

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01811445.8

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1313080C

[22] 申请日 2001.4.20 [21] 申请号 01811445.8

[30] 优先权

[32] 2000.4.20 [33] US [31] 60/198,579

[86] 国际申请 PCT/US2001/012749 2001.4.20

[87] 国际公布 WO2001/080828 英 2001.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.19

[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 G·佩斯 A·K·米斯拉

[56] 参考文献

US5700471A 1997.12.23

审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 罗才希

权利要求书 4 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

改进的水不溶性药物粒子的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及制备含有水溶性差药物的微小粒子的方法，其步骤包括：(a) 在水溶性差药物熔点或以上的第一温度范围内高剪切混合水溶性差的药物和一种或多种表面活性剂在不含有机溶剂的水性载体中的混合物以形成含有药物的热混悬液；(b) 在第一温度范围和第一压力范围内均化所述热混悬液以形成含有药物的热匀浆；(c) 冷却所述热匀浆至低于水溶性差药物熔点的第二温度范围以形成含有药物的短暂稳定型冷匀浆；(d) 在低于药物熔点的第二温度范围和第二压力范围内向所述冷匀浆实施粒子稳定化能量操作以形成含有药物的微小粒子的冷分散体；以及(e) 干燥所述冷分散体以形成干燥的含有所述水溶性差药物的微小粒子。

1. 制备含有水溶性差药物的微小粒子的方法，包括以下步骤：
 - (a) 在水溶性差药物熔点或以上的第一温度范围内高剪切混合水溶性差的药物和一种或多种表面活性剂在不含有机溶剂的水性载体中的混合物，以形成含有药物的热混悬液，其中的药物是熔融的；
 - (b) 在第一温度范围和第一压力为2,000psi到30,000psi的范围内均化所述热混悬液以形成含有药物的热匀浆，其中的药物是熔融的；
 - (c) 冷却所述热匀浆至低于水溶性差药物熔点的第二温度范围，以形成含有药物的短暂稳定型冷匀浆；
 - (d) 在低于药物熔点的第二温度范围和第二压力为2,000psi到30,000psi的范围内向所述冷匀浆实施粒子稳定化能量操作以形成含有药物的稳定微小粒子的冷分散体，其中所述粒子稳定化能量操作选自均化、微流态化、及超声处理；以及
 - (e) 干燥所述冷分散体以形成干燥的含有所述水溶性差药物的微小粒子。
2. 权利要求1的方法，其中填充剂被加入混合物中。
3. 权利要求1的方法，其中填充剂被加入热混悬液中。
4. 权利要求1的方法，其中填充剂被加入热匀浆中。
5. 权利要求1的方法，其中填充剂被加入冷匀浆中。
6. 权利要求1的方法，其中填充剂被加入冷分散体中。
7. 权利要求2至6任一项的方法，其中填充剂选自单糖、二糖、三糖、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、海藻糖、甘油、葡萄糖、果糖、糖、戊糖、己糖、木糖醇及其混合物。
8. 权利要求2至6任一项的方法，其中填充剂选自海藻糖、蔗糖、山梨醇及其混合物。
9. 权利要求2至6任一项的方法，其中填充剂是海藻糖。
10. 权利要求2至6任一项的方法，其中填充剂是蔗糖和山梨醇的混合物。
11. 权利要求1至6任一项的方法，其中表面活性剂是磷脂类物质。
12. 权利要求1至6任一项的方法，其中表面活性剂选自Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3

及其混合物。

13. 权利要求11的方法，其中磷脂类物质是Lipoid E80。

14. 权利要求1的方法，其中第一温度范围是从药物熔点至药物熔点以上20℃。

15. 权利要求1的方法，其中第二温度范围是从4℃至20℃，并且其中水溶性差药物不是熔融的。

16. 权利要求1的方法，其中水性载体选自水、无菌水、注射用水以及磷酸盐缓冲的pH值从4至10的水。

17. 权利要求1的方法，其中水性载体是磷酸盐缓冲的pH值从7至9的水。

18. 权利要求1的方法，其中水性载体是磷酸盐缓冲的pH值从7.5至8.5的水。

19. 权利要求1的方法，其中含有药物的微小粒子的平均大小是从0.1至2微米。

20. 权利要求1的方法，其中含有药物的微小粒子的平均大小是从0.3至2微米。

21. 权利要求1的方法，该方法包括以下步骤：

(a) 在非诺贝特熔点或以上的第一温度范围内高剪切混合非诺贝特和磷脂类物质在不含有机溶剂的水性载体中的混合物，以形成含有非诺贝特的热混悬液，其中的非诺贝特是熔融的；

(b) 在第一温度范围和第一压力为2,000psi到30,000psi的范围内均化所述热混悬液以形成含有非诺贝特的热匀浆；

(c) 冷却所述热匀浆至低于非诺贝特熔点的第二温度范围，以形成含有非诺贝特的短暂稳定型冷匀浆；

(d) 在低于非诺贝特熔点的第二温度范围和第二压力为2,000psi到30,000psi的范围内向所述冷匀浆实施粒子稳定化能量操作以形成含有非诺贝特的微小粒子的冷分散体，其中所述粒子稳定化能量操作选自均化、微流态化、及超声处理；以及

(e) 干燥所述冷分散体以形成干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

22. 权利要求21的方法，其中填充剂被加入混合物中。

23. 权利要求21的方法，其中填充剂被加入热混悬液中。

24. 权利要求21的方法，其中填充剂被加入热匀浆中。

25. 权利要求21的方法，其中填充剂被加入冷匀浆中。
26. 权利要求21的方法，其中填充剂被加入冷分散体中。
27. 权利要求22至26任一项的方法，其中填充剂选自单糖、二糖、三糖、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、海藻糖、甘油、葡萄糖、果糖、糖、戊糖、己糖、木糖醇及其混合物。
28. 权利要求22至26任一项的方法，其中填充剂选自海藻糖、蔗糖、山梨醇及其混合物。
29. 权利要求22至26任一项的方法，其中填充剂是海藻糖。
30. 权利要求22至26任一项的方法，其中填充剂是蔗糖和山梨醇的混合物。
31. 权利要求21至26任一项的方法，其中磷脂类物质选自Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H、Lipoid SPC-3及其混合物。
32. 权利要求21至26任一项的方法，其中磷脂类物质是Lipoid E80。
33. 权利要求21的方法，其中第一温度范围是非诺贝特熔点或以上的温度。
34. 权利要求21的方法，其中第一温度范围从非诺贝特熔点至非诺贝特熔点以上20℃。
35. 权利要求21的方法，其中第二温度范围低于非诺贝特熔点。
36. 权利要求35的方法，其中第二温度范围是从4℃至40℃，非诺贝特不是熔融的。
37. 权利要求21的方法，其中水性载体选自水、无菌水、注射用水、以及磷酸盐缓冲的pH为4-10的水。
38. 权利要求21的方法，其中水性载体是磷酸盐缓冲的pH值从7至9的水。
39. 权利要求21的方法，其中水性载体是磷酸盐缓冲的pH值从7.5至8.5的水。
40. 权利要求21的方法，其中微小粒子的平均大小为0.05至2微米。
41. 权利要求1的方法，其中药物的熔点在37℃至275℃之间。
42. 权利要求1的方法，其中药物的熔点是从50℃直至但不包括100

℃。

43. 权利要求1的方法，其中药物的熔点在100℃至275℃之间。

44. 权利要求1的方法，其中药物选自喜树碱、硝基喜树碱、9-硝基喜树碱、普萘洛尔、及洛伐他丁。

45. 权利要求1或21的方法，其中冷分散体是用喷雾干燥法或冷冻干燥法干燥。

改进的水不溶性药物粒子的制备方法

发明背景

本发明涉及一种改进的制备含水溶性差药物的微小粒子的方法，尤其涉及一种改进的制备以水性载体中的分散体形式和以干燥形式存在的含有水溶性差药物的微小粒子的方法。

在药学和其它以生物学为基础的工业领域中迫切需要将工业上有用的水不溶性或水溶性差物质制成用于口服、注射、吸入、眼用以及其它给药途径的制剂。工业上有用的水不溶性或水溶性差物质包括水不溶性或水溶性差的生物学有用化合物；显象剂；药学有用的化合物，尤其是用于人类及兽药的水不溶及水溶性差药物。

水不溶性或水溶性差物质的微粒是直径从纳米到微米级的微小粒子，是指不规则的、非球形的或球形的粒子。当水不溶性或水溶性差物质是在治疗学和诊断学上有用的物质时，含有这些物质的微粒或小粒子的制剂与那些没有微粒化的药物粒子相比，具有某些特殊的优点。这些优点包括胃肠道难以吸收药物的口服生物利用度的改进、当前只能制成口服剂型的药物可制成注射制剂、当前用有机溶剂制备的可注射制剂毒性的降低、原本通过每日注射或连续输注给药的药物实现了缓释的肌肉注射、不能用于鼻内或眼用的药物可制成吸入、眼用制剂，以及其它优点。

当前用于传输不可溶药物的技术可见于美国专利号5,091,188、5,091,187和4,725,442中，其要点在于(a)用天然或合成磷脂类表面活性剂包覆微小药物颗粒，或(b)将药物溶于适宜的亲脂性载体中，形成一种用天然或合成磷脂类表面活性剂稳定的乳液。上述制剂的一个特征是：由于称作“Oswald 陈化(Oswald ripening)”的溶解和再沉淀现象，在混悬液中的某些药物粒子有随时间长大的倾向。

美国专利5,145,684公开了用于制备及分散吸附了表面改性剂或表面活性剂以保持其平均粒径小于约400nm的结晶状药物粒子的方法。然而，该方法需要一项研磨步骤，这会在制剂中引入来自破碎的研磨介质的杂质。

美国专利5,470,583和5,336,507公开了使用带电磷脂作为浊点调

剂用于制备纳米粒子的方法。

美国专利5,302,401公开了用于形成在表面上吸收了表面改性剂及防冻剂的纳米粒子的组合物及方法。

国际专利申请WO 99/39700描述了亚微米纳米粒子的制备方法，将药理学有效成分及含有至少一种脂类物质和至少一种两性化合物的混合物料通过高压均化作用在高于组成混合物的至少一种物料的熔点时，以及在一种或多种含水表面活性剂的存在下，制成该组合物料的微乳，随后冷却该微乳得到一种固体粒子的分散体。

美国专利5,785,976公开了一种用于制备脂质粒子的水相加热乳化及冷却法。在该方法中，将一种固体脂质或生物活性剂或它们的混合物熔化，向脂质或生物活性剂中以及水相中，或仅向水相中加入稳定剂，即表面活性剂。将水相加热到混合前的熔化温度，其中可含有稳定剂、等渗剂、缓冲物质、防冻剂和/或防腐剂。熔化了脂质化合物以及生物活性剂可以通过高压均化作用在水中乳化。均化后的分散体随后进行冷却直至由于分散状试剂的重结晶作用而形成固体粒子为止。要包含于粒子中的药物或其它的生物活性物质可以与脂质一起熔化，或者在利用均化步骤乳化之前的熔融脂质中溶解、增溶或分散。

美国专利5,922,355公开了一种制备亚微米级微粒的方法，该方法通过粒径降低的方式实现，其中通过在物料熔点以下使一种固体物料的尺寸在一段时间内连续的减小而实现；或者在用与其它表面改性剂相结合的磷脂类表面活性剂对粒子进行稳定，以控制粒径的长大并增强其储藏稳定性的情况下进行沉淀而实现。在相同的能量输入下，除了磷脂之外还使用一种或多种表面改性剂，与单独使用磷脂而不使用其它的表面活性剂的情况相比，体积重量平均粒径要小得多，而且形成在储藏时防止粒径长大的组合物。在粒径减小时，磷脂和表面活性剂都存在。

一方面，在很多情形使用按照美国专利5,922,355以磷脂和表面改性剂的组合来稳定其粒度的粒状药物制剂是有利的，但有时希望只用生物相容性磷脂而不用另外的表面活性物质制备药物制剂或预制剂。有时可能要这样作，例如，如果在颗粒形成后需要加入一种或多种其它组分对含颗粒的制剂组合物进行改性，而这些组分又与在美国

专利5,922,355（该专利的公开内容在此引用作为参考）中显示出有利作用的表面改性剂不相容的话。因此，在某些情形，需要在不另加表面改性剂的条件下制备出用一种或多种磷脂稳定的药物粒子，该药物粒子能展现出增强了的对抗粒子长大的稳定性，并在随后作为混悬液或固体剂型储藏时，能维持在亚微米和微米的大小。

在另一方面，粒径减小的方法，如公开于美国专利5,922,355的方法，其中的物料粒子的大小在磷脂及其它的表面活性剂存在的情况下减小，而物料保持为固相，这种方法需要一段时间的操作以得到所需的粒径。对一定体积的粒子悬浮液进行的均化批量通过或周转次数有关。人们需要给出一种能减小为获得理想粒径所需的周转总次数的改进方法来进一步减少操作时间。

非诺贝特，或2-[4-(4-氯苯甲酰)苯氧基]-2-甲基-丙酸1-甲基乙基酯是示例性的水溶性差的化合物。它是一种二甲苯酮，含有一个对位氯苯基基团以及一个对位-异丙氧基羰基异丙氧基苯基基团，两个基团基本上都是疏水性基团。非诺贝特所报道的熔点在79至82℃之间（医生桌面参考Physician's Desk Reference, 1999版, 477页），在报道为48至51℃的对称未取代二甲苯酮的熔点之上，在报道为144至146℃的对称取代的4,4'-二氯-二甲苯酮的熔点之下（Aldrich Chemical Co.catalog, 1999）。

非诺贝特作为有效的脂质调节剂，与现有的贝特类药物相比，具有独特并显著的临床优点。非诺贝特能使高甘油三酯血症病人的血浆甘油三酯水平大大的降低，并能使血胆固醇过多及伴有脂血失调的病人的血浆胆固醇和LDL-胆固醇大大降低。

非诺贝特是一种前药，吸收后被组织和血浆酯酶水解成非诺贝酸，即其活性代谢物。非诺贝酸是产生药理学活性的原因，其血浆半衰期为约20小时。非诺贝特是水溶性差药物，在水中几乎不可溶。其吸收通常很差且不稳定，不得与食物一同服用。

非诺贝特最初的药物剂型（Lipidil[®]）是含有非诺贝特、乳糖、预胶化淀粉及硬脂酸镁的硬明胶胶囊。就餐时口服给药后，大约有60%的此传统剂型的剂量被有效吸收并在血液中以非诺贝酸形式发现（Weil等人，人类志愿者体内的¹⁴-C非诺贝特的代谢和处置The metabolism and disposition of ¹⁴C-fenofibrate in human

volunteers, 《药物代谢和处置: 化学药物的生物学命运》 Drug. Metabol. Dispos. Biol. Fate. Chem., 18 (1990) 115-120).

为了提高其肠内吸收, 历史上曾引入了另一种药物学剂型 (Lipidil Micro[®]). 欧洲专利申请330,532和美国专利4,895,726公开了一种非诺贝特组合物, 其中的非诺贝特粉末与一种湿润剂固体一起微粉化。十二烷基硫酸钠是所选择的湿润剂。将这样得到的共同微粉化粉末与胶囊填充赋型剂如, 乳糖、淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 及硬脂酸镁混合。包括此制剂 (Lipidil Micro[®]) 与传统剂型 (Lipidil[®]) 的对比研究显示前者的生物利用度有统计学显著性提高。

欧洲专利申请724,877描述了非诺贝特粉末与一种和维生素E (生育酚和/或其有机酸酯) 相结合的湿润剂一同微粉化, 用于治疗或预防与脂蛋白氧化有关的疾病。

美国专利4,800,079描述了一种缓释非诺贝特的颗粒形式药物组合物。每一颗粒包含一内芯、非诺贝特层以及保护层。非诺贝特以尺寸不大于30 μm 的结晶状微粒形式存在。

美国专利4,961,890描述了一种制备在多层惰性基质的中间层含有结晶状微粒 (直径小于30 μm) 形式的非诺贝特的缓释制剂。

美国专利5,545,628描述了一种药物组合物, 通过给予有效量的非诺贝特和赋形剂包括一种或多种聚乙二醇化的甘油酯, 用于治疗患有高脂血症或血胆固醇过多或同患两病的哺乳动物。

欧洲专利申请757,911描述了一种非诺贝特药剂, 其中非诺贝特溶于二甘醇单乙基醚 (EMDG) (一种非离子型表面活性剂) 中。

欧洲专利申请904,781描述了一种崩解剂包含于熔融非诺贝特中的固体分散体颗粒的制备方法, 即通过将固体分散剂混入到熔融的非诺贝特中, 在盘中使粗混合物冷却并凝固, 之后研磨该固体通过一筛网制成颗粒。崩解剂包括聚合物, 如淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羟乙酸淀粉钠以及交联的聚乙烯吡咯烷酮。这些崩解剂在水性介质中缓慢溶胀和溶解。进而, 在交联的, 如交联的聚乙烯吡咯烷酮的情况时, 聚合的崩解剂不能在熔融药物中均匀溶解而至多在其中形成微区。另外, 当聚物料分散在不完全相容的物质中时会发生相分离现象。部分可参见Sheu, M. T. 等人, “非诺贝特固体分散体

系的鉴定和溶解”国际药学杂志Int. J. Pharm. (1994), 103 (2), 137-46, 使用差示扫描测热法测量发现非诺贝特与交联聚乙烯吡咯烷酮是不相容的。这样, 制备熔融的粗混合物之后, 对其进行凝固及研磨将造成颗粒中分布和成分不均匀。这对活性成分的生物利用度有不利影响。

美国专利5,700,471涉及水溶性低化合物的微粒化操作, 通过这些化合物短暂地置于各自熔点以上的温度, 在水相或有机相中湍流分散, 之后将该相冷却以形成细小粒子的分散体。然而, 特别指出(第2栏, 第1-9行), 某些物质, 特别是非诺贝特, 在完全没有有机溶剂时不易加工, 原因是其水基分散体发生聚集, 不能被仪表计量。这样, 在美国专利5,700,471的实施例2中, 非诺贝特没有直接分散于水中, 而是先溶解于四倍以上的可与水混溶的有机溶剂(异丙醇)中, 该溶剂必须在后续步骤中除去。有机溶剂有易燃的危险, 暴露在外对操作者有危险、潜在的环境问题、并且它的储存、最终从制剂中去除以及处理都增加花费。因此需要尽可能的克服有机溶剂的使用。

美国专利4,880,634描述了一种含有经口给药的药理活性物质的赋形剂系统的制备方法, 该系统在含水的胶体混悬液含有脂质纳米-小丸。该方法包括制备一种含至少一种表面活性剂、药理活性物质以及至少一种脂质的熔融混合物, 在高于脂质熔点的温度下将该熔融混合物分散于水溶液中形成脂质纳米-小丸, 之后冷却该混悬液至脂质的熔点之下。在该方法中, 在制备脂质纳米-小丸时, 将一种药理学有效物质充分溶解于脂质或其混合物中。在该方法中可以使用动物和植物磷脂, 例如卵磷脂及其氢化形式, 但在列举多烯卵磷脂胆碱的实施例中提到了使用氯仿。药理学有效物质可以熔融形式加入到熔融脂质中, 也可溶解或分散于熔融脂质中。

发明概述

我们发现可以通过以下步骤制备含有水溶性差药物的微小粒子, (a) 在水溶性差药物的熔点或以上的第一温度范围内, 在不含有有机溶剂的水性载体中将水溶性差药物与一种或多种表面活性物质的混合物在高剪切下混合, 形成一种含有药物的热混悬液, 之后(b) 在所述第一温度范围内, 在第一压力范围下, 均化所述热混悬液以形成一

种含有药物的热匀浆，之后（c）冷却所述热匀浆至低于水溶性差药物熔点的第二温度范围，形成短暂稳定的含有药物的冷匀浆，之后（d）在低于药物熔点的第二温度范围内，在第二压力范围下，对所述冷匀浆实施粒子稳定化能量操作，形成含有药物的稳定的微小粒子的冷分散体，之后（e）可任意地，将冷分散体干燥，获得干燥的含水溶性差药物的微小粒子。

本发明中特别重要的是采用间隔着一冷却步骤的两步均化操作。第一次均化操作是在一种或多种表面活性剂存在下，对包含熔融相的水溶性差药物的热混悬液进行的，得到了一种含有药物的热匀浆。热匀浆通常以含有被一种或多种表面活性剂稳定的熔融的药物小粒子或小滴的微乳形式存在。含有药物的热匀浆随后冷却以获得一种含有药物的短暂稳定的冷匀浆。短暂稳定的冷匀浆含有药物的微小粒子，其中的药物为固相，可以是无定形、结晶状或两者相结合。冷匀浆的微小粒子由表面活性剂稳定，但是考虑到粒子尺寸将变大并最终从水性载体中沉淀出固体药物，因此该粒子是短暂稳定的。

第二次均化操作步骤是对冷却步骤后的冷匀浆实施的，得到一种含有药物微小粒子的冷分散体，与冷匀浆相比，对于粒子变大和沉淀具有更大的稳定性。第二次均化操作步骤是一种稳定化的能量操作。该操作提供比第一次均化操作所得的冷匀浆的短暂稳定粒子更稳定的微小粒子，并能防止水溶性差药物形成相对较大的晶体和/或聚集体。第二次均化操作步骤因此促进了水溶性差药物的稳定的微小粒子的形成。它同时提供所需的含有水溶性差药物的微小粒子的快速成形。任意地，微小粒子可以通过干燥步骤分离，例如冷冻干燥或喷雾干燥。这样，此方法可以获得干燥的含有水溶性差药物的微小粒子。如果没有第二次均化操作步骤，非常多的水溶性差药物会从短暂稳定的水性冷匀浆中沉淀出来或通过从水性载体中沉淀出来而形成沉积物。

在本发明的一个方面，我们意想不到地发现含有水溶性差药物非诺贝特的微小粒子可以通过以下步骤制备（a）在非诺贝特的熔点或以上的第一温度范围内，在不含有有机溶剂的水性载体中将非诺贝特与一种或多种表面活性剂的混合物在高剪切下混合，形成含有非诺贝特的热混悬液，之后（b）在所述第一温度范围内，在第一压力范围下，

均化所述热混悬液以形成含有非诺贝特的热匀浆，之后（c）冷却所述热匀浆至低于非诺贝特熔点的第二温度范围，形成短暂稳定的含有非诺贝特的冷匀浆，之后（d）在第二温度范围内，在第二压力范围下，对所述冷匀浆实施粒子稳定化能量操作，形成含有非诺贝特的稳定的微小粒子的冷分散体，之后（e）可任意地，将冷分散体干燥，获得含非诺贝特的干燥的微小粒子。本发明这一方面特别重要的是使用了被一冷却步骤分隔的两次均化操作以及使用磷脂作为表面活性剂。第一次均化操作是在作为表面活性剂的磷脂存在下对不含有机溶剂的热混悬液进行的，且其中的非诺贝特是熔融的，形成了均化的含有非诺贝特的微乳。第二次均化操作是在磷脂存在下对短暂稳定的冷匀浆进行的，其中的非诺贝特是固体，以形成含有非诺贝特微小粒子的均化的分散体。如果不进行第二次均化操作，很容易在短暂稳定的冷匀浆中形成较大的非诺贝特晶体。如果不对熔融药物进行第一次热均化操作，与本发明第二次均化操作所需时间相比，在基本相同的温度和压力均化条件下，使用相同的均化装置，均化固体非诺贝特以形成一非诺贝特微小粒子的混悬液的时间将延长或者要长得多。

本发明的一个优点是可以以水性载体中的分散体或干燥的小粒子的形式制备出用一种或多种表面活性剂稳定的含有水溶性差药物的微小粒子。

本发明的另一优点是：含有水溶性差药物的微小粒子可以在不使用有机溶剂的情况下制备。

本发明的另一优点是：含有水溶性差药物的微小粒子可以使用药学上可接受的赋形剂，如磷脂、糖和多元醇制备。

本发明进一步的优点是：可以制备出含有水溶性差药物的微小粒子的混悬液，其中的混悬液对于机械搅动和在一段时间内长大成更大的药物晶体是稳定的。

本发明的另一优点是：含有非诺贝特的微小粒子可以在不使用有机溶剂的情况下制备。

本发明进一步的优点是：可以制备出含有非诺贝特微小粒子的混悬液，其中的混悬液对于机械搅动和一段时间内长大成更大的药物晶体是稳定的。

发明详述

本发明涉及一种用以制备含有较差水溶性药物的微小粒子的改进方法，尤其是一种用于制备水性载体中的分散体形式以及干燥小粒子形式的，含有较差水溶性药物的微小粒子的改进方法。

如文中所述，“微小粒子”分别指具有纳米级到微米级的直径或平均直径的粒子或者粒子分布。如文中所指，微小粒子是指微粒，也可以指不规则的、非球形的或者球形的固体粒子。

“干燥的”是指具有高于零且低于5%重量的含水量或者含湿量，优选低于4%重量，较优选低于3%重量，更优选低于2%重量，最优选低于1%重量。在一优选的实施方案中，含水量在0.1%和3%之间，较优选的在0.1%和2%之间，最优选在0.1%和1%重量之间。“无水的”是指含水量为零。

含有这些微小粒子或者微粒的制剂较之单纯的非微粒化的药物粒子来说有一些特殊的优点。这些优点包括：胃肠道吸收较差的药物实现口服生物利用度的改进、当前只能口服的制剂可开发成注射制剂、当前用有机溶剂制备的制剂可制成低毒性的注射制剂、当前必须每日注射或连续输液给药的药物可实现肌肉注射缓释给药、用其它方法不能作为鼻用或者眼用的药物可制成吸入和眼用制剂。

“短暂稳定”是指以水性载体分散体中的微小粒子形式存在的冷匀浆中的微小粒子，在相对较短的非无限长的时间内维持第一次均化操作中最终制备所得的尺寸大小。冷匀浆维持短暂稳定的时间可以从至多约1秒到至多约48小时，优选从至多约15分钟到至多约24小时，最优选从至多约6小时到至多约24小时，尽管维持时间会随多种因素而变化。如，在结晶物质从有机溶剂中重结晶中经常可见，晶体的生长和沉淀可通过以下方法诱导或加速：通过加入晶种、搅拌冷却的药物过饱和溶液、及刮擦含过饱和溶解药物的容器在液面下的内表面从而产生重结晶所需的晶核位点。在本发明中不希望有上述的晶体生长。短暂稳定态粒子的尺寸（即，平均直径）可在该较短时间内略微长大，由热均化操作中得到的大小增至其原始尺寸的多达1000%或更高，但优选保持在第一均化操作中达到的尺寸，最多直径大出100%，更优选最多尺寸大出约50%。在这一相对较短的时段后，粒子通过如Ostwald陈化和重结晶作用将继续长大。在这一相对较短的时段后，药物可以大粒子的形式从混悬液中结晶出来。热匀浆粒子在这一相对

较短的时段后也可能不可逆地聚结。此外，在这一相对较短的时段后，制剂的组分也可能从水性载体中相分离，并可任意地沉淀和分离成主要含药物和主要含表面活性剂的组分。

水不溶性和较差水溶性成分是在正常生理学温度或更低温度的水中溶解性差的成分，即在生理pH下(6.5-7.4) <5mg/ml。优选其水溶性 <1mg/ml，更优选 <0.1mg/ml。最好是药物以分散体形式稳定地存在于水中。否则，或者除此之外，一种干燥形式，如冻干或者喷雾干燥固体形式可用于形成药物给药组合物如胶囊、片剂以及含有附加赋形剂和药物的制剂。

一些优选的水不溶性药物的例子包括免疫抑制剂和免疫活性剂、抗病毒和抗真菌剂、抗肿瘤剂、镇痛消炎剂、抗菌剂、抗癫痫剂、麻醉剂、催眠剂、镇静剂、抗精神病药、精神安定药、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗惊厥药物、拮抗剂、神经元阻断剂、抗胆碱能及拟胆碱药物、抗毒蕈碱及毒蕈碱药物、抗肾上腺素能及抗心律失常剂、抗高血压药物、抗肿瘤剂、激素、和营养物。上述药物和其它适宜药物的详细说明可见于《雷鸣顿药物科学》Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, 1990年, Mack出版公司, 费城, 宾夕法尼亚州, 在此引入作为参考。

水溶性差的药物在多种治疗和诊断成像领域中具有药物效力。在熔化时不会分解且适用于本发明的水溶性差药物，可以选自以下各类非限制性的化合物和药物：麻醉药物、ace抑制剂、抗血栓形成药物、抗过敏药、抗菌药、抗生素、抗凝血药、抗癌药、抗糖尿病药物、抗高血压药、抗真菌药、抗低血压药、消炎剂、抗霉菌药，抗偏头痛药、抗帕金森药物、抗风湿剂、抗凝血酶、抗病毒药物、 β 阻断剂、支气管解痉药、钙拮抗剂、心血管药物、强心甙类药物、类胡萝卜素、头孢菌素、避孕药物、细胞生长抑制剂、利尿剂、脑啡肽、纤维蛋白分解药物、生长激素、免疫抑制剂、胰岛素、干扰素、泌乳抑制剂、降脂药物、淋巴因子、神经病药物、前列腺环素、前列腺素、精神药物、蛋白酶抑制剂、磁共振诊断成像剂、生殖控制激素、镇静剂、性激素、促生长素抑制素、甾体激素剂、疫苗、血管舒张剂、及维生素。

适用于本发明的优选药物，在本发明的混合物、混悬液、分散体和匀浆中熔化时不发生分解，熔化温度优选约从生理温度37℃到

约275℃，更优选的温度范围是从生理温度以上，约为40℃，到约230℃。在本发明的一种情形，优选的适宜药物在从生理温度约37℃到大气压下的水沸点，即至多约100℃，但不包括100℃的范围内熔化时，不发生分解。在这种情况下，水性载体可以维持在第一温度范围内而不需要加压以维持其在热均化操作中的液体状态。在本发明的另一情形，优选的适宜药物在从水性载体常压下的沸点，即从100℃到至多275℃熔化时不会发生分解。在这一情况下，可通过使用一种增压装置以使水性载体维持在第一温度范围内从而维持其在热均化操作中的液体状态。当然，如果需要的话，也可在水性载体的沸点以下，如从50℃到约100℃，使用增压装置，这样水性载体也将维持其液态。

在本发明混合物、混悬液、分散体和匀浆中，在275℃或低于275℃的温度下熔融但不发生分解的代表性的难溶药物的非限制性例子选自以下化合物：阿苯达唑 (m. p. 208-210℃)、阿苯达唑亚砷、阿法沙龙 (m. p. 172-174℃)、乙酰地高辛、在275℃或以下熔化的阿昔洛韦类似物、前列地尔、aminofostin、阿尼帕米、抗凝血酶III、阿替洛尔 (m. p. 146-148℃)、叠氮胸苷、苜氯贝特 (m. p. 200-204℃)、倍氯米松 (m. p. 117-120℃)、belomycin、苯佐卡因 (m. p. 88-90℃) 及其衍生物、β胡萝卜素 (m. p. 183℃)、β内啡肽、β干扰素、苯扎贝特 (m. p. 186℃)、binovum、比哌立登 (m. p. 112-116℃)、溴西洋 (m. p. 237-238℃)、溴隐停、布新洛尔、丁咯地尔 (m. p. 192-193℃)、布比卡因 (m. p. 107-108℃)、白消安 (m. p. 114-118℃)、卡屈嗪 (m. p. 160-162℃)、喜树碱 (m. p. 264-267及275℃)、鸡油菌黄质 (m. p. 217℃)、卡托普利 (m. p. 103-104℃)、卡马西平 (m. p. 190-193℃)、卡前列素、头孢菌素、头孢噻吩、头孢孟多 (m. p. 190℃)、头孢西酮、cefluoroxime、头孢甲肟、头孢哌酮 (m. p. 169-171℃)、头孢噻肟、头孢西丁 (m. p. 149-150℃)、头孢磺啉 (m. p. 175℃)、头孢唑肟、苯丁酸氮芥 (m. p. 64-66℃)、色甘氨酸、环烟酯 (m. p. 127-128℃)、环格列酮、可乐定 (m. p. 130℃)、11-脱氧皮甾醇、皮质酮 (m. p. 180-182℃)、皮质醇 (m. p. 212-220℃)、可的松 (m. p. 220-224℃)、环磷酰胺 (m. p. 41-45℃)、环孢菌素A (m. p. 148-151℃) 及其它环孢菌素、阿糖胞苷 (m. p. 212-213℃)、地索隐亭、去氧孕烯

(m. p. 109-110°C)、地塞米松酯如乙酸酯(m. p. 238-240°C)、地佐辛、地西洋(m. p. 125-126°C)、双氯芬酸、二脱氧腺嘌呤(m. p. 160-163°C)、二脱氧肌苷、洋地黄毒甙(m. p. 256-257°C)、地高辛、双氢麦角胺(m. p. 239°C)、双氢麦角毒碱、地尔硫草(m. p. 207-212°C)、多巴胺拮抗剂、阿霉素(m. p. 229-231°C)、益康唑(m. p. 87°C)、恩屈嗪(m. p. 185-188°C)、脑啡肽、依那普利(m. p. 143-145°C)、依前列醇、雌二醇(m. p. 173-179°C)、雌莫司汀(m. p. 104-105°C)、依托贝特(m. p. 100°C)、依托泊甙(m. p. 236-251°C)、ix因子、viii因子、非氨酯(m. p. 151-152°C)、芬苯达唑(m. p. 233°C)、非诺贝特(m. p. 79-82°C)、氟桂利嗪(m. p. 252°C)、氟比洛芬(m. p. 110-111°C)、5-氟尿嘧啶(m. p. 282-283°C)、氟西洋(m. p. 77-82°C)、磷霉素(m. p. 约94°C)、磷胺霉素、吠塞米(m. p. 206°C)、加洛帕米、 γ 干扰素、庆大霉素(m. p. 102-108°C)、吉培福林(m. p. 155-158°C)、格列齐特(m. p. 180-182°C)、格列吡嗪(m. p. 208-209°C)、灰黄霉素(m. p. 220°C)、结合珠蛋白、乙型肝炎疫苗、胍屈嗪(m. p. 172-173°C)、氢氯噻嗪(m. p. 273-275°C)、氢化可的松(m. p. 212-220°C)、布洛芬(m. p. 75-77°C)、异丁普生(m. p. 119-121°C)、印地那韦、消炎痛(m. p. 155°C)、熔点低于275°C的碘化芳香族x-射线造影剂如碘达胺(m. p. 255-257°C)、溴化异丙托品(m. p. 230-232°C)、酮康唑(m. p. 146°C)、酮洛芬(m. p. 94°C)、酮替芬(m. p. 152-153°C)、酮替芬延胡索酸盐(m. p. 192°C)、K-羊角拗质(m. p. ~175°C)、拉贝洛尔、乳酸杆菌疫苗、利多卡因(m. p. 68-69°C)、利多氟嗪(m. p. 159-161°C)、麦角乙脲(m. p. 186°C)、马来酸氢麦角乙脲(m. p. 200°C)、劳拉西洋(m. p. 166-168°C)、洛伐他丁、甲芬那酸(m. p. 230-231°C)、美法伦(m. p. 182-183°C)、美金刚、美舒麦角、甲麦角林(m. p. 146-149°C)、甲氧喋啉(m. p. 185-204°C)、甲基地高辛(m. p. 227-231°C)、甲泼尼龙(m. p. 228-237°C)、甲硝唑(m. p. 158-160°C)、metisoprenol、美替洛尔(m. p. 105-107°C)、美克法胺、美扎拉宗(m. p. 253-259°C)、美托洛尔、酒石酸美托洛尔、咪康唑(m. p. 135°C)、硝酸咪康唑(m. p. 170及185°C)、米诺地尔(m. p. 248°C)、米索硝唑、吗多明、纳多洛尔(m. p. 124-136°C)、萘维林(m. p. 220-221°C)、那法扎琼、萘普生(m. p. 155°C)、天然胰岛素、奈沙地尔、尼卡地平(m. p. 168-170°C)、

尼可地尔 (m. p. 92-93°C)、硝苯地平 (m. p. 172-174°C)、尼鲁地平、尼莫地平、硝西泮 (m. p. 224-226°C)、尼群地平、硝基喜树碱、9-硝基喜树碱、奥沙西泮 (m. p. 205-206°C)、心得平 (m. p. 78-80°C)、土霉素 (m. p. 181-182°C)、青霉素类如苄乙胺青霉素 G (m. p. 147-147°C)、青霉素O (m. p. 79-81°C)、保泰松 (m. p. 105°C)、吡考他胺、吲哚洛尔 (m. p. 171-173°C)、哌泊舒凡 (m. p. 175-177°C)、吡咯他尼 (m. p. 225-227°C)、吡贝地尔 (m. p. 98°C)、吡罗昔康 (m. p. 198-200°C)、吡洛芬 (m. p. 98-100°C)、纤溶酶原激活物、强的松龙 (m. p. 240-241°C)、强的松 (m. p. 233-235°C)、孕烯醇酮 (m. p. 193°C)、丙卡巴肼、丙卡特罗、孕激素 (m. p. 121°C)、胰岛素原、普罗帕酮、心得安、丙戊茶碱、丙泊酚、普萘洛尔 (m. p. 96°C)、利福喷汀、辛伐他汀、半合成胰岛素、水合茛菪醇 (m. p. 130°C)、生长抑素及其衍生物、生长激素、思他宁、硫氧洛尔 (其盐酸盐熔点为175°C)、磺吡酮 (m. p. 136-137°C)、舒洛地尔 (m. p. 62-63°C)、舒洛芬 (m. p. 124°C)、硫前列酮、合成胰岛素、他林洛尔 (m. p. 142-144°C)、紫杉醇、紫杉特尔、睾酮 (m. p. 155°C)、丙酸睾酮 (m. p. 118-122°C)、十一酸睾酮、丁卡因HI (m. p. ~150°C)、噻拉米特 (HCl m. p. 159-161°C)、托美丁 (m. p. 155-157°C)、曲尼斯特 (m. p. 211-213°C)、特居乐、曲金刚胺 (HCl m. p. 157-158°C)、尿激酶、地西泮 (m. p. 125-126°C)、维拉帕米 (m. p. 243-246°C)、阿糖腺苷、阿糖腺苷磷酸钠、长春碱 (m. p. 211-216°C)、长春布宁、长春蔓胺 (m. p. 232-233°C)、长春新碱 (m. p. 218-220°C)、长春地辛 (m. p. 230-232°C)、长春西汀 (m. p. 147-153°C)、维生素 A (m. p. 62-64°C)、琥珀酸维生素E (m. p. 76-78°C)、以及x-射线造影剂。药物可以是中性的，或者碱性或者酸性的，也可以是存在于水基缓冲剂中的盐类。

可用于本发明的一些适宜的表面活性剂的例子包括：(a) 天然表面活性剂如酪蛋白、明胶、黄耆胶、蜡、肠溶树脂、石蜡、阿拉伯胶、明胶、胆固醇酯和甘油三酯，(b) 非离子型表面活性剂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、泊洛沙姆、polaxamines、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、非晶性纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯

烷酮、以及合成磷脂，(c) 阴离子型表面活性剂如月桂酸钾、硬脂酸三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、烷基聚氧乙烯硫酸酯、海藻酸钠、丁二酸二辛酯磺酸钠、带负电荷磷脂（磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸及其盐类）、以及带负电荷甘油酯、羧甲基纤维素钠、及羧甲基纤维素钙，(d) 阳离子表面活性剂如季铵化合物、苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲铵、壳聚糖以及氯化十二烷基二甲基苄铵，(e) 胶态白土如膨润土和胶体镁铝硅酸盐。关于这些表面活性剂详细的介绍可见于《雷鸣顿药物科学》一书以及Lachman等人1986编撰的《工业药理学理论与实践》一书。

更确切的说，适宜的表面活性剂的例子包括单独或组合的以下物质：polaxomers，如Pluronic.TM.F68、F108和F127，其为可从BASF购得的环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物；以及poloxamines，如Tetronic.TM.908（T908），它是向乙二胺顺序加成环氧乙烷和环氧丙烷而得到的四官能嵌段共聚物，可从BASF购得；Triton.TM.X-200，是一种烷基芳基聚醚磺酸盐，可从Rohm和Haas购得。Tween 20、40、60和80，是一种聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，可从ICI特殊化学品公司购得；Carbowax.TM.3550和934，是聚乙二醇，可从Union Carbide购得；羟丙甲基纤维素、双肉豆蔻酰磷脂酰甘油钠盐、十二烷基硫酸钠、脱氧胆酸钠和溴化十六烷基三甲铵。

优选的表面活性剂是磷脂类表面活性剂以及含有磷脂类表面活性剂的混合物。适宜的磷脂类物质包括动物和植物磷脂；卵磷脂；大豆磷脂；玉米磷脂；小麦胚、亚麻、棉花、和葵花籽磷脂；乳酯磷脂；甘油磷脂类；鞘氨醇磷脂类；磷脂；含有脂肪酸酯包括棕榈酸酯、硬脂酸酯、油酸酯、亚油酸酯、以及花生四烯酸酯的磷脂，这些酯在磷脂中可以是混合物或异构体混合物；由含有一个或多个双键的脂肪酸构成的磷脂类物质，如二油酰磷脂酰胆碱和卵磷脂酰胆碱，其粉末是不稳定，具有吸湿性，能吸收水分后变成胶状；由饱和脂肪酸构成的磷脂类物质，其粉末是稳定的，吸水能力不强；磷脂酰丝氨酸；磷脂酰胆碱；磷脂酰乙醇胺；磷脂酰肌醇；磷脂酰甘油如双肉豆蔻酰磷脂酰甘油、L- α -双肉豆蔻酰磷脂酰甘油，即1,2-双肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸（外消旋-1-甘油），也称为DMPG；磷脂酸；氢化天然磷脂；以及商业可得的磷脂，如可从美国亚拉巴马州Avanti Polar Lipids，

Inc. of Alabaster处购买的那些商品。当磷脂中缺少内部反离子时，优选的反离子是单价的阳离子，如钠离子。磷脂可以是成盐的或者脱盐的、氢化的、部分氢化的、或者不饱和的、天然的、合成的、或者半合成的。

优选的磷脂类物质包括Lipoid E80、Lipoid EPC、Lipoid SPC、DMPG、Phospholipon 100H(一种氢化大豆卵磷脂)、Phospholipon 90H、Lipoid SPC-3、以及它们的混合物。当前最优选的磷脂类物质是Lipoid E80。

向本发明制剂中加入的表面活性剂的浓度范围是在0.1到50%之间，优选在0.2到20%之间，更优选在0.5到10%之间。

在一优选的方面，本发明涉及一种制备包含水溶性差药物和磷脂表面稳定物质的微小粒子的方法。该方法包括以下步骤(a)在等于或高于药物熔点的第一温度范围下高剪切混合水溶性差药物和磷脂类物质在水性载体中的混合物，混合物中不含有机溶剂，且可任意地含有一种或多种表面活性剂，得到含有药物的热混悬液，然后(b)在第一压力范围和第一温度范围内均化所述热混悬液，形成一含有药物的热匀浆，然后(c)冷却所述热匀浆到低于药物熔点的第二温度范围，得到含有药物的短暂稳定的冷匀浆，然后(d)在第二温度范围和第二压力范围内对所述冷匀浆实施粒子稳定化能量操作以得到含有药物的稳定的微小粒子的冷分散体，然后(e)可任意地将冷分散体干燥，得到干燥的含有药物的微小粒子。

在一特定的方面，本发明涉及一种制备含有水溶性差药物非诺贝特的微小粒子的方法。该方法包括以下步骤(a)在等于或高于药物熔点的第一温度范围下高剪切混合水溶性差药物非诺贝特和磷脂类物质混于水性载体中的混合物，混合物中不含有机溶剂，且可任意地含有一种或多种表面活性剂，得到含有药物的热混悬液，然后(b)在第一压力范围和第一温度范围内均化所述热混悬液，形成含有药物的热匀浆，然后(c)冷却所述热匀浆到低于药物熔点的第二温度范围，得到含有药物的短暂稳定的冷匀浆，然后(d)在第二温度范围及第二压力范围内对所述冷匀浆实施粒子稳定能量操作以得到含有药物的稳定的微小粒子的冷分散体，然后(e)可任意地将冷分散体干燥，以得到干燥的含有药物的微小粒子。

水溶性差的药物和表面活性剂如磷脂类物质的混合物可以通过以下方法准备：将表面活性剂和水溶性差药物加入到一水性载体中，然后在高剪切下混合，例如在以至多10,000 rpm剪切速率在至多30分钟内混合。作为一个例子，非诺贝特和磷脂类物质的混合物可以通过以下方法制备：将磷脂类物质和非诺贝特加入到一水性载体中，然后在以至多10,000 rpm的高剪切速率混合至多30分钟。优选的用于制备混合物的药物为直径小于5mm的粉末或微晶或微片，以促进混合。尺寸较大的药物晶体或物块可在制备本发明所需的混合物之前研磨成约5 mm 或更小，以促进混合。

适宜的水性载体包括水、无菌水、注射用水、以及缓冲的水如磷酸盐缓冲液。缓冲液的pH值可以在4到10之间，优选在7到9之间，最优选在7.5到8.5之间。一种优选的水性载体是0.01到10mM之间的磷酸钠缓冲液。载体的pH值的确定优选在室温下，在与磷脂类物质和水溶性差药物混合之前以及在加热到第一温度之前进行。pH值可以通过加入酸或者碱进行调节，如向磷酸盐溶液中加入HCl或者NaOH。优选在水性载体中不含有溶解氧。

在一个方面，水性载体可以最初处于约1℃到约100℃之间，优选在20℃到90℃之间，更优选在20℃到50℃之间。这对于非诺贝特来说特别有用。水性载体可以在加入到混合物之前或之后加热到所需的第一温度范围。

在另一方面，水性载体可加热到高于100℃的温度，例如可过热至275℃。在这一情况下，该水性载体可置于压力大于常压的密闭的容器或装置中。过热的水性载体以及混合物可置于加压的密闭系统中，如可在内部进行高剪切操作的不锈钢容器或弹仓（bomb）。该容器优选通过适宜的管道和阀与热均化装置相连接，该热均化装置可进一步包含一贮藏仓，并可任意地包括一个回管，当该装置以连续或者分批的方式使用时，该回管可将匀浆从均化装置送回至容器。100℃时的水蒸汽压约为14.7psi，并随着温度的升高而升高。例如，在120℃时的水蒸汽压约为28.8psi；在140℃时其约为52.4psi；在160℃时其约为89.6psi；在180℃时其约为145.4psi；在200℃时约为225.5psi；在220℃时约为337psi；在240℃时约为486psi；在260℃时约为680psi；在275℃时约为863psi。本发明中所使用的密闭系统

可至少在上述及更高的压力和温度下安全地存放本发明的热组分并用于制备本发明的水溶性差药物的微小粒子。

在水溶性差药物和表面活性剂，如非诺贝特和一种磷脂类物质，加入到水性载体后，若还未加热的话，可以对混合物加热，优选在无氧的情况下，如在氮气或氩气下，加热至温度升至第一温度范围，即处于或高于药物熔点的温度。当使用的是非诺贝特时，水性载体中的混合物可以加热至79℃（所报道的非诺贝特最低熔点）和99℃之间，优选在79℃和95℃之间，最优选在80℃和90℃之间。通常，优选的温度为药物熔点或熔点之上至多约20℃的温度。因此，优选的第一温度范围一般是从药物熔点到熔点之上约20℃。水性载体可以在加入药物和表面活性剂之前或之后加热到第一温度范围。该混合物在进行高剪切混合时保持在第一温度范围内。这样所得的混合物含有熔融药物和表面活性物质在热水性载体中的粗乳状液。

在混合物加热的同时对其进行高剪切混合。适宜的剪切可以用例如带螺旋桨的混合器、均化器、掺合机、超声仪（sonicators）或其它可制备热混悬液的装置实现。适宜的剪切速率可以在500到10,000rpm之间，优选2,000到5,000rpm之间。高剪切混合可以持续至多30分钟，或者在需要时更长时间，以形成含药物的热混悬液。当混合物在低于药物熔点的温度下高剪切混合时将得到混合物在水性载体中的混悬液，该混悬液可用作温度升至药物熔点或以上时制得的热混悬液的先导物。在高于药物熔点的温度下进行连续的高剪切混合或者更为猛烈的或者超-高剪切混合会产生混合物在水性载体中的热匀浆。当温度高于药物熔点时，该热混悬液是熔融药物和表面活性剂在水性载体中的混悬液。在某种情形，该热混悬液是一种熔融药物和表面活性剂在水性载体中的乳液。高剪切混合和超-高剪切混合可通过输入机械能实现，例如：装配有混合叶片或者螺旋桨片的机械混合器或者搅拌器或者磨，其中叶片可通过高剪切湍流、湍流涡流、高流体动能的传递、高能量耗散、压致空穴、以及类似的已知均化机制使物料混合充分并减小粒径。

在某种情形，如果有足够的能量转移到热混悬液的粒子中以形成一种热匀浆，那么，可用于制备本发明热混悬液的装置也可用于制备本发明的热匀浆。在这一情况下，加热混合物以形成一种热混悬液，

接着均化该热混悬液以形成热匀浆的操作可作为一个连续的步骤进行，该步骤将步骤(a)和步骤(b)结合为一个单一的步骤，其中，热混悬液制成后，在装置没有重大改变或施加给热混合物的能量没有显著增加的情况下，转变成热匀浆。

这里所说的均化，是指由于向先导组合物，例如在水相载体中含有药物和一种或多种表面活性物质的混合物、掺加物、掺混物、乳状液、混悬液、分散体或者固体或固体粒子或液体或液体粒子或液滴的其它组合物实施能量操作的结果，在水性载体中产生匀浆或均匀分布的含药物的微小粒子的过程，其中产生的匀浆和微小粒子在相分离成大粒子或液滴或者不均匀的固体或液体微区方面至少是短暂稳定的。均化作用，尤其是对于热混悬液和热匀浆的制备，可以通过输入机械能，如，通过高剪切混合、超高剪切混合、高速混合、微流态化、以及通过研磨，如分散研磨、球磨研磨、立式球磨研磨、振动研磨以及介质研磨(media milling)，或者通过以超声形式应用声能而实施。在使用磨的情况下，优选在磨中含有一种介质或研磨剂，该介质随后通过过滤或者其它适宜的分选操作除去以得到本发明的均化组合物。均化作用优选通过使先导组合物在高压下，例如在大于1000psi压力下，流过一个极细的孔来实现，这可以减小先导组合物中的粒子和液滴的平均直径并增加其数量和表面积，产生出微小粒子。优选的均化作用方法包括将先导组合物在高压下通过一个细的孔，包括微流态化，尤其是在实施均化作用以制备本发明的冷分散体的情况时。

药物可以固体形式加到水性载体中。例如非诺贝特优选以至多约10 mm大小的粒子加入，这些粒子可以是如经研磨的或微粒化的粒子或粉末。经研磨的粒子可以通过例如将粉末块或结晶状非诺贝特空气喷射研磨而得到。药物还可以熔融物料的形式，即加热到处于或高于熔点的形式加入到水性载体中，优选的温度在药物熔点和高于药物熔点约20℃之间，但是要低于其分解温度。非诺贝特优选的温度可以从约80℃，即药物熔点，到约100℃之间，但是升高到至多为药物分解温度也是合适的。

表面活性剂在水性载体中的浓度可以在0.1%w/w和90%w/w之间变化，优选在0.1%w/w和50%w/w之间，更优选在0.2%和20%之间，最优选

在0.5%到10%w/w之间。药物（如非诺贝特）在水性载体中的浓度可以在0.1%w/w和90%w/w之间变化，优选在0.5%w/w和50%w/w之间，更优选在1%到20%w/w之间。例如，在某种情况，一种优选的组合物在作为水性载体的10mM磷酸盐缓冲液（pH 8）中包含有作为表面活性剂3%到10%磷脂类物质，以及10%的水溶性差药物非诺贝特。

表面活性剂可在其分解点以下的任一温度下加入到水性载体中。当使用的是表面活性剂混合物时，每种组分可分别加入到水性载体中或者在加入之前结合成混合物形式。表面活性剂可以与药物一起，例如与非诺贝特一起、或者单独地加入到水性载体中。

将药物（例如非诺贝特）和表面活性物质（例如磷脂类物质）在水性载体中的混合物在施加高剪切混合期间加热到第一温度范围以制备一种含有药物的热混悬液。

随后将含有药物的热混悬液在第一温度范围均化以形成热匀浆。在均化作用过程中要维持该第一温度范围以保证药物维持在熔融状态。对于非诺贝特，如果保持熔融的状态，第一温度范围优选为从79℃到100℃，更优选从80℃到100℃。

含有药物的热混悬液的均化操作可使用适合该操作的设备实施。可用的设备包括商业可得的高压均化设备，如，APV Gaulin M15、Avestin Emulsiflex C5 或 C50、以及MFIC Microfluidizer M110EH和其它可加热到第一温度范围的微流态化设备，例如可通过使用电阻、热空气浴、或者热流体浴，如水浴或硅油浴，加热到处于或高于药物熔点的第二温度范围。

含有药物的热混悬液的均化操作是在第一压力范围下，当药物保持其熔融状态时，在热均化装置的均化室内进行的。该第一压力范围可以从2,000psi到30,000psi，优选从约5,000psi到20,000psi，更优选从约3,000psi到约10,000psi。

含有药物的热混悬液可从加热的并搅拌的（非必须的）贮罐中通过重力自动加料或在泵，如蠕动泵的辅助下，加入到均化装置的均化室中进行加工；从已加热到第一温度范围的贮罐开始，通过热均化器的热均化室，随后到达已加热到第一温度范围的热接受容器，通过这样的途径可保证热混悬液的全部流体体积均可受到不连续的均化从而得到一种热的亚微米或微米熔融粒子的均匀混悬液。在本发明的一种

情形，在各次均化操作之间，所加工的热混悬液利用泵吸或者倾倒，分批地从热接受容器回流至热贮罐中，并重复热均化操作步骤。在另一种情形，所加工的热混悬液以连续方式直接回到热贮罐中。如果水性载体加热到100℃以上，在向均化装置加入混合物的过程中，以及在均化或部分或不完全均化的热混悬液回流至热贮罐的过程中，该系统将作为压力下的密闭系统包含在其中。如果将热混悬液在均化前的初始体积定义为一次批量通过，则用此方法经过均化器的批量通过次数在1到20之间，优选在1到10之间，更优选在2到8之间，最优选在4到7之间，以得到最初处于或高于药物熔点的第二温度范围的热匀浆。在此方法中优选的药物是非诺贝特，其优选的第二温度范围为从80℃到约95℃。

我们发现该热匀浆可冷却至一短暂稳定或亚稳定的冷匀浆。亚稳定是指冷匀浆的短暂稳定态粒子在搅拌或者长时间静置下将转变为结晶或者沉淀的药物大颗粒，从而导致匀浆组分从水性载体中的相分离。例如，在上述情况下，由非诺贝特组成的一种短暂稳定或者亚稳定冷匀浆，静置或者接受人工搅动如震荡或搅拌时，将产生出较大的结晶。然而，我们意外的发现冷匀浆的短暂稳定态粒子的存留时间可通过控制冷却条件而适当延伸。通过在低于药物熔点的第二温度范围的后续均化操作可获得微小粒子额外延长的稳定性。我们还发现用于本发明热和冷均化操作中的均化批量通过的总次数要大大少于由用来制备本发明中的混合物的粉状或微粒化药物出发，但按照先有技术方法在药物完全保持固态时均化来制备相似的药物悬浮液所需的批量通过次数。

在某一方面，热匀浆的粒径可以通过使用以激光衍射为基础的量仪器来测量，如Malvern Mastersizer Microplus，粒径显示出小于1微米。

若是试图在未预热到第二温度的接受容器中收集热匀浆，则水溶性差的药物如非诺贝特将立刻从热匀浆中以固体形式沉淀出来，在非诺贝特的情形是结晶。这一现象很可能与短暂稳定态分散体的搅拌相关。

当使用的是非诺贝特时，热匀浆的显微镜检测显示其混悬液中含有微小的且非结晶状的粒子，但是非诺贝特有在显微镜载片上结晶出

来的倾向。在常温下将热匀浆集于接受器中时也能观察到这一快速结晶的现象。

短暂稳定或者亚稳定的冷匀浆可通过药物和表面活性剂如磷脂类物质在水性载体中的混合物衍生的热匀浆获得，即，将热匀浆在不搅拌的情况下快速地从药物熔点或熔点以上的第一温度范围冷却至低于熔点，优选低1℃至约20℃的第二温度范围。在某些情况下，依赖于药物结晶的快慢程度，在不搅拌的情况下，冷匀浆能保持与热匀浆最初检测中检测到的非常相似的微小非结晶状粒子。热匀浆可任意地在冷却到第二温度范围之前，在高于药物熔点的第一温度范围内保持一段时间。在保持时间内高于药物熔点下进行搅拌不会影响药物的结晶。然而，通过如搅拌冷匀浆的搅拌操作能引起粒径长大和药物的结晶与沉淀。

尤其是，对于非诺贝特，我们发现短暂稳定或者亚稳定冷匀浆可通过由非诺贝特和磷脂类物质在水性载体中的混合物衍生的热匀浆获得，即，在不搅拌的情况下将热匀浆从非诺贝特熔点或熔点以上的第一温度范围快速冷却至低于非诺贝特熔点，优选低1℃至约20℃的第二温度范围。在不搅拌的情况下，冷匀浆能保持与热匀浆最初检测中检测到的粒子非常相似的微小非结晶状粒子。热匀浆可任意地在冷却到第二温度范围之前，在第一温度范围内，如80℃至90℃下保持一段时间。在保持时间内搅拌非诺贝特不会影响药物的结晶。

为了确定含非诺贝特的热匀浆在冷却前在80至90℃下的最低保持时间，将保持时间从0到60分钟，以15分钟为间隔进行变化，在冷却开始后于5℃浴槽中的冷却周期保持在30分钟不变。在这些试验中，我们发现冷匀浆粒子的平均直径在所有研究条件下都是相似的。因此，刚刚配制好的热匀浆样品可以在第一温度范围内保存一定的保持时间，或者它们可以在第一次均化操作结束后立即冷却至第二温度范围。

多种冷却方法可施用于含有水溶性差的药物的热匀浆，使其从处于或高于药物熔点的第一温度范围冷却至药物熔点以下的温度以形成一种冷匀浆。在非诺贝特情况下使用的几种方法的实例列出并描述如下。

方法1：在环境空气中或任意地在无氧无空气的密闭容器中将热

匀浆以不搅拌的放置方式缓慢冷却，从药物熔点以上冷却至环境室温；

方法2：在环境温度约为15℃到20℃时于水浴中从药物熔点以上，非诺贝特为约85℃，缓慢地不搅拌冷却；

方法3：在一搅拌油浴中以每分钟1摄氏度的速度缓慢地逐步从药物熔点以上冷却至环境温度；

方法4：从药物熔点以上缓慢地逐步冷却至药物熔点以下约20℃，对于非诺贝特是从约85℃冷却至65℃，随后在一等温冷却的4℃水浴中冷却到4℃；

方法5：在等温冷却的4℃水浴中快速冷却；

方法6：以每分钟1摄氏度的速度缓慢地从药物熔点以上逐步冷却至药物熔点以下约40℃，对于非诺贝特来说是从约85℃至约40℃。

从最初的100℃以上冷却，热匀浆一直保持在加压容器中。在冷却后，压力可以在不引起内容物搅动的情况下任意地调节至环境压力，通常可通过使压力与环境压力等同的阀门实现。优选使本发明制剂保持与惰性气体，如氮气或者氩气相接触。

对于非诺贝特，检测了冷却阶段的搅拌的影响以作为示例。在某些研究中，样本不搅拌而其它的则在冷却方法中使用聚四氟乙烯包裹的磁力搅拌棒以250 rpm进行磁力搅拌。此外，在某些试验中，热匀浆用已经加热到第一温度的另加的水性载体稀释10倍，稀释的热匀浆随后旋动以均匀分散所加的水性载体，之后冷却该稀释了的热匀浆。

通过Malvern Microplus Mastersizer来确定粒子的大小。在冷却开始后2到3小时检测样本。所得结果以体积重量平均值或者D(4, 3)表示。样本同时还使用显微镜在明亮的偏振光下以同相和异相的方式进行检测。同相光可以确定原始粒径并检测聚集体。异相检测可以指示组合物中形成的晶体的量。非诺贝特的形态上微小的结晶状粒子容易与非诺贝特的大结晶区分。

当3%的Lipoid E80(下文有时也称作E80)作为磷脂类物质使用于含有10%非诺贝特热匀浆的单程均化制备中时，无论以方法1或者2冷却，观察到的粒子特征之间的差别很小(在3小时的平均粒径分别为2.42和2.96微米)。粒子最初为非结晶状的、球形的亚微米级，但

是在3小时出现了结晶。作为比较,在3%Lipoid E80作为磷脂类物质用于含有10%非诺贝特热匀浆的双程均化制备中,当一项样本用方法1冷却、而另一样本用方法2冷却时,观察到了意想不到的更小的粒径(冷却3小时后分别为0.56和1.64微米)。上述差别与用饱和脂质如,phospholipon 100H(下文中有时也称作100H)以及phospholipon 90H(下文中有时也称作90H)在双程操作中制备的热匀浆观察到的不同。在这些制品中,在冷却开始后2到3小时的粒径明显大于使用Lipoid E80时所观察到粒径。对在双程操作中使用3%phospholipon 100H、并按照方法1和2冷却了3小时的热匀浆,其平均粒径分别为14.72以及10.31微米。对于在双程操作中使用3%phospholipon 90H、并按照方法1和方法2冷却2小时的热匀浆,其平均粒径分别为6.07和5.23微米。通过显微镜发现含有phospholipon 100H和phospholipon 90H的冷匀浆由粒子聚集体组成,并随时间而出现晶体。聚集体在Lipoid E80通常看不到,但随时间会发生晶体生长。

意想不到的是,在不搅拌的情况下加快冷却速率所产生的冷匀浆与那些用缓慢冷却方法制备的冷匀浆相比,更大程度的保持着含水溶性差药物非诺贝特的微小粒子。在使用Lipoid E80作为磷脂类物质的情况尤其是这样。例如,由作为表面活性剂使用的3%Lipoid E80和10%非诺贝特组成的热匀浆样本在双程均化中,按照方法5冷却(快速冷却)后,与相同组合物的热匀浆按照方法1或者2冷却(缓慢冷却)所得的冷却样本相比较,在3小时,快速冷却得到的粒径为0.63微米,缓慢冷却得到的是0.76微米。

对于不搅拌的样本,在所有的冷却方法中都可以观察到水溶性差药物的最低的粒径增加,而在搅拌的条件下可观察到其大量的结晶或沉淀或团聚。例如,对于含有非诺贝特的不搅拌样本,在所有冷却方法中都观察到最低的粒径增加。作为比较,在搅拌条件下,所有的冷却方法中都观察到大量的非诺贝特结晶。在缓慢的逐步冷却的例子中,晶体的生长发生在低于药物熔点约20℃的温度下,对于非诺贝特,则在低于约60℃。

可以发现,通过机械搅拌,如使用搅棒或刮勺,传入到冷匀浆中的能量不足以提供冷匀浆粒子的稳定性。为了能更有效达到目的,粒子稳定化的能量操作必须能向冷匀浆粒子投入足够的能量以使其从短

暂稳定态的匀浆转变为能保持较长时间的粒子分散体。不然，短暂稳定的冷匀浆中将产生不良的大颗粒。优选的粒子稳定化能量操作包括超声处理和均化操作。最优选的粒子稳定化能量操作是均化操作。我们相信必须向粒子投入足够的能量以调节粒子组合物的某方面性质，虽然目前尚不清楚，但是这可能涉及表面活性剂存在下粒径的进一步减小，或者药物和/或表面活性剂分子在粒子表面上的重组，或其它现象。

我们意想不到地发现，用另加的热的水性载体将热匀浆稀释10倍能在其冷却时对粒径产生有益效果。作为示例，非诺贝特的结果示于表1中。

表1. 用水性载体稀释对含有10%非诺贝特和3%磷脂的热匀浆的冷粒子粒径（微米）的影响

磷脂 (单程)	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷却方法 (冷却时间)	1 (3h)	2 (3h)	1 (3h)	2 (3h)	1 (2h)	2 (2h)
未稀释的平均粒径	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
稀释的平均粒径	1.84	1.69	3.29	3.77	2.17	2.73

通常通过对含有熔融药物的热匀浆在快速冷却之前实施多程均化操作，可获得粒径小于1微米的冷匀浆。多程均化操作的效果在于生产更小的粒子，但是粒径减少的效果是非线性的，并显示回报率降低，即，随着通程次数的增加，平均粒径非线性地降低。

对于非诺贝特，还发现将热均化的通程次数从单次增加到双次后，在含有Lipoid E80时冷却得到更小粒径的冷匀浆，而含有Phospholipon 100H或Phospholipon 90H时则不能。例如，在冷却后3小时，按照方法1制备的一种含有非诺贝特的冷匀浆样本，如当先导热匀浆进行双次均化过程时，具有0.56微米大小的粒径；与之相比，当先导热匀浆进行单次均化过程时，则冷匀浆样本具有2.42微米的粒径。当一种热匀浆进行10次均化操作时，冷匀浆的粒径为0.29微米。通常发现热匀浆进行至少5次均化过程后能得到粒径约0.3微米的冷匀

浆。额外的均化能产生的更细小的粒子，但每次均化的回报率减小。例如，可以在均化条件下获得粒径为0.05微米的粒子。单程和双程的均化结果随磷脂的变化示于表2中。

表2. 单程和双程热均化操作时含有10%非诺贝特和3%磷脂的热匀浆的冷粒子大小（微米）的差别

磷脂类	E80	E80	100H	100H	90H	90H
冷却方法	1	2	1	2	1	2
(冷却时间)	(3h)	(3h)	(3h)	(3h)	(2h)	(2h)
单程均化的平均粒径	2.42	2.96	11.46	9.71	4.83	4.12
双程均化的平均粒径	0.56	1.64	14.72	10.31	6.07	5.23

我们发现冷匀浆的均化次数依赖性粒径可以是表面活性剂对药物浓度比例的函数。例如，使用3%的表面活性剂Lipoid E80和10%药物非诺贝特制备的热匀浆经过10次均化操作按照方法6得到粒径为0.35微米的冷匀浆，而使用10%的表面活性剂Lipoid E80和10%的药物非诺贝特制得的热匀浆经历10次均化后按照方法6得到粒径为1.3微米的冷匀浆。

进而，使用作为表面活性剂的3%Phospholipon 100H和10%的药物非诺贝特制备的热匀浆，经过10次均化操作后冷却，按照方法5制备得到粒径为1.45微米的冷匀浆。相比而言，使用3%的表面活性剂Lipoid E80和10%的药物非诺贝特制备得到的热匀浆，经过10次均化操作后冷却，得到粒径为1.3微米的冷匀浆。

热匀浆于4℃浴槽中在不搅拌条件下快速冷却产生的冷匀浆与冷却前的热匀浆相比，其形态和粒径仅有极小的变化。例如，我们发现在4℃浴槽中于不搅拌条件下快速冷却含有表面活性剂磷脂和作为药物的非诺贝特的热匀浆产生非晶的冷匀浆，其形态和粒径与冷却前的热匀浆相比仅有极小的变化。当热匀浆样本在80℃保持至多1小时后冷却形成冷匀浆并将其在5℃下保持30分钟时，观察到的粒径不随冷却前热匀浆在80℃下所保持的时间而变。对于最佳操作速度，刚刚制备的热匀浆样本可以在适当次数的均化过程之后，例如经历5次热均化之后，从第一温度范围快速冷却至第二温度范围，以得到

冷匀浆。然而，如此制得的冷匀浆对于药物晶体的形成似乎是短暂稳定或亚稳定的，如果让其静置的话，晶体能长大并从冷匀浆混悬液中沉淀出来。如果该冷匀浆被搅乱，如被搅拌或摇荡，将加速大颗粒和晶体的形成。

在本发明的另一方面，在本发明的方法中，填充剂可以固体或者水性载体溶液的形式加入到药物和表面活性剂在水性载体中的混合物中。

填充剂在此处定义为有助于将干燥的微小粒子再分散于混悬液，如水性混悬液中的化合物。适宜的填充剂包括含羟基的、亲水性的、分子量相对低的（低于50,000）的化合物，如，单糖、二糖、三糖、蔗糖、乳糖、甘露醇、山梨醇、海藻糖、甘油、葡萄糖、果糖、糖、戊糖、己糖、木糖醇及其混合物。填充剂可在干燥操作中作为保护剂使用，如，在冷冻干燥操作中作防冻剂、或者在喷雾干燥操作或蒸发操作中作添加剂，在干燥过程中避免或大大减少粒子融合、结合、混悬液降解和聚集，并有助于干燥状态中的粒子的再次混悬。含有水溶性差的药物的干燥小粒子可以制备成冷冻干燥物，它是从冷却的粒子分散体，通过将水性载体冻结成含有冰中分散体的固体后将冰减压升华除去水分得到的固体。填充剂也可降低或抑制它们溶解或部分溶解于其中的水性组合物的冰点。

优选的填充剂包括海藻糖、蔗糖、山梨醇、及其混合物。

填充剂可加入到混合物、热混悬液、热匀浆、冷匀浆、冷分散体、和干燥粒子中。它们可以固体或者液体或水性载体溶液的形式加入。

就加入填充剂或其混合物的影响，检测了冷匀浆制剂的稳定性。将填充剂以固体或者液体的形式加入到非诺贝特与作为表面活性剂的磷脂类物质在水性载体中的热混合物中，然后进行加工，例如在80℃下进行10次热均化后，在4℃水浴中冷却，粒径估测显示，除了填充剂蔗糖（10%）之外，在2h的时间中，粒子平均直径增加很小。然而，显微镜观察则揭示在冷却步骤后有大量的较大晶体出现。向加工后的制剂中加入2倍的含或不含填充剂的热缓冲液导致了平均粒子直径的大幅增加。通过显微镜检查表明这是由于粒子聚集及大晶体的存在。

当海藻糖加入到非诺贝特和磷脂类物质在水性载体中的混合物之中时，搅拌时晶体能够被检测到，这表明海藻糖不能在晶体形成和沉淀方面稳定亚稳定态的制剂。将PVP17和甘油加入到热匀浆中，在两种情况下，通过显微镜都能在搅拌条件下观察到晶体的生长。当将甘油单独地，或与海藻糖一起加入到混合物中并使之均化，从搅拌试验得到的结果再一次表明上述配制品随时间观察到广泛的结晶，因此是不稳定的。因此，将填充剂或PVP无论是加入到混合物中还是加入到热匀浆中，都不能使在搅拌状态下的亚稳定的制剂稳定。

虽然冷匀浆在搅动，如搅拌或人为摇动下可能是不稳定的，但我们意外地发现，通过在第二温度范围和第二压力范围下对冷匀浆实施一种粒子稳定化能量操作可以将冷匀浆转变成一种更为稳定的冷分散体。

例如，尽管发现在搅动，如导致形成非诺贝特晶体的搅拌或人为摇动时，上述非诺贝特的冷匀浆是不稳定的，但我们发现通过在第二温度范围和第二压力范围下对其实施一种粒子稳定化能量操作可以将冷匀浆转变成一种更为稳定的冷分散体。

适宜的粒子稳定化能量操作包括均化、微流态化、及超声处理。通常认为微流态化是一种均化方法。

在某种情形，含水溶性差药物的热匀浆粒子可以是非结晶状的，而作为实施粒子稳定化能量操作的结果，所产生的冷分散体粒子可以是结晶状的。虽然搅拌在冷匀浆中会引起显著的粒子长大，但是却不会在自冷匀浆形成的冷分散体中引起显著的粒子长大。这样制备出来的冷分散体比冷匀浆更能对抗粒子的长大。冷分散体粒子优选处在微米和亚微米范围内。根据在制备冷分散体中使用的稳定化操作步骤的次数，即批量通过次数，该冷分散体也可包含有弱结合的粒子聚集体，通过搅拌分散体容易将其破坏或分散或解聚。最好是，操作步骤次数从1增至5至20的范围，优选从10到20，可以产生更少和更容易分散的聚集体。由于粒子稳定化能量操作的结果，制剂对于搅拌的不稳定性可能增加。

通过显微镜，当使用非诺贝特作为水溶性差药物的示例时，热匀浆粒子是非结晶状的，而作为施用粒子稳定化能量操作的结果得到的冷分散体粒子是结晶状的。重要的是，搅拌虽能导致冷匀浆中显著的

粒子长大，但是在由冷匀浆形成的冷分散体中搅拌却不会引起显著的粒子长大。由此制得的冷分散体比冷匀浆更能对抗粒径的长大。一种可能的解释是：在表面活性剂存在下实施粒子稳定化能量操作，使用于形成水溶性差药物晶体的成核位点的数目显著增加，从而生成稳定的微米和亚微米范围的晶态小粒子。

优选的粒子稳定化能量操作是微流态化，例如使用一种 Microfluidix M110EH 设备。微流态化可通过利用从1至20次批量通过，优选从2至20次批量通过，更优选从5至20批量通过，最优选从10至20次批量通过来完成。微流态化可以连续或分批的方式实施。优选的第二温度范围是用于制备冷匀浆的第二温度范围，优选从1℃至40℃，更优选从4℃至20℃，最优选从4℃至15℃。制备冷分散体的有效的压力范围被称为第二压力范围，即从2,000至约30,000psi，优选从5,000至约20,000psi，最优选从5,000至18,000psi。

通过显微镜观察，当使用非诺贝特作为示例时，该冷分散体是结晶状非诺贝特粒子的混悬液。直接依赖于在冷分散体的制备过程中实施的稳定化操作步骤的次数或批量通过次数，该冷分散体还可包含微弱结合的结晶状非诺贝特粒子的聚集体，通过搅拌混悬液可破坏或分散或解聚这种聚集体。

冷分散体粒子平均直径的降低可通过在冷均化步骤中增加批量通过的次数来实现。例如，如表3所述，一种形成自含3%的表面活性剂 Lipoid E80 以及10%的水溶性差药物非诺贝特的混合物的制剂，第一次操作实施10次批量通过以形成含药物的热匀浆，按照方法5冷却形成含有药物的短暂稳定的冷匀浆，随后实施2至10次批量通过微流态化以形成含有药物的微小粒子的冷分散体，所观察到的平均直径是，在实施粒子稳定化能量操作之前的冷匀浆为0.26至0.54微米，在实施2次批量通过操作时的冷分散体为1.45微米，当实施10次批量通过的操作时是0.9微米。意外的是，作为粒子稳定化能量操作的结果，制剂对搅拌的不稳定性显著增加。在不进行附加的粒子稳定化能量操作时，冷匀浆的平均粒径在30分钟的搅拌内增加了两个数量级。然而，在实施了粒子稳定化能量操作后，搅拌到24小时平均粒径也基本没有增加。另外，当对制剂实施10次批量通过操作时，冷分散体的平均粒径要更加小，并能保持5天。

表3. 冷匀浆和冷分散体粒径的变化

数据得自pH值为8的混合物，其在10 mM磷酸盐缓冲液中含10 %非诺贝特和3%的表面活性剂Lipoid E80，保持温度为4℃。			
	时间 (分钟)	未搅拌的平均粒径 (微米)	搅拌的平均粒径 (微米)
冷匀浆 (10次批量通过)	0	0.26	0.26
	30	0.26	14.22
	60	0.54	9.44
冷分散体 (2次批量通过)	0	1.45	1.45
	30	1.45	1.29
	60	1.37	1.37
	1440	未测量	1.12
冷分散体 (10次批量通过)	0	0.87	未测量
	1140	0.93	未测量
	5700	0.97	未测量

当用phospholipon H 100代替卵磷脂Lipoid E80时，在10次批量通过后冷匀浆的粒径要大于使用Lipoid E80所得的值（分别为2.3微米和0.3微米）。另外，在形成含有药物微小粒子的冷分散体后，可检测到冷分散体粒径进一步的相对增加。这应归因于初始粒子的聚集。无论是对于Lipoid E80制剂还是phospholipon H 100制剂，都可以通过搅拌使聚集体尺寸随时间减小。

用扫描电子显微镜（SEM）分析最初从非诺贝特和表面活性剂磷脂的混合物制得并经过10次批量通过得到的冷分散体，揭示其以平均直径都约为1微米的单个结晶状粒子形式存在。冷分散体与通过非诺贝特熔点之下微流态化，如通过由RTP Pharma Inc发展的IDD-P™工艺（如美国专利5,091,187所记载，此处引入作为参考）而制得的微流态化的磷脂和非诺贝特制剂大体相似。然而，为了在不需要第一次熔化的情况下达到粒径减小，药物需要明显更多次微流态化批量通

过，例如，在约18,000psi下通过200次。

在本发明的另一方面，可用一种以上的表面活性剂制备本发明制剂。至少需要一种表面活性剂以制备本发明的初始混合物，并且在某些情形可以满足制备本发明后续的热混悬液、热匀浆、冷匀浆、冷分散体和干燥粒子的需要。在另一些情形，加入一种以上的表面活性剂可用于制备本发明的混合物、热混悬液、热匀浆、冷匀浆、和冷分散体。这种加入可以在本发明方法的一个个别步骤中完成，或者在一个以上的步骤中完成。例如，可向混合物或热混悬液中加入第二种表面活性剂，并向本发明制备的冷匀浆或冷混悬液或甚至干燥的微小粒子加入附加量的第二种表面活性剂或者第三种表面活性剂。

加入到本发明制备的制剂中的一种或多种表面活性剂的总浓度可以在0.1至50%范围内，优选的是0.2至20%，更优选的是0.5至10%。

在本发明的另一方面，可以向混合物、热匀浆、冷匀浆以及冷分散体中加入填充剂。填充剂可以固体、混合物、水性载体溶液、以及与固体和溶液相结合的形式加入。填充剂可在形成热匀浆、冷匀浆、和冷分散体的步骤之始或之末加入，并且可在操作中一个以上的阶段中加入。可加入的填充剂的总量在约0.1%至约50%之间，优选为1%至约25%，更优选从约2%至约20%。填充剂可以上述范围内的单一试剂，或者以总量保持在该范围内的混合物形式加入。

在本发明方法的不同步骤加入各式各样的填充剂在一段时间内，如24小时内没有造成冷分散体平均粒子直径的显著增加。例如，当向3%Lipoid E80和10%非诺贝特的混合物中加入填充剂山梨醇（5%）和蔗糖（10%），得到的制剂进行10次批量通过以形成一种冷匀浆，再进行10次批量通过以形成含有药物微小粒子的冷分散体时，冷分散体的粒径（0.97微米）与在冷分散体制成后再加入相同填充剂的类似制剂的粒径（即，0.91微米）非常接近。

含有药物的冷匀浆的均化过程可在适宜该操作的设备中进行。适用的设备包括但不限于商业可得的高压均化设备，如APV Gaulin M15、Avestin Emulsiflex C5或C50、MFIC Microfluidizer M110EH以及其它的微流化器和均化器。均化过程也可使用能对粒子引起足够的湍动和传递足够能量以形成稳定的微小粒子的高剪切和超高剪切机械混合

器和磨及含有桨片的混合器来实施。冷却装置将冷匀浆和冷分散体保持在第二温度范围内。冷却操作可使用能冷却并保持在药物熔点以下的第二温度范围内或以下的冷空气浴、冷流体浴如水或冰/水浴、或适宜的热交换器来实施。

在操作的最后步骤中，可以将冷分散体干燥，得到干燥的含有水溶性差药物的微小粒子。干燥可通过多种通常熟知的方法来实施，例如喷雾干燥、冷冻干燥、以及蒸发。在进行干燥时，优选制剂中存在一种或多种填充剂。

当干燥是通过喷雾干燥来进行时，将冷分散体以液体的形式送入喷雾干燥器中，优选在第二温度范围内，并优选以含有一种或多种填充剂的分散体的形式投料。

当干燥是通过蒸发来进行时，冷分散体的水性载体可以保持为液体，并且在减压条件下除去水分，同时使用足够的热量以保持至少某些、优选所有的存在于所干燥的冷分散体中的水性载体在干燥之前一直为液态。

当干燥是通过冷冻干燥来实施时，冷分散体的水性载体被冷冻并在减压下冷冻干燥，同时向冷冻的混悬液施加热量以提供包含有含水溶性差药物微小粒子的冷冻干燥物。优选在常规的冷冻干燥器中进行冷冻和冷冻干燥，例如，使用常规工艺在Virtis Corporation Unitop冷冻干燥器中进行。可对装盘的或装瓶的冷分散体进行冷冻干燥，例如在2 mL或10 mL的小瓶中。可向制剂中加入填充剂以促进冷冻干燥物的重组。

在以非诺贝特作为示例的情况下，在本发明方法的最后步骤中，冷分散体可通过下述方法干燥：将分散体中的水性载体冷冻并在减压条件下冷冻干燥已冷冻的分散体，并施加热量，从而获得包含有含非诺贝特的微小粒子的冷冻干燥物。可以任意地将冷混悬液喷雾干燥以获得含非诺贝特的粒子的干燥粉末。另外，冷分散体中的水性载体中的水分可以蒸发掉，例如在减压条件下蒸发，获得干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

含有水溶性差的药物的微小粒子是指平均直径在0.1微米至20微米范围内的含有水溶性差药物的粒子，优选为直径在0.1至5微米的含有水溶性差药物的粒子，最优选直径在0.1至2微米的含有水溶性差的

药物的粒子。

含有非诺贝特的微小粒子是指平均直径在0.1微米至20微米的含有非诺贝特的粒子，优选直径在0.1至5微米的含有非诺贝特的粒子，最优选直径在0.1至2微米的含有非诺贝特的粒子。

填充剂，如蔗糖和山梨醇，无论是在操作前加入到混合物中还是在干燥即将进行前加入到冷分散体中，都能在重组时获得与先导冷分散体在尺寸上相近的粒子混悬液。干燥可通过喷雾干燥或优选通过冷冻干燥进行。

填充剂，如海藻糖，无论是在操作前加入到混合物中，还是加入到热匀浆、冷匀浆或在干燥即将进行之前加到冷分散体中，都能在重组时获得与先导冷分散体在尺寸上相近的粒子混悬液。

冷匀浆样本可在填充剂存在下，通过例如冷冻干燥进行干燥，并在冷冻干燥后立即在改良的模拟胃液（SGF）中通过温和倒置进行重组。重组分散体的粒径可以与先导冷匀浆的粒径相似，即与之相同或比其稍大。通过显微镜观察，重组的混悬液主要以与偶发的聚集体共存的单个结晶状粒子的形式存在。例如，由含3%表面活性剂Lipoid E80、10%非诺贝特、10%蔗糖、和5%山梨醇的混合物中制得的先导的冷分散体的平均粒径为0.96微米。当相应的冷冻干燥物重组时，重组混悬液的平均粒径为1.57微米。对于向冷分散体中加入填充剂的成分相同的制剂，在冷冻干燥之前及其后的平均粒子直径分别是0.91和1.38微米。

其它的填充剂，例如2%的甘油、5%的蔗糖同样也可产生容易重组的干燥粒子，并形成单个结晶状粒子的混悬液。

含有药物的稳定化微小粒子的冷分散体粒子的稳定周期可以从冷匀浆短暂稳定态粒子的稳定周期延伸至几个月。稳定状态超过一年的情况也是可以实现的。

本发明制备的制剂可以干燥成粉末，该粉末可以再次混悬或者填充入胶囊中或者可以在加入粘合剂和片剂制备领域已知的其它赋形剂的情况下转变成颗粒或者片剂。本发明所提供的药物粒子与通过其它方法获得的粒径相似的粒子相比，具有相近或更好的生物利用度。

本发明将结合下述实施例作附加的描述，这些实施例被认为是对

本发明的示例说明。然而，应当理解，本发明不受这些实施例的具体细节的限制。

实施例1.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟，随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃，即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在85℃至99℃之间，在3,400至3,600psig下，使用Microfluidizer M110Y，以循环方式均化，进行10次的体积循环或批量通过，形成含有药物的热匀浆。在10次操作之后，热匀浆经过热交换器被5℃至10℃的冷水冷却，之后将短暂稳定态冷匀浆保持在4℃至13℃下，使用Microfluidics M110 EH 均化器在18,000psig（峰值）下进一步均化10至20次体积循环或批量通过。随后，将所得的含有直径小于2.0微米的含非诺贝特的微小粒子的冷分散体冷冻至约-40℃干燥，并在真空下冷冻干燥得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例2.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟，随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃，即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在80℃，在3,400至3,600psig下，使用Microfluidizer M110Y，以循环方式均化，进行10次的体积循环或批量通过，形成含有药物的热匀浆。在10次操作后，热匀浆经过热交换器被冰水冷却，在4℃下保持30分钟，之后，将短暂稳定的冷匀浆维持在4℃和15℃之间，在18,000psig下使用Microfluidics M110 EH 均化器进一步均化10至20次体积循环或批量通过。所得的直径小于1.0微米的包含有含药物的微小粒子的冷分散体随后在真空下通过冷冻和冷冻干燥进行干燥，从而制得干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例3.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中均匀混合，其中缓冲液含有240份海藻糖，使用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟，随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃，即药物熔点以上15℃。之后将热混悬液保持在85℃至95℃、在3,400至3,600psig下以重复循环的方式均化，使用Microfluidizer M110Y 均化器对其进行10次体积循环或批量通过，形成含有药物的热匀浆。在10次操作后，热匀浆经过热交换器被冰水冷却，并在冰/水浴中于4℃保持30分钟，之后将短暂稳定的冷匀浆保持在4℃至15℃范围内，在18,000psig（峰值）下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化，进行10至20次体积循环或批量通过。所得的直径小于1.0微米的包含有含药物的微小粒子的冷分散体随后通过在液氮中冷冻并在真空下冷冻干燥制成干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例4.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟，随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃，即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在85℃，在3,400至3,600psig下，使用Microfluidizer M110Y，以循环方式均化，进行10次的体积循环或批量通过，形成含有药物的热匀浆。在10次操作后，热匀浆经过热交换器被冰水冷却，在4℃下保持30分钟，之后将短暂稳定的冷匀浆保持在4℃至15℃范围内，在18,000psig（峰值）下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化，进行10至20次体积循环或批量通过。随后，将所得的直径小于1.0微米的包含有含药物的微小粒子的冷分散体用200份蔗糖加100份作为填充剂的山梨醇在另加的水性载体中的溶液处理，随后在液氮中冷冻并在真空下冷冻干燥，得到干燥的含有非诺贝特的微小

粒子。

实施例5.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟,随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃,即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在85℃,在3,400至3,600psig下,使用Microfluidizer M110Y,以循环方式均化,进行10次体积循环或批量通过,形成含有药物的热匀浆。在10次操作后,热匀浆经过热交换器被冰水冷却,在4℃下保持30分钟,之后将短暂稳定的冷匀浆保持在4℃至15℃范围内,在18,000psig(峰值)下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化,进行10至20次体积循环或批量通过。随后,将所得的直径小于1.0微米的包含有含药物的微小粒子的冷分散体用相当于300份蔗糖加上100份山梨醇的填充剂在另加的水性载体中的溶液处理,之后通过冷冻及冷冻干燥获得干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例6.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟,随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃,即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在85℃,在3,400至3,600psig下,使用Microfluidizer M110Y,以循环方式均化,进行10次体积循环或批量通过,形成含有药物的热匀浆。在10次操作后,热匀浆经过热交换器被冰水冷却,在4℃下保持30分钟,之后将短暂稳定的冷匀浆保持在4℃至15℃范围内,在18,000psig(峰值)下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化,进行10至20次体积循环或批量通过。随后,将所得的直径小于1.0微米的包含有含药物的微小粒子的冷分散体用作为填充剂的100份蔗糖加上20份甘油处理,之后进行干燥获得干燥的含有非诺贝

特的微小粒子。

实施例7.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中使用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟,随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃,即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在85℃,在3,400至3,600psig下,使用Microfluidizer M110Y,以循环方式均化,进行10次体积循环或批量通过,形成含有药物的热匀浆。在10次操作后,热匀浆经过热交换器被冰水冷却,在4℃下保持30分钟,之后将短暂稳定的冷匀浆保持在4℃至15℃范围内,在18,000psig (峰值)下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化,进行10至20次体积循环或批量通过。所得的直径小于1.0微米的包含有含药物的微小粒子的冷分散体用作填充剂的200份海藻糖加上100份PVP17在另加的水性载体中的冷溶液处理,之后通过冷冻和冷冻干燥或喷雾干燥得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例8.

60份表面活性剂Lipoid E80和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中均匀混合,缓冲液中含有200份蔗糖和100份山梨醇,使用ProScientific 400高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟,随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃,即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在80℃,在3,400至3,600psig下,使用Microfluidizer M110Y,以循环方式均化,进行10次体积循环或批量通过,形成含有药物的热匀浆。在10次操作后,热匀浆经过一热交换器被冰水冷却,在4℃下保持30分钟,之后将短暂稳定的冷匀浆保持在4℃至15℃范围内,在18,000psig (峰值)下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化,进行10至20次体积循环或批量通过。所得含有直径小于1.0微米的微小粒子的冷分散体随后干燥以获得干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例9.

将含有60份作为表面活性剂的氢化大豆磷脂酰胆碱（即，phospholipon 100H）以及200份水溶性差的药物非诺贝特在1400份水性载体（10 mM 磷酸盐缓冲液，pH 8）中的混合物，加热至85℃并均化10次批量通过以形成含药物的热匀浆，按照方法1冷却至室温，得到含有药物的短暂稳定态冷匀浆，随后用Fisher Scientific的550 Sonic Dismembrator Probe Sonicator进行超声震荡一分钟（在功率5档处调至10s脉冲）得到一冷分散体。超声过的物料（冷分散体）的平均粒子直径仅比热匀浆物料的直径稍大一些，两者都在2-4微米之间。通过显微镜观察，热匀浆粒子是非结晶状的，而冷分散体粒子则是结晶状的。重要的是，在冷匀浆中搅拌将引起显著的粒子长大，而在冷分散体中搅拌不会引起显著的粒子长大。这样制得的冷分散体比冷匀浆更能对抗粒子的长大。

实施例10.

60份表面活性剂磷脂和200份水溶性差药物非诺贝特的混合物在1440份 10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中使用ProScientific 400高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟，随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至药物熔点以上。该热混悬液随后保持在药物熔点以上，在3,400至3,600psig下，使用Microfluidizer M110Y，以循环方式均化，进行10次体积循环或批量通过，形成含有药物的热匀浆。在10次操作后，热匀浆经过热交换器被冰水冷却，之后，将短暂稳定的冷匀浆维持在4℃和15℃之间，在18,000psig（峰值）下使用Microfluidics M110 EH均化器进一步均化10至20次体积循环或批量通过。所得的包含有含水溶性差药物粒子的冷分散体通过冷冻和冷冻干燥进行干燥，获得干燥的含水溶性差药物的微小粒子。

实施例11

将按照实施例1至9制备的冷分散体置于10 ml小瓶中分别进行冷冻及冷冻干燥，得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例12

将按照实施例1至9制备的冷分散体分别进行喷雾干燥，得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例13

将使用非诺贝特按照实施例10制备的冷分散体置于10 ml小瓶中，冷冻并冷冻干燥，得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例14

将使用非诺贝特按照实施例10制备的冷分散体进行喷雾干燥，得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例15

225份作为表面活性剂的Lipoid E80、750份非诺贝特、375份山梨醇、以及750份蔗糖的混合物在6000份10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟，随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃，即药物熔点以上15℃。之后将热混悬液保持在85℃至99℃温度、在3,400至3,600psig下以重复循环的方式均化，使用Microfluidizer M110Y 均化器对其进行10次体积循环或批量通过，获得含有药物的热匀浆。在10次操作之后，热匀浆经过一热交换器被5℃至10℃的冷水冷却，将短暂稳定态冷匀浆保持在4℃至13℃，使用Microfluidics M110 EH 均化器在18,000psig（峰值）下进一步均化10至20次体积循环或批量通过。随后，将所得的含有直径小于1.0微米的含非诺贝特的微小粒子的冷分散体冷冻至约-40℃进行干燥，并在真空下冷冻干燥，得到干燥的含有非诺贝特的微小粒子。

实施例16.

将实施例15制备的干燥的含有非诺贝特的微小粒子与2 %Cabosil、5 %蔗糖以及0.25%硬脂酸镁混合。充分混合之后，将混合物进行压制，

可以任选地形成该组合物的压块中间体，将其磨细，任选地过筛形成均一的粒径，之后重新压制成药片剂。该片剂制备成以下的非诺贝特剂量水平，并按照其体积大小排序。

50 mg

51 mg

52 mg

53 mg

54 mg

67 mg

100 mg

102 mg

104 mg

106 mg

134 mg

150 mg

153 mg

156 mg

159 mg

160 mg

200 mg

213 mg

250 mg

300 mg

实施例17.

明胶胶囊用按照实施例15制备的干燥的含有非诺贝特的微小粒子填充，密封后得到口服胶囊。按照以下非诺贝特的剂量填充胶囊，并按照其体积大小排序。

50 mg

51 mg

52 mg

53 mg

54 mg
67 mg
100 mg
102 mg
104 mg
106 mg
134 mg
150 mg
153 mg
156 mg
159 mg
160 mg
200 mg
213 mg
250 mg
300 mg

实施例18.

用于人类的微流态化的磷脂-稳定的非诺贝特微粒制剂的口服生物利用度。

微流态化的Phospholipon 100H-稳定的非诺贝特微粒与吐温80及甘露醇组成的制剂的一种口服胶囊剂型（非诺贝特剂量为67 mg）给人类志愿者服用。该研究包括向8名人类志愿者按交叉设计口服给药单剂量的含100H-稳定的非诺贝特微粒制剂的胶囊，使用市售的微粒化非诺贝特制剂作为参照。给药剂量为67 mg。在每一次给药之前、之后120小时内的不同时间点收集血样。用高压液相色谱法检测代谢物，即非诺贝酸的浓度来测定血样中的药物浓度。其药动力学结果示于表5中。最小二乘方法平均值之比（ln-转换数据）为 1.49 ± 0.24 ，证明微流态化的磷脂-稳定的非诺贝特微粒制剂中的非诺贝特的生物利用度要优于现有的商业产品。

表5. 非诺贝酸的 C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$		
	C_{max} (ng. ml ⁻¹)	$AUC_{0-\infty}$ (ng. ml ⁻¹ . h)
微流态化的磷脂-稳定型非诺贝特微粒制剂 (67 mg)	2528	57236
现有的微粒化非诺贝特 (67 mg) 商品	1372	38629
Dunnett's t-检验 (log-转换数据)	p < 0.05	p < 0.05

实施例19.

对人类对象利用微流态化的磷脂-稳定的非诺贝特微粒制剂消除与非诺贝特市售制剂相关联的食物效应。

在一项单剂量的药物动力学研究中, 在禁食和喂食状态, 试验了微流态化的磷脂稳定的非诺贝特微粒制剂胶囊剂型的口服生物利用度并与市售的微粒化非诺贝特制剂比较, 所述的磷脂稳定的非诺贝特微粒制剂含有利用微流态化、吐温80和甘露醇制备的Phospholipon 100H-稳定的非诺贝特微粒。该研究包括向8名人类对象口服单剂量试验制剂的胶囊, 使用4处理周期作交叉设计。两种药物制剂都以67 mg胶囊形式给药。在每一次给药之前和之后120小时内的不同时间点收集血样。用高压液相色谱法检测代谢物非诺贝酸的浓度来测定血样中的药物浓度。在不同条件下的生物利用度 ($AUC_{0-\infty}$) 示于表6中。食物影响效果以喂食和禁食条件下 $AUC_{0-\infty}$ 的比值表示。试验结果证明, 市售的微粒化非诺贝特产品有显著的 ($p < 0.05$) 食物效应 (+73%), 而微流态化的磷脂类稳定型非诺贝特微粒的食物效应仅为13% (NS), 这证实了对于最佳生物利用度, 有效地消除了食物依赖性。

AUC _{0-∞} (ng·ml ⁻¹ ·h)	微流态化磷脂类稳定的非诺贝特微粒 (67mg)	市售非诺贝特微粒产品 (67mg)
禁食状态	57236	38629
喂食状态	64585	66969
F _{rel} (喂食/禁食)	1.13	1.73
Dunnett' st-试验 (In-转换数据)	NS	p < 0.05

实施例20.

微流态化的磷脂稳定的非诺贝特微粒制剂 (IDD-P™非诺贝特) 在人类对象中不存在食物影响的证明

在GMP条件下, 按照实施例15的方法, 经由此文描述的热熔融微流态化操作制备得到IDD-P™非诺贝特制剂, 将其用冷冻干燥法干燥后制成含有160 mg非诺贝特的片剂。在该制剂中, IDD-P™非诺贝特是被磷脂Lipoid E80稳定的微流态化微粒的形式, 并且是在蔗糖和山梨醇共存下经微流态化制得。在单剂量药动学研究中测定片剂IDD-P™非诺贝特制剂在禁食和喂食状态下的口服生物利用度。该研究包括使用交叉设计, 按照随机的顺序向八名人类对象给予含有160 mg非诺贝特的单片IDD-P™非诺贝特片剂。采用含有1000千卡及50 g脂肪的高脂饮食的喂食条件。在每一次给药之前和之后96小时内的不同时间点收集血样。用高压液相色谱法检测代谢物非诺贝酸的浓度来测定血样中的药物浓度。一定剂型 (例如口服的药物组合物) 的药物的生物利用度由在患者中检测到的药物累积量随时间的变化得到, 用在血中检测到的非诺贝酸浓度对时间的图中曲线下的面积计算。在给食和禁食条件下得到的生物利用度 (AUC_{0-∞}) 数据示于表7中。食物影响以喂食和禁食条件下的AUC_{0-∞}之比表示。95%的比值 (禁食/喂食) 表明食物对于IDD-P™非诺贝特的生物利用度的影响基本上不存在。禁食/喂食下的AUC_{0-∞}比例为1.07。这样, 在此实施例, 微流态化的磷脂稳定型非诺贝特微粒的生物利用度在禁食和喂食条件下的增加不到8%。

表7. 在禁食和喂食条件下非诺贝酸的AUC _{0-∞}	
	AUC _{0-∞} (ng·ml ⁻¹ ·h)
禁食状态	126282
喂食状态	135201
F _{rel} (禁食/喂食) ⁽¹⁾	0.95

⁽¹⁾ 采用ln-转换数据的最小二乘方法平均值

实施例21.

以下制剂按照实施例10中制备干燥前混悬液的方法制备:

- 21-1) 10%非诺贝特、3%Lipoid E80、10%蔗糖;
- 21-2) 10%非诺贝特、3%Lipoid E80、10%蔗糖、5%山梨醇;
- 21-3) 10%非诺贝特、3%Lipoid E80、10%蔗糖、1%山梨醇;
- 21-4) 9%非诺贝特、2.7%Lipoid E80、19%蔗糖、4.5%山梨醇。

将制剂在一市售的喷雾干燥器中干燥, 该干燥器由一内直径为1.22米、柱高为1.14米、底部为一60°圆锥型的舱腔组成。作为工艺气体的电热空气经由一顶部分散器通入。每一喷雾干燥的制剂最初都以可置于干燥气氛中而不结块的干燥粉末的形式分离出来。制剂21-2在喷雾干燥前的混悬液中的最初体积重量平均粒径为1.7微米, 由其制得的喷雾干燥粉末样本在每升含2g NaCl和7 ml 浓HCl 的模拟胃液中以温和的超声处理方法重组后的平均粒径为1.9微米。

实施例22.

Lipoid E80和非诺贝特的混合物在10mM pH为 8.0 +/-0.2的水性磷酸盐缓冲液中用ProScientific 400 高剪切混合器在环境温度下以2,000到3,600 rpm的转速均匀分散30分钟, 随后在转速为2,500到4,000 rpm的连续高剪切混合下加热至95℃, 即药物熔点以上15℃。该热混悬液随后保持在85℃至99℃之间, 在3,400至3,600psig下, 使用Microfluidizer M110Y分批均化, 进行3至10次的体积循环, 形成含有药物的热匀浆。之后该热匀浆经过一热交换器被5℃至10℃的冷水冷却, 然后将短暂稳定态冷匀浆保持在4℃至13℃下, 使用Microfluidics M110 EH 均化器在18,000psig (峰值) 下进一步均化10至20次体积循环。得到的用磷脂稳定的含有非诺贝特小粒子的

冷分散体用填充剂和赋形剂处理，在环境温度下混合，之后喷雾干燥。以下按照此方法制备的组合物（以wt %计）粉末所具有的体积重量型直径，在经温和的超声处理重组后为1至2微米，未用超声处理的最小状态（vol. wt）为1.5微米。制得的粉末易于流动、易于倾倒转移、并且没有粘性。这些粉末中的含水量少于2.5%，在某些情况下，如22-e，约为1%。

混悬液 No.	非诺贝特	Lipoid E80	蔗糖	甘露醇	Ac-Di-Sol	Cab-0-Sil (胶体 二氧化硅)
22-a	10.0	0.5	17.5			
22-b	10.0	0.5	17.5		1.8	
22-c	10.0	0.5	17.5			0.5
22-d	10.0	0.5	7		3	0.5
22-e	10.0	0.5		7	3	0.5
22-f	10.0	0.5	17.5		1.8	0.5

喷雾干燥粉末（100份）与赋形剂Avicel-PH102（18.5份）、Ac-Di-Sol（3.95份）、Cab-0-Sil（0.62份）、以及硬脂酸镁（0.25份）相混合，将混合物预压成1 mm颗粒或丸块，之后粉碎并过筛（美国标准#14号筛），与另加的硬脂酸镁混合，之后压成片剂。无论是自动压片机还是使用CMS-15压片机（Cadmach Machinaries）人工压片，不同批次生产的片剂的硬度都在2至9 KPa之间。片剂的崩解时间在3至10分钟之间。

实施例 23.

进行一项双处置、双阶段、双序交叉临床研究以便评估24名健康志愿者在单剂量口服含有磷脂稳定型非诺贝特微粒的本发明片剂后血液内非诺贝特的相对生物利用度。非诺贝特片含有160 mg非诺贝特，由含0.1%和3%水分的干燥的本发明冷冻干燥粉末得到，该粉末则由含有10%非诺贝特、3%Lipoid E80、10%蔗糖、5%山梨醇的微粒的混悬液得到，并进一步与占粉末5%重量的蔗糖加上0.2%的硬脂酸镁和0.2%胶体二氧化硅相混合。本发明制剂的非诺贝酸生物利用度与200mg胶

囊剂形式的现有的商品微粒化非诺贝特 (Tricor[®]) 作比较。在低脂测试餐后, 在5分钟内口服每一剂型。研究分成2个研究阶段, 研究阶段1和研究阶段2。在每一阶段中, 给予每一对象单一剂量的非诺贝特。在两次给药之间有10天的洗除阶段。在每次给药前和在给药后96小时内收集血浆样本。使用已确认有效的分析方法 (HPLC-UV) 对血浆样本进行非诺贝酸检测。确定相关的药动力学参数以评估每一制剂在给药后的非诺贝酸生物利用度, 将试验制剂与参考制剂相比较。以下结果证明在低脂喂食条件下, 本发明制剂和现有的商品微粒化非诺贝特 (Tricor[®]) 具有生物等效性。

参数 (N=24)	低脂餐时给予160mg本发明非诺贝特制剂			低脂餐时200 mg Tricor [®]		
	平均	+/-SD	CV (%)	平均	+/-SD	CV (%)
AUC ₀₋₁ =按照线性梯形规则计算的试验曲线下面积 (ng·h/mL)	137587.71	48203.28	35.03	149272.07	58621.21	39.27
AUC _{0-∞} =外推至无限的曲线下面 (ng·h/mL) 积	140067.57	49380.22	35.25	152599.13	60529.39	39.67
C _{max} =最大血浆浓度 (ng/mL)	11204.05	2507.73	22.38	10401.84	3039.54	29.22
%外推	1.76	1.13	63.91	2.12	1.22	57.83
t _{max} =到达最高血浆浓度的时间 (小时)	3.21	1.10	34.36	4.75	0.90	18.88
k _{el} =清除速率常数 (h ⁻¹)	0.0507	0.0220	43.51	0.0449	0.0177	39.37
t _{1/2 el} =半清除时间 (h)	15.72	5.47	34.76	17.77	6.51	36.63
F _{rel} =相对生物利用度 (%)	94.05	12.36	13.14	100.00	0.00	-
	AUC ₀₋₁		AUC _{0-∞}		C _{max}	
使用最小二乘方法 (ln转换数据) 计算的LS平均值之比	94.09%		93.69%		110.73%	
使用算术平均值 (未转换数据) 计算的算术平均值之比	92.17%		91.79%		107.71%	
使用ln-转换数据得到的90%置信区间	89.15%至99.31%		89.09%至98.53%		101.84%至120.39%	
个体本身的变差系数	10.27%		9.58%		15.98%	