

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610159389. X

[51] Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61J 3/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1981742A

[22] 申请日 1998. 8. 10

[21] 申请号 200610159389. X

分案原申请号 98116282.7

[30] 优先权

[32] 1997. 8. 11 [33] US [31] 60/055,221

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 W·J·库拉托罗 S·M·赫比格

J·A·S·奈廷格尔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 陈轶兰

权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图 1 页

[54] 发明名称

提高生物利用度的固体药物分散体

[57] 摘要

含有微溶药物和羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)的喷雾干燥固体分散体,它能够在使用环境中提供提高了的水溶解度和/或生物利用度。

1.含有喷雾干燥固体分散体的组合物，该分散体含有水微溶的药物和HPMCAS，该分散体在使用环境中提供了所述药物最大浓度，这一浓度相对于含有等量未分散药物的对照组合物来说至少高1.5倍。

2.如权利要求1所述的组合物，其中药物的剂量与水溶解度之比大于100。

3.如权利要求1所述的组合物，其中药物未分散时为结晶。

4.如权利要求1所述的组合物，其中药物未分散时为非晶形。

5.如权利要求1所述的组合物，其中使用环境是胃肠道。

6.如权利要求1所述的组合物，其中使用环境是MFD。

7.含有喷雾干燥固体分散体物质的组合物，该分散体含有微溶药物和HPMCAS，该分散体在MFD中具有最大过饱和浓度，该浓度比含有等量未分散药物的对照组合物的平衡浓度至少高1.5倍。

8.如权利要求7所述的组合物，其中药物的剂量与水溶解度之比大于100。

9.如权利要求7所述的组合物，其中药物未分散时为结晶。

10.如权利要求7所述的组合物，其中药物未分散时为非晶形。

11.含有喷雾干燥分散体的组合物，该分散体含有水微溶药物和HPMCAS，该分散体在体内能够达到所观察到的最大血药浓度（ C_{max} ），其比含有等量未分散药物的对照组合物的浓度至少高1.25倍。

12.如权利要求11所述的组合物，其中药物未分散时为结晶。

13.如权利要求11所述的组合物，其中药物未分散时为非晶形。

14.如权利要求11所述的组合物，其中药物的剂量与水溶解度之比大于100。

15.含有喷雾干燥分散体的组合物，该分散体含有水微溶的药物和HPMCAS，该分散体能够在体内达到比含有等量未分散药物的对照组合物高至少1.25倍的AUC。

16.如权利要求15所述的组合物，其中该药物在未分散时是结晶。

17.如权利要求 15 所述的组合物，其中该药物在未分散时是非晶形的。

18.如权利要求 15 所述的组合物，其中该药物对水溶解度之比大于 100。

19.制备喷雾干燥固体分散体的方法，它包括：

A.配制一种溶液，该溶液含有(i)HPMCAS，(ii)一种水微溶药物，和(iii)(i)和(ii)都溶解其中的溶剂；和

B.把该溶液喷雾干燥，由此形成平均直径小于 100 μm 的喷雾干燥颗粒。

20.如权利要求 19 所述的方法，其中该溶剂中药物的浓度小于 20g/100g 的溶剂。

21.如权利要求 19 所述的方法，其中喷雾干燥是在所述液滴在少于 20 秒内固化的条件下进行的。

22.如权利要求 1 所述的组合物，其中药物在 MFD 中浓度在达到最大过饱和浓度后 15 分钟内不低于最大过饱和浓度的 25 %。

23.如权利要求 1 所述的组合物，其中该分散体是直径小于 100 μm 的颗粒形式。

24.如权利要求 7 所述的组合物，其中该分散体是直径小于 100 μm 的颗粒形式。

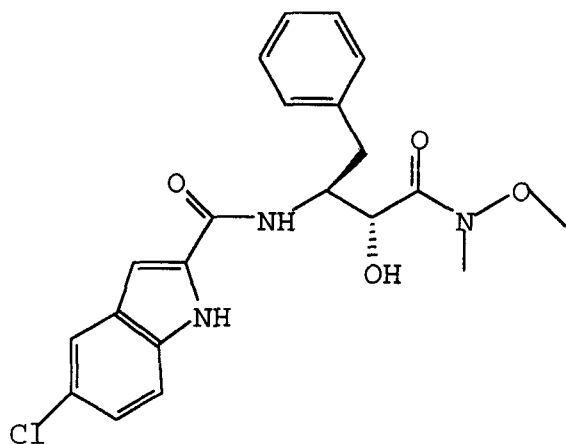
25.如权利要求 11 所述的组合物，其中该分散体是直径小于 100 μm 的颗粒形式。

26.如权利要求 15 所述的组合物，其中该分散体是直径小于 100 μm 的颗粒形式。

27.如权利要求 1 所述的组合物，其中药物与 HPMCAS 的重量比为 1/0.2 至 1/100。

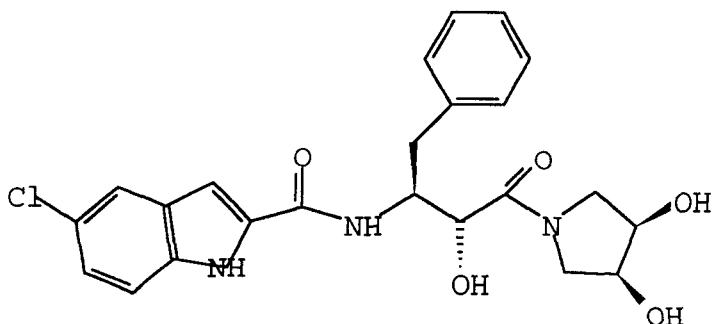
28.如权利要求 1、7、11 或 15 所述的组合物，其中所述化合物是糖原磷酸化酶抑制剂。

29.如权利要求 1、7、11 或 15 所述的组合物，其中所述化合物或其药用盐是



。

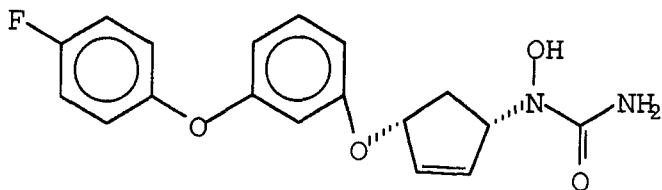
30.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中所述化合物或其药用盐是



。

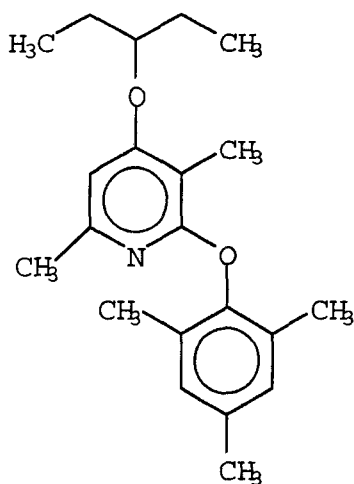
31.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物是5-脂酰氧合酶抑制剂。

32.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物或其药学上可接受的盐是



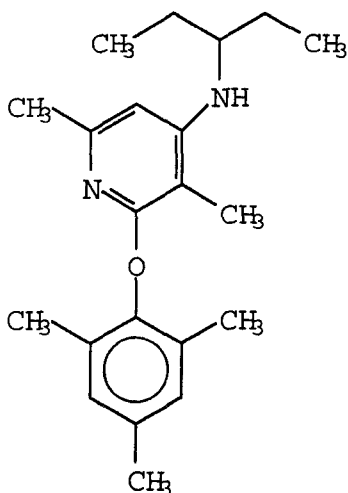
33.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物是促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）抑制剂。

34.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物或其药用盐是



。

35.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物或其药
学上可接受的盐是



。

36.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物是精神
抑制药。

37.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物是
ziprasidone。

38.如权利要求1、7、11或15所述的组合物，其中该化合物是选自
于灰黄霉素、硝苯地平 and 苯妥英。

提高生物利用度的固体药物分散体

本申请是申请日为 1998 年 8 月 10 日、发明名称为“提高生物利用度的固体药物分散体”的中国发明专利申请 No.98116282.7 的分案申请。

本发明涉及提高水溶液浓度的药物组合物、该组合物的制备方法以及使用该组合物的方法。尤其是，涉及一种含有在羟基丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸盐中微溶药物的喷雾干燥分散体的组合物。

在制药领域中人们都知道低溶解度的药物常常表现出很差的生物利用度或不规则的吸收，不规则的程度受剂量水平、患者的给药状态和药物形态等因素的影响。

药物在基质中的固体分散体可以通过配制药物和基质的均匀溶液或熔化物然后冷却或去除溶剂来固化该混合物制得。在二十多年前人们已知这类分散体。在口服时，这类药物结晶的固体分散体比含有未分散的药物结晶的口服组合物常常显示出提高的生物利用度。

一般讲，人们知道使用水溶性聚合物作基质材料常会得到好的效果。已被使用过的水溶性聚合物的例子包括聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羟丙基纤维素（HPC）、甲基纤维素（MC）、环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物（PEO/PPO）以及聚乙二醇（PEG）。在 1986 年固体非晶形分散体的综述中（见，Ford, J.L., Pharm Acta. Helv., 61:3(1986)），对选择适当的基质设置了标准，其中把基质称之为“载体”。在这些标准中首先并且是最重要的条件是这种载体“应当与水有真正快速的混溶特性”。当前广泛支持的这种观点的结果是，药物在聚合物的固体非晶形分散体的多数报道都使用了在水或胃液快速溶解的聚合物如 PVP、PEG 或其它水溶性聚合物。

只有相当少的报道在非晶形分散体中使用了不溶于水的聚合物作基质材料，尽管有些情况这类聚合物可溶于碱性水中。这些报道的多数焦点很清楚是达到药物持续释放的目的而不是增加生物利用度。例如，羧甲基纤维素钠（NaCMC）和羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸盐（HPMCAS），二者都是不溶于水或胃液但溶于碱性水中，如在溶解了 HPMCAS 后，该溶

液含有足够的碱使 pH 为 6.5 或更大, 它们已被用于尝试同时用胶囊包裹并通过一种喷雾干燥方法形成药物的分散体。参见, Wan 等, 药物开发与工业制药, 18:9, 997-1011(1992)。作者试图通过把茶碱的结晶和 HPMCAS 的颗粒分散在水中形成茶碱在 HPMCAS 中的分散体。不管是药物还是 HPMCAS 都没有可察觉地溶于水中。把所得到的浆液喷雾干燥并形成一种由长薄针状茶碱和分散的 HPMCAS 颗粒组成的产物(第 1009 页, 第 11 行)。作者总结为(第 1010 页, 第 5 行)在对聚合物的研究中发现只有 HPMCAS 不适合它们的方法。作者指出该方法的目的是阻止而不是提高药物释放的速率。实际上, 对公开的所有聚合物来说, 体外试验显示出了相同或低于单一药物所达到的药物的浓度。

Miyajima 等人的美国专利 US 4,983,593 首先公开了 HPMCAS 与称作 NZ-105 的药物配制的剂型。该专利公开了形成的“一种生物利用度显著增强并容易被配制为片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂等的组合物”。该专利教导该制剂的制备可以是把 NZ-105 和 HPMCAS 溶于一种有机溶剂中并通过真空干燥、喷雾干燥、冷冻干燥等除去溶剂, 或者使用流化床制粒法、离心包衣法或锅式包衣法包衣一种填充剂如一种无机盐(例如磷酸氢钙)或糖(例如乳糖、蔗糖等)制成颗粒。该专利公开了颗粒也可以通过向填充剂中加入一种溶剂并揉捏该混合物然后干燥来制备。该专利中的所有实施例都是描述 HPMCAS 和 NZ-105 的分散体, 即通过(1)包衣磷酸氢钙颗粒或乳糖结晶形成直径最多达到 1400 μ m 的大颗粒的流化床制粒方法, 或者通过(2)与乳糖真空干燥形成固体块然后磨成粉状物。

Nakamichi 等人的美国专利 US 5,456,923 主要公开了一种生产固体分散体的方法, 它是把药物和聚合物载体的混合物通过一台双螺杆复合压出机。其中提到 HPMCAS 能够作为使用的适当聚合物组中一种聚合物。

Shogo 等人的美国专利 US 5,456,923 公开了制备固体分散体的一种挤压成型法。HPMCAS 包括在聚合物组中, 聚合物组中还包括如淀粉或明胶等用作基质材料的物质。

在药物化学杂志 (Chem. Pharm. Bull), 38(9), 2547-2551(1990)中 Takeichi 等试图用球磨机研磨制得的 HPMCAS 和尿嘧啶的固体分散体来提高直肠的吸收, 但是结果表明尿嘧啶的吸收反而低于低分子量基质材料

如癸酸钠的吸收。不建议使用 HPMCAS。

在药物化学杂志, 38(9), 2542-2546(1990)中 Baba 等人通过与 50 个其它基质材料一起制备了尿嘧啶和 HPMCAS 的磨细的混合物。尽管在尿嘧啶的溶解方面观察到共同磨制的 HPMCAS 物比药物结晶和 HPMCAS 的简单混合物有一些提高 (大约为 2 倍), 但是当聚合物对药物比率增加时这种提高却下降了。这使得研究者得出结论 HPMCAS 吸附在尿嘧啶的表面从而妨碍尿嘧啶的溶解。不建议使用 HPMCAS。

Yakuzaigaku, 53(4), 221-228(1993)中 T. Yamaguchi 等人制备了 4"-O-(4-甲氧基苯基)乙酰泰乐菌素 (MAT) 在 HPMCAS 以及 CMEC 中的固体非晶形分散体。在 pH4.0 的溶解试验表明 MTA 的超饱和浓度是结晶 MAT 与 HPMCAS 的分散体的 9 倍。这一浓度和非晶形药物单独溶解相差不多。但是, HPMCAS 的存在比单一的非晶形药物维持过饱和的时间更长。作者报道甚至用 CMEC 分散体能得到更好的结果, 所以, 作者得出结论 CMEC 是优选的分散体基质。

一方面, 本发明提供了一种含有喷雾干燥固体分散体的组合物, 该分散体含有微溶药物和羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸盐 (HPMCAS), 该分散体提供在使用环境中的该药物的最大浓度比含有等量未分散药物的对照组高至少 1.5 倍。

另一方面, 本发明提供了一种增加微溶药物生物利用度的方法, 它包括以含有喷雾干燥固体分散体的组合物形式服用该药物, 其中该分散体含有该药物和羟丙基甲基纤维素醋酸琥珀酸盐 (HPMCAS), 该分散体提供在使用环境中的该药物的最大浓度比含有等量未分散药物的组合物高至少 1.5 倍。

又一方面, 本发明提供了制备喷雾干燥固体分散体的方法, 它包括:

A. 形成含有 (i)HPMCAS, (ii)微溶于水的药物, 和 (iii)(i)和(ii)都溶解于其中的溶剂, 的溶液; 和

B. 把该溶液喷雾干燥, 由此形成平均直径小于 $100\mu\text{m}$ 的喷雾干燥颗粒。在一个优选实施方案中, 药物在溶剂中的浓度低于 $20\text{g}/100\text{g}$ 溶剂, 总固体含量小于 25 重量%, 优选小于 15 重量%。在另一优选的实施方案中, 在液滴固化小于 20 秒的条件下进行喷雾干燥。

适合于本发明的微溶药物在非分散状态时可以是结晶或非晶形的。一旦分散，结晶药物几乎都是非晶形的，这正如用扫描量热法或 X-射线衍射法所测定的。

在说明书和附加的权利要求中的术语“药物”是常规的，意指当给予动物包括人时具有有益预防和/或治疗性质的化合物。

使用环境既可是动物包括人的体内胃肠道环境，或者是体外环境的试验溶液，一个实施例是“MFD”（禁食的十二指肠模型）溶液。下面进一步公开和讨论分散体（或含有分散体的组合物）相应的体内试验，更方便地说，体外试验以确定它们是否在本发明的范围内。

在一个优选的实施方案中，药物/HPMCAS 喷雾干燥分散体自身组成基本是微溶的药物和 HPMCAS。分散体中也可以包括其它组分，但这些组分是惰性的，即不会相反地影响在使用环境中分散体可达到的药物最大过饱和浓度（MSSC）。也可以包括影响 MSSC 的组分，只要它们对 MSSC 的相反影响（即降低）不显著，也就是说，在分散体中的所有这类组分与不含这类组分的喷雾干燥分散体相比不使 MSSC 降低 20% 以上。可以任意量包括不影响或实际上改善 MSSC 的组分。一般，不考虑任何残余溶剂，在分散体中 HPMCAS 和药物的量应当大于 75 重量%。

在体外，如果当对分散体进行溶解试验，用该分散体达到的药物最大过饱和浓度比含有等量未分散体药物的溶解试验组合物得到的平衡浓度高至少 1.5 倍时，那么含有 HPMCAS 中微溶药物的喷雾干燥分散体的组合物属于本发明的范围。“溶解试验”指用 HPMCAS 可溶于其中的含水溶液作试验介质的可重复的标准试验。一般，在 HPMCAS 溶解后 pH 为 6 和更高的水溶液（即，水溶液）是理想的。当然，该试验也应当能够重复性地评估药物的平衡和/或过饱和浓度。如美国药典 XXIII(USP)溶解试验第 711 章，器械 2 中所述，常规溶解试验在 USP-2 仪器中使用 MFD 溶液作试验介质。溶液体积、搅拌速度和温度无严格要求，只要在类似或标准条件下可测试试验分散体和对照物就可以，例如 500mL 的 MFD，100rpm 搅拌速度和 37℃。也可以使用这些参数的其它值，只要它们保持稳定以使所测浓度是在相同条件下测试的。一般进行溶解试验是通过比较含药物/HPMCAS 分散体的试验组合物和除了含有以平衡-结晶或者非晶形-形

式纯药物外的相同对照组合物进行的。除了不含 HPMCAS 外，对照组合物一般与试验组合物相同。HPMCAS 可以被简单地全部忽略并仅仅把药物加到组合物的其余组分中，或者 HPMCAS 被等量的惰性不吸收的固体稀释剂如微晶纤维素替代。这样，对照组合物也以试验组合物所含的其它组分量含有任何赋型剂和/或其它组分。

优选的分散体是在体外（如 MFD）达到 MSSC 后 15 分钟优选达到 MCCS 后 30 分钟期间药物浓度下降到不低于 MSSC 的 25%。

以相同方式，如果当在体内测试含有该分散体的组合物时，用该组合物达到的 C_{max} 比用含等量未分散药物的组合物所达到的 C_{max} 高至少 1.25 倍（即，高 25%），则含有微溶药物的 HPMCAS 分散体的组合物属于本发明的范围。如上所示， C_{max} 是在测试体血清或血浆中药物最大浓度的简写。体内的试验方案可设计成多种方式。通过测试给予试验组合物的群体的 C_{max} 并把它与给予对照物的相同群体的 C_{max} 相比较，可以评估试验组合物。

本发明的组合物在 AUC 方面显示出至少 1.25 倍的提高，其中的 AUC 是纵坐标（Y-轴）表示的血清或血浆的药物浓度对横坐标（X-轴）表示时间测绘的曲线（AUC）下的面积测定值。一般，AUC 的值表示取自患者测试群体中所有目标的许多数值并且是对整个试验群体均分的平均值。通过测试给予试验组合物的群体的 AUC 并把它与给予对照物的相同群体的 AUC 相比较，就可以评估试验组合物。

AUC 是大家所熟知的，并经常在制药领域中作为使用工具且已经被广泛描述过，例如，在“药物动力学方法和计算”，Peter E. Welling, ACS 185; 1986。本发明的 AUC 一般是在首次给予分散体或对照物起 48 或 72 小时期间测定的。

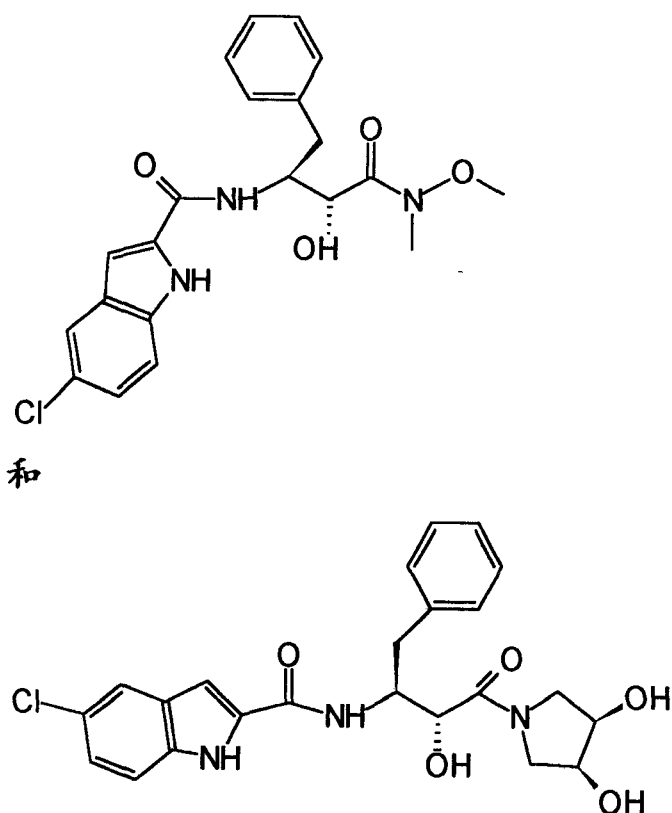
因此，如果组合物在体内具有的 C_{max} 或者 AUC 是含有等量非分散药物的组合物所具有的相应 C_{max} 或 AUC 的 1.25 倍，那么该组合物属于本发明的范围。在一个优选的实施方案中，除了如上讨论的本发明组合物在 C_{max} 方面显示出至少有 1.25 倍的提高外，它也在 AUC 方面具有至少 1.25 倍的提高。

可在人或适当的动物模型如狗中测定 C_{max} 和 AUC。

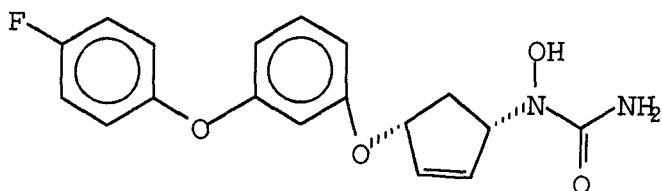
上述所用的“微溶药物”是指几乎完全不溶于水或水溶性极差的药物。更具体地说,该术语是指剂量(mg)与水溶解度(mg/ml)之比大于100ml的任何有益治疗剂,其中药物溶解度是在未缓冲水中中性(如游离碱或游离酸)形式的溶解度。这种定义包括但不限于具有几乎无水溶解度(小于 $1.0\mu\text{g/ml}$)的药物,因为已测定本发明对这类药物是有益的。一般讲,这类药物可分散在HPMCAS从而多数药物不是以直径大于 0.1μ 的结晶形式存在。这类药物可以富集药物的非晶形范围存在,只要该药物在下文所公开的体外试验中溶解以形成过饱和溶液即可。但一般优选分子形式分散的药物从而很少或没有以分离的非晶形区的药物存在。

对本发明目的而言,“微溶非晶形药物”是指非晶形状态的药物是如上所述微溶并在 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 存储30天用量热技术或粉末x-射线衍射检测也显示无结晶倾向。这类药物的一个例子是N-叔丁基-2-{3-[3-(3-氯代苯基)-脲基]-8-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氢苯并[b]氮杂萘-1-基}-乙酰胺,它的水溶解度(pH6.5)低于 $3.0\mu\text{g/ml}$ 并有较宽的熔点范围 $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ 到 $137\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

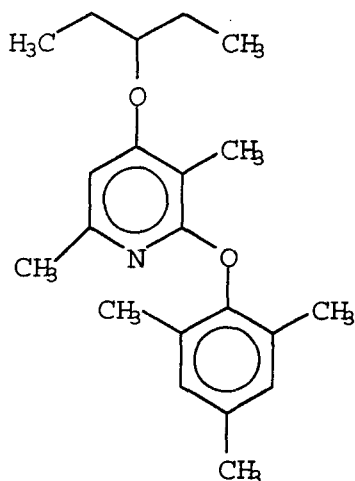
用于本发明的一类优选化合物是糖原磷酸化酶抑制剂,如1996年12月12日国际公开的WO96/39385的PCT/IB95/00443中所描述的那些。具体的化合物包括具有下列结构的那些:



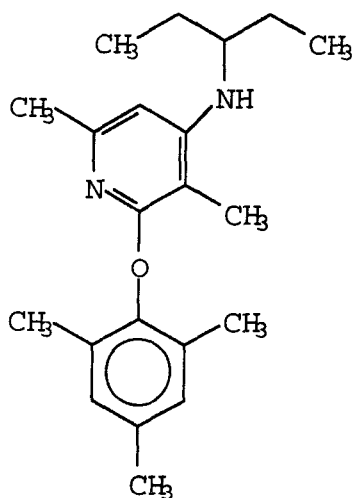
用于本发明的其它优选的化合物是 5-脂肪氧合酶抑制剂，如以 WO 95/05360 公开的 PCT/JP94/01349 中所描述的那些。优选的化合物具有下列结构式：



用于本发明的其它优选的化合物是促肾上腺皮质释放激素 (CRH) 抑制剂，如以 WO 95/33750 公开的 PCT/IB95/00439 中所描述的那些。优选的化合物具有下列结构式：



和



其它优选的化合物类是抗精神疾病药。特别优选的化合物是 ziprasidone。

其它优选的化合物包括灰黄霉素、硝苯地平 and 苯妥英。

上述特殊的化合物和类别当然包括它们的所有形式，这些形式包括药学上可接受的盐、水合物、多晶形和立体异构体。

“MFD”是“禁食的十二指肠模型”液的首字母缩略词，它是为测定具体药物/HPMCAS 分散体是否落入本发明范围而使用的体外试验介质。MFD 试验介质借助于摹拟体内环境而使得试验能够在更方便的体外条件和环境进行。对本发明的目的而言，MFD 是含有 82mM (毫摩尔) NaCl、20mM 的 Na_2HPO_4 、47mM 的 KH_2PO_4 、14.7mM 的牛黄胆酸钠和 2.8mM 的 1-十六烷基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱的水溶液，从而使得该溶液 pH 大约为 6.5 和渗透压大约为 290mOsm/kg。下面将更详细地描述 MFD。

本文所使用的术语“HPMCAS”指的是纤维素衍生物族，它们具有 (1) 两种类型的醚取代基，甲基和/或 2-羟丙基和 (2) 两种类型的酯取代基，乙酰基和/或琥珀酰基。在科学文献中为 O-(2-羟丙基)-O-甲基-纤维素醋酸琥珀酸盐。刚才提到的四个总类型的每一个的取代程度可以在较宽范围内变化来影响该聚合物的化学和物理特性。HPMCAS 的这种易变性使得其结构最佳化从而得到有益药物的优良性能。HPMCAS 可以如下所述合成或从商业上买到。商业上可得到的 HPMCAS 的三种例子是 Shin-Etsu AQOAT[®]-LF、Shin-Etsu AQOAT[®]-MF 和 Shin-Etsu AQOAT[®]-HF。所有这三种聚合物都是由 Shin-Etsu 化学公司 (日本, 东京) 制造的。并且这三种都已被证实适用于实施本发明。产生为在体外试验中得到和保持过饱和和在体内得到较高生物利用度的最好性能的特殊级别将根据所运送药物的特殊化学和物理特性的不同而变化。对 HPMCAS 来说优选的重均分子量范围是 10,000 到 1 百万道尔顿，优选 10,000 到 400,000 道尔顿，这是用聚环氧乙烷标准物测的。

用于本发明的优选药物包括剂量与水溶解度比大于 100 的药物，其中水溶解度是在未缓冲的水中测定的。对可离子化的化合物来说，合适的溶解度是游离碱、游离酸或两性离子即中性形式的溶解度。对配制本发明喷雾干燥的 HPMCAS 分散体特别有益的药物包括具有剂量与水溶解度之比大于 500 的那些药物。在本文实施例中会描述这类药物的例子。

一般地，除非另外说明，“溶解度”都是指水溶解度。

现已测得微溶药物的 HPMCAS 喷雾干燥固体分散体具有独特性能，可以使其广泛用于制备口服剂型。同时希望不要被任何特殊的理论或机理所限制，应当相信对药物在一种基质材料中的固体非晶形分散体来说，为了使其在提高微溶药物的生物利用度方面起理想的作用，该基质材料一般必须具有下列功能：

- 1.分散药物，由此降低或阻碍药物在固态的结晶速率，
- 2.体内溶解，由此把药物释放到胃肠道，
- 3.抑制水溶解的药物的沉淀或结晶。

现已测得微溶药物在 HPMCAS 中的喷雾干燥的固体分散体在所关心的上述功能 1 - 3 方面是优异的并且这种分散体出人意料地能够提供较好的制剂性和溶解性。

如果药物没有从非晶形固态往结晶的强烈趋势，那么仅仅需要后两种功能。当制备药物在 HPMCAS 中的固体非晶形分散体时，该药物将在药物 HPMCAS 分散体溶解之前或者之后达到比单纯药物的平衡溶解度更高的浓度。这就是说，该药物达到了过饱和浓度，并且这种过饱和浓度将持续相当长的时期。HPMCAS 在上述三方面都能很好地起作用从而在已知基质材料中它唯一能抑制较宽范围的微溶药物从过饱和溶液中沉淀或结晶。进一步，希望还不被理论所局限，应当相信喷雾干燥能快速除去溶剂从而大大地防止了药物和 HPMCAS 的结晶，或者至少相对于形成分散体的其它方法（包括其它去除溶剂的方法如旋转蒸发）降到了最小。另外，在多数情况下，喷雾干燥能够足够快地影响溶剂的去除以致于甚至大大防止或减少非晶形药物和 HPMCAS 的相分离。这样，HPMCAS 和喷雾干燥能够提供一种更好的更加均匀的分散体，其中药物能更有效地分散在聚合物中。相对于制备分散体的其它方法，由喷雾干燥制得的分散体增加的性能能够在体外试验中提供更高的药物浓度。

令人惊奇的是，含有 HPMCAS 和一种微溶非晶形药物的喷雾干燥混合物的固体非晶形分散体，即从它们的非晶形状态向结晶趋势较小的分散体有益于本发明。这类药物的 HPMCAS 固体分散体在体外溶解试验中出人意料地显示出比含有未分散非晶形药物的组合物较高的过饱和程度和时间。

这种发现正好与常规知识相反，常规知识只是针对纯状态的结晶药物或制成非晶形同时自发发展到结晶状态的药物制备固体非晶形分散体来试图提高药物的生物利用度。事实上，在开发适当基质材料的过程中，已开发和使用了两种体外筛选方法（见实施例 2 和 3）来筛选较宽范围的药物。这些体外筛选试验的结果，以药物在 MFD 溶液中的含量为准，当口服给狗或人口服时可基于药物在血中的含量预测体内生物利用度。从这些筛选试验获得的结果支持了本发明出人意外的发现即在纯状态为非晶形或者结晶趋势较小（如结晶力较低的）的疏水性药物的非晶形分散体在体外溶解试验中也显示出比单纯的非晶形药物较大提高的过饱和程度和时间。这种发现对常规知识来说是出人意外的在于常规知识认为把药物分散到一种基质材料中的作用是为了防止或延缓它的结晶，这样使用这类基质应当很少增加已经是非晶形药物的溶解度。

图 1 是实施例中所用的微型喷雾干燥设备的流程示意图。

图 2 是实施例中所用的微型喷雾干燥设备的流程示意图。

如 Tezuka 等人的碳水化合物研究 222 (1991) 255 - 259 和 Onda 等人的美国专利 US 4,385,078 中所公开的，用乙酸酐和琥珀酸酐处理 O-(羟丙基)-O-甲基纤维素来进行 HPMCAS 的合成，本文把这些文献在此引用为参考。尽管在文献中人们经常把这类纤维素的衍生物认为只是在与每个纤维素的葡萄糖重复单位上的三个羟基连接的四个取代基具有可变平均含量，¹³C-NMR 研究表明最初存在于 2-羟丙基上的多数羟基被甲基、乙酰基、琥珀酰基或者第二个 2-羟丙基取代，见 US 4,385,078。尽管只要所得到的聚合物在小肠的 pH 如 pH6 到 8 能够溶解几乎不同基团任何程度的取代都能使用，但取代基甲氧基、羟基丙氧基、乙酰基和琥珀酰基的量一般分别在 10 到 35wt%、3 到 15wt%、3 到 20wt% 和 2 到 30wt%。优选这些取代基的量分别为 15 到 30 wt%、4 到 11wt%、4 到 15wt% 和 3 到 20wt%。另外，HPMCAS 可以容易从许多商供者处购得。

相对于在本发明的分散体中药物量，HPMCAS 的量在药物:聚合物重量比 1: 0.2 至 1: 100 的较宽范围变化。但是，在多数情况下，药物与聚合物的比优选大于 1: 0.4 和小于 1: 20。能够得到满意结果的最小药物:聚合物的比例可以从药物到药物变化并在下文所描述的体外溶解试验中最

好测定。

尽管本发明固体非晶形组合物中的主要组分可简单是运送的药物和 HPMCAS，但也可使用该分散体中其它赋型剂甚至优选。例如，除 HPMCAS 外的至少在 pH1.0 和 8.0 的范围内溶于水溶液的聚合物也能与 HPMCAS 一起包括在该分散体中。例如，现已发现能够形成药物和常规基质材料如 PVP、HPC 或 HPMC 的非晶形分散体，然后与 HPMCAS 研磨并且对一些药物来说它们比不含 HPMCAS 的相同分散体还具有更好的性能。在这种情况下，无论药物是结晶或非晶形，很明显 HPMCAS 的主要益处是抑制药物从过饱和溶液中沉淀或结晶。作为本发明的优选实施例包括的分散体是将药物、HPMCAS 和一种或多种额外聚合物共同喷雾干燥，其中药物和 HPMCAS 含量不高于分散体的 75%。

本文用作分散体组分的另一类型赋型剂是表面活性剂如脂肪酸和磺烷基酯；商品表面活性剂如以下列商标出售的那些如氯化苄乙氧铵 (benzethonium chloride) (Hyamine[®]1622, 从 Lonza, Inc., Fairlawn, NJ 得到), 二十二烷酸钠 (docusate sodium) (可以从 Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO 得到) 以及聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯 (Tween[®], 可以从 ICI Americas Inc, Wilmington, DE 得到, Liposorb[®] P-20, 可以从 Lipochem Inc, Patterson, NJ 购得, 和 Capmul[®] POE-0, 可以从 Abitec Corp., Janesville, WI 得到), 以及天然表面活性剂如牛黄胆酸钠、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱、卵磷脂和其它磷脂类和单和二甘油酯类。有益地使用这类物质使得湿润变得容易而增加溶解速率, 由此提高所达到的最大药物浓度和过饱和的程度, 并且也通过如络合、形成包合络合物、形成微团或吸附到晶形或非晶形固体药物表面的机理与溶解的药物反应来抑制药物的结晶或沉淀。这些表面活性剂最多占喷雾干燥分散体的 25%。

加入 pH 调节剂如酸类、碱类或缓冲物也是有益的。pH 调节剂能够有效地用来延缓分散体的溶解 (例如酸类如柠檬酸或琥珀酸) 或者, 另一方面, 增强分散体的溶解速率 (如碱类如乙酸钠或胺)。通过湿润或机械或其它方法制粒加入的常规基质材料、表面活性剂、填充剂、崩解剂或粘合剂可以作为该分散体自身的部分。当这类添加剂作为该分散体的自身部

分时，它们可以在喷雾干燥溶剂中与药物和 HPMCAS 混合，在喷雾干燥形成分散体之前可以与药物和 HPMCAS 一起溶解或不与药物和 HPMCAS 一起溶解。这些物质可以占到药物/HPMCAS/添加剂分散体的 25 %。

除了药物和 HPMCAS（和上述讨论的其它聚合物）外，本发明的组合物中可以使用其它常规制剂用赋型剂，包括本领域所熟知的那些赋型剂。通常，为了常规目的并以不影响组合物性质的典型用量使用的赋型剂如填充剂、崩解剂、颜料、粘合剂、润滑剂、调味剂等。为了把该分散体配制成片剂、胶囊、悬浮液、悬浮液粉末、霜剂、经皮贴剂等，可在形成 HPMCAS/药物分散体之后使用这些赋型剂。

通常并广泛使用的术语喷雾干燥指的是包括把液体混合物打碎成小液滴（雾化）并在容器（喷雾干燥设备）中迅速从混合物中除去溶剂的方法，其中在容器中存在蒸发液滴中溶剂的强大驱动力。通常通过在干燥液滴的温度下于溶剂的蒸发压下保持喷雾干燥设备中溶剂的部分压力来提供溶剂蒸发的强大驱动力。它的实现是通过（1）在部分真空（如 0.01 到 0.50 大气压）下保持喷雾干燥设备中的压力；（2）将液滴与温暖的干燥气体混合；或（3）二者。例如，药物和 HPMCAS 的丙酮溶液可以进行适当地喷雾干燥，即通过在 50 °C（在 50 °C 丙酮的蒸气压是 0.8 个大气压）把该溶液喷入腔室中，通过将该腔室的出口与真空泵相连使该腔室的总压力在 0.01 到 0.2 个大气压。或者，可以把该丙酮溶液喷入腔室中，在腔室中于 80 °C 到 180 °C 的温度下和 1.0 到 1.2 个大气压与氮气或其它惰性气体混合。

一般选择温度和干燥气体的流速是为了在 HPMCAS/药物溶液液滴到达设备壁时它们基本是固体的时间内足以被干燥，从而形成细粉并不粘到设备壁上。达到干燥程度的实际时间长度取决于液滴的大小。液滴的大小一般在直径 1 μ m 到 500 μ m 之间，更典型的是在 5 至 100 μ m。液滴的大表面与体积比和蒸发溶剂的大驱动力实际上使干燥时间为几秒或更少。对保持均匀单一的组合物而不是分离成富集药物和富集聚合物相来说，这种快速干燥是重要的。人们把这种具有均匀组合物分散体当作固体溶液并且药物可以是过饱和的。由于这类分散体相对于至少部分药物是以药物富集的非晶形或结晶相存在的分散体在把大剂量给药时得到的 MSSC 值是比较高的，所以这种均匀分散体是优选的。固化时间应当低于 20 秒，优选低于

5秒,更优选低于2秒。一般,为了实现这种药物/聚合物溶液的快速固化,优选在喷雾干燥过程中所形成的液滴大小小于直径 $100\mu\text{m}$,优选的直径小于 $50\mu\text{m}$,更优选的直径小于 $25\mu\text{m}$ 。这样形成的最后固体颗粒一般直径小于 $100\mu\text{m}$,优选直径小于 $50\mu\text{m}$,更优选直径小于 $25\mu\text{m}$ 。

固化后,可以把固体粉末在喷雾干燥室放5到50秒,进一步从固体粉末中蒸发溶剂。存在干燥剂的该固体分散体中的溶剂含量应当较低,因为这会降低分散体中药物分子的流动性,由此来改善它的稳定性。一般分散体中剩余溶剂含量应当低于 $10\text{wt}\%$ 并优选低于 $2\text{wt}\%$ 。

然后,可以用本领域公知的方法如滚压制、流化床附聚或喷雾包衣方法对该分散体后处理制成可服用的形式。

在Perry的化学工程手册,第六版(R. H. Perry, D.W. Green, J. Q. Maloney, eds) McGraw-Hill Book Co. 1984,第20-54到20-57中全面描述了喷雾干燥方法和喷雾干燥设备。Marshall评述了喷雾干燥的方法和设备的更多的细节(“雾化和喷雾干燥”, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series, 50[1954]2)。

形成HPMCAS/药物分散体的喷雾干燥溶液在溶剂中只能含有药物和HPMCAS。一般,在溶液中药物对HPMCAS的比在 $1:0.2$ 至 $1:100$ 的范围内并优选在 $1:0.4$ 至 $1:20$ 的范围内。但是,药物剂量较低时(小于 20mg),药物对HPMCAS的比甚至可高于20。适合于喷雾干燥的溶剂几乎可以是药物和HPMCAS可在其中混溶的任何有机化合物。优选溶剂是具有沸点 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 或更低的挥发性溶剂。优选的溶剂包括醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和丁醇;酮类如丙酮, 甲乙酮和甲基异丁基酮;酯类如乙酸乙酯和乙酸丙酯;和其它各种溶剂如乙腈、二氯甲烷、甲苯和1,1,1-三氯乙烷。也能使用挥发性较低的溶剂如二甲基乙酰胺或二甲基亚砷。也能使用溶剂的混合物,如与水的混合物只要聚合物和HPMCAS能足够溶解而使喷雾干燥方法能实施。

喷雾干燥溶液和所得到的分散体也可含有帮助分散体稳定、溶解、压片或加工的各种添加剂。如上所述,这种添加剂的例子有:表面活性剂、pH调节物质(如酸类、碱类、缓冲剂类)、填充剂、崩解剂或粘合剂。这些添加剂能够直接加入喷雾干燥溶液使得该添加剂溶解或悬浮在溶液中形

成浆液。另一方面，这类添加剂也可以在喷雾干燥方法后加入来协助形成最终剂型。

另一方面，本发明提供了评估候选的 HPMCAS 分散体组合物性能的试验，由此来鉴别能在口服后达到较好的体内药物生物利用度的分散体组合物。现已测得分散体在禁食的十二指肠模型（MFD）溶液（MFD）中的体外溶解是体内性能和生物利用度的好的指征。特别是，候选分散体可通过把它加入 MFD 溶液并搅拌来帮助溶解来进行溶解试验。在该试验中，这样选择分散体的用量，即如果药物都溶解就能得到 1.5 倍或更大的过饱和溶液。如果药物的最大过饱和浓度超出含有等量未分散药物的对照组合物的平衡浓度至少 1.5 倍，那么这种分散体就属于本发明的范围。如前所所述，适当的对照组合物只是未分散药物（如平衡-或者结晶或者非晶形状态的纯药物）或者是未分散药物加与试验组合物中 HPMCAS 重量相同的情性稀释剂。优选试验分散体达到的药物过饱和浓度超过平衡药物浓度至少三倍，最优选至少五倍。

典型试验的进行是通过（1）溶解足量的对照组合物，一般是单一的候选药物来达到药物的平衡浓度；（2）溶解足量的试验分散体来达到药物的最大过饱和浓度；和（3）测定过饱和浓度是否超过平衡浓度至少 1.5 倍。一般测定溶解药物的浓度是时间的函数，即通过取样溶液并绘制浓度对时间的曲线从而确定浓度的最大值。为了避免药物颗粒在试验中得出错误测定，试验溶液要过滤或者离心。“溶解的药物”一般认为是通过 0.45 μ m 注射滤器的物质，或者离心后保留在上清液中的物质。过滤是用由 Scientific Resources 出售的商标为 Titan[®]的 0.13mm，0.45 μ m 聚偏氟乙烯注射滤器进行的。离心是一般使用适合于该目的的任何离心机在聚丙烯微型离心管中以 13,000G 离心 60 秒进行的。其它相似的过滤或离心方法也能使用并可得到有用的结果。例如，使用其它类型的微型过滤器可以得到的数值有时高于或低于（加或减 10 到 40%）用上述特殊滤器所得到的数值，但是仍可以鉴别出适当的分散体。

按照下列方法也能用狗试验分散体：

在禁食或喂食状态让几天前已禁食的 beagle 狗（一般 n=4 - 6）服用该制剂（禁食状态：不给食物直到 8 小时后取血样；喂食状态：在试验或

对照组合物给药前马上饲喂一顿 14g 干狗食和 8g 橄榄油（这是模仿高脂肪的“FDA 早餐”），在 8 小时取样后规律化）。

试验和对照制剂通过口腔管饲法，在水或 0.2% 多乙氧基醚水溶液中帮助湿润，通过连接到注射器的 PE205 管给药。把狗放回可正常得到水的代谢笼中。或者可以通过胶囊或片剂给药，条件是除含或不含 HPMCAS 外试验和对照制剂相同。

在给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8（和偶尔 12 小时）小时用带有 20 规格针头的 10ml 可自由使用的注射器从颈静脉抽取血样。在将取样间隔分为 T_{max} 并计算出精确的 AUC 的条件下可使用其它取样时间。马上把样品转移到含有肝素的干净培养管中。在室温把样品以 3000rpms 离心 5 分钟。用 5 1/4”巴斯德吸管把血浆转移到干净的 1 打兰玻璃小瓶中。在干冰上冷冻血浆样品并存放在实验室冰箱中直到 HPLC 的测定。

从血浆或血清药物浓度可以计算出每只狗的典型药代动力学参数如 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC，然后对试验数据加以平均。

按照下列方法在体内试验分散体。在一种交叉设计中，把结晶药物悬浮液（或如果药物不是结晶，为非晶形）或者药物/HPMCAS 喷雾干燥分散体悬浮液给予 4 个或更多的健康人。在给药前和给药后各个时间段抽取血样，选择取样时间的数目和暂时分布以将 T_{max} 分类并测定 AUC。通过适当的分析法测定血浆或血清中的药物浓度并测定出 C_{max} 、 T_{max} 和 AUC。当在动物中试验时，本发明分散体是喷雾干燥的药物/HPMCAS 分散体，它：

(a) 具有的药物 C_{max} 大于结晶药物（或者非晶形药物如果药物不结晶）单独给药后测定的 C_{max} 的 1.25 倍，或者

(b) 具有的药物 AUC 大于结晶药物（或者非晶形药物如果药物不结晶）单独给药后测定的 AUC 的 1.25 倍。

优选的药物/HPMCAS 分散剂是满足上述(a)和(b)的标准。

本发明的组合物可以各种形式用于口服给药。剂型的例子是口服的粉剂或颗粒剂，它们是干的或者加水重配形成糊剂、浆剂、悬浮液或溶液；片剂、胶囊或丸剂。各种添加剂能够与本发明组合物混合、研磨或成粒来

形成适合上述剂型的物质。很有益的添加剂一般列在下列组中：其它基质材料或稀释剂、表面活性剂、药物络合剂或增溶剂、填充剂、崩解剂、黏合剂、润滑剂和 pH 调节剂（如酸类、碱类或缓冲液）。

其它基质材料、填充剂或稀释剂的例子包括乳糖、甘露糖醇、木糖醇、微晶纤维素、磷酸钙和淀粉。

表面活性剂的例子包括十二烷基硫酸钠和多乙氧基醚。

药物络合剂或增溶剂的例子包括聚乙二醇、咖啡因、占吨、龙胆酸和环糊精。

崩解剂的例子包括羟基乙酸淀粉钠、藻酸钠、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素和交联羧甲基纤维素钠。

粘合剂的例子包括甲基纤维素、微晶纤维素、淀粉和树脂类如瓜耳胶和黄耆胶。

润滑剂的例子包括硬脂酸镁和硬脂酸钙。

pH 调节剂的例子包括酸类如柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、乳酸、天冬氨酸、琥珀酸、磷酸等；碱类如醋酸钠、醋酸钾、氧化钙、氧化镁、磷酸钠、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化铝等和一般包括酸类和该酸盐类的缓冲剂。这种 pH 调节剂包含物至少一种功能是控制药物、基质聚合物或二者的溶解速率，由此在溶解过程中控制局部药物的浓度。在一些情况中，现已测定当固体非晶形药物分散体溶解相对较慢而不是很快如 60 到 180 分钟而不是少于 60 分钟时，一些药物的 MSSC 值是较高的。

如上所述，可以在形成过程中或形成之后把添加剂掺入固体非晶形分散体中。

除了上述添加剂或赋型剂外，用本发明组合物并使用任何常规物质和步骤来配制或制备本领域熟练技术人员所公知的口服剂型都是有用的。

下列实施例将会使本发明的其它特征和实施方案变得更清楚，给出这些实施例是为了更详细地说明本发明而不是限定它要求的范围。在实施例中，把小型喷雾干燥机（图 1 中详细说明流程的）和把微型喷雾干燥机（在图 2 中详细说明的）作为参考。这些喷雾干燥机购自 NIRO 出售的的喷雾干燥机并使它们缩小到适合于实验室规模生产喷雾干燥药物产品的大小。

在实施例中，“mgA”是“毫克活性药物”的缩写，即如果化合物可

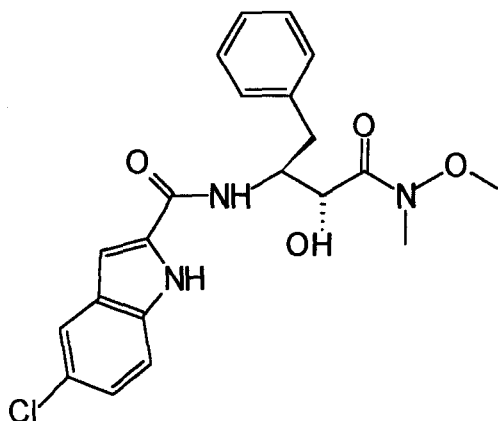
离子化就是非盐类游离碱或游离酸。类似的，“ μgA ”是指微克的活性药物。

图 1 所示的小型喷雾干燥机由在垂直放置不锈钢管（一般标示为 10）的顶盖有一个雾化器组成。雾化器是一个双相喷嘴（Spraying Systems Co. 1650 流化盖和 64 空气盖），雾化气是氮气，在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 以 15gm/min 的流速通过线路 12 运送到喷嘴，喷雾干燥的试验溶液在室温以 1.0g/min 的流速用注射泵通过线路 14 运送到喷嘴（Harvard Apparatus, Syringe Infusion Pump 22, 没有显示）。带有支持筛的滤纸 16（没有显示）夹到管子的底端来收集固体喷雾干燥物并把氮气和蒸发的溶剂排出。

图 2 显示的微型喷雾干燥机由水浴（104）保持的 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 真空烧瓶（100）顶部的雾化器（102）组成。雾化器（102）是一个双相喷嘴（NIRO Aeromatic, 2.7mm ID 空气盖, 1.0mm ID 液体盖），其中雾化气体为氮气，在室温和 20psi 下被运送到喷嘴，用蠕动泵（108）（Masterflex, 7553-60 型号, 泵头#7013-20, Norprene 管#6404-13）在 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 以 1.0gm/min 流速把药物/聚合物试验溶液（106）运送到喷嘴（102）。在真空阀（114）安装微孔性纤维素提取套管（110）（Whatman Filter Co.）来收集固体喷雾干燥物质并通过真空泵（116）把 400mbar（由真空表（112）监测的）加到该系统上来帮助溶剂蒸发。

实施例 1

把 133.0mg 的 $[\text{R}-(\text{R}^*,\text{S}^*)]-5\text{-氯-N-[2-羟基-3-(甲氧基甲基氨基)-3-氧代-1-(苯基甲基)丙基]-1-H-咪唑-2-甲酰胺}$ （化合物 1，下列所示的）和 67.0mg 的 HPMCAS-MF（Shin Etsu, 含有 23.4% 甲氧基, 7.2% 羟丙基, 9.4% 乙酰基, 11.0% 琥珀酰基, $\text{MW}=8.0^*10^4$, $\text{Mn}=4.4^*10^4$ ）溶于 10gm HPLC 级丙酮（Burdick & Jackson）来制备化合物和聚合物的溶液。然后，把该药物/聚合物溶液放在 20mL 的注射器中，再插在注射器泵上。通过把上述溶液喷雾到图 1 所示的微型喷雾干燥设备来从上述溶液中快速除去溶剂，本文把这种喷雾干燥设备称之为“小型”喷雾干燥器。所得到的物质是一种干燥的、白色基本为非晶形的粉末。



化合物 1

实施例 2

该实施例公开了一种体外溶解试验称之为“注射器/过滤器”方法。在该方法中，测定溶液中试验化合物浓度作为时间函数。把试验溶液放在注射器中，在预定时间点通过过滤器排出样品。在从样品进入注射器进入到排出样品之间，在 37 °C 放在炉轮上旋转（50rpm）该注射器。

把实施例 1 的 7.5mg 物质放在一只空的一次应用的 10mL 注射器（Aldrich, Fortuna）中。把 20GA 皮下针连接到注射器上并在 37 °C 把 10mL 禁食的十二指肠模型（MFD）溶液吸入该注射器中。MFD 溶液是由含有 14.7mM 牛黄胆酸钠（Fluka）和 2.8mM 的 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱（Avanti Polar Lipids）的磷酸-缓冲盐溶液（8.2mM NaCl, 20mM Na₂HPO₄, 47mM KH₂PO₄, pH6.5, 290mOsm/kg）组成。

用下面步骤制备 MFD 溶液。称量 0.788gm 的牛黄胆酸钠放入 100mL 的园底烧瓶中，然后将其溶于 5.0mL HPLC 甲醇（Burdick & Jackson）。向该溶液中加入 15.624gm 的 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱的氯仿溶液，其是由 Avanti Polar Lipids 提供的 20mg/ml 的溶液。然后用涡式混合器（Fisher Vortex Genie）完全混合该混合物，并用 roto-蒸发器（Rotavapor RE 121, Buchi）快速除去溶剂，留下包衣在烧瓶上的干燥的白色分散体。然后再用 200mL 的 37 °C 磷酸缓冲盐溶液重新配制表面分散体。

用 13mm, 0.45µm 聚偏二氟乙烯注射器过滤器（Scientific Resources, Titan）替换针头，并把注射器剧烈振摇 30 秒。30 秒后，挤掉 6 滴溶液，

随后向试管中加 13 滴样品。在挤掉样品后，拉回注射器拉杆把气泡拉入注射器中来帮助随后的混合并把该注射器放回到 37 °C 炉的旋转轮上。用含有 60/40-1.7wt% 的抗坏血酸铵的乙腈溶液把样品稀释 1:1，并在 HPLC 上分析化合物的浓度（Hewlett Packard 1090 HPLC, Phenomenex Ultracarb ODS 20 分析柱，在 215nm 用二极管排列的分光光度计测定吸收值）。注射器中剩余的溶液通过 37 °C 控温盒中的轮以 50rpm 旋转来混合。

如上所述，在 5、30、60 和 180 分钟后取样，分析并计算化合物的浓度。发现作为消失时间函数的滤液中化合物的浓度（当实施例固体物先与水溶液混合时时间为零）在 5 分钟为 17 μ gA/ml、10 分钟为 70 μ gA/ml、30 分钟为 120 μ gA/ml、60 分钟为 127 μ gA/ml 和 180 分钟为 135 μ gA/ml 和 1200 分钟为 38 μ gA/ml（见表 1，实施例 9）。该结果显示 HPMCAS/ 化合物 1 的固体非晶形分散体在溶解基质中快速产生溶解化合物的高浓度（比 9 μ gA/ml 的平衡溶解度至少高 12 倍）并且该过饱和浓度至少保持 180 分钟。当把结晶化合物研制并进行相同的溶解试验时，可得到化合物 1 的最大浓度为 10 μ g/ml（见对照实施例 1）。在整个实施例中，研制物需要用研钵和研杵用手工把该物轻研 60 秒。

实施例 3

该实施例公开了称之为“离心”方法的体外溶解试验。该方法用于测试物质的溶解，该物质基本上如实施例 1 所述的相同方法制得，除把化合物的浓度降低 2 倍到 66.5mg 这样使得化合物与聚合物的比为 1: 1（见实施例 7，表 I）。

在 37 °C 的控温盒中，精确称量 1.8mg 实施例 1 的固体产物并装入一只空的微型离心试管中（聚丙烯，Sorenson Bioscience Inc.）。在溶液中化合物最大浓度（例如，如果所有化合物都被溶解）理论上是 383 μ gA/ml[1.8mg 分散体(1000 μ g/1mg)(0.5 μ g 化合物/ μ g 分散体)(0.764 化合物分析)/1.8ml=393 μ gA/ml]。该值被称之为理论上的最大过饱和浓度并被简写为理论上的 MSSC。向试管中加入 1.8mL 的 37 °C 含有 14.7mM 牛黄胆酸钠（Fluka）和 2.8mM 的 1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱（Avanti Polar Lipids）的磷酸盐缓冲盐溶液（8.2mM NaCl, 20mM Na₂HPO₄, 4.7mM KH₂PO₄, pH6.5, 290mOsm/kg）。封闭离心管并启动时

钟。然后在涡式混合机（Fisher Vortex Genie 2）的最高速把该试管连续混合 60 秒。把该试管转放到离心机上（Marathon, Model Micro A）保持不扰动 6 分钟，再在 13,000G 离心分离 60 秒。在时钟启动后 10 分钟，用吸管（Gilson Pipetman P-100）从离心管中的不含固体上清液中取 25 μ L 的样品。通过在涡式混合机上把样品连续混合 30 秒来再悬浮离心管中的固体。把离心管放回离心机上并使其保持静止直到取下一个样品。每个样品都是如前所述的离心分离、取样和再悬浮。每个样品都用含有 60/40-1.7wt% 的抗坏血酸铵的乙腈溶液稀释 1:1，并在 HPLC 上分析化合物的浓度（Hewlett Packard 1090 HPLC, Phenomenex Ultracarb ODS 20 分析柱，在 215nm 用二极管排列的分光光度计测定吸收值）。如上所述在 10、30、60、180 和 1,200 分钟取样，分析并计算化合物的浓度。在上述所列时间上清液中化合物的浓度分别为 96、121、118、125 和 40 μ gA/ml。如实施例 7 中的表 I 总结了组合物和性能的数据。所观察到的最大化合物的浓度是 125 μ gA/ml，称之为化合物的最大过饱和浓度并简写为 MSSC。

表 I

实施 例号	药物 号	聚合物 类型	药物与 聚合物的 比	喷雾器	分析 方法	理 论 MSSC (μ gA/ml)	MSSC (μ gA/ml)	C ₉₀ (μ gA/ ml)	C ₁₂₀₀ (μ gA/ ml)	C ₁₈₀ (μ gA/ ml)
5	1	HPMC AS-MF	1:1	小型	注射器/过 滤器	500	120	117	14	120
6	1	HPMC AS-MF	1:1	小型	注射器/过 滤器	500	82	80	20	82
7	1	HPMC AS-MF	1:1	微型	离心	383	125	118	40	125
8	1	HPMC AS-MF	1:1	微型	注射器/过 滤器	500	120	116	100	120
9	1	HPMC AS-MF	1:0.5	小型	注射器/过 滤器	500	135	130	38	135

10	1	HPMC AS-MF	1:1	微型	注射器/过 滤器	500	117	115	36	115
11	1	HPMC AS-MF	1:2	微型	注射器/过 滤器	500	112	110	39	100
12	1	HPMC AS-MF	1:5	微型	注射器/过 滤器	500	108	96	96	95
13	1	HPMC AS-MF	1:9	微型	注射器/过 滤器	89	86	82	85	83
14	1	HPMC AS-MF	1:9	小型	注射器/过 滤器	545	520	333	520	399

实施例 4

把 200.0mg[R-(R*,S*)]-5-氯-N-[2-羟基-3-(甲氧基甲基氨基)-3-氧代-1-(苯基甲基)丙基]-1-H-吡啶-2-甲酰胺 (化合物 1) 和 1.8mg HPMCAS-MF (Shin Etsu, 包括 23.4%甲氧基, 7.2%羟丙基, 9.4%乙酰基, 11.0%琥珀酰基, $MW=8.0 \times 10^4$, $Mn=4.4 \times 10^4$) 溶于 118gmHPLC 级丙酮 (Burdick & Jackson) 来制备化合物和聚合物的溶液。然后把该化合物/聚合物溶液喷雾干燥。

把上述溶液喷雾到图 2 所示的喷雾干燥设备“微型”喷雾干燥机中来从该溶液中快速除去溶剂。所得到的物质是一种干燥的白色基本为非晶形的粉末。

实施例 5 到 14

除表 I 中所注的按照实施例 1 (小型喷雾干燥机) 或实施例 4 (微型喷雾干燥机) 中所述制备举例说明本发明的化合物 1 的喷雾干燥分散体。按照如表 I 所示的实施例 2 或实施例 3 所述的方法测试该分散体并在表 I 中列出结果。

对照实施例 C1 到 C4

进行化合物 1 的下列试验以帮助证实本发明分散体的溶解度优于化合物 1 的常规形式。用实施例 2 中所述的注射器/过滤器试验对四种物质进行

溶解试验: 1) 研磨的单独结晶化合物 (实施例 C1), 2) 化合物 1 和 PVAP 的固体喷雾干燥分散体 (实施例 C2), 3) 化合物 1 和 HPMCP 的固体喷雾干燥分散体 (实施例 C3) 和 4) 化合物 1 和 PVP 的固体喷雾干燥分散体 (实施例 C4)。表 II 列出了每种物质组合和溶解试验的结果并与表 I 中实施例 5 到 14 相比较。所有的 HPMCAS 分散体都显示出比单独结晶化合物 ($10\mu\text{gA/ml}$) 更高的溶解化合物浓度 (80 到 $520\mu\text{gA/ml}$) 并且甚至在 1200 分钟后化合物的浓度为 20 到 $520\mu\text{gA/ml}$, 且至少是平衡溶解度 (即 8 到 $10\mu\text{gA/ml}$) 的两倍。另外也能看出尽管由基质聚合物而不是 HPMCAS (PVAP、HPMCP、PVP) 组成的分散体显示出过饱和, 但是却不能维持这种过饱和, 以及含有 HPMCAS 的 C_{1200} 值大约等于平衡的溶解度 (9 到 $13\mu\text{gA/ml}$), 而 HPMCAS 分散体的 C_{1200} 值一般是 40 到 $520\mu\text{gA/ml}$ 。表 II. 化合物 1 的对照实施例

实 施 例号	化 合 物号	聚合物类 型	化合物 与聚合 物的比	喷 雾 器	溶解试验 方法	理 论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C_{90} ($\mu\text{gA}/$ ml)	C_{1200} ($\mu\text{gA}/$ ml)	C_{180} ($\mu\text{gA}/$ ml)
C1	1	无	1:0	研磨	注射器/ 过滤器	98	10	10	9	8.5
C2	1	PVAP	1:1	小型	注射器/ 过滤器	500	104	82	9	17
C3	1	HPMCP	1:1	小型	注射器/ 过滤器	500	127	123	13	106
C4	1	PVP	1:1	小型	注射器/ 过滤器	500	133	125	13	114

实施例 15

在该实施例中, 用以大约 0.5 至 1.0g/min 的速率生产分散体的相对较大的喷雾干燥机制备化合物 1 的非晶形分散体。把 6g 化合物 1 和 3g HPMCAS-MF 溶于 600g 丙酮中来制得化合物/聚合物溶液。然后, 把该化合物/聚合物溶液放入压力容器中, 该压力容器能够以控制的速率把该化

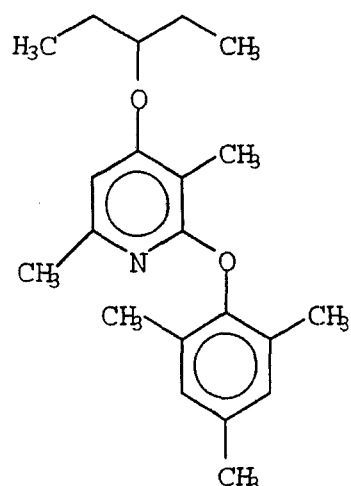
合物/聚合物溶液运送到商用喷雾干燥机中 (Mobile Minor Hi-Tec for Non-Aqueous Feed Spray Dryer, 由 NIRO A/S, Soburg, Denmark 生产)。

Niro 喷雾干燥机由一个适放在干燥室顶部的雾化机组成。雾化机为双相喷嘴。雾化气体是氮气, 并以 180g/min 的速率被送到喷嘴。上述化合物/聚合物溶液是在室温以 45g/min 的速率送到喷嘴的。干燥气体是通过缠绕在双相喷嘴的惰性输送管被送到干燥室的。干燥气体是被加热到 120 ℃ 的氮气, 并以 1500s/min 的速率送到干燥室中。该喷雾干燥物通过输送管进入旋风器而被干燥气体带离干燥室。旋风器的顶部是一个排气孔, 它能使氮气和蒸发的溶剂排出。把喷雾干燥物收集在一个金属容器中。该物质是一种干燥的白色的且基本为非晶形粉末。

用实施例 2 中所述的方法测试该分散体。在该试验中使用足量的分散体使得化合物 1 的理论最大浓度 (如果都溶解的话) 为 500 μ gA/ml。观察到的化合物 1 的最大浓度为 137 μ gA/ml。试验开始 90 分钟后, 化合物 1 的浓度为 130 μ gA/ml, 在 1200 分钟后浓度为 22 μ gA/ml。把这些结果与表 I 实施例 9 的那些比较表明在大喷雾干燥机上制得的分散体与在”小型“喷雾干燥机上制得的相似。

实施例 16 到 18

除表 III 所注的外, 按照实施例 1 所述的方法 (小型喷雾干燥机) 制备举例说明本发明的结构如下的化合物 2 3,5-二甲基-4(3'-戊氧基)-2-(2',4',6'-三甲基苯氧基)吡啶的喷雾干燥分散体。如表 III 所示按照实施例 3 所述的方法测试该分散体并把结果列于表 III 中。



化合物 2

表 III

实 施 例号	药 物 号	聚 合 物 类 型	药 物 与 聚 合 物 的 比	喷 雾 器	溶 解 试 验 方 法	理 论 MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)
16	2	HPMCAS	1:9	小型	离心	95	73	69	46	—
17	2	HPMCAS	1:9	小型	离心	105	103	92	63	—
18	2	HPMCAS	1:2	小型	离心	100	66	54	51	—

对照实施例 C5 和 C6

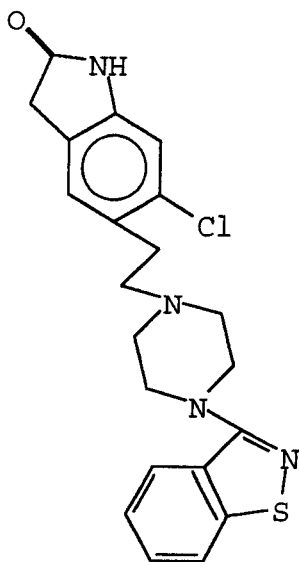
结晶形式的单独化合物 2 或者与 HPMCAS 用手工简单研磨形式的下列试验是为了与表 III 中的实施例 16 到 18 比较。表 IV 中列出了该物质的组合物和溶解试验的结果。HPMCAS 分散体能够达到比单独结晶化合物或混有 HPMCAS(但不是分散的)结晶化合物更高的化合物浓度。这证实了按本发明将化合物以非晶形式分散在 HPMCAS 中替代结晶化合物与 HPMCAS 研制可达到长时期维持的高浓度超饱和。

表 IV. 化合物 2 的对照实施例

实施例号	化合物号	聚合物类型	化合物与聚合物的比	喷雾器	溶解试验方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSS C ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
C5	2	无	1:0	研磨	离心	100	18	18	13	-
C6	2	HPMCAS-HF	1:9	研磨	离心	85	12	12	-	-

实施例 19 到 22

除表 V 所注的外, 按照实施例 1 所述的方法 (小型喷雾干燥机) 制备举例说明本发明的结构如下的化合物 3 3,5-(2-(4-(3-苯并异噻唑基)-哌嗪基)乙基-6-氯吡啶(ziprasidone)的喷雾干燥分散体。如表 V 所示按照实施例 3 所述的方法测试该分散体并把结果列于表 V 中。



化合物 3

表 V

实施 例号	药 物 号	聚合物类型	药 物 与 聚 合 物 的 比*	喷 雾 器	溶 解 试 验 方 法	理 论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
19	3	HPMCAS- HF	1:9	小型	离心	189	98	59	—	—
20	3	HPMCAS- HF	1:5	小型	离心	162	101	40	11	—
21	3	HPMCAS- MF	1:9	小型	离心	176	138	7	4	—
22	3	HPMCAS- LF	1:9	小型	离心	151	106	12	—	—

*药物与聚合物之比是以盐酸盐的总重量为准的。

对照实施例 C7 和 C8

单独化合物 3 结晶和其与 HPMCAS 的研制物的下列试验是为了与表 V 中实施例 19 到 22 的对照。在表 VI 中显示了该物质的组合物和溶解试验的结果。HPMCAS 分散体能够比单独结晶化合物或者与 HPMCAS 的手工研制物有更高的化合物浓度，这表明了本发明组合物的优良性能和把化合物以非晶形式分散到 HPMCAS 的重要。表 V 中所示的结果也证实了对化合物 3 的分散体来说，HPMCAS-HF 比 HPMCAS-MF 和 HPMCAS-LF 维持了更高的化合物浓度（比较 C₉₀ 值）。

表 VI. 化合物 3 的对照实施例

实施 例号	化 合 物 号	聚合物类 型	化 合 物 与 聚 合 物 的 比	喷 雾 器	溶 解 试 验 方 法	理 论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
C7	3	无	1:0	研制的	离心	180	27	4	1	—
C8	3	HPMCAS -HF	1:5	研制的	离心	176	37	29	4	—

实施例 23

把 10g 化合物 3 和 90g 溶于 2400g 甲醇中来制备化合物 3 的分散体。用实施例 15 中所述的 Niro 喷雾干燥机把该化合物/聚合物溶液喷雾干燥。在室温以 25g/min 的速率把该化合物/聚合物溶液运送到双相喷嘴。所有的其它条件与实施例 15 中的相同。

用实施例 3 中所述的方法（“离心”法）测试该分散体。测试足量的分散体以致于如果该化合物全部溶解的话化合物 3 的浓度应当是 200 μ gA/ml。所观察到的最大化合物浓度（ C_{max} ）是 107 μ gA/ml。90 分钟和 1200 分钟后该化合物的浓度分别是 60 μ gA/ml 和 32 μ gA/ml。

实施例 24

如下所述通过缓慢蒸发溶剂对本发明分散体（喷雾干燥的）与常规方法制得的那些进行性能比较。本发明的分散体（实施例 24）是由 500g 化合物/聚合物溶液用 Niro 喷雾干燥机按照实施例 23 中描述的步骤制备的，其中的化合物/聚合物溶液含有在甲醇（USP/NF 级）中的 0.2wt% 化合物 3 和 1.8wt% HPMCAS-HF。收集到了 5.8g 的喷雾干燥分散体。

对照实施例 C9 和 C10

如下所述制备常规分散体（实施例 C9）。把 100g 如实施例 24 中所用的相同组分的化合物/聚合物溶液置于 500ml 园底烧瓶中。在 40 $^{\circ}$ C 减压下用旋转蒸发器从该溶液中除去溶剂。30 分钟后，该物质已干燥并将其从烧瓶上刮下来。把常规分散体放在真空下几个小时来除任何痕量溶剂。收集到 1.8g 常规分散体。

用实施例 3 所述的离心法测试上述两种分散体（实施例 24 和实施例 C9）和结晶化合物（对照实施例 C10）。试验的结果列于表 VII 中。用喷雾干燥法制得的分散体明显好于用常规旋转蒸发制得的分散体。

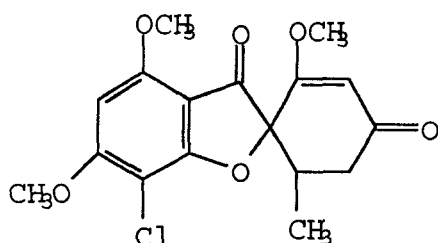
表 VII.

实 施 例号	化 合 物号	聚合物类型	化合物 与聚合 物的比	干燥设 备	溶解 试验 方法	理 论 MSSC (μ gA/ml)	MSSC (μ gA/ ml)	C ₉₀ (μ gA/ ml)	C ₁₂₀₀ (μ gA/ ml)	C ₁₈₀ (μ gA/ ml)

24	3	HPMCAS-HF	1:9	Niro 喷雾干燥 离心机	195	128	98	75	47
C9	3	HPMCAS-HF	1:9	旋转蒸发 离心机	204	0	0	0	3.9
C10	3	HPMCAS-HF	1:0	- 离心	180	27	27	19	7

实施例 25 到 27

除表 VIII 所注的外，按照实施例 4 所述的方法（微型喷雾干燥机）制备举例说明本发明的结构如下的化合物 4 7-氯-4,6-二甲氧基-香豆冉-3-酮-2-螺-1'-(2'-甲氧基-6'-甲基环己-2'-烯-4'-酮)的（灰黄霉素）喷雾干燥分散体。如表 VIII 所示按照实施例 2 所述的方法测试该分散体并把结果列于表 VIII 中。



化合物 4

表 VIII.

实施例号	药物号	聚合物类型	药物与聚合物的比	喷雾器	分析方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)
25	4	HPMC AS-MF	1:9	微型	注射器/过滤器	200	186	175	125	175
26	4	HPMC AS-MF	1:4	微型	注射器/过滤器	200	175	165	-	160

对照实施例 C11

为了与表 VIII 中实施例 25 到 27 比较，该实施例显示了表 IX 中结晶

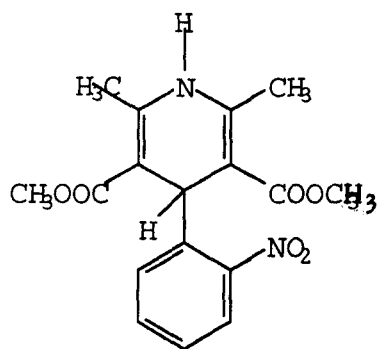
形式的化合物 4 的溶解试验结果。用 HPMCAS 分散体比单独用结晶化合物能够达到更高的化合物浓度。

表 IX. 化合物 4 的对照实施例

实施例号	化合物号	聚合物类型	化合物与聚合物的比	喷雾器	溶解试验方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₆₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
C11	4	无	1:0	研制的	注射器/过滤器	200	18	17	15	-

实施例 28

除表 X 所注的外，按照实施例 4 所述的方法（微型喷雾干燥机）制备举例说明本发明的结构如下的化合物 5 1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡啶甲酸二甲酯的（硝苯吡啶）喷雾干燥分散体。如表 X 所示按照实施例 2 所述的方法测试该分散体并把结果列于表 X 中。



化合物 5

表 X

实施例号	药物号	聚合物类型	药物与聚合物的比	喷雾器	分析方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
28	5	HPMC AS-MF	1:9	微型	注射器/过滤器	100	105	90	88	95

对照实施例 C12

为了与实施例 28 比较, 该实施例显示了表 XI 中结晶形式的化合物 5 的溶解试验结果。用 HPMCAS 分散体比用单独的结晶化合物能够达到更高的化合物浓度并能持续 1200 分钟。

表 XI. 化合物 5 的对照实施例

实施例号	化合物号	聚合物	化合物与聚合物的比	喷雾器	分析方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)
C12	5	无	1:0	研制的	注射器/ 过滤器	100	19	18	19	19

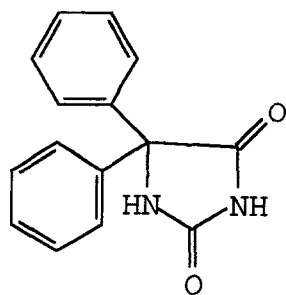
实施例 29 和对照实施例 C13 和 C14

通过缓慢蒸发法比较下列显示的化合物 6,5,5-二苯基乙内酰脲 (苯妥英) 和本发明 HPMCAS 的分散体 (喷雾干燥) 和如下常规制备的那些的性能。由 720g 的化合物/聚合物溶液制备本发明的分散体 (实施例 29), 该化合物/聚合物溶液是把 0.10wt% 化合物 6 (Aldrich) 和 0.90wt%HPMCAS (Shi-Etsu) 溶于丙酮 (HPLC 级) 制得的。用 Niro 喷雾干燥机和实施例 23 所述的步骤喷雾干燥该化合物/聚合物溶液。收集到 6.8g 喷雾干燥分散体。

除了在 30 °C 蒸发溶剂外用对照实施例 C9 所述的步骤由 90g 实施例 29 中使用的相同组分化合物/聚合物溶液制备常规分散体 (实施例 C13)。30 分钟后, 该物质作为固体块包裹在烧瓶的表面并将其从烧瓶上刮取。收集到 0.9g 产物。

用实施例 3 中所述的离心方法测试上述两种分散体 (实施例 29 和对照实施例 C13) 和结晶化合物 (对照实施例 C14)。该试验的结果列于表 XII。

该结果明显地显示出经过前 40 分钟溶解后本发明的分散体达到了比结晶化合物 (对照实施例 C14) 或者常规分散体 (对照实施例 C13) 显著提高的化合物浓度。



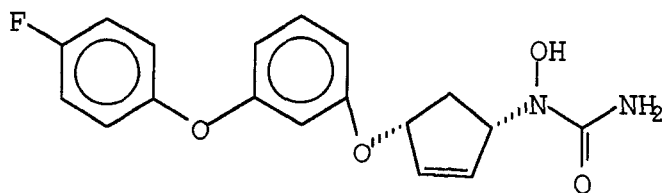
化合物 6

表 XII. 化合物 6 的对照实施例

实施例号	化合物号	聚合物类型	化合物与聚合物的比	喷雾器	溶解试验方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₃ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₁₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₂₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₄₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA}/\text{ml}$)
29	6	HPMC AS-MF	1:9	Niro	离心	96	97	96	90	97	99
C13	6	HPMC AS-MF	1:9	旋转蒸发器	离心	103	23	43	58	78	90
C14	6	无	1:0		离心	100	14	20	28	34	50

实施例 30 和对照实施例 C15

除表 XIII 所注的外, 按照实施例 1 所述的方法 (小型喷雾干燥机) 制备举例说明本发明的结构如下的化合物 7 (+)-N-{3-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-2-环戊-1-烯-基}-N-羟基脲的喷雾干燥分散体。如表 XIII 所示按照实施例 3 所述的方法测试该分散体及单独结晶化合物 7 (对照实施例 C15) 并把结果列于表 XIII 中。观察到的化合物 7 的浓度比结晶化合物的分散体高很多。



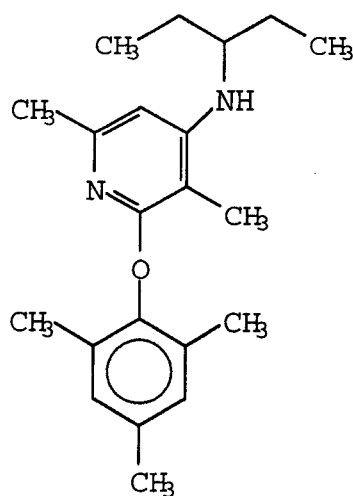
化合物 7

表 XIII

实施例号	药物号	聚合物类型	药物与聚合物的比	喷雾器	分析方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
30	7	HPMC AS-HF	1:9	小型	离心	1045	550	320	220	-

实施例 31 和对照实施例 C16

除表 XIV 所示的外，按照实施例 1 所述的方法（小型喷雾干燥机）制备举例说明本发明的如下所示的化合物 8[3,6-二甲基-2-(2,4-三甲基苯氧基)-吡啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺的喷雾干燥分散体。如表 XIV 所示并按照实施例 3 所述的方法测试该分散体及单独结晶化合物 8（对照实施例 C16）并把结果列于表 XIV 中。观察到的化合物 8 的分散体浓度比结晶化合物的高很多。



化合物 8

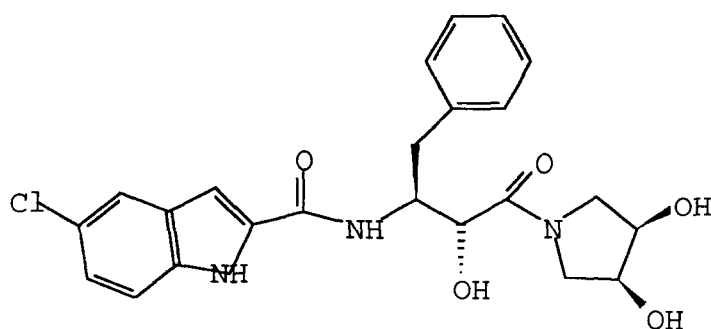
表 XIV

实施例号	药物号	聚合物类型	药物与聚合物的比	喷雾器	分析方法	理论 MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	MSSC ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₉₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₂₀₀ ($\mu\text{gA/ml}$)	C ₁₈₀ ($\mu\text{gA/ml}$)
31	8	HPMC AS-LF	1:2	小型	离心	477	467	405	167	-

C16	8	无	1:0	-	离心	500	22	22	22	-
-----	---	---	-----	---	----	-----	----	----	----	---

实施例 32 和对照实施例 C17

除表 XV 所示的外, 按照实施例 1 所述的方法 (小型喷雾干燥机) 制备举例说明本发明的化合物 9 1H-吡啶-2-甲酰胺, 5-氯-N-[3-(3,4-二羟基-1-吡咯烷基)2-羟基-3-氧代-1-(苯基甲基)丙基]-, [R-[R*,S*-(cis)]]-的喷雾干燥分散体。如表 XV 所示并按照实施例 3 所述的方法测试该分散体及单独结晶化合物 9 (对照实施例 C17) 并把结果列于表 XV 中。观察到的化合物 9 分散体的浓度比结晶化合物的高很多。



化合物 9

表 XV

实施例号	药物号	聚合物类型	药物与聚合物的比	喷雾器	分析法	理论 MSSC (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C ₉₀ (µgA/ml)	C ₁₂₀₀ (µgA/ml)
32	9	HPMC AS-MF	1:1	小型	离心	515	515	475	515
C17	9	无	1:0	-	离心	500	194	158	194

实施例 33

该实施例证实了对 beagle 狗口服给药时, 化合物 1 和 HPMCAS 的喷雾干燥分散体产生比结晶化合物 1 的水悬浮液给药后观察到的更高化合物全身出现 (C_{max} 和 AUC)。口服下列制剂:

制剂 A: 结晶化合物 1 在 0.5% 甲基纤维素水悬浮液。剂量为 5mgA/kg 给 2ml/kg。

制剂 B: 10mgA/ml 结晶化合物 1 的聚乙二醇-400 (PEG-400) 溶液。剂量为 10mg/kg 给 1ml/kg。

制剂 C: 1:1(w/w)化合物 1/HPMCAS 喷雾干燥分散体在 2% 多乙氧基醚中的 2.5mgA/ml 的水悬浮液。剂量为 3.7mgA/kg 给 2ml/kg。

制剂 D: 含有作为 1:1(w/w)化合物 1/HPMCAS 喷雾干燥分散体的 53.1mgA 化合物 1 的胶囊 (型号#2)。该胶囊填充组合物显示在表 XVI。

制剂 E: 含有作为 2:1(w/w)化合物 1/HPMCAS 喷雾干燥分散的 200mgA 化合物 1 的胶囊 (型号#0) 体。该胶囊填充组合物显示在表 XVI。

制剂 F: 含有作为 2:1(w/w)化合物 1/HPMCAS 喷雾干燥分散体的 200mgA 化合物 1 的胶囊 (型号#2)。该胶囊填充组合物显示在表 XVI。

在禁食一夜后或者饲喂一顿由 14g 干狗食、8g 橄榄油和 50ml 水组成的饭后对狗给药。在给药前和在给药后 0.17、0.5、1、2、4、7、10、24、32 和 48 小时从颈静脉收集血样 (3ml)。

向 100 μ l 血浆样品中加入 5ml 甲基-叔丁基醚 (MTBE) 和 1ml 500mM 碳酸钠缓冲物 (pH9)。并把样品旋涡搅拌 1 分钟, 然后离心 5 分钟。在干冰/丙酮浴中冷冻样品的含水部分然后倾析 MTBE 层并在 55 $^{\circ}$ C 的涡式蒸发器中蒸发。用 75 μ l 的流动相重新配制该样品, 该流动相是由 45% 乙腈、55% 50mM NaH₂PO₄/30mM 三乙胺 (pH3) 组成的。在 26 $^{\circ}$ C 用 Waters Nova-Pak C-18 柱 (3.9mm \times 150mm), 带有 C18/5 μ 级柱以 1ml/min 的流速进行 HPLC 分析。用荧光法检测 (激发波长 290nm; 发射波长 348nm)。

表 XVII 显示了药物动力学数据。C_{max} 是观察到的化合物 1 的最大血浆浓度, 是每种制剂给药的许多狗的均分。AUC_{0- ∞} 是化合物 1 血浆浓度与时间曲线下的平均面积。

这些数据证实了当对 beagle 狗口服给药时, 化合物 1/HPMCAS 的喷雾干燥分散体产生了比结晶化合物 1 的水悬浮液给药后更高的化合物 1 全身出现。

表 XVI

组分	制剂 D	制剂 E	制剂 F
化 合 物	44 %	—	—

1/HPMCAS (1:1w/w)			
化 合 物	-	60 %	50 %
1/HPMCAS (2:1w/w)			
乳糖, 快速流动	22 %	15 %	10.8 %
微晶纤维素 ¹	18.8 %	15 %	32.2 %
甘醇酸 淀粉钠 ²	8 %	7 %	5 %
十二烷基硫酸 钠	2 %	2 %	1 %
硬脂酸镁	1 %	1 %	1 %

¹Avicel-102[®]

²Explotab[®]

表 XVII. 化合物 1 制剂口服给药后犬的药物动力学。除说明外犬是禁食状态。

制剂	剂量 ¹	n ²	C _{max} (uM)	AUC _{0-∞} (uMxhr/ml)	%生物利用 度 ³
A	5mgA/kg	2	0.3	1.3	2.0
B	10mgA/kg	4	11.8	92.9	72.5
C	3.7mgA/k g	4	4.9	17.1	35.0
D	53.1mgA	3	3.3	15.8	31.0
E	200mgA	4	9.1	76.3	33.4
F	200mgA	4	9.0	82.4	45.6
E(饲喂)	200mgA	4	7.6	182.5	109.5

¹ 对比较目的来说，试验中所用的 beagle 狗的平均重量大约为 10kg。

² 研究用狗的数目。

³ 对各组狗给出 10mgA/kg 静脉剂量。

实施例 34

该实施例证实了把 ziprasidone/HPMCAS 喷雾干燥分散体给予狗导致了比给结晶 ziprasidone 后观察到的更高 ziprasidone 全身出现。全身出现是按 ziprasidone 血浆浓度对时间曲线下的面积 (AUC) 测定的。

在两种场合，禁食一夜后，用 20mgAziprasidone 分别以下列方式对 5 只狗给药：(a) 含有 9:1HPMCAS-MF/Ziprasidone 的喷雾干燥分散体胶囊，或者 (b) 含有结晶 ziprasidone 的粉末制剂的胶囊 (30.2% ziprasidone 盐酸盐，58.6% 含水乳糖，10% 预凝胶化淀粉，1.25% 硬脂酸镁)。把胶囊给药后，用 50ml 水给狗管饲。给药后 8 小时不给水和食物。

在给药前和在给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6 和 8 小时抽取血样并获取血浆。用 HPLC 分析仪测定 ziprasidone 的浓度。流动相由 40/60 含水 $\text{NaH}_2\text{PO}_4(0.005\text{M})$ /乙腈组成，柱子是 CN-Chromega 柱，5 μ ，CN+NP,25cm \times 4.6mm(ES 工业)。流速为 1.5ml/min，在 315nm 检测。

对含有 ziprasidone 结晶的胶囊来说，观察到的平均 AUC(0-inf)为 561.6ngxh/ml。对含有 ziprasidone/HPMCAS 分散体来说，平均的 AUC 为 1056ngxh/ml。

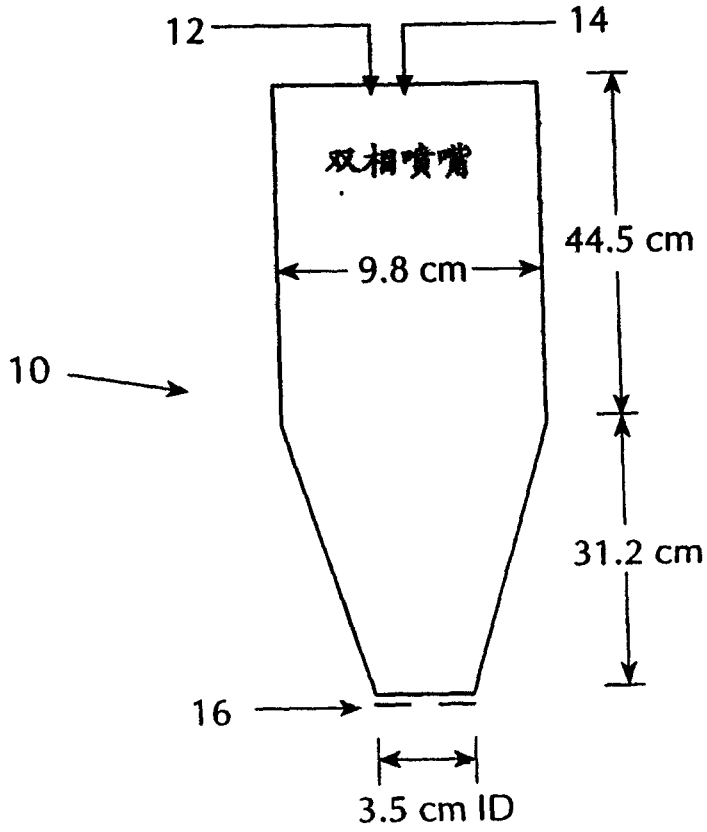


图 1

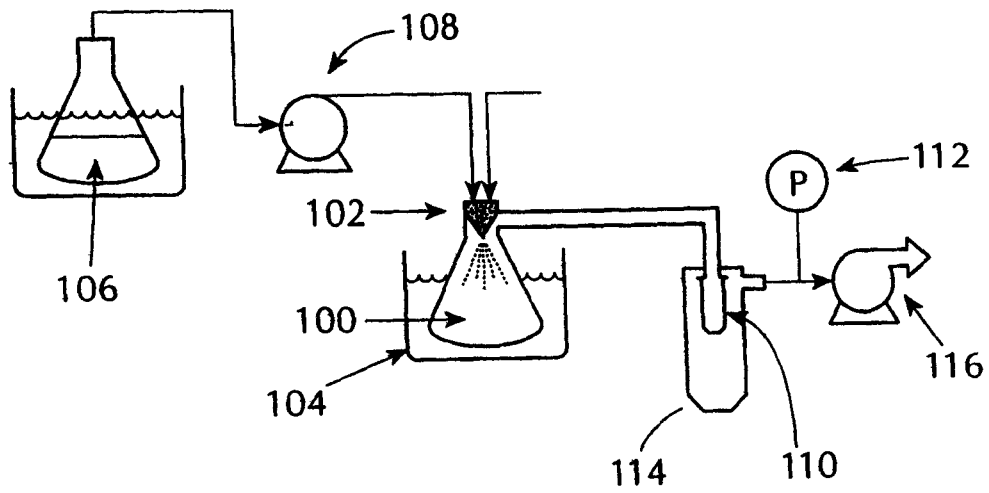


图 2