



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114222560 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 22

(21) 申请号 202080046789.8

(22) 申请日 2020.06.24

(30) 优先权数据

1909137.0 2019.06.25 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/067686 2020.06.24

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/260385 EN 2020.12.30

(71) 申请人 阿斯顿大学

地址 英国西米德兰兹郡

(72) 发明人 A·阿尔-卡塔维 T·T·乐

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 高一平 徐迅

(51) Int.Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

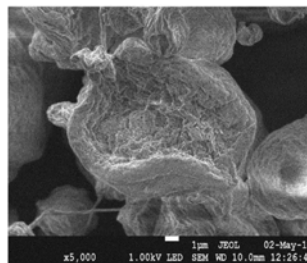
权利要求书2页 说明书24页 附图12页

(54) 发明名称

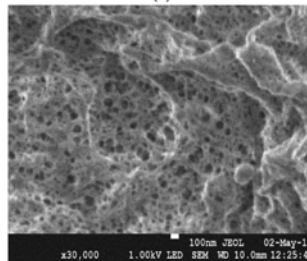
介孔聚合物颗粒材料

(57) 摘要

描述了一种包含多孔聚合物粒子的颗粒材料。所述多孔聚合物粒子具有2至50nm的平均孔径和小于100 μm的体积平均粒径D[4,3]。所述材料是通过喷雾干燥聚合物溶液获得或可获得。所述粒子用作活性药物化合物的溶解度增高载体。还描述了制造所述颗粒材料的方法和包括负载有一种或多种活性药物化合物的所述颗粒材料的药物组合物。



(a)



(b)

1. 一种包含多孔聚合物粒子的颗粒材料,平均孔径为2至50nm,其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μm 的体积平均粒径 $D[4,3]$,并且所述材料是通过喷雾干燥聚合物溶液获得或可获得。

2. 根据权利要求1所述的颗粒材料,其中所述粒子的体积平均粒径 $D[4,3]$ 小于50 μm 。

3. 根据权利要求1或2所述的颗粒材料,其中所述材料中的孔隙的体积大于0.10 cm^3/g 。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的颗粒材料,其中所述材料的表面积大于10 m^2/g 。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的颗粒材料,其中所述平均孔径为10至30nm。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的颗粒材料,其中所述粒子包含纤维素聚合物并且所述聚合物溶液是包含相同纤维素聚合物的溶液。

7. 根据权利要求6所述的颗粒材料,其中所述纤维素聚合物选自纤维素酯和纤维素醚中的一种或多种。

8. 根据权利要求6所述的颗粒材料,其中所述纤维素聚合物选自以下中的一种或多种:乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

9. 根据权利要求8所述的颗粒材料,其中所述纤维素聚合物为乙酸丁酸纤维素。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的颗粒材料,其中在所述聚合物溶液的喷雾干燥期间的入口温度低于所述聚合物溶液中的所述聚合物的玻璃化转变温度 T_g 。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的颗粒材料,其中所述聚合物溶液中的所述聚合物的玻璃化转变温度 T_g 大于100 $^{\circ}\text{C}$ 。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的颗粒材料,其中所述溶液包含溶剂混合物,所述溶剂混合物包含水和丙酮。

13. 一种药物组合物,其包含负载有一种或多种活性药物化合物的根据权利要求1至12中任一项所述的颗粒材料。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,其用于治疗。

15. 一种治疗人体或动物体的方法,所述方法包括施用治疗有效量的根据权利要求13所述的药物组合物。

16. 一种制造颗粒材料的方法,所述方法包括喷雾干燥聚合物溶液,所述颗粒材料包含多孔聚合物粒子,平均孔径为2至50nm,其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μm 的体积平均直径 $D[4,3]$ 。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述聚合物溶液是包含纤维素聚合物的溶液。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述纤维素聚合物选自纤维素酯和纤维素醚中的一种或多种。

19. 根据权利要求17所述的方法,其中所述纤维素聚合物选自以下中的一种或多种:乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述纤维素聚合物为乙酸丁酸纤维素。

21. 根据权利要求16至20中任一项所述的方法,其中在所述聚合物溶液的喷雾干燥期间的入口温度低于所述聚合物溶液中的所述聚合物的玻璃化转变温度 T_g 。

22. 根据权利要求16至21中任一项所述的方法,其中所述聚合物溶液中的所述聚合物

的玻璃化转变温度 T_g 大于 100°C 。

23. 根据权利要求16至22中任一项所述的方法,其中所述溶液包含溶剂混合物,所述溶剂混合物包含水和丙酮。

24. 根据权利要求16至23中任一项所述的方法,其中所述溶液包含一种或多种活性药物化合物。

25. 根据权利要求16至24中任一项所述的方法,其中所述喷雾干燥是在具有氮气的封闭模式、 60°C 至 180°C 的入口温度和100至500KPa的雾化压力下在喷雾干燥器中进行。

26. 根据权利要求1至12中任一项所述的颗粒材料用作一种或多种活性药物化合物的溶解度增高载体的用途。

介孔聚合物颗粒材料

[0001] 相关申请

[0002] 本申请涉及且要求2019年6月25日提交的英国专利申请第1909137.0号的优先权，所述申请的内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及一种多孔粒子，并且特别地但不排他性地涉及一种介孔粒子，其用作药物化合物的载体或吸附剂以增高这类化合物的溶解度和/或提供延长释放或持续释放药物组合物。

背景技术

[0004] 根据美国食品与药物管理局的行业指南(2017)，可将药物分类成生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System;BCS)的四种类别中的一种：高溶解度、高渗透性(BCS I)；低溶解度、高渗透性(BCS II)；高溶解度、低渗透性(BCS III)；以及低溶解度和低渗透性(BCS IV)。当最高剂量在 $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的温度下不溶于在1.0至6.8的pH范围内的250mL水性介质中时，药物物质被认为是“难溶性药物”，所述水性介质例如0.1N HCl或不含酶的模拟胃液；pH 4.5缓冲液；pH 6.8缓冲液或不含酶的模拟肠液。

[0005] 在经口施药之后，药物必须溶解于胃肠液中以便跨越肠粘膜吸收到体循环中并且发挥治疗作用。低溶解度药物(BCS II和IV)的配制研发面临巨大挑战，因为这些药物吸收不良并且通常展现出随后的低且可变的口服生物利用度(Bosselmann&Williams, “Route-Specific Challenges in the Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs”, Formulating poorly soluble drugs, 2012, 第1-26页)。市场上超过40%的药物属于具有低溶解度的BCS II类或IV类。相较于市售产品，新化学实体的可溶性甚至更低，其中预计多达70%-90%的在研药物候选物具有低溶解度(Ting等人, “Advances in Polymer Design for Enhancing Oral Drug Solubility and Delivery”, Bioconjugate Chem, 2018, 29, 第939-952页)。

[0006] 迄今为止，已使用增溶技术解决了低溶解度的问题，所述技术包括固体分散系统、尺寸减小、盐形成、使用更高度溶解的前药和使用脂质体。在这些技术中，固体分散系统可能越来越多地用于难溶性药物的增高溶解度。固体分散系统主要基于所谓的“非晶化”效应，由此结晶药物在吸附到固体载体上时转化成其非晶形式，所述非晶形式与原始结晶形式相比展现出优良的溶解度。由于可调节的孔隙大小和高表面积，介孔材料(平均孔径为2至50nm的多孔材料)被认为是药物非晶化的高效载体。此外，这种方法广泛适用于具有各种化学结构的现有难溶性药物和在研药物候选物(同上Bosselmann&Williams; Choudhari等人, 2014, “Mesoporous Silica Drug Delivery Systems”, Amorphous Solid Dispersions-Theory and Practice, 第665-693页; Laitinen等人, 2014, “Theoretical Considerations in Developing Amorphous Solid Dispersions”, Amorphous Solid Dispersions-Theory and Practice, 第35-90页; Riikonen等人, 2018. “Mesoporous

systems for poorly soluble drugs-recent trends”, International Journal of Pharmaceutics, 536 (1), 178-186)。

[0007] 纳米级孔隙内的药物分子的空间限制防止药物再结晶并且维持药物的非晶状态。因此,由于达到高度可溶性非晶形式,可实现药物溶解度和后续溶解的显著增高。(Garcia-Bennett A., Feiler, A., 2014, “Mesoporous ASD: Fundamentals”, Amorphous Solid Dispersions-Theory and Practice, 第637-663页; Shen等人, 2017, “Mesoporous materials and technologies for development of oral medicine”, Nano structures for Oral Medicine, 第699-749页)。

[0008] 当前用于药物递送目的的介孔材料是基于在Mobil Corporation发现的介孔二氧化硅(Kresge等人, 1992, “Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism”, Nature, 359, 第710-712页), 并且包括由W.R. Grace & Co. 销售的Silsol (RTM) 和Sylloid (RTM)。介孔材料的合成主要利用模板剂(孔隙形成剂), 例如表面活性剂模板、晶体模板、聚合物模板或乳液模板, 以在所得固体材料中形成介孔。使用模板剂以有助于孔隙形成已证实成功地产生各种介孔材料, 例如介孔二氧化硅和铝。然而, 因为使用模板剂的过程由于高温后处理而复杂且耗时, 所以存在相当大的问题(Nandiyanto & Okuyama, 2011, “Progress in developing spray-drying methods for the production of controlled morphology particles: From the nanometre to submicrometer size ranges”, Advanced Powder Technology, 22, 第1-19页)。至少出于此原因, 用于药物递送应用的介孔二氧化硅材料的当前市场价值在每千克数千欧元的区域中, 这极大地增加药物负载后的成品剂型的成本。无机介孔材料(例如介孔二氧化硅)也受杂质例如固有痕量金属和强碱性/酸性残余物的存在影响, 这可能引起药物稳定性问题。

[0009] 此外, 尽管现有的介孔材料通过非晶化提供增加的药物分子溶解度, 但必然结果是, 药物在组合物已摄取之后从体内的介孔载体中快速释放。因此, 应用受限于长半衰期药物, 或当并入短半衰期药物时需要频繁施药, 这导致患者顺应性的问题。

[0010] 需要向难溶性药物提供增高的溶解度的改进药物递送媒介物和可提供其它益处, 例如与短半衰期药物的相容性的媒介物。

[0011] 鉴于上述考虑, 设计出了本发明。

发明内容

[0012] 最一般来说, 本发明涉及用作药物化合物的载体或吸附剂的多孔粒子。

[0013] 根据本发明的第一方面, 提供一种包含多孔聚合物粒子的颗粒材料, 平均孔径为2至50nm, 其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μ m的体积平均粒径D[4, 3], 并且所述材料是通过喷雾干燥聚合物溶液获得或可获得。

[0014] 在一些实施方案中, 提供一种包含多孔聚合物粒子的颗粒材料, 所述多孔聚合物粒子包含多个平均孔径为2至50nm的孔隙, 其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μ m的体积平均粒径D[4, 3], 并且所述材料是通过喷雾干燥聚合物溶液获得或可获得。

[0015] 通过喷雾干燥产生多孔聚合物粒子, 更确切地说包含平均孔径为2至50nm的孔隙的介孔聚合物粒子。孔隙具有促进广泛范围的活性药物化合物(pharmaceutical compounds/drug compounds)的吸附和非晶化的大小, 由此在吸附于粒子的孔隙内时, 通过

将化合物从可溶性较低的结晶相转化成可溶性较高的非晶相来提高其溶解度。

[0016] 因此,本发明特别适用于难溶性药物化合物,其溶解度可通过将化合物吸附到本发明的聚合物粒子上来增高。对于某些药物化合物,颗粒材料可提供负载到粒子上的化合物相对于游离化合物的表观溶解度的约十倍增加。聚合物粒子可通过直接喷雾干燥程序产生,而不需要模板剂、表面活性剂或其它复杂制造或纯化技术,由此提供现有的无机介孔材料(例如介孔二氧化硅)的低成本替代物。另外,不同于无机介孔材料,本发明的聚合物粒子不含有将损害药物稳定性的任何痕量金属或强碱性/酸性残余物。

[0017] 根据本发明的第二方面,提供一种药物组合物,其包含负载有一种或多种活性药物化合物的根据第一方面的颗粒材料。

[0018] 本发明的第三方面是一种根据第二方面的药物组合物,其用于治疗。

[0019] 本发明的第四方面是一种治疗人体或动物体的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据第二方面的药物组合物。

[0020] 本发明的第五方面是一种制造颗粒材料的方法,所述方法包括喷雾干燥聚合物溶液,所述颗粒材料包含多孔聚合物粒子,平均孔径为2至50nm,其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μm 的体积平均直径D[4,3]。

[0021] 本发明的第六方面是根据第一方面的颗粒材料用作一种或多种活性药物化合物的溶解度增高载体的用途。

[0022] 根据本发明的另一方面,提供一种包含多孔聚合物粒子的颗粒材料,平均孔径为2至50nm,其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μm 的体积平均粒径D[4,3]。在一些实施方案中,所述材料是通过喷雾干燥聚合物溶液获得或可获得。

[0023] 如本文所使用,术语“多孔”表示在粒子的表面处含有开放孔隙的粒子。粒子还可含有额外孔隙作为贯穿粒子主体的孔隙的网络的一部分。术语“介孔”表示含有平均孔径为2至50nm(根据IUPAC定义)的表面孔隙的粒子。

[0024] 如本文所使用,术语“平均孔径”表示如通过根据BJH (Barrett-Joyner-Halenda)理论的气体吸附孔隙率测定法,例如使用如Quantachrome Nova 4200e的孔径分析仪测量的均值平均孔径(例如,根据2006年ISO 15901-2中的方法-“Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption-Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption”)。本文中的平均孔径是通过假设孔隙几何形状为圆柱形而由总孔隙体积和比表面积计算的。可以通过假设所有孔隙随后填充有液氮,从在0.95的相对压力 P/P_0 下吸附的氮气量估计总孔隙体积。可通过Brunauer-Emmett-Teller (BET) 方法(Quantachrome仪器,2009,Nova操作手册版本11.02)测定比表面积。

[0025] 举例来说,假设圆柱形孔隙几何形状,平均孔径可表示为

[0026] 平均孔隙大小 = $\frac{4V}{S}$

[0027] 其中V为孔隙中所含有的液氮的体积,且S为多孔聚合物粒子的比表面积。

[0028] 本文中的术语“难溶”一般用于涵盖术语“略溶”、“微溶”、“极微溶”和“几乎不溶”,所述术语在英国药典(BP)2019的通则-第III部分-溶解度章节和欧洲药典(EP)第9版中如下定义:

- [0029] 略溶:需要30-100mL水性介质在15℃与25℃之间的温度下溶解1g物质。
- [0030] 微溶:需要100-1000mL水性介质在15℃与25℃之间的温度下溶解1g物质。
- [0031] 极微溶:需要1000-10,000mL水性介质在15℃与25℃之间的温度下溶解1g物质。
- [0032] 几乎不溶:需要>10,000mL水性介质在15℃与25℃之间的温度下溶解1g物质。
- [0033] 本发明的第一方面是一种包含多孔聚合物粒子,更确切地说介孔聚合物粒子的颗粒材料。

[0034] 多孔聚合物粒子具有小于100 μm 的体积平均粒径 $D[4,3]$ (也表示为 $D_{4,3}$)。在一些实施方案中, $D[4,3]$ 小于95 μm ,例如小于90 μm ,小于85 μm ,小于80 μm ,小于75 μm ,小于70 μm ,小于65 μm ,小于60 μm ,小于55 μm 或小于50 μm 。可通过技术人员已知的技术,例如使用2009年ISO 13320中的方法的激光衍射技术,例如使用马尔文粒度分析仪3000 (Malvern Mastersizer 3000) 测量 $D[4,3]$ 。

[0035] 在一些实施方案中,多孔聚合物粒子的 $D[4,3]$ 为至少5 μm ,例如至少10 μm 、至少15 μm 、至少16 μm 、至少17 μm 、至少18 μm 、至少19 μm 或至少20 μm 。在一些实施方案中,粒子的 $D[4,3]$ 为5至100 μm ,例如5至90 μm 、5至80 μm 、10至80 μm 、10至70 μm 、15至70 μm 、15至60 μm 或20至60 μm 。

[0036] 存在许多可用于描述多孔固体的孔隙率特性的重要参数,所述孔隙率特性例如比表面积、孔隙体积、平均孔径和孔隙大小分布 (Recommendations for the Characterization of Porous Solids, Pure & Appl. Chem., 第66卷, 第8期, 第1739-1758页, 1994)。

[0037] 材料的粒子具有2至50nm的均值平均孔径(例如平均表面孔径),如通过根据BJH (Barrett-Joyner-Halenda) 理论的气体吸附孔隙率测定法,例如使用如Quantachrome Nova 4200e的孔径分析仪测量(例如,根据2006年ISO 15901-2中的方法-“Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption-Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption”)。如上文所述,假设圆柱形孔隙几何形状,平均孔径可表示为

[0038] 平均孔隙大小 = $\frac{4V}{S}$

[0039] 其中 V 为孔隙中所含有的液氮的体积,且 S 为根据BET理论测定的多孔聚合物粒子的比表面积。

[0040] 在一些实施方案中,平均孔径为2至45nm,例如2至40nm、2至35nm、2至30nm、5至45nm、5至40nm、5至35nm、5至30nm、10至45nm、10至40nm、10至35nm或10至30nm。

[0041] 材料的粒子中的孔隙的体积(例如表面孔隙体积)可大于0.10 cm^3/g ,例如大于0.15 cm^3/g 、大于0.20 cm^3/g 、大于0.25 cm^3/g 或大于0.30 cm^3/g 。在一些实施方案中,孔隙的体积可为0.10至0.50 cm^3/g ,例如0.10至0.45 cm^3/g 、0.10至0.40 cm^3/g 、0.15至0.45 cm^3/g 、0.15至0.40 cm^3/g 、0.20至0.45 cm^3/g 、0.20至0.40 cm^3/g 或0.25至0.40 cm^3/g 。可使用与用于测量平均孔径相同的技术,即根据BJH (Barrett-Joyner-Halenda) 理论的气体吸附孔隙率测定法,例如使用如Quantachrome Nova 4200e的孔径分析仪测量孔隙体积(例如,根据2006年ISO 15901-2中的方法-“Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption-Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption”)。

[0042] 在一些实施方案中,材料的比表面积大于 $10\text{m}^2/\text{g}$,例如大于 $15\text{m}^2/\text{g}$ 、大于 $20\text{m}^2/\text{g}$ 、大于 $25\text{m}^2/\text{g}$ 、大于 $30\text{m}^2/\text{g}$ 、大于 $35\text{m}^2/\text{g}$ 或大于 $40\text{m}^2/\text{g}$ 。在一些实施方案中,材料的比表面积为至多 $70\text{m}^2/\text{g}$,例如至多 $65\text{m}^2/\text{g}$ 、至多 $60\text{m}^2/\text{g}$ 、至多 $55\text{m}^2/\text{g}$ 或至多 $50\text{m}^2/\text{g}$ 。在一些实施方案中,材料的比表面积为10至 $70\text{m}^2/\text{g}$,例如15至 $70\text{m}^2/\text{g}$ 、15至 $65\text{m}^2/\text{g}$ 、15至 $60\text{m}^2/\text{g}$ 、20至 $60\text{m}^2/\text{g}$ 、20至 $55\text{m}^2/\text{g}$ 、25至 $55\text{m}^2/\text{g}$ 、30至 $55\text{m}^2/\text{g}$ 、35至 $60\text{m}^2/\text{g}$ 、35至 $55\text{m}^2/\text{g}$ 或40至 $50\text{m}^2/\text{g}$ 。可使用与用于测量平均孔径相同的技术,即根据BET (Brunauer-Emmett-Teller) 理论的气体吸附孔隙率测定法,例如使用如Quantachrome Nova 4200e的孔径分析仪测量比表面积(例如,根据2010年ISO 9277中的方法)。

[0043] 孔隙大小分布是孔隙体积相对于孔隙大小的分布(IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2014)。使用Barrett、Joyner和Halenda (BJH) 的方法,使用从开尔文方程式(Kelvin equation)开始的开尔文孔隙填充模型(Kelvin model of pore filling)进行介孔大小计算:

$$[0044] \quad \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} = -\frac{RT}{\sigma^{lg} v^1} \ln\left(\frac{p}{p^0}\right)$$

[0045] 其中R为通用气体常数,T为温度, r_1 和 r_2 为孔隙中的液体弯液面的主要曲率半径, (p/p^0) 为发生冷凝的相对压力, σ^{lg} 为液体冷凝物的表面张力且 v^1 为它的摩尔体积。此方法可用于确定孔径,假设孔隙为圆柱形且弯液面为半球形的($r_1=r_2$)的孔隙形状模型。

[0046] 重排开尔文方程式且用 $2/r_k$ 替代主要曲率半径项给出:

$$[0047] \quad r_k = \frac{2\sigma^{lg} v^1}{RT \ln\left(\frac{p^0}{p}\right)}$$

[0048] 其中 r_k 通常被称为开尔文半径(Kelvin radius)。

[0049] 如果圆柱形孔隙的孔隙半径为 r_p 且对已经吸附于孔壁上的层的厚度进行校正:

$$[0050] \quad r_p = r_k + 2t$$

[0051] 因此,通过下式给出孔径D:

$$[0052] \quad D = r_k + t$$

[0053] 孔隙大小分布(孔隙体积相对于孔径孔隙大小的分布)通常以图形方式表示为 dV/dD 相对于D,即y轴上的微分孔隙体积相对于x轴上的孔径的曲线图。在粒径的变化较大的情况下,y轴变量可以用 $dV/d(\log D)$ 替代。 dV/dD 的单位为 $(\text{cm}^3/\text{g})/\text{nm}$,并且其代表孔隙体积密度。对于 dV/dD 相对于D的曲线图,任何两个孔隙大小之间的曲线下的峰面积与特定孔隙大小间隔的部分特定孔隙体积成比例。

[0054] 根据BJH理论测定孔隙体积、孔径和孔隙大小分布可根据2006年ISO 15901-2中的方法(“Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption-Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption”)进行。

[0055] 在一些实施方案中,材料的孔隙大小分布为0.5至100nm,例如0.5至95nm、0.5至90nm、0.5至85nm、0.5至80nm、1至100nm、1至95nm、1至90nm、1至85nm、1至80nm、1至75nm、1至70nm、2至100nm、2至95nm、2至90nm、2至85nm、2至80nm、2至75nm或2至70nm。也就是说,孔隙可具有属于上述范围中的一者的直径。

[0056] 本文所描述的粒子的孔隙的特性,例如孔隙体积、平均孔径和孔隙大小分布与表面孔隙(即,材料内的粒子的表面处的开放孔隙)有关。尽管如此,粒子还可含有在喷雾干燥工艺期间形成的内部(封闭或开放)孔隙,但技术人员将理解,这类内部封闭孔隙不能使用表面分析技术例如BET或BJH分析进行测量。

[0057] 在一些实施方案中,多孔聚合物粒子包含内部孔隙和外部孔隙两者,其可例如通过SEM图像的评估来确认。在不希望受理论束缚的情况下,据信,外部(表面)孔隙充当药物物质在药物负载过程期间穿过且迁移到粒子内部中的通道,并且有助于药物在与生物体液接触后从粒子的释放。还认为内部介孔网络的存在增强了“非晶化”效应,其中结晶药物化合物转化成其高能非晶形式,所述非晶形式与较低能量结晶形式相比展现出优良的溶解度。

[0058] 粒子为聚合物粒子,即包含一种或多种聚合物材料或由一种或多种聚合物材料组成的粒子。在一些实施方案中,粒子包含一种或多种生物相容性聚合物材料或由一种或多种生物相容性聚合物材料组成,也就是说已批准用于医疗应用的聚合物材料。在一些实施方案中,粒子包含一种或多种纤维素聚合物或由一种或多种纤维素聚合物组成。纤维素聚合物是作为纤维素衍生物的聚合物,例如通过纤维素的侧链的化学修饰获得的聚合物。在一些实施方案中,纤维素聚合物选自纤维素酯和纤维素醚中的一种或多种。在一些实施方案中,纤维素聚合物选自以下中的一种或多种:乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,纤维素聚合物选自以下中的一种或多种:乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、乙基纤维素和羟丙基纤维素。在一些实施方案中,粒子包含乙酸丁酸纤维素或由乙酸丁酸纤维素组成。在一些实施方案中,粒子包含乙基纤维素或由乙基纤维素组成。优选的是纤维素聚合物,因为其生物相容性使得它们对于体内施用是安全的,并且高玻璃化转变温度有助于孔隙形成。

[0059] 在一些实施方案中,粒子包含单一类型的聚合物。在一些实施方案中,粒子包含单一类型的聚合物并且聚合物为纤维素的衍生物。在一些实施方案中,粒子包含单一类型的聚合物并且聚合物选自纤维素酯和纤维素醚。在一些实施方案中,粒子包含单一类型的聚合物,并且聚合物选自乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,粒子包含单一类型的聚合物,并且聚合物选自乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、乙基纤维素和羟丙基纤维素。

[0060] 在其它实施方案中,粒子包含两种或更多种不同类型的聚合物。在一些实施方案中,粒子包含两种不同类型的聚合物。在一些实施方案中,粒子包含各自独立地选自纤维素衍生物的两种或更多种不同类型的聚合物。在一些实施方案中,粒子包含两种或更多种不同类型的聚合物,所述聚合物各自独立地选自纤维素酯和纤维素醚。在一些实施方案中,粒子包含两种或更多种不同类型的聚合物,所述聚合物各自独立地选自乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,粒子包含两种或更多种不同类型的聚合物,所述聚合物各自独立地选自乙酸丁酸纤维素、乙酸纤维素、乙基纤维素和羟丙基纤维素。在一些实施方案中,粒子包含两种不同类型的聚合物,其中第一聚合物为乙基纤维素且第二聚合物为乙酸

丁酸纤维素。

[0061] 在待喷雾干燥的溶液中且由此在最终聚合物粒子中包括两种或更多种不同类型的聚合物允许通过改变两种或更多种聚合物的相对数量来调整粒子的特性,例如孔隙形态。

[0062] 如技术人员将理解,经喷雾干燥以产生多孔粒子的溶液中的聚合物将为形成多孔粒子本身的同一聚合物,因此本文对粒子中的聚合物的性质的任何论述同样适用于溶液中的聚合物,且反之亦然。

[0063] 在一些实施方案中,粒子包含具有15至50wt%的丁酰基含量、1至30wt%的乙酰基含量和0.5至5wt%的羟基含量的乙酸丁酸纤维素,或由所述乙酸丁酸纤维素组成。合适的乙酸丁酸纤维素聚合物为技术人员所已知并且可例如从Eastman Chemical商购得。

[0064] 在一些实施方案中,聚合物具有至少60°C或大于60°C的玻璃化转变温度(T_g)。在一些实施方案中,聚合物的玻璃化转变温度为至少65°C,例如至少70°C、至少75°C、至少80°C、至少85°C、至少90°C、至少95°C或至少100°C,例如大于100°C。在一些实施方案中,聚合物的玻璃化转变温度为60°C至200°C,例如65°C至200°C、70°C至200°C、75°C至200°C、80°C至200°C、85°C至200°C、90°C至200°C、100°C至200°C、100°C至195°C、100°C至190°C、100°C至185°C、100°C至180°C、100°C至175°C、100°C至170°C或100°C至165°C。优选的是这类玻璃化转变温度,因为其提供可经受高温且允许在喷雾干燥期间溶剂从聚合物扩散出来而不改变内部孔隙结构的热稳定聚合物。

[0065] 在一些实施方案中,喷雾干燥期间的入口温度低于聚合物溶液中的聚合物的玻璃化转变温度 T_g 。以这种方式,有助于孔隙形成且促进正确大小的介孔形成。 T_g 高于入口温度的聚合物具有良好的热稳定性并且可经受高温且允许溶剂从聚合物扩散出来而不改变内部孔隙结构。在一些实施方案中,聚合物的玻璃化转变温度(T_g)为至少100°C,或大于100°C,因为这提供了更灵活的喷雾干燥器入口温度,同时确保入口温度保持低于聚合物的 T_g (即,喷雾干燥器的入口温度可至少高达100°C)。

[0066] 在一些实施方案中,聚合物的重均分子量(M_w)为10,000至1,000,000g/mol,例如20,000至900,000g/mol、25,000至800,000g/mol、30,000至700,000g/mol、40,000至600,000g/mol或50,000至500,000g/mol。

[0067] 在一些实施方案中,聚合物的数均分子量(M_n)为5,000至500,000g/mol,例如6,000至450,000g/mol、7,000至400,000g/mol、8,000至300,000g/mol、9,000至200,000g/mol或10,000至100,000g/mol。

[0068] 在一些实施方案中,聚合物是 M_w 为90,000至450,000的乙基纤维素。

[0069] 在一些实施方案中,聚合物是 M_n 为30,000至40,000的乙酸纤维素。

[0070] 在一些实施方案中,聚合物是 M_n 为30,000至70,000的乙酸丁酸纤维素。

[0071] 在一些实施方案中,聚合物为纤维素衍生物聚合物,并且具有如通过ASTM D1343(通过落球进行的纤维素衍生物粘度的标准测试方法(Standard Test Method for Viscosity of Cellulose Derivatives by Ball-Drop))所测量的0.35至120cps的粘度。

[0072] 在一些实施方案中,聚合物为纤维素衍生物聚合物,并且具有如通过ASTM D1343(通过落球进行的纤维素衍生物粘度的标准测试方法)所测量的0.35至120cps的粘度和至少60°C的玻璃化转变温度。

[0073] 在一些实施方案中,聚合物为纤维素衍生物聚合物且具有如通过ASTM D1343(通过落球进行的纤维素衍生物粘度的标准测试方法)所测量的0.35至120cps的粘度,并且喷雾干燥期间的入口温度低于聚合物的玻璃化转变温度 T_g 。

[0074] 本发明的另一方面是一种药物组合物,其包含根据第一方面的颗粒材料和一种或多种活性药物化合物。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物吸附到粒子的表面上,包括在表面孔隙内。在一些实施方案中,通过提供含有聚合物和一种或多种活性药物化合物两者的用于喷雾干燥的溶液,一种或多种活性药物化合物含于粒子的内部结构内,例如在内部孔隙内。这可以提供一种药物组合物,所述药物组合物在摄取组合物之后在体内提供一种或多种活性药物化合物的延长(或持续)释放,因为一种或多种活性药物化合物至少部分地包覆于阻止立即释放的粒子结构内。

[0075] 因为粒子的表面孔隙具有2至50nm的平均孔径,所以一种或多种吸附到孔隙内的粒子表面的活性药物化合物呈非晶相形式(即,其非晶化),从而增加一种或多种活性药物化合物的溶解度。本发明的材料由此提供增高活性药物化合物的溶解度,例如增高难溶性活性药物化合物的溶解度的手段。

[0076] 在一些实施方案中,活性药物化合物仅位于表面孔隙中,即不位于粒子的内部结构内,这可通过在喷雾干燥聚合物溶液之后用活性药物化合物后负载粒子来实现。举例来说,粒子可以浸没于一种或多种活性药物化合物的溶液或悬浮液中。

[0077] 在一些实施方案中,药物组合物中的一种或多种活性药物化合物选自一种或多种如本文所定义的难溶性活性药物化合物。这类化合物的溶解度通过其负载到在喷雾干燥期间产生的介孔粒子上而增加。

[0078] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自分子量为100g/mol至1000g/mol,例如100g/mol至900g/mol、100g/mol至800g/mol、100g/mol至700g/mol、100g/mol至600g/mol、100g/mol至500g/mol、150g/mol至450g/mol、150g/mol至400g/mol或200g/mol至400g/mol的分子物质。

[0079] 可存在于组合物中的化合物的非限制性实例包括心血管药物,例如非洛地平(Felodipine)、替米沙坦(Telmisartan)、缬沙坦(Valsartan)、卡维地洛(Carvedilol)、硝苯地平(Nifedipine)、尼莫地平(Nimodipine)和卡托普利(Captopril);降脂药物,例如洛伐他汀(Lovastatin)、非诺贝特(Fenofibrate)和依泽麦布(Ezetimibe);抗病毒药物,例如阿扎那韦(Atazanavir)和利托那韦(Ritonavir);镇痛剂,例如布洛芬(Ibuprofen)、美洛昔康(Meloxicam)、酮洛芬(Ketoprofen)、醋氯芬酸(Aceclofenac)、塞内昔布(Celecoxib)、吲哚美辛(Indomethacin)、苯基丁氮酮(Phenylbutazone)和氟比洛芬(Flurbiprofen);抗真菌药物,例如伊曲康唑(Itraconazole)、灰黄霉素(Griseofulvin)和酮康唑(Ketoconazole);抗癫痫药物,例如卡马西平(Carbamazepine)、奥卡西平(Oxcarbazepine)和卢非酰胺(Rufinamide);抗癌药物,例如喜树碱(Camptothecin)、达那唑(Danazol)和太平洋紫杉醇(Paclitaxel);以及其它难溶性药物,例如格列本脲(Glibenclamide)、环孢灵(Cyclosporine)、辛那伶(Cinnarizine)、呋喃苯胺酸(Furosemide)和安定(Diazepam)。可以存在这些化合物中的一种或者两种或更多种的组合。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自呋喃苯胺酸、布洛芬和非洛地平中的一种或多种。

[0080] 在一些实施方案中,药物组合物由根据第一方面的颗粒材料和一种或多种活性药

物化合物组成。换句话说,组合物可仅含有根据第一方面的颗粒材料和一种或多种活性药物化合物。这可确保不存在可干扰活性药物化合物的非晶化或活性的额外添加剂。

[0081] 药物组合物可以呈包含粉末的粉末形式,所述粉末包含根据第一方面的颗粒材料。这种粉末状药物组合物在制备药物剂型,例如片剂(其可通过压片工艺制备)或硬胶囊(其可通过胶囊填充工艺)制备时提供可用中间物。

[0082] 药物组合物可包含一种或多种活性药物化合物,其药物负载为1%w/w至40%w/w,例如1%w/w至30%w/w、2%w/w至40%w/w、2%w/w至35%w/w、2%w/w至30%w/w、2%w/w至29%w/w、2%w/w至28%w/w、2%w/w至27%w/w、2%w/w至26%w/w、2%w/w至25%w/w、5%w/w至40%w/w、5%w/w至35%w/w、5%w/w至30%w/w、5%w/w至25%w/w、10%w/w至30%w/w、10%w/w至25%w/w或15wt%至25wt%。在本文中,“%w/w”是指化合物相对于单独颗粒材料的量的量。举例来说,包含5g负载到100g聚合物粒子上的活性药物化合物的组合物(达到105g的总组合物质量)将具有5%w/w的药物负载。

[0083] 本发明的颗粒材料通过喷雾干燥聚合物溶液获得或可获得。在一些实施方案中,本发明的颗粒材料是通过喷雾干燥聚合物溶液获得。

[0084] 溶液内的一种或多种聚合物的选择和偏好如上文在一种或多种构成聚合物粒子的聚合物的情形下所阐述。因此,举例来说,聚合物溶液可包含纤维素聚合物。

[0085] 溶液包含溶剂和一种或多种聚合物。溶剂可为单一溶剂或溶剂混合物。在一些实施方案中,溶剂为溶剂混合物。在一些实施方案中,溶剂为极性质子溶剂和极性非质子溶剂的混合物。在一些实施方案中,溶剂为水和有机溶剂例如极性有机溶剂的混合物。

[0086] 在一些实施方案中,溶剂为第一溶剂和第二溶剂的混合物,其中第一溶剂为一种或多种聚合物可溶于其中的溶剂且第二溶剂为一种或多种聚合物难溶或不溶于其中的溶剂,其中“可溶”指示至少1g一种或多种聚合物在25°C下可溶于10mL溶剂中,“难溶”指示少于1g一种或多种聚合物在25°C下可溶于10mL溶剂中并且“不溶”指示极少或没有量的一种或多种聚合物在25°C下可溶于10mL溶剂中。已发现,一种或多种聚合物可溶于其中的第一溶剂与一种或多种聚合物难溶于其中的第二溶剂的这种混合物在喷雾干燥的介孔聚合物粒子中提供特别良好的孔隙形态,从而提供所吸附化合物的非晶化和溶解度的进一步改善。

[0087] 在一些实施方案中,溶剂混合物包含至少10%v/v的第一溶剂和至少5%v/v的第二溶剂。在一些实施方案中,溶剂混合物包含至少20%v/v的第一溶剂和至少5%v/v的第二溶剂。在一些实施方案中,溶剂混合物包含至少50%v/v的第一溶剂和至少5%v/v的第二溶剂。在一些实施方案中,溶剂混合物包含至少60%v/v的第一溶剂和至少5%v/v的第二溶剂。在一些实施方案中,溶剂混合物包含至少60%v/v的第一溶剂和至少5%v/v的第二溶剂。在一些实施方案中,溶剂混合物包含至少80%v/v的第一溶剂和至少5%v/v的第二溶剂。

[0088] 在一些实施方案中,溶剂混合物包含75至95%v/v的第一溶剂和5至25%v/v的第二溶剂,例如80至90%v/v的第一溶剂和10至20%v/v的第二溶剂。

[0089] 在一些实施方案中,溶剂混合物由第一溶剂和第二溶剂组成。在一些实施方案中,溶剂混合物由至少80%v/v的第一溶剂和至少10%v/v的第二溶剂组成。在一些实施方案中,溶剂混合物由约80%v/v的第一溶剂和约20%v/v的第二溶剂组成。在一些实施方案中,

溶剂混合物由75至95%v/v的第一溶剂和5至25%v/v的第二溶剂,例如80至90%v/v的第一溶剂和10至20%v/v的第二溶剂组成。

[0090] 在一些实施方案中,第一溶剂为丙酮且第二溶剂为水。在一些实施方案中,第一溶剂为乙酸乙酯且第二溶剂为异丙醇。

[0091] 在一些实施方案中,溶剂包含呈大于50%v/v,例如至少55%v/v、至少60%v/v、至少65%v/v、至少70%v/v、至少75%v/v或至少80%v/v的量的极性非质子溶剂(例如丙酮),其中其余部分为极性质子溶剂(例如水)。

[0092] 在一些实施方案中,溶剂混合物包含水和丙酮或由水和丙酮组成。已发现这种特定的溶剂混合物在喷雾干燥的聚合物粒子中提供特别良好的孔隙形态。

[0093] 在一些实施方案中,溶剂混合物包含丙酮和水或由丙酮和水组成,按体积计,其比率为80:20、85:15或90:10。

[0094] 溶液可通过将一种或多种聚合物溶解于溶剂或溶剂混合物中来制备。在一些实施方案中,溶液包含至少1% (w/v) 聚合物,例如至少1.5% (w/v) 聚合物、至少2% (w/v) 聚合物或至少2.5% (w/v) 聚合物。在一些实施方案中,溶液的其余部分为溶剂。在一些实施方案中,溶液包含1% (w/v) 至20% (w/v) 聚合物,例如1.1% (w/v) 至18% (w/v) 聚合物、1.2% (w/v) 至15% (w/v) 聚合物、1.3% (w/v) 至12% (w/v) 聚合物、1.4% (w/v) 至10% (w/v) 聚合物、1.5% (w/v) 至10% (w/v) 聚合物、1.6% (w/v) 至8% (w/v) 聚合物、1.7% (w/v) 至6% (w/v) 聚合物、1.8% (w/v) 至5% (w/v) 聚合物或1.9% (w/v) 至3% (w/v) 聚合物。在一些实施方案中,溶液包含约2% (w/v) 聚合物。应理解,“% (w/v)”表示添加到100mL溶剂中的以克计的聚合物的重量。因此,举例来说,当将4g聚合物添加到200mL溶剂中以提供溶液时,溶液含有2% (w/v) 聚合物。

[0095] 在一些实施方案中,溶液不含任何添加剂或模板剂。在一些实施方案中,溶液由溶剂和溶解的聚合物组成。模板剂(也称为“孔隙形成剂”)传统上用作产生多孔材料的方式。然而,在本发明中,多孔聚合物粒子形成而不需要模板剂。这确保最终产品不含模板剂的任何污染物,所述模板剂可能影响产品的药学可接受性或干扰药物化合物的吸附或溶解度。

[0096] 聚合物溶液可通过将一种或多种聚合物添加到溶剂或溶剂混合物中且进行轻微混合以实现溶解和均质来制备。在一些实施方案中,在有盖的腔室中进行混合以最小化因蒸发所致的溶剂损失。在一些实施方案中,混合是利用磁性搅拌进行,其中混合速度为至多500rpm,例如至多450rpm、至多400rpm、至多350rpm、至多300rpm或至多250rpm。在一些实施方案中,混合是在10°C至30°C,例如12°C至28°C、15°C至25°C或18°C至22°C的温度下进行。在一些实施方案中,混合进行15至120min,例如20至100min、25至90min或30至60min的时段。

[0097] 聚合物溶液可以在不存在任何活性药物化合物的情况下喷雾干燥以产生介孔聚合物粒子,所述介孔聚合物粒子接着相继地与一种或多种活性药物化合物接触以将化合物吸附到粒子表面上。然而,在其它实施方案中,除聚合物以外,聚合物溶液包含一种或多种活性药物化合物。接着喷雾干燥含有聚合物和一种或多种活性药物化合物两者的溶液以产生预负载有一种或多种活性药物化合物的介孔粒子。

[0098] 当需要延长释放或持续释放药物组合物时,可能优选的是一种或多种活性药物化合物向聚合物溶液中的这种添加。通过这类方法产生的粒子含有活性药物化合物,其不仅

吸附在表面,而且嵌入于粒子内,例如紧密分散于粒子聚合物基质内或吸附到内部孔隙的表面。这种活性药物化合物在体内从粒子的释放受到阻碍,由此提供延长释放或持续释放组合物,其中活性药物化合物在延长的时段内更缓慢地释放。

[0099] 在不希望受理论束缚的情况下,据信,当“共喷雾干燥”聚合物和活性药物化合物(即,聚合物和活性药物化合物两者存在于待喷雾干燥的溶液中)时,喷雾干燥的多孔聚合物粒子含有更大量的活性药物化合物,所述活性药物化合物含于粒子的内部结构内和粒子表面处的孔隙内。这是其中仅将聚合物喷雾干燥且喷雾干燥的粒子随后与活性药物化合物接触以实现将活性药物化合物负载到粒子的表面孔隙中的“后负载”技术的替代方案。

[0100] 在一些实施方案中,存在于聚合物溶液中的一种或多种活性药物化合物的量(即,聚合物溶液的药物负载)为1%w/w至40%w/w,例如1%w/w至30%w/w、2%w/w至40%w/w、2%w/w至35%w/w、2%w/w至30%w/w、2%w/w至29%w/w、2%w/w至28%w/w、2%w/w至27%w/w、2%w/w至26%w/w、2%w/w至25%w/w、5%w/w至40%w/w、5%w/w至35%w/w、5%w/w至30%w/w、5%w/w至25%w/w、10%w/w至30%w/w、10%w/w至25%w/w或15wt%至25wt%,其中“%w/w”是指一种或多种活性药物化合物相对于单独聚合物的量的量。举例来说,包含5g活性药物化合物和100g聚合物的聚合物溶液(达到105g的总质量)将具有5%w/w的药物负载。

[0101] 在一些实施方案中,溶液中的一种或多种活性药物化合物选自一种或多种难溶性活性药物化合物。这类化合物的溶解度通过其负载到在喷雾干燥期间产生的介孔粒子上而增加。

[0102] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自分子量为100g/mol至1000g/mol,例如100g/mol至900g/mol、100g/mol至800g/mol、100g/mol至700g/mol、100g/mol至600g/mol、100g/mol至500g/mol、150g/mol至450g/mol、150g/mol至400g/mol或200g/mol至400g/mol的分子物质。

[0103] 可添加到溶液中的化合物的非限制性实例包括心血管药物,例如非洛地平、替米沙坦、缬沙坦、卡维地洛、硝苯地平、尼莫地平和卡托普利;降脂药物,例如洛伐他汀、非诺贝特和依泽麦布;抗病毒药物,例如阿扎那韦和利托那韦;镇痛剂,例如布洛芬、美洛昔康、酮洛芬、醋氯芬酸、塞内昔布、吲哚美辛、苯基丁氮酮和氟比洛芬;抗真菌药物,例如伊曲康唑、灰黄霉素和酮康唑;抗癫痫药物,例如卡马西平、奥卡西平和卢非酰胺;抗癌药物,例如喜树碱、达那唑和太平洋紫杉醇;以及其它难溶性药物,例如格列本脲、环孢灵、辛那伶、呋喃苯胺酸和安定。可将这些化合物中的一种或者两种或更多种的组合溶解于聚合物溶液中。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自呋喃苯胺酸、布洛芬和非洛地平中的一种或多种。

[0104] 本发明的另一方面是一种制造颗粒材料的方法,所述方法包括喷雾干燥聚合物溶液,所述颗粒材料包含多孔聚合物粒子,平均孔径为2至50nm,其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μ m的体积平均直径D[4,3]。

[0105] 在制造颗粒材料的方法中,聚合物、聚合物溶液和颗粒材料本身如上文在第一方面的情形下所论述。

[0106] 在一些实施方案中,方法包括制备聚合物溶液的预备步骤,包括将一种或多种聚合物溶解于溶剂中。溶剂和一种或多种聚合物可以如上文关于第一方面所描述。举例来说,

溶剂可以是丙酮:水混合物并且聚合物可以是纤维素聚合物。预备步骤还可包括将一种或多种活性药物化合物与聚合物一起溶解于溶剂中。在其它实施方案中,聚合物溶液的制备包含仅混合聚合物和溶剂,即溶液仅含有聚合物和溶剂并且不含有其它添加剂或赋形剂。

[0107] 为了形成多孔聚合物粒子,使上述聚合物溶液经受喷雾干燥工艺。这类工艺为技术人员所熟知的。

[0108] 任何合适的喷雾干燥装置可用于本发明方法中。

[0109] 在一些实施方案中,入口温度为60°C至175°C,例如60°C至170°C、60°C至165°C、60°C至160°C、60°C至155°C、60°C至150°C、60°C至145°C或60°C至140°C。在一些实施方案中,入口温度为约100°C。

[0110] 在一些实施方案中,在喷雾干燥聚合物溶液期间的入口温度低于聚合物溶液中的聚合物的玻璃化转变温度 T_g 。因此,举例来说,如果聚合物的玻璃化转变温度为130°C,那么喷雾干燥期间的入口温度可小于130°C。以这种方式,有助于孔隙形成且促进正确大小的介孔形成。

[0111] 可以在封闭模式下操作喷雾干燥器。喷雾干燥器可利用惰性载气,例如氮气或二氧化碳。可在喷雾干燥期间使用100至500kPa,例如100至450kPa、100至400kPa、100至350kPa、100至300kPa、150至250kPa或约200kPa的雾化压力。

[0112] 在一些实施方案中,喷雾干燥是在具有氮气的封闭模式、60°C至180°C的入口温度和100至500kPa的雾化压力下在喷雾干燥器中进行。

[0113] 可用于本发明中的合适的喷雾干燥装置包括具有惰性回路Buchi B-295 (Flawil, Switzerland)的微型喷雾干燥器Buchi B-290。

[0114] 在喷雾干燥期间使用的特定流动速率将取决于喷雾干燥器的选择和制造规模。对于上文提及的具有惰性回路Buchi B-295的微型喷雾干燥器Buchi B-290,可在喷雾干燥工艺期间使用1mL/min至10mL/min,例如2mL/min至8mL/min、3mL/min至6mL/min或约5mL/min的进料流动速率(聚合物溶液的流动速率)。可在喷雾干燥工艺期间,使用200升/小时至1000升/小时,例如250升/小时至1000升/小时、400升/小时至800升/小时或约600升/小时的惰性气体流动速率。在一些实施方案中,惰性气体为氮气。可在喷雾干燥工艺期间,使用10立方米/小时至50立方米/小时,例如15立方米/小时至45立方米/小时、20立方米/小时至40立方米/小时、24立方米/小时至35立方米/小时或约30立方米/小时的干燥气体流动速率。

[0115] 喷雾干燥装置的选择不受特定限制,并且可以基于例如所需要的制造规模选择喷雾干燥器。对于中试规模制造,可采用较大喷雾干燥器,例如Niro Mobile Minor喷雾干燥器。技术人员将理解,上文提及的进料流动速率、惰性气体(雾化)流动速率和干燥气体流动速率将基于喷雾干燥器的大小而相应地改变,并且技术人员能够选择合适的流动速率。

[0116] 举例来说,对于Niro Mobile Minor喷雾干燥器,进料流动速率(聚合物溶液的流动速率)可以是1.0千克/小时至6.0千克/小时,惰性气体(雾化)流动速率可以是4千克/小时至25千克/小时并且干燥气体流动速率可以是10千克/小时至80千克/小时。

[0117] 喷雾干燥期间的出口温度随各种工艺参数,例如入口温度、进料速率和流动速率而变,但通常可在40°C至120°C的范围内。

[0118] 在一些实施方案中,方法包括在喷雾干燥之后对颗粒材料进行的一个或多个加工

步骤。举例来说,材料可经受一个或多个干燥步骤以去除任何残余溶剂。

[0119] 在一些实施方案中,方法包括使喷雾干燥的颗粒材料与一种或多种活性药物化合物接触的步骤。在一些实施方案中,方法包括使喷雾干燥的颗粒材料与一种或多种活性药物化合物的溶液(“药物溶液”)接触的步骤。这可以通过将一种或多种活性药物化合物溶解于合适溶剂中并且将溶液与颗粒材料组合以产生悬浮液来实现。以这种方式,活性药物化合物负载到粒子的表面上,即吸附到表面上,包括在介孔内。可以搅拌悬浮液以提高负载效率。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物溶解于其中的溶剂是醇。在一些实施方案中,溶剂是乙醇。

[0120] 在一些实施方案中,药物溶液中的一种或多种活性药物化合物的量为至少2mg/mL,例如至少2.5mg/mL、至少3mg/mL、至少3.5mg/mL、至少4mg/mL、至少4.5mg/mL或至少5mg/mL。在一些实施方案中,药物溶液中的一种或多种活性药物化合物的量为至多50mg/mL,例如至多45mg/mL、至多40mg/mL、至多35mg/mL、至多30mg/mL、至多25mg/mL或至多20mg/mL。在一些实施方案中,药物溶液中的一种或多种活性药物化合物的量为2至50mg/mL,例如2至40mg/mL、2至30mg/mL、5至20mg/mL、5至15mg/mL或约10mg/mL。

[0121] 在一些实施方案中,药物溶液中的药物负载为1%w/w至40%w/w,例如1%w/w至30%w/w、2%w/w至40%w/w、2%w/w至35%w/w、2%w/w至30%w/w、2%w/w至29%w/w、2%w/w至28%w/w、2%w/w至27%w/w、2%w/w至26%w/w、2%w/w至25%w/w、5%w/w至40%w/w、5%w/w至35%w/w、5%w/w至30%w/w、5%w/w至25%w/w、10%w/w至30%w/w、10%w/w至25%w/w或15wt%至25wt%,其中“%w/w”是指一种或多种活性药物化合物相对于添加到药物溶液中的单独颗粒材料的量的量。举例来说,包含5g活性药物化合物和100g聚合物粒子的药物溶液(达到105g的总质量)将具有5%w/w的药物负载。

[0122] 在一些实施方案中,溶液含有一种活性药物化合物。

[0123] 在一些实施方案中,搅动或搅拌粒子于药物溶液中的悬浮液。这促进了悬浮液中的粒子对活性药物化合物的吸收。

[0124] 悬浮液可以任选地在搅拌下放置至少一小时,例如至少2小时、至少5小时或至少10小时的时段。悬浮液可以任选地在搅拌下放置至多20小时,例如至多18小时、至多15小时或至多12小时的时段。

[0125] 在悬浮液已放置合适的时间量以提供所要的药物负载之后,可例如通过过滤或喷雾干燥从悬浮液中分离负载药物的颗粒材料。在一些实施方案中,喷雾干燥多孔粒子于药物溶液中的悬浮液。喷雾干燥的条件可以如上文在聚合物溶液的喷雾干燥的情形下所阐述。在一些实施方案中,在过滤或喷雾干燥之后,使材料经受另一干燥步骤,例如在烘箱或另一高环境温度环境中。

[0126] 在一些实施方案中,进行负载药物的颗粒材料的干燥直到按颗粒材料、溶剂和活性药物化合物的总重量计,材料的残余溶剂含量小于或等于0.5wt%,例如小于或等于0.4wt%,小于或等于0.3wt%或小于或等于0.2wt%。这可以例如通过在喷雾干燥器中提供更长的滞留时间,或通过进行额外干燥步骤持续足够的时段来实现。

[0127] 可使用将活性药物负载到颗粒材料上的替代性方法,例如无溶剂方法。这些方法的优势是不需要后续干燥步骤以去除溶剂。然而,一般来说,优选的是基于溶剂的方法,因为较高药物负载效率为可能的。

[0128] 如上文所述,本发明的多孔颗粒材料可负载有一种或多种活性药物化合物。在一些实施方案中,多孔颗粒材料的表面负载有一种或多种活性药物化合物。在一些实施方案中,多孔颗粒材料负载有一种活性药物化合物(即,单一类型/种类的化合物)。

[0129] 可负载到本发明的材料上的一种或多种活性药物化合物不受特定限制。可能特别适用的是将一种或多种溶解度差的化合物负载到材料上,因为吸附到材料的介孔中可以增加溶解度,从而提高化合物的有用性。

[0130] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物各自独立地选自根据美国食品与药物管理局的指南的BCS II类或BCS IV类中的化合物。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物各自独立地选自如英国药典(BP)2019的通则-第III部分-溶解度和欧洲药典(EP)第9版中所定义为略溶、微溶、极微溶或几乎不溶的化合物。

[0131] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自分子量为100g/mol至1000g/mol,例如100g/mol至900g/mol、100g/mol至800g/mol、100g/mol至700g/mol、100g/mol至600g/mol、100g/mol至500g/mol、150g/mol至450g/mol、150g/mol至400g/mol或200g/mol至400g/mol的分子物质。

[0132] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自 $\log P$ 不大于5,例如不大于4.5、不大于4、不大于3.5或不大于3的化合物,其中 P 为在25°C下测定的辛醇-水分配系数(也表示为“Pow”)。

[0133] 如技术人员众所周知,分配系数 P 为两种指定溶剂(在这种情况下为辛醇和水)之间的化合物的浓度的比率,且 $\log P$ 为所述比率的对数。因此, $\log P$ 为亲脂性或疏水性的量度。 $\log P$ 的较高数值指示更多亲脂性化合物。

[0134] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自具有不大于500g/mol的分子量和不大于5的 $\log P$ 的化合物,其中 P 为在25°C下测定的辛醇-水分配系数。

[0135] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自化合物,所述化合物如英国药典(BP)2019的通则-第III部分-溶解度和欧洲药典(EP)第9版中所定义为略溶、微溶、极微溶或几乎不溶的,且具有以下中的一种或多种:不大于5的 $\log P$,其中 P 为在25°C下测定的辛醇-水分配系数;以及不大于500g/mol的分子量。

[0136] 在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自化合物,所述化合物如英国药典(BP)2019的通则-第III部分-溶解度和欧洲药典(EP)第9版中所定义为略溶、微溶、极微溶或几乎不溶的,且具有不大于5的 $\log P$ (其中 P 为在25°C下测定的辛醇-水分配系数)和不大于500g/mol的分子量。

[0137] 可负载到本发明的材料上的化合物的非限制性实例包括心血管药物,例如非洛地平、替米沙坦、缬沙坦、卡维地洛、硝苯地平、尼莫地平和卡托普利;降脂药物,例如洛伐他汀、非诺贝特和依泽麦布;抗病毒药物,例如阿扎那韦和利托那韦;镇痛剂,例如布洛芬、美洛昔康、酮洛芬、醋氯芬酸、塞内昔布、吲哚美辛、苯基丁氮酮和氟比洛芬;抗真菌药物,例如伊曲康唑、灰黄霉素和酮康唑;抗癫痫药物,例如卡马西平、奥卡西平和卢非酰胺;抗癌药物,例如喜树碱、达那唑和太平洋紫杉醇;以及其它难溶性药物,例如格列本脲、环孢灵、辛那伶、呋喃苯胺酸和安定。可将这些化合物中的一种或者两种或更多种的组合负载到本发明的颗粒材料上以提高溶解度并且/或者提供延长释放或持续释放概况。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自呋喃苯胺酸、布洛芬和非洛地平中的一种或多种。

[0138] 因此,本发明的另一方面是一种药物组合物,其包含负载有一种或多种活性药物化合物的根据第一方面的颗粒材料。在一些实施方案中,颗粒材料表面负载有一种或多种活性药物化合物。在一些实施方案中,一种或多种活性药物化合物选自上文所列的化合物中的一种或多种。

[0139] 在一些实施方案中,药物组合物为溶解度增高的非洛地平组合物,其包含根据第一方面的颗粒材料和吸附到颗粒材料的表面上的非洛地平。本发明的一些方面提供用于治疗溶解度增高的非洛地平组合物。本发明的一些方面提供用于治疗选自高血压和稳定心绞痛的疾病或病症的溶解度增高的非洛地平组合物。本发明的一些方面提供治疗患有选自高血压和稳定心绞痛的疾病或病症的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗可接受量的上文所描述的溶解度增高的非洛地平组合物。

[0140] 在一些实施方案中,药物组合物为溶解度增高的呋喃苯胺酸组合物,其包含根据第一方面的颗粒材料和吸附到颗粒材料的表面上的呋喃苯胺酸。本发明的一些方面提供用于治疗溶解度增高的呋喃苯胺酸组合物。本发明的一些方面提供用于治疗选自水肿和高血压的疾病或病症的溶解度增高的呋喃苯胺酸组合物。本发明的一些方面提供治疗患有选自水肿和高血压的疾病或病症的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗可接受量的上文所描述的溶解度增高的呋喃苯胺酸组合物。

[0141] 在一些实施方案中,药物组合物为溶解度增高的布洛芬组合物,其包含根据第一方面的颗粒材料和吸附到颗粒材料的表面上的布洛芬。本发明的一些方面提供用于治疗溶解度增高的布洛芬组合物。本发明的一些方面提供用于治疗选自疼痛、发热和炎症的疾病或病症的溶解度增高的布洛芬组合物。本发明的一些方面提供治疗患有选自疼痛、发热和炎症的疾病或病症的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗可接受量的上文所描述的溶解度增高的布洛芬组合物。

[0142] 本发明的一方面是一种剂型,其包含第二方面的药物组合物。在一些实施方案中,剂型为口服剂型。在一些实施方案中,剂型为片剂或胶囊。

[0143] 剂型可另外包含一种或多种技术人员熟知的药学上可接受的粘合剂、载体、稀释剂或赋形剂。

[0144] 本发明的一些方面提供一种如上文所描述的组合物,其用于治疗。本发明的一些方面提供如上文所描述的组合物在制造制剂中的用途。本发明的一些方面提供一种治疗人体或动物体的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的上文所描述的组合物。本发明的其它方面提供一种治疗人体或动物体的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的上文所描述的组合物。

[0145] 取决于一种或多种负载到颗粒材料上的特定活性药物化合物,可在这些方面中治疗广泛范围的疾病或病症。

[0146] 本发明的一方面是一种提高活性药物化合物的溶解度的方法,所述方法包括将化合物负载到根据第一方面的颗粒材料上。活性药物化合物可以是上文所提及的化合物中的一种。

[0147] 本发明的一方面是根据第一方面的颗粒材料用作一种或多种活性药物化合物的溶解度增高载体的用途。

[0148] 在一些实施方案中,通过此方法,表观溶解度增加了至少1.1倍,例如至少1.15倍、

至少1.2倍、至少1.25倍或至少1.3倍。在一些情况下,溶解度增加了至多约10倍。

[0149] 本发明还涉及一种用以提供活性药物化合物的延长释放(或持续释放)组合物的手段。当聚合物溶液还含有活性药物化合物时,化合物在喷雾干燥之后至少部分地包覆于多孔聚合物粒子内。因此,化合物从粒子中的释放受到限制且在更长的时段内被延长或持续。

[0150] 因此,本发明还提供一种制造延长释放药物组合物的方法,所述方法包括喷雾干燥包含聚合物和一种或多种活性药物化合物的溶液以形成颗粒材料,所述颗粒材料包含多孔聚合物粒子,平均孔径为2至50nm,其中所述多孔聚合物粒子具有小于100 μm 的体积平均直径D[4,3]。

附图说明

[0151] 为了可以理解本发明,并且为了可以了解本发明的其它方面和特征,现将参考附图进一步详细地论述说明本发明的原理的实施方案,在附图中:

[0152] 图1显示通过喷雾干燥工艺制备的根据本发明的介孔乙酸丁酸纤维素粒子的SEM图像,包括(a)在 $\times 5000$ 的放大率和1 μm 的比例尺下的CAB粒子横截面和(b)在 $\times 30,000$ 的放大率和100nm的比例尺下的粒子的内部介孔结构。

[0153] 图2显示通过喷雾干燥工艺制备的根据本发明的介孔乙酸丁酸纤维素粒子的SEM图像,包括(a)在 $\times 5000$ 的放大率和1 μm 的比例尺下的CAB粒子表面,和(b)在 $\times 33,000$ 的放大率和100nm的比例尺下的CAB粒子表面。

[0154] 图3显示在10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的扫描速率和50-250 $^{\circ}\text{C}$ 的扫描范围下,非洛地平原材料(实线)和负载非洛地平的介孔CAB粒子(虚线)的DSC热分析图。

[0155] 图4显示在10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的扫描速率和40-250 $^{\circ}\text{C}$ 的扫描范围下,布洛芬原材料(实线)和负载布洛芬的介孔CAB粒子(虚线)的DSC热分析图。

[0156] 图5显示在10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的扫描速率和100-300 $^{\circ}\text{C}$ 的扫描范围下,呋喃苯胺酸原材料(实线)和负载呋喃苯胺酸的介孔CAB粒子(虚线)的DSC热分析图。

[0157] 图6显示非洛地平原材料(实线)和负载非洛地平的介孔CAB粒子(虚线)的溶解概况。测试条件:磷酸缓冲液pH 6.5+0.25% SLS,500mL,USP装置1(旋转篮),50rpm,HPLC方法(流动相:pH 3磷酸缓冲液:乙腈:甲醇(30:45:25);柱:C18,15cm \times 4.6mm,5 μm ;流动速率:1mL/min;注射体积:40 μL ;检测器:UV,362nm)。

[0158] 图7显示布洛芬原材料(实线)和负载布洛芬的介孔CAB粒子(虚线)的溶解概况。测试条件:HCL-NaCl介质pH 3+0.25% SLS,900mL,USP装置1(旋转篮),100rpm,HPLC方法(流动相:pH 3磷酸缓冲液:乙腈(60:40);柱:C18,15cm \times 4.6mm,5 μm ;流动速率:2mL/min;注射体积:20 μL ;检测器:UV,254nm)。

[0159] 图8显示呋喃苯胺酸原材料(实线)和负载呋喃苯胺酸的介孔CAB粒子(虚线)的溶解概况。测试条件:HCL-NaCl介质pH 3+0.25% SLS,900mL,USP装置1(旋转篮),100rpm,HPLC方法(流动相:pH 3磷酸缓冲液:乙腈(60:40);柱:C18,15cm \times 4.6mm,5 μm ;流动速率:1mL/min;注射体积:10 μL ;检测器:UV,234nm)。

[0160] 图9显示非洛地平原材料(具有三角形标记物的点线)、喷雾干燥的原始非洛地平(具有方形标记物的点线)和通过共喷雾干燥含有CAB和三种不同含量的非洛地平:5wt%、

15wt%和25wt%的溶液制备的负载非洛地平的介孔CAB粒子(实线)的溶解概况。测试条件:磷酸缓冲液pH 6.5+0.25% SLS, 500mL, USP装置1(旋转篮), 50rpm, HPLC方法(流动相:pH 3磷酸缓冲液:乙腈:甲醇(30:45:25);柱:C18, 15cm×4.6mm, 5μm;流动速率:1mL/min;注射体积:40μL;检测器:UV, 362nm)。

[0161] 图10显示通过共喷雾干燥CAB和非洛地平的溶液制备的包括(a) 5wt%的药物负载、(b) 10wt%的药物负载和(c) 25wt%的药物负载的根据本发明的介孔乙酸丁酸纤维素粒子的SEM图像。在30,000×放大率与100nm的比例尺下获取SEM图像。

[0162] 图11显示通过两种不同的方法(a) 荧光素的后负载和(b) 荧光素的共喷雾干燥而负载有荧光素的介孔乙酸丁酸纤维素粒子的CLSM图像。

[0163] 图12显示(a) 样品8的粒子的孔隙体积的累积分布和(b) 根据BJH方法测定的样品8的粒子的孔隙大小分布曲线的图。

实施例

[0164] 现在在以下实施例中论述本发明的方面和实施方案。其它方面和实施方案对所属领域的技术人员来说将显而易见。本文中所提及的所有文献均以引用的方式并入本文中。

[0165] 粒子特性的表征

[0166] 在以下实施例中,通过气体吸附孔隙率测定法,使用孔径分析仪Quachrome Nova 4200e分析聚合物介孔粒子的孔隙大小、孔隙体积和比表面积。在获得氮吸附-解吸附测量之前,将每个样品在真空下在100℃下脱气24h。

[0167] 通过扫描电子显微镜检查(scanning electron microscopy;SEM),在高真空下以1kV操作的JEOL JSM-7800F中检查介孔粒子的形态。样品没有镀金以保持样品完整性,即原始表面特征。将大约1mg的每个样品置于样品固持器上的双面粘合带上。

[0168] 通过激光衍射,使用粒度分析仪Sympatec HELOS/BR和具有进料器VIBRI的干式分散器RODOS测定样品的粒度。测量范围为0至195μm。将大约0.2g的每个样品置于进料器托盘中。每次测量的时间为10s,其中粉末分配压力为300kPa。结果以体积平均直径(VMD;D[4,3])获得并且以每个样品的三次分析的平均值给出。

[0169] 为了评定粒子的药物负载水平,将已知量的负载药物的介孔粒子溶解于25ml丙酮中且用对应溶解介质稀释到500ml,接着超声处理30min。

[0170] 接着使用C18柱(15cm×4.6mm,5μm)的HPLC和Agilent 1200HPLC系统中的362nm下的UV检测器测定溶解药物的浓度。

[0171] 实施例1-纤维素介孔粒子的制备

[0172] 将4g乙酸丁酸纤维素(CAB)或乙酸纤维素(CA)或乙基纤维素(EC)溶解于200mL的以90:10的体积比制备的丙酮:水或乙酸乙酯(ethyl acetate):异丙醇混合物中。所得聚合物溶液接着用双流体喷嘴喷雾干燥。使用处于封闭模式的在惰性回路Buchi B-295(Flawil, Switzerland)中具有氮气的微型喷雾干燥器Buchi B-290,其中进料速率为5mL/min,氮气流动速率为600L/h,雾化压力为200kPa,且干燥气体流动速率为30m³/h。在100℃的入口温度下操作喷雾干燥工艺。所有材料和溶剂均是药用级。

[0173] 下表1显示在喷雾干燥中产生的颗粒材料上进行的测量的结果。

[0174] 表1

聚合物	样品 编号	溶剂混合物	表面积 (cm ² /g)	平均孔 径(nm)	孔隙体积 (cm ³ /g)	粒度 (μm)
介孔乙 基纤维 素(EC)	1	丙酮: 水	12.8	16.3	0.05	48.8
介孔乙 酸丁酸 纤维素 (CAB)	2	丙酮: 水	32.6	24.9	0.18	22.5
介孔乙 酸纤维 素(CA)	3	丙酮: 水	15.7	24.8	0.09	32.6
介孔乙 酸丁酸 纤维素 (CAB)	4	乙酸乙酯: 异 丙醇	6.6	15.1	0.02	19.3

[0175] 图1显示样品2的粒子的SEM图像。图1 (a) 为显示在×5000的放大率下的多孔内部结构的破碎粒子的横截面。图1 (b) 显示在×30,000的放大率下的相同粒子横截面,其更详细地显示介孔内部结构。

[0177] 图2显示样品2的粒子的SEM图像。图2 (a) 为显示在×5000的放大率下的多孔表面结构的粒子的外表面。图2 (b) 显示在×33,000的放大率下的相同粒子表面,其更详细地显示介孔表面结构。

[0178] 实施例2-CAB聚合物介孔粒子的制备

[0179] 聚合物介孔粒子由不同类型的CAB (来自Eastman Chemical) 制成,所述CAB具有范围介于约15%至约60%的丁酰基含量、范围介于约1%至约30%的乙酰基含量和范围介于约0.5%至约5%的羟基含量。以80:20、85:15和90:10的体积比制备丙酮:水的溶剂混合物。将4g CAB溶解于200mL溶剂混合物中。聚合物溶液接着用双流体喷嘴喷雾干燥。使用处于封闭模式的在惰性回路Buchi B-295 (Flawil, Switzerland) 中具有氮气的微型喷雾干燥器Buchi B-290,其中进料速率为5mL/min,氮气流动速率为600L/h,雾化压力为200kPa,且干燥气体流动速率为30m³/h。在60℃至140℃范围内的入口温度下操作喷雾干燥工艺。所有材料和溶剂均是药用级。

[0180] 下表2显示所产生的各种样品的细节:

[0181] 表2

样品	入口温度 (°C)	溶剂比率(v/v) (丙酮: 水)	表面积 (cm ² /g)	平均孔径 (nm)	孔隙体积 (cm ³ /g)
5	60	80:20	45.6±2.1	24.9±0.6	0.29±0.01
6	100	80:20	42.5±0.6	22.6±0.2	0.24±0.04
7	140	80:20	42.8±3.3	20.4±0.7	0.22±0.01
[0182] 8	60	85:15	56.7±6.9	20.8±0.3	0.32±0.03
9	100	85:15	44.3±1.3	22.0±0.3	0.25±0.02
10	140	85:15	38.6±5.9	23.9±0.6	0.23±0.03
11	60	90:10	42.5±2.9	27.2±0.1	0.29±0.02
12	100	90:10	32.6±1.0	24.1±0.2	0.18±0.01
13	140	90:10	19.0±3.6	27.0±0.3	0.13±0.01

[0183] 实施例3-负载非洛地平的介孔粒子的制备

[0184] 将表2中的样品8的介孔CAB粒子添加到非洛地平 (FEL0, 符合USP 36, 纯度>98%) 于乙醇 (10mg/mL) 中的溶液中以形成初始药物负载为15% (w/w) 的悬浮液。将悬浮液轻轻地搅拌12h, 接着在100°C的入口温度下使用处于封闭模式的微型喷雾干燥器Buchi B-290和惰性回路Buchi B-295进行喷雾干燥, 其中氮气流动速率为600L/min, 进料速率为5mL/min, 且干燥气体流动速率为30m³/h。所有材料和溶剂均是药用级。

[0185] 实施例4-负载布洛芬的介孔粒子的制备

[0186] 将表2中的样品8的介孔CAB粒子添加到布洛芬 (IBU, 纯度>98%) 于乙醇 (10mg/mL) 中的溶液中以形成初始药物负载为20% (w/w) 的悬浮液。将悬浮液轻轻地搅拌12h, 接着在与实施例3相同的工艺参数下使用微型喷雾干燥器Buchi B-290和惰性回路Buchi B-295在80°C的入口温度下进行喷雾干燥。所有材料和溶剂均是药用级。

[0187] 实施例5-负载呋喃苯胺酸的介孔粒子的制备

[0188] 将表2中的样品8的介孔CAB粒子添加到呋喃苯胺酸 (FURO, 符合USP 38, 纯度>99%) 于乙醇 (10mg/mL) 中的溶液中以形成初始药物负载为21% (w/w) 的悬浮液。将悬浮液轻轻地搅拌12h, 接着使用与实施例3相同的装置且在与实施例3相同的工艺参数下进行喷雾干燥。所有材料和溶剂均是药用级。

[0189] 实施例6-用于延长释放的共喷雾干燥的非洛地平-CAB聚合物粒子

[0190] 将4.0g CAB与0.2g、0.6g和1.0g非洛地平混合, 以产生分别具有5%、15%和25%药物负载 (w/w) 的聚合物与药物的混合物 (即, 本文中以%w/w计的药物负载是通过将添加到溶液中的药物化合物的质量除以添加到溶液中的聚合物粒子的质量, 接着乘以100来计算)。接着将这些混合物各自溶解于200mL的比率为85:15 (v/v) 的丙酮: 水中, 并且使用处于封闭模式的在惰性回路Buchi B-295 (Flawil, Switzerland) 中具有氮气的微型喷雾干燥器

Buchi B-290进行共喷雾干燥,入口温度为100℃,氮气流动速率为600L/min,进料速率为5mL/min,且干燥气体流动速率为30m³/h。所有材料和溶剂均是药用级。

[0191] 下表3阐述共喷雾干燥的非洛地平-CAB多孔粒子的特性(n=3;平均值±标准差)。

[0192] 表3

样品编号	非洛地平负载 (%w/w)	表面积 (cm ² /g)	平均孔径(nm)	孔隙体积 (cm ³ /g)
14	5	46.3 ±2.5	23.7 ±0.6	0.28 ± 0.02
15	15	14.2 ±3.4	17.2 ±2.5	0.06 ±0.01
16	25	10.4 ±0.4	13.7 ±1.4	0.04 ±0.01

[0194] 具有不同含量的药物负载的粒子的SEM图像显示于图10中。

[0195] 实施例7-负载药物的介孔粒子的热分析

[0196] 在实施例3至实施例5中制得的负载药物的介孔粒子的热特性由DSC仪器TAQ 200表征。将样品准确地称量(大约3-5mg)到Tzero铝盘中,并且在氮气下在50℃至300℃的温度范围内以10℃/min的扫描速率加热。采用TA通用分析2000软件(版本4.5)分析所得DSC图。

[0197] 图3至图5分别显示实施例3至实施例5中的每一者的DSC热分析图,以及原材料的热分析图。

[0198] 图3显示非洛地平原材料(实线)和负载非洛地平的介孔粒子(点线)的DSC曲线。原材料的强吸热相变发生在146.3℃,这表明其结晶性质。对于吸附到介孔粒子上的非洛地平,对应相转变不明显,显示其呈非晶形式,这解释了下文所描述的溶解度增高。

[0199] 图4显示布洛芬原材料(实线)和负载布洛芬的介孔粒子(点线)的DSC曲线。原材料的强吸热相变发生在75.24℃,这表明其结晶性质。对于吸附到介孔粒子上的布洛芬,仅极微弱的对应相变显而易见,显示大部分材料呈非晶形式,这解释了下文所描述的溶解度增高。

[0200] 图5显示呋喃苯胺酸原材料(实线)和负载呋喃苯胺酸的介孔粒子(点线)的DSC曲线。原材料的相变发生在约220℃和265℃,这表明其结晶性质。对于吸附到介孔粒子上的呋喃苯胺酸,对应相转变不明显,显示其呈非晶形式,这解释了下文所描述的溶解度增高。

[0201] 实施例8-负载FEL0的介孔粒子的溶解概况

[0202] 在Erweka DT 126溶解测试仪中使用USP I装置(旋转篮,50rpm)进行溶解测试。将如实施例3中制备的含有20mg FEL0的材料样品负载到HPMC硬壳胶囊中,并且在37℃下在500mL具有0.25%月桂基硫酸钠(SLS)的USP pH 6.5介质中进行测试(根据USP 36专论进行调适,其中SLS浓度从1.0%降低到0.25%)。在120min时段期间在以下时间点抽取样品:15min、30min、60min、90min和120min。根据美国药典(USP版本36)中描述的HPLC方法,使用USP pH 3磷酸缓冲液:乙腈:甲醇(30:45:25)的流动相、C18柱(15cm×4.6mm,5μm)、1mL/min的流动速率、40μL的注射体积和Agilent 1200HPLC系统中在362nm下的UV检测器测定所溶解FEL0的浓度。

[0203] 在图6中显示实施例3的负载FEL0的粒子的结果以及FEL0原材料的溶解的结果。如从曲线中可以清楚地看出,非洛地平的溶解通过将化合物吸附到介孔颗粒材料上而大大提高。在120min之后,非洛地平的溶解是在原材料(即,化合物不吸附到任何载体上)的相同时

段后看到的溶解的10×。实际上,与在相同时段之后仅溶解约10%的原材料相比,吸附到介孔颗粒材料上的所有非洛地平在120min之后完全溶解。

[0204] 实施例9-负载IBU的介孔粒子的溶解概况

[0205] 通过在Erweka DT 126溶解测试仪中使用USP I装置(旋转篮,100rpm)进行如实施例4中所制备的负载IBU的介孔粒子的溶解测试。将含有50mg IBU的样品负载到HPMC硬壳胶囊中且在37°C下在900mL具有0.25%SLS的pH 3.0介质中进行测试。通过将2g氯化钠和2.5g SLS溶解于400mL去离子水中,接着添加0.1mL氢氯酸37%,并且用去离子水稀释到1000.0mL来制备pH 3介质。使用HPLC方法,利用磷酸缓冲液pH 3:乙腈(60:40)的流动相、C18柱(15cm×4.6mm,5μm)、2mL/min的流动速率、20μL的注射体积和Agilent 1200HPLC系统中在254nm下的UV检测器测定所溶解IBU的浓度。

[0206] 在图7中显示实施例4的负载IBU的粒子的结果以及IBU原材料的溶解的结果。在120min之后,与布洛芬原材料仅溶解73.4%相比,吸附到介孔颗粒材料上的所有布洛芬溶解。此外,在相对短的时段(60min)之后,实现所吸附布洛芬的高溶解速率(97.4%)。

[0207] 实施例10-负载FURO的介孔粒子的溶解概况

[0208] 通过在Erweka DT 126溶解测试仪中使用USP I装置(旋转篮,100rpm)进行如实施例5中所制备的负载FURO的介孔粒子的溶解测试。将含有40mg FURO的样品负载到HPMC硬壳胶囊中且在37°C下在900mL具有0.25%SLS的HCl-NaCl pH 3.0介质中进行测试。使用HPLC方法,利用磷酸缓冲液pH 3:乙腈(60:40)的流动相、C18柱(15cm×4.6mm,5μm)、35°C的柱温、1mL/min的流动速率、10μL的注射体积和Agilent 1200HPLC系统中在234nm下的UV检测器测定所溶解FURO的浓度。

[0209] 在图8中显示实施例5的负载FURO的粒子的结果以及FURO原材料的溶解的结果。在120min之后,与对于呋喃苯胺酸原材料仅为65.3%相比,实现了呋喃苯胺酸在吸附到本发明的介孔颗粒材料上时的显著较高的溶解速率(87.6%)。

[0210] 实施例11-共喷雾干燥的非洛地平-CAB聚合物粒子的溶解概况

[0211] 通过在Erweka DT 126溶解测试仪中使用USP I装置(旋转篮,50rpm)进行如实施例6中通过共喷雾干燥聚合物和非洛地平制备的负载FELO的介孔粒子的溶解测试。将如实施例6中制备的含有20mg FELO的材料样品负载到HPMC硬壳胶囊中,并且在37°C下在500mL具有0.25%月桂基硫酸钠(SLS)的USP pH 6.5介质中进行测试(根据USP 36专论进行调适,其中SLS浓度从1.0%降低到0.25%)。在10小时时段期间在以下时间点抽取样品:0.5小时、1小时、2小时、6小时和10小时。根据美国药典(USP版本36)中描述的HPLC方法,使用USP pH 3磷酸缓冲液:乙腈:甲醇(30:45:25)的流动相、C18柱(15cm×4.6mm,5μm)、1mL/min的流动速率、40μL的注射体积和Agilent 1200HPLC系统中在362nm下的UV检测器测定所溶解FELO的浓度。

[0212] 结果显示于图9中。从溶解图显而易见,非洛地平原材料和喷雾干燥的原始非洛地平(点线)两者均展现不良的溶解,也如图6中所证明。相比之下,在一系列药物负载(5%、15%和25%)中,由非洛地平 and CAB的共喷雾干燥溶液产生的介孔聚合物粒子在给定时段之后显示出高得多的溶解速率。因此,显而易见的是化合物的溶解度通过其负载到介孔粒子上而增高。

[0213] 另外,图9与图6的比较揭露相对于实施例3的那些粒子(图6),对实施例6的负载非

洛地平的粒子(图9)赋予了持续释放特性。当非洛地平与聚合物共喷雾干燥时,在延长时段内从粒子更缓慢地释放药物。更确切地说,对于负载5%、15%和25%的粒子,在2小时之后已分别溶解约44%、64%和66%的所负载非洛地平,在10小时之后分别上升到59%、81%和87%。这与实施例3的后负载的含非洛地平粒子(图6)在2小时后约100%的溶解相比较。

[0214] 实施例12-负载有荧光素的介孔粒子的共聚焦激光扫描显微法 (CLSM)

[0215] 对一些负载有模型难溶性化合物荧光素的介孔粒子进行CLSM,以表明模型化合物的分布。

[0216] 样品8(表2)的介孔CAB粒子通过遵循等效于实施例3的程序,但用荧光素取代非洛地平而后负载有荧光素。将表2中的样品8的介孔CAB粒子添加到荧光素(Sigma-Aldrich,分析试剂)于乙醇(2mg/mL)中的溶液中以形成初始药物负载为20%(w/w)的悬浮液。将悬浮液轻轻地搅拌12h,接着在100℃的入口温度下使用处于封闭模式的微型喷雾干燥器Buchi B-290和惰性回路Buchi B-295进行喷雾干燥,其中氮气流动速率为600L/min,进料速率为5mL/min,且干燥气体流动速率为30m³/h。这些后负载有荧光素的粒子表示为样品17。

[0217] 还通过共喷雾干燥制备负载荧光素的介孔粒子。将4.0g CAB与0.8g荧光素混合。接着将这些混合物各自溶解于200mL的比率为85:15(v/v)的丙酮:水中,并且使用处于封闭模式的在惰性回路Buchi B-295(Flawil,Switzerland)中具有氮气的微型喷雾干燥器Buchi B-290进行共喷雾干燥,入口温度为100℃,氮气流动速率为600L/min,进料速率为5mL/min,且干燥气体流动速率为30m³/h。喷雾干燥的粒子表示为样品18。

[0218] 通过使用具有10×和20×干式物镜的Leica共聚焦显微镜TCS SP5II(Wetzlar,Germany)定性评估样品17和样品18中的荧光素的分布。荧光素样品的激发波长和发射波长分别为488和525nm。在515-535nm下获得荧光素样品的共聚焦图像。两个样品的扫描深度为2μm,其中扫描速度为200Hz。

[0219] 由CLSM获得的图像显示于图11中。图11(a)显示样品17的粒子,并且图11(b)显示样品18的粒子。样品18的CLSM图像显示,与难溶性化合物的共喷雾干燥导致包覆于粒子内且吸附于粒子表面的化合物的分布。相比之下,粒子的后负载导致难溶性化合物仅在表面孔隙内沉积,且总药物负载较低。

[0220] 实施例13-孔隙大小分布的测定

[0221] 根据2006年ISO 15901-2中阐述的方法,在BJH理论下使用孔径分析仪Quantachrome Nova 4200e由气体吸附孔隙率测定法分析样品8的聚合物介孔粒子的孔隙体积和孔隙大小分布。在获得氮吸附-解吸附测量之前,将每一样品在真空下在100℃下脱气24h。

[0222] 结果阐述于下表4中:

[0223] 表4

孔径, D (nm)	$dV/dD[(\text{cm}^3/\text{n m/g}) \times 10^{-3}]$	累积孔隙体积, V_{cum} (cm^3/g)	累积孔隙体积分数(%)
0.0000	0.00	0.0000	0.0%
1.1960	0.961	0.0002	0.1%
1.3222	5.08	0.0005	0.2%
1.4339	6.55	0.0016	0.5%
1.5494	7.79	0.0021	0.7%
1.7745	6.65	0.0046	1.6%
2.0238	6.75	0.0054	1.9%
2.2210	6.06	0.0071	2.4%
2.4822	4.79	0.0083	2.8%
2.7720	4.39	0.0097	3.3%
3.0842	3.15	0.0106	3.7%
3.4220	3.01	0.0118	4.1%
3.8656	3.39	0.0135	4.6%
4.3895	2.01	0.0146	5.0%
4.9998	2.33	0.0162	5.6%
5.7476	1.90	0.0177	6.1%
6.5752	2.45	0.0198	6.8%
8.0070	2.49	0.0248	8.5%
9.8003	3.13	0.0297	10.2%
11.2361	3.29	0.0340	11.7%
12.5497	4.05	0.0393	13.5%
14.3762	4.49	0.0499	17.1%
16.8172	5.60	0.0641	22.0%
19.7873	5.18	0.0817	28.0%
22.8421	5.08	0.0954	32.8%
25.5916	5.52	0.1108	38.0%
29.0798	5.57	0.1342	46.0%
33.9831	4.14	0.1574	54.0%
40.2092	4.76	0.1900	65.2%
50.0931	3.08	0.2298	78.9%
65.6605	2.18	0.2694	92.5%
91.9799	0.636	0.2913	100.0%

[0226] 孔隙体积的累积分布绘制于图12a中。以图形方式呈现为 dV/dD 相对于孔隙大小的曲线的孔隙大小分布显示于图12b中。

[0227] 适当时,前文描述或所附权利要求书或附图中所公开的特征(以其特定形式或根据用于进行所公开功能的方式或用于获得所公开结果的方法或工艺表达)可单独地或以这类特征的任何组合用于以其不同形式实现本发明。

[0228] 虽然已结合上文所描述的示例性实施方案描述了本发明,但是当给出本公开时,所属领域的技术人员将显而易见许多等效修改和变化形式。因此,上文所阐述的本发明的示例性实施方案被认为是说明性的而非限制性的。可在不脱离本发明的精神和范围的情况下对所描述实施方案作出各种改变。

[0229] 为了避免任何疑惑,出于提高读者的理解的目的提供本文所提供的任何理论解

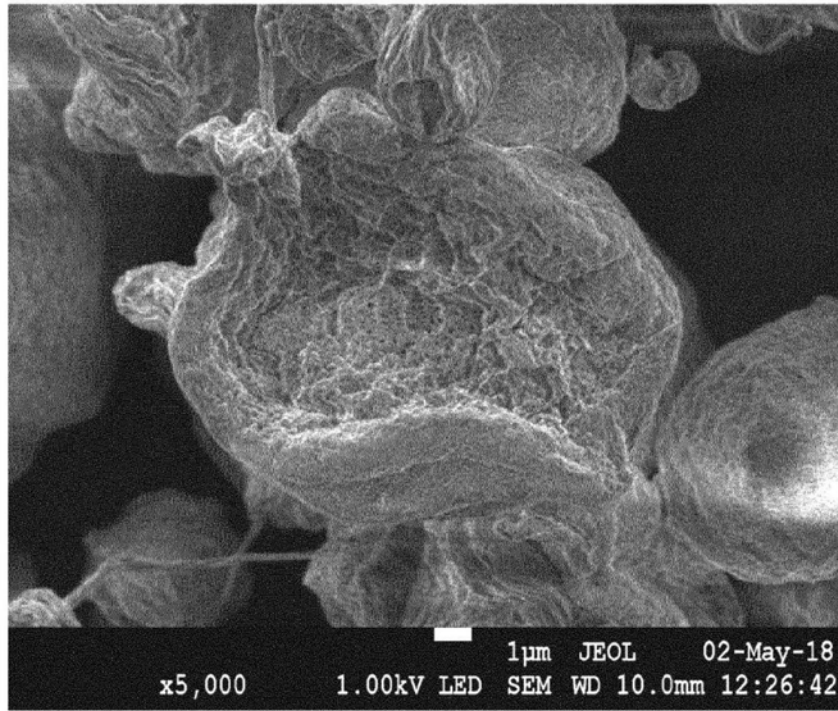
释。本发明人不希望受这些理论解释中的任一者所束缚。

[0230] 本文所使用的任何章节标题仅出于组织目的,且不应被解释为限制所描述的主题。

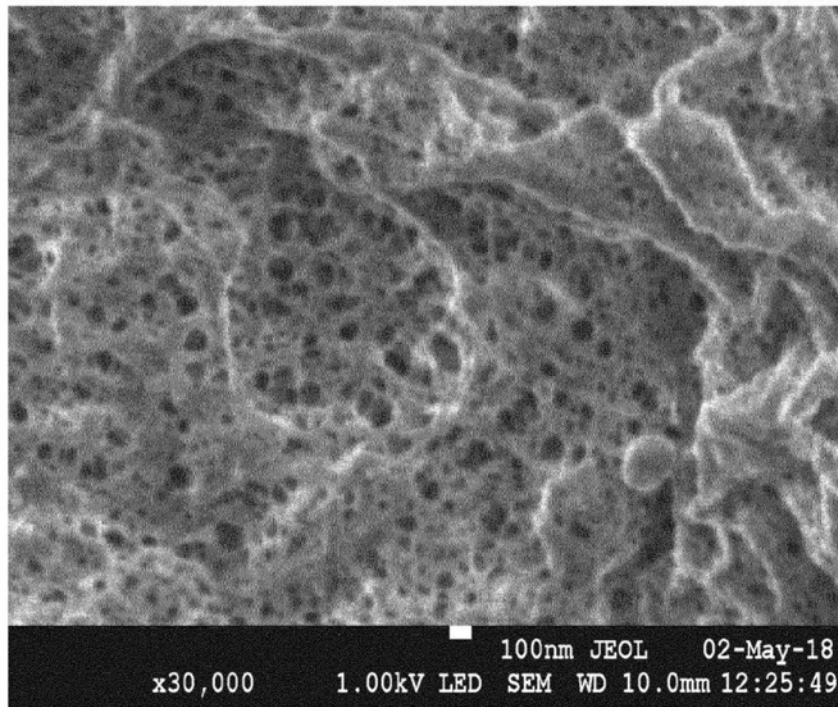
[0231] 贯穿包括所附权利要求书在内的本说明书,除非上下文另外要求,否则词语“具有(have)”、“包含(comprise)”和“包括(include)”以及变化形式(例如,“具有(having)”、“包含(comprises)”、“包含(comprising)”和“包括(including)”)应理解为暗示包括所陈述整数或步骤或者整数或步骤的群组,但不排除任何其它整数或步骤或者整数或步骤的群组。

[0232] 必须指出,如本说明书和所附权利要求中所使用,除非上下文另外明确指示,否则单数形式“一(a/an)”和“所述(the)”包括多个指示物。范围可在本文中表现为从“约”一个特定值和/或到“约”另一特定值。当表达这个范围时,另一实施方案包括从一个特定值和/或到另一特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表达为近似值时,应理解,所述特定值形成另一实施方案。关于数值的术语“约”是任选的,并且意指例如 $\pm 10\%$ 。

[0233] 词语“优选的”和“优选地”在本文用于指可在一些情况下提供某些益处的本发明的实施方案。然而,应了解,其它实施方案在相同或不同的情况下也可为优选的。因此,对一个或多个优选实施方案的叙述并不意指或暗示其它实施方案不适用,并且不意图从本公开的范围或权利要求书的范围中排除其它实施方案。

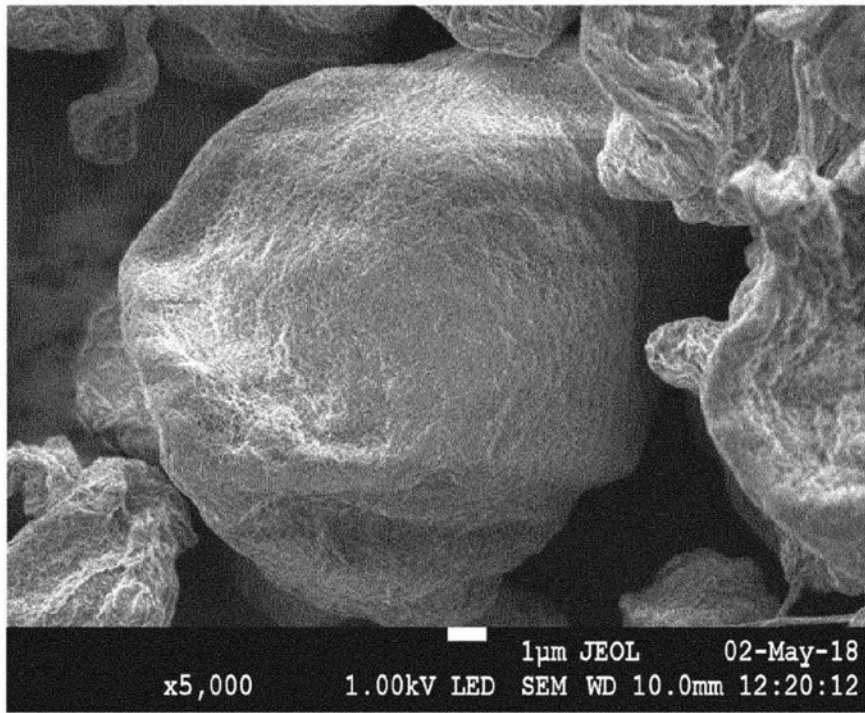


(a)

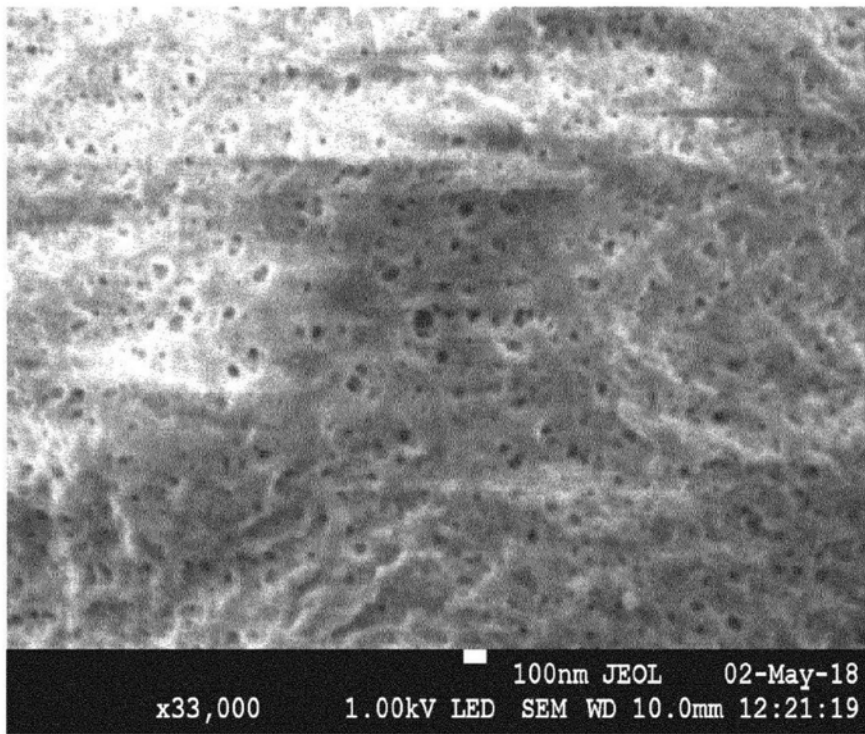


(b)

图1



(a)



(b)

图2

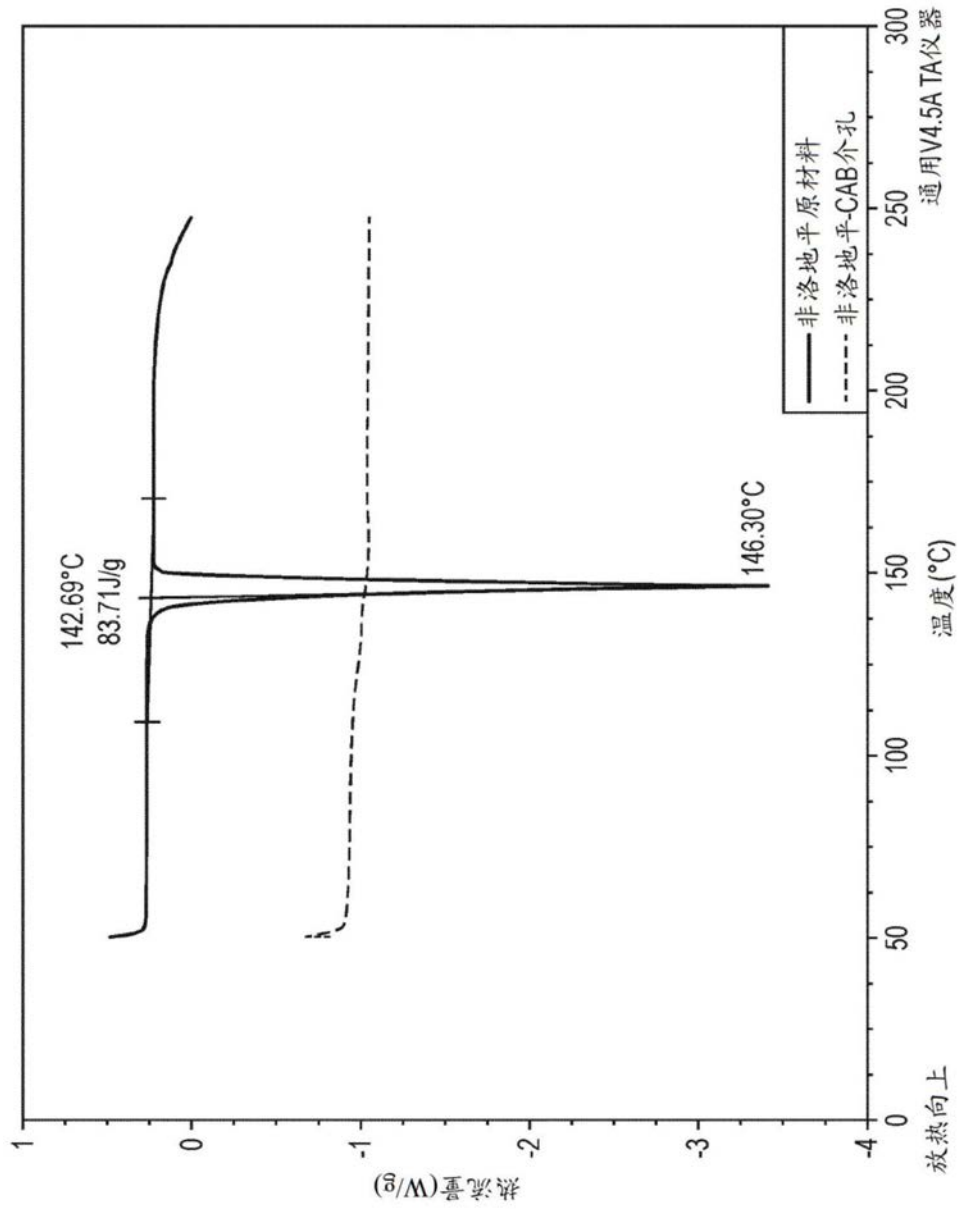


图3

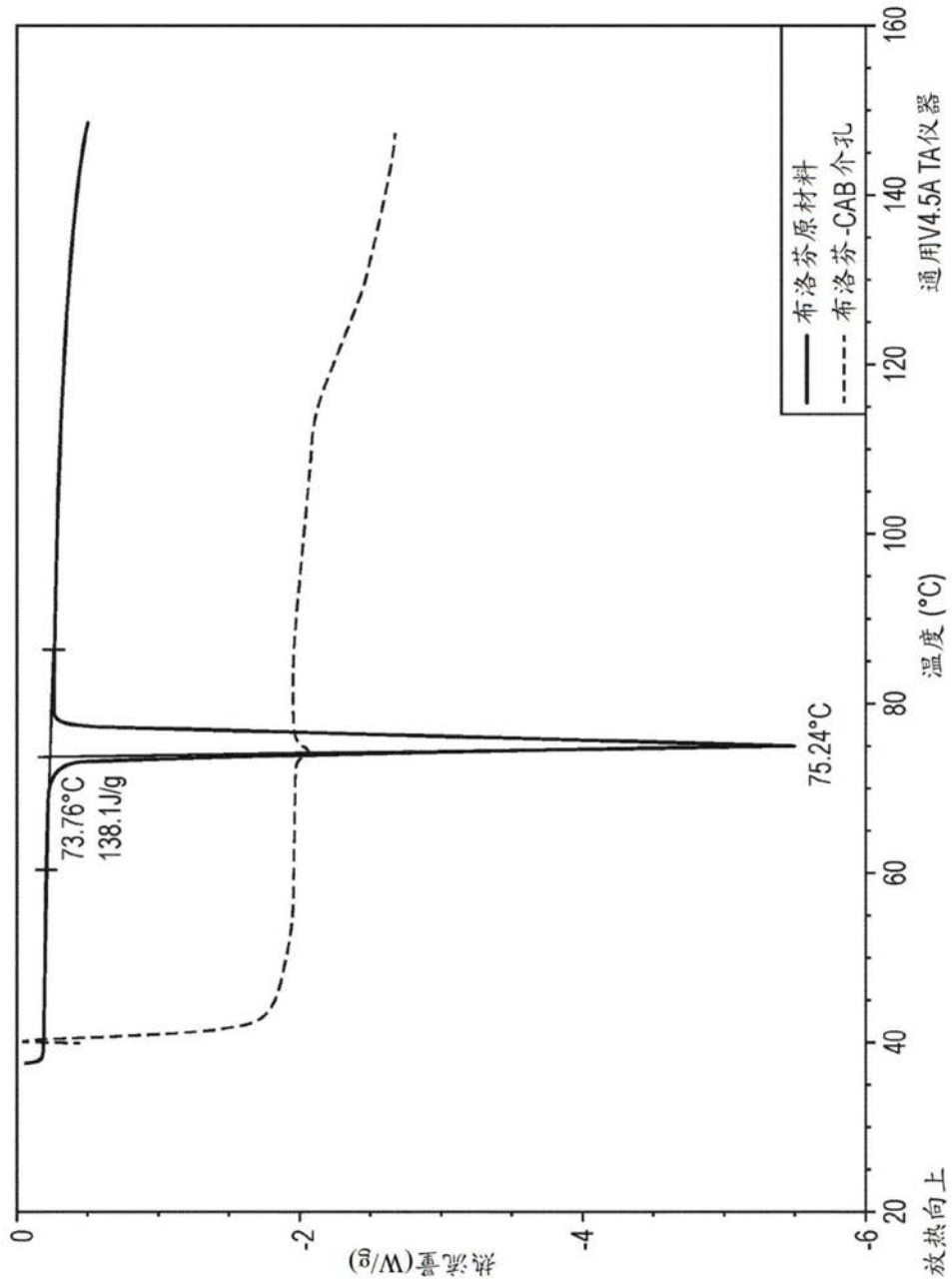


图4

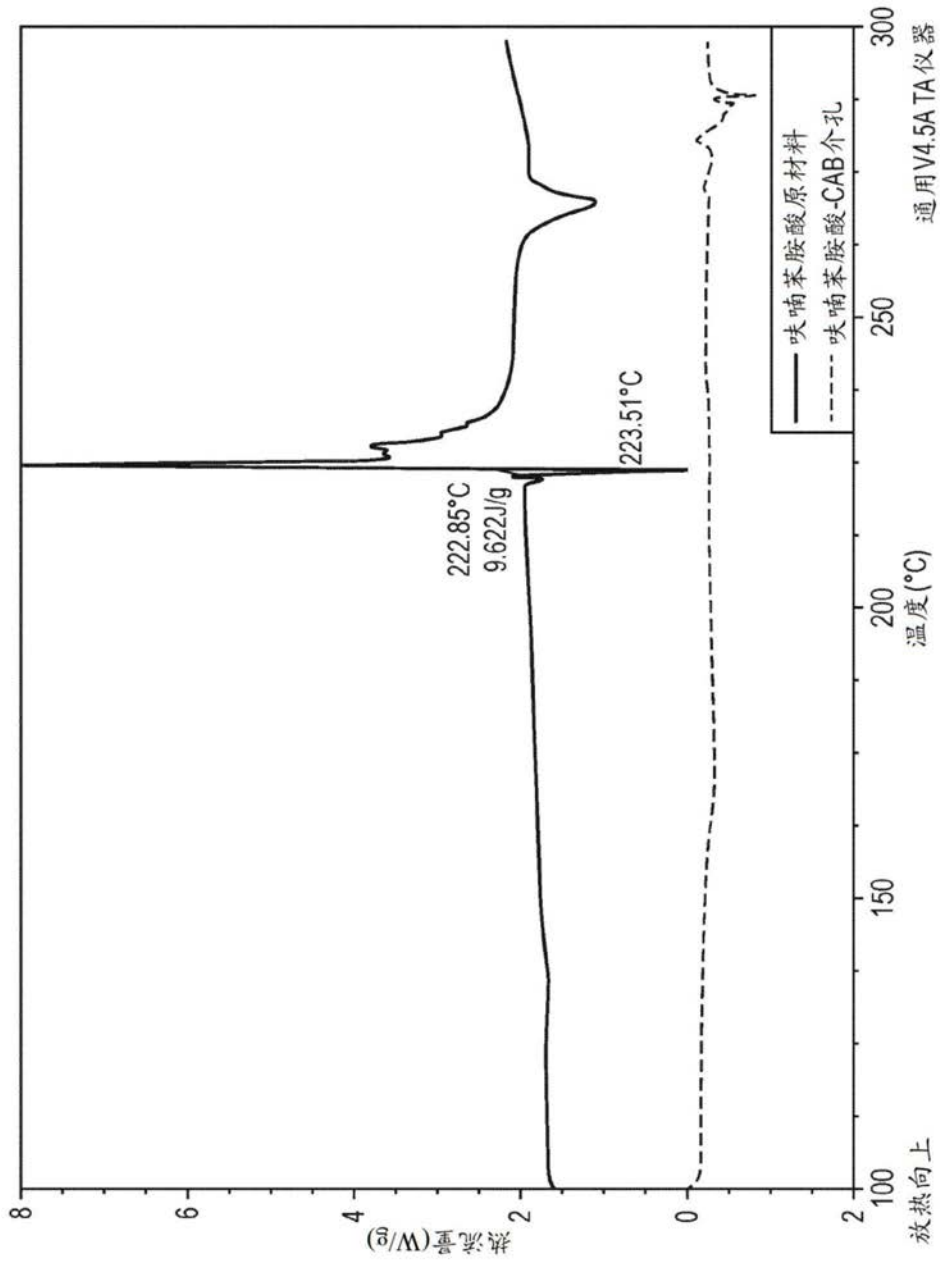


图5

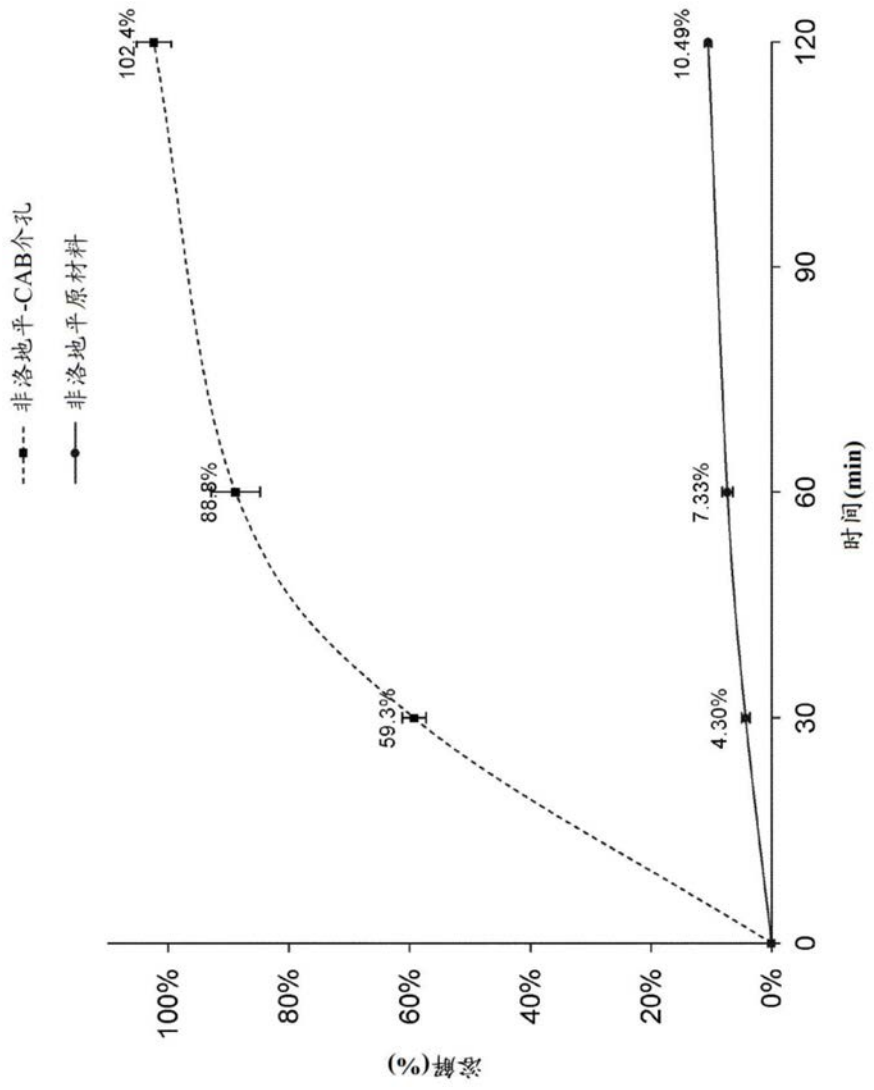


图6

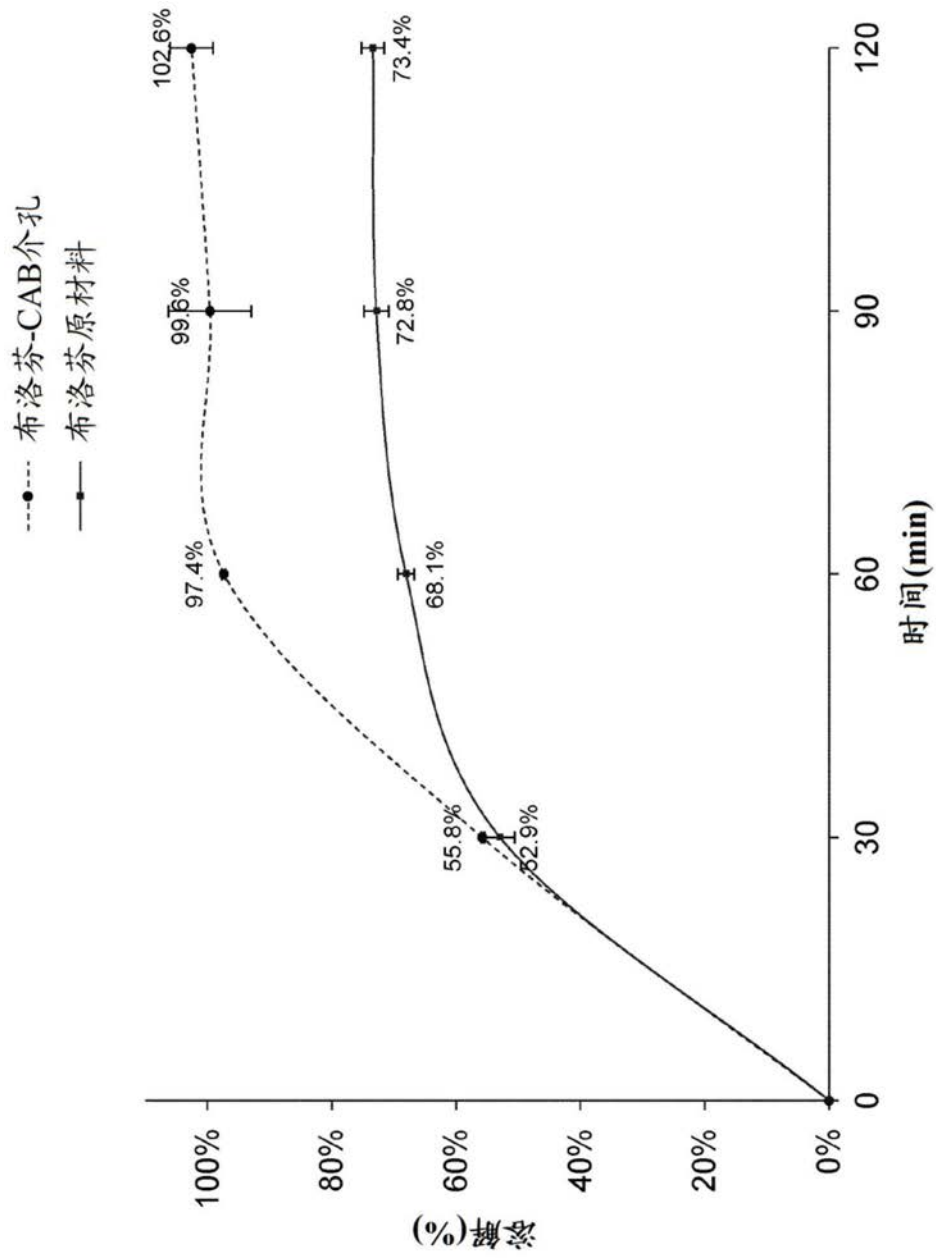


图7

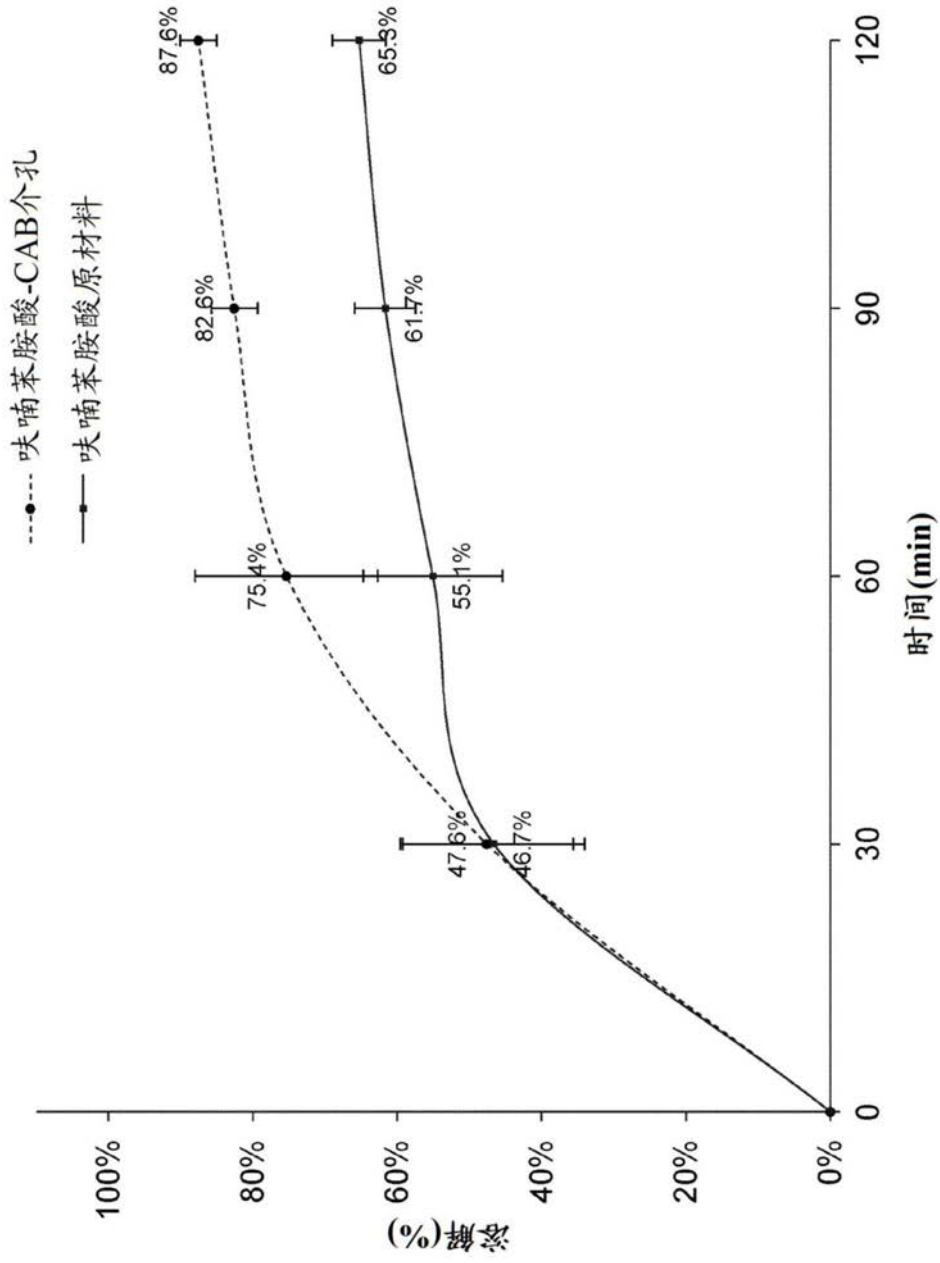


图8

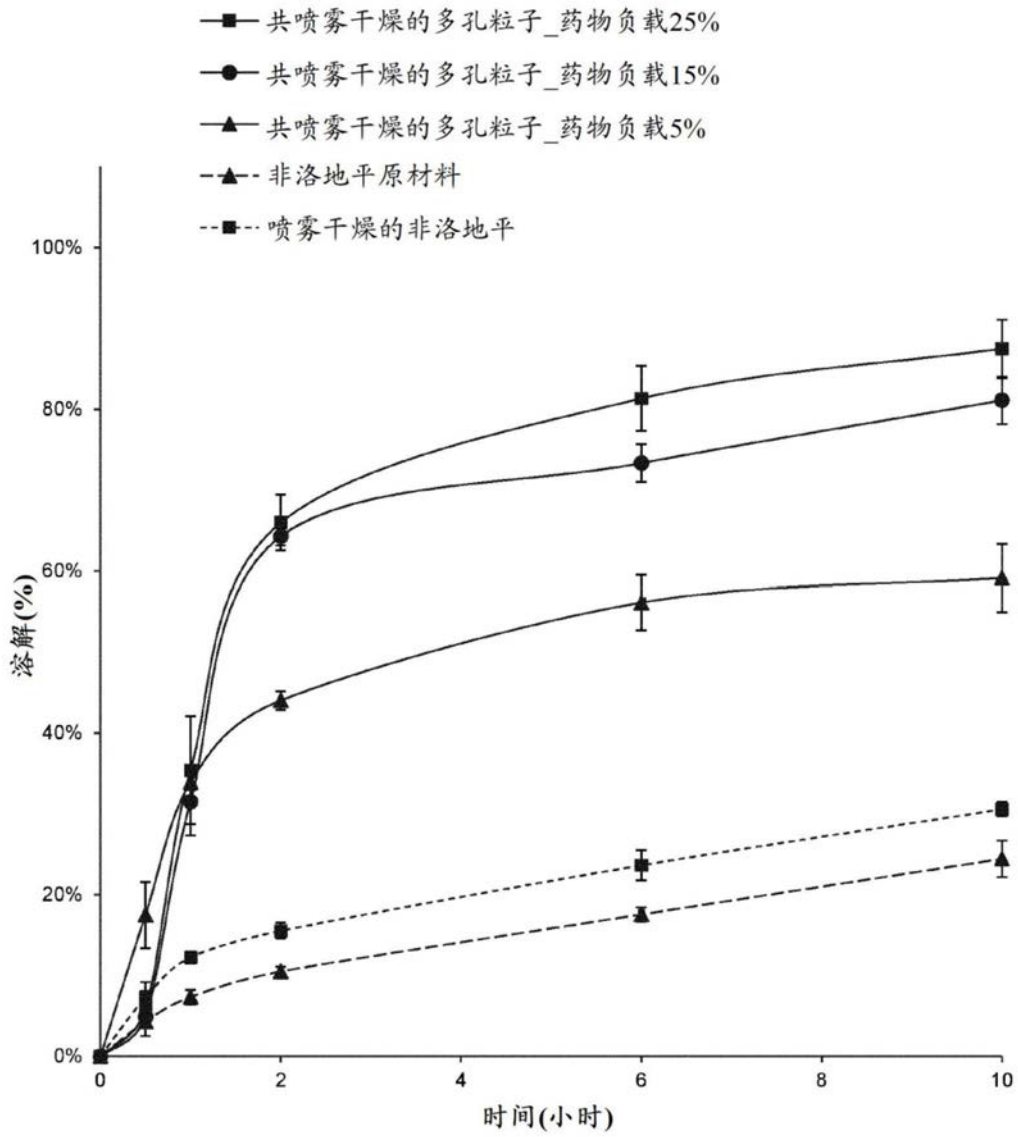
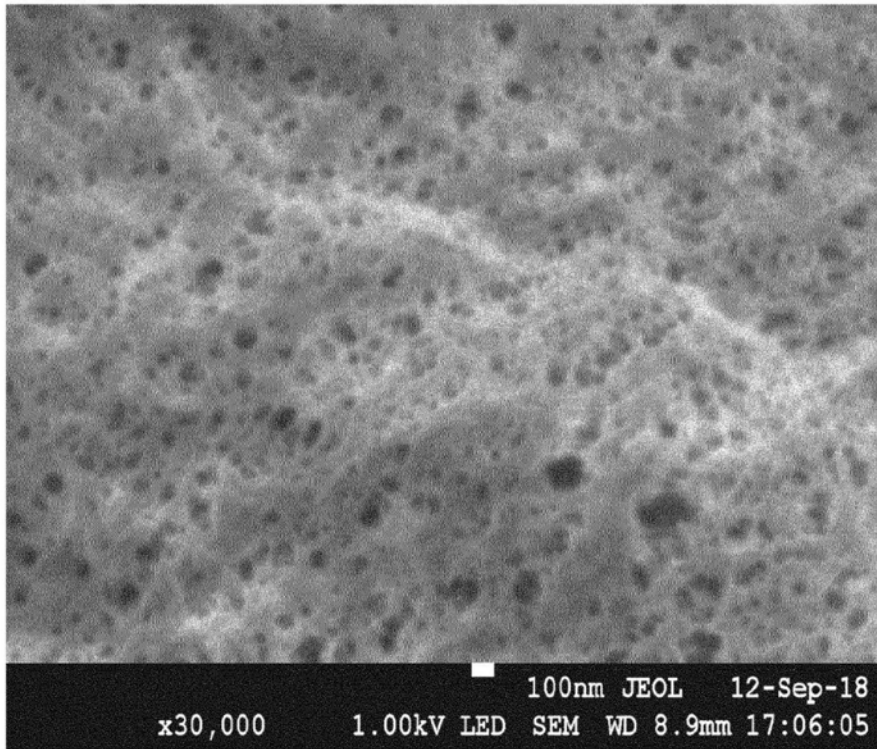
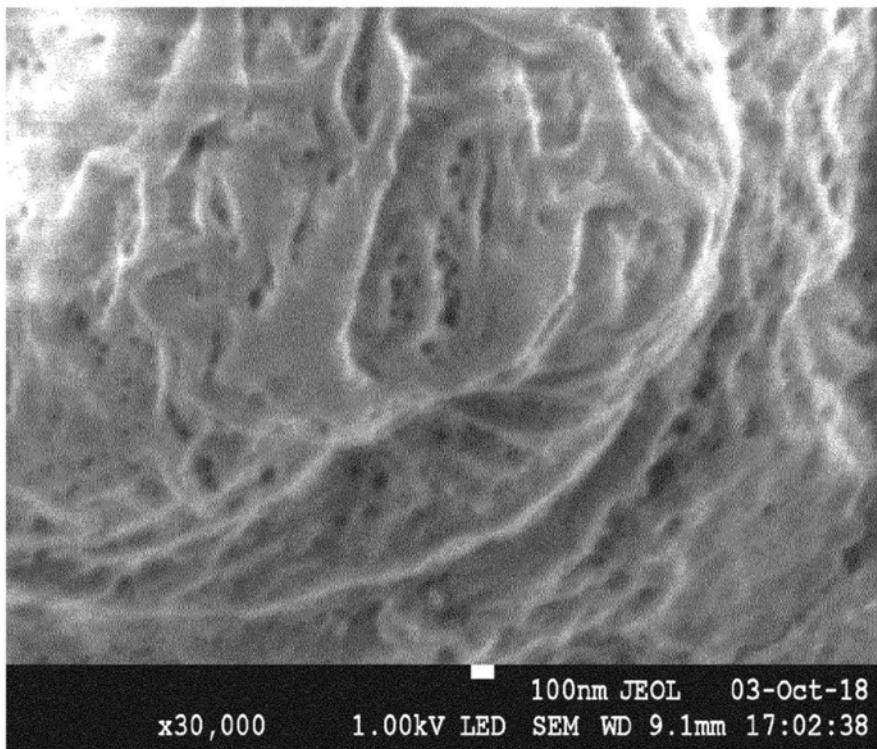


图9



(a)



(b)

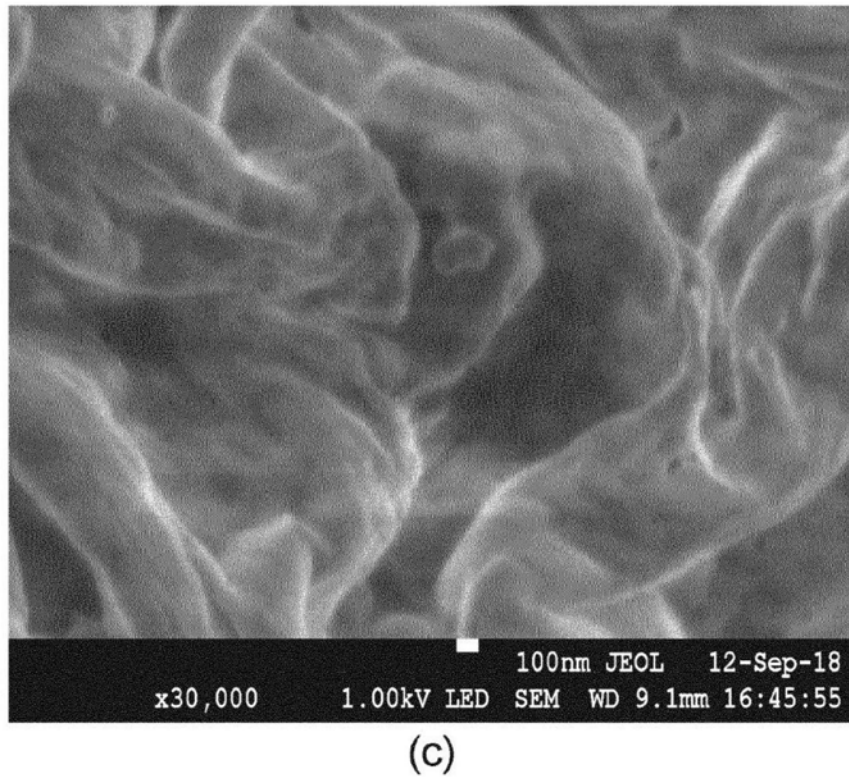


图10

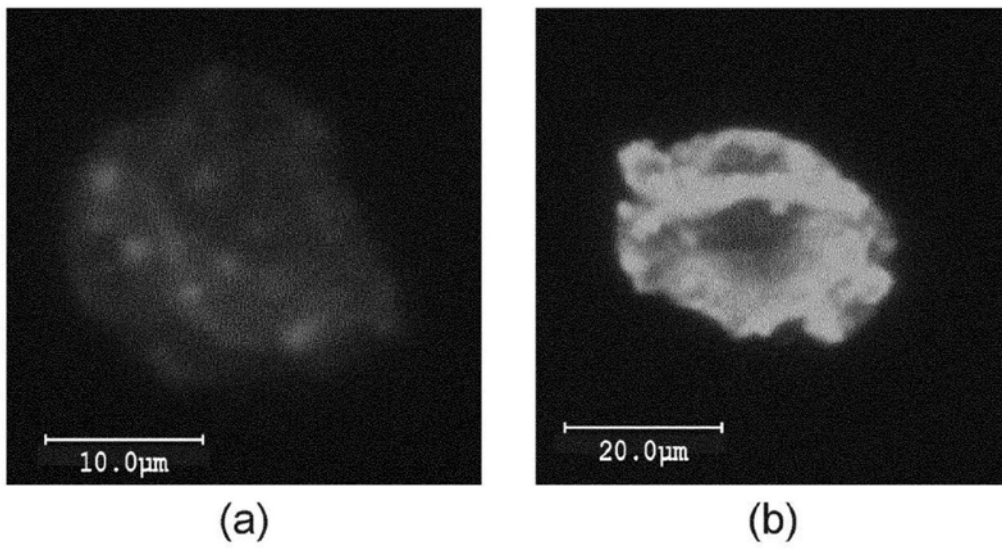


图11

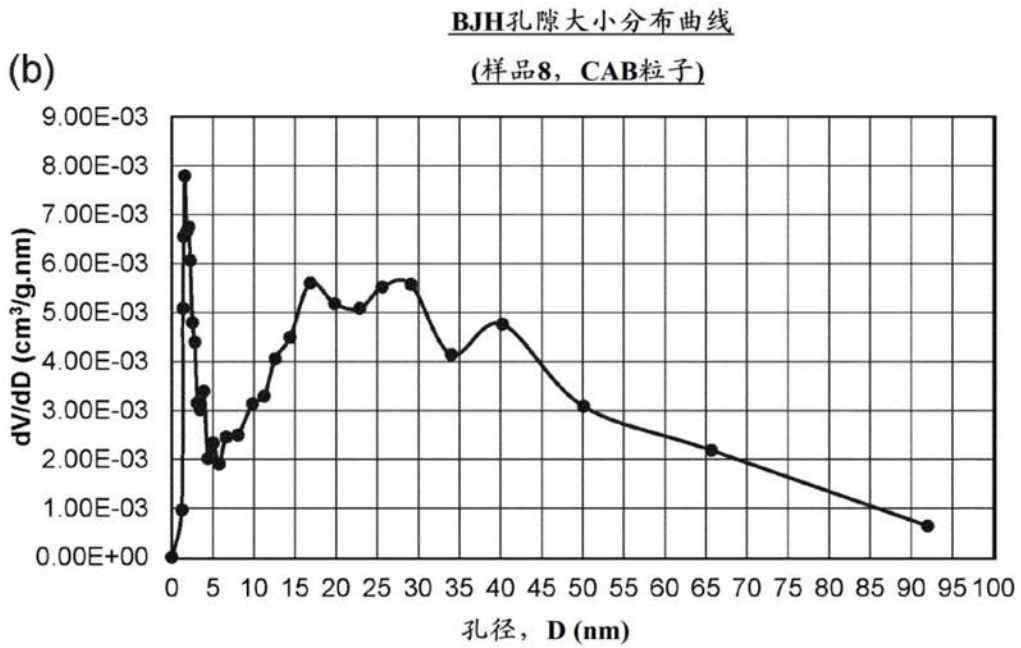
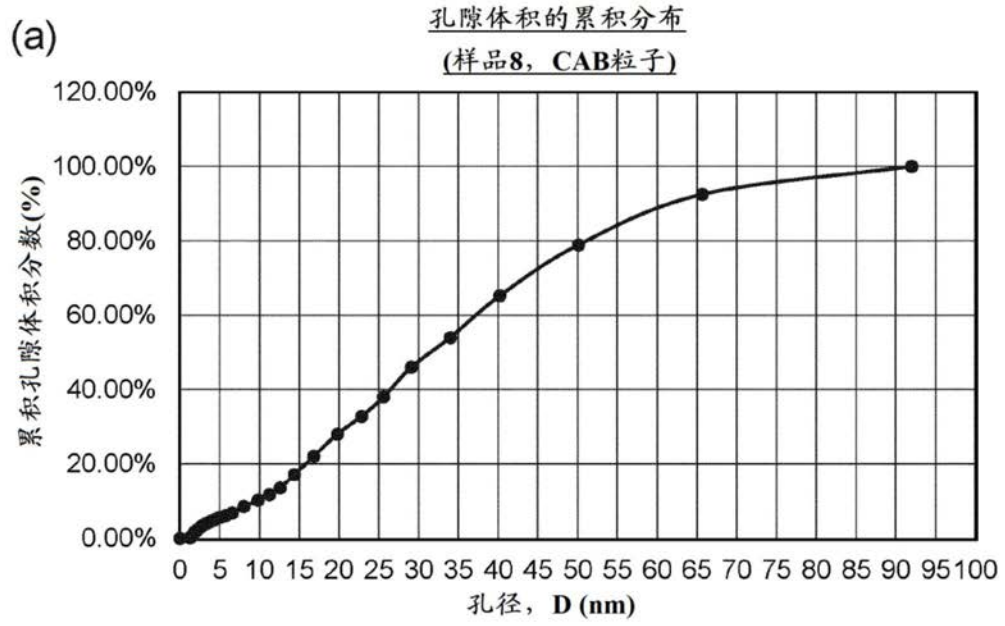


图12