(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119345135 A
(43)申请公布日 2025.01.24

(21)申请号 202411160615.0
(22)申请日 2021.02.18
(30)优先权数据
62/978,773 2020.02.19 US
(62)分案原申请数据
202180029355.1 2021.02.18
(71)申请人 纳米制药解决方案公司
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 K·奥姆斯特德 李世渊 高硕根
(74)专利代理机构 上海光华专利事务所(普通合伙) 31219
专利代理师 余明伟 郭婧婧
(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/14(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
B82Y 5/00(2011.01)
A61K 31/277(2006.01)
A61K 31/4422(2006.01)
A61K 31/5415(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
A61K 31/05(2006.01)
A61K 31/192(2006.01)
A61K 31/381(2006.01)
A61K 31/122(2006.01)

权利要求书4页 说明书28页 附图1页

(54)发明名称

治疗剂纳米颗粒及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种包被颗粒,其包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒,其中所述微粒的表面包被有所述纳米颗粒。本发明还提供了包含所述包被颗粒的药物组合物。此外,本发明提供了其制备方法。

CN 119345135 A

1.一种包被颗粒,其包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒,和(ii)纳米颗粒,每个纳米颗粒包含治疗剂;其中,所述微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

2.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述微粒的表面包被有所述纳米颗粒的层。

3.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述微粒的表面包被有单层所述纳米颗粒。

4.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述包被颗粒通过以下方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成所述纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

5.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述第一预定温度为约50至约500℃、约100至约400℃、约50至约300℃、约100至约300℃、约100至约250°C、约150至约300℃、或约200至约300℃。

6.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述第一预定温度为约50至约250℃。

7.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述预定的真空压力不大于约10^{-1}torr、不大于约10^{-2}torr、不大于约10^{-3}torr、不大于约10^{-4}torr、不大于约10^{-5}torr、不大于约10^{-6}torr、不大于约10^{-7}torr、不大于约10^{-8}torr或不大于约10^{-9}torr。

8.如权利要求4所述的包被颗粒,其中,所述预定的真空压力为约10-3torr至约10-9torr。

9.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述预定的搅拌速度为约10至约200rpm、约20至约150rpm、约20至约120rpm、约50至约100rpm,或约80至约100rpm。

10.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述预定的搅拌速度为约50至约100rpm。

11.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述第二预定温度不大于约100℃、不大于约50℃、不大于约40℃、不大于约35℃,不大于约30℃,或不大于约25℃。

12.如权利要求4所述的包被颗粒,其中所述第二预定温度不大于约100℃。

13.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为亲水性赋形剂。

14.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为糖醇。

15.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为阿糖醇、赤藓糖醇、岩藻糖醇、半乳糖醇、艾杜糖醇、肌醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、麦芽三糖醇、甘露醇、核糖醇、山梨糖醇、苏糖醇、庚七醇、木糖醇或其混合物。

16.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为赤藓糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇或其混合物。

17.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为甘露醇、山梨糖醇、木糖醇或其混合物。

18.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为甘露醇。

19.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为糖类。

20.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(dextrose)、果糖、葡萄糖(glucose)、乳糖、麦芽糖、糖蜜、蔗糖、海藻糖或其混合物。

21.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为葡萄糖。

22.如权利要求21所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为D-葡萄糖。

23.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述药学上可接受的赋形剂为葡萄糖、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乳糖、甘露醇或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。

24.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述微粒的平均粒径为约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm。

25.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述微粒的平均粒径为约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm。

26.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述治疗剂为BCSII类化合物。

27.如权利要求1所述的包被颗粒,其中所述治疗剂为BCS IV类化合物。

28.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述治疗剂的熔点不大于约300℃。

29.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述纳米颗粒的平均粒径为约1至约500nm、约1至约200nm、约2至约200nm、约5至约200nm、约10nm至约200nm,或约10至约100nm。

30.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述纳米颗粒的平均粒径为约10至约500nm。

31.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述包被颗粒所包含的纳米颗粒的量为按重量计约0.1至约25%、约0.2至约20%、约0.5至约10%,或约1至约10%。

32.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述包被颗粒所包含的纳米颗粒的量为按重量计约0.1%至约10%。

33.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述包被颗粒的平均粒径为约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm。

34.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述包被颗粒的平均粒径为约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm。

35.根据权利要求1所述的包被颗粒,其中所述治疗剂为卡马西平、布洛芬、硝苯地平、吡罗昔康、白花丹素、戊脉安或齐留通。

36.一种药物组合物,其包含权利要求1至35中任一项所述的包被颗粒。

37.根据权利要求36所述的药物组合物,其为口服、肠胃外或局部给药的药物组合物。

38.根据权利要求37所述的药物组合物,其为眼部或耳部给药,或通过吸入给药的药物组合物。

39.根据权利要求37所述的药物组合物,其为通过吸入给药的药物组合物。

40.一种制备包被颗粒的方法,每个所述包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成所述纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

41.根据权利要求40所述的方法,其中所述第一预定温度为约50至约500℃、约100至约400℃、约50至约300℃、约100至约300℃、约100至约250°C、约150至约300℃、或约200至约300℃。

42.根据权利要求40所述的方法,其中,所述第一预定温度为约50至约250℃。

43.根据权利要求40所述的方法,其中所述预定的真空压力不大于约10^{-1}torr、不大于约10^{-2}torr、不大于约10^{-3}torr、不大于约10^{-4}torr、不大于约10^{-5}torr、不大于约10^{-6}torr、不大于约10^{-7}torr、不大于约10^{-8}torr或不大于约10^{-9}torr。

44.根据权利要求40所述的方法,其中,所述预定真空压力为约10^{-3}至约10^{-9}torr。

45.根据权利要求40所述的方法,其中所述预定的搅拌速度为约10至约200rpm、约20至约150rpm、约20至约120rpm、约50至约100rpm,或从大约80至约100rpm。

46.根据权利要求40所述的方法,其中,所述预定搅拌速度为约50至100rpm。

47.根据权利要求40所述的方法,其中所述第二预定温度不大于约100℃、不大于约50℃、不大于约40℃、不大于约35℃,不大于约30℃,或不大于约25℃。

48.根据权利要求40所述的方法,其中,所述第二预定温度不大于约100℃。

49.根据权利要求40所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为亲水性赋形剂。

50.根据权利要求40所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为糖醇。

51.根据权利要求40所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为甘露醇、山梨糖醇、木糖醇或其混合物。

52.根据权利要求40所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为甘露醇。

53.根据权利要求40所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为糖类。

54.根据权利要求40所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为葡萄糖。

55.根据权利要求54所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂为D-葡萄糖。

56.根据权利要求40所述的方法,其中所述微粒的平均粒径为约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm。

57.如权利要求40所述的方法,其中所述微粒的平均粒径为约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm。

58.如权利要求40所述的方法,其中所述治疗剂为BCSII类化合物。

59.如权利要求40所述的方法,其中所述治疗剂为BCSIV类化合物。

60.根据权利要求40所述的方法,其中所述治疗剂的熔点不大于约300℃。

61.根据权利要求40所述的方法,其中所述纳米颗粒的平均粒径为约1至约500nm、约1至约200nm、约2至约200nm、约5至约200nm、约10nm至约200nm,或约10至约100nm。

62.根据权利要求40所述的方法,其中所述纳米颗粒的平均粒径为约10至约500nm。

63.根据权利要求40所述的方法,其中所述包被颗粒所包含的纳米颗粒的量为按重量计约0.1%至约25%、约0.2%至约20%、约0.5%至约10%,或约1%至约10%。

64.根据权利要求40所述的方法,其中所述包被颗粒所包含的纳米颗粒的量为按重量计约0.1%至约10%。

65.根据权利要求40所述的方法,其中所述包被颗粒的平均粒径为约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm。

66.根据权利要求40所述的方法,其中所述包被颗粒的平均粒径为约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm。

67.根据权利要求40所述的方法,其中所述治疗剂为卡马西平、布洛芬、硝苯地平、吡罗昔康、白花丹素、戊脉安或齐留通。

68.一种制备治疗剂纳米颗粒的方法,包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒中包含药学上可接受的赋形

剂。

69.一种治疗剂纳米颗粒,其通过以下方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

70.一种批量包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;其中所述包被颗粒通过以下方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成所述纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

71.一种批量治疗剂纳米颗粒,其通过以下方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

72.一种批量的药物组合物,其中包含包被颗粒,每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;其中所述包被颗粒通过以下方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成所述纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

73.一种批量的药物组合物,其中包含治疗剂纳米颗粒和药学上可接受的赋形剂,其中所述纳米颗粒通过以下方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含所述药学上可接受的赋形剂。

治疗剂纳米颗粒及其制备方法

相关申请

[0001] 本申请是2022年10月18日提交的、申请号为202180029355.1、发明名称为“治疗剂纳米颗粒及其制备方法”的分案申请。

技术领域

[0002] 本申请提供了一种包被颗粒,其包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒,和(ii)治疗剂纳米颗粒,其中所述微粒的表面包覆有所述纳米颗粒。本申请还提供了包含包被颗粒的药物组合物。此外,本发明提供了其制备方法。

背景技术

[0003] 目前药物制剂中的一个主要挑战就是水溶性差。Savjani等人,ISRNPharm.2012,2012,195727。70%以上的小分子新化学实体(new chemical entities,NCE)和约40%目前上市的药物水溶性较差。Kolliparaand Gandhi,ActaPharm.Sin.B 2014,4,333-349。目前已经开发了各种技术来提高难溶性药物的溶解度,包括粒径减小、晶体工程、形成盐、固体分散体、使用表面活性剂和络合等。参见,例如,Id.;Challaet al.,AAPS PharmSciTech 2005,6,E329-E357;Salama,DrugDeliv.Transl.Res.2020,10,1-12。尽管制剂技术取得了进步,但水溶性差仍然是小分子药物开发的主要障碍。因此,需要一种有效且稳固的技术来进行用于治疗的难溶小分子的配制。

发明内容

[0004] 本发明提供了一种包被颗粒,其包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒,和(ii)纳米颗粒,其中每个纳米颗粒都包含治疗剂,其中所述微粒表面包被有纳米颗粒。

[0005] 本发明还提供了一种包含包被颗粒的药物组合物,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒,其中所述微粒表面包被有纳米颗粒。

[0006] 本发明还提供了一种制备包被颗粒的方法,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒,和(ii)治疗剂纳米颗粒,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0007] 本发明还提供了一种制备治疗剂纳米颗粒的方法,其包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋

形剂。

[0008] 本发明还提供了一种包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0009] 本发明还提供了一种治疗剂纳米颗粒,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0010] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0011] 本发明还提供了一种药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0012] 本发明还提供了一批包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0013] 本发明还提供了一批治疗剂纳米颗粒,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗

剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0014] 本发明还提供了一批药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0015] 本发明还提供了一批药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒和药学上可接受的赋形剂,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含所述药学上可接受的赋形剂。

附图说明

[0016] 图1显示了通过将微粒与气态的治疗剂接触,在亲水性赋形剂的微粒表面形成治疗药物的纳米颗粒。

具体实施方式

[0017] 为充分理解本公开的内容,提供以下术语解释。

[0018] 通常来讲,本发明中使用的是本领域熟知和常用的命名法,以及有机化学、药物化学和药理学中的一些实验过程。除非另有定义,否则本发明使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0019] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介,例如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或封装材料。在一个实施方案中,“药学上可接受的”每种组分是指其与药物制剂的其他成分相容,并且适于与受试者(例如,人或动物)的组织或器官接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性及其他问题或并发症,并具有适当的收益/风险比。参见,例如,Remington:The Science andPractice of Pharmacy,22nd ed.;Allen Ed.;Pharmaceutical Press:London,2012;Handbookof PharmaceuticalExcipients,8th ed.;Sheskey et al.,Eds.;Pharmaceutical Press:London,2017;HandbookofPharmaceuticalAdditives,3rd ed.;Ash andAsh Eds.;Synapse Information Resources:2007;PharmaceuticalPreformulation andFormulation,2nd ed.;Gibson Ed.;

Drugs and the Pharmaceutical Sciences 199;Informa Healthcare:New York,NY,2009。

[0020] 术语“约”或“大约”是指由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,这部

分地取决于如何测量或确定该特定值。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”是指标准差在在1、2或3内。在某些实施方案中,术语“约”或“大约”是指误差在给定值或范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%以内。

[0021] 术语“批次”是指在一个过程或一系列过程中加工的确定数量的化合物、材料或药品,以使其在指定限度内是均质的。为了完成某些制造阶段,可能需要将一个批次分成多个子批次,然后将这些子批次组合在一起形成最终的均质批次。在连续生产时,批次对应于定义的不同生产分段,其特征在于每段生产内预期的均匀性。在制造药品时,合成中间体和药品均由批号标识。

包被颗粒及纳米颗粒

[0022] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包被颗粒,其包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒,和(ii)纳米颗粒,每个纳米颗粒均包含治疗剂;其中,所述微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

[0023] 在某些实施方案中,微粒的表面包被有纳米颗粒层。在某些实施方案中,微粒的表面基本上包被有纳米颗粒层。在某些实施方案中,微粒的表面包被有纳米颗粒薄层。在某些实施方案中,微粒的表面基本上包被有纳米颗粒薄层。在某些实施方案中,微粒的表面包被有单层纳米颗粒。在某些实施方案中,微粒的表面基本上包被有单层纳米颗粒。

[0024] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为亲水性的。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为水溶性的。

[0025] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为糖。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(dextrose)、果糖、葡萄糖(glucose)、乳糖、麦芽糖、糖蜜、蔗糖、海藻糖或其混合物。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(dextrose)、葡萄糖(glucose)、乳糖、三氯蔗糖、蔗糖或其混合物。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(dextrose)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为D-葡萄糖(D-dextrose)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为果糖。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(glucose)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为乳糖。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为麦芽糖。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为糖蜜。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为蔗糖。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为海藻糖。

[0026] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为阿糖醇、赤藓糖醇、岩藻糖醇、半乳糖醇、艾杜糖醇、肌醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、麦芽三糖醇、甘露醇、核糖醇、山梨糖醇、苏糖醇、庚七醇、木糖醇或其混合物。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为赤藓糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇或其混合物。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为阿糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为

赤藓糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为岩藻糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为半乳糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为艾杜糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为肌醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为异麦芽酮糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为乳糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为麦芽糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为麦芽三糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为甘露醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为核糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为山梨糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为苏糖醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为庚七醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为木糖醇。

[0027] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(glucose)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乳糖、甘露醇或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(glucose)或甘露醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为葡萄糖(glucose)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为HPC。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为HPMC。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为乳糖。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为甘露醇。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的药学上可接受的赋形剂为PVP。

[0028] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒可以具有各种形状,包括但不限于球体、椭球体、薄片、纤丝或纤维。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒基本上为球形。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒为球形。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒为椭球体。

[0029] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm范围内的平均粒径(D50)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约1至约1,000μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约10至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约20至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约50至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约100至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约50μm、约100μm、约150μm、约200μm、约250μm、约300μm、约350μm、约400μm、约450μm或约500μm的平均粒径。

[0030] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约1至约100μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中

的微粒具有约1至约50μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的微粒具有约5μm、约10μm、约15μm、约20μm、约25μm、约30μm、约35μm、约40μm、约45μm或约50μm的平均粒径。

[0031] 在另一实施方案中,本发明提供了一种包被颗粒,其包括:(i)包含甘露醇的微粒,和(ii)纳米颗粒,每个纳米颗粒均包含治疗剂;其中所述甘露醇微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

[0032] 在某些实施方案中,甘露醇微粒的表面包被有纳米颗粒层。在某些实施方案中,甘露醇微粒的表面基本上包被有纳米颗粒层。在某些实施方案中,甘露醇微粒的表面包被有单层纳米颗粒。在某些实施方案中,甘露醇微粒的表面基本上包被有单层纳米颗粒。

[0033] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒可以具有各种形状,包括但不限于球体、椭球体、薄片、纤丝或纤维。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒基本上为球形。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒为球形。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒为椭球体。

[0034] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm范围内的平均粒径(D50)。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约1至约1,000μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约10至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约20至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约50至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约100至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约50μm、约100μm、约150μm、约200μm、约250μm、约300μm、约350μm、约400μm、约450μm或约500μm的平均粒径。

[0035] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约1至约100μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约1至约50μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的甘露醇微粒具有约5μm、约10μm、约15μm、约20μm、约25μm、约30μm、约35μm、约40μm、约45μm或约50μm的平均粒径。

[0036] 在另一实施方案中,本发明提供了一种包被颗粒,其包括:(i)包含D-葡萄糖(D-dextrose)的微粒,和(ii)纳米颗粒,每个纳米颗粒均包含治疗剂;其中D-葡萄糖微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

[0037] 在某些实施方案中,D-葡萄糖微粒的表面包被有纳米颗粒层。在某些实施方案中,D-葡萄糖微粒的表面基本上包被有纳米颗粒层。在某些实施方案中,D-葡萄糖微粒的表面包被有单层纳米颗粒。在某些实施方案中,D-葡萄糖微粒的表面基本上包被有单层纳米颗粒。

[0038] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒可以具有各种形

状,包括但不限于球体、椭球体、薄片、纤丝或纤维。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒基本上为球形。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒为球形。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒为椭球体。

[0039] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约1至约1,000μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约10至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约20至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约50至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约100至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约50μm、约100μm、约150μm、约200μm、约250μm、约300μm、约350μm、约400μm、约450μm或约500μm的平均粒径。

[0040] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约1至约100μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约1至约50μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的D-葡萄糖微粒具有约5μm、约10μm、约15μm、约20μm、约25μm、约30μm、约35μm、约40μm、约45μm或约50μm的平均粒径。

[0041] 在某些实施方案中,将含有D-葡萄糖的包被颗粒配制成用于重构的无菌固体。

[0042] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为根据生物药剂学分类系统(BCS)的II类化合物,即BCS II类化合物。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为BCS III类化合物。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为BCS IV类化合物。

[0043] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂相对生物药剂学分类系统具有低溶解度。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂相对生物药剂学分类系统具有低渗透性。

[0044] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为固体。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂具有约50至约500℃、约100至约400℃、约100至约300℃或约150至约300℃范围内的熔点。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂具有约50至约500℃范围内的熔点。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂具有约100至约400℃范围内的熔点。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂具有约100至约300℃范围内的熔点。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂具有约150至约300范围内℃的熔点。

[0045] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为胺碘酮、阿托伐他汀、阿奇霉素、卡马西平、卡维地洛、氯丙嗪、西沙必利、环丙沙星、氯唑西林、环孢菌素、达那唑、氨苯砜、双氯芬酸、二氟尼柳、地高辛、红霉素、非诺贝特、氟比洛芬、格列吡嗪、格列本脲、灰黄

霉素、羟嗪、布洛芬、茚地那韦、吲哚美辛、伊曲康唑、伊佛霉素、酮康唑、酮洛芬、兰索拉唑、洛伐他汀、甲苯咪唑、咪达唑仑、萘普生、奈非那韦、氯硝柳胺、氧氟沙星、奥沙普秦、非那吡啶、苯妥英、吡罗昔康、吡喹酮、雷洛昔芬、利托那韦、沙奎那韦、西罗莫司、螺内酯、他克莫司、他林洛尔、三苯氧胺、特非那定或华法林。

[0046] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为氨氯地平、阿莫西林、西咪替丁、环丙沙星、乙琥胺、甲硝唑、醋氨酚、苯氧甲基青霉素或普鲁卡因胺。

[0047] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为阿莫西林、两性霉素B、头孢氨苄、氯霉素、氯噻酮、氯噻嗪、环丙沙星、克林霉素、粘菌素、呋喃苯胺酸、氢氯噻嗪、甲苯咪唑、美洛昔康、甲氨蝶呤、新霉素、呋喃妥因、奥沙尼喹、苯巴比妥、泼尼松龙、磺胺甲恶唑或甲氧苄啶。

[0048] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为阿福特罗、阿塞那平、达比加群、地奈德、右兰索拉唑、双氯芬酸、依非韦伦、恩曲他滨、埃罗替尼、富马酸非索罗定、福莫特罗、异维甲酸、拉科酰胺、来那度胺、鲁比前列酮、马拉韦罗、美沙拉嗪、奈必洛尔、泊沙康唑、罗氟司特、西格列汀、舒尼替尼、替诺福韦、替格瑞洛、伐尼克兰或维拉佐酮。

[0049] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为卡马西平、布洛芬、硝苯地平、吡罗昔康、白花丹素、戊脉安或齐留通。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为布洛芬或硝苯地平。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为卡马西平。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为布洛芬。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为硝苯地平。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为吡罗昔康。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为白花丹素。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为戊脉安。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的治疗剂为齐留通。

[0050] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约1至约500nm、约1至约200nm、约2至约200nm、约5至约200nm、约10至约200nm、或约10至约100nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约1至约500nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约1至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约1至约50nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约2至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约5至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约10至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约10至约100nm范围内的平均粒径。

[0051] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约10至约500nm、约10至约200nm、或约20至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约10至约500nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约10至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约20至约200nm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约10nm、约20nm、约30nm、约40nm或约50nm的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒具有约100nm、约

150nm、约200nm、约250nm、约300nm、约350nm、约400nm、约450nm或约500nm的平均粒径。

[0052] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒形成于微粒的表面上。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒中的纳米颗粒通过有机气相沉积形成于微粒的表面上。参见,例如,Baldo et al.,Adv.Mater.1998,10,1505-1514。

[0053] 在某些实施方案中,纳米颗粒在包被颗粒中所占的重量比为约0.1%至约25%、约0.2%至约20%、约0.5%至约10%、或约1%至约10%。在某些实施方案中,纳米颗粒在包被颗粒中所占的重量比为约0.1%至约25%。在某些实施方案中,纳米颗粒在包被颗粒中所占的重量比为约0.2%至约20%。在某些实施方案中,纳米颗粒在包被颗粒中所占的重量比为约0.5%至约10%。在某些实施方案中,纳米颗粒在包被颗粒中所占的重量比为约1%至约10%。在某些实施方案中,纳米颗粒在包被颗粒中所占的重量比为约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%。

[0054] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约1至约1,000μm、约10至约500μm、约20至约500μm、约50至约300μm,或约100至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约1至约1,000μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约10至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约20至约500μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约50至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约100至约300μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约50μm、约100μm、约150μm、约200μm、约250μm、约300μm、约350μm、约400μm、约450μm或约500μm的平均粒径。

[0055] 在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约1至约100μm、约1至约50μm、或约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约1至约100μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约1至约50μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约1至约25μm范围内的平均粒径。在某些实施方案中,本发明提供的包被颗粒具有约5μm、约10μm、约15μm、约20μm、约25μm、约30μm、约35μm、约40μm、约45μm或约50μm的平均粒径。

制备方法

[0056] 在一实施方案中,本发明提供了一种制备包被颗粒的方法,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0057] 在另一实施方案中,本发明提供了一种制备治疗剂纳米颗粒的方法,其包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0058] 在某些实施方案中,第一预定温度为约50至约500℃、约100至约400℃、约50至约300℃、约100至约300℃、约100至约250℃、约150至约300℃、或约200至约300℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约50至约500℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约100至约400℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约50至约300℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约100至约300℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约100至约250℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约150至约300℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约200至约300℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约150℃、约175℃、约200℃、约250℃、约250℃、约275℃或约300℃。

[0059] 在某些实施方案中,第一预定温度为约50至约250℃、约80至约250℃、或约100至约250℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约50至约250℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约80至约250℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约100至约250℃。在某些实施方案中,第一预定温度为约80℃、约90℃、约100℃、约125℃、约150℃、约175℃、约200℃、约225℃或约250℃。

[0060] 在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-1}torr、不大于约10^{-2}torr、不大于约10^{-3}torr、不大于约10^{-4}torr、不大于约10^{-5}torr、不大于约10^{-6}torr、不大于约10^{-7}torr、不大于约10^{-8}torr或不大于约10^{-9}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-1}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-2}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-3}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-4}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-5}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-6}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-7}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-8}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力不大于约10^{-9}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力为约10^{-3}、约10^{-4}、约10^{-5}、约10^{-6}、约10^{-7}、约10^{-8}或约10^{-9}torr。

[0061] 在某些实施方案中,预定的真空压力为约10^{-3}到约10^{-9}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力为约10^{-3}到约10^{-6}torr。在某些实施方案中,预定真空压力为约10^{-3}到约10^{-4}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力为约10^{-4}到约10^{-8}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力为约10^{-4}到约10^{-7}torr。在某些实施方案中,预定的真空压力为约10^{-4}到约10^{-6}torr。

[0062] 在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约10至约200转每分钟(rpm)、约20至约150rpm、约20至约120rpm、约20至约100rpm、约50至约100rpm,或约80至约100rpm。在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约10至约200rpm。在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约20至约150rpm。在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约20至约120rpm。在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约20至约100rpm。在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约50至约100rpm。在某些实施方案中,预定的搅拌速度为约80至约100rpm。在某些实施方案中,预定搅拌速度为约80、约85、约90、约95或约100rpm。

[0063] 为了有效地将治疗剂的蒸气固化到药学上可接受的赋形剂的微粒表面上,将第二预定温度设置为低于第一预定温度。第二预定温度比第一预定温度低不少于约10℃、不少于约20℃、不少于约50℃或不少于约100℃。

[0064] 在某些实施方案中,第二预定温度不大于约100℃、不大于约50℃、不大于约40℃、

不大于约35℃、不大于约30℃、或不大于约25℃。在某些实施方案中,第二预定温度不大于约100℃。在某些实施方案中,第二预定温度不大于约50℃。在某些实施方案中,第二预定温度不大于约40℃。在某些实施方案中,第二预定温度不大于约35℃。在某些实施方案中,第二预定温度不大于约30℃。在某些实施方案中,第二预定温度不大于约25℃。

[0065] 在某些实施方案中,第二预定温度为约10至约100℃、约15至约50℃、或约20至约40℃。在某些实施方案中,第二预定温度为约10至约100℃。在某些实施方案中,第二预定温度为约15至约50℃。在某些实施方案中,第二预定温度为约20至约40℃。在某些实施方案中,第二预定温度为约20℃、约25℃、约30℃、约35℃或约40℃。在某些实施方案中,第二预定温度是环境温度。

[0066] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0067] 在另一实施方案中,本发明提供了一种治疗剂纳米颗粒,其是由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0068] 在另一实施方案中,本发明提供了一批包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0069] 在另一实施方案中,本发明提供了一批治疗剂纳米颗粒,其是由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0070] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)甘露醇微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述甘露醇微粒表面,在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0071] 在另一实施方案中,本发明提供了一种治疗剂纳米颗粒,其是由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在甘露醇微粒表面,从而在所述甘露醇微粒表面形成纳米颗粒。

[0072] 在另一实施方案中,本发明提供了一批包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)甘露醇微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述甘露醇微粒表面,在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0073] 在另一实施方案中,本发明提供了一批治疗剂纳米颗粒,其是由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在甘露醇微粒表面,从而在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒。

[0074] 在一个实施方案中,本发明提供了一种包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)D-葡萄糖微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述D-葡萄糖微粒表面,在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0075] 在另一实施方案中,本发明提供了一种治疗剂纳米颗粒,其是由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在D-葡萄糖微粒表面,从而在所述甘露醇微粒表面形成纳米颗粒。

[0076] 在另一实施方案中,本发明提供了一批包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)D-葡萄糖微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗

剂固化在所述D-葡萄糖微粒表面,在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0077] 在另一实施方案中,本发明提供了一批治疗剂纳米颗粒,其是由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在D-葡萄糖微粒表面,从而在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒。

药物组合物

[0078] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

[0079] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0080] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0081] 在另一实施方案中,本发明提供了一批药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)包含药学上可接受的赋形剂的微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述微粒表面,在微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0082] 在另一实施方案中,本发明提供了一批药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒和药学上可接受的赋形剂,所述纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在微粒表面,从而在微粒表面形成纳米颗粒,其中所述微粒中包含所述药学上可接受的赋形剂。

[0083] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)甘露醇微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述甘露醇微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

[0084] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)甘露醇微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述甘露醇微粒表面,在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0085] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在甘露醇微粒表面,从而在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒,其中所述甘露醇微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0086] 在另一实施方案中,本发明提供了一批药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)甘露醇微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述甘露醇微粒表面,在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0087] 在另一实施方案中,本发明提供了一批药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒和药学上可接受的赋形剂,所纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在甘露醇微粒表面,从而在甘露醇微粒表面形成纳米颗粒,其中所述甘露醇微粒中包含所述药学上可接受的赋形剂。

[0088] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)D-葡萄糖微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述D-葡萄糖微粒的表面包被有所述纳米颗粒。

[0089] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)D-葡萄糖微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述D-葡萄糖微粒表面,在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0090] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒,所述治疗剂纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在D-葡萄糖微粒表面,从而在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒,其中所述D-葡萄糖微粒包含药学上可接受的赋形剂。

[0091] 在另一实施方案中,本发明提供了一批药物组合物,其包括包被颗粒,其中每个包被颗粒包括:(i)D-葡萄糖微粒和(ii)治疗剂纳米颗粒;且所述包被颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在所述D-葡萄糖微粒表面,在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒,从而形成包被颗粒。

[0092] 在另一实施方案中,本发明提供了一批药物组合物,其包括治疗剂纳米颗粒和药学上可接受的赋形剂,所述纳米颗粒由下述方法制备,所述方法包括:

a.在预定的真空压力下,在第一预定温度下气化所述治疗剂,形成气态的治疗剂;和

b.在预定的真空压力下,在第二预定温度下以预定的搅拌速度将所述气态的治疗剂固化在D-葡萄糖微粒表面,从而在D-葡萄糖微粒表面形成纳米颗粒,其中所述D-葡萄糖微粒中包含所述药学上可接受的赋形剂。

[0093] 本发明提供的药物组合物可以各自独立地配制成各种剂型,包括但不限于用于口服、肠胃外和局部给药的剂型。药物组合物还可以各自独立地配制成改良释放剂型,包括延迟释放、延伸释放、延长释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放、快速释放、靶向释放、程序释放和胃滞留剂型。所述剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备。参见,例如,Remington:The Science andPractice ofPharmacy,supra;Modified-ReleaseDrugDelivery Technology,2nd ed.;Rathbone et al.,Eds.;Drugs and the Pharmaceutical Sciences 184;CRC Press:Boca Raton,FL,2008。

[0094] 在一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成口服给药的剂型。在另一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成肠胃外给药的剂型。在又一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成局部给药的剂型。

[0095] 在一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成无菌固体剂型,以重构用于肠胃外给药。在另一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成固体剂型,以重构用于静脉内给药。在又一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成固体剂型,以重构用于肌肉内给药。在又一个实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成固体剂型,以重构用于皮下给药。

[0096] 在某些实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成非无菌固体剂型。在某些实

施方案中,本发明提供的药物组合物配制成用于耳、皮肤、牙龈、鼻、眼、口服、口腔粘膜、直肠、经皮或阴道给药或通过吸入给药的非无菌固体剂型。在某些实施方案中,本发明提供的药物组合物配制成用于眼部或口服给药或吸入给药的非无菌固体剂型。

[0097] 本发明提供的药物组合物可以各自独立地为单位剂量形式或多剂量形式。如本发明所用,单位剂型是指物理上离散的适合施用于受试者的单位,并且如本领域已知的那样单独包装。每个单位剂量包含预定量的足以产生所需治疗效果的活性成分(例如,本发明提供的化合物),以及所需的药物赋形剂。单位剂型的实例包括但不限于安瓿、注射器和单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以分次或多次给药。多剂型是包装在单个容器中的多个相同的单位剂型,以分开的单位剂型给药。多剂型的实例包括但不限于小瓶、片剂或胶囊瓶、或品脱或加仑瓶。

[0098] 本发明提供的药物组合物可以各自独立地一次或按时间间隔多次施用。应理解,治疗的精确剂量和持续时间可以随着被治疗对象的年龄、体重和个体状况而变化,并且可以依据经验使用已知的测试方案或通过体内或体外测试或诊断数据外推来确定。还应理解,对于任何特定个体,应根据受试者的需要,和施用或监督药物组合物施用的人的专业判断,随时间调整特定的剂量方案。

A.口服给药

[0099] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物为固体、半固体或液体剂型。如本发明所用,口服给药还包括颊、舌和舌下给药。适合的口服剂型包括但不限于药片、速溶体、咀嚼片、胶囊、丸剂、条、片剂、含片、锭剂、扁囊剂、小丸、含药口香糖、散装粉末、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服喷雾剂、溶液、乳剂、混悬剂、糯米纸囊剂、洒剂、酏剂和糖浆。除了活性成分之外,药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料-迁移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮和分散剂、防腐剂、溶剂、非水性液体、有机酸和二氧化碳源。

[0100] 可通过粘合剂或制粒机使片剂具有粘结性,以确保片剂在压缩后保持完整。适合的粘合剂或制粒机包括但不限于淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉(例如,STARCH1500®);明胶;糖类,例如蔗糖、葡萄糖(glucose)、葡萄糖(dextrose)、糖蜜和乳糖;天然及合成树胶,例如阿拉伯树胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔树胶(panwar gum)、印度树胶、伊莎贝果(isabgol)壳粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、VEEGUM®、落叶松阿拉伯半乳聚糖、粉状黄芪胶和瓜尔胶;纤维素,例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);和微晶纤维素,例如AVICEL®PH-101、AVICEL®PH-103、AVICEL®PH-105和AVICEL®RC-581。适合的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡聚糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉和预糊化淀粉。本发明提供的药物组合物中粘合剂或填充剂的量随制剂类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易确定的。在本发明提供的药物组合物中,粘合剂或填充剂的量可以为按重量计约50%至约99%。

[0101] 适合的稀释剂包括但不限于磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。某些稀释剂,如甘露醇、乳糖、山梨糖醇、蔗糖和肌醇,当以足够的量存在时,可以使一些压片通过咀嚼在口中崩解。这种压片可以用作咀嚼

片剂。本发明提供的药物组合物中稀释剂的量随制剂类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易确定的。

[0102] 适合的崩解剂包括但不限于琼脂;膨润土;纤维素,例如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木制品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;胶,例如瓜尔胶和VEEGUM®HV;柑橘渣;交联纤维素,例如交联羧甲基纤维素;交联聚合物,例如交联聚维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,例如羟基乙酸淀粉钠;波拉克林钾(polacrilin potassium);淀粉,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉;粘土;和藻类。本发明提供的药物组合物中崩解剂的量随制剂类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易确定的。本发明提供的药物组合物可含有按重量计约0.5%至约15%或约1%至约5%的崩解剂。

[0103] 适合的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;甘油;山梨糖醇;甘露醇;二醇类,例如山嵛酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;十二醇硫酸钠;滑石;氢化植物油,如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松粉;以及二氧化硅或硅胶,例如AEROSIL®200和CAB-O-SIL®。本发明提供的药物组合物中润滑剂的量随制剂类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易确定的。本发明提供的药物组合物可含有按重量计约0.1%至约5%的润滑剂。

[0104] 适合的助流剂包括但不限于胶体二氧化硅、CAB-O-SIL®和无石棉滑石。合适的着色剂包括但不限于任何经批准、认证的水溶性FD&C染料、悬浮在氧化铝水合物中的水不溶性FD&C染料和色淀。色淀是通过将水溶性染料吸附到重金属的水合氧化物上,形成染料的不溶形式的组合。适合的增味剂包括但不限于从植物如水果中提取的天然香料,以及能产生令人愉悦味道的化合物的合成混合物,如薄荷和水杨酸甲酯。适合的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人造甜味剂,例如糖精和阿斯巴甜代糖。合适的乳化剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、黄芪胶、膨润土和表面活性剂,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(TWEEN®20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80(TWEEN®80)和三乙醇胺油酸酯。适合的悬浮剂和分散剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、果胶、黄芪胶、VEEGUM®、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的防腐剂包括但不限于甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。适合的润湿剂包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二甘醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。合适的溶剂包括但不限于甘油、山梨糖醇、乙醇和糖浆。用于乳液的合适的非水性液体包括但不限于矿物油和棉籽油。适合的有机酸包括但不限于柠檬酸和酒石酸。适合的二氧化碳源包括但不限于碳酸氢钠和碳酸钠。

[0105] 应理解,多种载体和赋形剂可以发挥多种功能,即使在同一制剂中。

[0106] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物可以为压制片剂、研磨片剂、咀嚼锭剂、速溶片剂、多重压制片剂或肠溶衣片剂、糖衣片剂或薄膜包衣片剂的形式。肠溶衣片剂是用抗胃酸作用但在肠内溶解或分解的物质包衣的压缩片剂,从而保护活性成分免受胃的酸性环境的影响。肠溶衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氨化虫胶和乙酸邻苯二甲酸纤维素。糖衣片剂是被糖衣包裹的压缩片剂,从而能够有助于掩盖令人不喜欢的味道或气味,并保护片剂免受氧化。薄膜包衣片剂是用水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压制片剂。薄膜包衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和醋酸邻苯

二甲酸纤维素。薄膜包衣具有与糖衣相同的一般特性。多重压制片剂是通过一次以上压制循环制成的压制片,包括分层片、压包衣片或干包衣片。

[0107] 片剂剂型可由粉末、结晶或颗粒状的活性成分单独或与本发明所述的一种或多种载体或赋形剂组合制备,包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。增味剂和甜味剂在咀嚼片和锭剂的形成中特别有用。

[0108] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物为软胶囊或硬胶囊,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制成。硬明胶胶囊,也称为干填充胶囊(DFC),由两部分组成,一部分滑过另一部分,从而完全包裹住活性成分。软弹性胶囊(SEC)是一种柔软的球状外壳,例如明胶外壳,其通过添加甘油、山梨糖醇或类似的多元醇而增塑。软明胶外壳可以含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂如本发明所述,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯,以及山梨酸。本发明提供的液体、半固体和固体剂型可以封装在胶囊中。适合的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。含有这种溶液的胶囊可以通过如美国专利No.4,328,245、4,409,239和4,410,545中所述方法制备。胶囊也可以如本领域技术人员已知的那样进行包衣,以改变或维持活性成分的溶解。

[0109] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物可以为液体和半固体剂型,包括乳剂、溶液剂、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂是一种两相系统,其中一种液体以小球的形式分散在另一种液体中,其形式可以为水包油或油包水。乳剂可以包括药学上可接受的非水液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。醇水溶液可以包括药学上可接受的缩醛,例如低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,例如乙醛二乙基缩醛;以及具有一个或多个羟基的水溶性溶剂,例如丙二醇和乙醇。酏剂是透明的、加糖的醇水溶液。糖浆是糖(例如蔗糖)的浓缩水溶液,也可能含有防腐剂。对于液体剂型,例如,聚乙二醇中的溶液可以用足量的药学上可接受的液体载体,例如水稀释,以便于给药时方便测量。

[0110] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有活性成分,和二烷基化单-或聚-亚烷基二醇的物质,包括1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中350、550和750是指聚乙二醇的近似平均分子量。这些剂型可以进一步包含一种或多种抗氧化剂,例如丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、对苯二酚、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨糖醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯,和二硫代氨基甲酸盐。

[0111] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物也可以为脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式。胶束剂型可以根据如美国专利No.6,350,458所述制备。

[0112] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物可以为非泡腾剂或泡腾剂、颗粒剂和粉末剂的形式,以重构为液体剂型。用于非泡腾颗粒或粉末的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾颗粒或粉末的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0113] 着色剂和增味剂可用于本发明所述的所有剂型中。

[0114] 本发明提供的用于口服给药的药物组合物可以配制成即释或改良释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放形式。

B.肠胃外给药

[0115] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入的方式进行肠胃外给药,以用于局部或全身给药。本发明中,肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内、膀胱内和皮下给药。

[0116] 本发明提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以配制成适合肠胃外给药的任何剂型,包括但不限于溶液、悬浮液、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米系统和适合的固体形式用于注射前的溶液或悬浮液。这样的剂型可以根据药学领域技术人员已知的常规方法制备。参见,例如,Remington:The Science and Practice ofPharmacy,同上。

[0117] 本发明提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂,包括但不限于水性媒介、水混溶性媒介、非水性媒介、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、混悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、隔离剂或螯合剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体.

[0118] 合适的水性媒介包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸林格注射液。合适的非水性媒介包括但不限于植物来源的不挥发性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、椰子油中链甘油三酯和棕榈籽油。合适的水混溶性媒介包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如,聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲基亚砜。

[0119] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于酚类、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、硫汞撒、苯扎氯铵(例如苄索氯铵)、甲基-和丙基-对羟基苯甲酸酯和山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂除本发明中上述的之外,还包括例如亚硫酸氢盐和焦亚硫酸钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的混悬剂和分散剂除本发明中上述的之外,还包括例如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂除本发明中上述的之外,还包括例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的隔离剂或螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括α-环糊精、β-环糊精、羟丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精和磺丁基醚7-β-环糊精(CAPTISOL®)。

[0120] 当本发明提供的药物组合物按多剂量给药配制时,多剂量胃肠外制剂必须含有抑菌或抑菌浓度的抗微生物剂。如本领域已知和实践的,所有肠胃外制剂必须是无菌的。

[0121] 在一个实施方案中,用于肠胃外给药的药物组合物可以为即用型无菌溶液的形式。在另一个实施方案中,药物组合物为无菌干燥可溶产品的形式,包括冻干粉剂和皮下注射片剂,在使用前通过媒介物质重构。在又一个实施方案中,药物组合物为即用型无菌悬浮液的形式。在又一个实施方案中,药物组合物为无菌干燥不溶性产品的形式,在使用前通过媒介物质重构。在又一个实施方案中,药物组合物为即用型无菌乳剂的形式。

[0122] 本发明提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以配制成即释或改良释放剂型,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序释放形式。

[0123] 本发明提供的用于肠胃外给药的药物组合物可以配制成悬浮液、固体、半固体或

触变液体,用于作为植入的贮库给药。在一个实施方案中,本发明提供的药物组合物分散在固体内基质中,该内基质被不溶于体液但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外层聚合物膜包围。

[0124] 合适的内基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、有机硅碳酸酯共聚物、亲水聚合物(如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶)、胶原蛋白、交联聚乙烯醇和部分交联的水解聚乙酸乙烯酯。

[0125] 合适的外聚合物膜包括但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯共聚物与醋酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C.局部给药

[0126] 本发明提供的药物组合物可以局部施用于皮肤、孔口或粘膜。如本发明所用,局部给药包括(内)皮、结膜、角膜内、眼内、眼部、耳部、经皮、鼻、阴道、尿道、呼吸道和直肠给药。

[0127] 本发明提供的药物组合物可配制成,用于局部或全身作用的适于局部给药的任何剂型,包括但不限于乳剂、溶液剂、混悬剂、乳膏剂、凝胶剂、水凝胶剂、软膏剂、粉剂、散剂、敷料、酏剂、洗剂、混悬剂、酊剂、糊剂、泡沫、薄膜、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带和皮肤贴剂。本发明提供的药物组合物的局部制剂还可以包含脂质体、胶束、微球和纳米系统。

[0128] 本发明提供的药物组合物中,适用于局部制剂的药学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性媒介、水混溶性媒介、非水性媒介、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、混悬剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、隔离剂或螯合剂、渗透促进剂、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0129] 药物组合物还可以通过电穿孔、离子电渗疗法、超声透入疗法、超音促渗疗法,或微针或无针注射,例如POWDERJECT™和BIOJECT™进行局部给药。

[0130] 本发明提供的药物组合物可以为软膏、乳膏和凝胶的形式。合适的软膏媒介包括油质或烃媒介,包括猪油、苯甲酸化猪油、橄榄油、棉籽油和其他油;白凡士林;可乳化或吸收媒介,例如亲水性凡士林、羟基硬脂硫酸盐和无水羊毛脂;可去水的媒介,例如亲水性软膏;水溶性软膏媒介,包括不同分子量的聚乙二醇;乳液媒介,无论是油包水(W/O)乳液还是水包油(O/W)乳液,包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。参见,例如,Remington: The Science andPractice ofPharmacy,supra,同上。这些媒介可作为润肤剂,但通常需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0131] 合适的乳膏基质可以是水包油或油包水。合适的乳膏媒介可以是可水洗的,并且包含油相、乳化剂和水相。油相也称为“内”相,通常包括凡士林和脂肪醇,如鲸蜡醇或硬脂醇。水相的体积通常(尽管不是必须)超过油相,并且通常含有保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂可以是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。

[0132] 凝胶可以为半固体、悬浮型系统。单相凝胶含有基本均匀分布在整个液体载体中的有机大分子。合适的胶凝剂包括但不限于交联丙烯酸聚合物,例如卡波姆、羧基聚亚烷基

(carboxypolyalkylenes)和CARBOPOL®;亲水性聚合物,例如聚环氧乙烷、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素;胶,例如黄芪胶和黄原胶;海藻酸钠;和明胶。为了制备均匀的凝胶,可以添加分散剂如醇或甘油,或者可以通过研磨、机械混合和/或搅拌来分散胶凝剂。

[0133] 本发明提供的药物组合物可以栓剂、子宫托、探条、膏状药或巴布剂、糊剂、散剂、敷料、乳膏、硬膏、避孕药、软膏剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、卫生棉条、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂的形式通过直肠、尿道、阴道或阴道周围给药。这些剂型可以使用如Remington:The Science andPractice ofPharmacy中所述的常规方法制造。

[0134] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体孔口的固体,其在常温下为固体,但在体温下熔化或软化以在孔口内释放活性成分。用于直肠和阴道栓剂的药学上可接受的载体包括基质或媒介,例如硬化剂,当与活性成分一起配制时,其熔点接近体温;和上述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和焦亚硫酸钠。合适的媒介包括但不限于可可脂(可可油)、甘油-明胶、聚乙二醇(carbowax/polyoxyethylene glycol)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡、、脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯的适当混合物,以及水凝胶,例如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟乙酯和聚丙烯酸。也可以使用各种媒介的组合。直肠和阴道栓剂可以通过压制或模制制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约2至约3克。

[0135] 本发明提供的药物组合物可以进行眼部给药,通过溶液剂、混悬剂、软膏、乳剂、凝胶形成溶液、溶液用粉末、凝胶,以及眼部插入物和植入物的形式。

[0136] 本发明提供的药物组合物可以鼻内给药或通过吸入呼吸道给药。药物组合物可以为气雾剂或溶液的形式,以使用下述方法进行递送:加压容器、泵、喷涂器、雾化器,例如使用电流体动力学产生细雾的雾化器或喷雾器,其单独或与合适的推进剂组合使用,所述推进剂例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。药物组合物也可以为干粉的形式以用于吹入,其单独或与惰性载体如乳糖或磷脂组合;和滴鼻剂的形式。对于鼻内使用,粉末可以包含生物黏附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0137] 用于加压容器、泵、喷涂器、雾化器或喷雾器中的溶液或悬浮液可含有:乙醇、含水乙醇或合适的替代剂,以用于分散、增溶或延长活性成分的释放;推进剂,作为溶剂;和/或表面活性剂,例如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0138] 本发明提供的药物组合物可以微粉化至适合通过吸入递送的尺寸,例如约50微米或更小,或约10微米或更小。可以使用本领域技术人员已知的粉碎方法制备这种尺寸的颗粒,例如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、超临界流体加工以形成纳米颗粒、高压均化或喷雾干燥。

[0139] 用于吸入器或吹入器的胶囊、气泡和药筒可含有:本发明提供药物组合物的粉末混合物;合适的粉末基质,例如乳糖或淀粉;和改性剂,例如l-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或一水合物的形式。其他合适的赋形剂或载体包括但不限于葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。本发明提供的用于吸入/鼻内给药的药物组合物还可包含:合适的增味剂,例如薄荷醇和左薄荷醇;和/或甜味剂,例如糖精和糖精钠。

[0140] 本发明提供的用于局部给药的药物组合物可以配制成即释或改良释放剂型,包括

延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程序化释放。

D.改良释放

[0141] 本发明提供的药物组合物可以配制成改良释放剂型。如本发明所用,术语“改良释放”是指当通过相同途径给药时活性成分的释放速率或释放位置与即释剂型不同的剂型。改良释放剂型包括但不限于延迟释放、延伸释放、延长释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程序释放和胃滞留剂型。可以使用本领域技术人员已知的多种改良释放装置和方法来制备改良释放剂型的药物组合物,包括但不限于基质控释装置、渗透控释装置、多颗粒控释装置、离子交换树脂、肠溶包衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。活性成分的释放速率也可以通过改变活性成分的粒径和多态性来改变。

1.基质控释装置

[0142] 可以使用本领域技术人员已知的基质控释装置来制备本发明提供的改良释放剂型的药物组合物。参见,例如,Takada et al.inEncyclopediaofControlledDrugDelivery,Mathiowitz Ed.;Wiley,1999;Vol.2。

[0143] 在某些实施方案中,本发明提供的改良释放剂型中的药物组合物使用易蚀基质装置配制,所述易蚀基质为水溶胀性、易蚀性或可溶性聚合物,包括但不限于合成聚合物,以及天然聚合物和衍生物,例如多糖和蛋白质。

[0144] 可用于形成易蚀基质的材料包括但不限于甲壳素、壳聚糖、葡聚糖和支链淀粉;琼脂、阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、槐树豆胶、黄芪胶、角叉菜胶、印度树胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,例如糊精和麦芽糊精;亲水胶体,例如果胶;磷脂,例如卵磷脂;海藻酸盐;海藻酸丙二醇酯;明胶;胶原;纤维素,例如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、醋酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羟丙基甲基纤维素乙酸偏苯三酸酯(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚醋酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®);聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯);聚乳酸;L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;和其他丙烯酸衍生物,例如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸和(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸氯化物的均聚物和共聚物。

[0145] 在某些实施方案中,本发明提供的药物组合物使用不易侵蚀基质装置配制。活性成分溶解或分散在惰性基质中,并在给药后主要通过惰性基质扩散释放。适合作为不易腐蚀基质的材料包括但不限于,不溶性塑料,例如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯共聚物与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷和硅碳酸酯共聚物;亲水性聚合物,例如乙基纤维素、醋酸纤维素、交联聚维酮和部分交联的水解聚乙酸乙烯酯;和脂肪化合物,例如巴西棕榈蜡、微晶蜡和甘油三酯。

[0146] 在基质控释系统中,可以对所需的释放动力学进行控制,例如,通过控制使用的聚

合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或活性成分的粒度、聚合物中活性成分所占的比例,以及其他赋形剂或载体。

[0147] 本发明提供的改良释放剂型的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备,包括直接压片、干法或湿法制粒后压片和熔融制粒后压片。

2.渗透控释装置

[0148] 本发明提供的改良释放剂型的药物组合物可以使用渗透控释装置制造,包括但不限于单室系统、两室系统、不对称膜技术(AMT)和挤出芯系统(ECS),通常,此类装置至少具有两个组件:(a)包含活性成分的芯;(b)具有至少一个递送口的半透膜,其用于将芯封装。半透膜控制水从使用的水性环境中流入芯中,通过递送口挤出,从而使药物释放。

[0149] 除了活性成分之外,渗透装置的芯任选地包括渗透剂,其产生用于将水从使用环境输送到装置核心中的驱动力。一类渗透剂是水溶胀性亲水聚合物,也称为"渗透聚合物"和"水凝胶"。适合作为渗透剂的水溶胀性亲水聚合物包括但不限于亲水乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖如海藻酸钙、聚环氧乙烷(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP共聚物与疏水单体(如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯、含有大PEO嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波非、明胶、黄原胶和羟基乙酸淀粉钠。

[0150] 另一类渗透剂是渗透原(osmogens),其能够吸水从而影响穿过周围涂层的屏障的渗透压梯度。适合的osmogens包括但不限于无机盐,例如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖类,例如葡萄糖(dextrose)、果糖、葡萄糖(glucose)、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸,例如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸;尿素;及其混合物。

[0151] 不同溶解速率的渗透剂能够影响活性成分最初从剂型递送的速度。例如,无定形糖(如MANNOGEM™EZ)可用于在最初几个小时内提供更快的递送速度,以迅速产生所需的治疗效果,并逐渐和持续释放剩余量以在很长一段时间内维持所需的治疗或预防效果。在这种情况下,活性成分以这样的速率释放,以补充代谢和排泄掉的活性成分。

[0152] 所述的芯还可以包括如本发明所述的多种其他赋形剂和载体,以增强剂型的性能,或促进稳定性或可加工性。

[0153] 可用于形成半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸树脂、乙烯基树脂、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物,他们在生理相关的pH值下是透水性的和不溶于水的,或者易于通过化学变化变成水不溶性,所述化学变化例如交联。适合于形成涂层的聚合物的实例包括增塑或未增塑的、增强的醋酸纤维素(CA)、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸CA、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CA氨基甲酸乙酯、CAP、CA甲基氨基甲酸酯、CA琥珀酸酯、醋酸偏苯三酸纤维素(CAT)、CA二甲基氨基乙酸酯、CA碳酸乙酯、CA氯乙酸酯、CA草酸乙酯、CA磺酸甲酯、CA磺酸丁酯、CA对甲苯磺酸酯、琼脂乙酸酯、直链淀粉三乙酸酯、β-葡聚糖乙酸酯,β-葡聚糖三乙酸酯、乙醛乙酸二甲酯、槐树豆胶三乙酸酯、羟基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸和

酯,以及聚(甲基丙烯)酸和酯及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原蛋白、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0154] 半透膜也可以是疏水性微孔膜,其中孔基本上被气体填充,且不被水性介质润湿但可渗透水蒸气,如美国专利No.5,798,119中所述。这种疏水但能渗透水蒸气的膜通常由疏水聚合物组成,例如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡、和合成蜡。

[0155] 半透膜上的一个或多个递送口可以在涂覆后通过机械或激光钻孔形成,还可以通过水溶性材料的插头侵蚀,或通过使膜的较薄部分在芯中的凹陷处破裂而原位形成递送口。此外,递送口可以在涂覆过程中形成,如美国专利No.5,612,059和5,698,220中所述类型的不对称膜涂层的情况。

[0156] 释放的活性成分的总量和释放速率可以基本上通过半透膜的厚度和孔隙率、芯的组成,以及递送口的数量、大小和位置来调节。

[0157] 渗透控释剂型的药物组合物可以进一步包含如本发明所述的的常规赋形剂或载体,以促进制剂的性能或加工。

[0158] 渗透控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备。参见,例如,Remington:The Science andPractice ofPharmacy,supra;Santus and Baker,J.ControlledRelease,1995,35,1-21;Verma et al.,DrugDev.Ind.Pharm.,2000,26,695-708;Verma et al.,J.ControlledRelease,2002,79,7-27。

[0159] 在某些实施方案中,本发明提供的药物组合物被配制成AMT控释剂型,其包含不对称渗透膜,所述膜将芯包被,所述芯包含活性成分和其他药学上可接受的赋形剂或载体。参见,例如,美国专利No.5,612,059和WO 2002/17918。AMT控释剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒和浸涂法。

[0160] 在某些实施方案中,本发明提供的药物组合物被配制成ESC控释剂型,其包含将核心包被的渗透膜,所述核心包含活性成分、羟乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂或载体。

3.多颗粒控释装置

[0161] 本发明提供的改良释放剂型的药物组合物可以制造为多颗粒控释装置,其包含直径在约10μm至约3mm、约50μm至约2.5mm至或100μm至约1mm范围内的多种颗粒、颗粒剂或丸剂。此类多颗粒可通过本领域技术人员已知的方法制备,包括湿法和干法制粒、挤出/滚圆、碾压、熔融凝结和通过喷涂强化堆芯。参见,例如,Multiparticulate OralDrugDelivery;Ghebre-Sellassie Eds.;Drugs and the Pharmaceutical Sciences 65;CRC Press:1994;andPharmaceuticalPelletization Technology;

Ghebre-Sellassie Eds.;Drugs and the Pharmaceutical Sciences 37;CRC Press:1989。

[0162] 本发明所述的其他赋形剂或载体可以与药物组合物混合,以促进加工和形成多颗粒。所得颗粒本身可以构成多颗粒装置或可以被各种成膜材料包被,例如肠溶聚合物、水溶胀性和水溶性聚合物。多颗粒可进一步加工成胶囊或片剂。

4.靶向递送

[0163] 本发明提供的药物组合物还可靶向递送到特定组织、受体或待治疗的受试者身体

的其他区域,靶向递送可通过包括基于脂质体的递送系统、基于重新包封的红细胞的递送系统和基于抗体递送系统。其实例包括但不限于在美国专利No.6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,674、5,759,542和5,709,874。

[0164] 通过以下非限制性实施例将进一步理解本发明。

实施例

[0165] 如本发明所用,在这些过程、方案和示例中使用的符号和惯例,无论其中的特定缩写是否具体定义,都与当代科学文献中使用的缩写相一致,例如Journal ofthe American Chemical Society(美国化学会志),Journal ofMedicinal Chemistry(药物化学杂志),或Journal ofMedicinal Chemistry(生物化学杂志)。具体地,例如,但不限于,以下缩写可用于示例中和整个说明书中:g(克);mg(毫克);mL(毫升);μL(微升);nm(纳米);h(小时);min(分钟);rpm(每分钟转数);和HPLC(高效液相色谱)。

[0166] 除非另有说明,否则所有温度均以℃(摄氏度)表示。除非另有说明,否则所有过程均在室温下进行。此处说明的方法旨在通过使用具体实施例来举例说明适用的技术,并不限制本发明的范围。

实施例1

制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒

[0167] 使用有机气相沉积(OVPD)技术制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒。参见,例如,Baldo et al.,Adv.Mater.1998,10,1505-1514;KR 100644219B1。将布洛芬(25g)装入到纳米粒度仪(Nanosizer)的样品进料容器中,并将甘露醇(1,000g)放到包衣锅上。使用真空泵将纳米粒度仪调节到不大于0.0001torr的真空压力。将纳米粒度仪内的样品进料室在真空压力下依次加热至100℃持续1小时、150℃持续1小时、200℃持续2小时以气化布洛芬,同时在环境温度下以90rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的布洛芬接触到搅拌的甘露醇微粒时包被在其表面,从而形成布洛芬纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒收集起来。经计算,所制备的表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒具有按重量计2%的载药量。

实施例2

制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒

[0168] 使用有机气相沉积(OVPD)技术制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒。参见,例如,同上。将布洛芬(30g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将甘露醇(1,000g)放到包衣锅上。使用真空泵将纳米粒度仪调节到不大于0.001torr的真空压力。将纳米粒度仪内的样品进料室在真空压力下依次加热至100℃持续1小时、150℃持续1小时、200℃持续2小时以气化布洛芬,同时在环境温度下以90rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的布洛芬接触到搅拌的甘露醇微粒时包被在其表面,从而形成布洛芬纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒收集起来。经计算,所制备的表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒具有按重量计2%的载药量。

实施例3

布洛芬纳米颗粒的体外溶出度

[0169] 布洛芬纳米颗粒的体外溶出度通过如下测量来确定:使用布洛芬的USP专论方法(美国药典,USP31),测量6个尺寸为00#的硬明胶胶囊的平均溶出曲线,每个胶囊中含有表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒(555mg)。溶出曲线在pH 7.2的磷酸盐缓冲液(900mL)中测量,使用2型设备(basket)在50rpm下,在5、10、15、30、45和60分钟取样。

实施例4

布洛芬纳米颗粒在兔中的药代动力学

[0170] 布洛芬纳米颗粒在兔中的药代动力学曲线通过如下方法确定:使用尺寸为00#的硬明胶胶囊,其中每个胶囊中表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒(总重555mg,布洛芬纳米颗粒50mg),口服胶囊,并在给药后0、0.5、1、2、3、4、6、8、12和24小时采血。兔血浆样品(20μL/注射)通过C18反相HPLC分析,通过SPHERISORB®ODS2色谱柱并用紫外检测器在223nm处进行分析,在环境温度下,用乙腈和磷酸盐缓冲液(50:50(v:v),pH 4.16)洗脱,流速为1.0mL/min。

实施例5

光衍射法测定布洛芬纳米颗粒的粒度分布

[0171] 将表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒(1g)溶解在水(1mL)中。使用Malvern MASTESIZER 3000粒度分析仪分析所得的含有布洛芬纳米颗粒的均质化水溶液的粒度分布。分别分析三种不同的样品。

实施例6

SEM分析布洛芬纳米颗粒的粒度

[0172] 将表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒(1g)溶解在水(1mL)中。使用扫描电镜(SEM)分析所得的含有布洛芬纳米颗粒的均质化水溶液。分别分析三种不同的样品。

实施例7

制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的葡萄糖微粒

[0173] 使用OVPD技术制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的葡萄糖(D-葡萄糖,D-dextrose)微粒。参考文献同上。将布洛芬(71g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将葡萄糖(915g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-3}torr的真空压力下加热至150-200℃以气化布洛芬,同时在环境温度下以120rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的布洛芬接触到搅拌的葡萄糖微粒时包被在其表面,从而形成布洛芬纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有布洛芬纳米颗粒的葡萄糖微粒收集起来。使用布洛芬的USP专论方法(USP 31)测量的测定值计算,所制备的表面包被有布洛芬纳米颗粒的葡萄糖微粒具有按重量计5%的载药量。

实施例8

葡萄糖表面的布洛芬纳米颗粒的粒度分布测定

[0174] 将实施例7中制备的表面包被有布洛芬纳米颗粒的葡萄糖微粒(250mg)溶解在水中以获得澄清的悬浮液。该悬浮液立即用于用2%乙酸双氧铀进行负染色以测定粒度。

[0175] 对于负染色,将100目的聚醋酸甲基乙烯脂/碳涂覆的Cu网格辉光放电5分钟。将新鲜制备的悬浮液(5μL)在网格上孵育并使其粘附10分钟。用滤纸吸走多余的悬浮液。将网格立即用2%乙酸双氧铀(20μL)染色两次,每次10秒,通过芯吸去除每一步之间的多余部分。在观察前,让网格面朝下在滤纸上干燥至少15分钟。使用配备有AMT相机的FEI TECNAI™T12

TEM对网格进行成像。使用AMT定量包和AMT相机软件获得测量结果。葡萄糖表面的布洛芬纳米颗粒的粒度测定两次。布洛芬纳米颗粒的平均粒度确定为156±26nm或174±22nm。

实施例9

制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒

[0176] 使用OVPD技术制备表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒。参考文献同上。将布洛芬(26.7g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将葡萄糖(1197g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-5}torr的真空压力下加热至90-130℃以气化布洛芬,同时在环境温度下以145rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的布洛芬接触到搅拌的甘露醇微粒时包被在其表面,从而形成布洛芬纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒收集起来。使用布洛芬的USP专论方法(USP 31)测量的测定值计算,所制备的表面包被有布洛芬纳米颗粒的甘露醇微粒具有按重量计2%的载药量。使用实施例8中描述的TEM方法测定甘露醇表面的布洛芬纳米颗粒的粒度两次。布洛芬纳米颗粒的平均粒度确定为21±4nm或18±3nm。

实施例10

制备表面包被有硝苯地平纳米颗粒的葡萄糖微粒

[0177] 使用OVPD技术制备表面包被有硝苯地平纳米颗粒的葡萄糖微粒。参考文献同上。将硝苯地平(80g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将葡萄糖(1,600g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-3}torr的真空压力下加热至250℃以气化硝苯地平,同时在环境温度下以120rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的硝苯地平接触到搅拌的葡萄糖微粒时包被在其表面,从而形成硝苯地平纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有硝苯地平纳米颗粒的葡萄糖微粒收集起来。使用硝苯地平的USP专论方法测量的测定值计算,所制备的表面包被有硝苯地平纳米颗粒的葡萄糖微粒具有按重量计3%的载药量。使用实施例8中描述的TEM方法测定葡萄糖表面的硝苯地平纳米颗粒的粒度两次。硝苯地平纳米颗粒的平均粒度确定为487±33nm或513±27nm。

实施例11

制备表面包被有白花丹素纳米颗粒的MCC微粒

[0178] 使用OVPD技术制备表面包被有白花丹素纳米颗粒的微晶纤维素(MCC)微粒。参考文献同上。将白花丹素(6g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将MCC(62g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-6}torr的真空压力下加热至85-87℃以气化白花丹素,同时在环境温度下以133rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的白花丹素接触到搅拌的MCC微粒时包被在其表面,从而形成白花丹素纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有白花丹素纳米颗粒的MCC微粒收集起来。

实施例12

制备表面包被有吡罗昔康纳米颗粒的乳糖微粒

[0179] 使用OVPD技术制备表面包被有吡罗昔康纳米颗粒的乳糖微粒。参考文献同上。将吡罗昔康(5g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将乳糖(120g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-6}torr的真空压力下加热至120-130℃以气化吡罗昔康,同时在70℃下以120rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的吡罗昔康接触到搅拌的乳糖微粒时包被在其表面,从而形成吡罗昔康纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移

除包衣锅,将表面包被有吡罗昔康纳米颗粒的乳糖微粒收集起来。

实施例13

制备表面包被有齐留通纳米颗粒的PVP微粒

[0180] 使用OVPD技术制备表面包被有齐留通纳米颗粒的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)微粒。参考文献同上。将齐留通(7g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将PVP(50g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-5}torr的真空压力下加热至135-147℃以气化齐留通,同时在70℃下以120rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的齐留通接触到搅拌的PVP微粒时包被在其表面,从而形成齐留通纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有齐留通纳米颗粒的PVP微粒收集起来。

实施例14

制备表面包被有卡马西平纳米颗粒的HPC微粒

[0181] 使用OVPD技术制备表面包被有卡马西平纳米颗粒的羟丙基纤维素(HPC)微粒。参考文献同上。将卡马西平(8g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将HPC(100g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-6}torr的真空压力下加热至189-192℃以气化卡马西平,同时在70℃下以145rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的卡马西平接触到搅拌的HPC微粒时包被在其表面,从而形成卡马西平纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有卡马西平纳米颗粒的HPC微粒收集起来。

实施例15

制备表面包被有戊脉安纳米颗粒的HPMC微粒

[0182] 使用OVPD技术制备表面包被有戊脉安纳米颗粒的羟丙基甲基纤维素(HPMC)微粒。参考文献同上。将戊脉安(8g)装入到纳米粒度仪的样品进料容器中,并将HPMC(100g)放到包衣锅上。将纳米粒度仪内的样品进料室在10^{-6}torr的真空压力下加热至130-143℃以气化戊脉安,同时在70℃下以145rpm搅拌包衣锅,无需主动加热。当气态的戊脉安接触到搅拌的HPMC微粒时包被在其表面,从而形成戊脉安纳米颗粒。完成后,将纳米粒度仪加压至大气压,并移除包衣锅,将表面包被有戊脉安纳米颗粒的HPMC微粒收集起来。

[0183] 提供上述实施例的目的是向本领域普通技术人员完整的公开和描述所要求保护的技术方案,其并不限制本发明的保护范围。对本领域普通技术人员来说显而易见的修改也落入权利要求的范围内。说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本发明,等同于每个具体的出版物、专利和专利申请通过引用并入本发明。

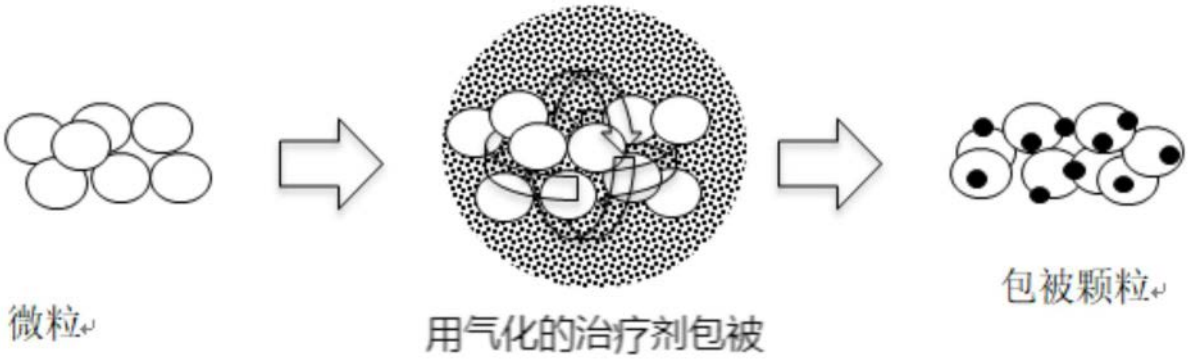

图1