



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111803465 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 09

(21) 申请号 202010331694.2

(22) 申请日 2014.03.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111803465 A

(43) 申请公布日 2020.10.23

(30) 优先权数据
61/793,676 2013.03.15 US

(62) 分案原申请数据
201480027827.X 2014.03.17

(73) 专利权人 阿根廷创新有限公司
地址 新西兰奥克兰

(72) 发明人 道格拉斯·罗伯特·克莱维利
大卫·安东尼·吉尔
凯琳·戴维斯 普里岩卡·阿加瓦
苏·温 戈皮纳特·戴瓦拉吉

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

专利代理师 张建 黄革生

(51) Int.Cl.
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

审查员 蔡维

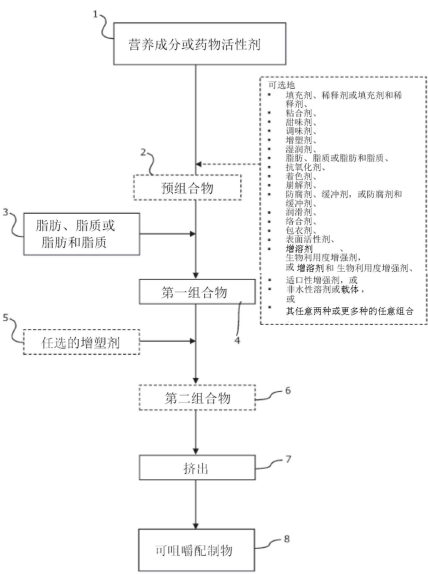
权利要求书3页 说明书70页 附图2页

(54) 发明名称

可咀嚼配制物

(57) 摘要

本发明涉及用于将营养或药物活性剂递送给动物目标的可咀嚼配制物。所述可咀嚼配制物包含营养成分或有效量的药物活性剂以及增塑剂。可咀嚼配制物通过挤出形成并且所述配制物基本上不含非结合的水,而且在制备工艺中也不添加水。本发明还涉及制备架存稳定的可咀嚼配制物的方法,该方法包括将营养或药物活性剂与脂肪、脂质或脂肪和脂质混合以获得第一组合物、将一种或多种增塑剂添加到第一混合物中以获得第二组合物、在足以熔融所述脂肪和脂质的温度下挤出第二组合物和允许挤出的第二组合物冷却至室温,由此提供可咀嚼配制物。



1. 架存稳定的可咀嚼配制物,其包含:
营养成分或药物活性剂,
增塑剂,
润滑剂,其中所述的润滑剂为在室温下为固体的脂肪,
填充剂或甜味剂,或填充剂和甜味剂,和
其中配制物通过挤出形成且其中所述配制物中存在的任何水的至少99%重量当用热重分析法测量时所测量的以结合状态存在。
2. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述药物活性剂选自麻醉剂、皮质类固醇、NSAIDS、抗生素、止吐剂、抗甲状腺剂或杀寄生物剂,或其任意两种或更多种的任意组合。
3. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述药物活性剂是抗蠕虫药。
4. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述药物活性剂是NSAID。
5. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述可咀嚼配制物包含
 - 填充剂,
 - 粘合剂,
 - 甜味剂,
 - 增塑剂,
 - 湿润剂,
 - 抗氧化剂,
 - 着色剂,
 - 崩解剂,
 - 防腐剂,缓冲剂,或防腐剂和缓冲剂,或
 - 或其任意两种或更多种的任意组合。
6. 根据权利要求1-5的任意一项所述的可咀嚼配制物,其包含两种或更多种填充剂。
7. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含2%至40%重量的填充剂。
8. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含一种或多种粘合剂。
9. 根据权利要求8所述的可咀嚼配制物,其包含0.1%至15%重量的粘合剂。
10. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含一种或多种甜味剂。
11. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含5%至30%重量的甜味剂。
12. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含一种或多种调味剂。
13. 根据权利要求12所述的可咀嚼配制物,其包含1%至15%重量的调味剂。
14. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含5%至30%重量的增塑剂。
15. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含一种或多种湿润剂。
16. 根据权利要求15所述的可咀嚼配制物,其包含0.2%至5%重量的湿润剂。
17. 根据权利要求15所述的可咀嚼配制物,其中所述湿润剂为固体形式。
18. 根据权利要求15所述的可咀嚼配制物,其中所述湿润剂选自丙二醇和甘油。
19. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含2-18%重量的润滑剂。
20. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含抗氧化剂。
21. 根据权利要求20所述的可咀嚼配制物,其包含约0.1%重量的抗氧化剂。

22. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含一种或多种着色剂。
23. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含一种或多种崩解剂。
24. 根据权利要求23所述的可咀嚼配制物,其包含1%至15%重量的崩解剂。
25. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含防腐剂、缓冲剂或防腐剂和缓冲剂。
26. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其包含2%至18%重量的脂肪。
27. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述可咀嚼配制物提供了至少12至30个月的架存期。
28. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述可咀嚼配制物在施用于目标动物的50至95分钟内递送活性成分装载量的至少80%。
29. 根据权利要求1所述的可咀嚼配制物,其中所述可咀嚼配制物的水活度低于0.6。
30. 制备架存稳定的可咀嚼配制物的方法,该方法包括:
将营养成分或有效量的药物活性剂与(1)在室温下为固体的脂肪和(2)填充剂或甜味剂、或填充剂和甜味剂混合,以获得第一组合物,
将一种或多种增塑剂加入到第一组合物中以获得第二组合物,和
在足以熔融脂肪的温度下挤出第二组合物,和
和允许所挤出的第二组合物冷却至室温,由此提供可咀嚼配制物,和
其中所述制备方法不包括添加水,且所述配制物中存在的任何水的至少95%重量当用热重分析法测量时所测量的以结合状态存在。
31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述营养成分或药物活性剂通过干混合添加。
32. 根据权利要求30或31所述的方法,其中所述营养成分或药物活性剂在添加之前溶于适当的溶剂中。
33. 根据权利要求30或31所述的方法,其中所述营养成分或药物活性剂在添加之前进行粒化。
34. 根据权利要求31所述的方法,其中任选地为颗粒形式的所述营养成分或药物活性剂包覆有或进一步包覆有适宜的包衣。
35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述包衣聚合物选自聚乙二醇、蜡或脂肪酸。
36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述包衣聚合物是饱和C₁₈-C₂₂脂肪酸。
37. 根据权利要求30所述的方法,其中所述营养成分或有效量的药物活性剂与其它物质结合。
38. 根据权利要求37所述的方法,其中所述的其它物质是环糊精。
39. 根据权利要求30所述的方法,其中所述活性成分首先与以下成分合并:
■ 填充剂,
■ 甜味剂,
■ 粘合剂,
■ 崩解剂,或
■ 上述两种或更多种的任意组合。
40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述填充剂、甜味剂、粘合剂和崩解剂各自是干燥状态。
41. 根据权利要求30所述的方法,其中所述脂肪在添加之前粉化。

42. 根据权利要求30所述的方法,其中一种或多种增塑剂被添加到所述第二组合物中。
43. 根据权利要求30所述的方法,其中所述挤出在足以使所述成分粘合在一起的压力下进行。

可咀嚼配制物

[0001] 本申请是中国专利申请201480027827.X的分案申请,原申请的申请日是2014年3月17日,名称是“可咀嚼配制物”。

[0002] 援引加入

[0003] 本文所引用或参考的所有文献(“本文所引用的文献”)和本文所引用的文献中引用或参考的所有文献以及本文或本文引入作为参考的任何文献中提及的任何产品的任何制备商说明书、描述、产品说明书和产品单在此作为参考并入本文,并且可用于本发明的实践中。更具体地,将所有参考文献作为参考引入,达到如同各个文献被具体地和单独地指明引入作为参考的相同程度。

技术领域

[0004] 本发明涉及基本上不含非结合状态的水的可咀嚼配制物。本发明还涉及无需加水的通过挤出制备可咀嚼配制物的方法。

[0005] 发明背景

[0006] 可咀嚼配制物可用于递送营养和药物活性成分。这种配制物通常通过挤出制成。

[0007] 如以下专利所示,在通过挤出工艺制备的可咀嚼零食(treats)中,水是重要的成分。

[0008] US 2005/013714使用天然肉调味剂、部分胶化淀粉、软化剂和9%的水。NZ 580357使用胶化功能蛋白质基质,其具有0.5%-40%的水和0.6-0.8范围的水活度。

[0009] NZ 580333使用水或山梨醇水溶液作为制粒流体。美国专利第7,390,520号含有8-18%的水和56-80%的干小麦面筋。US 2005/013714使用天然肉调味剂、部分胶化淀粉、软化剂和9%的水。

[0010] NZ 580357使用胶化功能蛋白质基质,其具有0.5%-40%的水和0.6-0.8范围的水活度。NZ 580333使用水或山梨醇水溶液作为制粒流体。美国专利7,390,520包含8%-18%的水和56%-80%的干小麦面筋。

[0011] 可咀嚼零食配制物中的高含水量可导致许多问题。问题包括例如微生物污染和咀嚼物在贮存时变干。水的存在还可导致活性成分的降解,这可以影响产品在其架存期限期间的稳定性、功效和安全性。

[0012] 反之,低含水量可产生干燥或易碎产品,所述产品可能在口中具有不良质感,并且还可能在搬运和运输期间易于碎裂。挤出可能也是困难的。

[0013] 可咀嚼配制物对于要服用它们的动物而言必须是适口的。然而,提供适口的且具有可接受的架存期(shelf life)的配制物可以是挑战性的。

[0014] 对于避免与现有可咀嚼配制物相关的一个或多个缺点的新的可咀嚼配制物存在不断的需求。

[0015] 本发明的目的是至少在某种程度上满足这种需求;和/或至少向公众提供有用的选择。

[0016] 发明概述

[0017] 在本发明的一个方面中涉及架存稳定 (shelf stable) 的可咀嚼配制物, 其包含营养或药物活性剂,

[0018] 增塑剂, 和

[0019] 其中配制物通过挤出形成且所述配制物基本上不含有非结合水。

[0020] 在本发明的另一个方面中涉及架存稳定的可咀嚼配制物, 其包含营养或药物活性剂,

[0021] 增塑剂, 和

[0022] 其中配制物通过挤出形成且可咀嚼配制物的制备工艺不包括添加水。

[0023] 在另一个方面, 本发明涉及架存稳定的可咀嚼配制物, 其包含营养或药物活性剂,

[0024] 增塑剂, 和

[0025] 其中配制物通过挤出形成且所述配制物的水活度 (a_w) 为约0.1至约0.65。

[0026] 在另一个方面, 本发明涉及架存稳定的可咀嚼配制物, 其包含营养或药物活性剂,

[0027] 脂肪、脂质或脂肪和脂质,

[0028] 增塑剂, 和

[0029] 任选地, 非水性溶剂或载体, 和

[0030] 其中配制物通过挤出形成且所述配制物的水活度 (a_w) 为约0.1至约0.65。

[0031] 在另一个方面, 本发明涉及制备架存稳定的可咀嚼配制物的方法, 所述方法包括将营养或药物活性剂与脂肪、脂质或脂肪和脂质混合以获得第一组合物,

[0032] 任选地将一种或多种增塑剂加入到第一混合物中以获得第二组合物, 和

[0033] 在有效地至少部分熔融脂肪、脂质或脂肪和脂质的条件下挤出第一组合物或第二组合物, 由此提供可咀嚼配制物, 和

[0034] 其中所述制备方法不包括添加水。

[0035] 在另一个方面, 本发明涉及制备架存稳定的可咀嚼配制物的方法, 所述方法包括将营养或药物活性剂与脂肪、脂质或脂肪和脂质混合以获得第一组合物,

[0036] 将一种或多种增塑剂加入到第一混合物中以获得第二组合物,

[0037] 在足以熔融脂肪和脂质的温度下挤出第二组合物,

[0038] 和允许所挤出的第二组合物冷却至室温, 由此提供可咀嚼配制物, 和

[0039] 其中所述制备方法不包括添加水。

[0040] 任意一个或多个下述实施方案可以涉及上述方面的任一个。

[0041] 在一个实施方案中, 营养活性剂选自维生素、维生素原、矿物质、糖胺聚糖或其营养活性单体、氨基酸或辅酶, 或其任意两种或更多种的任意组合。

[0042] 在一个实施方案中, 药物活性剂选自麻醉剂、皮质类固醇、NSAIDS (非类固醇抗炎药)、抗生素、止吐剂、抗甲状腺剂、杀寄生物剂、食欲刺激剂、抗组胺剂、组胺阻断剂、抗真菌剂、抗原生动物剂、抗抑郁药或类固醇, 或其任意两种或更多种的任意组合。

[0043] 在一个实施方案中, 药物活性剂选自麻醉剂、皮质类固醇、NSAIDS (非类固醇抗炎药)、抗生素、止吐剂、抗甲状腺剂或杀寄生物剂, 或其任意两种或更多种的任意组合。

[0044] 在一个实施方案中, 药物活性剂选自皮质类固醇、NSAIDS (非类固醇抗炎药)、止吐剂、抗组胺剂、杀寄生物剂或抗蠕虫药, 或其任意两种或更多种的任意组合。

[0045] 在一个实施方案中, 药物活性剂是杀寄生物剂。

- [0046] 在一个实施方案中,药物活性剂是抗蠕虫药。
- [0047] 在一个实施方案中,药物活性剂是NSAIDS。
- [0048] 在一个实施方案中,药物活性剂是止吐剂。
- [0049] 在一个实施方案中,药物活性剂是抗组胺剂。
- [0050] 在一个实施方案中,药物活性剂是皮质类固醇。
- [0051] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂通过干混合来混合。
- [0052] 在供选的实施方案中,营养成分或药物活性剂可以在添加之前溶于适当的溶剂中。
- [0053] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂可以在添加之前溶于或混悬于非水性溶剂中。
- [0054] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂在混合之前进行粒化。
- [0055] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂(任选地为颗粒形式)包覆有或进一步包覆有适宜的包衣。
- [0056] 在一个实施方案中,包衣聚合物选自聚乙二醇、蜡或脂肪酸。
- [0057] 在一个实施方案中,包衣聚合物是饱和 C_{18} - C_{22} 脂肪酸。更优选地,脂肪酸为硬脂酸。
- [0058] 在一个实施方案中,营养成分或有效量的药物活性剂(任选地为颗粒形式)与其它物质如环糊精、表面活性剂或者溶解度或生物利用度增强剂等结合。
- [0059] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的水活度(a_w)小于0.93、0.92、0.91、0.90、0.89、0.88、0.87、0.86、0.85、0.84、0.83、0.82、0.81、0.80、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70、0.69、0.68、0.67、0.66、0.65、0.64、0.63、0.62、0.61、0.60、0.59、0.58、0.57、0.56、0.55、0.54、0.53、0.52、0.51、0.50、0.49、0.48、0.47、0.46、0.45、0.44、0.43、0.42、0.41、0.40、0.38、0.37、0.36、0.35、0.34、0.33、0.32、0.31、0.30、0.29、0.28、0.27、0.26、0.25、0.24、0.23、0.22、0.21、0.20、0.19、0.18、0.17、0.16、0.15、0.14、0.13、0.12、0.11、0.10,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。
- [0060] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含
- [0061] ■填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂,
- [0062] ■粘合剂,
- [0063] ■甜味剂,
- [0064] ■调味剂,
- [0065] ■增塑剂,
- [0066] ■湿润剂,
- [0067] ■脂肪、脂质或脂肪和脂质,
- [0068] ■抗氧化剂,
- [0069] ■着色剂,
- [0070] ■崩解剂,或
- [0071] ■防腐剂、缓冲剂或防腐剂和缓冲剂,或
- [0072] ■或其任意两种或更多种的任意组合。
- [0073] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含

- [0074] ■填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂，
- [0075] ■粘合剂，
- [0076] ■甜味剂，
- [0077] ■调味剂，
- [0078] ■增塑剂，
- [0079] ■湿润剂，
- [0080] ■脂肪、脂质或脂肪和脂质，
- [0081] ■抗氧化剂，
- [0082] ■着色剂，
- [0083] ■崩解剂，
- [0084] ■防腐剂、缓冲剂或防腐剂和缓冲剂，
- [0085] ■润滑剂，
- [0086] ■络合剂，
- [0087] ■包衣剂，
- [0088] ■表面活性剂，
- [0089] ■增溶剂、生物利用度增强剂或增溶剂和生物利用度增强剂，
- [0090] ■适口性增强剂，或
- [0091] ■非水性溶剂或载体，或
- [0092] ■或其任意两种或更多种的任意组合。
- [0093] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物包含一种或多种填充剂。
- [0094] 在一个实施方案中，在配制物中使用填充剂的组合。在供选的实施实施方案中，将一种或多种填充剂的组合与一种或多种稀释剂一起使用。在供选的实施实施方案中，在配制物中使用稀释剂的组合。
- [0095] 在一个实施方案中，配制物包含2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%或90%重量的填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂，并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。
- [0096] 在一个实施方案中，填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂选自淀粉及其衍生物(例如氢化淀粉水解物)、纤维素及其衍生物(例如醋酸纤维素)、蛋白质基质(大豆蛋白质、葡聚糖结合剂、小麦面筋、乳清、玉米轴、玉米麸质)、碳水化合物(例如麦芽糖糊精、聚葡萄糖)、糖和糖醇(例如葡萄糖、乳糖、果糖、麦芽糖、右旋糖、蔗糖、麦芽糖醇、木糖醇、异麦芽酮糖醇、甘露糖醇)、硅酸盐、磷酸钙、硫酸钙、葡萄糖结合剂、高岭土、碳酸镁、聚甲基丙烯酸酯、滑石粉或盐(例如氯化钠)或其任意两种或更多种的任意组合。
- [0097] 在一个实施方案中，配制物包含约15%重量的填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂。
- [0098] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物包含一种或多种粘合剂。
- [0099] 在一个实施方案中，配制物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、

30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%重量的粘合剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0100] 在一个实施方案中,配制物包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%或50%重量的粘合剂和/或填充剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0101] 在一个实施方案中,粘合剂选自树胶(例如黄原胶或瓜尔胶)、藻酸盐、纤维素及其衍生物(例如甲基纤维素或微晶纤维素)、脂肪或脂质、淀粉及其衍生物、糊精、纤维素及其衍生物、聚维酮、硅酸盐、矿物油、植物油、聚甲基丙烯酸酯、聚环氧乙烷、树胶、蜡、壳聚糖、聚卡波非、琼脂或卡波姆或其任意两种或更多种的任意组合。

[0102] 在一个实施方案中,粘合剂是树胶(例如黄原胶或瓜尔胶),以约0.2至约0.6%重量、更优选0.25至约0.5%重量存在于配制物中。

[0103] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种甜味剂、调味剂或适口性增强剂,或其两种或更多种的任意组合。

[0104] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种甜味剂。

[0105] 在一个实施方案中,配制物包含0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%或80%重量的甜味剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0106] 在一个实施方案中,甜味剂可以是天然甜味剂如葡萄糖、果糖、蔗糖(例如糖粉)、乳糖、右旋糖、甘油、山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、甘油、人造甜味剂如阿司帕坦、糖精、乙酰舒泛、环拉酸钠,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0107] 在一个实施方案中,甜味剂选自葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、右旋糖、甘油、山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、甘油、阿司帕坦、糖精、乙酰舒泛、环拉酸钠、甜菊糖苷(steviol glycoside)(甜叶菊)、瑞莱鲍迪苷(例如瑞莱鲍迪苷A)、奇异果甜蛋白、裸蛋白、三氯蔗糖、甘草及其衍生物、阿利坦、纽甜、新橙皮苷或二氢查耳酮,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0108] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种调味剂或适口性增强剂,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0109] 在一个实施方案中,配制物包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的调味剂或适口性增强剂,或其任意两种或更多种的任意组合,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0110] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种调味剂。

[0111] 在一个实施方案中,配制物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、

0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的调味剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0112] 在一个实施方案中,调味剂是人造调味剂、半合成调味剂、天然调味剂或天然的同类调味剂。

[0113] 在一个实施方案中,调味剂来源于水果、肉(例如猪肉、鸡肉、牛肉、鱼肉)、蔬菜、乳品、蜂蜜或植物,或者是人造的。

[0114] 在一个实施方案中,调味剂选自牛肉香料、人造牛肉型香料、牛肉末、猪肝粉、干酪香料、山核桃烟熏烤鸡(roast chicken hickory smoke)、烩牛肉、鸡肉脂肪、香薄荷调味剂、烤猪肉、鱼味香料、香草、奶油香草、黄油焦糖、欧薄荷、甜苹果,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0115] 在一个实施方案中,调味剂选自人造牛肉型香料、牛肉末、猪肝粉、干酪香料、山核桃烟熏烤鸡,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0116] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种适口性增强剂。

[0117] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的适口性增强剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0118] 在一个实施方案中,适口性增强剂是味道掩蔽剂、风味增强剂、香味改性剂或口味改性剂,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0119] 在一个实施方案中,口味改性剂是苦涩味阻断剂。

[0120] 在一个实施方案中,苦涩味阻断剂选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯,例如聚氧乙烯蓖麻油(例如克列莫佛)、环糊精(例如 β -环糊精)、黄烷酮(例如高圣草素钠盐)、碱土金属盐(例如硫酸锌、硫酸镁)或纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠盐),或其任意两种或更多种的任意组合。

[0121] 在一个实施方案中,风味增强剂是甜味增强剂。

[0122] 在一个实施方案中,甜味增强剂选自吡啶盐(例如alapyridaine)、取代苯甲酸(例如2,4-二羟基苯甲酸)和正性变构调节剂。

[0123] 一个实施方案中,味道掩蔽剂选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯如聚氧乙烯蓖麻油(例如克列莫佛)、脂肪或脂质,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0124] 在一个实施方案中,香味改性剂选自芳香油或芳香浓缩物。

[0125] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%重量的增塑剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0126] 在一个实施方案中,增塑剂可选自醇、二元醇(例如丙二醇)、羊毛脂(lanolin)、无水羊毛脂(wool fat)、液体石蜡、矿物油、凡士林、苯甲酸苄酯、氯代丁醇、酞酸二乙酯、甘油、聚乙二醇、丙二醇、山梨醇、三醋精、苯甲酸苄酯、PLGA、甲基丙烯酸酯、酞酸酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯,或其

任意两种或更多种的任意组合。

[0127] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种湿润剂。

[0128] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%重量的湿润剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0129] 在一个实施方案中,湿润剂选自氯化钠和氯化钾、苯扎氯铵、硅酸铝、丙酸钠、磷酸钠和磷酸钾、糖、亚硫酸盐、氢化淀粉水解物等。液体湿润剂包括但不限于:二醇、多元醇、糖醇、植物油和矿物油、氢化植物油、烃、三醋精、液体石蜡,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0130] 在一个实施方案中,湿润剂是固体形式。

[0131] 在一个实施方案中,湿润剂选自丙二醇和甘油。

[0132] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种润滑剂。

[0133] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%重量的润滑剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0134] 在一个实施方案中,润滑剂是脂肪、脂质或脂肪和脂质。

[0135] 在一个实施方案中,脂肪、脂质或脂肪和脂质选自起酥油(shortening)、牛脂、硬脂酸盐/酯、二硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、山嵛酰基聚氧-8-甘油酯(behenoyl polyoxy-8-glyceride)、氢化椰子油、硬脂,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它脂肪/脂质。

[0136] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含抗氧化剂。

[0137] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约0.0005%、0.001%、0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%重量的抗氧化剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0138] 在一个实施方案中,抗氧化剂选自没食子酸丙酯、抗坏血酸及其衍生物、甲醛合次硫酸氢钠、苹果酸、富马酸、乙二胺四乙酸、硫醇、多酚、EDTA钠、抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、丁羟甲苯、丁羟茴醚或天然物质如类黄酮、生育酚、胡萝卜素、半胱氨酸,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它抗氧化剂。

[0139] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含非水性溶剂或载体。

[0140] 在一个实施方案中,非水性溶剂或载体选自甘油缩甲醛、二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙二醇、二甘醇单乙基醚四氢呋喃聚乙二醇醚、甘油缩甲醛、丙酮、(乙)醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基异山梨醇酯、乳酸乙酯。

[0141] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的非水性溶剂或载体,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0142] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含着色剂。

[0143] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含崩解剂。

[0144] 在一个实施方案中,配制物包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%重量的崩解剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0145] 在一个实施方案中,崩解剂选自聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、纤维素及其衍生物、淀粉及其衍生物、明胶、二氧化硅,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0146] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含防腐剂、缓冲剂或防腐剂与缓冲剂。

[0147] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%重量的脂肪、脂质或脂肪和脂质,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0148] 在一个实施方案中,防腐剂选自酸、醇、酚、对羟苯甲酸酯、山梨酸酯、硫醇、苯汞盐,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0149] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含表面活性剂。

[0150] 在一个实施方案中,所述配制物包含约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.15%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%重量的表面活性剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约2%至约10%重量的表面活性剂)。

[0151] 在一个实施方案中,表面活性剂选自丙二醇酯(例如丙二醇单辛酸酯)、PEG、PEG酯、脂肪酸甘油酯(例如月桂酰甘油酯)和阴离子型表面活性剂(例如月桂硫酸钠)。

[0152] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含增溶剂、生物利用度增强剂或增溶剂与生物利用度增强剂。增溶剂和/或生物利用度增强剂增强了营养或药物活性成分的溶解性和/或生物利用度。

[0153] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约0.01%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%重量的增溶剂、生物利用度增强剂或增溶剂与生物利用度增强剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0154] 在一个实施方案中,增溶剂选自表面活性剂、络合剂、缓冲剂或离子盐,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0155] 在一个实施方案中,增溶剂选自月桂硫酸钠、聚山梨酯、司盘、聚乙二醇、胆汁盐、卵磷脂、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯35蓖麻油、中链甘油单酯和二酯、丙二醇单月桂酸酯、聚乙氧己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、聚氧乙烯-15-羟基硬脂酸酯、月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯、非离子三嵌段共聚物、聚氧乙烯(8)辛酸/癸酸甘油酯、PEG-40氢化蓖麻油、二乙二醇单乙醚和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的任意其它适宜的增溶剂。

[0156] 在一个实施方案中,生物利用度增强剂是渗透增强剂。

[0157] 在一个实施方案中,生物利用度增强剂是天然或草本来源的生物利用度增强剂。

[0158] 在一个实施方案中,生物利用度增强剂选自槲皮素、染料木黄酮、麦角醇、柚皮苷、青藤碱、胡椒碱、甘草甜素、腈糖苷、桔萆、niaziridin、胡椒碱或蒜素。

[0159] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种络合剂。

[0160] 在一个实施方案中,营养或药物活性剂与一种或多种络合剂络合或结合。

[0161] 在一个实施方案中,络合剂选自EDTA、络胆酸、环糊精(例如B-环糊精)、环状葡萄糖低聚物或聚合物如聚乙二醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0162] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%或80%重量的络合剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.1%至约30%重量的络合剂)。使用的量取决于API的浓度及其对络合剂的亲和力。

[0163] 在一个实施方案中,API:络合剂的摩尔比为约4:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1:1至约1:10)。

[0164] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种包衣剂。

[0165] 在一个实施方案中,营养或药物活性剂(任选地为颗粒形式)包覆有一种或多种包衣剂。

[0166] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含以营养或药物活性剂的重量计约1%至约20%的包衣剂。

[0167] 在一个实施方案中,包衣剂选自聚乙二醇、蜡或脂肪酸,或其任意两种或更多种的组合。

[0168] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%或39%重量的液体成分,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0169] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物为单一挤出物或共同挤出物。

[0170] 在一个实施方案中,在添加增塑剂之前,营养或药物活性剂与选自如下的一种或多种成分合并:

[0171] ■填充剂,稀释剂,或填充剂和稀释剂,

[0172] ■粘合剂,

[0173] ■甜味剂,

[0174] ■调味剂,

[0175] ■湿润剂,

[0176] ■脂肪,脂质,或脂肪和脂质,

[0177] ■抗氧化剂,

[0178] ■着色剂,

[0179] ■崩解剂,

[0180] ■防腐剂,缓冲剂,或防腐剂和缓冲剂,

[0181] ■润滑剂,

[0182] ■络合剂,

[0183] ■包衣剂,

[0184] ■表面活性剂,

- [0185] ■增溶剂,生物利用度增强剂,或增溶剂和生物利用度增强剂,
- [0186] ■适口性增强剂,或
- [0187] ■非水性溶剂或载体,或
- [0188] ■或其任意两种或更多种的任意组合。
- [0189] 在一个实施方案中,所述一种或多种成分处于干燥的状态。在供选实施方案中,所述一种或多种成分不是液体形式。
- [0190] 在一个实施方案中,在添加脂肪、脂质或脂肪和脂质之前,营养或药物活性剂与一种或多种成分合并。
- [0191] 在一个实施方案中,脂肪、脂质或脂肪和脂质作为增塑剂发挥作用,并且挤出第一组合物。
- [0192] 在一个实施方案中,在添加脂肪、脂质或脂肪和脂质之前,活性成分与下列成分合并:
- [0193] ■填充剂,
- [0194] ■稀释剂,
- [0195] ■甜味剂,
- [0196] ■调味剂,
- [0197] ■粘合剂,或
- [0198] ■崩解剂,或
- [0199] ■上述两种或更多种的任意组合。
- [0200] 在一个实施方案中,填充剂、稀释剂、甜味剂、调味剂、粘合剂和崩解剂均处于干燥状态。
- [0201] 在一个实施方案中,脂肪、脂质或脂肪和脂质在添加之前被粉化。
- [0202] 在一个实施方案中,增塑剂被添加到第二组合物中。
- [0203] 在一个实施方案中,增塑剂是液体形式。
- [0204] 在一个实施方案中,挤出在足以至少部分地熔融脂肪、脂质或脂肪和脂质的温度和/或压力下进行。
- [0205] 在一个实施方案中,所述条件足以使至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%的脂肪、脂质或脂肪和脂质熔融。
- [0206] 在一个实施方案中,所述条件有效地使脂肪、脂质或脂肪和脂质完全熔融。
- [0207] 在一个实施方案中,所述制备方法在不加热的情况下进行。
- [0208] 在一个实施方案中,所述挤出在不加热的情况下进行。
- [0209] 在一个实施方案中,所述挤出在足以使成分粘合在一起的压力下进行。
- [0210] 在一个实施方案中,使所挤出的组合物在挤出后冷却至室温,由此提供可咀嚼配制物。
- [0211] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物适合于在挤出之后立即包装。
- [0212] 在一个实施方案中,制备方法进一步包括包装可咀嚼配制物。
- [0213] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在挤出之后被立即包装。
- [0214] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在挤出之后在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、30、

60、90或120分钟内被包装,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0215] 在另一实施方案中,可咀嚼配制物在挤出1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、48或72小时内被包装,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0216] 在一个实施方案中,挤出组合物在包装之前未允许进行冷却或已冷却。

[0217] 在一个实施方案中,挤出组合物在包装之前没有被固化。

[0218] 在一个实施方案中,包装是气密的。

[0219] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物是挤出形成的。

[0220] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物未经冷却或固化而进行包装。

[0221] 在一个实施方案中,制备架存稳定的可咀嚼配制物的方法是连续的。

[0222] 在一个实施方案中,制备方法包括共挤出至少一种附加组合物。

[0223] 在一个实施方案中,所述至少一种附加组合物包含已加工或未加工的食物材料或者营养或药物活性剂或其任意两种或更多种的任意组合。

[0224] 在一个实施方案中,食物材料来源于植物或动物。在一个实施方案中,食物材料是甜食。

[0225] 在一个实施方案中,所述至少一种附加组合物包含适口的可咀嚼基料和任选的营养或药物活性剂。

[0226] 在一个实施方案中,所述第一或第二组合物包含不适口的营养或药物活性剂,并且所述至少一种附加组合物包含适口的可咀嚼基料和任选的营养或药物活性剂。

[0227] 在一个实施方案中,所述至少一种附加组合物包含

[0228] ■填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂,

[0229] ■粘合剂,

[0230] ■甜味剂,

[0231] ■调味剂,

[0232] ■增塑剂,

[0233] ■湿润剂,

[0234] ■脂肪,脂质,或脂肪和脂质,

[0235] ■抗氧化剂,

[0236] ■着色剂,

[0237] ■崩解剂,

[0238] ■防腐剂,缓冲剂,或防腐剂和缓冲剂,

[0239] ■润滑剂,

[0240] ■络合剂,

[0241] ■包衣剂,

[0242] ■表面活性剂,

[0243] ■增溶剂,生物利用度增强剂,或增溶剂和生物利用度增强剂,

[0244] ■适口性增强剂,或

[0245] ■非水性溶剂或载体,或

[0246] ■或其任意两种或更多种的任意组合。

[0247] 在一个实施方案中,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%重量的在可咀嚼配制物中存在的任意水以结合状态存在,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0248] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物可以具有可接受的物理和化学稳定性,提供至少12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的架存期,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0249] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在至少6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的时间是可咀嚼的。

[0250] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的咀嚼度为约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20N,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0251] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的硬度为约1000、950、900、850、800、750、725、700、675、650、625、600、575、550、525、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、100、75、50、25、20、15或10N,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0252] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的压缩能的能量为约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900或3000N.mm,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0253] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的附着力(adhesion)为约0、-0.5、-1、-1.5、-2、-2.5、-3、-3.5、-4、-4.5、-5、-5.5、-6、-6.5、-7、-7.5、-8、-8.5、-9、-9.5、-10、-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19,或-20N.mm,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0254] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的凝聚性(cohesiveness)为约0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45或0.5,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0255] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的弹性为约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或40%,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0256] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的模量(modulus)为约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200N/mm,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0257] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、

70、75、80、85、90或95分钟内递送活性成分装载量的至少80%，并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0258] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物提供了历经延长时间段的持续递送营养或药物活性成分。在一个实施方案中，活性成分历经2、4、6、8、10、12、24、48、60、72、96、120、144或168小时递送，并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0259] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物提供了营养或药物活性成分的延迟递送。在一个实施方案中，递送被延迟了约1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48或72小时，并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0260] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物在整个架存稳定期基本上保持其展性。

[0261] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物基本上保留了选自咀嚼度、硬度、压缩能、附着性、凝聚性、弹性、模量及其任意两种或更多种的任意组合的特性(如通过实施例7中所述方法所测量的)。

[0262] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物历经架存稳定期期间既不会变干、也不会变得易碎。

[0263] 在一个实施方案中，营养或药物活性剂的释放特性在整个架存稳定期基本上得以保持。

[0264] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物在整个架存稳定期以基本上相同的剂量和速率递送营养或药物活性剂。

[0265] 在本发明的另一方面，本发明是上述任意一种或多种组合物的用途。

[0266] 在本发明的另一方面，本发明可以是上述任意一种或多种组合物的用途。

[0267] 另一方面，本发明涉及本发明的可咀嚼配制物用于处置需要其的动物的用途。

[0268] 另一方面，本发明涉及用本发明的可咀嚼配制物处置需要其的动物的方法。

[0269] 另一方面，本发明涉及营养或药物活性剂和增塑剂在制备用于处置需要其的动物的本发明的可咀嚼配制物中的用途。

[0270] 另一方面，本发明涉及通过本发明的方法制备的架存稳定的可咀嚼配制物。

[0271] 对本文公开的数字范围(例如1到10)的引用还旨在包括引用在此范围内的所有有理数(例如1、1.1、2、3、3.9、4、5、6、6.5、7、8、9和10)以及在此范围内的有理数的任意范围(例如2到8、1.5到5.5和3.1到4.7)。

[0272] 如本文所用的术语“基本上”指至少90%、95%或99%。

[0273] 本发明的构造上的许多变化以及区别很大的实施方案和应用将自身提示给本发明所涉及领域的普通技术人员，而不背离本发明的范围，如同在所附权利要求书中定义的那样。本文的公开内容和说明纯粹是解释说明性的，并且不意欲是任何意义上的限定。

[0274] 在本说明书中，当引用外部信息来源、包括专利说明书和其它文献时，这通常是为了提供文本以讨论本发明的特征。除非另有说明，否则引用这类信息来源在任何管辖区都不意欲解释为承认这类信息来源是现有技术或构成本领域公知常识的一部分。

[0275] 因此，本发明的目的是在本发明内不包括任何先前已知的产品、制备该产品的工艺或使用该产品的方法，以使得申请人保留权利和在此公开放弃任何先前已知的产品、工艺或方法。应当进一步注意，本发明不意欲在本发明的范围内包括不符合USPTO(35 U.S.C. §112，第一段)或EPO(欧洲专利公约第83条)的书面说明和可实施性要求的任何产品、制备

该产品的工艺或使用该产品的方法,以使得申请人保留权利和在此公开放弃任何先前描述的产品、制备该产品的工艺或使用该产品的方法。

[0276] 应该注意,在本公开内容和尤其是在权利要求书和/或段落中,术语“包含”等可以具有美国专利法中赋予其的含义;例如,它们可以指“包括”等;并且术语如“主要由…组成”和“主要由…构成”具有美国专利法中赋予其的含义,例如,它们允许未明确述及的要素,但是排除了在现有技术中发现的或影响本发明的基本特性或新特性的要素。

[0277] 这些和其它实施方案通过以下详细描述公开,或者从它们来看是显而易见的和被它们所囊括。

[0278] 附图简述

[0279] 结合附图可以最好地理解以下详述,所述详述通过举例给出,但是不意欲将本发明仅限制为所述的具体实施方案。

[0280] 图1描绘了本发明的代表性示意图。

[0281] 图2描绘了安慰剂可咀嚼配制物的双压缩曲线。该曲线是施加到可咀嚼配制物的圆柱形挤出物的力(N)随时间变化的绘图。

[0282] 图3显示了八种可咀嚼配制物的溶出曲线。

[0283] 发明详述

[0284] 本发明涉及通过挤出制备的并且不含有游离态水的可咀嚼零食的制备。不希望限于理论,不存在游离态水:

[0285] ■降低了微生物污染的风险,

[0286] ■提高了营养和药物成分的化学稳定性,

[0287] ■防止了剂量单位随时间推移而变硬和变得易碎,或

[0288] ■上述两种或更多种的任意组合。

[0289] 本发明提供了一种简单有效的在不添加水的情况下制备半软、适口且稳定的可咀嚼零食的方法。

[0290] 应当理解,本发明提供了将治疗成分和/或营养成分施用于兽类动物的平台。

[0291] 本发明还涉及用于通过挤出且不添加外来水来制备稳定和适口的、快速崩解的、半软的含药可咀嚼片(零食)的组合物。所述软的可咀嚼片在贮存时不变硬并且耐微生物污染。

[0292] 在一个实施方案中,半软的可咀嚼零食含有粘合剂、调味剂、适口性增强剂、湿润剂、崩解剂、非水性溶剂和稀释剂中的任意一种或多种的混合物,这些物质用液体增塑剂(例如二醇和多元醇)增塑以使它们可延展和可挤出。

[0293] 本发明提供如下的可挤出咀嚼物,其

[0294] ■使用脂肪或脂质作为增塑剂和粘合剂,

[0295] ■在没有添加水的存在下制备,

[0296] ■使用增塑剂来代替可挤出基质中的水,

[0297] ■含有湿润剂以使可挤出咀嚼物在其架存期期间保持为易弯和柔软的状态,或

[0298] ■上述两种或更多种的任意组合。

[0299] 本发明的组分如下文所述。

[0300] 本发明的可咀嚼组合物是一种允许以可咀嚼形式将活性成分递送至动物的平台

技术。通过本发明的可咀嚼平台配制物可以口服递送宽范围的活性成分。活性成分可以是本领域已知用于人和/或兽类药物和营养保健物的任意口服活性药物或其它生物学活性化合物。

[0301] 例如,活性成分可以为营养成分。营养补充剂包含目的在于帮助或维持目标动物健康的任意成分。例如,营养补充剂可以给目标动物提供营养益处。

[0302] 在一些实施方案中,可咀嚼配制物给目标动物递送治疗物质如药物活性剂。

[0303] 药物活性剂可以选自各种治疗组,例如麻醉剂、皮质类固醇、非类固醇抗炎药(NSAIDs)、抗生素、止吐剂、抗甲状腺剂或杀寄生物剂;或者可以因为其营养价值而选择它们,例如维生素或矿物质或它们的组合。

[0304] 作为非限制性实例,营养活性物可以是维生素。维生素的非限制性实例包含维生素A、维生素E、维生素B₁₂、维生素B₃、d-泛酸(维生素B₅)、叶酸、维生素B₆、维生素B₁、维生素D₃、维生素C、维生素B₂。作为另一实例,营养活性物可以是维生素原,例如β-胡萝卜素或泛醇。

[0305] 作为另一非限制性实例,营养活性物可以是矿物质。矿物质的非限制性实例包含钾、钠、锰、锌、铁、钙、铜、钴、碘、氯以及硒。矿物质可以是适宜的盐的形式。

[0306] 作为另一实例,营养活性物可以是糖胺聚糖或其营养活性单体。作为非限制性实例,糖胺聚糖可以是软骨素。作为非限制性实例,糖胺聚糖单体可以是葡糖胺。

[0307] 作为另一实例,营养活性物可以是氨基酸。适宜的氨基酸包括但不限于20种天然存在的L-氨基酸,例如精氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸等。

[0308] 作为另一实例,营养活性物可以是辅酶,例如辅酶Q。

[0309] 维生素、维生素原、矿物质、糖胺聚糖或其营养活性单体、氨基酸或辅酶。

[0310] 作为非限制性实例,药物活性剂可以是NASID(非类固醇抗炎药),例如美洛昔康或卡洛芬。作为另一非限制性实例,药物活性剂可以选自抗蠕虫药,例如大环内酯、苯并咪唑、咪唑并噻唑或水杨苯胺。作为大环内酯的实例,药物活性剂可以选自阿巴克丁、莫昔克丁、阿弗菌素、伊维菌素、司拉克丁或cydectin。作为苯并咪唑的实例,药物活性剂可以选自甲苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、阿苯达唑、噻苯达唑或卡苯达唑。作为咪唑并噻唑的实例,药物活性剂可以选自左旋咪唑、双羟萘酸噻嘧啶、布他米唑或四咪唑。作为水杨苯胺的实例,药物活性剂可以选自氯碘沙奈、氯生太尔或氯硝柳胺。

[0311] 在一个实施方案中,药物活性剂为麻醉剂。麻醉剂包括但不限于:局部麻醉剂如普鲁卡因、布比卡因(bupivacaine)、利多卡因和丙对卡因,吩噻嗪和布特罗酞苯(butero-phenone)镇静剂如乙酰丙嗪、氯丙嗪、氟哌利多和阿扎哌隆,苯二氮杂~~苯~~如地西洋、咪达唑仑和唑拉西泮,α-2肾上腺素能激动剂如噻吩类(例如赛拉嗪)和美托咪定,丁丙诺啡、喷他佐辛、纳布啡、布托啡诺、芬太尼、吗啡、麦啉和羟吗啡酮,巴比妥药物如苯巴比妥、硫喷妥和硫戊比妥,以及离解麻醉剂如氯胺酮和替来他明。

[0312] 在一个实施方案中,药物活性剂为镇痛剂。镇痛剂包括但不限于:阿片类镇痛剂和非阿片类镇痛剂,例如非类固醇抗炎药,例如本文所述的那些。阿片类镇痛剂的非限制性实例包括:丁丙诺啡、布托啡诺、右吗拉胺、地佐辛、右丙氧芬、二醋吗啡、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、凯托米酮、左醋美沙朵、麦啉(mepiridine)、美沙酮、吗啡、纳布啡、阿片、羟考酮、阿片全碱、喷他佐辛、度冷丁、苯哌利定、哌替米特、右丙氧芬、瑞芬太尼、

替利定、曲马多、可待因、二氢可待因、美普他酚、地佐辛、依他佐辛和氟吡汀。

[0313] 在一个实施方案中,药物活性剂为皮质类固醇。皮质类固醇的非限制性实例包括内源性肾上腺类固醇和合成肾上腺类固醇。这些包括但不限于:氢化可的松、倍他米松、可的松、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙、曲安西龙、氟米松,以及它们的药学上可接受的衍生物。

[0314] 在一个实施方案中,药物活性剂为NSAID。NSAIDs包括但不限于:羧酸衍生物和烯醇酸衍生物。烯醇酸NSAID包括但不限于:吡唑啉酮(例如保泰松、羟布宗和雷米那酮)和昔康类药物(例如美洛昔康、吡罗昔康和替诺昔康)。羧酸NSAID包括但不限于:水杨酸盐(例如阿司匹林)、丙酸类(例如布洛芬、萘普生、卡洛芬、酮洛芬和维达洛芬)、邻氨基苯甲酸类(例如托芬那酸和甲氯芬那酸)、苯乙酸类(例如对乙酰氨基酚)、氨基烟酸类(例如氟尼辛)和二氢吡啶类(例如吲哚美辛)。

[0315] NSAIDs的其它非限制性实例包括:阿西美辛、乙酰水杨酸(阿司匹林)、阿明洛芬、苯噻洛芬、布氯酸、卡洛芬、塞来考昔、环氯萘酸、地拉考昔、双氯芬酸、二氟尼柳、安乃近、依托度酸、非诺洛芬、芬替酸、非罗考昔、氟罗布芬(flobufen)、氟芬那酸、氟苯柳、氟尼辛、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚美辛、吲哚洛芬、伊索昔康、酮洛芬、酮咯酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康、咪洛芬、萘丁美酮、萘普生、尼氟酸、噁丙嗪、奥昔平酸、保泰松、吡罗昔康、吡洛芬、普拉洛芬(pramoprofen)、舒多昔康、舒林酸、舒洛芬、替泊沙林、噻洛芬酸、硫平酸、托芬那酸、托美丁、三氧洛芬(trioxaprofen)、齐多美辛或佐美酸及它们的药学上可接受的盐和它们的混合物。

[0316] 在一个实施方案中,药物活性剂为抗生素。抗生素的非限制性实例包括: β -内酰胺类如青霉素、氨基青霉素(例如阿莫西林、氨苄西林、海他西林)、耐青霉素酶抗生素(例如氯唑西林、双氯西林、甲氧西林、萘夫西林、苯唑西林)、超广谱抗生素(例如阿洛西林(axlocillin)、羧苄西林、美洛西林、哌拉西林、替卡西林);头孢菌素类(例如头孢羟氨苄、头孢唑林、头孢氨苄(cephalixin)、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢克洛、头孢孟多(cefamandole)、头孢美唑、头孢尼西、头孢雷特、头孢替坦、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、氯碳头孢、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢噻唑、头孢唑肟、头孢曲松、拉氧头孢);单环内酰胺类如氨曲南;碳青霉烯类如亚胺培南和美罗培南(eropenem);喹诺酮类(例如环丙沙星、恩氟沙星、二氟沙星、奥比沙星、马波沙星);氯霉素类(例如氯霉素、甲砒霉素、氟苯尼考);四环素类(例如金霉素、四环素、土霉素、强力霉素、二甲胺四环素);大环内酯类(例如红霉素、泰洛菌素、替米考星(tilmicosin)、克拉霉素、阿奇霉素);林可酰胺类(例如林可霉素、克林霉素);氨基糖苷类(例如庆大霉素、阿米卡星、卡那霉素、妥布霉素、新霉素、二氢链霉素、巴龙霉素);磺酰胺类(例如磺胺地索辛(sulfadiazine)、磺胺二甲嘧啶(sulfamethazine)、磺胺噻沙啉、磺胺甲嘧啶、磺胺噻唑、柳氮磺吡啶、磺胺嘧啶、磺胺溴二甲嘧啶、磺胺乙氧吡嗪(sulfathiazole));糖肽类(例如万古霉素、替考拉宁、雷莫拉宁和德卡拉宁(decaplanin));以及其它抗生素(例如利福平、硝基咪唑、维吉霉素、多粘菌素、妥布霉素)。

[0317] 在一个实施方案中,药物活性剂为止吐剂。止吐剂的非限制性实例包括:吩噻嗪(例如丙氯拉嗪(prochlorperazine)、异丙嗪、硫乙拉嗪、奋乃静、氯丙嗪、美托哌丙嗪、乙酰丙嗪)、5HT-3受体拮抗剂如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、多拉司琼、氢化多拉司琼、阿扎

司琼、雷莫司琼、来立司琼、吡地司琼和帕洛诺司琼,以及其它止吐剂如茶苯海明、苯海拉明(其也可以作为抗组胺药)、赛克力嗪、美克洛嗪、异丙嗪、羟嗪(hydroxyzine)、甲氧氯普胺、多潘立酮、东莨菪碱、东莨菪碱氢溴酸盐、东莨菪碱盐酸盐、东莨菪碱、氯波必利、阿立必利、伊托必利、溴必利、氟哌利多、氟哌啶醇、苯喹胺、草酸铈、地芬尼多、屈大麻酚、大麻隆、姜、左舒必利、布托啡诺和阿瑞匹坦(aprepitant)。

[0318] 在一个实施方案中,药物活性剂为抗甲状腺剂。抗甲状腺剂包括但不限于:卡比马唑、甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶。

[0319] 在一个实施方案中,药物活性剂为杀寄生物剂。杀寄生物剂的非限制性实例包括大环内酯类,例如阿巴克丁、伊维菌素、依立诺克丁、多拉克丁、莫昔克丁、司拉克丁、米尔倍霉素肟。

[0320] 杀寄生物剂可以是杀体内寄生虫剂(endoparasiticide agent)、杀体外寄生虫剂(ectoparasiticide agent)、杀体内体外寄生虫剂(endectoparasiticide agent)。杀体外寄生虫剂(ectoparasiticide)包括例如有机氯、有机磷、氨基甲酸酯/盐、脘、除虫菊酯和合成拟除虫菊酯、苯甲酰脲、保幼激素类似物、大环内酯、拟新烟碱(neonicotinoids)、苯基吡唑和多杀菌素(spinosyns)如赐诺杀(spinosad)。杀体内体外寄生虫剂(endectoparasiticide)包括例如大环内酯如伊维菌素。杀体内寄生虫剂(endoparasiticide)包括例如驱肠虫剂,例如本文描述的那些。杀寄生物剂的实例包括阿弗菌素、米尔倍霉素、苯基吡唑、结孢酸(nodulisporic acid)、氯舒隆、氯生太尔、奎纳克林、氯奎、阿糖腺苷、烯啶虫胺(nitenpyram)、伊维菌素、米尔倍霉素肟(milbemycin oxime)、氯芬奴隆、沙利克丁(salimectin)、莫昔克丁、多拉克丁(dorimectin)和付赫克酰胺(paraherquamide)。

[0321] 在一个实施方案中,药物活性剂为抗蠕虫药。抗蠕虫药包括但不限于苯并咪唑类、咪唑并噻唑类、四氢嘧啶类、大环内酯、水杨酰苯胺类、取代的酚、芳香酰胺、异喹啉类、氨基乙腈类、螺吡啶(spiroindoles)。

[0322] 抗蠕虫药苯并咪唑类包括但不限于甲苯达唑、氟苯达唑、芬苯达唑、奥芬达唑、奥苯达唑、阿苯达唑、阿苯达唑亚砷、噻苯唑、苯硫脲酯、非班太尔、奈托比胺和三氯苯达唑。另外的实例包括甲苯达唑和氧阿苯达唑(ricobendazole)。

[0323] 咪唑并噻唑类和四氢嘧啶类均是烟碱激动剂。抗蠕虫药咪唑并噻唑类(imidathiazoles)包括但不限于左旋咪唑、四咪唑和布他米唑。四氢嘧啶抗蠕虫药包括例如莫仑太尔、奥克太尔和噻嘧啶。

[0324] 大环内酯包括但不限于阿巴克丁类如阿巴克丁、多拉克丁、依立诺克丁、伊维菌素和司拉克丁和米尔倍霉素类(例如米尔倍霉素肟和莫昔克丁)。

[0325] 水杨酰苯胺类包括但不限于溴替尼特、氯碘沙奈、氯生太尔、氯硝柳胺、羟氯扎胺和雷复尼特。取代的酚包括但不限于硫氯酚、二碘硝酚、六氯酚、联硝氯酚、双氯硝基酚(menichlopholan)和硝羟碘苄腈(nitroxynil)。芳族酰胺包括地芬尼泰。

[0326] 异喹啉抗蠕虫药包括但不限于吡喹酮和依西太尔。氨基乙腈衍生物包括但不限于monepantel。

[0327] 抗蠕虫药的另外实例包括但不限于哌嗪及其衍生物如哌嗪和乙胺嗪、苯磺酰胺如氯舒隆、脘如丁萘脘、异硫氰酸酯如硝硫氰酯、有机磷酸盐/酯如敌敌畏和螺吡啶如得曲恩

特(derquantel)。

[0328] 在一个实施方案中,药物活性剂是食欲刺激剂。有多种广泛使用的可导致食欲增强的药物。其实例包括但不限于三环抗抑郁剂(TCA)、四环类抗抑郁药、天然或合成大麻素、第一代抗组胺剂、抗精神病药、类固醇激素和生长素释放肽受体激动剂如卡普瑞林。用于宠物的食欲刺激剂的非限制性实例包括赛庚啶、地西洋、米氮平、醋酸甲地孕酮、司坦唑醇。用于人的食欲刺激剂的实例包括醋酸甲羟孕酮、屈大麻酚和地塞米松。

[0329] 在一个实施方案中,药物活性剂是抗组胺剂。抗组胺剂的非限制性实例包括西替利嗪、氯马斯汀、富马酸氯马斯汀、右美托咪定、多西拉敏、氯雷他定、地氯雷他定和异丙嗪和苯海拉明,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯。

[0330] 在一个实施方案中,药物活性剂是组胺阻断剂。组胺阻断剂包括但不限于西咪替丁、法莫替丁、尼扎替丁和雷尼替丁。

[0331] 在一个实施方案中,药物活性剂是抗真菌剂。抗真菌剂包括但不限于多烯类、唑类、烯丙胺类、吗啉类、抗代谢物及其组合。非限制性实例包括制霉菌素、氟康唑、伊曲康唑、克霉唑、酮康唑、特比萘芬、5-氟胞嘧啶和两性霉素B。

[0332] 在一个实施方案中,药物活性剂是抗原虫剂。抗原虫剂的非限制性实例包括依氟鸟氨酸、呋喃唑酮、美拉唑醇、甲硝唑、奥硝唑、硫酸巴龙霉素、喷他脒、乙胺嘧啶和替硝唑。抗原虫剂包括抑球虫剂(coccidostats)。抑球虫剂的实例包括但不限于安普罗铵、阿普西特、蒿甲醚、氯吡多、地考喹酯、地克珠利、二硝托胺、乙氧乙胺苯甲酯(ethopabate)、卤夫酮、拉沙洛西、莫能菌素、甲基盐霉素、硝卡巴嗪、氨磺乐灵、罗贝胍、罗沙唑、盐霉素、螺旋霉素、磺胺嘧啶和托曲珠利。

[0333] 在一个实施方案中,药物活性剂是抗抑郁剂。抗抑郁剂包括但不限于血清素再摄取抑制剂和三环抗抑郁剂,例如阿米替林和氯米帕明。

[0334] 在一个实施方案中,药物活性剂是类固醇。类固醇包括例如皮质类固醇,例如本文描述的那些。另外的非限制性实例包括帕拉米松、倍他米松、地塞米松、氟氢可的松、司坦唑醇、十一烯酸勃地酮和醋酸群勃龙。

[0335] 类固醇包括天然和合成的类固醇激素、类固醇激素前体、类固醇激素代谢物及其结构上衍生自胆固醇的衍生物。类固醇激素包括但不限于雄激素、雌激素、孕激素、盐皮质激素和糖皮质激素。雄激素的非限制性实例包括睾酮、脱氢表雄酮、硫酸脱氢表雄酮、二氢睾酮、雄烯二酮、雄烯二醇、雄烷二酮和雄烷二醇。雌激素的非限制性实例包括雌酮、雌二醇、雌三醇、雌四醇、马烯雌酮和马茶雌酮。孕激素的非限制性实例包括孕酮、17-羟基-孕酮、孕烯诺龙、二氢孕酮、异孕烷醇酮(allopregnanolone)、17-羟基-孕烯诺龙、17-羟基-二氢孕酮和17-羟基异孕烷醇酮。盐皮质激素的非限制性实例包括醛固酮、11-脱氧皮质酮、氟氢化可的松、11-脱氧-皮质醇和孕烯二酮。糖皮质激素的非限制性实例包括皮质醇(氢化可的松)、皮质酮、18-羟基-皮质酮、可的松。

[0336] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂通过干混合被添加到所述组合物中。

[0337] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂可以在添加到组合物之前溶解在适当的溶剂中。

[0338] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂可以在添加之前溶解、乳化或混悬在非水性溶剂中。

[0339] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂在添加到组合物之前被粒化以改善分布和/或改善化学稳定性。在一个实施方案中,制粒掩蔽了令人不快的口味和/或令人不快的的气味。

[0340] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂(任选地为颗粒形式)包覆有或进一步包覆有适宜的包衣。在一个实施方案中,包衣是包衣聚合物,其包覆并保护营养成分或药物活性剂。在另一实施方案中,包衣掩蔽了令人不快的口味和域令人不快的的气味。在一个实施方案中,包衣聚合物选自聚乙二醇、蜡或脂肪酸。

[0341] 在一个实施方案中,包衣聚合物是来源于动物、植物、矿物、石油或合成蜡的蜡。更优选地,蜡是动物蜡如蜂蜡。

[0342] 在供选的实施方案中,包衣聚合物是饱和 C_{18} - C_{22} 脂肪酸。更优选地,脂肪酸为硬脂酸。

[0343] 营养或药物活性成分可以溶于、部分溶于或不溶于水。

[0344] 在一个实施方案中,营养成分或药物活性剂(任选地为颗粒形式)与其它物质如环糊精、表面活性剂、增溶剂或生物利用度增强剂等结合以抑制与其它赋形剂或与环境的作用、提高其化学稳定性、改善溶解度、增强生物利用度或改善适口性。类似地,药物活性剂可以掺入到新的药物递送系统如微囊、脂质体、非离子表面活性剂囊泡(niosome)、纳米粒、微乳剂或纳米乳剂,以保护药物或允许器官靶向。

[0345] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含两种或更多种的营养或药物活性剂。

[0346] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含营养成分和药物活性剂。

[0347] 在一些实施方案中,组合物包含一种或多种赋形剂的存在。

[0348] 在一些实施方案中,单个赋形剂在本发明的配制物中具有多于一种的功能。例如,在该配制物中,可以存在丙二醇和甘油,并且同时起到增塑剂、湿润剂、抗微生物剂或其任意两种或更多种的任意组合的作用。糖可以起到甜味剂、湿润剂、稀释剂或其任意两种或更多种的任意组合的作用。脂质或脂肪可以起到润滑剂、增塑剂、粘合剂或其任意两种或更多种的任意组合的作用。可以使用任何适宜的赋形剂。

[0349] 下表1描述了可用于本发明的优选的成分以及实例和/或替代方案。

[0350] 表1. 本发明的可咀嚼配制物中使用的成分列表

[0351]

成分	功能	实例和/或替代方案（可以单独使用或组合使用）
棕榈酸抗坏血酸酯	抗氧化剂	没食子酸丙酯、抗坏血酸、抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、硫醇、多酚、丁羟甲苯（BHT）、丁羟茴醚（BHA）
α -生育酚	抗氧化剂	富马酸、苹果酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、类黄酮
纤维素粉末	填充剂/稀释剂	纤维素衍生物、淀粉衍生物、磷酸钙、乙酸纤维素、葡聚糖结合剂、淀粉和衍生物、硅酸盐、蛋白质粉、小麦面筋、大豆粉、糖和糖醇
微晶纤维素+ Ca_2PO_4	干粘合剂	聚维酮、淀粉、纤维素、硅酸盐、藻酸盐、树胶、蜡
甲基纤维素	干粘合剂	聚维酮、淀粉、纤维素、硅酸盐、藻酸盐、树胶、蜡
牛肉型矫味剂	调味剂	任何人造的、天然的或半合成的矫味剂/适口性增强剂
糖粉（蔗糖）	甜味剂	任何天然的（糖、糖醇）和/或人造（阿司帕坦、糖精、乙酰舒泛）甜味剂
二硬脂酸甘油酯	润滑剂	人造天然或半合成脂肪（硬脂酸酯、甘油酯、石蜡、氢化植物油、动物脂肪）
氯化钠	湿润剂	氯化钾、海胺、硅酸铝、丙酸钠、磷酸钠和磷酸钾、亚硫酸盐(sulfites)
甘油	增塑剂	醇、羊毛脂、凡士林、二元醇、多元醇、植物油、烃、氢化植物油
丙二醇	增塑剂	甲基丙烯酸酯、二元醇、多元醇、植物油、烃、氢化植物油
预胶化淀粉	崩解剂	聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、纤维素、明胶、二氧化硅、淀粉
非水性溶剂或载体	溶剂或载体	二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙二醇、二甘醇单乙基醚 四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、甘油缩甲醛、丙酮、醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基异山梨醇、乳酸乙酯
缓冲剂	缓冲	柠檬酸、酒石酸和其它酸化剂、碳酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、其它碳酸盐、其它碱化剂
着色剂	着色	任何天然或人造染料
防腐剂	防腐	酸、醇、酚、尼泊金酯、山梨酸酯、硫醇、苯基汞盐

[0352] 在一个实施方案中，可咀嚼配制物包含一种或多种填充剂。填充剂可以用于将可咀嚼配制物的总质量增加至可管理的大小。填充剂还可以改变质地、具有掩蔽味道的能力或者是例如甜味剂、崩解剂、粘合剂或湿润剂。

[0353] 在一些实施方案中，填充剂选自纤维素粉末（例如参见Arbocel范围，例如Arbocel M80）、大豆蛋白质粉、大豆粗磨粉、二氧化硅、小麦胚芽，或其任意两种或更多种的任意组合。

[0354] 在一个实施方案中，使用填充剂吸收了任何过量的油和脂肪（它们在挤出期间熔融），并且防止了漏油。

[0355] 在一个实施方案中，在配制物中使用填充剂的组合。在供选实施方案中，一种或多种填充剂的组合与一种或多种稀释剂一起使用。在供选实施方案中，在配制物中使用了稀释剂的组合。

[0356] 例如，一种或多种稀释剂可以与纤维素粉末如Arbocel1 M80组合使用。稀释剂的

实例包括淀粉及其衍生物(例如氢化淀粉水解物)、纤维素及其衍生物(例如乙酸纤维素)、蛋白质基质(大豆蛋白、葡聚糖结合剂、小麦面筋、乳清、玉米轴、玉米麸质)、碳水化合物(例如麦芽糖糊精、聚葡萄糖)、糖和糖醇(葡萄糖、乳糖、果糖、麦芽糖、右旋糖、蔗糖、麦芽糖醇、木糖醇、异麦芽酮糖醇、甘露糖醇)、硅酸盐、磷酸钙、硫酸钙、葡萄糖结合剂、高岭土、碳酸镁、聚甲基丙烯酸酯、滑石粉、盐(例如氯化钠)或其任意两种或更多种的任意组合。

[0357] 在一个实施方案中,稀释剂还可以起到脂肪吸收、崩解、粘合、提供营养、润滑或其任意两种或更多种的任意组合的作用。例如,稀释剂还可以用于掩蔽味道或改变质地。

[0358] 在一个实施方案中,组合物包含2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%或90%重量的填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约2%至约40%、约2%至约36%、约2%至约30%、约2%至约24%、约2%至约22%、约2%至约28%、约2%至约24%、约2%至约20%、约2%至约4%、约4%至约40%、约4%至约30%、约4%至约20%、约4%至约10%、约8%至约40%、约8%至约36%、约8%至约30%、约8%至约28%、约8%至约22%、约8%至约18%、约8%至约14%、约10%至约40%、约10%至约32%、约10%至约26%、约10%至约20%、约16%至约40%、约16%至约32%、约16%至约24%、约16%至约20%、约22%至约40%、约22%至约36%、约22%至约30%、约22%至约24%、约28%至约40%、约28%至约36%、约28%至约30%、约32%至约40%、约32%至约34%、约24%至约40%、约24%至约38%或约38%至约40%重量的填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂)。

[0359] 在一个实施方案中,配制物包含按重量计约15%的填充剂、稀释剂或填充剂和稀释剂。

[0360] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种粘合剂。

[0361] 粘合剂可以用于提高粉状物质的粘合特性,以帮助形成致密的剂量单位。

[0362] 可以使用本领域已知的任何适宜的粘合剂。在一个实施方案中,粘合剂选自树胶(例如黄原胶或瓜尔胶)、藻酸盐、纤维素及其衍生物(例如甲基纤维素或微晶纤维素)、脂肪或脂质、淀粉及其衍生物、糊精、纤维素及其衍生物、聚维酮、硅酸盐、矿物油、植物油、聚甲基丙烯酸酯、聚环氧乙烷、树胶、蜡、壳聚糖、聚卡波非、琼脂或卡波姆或其任意两种或更多种的任意组合。

[0363] 在一些实施方案中,粘合剂是干粘合剂,例如Methocel A15 Premium(甲基纤维素)和Avicel(微晶纤维素+磷酸氢钙)。本发明人已经发现,这两种粘合剂具有粘合干粉末和进行直接压制的良好能力。

[0364] 令人惊奇的是,与脂肪或脂质的传统用途相反,还发现脂肪或脂质可以在本发明中用作粘合剂。脂肪或脂质在挤出温度下熔融并且在挤出后再次硬化,粘合脂质基质中的咀嚼物质。在室温下为固体、但在高于30℃(优选40-90℃)的温度下熔融的脂肪和脂质也可以用作粘合剂。例如,发明人发现,熔点在50℃至60℃之间的二硬脂酸甘油酯NF/甘油二硬脂酸酯可用于本发明。数种其它脂肪如单硬脂酸甘油酯(熔点:54-64℃)、山嵛酰基聚氧-8-甘油酯NF(滴点:60-74℃)、氢化椰子油或硬脂(熔点:42-44℃)和起酥油(熔点:46-48℃)也是有用的。

[0365] 在一个实施方案中,配制物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.5%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、0%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%或50%重量的粘合剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.1%至约50%、约0.1%至约40%、约0.1%至约30%、约0.1%至约25%、约0.1%至约20%、约0.1%至约15%、约0.1%至约12%、约0.1%至约7%、约0.1%至约5%、约0.1%至约1%、约0.1%至约0.6%、约0.1%至约0.5%、约0.1%至约0.4%、约0.3%至约50%、约0.3%至约40%、约0.3%至约30%、约0.3%至约25%、约0.3%至约20%、约0.3%至约15%、约0.3%至约12%、约0.3%至约10%、约0.3%至约7%、约0.3%至约6%、约0.3%至约5%、约0.3%至约1%、约0.3%至约0.8%、约0.5%至约50%、约0.5%至约40%、约0.5%至约30%、约0.5%至约25%、约0.5%至约20%、约0.5%至约15%、约0.5%至约13%、约0.5%至约10%、约0.5%至约7%、约0.5%至约6%、约0.5%至约4%、约0.5%至约1%、约0.5%至约0.9%、约1%至约50%、约1%至约40%、约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约1%至约12%、约1%至约10%、约1%至约7%、约1%至约6%、约3%至约50%、约3%至约40%、约3%至约30%、约3%至约25%、约3%至约20%、约3%至约15%、约3%至约13%、约3%至约10%、约3%至约8%、约3%至约7%、约3%至约5%、约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约15%、约5%至约12%、约5%至约10%、约5%至约7%、约5%至约6%、约8%至约50%、约8%至约40%、约8%至约30%、约8%至约25%、约8%至约20%、约8%至约15%、约8%至约12%、约8%至约10%、约11%至约50%、约11%至约40%、约11%至约30%、约11%至约25%、约11%至约20%、约11%至约15%、约11%至约12%或约13%至约15%重量的粘合剂)。

[0366] 在一个实施方案中,配制物包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%或50%重量的粘合剂和/或填充剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0367] 在一个实施方案中,粘合剂是树胶(例如黄原胶或瓜尔胶),以按重量计约0.2%至约0.6%、更优选0.25%至约0.5%存在于配制物中。

[0368] 粘合剂可以以液体或固体形式加入。填充剂-粘合剂通常呈固体形式。

[0369] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种甜味剂。

[0370] 甜味剂可以用于改善可咀嚼零食的适口性。

[0371] 可以使用本领域已知的任何适宜的甜味剂。在一个实施方案中,甜味剂可以是天然甜味剂如葡萄糖、果糖、蔗糖(例如糖粉)、乳糖、右旋糖、甘油、山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、甘油、人造甜味剂如阿司帕坦、糖精、乙酰舒泛、环拉酸钠,或其任意两种或更多种的任意组合。在另一个实施方案中,甜味剂选自葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、右旋糖、甘油、山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、甘油、阿司帕坦、糖精、乙酰舒泛、环拉酸钠、甜叶菊、瑞莱鲍迪昔A、奇异果甜蛋白、三氯蔗糖、甘草及其衍生物、阿利坦、纽甜、新橙皮苷或二氢查耳酮,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0372] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种适口性增强剂。适口性增强剂改善可咀嚼零食的适口性。有利地,适口性增强剂可以改善可咀嚼配制物的适口性,这些可咀嚼配制物包含苦的、辛辣的、令人讨厌的、令人不快的或其它不适口的营养或药物活性剂。

[0373] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%重量的适口性增强剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。(例如约0.5%至约30%、约0.5%至约25%、约0.5%至约20%、约0.5%至约15%、约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约5%至约30%、约5%至约25%、约5%至约20%或约5%至约15%)。

[0374] 在一个实施方案中,适口性增强剂是味道掩蔽剂、风味增强剂、香味改性剂或口味改性剂,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0375] 在一个实施方案中,口味改性剂是苦涩味阻断剂。

[0376] 在一个实施方案中,苦涩味阻断剂选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯,例如聚乙烯化蓖麻油(例如克列莫佛)、环糊精(例如 β -环糊精)、黄烷酮(例如高圣草素钠盐)、碱土金属盐(例如硫酸锌、硫酸镁)或纤维素及其衍生物(例如羧甲基纤维素钠盐),或其任意两种或更多种的任意组合。

[0377] 在一个实施方案中,风味增强剂是甜味增强剂。

[0378] 在一个实施方案中,甜味增强剂选自吡啶盐(例如alapyridaine)、取代苯甲酸(例如2,4-二羟基苯甲酸)和正向变构调节剂。

[0379] 在一个实施方案中,味道掩蔽剂选自聚氧乙烯甘油脂肪酸酯如聚乙烯化蓖麻油(例如克列莫佛)、脂肪或脂质,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0380] 在一个实施方案中,香味改性剂选自芳香油或芳香浓缩物。

[0381] 本发明人还发现,通常用作增塑剂和湿润剂的甘油还可具有附加的增甜特性。

[0382] 在一个实施方案中,配制物包含0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%或80%重量的甜味剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。(例如约0.1%至约80%、约0.1%至约70%、约0.1%至约60%、约0.1%至约50%、约0.1%至约40%、约0.1%至约45%、约0.1%至约30%、约0.1%至约25%、约0.1%至约20%、约0.5%至约80%、约0.5%至约70%、约0.5%至约60%、约0.5%至约50%、约0.5%至约40%、约0.5%至约45%、约0.5%至约30%、约0.5%至约25%、约0.5%至约20%、约1%至约80%、约1%至约70%、约1%至约60%、约1%至约50%、约1%至约40%、约1%至约45%、约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约5%至约30%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约25%、约5%至约20%、约8%至约30%、约8%至约25%、约8%至约20%、约8%至约14%、约8%至约12%、约10%至约30%、约10%至约25%、约10%至约21%、约10%至约14%、约14%至约30%、约

14%至约25%、约14%至约21%、约14%至约19%、约15%至约30%、约15%至约26%、约15%至约20%、约18%至约30%、约18%至约27%、约18%至约25%、约18%至约20%、约22%至约30%、约22%至约18%、约22%至约25%、约25%至约30%或约26%至约30%重量的甜味剂)。

[0383] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种调味剂、适口性增强剂、味道掩蔽剂或香味改性剂,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0384] 在一个实施方案中,配制物包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的调味剂、适口性增强剂、味道掩蔽剂或香味改性剂或其任意两种或更多种的任意组合,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0385] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种调味剂。

[0386] 调味剂可以用于改善可咀嚼片剂的适口性。可以使用任意类型的调味剂,条件是其改善产品的适口性,通常通过改善其口味和/或气味来改善。使用调味剂也可有助于剂量顺从性。调味剂可以是天然的(源自动物或植物源)、半合成的或人造的。在一个实施方案中,调味剂是人造调味剂、半合成调味剂、天然调味剂或天然的同类调味剂。

[0387] 调味剂可以是固体、半固体或液体的。例如,调味剂可以是粉末、颗粒、凝胶、珠、液体、浓缩物或碎末的形式。

[0388] 所用调味剂可以取决于预计施用配制物的动物。例如,肉风味调味剂可以用于预计施用于狗的配制物,而水果(例如苹果)风味调味剂可以用于预计施用于马的配制物。

[0389] 调味剂可以具有例如具有糖果、水果、乳品、肉、禽、海产品或植物提取物风味。可以使用任何适宜的调味剂。

[0390] 在一个实施方案中,调味剂来源于水果、肉(例如猪肉、鸡肉、牛肉、鱼肉)、蔬菜、乳品、蜂蜜或植物,或者是人造的。

[0391] 调味剂的实例包括牛肉香料、人造牛肉型香料、牛肉末、猪肝粉、干酪香料、山核桃烟熏烤鸡、烩牛肉香料、鸡肉脂肪、烤猪肉、烤鸡肉香料、咸味香料、鱼味香料、黄油焦糖、香草、奶油香草、苹果、甜苹果、药蜀葵(marshmallow)、柑橘、植物提取物风味油、蜂蜜、乳制品调味剂、培根、金枪鱼等。

[0392] 在一个实施方案中,调味剂选自人造牛肉型香料、牛肉末、猪肝粉、干酪香料、山核桃烟熏烤鸡,或其任意两种或更多种的任意组合。也可使用本领域已知的其它调味剂。

[0393] 在一个实施方案中,配制物包含0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的调味剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。(例如约0.1%至约25%、约0.1%至约20%、约0.1%至约15%、约0.1%至约13%、约0.1%至约10%、约0.1%至约8%、约0.1%至约5%、0.2%至约25%、约0.2%至约20%、约0.2%至约15%、约0.2%至约13%、约0.2%至约10%、约0.2%至约8%、约0.2%至约5%、约0.5%至约25%、约0.5%至约20%、约0.5%至约15%、约0.5%至约13%、约0.5%至约10%、约0.5%至约8%、约0.5%至约5%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约1%至约13%、约1%至约10%、约1%至约8%、约1%至约5%、约1%至约4%、约2%至约15%、约2%至约10%、约2%至约9%、约2%至约6%、约

2%至约5%、约2%至约4%、约5%至约15%、约5%至约12%、约5%至约10%、约5%至约8%、约8%至约15%、约8%至约10%、约10%至约15%、约12%至约15%或约13%至约15%重量的调味剂)。所用的量取决于调味剂。

[0394] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种增塑剂。

[0395] 增塑剂可用于配制物以改善其可塑性和延展性。增塑剂使挤出感到有延性和易于成型。

[0396] 在一个实施方案中,增塑剂可选自醇、二醇(例如丙二醇)、羊毛脂、无水羊毛脂、液体石蜡、矿物油、凡士林、苯甲酸苄酯、氯代丁醇、酞酸二乙酯、甘油、聚乙二醇、丙二醇、山梨醇、三醋精、苯甲酸苄酯、PLGA、甲基丙烯酸酯、酞酸酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油、癸二酸二丁酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它增塑剂。

[0397] 令人惊奇的是,与它们的传统用途相反,还已经发现脂肪或脂质在本发明中可用作增塑剂。配制物中所用的脂肪或脂质在挤出温度下熔融以起增塑剂的作用。

[0398] 本发明人还已经确定,增塑剂如丙二醇和甘油可以具有多种用途,因为它们也可以起到湿润剂的作用并降低可咀嚼配制物的水活度。

[0399] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%或45%重量的增塑剂,并且有用的范围可以从这些任意值之间选出(例如约5%至约45%、约5%至约40%、约5%至约35%、约5%至约30%、约5%至约26%、约5%至约22%、约5%至约15%、约5%至约12%、约5%至约12%、约5%至约8%、约8%至约45%、约8%至约40%、约8%至约35%、约8%至约30%、约8%至约28%、约8%至约25%、约8%至约21%、约8%至约16%、约8%至约12%、约10%至约45%、约10%至约40%、约10%至约35%、约10%至约30%、约10%至约26%、约10%至约22%、约10%至约18%、约10%至约14%、约14%至约45%、约14%至约40%、约14%至约35%、约14%至约30%、约14%至约25%、约14%至约20%、约18%至约45%、约18%至约40%、约18%至约35%、约18%至约30%、约18%至约26%、约18%至约23%、约18%至约20%、约20%至约45%、约20%至约40%、约20%至约35%、约20%至约30%、约20%至约25%、约22%至约45%、约22%至约40%、约22%至约35%、约22%至约30%、约22%至约25%、约25%至约45%、约25%至约40%、约25%至约35%、约25%至约30%或约27%至约30%重量的增塑剂)。

[0400] 在一个实施方案中,增塑剂在标准温度和标准压力下为液体。

[0401] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种湿润剂。

[0402] 湿润剂可用于降低水活度。湿润剂将任意水(如果存在)结合至其自身,以使得游离水分不可用于活性成分的微生物污染或化学降解。湿润剂也可防止产品变干。

[0403] 在一个实施方案中,湿润剂选自氯化钠和氯化钾、苯扎氯铵、硅酸铝、丙酸钠、磷酸钠和磷酸钾、糖、亚硫酸盐、氢化淀粉水解物等。液体湿润剂包括但不限于:二醇、多元醇、糖醇、植物油和矿物油、氢化植物油、烃、三醋精、液体石蜡,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它湿润剂。

[0404] 湿润剂可以是固体或液体的形式。在一个实施方案中,湿润剂呈固体形式。

[0405] 发明人已惊奇地发现,丙二醇和甘油也起到湿润剂的作用并降低可咀嚼零食的水活度。因此,在某些其中可咀嚼配制物包含丙二醇和/或甘油的实施方案中,不是一定在配制物中包含抗微生物剂以防止微生物污染。

[0406] 在一些实施方案中,可咀嚼配制物还可包含固体湿润剂,例如盐和糖。这些湿润剂一起作用以降低剂量单位的总体水活度,使它不易受微生物污染和水引起的化学降解。

[0407] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%重量的湿润剂,并且可用的范围可在这些值中的任意值之间选择(例如约0.2%至约90%、约0.2%至约80%、约0.2%至约70%、约0.2%至约60%、约0.2%至约50%、约0.2%至约40%、约0.2%至约30%、约0.2%至约20%、约0.2%至约10%、约0.2%至约5%、约0.2%至约4%、约0.2%至约2%、约0.2%至约1%、约0.2%至约0.7%、约0.6%至约90%、约0.6%至约80%、约0.6%至约70%、约0.6%至约60%、约0.6%至约50%、约0.6%至约40%、约0.6%至约30%、约0.6%至约20%、约0.6%至约10%、约0.6%至约5%、约0.6%至约4%、约0.6%至约2%、约0.6%至约1%、约0.6%至约0.8%、约0.8%至约90%、约0.8%至约80%、约0.8%至约70%、约0.8%至约60%、约0.8%至约50%、约0.8%至约40%、约0.8%至约30%、约0.8%至约20%、约0.8%至约10%、约0.8%至约5%、约0.8%至约4%、约0.8%至约2%、约0.8%至约1%、约1%至约90%、约1%至约80%、约1%至约70%、约1%至约60%、约1%至约50%、约1%至约40%、约1%至约30%、约1%至约20%、约1%至约10%、约1%至约5%、约1%至约4%、约1%至约3%、约1%至约2%、约2%至约90%、约2%至约80%、约2%至约70%、约2%至约60%、约2%至约50%、约2%至约40%、约2%至约30%、约2%至约20%、约2%至约10%、约2%至约5%、约2%至约4%、约3%至约90%、约3%至约80%、约3%至约70%、约3%至约60%、约3%至约50%、约3%至约40%、约3%至约30%、约3%至约20%、约3%至约10%、约3%至约5%、约5%至约90%、约5%至约80%、约5%至约70%、约5%至约60%、约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%、约5%至约20%、约5%至约10%、约10%至约90%、约10%至约80%、约10%至约70%、约10%至约60%、约10%至约50%、约10%至约40%、约10%至约30%、约10%至约20%、约15%至约90%、约15%至约80%、约15%至约70%、约15%至约60%、约15%至约50%、约15%至约40%、约15%至约30%或约15%至约20%重量的湿润剂)。

[0408] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含小于约45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或5%的液体湿润剂。

[0409] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种润滑剂。

[0410] 润滑剂可以用于帮助配制物无摩擦地滑过挤出机。

[0411] 在一个实施方案中,脂质、脂肪或脂质和脂肪被添加到配制物以在挤出期间提供润滑。

[0412] 所用的脂肪和脂质通常在室温下为固体,但在挤出条件下部分或完全熔融。熔融的脂肪/脂质进一步改善可咀嚼配制物的粘合和可塑性。然后可塑的挤出进料在非常高的压力下在挤出机压模中成形,以形成可咀嚼零食。一旦从挤出机中出来,则脂肪/脂质再次

固化并且可咀嚼零食硬化,以组成半软剂量单位。

[0413] 在一个实施方案中,脂肪和脂质选自起酥油、牛脂、硬脂酸酯、二硬脂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、山嵛酰基聚氧-8-甘油酯、氢化椰子油、硬脂,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它脂肪/脂质。

[0414] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%重量的润滑剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约2%至约18%、约2%至约16%、约2%至约14%、约2%至约12%、约2%至约10%、约2%至约8%、约2%至约6%、约4%至约18%、约4%至约17%、约4%至约14%、约4%至约12%、约4%至约10%、约4%至约8%、约5%至约18%、约5%至约17%、约5%至约16%、约5%至约12%、约5%至约10%、约5%至约7%、约7%至约18%、约7%至约15%、约7%至约14%、约7%至约12%、约7%至约10%、约9%至约18%、约9%至约16%、约9%至约14%、约9%至约11%、约10%至约18%、约10%至约17%、约10%至约14%、约10%至约12%、约12%至约18%、约12%至约17%、约12%至约14%、约15%至约18%、约15%至约17%或约16%至约18%重量的润滑剂)。

[0415] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含抗氧化剂。抗氧化剂可以用于保护活性成分免于氧化。

[0416] 在一个实施方案中,抗氧化剂选自没食子酸丙酯、抗坏血酸及其衍生物、甲醛合次硫酸氢钠、苹果酸、富马酸、乙二胺四乙酸、硫醇、多酚、EDTA钠、抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、丁羟甲苯、丁羟茴醚或天然物质如类黄酮、生育酚、胡萝卜素、半胱氨酸,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它抗氧化剂。

[0417] 本发明人已惊奇地发现,棕榈酸抗坏血酸酯和 α -生育酚的用途在本发明的配制物中是协同性的。

[0418] 所用的抗氧化剂的量可以取决于例如在配制物中存在的营养或药物活性剂及其浓度。

[0419] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约0.0005%、0.001%、0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%重量的抗氧化剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.0005%至约5%、约0.0005%至约3%、约0.0005%至约1%、约0.0005%至约0.5%、约0.001%至约5%、约0.001%至约3%、约0.001%至约2%、约0.001%至约1%、约0.001%至约0.5%、约0.001%至约0.2%、约0.005%至约5%、约0.005%至约3%、约0.005%至约1%、约0.005%至约0.5%、约0.005%至约0.2%、约0.01%至约5%、约0.01%至约3%、约0.01%至约1%、约0.01%至约0.5%、约0.01%至约0.2%重量的抗氧化剂)。

[0420] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含表面活性剂。

[0421] 在一个实施方案中,配制物包含约0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.15%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%重量的表面活性剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约2%至约10%重量的表面活性剂)。

[0422] 在一个实施方案中,表面活性剂选自丙二醇酯(例如丙二醇单辛酸酯)、PEG、PEG

酯、脂肪酸甘油酯(例如月桂酰甘油酯)和阴离子型表面活性剂(例如月桂硫酸钠)。

[0423] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含增溶剂、生物利用度增强剂或增溶剂与生物利用度增强剂。增溶剂和/或生物利用度增强剂增强了营养或药物活性剂的溶解性和/或在预计施用该配制物的动物中的生物利用度。

[0424] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约0.01%、0.1%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%重量的增溶剂、生物利用度增强剂或增溶剂与生物利用度增强剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.01%至约15%、约0.01%至约10%、约0.01%至约8%、约0.01%至约6%、约0.01%至约5%、约0.1%至约15%、约0.1%至约10%、约0.1%至约8%、约0.1%至约6%、约0.1%至约5%、约0.5%至约15%、约0.5%至约10%、约0.5%至约8%、约0.5%至约6%、约0.5%至约5%、约1%至约15%、约1%至约14%、约1%至约13%、约1%至约12%、约1%至约11%、约1%至约10%、约1%至约9%、约1%至约8%、约1%至约7%、约1%至约6%或约1%至约5%重量的增溶剂、生物利用度增强剂或增溶剂与生物利用度增强剂)。所用的溶解度或生物利用度增强剂的量取决于营养或药物活性剂以及其中营养或药物活性剂存在的量。

[0425] 在一个实施方案中,增溶剂选自表面活性剂、络合剂、缓冲剂或离子盐,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0426] 在一个实施方案中,增溶剂选自月桂硫酸钠、聚山梨酯、司盘、聚乙二醇、胆汁盐、卵磷脂、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯35蓖麻油、中链甘油单酯和二酯、丙二醇单月桂酸酯、聚乙氧己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、聚氧乙烯-15-羟基硬脂酸酯、月桂酰聚氧乙烯-32甘油酯、非离子三嵌段共聚物、聚氧乙烯(8)辛酸/癸酸甘油酯、PEG-40氢化蓖麻油、二乙二醇单乙醚和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的任意其它适宜的增溶剂。

[0427] 在一个实施方案中,生物利用度增强剂是渗透增强剂。

[0428] 在一个实施方案中,生物利用度增强剂是天然或草本来源的生物利用度增强剂。

[0429] 在一个实施方案中,生物利用度增强剂选自槲皮素、染料木黄酮、麦角醇、柚皮苷、青藤碱、胡椒碱、甘草甜素、腈糖苷、桔萆、niaziridin、胡椒碱或蒜素。

[0430] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种络合剂。

[0431] 在一个实施方案中,营养或药物活性剂与一种或多种络合剂络合或结合。

[0432] 在一个实施方案中,络合剂选自EDTA、络胆酸、环糊精(例如 β -环糊精)、环状葡萄糖低聚物或聚合物如聚乙二醇、甲基纤维素、羧甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0433] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%或80%重量的络合剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.1%至约30%重量的络合剂)。所用的量取决于API的浓度及其对络合剂的亲和力。

[0434] 在一个实施方案中,API:络合剂的摩尔比为约4:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9或1:10,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1:1至约1:10)。

[0435] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种包衣剂。

[0436] 在一个实施方案中,营养或药物活性剂(任选地为颗粒形式)被包覆有一种或多种包衣剂。

[0437] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含按营养或药物活性剂的重量计约1%至约20%的包衣剂。

[0438] 在一个实施方案中,包衣剂选自聚乙二醇、蜡或脂肪酸,或其任意两种或更多种的组合。

[0439] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含非水性溶剂,例如甘油缩甲醛。非水性溶剂可以溶解营养或药物活性剂或者可以增强其溶解。非水性溶剂还可以增强配制物的可挤出性和可咀嚼产品的稠度和质地。

[0440] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的非水性溶剂或载体,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约18%、约1%至约16%、约1%至约15%、约1%至约14%、约1%至约13%、约1%至约12%、约1%至约11%、约1%至约10%、约1%至约9%、约1%至约8%、约1%至约7%、约1%至约6%、约1%至约5%、约2%至约25%、约2%至约20%、约2%至约18%、约2%至约16%、约2%至约14%、约2%至约12%、约2%至约10%、约2%至约8%、约2%至约6%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约15%或约5%至约10%的非水性溶剂或载体)。本领域技术人员将理解,所用的非水性溶剂或载体的量必须是兽医或药学上可接受的。

[0441] 非水性溶剂或载体通常是有机溶剂,其在所用的量是药学上可接受的并且在化学上和生物学上是惰性的。在一个实施方案中,有机溶剂选自二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、乙二醇、二甘醇单乙基醚四氢呋喃聚乙二醇醚、甘油缩甲醛、丙酮、(乙)醇、四氢糠醇、二甘醇二甲醚、二甲基异山梨醇酯和乳酸乙酯。

[0442] 有机溶剂的另外实例包含醇(例如甘油缩甲醛、甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇)、二醇(例如丙二醇)、酮(例如丙酮、甲乙酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺)、醚(例如二甲基异山梨醇酯、1,4-二噁烷、二乙醚、四氢呋喃和叔丁基甲基醚)、卤化溶剂(例如二氯甲烷和氯仿)、含硫溶剂(例如二甲亚砜)、芳香烃、脂肪烃(例如己烷和环己烷)、酯(例如三乙酸甘油酯、乙酸乙酯)、碳酸酯(例如碳酸丙烯酯)和腈(例如乙腈)。其它适宜的非水性溶剂对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0443] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含可用于改善剂量单元的美观要求的着色剂。

[0444] 在一个实施方案中,颜料为天然或合成的,可选自例如焦糖或棕色氧化物。还可以使用本领域中已知的其它着色剂。

[0445] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含崩解剂。崩解剂可用于使咀嚼物与水接触时分解以快速释放活性成分。这使得可咀嚼零食穿过胃肠道(GIT)时未吸收的风险最小化。

[0446] 在一个实施方案中,崩解剂选自聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、纤维素及其衍生物、淀粉及其衍生物、明胶、二氧化硅,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它崩解剂。

[0447] 在一个实施方案中,配制物包含1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%或30%重量的崩解剂,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约1%至约13%、约1%至约10%、约1%至约8%、约1%至约5%、约1%至约4%、约2%至约30%、约2%至约25%、约2%至约20%、约2%至约15%、约2%至约10%、约2%至约9%、约2%至约6%、约2%至约5%、约2%至约4%、约5%至约30%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约15%、约5%至约12%、约5%至约10%、约5%至约8%、约8%至约30%、约8%至约25%、约8%至约20%、约8%至约15%、约8%至约10%、约10%至约30%、约10%至约25%、约10%至约20%、约10%至约15%、约12%至约30%、约12%至约25%、约12%至约20%、约12%至约15%、约13%至约30%、约13%至约25%、约13%至约20%或约13%至约15%重量的崩解剂)。

[0448] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含防腐剂、缓冲剂或防腐剂与缓冲剂。防腐剂可用来防止微生物污染和改善药物的稳定性。

[0449] 在一个实施方案中,防腐剂选自酸、醇、酚、尼泊金酯、山梨酸酯、硫醇、苯基汞盐,或其任意两种或更多种的任意组合。还可以使用本领域已知的其它防腐剂。

[0450] 在一个实施方案中,可添加缓冲剂来调节配制物的pH。有时这可有助于改善某些活性成分的稳定性。

[0451] 如前面提到的,在一些实施方案中,在本发明的配制物中使用脂肪、脂质或脂肪和脂质。可以使用在室温下为固体、但在高于30℃、优选40-90℃的温度下熔融的任意脂肪或脂质。脂肪/脂质在该配制物中用作润滑剂、粘合剂和增塑剂。这些包括但不限于硬脂酸酯、甘油酯、磷脂、山萘酸酯、蜡、脂肪酸酯、氢化植物油、动物脂肪、羊毛脂(wool fat)、硬脂,或其任意两种或更多种的任意组合。

[0452] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%重量的脂肪、脂质或脂肪和脂质,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约2%至约25%、约2%至约20%、约2%至约18%、约2%至约16%、约2%至约14%、约2%至约10%、约2%至约8%、约2%至约6%、约4%至约25%、约4%至约20%、约4%至约18%、约4%至约17%、约4%至约14%、约4%至约12%、约4%至约10%、约4%至约8%、约5%至约25%、约5%至约20%、约5%至约18%、约5%至约17%、约5%至约16%、约5%至约12%、约5%至约10%、约5%至约7%、约7%至约25%、约7%至约20%、约7%至约18%、约7%至约15%、约7%至约14%、约7%至约12%、约7%至约10%、约9%至约25%、约9%至约20%、约9%至约18%、约9%至约16%、约9%至约14%、约9%至约11%、约10%至约25%、约10%至约20%、约10%至约18%、约10%至约17%、约10%至约14%、约10%至约12%、约12%至约25%、约12%至约20%、约12%至约18%、约12%至约17%、约12%至约14%、约15%至约25%、约15%至约20%、约15%至约18%、约15%至约17%、约16%至约25%、约16%至约20%或约16%至约18%重量的脂肪、脂质或脂肪和脂质)。

[0453] 可咀嚼配制物可以包含本领域已知的用于可咀嚼配制物的其它常规惰性成分。

[0454] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物包含一种或多种食物成分。

[0455] 在一个实施方案中,食物成分选自油(例如大豆油、卡诺拉油(Canola Oil)、花生油、棕榈油、鱼肝油)、提取物(例如迷迭香提取物、葡萄提取物、香草提取物、柑橘或香蜂叶提取物、麦芽提取物,或其它基于植物或蔬菜、水果的提取物)、面粉和淀粉(例如燕麦粉、豌豆粉、珍珠麦(pearled barley)面粉、米粉、小麦面粉、玉米淀粉、木薯淀粉、马铃薯淀粉或面粉、黑麦谷物面粉、谷物面粉)以及其它如乳蛋白、干燥全脂乳或乳制品、麸糠、角叉菜胶、果胶和薄荷醇。

[0456] 在配制物中使用的成分通常为食品级品质或更高品质(例如通常视为安全(GRAS)和/或药用级)。可以使用不同等级的成分的混合物。

[0457] 如本文所述,可咀嚼配制物中使用的成分中的一些可以是多功能的。例如,蔗糖可以用作填充剂/稀释剂、粘合剂和用作甜味剂,淀粉可以用作填充剂/稀释剂、粘合剂和用作崩解剂。

[0458] 在一个实施方案中,配制物包含约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%或40%重量的液体成分,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约10%至约40%、约10%至约35%、约10%至约30%、约10%至约25%、约15%至约40%、约15%至约35%、约15%至约30%或约15%至约25%)。

[0459] 在另一方面,本发明涉及制备架存稳定的可咀嚼配制物8的方法,该方法包括:

[0460] 将营养或药物活性剂1与脂肪、脂质或脂肪和脂质3混合以获得第一组合物4,

[0461] 任选地将一种或多种增塑剂5添加到第一混合物中以获得第二组合物6,和

[0462] 在有效地至少部分熔融脂肪、脂质或脂肪和脂质的条件下挤出第一组合物4或第二组合物6,由此提供可咀嚼配制物,和

[0463] 其中所述制备方法不包括添加水。

[0464] 在一个实施方案中,脂肪、脂质或脂肪和脂质3用作增塑剂,并挤出第一组合物4。

[0465] 在一个实施方案中,将一种或多种增塑剂5添加到第一混合物中以获得第二组合物6,并挤出7第二组合物6。

[0466] 在一个实施方案中,在足以至少部分熔融脂肪、脂质或脂肪和脂质的温度和/或压力下挤出7。

[0467] 在一个实施方案中,所述条件足以熔融至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%的脂肪、脂质或脂肪和脂质。

[0468] 在一个实施方案中,所述条件有效地完全熔融脂肪、脂质或脂肪和脂质。

[0469] 在一个实施方案中,本发明涉及制备挤出的可咀嚼配制物8的方法,该方法包括:

[0470] 将营养成分或有效量的药物活性剂与脂肪、脂质或脂肪和脂质3混合以获得第一组合物4,

[0471] 将一种或多种增塑剂5添加到第一混合物中以获得第二组合物6,

[0472] 在足以熔融脂肪和脂质的温度下挤出7第二组合物,

[0473] 和允许挤出的第二组合物冷却至室温,由此提供可咀嚼配制物8,和

[0474] 其中所述制备方法不包括添加水。

[0475] 在一个实施方案中,在加入增塑剂之前,营养或药物活性剂与选自以下的一种或

多种成分合并以形成预组合物2或第一组合物4:

- [0476] ■填充剂,稀释剂,或填充剂和稀释剂,
- [0477] ■粘合剂,
- [0478] ■甜味剂,
- [0479] ■调味剂,
- [0480] ■湿润剂,
- [0481] ■脂肪,脂质,或脂肪和脂质,
- [0482] ■抗氧化剂,
- [0483] ■着色剂,
- [0484] ■崩解剂,
- [0485] ■防腐剂,缓冲剂,或防腐剂和缓冲剂、
- [0486] ■润滑剂,
- [0487] ■络合剂,
- [0488] ■包衣剂,
- [0489] ■表面活性剂,
- [0490] ■增溶剂,生物利用度增强剂,或者增溶剂和生物利用度增强剂,
- [0491] ■适口性增强剂,或
- [0492] ■非水性溶剂或载体,或
- [0493] ■或其任意两种或更多种的任意组合。

[0494] 在一个实施方案中,一种或多种成分处于干燥状态。在一个实施方案中,一种或多种成分不是液体形式。

[0495] 在一个实施方案中,在添加脂肪、脂质或脂肪和脂质之前,营养或药物活性剂与一种或多种成分合并。

[0496] 在一个实施方案中,营养成分或有效量的药物活性剂首先(即,在添加脂肪、脂质或脂肪和脂质之前)与以下成分合并以形成预组合物2:

- [0497] ■填充剂,
- [0498] ■稀释剂,
- [0499] ■甜味剂,
- [0500] ■调味剂,
- [0501] ■粘合剂,
- [0502] ■崩解剂,或
- [0503] ■上述两种或更多种的任意组合。

[0504] 在一个实施方案中,预组合物2是各成分的干混合物。

[0505] 在一个实施方案中,脂肪、脂质或脂肪和脂质3在添加之前被粉化。

[0506] 在一个实施方案中,增塑剂5被添加到第二组合物中。

[0507] 在一个实施方案中,增塑剂呈液体形式。

[0508] 应当理解,脂肪、脂质或脂肪和脂质也可作为增塑剂。在这种情况下,在一些实施方案中,在添加脂肪、脂质或脂肪和脂质后,未添加其它增塑剂。

[0509] 在一个实施方案中,可以在不施加热的情况下进行所述制备方法。在制备过程期

间的加热可能对营养或药物活性剂的稳定性产生不利影响。

[0510] 在一个实施方案中,在不施加热度的情况下进行挤出。在该实施方案中,在挤出机中由于剪切产生的热足以至少部分地熔融脂肪、脂质或脂肪和脂质;不必施加来自外部源的热。

[0511] 在一个实施方案中,在约20℃、22℃、24℃、26℃、28℃、30℃、32℃、34℃、36℃、38℃、40℃、42℃、44℃或45℃的温度下进行挤出,有用的范围可以在任意这些值之间进行选择(例如,可以在约20℃至约45℃、约20℃至约40℃、约20℃至约30℃的温度下进行挤出)。在一个实施方案中,在低于约45℃、44℃、42℃、40℃、38℃、36℃、34℃、32℃、30℃、28℃、26℃、24℃、22℃或20℃的温度下进行挤出。

[0512] 在一个实施方案中,在足以使成分粘合在一起的压力下进行挤出。

[0513] 在一个实施方案中,在挤出前混合第二组合物。

[0514] 在一个实施方案中,采用行星式混合器进行混合。

[0515] 在一个实施方案中,挤出作为单个挤出步骤进行。

[0516] 在一个实施方案中,所述制备方法包括共挤出至少一种附加组合物。所述至少一种附加组合物可以包含本文对第一或第二组合物描述的任意成分。共挤出至少一种附加组合物提供了共挤出物形式的可咀嚼配制物。

[0517] 将增塑剂(丙二醇和甘油)添加到粉末物质中以增加可塑性和使所述粉末物质具有面团状稠度。

[0518] 在挤出期间,进料经受一定的温度和压力,在所述温度和压力下,脂肪/脂质熔融并将粉末粘合在一起。它们还改善挤出进料的可塑性并将其润滑,从而防止粘附/挑选到挤出机压模上。

[0519] 在室温下,挤出物再次冷却并变得略微较硬。挤出进料中的稀释剂和干粉粘合剂具有高脂肪保持能力并防止漏油。

[0520] 在可咀嚼零食的配制和生产期间不使用水或任意其它含水成分,以确保改善的物理、化学和微生物稳定性。尽管配制物中可能存在水,但是任何水是以结合状态而不是游离状态存在的。

[0521] 应当理解,未结合的水是处于游离状态的并且可参与例如水解反应的水。在本发明中,存在的任何水有效地处于结合状态。这有效地意味着水不可用于化学反应或使用,例如通过微生物。

[0522] 在一个实施方案中,至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%重量的存在于可咀嚼配制物中的任意水是以结合状态存在的,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如,约95%至约99%、约97%至约99%、约96%至约99%、约96%至约98%、约97%至约99%、约97%至约98%或98%至约99%的存在于可咀嚼配制物中的任意水是结合状态的)。

[0523] 在配制物中以结合状态存在的水量可以采用本领域已知的任意适宜方法来测量。测量游离水分/水的方法包括例如水活度和干燥失重(水分平衡)。测量游离水和结合水的方法包括例如Karl Fischer方法(例如KF滴定法、KF烘干/蒸发、湿度测量)和热重分析(TGA)。上述方法通常用于药物和食品工业中。

[0524] 本领域技术人员应当很清楚,可能有必要结合使用一种以上的方法来测定游离水

和结合水的量。可以用来定量测定配制物中未结合水分和结合水分两者的一种方法是高分辨率TGA。

[0525] 因此,可咀嚼配制物具有低水活度(a_w)。通过在配制物中包含足量的一种或多种湿润剂可以提供低水活度。

[0526] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的水活度(a_w)低于0.93、0.92、0.91、0.90、0.89、0.88、0.87、0.86、0.85、0.84、0.83、0.82、0.81、0.80、0.79、0.78、0.77、0.76、0.75、0.74、0.73、0.72、0.71、0.70、0.69、0.68、0.67、0.66、0.65、0.64、0.63、0.62、0.61、0.60、0.59、0.58、0.57、0.56、0.55、0.54、0.53、0.52、0.51、0.50、0.49、0.48、0.47、0.46、0.45、0.44、0.43、0.42、0.41、0.40、0.38、0.37、0.36、0.35、0.34、0.33、0.32、0.31、0.30、0.29、0.28、0.27、0.26、0.25、0.24、0.23、0.22、0.21、0.20、0.19、0.18、0.17、0.16、0.15、0.14、0.13、0.12、0.11、0.10,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.93至约0.1、约0.93至约0.2、约0.93至约0.25、约0.93至约0.80、约0.93至约0.83、约0.93至约0.86、约0.93至约0.89、约0.92至约0.1、约0.92至约0.2、约0.92至约0.25、约0.92至约0.80、约0.92至约0.83、约0.92至约0.86、约0.92至约0.89、约0.91至约0.1、约0.91至约0.2、约0.91至约0.25、约0.91至约0.80、约0.91至约0.83、约0.91至约0.86、约0.91至约0.89、约0.89至约0.1、约0.89至约0.2、约0.89至约0.25、约0.89至约0.8、约0.89至约0.84、约0.86至约0.1、约0.86至约0.2、约0.86至约0.25、约0.86至约0.8、约0.86至约0.84、约0.84至约0.1、约0.84至约0.2、约0.84至约0.25、约0.84至约0.8、约0.84至约0.82、约0.82至约0.1、约0.82至约0.2、约0.82至约0.82、约0.82至约0.80、约0.8至约0.1、约0.8至约0.15、约0.8至约0.2、约0.8至约0.25、约0.75至约0.1、约0.75至约0.15、约0.75至约0.2、约0.75至约0.25、约0.7至约0.1、约0.7至约0.15、约0.7至约0.2、约0.7至约0.25、约0.68至约0.1、约0.68至约0.15、约0.68至约0.2、约0.68至约0.25、约0.65至约0.1、约0.65至约0.15、约0.65至约0.2、约0.65至约0.25、约0.63至约0.1、约0.63至约0.15、约0.63至约0.2、约0.63至约0.25、约0.6至约0.1、约0.6至约0.15、约0.6至约0.2、约0.6至约0.25、约0.55至约0.1、约0.55至约0.15、约0.55至约0.2、约0.55至约0.25、约0.5至约0.1、约0.5至约0.15、约0.5至约0.2、约0.5至约0.25、约0.45至约0.1、约0.45至约0.15、约0.45至约0.2、约0.45至约0.25)。

[0527] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在贮存期间不会变干。

[0528] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物是硬的和“可咀嚼”的,但不是脆性的,并且在贮存和搬运期间耐变形。

[0529] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物具有足以提供可咀嚼质地的咀嚼度、硬度、压缩能、粘附性、凝聚性、弹性或模量,或其任意两种或更多种的任意组合(如通过实例7中描述的方法测量)。

[0530] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物维持足以提供可咀嚼质地的选自咀嚼度、硬度、压缩能、粘附性、凝聚性、弹性和模量及其任意两种或更多种的任意组合的特性(如通过实例7中描述的方法测量)。

[0531] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物具有以下咀嚼度:约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、

6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20N,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.1至约20、约0.1至约15、约0.1至约10、约0.1至约7、约0.5至约20、约0.5至约15、约0.5至约10、约0.5至约8、约0.5至约6、约1至约20、约1至约15、约1至约10、约1至约8、约1至约6、约2至约20、约2至约15、约2至约10、约2至约8、约2至约6N)。

[0532] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的硬度约为1000、950、900、850、800、750、725、700、675、650、625、600、575、550、525、500、475、450、425、400、375、350、325、300、275、250、225、200、175、150、125、100、75、50、25、20、15或10N,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1000至约10、约1000至约25、约1000至约50、约750至约10、约750至约25、约750至约50、约500至约10、约500至约25或约500至约50)。

[0533] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的压缩能约为100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、1750、1800、1850、1900、1950、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900或3000N.mm,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约100至约3000、约100至约2500、约100至约2000、约100至约1750、约250至约3000、约250至约2500、约250至约2000、约250至约1750、约500至约3000、约500至约2500、约500至约2000、约500至约1900、约500至约1800、约500至约1750、约600至约3000、约600至约2500、约600至约2000、约600至约1900、约600至约1800、约600至约1750、约700至约3000、约700至约2500、约700至约2000、约700至约1900、约700至约1800、约700至约1750、约750至约3000、约750至约2500、约750至约2000、约750至约1900、约750至约1800、约750至约1750、约750至约1700、约750至约1650、约750至约1600、约750至约1550、约750至约1500)。

[0534] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的粘附力为约0、-0.5、-1、-1.5、-2、-2.5、-3、-3.5、-4、-4.5、-5、-5.5、-6、-6.5、-7、-7.5、-8、-8.5、-9、-9.5、-10、-11、-12、-13、-14、-15、-16、-17、-18、-19或-20N.mm,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0至约-20、约0至约-18、约0至约-16、约0至约-15、约0至约-14、约0至约-13、约0至约-12、约0至约-11、约0至约-10、约0至约-9、约0至约-8、约0至约-7、约0至约-6、约-0.5至约-20、约-0.5至约-18、约-0.5至约-16、约-0.5至约-15、约-0.5至约-14、约-0.5至约-13、约-0.5至约-12、约-0.5至约-11、约-0.5至约-10、约-0.5至约-9、约-0.5至约-8、约-0.5至约-7、约-0.5至约-6、约-1至约-20、约-1至约-18、约-1至约-16、约-1至约-15、约-1至约-14、约-1至约-13、约-1至约-12、约-1至约-11、约-1至约-10、约-1至约-9、约-1至约-8、约-1至约-7或约-1至约-6)。

[0535] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的凝聚性约为0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45或0.5,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约0.01至约0.5、约0.01至约0.4、约0.01至约0.3、约0.01至约0.2、约0.01至约0.1,约0.03至约0.5、约0.03至约0.4、约0.03至约0.3、约0.03至约0.2、约0.03至约0.1、约0.05至约0.5、约0.05至约0.4、约0.05至约0.3、约0.05至约0.2或约0.05至约0.1)。

[0536] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的弹性为约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40%,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1至约40、约1至约35、约1至约30、约1至约25、约3至约40、约3至约35、约3至约30、约3至约25、约5至约40、约5至约35、约5至约30、约5至约25、约10至约40、约10至约35、约10至约30或约10至约25)。

[0537] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物的模量为约1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200N/mm,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约1至约200、约1至约150、约1至约100、约1至约75、约1至约60、约3至约200、约3至约150、约3至约100、约3至约75、约3至约60、约5至约200、约5至约150、约5至约100、约5至约75、约5至约60、约10至约200、约10至约150、约10至约100、约10至约75、约10至约60、约15至约200、约15至约150、约15至约100、约15至约75、约15至约60、约20至约200、约20至约150、约20至约100、约20至约75、约20至约60、约25至约200、约25至约150、约25至约100、约25至约75或约25至约60)。

[0538] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物能够向动物递送一系列候选药物、包含营养补充剂。

[0539] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物可具有良好的物理和化学稳定性,提供至少12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个月的架存期,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如约12至约36、约12至约30、约12至约26、约12至约20、约12至约17、约13至约36、约13至约30、约13至约25、约13至约17、约13至约15、约16至约36、约16至约30、约15至约30、约15至约30、约15至约27、约15至约22、约15至约19、约14至约36、约14至约30、约14至约28、约14至约22、约14至约18、约14至约17、约17至约36、约17至约30、约17至约28、约17至约23、约17至约20、约18至约36、约18至约30、约18至约27、约18至约24、约18至约22、约20至约36、约20至约30、约20至约28、约20至约26、约25至约36、约25至约30、约25至约28或约27至约30个月的架存期)。

[0540] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95分钟内递送至少80%的活性成分装载量,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择(例如,从可咀嚼成分递送给目标动物约10至约95、约10至约75、约10至约60、约10至约45、约10至约30、约15至约95、约15至约75、约15至约60、约15至约45、约15至约30、约20至约95、约20至约75、约20至约60、约20至约45、约20至约30、约30至约95、约30至约75、约30至约60、约30至约45、约50至约95、约50至约90、约50至约80、约50至约70、约50至约60、约55至约95、约55至约85、约55至约80、约55至约70、约60至约95、约60至约90、约60至约80、约60至约70、约65至约95、约65至约90、约65至约80、约70至约95、约70至约90、约70至约80、约75至约95、约75至约90或约80至约90分钟)。

[0541] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物历经延长的时间期提供营养或药物活性成分的持续递送。在一个实施方案中,活性成分历经2、4、6、8、10、12、24、48、60、72、96、120、144或168小时被递送,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0542] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物提供营养或药物活性成分的延迟递送。在一个实施方案中,递送被延迟约1、2、3、4、5、6、8、10、12、24、48或72小时,并且有用的范围可以在任意这些值之间选择。

[0543] 可以酌情调节或控制营养或药物活性成分从可咀嚼配制物的释放速率,例如通过使用某些控释或缓释剂(例如聚合物)或通过使用促进快速释放的赋形剂(例如崩解剂)来调节或控制。

[0544] 在一个实施方案中,营养或药物活性剂的释放特性在整个架存稳定期基本得以维持。

[0545] 在一个实施方案中,可咀嚼配制物在整个架存稳定期以基本相同的剂量和速率递送营养或药物活性剂。

[0546] 不愿拘于理论,申请人认为:在某些实施方案中,在配制物中在营养或药物活性剂和/或赋形剂或其它成分之间没有交联和/或聚合。这种交联和/或聚合降低了动物可利用的营养或药物活性剂的量。

[0547] 可咀嚼配制物是用于治疗需要其的动物的。配制物用于治疗特定疾病或病症的适用性取决于例如存在于配制物中的营养或药物活性剂。

[0548] 如本文所用的术语“治疗”和相关术语通常涉及对人或非人动物的治疗,其中取得了一些预期的治疗效果。所述治疗效果可以是例如抑制疾病或病症的进展,包括降低进展速率、停止进展速率、改善和治愈。还包括作为预防措施的治疗。治疗还包括其中组合使用、例如依次或同时地组合使用两种或更多种治疗或疗法的联合治疗和疗法。

[0549] 本发明提供了本发明的可咀嚼配制物用于治疗需要其的动物的用途。

[0550] 本发明还提供了治疗需要其的动物的方法,该方法包括施用本发明的可咀嚼配制物。

[0551] 本发明还提供了如本文所述的组合物在制备用于治疗需要其的动物的本发明的可咀嚼制备物中的用途。

[0552] 待治疗的动物可以是人或非人的。非人动物包括例如生产动物,如牛、绵羊、猪、鹿和山羊;伴侣动物,如狗、猫和马;动物园动物,例如斑马、大象、长颈鹿和大型猫科动物;研究型动物,如小鼠、大鼠、兔和豚鼠;带毛皮动物,如水貂;鸟,如鸵鸟、鸚鵡、母鸡、鹅、火鸡和鸭。

[0553] 本领域技术人员能够容易地确定用于治疗动物的适当的给药剂量。所述剂量将取决于配制物中存在的营养或药物活性剂,并且还可以取决于施用频率、被治疗动物的性别、年龄、体重和健康状况、所治疗病症的性质和严重性、待治疗的任何并发疾病和其它对于本领域技术人员显而易见的因素。

[0554] 虽然已经详细说明了本发明及其优点,但是应当理解,在本文中可以进行各种变化、替换和改变而不背离如所附权利要求限定的本发明的宗旨和范围。

[0555] 本发明将在以下实施例中进一步说明,给出以下实施例仅用于说明目的,而不旨在以任何方式限制本发明。

实施例

[0556] 实施例1-卡洛芬的溶出

[0557] 测试了四种配制物(F1-F4)中的卡洛芬溶出。下表2显示了配制物。配制物F1和F2通过将咀嚼物挤出两次而制得。配制物F3和F4通过将咀嚼物挤出一而制得。

[0558] 表2. 配制物F1-F4

编号	成分	配制物 (% w/w)			
		F1	F2	F3	F4
	1 卡洛芬	3.2	3.2	3.2	3.2
	2 棕榈酸抗坏血酸酯	0.2	0.2	0.2	0.2
	3 Decanox (生育酚)	0.1	0.1	0.1	0.1
	4 Arbocel M80 (纤维素粉)	14.5	15	13	13
	5 Avicel DG (75%w/w微晶纤维素和25%w/w磷酸氢钙)	5	5	5	5
[0559]	6 Methocel A15 Premium (甲基纤维素)	7	7	7	7
	8 牛肉型矫味剂	5	10	10	10
	9 糖粉	20	19	19	19
	10 氯化钠	-	2	2	2
	11 Precirol ATO5 (二硬脂酸甘油酯)	8	7.5	7.5	7.5
	12 甘油 (植物油)	16	11	10	11
	13 丙二醇	11	12.5	12	12
	14 预胶化玉米淀粉	10	7.5	6	5
	15 淀粉羟乙酸钠	-	-	5	-
	16 Ac-Di-Sol (交联羧甲基纤维素钠)	-	-	-	5
共计		100	100	100	100

[0560] 在桨速为75.0rpm下采用37℃的0.5M磷酸盐缓冲液作为溶出介质进行溶出实验。所用溶出设备为没有盘或沉降器(sinker)的USP II型设备。

[0561] 1. 配制物

[0562] 1.1 配制物1和配制物2

[0563] 从配制物1和配制物2 (F1和F2) 中随机选出三个可咀嚼零食, 测试卡洛芬的溶出。结果示于表3和表4中。

[0564] 表3.F1的卡洛芬溶出

样品名称	释放的卡洛芬 (% w/w)				
	0分钟	30分钟	60分钟	90分钟	120分钟
1	0.0	14.3	27.7	44.5	58.3
2	0.0	35.0	62.2	82.7	92.2
3	0.0	38.8	66.6	83.7	91.0
平均:	0.0	29.4	52.2	70.3	80.5
标准偏差:	0.0	13.2	21.3	22.3	19.2

[0567] 表4.F2的卡洛芬溶出

样品名称	释放的卡洛芬 (% w/w)			
	0分钟	30分钟	60分钟	120分钟
1	0.0	45.0	70.5	95.3
2	0.0	47.8	75.9	97.5
3	0.0	13.0	21.8	42.0
平均:	0.0	35.2	56.0	78.3
标准偏差:	0.0	19.4	29.8	31.4

[0569] 1.2配制物3和配制物4

[0570] 从挤出生产线的起点、中间和末端选择三个可咀嚼零食并进行测试。从挤出生产线末端获得的可咀嚼零食的溶出时间略高于从挤出生产线起点获得的可咀嚼零食的溶出时间。表5总结了配制物3的溶出数据,表6总结了配制物4的溶出数据。

[0571] 表5.F3的卡洛芬溶出

样品名称	释放的卡洛芬 (% w/w)			
	0分钟	30分钟	60分钟	120分钟
1	0.0	60.6	88.4	97.4
2	0.0	59.6	90.5	95.3
3	0.0	49.6	79.3	95.1
平均:	0.0	56.6	86.1	95.9
标准偏差:	0.0	6.1	6.0	1.3

[0573] 表6.F4的卡洛芬溶出

样品名称	释放的卡洛芬 (% w/w)			
	0分钟	30分钟	60分钟	120分钟
起点	0.0	77.8	99.5	100.8
中间	0.0	70.2	94.6	98.8
末端	0.0	60.8	90.7	101.7
平均:	0.0	69.6	94.9	100.4
标准偏差:	0.0	8.5	4.4	1.5

[0575] 2. 结论

[0576] 我们发现,可咀嚼零食的API溶出随着所进行的挤出数目的增加而降低。发现多于80%的API在前90分钟内释放。

[0577] 超崩解剂(super disintegrant) (交联羧甲基纤维素钠和淀粉羟乙酸钠) 可进一步改善溶出,在前90分钟内显示有高达100%的药物释放。

[0578] 实施例2-含有美洛昔康的狗用可咀嚼零食中药物-赋形剂相容性研究

[0579] 1. 实验设计

[0580] 对含美洛昔康的可咀嚼零食进行了药物赋形剂相容性研究。

[0581] 通过从每种配制物中依次减去一种成分而制备了一系列配制物,如表7所概述的那样。所有配制物手工挤出,然后贮存。

[0582] 表7.制备用于相容性研究的美洛昔康可咀嚼零食

成分	MLX-1	MLX-2	MLX-3	MLX-4	MLX-5	MLX-6
美洛昔康	0.073	0.073	0.073	0.073	0.073	0.073
Nutrisoy 粗粉	25		25	25	25	25
糖粉	23	23	23	23	23	
Arbocel M80 (纤维素粉)	16.627	41.627	20.627	16.627	16.627	39.627
预胶化淀粉	5	5	5	5	5	5
盐	1	1	1	1	1	1
[0583] 牛肉(调味剂)	4	4		4	4	4
丙二醇	9	9	9	9	17	9
甘油明胶(10%)	8	8	8		8	8
起酥	8	8	8	8		8
棕榈酸抗坏血酸酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
α -生育酚	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
甘油				8		
共计	100	100	100	100	100	100

[0584] 1.1贮存条件

[0585] 所有配制物在50℃贮存1个月和在40℃贮存6个月。

[0586] 2.结果

[0587] 2.1外观

[0588] 在每个时间间隔,美洛昔康可咀嚼零食的颜色明显变深。进一步的检查表明:这是由于Nutrisoy粗粉在升高温度下颜色变深(或者也许是“烘烤”)。一些颜色变深也可以归因于牛肉调味剂。

[0589] 2.2美洛昔康含量

[0590] 表8列出了相容性研究期间美洛昔康分析结果。这些结果清楚地表明:配制物MLX-2(不含Nutrisoy粗粉)和MLX-5(不含起酥脂肪)比其它配制物相对更稳定。因此,美洛昔康的降解分别归因于Nutrisoy粗粉和起酥脂肪。

[0591] 表8.在40℃下6个月后可咀嚼零食回收的美洛昔康的百分比

	样品名称	美洛昔康 (%初始)				%差值
		0个月	1个月	3个月	6个月	0-6个月
[0592]	MLX-1	100.00	94.56	95.54	88.15	11.85
	MLX-2	100.00	97.32	99.44	94.35	5.65
	MLX-3	100.00	94.32	93.49	88.78	11.22
	MLX-4	100.00	95.35	107.33	89.99	10.01
	MLX-5	100.00	96.41	101.38	94.62	5.38
	MLX-6	100.00	93.74	101.73	87.08	12.92

[0593] 2.3pH

[0594] 如表9所示,除了MLX-4 (无明胶) 和MLX-5 (无起酥脂肪),在所有配制物中均观察到pH略微降低。

[0595] 表9. 在40℃下6个月后美洛昔康可咀嚼零食的pH

	样品名称	pH				%差值
		0个月	1个月	3个月	6个月	0-6个月
[0596]	MLX-1	5.94	6.0	5.9	5.9	-0.78
	MLX-2	5.03	5.0	5.0	5.0	-1.43
	MLX-3	6.23	6.3	6.2	6.1	-2.42
	MLX-4	5.92	6.1	NT*		0.15
	MLX-5	5.86	6.1	6.0	6.06	3.35
	MLX-6	5.65	6.0	5.9	NT*	-

[0597] NT*-由于样品不足而未测试

[0598] 实施例3-含卡洛芬的可咀嚼零食中的药物-赋形剂相容性研究

[0599] 1. 实验设计

[0600] 通过从每种配制物中依次减去一种成分而制备了一系列配制物,如表10所概述的那样。所有配制物手工挤出,然后贮存。

[0601] 表10. 制备用于相容性研究的卡洛芬可咀嚼零食

卡洛芬狗用咀嚼物						
成分	CAR-1	CAR-2	CAR-3	CAR-4	CAR-5	CAR-6
卡洛芬	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2
Nutrisoy粗粉	25		25	25	25	25
糖粉	23	23	23	23	23	
Arbocel M80 (纤维素粉)	13.5	38.5	17.5	13.5	13.5	36.5
预胶化淀粉	5	5	5	5	5	5
盐	1	1	1	1	1	1
牛肉 (调味剂)	4	4		4	4	4
丙二醇	9	9	9	9	17	9
甘油明胶 (10%)	8	8	8		8	8
起酥脂肪	8	8	8	8		8
棕榈酸抗坏血酸酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
a-生育酚	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
甘油				8		
合计	100	100	100	100	100	100

[0604] 1.1贮存条件

[0605] 所有配制物在50℃贮存1个月和在40℃贮存6个月。

[0606] 2.结果

[0607] 2.1外观

[0608] 在每个时间间隔,卡洛芬可咀嚼零食的颜色明显变深。进一步的检查表明:这是由于Nutrisoy粗粉在升高温度下颜色变深(或者也许是“烘烤”)。一些颜色变深也可以归因于牛肉调味剂。

[0609] 2.2卡洛芬含量

[0610] 表11列出了相容性研究期间卡洛芬分析结果。这些结果清楚地表明:配制物CAR-2 (不含Nutrisoy粗粉)是最稳定的配制物。发现配制物CAR-5 (不含起酥脂肪)在前3个月比其它配制物相对更稳定,之后观察到其稳定性降低。因此,卡洛芬的降解归因于Nutrisoy粗粉和较低程度地归因于起酥脂肪。

[0611] 表11.在40℃下6个月后可咀嚼零食回收的卡洛芬的百分比

	样品名称	卡洛芬 (%初始)				%差值
		0个月	1个月	3个月	6个月	
[0612]	CAR-1	100.00	98.75	95.81	97.15	2.85%
	CAR-2	100.00	98.64	98.14	98.86	1.14%
	CAR-3	100.00	96.62	96.89	95.97	4.03%
	CAR-4	100.00	96.68	95.93	95.38	4.62%
	CAR-5	100.00	97.87	97.94	95.42	4.58%
	CAR-6	100.00	96.43	96.63	95.89	4.11%

[0613] 2.3pH

[0614] 在CAR-2 (不含Nutrisoy粗粉) 中观察到最大的pH降低, CAR-2 (不含Nutrisoy粗粉) 也是就卡洛芬回收而言最稳定的配制物。令人感兴趣的是, 在室温下贮存三个月的CAR-2样品未显示出任何pH降低, 表明pH仅在升高温度下降低。如表12所示, 除了CAR-5 (无起酥脂肪), 在所有其它配制物中均观察到pH略微降低。

[0615] 表12. 在40℃下6个月后卡洛芬可咀嚼零食的pH

	样品名称	pH				%差值
		0个月	1个月	3个月	6个月	
[0616]	CAR-1	5.76	5.66	5.63	5.72	-0.75
	CAR-2	4.96	4.29	4.36	4.32	-12.83
	CAR-3	6.03	5.88	5.75	5.53	-8.29
	CAR-4	5.68	5.67	5.66	5.54	-2.38
	CAR-5	5.63	5.72	5.69	5.70	1.30
[0617]	CAR-6	5.73	5.61	5.58	5.61	-2.09

[0618] 2.4水分含量

[0619] 所有配制物的水分含量在40℃贮存六个月后增加。观察到CAR-4 (无明胶) 和CAR-5 (无起酥脂肪) 中的水分含量增加最大, 表明明胶和起酥限制水分吸收进入可咀嚼零食。观察到MLX-2 (无Nutrisoy粗粉) 和MLX-3 (牛肉调味剂) 中的水分含量增加最少, 表明Nutrisoy粗粉和牛肉调味剂倾向于吸收大气水分。

[0620] 表13. 在40℃下贮存6个月后的卡洛芬可咀嚼零食的水分含量 (%w/w)

样品名称	水分含量 (% w/w)			%差值 (0-6个月)
	0个月	3个月	6个月	
MLX-1	4.97	5.36	5.62	13.03
MLX-2	5.22	5.33	5.47	4.69
MLX-3	5.24	5.65	5.54	5.72
MLX-4	4.58	5.36	5.62	22.70
MLX-5	4.96	6.20	6.16	24.03
MLX-6	5.89	6.51	NT*	-

[0622] NT*-由于样品不足而未测试

[0623] 实施例4-含卡洛芬和美洛昔康的可咀嚼零食

[0624] 1. 实验设计

[0625] 研究了含卡洛芬 (3.2%w/w) 和美洛昔康 (0.073%w/w) 的可咀嚼零食以检查零食历经六个月的稳定性。

[0626] 制备了三种配制物批次的可咀嚼零食。

[0627] ■F1:含5%牛肉型调味剂的卡洛芬可咀嚼零食

[0628] ■F2:含10%牛肉型调味剂的卡洛芬可咀嚼零食

[0629] ■F3:含10%牛肉型调味剂的美洛昔康可咀嚼零食。

[0630] 表14.F1至F3的配制物

编号	成分	功能	配制物 (% w/w)		
			F01	F02	F03
1	卡洛芬	API	3.2	3.2	-
2	美洛昔康	API	-	-	0.073
3	棕榈酸抗坏血酸酯	抗氧化剂	0.2	0.2	0.2
4	Decanox (生育酚)	抗氧化剂	0.1	0.1	-
5	Arbocel M80 (纤维素粉)	稀释剂	14.5	15	15
6	Avicel DG (75% w/w微晶纤维素和 25% w/w磷酸氢钙)	粘合剂	5	5	6.227
8	Methocel A15 Premium (甲基纤维素)	粘合剂	7	7	7
9	牛肉型调味剂	调味剂	5	10	10
10	糖粉	甜味剂	20	19	20
11	氯化钠	湿润剂	-	2	2
12	Precirol ATO5 (二硬脂酸甘油酯)	润滑剂	8	7.5	7.5
13	甘油 (植物)	湿润剂	16	11	11
14	丙二醇	湿润剂	11	12.5	12
15	预胶化玉米淀粉	崩解剂	10	7.5	0
合计			100	100	100

[0632] 通过以下方法制得配制物。

[0633] 将卡洛芬或美洛昔康、棕榈酸抗坏血酸酯、Decanox、Arbocel M80、Avicel DG、Methocel A15 Premium、牛肉型调味剂、糖粉、氯化钠和Precirol AT05通过在行星式混合器中干混来混合在一起。

[0634] 在完成干混后,向干粉末混合物中加入甘油和丙二醇,将所得混合物在行星式混合器中混合直至没有块状物。

[0635] 然后加入预胶化玉米淀粉,将所得混合物进一步混合。

[0636] 然后将所得混合物加入到单螺杆挤出机中,在约46rpm下挤出。

[0637] 所制得的F1和F2的量为500g。所制得的F3的量为700g。

[0638] 1. 化学稳定性

[0639] 1.1 F1 (含5%调味剂的卡洛芬可咀嚼零食)

[0640] 将F1分别在40℃和室温下贮存于泡罩包装和箔片包装中。表15总结了六个月稳定性研究的结果。

[0641] 表15. 历经6个月的F1中的卡洛芬含量

	贮存条件	% w/w 卡洛芬 (%初始)				
		0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
[0642]	室温	3.10	3.05	3.16	3.07	3.05
	(箔片包装)	(100.0%)	(98.4%)	(101.8%)	(99.0%)	(98.2%)
	40℃	3.10	3.11	3.15	3.03	3.07
	(箔片包装)	(100.0%)	(100.4%)	(101.7%)	(97.8%)	(98.8%)
	室温	3.10	NT	NT	3.064	3.06
	(泡罩包装)	(100.0%)			(98.8%)	(98.7%)
[0643]	40℃	3.10	NT	NT	3.12	2.92
	(泡罩包装)	(100.0%)			(100.5%)	(94.1%)

[0644] NT: 未测试

[0645] 如表15所示,在6个月时,箔片包装和泡罩包装内的各配制物中的卡洛芬在室温下仅有极少量的降解。贮存于40℃的泡罩包装内的卡洛芬减少了5.9%。

[0646] 1.2 F2 (含10%调味剂的卡洛芬咀嚼物)

[0647] 将F2于50℃、40℃和室温贮存于箔片包装内。表16总结了六个月稳定性研究的结果。

[0648] 表16. 历经6个月的F2中的卡洛芬含量

	贮存条件	% w/w 卡洛芬 (%初始)				
		0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
[0649]	室温	3.15	3.08	3.15	3.04	3.03
	(箔片包装)	(100.0%)	(97.8%)	(100.0%)	(96.6%)	(96.2%)
	40℃	3.15	3.05	3.14	3.01	3.05
	(箔片包装)	(100.0%)	(96.7%)	(99.8%)	(95.4%)	(96.6%)
	50℃	3.15	3.05	3.14	2.96	NT
	(箔片包装)	(100.0%)	(96.7%)	(99.6%)	(93.8%)	

[0650] NT: 未测试

[0651] 1.3 F3 (含10% 调味剂的美洛昔康咀嚼物)

[0652] 将F3于50℃、40℃和室温贮存于箔片包装中。表17总结了六个月稳定性研究的结果。

[0653] 表17. 历经6个月的F3中的美洛昔康含量。

	贮存条件	% w/w 美洛昔康 (%初始)				
		0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
[0654]	室温	0.0690	0.0686	0.0683	0.0677	0.0671
	(箔片包装)	(100.0%)	(99.4%)	(99.0)	(98.1%)	(97.2%)
	40℃	0.0690	0.0685	0.0669	0.0664	0.0669
	(箔片包装)	(100.0%)	(99.3%)	(97.0%)	(96.2%)	(97.0%)
	50℃	0.0690	0.0666	0.0675	0.0654	NT
	(箔片包装)	(100.0%)	(96.5%)	(97.8%)	(94.8%)	

[0655] NT: 未测试

[0656] 2. 物理稳定性

[0657] 2.1 外观

[0658] 观察到在40℃和50℃下F1-F3咀嚼物明显颜色变深, 其中深色在咀嚼物的表面及其内部更为强烈。室温下贮存的F1-F3咀嚼物中没有观察到显著的颜色变化。

[0659] 2.2 水分含量

[0660] 通过Karl Fisher滴定法分析了咀嚼物的水分含量。在六个月贮存期期间观察到F1-F3的水分含量(%w/w)的少量变化, 如表18所总结的那样。

[0661] 表18. 历经6个月的F1-F3的水分含量。

	样品名称	包装	水分含量 (% w/w)				
			0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
[0662]	F1-室温	箔片包装	8.2	4.1	4.7	5.9	6.5
	F1 - 40℃	箔片包装	8.2	4.7	4.6	5.0	5.5
	F1-室温	泡罩包装	8.2	NT	NT	8.1	6.1
	F1 - 40℃	泡罩包装	8.2	NT	NT	5.6	8.7
	F2 - 室温	箔片包装	3.5	5.3	4.2	4.9	6.6
	F2 - 40℃	箔片包装	3.5	4.8	4.7	6.3	4.8
	F2 - 50℃	箔片包装	3.5	3.2	5.0	5.1	NT
	F3 - 室温	箔片包装	5.5	6.7	5.1	5.0	4.5
	F3 - 40℃	箔片包装	5.5	5.4	5.3	4.7	4.8
	F3 - 50℃	箔片包装	5.5	5.9	5.9	5.0	NT

[0663] NT: 未测试

[0664] 据认为, F1的高的初始水分含量可归因于咀嚼物的粉化和分析之间的时滞(12天)(之后避免了这种时滞)。

[0665] 2.3pH

[0666] 在六个月贮存期期间观察到F1-F3的pH的最小变化, 如表19所总结的那样。

[0667] 表19. 历经6个月的F1-F3的pH

	样品名称	包装	pH				
			0个月	1个月	2个月	3个月	6个月
[0668]	F1-室温	箔片包装	5.1	5.1	5.2	5.3	5.3
	F1 - 40℃	箔片包装	5.1	4.9	5.0	5.0	4.8
	F1-室温	泡罩包装	5.1	NT	NT	5.2	5.3
	F1 - 40℃	泡罩包装	5.1	NT	NT	5.0	4.8
	F2 - 室温	箔片包装	5.0	5.0	5.0	5.0	4.9
	F2 - 40℃	箔片包装	5.0	4.9	4.9	4.8	4.9
	F2 - 50℃	箔片包装	5.0	4.9	4.9	4.9	NT
	F3 - 室温	箔片包装	5.3	5.4	5.3	5.2	5.4
	F3 - 40℃	箔片包装	5.3	5.3	5.3	5.1	5.4
	F3 - 50℃	箔片包装	5.3	5.2	5.3	5.2	NT

[0669] 2.4微生物学稳定性

[0670] 分别对室温六个月后的F1以及室温和40℃六个月后的F2进行了微生物学评估。表20总结了微生物学实验结果。

[0671] 表20. 在F1和F2中的微生物学测试。

	样品名称	稳定性 时间点	包装	微生物学测试		
				TAMC	TYMC	病原体*
[0672]	F1-室温	6 个月	箔片包装	<10 cfu/g	<10 cfu/g	未检出
	F2-40℃	6 个月	箔片包装	<10 cfu/g	<10 cfu/g	未检出
[0673]	F2-室温	6 个月	泡罩包装	<10 cfu/g	<10 cfu/g	未检出

[0674] *检测的病原体:大肠杆菌(E.coli)、金黄色葡萄球菌(S.aurens)、绿脓杆菌(P.aeruginosa)、沙门氏菌(Salmonella)

[0675] F1-3在测试期间是稳定的。

[0676] 基于稳定性实验、药物-赋形剂相容性研究和挤出实验,如下配制了包含卡洛芬和美洛昔康的半软可咀嚼零食。

[0677] ■在制备期间的任意时间不向咀嚼配制物中添加水。

[0678] ■瓜尔胶被更高浓度的强效干粘合剂、Methocel(甲基纤维素)和Avicel(75%微晶纤维素+25%磷酸氢钙)替换,以改善咀嚼物的刚性和强度。

[0679] ■降低Nutrisoy粗粉的量或不使用Nutrisoy。

[0680] ■移除聚维酮,因为其含有痕量的过氧化物杂质。它们被其它崩解剂如预胶化玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠和淀粉羟乙酸钠替换。

[0681] ■使用棕榈酸抗坏血酸酯作为抗氧化剂,因为它是预期在粉末混合物中具有较好分布的粉末。使用生育酚,因为它与棕榈酸抗坏血酸酯具有协同效应。

[0682] ■起酥脂肪被在40-90℃熔融的其它脂肪/脂质所替代。在配制物中使用熔点为50-60℃的二硬脂酸甘油酯NF/甘油二硬脂酸酯(I型)EP。也试验了其它数种脂肪,例如单硬脂酸甘油酯(熔点:54-64℃)、山嵛酰基聚氧-8-甘油酯NF(滴点:60-74℃)、氢化椰子油或硬脂(熔点:42-44℃)。

[0683] ■将右旋糖替换为非还原糖(蔗糖)以避免它们的美拉德反应。

[0684] 以这种方式制备的咀嚼物具有以下益处:

[0685] ■刚性,但是耐嚼。不容易发生变形,0%或非常低的脆性

[0686] ■不随时间推移而硬化或变脆。

[0687] ■容易制备。

[0688] ■活性成分具有良好的化学稳定性。

[0689] ■无微生物污染。

[0690] ■与市场上其它产品[Drontal、Heartgard]相比,快速溶出。

[0691] 实施例5-美洛昔康的六个月初始稳定性报告

[0692] 本实施例描述了三个批次的含美洛昔康的狗用可咀嚼零食的六个月稳定性实验。

[0693] 2.5.实验设计

[0694] 制备了三个小规模批次的含美洛昔康的狗用可咀嚼零食,每个批次1.5kg。

[0695] 三个批次中的每个批次各代表了不同的配制物。将来自各批次的所有咀嚼物包装在热封铝箔袋中,在三个稳定性条件下贮存12个月。

[0696] 2.6配制物细节

[0697] 制备了B1、B2和B3三个批次的含美洛昔康的狗用可咀嚼零食。表21显示了每个批次的配制物细节。所有的量均以%w/w显示。

[0698] 表21. 三个批次的美洛昔康狗用可咀嚼零食的配制物细节

批号	B1	B2	B3
[0699] 美洛昔康	0.073	0.073	
美洛昔康-PEG6000 (1:3) 颗粒			0.292
瓜尔胶	0.25	0.25	0.25
牛肉调味剂	3.00	3.00	3.00
盐	2.00	2.00	2.00
Polyplasdone XL (交聚维酮)	5.00	5.00	5.00
Arbocel M80 (纤维素粉)	7.00	7.00	7.00
Nutrisoy粗粉40/20	25.00	25.00	25.00
[0700] 右旋糖一水合物USP (QS)	18.18	24.58	24.36
水	10.00		
甘油	13.00	13.00	13.00
丙二醇	6.40	10.00	10.00
Decanox (生育酚)	0.10	0.10	0.10
起酥脂肪	10.00	10.00	10.00
总计	100.00	100.00	100.00

[0701] 2.7贮存条件和测试

[0702] 针对稳定性说明AR-STs-0014, Issue-1测试了稳定性样品。表22显示了用于稳定性测试的贮存条件和时间点。

[0703] 表22. 美洛昔康狗用可咀嚼零食的初始稳定性测试的贮存条件和时间点

贮存条件	测试间隔 (月)							备品
	0	1	2	3	6	9	12	
[0704] 室温		X*	X*	X*	X*	X	X	X
30°C/65% RH	A	X*	X*	X*	X	X	X	X
40°C/65% RH		X	X	X	X	X	X	X

[0705] A初始测试 (T=0) : 按照AR-STs-0014的全测试 (需23个咀嚼物)。

[0706] X*按照AR-STs-0014的仅物理测试:pH、水分、崩解度和外观 (需5个咀嚼物)。

[0707] x按照AR-STs-0014的全测试,除了不要求含量均匀度 (需13个咀嚼物)

[0708] 将备品放置在室温条件、30°C/65%RH和40°C/75%RH下。

[0709] 3. 结果

[0710] 下表23显示了测试结果总结。

[0711] 表23. 测试结果总结

[0712]

BN	时间		MLX 含量			水 %	pH	崩解 (min)
	点	条件	平均 %	RRD%	RSD%			
052130 初始配制物	0M	RT	0.0729	1.64	0.79	14.34	6.2	50.4
	1M	RT				14.14	6.1	52.5
		30°C				14.44	5.8	65.4
		40°C	0.0722	0.56	1.18	14.17	5.6	58.6
	2M	RT				14.69	6.1	64.2
		30°C				13.76	5.5	106.3
		40°C	0.0701	2.70	1.14	15.68	5.4	128.6
	3M	RT				14.24	6.0	56.4
		30°C				15.29	5.5	122.3
		40°C	0.0670	2.23	0.94	15.79	5.2	132.2
	6M	RT				14.06	5.9	79.5
		30°C	0.0544	-0.15	0.76	14.80	5.8	249.7
		40°C	0.0539	-1.56	0.98	15.37	5.6	360+
052131 无添加水	0M	RT	0.0721	0.69	0.31	6.03	6.0	61.5
	1M	RT				6.91	6.1	44.3
		30°C				7.44	5.7	46.3
		40°C	0.0393	0.43	0.22	6.94	5.5	44.5
	2M	RT				7.00	6.1	56.2
		30°C				7.10	5.6	50.3
		40°C	0.0668	3.15	1.30	8.46	5.5	44.4
	3M	RT				6.63	6.0	42.4
		30°C				7.95	5.5	37.4
		40°C	0.0649	1.23	0.51	8.17	5.3	26.4
	6M	RT				7.36	5.0	42.3
		30°C	0.0618	0.16	0.48	8.32	5.1	29.5
		40°C	0.0679	0.69	0.38	8.86	5.1	36.5
052132 MLX-PEG 颗粒 无添加水	0M	RT	0.0735	7.87	3.25	5.81	6.0	55.5
	1M	RT				7.29	6.1	50.4
		30°C				7.09	5.7	48.4
		40°C	0.0687	6.59	2.91	6.99	5.6	46.7
	2M	RT				6.36	5.0	53.8
		30°C				8.50	5.6	45.5
		40°C	0.0687	7.53	3.44	8.56	5.5	41.7
	3M	RT				7.19	5.0	38.3
		30°C				6.07	5.5	30.4
		40°C	0.0684	4.49	2.15	6.01	5.3	27.7
	6M	RT				6.94	4.8	44.7
		30°C	0.0635	2.69	1.22	8.44	5.0	34.9
		40°C	0.0611	4.67	2.64	8.03	5.0	35.6

[0713] 3.1感官性能

[0714] 含美洛昔康的狗用可咀嚼零食的颜色和外观有显著变化。咀嚼物的颜色随时间和温度而加深。气味在任何贮存条件下均没有变化。

[0715] 3.2pH

[0716] 历经六个月含美洛昔康的狗用可咀嚼零食的pH有显著降低。B2和B3的pH差异较B1大。

[0717] 3.3崩解时间

[0718] 所有三个批次的崩解时间均有显著变化。B1的崩解时间随温度增加，而B2和B3的崩解时间在较高温度下贮存后缩短。

[0719] 在任何温度下贮存后的B2和B3的崩解时间小于B1的相应崩解时间。

[0720] 3.4%水分含量

[0721] 所有三个批次的狗用咀嚼物的水分含量均总体增加。在于40℃/75%RH贮存的样品中观察到最大变化。发现B2和B3的水分含量差异与B1相比更大。

[0722] 3.5美洛昔康含量

[0723] 发现美洛昔康含量随时间线性降低。于30℃/65%RH和40℃/75%RH贮存六个月后,其已经下降到低于90%w/w的规格限度。

[0724] 3.6含量均匀度

[0725] 仅在释放时测试了含美洛昔康的狗用可咀嚼零食中美洛昔康的含量均匀度,发现在可接受限度内。

[0726] 3.7物理性质

[0727] 可咀嚼零食没有干燥,并保持它们的柔韧特性。

[0728] 将所述可咀嚼零食进行测定所述可咀嚼零食的可变形性的硬度测量。比用水制备的可咀嚼零食的测量低的测量表明:与用添加水制备的可咀嚼零食相比,不使用游离水(即添加水)制备允许可咀嚼零食保持其可变形性。用水制备的可咀嚼零食变脆,这影响它们的溶出速率和药物稳定性。

[0729] 4.结论

[0730] 当于30℃/65%RH和40℃/75%RH贮存六个月后测试时,所有三个批次的含美洛昔康的狗用可咀嚼零食的美洛昔康含量均降低至90%w/w以下。这可能是由于存在Nutrisoy粗粉40/20,实施例2提示其对美洛昔康的稳定性具有有害影响。配制物B1中水的存在也可以对美洛昔康的稳定性具有有害影响。同样,在所有贮存条件下均观察到所有三个批次的外观、崩解时间和水分含量有显著变化。

[0731] 实施例6-水活度

[0732] 测试了两种可咀嚼配制物的水活度。一种配制物是不含药物活性剂的安慰剂,另一种含有美洛昔康。所用方法是AOAC 978.18。结果示于下表24中。

[0733] 表24.可咀嚼配制物的水活度

	配制物	描述	水活度
[0734]	F6	6个月时的可咀嚼配制物安慰剂	0.335
	F3	23个月时的美洛昔康可咀嚼配制物	0.292

[0735] 两种配制物均具有低的水活度。

[0736] 下表25给出了F3和F6的成分细节。所有量以%w/w示出。

[0737] 表25.F3和F6的成分

	成分	F3	F6
[0738]	美洛昔康	0.073	-
	棕榈酸抗坏血酸酯	0.2	0.2
	纤维素粉	15	13
	Avicel DG (微晶纤维素75% w/w和碳酸氢钙25% w/w)	6.127	6.5

[0739]	甲基纤维素	7	7
	牛肉型调味剂	10	-
	香草调味剂	-	1
	焦糖色素	-	0.3
	糖果糖粉	20	20
	氯化钠	2	-
	二硬脂酸甘油酯	7.5	8
	甘油（植物）	11	14
	丙二醇	12	15
	预胶化淀粉	9	10
	交联羧甲基纤维素钠	-	5
	总计	100.00	100.00

[0740] 测定F3的日期为23个月时,测定F6的日期为6个月时。数据表明,可以在可咀嚼配制物中历经延长的时间期维持低水活度。

[0741] 实施例7-质地性质分析

[0742] 对五种可咀嚼配制物 (F1、F3、F7、F8和F9) 的质地性质进行分析。

[0743] 1. 配制物

[0744] 配制物为圆柱形挤出物的形式,直径为15mm,高为14-16mm。

[0745] 下表26给出了每种配制物的每种成分的细节。

[0746] F1、F3和F9分别含有卡洛芬、美洛昔康和甲氧氯普胺。F7和F8为不含药物活性剂的安慰剂。在测试的日期时,F1为24个月,F3为23个月,F7和F8为6个月,F9为2个月。

[0747] 表26. 配制物成分

[0748]	成分	F1	F3	F7	F8	F9
	美洛昔康	-	0.073	-	-	-
	卡洛芬	3.2	-	-	-	-
	甲氧氯普胺	-	-	-	-	0.3
	棕榈酸抗坏血酸酯	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	生育酚	0.1	-	-	-	-
	Arobcel M80（纤维素粉）	14.5	15	13	12.8	12.5
	Avicel DG（微晶纤维素75% w/w和碳酸氢钙25% w/w）	5	6127	6.5	5	5
	甲基纤维素	7	7	7	7	7
	人造牛肉调味剂	5	10	-	-	5
	黄油焦糖调味剂	-	-	1	-	-
	烤猪肉调味剂	-	-	-	5	-
	鸡肉脂肪浓缩物	-	-	-	0.5	-
	烩牛肉调味剂	-	-	-	-	0.5

[0749]	焦糖色素	-	-	0.3	-	-
	糖果糖粉	20	20	20	20	20
	氯化钠	-	2	-	-	-
	二硬脂酸甘油酯	8	7.5	8	8	8
	甘油（植物）	16	11	14	13	13
	丙二醇	11	12	15	13.5	13.5
	预胶化淀粉	10	9	10	10	10
	交联羧甲基纤维素钠	-	-	5	5	5
	总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0750] 2. 质地性质分析

[0751] 质地性质分析是通过以恒定速率在基座和板之间压制食物样品两次并随时间测定力来模拟两次“咬合”的质地测量。该测试广泛地用于食物研究中。

[0752] 2.1 测试过程

[0753] 采用Instron 4444质地分析仪器对每种配制物的单个圆柱形挤出物进行测试，所述圆柱形挤出物的直径为15mm，高度为14-16mm。采用直径为65mm的铝板以100mm/min的十字头速度对每个片进行双9mm压缩。所有测试在室温（25±1℃）下进行。

[0754] 2.2 结果

[0755] 下表27和28显示了质地性质分析的结果。

[0756] 表27. 压缩

[0757]	配制物	高度（mm）	目标压缩（mm）	实际压缩*（mm）	压缩（%）
	F1	15.1	9	8.8	58
	F3	15.7	9	8.7	56
	F7	14.8	9	8.6	58
	F8	14.0	9	8.2	58
	F9	16.1	9	8.8	55

[0758] *实际压缩取决于测试样品的形状。

[0759] 所有测试片实现了程度相当的压缩。

[0760] 表27. 质地性质分析

配制物	硬度 (N)	压缩能 (N.mm)	附着力 (N.mm)	凝聚性	弹性 (%)	咀嚼度 (N)	模量 (N/mm)
[0761] F1	180	897	-2.94	0.082	15	2.26	34.9
F3	267	1432	-6.14	0.081	18	3.90	53.2
F7	162	740	-0.49	0.088	19	2.78	28.9
F8	231	912	-2.55	0.089	19	3.93	34.4
F9	154	819	-2.61	0.086	19	2.57	31.4

[0762] 概括而言,对于所有的测试配制物,结果是相似的。这表明配制物的质地贮存中不明显改变。

[0763] 值得注意的是,所有测试样品在第一次咬合中产生,而不是断裂。

[0764] 图2显示了F8的双压缩曲线。所述曲线对于测试的配制物而言是典型的。

[0765] 下表28提供了上表27中的配制物的性质描述和如何评价所述性质。

[0766] 表28. 所评估性质的描述

性质	定义或计算
断裂 (N)	力曲线中的第一个峰。也称为脆性。在任何测试样品中均未观察到。
硬度 (N)	最大压缩时的力。
压缩能 (N.mm)	对于第一次咬合而言的力-变形曲线下的面积。
附着力 (N.mm)	对于第一次咬合而言的延伸曲线下的面积。当探针反转时, 样品可竖起, 记录负性力直到样品释放。
[0767] 凝聚性 (-)	第二次咬合的压缩能除以第一次咬合的压缩能。
弹性 (-)	第二次压缩期间和第一次压缩期间的与样品接触持续时间的比。弹性是样品从第一次压缩恢复的程度的测量。1值指完全恢复, 0值指无恢复 (样品不从压缩中反弹回来)。
咀嚼度 (N)	硬度、附着力和弹性的乘积。
模量 (N/mm)	力-变形曲线的初始斜率。通过3mm压缩的力除以3mm来计算。

[0768] 实施例8-可咀嚼配制物的成分

[0769] 制备了具有表29所示成分的可咀嚼配制物。所有量均以 %w/w 示出。

[0770] 表29. 可咀嚼配制物的成分

[0771]

成分	类别	功能	含量
API	各种	治疗剂	0.073-16.0%
总计 API			0.073-16.0%
棕榈酸抗坏血酸酯	脂肪酸酯	抗氧化剂/稳定剂	0.20%
BHT	酚类	抗氧化剂/稳定剂	
生育酚	维生素E	抗氧化剂/稳定剂	0.10%
缓冲剂	各种	稳定剂	
总计抗氧化剂/稳定剂			0-0.3%
交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	纤维素生物聚合物	超崩解剂	0-25%
淀粉羟乙酸钠 (SSG)	淀粉	超崩解剂	0-5%
Polyplasdone XL (交聚维酮)	聚维酮	超崩解剂	0-5%
预胶化淀粉	淀粉	崩解助剂	0-10%
总计崩解剂			0-25%
Nutrisoy粗粉	蛋白质	填充剂	20-25%
小麦胚芽	蛋白质	填充剂	25%

[0772]

Arbocel M80 (纤维素粉)	纤维素生物聚合物	填充剂	0-15%
乳糖—水合物	二糖	填充剂	0-48%
总计填充剂			适量
Avicel DG (75% w/w微晶纤维素和25% w/w磷酸氢钙)	微晶纤维素和磷酸氢钙	填充剂/粘合剂	0-10%
Methocel A15 Premium (甲基纤维素)	纤维素醚生物聚合物	填充剂/粘合剂	3-15%
总计粘合剂			0.25-25%
调味剂 (固体)	合成	调味剂/味道掩蔽剂	3-10%
调味剂 (液体)	合成	调味剂/味道掩蔽剂	0.5-2%
总计调味剂			0-10%
糖粉	糖	甜味剂	0-30%
右旋糖—水合物	糖	甜味剂	10.15-28.18%
可压缩糖	糖	甜味剂	0-39%
总计糖			10-64%
Precirol ATO5 (甘油硬脂酸酯)	硬脂酸甘油酯 (混合聚合物)	润滑剂 (脂肪/脂质)	7-8%
起酥脂肪	脂质/脂肪	润滑剂 (脂肪/脂质)	10%
总计润滑剂			7-10%
甘油 (植物)	甘油	增塑剂/湿润剂	0-36%%
丙二醇	二醇	增塑剂/湿润剂	0-31%%
总计增塑剂/湿润剂			16-36%
PEG-6000		保护性包衣	0.219-20%
硬脂酸		保护性包衣	0.657%
总计包衣			0.219-20%
共计			100%

[0773] 上表29中的活性成分 (API) 选自下表30中列出的那些。所有量均以 %w/w 示出。

[0774] 表30. 可咀嚼配制物中的API

[0775]

API	类别	水溶性	含量
卡洛芬	NSAID	差	3.2
美洛昔康	NSAID	差	0.073
苯海拉明	抗组胺剂	可溶	0.83
甲氧氯普胺	止吐剂	可溶	0.33-2
赐诺杀 (spinosad)	杀寄生虫剂	可溶	16

[0776]	泼尼松龙	皮质类固醇	差	1.33
	米尔倍霉素肟	杀寄生物剂	差	0.1-3%
	噻嘧啶	杀寄生物剂	差	10.56%
	阿巴克丁	杀寄生物剂	差	0.0073%
	吡喹酮	杀寄生物剂	可溶	3.67%
	奥苯达唑	杀寄生物剂	差	16.50%

[0777] 下表31提供了所制备的45种可咀嚼配制物(一些安慰剂)的细节。

[0778]

表 31. 本发明的配制物

成分	1	2	3	4
API	美洛昔康 (0.073%)	安慰剂	美洛昔康 (0.073%)	安慰剂
崩解剂	Ac-Di-Sol			
	预胶化淀粉			
填充剂/粘合剂	其它	Polyplasdone XL (5%)	Polyplasdone XL (5%)	Polyplasdone XL (5%)
	Arbocel M80	7.00%	7%	4%
增塑剂/湿润剂	Avicel DG			
	粘合剂	瓜尔胶 (0.25%)	瓜尔胶 (0.25%)	瓜尔胶 (0.25%)
其它	小麦胚芽 (25%)	Nutrisoy粗粉 (25%)	Nutrisoy粗粉 (25%)	Nutrisoy粗粉 (20%)
	甘油	13%	13%	13%
其它	丙二醇	6.40%	10.00%	10.00%
	盐 (2%)	盐 (2%)	盐 (2%)	盐 (1.5%)
调味剂/甜味剂/着色剂	调味剂	牛肉粉末 (3%)	牛肉粉末 (3%)	牛肉粉末 (3%)
	糖	右旋糖 (28.18%)	右旋糖 (24.58%)	右旋糖 (13.15%)
抗氧化剂/稳定剂	着色剂			
	棕榈酸抗坏血酸酯	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)
消滑剂	其它			
	起酥 (10%)	起酥 (10%)	起酥 (10%)	起酥 (10%)
总计液体				PEG6000 (20%)
	19.40%	23.00%	23.00%	23.00%

[0779]

成分	5	6	7	8
API	安慰剂	美洛昔康 (0.073%)	美洛昔康 (0.073%)	美洛昔康 (0.073%)
崩解剂	Ac-Di-Sol			
	预胶化淀粉			
其它	Polyplasdone XL (5%)	Polyplasdone XL (5%)	Polyplasdone XL (5%)	Polyplasdone XL (5%)
填充剂/粘合剂	Arbocel M80	4%	7%	7%
	Avicel DG			
粘合剂	瓜尔胶 (0.25%)	瓜尔胶 (0.25%)	瓜尔胶 (0.25%)	瓜尔胶 (0.25%)
其它	Nutrisoy粗粉 (25%)	Nutrisoy粗粉 (25%)	Nutrisoy粗粉 (25%)	Nutrisoy粗粉 (25%)
增塑剂/湿润剂	甘油	13%	13%	13%
	丙二醇	8%	10%	10%
其它	盐 (1.5%)	盐 (2%)	盐 (2%)	盐 (2%)
调味剂/甜味剂/着色剂	牛肉粉末 (3%)	牛肉粉末 (3%)	牛肉粉末 (3%)	牛肉粉末 (3%)
	糖	右旋糖 (10.15%)	右旋糖 (23.92%)	右旋糖 (23.92%)
	着色剂			
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)
其它				
润滑剂	起酥 (10%)	起酥 (10%)	起酥 (10%)	起酥 (10%)
	PEG6000 (20%)	PEG6000 (0.219%)	PEG6000 (0.657%)	硬脂酸 (0.657%)
总计液体	21.00%	23.00%	23.00%	23.00%

[0780]

成分	9	10	11	12
API	卡洛芬 (3.2%)	卡洛芬 (3.2%)	卡洛芬 (3.2%)	美洛昔康 (0.073%)
崩解剂	Ac-Di-Sol			
	预胶化淀粉	5%	7.50%	9%
	其它			
填充剂/粘合剂	Arbocel M80	14.5	15%	15%
	Avicel DG	5%	5%	6.13%
	粘合剂	Methocel (7%)	Methocel (7%)	Methocel (7%)
	其它			
增塑剂/湿润剂	甘油	16%	11%	11%
	丙二醇	11%	12.50%	12%
	其它		盐 (2%)	盐 (2%)
调味剂/甜味剂/着色剂	牛肉粉末 (5%)	牛肉粉末 (10%)	牛肉粉末 (10%)	牛肉粉末 (10%)
	糖	ICS (20%)	ICS (19%)	ICS (20%)
	着色剂			
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)
	其它	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)
润滑剂		Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (7.5%)	Precirol AT05 (7.5%)
总计液体	27.00%	27.00%	23.50%	23.00%

[0781]

成分	13	14	15	16
API	卡洛芬 (3.2%)	卡洛芬 (3.2%)	安慰剂	安慰剂
崩解剂				
Ac-Di-Sol		5%	5%	5%
预胶化淀粉	6%	5%	10%	10%
其它	SSG (5%)			
填充剂/粘合剂				
Arbocel M80	13%	13%		12.80%
Avicel DG	5%	5%	6%	5%
粘合剂	Methocel (7%)	Methocel (7%)	Methocel (7%)	Methocel (7%)
其它				
增塑剂/湿润剂				
甘油	10%	11%	12%	13%
丙二醇	12%	12%	12%	14%
其它	盐 (2%)	盐 (2%)	盐 (2%)	
调味剂/甜味剂/着色剂				
调味剂	牛肉粉末 (10%)	牛肉粉末 (10%)	牛肉汁液 (0.5%)	牛肉粉末 (5%)
糖	ICS (19%)	ICS (19%)	乳糖 (23.8%)	ICS (20%)
着色剂				
抗氧化剂/稳定剂				
棕榈酸抗坏血酸酯	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)
其它	Decanox (0.1%)	Decanox (0.1%)		
润滑剂				
	Precirol AT05 (7.5%)	Precirol AT05 (7.5%)	Precirol AT05 (7.5%)	Precirol AT05 (8%)
总计液体	22.00%	23.00%	24.00%	27.00%

[0782]

成分	17	18	19	20
API	安慰剂	安慰剂	安慰剂	安慰剂
崩解剂	Ac-Di-Sol 预胶化淀粉 其它	5% 10% 10%	5% 10% 10%	5% 10% 10%
填充剂/粘合剂	Arbocel M80 Avicel DG 粘合剂 其它	12.80% 5% Methocel (7%) Methocel (7%)	13% 6.50% Methocel (7%) Methocel (7%)	13% 6.50% Methocel (7%) Methocel (7%)
增塑剂/润滑剂	甘油 丙二醇 其它	13% 13.50% 14%	14% 15% 15%	14% 15% 15%
调味剂/甜味剂/着色剂	调味剂 糖 着色剂	牛肉粉末+汁液(5%+0.5%) ICS (20%) ICS (20%)	黄油焦糖液体 (1%) ICS (21%) 焦糖 (2%)	香草液体+香草醛 (1%+0.4%) ICS (20%) 焦糖 (0.3%)
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯 其它	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%) 棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%) 棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%) 棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)
润滑剂	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)
总计液体	26.50%	27.00%	29.00%	29.00%

[0783]

成分	21	22	23	24
API	安慰剂	安慰剂	安慰剂	安慰剂
崩解剂				
Ac-Di-Sol	5%	5%	5%	5%
预胶化淀粉	10%	10%	10%	10%
其它				
填充剂/粘合剂				
Arbocel M80	12.80%	12.80%	12.80%	12.80%
Avicel DG	5%	5%	5%	5%
粘合剂	Methocel (7%)	Methocel (7%)	Methocel (7%)	Methocel (7%)
其它				
增塑剂/湿润剂				
甘油	13%	13%	13%	13%
丙二醇	13.5%	13.5%	13.5%	13.5%
其它				
调味剂/甜味剂/着色剂				
调味剂	鸡肉粉末+鱼汁液 (5%+0.5%)	牛肉粉末+汁液 (5%+0.5%)	猪肉粉末+鸡肉汁液 (5%+0.5%)	鸡肉粉末+鸡肉汁液 (5%+0.5%)
糖	ICS (20%)	ICS (20%)	ICS (20%)	ICS (20%)
着色剂				
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯 棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)
其它				
润滑剂	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)
总计液体	26.50%	26.50%	26.50%	26.50%

[0784]

成分	25	26	27	28
API	甲氧氯普胺 (0.3%)	赐诺杀 (16%)	Defenhydramine (苯海拉明) (0.83%)	泼尼松龙 (1.3%)
崩解剂	Ac-Di-Sol 5% 预胶化淀粉 10% 其它	5% 10%	5% 10%	5% 10%
填充剂/粘合剂	Arbocel M80 12.50% Avicel DG 5% 粘合剂 Methocel (7%) 其它	6.80% 5% Methocel (7%)	9.97% 7% Methocel (7%)	10.70% 7% Methocel (7%)
增塑剂/湿润剂	甘油 13% 丙二醇 13.5% 其它	12.50% 12%	13% 13.50%	14% 15%
调味剂/甜味剂/着色剂	牛肉粉末+汁液 (5%+0.5%) 糖 ICS (20%) 着色剂	牛肉粉末+汁液 (5.5%+2%) ICS (20%)	猪肉粉末+ 鸡肉汁液 (5%+0.5%) ICS (20%)	黄油焦糖液体 (1%) ICS (21%) 焦糖 (0.3%)
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯 棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)	棕榈酸抗坏血酸酯 (0.2%)
其它				
润滑剂	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)	Precirol AT05 (8%)
总计液体	26.50%	24.50%	26.50%	29.00%

[0785]

成分	29	30	31	32
API	安慰剂	甲氧氯普胺 (2%)	甲氧氯普胺 (2%)	甲氧氯普胺 (2%)
崩解剂	Ac-Di-Sol	10%	5%	25%
	预胶化淀粉			
	其它			
填充剂/粘合剂	Arbocel M80	0.00%	0.00%	15.00%
	Avicel DG	0%	2%	4%
	粘合剂	Methocel (4%)	Methocel (3%)	Methocel (6%)
	其它			
增塑剂/湿润剂	甘油	9%	10%	10.00%
	丙二醇	13%	6%	6%
	其它			
调味剂/甜味剂/着色剂	调味剂	可压缩糖 (39%)	可压缩糖 (30%)	可压缩糖 (10%)
	糖	ICS (25%)	ICS (30%)	ICS (10%)
	着色剂			
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯			
	其它			
润滑剂	Precirol AT05 (6.5%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)
总计液体	21.50%	16.00%	16.00%	26.00%

[0786]

成分	33	34	35	36
API	甲氧氯普胺 (2%)	甲氧氯普胺 (2%)	甲氧氯普胺 (2%)	卡洛芬 (2%)
崩解剂	Ac-Di-Sol 5%	25%	5%	5%
预胶化淀粉				
其它				
填充剂/粘合剂	Arbocel M80 15.00%	2.00%		
	Avicel DG 10%	10%	2%	2%
粘合剂	Methocel (15%)	Methocel (15%)	Methocel (3%)	Methocel (3%)
其它			乳糖 (48%)	乳糖 (5%)
增塑剂/湿润剂	甘油 18%	11%	12.00%	10%
	丙二醇 8%	18%	11%	6%
其它				
调味剂/甜味剂/着色剂	调味剂 可压缩糖 (10%)			可压缩糖 (30%)
糖	ICS (10%)	ICS (10%)	ICS (10%)	ICS (30%)
着色剂				
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯			
其它				
润滑剂	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)
总计液体	26.00%	29.00%	23.00%	16.00%

[0787]

成分	37	38	39	40
API	卡洛芬 (2%)	卡洛芬 (2%)	卡洛芬 (2%)	卡洛芬 (2%)
崩解剂	Ac-Di-Sol 25%	5%	8%	25%
预胶化淀粉				
其它				
填充剂/粘合剂	Arbocel M80			
	Avicel DG 2%	10%	3%	10%
粘合剂	Methocel (3%)	Methocel (15%)	Methocel (4.5%)	Methocel (10%)
其它	乳糖 (33%)	乳糖 (30%)		
增塑剂/湿润剂	甘油 10%	10%	6%	13%
	丙二醇 8%	11%	10%	16%
其它				
调味剂/甜味剂/着色剂	调味剂		可压缩糖 (30%)	
	糖 ICS (10%)	ICS (10%)	ICS (30%)	ICS (10%)
着色剂				
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯			
其它				
润滑剂	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)
总计液体	18.00%	21.00%	16.00%	29.00%

[0788]

成分	41	42	43	44
API	卡洛芬 (2%)	卡洛芬 (2%)	卡洛芬 (2%)	卡洛芬 (2%)
崩解剂	Ac-Di-Sol 25%	25%	25%	25%
预胶化淀粉				
其它				
填充剂/粘合剂	Arbocel M80			
	Avicel DG 10%	10%	10%	10%
粘合剂	Methocel (10%)	Methocel (10%)	Methocel (10%)	Methocel (10%)
其它				
增塑剂/湿润剂	甘油 0%	36%	0%	25%
	丙二醇 25%	0%	31%	0%
其它				
调味剂/甜味剂/着色剂	糖 ICS (10%)	ICS (10%)	ICS (10%)	ICS (10%)
着色剂				
棕榈酸抗坏血酸酯				
其它				
润滑剂	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)	Precirol AT05 (7%)
总计液体				
	25.00%	36.00%	31.00%	25.00%

[0789]

成分	45
API	卡洛芬 (2%)
崩解剂	Ac-Di-Sol 25%
	预胶化淀粉
	其它
填充剂/粘合剂	Arbocel M80
	Avicel DG 10%
	粘合剂 Methocel (10%)
	其它
增塑剂/湿润剂	甘油 25%
	丙二醇 10%
	其它
调味剂/甜味剂/着色剂	调味剂
	糖 ICS (10%)
	着色剂
抗氧化剂/稳定剂	棕榈酸抗坏血酸酯
	其它
润滑剂	Precirol AT05 (7%)
总计液体	35.00%

[0790] 实施例9-本发明的配制物的溶出

[0791] 制备了八种可咀嚼配制物,并测试了它们的溶出。所用方法如上文实施例1中所述。结果在下表32中示出。所有的量均以%w/w示出。

[0792] 表32. 本发明的配制物的溶出

[0793]

	API	DT (分钟)	在15分钟时的API溶出
F#1	甲氧氯普胺	22	<75%
F#2	甲氧氯普胺	30	>75%
F#3	甲氧氯普胺	12	>75%
F#4	甲氧氯普胺	15	>75%
F#5	卡洛芬	30	<75%
F#6	卡洛芬	15	<75%
F#7	卡洛芬	18	>75%
F#8	卡洛芬	27	>75%

[0794] 配制物F#1-F#8的成分细节在下表33中示出。所有的量均以%w/w示出。

[0795] 表33. 配制物的成分

[0796]

成分	F#1	F#2	F#3	F#4	F#5	F#6	F#7	F#8
可溶性API (甲氧氯普胺)	2%	2%	2%	2%	-	-	-	-
可溶性 API (卡洛芬)	-	-	-	-	2%	2%	2%	2%
崩解剂 (Ac-Di-Sol)	10%	5%	25%	5%	5%	25%	5%	7.5%
粘合剂 (2:3) (Avicel DG:Methocel A15)	5%	10%	25%	5%	5%	5%	25%	7.5%
甜味剂 (糖粉)	30%	30%	10%	10%	30%	10%	10%	30%
甜味剂 (Di-Pac糖)	30%	30%	-	-	30%	-	-	30%
稀释剂 (Arbocel M80/乳糖)	-	-	2%	48%	5%	33%	30%	-
Precirol ATO5	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%	7%
甘油	10%	10%	11%	12%	10%	10%	10%	6%
丙二醇	6%	6%	18%	11%	6%	8%	11%	10%

[0797] 图3显示了所述配制物随时间推移的溶出曲线。在30分钟时,所有配制物的溶出为>75%。在90分钟时,所有配制物的溶出为100%。

[0798] 因此,已经详细描述了本发明的优选实施方案,应当理解,以上段落定义的本发明不意欲限于以上描述中所给出的特定细节,因为其多种明显变通是可能的,而不背离本发明的宗旨或范围。

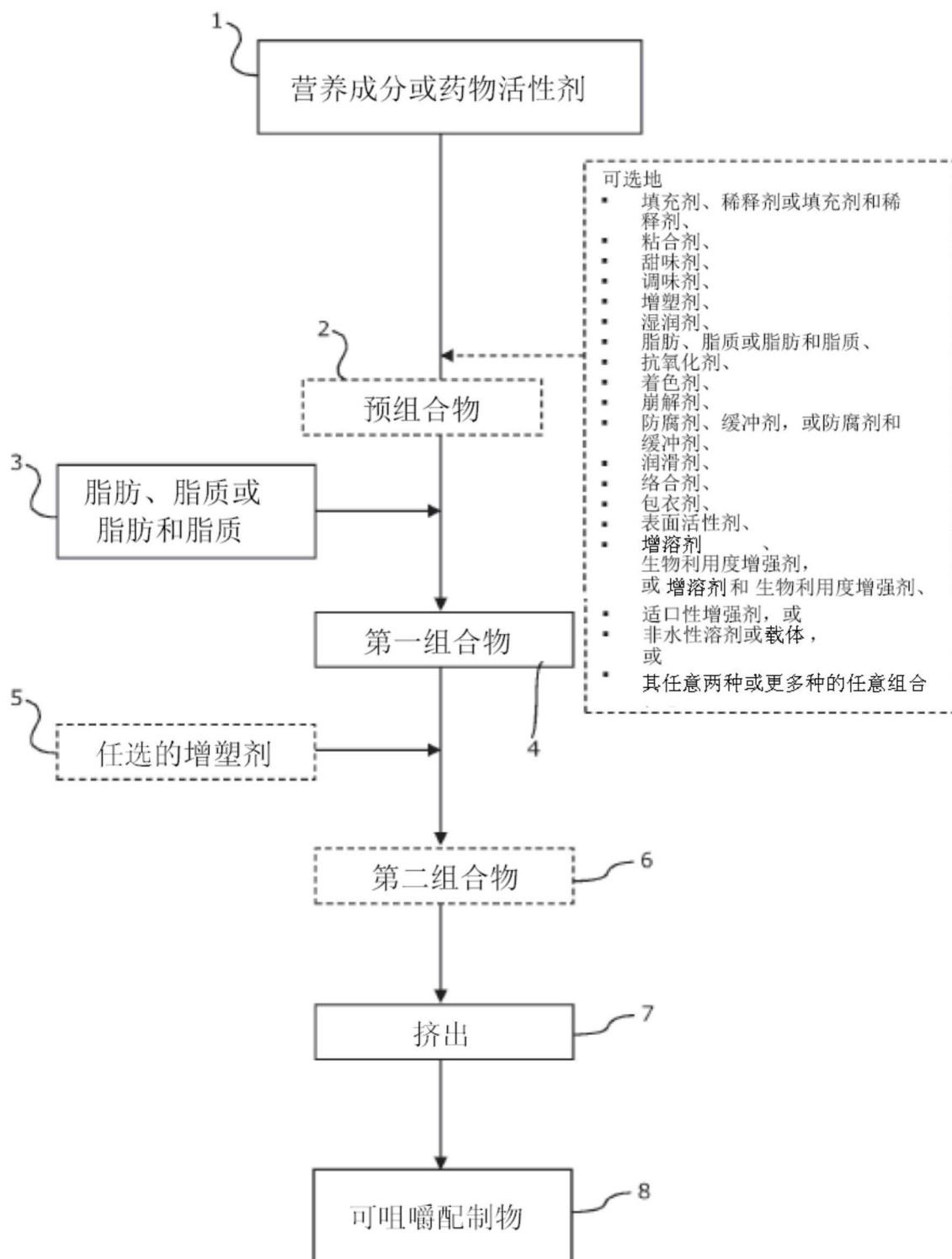


图1

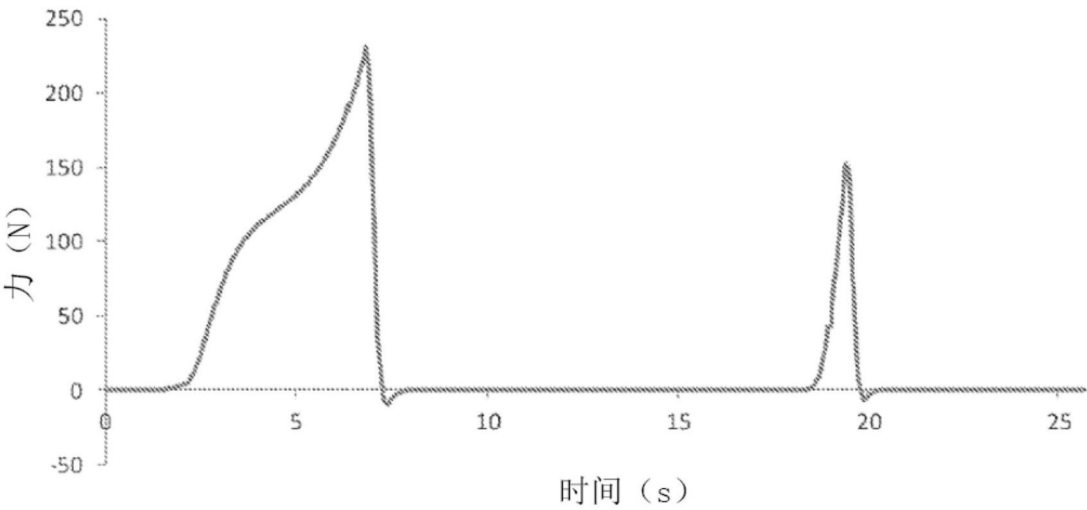


图2

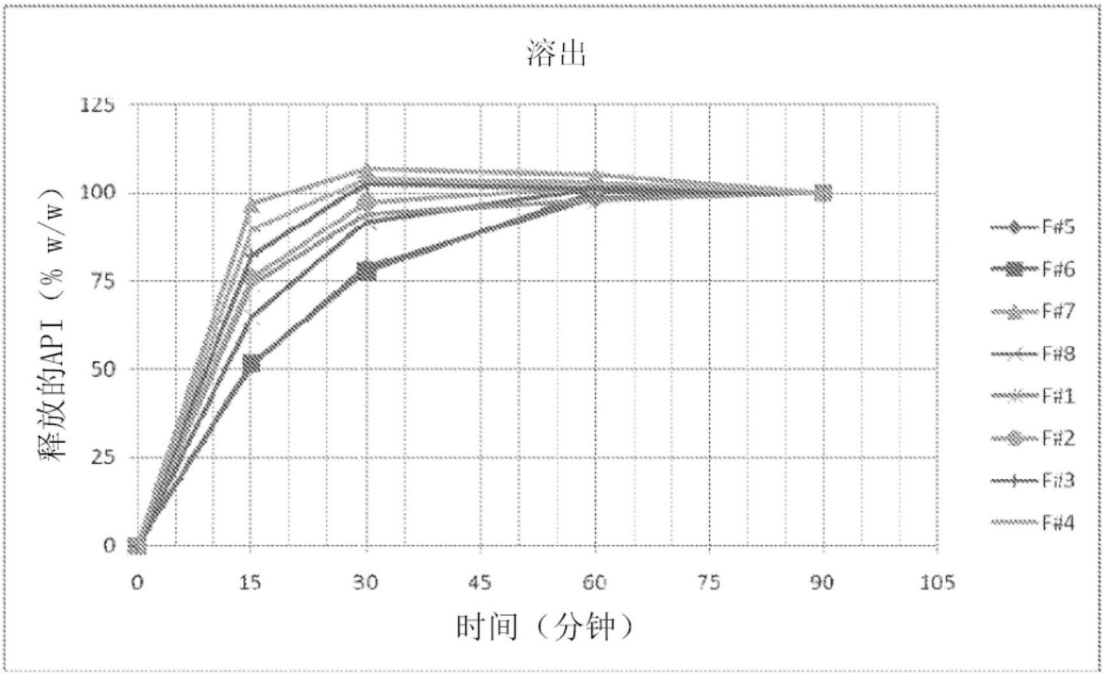


图3