



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104161743 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201410295622. 1 *A61P 27/02* (2006. 01)  
(22) 申请日 2010. 04. 23 *A61P 9/00* (2006. 01)  
(30) 优先权数据 *A61P 9/10* (2006. 01)  
2009901748 2009. 04. 24 AU *A61P 17/14* (2006. 01)  
61/172, 291 2009. 04. 24 US *A61P 15/00* (2006. 01)  
(62) 分案原申请数据 *A61P 17/06* (2006. 01)  
201080017885. 6 2010. 04. 23 *A61J 3/00* (2006. 01)  
(71) 申请人 伊休蒂卡有限公司  
地址 澳大利亚西澳大利亚  
(72) 发明人 艾伦·多德 费利克斯·迈泽尔  
马克·诺雷特 阿德里安·拉塞尔  
H·威廉·博施  
(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021  
代理人 陈晓娜

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/196* (2006. 01)  
*A61K 9/16* (2006. 01)  
*A61P 29/00* (2006. 01)  
*A61P 25/06* (2006. 01)  
*A61P 11/06* (2006. 01)

权利要求书14页 说明书62页 附图17页

### (54) 发明名称

双氯芬酸的新剂型

### (57) 摘要

本发明涉及使用干磨法制备双氯芬酸颗粒的方法以及包含双氯芬酸的组合物、使用颗粒形式的双氯芬酸和 / 或组合物制备的药物, 并且涉及使用治疗有效量的通过所述药物施用的双氯芬酸治疗动物 (包括人) 的方法。

1. 一种制备组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

在包含多个碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质,所述干磨持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨物质中的所述生物活性物质的颗粒,其中所述生物活性物质是双氯芬酸。

2. 权利要求 1 所述的方法,其中以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自由下列各项组成的组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

3. 权利要求 1 所述的方法,其中所述颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自由下列各项组成的组的尺寸:20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

4. 权利要求 3 所述的方法,其中以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于:

a. 2000nm( $\% < 2000\text{nm}$ );或

b. 1000nm( $\% < 1000\text{nm}$ );

或者,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 的组的百分比的颗粒小于:

c. 500nm( $\% < 500\text{nm}$ );

d. 300nm( $\% < 300\text{nm}$ );或

e. 200nm( $\% < 200\text{nm}$ )。

5. 权利要求 3 所述的方法,其中如以颗粒体积计测量的所述粒度分布的  $D_x$  选自由下列各项组成的组:小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm;其中  $x$  大于或等于 90。

6. 前述任一项权利要求所述的方法,其中所述碾磨时间周期是选自由下列各项组成的组的范围:10 分钟-2 小时、10 分钟-90 分钟、10 分钟-1 小时、10 分钟-45 分钟、10 分钟-30 分钟、5 分钟-30 分钟、5 分钟-20 分钟、2 分钟-10 分钟、2 分钟-5 分钟、1 分钟-20 分钟、1 分钟-10 分钟以及 1 分钟-5 分钟。

7. 前述任一项权利要求所述方法,其中所述干磨在机械搅拌的磨碎机(水平式或竖立式)、振动研磨机或章动磨中进行,其中碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的钢球:1-20mm、2-15mm 以及 3-10mm。

8. 前述任一项权利要求所述的方法,其中在任何给定的时间时在所述磨机中所述生物活性物质和研磨基质的总组合量等于或大于选自由下列各项组成的组的质量:200 克、500 克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、200kg。

9. 前述任一项权利要求所述的方法,其中所述研磨基质是单一物质或两种或多种物质的任何比例的混合物,其中所述单一物质或两种或多种物质的混合物选自由下列各项组

成的组：甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体及衍生物、大豆粉、豆粕或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混物质、预胶化（或部分预胶化）淀粉、HPMC、CMC、HPC、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵、二氧化硅、气相法白炭黑、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、粘土基材料或硅酸铝、十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷基酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿素氯铵、PEG40硬脂酸酯、PEG100硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、聚氧乙烯 2-硬脂醚、聚氧乙烯 100-硬脂醚、聚氧乙烯 20-硬脂醚、聚氧乙烯 10-硬脂醚、聚氧乙烯 20-十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35-蓖麻油、聚氧乙烯 40-蓖麻油、聚氧乙烯 60-蓖麻油、聚氧乙烯 100-蓖麻油、聚氧乙烯 200-蓖麻油、聚氧乙烯 40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺。

10. 权利要求 9 所述的方法，其中所述单一物质的浓度或两种或多种物质的混合物中的所述主要组分的浓度选自由下列各项组成的组：5-99% w/w、10-95% w/w、15-85% w/w、20-80% w/w、25-75% w/w、30-60% w/w、40-50% w/w 且第二或其次的物质的浓度选自由下列各项组成的组：5-50% w/w、5-40% w/w、5-30% w/w、5-20% w/w、10-40% w/w、10-30% w/w、10-20% w/w、20-40% w/w 或者 20-30% w/w，或如果所述第二或其次的物质是表面活性剂或水溶性聚合物，则所述浓度选自：0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

11. 前述任一项权利要求所述的方法,其中所述研磨基质选自由下列各项组成的组:

a. 乳糖一水合物或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的乳糖一水合物:木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188;泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30;磷酸酯,三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺;

b. 无水乳糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的无水乳糖:乳糖一水合物;木糖醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188;泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30;磷酸酯,三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺;

c. 甘露醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的甘露醇:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、

十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188；泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯，三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘磺酸钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

d. 蔗糖或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的蔗糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘磺酸钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

e. 葡萄糖或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的葡萄糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘

钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 ;

f. 氯化钠或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的氯化钠 : 乳糖一水合物 ; 无水乳糖 ; 甘露醇 ; 微晶纤维素 ; 蔗糖 ; 葡萄糖 ; 滑石 ; 高岭土 ; 碳酸钙 ; 苹果酸 ; 酒石酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法二氧化硅 ; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ; 聚乙烯吡咯烷酮 ; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 ( 支链 ) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 ;

g. 木糖醇或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的本糖醇 : 乳糖一水合物 ; 无水乳糖 ; 甘露醇 ; 微晶纤维素 ; 蔗糖 ; 葡萄糖 ; 氯化钠 ; 滑石 ; 高岭土 ; 碳酸钙 ; 苹果酸 ; 酒石酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法二氧化硅 ; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ; 聚乙烯吡咯烷酮 ; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 ( 支链 ) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺 ;

h. 酒石酸或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的酒石酸 : 乳糖一水合物 ; 无水乳糖 ; 甘露醇 ; 微晶纤维素 ; 蔗糖 ; 葡萄糖 ; 氯化钠 ; 滑石 ; 高岭土 ; 碳酸钙 ; 苹果酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法

二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘磺酸钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

i. 微晶纤维素或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的微晶纤维素：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；AerosilR972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘磺酸钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

j. 高岭土，其与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺

酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

k. 滑石，其与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D，L-苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷基肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

12. 前述任一项权利要求所述的方法，其中使用碾磨助剂或碾磨助剂的组合，其中所述碾磨助剂选自下列各项组成的组：胶体二氧化硅、固体或半固体表面活性剂、液体表面活性剂、可以被制成固体或半固体的表面活性剂、聚合物、硬脂酸和其衍生物。

13. 权利要求 12 所述的方法，其中所述表面活性剂选自以下各项组成的组：聚氧乙烷醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、烷基硫酸盐和其他硫酸盐表面活性剂、乙氧基化蓖麻油、聚乙烯吡咯烷酮、基于脱氧胆酸盐的表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂和胆汁盐。

14. 权利要求 12 或 13 所述的方法，其中所述表面活性剂选自以下各项组成的组：十二烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷基肌氨酸钠盐、苯扎氯铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿氯铵、PEG40 硬脂酸酯、PEG100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、Brij72、Brij700、Brij78、Brij76、克列莫佛 EL、克列莫佛 RH-40、Dehscofix920、Kollidon25、Kraftspersel251、卵磷脂、泊洛沙姆 407、聚乙二醇 3000、聚乙二醇 8000、聚乙烯吡咯烷酮、十二烷基苯磺酸钠、十八烷基硫酸钠、戊烷磺酸钠、soluplus HS15、Teric305、Tersperse2700、Terwet1221、Terwet3785、吐温 80 和聚山梨醇酯 61。

15. 权利要求 12-14 中任一项所述的方法，其中所述碾磨助剂具有选自下列各项组成的组的浓度：0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。



16. 前述任一项权利要求所述的方法,其中使用促进剂或促进剂的组合,其中所述促进剂从由以下物质组成的所述组中选出:表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂、可以形成药物的部分的药剂,所述药物包括固体剂型。

17. 权利要求 16 所述的方法,其中所述促进剂在选自由下列各项组成的组的时间时加入至干磨:剩余总碾磨时间的 100%时、剩余总碾磨时间的 1-5%时、剩余总碾磨时间的 1-10%时、剩余总碾磨时间的 1-20%时、剩余总碾磨时间的 1-30%时、剩余总碾磨时间的 2-5%时、剩余总碾磨时间的 2-10%时、剩余总碾磨时间的 5-20%时和剩余总碾磨时间的 5-20%时。

18. 权利要求 16-17 中任一项所述的方法,其中促进剂选自由下列各项组成的组:交联的 PVP(交聚维酮)、交联的羧甲基纤维素(交联羧甲基纤维素)、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮(PVP)、聚维酮 K12、聚维酮 K17、聚维酮 K25、聚维酮 K29/32 和聚维酮 K30。

19. 由权利要求 1-18 中任一项所述的方法制备的包含双氯芬酸的组合物。

20. 权利要求 19 所述的组合物,其中以颗粒数目计确定的所述平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

21. 权利要求 19 所述的组合物,其中所述颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度,所述中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

22. 权利要求 21 所述的组合物,其中以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%组成的组的百分比的颗粒小于:

a. 2000nm( $\% < 2000\text{nm}$ );或

b. 1000nm( $\% < 1000\text{nm}$ );

或者,选自 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%的组的百分比的颗粒小于:

c. 500nm( $\% < 500\text{nm}$ );

d. 300nm( $\% < 300\text{nm}$ );或

e. 200nm( $\% < 200\text{nm}$ )。

23. 权利要求 21 所述的组合物,其中如以颗粒体积计测量的所述粒度分布的  $D_x$  选自由下列各项组成的组:小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm;其中  $x$  大于或等于 90。

24. 包含分散在至少两种部分经碾磨的研磨物质中的双氯芬酸颗粒的组合物,其中所述颗粒具有至少以下之一:

a. 如以颗粒体积计测量的中值粒度,所述中值粒度小于或等于选自由下列各项组成

的组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm;以及

b. 如以颗粒数目计测量的平均粒度,所述平均粒度小于或等于选自由下列各项组成的组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

25. 权利要求 24 所述的组合物,其中如以颗粒体积计测量的所述粒度分布的 Dx 小于或等于选自由下列各项组成的组:小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm;其中 x 大于或等于 90。

26. 权利要求 24 所述的组合物,其中所述研磨物质选自由下列各项组成的组:

a. 乳糖一水合物或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的乳糖一水合物:木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188;泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30;磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘磺酸钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺;

b. 无水乳糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的无水乳糖:乳糖一水合物;木糖醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷基肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188;泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二

异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

c. 甘露醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的甘露醇：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188；泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

d. 蔗糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的蔗糖：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

e. 葡萄糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的葡萄糖：乳糖一水

合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

f. 氯化钠或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的氯化钠：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

g. 木糖醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的木糖醇：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊

洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

h. 酒石酸或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的酒石酸：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺；

i. 微晶纤维素或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的微晶纤维素：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；AerosilR972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚

硫酸酯；双(2-羟乙基)牛油烷基胺；

j. 高岭土,其与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700; Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙炔吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30;磷酸酯;三苯乙炔基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺;

k. 滑石,其与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D, L- 苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972 热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙炔吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30;磷酸酯;三苯乙炔基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙炔基磷酸酯;三苯乙炔基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

27. 权利要求 26 所述的组合物,其中所述研磨物质是十二烷基硫酸钠和乳糖一水合物。

28. 权利要求 27 所述的组合物,其中所述组合物包含 8-20% w/w 的双氯芬酸、0.5-2% w/w 的十二烷基硫酸钠和 76-90% w/w 的乳糖一水合物。

29. 权利要求 28 所述的组合物,其中所述组合物包含 15% w/w 的双氯芬酸、1% w/w 的十二烷基硫酸钠和 84% w/w 的乳糖一水合物。

30. 权利要求 26 所述的组合物,其中所述研磨物质是十二烷基硫酸钠和无水乳糖。

31. 权利要求 24 所述的组合物,所述组合物在施用于受试者时,提供与标准参比双氯芬酸组合物相比的改进的药物动力学和 / 或药效动力学特性,所述药物动力学和 / 或药效动力学特性如通过吸收速度、剂量效力、功效和安全性中的至少一个所测量。

32. 包含权利要求 20-31 中任一项所述的组合物的药物组合物。

33. 权利要求 32 所述的药物组合物,其中所述双氯芬酸组合物的  $T_{max}$  小于以相同剂量施用的等效的常规组合物的  $T_{max}$ 。

34. 权利要求 32-33 所述的药物组合物,其中本发明的双氯芬酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所展示的  $T_{max}$  选自由下列各项组成的组:由所述标准常规药物活性组合物所展示的  $T_{max}$  的小于大约 100%、小于大约 90%、小于大约 80%、小于大约 70%、小于大约 60%、小于大约 50%、小于大约 40%、小于大约 30%、小于大约 25%、小于大约 20%、小于大约 15%或小于大约 10%。

35. 权利要求 32-34 所述的药物组合物,其中所述双氯芬酸组合物的  $C_{max}$  大于以相同剂量施用的等效的常规组合物的  $C_{max}$ 。

36. 权利要求 32-35 所述的药物组合物,其中本发明的双氯芬酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所展示的  $C_{max}$  选自由下列各项组成的组:比由所述标准常规药物活性组合物所展示的  $C_{max}$  多大约 5%、多大约 10%、多大约 15%、多大约 20%、多大约 30%、多大约 40%、多大约 50%、多大约 60%、多大约 70%、多大约 80%、多大约 90%、多大约 100%、多大约 110%、多大约 120%、多大约 130%、多大约 140%或多大约 150%。

37. 权利要求 32-36 所述的药物组合物,其中所述双氯芬酸组合物的 AUC 大于以相同剂量施用的等效的常规组合物的 AUC。

38. 权利要求 32-37 所述的药物组合物,其中本发明的双氯芬酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所展示的 AUC 选自由下列各项组成的组:比由所述标准常规药物活性组合物所展示的 AUC 多大约 5%、多大约 10%、多大约 15%、多大约 20%、多大约 30%、多大约 40%、多大约 50%、多大约 60%、多大约 70%、多大约 80%、多大约 90%、多大约 100%、多大约 110%、多大约 120%、多大约 130%、多大约 140%或多大约 150%。

39. 治疗需要这种治疗的人的方法,所述方法包括以下步骤:将有效量的权利要求 32-38 中任一项所述的药物组合物施用于人。

40. 权利要求 32-38 中任一项所述的药物组合物在制造用于治疗需要这种治疗的人的药物中的用途。

41. 用于制造权利要求 32-38 中任一项所述的药物组合物的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的由根据权利要求 1-23 中任一项所述的方法制备的生物活性物质与药用载体结合在一起从而制备药用剂型。

## 双氯芬酸的新剂型

[0001] 本申请是申请号为 201080017885.6 的发明专利申请的分案申请。原申请的发明名称为“双氯芬酸的新剂型”，申请日期为 2010 年 4 月 23 日，其优先权日期为 2009 年 4 月 24 日。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及使用干磨法制备双氯芬酸 (diclofenac) 颗粒的方法以及包含双氯芬酸的组合物、使用颗粒形式的双氯芬酸和 / 或组合物制备的药物, 并且涉及使用治疗有效量的经由所述药物施用的双氯芬酸治疗动物 (包括人) 的方法。

### [0003] 背景

[0004] 不良的生物利用度是在治疗剂、化妆品、农业和食品工业中开发组合物时所遇到的问题, 特别是那些包含在生理 pH 下在水中难溶的生物活性物质的物质。活性物质的生物利用度是指在通过例如口服或静脉内方式全身施用以后活性物质可到达身体内的靶组织或其他介质的程度。许多因素影响生物利用度, 包括剂型和所述活性物质的溶解度和溶出度。

[0005] 在治疗应用中, 在水中难溶和缓慢溶解的物质趋向于在被吸收到循环之前从胃肠道被清除。另外, 难溶的活性剂由于存在药剂颗粒阻断血流通过毛细血管的风险, 对于静脉内施用往往是不利的或甚至是不安全的。

[0006] 众所周知, 微粒药物的溶出度将随着表面积增加而增加。增加表面积的一种方法是减小粒度。因此, 着眼于控制用于药物组合物的药物颗粒的尺寸和尺寸范围, 已经研究了制造细碎的或分级的药物的方法。

[0007] 例如, 已经将干磨技术用于减小粒度并且由此影响药物吸收。然而, 在常规干磨中, 细度的限度一般达到约 100 微米 (100, 000nm) 的范围, 在此点处, 物质在碾磨室上结块并且阻止任何进一步的粒度减小。备选地, 可以采用湿磨法以减小粒度, 但是絮凝作用将粒度下限限制到大约 10 微米 (10, 000nm)。然而, 湿磨法易受污染, 因此导致制药领域对湿磨法有偏见。另一个备选的碾磨技术, 商用的空气喷射碾磨, 已经提供了平均尺寸在从低至约 1 至约 50 微米 (1, 000–50, 000nm) 范围内的颗粒。

[0008] 目前存在数种用于配制难溶性活性剂的方法。一种方法是将所述活性剂制备成可溶盐。在不能采用该方法的情况下, 采用备选的 (通常是物理的) 方法以改善所述活性剂的溶解度。备选的方法通常使所述活性剂经受改变所述试剂的物理和或化学性质的物理条件, 以改善其溶解度。这些包括下列的加工技术, 诸如微粉化, 晶体或多晶型结构的改性, 油基溶液的形成, 共溶剂、表面稳定剂或络合剂、微乳状液、超临界流体的使用和固体分散体或溶液的制备。可以组合使用超过一种的这些方法以改进具体治疗物质的剂型。这些方法中的许多一般将药物转变成非晶态, 其通常导致更高的溶出度。然而, 出于对稳定性和物质再结晶的可能性的顾虑, 导致非晶体物质产生的配制方法在商业制剂中是不常见的。

[0009] 制备这样药物组合物的这些技术往往是复杂的。例如, 乳状液聚合所遇到的主要技术性困难是在制造过程结束时污染物的去除, 诸如未反应的单体或引发剂 (其可能具有



不合需要的毒性水平)。

[0010] 提供减小的粒度的另一个方法是形成制药学的药物微胶囊,所述技术包括微粉化,聚合和共分散。然而,这些技术遭受许多缺点,至少包括,不能产生充分小的颗粒,诸如通过碾磨所获得的那些,和存在难以除去的共溶剂和/或污染物诸如毒性单体,导致昂贵的制造方法。

[0011] 在过去十年中,已经进行了深入的科学研究,通过用诸如碾磨和磨碎的方法将所述试剂转化成超细粉末以改善活性剂的溶解度。这些技术可以用于通过增加总表面积和降低平均粒度来增加微粒状固体的溶出度。

[0012] 美国专利 6,634,576 公开了湿磨固体基质诸如药物活性化合物以产生“协同作用的共混合物(co-mixture)”的实施例。

[0013] 国际专利申请 PCT/AU2005/001977(纳米颗粒组合物及其合成方法)特别描述了包括下列步骤的方法:将前体化合物与共反应物在机械化学合成条件下接触,其中所述前体化合物和共反应物之间的固态化学反应产生分散在载体基体中的治疗活性的纳米颗粒。机械化学合成,如国际专利申请 PCT/AU2005/001977 中所论述,指的是使用机械能以活化、引发或促进物质或物质混合物中的化学反应、晶体结构转化或相变,例如通过在碾磨介质存在下搅拌反应混合物而将机械能传递到所述反应混合物,并且非限制性地包括“机械化学活化”,“机械化学加工”,“反应性碾磨”,和相关方法。

[0014] 国际专利申请 PCT/AU2007/000910(纳米颗粒形式的生物活性化合物的制备方法)特别描述了以下方法:将雷洛昔芬(raloxifene)与乳糖和 NaCl 一起干磨从而制备纳米颗粒雷洛昔芬而没有明显的聚集问题。

[0015] 许多现有技术工艺的一个局限性是它们不适合于工业规模的碾磨。本发明通过提供一种碾磨工艺来提供克服现有技术中存在的问题的方法,所述碾磨工艺提供具有增加的表面积颗粒,并且还可以放大到工业规模。

[0016] 这种技术可以应用的治疗领域的一个实例是急性疼痛治疗领域。许多疼痛药物诸如双氯芬酸通常作为处方药用于慢性疼痛的疼痛缓解。因此它们通常每天服用一次以维持有效治疗水平。双氯芬酸是一种难溶于水的药物,因此其被机体的溶解和吸收很慢。因此诸如提供改善的溶出度的本发明的方法将有可能提供快得多的吸收,导致治疗作用的更快速起效。通过使用诸如本发明的方法(其提供较快的吸收),诸如双氯芬酸的药物可以更容易地用来治疗急性疼痛以及慢性疼痛。

[0017] 尽管本发明的背景在改善在水中难溶或缓慢溶解的物质的生物利用度的情况中得以讨论,但是本发明的方法的用途不限于这些,从本发明下面的描述中这是很显然的。

[0018] 此外,尽管本发明的背景主要在改善治疗性或药物化合物的生物利用度的情况中得以讨论,但是本发明的方法的用途明显不限于此。例如,如从接下来的描述中很显然,本发明的方法的用途包括但不限于:营养食品和营养化合物、补充性药用化合物、兽医治疗用途以及农业化学用途,诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂。

[0019] 此外本发明的用途可以是对包含生物活性化合物的物质,诸如但不限于治疗性或药物化合物、营养制品和营养素、补充性药用产品诸如植物中的活性成分或其他天然存在的物质、兽医治疗性化合物或农业化合物,诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂。具体的实例可以是包含活性化合物姜黄素的香料姜黄,或包含营养素 ALA(一种  $\omega$ -3 脂肪酸)的亚麻子。

如这些具体的实例所示,本发明可以应用于,但不限于一定范围的天然产品诸如包含 生物活性化合物的种子、可可粉和可可粉固体、咖啡、草药、香料、其他植物材料或食品材料。本发明对这些种类物质的应用当在相关应用中使用时会使在所述物质中的活性化合物具有更大的利用度。例如当口服经本发明处理的物质时,活性物质具有更高的生物利用度。

#### [0020] 发明概述

[0021] 在一方面中,本发明涉及意外的发现:生物活性物质的颗粒可以通过干磨法以工业规模制备。在另一个令人惊奇的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于 2000nm。在另一个令人惊奇的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于 1000nm。在另一个令人惊奇的方面,所述活性物质的结晶度没有改变或基本上没有改变。在优选实施方案中,本发明涉及意外的发现:双氯芬酸的颗粒可以通过干磨法以工业规模制备。

[0022] 因此在第一方面中,本发明包括制备组合物的方法,其包括以下步骤:在包含多个碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质,所述干磨持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨物质中的生物活性物质的颗粒。

[0023] 在一个优选实施方案中,颗粒具有以颗粒数目计确定的平均粒度,所述平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地,所述平均粒度等于或大于 25nm。

[0024] 在另一个优选实施方案中,颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度,所述中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地,所述中值粒度等于或大于 25nm。优选地,以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 2000nm ( $\% < 2000\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 1000nm ( $\% < 1000\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 500nm ( $\% < 500\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 300nm ( $\% < 300\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 200nm ( $\% < 200\text{nm}$ )。优选地,如以颗粒体积计测量的,粒度分布的  $D_x$  选自由下列各项组成的组:小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm;其中  $x$  大于或等于 90。

[0025] 在另一个优选实施方案中,生物活性物质的结晶度谱选自由下列各项组成的组:至少 50% 的生物活性物质是结晶的,至少 60% 的生物活性物质是结晶的,至少 70% 的生物活性物质是结晶的,至少 75% 的生物活性物质是结晶的,至少 85% 的生物活性物质是结晶的,至少 90% 的生物活性物质是结晶的,至少 95% 的生物活性物质是结晶的,和至少 98%

的生物活性物质是结晶的。更优选地,生物活性物质的结晶度谱与所述物质在经如本文所述的方法处理之前的生物活性物质的结晶度谱基本相同。

[0026] 在另一个优选实施方案中,生物活性物质的非晶态含量选自由下列各项组成的组:少于 50%的生物活性物质是非晶态的,少于 40%的生物活性物质是非晶态的,少于 30%的生物活性物质是非晶态的,和少于 25%的生物活性物质是非晶态的,少于 15%的生物活性物质是非晶态的,少于 10%的生物活性物质是非晶态的,少于 5%的生物活性物质是非晶态的,少于 2%的生物活性物质是非晶态的。优选地,生物活性物质的非晶态含量在所述物质经如本文所述的方法处理后没有明显的增加。

[0027] 在另一个优选实施方案中,碾磨时间周期是选自由下列各项组成的组的范围:10 分钟-2 小时、10 分钟-90 分钟、10 分钟-1 小时、10 分钟-45 分钟、10 分钟-30 分钟、5 分钟-30 分钟、5 分钟-20 分钟、2 分钟-10 分钟、2 分钟-5 分钟、1 分钟-20 分钟、1 分钟-10 分钟以及 1 分钟-5 分钟。

[0028] 在另一个优选实施方案中,碾磨介质选自由下列各项组成的组:陶瓷、玻璃、聚合物、铁磁体和金属。优选地,碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的钢球:1-20mm、2-15mm 以及 3-10mm。在另一个优选实施方案中,碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的氧化锆球:1-20mm、2-15mm 以及 3-10mm。优选地,干磨设备是选自由下列各项组成的组的磨机:磨碎机 (attritor mill) (水平式或竖立式)、章动磨 (nutating mills)、塔式磨机 (tower mills)、珍珠磨、行星式轧机 (planetary mills)、振动研磨机、偏心振动研磨机、依赖重力式球磨机、棒磨机、轧制机和压碎机。优选地,碾磨设备中的碾磨介质由 1 个、2 个或 3 个转轴进行机械搅拌。优选地,将所述方法配置成以连续的方式制备生物活性物质。

[0029] 优选地,任何给定时间时在磨机中的生物活性物质和研磨基质的总组合量等于或大于选自由下列各项组成的组的质量:200 克、500 克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、200kg。优选地,生物活性物质和研磨基质的总组合量小于 2000kg。

[0030] 优选地,所述生物活性物质选自由双氯芬酸或其衍生物或其盐组成的组。

[0031] 在另一个优选的实施方案中,所述研磨基质是单一物质或两种或多种物质以任何比例的混合物。优选地,所述单一物质或两种或多种物质的混合物选自由下列各项组成的组:甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇 (isomalt)、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖 (dextrate)、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体及衍生物、大豆粉、豆粕 (soy meal) 或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混物质、预胶化 (或部分预胶化) 淀粉、HPMC、CMC、HPC、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、乙酸钠、抗坏血酸 钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵、二氧化硅、气相法白炭黑、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云

母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、粘土基材料或硅酸铝、十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷基肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿素氯铵、PEG40 硬脂酸酯、PEG100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 (poloxamer) 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、聚氧乙烯 2-硬脂醚 (polyoxyl 2 stearyl ether)、聚氧乙烯 100-硬脂醚、聚氧乙烯 20-硬脂醚、聚氧乙烯 10-硬脂醚、聚氧乙烯 20-十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35-蓖麻油、聚氧乙烯 40-蓖麻油、聚氧乙烯 60-蓖麻油、聚氧乙烯 100-蓖麻油、聚氧乙烯 200-蓖麻油、聚氧乙烯 40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯 (macrogel15hydroxystearate)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘醇酸钠 (sodium glycholate)、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯 (Triethanolamine isodecanol phosphate ester)、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 (Triethanolamine tristyrylphosphate ester)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2-羟乙基) 牛油烷基胺 (Bis (2-hydroxyethyl) tallowalkylamines)。优选地, 所述单一 (或第一) 物质的浓度选自由下列各项组成的组: 5-99% w/w、10-95% w/w、15-85% w/w、20-80% w/w、25-75% w/w、30-60% w/w、40-50% w/w。优选地, 所述第二或其次的物质的浓度选自由下列各项组成的组: 5-50% w/w、5-40% w/w、5-30% w/w、5-20% w/w、10-40% w/w、10-30% w/w、10-20% w/w、20-40% w/w 或者 20-30% w/w, 或如果所述第二或其次的物质是表面活性剂或水溶性聚合物, 则所述浓度选自下组: 0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

[0032] 优选地, 所述研磨基质选自由下列各项组成的组:

[0033] (a) 乳糖一水合物或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的乳糖一水合物: 木糖醇; 无水乳糖; 微晶纤维素; 蔗糖; 葡萄糖; 氯化钠; 滑石; 高岭土; 碳酸钙; 苹果酸; 柠檬酸三钠二水合物; D, L-苹果酸; 戊烷硫酸钠; 十八烷基硫酸钠; Brij700; Brij76; 正十二烷基肌氨酸钠; 卵磷脂; 多库酯钠; 聚氧乙烯-40-硬脂酸酯; Aerosil R972 热解法二氧化硅; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂; 聚乙烯吡咯烷酮; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和

泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188；泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠（Sodium Methyl Naphthalene）；甲醛磺酸盐（Formaldehyde Sulfonate）；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0034] (b) 无水乳糖或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的无水乳糖：乳糖一水合物；木糖醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷基肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188；泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠（Sodium Methyl Naphthalene）；甲醛磺酸盐（Formaldehyde Sulfonate）；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0035] (c) 甘露醇或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的甘露醇：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷基肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188；泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠（Sodium Methyl Naphthalene）；甲醛磺酸盐（Formaldehyde

Sulfonate) ;正丁基萘磺酸的钠盐 ;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ;三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ;双 (2- 羟乙基 ) 牛油烷基胺。

[0036] (d) 蔗糖或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的蔗糖 :乳糖一水合物 ;无水乳糖 ;甘露醇 ;微晶纤维素 ;葡萄糖 ;氯化钠 ;滑石 ;高岭土 ;碳酸钙 ;苹果酸 ;酒石酸 ;柠檬酸三钠二水合物 ;D, L- 苹果酸 ;戊烷硫酸钠 ;十八烷基硫酸钠 ;Brij700 ; Brij76 ;正十二烷酰肌氨酸钠 ;卵磷脂 ;多库酯钠 ;聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ;Aerosil R972 热解法二氧化硅 ;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ;聚乙烯吡咯烷酮 ;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ;十二烷基苯磺酸钙 ( 支链 ) ;萘磺酸二异丙酯 ;赤藻糖醇二硬脂酸酯 ;直链和支链十二烷基苯磺酸 ;萘磺酸盐甲醛缩合物 ;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30 ;磷酸酯 ;三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸 ;聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ;烷基萘磺酸钠 ;烷基萘磺酸钠缩合物 ;烷基苯磺酸钠 ;异丙基萘磺酸钠 ;甲基萘钠 ;甲醛磺酸盐 ;正丁基萘磺酸的钠盐 ;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ;三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ;双 (2- 羟乙基 ) 牛油烷基胺。

[0037] (e) 葡萄糖或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的葡萄糖 :乳糖一水合物 ;无水乳糖 ;甘露醇 ;微晶纤维素 ;蔗糖 ;氯化钠 ;滑石 ;高岭土 ;碳酸钙 ;苹果酸 ;酒石酸 ;柠檬酸三钠二水合物 ;D, L- 苹果酸 ;戊烷硫酸钠 ;十八烷基硫酸钠 ;Brij700 ; Brij76 ;正十二烷酰肌氨酸钠 ;卵磷脂 ;多库酯钠 ;聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ;Aerosil R972 热解法二氧化硅 ;十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ;聚乙烯吡咯烷酮 ;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ;十二烷基苯磺酸钙 ( 支链 ) ;萘磺酸二异丙酯 ;赤藻糖醇二硬脂酸酯 ;直链和支链十二烷基苯磺酸 ;萘磺酸盐甲醛缩合物 ;壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30 ;磷酸酯 ;三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸 ;聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ;烷基萘磺酸钠 ;烷基萘磺酸钠缩合物 ;烷基苯磺酸钠 ;异丙基萘磺酸钠 ;甲基萘钠 ;甲醛磺酸盐 ;正丁基萘磺酸的钠盐 ;十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ;三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ;双 (2- 羟乙基 ) 牛油烷基胺。

[0038] (f) 氯化钠或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合的氯化钠 :乳糖一水合物 ;无水乳糖 ;甘露醇 ;微晶纤维素 ;蔗糖 ;葡萄糖 ;滑石 ;高岭土 ;碳酸钙 ;苹果酸 ;酒石酸 ;柠檬酸三钠二水合物 ;D, L- 苹果酸 ;戊烷硫酸钠 ;十八烷基硫酸钠 ;Brij700 ; Brij76 ;正十二烷酰肌氨酸钠 ;卵磷脂 ;多库酯钠 ;聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ;Aerosil R972

热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0039] (g) 木糖醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的本糖醇：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0040] (h) 酒石酸或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的酒石酸：乳糖一水合物；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40- 硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺

酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0041] (i) 微晶纤维素或与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0042] (j) 高岭土，其与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；滑石；高岭土；碳酸钙；苹果酸；酒石酸；柠檬酸三钠二水合物；D, L- 苹果酸；戊烷硫酸钠；十八烷基硫酸钠；Brij700；Brij76；正十二烷酰肌氨酸钠；卵磷脂；多库酯钠；聚氧乙烯-40-硬脂酸酯；Aerosil R972 热解法二氧化硅；十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂；聚乙烯吡咯烷酮；十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物；十二烷基苯磺酸钙（支链）；萘磺酸二异丙酯；赤藻糖醇二硬脂酸酯；直链和支链十二烷基苯磺酸；萘磺酸盐甲醛缩合物；壬基酚聚氧乙烯醚，POE-30；磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚，游离酸；聚氧乙烯（15）牛油烷基胺；烷基萘磺酸钠；烷基萘磺酸钠缩合物；烷基苯磺酸钠；异丙基萘磺酸钠；甲基萘钠；甲醛磺酸盐；正丁基萘磺酸的钠盐；十三烷醇聚氧乙烯醚，POE-18；三乙醇胺异癸醇磷酸酯；三乙醇胺三苯乙基磷酸酯；三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯；双（2-羟乙基）牛油烷基胺。

[0043] (k) 滑石，其与选自下列各项组成的组的至少一种物质相结合：乳糖一水合物；木糖醇；无水乳糖；甘露醇；微晶纤维素；蔗糖；葡萄糖；氯化钠；高岭土；碳酸钙；苹果



酸 ; 酒石酸 ; 柠檬酸三钠二水合物 ; D, L- 苹果酸 ; 戊烷硫酸钠 ; 十八烷基硫酸钠 ; Brij700 ; Brij76 ; 正十二烷基酰肌氨酸钠 ; 卵磷脂 ; 多库酯钠 ; 聚氧乙烯 -40- 硬脂酸酯 ; Aerosil R972 热解法二氧化硅 ; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为 C5-C18 的烷基硫酸盐表面活性剂 ; 聚乙烯吡咯烷酮 ; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 40 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇 100 硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和 PEG3000、十二烷基硫酸钠和 PEG6000、十二烷基硫酸钠和 PEG8000、十二烷基硫酸钠和 PEG10000、十二烷基硫酸钠和 Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 188、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物 ; 十二烷基苯磺酸钙 ( 支链 ) ; 萘磺酸二异丙酯 ; 赤藻糖醇二硬脂酸酯 ; 直链和支链十二烷基苯磺酸 ; 萘磺酸盐甲醛缩合物 ; 壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30 ; 磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸 ; 聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺 ; 烷基萘磺酸钠 ; 烷基萘磺酸钠缩合物 ; 烷基苯磺酸钠 ; 异丙基萘磺酸钠 ; 甲基萘钠 ; 甲醛磺酸盐 ; 正丁基萘磺酸的钠盐 ; 十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18 ; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯 ; 三乙醇胺三苯乙基磷酸酯 ; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯 ; 双 (2- 羟乙基 ) 牛油烷基胺。

[0044] 优选地, 所述研磨基质选自由下列各项组成的组 : 认为对于药物产品是“公认安全”(Generally Regarded as Safe, GRAS) 的物质 ; 认为对于在农用制剂中使用是可接受的物质 ; 以及认为对于在兽医用制剂中使用是可接受的物质。

[0045] 在另一个优选实施方案中, 使用碾磨助剂 (milling aid) 或碾磨助剂的组合。优选地, 所述碾磨助剂选自由下列各项组成的组 : 胶体二氧化硅、表面活性剂、聚合物、硬脂酸和其衍生物。优选地, 所述表面活性剂选自由下列各项组成的组 : 聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇 (PEG)、泊洛沙姆、泊洛沙胺 (poloxamine)、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、脂肪醇、硫酸烷基酯和硫酸芳基酯、烷基和芳基聚醚磺酸盐和其他硫酸盐表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂、胆汁盐、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基吡喃葡萄糖苷、烷基吡喃麦芽糖苷、脂肪酸甘油酯、烷基苯磺酸、烷基醚羧酸、烷基和芳基磷酸酯、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基磺酸、烷基酚磷酸酯、烷基酚硫酸酯、磷酸烷基酯和磷酸芳基酯、烷基多糖、烷基胺聚氧乙烯醚、烷基萘磺酸盐甲醛缩合物、磺基丁二酸盐、木素磺酸盐、十六醇十八醇聚氧乙烯醚、缩合的萘磺酸盐、二烷基和烷基萘磺酸盐、二烷基磺基丁二酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、乙二醇酯、脂肪醇烷氧基化物 (Fatty Alcohol alkoxyate)、氢化牛油烷基胺、单烷基磺基琥珀酰胺酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、油酰基 N- 甲基牛磺酸钠、牛油烷基胺、直链和支链十二烷基苯磺酸。

[0046] 优选地, 所述表面活性剂选自由下列各项组成的组 : 十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N- 十二烷基酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿氯铵、PEG40 硬脂酸酯、PEG100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、聚氧乙烯 2- 硬脂醚、聚氧乙烯 100- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 硬脂醚、聚氧乙烯 10- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35- 蓖麻油、聚氧乙烯 40- 蓖麻油、聚氧

乙烯 60- 蓖麻油、聚氧乙烯 100- 蓖麻油、聚氧乙烯 200- 蓖麻油、聚氧乙烯 40- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200- 氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15- 羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。

[0047] 优选地所述聚合物由以下列表选出：聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇、丙烯酸类聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0048] 优选地，所述碾磨助剂的浓度选自由下列各项组成的组：0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1% w/w、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5% w/w、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% w/w 和 1% w/w。

[0049] 在本发明的另一个优选实施方案中，使用促进剂 (facilitating agent) 或多种促进剂的组合。优选地，所述促进剂选自由下列各项组成的组：表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂、可以形成药物的部分的试剂，包括固体剂型或干粉吸入剂型和特殊药物递送所要求的其他物质。优选地，所述促进剂在干磨过程中加入。优选地，所述促进剂在选自由下列各项组成的组的时间时加入至干磨：剩余总碾磨时间的 1-5% 时、剩余总碾磨时间的 1-10% 时、剩余总碾磨时间的 1-20% 时、剩余总碾磨时间的 1-30% 时、剩余总碾磨时间的 2-5% 时、剩余总碾磨时间的 2-10% 时、剩余总碾磨时间的 5-20% 时和剩余总碾磨时间的 5-20% 时。优选地，所述崩解剂选自由下列各项组成的组：交联的 PVP、交联的羧甲基纤维素和羟基乙酸淀粉钠。优选地，将所述促进剂加入经碾磨的生物活性物质和研磨基质并进一步以机械熔合方法 (mechanofusion process) 进行加工。机械熔合碾磨使机械能施加于微米和纳米级颗粒的粉末或混合物。

[0050] 包含促进剂的原因包括但不限于：提供更好的分散性、控制团聚、活性颗粒从递送基质的释放或保留。促进剂的实例包括但不限于：交联的 PVP (交联维酮)、交联的羧甲基纤维素 (交联羧甲基纤维素)、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮 (PVP)、聚维酮 K12、聚维酮 K17、聚维酮 K25、聚维酮 K29/32 和聚维酮 K30、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂酰乳酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠或硬脂酸锂，其他固态脂肪酸诸如油酸、月桂酸、棕榈酸、芥酸、山萘酸、或衍生物 (诸如酯和盐)，氨基酸诸如亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜或乙酰舒芬钾 (acesulfame K)。在制造此制剂的优选方面中，将所述促进剂加入生物活性物质和共研磨基质的经碾磨的混合物中并进一步在另一碾磨设备中加工，诸如机械熔合、高速旋风式混合 (cyclomixing) 或冲击式研磨诸如球磨研磨、喷射

研磨或使用高压均化器研磨,或者它们的组合。在高度优选的方面中,将所述促进剂在碾磨过程结束前的一段时间加入生物活性物质和共研磨基质的混合物的碾磨中。

[0051] 在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚乙烯吡咯烷一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及近似分子量为 30,000-40,000 的聚乙烯吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物以及表面活性剂一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及卵磷脂一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及正十二烷基酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及 PEG6000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物以及二氧化硅一起碾磨。优选地,双氯芬酸与乳糖一水合物以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与乳糖一水合物、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇以及烷基硫酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及十八烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇、烷基硫酸盐以及另一种表面活性剂或聚合物一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 407 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 338 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆 188 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与

甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 6000 一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇 3000 一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及聚乙二醇 40 硬脂酸酯一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及聚乙二醇 100 硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及近似分子量为 30,000-40,000 的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及正十二烷酰肌氨酸钠一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及 PEG6000 一起碾磨。在另一个优选制剂中,双氯芬酸与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地,双氯芬酸与甘露醇以及 Aerosil R972 热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,双氯芬酸与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。

[0052] 在第二方面中,本发明包括由本文所述方法制备的生物活性物质以及包括本文所述的生物活性物质的组合物。优选地,以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地,平均粒度等于或大于 25nm。优选地,颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地,中值粒度等于或大于 25nm。优选地,以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 2000nm ( $\% < 2000\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 1000nm ( $\% < 1000\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 500nm ( $\% < 500\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 300nm ( $\% < 300\text{nm}$ )。优选地,以颗粒体积计,选自由 0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95% 和 100% 组成的组的百分比的颗粒小于 200nm ( $\% < 200\text{nm}$ )。优选地,如以颗粒体积计测量的,粒度分布的  $D_x$  选自由下列各项组成的组:小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm;其中  $x$  大于或等于 90。优选地,生物活性物质的结晶度谱选自由下列各项组成的组:至少 50% 的生物活性物质是结晶的,至少 60% 的生物活性物质是结

晶的,至少 70%的生物活性物质是结晶的,至少 75%的生物活性物质是结晶的,至少 85%的生物活性物质是结晶的,至少 90%的生物活性物质是结晶的,至少 95%的生物活性物质是结晶的,至少 98%的生物活性物质是结晶的。优选地,生物活性物质的结晶度谱与所述生物活性物质在经如本文所述的方法处理之前的生物活性物质的结晶度谱基本相同。优选地,生物活性物质的非晶态物质含量选自由下列各项组成的组:少于 50%的生物活性物质是非晶态的,少于 40%的生物活性物质是非晶态的,少于 30%的生物活性物质是非晶态的,少于 25%的生物活性物质是非晶态的,少于 15%的生物活性物质是非晶态的,少于 10%的生物活性物质是非晶态的,少于 5%的生物活性物质是非晶态的,少于 2%的生物活性物质是非晶态的。优选地,生物活性物质的非晶态物质含量在所述物质经如本文所述的方法处理后没有明显的增加。

[0053] 在一个优选实施方案中,本发明包括组合物,其包含所述生物活性成分以及研磨基质、研磨基质物质的混合物、碾磨助剂、碾磨助剂的混合物、促进剂和 / 或如本文所述的促进剂的混合物,以上物质的浓度和比率根据本发明的方法如本文所述。

[0054] 在第三方面中,本发明包括药物组合物,其包含由本文所述方法制备的生物活性物质,以及包括本文所述的组合物。优选地,本发明包括药物组合物,其包含所述生物活性成分以及研磨基质、研磨基质物质的混合物、碾磨助剂、碾磨助剂的混合物、促进剂和 / 或如本文所述的促进剂的混合物,以上物质的浓度和比率根据本发明的方法如本文所述。优选地,以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地,所述平均粒度等于或大于 25nm。优选地,颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。优选地,中值粒度等于或大于 25nm。优选地,以颗粒体积计,颗粒的百分比选自由下列各项组成的组:选自由下列各项组成的组:50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%的百分比的颗粒小于 2000nm( $\% < 2000\text{nm}$ );选自由下列各项组成的组:50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%的百分比的颗粒小于 1000nm( $\% < 1000\text{nm}$ );选自以下组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%的百分比的颗粒小于 500nm( $\% < 500\text{nm}$ );选自以下组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%的百分比的颗粒小于 300nm( $\% < 300\text{nm}$ );选自以下组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和 100%的百分比的颗粒小于 200nm( $\% < 200\text{nm}$ )。

[0055] 优选地,所述组合物的  $T_{\max}$  小于以相同剂量施用的等效的常规组合物的  $T_{\max}$ ,其中所述组合物包括双氯芬酸。优选地,所述组合物的  $C_{\max}$  大于以相同剂量施用的等效的常规组合物的  $C_{\max}$ ,其中所述组合物包括双氯芬酸。优选地,所述组合物的 AUC 大于以相同剂量施用的等效的常规组合物的 AUC,其中所述组合物包括双氯芬酸。

[0056] 在第四方面中,本发明包括治疗需要这种治疗的人的方法,所述方法包括以下步骤:将有效量的本文所述的药物组合物施用于人。

[0057] 在第五方面中,本发明包括本文所述药物组合物在制造用于治疗需要这种治疗的人的药物中的用途。

[0058] 在第六方面中,本发明包括用于制造本文所述的药物组合物的方法,其包括以下步骤:将治疗有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质或本文所述的组合物,与药用载体结合在一起从而制备药用剂型。

[0059] 在第七方面中,本发明包括用于制造兽医产品的方法,其包括以下步骤:将治疗有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质或本文所述的组合物,与可接受的赋形剂结合在一起从而制备对于兽医用途可接受的剂型。

[0060] 在第八方面中,本发明包括用于制造药物剂型的方法,其包括以下步骤:将有效量的由本文所述方法制备的生物活性物质与可接受的赋形剂结合在一起从而制备可以将治疗有效量的活性物质递送到肺部或鼻部区域的制剂。这种制剂可以是(但不限于)用于口腔吸入到肺的干粉制剂或用于鼻部吸入的制剂。优选地,用于制造这种制剂的方法使用:乳糖、甘露醇、蔗糖、山梨醇、木糖醇或作为共研磨基质的其他糖类或多元醇,以及表面活性剂诸如(但不限于):卵磷脂, DPPC(二棕榈酰磷脂酰胆碱), PG(磷脂酰甘油), 二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE), 二棕榈酰磷脂酰肌醇(DPPI)或其他磷脂。由本文公开的发明制备的物质的粒度导致所述物质容易被雾化并适合于向需要其的受治疗者递送的方法,包括肺部和鼻部递送法。

[0061] 尽管本发明的方法在难溶于水的生物活性物质的制备中具有特殊的用途,但是本发明的范围不限于此。例如,本发明的方法能够制备高度水溶性生物活性物质。这些物质通过例如更快的治疗作用或更低的剂量,显示出相对于常规物质的优势。相反,使用水(或其他同等极性的溶剂)的湿磨技术不能应用于这些物质,因为所述颗粒相当多地溶解在所述溶剂中。

[0062] 从接下来的描述中,对于本领域技术人员,本发明的其他方面和优势将变得明显。

[0063] 附图简述

[0064] 图 1A. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 S。

[0065] 图 1B. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 T 至 AL。

[0066] 图 1C. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 AM 至 BE。

[0067] 图 1D. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 BF 至 BX。

[0068] 图 1E. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 BY 至 CQ。

[0069] 图 1F. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 CR 至 DJ。

[0070] 图 1G. 在 SPEX 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 DK 至 EC。

[0071] 图 1H. 该图显示 X 射线衍射图样:(A) 甲氧萘普酸钠在酒石酸中碾磨后;(B) 未碾磨的甲氧萘普酸钠以及 (C) 未碾磨的甲氧萘普酸。

[0072] 图 2A. 在 110mL HD01 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 F。

[0073] 图 3A. 在 SPEX 磨机中碾磨的包含 2 种基质的混合物的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 E。

[0074] 图 4A. 在 1L HD01 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 G。

[0075] 图 5A. 在 750mL1S 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例 A 至 F。

[0076] 图 6A. 在 1/2 加仑 1S 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 A 至 R。

[0077] 图 6B. 在 1/2 加仑 1S 磨碎机中研磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 S 至 AK。

[0078] 图 6C. 在 1/2 加仑 1S 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 AL 至 AU。

[0079] 图 7A. 在不同磨机中碾磨的美他沙酮的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 A 至 O。

[0080] 图 8A. 在 HICOM 磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 A 至 P。

[0081] 图 9A. 在 1<sup>1/2</sup> 加仑 1S 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 A 至 S。

[0082] 图 9B. 在 1<sup>1/2</sup> 加仑 1S 磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 T 至 AL。

[0083] 图 10A. 在不同的大型磨机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 A 至 F。

[0084] 图 11A. 在 1/2 加仑 1S 磨碎机中于甘露醇中碾磨的甲氧萘普酸的粉末装料组成和粒度分布, 实施例 A 至 M。

[0085] 图 12A. 在 SPEX 磨机中碾磨的甲氧萘普酸的粉末装料组成和粒度分布, 以及过滤后的粒度分布, 实施例 A 至 L。

[0086] 发明详述

[0087] 概要

[0088] 本领域技术人员将理解本文所述的发明容许不同于具体描述的那些的变化和修改。应当理解本发明包括所有这样的变化和修改。本发明还包括说明书中独立地或共同地提及或指出的所有步骤, 特征, 组合物和物质以及所述步骤或特征的任意和全部组合或任何两个或多个。

[0089] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围, 所述具体实施方案仅意在是例证性的。功能上等效的产品、组合物和方法显然地包含在本文所描述的本发明的范围内。

[0090] 本文所述的发明可以包括一个或多个数值范围 (例如尺寸, 浓度等)。将数值范围理解为包括所述范围内的全部值, 包括限定所述范围的值, 和临近所述范围且产生与限定所述范围边界的值紧邻的值相同或基本上相同结果的值。

[0091] 本文中引用的全部出版物 (包括专利, 专利申请, 期刊论文, 实验室手册, 书籍, 或其它文件) 的全部内容通过引用结合于此。包含并不等同于承认任一篇引文构成现有技术或是本发明相关领域中的工作人员的公知常识的一部分。

[0092] 贯穿本说明书, 除非文中另外要求, 术语“包含 (comprise)”或变体, 诸如“包括或包含 (comprises)”或“包括或包含 (comprising)”将理解为暗示包含所述的整数, 或整数的组, 但是不排除任何其它的整数或整数组。还应当注意, 在此公开内容中, 并且尤其是在权利要求和 / 或段落中, 术语诸如“包含 (comprises)”, “包含 (comprised)”, “包含 (comprising)”等可以具有属于它在美国专利法中的含义; 例如, 它们可以指的是“包括 (includes)”, “包括 (included)”, “包括 (including)”, 等。

[0093] 关于治疗方法并且特别是药物剂量, 本文所用的“治疗有效量”应当指的是在显著

数量的需要这样治疗的受试者中施用所述药物从而提供特定的药理学反应的那些剂量。应当强调,在特定情况下施用于特定受试者的“治疗有效量”在治疗本文所述的疾病中并不总是有效的,即使这样的剂量被本领域技术人员认为是“治疗有效量”。要进一步理解,在特定的情况下,将药物剂量以口服剂量来测量,或关于如在血液中测量的药物水平。

[0094] 将术语“抑制”定义为包括其公认的含义,其包括阻止,预防,限制,和降低,停止,或逆转进展或严重性,以及对所产生的症状的这种作用。因而本发明包括医学治疗性的和预防性的施用,视情况而定。

[0095] 将术语“生物活性物质”定义为生物活性化合物或包含生物活性化合物的物质。在此定义中,化合物通常是指不同的化学实体其中可以用一个或多个化学式来描述所述物质。这样的化合物通常但没有必要地在文献中通过唯一的分类系统诸如 CAS 号来识别。一些化合物可以更复杂并且具有混合的化学结构。对于这样的化合物它们可能只具有经验结构式或可被定性地识别。化合物通常是纯的物质,尽管预期会有多达 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 的所述物质可能是其他杂质等。生物活性化合物的实例有(但不限于)药物活性物质、和类似物、同系物及其一级衍生物。包含生物活性化合物的物质是具有作为其组分之一的生物活性化合物的任何物质。包含生物活性化合物的物质的实例有(但不限于)药物制剂和产品。

[0096] 术语“生物活性物质”、“活性物质”、“活性物质”中的任何一个与生物活性物质具有相同的含义。

[0097] 将术语“研磨基质”定义为可以与或与生物活性物质组合并一起碾磨的任何惰性物质。术语“共研磨基质”和“基质”与“研磨基质”是可互换的。

[0098] 粒度

[0099] 有许多技术可以用以表征物质的粒度。本领域技术人员同样理解的是几乎所有这些技术并不是像用尺子测量某物那样通过物理方法来测量实际粒度,而是测量被解释用于指示粒度的物理现象。作为解释过程的一部分,需要作出一些假定以使数学计算可以进行。这些假定得出诸如等效球形粒度或流体动力学半径的结果。

[0100] 在这些不同的方法中,两种测量方法最常使用。光子相关光谱法 (PCS),也已知为“动态光散射”(DLS),其通常用于测量具有小于 10 微米的尺寸的颗粒。这种测量方法典型地得到等效流体力学半径,其常常表示为数目分布的平均尺寸。另一种常用的粒度测量方法是激光衍射,其通常用于测量 100nm-2000 微米的粒度。这种技术计算等效球形颗粒的体积分布,其可以使用描述符诸如中值粒度或给定尺寸下颗粒的%来表示。

[0101] 本领域技术人员认识到不同的表征技术诸如光子相关光谱法和激光衍射测量颗粒总体的不同特性。因此多种技术可以对“什么是粒度”这一问题给出多种答案。理论上,可以转换和比较各种技术测量出的不同参数,然而,对于真实世界粒子系统这是不实际的。因此,用于描述本发明的粒度作为两组不同的值给出,这两组值各自涉及这两种常用的测量技术,以致可以使用任一技术来进行测量并在之后对本发明的描述进行评估。

[0102] 对于使用光子相关光谱仪或本领域中已知的等效方法进行的测量,将术语“数均粒度 (number average particle size)”定义为以数目计确定的平均颗粒直径。

[0103] 对于使用激光衍射仪或本领域中已知的等效方法进行的测量,将术语“中值粒度”定义为以等效球形颗粒体积计确定的中值颗粒直径。当使用术语中值时,将其理解为描述



这样一种粒度, 其将总体分成两半以致总体中的 50% 的颗粒大于或小于此尺寸。常常将中值粒度写作 D50、D(0.50) 或 D[0.5] 或相似的。如本文所用的, D50、D(0.50) 或 D[0.5] 或相似的都应该是指“中值粒度”。

[0104] 术语“粒度分布的  $D_x$ ”指的是分布的第  $x$  百分点; 因此, D90 是指第 90 百分点, D95 是指第 95 百分点, 诸如此类。以 D90 为例, 其常常可以写作 D(0.90) 或 D[0.9] 或相似的。关于中值粒度和  $D_x$ , 大写字母 D 或小写字母 d 是可互换的并且具有相同的含义。

[0105] 描述由激光衍射测量的粒度分布的另一种通常使用的方法, 或本领域中已知的等效方法, 是描述分布的多少% 在指定尺寸之下或之上。术语“百分比小于”也写作“%<”, 其定义为在指定尺寸之下的粒度分布的体积百分比, 例如 %< 1000nm。术语“百分比大于”也写作“%>”, 其定义为在指定尺寸之上的粒度分布的体积百分比, 例如 %> 1000nm。

[0106] 用以描述本发明的粒度应该指的是在使用时或在使用前不久测量的粒度。例如, 粒度测量于将所述物质由本发明的碾磨方法进行处理后的 2 个月。在优选的形式中, 粒度测量于从由以下时间组成的组中选出的时间时: 碾磨后 1 天、碾磨后 2 天、碾磨后 5 天、碾磨后 1 个月、碾磨后 2 个月、碾磨后 3 个月、碾磨后 4 个月、碾磨后 5 个月、碾磨后 6 个月、碾磨后 1 年、碾磨后 2 年、碾磨后 5 年。

[0107] 对于许多由本发明的方法进行处理物质, 粒度可以容易地进行测量。当活性物质具有不良的水溶性, 而在其中碾磨所述活性物质的基质具有良好的水溶性时, 粉末可以简单地分散在水性溶剂中。在这种情况下, 基质溶解让活性物质分散在溶剂中。此混悬液然后通过诸如 PCS 或激光衍射的技术得以测量。

[0108] 当活性物质具有较大的水溶性或基质在水基分散剂中具有低的可溶性时, 测量精确粒度的合适方法概述于下。

[0109] 1. 在不溶的基质诸如微晶纤维素妨碍活性物质的测量的情况中, 分离技术诸如过滤或离心可以用来将不溶的基质与活性物质颗粒分离。还将需要其他辅助技术以确定所述分离技术是否会将任何活性物质移除, 因此这一点要加以考虑。

[0110] 2. 在活性物质在水中溶解度太高的情况中下, 可以评估其他溶剂用于粒度的测量。当可以发现活性物质在其中难溶解但是其对于基质却是良溶剂的溶剂时, 测量将是相对直截了当的。如果难以找到这样的溶剂, 那么另一种方式将是在两者都不溶的溶剂 (诸如异辛烷) 中测量基质和活性物质的总体。之后将在活性物质可溶但是基质不可溶的另一种溶剂中测量该粉末。因此, 有了对基质粒度的测量值和对基质、活性物质在一起的尺寸的测量值, 将会获得对活性物质粒度的了解。

[0111] 3. 在一些情况中, 图像分析可以用于获得关于活性物质粒度分布的信息。合适的图像测量技术可以包括透射电子显微镜 (TEM)、扫描电子显微镜 (SEM)、光学显微镜和共聚焦显微镜。除了这些标准技术, 需要并行地使用一些另外的技术以区分活性物质和基质颗粒。根据涉及的物质的化学组成, 有可能使用的技术可以是元素分析、拉曼光谱法、FTIR 光谱法或荧光光谱法。

[0112] 其它定义

[0113] 贯穿本说明书, 除非上下文中另外要求, 短语“干磨 (dry mill)”或变体, 诸如“干磨 (dry milling)”应当理解为是指至少在基本上没有液体的条件下的碾磨。即使存在液体, 其以这样的量存在, 即使得磨机内容物保持干粉的特性。

[0114] “可流动”是指粉末具有使其适合于使用用于制造药物组合物和制剂的典型设备来进一步加工的物理性质。

[0115] 对于本文选择使用的术语的其他定义可以在本发明详述中找到并且适用于整个说明书。除非另外定义,本文使用的所有其它科学和技术术语具有的含义与本发明所属领域的普通技术人员所普遍理解的相同。

[0116] 术语“可碾磨的 (millable)”是指研磨基质能够在本发明的方法的干磨条件下被物理分解。在本发明的一个实施方案中,经碾磨的研磨基质具有与生物活性物质相当的粒度。在本发明的另一个实施方案中,基质的粒度虽然基本上减小了但是却没有像生物活性物质的那么小。

[0117] 对于本文选择使用的术语的其他定义可以在本发明详述中找到并且适用于整个说明书。除非另外定义,本文使用的所有其它科学和技术术语具有的含义与本发明所属领域的普通技术人员所普遍理解的相同。

[0118] 具体细节

[0119] 在一个实施方案中,本发明是针对用于制备组合物的方法,其包括以下步骤:在包含许多碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质,持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨基质中的生物活性物质的颗粒。

[0120] 活性物质和基质的混合物然后可以与碾磨体分离并从磨机中移出。

[0121] 在一方面活性物质和基质的混合物然后进一步进行加工。在另一方面,研磨基质与生物活性物质颗粒分离。在进一步的方面中,将经碾磨的研磨基质的至少一部分与颗粒状生物活性物质分离。

[0122] 碾磨体基本上抵抗干磨过程中的破裂和磨蚀。相对于颗粒状生物活性物质质量的研磨质量,以及研磨基质的碾磨程度,足够抑制活性物质颗粒的再团聚。

[0123] 本发明还涉及由所述方法制备的生物活性物质,使用所述生物活性物质制备的药物以及涉及使用治疗有效量的经由所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物(包括人)的方法。

[0124] 工业规模

[0125] 本发明针对出人意料的发现:生物活性物质的颗粒可以通过如本文所述的干磨法以工业规模制备。在一个惊人的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于 2000nm。在另一个惊人的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于 1000nm。这能导致更有效和成本有效的方法。

[0126] 减少制造成本的关键目标之一是将纳米粒包封在不必被移除的物质中。这能够获得简单的制造工艺,其中常规的配制技术可以用来促进将被基质包封的纳米粒直接形成最终的产品。为了达到此目标,基质内使用的物质必须是工业监管者可接受的。在一些情况下,可以接受使用某些物质,但是其仅以有限的量使用。基质选择的另一方面是官能度。制备良好的包封纳米粒的一些基质从安全性的角度来看可能是可接受的,但这些物质可能使诸如片剂的剂型的制造受限。

[0127] 改善溶出度特征 (dissolution profile)

[0128] 所述方法形成具有改善的溶出度特征的生物活性物质。改善的溶出度特征具有重要的优势,包括生物活性物质在体内生物利用度的改善。优选地,在体外观察到改善的

溶出度特征。备选地,通过观察到改善的生物利用度曲线来在体内观察的改善的溶出度特征。用于确定在体外物质溶出度特征的标准方法在本领域中是可获得的。确定在体外改善的溶出度特征的合适方法可以包括确定样品物质在一段时间内在溶液中的浓度并将来自样品物质的结果与对照样品比较。当观察到样品物质相比对照样品在更短的时间内达到峰值溶液浓度时,所述观察表明(假定它具有统计显著性)样品物质具有改善的溶出度特征。本文将测量样品定义为已经经本文所述的本发明的方法进行处理生物活性物质与研磨基质和/或其他添加剂的混合物。本文将对照样品定义为(没有经本发明中所述的方法进行处理的)在测量样品中的各组分的物理混合物,其中活性物质、基质和/或添加剂的相对比例与测量样品相同。为了溶出度测试的目的,也可以使用测量样品的原型制剂。在此情况中,对照样品以同样的方式配制。用于确定在体内物质的改善的溶出度特征的标准方法在本领域是可获得的。用于确定在人体内改善的溶出度特征的合适方法可以是:在递送剂量后,通过测量一段时间内所述样品化合物的血浆浓度并且将来自样品化合物的结果与对照相比较来测量活性物质的吸收速率。当观察到样品化合物相比对照在更短的时间内达到峰值血浆浓度时,所述观察表明(假定它有统计显著性)样品化合物具有改善的生物利用度和改善的溶出度特征。优选地,当在体外观察时,在适当的肠胃 pH 下观察到改善的溶出度特征。优选地,改善的溶出度特征在这样的 pH 下得以观察:将测量样品与对照化合物比较时该 pH 有助于指示溶出度的改善。用于定量在体外样品或体内样品中化合物的浓度的合适方法在本领域中可广泛获得。合适的方法可以包括光谱法或放射性同位素标记术的使用。在一个优选实施方案中,溶出度的定量方法在具有选自下列各项组成的组中的 pH 的溶液中确定:pH1、pH2、pH3、pH4、pH5、pH6、pH7、pH7.3、pH7.4、pH8、pH9、pH10、pH11、pH12、pH13、pH14 或具有此组中任一值的 pH 单位的 0.5 的 pH。

[0129] 结晶谱 (crystallization profile)

[0130] 用于确定生物活性物质结晶谱的方法在本领域中是可广泛获得的。合适的方法可以包括 X 射线衍射、差示扫描量热法、拉曼或 IR 光谱法。

[0131] 非晶态谱

[0132] 用于确定生物活性物质的非晶态含量的方法在本领域中是可广泛获得的。合适的方法可以包括 X 射线衍射、差示扫描量热法、拉曼或 IR 光谱法。

[0133] 研磨基质 (grinding matrix)

[0134] 如后所述,合适研磨基质的选择提供本发明的方法的特别有利的用途。

[0135] 本发明的方法的高度有利的应用是水溶性研磨基质结合在水中难溶的生物活性物质的使用。这提供至少两种优势。第一个是:当将包含生物活性物质的粉末置于水中时 – 诸如作为口服药物的一部分的粉末的摄取时 – 基质溶解,释放颗粒活性物质以致存在暴露于溶液的最大表面积,因此允许活性化合物的快速溶出。第二个关键优势是,如果需要,在进一步加工或配制前将基质移除或部分移除的能力。

[0136] 本发明的方法的另一个有利的应用是不溶于水的研磨基质的使用,尤其是在农业应用领域,当生物活性物质诸如杀真菌剂通常作为干粉或混悬剂的一部分递送时。不溶于水的基质的存在将提供益处诸如增强耐雨淋牢度。

[0137] 不希望被理论限制,据认为可碾磨的研磨基质的物理分解(包括但不限于粒度减小)通过作为比具有较大粒度的研磨基质更有效的稀释剂来提供本发明的优势。

[0138] 此外,如后所述,本发明的高度有利的方面是适于在本发明的方法中使用的某些研磨基质也可以适于在药物中使用。本发明包括:用于制备药物的方法,所述药物结合了生物活性物质和研磨基质两者或在一些情况中结合了生物活性物质和一部分的研磨基质,如此制备的药物以及使用治疗有效量的通过所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物(包括人)的方法。

[0139] 类似地,如后面所述那样,本发明的高度有利的方面是适合用于本发明的方法中的某些研磨基质也适合用于农用化学物质(诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂)的载体中,本发明涵盖用于制备农用化学组合物的方法,所述组合物结合了颗粒形式的生物活性物质和研磨基质两者,或在一些情况下结合了生物活性物质和一部分研磨基质,并且本发明涵盖如此制备的农用化学组合物。所述药物可以只包括生物活性物质以及经碾磨的研磨基质,或更优选地生物活性物质和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种药用载体组合,连同任何需要的赋形剂或其他在药物制备中普遍使用的类似试剂。

[0140] 相似地,农用化学组合物可以只包括生物活性物质以及经碾磨的研磨基质,或更优选地生物活性物质和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种载体组合,连同任何需要的赋形剂或其他在农用化学组合物的制备中普遍使用的类似试剂。

[0141] 在本发明的一种特定形式中,研磨基质适于在药物中使用且适于容易地通过不依赖粒度的方法与生物活性物质分离。这样的研磨基质在接下来的本发明详述中得以描述。这样的研磨基质是高度有利的因为它们提供显著的灵活性,其程度以研磨基质可以与生物活性物质一起结合成为药物为度。

[0142] 在高度优选的形式中,研磨基质比生物活性物质更硬并因此能够在本发明的干磨条件下减小活性物质的粒度。再次,不希望被理论限制,在这些情况下,认为可碾磨的研磨基质通过第二途径提供本发明的优势:在干磨条件下制备的研磨基质的更小颗粒能够使与生物活性物质具有更大的相互作用。

[0143] 相对于生物活性物质质量的研磨基质量,以及研磨基质的物理分解程度,足以抑制活性物质颗粒的再团聚。优选地,相对于生物活性物质质量的研磨基质量,以及研磨基质的物理分解程度,足以抑制纳米粒形式的活性物质颗粒的再团聚。

[0144] 通常不选择在本发明的碾磨条件之下与生物活性物质具有化学反应性的研磨基质,除非例如,所述基质被故意选择以进行机械化学反应。这样的反应可以是游离碱或酸转化成盐或者反过来也一样。

[0145] 如上所述,本发明的方法要求研磨基质与生物活性物质一起碾磨;即,研磨基质在本发明的干磨条件下将物理降解以促进具有减小的粒度的生物活性物质颗粒的形成和保持。要求的分解的精确程度将依赖于研磨基质和生物活性物质的某种性质、生物活性物质与研磨基质的比率以及包含生物活性物质的颗粒的粒度分布。

[0146] 对于达到需要的分解所必不可少的研磨基质的物理性质依赖于精确的碾磨条件。例如,较硬的研磨基质可以分解到足够的程度,条件是其经受更有力的干磨条件处理。

[0147] 与药剂在干磨条件下分解的程度相关的研磨基质的物理性质包括如以指标诸如硬度、断裂韧度和脆性指数测量的硬度、易碎度。

[0148] 生物活性物质的低硬度(典型地莫氏硬度(Mohs Hardness)小于7)对于确保加工过程中颗粒的破裂,以致在碾磨过程中形成复合材料的微结构是合乎需要的。优选地,如

使用莫氏硬度标度测定的硬度小于 3。

[0149] 优选地,研磨基质具有低磨蚀度。低磨蚀度对于最小化经由碾磨体和 / 或介质磨机(media mill)的碾磨室对在研磨基质中的生物活性物质的混合物的污染是合乎需要的。磨蚀度的间接指标可以通过测量基于碾磨的污染物的水平来获得。

[0150] 优选地,研磨基质在干磨过程中具有低的团聚倾向性。虽然难以客观地定量碾磨过程中的团聚倾向性,但是可能通过观察在干磨进行时研磨基质在碾磨体和介质磨机的碾磨室上“团聚”的水平来获得主观测量。

[0151] 研磨基质可以是无机或有机物质。

[0152] 在一个实施方案中,研磨基质作为单一物质或两个或多个物质的组合,从以下物质中选出:多元醇(糖醇)例如(但不限于)甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇,单糖例如(但不限于)葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖,二糖和三糖例如(但不限于)无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖,多糖例如(但不限于)麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖、聚葡萄糖,其他碳水化合物例如(但不限于)淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、大豆粉、豆粕或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混赋形剂、化学改性的赋形剂诸如预胶化(或部分预胶化)淀粉、改性的纤维素诸如 HPMC、CMC、HPC、肠溶聚合物包衣诸如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素(Aquacoat®)、聚醋酸乙烯酞酸酯(Sureteric®)、醋酸琥珀羟丙基纤维素(AQOAT®)和聚甲基丙烯酸酯(Eudragit®和 Acryl-EZE®),乳制品例如(但不限于)奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体和衍生物,其他功能赋形剂,有机酸例如(但不限于)柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸,有机酸的共轭盐例如(但不限于)柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾,无机物诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化钠、碳酸氢盐,药用的碱金属的碳酸氢盐诸如但不限于钠盐、钾盐、锂盐、钙盐和钡盐、铵盐(或挥发胺的盐),例如(但不限于)氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵,其他无机物例如(但不限于)、气相法白炭黑、白垩、云母、二氧化硅、氧化铝、二氧化钛、滑石、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、其他粘土或粘土衍生物或硅酸铝,表面活性剂例如(但不限于)十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷基酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿氯铵、PEG40硬脂酸酯、PEG100硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 338、聚氧乙烯 2-硬脂醚、聚氧乙烯 100-硬脂醚、聚氧乙烯 20-硬脂醚、聚氧乙烯 10-硬脂醚、聚氧乙烯 20-十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35-蓖麻油、聚氧乙烯 40-蓖麻油、聚氧乙烯 60-蓖麻油、聚氧乙烯 100-蓖麻油、聚氧乙烯 200-蓖麻油、聚氧乙烯 40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇

三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘醇酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。

[0153] 在优选实施方案中,所述研磨基质是制药领域专业技术人员认为是公认安全 (generally regarded as safe, GRAS) 的基质。

[0154] 在另一个优选方面中,两种或多种合适基质 (诸如列在上面的那些) 的组合,可以用作研磨基质以提供改善的性质诸如结块的减少以及溶出度特征的更大改善。组合基质当所述基质具有不同的溶解性时也具有优势,其允许一种基质的移除或部分移除,而留下另一种或另一种的一部分以提供生物活性物质的包封或部分包封。

[0155] 所述方法的另一个高度优选的方面是在基质中包含合适的碾磨助剂以改善碾磨性能。对碾磨性能的改善可以是诸如 (但不限于) 结块的减少或自磨机的粉末的更高回收率。合适的碾磨助剂的实例包括表面活性剂、聚合物和无机物诸如二氧化硅 (包括胶体二氧化硅)、硅酸铝和粘土。

[0156] 存在有大范围的能制成合适的碾磨助剂的表面活性剂。高度优选的形式是其中表面活性剂是固体或可以制成固体的情况。优选地,表面活性剂 选自由下列各项组成的组:聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇 (PEG)、泊洛沙姆、泊洛沙胺、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、脂肪醇、硫酸烷基酯和硫酸芳基酯、烷基和芳基聚醚磺酸盐和其他硫酸盐表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂、胆汁盐、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基吡喃葡萄糖苷、烷基吡喃麦芽糖苷、脂肪酸甘油酯、烷基苯磺酸、烷基醚羧酸、烷基和芳基磷酸酯、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基磺酸、烷基酚磷酸酯、烷基酚硫酸酯、磷酸烷基酯和磷酸芳基酯、烷基多糖、烷基胺聚氧乙烯醚、烷基萘磺酸盐甲醛缩合物、磺基丁二酸盐、木素磺酸盐、十六醇十八醇聚氧乙烯醚、缩合的萘磺酸盐、二烷基和烷基萘磺酸盐、二烷基磺基丁二酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、乙二醇酯、脂肪醇烷氧基化物、氢化牛油烷基胺、单烷基磺基琥珀酰胺酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、油酰基 N- 甲基牛磺酸钠、牛油烷基胺、直链和支链十二烷基苯磺酸。优选地,表面活性剂选自由下列各项组成的组:十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N- 十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿氯铵、PEG40 硬脂酸酯、PEG100 硬脂酸酯、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 338、泊洛沙姆 407、聚氧乙烯 2- 硬脂醚、聚氧乙烯 100- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 硬脂醚、聚氧乙烯 10- 硬脂醚、聚氧乙烯 20- 十六烷基醚、聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 61、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯 35- 蓖麻油、聚氧乙烯 40- 蓖

麻油、聚氧乙烯 60- 蓖麻油、聚氧乙烯 100- 蓖麻油、聚氧乙烯 200- 蓖麻油、聚氧乙烯 40- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 100- 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 200- 氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇 15- 羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物 / 木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚 (poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯 (15) 牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚 (poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双 (2- 羟乙基) 牛油烷基胺。

[0157] 优选地聚合物从以下列表中选出：聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇、基于丙烯酸的聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0158] 优选地，碾磨助剂具有从由以下浓度组成的组中选出的浓度：0.1-10% w/w、0.1-5% w/w、0.1-2.5% w/w、0.1-2% w/w、0.1-1%、0.5-5% w/w、0.5-3% w/w、0.5-2% w/w、0.5-1.5%、0.5-1% w/w、0.75-1.25% w/w、0.75-1% 和 1% w/w。

[0159] 碾磨体

[0160] 在本发明的方法中，碾磨体优选地是化学惰性的和刚性的。本文中所用的术语“化学惰性的”是指碾磨体不与生物活性物质或研磨基质发生化学反应。

[0161] 如上所述，碾磨体基本上抵抗碾磨过程中的破裂和腐蚀。

[0162] 合乎需要地是，碾磨体可以具有以下多种形状中的任一形状的物体提供：平滑、规则形状，平坦的或弯曲的表面，并且缺少尖锐的或凸起的边缘。例如，合适的碾磨体可以是具有椭圆柱体、卵形体、球体或直圆柱体的形状的物体。优选地，研磨体以以下形式提供：一种或多种珠状物、一种或多种球状物、一种或多种球体、一种或多种棒状物、一种或多种直圆柱体、一种或多种鼓状物或一种或多种半径端面 (radius-end) 直圆柱体 (即，具有与圆柱体相同的半径的半球形基部的直圆柱体)。

[0163] 取决于生物活性物质和研磨基质的性质，碾磨介质体合乎需要地具有大约 0.1-30mm 的有效平均粒径 (即“粒度”)，更优选地具有大约 1- 约 15mm 的有效平均粒径，还更优选地具有大约 3-10mm 的有效平均粒径。

[0164] 碾磨体可以包括颗粒形式的多种物质诸如陶瓷、玻璃、金属或聚合的组合物。合适的金属碾磨体典型地是球形的并通常具有良好的硬度 (即 RHC60-70)、圆度、高耐磨性和窄的粒径分布并且可以包括例如，由 52100 型铬钢、316 或 440C 型不锈钢或 1065 型高碳钢制成的球状物。

[0165] 优选的陶瓷可以从例如众多这样的陶瓷中选出：合乎需要地具有足够的硬度和抗裂性以避免在碾磨过程中破碎或粉碎并且还足够高的密度的陶瓷。碾磨介质的合适密度是大约 1-15g/cm<sup>3</sup>，优选地是大约 1-8g/cm<sup>3</sup> 的范围。优选的陶瓷可以从以下物质中选出：块滑石、氧化铝、氧化锆、二氧化锆 - 二氧化硅、氧化钇稳定的氧化锆、氧化镁稳定的

氧化锆、氮化硅、碳化硅、钴稳定的碳化钨等等, 以及其混合物。

[0166] 优选的玻璃碾磨介质是具有窄的粒径分布的球体 (例如珠状物), 其是耐用的, 并且包括例如无铅钠钙玻璃和硼硅酸盐玻璃。聚合的碾磨介质优选地是基本上球形的并可以从众多聚合树脂中选出, 所述聚合树脂具有足够硬度和脆性以使其能够避免在碾磨过程中被破碎或粉碎, 具有足够的抗磨性从而使导致污染产品的磨损最小化, 且不含杂质诸如金属、溶剂和残留的单体。

[0167] 优选的聚合树脂可以例如从以下物质中选出: 交联的聚苯乙烯诸如与二乙烯基苯、苯乙烯共聚物交联的聚苯乙烯, 聚丙烯酸酯诸如聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚缩醛、氯乙烯聚合物和共聚物、聚氨基甲酸酯、聚酰胺、高密度聚乙烯、聚丙烯等。聚合的碾磨介质将物质研磨成非常小的粒度的用途 (与机械化学合成相反) 例如在美国专利 5, 478, 705 和 5, 500, 331 中公开。聚合树脂典型地可以具有大约  $0.8\text{--}3.0\text{g/cm}^3$  的密度。更高密度的聚合树脂是优选的。备选地, 碾磨介质可以是复合颗粒, 其包含具有粘附在其上的聚合树脂的致密核心颗粒。核心颗粒可以从已知可用作碾磨介质的物质中选出, 例如, 玻璃、氧化铝、氧化锆-二氧化硅、氧化锆、不锈钢等。优选的核心物质具有大于大约  $2.5\text{g/cm}^3$  的密度。

[0168] 在本发明的一个实施方案中, 碾磨介质由铁磁物质形成, 因此通过使用磁性分离技术有助于去除由碾磨介质的磨损导致的污染物。

[0169] 各种类型的碾磨体具有其自身的优势。例如, 金属具有最高的比重, 其由于有增加的冲击能所以增加了研磨的效率。金属的花费由低到高, 但是终产物的金属污染会是个问题。从低成本和可以获得小至  $0.004\text{mm}$  的小珠尺寸的角度, 玻璃是有优势的。然而, 玻璃的比重比其他介质低而需要明显更多的碾磨时间。最后, 从低磨损和污染、易清洗和高硬度的角度来看, 陶瓷是有优势的。

[0170] 干磨

[0171] 在本发明的干磨法中, 生物活性物质和研磨基质以晶体、粉末等形式以合适的比例与许多碾磨体在机械搅动 (即伴随搅拌或不伴随搅拌) 的研磨室中以预定的搅动强度以预定的时间段结合。典型地, 碾磨设备用于通过在外部施加搅动作用从而将多种平移运动、回转运动或倒置运动或它们的组合施加于碾磨室和其内容物, 或者通过末端具有叶片、螺旋桨、叶轮或桨叶的转轴在内部施加搅动作用, 或通过两种动作的组合, 向碾磨体施加运动力。

[0172] 在碾磨过程中, 施加于碾磨体的运动力可以导致施加剪切力以及在碾磨体与生物活性物质的颗粒和研磨基质之间的具有显著强度的多次冲击或碰撞。由碾磨体施加到生物活性物质和研磨基质的力的性质和强度受众多加工参数的影响, 所述加工参数包括: 研磨设备的类型; 产生的力的强度, 方法的运动学方面; 碾磨体的尺寸、密度、形状和组成; 生物活性物质和研磨基质混合物与碾磨体的重量比; 碾磨的持续时间; 生物活性物质和研磨基质两者的物理特性; 活化过程中存在大气; 及其他。

[0173] 有利地, 介质磨机能够反复地或不断地将机械压缩力和剪切应力施加于生物活性物质和研磨基质。合适的介质磨机包括但不限于以下: 高能球磨机、砂磨机、珠磨机 (bead mill) 或珍珠磨 (pearl mill)、篮式磨机、行星式轧机 (planetary mill)、振动作用球磨机 (vibratory action ball mill)、多轴振动筛 (multi-axial shaker)/ 搅拌机、搅拌球磨机、卧式小介质磨机 (horizontal small media mill)、多环 (multi-ring) 磨粉机等, 它们



包括小的碾磨介质。碾磨设备还可以包括一个或多个转轴。

[0174] 在本发明的优选形式中,干磨在球磨中进行。贯穿本说明书的余下部分,将参考借助于球磨机进行干磨。这种类型磨机的实例是:磨碎机、章动磨、塔式磨机、行星式轧机、振动磨机和依赖重力式球磨机。要理解根据本发明的方法的干磨也可以通过除球磨以外的任何合适方法来实现。例如,干磨也可以使用喷射磨机、棒磨机、轧制机或压碎机来实现。

[0175] 生物活性物质

[0176] 生物活性物质包括活性化合物,其包括供兽医用和人用的化合物,诸如但不限于药物活性物质等。

[0177] 生物活性物质通常是本领域技术人员想要改善其溶出性质的物质。生物活性物质可以是常规的活性剂或药物,尽管本发明的方法可能会用于与其常规形式相比已经具有减小的粒度的制剂或药剂。

[0178] 适合在本发明中使用的生物活性物质包括双氯芬酸。

[0179] 如在本发明的背景部分中讨论的,在胃肠 pH 下难溶于水的生物活性物质将在被制备时尤其受益,并且本发明的方法尤其有利地适用于在胃肠 pH 下难溶于水的物质。

[0180] 便利地,生物活性物质能够经受住在未冷却的干磨过程中的典型温度,所述温度可能超过 80°C。因此,具有大约 80°C 或更高的熔点的物质是非常合适的。对于具有较低熔点的生物活性物质,可以将介质磨机冷却,因此允许具有明显较低熔解温度的物质得以根据本发明的方法进行加工。例如,简单的水冷式磨机将温度保持在 50°C 以下,或者可以使用冷却水来进一步降低碾磨温度。本领域技术人员将理解可以将高能球磨机设计成在大约 -30-200°C 之间的任何温度下运行。对于一些生物活性物质,可能有利的是将碾磨温度控制在明显低于生物活性物质熔点的温度。

[0181] 生物活性物质以商业上和 / 或由本领域已知的技术制备的常规形式获得。

[0182] 优选的但不是必需的,生物活性物质的粒度小于大约 1000  $\mu\text{m}$ ,如通过筛分析法确定的。如果生物活性物质的粗粒度大于大约 1000  $\mu\text{m}$ ,则优选的是使用另一种标准碾磨方法将生物活性物质基质的颗粒的尺寸减小至小于 1000  $\mu\text{m}$ 。

[0183] 经加工的生物活性物质

[0184] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括这样的生物活性物质的颗粒,所述颗粒具有以颗粒数目计确定的平均粒度,所述平均粒度等于或小于从以下组中选出的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

[0185] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括这样的生物活性物质的颗粒,所述颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度,所述中值粒度等于或小于从以下组中选出的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm 和 100nm。

[0186] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括生物活性物质的颗粒,而其中如以颗粒体积计测量的粒度分布的  $D_x$  选自由下列各项组成的组:小于或等于 10,000nm、小于或等于 5000nm、小于或等于 3000nm、小于或等于 2000nm、小于或等于 1900nm、小于或等于 1800nm、小于或等于 1700nm、小于或等于 1600nm、小于或等于 1500nm、小于或等于 1400nm、小于或等于 1300nm、小于或等于 1200nm、小于或等于 1100nm、小于或

等于 1000nm、小于或等于 900nm、小于或等于 800nm、小于或等于 700nm、小于或等于 600nm、小于或等于 500nm、小于或等于 400nm、小于或等于 300nm、小于或等于 200nm 和小于或等于 100nm ;其中 x 大于或等于 90。

[0187] 这些尺寸涉及完全分散或部分团聚的颗粒。

[0188] 加工后生物活性物质的团块

[0189] 包括生物活性物质颗粒的团块,其中所述颗粒具有在以上指定范围内的粒度,应当理解为落在本发明的范围内,不管所述团块是否超出以上指定的范围。

[0190] 包括生物活性物质颗粒的团块,其中所述团块具有在以上指定范围内的总团块尺寸,应当理解为落在本发明的范围内。

[0191] 包括生物活性物质颗粒的团块,如果在使用时或进一步加工时,所述团块的粒度是在以上指定的范围内,则应当理解为落在本发明的范围内。

[0192] 包括生物活性物质颗粒的团块,在使用时或进一步加工时所述颗粒具有在以上指定范围内的粒度,则应当理解为落在本发明的范围内,不管所述团块是否超出以上指定的范围。

[0193] 加工时间

[0194] 优选地,将生物活性物质和研磨基质在最短的时间内(所述最短时间是为形成生物活性物质在研磨基质中的混合物以致所述活性物质已经改善溶出度所必须的最短时间)干磨从而最小化来自介质磨机和/或多个碾磨体的任何可能的污染。根据生物活性物质和研磨基质,这个时间变化很大,并可以短至 1 分钟至长至数小时。干磨时间超过 2 小时会导致生物活性物质的降解以及不合乎需要的增加的污染物水平。

[0195] 对于以下因素调节合适的搅动速率和总碾磨时间:研磨设备以及研磨介质的类型和尺寸、生物活性物质和研磨基质的混合物与多个研磨体的重量比、生物活性物质和研磨基质的化学和物理性质,以及可以按经验进行优化的其他参数。

[0196] 研磨基质与生物活性物质的掺杂以及研磨基质与生物活性物质的分离

[0197] 在优选方面中,研磨基质不与生物活性物质分离而是在终产物中保持与生物活性物质在一起。优选地所述研磨基质被认为对于药物产品是公认安全 (GRAS) 的。

[0198] 在可选方面中,将研磨基质与生物活性物质分离。在一个方面中,当研磨基质没有被完全碾磨时,将未碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。在进一步的方面中,将经碾磨的研磨基质的至少一部分与生物活性物质分离。

[0199] 可以将任何部分的研磨基质去除,包括但不限于 10%、25%、50%、75%或基本上全部的研磨基质。

[0200] 在本发明的一些实施方案中,经碾磨的研磨基质的显著部分可以包含具有与包含生物活性物质的颗粒相比相似和/或更小尺寸的颗粒。当经碾磨的研磨基质要与包含生物活性物质的颗粒分离的部分包含具有与包含生物活性物质的颗粒相比相似和/或更小尺寸的颗粒时,不适用基于粒度分布的分离技术。

[0201] 在这些情况中,本发明的方法可以涉及通过包括但不限于静电分离、磁性分离、离心(密度分离)、流体动力学分离、泡沫浮选的技术来将经碾磨的研磨基质的至少一部分与生物活性物质分离。

[0202] 有利地,将至少一部分的经碾磨的研磨基质从生物活性物质中去除的步骤可以经

由诸如选择性溶解、洗涤或升华的方式来进行。

[0203] 本发明的优势方面将是研磨基质的使用,所述研磨基质具有两种或多种组分,其中至少一种组分是水溶性的并且至少一种组分在水中具有低的溶解度。在此情况中,洗涤可用于去除水中可溶的基质组分而留下包封在剩余基质组分中的生物活性物质。在本发明的高度优势方面,具有低溶解度的基质是功能性赋形剂。

[0204] 本发明的高度优势方面是适合在本发明的方法中使用的某种研磨基质(在干磨条件下它们物理分解至所需的程度)同样是药学可接受的并且因此适合在药物中使用。当本发明的方法不涉及研磨基质与生物活性物质的完全分离时,本发明包括:用于制备结合了生物活性物质和经碾磨的研磨基质的至少一部分两者的药物的方法,如此制备的药物以及使用治疗有效量的经由所述药物施用的所述生物活性物质治疗动物(包括人)的方法。

[0205] 所述药物可以只包括生物活性物质和研磨基质,或更优选地,生物活性物质和研磨基质可以与一种或多种药学可接受的载体结合,连同任何需要的赋形剂或在药物制备中普遍使用的其他类似试剂。

[0206] 相似地,本发明的高度优势方面是适合在本发明的方法中使用的某种研磨基质(在干磨条件下它们物理分解至所需的程度)同样适合在农用化学组合物中使用。当本发明的方法不涉及研磨基质与生物活性物质的完全分离时,本发明包括:用于制备结合了生物活性物质和经碾磨的研磨基质的至少一部分两者的农用化学组合物,如此制备的农用化学组合物以及使用这样的组合物。

[0207] 农用化学组合物可以只包括生物活性物质以及研磨基质,或更优选地,生物活性物质和研磨基质可以与一种或多种药用的载体结合,连同任何需要的赋形剂或在农用化学组合物的制备中普遍使用的类似试剂。

[0208] 在本发明的一种特定形式中,研磨基质适于在药物中使用并且也可以容易地通过不依赖粒度的方法与生物活性物质分离。这样的研磨基质在接下来的本发明详述中得以描述。这样的研磨基质是高度有利的,因为它们提供显著的灵活性,其程度以致研磨基质可以与生物活性物质一起结合在药物中。

[0209] 然后可以将生物活性物质和研磨基质的混合物与碾磨体分离并从磨机中移出。

[0210] 在一个实施方案中,将研磨基质与生物活性物质和研磨基质的混合物分离。当研磨基质没有充分碾磨时,将未经碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。在进一步的方面,将至少一部分经碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。

[0211] 碾磨体基本上对于磨过程中的破裂和腐蚀有抵抗力。

[0212] 相对于生物活性物质质量的研磨基质量,以及研磨基质的碾磨程度,足以提供生物活性物质的减小的粒度。

[0213] 在本发明的方法的干磨条件下,研磨基质与药物物质既不发生化学反应也不发生机械反应,除非例如,当所述基质被故意选择以进行机械化学反应时。这样的反应可以是游离碱或游离酸转化成盐或者反过来也一样。

[0214] 优选地,药物是固体剂型,然而,其他剂型可以由本领域普通技术人员来制备。

[0215] 在一个形式中,在将生物活性物质和研磨基质的所述混合物与多个碾磨体分离的步骤后,以及在使用生物活性物质和研磨基质的所述混合物用于制造药物的步骤前,所述方法可以包括以下步骤:

[0216] 从生物活性物质和研磨基质的所述混合物中去除部分的研磨基质以提供富含生物活性物质的混合物；

[0217] 以及在药物的制造中使用生物活性物质和研磨基质的所述混合物的步骤，更具体地包括在药物的制造中使用富含生物活性物质形式的生物活性物质和研磨基质的混合物的步骤。

[0218] 本发明包括由所述方法制造的药物，以及通过经由所述药物施用治疗有效量的生物活性物质治疗动物（包括人）的方法。

[0219] 在本发明的另一个实施方案中，促进剂或多种促进剂的组合也包含在待研磨的混合物中。适合在本发明中使用的这样的促进剂包括稀释剂、表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂和可以形成药物的部分的药剂，所述药物包括固体剂型，或其他特殊药物递送所需的赋形剂，诸如以下在标题医药和药物组合物下列举的药剂和介质，或其任意组合。

[0220] 生物活性物质和组合物

[0221] 本发明包括根据本发明的方法制备的药学可接受的物质，包括这种物质的组合物，包括包含这种物质和具有或不具有研磨助剂、促进剂的研磨基质的组合物，包含这种物质和至少一部分研磨基质的组合物或包含与研磨基质分离的这种物质的组合物。

[0222] 在本发明的组合物内的药用物质以大约 0.1 重量% - 大约 99.0 重量%的浓度存在。优选地，组合物内的药学可接受的物质的浓度将是大约 5 重量% - 大约 80 重量%，而 10 重量% - 大约 50 重量%的浓度是高度优选的。理想地，在任何随后的去除（如果需要）任何部分的研磨基质之前组合物的浓度将是大约 10-15 重量%、15-20 重量%、20-25 重量%、25-30 重量%、30-35 重量%、35-40 重量%、40-45 重量%、45-50 重量%、50-55 重量%、55-60 重量%、60-65 重量%、65-70 重量%、70-75 重量%或 75-80 重量%的范围。当已经将部分或全部的研磨基质去除时，取决于被去除的研磨基质的量，在组合物中药学可接受的物质的相对浓度可能会相当高。例如，如果将全部的研磨基质去除，制备中颗粒的浓度可能达到 100 重量%（受制于促进剂的存在）。

[0223] 根据本发明制备的组合物不限于包括单一类型的药用物质。因此多于一种的药用物质可以存在于组合物中。当存在多于一种的药用物质时，由此形成的组合物可以在干燥步骤中制备，或者药学可接受的物质可以单独地制备，然后两者相结合以形成单一的组合物。

[0224] 药物

[0225] 本发明的药物可以包括药用物质，任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质一起，所述研磨基质具有或不具有研磨助剂、促进剂，与一种或多种药用载体，以及在药用组合物的制备中普遍使用的其他试剂相结合。

[0226] 本文使用的“药用载体”包括生理学相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地，所述载体适合于胃肠外施用、静脉内施用、腹膜内施用、肌肉内施用、舌下施用、肺部施用、透皮施用或口服施用。药用载体包括无菌水溶液或分散液以及用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。这种介质和药剂在药物制造中的用途是本领域中所公知的。除非任何常规介质或药剂与药用物质不相容，其在根据本发明的药物组合物的制造中的用途是预期中的。

[0227] 根据本发明的药用载体可以包括以下实例中的一种或多种：

[0228] (1) 表面活性剂和聚合物,包括但不限于聚乙二醇 (PEG)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯醇、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚丙烯酸乙酯共聚物、纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、尿素、糖、多元醇、以及它们的聚合物、乳化剂、糖胶 (sugar gum)、淀粉、有机酸和它们的盐、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯；

[0229] (2) 粘合剂诸如多种纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素；和或

[0230] (3) 填充剂诸如乳糖一水合物、无水乳糖、微晶纤维素和各种淀粉；和或

[0231] (4) 润滑剂诸如作用于待压缩粉末的流动性的试剂,包括胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、二氧化硅凝胶；和或

[0232] (5) 增甜剂诸如任何天然或人工增甜剂包括蔗糖、木糖醇、糖精钠、环己氨基磺酸盐、阿斯巴甜和乙酰舒泛钾 (accsulfame K)；和或

[0233] (6) 调味剂；和或

[0234] (7) 防腐剂诸如山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯诸如对羟基苯甲酸丁酯,醇类诸如乙醇或苯甲醇,酚类化学物质诸如苯酚,或四价化合物诸如苯扎氯铵；和或

[0235] (8) 缓冲剂；和或

[0236] (9) 稀释剂诸如药用惰性填料,诸如微晶纤维素、乳糖、二碱式磷酸钙、糖类和 / 或前述的任意混合物；和或

[0237] (10) 湿润剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、和改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠和它们的混合物；和或

[0238] (11) 崩解剂；和或

[0239] (12) 泡腾剂诸如泡腾剂伴侣 (effervescent couple) 诸如有机酸 (例如,柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、和褐藻酸和酸酐以及酸性盐)、或碳酸盐 (例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐) 或碳酸氢盐 (例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)；和或

[0240] (13) 其他药用赋形剂。

[0241] 适合用于动物尤其是人的本发明的药物典型地在制造和储存条件下必须是稳定的。包含生物活性物质的本发明的药物可以配制成固体、溶液、微乳状液、脂质体或其他适于高药物浓度的有序结构。取决于生物活性物质的性质以及由于提供和施用生物活性物质的优势 (例如,增加的溶解度、更快的溶出度、增加的生物活性物质的表面积等) 而导致的潜在增加的功效,生物活性物质在本发明的药物中的实际剂量水平可以有所变化。因此本文中所述的“治疗有效量”将指的是在动物体中引起治疗反应所需的生物活性物质的量。对于这种应用有效的量将取决于:所需的疗效;给药途径;生物活性物质的效力;所需的治疗持续时间;所治疾病的分期和严重性;患者的体重和患者的一般健康状况;以及处方医生的判断。

[0242] 在另一个实施方案中,任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质在一起的本发明的生物活性物质可以与另一种生物活性物质或甚至同一种生物活性物质组合成药物。在后一种实施方案中,可以获得提供不同释放特性的药物-早期的从生物活性物质中释放,以

及后期从较大平均粒度的生物活性物质中释放。

[0243] 双氯芬酸组合物的药物动力学性质

[0244] 确定药物动力学参数的合适动物模型在现有技术中得以描述,诸如在美国专利号 7,101,576 中描述的小猎犬模型。

[0245] 活性的快速起效

[0246] 本发明的双氯芬酸组合物表现出更快的疗效。

[0247] 在一个实例中,在施用后包含双氯芬酸的本发明的双氯芬酸组合物具有小于大约 5 小时、小于大约 4.5 小时、小于大约 4 小时、小于大约 3.5 小时、小于大约 3 小时、小于大约 2.75 小时、小于大约 2.5 小时、小于大约 2.25 小时、小于大约 2 小时、小于大约 1.75 小时、小于大约 1.5 小时、小于大约 1.25 小时、小于大约 1.0 小时、小于大约 50 分钟、小于大约 40 分钟、小于大约 30 分钟、小于大约 25 分钟、小于大约 20 分钟、小于大约 15 分钟、小于大约 10 分钟、小于大约 5 分钟或小于大约 1 分钟的  $T_{\max}$ 。

[0248] 增加的生物利用度

[0249] 本发明的双氯芬酸组合物优选地表现出增加的生物利用度 (AUC) 并且与以相同剂量施用的已有的常规组合物相比所需剂量更小。任何药物组合物都会有不良副作用。因此,能够达到与使用较大剂量的常规组合物所观察到的疗效相同的或更好的疗效的更低的药物剂量是合乎需要的。这种更低的剂量可以施用本发明的组合物来实现,因为与常规药物制剂相比使用该组合物所观察到的更高的生物利用度意味着只需更小剂量的药物就可以获得所需的疗效。

[0250] 本发明的组合物的药物动力学特征基本上不受摄入该组合物的受试者进食 (fed) 或禁食 (fasted) 状态的影响

[0251] 本发明涵盖双氯芬酸的组合物其中该组合物的药物动力学特征基本上不受摄入该组合物的受试者进食或禁食状态的影响。这意味着当将该组合物在进食状态下施用与在禁食状态下施用相比,在组合物吸收的量或组合物的吸收速率方面没有实质上的差异。因此,本发明的组合物基本排除了食物对该组合物药物动力学的影响。

[0252] 在进食状态下施用与在禁食状态下施用相比,本发明的双氯芬酸组合物在吸收上的差异低于大约 35%、低于大约 30%、低于大约 25%、低于大约 20%、低于大约 15%、低于大约 10%、低于大约 5% 或低于大约 3%。在治疗难以维持进食状态的患者中这是尤为重要的特性。

[0253] 此外,在进食状态下施用与在禁食状态下施用相比,本发明的双氯芬酸组合物在吸收速率 (即  $T_{\max}$ ) 方面的差异优选地低于大约 100%、低于大约 90%、低于大约 80%、低于大约 70%、低于大约 60%、低于大约 50%、低于大约 40%、低于大约 30%、低于大约 20%、低于大约 15%、低于大约 10%、低于大约 5%、低于大约 3% 或基本上无差异。基本排除食物影响的剂型的益处包括增加了受试者的便利性,因此增加了受试者的顺应性,因为受试者不需要保证其在与进食一起用药还是禁食用药。

[0254] 优选地,本发明的双氯芬酸组合物所施用剂量的  $T_{\max}$  小于以相同剂量施用的常规药物活性组合物的  $T_{\max}$ 。

[0255] 优选的本发明的双氯芬酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所表现出的  $T_{\max}$  小于大约 100%、小于大约

90%、小于大约 80%、小于大约 70%、小于大约 60%、小于大约 50%、小于大约 40%、小于大约 30%、小于大约 25%、小于大约 20%、小于大约 15%或小于大约 10%的由标准常规药物活性组合物所表现出的  $T_{max}$ 。

[0256] 此外,优选地,本发明的双氯芬酸组合物的  $C_{max}$  大于以同样剂量施用的常规药物活性组合物的  $C_{max}$ 。优选的本发明的双氯芬酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所表现出的  $C_{max}$  比由标准常规药物活性组合物所表现出的  $C_{max}$  多大约 5%、多大约 10%、多大约 15%、多大约 20%、多大约 30%、多大约 40%、多大约 50%、多大约 60%、多大约 70%、多大约 80%、多大约 90%、多大约 100%、多大约 110%、多大约 120%、多大约 130%、多大约 140%或多大约 150%。

[0257] 此外,优选地双氯芬酸组合物的 AUC 大于以同样剂量施用的等效常规组合物的 AUC。优选的本发明的双氯芬酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所表现出的 AUC 比由标准常规药物活性组合物所表现出的 AUC 多大约 5%、多大约 10%、多大约 15%、多大约 20%、多大约 30%、多大约 40%、多大约 50%、多大约 60%、多大约 70%、多大约 80%、多大约 90%、多大约 100%、多大约 110%、多大约 120%、多大约 130%、多大约 140%或多大约 150%。

[0258] 可以使用任何标准药物动力学实验方案来确定在施用组合物后人体内的血浆浓度曲线,并因此确定所述组合物是否达到了本文所给出的药物动力学标准。例如,可以使用一组健康成年人受试者来进行随机单剂量交叉研究。受试者的数量应当是足以提供对统计学分析中的变异的足够控制,并典型地是大约 10 个或更多,尽管对于某些用途较小的组可以是足够的。通常在过夜禁食后的大约上午 8 点,每个受试者在零时刻通过口服施用服用单次剂量(例如,300mg)的组合物的受试制剂。在施用组合物后,受试者继续禁食并保持直立位约 4 小时。在施用前(比如,15 分钟)以及在施用后以若干时间间隔从每个受试者采集血液样品。对于此目的,优选的是在第一个小时内采集若干样品,而在其后以较低的频率取样。作为说明性地,血液样品可以采集于施用后的 15、30、45、60 和 90 分钟时,然后于施用后的 2 至 10 小时每小时取样。在这之后也可以采集另外的血液样品,例如在施用后的 12 和 24 小时时。如果相同的受试者要用于第二种受试制剂的研究,那么在第二种制剂的施用前应当至少经过 7 天的时间。血浆通过离心从血液样品中分离并且利用验证性高效液相色谱法(HPLC)或液相色谱质谱(LCMS)程序来分析分离的血浆的组成。本文所提及的组合物的血浆浓度意在是指包括游离的组合物和结合的组合物两者的总浓度。

[0259] 呈现出所需的药物动力学特征的任何制剂都适合于根据本方法的施用。呈现出这种特征的制剂的示例性类型有组合物的液体分散体和固体剂型。如果液体分散体介质是一种组合物在其中具有很低溶解度的介质,那么颗粒作为悬浮的颗粒存在。颗粒越小所述制剂显示出所需的药物动力学特征的可能性越高。

[0260] 因此,本发明的双氯芬酸组合物,在施用于受试者时,与标准参比双氯芬酸组合物相比,如通过吸收速度、剂量效力、功效和安全性中的至少一种所测量的,提供改善的药物动力学和/或药效特性。

[0261] 包含生物活性物质的药物的给药模式

[0262] 本发明的药物可以以任何药用方式施用于动物,包括人,诸如通过经口、经直肠、经肺、阴道内、局部(散剂、软膏剂或滴剂)、透皮、胃肠外给药、静脉内、腹膜内、肌内、舌下

或作为口腔或鼻喷雾剂。

[0263] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂、小丸和颗粒剂。此外，掺入任意的常用的赋形剂，诸如之前列出的那些，以及通常 5-95% 的生物活性剂，并且更优选地以 10% -75% 的浓度，将形成药用无毒性口服组合物。

[0264] 本发明的药物可以作为悬浮在可接受的载体（优选水性载体）中的生物活性剂的溶液经胃肠外施用。可以使用多种水性载体，例如水、缓冲水、0.4% 的盐水、0.3% 的甘氨酸、透明质酸等。这些组合物可以通过常规的、众所周知的灭菌技术来灭菌，或是通过无菌过滤灭菌。所得的水溶液可以被包装用于原样使用，或被冻干，冻干的制剂在施用前与无菌溶液混合。

[0265] 对于气溶胶给药，优选地将本发明的药物与表面活性剂或聚合物和推进剂一起提供。当然，所述表面活性剂或聚合物必须是无毒性的，并且优选的在推进剂中可溶。此类药剂的代表是包含 6 至 22 个碳原子的脂肪酸的酯或偏酯，诸如己酸、辛酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、olestheric 和油酸与脂肪族多元醇或其环酐的酯。可以使用混合酯，诸如混合的或天然甘油酯。所述表面活性剂或聚合物按组合物的重量计可以占 0.1% -20%，优选地是 0.25-5%。组合物的余量通常是推进剂。根据需要，还可以包括载体，如同，例如用于鼻内递送的卵磷脂。

[0266] 本发明的药物还可以经由脂质体施用，其用于使活性剂靶向特定的组织，诸如淋巴组织，或选择性地靶向细胞。脂质体包括乳状液、泡沫、微团、不溶单分子层、液晶、磷脂分散体、薄片层 (lamellar layers) 等。在这些制剂中，将复合的微结构组合物单独地或连同与其结合的分子或其他治疗性或免疫原性组合物一起作为脂质体的一部分掺入。

[0267] 如上所述，可以将生物活性物质与研磨基质或至少一部分研磨基质一起配制成固体剂型（例如，用于口服或栓剂施用）。在此情况中，可能很少 / 或不需要添加稳定剂，因为研磨基质可以有效地作为固态稳定剂发挥作用。

[0268] 然而，如果生物活性物质要用于液体混悬液中，一旦固相载体已被基本除去，包含生物活性物质的颗粒可能需要进一步的稳定化以确保消除或至少尽量减少颗粒团聚。

[0269] 治疗用途

[0270] 本发明的药物的治疗用途包括缓解疼痛、抗炎、治疗偏头痛、治疗哮喘以及治疗需要以高生物利用度施用活性剂的其他病症。

[0271] 需要生物活性物质的快速生物利用度的主要领域之一是缓解疼痛。弱镇痛剂，诸如环氧合酶抑制剂（阿司匹林相关药物）可以根据本发明制备成药物。

[0272] 本发明的药物还可以用于治疗眼部病症。即，生物活性物质可以配制为生理盐水中的水性混悬液或凝胶用于眼部给药。此外，生物活性物质可以以用于经鼻给药的粉末形式制备，以用于快速渗透中枢神经系统。

[0273] 心血管疾病的治疗也可以得益于根据本发明的生物活性物质，诸如心绞痛的治疗并且，尤其是吗多明 (molsidomine) 可以得益于更好的生物利用度。

[0274] 本发明的药物的其他治疗用途包括脱发、性功能障碍的治疗或牛皮癣的皮肤治疗。

[0275] 现在将参考以下的非限制实施例描述本发明。实施例的描述绝不限本说明书的上述段落，而是提供用于举例说明本发明的方法和组合物。



## 实施例

[0276] 对于碾磨和制药领域技术人员明显的是可以对上述方法作出许多改进和改型而不偏离基本的发明构思。例如,在一些应用中所述生物活性物质可以被预处理并且以预处理的形式提供给所述方法。所有这些改型和改进都被认为是在本发明的范围内,本发明的性质由上述描述和所附权利要求确定。此外,以下实施例仅提供用于说明的目的,而非意欲限制本发明的方法或组合物的范围。

[0277] 以下物质被用于实施例中

[0278] 活性药物成分来源于商业供应商,赋形剂来源于商业供应商诸如 Sigma-Aldrich 或来源于零售商,而食品成分来源于零售商。

[0279] 以下磨机被用于研磨实验

[0280] Spex 型磨机:

[0281] 使用振动式 Spex8000D 搅拌机 / 磨机来实施小规模碾磨试验。将 12 个 3/8”的不锈钢球用作研磨介质。将粉末装料和研磨介质装入具有大约 75mL 内体积的硬化钢瓶中。研磨后,将经碾磨的物质从瓶中倒出并筛分以去除研磨介质。

[0282] 磨碎机:

[0283] 使用具有 110mL 研磨室的 1HD Union Process 磨碎机来执行小型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 330g 的 5/16”的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入干物质,然后再加入研磨介质。在夹套冷却到 10-20°C 而转轴以 500rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,将经碾磨的物质从磨机中倒出并筛分以去除研磨基质。

[0284] 使用具有 1L 研磨室的 1HD Union Process 磨碎机或具有 750mL 研磨室的 1S Union Process 磨碎机来执行中型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 3kg 的 5/16”的不锈钢球组成或对于 1S 磨碎机由 1.5kg 的 3/8”的不锈钢球组成。1HD 磨机通过装料口装料,其中先加入干物质,然后再加入研磨介质,而在 1S 磨碎机中先加入研磨介质,然后再加入干物质。在夹套冷却到 10-20°C 而在 1HD 磨碎机中转轴以 350rpm 旋转或在 1S 磨碎机中转轴以 550rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,将经碾磨的物质从磨机中倒出并筛分以去除研磨基质。

[0285] 使用具有 1/2 加仑研磨室的 1S Union Process 磨碎机来执行中到大型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 7kg 的 3/8”的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入研磨介质,然后再加入干粉。在夹套冷却到 18°C 而转轴以 550-555rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,以 77rpm 的转速旋转 5min 从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0286] 使用具有 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> 加仑研磨室的 1S Union Process 磨碎机来执行大型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 20kg 的 3/8”的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入研磨介质,然后再加入干粉。在夹套冷却到环境温度而转轴以 300rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,以 77rpm 的转速旋转 5min 从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0287] 使用具有 25 加仑研磨室的 30S Union Process 磨机 (Union Process, Akron OH, 美国) 来执行最大型磨碎机碾磨试验。研磨介质由 454kg 的 3/8”的不锈钢球组成。所述磨机

通过其分体式顶盖 (split top lid) 装料, 其中先加入研磨介质, 然后再加入干粉 (25kg)。在夹套冷却到 10℃ 而转轴以 130rpm 旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨完成时, 以 77rpm 的转速旋转 5min 从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0288] Siebtechnik 磨机

[0289] 使用具有两个 1L 碾磨室的 Siebtechnik GSM06 (Siebtechnik, GmbH, 德国) 来执行中型碾磨试验。每个碾磨室填充有 2.7kg 直径为 3/8” 的不锈钢介质。打开盖将所述介质和粉末装入。所述磨机在环境温度下工作。振动速度是标准磨机设置。在碾磨完成时, 通过筛分将介质与粉末分离。

[0290] Simoloyer 磨机

[0291] 使用具有 2L 碾磨室的 Simoloyer CM01 (ZOZ GmbH, 德国) 来执行中型碾磨试验。研磨介质由 2.5kg 的直径为 5mm 的不锈钢介质组成。将所述介质经由装料口装入, 其后装入干物质。碾磨容器使用水冷却为大约 18℃ 的温度。磨机速度以循环模式运行: 以 1300rpm 运行两分钟而以 500rpm 运行 0.5 分钟, 等等。在碾磨完成时, 将所述介质从磨机中倒出, 使用有格栅的 (grated) 阀保留研磨介质。

[0292] 使用具有 100L 研磨室的 Simoloyer CM100 (ZOZ GmbH, 德国) 来执行大型碾磨试验。研磨介质由 100kg 的直径为 3/16” 的不锈钢介质组成。将粉末装料 (11kg) 经由装料口加入至已经包含研磨介质的碾磨室中。将碾磨室冷却到 18℃ 并且将所述粉末碾磨总共 20 分钟, 使用相当于在 CM-01 型磨机中以 1300/500rpm 的端速运行 2/0.5min 的循环模式。在碾磨完成时, 通过将所述粉末吸入旋风分离器 (cyclone) 中来对磨机卸料。

[0293] Hicom 磨机

[0294] 在章动 Hicom 磨机中进行碾磨, 使用 14kg 的 0.25” 的不锈钢研磨介质和 480g 的粉末装料。磨机以如下方式装料: 预混介质和粉末, 然后将混合物经磨机顶部的装料口加入至研磨室。碾磨以 1000rpm 执行并且通过倒置磨机并经由装料口清空来将磨机卸料。筛分回收的物质以将研磨介质与粉末分离。

[0295] 对以上给出的碾磨条件的变化在数据表中的变化栏中显示。这些变化的关键点显示在表 A 中。

[0296] 粒度测量:

[0297] 粒度分布 (PSD) 使用配备有 Malvern Hydro2000S 泵装置的 Malvern Mastersizer2000 来确定。使用的测量设置如下: 测量时间: 12 秒, 测量循环: 3。最终结果通过平均 3 次测量值来得到。样品以如下方式制备: 将 200mg 的经碾磨的物质加入到 5.0mL 含有 1% PVP 的 10mM 盐酸 (HCl) 中, 涡旋振荡 1 分钟然后超声处理。将足够的此混悬液加入分散剂 (10mM HCl) 中以获得所需的遮蔽水平。如果必要, 使用在测量室中的内超声探头施加 1-2 分钟的额外超声处理。待测活性成分的折射率在 1.49-1.73 的范围内。此通用方法的任何变化概括于表 B 中。

[0298] XRD 分析:

[0299] 粉末 X 射线衍射 (XRD) 图样用衍射仪 D5000, Kristalloflex (Siemens) 来测量。测量范围是 5-18 度  $2-\theta$  角。缝隙宽度设为 2mm 而阴极射线管在 40kV 和 35mA 下工作。测量值在室温下记录。随后将记录的迹线用 Bruker EVA 软件来处理以获得衍射图样。

[0300]

变化#	磨机型号	碾磨速度 (rpm)	介质尺寸 (英寸)	介质质量 (kg)	卸载速度 (rpm)
A	1HD 1L		0.25		
B	1S 0.5gal			5	
C	1S 0.5gal			4	
D	1S 0.5gal	500			
E	1S 0.5gal	550-555			
F	1S 1.5gal	316-318		21	
G	1S 1.5gal	500		21	
H	1S 1.5gal	355		21	
I	1S 1.5gal	355		18	
J	1S 1.5gal			21	
K	1S 1.5gal			18.4	
L	1S 1.5gal	400			
M	1S 1.5gal			21	57
N	1S 1.5gal				57
O	1S 0.5gal	400			400
P	1S 0.5gal	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11.7	

[0301] 表 A. 碾磨条件的变化。只有在表格中列出的条件与上面列出的条件相比发生了变化

[0302]

变化#	样品分散剂	测量分散剂	添加方法
1		含有 0.1%PVP 的 DI 水	粉末添加
2	含有 0.2% Pluronic L81 的 DI 水	DI 水	
3		含有饱和草甘膦的 DI 水	粉末添加
4		含有饱和草甘膦的 DI 水	粉末添加

[0303]

5	含有 1%PVP 的 DI 水	DI 水	
6		DI 水	粉末添加
7	含有 1%PVP 的 DI 水	含有饱和肌酸的 DI 水	
8	含有 1%PVP 的 DI 水	10mM HCl	
9	含有 0.2% Pluronic L81 的 DI 水	用 1M HCl 酸化	
10	含有 1%PVP 的 DI 水	含有 0.1%PVP 的 DI 水	
11	含有 1%PVP 的 DI 水	含有 1%PVP 的 DI 水	
12			在 PSD 测量前过滤

[0304] 表 B. 粒度测量条件的变化

[0305] 缩写：

[0306] HCl :盐酸

[0307] Nap :甲氧萘普酸

[0308] PSD :粒度分布

[0309] PVP :聚乙烯吡咯烷酮

[0310] RI :折射率

[0311] Rpm :每分钟转数

[0312] SLS :十二烷基硫酸钠

[0313] SSB :不锈钢球

[0314] XRD :X 射线衍射

[0315] 在数据表中使用的其他缩写以下的表 C ( 活性物质 )、表 D ( 基质 )、和表 E ( 表面活性剂 ) 中列出。在数据表中带有实施例编号的单个字母缩写用于识别表中的具体样品编号。在附图中所示的数据表中,表面活性剂、基质的使用是可互换的而且并不一定规定所述物质的性质。

[0316]

API 名称	缩写
2,4-二氯苯氧乙酸	2,4D
蒽醌	ANT
塞来考昔 (Celecoxib)	CEL

[0317]

西洛他唑（Cilostazol）	CIL
环丙沙星（Ciprofloxacin）	CIP
一水肌酸	CRM
环孢菌素 A	CYA
双氯芬酸	DIC
草甘膦	GLY
氯吡嘧磺隆（Halusulfuron）	HAL
双氯芬酸	IND
代森锰锌（Mancozeb）	MAN
美洛昔康（Meloxicam）	MEL
美他沙酮（Metaxalone）	MTX
甲磺隆（Metsulfuron）	MET
甲氧萘普酸	NAA
甲氧萘普酸钠	NAS
孕酮	PRO
沙丁胺醇（Salbutamol）	SAL
硫磺	SUL
苯磺隆（Tribenuran）	TRI

[0318] 表 C. 用于活性药物成分的缩写

[0319]

基质名称	缩写
碳酸钙	CAC
葡萄糖	GLU
无水乳糖	LAA
乳糖一水合物	LAC
食品级乳糖一水合物	LFG
苹果酸	MAA
麦芽糖醇	MAL
甘露醇	MAN

[0320]

碳酸氢钠	SB
氯化钠	SC
山梨醇	SOR
蔗糖	SUC
酒石酸	TA
柠檬酸三钠二水合物	TCD
乳清粉	WP
木糖醇	XYL

[0321] 表 D. 用于赋形剂的缩写

[0322]

表面活性剂名称	缩写
Aerosil R972 二氧化硅	AS
苯扎氯铵	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
克列莫佛（Cremophor）EL	CEL
克列莫佛 RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
多库酯钠	DS
Kollidon 25	K25
Kraftspersperse 1251	K1251
卵磷脂	LEC
泊洛沙姆 188	P188
微晶纤维素	MCC
泊洛沙姆 407	P407
聚乙二醇 3000	P3000
聚乙二醇 8000	P8000
聚乙二醇 40 硬脂酸酯	P40S

[0323]

聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 30)	PVP
交联羧甲基纤维素钠 (Primellose)	PML
羧甲基淀粉钠 (Primojel)	PRI
脱氧胆酸钠	SDC
十二烷基硫酸钠	SDS
十二烷基苯磺酸	SDA
N-十二烷基酰肌氨酸钠	SNS
十八烷基硫酸钠	SOS
戊烷磺酸钠	SPS
Soluplus HS15	SOL
Teric 305	T305
Tersperse 2700	T2700
Terwet 1221	T1221
Terwet 3785	T3785
吐温(Tween) 80	T80

[0324] 表 E. 用于表面活性剂的缩写

[0325] 实施例 1 :Spex 碾磨

[0326] 使用 Spex 磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 1A-1G 中显示。

[0327] 这些碾磨表明向碾磨基质中加入少量表面活性剂与仅活性物质和单一基质的碾磨相比提供更小的粒度。这样的一些实施例有 :样品 Z 和 AA 与样品 Y 相比 ;样品 AB 与样品 AC 相比 ;样品 AE 与样品 AD 相比 ;样品 AG 与样品 AF 相比 ;样品 AP 与样品 AO 相比 ;样品 AR 与样品 AQ 相比 ;样品 AT 与样品 AS 相比 ;样品 AX、AY 和 AZ 与样品 AW 相比 ;样品 BC 与样品 BD 相比 ;样品 BI 与样品 BH 相比 ;样品 BL-BR 与样品 BK 相比 ;样品 CS-DB 与样品 DC 相比。这最后的实施例尤为值得注意因为这些碾磨是以 45% v/v 进行的。这表明本发明广泛的适用性。添加表面活性剂有益于尺寸减小的一些其他实施例有 :样品 DD-DG 和 DI-DK 与样品 DH 相比 ;样品 DM 与样品 DL 相比。其他样品诸如样品 DY-EC 与样品 DX 相比 ;样品 AV 与样品 AU 相比 ;样品 B-H 与样品 A 相比以及样品 K-M 与样品 J 相比,显示当使用诸如  $\% < 1$  微米的粒度统计量时这也成立。

[0328] 注意这也适用于机械化学基质碾磨。这通过样品 BI 证明,其中甲氧萘普酸钠与酒石酸一起碾磨并转化为甲氧萘普酸。图 1H 显示证明所述转化的 XRD 数据。

[0329] 其他样品诸如 CB-CR 显示的实施例是适合与 IV 制剂一起使用的表面活性剂可以用于制造非常小的颗粒。

[0330] 同样值得注意的是,使用活性物质(沙丁胺醇)饱和溶液的样品 DS 和 DT 可以是

筛过的,这表明只要在测量尺寸时小心,具有高水溶性的活性物质就能够得以测量。

[0331] 两套数据,样品 N-Q 和样品 R-U,也表明本文所述的发明是独特的。在这些样品中与基质和表面活性剂一起碾磨的活性物质制备出小的颗粒。当与基质单独碾磨时粒度较大,在样品 Q 的情况中,它们甚至不是纳米粒。当活性物质仅与 1% 的表面活性剂一起碾磨时,所得到粒度非常大。即使使用 80% 的表面活性剂,尺寸还是大。

[0332] 实施例 2 :110mL 磨碎机

[0333] 使用 110ml 搅拌式磨碎机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 2A 中显示。

[0334] 这些碾磨同样表明向研磨基质中加入少量表面活性剂与仅活性物质与单一基质在小型搅拌式磨机以及振动式 Spex 磨机中的碾磨相比提供更小的粒度。样品 F 同样表明当表面活性剂存在时可以获得高活性物质百分比的小颗粒。样品 D 和 E 同样显示表面活性剂的加入同样增加粉末从磨机中的收率。

[0335] 实施例 3 :第二基质

[0336] 在此实施例中使用 Spex 磨机将甲氧萘普酸与两种基质的混合物一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 3A 中显示。将样品 A 和 B 在乳糖一水合物的第一基质和 20% 的第二基质中碾磨。这些碾磨的粒度小于只有乳糖一水合物的同样碾磨(见实施例 1 样品编号 AH,图 1B)。所述粒度也小于在第二基质中碾磨的甲氧萘普酸的粒度(见实施例 1 样品编号 AI 和 AJ,图 1B)。这显示混合的基质在一起具有协同作用。

[0337] 将样品 C-E 在具有 20% 的第二基质的无水乳糖中碾磨。所有这些样品的粒度都大大小于只在无水乳糖中碾磨的甲氧萘普酸的粒度(见实施例 1 样品编号 AK,图 1B)。

[0338] 这些碾磨表明向第一碾磨基质中加入第二基质与只具有单一基质的碾磨相比提供了更小的粒度。

[0339] 实施例 4 :1L 磨碎机

[0340] 使用 1L 搅拌式磨碎机将两种活性物质与乳糖一水合物和 SDS 的多种组合一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 4A 中显示。

[0341] 样品 A 和 B 是 20% 的美洛昔康的碾磨。尽管样品 B 的粒度稍稍小于样品 A,但两者在从碾磨中回收的物质的量上却有显著的差异。与 3% SDS 一起碾磨的样品 A 具有 90% 的高收率,而不含表面活性剂的样品 B 实际上没有收率因为所有的粉末都在磨机中结块。

[0342] 在样品 C-F 中,13% 双氯芬酸的碾磨显示第二基质(酒石酸)结合 1% SDS 的使用提供良好粒度和高收率的最好结果。只具有混合基质的样品 D 得到非常良好的粒度但是收率差。

[0343] 这些结果显示加入少量表面活性剂改善了碾磨性能。

[0344] 实施例 5 :750mL 磨碎机

[0345] 使用 750mL 搅拌式磨碎机将两种活性物质与表面活性剂的多种组合一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 5A 中显示。

[0346] 在样品 A-C 中,显示了三种甲氧萘普酸的碾磨。样品 A 只具有 1% 的 SDS 作为表面活性剂。样品 B 和 C 具有第二表面活性剂而且这些样品当按  $\% < 500\text{nm}$ 、 $\% < 1000\text{nm}$  和  $\% < 2000\text{nm}$  测量时具有较小的粒度。



[0347] 在样品 D-F 中,显示了双氯芬酸的三种碾磨。样品 D 只具有 1% 的 SDS 作为表面活性剂。样品 E 和 F 具有第二表面活性剂而且这些样品具有与样品 D 相比更小的粒度。

[0348] 这些实施例表明表面活性剂的组合的使用对于获得更好的粒度减小是有用的。

[0349] 实施例 6 :1/2 加仑 1S

[0350] 使用 1/2 加仑 1S 磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 6A-C 中显示。

[0351] 以下实施例表明 :将活性物质与表面活性剂一起在 1/2 加仑 1S 磨碎机中碾磨时所获得的收率与不加入表面活性剂而所有其他因素相同的情况相比是增加的。样品 C 和 D(图 6A) 显示在甘露醇中碾磨的甲氧萘普酸的收率在存在表面活性剂时是 92% 而在不存在表面活性剂时是 23%。样品 S 和 AL(图 6B 和 C) 显示对于草甘膦的同样情况 :在存在表面活性剂时收率是 95% 而在不存在表面活性剂时是 26%。样品 AI 和 AJ(图 6B) 显示环丙沙星的收率在存在表面活性剂时是 94% 而在不存在表面活性剂时是 37%, 而样品 AM 和 AN(图 6C) 显示塞来考昔的收率在存在表面活性剂时是 86% 而在不存在表面活性剂时是 57%。最后,样品 AP 和 AQ(图 6C) 显示将代森锰锌与表面活性剂一起碾磨时或不与表面活性剂一起碾磨时的收率分别为 90% 和 56%。

[0352] 以下实施例表明 :将活性物质与表面活性剂一起在 1/2 加仑 1S 磨碎机中碾磨时,与不加入表面活性剂而其他因素相同的情况相比,碾磨后得到更小的粒度。样品 C 和 D(图 6A) 显示 D(0.5) 在存在表面活性剂时是 0.181 而在不存在表面活性剂时是 0.319, 而样品 AM 和 AN(图 6C) 显示 D(0.5) 在存在表面活性剂时是 0.205 而在不存在表面活性剂时是 4.775。

[0353] 系列样品 Q-S 是在不同时间点从单次草甘膦碾磨中取得的样品。数据显示活性物质的尺寸随碾磨时间的增加而减小。

[0354] 其他样品诸如 V-AA 显示的实施例是适合与 IV 制剂一起使用的表面活性剂可以用于制造非常小的颗粒。

[0355] 在图 6A-C 中的一些粒度数据被转换为数均粒度 (number average particle size) 并显示在表格中。此数以如下方法计算。使用 Malvern Mastersizer 软件将体积分布转换为数目分布 (number distribution)。对于每个尺寸区间 (size bin), 将区间 (bin) 的尺寸乘以区间内颗粒的百分比。将这样的数字加在一起再除以 100 从而得到数均粒度。

[0356] 实施例 7 :美他沙酮

[0357] 使用多种磨机将美他沙酮与基质和表面活性剂的不同组合一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 7A 中显示。将样品 A、B、E、G、H 和 I 在 Spex 磨机中碾磨。将样品 C、D 和 F 在 750ml 磨碎机中碾磨。将剩余的样品在 1/2 加仑 1S 磨机中碾磨。

[0358] 样品 A 相比样品 B 以及样品 H 相比样品 G 表明一种或多种表面活性剂的加入能够制备更小的活性物质颗粒。其他碾磨诸如样品 C-F 显示美他沙酮可以在非常高的活性物质装料量下被碾磨得很小。样品 I 显示在碾磨过程中可以加入崩解剂而不影响小活性物质颗粒的制备。注意在样品 I 中的粒度是经过 10 微米过滤器过滤后的粒度。样品 N 显示制备具有小颗粒和崩解剂的制剂的备选方法。在此实施例中,将来自样品 M 的粉末留在磨机中并且将湿润剂 (PVP) 和崩解剂加入。将粉末额外碾磨 2 分钟,然后卸料得到 97% 的高收率。

[0359] 系列样品 J-M 是在不同时间点从单次碾磨中取得的样品。数据显示活性物质的尺寸随碾磨时间的增加而减小。

[0360] 实施例 8 :Hicom

[0361] 使用 Hicom 磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 8A 中显示。

[0362] 数据显示本文所述的发明可以使用具有其章动机械装置的 Hicom 磨机。图 8A 中的数据显示可以将很多活性物质在很短的时间内研磨到很小并在 500 克规模上得到优良的收率。

[0363] 样品 N 和 O 显示可以使用本文所述的发明结合 Hicom 章动磨在很短的时间内将可可粉减小到很微细的尺寸。同样地,样品 P 显示这对于可可粒也是同样的情况。

[0364] 实施例 9 :1.5 加仑 1S

[0365] 使用 1.5 加仑 1S 磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 9A-B 中显示。

[0366] 以下实施例表明 :将活性物质与表面活性剂一起在 1.5 加仑 1S 磨机中碾磨时所获得的收率与不加入表面活性剂而其他因素相同的情况相比是增加的。样品 J 和 N(图 9A) 显示收率在不存在表面活性剂时是 51%而在存在表面活性剂时是 80%。样品 K 和 P(图 9A) 显示收率在不存在表面活性剂时是 27%而在存在表面活性剂时是 80%,而样品 L(图 9A) 显示在存在表面活性剂时收率是 94%,而不存在表面活性剂的对照(样品 M,图 9A)因为在磨机中结块所以没有收率。

[0367] 以下实施例表明 :将活性物质与表面活性剂一起在 1.5 加仑 1S 磨碎机中碾磨时,与不加入表面活性剂而其他因素相同的情况相比,碾磨后得到更小的粒度。样品 F 和 G(图 9A) 显示 D(0.5) 在存在表面活性剂时是 0.137 而在不存在表面活性剂时是 4.94,而样品 K 和 P(图 9A) 显示 D(0.5) 在不存在表面活性剂时是 0.242 而在存在表面活性剂时是 0.152。

[0368] 系列样品 AI-AL 是在不同时间点从单次美洛昔康碾磨中取得的样品。数据显示活性物质的尺寸随碾磨时间的增加而减小。

[0369] 其他样品诸如 A-E 显示的实施例是适合与 IV 制剂一起使用的表面活性剂可以用于制造非常小的颗粒。

[0370] 样品 M 是美洛昔康在不加入表面活性剂的乳糖一水合物中的碾磨。碾磨 3 分钟后磨机不再转动。停止碾磨并再次启动,但是仅运转了另一 3 分钟后再次停转。此时,将磨机拆开但没有发现结块的证据。然而,粉末具有砂砾质感并将介质和转轴锁住以致其不能转动。将所述介质称重发现有 150 克粉末在介质上,说明粉末粘在介质上使其难以移动。此时,将磨机重新组装并将粉末和介质放入。在碾磨中包含 30.4 克 SDS 使其与 L 的碾磨类似。在加入表面活性剂之后,将磨机无故障地运行另一个 14 分钟(使总时间达到 20 分钟)。在将粉末卸料后将介质称重,在介质上的粉末的重量仅为 40.5 克。这表明表面活性剂的加入提高了碾磨性能并提高了碾磨粉末的能力。

[0371] 在图 9A-B 中的一些粒度数据被转换为数均粒度并显示在表格中。此数以如下方法计算。使用 Malvern Mastersizer 软件将体积分布转换为数目分布。对于每个尺寸区间,将区间的尺寸乘以区间内颗粒的百分比。将这样的数字加在一起再除以 100 从而得到数均粒度。

[0372] 实施例 10 :大型 25/11kg

[0373] 在 Siebtechnik 磨机中将样品 A(图 10A) 碾磨 15 分钟。在这之后粉末完全结块在磨机壁和介质上。无法将粉末移动以测量粒度。此时,将 0.25g(1w/w%) 的 SLS 加入碾磨室中并进行另一个 15 分钟的碾磨。在存在 SLS 的情况下在第二时间段的碾磨后,粉末不再结块在介质上并且还是一些游离的粉末。在 SLS 加入前和加入后进行的观察表明表面活性剂的加入减少了结块的问题。随着表面活性剂的加入使得结块的物质可以再次恢复到具有小粒度的游离粉末。

[0374] 将样品 B-E 在水平式 Simoloyer 磨机中碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 10A 中显示。

[0375] 数据显示本文所述的发明可以使用具有水平磨碎机装置的 Simoloyer 磨机。尤其要注意的是样品 E 为 11kg 规模。这表明本文所述的发明适合工业规模的研磨。

[0376] 将样品 F 在竖立式磨碎机 (Union Process S-30) 中碾磨。此碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 10A 中显示。

[0377] 数据显示本文所述的发明可以使用具有竖立式磨碎机装置的 S-30 磨机。尤其要注意的是此碾磨为 25kg 规模。这表明本文所述的发明适合工业规模的碾磨。

[0378] 实施例 11 :甲氧萘普酸

[0379] 使用 1/2 加仑 1S 磨机将甲氧萘普酸在甘露醇中与一定范围的表面活性剂一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 11A 中显示。

[0380] 在甘露醇中与表面活性剂一起碾磨的甲氧萘普酸 (在图 11A 中的样品 A、D-J), 与在没有表面活性剂的情况下在甘露醇中碾磨的甲氧萘普酸 (样品 K, 图 11A) 相比, 导致了更高的收率。在甘露醇以及微晶纤维素或崩解剂交联羧甲纤维素钠中碾磨的甲氧萘普酸 (样品 L 或 M, 图 11A) 在两种情况下都导致具有大约 0.25 的 D(0.5) 的小粒度。

[0381] 实施例 12 :过滤

[0382] 本发明所使用的一些基质、碾磨助剂或促进剂是不溶于水的。这些物质的实例有微晶纤维素和崩解剂诸如交联羧甲纤维素和羟基乙酸淀粉钠。为了在与这些物质一起碾磨后更容易地表征活性物质的粒度, 可以使用过滤方法来移除这些物质以允许活性物质的表征。在以下实施例中, 将甲氧萘普酸与乳糖一水合物和微晶纤维素 (MCC) 一起碾磨。在过滤前和过滤后表征粒度并且使用 HPLC 测定法来确认过滤器让甲氧萘普酸通过的能力。所述碾磨细节和粒度在图 12a 中显示。注意在此表中带有碾磨细节的粒度是未过滤的。在没有显示碾磨细节的行中出现的粒度是过滤后的。被过滤的样品在活性物质部分中指出。通过在经 10 微米 poroplast 滤器过滤前和过滤后采集样品来进行 HPLC 测定。将采集的样品稀释以达到 100  $\mu$ g/ml 的标称浓度。HPLC 测定数据在表 12 中显示。

[0383] 将样品 A 与 5% 的 MCC 一起碾磨。过滤前的 D50 是 2.5  $\mu$ m, 过滤后 (样品 B) 的 D50 是 183nm。样品 B 测定的浓度是 94  $\mu$ g/ml, 这表明过滤方法几乎没有保留甲氧萘普酸。第二次碾磨 (样品 C) 在没有 MCC 存在的情况下进行。如预期地, D50 是 160nm。过滤后 (样品 D) 的粒度没有变化, 这表明如果该过滤过程确实除去了任何甲氧萘普酸, 那么它是以均匀的方式除去的。然后将一些样品 C 与 MCC 一起碾磨 1 分钟。这段时间足以让 MCC 掺入至粉末中, 但是不足以影响粒度分布。进行两次碾磨。样品 E 将 5% w/w 的 MCC 掺入至粉末中而样品 F 将 9% w/w 的 MCC 掺入至粉末中。掺入 MCC 后, 粒度显著增大。将这些样品 (样品

E 和 F) 过滤并重新测量尺寸。过滤后的粒度与起始物质样品 C 的粒度相同。对样品 E-H 的测定表明过滤不会除去任何显著量的甲氧萘普酸。粒度和测定数据的结合清楚地显示诸如 MCC 的物质可以被容易地和成功地除去以允许测量到活性物质的真实粒度。

[0384] 样品 I 和 J 是在存在 10 和 20% w/w 的 MCC 的情况下进行的碾磨。过滤后的粒度显示为样品 K 和 L。由于 MCC 组分的去除,过滤再一次提供减小的粒度。并且再一次,对样品 I-L 的 HPLC 测定显示在过滤过程中几乎没有损失甲氧萘普酸。

[0385] 此数据同样表明在本文公开的发明中 MCC 可以成功地用作共基质 (co matrix)。

[0386]

样品编号	HPLC 测定 ( $\mu\text{g/ml}$ )
B	94
D	93
E	99
F	96
G	98
H	97
I	94
J	89
K	91
L	84

[0387]

[0388] 表 F :在样品的过滤前和过滤后对甲氧萘普酸的 HPLC 测定

[0389] 实施例 13 :双氯芬酸纳米制剂胶囊的制造

[0390] 实施例 13(a) :18mg

[0391] 经碾磨的双氯芬酸粉末 (666.2g, 来自实施例 9, 样品 W) 装入 KG-5 高剪切制粒机的滚筒 (bowl) 中。单独地, 通过将 60.0g 聚维酮 K30 溶解在 140.0g 净化水中制备聚维酮 K30 的 30% w/w 溶液。制粒机以 250rpm 的制粒刀 (chopper) 速度和 2500rpm 的叶轮速度运转。使用蠕动泵在大约 9 分钟的时间内将一部分聚维酮溶液 (88.6g) 引入制粒机中。然后将额外的 30g 水加入造粒中。

[0392] 将湿造粒料铺展在衬纸 (paper-lined) 盘上, 并且在 70°C 的烘箱中干燥 2 小时。

[0393] 然后将造粒料经由 10 目手工筛网 (10mesh hand screen) 手工筛选。在大约 2.25 小时的干燥时间后, 测定干燥失重为 0.559%。

[0394] 将干燥的造粒料在以 1265rpm 运转的装有 200 目筛和 0.225 英寸隔板 (spacer) 的 Quadro CoMill 中加工。该过程产生 539.0g 经碾磨的干燥造粒料。

[0395] 使用 IN-CAP<sup>®</sup> 自动胶囊填充机 (Dott. Bonapace & C., Milano, Italy) 将造粒料填充入 4 号尺寸的白色不透明硬质明胶胶囊中。所述胶囊填充机设置以 4 号交换部件和 10mm 剂量充填盘 (dosing disc)。目标填充重量是 124.8mg 而空的胶囊外壳的平均重量是 38mg。机器以速度设置 #2 运转。填塞销 (Tamping pin) #4 设为 21mm; 所有其他填塞销设置为 N/A。

[0396] 在胶囊抛光机中将填充好的胶囊抛光, 经填充的胶囊的净重是 480.2g (大约 2,910 个胶囊)。

[0397] 实施例 13(b) :35mg

[0398] 两个单独的造粒子批次用于制造双氯芬酸纳米制剂胶囊 35mg。将造粒子批次

A :642.7g 经碾磨的双氯芬酸粉末（实施例 9, 样品 X）装入 KG-5 高剪切制粒机的滚筒中。单独地, 通过将 60.0g 聚维酮 K30 溶解在 140.0g 净化水中制备聚维酮 K30 的 30% w/w 溶液。制粒机以 250rpm 的叶轮速度和 2500rpm 的制粒刀速度运转。使用蠕动泵在大约 8.5 分钟的时间内将一部分粘合剂溶液 (85.5g) 引入造粒中。然后将额外的 30g 净化水以相同的速率加入造粒中。将湿的造粒料在衬纸盘中铺展至大约 1/2” 的厚度。

[0399] 将造粒子批次 B :519.6g 经碾磨的双氯芬酸粉末（实施例 9, 样品 Y）装入 KG-5 高剪切制粒机的滚筒中。单独地, 通过将 60.0g 聚维酮 K30 溶解在 140.0g 净化水中制备聚维酮 K30 的 30% 溶液。制粒机以 250rpm 的叶轮速度和 2500rpm 的制粒刀速度运转。在大约 6.5 分钟的时间内将一部分聚维酮溶液 (69.1g) 引入造粒中。然后将额外的 30g 水以相同的速率加入。将湿的造粒料在衬纸盘中铺展至大约 1/2” 的厚度。

[0400] 将来自子批次 A 和 B 的湿造粒料在 70°C 的烘箱中干燥大约 2 小时。然后将它们经由 10 目手工筛网手工筛选, 并且测试干燥失重。LOD 结果为 0.316%。

[0401] 将干燥的造粒料在以 2500rpm 运转的装有 200 目筛和 0.225 英寸隔板的 Quadro CoMill 中碾磨。将经碾磨的造粒料装入 8qt V-blender 中并混合 5 分钟, 产生 1020.2g 造粒料。使用装配有 3 号尺寸交换部件的 MiniCap 胶囊填充机将造粒料填充至 3 号尺寸的不透明硬质明胶胶囊中。目标填充重量是 242.7mg, 而空的胶囊外壳的平均重量是 47mg。使用刮刀 (scraper) 手工将造粒料填充至胶囊外壳中。调整填塞和振动以达到目标填充重量。在胶囊抛光机中将填充好的胶囊抛光, 得到 1149.2g 的经填充的胶囊 (大约 3,922 个胶囊)。

[0402] 实施例 14 : 经碾磨的双氯芬酸的溶出度

[0403] 在此实施例中, 比较本发明的 18mg 和 35mg 纳米制剂 (实施例 13(a) 和 13(b)) 与市售的参比双氯芬酸 Voltarol 分散片 50mg (Novartis, U.K, 其包含 46.5mg 双氯芬酸游离酸, 相当于 50mg 双氯芬酸钠) 的溶出度。使用的溶出度测定法是根据 USP<711> 的装置 I (篮法 (baskets)), 搅拌速度为 100rpm。溶出介质是 0.05% 十二烷基硫酸钠和缓冲至 pH5.75 的柠檬酸溶液。溶解体积为 900mL, 溶出介质温度为 37°C。在 15、30、45 和 60 分钟以及无穷大处测试样品。无穷大定义为以较高的转速另外 15 分钟。在每个时间点取 1ml 样品, 过滤并通过探测波长设置为 290nm 的 HPLC 测定。在下表 Ga 中的数据报告了对于指定时间点每个测试物品中的活性物质的溶解量的百分比。

[0404]

	溶解的标称物的百分比(%)		
时间	Voltarol 分散片 50 mg	双氯芬酸纳米制剂胶囊 18 mg	双氯芬酸纳米制剂胶囊 35 mg
0	0	0	0
15	52	91	82
30	59	94.0	95
45	63	94	95
60	65	94	95
75	87	94	95

[0405] 表 Ga. Voltarol®分散片 50mg, 双氯芬酸纳米制剂胶囊 18mg, 和双氯芬酸纳米制剂胶囊 35mg 的溶出度特征

[0406] 结果表明经碾磨的双氯芬酸胶囊与市售的参比双氯芬酸相比溶解更快和更完全。本领域技术人员将容易地理解更快速溶解所带来的优势 – 在任何指定的时间点均可获得更多的活性剂。换句话说, 初始较小剂量的经碾磨的双氯芬酸可以获得等量的溶解的双氯芬酸, 相反, 参比双氯芬酸需要较大的初始剂量来达到相同量的溶解的双氯芬酸。另外, 如结果清楚地显示的那样, 参比双氯芬酸甚至在最后时间点也没有达到完全溶解, 而经碾磨的双氯芬酸在 15 分钟内达到大约 90% 的溶解。此外, 为产生与较小剂量的经碾磨的双氯芬酸产生的溶解的双氯芬酸的量相同的量需要较大剂量的参比双氯芬酸。

[0407] 实施例 15 : 经碾磨的双氯芬酸的生物利用度

[0408] 此实施例描述了在健康受试者中在进食和禁食状态下双氯芬酸纳米制剂 18mg 和 35mg 胶囊以及 Cataflam® (双氯芬酸) 50mg 片剂的单剂量、5 种方式的交叉相对生物利用度研究。

[0409] 在此实施例中所述的药物动力学研究使用如实施例 13(a) 和 13(b) 中所述制造的双氯芬酸纳米制剂胶囊 18mg 和 35mg。

[0410] 目的:

[0411] 1) 确定当向处在禁食状态下的健康受试者施用相对于 50mg 参比片剂来自 35mg 测试胶囊的双氯芬酸的相对生物利用度。

[0412] 2) 确定食物对施用于处在进食和禁食状态下的健康受试者的单剂量的双氯芬酸纳米制剂的 35mg 测试胶囊制剂的吸收速率和吸收程度的影响。

[0413] 3) 确定食物对施用于处在进食和禁食状态下的健康受试者的单剂量的双氯芬酸钾的 50mg 参比片剂制剂的吸收速率和吸收程度的影响。

[0414] 4) 评价施用于处在禁食状态下的健康受试者的双氯芬酸纳米制剂的 18mg 和 35mg 测试胶囊制剂之间的剂量比例性 (dose proportionality)。

[0415] 方法学:

[0416] 本临床研究是单中心、单剂量、随机化、开放的、5 个周期、5 种治疗、10 个序列的

交叉研究,其研究在进食和禁食状态下施用的测试产品(即,双氯芬酸的 18mg 和 35mg 纳米制剂胶囊)相对于参比产品(双氯芬酸钾的 50mg 速释片剂 [Cataflam])的相对生物利用度和剂量比例性。40 名满足所有研究入选标准的健康成年男性和女性受试者以 1 : 1 : 1 : 1 : 1 的比例同等地随机化至 10 种治疗给药序列之一。每名受试者以其根据随机化代码分配的序列的次序接受 5 种治疗。受试者在治疗周期 1 的第 -1 天进入诊所并禁食过夜。在第 1 天的早晨,向处于禁食状态或开始 FDA 高脂肪早餐(取决于研究治疗)后 30 分钟的受试者施用测试或参比产品。在用药前和用药后 12 小时内获得血液样品用于药物动力学(PK)评价双氯芬酸血浆浓度。然后受试者离开并在 7 天清除间隔期(washout interval)后返回诊所继续周期 2、3、4 和 5 的治疗序列。在治疗周期 5 中与最后一次 PK 样品一起采集用于安全性评估的血液样品。回顾并在文件中记录在封闭(confinement)期间引发的或在门诊访问时报告的不良事件(AE)。

[0417] 受试者的数目(计划的和被分析的):

[0418] 计划入选的受试者数目:至多 40

[0419] 研究中入选的受试者数目:40

[0420] 完成研究的受试者数目:38

[0421] 进行生物分析学分析的受试者数目:30

[0422] 进行统计学分析的受试者数目:30。

[0423] 诊断和主要纳入标准:

[0424] 受试者是提供书面知情同意的男性和女性,它们的年龄为至少 18 岁,体重为至少 110 磅,体重指数(BMI)为  $18-30\text{kg/m}^2$ ,且在病史、体格检查、心电图(ECG)和临床实验室试验结果方面是健康的。所有女性均是没有妊娠的且是未哺乳的;有分娩可能性的女性同意小心预防避免妊娠。合格标准要求受试者证明乙型肝炎、丙型肝炎和人免疫缺陷病毒的测试结果阴性,以及对药物滥用的尿液筛选阴性和对酒精的酒精呼吸测醉器测试阴性。

[0425] 测试产品、剂量和给药方式:

[0426] 测试产品是双氯芬酸纳米制剂 18mg 和 35mg 胶囊。

[0427] 18mg 测试产品作为治疗 A 施用。分配至治疗 A 的受试者在禁食过夜后用 240mL 水单次口服 18mg 胶囊。

[0428] 35mg 测试产品作为治疗 B 和 C 施用。分配至治疗 B 的受试者在禁食过夜后用 240mL 水单次口服 35mg 胶囊。分配至治疗 C 的受试者在开始 FDA 高脂肪早餐后 30 分钟用 240mL 水单次口服 35mg 胶囊。

[0429] 治疗持续时间:

[0430] 治疗的持续时间是每个周期单次剂量。

[0431] 参比产品、剂量、给药方式和批号:

[0432] 参比产品是 Cataflam(双氯芬酸钾)50mg 片剂,其由 Patheon Inc, Whitby Operations 制造并由 Novartis Pharmaceutical Corporation 分销。在本研究中使用单批次的参比产品(批号 C7C02722)。参比产品作为治疗 D 和 E 施用。分配至治疗 D 的受试者在禁食过夜后用 240mL 水单次口服 50mg 片剂。分配至治疗 E 的受试者在开始 FDA 高脂肪早餐后 30 分钟用 240mL 水单次口服 50mg 片剂。

[0433] 评价标准:

[0434] 药物动力学：

[0435] 在用药前和用药后 0.083, 0.167, 0.25, 0.33, 0.50, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.67, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10 和 12 小时采集血液样品用于测量血浆双氯芬酸浓度。主要 PK 变量包括：从时刻 0 至具有可定量浓度的最后一个样品 ( $AUC_{0-t}$ ) 时刻的浓度 - 时间曲线下面积；从时刻 0 推延至无穷大的浓度时间曲线下面积 ( $AUC_{0-\infty}$ )；和，测量的最大浓度 ( $C_{max}$ )。次要 PK 变量包括：达到最大浓度所需的时间 ( $T_{max}$ )；终末清除速率常数 ( $K_e$ )；和终末清除半衰期 ( $T_{1/2}$ )。

[0436] 安全性：

[0437] 在筛选访问时进行体格检查，用于 HIV、乙型肝炎和丙型肝炎的血清学试验，以及尿液药物筛选。收集用于一般临床实验室试验的样品，获得 12 导联 ECG 描记图，测量生命体征，并在筛选访问时和在规定的时间点时进行妊娠试验（对于女性受试者）。在研究期间，监测受试者的不良事件的临床和实验室证据。

[0438] 统计学方法：

[0439] 药物动力学：

[0440] 在 Windows XP 专业版环境下使用 SAS® 统计程序 (PC9.1.3 版) 的混合模型操作进行统计学分析。使用混合模型分析 (PROC MIXED) 评价药物动力学参数估计值。该模型包括对于序列、周期和治疗的固定效应；和对于序列内嵌套的受试者的随机效应。来自这些分析最小二乘平均数和平均标准误差值用来依照 FDA 推荐的程序构建相对生物利用度评价的 90% 置信区间。对于 18mg 和 35mg 测试产品剂量归一化的 AUC 和  $C_{max}$  值进行  $\ln$ - 变换并通过方差分析 (ANOVA) 进行比较。如实验方案中所规定的，如果总治疗效应在 5% 水平上不显著，或如果几何平均数的比率的 90% 置信区间包含值“1.00”，则要推断出剂量比例性。

[0441] 安全性

[0442] 不良事件使用药事管理医学词典 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 进行编码，并通过系统器官类型 (SOC) 和优选项目“PT”进行列表。治疗中出现的紧急 AE 通过发病率、与研究药物的相关性和严重度来概述。

[0443] 概述 - 结果

[0444] 受试者的人口统计学特征：

[0445] 40 名受试者随机化至治疗中，38 名受试者 (95%) 完成了所有 5 个研究周期。2 名受试者在周期 2 中的用药前自动退出研究。接受至少一个剂量的研究药物的 40 名受试者包括在全部的分析集合中，其年龄范围是 21 至 56 岁，平均年龄为 34.6 岁。有 27 名男性受试者 (67.5%) 和 13 名女性受试者 (32.5%)。关于人种 / 种族划分，32 名受试者 (80.0%) 是黑人，6 名受试者 (15.0%) 是白种人，2 名受试者 (5.0%) 是西班牙人。平均身高为 172.9cm，范围是 151 至 189cm。平均体重是 77.4kg，范围是 52.9 至 104.8kg。平均 BMI 是 25.8kg/m<sup>2</sup>，范围是 20.0 至 29.7kg/m<sup>2</sup>。人口统计学发现反映健康 成人 群体。

[0446] 药物动力学结果：

[0447] 与统计学分析设计一致，来自完成所有 5 个周期的 38 名受试者中的前 30 名的所有可用数据在药物动力学分析中使用。对双氯芬酸的药物动力学参数的统计学检验结果概括在下面的表 Ha-d 中。



[0448]

35 mg 测试产品 vs. 50 mg 参比产品- 禁食的受试者					
药物动力学参数/单位		测试产品 35 mg, 禁食 <sup>a</sup>	参 比 产 品 50 mg , 禁食 <sup>a</sup>	比率 <sup>b</sup>	90% CI <sup>c</sup>
AUC <sub>(0-t)</sub>	hr*ng/mL	1132	1432	0.791*	0.758, 0.825
AUC <sub>(0-∞)</sub>	hr*ng/mL	1152	1449	0.795*	0.764, 0.828
C <sub>max</sub>	ng/mL	1179	1268	0.930*	0.789, 1.096
T <sub>max</sub> <sup>d</sup>	hr	0.559 (0.500)	0.737 (0.667)	0.758	-
K <sub>e</sub>	1/hr	0.3977	0.3763	1.057	-
T <sub>1/2</sub>	hr	1.83	1.92	0.956	-

[0449] 表 Ha. 处理 B :D (35mg 测试产品 vs. 50mg 参比产品 [ 禁食状态 ])

[0450] 测试 (35mg 胶囊) 产品的 AUC<sub>(0-t)</sub> 和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 值比参比产品 (50mg 片剂) 所观察到的值低大约 20%。参比产品的 C<sub>max</sub> 仅比测试产品高 7%, 并且在统计学上是不显著的 ( $\alpha = 0.05$ )。35mg 测试胶囊和 50mg 参比片剂 (Cataflam) 当给予禁食的受试者时不是生物等效的。

[0451] 缩写 :ANOVA ( 方差分析 );AUC<sub>(0-t)</sub> ( 从 0 至最后一个可测量的浓度的浓度 - 时间曲线下面积 );AUC<sub>(0-∞)</sub> ( 从 0 至无穷大的浓度 - 时间曲线下面积 );CI ( 置信区间 );C<sub>max</sub> ( 测量到的最大血浆浓度 );K<sub>e</sub> ( 终末清除速率常数 );T<sub>1/2</sub> ( 终末清除半衰期 );T<sub>max</sub> ( 达到最大浓度所需的时间 )。

[0452] a. 面积和峰浓度的最小二乘几何平均数。其他参数的最小二乘算术平均数。

[0453] b. 比率计算为测试产品禁食最小二乘平均数除以参比产品禁食最小二乘平均数。

[0454] c. 测试产品 / 参比产品比率的置信区间。

[0455] d. 对 T<sub>max</sub> 报告的平均数 ( 中值 )。

[0456] \* 比较检测为在  $\alpha = 0.05$  水平上有统计学显著性。

[0457]

35 mg 测试产品 – 进食与禁食的受试者比较					
药物动力学参数/单位		测试产品		比率 <sup>b</sup>	90% CI <sup>c</sup>
		35 mg 进食 <sup>a</sup>	35 mg 禁食 <sup>a</sup>		
AUC <sub>(0-t)</sub>	hr*ng/mL	1034	1132	0.913*	0.876, 0.952
AUC <sub>(0-∞)</sub>	hr*ng/mL	1073	1152	0.931*	0.893, 0.970
C <sub>max</sub>	ng/mL	490	1179	0.416*	0.353, 0.489
T <sub>max</sub> <sup>d</sup>	hr	1.93 (1.67)	0.559 (0.500)	3.445*	-
K <sub>e</sub>	1/hr	0.3275	0.3977	0.824*	-
T <sub>1/2</sub>	hr	2.26	1.83	1.234*	-

[0458] 表 Hb. 治疗 C :B (35mg 测试产品 [ 进食 vs. 禁食的受试者 ])

[0459] 食物将 AUC<sub>(0-t)</sub> 和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 值分别减少 9% 和 7%。C<sub>max</sub> 减少达 58%。所有参数均是统计学显著的 ( $\alpha = 0.05$ ), 表明对 35mg 测试产品的食物效应。

[0460] 缩写 :ANOVA (方差分析); AUC<sub>(0-t)</sub> (从 0 至最后一个可测量的浓度的浓度 - 时间曲线下面积); AUC<sub>(0-∞)</sub> (从 0 至无穷大的浓度 - 时间曲线下面积); CI (置信区间); C<sub>max</sub> (测量到的最大血浆浓度); K<sub>e</sub> (终末清除速率常数); T<sub>1/2</sub> (终末清除半衰期); T<sub>max</sub> (达到最大浓度所需的时间)。

[0461] a. 面积和峰浓度的最小二乘几何平均数。其他参数的最小二乘算术平均数。

[0462] b. 比率计算为测试产品进食最小二乘平均数除以测试产品禁食最小二乘平均数。

[0463] c. 测试产品进食 / 测试产品禁食比率的置信区间。

[0464] d. 对 T<sub>max</sub> 报告的平均数 (中值)。

[0465] \* 比较通过 ANOVA 检测为在  $\alpha = 0.05$  水平上有统计学显著性。

[0466]

50 mg 参比产品- 进食与禁食的受试者比较					
药物动力学参数/单位		参比产品		比率 <sup>b</sup>	90% CI <sup>c</sup>
		50 mg 进食 <sup>a</sup>	50 mg 禁食 <sup>a</sup>		
AUC <sub>(0-t)</sub>	hr*ng/mL	1308	1432	0.914*	0.877, 0.952
AUC <sub>(0-∞)</sub>	hr*ng/mL	1334	1449	0.920*	0.884, 0.958
C <sub>max</sub>	ng/mL	922	1268	0.728*	0.619, 0.856
T <sub>max</sub> <sup>d</sup>	hr	1.70 (1.33)	0.737 (0.667)	2.299*	-
K <sub>e</sub>	1/hr	0.3424	0.3763	0.910	-
T <sub>1/2</sub>	hr	2.17	1.92	1.134*	-

[0467] 表 Hc. 治疗 E :D(50mg 参比产品 [ 进食 vs. 禁食的受试者 ])

[0468] 食物将 AUC<sub>(0-t)</sub> 和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 分别减少 9% 和 8%。C<sub>max</sub> 减少达 27%。这些 PK 参数是统计学显著的 ( $\alpha = 0.05$ ), 表明对参比产品的食物效应。

[0469] 缩写 :ANOVA ( 方差分析 ); AUC<sub>(0-t)</sub> ( 从 0 至最后一个可测量的浓度的浓度 - 时间曲线下面积 ); AUC<sub>(0-∞)</sub> ( 从 0 至无穷大的浓度 - 时间曲线下面积 ); CI ( 置信区间 ); C<sub>max</sub> ( 测量到的最大血浆浓度 ); K<sub>e</sub> ( 终末清除速率常数 ); T<sub>1/2</sub> ( 终末清除半衰期 ); T<sub>max</sub> ( 达到最大浓度所需的时间 )。

[0470] a. 面积和峰浓度的最小二乘几何平均数。其他参数的最小二乘算术平均数。

[0471] b. 比率计算为参比产品进食最小二乘平均数除以参比产品禁食最小二乘平均数。

[0472] c. 参比产品进食 / 参比产品禁食比率的置信区间。

[0473] d. 对 T<sub>max</sub> 报告的平均数 ( 中值 )。

[0474] \* 比较通过 ANOVA 检测为在  $\alpha = 0.05$  水平上有统计学显著性。

[0475]

18 mg 测试产品与 35 mg 测试产品比较 - 禁食的受试者					
药物动力学参数/单位		测试产品		比率 <sup>b</sup>	90% CI <sup>c</sup>
		18 mg 禁食 <sup>a</sup>	35 mg 禁食 <sup>a</sup>		
AUC <sub>(0-t)</sub>	hr*ng/mL	1061	1132	0.938*	0.899, 0.977
AUC <sub>(0-∞)</sub>	hr*ng/mL	1090	1152	0.946*	0.909, 0.984
C <sub>max</sub>	ng/mL	1174	1179	0.996*	0.847, 0.1172
T <sub>max</sub> <sup>d</sup>	hr	0.571 (0.500)	0.559 (0.500)	1.022	-
K <sub>e</sub>	1/hr	0.4760	0.3977	1.197*	-
T <sub>1/2</sub>	hr	1.50	1.83	0.821*	-

[0476] 表 Hd. 治疗 A :B(18mg vs. 35mg 测试产品 [ 禁食的受试者 ]) 的剂量比例性

[0477] 剂量归一化的经  $\ln$ - 变换的 AUC<sub>(0-t)</sub> 和 AUC<sub>(0-∞)</sub> 差异是统计学显著的 ( $\alpha < 0.05$ ), 且它们的比率的 90% 置信区间不包含值“1.00”, 因此这些参数没有通过按实验方案的剂量比例性测试。备选地, 对 18mg 和 35mg 测试产品仍然可以推断剂量比例性, 因为 (1) 剂量归一化的经  $\ln$ - 变换的 C<sub>max</sub>, AUC 和 AUC 的比率的 90% 置信区间全部包含在生物等效性的 0.800 和 1.250 接受范围 (acceptance range) 内; 和 (2) 对于 C<sub>max</sub>, AUC<sub>(0-t)</sub> 和 AUC<sub>(0-∞)</sub>, 18mg 和 35mg 测试胶囊之间的剂量归一化的几何平均数的比率分别为 0.996, 0.938 和 0.946。

[0478] 缩写: ANOVA (方差分析); AUC<sub>(0-t)</sub> (从 0 至最后一个可测量的浓度的浓度-时间曲线下面积); AUC<sub>(0-∞)</sub> (从 0 至无穷大的浓度-时间曲线下面积); CI (置信区间); C<sub>max</sub> (测量到的最大血浆浓度); K<sub>e</sub> (终末清除速率常数); T<sub>1/2</sub> (终末清除半衰期); T<sub>max</sub> (达到最大浓度所需的时间)。

[0479] a. 面积和峰浓度的最小二乘几何平均数。其他参数的最小二乘算术平均数。18mg 的 AUC<sub>(0-t)</sub>, AUC<sub>(0-∞)</sub> 和 C<sub>max</sub> 通过乘以 35mg 除以 18mg 的比率 (等于 1.944) 进行剂量归一化。

[0480] b. 比率计算为 18mg 测试产品的剂量归一化的最小二乘平均数除以 35mg 测试产品的最小二乘平均数。

[0481] c. 剂量归一化的 18mg 测试产品 / 35mg 测试产品比率的置信区间。

[0482] d. 对 T<sub>max</sub> 报告的平均数 (中值)。

[0483] \* 比较通过 ANOVA 检测为在  $\alpha = 0.05$  水平上有统计学显著性。

[0484] 安全性结果:

[0485] 总计 40 名 (100%) 受试者包括在安全性群体。7 名受试者 (18.0%) 经历了 13 个治疗中出现的紧急不良事件 (AE)。接受测试产品的 5 名受试者 (12.5%) 报告了 6 个治疗中出现的紧急 AE, 接受参比产品的 2 名受试者 (5.0%) 报告了 7 个治疗中出现的紧急 AE。13 个治疗中出现的紧急 AE 中的 10 个 (76.9%) 被认为在严重性方面是轻度的; 3 个

(23.0%) 被认为是中度的 (即, 呕吐和头痛 [受试者 15]), 没有一个是严重的或威胁生命的。疲劳是总发生率最高的治疗中出现的紧急 AD, 即, 接受测试产品 (双氯芬酸纳米制剂 35mg 胶囊) 的 3 名受试者 (8.0%) 报告。40 名受试者中的 6 名 (15.0%) 报告 9 个治疗中出现的紧急 AE, 它们被确定为至少可能与研究药物给药相关。研究者认为在实验室结果或生命体征方面没有出现临床上显著的改变。在本研究没有出现死亡或其他严重的不良事件。

[0486] 结论:

[0487] 这是一个单中心、单剂量、随机化、开放的、5 个周期、5 种治疗、10 个序列的交叉研究, 其研究在进食和禁食状态下施用的测试产品 (即, 双氯芬酸的 18mg 和 35mg 纳米制剂胶囊) 相比于参比产品 (双氯芬酸钾的 50mg 速释片剂 [Cataflam]) 的相对生物利用度和剂量比例性。四十 (40) 名健康男性和女性成人入选本研究。合格受试者以其根据随机化计划表分配的序列的次序接受 5 种治疗。在每个治疗周期期间有 7 天的清除间隔期。38 名 (38 ;95%) 受试者完成了所有 5 个研究周期。2 名 (2 ;5%) 受试者在周期 2 中的用药前主动退出。在用药前和用药后 12 小时内获得药物动力学血液样品。在研究期间, 监测受试者的不良事件的临床和实验室证据。

[0488] 单剂量的双氯芬酸 (18mg, 35mg, 或 50mg) 是安全的和可良好耐受的。7 名受试者 (7 ;18.0%) 报告了总共 13 个治疗中出现的紧急 AE。6 名 (6 ;15%) 受试者报告了 9 个治疗中出现的紧急 AE, 它们被确定为至少可能与研究药物给药相关。所有治疗中出现的紧急 AE 被认为在严重性方面是轻度的, 例外是受试者 15 所经历的呕吐和 2 次出现头痛。没有出现死亡或严重的不良事件。

[0489] 来自完成所有 5 个研究周期的前 30 名受试者的所有可用数据用于药物动力学分析中。基于对双氯芬酸的 PK 参数的统计学检验的结论在下面概述。

[0490] 35mg 测试产品 vs. 50mg 参比产品 (禁食的受试者):

[0491] 这两种制剂在禁食状态下不是生物等效的, 因为双氯芬酸的几何平均数和峰浓度比率的 90% 置信区间在区间 0.800-1.250 之外。

[0492] 35mg 测试产品 (进食 vs. 禁食的受试者):

[0493] 食物将  $AUC_{(0-t)}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  值分别减少 9% 和 7%。 $C_{max}$  减少达 58%。相反, 当 35mg 测试产品在进食条件下施用,  $T_{max}$  慢了 22 分钟。

[0494] 50mg 参比产品 (进食 vs. 禁食的受试者):

[0495] 食物将  $AUC_{(0-t)}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  值分别减少 9% 和 8%。 $C_{max}$  减少达 27%。相反, 当 50mg 参比产品在进食条件下施用,  $T_{max}$  慢了 58 分钟。

[0496] 35mg 测试产品 vs. 50mg 参比产品 (进食的受试者):

[0497] 这两种制剂在进食状态下不是生物等效的, 因为双氯芬酸的几何平均数和峰浓度比率的 90% 置信区间在区间 0.800-1.250 之外。

[0498] 剂量比例性评价 (在禁食的受试者中 18mg vs. 35mg 测试产品):

[0499] 尽管 18mg 和 35mg 测试产品没有被鉴定为基于按实验方案分析具有剂量比例性, 但仍然可以推断剂量比例性, 因为 (1) 剂量归一化的经  $\ln$ - 变换的  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$  的比率的 90% 置信区间全部包含在生物等效性的 0.800 和 1.250 接受范围内; 和 (2) 对于  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  和  $AUC_{(0-\infty)}$ , 18mg 和 35mg 测试胶囊之间的剂量归一化的几何平均数的比率分别

为 0.996, 0.938 和 0.946。

[0500] 实施例 16 : 经碾磨的双氯芬酸的功效和安全性

[0501] 此实施例描述了双氯芬酸纳米制剂胶囊用于治疗手术去除阻生的第三磨牙后疼痛的 2 期、随机化、双盲、单剂量、平行分组、活性物质 - 和安慰剂 - 对照的 2 期临床研究。

[0502] 在此实施例中描述的 II 期功效研究使用如实施例 13(a) 和 (b) 中所述制造的双氯芬酸纳米制剂胶囊 18mg 和 35mg。

[0503] 目的：

[0504] 本研究的主要目的是评价在拔除第三磨牙后急性牙痛的受试者中与安慰剂相比双氯芬酸纳米制剂胶囊的镇痛功效和安全性。本研究的次要目的是评价与塞来考昔的标准制剂相比双氯芬酸纳米制剂胶囊的至镇痛起效的时间。

[0505] 受试者数目：

[0506] 计划入选（和 / 或完成）人数：将入选大约 200 名受试者（每个治疗组中有 50 名）。

[0507] 受试者人群：

[0508] 纳入标准：

[0509] 如果符合所有以下入选标准，受试者将入选进入研究：

[0510] 1. 是年龄  $\geq 18$  岁且  $\leq 50$  岁的男性或女性。

[0511] 2. 需要拔除 2 颗或多颗第三磨牙。所述第三磨牙中的至少 1 颗必须是完全或部分骨阻生 (bone-impacted) 的下颌骨磨牙。如果仅去除两颗磨牙，则它们必须是同侧的。

[0512] 3. 在手术后 6 小时内经历中度至重度疼痛强度（如通过在 100-mm 量表上  $\geq 50$ mm 的视觉模拟量表 (VAS) 评分所测量的疼痛强度）。

[0513] 4. 体重  $\geq 45$ kg 而体重指数 (BMI)  $\leq 35$ kg/m<sup>2</sup>。

[0514] 5. 如果是女性而且是有分娩可能性的女性，则要处于非哺乳和非妊娠状态（在筛选时 [ 血清 ] 和在手术当日手术前 [ 尿液 ] 的妊娠试验结果为阴性）。

[0515] 6. 如果是女性，则要求是无分娩可能性（定义为绝经至少一年的或外科手术绝育的 [ 双侧输卵管结扎、双侧卵巢切除、子宫切除 ]）或执行以下医学可接受的节育方法中的一种：

[0516] a. 激素方法诸如在研究药物施用前的最少一个完整周期（基于受试者通常的月经周期）内使用口服的、可植入的、可注射的或透皮的避孕药。

[0517] b. 完全节制性交（从研究药物施用前的上一次月经起）。

[0518] c. 子宫内设备 (IUD)。

[0519] d. 双重屏障法（具有杀精凝胶或乳膏的避孕海绵、子宫帽避孕套或阴道环）。

[0520] 7. 研究者认为其健康状况良好。

[0521] 8. 能够提供参与所述研究的书面知情同意并且能够理解所述程序和研究要求。

[0522] 9. 在任何研究程序执行前，必须自愿地在由伦理审查委员会 (IRB) 批准的知情同意表格 (ICF) 上署名和注明日期。

[0523] 10. 愿意并且能够遵从研究要求（包括饮食和吸烟限制），完成疼痛评价，留在研究场所过夜，并在手术后  $7 \pm 2$  天返回进行随访。

[0524] 排除标准：

[0525] 如果符合以下排除标准的任一条,受试者将没有资格进入研究:

[0526] 1. 具有以下已知病史:对乙酰氨基酚 (acetaminophen)、阿司匹林,或任何非甾体类抗炎药 (NSAID, 包括双氯芬酸和塞来考昔) 有变态反应或有临床意义上的不耐受病史;NSAID- 诱发的支气管痉挛 (患有哮喘、鼻息肉和慢性鼻炎三联症的受试者处于支气管痉挛的较高风险并且应该被小心考虑) 的病史;或对磺胺类 (包括磺酰胺) 药物、研究药物的成分,或研究中使用任何其他药物包括在手术当天可能需要的麻醉药和抗生素的超敏反应、变态反应或明显的反应。

[0527] 2. 在尿液药物筛选时或在酒精呼吸测醉器测试中测试为阳性。由研究者判断,可以考虑让仅在筛选时测试为阳性并且可以由其医生开出药物处方的受试者加入研究。

[0528] 3. 在筛选前的 2 年内有已知的或怀疑有酒精中毒史或药物滥用史或误用史或者在服用研究药物前有耐受或身体依赖的迹象。

[0529] 4. 在服用研究药物前,在 5 个半衰期内 (或者,如果半衰期未知,则在 48 小时内) 已接受或将需要任何药物 (除激素避孕药、维生素或营养补充剂以外)。

[0530] 5. 具有任何有临床意义的不稳定的心脏疾病、呼吸疾病、神经疾病、免疫疾病、血液疾病或肾脏疾病或任何其他疾病,这些疾病在研究者看来会损害受试者健康、损害与研究人员交流的能力,或在其他方面禁忌参与研究。

[0531] 6. 具有明显的精神疾病史或目前诊断出患有明显的精神疾病,所述精神疾病史或精神疾病在研究者看来会影响受试者遵从实验要求的能力。

[0532] 7. 正在接受全身化疗,具有任何类型的活动性恶性肿瘤,或在筛选前的 5 年内诊断出患有癌症 (除皮肤的鳞状细胞癌或基底细胞癌以外)。

[0533] 8. 在筛选前的 6 个月内具有有临床意义的 (在研究者看来) 胃肠 (GI) 事件的病史或具有消化性溃疡或胃溃疡或 GI 出血的任何病史。

[0534] 9. 具有 GI 或肾脏系统的外科或内科病症,其可能显著地改变任何药物物质的吸收、分布或排泄。

[0535] 10. 因任何原因 (包括但不限于在当前版本的双氯芬酸纳米制剂胶囊的研究者手册 [IB] 中描述为预防、警告和禁忌症的危险),被研究者认为不是接受研究药物的合适候选人。

[0536] 11. 在服用研究药物前的 6 个月内,因任何病症,具有 NSAID、阿片类药物或糖皮质激素 (除吸入型鼻用类固醇和局部皮质类固醇外) 的长期使用 (定义为每日使用, > 2 周) 史。如果受试者在筛选前已经处于稳定的给药方案中  $\geq 30$  天并且没有经历任何相关的医疗问题,则允许以  $\leq 325\text{mg}$  的日剂量的阿司匹林用于预防心血管疾病 (CV)。

[0537] 12. 具有如临床实验室评估所示的 (任何肝功能测试的结果是正常 [ULN] 上限的  $\geq 3$  倍,其包括天冬氨酸转氨酶 [AST], 丙氨酸转氨酶 [ALT] 和乳酸脱氢酶,或  $\geq 1.5$  倍 ULN 的肌酐) 显著的肾脏或肝脏疾病或在筛选时具有任何有临床意义的实验室发现,其在研究者看来禁忌参与研究。

[0538] 13. 吞服胶囊有显著困难或不能耐受口服药物。

[0539] 14. 之前参与过双氯芬酸纳米制剂胶囊的另一研究,或在筛选前的 30 天内接受过任何研究性药物或设备或研究性疗法。

[0540] 设计:

[0541] 这是一项用以评价在手术后牙痛的受试者中双氯芬酸纳米制剂胶囊 (18mg 胶囊和 35mg 胶囊) 的疗效和安全性的 2 期、多中心、随机化、双盲、单剂量、平行分组、活性物质 - 和安慰剂 - 对照的研究。合格的受试者将在手术前的 28 天内完成所有筛选程序。

[0542] 在筛选时,受试者在完成任何实验方案规定的程序或评估之前将提供参与研究的书面知情同意。在第 1 天,在完成筛选程序和评估后继续合格参与研究的受试者将拔除 2 颗或多颗第三磨牙。所述第三磨牙中的至少 1 颗必须是完全或部分骨阻生的下颌骨磨牙。如果仅去除 2 颗磨牙,则它们必须是同侧的。所有受试者将接受局部麻醉 (2%利多卡因与 1 : 100,000 肾上腺素)。研究者酌情决定允许使用氧化亚氮。在手术后 6 小时内经历中度至重度疼痛强度 (在 100-mm VAS 上评分  $\geq 50$ mm) 且继续满足所有研究进入标准的受试者将以 1 : 1 : 1 : 1 的比率随机化接受 1 次口服剂量的双氯芬酸纳米制剂胶囊 (18mg 或 35mg), 塞来考昔胶囊 (400mg), 或安慰剂。研究药物由无关的 (unblended) 第三方配药者 (doser) 管理,该配药者将不进行任何功效或安全性评估。

[0543] 受试者将评估在接受研究药物前 (用药前,时刻 0) 的其基线疼痛强度 (VAS) 和在下列时间点时的其疼痛强度 (VAS) 和疼痛缓解 (5 点分类量表):时刻 0 后的 15、30 和 45 分钟,以及 1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10 和 12 小时;急救药物的第一次用药前即刻。2 次秒表法将用来分别记录至可感知的疼痛缓解的时间和至有意义的疼痛缓解的时间。受试者将完成对时刻 0 后 12 小时或急救药物的第一次用药前即刻 (无论哪个首先发生) 研究药物的整体评价。在下列时间时在受试者已经处于坐位 5 分钟后记录生命体征:手术前、时刻 0 前、时刻 0 后 12 小时,和 / 或急救药物的第一次用药前即刻。将从签署 ICF 的时刻至随访访问 (或提前中止访问) 监测并记录不良事件 (AEs)。在时刻 0 后 12 小时期间,受试者将完成功效和安全性评估。受试者将留在研究场所过夜并且将第 2 天的早晨离开。在从研究场所离开时,将发给受试者日记以记录离开后服用的合并用药 (concomitant medication) 和经历的 AE。

[0544] 对乙酰氨基酚 (1000mg) 将允许作为一线急救药物。将告诉受试者在使用急救药物前在接受研究药物后等待至少 60 分钟。如果实验方案规定的急救药物被认为不合适,可以由研究者酌情决定施用另外的镇痛急救药物。在研究药物给药前 5 个半衰期内 (或,如果不知道半衰期,则在 48 小时内) 至离开研究 (第 2 天) 期间不允许受试者服用药物。其他的限制包括下列:从手术前 24 小时至第 2 天离开期间禁止使用酒精;从手术前午夜至手术后 1 小时期间禁食 (NPO);从手术后 1 小时开始至用药前 1 小时仅允许透明液体;用药后 1 小时可以根据标准操作规程将饮食提前。

[0545] 在离开研究场所时,根据研究场所的标准操作规程可以为受试者开出用于在家使用的疼痛药物。在第 8 天 ( $\pm 2$  天) 时,受试者将返回研究场所进行简短的确证性体格检查和合并用药和 AE 评估。

[0546] 研究药物

[0547] 用于口服给药的双氯芬酸纳米制剂胶囊 (18mg 和 35mg)

[0548] 参比产品:

[0549] 作为 400-mg 剂量施用的塞来考昔 200-mg 胶囊

[0550] 安慰剂

[0551] 治疗方案



- [0552] 满足所有研究进入标准的合格受试者将随机化接受下列治疗中的 1 种：
- [0553] 1 粒 18-mg 双氯芬酸纳米制剂胶囊和 1 粒安慰剂胶囊
- [0554] 1 粒 35-mg 双氯芬酸纳米制剂胶囊和 1 粒安慰剂胶囊
- [0555] 2 粒 200-mg 塞来考昔胶囊
- [0556] 2 粒安慰剂胶囊
- [0557] 研究持续时间：
- [0558] 每名受试者直至大约 5 周时间，其包括 4 周筛选时间和在服用研究药物后大约 1 周的治疗后随访访问。
- [0559] 研究场所或国家：
- [0560] 位于美国 (US) 的两个研究场所。
- [0561] 研究终点：
- [0562] 功效终点：
- [0563] 主要功效终点是时刻 0 后 0 至 12 小时内的全部疼痛缓解的总和 (TOTPAR) (TOTPAR-12)。
- [0564] 次要终点如下：
- [0565] ● 时刻 0 后 0 至 4 小时内的 TOTPAR (TOTPAR-4) 和 0 至 8 小时内的 TOTPAR (TOTPAR-8)。
- [0566] ● 时刻 0 后每个预定时间点的 VAS 疼痛强度差 (VASPID)。
- [0567] ● 至镇痛起效的时间 (测量为由有意义的疼痛缓解确认的至可察觉的疼痛缓解的时间)
- [0568] ● 每个预定时间点的 VAS 疼痛强度得分。
- [0569] ● 时刻 0 后 0 至 4 小时内的 VAS 疼痛强度差总和 (VASSPID) (VASSPID-4), 0 至 8 小时内的 VASSPID (VASSPID-8), 和 0 至 12 小时内的 VASSPID (VASSPID-12)。
- [0570] ● 时刻 0 后 0 至 4 小时内的疼痛缓解和强度差的总和 (TOTPAR 和 VASSPID 的总和 [SPRID]) (SPRID-4), 0 至 8 小时内的 SPRID (SPRID-8), 和 0 至 12 小时内的 SPRID (SPRID-12)。
- [0571] ● 时刻 0 后每个预定时间点的疼痛缓解得分。
- [0572] ● 峰值疼痛缓解。
- [0573] ● 到峰值疼痛缓解所用的时间。
- [0574] ● 到第一次可感知的疼痛缓解所用的时间。
- [0575] ● 到有意义的疼痛缓解所用的时间。
- [0576] ● 使用急救药物的受试者的比例。
- [0577] ● 到第一次使用急救药物所用的时间 (镇痛持续时间)。
- [0578] ● 患者对研究药物的整体评价。
- [0579] 安全性终点：
- [0580] 安全性终点是治疗中出现的紧急不良事件 (TEAE) 和生命体征测量值的改变。
- [0581] 统计学方法概述：
- [0582] 分析人群：
- [0583] 分析人群包括以下：

[0584] ●治疗意向 (ITT) 人群将由所有接受研究药物治疗的受试者和在时刻 0 后有至少 1 次疼痛缓解评估的受试者组成。ITT 人群是功效分析的主要人群。

[0585] ●符合治疗方案 (pre-protocol) (PP) 人群将由所有留在研究中以接受至少 12 小时治疗的 ITT 受试者和没有违反主要实验方案以使其数据的有效性受到质疑的受试者组成。此人群将用于评价主要功效分析的灵敏度。

[0586] ●安全性人群将包括所有接受研究药物治疗的受试者。安全性人群是用于所有安全性评估的人群。

[0587] 受试者特征：

[0588] 每个治疗组和总体人群的人口统计学和基线特征（包括年龄、性别 (sex)、人种、体重、身高、BMI、病史、手术持续时间和功效变量的基线值）将通过描述统计学来概括。将不进行正式的统计学分析。

[0589] 功效分析：

[0590] 此研究中的零假设是：安慰剂的 TOTPAR-12 等于 35mg 双氯芬酸纳米制剂胶囊的 TOTPAR-12。它将使用协方差分析模型 (ANCOVA) 来分析，所述协方差分析模型包括疗效和显著性协变量。潜在协变量诸如性别、基线疼痛强度和手术创伤评级的影响将使用合适的 ANCOVA 模型来评估。所述分析将基于双侧检验，其中显著性水平为 0.05。

[0591] 治疗方案间的其他比较，包括 18-mg 双氯芬酸纳米制剂胶囊与安慰剂相比以及 400-mg 塞来考昔与安慰剂相比将被认为是次要的。将不会对多个终点或多重比较做出 P 值调整。每个功效终点将按治疗组来描述性地概括。

[0592] 对于连续的次要终点，诸如疼痛强度得分、每个预定时间点的 VASPID、峰值疼痛强度、TOTPAR-4、TOTPAR-8、VASSPID-4、VASSPID-8、VASSPID-12、SPRID-4、SPRID-8 和 SPRID-12，将为每个治疗方案提供描述性统计学（诸如平均值、标准差、中值、最小值和最大值）。将提供来自比较安慰剂组和其他治疗组的双样本检验的指定 P 值 (nominal P value)，但是将不会以这些检验为基础得出正式的统计推断。

[0593] 对于依次的次要终点，诸如每个预定时间点时的疼痛缓解、峰值疼痛缓解和研究药物的整体评价，将为每个治疗组提供包括每个类别中受试者数目和百分比的描述性摘要。将提供来自比较安慰剂组和其他治疗组的四格表精确检验（或卡方检验，视情况而定）的指定 P 值，但是将不会以这些检验为基础得出正式的统计推断。

[0594] 对于每个事件发生时间 (time-to-event) 终点，Kaplan-Meier 法将用于评估疗效。至镇痛起效的时间（测量为由有意义的疼痛缓解所确定的至可感知的疼痛缓解的时间）将基于使用 2-秒表法收集的数据。对于在时刻 0 后的 12 小时时间间隔期间中既没感受到可感知的疼痛缓解又没感受到有意义的疼痛缓解的受试者，至不适开始缓解的时间将在 12 小时时是右删失的 (right-censored)。汇总表将提供接受分析的受试者的数目、被删失的受试者的数目、对四分位数的估计值和估计中值和受限平均估计值 (restricted mean estimate) 的 95% 置信区间 (CI)。来自 Wilcoxon 检验或时序 (log-rank) 检验（视情况而定）的 P 值也将用于检验疗效。如果合适，Cox 比例风险模型将用于研究诸如性别、基线疼痛强度和手术创伤评级这样的潜在协变量。

[0595] 对于使用急救药物的受试者部分，如果合适，根据基线疼痛强度作调整的逻辑回归模型将用于评价疗效。如果确认其是 TOTPAR-12 的统计学显著的协变量，可以进行按性

别分组的亚群分析。将基线值定义为在服用研究药物前得到的最后一个测量值。

[0596] 对于疼痛强度,因缺少功效或对研究药物的 AE/ 不耐受而退出研究的受试者的遗漏观察值 (missing observation) 将使用基线值代替观察值推进法 (baseline-observation-carried-forward,BOCF) 来估算。将应用 BOCF 估算使用在时刻 0 前得到的基线观察值来代替由于缺少功效或对研究药物的 AE/ 不耐受而导致的提前中止的时刻后的所有预定的评估值。

[0597] 对于由于除缺少功效或对研究药物产生的 AE/ 不耐受之外的原因而退出研究的受试者,对疼痛强度和疼痛缓解的遗漏观察值将使用末次观察值推进法 (last-observation-carried-forward,LOCF) 来估算。将应用 LOCF 估算来代替由于缺乏功效或对研究药物产生的 AE/ 不耐受之外的原因而导致的提前中止的时刻后的所有预定的评估值。

[0598] 对于服用任何剂量急救药物的受试者,将忽略急救药物的第一次用药后的随后测量值。作为替代,在急救药物的第一次用药后的所有预定评估值将利用 BOCF 使用在时刻 0 前得到的基线观察值来估算。如果单个遗漏的数据点不是发生在研究结束时,则使用线性插值法来估算它们。对于在提前中止或使用急救药物前的其他情况,遗漏的数据将使用 LOCF 来估算。

[0599] 安全性分析:

[0600] 将为实验方案规定的安全性数据提供数据列表。药事管理医学词典 (Medical Dictionary for RegulatoryActivities,MedDRA) (9.1 或更高版本) 将用来关于系统器官类型和优选项目对所有 AE 进行分类。不良事件概述将只包括 TEAE,其将对每个治疗组进行概述。四格表双侧精确检验将用于比较安慰剂组与双氯芬酸纳米制剂胶囊组之间的所有 TEAE 的发生率。

[0601] 对于生命体征测量值,在每个预定时间点对每个治疗组提供描述性统计。将对每名受试者计算离生命体征基线的变化,并且在基线后的每个预定时间点处对每个治疗组的生命体征离基线的变化提供描述性统计。不进行正式统计学检验。

[0602] 样本大小:

[0603] TOTPAR-12 的标准差假设  $\leq 14.0$ 。每个治疗组 50 名受试者的样本大小将提供  $\geq 80\%$  检验效能从而使用双侧显著性水平为 0.05 的 2- 样本 t- 检验 (nQuery v6.0) 检测 TOTPAR-12 中 8.0 的最小差异。

[0604]

	A	B <sup>a</sup>					J	K	
		C	D						
			E	F	G	H			I
书面知情同意	X								
分配筛选编号	X								
纳入/排除标准	X	X							
人口统计数据	X								
病史	X	X <sup>b</sup>							
体格检查 <sup>c</sup>	X							X	
生命体征 <sup>d</sup>	X	X	X				X	X	
身高、体重和 BMI	X								
临床实验室试验(血液学、化学、尿液分析)	X								
对具有分娩可能性的女性受试者的妊娠试验 <sup>e</sup>	X	X							
尿液药物筛选	X	X							
酒精呼吸测醉器测试		X							
口腔放射照相术 <sup>f</sup>	X								
评审受试者的研究限制	X								
疼痛强度(VAS) <sup>g</sup>			X		X	X	X		
随机化			X						
研究药物用药				X					
秒表评估 <sup>h</sup>				X					

[0605]

疼痛缓解(5-点分类量表) <sup>g</sup>					X	X	X		
研究药物的整体评价 <sup>i</sup>							X		
合并用药		X <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X	X
不良事件 <sup>j</sup>		X	X	X	X	X	X	X	X
分配急救药物/疼痛药物								X	
收集未使用的急救药物/疼痛药物									X
分发/收集受试者日记								X	X
从研究场所离开								X	

[0606] 表 Ia. 事件的计划表

[0607] A:筛选(第-28天至第-1天);B:手术日(第1天);C:preop;D:postop;E:用药前;F:0h;G:15,30,45min;H:1,1.5,2,3,4,5,6,7,8,10h;I:12h;J:第2天;K:随访(第8±2天或ET)。

[0608] 缩写:BMI,体重指数;ET,提前中止;h,小时;min,分钟;preop,手术前;postop,手术后;VAS,视觉模拟量表。

[0609] <sup>a</sup> 列举的时间相对于研究药物的用药。

[0610] <sup>b</sup> 病史和自筛选起使用的合并用药在手术前的第1天更新。

[0611] <sup>c</sup> 将在筛选时进行全面的体格检查(不包括泌尿生殖器检查)。将在随访访问(或提前中止访问)时进行简短的确证性身体评估,包括检查受试者的口和颈部。

[0612] <sup>d</sup> 将在下列时间时在受试者已经处于坐位5分钟后记录生命体征:在筛选时、手术前、时刻0前、时刻0后12小时,和/或急救药物的第一次用药前即刻,和随访访问(或提前中止访问)。

[0613] <sup>e</sup> 在筛选时的血清学妊娠试验和第一天时手术前的尿液妊娠试验(仅具有分娩可能性的女性受试者)。对于继续研究的受试者试验结果必须是阴性。

[0614] <sup>f</sup> 筛选前1年内拍摄的口腔放射线照片将是可接受的且没有必要重复进行。

[0615] <sup>g</sup> 疼痛评估将在时刻0后的15、30和45分钟,以及1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10和12小时以及急救药物的第一次用药前即刻进行。疼痛强度也在用药前评估。在每个评估时间点,将首先完成疼痛强度评估,其次完成疼痛缓解评估。受试者不能将其反应与其前一次反应进行比较。

[0616] <sup>h</sup> 在受试者已经用8盎司水吞服研究药物后即刻(时刻0)启动两个秒表。受试者将通过停止秒表分别记录至第一次可感知的疼痛缓解和有意义的疼痛缓解的时间。

[0617] <sup>i</sup> 受试者将在时刻0后12小时或急救药物的第一次用药前即刻(无论哪个首先发生时)完成对研究药物的整体评价。

[0618] <sup>j</sup> 将从签署知情同意书(ICF)的时刻至随访访问(或提前中止访问)监测并记录不良事件(AE)。

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88							30	0.223	45	61	71	77	89		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SPS	0.1	1				30	0.215	47	64	84	83	93		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1				30	0.189	53	73	88	95	99		
D	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SOS	0.1	1				30	0.203	49	69	84	92	97		
E	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1				30	0.167	60	80	93	97	99		
F	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B76	0.1	1				30	0.192	52	72	89	96	99		
G	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDC	0.1	1				30	0.191	52	67	77	83	93		
H	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SNS	0.1	1				30	0.225	44	63	79	88	96		
I	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	LEC	0.1	1				30	0.230	44	61	75	85	95		
J	IND	0.5	10		LAC	4.50	90							20	0.237	44	57	65	73	85		
K	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	P40S	0.05	1				20	0.169	58	72	80	89	97		
L	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	DS	0.05	1				20	0.249	42	56	68	84	98		
M	IND	0.5	10		LAC	4.45	89	AS	0.05	1				20	0.190	52	67	76	84	92		
N	IND	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.435	24	38	53	67	83		
O	IND	1.0	20					SDS	4.00	80				30	2.612	0	0	0	6	34		
P	IND	4.95	99					SDS	0.05	1				30	1094	0	0	0	0	2		
Q	IND	1.0	20		LAC	4.00	80							30	5.128	0	0	0	0	8		
R	DIC	1.0	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.153	66	84	95	98	99		
S	DIC	1.0	20					SDS	4.00	80				30	3.173	0	0	0	3	24		

图 1A

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂#1			表面活性剂#2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% <0.20 $\mu\text{m}$	% <0.30 $\mu\text{m}$	% <0.5 $\mu\text{m}$	% <1.0 $\mu\text{m}$	% <2.0 $\mu\text{m}$		
T	DIC	4.95	99					SDS	0.05	1				30	117	0	0	0	1	4		
U	DIC	1.00	20		LAC	4.00	80							30	0.178	56	74	86	92	97		
V	DIC	2.00	20		MAN	8.00	80							30	0.2	50	69	84	91	97		
W	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SDS	0.1	1				30	0.201	50	69	83	91	97		
X	DIC	2.00	20		MAN	7.90	79	SOS	0.1	1				30	0.195	51	71	85	92	97		
Y	NAA	1.75	35		LAC	3.2	65							20	2.9	18	23	25	26	38		
Z	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	P40S	0.05	1				20	0.373	33	45	56	70	87		
AA	NAA	1.75	35		LAC	3.25	64	SDS	0.05	1				20	0.293	38	50	60	65	75		
AB	NAA	4.0	40		LAC	5.9	59	P40S	0.1	1				120	0.285	37	52	66	75	82		
AC	NAA	4.0	40		LAC	6.0	60							120	6.1	0	0	0	0	8		
AD	NAA	1.40	35		MAN	2.60	65							20	0.171	58	73	82	86	88		
AE	NAA	1.40	35		MAN	2.52	63	SDS	0.08	2				20	0.131	76	90	95	96	98		
AF	NAA	1.2	30		MAN	2.8	70							20	0.208	48	64	75	79	84		
AG	NAA	1.2	30		MAN	2.76	69.0	SDS	0	1.0				20	0.173	58	75	86	91	96		
AH	NAA	1.2	30.0		LAC	2.8	70.0							20	0.396	33	44	53	58	70		
AI	NAA	1.2	30.0		TCD	2.8	70.0							20	3.1	18	24	27	27	37		
AJ	NAA	1.2	30.0		CAC	2.8	70.0							20	28	3	4	5	6	10		
AK	NAA	1	25.0		LAA	3	75.0							20	1.07	31	41	46	49	67		
AL	NAA	1	25.0		XYL	3	75.0							20	0.18	57	75	87	92	95		

图 1B

样品编号	活性物质				第一基质		表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化	
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)		% w/w	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm			% < 2.0 μm
AM	NAA	1	25.0		MAA	3	75.0							20	0.153	66	85	96	98	99		
AN	NAA	1	25.0		TCD	3	75.0							20	0.331	35	48	57	62	72		
AO	HAL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.123	0	0	0	0	5		
AP	HAL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.135	74	90	97	98	99		
AQ	MET	1	10.0		LAC	9	90.0							40	4.727	0	0	0	0	4		
AR	MET	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.129	80	93	96	97	98		
AS	TRI	1	10.0		LAC	9	90.0							40	2.622	0	0	0	0	25		
AT	TRI	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.128	82	96	98	98	99		
AU	SUL	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.388	27	42	56	69	86		
AV	SUL	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.455	6	26	55	78	96		
AW	MAN	1	10.0		LAC	9	90.0							40	0.198	50	71	88	97	97		
AX	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	B700	0.1	1.0				40	0.17	60	82	96	100	100		
AY	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	SDS	0.1	1.0				40	0.171	60	82	97	100	100		
AZ	MAN	1	10.0		LAC	8.9	89.0	LEC	0.1	1.0				40	0.181	56	78	95	100	100		
BA	MAN	2	20.0		LAC	7.9	79.0	SDS	0.1	1.0				40	0.212	47	68	86	96	98		
BB	MAN	3	30.0		LAC	6.9	69.0	SDS	0.1	1.0				40	0.258	36	58	81	94	97		
BC	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0				60	0.16	63	77	84	89	93		2
BD	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0							60	0.28	40	52	59	59	71		2
BE	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2	60	0.148	67	83	92	98	99		2

图 1C



样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
BF	NAA	1	25	30	MAN	3	75							20	0.181	55	74	87	94	97		
BG	NAA	1	25	30	XYL	3	75							20	0.177	56	74	85	91	95		
BH	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	75							20	0.311	37	49	59	64	75		
BI	NAS	1.25	25	30	TA	3.75	74	P40S	0.1	1				30	0.303	36	50	62	77	89		
BJ	DIC	3	30	31	LAC	6.9	69	SDS	0.1	1				90	0.202	49	69	83	88	92		
BK	2,4D	1	20		LAC	4	80							30	1.205	17	23	29	43	72	93	1
BL	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDA	0.05	1				30	0.473	20	33	52	75	82	91	1
BM	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T3785	0.05	1				30	0.414	24	38	57	78	94	93	1
BN	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	D920	0.05	1				30	0.402	26	40	57	78	91	93	1
BO	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	SDS	0.05	1				30	0.276	36	54	74	92	96		1
BP	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	0.269	38	54	69	86	95	92	1
BQ	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	K1251	0.05	1				30	0.252	41	56	71	89	96	91	1
BR	2,4D	1	20		LAC	3.95	79	T305	0.05	1				30	0.231	44	59	73	87	96	94	1
BS	GLY	1	20		LAC	3.95	79	T2700	0.05	1				30	0.976	25	35	43	50	64	59	4
BT	GLY	1	20		LAC	3.95	79	B700	0.05	1				30	1.449	21	27	33	42	57	84	4
BU	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	30	0.311	37	49	58	66	79	81	4
BV	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	30	1.085	26	34	41	49	66	82	4
BW	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	P188	0.05	1	30	1.48	8	11	16	33	62	86	4
BX	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.176	57	74	86	94	96	79	4

图 1D

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂#1			表面活性剂#2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
BY	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.658	0	0	21	93	100	81	4
BZ	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	T2700	0.05	1	60	0.159	63	78	88	94	95	79	4
CA	GLY	1	20		LAC	3.9	78	B700	0.05	1	K1251	0.05	1	60	0.297	34	50	70	95	100	81	4
CB	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	CEL	0.1	2				25	1.128	31	39	42	48	68	68	1
CC	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	BC	0	0	25	0.27	38	53	59	62	81	73	1
CD	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	CEL	0	1	25	0.278	40	52	58	62	76	74	1
CE	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	DS	0	1	25	0.12	82	96	100	100	100	88	1
CF	MEL	0.5	10		LAC	4.4	89	P188	0.1	1	K25	0	1	25	0.249	42	55	59	61	74	69	1
CG	MEL	0.25	5		MAN	4.6	92	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.123	81	96	100	100	100	58	1
CH	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	LEC	0.02	0.5	25	0.144	71	88	94	94	97	68	1
CI	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	SDC	0.02	0.5	25	0.184	54	70	79	81	87	63	1
CJ	MEL	0.5	10		LAC	4.3	87	P188	0.2	3	T80	0	1	25	0.224	45	61	70	75	87	68	1
CK	MEL	0.25	5		LAC	4.7	94	P188	0.1	1				25	0.158	63	81	90	90	93	48	1
CL	MEL	0.5	10		LAC	4.4	87	P188	0.2	3				25	0.169	59	76	85	87	93	58	1
CM	MEL	0.25	5		LAC	4.6	92	P188	0.2	3				25	0.221	46	60	68	69	75	68	1
CN	MEL	0.5	10		LAC	4.3	85	P188	0.3	5				25	0.309	39	49	55	56	66	74	1
CO	MEL	0.5	9.5		MAN	4.6	88	P188	0.2	3				25	0.251	43	55	61	62	68	55	1
CP	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	P3000	0.1	1				25	1.343	29	36	39	43	63	61	1
CQ	MEL	0.5	10		MAN	4.5	89	SDC	0.1	1				25	1.699	25	31	32	37	56	77	1

图 1E

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂#1			表面活性剂#2			时间（分钟）	粒度							收率（%）	变化
	名称	质量（g）	% w/w	% v/v	名称	质量（g）	% w/w	名称	质量（g）	% w/w	名称	质量（g）	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm			
CR	MEL	0.5	10		LAC	4.4	88	T80	0.1	2				25	1.279	28	35	38	44	65	68	1	
CS	MAN	2.5	50	45	LAC	2.35	47	SDS	0.15	3				15	0.318	31	48	65	80	84		5	
CT	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P188	0.05	1				15	0.33	30	46	64	77	82		5	
CU	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P40S	0.05	1				15	0.333	30	46	63	75	80		5	
CV	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	B700	0.05	1				15	0.337	29	46	63	76	81		5	
CW	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	P407	0.05	1				15	0.342	28	45	63	76	82		5	
CX	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	T1221	0.05	1				15	0.411	24	40	56	69	75		5	
CY	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	DS	0.05	1				15	0.462	22	37	52	65	71		5	
CZ	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1				15	1.369	1	6	20	43	56		5	
DA	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	SDA	0.05	1				15	1.766	0	2	14	38	52		5	
DB	MAN	2.5	50	45	LAC	2.45	49	CEL	0.05	1				15	1.86	0	2	14	37	51		5	
DC	MAN	2.5	50	45	LAC	2.5	50							15	2.578	0	1	11	31	45		5	
DD	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.134	76	88	91	91	93	88	1	
DE	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	2	P407	0.1	2	15	0.14	75	83	83	83	86	90	1	
DF	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	LEC	0.15	3	15	0.181	55	70	79	83	89	90	1	
DG	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	B700	0.15	3	15	1.903	28	37	44	46	51	90	1	
DH	CEL	0.5	10		LAC	4.5	90							15	5.296	8	11	13	13	16	85	1	
DI	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	SDS	0.1	1	P3000	0.15	3	15	0.397	33	45	53	59	71	88	1	
DJ	CEL	0.5	10		LAC	4.4	88	SDS	0.1	1	P8000	0.05	1	15	0.234	44	58	69	77	87	87	1	

图 1F

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
DK	CEL	0.5	10		LAC	4.3	86	DS	0.1	2	P40S	0.1	2	15	0.319	35	48	61	69	74	88	1
DL	CEL	0.5	10		SOR	4.5	90							15	16.031	0	0	0	0	0.8	46	1
DM	CEL	0.5	10		SOR	4.45	89	SDS	0.1	1				15	0.173	57	72	79	80	86	52	1
DN	CYA	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.159	65	84	95	100	100	79	5
DO	CYA	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.194	52	68	79	84	84	87	5
DP	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.229	43	63	83	97	98	87	5
DQ	PRO	0.5	10		MAN	4.45	89	SDS	0.1	1				20	0.553	15	27	45	77	94	89	5
DR	PRO	0.5	10		LAC	4.45	89	C40	0.1	1				20	0.546	10	23	45	76	89	72	5
DS	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.128	84	98	100	100	100		
DT	SAL	0.51	10		LAC	4.5	89.5	LEC	0.05	1				20	0.42	31	42	53	57	57		
DU	CIP	0.76	15		MAL	4.1	83	T80	0.05	1	DS			20	0.22	40	74	85	85	92	96	6
DV	CIP	0.76	15		LAC	4.2	85							20	25.909	1	2	3.1	4.8	7	89	6
DW	CIP	0.76	15		MAL	4.3	85							20	0.238	43	56	58	58	61	93	6
DX	CIP	0.75	15		LAA	4.3	85							20	0.205	49	62	65	65	71	97	6
DY	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	T80	0.06	1				20	0.14	75	91	94	94	96	96	6
DZ	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	SOL	0.05	1				20	0.237	35	66	78	78	84	97	6
EA	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	CEL	0.06	1				20	0.23	37	69	81	81	87	87	6
EB	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	DS	0.05	1				20	0.216	42	74	83	83	91	96	6
EC	CIP	0.75	15		LAA	4.2	84	P8000	0.05	1				20	0.243	33	64	75	75	82	97	6

图 1G

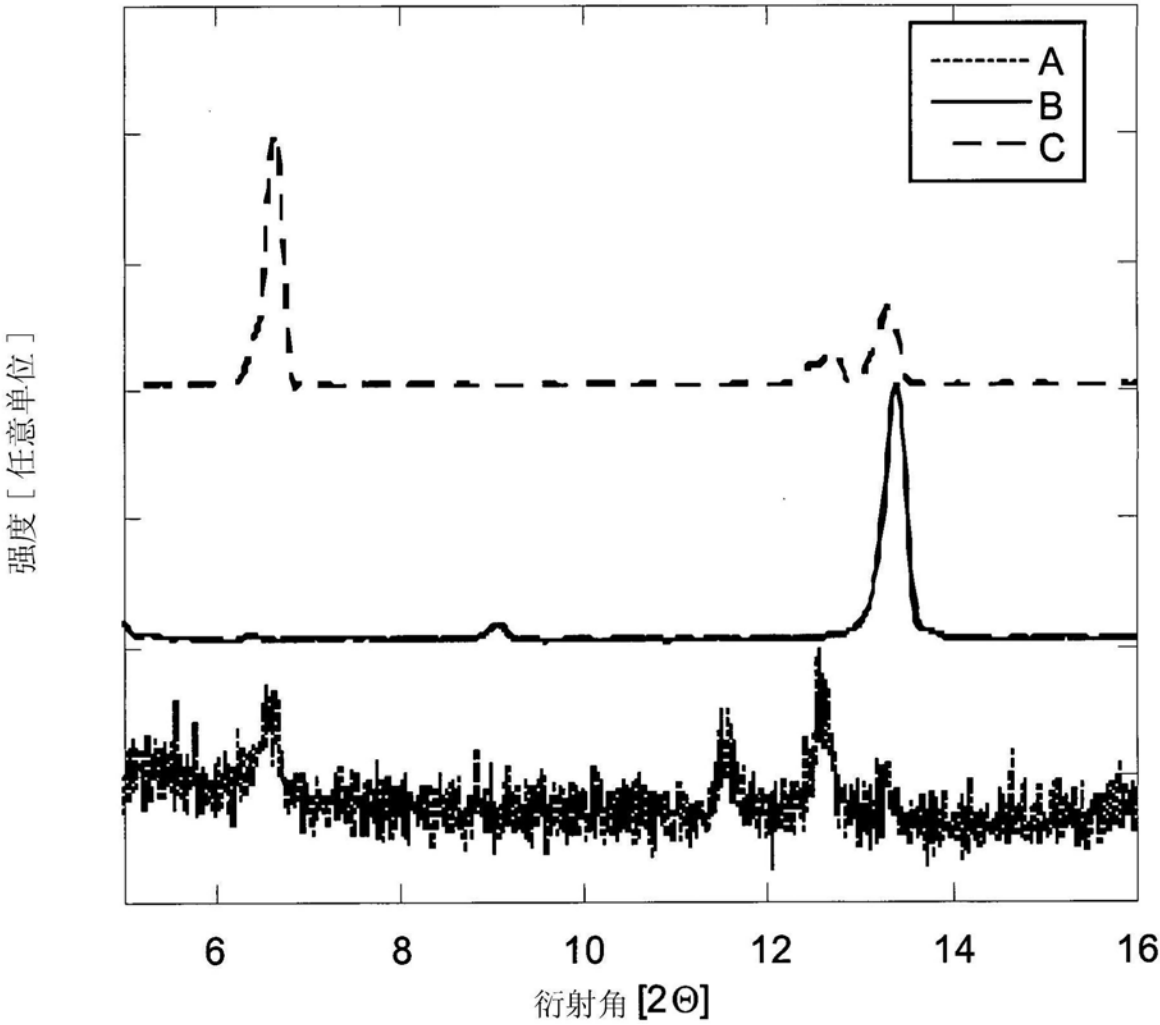


图 1H

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	IND	1.20	12		LAC	8.80	88				30	0.753	25	34	44	55	70		
B	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	SDS	0.1	1	30	0.677	14	26	41	65	91		
C	IND	1.20	12		LAC	8.70	87	B700	0.1	1	30	0.621	13	25	43	68	91		
D	MEL	1.2	20.0		MAN	4.62	77	SDS	0.18	3.0	10	0.277	37	53	66	74	86	83	
E	MEL	1.2	20.0		MAN	4.8	80				15	2.493	10	12	12	15	39	33	
F	DIC	3	30	30	MAN	6.7	67	SDS	0.3	3	90	0.157	63	79	86	88	93		

图 2A

样品编号	活性物质			第一基质			第二基质			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	TCD	0.8	20.0	20	0.188	48	64	75	81	92		
B	NAA	1.2	30.0	LAC	2	50.0	CAC	0.8	20.0	20	0.213	47	63	76	84	91		
C	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	XYL	0.8	20.0	20	0.2	50	65	75	79	89		
D	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	MAA	0.8	20.0	20	0.223	46	60	70	76	87		
E	NAA	1	25.0	LAA	2.2	55.0	TCD	0.8	20.0	20	0.215	47	62	70	73	83		

图 3A

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			第二基质			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	MEL	20	20.0		LAC	77	77.0	SDS	3	3.0				15	0.24	39	64	87	97	100	90	
B	MEL	20	20.0		LAC	80	80.0							15	0.166	59	74	82	87	90	0.7	
C	IND	13	13.0		LAC	87	87.0							30	3.255	0	0	0	4	27	1	
D	IND	13	13.0		LAC	65.5	65.5				TA	22	21.5	30	0.272	34	55	76	87	93	0	
E	IND	13	13.0		LAC	86	86.0	SDS	1	1.0				30	0.836	22	31	39	56	83	76	
F	IND	13	13.0		LAC	64.5	64.5	SDS	1	1.0	TA	22	21.5	30	0.629	15	28	43	67	91	85	
G	MEL	25	25	25	LAC	72	72	SDS	3	3				15	0.283	33	53	73	84	92		

图 4A

样品编号	活性物质			第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	NAA	17.5	35.0	MAN	32	64.0	SDS	0.5	1.0				80	0.249	42	56	64	67	74		
B	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	80	0.261	39	55	67	77	88		
C	NAA	17.5	35.0	MAN	31.5	63.0	SDS	0.5	1.0	P3000	0.5	1	80	0.188	53	70	81	88	95		
D	IND	6	12.0	LAC	43.5	87.0	SDS	0.5	1.0				40	0.231	43	61	78	91	97		
E	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P407	0.5	1	40	0.152	66	85	95	97	98		
F	IND	6	12.0	LAC	43	86.0	SDS	0.5	1.0	P40S	0.5	1	40	0.155	65	85	96	98	98		

图 5A

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			第二基质			时间 (分钟)	粒度							收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm	No. Ave. nm		
A	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1							60	0.345	35	47	56	61	73		98	O
B	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1							50	0.73	31	41	48	51	58			C
C	NAA	60	30.0		MAN	138	69.0	SDS	2	1.0							50	0.181	55	73	86	92	96		92	C
D	NAA	60	30.3		MAN	138	69.7										50	0.319	35	48	59	64	75		23	C
E	DIC	52.5	15.0		LAC	294	84.0	SDS	3.5	1.0							40	0.16	64	84	97	99	99		64	E
F	DIC	52.5	13.0		LAC	224	66.0	SDS	3.5	1.0				TA	70	20	40	0.16	63	83	95	98	99		87	E
G	NAA	60	30	35	LAC	138	69	SDS	2	1							40	0.232	44	59	70	78	90		79	E
H	2,4D	40	20		LAC	160	80										30	0.212	47	69	90	100	100		95	
I	2,4D	40	20		LAC	158	79	SDA	2	1							30	0.189	53	72	87	95	97		97	
J	2,4D	40	20		LAC	158	79	K1251	2	1							30	0.2	50	71	89	97	97		97	
K	2,4D	40	20		LAC	158	79	D920	2	1							30	0.204	49	69	86	94	97		94	
L	2,4D	60	20		LAC	234	78	SDA	3	1	PVP	3	1				30	0.281	30	54	82	96	96		93	
M	2,4D	60	20		LAC	234	78	D920	4	1	PVP	3	1				40	0.183	55	75	91	98	98		90	
N	2,4D	60	20		LAC	234	78	K1251	3	1	PVP	3	1				40	0.208	48	68	88	99	100		92	
O	GLY	40	20		LAC	158	79	B700	2	1							90	0.297	38	50	61	74	87		18	
P	GLY	40	20		LAC	156	78	B700	2	1	T2700	2	1				45	0.188	53	71	85	93	96		79	D
Q	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				30	4.798	0	0	0	0.2	9.9			D
R	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				50	0.204	49	66	79	89	94			D

图 6A

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			2 <sup>nd</sup>		时间 (分钟)	粒度							No. Ave. nm	收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)		% w/w	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% <2.0 μm			
S	GLY	60	20		LAC	234	78	B700	3	1	T2700	3	1				70	0.17	58	75	88	95	97	94.7	D	
T	MEL	35	10		LAC	311.5	89	LEC	3.5	1							40	0.127	80	94	98	98	99	81		
U	MEL	35	10		MAN	311.5	89	LEC	3.5	1							20	0.199	50	67	76	82	91	59	1	
V	MEL	35	10		LAC	309.8	89	P188	3.5	1	DS	1.77	1				20	0.13	77	94	100	100	100	90	1	
W	MEL	17.5	5		MAN	323.8	93	P188	7	2	LEC	1.75	0.5				25	0.124	80	96	100	100	100	67	1	
X	MEL	17.5	5		LAC	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				40	0.129	78	94	99	99	99	94	1	
Y	MEL	17.5	5		MAN	320.3	92	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				25	0.14	72	88	93	94	98	97	1	
Z	MEL	35	10		LAC	302.8	87	P188	10.5	3	LEC	1.75	0.5				30	0.168	59	75	83	87	94	52	1	
AA	MEL	35	10		LAC	311.5	89	P188	3.5	1							40	0.118	87	99	100	100	100	87	1	
AB	MEL	35	10		MAN	311.5	89	P188	3.5	1							30	0.164	60	77	87	93	97	32	1	
AC	MEL	35	10		LAC	315.0	90										20	0.143	71	89	95	96	98	79	1	
AD	MEL	35	10		MAN	315.0	90										25	0.26	39	55	66	73	85	56	1	
AE	CRM	60	20		LAC	138	69	LEC	1	2							60	0.152	64	78	84	87	89	79	7	
AF	CIL	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							20	0.162	64	86	99	100	100	84	5,D	
AG	PRO	30	10		LAC	267	89	SDS	3	1							30	0.62	12	24	42	67	89	74	5,D	
AH	PRO	30	10		LAC	270	90										30	0.91	9	18	33	52	61	66	5,D	
AI	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	T80	2.00	1							20	0.139	76	91	94	94	95	88	94	E
AJ	CIP	30.1	15		LAA	170.0	85										20	0.171	60	75	79	79	82	36.7	E	
AK	CIP	30.0	15		LAA	168.0	84	CEL	2.00	1							20	0.277	41	51	54	54	56	72	E	

图 6B

样品编号	活性物质				第一基质		表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			2 <sup>nd</sup>		时间 (分钟)	粒度								No. Ave. nm	收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称		质量 (g)	% w/w	D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm			
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80								70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	26	3,P		
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1		10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1,D		
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90								10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1,D		
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1		10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1,D		
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3					5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8,D		
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50								5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8,D		
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3					5	0.274	38	53	67	80	84		76	8,D		
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65								80	0.189	53	70	82	87	91	80	81			
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5					80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D		
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5					80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D		

图 6C



样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂#1			表面活性剂#2			第二基质			崩解剂		时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	69.0	P407	0.1	1.0									60	0.16	63	77	84	89	93		2
B	MTX	1.5	30.0		LAC	3.5	70.0												60	0.28	40	52	59	59	71		2
C	MTX	17.2	43.0		LAC	22	56.0	SDS	0.4	1.0									60	0.142	70	83	88	91	94		2
D	MTX	20	50.0		LAC	10.4	26.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.8	2	SB	8	20.0			60	0.137	73	89	95	100	100		9
E	MTX	2.5	50.0		LAC	2.35	47.0	SDS	0.8	2.0	P407	0.1	2						60	0.148	67	83	92	98	99		2
F	MTX	17.2	43.0		MAN	22.4	56.0	SDS	0.4	1.0									60	0.254	42	55	64	67	72		2
G	MTX	1	20		LAC	4	80												60	13.45	0	0	0	0	0	92	2
H	MTX	1	20		LAC	3.9	78	SDS	0.05	1	P407	0.05	1						60	0.13	76	91	96	98	98	97	2
I	MTX	1.25	25		LAC	2.85	68	SDS	0.05	1	P407	0.05	1	PVP	0.05	1	PRI	0.25	50	0.201	50	67	80	84	84	85	2
J	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5						5	3.943	20	27	30	31	38		2
K	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5						10	0.223	46	61	72	77	83		2
L	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5						16	0.153	64	79	86	93	96		2
M	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5						21	0.142	67	85	92	95	96		2
N	7M	151	94								PVP	1.61	1				PRI	8.04	5	2						97	2
O	MTX	60	30	33	LAC	137	67	SDS	3	1.5	P407	3	1.5						20	0.8	32	42	48	51	63	70	2,E

图 7A

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂#1			表面活性剂#2			第二基质			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	MEL	48	10		LAC	417.6	87	SDS	14.4	3							3	0.15	66	83	90	91	94	97	1
B	MEL	24	5		LAC	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.159	63	81	91	94	98	97	1
C	MEL	24	5		MAN	439.2	91.5	P188	14.4	3	LEC	2.4	0.5				8	0.144	70	88	94	95	98	92	1
D	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.197	51	68	81	88	94	91	
E	IND	62.4	13		LAC	312	66							TA	100.8	21	4	0.19	53	71	85	92	97	74	
F	IND	62.4	13		LAC	312	65	SDS	4.8	1				TA	100.8	21	4	0.194	52	71	86	93	97	84	
G	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							5	0.213	47	64	76	84	92	93	
H	IND	48	10		SUC	427.2	89	SDS	4.8	1							6	0.192	52	72	87	93	96	94	
I	MTX	144	30	33	LAC	321.6	67	SDS	7.2	1.5	P407	7.2	1.5				4	0.243	44	58	68	74	84	93	2
J	ANT	50	10		LAC	445	89	SDS	5	1							4	0.288	32	51	73	86	91	90	5
K	DIC	72	15		LAC	403.2	84	SDS	4.8	1							3	0.186	54	74	89	95	98	94	
L	NAA	168	35	39	MAN	302.4	63	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1				6	0.226	44	63	80	88	93	94	
M	NAA	168	35	39	MAN	297.6	62	SDS	4.8	1	PVP	4.8	1	P3000	4.8	1	7	0.287	31	52	73	85	93	98	
N	COP	48	10		LFG	427.2	89	SDS	4.8	1							7	4.319	0	0	0	3	16	93	10
O	COP	96	20		LFG	374.4	78	LEC	9.6	2							18	2.375	0	0	0	9	39	80	10
P	CON	144	30		LFG	326.4	68	LEC	9.6	2							1.5	4.027	0	0	0	7	23	83	10

图 8A

样品编号	活性物质			第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			第二基质			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$		% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$	No.Ave.(nm)				
A	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5			40	0.116	84	97	100	100	100		96	1,I
B	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5			45	0.122	82	97	100	100	100		95	1,I
C	MEL	40	5	MAN	732	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5			40	0.124	80	96	100	100	100		97	1,I
D	MEL	52.5	5	LAC	960.8	91.5	P188	31.5	3	LEC	5.25	0.5			50	0.156	64	81	89	90	93		88	1,H
E	MEL	40.0	5	MAN	732.0	91.5	P188	24	3	LEC	4	0.5			40	0.142	71	88	93	93	95		96	1,I
F	SAL	100.0	10	LAC	890.0	89	LEC	10.00							15	0.137	72	85	89	90	92	75	92	L
G	SAL	100.0	10	LAC	900.0	90									15	4.954	0	0	2	11	24		95	L
H	IND	130.0	13	LAC	870.0	87									36	0.18	56	74	89	96	98	80	65	
I	IND	130.1	13	LAC	860.1	86	SDS	10.00	1						36	0.192	52	73	90	95	97	83	85	
J	IND	130.1	13	LAA	870.0	87									36	0.186	54	72	86	93	97	80	51	
K	DIC	150.1	15	LAA	850.3	85									36	0.242	41	60	79	92	99	87	27	
L	MEL	105.0	10	LAC	913.5	87	SDS	31.50	3						20	0.137	74	90	95	95	96	79	94	G
M	MEL	105.1	10	LAC	945	90.0									20									1,G
N	IND	130.0	13	LAA	860	86	SDS	10	1						36	0.161	62	79	90	93	95		80	11,N
O	IND	130.0	13	LAA	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	36	0.160	62	79	90	94	96		87	11,N
P	DIC	150	15	LAA	840	84	SDS	10	1						36	0.152	66	84	95	98	99		80	11,N
Q	MEL	75	7.1	LAC	943.5	90.0	SDS	31.5	3						30	0.129	78	94		100			89	1,M
R	MEL	71.6	6.8	LAC	946.9	90.2	SDS	31.5	3						30	0.312	72	89	94	94	96		92	1,F
S	IND	120	12	LAC	435	43.5	SDS	10	1				TA	435	44	0.168	60	79	92	98	100		80	11,K

图 9A

样品编号	活性物质			第一基质			表面活性剂 #1						表面活性剂 #2			第二基质		粒度							收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	w/w%	名称	质量 (g)	w/w%	名称	质量 (g)	w/w%	名称	质量 (g)	w/w%	名称	质量 (g)	w/w%	名称	质量 (g)	w/w%	D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% > 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$	No.Ave.(nm)	
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5				0.160	63	79	93	97	99		11
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5				0.179	56	72	89	95	97		11
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5				0.182	55	70	83	87	92		11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1										0.183	55	72	91	96	97		11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1										0.186	54	74	94	98	99		11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1										0.203	49	69	92	97	98		11
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.399	33	44	53	59	69		
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.337	34	47	58	65	71		
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.300	37	50	61	69	76		
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.360	34	46	56	61	69		
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.366	33	45	55	61	69		
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.301	36	50	62	69	75		
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.298	37	50	62	68	74		
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.195	51	65	74	78	83		
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0							0.294	37	51	62	68	76		
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3										0.189	53	72	84	88	94		F
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3										0.153	65	84	94	95	98		F
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3										0.138	74	91	96	96	97		F
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3										0.126	79	96	100	100	100		F

图 9B

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% <0.20 $\mu\text{m}$	% <0.30 $\mu\text{m}$	% <0.5 $\mu\text{m}$	% <1.0 $\mu\text{m}$	% <2.0 $\mu\text{m}$		
A	DIC	2.50	10		MAN	22.5	89	SDS	0.25	1	30	0.237	40	63	83	93	97		
B	NAA	70	35		LAC	128	64	SDS	2	1	60	0.224	72	81	92	81	92		
C	NAA	70	35		MAN	128	64	SDS	2	1	60	0.177	57	74	86	90	93		
D	NAA	80	40	40	LAC	118	60				45	2.039	19	26	31	36	49		
E	DIC	1650	15		LAC	9240	84	SDS	110	1	20	0.24	42	58	74	86	94	91	
F	DIC	3750	15		LAC	21000	84	SDS	250	1	25	0.214	49	68	82	93	97	97	

图 10A

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂#1			表面活性剂#2			表面活性剂#3			崩解剂			时间（分钟）	粒度						收率（%）	变化
	名称	质量（g）	% w/w	% v/v	名称	质量（g）	% w/w	名称	质量（g）	% w/w	名称	质量（g）	% w/w	名称	质量（g）	% w/w	名称	质量（g）	% w/w		D(0.5) μm	% <0.20 μm	% <0.30 μm	% <0.5 μm	% <1.0 μm	% >2.0 μm		
A	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.19	53	71	84	91	95	90	
B	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							40	0.89	26	36	45	51	57		
C	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							60	0.31	36	49	61	69	76		
D	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P407	3.1	1							80	0.19	52	70	84	90	93	82	
E	NAA	105.1	35	39	MAN	192	64	SDS	3	1										80	0.24	43	59	72	78	81	84.6	
F	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3	1	PML	15	5	80	0.27	39	54	67	74	78	89.2	12
G	NAA	105	35	39	MAN	171	57	SDS	3	1	P407	3	1	PVP	3.02	1	PML	15.1	5	80							88.2	
H	NAA	105.2	35	39	MAN	174	58	SDS	3	1	PVP	3	1				PML	15.0	5	80							87.1	
I	NAA	105	35	39	MAN	189	63	SDS	3	1	P3000	3	1							80	0.25	27	67	91	100	100	88	
J	NAA	105.7	35	39	MAN	186	64	SDS	3	1	P3000	3	1	PVP	3.01	1				80	0.24	29	68	90	99	100	89.7	
K	NAA	105.1	35.0	39	MAN	195	65.0												80	0.19	53	70	82	87	91	81		
L	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										MCC	15	5	80	0.26	40	54	65	69	75	66	12,D
M	NAA	105	35.0		MAN	180	60.0										PML	15	5	80	0.24	42	58	69	76	85	51	12,D

图 11A

样品编号	活性物质			第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w		D(0.5) $\mu\text{m}$	% < 0.20 $\mu\text{m}$	% < 0.30 $\mu\text{m}$	% < 0.5 $\mu\text{m}$	% < 1.0 $\mu\text{m}$	% < 2.0 $\mu\text{m}$		
A	NAA	1.5	30	LAC	3.2	64	SDS	0.05	1	MCC	0.25	5	40	2.6	29	41	47	61	77	86	
B	14A													0.2	68	79	84	94	99		12
C	NAA	1.5	30	LAC	3.45	69	SDS	0.05	1				40	0.2	79	95	98	100	100	95	
D	14C													0.2	80	94	97	100	100		12
E	14C	2.5	95	MCC	0.13	5							1	1.3	34	49	52	56	60	88	
F	14C	2.5	91	MCC	0.25	9							1	0.8	36	52	56	62	72	83	
G	14E													0.2	79	92	96	99	100		12
H	14F													0.2	79	93	97	99	100		12
I	NAA	1.5	30	LAC	2.95	59	SDS	0.05	1	MCC	0.5	10	40	6.4	12	19	25	43	64	96	
J	NAA	1.5	30	LAC	2.45	49	SDS	0.05	1	MCC	1	20	40	8.6	0	0	7	31	56	95	
K	14I													1.7	32	44	53	77	94		12
L	14J													4.1	0	0	12	61	92		12

图 12A

## **Abstract**

The present invention relates to methods for producing particles of diclofenac using dry milling processes as well as compositions comprising diclofenac, medicaments produced using diclofenac in particulate form and/or compositions, and to methods of treatment of an animal, including man, using a therapeutically effective amount of diclofenac administered by way of said medicaments.