

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101277684 B

(45) 授权公告日 2013.02.27

(21) 申请号 200680036080.X

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(22) 申请日 2006.09.27

有限责任公司 11204

(30) 优先权数据

代理人 王达佐 韩克飞

0552985 2005.09.30 FR

(51) Int. Cl.

A61K 9/50(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 9/20(2006.01)

2008.03.28

A61K 9/48(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/155(2006.01)

PCT/FR2006/050944 2006.09.27

A61K 31/522(2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

(56) 对比文件

WO2007/036671 FR 2007.04.05

WO 2005007138 A1, 2005.01.27, 说明书第

(73) 专利权人 弗拉梅技术公司

18页第15行 - 第28页第25行.

地址 法国维尼希尤克斯

US 6228398 B1, 2001.05.08, 说明书第7栏

(72) 发明人 弗雷德里克·达尔勒拉斯

第56行 - 第10栏第14行, 实施例1表2, 权利要求1-36.

弗洛朗斯·甘贝尔奥

审查员 谢京晶

凯瑟琳·卡斯唐 雷米·梅吕埃

热拉尔·苏拉

权利要求书 4 页 说明书 20 页 附图 3 页

---

(54) 发明名称

至少一种活性成分改善释放的微粒及含有该  
微粒的口服药物剂型

(57) 摘要

本发明涉及具有改善释放的口服活性成分的  
微粒体系。本发明旨在提供根据时间和 pH 值双  
重依赖释放机制起作用的新颖的多微粒药物制剂  
体系，该机制可以彼此独立地调节如下三个参数：  
a) 活性成分在胃中释放前的潜伏期；b) 引发活性  
成分在肠中释放的 pH 值；c) 活性成分释放的速  
率。这通过使用由活性成分颗粒制成的包衣微粒  
来实现，每一所述活性成分颗粒用两种包衣膜 A  
和 B 包衣。A 包含：不溶于胃肠道液体的成膜（共）

B 聚物 (A1)；溶于胃肠道液体的乙基纤维素（共）

聚物 (A2)；增塑的聚乙烯吡咯烷酮 (A3)；蓖麻油  
/ 任选的表面活性剂和 / 或硬脂酸镁润滑剂 (A4)。

B 包含亲水聚合物 (B1) (EUDRAGIT  $\text{R}$  L100-55) 和

C<sub>2</sub> 疏水化合物 (B2) (LUBRITAB  $\text{R}$ )，所述亲水聚合物  
具有可在中性 pH 值离子化的基团。本发明还涉及  
基于该微粒的药物。

1. 包衣的储库微粒,其 :

- 包含至少一种活性成分 (PA) ,
- 由每一包有至少两种不同包衣膜的 PA 颗粒构成,
- 平均直径小于 2000 微米 ;

其特征在于,每一微粒包含 :

★具有如下组分的至少一层包衣膜 (A) :

- 不溶于胃肠道液体的至少一种成膜均聚物或共聚物 (A1) 并且选自水不溶性纤维素衍生物、丙烯酸衍生物、聚醋酸乙烯及其混合物 ;

- 溶于胃肠道液体的至少一种均聚物或共聚物 (A2) 并且选自含氮均聚物、含氮共聚物、水溶性纤维素衍生物、聚乙烯醇 PVA、聚氧乙烯、聚乙二醇及其混合物 ;

- 至少一种增塑剂 (A3) 并且选自十六烷基醇酯、甘油及其酯、邻苯二甲酸酯、柠檬酸酯、癸二酸酯、己二酸酯、壬二酸酯、苯甲酸酯、植物油、反丁烯二酸酯、苹果酸酯、草酸酯、琥珀酸酯、丁酸酯、丙二酸酯、蓖麻油及其混合物 ;

★以及由复合材料构成的至少一层包衣膜 (B) ,所述复合材料包含 :

- 至少一种亲水聚合物 (B 1) 并且选自丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸烷基酯共聚物、甲基丙烯酸烷基酯共聚物、纤维素衍生物及其混合物,所述亲水聚合物具有在中性 pH 值离子化的基团 ;以及

- 至少一种疏水化合物 (B2) 并且选自单独使用或相互混合使用的植物蜡、单独使用或相互混合使用的氢化植物油、甘油的一酯和至少一种脂肪酸的一酯、甘油的二酯和至少一种脂肪酸的二酯、甘油的三酯和至少一种脂肪酸的三酯、甘油的一酯、二酯和三酯和至少一种脂肪酸的一酯、二酯和三酯的混合物及其混合物 ;

并且所述包衣膜 (A) 和 (B) 结合起来能够 :

- 保证受两种不同引发机制控制的活性成分的释放,一种基于 pH 的变化,另一种使活性成分在胃中停留预定时间后释放,

- 根据欧洲药典 5.2 用桨式溶出度测定仪或美国药典 28-NF 23 中的 II 型仪器在 37°C 恒温、100rpm 转速下进行的诱导体外溶出行为,使得 :

- 在 pH 值恒定在 1.4 时,溶出曲线包含的可调节持续时间的滞后期小于或等于 8 小时 ;

- pH 从 1.4 到 7.1 的转变导致可调节持续时间的持续释放期无滞后时间地开始,并使得  $t_{1/2}$  为 0.25 至 20 小时,其中  $t_{1/2}$  是包衣微粒中含有的至少一种活性成分释放 50% 所需的时间。

2. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒,其平均直径为 50 至 800 微米。

3. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒,其中在 pH 值恒定在 1.4 时,溶出曲线包含的可调节持续时间的滞后期为 1 至 5 小时。

4. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒,其中  $t_{1/2}$  为 0.25 至 8 小时。

5. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒,其特征在于,所述包衣膜 (A) 还包含至少一种表面活性剂和 / 或润滑剂 (A4) 。

6. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒,其中所述包衣膜 A 的包衣比 ( $T_{p_A}$ ) - 用相对于包衣微粒总质量的干重百分数表示 - 为  $T_{p_A} \geq 2\%$  。

7. 如权利要求 6 所述的包衣的储库微粒,其中所述包衣膜 A 的包衣比 ( $T_{p_A}$ ) 为

$T_{p_A} \geq 4\%。$

8. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 的包衣比 ( $T_{p_A}$ ) - 用相对于包衣微粒总质量的干重百分数表示 - 小于或等于 50%。

9. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 B 的包衣比 ( $T_{p_B}$ ) - 用相对于包衣微粒总质量的干重百分数表示 - 小于或等于 50%。

10. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中相对于包衣微粒总质量, 所述包衣膜 A 和 B 总共不超过干重的 50%。

11. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 为直接与所述活性成分颗粒接触的内膜, 而所述包衣膜 B 为外膜。

12. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 B 为直接与所述活性成分颗粒接触的内膜, 而所述包衣膜 A 为外膜。

13. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中 :

★ (A1) 选自 :

● 乙基纤维素和 / 或醋酸纤维素,  
● 丙烯酸和烷基酯共聚物、甲基丙烯酸和烷基酯共聚物、具有至少一个季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物,

★ (A2) 选自聚丙烯酰胺、聚 -N- 乙烯基 - 酰胺、聚乙烯吡咯烷酮,

★ (A3) 选自乙酰化甘油酯、一硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油脂、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、反丁烯二酸二乙酯、苹果酸二乙酯、草酸二乙酯、琥珀酸二丁酯、丙二酸二乙酯、及其混合物。

14. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中 (A1) 选自烷基丙烯酸酯和三甲基氨基乙基甲基丙烯酸氯化物的共聚物或烷基甲基丙烯酸酯和三甲基氨基乙基甲基丙烯酸氯化物的共聚物。

15. 如权利要求 5 所述的包衣的储库微粒, 其中 (A4) 选自 :

● 阴离子表面活性剂,  
● 和 / 或非离子表面活性剂。

16. 如权利要求 5 所述的包衣的储库微粒, 其中 (A4) 选自 :

● 阴离子表面活性剂, 其选自脂肪酸的碱金属或碱土金属盐,

● 和 / 或非离子表面活性剂, 其选自 :

○ 聚氧乙烯化的油,  
○ 聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物,  
○ 聚氧乙烯化的山梨聚糖酯,  
○ 聚氧乙烯化的蓖麻油衍生物,  
○ 硬脂酸酯,  
○ 硬脂基反丁烯二酸盐,  
○ 山嵛酸甘油酯,  
○ 及其混合物。

17. 如权利要求 5 所述的包衣的储库微粒, 其中 (A4) 选自硬脂酸的碱金属或碱土金属

盐、油酸的碱金属或碱土金属盐、氢化聚氧乙烯化蓖麻油、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸锌、硬脂基反丁烯二酸钠、及其混合物。

18. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 具有如下的定量的重量百分比组成:

- (A1) 10 到 90,
- (A2) 5 到 50,
- (A3) 1 到 30。

19. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 具有如下的定量的重量百分比组成:

- (A1) 15 到 80。

20. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 具有如下的定量的重量百分比组成:

- (A2) 10 到 40。

21. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 具有如下的定量的重量百分比组成:

- (A3) 2 到 20。

22. 如权利要求 5 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 具有如下的定量的重量百分比组成:

- (A4) 0 到 20。

23. 如权利要求 5 所述的包衣的储库微粒, 其中所述包衣膜 A 具有如下的定量的重量百分比组成:

- (A4) 0 到 15。

24. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中具有在中性 pH 值离子化的基团的所述亲水聚合物 (B1) 选自: 醋酸纤维素、邻苯二甲酸纤维素、琥珀酸纤维素、及其混合物。

25. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中具有在中性 pH 值离子化的基团的所述亲水聚合物 (B1) 选自: 邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、醋酸羟丙甲纤维素和琥珀酸羟丙甲纤维素。

26. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中化合物 (B2) 选自如下物质: 氢化棉花生子油、氢化大豆油、氢化棕榈油、山嵛酸甘油酯、氢化蓖麻油、三硬脂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、黄蜡、高熔点脂肪或用作栓剂基质的脂肪、无水乳脂、羊毛脂、硬脂酸棕榈酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、月桂基聚乙二醇甘油酯、十六烷基醇、聚二异硬脂酸甘油酯、二甘醇一硬脂酸酯、乙二醇单硬脂酸酯、 $\omega$ -3 及其任意混合物。

27. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述重量比 (B2)/(B1) 为 0.2 至 1.5。

28. 如权利要求 27 所述的包衣的储库微粒, 其中所述重量比 (B2)/(B1) 为 0.45 至 1.0。

29. 如权利要求 1 所述的包衣的储库微粒, 其中所述疏水化合物 (B2) 选自在固态为晶体且熔点  $T_m(B2) \geq 40^\circ\text{C}$  的物质。

30. 如权利要求 29 所述的包衣的储库微粒, 其中所述疏水化合物 (B2) 选自在固态为晶体且熔点  $T_m(B2) \geq 50^\circ\text{C}$  的物质。

31. 如权利要求 29 所述的包衣的储库微粒, 其中所述疏水化合物 (B2) 选自在固态为晶

体且熔点为  $50^{\circ}\text{C} \leq T_m(\text{B2}) \leq 90^{\circ}\text{C}$  的物质。

32. 药物、兽医或饮食制剂，其特征在于，其包含至少 500 个权利要求 1-31 中任一权利要求所述的包衣储库微粒。

33. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，其包含 1000 至 1000000 个包衣储库微粒。

34. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，其药物剂型选自：片剂、散剂、悬浮剂、糖浆剂、用于待调制为悬浮剂的粉末或凝胶胶囊。

35. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，其还包含速释剂型中的至少一种活性成分。

36. 如权利要求 35 所述的制剂，其中速释剂型中的至少一种活性成分与在所述微粒中含有的活性成分相同。

37. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，其包含许多微粒群，所述群彼此不同，这些不同表现在它们的滞后时间、和 / 或它们的引发 pH 值、和 / 或它们的释放速率和 / 或它们含有的活性成分。

38. 权利要求 1 至 31 中任一权利要求所述的包衣储库微粒在制备药物、兽医或饮食制剂中的用途。

## 至少一种活性成分改善释放的微粒及含有该微粒的口服药物剂型

### 发明领域

[0001] 本发明的领域涉及具有改善释放的微粒体系,例如活性成分 (PA, 代表一种或多种活性成分) 的延缓、持续和 / 或脉冲释放,更特别地用于口服给药。

[0002] 本发明中预见的 PAs 特别是药物 PAs, 并且尤其是主要在小肠中吸收的那些。本发明首先涉及离散的包衣微粒,所述每一微粒以独立但总体均匀的方式控制其所含 PAs 的体内改善释放,即特别的延缓和持续释放。

[0003] 总之,这些微粒可以包括在干燥药物剂型的组成中,如片剂、粉末袋、用于待调制为悬浮剂的粉末或凝胶胶囊中,或在液体药物剂型的组成中,如糖浆或悬浮剂中。

### [0004] 发明背景

[0005] 释放改善的药物剂型的基本目标之一,无论它们是持续释放形式或延缓释放或脉冲释放形式或这些释放改善的形式与速释形式的组合,是维持 PA 血浆浓度高于最低治疗有效水平的作用持续时间,同时把 PA 的生物利用度维持在最高的可能水平。

[0006] 释放改善的药物剂型的第二个基本目标是保证活性成分有效地释放。这一点对于 PA 的生物吸收对患者至关重要的抗糖尿病剂或抗高血压剂特别重要。

[0007] PA 的血浆浓度曲线包括期间浓度升至最大值的第一期。接着是期间浓度例如以单指数或双指数降低的第二期。

[0008] 第一期通常对应于活性成分的生物吸收期。第二期对应于活性成分的分布和消除期。描述分布和消除的第二期的动力学常数根据活性成分的性质设定。

[0009] 因此,为了延长 PA 的作用持续时间,可基本改变第一期,即活性成分的生物吸收。可以预见两种不相互排斥的策略。

[0010] 第一种策略是增加 PA 的生物吸收时间,以延长吸收期从而延长血浆浓度处于最大值的时间。具体地说,这相当于在增加的时间内扩展血浆浓度曲线。

[0011] 第二种策略是延缓血浆浓度峰值同时保持该峰值尽可能高。通过这种方式,降低期 (PA 分布 / 消除) 尽可能晚地出现,因而增加了 PA 的作用时间,特别是当释放改善的形式用于与速释形式联合使用以保证治疗剂在给药后第一时刻起效时。

[0012] 在这两种策略中,PA 的生物利用度应维持在高水平。这可以通过测量作为时间函数的 PA 血浆浓度曲线下的面积来评价。

[0013] 为了延长 PA 的作用时间,持续释放形式在数小时例如 8 小时期间缓慢而连续地释放 PA。这种缓慢而连续的释放使 PA 在更长期间吸收,条件是 PA 在其生物吸收窗停留充足的时间。然而,许多 PAs 在位于小肠上部 (十二脂肠和空肠) 的生物吸收窗狭窄。在这种情况下,PA 在其生物吸收窗的停留时间有限,以至于对于这样的持续释放形式,大部分 PA 在其生物吸收窗以外释放而没有被吸收。PA 的血浆浓度仍然低 (低生物利用度),作用时间没有增加。

[0014] 另一类释放改善形式由肠延缓释放形式构成。只要该剂型停留在酸性 pH 值的胃中,PA 就不释放。另一方面,一旦 pH 值升高就迅速释放,一般是在该剂型进入小肠时。这

种肠药物剂型称为“pH 依赖”。PA 在其生物吸收窗内迅速释放。那时生物利用度可能高，但是会影响其生物吸收持续时间。另外，血浆浓度峰值早，特别是胃排空迅速时，空腹状态就是这种情形。结果，这样的药物剂型作用持续时间有限。

[0015] 肠剂型的第二个缺点源自同一个体和两个不同个体之间大的胃排空持续时间差异。这使得个体内和个体间的 PA 血浆浓度曲线差异非常大。对于如抗高血压剂或抗糖尿病剂的 PAs，这种差异是不可接受的，因为它使患者处于危险之中。对于这些患者，PA 在期望的时刻甚至在胃排空异常迟的情况下有效地释放实际上至关重要。

[0016] 为了克服这些不足，专利申请 WO-A-03/030878 提出了一种根据 pH 依赖和时间依赖双重机制的 PA 释放改善剂型。时间依赖释放在胃中停留预定时间之后启动。pH 依赖释放在药物剂型经过胃进入肠时在 pH 值升高的影响下发生。

[0017] 这两个平行设置的释放引发因子给予了药物制剂极大的使用安全性。从而保证了 PA 在预定的滞后时间之后持续释放，甚至当 pH 值的变化作为引发因子尚未介入时，即，甚至当药物剂型尚未离开胃进入肠时。这种药物剂型比肠剂型具有相当大的进步，因为它保证了甚至在异常长的胃保留时间的情况下 PA 仍将释放。

[0018] 然而，根据 WO-A-03/030 878 的这种剂型有待改进，因为为了增加作用持续时间，能够延长生物吸收时间将非常有用。在这一点上，具有双重释放机制（pH 和时间）的药物剂型会很实用，对于该剂型 a) 胃中的滞后时间、b) 在小肠中引发释放的 pH 值和 c) PA 在肠中的释放速率作为 PA 性质、其生物吸收窗范围及其给药状况的函数是可调节的。

[0019] 例如，如果考虑在进食状态给予 PA 并且生物吸收窗狭窄的情况，胃排空将会延长，但是生物吸收窗之前的通过持续时间会相对较短。因而，在胃中的滞后时间相对较长使药物剂型一进入肠就开始释放并且，最终，使这种释放较快进行以便在其生物吸收窗内释放 PA 会很实用。

[0020] 相反，在空腹状态给予 PA 并且生物吸收窗延伸至整个小肠的情况下，胃排空将很迅速，但在生物吸收窗之前的通过时间会相对较长。这样，胃中的滞后时间短并使 PA 的释放在肠中较迟引发和 / 或持续进行会很实用。

[0021] 因此，亟需具有双重释放机制（pH 和时间）的药物剂型，对于该机制，可以方便并彼此独立地调节如下三个参数：

[0022] a) 胃中的滞后时间，

[0023] b) 小肠中引发 PA 释放的 pH 值，

[0024] c) PA 在胃和 / 或肠中的释放速率。

[0025] 这会极为可能优化作为其吸收窗函数的 PA 的输送，进而优化吸收并因此优化 PA 的作用时间，限制副作用并在某些情况下限制剂量，并改进患者舒适度以及通过限制摄入剂量改进患者对治疗的适应性。

[0026] 发明目的

[0027] 在这样的现有技术中，本发明的主要目的是为 PAs 口服给药提供新颖的多微粒药物制剂，所述 PAs 在胃肠道、至少在胃肠道的上部吸收，这可以增加 PA 血浆浓度大于或等于最低治疗有效血浆浓度的时间。

[0028] 本发明的另一目的是提出通过“时间依赖”和“pH 依赖”释放的双重机制保证 PA 释放改善的体系。这两个平行设置的 PA 释放引发因子保证在预定的滞后时间之后，甚至 pH

作为引发因子尚未发生变化时 PA 的释放。

[0029] 本发明的另一目的是为 PA 的给药提供新颖的多微粒药物制剂, 该制剂可以彼此独立地调节如下三个参数 :

[0030] a)PA 在胃中释放前的滞后时间, 甚至高达清除该滞后时间的点,

[0031] b) 引发 PA 在肠中释放的 pH 值,

[0032] c)PA 在胃和 / 或肠中的释放速率。

[0033] 本发明的另一主要目的是提供多微粒药物制剂, 尽管个体内和个体间胃排空有差异, 但该制剂仍能保证 PA 的释放。

[0034] 本发明的另一目的是提出药物剂型, 其至少部分地由多个包衣微粒形成, 避免了使用大量的包衣。

[0035] 本发明的另一目的是提出药物剂型, 其含有多个包衣微粒, 可以使 PA 以易于吞咽的剂型出现 : 例如, 小袋、悬浮剂或口内崩散片。

[0036] 本发明的另一目的是提出药物剂型, 其至少部分地由多个包衣微粒形成, 使得一些不同的 PAs 可以一起混合。

[0037] 本发明的另一目的是提出药物剂型, 其至少部分地由多个具有不同滞后时间和 / 或不同释放速率的包衣微粒形成。

#### [0038] 发明的简要说明

[0039] 设定了上述目的之后, 其中值得赞扬的是, 发明人已经开发出了多微粒延缓释放或持续释放药物剂型, 其具有“时间依赖”的释放和“pH 依赖”的释放, 独立地调节滞后时间和释放时间, 并各自包有至少两种包衣膜, 使得 PA 延缓并持续释放。

[0040] 值得赞扬的是, 发明人还已经构想出为实现他们为自己设定的目的所采取的策略。这个策略如下 :

[0041] 1. 过量的大量 PA 或所有的 PA 在刚进入胃时应不释放, 以便能延长生物吸收时间 ;

[0042] 2. 引发 PA 在肠中释放的 pH 值应可调节 ;

[0043] 3. PA 应能在肠中逐渐地并以可调节的速率释放。

[0044] 因此, 本发明首先涉及含有至少一种活性成分 (PA) 的包衣的“储库”微粒并且其类型为 :

[0045] - 由每一包有至少两种不同包衣膜 (即不同的组分) 的 PA 颗粒构成,

[0046] - 平均直径小于 2000 微米, 优选 50 至 800 微米, 甚至更优选 100 至 600 微米 ;

[0047] 其特征在于, 这些包衣膜结合起来能够 :

[0048] - 保证受两种不同引发机制控制的 PA 的释放, 一种基于 pH 的变化, 另一种使 PA 在胃中停留预定时间后释放,

[0049] - 诱导体外溶出行为 (根据欧洲药典 5.2 采用桨式溶出度测定仪或美国药典 28-NF 23 中的 II 型仪器在 37°C 恒温、100rpm 转速下进行) 使得 :

[0050] - 在 pH 值恒定在 1.4 时, 溶出曲线包含的可调节持续时间的滞后期小于或等于 8 小时, 优选小于或等于 5 小时, 甚至更优选在 1 至 5 小时 ;

[0051] - pH 从 1.4 到 7.1 的转变导致可调节持续时间的持续释放期无滞后时间地开始, 并使得  $t_{1/2}$  为 0.25 至 20 小时, 优选为 0.25 至 12 小时, 更优选为 0.25 至 8 小时, 甚至更优

选为 0.25 至 4 小时,其中  $t_{1/2}$  是包衣微粒中含有的至少一种活性成分释放 50% 所需的时间。

- [0052] 更具体地,本发明涉及含有至少一种活性成分 (PA) 的“储库”微粒并且其类型为 :
- [0053] - 由每一包有至少两种不同包衣膜的 PA 颗粒构成,
- [0054] - 平均直径小于 2000 微米,优选 50 至 800 微米,甚至更优选 100 至 600 微米;
- [0055] 其特征在于,每一微粒包含 :
- [0056] - 具有如下组分的至少一层包衣膜 (A) :
- [0057] (A1) 不溶于胃肠道液体的至少一种成膜 (共) 聚物 (A1);
- [0058] (A2) 溶于胃肠道液体的至少一种 (共) 聚物 (A2);
- [0059] (A3) 至少一种增塑剂 (A3);
- [0060] (A4) 任选的至少一种表面活性剂和 / 或润滑剂 (A4);
- [0061] - 以及由复合材料构成的至少一种包衣膜 (B),所述复合材料包含至少一种亲水聚合物 (B1) 和至少一种疏水化合物 (B2),所述亲水聚合物具有在中性 pH 值离子化的基团。
- [0062] 两种类型的包衣膜 A 和 B 的组合可以 :
- [0063] - 保证受两种不同启动机制控制的 PA 的释放,一种基于 pH 的变化,另一种使 PA 在胃中停留预定时间后释放,
- [0064] - 诱导体外溶出行为 (根据欧洲药典 5.2 用桨式溶出度测定仪或美国药典 28-NF 23 中的 II 型仪器在 37°C 恒温、100rpm 转速下进行) 使得 :
- [0065] - 在 pH 值恒定在 1.4 时,溶出曲线包含的可调节持续时间的滞后期小于或等于 8 小时,优选小于或等于 5 小时,甚至更优选 1 至 5 小时;
- [0066] - pH 从 1.4 到 7.1 的转变导致可调节持续时间的持续释放期无滞后时间地开始,并使得  $t_{1/2}$  为 0.25 至 20 小时,优选为 0.25 至 12 小时,更优选为 0.25 至 8 小时,甚至更优选为 0.25 至 4 小时,其中  $t_{1/2}$  是包衣微粒中含有的至少一种活性成分释放 50% 所需的时间。
- [0067] 本发明的微粒的一特征是 PA 以受控制的方式延缓并持续释放。
- [0068] 有利地,本发明的微粒包有两种包衣膜,膜 A 和膜 B。膜 A 可以是内层或外层。根据一优选的实施方案,膜 A 是内层并且膜 B 是外层。
- [0069] 值得赞扬的是,本申请人已完全令人吃惊并意想不到地开发出了这样的药物制剂,为了实现上述目的,该制剂在改善 PA 释放的微粒中将两层相结合以控制 PA 的释放。
- [0070] 这是完全不可预见的,因为可能担心在包衣操作期间会由于使用两种通用的溶剂而发生 A 层和 B 层的物理混合。这样的混合容易破裂并使得 PA 从这些微粒中的释放不可控制。
- [0071] 值得赞扬的是,发明人也已经开发出将两层结合的体系,该体系实现了上述目的而无需限制会使微粒中的 PA 含量减少的包衣厚度,无需增加制备次数以及所用的产品的量,并因此不增加成本。
- [0072] 发明的详细说明
- [0073] 在本发明的说明书中,术语“包衣微粒”用来定义使用至少一种使 PA 释放改善的包衣料包衣的 PA 微粒。未包衣的 PA 微粒 (即包衣前) 可以是,例如包有至少一层含有 PA 的中性核,或纯 PA 微粒,或者由含有 PA 的支持赋形剂基质形成的微粒。术语“微粒”将包

括本发明的包衣微粒和未包衣微粒。

[0074] 这些包衣微粒可以比作允许至少一种 PA 和可能一种或多种其它活性成分在小肠或甚至大肠中运输和释放的载体。

[0075] 除非另有说明,本发明考虑的微粒的直径是体积平均直径。

[0076] 能提供或不提供释放改善的微粒是特别有利的,尤其是在 PA 的吸收主要发生在胃肠道上部、可调节持续时间的滞后期间的情况下。在这个滞后期间,由于外包衣膜形成的防漏屏障,没有或几乎没有 PA 的释放。这可以使体内释放与在给定 PA 的特定吸收窗中通过相一致。

[0077] 这样的体系的另一个独特优势是可通过与速释药物剂型或微粒混合、或者通过与另一 PA 改善释放的药物剂型或微粒混合,获得具有数个 PA(一种单一的或数种相同或不同的 PAs) 释放波的释放曲线或通过充分调节不同部分来保证恒定的 PA 血浆浓度水平。

[0078] 通过亲水聚合物 B1 和疏水化合物 B2 的合适制剂并作为重量比 (B2)/(B1) 的函数来调整引发的 pH 值以及 PA 在肠中的释放时刻,所述亲水聚合物 B1 含有在中性 pH 值离子化的基团。

[0079] 商业上有(共)聚物出售(例如,(甲基)丙烯酸(共)聚物或邻苯二甲酸纤维素(共)聚物),其在 pH 值为 5 至 7 时引发释放。当引发的 pH 值为 5 时,一离开胃立即在肠的起点(十二指肠中)发生释放。当引发的 pH 值升高时,在进入肠后释放发生得越来越晚。

[0080] 本发明的延缓并控制 PA 释放的多微粒药物制剂的决定性优势之一是影响在胃肠道引发 PA 释放的两个因子的体内干预,即:

[0081] ○在胃中的停留时间:“时间依赖”的释放,

[0082] ○ pH 值的变化:“pH 依赖”的释放。

[0083] 这两个引发 PA 释放的因子平行起作用,并同样给予该药物制剂极大的使用安全性。因此,保证了 PA 在预定的滞后时间之后释放,甚至当 pH 值作为引发因子尚未发生变化时。因而克服了个体间差异(尤其是胃排空差异)的问题。含有这样的药物制剂的药物的疗效得到了保证,而又遵守了与目标治疗效果相适合的预定次数。

[0084] 此外,释放速率例如以下列方式调节:

[0085] ○通过控制包衣 A 的厚度;

[0086] ○通过包衣层 A 中组分 A1、A2、A3 和可能的 A4 之间的重量比。

[0087] 根据本发明的包衣微粒的一优选特征,包衣膜 A 的包衣比 ( $T_{p_A}$ ) - 用相对于包衣微粒总质量的干重百分数表示 - 为  $T_{p_A} \geq 2\%$ , 优选  $T_{p_A} \geq 3\%$ , 甚至更优选  $T_{p_A} \geq 4\%$ 。

[0088] 这一特征对应于 A 层的下限,低于该值其机械强度和改善释放的功能就不再能保证。

[0089] 根据本发明的包衣微粒的一优选特征,包衣膜 A 的包衣比 ( $T_{p_A}$ ) - 用相对于包衣微粒总质量的干重百分数表示 - 小于或等于 50%。

[0090] 根据本发明关于包衣膜 A 的一优选实施方案:

[0091] ★ (A1) 选自:

[0092] ●水不溶性纤维素衍生物,优选乙基纤维素和 / 或醋酸纤维素,

[0093] ●丙烯酸衍生物,例如(甲基)丙烯酸共聚物和烷基(例如甲基)酯共聚物、具有

至少一个季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物（优选至少一种烷基（甲基）丙烯酸共聚物和三甲基氨基甲基丙烯酸氯化物共聚物），并且尤其是以商标 EUDRAGIT ® RS 和 / 或 RL 出售的产品，

- [0094] ●聚醋酸乙烯，
- [0095] ●及其混合物；
- [0096] ★ (A2) 选自：
- [0097] ●含氮（共）聚物，优选选自聚丙烯酰胺、聚-N-乙烯基-酰胺、聚乙烯吡咯烷酮(PVP) 或聚-N-乙烯基内酰胺；
- [0098] ●水溶性纤维素衍生物，
- [0099] ●聚乙烯醇 (PVA)，
- [0100] ●聚氧乙烯 (POE)，
- [0101] ●聚乙二醇 (PEG)，
- [0102] ●及其混合物；
- [0103] 尤其优选聚乙烯吡咯烷酮；
- [0104] ★ (A3) 选自：
- [0105] ●十六烷基醇酯，
- [0106] ●甘油及其酯，优选选自乙酰化甘油酯、一硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油脂，
- [0107] ●邻苯二甲酸酯，优选选自邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二辛酯，
- [0108] ●柠檬酸酯，优选选自乙酰基柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯，
- [0109] ●癸二酸酯，优选选自癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯，
- [0110] ●己二酸酯，
- [0111] ●壬二酸酯，
- [0112] ●苯甲酸酯，
- [0113] ●植物油，
- [0114] ●反丁烯二酸酯，优选反丁烯二酸二乙酯，
- [0115] ●苹果酸酯，优选苹果酸二乙酯，
- [0116] ●草酸酯，优选草酸二乙酯，
- [0117] ●琥珀酸酯；优选琥珀酸二丁酯，
- [0118] ●丁酸酯，
- [0119] ●十六烷基醇酯，
- [0120] ●水杨酸，
- [0121] ●乙酸甘油酯，
- [0122] ●丙二酸酯，优选丙二酸二乙酯，
- [0123] ●蓖麻油（这是特别优选的），
- [0124] ●及其混合物；
- [0125] ★ (A4) 选自：

[0126] ●阴离子表面活性剂,优选选自脂肪酸、硬脂酸和 / 或优选的油酸的碱金属或碱土金属盐,

[0127] ●和 / 或非离子表面活性剂,优选选自 :

[0128] ○聚氧乙烯化的油,优选氢化聚氧乙烯化蓖麻油,

[0129] ○聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物,

[0130] ○聚氧乙烯化的山梨聚糖酯,

[0131] ○聚氧乙烯化的蓖麻油衍生物,

[0132] ○硬脂酸酯,优选硬脂酸钙、镁、铝或锌,

[0133] ○硬脂基反丁烯二酸盐,优选硬脂基反丁烯二酸钠,

[0134] ○山嵛酸甘油酯,

[0135] ○及其混合物。

[0136] 根据本发明的该优选实施方案,关于包衣膜 B :

[0137] ★B 的包衣比 ( $T_{p_B}$ ) - 用相对于包衣微粒总质量的干重百分数表示 - 小于或等于 50% ;

[0138] ★重量比 (B2) / (B1) 为 0.2 至 1.5, 优选为 0.45 至 1.0 ;

[0139] ★疏水化合物 (B2) 选自固态为晶体且熔点  $T_m(B2) \geq 40^\circ\text{C}$ 、优选  $T_m(B2) \geq 50^\circ\text{C}$ ,甚至更优选  $50^\circ\text{C} \leq T_m(B2) \leq 90^\circ\text{C}$  的物质。

[0140] 有利地,具有在中性 pH 值离子化的基团的亲水聚合物 (B1) 选自 :

[0141] ○B1.a(甲基)丙烯酸共聚物和(甲基)丙烯酸的烷基(例如甲基)酯共聚物(例如 EUDRAGIT ® S 或 L) ;

[0142] ○B1.b 纤维素衍生物,优选:醋酸纤维素、邻苯二甲酸纤维素、琥珀酸纤维素,并且甚至更优选邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素和琥珀酸羟丙基甲基纤维素;

[0143] ○及其混合物。

[0144] 优选的聚合物 B1 是(甲基)丙烯酸共聚物和(甲基)丙烯酸的烷基(例如 C1-C6 烷基)酯共聚物。例如,这些聚合物的类型为如 R ö hmPharma 公司以商标 EUDRAGIT ® 出售的那些 L 和 S 类型(例如 EUDRAGIT ® L100、S100、L30、D-55 和 L100-55)。这些共聚物是在 pH 值高于胃中 pH 值下可溶于水性介质中的阴离子共聚物。

[0145] 有利地,化合物 B2 选自如下物质:

[0146] ○B2.a 植物蜡,单独使用或相互混合使用;

[0147] ○B2.b 氢化植物油,单独使用或相互混合使用;

[0148] ○B2.c 甘油的一 - 和 / 或二 - 和 / 或三酯和至少一种脂肪酸的一 - 和 / 或二 - 和 / 或三酯;

[0149] ○B2.d 甘油的一酯、二酯和三酯和至少一种脂肪酸的一酯、二酯和三酯的混合物;

[0150] ○B2.e 及其混合物。

[0151] 优选地,化合物 B2 选自如下物质:氢化棉花子油、氢化大豆油、氢化棕榈油、山嵛酸甘油酯、氢化蓖麻油、三硬脂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯、黄蜡、高熔

点脂肪或用作栓剂基质的脂肪、无水乳脂、羊毛脂、硬脂酸棕榈酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、月桂基聚乙二醇甘油酯、十六烷基醇、聚二异硬脂酸甘油酯、二甘醇一硬脂酸酯、乙二醇单硬脂酸酯、 $\omega$ -3 及其任意混合物。

[0152] 更好地, 化合物 B2 选自如下的产物: 氢化棉花子油、氢化大豆油、氢化棕榈油、山嵛酸甘油酯、氢化蓖麻油、三硬脂酸甘油酯、三棕榈酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯及其任意混合物。

[0153] 在实践中, 化合物 B2 非限制性地选自:

[0154] ○以下列商标出售的产品:Dynasan ®、Cutina ®、Hydrobase ®、Dub ®、Castorwax ®、Croduret ®、Compritol ®、Sterotex ®、Lubritab ®、Apifil ®、Akofine ®、Softisan ®、Hydrocote ®、Livopol ®、SuperHartolan ®、MGLA ®、Corona ®、Protalan ®、Akosoft ®、Akosol ®、Cremao ®、Massupol ®、Novata ®、Suppocire ®、Wecobee ®、Witepsol ®、Lanolin ®、Inchromega ®、Estaram ®、Suppeweiss ®、Gelucire ®、Precirol ®、Emulcire ®、Pluroldiisostéarique ®、Geleol ®、Hydrine ®、Monthyle ® 及其混合物;

[0155] ○和代码如下的添加剂:E 901、E 907、E 903 及其混合物;

[0156] ○以及, 优选地, 以下列商标出售的产品:Dynasan ® P60、Dynasan ® 114、Dynasan ® 116、Dynasan ® 118、Cutina ® HR、Hydrobase ® 66-68、Dub ® HPH、Compritol ® 888、Sterotex ® NF、Sterotex ® K、Lubritab ® 及其混合物。

[0157] 另外, 对于本发明考虑的吸收窗限于胃肠道上部的 PAs, 延缓然后持续释放的剂型对于许多包衣微粒特别有利。尤其是, 对于这样的剂型, 所给予的 PA 剂量分布在大量的包衣微粒之间(对于 500mg 的剂量通常为 10000), 并且具有下列内在的优势:

[0158] ○包衣微粒在胃肠道上部的停留时间可以延长, 这保证了 PA 通过吸收窗的持续时间的延长, 从而使 PA 的生物利用度最大化。

[0159] ○具有不同缓释和控释曲线的包衣微粒混合物的使用可以产生具有数个释放波的释放曲线或通过充分调节多种组分保证恒定的 PA 血浆浓度水平。

[0160] ○胃排空的变化性较小, 因为大量颗粒在此发生的排空在统计学上的可重复性更高。

[0161] ○避免了大剂量的 PA 与组织的接触(剂量倾卸问题)。具体地, 每一微粒只含有非常小剂量的 PA。因此, 防止了腐蚀性 PA 局部浓度过高引起组织受损的危险。

[0162] ○可以以袋剂、凝胶胶囊或片剂剂型呈现这些微粒。当 PA 的剂量高(500mg 或更高)时, 整体剂型尺寸太大不易吞咽。因而获得能保证 PA 的缓释和控释且本领域技术人员可制成可崩解的片剂或袋剂的微粒形式会特别有利。

[0163] 通过两个引发因子并因此从胃排空情形中免除个体内和个体间差异, 而同时经济上可行并易于摄取(优化对治疗的适应性), 本发明的多微粒药物制剂可以以确定的方式保证 PA 在胃肠道中的延缓和持续释放。

[0164] 除了限定本发明包衣微粒的定性参数以外, 根据一有利的定量实施方案, 可以指出, 这些微粒的内包衣膜具有如下的定量的重量百分比组成:

- [0165] (A1) 10 至 90, 并且优选 15 至 80,
- [0166] (A2) 5 至 50, 并且优选 10 至 40,
- [0167] (A3) 1 至 30, 并且优选 2 至 20,
- [0168] (A4) 0 至 20, 并且优选 0 至 15。

[0169] 包衣膜 B 具有不超过 50% 并优选不超过 40% 微粒的重量比（或者，换句话说，相对于包衣颗粒的总质量来说，膜 B 的包衣比  $T_{p_B}$  小于或等于 50% 干重比并优选小于或等于 40% 干重比）。

[0170] 根据本发明的一优选特征，相对于包衣微粒的总质量，两种膜 A 和 B 总共不超过 50% 干重比。

[0171] 这些受限的包衣比可以制备药物制剂单位，每一药物制剂单位含有高剂量活性成分而不会超过关于吞咽的限制性尺寸。因此必能改善对治疗的适应性从而使治疗成功。

[0172] 本发明的包衣微粒包含至少两种包衣膜：直接与活性成分颗粒接触的内膜、任选的一种或多种中间膜以及与内膜或合适时与中间膜接触的外膜。

[0173] 根据本发明的具体实施方案，包衣膜 A 为外膜而包衣膜 B 为内膜。根据另一具体实施方案，包衣膜 A 为内膜，其与活性成分颗粒接触，而包衣膜 B 为外膜。

[0174] 适当结构的选择尤其取决于活性成分的类型、期望的滞后期或释放速率。例如，对于需要长释放时间的酸性活性成分，将优选包衣膜 B 为内膜而包衣膜 A 为外膜。

[0175] 有利地，本发明的包衣微粒只包含两种包衣膜：包衣膜 A 和包衣膜 B。这可以实现本发明的目的，特别是控制作为 pH 和时间函数的 PA 的释放，这两种机制彼此独立，却同时使包衣微粒结构简单且维持小的尺寸。

[0176] 关于本发明的包衣微粒的结构，该结构的两个优选实施方案以非限制性的方式详细描述在下文中。

- [0177] 根据第一实施方案，至少某些释放改善的活性成分包衣微粒中的每一微粒包含：

- [0178] ○活性成分的微粒，包以：
- [0179] ○至少一层包衣膜 A，
- [0180] ○和至少一层包衣膜 B。

[0181] 优选地，活性成分的微粒为包含活性成分和一种或多种药物可接受赋形剂的颗粒。

- [0182] 根据第二实施方案，至少某些释放改善的活性成分包衣微粒中的每一颗粒包含：

- [0183] ○中性核，
- [0184] ○至少一种含有活性成分并包着中性核的活性层，
- [0185] ○至少一层包衣膜 A，
- [0186] ○和至少一层包衣膜 B。

[0187] 根据第一可能性，中性核例如可以是基于糖（蔗糖、葡萄糖、乳糖等）的中性核、纤维素微球或平均直径小于  $800 \mu m$  的任何其它药物可接受的颗粒。有利地，中性核的平均直径为 1 至  $800 \mu m$  并优选 20 至  $500 \mu m$ 。

- [0188] 除了活性成分，活性层可任选地含有一种或多种药物可接受的赋形剂。

- [0189] 有利地，本领域技术人员已知的标准的药物可接受的赋形剂尤其可以是：

- [0190] ○染料；

- [0191] ○增塑剂,例如癸二酸二丁酯 ;
- [0192] ○疏水化合物,例如纤维素及其衍生物,或聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物 ;
- [0193] ○及其混合物
- [0194] 关于包衣微粒的制备,有利地用于沉积包衣以改善活性成分的释放,或用于沉积基于活性成分的活性层的技术是本领域技术人员熟知的技术,例如流化空气床中的喷雾包衣技术、湿法制粒、压缩和挤出滚圆技术。
- [0195] 本发明可不依赖 PA 在水中的溶解性而独立地实施。根据美国食品药品管理局的“Biopharmaceutics Classification System”(“生物药分类系统”) (BCS) :Amido G. L. 等人,“A theoretical basis for biopharmaceutics drug classification :the correlation of in vivo drugproduct dissolution and in vivo bioavailability”(“生物药物分类的理论基础 :体内药品溶出与体内生物利用度的相关性”), Pharmaceutical Research, vol. 12, pp. 413-420 (1995), 定义了四类 PA, 尤其是作为其溶解度的函数。根据本发明,可使用属于这些不同分类的 PAs。
- [0196] 定性地说,本发明的包衣微粒包含的 PA 基本上是在胃肠道上部可吸收的并有利地选自如下活性物质家族中的至少一种 :治疗酒精滥用的药剂、治疗阿尔茨海默氏症病的药剂、麻醉剂、治疗肢端肥大症的药剂、止痛剂、平喘剂、治疗过敏的药剂、抗癌剂、抗炎剂、抗凝血剂和抗血栓形成的药剂、抗痉挛剂、抗癫痫剂、抗糖尿病剂、抗菌剂、抗青光眼剂、抗组胺剂、抗感染剂、抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、抗帕金森病剂、抗胆碱能剂、止咳剂、碳酸酐酶抑制剂、心血管剂、低脂血症治疗剂、抗心律失常剂、血管扩张剂、抗心绞痛剂、抗高血压剂、血管保护剂、胆碱酯酶抑制剂、治疗中枢神经系统紊乱的药剂、中枢神经系统兴奋剂、避孕剂、受胎剂、分娩诱导剂和抑制剂、治疗粘液粘稠病的药剂、多巴胺受体激动剂、治疗子宫内膜异位的药剂、治疗勃起功能障碍的药剂、治疗不孕症的药剂、治疗胃肠道紊乱的药剂、免疫调节剂和免疫抑制剂、治疗记忆紊乱的药剂、抗偏头痛剂、肌肉松弛剂、核苷类似物、治疗骨质疏松症的药剂、拟副交感神经剂、前列腺素、心理治疗剂、镇静剂、催眠药剂和镇定剂、安定剂、抗焦虑剂、精神振奋剂、抗抑郁剂、治疗皮肤病的药剂、类固醇和激素。
- [0197] 治疗肢端肥大症的药剂的实例包括 :奥曲肽、兰瑞肽 (laureotide) 和培维索孟, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。
- [0198] 治疗酒精滥用的药剂的实例包括 :二钾氯氮卓、利眠宁、地西泮、戒酒硫、羟嗪、环丙甲羟二羟吗啡酮, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。
- [0199] 麻醉剂的实例包括 :肾上腺素、布比卡因、氯普鲁卡因、地斯氟醚、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、咪达唑仑、普鲁泊福、罗哌卡因, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。
- [0200] 止痛剂的实例包括 :对乙酰氨基酚、阿司匹林、布比卡因、丁丙诺非、丁啡喃、塞来考昔、氯法齐明、胆碱、氯压定、可待因、二氟尼柳、双氢可待因、双氢麦角胺、双氢吗啡、乙基吗啡、依托度酸、依来曲普坦、依他佐辛、麦角胺、芬太尼、非诺洛芬、透明质酸、氢可酮、氢化吗啡酮、hy Lane、异丁苯丙酸、茚甲新、酮咯酸、酮替芬、左美沙酮、烯丙左吗喃、左吗喃、利多卡因、甲灭酸、美洛昔康、甲基哌啶、美沙酮、吗啡、萘丁美酮、纳布啡、平痛新、烯丙吗啡、纳洛酮、纳曲酮、甲氧萘丙酸、那拉曲坦、奈法唑酮、去甲美沙酮、苯噁丙酸、羟考酮、羟氢吗啡酮、喷他佐辛、哌替啶、phenpyramide、哌替啶、丙氧芬、罗非昔布、利扎曲坦、酮

洛芬、舒林酸、舒马曲坦、tébacone、痛立定、托美汀、曲马朵、佐米曲普坦，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0201] 平喘剂的实例包括：阿鲁司特、氮卓斯汀、布那司特、西那司特、克罗米腈、色甘酸、乙诺司特、isambroxole、酮替芬、levcromekaline、洛度沙胺、孟鲁司特、昂唑司特、奥沙巴唑、奥沙米特、毗前列素钾、匹罗酯、泊比司特、乙二胺、普仑司特、喹唑司特、瑞毗司特、利托司特、硫鲁司特、四唑司特葡甲胺、噻拉米特、硫苯司特、托鲁司特、曲尼司特、维鲁司特、维罗茶碱、扎鲁司特，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0202] 抗癌剂的实例包括：盐酸阿霉素、阿地流津、别嘌醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、门冬酰胺酶、倍他米松、贝沙罗汀、比卡鲁胺、争光霉素、白消安、卡培他滨、卡铂、卡莫斯汀、瘤可宁、顺铂、克拉曲滨、结合雌激素、可的松、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、柔红霉素、更生霉素、地尼白介素、地塞米松、discodermolide、多西紫杉醇、阿霉素、eloposidem、表柔吡星、重组人肾红细胞生成素(epoetin)、epothilones、雌莫司汀、酯化雌激素、乙炔基雌二醇、依托波甙、依西美坦、flavopirdol、氟康唑、氟氯丙氨酸、氟尿嘧啶、氟他胺、氟尿苷、吉西他滨、吉姆单抗、戈舍瑞林、六甲蜜胺、氢化可的松、羟基脲、去甲氧基柔红霉素、异环磷酰胺、干扰素、依立替康、lempiposide、来曲唑、亮丙瑞林、左咪唑、左甲状腺素、洛莫司汀、二氯甲基二乙胺、美法仑、巯基嘌呤、甲地孕酮、甲氨蝶呤、甲泼尼龙、甲基睾酮、光辉霉素、丝裂霉素、邻对二氯苯二氯乙烷、米托蒽醌、米托唑胺、突变霉素、尼鲁米特、帕尼特西、帛米酸、天冬酰胺酶、喷司他丁、普卡霉素、叶菲尔钠、脱氢皮质醇、甲基苄肼、利妥昔单抗、沙格司亭、司莫司汀、链佐星、三苯氧胺、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、硫鸟嘌呤、噻替派、雷替曲塞、托泊替康、托瑞米芬、曲妥单抗、维A酸、司莫司汀、链脲霉素、戊柔比星、verteprofine、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞宾，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0203] 抗凝血剂和抗血栓形成剂的实例包括：华法林、dalteparine、肝素、亭扎肝素、依诺肝素、达那肝素、阿昔单抗、前列地尔、阿替普酶(alteplase)、阿那格雷(anagrelide)、阿尼普酶、阿加曲班、阿前列素、贝前列素(bétaprost)、卡莫格雷、西洛他唑、克林前列素、氯吡格雷、氯克罗孟、皮肤素、水蛭素突变体、多米曲班、屈他维林、前列环素、埃替非巴肽、夫雷非班、加贝酯、伊洛前列素、伊波格雷、拉米非班、拉诺普酶(lamotéplase)、来达非班、来匹卢定、左西孟旦、来昔帕泛、美拉加群、那法格雷、奈莫司他(nafamostsat)、尼唑苯酮、奥波非班(orbifiban)、奥扎格雷、帕及格雷、帕肝素、quinobendan、瑞替普酶、沙格雷酯(sarpogralate)、沙替格雷、西替普酶、西孟旦、噻氯匹定、伐哌前列素、替罗非班、珍米洛非班、Y20811，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0204] 抗痉挛剂的实例包括：氨甲酰氮草、氯硝西洋、clorazépine、地西洋、双丙戊酸、乙琥胺、乙苯妥英、非氨酯、磷苯妥英、加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦、劳拉西洋、美芬妥英、甲苯巴比妥、甲巴比妥、甲琥胺、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英、扑米酮、噻加宾、托吡酯、丙戊酸、氨己烯酸、唑尼沙胺，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0205] 抗糖尿病剂的实例包括：阿卡波糖、醋磺己脲、磺胺丁脲、氯磺丙脲、依帕司他、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列己脲、二甲双胍、米格列醇、那格列奈、奥利司他、苯磺丁脲、吡格列酮、瑞格列奈、罗格列酮、妥拉磺脲、甲磺丁脲、甲磺环己脲、托瑞司他、曲格列酮、伏格列波糖，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0206] 抗菌剂的实例包括：阿普唑仑、苯喹酰胺、苯扎托品、倍他司汀、氯丙嗪、地塞米松、二苯哌丁醇、乘晕宁、苯海拉明、多拉司琼、多潘立酮、屈大麻酚、氟哌利多、格拉司琼、氟哌丁苯、劳拉西泮、美其敏、甲泼尼龙、甲氧氯普胺、昂丹司琼、奋乃静、甲哌氯丙嗪、异丙嗪、东莨菪碱、tributine、硫乙哌丙嗪 (*triéthylperazine*)、三氟丙嗪、曲美苄胺、托烷司琼，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0207] 抗青光眼剂的实例包括：阿普诺辛、达哌唑、地匹福林、拉坦前列素、氧菲辛酯、pimabine，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0208] 抗组胺剂的实例包括：乙酰丙嗪、阿伐斯汀、activastine、沙丁胺醇、阿列马嗪、安他唑啉、氮卓斯汀、比托特罗、舒尔法、苯达明、溴苯那敏、西替利嗪、氯苯那敏、西咪替丁、桂利嗪、氯马斯汀、氯苯达诺、cycloheptazine、塞庚啶、双氯芬酸、二苯沙嗪、苯海拉明、多他利嗪、麻黄碱、依匹斯汀、肾上腺素、乙基去甲肾上腺素、乙苯托品、氯苯己基戊二醇、非诺特罗 (fenpotérol)、非索芬那定、氟比洛芬、羟嗪、乙基异丙肾上腺素、异丙基肾上腺素、异丙托溴铵、酮咯酸、左西替利嗪、左美丙嗪、氯雷他啶、美唑他嗪、异丙喘宁、尼普拉嗪、奥沙米特、奥索马嗪、苯肾上腺素、去甲麻黄碱、吡布特罗、异丙嗪、伪麻黄碱、吡拉明、沙美特罗、特布他林、特非那定、曲尼司特、黄嘌呤衍生物、赛洛唑啉，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0209] 抗感染剂，尤其是抗生素、抗真菌剂和抗病毒剂的实例包括：阿巴卡韦、无环鸟苷、阿苯达唑、三环癸胺、两性霉素、氨基羟丁基卡那霉素 A、氨基水杨酸、羟氨苄青霉素、氨苄青霉素、氨普那韦、阿托伐醌 (atovaquine)、阿齐霉素、氨曲南、羧苄青霉素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢孟多、头孢唑啉、头孢地尼、头孢吡肟、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢替安 (céfotitam)、头孢哌酮、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布坦、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、头孢氨苄、氯喹、西多福韦、西司他丁、环丙沙星、甲红霉素、克拉维酸、氯林可霉素、甲磺酸粘菌素、达福普汀、氨苯砜、柔红霉素、地拉韦啶、去甲金霉素、去羟肌苷、强力霉素、阿霉素、依发韦伦、依诺沙星、红霉素、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、泛昔洛韦、氟康唑、氟胞嘧啶、膦甲酸、磷霉素、更昔洛韦、加替沙星、灰黄霉素、羟基氯喹、亚胺培南、茚地那韦、干扰素、异烟肼、伊曲康唑、伊维菌素 (ivermectil)、酮康唑、拉米夫定、左氧氟沙星、利奈烷酮 (linizolide)、洛美沙星、氯碳头孢、甲苯咪唑、甲氟喹、美罗培南、乌洛托品、甲硝哒唑、二甲胺四环素、莫西沙星 (moxefloxacin)、acidealdixique、奈非那韦、新霉素、奈韦拉平、呋喃妥因 (**nitorfurantoïne**)、诺氟沙星、氧氟沙星、奥塞米韦、土霉素、帕利珠单抗、青霉素、培氟沙星、哌拉西林、吡喹酮、吡嗪酰胺、乙胺嘧啶、奎尼丁、quinupristine、利托那韦、三唑核苷、利福布汀、利福平、金刚乙胺、沙奎那韦、司帕沙星、司他夫定、链霉素、新诺明、四环素碱、特比萘芬、四环素、替卡西林、噻苯咪唑、托普霉素、甲氧苄氨嘧啶、三甲曲沙 (trimétraxate)、三乙酰竹桃霉素、曲伐沙星、伐昔洛韦、万古霉素、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0210] 抗帕金森病剂的实例包括：三环癸胺、阿司利特、阿替克林、苯扎托品、比哌立登、布索芬新、溴麦角环肽、布地品、卡麦角林、CHF-1301、dihydrexidine、恩他卡朋、左旋多巴乙酯、咪唑克生 (idazoxane)、iométopane、拉扎贝胺、美左旋多巴、卡比多巴、左旋多巴、莫非吉兰、莫昔普令、培高利特、普拉克索、喹洛雷、雷沙吉兰、罗匹尼罗、séligiline、他利克索、托卡朋、安坦，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0211] 抗风湿剂的实例包括 : 硫唑嘌呤、倍他米松、塞来考昔、环孢霉素、双氯芬酸、羟基氯喹、消炎痛、英夫利昔单抗、巯基琥珀酸、甲泼尼龙、甲氧萘丙酸、青霉胺、吡罗昔康、脱氢皮质醇、柳氮磺胺嘧啶, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0212] 抗血小板聚集剂的实例包括 : 阿昔单抗、阿那格雷、阿司匹林、西洛他唑、氯吡格雷、双密达莫、前列环素、埃替非巴肽、噻氯匹定、替罗非班 (tinofiban), 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0213] 抗痉挛剂及和抗胆碱能剂的实例包括 : 阿司匹林、阿托品、双氯芬酸、莨菪碱、mésoprostol、美索巴莫、苯巴比妥、东莨菪碱, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0214] 止咳剂的实例包括 : 对乙酰氨基酚、阿伐斯汀、沙丁胺醇、苯佐那酯、贝拉康坦、溴苯那敏、咖啡因、calfactant、喷托维林、氯苯那敏、可待因、colfuscrine、美沙芬、链道酶 $\alpha$ 、抗敏安、肾上腺素、非索芬那定、guaphénésine、异丙托铵、左旋沙丁胺醇、异丙喘宁、孟鲁司特、pentoxyphilline、苯肾上腺素、去甲麻黄碱、吡布特罗、泊拉坦 $\alpha$ 、伪麻黄碱、吡拉明、沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林、茶碱、扎鲁司特、齐留通, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0215] 碳酸酐酶抑制剂的实例包括 : 乙酰唑胺、二氯苯二磺胺、杜塞酰胺、醋甲唑胺、司佐胺, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0216] 心血管剂, 尤其是低脂血症治疗剂、抗心律失常剂、血管扩张剂、抗心绞痛的药剂、抗高血压剂、血管保护剂的实例包括 : 阿昔单抗、醋丁洛尔、阿替普酶制剂、腺苷、肾上腺素、胺碘酮、阿米洛利、氨氯地平、硝酸戊酯、阿替洛尔、阿伐他汀、苯那普利、苄普地尔、倍他洛尔 (bétaxalol)、比索洛尔、坎地沙坦、卡托普利、卡替洛尔 (carténolol)、卡维地洛、西立伐他汀、氯噻酮、氯噻唑 (chlorthiazole)、降固醇酸、可乐宁、考来替泊、考来维仑 (colosévélam)、地高辛、地尔硫卓、双异丙吡胺、多巴酚丁胺、多非利特、多沙唑嗪、依那普利、前列环素、依普罗沙坦、艾司洛尔、依他尼酸酯、赤藓醇基、非洛地平、fénoidapam、福辛普利、氟卡尼、呋塞米、氟伐他汀、吉非贝齐、双氢克尿塞、氢氟噻嗪、伊布利特、吲达帕胺、异山梨醇、厄贝沙坦、拉贝洛尔、拉西地平、赖诺普利、洛沙坦、洛伐他汀、四甲双环庚胺、美托洛尔、间羟胺、métazolone、methylchlothiazide、甲基多巴、甲基酪氨酸、美西律、midrodine、米利酮、莫西普利、纳多洛尔、烟酸、尼卡地平、尼可地尔、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、硝化甘油、苯氧苄胺、培哚普利、多噻嗪、普伐他汀、哌唑嗪、普鲁卡因酰胺、普罗帕酮、心得安、quanfacine、喹那普利、奎尼丁、雷米普利、瑞替普酶、昔伐司丁、甲磺胺心定、安体舒通、链激酶、替米沙坦、特拉唑嗪、噻吗洛尔、tocaïnamide、托拉塞米、群多普利、氨基喋啶、曲匹地尔、缬沙坦, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0217] 血管扩张剂的实例包括 : 腺苷、阿尔维林、咖啡因、二氢麦角科尔宁、依那普利、依诺西酮、伊洛前列素、保妥汀、利多氟嗪、尼卡地平、尼莫地平、尼克酸、罂粟碱、匹鲁卡品、沙丁胺醇、茶碱、群多普利、uradipil、长春蔓胺, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0218] 胆碱脂酶抑制剂的实例包括 : 多奈哌齐、腾西隆、新斯的明、吡斯的明、卡巴拉汀、他克林, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0219] 中枢神经系统兴奋剂的实例包括 : 咖啡因、多沙普仑、右苯丙胺

(dexoamphétamine)、多奈哌齐、腾西隆 (edorphonium)、甲基苯丙胺、哌甲酯、莫达非尼、新斯的明、匹莫林、芬特明、吡斯的明、卡巴拉汀、他克林, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0220] 避孕剂的实例包括 :去氧孕烯 (désogestral)、乙炔基雌二醇、炔诺醇、左甲基炔诺酮、甲孕酮、炔雌醇甲醚、炔诺肟酯、炔诺酮、甲基炔诺酮, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0221] 治疗粘液粘稠病的药剂的实例包括 :domase α、胰脂肪酶、托普霉素, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0222] 多巴胺受体激动剂的实例包括 :三环癸胺、卡麦角林、非诺多泮、培高利特、pramipezal、罗匹尼罗, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0223] 治疗子宫内膜异位的药剂的实例包括 :达那唑、戈舍瑞林、亮丙瑞林、那法瑞林、炔诺酮, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0224] 治疗勃起功能障碍的药剂的实例包括 :前列地尔、西地那非、育亨烯, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0225] 治疗不孕症的药剂的实例包括 :西曲瑞克 (citrerélix)、氯米芬、促滤泡素、加尼瑞克、促性腺激素、尿促性素、孕酮、尿促卵泡素, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0226] 治疗胃肠道紊乱的药剂的实例包括 :阿洛司琼、比沙可啶、碱式水杨酸铋、塞来考昔、西咪替丁、difoxine、地芬诺酯 (diphéoxylate)、多库酯、埃索美拉唑、法莫替丁、溴环扁吡酯、英夫利昔单抗、兰索拉唑、洛哌丁胺、甲氧氯普胺 (métaclopramide)、尼扎替丁、奥美拉唑、潘托拉唑、雷贝拉唑、雷尼替丁、聚二甲硅氧烷与二氧化硅的混合物、硫糖铝, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0227] 免疫调节剂和免疫抑制剂的实例包括 :咪唑硫嘌呤、头孢唑肟、环孢霉素、达克珠单抗、格拉默、免疫球蛋白、干扰素、来氟米特、左旋咪唑、霉酚酸酯、phthalidomide、三唑核苷、西罗莫司, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0228] 治疗阿尔茨海默病的药剂的实例包括 :CP 118954、多奈哌齐、雪花莲胺、敌百虫、艾能斯、他克林、TAK-147, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0229] 抗偏头痛剂的实例包括 :对乙酰氨基酚、双氢麦角胺、双丙戊酸、麦角胺、心得安、利扎曲坦 (risatriptan)、舒马曲坦、三甲曲沙, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0230] 肌肉松弛剂的实例包括 :氯化二丙烯正箭毒碱、阿扎丙宗、阿曲库铵、力奥来素、卡立普多、奎宁衍生物、氯美扎酮、chlorophénésincarbamate、氯唑沙宗、环苯扎林、丹曲林、溴化十烃季铵、氯二甲箭毒、多沙库胺、非尼拉朵、加拉碘铵、愈创木酚甘油醚、氟肌松、溴化氨酰胆碱、美金刚、甲酚甘油醚、安宁、métamisol、美他沙酮、美索巴莫、米库铵、邻甲苯海拉明、巴夫龙、安替比林、强筋松、哌库铵、雷帕库铵、罗库铵、琥珀酰胆碱、氯化琥珀胆碱、四氢西洋、替扎尼定、氯化管箭毒碱、羟戊丁氨酯、维库铵, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0231] 核苷类似物的实例包括 :阿巴卡韦、无环鸟苷、去羟肌苷、更昔洛韦、吉西他滨、拉米夫定、三唑核苷、司他夫定、扎西他滨, 及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0232] 治疗骨质疏松症的药剂的实例包括：双膦酸盐、降钙素、雌二醇、硫酸雌酮哌嗪、甲孕酮、炔诺酮、炔诺肟酯、帛米酸、雷洛昔芬、利塞膦酸盐 (risdronate)、唑来磷酸，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0233] 拟副交感神经剂的实例包括：氨甲酰甲胆碱、比哌立登、腾西隆、格隆铵 (glycopyrrolate)、茛菪碱、匹鲁卡品、他克林、育亨烯，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0234] 前列腺素的实例包括：前列地尔、前列环素、米索前列醇，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0235] 心理治疗剂的实例包括：醋奋乃静、阿仑替莫、阿尔哌汀、阿普唑仑、阿密曲替林、阿立哌唑 (ariprazole)、阿扎哌隆、巴氮平、béfipiride、苯哌利多、苯哩吡林、bimithil、比立哌隆、溴苯恶嗪酮、溴派醇、嗅哌利多、丁氨苯丙酮、丁螺环酮、丁克吗、布特来辛、呋吩那嗪、卡伏曲林、西文氯胺、氯氮杂卓、甲氨二氮、氯丙嗪、氯普噻吨、桂双哌酮、辛曲胺、西酞普兰、麦克兰、氯硝西洋、氯噻吨、氯哌唑酮、氯哌帕生、氯哌隆、氯噻平、clothixamide、氯氮平、环丙奋乃静、达哌唑、达泊西汀、脱甲丙咪嗪、双丙戊酸、双密达莫、多虑平、氟哌利多、度洛西汀、依托拉嗪、eptipirone、依他唑酯、非尼米特、氟立班丝氨 (flibansérine)、氟西哩哚、氟甲氮平、氟西汀、氟非那嗪、氟司哌隆、氟司必林、氟曲洛林、氟伏沙明、吉哌隆、吉伏曲林、卤培米特、氟哌丁苯、羟嗪、羟基去甲替林、伊潘立酮、咪多林、拉莫三嗪、克塞平、enpérone、马扎哌汀、甲苯巴比妥、安宁、米索哒嗪、米索哒嗪、米那普仑、米氮平、甲硫平、米仑哌隆、米利哌汀、吗茚酮、那法道曲、纳仑诺、奈法唑酮、奈氟齐特、奥卡哌酮、奥达匹泮、奥氮平、噁噻嗪 (oxethiazine)、奥哌咪酮、派格克隆、帕潘立酮、paroxitène、五氟利多、喷硫平、奋乃静、苯乙肼、哌迷清、哌氧平、匹泮哌隆、哌乙嗪、哌泊噻嗪、匹喹酮、毗哩噪、匹伐加宾、普拉克索、甲哌氯丙嗪、普马嗪、喹硫平、瑞波西汀、瑞莫必利、利司培酮、林卡唑、robolzotan、司来吉兰、氯氟哌醇、舍曲林、舍哩哚、setepentina、司托哌隆、螺哌隆、sunipirone、太毗哩哚、甲硫哒嗪、替沃噻吨、泰必利、硫哌唑酮、替螺酮、托吡酯、强内心百乐明、三氟拉嗪、三氟哌多、三氟丙嗪、曲米帕明、文拉法辛、齐拉西酮，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0236] 镇静剂、催眠剂和镇定剂的实例包括：溴西洋、丁螺环酮、克拉唑仑、氧异安定、二钾氯氮卓、地西洋、地莫西洋、右美托咪啶、苯海拉明 (diphénhydramine)、抗敏安、恩西拉嗪、艾司唑仑 (estrazolam)、羟嗪、苯甲酸地西洋、lorazatone、劳拉西洋、克塞平、去氧安定、甲基哌啶、甲苯比妥 (méthobarbital)、咪达唑仑、大麻隆、尼索氮酯、奥沙西洋、戊巴比妥、异丙嗪、普鲁泊福、三唑仑、扎莱普隆、唑吡坦，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0237] 治疗皮肤病的药剂的实例包括：阿曲汀、阿氯米松、9-顺式视黄酸、倍他米松、卡泊三烯 (calcipotriene)、双氯苯双胍己烷、氯倍他索、氯氟吐龙、克霉唑 (clotriamozole)、胶原酶、环孢霉素、丙缩羟强龙、difluorosone、多虑平、依洛尼塞、非那司提、氟新诺龙、氟氢缩松、氟替卡松、卤贝他索、羟基氯喹、对苯二酚、羟嗪、酮康唑、甲磺灭脓、马拉硫磷、莫诺苯宗 (ménobenzene)、新斯的明、制霉菌素、普达非洛、聚乙烯吡咯酮、他扎罗汀 (tazarotène)、维 A 酸，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0238] 类固醇和激素的实例包括：阿氯米松、倍他米松、降钙素、西曲瑞克 (citrerélix)、

氯倍他索、氯氟吐龙、可的松、达那唑、去氨加压素、丙缩羟强龙、去氧孕烯、去羟米松、地塞米松、二氟拉松、雌二醇、雌激素、哌嗪雌酮硫酯、éthynilestradiol、氟新诺龙、氟氢缩松、氟替卡松、葡萄蛋白、促性腺激素、戈舍瑞林、卤贝他索、氯化可的松、亮丙瑞林、左甲基炔诺酮、左甲状腺素、甲孕酮、尿促性素、甲泼尼龙、甲基睾酮、莫米松、那法瑞林 (naférélin)、基因重组人生长激素、炔诺酮、甲基炔诺酮、奥曲肽、氯雄龙、羟甲烯龙、polytropine、泼尼卡酯、脱氢皮质醇、孕酮、舍莫瑞林、生长激素、司坦唑醇、睾丸激素、尿促卵泡素，及其盐、其酯、其水合物、其多晶型物和其异构体。

[0239] 也可参考专利申请 EP-A-0 609 961 第 4 至 8 页所给出的活性成分列表。

[0240] 根据本发明的另一方面，本发明涉及药品或药物、兽医或饮食制剂，其特征在于，其包含多个如上定义的包衣微粒，例如至少 500、优选 1000 至 1 000 000，甚至更优选 5000 至 500 000 个微粒。

[0241] 因此，本发明的药物是多微粒的，即，其至少包含由活性成分包衣微粒组成的微粒。这些活性成分微粒可以是，例如如上文所解释的，粉状的粗（纯）活性成分、含有多种其它成分的活性成分的基质颗粒或包有至少一层含有活性成分的中性微球。

[0242] 释放改善的包衣 PA 微粒可以比作含有至少一种活性成分并形成本发明药物的至少部分组成元素的微单位。

[0243] 因为人体，尤其是胃对这些微粒完全耐受而使其更加有利，而且此外还可以容易并经济地获得。

[0244] 每一包衣微粒可包含一种或多种活性成分。

[0245] 本发明的药物或制剂可包含至少一种速释形式的活性成分，例如除了包衣微粒之外的活性成分微单位。它们可以是，例如含有活性成分速释的微粒。这些微粒可以是，例如与用于制备本发明的包衣微粒的微粒相同类型的未包衣的活性成分微粒。

[0246] 速释剂型中的活性成分可与包衣微粒中含有的活性成分相同或不同。每一速释微粒可含有一种或多种活性成分。

[0247] 因此，根据本发明的一变化，药物或制剂包含速释剂型中的至少一种活性成分，所述活性成分与至少某些包衣微粒中含有的活性成分相同。

[0248] 另外，组成本发明药物的所有微单位（微粒和 / 或包衣微粒）可由不同的微单位群形成，这些群彼此不同，这些不同至少表现在这些微单位中所含活性成分的性质上、和 / 或在它们含有的任选的活性成分的量上、和 / 或在包衣膜 A 和 / 或 B 的组成上和 / 或在它们表现改善的释放或速释事实上。

[0249] 因此，本发明涉及包含许多微粒（包衣或未包衣）群的药品或药物、兽医或饮食制剂，所述群彼此不同，这些不同表现在它们的滞后时间、和 / 或它们的引发 pH 值、和 / 或它们的释放速率和 / 或它们含有的活性成分。

[0250] 不受限制地应当指出，本发明的药物的特别优势在于它可以是：

[0251] ○包含 500 至 500 000 微单位的单一口服日剂量的形式，其中某些微单位含有活性成分；

[0252] ○包含 500 至 500 000 微粒（包衣或未包衣）的单一口服日剂量的形式，所述微粒含有改善释放的活性成分。

[0253] 有利地，包含本发明包衣微粒的药物、兽医或饮食制剂的药物剂型选自：片剂（口

可分散的或胃可分散的片剂更有优势)、散剂、悬浮剂、糖浆剂、用于待调制悬浮剂的粉末或凝胶胶囊。

[0254] 在相同的凝胶胶囊、相同的片剂或相同的散剂中混合至少两种包衣微粒是有利的,所述微粒的释放动力学不同但是包括在本发明的特征中。

[0255] 本发明的包衣微粒还可与一定量的可立即在体内获得的 PA 混合。也可以组合含有不同 PAs 的包衣微粒。

[0256] 本发明还涉及把上述包衣微粒用于生产各种 PAs 的新药品或药物、兽医或饮食制剂,其具有优化的治疗或营养价值并优选为片剂、散剂或凝胶胶囊剂型,口可分散或胃可分散的片剂是有利的。

[0257] 本发明还涉及这些自身新颖的药物、兽医或饮食制剂,其新颖性体现在结构、表现和组成上。口服给予这样的药物、兽医或饮食制剂,优选单一的日剂量。

[0258] 最后,本发明还涉及治疗方法,其特征在于摄取确定剂量的含有如上定义的包衣微粒的药物。

[0259] 将通过下文的实施例更清楚地解释本发明,所给实施例只用于阐述的目的以便更清楚地理解本发明并突出其实实施方案和 / 或实施的变化和它的各种优点。

[0260] 附图的简要说明

[0261] 图 1 显示了实施例 2 的包衣微粒的体外释放曲线。该曲线是作为时间 T(小时)函数的溶解的盐酸二甲双胍重量百分比(%溶解量)曲线。

[0262] pH = 7.1 : - ■ - pH = 1.4 : - □ - 可变 pH 值 : --- ○ ---

[0263] 图 2 显示了实施例 3 的包衣微粒的体外释放曲线。该曲线是作为时间 T(小时)函数的溶解的盐酸二甲双胍重量百分比(%溶解量)曲线。

[0264] pH = 7.1 : - ■ - pH = 1.4 : - □ - 可变 pH 值 : --- ○ ---

[0265] 图 3 显示了实施例 4 的包衣微粒的体外释放曲线。该曲线是作为时间 T(小时)函数的溶解的盐酸二甲双胍重量百分比(%溶解量)曲线。

[0266] pH = 7.1 : - ■ - pH = 1.4 : - □ - 可变 pH 值 : --- ○ ---

[0267] 图 4 显示了实施例 2、3 和 4 的可变 pH 值时的体外释放曲线。该曲线是作为时间 T(小时)函数的溶解的盐酸二甲双胍重量百分比(%溶解量)曲线。

[0268] 可变 pH 值 : 实施例 2 : - □ - 实施例 3 : - ■ - 实施例 4 : --- ○ ---

[0269] 图 5 显示了实施例 5 的包衣微粒的体外释放曲线。该曲线是作为时间 T(小时)函数的溶解的盐酸二甲双胍重量百分比(%溶解量)曲线。

[0270] pH = 7.1 : - ■ - pH = 1.4 : - □ -

[0271] 图 6 显示了实施例 6 的包衣微粒的体外释放曲线。该曲线是作为时间 T(小时)函数的溶解的无环鸟苷重量百分比(%溶解量)曲线。

[0272] pH = 7.1 : - ■ - pH = 1.4 : - □ -

[0273] 实施例

[0274] 实施例 1 至 5 使用盐酸二甲双胍,其是高水溶性的 PA。实施例 6 使用无环鸟苷,其是低水溶性的 PA。

[0275] 实施例 2 是制备只包含一包衣层 B 的包衣微粒对比实施例。在实施例 3、4 和 6 中,制备包含内包衣层 A 和外包衣层 B 的包衣微粒。在实施例 5 中,制备包含内包衣层 B 和外

包衣层 A 的包衣微粒。

[0276] 在下列实施例中,提及的赋形剂的商品名称可在下表找到其化学对应物:

[0277]

商品名	化学名 / 专著
Cremophor RH 40	聚乙二醇甘油 羟基硬脂酸酯 (Macrogolglycerolihydroxylstearas)
Klucel EF	羟丙基纤维素
Plasdone K29/32	聚乙烯吡咯酮
EUDRAGIT L100-55	聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1
Kollicoat MAE 100P	聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1
Acrycoat L100D	聚(甲基丙烯酸,丙烯酸乙酯)1:1
EUDRAGIT S100	聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2
Ethocel 20P	乙基纤维素

[0278] 在实施例中,溶出度测试根据欧洲药典 5.2 用桨式溶出度测定仪或美国药典 28-NF 23 中的 II 型仪器在 37℃恒温、100rpm 转速下进行。

[0279] 实施例 1:盐酸二甲双胍颗粒的制备

[0280] 将 1795.5g 的盐酸二甲双胍 (Chemsource) 和 94.5g 的聚乙烯吡咯酮溶于 2610g 的水中。在 Glatt ⑧ GPCG3 喷涂机中将该溶液喷涂到 210g 的中性微球 (NP Pharm) 上。

[0281] 实施例 2:现有技术的导致延缓盐酸二甲双胍释放的包衣微粒的实施例 (对比实施例)

L100-55(R ö hm) 热溶于 1756.0g 的乙醇中。在 Glatt ® GPCG3 喷涂机中将 1140g 的该溶液喷涂到 455.0g 的实施例 1 中制备的盐酸二甲双胍微粒上。得到包衣的微粒。

[0283] 在如下的介质中对包衣微粒进行溶出度测试 :i) pH 值 1.4 的盐酸溶液, ii) pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲溶液, 和 iii) pH 值 1.4 的盐酸溶液 2 小时然后 pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲介质。溶出度测试结果见图 1。

[0284] 实施例 3 :本发明的导致延缓并持续释放的盐酸二甲双胍包衣微粒的制备

[0285] 将 517g 的实施例 1 的微粒用 632g 的如下溶液膜包衣 :24.4g 的乙基纤维素、2.6g 的聚乙烯吡咯酮、3.3g 的硬脂酸镁、2.6g 的蓖麻油、627g 的乙醇。

[0286] 将 45.5g 的 氢化植物油 1 型 NF(JRS Pharma) 和 68.3g 的 EUDRAGIT ® L100-55(R ö hm) 热溶于 1024g 的乙醇中。然后将 650g 的该溶液喷涂到 455g 的如上获得的微粒上。膜包衣在 Glatt ® 喷涂机中进行。在如下的介质中对包衣微粒进行溶出度测试 :i) pH 值 1.4 的盐酸溶液, ii) pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲溶液, 和 iii) pH 值 1.4 的盐酸溶液 2 小时然后 pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲介质。溶出度测试结果见图 2。

[0287] 实施例 4 :本发明的导致延缓并持续释放的盐酸二甲双胍包衣微粒的制备

[0288] 将 500g 的实施例 1 的微粒用 995g 的如下溶液膜包衣 :60.8g 的乙基纤维素、3.2g 的聚乙烯吡咯酮、8.0g 的硬脂酸镁、8.0g 的蓖麻油、925g 的乙醇。

[0289] 将 45.5g 的氢化植物油 1 型 NF(JRS Pharma)、22.8g 的 EUDRAGIT ® L100-55(R ö hm) 和 45.5g 的 EUDRAGIT ® S100(R ö hm) 热溶于 1024g 的乙醇中。然后将 650g 的该溶液喷涂到 455g 的如上获得的微粒上。膜包衣在 Glatt ® 喷涂机中进行。获得包衣的微粒。

[0290] 在如下的介质中对包衣微粒进行溶出度测试 :i) pH 值 1.4 的盐酸溶液, ii) pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲溶液, 和 iii) pH 值 1.4 的盐酸溶液 2 小时然后 pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲介质。溶出度测试结果见图 3。

[0291] 实施例 5 :本发明的导致延缓并持续释放的盐酸二甲双胍包衣微粒的制备

[0292] 将 60.0g 的氢化植物油 1 型 NF(Abitec) 和 90.0g 的 AcrycoatL100D(NP Pharm) 热溶于 1350g 的异丙醇中。在 Glatt ® GPCG1 喷涂机中将该溶液喷涂到 850g 的实施例 1 中制备的二甲双胍微粒上。然后将 455g 的得到的微粒用 632g 的如下溶液膜包衣 :117g 的乙基纤维素、66.3g 的聚乙烯吡咯酮、11.7g 的蓖麻油、2242.5g 的异丙醇。得到包衣微粒。

[0293] 在如下的介质中对包衣微粒进行溶出度测试 :i) pH 值 1.4 的盐酸溶液, ii) pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲溶液。溶出度测试结果见图 5。

[0294] 实施例 6 :本发明的导致延缓并持续释放的无环鸟苷包衣微粒的制备

[0295] 将 320.0g 的无环鸟苷和 80.0g 的 PVP 溶于含有 668.6g 的乙醇和 74.3g 的水的混合物中。在 Glatt ® GPCG1.1 喷涂机中将该溶液喷涂到 1600g 的中性微球 (NP Pharm) 上。

[0297] 将 500g 的这些微粒用如下溶液膜包衣 :21.1g 的乙基纤维素、8.3g 的 PVP、2.5g 的蓖麻油、606.4g 的乙醇。

[0298] 将 45.5g 的氢化植物油 1 型 NF(Condea) 和 68.3g 的 Kollicoat MAE100P(BASF) 热溶于 1023g 的乙醇中。然后在 Glatt ® GPCG1.1 喷涂机中将 867g 的该溶液喷涂到 455g 的如上获得的微粒上。得到包衣微粒。

[0299] 在如下的介质中对包衣微粒进行溶出度测试 : i) pH 值 1.4 的盐酸溶液, ii) pH 值 7.1 的 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaOH 缓冲溶液。溶出度测试结果见图 6。

[0300] 如图 4 所示,现有技术的微粒,一达到引发释放的 pH 值, PA 就立即释放。另一方面,本发明的包衣微粒,达到引发释放的 pH 值时, PA 的释放被推迟并受控。

[0301] 如图 2 至图 5 和图 6 所示,本发明的包衣微粒可以有效地推迟并控制高溶解度 PA( 盐酸二甲双胍,图 2 至图 5) 和低溶解度 PA( 无环鸟苷,图 6) 的释放。

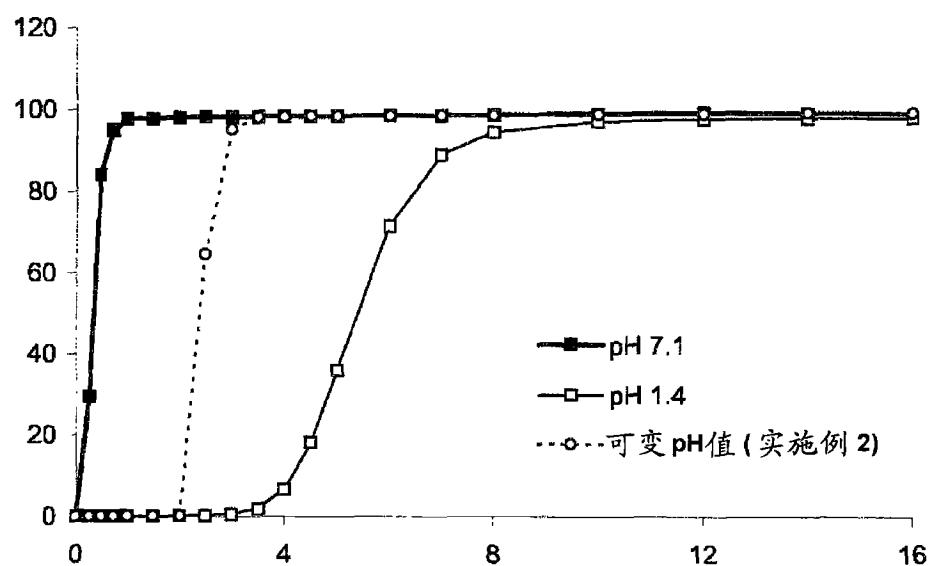


图 1

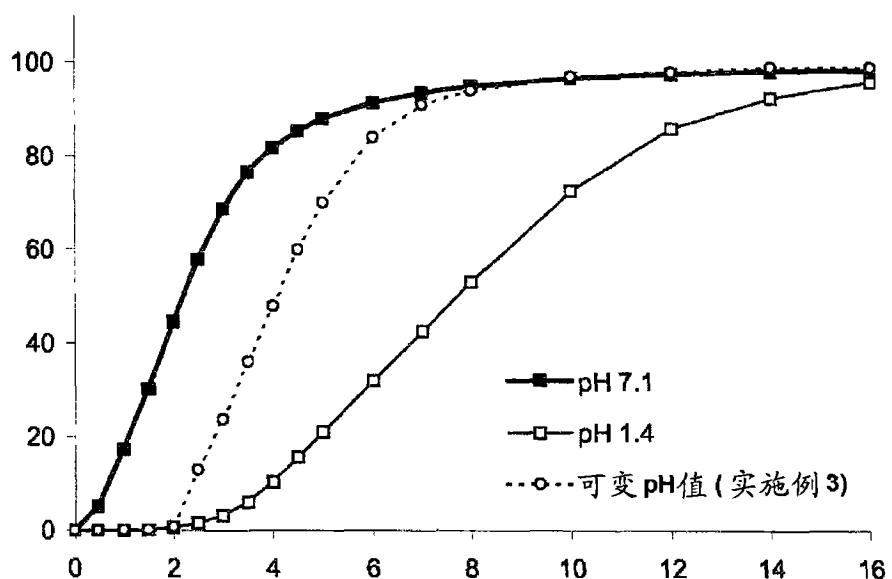


图 2

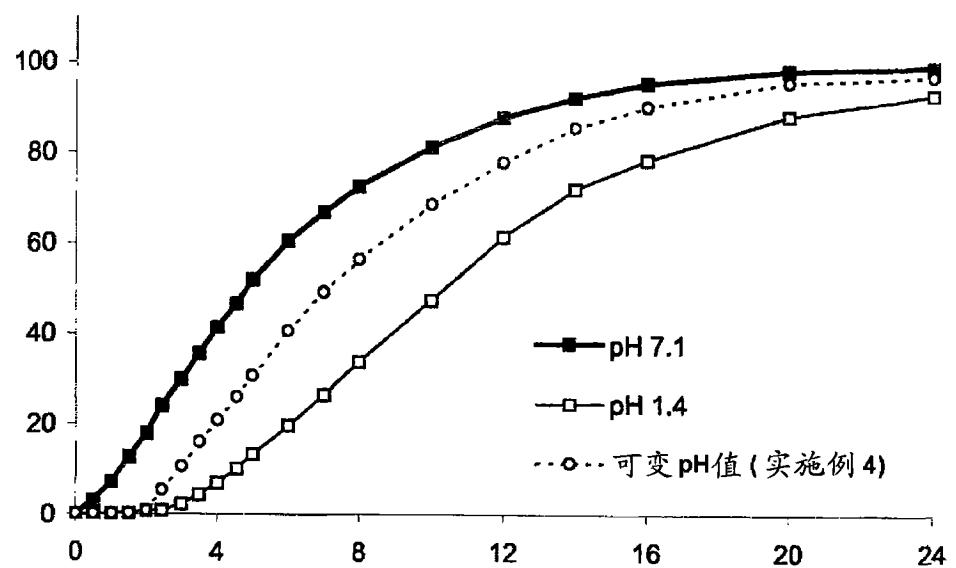


图 3

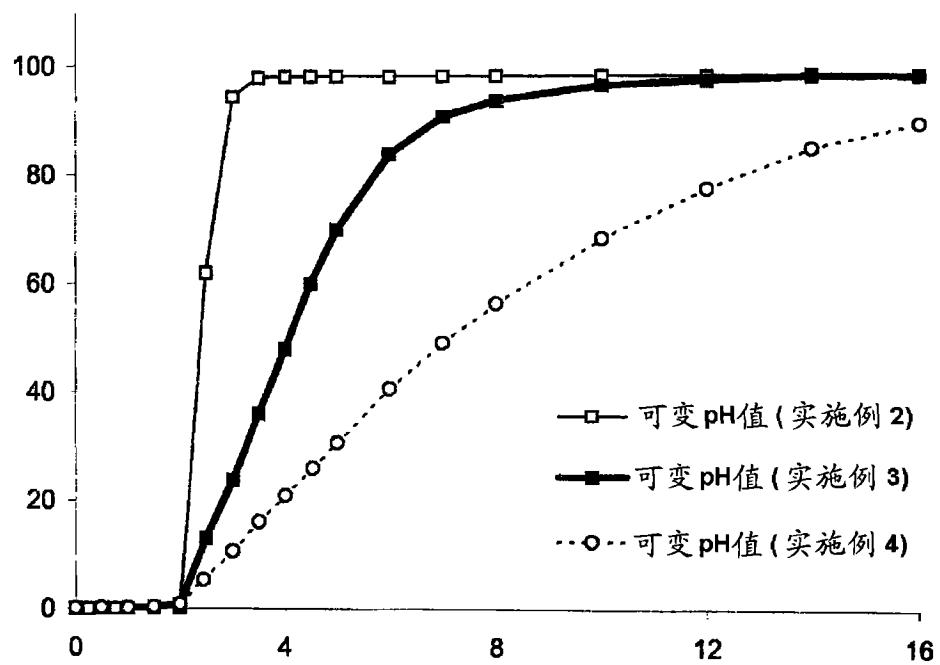


图 4

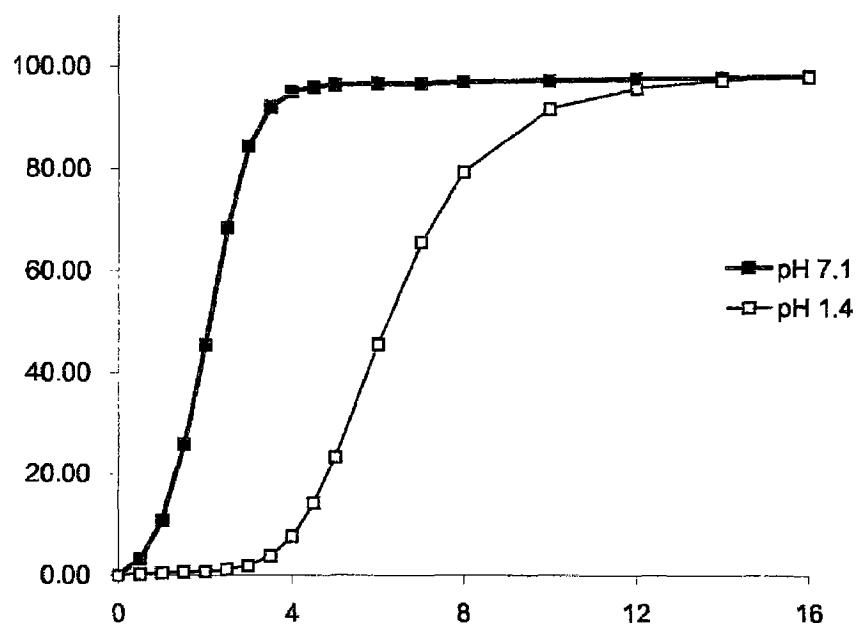


图 5

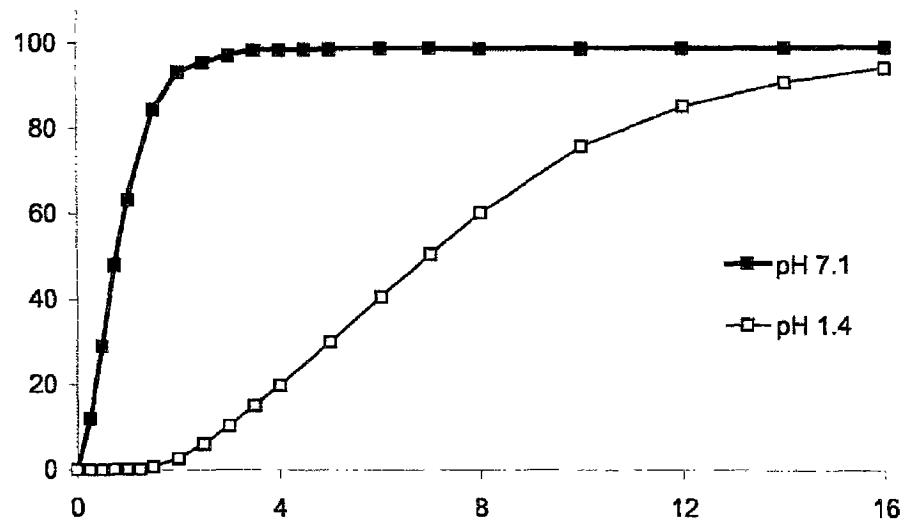


图 6