



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101175482 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 18

(21) 申请号 200680011300. 3

(22) 申请日 2006. 02. 06

(30) 优先权数据  
102005005446. 3 2005. 02. 04 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日  
2007. 10. 08

(86) PCT申请的申请数据  
PCT/EP2006/001027 2006. 02. 06

(87) PCT申请的公布数据  
W02006/082099 DE 2006. 08. 10

(73) 专利权人 格吕伦塔尔有限公司  
地址 德国阿兴

(72) 发明人 J·阿什沃思 E·阿克诺-马里克  
J·巴索洛莫斯 H·库格曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
代理人 刘冬 黄可峻

WO 2005016314 A1, 2005. 02. 24,  
WO 2005016313 A1, 2005. 02. 24,  
US 2003068392 A1, 2003. 04. 10,  
WO 9733566 A2, 1997. 09. 18,  
SCHROEDER R ET AL. 《GRANULIERUNG  
HYDROPHOBER WIRKSTOFFE IM  
PLANETWALZENEXTRUDER GRANULATION OF  
HYDROPHOBIC ACTIVES WITH THE PLANETARY  
ROLLER EXTRUDER》. 《PHARMAZEUTISCHE  
INDUSTRIE》. 2003,

审查员 丁伟

(51) Int. Cl.  
A61K 9/20 (2006. 01)

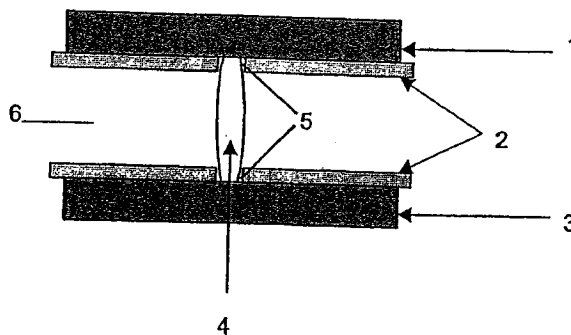
(56) 对比文件  
WO 2005102286 A1, 2005. 11. 03,  
WO 2005063214 A1, 2005. 07. 14,

权利要求书3页 说明书38页 附图4页

(54) 发明名称  
抗破碎的缓释给药剂型

(57) 摘要

本发明涉及一种包含生理学活性物质(A); 一种和几种任选的生理学可接受辅料(B); 合成和天然聚合物(C); 和任选的天然、半合成和合成蜡(D)的给药剂型。所述给药剂型的最小破碎强度为400N, 在生理条件下至少部分以缓释方式释放生理学活性物质。



1. 一种给药剂型,包含
  - 活性药用成分 (A),按给药剂型的总重量计,其量为 0.5-80%重量;
  - 任选的一种或多种生理学相容的赋形剂 (B);
  - 聚亚烷基氧化物 (C)、其共聚物及其混合物,所述聚亚烷基氧化物 (C) 为重量平均分子量 ( $M_w$ ) 在  $1.0 \times 10^6$ - $15 \times 10^6$ g/mol 之间的聚环氧乙烷、聚环氧丙烷或其共聚物,按给药剂型的总重量计,其量为至少 20%重量,及
  - 任选的天然、半合成或合成的蜡 (D);

其中活性药用成分 (A) 存在于缓释基质中,该基质中包含聚亚烷基氧化物 (C) 和任选存在的蜡 (D) 作为缓释基质材料,且

其中给药剂型经过热压成形,在给药剂型制备过程中,通过加热和加压硬化组分 (A)、(B)、(C) 和任选存在 (D) 的混合物,其中可在加压期间和 / 或以前提供热量,且提供的热量足以加热组分 (C) 至少达到其软化点,

并且给药剂型既不含有盐酸曲马多也不含有盐酸氧可酮。

2. 权利要求 1 的给药剂型,其中聚亚烷基氧化物 (C) 为聚环氧乙烷和聚环氧丙烷的嵌段共聚物。

3. 权利要求 1 的给药剂型,其特征为其不包含任何亲精神的活性药用成分。

4. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为其抗破碎力至少为 500N。

5. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为其以片剂形式存在。

6. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为其以多颗粒形式存在,其中每个颗粒的抗破碎力至少为 400N。

7. 权利要求 6 的给药剂型,其特征为颗粒压制为片剂或包装于胶囊中。

8. 权利要求 1 的给药剂型,其特征为聚亚烷基氧化物 (C) 具有的粘均分子量至少为  $0.5 \times 10^6$ g/mol。

9. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为其包含套筒形区 (82) 和位于其内的核心 (83),其中套筒形区 (82) 以无缝方式连接核心,且形成套筒形区 (82) 的材料和形成核心 (83) 的材料基本具有相同化学组成,但是形态不同。

10. 权利要求 9 的给药剂型,其特征为形成套筒形区 (82) 的材料和形成核心 (83) 的材料具有不同的光学特性。

11. 权利要求 9 的给药剂型,其特征为套筒形区 (82) 的层厚度范围为 0.1-4mm。

12. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为在低于组分 (A)、(C)、任选 (B) 和任选 (D) 的混合物的熔点范围  $20^\circ\text{C}$  的温度下储存至少 12 小时,给药剂型的体积增加不超过 20%。

13. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为其包含至少一种软化点至少为  $50^\circ\text{C}$  的蜡 (D)。

14. 权利要求 13 的给药剂型,其特征为蜡 (D) 为加拿巴蜡或蜂蜡。

15. 权利要求 1-3 中任一项的给药剂型,其特征为活性药用成分 (A) 为治疗性药物,选自治疗及预防消化系统和代谢疾病的药物,治疗及预防血液和造血器官疾病的药物,治疗及预防心血管系统疾病药物,皮肤病药物,治疗及预防泌尿生殖系统疾病和性激素疾病的药物,除性激素和胰岛素外的系统激素制剂,系统使用的抗感染药,抗肿瘤药和免疫调节

药, 治疗及预防肌骨骼系统疾病的药物, 治疗及预防神经系统疾病的药物, 抗寄生虫药, 杀虫剂和驱虫剂, 治疗及预防呼吸系统疾病的药物, 治疗及预防感觉器官疾病的药物, 普通饮食制品和治疗性放射性药物。

16. 生产权利要求 1-15 中任一项的给药剂型的方法, 包括下列步骤:

(a) 混合组分 (A)、任选的 (B)、(C)、任选的 (D),

(b) 任选预先形成获得自步骤 (a) 的混合物,

(c) 通过加热和加压硬化该混合物, 其中可在加压期间和 / 或以前提供热量, 且提供的热量足以加热组分 (C) 至少达到其软化点,

(d) 任选切断该硬化的混合物,

(e) 任选将给药剂型加工成形, 和

(f) 任选用薄膜包衣包被。

17. 生产权利要求 1-15 中任一项的给药剂型的方法, 包括下列步骤:

(a) 混合组分 (A)、任选的 (B)、(C)、任选的 (D),

(b) 任选加热和 / 或加压自 (a) 得到的混合物来预先形成获得自步骤 (a) 的混合物, 其中提供的热量优选不足以加热组分 (C) 达到其软化点,

(c) 通过加热和加压硬化该混合物, 其中可在加压期间和 / 或以前提供热量, 且提供的热量足以加热组分 (C) 至少达到其软化点,

(d) 任选切断该硬化的混合物,

(e) 任选将给药剂型加工成形, 和

(f) 任选用薄膜包衣包被。

18. 权利要求 16 的方法, 其特征为步骤 (c) 使用双螺杆挤压机或行星齿轮挤压机。

19. 权利要求 18 的方法, 其特征为步骤 (e) 在组分 (A)、(C)、任选的 (B) 和任选的 (D) 的混合物的塑化状态下进行。

20. 权利要求 16-18 中任一项的方法, 其特征为步骤 (c) 在超声作用下进行。

21. 根据权利要求 16-20 中任一项的方法得到的产物。

22. 活性药用成分 (A) 和 / 或聚亚烷基氧化物 (C) 用于制造通过防止活性药用成分 (A) 过量从而预防和 / 或治疗疾病的权利要求 1-15 中任一项的给药剂型中的用途。

23. 活性药用成分 (A) 和 / 或聚亚烷基氧化物 (C) 用于制造通过防止活性药用成分 (A) 由于通过机械作用粉碎此给药剂型所致过量从而预防和 / 或治疗疾病的权利要求 1-15 中任一项的给药剂型中的用途。

24. 活性药用成分 (A) 和 / 或聚亚烷基氧化物 (C) 用于制造预防由于通过机械作用粉碎此给药剂型而非有意破坏活性药用成分 (A) 的缓释的权利要求 1-15 中任一项的给药剂型中的用途。

25. 权利要求 1-15 中任一项的给药剂型的用途, 用于制造防止活性药用成分 (A) 过量从而预防和 / 或治疗疾病的药物。

26. 权利要求 1-15 中任一项的给药剂型的用途, 用于制造防止活性药用成分 (A) 由于通过机械作用粉碎此药物所致过量从而预防和 / 或治疗疾病的药物。

27. 权利要求 1-15 中任一项的给药剂型的用途, 用于制造防止由于通过机械作用粉碎此药物剂型而非有意破坏活性药用成分 (A) 的缓释从而预防和 / 或治疗疾病的药物。

28. 权利要求 1-15 中任一项的给药剂型的用途,用于制造防止由于通过机械作用来粉碎此药物剂型而非有意破坏活性药用成分 (A) 的缓释从而预防和 / 或治疗疾病的药物,所述机械作用选自咀嚼、在研钵中研碎、捣碎及使用器械。

## 抗破碎的缓释给药剂型

[0001] 本发明涉及一种用于给予生理学活性物质 (A) 的给药剂型,其中此给药剂型机械上稳定,以致于其不可用常规方法例如捣碎 (pounding)、压碎 (crushing)、在研钵中研碎 (grinding) 等或至少其仅可非常困难的粉碎。根据本发明在生理条件下,该物质 (A) 至少以部分延迟的图谱 (profile) 自给药剂型中释放。

[0002] 许多生理学活性物质例如营养补充剂、治疗药物等制备为缓释剂型,即不同于常规剂型 (例如所谓的“即刻释放”剂型),这些物质自这些剂型释放进入生物体延迟了相当长时间,通常总计达数小时。一方面该物质自给药剂型释放而另一方面生物体代谢或排泄,保证给予的物质的相对恒定的血药水平。结果是常常可能减少患者每天应用的剂量单位次数,通常每天仅需要使用一次或两次。

[0003] 在某些情况下,缓释剂型也可减少物质的副反应的程度。例如,如果超过,至少短时间超过治疗药物的特定浓度限制 (specific concentration limit) 则导致一些治疗药物的副作用加剧。因此这些治疗药物基本上不适于作为“即刻释放”制剂,尤其每日仅需要给予 2 或 3 次。因此这种类型药物常作为缓释剂型给药,从而保证活性物质持续释放且避免出现短期的浓度提高。

[0004] 关于缓释剂型,生理学活性物质通常嵌入控制释放的基质中,和 / 或制为用控制释放薄膜包被的剂型。

[0005] 但是,特别是给予老年患者固体剂型例如片剂、胶囊等经常有难度。他们咽不下去,并由此产生对这种剂型的强烈厌恶情绪。

[0006] 为克服这种情况,已经开发了多种类型的装置,可用来粉碎或压碎固体剂型 (“片剂压碎机”)。例如由老年人家中护理人员使用这种类型的装置。然后为了例如避免吞服片剂所致问题,不作为片剂等,而是作为粉剂给予需要护理的人这种类型的剂型。

[0007] 但是如果该剂型为缓释剂型,那么用这种装置粉碎剂型是有问题的。确切的说,粉碎通常导致该剂型决定缓释的内部结构的破坏,从而丧失缓释效应。作为粉碎的结果,缩短了构成的生理活性物质的扩散路径和 / 或除去了扩散膜。例如粉碎后,通过薄膜包衣达到缓释的缓释剂型仅在其固体表面的一小部分上保留有薄膜包衣。结果在粉碎后,在剂型中含有的生理学活性物质常常在比较短时间内就全部释放,这样在较短时间就达到该物质的相对非常高的血浆浓度。这样本来的缓释剂型变为“即刻释放”剂型。

[0008] 但是,根据该物质的生理效应,这可导致相当大的副作用,在极端案例中甚至造成患者死亡。可能具有这种危险的物质的实例包括抗震颤麻痹药、抗癫痫药、抗糖尿病药、抗高血压药、抗心律不齐药等。

[0009] 通常粉碎给药剂型自己服用或给其他人服用的人员并未意识到这些危险。已知有些患者的死亡是因为护士或护理人员粉碎的缓释剂型。为更详细说明,例如参考 JE Mitchell, Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed:2000 Update (口服剂型不应粉碎:2000 最新资料). Hospital Pharmacy, 2000 ;H Miller 等, To Crush or Not to Crush (粉碎或不粉碎), Nursing 2000 ;R Grittith 等, Tablet Crushing and the law: the implications for nursing (片剂粉碎及规则:对护理的影响), Prof

Nurse 2003 ;JG Schier 等, Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine (给予拉贝洛尔和粉碎的缓释硝苯地平所致死亡病例), Ann Pharmacotherapy 2003 ;AJames, The legal and clinical implications of crushing tablet medication (粉碎药片给药的法律及临床影响), Nurse Times 2005, 100(50), 28-9 ;及 P Cornish, "Avoid the Crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube ("避免粉碎": 吞咽困难或用饲管的患者的危害), CMAJ 2005, 172(7), 871-2。

[0010] 年幼儿童使用缓释制剂也可产生出问题。例如儿童经常分辨不清固体给药剂型和糖。如果儿童发现这种给药剂型, 例如因为其父母粗心大意将药物遗失于家中, 儿童可能认为给药剂型是甜的并将其放入口中咀嚼, 这就存在危险。如果里面含有的缓释制剂含有成人使用剂量的治疗药物, 那么此时由于治疗药物含量多儿童已经处于过剂量的危险中。咀嚼这种给药剂型时取消了缓释作用使危险进一步加强, 因为已经过量的药量又在极度缩短的时间内释放, 甚至对于成人而言都是很大的危险可能对于儿童后果将更严重。

[0011] 咀嚼缓释制剂也可导致成人体内该物质过量。例如成人希望更快发挥疗效时常有意咀嚼给药剂型且通常不考虑缓释制剂的类型和目的。

[0012] 已知可能用于降低缓释制剂粉碎导致的风险的方法是加入拮抗剂, 即产生对给药剂型的生理保护反应的解毒剂或化合物, 其中如有可能这些添加剂的生理活性仅在给药前粉碎该给药剂型时激活。但是这种方法有缺陷, 即不仅以非缓释形式给予此生理学活性物质, 还使生物体另外接触了另一种生理学活性物质例如解毒剂, 或例如激发保护反应例如呕吐。

[0013] 因此需要一种缓释的药用给药剂型, 降低过量危险而不需要解毒剂等。

[0014] 本发明目标是提供一种优于现有技术中给药剂型的给药剂型。此给药剂型应缓释释放生理学活性物质但降低过量危险, 特别是减轻不正确处理给药剂型例如咀嚼、捣碎、在研钵中研碎等的后果。

[0015] 惊人的发现通过一种给药剂型可达到此目标, 该给药剂型包含

[0016] - 一种生理学活性物质 (A) (=组分 (A))

[0017] - 任选的一种或多种生理学相容的赋形剂 (B) (=组分 (B))

[0018] - 合成或天然聚合物 (C) (=组分 (C)) 及

[0019] - 任选的天然、半合成或合成的蜡 (D) (=组分 (D)),

[0020] 其中该给药剂型的抗破碎力 (resistance to breaking) 至少为 400N, 优选至少 420N, 更优选至少 440N, 仍然更优选至少 460N, 最优选至少 480N 及特别的至少 500N, 且在生理条件下, 生理学活性物质 (A) 至少部分为缓释的。结果即本发明的给药剂型包含至少部分缓释的生理学活性物质 (A)。

[0021] 除了抗破碎外, 本发明的给药剂型在宽广的温度范围内显示机械强度, 任选具有足够硬度和冲击强度, 使其实际上不可能通过咀嚼、在研钵中研碎、捣碎等粉碎 (comminuted) 或破碎 (pulverised), 也不能通过可购得的粉碎常规给药剂型的仪器粉碎。在这方面, 并非一定通过给药剂型的硬度达到。例如特别是其冲击强度可为这种结果即虽然其由于外界机械作用例如通过锤打而变形, 但是其不碎裂为许多小块。甚至如果首先冷冻给药剂型提高其脆性, 例如温度低于  $-25^{\circ}\text{C}$ 、 $-40^{\circ}\text{C}$  或甚至在液氮中也无法成功粉碎。

[0022] 因此,就保持了缓释且有效预防错误处理给药剂型导致的过度剂量。

[0023] 经任何制备给药剂型的常规方法通过处理组分(A)、(C)、任选的(B)和任选的(D)不可能自动获得本发明给药剂型的有益性质,尤其是其机械性质。而是通常需要选择适当类型的生产器械并设置适当参数,特别是压力/外力、温度和时间。只有在充分的制备期间足够温度下给予组分足够的压力,才能获得具有所需性质的给药剂型。因此即使使用常规类型器械,为达到所需标准通常也需要调整生产方案。

[0024] 本发明的缓释应优选理解为指一种释放图谱(release profile),其中生理学活性物质在较长时间内释放而减少摄入频率延长治疗作用。尤其用口服给药方法达到。这种表达“具有至少部分缓释”涵盖本发明所有给药剂型,其确保内部含有的生理学活性物质的改良的释放。该给药剂型优选为包衣的或未包衣的给药剂型,用特定赋形剂、特定方法或既用特定赋形剂有用特定方法制备,从而有目的的改变释放速度或释放部位。

[0025] 本发明给药剂型的释放时间图谱包括下列类型:延长释放、缓释、重复作用释放(repeat action release)、延长释放和持续释放。

[0026] 为描述目的,“缓释”优选表示生理学活性物质缓慢释放一段确定的有限时间(滞后时间),此后释放不受阻碍。“重复作用释放”优选定义为生理学活性物质中第一部分开始释放然后一段其他部分接着释放。“延长释放”优选定义为为了维持治疗效应,减少毒性反应或为了其他治疗原因而降低释放速度。“持续延长释放”优选定义为为了减少给药频率在相对长时间内持续释放。至于进一步的内容,参考例如KH Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 第6版, WVG Stuttgart, 1999 及欧洲药典所述。

[0027] 在一个优选的实施方案中,在生理条件下5小时后,本发明给药剂型最多释放99%,更优选最多90%,更优选最多75%,仍然更优选最多50%,最优选最多40%,特别的最多30%的物质(A)。至于这一点,特别优选的给药剂型在此条件下不含有盐酸曲马多,也不含有盐酸氧可酮,更优选不含有阿片样物质(“N02A”的意义参见下述)。优选使用欧洲药典中标准化的方法,优选在实施例中所述条件下测定这种释放状况。

[0028] 优选在生理条件下,本发明给药剂型释放的生理学活性物质(A)如下:30分钟后释放重量的0.1%-75%,240分钟后释放重量的0.5%-95%,480分钟后释放重量的1.0%-100%,720分钟后释放重量的2.5%-100%。

[0029] 另外优选下表中概括的1-5号的释放图谱[数据为释放组分(A)的重量百分比]:

[0030]

时间 [小时]	1号	2号	3号	4号	5号
1	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
2	0-40	0-75	0-75	25-35	40-75
4	3-55	3-95	10-95	30-45	60-95
8	10-65	10-100	35-100	40-60	80-100

12	20-75	20-100	55-100	55-70	90-100
16	30-88	30-100	70-100	60-75	
24	50-100	50-100	> 90		
36	> 80	> 80			

[0031] 优选本发明的给药剂型的释放行为很大程度上不依赖于释放介质的 pH 值,即在人工肠液中的释放优选基本相当于在人工胃液中的释放。优选在测定期间内任何时间两种释放图谱的偏差最多 20%,更优选最多 15%,仍然更优选最多 10%,仍然更优选最多 7.5%,最优选最多 5.0%,特别的最多 2.5%。

[0032] 优选本发明给药剂型具有均一的释放行为。对于这一点,优选生理学活性物质(A)的释放行为在每个药物间相同(即相当于使用相同方法制备的给药剂型)和/或在单个给药剂型内均一(即相当于相同给药剂型的部分片段)。优选比较这种类型的两个样品,每个质量优选 500mg,在任何测定时间,释放的活性物质总量的偏差最多 20%,更优选最多 15%,仍然更优选最多 10%,仍然更优选最多 7.5%,最优选最多 5.0%,特别的最多 2.5%。

[0033] 优选本发明给药剂型的释放图谱为储存稳定,优选在高温例如在 37°C 在密封容器中储存 3 个月。在本文中,“储存稳定”指储存后释放图谱与开始释放图谱相比,这两种释放图谱的偏差最多 20%,更优选最多 15%,仍然更优选最多 10%,仍然更优选最多 7.5%,最优选最多 5.0%,特别的最多 2.5%。

[0034] 根据本发明通过使用适当量的特定聚合物并在适当条件下得到此给药剂型,其抗破碎力至少为 400N,优选至少 420N,更优选至少 440N,仍然更优选至少 460N,最优选至少 480N,特别的至少 500N(按描述的特定方法测定,本发明优选的抗破碎的测定方法为欧洲药典 5.0,第 235 页,2.9.8 中所述的“Resistance to Crushing of Tablets”方法的改良)。这样就有效防止用传统破碎方法例如粉碎给药剂型。

[0035] 根据本发明,破碎应理解为表示在用常规方式例如研钵和研棒、锤、槌或其它常用粉碎方式,特别的为粉碎目的开发的设备(片剂压碎机)施加压力下粉碎给药剂型,其中可产生的任何微粒(粒径等于或小于 0.3mm)必须不超过 5% 重量。

[0036] 因此本发明给药剂型适于防止生理学活性物质特别是营养补充剂和治疗剂的过量,其以缓释剂型提供。对于这一点,其可能需要使用解毒剂、刺激剂等。除防止剂量过量和伴随的对患者的危险外,本发明给药剂型也保证缓释剂型的其它优势,例如维持长时间内均匀释放且不可轻易的消除。

[0037] 为达到本发明给药剂型所必需的抗破碎力,使用至少一种合成的活天然的聚合物(C),其大大提高给药剂型的抗破碎力。该给药剂型抗破碎力至少为 400N,优选至少 420N,更优选至少 440N,仍然更优选至少 460N,最优选至少 480N,特别的至少 500N,其中按描述的特定方法测定给药剂型的抗破碎力。在一个优选的实施方式中,给药剂型的抗破碎力至少为 500N,更优选至少 600N,更优选至少 700N,仍然更优选至少 800N,仍然更优选至少 900N,最优选至少 1000N 且特别的至少 1100N。

[0038] 除了其抗破碎力外,本发明的给药剂型也优选具有其它机械性质,例如其硬度、抗



冲击性、冲击弹性 (impact elasticity) 和 / 或其弹性模量, 同样任选在低温下 (例如低于  $-24^{\circ}\text{C}$ 、低于  $-40^{\circ}\text{C}$  或在液氮中)。

[0039] 在一个优选的实施方案中, 本发明的给药剂型的密度至少为  $0.80\text{g}/\text{cm}^3$  或至少为  $0.85\text{g}/\text{cm}^3$ , 更优选至少  $0.90\text{g}/\text{cm}^3$  或至少  $0.95\text{g}/\text{cm}^3$ , 仍然更优选至少  $1.00\text{g}/\text{cm}^3$ 、至少  $1.05\text{g}/\text{cm}^3$  或至少  $1.10\text{g}/\text{cm}^3$ , 最优选为  $0.80\text{g}/\text{cm}^3$ - $1.35\text{g}/\text{cm}^3$  范围内且特别的在  $0.95\text{g}/\text{cm}^3$ - $1.25\text{g}/\text{cm}^3$  的范围内。

[0040] 本发明给药剂型特征为密度相当均匀的分布。优选的给药剂型每个体积  $1.0\text{mm}^3$  的两个局部片段密度的偏差最多  $\pm 10\%$ , 更优选最多  $\pm 7.5\%$ , 仍然更优选最多  $\pm 5.0\%$ , 最优选最多  $\pm 2.5\%$  且特别的最多  $\pm 1.0\%$ 。

[0041] 本发明给药剂型特征为生理学活性物质 (A) 的相当均匀的分布。优选的在给药剂型每个体积  $1.0\text{mm}^3$  的两个局部片段中组分 (A) 的含量的偏差最多  $\pm 10\%$ , 更优选最多  $\pm 7.5\%$ , 仍然更优选最多  $\pm 5.0\%$ , 最优选最多  $\pm 2.5\%$  且特别的最多  $\pm 1.0\%$ 。

[0042] 本发明给药剂型的总重量优选在  $0.01\text{g}$ - $1.5\text{g}$  之间, 更优选为  $0.05\text{g}$ - $1.2\text{g}$ , 更优选为  $0.1\text{g}$ - $1.0\text{g}$ , 最优选为  $0.2\text{g}$ - $0.9\text{g}$  且特别的为  $0.25\text{g}$ - $0.8\text{g}$ 。

[0043] 优选的本发明给药剂型包含至少一种聚合物 (C), 选自聚亚烷基氧化物, 优选聚亚甲基氧化物 (polymethylene oxide)、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷; 聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯, 聚(羟基脂肪酸) 例如聚(3-羟基丁酸酯-共-3-羟基戊酸酯) (Biopol<sup>®</sup>)、聚(羟基戊酸)、聚己酸内酯、聚乙烯醇、聚酰胺酯、聚乙烯琥珀酸酯、聚内酯 (polylactone)、聚乙醇酸交酯、聚氨基甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚酰胺、聚交酯 (polylactide), 聚缩醛 (例如任选具有修饰的侧链的多糖)、聚交酯 / 乙交酯、聚内酯、聚乙醇酸交酯、聚原酸酯、聚酞、聚乙二醇和聚对苯二甲酸丁二醇酯的嵌段聚合物 (Polyactive<sup>®</sup>)、聚酞 (聚苯丙生)、其共聚物及至少两种命名的聚合物的混合物。

[0044] 优选高分子量的热塑性的聚亚烷基氧化物, 尤其是聚环氧乙烷、聚环氧丙烷或其(嵌段)共聚物。特别优选高分子量的聚亚烷基氧化物, 尤其是聚环氧乙烷, 优选具有重量平均分子量 ( $M_w$ ) 或粘度平均分子量 ( $M_v$ ) 至少为  $0.5 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$ , 优选至少  $1.0 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$ , 更优选至少  $2.5 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$ , 仍然更优选至少  $5.0 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$ , 最优选至少  $7.5 \times 10^5\text{g}/\text{mol}$  或  $7.5 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$  且特别的至少  $10 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$ , 优选在  $1.0 \times 10^6$ - $15 \times 10^6\text{g}/\text{mol}$  之间。本领域技术人员知道测定  $M_w$  或  $M_v$  的适当的方法。优选通过流变学测量方法测定  $M_v$ , 通过凝胶渗透色谱 (GPC) 在适当相位测定  $M_w$ 。

[0045] 优选聚合物 (C)  $25^{\circ}\text{C}$  下具有的粘度, 使用 Brookfield 粘度计, 型号 RVF (转轴 No2/ 转速 2rpm) 在 5% 重量水溶液中测定为  $4,500$ - $17,600\text{mPa}/\text{s}$  (cP), 使用所述粘度计 (转轴 No1 或 3/ 转速 10rpm) 在 2% 重量水溶液中测定为  $400$ - $4,000\text{mPa}/\text{s}$  (cP), 或者使用所述粘度计 (转轴 No2/ 转速 2rpm) 在 1% 重量水溶液中测定为  $1,650$ - $10,000\text{mPa}/\text{s}$  (cP)。

[0046] 聚合物 (C) 优选作为粉剂使用。其可溶解于水。

[0047] 按给药剂型的总重量计算, 优选使用的聚合物 (C) 的量至少为 20% 重量, 更优选至少 30% 重量, 仍然更优选至少 40% 重量, 最优选至少 50% 重量, 且特别的至少 60% 重量。在一个优选的实施方案中, 按给药剂型的总重量计算, 量的范围为 20% 重量 -49% 重量。

[0048] 本发明给药剂型适于给予一种给药形式中的多种生理学活性物质 (A)。优选的给药剂型仅含有一种特定的生理学活性物质 (A), 优选营养补充剂或治疗剂 (= 活性药用成

分)。

[0049] 基于本发明给药剂型总重量,生理学活性物质(A)的重量百分比优选在0.01%重量至95%重量之间,更优选0.5%重量至80%重量,仍然更优选1.0%重量至70%重量,最优选5.0重量至60%重量且特别的10%至50%重量。在一个优选的实施方案中,该重量百分比超过20%重量。

[0050] 在一个本发明给药剂型的优选实施方案中,其不含有任何亲精神的活性物质。本领域人员知道这些物质具有亲精神的作用。影响心理过程的物质通常具有影响精神活动的作用,即对心理功能产生特定作用。因此具有亲精神作用的物质可影响情绪,使情绪高涨或低落。为描述的目的,具有亲精神作用的物质包括特别的阿片类、兴奋剂、安定剂(巴比妥类和苯二氮草类)及其它麻醉剂。优选的,具有亲精神作用的物质为那些特别是如果不正确给药(尤其有意滥用)与正确口服给药相比加速提高活性成分水平而使滥用者产生所需效果即“突释(kick)”的物质。这种突释(kick)可通过例如经鼻给药即以鼻吸入达到。优选的,具有亲精神作用的物质为(以适当剂量和给药形式给予给药剂型)影响人精神活动和/或感觉并因此有滥用可能的物质。

[0051] 下列鸦片剂、阿片类、安定剂或其它麻醉剂为具有亲精神作用物质,且根据本发明因而优选不包括在给药剂型中:阿芬太尼、阿洛巴比妥、烯丙罗定、阿法罗定、阿普唑仑、安非拉酮、苯丙胺、苯丙胺苄氰、异戊巴比妥、阿尼利定、阿朴可待因、巴比妥、羟基度冷丁、苯吗啡、贝齐米特、溴西洋、溴替唑仑、丁丙诺啡、丁巴比妥、布托啡诺、卡马西洋、卡芬太尼、去甲伪麻黄碱/D-去甲伪麻黄碱、氯氮草、氯巴占、氯苯达诺、氯硝西洋、氯尼他秦、氯氮草、氯噻西洋、氯 唑仑、可卡因、可待因、环己巴比妥、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、地洛西洋、地素吗啡、右吗拉胺、右丙氧芬、地佐辛、地恩丙胺、二吗啡酮(diamorphone)、地西洋、双氢可待因、双氢吗啡、二氢吗啡酮(dihydromorphone)、地美沙朵、dimephetamol、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、屈大麻酚、依他佐辛、艾司唑仑、依索庚嗪、乙甲噻丁、氯氟草乙酯、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、芬坎法明、苯丙胺乙茶碱、芬哌酰胺、芬普雷司、芬太尼、氟地西洋、氟硝西洋、氟西洋、哈拉西洋、卤沙唑仑、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、羟甲基吗啡喃、凯他唑仑、凯托米酮、左醋美沙朵(LAAM)、左美沙酮、左啡诺、左芬啡烷(levophenacymorphane)、levoxemacin、洛芬太尼、氯普唑仑、劳拉西洋、氯甲西洋、马吗啡、美达西洋、美芬雷司、哌替啶、甲丙氨酯、metapon、美普他酚、美他佐辛、吗啡-甲醚、metamphetamine、美沙酮、甲嗪酮、3-甲基芬太尼、4-甲基芬太尼、哌甲酯、甲基苯巴比妥、甲乙哌酮、美托酮、咪达唑仑、莫达非尼、吗啡、麦罗啡、大麻隆、纳布啡、烯丙吗啡、那碎因、尼可吗啡、尼美西洋、硝西洋、去甲西洋、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、奥沙西洋、奥沙唑仑、氧可酮、羟吗啡酮、罂粟、阿片全碱、pernoline、喷他佐辛、戊巴比妥、哌替啶、苯吗庚酮、phenomorphane、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、福尔可定、芬美曲秦、苯巴比妥、芬特明、匹那西洋、哌苯甲醇、哌肟米特、普拉西洋、普罗法朵、普罗庚嗪、普鲁米多、丙哌利定、丙氧酚、瑞芬太尼、仲丁比妥、司可巴比妥、舒芬太尼、替马西洋、四氢西洋、替利定(顺式及反式)、曲马多、三唑仑、binylbital、N-(1-甲基-2-哌啶基乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺、(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚、(1R,2R,4S)-2-(二甲基氨基)甲基-4-(对氟苄基氧基)-1-(间甲氧基苯基)环己醇、

(1R,2R)-3-(2-二甲基氨基甲基环己基)-苯酚、(1S,2S)-3(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基丙基)-苯酚、(2R,3R)-1-二甲基氨基-3(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS,3RS,6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-环己基-1,3-二醇,优选作为外消旋化合物,3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基 2-(4-异丁基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-环己烯-1-基)-苯基 2-(4-异丁基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-环己烯-1-基)-苯基 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、(RR-SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基-酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2',4'-二氟-3-羟基-联苯-4-甲酸 3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯及相应的立体异构化合物、各自相应的衍生物、生理学相容的对映异构体、立体异构体、非对映体和外消旋化合物,及其生理学相容的衍生物,例如醚、酯或酰胺,各自其生理学相容的化合物,特别是其盐和溶剂化物例如盐酸盐。

[0052] 特别的,本发明给药剂型优选不含有任何物质选自阿片类 [A07DA、N01AH、N02A、R05DA、R05FA],巴比妥类 [N01AF、N01AG、N03AA],苯二氮草类衍生物 [N03AE],治疗阿片制剂依赖性的药物 [N07BC],抗焦虑药 [N05B],安眠药和镇静药 [N05C] 精神兴奋剂,用于治疗注意缺陷/多动症的药物 (ADHD) 及促智药 [N06B],止吐药 [A04A],除饮食产品外减肥制剂 [A08A],中枢作用肌松药 [M03B] 和解毒剂 [V03AB]。括号内参考与 ATC 指数一致,世界卫生组织用其来区分治疗药物(优选版本:2005 年 1 月或 2006)。至于对 ATC 指数的进一步参考知识,参考例如 U Fricke, J Günther, Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung, ATC-Index mit DDD-Angaben, Wissenschaftliches Institut der AOK and Swiss Pharmaceutical Society, Index Nominum(瑞士药学会药名索引): International Drug Directory, CRC Press;第 18 版(2004 年 1 月 31 日)。

[0053] 在一个优选的实施方案中,本发明给药剂型不含有任何化合物选自

[0054] (1) 镇痛药例如阿司匹林、对乙酰氨基酚、deflunisal 等,

[0055] (2) 麻醉药例如利多卡因、普鲁卡因、苯佐卡因、赛洛卡因等,

[0056] (3) 抗风湿药和抗炎药,例如保泰松、吲哚美辛、舒林酸、地塞米松、布洛芬、别嘌醇、羟布宗丙磺舒 (oxyphenbutazoneprobenecid)、可的松、氢化可的松、倍他米松、地塞米松、氟可龙、泼尼松龙、曲安西龙、吲哚美辛、舒林酸及其盐和相应的硫化物等,

[0057] (4) 平喘药,例如茶碱、麻黄碱、倍氯美松双丙酸酯、肾上腺素等,

[0058] (5) 泌尿道消毒药,例如 sulfamethoxazole、甲氧苄啶、呋喃妥因、诺氟沙星 (norfloxacin) 等,

[0059] (6) 抗凝剂,例如肝素、二羟基香豆素、华法林等,

- [0060] (7) 抗惊厥剂,例如二苯乙内酰胺、地西洋等,
- [0061] (8) 抗抑郁药,例如阿米替林、氯氮草、奋乃静、普罗替林、丙米嗪、多塞平等,
- [0062] (9) 适于治疗糖尿病和调节血糖的物质,例如胰岛素、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、生长激素、醋磺己脲、氯磺丙脲等,
- [0063] (10) 抗肿瘤药,例如多柔比星、氟尿嘧啶 (fluouracil)、甲氨蝶呤、门冬酰胺酶等,
- [0064] (11) 抗精神病药物,例如丙氯拉嗪、碳酸锂、枸橼酸锂、硫利达嗪、吗茛酮、氟奋乃静、三氟拉嗪、奋乃静、阿米替林、三氟丙嗪等,
- [0065] (12) 抗高血压药,例如螺内酯、甲基多巴、胍屈嗪、可乐定、氯噻嗪、地舍平、噻吗洛尔、心得安、metaprotol、盐酸哌唑嗪、利血平等,
- [0066] (13) 肌松药,例如 mephalan、danbrolene、环苯扎林、methocarbarnol、地西洋、succinoyl chloride 等,
- [0067] (14) 抗原虫药,例如氯霉素、氯喹、甲氧苄啶和磺胺甲唑,
- [0068] (15) 杀精子药物,例如壬苯醇醚,
- [0069] (16) 抗菌药,例如  $\beta$ -内酰胺类抗生素、四环素类、氯霉素、新霉素、头孢西丁、硫霉素、短杆菌肽、杆菌肽、磺胺类药物、氨基糖苷类抗生素、妥布霉素、呋喃西林、萘啶酸及类似物,氟氘丙氨酸 / 戊齐酮的组合抗菌药,
- [0070] (17) 抗组织胺类和解充血药,例如 perilamine、氯苯那敏 (例如马来酸氯苯那敏)、四氢唑啉 (tetrahydrozoline) 和安他唑啉,
- [0071] (18) 抗寄生虫药,例如伊维菌素,
- [0072] (19) 抗病毒药,例如阿昔洛维和干扰素,
- [0073] (20) 抗真菌药、杀阿米巴药 (amoebicidal)、杀毛滴虫药或抗原虫药,聚氧乙烯壬基酚、硫酸羟喹啉、硝酸双氯苯咪唑、sulfanil amide、克念菌素、磺胺异唑、nysatidin、克霉唑、甲硝唑等,
- [0074] (21) 洛索萘醌、茶碱或  $\beta$ -羟乙基-茶碱 (etophylline) 苯海拉明或其盐酸盐,地尔硫草或其盐酸盐,二苯基乙基 (腺苷)。

[0075] 在一个优选的实施方案中,本发明给药剂型不含有任何刺激鼻道和 / 或咽的物质,即如果经鼻道和 / 或咽给药将导致生理反应的物质,这种不舒服反应例如烧灼感使患者不愿意或不能够继续用药,或者例如由于鼻分泌物增加或打喷嚏在生理学上抑制了活性成分的摄入。刺激鼻道和 / 或咽的其它物质的实例为致烧灼感、致痒、刺激打喷嚏、增加分泌物或至少导致两种这样的刺激作用的物质。本领域人员已知相应的物质及常规使用量。例如有些刺激鼻道和 / 或咽的物质为一种或多种成分的或一种或多种植物部分的辛辣物质药物。本领域人员已知并描述了相应的辛辣物质药物。例如在 HildebertWagner 博士、教授所著“Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe”第二版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, 第 82 页以下。相应描述通过引用结合到本文。

[0076] 另外优选本发明给药剂型不含有任何生理学活性物质 (A) 的拮抗剂,优选不含有向精神性药物的拮抗剂,特别是不含有阿片类药物的拮抗剂。给定的生理学活性物质 (A) 的适当的拮抗剂为本领域技术人员所熟知且可以原药存在或以其相应衍

生物形式,特别是酯或醚存在,或者以其各自相应的生理学适合的化合物,特别是其盐或溶剂合物形式存在。优选的本发明给药剂型不含有任何拮抗剂,选自各自任选为生理学适合的化合物,特别为碱、盐或溶剂合物形式的纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、nalide、纳美酮、烯丙吗啡或 naluphine,也不含有神经镇静药,例如选自 aloperidol、promethacine、氟奋乃静 (fluophenozine)、奋乃静、左美丙嗪、疏利达嗪、培拉嗪、氯丙嗪、氯丙硫新 (chlorprothexine)、zuclopentixol (zuclopantexol)、氟哌噻吨 (flupentexol)、丙硫喷地 (prithipendyl)、佐替平、苯哌利多 (penperidol)、匹洋哌隆 (piparmerone)、美哌隆 (melperol) 和溴哌利多。

[0077] 另外优选本发明给药剂型不含有任何催吐药。催吐药为本领域技术人员所熟知且可以原药存在或以其相应衍生物形式,特别是酯或醚存在,或者以其各自相应的生理学适合的化合物,特别是其盐或溶剂合物形式存在。优选的,本发明给药剂型不含有任何基于吐根树根(吐根)的一种或多种成分的任何催吐药,例如在 Hildebert Wagner 博士、教授所著“Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe”第二版,修订版,Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1982 中所述的例如基于依米丁的催吐药。相应文献描述通过参考引用到本文中。优选的本发明给药剂型也不含有任何作为催吐药的阿扑吗啡。

[0078] 最后,本发明给药剂型也不含有任何苦味物质。在美国 2003/0064099A1 中可见苦味物质及使用的有效量。相应公开通过引用而结合到本文中。苦味物质的实例包括芳香油类,例如薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷脑、果实香料物质,自柠檬、桔子、枸橼、葡萄柚所得芳香物质或其混合物,和 / 或苯甲地那铵。

[0079] 因此,本发明给药剂型优选不含有任何具有亲精神作用的物质,也不含有刺激鼻道和 / 或咽的物质,也不含有生理学活性物质 (A) 的拮抗剂,不含有催吐药和苦味物质。

[0080] 在一个优选的实施方案中,本发明给药剂型含有作为生理学活性物质 (A) 的营养补充剂。营养补充剂优选含有一种或多种浓缩的、非典型食物的确定形式的营养素。它们意图用来补充每日饮食以免食物中缺乏或补充所需营养。优选的营养补充剂选自维生素、矿物质补充剂、微量元素、酶、脂肪酸、氨基酸和抗氧化剂。特别优选的营养补充剂为维生素、维生素原及其衍生物,特别是视黄醇、骨化三醇、生育酚、维生素 k1、硫胺、核黄素、叶酸、烟酸(特别是烟酰胺)、泛酸、吡哆醛、钴维生素、L-抗坏血酸、生物胞素、类胡萝卜素。

[0081] 在一个优选的实施方案中,本发明给药剂型含有生理学活性物质 (A),证明本给药剂型用作药用产品且赋予其疗效的一种治疗性药物(=活性药物成分)。本发明给药剂型中适当的治疗药物基本上为所有已知治疗药物,其中治疗药物可以其衍生物形式,特别是酯或醚存在,或者以其各自相应的生理学适合的化合物,特别是其盐或溶剂合物形式存在,作为外消旋化合物或以一种或多种立体异构体(对映体或非对映体)的浓缩形式存在。

[0082] 特别优选的本发明给药剂型包括一种物质 (A) 或多种物质 (A),选自

[0083] - 用于治疗 and 预防消化系统和新陈代谢疾病的药物 [A],特别是口腔科用药 [A01]、治疗和预防酸相关疾病的药物 [A02]、治疗和预防功能性胃肠道病症的药物 [A03]、5-羟色胺 5HT<sub>3</sub> 拮抗剂 [A04AA]、抗组织胺类药物 [A04AB]、治疗胆汁和肝的药物 [A05]、轻泻药 [A06]、肠内抗感染药 [A07A]、肠的吸附剂 [A07B]、带有碳水化合物的电解质 [A07C]、肠内抗炎药 [A07E]、治疗痢疾的微生物 [A07F]、包括酶的消化剂 [A09]、糖尿病用药 [A10]、维

生素 [A11]、矿物补充剂 [A12]、系统使用的同化激素类药 [A14] 及增强食欲的药物 [A15]；  
[0084] - 用于治疗 and 预防血液病和造血器官疾病的药物 [B]，尤其是抗凝血药 [B01]、抗出血药 [B02]、抗贫血药 [B03] 和其他血液病用药 [B06]，

[0085] - 用于治疗 and 预防心血管系统疾病的药物 [C]，特别是心脏治疗药 [C01]、抗高血压药 [C02]、利尿剂 [C03]、末梢血管扩张药 [C04]、血管保护剂 [C05]、抗低血压药 [C06A]、 $\beta$ -肾上腺素受体拮抗剂 [C07]、钙通道阻滞剂 [C08]、作用于肾素-血管紧张素系统药物 [C09] 和降脂剂 [C10]

[0086] - 皮肤病药物 [D]，特别是系统使用抗真菌药 [D01B]、系统使用抗牛皮癣剂 [D05B]、系统使用抗痤疮制剂 [D10B]

[0087] - 用于治疗 and 预防泌尿生殖系统疾病的药物和性激素 [G]，特别是妇科用抗感染药和消毒剂 [G01]、催产药 [G02A]、拟交感神经性分娩抑制剂 [G02CA]、催乳素抑制剂 [G02CB]、系统使用激素避孕药 [G03] 和泌尿科用药 [G04]

[0088] - 除性激素和胰岛素 [H] 外的系统性激素制剂，特别是垂体后叶素、下丘脑激素和类似物 [H01]、系统使用的皮质激素 [H02]、甲状腺制剂 [H03]、胰腺激素 [H04] 和调节钙平衡的药物 [H05]，

[0089] - 系统使用的抗感染药 [J]，特别是系统使用的抗生素 [J01]、系统使用的抗真菌药 [J02]、抗分支杆菌药 [J04]、系统使用的抗病毒药 [J05]、免疫血清和免疫球蛋白 [J06] 和疫苗 [J07]，

[0090] - 抗肿瘤药和免疫调节药 [L]，特别是抗肿瘤药 [L01]、内分泌治疗药 [L02]、免疫兴奋药 [L03] 和免疫抑制药 [L04]；

[0091] - 用于治疗 and 预防肌骨骼系统疾病的药物 [M]，特别是抗炎药和抗风湿药物 [M01]、外周效应肌松药 [M03A]、直接效应肌松药 [M03C]、抗痛风药物 [M04] 及治疗骨病的药物 [M05]；

[0092] - 用于治疗 and 预防神经系统疾病的药物 [N]，特别是水杨酸及其衍生物 [N02BA]、吡唑酮类 [N02BB]、N-酰苯胺 [N02BE]、麦角生物碱 [N02CA]、皮质激素衍生物 [N02CB]、选择性 5-羟色胺 5HT<sub>1</sub> 激动剂 [N02CC]、乙内酰胺衍生物 [N03AB]、唑烷衍生物 [N03AC]、琥珀酰亚胺衍生物 [N03AD]、氨甲酰衍生物 [N03AF]、脂肪酸衍生物 [N03AG]、抗震颤麻痹药 [N04]、抗精神病药 [N05A]、抗抑郁药 [N06A]、治疗痴呆药物 [N06D]、拟副交感神经药物 [N07A] 及抗眩晕制剂 [N07C]，

[0093] - 抗寄生虫药、杀虫剂和驱虫剂 [P]，尤其是抗原虫药 [P01]、驱虫药 [P02] 及杀体外寄生虫药包括杀芥螨药、杀虫剂和驱虫剂 [P03]，

[0094] - 用于治疗 or 预防呼吸系统疾病的药物 [R]，特别是鼻制剂 [R01]、咽喉制剂 [R02]，用于呼吸道阻塞疾病的药物 [R03]，除与镇咳药联用以外的祛痰剂 [R05C]，全身使用的抗组织胺类药物 [R06]，

[0095] - 用于治疗 and 预防感觉器官疾病的药物 [S]，特别是耳科用药 [S02]；

[0096] - 一般营养药 [V06] 和治疗性放射性药物 [V10]。

[0097] 其中括号内多次引用与 ATC 指数一致，世界卫生组织用其来区分治疗药物（优选版本：2005 年 1 月或 2006）。

[0098] 优选本发明给药剂型含有一种物质 (A) 或许多种物质 (A)，选自 4-氨基甲基苯甲

酸、阿巴卡韦、阿巴克丁、阿昔单抗、abibendan、相思豆毒素、阿坎酸 (acamprosate)、阿卡波糖、醋丁洛尔、醋克利定、醋氯芬酸、氨苯砒乙酸、阿西美辛、醋硝香豆素、乙酰唑胺、乙酰乙酸、醋地高辛、木藜芦毒素 I、乙酰半胱氨酸、 $\beta$ -醋地高辛、乙酰基组胺、阿司匹林、乙酰硫胆碱 (acetylthiocholine)、阿昔洛韦、阿昔莫司、阿昔曲丁、阿柔比星、乌头碱、吡啶黄、阿伐斯汀、阿克汀啉、酰氨基青霉素、阿达木单抗、阿达帕林、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、腺苷、磷酸腺苷、三磷酸腺苷、胆影酸、肾上腺素、七叶皂甙、agalsidase alfa、agalsidase beta、琼脂酸、阿义马林、丙氨酸、阿苯达唑、双烯丙毒马钱碱、阿地白介素、醛甾酮、阿仑单抗、阿仑磷酸、 $\alpha$ -骨化醇、阿夫唑嗪、水合氢氧化铝 F、阿利维 A 酸、阿立必利、尿囊素 F、别嘌醇、异硫氰酸烯丙基酯、铝硅酸镁 F、阿莫曲坦、 $\alpha$ -醋地高辛、阿普洛尔、前列地尔、阿替普酶、甘氨酸二羟铝 F、 $\alpha$  水合氢氧化铝 F、磷酸铝 F、甲酸铝、金刚烷胺、安巴肟、氨溴索、安布溴铵、甲酸、amicacin、阿米福林、泛影酸、氨磷汀、阿米卡星、阿米洛利、氨基乙酸、氨鲁米特、氨茶碱、氨喹啉、胺碘酮、氨磺必利、阿米替林、amitryptiline、氨氯地平、阿莫罗芬、阿莫西林、两性霉素 B、氨苄西林、安泼那韦、戊间甲酚、亚硝酸异戊酯、阿那格雷、阿那白滞素、阿那曲唑、安克洛酶、阿尼普酶、安他唑啉、抗凝血酶 III、阿扑吗啡、阿可乐定、aprepitant、阿普林定、抑肽酶、阿西莫单抗、精氨酸、阿立哌唑、三氧化二砷、蒿甲醚、阿替卡因、抗坏血酸、天冬酰胺、L- 门冬酰胺酶、门冬氨酸、atazanavir、阿替洛尔、阿托西汀、阿伐他汀、阿托西班、阿托伐醌、阿曲库铵、苯磺阿曲库铵、阿托品、金诺芬、阿扎丙宗、硫唑嘌呤、壬二酸、氮草斯汀、叠氮胸苷、叠氮红霉素、阿洛西林、氨曲南、N2 内氨酰左谷酰胺、对氨基水杨酸、

[0099] 巴氨西林、杆菌肽、巴氯芬、巴柳氮、班布特罗、巴美生、巴米品、巴比沙隆、硫酸钡 F、巴尼地平、巴利昔单抗、巴曲酶、贝卡普勒明、倍氯米松、苯达莫司汀 (bedamustine)、苯咪洛尔、bemiparin、贝那替秦、贝那普利、苄环烷、苄达酸、苄氟噻嗪、苯哌利多 (penperidol)、苄丙哌林、苄丝肼、benzaseride、苄星青霉素、苄扎托品、苄溴马隆、苄佐卡因、过氧苯甲酰、benzocaine、苄达明、青霉素、苄基苯基羟乙酸盐、 $\beta$ -胡萝卜素、 $\beta$ -组氨酸、倍他司汀、倍他米松、betanecol、倍他洛尔、氯贝胆碱、贝硫肽、贝伐单抗、贝沙罗汀、苄扎贝特、比苯溴铵、比卡鲁胺、比西酯、联苯苄唑、比马前列素、比哌立登、比索洛尔、比伐卢定、博来霉素、血液凝固因子 VII、VIII、IX、X、XIII、bornapine、波那普令、bortezomib、波生坦、B 型肉毒毒素、溴莫尼定、布林唑胺、溴夫定、溴己新、溴隐亭、溴哌利多、溴苯那敏、溴替唑仑、布地奈德、布地品、丁苯羟酸、丁咯地尔、布美他尼、布那唑嗪、布酚宁、布比卡因、布拉洛尔、丁氨苯丙酮、布舍瑞林、丁螺环酮、白消安、布他拉胺、布坦卡因、布替萘芬、苯丁胺乙酯、布替诺林、布噻嗪、丁基东莨菪碱、

[0100] 5- 氯香芹酚、C1 酯酶抑制剂、卡麦角林、卡地姆碘、咖啡君、卡泊三醇、降钙素、骨化三醇、胺苯戊酯、坎地沙坦西酯、坎利酸、卡培他滨、卷曲霉素、辣椒辣素、卡托普利、卡拉洛尔、卡巴铝 F、卡马西平、卡巴匹林钙、甘珀酸、卡比多巴、卡比马唑、卡比沙明、卡铂、carglumic acid、卡莫司汀、卡罗维林、卡替洛尔、卡维地洛、卡泊芬净、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢噻啉、头孢孟多、头孢唑林、头孢地尼、头孢吡肟、头孢他美、头孢克肟、头孢地秦、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢替安、头孢西丁、头孢匹罗、头孢泊肟、头孢泊肟普昔酯、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、塞来考昔、塞利洛尔、塞托肝素 (certoparin)、西替利嗪、溴化十六烷基三甲铵 (cetrimide)、溴化十六烷基三甲铵、西曲瑞克、西妥昔单抗、十六烷基吡啶鎓 (cetylpyridinium)、鹅去氧胆酸

(chenodeoxychols Ö ure)、奎尼丁、奎宁、奎宁柠檬酸铁 F、鞣酸奎宁 F、苯丁酸氮芥、氯霉素、chlorbutynol、氯己定、氯米达唑、三氯叔丁醇、氯喹、氯二甲酚、氯苯那敏、氯苯甘醚、氯苯沙明、氯丙嗪、氯普噻吨 (chlorprothexine)、氯噻酮、金霉素、氯唑沙宗、胆碱、硫酸软骨素、绒促性素  $\alpha$ 、绒毛膜促性腺激素、去氧大黄酮、糜蛋白酶、环索奈德、西氯他宁、环吡酮、环孢素、西多福韦、西司他丁、西拉普利、西咪替丁、cinacalcet、辛可卡因、桂利嗪、西诺西洋、环丙沙星、西沙必利、苯磺顺阿曲库胺、顺铂、西酞普兰、胞磷胆碱、克拉屈滨、克拉霉素、克拉维酸、氯马斯汀、克仑特罗克林霉素、氯碘羟喹、氯倍他索、氯倍他松、氯丁替诺、氯可托龙、氯膦酸、氯贝丁酯、氯米芬、氯米帕明、氯硝西洋、可乐定、氯帕胺、氯吡格雷、醋酸氯睾酮、肉毒梭状芽胞杆菌、克霉唑、氯羟喹、氯氮平、辅羧酶、秋水仙碱、胆骨化醇、考来维仑、考来替泊、考来烯胺、棕榈胆磷、多粘菌素 E、锌洗眼液 F、可的瑞林、促皮质素、可的松、甲酚、氯康唑、色甘酸、克罗米通、克立氟烷、香豆素、氨基氰、氰钴维他命、赛克力嗪、环丁酸醇、环喷托酯、环磷酰胺、环丝氨酸、赛庚啶、环丙孕酮、半胱氨酸、cytarabin、阿糖胞苷、

[0101] 2,4-二氯苄基乙醇、2-二乙氨基乙醇、达卡巴嗪、达珠单抗、更生霉素、达福普汀、dalteparin、达那肝素、达那唑、丹曲林、达哌唑、氮苯砒、darbepoetin alfa、达非那新、柔红霉素、deamol、地阿诺 (deanolace)、氮烯咪胺、氢氟酸十八烯胺 F、去铁酮、去铁胺、地拉普利、地美环素、地那维林、地普奥肽、dequalinium、地氟烷、地昔帕明、地西卢定、去乙酰毛花苷、地氯雷他定、地美尼诺、去氨加压素、去氧孕烯、去羟米松、去氧核糖核酸酶、detajminm、地塞米松、右氯苯那敏、右布洛芬、右酮洛芬、右雷佐生、右旋糖酐、右美沙芬、双醋瑞因、二醋吗啡、二苯西平、diboterminalfa、双氯芬酸、双氯非那胺、去羟肌苷、己二烯雌酚、地诺孕素、己烯雌酚、二氟沙星、二氟可龙、二氟尼柳、洋地黄毒苷、地高辛、双胍屈嗪、二氢麦角柯宁碱、双氢麦角汀、二氢麦角隐亭、二氢麦角胺、氢麦角碱、双氢速甾醇、二异丙胺、dikalinm clorazepate、地尔硫草、茶苯海明、二甲氨丙醇、二巯丙醇、二甲亚砷、二甲茛定、dinatriumselenit、地诺前列素、地诺前列酮、地奥司明、苯海拉明、地芬诺酯、二苯拉林、地匹福林、二羟丙茶碱、双嘧达莫、丙吡胺、氧化亚氮、distigmine、双硫仑、地葱酚、地西拉嗪、D-去甲伪麻黄碱、氢醌磺酸钙、多巴酚丁胺、多西紫杉醇、多非利特、多拉司琼、多潘立酮、多奈哌齐、多巴胺、多培沙明、阿法链道酶、多佐胺、度硫平、多沙普仑、多沙唑嗪、多塞平、多柔比星、多西环素、多西拉敏、六氢芬宁、氟哌利多、屈螺酮、drotrecogin alfa、度洛西汀、度他雄胺、地屈孕酮、N, N' -二羟甲基脲、

[0102] 依巴斯汀、益康唑、碘依可酯、efalizumab、依法韦仑、依氟鸟氨酸、柠檬酸铁 (III) 铵 F、超顺磁性三氧化二铁、依降钙素、依来曲普坦、依美斯汀、emeprium、emeprium carrageenate、依米丁、恩曲他滨、依那普利、依那普利拉、恩氟烷、enfuvirtide、依诺沙星、依诺肝素、恩他卡朋、麻黄碱、麻黄碱消旋麻黄碱、依匹斯汀、肾上腺素、表柔比星、依普利酮、阿法依伯汀、倍他依泊汀、 $\delta$  依伯汀、依前列醇、依普拉酮、依普罗沙坦、依他凝血素  $\alpha$ 、依替巴肽、eptotermin alfa、厄多司坦、ergocalciferol、麦角新碱、ergotamide、ertapenem、红霉素、依他普仑、艾司洛尔、艾美拉唑、雌二醇、雌莫司汀、雌三醇、雌酮、依他尼酸、香草二乙胺、依那西普、依沙吖啶、乙胺丁醇、依沙维林、炔雌醇、炔孕酮、乙琥胺、依替膦酸、依替福林、依托度酸、依托芬那酯、依托贝特、乙羟茶碱、依托咪酯、依托孕烯、依托泊苷、艾托考昔、依维莫司、exametazimus、依西美坦、依泽替米贝、

[0103] 3-氟酪氨酸、泛昔洛韦、法莫替丁、非尔氨酯、联苯乙酸、非洛地平、fenbufene、芬



地林、非诺贝特、非诺特罗、芬替康唑、非索非那定、纤维蛋白原、纤溶酶、非格司亭、非那雄胺、黄酮哌酯、氟卡尼、氟氯西林、氟康唑、氟达拉滨、氟桂利嗪、氟 [18F] 脱氧葡萄糖、氟氢可的松、氟芬那酸、氟马西尼、氟米松、氟桂利嗪、flunisolide, 氟轻松、醋酸氟轻松、氟可龙、氟奋乃静 (fluophenazine)、荧光素钠 dilaurate, 荧光素钠头孢匹胺、氟米龙、氟尿嘧啶、氟磷酸、氟甲硅烷、fluoxetine、氟西汀、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟吡汀、氟泼尼定、氟比洛芬、氟他胺、氟替卡松、氟曲马唑、氟伐他汀、氟伏沙明、亚叶酸、促卵泡素  $\alpha$ 、促卵泡素  $\beta$ 、叶酸、甲吡唑、福米韦生、fondaparinux、福美坦、福莫特罗、膦沙那韦、膦甲酸、磷雌酚、磷霉素、福辛普利、磷苯妥英、福莫司汀、新霉素 B、新霉素 B、夫罗曲普坦、氟维司群、呋塞米、夫沙芬净、夫西地酸、植酸、

[0104] 加巴喷丁、钆贝酸、钆布醇、钆双胺、钆喷酸、钆特醇、钆特酸、钆特酸-葡甲胺、钆塞酸、加兰他敏、戈洛帕米、更昔洛韦、加尼瑞克、加替沙星、吉西他滨、吉非贝齐、庆大霉素、吉培福林、孕二烯酮、格拉默、格列本脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、高血糖素、谷酰胺、谷氨酸、葡萄糖吡咯、格隆溴铵、乌拉尔甘草次酸、戈那瑞林、戈舍瑞林、短杆菌肽、格拉司琼、格帕沙星、灰黄霉素、g- 毒毛旋花子甙、guajacol、胍乙啶、胍法辛、

[0105]  $^{13}\text{C}$  脲、羟(基)丁酸、哈西奈德、卤泛群、卤米松、氟哌啶醇、氟烷、血红素、血卟啉、肝素、乙型肝炎疫苗、辛胺醇、海索比妥、人血白蛋白、海索苯定、海索那林、组胺、氢醌、后马托品、高氟奋乃静、人血白蛋白、玻璃酸酶、胍屈嗪、白毛茛分碱、氢醌、氢氯噻嗪、氢化可的松、铝碳酸镁、羟钴胺、羟基脲、羟氯喹、hydroxycine、羟胺、羟孕酮、羟嗪、羟甲香豆素、

[0106] 伊班膦酸、异波帕胺、替伊莫单抗、布洛芬、伊布利特、去甲氧正定霉素、异环磷酰胺、伊洛前列素、imatinib、甲磺酸伊马替尼、咪达普利、伊米苷酶、亚胺培南、丙米嗪、咪喹莫特、免疫花青苷 (immunocyanin)、茛唑啉、吲达帕胺、茛地那韦、氯化铟 [ $^{111}\text{In}$ ]、吲哚布芬、吲哚美辛、吲哚拉明、英夫利昔单抗、肌苷、胰岛素、门冬胰岛素、胰岛素地特胰岛素、甘精胰岛素、胰岛素 glulisine、赖脯胰岛素、干扰素  $\alpha$ 、干扰素  $\alpha$ -2b, 复合  $\alpha$  干扰素、干扰素  $\beta$ 、干扰素  $\beta$ -1a、干扰素  $\beta$ -1b、干扰素  $\gamma$ 、碘比醇、碘、碘达胺、碘克沙醇、碘 [ $^{123}\text{I}$ ] 氟潘、碘海醇、碘美普尔、碘帕醇、碘普罗胺、碘普罗胺、碘沙考、碘曲仑、碘曲西酸、碘佛醇、碘克沙酸、碘羟拉酸、ipatropium、厄贝沙坦、伊立替康、伊立替康、异帕米星、异米尼尔、异康唑、异氟烷、异亮氨酸、异烟肼、异烟胺、异丙肾上腺素、异山梨醇、异冬谷酸、异维 A 酸、异克舒令、伊拉地平、伊曲康唑、

[0107] 交沙霉素、

[0108] 高锰酸钾、血管舒缓素、卡那霉素、卡法根素、凯布宗、氯胺酮、酮康唑、酮洛芬、酮咯酸、酮替芬、胶原蛋白酶、杂酚油、

[0109] 拉贝洛尔、拉西地平、拉克替醇、拉米夫定、拉莫三嗪、兰瑞肽、兰索拉唑、laronidase、拉坦前列素、来氟米特、来格司亭、来匹卢定、乐卡地平、来曲唑、亮氨酸、亮丙瑞林、左洛沙星、左旋多巴、左乙拉西坦、左布诺洛尔、左布比卡因、左卡巴斯汀、左西替利嗪、左旋多巴、左氧氟沙星、左亚叶酸盐、左美丙嗪、evomepromazine、levomethadyl、左炔诺孕酮、左丙己君、左西孟旦、左甲状腺素、利多卡因、林可霉素、林旦、利奈唑胺、碘塞罗宁、赖诺普利、麦角乙脲、洛贝林、洛度沙胺、洛非帕明、洛美沙星、洛莫司汀、氯那唑酸、洛哌丁胺、洛匹那韦、氯雷他定、劳拉西洋、氯诺昔康、氯沙坦、氯替泼诺 (loteprednole)、洛伐他汀、

本芬醇、促黄体素  $\alpha$ 、赖甲环素、利奈孕酮、赖氨加压素、赖氨酸、

[0110] 氢氧化镁铝 (magaldrat)F、吡咯烷酮酸镁、L-天冬氨酸镁、锰福地吡、马尼地平、马普替林、甲苯达唑、美贝维林、甲氯芬酯、甲氯沙明、美克洛嗪、美屈孕酮、甲羟孕酮、mefenamic acid、甲氟喹、甲地孕酮、melagatran、美利曲辛、美哌隆 (melperol)、美法仑、美金刚、甲萘醌、米帕林、美帕曲星、美芬妥英、甲吖洛尔、甲哌卡因、美吡拉敏、对甲氧酚、巯乙胺、巯嘌呤、美罗培南、美沙拉秦、美司钠、美睾酮、甲琥胺、美他西洋、安乃近、metamphetamine、美替诺龙、醋酸美替诺龙、二甲双胍、甲胺太林、醋甲唑胺、乌洛托品、蛋氨酸、美索比妥、甲氨蝶呤、5-甲氧基补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素、甲基 5-氨基乙酰丙酸酯、溴甲贝那替秦、甲基多巴、甲麦角新碱、甲基强地松龙、甲紫、甲睾酮、亚甲蓝 (methylthioniumchloride)、美西麦角、甲地高辛、美替洛尔、甲氧氯普胺、美托洛尔、甲哌噻吨 (metrixene)、甲硝唑、美西律、美洛西林、米安色林、咪康唑、米多君、米非司酮、米格列醇、miglustat、米那普仑、米力农、米替福新、米诺环素、米诺地尔、米氮平、米索前列醇、二溴甘露醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、氯化米戊库瑞、mivacurionium、咪唑斯汀、吗氯贝胺、莫昔普利、莫拉司亭、吗多明、莫米松、一氯醋酸、孟鲁司特、莫罗凝血素  $\alpha$ 、莫沙维林、莫西沙星、莫索尼定、莫匹罗星、霉酚酸酯、

[0111] 那氟沙星、nadrolon decanonate、那屈肝素钙、萘呋胺、萘替芬、纳布啡、nalide、纳美芬、纳美酮、纳洛酮、纳曲酮、naluphine、萘甲唑林、2-萘酚、萘普生、那拉曲坦、那格列胺、金硫苹果酸钠、苯丁酸钠、氟化钠、玻璃酸钠、 $^{131}\text{I}$  碘化钠、 $^{99}\text{Mo}$  钼酸钠、苯丁酸钠、正丁基对氨基苯甲酸酯、正溴丁基东莨菪碱、奈必洛尔、奈多罗米、奈法唑酮、奈福泮、那非那韦、新霉素、新斯的明、甲硫酸新斯的明、奈替米星、奈韦拉平、正庚基-2-苯基甘氨酸酯、尼卡地平、麦角溴烟酯、尼可刹米、niclosamine、烟波克昔、尼可地尔、尼古丁、尼古丁醛、烟酰胺、nicotin resinate、烟酸、烟酸酯、烟醇、硝苯地平、尼氟酸、硝呋太尔、尼伐地平、尼美舒利、尼莫地平、尼莫唑、尼莫司汀 (nimustatine)、尼索地平、尼替西农、尼群地平、氧化亚氮、呋喃妥因、硝化甘油、尼扎替丁、N-甲麻黄碱、诺那凝血素  $\alpha$ 、诺香草胺、去甲肾上腺素、norelgestromin、去甲肾上腺素、炔诺酮、去甲苯福林、诺氟沙星、诺孕酯、炔诺孕酮、去甲替林、那可丁、制霉菌素、

[0112] 双复磷、八氟丙烷 (octafluoropropane)、辛凝血素  $\alpha$ 、奥托君、奥曲肽、odansetron、氧氟沙星、奥拉氟 F、奥氮平、奥美沙坦 medoxomil、奥洛他定、奥沙拉秦、奥美拉唑、奥莫康唑、昂丹司琼、奥匹哌醇、口服霍乱菌苗、奥西那林、奥利司他、鸟氨加压素、奥芬那君、奥塞米韦、骨源性蛋白-1 (BMP-7)、奥沙普秦、奥沙米特、奥卡西平、对羟福林酒石酸盐、奥昔卡因、奥昔康唑、奥洛福林、oxitropium、2-氧代-3-甲基丁酸 (butyric acid)、2-氧代-3-甲基缬草酸、2-氧代-3-苯基丙酸、2-氧代-4-甲基缬草酸、氧烯洛尔、奥布卡因、奥布卡因、奥昔布宁、奥昔布宁、奥昔非君、羟甲唑啉、土霉素、缩宫素、

[0113] 紫杉醇、帕利那韦、帕利珠单抗、palonosetron、帕米磷酸、泮库溴铵 (pancurmum)、泮托拉唑、罂粟碱、对乙酰氨基酚、副醛、帕瑞考昔、帕立骨化醇、parnaparin、巴龙霉素、帕罗西汀、培氟沙星、聚乙二醇非格斯亭、聚乙二醇干扰素  $\alpha$ 、培维索孟、培美曲塞、喷布洛尔、喷昔洛韦、五氟利多、青霉素、戊四硝酯、喷他脞、戊四氮、喷曲肽、木聚硫钠、己酮可可碱、喷托维林、培拉嗪、过氯酸、全氟戊烷、全氟异戊烷、全氟丙烷、培高利特、培哌普利、奋乃静、非那西丁、phenamazid、安替比林、非那吡啶、非尼拉敏、

苯酚、酚酞、酚苄明、苯氧甲基青霉素、苯丙香豆素、酚妥拉明、苯丙氨酸、保泰松、苯肾上腺素、苯丙醇胺、苯托沙敏、苯妥英、间苯三酚、福来君、酞磺胺噻唑、毒扁豆碱、维生素 K1、植物甾醇、苦味酸、毛果芸香碱、吡美莫司、匹莫齐特、匹维溴铵、吡啶洛尔、吡格列酮、匹泮哌隆、匹哌氮酯、哌库溴铵、吡哌酸、哌苯偶酯、哌拉西林、哌海茶碱、吡拉西坦、吡柔比星、吡布特罗、哌仑西平、哌睛米特、吡罗昔康、匹美西林、苯噻啶、鬼臼毒素、聚乙二醇单十二醚、聚卡波非、聚磷酸雌二醇、多粘菌素 B、多粘菌素 B、聚苯乙烯磺酸、吡非尔钠、丙缓脉灵、重酒石酸普拉马林、普拉克索、普拉洛芬、普拉睾酮、普伐他汀、普拉西洋、哌唑嗪、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、普瑞巴林、丙谷美辛 (preglumetacin)、普立地诺、丙胺卡因、伯氨喹、扑米酮、普鲁卡因、普鲁卡因胺、procarbazine、丙卡巴肼、丙环定 (procyclidin)、黄体酮、丙谷美辛、丙谷胺、氯胍、脯氨酸、异丙嗪、丙帕他莫、propafenone、心得安、丙匹西林、丙哌维林、丙泊酚、普萘洛尔、丙硫氧嘧啶、异丙安替比林、鱼精蛋白、硫酸鱼精蛋白、蛋白 c 丙硫喷地 (prithipendyl)、凝血素、丙硫异烟胺、普罗瑞林、丙美卡因、羟丙茶碱、伪麻黄碱、pulmonal、噻啶啶、吡嗪酰胺、吡啶斯的明、溴吡斯的明、吡哆醇、3-烟醇、乙胺嘧啶、吡硫醇、吡硫醇、连苯三酚、吡维铵、恩波吡维铵，

[0114] 氯化氨基汞、喹硫平、喹高利特、喹那普利、奎奴普丁，

[0115] 雷贝拉唑、racecadotril、消旋麻黄碱、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷米普利、雷尼替丁、雷沙吉兰、拉布立酶、萝巴新、瑞波西汀、瑞格列奈、瑞普特罗、利血平、间苯二酚、瑞替普酶、视黄醇、瑞维肝素、利巴韦林、核黄素、利福布汀、利福平、利福霉素、利福昔明、利美尼定、利鲁唑 (riluzol)、利美索龙、利塞膦酸、利培酮、利托那韦、美罗华、利伐斯的明、利扎曲坦、罗库溴铵、罗非考昔、罗平尼咯、罗哌卡因、罗哌卡因、罗格列酮、红色硫化汞 F、罗沙替丁、罗红霉素，

[0116] 沙丁胺醇、水杨酸、沙美特罗、硝酸、亚硝酸、沙维林、来昔决南钐 [<sup>153</sup>Sm]、沙奎那韦、六氟化硫、东莨菪碱、司来吉兰、二硫化硒、丝氨酸、舍莫瑞林、舍他康唑、舍吡啶、舍曲林、司维拉姆、七氟醚、西布曲明、氯化银 F、昔多芬、水飞蓟宾、辛伐他汀、西罗莫司、solifenacin、甲醛溶液、生长抑素、生长激素、索他洛尔、司谷氨酸、司巴丁、大观霉素、螺旋霉素、螺普利、螺内酯、司他夫定、链道酶、链激酶、链霉素、strontium ranelate、氯化锶、士的宁、硫糖铝 F、舒巴坦、磺索单抗、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺地索辛、磺胺脒、磺胺甲噻啶、磺胺甲 唑、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺美曲、对氨基苯磺酰胺、柳氮磺吡啶、磺胺噻唑、磺胺索嘧啶、舒林酸、舒洛地希、六氟化硫、舒必利、硫前列酮、舒他西林、舒噻美、舒马普坦、氯琥珀胆碱、

[0117] 他卡西醇、他克莫司、他达那非 (tadalafil)、他莫昔芬、坦洛新、他索纳明、牛磺罗定、他扎罗汀、三唑巴坦、替加氟、替考拉宁、泰利霉素、替米沙坦、替莫泊芬、替莫唑胺、替奈普酶、替尼泊苷、替诺福韦、替诺福韦 disoproxil、替诺昔康、特拉唑嗪、特比萘芬、特布他林、特非那定、特立帕肽、特立齐酮、特利加压素、睾酮、丙酸睾酮、十一烷酸睾酮、丁卡因、替可克肽、四环素、tetrafluoroborate-1+、替曲膦、四氢唑林、氯化亚铊 [<sup>201</sup>Tl]、可可碱、茶碱那林、茶碱那林、茶碱、甲巯咪唑、硫胺、硫乙拉嗪、硫秋水仙苷、硫喷妥钠、硫利达嗪、塞替派、苏氨酸、凝血酶、凝血酶原激酶、麝香草酚、促甲状腺素 α、噻加宾、噻奈普汀、硫必利、替勃龙、噻氯匹定、替鲁膦酸、噻吗洛尔、tinzaparin、噻康唑、硫鸟嘌呤、噻托溴铵、替拉扎特、替罗非班、巯异嘌呤、tizamide、替扎尼定、妥布霉素、妥卡尼、妥拉唑林、甲苯磺丁脲、托

卡朋、托芬那酸 (tolfenamic acid)、托美丁、托哌酮、托特罗定、托吡酯、托泊替康、托拉塞米、托瑞米芬、曲马唑啉、群多普利、氨甲环酸、反苯环丙胺、曲匹地尔、群司珠单抗、曲伏前列素、曲唑酮、维甲酸、曲安西龙、曲安奈德、氨苯蝶啶、三氯醋酸、triethylperazine、三氟拉嗪、三氟丙嗪、苯海索、曲美布汀、三甲卡因、曲美孕酮、曲美他嗪、甲氧苄啶、曲米帕明、曲吡那敏 (tripelenamine)、曲普利啶、曲普瑞林、曲托啉、曲磷胺、曲金刚胺、氨丁三醇、托吡卡胺、托烷司琼、trospium、色氨酸、氯筒箭毒碱、妥洛特罗、泰洛沙泊、酪氨酸、短杆菌素，

[0118] 乌诺前列酮、乌拉地尔 (urapid)、乌拉地尔、尿激酶、熊去氧胆酸，

[0119] 伐昔洛韦、伐地考昔、缬更昔洛韦、valinr、丙戊酸、缬沙坦、万古霉素、伐地那非、vecuronium (vecurmium)、维库溴铵、文拉法辛 (venlafaxin)、维拉帕米、维替泊芬、氨己烯酸、维洛沙秦 (viloxacine)、长春碱、长春胺、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、长春西丁、维喹地尔、伏立康唑、伏妥莫单抗，

[0120] 过氧化氢、

[0121] 尼可占替诺、ximelagatran、希帕胺、赛洛唑啉，

[0122] 育亨宾、氯化钇 <sup>90</sup>Y，

[0123] 扎西他滨、扎来普隆、扎那米韦、齐多夫定、醋酸锌二水合物、氯化锌、柠檬酸锌、硫酸锌、齐拉西酮、佐芬普利、唑来膦酸、佐米曲坦、唑吡坦、酒石酸唑吡坦、唑尼沙胺、佐匹克隆、佐替平、珠氯噻醇 (zucklopantexol)。

[0124] 上述化合物首先指本领域人员已知的国际非专利药名 (INN)。例如在世界卫生组织 (WHO) 的药用物质的国际非专利药名 (INN) 内可发现其它详细资料。

[0125] 在一个优选的实施方案中，本发明给药剂型含有一种物质 (A) 或许多种物质 (A)，选自 1,1,1-(3-二甲基氨基-3-苯基五亚甲基)-6-氟-1,3,4,9-四羟基吡喃并 [3,4-b] 吡啶，特别是其半柠檬酸盐；1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)五亚甲基]-1,3,4,9-四羟基吡喃并 [3,4-b] 吡啶，特别是其柠檬酸盐；及 1,1-[3-二甲基氨基-3-(2-噻吩基)五亚甲基]-1,3,4,9-四羟基吡喃并 [3,4-b]-6-氟-吡啶，特别是其半柠檬酸盐。上述物质为现有技术中已知的 (参见 WO 2004/043967, WO2005/066183)。

[0126] 另外，除了达到本发明给药剂型所需的抗破碎力外，可使用至少一种天然的、半合成的或合成的蜡 (D) (=组分 (D))。优选蜡的软化点至少为 50°C，更优选至少 55°C，仍然更优选至少 60°C，最优选至少 65°C 且特别的至少 70°C。特别优选加拿巴蜡和蜂蜡。非常特别优选加拿巴蜡。加拿巴蜡是一种得自腊棕榈掌的叶的天然蜡，具有的软化点至少 80°C。添加使用蜡组分，其与至少一种聚合物 (C) 共同使用，使用剂量保给药剂型的抗破碎力至少 400N，优选至少 500N。

[0127] 适于使用的赋形剂 (B) 为通常已知的用于制备固体给药剂型的赋形剂。优选的有，增塑剂例如三醋汀和聚乙二醇，优选低分子量的聚乙二醇；影响活性成分释放的赋形剂，优选疏水性或亲水性赋形剂，优选亲水聚合物，非常特别优选羟丙基甲基纤维素和 / 或抗氧化剂。优选用作亲水性基质材料的为聚合物，非常特别优选纤维素醚、纤维素酯和 / 或丙烯酸树脂。特别优选用作基质材料的为乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、羟甲基纤维素、聚 (甲基) 丙烯酸和 / 或其衍生物，例如其盐、酰胺或酯。

[0128] 适当的抗氧化剂为抗坏血酸、丁基羟基茴香醚 (BHA)、丁基羟甲苯 (BHT)、抗坏血

酸的盐、硫代甘油、亚磷酸、维生素 C、维生素 E 及其衍生物、亚硫酸氢钠，特别优选丁基羟甲苯、丁基羟基茴香醚和  $\alpha$ -生育酚。

[0129] 基于给药剂型的总重量，优选抗氧化剂的量占 0.01% 重量至 10% 重量，优选 0.03% 重量至 5% 重量。

[0130] 本发明给药剂型特征为由于其抗破碎力，它们不能通过常用粉碎方法例如用研钵和研棒粉碎。这就意味着过剂量实际不可能。然而为进一步提高本发明给药剂型的抗破碎力，本发明给药剂型可含有其它提高抗破碎力如赋形剂 (B) 的方法。

[0131] 本发明给药剂型优选为固体，并且适于口服、阴道用或直肠用，优选口服。优选其不为薄膜包衣形式。在另一个优选实施方案中，本发明给药剂型以片剂、胶囊形式或口腔渗透治疗装置 (OROS) 形式存在。

[0132] 在一个优选的实施方案中，本发明给药剂型以片剂存在。

[0133] 本发明给药剂型可以多颗粒形式存在，优选微片 (microtablets)、微胶囊 (microcapsules)、微丸 (micropellets)、颗粒、球体、珠或小丸，优选包装于优选用于口服的胶囊或压制为药片。因而优选每个这样的颗粒的抗破碎力至少 400N，任选其制得的药片同样如此。

[0134] 优选的多颗粒粒径或粒径分布在 0.1mm 至 3mm 范围内，特别优选在 0.5mm 至 2mm 范围内。依赖于所需给药剂型，一般赋形剂 (B) 也任选用于制备给药剂型。

[0135] 本发明给药剂型可通过不同方法制成，下列为更详细的解释，本发明也涉及这些方法任何可得到的给药剂型。

[0136] 生成本发明的给药剂型的方法，优选包括下列步骤：

[0137] (a) 混合组分 (A)、任选的 (B)、(C)、任选的 (D)，

[0138] (b) 任选预先形成获得自步骤 (A) 的混合物，优选加热和 / 或加压自 (A) 得到的混合物，其中提供的热量优选不足以加热组分 (C) 达到其软化点，

[0139] (c) 通过加热和加压硬化该混合物，其中可在加压期间和 / 或以前提供热量，且提供的热量足以加热组分 (C) 至少达到其软化点，

[0140] (d) 任选切断 (singulating) 该硬化的混合物，

[0141] (e) 任选将给药剂型加工成形和

[0142] (f) 任选用薄膜包衣包被。

[0143] 可直接加热或通过超声方法加热。可应用加压和 / 或成形而得到给药剂型，例如通过直接压片或通过适当挤压机特别使用双螺杆挤压机 (滚轴压模挤压机) 或行星齿轮挤压机。

[0144] 特别优选下列方法的变化：

[0145] 方法变化 1：

[0146] 在这个实施方案中，优选不使用挤压机产生本发明的给药剂型，其中将优选组分 (A)，任选的 (B)、(C) 及任选存在组分 (D) 混合且所得混合物，任选在制粒后，在加热前或加热同时定形为给药剂型。

[0147] 不使用挤压机进行加热并加压制成给药剂型。

[0148] 在本领域技术人员已知的混合器中混合组分 (A)，任选的 (B)、(C) 及任选的 (D)。该混合器可为例如滚轴混合器 (roll mixer)、振动混合器 (shaking mixer)、剪切混合器

(shear mixer) 或强制混合器 (compulsory mixer)。

[0149] 所得混合物优选通过在加热前或加热同时使用压力直接定形为本发明的给药剂型。例如该混合物可通过直接压片定形为片剂。在加热同时直接压片时,这种压片工具即下冲、上冲和压模用来加热将被压制的混合物至少达到聚合物组分 (C) 的软化点,然后压片。在加热前直接压片时,在压片前立刻加热将被压制的物质至少达到组分 (C) 的软化点,然后用压片工具压片。

[0150] 所以例如在 80°C 温度下,可使用带有上冲、下冲及用于直径 10mm 和曲度半径 8mm 片剂的压模压制 300mg 的粉末混合物,其中使用的压力例如 2kN 或 4kN 可维持例如 15 秒钟。

[0151] 所得的组分 (A), 任选 (B)、(C) 及任选的组分 (D) 的混合物也可首先制粒,然后在加热前或加热同时在使用压力下定形为本发明的给药剂型。

[0152] 持续每次使用的压力直到这种给药剂型具有至少 400N、420N、440N、460N、480N, 优选至少 500N 的抗破碎力。

[0153] 可通过湿制颗粒或熔化制粒 (melt granulation) 在已知的制粒机中完成制粒。

[0154] 每个已知的方法步骤,特别是加热及同时或继后使用压力制成本发明的给药剂型均不使用挤压机而完成。

[0155] 方法变化 2:

[0156] 在这种方法变化中,通过热压成形使用挤压机制成本发明给药剂型而没有观察到任何变色的挤出物。

[0157] 为研究由于热压成形所致的变色程度,首先确定不加入影响颜色的组分例如有色素或有色成分 (例如  $\alpha$ -生育酚) 的给药剂型的原料组成的混合物颜色。然后根据本发明将这种组合物热压成形,其中包括冷却挤出物的所有方法步骤均在惰性气体环境下完成。为了对照使用相同方法但没有惰性气体环境生产相同组合物。确定原料组成制成的本发明给药剂型和为对照目的制成的给药剂型的颜色。使用得自 Munsell Colour Company Baltimore, 马里兰州, 美国, 1966 版的 “Munsell Book of Colour” 的帮助完成测定。如果热压成形的本发明给药剂型的颜色具有鉴定为 No N 9.5 的颜色 / 但是大部分颜色鉴定为 No 5Y 9/1, 则热压成形归类为 “没有变色”。如果给药剂型的颜色鉴定为 No 5Y 9/2 或更高, 根据 Munsell Book of Colour 的测定, 该热压成形归类为 “有变色”。

[0158] 惊人的是,如果在惰性气体环境,优选在氮气下完成整个制造方法,通过挤压机热压成形本发明给药剂型,根据上述分类方法显示出没有变色。

[0159] 制造本发明给药剂型的本发明的这种变化特征是:

[0160] z) 混合组分 (A)、任选 (B)、(C) 和任选存在的组分 (D),

[0161] y) 在挤压机内加热所得混合物至少达组分 (C) 的软化点且通过使用挤压机出口产生力挤出混合物,

[0162] x) 切断仍然可塑的挤出物并定形为给药剂型或者

[0163] w) 冷却且任选再加热已切断的挤出物定形为给药剂型,

[0164] 其中方法步骤 y) 和 x) 及任选的方法步骤 z) 和 w) 在惰性气体环境,优选氮气环境下完成。

[0165] 根据方法步骤 z) 混合的组合物也可在挤压机内完成。

[0166] 在本领域技术人员已知的混合器中混合组分 (A), 任选的 (B)、(C) 及任选的 (D)。

该混合器可为例如滚轴混合器 (roll mixer)、振动混合器 (shaking mixer)、剪切混合器 (shear mixer) 或强制混合器 (compulsory mixer)。

[0167] 在各组分进一步混合前,本发明的组分 (C) 及任选存在的组分 (D) 优选与抗氧化剂联用。可通过混合两种组分 (C) 和抗氧化剂完成,优选通过将抗氧化剂溶解或混悬在易挥发溶剂中且与组分 (C) 和任选存在的组分 (D) 均匀混合为溶液或混悬液,并优选在惰性气体环境中干燥除去溶剂。

[0168] 优选在挤压机中加热混合物至少达到组分 (C) 的软化点,通过带有至少一个孔 (bore) 的压模 (die) 自挤压机挤出熔化的混合物。

[0169] 执行本发明的方法步骤需要使用适当的挤压机,优选螺杆挤压机 (滚轴压模挤压机),其中特别优选装置两个螺杆 (滚轴)。

[0170] 优选的挤出使挤出股的膨胀优选最大为 50%,即当使用例如 6mm 的挤出压模,挤出股的直径最大应该为 9mm。更优选的,挤出股最大膨胀 40%,仍然更优选最大 35%,最优选最大 30% 且特别的最大 25%。令人惊奇的发现如果挤压机内挤出物质受到剧烈的机械应力,挤出股发生显著膨胀因而产生挤出股不需要的错误性质,特别是机械性质。

[0171] 优选的,挤压机包含至少两个温度带,其中在为进料区下游和任选的混合区的第一个温度带内,加热混合物至少达组分 (C) 的软化点。混合物的处理量优选每小时 2.0kg 至 8.0kg。

[0172] 加热至少至组分 (C) 的软化点后,熔化的混合物通过螺杆运输,进一步均匀化、压缩或压紧,使其在挤压机压模出现前具有最小 5 巴的压力,优选至少 10 巴,且通过压模挤出为依赖于压模包含的孔的数目的单挤出股或多挤出股。压模的几何形状或孔的几何形状可自由选择。例如压模或孔可具有园形、长方形或椭圆形横切面,其中圆形横切面优选直径为 0.1mm 至 15mm,长方形横切面优选的最大长为 21mm 宽为 10mm。优选的压模或孔具有圆形横切面。本发明使用的挤压机的外罩可加热或冷却。计划好相应的温度控制即加热或冷却使需挤出的混合物至少平均温度 (产物温度) 与组分 (C) 的软化点一致且不高于可能破碎生理学活性物质 (A) 的温度。优选的,待挤出的混合物的温度调整到 180°C 以下,优选低于 150°C,但是至少达到组分 (C) 的软化温度。

[0173] 挤出熔化的混合物,且任选冷却挤出单股或多股后,优选切断 (singulated) 挤出物。可优选通过用回转或旋转刀、水力喷射刀、金属丝、刀片或激光刀切割挤出物完成切断。

[0174] 根据本发明,中间产品或最终储存的任选切断的挤出物或最终塑型的给药剂型不需要惰性气体环境。

[0175] 切断的挤出物可用常规方法制粒或压制成片从而最后定形为 (shaped) 给药剂型。但是也可能不切断挤出股,而通过逆时针旋转在外套筒包含相对凹槽的轮压机滚轴形成最终的形状,优选片剂,且通过常规方法切断。

[0176] 如果任选切断的挤出物不立即定形为最后剂型而是冷却储存,那么储存期后,应提供惰性气体环境,优选氮气,且在加热储存的挤出物至可塑及最后定形为给药剂型的期间必须维持提供。

[0177] 挤压机内应用的至少施加到可塑混合物的压力通过控制挤压机内运送装置的转速及其几何形状调整,也通过度量确定外口尺寸调整,以这种方式在挤压机内建立挤出可塑混合物所需的压力,优选先于挤出立刻建立。可通过简单预试验确定每个特定组分所需

的挤出参数,从而制成给药剂型的抗破碎力至少 400N,优选至少 500N。

[0178] 可使用适于挤出的例如 Leistritz(纽伦堡)制造的双-螺杆-挤压机(twin-screw-extruder),型号 Micro 27 GL 40 D,螺杆直径 18mm。可使用具有偏心螺杆尖的螺杆。可使用直径 8mm 圆形切面压模作为压模。整个挤出方法应在 N<sub>2</sub> 气下完成。挤出参数可调整至例如下列数值:螺杆速度:100rpm,处理量:4kg/h,产物温度:125℃,外罩温度:120℃。

[0179] 方法变化 3:

[0180] 使用这种方法变化制成本发明给药剂型,采用超声方法加热。

[0181] 最后,首先制成至少组分(A)和组分(C)(=粘合剂)的均匀混合物。其它赋形剂例如充填剂、增塑剂、润滑剂或染料也可结合入此混合物中。优选使用低分子量的聚乙二醇作为增塑剂。

[0182] 可用常规混和器进行混合。适当混和器的实例为滚筒式混合器,也称为转鼓混合器、鼓式混合器或回转圆筒混合机,罐式混合器(container mixers)、桶式混合器(barrel mixers)(鼓环混和器或滚筒混和器)或振动混合器、剪切混合器、强制混合器、plough bar mixers、行星捏和-混合器、Z捏和机、曲拐式捏和机(sigma kneaders)、流体混合器或高强度混合器。

[0183] 尤其通过混合物质的自由流动特性及粘合强度确定适当混合器的选择。

[0184] 然后将混合物成形。优选应用超声处理期间或使用后优选通过紧压法成形此混合物。

[0185] 在超声处理期间,特别优选混合物与超声设备的超声发生杆(sonotrode)直接接触。本发明方法中优选使用如图 1 所示的超声设备。

[0186] 在图 1 中,(1)表示施加所需压力的加压器(press),(2)转换器,(3)升压器,(4)超声发生杆(sonotrode),(5)成形压模,(6)下冲,(7)基板,(8)和(9)超声发生器和设备控制器。使用的参考数字仅适用于图 1。

[0187] 在超声处理期间,应维持的频率为 1kHz 至 2MHz,优选 15kHz 至 40kHz。进行超声处理直至达到聚合物(C)软化。优选几秒内达到,特别优选在 0.1-5 秒内达到,优选 0.5-3 秒。

[0188] 超声处理和应用压力保证均匀的能量转移因而迅速且均匀的获得混合物的热压结物。制成的给药剂型的抗破碎力至少为 400N,优选至少 500N,其因而不可被粉碎。

[0189] 进行定形前,混合物在混合操作后制粒,然后通过超声处理及采用压力将所得颗粒定形为给药剂型例如片剂。可在本领域人员已知的机器和仪器内完成制粒。

[0190] 如果用湿制粒法制粒,可使用水或含水溶液例如乙醇/水或异丙醇/水作为颗粒化液体。

[0191] 混合物或由其制成的颗粒也可熔化挤出而进一步成形,其中通过超声处理并使用压力熔化混合物,然后通过压模挤出。这种方法所得的多股或单股可使用已知设备切断为所需长度。以这种方法切断的成形物可任选进一步使用超声处理并使用压力定形为最终形式。

[0192] 优选通过在适当模具内使用压力最终定形为给药剂型。

[0193] 也可按照压延方法通过首先增塑混合物或由超声处理并加压制成的颗粒,且通过



适当的压模挤出而制成上述形成的物品。这些挤出物然后在两个逆时针旋转的造型滚筒间优选在加压下定形为最终剂型。

[0194] 正如已经提及的,使用物质(A)和聚合物(C)成形制成最终给药剂型,具有抗破碎力至少400N,优选至少500N,优选以粉末形式使用压力直接压制而成,其中加压前或加压期间超声处理此混合物。压力最大为通常用来成形给药剂型例如片剂或用来压制颗粒为相应最终剂型的所用压力。

[0195] 根据本发明制成的片剂也可多层片剂。

[0196] 在多层片剂情况下,至少含有物质(A)的层应用超声处理且施加压力。

[0197] 相应需要采用的压力也可通过挤出滚筒或压延滚筒施加于混合物。优选的,通过直接压制给药剂型组分的粉末混合物或由此形成的相应粒料进行给药剂型成形,其中优选在成形前或成形期间用超声处理。持续这种处理直至聚合物(C)软化,通常在不到1秒最多5秒内完成。

[0198] 适当的压力器为例如具有平面压力表面的Branson WPS,94-003-A,Pneumatic(Branson Ultraschall,Dietzenbach,德国)。适当的发生器(2000W)为例如超声发生杆直径为12mm的Branson PG-220A,94-001-A analogue(Branson Ultraschall)。可使用直径12mm的压模,其中压模底部由平面压力表面且直径12mm的下冲组成。塑性化适当参数为频率:20kHz;振幅:50%;压力:250N。通过超声发生杆的超声处理和加压可维持0.5秒,例如其中超声处理和加压优选同时进行。

[0199] 方法变化4:

[0200] 用这种方法变化制备本发明给药剂型,用星形齿轮挤压机处理组分(A)、(C)和任选(D)及任选存在的赋形剂(B),例如抗氧化剂、增塑剂和/或缓释赋形剂从而得到本发明给药剂型。

[0201] 已知并已经描述尤其在Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I(1989)"Grundlagen"内第1.2章"Klassifizierung von Extrudern",第4-6页中详细描述了行星齿轮挤压机。相应描述通过引用结合到本文中。

[0202] 下面关于图2和图3解释了行星齿轮挤压机在本发明方法中的用途。这些解释仅作为实例提供而不是限制本发明的总体概念。

[0203] 图2显示行星齿轮挤压机的横断面,

[0204] 图3显示行星齿轮挤压机的操作模式。

[0205] 图2显示可使用于本发明方法中的行星齿轮挤压机。这种挤压机基本包含轴1,其相对于上面所列待挤出组分的混合物的传输方向,首先将轴1制成加料螺杆5,然后将其制成行星齿轮挤压机的中心转轴3。环绕着中心转轴3,优选排列3到7个行星转轴4,然后再用外罩6形式的套管环绕。

[0206] 在行星齿轮挤压机中,本发明方法中使用的挤出组合物制成给药剂型优选的步骤如下,参见图2。如箭头2所示,用分配设备7将待挤出组分分配进入加料螺杆5的区域中并通过其旋转(驱动器未显示)沿中心转轴3方向传输。本领域技术人员将理解可能在加料螺杆部分混合原料(组分)。可是也可能预先混合给药剂型组分并经分配设备7分配这种混合物进入加料螺杆5。运送该混合物进入行星齿轮挤压机进入加料区。至少加热至组分(C)的软化点,混合物熔化并将熔化的混合物运送进入中心转轴区,即挤出区,通过中心

转轴 3 和行星转轴 4 的相互作用进一步搅拌均匀、压缩或压紧,通过压模 8 挤出为一个挤出股或多个挤出股,根据压模含有多少个压孔而定。压模几何形状或压孔的几何形状自由选择。因此,压模或压孔可显示圆形、长方形或椭圆形横切面,其中圆形横切面优选直径为 0.1mm 至 15mm,长方形横切面优选最大的纵长边 21mm 及宽为 10mm。这种挤出压模也可采用槽形压模的形式。优选的压模或压孔具有圆形、椭圆形或长方形横切面。本发明使用的行星齿轮挤压机的套管 6 可加热或冷却。控制好相应的温度控制即加热或冷却使需挤出的混合物至少平均温度(产物温度)与组分(C)的软化点一致且不高于可能破坏生理学活性物质(A)的温度。优选的,待挤出的混合物的温度调整到 180℃ 以下,优选低于 150℃,但是至少达到组分(C)的软化温度。参考的数字仅用于描述图 2 和图 3。

[0207] 然后挤出熔化的混合物,且任选冷却挤出单股或多股后,切断(singulated)挤出物(图 2 中未显示)。可优选通过用回转或旋转刀、水力喷射刀、金属丝、刀片或激光刀切割挤出物完成切断。

[0208] 优选以圆盘形式存在的切断的挤出物任选进一步冷却后,任选再定形为最终给药剂型,其中如果需要可再次加热。

[0209] 这种成形,例如定形为片剂,可在塑料挤压机中进行,用两个优选在滚动套筒内带有用于塑性化的相对凹槽的逆时针旋转滚轴加压成形,用设计的凹槽确定片剂形态。

[0210] 但是,也可能用任选加热压模的辅助设备和至少一个成形冲头的切断挤压机制成片剂。最终可优选使用挤出股切断后所得的圆柱状颗粒。除了压制为片剂外,这些颗粒或其它多颗粒成形得到的例如小药丸或球形体也可包装在作为本发明给药剂型使用的胶囊内。

[0211] 在一个优选的实施方案中,通过挤出压模上许多的压孔挤出的挤出股在冷却后,任选以结绳方式交织或结扎聚集而制成比单个股更粗的股。这种股可任选通过适当溶剂部分溶解进一步处理,或通过加热到聚合物(C)的软化点进一步处理,且任选以与上述单股切断和成形一致方法清除溶剂。

[0212] 图 3 显示行星齿轮挤出机的横断面。围绕转动中心转轴 3 排列至少 3 个位于所述 6 中的行星转轴 4,其侧面 41 一方面与中心转轴 4 的侧面 31 相互作用,另一方面与行星齿轮挤压机的套管 6 的侧面 61 相互作用。中心转轴 3 的转动和各侧面的滚动引起行星转轴 4 各自绕其自身轴转动,如箭头 42 所示;并围绕中心转轴 4 转动,如箭头 43 所示。这样达到制备本发明给药剂型的本发明组分混合物所需的压缩或压紧。参考数字仅涉及图 2 和图 3。

[0213] 如有必要,使用的行星齿轮挤压机可仅包括一个挤出区但是至少有一个其它区域,以便于被挤出混合物也可任选排气。

[0214] 本发明步骤可不连续地或连续的进行,优选连续进行。

[0215] 适当的挤压机为例如型号 BCG10(LBB Bohle,Ennigerloh,德国)的带有 4 个行星转轴的行星齿轮挤压机,挤出压模直径为 8mm。适当的重量分析量为 3.0kg/小时。可在例如转速为 28.6rpm 及产品温度为约 88℃ 下进行挤出。

[0216] 方法变化 5:

[0217] 根据制备本发明给药剂型的这种变化,通过处理组分(A)、(C)和任选(D)及任选存在的赋形剂(B),例如抗氧化剂、增塑剂和/或缓释赋形剂,另外添加组分(C)即聚合物或多种聚合物(C)的溶剂从而得到本发明给药剂型。

[0218] 最后混合组分 (A)、任选的 (B)、(C) 和任选存在的组分 (D), 添加溶剂后及任选制粒后, 成形所得制剂混合物而制成给药剂型。

[0219] 在本领域技术人员已知的混合器中混合组分 (A)、任选的 (B)、(C) 和任选的 (D)。这些混合器可为例如滚筒式混合器、振动混合器、剪切混合器或强制混合器。

[0220] 加入至少均匀湿润制剂混合物的量的聚合物 (C) 的溶剂。

[0221] 适当的聚合物 (C) 的溶剂优选为含水溶剂例如水, 水和脂肪醇的混合物, 优选 C1-C6 醇、酯、醚、碳氢化合物, 特别优选蒸馏水、短链醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或含水醇溶液。

[0222] 优选在搅拌下加入溶剂。然后干燥均匀润湿的组合物。优选通过在组合物不可能脱色的温度下加热干燥。可通过简单预试验确定温度。

[0223] 干燥前或干燥后, 组合物可分成优选各部分对应单剂量给药剂型的多个部分。然后成形相应干燥的部分制成给药剂型。

[0224] 优选使用压片剂完成。

[0225] 也可能在加入溶剂前润湿制剂混合物, 优选在模型中分配制剂混合物为多个部分, 搅拌下分散在液体分散剂中, 然后加入溶剂。如果组分 (C) 不溶解于分散剂则分散剂必须与溶剂可混合。

[0226] 适当的分散剂优选亲水性溶剂, 例如脂肪醇、酮、酯。优选使用短链醇。

[0227] 或者也可以溶剂发泡性结合进制剂混合物的方式润湿制剂混合物。这种溶剂的泡沫优选用高速混合器产生, 优选加入常规泡沫稳定剂。适当的稳定剂为例如亲水性聚合物例如羟丙基甲基纤维素。

[0228] 优选的在搅拌下也将泡沫结合进制剂混合物中, 优选形成制粒组合物。

[0229] 在分成符合单剂量的给药剂型的多个部分以前或以后, 干燥制粒组合物并定形为给药剂型。

[0230] 如上述方法干燥和成形。也可通过将可形成糊状物的量的溶剂加入到制剂混合物中执行本发明方法。

[0231] 可如上述解释进行干燥以前或以后, 这种糊状物可分成多个部分且干燥各部分, 进一步分成单剂量给药剂型相应的部分后, 成形或转化而制得给药剂型。

[0232] 可通过筛分或股成形器 (strand former) 制备挤出股形式的多个部分。优选切断干燥后挤出股并形成制成给药剂型。这种成形优选通过压片机使用成形滚筒或带有滚轴的成形带 (shaping belts) 完成成形。

[0233] 也可能将糊状物转化为平面结构并冲压 (stamp) 干燥后给药剂型。

[0234] 有利的是, 通过挤压机处理糊状物, 其中根据挤压类型制成条状结构或平面结构, 通过斩、切或印模切断。可如上所述成形、成形或冲压的各部分从而制成给药剂型。本领域技术人员已知这些相应设备。

[0235] 至于这一点, 此处本发明方法可连续进行或不连续进行。

[0236] 也可能向制剂混合物中加入至少溶解聚合物组分 (C) 的溶剂。优选这种溶液或分散体 / 混悬液转换为平面结构, 其中优选使用带有平头压模或将溶液放置在平面支持物上。

[0237] 如上所述, 干燥后可通过冲压 (stamping) 或延压从平面结构获得给药剂型。也可

如上所述将其转换为溶液为挤出股并优选干燥后切断,并定形而制成给药剂型。

[0238] 或者这种溶液也可分成各部分,干燥后各自对应于单位剂量的给药剂型,其中优选使用为此目的准备的对应于成形单位给药剂型的模型。

[0239] 如果这种溶液分成了任何需要部分,干燥后各部分可任选再合并且成形而得到给药剂型例如包装于胶囊或压制为片剂。

[0240] 优选在 20°C 至 40°C 的温度下处理结合溶剂的制剂混合物,其中除干燥清除溶剂及任选存在的分散剂外,不使用更高温度。选择的干燥温度必须低于组分分解温度。任选成形获得给药剂型后,可按上述方法进一步干燥。

[0241] 为制成本发明给药剂型也可能联用上述方法变化中的个别步骤。

[0242] 上述方法变化 2 和变化 4 包括挤出包含组分 (A)、(C)、任选的 (B) 和任选的 (D) 的组分。优选通过双螺杆挤压机或行星齿轮挤压机进行挤出,其中特别优选双螺杆挤压机。

[0243] 令人惊奇的发现通过行星齿轮挤压机和双螺杆挤压机得到的挤出物显示有益的形态。例如已经发现在适当条件下,挤出物被可称为挤出皮 (" extrusion skin" ) 的外壳环绕。所述挤出皮可视为套筒样结构或管状结构,形成围绕其纵挤出轴的挤出物周缘部分,而使所述套筒样或管状结构的外表面形成包围挤出物的封闭外壳。通常仅挤出物前面不被挤出皮覆盖。

[0244] 挤出皮形态与挤出物核心不同,其以套筒样方式围绕且优选以无缝方式连接。通常,挤出皮在挤出物横断面内肉眼可见,任选通过显微镜可见,由于形成核心材料的形态与形成挤出皮的形态不同,它们的光学特性也不同。显示由于挤出过程,形成挤出皮的材料接触的机械和温度环境与形成挤出物核心的物质接触的环境不同,结果得到形态学上不均匀的挤出股,例如如果使用圆形挤出压模则得到辐射对称挤出股。因此,通常通过其形态学,而优选不通过其组成,特别是不通过组分 (A)、组分 (C)、任选的 (B) 和任选的 (D) 的相对含量区分形成挤出皮的材料与形成核心的材料。

[0245] 挤出皮通常以独立于选定的挤出压模几何形状的单片管状套筒覆盖整个挤出物外壳。因此挤出物可具有圆形、椭圆形或甚至其它横断面。

[0246] 挤出皮优选具有相同厚度。优选的挤出皮厚度范围为 0.1mm-4.0mm,更优选 0.15mm-3.5mm,仍然更优选 0.2mm-3.0mm,最优选 0.2mm-2.5mm 且特别的 0.2mm-2.0mm。在一个优选的实施方案中,两个相对边的挤出皮厚度总计达到挤出物直径的 0.5% -50%,更优选 1.0% -40%,仍然更优选 1.5% -35%,最优选 2.0% -30% 且特别优选 2.5% -25%。

[0247] 图 4 显示挤出物 (71) 的概括视图,套筒样挤出皮 (72) 围绕纵向挤出轴 (74) 完全包围核心 (73)。挤出皮 (extrusion skin) 的外表面 (72) 形成挤出物 (71) 的外壳 (75)。

[0248] 已经惊人的发现这种具有挤出皮的挤出物具有有益的机械性质。因为可方便的处理,特别是切断和 / 或成形,它们特别适于作为本发明给药剂型的中间产物。

[0249] 如果通过挤出过程制成本发明给药剂型,其中所得上述带有挤出皮的挤出物作为中间产物,由此获得的优选给药剂型特征为具有独特的形态。

[0250] 在一个优选的实施方案中,那些在挤出中间产物内形成挤出皮的区域也可用肉眼,任选用显微镜在给药剂型横切面内看到。这是由于通常进一步处理,尤其是切断和 / 或成形挤出物,引起形成挤出皮及维持形成核心的材料的不同性质和由此产生的不同的光学特性。然后,在进一步将挤出物 (中间产物) 加工为给药剂型期间出现的给药剂型的这个

区域,称作“套筒形区”(“sleeve-shaped region”)。

[0251] 优选本发明给药剂型包含一个套筒形区和位于其中的核心。关于这一点,优选套筒形区与核心无缝连接。优选套筒形区和核心具有基本相同化学组成,即基本相同含量的组分(A)、(C)、任选的(B)和任选的(D)。关于这一点,形成套筒形区的材料形态上与形成核心材料不同。通常,形态不同也意味着不同的光学特性,造成套筒形区和核心在给药剂型的横切面上肉眼可见。

[0252] 如果用例如薄膜包衣包被本发明给药剂型,套筒形区排列在薄膜包衣与核心之间。

[0253] 既然可用不同方法处理含有挤出皮(中间产物)的挤出物从而得到本发明给药剂型,套筒形区可在本发明给药剂型内采用不同排列和伸展(方式)。但是,所有排列的共同点是套筒形区部分覆盖核心表面,但是通常不完全覆盖。优选不覆盖核心的两个相对表面,或至少不完全覆盖套筒形区。换句话说,套筒形区优选在相对边上具有两个开口/凹槽。

[0254] 套筒形区可具有均匀的层厚度。但是在处理期间挤出物的成形(例如加压)可导致挤出皮不同区域压缩或伸展程度不同从而造成给药剂型内套筒形区层厚度可能不同。

[0255] 优选套筒形区厚度范围为0.1mm-4.0mm,更优选0.15mm-3.5mm,仍然更优选0.2mm-3.0mm,最优选0.2mm-2.5mm且特别的0.2mm-2.0mm。

[0256] 图5A和图5B为本发明给药剂型内套筒形区的优选排列的两种概略视图。对于这一点,本给药剂型(81)包含一个套筒形区(82),部分环绕着核心(83)。但是核心(83)的对立的表面(84a)和(84b)没有被套筒形区(82)覆盖。

[0257] 优选本发明生产方法持续不断进行。优选本方法包括挤出组分(A)、(C)、任选的(B)和任选的(D)的均匀混合物。关于这一点,特别有利于所得中间产物,例如挤出所得挤出股具有相同性质。特别是需要的均匀密度、活性物质的均匀分布、均一的机械性质、均匀的孔隙、均匀的表面磨光等。仅仅在这些情况下可保证统一性的药理性质例如释放图谱的稳定性及废品量保持在低水平。

[0258] 优选完成本发明方法时可有废品的量低于25%,更优选低于20%,最优选低于15%且特别的低于10%,其中废品标准为FDA标准,当比较两个给药剂型,优选同一批次取样考虑组分(A)含量的相互间差异(intervariability),其释放图谱和/或给药剂型密度。

[0259] 令人惊奇的发现可通过双螺杆挤压机和行星齿轮挤压机得到上述性质,其中特别优选双螺杆挤压机。

[0260] 优选本发明方法包括优选行星齿轮挤压机或双螺杆挤压机挤出组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)的混合物。为得到最终给药剂型,挤出后优选切断、成形及任选包被挤出物。

[0261] 在本发明方法的一个优选的实施方案中,定形可塑状态下组分(A)、(C),任选(B)和任选(D)的混合物。令人惊异的发现挤出的特定聚合物(C),尤其是高分子量的聚环氧乙烷产生的中间产物显示一定的弹性复原性,即一定的恢复能力:如果在室温下成形切断后挤出物,例如通过压力成形,所得给药剂型由于储存在应力情况(conditions of stress)下倾向于恢复到其原始外部形状,即恢复到其成形前的形态。

[0262] 给药剂型形态在应力条件下例如在40°C/75%RH下储存期间也可由其他原因导致不稳定。

[0263] 由于恢复其外部形态, 给药剂型的许多性质发生变化, 弹性复原性显著损害给药剂型的储存稳定性。由于其他原因导致的任何外部形态变化也损害储存稳定性。

[0264] 已经发现例如依赖于挤出条件, 挤出物可发生显著膨胀, 由此导致挤出物体积增加即其密度降低。这种膨胀可通过后来的给切断的挤出物施加有效压力补偿, 因为在这种条件下可逆转材料的膨胀。

[0265] 但是如果在室温下进行加压成形, 压制的挤出物的弹性复原性使其膨胀和扩展, 导致给药剂型的体积显著增加。

[0266] 已经惊奇的发现如果在提高的温度下进行切断后的挤出物即可塑状态下组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)的混合物成形可抑制这种类型的弹性复原性。优选的例如通过片剂加压器在至少1kN的压力下, 更优选在2kN-50kN的范围内进行定形。优选的在低于组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)的混合物的熔点范围约40°C, 更优选约30°C且特别的约25°C的温度下进行定形。可通过常规方法, 优选通过DSC(例如用DSC型号2920(TA Instruments, New Castle)和流速为150ml/min的超高纯度氮气作为吹扫气体测定所得混合物的熔点范围; 适当的样品重量为10-20mg, 密封于非全密封(nonhermetic)铝盘中; 温度梯度10°C/min)。

[0267] 在一个优选的实施方案中, 如果在40°C和75%RH下储存至少12小时, 优选至少24小时, 优选在开放容器中储存, 本发明给药剂型的外形基本没有改变。

[0268] 在一个优选的实施方案中, 如果在低于组分(A)、(C)、任选(B)和任选(D)的混合物的熔点范围20°C的温度下, 任选在40°C和75%RH下储存至少12小时, 优选至少24小时, 本发明给药剂型的体积增加不超过20%或17.5%, 更优选不超过15%或12.5%, 仍然更优选不超过10%或7.5%, 最优选不超过6.0%、5.0%或4.0%且特别的不超过3.0%、2.0%或1.0%。

[0269] 本发明给药剂型显示出活性成分的控制释放。对于这一点患者用药优选适于每天两次。

[0270] 本发明给药剂型可包含至少部分以进一步缓慢释放形式释放的一种或多种物质(A), 其中可通过本领域技术人员已知的常规材料和方法, 例如通过将物质包埋于缓释基质中或通过应用一个或多个缓释包衣达到缓慢释放。但是必须控制物质的释放, 使添加的缓释材料不损害所需硬度。

[0271] 优选通过将物质包埋入基质中达到本发明给药剂型的控制释放。作为基质材料的赋形剂控制这种释放。基质材料可为例如亲水性凝胶形式材料, 物质主要通过扩散进行释放; 或为疏水性材料, 物质主要通过扩散自基质内小孔释放。

[0272] 本领域技术人员已知的生理上适合的亲水性物质可作为基质材料使用。优选聚合物特别优选纤维素醚、纤维素酯和/或丙烯酸树脂作为亲水性基质材料使用。乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、羟甲基纤维素、聚(甲基)丙烯酸和/或其衍生物例如其盐、酰胺或酯非常特别的优选作为基质材料使用。

[0273] 同样优选疏水性物质制成的基质材料, 例如疏水性聚合物、蜡、脂肪、长链脂肪酸、脂肪醇或其相应的酯、醚或其混合物。C12-C30脂肪酸和/或C12-C30脂肪醇的一葡基甘油二酯或二葡基甘油二酯和/或蜡或其混合物特别优选作为疏水性材料使用。

[0274] 也可能使用上述亲水性和疏水性物质的混合物作为基质材料。

[0275] 加入组分 (C) 及任选存在的组分 (D) 使抗破碎力至少达 400N, 根据本发明需要其可进一步作为其他基质材料使用。

[0276] 如果本发明给药剂型意图用于口服给药, 也可优选包含抗胃液的包衣且在释放环境 pH 值下释放。通过这种包衣, 可能保证本发明给药剂型经过胃而不溶解且活性成分仅在肠内释放。这种抗胃液的包衣优选在 pH 值 5-7.5 之间溶解。

[0277] 本领域技术人员已知用于活性成分缓慢释放和用于抗胃液包衣的相应的材料和方法, 例如 Kurt H Bauer、K Lehmann、Hermann P Osterwald、Rothgang、Gerhart 所著的 "Coated Pharmaceutical Dosage Forms-Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" (包被药物剂型-基础制造技术、生物药学、试验方法和原料), 第 1 版, 1998, Medpharm Scientific Publishers。相应文献通过参考引入本文并结合到本文。

[0278] 本发明的一个目标涉及上述生理学活性物质 (A) 和 / 或上述合成或天然的聚合物 (C) 的用途, 用来制备预防和 / 或治疗疾病和阻止生理学活性物质 (A) 过量特别是用机械方法粉碎给药剂型导致的过量的本发明给药剂型。

[0279] 本发明的一个目标涉及上述生理学活性物质 (A) 和 / 或上述合成或天然的聚合物 (C) 的用途, 用来制备防止由机械作用粉碎给药剂型导致非有意破坏特别是消除生理学活性物质 (A) 的缓慢释放的本发明给药剂型。

[0280] 本发明进一步涉及本发明给药剂型的用途, 用来制备预防和 / 或治疗疾病和阻止生理学活性物质 (A) 过量特别是用机械方法粉碎给药剂型导致的过量的药物。

[0281] 最后, 本发明涉及本发明给药剂型的用途, 用来制备防止由机械作用粉碎给药剂型导致非有意破坏特别是消除生理学活性物质 (A) 的缓慢释放的药物。

[0282] 至于这一点, 所述机械作用优选选自咀嚼、在研钵中研碎、捣碎及使用粉碎常规给药剂型的仪器。

[0283] 根据所述测量方法确定本发明给药剂型的抗破碎力, 其中也试验除片剂外的给药剂型。

[0284] 为测量本发明给药剂型的抗破碎力, 生产直径 10mm、高度 5mm 的给药剂型, 优选片剂。

[0285] 使用的这些给药剂型, 优选片剂, 根据欧洲药典 1997, 第 143、144 页, 方法第 No 2.9.8. 号中公开的测定片剂的抗破碎力方法使用下列所述仪器测定给药剂型的抗破碎力。用于测量的仪器为 "Zwick Z 2.5" 物质试验仪,  $F_{max} = 2.5kN$ , 具有 1150mm 的最大拉伸, 其应装置一个柱和一个转轴, 其后 100mm 的间隙, 速度在 0.1-800mm/min 之间调节, 连同使用 testControl 软件。使用制造商试验证明书, 根据 DIN 55350-18 (Zwick 总力  $F_{max} = 1.45kN$ ) (所有仪器得自 Zwick GmbH&Co. KG, Ulm, 德国)、试验仪的目录号 BTC-FR 2.5 TH. D09、力传感器的目录号 BTC-LC 0050N. P01、中心对准器的目录号 B0 70000 S06 使用拧入式插入的压力活塞和圆筒 (直径 10mm) 力传感器,  $F_{max. 1kN}$  直径 = 8mm、0.5 级自 10N, 1 级自 2N 到 ISO 7500-1 进行测量。

[0286] 图 6 显示片剂抗破碎力的测定方法, 特别是为此目的在测量前或测量期间调整药片 (4) 的设备 (6)。最后在两个 2- 部分夹钳帮助下将药片 (4) 放置在加压器械 (未显示) 的上压力盘 (1) 和下压力盘 (3) 之间, 每次一旦确定了要测量的药片的放置和对准中心所

需间距 (5), 每个夹钳紧紧连接 (未显示) 到上压力盘和下压力盘。可通过向外或向内水平移动固定在压力盘上的 2- 部分夹钳设置间距 (5)。这些参考号码仅是指图 6。

[0287] 如果本发明给药剂型为多颗粒形式, 也可通过两个压力盘确定抗破碎力, 例如如图 7 的描述。

[0288] 图 7 显示上压力盘 (10) 和下压力盘 (11), 之间引入试样 (12) 例如药丸。使用这两个压力盘给试样加压。以如前述与图 6 有关的方法的相同方法进行评价测量结果。

[0289] 确信这些片剂在特定负载下抗破碎, 不仅包括未粉碎也包括在此压力作用下可能发生塑性变形。

[0290] 参考下列实施例解释本发明。这些解释仅仅为示例性且并非限制本发明的总体构思。

[0291] 在第一系列的实施例使用盐酸地尔硫草、盐酸维拉帕米和卡马西平作为活性成分 (物质 (A))。

[0292] 实施例 1:

[0293]

组分	每片	整批
盐酸地尔硫草	90.0mg	720mg
聚环氧乙烷, NF, MW 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	154.2mg	1233.6mg
总重量	244.2mg	1.9536g

[0294] 所有组分在自由降落混和器中混合。将带有上冲、下冲和制备直径 10mm 和曲度半径 8mm 片剂的压模 (die) 的压片工具在加热箱中加热至 80°C。使用加热的工具压制粉末混合物, 其中通过在虎钳 (vice) 中夹住压片工具保持粉末混合物至少 15 秒钟。

[0295] 根据所述仪器配套的所述方法测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该剂型。用锤未能粉碎该剂型。使用研棒和研钵也未能粉碎这种剂型。

[0296] 根据 Pharm Eur (带有沉降片的桨叶) 在桨式搅拌器中测定该剂型的活性成分的体外释放。释放介质的温度为 37°C 且搅拌器的旋转速度为 50 转 / 分。在研究开始阶段, 每个剂型置入一个 900ml 份的人工胃液 pH 1.2 中。30 分钟后, 加入碱溶液将 pH 值升高到 2.3, 再过 90 分钟后升高到 pH6.5, 再过 60 分钟后升高至 pH7.2。通过分光光度法在 236nm、2mm 测定池中测定任一时刻活性成分每种情况下释放到溶解介质中的量。

[0297]

时间	释放的量
30 分钟	12%
240 分钟	43%
480 分钟	63%



600 分钟	71%
720 分钟	77%

[0298] 实施例 2:

[0299] 如实施例 1, 用下列组分制备直径 9mm 和纵轴 (longitudinal extension) 20mm 的长椭圆形片剂:

[0300]

组分	每片	整批
盐酸维拉帕米	240.0mg	1920mg
聚环氧乙烷, NF, MW7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	411.4mg	3291.2mg
总重量	651.4mg	4.2112g

[0301] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。在 500N 压力下未压碎该片剂。

[0302] 以类似于实施例 1 的方式测定活性物质的体外释放 (用 UV 在 279nm 测定), 结果是:

[0303]

时间	释放的量
30 分钟	6%
240 分钟	20%
480 分钟	30%
600 分钟	35%
720 分钟	39%

[0304] 实施例 3:

[0305] 类似于实施例 1, 制备直径 20mm 和下列组分的圆形片剂:

[0306]

组分	每片	整批
卡马西平	600mg	4800mg
聚环氧乙烷, NF, MW7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	1028.5mg	8228.0mg
总重量	1628.5mg	13.028g

[0307] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。在 500N 压力下未压碎该片剂。

[0308] 以类似于实施例 1 的方式测定活性物质的体外释放（用 UV 在 285nm 测定），结果是：

[0309]

时间	释放的量
30 分钟	1%
240 分钟	5%
480 分钟	9%
600 分钟	11%
720 分钟	13%

[0310] 在另一系列实施例中，使用硝笨地平作为活性成分（物质（A））。

[0311] 实施例 4：

[0312] 制备下列组分的片剂：

[0313]

原料	每片	每批次	比例
硝笨地平	20mg	2g	10%
聚环氧乙烷 900000 (Polyox WSR 1105 Dow Chemicals)	180mg	18g	90%

[0314] 硝笨地平 and 聚环氧乙烷在自由降落混和器中混合。在偏心型压片机（型号 EK 0, Korsch）上压制该混合物从而形成重量 200mg，直径 8mm 及曲度半径 8mm 的圆形片剂。然后，包含压模、上冲、下冲且直径 10mm 及曲度半径 8mm 的压片工具在加热箱中加热到 100℃。再次使用加热的工具压制所得片剂，其中压力维持至少 15 秒钟。

[0315] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂，使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0316] 实施例 5：

[0317] 类似于实施例 4，制备下列组分的片剂：

[0318]

原料	每片	每批次	比例
硝笨地平	20mg	2g	10%
聚环氧乙烷 600000 (Polyox WSR 205 Dow Chemicals)	180mg	18g	90%

[0319] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂，使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0320] 实施例 6：

[0321] 类似于实施例 4, 制备下列组分的片剂：

[0322]

原料	每片	每批次	比例
硝苯地平	20mg	2g	10%
聚环氧乙烷 5000000 (Polyox WSR Coagulant Dow Chemicals)	180mg	18g	90%

[0323] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂, 使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0324] 实施例 7：

[0325] 类似于实施例 4, 制备下列组分的片剂：

[0326]

原料	每片	每批次	比例
硝苯地平	20mg	2g	10%
聚环氧乙烷 100000 (Polyox WSR N 10 Dow Chemicals)	20mg	2g	10%
聚环氧乙烷 5000000 (Polyox WSR Coagulant Dow Chemicals)	160mg	160g	80%

[0327] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂, 使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0328] 在又一系列实施例中, 制备使用盐酸曲马多作为活性成分 (物质 (A)) 的片剂：

[0329] 实施例 8：

[0330]

组分	每片	整批
盐酸曲马多	100mg	100g
聚环氧乙烷, NF, MFI (190°C 以 21.6kg/10 分钟) < 0.5g MW 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	200mg	200g
总重量	300mg	300g

[0331] 盐酸曲马多和聚环氧乙烷在自由降落混和器中混合。包含上冲、下冲和制备直径 10mm 及曲度半径 8mm 片剂的压模的压片工具在加热箱中加热到 80℃。用加热的工具压制 300mg 份的粉末混合物,其中通过在虎钳中夹住压片工具使压力维持至少 15 秒钟。

[0332] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。

[0333] 用锤未能粉碎该片剂,使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0334] 根据 Pharm Eur 在桨式搅拌器中测定该剂型的活性成分的体外释放。释放介质的温度为 37℃且搅拌器的旋转速度为 75 转 / 分。在研究开始阶段,每个片剂置入一个 600ml 份的人工胃液 pH 1.2 中。30 分钟后,加入碱溶液将 pH 值升高到 2.3,再过 90 分钟后升高到 pH6.5,再过 60 分钟后升高至 pH7.2。通过分光光度法测定在每个时间点活性成分释放到溶解介质中的量。

[0335]

时间	释放的量
30 分钟	15%
240 分钟	52%
480 分钟	80%
720 分钟	99%

[0336] 实施例 9 :

[0337] 实施例 8 的粉末混合物以 300mg 份加热至 80℃并置入压片工具的压模内。然后压片。该片剂具有如实施例 8 的片剂相同的比例。

[0338] 实施例 10 :

[0339]

原料	每片	整批
盐酸曲马多	50mg	100g
聚环氧乙烷, NF, MW 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	100mg	200g
总重量	150mg	300g

[0340] 盐酸曲马多和上文所述组分在自由降落混和器中混合。包含上冲、下冲和制备直径 7mm 片剂的压模的压片工具在加热箱中加热到 80℃。用加热的工具每次压制 150mg 份的粉末混合物,其中通过在虎钳中夹住压片工具使压力维持至少 15 秒钟。

[0341] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。

[0342] 如实施例 8 测定活性物质的体外释放,结果是 :

[0343]

时间	释放的量
30 分钟	15%
240 分钟	62%
480 分钟	88%
720 分钟	99%

[0344] 实施例 11：

[0345]

原料	每片	整批
盐酸曲马多	100mg	100g
聚环氧乙烷, NF, MW 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	180mg	180g
黄原胶, NF	20mg	20g
总重量	300mg	300g

[0346] 盐酸曲马多、黄原胶和聚环氧乙烷在自由降落混和器中混合。包含上冲、下冲和制备直径 10mm 和曲度半径 8mm 片剂的压模的压片工具在加热箱中加热到 80°C。用加热的工具每次压制 300mg 份的粉末混合物，其中通过在虎钳中夹住压片工具使压力维持至少 15 秒钟。

[0347] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。该片剂有少许塑性变形。

[0348] 如实施例 8 测定活性物质的体外释放，结果是：

[0349]

时间	释放的量
30 分钟	14%
240 分钟	54%
480 分钟	81%
720 分钟	99%

[0350] 实施例 12：

[0351]

原料	每片	Complete batch
盐酸曲马多	50mg	100g
聚环氧乙烷, NF, MW 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	90mg	180g
黄原胶, NF	10mg	20g
总重量	300mg	300g

[0352] 盐酸曲马多、黄原胶和聚环氧乙烷在自由降落混和器中混合。包含上冲、下冲和制备长 10mm 和宽 5mm 片剂的压模的压片工具在加热箱中加热到 90°C。用加热的工具每次压制 150mg 份的粉末混合物, 其中通过在虎钳中夹住压片工具使压力维持至少 15 秒钟。

[0353] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。该片剂有少许塑性变形。

[0354] 如实施例 8 测定活性物质的体外释放, 结果是:

[0355]

时间	释放的量
30 分钟	22%
120 分钟	50%
240 分钟	80%
360 分钟	90%
480 分钟	99%

[0356] 实施例 13:

[0357] 如实施例 8 所述制备下列组分的片剂:

[0358]

组分	每片	每批次
盐酸氧可酮	20.0mg	0.240g
黄原胶 NF	20.0mg	0.240g
聚环氧乙烷, NF, MFI (190°C, 21.6kg/10 分钟) < 0.5g MW 7000000 (Polyox WSR 303 Dow Chemicals)	110.0mg	1.320g
总重量	150.0mg	1.800g

[0359] 如下述测定活性物质的释放:

[0360] 根据 Pharm Eur 在桨式搅拌器中测定该剂型的活性成分的体外释放。释放介质的温度为 37℃ 且搅拌器的旋转速度为 75 转 / 分。如 DSP 中所述的磷酸盐缓冲液作为释放介质。通过分光光度法测定在特定监测时间活性成分释放到溶解介质中的量。

[0361]

时间	平均值
0 分钟	0%
30 分钟	17%
240 分钟	61%
480 分钟	90%
720 分钟	101.1%

[0362] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。

[0363] 实施例 14：

[0364] 制备下列组分的片剂：

[0365]

原料	每片	每批次	比例
盐酸曲马多	100mg	10g	20%
聚环氧乙烷 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	375mg	37.5g	75%
加拿巴蜡	25mg	2.5g	5.0%

[0366] 盐酸曲马多、聚环氧乙烷和加拿巴蜡在自由降落混和器中混合。在偏心型压片机（型号 EK 0, Korsch）上压制该混合物从而形成片剂，该片剂重量 500mg。制备直径 10mm 及曲度半径 8mm 的圆形片剂。然后，包含压模、上冲、下冲且用直径 10mm 及曲度半径 8mm 的压片工具在加热箱中加热到 130℃。再次使用加热的工具压制粉末混合物，其中压力维持至少 15 秒钟。

[0367] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500 N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂，使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0368] 实施例 15：

[0369] 类似于实施例 14，制备下列组分的片剂：

[0370]

原料	每片	每批次	比例
盐酸曲马多	100mg	10g	20%

聚环氧乙烷 5000000 (Polyox WSR Coagulant Dow Chemicals)	375mg	37.5g	75%
加拿巴蜡	25mg	2.5g	5.0%

[0371] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂,使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0372] 实施例 16:

[0373] 制备下列组分的片剂:

[0374]

原料	每片	每批次	比例
盐酸曲马多	100,0mg	1490g	29.8%
聚环氧乙烷 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	151.0mg	2250g	45.0%
羟丙甲纤维素 (Metholose 90 SH 100000cP, ShinEtsu)	33,6mg	500g	10.0%
Eudragit E 颗粒 (R 0 hm)	16,8mg	250g	5.0%
PEG 6000	33,6mg	500g	10.0%
$\alpha$ 生育酚	0.1mg	5g	0.1%
Aerosil (高度分散的二氧化硅)	0.1mg	5g	0.1%

[0375] 50g 聚环氧乙烷、5g  $\alpha$ -生育酚和二氧化硅气溶胶 (Aerosil) 在研钵中处理而制成均匀混合物。将其与其他组分在自由降落混合器中混合物 15 分钟。然后通过行星齿轮挤压机 (planetary-gear extruder), 类型 BCG 10, LBB Bohle (Ennigerloh) 挤出混合物。使用 4 行星转轴。压模直径为 8mm。粉末剂量通过重量分析完成, 每小时 10kg。调整下列参数然后挤出: 转速: 50rpm; 夹套温度: 100°C; 中心转轴温度: 100°C; 喷嘴加热温度: 120°C。制成后, 挤出物降至室温。然后将其切割为所需重量的圆形片剂。用 Korsch 制造的型号 EKO 的偏心型压片机模制片剂。圆形冲头 (直径 10mm) 和 8mm 曲度半径用作压片工具。

[0376] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂,使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0377] 根据 Pharm Eur 在带有沉降片的桨式搅拌器中测定该剂型的活性成分的体外释放。释放介质的温度为 37°C 且搅拌器的旋转速度为 75 转/分。使用 600ml 的肠液, pH6.8 作为释放介质。通过分光光度法测定在特定监测时间活性成分释放到溶解介质中的量。

[0378]



时间	活性物质释放的量
30 分钟	17%
240 分钟	65%
480 分钟	93%
720 分钟	99%

[0379] 实施例 17:

[0380] 类似于实施例 16, 制备下列组分的片剂:

[0381]

原料	每片	每批次	比例
盐酸曲马多	100, 0mg	1490g	29.8%
聚环氧乙烷 7000000 (Polyox WSR 303, Dow Chemicals)	151. 0mg	2250g	45.0%
羟丙甲纤维素 (ShinEtsu 的 Metholose 90 SH 100000cP)	33, 6mg	500g	10.0%
Stamylan 1965 (SABIC <sup>®</sup> LDPE 1965T 低密度聚乙烯)	16, 8mg	250g	5.0%
PEG 6000	33, 6mg	500g	10.0%
$\alpha$ 生育酚	0. 1mg	5g	0.1%
Aerosil( 高度分散的二氧化硅)	0. 1mg	5g	0.1%

[0382] 根据所述方法用所述仪器测定片剂的抗破碎力。当在 500N 压力下时未压碎该片剂。用锤未能粉碎该片剂, 使用研棒和研钵也未能粉碎这种片剂。

[0383] 根据 Pharm Eur 在带有沉降片的桨式搅拌器中测定该剂型的活性成分的体外释放。释放介质的温度为 37°C 且搅拌器的旋转速度为 75 转 / 分。使用 600ml 的肠液, pH6.8 作为释放介质。通过分光光度法测定在任何时间点活性成分每次释放到溶解介质中的量。

[0384]

时间	活性物质释放的量
30 分钟	17%
240 分钟	62%

---

480 分钟	85%
720 分钟	94%

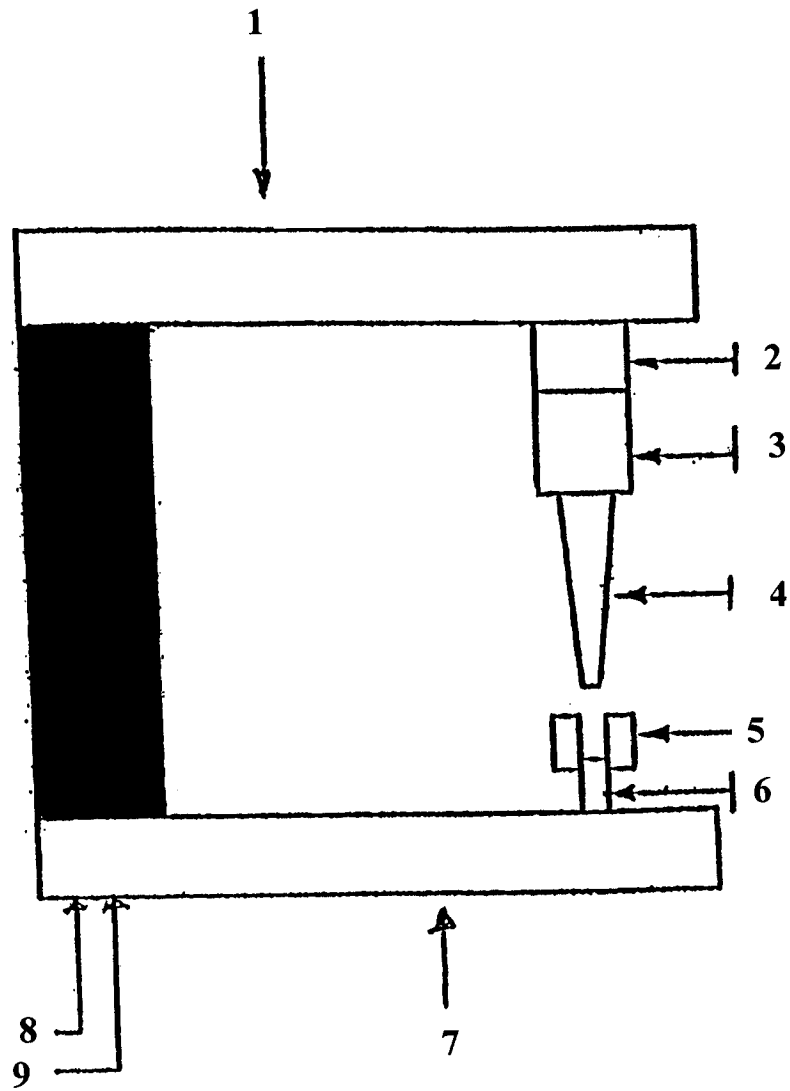


图 1

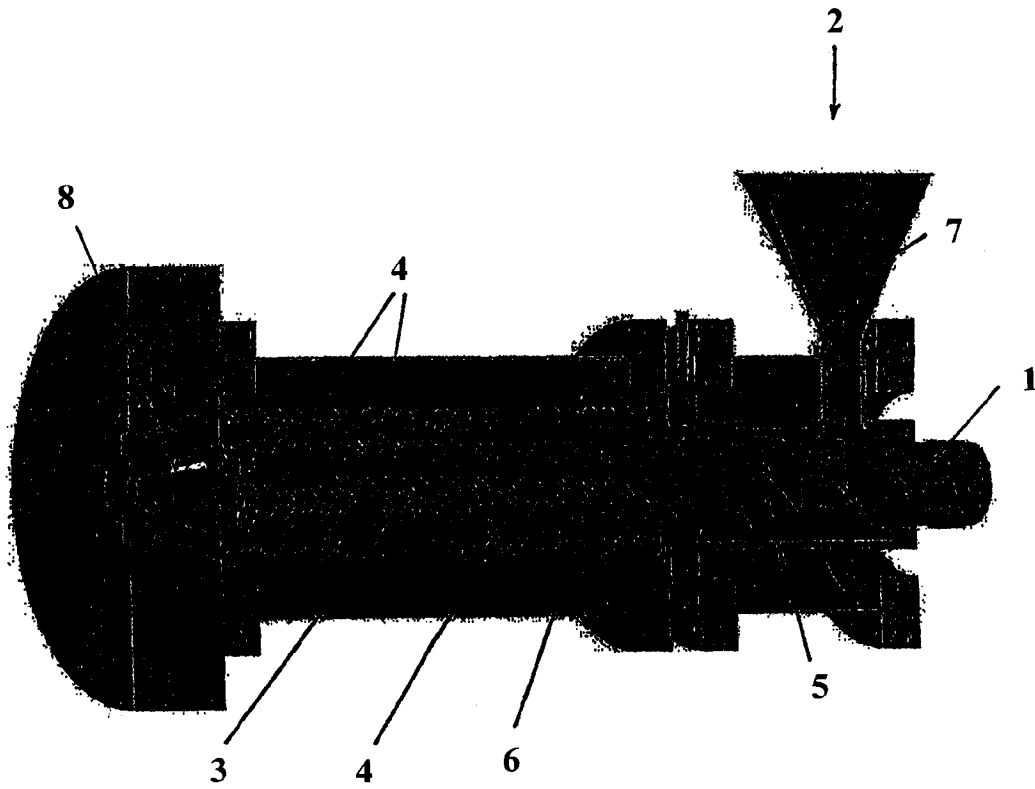


图 2

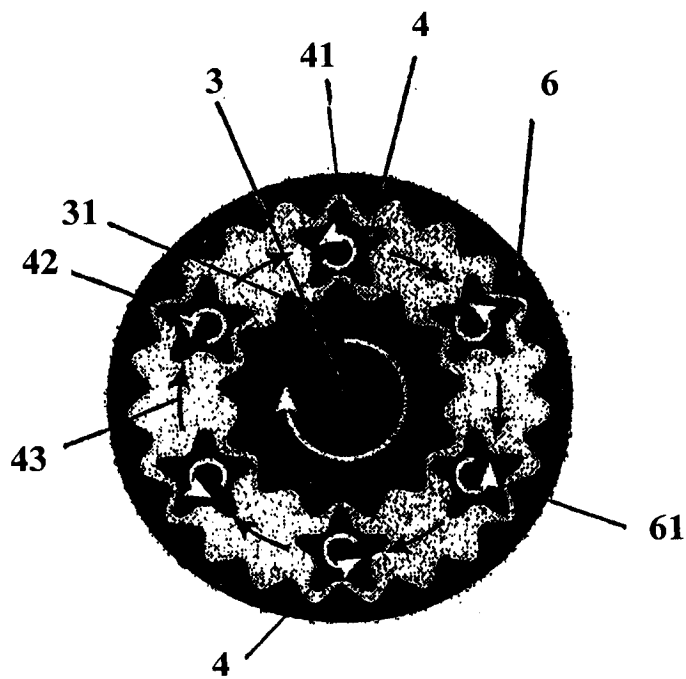


图 3

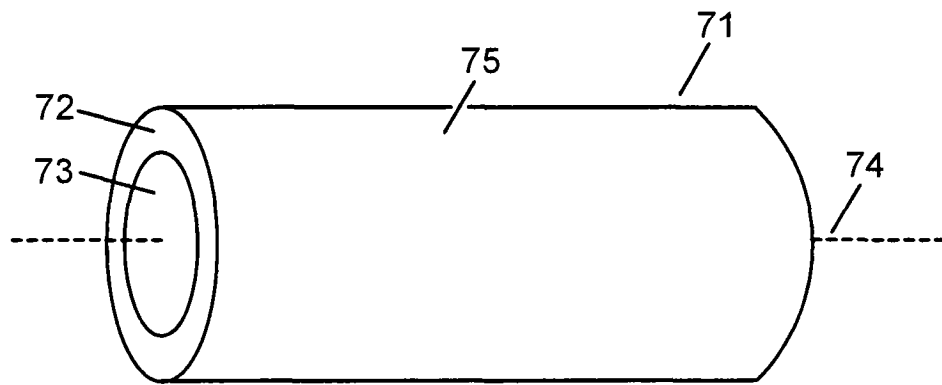


图 4

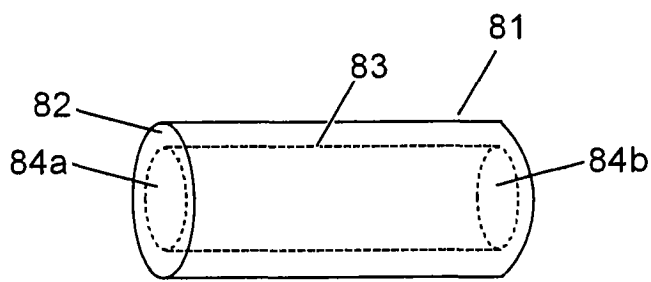


图 5A

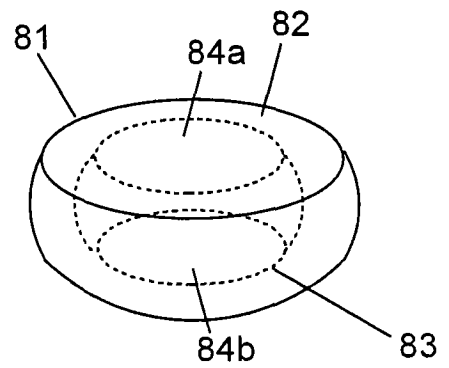


图 5B

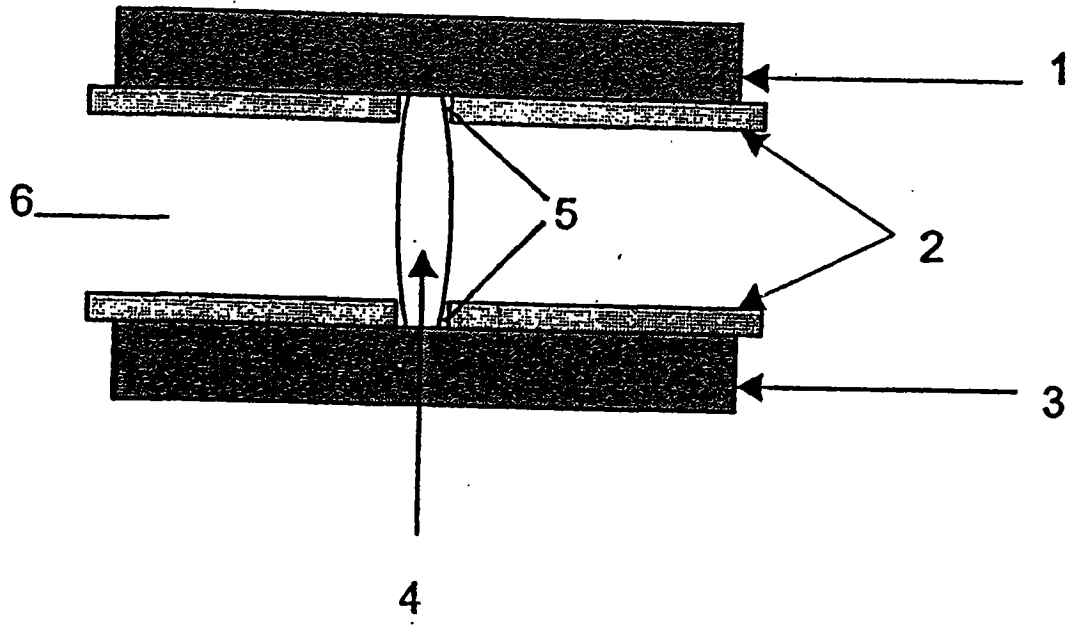


图 6

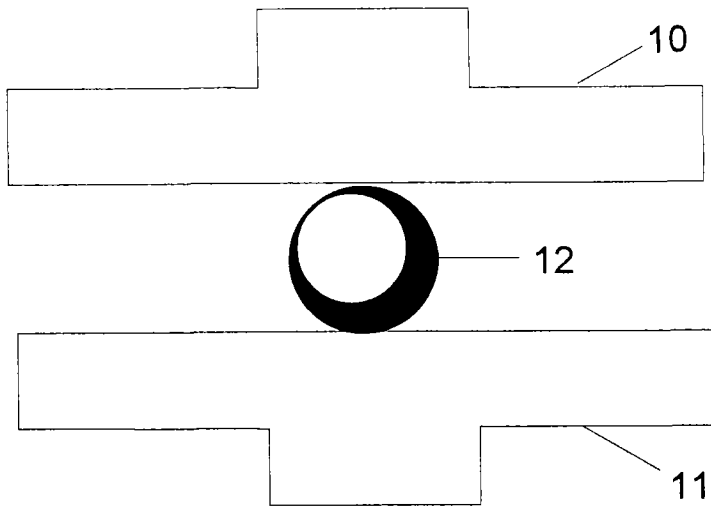


图 7