

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480032150.5

[43] 公开日 2006 年 12 月 6 日

[11] 公开号 CN 1874753A

[22] 申请日 2004.10.21

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

[21] 申请号 200480032150.5

代理人 张宜红

[30] 优先权

[32] 2003.10.30 [33] US [31] 10/697,840

[86] 国际申请 PCT/US2004/034708 2004.10.21

[87] 国际公布 WO2005/044246 英 2005.5.19

[85] 进入国家阶段日期 2006.4.29

[71] 申请人 麦克内尔 - PPC 股份有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 D·W·怀恩 G·麦克纳利

N·帕里克

权利要求书 3 页 说明书 16 页 附图 2 页

[54] 发明名称

控制释放镇痛剂悬液

[57] 摘要

本发明提供一种非类固醇类的抗炎药的施用方法，尤其是将布洛芬、或乙酰对氨基酚等丙酸衍生物以液体悬液形式施用。本方法可以提高疗效，延长作用时间，在缓解疼痛方面尤其显著。

1.一种药用液体悬液药剂，包含：

NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本被一层控释组合物包覆，

其中所述药用液体悬液药剂的疗效，可以持续到最初施用于哺乳动物后至少约8小时。

2.如权利要求1所述的药剂，还包括一种用于施用所述颗粒的赋形剂。

3.如权利要求2所述的药剂，其中所述赋形剂有一种或多种选自下组的物质组成：悬浮系统、表面活性剂、甜味剂、缓冲剂、防腐剂、增味剂及其混合物。

4.如权利要求2所述的药剂，其中所述赋形剂包括水，或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇。

5.如权利要求1所述的药剂，其中所述颗粒包含一基本被控释组合物包覆的核心。

6.如权利要求5所述的药剂，其中所述控释组合物包含，以包衣总干重计，约0%-100%的不溶性成膜聚合物，和约0%-10%的肠溶聚合物。

7.如权利要求5所述的药剂，其中所述控释包衣基本不含肠溶聚合物，且颗粒所含的至少一种有效成分的pKa值大于液体悬液药剂的pH。

8.如权利要求5所述的药剂，其中控释包衣中的不溶性成膜聚合物和肠溶聚合物的重量比为约80:20至约99:1。

9.如权利要求5所述的药剂，其中所述不溶性成膜聚合物选自下组物质：醋酸纤维素、乙基纤维素、重量比为1:2:0.1的聚(丙烯酸乙酯、异丁烯酸甲酯、三甲铵乙基异丁烯酸氯化物)，以及共聚物和它们的混合物。

10.如权利要求5所述的药剂，其中所述肠溶聚合物选自下组物质：

羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯，醋酸纤维素邻苯二甲酸酯，聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯、聚甲基丙烯酸酯基聚合物，和共聚物及其混合物。

11.如权利要求10所述的药剂，其中所述聚甲基丙烯酸酯基聚合物为：重量比为1:2的聚(甲基丙烯酸，异丁烯酸甲酯)，和/或重量比为1:1的聚(异丁烯酸、异丁烯酸甲酯)。

12.如权利要求5所述的药剂，其中所述带包衣的颗粒包含，以带包衣颗粒的总

干重计，约10-40%的控释组合物。

13.如权利要求1所述的药剂，其中所述疗效是缓解疼痛。

14.如权利要求1所述的药剂，其中所述NSAID为一种丙酸衍生物NSAID。

15.一种用于为需要治疗的哺乳动物治疗疼痛的方法，包括施用有效剂量的如权利要求1所述的药剂，从而在施用药剂后的至少约12小时内为哺乳动物提供疼痛缓解。

16.一种药用液体悬液药剂，包含：

a) 包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由一层控释包衣包覆；及

b) 水、或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药用制剂的疗效可以持续到其施用后至少约8小时。

17.如权利要求16所述的药用液体悬液，还包括，以液体悬液总重量计：

a) 约0.05%-40%的包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由一层控释包衣包覆；和

b) 约20-70%的水、或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药用制剂的疗效可以持续到施用后至少约8小时。

18.一种用于为需要治疗的哺乳动物治疗疼痛的方法，包括施用有效剂量的如权利要求17所述的药剂，从而在施加药剂后的至少约12小时内对哺乳动物提供疼痛缓解。

19.一种将乙酰对氨基酚和/或NSAID以液体悬液药用制剂形式施用于需要该药的哺乳动物的方法，所述方法包括对哺乳动物施用所述药剂，从而使哺乳动物在施用所述药剂的约12小时期间接受控释剂型的所述乙酰对氨基酚和/或NSAID，其中在所述12小时的时间段内没有再次施用乙酰对氨基酚和/或NSAID。

20.一种药用液体悬液药剂，包含：

a) 包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由一层控释组合物包覆，所述控释组合物，以控释组合物总重量计，由约0%-90%的不溶性成膜聚合物和约0%-10%的肠溶聚合物组成；和

b) 水，或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药用制剂的疗效可以持续到施用后至少约12小时。

21. 如权利要求20所述的药用液体悬液药剂，还包括以药剂总重量计的：

a) 约0.05%- 40%的包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由一层控释组合物包覆，所述控释组合物由，以控释组合物总重量计，0%-90%的不溶性成膜聚合物、和约0%-10%的肠溶聚合物组成；及

b) 约20%-70%的水，或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药用制剂的疗效可以持续到施用后至少约12 小时。

22.如权利要求21所述的药剂，其中控释包衣中的不溶性成膜聚合物和肠溶聚合物的重量比为约99:1至80:20。

控制释放镇痛剂悬液

本发明涉及一种控制释放药用制剂，适用于将活性成分（如镇痛药等）以液体药剂形式给药。

背景技术

用于治疗疼痛、炎症和发热的治疗剂，包括镇痛药、抗炎药和退热药。非类固醇类的抗炎药（NSAID类）属于这类治疗剂的一种。它们包括丙酸衍生物、乙酸衍生物、灭酸衍生物、联苯基羧酸衍生物，苯并噻嗪类和环氧酶2(COX-2)选择性NSAID。

丙酸类包括如布洛芬、甲氧萘丙酸和酮基布洛芬。尤其是布洛芬，是一种广泛使用的、常见的NSAID，能够止痛、退热。多年来它可以非处方药物形式购得。布洛芬的化学名为2-(4-异丁基苯基)-丙酸。

NSAID的典型施用法为每日1至4次，日剂量范围在约50-2000毫克，优选约100-1600毫克，最优选约200-1200毫克。

乙酰对氨基酚是一种常见的镇痛剂，日剂量范围为约325-4000毫克，优选约650-4000毫克。1893年，Van Mering将乙酰对氨基酚首次用作药物使用，然而从1949开始，它才作为阿司匹林的有效替代物，广泛用作非处方的止痛剂。乙酰对氨基酚(APAP)的药理在B. Ameer 等, Ann. Int. Med. 87, 202 (1977)中进行了综述。考虑到APAP广泛的使用及其制造量，其制造和作为止痛剂的使用为本领域普通技术人员所熟悉。

已知有在12小时或24小时内，多剂量施用NSAID类、乙酰对氨基酚以及其它药物。例如，已知有在12至24小时内，多剂量施用等量的布洛芬。此外，已知有施用较高起始剂量，而后施用较低的维持剂量。参见，如，Palmisano 等, Advances in Therapy, Vol. 5, No. 4, 7月/8月 1988 (使用多重剂量的酮基布洛芬(起始剂量为150 mg, 而后后续的剂量为75mg)和布洛芬(起始剂量为800mg, 而后施用后续剂量为400mg))。

尤其是在口服的镇痛药方面，人们为了延长疗效的持续时间，开发了能够每日服用1次的控释制剂。每日只服用一次，有利于提高患者在治疗中服用推荐药量

的合作性。

长久以来，控释药用制剂被用于优化药物传递及增强患者合作性，尤其是通过减少患者每日所需服用的药剂数。为了达到此目的，常需要降低药物或其它活性成分从药剂中释放至患者的肠胃（“g. i.”）液的释放速率，尤其是为了使药物在体内的作用延长。

口服药到达体内的作用位点的速率依赖于许多种因素，包括药物通过肠胃道粘膜吸收至血液中的吸收速率和吸收量。然而，药物必须首先溶解在肠胃液中，才能被吸收进入血液。对于许多药物来说，被肠胃道膜吸收的速度要比其在肠胃液中溶出的速度更快，因而使药物的溶出速度成为药物吸收的限速步骤。因此，药物研究人员可以通过改变药物的溶出速率，来有效地控制药物的吸收至血液的速率。

同样特别需要一种药用制剂，用于传递一种以上的药物，且每种药物的吸收速率都经过改良调整。由于药物的治疗起效时间和疗效持续时间差异很大，其各自的吸收、分布、代谢和消除也有很大差异，常常需要以不同方式调整不同药物的释放，或使药剂中的第一种药物立即释放，而第二种药物以“调整”的方式释放，如延迟或受控释放。

药剂以受控速率传递药物的常见机制(如持续释放、长效释放、延长释放和延迟释放等)包括扩散、侵蚀和渗透。实际应用中，常设计综合应用上述机制的药剂，从而实现某一具体活性成分按照所需的特定控释方案释放。

不利的是，多种控释的固体药剂，其单位剂量的最终尺寸和重量较大。这类药剂的施用会带来问题，尤其是对那些吞咽困难的患者，例如儿童和老年人。因此，进一步需要提供这样的控释药物，它或是可咀嚼或可口部崩解的固体形式、或是液体形式。对于许多病人来说，更优选液体口服药剂，因为它们可不经额外的咀嚼步骤直接吞咽。

多年来液体口服药剂常用于传递即刻释放型的药物。参见如美国专利5,374,659、4,788,220、4,975,465和5,183,829。然而，将控释药物掺入液体药剂中，为药物配制带来巨大的挑战。具体的是，一般使用带包衣的或化学键合的颗粒来运送药物的调整释放部分。这类颗粒的性质，必须与用于悬浮它们的液体赋形剂的性质相匹配，从而使颗粒保持均匀分散的状态。一个具体的挑战是，防止在患者服药前，药物在液体药剂的贮存过程中过早地从悬浮粒子中释放。此外，在配制一种口服的液体控释悬液产品时，在液体药剂贮存期内保持所需要的药剂溶出模式和所需的药剂均一度，也是一大挑战。

在美国专利 5,527,545中，活性成份颗粒依次包裹了4层包衣，从而维持液体悬液中的药剂的释放特性。然而，多重包被步骤不仅增加了总体成本和产品生产周期，而且所得的药剂还无法对使用者提供即刻释放剂型药物。

因此，更需要有一种带有可悬浮的活性成分（如止痛剂）的液体控释药剂，它不仅口感好，而且以稳定形式存在，从而确保在施用后按照所需方案释放。因此更需要有这样的一种镇痛剂悬液产品，它能给患者提供即刻释放剂型与持续释放剂型的镇痛剂。

发明简述

本发明提供一种药用制剂，适用于以液体悬液形式施用NSAID类和/或乙酰对氨基酚，所述药剂包括以下物质、由以下物质组成和/或基本由以下物质组成：

- a) 第一部分包含NSAID和/或乙酰对氨基酚，在药剂接触溶解介质时，所述NSAID和/或乙酰对氨基酚基本上即刻地自药剂中释放；和
- b) 第二部分，包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，在药剂接触溶解介质时，所述NSAID和/或乙酰对氨基酚以受控的方式自颗粒中释放。

其中所述药用制剂的疗效可以持续到施用后至少8小时。

本发明另一个实施方案涉及一种液体悬液药剂，包括以下物质、由以下物质组成和/或基本由以下物质组成：

- a) 第一部分包含NSAID和/或乙酰对氨基酚，在药剂接触溶解介质时，所述NSAID和/或乙酰对氨基酚基本上即刻地自药剂中释放；
- b) 第二部分，包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，在药剂接触溶解介质时，所述NSAID和/或乙酰对氨基酚以受控的方式自颗粒中释放；以及
- c) 水，或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自：乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药剂具有的疗效可以持续到施用后至少12小时。

本发明另一个实施方案涉及一种将乙酰对氨基酚和/或NSAID的药用制剂施用于需治疗的哺乳动物的方法，所述方法包括以下步骤、由以下步骤组成和/或基本由以下步骤组成：对哺乳动物施用药剂，从而使所述哺乳动物在所述12小时时间的一开始时，就接受即刻释放剂型的所述乙酰对氨基酚和/或NSAID；及在施用药剂后的12小时期间，接受受控释放剂型的乙酰对氨基酚和/或NSAID，其中在所述的12小时期间，不再次施用乙酰对氨基酚和/或NSAID。

本发明另一个实施方案涉及一种药用液体悬液药剂，包括以下物质、由以下物质组成和/或基本由以下物质组成：

一种NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由一层控释组合物包被，

其中所述药用液体悬液药剂的药效持续至最初对哺乳动物施用后至少约8小时。

本发明另一个实施方案涉及一种药用液体悬液药剂包括以下物质、由以下物质组成和/或基本由以下物质组成：

a) 包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由1层控释包衣包覆；和

b) 水、或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药用制剂的药效可以持续到施用后至少约8小时。

本发明另一个实施方案涉及一种将乙酰对氨基酚和/或NSAID的液体悬液药用制剂施用于需治疗的哺乳动物的方法，所述方式包括以下步骤、由以下步骤组成和/或基本由以下步骤组成：对哺乳动物施用所述药剂，从而使该哺乳动物在施用所述药剂后的约12小时时间内，接受受控释放剂型的所述乙酰对氨基酚和/或NSAID，其中在所述的12小时时间内，不再次施用乙酰对氨基酚和/或NSAID。

本发明另一个实施方案涉及一种药用液体悬液药剂，包括以下物质、由以下物质组成和/或基本由以下物质组成：

包含NSAID和/或乙酰对氨基酚的颗粒，所述颗粒基本由一层控释组合物包被，所述控释组合物由以控释组合物总重量计约0%-90%的不溶性成膜聚合物，以及约0%-10%的肠溶聚合物组成；和

b) 水，或水和药学可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述水溶性共溶剂选自乙二醇、乙醇和丙三醇，

其中所述药用制剂的药效可以持续到施用后至少约12小时。

附图说明

图1为描述包含即刻释放剂型和控释剂型的布洛芬的液体悬液药剂的活性成分释放(mg)和时间(小时)的关系图。

图2为描述只包含控释剂型的布洛芬的液体悬液药剂的活性成分释放(mg)和时间(小时)的关系图。

具体实施方式

这里使用的术语“基本包覆”或“基本连续”是指包衣一般为连续的，并一般整体地覆盖核心或下层，所以几乎没有活性组分或下层暴露在外。

这里使用的“ATDAIRD”一词指一种有效即刻释放剂型的具体活性成分的平均疗效持续时间。例如，即刻释放剂型的布洛芬或酮基布洛芬的典型的作用持续时间，即疗效期，为4-6小时。因此，布洛芬或酮基布洛芬的ATDAIRD是5小时。即刻释放剂型的甲氧萘丙酸典型的作用持续时间为约8-12小时。因此甲氧萘丙酸的ATDAIRD为10小时。具体活性成分的疗效持续时间可通过含有具体活性成分的即刻释放产品标贴上的用药说明来容易地确定。

这里使用的“调整释放”一词适用于活性成份在溶解介质（如肠胃液）中的释放和溶出方式的调整。以经调整的方式释放的一种或多种活性成分，可包括如药剂、包衣、或颗粒、或在它们中的任何部分，如分散于液体悬浮介质中的颗粒。调整释放的类型包括：1) 控释；或2) 延迟释放。“控释”是指，施用后，活性成份以一种基本连续的、规律的方式从药剂中释放，且活性成份从药剂中完全释放（即排出）的时间，要比其从相应的即刻释放剂型中完全释放更长。控释的类型包括长效释放、持续释放、延长释放及其类似。“延迟释放”是指，施用后至少一段时间内，活性成份并不从药剂中释放。

这里使用的“溶解介质”指任何适用于溶解本发明悬浮药剂的液体环境，例如，用以测试产品的体外溶解介质，或胃肠液。适合用于测试本发明悬浮药剂中一种或多种活性成份溶出情况的体外溶解介质包括USP 23(1995)第786页所述的那些，此处引用以作参考。

本发明实施方案之一涉及一种控释药用制剂，其适合于以液体悬液形式施用活性成份，包含：a) 即刻释放部分，例如包含至少一种活性成份的部分，所述活性成份从药剂中立即释放；和b) 受控释放部分，例如包含至少一种活性成份的部分，所述活性成份在首次给药后的一段受控时间（例如约4-12小时）内，从药剂中以基本连续的方式释放进入血液。本发明中“即刻释放（速释）”表示所述至少一种活性成份的释放特征符合USP关于含该活性成份的速释片剂的说明。例如，就对乙酰氨基酚片剂而言，USP 24记载：在pH5.8的磷酸缓冲液中，用2型USP仪（桨式），转速50rpm，在给药后30分钟内，药剂中的对乙酰氨基酚至少80%溶出；对布洛芬片剂而言，USP 24记载：在pH7.2的磷酸缓冲液中，用

2型USP仪(桨式)，转速50rpm，在给药后60分钟内，药剂中的布洛芬至少80%溶出。参见USP 24, 2000版, 19-20和856(1999)。此外，可用pH5.6的乙酸缓冲液、2型USP仪(桨式)、转速50rpm研究布洛芬悬浮液的溶出，即释剂型在给药后60分钟内，所含的布洛芬80%溶出。

即释部分可含一种或多种以分子水平分散(例如熔融或溶解)在药剂中的活性成分，或者，活性成分可以为带包衣或无包衣颗粒形式。在活性成分为颗粒形式的实施方案中，颗粒(带包衣或无包衣)的平均粒径约为1-2000微米。一个实施方案中，所述颗粒为平均粒径约1-300微米的晶体。另一实施方案中，所述颗粒为平均粒径约25-2000微米的细粒或丸粒，例如粒径约25-1000微米或25-400微米。

控释部分包含至少一种具控释特性的复合微粒形式的活性成分。在一实施方案中，控释部分颗粒的核心可由纯净晶体形式的活性成分构成，所述核心基本被控释组合物包覆。任选地，颗粒核心可由一种或多种活性成份及可选成份组成的颗粒的混合物组成，所述可选成分为本领域熟知的粘合剂、辅料和其类似物等，这类颗粒也基本由控释组合物包覆。在另一实施方案中，活性成份颗粒可分散于由控释组合物组成的基质中。在另一实施方案中，一种或多种活性成份可经化学键合或“复合”到树脂上，如离子交换树脂，从而形成能任选地以控释包衣包覆的颗粒。这里使用的“基本包覆”是指小于约1%(如小于约0.1%)的颗粒表面积是暴露的，如并未被所需包衣包覆。

本领域普通技术人员能容易地、且无需过多实验即可知道的是，用于上述实施方案的离子交换树脂的选择取决于诸多因素，例如活性成分的离子电荷。适用于NSAID活性成分的离子交换树脂包括但不限于：考来稀胺(cholestyramine)，Rohm & Hass出品，商品名为“Duolite® AP143”。与多聚树脂复合的其他细节是本领域熟知的，并已公布于以下专利中：如US 4,221,778, 4,847,077和6,001,392。

本发明的一个实施方案中，药剂的控释部分基本不含离子交换树脂。“基本不含离子交换树脂”是指：按药剂中所有活性成分的总重计，离子交换树脂的含量低于约1%，例如低于约0.5%或低于约0.1%。

颗粒上的一层或多层包衣可由任何合适的控释组合物组成。例如，合适的控释组合物包含，以控释组合物总重计，约0-90%(不包括0，例如约10-60%)的不溶性成膜聚合物和约0-10%(不包括端值，例如约0.5-20%)的肠溶聚合物。

所述控释组合物中，肠溶聚合物与不溶性成膜聚合物的重量之比在约0.5:99.5至20:80的范围内，例如约5:95至10:90。也可将类似的控释组合物用在基质中，即可将活性成分颗粒分散于其中的基质。

合适的不溶性成膜聚合物包括但不限于：纤维素乙酸酯，乙基纤维素，聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、氯化甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯)1:2:0.1(Rohm Pharma出品，商品名为“EUDRAGIT RS”），以及它们的共聚物和混合物。一个实施方案中，不溶性成膜聚合物选自纤维素乙酸酯和/或乙基纤维素。

合适的肠溶聚合物包括但不限于：羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟基丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯，纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯，聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯，聚甲基丙烯酸酯基聚合物，以及它们的共聚物和混合物。合适的聚甲基丙烯酸酯基聚合物例如但不限于：聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1:2，Rohm Pharma GmbH出品，商品名为“EUDRAGIT S”，和聚(甲基丙烯酸，甲基丙烯酸甲酯)1:1，Rohm Pharma GmbH出品，商品名为“EUDRAGIT L”。一个实施方案中，肠溶聚合物选自：非丙烯酸酯类混合物，例如羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟基丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯，纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯，聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯，以及它们的共聚物和混合物。

一个实施方案中，控释组合物基本不含肠溶聚合物，即，例如，按控释组合物总重计，控释组合物含低于约1%或低于约0.25%的肠溶聚合物。

按带包衣颗粒总干重计，被控释组合物包被的活性成分颗粒包含约5-40%（例如约10-30%）的控释组合物，所述控释组合物的形式为至少一层包衣。

带包衣的活性成分颗粒的制备可采用任意本领域已知的合适方法。合适的颗粒形成和包被方法包括：高速剪切造粒，流化床造粒，例如转鼓造粒，流化床包被，凝聚，喷雾干燥，喷雾凝结等，并可参见例如Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet Vol. 3, Herbert A. Lieberman和Leon Lachman编辑，第2、3和4章(1982)。一种实施方案中，以控释组合物包被后颗粒的平均粒径约为20-400微米，例如约50-300微米。

本发明的药剂可包含一种或多种活性成分。合适的活性成分范围广泛，其中包括但不限于：药物，矿物质，维生素和其他保健品，口腔护理剂，香料，以及它们的混合物。合适的药物包括：镇痛药，消炎药，抗关节炎药，麻醉药，抗组胺药，止咳药，抗生素，抗感染药，抗病毒药，抗凝血药，抗抑郁药，抗

糖尿病药，止吐药，抗胃肠胀气药，抗真菌药，抗痉挛药，食欲抑制剂，支气管扩张药，心血管药物，中枢神经系统药物，中枢神经系统刺激剂，解充血药，口服避孕药，利尿剂，化痰剂，肠胃病药，偏头疼药，晕船药，祛痰剂，肌肉松弛剂，骨质疏松制剂，聚二甲基硅氧烷类，呼吸系统药物，助眠药物，尿道药物，以及它们的混合物。

适合的增味剂包括薄荷醇、胡椒薄荷、薄荷香料、水果香料、巧克力、香草、泡泡糖香料(bubblegum flavors)、咖啡香料、利口酒香料，及其组合物和类似物。

例如，适合的肠胃病药包括制酸剂，如碳酸钙、氢氧化镁、氧化镁、碳酸镁、氢氧化铝、碳酸氢钠、二羟化铝碳酸钠；兴奋性刺激剂，例如双醋苯啶、鼠李皮、丹蔥醌、番泻叶、酚酞、芦荟、蓖麻油、蓖麻醇酸和去氧胆酸及其混合物；H2受体拮抗剂，例如法莫替丁、雷尼替丁、西米替丁、尼扎替丁；质子泵抑制剂，例如奥美拉唑或南索拉唑；肠胃细胞保护剂，如硫糖铝和胶体次枸橼酸铋；肠胃动力剂，如普卢卡必利；幽门螺杆菌抗生素，例如克拉仙霉素、阿莫西林、四环素和甲硝唑；止泻药，如地芬诺酯和氯苯哌酰胺；甘罗溴铵；止吐剂，例如奥坦西隆；镇痛药，例如5-氨基水杨酸。

例如，适合的聚二甲基硅氧烷，包括但不限于二甲基硅油和二甲硅油，公开于美国专利4,906,478, 5,275,822和6,103,260，将它们的内容摘录性的附于此作为参照。这里使用的术语“二甲硅油”是指更宽泛的聚二甲基硅氧烷家族，包括但不限于二甲硅油和二甲聚硅氧烷。

在本发明的一个实施方案中，至少一种活性成分可选自双醋苯啶、法莫替丁、雷尼替丁、西米替丁、普卢卡必利、地芬诺酯、氯苯哌酰胺、乳糖酶、5-氨基水杨酸、铋、制酸剂和药学上可接受的盐、酯类、异构体及其混合物。

在另一实施方案中，至少一种活性成分选自镇痛药，消炎药和退热药，如非类固醇类的抗炎药(NSAID类)，包括a) 丙酸衍生物，如布洛芬、甲氧萘丙酸、酮基布洛芬及类似物；b) 乙酸衍生物，如吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸、托美汀及类似物；c) 灭酸衍生物，如甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸及类似物；d) 联苯基羧酸衍生物，如双氟尼酸、氟苯乙酰水杨酸和类似物；e) 苯并噻嗪类，如吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康、美洛昔康及类似物；f) 环氧化酶2(COX-2)选择性NSAID类；和g) 上述的药学上可接受的盐。

在一具体实施方案中，至少一种活性成分选自丙酸衍生物NSAID，它们是

药学上可接受的镇痛药/非类固醇类的抗炎药，具有游离的 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 或药学上可接受的盐类，如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}-\text{Na}^+$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$ ，它们一般直接连接或通过羰基官能团连接至环状化合物，优选芳香环化合物。

有用的丙酸衍生物例如包括布洛芬、甲氧萘丙酸、苯噁丙酸、甲氧萘丙酸钠、芬布芬、氟吡洛芬、非诺洛芬、芬卜布洛芬(fenuprofen)、酮基布洛芬、吲哚布洛芬、吡洛芬、卡布芬(carpofen)、噁丙嗪、吡喃洛芬、微布洛芬(microprofen)、苯噁硫丙酸、舒洛芬、阿明洛芬、安得返萘丁美酮、氟联苯丙酸、布氯酸和药学上可接受的盐、衍生物及其组合。

在本发明的一个实施方案中，丙酸衍生物选自布洛芬、酮基布洛芬、氟苯布洛芬和药学上可接受的盐及其混合物。

在另一实施方案中，丙酸衍生物是布洛芬、2-(4-异丁基苯基)丙酸或其药学上可接受的盐，例如布洛芬的精氨酸、赖氨酸或组氨酸盐。其它布洛芬的药学上可接受的盐描述于美国专利4,279,926、4,873,231、5,424,075和5,510,385，内容摘入本文以作参考。

在本发明的另一具体实施方案中，至少一种活性成分可选自乙酰对氨基酚、乙酰水杨酸，布洛芬、甲氧萘丙酸、酮基布洛芬、氟吡洛芬、双氯芬酸、环苯扎珠、美洛昔康、罗非考昔、塞来考昔和药学上可接受的盐、酯类、异构体及其混合物。

在本发明的另一具体实施方案中，至少一种活性成分可选自假麻黄碱、n-去甲麻黄碱、氯苯那敏、右美沙芬、可他敏、阿司咪唑、特非那定、非索非那定、氯雷他定、地氯雷他定、西替立嗪，它们的混合物和药学上可接受的盐、酯类、异构体及其混合物。

在另一具体实施方案中，至少一种活性成分为NSAID和/或乙酰对氨基酚和它们药学上可接受的盐。

在一个实施方案中，疗效剂量的一种或多种活性成分构成一个“单位剂量”，其可以为粉末或水性悬液的形式。这里使用的“疗效剂量”，是指通过口服给药能产生所需治疗应答的活性成分的量。本领域普通技术人员可容易地根据各种因素，确定用于特定病人的活性成份的“疗效剂量”，所述因素例如，施用的具体活性成分；活性成分的生物利用度特征；所需的药品用法；病人的年龄和体重；以及类似因素。这里使用的“单位剂量”可以为方便患者口服施用1剂特定产品的任何量。

在本实施方案中，“单位剂量”附有服用说明书，其中教导患者服用一定量的活性成分，该量可能是数个单位剂量，该量取决于例如患者的年龄和体重等因素。通常，单位剂量的悬浮液含有针对最小的患者的治疗有效量的活性成分。例如，适合的单位剂量可包括1茶匙(约5mL)、1汤匙(约15 mL)、1滴或1毫升。

根据本发明，含NSAID和/或乙酰对氨基酚的药剂可施用于一需要治疗(尤其是镇痛治疗)的哺乳动物，在单次施用后，药物中的活性成分在较长一段时间内持续释放到血液中，如约8-12小时时间内。在时间0点，就通过即刻释放部分中的活性成分对哺乳动物提供(即给药)起始剂量的NSAID和/或乙酰对氨基酚。在最初施用含有活性成分的药剂后约4小时后，例如约8小时、10小时或12小时后，控释部分的活性成分持续释放到血液中。换言之，初始给药起约4小时后，例如约8、10或12小时后，本发明药剂仍保留有未溶出的活性成分。

在实施本发明时，所述药剂可包含，按活性成分总重计，约25-75%活性成分的即刻释放部分，和约75-25%活性成分的受控释放部分。可将即刻释放部分和受控释放部分与赋形剂混合，既可制成形成干混物以便根据需要随时悬混，也可制成立即可用的悬浮液。

赋形剂的合适组成可包括但不限于：造型剂(structuring agent)；溶胀剂；表面活性剂；糖；缓冲剂，如柠檬酸和柠檬酸钠；甘油和盐酸，磷酸钠，和磷酸钾；防腐剂和杀菌剂，例如对羟基苯甲酸酯；色素；以及各种制药业常用的香料和甜味剂。

合适的甜味剂例如但不限于任何已知甜味剂，例如糖，糖醇，高甜度甜味剂，以及它们的混合物。合适的糖包括但不限于：蔗糖，右旋糖，高果糖玉米糖浆和麦芽糖。合适的糖醇包括但不限于：山梨糖醇，木糖醇和甘露糖醇。合适的高甜度甜味剂包括但不限于：三氯蔗糖(sucralose)，阿斯巴腾，糖精和安赛蜜(acesulfame K)。

一个实施方案中，采用有效量的缓冲剂使液体悬浮药剂中控释部分所含至少一种活性成分的pKa大于液体悬浮药剂的总体pH。

此外，赋形剂还可包含水，或水与本领域熟知的、药学上可接受的水溶性共溶剂的混合物，所述共溶剂例如乙二醇、乙醇和丙三醇。

在某些实施方案中，药剂可包含各种已知的悬浮系统，例如通常包含一种或多种造型剂和/或一种或多种溶胀剂的系统。一个实施方案中，药剂包含，

按液体悬浮药剂总重计，约0.1-10%的悬浮系统。合适的悬浮系统可参见美国专利5,374,659, 5,621,005和5,409,907中描述的那些，内容摘入本文以作参考。

适用于本发明的造型剂，包括亲水性聚合物，例如水胶体。合适水胶体例如藻酸盐，琼脂，胍尔胶，槐豆，角叉菜聚糖，刺云实(tara)，阿拉伯树胶，黄蓍胶，果胶，黄原胶，结冷胶(gellan)，麦芽糖糊精，半乳甘露聚糖，石桥素，昆布多糖，小核菌葡聚糖(scleroglucan)，阿拉伯树胶，旋复花粉，刺梧桐，whelan，鼠李糖，zooglan，methylan，几丁质，环糊精，壳聚糖，以及它们的混合物。本发明某些实施方案中，造型剂是黄原胶。

黄原胶是一种高分子量的天然碳水化合物，确切地说，是一种多糖。一种适用于本发明的黄原胶为由一种黄杆菌属的菌(Xanthomonas campestris)产生的高分子量的多糖。用于生产这种多糖的技术和菌种公开于美国专利4,752,580和3,485,719，将公开内容摘录于此作为参考。在一实施方案中，黄原胶在1%盐溶液中的粘度为约1000-1700 cP (mPa-sec)，该数值于25 °C下，以LV型Brookfield Synchro-Lectric粘度计在60 rpm、3号转子下测量。适合的黄原胶可购自如，CP Kelco，其商品名为“Keltrol”、“Keltrol TF”和“Keltrol 1000”。

溶胀剂会在接触合适的水性环境后膨胀，但不形成网络系统。预胶化淀粉是一种特别好的溶胀剂。预胶凝淀粉又称“预制”淀粉，将其预煮使之溶胀，加入冷水后则迅速变厚。一种特别适合的预胶化淀粉是从变性、稳化、蜡质玉米食用淀粉制备的，National Starch Company出品，商品名为“INSTANT STARCH, ULTRASPERSE-M”。其他合适的溶胀剂包括但不限于微晶纤维素和/或羟丙基乙基纤维素。

在一实施方案中，悬浮系统由黄原胶造型剂及预胶化的淀粉溶胀剂组成。在另一实施方案中，悬浮系统包括，以液体悬液药剂的总重量计，约0.01-1%或约0.05-0.40%的黄原胶，和约1-10%或约0.5-3.0%的预胶化淀粉（可购自National Starch公司，商品名为“INSTANT STARCH, ULTRASPERSE-M”）。

在一实施方案中，本发明药剂是以水性药用悬浮液组合物的形式存在，包含，按每单位剂量药用水性悬浮液中活性成分总重计(w/v或g/100ml)，约0-40%(不包括0)的至少一种活性成分，例如约0.05-0.2%、或约1.6-10%、或约15-40%。

一实施方案中，活性成分是氯雷替定(loratadine)，按每单位剂量水性悬浮液药剂中活性成分总重计(w/v)，悬浮液药剂中活性成分的量约为0.05-0.2%，相当于每茶匙水性悬浮液药剂含约2.5-10mg氯雷替定。

另一实施方案中，活性成分是对乙酰氨基酚，按每单位剂量水性悬浮液药剂中活性成分总重计(w/v)，悬浮液药剂中活性成分的量约为1.6-3.2%，相当于每茶匙水性悬浮液药剂含约80-160mg。另一含对乙酰氨基酚的实施方案中，按每单位剂量水性悬浮液药剂中活性成分总重计(w/v)，悬浮液药剂中活性成分的量约为5-10%，相当于每1.6ml水性悬浮液药剂含约80-160mg。

另一实施方案中，活性成分是布洛芬，按每单位剂量水性悬浮液药剂中活性成分总重计(w/v)，悬浮液药剂中活性成分的量约为每茶匙水性悬浮液药剂含50-200mg，例如50-100mg，或每1ml水性悬浮液药剂含约40mg活性成分，相当于，按每单位剂量水性悬浮液药剂中活性成分总重计(w/v)，约1-4%。

本发明的一种实施方案涉及一种液体可计量的悬液组合物，包括以悬浮液总重量计的：a) 约0.05-40%的至少一种活性成分；b) 约20-70%的水；c) 约0.1-10%的悬浮系统；d) 约0-40%的甜味剂，例如约20-40%；和e) 约0-0.2%的辅料。在该实施方案中，以活性成分的总重量计，约50-75%的活性成分在即刻释放剂型部分中，而约25-50%的活性成分在受控释放剂型部分中。在同一实施方案中，以悬浮液的总重量计，约0.025-30%的药剂由即刻释放部分的活性成分组成，约0.0125-0.025%的药剂由受控释放部分的活性成分组成。

某些实施方案中，在约25°C，用DV-1+粘度计，用#31转子，12rpm转速测定，本发明悬浮液的粘度约为400-1500cP。

本发明的另一实施方案涉及一种带有活性成分颗粒的水性悬浮液药剂，所述活性成分颗粒被一层控释包衣基本覆盖或包裹，或者，所述活性成分颗粒分散在由控释组合物组成的基质中。

本发明的药剂旨在通过每日一次或两次给药来提供有效量的活性成分，例如NSAID和/或对乙酰氨基酚。镇痛药的“有效量”指足以缓解患者疼痛的量。例如，布洛芬的典型成人剂量约为2.9-12mg/kg体重，每4至6小时给药一次，典型的日剂量约为11.6-72 mg/kg体重/天。所以，对于一个70kg成人施用有效量的布洛芬，需要每日一次或两次施用约5-60ml含布洛芬（例如40mg/ml）的本发明制剂。布洛芬典型的小儿用量约为5-10 mg/kg体重，每4至6小时给药一

次，典型的日剂量约为20–60mg/kg体重/天。对15kg儿童施用有效量的布洛芬，需要每日一次或两次施用约5–30ml含布洛芬（例如20mg/ml）的本发明制剂。

口服本发明药剂，使患者既可获得即刻释放剂型的活性成分（例如NSAID和/或对乙酰氨基酚），又可获得受控释放剂型的活性成分，所述受控释放剂型可在给药后约6小时、例如8小时或10小时后，仍从药剂中持续释放活性成分。本发明的优点在于，我们出人意料地发现了如何在整个储存期内、在整个疗程内有效地稳定药剂中控释部分的释放特征，不论药剂是液体剂型（如悬浮液）还是可在临用前重新水化的无水剂型。具体地说，我们克服了避免活性成分在服用前从颗粒中释放的难题，同时实现了活性成分能在肠胃液中从同样这些颗粒中的受控释放。

本发明的优点在于，本发明制剂可以多种形式使用，例如(i)可精确计量的单剂量无水制剂或液体悬浮液；(ii)多剂量细粒制剂，该形式具有极高的剂量灵活性，可根据需要量取不同量的细粒制成悬液；(iii)多剂量悬浮液；和(iv)含有悬浮活性成分的浓缩滴剂，该形式尤其适用于儿科。

此外，由于本发明制剂便于服用和吞咽，而且减少了活性成分的每日给药次数，患者总体合作性良好。对儿科来说，便于吞咽和服用还会有更多好处。

现有技术中的控释药物悬浮剂需要在药物活性成分上添加一系列的肠溶包衣来获得保存期内稳定的悬浮剂。与之不同的是，本发明的悬浮药物颗粒只需要一层新型的缓释包衣就可在水或其他水溶性共溶剂中稳定存在。

以下实施例将进一步说明本发明，但不构成对本发明的限制。

实施例 1:控释包衣溶液的制备

制备包衣溶液：将甲基丙烯酸酯共聚物，Rohm Parma, Inc. 的“Eudragit L-100”，和纤维素乙酸酯分散在溶剂中，按溶剂总重计，该溶剂含98%丙酮和2%水。

按湿包衣溶液总重计，所得包衣溶液含7.6%纤维素乙酸酯，0.4%甲基丙烯酸酯共聚物，90.2%丙酮和1.8%水。

按干包衣溶液总重计，相应的固体量为95.00%纤维素乙酸酯和5.00%甲基丙烯酯共聚物。

实施例2:带包衣的活性成分的制备

布洛芬预混合物的制备：将布洛芬USP粉末与胶体二氧化硅混合，形成如下布洛芬预混物：

| 含量 | 重量百分比* |
|---------|--------|
| 二氧化硅胶体 | 2.00% |
| 布洛芬 USP | 98.00% |

*以布洛芬预混合物的总重量计

带包衣的布洛芬细粒的制备：用实施例1制备的湿控释包衣溶液来包被以上制备的布洛芬混合物，包被速度为约20.0g/min，采用Clatt-GPCG-5/9 Wurster流化床包衣装置，产品温度约29-32℃。所得带包衣的布洛芬细粒含，按布洛芬细粒加控释包衣总干重计，约20%控释包衣。

实施例3：含即释剂型和控释剂型的悬浮液底料的制造

悬浮液底料的制备

| 原料 | 商品名 | 百分比 (w/v) | mg/5mL |
|---------------|-------------|--------------|--------|
| 纯净水, USP | | 50.0 | 2. |
| 预胶化淀粉 | Ultrasperse | 1.5 | 0. |
| 黄原胶, NF | Xantural | 0.18 | 0. |
| 甘油, USP | | 10.0 | 0. |
| 蔗糖, NF | | 30.0 | 1. |
| 聚山梨醇酯 80 K NF | | 0.05 | 0. |
| 柠檬酸, 无水的, USP | | 0.18 | 0. |
| 苯甲酸钠, NF | | 0.20 | 0. |
| 纯净水, USP, 适量 | | 22.4 | 0. |
| 总计 | | 114.5 | 5. |

如表A所示，将纯水USP加入带有Scott Turbon高速剪切造粒器的混合罐中，以约500-1000rpm的转速搅拌混合以产生良好的涡流。然后加入预胶化淀粉和黄原胶，混合20分钟。然后加入甘油，混合5分钟。然后加入蔗糖，混合10分钟。然后依次加入聚山梨醇酯80NF，柠檬酸USP和苯甲酸钠NF，所得混合物继续混合10分钟。然后加入剩下的纯水，混合成悬浮液底料。

制备具活性成份的悬浮液

将2000.0 mg的布洛芬 USP经50目筛过滤后，边搅拌边加入25.0 mL上述制备的悬浮液底料，直至混合物均一。

1276 mg依照实施例2 制备的带有控释包衣的布洛芬(其中包括78.4% 活性布洛芬)以60-80目的筛过滤，并将其加入混合物中。

然后将所得悬浮液用悬浮底料稀释至100.0m1体积，并搅拌直至混合物均一。将所得悬浮液过40目筛，得到最后的滤后悬浮液，其中含100mg/5m1的速释布洛芬和50mg/5m1控释布洛芬。按最终滤后悬浮液总量计，布洛芬颗粒的相对量为：

布洛芬 USP (即释剂型)..... 100.0 mg/5 mL

带包衣的布洛芬 (控释剂型)..... 50.0 mg/5 mL

实施例 4:含即释剂型和控释剂型的悬浮液底料的溶出分析

在USP II型仪（桨式）的三个槽中各加入900m1 pH5.6乙酸盐缓冲液作为溶出介质。在三个容器中各加入5.0m1实施例3制备的最终悬浮液样本，37°C，50rpm混合至均匀。

分别在0.5，1，2，3，4，6，8和12小时后，从槽中取出10m悬浮液/缓冲液作为样品。

然后分别测定各10m1样品中布洛芬浓度，用配置了Waters®717自动加样器和Waters®486检测仪的高压液相色谱(HPLC)进行，检测仪的波长设定为254nm，由此获得布洛芬在0.5，1，2，3，4，6，8和12小时的溶出曲线。将每份样品与含0.167mg布洛芬/m1乙酸盐缓冲液(pH5.6)溶出介质的标准布洛芬样品比较，标准样品为布洛芬100%溶出所必需的理论浓度。

用于HPLC中的流动相用含有55% 乙腈和45%18mM的磷酸钾缓冲液的样品制备。加样量为200 μL，运行时间约7分钟，抽吸速率为1.5 mL/分钟。分析用柱为Phenomenex LUNA® 5 μ m C8 (4.6mm×15cm)。

此溶出分析的结果列于图1中：显示本发明悬浮液同时含有即释剂型和控释剂型的活性成分，由此可在自初次给药后约12小时内由控释部分释放布洛芬。

实施例5：含控释剂型的悬浮液底料的制备

重复实施例3的步骤，但不加入2000.0mg的布洛芬USP。

所得的最终滤后悬浮液包含100mg/5mL的控释剂型的布洛芬。

实施例6：含控释剂型的悬浮液底料的溶出分析

重复实施例4的步骤，但使用实施例5中的最终悬浮液的样品。

溶出分析的结果列于图2)中，显示本发明的悬浮液包含控释剂型的活性成份，同时基本上不具有即刻释放剂型的活性成份，其中，控释剂型在施用后12小时内的时间内释放布洛芬。

1034: 034 (每 5mL 悬着液 100mg 即释布洛芬 /50mg 控释布洛芬)

pH5.6 溶出介质

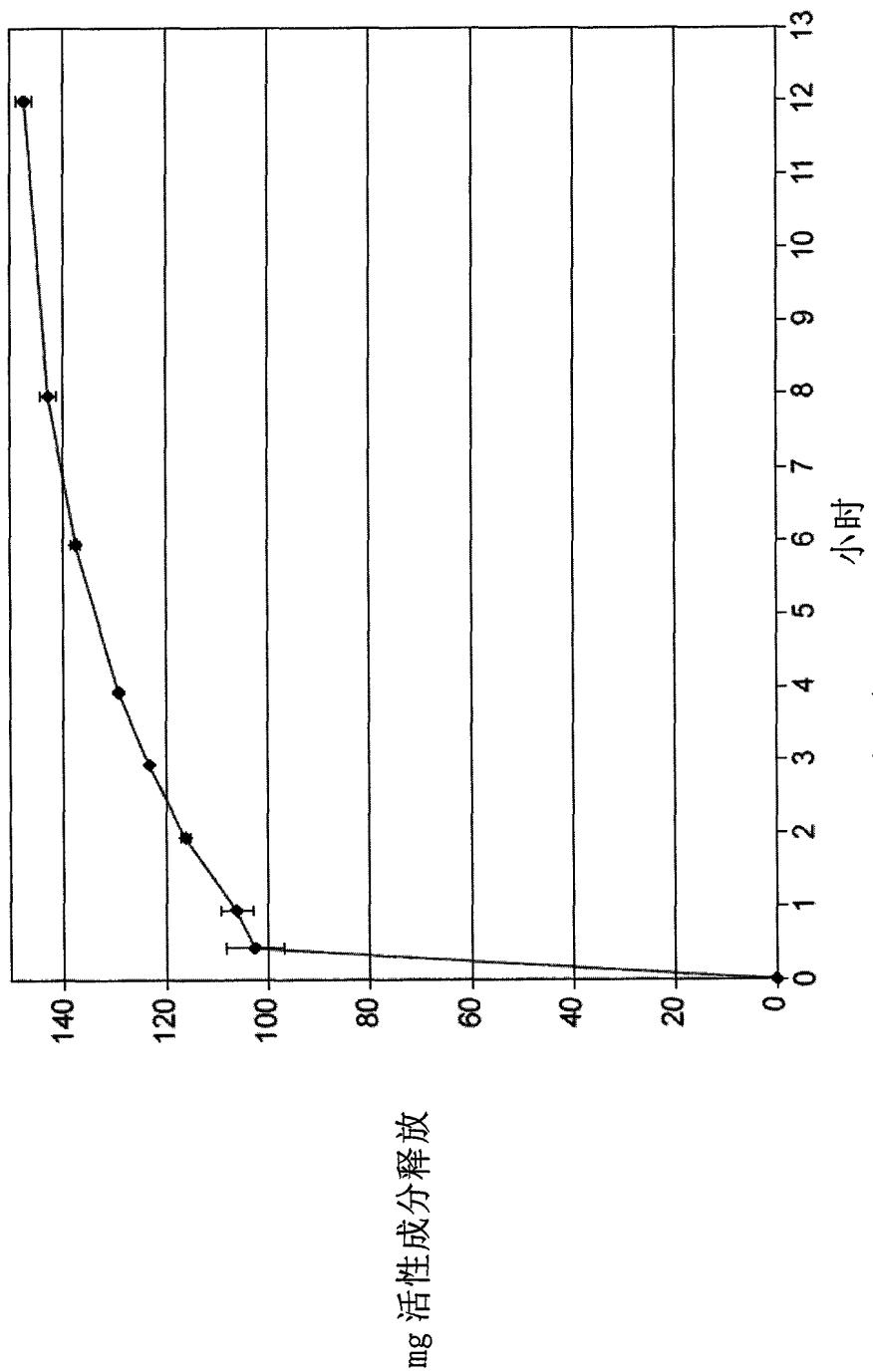


图 1

1034: 044 (每 5mL 悬着液 100mg 控释布洛芬)
pH5. 6 溶出介质

