



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 102438592 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201080017987.8

(22)申请日 2010.04.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102438592 A

(43)申请公布日 2012.05.02

(30)优先权数据

2009901746 2009.04.24 AU

61/172,289 2009.04.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.10.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2010/000470 2010.04.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/121326 EN 2010.10.28

(73)专利权人 伊休蒂卡有限公司

地址 澳大利亚西澳大利亚

(72)发明人 艾伦·多德 费利克斯·迈泽尔

马克·诺雷特 阿德里安·拉塞尔

H·威廉·博施

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

(56)对比文件

CN 101094659 A,2007.12.26,

CN 101094659 A,2007.12.26,

WO 2008000042 A1,2008.01.03,

CN 101094659 A,2007.12.26,

WO 2008000042 A1,2008.01.03,

WO 2008000042 A1,2008.01.03,

Mohammad Barzegar-Jalali, et

al..Evaluation of in vitro-in vivo correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine after cogrinding with microcrystalline cellulose.《J Pharm Pharmaceut Sci》.2006,第9卷(第3期),307-316.

Mohammad Barzegar-Jalali, et

al..Evaluation of in vitro-in vivo correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine after cogrinding with microcrystalline cellulose.《J Pharm Pharmaceut Sci》.2006,第9卷(第3期),307-316.

Mohammad Barzegar-Jalali, et

al..Evaluation of in vitro-in vivo correlation and anticonvulsive effect of carbamazepine after cogrinding with microcrystalline cellulose.《J Pharm Pharmaceut Sci》.2006,第9卷(第3期),307-316.

审查员 卢立明

(54)发明名称

甲氧萘普酸的剂型

的甲氧萘普酸治疗动物(包括人)的方法。

(57)摘要

本发明涉及使用干磨法制备甲氧萘普酸颗粒的方法以及包含甲氧萘普酸的组合物、使用颗粒形式的甲氧萘普酸和/或组合物制备的药物,并且涉及使用治疗有效量的通过所述药物施用

权利要求书2页 说明书72页 附图20页

1. 一种制备组合物的方法,其中所述组合物通过包括以下步骤的方法制备:

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

其中所述可碾磨的研磨基质选自由下列各项组成的组:乳糖一水合物、无水乳糖和甘露醇;

其中所述固体生物活性物质和所述可碾磨的研磨基质与促进剂一起碾磨;

其中所述促进剂是表面活性剂,所述表面活性剂选自由下列各项组成的组:十二烷基硫酸钠、聚维酮K30、PEG 40硬脂酸酯、泊洛沙姆407和交联羧甲基纤维素;并且

其中所述生物活性物质是甲氧萘普酸。

2. 权利要求1所述的方法,其中由所述方法制备的所述组合物包含体积分数等于或大于25v/v%的所述生物活性化合物的颗粒。

3. 权利要求1或2所述的方法,其中以通过光子相关光谱仪测量的颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自由下列各项组成的组中的任一尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。

4. 权利要求1或2所述的方法,其中所述颗粒的以通过激光衍射仪测量的颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自由下列各项组成的组中的任一尺寸:20000nm、15000nm、10000nm、7500nm、5000nm、2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。

5. 权利要求4所述的方法,其中以颗粒体积计,选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组中的任一百分比的颗粒小于:

a. 2000nm(%<2000nm);或

b. 1000nm(%<1000nm);

或者,选自由0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%中的任一百分比的颗粒小于:

c. 500nm(%<500nm);

d. 300nm(%<300nm);或

e. 200nm(%<200nm)。

6. 权利要求4所述的方法,其中如以颗粒体积计测量的所述粒度分布的D_x选自由下列各项组成的组中的任一范围:小于或等于10,000nm、小于或等于5000nm、小于或等于3000nm、小于或等于2000nm、小于或等于1900nm、小于或等于1800nm、小于或等于1700nm、小于或等于1600nm、小于或等于1500nm、小于或等于1400nm、小于或等于1300nm、小于或等于1200nm、小于或等于1100nm、小于或等于1000nm、小于或等于900nm、小于或等于800nm、小于或等于700nm、小于或等于600nm、小于或等于500nm、小于或等于400nm、小于或等于300nm、小于或等于200nm和小于或等于100nm;其中x大于或等于90。

7. 权利要求1或2所述的方法,其中所述碾磨时间周期是选自由下列各项组成的组中的任一范围:10分钟-2小时、10分钟-90分钟、10分钟-1小时、10分钟-45分钟、10分钟-30分钟、5分钟-30分钟、5分钟-20分钟、2分钟-10分钟、2分钟-5分钟、1分钟-20分钟、1分钟-10分钟

以及1分钟-5分钟。

8. 权利要求1或2所述的方法,其中所述干磨在机械搅拌的水平式或竖立式磨碎机、振动研磨机或章动磨中进行,其中碾磨体是具有选自由下列各项组成的组中的任一直径的钢球:1-20mm、2-15mm以及3-10mm。

9. 权利要求1或2所述的方法,其中在任何给定的时间时在所述磨机中所述生物活性物质和研磨基质的总组合量等于或大于选自由下列各项组成的组中的任一质量:200克、500克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg和200kg。

10. 权利要求9所述的方法,其中所述碾磨助剂具有选自由下列各项组成的组中的任一浓度:0.1-10%w/w、0.1-5%w/w、0.1-2.5%w/w、0.1-2%w/w、0.1-1%w/w、0.5-5%w/w、0.5-3%w/w、0.5-2%w/w、0.5-1.5%w/w、0.5-1%w/w、0.75-1.25%w/w、0.75-1%w/w和1%w/w。

11. 权利要求1所述的方法,其中所述促进剂在选自由下列各项组成的组中的任一时间时加入至干磨:剩余总碾磨时间的100%时、剩余总碾磨时间的1-5%时、剩余总碾磨时间的1-10%时、剩余总碾磨时间的1-20%时、剩余总碾磨时间的1-30%时、剩余总碾磨时间的2-5%时、剩余总碾磨时间的2-10%时、和剩余总碾磨时间的5-20%时。

12. 权利要求1或2所述的方法,其中所述药物组合物对人受试者的施用展示的 T_{max} 小于在相同测试条件下以相同剂量施用的等效的常规组合物的 T_{max} 。

13. 权利要求1或2所述的方法,其中在相同测试条件下在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式所述药物组合物对人受试者的施用所展示的 T_{max} 选自由下列各项组成的组中的任一项:由所述标准常规药物活性组合物所展示的 T_{max} 的小于100%、小于90%、小于80%、小于70%、小于60%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%和小于10%。

14. 权利要求1或2所述的方法,其中所述药物组合物对人受试者的施用所展示的 C_{max} 大于在相同测试条件下以相同剂量施用的等效的常规组合物的 C_{max} 。

15. 权利要求1或2所述的方法,其中在相同测试条件下在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式所述药物组合物对人受试者的施用所展示的 C_{max} 选自由下列各项组成的组中的任一项:比由所述标准常规药物活性组合物所展示的 C_{max} 多5%、多10%、多15%、多20%、多30%、多40%、多50%、多60%、多70%、多80%、多90%、多100%、多110%、多120%、多130%、多140%和多150%。

16. 权利要求1或2所述的方法,其中所述药物组合物对人受试者的施用所展示的AUC大于在相同测试条件下以相同剂量施用的等效的常规组合物的AUC。

17. 权利要求1或2所述的方法,其中在相同测试条件下在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式所述药物组合物对人受试者的施用所展示的AUC选自由下列各项组成的组中的任一项:比由所述标准常规药物活性组合物所展示的AUC多5%、多10%、多15%、多20%、多30%、多40%、多50%、多60%、多70%、多80%、多90%、多100%、多110%、多120%、多130%、多140%和多150%。

甲氧萘普酸的剂型

发明领域

[0001] 本发明涉及使用干磨法制备甲氧萘普酸(naproxen)颗粒的方法以及包含甲氧萘普酸的组合物、使用颗粒形式的甲氧萘普酸和/或组合物制备的药物,并且涉及使用治疗有效量的经由所述药物施用的甲氧萘普酸治疗动物(包括人)的方法。

[0002] 背景

[0003] 不良的生物利用度是在治疗剂、化妆品、农业和食品工业中开发组合物时所遇到的重要问题,特别是那些包含在生理pH下在水中难溶的生物活性物质的物质。活性物质的生物利用度是指在通过例如口服或静脉内方式全身施用以后活性物质可到达身体内的靶组织或其他介质的程度。许多因素影响生物利用度,包括剂型和所述活性物质的溶解度和溶出度。

[0004] 在治疗应用中,在水中难溶和缓慢溶解的物质趋向于在被吸收到循环之前从胃肠道被清除。另外,难溶的活性剂由于存在药剂颗粒阻断血流通过毛细血管的风险,对于静脉内施用往往是不利的或甚至是不安全的。

[0005] 众所周知,微粒药物的溶出度将随着表面积增加而增加。增加表面积的一种方法是减小粒度。因此,着眼于控制用于药物组合物的药物颗粒的尺寸和尺寸范围,已经研究了制造细碎的或分级的药物的方法。

[0006] 例如,已经将干磨技术用于减小粒度并且由此影响药物吸收。然而,在常规干磨中,细度的限度一般达到约100微米(100,000nm)的范围,在此点处,物质在碾磨室上结块并且阻止任何进一步的粒度减小。备选地,可以采用湿磨法以减小粒度,但是絮凝作用将粒度下限限制到大约10微米(10,000nm)。然而,湿磨法易受污染,因此导致制药领域对湿磨法有偏见。另一个备选的碾磨技术,商用的空气喷射碾磨,已经提供了平均尺寸在从低至约1至约50微米(1,000–50,000nm)范围内的颗粒。

[0007] 目前存在数种用于配制难溶性活性剂的方法。一种方法是将所述活性剂制备成可溶盐。在不能采用该方法的情况下,采用备选的(通常是物理的)方法以改善所述活性剂的溶解度。备选的方法通常使所述活性剂经受改变所述试剂的物理和或化学性质的物理条件,以改善其溶解度。这些包括下列的加工技术,诸如微粉化,晶体或多晶型结构的改性,油基溶液的形成,共溶剂、表面稳定剂或络合剂、微乳状液、超临界流体的使用和固体分散体或溶液的制备。可以组合使用超过一种的这些方法以改进具体治疗物质的剂型。这些方法中的许多一般将药物转变成非晶态,其通常导致更高的溶出度。然而,出于对稳定性和物质再结晶的可能性的顾虑,导致非晶体物质产生的配制方法在商业制剂中是不常见的。

[0008] 制备这样药物组合物的这些技术往往是复杂的。例如,乳状液聚合所遇到的主要技术性困难是在制造过程结束时污染物的去除,诸如未反应的单体或引发剂(其可能具有不合需要的毒性水平)。

[0009] 提供减小的粒度的另一个方法是形成制药学的药物微胶囊,所述技术包括微粉化,聚合和共分散。然而,这些技术遭受许多缺点,至少包括,不能产生充分小的颗粒,诸如通过碾磨所获得的那些,和存在难以除去的共溶剂和/或污染物诸如毒性单体,导致昂贵的

制造方法。

[0010] 在过去十年中,已经进行了深入的科学研究,通过用诸如碾磨和磨碎的方法将所述试剂转化成超细粉末以改善活性剂的溶解度。这些技术可以用于通过增加总表面积和降低平均粒度来增加微粒状固体的溶出度。

[0011] 美国专利6,634,576公开了湿磨固体基质诸如药物活性化合物以产生“协同作用的共混合物(co-mixture)”的实施例。

[0012] 国际专利申请PCT/AU2005/001977(纳米颗粒组合物及其合成方法)特别描述了包括下列步骤的方法:将前体化合物与共反应物在机械化学合成条件下接触,其中所述前体化合物和共反应物之间的固态化学反应产生分散在载体基体中的治疗活性的纳米颗粒。机械化学合成,如国际专利申请PCT/AU 2005/001977中所论述,指的是使用机械能以活化、引发或促进物质或物质混合物中的化学反应、晶体结构转化或相变,例如通过在碾磨介质存在下搅拌反应混合物而将机械能传递到所述反应混合物,并且非限制性地包括“机械化学活化”,“机械化学加工”,“反应性碾磨”,和相关方法。

[0013] 国际专利申请PCT/AU2007/000910(纳米颗粒形式的生物活性化合物的制备方法)特别描述了以下方法:将雷洛昔芬(raloxifene)与乳糖和NaCl一起干磨从而制备纳米颗粒雷洛昔芬而没有明显的聚集问题。现有技术所公开的方法制备出的纳米颗粒的体积分数是15%以下,并且认为25%是可以成功转变为更小颗粒的生物活性物质的体积分数的上限。

[0014] 本发明提供用于改进的碾磨过程的方法,其制备具有增加了的表面积的活性化合物颗粒,能够获得更高体积分数的生物活性物质。

[0015] 可以应用此技术的治疗领域的一个实例是急性疼痛治疗领域。很多疼痛治疗药物诸如甲氧萘普酸为慢性疼痛提供疼痛缓解。因此,它们通常每天服用以维持有效的治疗水平。因为甲氧萘普酸是难溶于水的药物,溶出度和身体吸收缓慢,目前商售制剂的T_{max}在1-4小时的范围。所以诸如提供改善的溶出度的本发明的方法,将有可能提供更快吸收从而导致疗效的更快产生。通过使用诸如提供更快吸收的本发明的方法,诸如甲氧萘普酸的药物可以更容易地用于治疗急性疼痛以及慢性疼痛。

[0016] 甲氧萘普酸剂量典型的范围是200-500mg活性物质。因为这要求大量的活性成分,以15%制备纳米颗粒的现有技术将难以用于制备商用制剂。因为本发明提供以更高体积分数制备颗粒,其更适用于诸如甲氧萘普酸的药物。

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

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

[0019] 此外本发明的用途可以是对包含生物活性化合物的物质,诸如但不限于治疗性或药物化合物、营养制品和营养素、补充性药用产品诸如植物中的活性成分或其他天然存在的物质、兽医治疗性化合物或农业化合物,诸如杀虫剂、杀真菌剂或除草剂。具体的实例可以是包含活性化合物姜黄素的香料姜黄,或包含营养素ALA(一种 ω -3脂肪酸)的亚麻子。如这些具体的实例所示,本发明可以应用于,但不限于一定范围的天然产品诸如包含生物

活性化合物的种子、可可粉和可可粉固体、咖啡、草药、香料、其他植物材料或食品材料。本发明对这些种类物质的应用当在相关应用中使用时会使在所述物质中的活性化合物具有更大的利用度。例如当口服经本发明处理的物质时，活性物质具有更高的生物利用度。

[0020] 发明概述

[0021] 在一方面中，本发明涉及意外的发现：生物活性物质的颗粒可以通过干磨法制备，其中由所述方法制备的组合物包括体积分数为25v/v%或以上的生物活性物质的颗粒。在另一个令人惊奇的方面，由所述方法制备的粒度等于或小于2000nm。在另一个令人惊奇的方面，由所述方法制备的粒度等于或小于1000nm。在另一个令人惊奇的方面，所述活性物质的结晶度没有改变或基本上没有改变。在优选实施方案中，本发明涉及意外的发现：甲氧萘普酸的颗粒可以通过干磨法以工业规模制备。

[0022] 所述方法优选地包括生物活性物质的颗粒，所述生物活性物质的颗粒的体积分数等于或大于选自由下列各项组成的组的体积分数：25v/v%；30v/v%；35v/v%；40v/v%；45v/v%；50v/v%；55v/v%和60v/v%。所述方法优选地包括生物活性物质的颗粒，所述生物活性物质的颗粒的体积分数等于或小于选自由下列各项组成的组的体积分数60v/v%；55v/v%；50v/v%；45v/v%；40v/v%；和35v/v%。

[0023] 因此在第一方面中，本发明包括制备组合物的方法，其包括以下步骤：在包含多个碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质，所述干磨持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨物质中的生物活性物质的颗粒，其中由所述方法制备的组合物包括体积分数等于或大于25v/v%的生物活性物质的颗粒。

[0024] 在一个优选实施方案中，颗粒具有以颗粒数目计确定的平均粒度，所述平均粒度等于或小于选自下组的尺寸：2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地，所述平均粒度等于或大于25nm。

[0025] 在另一个优选实施方案中，颗粒具有以颗粒体积计确定的中值粒度，所述中值粒度等于或小于选自下组的尺寸：2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地，所述中值粒度等于或大于25nm。优选地，以颗粒体积计，选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组的百分比的颗粒小于2000nm($\% < 2000\text{nm}$)。优选地，以颗粒体积计，选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组的百分比的颗粒小于1000nm($\% < 1000\text{nm}$)。优选地，以颗粒体积计，选自0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于500nm($\% < 500\text{nm}$)。优选地，以颗粒体积计，选自0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于300nm($\% < 300\text{nm}$)。优选地，以颗粒体积计，选自0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于200nm($\% < 200\text{nm}$)。优选地，如以颗粒体积计测量的，粒度分布的D_x选自由下列各项组成的组：小于或等于10,000nm、小于或等于5000nm、小于或等于3000nm、小于或等于2000nm、小于或等于1900nm、小于或等于1800nm、小于或等于1700nm、小于或等于1600nm、小于或等于1500nm、小于或等于1400nm、小于或等于1300nm、小于或等于1200nm、小于或等于1100nm、小于或等于1000nm、小于或等于900nm、小于或等于800nm、小于或等于700nm、小于或等于600nm、小于或

等于500nm、小于或等于400nm、小于或等于300nm、小于或等于200nm和小于或等于100nm；其中x大于或等于90。

[0026] 在另一个优选实施方案中，生物活性物质的结晶度谱选自由下列各项组成的组：至少50%的生物活性物质是结晶的，至少60%的生物活性物质是结晶的，至少70%的生物活性物质是结晶的，至少75%的生物活性物质是结晶的，至少85%的生物活性物质是结晶的，至少90%的生物活性物质是结晶的，至少95%的生物活性物质是结晶的，和至少98%的生物活性物质是结晶的。更优选地，生物活性物质的结晶度谱与所述物质在经如本文所述的方法处理之前的生物活性物质的结晶度谱基本相同。

[0027] 在另一个优选实施方案中，生物活性物质的非晶态含量选自由下列各项组成的组：少于50%的生物活性物质是非晶态的，少于40%的生物活性物质是非晶态的，少于30%的生物活性物质是非晶态的，和少于25%的生物活性物质是非晶态的，少于15%的生物活性物质是非晶态的，少于10%的生物活性物质是非晶态的，少于5%的生物活性物质是非晶态的，少于2%的生物活性物质是非晶态的。优选地，生物活性物质的非晶态含量在所述物质经如本文所述的方法处理后没有明显的增加。

[0028] 在另一个优选实施方案中，碾磨时间周期是选自由下列各项组成的组的范围：10分钟-2小时、10分钟-90分钟、10分钟-1小时、10分钟-45分钟、10分钟-30分钟、5分钟-30分钟、5分钟-20分钟、2分钟-10分钟、2分钟-5分钟、1分钟-20分钟、1分钟-10分钟以及1分钟-5分钟。

[0029] 在另一个优选实施方案中，碾磨介质选自由下列各项组成的组：陶瓷、玻璃、聚合物、铁磁体和金属。优选地，碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的钢球：1-20mm、2-15mm以及3-10mm。在另一个优选实施方案中，碾磨介质是具有选自由下列各项组成的组的直径的氧化锆球：1-20mm、2-15mm以及3-10mm。优选地，干磨设备是选自由下列各项组成的组的磨机：磨碎机(attritor mill)(水平式或竖立式)、章动磨(nutating mills)、塔式磨机(tower mills)、珍珠磨、行星式轧机(planetary mills)、振动研磨机、偏心振动研磨机、依赖重力式球磨机、棒磨机、轧制机和压碎机。优选地，碾磨设备中的碾磨介质由1个、2个或3个转轴进行机械搅拌。优选地，将所述方法配置成以连续的方式制备生物活性物质。

[0030] 优选地，任何给定时间时在磨机中的生物活性物质和研磨基质的总组合量等于或大于选自由下列各项组成的组的质量：200克、500克、1kg、2kg、5kg、10kg、20kg、30kg、50kg、75kg、100kg、150kg、200kg。优选地，生物活性物质和研磨基质的总组合量小于2000kg。

[0031] 在另一个优选的实施方案中，所述研磨基质是单一物质或两种或多种物质以任何比例的混合物。优选地，所述单一物质或两种或多种物质的混合物选自由下列各项组成的组：甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖、麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖(dextrate)、聚葡萄糖、淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体及衍生物、大豆粉、豆粕(soy meal)或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混物质、预胶化(或部分预胶化)淀粉、HPMC、CMC、HPC、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸、柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸

钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐、氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵、二氧化硅、气相法白炭黑、氧化铝、二氧化钛、滑石、白垩、云母、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、粘土基材料或硅酸铝、十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿素氯铵、PEG 40硬脂酸酯、PEG 100硬脂酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2-硬脂醚(polyoxyl 2 stearyl ether)、聚氧乙烯100-硬脂醚、聚氧乙烯20-硬脂醚、聚氧乙烯10-硬脂醚、聚氧乙烯20-十六烷基醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35-蓖麻油、聚氧乙烯40-蓖麻油、聚氧乙烯60-蓖麻油、聚氧乙烯100-蓖麻油、聚氧乙烯200-蓖麻油、聚氧乙烯40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯(macrogel 15 hydroxystearate)、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘醇酸钠(sodium glycholate)、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐共混物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚(poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯(15)牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚(poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯(Triethanolamine isodecanol phosphate ester)、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯(Triethanolamine tristyrylphosphate ester)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双(2-羟乙基)牛油烷基胺(Bis(2-hydroxyethyl)tallowalkylamines)。优选地,所述单一(或第一)物质的浓度选自由下列各项组成的组:5-99%w/w、10-95%w/w、15-85%w/w、20-80%w/w、25-75%w/w、30-60%w/w、40-50%w/w。优选地,所述第二或其次的物质的浓度选自由下列各项组成的组:5-50%w/w、5-40%w/w、5-30%w/w、5-20%w/w、10-40%w/w、10-30%w/w、10-20%w/w、20-40%w/w或者20-30%w/w,或如果所述第二或其次的物质是表面活性剂或水溶性聚合物,则所述浓度选自下组:0.1-10%w/w、0.1-5%w/w、0.1-2.5%w/w、0.1-2%w/w、0.1-1%、0.5-5%w/w、0.5-3%w/w、0.5-2%w/w、0.5-1.5%、0.5-1%w/w、0.75-1.25%w/w、0.75-1%和1%w/w。

[0032] 优选地,所述研磨基质选自由下列各项组成的组:

[0033] (a)乳糖一水合物或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的乳糖一水合物:木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧

化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠(Sodium Methyl Naphthalene);甲醛磺酸盐(Formaldehyde Sulfonate);正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0034] (b)无水乳糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的无水乳糖:乳糖一水合物;木糖醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠(Sodium Methyl Naphthalene);甲醛磺酸盐(Formaldehyde Sulfonate);正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0035] (c)甘露醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的甘露醇:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188;泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬

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

[0036] (d) 蔗糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的蔗糖: 乳糖一水合物; 无水乳糖; 甘露醇; 微晶纤维素; 葡萄糖; 氯化钠; 滑石; 高岭土; 碳酸钙; 苹果酸; 酒石酸; 柠檬酸三钠二水合物; D, L-苹果酸; 戊烷硫酸钠; 十八烷基硫酸钠; Brij700; Brij76; 正十二烷酰肌氨酸钠; 卵磷脂; 多库酯钠; 聚氧乙烯-40-硬脂酸酯; Aerosil R972热解法二氧化硅; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂; 聚乙烯吡咯烷酮; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物; 十二烷基苯磺酸钙(支链); 萘磺酸二异丙酯; 赤藻糖醇二硬脂酸酯; 直链和支链十二烷基苯磺酸; 萘磺酸盐甲醛缩合物; 壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30; 磷酸酯; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸; 聚氧乙烯(15)牛油烷基胺; 烷基萘磺酸钠; 烷基萘磺酸钠缩合物; 烷基苯磺酸钠; 异丙基萘磺酸钠; 甲基萘钠; 甲醛磺酸盐; 正丁基萘磺酸的钠盐; 十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯; 三乙醇胺三苯乙基磷酸酯; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯; 双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0037] (e) 葡萄糖或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的葡萄糖: 乳糖一水合物; 无水乳糖; 甘露醇; 微晶纤维素; 蔗糖; 氯化钠; 滑石; 高岭土; 碳酸钙; 苹果酸; 酒石酸; 柠檬酸三钠二水合物; D, L-苹果酸; 戊烷硫酸钠; 十八烷基硫酸钠; Brij700; Brij76; 正十二烷酰肌氨酸钠; 卵磷脂; 多库酯钠; 聚氧乙烯-40-硬脂酸酯; Aerosil R972热解法二氧化硅; 十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂; 聚乙烯吡咯烷酮; 十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物; 十二烷基苯磺酸钙(支链); 萘磺酸二异丙酯; 赤藻糖醇二硬脂酸酯; 直链和支链十二烷基苯磺酸; 萘磺酸盐甲醛缩合物; 壬基酚聚氧乙烯醚, POE-30; 磷酸酯; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚, 游离酸; 聚氧乙烯(15)牛油烷基胺; 烷基萘磺酸钠; 烷基萘磺酸钠缩合物; 烷基苯磺酸钠; 异丙基萘磺酸钠; 甲基萘钠; 甲醛磺酸盐; 正丁基萘磺酸的钠盐; 十三烷醇聚氧乙烯醚, POE-18; 三乙醇胺异癸醇磷酸酯; 三乙醇胺三苯乙基磷酸酯; 三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯; 双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0038] (f) 氯化钠或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的氯化钠: 乳糖一水合物; 无水乳糖; 甘露醇; 微晶纤维素; 蔗糖; 葡萄糖; 滑石; 高岭土; 碳酸钙; 苹果酸; 酒石酸; 柠檬酸三钠二水合物; D, L-苹果酸; 戊烷硫酸钠; 十八烷基硫酸钠; Brij700; Brij76; 正十二烷酰肌氨酸钠; 卵磷脂; 多库酯钠; 聚氧乙烯-40-硬脂酸酯; Aerosil R972热解法二

氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0039] (g)木糖醇或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合の木糖醇:乳糖一水合物;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0040] (h)酒石酸或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的酒石酸:乳糖一水合物;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷硫酸钠;十八烷基硫酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷

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

[0041] (i)微晶纤维素或与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合的微晶纤维素:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷磺酸钠;十八烷基磺酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基磺酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基磺酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基磺酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基磺酸钠和PEG3000、十二烷基磺酸钠和PEG 6000、十二烷基磺酸钠和PEG 8000、十二烷基磺酸钠和PEG 10000、十二烷基磺酸钠和Brij700、十二烷基磺酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基磺酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基磺酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0042] (j)高岭土,其与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;滑石;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷磺酸钠;十八烷基磺酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二氧化硅;十二烷基磺酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基磺酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基磺酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基磺酸钠和PEG 3000、十二烷基磺酸钠和PEG 6000、十二烷基磺酸钠和PEG 8000、十二烷基磺酸钠和PEG 10000、十二烷基磺酸钠和Brij700、十二烷基磺酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基磺酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基磺酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0043] (k)滑石,其与选自由下列各项组成的组的至少一种物质相结合:乳糖一水合物;木糖醇;无水乳糖;甘露醇;微晶纤维素;蔗糖;葡萄糖;氯化钠;高岭土;碳酸钙;苹果酸;酒石酸;柠檬酸三钠二水合物;D,L-苹果酸;戊烷磺酸钠;十八烷基磺酸钠;Brij700;Brij76;正十二烷酰肌氨酸钠;卵磷脂;多库酯钠;聚氧乙烯-40-硬脂酸酯;Aerosil R972热解法二

氧化硅;十二烷基硫酸钠或其他链长度为C5-C18的烷基硫酸盐表面活性剂;聚乙烯吡咯烷酮;十二烷基硫酸钠和聚乙二醇40硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和聚乙二醇100硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠和PEG 3000、十二烷基硫酸钠和PEG 6000、十二烷基硫酸钠和PEG 8000、十二烷基硫酸钠和PEG 10000、十二烷基硫酸钠和Brij700、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆407、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆338、十二烷基硫酸钠和泊洛沙姆188、泊洛沙姆407、泊洛沙姆338、泊洛沙姆188、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物;十二烷基苯磺酸钙(支链);萘磺酸二异丙酯;赤藻糖醇二硬脂酸酯;直链和支链十二烷基苯磺酸;萘磺酸盐甲醛缩合物;壬基酚聚氧乙烯醚,POE-30;磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚,游离酸;聚氧乙烯(15)牛油烷基胺;烷基萘磺酸钠;烷基萘磺酸钠缩合物;烷基苯磺酸钠;异丙基萘磺酸钠;甲基萘钠;甲醛磺酸盐;正丁基萘磺酸的钠盐;十三烷醇聚氧乙烯醚,POE-18;三乙醇胺异癸醇磷酸酯;三乙醇胺三苯乙基磷酸酯;三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯;双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

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

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

[0046] 优选地,所述表面活性剂选自由下列各项组成的组:十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜蓿氯铵、PEG 40硬脂酸酯、PEG 100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2-硬脂醚、聚氧乙烯100-硬脂醚、聚氧乙烯20-硬脂醚、聚氧乙烯10-硬脂醚、聚氧乙烯20-十六烷基醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35-蓖麻油、聚氧乙烯40-蓖麻油、聚氧乙烯60-蓖麻油、聚氧乙烯100-蓖麻油、聚氧乙烯200-蓖麻油、聚氧乙烯40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混

合物、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘醇酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚(poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙烯醚、聚氧乙烯(15)牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚(poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙基磷酸酯、三苯乙基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双(2-羟乙基)牛油烷基胺。优选地所述聚合物由以下列表中选出：聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、基于丙烯酸的聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0047] 优选地，所述碾磨助剂的浓度选自由下列各项组成的组：0.1-10%w/w、0.1-5%w/w、0.1-2.5%w/w、0.1-2%w/w、0.1-1%、0.5-5%w/w、0.5-3%w/w、0.5-2%w/w、0.5-1.5%、0.5-1%w/w、0.75-1.25%w/w、0.75-1%和1%w/w。

[0048] 在本发明的另一个优选实施方案中，使用促进剂(facilitating agent)或多种促进剂的组合。优选地，所述促进剂选自由下列各项组成的组：表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂、可以形成药物的部分的试剂，包括固体剂型或干粉吸入剂型和特殊药物递送所要求的其他物质。优选地，所述促进剂在干磨过程中加入。优选地，所述促进剂在选自由下列各项组成的组的时间时加入至干磨：剩余总碾磨时间的1-5%时、剩余总碾磨时间的1-10%时、剩余总碾磨时间的1-20%时、剩余总碾磨时间的1-30%时、剩余总碾磨时间的2-5%时、剩余总碾磨时间的2-10%时、剩余总碾磨时间的5-20%时和剩余总碾磨时间的5-20%时。优选地，所述崩解剂选自由下列各项组成的组：交联的PVP、交联的羧甲纤维素和羟基乙酸淀粉钠。优选地，将所述促进剂加入经碾磨的生物活性物质和研磨基质并进一步以机械熔合方法(mechanofusion process)进行加工。机械熔合碾磨使机械能施加于微米和纳米级颗粒的粉末或混合物。

[0049] 包含促进剂的原因包括但不限于：提供更好的分散性、控制团聚、活性颗粒从递送基质的释放或保留。促进剂的实例包括但不限于：交联的PVP(交联维酮)、交联的羧甲纤维素(交联羧甲纤维素)、羟基乙酸淀粉钠、聚维酮(PVP)、聚维酮K12、聚维酮K17、聚维酮K25、聚维酮K29/32和聚维酮K30、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酰富马酸钠、硬脂酰乳酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠或硬脂酸锂，其他固态脂肪酸诸如油酸、月桂酸、棕榈酸、芥酸、山萘酸、或衍生物(诸如酯和盐)，氨基酸诸如亮氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、阿斯巴甜或乙酰舒芬钾(acesulfame K)。在制造此制剂的优选方面中，将所述促进剂加入生物活性物质和共研磨基质的经碾磨的混合物中并进一步在另一碾磨设备中加工，诸如机械熔合、高速旋风式混合(cyclomixing)或冲击式研磨诸如球磨研磨、喷射研磨或使用高压均化器研磨，或者它们的组合。在高度优选的方面中，将所述促进剂在碾磨过程结束前的一段时间加入生物活性物质和共研磨基质的混合物的碾磨中。

[0050] 在另一个优选实施方案中，甲氧萘普酸与乳糖一水合物以及烷基硫酸盐一起碾

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

泊洛沙姆188一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及固体聚乙二醇一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇6000一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇、十二烷基硫酸钠以及聚乙二醇3000一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇以及聚醚硫酸盐一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及聚乙二醇40硬脂酸酯一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及聚乙二醇100硬脂酸酯一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇以及聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及近似分子量为30,000-40,000的聚乙烯基吡咯烷一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇以及烷基磺酸盐一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及多库酯钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇以及表面活性剂一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及卵磷脂一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及正十二烷基肌氨酸钠一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及聚氧乙烯烷基醚表面活性剂一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及PEG 6000一起碾磨。在另一个优选制剂中,甲氧萘普酸与甘露醇以及二氧化硅一起碾磨。优选地,甲氧萘普酸与甘露醇以及Aerosil R972热解法二氧化硅一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇、酒石酸以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇、碳酸氢钠以及十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆407一起碾磨。在另一个优选实施方案中,甲氧萘普酸与甘露醇、碳酸氢钾以及十二烷基硫酸钠以及泊洛沙姆407一起碾磨。

[0051] 在第二方面中,本发明包括由本文所述方法制备的生物活性物质以及包括本文所述的生物活性物质的组合物。优选地,以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地,平均粒度等于或大于25nm。优选地,颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地,中值粒度等于或大于25nm。优选地,以颗粒体积计,选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组的百分比的颗粒小于2000nm($\% < 2000\text{nm}$)。优选地,以颗粒体积计,选自由50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%组成的组的百分比的颗粒小于1000nm($\% < 1000\text{nm}$)。优选地,以颗粒体积计,选自以下的组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于500nm($\% < 500\text{nm}$)。优选地,以颗粒体积计,选自以下的组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于300nm($\% < 300\text{nm}$)。优选地,以颗粒体积计,选自以下的组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于200nm($\% < 200\text{nm}$)。优选地,如以颗粒体积计测量的,粒度分布的Dx选自由下列各项组成的组:小于或等于10,000nm、小于或等于5000nm、小于或等于3000nm、小于或等于2000nm、小于或等于1900nm、小于或等于1800nm、小于或等于1700nm、小于或等于1600nm、小于或等于1500nm、小于或等于1400nm、小于或等于1300nm、小于或等于1200nm、小于或等于1100nm、小于或等于1000nm、小

于或等于900nm、小于或等于800nm、小于或等于700nm、小于或等于600nm、小于或等于500nm、小于或等于400nm、小于或等于300nm、小于或等于200nm和小于或等于100nm;其中x大于或等于90。优选地,在所述组合物中包含的所述生物活性物质是甲氧萘普酸或它的任何盐或衍生物。

[0052] 在一个优选实施方案中,本发明包括组合物,其包含所述生物活性成分以及研磨基质、研磨基质物质的混合物、碾磨助剂、碾磨助剂的混合物、促进剂和/或如本文所述的促进剂的混合物,以上物质的浓度和比率根据本发明的方法如本文所述。

[0053] 在第三方面中,本发明包括药物组合物,其包含由本文所述方法制备的生物活性物质,以及包括本文所述的组合物。优选地,本发明包括药物组合物,其包含所述生物活性成分以及研磨基质、研磨基质物质的混合物、碾磨助剂、碾磨助剂的混合物、促进剂和/或如本文所述的促进剂的混合物,以上物质的浓度和比率根据本发明的方法如本文所述。优选地,以颗粒数目计确定的平均粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地,所述平均粒度等于或大于25nm。优选地,颗粒的以颗粒体积计确定的中值粒度等于或小于选自下组的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。优选地,中值粒度等于或大于25nm。优选地,以颗粒体积计,颗粒的百分比选自由下列各项组成的组:选自由下列各项组成的组:50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于2000nm($\% < 2000\text{nm}$);选自由下列各项组成的组:50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于1000nm($\% < 1000\text{nm}$);选自以下组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于500nm($\% < 500\text{nm}$);选自以下组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于300nm($\% < 300\text{nm}$);选自以下组:0%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%和100%的百分比的颗粒小于200nm($\% < 200\text{nm}$)。

[0054] 优选地,生物活性物质的结晶度谱选自由下列各项组成的组:至少50%的生物活性物质是结晶的,至少60%的生物活性物质是结晶的,至少70%的生物活性物质是结晶的,至少75%的生物活性物质是结晶的,至少85%的生物活性物质是结晶的,至少90%的生物活性物质是结晶的,至少95%的生物活性物质是结晶的,至少98%的生物活性物质是结晶的。优选地,生物活性物质的结晶度谱与所述物质在经如本文所述的方法处理之前的生物活性物质的结晶度谱基本相同。优选地,生物活性物质的非晶态物质含量选自由下列各项组成的组:少于50%的生物活性物质是非晶态的,少于40%的生物活性物质是非晶态的,少于30%的生物活性物质是非晶态的,少于25%的生物活性物质是非晶态的,少于15%的生物活性物质是非晶态的,少于10%的生物活性物质是非晶态的,少于5%的生物活性物质是非晶态的,少于2%的生物活性物质是非晶态的。优选地,生物活性物质的非晶态物质含量在所述物质经如本文所述的方法处理后没有明显的增加。

[0055] 优选地,所述生物活性物质是甲氧萘普酸或其衍生物或盐。优选地,所述组合物的 $T_{\max}$ 小于以相同剂量施用的等效的常规组合物的 $T_{\max}$,其中所述组合物包括甲氧萘普酸。优选地,所述组合物的 $C_{\max}$ 大于以相同剂量施用的等效的常规组合物的 $C_{\max}$,其中所述组合物

包括甲氧萘普酸。优选地,所述组合物的AUC大于以相同剂量施用的等效的常规组合物的AUC,其中所述组合物包括甲氧萘普酸。

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

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

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

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

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

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

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

[0063] 附图简述

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0075] 图5A.在750mL 1S磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例A至F。

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

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

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

[0079] 图7A.在不同磨机中碾磨的甲氧萘普酸的粉末装料组成和粒度分布,实施例A至O。

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

[0081] 图9A.在1¹/₂加仑1S磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例A至S。

[0082] 图9B.在1¹/₂加仑1S磨碎机中碾磨的物质的粉末装料组成和粒度分布,实施例T至AL。

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

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

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

[0086] 发明详述

[0087] 概要

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

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

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

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

[0092] 贯穿本说明书,除非文中另外要求,术语“包含(comprise)”或变体,诸如“包括或包含(comprises)”或“包括或包含(comprising)”将理解为暗示包含所述的整数,或整数的组,但是不排除任何其它的整数或整数组。还应当注意,在此公开内容中,并且尤其是在权

利要求和/或段落中,术语诸如“包含(comprises)”,“包含(comprised)”,“包含(comprising)”等可以具有属于它在美国专利法中的含义;例如,它们可以指的是“包括(includes)”,“包括(included)”,“包括(including)”,等。

[0093] 关于治疗方法并且特别是药物剂量,本文所用的“治疗有效量”应当指的是在显著数量的需要这样治疗的受试者中施用所述药物从而提供特定的药理学反应的那些剂量。应当强调,在特定情况下施用于特定受试者的“治疗有效量”在治疗本文所述的疾病中并不总是有效的,即使这样的剂量被本领域技术人员认为是“治疗有效量”。要进一步理解,在特定的情况下,将药物剂量以口服剂量来测量,或关于如在血液中测量的药物水平。

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

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

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

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

[0098] 粒度

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

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

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

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

[0103] 对于使用激光衍射仪或本领域中已知的等效方法进行的测量,将术语“中值粒度”定义为以等效球形颗粒体积计确定的中值颗粒直径。当使用术语中值时,将其理解为描述这样一种粒度,其将总体分成两半以致总体中的50%的颗粒大于或小于此尺寸。常常将中值粒度写作D50、D(0.50)或D[0.5]或相似的。如本文所用的,D50、D(0.50)或D[0.5]或相似的都应该是“中值粒度”。

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

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

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

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

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

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

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

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

[0112] 其它定义

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

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

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

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

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

[0118] 具体细节

[0119] 在一个实施方案中,本发明是针对用于制备组合物的方法,其包括以下步骤:在包含许多碾磨体的磨机中干磨固体生物活性物质和可碾磨的研磨基质,持续的时间周期足以制备分散在至少部分经碾磨的研磨基质中的生物活性物质的颗粒,其中由所述方法制备的组合物包含为25v/v%或大于25v/v%的体积分数的生物活性化合物颗粒。

[0120] 活性物质和基质的混合物然后可以与碾磨体分离并从磨机中移出。

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

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

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

[0124] 增加体积分数负荷

[0125] 本发明针对出人意料的发现:生物活性物质的颗粒可以通过干磨法制备,其中由所述方法制备的组合物包含体积分数为25v/v%或大于25v/v%的生物活性物质的颗粒。在一个惊人的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于2000nm。在另一个惊人的方面,由所述方法制备的粒度等于或小于1000nm。这能导致更有效和合算的方法。

[0126] 改善溶出度特征(dissolution profile)

[0127] 所述方法形成具有改善的溶出度特征的生物活性物质。改善的溶出度特征具有重要的优势,包括生物活性物质在体内生物利用度的改善。优选地,在体外观察到改善的溶出度特征。备选地,通过观察到改善的生物利用度曲线来在体内观察的改善的溶出度特征。用

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

[0128] 结晶谱(crystallization profile)

[0129] 用于确定生物活性物质结晶谱的方法在本领域中是可广泛获得的。合适的方法可以包括X射线衍射、差示扫描量热法、拉曼或IR光谱法。

[0130] 非晶态谱

[0131] 用于确定生物活性物质的非晶态含量的方法在本领域中是可广泛获得的。合适的方法可以包括X射线衍射、差示扫描量热法、拉曼或IR光谱法。

[0132] 研磨基质(grinding matrix)

[0133] 如后所述,合适研磨基质的选择提供本发明的方法的特别有利的用途。

[0134] 本发明的方法的高度有利的用途是水溶性研磨基质结合在水中难溶的生物活性物质的使用。这提供至少两种优势。第一个是:当将包含生物活性物质的粉末置于水中时-诸如作为口服药物的一部分的粉末的摄取时-基质溶解,释放颗粒活性物质以致存在暴露于溶液的最大表面积,因此允许活性化合物的快速溶出。第二个关键优势是,如果需要,在进一步加工或配制前将基质移除或部分移除的能力。

[0135] 本发明的方法的另一个有利的用途是不溶于水的研磨基质的使用,尤其是在农业应用领域,当生物活性物质诸如杀真菌剂通常作为干粉或混悬剂的一部分递送时。不溶于水的基质的存在将提供益处诸如增强耐雨淋牢度。

[0136] 不希望被理论限制,据认为可碾磨的研磨基质的物理分解(包括但不限于粒度减小)通过作为比具有较大粒度的研磨基质更有效的稀释剂来提供本发明的优势。

[0137] 此外,如后所述,本发明的高度有利的方面是适于在本发明的方法中使用的某些

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

[0138] 所述药物可以只包括生物活性物质以及经碾磨的研磨基质，或更优选地生物活性物质和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种药用载体组合，连同任何需要的赋形剂或其他在药物制备中普遍使用的类似试剂。

[0139] 相似地，农用化学组合物可以只包括生物活性物质以及经碾磨的研磨基质，或更优选地生物活性物质和经碾磨的研磨基质可以与一种或多种载体组合，连同任何需要的赋形剂或其他在农用化学组合物的制备中普遍使用的类似试剂。

[0140] 在本发明的一种特定形式中，研磨基质适于在药物中使用且适于容易地通过不依赖粒度的方法与生物活性物质分离。这样的研磨基质在接下来的本发明详述中得以描述。这样的研磨基质是高度有利的因为它们提供显著的灵活性，其程度以研磨基质可以与生物活性物质一起结合成为药物为度。

[0141] 在高度优选的形式中，研磨基质比生物活性物质更硬并因此能够在本发明的干磨条件下减小活性物质的粒度。再次，不希望被理论限制，在这些情况下，认为可碾磨的研磨基质通过第二途径提供本发明的优势：在干磨条件下制备的研磨基质的更小颗粒能够使与生物活性物质具有更大的相互作用。

[0142] 相对于生物活性物质质量的研磨基质量，以及研磨基质的物理分解程度，足以改善以抑制活性物质颗粒的再团聚。优选地，相对于生物活性物质质量的研磨基质量，以及研磨基质的物理分解程度，足以抑制纳米粒形式的活性物质颗粒的再团聚。

[0143] 通常不选择在本发明的碾磨条件之下与生物活性物质具有化学反应性的研磨基质，除非例如，所述基质被故意选择以进行机械化学反应。这样的反应可以是游离碱或酸转化成盐或者反过来也一样。

[0144] 如上所述，本发明的方法要求研磨基质与生物活性物质一起碾磨；即，研磨基质在本发明的干磨条件下将物理降解以促进具有减小的粒度的生物活性物质颗粒的形成和保持。要求的分解的精确程度将依赖于研磨基质和生物活性物质的某种性质、生物活性物质与研磨基质的比率以及包含生物活性物质的颗粒的粒度分布。

[0145] 对于达到需要的分解所必不可少的研磨基质的物理性质依赖于精确的碾磨条件。例如，较硬的研磨基质可以分解到足够的程度，条件是其经受更有力的干磨条件处理。

[0146] 与药剂在干磨条件下分解的程度相关的研磨基质的物理性质包括如以指标诸如硬度、断裂韧度和脆性指数测量的硬度、易碎度。

[0147] 生物活性物质的低硬度（典型地莫氏硬度（Mohs Hardness）小于7）对于确保加工过程中颗粒的破裂，以致在碾磨过程中形成复合材料的微结构是合乎需要的。优选地，如使用莫氏硬度标度测定的硬度小于3。

[0148] 优选地，研磨基质具有低磨蚀度。低磨蚀度对于最小化经由碾磨体和/或介质磨机（media mill）的碾磨室对在研磨基质中的生物活性物质的混合物的污染是合乎需要的。磨蚀度的间接指标可以通过测量基于碾磨的污染物的水平来获得。

[0149] 优选地，研磨基质在干磨过程中具有低的团聚倾向性。虽然难以客观地定量碾磨

过程中的团聚倾向性,但是可能通过观察在干磨进行时研磨基质在碾磨体和介质磨机的碾磨室上“团聚”的水平来获得主观测量。

[0150] 研磨基质可以是无机或有机物质。

[0151] 在一个实施方案中,研磨基质作为单一物质或两个或多个物质的组合,从以下物质中选出:多元醇(糖醇)例如(但不限于)甘露醇、山梨醇、异麦芽酮糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、阿糖醇、核糖醇,单糖例如(但不限于)葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖,二糖和三糖例如(但不限于)无水乳糖、乳糖一水合物、蔗糖、麦芽糖、海藻糖,多糖例如(但不限于)麦芽糖糊精、糊精、菊粉、葡聚糖、聚葡萄糖,其他碳水化合物例如(但不限于)淀粉、小麦粉、玉米粉、米粉、米淀粉、木薯粉、木薯淀粉、马铃薯粉、马铃薯淀粉、其他粉和淀粉、大豆粉、豆粕或其他大豆产品、纤维素、微晶纤维素、基于微晶纤维素的共混赋形剂、化学改性的赋形剂诸如预胶化(或部分预胶化)淀粉、改性的纤维素诸如HPMC、CMC、HPC、肠溶聚合物包衣诸如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素(Aquacoat®)、聚醋酸乙烯酯酸酯(Sureteric®)、醋酸琥珀羟丙甲纤维素(AQOAT®)和聚甲基丙烯酸酯(Eudragit®和 Acryl-EZE®),乳制品例如(但不限于)奶粉、脱脂奶粉、其他乳固体和衍生物,其他功能赋形剂,有机酸例如(但不限于)柠檬酸、酒石酸、苹果酸、马来酸、富马酸、抗坏血酸、琥珀酸,有机酸的共轭盐例如(但不限于)柠檬酸钠、酒石酸钠、苹果酸钠、抗坏血酸钠、柠檬酸钾、酒石酸钾、苹果酸钾、抗坏血酸钾,无机物诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾和碳酸钙、二碱式磷酸钙、三碱式磷酸钙、硫酸钠、氯化钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、氯化铵、芒硝、碳酸铵、硫酸氢钠、硫酸镁、钾明矾、氯化钾、硫酸氢钠、氢氧化钠、晶状氢氧化物、碳酸氢盐,药用的碱金属的碳酸氢盐诸如但不限于钠盐、钾盐、锂盐、钙盐和钡盐、铵盐(或挥发胺的盐),例如(但不限于)氯化铵、盐酸甲胺、溴化铵,其他无机物例如(但不限于)、气相法白炭黑、白垩、云母、二氧化硅、氧化铝、二氧化钛、滑石、高岭土、膨润土、锂蒙脱石、三硅酸镁、其他粘土或粘土衍生物或硅酸铝,表面活性剂例如(但不限于)十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷基肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山萘酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苜索氯铵、PEG 40硬脂酸酯、PEG 100硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2-硬脂醚、聚氧乙烯100-硬脂醚、聚氧乙烯20-硬脂醚、聚氧乙烯10-硬脂醚、聚氧乙烯20-十六烷基醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35-蓖麻油、聚氧乙烯40-蓖麻油、聚氧乙烯60-蓖麻油、聚氧乙烯100-蓖麻油、聚氧乙烯200-蓖麻油、聚氧乙烯40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸、大豆卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG10000、PEG20000、烷基磺酸萘缩合物/木素磺酸盐掺合物、十二烷基苯磺酸钙、十二烷基苯磺酸钠、萘磺酸二异丙酯、赤藻糖醇二硬脂酸酯、萘磺酸盐甲醛缩合物、壬基酚聚氧乙烯醚(poe-30)、三苯乙基酚聚氧乙

烯醚、聚氧乙烯(15)牛油烷基胺、烷基萘磺酸钠、烷基萘磺酸钠缩合物、烷基苯磺酸钠、异丙基萘磺酸钠、甲基萘磺酸钠甲醛、正丁基萘磺酸钠、十三烷醇聚氧乙烯醚(poe-18)、三乙醇胺异癸醇磷酸酯、三乙醇胺三苯乙烷基磷酸酯、三苯乙烷基酚聚氧乙烯醚硫酸酯、双(2-羟乙基)牛油烷基胺。

[0152] 在优选实施方案中,所述研磨基质是制药领域专业技术人员认为是公认安全(generally regarded as safe,GRAS)的基质。

[0153] 在另一个优选方面中,两种或多种合适基质(诸如列在上面的那些)的组合,可以用作研磨基质以提供改善的性质诸如结块的减少以及粒度减小的更大改善。组合基质当所述基质具有不同的溶解性时也具有优势,其允许一种基质的移除或部分移除,而留下另一种或另一种的一部分以提供生物活性物质的包封或部分包封。

[0154] 所述方法的另一个高度优选的方面是在基质中包含合适的碾磨助剂以改善碾磨性能。对碾磨性能的改善可以是诸如(但不限于)结块的减少或自磨机的粉末的更高回收率。合适的碾磨助剂的实例包括表面活性剂、聚合物和无机物诸如二氧化硅(包括胶体二氧化硅)、硅酸铝和粘土。

[0155] 存在有大范围的能制成合适的碾磨助剂的表面活性剂。高度优选的形式是其中表面活性剂是固体或可以制成固体的情况。优选地,表面活性剂选自由下列各项组成的组:聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙二醇(PEG)、泊洛沙姆、泊洛沙胺、基于肌氨酸的表面活性剂、聚山梨醇酯、脂肪醇、硫酸烷基酯和硫酸芳基酯、烷基和芳基聚醚磺酸盐和其他磺酸盐表面活性剂、基于三甲基铵的表面活性剂、卵磷脂和其他磷脂、胆汁盐、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖脂肪酸酯、烷基吡喃葡萄糖苷、烷基吡喃麦芽糖苷、脂肪酸甘油酯、烷基苯磺酸、烷基醚羧酸、烷基和芳基磷酸酯、烷基和芳基硫酸酯、烷基和芳基磺酸、烷基酚磷酸酯、烷基酚硫酸酯、磷酸烷基酯和磷酸芳基酯、烷基多糖、烷基胺聚氧乙烯醚、烷基萘磺酸盐甲醛缩合物、磺基丁二酸盐、木素磺酸盐、十六醇十八醇聚氧乙烯醚、缩合的萘磺酸盐、二烷基和烷基萘磺酸盐、二烷基磺基丁二酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、乙二醇酯、脂肪醇烷氧基化物、氢化牛油烷基胺、单烷基磺基琥珀酰胺酸盐、壬基酚聚氧乙烯醚、油酰基N-甲基牛磺酸钠、牛油烷基胺、直链和支链十二烷基苯磺酸。优选地,表面活性剂选自由下列各项组成的组:十二烷基硫酸钠、十八烷基硫酸钠、十六烷基硫酸钠、十六烷基十八烷基硫酸钠、多库酯钠、脱氧胆酸钠、N-十二烷酰肌氨酸钠盐、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、辛酸甘油酯、油酸甘油酯、苯扎氯铵、CTAB、CTAC、溴化十六烷基三甲铵、十六烷基氯化吡啶鎓、十六烷基溴化吡啶鎓、苄索氯铵、PEG 40硬脂酸酯、PEG 100 硬脂酸酯、泊洛沙姆188、泊洛沙姆338、泊洛沙姆407、聚氧乙烯2-硬脂醚、聚氧乙烯100-硬脂醚、聚氧乙烯20-硬脂醚、聚氧乙烯10-硬脂醚、聚氧乙烯20-十六烷基醚、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯61、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35-蓖麻油、聚氧乙烯40-蓖麻油、聚氧乙烯60-蓖麻油、聚氧乙烯100-蓖麻油、聚氧乙烯200-蓖麻油、聚氧乙烯40-氢化蓖麻油、聚氧乙烯60-氢化蓖麻油、聚氧乙烯100-氢化蓖麻油、聚氧乙烯200-氢化蓖麻油、十六醇十八醇混合物、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖月桂酸酯、甘氨酸、甘氨酸钠、胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、脱氧胆酸、牛磺胆酸钠、牛磺胆酸、牛磺脱氧

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

[0156] 优选地聚合物从以下列表中选出：聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、基于丙烯酸的聚合物和丙烯酸的共聚物。

[0157] 优选地，碾磨助剂具有从由以下浓度组成的组中选出的浓度：0.1-10%w/w、0.1-5%w/w、0.1-2.5%w/w、0.1-2%w/w、0.1-1%、0.5-5%w/w、0.5-3%w/w、0.5-2%w/w、0.5-1.5%、0.5-1%w/w、0.75-1.25%w/w、0.75-1%和1%w/w。

[0158] 碾磨体

[0159] 在本发明的方法中，碾磨体优选地是化学惰性的和刚性的。本文中所用的术语“化学惰性的”是指碾磨体不与生物活性物质或研磨基质发生化学反应。

[0160] 如上所述，碾磨体基本上抵抗碾磨过程中的破裂和腐蚀。

[0161] 合乎需要地是，碾磨体可以具有以下多种形状中的任一形状的物体提供：平滑、规则形状，平坦的或弯曲的表面，并且缺少尖锐的或凸起的边缘。例如，合适的碾磨体可以是具有椭圆柱体、卵形体、球体或直圆柱体的形状的物体。优选地，研磨体以以下形式提供：一种或多种珠状物、一种或多种球状物、一种或多种球体、一种或多种棒状物、一种或多种直圆柱体、一种或多种鼓状物或一种或多种半径端面(radius-end)直圆柱体(即，具有与圆柱体相同的半径的半球形基部的直圆柱体)。

[0162] 取决于生物活性物质和研磨基质的性质，碾磨介质体合乎需要地具有大约0.1-30mm的有效平均粒径(即“粒度”)，更优选地具有大约1-约15mm的有效平均粒径，还更优选地具有大约3-10mm的有效平均粒径。

[0163] 碾磨体可以包括颗粒状形式的多种物质诸如陶瓷、玻璃、金属或聚合的组合物。合适的金属碾磨体典型地是球形的并通常具有良好的硬度(即RHC 60-70)、圆度、高耐磨性和窄的粒径分布并且可以包括例如，由52100型铬钢、316或440C型不锈钢或1065型高碳钢制成的球状物。

[0164] 优选的陶瓷可以从例如众多这样的陶瓷中选出：合乎需要地具有足够的硬度和抗裂性以避免在碾磨过程中破碎或粉碎并且还具有足够高的密度的陶瓷。碾磨介质的合适密度是大约1-15g/cm³，优选地是大约1-8g/cm³的范围。优选的陶瓷可以从以下物质中选出：块滑石、氧化铝、氧化锆、二氧化锆-二氧化硅、氧化钇稳定的氧化锆、氧化镁稳定的氧化锆、氮化硅、碳化硅、钴稳定的碳化钨等等，以及其混合物。

[0165] 优选的玻璃碾磨介质是具有窄的粒径分布的球体(例如珠状物)，其是耐用的，并且包括例如无铅钠钙玻璃和硼硅酸盐玻璃。聚合的碾磨介质优选地是基本上球形的并可以从众多聚合树脂中选出，所述聚合树脂具有足够硬度和脆性以使其能够避免在碾磨过程中被破碎或粉碎，具有足够的抗磨性从而使导致污染产品的磨损最小化，且不含杂质诸如金属、溶剂和残留的单体。

[0166] 优选的聚合树脂可以例如从以下物质中选出：交联的聚苯乙烯诸如与二乙烯基苯、苯乙烯共聚物交联的聚苯乙烯，聚丙烯酸酯诸如聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯、聚缩醛、氯乙烯聚合物和共聚物、聚氨基甲酸酯、聚酰胺、高密度聚乙烯、聚丙烯等。聚合的碾磨介质将物质研磨成非常小的粒度的用途（与机械化学合成相反）例如在美国专利5,478,705和5,500,331中公开。聚合树脂典型地可以具有大约 $0.8\text{--}3.0\text{g/cm}^3$ 的密度。更高密度的聚合树脂是优选的。备选地，碾磨介质可以是复合颗粒，其包含具有粘附在其上的聚合树脂的致密核心颗粒。核心颗粒可以从已知可用作碾磨介质的物质中选出，例如，玻璃、氧化铝、氧化锆-二氧化硅、氧化锆、不锈钢等。优选的核心物质具有大于大约 2.5g/cm^3 的密度。

[0167] 在本发明的一个实施方案中，碾磨介质由铁磁物质形成，因此通过使用磁性分离技术有助于去除由碾磨介质的磨损导致的污染物。

[0168] 各种类型的碾磨体具有其自身的优势。例如，金属具有最高的比重，其由于有增加的冲击能所以增加了研磨的效率。金属的花费由低到高，但是终产物的金属污染会是个问题。从低成本和可以获得小至 0.004mm 的小珠尺寸的角度，玻璃是有优势的。然而，玻璃的比重比其他介质低而需要明显更多的碾磨时间。最后，从低磨损和污染、易清洗和高硬度的角度来看，陶瓷是有优势的。

[0169] 干磨

[0170] 在本发明的干磨法中，生物活性物质和研磨基质以晶体、粉末等形式以合适的比例与许多碾磨体在机械搅动（即伴随搅拌或不伴随搅拌）的研磨室中以预定的搅动强度以预定的时间段结合。典型地，碾磨设备用于通过在外部施加搅动作用从而将多种平移运动、回转运动或倒置运动或它们的组合施加于碾磨室和其内容物，或者通过末端具有叶片、螺旋桨、叶轮或桨叶的转轴在内部施加搅动作用，或通过两种动作的组合，向碾磨体施加运动动力。

[0171] 在碾磨过程中，施加于碾磨体的运动力可以导致施加剪切力以及在碾磨体与生物活性物质的颗粒和研磨基质之间的具有显著强度的多次冲击或碰撞。由碾磨体施加到生物活性物质和研磨基质的力的性质和强度受众多加工参数的影响，所述加工参数包括：研磨设备的类型；产生的力的强度，方法的运动学方面；碾磨体的尺寸、密度、形状和组成；生物活性物质和研磨基质混合物与碾磨体的重量比；碾磨的持续时间；生物活性物质和研磨基质两者的物理特性；活化过程中存在大气；及其他。

[0172] 有利地，介质磨机能够反复地或不断地将机械压缩力和剪切应力施加于生物活性物质和研磨基质。合适的介质磨机包括但不限于以下：高能球磨机、砂磨机、珠磨机（bead mill）或珍珠磨（pearl mill）、篮式磨机、行星式轧机（planetary mill）、振动作用球磨机（vibratory action ball mill）、多轴振动筛（multi-axial shaker）/搅拌机、搅拌球磨机、卧式小介质磨机（horizontal small media mill）、多环（multi-ring）磨粉机等，它们包括小的碾磨介质。碾磨设备还可以包括一个或多个转轴。

[0173] 在本发明的优选形式中，干磨在球磨中进行。贯穿本说明书的余下部分，将参考借助于球磨机进行干磨。这种类型磨机的实例是：磨碎机、章动磨、塔式磨机、行星式轧机、振动磨机和依赖重力式球磨机。要理解根据本发明的方法的干磨也可以通过除球磨以外的任何合适方法来实现。例如，干磨也可以使用喷射磨机、棒磨机、轧制机或压碎机来实现。

[0174] 生物活性物质

[0175] 生物活性物质包括活性化合物,其包括供兽医用人用的化合物,诸如但不限于药物活性物质等。

[0176] 生物活性物质通常是本领域技术人员想要改善其溶出性质的物质。生物活性物质可以是常规的活性剂或药物,尽管本发明的方法可能会用于与其常规形式相比已经具有减小的粒度的制剂或药剂。

[0177] 适合在本发明中使用的生物活性物质包括甲氧萘普酸。

[0178] 如在本发明的背景部分中讨论的,在胃肠pH下难溶于水的生物活性物质将在被制备时尤其受益,并且本发明的方法尤其有利地适用于在胃肠pH下难溶于水的物质。

[0179] 便利地,生物活性物质能够经受住在未冷却的干磨过程中的典型温度,所述温度可能超过80℃。因此,具有大约80℃或更高的熔点的物质是非常合适的。对于具有较低熔点的生物活性物质,可以将介质磨机冷却,因此允许具有明显较低熔解温度的物质得以根据本发明的方法进行加工。例如,简单的水冷式磨机将温度保持在50℃以下,或者可以使用冷却水来进一步降低碾磨温度。本领域技术人员将理解可以将高能球磨机设计成在大约-30-200℃之间的任何温度下运行。对于一些生物活性物质,可能有利的是将碾磨温度控制在明显低于生物活性物质熔点的温度。

[0180] 生物活性物质以商业上和/或由本领域已知的技术制备的常规形式获得。

[0181] 优选的但不是必需的,生物活性物质的粒度小于大约1000μm,如通过筛分析法确定的。如果生物活性物质的粗粒度大于大约1000μm,则优选的是使用另一种标准碾磨方法将生物活性物质基质的颗粒的尺寸减小至小于1000μm。

[0182] 经加工的生物活性物质

[0183] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括这样的生物活性物质的颗粒,所述颗粒具有以颗粒数目计确定的平均粒度,所述平均粒度等于或小于从以下组中选出的尺寸:2000nm、1900nm、1800nm、1700nm、1600nm、1500nm、1400nm、1300nm、1200nm、1100nm、1000nm、900nm、800nm、700nm、600nm、500nm、400nm、300nm、200nm和100nm。

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

[0185] 优选地,已经接受本发明方法处理的生物活性物质,包括生物活性物质的颗粒,而其中如以颗粒体积计测量的粒度分布的D_x选自由下列各项组成的组:小于或等于10,000nm、小于或等于5000nm、小于或等于3000nm、小于或等于2000nm、小于或等于1900nm、小于或等于1800nm、小于或等于1700nm、小于或等于1600nm、小于或等于1500nm、小于或等于1400nm、小于或等于1300nm、小于或等于1200nm、小于或等于1100nm、小于或等于1000nm、小于或等于900nm、小于或等于800nm、小于或等于700nm、小于或等于600nm、小于或等于500nm、小于或等于400nm、小于或等于300nm、小于或等于200nm和小于或等于100nm;其中x大于或等于90。

[0186] 这些尺寸涉及完全分散或部分团聚的颗粒。

[0187] 加工后生物活性物质的团块

[0188] 包括生物活性物质颗粒的团块,其中所述颗粒具有在以上指定范围内的粒度,应

当理解为落在本发明的范围内,不管所述团块是否超出以上指定的范围。

[0189] 包括生物活性物质颗粒的团块,其中所述团块具有在以上指定范围内的总团块尺寸,应当理解为落在本发明的范围内。

[0190] 包括生物活性物质颗粒的团块,如果在使用时或进一步加工时,所述团块的粒度是在以上指定的范围内,则应当理解为落在本发明的范围内。

[0191] 包括生物活性物质颗粒的团块,在使用时或进一步加工时所述颗粒具有在以上指定范围内的粒度,则应当理解为落在本发明的范围内,不管所述团块是否超出以上指定的范围。

[0192] 加工时间

[0193] 优选地,将生物活性物质和研磨基质在最短的时间内(所述最短时间为形成生物活性物质在研磨基质中的混合物以致所述活性物质已经改善溶出度所必须的最短时间)干磨从而最小化来自介质磨机和/或多个碾磨体的任何可能的污染。根据生物活性物质和研磨基质,这个时间变化很大,并可以短至1分钟至长至数小时。干磨时间超过2小时会导致生物活性物质的降解以及不合乎需要的增加的污染物水平。

[0194] 对于以下因素调节合适的搅动速率和总碾磨时间:研磨设备以及研磨介质的类型和尺寸、生物活性物质和研磨基质的混合物与多个研磨体的重量比、生物活性物质和研磨基质的化学和物理性质,以及可以按经验进行优化的其他参数。

[0195] 研磨基质与生物活性物质的掺杂以及研磨基质与生物活性物质的分离

[0196] 在优选方面中,研磨基质不与生物活性物质分离而是在终产物中保持与生物活性物质在一起。优选地所述研磨基质被认为对于药物产品是公认安全(GRAS)的。

[0197] 在可选方面中,将研磨基质与生物活性物质分离。在一个方面中,当研磨基质没有被完全碾磨时,将未碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。在进一步的方面中,将经碾磨的研磨基质的至少一部分与生物活性物质分离。

[0198] 可以将任何部分的研磨基质去除,包括但不限于10%、25%、50%、75%或基本上全部的研磨基质。

[0199] 在本发明的一些实施方案中,经碾磨的研磨基质的显著部分可以包含具有与包含生物活性物质的颗粒相比相似和/或更小尺寸的颗粒。当经碾磨的研磨基质要与包含生物活性物质的颗粒分离的部分包含具有与包含生物活性物质的颗粒相比相似和/或更小尺寸的颗粒时,不适用基于粒度分布的分离技术。

[0200] 在这些情况中,本发明的方法可以涉及通过包括但不限于静电分离、磁性分离、离心(密度分离)、流体动力学分离、泡沫浮选的技术来将经碾磨的研磨基质的至少一部分与生物活性物质分离。

[0201] 有利地,将至少一部分的经碾磨的研磨基质从生物活性物质中去除的步骤可以经由诸如选择性溶解、洗涤或升华的方式来进行。

[0202] 本发明的优势方面将是研磨基质的使用,所述研磨基质具有两种或多种组分,其中至少一种组分是水溶性的并且至少一种组分在水中具有低的溶解度。在此情况中,洗涤可用于去除水中可溶的基质组分而留下包封在剩余基质组分中的生物活性物质。在本发明的高度优势方面,具有低溶解度的基质是功能性赋形剂。

[0203] 本发明的高度优势方面是适合在本发明的方法中使用的某种研磨基质(在干磨条

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

[0204] 所述药物可以只包括生物活性物质和研磨基质,或更优选地,生物活性物质和研磨基质可以与一种或多种药学可接受的载体结合,连同任何需要的赋形剂或在药物制备中普遍使用的其他类似试剂。

[0205] 相似地,本发明的高度优势方面是适合在本发明的方法中使用的某种研磨基质(在干磨条件下它们物理分解至所需的程度)同样适合在农用化学组合物中使用。当本发明的方法不涉及研磨基质与生物活性物质的完全分离时,本发明包括:用于制备结合了生物活性物质和经碾磨的研磨基质的至少一部分两者的农用化学组合物,如此制备的农用化学组合物以及使用这样的组合物。

[0206] 农用化学组合物可以只包括生物活性物质以及研磨基质,或更优选地,生物活性物质和研磨基质可以与一种或多种药用的载体结合,连同任何需要的赋形剂或在农用化学组合物的制备中普遍使用的类似试剂。

[0207] 在本发明的一种特定形式中,研磨基质适于在药物中使用并且也可以容易地通过不依赖粒度的方法与生物活性物质分离。这样的研磨基质在接下来的本发明详述中得以描述。这样的研磨基质是高度有利的,因为它们提供显著的灵活性,其程度以致研磨基质可以与生物活性物质一起结合在药物中。

[0208] 然后可以将生物活性物质和研磨基质的混合物与碾磨体分离并从磨机中移出。

[0209] 在一个实施方案中,将研磨基质与生物活性物质和研磨基质的混合物分离。当研磨基质没有充分碾磨时,将未经碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。在进一步的方面,将至少一部分经碾磨的研磨基质与生物活性物质分离。

[0210] 碾磨体基本上对干磨过程中的破裂和腐蚀有抵抗力。

[0211] 相对于生物活性物质质量的研磨基质量,以及研磨基质的碾磨程度,足以提供生物活性物质的减小的粒度。

[0212] 在本发明的方法的干磨条件下,研磨基质与药物物质既不发生化学反应也不发生机械反应,除非例如,当所述基质被故意选择以进行机械化学反应时。这样的反应可以是游离碱或游离酸转化成盐或者反过来也一样。

[0213] 优选地,药物是固体剂型,然而,其他剂型可以由本领域普通技术人员来制备。

[0214] 在一个形式中,在将生物活性物质和研磨基质的所述混合物与多个碾磨体分离的步骤后,以及在使用生物活性物质和研磨基质的所述混合物用于制造药物的步骤前,所述方法可以包括以下步骤:

[0215] 从生物活性物质和研磨基质的所述混合物中去除部分的研磨基质以提供富含生物活性物质的混合物;

[0216] 以及在药物的制造中使用生物活性物质和研磨基质的所述混合物的步骤,更具体地包括在药物的制造中使用富含生物活性物质形式的生物活性物质和研磨基质的混合物的步骤。

[0217] 本发明包括由所述方法制造的药物,以及通过经由所述药物施用治疗有效量的生

物活性物质治疗动物(包括人)的方法。

[0218] 在本发明的另一个实施方案中,促进剂或多种促进剂的组合也包含在待碾磨的混合物中。适合在本发明中使用的这样的促进剂包括稀释剂、表面活性剂、聚合物、粘合剂、填充剂、润滑剂、增甜剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、泡腾剂和可以形成药物的部分的药剂,所述药物包括固体剂型,或其他特殊药物递送所需的赋形剂,诸如以下在标题医药和药物组合物下列举的药剂和介质,或其任意组合。

[0219] 生物活性物质和组合物

[0220] 本发明包括根据本发明的方法制备的药学可接受的物质,包括这种物质的组合物,包括包含这种物质和具有或不具有碾磨助剂、促进剂的研磨基质的组合物,包含这种物质和至少一部分研磨基质的组合物或包含与研磨基质分离的这种物质的组合物。

[0221] 在本发明的组合物内的药用物质以大约0.1重量%-大约99.0重量%的浓度存在。优选地,组合物内的药学可接受的物质的浓度将是大约5重量%-大约80重量%,而10重量%-大约50重量%的浓度是高度优选的。理想地,在任何随后的去除(如果需要)任何部分的研磨基质之前组合物的浓度将是大约10-15重量%、15-20重量%、20-25重量%、25-30重量%、30-35重量%、35-40重量%、40-45重量%、45-50重量%、50-55重量%、55-60重量%、60-65重量%、65-70重量%、70-75重量%或75-80重量%的范围。当已经将部分或全部的研磨基质去除时,取决于被去除的研磨基质的量,在组合物中药学可接受的物质的相对浓度可能会相当高。例如,如果将全部的研磨基质去除,制备中颗粒的浓度可能达到100重量%(受制于促进剂的存在)。

[0222] 根据本发明制备的组合物不限于包括单一种类的药用物质。因此多于一种的药用物质可以存在于组合物中。当存在多于一种的药用物质时,由此形成的组合物可以在干磨步骤中制备,或者药学可接受的物质可以单独地制备,然后两者相结合以形成单一的组合物。

[0223] 药物

[0224] 本发明的药物可以包括药用物质,任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质一起,所述研磨基质具有或不具有碾磨助剂、促进剂,与一种或多种药用载体,以及在药用组合物的制备中普遍使用的其他试剂相结合。

[0225] 本文使用的“药用载体”包括生理学相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地,所述载体适合于胃肠外施用、静脉内施用、腹膜内施用、肌肉内施用、舌下施用、肺部施用、透皮施用或口服施用。药用载体包括无菌水溶液或分散液以及用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。这种介质和药剂在药物制造中的用途是本领域中所公知的。除非任何常规介质或药剂与药用物质不相容,其在根据本发明的药物组合物的制造中的用途是预期中的。

[0226] 根据本发明的药用载体可以包括以下实例中的一种或多种:

[0227] (1)表面活性剂和聚合物,包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚丙烯酸乙酯共聚物、纤维素衍生物、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、尿素、糖、多元醇、以及它们的聚合物、乳化剂、糖胶(sugar gum)、淀粉、有机酸和它们的盐、乙烯基吡咯烷酮和乙酸乙烯酯;和或

- [0228] (2)粘合剂诸如多种纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素;和或
- [0229] (3)填充剂诸如乳糖一水合物、无水乳糖、微晶纤维素和各种淀粉;和或
- [0230] (4)润滑剂诸如作用于待压缩粉末的流动性的试剂,包括胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、二氧化硅凝胶;和或
- [0231] (5)增甜剂诸如任何天然或人工增甜剂包括蔗糖、木糖醇、糖精钠、环己氨基磺酸盐、阿斯巴甜和乙酰舒泛钾(accsulfame K);和或
- [0232] (6)调味剂;和或
- [0233] (7)防腐剂诸如山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯诸如对羟基苯甲酸丁酯,醇类诸如乙醇或苯甲醇,酚类化学物质诸如苯酚,或四价化合物诸如苯扎氯铵;和或
- [0234] (8)缓冲剂;和或
- [0235] (9)稀释剂诸如药用惰性填料,诸如微晶纤维素、乳糖、二碱式磷酸钙、糖类和/或前述的任意混合物;和或
- [0236] (10)湿润剂诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、和改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠和它们的混合物;和或
- [0237] (11)崩解剂;和或
- [0238] (12)泡腾剂诸如泡腾剂伴侣(effervescent couple)诸如有机酸(例如,柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸、和褐藻酸和酸酐以及酸性盐)、或碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸镁、甘氨酸钠碳酸盐、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐)或碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾);和或
- [0239] (13)其他药用赋形剂。
- [0240] 适合用于动物尤其是人的本发明的药物典型地在制造和储存条件下必须是稳定的。包含生物活性物质的本发明的药物可以配制成固体、溶液、微乳状液、脂质体或其他适于高药物浓度的有序结构。取决于生物活性物质的性质以及由于提供和施用生物活性物质的优势(例如,增加的溶解度、更快的溶出度、增加的生物活性物质的表面面积等)而导致的潜在增加的功效,生物活性物质在本发明的药物中的实际剂量水平可以有所变化。因此本文中所用的“治疗有效量”将指的是在动物体中引起治疗反应所需的生物活性物质的量。对于这种应用有效的量将取决于:所需的疗效;给药途径;生物活性物质的效力;所需的治疗持续时间;所治疾病的分期和严重性;患者的体重和患者的一般健康状况;以及处方医生的判断。
- [0241] 在另一个实施方案中,任选地与研磨基质或至少一部分研磨基质在一起的本发明的生物活性物质可以与另一种生物活性物质或甚至同一种生物活性物质组合成药物。在后一种实施方案中,可以获得提供不同释放特性的药物-早期的从生物活性物质中释放,以及后期从较大平均粒度的生物活性物质中释放。
- [0242] 甲氧萘普酸组合物的药物动力学性质
- [0243] 确定药物动力学参数的合适动物模型在现有技术中得以描述,诸如在美国专利号 7,101,576 中描述的小猎犬模型。
- [0244] 活性的快速作用
- [0245] 本发明的甲氧萘普酸组合物表现出更快的疗效。

[0246] 在一个实例中,在施用后本发明的甲氧萘普酸组合物具有小于大约5小时、小于大约4.5小时、小于大约4小时、小于大约3.5小时、小于大约3小时、小于大约2.75小时、小于大约2.5小时、小于大约2.25小时、小于大约2小时、小于大约1.75小时、小于大约1.5小时、小于大约1.25小时、小于大约1.0小时、小于大约50分钟、小于大约40分钟、小于大约30分钟、小于大约25分钟、小于大约20分钟、小于大约15分钟、小于大约10分钟、小于大约5分钟或小于大约1分钟的 $T_{\max}$ 。

[0247] 增加的生物利用度

[0248] 本发明的甲氧萘普酸组合物优选地表现出增加的生物利用度(AUC)并且与以相同剂量施用的已有的常规组合物相比所需剂量更小。任何药物组合物都会有不良副作用。因此,能够达到与使用较大剂量的常规组合物所观察到的疗效相同的或更好的疗效的更低的药物剂量是合乎需要的。这种更低的剂量可以施用本发明的组合物来实现,因为与常规药物制剂相比 使用该组合物所观察到的更高的生物利用度意味着只需更小剂量的药物就可以获得所需的疗效。

[0249] 本发明的组合物的药物动力学特征基本上不受摄入该组合物的受试者进食(fed)或禁食(fasted)状态的影响

[0250] 本发明包括甲氧萘普酸的组合物其中该组合物的药物动力学特征基本上不受摄入该组合物的受试者进食或禁食状态的影响。这意味着当将该组合物在进食状态下施用与在禁食状态下施用相比,在组合物吸收的量或组合物的吸收速率方面没有实质上的差异。因此,本发明的组合物基本排除了食物对该组合物药物动力学的影响。

[0251] 在进食状态下施用与在禁食状态下施用相比,本发明的甲氧萘普酸组合物在吸收上的差异低于大约35%、低于大约30%、低于大约25%、低于大约20%、低于大约15%、低于大约10%、低于大约5%或低于大约3%。在治疗难以维持进食状态的患者中这是尤为重要的特性。

[0252] 此外,在进食状态下施用与在禁食状态下施用相比,本发明的甲氧萘普酸组合物在吸收速率(即 $T_{\max}$)方面的差异优选地低于大约100%、低于大约90%、低于大约80%、低于大约70%、低于大约60%、低于大约50%、低于大约40%、低于大约30%、低于大约20%、低于大约15%、低于大约10%、低于大约5%、低于大约3%或基本上无差异。基本排除食物影响的剂型的益处包括增加了受试者的便利性,因此增加了受试者的顺应性,因为受试者不需要保证其在与进食一起用药还是禁食用药。

[0253] 优选地,本发明的甲氧萘普酸组合物所施用剂量的 $T_{\max}$ 小于以相同剂量施用的常规药物活性组合物的 $T_{\max}$ 。

[0254] 优选的本发明的甲氧萘普酸组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所表现出的 $T_{\max}$ 小于大约100%、小于大约90%、小于大约80%、小于大约70%、小于大约60%、小于大约50%、小于大约40%、小于大约30%、小于大约25%、小于大约20%、小于大约15%或小于大约10%的由标准常规药物活性组合物所表现出的 $T_{\max}$ 。

[0255] 此外,优选地,本发明的甲氧萘普酸组合物的 $C_{\max}$ 大于以同样剂量 施用的常规药物活性组合物的 $C_{\max}$ 。优选的本发明的组合物在与标准常规药物活性组合物的药物动力学对比测试中,以口服混悬剂、胶囊或片剂的形式,所表现出的 $C_{\max}$ 比由标准常规药物活性组

合物所表现出的 $C_{\max}$ 多大约5%、多大约10%、多大约15%、多大约20%、多大约30%、多大约40%、多大约50%、多大约60%、多大约70%、多大约80%、多大约90%、多大约100%、多大约110%、多大约120%、多大约130%、多大约140%或多大约150%。

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

[0257] 可以使用任何标准药物动力学实验方案来确定在施用组合物后人体内的血浆浓度曲线,并因此确定所述组合物是否达到了本文所给出的药物动力学标准。例如,可以使用一组健康成年人受试者来进行随机单剂量交叉研究。受试者的数量应当是足以提供对统计学分析中的变异的足够控制,并典型地是大约10个或更多,尽管对于某些用途较小的组可以是足够的。通常在过夜禁食后的大约上午8点,每个受试者在零时刻通过口服施用服用单次剂量(例如,300mg)的组合物的受试制剂。在施用组合物后,受试者继续禁食并保持直立位约4小时。在施用前(比如,15分钟)以及在施用后以若干时间间隔从每个受试者采集血液样品。对于此目的,优选的是在第一个小时内采集若干样品,而在其后以较低的频率取样。作为说明性地,血液样品可以采集于施用后的15、30、45、60和90分钟时,然后于施用后的2至10小时每小时取样。在这之后也可以采集另外的血液样品,例如在施用后的12和24小时。如果相同的受试者要用于第二种受试制剂的研究,那么在第二种制剂的施用前应当至少经过7天的时间。血浆通过离心从血液样品中分离并且利用验证性高效液相色谱法(HPLC)或液相色谱质谱(LCMS)程序来分析分离的血浆的组成。本文所提及的组合物的血浆浓度意在是指包括游离的组合物和结合的组合物两者的总浓度。

[0258] 呈现出所需的药物动力学特征的任何制剂都适合于根据本方法的施用。呈现出这种特征的制剂的示例性类型有组合物的液体分散体和固体剂型。如果液体分散体介质是一种组合物在其中具有很低溶解度的介质,那么颗粒作为悬浮的颗粒存在。颗粒越小所述制剂显示出所需的药物动力学特征的可能性越高。

[0259] 因此,本发明的甲氧萘普酸组合物,在施用于受试者时,与标准参比吲哚美辛(indomethacin)组合物相比,如通过吸收速度、剂量效力、功效和安全性中的至少一种所测量的,提供改善的药物动力学和/或药效特性。

[0260] 包含生物活性物质的药物的给药模式

[0261] 本发明的药物可以以任何药用方式施用于动物,包括人,诸如通过经口、经直肠、经肺、阴道内、局部(散剂、软膏剂或滴剂)、透皮、胃肠外给药、静脉内、腹膜内、肌内、舌下或作为口腔或鼻喷雾剂。

[0262] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂、小丸和颗粒剂。此外,掺入任意的常用的赋形剂,诸如之前列出的那些,以及通常5-95%的生物活性剂,并且更优选地以10%-75%的浓度,将形成药用无毒性口服组合物。

[0263] 本发明的药物可以作为悬浮在可接受的载体(优选水性载体)中的生物活性剂的溶液经胃肠外施用。可以使用多种水性载体,例如水、缓冲水、0.4%的盐水、0.3%的甘氨酸

酸、透明质酸等。这些组合物可以通过常规的、众所周知的灭菌技术来灭菌,或是通过无菌过滤灭菌。所得的水溶液可以被包装用于原样使用,或被冻干,冻干的制剂在施用前与无菌溶液混合。

[0264] 对于气溶胶给药,优选地将本发明的药物与表面活性剂或聚合物和推进剂一起提供。当然,所述表面活性剂或聚合物必须是无毒性的,并且优选的在推进剂中可溶。此类药剂的代表是包含6至22个碳原子的脂肪酸的酯或偏酯,诸如己酸、辛酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、olestercic和油酸与脂肪族多元醇或其环酐的酯。可以使用混合酯,诸如混合的或天然甘油酯。所述表面活性剂或聚合物按组合物的重量计可以占0.1%–20%,优选地是0.25–5%。组合物的余量通常是推进剂。根据需要,还可以包括载体,如同,例如用于鼻内递送的卵磷脂。

[0265] 本发明的药物还可以经由脂质体施用,其用于使活性剂靶向特定的组织,诸如淋巴组织,或选择性地靶向细胞。脂质体包括乳状液、泡沫、微团、不溶单分子层、液晶、磷脂分散体、薄片层(lamellar layers)等。在这些制剂中,将复合的微结构组合物单独地或连同与其结合的分子或其他治疗性或免疫原性组合物一起作为脂质体的一部分掺入。

[0266] 如上所述,可以将生物活性物质与研磨基质或至少一部分研磨基质一起配制成固体剂型(例如,用于口服或栓剂施用)。在此情况中,可能很少/或不需添加稳定剂,因为研磨基质可以有效地作为固态稳定剂发挥作用。

[0267] 然而,如果生物活性物质要用于液体混悬液中,一旦固相载体已被基本除去,包含生物活性物质的颗粒可能需要进一步的稳定化以确保消除或至少尽量减少颗粒团聚。

[0268] 治疗用途

[0269] 本发明的药物的治疗用途包括缓解疼痛、抗炎、治疗偏头痛、治疗哮喘以及治疗需要以高生物利用度施用活性剂的其他病症。

[0270] 需要生物活性物质的快速生物利用度的主要领域之一是缓解疼痛。弱镇痛剂,诸如环氧合酶抑制剂(阿司匹林相关药物)可以根据本发明制备成药物。

[0271] 本发明的药物还可以用于治疗眼部病症。即,生物活性物质可以配制为生理盐水中的水性混悬液或凝胶用于眼部给药。此外,生物活性物质可以以用于经鼻给药的粉末形式制备,以用于快速渗透中枢神经系统。

[0272] 心血管疾病的治疗也可以得益于根据本发明的生物活性物质,诸如心绞痛的治疗并且,尤其是吗多明(molsidomine)可以得益于更好的生物利用度。

[0273] 本发明的药物的其他治疗用途包括脱发、性功能障碍的治疗或牛皮癣的皮肤治疗。

[0274] 现在将参考以下的非限制实施例描述本发明。实施例的描述绝不限制本说明书的上述段落,而是提供用于举例说明本发明的方法和组合物。

实施例

[0275] 对于碾磨和制药领域技术人员明显的是可以对上述方法作出许多改进和改型而不偏离基本的发明构思。例如,在一些应用中所述生物活性物质可以被预处理并且以预处理的形式提供给所述方法。所有这些改型和改进都被认为是在本发明的范围内,本发明的性质由上述描述和所附权利要求确定。此外,以下实施例仅提供用于说明的目的,而非意欲

限制本发明的方法或组合物的范围。

[0276] 以下物质被用于实施例中

[0277] 活性药物成分来源于商业供应商,赋形剂来源于商业供应商诸如Sigma-Aldrich或来源于零售商,而食品成分来源于零售商。

[0278] 以下磨机被用于研磨实验

[0279] Spex型磨机:

[0280] 使用振动式Spex 8000D搅拌机/磨机来实施小规模碾磨试验。将12个3/8”的不锈钢球用作研磨介质。将粉末装料和研磨介质装入具有大约75mL内体积的硬化钢瓶中。研磨后,将经碾磨的物质从瓶中倒出并筛分以去除研磨介质。

[0281] 磨碎机:

[0282] 使用具有110mL研磨室的1HD Union Process磨碎机来执行小型磨碎机碾磨试验。研磨介质由330g的5/16”的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入干物质,然后再加入研磨介质。在夹套冷却到10-20℃而转轴以500rpm旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,将经碾磨的物质从磨机中倒出并筛分以去除研磨介质。

[0283] 使用具有1L研磨室的1HD Union Process磨碎机或具有750mL研磨室的1S Union Process磨碎机来执行中型磨碎机碾磨试验。研磨介质由3kg的5/16”的不锈钢球组成或对于1S磨碎机由1.5kg的3/8”的不锈钢球组成。1HD磨机通过装料口装料,其中先加入干物质,然后再加入研磨介质,而在1S磨碎机中先加入研磨介质,然后再加入干物质。在夹套冷却到10-20℃而在1HD磨碎机中转轴以350rpm旋转或在1S磨碎机中转轴以550rpm旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,将经碾磨的物质从磨机中倒出并筛分以去除研磨介质。

[0284] 使用具有1/2加仑研磨室的1S Union Process磨碎机来执行中到大型磨碎机碾磨试验。研磨介质由7kg的3/8”的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入研磨介质,然后再加入干粉。在夹套冷却到18℃而转轴以550-555rpm旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,以77rpm的转速旋转5min从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0285] 使用具有1¹/₂加仑研磨室的1S Union Process磨碎机来执行大型磨碎机碾磨试验。研磨介质由20kg的3/8”的不锈钢球组成。所述磨机通过装料口装料,其中先加入研磨介质,然后再加入干粉。在夹套冷却到环境温度而转轴以300rpm旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨结束时,以77rpm的转速旋转5min从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0286] 使用具有25加仑研磨室的30S Union Process磨机(Union Process, Akron OH, 美国)来执行最大型磨碎机碾磨试验。研磨介质由454kg的3/8”的不锈钢球组成。所述磨机通过其分体式顶盖(split top lid)装料,其中先加入研磨介质,然后再加入干粉(25kg)。在夹套冷却到10℃而转轴以130rpm旋转的条件下实施碾磨过程。在碾磨完成时,以77rpm的转速旋转5min从而将经碾磨的粉末通过底部出料口从磨机中倒出。

[0287] Siebtechnik磨机

[0288] 使用具有两个1L碾磨室的Siebtechnik GSM06(Siebtechnik, GmbH, 德国)来执行中型碾磨试验。每个碾磨室填充有2.7kg直径为3/8”的不锈钢介质。打开盖将所述介质和粉末装入。所述磨机在环境温度下工作。振动速度是标准磨机设置。在碾磨完成时,通过筛分

将介质与粉末分离。

[0289] Simoloyer磨机

[0290] 使用具有2L碾磨室的Simoloyer CM01(ZOZ GmbH, 德国)来执行中型碾磨试验。研磨介质由2.5kg的直径为5mm的不锈钢介质组成。将所述介质经由装料口装入,其后装入干物质。碾磨容器使用水冷却为大约18℃的温度。磨机速度以循环模式运行:以1300rpm运行两分钟而以500rpm运行0.5分钟,等等。在碾磨完成时,将所述介质从磨机中倒出,使用有格栅的(grated)阀保留研磨介质。

[0291] 使用具有100L研磨室的Simoloyer CM100(ZOZ GmbH, 德国)来执行大型碾磨试验。研磨介质由100kg的直径为3/16”的不锈钢介质组成。将粉末装料(11kg)经由装料口加入至已经包含研磨介质的碾磨室中。将碾磨室冷却到18℃并且将所述粉末碾磨总共20分钟,使用相当于在CM-01型磨机中以1300/500rpm的端速运行2/0.5min的循环模式。在碾磨完成时,通过将所述粉末吸入旋风分离器(cyclone)中来对磨机卸料。

[0292] Hicom磨机

[0293] 在章动Hicom磨机中进行碾磨,使用14kg的0.25”的不锈钢研磨介质和480g的粉末装料。磨机以如下方式装料:预混介质和粉末,然后将混合物经磨机顶部的装料口加入至研磨室。碾磨以1000rpm执行并且通过倒置磨机并经由装料口清空来将磨机卸料。筛分回收的物质以将研磨介质与粉末分离。

[0294] 对以上给出的碾磨条件的变化在数据表中的变化栏中显示。这些变化的关键点显示在表A中。

[0295] 粒度测量:

[0296] 粒度分布(PSD)使用配备有Malvern Hydro 2000S泵装置的Malvern Mastersizer 2000来确定。使用的测量设置如下:测量时间:12秒,测量循环:3。最终结果通过平均3次测量值来得到。样品以如下方式制备:将200mg的经碾磨的物质加入到5.0mL含有1%PVP的10mM盐酸(HCl)中,涡旋振荡1分钟然后超声处理。将足够的此混悬液加入分散剂(10mMHCl)中以获得所需的遮蔽水平。如果必要,使用在测量室中的内超声探头施加1-2分钟的额外超声处理。待测活性成分的折射率在1.49-1.73的范围内。此通用方法的任何变化概括于表B中。

[0297] XRD分析:

[0298] 粉末X射线衍射(XRD)图样用衍射仪D5000,Kristalloflex(Siemens)来测量。测量范围是5-18度2-θ角。缝隙宽度设为2mm而阴极射线管在40kV和35mA下工作。测量值在室温下记录。随后将记录的迹线用Bruker EVA软件来处理以获得衍射图样。

[0299]

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

[0300]

P	1S 0.5gal	500			350
Q	HICOM		1/8		
R	HICOM			11.7	

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

[0302]

变化#	样品分散剂	测量分散剂	添加方法
1		含有 0.1%PVP 的 DI 水	粉末添加
2	含有 0.2% Pluronic L81 的 DI 水	DI 水	
3		含有饱和草甘膦的 DI 水	粉末添加
4		含有饱和草甘膦的 DI 水	粉末添加
5	含有 1%PVP 的 DI 水	DI 水	
6		DI 水	粉末添加
7	含有 1%PVP 的 DI 水	含有饱和肌酸的 DI 水	
8	含有 1%PVP 的 DI 水	10mM HCl	
9	含有 0.2% Pluronic L81 的 DI 水	用 1M HCl 酸化	
10	含有 1%PVP 的 DI 水	含有 0.1%PVP 的 DI 水	
11	含有 1%PVP 的 DI 水	含有 1%PVP 的 DI 水	
12			在 PSD 测量前过滤

[0303] 表B.粒度测量条件的变化

[0304] 缩写:

[0305] HCl:盐酸

[0306] Nap:甲氧萘普酸

[0307] PSD:粒度分布

[0308] PVP:聚乙烯吡咯烷酮

[0309] RI:折射率

[0310] Rpm:每分钟转数

[0311] SLS:十二烷基硫酸钠

[0312] SSB:不锈钢球

[0313] XRD:X射线衍射

[0314] 在数据表中使用的其他缩写以下的表C(活性物质)、表D(基质)、和表E(表面活性剂)中列出。在数据表中带有实施例编号的单个字母缩写用于识别表中的具体样品编号。在附图中所示的数据表中,表面活性剂、基质的使用是可互换的而且并不一定规定所述物质的性质。

[0315]

API 名称	缩写
2,4-二氯苯氧乙酸	2,4D
蒽醌	ANT
塞来考昔(Celecoxib)	CEL
西洛他唑(Cilostazol)	CIL
环丙沙星(Ciprofloxacin)	CIP

一水肌酸	CRM
环孢菌素A	CYA
双氯芬酸	DIC
草甘膦	GLY
氯吡嘧磺隆(Halusulfuron)	HAL
吲哚美辛(Indomethacin)	IND
代森锰锌(Mancozeb)	MAN
美洛昔康(Meloxicam)	MEL
甲氧萘普酸(Naproxen)	MTX
甲磺隆(Metsulfuron)	MET
甲氧萘普酸	NAA
甲氧萘普酸钠	NAS
孕酮	PRO
沙丁胺醇(Salbutamol)	SAL
硫磺	SUL
苯磺隆(Tribenuran)	TRI

[0316] 表C.用于活性药物成分的缩写

[0317]

基质名称	缩写
碳酸钙	CAC
葡萄糖	GLU
无水乳糖	LAA
乳糖一水合物	LAC
食品级乳糖一水合物	LFG
苹果酸	MAA
麦芽糖醇	MAL
甘露醇	MAN
碳酸氢钠	SB
氯化钠	SC
山梨醇	SOR
蔗糖	SUC
酒石酸	TA
柠檬酸三钠二水合物	TCD
乳清粉	WP
木糖醇	XYL

[0318] 表D.用于赋形剂的缩写

[0319]

表面活性剂名称	缩写
Aerosil R972 二氧化硅	AS
苯扎氯铵	BC
Brij700	B700
Brij76	B76
克列莫佛 (Cremophor) EL	CEL
克列莫佛 RH-40	C40
Dehscofix 920	D920
多库酯钠	DS

[0320]	Kollidon 25	K25
	Kraftsperser 1251	K1251
	卵磷脂	LEC
	泊洛沙姆 188	P188
	微晶纤维素	MCC
	泊洛沙姆 407	P407
	聚乙二醇 3000	P3000
	聚乙二醇 8000	P8000
	聚乙二醇 40 硬脂酸酯	P40S
	聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon 30)	PVP
	交联羧甲基纤维素钠 (Primellose)	PML
	羧甲基淀粉钠 (Primojel)	PRI
	脱氧胆酸钠	SDC
	十二烷基硫酸钠	SDS
	十二烷基苯磺酸	SDA
	N-十二烷基酰肌氨酸钠	SNS
	十八烷基硫酸钠	SOS
	戊烷磺酸钠	SPS
	Soluplus HS15	SOL
	Teric 305	T305
	Tersperse 2700	T2700
	Terwet 1221	T1221
	Terwet 3785	T3785
	吐温(Tween) 80	T80

[0321] 表E. 用于表面活性剂的缩写

[0322] 实施例1: Spex碾磨

[0323] 使用Spex磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图1A-1G中显示。

[0324] 这些碾磨表明向碾磨基质中加入少量表面活性剂与仅活性物质和单一基质的碾磨相比提供更小的粒度。这样的一些实施例有: 样品Z和AA与样品Y相比; 样品AB与样品AC相比; 样品AE与样品AD相比; 样品AG与样品AF相比; 样品AP与样品AO相比; 样品AR与样品AQ相

比;样品AT与样品AS相比;样品AX、AY和AZ与样品AW相比;样品BC与样品BD相比;样品BI与样品BH相比;样品BL-BR与样品BK相比;样品CS-DB与样品DC相比。这最后的实施例尤为值得注意因为这些碾磨是以45%v/v进行的。这表明本发明广泛的适用性。添加表面活性剂有益于尺寸减小的一些其他实施例有:样品DD-DG和DI-DK与样品DH相比;样品DM与样品DL相比。其他样品诸如样品DY-EC与样品DX相比;样品AV与样品AU相比;样品B-H与样品A相比以及样品K-M与样品J相比,显示当使用诸如 $\% < 1$ 微米的粒度统计量时这也成立。

[0325] 注意这也适用于机械化学基质碾磨。这通过样品BI证明,其中甲氧萘普酸钠与酒石酸一起碾磨并转化为甲氧萘普酸。图1H显示证明所述转化的XRD数据。

[0326] 其他样品诸如CB-CR显示的实施例是适合与IV制剂一起使用的表面活性剂可以用于制造非常小的颗粒。

[0327] 同样值得注意的是,使用活性物质(沙丁胺醇)饱和溶液的样品DS和DT可以是筛过的,这表明只要在测量尺寸时小心,具有高水溶性的活性物质就能够得以测量。

[0328] 两套数据,样品N-Q和样品R-U,也表明本文所述的发明是独特的。在这些样品中与基质和表面活性剂一起碾磨的活性物质制备出小的颗粒。当与基质单独碾磨时粒度较大,在样品Q的情况中,它们甚至不是纳米粒。当活性物质仅与1%的表面活性剂一起碾磨时,所得到粒度非常大。即使使用80%的表面活性剂,尺寸还是大。

[0329] 实施例2:110mL磨碎机

[0330] 使用110ml搅拌式磨碎机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图2A中显示。

[0331] 这些碾磨同样表明向研磨基质中加入少量表面活性剂与仅活性物质与单一基质在小型搅拌式磨机以及振动式Spex磨机中的碾磨相比提供更小的粒度。样品F同样表明当表面活性剂存在时可以获得高活性物质百分比的小颗粒。样品D和E同样显示表面活性剂的加入同样增加粉末从磨机中的收率。

[0332] 实施例3:第二基质

[0333] 在此实施例中使用Spex磨机将甲氧萘普酸与两种基质的混合物一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图3A中显示。将样品A和B在乳糖一水合物的第一基质和20%的第二基质中碾磨。这些碾磨的粒度小于只有乳糖一水合物的同样碾磨(见实施例1样品编号AH,图1B)。所述粒度也小于在第二基质中碾磨的甲氧萘普酸的粒度(见实施例1样品编号AI和AJ,图1B)。这显示混合的基质在一起具有协同作用。

[0334] 将样品C-E在具有20%的第二基质的无水乳糖中碾磨。所有这些样品的粒度都大大小于只在无水乳糖中碾磨的甲氧萘普酸的粒度(见实施例1样品编号AK,图1B)。

[0335] 这些碾磨表明向第一碾磨基质中加入第二基质与只具有单一基质的碾磨相比提供了更小的粒度。

[0336] 实施例4:1L磨碎机

[0337] 使用1L搅拌式磨碎机将两种活性物质与乳糖一水合物和SDS的多种组合一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图4A中显示。

[0338] 样品A和B是20%的美洛昔康的碾磨。尽管样品B的粒度稍稍小于样品A,但两者在从碾磨中回收的物质的量上却有显著的差异。与3%SDS一起碾磨的样品A具有90%的高收率,而不含表面活性剂的样品B实际上没有收率因为所有的粉末都在磨机中结块。

[0339] 在样品C-F中,13%吡啶美辛的碾磨显示第二基质(酒石酸)结合1%SDS的使用提供良好粒度和高收率的最好结果。只具有混合基质的样品D得到非常好的粒度但是收率差。

[0340] 这些结果显示加入少量表面活性剂改善了碾磨性能。

[0341] 实施例5:750mL磨碎机

[0342] 使用750mL搅拌式磨碎机将两种活性物质与表面活性剂的多种组合一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图5A中显示。

[0343] 在样品A-C中,显示了三种甲氧萘普酸的碾磨。样品A只具有1%的SDS作为表面活性剂。样品B和C具有第二表面活性剂而且这些样品当按 $\% < 500\text{nm}$ 、 $\% < 1000\text{nm}$ 和 $\% < 2000\text{nm}$ 测量时具有较小的粒度。

[0344] 在样品D-F中,显示了三种吡啶美辛的碾磨。样品D只具有1%的SDS作为表面活性剂。样品E和F具有第二表面活性剂而且这些样品具有与样品D相比更小的粒度。

[0345] 这些实施例表明表面活性剂的组合的使用对于获得更好的粒度减小是有用的。

[0346] 实施例6:1/2加仑1S

[0347] 使用1/2加仑1S磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图6A-C中显示。

[0348] 以下实施例表明:将活性物质与表面活性剂一起在1/2加仑1S磨碎机中碾磨时所获得的收率与不加入表面活性剂而所有其他因素相同的情况相比是增加的。样品C和D(图6A)显示在甘露醇中碾磨的甲氧萘普酸的收率在存在表面活性剂时是92%而在不存在表面活性剂时是23%。样品S和AL(图6B和C)显示对于草甘膦的同样情况:在存在表面活性剂时收率是95%而在不存在表面活性剂时是26%。样品AI和AJ(图6B)显示环丙沙星的收率在存在表面活性剂时是94%而在不存在表面活性剂时是37%,而样品AM和AN(图6C)显示塞来考昔的收率在存在表面活性剂时是86%而在不存在表面活性剂时是57%。最后,样品AP和AQ(图6C)显示将代森锰锌与表面活性剂一起碾磨时或不与表面活性剂一起碾磨时的收率分别为90%和56%。

[0349] 以下实施例表明:将活性物质与表面活性剂一起在1/2加仑1S磨碎机中碾磨时,与不加入表面活性剂而其他因素相同的情况相比,碾磨后得到更小的粒度。样品C和D(图6A)显示D(0.5)在存在表面活性剂时是0.181而在不存在表面活性剂时是0.319,而样品AM和AN(图6C)显示D(0.5)在存在表面活性剂时是0.205而在不存在表面活性剂时是4.775。

[0350] 系列样品Q-S是在不同时间点从单次草甘膦碾磨中取得的样品。数据显示活性物质的尺寸随碾磨时间的增加而减小。

[0351] 其他样品诸如V-AA显示的实施例是适合与IV制剂一起使用的表面活性剂可以用于制造非常小的颗粒。

[0352] 在图6A-C中的一些粒度数据被转换为数均粒度(number average particle size)并显示在表格中。此数以如下方法计算。使用Malvern Mastersizer软件将体积分布转换为数目分布(number distribution)。对于每个尺寸区间(size bin),将区间(bin)的尺寸乘以区间内颗粒的百分比。将这样的数字加在一起再除以100从而得到数均粒度。

[0353] 实施例7:甲氧萘普酸

[0354] 使用多种磨机将甲氧萘普酸与基质和表面活性剂的不同组合一起碾磨。这些碾磨

的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图7A中显示。将样品A、B、E、G、H和I在Spex磨机中碾磨。将样品C、D和F在750ml磨碎机中碾磨。将剩余的样品在1/2加仑1S磨机中碾磨。

[0355] 样品A相比样品B以及样品H相比样品G表明一种或多种表面活性剂的加入能够制备更小的活性物质颗粒。其他碾磨诸如样品C-F显示甲氧萘普酸可以在非常高的活性物质装料量下被碾磨得很小。样品I显示在碾磨过程中可以加入崩解剂而不影响小活性物质颗粒的制备。注意在样品I中的粒度是经过10微米过滤器过滤后的粒度。样品N显示制备具有小颗粒和崩解剂的制剂的备选方法。在此实施例中,将来自样品M的粉末留在磨机中并且将湿润剂(PVP)和崩解剂加入。将粉末额外碾磨2分钟,然后卸料得到97%的高收率。

[0356] 系列样品J-M是在不同时间点从单次碾磨中取得的样品。数据显示活性物质的尺寸随碾磨时间的增加而减小。

[0357] 实施例8:Hi com

[0358] 使用Hi com磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图 8A中显示。

[0359] 数据显示本文所述的发明可以使用具有其章动机械装置的Hi com磨机。图8A中的数据显示可以将很多活性物质在很短的时间内研磨到很小并在500克规模上得到优良的收率。

[0360] 样品N和O显示可以使用本文所述的发明结合Hi com章动磨在很短的时间内将可可粉减小到很微细的尺寸。同样地,样品P显示这对于可可粒也是同样的情况。

[0361] 实施例9:1.5加仑1S

[0362] 使用1.5加仑1S磨机将一定范围的活性物质、基质和表面活性剂以多种组合进行碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图9A-B中显示。

[0363] 以下实施例表明:将活性物质与表面活性剂一起在1.5加仑1S磨机中碾磨时所获得的收率与不加入表面活性剂而其他因素相同的情况相比是增加的。样品J和N(图9A)显示收率在不存在表面活性剂时是51%而在存在表面活性剂时是80%。样品K和P(图9A)显示收率在不存在表面活性剂时是27%而在存在表面活性剂时是80%,而样品L(图9A)显示在存在表面活性剂时收率是94%,而不存在表面活性剂的对照(样品M,图9A)因为在磨机中结块所以没有收率。

[0364] 以下实施例表明:将活性物质与表面活性剂一起在1.5加仑1S磨碎机中碾磨时,与不加入表面活性剂而其他因素相同的情况相比,碾磨后得到更小的粒度。样品F和G(图9A)显示D(0.5)在存在表面活性剂时是0.137而在不存在表面活性剂时是4.94,而样品K和P(图9A)显示D(0.5)在不存在表面活性剂时是0.242而在存在表面活性剂时是0.152。

[0365] 系列样品AI-AL是在不同时间点从单次美洛昔康碾磨中取得的样品。数据显示活性物质的尺寸随碾磨时间的增加而减小。

[0366] 其他样品诸如A-E显示的实施例是适合与IV制剂一起使用的表面活性剂可以用于制造非常小的颗粒。

[0367] 样品M是美洛昔康在不加入表面活性剂的乳糖-水合物中的碾磨。碾磨3分钟后磨机不再转动。停止碾磨并再次启动,但是仅运转了另一3分钟后再次停转。此时,将磨机拆开但没有发现结块的证据。然而,粉末 具有砂砾质感并将介质和转轴锁住以致其不能转动。将所述介质称重发现有150克粉末在介质上,说明粉末粘在介质上使其难以移动。此时,将

磨机重新组装并将粉末和介质放入。在碾磨中包含30.4克SDS使其与L的碾磨类似。在加入表面活性剂之后,将磨机无故障地运行另一个14分钟(使总时间达到20分钟)。在将粉末卸料后将介质称重,在介质上的粉末的重量仅为40.5克。这表明表面活性剂的加入提高了碾磨性能并提高了碾磨粉末的能力。

[0368] 在图9A-B中的一些粒度数据被转换为数均粒度并显示在表格中。此数以如下方法计算。使用Malvern Mastersizer软件将体积分布转换为数目分布。对于每个尺寸区间,将区间的尺寸乘以区间内颗粒的百分比。将这样的数字加在一起再除以100从而得到数均粒度。

[0369] 实施例10:大型25/11kg

[0370] 在Siebtechnik磨机中将样品A(图10A)碾磨15分钟。在这之后粉末完全结块在磨机壁和介质上。无法将粉末移动以测量粒度。此时,将0.25g(1w/w%)的SLS加入碾磨室中并进行另一个15分钟的碾磨。在存在SLS的情况下在第二时间段的碾磨后,粉末不再结块在介质上并且还是一些游离的粉末。在SLS加入前和加入后进行的观察表明表面活性剂的加入减少了结块的问题。随着表面活性剂的加入使得结块的物质可以再次恢复到具有小粒度的游离粉末。

[0371] 将样品B-E在水平式Simoloyer磨机中碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图10A中显示。

[0372] 数据显示本文所述的发明可以使用具有水平磨碎机装置的Simoloyer磨机。尤其要注意的是样品E为11kg规模。这表明本文所述的发明适合工业规模的研磨。

[0373] 将样品F在竖立式磨碎机(Union Process S-30)中碾磨。此碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图10A中显示。

[0374] 数据显示本文所述的发明可以使用具有竖立式磨碎机装置的S-30磨机。尤其要注意的是此碾磨为25kg规模。这表明本文所述的发明适合工业规模的碾磨。

[0375] 实施例11:甲氧萘普酸

[0376] 使用1/2加仑1S磨机将甲氧萘普酸在甘露醇中与一定范围的表面活性剂一起碾磨。这些碾磨的细节与被碾磨的活性物质的粒度分布一起在图11A中显示。

[0377] 在甘露醇中与表面活性剂一起碾磨的甲氧萘普酸(在图11A中的样品A、D-J),与在没有表面活性剂的情况下在甘露醇中碾磨的甲氧萘普酸(样品K,图11A)相比,导致了更高的收率。在甘露醇以及微晶纤维素或崩解剂交联羧甲纤维素钠中碾磨的甲氧萘普酸(样品L或M,图11A)在两种情况下都导致具有大约0.25的D(0.5)的小粒度。

[0378] 实施例12:过滤

[0379] 本发明所使用的一些基质、碾磨助剂或促进剂是不溶于水的。这些物质的实例有微晶纤维素和崩解剂诸如交联羧甲纤维素和羟基乙酸淀粉钠。为了在与这些物质一起碾磨后更容易地表征活性物质的粒度,可以使用过滤方法来移除这些物质以允许活性物质的表征。在以下实施例中,将甲氧萘普酸与乳糖一水合物和微晶纤维素(MCC)一起碾磨。在过滤前和过滤后表征粒度并且使用HPLC测定法来确认过滤器让甲氧萘普酸通过的能力。所述碾磨细节和粒度在图12a中显示。注意在此表中带有碾磨细节的粒度是未过滤的。在没有显示碾磨细节的行中出现的粒度是过滤后的。被过滤的样品在活性物质部分中指出。通过在经10微米poroplast过滤器过滤前和过滤后采集样品来进行HPLC测定。将采集的样品稀释以达

到100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的标称浓度。HPLC测定数据在表12中显示。

[0380] 将样品A与5%的MCC一起碾磨。过滤前的D50是2.5 μm ,过滤后(样品B)的D50是183nm。样品B测定的浓度是94 $\mu\text{g}/\text{ml}$,这表明过滤方法几乎没有保留甲氧萘普酸。第二次碾磨(样品C)在没有MCC存在的情况下进行。如预期地,D50是160nm。过滤后(样品D)的粒度没有变化,这表明如果该过滤过程确实除去了任何甲氧萘普酸,那么它是以均匀的方式除去的。然后将一些样品C与MCC一起碾磨1分钟。这段时间足以让MCC掺入至粉末中,但是不足以影响粒度分布。进行两次碾磨。样品E将5%w/w的MCC掺入至粉末中而样品F将9%w/w的MCC掺入至粉末中。掺入MCC后,粒度显著增大。将这些样品(样品E和F)过滤并重新测量尺寸。过滤后的粒度与起始物质样品C的粒度相同。对样品E-H的测定表明过滤不会除去任何显著量的甲氧萘普酸。粒度和测定数据的结合清楚地显示诸如MCC的物质可以被容易地和成功地除去以允许测量到活性物质的真实粒度。

[0381] 样品I和J是在存在10和20%w/w的MCC的情况下进行的碾磨。过滤后的粒度显示为样品K和L。由于MCC组分的去除,过滤再一次提供减小的粒度。并且再一次,对样品I-L的HPLC测定显示在过滤过程中几乎没有损失甲氧萘普酸。

[0382] 此数据同样表明在本文公开的发明中MCC可以成功地用作共基质(co matrix)。

[0383]

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

[0384] 表12:在样品的过滤前和过滤后对甲氧萘普酸的HPLC测定

[0385] 实施例13:纳米制剂胶囊的制造

[0386] 实施例13(a):甲氧萘普酸(200mg)纳米制剂胶囊的制造

[0387] 将甲氧萘普酸纳米制剂的九个子批次(sublot)的经碾磨粉末合并在一起(实施例9,样品Z-AH)、滚筒压实、在 Quadro® Comil®中加工并包封。对于每个经碾磨的子批次,将334g甲氧萘普酸、599g甘露醇、9.55g聚维酮K30和9.55g十二烷基硫酸钠装入8-qt V混合器中混合10分钟,产生具有35%甲氧萘普酸、63%甘露醇、1%聚维酮K30和1%十二烷基硫酸钠近似组成的粉末。

[0388] 然后将此共混物单独碾磨,并在碾磨过程中将未碾磨的物质和样品定期排出并记录它们的量。在每个单独碾磨完成后,将适量的交联羧甲纤维素钠加入每个碾磨中。加入的交联羧甲纤维素钠的量是根据留在磨机中的经碾磨的粉末的理论量,以致在加入经计算的量后交联羧甲纤维素钠在所述粉末中的终浓度将是5.38%w/w。在将交联羧甲纤维素钠

加入磨碎机中后,所述磨机运转2分钟。然后将经碾磨的粉末从磨机中卸出,所述粉末具有33.11%甲氧萘普酸、59.61%甘露醇、0.95%十二烷基硫酸钠、0.95%聚维酮K30和5.38%交联羧甲纤维素钠的近似最终组成。

[0389] 将从实施例9样品Z-AH获得的物质合并并在1cu.ft V-混合器中并混合20min。将所述混合粉末在Freund Model TF-156滚压机中处理(螺杆速度=13.4,轧制速度=4.1,压力=55kg/cm²)。将所述粉末处理大约55min,产生具有2.3至2.7mm厚度的带状物。

[0390] 将经滚压的带状物手工碾碎并送入配有1143微米筛网和0.225英寸隔板,以2000rpm速度运行的 Quadro® Comil®197的料斗中。经碾磨的粒状物质的净产量是4.183kg。

[0391] 使用配有尺寸00可换部件的MiniCap 100胶囊填充机将所述经碾磨滚压的粒料装入尺寸00的白色不透明硬质明胶胶囊中。使用刮刀手工将所述胶囊装满并周期性地检查总重、密封完整性和外观。目标填充重量是604mg,而空胶囊壳的平均重量是117mg。然后在胶囊抛光机中将填充好的胶囊抛光。经填充抛光的胶囊的净产量是4,183g(大约6,925个胶囊)。

[0392] 实施例13(b):吡哌美辛(20mg)纳米制剂胶囊的制造

[0393] 将经碾磨的吡哌美辛粉末(750.0g,实施例9,样品T)装入KG-5高剪切制粒机的滚筒(bowl)中。单独地,通过将47.8g聚维酮溶解在111.6g净化水中制备聚维酮K30在净化水中的30%溶液。

[0394] 高剪切制粒机以250rpm的叶轮速度和2500rpm的制粒刀(chopper)速度运转。使用蠕动泵在大约8分钟的时间内将一部分聚维酮溶液(80.3g)引入制粒机中。然后将额外的30g净化水加入造粒中。

[0395] 在加入聚维酮溶液和水结束后,将湿造粒料在衬纸(paper-lined)盘中铺展至大约1/2"的厚度,并且在70℃的烘箱中干燥大约1小时。然后将造粒料经由10目手工筛网(10mesh hand screen)手工筛选,并且铺展在衬纸盘上以另外干燥。将造粒料干燥第二个1小时,然后测定干燥失重; LOD值是1.987%。

[0396] 将干燥的造粒料在Quadro CoMill(20目筛,0.225英寸隔板)中以2500rpm的转速加工,产生689.9g经碾磨的造粒料,所述造粒料的最终组成为:12.60%的吡哌美辛、62.50%的乳糖一水合物、20.86%的酒石酸、0.95%的十二烷基硫酸钠和3.09%的聚维酮K30。

[0397] 使用MiniCap 100胶囊填充机将造粒料手工装入4号尺寸的白色不透明硬质明胶胶囊中,所述胶囊填充机设置以4号交换零件。每个胶囊的目标填充重量是158.7mg而空的胶囊外壳的平均重量是38mg。

[0398] 使用刮刀(scraper)手工填充胶囊并定期测定其总重。根据需要调整填塞和振动以达到目标填充重量。

[0399] 在胶囊抛光机中将填充好的胶囊抛光,生产出净重为803g的填充胶囊(大约4,056个胶囊)。

[0400] 实施例13(c):吡哌美辛(40mg)纳米制剂胶囊的制造

[0401] 制造两个单独的造粒子批次并合并在一起以制备吡哌美辛(40mg)纳米制剂胶囊。

[0402] 通过将经碾磨的吡哌美辛粉末(750.0g,实施例9,样品U)装入KG-5高剪切制粒机

的滚筒中来制备造粒子批次A。单独地,通过将47.8g聚维酮溶解在111.5g净化水中制备聚维酮K30在净化水中的30%溶液。高剪切制粒机以250rpm的叶轮速度和2500rpm的制粒刀速度运转。使用蠕动泵在大约9分钟的时间内将一部分聚维酮溶液(80.3g)引入制粒机中。然后将额外的20g净化水加入造粒中。

[0403] 在加入聚维酮溶液和水结束后,将湿的造粒料在衬纸盘中铺展至大约1/2”的厚度。

[0404] 通过将经碾磨的吡哌美辛粉末(731.6g,实施例9,样品V和18.4g,实施例9,样品U)装入至KG-5高剪切制粒机的滚筒中来制备造粒子批次B。单独地,通过将47.8g聚维酮溶解在111.5g净化水中制备聚维酮K30在净化水中的30%溶液。制粒机以250rpm的叶轮速度和2500rpm的制粒刀速度运转。使用蠕动泵在大约10分钟的时间内将一部分聚维酮溶液(80.3g)引入制粒机中。然后将额外的20g净化水加入至造粒中。在加入聚维酮溶液和水结束后,将湿的造粒料在衬纸盘中铺展至大约1/2”的厚度。将来自两个子批次的湿造粒料在70℃的烘箱中干燥大约2.5小时。然后将造粒料经由10目手工筛网手工筛选,并且铺展在衬纸盘上以另外干燥。将所述造粒料再干燥1.5小时,直到LOD值达到1.699%。

[0405] 将干燥的造粒料在Quadro CoMill(20目筛网,0.225英寸隔板)中以2500rpm的转速加工。然后将经碾磨的造粒料加入8qt V-blender中并混合5分钟,产生1390.7g造粒料,所述造粒料的最终组成为:12.60%的吡哌美辛、62.50%的乳糖一水合物、20.86%的酒石酸、0.95%的十二烷基硫酸钠和3.09%的聚维酮K30。

[0406] IN-CAP®自动化胶囊填充机(Dott.Bonapace & C.,米兰,意大利)设置为(2)号尺寸的16mm配料盘(dosing disc)以及(2)号尺寸的填塞销(tamping pins)。经碾磨的造粒料与1号尺寸的白色不透明硬质明胶胶囊外壳一起装入胶囊装填机(encapsulator)中。目标胶囊填充重量是317.7mg,而空的胶囊外壳的平均重量是75mg。填塞销1-4都设为9mm,而胶囊装填机以速度2运行。每15分钟进行一次重量检查、密封性检查以及外观检查。在胶囊抛光机中将填充好的胶囊抛光。经填充和抛光的胶囊的净重是1225.5g(大约3,183个胶囊)。

[0407] 实施例13(d):美洛昔康(7.5mg)纳米制剂胶囊的制造

[0408] 使用胶囊填充设备(铜板和胶囊装载机(capsule loader))将经碾磨的粉末(实施例9,样品Q)手工装填至“4”号尺寸的白色不透明硬质明胶胶囊中。装填后,每个胶囊的总填充重量是105mg并包含7.5mg活性成分。将制成的胶囊包装在40cc HDPE瓶中(每瓶50粒)中,所述瓶子使用感应式密封条(induction seal)封装。

[0409] 实施例14:溶出度

[0410] 实施例14(a)经碾磨的甲氧萘普酸的溶出度

[0411] 使用按照美国药典(USP)装置II(桨法(paddle))设置的溶出度装置来确定经碾磨的甲氧萘普酸(200mg)胶囊和市售 Naprosyn® 250mg(甲氧萘普酸)片剂(Roche Pharmaceuticals®, Inc., 美国)的溶出度,该装置的搅拌器速度是50rpm。溶出介质是900ml的0.3% SLS的0.1M磷酸钠缓冲溶液,pH5。容器温度是37℃。使胶囊承受铅垂准线(wire sinker)的重量。测试六个测试物品并且将每个时间点的数据平均。在每个时间点从每个溶出度容器中取出1ml样品,样品经由0.45μm过滤器过滤并通过HPLC进行分析。在下表14a中的数据显示了在指定时间点每个测试物品中的活性物质的溶解量的百分比。

[0412]

时间	溶解的标称物的百分比 (%)	
	Naprosyn 片剂 250mg	甲氧萘普酸纳米制剂胶囊 200mg
0	0	0
5	24	19
10	40	53
15	49	77
20	55	90
45	73	98
60	79	99

[0413] 表14a. Naprosyn[®]片剂250mg和甲氧萘普酸纳米制剂胶囊200mg的溶出度特征

[0414] 结果表明经碾磨的甲氧萘普酸胶囊与市售的参比甲氧萘普酸相比溶解更快且更完全。本领域技术人员将容易地理解更快速溶解所带来的优势-在任何给定时间点可以获得更多的活性剂。换言之,使用较小的初始剂量的经碾磨的甲氧萘普酸可以获得等量的溶解的甲氧萘普酸,相反地参比甲氧萘普酸需要较大的初始剂量以达到相同量的溶解的甲氧萘普酸。此外,如结果所明示的,参比甲氧萘普酸甚至在最后的时间点也达不到完全溶解,而经碾磨的甲氧萘普酸在20分钟内就达到大于90%的溶出度,并且至45分钟时间点基本完全溶解。此外,较小剂量的经碾磨的甲氧萘普酸产生一定量的溶解的甲氧萘普酸,要产生同样量的溶解的甲氧萘普酸需要有较大剂量的参比甲氧萘普酸。

[0415] 实施例14(b):经碾磨的吲哚美辛的溶出度

[0416] 在此实施例中,将20mg和40mg本发明的纳米制剂(实施例13(b)和13(c))的溶出度与市售的参比吲哚美辛USP 25mg胶囊(Mylan Pharmaceuticals Inc)的溶出度相比较。使用根据USP<711>的装置I(篮法(basket))来进行溶出度测定。溶出介质(900ml, 37℃)是100mM的柠檬酸缓冲液(pH5.5±0.05);所述装置以100rpm的速度搅拌。取样时间是5、10、20、30、45和60分钟加上在75min处的额外时间点(250rpm)。取8mL样品并且经由0.45μm PVDF过滤器过滤。通过紫外-可见光光谱仪测定样品,探测波长=319nm。在表14b中的数据显示了在指定时间点每个测试物品中的活性物质的溶解量的百分比。

时间 (min)	溶解的标称物的百分比 (%)		
	吲哚美辛胶 囊 USP, 25 mg	吲哚美辛胶 囊纳米制剂 20 mg	吲哚美辛胶 囊纳米制剂 40 mg
0	0	0	0
5	20	47	31
10	28	83	66
20	36	99	93
30	40	100	96
45	43	100	96
60	46	101	97
75	63	101	97

[0417] 表14b. 吲哚美辛胶囊USP(25mg)和吲哚美辛胶囊纳米制剂(20mg和40mg)的溶出度特征

[0419] 结果表明经纳米碾磨的吲哚美辛胶囊与市售的参比吲哚美辛相比溶解更快和更完全。这些相同的胶囊也在人的体内临床试验中进行测试(如在专利申请“吲哚美辛的新型制剂”中所描述的, 该申请作为 PCT/AU2010/_____提交, 其要求澳大利亚临时申请2009901740的优先权)。此临床试验(禁食期(fasted leg))表明20mg和40mg经纳米碾磨的吲哚美辛与市售的参比品(50mg)相比具有更快的吸收(对于20mg纳米粒 $T_{max}=1.1$ 小时, 对于40mg纳米粒 $T_{max}=1.25$ 小时, 而对于50mg参比品 $T_{max}=2$ 小时), 并且40mg经纳米碾磨的吲哚美辛与市售的参比品(50mg)相比具有更高的 C_{max} (对于40mg纳米粒 $C_{max}=2995\text{ng/ml}$ 而对于50mg参比品 $C_{max}=2652\text{ng/ml}$)。这些体内数据表明体外溶出度测试指示了使用本发明制造的NSAID的性质。

[0420] 实施例14(c): 经碾磨的美洛昔康的溶出度

[0421] 在此实施例中, 将7.5mg本发明的纳米制剂(实施例13(d))的溶出度与两种市售的参比产品 **Mobicox®**7.5mg片剂和 **Mobic®**7.5mg胶囊(都是Boehringer Ingelheim的产品)的溶出度相比较。使用根据USP<711>的装置II(桨法)来进行溶出度测定。溶出介质是具有0.1%w/w十二烷基硫酸钠(500ml, 37°C)的10mM磷酸盐缓冲液(pH6.1)。所述装置以50rpm的速度搅拌。在从5分钟至60分钟的多个时间点取样。每个样品取样1mL, 其经由0.45 μm 的过滤器过滤并通过HPLC使用362nm探测波长来测定。在下表14c中的数据显示了在指定时间点每个测试物品中的活性物质的溶解量的百分比。

[0422]

	溶解的标称物的百分比 (%)		
时间 (min)	Mobicox® 片剂 7.5 mg	Mobic® 胶囊 7.5 mg	美洛昔康纳米制剂胶囊 7.5 mg
0	0	0	0
5	39	19	44
10	50	43	68
15	57	52	
20			82
30	66	64	86
45			89

[0423]

60	73	72	93
----	----	----	----

[0424] 表14C. 市售的美洛昔康片剂和胶囊与美洛昔康纳米制剂胶囊的溶出度特征

[0425] 结果表明经碾磨的美洛昔康胶囊与市售的参比美洛昔康相比溶解更快且更完全。在此溶出度研究中测试的胶囊也在人的体内临床试验中进行测试(如在专利申请“美洛昔康的新型制剂”中所描述的,该申请作为PCT/AU2010/_____提交,其要求澳大利亚临时申请2009901742的优先权)。此临床试验(禁食期(fasted leg))表明7.5mg经纳米碾磨的美洛昔康与市售的参比品相比具有更快的吸收(对于纳米粒 $T_{max}=2.0$ 小时,对于参比品 $T_{max}=5.0$ 小时),并且经纳米碾磨的美洛昔康与市售的参比品相比具有更高的 C_{max} (对于纳米粒 $C_{max}=1087\text{ng/ml}$ 而对于参比品 $C_{max}=628\text{ng/ml}$)。这些体内数据表明体外溶出度测试指示了使用本发明制造的NSAID的性质。

[0426] 实施例15:经碾磨的甲氧萘普酸的生物利用度

[0427] 此实施例描述了在进食和禁食状态下在健康受试者中对甲氧萘普酸纳米制剂胶囊(200mg)的单剂量、四种方式的交叉相对生物利用度研究。

[0428] 在此实施例中描述的药物动力学研究使用如实施例13中描述制备的甲氧萘普酸纳米制剂胶囊。

[0429] Naprosyn®(甲氧萘普酸)是非甾体抗炎药(NSAID),具有止痛和解热的性质。甲氧萘普酸阴离子的作用机制,与其它NSAID类似,未完全了解,但可能与前列腺素合成酶抑制有关。

[0430] 甲氧萘普酸从胃肠道迅速并完全吸收,具有95%的生物利用度。甲氧萘普酸的清除半衰期的范围为12至17小时。

[0431] 施用 Naprosyn®片剂后,在2至4小时达到峰值血浆水平。

[0432] 甲氧萘普酸具有0.16L/kg的分布体积。在治疗水平,甲氧萘普酸超过99%是白蛋白结合的。

[0433] 甲氧萘普酸广泛代谢成6-O-去甲基甲氧萘普酸,母体和代谢物均不诱导代谢酶。甲氧萘普酸和6-O-去甲基甲氧萘普酸均进一步代谢为它们各自的酰基葡萄糖苷酸缀合的代谢物。

[0434] 甲氧萘普酸的清除率是0.13mL/min/kg。来自任何剂量的甲氧萘普酸大约95%在尿中排泄,主要作为甲氧萘普酸(<1%),6-O-去甲基甲氧萘普酸(<1%)或它们的缀合物(66%至92%)。人中甲氧萘普酸阴离子的血浆半衰期的范围是12至17小时。甲氧萘普酸的代谢物和缀合物的相应半衰期均短于12小时,已经发现它们的排泄率与甲氧萘普酸从血浆中的消失速率密切相符。施用剂量的少量(3%以下)在粪便中排泄。

[0435] 在临床试验中服用甲氧萘普酸的患者中,在大约1%至10%的患者中最常报道的不良感受是:胃肠(GI)感受,包括:胃灼热,腹痛,恶心,便秘,腹泻,消化不良,口腔炎;中枢神经系统:头痛,头晕,嗜睡,头昏目眩,眩晕;皮肤病:瘙痒症(瘙痒),皮疹,瘀斑,出汗,紫癜;特异感觉:耳鸣,视觉障碍,听觉障碍;心血管:水肿,心悸;一般:呼吸困难,口渴。2

[0436] 目的

[0437] 此单剂量、开放、随机化、5个周期、5种治疗的交叉研究的目的是评价在进食和禁食状态下甲氧萘普酸400mg的测试制剂以及禁食状态下甲氧萘普酸200mg的测试制剂与在进食和禁食状态下市售的参比产品 Naprosyn[®](由Roche Pharmaceuticals制造)的500mg口服剂量相比的相对生物利用度和药物动力学。

[0438] 本研究的主要目的是:

[0439] 确定当向处于禁食状态下的健康受试者施用来自1x200mg和2x200mg测试胶囊的甲氧萘普酸相对于500mg参比片剂的相对生物利用度。

[0440] 确定食物对施用于健康受试者的单剂量的甲氧萘普酸纳米制剂的2x200mg测试胶囊制剂的吸收率和吸收程度的影响。

[0441] 确定食物对施用于健康受试者的单剂量的甲氧萘普酸500mg参比片剂制剂的吸收率和吸收程度的影响。

[0442] 评价施用于处在禁食状态下的健康受试者的甲氧萘普酸纳米制剂的单次200mg测试胶囊与400mg(2x200mg胶囊)剂量之间的剂量比例性(dose proportionality)。

[0443] 研究设计概述

[0444] 这是单剂量、开放、随机化、5个周期、5种治疗的交叉研究,其中40名健康成年受试者将接受5次分别的甲氧萘普酸的单剂量给药。

[0445] 在至少10小时的过夜禁食,接着在每次用药前30分钟开始的FDA标准高卡路里、高脂肪早餐的进食后,向接受进食治疗的受试者施用所述研究药物。

[0446] 在至少10小时的过夜禁食后向接受禁食治疗的受试者施用所述研究药物。

[0447] 基于筛选过程的成功完成,按递升次序给受试者分配编号。

[0448] 在五个治疗周期期间,受试者将以随机方式接受列于下面的各种治疗:

[0449] 治疗A: 测试制剂

[0450] 进食状态 甲氧萘普酸

[0451] 剂量=2×200mg胶囊

[0452] 治疗B: 测试制剂

[0453] 禁食状态 甲氧萘普酸

[0454]		剂量=2×200mg胶囊
[0455]	治疗C	测试制剂
[0456]	禁食状态	甲氧萘普酸
[0457]		剂量=1×200胶囊
[0458]	治疗D	参比产品
[0459]	进食状态	Naprosyn [®]
[0460]		剂量=1×500mg片剂
[0461]		Roche Pharmaceuticals
[0462]	治疗E	参比产品
[0463]	禁食状态	Naprosyn [®]
[0464]		剂量=1×500mg片剂
[0465]		Roche Pharmaceuticals

[0466] 每种药物给药将间隔以至少7天的清除期。在10小时过夜禁食和进食标准高脂肪、高卡路里早餐后,治疗A和D将与240mL(8fl.oz.)室温自来水一起口服施用。在10小时过夜禁食后,治疗B、C和E将与240mL(8fl.oz.)室温自来水一起口服施用。

[0467] 在用药后,只有在用药4小时以后才可进食。除了与用药剂量一起提供的240mL室温自来水以外,从用药前1小时到用药后1小时不能摄取任何水。水的摄取要遵从5.4部分中的指导方针。除了与治疗A和D一起提供的标准高脂肪、高卡路里早餐以外,对于每个研究周期,食物将是相同的并且时间安排在相对于用药的大致同时。

[0468] 从所述研究中退出的受试者将不会被接替。

[0469] 在每个研究周期期间,在每次用药前和至用药后72小时内的选定时间时每次用药后采集6mL血液样品。将从每个受试者采集总共115个药物动力学(PK)血液样品,每个研究周期23个样品。使用验证性分析方法来分析血浆药物动力学样品中的甲氧萘普酸。使用非隔室(non-compartmental)方法对每种制剂计算适合的药物动力学参数。此外,抽血并采尿以用于在筛选时和在研究结束时的临床实验室检查。

[0470] 受试者选择

[0471] 入选标准

[0472] 所有受试者必须满足以下标准以被考虑参与研究:

[0473] 受试者必须是男性或未怀孕、非母乳喂养的女性。

[0474] 受试者必须在18-55岁之间(包含18和55岁)。

[0475] 受试者的体重指数(BMI)必须在18-30kg/m²之间(包含18和30kg/m²),并且受试者必须具有最小50kg的体重(110lbs)。

[0476] 女性受试者必须同意从筛选开始直到研究完成后的14天内使用以下节育形式中的一种:

[0477] 切除伴侣的输精管(在用药前至少6个月)

[0478] 绝经后(在用药前至少两年)

[0479] 在用药前至少6个月外科手术绝育(双侧输卵管结扎、子宫切除、双侧卵巢切除)

[0480] 双重屏障(具有杀精剂的子宫帽避孕套;具有杀精剂的避孕套)

[0481] IUD(宫内避孕器)

- [0482] 禁欲(如果在研究期间他们变得性活跃则必须同意使用双重屏障法)
- [0483] 植入型或子宫内激素避孕药,在研究用药前至少连续使用6个月并在研究过程中一直使用。
- [0484] 口服、贴片和注射避孕药,在研究用药前至少连续使用3个月并在研究过程中一直使用。
- [0485] 受试者必须自愿同意参与此研究并且在任何研究特殊程序开始前提供其书面知情同意书。
- [0486] 受试者愿意并且能够在每个封闭期的整个持续时间内留在研究单位内并且返回以进行门诊回访。
- [0487] 当受试者被分配到进食研究周期时,其愿意并且能够在所要求的指定时间段内吃下全部高卡路里、高脂肪早餐。
- [0488] 排除标准
- [0489] 受试者会因为以下中的任一情况而被排除:
- [0490] 具有以下有临床意义的疾病病史或存在以下有临床意义的疾病:心血管疾病、肺部疾病、肝脏疾病、肾脏疾病、血液疾病、胃肠疾病、内分泌疾病、免疫疾病、皮肤病、神经病、肿瘤或精神疾病或研究者认为会危及受试者安全或研究结果有效性的任何其他病症。
- [0491] 具体地,具有以下疾病病史或存在以下疾病的受试者:充血性心力衰竭、冠心病、液体滞留、高血压、溃疡病或胃肠出血、活动性肾脏疾病或 出血障碍。
- [0492] 具有筛选时在体格检查、病史、ECG或临床实验室结果中的有临床意义的异常所见。
- [0493] 具有对甲氧萘普酸或相关药物过敏或有不良反应的历史或存在对甲氧萘普酸或相关药物过敏或有不良反应。
- [0494] 在研究药物的第一次用药前的4周内饮食显著异常。
- [0495] 在研究药物的第一次用药前的30天内捐献过血液或血浆。
- [0496] 在研究药物的第一次用药前的30天内参与过另一项临床试验。
- [0497] 在研究药物的第一次用药前的7天内施用使用过任何非处方药(OTC),包括营养补充剂。
- [0498] 在研究药物的第一次用药前的14天内使用过任何处方药,除了激素避孕药或激素替代疗法以外。
- [0499] 已经停止使用植入型、子宫内或注射型激素避孕药的受试者在研究开始前的6个月内不准使用任何一种。
- [0500] 已经停止使用口服激素避孕药或激素避孕药贴片的受试者在研究开始前的1个月内不准使用任何一种。
- [0501] 在研究药物的第一次用药前的30天内用任何已知的改变酶的药物(enzyme altering drugs)治疗过,诸如巴比妥类(barbiturates),吩噻嗪类(phenothiazines),西咪替丁(cimetidine),卡马西平(carbamazepine)等。
- [0502] 在研究药物的第一次用药前的60天内吸过烟或使用过烟草产品。
- [0503] 在过去2年内有物质滥用或治疗(包括酒精)的既往史。
- [0504] 怀孕检测结果为阳性的女性。

[0505] 具有对药物滥用(安非他命、巴比妥类、苯二氮卓类,可卡因、大麻素(cannabinoids)、阿片类)的阳性尿筛查结果。

[0506] 对乙型肝炎、丙型肝炎或HIV的测试阳性或接受过乙型肝炎、丙型肝炎或HIV的治疗。

[0507] 限制

[0508] 如果没有研究人员的评价和批准,从研究药物的第一次用药前的7天内直到研究结束回访为止受试者不准服用任何OTC药物,包括营养补充剂。

[0509] 如果没有研究人员的评价和批准,从研究药物的第一次用药前的14天起直到研究结束回访为止受试者不准服用除女性激素避孕药或激素替代疗法以外的任何处方药物。

[0510] 从研究药物的第一次用药前的48小时起直到研究结束回访为止受试者不准摄入包含酒精、葡萄柚或咖啡因/黄嘌呤的饮料和食物。受试者将得到指示不摄入任一种以上产品;然而,对孤立的单次偶然摄入的允许可以由研究人员基于与所研究药物相互作用的可能性来评价和批准。

[0511] 从研究药物的第一次用药前的30天起直到研究结束回访为止受试者不准捐献血液或血浆。建议在研究结束回访后的至少30天内不要捐献血液或血浆。

[0512] 从研究药物的第一次用药前的60天起直到研究结束回访为止受试者不准使用烟草产品。

[0513] 从研究药物的第一次用药前的48小时起直到研究结束回访为止受试者不准从事剧烈运动。

[0514] 从筛选起直到研究完成后的14天为止,如果女性受试者与男性伴侣发生性行为,其必须使用以下避孕方式中的一种。批准的避孕形式是:

[0515] 切除伴侣的输精管(在用药前至少6个月)

[0516] 绝经后(在用药前至少两年)

[0517] 在用药前至少6个月外科手术绝育(双侧输卵管结扎、子宫切除、双侧卵巢切除)

[0518] 双重屏障(具有杀精剂的子宫帽避孕套;具有杀精剂的避孕套)

[0519] IUD(宫内避孕器)

[0520] 禁欲(如果在研究期间他们变得性活跃的话必须同意使用双重屏障法)

[0521] 植入型或子宫内激素避孕药,在研究用药前至少连续使用6个月并在研究过程中一直使用

[0522] 口服、贴片和注射避孕药,在研究用药前至少连续使用3个月并在研究过程中一直使用。

[0523] 已经停止使用植入型、子宫内或注射型激素避孕药的受试者在研究开始前的6个月内不准使用任何一种。

[0524] 已经停止使用口服激素避孕药或激素避孕药贴片的受试者在研究开始前的1个月内不准使用任何一种。

[0525] 筛选

[0526] 在研究开始前的28天内每名潜在研究参与者将接受由研究者或被指定者进行的以下评估:病史和人口统计资料,包括性别、年龄、人种、种族划分、体重(kg)、身高(cm)、BMI(kg/m^2)和吸烟习惯。每名潜在研究参与者将接受体格检查、心电图(ECG)检测以及对下列

列举的血液学、肝功能和肾功能的实验室检验。ECG将在受试者处于仰卧位最少5分钟后执行。在筛选时所有潜在受试者将接受对乙型肝炎、丙型肝炎和人类免疫缺陷病毒(HIV)的检测。尿液药物筛选测试将对所有潜在受试者实施。血清妊娠试验将对所有女性受试者实施。

[0527] 只有具有临床可接受的实验室特征和ECG的医学上健康的受试者才能入选本研究。与每名潜在参与者讨论知情同意书,而且在任何研究特殊程序施行前每个个体将签署对于本研究的知情同意书。

[0528] 对怀孕、HIV、乙型肝炎、丙型肝炎或尿液药物筛查阳性的检验结果将中止筛选过程。

[0529] 实验室检验

[0530] 临床实验室改进修正案(CLIA)认证的实验室将执行以下对本研究的临床实验室检验:

[0531] 血液学

[0532] 以下将被评价:血红蛋白、血细胞比容、总的和分类白细胞计数、红细胞计数(RBC)和血小板计数。

[0533] 血清化学

[0534] 以下将被评价:白蛋白、血尿素氮(BUN)、肌酸酐、总胆红素、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT),钠(Na^+)、钾(K^+)、氯(Cl^-)、乳酸脱氢酶(LDH)、钙(Ca)、尿酸和葡萄糖。

[0535] 血清学

[0536] 将检测血液的乙肝表面抗原、丙肝抗体和人类免疫缺陷病毒(HIV)。

[0537] 尿分析

[0538] 通过自动或手动的尿液“试纸(dipstick)”法评价下列指标:pH、比重、蛋白质、葡萄糖、酮、胆红素、血液、亚硝酸盐、白细胞酯酶和尿胆素原。如果蛋白质、潜血、亚硝酸盐或白细胞酯酶的值超出了范围,将执行显微镜检查。

[0539] 尿液药物和酒精筛选

[0540] 在筛选时将对尿样品进行药物滥用(安非他命、巴比妥类、苯二氮卓类,可卡因、大麻素、阿片类)检测。将在每个登记处对尿样品进行药物滥用和酒精的测试。

[0541] 妊娠试验(只对女性受试者)

[0542] 在筛选时将对所有女性受试者进行血清妊娠试验测试。将在每个登记处对所有女性受试者进行尿液妊娠试验测试。

[0543] 研究过程

[0544] 受试者分配

[0545] 在此研究中将有四十名受试者用药。每名受试者将基于由临床场所准备的随机化安排表接受分配的治疗顺序。在第一个研究周期中让受试者随机地接受治疗A、B、C、D或E中的一个。在最少7天的清除期后,每名受试者将交叉以接受交替的治疗。在研究完成时,每名受试者将已经接受了单剂量的治疗A、单剂量的治疗B、单剂量的治疗C、单剂量的治疗D和单剂量的治疗E。

[0546]

序号	周期 1 治疗	周期 2 治疗	周期 3 治疗	周期 4 治疗	周期 5 治疗
1	A	B	C	D	E
2	B	C	D	E	A
3	C	D	E	A	B
4	D	E	A	B	C
5	E	A	B	C	D

[0547] 本研究从筛选到研究结束最长的持续时间将是大约59天。

[0548] 登记程序

[0549] 所有受试者都将被要求确认自从筛选开始就不会违反所述排除标准和限制。受试者的回答将会被记录。

[0550] 在每个研究登记处从所有受试者处收集尿液样品以对药物滥用(UDS)和酒精进行筛选。如果在任何时候药物或酒精测试结果是阳性的,受试者将中止参与研究。

[0551] 在每个登记处从所有女性受试者处采集尿液样品以进行尿液妊娠试验测试。对于要继续参与研究的受试者此测试必须是阴性的。

[0552] 封闭

[0553] 在研究药物给药前一晚的合适时间,受试者将进入研究中心以保证最少10小时的禁食。受试者将一直留在研究中心直到每个研究周期的24小时程序完成后并且在每个研究周期用药后的大约36、48和72小时返回以进行门诊回访。

[0554] 禁食/食物/饮料

[0555] 进食治疗(A和D)

[0556] 在登记当天的晚上将供应可选的点心。然后将要求所有受试者在进食标准早餐前禁食至少10小时。受试者将在计划的剂量给药前30分钟开始接受所要求的FDA标准高脂肪、高卡路里早餐并且在用药前5分钟内结束(吃最后一口)。之后受试者将禁食4小时。在药物施用后的大约4小时和10小时以及之后的合适时间将提供标准餐。所有研究周期的食物/点心菜单都是相同的。

[0557] 在药物施用前的大约30分钟摄取以下的高脂肪(该餐总热量含量的大约50%),高卡路里(大约1000卡路里)早餐。

[0558] 2个黄油煎蛋

[0559] 2条培根

[0560] 2片带黄油的烤面包

[0561] 4盎司煎土豆饼

[0562] 8盎司全脂奶

[0563] 此餐包含大约150蛋白质卡路里、250碳水化合物卡路里以及500-600脂肪卡路里。相当的食物可以菜单和热量含量的记录代替。

[0564] 除了从用药前1小时到用药后1小时以外,在研究过程中允许随意饮水。

[0565] 禁食治疗(B、C和E)

[0566] 在登记当天的晚上将供应可选的点心。然后将要求所有受试者在计划的剂量施用前禁食至少10小时。在药物施用后的大约4小时和10小时以及之后的合适时间将提供标准餐。所有研究周期的食物/点心菜单都是相同的。

[0567] 除了从用药前1小时到用药后1小时以外,在研究过程中允许随意饮水。

[0568] 药物施用

[0569] 每名受试者将接受口服剂量的指定甲氧萘普酸制剂,用240mL(8fl.oz.)室温自来水服用。受试者必须完整地吞服所述研究药物。不应当将该药物压碎或咀嚼。在用药后的即刻将进行口腔检查以保证该药物已被适当地吞服。

[0570] 除研究程序另外要求或有个人需要以外,在用药后的第一个4小时内受试者将保持就座。除在不良事件发生后在临床工作人员的指导下以外,在用药后的第一个4小时内将不允许受试者躺下。

[0571] 血液采样、加工和运输

[0572] 将收集总共690mL(115×6mL)样品用以PK分析。此外,将收集大约40mL血液用于筛选和研究结束时的临床实验室评价。收集的血液总量将不超过730mL。

[0573] 在0时刻(用药前)以及在用药后的0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.5、4、5、8、12、16、24、36、48和72小时,血液样品(1×6mL)将收集在包含K2EDTA作为防腐剂的真空采血管(vacutainer tubes)中。在研究药物的每次用药前的60分钟内采集用药前血液样品。从随机参与研究的候补受试者获得的用药前血液样品可以超过所述用药前收集窗口。记录每个样品收集的时间和日期。

[0574] 血液样品将在4摄氏度以大约3000rpm离心10分钟。将所得的血浆样品收集并转移到合适标记的聚丙烯螺帽试管中。PK样品在血液抽取后的60分钟内将会放入零下20摄氏度或更低温度的冷藏箱中。样品将保持冷冻直到测定。对血浆样品制备必要条件的更详细描述可以由分析实验室提供。如果提供了这样的描述,由实验室提供的样品制备方法将取代在此实验方案中提供的那些方法并且合适的记录将放入研究主文件中。

[0575] 在研究完成后或在临床研究进行中的互相同意的时间点,将样品转移到分析实验室。在运输前,将样品合适地包装在包含干冰的 Styrofoam[®]冷却器中。加入足够的干冰以保证样品将保持冷冻至少24小时以用于本地运输以及至少72小时以用于远程运输。运输将伴以包含以下信息的文件:研究药物产品的名称、实验方案编号、受试者编号以及包括在运输中的样品的编号。

[0576] 研究结束程序

[0577] 在采集研究周期5的72小时血液样品前,将测量生命体征(血压、脉搏速率、呼吸速率以及体温)。在采集研究周期5的72小时血液样品后,所有受试者将经受体格检查和ECG。ECG将在受试者处于仰卧位最少5分钟后执行。采集血液和尿液用于在筛选过程中施行的相同的血液学、化学和尿液分析测试。倘若受试者提前中止研究,如果可能,将进行研究结束程序。

[0578] 安全性监测和程序

[0579] 在筛选时,在每次施用甲氧萘普酸前,以及在研究结束回访时(在最后的PK血液采

集前)将测量下列的生命体征:

[0580] 血压

[0581] 脉搏速率

[0582] 呼吸速率

[0583] 体温

[0584] 为了使任一指定受试者入选参与研究,可以重复测量一次范围外的生命体征。

[0585] 在研究药物的每次用药后的大约2、4、24和72小时将收集以下的生命体征:

[0586] 血压

[0587] 脉搏速率

[0588] 当研究人员认为在医学上必要时,可以进行另外的生命体征测量。所有的生命体征测量都在受试者就座最少3分钟后进行。

[0589] 在研究设施内的每个封闭周期期间,受试者都将被密切地监测。除研究程序另外要求或有个人需要以外,在用药后的第一个四小时内受试者将保持坐位。如果在每次用药后的第一个四小时期间需要来回走动,当认为在医学上必要时,受试者可以由研究人员护送以进行这些程序或活动。

[0590] 受试者将得到指示要向研究医生和/或研究人员告知在研究过程中的任何时刻发生的任何不良事件(AE)。

[0591] 在封闭周期期间,在加强心脏生命支持方面受训过的医疗急救人员将在研究中心就地监测受试者。包括(但不限于)插管设备和脉搏血氧测定仪的急救医疗设备应当保持在现场以在需要时施以适当的医疗处理。在每个剂量施用后的最少4小时内医生将留在现场并且在此之后可通过手机或寻呼机立刻与其取得联系。

[0592] 不良事件

[0593] 从开始封闭起直到研究结束回访为止,将监测受试者的任何不良事件。研究者或医学上合格的被指派者将评论每次事件并评估其与所述研究药物的关系。将对每个体征或症状的严重性进行评级,并且将记录发作、停止和解决的日期和时间。任何不良反应的处理都将由医生来评价和完成,视情况而定,在研究场所或在附近医院的急救室处。

[0594] 定义

[0595] 不良事件(AE)

[0596] AE是指在施用药物产品的患者或临床研究受试者中发生的任何不利的医学事件,其并不一定与该产品有因果关系。AE因此可以是暂时与产品有关联的任何不利的和非故意的体征(包括新的临床上重要的异常实验室发现),症状或疾病,无论是否与该产品相关。

[0597] 包括实验室发现的诊断程序的异常结果,如果其符合以下条件,将被认为是AE:

[0598] 导致退出研究

[0599] 与严重不良事件(SAE)有关联

[0600] 与临床体征或症状有关联

[0601] 医生认为其有临床意义

[0602] 与研究治疗的关系表征为:

[0603]

术语	定义	说明
不相关的	此分类应用于那些不良事件：经过仔细考虑后，其清楚地和无疑地归因于无关原因（疾病、环境等）。	
可能的	此分类应用于那些不良事件：在其被评价时经过仔细地医学上考虑后，其与研究性医药产品（IMP）的施用的联系似乎是不可能的，但又不能排除这种联系。	如果或当（至少以下两种）时可以认为不良体验可能是相关的： 其遵循从研究性医药产品（IMP）的施用开始的合理的时间顺序。 其可能不容易由受试者的临床状态、环境或毒性因素或施用于受试者的其他治疗模式而产生。 其遵循对 IMP 反应的已知模式。
很可能	此分类应用于那些不良事件：在其被评价时经过仔细地医学上考虑后，认为其高度确定地与 IMP 相关。	如果或当（至少以下三种）时可以认为不良体验很可能是相关的： 其遵循从 IMP 的施用开始的合理的时间顺序。 其可能不能由受试者的临床状态、环境或毒性因素或施用于受试者的其他治疗模式来合理地解释。 停止用药或剂量减小时其消失或减弱。存在重要例外：当在停药时不良事件不消失时，药物相关度还清楚地存在。 其遵循对 IMP 反应的已知模式。

[0604] 严重不良事件(SAE)

[0605] 严重AE(SAE)是指在任何剂量下的任何不利的医学事件：

[0606] 导致死亡

[0607] 威胁到生命

[0608] 需要住院治疗或延长当前住院治疗的时间

[0609] 导致持久的或显著的残疾/机能不全

[0610] 是先天性异常

[0611] 是重大的医学事件

[0612] 应当作出医学和科学的判断以决定是否适合认为其他情况是严重的，诸如重大医学事件，其可能不会立即威胁生命或导致死亡或住院但却可能危害受试者或可能需要干预以防止上面定义中列举的另一种结果产生。

[0613] 这种事件的实例有在急救室中或在家中不会导致住院的过敏性支气管痉挛、血液恶液质或惊厥的重症抢救,或药物依赖或药物滥用的发生。

[0614] 为治疗接受研究药物前存在的病症的可选的入院,或为诊断性评价AE的入院,并不将所述病症确定为SAE。

[0615] 在已经接受研究药物的受试者中新近诊断出的妊娠不被认为是SAE,除非怀疑该研究药物与避孕方法相互作用并导致妊娠。由接受该研究药物的母亲产下的婴儿的先天性异常是SAE。

[0616] 研究者必须在第一次发现事件后立即并且不超过24小时通过完成SAE表格来报告所有的SAE。

[0617] 在第一次通知SAE的时候,应当由研究场所提供以下信息(如有的话):

[0618] 受试者的研究编号和姓名起首字母

[0619] 受试者的出生日期

[0620] 受试者的性别

[0621] 研究药物第一次用药的日期

[0622] 研究药物最后一次用药的日期(如适用)

[0623] AE持续时间

[0624] 事件发生的时间和日期

[0625] 对事件、到目前为止的结果和采取的任何行动的简述

[0626] 所符合的严重性标准

[0627] 事件发生时的伴随治疗药物

[0628] 相关病史信息

[0629] 相关实验室试验发现

[0630] 研究者对与研究药物关系的看法(“研究药物导致所述SAE的合理的可能性是否存在?是或否?”)

[0631] 受试者治疗的分配是否是非盲的以及受试者治疗的分配何时是非盲的

[0632] 任何关于严重(或意外)AE的遗失或额外的相关信息应当在书面随访报告中提供。

[0633] 要求研究者遵守关于他的/她的IRB或IEC通知的可适用规章。

[0634] 妊娠

[0635] 应当向参与临床试验的所有具有生育可能性的女性劝告采取充分节育的需要以及在研究参与期间避免妊娠的重要性。应当指示女性在发生妊娠或怀疑妊娠时要立即联系研究者或研究人员。

[0636] 对不良事件发生的受试者的随访

[0637] 任何AE将监视至得到令人满意的解决,直到它变得稳定,或者直到它可以由另一个或多个已知原因(即,并发的病症或并存的药物)解释并且临床判断表明进一步的评价是没有理由的。所有与AE最终结果相关的发现都必须在受试者的医疗记录中报告。

[0638] 整体考虑

[0639] 基本原则

[0640] 此研究将依照所述实验方案、药品临床试验管理规范(Good Clinical Practice, GCP)以及适用的规范要求来执行,所述合适的规范要求包括由在U.S. 21CFR的50、56和312

部分中规定的基本原则所确定的临床研究指导方针和在赫尔辛基宣言(2008年首尔修订本)中阐明的原则。

[0641] 伦理审查委员会(IRB)

[0642] 此实验方案将由合适的IRB审查并且直到该委员会已经批准了该实验方案或其修改方案,研究入选才能开始。该委员会依照在美国联邦法规(21 CFR 56部分)中描述的原则和要求来构成和运转。

[0643] 知情同意

[0644] 在执行任何基线研究特殊评价前,将从每名受试者处获得书面的知情同意。该知情同意书由研究者或被指派者准备,提交发起者审查并批准,并发送给有资格的IRB以进行最终的审查和批准。由IRB批准的文件必须最少包含知情同意的八个基本要素。只有最近的由IRB批准的知情同意书才能用于允许预期的研究目的。署有姓名并注有日期的知情同意书的一份副本将交给受试者而原件将由研究者/研究场所保存。

[0645] 受试者退出的适应证

[0646] 受试者可以在任何时刻以任何理由自由退出,或者如果为保护其健康和安全或研究数据的完整性是必须的,则可以使他们退出。最终的报告将包括退出的理由。

[0647] 研究的终止

[0648] 研究者负责人为了受试者安全和健康的利益保留终止研究的权利。发起者保留在任何时刻以管理理由终止研究的权利。

[0649] 文件

[0650] 附属于此研究的所有文件将保留在研究场所的永久档案室中,这些文件包括经批准的实验方案副本、知情同意书的副本和健康保险携带和责任法案(HIPAA)文件的副本、完成的病例报告表(如果适用)、药物管理责任和保留记录以及其他研究相关文件。发起者或FDA在任何时刻都可获得这些文件进行检查。根据21 CFR 312,在此研究药剂被FDA批准用于为本研究的主题的市场目的之日起的2年时间内要求保存此研究的记录;或者,如果不提交申请或如果该申请没有被批准用于这种适应证,则要求保存此研究的记录直到整个研究(不仅仅是该研究的研究者部分,如果它涉及一个以上的研究者)结束、终止或中止并且告知FDA后的两年时间。

[0651] 药物动力学分析

[0652] 分析方法学

[0653] 包括精确性、准确性、再现性和选择性的灵敏的LC-MS-MS测定对血浆中甲氧萘普酸的全面确认将提供给发起者。确认报告将包括冷冻样品 稳定性、定量限、回收(recovery)和Watson LIMS汇总表。将分析来自完成了至少一个研究周期的所有可评价受试者的样品。

[0654] 药物动力学分析

[0655] 甲氧萘普酸的药物动力学参数将使用非隔室分析来计算。将确定以下药物动力学参数:

[0656] 最大血浆浓度(C_{max})和达到 C_{max} 所需的时间(T_{max})将直接从数据中获得。清除速率常数 λ_z 将作为血浆浓度-时间曲线的末端对数-线性部分的斜率的负数进行计算;所用数据的范围将通过肉眼观察浓度对时间的半对数坐标图来确定。清除半衰期($T_{1/2}$)将根据以下

公式来计算：

[0657] $T_{1/2} = 0.693/\lambda_z$

[0658] 浓度大于LOQ(AUC_{last})的最终样品的曲线下面积将使用线性梯形法来计算并且将使用下式推算到无穷大：

[0659] $AUC_{inf} = AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$

[0660] 其中C_{last}是终浓度≥LOQ。

[0661] 完成至少一个研究周期的所有可评价受试者将包括在药物动力学和统计学分析中。药物动力学计算将使用合适软件来执行，例如，WinNonlin(Pharsight Corporation)和/或用于 Windows®的 SAS®(SAS Institute)。

[0662] 甲氧萘普酸测试制剂的相对生物利用度将在禁食和进食状态下使用在2x200mg治疗(治疗A-进食，治疗B-禁食)后的AUC_{last}和AUC_{inf}与1x500mg Naprosyn治疗(治疗D-进食，治疗E-禁食)相比来评估。对于个体受试者的相对生物利用度将根据以下公式计算：

[0663] $F = [\text{剂量}(\text{ref}) * AUC(\text{测试})] / [\text{剂量}(\text{测试}) * AUC(\text{ref})]$ ，

[0664] 其中剂量(ref)=500mg，剂量(测试)=400mg，AUC(测试)=测试制剂施用后的AUC_{last}或AUC_{inf}，而AUC(ref)=参比产品施用后的AUC_{last}或AUC_{inf}。禁食和进食治疗将分开评估并且在每种状态下的生物利用度评价将使用描述统计学来概括。

[0665] 甲氧萘普酸在测试制剂中的剂量比例性(dose-proportionality)将使用在治疗B(2x200mg，禁食)和治疗C(1x200mg，禁食)施用后获得的数据来评估。对于个体受试者的药物动力学暴露参数C_{max}、AUC_{last}和 AUC_{inf}将通过除以施用剂量(200mg或400mg)来进行剂量归一化。剂量归一化的参数然后将使用ANOVA模型来比较，如在8.3部分所述。

[0666] 统计学分析

[0667] 对甲氧萘普酸在整个治疗过程中的经对数变换的药物动力学参数C_{max}、AUC_{last}和AUC_{inf}的比较将使用方差分析(ANOVA)模型和两个单侧t检验步骤来执行。ANOVA模型将包括用于序列、序列内的受试者、治疗 and 周期的因子。将报告几何平均数的比率(测试与参比)和90%置信区间。统计学分析将使用合适软件来进行，例如WinNonlin(Pharsight Corporation)和/或用于 Windows®的 SAS®(SAS Institute)。

[0668] 药物供应

[0669] 将供应足够量的研究药物制剂以允许完成此研究。将依照场所标准操作规程(SOPs)将甲氧萘普酸200mg胶囊的研究药物制剂和 Naprosyn®500mg片剂运输到的临床研究场所。将不需要研究用甲氧萘普酸的保留样品。当接收到研究药物产品时，将供应物盘点并贮存在环境控制的和安全的限制接近区域内。记录药物的批号和失效期(当可获得时)并在文档中保留化验证明书的复印件(当可获得时)。

[0670] 将保留对所供应药物的接收和分配的记录。在研究结束时，任何未使用的研究药物都将返回给发起者或者由该场所依照发起者的书面授权和适用的联邦和州法规予以销毁。

[0671] 管理问题

[0672] 研究者参照 Naprosyn®药品说明书，在研究初始回访期间提供的信息、由研究监测人员提供的信息和对于优良临床试验规范的ICH指导方针以获得关于研究药物、在此研

究过程中要遵从的细节或整体考虑的信息。

[0673] 事项进度表

[0674]

程序	筛选	研究	研究结束
知情同意	X		

[0675]

病史和用药史	X	X	
ECG	X		X
生命体征	X	X	X
体格检查	X		X
生化分析、血液学分析、尿分析	X		X
血清学	X		
尿液药物筛选	X		
尿液药物和酒精筛选		X	
妊娠检测（女性受试者）	X	X	
标准高脂肪、高卡路里早餐 ¹		X	
药物施用		X	
收集血液样品用于药物动力学分析		X	
不良事件		X	X

[0676] ¹只对治疗A和D。

[0677] 参照实验方案部分以获得细节。

[0678] 实施例16：

[0679] 此实施例描述了甲氧萘普酸纳米制剂胶囊用于治疗外科手术去除阻生的第三磨牙(Impacted Third Molars)后的疼痛的2期、随机化、双盲、单剂量、平行分组(Parallel-Group)、活性成分和安慰剂-对照研究。

[0680] 在此实施例中描述的II期功效研究使用如在实施例13中描述制备的200mg甲氧萘普酸纳米制剂胶囊。

[0681] 目的：

[0682] 此研究的首要目的是评价甲氧萘普酸纳米制剂胶囊与安慰剂相比在患有拔除第三磨牙后急性牙痛的受试者中的止痛功效和安全性。此研究的次要目的是评价相比于Naprosyn标准制剂,甲氧萘普酸纳米制剂胶囊至 开始止痛的时间。

[0683] 受试者数目：

- [0684] 计划入选人数(和/或完成):将入选大约250名受试者(每个治疗组中有50名)。
- [0685] 受试者人群:
- [0686] 纳入标准:
- [0687] 如果符合所有以下纳入标准,受试者将入选进入研究:
- [0688] 1.是年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 50 岁的男性或女性。
- [0689] 2.需要拔除2个以上的第三磨牙。第三磨牙中至少一个必须是完全或部分骨阻生的下颌骨磨牙。如果仅去除2个磨牙,则它们必须是同侧的。
- [0690] 3.在手术后6小时内经历中等到严重的疼痛强度,如在100-mm标尺上通过视觉模拟量表[VAS]测量评分 ≥ 50 mm。
- [0691] 4.体重 ≥ 45 kg而体重指数(BMI) ≤ 35 kg/m²。
- [0692] 5.如果是女性而且是有分娩可能性的女性,则要处于非哺乳和非妊娠状态(在筛选时[血清]和在手术当天手术前[尿液]的妊娠试验结果为阴性)。
- [0693] 6.如果是女性,则要求是无分娩可能性(定义为绝经至少一年的或外科手术绝育的[双侧输卵管结扎、双侧卵巢切除、子宫切除])或执行以下医学可接受的节育方法中的一种:
- [0694] a.激素方法诸如在研究药物施用前的最少一个完整周期(基于受试者通常的月经周期)内使用口服的、可植入的、可注射的或透皮的避孕药。
- [0695] b.完全节制性交(从研究药物施用前的上一次月经起)。
- [0696] c.子宫内设备(IUD)。
- [0697] d.双重屏障法(具有杀精凝胶或乳膏的避孕海绵、子宫帽避孕套或阴道环)。
- [0698] 7.研究者认为其健康状况良好。
- [0699] 8.能够提供参与所述研究的书面知情同意并且能够理解所述程序和研究要求。
- [0700] 9.在任何研究程序执行前,必须自愿地在由伦理审查委员会(IRB)批准的知情同意表格(ICF)上署名和注明日期。
- [0701] 10.愿意并且能够遵从研究要求(包括饮食和吸烟限制),完成疼痛评价,保留在研究场所过夜,并在手术后的 7 ± 2 天内返回进行随访。
- [0702] 排除标准:
- [0703] 如果符合以下排除标准的任一条,受试者将没有资格进入研究:
- [0704] 1.具有以下已知病史:对乙酰氨基酚,阿司匹林,或任何非甾体抗炎药(NSAIDs,包括甲氧萘普酸)有变态反应或有临床意义上的不耐受;NSAID诱导的支气管痉挛病史(具有哮喘、鼻息肉和慢性鼻炎三联征的患者对于支气管痉挛的风险更高,应当谨慎考虑);或对磺胺(包括氨磺酰)药物、研究药物的成分、或在研究中使用的任何其它药物(包括在手术当天可能需要的麻醉剂和抗生素)的超敏反应、变态反应显著反应。
- [0705] 2.在尿液药物筛选时或在酒精呼吸测醉器测试中测试为阳性。由研究者判断,可以考虑让仅在筛选时测试为阳性并且可以由其医生开出药物处方的受试者加入研究。
- [0706] 3.在筛选前的2年内有已知的或怀疑有酒精中毒史或药物滥用史或误用史或者在服用研究药物前有耐受或身体依赖的迹象。
- [0707] 4.在服用研究药物前,在5个半衰期内(或者,如果半衰期未知,则在48小时内)已接受或将需要任何药物(除激素避孕药、维生素或营养补充剂以外)。

[0708] 5. 具有任何有临床意义的不稳定的心脏疾病、呼吸疾病、神经疾病、免疫疾病、血液疾病或肾脏疾病或任何其他疾病, 这些疾病在研究者看来会损害受试者健康、损害与研究人员交流的能力, 或在其他方面禁忌参与研究。

[0709] 6. 具有明显的精神疾病史或目前诊断出患有明显的精神疾病, 所述精神疾病史或精神疾病在研究者看来会影响受试者遵从实验要求的能力。

[0710] 7. 正在接受全身化疗, 具有任何类型的活动性恶性肿瘤, 或在筛选前的5年内诊断出患有癌症(除皮肤的鳞状细胞癌或基底细胞癌以外)。

[0711] 8. 在筛选前的6个月内具有有临床意义的(在研究者看来)胃肠(GI)事件的病史或具有消化性溃疡或胃溃疡或GI出血的任何病史。

[0712] 9. 具有GI或肾脏系统的外科或内科病症, 其可能显著地改变任何药物物质的吸收、分布或排泄。

[0713] 10. 因任何原因(包括但不限于在当前版本的甲氧萘普酸纳米制剂胶囊的研究者手册[IB]中描述为预防、警告和禁忌症的危险), 被研究者认为不是接受研究药物的合适候选人。

[0714] 11. 在服用研究药物前的6个月内, 因任何病症, 具有NSAID、阿片类药物或糖皮质激素(除吸入型鼻用类固醇和局部皮质类固醇外)的长期使用(定义为每日使用, >2周)史。如果受试者在筛选前已经处于稳定的给药方案中 ≥ 30 天并且没有经历任何相关的医疗问题, 则允许以 $\leq 325\text{mg}$ 的日剂量的阿司匹林用于预防心血管疾病(CV)。

[0715] 12. 具有如临床实验室评估所示的(任何肝功能测试的结果是正常[ULN]上限的 ≥ 3 倍, 其包括天冬氨酸转氨酶[AST], 丙氨酸转氨酶[ALT]和乳酸脱氢酶, 或 ≥ 1.5 倍ULN的肌酸酐)显著的肾脏或肝脏疾病或在筛选时具有任何有临床意义的实验室发现, 其在研究者看来禁忌参与研究。

[0716] 13. 吞服胶囊有显著困难或不能耐受口服药物。

[0717] 14. 之前参与过甲氧萘普酸纳米制剂胶囊的另一研究, 或在筛选前的30天内接受过任何研究性药物或设备或研究性疗法。

[0718] 设计:

[0719] 这是为了在具有手术后牙痛的受试者中评估甲氧萘普酸纳米制剂胶囊(200mg和400mg剂量)的功效和安全性的2期、多中心、随机的、双盲、单剂量、平行分组、活性物质和安慰剂对照研究。合格的受试者将在手术之前的28天内完成所有的筛选程序。

[0720] 在筛选时, 在任何实验方案-规定的程序或评估完成前受试者将提供参加研究的书面知情同意书。在第1天, 在完成筛选程序和评估后对于参加研究继续合格的受试者将进行拔除2颗以上的第三磨牙。第三磨牙中至少1颗必须是完全或部分骨阻生的下颌骨磨牙。如果仅去除两颗磨牙, 则它们必须是同侧的。所有受试者将接收局部麻醉(2%利多卡因与1:100,000肾上腺素)。由研究者决定是否同意给予一氧化二氮。在手术后6小时内经历中度至重度疼痛强度(在100-mm VAS上评分 $\geq 50\text{mm}$)并且继续满足所有研究进入标准的受试者将以1:1:1:1:1的比例随机接受1个口服剂量的甲氧萘普酸纳米制剂胶囊(200mg或400mg), Naprosyn片剂(250mg或500mg), 或安慰剂。研究药物将由非盲的、第三方给药者施用, 该给药者将不进行任何功效或安全性评估。

[0721] 受试者将评估在接受研究药物之前(给药前, 0时间)他们的基线疼痛强度(VAS)和

在下述时间点他们的疼痛强度(VAS)和疼痛缓解(5点分类量表):0时间后15,30,和45分钟,和1,1.5,2,3,4,5,6,7,8,10,和12小时以及第一次给药急救药物之前立即评估。将2秒表方法用于分别记录至可感觉的疼痛缓解的时间和至有意义的疼痛缓解的时间。受试者将在0时间后12小时或第一次给药急救药物前即刻(先发生的那个)完成研究药物的总体评价。受试者在下述时间在坐位5分钟后记录生命体征:手术前、0时间前、0时间后12小时,和/或第一次给药急救药物前即刻。从签署ICF的时间直至随访访问(或提前中止访问)监测并记录不良事件(AE)。在0时间后12小时期间,受试者将完成功效和安全性评估。受试者将保留在研究场所过夜并在第2天早上出院。从研究场所出院后,将给予受试者日记来记录合并用药和出院后经历的AE。

[0722] 允许对乙酰氨基酚(1000mg)作为一线急救药物。鼓励受试者在接受研究药物之后,服用急救药物之前等待至少60分钟。如果认为实验方案规定的急救药物不适合,研究者可决定施用另外的止痛急救药物。在给药研究药物之前的5个半衰期内(或如果半衰期未知,在48小时内)直到从研究场所出院(第2天),不允许受试者服用药物(除了激素避孕药,维生素,营养补充剂和研究药物)。其它的限制包括下列:从手术前24小时直到第2天出院禁酒;从手术前的午夜到手术后1小时禁食(NPO);从手术后1小时开始直至给药后1小时仅允许服用清水(clear liquid);和根据标准操作规程在给药后1小时可提前饮食。

[0723] 在离开研究场所时,根据研究场所的标准操作规程可以为受试者开出用于在家使用的疼痛药物。在第8天(± 2 天)时,受试者将返回研究场所进行简短的确证性体格检查以及合并用药和AE评估。

[0724] 研究药物:

[0725] 用于以单次剂量的200mg(1个胶囊)或400mg(2个胶囊)口服施用的甲氧萘普酸纳米制剂胶囊(200mg)

[0726] 参照产品:

[0727] Naprosyn片剂(250mg和500mg)

[0728] 安慰剂胶囊

[0729] 治疗方案

[0730] 符合所有研究进入标准的合格受试者将随机接受下述治疗之一:

[0731]

治疗	剂量
甲氧萘普酸200 mg	• 一个200-mg甲氧萘普酸纳米制剂胶囊 • 两个安慰剂胶囊
甲氧萘普酸400 mg	• 两个200-mg甲氧萘普酸纳米制剂胶囊 • 一个安慰剂胶囊
Naprosyn 250 mg	• 一个250-mg Naprosyn片剂 • 两个安慰剂胶囊s
Naprosyn 500 mg	• 一个500-mg Naprosyn片剂 • 两个安慰剂胶囊
安慰剂	• 三个安慰剂胶囊

[0732] 研究持续时间：

[0733] 每名受试者需要总共大约5周时间，其包括4周筛选时间和在服用研究药物后大约1周的治疗后随访访问。

[0734] 研究场所或国家：

[0735] 位于美国(US)的两个研究场所。

[0736] 研究终点：

[0737] 功效终点：

[0738] 主要功效终点是时刻0后0至12小时内的全部疼痛缓解的总和(TOTPAR)(TOTPAR-12)。

[0739] 次要终点如下：

[0740] • 时刻0后0至4小时内的TOTPAR(TOTPAR-4)和0至8小时内的TOTPAR(TOTPAR-8)。

[0741] • 时刻0后每个预定时间点的VAS疼痛强度差(VASSPID)。

[0742] • 至止痛起效的时间(测量为由有意义的疼痛缓解确认的至可察觉的疼痛缓解的时间)

[0743] • 每个预定时间点的VAS疼痛强度得分。

[0744] • 时刻0后0至4小时内的VAS疼痛强度差总和(VASSPID)(VASSPID-4),0至8小时内的VASSPID(VASSPID-8),和0至12小时内的VASSPID(VASSPID-12)。

[0745] • 时刻0后0至4小时内的疼痛缓解和强度差的总和(TOTPAR和VASSPID的总和[SPRID])(SPRID-4),0至8小时内的SPRID(SPRID-8),和0至12小时内的SPRID(SPRID-12)。

[0746] • 时刻0后每个预定时间点的疼痛缓解得分。

[0747] • 峰值疼痛缓解。

[0748] • 到峰值疼痛缓解所用的时间。

[0749] • 到第一次可感知的疼痛缓解所用的时间。

[0750] • 到有意义的疼痛缓解所用的时间。

[0751] • 使用急救药物的受试者的比例。

[0752] • 到第一次使用急救药物所用的时间(止痛持续时间)。

[0753] • 患者对研究药物的总体评价。

[0754] 安全性终点：

[0755] 安全性终点是治疗中出现的紧急不良事件(TEAE)和生命体征测量值的改变。

[0756] 统计学方法概述：

[0757] 分析人群：

[0758] 分析人群包括以下：

[0759] • 治疗意向(ITT)人群将由所有接受研究药物治疗的受试者和在时刻0后有至少1次疼痛缓解评估的受试者组成。ITT人群是功效分析的主要人群。

[0760] • 符合治疗方案(pre-protocol)(PP)人群将由所有留在研究中以接受至少12小时治疗的ITT受试者和没有违反主要实验方案以使其数据的有效性受到质疑的受试者组成。此人群将用于评价主要功效分析的灵敏度。

[0761] • 安全性人群将包括所有接受研究药物治疗的受试者。安全性人群是用于所有安全性评估的人群。

[0762] 受试者特征：

[0763] 每个治疗组和总体人群的人口统计学和基线特征(包括年龄、性别(sec)、人种、体重、身高、BMI、病史、手术持续时间和功效变量的基线值)将通过描述统计学来概括。将不进行正式的统计学分析。

[0764] 功效分析：

[0765] 此研究中的零假设是：安慰剂的TOTPAR-12等于400-mg剂量的甲氧萘普酸纳米制剂胶囊的TOTPAR-12。它将使用协方差分析模型(ANCOVA)来分析，所述协方差分析模型包括疗效和显著性协变量。潜在协变量诸如性别、基线疼痛强度和手术创伤评级的影响将使用合适的ANCOVA模型来评估。所述分析将基于双侧检验，显著性水平为0.05。

[0766] 治疗方案间的其他比较，包括200-mg剂量的甲氧萘普酸纳米制剂胶囊相对于安慰剂，250-mg Naprosyn片剂相对于安慰剂，和500-mg Naprosyn片剂相对于安慰剂，将被认为是次要的。将不会对多个终点或多重比较做出P值调整。每个功效终点将按治疗组来描述性地概括。

[0767] 对于依次的次要终点，诸如每个预定时间点时的疼痛缓解、峰值疼痛缓解和研究药物的总体评价，将为每个治疗组提供包括每个类别中受试者数目和百分比的描述性摘要。将提供来自比较安慰剂组和其他治疗组的四格表精确检验(或卡方检验，视情况而定)的指定P值，但是将不会以这些检验为基础得出正式的统计推断。

[0768] 对于每个事件发生时间(time-to-event)终点，Kaplan-Meier法将用于评估疗效。至止痛起效的时间(测量为由有意义的疼痛缓解所确定的至可感知的疼痛缓解的时间)将基于使用2-秒表法收集的数据。对于在时刻0后的12小时时间间隔期间中既没感受到可感知的疼痛缓解又没感受到有意义的疼痛缓解的受试者，至疼痛开始缓解的时间将在12小时时是右删失的(right-censored)。对于至止痛起效的时间，感兴趣的比较将是200mg甲氧萘普酸纳米制剂组相对于250mg Naprosyn组以及400mg甲氧萘普酸纳米制剂治疗组相对于500mg Naprosyn组。汇总表将提供接受分析的受试者的数目、被删失的受试者的数目、对四分位数的估计值和估计中值和受限平均估计值(restricted mean estimate)的95%置信区间(CI)。来自Wilcoxon检验或时序(log-rank)检验(视情况而定)的P值也将用于检验疗效。如

果合适,Cox比例风险模型将用于研究诸如性别、基线疼痛强度和手术创伤评级这样的潜在协变量。

[0769] 对于使用急救药物的受试者部分,如果合适,根据基线疼痛强度作调整的逻辑回归模型将用于评价疗效。如果确认其是TOTPAR-12的统计学显著的协变量,可以进行按性别分组的亚群分析。将基线值定义为在服用研究药物前得到的最后一个测量值。

[0770] 对于疼痛强度,因缺少功效或对研究药物的AE/不耐受而退出研究的受试者的遗漏观察值(missing observation)将使用基线值代替观察值推进法(baseline-observation-carried-forward,BOCF)来估算。将应用BOCF估算使用在时刻0前得到的基线观察值来代替由于缺少功效或对研究药物的AE/不耐受而导致的提前中止的时刻后的所有预定的评估值。

[0771] 对于由于除缺少功效或对研究药物产生的AE/不耐受之外的原因而退出研究的受试者,对疼痛强度和疼痛缓解的遗漏观察值将使用末次观察值推进法(last-observation-carried-forward,LOCF)来估算。将应用LOCF估算来代替由于缺乏功效或对研究药物产生的AE/不耐受之外的原因而导致的提前中止的时刻后的所有预定的评估值。

[0772] 对于服用任何剂量急救药物的受试者,将忽略急救药物的第一次用药后的随后测量值。作为替代,在急救药物的第一次用药后的所有预定评估值将利用BOCF使用在时刻0前得到的基线观察值来估算。如果单个遗漏的数据点不是发生在研究结束时,则使用线性插值法来估算它们。对于在提前中止或使用急救药物前的其他情况,遗漏的数据将使用LOCF来估算。

[0773] 安全性分析:

[0774] 将为实验方案规定的安全性数据提供数据列表。药事管理医学词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities,MedDRA)(9.1或更高版本)将用来关于系统器官类型和优选项对所有AE进行分类。不良事件概述将只包括TEAE,其将对每个治疗组进行概述。四格表双侧精确检验将用于比较安慰剂组与甲氧萘普酸纳米制剂胶囊组之间的所有TEAE的发生率。

[0775] 对于生命体征测量值,在每个预定时间点对每个治疗组提供描述性统计。将对每名受试者计算离生命体征基线的变化,并且在基线后的每个预定时间点处对每个治疗组的生命体征离基线的变化提供描述性统计。不进行正式统计学检验。

[0776] 样本大小:

[0777] TOTPAR-12的标准差假设 ≤ 14.0 。每个治疗组50名受试者的样本大小将提供 $\geq 80\%$ 检验效能从而使用双侧显著性水平为0.05的2-样本t-检验(nQuery v6.0)检测TOTPAR-12中8.0的最小差异。

[0778]

	A	B ^a					J	K	
		C	D						
			E	F	G	H			I
书面知情同意	X								
分配筛选编号	X								

[0779]

纳入/排除标准	X	X							
人口统计数据	X								
病史	X	X ^b							
体格检查 ^c	X								X
生命体征 ^d	X	X	X				X		X
身高、体重和 BMI	X								
临床实验室试验(血液学、化学、尿液分析)	X								
对具有分娩可能性的女性受试者的妊娠试验 ^e	X	X							
尿液药物筛选	X	X							
酒精呼吸测醉器测试		X							
口腔放射照相术 ^f	X								
评审受试者的研究限制	X								
疼痛强度(VAS) ^g			X		X	X	X		
随机化			X						
研究药物用药				X					
秒表评估 ^h				X					
疼痛缓解(5-点分类量表) ^g					X	X	X		
研究药物的总体评价 ⁱ							X		
合并用药		X ^b	X	X	X	X	X	X	X
不良事件 ^j		X	X	X	X	X	X	X	X
分配急救药物/疼痛药物								X	
收集未使用的急救药物/疼痛药物									X
分发/收集受试者日记								X	X
从研究场所离开								X	

[0780] 表16a. 事件的计划表

[0781] A: 筛选(第-28天至第-1天); B: 手术日(第1天); C: preop; D: postop; E: 用药前; F: 0h; G: 15, 30, 45min; H: 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10h; I: 12h; J: 第2天; K: 随访(第8±2天或

ET)。

[0782] 缩写: BMI, 体重指数; ET, 提前中止; h, 小时; min, 分钟; preop, 手术前; postop, 手术后; VAS, 视觉模拟量表。

[0783] ^a列举的时间相对于研究药物的用药。

[0784] ^b病史和自筛选起使用的合并用药在手术前的第1天更新。

[0785] ^c将在筛选时进行全面的体格检查(不包括泌尿生殖器检查)。将在随访访问(或提前中止访问)时进行简短的确证性身体评估, 包括检查受试者的口和颈部。

[0786] ^d将在下列时间时在受试者已经处于坐位5分钟后记录生命体征: 在筛选时、手术前、时刻0前、时刻0后12小时, 和/或急救药物的第一次用药前即刻, 和随访访问(或提前中止访问)。

[0787] ^e在筛选时的血清学妊娠试验和第一天时手术前的尿液妊娠试验(仅具有分娩可能性的女性受试者)。对于继续研究的受试者试验结果必须是阴性。

[0788] ^f筛选前1年内拍摄的口腔放射线照片将是可接受的且没有必要重复进行。

[0789] ^g疼痛评估将在时刻0后的15、30和45分钟, 以及1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10和12小时以及急救药物的第一次用药前即刻进行。疼痛强度也在用药前评估。在每个评估时间点, 将首先完成疼痛强度评估, 其次完成疼痛缓解评估。受试者不能将其反应与其前一次反应进行比较。

[0790] ^h在受试者已经用8盎司水吞服研究药物后即刻(时刻0)启动两个秒表。受试者将通过停止秒表分别记录至第一次可感知的疼痛缓解和有意义的疼痛缓解的时间。

[0791] ⁱ受试者将在时刻0后12小时或急救药物的第一次用药前即刻(无论何时首次发生时)完成对研究药物的总体评价。

[0792] ^j将从签署知情同意书(ICF)的时刻至随访访问(或提前中止访问)期间监测并记录不良事件。

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

图1A

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

图1B

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

图1C

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

图1D

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

图1E

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

图1F

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

图1G

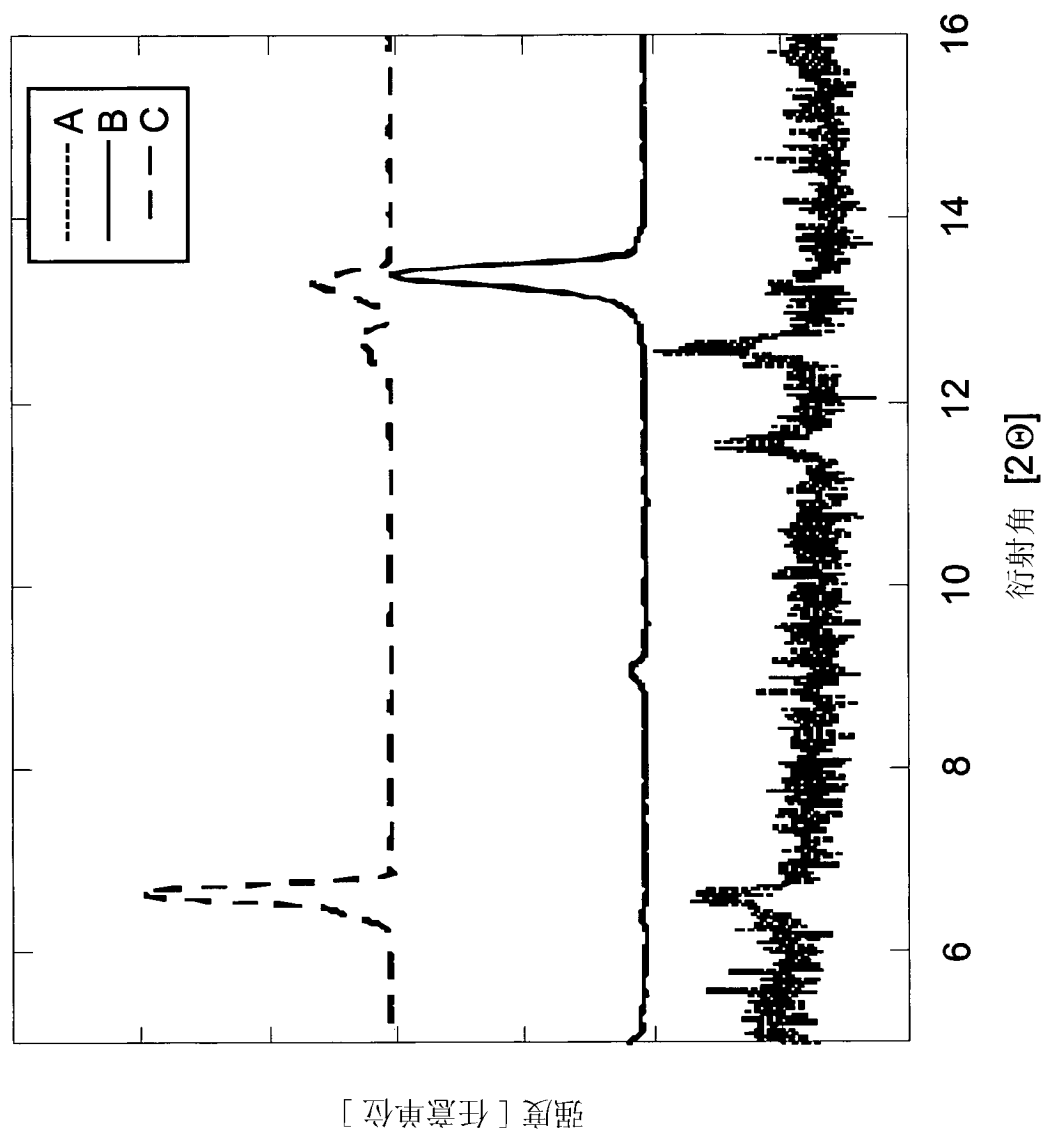


图1H

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

图2A

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

图3A

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

图4A

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

图5A

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

图6A

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

图6B

样品编号	活性物质				第一基质			表面活性剂 #1				表面活性剂 #2				2 nd		时间 (分钟)	粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% w/w	% v/v	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称	质量 (g)	% w/w	名称 (g)	% w/w	D(0.5) μm	% < 0.20 μm		% > 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm	No. Ave. nm			
AL	GLY	60.0	20		LAC	240.0	80									70	50.4	0	0	0	0.9	4.4	1282	26.3	P	
AM	CEL	20.0	10		LAC	176.1	88	SDS	2.00	1	P40S	2	1			10	0.205	49	66	79	86	92	81	86	1	D
AN	CEL	20.0	10		LAC	180.1	90									10	4.775	0	0	0	0	6.4	2560	57	1	D
AO	CEL	20.0	10		LAC	176.0	88	SDS	2.00	1	P8000	2	1			10	0.353	34	46	56	64	77	80	86	1	D
AP	MAN	150.1	50	45	LAC	147.1	49	T3785	3.00	3						5	0.22	46	60	72	84	87	89	90	8	D
AQ	MAN	150.1	50	45	LAC	150.0	50									5	0.292	35	51	67	81	85	109	56	8	D
AR	MAN	150.0	50	45	LAC	147.0	49	DS	3.02	3						5	0.274	38	53	67	80	84		76	8	D
AS	NAA	105.1	35	39	MAN	195.0	65									80	0.189	53	70	82	87	91	80	81		
AT	NAA	105.0	35		MAN	180.1	60	MCC	15.00	5						80	0.261	40	54	65	69	75	81	66	D	
AU	NAA	105.0	35		MAN	180.0	60	PML	15.10	5						80	0.243	42	58	69	76	85	83	51	D	

图6C

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

图7A

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

图8A

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

图9A

样品编号	活性物质			第一基质			表面活性剂 #1			表面活性剂 #2			第二基质			粒度						收率 (%)	变化
	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	名称	质量 (g)	% W/W	D(0.5) μm	% > 0.20 μm	% < 0.30 μm	% < 0.5 μm	% < 1.0 μm	% < 2.0 μm		
T	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	0.160	63	79	93	97	99		11
U	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	0.179	56	72	89	95	97		11
V	IND	130	13	LAC	645	64.5	SDS	10	1				TA	215	21.5	0.182	55	70	83	87	92		11
W	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							0.183	55	72	91	96	97		11
X	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							0.186	54	74	94	98	99		11
Y	DIC	150	15	LAC	840	84	SDS	10	1							0.203	49	69	92	97	98		11
Z	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.399	33	44	53	59	69		
AA	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.337	34	47	58	65	71		
AB	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.300	37	50	61	69	76		
AC	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.360	34	46	56	61	69		
AD	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.366	33	45	55	61	69		
AE	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.301	36	50	62	69	75		
AF	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.298	37	50	62	68	74		
AG	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.195	51	65	74	78	83		
AH	NAA	334	35.1	MAN	599	62.9	SDS	9.55	1.0	PVP	9.55	1.0				0.294	37	51	62	68	76		
AI	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							0.189	53	72	84	88	94	F	
AJ	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							0.153	65	84	94	95	98	F	
AK	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							0.138	74	91	96	96	97	F	
AL	MEL	105	11	LAC	864	86.4	SDS	31.5	3							0.126	79	96	100	100	100	90	F

图9B

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

图10A

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

图11A

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

图12A