



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101652128 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 19

(21) 申请号 200880006872. 1

A01N 25/34 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 02. 29

A61K 9/50 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/904, 456 2007. 03. 02 US

(56) 对比文件

EP 1527775 A, 2005. 05. 04, 说明书第 0007-0011, 0018-0023, 0027, 0032 段.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2009. 09. 01

W0 2005000310 A, 2005. 01. 06, 说明书第 2 页第 2 段 - 第 10 页最后 1 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2008/055534 2008. 02. 29

CN 1398587 A, 2003. 02. 26, 说明书第 2 页第 2 段 - 最后 1 段.

(87) PCT 申请的公布数据

W02008/109462 EN 2008. 09. 12

W0 0158447 A, 2001. 08. 16, 实施例 6.

W0 0035450 A, 2000. 06. 22, 第 23 页第 4 段, 图 10, 表 32-33, 第 31 页第 2 段.

(73) 专利权人 法纳姆公司

地址 美国亚利桑那州

审查员 曹阳

(72) 发明人 陈献 帕特里夏·D·基金

(74) 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理

有限责任公司 11290

代理人 张淑珍 梁兴龙

(51) Int. Cl.

A61K 47/44 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/135 (2006. 01)

A61K 31/7008 (2006. 01)

A61K 31/522 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 33 页 附图 6 页

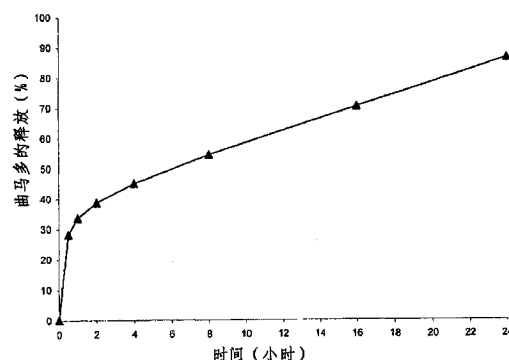
(54) 发明名称

使用蜡状材料的缓释组合物

(57) 摘要

本发明提供含有 (a) 活性成分、(b) 蜡状剂和 (c) 滚圆剂的球形或非球形缓释微丸。本发明还提供含有所述微丸的口服剂型, 以及制备和使用所述微丸和所述剂型的方法。

含有盐酸曲马多的球形微丸的体外溶出



1. 一种组合物, 含有:
 - (a) 5% 至 90% 的活性成分;
 - (b) 5% 至 40% 的氢化植物油; 以及
 - (c) 5% 至 40% 的滚圆剂, 其中所述滚圆剂是微晶纤维素和预胶化淀粉的组合;其中, (i) 所述组合物为微丸形式; (ii) 通过标准 USP 篮法测量, 所述组合物具有 2 小时后至多释放 90% 所述活性成分的活性成分体外溶出度; 以及 (iii) 所述活性成分的体外溶出度不需要所述微丸表面上具有缓释隔离包衣。
2. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述微丸为球形。
3. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述微丸为非球形。
4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 含有:
 - (a) 45% 至 85% 的所述活性成分;
 - (b) 5% 至 30% 的所述氢化植物油; 以及
 - (c) 5% 至 30% 的所述滚圆剂。
5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 含有:
 - (a) 50% 至 75% 的所述活性成分;
 - (b) 10% 至 30% 的所述氢化植物油; 以及
 - (c) 5% 至 20% 的所述滚圆剂。
6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的组合物, 含有:
 - (a) 60% 至 65% 的所述活性成分;
 - (b) 10% 至 30% 的所述氢化植物油; 以及
 - (c) 5% 至 20% 的所述滚圆剂。
7. 如权利要求 1 所述的组合物, 还含有一种或多种非活性成分。
8. 如权利要求 7 所述的组合物, 其中所述非活性成分为粘合剂、抗氧化剂或着色剂。
9. 如权利要求 7 或 8 所述的组合物, 其中, 按所述微丸的重量计, 所述一种或多种非活性成分的总浓度为 0.01% 至 5.0%, 各组分百分比之和等于 100%。
10. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述活性成分为止痛剂、膳食补充剂、抗病毒剂、抗感染剂、抗酸剂、高剂量药物、昆虫生长调节剂, 或它们药学上可接受的盐, 其中所述高剂量药物是指以成年患者或成年非人类受试者日剂量为 1mg/kg 体重以上、口服给药的药学活性剂。
11. 如权利要求 10 所述的组合物, 含有:
 - (a) 45% 至 85% 的止痛剂或其药学上可接受的盐;
 - (b) 5% 至 30% 的氢化棉籽油;
 - (c) 5% 至 20% 的微晶纤维素; 以及
 - (d) 1% 至 10% 的预胶化淀粉。
12. 如权利要求 11 所述的组合物, 其中所述止痛剂选自于由中枢性镇痛剂、麻醉剂和非甾类抗炎药组成的组。
13. 如权利要求 11 所述的组合物, 其中所述止痛剂为对乙酰氨基酚或水杨酸盐或水杨酸酯。
14. 如权利要求 12 所述的组合物, 其中所述止痛剂为曲马多或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求 10 所述的组合物, 含有:

- (a) 45% 至 85% 的膳食补充剂或其药学上可接受的盐;
- (b) 5% 至 30% 的氢化植物油;
- (c) 5% 至 20% 的微晶纤维素; 以及
- (d) 1% 至 10% 的预胶化淀粉。

16. 如权利要求 15 所述的组合物, 其中所述膳食补充剂选自于由维生素、矿物质、植物性药材、蛋白质和氨基酸组成的组。

17. 如权利要求 15 所述的组合物, 其中所述膳食补充剂为葡糖胺或其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求 10 所述的组合物, 含有:

- (a) 45% 至 85% 的抗病毒剂或其药学上可接受的盐;
- (b) 5% 至 30% 的氢化植物油;
- (c) 5% 至 30% 的微晶纤维素; 以及
- (d) 1% 至 10% 的预胶化淀粉。

19. 如权利要求 18 所述的组合物, 其中所述抗病毒剂选自于由阿巴卡韦、阿昔洛韦、膦甲酸、更昔洛韦、拉米呋啶、奈非那韦、利托那韦、万乃洛韦和齐多夫定, 或它们药学上可接受的盐组成的组。

20. 如权利要求 19 所述的组合物, 其中所述抗病毒剂为阿昔洛韦、万乃洛韦, 或它们药学上可接受的盐。

21. 如权利要求 10 所述的组合物, 含有:

- (a) 45% 至 85% 的抗感染剂或其药学上可接受的盐;
- (b) 5% 至 30% 的氢化植物油;
- (c) 5% 至 30% 的微晶纤维素; 以及
- (d) 1% 至 10% 的预胶化淀粉。

22. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中所述抗感染剂选自于由 β -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类、大环内酯类、酮内酯类、喹诺酮类、磺酰胺类、四环素类、环丝氨酸、万古霉素、噁唑烷酮、甘氨酸环素类、抗真菌剂、抗疟剂、抗麻风药、抗结核剂和抗寄生虫剂组成的组。

23. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中所述抗感染剂选自于由头孢菌素类、青霉素类、利奈唑胺、乙胺嘧啶、阿托伐醌和替加环素组成的组。

24. 如权利要求 21 所述的组合物, 其中所述抗感染剂为阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素、红霉素、泰利霉素、环丙沙星、以及阿莫西林与克拉维酸钾的组合, 或它们药学上可接受的盐。

25. 如权利要求 10 所述的组合物, 其中, 所述的活性成分是抗酸剂。

26. 如权利要求 25 所述的组合物, 其中所述抗酸剂为选自于由含钙抗酸剂、含铝抗酸剂、含镁抗酸剂、含钠抗酸剂以及它们的组合组成的组。

27. 如权利要求 25 所述的组合物, 其中所述抗酸剂是重量比为 1 : 3、1 : 2、1 : 1、2 : 1 或 3 : 1 的氢氧化铝和氢氧化镁的组合。

28. 如权利要求 26 所述的组合物, 其中所述的含钠抗酸剂为正磷酸钠。

29. 一种组合物, 含有:

- (a) 45%至 90%的高剂量药物作为活性成分；
- (b) 5%至 40%的氢化植物油；
- (c) 5%至 40%的微晶纤维素；以及
- (d) 1%至 10%的预胶化淀粉，

其中，(i) 所述组合物为微丸形式；(ii) 通过标准 USP 篮法测量，所述组合物具有 2 小时后至多释放 90%所述活性成分的活性成分体外溶出度；以及 (iii) 所述活性成分的体外溶出度不需要所述微丸表面上具有缓释隔离包衣；

所述高剂量药物是指以成年患者或成年非人类受试者日剂量为 1mg/kg 体重以上、口服给药的药学活性剂；

各组分百分比之和等于 100%。

30. 如权利要求 29 所述的组合物，其中所述高剂量药物为芬苯达唑、阿苯哒唑、非班太尔、卡洛芬、酮洛芬、双氯芬酸、吗啡、哌替啶、丁丙诺啡、布托啡诺、甲硝唑、溴化钾、加巴喷丁、齐留通、硫酸铝、二甲双胍、格列吡嗪、蔡丁美酮、尼亚新、普鲁卡因胺、托美丁钠、三水杨酸胆碱镁、愈创甘油醚、甲磺酸依普罗沙坦、依托度酸、阿卡玻糖、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱，或它们药学上可接受的盐。

31. 如权利要求 10 所述的组合物，含有：

- (a) 45%至 85%的昆虫生长调节剂或其药学上可接受的盐；
- (b) 5%至 30%的氢化植物油；
- (c) 5%至 30%的微晶纤维素；以及
- (d) 1%至 10%的预胶化淀粉。

32. 如权利要求 31 所述的组合物，其中所述昆虫生长调节剂为甲氧普烯、烯虫炔酯、烯虫乙酯、除虫脲或吡丙醚。

33. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述微丸被包衣。

34. 如权利要求 1 所述的组合物，其中，通过标准 USP 篮法测量，所述组合物的体外溶出度为：

- 1 小时后释放 10%至 60%的所述活性成分；
- 2 小时后释放 20%至 70%的所述活性成分；
- 4 小时后释放 30%至 80%的所述活性成分；
- 8 小时后释放 40%至 90%的所述活性成分；以及
- 12 小时后释放 50%至 100%的所述活性成分。

35. 如权利要求 2 所述的组合物，其中所述球形微丸的平均直径为 0.5mm 至 1.5mm。

36. 一种含有权利要求 1-35 中任一项所述的组合物的剂型。

37. 如权利要求 36 所述的剂型，其中所述组合物包含一种或多种非活性成分，且所述非活性成分选自由食用香料、悬浮剂、防结块剂、填充剂、甜味剂和润滑剂组成的组。

38. 如权利要求 36 或 37 所述的剂型，其中所述剂型还含有水，并且所述剂型是口服悬浮剂的形式。

39. 如权利要求 36 所述的剂型，所述剂型包装在瓶、小包、盒、小袋或胶囊中。

40. 如权利要求 36 所述的剂型，其中所述剂型一旦通过口服给予需要它的患者，使活性剂血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少为 12 小时。

41. 如权利要求 36 所述的剂型,其中所述剂型一旦通过口服给予需要它的患者,使活性剂血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少为以标准剂量给药的速释剂型 2 倍的时间。

42. 如权利要求 36 所述的剂型,其中适合将所述剂型以每天 1 或 2 次给予需要它的患者。

43. 一种制备权利要求 1-35 中任一项所述的组合物的方法,所述方法包括:

- (a) 制备所述活性成分、所述氢化植物油、所述滚圆剂和液体的混合物;
- (b) 将所述混合物挤出,得到挤出物;
- (c) 使所述挤出物滚圆以形成球形微丸,或将所述挤出物粉碎以形成非球形微丸;
- (d) 将所述球形微丸干燥;以及
- (e) 将所述干燥的微丸加热至温度高于所述氢化植物油的熔点。

44. 如权利要求 43 所述的方法,其中所述球形微丸随后与含有一种或多种非活性成分的载体混合。

45. 如权利要求 43 或 44 所述的方法,其中所述液体为水。

46. 如权利要求 43 或 44 所述的方法,其中所述液体包括水和有机溶剂。

47. 如权利要求 46 所述的方法,其中所述有机溶剂为丙二醇、乙醇或异丙醇。

48. 如权利要求 43 所述的方法,其中步骤 (c) 是将所述挤出物滚圆以形成球形微丸。

49. 如权利要求 43 所述的方法,其中步骤 (c) 是将所述挤出物粉碎以形成非球形微丸。

50. 根据权利要求 48 所述的方法制备的球形微丸。

51. 根据权利要求 49 所述的方法制备的非球形微丸。

52. 权利要求 11-14 中任一项所述的组合物在减少疼痛的药剂的制备中的用途,其中,用于口服的所述组合物含有有效量的止痛剂或其药学上可接受的盐。

53. 权利要求 15-17 中任一项所述的组合物在治疗或预防膳食营养缺乏的药剂的制备中的用途,其中,用于口服的所述组合物含有有效量的膳食补充剂或其药学上可接受的盐。

54. 权利要求 18-20 中任一项所述的组合物在治疗或预防病毒感染的药剂的制备中的用途,其中,用于口服的所述组合物含有有效量的抗病毒剂。

55. 权利要求 21-24 中任一项所述的组合物在治疗或预防细菌感染的药剂的制备中的用途,其中,用于口服的所述组合物含有有效量的抗感染剂。

56. 权利要求 25-28 中任一项所述的组合物在治疗胃肠溃疡或异常的药剂的制备中的用途,其中,用于口服的所述组合物含有有效量的抗酸剂。

57. 如权利要求 56 所述的用途,其中,所述药剂包含权利要求 27 所述的组合物和权利要求 28 所述的组合物的混合物,所述组合物的混合物用于口服。

58. 如权利要求 57 所述的用途,其中所述混合物中氢氧化铝和氢氧化镁的总重与正磷酸钠重量的比为 9 : 1。

59. 权利要求 31 或 32 所述的组合物在治疗或预防寄生虫或害虫侵扰的药剂的制备中的用途,其中,用于口服的所述组合物含有有效量的昆虫生长调节剂。

使用蜡状材料的缓释组合物

[0001] 本申请相关文献

[0002] 本申请根据美国法典第 35 条 119(e) 款, 要求 2007 年 3 月 2 日递交的美国临时专利申请号 60/904, 456 的优先权, 本文整体引入该申请作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及缓释组合物和剂型、以及制备和使用该组合物和剂型的方法。

背景技术

[0004] 口服药物剂型通常为单个单位剂型, 诸如片剂或胶囊。每个片剂或胶囊单位含有固定量的活性成分。

[0005] 很多活性成分需要特定的释放动力学或长效释放。在这种情形下, 使用所谓的缓释或控释制剂。术语“缓释”也经常用于在较长时间内显示出控释性质的制剂。控释制剂已经被用于需要特定释放模式的活性成分, 例如在一定的时间段内恒速释放, 即, 使其峰值和下降幅度都尽可能小地释放活性成分。目前能得到可避免活性成分在短期内剂量过大或剂量不足的各种控释制剂。在已经研发的缓释制剂中, 其中活性成分的释放以某种方式得到延长来长时间地保持治疗活性。术语“缓释”和“控释”通常可以互换。

[0006] 缓释制剂通常用于半衰期较短的药物或长时间需要活性血浆水平的活性成分。在前一种情形下, 可避免每日多次给药诸如每日两次、每日三次或每日四次的用药方案, 这经常导致由缺乏患者依从性引起的问题。缓释制剂更适合用于慢性药物治疗的患者, 使得一次给药足以在较长时间内诸如几天或甚至几周等保持活性血浆水平。

[0007] 片剂剂型和胶囊剂型使用方便, 但却受到给药的限制, 即 (1) 为达到治疗效果需要非常高剂量的药物; (2) 供不能主动服用片剂、胶囊的患者使用的药物; 或 (3) 供有吞服困难的患者使用的药物。

[0008] 例如, 一颗含有达 0.75-1 克活性成分以及形成片剂所需的其它非活性成分的片剂最终质量常常很大, 总重达 1.5-2 克。任何进一步增加活性剂量 (例如, 大于 1g) 均将使片剂过大以致难以吞服。含有相同重量的胶囊尺寸会更大, 因为通常不能将胶囊内容物压成像片剂那样。

[0009] 缓释口服剂型能在较长的治疗期诸如 1/2 天、1 天、2 天或甚至 3 天内输送 1 个单位内的药物。由于其不可接受的大尺寸, 缓释制剂常常不适于制成片剂或胶囊。例如, 对于每天给药 3 次、每次 500mg 的非缓释制剂的药物, 每天一次的剂量 (即, 1500mg) 将导致整片片剂总重大于 2-3 克。如此大的片剂将使人或动物受试者非常难以吞服。

[0010] 让动物 (诸如马、猫或狗等) 服用片剂或胶囊会非常困难, 因为它们不会主动服用片剂或胶囊, 而将片剂或胶囊粉碎 (poking down) 又非常繁琐。类似地, 有些人类患者不愿意或不能吞服片剂或胶囊, 特别是大的片剂或胶囊。

[0011] 多颗粒制剂在克服前面提到的有关片剂或胶囊制剂的缺点方面具有特别的用途。

[0012] 多颗粒是众所周知的、含有大量含药颗粒的剂型, 其整体表示药物预期的治疗有

效剂量。多颗粒剂型由纯净的原料药制成或与其它成分配制而成,通常颗粒尺寸为 1-2mm 或者更小。当口服时,多颗粒通常在胃肠道自由分散、相对较快并且可再生地从胃中排出,达到最大吸收。参见,例如,Multiparticulate Oral Drug Delivery (Marcel Dekker,1994) 和 Pharmaceutical Pelletization Technology (Marcel Dekker,1989)。

[0013] 多颗粒制剂可用其它术语诸如粉剂、颗粒剂、微丸剂、微球剂、小珠剂 (beadlet)、袋剂 (sachet) 等表示。因为对每种剂型,均提供的是多单位的颗粒,因此使用术语多单位剂型。

[0014] 可通过以下方式服用多颗粒制剂:(1) 放入口中并随液体吞服的干粉剂;(2) 在液体中分散,然后再吞服;或(3) 放入胶囊中。第一种和第二种给药方法可以提供大量的颗粒。例如,5-10 克球形微丸可悬浮在水中且容易被患者吞服。对于动物(例如马),多颗粒制剂易于与饲料混合并被动物主动摄取。然而,与人类不同,通常根据体重确定动物的给药剂量。动物的体重有极大的可变性。例如,狗的体重范围为 2kg 至 50kg,因此需要根据患病狗的体重将给药剂量调整为非常精确的量。在这种情形下,多颗粒制剂具有特殊用途,因为通过称重或测量体积或计算微丸数目从而给出较大范围的剂量变化,可以很容易地调整多颗粒制剂的剂量,例如,从约 10mg (1 颗微丸) 至 100g (10,000 颗微丸)。

[0015] 许多活性成分需要缓释动力学或长效释放,例如 1 天 2 次,优选 1 天 1 次,或更优选每 2-3 天 1 次。在这种情形下,使用所谓的缓释多颗粒制剂。因为允许高的给药剂量,缓释多颗粒制剂对高剂量给药的药物特别有用,例如,大于每剂 1000mg。

[0016] 与可通过基质和/或包衣体系得到缓释的片剂不同,已知的缓释多颗粒制剂几乎只依赖包衣体系为药物释放提供隔离,即,“缓释包衣”。这是因为与片剂相比,1-2mm 直径的小型微丸表面积大大增加。例如,直径 10mm、厚度 5mm 的圆盘形片剂的体积与 750 粒 1mm 直径的球体相等。假设密度相同,则 750 粒球体加起来其表面积为同样重量片剂的 30 倍。根据 1897 年 Noyes 和 Whitney 研究的 Noyes-Whitney 方程:

$$[0017] \quad -dM/dt = KA(C_s - C)$$

[0018] 其中, $-dM/dt$ 为药物从基质中的药物溶出度, K 为扩散常数, A 为表面积,而 $(C_s - C)$ 为邻近固体物质的未搅动表面层和溶出介质主体之间的浓度差。

[0019] 很明显,药物溶出度直接正比于基质物质(即,基质片剂或球体)的表面积。因此,750 粒直径 1mm 的球体的总药物溶出度比相同体积和密度的片剂快 30 倍。换句话说,如果将相同基质物质转变成直径为 1mm 的球体,则在 24 小时内能释放其药物的基质片剂将在约 0.8 小时内释放出药物。表面积剧增以及由此导致的溶出度剧增已经使缓释球体几乎不可能没有隔离包衣,因为大多数的基质构成材料和常规的基质制备方法不能提供充分长效的药物溶出。几乎所有已知的缓释微丸均需要隔离包衣(参见美国专利申请公开号 2006/0153908、美国专利号 5,188,841、6,699,506、6,897,205 和 6,436,438)。

发明内容

[0020] 本发明提供了用于缓释药学活性成分活性剂的药物组合物以及制备和使用该药物组合物的方法。所述药物组合物为微丸形式,并且可具有一个或多个以下特征:(1) 提供不需要缓释隔离包衣的缓释,由此降低了与隔离包衣有关的成本并且减少了规模化生产的复杂性;(2) 提供剂量的灵活性,特别是对于患病动物;(3) 由于微丸的尺寸(例如,球形微

丸的直径至少为约 0.5mm 或 1mm) 相对较大,所以微丸能够缓慢释放活性成分,因此能使活性成分缓慢释放;以及(4)与片剂或胶囊相比较,更容易将半衰期短和/或剂量高的药学活性成分剂进行给药。

[0021] 一方面,本发明提供了一种组合物,其含有:(a)活性成分、蜡状剂和滚圆剂(spheronizing agent);(b)是微丸形式;以及(c)提供所述活性成分的缓释。在某些实施方式中,所述组合物不需要缓释隔离包衣即可提供这种缓释。

[0022] 在某些实施方式中,所述微丸未被包衣。在其它一些实施方式中,所述微丸被包衣。包衣可以是缓释隔离包衣、掩味隔离层、水分隔离层、颜色隔离层或肠溶包衣。

[0023] 在某些实施方式中,所述微丸为球形。在其它实施方式中,所述微丸为非球形。

[0024] 在某些实施方式中,根据实施例 3,通过标准 USP 篮法测量的组合物的体外溶出度为 2 小时后至多约 50%、60%、70%、80%或 90%的活性成分得到释放。

[0025] 在某些实施方式中,根据实施例 3,通过标准 USP 篮法测量的组合物的体外溶出度为:1 小时后约 10%至约 60%的活性成分得到释放;2 小时后约 20%至约 70%的活性成分得到释放;4 小时后约 30%至约 80%的活性成分得到释放;8 小时后约 40%至约 90%的活性成分得到释放;以及 12 小时后约 50%至约 100%的活性成分得到释放。在某些实施方式中,所述活性成分为葡糖胺或其药学上可接受的盐。

[0026] 在某些实施方式中,根据实施例 3,通过标准 USP 篮法测量的组合物的体外溶出度为:2 小时后为约 0%至约 30%;4 小时后为约 5%至约 35%、8 小时后为约 10%至约 40%;16 小时后为约 15%至约 45%;24 小时后为约 20%至约 50%。在某些实施方式中,所述活性成分为曲马多(tramadol)或其药学上可接受的盐。

[0027] 在某些实施方式中,一经口服给药或口服给药后,所述组合物提供了两阶段释放曲线(profile),其中第一阶段在约 1 小时内释放 10-60%的活性成分,而第二阶段以接近线性的方式释放剩余的活性成分,释放的时间至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22 或 24 小时。

[0028] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约 5%至约 90%的活性成分;(b)约 5%至约 40%的蜡状剂;和(c)约 5%至约 40%的滚圆剂。

[0029] 在某些实施方式中,所述组合物可进一步含有一种或多种非活性成分。在某些实施方式中,非活性成分可以是粘合剂、抗氧化剂或着色剂。在某些实施方式中,按照微丸的重量计,非活性成分的总浓度可以为约 0.01%至约 5.0%。

[0030] 在某些实施方式中,所述活性剂可为止痛剂或其药学上可接受的盐,诸如对乙酰氨基酚、中枢性镇痛剂、阿片类制剂、麻醉剂、非甾体抗炎药(NSAID)和水杨酸盐(或酯)。在某些实施方式中,所述止痛剂为曲马多或其药学上可接受的盐。

[0031] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约 45%至约 85%的止痛剂或其药学上可接受的盐;(b)约 5%至约 30%的氢化植物油(例如,棉籽油);(c)约 5%至约 20%的微晶纤维素;以及(d)约 1%至约 10%的预胶化淀粉。

[0032] 在某些实施方式中,所述活性成分为膳食补充剂,诸如维生素、矿物质、草药或其它植物性药材(botanicals)、氨基酸、蛋白质和其它营养物质,或它们的组分。在某些实施方式中,所述膳食补充剂为葡糖胺或其药学上可接受的盐。

[0033] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约 45%至约 85%的膳食补充剂或其药

学上可接受的盐；(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油（例如，棉籽油）；(c) 约 5% 至约 20% 的微晶纤维素；以及 (d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0034] 在某些实施方式中，所述活性成分为抗病毒剂或其药学上可接受的盐，诸如阿巴卡韦、阿昔洛韦、更昔洛韦、拉米呋啶、奈非那韦、利托那韦、万乃洛韦、膦甲酸 (foscarnet) 和齐多夫定，或它们的衍生物、前体药物或药学上可接受的盐。

[0035] 在某些实施方式中，所述组合物含有：(a) 约 45% 至约 85% 的抗病毒剂或其药学上可接受的盐；(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油（例如，棉籽油）；(c) 约 5% 至约 30% 的微晶纤维素；以及 (d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0036] 在某些实施方式中，所述活性成分为抗感染剂或其药学上可接受的盐，诸如抗生素（包括 β -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类、头孢菌素类、大环内酯类、青霉素类、喹诺酮类、磺酰胺类、四环素类、抗真菌剂、抗疟剂、抗结核剂和抗寄生虫剂）。在某些实施方式中，所述抗感染剂为阿奇霉素；克拉霉素；罗红霉素；红霉素；环丙沙星；阿莫西林与克拉维酸钾的组合；或它们的衍生物、前体药物或药学上可接受的盐。

[0037] 在某些实施方式中，所述组合物含有：(a) 约 45% 至约 85% 的抗感染剂或其药学上可接受的盐；(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油（例如，棉籽油）；(c) 约 5% 至约 30% 的微晶纤维素，以及 (d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0038] 在某些实施方式中，所述活性成分为抗酸剂，诸如含钠抗酸剂、含钙抗酸剂、含铝抗酸剂、含镁抗酸剂及其组合。在某些实施方式中，所述抗酸剂为氢氧化铝、氢氧化镁、磷酸三钠（也指“正磷酸钠”）或这些化合物中的 2 种或所有这 3 种化合物的组合。在某些实施方式中，所述抗酸剂为氢氧化铝和氢氧化镁的组合，或磷酸三钠和氢氧化镁的组合，其重量比约为 1 : 3、1 : 2、1 : 1、2 : 1 或 3 : 1。

[0039] 在某些实施方式中，所述组合物含有：(a) 约 45% 至约 85% 的抗酸剂；(b) 约 1% 至约 30% 的氢化植物油（例如，棉籽油）；(c) 约 5% 至约 30% 的微晶纤维素；以及 (d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0040] 在某些实施方式中，所述活性成分为高剂量药物 (high-dose drug)，诸如芬苯达唑、阿苯哒唑、非班太尔、卡洛芬、酮洛芬、双氯芬酸、吗啡、哌替啶、丁丙诺啡、布托啡诺、甲硝唑、溴化钾、加巴喷丁、齐留通、硫酸铝、二甲双胍、格列吡嗪、蔡丁美酮、尼亚新 (niacin)、普鲁卡因胺、托美丁钠、三水杨酸胆碱镁、愈创甘油醚、甲磺酸依普罗沙坦、依托度酸、阿卡波糖、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱，以及它们药学上可接受的盐。

[0041] 在某些实施方式中，所述组合物含有：(a) 约 45% 至约 90% 的高剂量药学活性剂；(b) 约 5% 至约 40% 的氢化植物油（例如，棉籽油）；(c) 约 5% 至约 40% 的微晶纤维素；以及 (d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0042] 在某些实施方式中，所述活性成分为昆虫生长调节剂 (IGR) 或其药学上可接受的盐，诸如甲氧普烯、烯虫炔酯、烯虫乙酯 (hydroprene)、除虫脲或吡丙醚。

[0043] 在某些实施方式中，所述组合物含有：(a) 约 45% 至约 85% 的昆虫生长调节剂或其药学上可接受的盐；(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油（例如，棉籽油）；(c) 约 5% 至约 30% 的微晶纤维素；以及 (d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0044] 在某些实施方式中，所述微丸被包衣。包衣可能对组合物的缓释有作用，也可能没有。

[0045] 在微丸为球形的某些实施方式中,其平均直径为约 0.1mm 至约 3mm、约 0.5mm 至约 2mm,或 0.5mm 至约 1.5mm。

[0046] 在某些实施方式中,所述蜡状剂选自于由脂肪醇、饱和及不饱和的脂肪酸酯、饱和及不饱和的脂肪酸甘油酯、氢化脂、氢化植物油和胆固醇组成的组。在某些实施方式中,所述蜡状剂为氢化植物油。

[0047] 在某些实施方式中,所述蜡状缓释剂的熔点至少为约 40℃、50℃或 60℃。

[0048] 在某些实施方式中,所述滚圆剂为微晶纤维素。

[0049] 另一方面,本发明提供了一种含有本文所述组合物的剂型。

[0050] 在某些实施方式中,所述剂型含有剂量为每剂至少为约 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10g 的活性成分。

[0051] 在某些实施方式中,所述剂型进一步含有一种或多种非活性成分、诸如食用香料(flavorants)、悬浮剂、防结块剂、填充剂、甜味剂、着色剂和润滑剂。

[0052] 在某些实施方式中,所述剂型进一步含有水,并且是口服悬浮剂的形式。

[0053] 在某些实施方式中,所述剂型可装入瓶、小包、盒(pouch)、小袋(sachet)或胶囊中。

[0054] 在某些实施方式中,所述剂型一旦通过口服给予需要它的患者,提供活性剂血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少约为 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48、72、96、120、144 或 168 小时。

[0055] 在某些实施方式中,所述剂型一旦通过口服给予需要它的患者,提供活性剂血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少达到以标准剂量给药的速释剂型约 2 倍、3 倍、4 倍或 5 倍的时间。

[0056] 在某些实施方式中,所述剂型适合以不超过每天给予 1 或 2 次;每 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天给予 1 次;每 1 周、2 周、3 周或 4 周给予 1 次;或每次治疗(per treatment)给予 1 次的频率给予需要它的患者。

[0057] 另一方面,本申请提供了一种用于制备球形或非球形微丸的方法,所述微丸含有(i)活性成分;(ii)蜡状剂;以及(iii)滚圆剂,所述方法包括:(a)制备所述活性成分、所述蜡状剂、所述滚圆剂和液体的混合物;(b)将所述混合物挤出,得到挤出物;(c)将所述挤出物滚圆以形成球形微丸,或将所述挤出物粉碎以形成非球形微丸;(d)将所述球形微丸干燥;以及(e)将所述干燥的微丸加热至温度高于所述蜡状剂的熔点。

[0058] 例如,在某些实施方式中,本申请提供了一种用于制备球形微丸的方法,所述微丸含有(i)活性成分;(ii)蜡状剂;以及(iii)滚圆剂,所述方法包括:(a)制备所述活性成分、所述蜡状剂、所述滚圆剂和液体的混合物;(b)将所述混合物挤出,得到挤出物;(c)将所述挤出物滚圆,以形成球形微丸;(d)将所述球形微丸干燥;以及(e)将所述干燥的微丸加热至温度高于所述蜡状剂的熔点。

[0059] 在某些相关的实施方式中,本发明提供了一种用于制备球形微丸的方法,所述方法包括上述(a)至(d)步骤,但不包括上述步骤(e)。

[0060] 在某些实施方式中,将所述球形微丸随后与食用香料或载体混合,所述载体含有一种或多种非活性成分(例如食用香料)。

[0061] 在某些实施方式中,所述液体为水。在其它一些实施方式中,所述液体包括水和有

机溶剂（例如，丙二醇、乙醇或异丙醇）。

[0062] 在其它一些实施方式中，本申请提供了一种用于制备非球形微丸的方法，所述微丸含有 (i) 活性成分；(ii) 蜡状剂；和 (iii) 滚圆剂，所述方法包括：(a) 制备所述活性成分、所述蜡状剂、所述滚圆剂和液体的混合物；(b) 将所述混合物挤出，得到挤出物；(c) 将所述挤出物粉碎以形成非球形微丸；(d) 将所述非球形微丸干燥；以及 (e) 将所述干燥的微丸加热至温度高于所述蜡状剂的熔点。

[0063] 在一个相关的方面，本发明提供了一种用于制备非球形微丸的方法，所述方法包括上述 (a) 至 (d) 步骤，但不包括上述步骤 (e)。

[0064] 在某些实施方式中，将所述非球形微丸随后与载体混合，所述载体含有一种或多种非活性成分（例如食用香料）。

[0065] 在某些实施方式中，所述液体为水。在其它一些实施方式中，所述液体包括水和有机溶剂（例如，丙二醇、乙醇或异丙醇）。

[0066] 另一方面，本发明还提供根据本文所述方法制备的球形和非球形微丸。

[0067] 另一方面，本发明进一步提供了一种用于制备含有本文公开的组合物的剂型的方法。

[0068] 在某些实施方式中，所述制备剂型的方法包括将本文公开的微丸填充到适合的容器（诸如胶囊、瓶和盒等）中。

[0069] 在某些实施方式中，所述制备剂型的方法包括将本文公开的微丸与载体混合，并将所得混合物悬浮于水或另一种溶液中以形成口服悬浮剂型。

[0070] 在某些实施方式中，所述制备剂型的方法包括将微丸与人类的食物或动物的饲料混合。

[0071] 另一方面，本发明提供了一种治疗需要医治的动物的方法，所述方法包括将本文所述组合物或含有有效量的所述组合物的剂型通过口服给予动物。

[0072] 例如，一方面，本发明提供了一种用于减少疼痛的方法，所述方法包括将本文所述的含有有效量的止痛剂或其药学上可接受的盐的组合物通过口服给予需要它的患者。

[0073] 在另一方面，本发明提供了一种用于治疗或预防营养缺乏的方法，所述方法包括将本文所述的含有有效量的膳食补充剂或其药学上可接受的盐的组合物通过口服给予需要它的患者。

[0074] 在另一方面，本发明提供了一种用于治疗或预防病毒感染的方法，所述方法包括将本文所述的含有有效量的抗病毒剂或其药学上可接受的盐的组合物通过口服给予需要它的患者。

[0075] 在另一方面，本发明提供了一种用于治疗或预防细菌感染的方法，所述方法包括将本文所述的含有有效量的抗感染剂或其药学上可接受的盐的组合物通过口服给予需要它的患者。

[0076] 在另一方面，本发明提供了一种用于治疗或预防胃溃疡或异常的方法，所述方法包括将本文所述的含有有效量的抗酸剂或其药学上可接受的盐的组合物通过口服给予需要它的患者。

[0077] 在某些实施方式中，用于治疗或预防胃溃疡或异常的方法包括将本文所述的含有氢氧化铝和氢氧化镁的组合物和本文所述的含有正磷酸钠的组合物通过口服

给予需要它的患者。在某些实施方式中,氢氧化铝和氢氧化镁的总重与正磷酸钠的比约为 9 : 1。

[0078] 在某些实施方式中,本发明提供了一种用于治疗或预防寄生虫或害虫侵扰的方法,所述方法包括将本文所述的含有有效量的昆虫生长调节剂的组合物通过口服给予需要它的患者。

附图说明

[0079] 图 1. 根据实施例 1 和实施例 2 制备的球形和非球形微丸的代表性溶出曲线。

[0080] 图 2. 根据实施例 1 和实施例 2 制备的微丸与商购产品之间葡糖胺体外溶出曲线的比较。

[0081] 图 3. 间隔两个月测量的根据实施例 2 制备的圆柱形微丸的溶出曲线。

[0082] 图 4. 根据实施例 5 制备的含有盐酸葡糖胺、硫酸软骨素、抗坏血酸钙和硫酸锰的缓释球形微丸中,葡糖胺的体外溶出曲线。

[0083] 图 5. 根据实施例 6 制备的球形微丸中,曲马多的体外溶出曲线。

[0084] 图 6. 根据实施例 7 和实施例 8 制备的用于口服悬浮剂的阿奇霉素微丸和根据美国专利号 6,984,403 记载的方法由辉瑞 (Pfizer) 制备的 Zmax™ 的体外溶出曲线。

[0085] 图 7. 根据实施例 17 在不同加热条件下制备的球形微丸中葡糖胺的体外溶出曲线。

[0086] 图 8. 根据实施例 18 使用各种油制备的球形微丸中葡糖胺的体外溶出曲线。

[0087] 图 9. 根据实施例 19 制备的球形微丸中曲马多的体外溶出曲线。

[0088] 图 10. 口服给予盐酸曲马多缓释球形微丸后,马的体内曲马多和其主要活性代谢物 M1 的药物动力学曲线。

[0089] 图 11. 将盐酸曲马多口服给药后,马体内曲马多和其主要活性代谢物 M1 的药物动力学曲线。

[0090] 图 12. 将两种抗酸剂缓释球形丸制剂口服给药后的马胃内的 pH,所述两种制剂为:(1) 根据实施例 11 制备的含有氢氧化铝和氢氧化镁的制剂;以及(2) 同样根据实施例 11 制备的含有氢氧化铝和氢氧化镁的球形微丸和含有正磷酸钠的球形微丸的 9 : 1 的组合物。

具体实施方式

[0091] 本发明提供了用于缓释药学活性成分的微丸形式的药物组合物,所述微丸不需要具有缓释隔离包衣。此外,本发明提供了含有该组合物的剂型。本发明进一步提供了用于制备和使用所述药物组合物和剂型的方法。

[0092] 除非另有说明,任何百分数均为相对于组合物总重或干燥微丸总重的重量比 (w/w)。

[0093] 如本发明所用的术语“约”是指在特定值 90%至 110%范围内的任意值。例如,约 40℃是指 36℃至 44℃的任意温度。

[0094] 如本发明所用,本文引用的任何数字范围可理解为包括在该范围内的任意整数,在适当的情况下(例如,浓度),也可作为整数的分数,诸如某一整数的 1/10 和 1/100(除

非另有说明)。

[0095] I. 组合物

[0096] 一方面,本发明提供了一种组合物,所述组合物:(a)包括:(i)活性成分;(ii)蜡状剂,以及(iii)滚圆剂;(b)为微丸形式,以及(c)提供活性成分的缓释。在某些实施方式中,所述活性成分的缓释不需要在微丸上具有缓释隔离包衣。

[0097] A. 活性成分

[0098] 组合物中的活性成分中可为任何药学活性剂(即,含有具有有益的药物作用、治疗作用、营养作用或化妆作用的化合物或组合物,例如草药提取物等)。

[0099] 在某些实施方式中,所述活性剂可为止痛剂或其药学上可接受的盐,诸如对乙酰氨基酚、中枢性镇痛剂、阿片类制剂、麻醉剂、非甾类抗炎药(NSAID)和水杨酸盐(或酯)。在某些实施方式中,所述活性剂为两种或多种止痛剂或它们药学上可接受的盐的组合。在某些实施方式中,所述止痛剂为曲马多或其药学上可接受的盐(例如,盐酸曲马多)。

[0100] 在某些实施方式中,所述活性成分为膳食补充剂,诸如维生素、矿物质、草药或其它植物性药材、氨基酸、蛋白质和其它营养物质,或它们的组分。在某些实施方式中,所述活性剂为两种或多种膳食补充剂的组合。在某些实施方式中,所述膳食补充剂为葡糖胺或其药学上可接受的盐。

[0101] 在某些实施方式中,所述活性成分为抗病毒剂或其药学上可接受的盐,诸如阿巴卡韦、阿昔洛韦、更昔洛韦、拉米呋啶、奈非那韦、利托那韦、万乃洛韦和齐多夫定。在某些实施方式中,所述活性剂为两种或多种抗病毒剂或它们药学上可接受的盐的组合。

[0102] 在某些实施方式中,所述活性成分为抗感染剂或其药学上可接受的盐,例如抗生素,包括 β -内酰胺类抗生素、氨基糖苷类、头孢菌素类、大环内酯类、酮内酯类、青霉素类、喹诺酮类、磺酰胺类、四环素类、环丝氨酸、万古霉素、利奈唑胺、噁唑烷酮、乙胺嘧啶、阿托伐醌、替加环素、甘氨酸环素类、驱虫剂、抗真菌剂、抗疟剂、抗原虫剂、抗麻风药、抗结核剂和抗寄生虫剂。在某些实施方式中,所述抗感染剂为阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素、红霉素、泰利霉素、环丙沙星、以及阿莫西林与克拉维酸钾的组合,或它们药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述活性剂为两种或多种抗感染剂或它们药学上可接受的盐的组合。

[0103] 在某些实施方式中,所述活性成分为抗酸剂,诸如含钠抗酸剂(例如,磷酸三钠,也是指“正磷酸钠”)、含钙抗酸剂(例如,碳酸钙)、含铝抗酸剂(例如,氢氧化铝)、含镁抗酸剂(例如,氢氧化镁)及其组合。在某些实施方式中,所述抗酸剂为氢氧化铝、氢氧化镁、磷酸三钠(也是指“正磷酸钠”)或2种或所有这3种化合物的组合。在某些实施方式中,所述抗酸剂为氢氧化铝和氢氧化镁的组合或磷酸三钠和氢氧化镁的组合,上述组合的重量比约为1:3,1:2,1:1,2:1或3:1。

[0104] 在某些实施方式中,所述活性成分为昆虫生长调节剂(IGR)或其药学上可接受的盐,诸如甲氧普烯、烯虫炔酯、烯虫乙酯、除虫脲或吡丙醚。在某些实施方式中,所述活性成分为两种或多种昆虫生长调节剂或它们药学上可接受的盐的组合。

[0105] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约45%至约85%的昆虫生长调节剂或其药学上可接受的盐;(b)约5%至约30%的氢化棉籽油;(c)约5%至约30%的微晶纤维素;和(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0106] 在某些实施方式中,所述活性成分为高剂量的药学活性剂。“高剂量”的药学活性

剂是指以成年患者或成年非人类受试者（例如，狗、猫、马、猪等）日剂量约为 1mg/kg 体重以上、口服给药的药理学活性剂。在某些实施方式中，对于成年人或成年非人类受试者，本发明药理学活性剂的日剂量为约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40 或 50mg/kg 体重以上。在某些实施方式中，对于成年人类或成年非人类受试者，本发明药理学活性剂的日剂量为约 100、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900 或 1000mg 以上。在某些实施方式中，所述活性成分必须以 1 天 2 次、1 天 1 次或每次治疗 1 次的频率，每剂至少为约 200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg 或 1g 的剂量进行给药。

[0107] 示例性的高剂量的药理学活性剂包括曲马多（例如，盐酸曲马多）（100mg/剂或以上）、阿昔洛韦（200mg/剂）、对乙酰氨基酚（300mg/剂）、二甲双胍（例如，盐酸二甲双胍）（500mg/剂）、加巴喷丁（100–800mg/剂）、葡糖胺、硫酸葡糖胺、盐酸葡糖胺（500mg/剂）等。

[0108] 高剂量成分的其它实施例为尼亚新、阿奇霉素、万乃洛韦、熊去氧胆酸、多烯磷脂、胆苯烯胺（cholestyramine）、壳聚糖、芬苯达唑、阿苯哒唑、非班太尔、卡洛芬、酮洛芬、双氯芬酸、吗啡、哌替啶、丁丙诺啡、布托啡诺、甲硝唑、钾盐、齐留通、硫糖铝、格列吡嗪、萘丁美酮、普鲁卡因胺、托美丁钠、三水杨酸胆碱镁、愈创甘油醚、甲磺酸依普罗沙坦、依托度酸、阿卡玻糖、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、它们药理学上可接受的盐、维生素、矿物质、铁、抗酸剂、草药提取物等。

[0109] 在某些实施方式中，所述活性成分为两种或多种高剂量药理学活性成分或它们药理学上可接受的盐的组合。两种或多种高剂量药理学活性剂可以具有或不具有类似的药物作用。

[0110] 药理学活性剂的“药理学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内的药理学活性剂的盐（包括酸加成盐），适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激、过敏反应等，对药理学活性剂的预期用途有效。

[0111] 在某些实施方式中，所述活性成分以日剂量为至少约 5mg/kg 受试者体重（诸如至少约 7.5、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40 或 50mg/kg 受试者体重）对人类（例如，成年患者）或非人类受试者（例如，狗、猫、马、猪等）治疗有效。

[0112] 在某些实施方式中，所述活性成分具有短的半衰期。“短的半衰期”的药理学活性剂是指半衰期为约 10 小时以下的药理学活性剂。在某些实施方式中，本发明药理学活性剂在人类（例如，成年患者）或非人类受试者（例如，狗、猫、马、猪等）体内的半衰期为约 9、8、7、6、5、4、3 或 2 小时以下。通常，短的半衰期的药理学活性剂需要以速释形式进行每天多于 2 次给药，从而全天保持有效的血药浓度水平。

[0113] 在某些实施方式中，所述活性成分具有短的半衰期和高剂量。此类活性成分包括但不限于：盐酸维拉帕米、氯化钾、头孢地尼（cefdinir）、盐酸普罗帕酮（propafenone HCl）、羟基脲、重酒石酸氢可酮、甲磺酸地拉韦啶（delavirdine mesylate）、甲磺酸奈非那韦（nelfinavir mesylate）、戊聚硫钠、盐酸妥卡尼、富马酸喹硫平、盐酸非索非那定、硫糖铝、利福平、盐酸莫西沙星、吡嗪酮、环丙沙星、磷酸钾钠、扁桃酸乌洛托品、盐酸索他洛尔、头孢丙烯、头孢羟苄、盐酸二甲双胍、厄贝沙坦、盐酸奈法唑酮、加替沙星、去羟肌苷、莫达非尼、依法韦仑、美他沙酮、盐酸金刚烷胺、硫酸吗啡、甲芬那酸、盐酸地尔硫卓、盐酸司维拉姆、阿苯哒唑、阿莫西林、克拉维酸钾、碳酸锂、拉米夫定、琥珀酸舒马曲坦、萘丁美酮、齐

多夫定、西咪替丁、盐酸氯丙嗪、盐酸万乃洛韦、盐酸安非他酮、雷尼替丁、硫酸阿巴卡韦、阿昔洛韦、氨基苯甲酸钾、溴吡斯的明、氯化钾、单硝酸异山梨酯、尼亚新 (nicin)、盐酸地美环素、头孢克肟、萘普生钠、盐酸四环素、头孢呋辛酯、萘磺酸右丙氧芬、吡嗪酰胺、醋酸氟卡尼、西甲硅油、甲苯达唑、甲基多巴 (methdopa)、氯噻嗪、茛地那韦、青霉胺、甲酪氨酸 (meyyrosine)、氯沙坦钾、噻菌灵 (thiobendazole)、诺氟沙星、羟基脲、普鲁卡因胺、恩他卡朋、缬沙坦、盐酸特比萘芬、酒石酸美托洛尔、氧氟沙星、左氧氟沙星、氯唑沙宗、痛灭定钠、盐酸曲马多、盐酸苄普地尔、苯妥英钠、阿托伐他汀钙、加巴喷丁、塞来考昔、氟康唑、盐酸多塞平、甲磺酸曲伐沙星、阿奇霉素、盐酸舍曲林、利福布汀、头孢泊肟酯 (cefepodoxime proxetil)、美沙拉嗪、依替膦酸钠、呋喃妥英、三水杨酸胆碱镁、茶碱、尼扎替丁、胰液素、硫酸奎尼丁、美索巴莫、霉酚酸吗啉乙酯、更昔洛韦、甲磺酸沙奎那韦、托卡朋 (tolcapne)、盐酸噻氯匹啉、盐酸缬更昔洛韦、卡培他滨、奥利司他、盐酸考来维仑 (colsevelam HCl)、厄贝沙坦、二巯丁二酸、盐酸哌替啶、盐酸羟氯喹、愈创甘油醚、甲磺酸依普罗沙坦、盐酸胺碘酮、非尔氨酯、硫酸伪麻黄碱、卡立普多、文拉法辛、盐酸普萘洛尔、依托度酸、醋丁洛尔、软骨素、丙酮酸酯 (盐)、水溶性维生素、肌酸、异黄酮、盐酸甜菜碱、洋车前子 (psyllium)、泛酸、氯化锌、葡糖酸锌、硫酸锌、植物雌激素 (hytoestrogen)、碧萝芷 (pycnogenol)、原花青素、茶氨酸 (suntheanine)、二甲基砷、L- 谷氨酰胺、初乳、生物素、乙酰左旋肉碱、肌醇、L- 酪氨酸、S- 腺苷基蛋氨酸、菠萝蛋白酶、2- 二甲基氨基乙醇、吡啶甲酸铬及其组合。

[0114] 在某些实施方式中,所述活性成分在水中可能是不溶、微溶、略溶、溶解、易溶或极易溶解的。根据最新版本的 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 按照下表定义这些术语。

[0115]

描述性术语	1 份溶质所需的溶剂份数
极易溶解	< 1
易溶	1-10
溶解	10-30
略溶	30-100
微溶	100-1000
极微溶解	1000-10,000
几乎不溶或不溶	> 10,000

[0116] 在某些实施方式中,所述活性成分的量至少约为组合物总重的 0.1%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%、55%或 60%。在某些实施方式中,所述活性成分的量至多约为组合物总重的 65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%。在某些实施方式中,所述活性成分相对于组合物总重 w/w 的范围为约 0.1%至约 95%,诸如约 40%至约 85%、约 50%至约 75%、约 55%至约 70%或约 60%至约 65%,或在上述任一最小量和

上述任一最大量之间的任意其它范围内。

[0117] 在某些实施方式中,所述组合物可进一步包括第二药学活性剂。在某些实施方式中,所述第二药学活性剂可具有高剂量和 / 或短半衰期。例如,在某些实施方式中,所述活性成分可包括盐酸葡糖胺和硫酸软骨素、盐酸曲马多和盐酸葡糖胺,或盐酸曲马多和对乙酰氨基酚。

[0118] 在某些实施方式中,所述另一其它药学活性剂可具有与药物组合物中第一药学活性剂相同或类似的药物作用。例如,本发明药物组合物可包括曲马多和另一种止痛剂。在某些实施方式中,所述第二药学活性剂可具有不同于第一药学活性剂的药物作用。例如,本发明药物组合物可包括葡糖胺、软骨素、硫酸锰和抗坏血酸钙。

[0119] 在药物组合物含有能产生药物累加效应 (additive pharmaceutical effect) 的两种或多种药学活性剂的实施方式中,每种活性剂的量通常低于单药治疗 (即,当单独给予该活性剂时) 中每种活性剂的用量。例如,在一个实施方式中,组合物中每种活性剂的剂量可为单药治疗中所用剂量的 0.1-0.75 倍,例如单药治疗中所用剂量的 0.25-0.75 倍。在另一实施方式中,一种活性剂的剂量为单药治疗中所用正常剂量的 1/4,而另一活性剂的剂量为单药治疗中所用正常剂量的 3/4。在另一实施方式中,每种活性剂的剂量约为单药治疗中所用正常剂量的 1/2。

[0120] 在药物组合物含有能产生药物协同效应的两种或多种药学活性剂的实施方式中,活性剂的组合剂量低于两种活性剂仅产生药物累加效应时所用的量。例如,在一个实施方式中,一种活性剂的剂量为单药治疗中所用正常剂量的 1/4,而另一种活性剂的剂量也为单药治疗中所用正常剂量的 1/4。

[0121] 在药物组合物含有能产生不同药物作用的两种或多种活性剂的实施方式中,每种活性剂的量应当足以产生该活性剂的预期作用。在大多数实施方式中,每种活性剂的剂量与单药治疗中所用的剂量类似。在其它一些实施方式中,每种活性剂的剂量可高于或低于单药治疗中所用的剂量。

[0122] 本发明的药物组合物中第一活性剂与第二活性剂的重量比取决于两种活性剂和它们在单药治疗中所用的剂量。在某些实施方式中,药物组合物中第一活性剂与第二活性剂的重量比为约 1 : 1000 至 1000 : 1,例如 1 : 100 至 100 : 1、1 : 50 至 50 : 1、1 : 10 至 10 : 1、1 : 5 至 5 : 1、1 : 2 至 2 : 1、1 : 1 至 1 : 10、1 : 1 至 1 : 50、1 : 1 至 1 : 100、100 : 1 至 1 : 1、50 : 1 至 1 : 1 或 10 : 1 至 1 : 1。

[0123] 在某些实施方式中,所述药物组合物含有曲马多和另一种止痛剂。例如,在某些实施方式中,药物组合物含有曲马多和阿片类止痛剂。在其它一些实施方式中,所述药物组合物含有曲马多和非甾体类抗炎药 (NSAID)。

[0124] 包含于含有曲马多的药物组合物中的示例性阿片类止痛剂可包括但不限于:阿芬太尼、阿法罗定、阿尼利定、阿朴吗啡、倍他罗定、丁丙诺啡、布托啡诺、卡芬太尼、可待因、可待因酮、赛克罗酚 (cyclophorphan)、环唑辛、右美沙芬、右丙氧芬、二乙酰吗啡 (海洛因)、双氢可待因、苯乙哌啶、依索庚嗪、埃托啡、芬太尼 (fentanyl)、氢可酮、氢吗啡酮、异美沙酮、左洛啡烷、左啡诺、洛哌丁胺、哌替啶、美沙酮、美托酮、吗啡、吗啡酮、纳布啡、去甲吗啡、N-(2- 苯基乙基)- 去甲吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、戊唑辛、陪替丁 (哌替啶)、非那佐辛、匹米诺定、丙氧芬、消旋啡烷、瑞芬太尼和舒芬太尼。

[0125] 包含于含有曲马多的药物组合物中的示例性 NSAID 可包括但不限于：阿司匹林、卡洛芬、地拉考昔、依托度酸、非罗考昔、塞来考昔、双氯芬酸、二氟尼柳、氟比洛芬 (flurbiprofen)、依布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、甲芬那酸、美洛昔康、萘普生、保泰松、吡罗昔康、罗非考昔、舒林酸和伐地考昔。

[0126] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和对乙酰氨基酚。在某一实施方式中，所述组合物中曲马多与对乙酰氨基酚的重量比为约 1 : 10 至约 1 : 5。

[0127] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和双氯芬酸。在某一实施方式中，曲马多与双氯芬酸的重量比为约 1 : 4 至 4 : 1，例如 1 : 2 至 3 : 1 和 1 : 1 至 2.5 : 1。

[0128] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和阿司匹林。在某一实施方式中，曲马多与阿司匹林的重量比为约 1 : 4 至 4 : 1，例如 1 : 2 至 2 : 1。在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和卡洛芬。在某一实施方式中，曲马多与卡洛芬的重量比为约 3 : 1 至 10 : 1。

[0129] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和氟吡汀。在某一实施方式中，曲马多与氟吡汀的重量比为约 1 : 1 至 1 : 5。

[0130] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和可待因或羟考酮。在某一实施方式中，曲马多与可待因或羟考酮的重量比为约 1 : 20 至约 20 : 1，例如约 1 : 2 至约 2 : 1 以及约 1 : 1 至 2 : 1。

[0131] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和 NSAID，其中曲马多与 NSAID 的重量比为约 1 : 1 至约 1 : 200、约 1 : 2 至约 1 : 200 和约 1 : 2 至约 1 : 20。

[0132] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有曲马多和钙通道拮抗剂（例如，尼莫地平、尼卡地平、硝苯地平、地尔硫草、维拉帕米、戈洛帕米、氟桂利嗪和桂利嗪）。在某一实施方式中，曲马多与钙通道拮抗剂的重量比为约 200 : 1 至约 5 : 1。

[0133] 在某些实施方式中，含有曲马多的本发明的药物组合物进一步包括酮洛芬、赛庚啉（血清素拮抗剂）、哌唑嗪 (prozolin, α -1-肾上腺素受体拮抗剂)、可乐定 (α -2-肾上腺素受体激动剂)、氯米帕明（血清素神经元吸收的选择性抑制剂）或赛拉嗪 (xylamine, 去甲肾上腺素吸收的选择性不可逆抑制剂)。

[0134] 在某些实施方式中，本发明的药物组合物含有葡萄糖胺和止痛剂，例如 NSAID。示例性的 NSAID 包括但不限于：阿司匹林；保泰松、羟布宗、安替比林、氨基比林、安乃近和阿扎丙宗；吲哚美辛；舒林酸；芬那酸类 (fenamates)，诸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸和依托芬那酸；芳基乙酸和丙酸化合物，诸如 2-(对异丁基苯基)丙酸（依布洛芬）； α -甲基-4-(2-噻吩甲酰基)苯乙酸（舒洛芬）；4,5-二苯基-2-噻唑丙酸（奥沙普秦）；外消旋-6-氯代- α -甲基-吡唑-2-乙酸（卡洛芬）；2-(3-苯氧基苯基)-丙酸，特别是其钙盐的二水合物（菲诺洛芬和菲诺洛芬钙）；2-(6-甲氧基-2-萘基)丙酸（萘普生）；4-(1,3-二氢-1-氧代-2H-异吲哚-2-基)- α -甲基苯乙酸（吲哚洛芬）；2-(3-苯甲酰基苯基)丙酸（酮洛芬）；以及 2-(2-氟代-4-联苯基)丙酸（氟比洛芬）和 1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-乙酸（托美丁）。其它示例性的 NSAID 为包括下列类别内的化合物：二水合 5-(4-氯苯甲酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-乙酸钠（佐美酸钠）；4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物

(吡罗昔康);2',4'-二氟代-4-羟基-3-联苯基羧酸(二氟尼柳)或1-异丙基-7-甲基-4-苯基-2(1H)-喹唑啉酮(quinazolinone)(普罗喹宗);以及Cox-2抑制剂诸如罗非考昔和塞来考昔。

[0135] 在某些实施方式中,上述药物组合物中葡糖胺与止痛剂的重量比为约1:10至约100:1,例如约1:1至约20:1以及约1:2至约10:1。

[0136] 在某些实施方式中,含有葡糖胺的本发明的药物组合物进一步包括依布洛芬、双氯芬酸、曲马多或对乙酰氨基酚。在某些实施方式中,葡糖胺与依布洛芬、双氯芬酸、曲马多或对乙酰氨基酚的重量比为约1:10至约100:1,例如约1:1至约20:1和约1:2至约10:1。

[0137] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物含有葡糖胺(例如,盐酸葡糖胺和硫酸葡糖胺)、水解胶原蛋白和生物黄烷醇(例如,原花青素、无色氰定、碧萝芷和从葡萄籽、松树皮或姜黄根提取的物质)。

[0138] B. 蜡状剂

[0139] 本发明的组合物还含有蜡状剂,所述蜡状剂为能与活性成分和滚圆剂共同形成球形或非球形微丸的药理学上可接受的材料,可提供活性成分的缓释。

[0140] 本文所用的“蜡状剂”是指天然的、半合成的或合成的材料,该材料在正常环境温度(即,20-25℃)下为可塑性的(即,可延展的),熔点高于40℃,在水中极微溶,几乎不溶或不溶(例如,在水中的溶解度低于约1:5000(w/w)),该材料由下列物质组成:脂肪醇与饱和及不饱和脂肪酸形成的酯、饱和及不饱和脂肪酸的甘油酯(甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯)、氢化脂、氢化植物油、胆固醇、烃、具有烃骨架的疏水性聚合物、具有烃骨架的亲水性聚合物,或一种或多种上述所列化合物的组合。

[0141] 本文所用的蜡状剂含有常见的蜡,例如动物蜡和虫蜡(例如,蜂蜡、中国蜡、紫胶蜡、鲸蜡、羊毛脂蜡)、植物蜡(例如,杨梅蜡(bayberry wax)、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、蓖麻蜡、西班牙草蜡(esparto wax)、野漆树蜡(Japan wax)、霍霍巴油(jojoba oil)、小冠巴西棕榈蜡(ouricury wax)、米糠蜡(rice bran wax))、矿物蜡(mineral wax)(例如,纯地蜡(ceresinwaxes)、从暗色褐煤(lignite)和土状褐煤(brown coal)中提取的褐煤蜡(montan wax)、天然地蜡(ozocerite)、泥煤蜡)、石油蜡(例如,石蜡、微晶蜡),以及合成蜡(例如,聚乙烯蜡、费托蜡、化学改性蜡(例如,酯化蜡或皂化蜡)、取代的酰胺蜡和聚合的 α -烯烃)。在某些实施方式中,所述蜡为乙二醇和两种脂肪酸形成的酯。

[0142] 本文所用的术语“药理学上可接受的”是指可以与组合物的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0143] 在某些实施方式中,所述蜡状剂为热塑性的,熔点高于40℃(例如,高于45℃),并且低于120℃(例如,低于110℃),包括40℃-120℃的任意值。在某些实施方式中,所述蜡状剂的熔点在40℃-120℃之间的任意两值形成的范围内,例如50°-100℃。

[0144] 为满足缓释的需要,蜡状剂在相应的时间范围内(例如,当用于为每天2次给药提供缓释的组合物时,相应的时间范围为10-12小时)和至少在初始释放阶段(例如,最初1小时、最初2小时或最初3小时)应当在胃肠液中基本上不降解和不溶解。

[0145] 在某些实施方式中,所述蜡状剂为氢化植物油,例如氢化棉籽油、部分氢化棉籽油、氢化大豆油、部分氢化大豆油和硬脂醇。

[0146] 在某些实施方式中,组合物中所述蜡状剂的量至少约为组合物总重的 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或 10%。在某些实施方式中,所述蜡状剂的量至多约为组合物总重的 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%。在某些实施方式中,所述蜡状剂相对于组合物总重 w/w 为约 1%至约 40%,例如约 1%至约 30%、约 5%至约 40%、约 5%至约 40%或在上述任一最小量和上述任一最大量之间的任意其它范围内。

[0147] C. 滚圆剂

[0148] 本发明组合物进一步含有滚圆剂,所述滚圆剂是能与蜡状缓释剂和活性成分共同形成球形和非球形微丸的药学上可接受的材料。

[0149] 本文所用的“滚圆剂”是指与活性成分和蜡状剂一起形成粘性塑性物质、随后可被滚圆从而形成球形微丸或被粉碎从而形成非球形微丸的药剂。

[0150] 在某些实施方式中,所述滚圆剂为微晶纤维素,例如以商品名“AVICEL™”售出的产品。其它示例性的滚圆剂包括羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉(例如,预胶化玉米淀粉)。在某一实施方式中,所述滚圆剂为微晶纤维素和预胶化淀粉的组合。

[0151] 在某些实施方式中,所述的组合物中,所述滚圆剂(例如,微晶纤维素或微晶纤维素和预胶化淀粉的组合)的量至少约为组合物总重的 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%或 10%。在某些实施方式中,所述滚圆剂的量至多约为组合物总重的 11%、12%、13%、14%、16%、18%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%。在某些实施方式中,所述滚圆剂相对于组合物总重 w/w 为约 5%至约 40%,例如约 5%至约 20%、约 8%至约 15%或约 9%至约 12%,或在上述任一最小量和上述任一最大量之间的任意其它范围内。

[0152] D. 缓释

[0153] 本发明的组合物提供了活性成分的缓释。

[0154] 描述本发明时所用的术语“缓释”是指活性剂的释放比从速释剂型中释放得更慢。术语可与“慢速释放”、“控释”或“延释”互换使用。组合物的缓释性能通常通过体外溶出方法测量并通过体内血药浓度-时间曲线(即,药物动力学曲线)证实。

[0155] 术语“速释剂型”是指在给药后约一个半小时内,至少 75%的活性成分被释放或溶解的释放剂型。该速释剂型包括活性成分的片剂、胶囊、多颗粒、用于口服悬浮剂的粉剂以及袋剂。速释剂型的例子包括但不限于,如本文实施例 3 所述的市售的各种葡萄糖胺片剂和胶囊产品。

[0156] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物具有两阶段释放曲线,其中第一阶段在约 1 小时内释放 10-60%的活性剂;第二阶段在至少约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22 或 24 小时内以接近线性的方式释放出剩余的活性成分。如果活性剂的释放速率在特定时间段内的任意小时的改变不大于 20%,则药学活性剂在此特定时间段内以“接近线性”的方式释放。

[0157] 在某些实施方式中,根据实施例 3 通过标准 USP 篮法测量的组合物体外溶出度为:1 小时后约 10%至约 60%的活性成分得到释放;2 小时后约 20%至约 70%的活性成分得到释放;4 小时后约 30%至约 80%的活性成分得到释放;8 小时后约 40%至约 90%的活性成分得到释放;以及 12 小时后约 50%至约 100%的活性成分得到释放。在某些实施方式中,所述活性成分为葡萄糖胺或其药学上可接受的盐。

[0158] 在某些实施方式中,根据实施例 3 通过标准 USP 篮法测量的组合物体外溶出度为:

2 小时后约 0% 至约 30% ;4 小时后约 5% 至约 35%、8 小时后约 10% 至约 40% ;16 小时后约 15% 至约 45% ;24 小时后约 20% 至约 50%。在某些实施方式中,所述活性成分为曲马多或其药学上可接受的盐。

[0159] 在某些实施方式中,根据实施例 3 通过标准 USP 篮法测量的组合物体外溶出度为在 2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、22 或 24 小时后,释放至多约 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90% 的活性成分。

[0160] 在某些实施方式中,本发明的药物组合物一通过口服给予对需要它的人类或非人类患者进行口服给药,即可在一定速率下释放活性成分,该速率可以使患者体内的活性成分的血药水平保持在治疗范围内(即,在最低有效浓度(MEC)以上,但低于中毒水平)至少约达 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、36、48、72、96、120、144 或 168 小时。

[0161] 可使用本领域已知的适当技术(参见,例如 Grond 等人, British Journal of Clinical Pharmacology 48:254-7,1999;以及 Lehmann 等人, Clinical Journal of Pain 6:212-20,1990,用于测定人体内曲马多的 MEC)测定人类或非人类患者体内所关注的药学活性剂的 MEC。

[0162] 在某些实施方式中,当将本发明的组合物以与速释剂型相等的日剂量口服给予需要它的患者时,活性成分的血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少与按日标准剂量(即,根据官方的制剂产品说明或监管机构(例如,美国 FDA)批准的制剂剂量得到的日剂量)给药的速释剂型的相同或约为速释剂型的 2、3、4 或 5 倍。

[0163] E. 外观 - 微丸

[0164] 在某些实施方式中,本发明的组合物为微丸形式。

[0165] 术语“微丸”是指具有近似一致的形状和尺寸的小颗粒。“小颗粒”是指直径、长度、高度、宽度等至多为 10mm (例如,至多为 2、3、4、5、6、7、8 或 9mm)的颗粒。如果最小颗粒的直径、长度、高度、宽度等至少约为颗粒平均的直径、长度、高度、宽度等的一半,并且如果最大颗粒的直径、长度、高度、宽度等至多约为颗粒平均的直径、长度、高度、宽度等的 2 倍,则小颗粒具有近似一致的尺寸。

[0166] 在某些实施方式中,本发明的组合物为球形微丸形式。术语“球形微丸”是指具有圆形或大致圆形(即,具有或接近小球体形状)的微丸、珠、颗粒、球状体等。

[0167] 在某些实施方式中,所述球形微丸具有光滑的表面质地。该物理特征导致极好的流动性,改进了“口感”,易于吞咽,并且如果需要,还易于均匀包衣。

[0168] 在某些实施方式中,本发明的球形微丸的平均尺寸(即,平均直径)可为约 0.1mm 至约 3mm,包括约 0.1mm 和约 3mm 之间的任意两个数值形成的任意范围,例如约 0.5mm 至约 2mm,或 0.5mm 至约 1.5mm。在某些实施方式中,所述球形微丸的平均尺寸为约 1mm。在某些实施方式中,所述球形微丸的平均尺寸至少约为 0.2、0.4、0.5、0.6、0.8、1、1.2、1.4 或 1.5mm。

[0169] 在某些实施方式中,本发明的球形微丸的尺寸在至多约 5%、10%、15% 或 20% 的范围内变化。换句话说,在某些实施方式中,本发明的球形微丸的直径在至多约 5%、10%、15% 或 20% 的范围内变化。窄的尺寸变化提供了具有充分均一性的微丸,从而使它们便于包衣以用于鉴定、保持稳定、掩味、延迟释放或缓释或控释的应用。此外,窄的尺寸变化使该微丸具有均一厚度的包衣。

[0170] 在某些实施方式中,可以按照统计学的方式改变球形微丸的尺寸分布。例如,尺寸分布可为钟形曲线,其中约 90%或约 95%数量的微丸分布于在上述平均尺寸约 10%至约 20%之间变化的尺寸范围内。

[0171] 在某些实施方式中,本发明的组合物可为非球形微丸形式(即,球形微丸以外的其他形式),例如圆柱形微丸。在某些实施方式中,所述圆柱形微丸的高度可在与圆柱体直径大致相同至约 2-3 倍的范围内。在某些实施方式中,所述圆柱体的平均直径为约 0.1mm 至约 3mm,包括在约 0.1mm 和约 3mm 之间的任意两个数值形成的任意范围内,例如约 0.5mm 至约 2mm,或 0.5mm 至约 1.5mm。在某些实施方式中,所述圆柱形微丸的圆柱体平均直径为约 1mm。在某些实施方式中,所述非球形微丸的高度大致相同。

[0172] 本发明的微丸的水分含量低。在特定的实施方式中,所述微丸的水分含量低于干燥微丸总重的约 5%、4%、3%或 2%。

[0173] F. 添加成分和包衣

[0174] 本发明的组合物可选择性地包括一种或多种药学上可接受的非活性成分,包括粘合剂、抗氧化剂和着色剂。

[0175] 适合的粘合剂包括水溶性羟烷基纤维素,诸如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC);或水不溶性聚合物,诸如预胶化淀粉(例如,Colorcon 的产品 STARCH 1500™)、丙烯酸类聚合物或共聚物;或烷基纤维素,诸如乙基纤维素。

[0176] 适合的抗氧化剂包括丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、维生素 E 或抗坏血酸棕榈酸酯。

[0177] 适合的着色剂可选自任意 FD&C 色素、染料或色淀。

[0178] 在某些实施方式中,所述微丸中的这些其它成分可至多为干燥微丸总重的约 30%、20%、10%或 5%。

[0179] 在某些实施方式中,本发明的组合物不需缓释隔离包衣即可提供活性剂的缓释。换句话说,仅有微丸基质就足以提供活性成分的缓释。

[0180] 术语“缓释隔离包衣”是指能充分减缓所述剂型(例如,球形或非球形微丸)活性成分释放的剂型表面的包衣。更具体而言,剂型表面缓释隔离包衣的存在使活性成分的体外溶出度(根据本文公开的方法测量)在最初 2 小时内降低至少约 50%。

[0181] 在降低生产成本和规模化生产的复杂性方面,未包衣的缓释微丸要优于包衣的微丸。微丸通常的缓释隔离包衣含有水不溶性聚合物例如乙基纤维素,通常应用于有机溶剂或专卖的水分散体(例如,Colorcon 的产品 SURELEASE™)。有机包衣体系需要昂贵的防火或防爆设备和设施以及环保措施。专卖的水分散体体系通常成本高;并且因为表面积大大增加,与片剂相比,按重量计,微丸需要很高的包衣量。例如,为了获得相同的缓释性能,片剂通常的缓释包衣重量约为被包衣片剂总重的约 1-5%,而微丸则需要高达被包衣微丸总重的 20-50%(还是由于微丸的较大表面积)。因此,专卖的水包衣分散体的成本成为制备缓释微丸产品可行性的严重限制。此外,通常使用流化床包衣机进行微丸包衣,所述流化床包衣机比常规用于片剂的包衣锅(pan coaters)购买和操作成本更高。

[0182] 缓释基质微丸优于被包衣微丸的另一个原因是考虑到药物突释的风险。当包衣中存在不希望的开口或缺陷时,就会发生该现象,这有可能是在制备过程中造成的或由患者在使用所述剂型或非自愿的咀嚼时引起的。包衣层中的小开口或裂口造成内部物质与体液

接触,使活性成分激变性释放,导致严重的安全问题。

[0183] 在某些实施方式中,本发明的组合物未包覆有缓释隔离包衣。然而,其它功能性包衣,诸如掩味、颜色隔离(例如用于鉴定)或水分隔离(例如用于增加稳定性或保质期)可应用于本发明的缓释微丸。在需要非缓释包衣的另一实施例中,活性成分对胃或胃肠系统的其它部分过于刺激或可能易于被胃液分解。在这种情形下,需要利用适合的技术(例如肠溶包衣)将活性剂与环境因素隔离,例如,通过对微丸包覆聚合物层,所述聚合物在酸性的胃环境中不溶解而只在肠中溶解。

[0184] 在某些实施方式中,尽管不必需,也可将缓释隔离包衣用于本发明的微丸。缓释隔离包衣的存在进一步减缓了微丸中活性成分的释放。

[0185] 适合缓释包衣的材料包括水不溶性蜡和聚合物,诸如聚甲基丙烯酸酯(例如,EUDRAGIT™ 聚合物);或水不溶性纤维素,诸如烷基纤维素(例如,乙基纤维素)。作为选择,可包括水溶性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;或水溶性纤维素,诸如羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素。可加入的其它组分为水溶性药剂,诸如聚山梨醇酯。在某一实施方式中,还可加入适合的增塑剂。在某一实施方式中,以商品名 SURELEASE™ (Colorcon) 售出的包衣材料(为乙基纤维素的分散体),可用于形成本发明的微丸的包衣。

[0186] G. 示例性制剂

[0187] 除非另有说明,本部分描述的示例性制剂可含有任何活性成分,特别是上面具体描述的一种或多种活性成分。此外,该示例性制剂为微丸形式并且不需要微丸表面存在缓释隔离包衣即可提供活性成分的缓释(例如,通过标准 USP 篮法测量的活性成分体外溶出度为 2 小时后至多约 90% 的活性成分得到释放)。

[0188] 在某些实施方式中,微丸形式的本发明的组合物含有:(a) 约 5% 至约 90% 的活性成分;(b) 约 5% 至约 40% 的蜡状剂;以及(c) 约 5% 至约 40% 的滚圆剂。

[0189] 在某些实施方式中,微丸形式的本发明的组合物含有:(a) 约 45% 至约 85% 的活性成分;(b) 约 5% 至约 30% 的蜡状剂;以及(c) 约 5% 至约 30% 的滚圆剂。

[0190] 在某些实施方式中,微丸形式的本发明的组合物含有:(a) 约 50% 至约 75% 的活性成分;(b) 约 10% 至约 30% 的蜡状剂;以及(c) 约 5% 至约 20% 的滚圆剂。

[0191] 在某些实施方式中,微丸形式的本发明的组合物含有:(a) 约 60% 至约 65% 的活性成分;(b) 约 10% 至约 30% 的蜡状剂;以及(c) 约 5% 至约 20% 的滚圆剂。

[0192] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a) 约 45% 至约 85% 的止痛剂或其药学上可接受的盐;(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c) 约 5% 至约 20% 的微晶纤维素;以及(d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0193] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a) 约 45% 至约 85% 的膳食补充剂或其药学上可接受的盐;(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c) 约 5% 至约 20% 的微晶纤维素;以及(d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0194] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a) 约 45% 至约 85% 的抗病毒剂或其药学上可接受的盐;(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c) 约 5% 至约 30% 的微晶纤维素;以及(d) 约 1% 至约 10% 的预胶化淀粉。

[0195] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a) 约 45% 至约 85% 的抗感染剂或其药学上可接受的盐;(b) 约 5% 至约 30% 的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c) 约 5% 至约

30%的微晶纤维素；以及(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0196] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约45%至约85%的抗酸剂;(b)约1%至约30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c)约5%至约30%的微晶纤维素;以及(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0197] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约45%至约90%的高剂量药理学活性剂、(b)约5%至约40%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c)约5%至约40%的微晶纤维素;以及(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0198] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约45%至约85%的昆虫生长调节剂或其药学上可接受的盐;(b)约5%至约30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c)约5%至约30%的微晶纤维素;以及(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0199] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约60%至约65%的曲马多或其药学上可接受的酸加成盐(例如,盐酸曲马多);(b)约15%至约30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);以及(c)约5%至约15%的微晶纤维素。

[0200] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约60%至约65%的葡萄糖胺或其药学上可接受的酸加成盐(例如,盐酸葡萄糖胺);(b)约15%至约30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);以及(c)约5%至约15%的微晶纤维素。

[0201] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约60%至约65%的阿奇霉素或其药学上可接受的酸加成盐(例如,盐酸阿奇霉素);(b)约15%至约30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);以及(c)约5%至约15%的微晶纤维素。

[0202] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约60%至约65%的阿昔洛韦或万乃洛韦;(b)约15%至约30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);以及(c)约5%至约15%的微晶纤维素。

[0203] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约45%至约85%的、配比为3:1、2:1、1:1、1:2或1:3的氢氧化铝和氢氧化镁的组合;(b)约5%至约20%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c)约5%至约15%的微晶纤维素;以及(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0204] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约40%至65%的氢氧化铝;(b)约20%至约30%的氢氧化镁;(c)约5%至约15%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);以及(d)约5%至约15%的微晶纤维素;以及(e)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0205] 在某些实施方式中,所述组合物含有:(a)约50%至75%的正磷酸钠;(b)约10%至30%的氢化植物油(例如,氢化棉籽油);(c)约5%至约15%的微晶纤维素;以及(d)约1%至约10%的预胶化淀粉。

[0206] 在某些实施方式中,本发明提供了一种混合物,该混合物含有本部分描述的微丸形式的含有氢氧化铝和氢氧化镁的两种组合物中的一种以及本部分描述的含有正磷酸钠的组合物。在某些实施方式中,含有氢氧化铝和氢氧化镁的组合物与含有正磷酸钠的组合物的重量比为约9:1。

[0207] II. 剂型

[0208] 在另一方面,本发明提供了含有本文公开的组合物口服剂型。

[0209] 术语“口服剂型”是指通过口服摄取,集中输送所需量的活性成分以获得活性成分

所需剂量的工具 (device)。通常,口服剂型为用于口服悬浮剂的粉剂、单位剂量的包剂或袋剂、片剂或胶囊。

[0210] 在某些实施方式中,本发明的微丸可与载体混合并装入容器,诸如螺旋盖瓶。在配制之前,将水或另一种液体加入混合物并振荡以形成“口服悬浮剂”。在该口服悬浮剂中,含有活性成分的微丸可 (a) 完全悬浮于载体中,或 (b) 部分悬浮于载体中,并与载体部分地相溶。

[0211] 术语“载体”是指将药学上可接受的成分放在一起以促进微丸悬浮并改善口服悬浮剂味道的混合物。用于本发明的载体可含有悬浮剂、防结块剂、填充剂、甜味剂、食用香料、着色剂和 / 或润滑剂。

[0212] 悬浮剂或增稠剂的例子包括黄原胶、淀粉、瓜尔胶、海藻酸钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚丙烯酸、硅胶、硅酸铝、硅酸镁和二氧化钛。

[0213] 防结块剂或填充剂的例子包括胶体二氧化硅和乳糖。

[0214] 其它常规的赋形剂可用于本发明的组合物,包括那些本领域众所周知的赋形剂。通常,赋形剂诸如色素、润滑剂、甜味剂、食用香料等,可用于常规用途并且以常量使用而不会对组合物的性质产生不利影响。

[0215] 在某些实施方式中,所述剂型可装入瓶、小包、盒、小袋或胶囊。

[0216] 在某些实施方式中,所述剂型含有剂量至少约为每剂 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 克的活性成分。

[0217] 在某些实施方式中,本发明提供了含有一定量本文所述的盐酸曲马多微丸的单剂,所述含量使所述剂型含有有效量的盐酸曲马多。在某些实施方式中,该剂型可含有每单位约 10mg 至约 100mg 的盐酸曲马多,例如每单位约 15mg 至约 75mg 的盐酸曲马多或、每单位约 25mg 至约 65mg 的盐酸曲马多。

[0218] 在某些实施方式中,本发明提供了含有一定量的本文所述的盐酸葡糖胺微丸的单剂,所述含量使该所述剂型含有有效量的盐酸葡糖胺。在某些实施方式中,该剂型每单位可含有约 1,000mg 至约 10,000mg 的盐酸葡糖胺,例如对人类患者每单位约 1,500mg 至约 2,500mg 的盐酸葡糖胺,或对马类患者每单位约 5,000mg 至约 50,000mg 的盐酸葡糖胺。

[0219] 在某些实施方式中,本发明提供含有一定量的本文所述阿奇霉素或其药学上的盐的微丸的单剂,所述含量使所述剂型含有有效量的阿奇霉素。在某些实施方式中,该剂型可含有每单位约 1,000mg 至约 3,000mg 的阿奇霉素,例如每单位约 1,500mg 至约 2,500mg 的阿奇霉素,或每单位约 2,000mg 的阿奇霉素。

[0220] 在某些实施方式中,本发明的微丸和载体的混合物可与水混合以形成口服悬浮剂。在其它一些实施方式中,可用其它液体代替水,诸如咖啡、茶、奶和各种果汁。在某些实施方式中,水和其它赋形剂 (包括表面活性剂、增稠剂、悬浮剂等) 形成的混合物可用于制备口服悬浮剂。

[0221] 根据固液比的不同,缓释微丸剂型还可为糊状物、浆状物或悬浮液的形式。

[0222] 在某些实施方式中,所述剂型用于单剂量 (single dose) 应用。本文所用的“单剂量”是指在治疗全程中只给予一剂活性成分。

[0223] 在某些实施方式中,所述剂型一旦通过口服给予需要它的患者,即可使患者体内的活性剂血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少约为 2、4、6、8、10、12、14、16、18、

20、24、36、48、72、96、120、144 或 168 小时。

[0224] 在某些实施方式中,所述剂型一旦通过口服给予需要它的患者,即可使患者体内的活性剂血浆浓度保持在最低有效浓度以上的时间至少约为以标准剂量给药的速释剂型的 2、3、4 或 5 倍。

[0225] 在某些实施方式中,所述剂型适于以每天给予 1 或 2 次、每 2、3、4、5、6、7 天给予 1 次、每 1、2、3 或 4 周给予 1 次或每次治疗给予 1 次,或者以不超过上述频率的频率给予需要它的患者。

[0226] III. 制备组合物的方法

[0227] 另一方面,本发明提供了一种制备本文所述的组合物和剂型的方法。

[0228] 例如,一方面,本申请提供了一种制备球形或非球形微丸的方法,所述微丸含有 (i) 活性成分;(ii) 蜡状剂;和 (iii) 滚圆剂,所述方法包括:(a) 制备所述活性成分、所述蜡状剂、所述滚圆剂和液体的混合物;(b) 将所述混合物挤出,得到挤出物;(c) 使所述挤出物滚圆以形成球形微丸,或将所述挤出物粉碎以形成非球形微丸;(d) 将所述球形微丸干燥;以及 (e) 将所述干燥的微丸加热至温度高于蜡状剂的熔点。

[0229] 在某些实施方式中,提供了一种制备本发明的缓释球形微丸的方法,所述方法包括:

[0230] (i) 将含有活性成分、蜡状缓释剂、滚圆剂和其它可选成分的干燥粉末组分与液体混合以形成同质、均匀的湿物质;

[0231] (ii) 将湿物质挤出成圆柱形的“意大利面条状”的绳状物(“挤出物”);

[0232] (iii) 将挤出物滚圆,使绳状物粉碎成短的圆柱体,并滚制成球体;

[0233] (iv) 将球体干燥,以及

[0234] (v) 在超过蜡状缓释剂熔点的温度下,将干燥的球体进行加热。

[0235] 在某些相关的实施方式中,一种制备本发明的缓释球形微丸的方法包括上述步骤 (i) 至 (iv),但不包括上述步骤 (v)。

[0236] 在某些实施方式中,可通过将水加入活性成分、蜡状剂、滚圆剂和其它可选成分的干燥混合物中,并将由此形成的湿物质挤压通过小孔(通常约 1mm)而制得球形微丸。然后,把经过挤出的材料放入高速旋转的滚圆机中。在该步骤中,挤出物破碎并球化成微丸,其尺寸由挤出孔的尺寸决定。

[0237] 为制得适于随后滚圆的挤出物,所述湿物质需要具有适当的粘聚性和可塑性,以便经过塑性变形并流过挤出孔形成圆柱形挤出物。此外,随后的滚圆过程需要挤出物足够脆,以断裂成较短长度,但较短长度挤出物的可塑性要大到足以形成球体,而且不能过湿或过粘而使球体结块且尺寸过大,或是粘到滚圆机的转盘上。

[0238] 可调节蜡状剂与滚圆剂的比例以及湿挤出物的水含量以产生适合滚圆的湿挤出物。在某些实施方式中,蜡状剂与滚圆剂的重量比为约 3 : 1 至约 1 : 14(包括约 3 : 1 与约 1 : 14 之间任意两个数值形成的任意范围),湿挤出物中的水含量按照湿物质的重量计为约 30%至约 90%(包括约 30%与约 90%之间任意两个数值形成的任意范围)。

[0239] 在某些实施方式中,湿物质使用有机溶剂,或有机溶剂与水的混合物制得。有机溶剂可根据其形成可滚圆的湿物质的能力、提供较低毒性的能力以及通过干燥步骤去除到低残留水平的能力进行选择。为选择安全的溶剂,可参考美国 FDA“Guidance for Industry,

Q3C Impurities :ResidualSolvents”中所列举的第 2 类和第 3 类溶剂。该类溶剂的例子包括：

[0240] 第 2 类溶剂

[0241]

溶剂	PDE (mg/ 天)	最低检出浓度 (ppm)
乙腈	4. 1	410
氯苯	3. 6	360
氯仿	0. 6	60
环己烷	38. 8	3, 880
1,2- 二氯乙烯	18. 7	1. 870
二氯甲烷	6. 0	600
1,2- 二甲氧基乙烷	1. 0	100
N, N- 二甲基乙酰胺	10. 9	1, 090
N, N- 二甲基甲酰胺	8. 8	880
1,4- 二噁烷	3. 8	380
2- 乙氧基乙醇	1. 6	160

[0242]

溶剂	PDE (mg/ 天)	最低检出浓度 (ppm)
乙二醇	6. 2	620
甲酰胺	2. 2	220
己烷	2. 9	290
甲醇	30. 0	3, 000
2- 甲氧基乙醇	0. 5	50
甲基丁基酮	0. 5	50
甲基环己烷	11. 8	1, 180
N- 甲基吡咯烷酮	5. 3	530

硝基甲烷	0.5	50
吡啶	2.0	200
环丁砜	1.6	160
四氢呋喃	7.2	720
四氢化萘	1.0	100
甲苯	8.9	890
1,1,2-三氯乙烯	0.8	80
二甲苯 ¹	21.7	2,170

[0243] 第3类溶剂

[0244]

乙酸	庚烷
丙酮	乙酸异丁酯
苯甲醚	乙酸异丙酯
1-丁醇	乙酸甲酯
2-丁醇	3-甲基-1-丁醇
乙酸丁酯	甲基乙基酮
叔丁基甲基醚	甲基异丁基酮
异丙基苯	2-甲基-1-丙醇
二甲亚砜	戊烷 ¹
乙醇	1-戊醇
乙酸乙酯	1-丙醇
乙醚	2-丙醇
甲酸乙酯	乙酸丙酯
甲酸	

[0245] 在某些实施方式中,使用丙二醇与水、乙醇与水、异丙醇与水的混合物来制备湿物质。

[0246] 在某些实施方式中,蜡状剂含量可为干燥微丸(即,通过实施步骤(i)至(v),或如果不实施步骤(v)而实施步骤(i)至(iv)而制得的微丸)重量的约5%至约50%。在某些实施方式中,蜡状剂至多约为干燥微丸重量的30%或25%。在某些实施方式中,蜡状剂约为干燥微丸重量的20%。

[0247] 为使蜡状缓释剂提供微丸形式的活性成分的缓释,需要将微丸干燥并在超过蜡状缓释剂熔点的温度下加热。本发明可利用流化床处理设备在约40℃(热空气温度)下对微丸进行干燥以去除大多数的水(“干燥的第一阶段”),并在高于蜡状剂熔点约15-20℃的温度(例如,75℃热空气温度)下加热干燥的微丸,以去除紧密结合的水并赋予微丸所需的缓释性能(“干燥的第二阶段”)。

[0248] 干燥、加热过程可通过两个连续的步骤进行;干燥的第一阶段主要是去除水并使微丸充分变硬,从而允许干燥的第二阶段更剧烈的加热。较低温度(约40℃,低于蜡状剂的熔点)通常足以达到干燥的目的,并且为保持活性成分稳定而优选使用该温度。视投料量和干燥器效率的不同,第一阶段的干燥时间可在10分钟至几小时之间改变。干燥的第一阶段的终点为:相对于第一阶段干燥后微丸的总重,水含量小于约5%至约10%。

[0249] 干燥的第二阶段将微丸中的水含量进一步减少到相对于所得微丸总重小于约2%。在某些实施方式中,在高于蜡状剂熔点约15℃至约20℃的温度下,实施第二阶段的干燥以去除紧密结合的水。视投料量和干燥器效率的不同,第二阶段干燥的干燥时间可在15分钟至几小时之间改变。只要不会使微丸变形或结块、或使微丸中的活性成分或其它成分热降解,可使用更高的温度。除了能使相对于所得微丸总重的水含量降低至小于约2%外,微丸的第二阶段干燥的终点还要达到它们的目标(targeted)缓释曲线。

[0250] 不希望受限于任何理论,类似于热退火处理的第二阶段的干燥被认为使微丸中的蜡状缓释剂部分熔解从而允许活性剂更密切地结合和包埋到蜡状剂基质中但微丸却没有任何显著的变形或结块。由于去除了水,蜡状缓释剂的熔解和凝固还可帮助密封微丸内的孔隙并因此减少了微丸表面积。与本文所述方法相同但没有进行第二干燥步骤的方法制备的微丸显示出药物释放明显更快(参见,实施例17)。

[0251] 在某些实施方式中,所述干燥过程是一个连续步骤,其中温度在时间程序内从室温左右梯度升高至高于蜡状缓释剂熔点约15℃至约20℃的温度。

[0252] 在某些实施方式中,可用流化床工艺、对流烘箱或微波炉实施微丸的干燥和加热。

[0253] 在其它实施方式中,提供了制备本发明的缓释非球形微丸的方法,所述方法包括:

[0254] (i) 将含有活性成分、蜡状缓释剂、滚圆剂和可选的其它成分的干燥粉末组分与液体混合以形成同质、均匀的湿物质;

[0255] (ii) 将湿物质挤出成圆柱形“意大利面条状”的绳形物(“挤出物”);

[0256] (iii) 将挤出物粉碎成短圆柱形长度的微丸;

[0257] (iv) 将微丸干燥,以及

[0258] (v) 在超过蜡状缓释剂熔点的温度下,将干燥的微丸加热。

[0259] 在某些相关的实施方式中,制备本发明缓释非球形微丸的方法包括上述步骤(i)

至 (iv), 但不包括上述步骤 (v)。

[0260] 可以用类似于上述制备球形微丸的那些步骤的方式来实施制备非球形微丸的上述步骤 (i)、(ii)、(iv) 和 (v)。

[0261] 至于步骤 (iii), 在某些实施方式中, 配有金属丝混合头 (例如, “打蛋器”) 或切割器的行星式混合器 (例如, Hobart 混合器) 可用于将湿的挤出物打碎成圆柱形微丸, 所述圆柱形微丸的高度可在与圆柱体直径大致相同到约 2-3 倍之间变化。

[0262] IV. 组合物和剂型的使用方法

[0263] 一方面, 本发明提供了一种使用本文所述的药物组合物和剂型的方法。该药物组合物可治疗或预防 (即减少患病危险) 疾病或异常, 组合物中的药学活性剂适合进行这些疾病或异常的治疗或预防。

[0264] 疾病或异常包括但不限于: 疼痛、关节虚弱 (joint weakness)、细菌或病毒感染、脂质异常、糖尿病、维生素或矿物质缺乏、胃肠溃疡或其它异常、哮喘和寄生虫侵扰。

[0265] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种减少疼痛的方法, 所述方法包括将含有有效量的止痛剂或其药学上可接受的盐的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0266] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种减少疼痛的方法, 所述方法包括将含有有效量的曲马多、盐酸曲马多或其他药学上可接受的盐的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0267] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种减少关节不适或增加关节灵活性的方法, 所述方法包括将含有有效量的葡糖胺、硫酸葡糖胺、盐酸葡糖胺或其他药学上可接受的盐的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0268] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种减少关节不适或增加关节灵活性的方法, 所述方法包括将含有有效量的盐酸葡糖胺和硫酸软骨素的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0269] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种减少疼痛或发热的方法, 所述方法包括将含有有效量的对乙酰氨基酚的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0270] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种治疗或预防 (即, 减少患病危险) 癫痫发作或减少神经性疼痛的方法, 所述方法包括将含有有效量的加巴喷丁的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0271] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种降低血糖水平的方法, 所述方法包括将含有有效量的盐酸二甲双胍的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0272] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种治疗或预防膳食营养缺乏的方法, 所述方法包括将含有有效量的膳食补充剂的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0273] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种治疗或预防病毒感染的方法, 所述方法包括将含有有效量的抗病毒剂的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0274] 在某些实施方式中, 本发明提供了一种治疗或预防细菌感染的方法, 所述方法包括将含有有效量的抗感染剂或其药学上有效的盐的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0275] 在某些实施方式中,本发明提供了一种治疗或预防细菌感染的方法,所述方法包括将含有有效量的抗生素的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0276] 在某些实施方式中,本发明提供了一种治疗或预防胃肠溃疡或异常方法,所述方法包括将含有有效量的抗酸剂的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0277] 在某些实施方式中,提供了一种治疗或预防胃肠溃疡或异常的方法,所述方法包括将本文所述的含有氢氧化铝和氢氧化镁的组合物和本文所述的含有正磷酸钠的组混合物的混合物通过口服给予需要它的患者。在某些实施方式中,氢氧化铝和氢氧化镁的总重与正磷酸钠的重量比为约 9 : 1。

[0278] 在某些实施方式中,本发明提供了一种治疗或预防寄生虫和 / 或害虫侵扰的方法,所述方法包括将含有有效量的昆虫生长调节剂的本文所述的药物组合物或剂型通过口服给予需要它的患者。

[0279] 需要治疗或预防疾病或异常的患者包括人类患者(例如,成年人类患者)和非人类患者(例如,狗、猫、马以及其它宠物或农场里的动物)。

[0280] “有效量”是指在治疗或预防疾病或异常方面有效的药理学活性剂的量。该量可通过本领域已知的适当方法测定。例如,可使用测量痛觉缺失(analgesia)的各种方法(例如,美国专利申请公开号 20050089558、Collier 等人在 Br. J. Pharmacol. 32 :295,1968 ; D' Amour 等人在 J. Pharmacol. Exp. Ther. 72 :74,1941 和 Hargreaves 等人在 Pain 32 :77,1988 中记载的那些方法)来测定本发明药物组合物中的一种止痛剂或多种止痛剂(例如曲马多和对乙酰氨基酚)的足够量。

[0281] 在某些实施方式中,在给药前,可将药物组合物或剂型与食物或动物饲料混合。

[0282] 现提供如下的实施例,但其目的并不是为了对本发明的范围作出限制。

[0283] 实施例

[0284] 实施例 1 盐酸葡糖胺缓释球形微丸的制备

[0285] 使用行星式混合器(Hobart),将 325g 盐酸葡糖胺(Pharmore 的产品)、100g 国家处方集(NF)级氢化棉籽油、(STEROTEX[®], Abitec 公司的产品)、45g NF 级微晶纤维素(AVICEL[®], FMC Biopolymers 的产品)和 30g 预胶化淀粉(STARCH1500[®], Colorcon 公司的产品)的干燥混合物与约 155g 去离子水混合为湿物质,并使用带有半球形模具过滤网(dome-die screen)的Fuji Paudal Multi-Gran MG-55型挤出机将所述湿物质挤压通过小孔(1.2mm)。将挤出的物质(挤出物)放入滚圆机(FujiPaudal Marumerizer QJ-230T-1),在 1000RPM 下旋转约 1-10 分钟。在该步骤中,挤出物破碎并球化成微丸,其尺寸由挤出孔的尺寸决定。挤出物容易破碎并生成均一尺寸的圆形微丸,没有观察到在滚圆机中有粘结。将湿的球形微丸放入室温下的空气流通处约 16 小时,再转移到流化床干燥器(Labline 23850 型)中,在 40℃下干燥 15 小时,然后在 75℃下加热 15 分钟。将干燥微丸过 12 孔筛以去除大颗粒,并过 32 孔筛以去除细颗粒。收集直径尺寸在 0.5mm 和 1.8mm 之间的颗粒。该方法获得 96.6% 的干燥微丸。微丸为球形,水分含量(moisture content)为 0.46% w/w。

[0286] 称出约 84 毫克所得球形葡糖胺微丸并转移到 50mL 容量瓶中,将模拟胃液(USP, 不含酶)加至 50mL 体积刻度线。使内容物充分混合并在浴式超声破碎仪(bath sonicator)

中进行超声处理以从微丸中提取葡糖胺。除去上清液并在以下条件下注入 HPLC：

[0287] 柱：Hamilton RCX-10、M 250×4.6mm

[0288] 流动相：10mM NaOH 的水溶液

[0289] 流速：1.2mL/min

[0290] 柱温：30℃

[0291] 检测波长：215nm

[0292] 上述制得的微丸中盐酸葡糖胺的含量测定为 62.2% w/w。

[0293] 实施例 2 盐酸葡糖胺的缓释非球形（圆柱形）微丸的制备

[0294] 使用行星式混合器 (Hobart)，将 3250g 盐酸葡糖胺 (Pharmore 的产品)、1000g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX**[®], Abitec 公司的产品)、450gNF 级微晶纤维素 (**AVICEL**[®], FMC Biopolymers 的产品) 和 300g 预胶化淀粉 (**STARCH 1500**[®], Colorcon 公司的产品) 的干燥混合物与约 1500g 去离子水混合为湿物质, 并使用带有半球形模具过滤网的 Fuji PaudalMulti-Gran MG-55 型挤出机将所述湿物质挤压通过小孔 (1.2mm)。将挤出的物质 (挤出物) 放入 6 夸脱混合器 (带有搅蛋装置的 KitchenAid 混合器), 在 1000RPM 下旋转约 1-2 分钟。在该步骤中, 挤出物破碎成小圆柱形微丸 (非球形), 圆柱体的高度接近于挤出物的直径。挤出物容易破碎并生成几乎均一尺寸的圆柱形微丸, 没有观察到在滚圆机中有粘结。将湿的球形微丸放入室温下的空气流通处约 16 小时, 再转移到流化床干燥器 (Labline 23850 型) 中, 在 40℃ 下干燥 15 小时, 然后在 75℃ 下加热 15 分钟。将干燥微丸过 12 孔筛以去除大颗粒, 并过 32 孔筛以去除细颗粒。收集直径尺寸在 0.5mm 与 1.8mm 之间的颗粒。该方法获得 97.2% 的干燥微丸。

[0295] 由此制备的非球形微丸为圆柱形, 水分含量为 0.41% w/w, 盐酸葡糖胺含量为 65.7% w/w。为了使马能够主动摄取, 将微丸与 0.1% 糖蜜调味剂混合。

[0296] 实施例 3 溶出度

[0297] 根据标准 USP 篮法 (仪器类型 1) 按照以下条件测量实施例 1 的制剂的体外溶出度：

[0298] 样品量：1g 微丸 / 篮

[0299] 速度：50RPM

[0300] 介质：按照 USP 的不含酶的模拟胃液 (SGF)

[0301] 体积：500mL / 容器

[0302] 温度：37℃

[0303] 浓度分析：HPLC

[0304] 从球形和非球形微丸溶出的代表性溶出曲线如图 1 所示, 大体上的曲线如下所述：

[0305] 1 小时后约 40% 的活性成分得到释放,

[0306] 2 小时后约 50% 的活性成分得到释放,

[0307] 4 小时后约 60% 的活性成分得到释放,

[0308] 8 小时后约 70% 的活性成分得到释放,

[0309] 12 小时后约 80% 的活性成分得到释放,

[0310] 18 小时后约 90% 的活性成分得到释放, 以及

[0311] 24 小时后约 100% 的活性成分得到释放。

[0312] 使用相同的方法还测试了其它市售的葡糖胺多颗粒制剂, 结果如图 2 所示。与根据实施例 1 制备的微丸的 24 小时完全释放相比, 市售产品在约 3 小时以下完全释放 (100% 释放)。

[0313] 实施例 4 微丸中活性成分的稳定性

[0314] 将根据实施例 2 制备的葡糖胺微丸放入密封容器中, 并在 25℃ /60% RH 下储存 2 个月。使用实施例 2 和实施例 3 描述的方法测试微丸的活性成分含量和溶出度。活性成分含量结果如下表所示, 溶出曲线如图 3 所示。结果显示在微丸中葡糖胺至少能稳定 2 个月。

[0315]	储存	回收的盐酸葡糖胺相对于初始盐酸葡糖胺的浓度(%)	
		初始	2 个月
		100	98.1

[0316] 实施例 5 含有盐酸葡糖胺、硫酸软骨素、抗坏血酸和硫酸锰的缓释球形微丸的制备

[0317] 使用行星式混合器 (KitchenAid), 将 50g 盐酸葡糖胺 (Pharmore 的产品)、4.7g 硫酸软骨素 (Maypro 的产品)、1g 抗坏血酸钙 (Zila 的产品) 和 0.3g 硫酸锰 (Prince Agri 的产品)、0.1g 糖蜜调味剂粉剂 (Gold Coast 的产品)、20g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX[®]**, Abitec 公司的产品) 和 24g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL[®]**, FMC Biopolymers 的产品) 的干燥混合物与约 30g 去离子水混合为湿物质, 并使用带有半球形模具过滤网的 Fuji Paudal Multi-Gran MG-55 型挤出机将所述湿物质挤压通过小孔 (1.2mm)。将挤出的物质 (挤出物) 放入滚圆机 (Fuji Paudal MarumerizerQJ-230T-1) 中, 在 1500RPM 下旋转约 1-2 分钟。在该步骤中, 挤出物破碎球化成微丸, 其尺寸由挤出孔的尺寸决定。挤出物容易破碎并生成均一尺寸的圆形微丸, 没有观察到在滚圆机中有粘结。将湿球形微丸放入室温下的空气流通处约 3 小时, 再转移到流化床干燥器 (Labline 23850 型) 中, 在 40℃ 下干燥 10 小时, 然后在 75℃ 下加热 10 分钟。由此制备的球形微丸为球形, 水分含量为 0.46% w/w。葡糖胺的体外溶出曲线如图 4 所示。

[0318] 实施例 6 盐酸曲马多球形微丸的制备

[0319] 制备含有高水溶性盐酸曲马多的一系列球形微丸, 使所述一系列球形微丸含有以下组合物:

[0320]	组分/制剂编号	按固体总量计算的重量百分数							
		F-8	F-9	F-10	F-11	F-12	F-13	F-15	F-16
	盐酸曲马多	3.3	3.3	3.3	3.3	15.0	20.0	25.0	30
	阳离子交换树脂	13.3	13.3	13.3	13.3	45.0	40.0	40.0	40
	微晶纤维素	73.3	63.3	36.7	53.3	40.0	40.0	35.0	30
	氢化棉籽油	10.0	20.0	13.3	30	0	0	0	0

[0321] 首先将盐酸曲马多与阳离子交换树脂 (Rohm Haas 生产的 AmberliteIRP69) 混合, 再使混合物悬浮并混合于去离子水中以使曲马多结合到树脂上。将悬浮液与微晶纤维素和氢化棉籽油混合为湿物质, 根据实施例 1 所述的方法挤出、滚圆、干燥并加热。

[0322] 体外溶出曲线如图 5 所示。根据本发明制备的球形微丸 (F-8、F-9、F-10 和 F-11) 显示出很强的缓释特征,所观察到的释放时间大于 24 小时。另一方面,不用氢化棉籽油制备的微丸 (F-12、F-13、F-15 和 F-16),在约 4 小时内释放曲马多,并不适合 1 天 1 次的剂量。该研究显示,使用本发明的缓释微丸方法和制剂提供 1 天 1 次的制剂,对于曲马多来说是可行的。这进一步显示蜡状剂是该缓释微丸所必需的。

[0323] 实施例 7 阿奇霉素缓释球形微丸的制备

[0324] 根据实施例 1 描述的方法,将 100g USP 级阿奇霉素 (Polymed 的产品)、50g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX**[®], Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL**[®], FMC Biopolymers 的产品)、0.04g BHA 和 22g 预胶化淀粉 (**STARCH 1500**[®], Colorcon 公司的产品) 的干燥混合物混合为湿物质,再经挤出、滚圆、干燥并加热。

[0325] 由此制备的微丸为球形,水分含量为 0.5% w/w,阿奇霉素含量为 52.3% w/w。

[0326] 实施例 8 用于口服悬浮剂的阿奇霉素球形微丸的制备

[0327] 通过将 946g NF 级蔗糖、3.2g NF 级羟丙基纤维素、3.3g NF 级黄原胶、9.8g NF 级胶体二氧化硅、19.5g USP 级二氧化钛、6.9g 樱桃香精粉和 11.3g 香蕉香精粉混合来制备载体。

[0328] 将 4 克根据实施例 7 制备的阿奇霉素微丸 (含有 2g 阿奇霉素) 与 20g 所述载体混合于 100mL 塑料瓶中,以提供用于口服悬浮剂的粉剂混合制剂。加入 60mL 水后经手动振荡,该粉剂混合物形成均匀悬浮剂。由此形成的悬浮剂可提供令人愉悦的味道和口感并且易于吞咽。

[0329] 使用美国专利号 6,984,403 记载的方法测试由此制备的粉剂混合物的体外溶出,并与市售的缓释悬浮剂产品 (ZMAX[™], Pfizer 生产的用于口服悬浮剂的阿奇霉素延释制剂) 进行比较。用于口服悬浮剂的 ZMAX[™] (阿奇霉素延释制剂) 为单剂液体抗生素,用于治疗某类轻度至中度的细菌感染,包括急性细菌性鼻窦炎 (ABS) 和社区获得性肺炎 (CAP)。ZMAX[™] 提供了单剂、高剂量 (即,患者只需一次服用一剂) 的全程治疗。

[0330] 根据本实施例制备的粉剂混合物和 ZMAX[™] 之间体外溶出结果的比较如图 6 所示。结果显示根据本发明制备的缓释微丸能提供与使用差异很大的组合物和方法制备的其它延释悬浮剂 (例如 ZMAX[™]) 相当的阿奇霉素缓释曲线。此外,结果还显示出高剂量 (2g 以上) 易于配剂到本实施例所述的含有球形微丸的粉剂混合物中。

[0331] 实施例 9 用于口服悬浮剂的阿奇霉素球形微丸的稳定性

[0332] 通过测量外观、pH、水分含量、药物含量和纯度以及阿奇霉素的体外溶出来评价根据实施例 7 和实施例 8 制备的用于口服悬浮剂的球形微丸中阿奇霉素的稳定性。将微丸与载体 (如实施例 8 所述) 包装到高密度聚乙烯瓶中,并将该瓶储存在 25℃ /60% RH 和 40℃ /75% RH 的稳定性试验箱中。

[0333] 利用 HPLC 法,在以下条件下测量用于口服悬浮剂的阿奇霉素球形微丸中的药物含量:

[0334] 柱:5 微米反相 C-18 柱,直径 4.6mm,长 100mm

[0335] 流动相 A:0.05% 三氟乙酸的水溶液

[0336] 流动相 B:0.05% 三氟乙酸的乙腈溶液

[0337] 柱温:40℃

[0338] 流速 :0.7mL/min

[0339] 检测波长 :205nm

[0340] 下表显示了稳定性测试结果。结果显示根据本发明制备的用于口服悬浮剂的阿奇霉素球形微丸至少在 12 个月内保持稳定。

[0341]	储存条件	阿奇霉素浓度 (mg)					
		初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月
	25°C/60%RH	83.0	84.9	84.0	84.7	84.3	83.2
	40°C/75%RH	83.0	79.7	85.0	82.0	80.9	未测量

[0342]	储存条件	回收的阿奇霉素相对于初始阿奇霉素浓度的百分数 (%)					
		初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月
	25°C/60%RH	100	102.3	101.2	102.0	101.5	100.2
	40°C/75%RH	100	96.1	102.4	98.8	97.4	未测量

[0343]	储存条件	阿奇霉素缓释 (SR) 微丸的 pH					
		初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月
	25°C/60%RH	9.06	8.83	8.92	9.08	9.33	9.35
	40°C/75%RH	9.06	8.84	9.09	9.16	8.94	未测量

[0344]	储存条件	阿奇霉素 SR 微丸的水分含量 (%)					
		初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月
	25°C/60%RH	0.44	0.48	0.63	0.69	0.56	0.51
	40°C/75%RH	0.44	0.76	0.62	0.68	0.52	未测量

[0345]	储存条件	阿奇霉素 SR 微丸的外观					
		初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月
	25°C/60%RH	白色、未结块、无粘性	相同	相同	相同	相同	相同
	40°C/75%RH	白色、未结块、无粘性	相同	相同	相同	相同	未测量

[0346] 实施例 10 万乃洛韦缓释球形微丸的制备

[0347] 根据实施例 1 所述的方法, 将 100g 万乃洛韦、50g NF 级氢化棉籽油 (STEROTEX[®], Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素、(AVICEL[®], FMC Biopolymers 的产品)、0.04gBHA 和 22g 预胶化淀粉 (STARCH1500[®], Colorcon 公司的产品) 的干燥混合物与水-丙二醇混合物 (60 : 40 = v : v) 混合为湿物质, 再经挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。或者, 根据实施例 2 所述的方法将干燥混合物混合为湿物质, 再经挤出、粉碎、干燥并加热以形成干的非球形微丸。可将由此制备的微丸与实施例 8 所述载体类似的载体进一步混合以得到用于口服悬浮剂的粉末混合物。通过单剂治疗方案, 即, 每次治疗一剂 (1g 以上万乃洛韦), 可将该悬浮剂用于治疗或预防病毒感染。

[0348] 实施例 11 抗酸剂缓释球形微丸的制备

[0349] 根据实施例 1 所述的方法, 将 853.3g USP 级氢氧化铝、426.7g 氢氧化镁、80g NF 级氢化棉籽油 (STEROTEX[®], Abitec 公司的产品)、144gNF 级微晶纤维素 (AVICEL[®], FMC Biopolymers 的产品) 和 96g 预胶化淀粉 (STARCH1500[®], Colorcon 公司的产品) 的

干燥混合物混合为湿物质,再挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。由此制备的微丸为球形,水分含量为 2.6% w/w。

[0350] 根据实施例 1 所述的方法,将 65g 磷酸三钠、20g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX**[®], Abitec 公司的产品)、9g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL**[®], FMC Biopolymers 的产品) 和 6g 预胶化淀粉 (**STARCH1500**[®], Colorcon 公司的产品) 的另一种干燥混合物混合为湿物质,再挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。由此制备的微丸为球形。

[0351] 通过将 9 重量份的含有氢氧化铝和氢氧化镁的干燥球形微丸和 1 重量份的含有磷酸三钠的干燥球形微丸充分混合来制备微丸混合物,并且在马体内测试抗酸剂活性。

[0352] 实施例 12 维生素-矿物质缓释球形微丸的制备

[0353] 根据实施例 1 所述的方法,将 100g 维生素(诸如维生素 A、B、C、D 和 E)、矿物质(诸如钙、铁和锌)或它们的混合物、50g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX**[®], Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL**[®], FMC Biopolymers 的产品)、0.04g BHA 和 22g 预胶化淀粉 (**STARCH1500**[®], Colorcon 公司的产品) 的干燥混合物混合为湿物质,再挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。或者,根据实施例 2 所述的方法将干燥混合物混合为湿物质,再挤出、粉碎、干燥并加热以形成干的非球形微丸。可将由此制备的微丸与调味剂例如糖蜜粉末或与实施例 8 所述载体类似的载体混合以得到用于口服悬浮剂的粉末混合物。可将所述粉末混合物作为主动摄取物给予动物例如马或作为口服悬浮剂给予人类患者。通过单剂治疗方案,即,每天一剂(1g 以上维生素、矿物质或它们的混合物),该悬浮剂可用于将维生素和矿物质长效供给需要补充该类物质的人类或动物受试者。

[0354] 实施例 13 熊去氧胆酸缓释球形微丸的制备

[0355] 根据实施例 1 所述的方法,将 100g 熊去氧胆酸、50g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX**[®], Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL**[®], FMC Biopolymers 的产品)、0.04g BHA 和 22g 预胶化淀粉 (**STARCH1500**[®], Colorcon 公司的产品) 的干燥混合物混合为湿物质,再挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。或者,根据实施例 2 所述的方法,将干燥混合物混合为湿物质,再挤出、粉碎、干燥并加热以形成干的非球形微丸。可将由此制备的微丸与调味剂例如糖蜜粉末或与实施例 8 所述载体类似的载体混合以得到用于口服悬浮剂的粉末混合物。可将所述粉末混合物作为口服悬浮剂供给人类患者。通过单剂治疗方案,即,每天一剂(1g 以上熊去氧胆酸),该悬浮剂可达到溶解患者体内胆结石和治疗原发性胆汁性肝硬化和其它胆汁淤积性疾病(cholestatic diseases)(包括脂肪肝)的目的。

[0356] 实施例 14 二甲双胍缓释球形微丸的制备

[0357] 根据实施例 1 所述的方法,将 100g 二甲双胍或其药学上可接受的盐(单独或与另一抗糖尿病药的组合,所述抗糖尿病药选自磺酰脲类(例如,格列本脲)、噻唑啉二酮(thiazolidinedione)类(例如,罗格列酮、吡格列酮)或 DPP-4 抑制剂(例如,佳糖维(Januvia)))、50g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX**[®], Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL**[®], FMC Biopolymers 的产品)、0.04g BHA 和 22g 预胶化淀粉 (**STARCH1500**[®], Colorcon 公司的产品) 的干燥混合物混合为湿物质,再挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。或者,根据实施例 2 所述的方法,将干燥混合物混合为湿物质,再挤出、粉碎、干燥并加热以形成干的非球形微丸。由此制备的微丸可与调味剂例如

糖蜜粉末或与实施例 8 所述载体类似的载体混合以得到用于口服悬浮剂的粉末混合物。可将粉末混合物作为口服悬浮剂供给人类患者。通过单剂治疗方案,即,每天一剂(1g 以上活性药物),该悬浮剂可用于治疗糖尿病。

[0358] 实施例 15 多烯磷脂酰胆碱缓释球形微丸的制备

[0359] 根据实施例 1 所述的方法,将 100g 多烯磷脂酰胆碱、50g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX[®]**, Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL[®]**, FMC Biopolymers 的产品)、0.04g BHA 和 22g 预胶化淀粉 (**STARCH 1500[®]**, Colorcon 公司的产品)的干燥混合物混合为湿物质,再经挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。或者,根据实施例 2 所述的方法,将干燥混合物混合为湿物质,再经挤出、粉碎、干燥并加热以形成干的非球形微丸。由此制备的微丸能以缓释的方式释放活性剂并可与调味剂例如糖蜜粉末或与实施例 8 所述载体类似的载体混合以得到用于口服悬浮剂的粉末混合物。可将粉末混合物作为口服悬浮剂供给人类患者。通过单剂治疗方案,即,每天一剂(1g 以上活性药物),该悬浮剂可用于降低升高的肝酶水平,治疗肝脏脂肪变性或其它肝异常。

[0360] 实施例 16 加巴喷丁缓释球形微丸的制备

[0361] 根据实施例 1 所述的方法,将 100g 加巴喷丁、50g NF 级氢化棉籽油 (**STEROTEX[®]**, Abitec 公司的产品)、28g NF 级微晶纤维素 (**AVICEL[®]**, FMC Biopolymers 的产品)、0.04g BHA 和 22g 预胶化淀粉 (**STARCH 1500[®]**, Colorcon 公司的产品)的干燥混合物混合为湿物质,再经挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。或者,根据实施例 2 所述的方法,将干燥混合物混合为湿物质,再经挤出、粉碎、干燥并加热以形成干的非球形微丸。可将微丸与调味剂例如糖蜜粉末或与实施例 8 所述载体类似的载体混合以得到用于口服悬浮剂的粉末混合物。可将粉末混合物作为口服悬浮剂供给人类患者。通过单剂治疗方案,即,每天一剂(1g 以上活性药物),该悬浮剂可达到治疗癫痫发作或其它神经性异常的目的。

[0362] 实施例 17 不同加热条件下制备的葡糖胺微丸体外溶出的比较

[0363] 使用标准 UPS 溶出仪 I(篮)进行本发明所制备的微丸的体外溶出试验。方法具体如下:

[0364] 仪器:USP 溶出仪 I(篮)

[0365] 介质:USP 模拟胃液(不含酶)

[0366] 介质体积:500mL

[0367] 温度:37℃

[0368] 搅拌速度:50RPM

[0369] 样品体积:1mL(不补充新介质)。

[0370] 在充入 HPLC 小瓶前,将每种样品使用 10 微米过滤器过滤。通常的取样时间为:0.5、1、2、4、8、16 和 24 小时。

[0371] 24 小时后,使用机械混合器将剩余的微丸物质(软胶状)在介质中搅匀以形成均一的分散体,然后使用 10 微米过滤器过滤所述分散体并作为“100%释放”的样品,利用 HPLC 进行分析。利用以下方程,基于“100%释放”,对所有前述样品(0.5-24 小时)的体外释放(%)值进行归一化:

[0372] %释放 = $100 \times (\text{前述样品中的药物浓度}) / (\text{“100\%释放样品”中的药物浓度})$ 。

[0373] 具体如下所述,利用 HPLC 法分析介质样品中的药物浓度。

[0374] 将具备以下条件的离子交换 HPLC 法用于葡糖胺分析:

[0375] 柱:Hamilton RCX-10

[0376] 流动相:10mM NaOH 的水溶液,经 0.8 微米过滤器过滤

[0377] 流速:1.2mL/min

[0378] 柱温:30℃

[0379] 进样量:50 μL

[0380] UV 检测波长:209nm

[0381] 运行时间:7min

[0382] 具备以下条件的反相 HPLC 法用于曲马多的分析:

[0383] 系统:能进行二元梯度洗脱和 UV 检测的 HPLC 系统

[0384] 柱:Luna C185 μ 4.6×250mm, Phenomenex 的产品

[0385] 流动相 A:0.1% v/v 三氟乙酸的水溶液,经 0.8 微米过滤器过滤

[0386] 流动相 B:0.1% v/v 三氟乙酸的乙腈溶液,经 0.8 微米过滤器过滤

[0387] 柱温:40℃

[0388] 流速:1mL/min

[0389] 进样量:5 μL

[0390] UV 检测波长:270nm

[0391] 运行时间:5min

[0392] 洗脱:在 65% (v/v) 流动相 A 和 35% (v/v) 流动相 B 下进行等度洗脱

[0393] 从葡糖胺球形微丸溶出的体外溶出结果如图 7 所示。很明显,干燥、加热条件对葡糖胺释放具有很大影响。分两步分别进行干燥和加热的(“微丸在 40℃干燥和在 75℃下加热”)的微丸显示出所需的释放曲线,即,在第一个小时内释放约 40%而在接下来的 23 小时内以接近 0 级动力学(线性)的方式释放剩余的葡糖胺。该 2 步溶出曲线是根据本发明的某些实施方式制备的微丸的特征之一,其中,初始快速释放约 40%的药物负荷,使释放行为(即,负荷剂量)快速开始,而第二阶段的延长释放使得药物的具有长效作用(即,维持剂量)。在一个步骤中,于 40℃下干燥、加热 30 分钟或 75℃下干燥、加热 30 分钟微丸在约 12 小时内释放约 85-90%的药物,不能提供与前述微丸相同的延长释放。该研究结果显示出分别在 40℃下干燥 10 分钟和在 75℃下(高于蜡状剂的熔点)加热 15 分钟可赋予微丸缓释性能。

[0394] 实施例 18 未使用蜡状剂制备的微丸中葡糖胺的体外溶出

[0395] 使用类似于实施例 1 所述的方法制备通常用于缓释产物的球形微丸,所述球形微丸含有葡糖胺和非蜡状油(玉米油和大豆油)或含氢聚合物(hydrogen-forming polymer)(羟丙基甲基纤维素或 HPMC),并利用实施例 17 分析葡糖胺的方法来检测。结果显示非蜡状剂(玉米油、大豆油或 HPMC)不能提供与蜡状剂(氢化棉籽油)相同的缓释性能。实际上,未使用蜡状剂制备的微丸在第一个小时内释放其药物负荷的约 80%以上(图 8)。

[0396] 实施例 19 盐酸曲马多缓释球形微丸的制备

[0397] 根据实施例 1 所述的方法,将 750g 盐酸曲马多(Degussa)、750g NF 级氢化棉籽油(**STEROTEX®**, Abitec 公司的产品)和 1000g NF 级微晶纤维素(**AVICEL®**, FMC

Biopolymers 的产品) 的干燥混合物与约 900 克水混合为湿物质,再经挤出、滚圆、干燥并加热以形成干燥球形微丸。由此制备的微丸为球形,水分含量为 0.42% w/w。对微丸进行体外溶出测试,所述微丸显示了特征性的两阶段溶出曲线,开始快速释放约 35%,接下来是 24 小时的延长释放(图 9)。在马体内测试这些微丸的药物动力学曲线。

[0398] 实施例 20 盐酸曲马多缓释球形微丸的药物动力学研究

[0399] 将根据实施例 19 制备的曲马多缓释球形微丸(撒于饲料的上层(topdress)),以 10mg/kg 的剂量通过口服给予 6 匹体重约为 600kg 的健康成年马。将曲马多活性剂撒于饲料的上层,以 10mg/kg 的剂量通过口服给予 12 匹体重约为 600kg 的健康成年马。在第 0 天给予口服单剂后,以服用后的不同时间间隔收集所有马的血液样品并分析曲马多和主要的活性代谢物 M1。

[0400] 将盐酸曲马多缓释球形微丸通过口服给药后(图 10)和将未制剂的盐酸曲马多通过口服给药后(图 11)的马体内的曲马多和 M1 的药物动力学曲线显示出,与未制剂的药物相比较,如上所述制备的曲马多缓释球形微丸显示出能在延长的时间段内输送相应血浆浓度的曲马多。

[0401] 实施例 21 抗酸剂缓释球形微丸的抗酸活性评价

[0402] 本研究的目的是评价两种抗酸剂缓释球形微丸制剂对马胃内 pH 的缓冲能力。一种制剂是根据实施例 11 制备的含有氢氧化铝和氢氧化镁的球形微丸。另一种制剂是根据实施例 11 制备的含有氢氧化铝和氢氧化镁的球形微丸与含有磷酸三钠的球形微丸以 9 : 1 的比例形成的组合物。将抗酸剂缓释球形微丸撒于饲料的上层并通过口服给予体重约 500-650kg 并且内置 pH 电极的 6 匹马。将口服给药后不同时间间隔的测量与基准的(baseline)胃 pH 测量相比较(图 12)。结果表明,配制到根据实施例 11 制备的缓释球形微丸中的抗酸剂显示出能在延长的时间段内影响胃的 pH。

[0403] 本说明书参考的和 / 或本申请数据表中列举的所有上述美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物一起整体引入本文作为参考。

[0404] 由上述可以理解的是,尽管本文出于说明的目的而描述了本发明的具体实施方式,但是可在不脱离本发明的精神和保护范围内对本发明做出各种改变。因此,除了受所附的权利要求书的限制外,本发明不受任何限制。

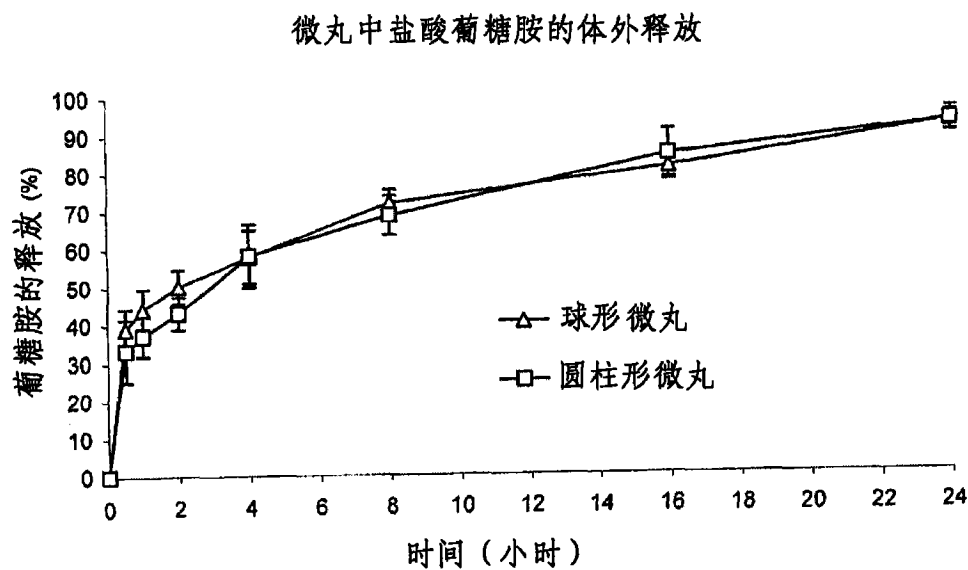


图 1

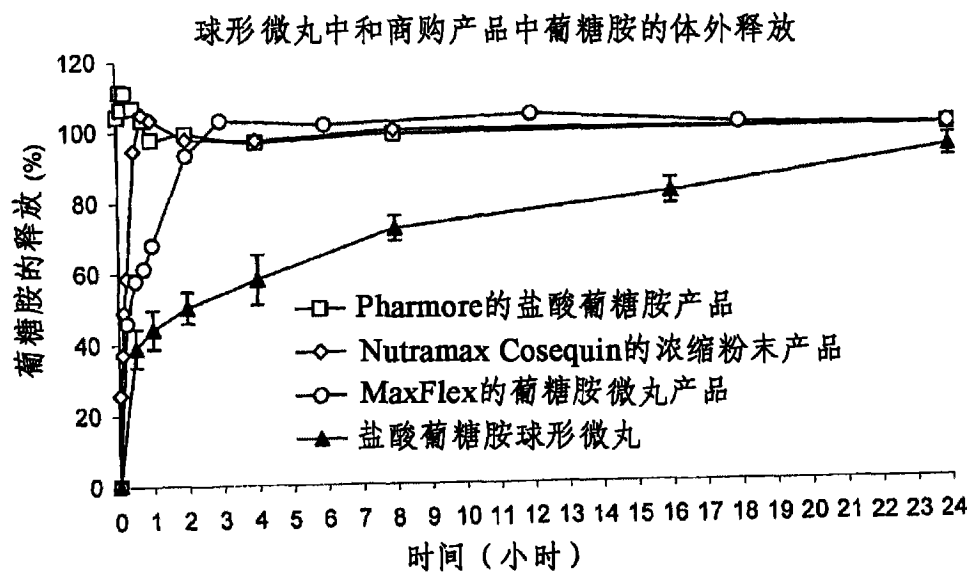


图 2

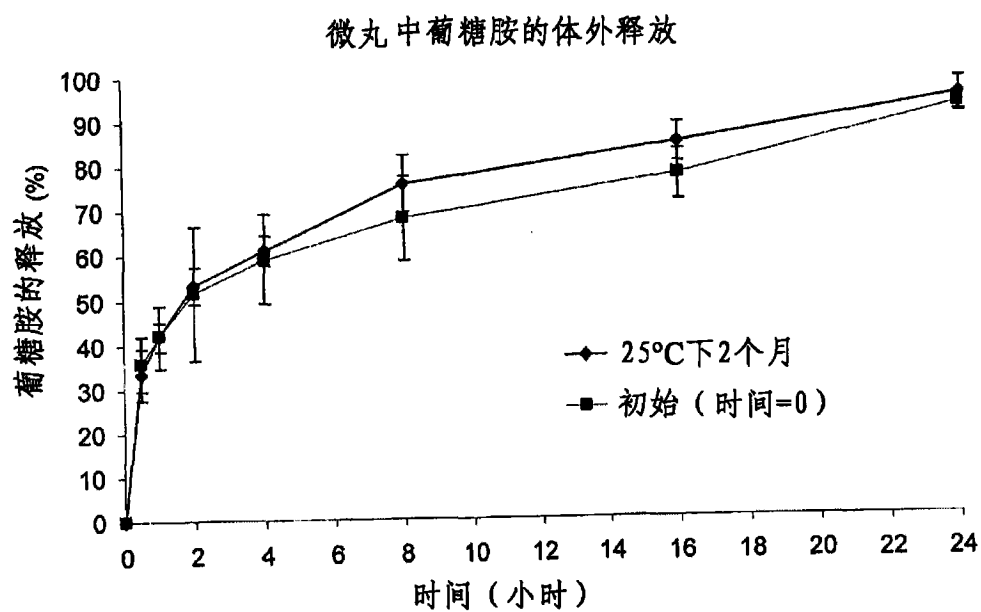


图 3

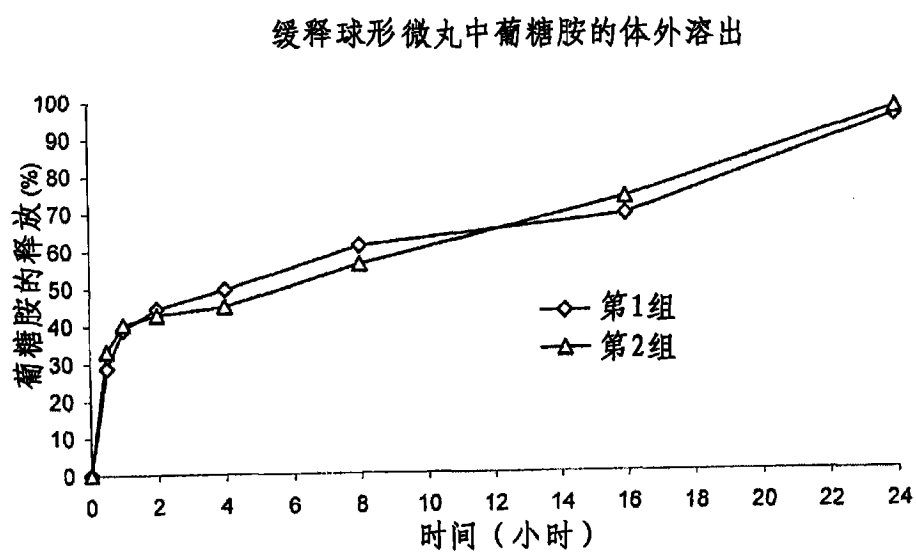


图 4

含有盐酸曲马多的球形微丸的体外溶出

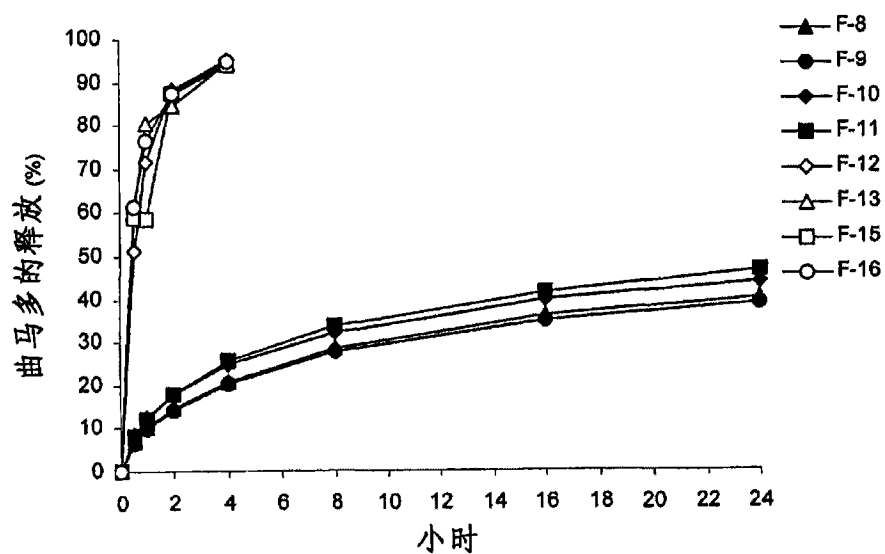


图 5

缓释球形微丸和Zmax产品中阿奇霉素的体外溶出

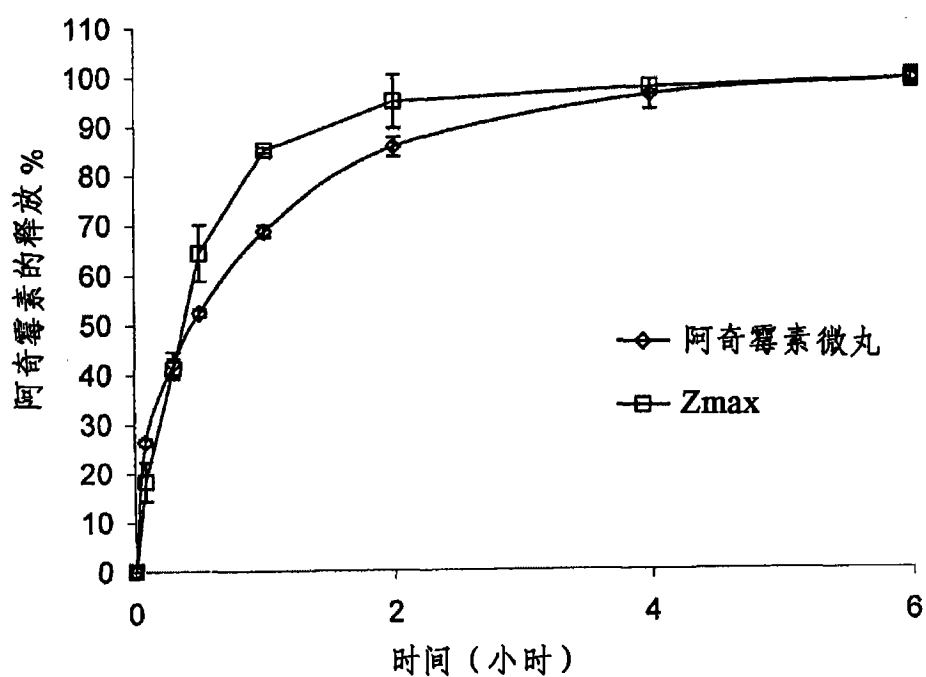


图 6

含有葡萄糖胺的球形微丸的体外溶出

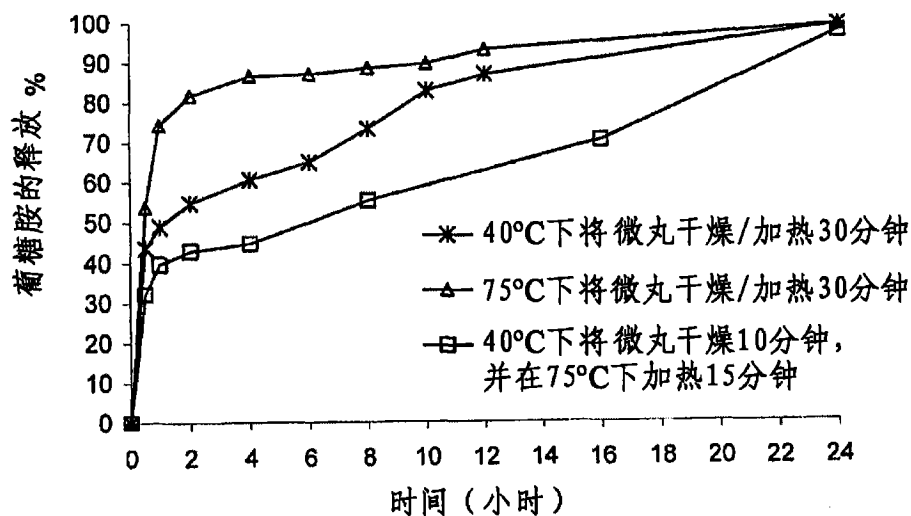


图 7

含有葡萄糖胺的球形微丸的体外溶出

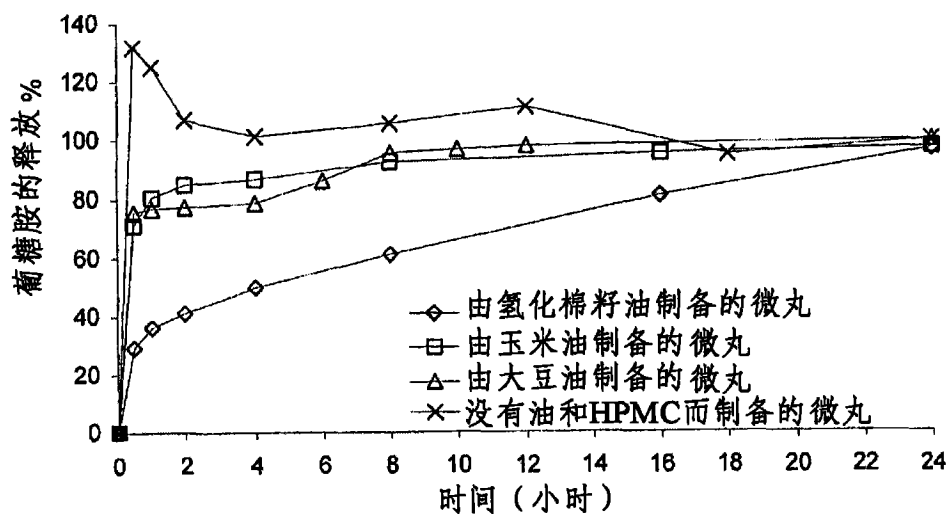


图 8

含有盐酸曲马多的球形微丸的体外溶出

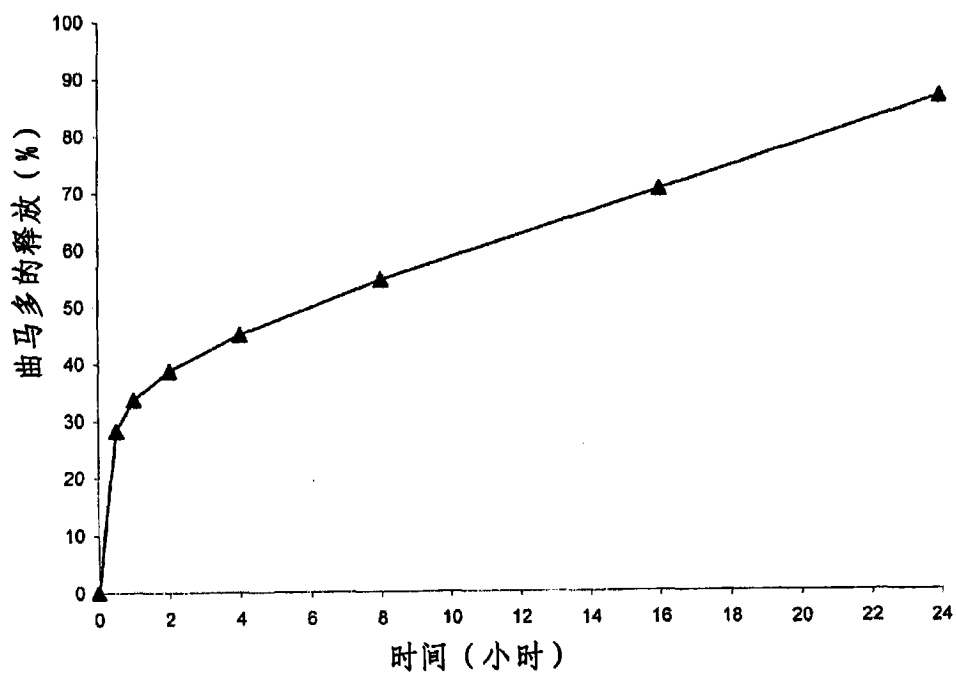


图 9

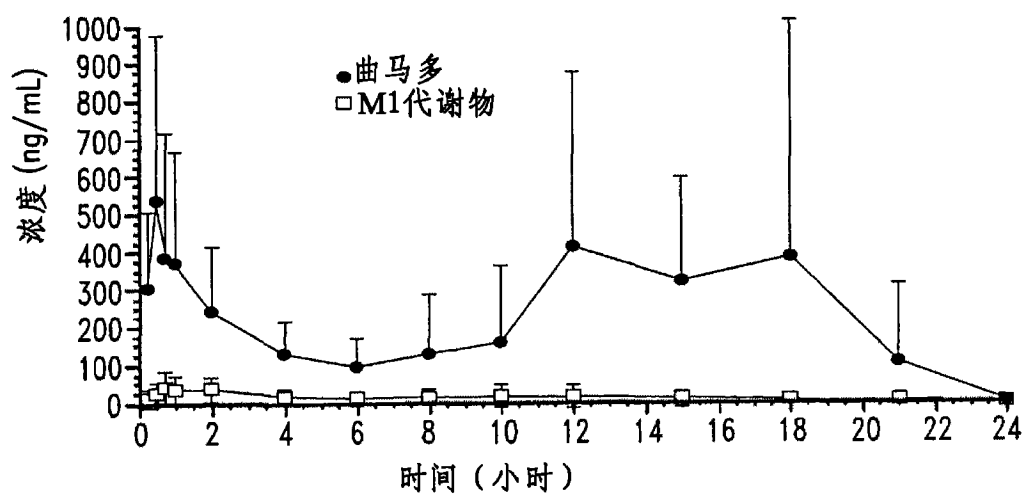


图 10

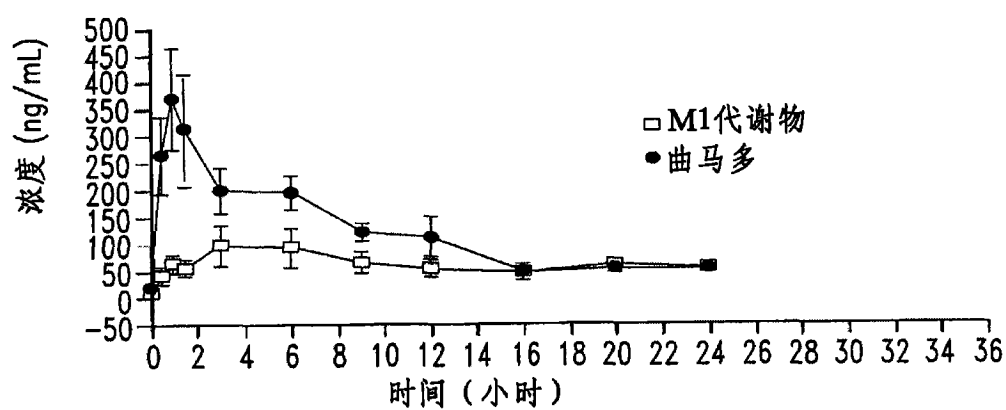


图 11

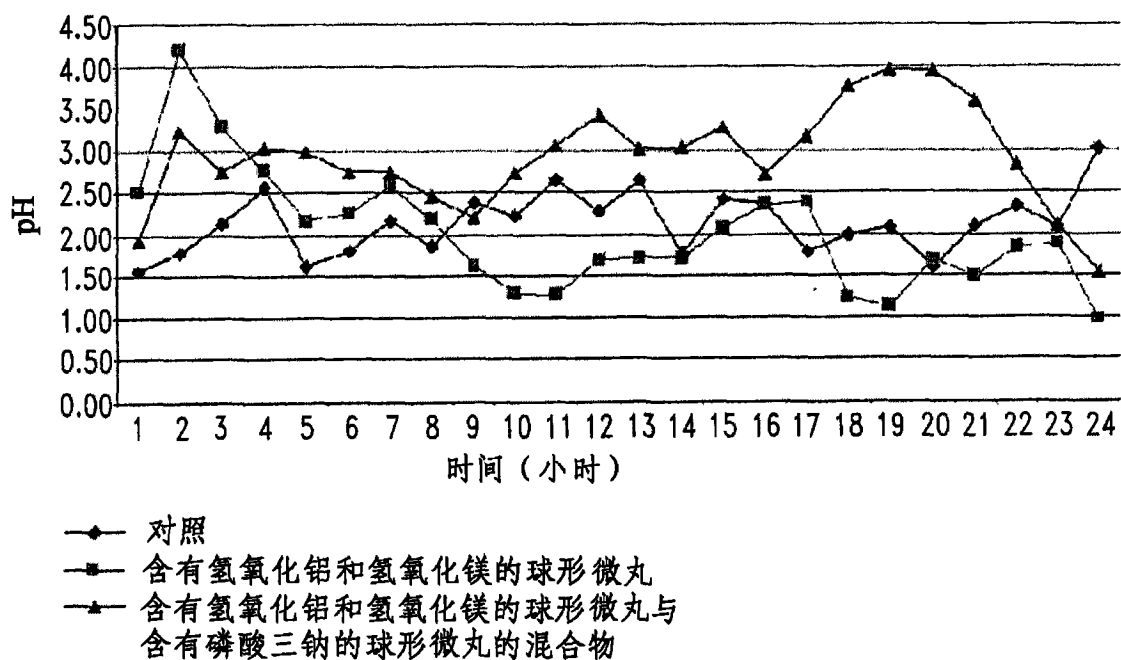


图 12