[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 9/16
A61K 31/135
A61K 9/50

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03814767.X

[43] 公开日 2005 年 8 月 31 日

[11] 公开号 CN 1662223A

[22] 申请日 2003.6.25 [21] 申请号 03814767.X
[30] 优先权
[32] 2002. 6.27 [33] EP [31] 02077587.0
[86] 国际申请 PCT/EP2003/006831 2003.6.25
[87] 国际公布 WO2004/002398 英 2004.1.8
[85] 进入国家阶段日期 2004.12.24
[71] 申请人 西拉格股份公司
地址 瑞士沙夫豪森
[72] 发明人 B·斯特朗 M·克勒姆克斯
D·巴赫曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘维升 邹雪梅

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 含水溶性活性成分的球形微丸

[57] 摘要

制备球形微丸的方法，该球形微丸含有(a)在水中能够溶解、易于溶解或十分易溶的水溶性活性成分，特别是具有≥0.5g/ml 的水溶性；(b)滚圆剂；(c)干燥润滑剂，所述方法包括制备活性成分、滚圆剂、干燥润滑剂的混合物；和相对于混合物的总重量低于 5%w/w 的量的水；挤出该混合物以获得挤出物；并滚圆挤出物以形成球形微丸。本发明进一步涉及通过该方法获得的微丸利以及含有该微丸的缓释口服剂型。

ISSN1008-4274

1. 制备包含

（a）在水中能够溶解、易于溶解或十分易溶的且优选具有≥0.5g/ml 的水溶性的水溶性活性成分；

（b）滚圆剂；

（c）干燥润滑剂

的球形微丸的方法，所述方法包括制备活性成分、滚圆剂、干燥润滑剂的混合物和相对于混合物的总重量低于 5%w/w 的量的水；挤出所述混合物以获得挤出物；滚圆此挤出物以形成球形微丸。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中微丸随后被用合适的包衣物质包衣。

3. 球形微丸，其包含

（a）在水中能够溶解、易于溶解或十分易溶的且优选具有≥0.5g/ml 的水溶性的水溶性活性成分；

（b）滚圆剂；

（c）干燥润滑剂。

4. 如权利要求 3 所述的球形微丸，其包含

（a）从 0.1 至约 50%的在水中能够溶解、易于溶解或十分易溶的且优选具有≥0.5g/ml 的水溶性的水溶性活性成分；

（b）从约 25%至约 90%的滚圆剂；

（c）从约 2%至约 50%的干燥润滑剂。

5. 如权利要求 3 所述的球形微丸，其包含

（a）从约 1%至约 40%的在水中能够溶解、易于溶解或十分易溶的且优选具有≥0.5g/ml 的水溶性的水溶性活性成分；

（b）从约 20%至约 70%的滚圆剂；

（c）从约 10%至约 35%的干燥润滑剂。

6. 如权利要求 3 所述的球形微丸，其包含

（a）从约 1%至约 50%的曲马多或其药学上可接受的酸加成盐，特别是盐酸曲马多；

（b）从约 15%至约 90%的微晶纤维素；

（c）从约 10%至约 35%的甘油脂肪酯，特别是 C_{22-26} 脂肪酸单、二或三酸甘油酯混合物。

7. 如权利要求 3-6 中任一项所述的球形微丸，其中微丸具有低含水量。

8. 如权利要求 3-7 中任一项所述的球形微丸，其中微丸中的活性成分为曲马多或其药学上可接受的酸加成盐。

9. 如权利要求 3-8 中任一项所述的球形微丸，其是被包衣的。

10. 含有如权利要求 3-9 中任一项所述的球形微丸或包衣球形微丸的药物剂型。

11. 如权利要求 10 所述的剂型，其为用如权利要求 3-9 中的任一项的微丸或包衣微丸填充的胶囊。

12. 生产如权利要求 11 或 12 所述的药物剂型的方法，所述方法包括将微丸填充入合适的容器中，或特别是填充入胶囊中。

含水溶性活性成分的球形微丸

发明领域

本发明涉及制备含有水溶性药物的球形微丸的方法，该微丸可以被包衣，以及涉及通过该方法获得的微丸。本发明进一步涉及含有所述微丸的口服剂型。

发明背景

许多药物剂型制成单剂量单元形式，其允许活性成分以分离的量给药。最为常用的单元剂型无疑是片剂。在很多情况下都存在比以单一单元剂量给药释放的标准量更高或更低的剂量的需要。当需要较高剂量的时候，可以给药几个剂量单元，或者当需要较低剂量的时候，可以将单元剂型裂开，例如，片剂可以被分成两半。

许多情况下可能会要求以不符合这种模式的变化的剂量将活性成分给药。这对于例如不得不以十分具体的量给药的活性成分可能是必需的，例如，给药的量高度依赖于目标患者群体，或者给药剂量不得不根据患者的体重、性别或者年龄范围进行调整。在这些情况下采用诸如胶囊或小药囊的可变剂型或者多单元剂型是比较适合的。这些剂型含有配制于合适载体中的所需量的活性成分。

在胶囊或者小药囊中应用的显而易见的制剂为粉状制剂。但是，为了这个目的而使用粉状制剂不总是可能或合理的。例如，活性成分可能会对胃或者胃肠系统的其它部分太过刺激或者易于被胃液分解。在这些情况下活性成分必需通过合适的技术与环境因素保持分离开来一如包衣，例如通过对颗粒进行包衣，或者通过将其掺和入微丸或小球中。后者依次也可以被例如包衣，用以提供更进一步的保护，掩盖味道，或者影响活性成分的释放。

相当数量的活性成分需要特定的释放动力学或者延长的释放。在这些情况下采用所谓的缓释或者控释制剂。

对于在特定时间段时间内需要特定释放模式例如恒定释放的活性成分已经提出了控释制剂，即，没有峰值和下降的活性成分的释放。目前有避免活性成分的暂时性超剂量或剂量不足的多种控释制剂可提供。

对缓释制剂已经在通过一些途径延长活性物质的释放以维持更长一段时间

的治疗活性方面有所发展。缓释制剂典型的被应用于半衰期短的药物或者需要长时间段活性血浆水平的活性成分。在前一种情况中，可以避免如每天两次、每天三次或者每天四次等多倍日剂量用药法，这些用药法通常由于缺乏患者顺应性而会引起一些问题。缓释制剂也可应用于通过一次给药足够保持活性血浆水平持续例如几天或者甚至几个星期的较长时间段的慢性药物治疗的患者。

然而，术语“缓释”也经常用于在延长时间段期间显示出控制释放的制剂。

在缓释或者控释制剂的例子中，活性成分也可以被掺和入微丸中，其被影响活性成分的释放模式的合适的包衣物质包衣。

为了获得规则的以及可控制的释放，微丸需要制成规则的形状，更特别地是规则形状的球形。控制活性成分从微丸释放的一个重要因素就是与活性成分释放于其中的介质相接触的表面的量。不规则形状的微丸具有不规则的表面，将会导致活性成分释放不规则。而采用规则形状的微丸活性成分的释放则更易于被控制。

球形微丸的更进一步的优点在于它们更易于被包衣，此外，当微丸具有规则的圆形时包衣的厚度也将更加均匀。当微丸的尺寸分布窄的时候更是如此。与球形微丸相关联的另一个优点在于它们易于处理和填充入胶囊、小药囊或者其它的应用形式诸如瓶子中。

与包衣单一单元剂型诸如包衣片剂相比更倾向于包衣多单元剂型的进一步的原因在于剂量倾泄的危险。这种现象发生于当在包衣过程中有所不希望的龟裂时，其可能在生产过程中引起，或者在处理制剂时由患者引起，或者由对其非自觉的咀嚼引起。包衣壳层上小的龟裂或爆裂将引起内含物与体液的接触使活性成分释放。如果是单一单元剂量释放的活性的量显然要比用多单位剂型如微丸高出许多。

球形微丸的生产通常是通过将水加入活性成分和合适的滚圆剂以及任选其它的组分的干混合物中并且将由此形成的湿块通过小孔（典型的约 1mm）挤出。水在该过程中作为润滑剂并且减少摩擦和挤出过程中产生的热量。随后挤出的物质被放入到高速旋转的滚圆机中。在这个步骤中挤出物破碎并滚圆成丸，其尺寸由挤出孔的尺寸决定。挤出物需要充分的湿润以便挤出、充分的干燥以便破碎以及充分的湿润以便滚圆，而不能过于湿润，这将导致微丸的凝结和粘结。在这个过程步骤中，湿团的含水量是至关重要的。

使干燥混合物能够被挤出所需的水的含量典型的十分的高。在滚圆时发生微丸的致密化并且挤出物中过量的水转移到微丸的表面，这使微丸粘结到滚圆机壁和平皿上。

当使用这种方法理论的时候，在挤出时许多活性成分产生粘团块，它们在高速旋转时不易被破碎。这似乎是当采用水溶性活性成分时的情形。显然，这样的水溶性活性成分在混合物中充当附加的粘合剂并且当放入滚圆机时阻止挤出物破碎和滚圆。在这种情况下挤出物滚圆成尺寸不均匀的微丸。

在接受湿挤压过程时是水溶性的并且产生粘团块的活性成分的一个具体的实例是止痛药曲马多，其典型地以其盐酸盐的形式被应用。盐酸曲马多的水溶性十分好并且随着溶解产生粘性溶液。该成分特别作为挤出混合物中的附加粘合剂，并阻止当高速旋转时挤出物破裂，从而滚圆形成尺寸不均匀的微丸。

与曲马多相关的一个问题在于其具有相对短的半衰期，因此需要多剂量用药法。在给药后的最初时间段期间最初的过剂量会导致副作用，相反剂量不足则会导致无疗效使得疼痛感重新出现。会出现过量问题是因为盐酸曲马多是一种口服活性纯激动剂类鸦片止痛药。类鸦片物质多年来被用作止痛药来治疗剧烈疼痛。然而它们通常会产生不希望出现的副作用，结果是不能总是重复地或以高剂量给药。然而临床经验表明，曲马多并没有许多典型的类鸦片止痛药的副作用，如呼吸困难、便秘、耐受性和滥用倾向。曲马多的非类鸦片和类鸦片的活性的“非典型”结合使其成为非常独特的药物。

因此，曲马多的缓释制剂被开发出来，比如 EP-A-624366 中所描述的那些。但是还需要改良性质的曲马多的缓释剂型，而球形微丸制剂就是这种剂型中的有吸引力的选择。更一般而言，需要水溶性活性成分的球形微丸制剂以及制备这种制剂的便利的方法。

本发明的目的是提供一种克服上述困难和问题的生产含有水溶性药物的球形微丸的方法。

发明概述

本发明涉及一种生产球形微丸的方法，该球形微丸包括

（a）在水中能够溶解的、易于溶解的或十分易溶的水溶性活性成分；

（b）滚圆剂

（c）干燥润滑剂，

所述方法包括制备活性成分、滚圆剂、干燥润滑剂的混合物；和相对于混合物的总重量低于 5%w/w 的量的水；挤出所述混合物以获得挤出物；并滚圆挤出物以形成球形微丸。

优选的是生产此处指定的球形微丸的方法，其中活性成分具有≥0.5g/ml 的水溶性。

在本方法优选的挤出过程中微丸随后用合适的包衣物质包衣。

在更进一步的方面本发明涉及能够获得的或者通过上面或在下文中指定的方法所获得的球形微丸。

在另一方面本发明涉及球形微丸，该球形微丸含有

（a）在水中能够溶解的、易于溶解的或十分易溶的水溶性活性成分；其具有≥0.5g/ml 的水溶性；

（b）滚圆剂；

（c）干燥润滑剂。

优选的是如此处所规定的球形微丸其中活性成分具有≥0.5g/ml 的水溶性。

具体的实施方案是包衣的按照本发明的球形微丸。

本发明的微丸可以被应用于立即释放产品，或者尤其应用于缓释产品。

在另一方面，本发明涉及包含水溶性活性成分的球形微丸，所述微丸具有低含水量。

在更进一步的方面，本发明涉及包含如此处所述的球形微丸或者包衣的球形微丸的药物剂型。优选的这种剂型为用所述微丸或包衣的微丸填充的胶囊。

在另一方面，本发明涉及包含有效量的水溶性活性成分的缓释药物口服剂型，其中活性成分被制备入如此处描述的球形微丸中。

在本发明的一个优选方面，微丸中的活性成分为曲马多，或者其药学上可接受的酸加成盐。

在更优选的实施方案中，本发明涉及含有有效量的曲玛多，或其药学上可接受的盐的缓释口服药物制剂，制成球形微丸，其被合适的缓释包衣物质包衣。尤其感兴趣的为含有此处定义的微丸的胶囊。

本发明的缓释口服剂型是一天两次（b.i.d）给予人类患者，尤其是以一天一次为基础。

在另一方面，本发明涉及生产药物剂型的方法，所述方法包括将微丸填充到

合适的容器中。优选地，在优选的方面该容器为胶囊。

此外，本发明涉及治疗患有疼痛的恒温动物的方法，所述方法包括给予包含有效量的曲玛多或者其药学上可接受盐的口服剂型，所述剂型如此处所述。

发明详述

除非另外指明，任何的百分比均为相对于组合物的总重量或者微丸的总重量的重量/重量比（w/w）。使用的时候，单数包括复数并且反过来复数包括单数。

术语“球形微丸”是指包括微丸、珠体或者或多或少规则形状的球体。在本发明的特定实施方案中形状是圆的或者大约是圆的，即，具有或接近小球的形状。

微丸的平均尺寸可以不同但是优选直径在约 0.1mm 至 3mm 的范围内，特别地，从约 0.5mm 至约 2mm，更优选地为约 1mm。

微丸的尺寸分布可以不同但是大体优选其具有有限的差异。其可以在 10-20%的范围内变化。尺寸分布可以以统计学方式变化，即，以钟型曲线的形式，其中例如 90%或例如 95%数量的微丸的如上文所述的平均尺寸在约 10%至约 20%的尺寸范围内变化。

掺和入本发明的微丸的活性成分在水中是能够溶解的、易于溶解的或者十分易溶的。术语能够溶解的、易于溶解的或十分易溶的具体如在欧洲药典中的定义。后者指定“能够溶解的”为活性成分的水溶性为每克溶质 10-30ml 的范围；术语“易于溶解的”指活性成分的水溶性为每克溶质 1-10ml 的范围；术语“十分易溶的”指活性成分的水溶性为每克溶质小于 1ml。按照本发明的在球形微丸中的以及在制备所述球形微丸方法中的、根据本发明的剂型的、制备所述剂型的方法中的、治疗方法中的或者依据本发明的任何其它特征或方面中的优选的活性成分为易溶的或十分易溶的那些活性成分。尤其感兴趣的为具有≥0.5 g/ml 的水溶性的那些活性成分。

特别的活性成分为在与水和/或其它在挤出混合物中所采用的赋形剂的接触中形成粘团块的那些。尤为特别的，依据本发明用于微丸中的活性成分为在被挤出和滚圆的混合物中作为附加粘合剂的那些。水溶性活性成分的例子有盐酸曲马多、盐酸氯丙嗪、盐酸苯海拉明、安乃近、硝酸益康唑、雷贝拉唑钠、氢溴酸加兰他敏、特康唑等。

活性成分以相对于微丸的总重量而言从约 0.1 至约 50%，优选从约 1 至约 45%，更优选是从约 10 至约 40%，或者从约 20%至约 40%，或者从约 30%至约 35

%w/w 的量存在。

本发明的微丸进一步地包含滚圆剂，其可以为任何合适的药学上可接受的物质，其能够与活性成分一起形成球形微丸。优选的滚圆剂为微晶纤维素。合适的可采用的微晶纤维素，例如，以商品名“Avicel™”销售的产品。滚圆剂以相对于微丸总重量从约 15%至约 90%，优选从约 20%至约 70%w/w，更优选从约 30%至约 50%，或者从约 35%至约 45%w/w 的量存在。

任选地，微丸可以含有其它药学上可接受的载体或成分，例如粘合剂、填充剂、以及着色剂。合适的粘合剂，其中的一些也可以促进微丸的控释性质，包括水溶性聚合物，例如，水溶性羟烷基纤维素诸如羟丙基纤维素，或者水不溶性聚合物，例如丙烯酸酯聚合物或共聚物，或者烷基纤维素诸如乙基纤维素。合适的填充剂包括乳糖或者胶态二氧化硅。微丸中这些其它成分的量将是相对少的，例如，相对于微丸的总重量而言低于约 30%，或约 20%，或低于约 10%或者约 5%w/w。

微丸中还包括干燥润滑剂。除了提供润滑作用外，干燥润滑剂还使物质在含水量很低的条件下挤出从而减少在滚圆机中观察到的粘结。

干润滑剂优选为单、二或三甘油酯，或它们的任意混合物。适合的单、二或三甘油酯为甘油和一种或多种脂肪酸的单、二或三酯。单、二或三甘油酯可以含有相同的或不同的脂肪酸残基或它们的混合物，例如从天然油的皂化作用中获得的工艺混合物。尤其感兴趣的为其中脂肪酸残基具有从 12 至 30 碳原子且是饱和的或部分不饱和的脂肪酸三甘油酯，其中的脂肪酸残基可以被取代，如被一或多个羟基官能团取代。优选的为从 C_{18-30} 脂肪酸衍生的单、二或三甘油酯，特别是从 C_{22-26} 脂肪酸衍生的。尤其优选感兴趣的为二十二烷酸单、双或三甘油酯。尤其适合的单、二或三甘油酯混合物为其中的二甘油酯组分占大部分，例如为大于甘油酯混合物的 50%或者为甚至大于 70%的那些。

干燥润滑剂优选在室温时为固体且其熔点或熔点范围在约 60℃至约 90℃，优选在约 70℃至 80℃。

特别适合的干燥润滑剂为以商品名“Compritol™888ATO”销售的甘油酯混合物，其为甘油的单、双和三二十二烷酸酯，双二十二烷酸酯部分是主要的，其熔点范围在约 69-74℃。

优选地，干燥润滑剂选自不影响活性成分的溶解行为的那些。

干润滑剂以相对于微丸总重量从约 2%至约 50%，优选从约 10%至约 40% w/w，更优选从约 20%至约 40%w/w，或者从约 30%至约 35%w/w 的范围内存在。

本发明的微丸具有低含水量。在特殊的实施方案中，微丸中的含水量相对于微丸的总重量低于 5%，更尤其的低于 3%，仍然尤其的低于 2%w/w。

本发明的特殊的实施方案为球形微丸，其含有

（a）从约 0.1 至约 50%的在水中能够溶解的、易于溶解的或十分易溶的水溶性活性成分，优选地具有≥0.5g/ml 的水溶性；

（b）从约 15%至约 90%的滚圆剂；

（c）从约 2%至约 50%的干燥润滑剂。

本发明的更特别的实施方案为球形微丸，其含有

（a）从约 1 至约 40%的在水中能够溶解的、易于溶解的或十分易溶的水溶性活性成分，优选地具有≥0.5g/ml 的水溶性；

（b）从约 20%至约 70%的滚圆剂；

（c）从约 10%至约 35%的干燥润滑剂。

本发明的更特别的实施方案为球形微丸，其含有

（a）从约 1%至约 50%的曲马多或其药学上可接受的酸加成盐，特别是盐酸曲马多；

（b）从约 15%至约 90%的微晶纤维素；

（c）从约 10%至约 40%的甘油脂肪酯，特别是 C_{22-26} 脂肪酸的单、二或三甘油酯。

本发明的更特别的实施方案为球形微丸，其含有

（a）从约 10%至约 40%的盐酸曲马多

（b）从约 20%至约 70%的微晶纤维素；

（c）从约 20%至约 40%的甘油脂肪酯，特别是 C_{22-26} 脂肪酸的单、二或三甘油酯。

本发明的更特别的实施方案为球形微丸，其含有

（a）从约 20%至约 40%的盐酸曲马多；

（b）从约 20%至约 40%的微晶纤维素；

（c）从约 20%至约 35%的甘油脂肪酯，特别是 C_{22-26} 脂肪酸的单、二或三甘油酯；

（d）少于约5%的水。

本发明的微丸可以通过在挤压过程之后滚圆来进行制造。这样在进一步的方面，本发明提供制备含有在此定义的水溶性活性成分的球形微丸的方法，所述方法包括含有活性成分、滚圆剂和干燥润滑剂的合适混合物的挤出，随后是滚圆步骤。

在挤出过程中所应用的混合物除了上述活性成分、滚圆剂和干燥润滑剂外，也可以含有一种或多种合适的载体物质和其它任选成分。挤出混合物中每一种成分的量与在此指定的最终产品中的量一致。少量的水可以被加入到混合物中。含水量优选保持在低水平，特别地，含水量被减低以使挤出混合物是干的或几乎是干的。此挤出混合物含有代替水的如上概述的干燥润滑剂，可使物质在较低的含水量的情况下被挤出从而减少在滚圆机中观察到的粘结。在特殊的挤出物中，水的量相对于挤出混合物的总重量而言大约为5%或更低，或者约3%或更低，或者约1.5%或更低，w/w。

挤出混合物中的成分可以以任意给定的顺序被混合到一起。在一种类型的实施方案中，干燥润滑剂在室温下被加入到活性成分和滚圆剂和少量水的混合物中。混合物随后被通过小孔挤出。后者的直径关系到最终由挤出物制得的微丸的尺寸。在某些实施方案中，小孔的直径在约0.5mm至2.0mm。可以在微高的温度进行挤出但是优选不采用加热。挤出的物质随后被放置入高速旋转的滚圆机中。

在本发明的具体的实施方案中，微丸随后用合适的包衣物质采用本领域公知的方法被包衣。包衣可以或为功能型包衣或为分散控制型包衣。

功能型包衣可以被应用于，例如，掩盖味道、保护微丸使其具有改良的稳定性（保质期）、或者便于识别（例如通过着色）。功能性包衣通常是薄膜衣，利用在药学领域中常规的任何薄膜包衣材料。优选使用含水薄膜包衣。

分散控制型包衣被设计为达到诸如控释或缓释的靶向释放曲线。合适的控释或缓释包衣物质包括水不溶性的蜡和聚合物，例如聚甲基丙烯酸酯，如Eudragit™聚合物，或者水不溶性的纤维素，特别是烷基纤维素，例如乙基纤维素。任选地，可包括水溶性聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮或水溶性的纤维素诸如羟丙基甲基纤维素或者羟丙基纤维素。可以被加入在其中的更进一步的组分为水溶性物质诸如聚山梨醇酯。尤其感兴趣的为乙基纤维素（“EC”）。优选地，加入合适的增塑剂。特别适合的包衣物质为以商品名Surelease™（Colorcon）销售的包衣物质，其是乙

基纤维素的分散体。

在特殊的实施方案中，本发明的微丸中所应用的活性成分为曲马多，其为化合物（1R,2R 或 1S,2S）-2-[（二甲氨基）甲基]-1-（3-甲氧苯基）-环己醇，其属于在环烷烃环上具有碱性氨基基团的止痛药环烷醇取代的苯酚酯类，在美国专利 3,652,589 中被公开。优选地曲马多以药学上可接受的盐的形式使用，尤其以其盐酸盐的形式。曲马多可以从 Gruenenthal 商购得到或者通过美国专利 3,652,589 中所描述的方法制得。

虽然由于曲马多活性成分的苦味，出于掩盖味道的目的该微丸可以被包衣，但是如果微丸被应用于胶囊剂型时，这可能就不重要了。

本发明的微丸可以被如此给药，如果需要作为控释或缓释制剂，但最优选的是被加入合适的口服给药剂型。因此，在进一步的方面，本发明提供单一口服剂型，其包括如此处所述的微丸，此微丸的量为使剂型包含加入到微丸中的有效量的活性成分。这种剂型的例子是小药囊。优选的剂型是胶囊。

在另一方面，本发明提供含有在此所述的球形微丸的口服剂型的制备方法，所述方法包括将球形微丸填充入合适的容器中，例如，填充入小药囊或胶囊中。

在特殊的实施方案中，本发明提供单一剂型，其包含在此所述的盐酸曲马多微丸，其含量可使剂型含有有效量的盐酸曲马多。这种剂型的特别的实施方案可以每单元含有从约 10mg 至约 100mg 盐酸曲马多，优选每个单元中含有约 15mg 至约 75mg 的盐酸曲马多，或者每个单元含有从约 25mg 至约 65mg 的盐酸曲马多。

本发明的球形微丸特别是它们被加入于其中的口服剂型在体外具有特殊的溶出速率，所述的剂型在相当长的一段时间内提供有效治疗作用，特别是口服给药后能持续至少 12 小时，更尤其为约 24 小时。较为特别的是含有盐酸曲马多的球形微丸和剂型的实例，本发明中的口服剂型更尤其是含有盐酸曲马多的剂型，其适于每 12 小时或每 24 小时给药。

本发明提供球形足够均匀的微丸以使它们可以方便的被包衣从而得到可用于缓释或控释应用的包衣微丸。此外，本发明的微丸具有较窄的尺寸分布这样它们可以具有均匀厚度的包衣。

本发明的微丸和来自它们的剂型是缓释剂型，即以控释模式，没有波峰和下降的方式释放活性成分特别是曲玛多。

在具体的方面，本发明提供治疗哺乳动物的疼痛症状特别是重度疼痛症状的

方法，所述方法包括给药活性成分为曲马多或其药学上可接受盐，特别是盐酸曲马多的球形微丸，所述微丸如此处所述，所述微丸以治疗所述疼痛或重度疼痛的症状的有效量被给药。优选地，所述方法包括以合适的口服剂型形式给药此微丸，例如，胶囊，其含有按照本发明的有效量的球形微丸。

实施例

实施例 1

将 1400g 盐酸曲玛多、1400mg 微晶纤维素以及 1200g 甘油二十二烷酸酯（Compritol 888 ATO™，Gattefosse）的干混合物用大约 60g 的水制成湿团状并且通过小孔（约 1mm）挤出。将挤出的物质放入高速旋转的滚圆机中（微丸的速度为 5 至 20ms^{-1}）。在这个步骤过程中挤出物破碎并且滚圆成微丸，尺寸由挤出孔的尺寸决定。挤出物易于破裂并且在湿度水平十分低的情况下生产出均匀尺寸的圆形微丸并且在滚圆机中未观察到粘结。将微丸用 120g Opadry II™（从 Colorcon 获得的聚合物和多糖的干混合物）以及随后的 2400g Surelease™ 均匀地包衣。

将这样制备的球形微丸应用标准填充设备填充入胶囊中。

实施例 2

溶出速率：

按照欧洲药典桨法（USPApp.2）在 75rpm 测定实施例 1 中的制剂中的体外溶出速率。溶出实验在 37℃下在 pH 值为 6.8（USP）的 900ml0.05M 磷酸盐缓冲液中的胶囊上进行。下沉装置被用于避免容器中胶囊的漂浮。采用高效液相色谱（HPLC）利用折光率检测器进行检测来测定活性化合物。为了在原处测量释放速率，使用纤维光学溶解系统，在 283-289nm 波长处采用二阶导数校正方法。溶解情况如下所述：

约 10％重量的曲马多在 1 小时后释放，

约 25％重量的曲马多在 2 小时后释放，

约 45％重量的曲马多在 4 小时后释放，

约 67％重量的曲马多在 8 小时后释放，

约 80％重量的曲马多在 12 小时后释放，

约 90％重量的曲马多在 18 小时后释放，

约 100％重量的曲马多在 24 小时后释放。