

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680026985.9

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A01N 43/42 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 15 日

[11] 公开号 CN 101287451A

[22] 申请日 2006.5.23

[21] 申请号 200680026985.9

[30] 优先权

[32] 2005.5.23 [33] US [31] 60/683,620

[86] 国际申请 PCT/US2006/019905 2006.5.23

[87] 国际公布 WO2008/030209 EN 2008.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.23

[71] 申请人 依兰药物国际有限公司

地址 爱尔兰韦斯特米斯

[72] 发明人 S·詹金斯 G·利弗西奇

P·斯塔克 J·德韦恩 N·范宁

G·雷克希

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 8 页 说明书 51 页

[54] 发明名称

包含血小板聚集抑制剂的毫微粒和控制释放
组合物

[57] 摘要

本发明提供一种用于治疗和预防缺血症状的包含血小板聚集抑制剂例如西洛他唑及其盐和衍生物的组合物。本发明提供一种组合物，包含含有血小板聚集抑制剂和至少一种表面稳定剂的毫微粒颗粒。该毫微粒颗粒的有效平均粒径是直径小于约 2000nm。本发明也提供一种组合物，其以脉冲或连续方式递送血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。

1. 一种稳定的毫微粒组合物, 包含: (A) 包含血小板聚集抑制剂的颗粒, 所述颗粒具有的有效平均粒径是直径小于约 2000 nm; 和 (B) 至少一种表面稳定剂。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述颗粒选自晶体相、无定形相、半晶体相、半无定形相及其混合物。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述颗粒的有效平均粒径是直径选自小于约 1900 nm, 小于约 1800 nm, 小于约 1700 nm, 小于约 1600 nm, 小于约 1500 nm, 小于约 1400 nm, 小于约 1300 nm, 小于约 1200 nm, 小于约 1100 nm, 小于约 1000 nm, 小于约 900 nm, 小于约 800 nm, 小于约 700 nm, 小于约 600 nm, 小于约 500 nm, 小于约 400 nm, 小于约 300 nm, 小于约 250 nm, 小于约 200 nm, 小于约 100 nm, 小于约 75 nm, 和小于约 50 nm。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物配制成

(A) 用于通过选自注射、口服、阴道、鼻、直肠、耳、眼、局部、含化、脑池内、腹膜内或局部施用;

(B) 形成了一种剂型, 选自片剂、胶囊、囊剂、溶液、分散体、凝胶、气雾剂、软膏、乳膏和其混合物;

(C) 形成了一种剂型, 选自控制释放剂型、快速熔化剂型、冻干剂型、延迟释放剂型、延长释放剂型、脉冲释放剂型、及立即释放和控制释放混合型剂型; 或

(D) (A)、(B) 或 (C) 的任意组合。

5. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物进一步包含一种或多种药学可接受的赋形剂、载体或其组合。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中:

(A) 基于组合物中血小板聚集抑制剂和表面稳定剂的总混合干重, 而不包括其他赋形剂, 所述血小板聚集抑制剂在所述组合物中的存在量是从约 99.5% 到约 0.001%, 约 95% 到约 0.1% 或约 90% 到约 0.5 重量%;

(B) 基于组合物中血小板聚集抑制剂和表面稳定剂的总混合干重，而不包括其他赋形剂，所述一种或多种表面稳定剂在所述组合物中的存在量是从约 0.5%到约 99.999%，约 5.0%到约 99.9%或约 10%到约 99.5重量%；或

(C) (A) 和 (B) 的组合。

7. 权利要求 1 的组合物，其中表面稳定剂选自非离子型表面稳定剂、阴离子表面稳定剂、阳离子表面稳定剂、两性离子表面稳定剂和离子型表面稳定剂。

8. 权利要求 1 的组合物，其中表面稳定剂选自氯化十六烷基吡啶鎓、明胶、酪蛋白、磷脂、葡聚糖、甘油、阿拉伯胶、胆固醇、西黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十八醇十六醇、聚西托醇乳化蜡、去水山梨糖酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚乙二醇、十二烷基三甲基溴化铵、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸酯、月桂硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙甲邻苯二甲酸纤维素、非微晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物、泊洛沙姆；poloxamines、带电磷脂、二辛基磺基琥珀酸酯、磺基琥珀酸钠的二烷基酯、月桂硫酸钠、烷芳基聚醚磺酸盐、蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、对-异壬基苯氧基聚-(缩水甘油)、癸酰基-N-甲基葡萄糖胺；正癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷；正癸基 β -D-吡喃麦芽糖苷；正月桂基 β -D-吡喃葡萄糖苷；正月桂基 β -D-麦芽糖苷；庚酰基-N-甲基葡萄糖酰胺；正庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷；正庚基 β -D-硫糖苷；正己基 β -D-吡喃葡萄糖苷；壬酰基-N-甲基葡萄糖酰胺；壬酰基 β -D-吡喃葡萄糖苷；辛酰基-N-甲基葡萄糖胺；正辛基- β -D-吡喃葡萄糖苷；辛基 β -D-吡喃硫糖苷；溶菌酶、PEG-磷脂、PEG-胆固醇、PEG-胆固醇衍生物、PEG-维生素 A、PEG-维生素 E、溶菌酶、醋酸乙烯和乙烯吡咯烷酮的随机共聚物、阳离子聚合物、阳离子生物聚合物、阳离子多糖、阳离子纤维素类、阳离子海藻酸盐、

阳离子非聚合性化合物、阳离子磷脂、阳离子脂质、聚甲基甲基丙烯酸三甲基溴化铵、钷化合物、聚乙烯吡咯烷酮-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸二甲硫酸酯、十六烷基三甲基溴化铵、磷化合物、季铵化合物、苜蓿基-二(2-氯乙基)乙基溴化铵、椰子三甲基氯化铵、椰子三甲基溴化铵、椰子甲基二羟乙基氯化铵、椰子甲基二羟乙基溴化铵、癸基三乙基氯化铵、癸基二甲基羟基乙基氯化铵、癸基二甲基羟基乙基溴氯化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟基乙基氯化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟基乙基溴氯化铵、椰子二甲基羟基乙基氯化铵、椰子二甲基羟基乙基溴化铵、肉豆蔻基三甲基铵甲基硫酸酯、月桂基二甲基苜蓿基氯化铵、月桂基二甲基苜蓿基溴化铵、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄氯化铵、月桂基二甲基(乙烯氧基)₄溴化铵、N-烷基(C₁₂₋₁₈)二甲基苜蓿基氯化铵、N-烷基(C₁₄₋₁₈)二甲基-苜蓿基氯化铵、N-十四烷基二甲基苜蓿基氯化铵一水合物、二甲基二癸基氯化铵、N-烷基和(C₁₂₋₁₄)二甲基 1-萘基甲基氯化铵、三甲基卤化铵、烷基-三甲基铵盐、二烷基-二甲基铵盐、月桂基三甲基氯化铵、乙氧基化烷基酰氨基烷基二烷基铵盐、乙氧基化三烷基铵盐、二烷基苯二烷基氯化铵、N-二癸基二甲基氯化铵、N-十四烷基二甲基苜蓿基氯化铵一水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基 1-萘基甲基氯化铵、月桂基二甲基苜蓿基氯化铵、二烷基苯烷基氯化铵、月桂基三甲基氯化铵、烷基苜蓿基甲基氯化铵、烷基苜蓿基二甲基溴化铵、C₁₂三甲基溴化铵、C₁₅三甲基溴化铵、C₁₇三甲基溴化铵、月桂基苜蓿基三乙基氯化铵、聚-二烯丙基二甲基氯化铵(DADMAC)、二甲基氯化铵、烷基二甲基卤化铵、三鲸蜡基甲基氯化铵、癸基三甲基溴化铵、月桂基三乙基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、甲基三辛基氯化铵、POLYQUAT 10™、四丁基溴化铵、苜蓿基三甲基溴化铵、胆碱酯、苯扎氯铵、硬脂基二甲基苜蓿基氯化铵、溴化十六烷基吡啶鎓、氯化十六烷基吡啶鎓、四聚氧乙基烷基胺的卤代盐、MIRAPOL™、ALKAQUA T™、烷基吡啶鎓盐；胺、胺盐、氧化胺、酰亚胺 azolinium 盐、质子化的季丙烯酰胺、甲基化的四价聚合物和阳离子瓜尔胶。

9. 权利要求 1 的组合物，其中与禁食条件相比，在进食条件下施用该组合物不会产生显著不同的吸收水平。

10. 权利要求 1 的组合物, 其中将组合物施用于禁食状态的患者与施用于进食状态的患者是生物等效的。

11. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物的药代动力学曲线不会受到摄取所述组合物的患者的进食或禁食状态的显著影响。

12. 权利要求 1 的组合物, 其中给哺乳动物施用所述组合物后, 组合物在小于相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒剂型的剂量下产生了治疗效果。

13. 权利要求 1 的组合物, 其具有:

(a) 当施用后分析哺乳动物患者的血浆时, 血小板聚集抑制剂的 C_{max} 大于施用相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒制剂的 C_{max} ;

(b) 当施用后分析哺乳动物患者的血浆时, 血小板聚集抑制剂的 AUC 大于施用相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒制剂的 AUC;

(c) 当施用后分析哺乳动物患者的血浆时, 血小板聚集抑制剂的 T_{max} 小于施用相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒制剂的 T_{max} ; 或

(d) (a)、(b) 和 (c) 的任意组合。

14. 权利要求 1 的组合物, 还包含一种或多种用于预防和治疗局部缺血症状的活性剂。

15. 权利要求 14 的组合物, 其中一种或多种活性剂选自前列腺素及其衍生物、血栓溶解剂、抗凝血剂、钙进入阻滞剂、抗心绞痛剂、强心苷、血管扩张剂、抗高血压剂和降血脂剂。

16. 权利要求 1 的组合物, 其中所述血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

17. 一种制备包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物的方法, 包括在足以提供具有有效平均粒径是直径小于约 2000 nm 的毫微粒组合物的条件下, 将血小板聚集抑制剂的颗粒与至少一种表面稳定剂接触一段时间。

18. 权利要求 17 的方法, 其中该接触包括研磨、湿法研磨、匀化、沉淀、板乳化或超临界液体颗粒产生技术。

19. 权利要求 17 的方法, 其中毫微粒颗粒的有效平均粒径是直径

选自小于约 1900 nm, 小于约 1800 nm, 小于约 1700 nm, 小于约 1600 nm, 小于约 1500 nm, 小于约 1400 nm, 小于约 1300 nm, 小于约 1200 nm, 小于约 1100 nm, 小于约 1000 nm, 小于约 900 nm, 小于约 800 nm, 小于约 700 nm, 小于约 600 nm, 小于约 500 nm, 小于约 400 nm, 小于约 300 nm, 小于约 250 nm, 小于约 200 nm, 小于约 100 nm, 小于约 75 nm, 和小于约 50 nm。

20. 权利要求 17 的方法, 其中所述血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

21. 一种预防和/或治疗缺血症状的方法, 包括施用根据权利要求 1 的组合物。

22. 权利要求 21 的方法, 其中颗粒的有效平均粒径是直径选自小于约 1900 nm, 小于约 1800 nm, 小于约 1700 nm, 小于约 1600 nm, 小于约 1500 nm, 小于约 1400 nm, 小于约 1300 nm, 小于约 1200 nm, 小于约 1100 nm, 小于约 1000 nm, 小于约 900 nm, 小于约 800 nm, 小于约 700 nm, 小于约 600 nm, 小于约 500 nm, 小于约 400 nm, 小于约 300 nm, 小于约 250 nm, 小于约 200 nm, 小于约 100 nm, 小于约 75 nm, 和小于约 50 nm。

23. 权利要求 21 的方法, 其中所述血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

24. 一种控制释放组合物, 包括一部分含血小板聚集抑制剂的颗粒, 其中所述颗粒还包含改变释放的包衣或可替代地或附加地, 改变释放的基质物质, 以使得在给患者口服递送该组合物后, 该组合物以脉冲或连续方式递送血小板聚集抑制剂活性物。

25. 权利要求 24 的控制释放组合物, 其中所述血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

26. 权利要求 24 的控制释放组合物, 其中该部分包含改变释放的颗粒。

27. 权利要求 24 的控制释放组合物, 其中该部分是可溶蚀制剂。

28. 权利要求 24 的控制释放组合物, 其中该改变释放颗粒具有改

变释放的包衣。

29. 权利要求 24 的控制释放组合物, 其中该改变释放颗粒包含改变释放的基质物质。

30. 权利要求 28 或 29 的组合物, 其中所述改变释放颗粒组合于通过溶蚀将血小板聚集抑制剂释放到周围环境的制剂中。

31. 权利要求 24 的组合物, 其中至少一部分的剂量还包含增强剂。

32. 权利要求 24 的组合物, 其中包含在其中的活性剂的量是约 0.1 mg 到约 1 g。

33. 根据权利要求 24 的组合物, 包括包含在硬明胶或软明胶胶囊中的颗粒的混合物。

34. 根据权利要求 24 的组合物, 其中该颗粒是小片剂的形式, 该胶囊包含小片剂的混合物。

35. 根据权利要求 24 的组合物, 是包含压制颗粒层的片剂, 其中所述颗粒包含血小板聚集抑制剂。

36. 根据权利要求 24 的组合物, 其中所述颗粒以快速溶解剂型提供。

37. 根据权利要求 24 的组合物, 包含快速熔化片剂。

38. 一种预防和/或治疗局部缺血症状的方法, 包括施用治疗有效量的根据权利要求 24 的组合物。

39. 根据权利要求 24 的组合物, 所述改变释放颗粒包含 pH-依赖性聚合物包衣, 其在时间延迟 6 到 12 小时后在释放出活性成分的一个脉冲中是有效的。

40. 根据权利要求 39 的组合物, 其中所述聚合物包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物。

41. 根据权利要求 39 的组合物, 其中所述聚合物包含甲基丙烯酸酯和季胺基甲基丙烯酸酯共聚物的混合物, 其比例足以在延迟时间后达到活性成分的脉冲。

42. 根据权利要求 41 的组合物, 其中甲基丙烯酸酯和季胺基甲基丙烯酸酯共聚物的比例是约 1: 1。

43. 一种控制释放组合物，包含一部分的毫微粒颗粒，其中包含毫微粒的血小板聚集抑制剂的颗粒还包含改变释放的包衣或可替代地或附加地，改变释放的基质物质，以使得在给患者口服递送该组合物后以脉冲或连续方式递送血小板聚集抑制剂。

44. 权利要求 43 的组合物，其中与禁食条件相比，在进食条件下施用该组合物不会产生显著不同的吸收水平。

45. 权利要求 43 的组合物，其中该组合物的药代动力学曲线不会受到摄取所述组合物的患者的进食或禁食状态的显著影响。

46. 权利要求 43 的组合物，其中将组合物施用于禁食状态的患者与施用于进食状态的患者是生物等效的。

47. 根据权利要求 43 的组合物，其中该部分包含改变释放颗粒。

48. 根据权利要求 43 的组合物，其中该部分是可溶蚀的制剂。

49. 根据权利要求 47 的组合物，其中该改变释放颗粒具有改变释放的包衣。

50. 根据权利要求 47 的组合物，其中该改变释放颗粒包含改变释放的基质物质。

51. 权利要求 47 的组合物，其中所述改变释放颗粒组合于通过溶蚀将血小板聚集抑制剂释放到周围环境的制剂中。

52. 根据权利要求 43 的组合物，其中至少一部分的剂量还包含增强剂。

53. 根据权利要求 43 的组合物，其中包含在其中的活性剂的量是约 0.1 mg 到约 1 g。

54. 根据权利要求 43 的组合物，包括包含在硬明胶或软明胶胶囊中的颗粒的混合物。

55. 根据权利要求 47 的组合物，其中该颗粒是小片剂的形式，该胶囊包含小片剂的混合物。

56. 根据权利要求 43 的组合物，该颗粒是包含压制颗粒层的片剂，其中所述颗粒包含血小板聚集抑制剂。

57. 根据权利要求 47 的组合物，其中该颗粒以快速溶解剂型提供。

58. 根据权利要求 43 的组合物, 包含快速熔化片剂。

59. 权利要求 43 的组合物, 其中所述血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

59. 一种预防和/或治疗局部缺血症状的方法, 包括施用治疗有效量的根据权利要求 43 的组合物。

60. 根据权利要求 47 的组合物, 所述改变释放颗粒包含 pH-依赖性聚合物包衣, 其在时间延迟 6 到 12 小时后在释放出活性成分的一个脉冲中是有效的。

61. 根据权利要求 60 的组合物, 其中该聚合物包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物。

62. 根据权利要求 60 的组合物, 其中所述聚合物包含甲基丙烯酸酯和季胺基甲基丙烯酸酯共聚物的混合物, 其比例足以在延迟时间后达到活性成分的脉冲。

63. 根据权利要求 62 的组合物, 其中甲基丙烯酸酯和季胺基甲基丙烯酸酯共聚物的比例是约 1: 1。

包含血小板聚集抑制剂的毫微粒和控制释放组合物

发明领域

本发明涉及用于预防和治疗缺血症状的组合物和方法。特别地，本发明涉及包含血小板聚集抑制剂的组合物，及制备和使用该组合物的方法。在本发明的一个实施方案中，该组合物是毫微粒的形式，同时也包含至少一种表面稳定剂。本发明也涉及控制递送血小板聚集抑制剂的新剂型。在本发明中使用的血小板聚集抑制剂包括西洛他唑及其盐和衍生物。

发明背景

间歇性跛行是腿部的疼痛，在行走时会发生，而在休息时则会消失。它的发生是因为动脉狭窄或阻塞减少了腿部的血流，导致在活动时腿部肌肉的氧水平不充分。

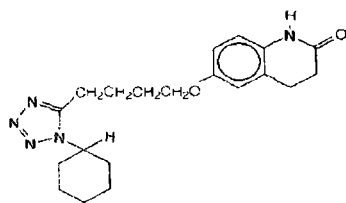
血小板聚集抑制剂可以通过扩张动脉从而改善血和氧的流动而减轻缺血症状的疼痛。特别地，在间歇性跛行的情况中，血小板聚集抑制剂改善了血和氧的向腿部的流动，使得患者能够比在疼痛发生前更长时间和更快地行走。

西洛他唑是一种抗血小板剂、血管舒张药和血小板聚集抑制剂，在用于预防和治疗缺血症状例如间歇性跛行中已经显示出有效性。尽管其作用机制还未完全明了，但是西洛他唑可以抑制磷酸二酯酶 III 并抑制 cAMP 降解。这些事件导致血小板和血管中 cAMP 的水平提高，分别导致了对血小板聚集的抑制和血管舒张。除了已报道的血管舒张和抗血小板作用外，西洛他唑降低了血凝块的能力，有人提出它对于原生质脂蛋白具有有益作用。通过抑制血小板凝结或聚集，增强和增

加了血流。

在下列文献里已经描述了西洛他唑，例如美国专利 4,277,479，题为“Tetrazolyl alkoxycarbostryl Derivatives and Pharmaceutical Compositions Containing Them”；6,187,790，题为“Use of Cilostazo for Treatment of Sexual Dysfunction”；6,515,128，题为“Processes for Preparing Cilostazo”；6,531,603，6,573,382，6,531,603，6,657,061 和 6,660,864，都题为“Polymorphic Forms of 6-[4-1(1-Cyclohexyl-1H-tetrazol-5-yl) Butoxy]-3,4-Dihydro-2(1H)-Quinolinone”；6,525,201，6,660,773 和 6,740,758，都题为“Processes for Preparing 6-Hydroxy-3,4-Dihydroquinolinone, Cilostazol and N-(4-Methoxyphenyl)-3Chloropropionamide”和 6,825,214，题为“Substantially Pure Cilostazol and Processes for Making Same”。

西洛他唑的经验式是 $C_{20}H_{27}N_5O_2$ ，它的分子量是 369.46。西洛他唑的化学名称是 6-[4-(1-环己基-1 H-四唑-5-基)丁氧基]-3,4-二氢-2(1 H)-喹啉酮，它具有下列化学结构：



西洛他唑

西洛他唑是白色到灰白色的晶体，或者是晶体粉末，易溶于氯仿，溶于二甲基甲酰胺、苄醇及氯仿和甲醇(1:1)的混合物，微溶于甲醇和乙醇，几乎不溶于水 and 纯乙醚。

西洛他唑在美国可以作为 Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. of Japan 的注册商品名 PLETAL®提供的剂型的一部分来施用。可用的 PLETAL®片剂是 50 mg 三角形和 100 mg 圆形的白色凹片剂。PLETAL®片剂的成人常用剂量是 100 mg，每日 2 次，口服。高脂餐会增加 PLETAL®

的吸收，因此 PLETAL[®]应当在饭后服用。由于指示其可以增加行走距离，因此 PLETAL[®]可以用于减轻间歇性跛行的症状。

血小板聚集抑制剂，例如西洛他唑及其盐和衍生物对于治疗患缺血症状的患者具有较高的治疗价值。但是，如果要满足每日服用2次该抑制剂的需要和饭后服用该抑制剂的进一步需要的话，严格的患者顺应性是该抑制剂治疗缺血症状的一个关键因素。此外，如此频繁的施用通常需要卫生护理人员的关注，并因此导致了与血小板聚集抑制剂治疗有关的花费非常高昂。因此，本领域需要新的血小板聚集抑制剂组合物，其克服了施用、顺应性和在治疗缺血症状时与其使用有关的其它问题。

本发明通过提供包含血小板聚集抑制剂例如西洛他唑及其盐和衍生物和至少一种表面稳定剂的毫微粒组合物满足了这种需要，它克服了血小板聚集抑制剂生物利用度较低的问题，排除了一起服用血小板聚集抑制剂和食物的要求。本发明也提供一种包含血小板聚集抑制剂例如西洛他唑及其盐和衍生物的控制释放组合物，其消除了每日2次服用血小板聚集抑制剂的需要。

发明简述

本发明提供一种毫微粒组合物，包含：(A)血小板聚集抑制剂；和(B)至少一种表面稳定剂。该组合物可以任选包含药学可接受的载体和任何需要的赋形剂。表面稳定剂可以吸附或结合到毫微粒颗粒的表面上。该毫微粒颗粒的有效平均粒径小于2,000 nm。本发明的优选剂型是固体剂型，尽管可以使用任何药学可接受的剂型。

本发明的一个实施方案包括包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物，其中在给患者施用该组合物后，血小板聚集抑制剂的药代动力学曲线不会受到患者进食或禁食状态的影响。

在另一个实施方案中，本发明包括包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物，其中给禁食状态的患者施用该组合物生物等效于给进食状

态的患者施用该组合物。

本发明的另一个实施方案涉及毫微粒组合物，包含血小板聚集抑制剂，且还包含用于预防和治疗缺血症状的一种或多种附加化合物。

本发明进一步提供一种制备本发明的毫微粒组合物的方法。该方法包括在足以形成稳定的毫微粒的血小板聚集抑制剂组合物的条件下将包含血小板聚集抑制剂的毫微粒颗粒与至少一种表面稳定剂接触一段时间。

本发明也涉及用本文公开的新的毫微粒组合物治疗的方法，包括但不限于预防和治疗缺血症状。该类方法包括给患者施用治疗有效量的该组合物。使用本发明的毫微粒组合物的其他治疗方法是本领域技术人员已知的。

本发明进一步涉及包含血小板聚集抑制剂的控制释放组合物，在实施时其产生的血浆曲线基本上类似于连续施用两次或更多次 IR 剂型产生的血浆曲线。该血小板聚集抑制剂可以包含在还包含至少一种表面稳定剂的毫微粒颗粒中。

其中以周期性间隔施用即时释放 (IR) 剂型的常规频繁给药方案典型地会产生脉冲性血浆曲线。在该情况中，在施用每次 IR 剂量后观测到血浆血小板聚集抑制剂浓度的峰，而在相邻的施用时间点之间产生谷 (药物浓度较低的区域)。这种给药方案 (和它们所得到的脉冲血浆曲线) 具有与之相关的特别的药理和治疗效果。例如，据认为，峰之间的活性剂的血浆浓度降低而产生的间歇期是降低或防止患者对各种类型的血小板聚集抑制剂耐受性的一个作用因素。

本发明进一步涉及一种包含血小板聚集抑制剂的控制释放组合物，在实施时其会产生一种血浆曲线，如果该曲线是有益的，那么它就消除了连续施用两次或更多次 IR 剂型而产生的“峰”和“谷”。使用允许连续递送的控制释放机制可以得到这种类型的曲线。该血小板聚集抑制剂可以包含在还包含至少一种表面稳定剂的毫微粒颗粒中。

在 Devane 等人的美国专利 6,228,398 和 6,730,325 中公开并要求保护与本文类似的多颗粒修饰的控制释放组合物；将这两篇文献通过

参考引入本文。也可以在该文中发现本领域所有的相关现有技术。

本发明的一个进一步的目的是提供一种控制释放组合物，在实施时其以脉冲方式或连续方式递送血小板聚集抑制剂或包含该血小板聚集抑制剂的毫微粒。

本发明的另一个目的是提供一种控制释放组合物，其基本上模拟连续施用两次或更多次 IR 剂型而产生的药理学和治疗效果。

本发明的另一个目的是提供一种控制释放组合物，其基本上减少或消除了患者对血小板聚集抑制剂耐受性的发展。

本发明的另一个目的是提供一种控制释放组合物，其以双峰模式释放其中的活性成分。这可在例如组合物中完成，其中该组合物的第一部分在施用后立即释放，活性成分的第二部分在起始延迟期后迅速释放。

本发明的另一个目的是将血小板聚集抑制剂的剂型配制成可溶蚀制剂、扩散控制制剂或渗透控制制剂。

本发明的另一个目的是提供能以双峰或多峰方式释放血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的控制释放组合物，其中血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的第一部分立即或在延迟时间后释放，以提供血小板聚集抑制剂释放的脉冲，在各自的延迟时间后释放一个或多个附加部分的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒，以在高达 24 小时的时间里提供血小板聚集抑制剂释放的附加脉冲。

本发明的另一个目的是提供包含控制释放组合物的固体口服剂型，其中该控制释放组合物包含血小板聚集抑制剂。该血小板聚集抑制剂可以包含在还包含至少一种表面稳定剂的毫微粒颗粒中。

本发明的其他目的包括提供一种每日一次的血小板聚集抑制剂的剂型，其中在实施时其产生的血浆曲线基本上与连续施用两次立即释放的剂型所产生的血浆曲线类似，以及提供一种基于施用该剂型预防和治疗缺血症状的方法。该血小板聚集抑制剂可以包含在还包含至少一种表面稳定剂的毫微粒颗粒中。

通过控制释放组合物可以实现上述目的，其中该组合物具有包含第一部分的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的第一组分和包含第二部分的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的第二组分或制剂。第二组分的包含成分的颗粒进一步包含改变释放的成分，其中该改变释放的成分包含释放包衣或释放基质物质或两者兼有。在口腔递送后，在实施时该组合物以脉冲或连续方式递送血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。

本发明利用了血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从固体口服剂型中控制释放地递送，以使得给药频率比以前低，优选一日一次施用，增强了患者的便利性和顺应性。所述的控制释放机制优选使用但不限于可溶蚀制剂、扩散控制制剂和渗透控制制剂。总剂量的一部分可以立即释放，以迅速开始作用。本发明可以用于改善患者顺应性，因此，可以用于所有需要血小板聚集抑制剂治疗的治疗结果，包括但不限于预防和治疗缺血症状。该途径可以取代常规的血小板聚集抑制剂片剂和溶液，后两者在预防和治疗缺血症状的辅助疗法中以每日两次施用。

本发明也涉及控制释放血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的可控的释放改变组合物。特别地，本发明涉及一种控制释放组合物，在实施时优选在高达24小时的时间里以脉冲或连续方式递送血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。

本发明进一步涉及包含控制释放组合物的固体口服剂型。

优选的控制释放制剂是可溶蚀制剂、扩散控制制剂和渗透控制制剂。根据本发明，总剂量的一部分立即释放，以迅速开始作用，总剂量的剩余部分在较长的时间里释放。本发明可以用于改善便利性，因此，可以用于所有需要血小板聚集抑制剂治疗的治疗结果，包括但不限于预防和治疗缺血症状。

本发明进一步涉及上述类型的毫微粒组合物和上述类型的控制释放组合物，其中血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

本发明也涉及上述类型的多颗粒组合物，其中所述毫微粒颗粒本

身形成了多颗粒的颗粒。

上述的一般性描述和下面的详述是举例性和解释性的，是试图为所要求保护的本发明提供进一步的解释。根据下面本发明的详述，其他的目的、优点和新的特征对于本领域技术人员将是显而易见的。

发明详述

在本文中使用几个定义来描述本发明，如下文和全文所列。

本文使用的“约”是本领域普通技术人员可以理解的，在其使用的上下文中会有某种程度的不同。如果在其所使用的上下文中给出对于本领域普通技术人员是不清楚的，那么“约”就是指最大为该特定术语加减10%。

本文使用的短语“治疗有效量”是指提供了特定的药理学应答的血小板聚集抑制剂的剂量，其中所述血小板聚集抑制剂施用于需要相关治疗的显著数量患者。应当强调的是，将治疗有效量血小板聚集抑制剂施用于特定情况下的特定患者不一定对于治疗本文所述的病症/疾病总是有效的，尽管本领域技术人员认为该剂量是治疗有效量。

本文使用的术语“颗粒”是指一种物质的状态，其特征不在于为离散颗粒、小丸、珠或颗粒，而不论其大小、形状或形态。

本文使用的术语“多颗粒”是指多个离散或团聚的颗粒、小丸、珠、颗粒或其混合物，而不论其大小、形状或形态。本文所述的包含多颗粒的组合物也称作“多颗粒组合物”。

术语“毫微粒”是指一种多颗粒，其中该颗粒的“有效平均粒径”（见下文）是直径小于约2000 nm（2微米）。本文所述的包含毫微粒的组合物也称作“毫微粒组合物”。

本文使用的术语“有效平均粒径”是描述多颗粒（例如，毫微粒），是指其中至少50%的颗粒是该特定大小。因此，“有效平均粒径是直径小于约2000 nm”是指其中至少50%的颗粒的直径小于约2000 nm。

“D50”是指多颗粒中 50%的颗粒在该粒径以下。类似地，“D90”是指多颗粒中 90%的颗粒在该粒径以下。

本文使用的术语“改变释放”包括非立即地释放，包括控制释放、延长释放、持续释放和延迟释放。

本文使用的术语“时间延迟”是指在施用包含本发明的组合物的剂型和活性成分从特定组分中释放之间的时间。

本文使用的术语“延滞时间”是指从活性成分从组合物的一个组分中释放和活性成分从组合物的另一个组分中释放之间的时间。

本文使用的术语“可溶蚀”是指可以通过体内的物质作用磨损、减少或变质的制剂。

本文使用的术语“扩散控制”是指作为自发运动例如从高浓度向低浓度区运动的结果扩散的制剂。

本文使用的术语“渗透控制”是指作为通过半渗透膜进入较高浓度的溶液运动的结果扩散的制剂，其中这种渗透可以使膜两侧制剂的浓度平衡。

I. 包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物

本发明提供一种包含颗粒的毫微粒组合物，其中该颗粒包含：(A) 血小板聚集抑制剂；和 (B) 至少一种表面稳定剂。在本发明中使用的血小板聚集抑制剂的例子包括西洛他唑及其盐和衍生物。在 U.S. 专利 5,145,684 中首次描述了毫微粒组合物，在下列文献中也描述了毫微粒活性剂的组合物，例如 U.S. 专利 5,298,262；5,302,401；5,318,767；5,326,552；5,328,404；5,336,507；5,340,564；5,346,702；5,349,957；5,352,459；5,399,363；5,494,683；5,401,492；5,429,824；5,447,710；5,451,393；5,466,440；5,470,583；5,472,683；5,500,204；5,518,738；5,521,218；5,525,328；5,543,133；5,552,160；5,565,188；5,569,448；5,571,536；5,573,749；5,573,750；5,573,783；5,580,579；

5,585,108; 5,587,143; 5,591,456; 5,593,657; 5,622,938;
5,628,981; 5,643,552; 5,718,388; 5,718,919; 5,747,001;
5,834,025; 6,045,829; 6,068,858; 6,153,225; 6,165,506;
6,221,400; 6,264,922; 6,267,989; 6,270,806; 6,316,029;
6,375,986; 6,428,814; 6,431,478; 6,432,381; 6,582,285;
6,592,903; 6,656,504; 6,742,734; 6,745,962; 6,811,767;
6,908,626; 6,969,529; 6,976,647; 和 6,991,191; 和 U.S. 专利
申请 20020012675; 20050276974; 20050238725; 20050233001;
20050147664; 20050063913; 20050042177; 20050031691;
20050019412; 20050004049; 20040258758; 20040258757;
20040229038; 20040208833; 20040195413; 20040156895;
20040156872; 20040141925; 20040115134; 20040105889;
20040105778; 20040101566; 20040057905; 20040033267;
20040033202; 20040018242; 20040015134; 20030232796;
20030215502; 20030185869; 20030181411; 20030137067;
20030108616; 20030095928; 20030087308; 20030023203;
20020179758; 和 20010053664。上述文献都没有描述包含血小板聚集
抑制剂的毫微粒组合物。在下类文献中描述了无定形的小颗粒组合物,
例如 U.S. 专利 4,783,484; 4,826,689; 4,997,454; 5,741,522;
5,776,496。

如上所述,本发明的毫微粒组合物中颗粒的有效平均粒径是直径
小于约 2000 nm (即, 2 微米)。在本发明的实施方案中,当通过光散
射法、显微镜术或其他适当的方法测定时,有效平均粒径可以是直径
例如小于约 1900 nm, 小于约 1800 nm, 小于约 1700 nm, 小于约 1600
nm, 小于约 1500 nm, 小于约 1400 nm, 小于约 1300 nm, 小于约 1200
nm, 小于约 1100 nm, 小于约 1000 nm, 小于约 900 nm, 小于约 800 nm,
小于约 700 nm, 小于约 600 nm, 小于约 500 nm, 小于约 400 nm, 小
于约 300 nm, 小于约 250 nm, 小于约 200 nm, 小于约 150 nm, 小于
约 100 nm, 小于约 75 nm 或小于约 50 nm。

该毫微粒颗粒可以是晶体相、无定形相、半晶体相、半无定形相或其混合物。

除了固体剂型较小外，与包含血小板聚集抑制剂的现有常规的、非毫微粒组合物相比，本发明的毫微粒组合物显示了增高的生物利用度并且需要较小剂量的血小板聚集抑制剂。在本发明的一个实施方案中，当在本发明的毫微粒组合物中施用，血小板聚集抑制剂的生物利用度比在常规剂型中施用的血小板聚集抑制剂高约 50%。在其他实施方案中，当在本发明的毫微粒组合物中施用，血小板聚集抑制剂的生物利用度比在常规剂型中施用的血小板聚集抑制剂高约 50%，高约 40%，高约 30%，高约 20%或高约 10%。

当给哺乳动物患者施用初始剂量后，优选测定时该毫微粒组合物具有期望的药代动力学曲线。该组合物的期望的药代动力学曲线包括但不限于：(1)当施用后分析哺乳动物患者的血浆时，优选血小板聚集抑制剂的 C_{max} 大于施用相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒组合物的 C_{max} ；和/或(2)当施用后分析哺乳动物患者的血浆时，优选血小板聚集抑制剂的 AUC 大于施用相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒组合物的 AUC；和/或(3)当施用后分析哺乳动物患者的血浆时，优选血小板聚集抑制剂的 T_{max} 小于施用相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒组合物的 T_{max} 。

在本发明的一个实施方案中，相对于相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒组合物的 T_{max} ，本发明的毫微粒组合物显示出，例如其包含的血小板聚集抑制剂的 T_{max} 不超过其约 90%。在本发明的其它实施方案中，相对于相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒组合物的 T_{max} ，本发明的毫微粒组合物显示出，例如其包含的血小板聚集抑制剂的 T_{max} 不超过其约 80%，不超过其约 70%，不超过其约 60%，不超过其约 50%，不超过其约 30%，不超过其约 25%，不超过其约 20%，不超过其约 15%，不超过其约 10%，或不超过其约 5%。

在本发明的一个实施方案中，相对于相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的非毫微粒组合物的 C_{max} ，本发明的毫微粒组合物显示出，例如

其包含的血小板聚集抑制剂的 C_{max} 至少为其的约 50%。在本发明的其它实施方案中，相对于相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物的 C_{max} ，本发明的毫微粒组合物显示出，例如其包含的血小板聚集抑制剂的 C_{max} 至少为其的约 100%，至少为其的约 200%，至少为其的约 300%，至少为其的约 400%，至少为其的约 500%，至少为其的约 600%，至少为其的约 700%，至少为其的约 800%，至少为其的约 900%，至少为其的约 1000%，至少为其的约 1100%，至少为其的约 1200%，至少为其的约 1300%，至少为其的约 1400%，至少为其的约 1500%，至少为其的约 1600%，至少为其的约 1700%，至少为其的约 1800%，至少为其的约 1900%。

在本发明的一个实施方案中，相对于相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物的 AUC，本发明的毫微粒组合物显示出，例如其包含的血小板聚集抑制剂的 AUC 比其大至少约 25%。在本发明的其它实施方案中，相对于相同剂量的相同血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物的 AUC，本发明的毫微粒组合物显示出，例如其包含的血小板聚集抑制剂的 AUC 比其大至少约 50%，至少约 75%，至少约 100%，至少约 125%，至少约 150%，至少约 175%，至少约 200%，至少约 225%，至少约 250%，至少约 275%，至少约 300%，至少约 350%，至少约 400%，至少约 450%，至少约 500%，至少约 550%，至少约 600%，至少约 650%，至少约 700%，至少约 750%，至少约 800%，至少约 850%，至少约 900%，至少约 950%，至少约 1000%，至少约 1050%，至少约 1100%，至少约 1150%，或至少约 1200%。

本发明包括一种毫微粒组合物，其中，血小板聚集抑制剂给药后的药代动力学曲线基本不受摄取该组合物的患者的进食或禁食状态的影响。这意味着，当在进食和禁食状态下施用该毫微粒组合物时，血小板聚集抑制剂吸收的量或血小板聚集抑制剂吸收的速率基本上没有差异。在常规的西洛他唑制剂即 PLETAL® 中，当与食物施用时，西洛他唑的吸收增加。在常规的西洛他唑制剂中观测到的这种吸收差异是不想有的。本发明的组合物克服了这个问题。

基本上消除了食物效应的剂型的优点包括患者便利性增强,因此增强了患者的顺应性,因为患者不需要确保他们在进食或不进食时服用该剂量。这是很重要的,因为患者的顺应性较差的话,观测到血小板聚集抑制剂要治疗的医学病症增强,即,患者对血小板聚集抑制剂的顺应性较差时缺血症状增强。

本发明还包括包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物,其中将组合物施用于禁食状态下的患者生物等效于将组合物施用于进食状态下患者。

当在禁食和进食状态下施用,本发明的组合物的吸收差异优选小于约 60%,小于约 55%,小于约 50%,小于约 45%,小于约 40%,小于约 35%,小于约 30%,小于约 25%,小于约 20%,小于约 15%,小于约 10%,小于约 5%,或小于约 3%。

在本发明的一个实施方案中,本发明包括包含血小板聚集抑制剂的组合物,其中将组合物施用于禁食状态下的患者等效于将组合物施用于进食状态下患者,特别是根据美国食品和药品管理局和相应的欧洲管理机构(EMA)指南的 C_{max} 和 AUC 所定义。在美国 FDA 指南,如果 AUC 和 C_{max} 的 90%置信区间(CI)在 0.80 到 1.25 之间则两种产品或方法是等效的(出于调节的目的, T_{max} 测量值与生物等效性无关)。根据欧洲 EMA 的指南显示两种化合物或施用条件之间的生物等效性, AUC 的 90%CI 必须在 0.80 到 1.25 之间, C_{max} 的 90%CI 必须在 0.70 到 1.43 之间。

本发明的毫微粒组合物是意欲具有出人意料的、引人注目的溶解曲线。优选所施用的血小板聚集抑制剂是快速溶解的,因为溶解的越快,一般开始作用越迅速,生物利用度越高。为了改善血小板聚集抑制剂的溶解曲线和生物利用度,增强血小板聚集抑制剂的溶解是有用的,以使得它可以达到接近 100%的水平。

本发明的组合物优选具有的溶解曲线为:在约 5 分钟内至少约 20%的组合物溶解。在本发明的其他实施方案中,至少约 30%或约 40%的该组合物在约 5 分钟内溶解。在本发明的其他实施方案中,优选至少约

40%，至少约 50%，至少约 60%，至少约 70%，或至少约 80%的该组合物在约 10 分钟内溶解。最后，在本发明的另一个实施方案中，优选至少约 70%，至少约 80%，至少约 90%，或至少约 100%的该组合物在约 20 分钟内溶解。

优选在可鉴别的介质中测定溶解。对于两种在胃液中溶解曲线非常不同的产品，该溶解介质将会产生两条非常不同的溶解曲线；即，该溶解介质可以预测组合物的体内溶解。一种示例性的溶解介质是包含 0.025 M 的表面活性剂月桂硫酸钠的水性介质。可以通过分光光度法来进行溶解量的确定。可以用旋转叶法(欧洲药典)测定溶解。

本发明的毫微粒组合物组合物的另一个特征是，该组合物可以再分散，以使得该颗粒的有效平均粒径是直径小于约 2000 微米。这是很重要的，因为如果颗粒不能再分散以使得有效平均粒径是直径小于约 2000 微米，那么该组合物就会丧失由于将血小板聚集抑制剂配制成毫微粒形式而获得的益处。这是因为毫微粒组合物受益于包含活血小板聚集抑制剂颗粒的较小粒径。如果活性剂不能在施用后分散成较小的粒径，由于毫微粒系统很高的表面自由能和热力学驱动力会导致自由能总体降低，因此它们会“成块”或形成团聚的活性剂颗粒。在这些团聚颗粒形成时，该剂型的生物利用度会极大地降低到在毫微粒组合物的液体分散形式中观测到的生物利用度以下。

在本发明的其他实施方案中，当通过光散射法、显微镜术或其他适当的方法测定时，本发明的再分散颗粒（在水、生物相关性介质或任何其他适当的液体介质）的有效平均粒径是直径小于约 1900 nm，小于约 1800 nm，小于约 1700 nm，小于约 1600 nm，小于约 1500 nm，小于约 1400 nm，小于约 1300 nm，小于约 1200 nm，小于约 1100 nm，小于约 1000 nm，小于约 900 nm，小于约 800 nm，小于约 700 nm，小于约 600 nm，小于约 500 nm，小于约 400 nm，小于约 300 nm，小于约 250 nm，小于约 200 nm，小于约 150 nm，小于约 100 nm，小于约 75 nm 或小于约 50 nm。适合测定有效平均粒径的这些方法是本领域普通技术人员已知的。

用本领域已知的任何适当方法都可以测定再分散性。参见例如题为“Solid Dose nanoparticle Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”的U.S. 6,375,986的实施例部分。

本发明的毫微粒组合物在施用于哺乳动物例如人或动物后显示了引人注目的再分散性，这可以通过在生物相关性水性介质中的重建/再分散得到证明，以使得再分散颗粒的有效平均粒径是直径小于约2000 nm。该生物相关性水性介质可以是显示期望的离子强度和pH的任意水性介质，其形成了介质的生物相关性的基础。期望的pH和离子强度是代表人体中的生理条件的那些。这些生物相关性水性介质可以是显示期望的pH和离子强度的例如水性电解质溶液或任何盐、酸或碱的水性溶液或其组合。

生物相关性pH是本领域公知的。例如，在胃中pH的范围是从略小于2(但通常大于1)高至4或5。在小肠中，pH的范围是4到6，在结肠中，其范围是6到8。生物相关性离子强度也是本领域公知的。禁食状态下胃液的离子强度是约0.1 M而禁食状态下肠液的离子强度是约0.14。参见，例如Lindhahl等人，“Characterization of Fluid from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women”，*Pharm. Res.*, 14(4): 497-502(1997)。据信，受试溶液的pH和离子强度比特别的化学内容物更为关键。因此，通过强酸、强碱、盐、单个或多个共轭酸-碱对(即，弱酸和该酸的相应盐)、一元和多元电解质等等的很多组合可以获得适当的pH和离子强度值。

代表性的电解质溶液可以是，但不限于，浓度范围约0.001到约0.1N的HCl溶液，和浓度范围约0.001到约0.1M的NaCl溶液，及其混合物。例如，电解质溶液可以是，但不限于，约0.1N或更小的HCl，约0.01N或更小的HCl，约0.001N或更小的HCl，约0.1M或更小的NaCl，约0.01M或更小的NaCl，约0.001M或更小的NaCl，及其混合物。在这些电解质溶液中，由于pH和离子强度条件接近胃肠道，0.01N HCl和/或0.1M NaCl是禁食的人生理条件最有代表性的例子。

0.001N HCl、0.01N HCl 和 0.1N HCl 的电解质浓度分别对应于 pH 3, pH 2 和 pH 1。因此, 0.01 N HCl 溶液模拟了典型的胃酸性条件。0.1M NaCl 的溶液合理地近似于全身, 包括胃肠液的离子强度条件, 尽管可以用超过 0.1 M 的浓度模拟人 GI 道内的进食条件。

示例性的显示期望的 pH 和离子强度的盐、酸、碱或其组合的溶液包括但不限于, 磷酸/磷酸盐+氯的钠、钾和钙盐, 乙酸/乙酸盐+氯的钠、钾和钙盐, 碳酸盐/碳酸氢盐+氯的钠、钾和钙盐, 和柠檬酸/柠檬酸盐+氯的钠、钾和钙盐。

如上所述, 该组合物也包含至少一种表面稳定剂。该表面稳定剂可以吸附, 或结合到血小板聚集抑制剂的表面。优选地, 该表面稳定剂优选是吸附或连接到颗粒的表面, 而不是与颗粒或与其他表面稳定剂分子发生化学反应。该表面稳定剂的每个吸附的分子基本上不具有分子间的交叉连接。

存在于本发明的组合物种的血小板聚集抑制剂和表面稳定剂的相对量是广泛不同的。各个组分的可选量可以取决于, 除其他外例如所选择的具体血小板聚集抑制剂、亲水亲脂平衡(HLB)、熔点和稳定剂的水溶液的表面张力等等。基于血小板聚集抑制剂和表面稳定剂的总混合重量, 而不包括其他赋形剂, 血小板聚集抑制剂的浓度可以不同, 从约 99.5%到约 0.001%, 约 95%到约 0.1%或约 90%到约 0.5 重量%。基于血小板聚集抑制剂和表面稳定剂的总混合重量, 而不包括其他赋形剂, 表面稳定剂的浓度可以不同, 从约 0.5%到约 99.999%, 约 5.0%到约 99.9%或约 10%到约 99.5%重量。

对于血小板聚集抑制剂, 表面稳定剂的选择并不是无足轻重的, 要求进行广泛的试验来制成所需的制剂。因此, 本发明涉及一个出人意料的发现: 可以制备包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物。

在本发明中可以使用一种以上的表面稳定剂的组合。可以在本发明中使用的有用的表面稳定剂包括但不限于, 已知的有机和无机药物赋形剂。这些赋形剂包括各种聚合物、低分子量低聚物、天然产物和表面活性剂。表面稳定剂包括非离子、阴离子、阳离子、离子和两性

离子表面活性剂。

表面稳定剂的代表性例子包括羟丙基甲基纤维素(现称作羟丙甲纤维素)、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、月桂硫酸钠、二辛基磺基丁二酸盐、明胶、酪蛋白、卵磷脂(磷脂)、葡聚糖、阿拉伯胶、胆固醇、西黄蓍胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十八醇十六醇、聚西托醇乳化蜡、山梨坦酯、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚乙二醇醚例如聚西托醇 1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如,可商购的 Tweens[®]例如, Tween 20[®]和 Tween 80[®](ICI Speciality Chemicals)); 聚乙二醇(例如, Carbowaxs 3550[®]和 934[®](Union Carbide))、聚氧乙烯硬脂酸酯、二氧化硅胶体、磷酸酯、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素、非微晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称作泰洛沙泊、superione 和 triton)、泊洛沙姆(例如, Pluronic F68[®]和 F108[®], 它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物); poloxamines(例如, Tetronic 908[®], 也称作 Poloxamine 908[®], 是向氨茶碱连续加入环氧丙烷和环氧乙烷而得到的四官能团嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, NJ.)); Tetronic 1508[®](T-1508)(BASF Wyandotte Corporation)、Tritons X-200[®], 它们是烷芳基聚醚磺酸盐(Rohm 和 Haas); Crodestas F-110[®], 它是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物(Croda Inc.); 对-异壬基苯氧基聚-(缩水甘油), 也称作 Olin-10G[®]或 Surfactant 10-G[®](OHn Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40[®](Croda, Inc.); 和 SA90HCO, 它是 $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); 癸酰基-N-甲基葡萄糖胺; 正癸基 β -D-吡喃葡萄糖苷; 正癸基 β -D-吡喃麦芽糖苷; 正月桂基 β -D-吡喃葡萄糖苷; 正月桂基 β -D-麦芽糖苷; 庚酰基-N-甲基葡萄糖胺; 正庚基- β -D-吡喃葡萄糖苷; 正庚基 β -D-硫糖苷; 正己基 β -D-吡喃葡萄糖苷; 壬酰基-N-甲基葡萄糖胺; 壬酰基 β -D-吡喃葡萄糖苷; 辛酰基-N-甲基葡萄糖胺; 正辛

基- β -D-吡喃葡萄糖苷；辛基 β -D-吡喃硫糖苷；PEG-磷脂、PEG-胆固醇、PEG-胆固醇衍生物、PEG-维生素 A、PEG-维生素 E、溶菌酶、乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯的随机共聚物等等。

有用的阳离子表面稳定剂的离子包括但不限于，聚合物、生物聚合物、多糖、纤维素类、海藻酸盐、磷脂和非聚合性化合物，例如两性离子型稳定剂，聚-n-甲基吡啶鎓、氯化苄基吡啶鎓、阳离子型磷脂、壳聚糖、聚赖氨酸、聚乙烯咪唑、聚凝胺、溴化甲基丙烯酸聚甲酯三甲基溴化铵(PMMTMABr)、己基二苯乙酮基三甲基溴化铵(HDMAB)和聚乙烯吡咯烷酮-2-甲基丙烯酸二甲胺乙酯硫酸二甲酯。

其他有用的阳离子稳定剂包括但不限于，阳离子脂类、铕、镧和季铵化合物，例如硬脂酰三甲基氯化铵、苄基-二(2-氯乙基)乙基溴化铵、椰子三甲基氯或溴化铵、椰子甲基二羟乙基氯或溴化铵、癸基三乙基氯化铵、癸基二甲基羟基乙基氯或溴化铵、C₁₂₋₁₅二甲基羟基乙基氯或溴化铵、椰子二甲基羟基乙基氯或溴化铵、肉豆蔻基三甲基铵甲基硫酸酯、月桂基二甲基苄基氯或溴化铵、月桂基二甲基(乙烯氧基)氯或溴化铵、N-烷基(C₁₂₋₁₈)二甲基苄基氯化铵、N-烷基(C₁₄₋₁₈)二甲基苄基氯化铵、N-十四烷基二甲基苄基氯化铵一水合物、二甲基二癸基氯化铵、N-烷基和(C₁₂₋₁₄)二甲基 1-萘基甲基氯化铵、三甲基卤化铵、烷基-三甲基铵盐和二烷基-二甲基铵盐、月桂基三甲基氯化铵、乙氧基化烷基酰氨基烷基二烷基铵盐和/或乙氧基化三烷基铵盐、二烷基苯二烷基氯化铵、N-二癸基二甲基氯化铵、N-十四烷基二甲基苄基氯化铵一水合物、N-烷基(C₁₂₋₁₄)二甲基 1-萘基甲基氯化铵和月桂基二甲基苄基氯化铵、二烷基苯烷基氯化铵、月桂基三甲基氯化铵、烷基苄基甲基氯化铵、烷基苄基二甲基溴化铵、C₁₂, C₁₅, C₁₇三甲基溴化铵、月桂基苄基三乙基氯化铵、聚-二烯丙基二甲基氯化铵(DADMAC)、二甲基氯化铵、烷基二甲基卤化铵、三十六烷基甲基氯化铵、癸基三甲基溴化铵、月桂基三乙基溴化铵、四癸基三甲基溴化铵、甲基三辛基氯化铵(ALIQUAT 336™)、POLYQUAT 10™、四丁基溴化铵、苄基三甲基溴化铵、胆碱酯(例如脂肪酸的胆碱酯)、苯扎氯铵、氯化硬脂烷铵化合物(例

如硬脂酰三 monium 氯和二硬脂酰二 monium 氯)、溴或氯化十六烷基吡啶鎓, 四聚氧乙基烷基胺的卤代盐、MIRAPOL™ 和 ALKAQUA T™ (Alkaril Chemical Company)、烷基吡啶鎓盐; 胺, 例如烷基胺、二烷基胺、烷基酰胺、聚乙烯聚胺、N, N-二烷基氨基烷基丙烯酸酯和乙烯吡啶, 胺盐例如乙酸月桂基胺、乙酸硬脂酰胺、烷基吡啶鎓盐和烷基咪唑鎓盐和氧化胺; 酰亚胺 azolinium 盐; 质子化的四丙烯酰胺; 甲基化的四价聚合物, 例如聚[二烯丙基二甲基氯化铵]和聚-[N-甲基乙烯基吡啶鎓氯]; 和阳离子瓜尔胶。

这些示例性的阳离子表面稳定剂和其他有用的阳离子表面稳定剂在 J. Cross 和 E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. 和 D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); 和 J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990) 中进行了描述。

非聚合性表面稳定剂是任意的非聚合型化合物, 例如苯扎氯铵、带正电的有机化合物、磷化合物、氧鎓化合物、卤鎓化合物、阳离子有机金属化合物、四价磷化合物、吡啶鎓化合物、苯胺鎓化合物、铵化合物、羟基铵化合物、伯铵化合物、仲铵化合物、叔铵化合物和结构式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的季铵化合物。对于结构式 $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^{(+)}$ 的化合物:

- (i) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 都不是 CH_3 ;
- (ii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 CH_3 ;
- (iii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的三个为 CH_3 ;
- (iv) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 都是 CH_3 ;

(v) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 , $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 和 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 7 个或更少个碳原子的烷基链;

(vi) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 , $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, 和 $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为 19 个或更多个碳原子的烷基链;

(vii) $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的两个为 CH_3 , $\text{R}_1\text{-R}_4$ 中的一个为基团 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_n$, 其中 $n > 1$;

(viii) R_1-R_4 中的两个是 CH_3 , R_1-R_4 中的一个是 $C_6H_5CH_2$ 和 R_1-R_4 中的一个包含至少一个杂原子;

(ix) R_1-R_4 中的两个是 CH_3 , R_1-R_4 中的一个为 $C_6H_5CH_2$ 和 R_1-R_4 中的一个包含至少一个卤素;

(x) R_1-R_4 中的两个是 CH_3 , R_1-R_4 中的一个为 $C_6H_5CH_2$ 和 R_1-R_4 中的一个包含至少一个环片段;

(xi) R_1-R_4 中的两个是 CH_3 , R_1-R_4 中的一个为苯环; 或

(xii) R_1-R_4 中的两个是 CH_3 , R_1-R_4 中的两个为纯粹的脂肪片段。

这些化合物包括但不限于, 山嵛基苄基二甲基氯化铵、苄索氯铵、西吡氯铵、葡氯化三胺、劳拉氯铵、西他氯铵、西曲溴铵、西曲氯铵、cethylamine hydrofluoride、chlorallylmethenamine chloride (Quaterium-15)、二硬脂基三甲基氯化铵 (Quaternium-5)、月桂基二甲基乙基苄基氯化铵 (Quaternium-14)、Quaternium-22、Quaternium-26、Quaternium-18 hectorite、盐酸二甲基氨基乙基氯、盐酸半胱氨酸、二乙醇铵 POE(10) 油醚磷酸酯、二乙醇铵 POE(3) 油醚磷酸酯、氯化动物脂苯二甲烷铵、二甲基二辛癸基铵膨润土、硬脂酰氯、溴化度米芬、苯甲地那铵、十四烷基二甲基苄基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵、二盐酸乙二胺、盐酸胍、盐酸吡哆醇、盐酸碘非他胺、盐酸葡甲胺、甲苄索氯铵、肉豆蔻基三甲基溴化铵、油基三甲基氯化铵、聚季铵盐-1、盐酸普鲁卡因、椰子甜菜碱、司拉氯铵膨润土、司拉氯铵水辉石、二氢氯化硬脂酰三羟基乙基亚丙基二胺、牛脂基三甲基氯化铵和六癸基三甲基溴化铵。

表面稳定剂是可商购的和/或可以通过本领域已知的技术制备出来。大多数的表面稳定剂是已知的药物赋形剂, 并在 the American Pharmaceutical Association 和 The Pharmaceutical Society of Great Britain(The Pharmaceutical Press, 2000) 共同出版的 the Handbook of Pharmaceutical Excipients 中进行了详细的描述, 特别通过参考引入本文。

除了血小板聚集抑制剂, 本发明的组合物可以包含一种或多种用

于治疗缺血症状的化合物。该组合物也可以与该化合物联合施用。这些化合物的例子包括但不限于，前列腺素及其衍生物、血栓溶解剂、抗凝血剂、钙进入阻滞剂、抗心绞痛剂、强心苷、血管扩张剂、抗高血压剂和降血脂剂。

本发明的组合物也可以包含一种或多种粘合剂、填充剂、稀释剂、润滑剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂、崩解剂、发泡剂、芳香剂和其他赋形剂。这些赋形剂是本领域已知的。此外，通过加入各种抗菌和抗真菌剂例如尼泊金类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等等可以确保阻止微生物的生长。当在可注射制剂中使用，该组合物可以包含等张剂例如糖、氯化钠等等，以及延长可注射药物剂型吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶。

填充剂的例子是乳糖一水合物、无水乳糖和各种淀粉；粘合剂的例子是各种淀粉和交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素例如 Avicel[®] PH101 和 Avicel[®] PH 102、微晶纤维素和硅化的微晶纤维素 (ProSolv SMCC[™])。

适当的润滑剂，包括影响要压制粉末的流动性的试剂，是二氧化硅例如 Aerosil[®] 200、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硅胶。

甜味剂的例子是任何天然或人造的甜味剂，例如蔗糖、木糖醇、糖精钠、环己氨磺酸盐、阿司帕坦和乙酰舒泛。调味剂的例子是 Magnasweet[®] (商标为 MAFCO)、泡泡糖香料、水果调味剂等。

防腐剂的例子是山梨酸钾、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯例如尼泊金丁酯、醇例如乙或苄醇、酚类化合物例如酚，或季铵化合物例如苯扎氯铵。

适当的稀释剂包括药学可接受的惰性填充剂，例如微晶纤维素、乳糖、二碱式磷酸钙、糖、和/或任意上述物质的混合物。稀释剂的例子包括微晶纤维素例如 Avicel[®] PH101 和 Avicel[®] PH102；乳糖例如乳糖一水合物、无水乳糖和 Pharmatose[®] DCL21；二碱式磷酸钙例如 Emcompress[®]；甘露醇；淀粉；山梨糖醇；蔗糖；和葡萄糖。

适当的崩解剂包括轻微交联的聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、马铃

薯淀粉、玉米淀粉和变性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、淀粉羟乙酸钠和它们的混合物。

发泡剂的例子是发泡对例如有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐。适当的有机酸包括，例如乳酸、酒石酸、苹果酸、延胡索酸、己二酸、琥珀酸和海藻酸和酸酐和酸盐。适当的碳酸盐和碳酸氢盐包括，例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、甘氨酸碳酸钠、L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐。可替代地，可以只存在发泡对的碳酸氢钠组分。

本发明的组合物可以包含载体、佐剂或赋形物(下文中,统称为“载体”)。

可以用例如，研磨、匀化、沉淀、冻干或板乳化技术制备该毫微粒组合物。制备毫微粒组合物的示例性方法在'684 专利中进行了描述。在下列文献中也描述了制备毫微粒组合物的示例性方法：U.S. 专利 5,518,187； 5,718,388； 5,862,999； 5,665,331； 5,662,883； 5,560,932； 5,543,133； 5,534,270； 5,510,118； 和 5,470,583。

在一个方法中，将包含血小板聚集抑制剂的颗粒分散在血小板聚集抑制剂难溶的液体分散介质中。然后在研磨介质存在下使用机械方法将粒径减小至需要的有效平均粒径。分散介质可以是，例如，水、红花油、乙醇、叔丁醇、甘油、聚乙二醇(PEG)、己烷或乙二醇。优选的分散介质是水。可以在至少一种表面稳定剂存在下减小颗粒的大小。可以在研磨后将包含血小板聚集抑制剂的颗粒与一种或多种表面稳定剂接触。在减小其粒径的过程中，可以向血小板聚集抑制剂/表面稳定剂组合物中加入其他化合物，例如稀释剂。可以连续或以批次方式制备分散体。本领域技术人员将会理解，在该情况下，在研磨后，不是所有的颗粒都会减小至需要的大小。在该情况中，可以分离出具有所需大小的颗粒并用于实施本发明。

形成需要的毫微粒组合物的另一种方法是微量沉淀法。这是一种在表面稳定剂和一种或多种胶体稳定增强表面活性剂存在下而不包含任何微量的毒性溶剂或可溶的重金属杂质时制备难溶性血小板聚集抑

制剂的稳定分散体的方法。该方法包括，例如：(1)将血小板聚集抑制剂溶解于适当的溶剂中；(2)向包含至少一种表面稳定剂的溶液中加入步骤(1)的制剂；和(3)用适当的非溶剂沉淀步骤(2)的制剂。如果存在，可以在该方法后通过透析或透析过滤及通过常规方法浓缩该分散体来除去所形成的任意盐。

也可以通过匀化法制备毫微粒组合物。示例性的匀化法在 U.S. 专利 5,510,118，题为“Process of Preparing Therapeutic compositions Containing Nanoparticles”中进行了描述。这种方法包括将包含血小板聚集抑制剂的颗粒分散于液体分散介质中，然后匀化该分散体，将血小板聚集抑制剂的粒径减小至需要的有效平均粒径。可以在至少一种表面稳定剂存在下减小颗粒的大小。可以在研磨前或后将该颗粒与一种或多种表面稳定剂接触。在减小其粒径的过程中、中或后，可以向该组合物中加入其他化合物，例如稀释剂。可以连续或以批次方式制备分散体。

形成需要的毫微粒组合物的另一种方法是喷雾冻干成液体(SFL)。该方法包括将血小板聚集抑制剂和稳定剂的有机或有机水性溶液注射到降温液体例如液氮中。以足以使结晶和颗粒生长最小的速率冻结该包含血小板聚集抑制剂溶液的微滴，这样形成了毫微结构的颗粒。根据所选择的溶剂系统和处理条件，该颗粒可以具有不同的颗粒形态。在分离步骤中，在避免颗粒凝聚或成熟的条件下除去氮和溶剂。

作为 SFL 的补充方法，也可以用超快冻干法(URF)来形成具有极度增大的表面积的等效毫微结构颗粒。URF 包括取用血小板聚集抑制剂的与水可混溶的、无水、有机或有机水性溶液和表面稳定剂，将其应用于降温底物上。然后通过例如冻干或大气冻干法除去溶剂，剩下所得到的毫微粒结构的颗粒。

形成需要的毫微粒组合物的另一种方法是板乳化法。板乳化法制备出具有可控的粒径分布和快速溶解性质的毫微结构的颗粒。该方法包括制备出水包油型乳剂，然后用包含血小板聚集抑制剂和表面稳定剂的非水性溶液溶胀。该颗粒的粒径分布是在载入包含血小板聚集抑

制剂的乳剂前乳剂微滴大小的直接结果。该粒径是可控的并在该过程中进行了优化。此外，通过选择使用溶剂和稳定剂，在没有或抑制奥斯特瓦尔德熟化下实现了乳剂的稳定性。随后，除去溶剂和水，恢复稳定的毫微结构颗粒。通过适当地控制处理条件可以实现不同的颗粒形态。

本发明提供一种方法，包括施用有效量的包含血小板聚集抑制剂的毫微粒组合物。

本发明的组合物可以配制成胃肠外(例如，静脉、肌肉或皮下)、口服(例如固体、液体或气雾剂形式，阴道)、鼻内、直肠、耳、眼部、局部(例如，粉末、软膏或滴剂)、含化、脑池内、腹膜内或局部施用等。

该毫微粒组合物可以以固体或液体剂型使用，例如液体分散体、凝胶、气雾剂、软膏、乳膏、控制释放制剂、快速熔化制剂、冻干制剂、片剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、混合型立即释放和控制释放制剂等等。

适合胃肠外注射的组合物可以包含生理可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳剂，和可重制成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。适当的水性或非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形物的例子包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等等)、其适当的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射有机酯例如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣例如卵磷脂，通过在分散液中维持需要的粒径和通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

口服的固体剂型包括但不限于，胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒，该固体剂型可以是例如快速熔化制剂、控制释放制剂、冻干剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、混合型立即释放和控制释放制剂或其组合。在这些固体剂型中，活性剂与至少一种下列物质混合：(a) 一种或多种惰性赋形剂(或载体)，例如柠檬酸钠或磷酸二钙；(b) 填充剂或膨胀剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(c) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯

吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(d) 湿润剂，例如甘油；(e) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠；(f) 溶液缓凝剂例如石蜡；(g) 吸收增强剂，例如季铵化合物；(h) 湿润剂，例如十六醇和单硬脂酸甘油酯；(i) 吸附剂，例如高岭土和膨润土；和(j) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂硫酸钠或其混合物。对于胶囊、片剂和丸剂，该剂型也可以包含缓冲剂。

口服的液体剂型包括药学可接受的乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除了血小板聚集抑制剂，液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂。示例性的乳化剂是乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油例如棉籽油，花生油，玉米胚油，橄榄油，蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠基醇、聚乙二醇、山梨聚糖的脂肪酸酯、或这些物质的混合物等等。

普通技术人员将会理解，可以根据经验来确定血小板聚集抑制剂的治疗有效量。血小板聚集抑制剂是例如西洛他唑的化合物，其是纯净的形式或其他形式，其中其他形式是药学可接受的盐、酯或血小板聚集抑制剂前药的形式。在本发明的毫微粒组合物中血小板聚集抑制剂的实际剂量水平可以不同，以使获得的血小板聚集抑制剂的量可以对于具体的组合物和施用方法有效地获得需要的治疗应答。因此，所选择的剂量水平取决于需要的治疗效果、给药途径、所施用的血小板聚集抑制剂的效力、所需的治疗持续时间和其他因素。

单位剂量组合物可以包含这些量的血小板聚集抑制剂或其约数量，可以用于构成每日剂量。但是，应当理解的是，任何具体患者的具体剂量水平取决于各种因素：要达到的细胞或生理应答的类型和程度；所施用的具体试剂或组合物的活性；所使用的具体试剂或组合物；患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食；施用的时间，给药途径和血小板聚集抑制剂的排泄率；治疗的持续时间；与血小板聚集抑制剂联合或同时使用的药物；及医药领域公知的类似因素。

II. 控制释放的小板聚集抑制剂组合物

本发明中使用的术语“活性剂”是指血小板聚集抑制剂、包含血小板聚集抑制剂的毫微粒或具有药物作用的任意其他化合物。

药学化合物在预防和治疗疾病状态中的有效性取决于很多因素，包括从剂型向患者递送化合物的速率和持续时间。在患者中给定剂型显示的递送速率和持续时间的组合可以描述为其体内释放曲线，并根据所施用的药学化合物，其与血浆中药学化合物的浓度和持续时间有关。由于药学化合物改变了它们的药代动力学性质例如生物利用度、吸收和消除的速率，因此释放曲线和所得到的血浆曲线变成了认为对所设计的有效治疗很重要的因素。

剂型的释放曲线可以显示出不同的释放速率和持续时间，可以是连续或脉冲的。连续的释放曲线包括的释放曲线是，其中在整个给药间隔期间一定量的一种或多种药学化合物以恒定或可变的速率连续释放。脉冲释放曲线包括的释放曲线是，其中至少两个不连续量的一种或多种药学化合物以不同的速率和/或在不同时帧内释放。对于任何给定的药学化合物或这些化合物的组合，给定剂型的释放曲线在患者中产生了相关的血浆曲线。当剂型的两种或多种组分具有不同的释放曲线时，该剂型的释放曲线作为一个整体是个体释放曲线的组合，可以描述为“多峰”。其中每种组分具有不同的释放曲线的两-组分剂型的释放曲线可以描述为“双峰”，其中每种组分具有不同的释放曲线的三-组分剂型的释放曲线可以描述为“三峰”。

与可应用于释放曲线的变量类似，患者的相关血浆曲线在作用的持续时间里显示了药学化合物恒定或可变的血浆浓度水平，可以是连续或脉冲的。连续的释放曲线包括所有显示单个血浆浓度最大值的速率和持续时间的血浆曲线。脉冲血浆曲线包括的血浆曲线是，其中药学化合物至少两个较高的血浆浓度水平被较低的血浆浓度水平所分开，可以描述为“多峰”。显示两个峰的脉冲血浆曲线可以描述为“双

峰”，显示三个峰的脉冲血浆曲线可以描述为“三峰”。根据，至少部分根据剂型中包括的药学化合物的药代动力学和剂型中个体组分的释放曲线，多峰释放曲线可以在患者施用后导致连续或脉冲的血浆曲线。

在一个实施方案中，本发明提供多颗粒的改变释放组合物，其以脉冲方式递送血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。该毫微粒是上述类型，并且还包含至少一种表面稳定剂。

在另一个实施方案中，本发明提供多颗粒的改变释放组合物，其以连续方式递送血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。该毫微粒是上述类型，并且还包含至少一种表面稳定剂。

在另一个实施方案中，本发明提供一种多颗粒的改变释放组合物，其中第一部分的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒在施用后立即释放，一个或多个后续部分的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒在初始时间延迟后释放。

在另一个实施方案中，本发明提供一种每日施用1次或每日施用2次的固体口服剂型，包括本发明的多颗粒的改变释放组合物。

在另一个实施方案中，本发明提供一种预防和/或治疗缺血症状的方法，包括施用本发明的组合物。

在一个实施方案中，本发明提供一种多颗粒的改变释放组合物，其中形成多颗粒的颗粒是上述类型的毫微粒颗粒。当需要时，该毫微粒颗粒包含改变释放包衣和/或改变释放基质物质。

在一个实施方案中。在本文所述的组合物中使用的血小板聚集抑制剂是西洛他唑或其盐或衍生物。

根据本发明的一个方面，提供一种药物组合物，具有包含含活性成分的颗粒的第一组分和包含含活性成分的颗粒的至少一个后续组分，每种后续组分具有与第一组分不同的释放速率和/或持续时间，其中至少一种所述组分包含含血小板聚集抑制剂的颗粒。在本发明的一个实施方案中，形成多颗粒的包含血小板聚集抑制剂的颗粒本身包含上述类型的毫微粒颗粒，其中该毫微粒颗粒包含血小板聚集抑制剂且

也包含至少一种表面稳定剂。在本发明的另一个实施方案中，包含血小板聚集抑制剂和至少一种表面稳定剂的上述类型的毫微粒颗粒本身是多颗粒的包含血小板聚集抑制剂的颗粒。含血小板聚集抑制剂的颗粒可以用改变释放的包衣来包被。可替代地或附加地，包含血小板聚集抑制剂颗粒可以包含改变释放的基质物质。在口腔递送后，在该组合物以脉冲方式递送血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。在一个实施方案中，第一组分提供了立即释放的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒，一个或多个后续组分提供了改变释放的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒。在这些实施方案中，立即释放组分通过使从施用到治疗有效的血浆浓度水平之间的时间最短而促进了作用的开始，一种或多种后续组分可以用于使血浆浓度水平的改变最小，和/或在整个给药间隔里维持治疗有效的血浆浓度。

改变释放包衣和/或改变释放基质物质会导致第一部分包含活性成分的颗粒的活性成分释放和后续部分的包含活性成分的颗粒的活性成分释放之间有一个延迟时间。当一个部分以上的包含活性成分的颗粒提供了改变释放时，改变释放包衣和/或改变释放基质物质导致了在不同部分的包含活性成分的颗粒的活性成分的释放之间有一个延迟时间。通过调节组合物和/或改变释放包衣的量和/或改变组合物和/或所使用的改变释放基质物质的量来改变这些延迟时间的持续长度。因此，延迟时间的持续长度可以设计用于模拟所需的血浆曲线。

由于在施用后改变释放组合物产生的血浆曲线基本上类似于连续施用两次或多次 IR 剂型产生的血浆曲线，因此本发明的改变释放组合物对于施用血小板聚集抑制剂，例如西洛他唑或其盐或衍生物是特别有用的。

根据本发明的另一个方面，该组合物可以设计用于产生血浆曲线，其使得与连续施用两次或多次 IR 剂型有关的血浆浓度水平的改变最小或消失。在这些实施方案中，该组合物可以具有立即释放组分以通过使从施用到治疗有效的血浆浓度水平之间的时间最短而促进作用的

开始，并具有至少一种改变释放组分以在整个给药间隔里维持治疗有效的血浆浓度水平。

每种组分中的活性成分可以是相同或不同的。例如，组合物可以包含仅含有血小板聚集抑制剂或含血小板聚集抑制剂的毫微粒作为活性成分的组分。可替代地，组合物可以包含含有血小板聚集抑制剂或含血小板聚集抑制剂的毫微粒的第一组分，和至少一种含有血小板聚集抑制剂或含血小板聚集抑制剂的毫微粒以外的适合与血小板聚集抑制剂联合施用的活性成分的后续组分，或者含有血小板聚集抑制剂或含血小板聚集抑制剂的毫微粒以外的活性成分的第一组分和至少一种含有血小板聚集抑制剂或含血小板聚集抑制剂的毫微粒的后续组分。确实，当活性成分之间互相相容时，两种或多种活性成分可以掺入到相同组分中。在该组合物的一个组分中存在的活性成分可以伴随有，该组合物的另一个组分中的例如增强性化合物或增敏性化合物，以改变其生物利用度或治疗效果。

本文使用的术语“增强剂”是指一种能通过促进在动物例如人中通过 GIT 的净输出而增强活性成分的吸收和/或生物利用度的化合物。增强剂包括但不限于中链脂肪酸；其盐、酯、醚和衍生物，包括甘油酯和甘油三酯；非离子型表面活性剂，例如通过环氧乙烷和脂肪酸、脂肪醇、烷基酚或山梨聚糖或甘油脂肪酸酯反应制备的那些；细胞色素 P450 抑制剂、P-糖蛋白抑制剂等等；及这些试剂中两种或多种的混合物。

在其中存在包含一种以上血小板聚集抑制剂的组分的那些实施方案中，根据需要的给药方案，在每种组分中包含的血小板聚集抑制剂的比例可以相同或不同。在第一组分和后续组分中存在的血小板聚集抑制剂可以是足以产生治疗有效的血浆浓度水平的任意量。当可用时，血小板聚集抑制剂可以以基本上光学纯立体异构体或作为两种或多种立体异构体的混合物、外消旋混合物存在。血小板聚集抑制剂在组合物中优选的存在量是约 0.1 到约 500 mg，优选量是约 1 到约 100 mg。在第一组分中血小板聚集抑制剂的存在量优选是约 0.5 到约 60 mg；

更优选地，在第一组分中血小板聚集抑制剂的存在量是约 2.5 到约 30 mg。在后续组分中血小板聚集抑制剂的存在量在与第一组分所述类似的范围内。

在每个组分中递送血小板聚集抑制剂的时间释放特征可以通过改变每种组分的组成来改变，包括改变任意的所存在的赋形剂和/或包衣。特别地，如果存在包衣，可以通过改变颗粒上的改变释放包衣的组成和/或量来控制血小板聚集抑制剂的释放。如果存在不止一种改变释放组分，这些组分中的每一种的改变释放包衣可以相同或不同。类似地，当通过包埋改变释放基质物质促进改变释放时，可以通过所施用的改变释放基质物质的选择和量来控制活性成分的释放。在每种组分中存在的改变释放包衣可以是任意的量，只要其足以使每种具体组分得到需要的延迟时间即可。在每种组分中存在的改变释放包衣可以是任意的量，只要其足以使组分之间得到需要的延滞时间即可。

从每种组分中释放血小板聚集抑制剂的延滞时间或延迟时间也可以通过改变每种组分的组成来改变，包括改变可能的存在的赋形剂和包衣。例如，第一组分可以是立即释放组分，其中在施用后血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒立即释放。可替代地，第一组分可以是例如时间延迟的立即释放组分，其中在延迟一段时间后血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒立即基本上全部释放出来。第二和后续组分可以是例如如所述的延迟时间的立即释放组分，或可替代地，时间延迟的持续释放或延长释放组分，其中血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒以可控的方式在较长的时间释放出来。

本领域技术人员将会理解，血浆浓度曲线的准确性质会受到所有上述因素的组合的影响。特别地，每个组分中的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的递送(和因此也开始作用)之间的延迟时间可以通过改变每种组分的组成和包衣(如果存在)来控制。因此，通过改变每种组分的组成(包括活性成分的量 and 性质)和通过改变延滞时间，可以得到很多的释放和血浆曲线。根据从每种组分中释放血小

板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒之间的延滞时间长度和血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从每种组分中释放的性质(即立即释放、持续释放等等),血浆曲线可以是连续的(即,具有单个最大值)或可以良好地在血浆曲线中分离和清楚定义(例如,当延迟时间较长时)或高度重叠(例如,当延迟时间较短时)的脉冲。

当需要递送活性成分的两个或多个脉冲而不需要施用两个或多个剂量单元时,施用包含本发明的组合物的单个剂量单元而产生的血浆曲线是有利的。

可以使用以所需方式改变血小板聚集抑制剂释放的任意包衣物质。特别地,适合在实施本发明时使用的包衣物质包括但不限于聚合包衣物质,例如乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸三马来酸纤维素、羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸铵共聚物,例如以商标 Eudragit® RS 和 RL 销售的那些,聚丙烯酸和聚丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物例如以商标 Eudragit® S 和 L 销售的那些,聚乙烯乙缩醛二乙氨乙酸酯,羟丙基甲基乙酸琥珀酸纤维素,虫胶;水凝胶和成胶物质,例如羧乙烯聚合物、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、聚乙烯醇、羟基乙基纤维素、甲基纤维素、明胶、淀粉和基于纤维素的交联聚合物-其中交联度是如此之低以致于可以促进水的吸收和聚合物基质的膨胀,羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联淀粉、微晶纤维素、壳多糖、氨酰基-甲基丙烯酸共聚物(Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas)、芽霉菌糖、胶原、酪蛋白、琼脂、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、(可溶胀亲水聚合物)聚(羟烷基甲基丙烯酸)(mol. wt. 约 5 k-5,000 k)、聚乙烯吡咯烷酮(mol. wt. 约 10 k-360 k)、阴离子和阳离子水凝胶、具有低级乙酸残基的聚乙烯醇、琼脂和羧甲基纤维素的可溶胀混合物、马来酸酐和苯乙烯的共聚物、乙烯、丙烯或异丁烯、果胶(mol. wt. 约 30 k-300 k)、多糖例如琼脂、阿拉伯胶、卡拉牙胶、西黄蓍胶、藻胶和瓜尔胶、聚丙烯酰胺、Polyox®聚环氧乙烷(m. wt. . 约 100 k-5,000 k)、AquaKeep®. 丙烯酸盐聚合物、葡聚糖的二酯、交联聚乙

烯醇和聚 N-乙基-2-吡咯烷酮、葡萄糖淀粉钠(例如 Explotab.®.; Edward Mandell C. Ltd.); 亲水聚合物, 例如多糖、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠或钙、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟基乙基纤维素、硝基纤维素、羧基甲基纤维素、纤维素醚、聚环氧乙烷(例如, Polyox®, Union Carbide)、甲基乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、乙酸纤维素、丁酸纤维素、丙酸纤维素、明胶、胶原、淀粉、麦芽糊精、芽霉菌糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、甘油脂肪酸酯、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、甲基丙烯酸的共聚物或甲基丙烯酸(例如, Eudragit®, Rohm 和 Haas)、其他的丙烯酸衍生物、山梨坦酯、天然树胶、卵磷脂、果胶、海藻酸盐、藻酸铵、海藻酸钠、钙、钾、藻酸丙二醇、琼脂和树胶例如阿拉伯胶、卡拉牙胶、洋槐豆、西黄蓍胶、角叉菜胶、瓜尔胶、黄色素、硬葡聚糖及它们的混合物和掺合物。本领域技术人员将会意识到, 可以向包衣中加入赋形剂例如增塑剂、润滑剂、溶剂等等。适当的增塑剂包括例如乙酰单甘油酯; 丁基邻苯二甲酰基乙醇酸丁酯; 酒石酸二丁酯; 邻苯二甲酸二乙酯; 邻苯二甲酸二甲酯; 羟乙酸乙基邻苯二甲酸乙酯; 甘油; 丙二醇; 三醋精; 柠檬酸酯; tripropioin; 二乙酸甘油酯; 邻苯二甲酸二丁酯; 乙酰甘油一酯; 聚乙二醇; 蓖麻油; 柠檬酸三乙酯; 多元醇, 甘油、乙酸酯、三乙酸甘油酯、柠檬酸乙酰三乙酯、邻苯二甲酸二苄酯、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸丁基辛酯、邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸丁基辛酯、壬二酸二辛酯、妥尔油酸环氧酯、偏苯三酸三异辛酯、己基邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二正辛酯、邻苯二甲酸二异辛酯、邻苯二甲酸二异癸酯、邻苯二甲酸二正十一烷基酯、邻苯二甲酸二正十三烷基酯、己基偏苯三酸三-2-乙酯、己基己二酸二-2-乙酯、己基癸二酸二-2-乙酯、己基壬二酸二-2-乙酯、癸二酸二丁酯。

当改变释放组分包含改变释放基质物质时, 可以使用任何适当的改变释放基质物质或适当的改变释放基质物质的组合。这些物质是本领域技术人员已知的。本文使用的术语“改变释放基质物质”包括能够改变分散在体外或体内的血小板聚集抑制剂释放的亲水聚合物、疏

水聚合物及其混合物。适合实施本发明的改变释放基质物质包括但不限于，微晶纤维素、羧基甲基纤维素钠、羟烷基纤维素例如羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素、聚氧化乙烯、烷基纤维素例如甲基纤维素和乙基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、邻苯二甲酸聚乙烯乙酸酯、聚烷基甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯及其混合物。

根据本发明的控制释放组合物可以掺入到任何适当的剂型中，其中该剂型促进活性成分以脉冲方式释放。在一个实施方案中，该剂型包括不同部分的包含活性成分的颗粒的混合物，其构成立即释放和改变释放组分，将该混合物填入到适当的胶囊，例如硬或软胶囊中。可替代地，包含不同部分的活性成分的颗粒可以压制(任选与其他的赋形剂)成小片剂，然后将其以适当的比例填入到胶囊中。另一种适当的剂型是多层片剂。在这种情况下，控制释放组合物的第一组分可以压制成一层，随后加入第二组分作为多层片的第二层。构成本发明的组合物的各部分的颗粒可以进一步包括在快速溶解剂型，例如发泡剂或快速熔化剂中。

在一个实施方案中，该组合物包含至少两种血小板聚集抑制剂组分：第一血小板聚集抑制剂组分和一种或多种后续血小板聚集抑制剂组分。在该实施方案中，组合物的包含血小板聚集抑制剂的第一组分可以显示不同的释放曲线，包括其中在施用剂型后第一组分中包含的几乎所有血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒立即释放，在延迟一段时间后立即释放(延迟释放)，或在一段时间缓慢释放。在一个这样的实施方案中，在施用于患者后在第一组分中包含的血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒迅速释放。本文使用的“迅速释放”包括这样的释放曲线，其中组分中至少约80%的活性成分在施用后约1小时释放，术语“延迟释放”包括这样的释放曲线，其中组分的活性成分在延迟一段时间后释放(快速或缓慢)，术语“控制释放”和“延长释放”包括这样的释放曲线，其中组分中所含的活性成分至少约80%缓慢释放。

这些实施方案的包含血小板聚集抑制剂的第二组分也显示很多的释放曲线，包括立即释放曲线、延迟释放曲线和控制释放曲线。在一个这样的实施方案中，包含血小板聚集抑制剂的第二组分显示延迟释放曲线，其中在延迟一段时间后血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒释放。

本发明的剂型包含含血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的立即释放组分和至少一种包含含血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的改变释放组分，施用该剂型产生的血浆曲线基本上类似于连续施用两次或多次 IR 剂型产生的血浆曲线，或类似于分别施用 IR 和改变释放剂型产生的血浆曲线。因此，该施用需要维持药物动力学参数，但是是有问题的情况下，本发明的剂型对于施用血小板聚集抑制剂是特别有用的。

在一个实施方案中，该组合物和包含该组合物的固体口服剂型释放出血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒，以使得在血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从至少一种后续组分中释放前包含在第一组分中的基本上全部血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒都释放出来。当第一组分包含 IR 组分时，例如优选血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从至少一种第二组分中的释放延迟，直至基本上 IR 组分中的全部血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒都已经释放出来。如所详述，通过使用改变释放包衣和/或改变释放基质物质可以延迟血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从至少一种后续组分中的释放。

当需要使患者对所提供的促进患者全身血小板聚集抑制剂的第一剂量停药的给药方案耐受性最小时，血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒例从后续组分中的释放延迟，直至第一组分中的基本上全部血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒都已经释放出来，并进一步延迟，直至从第一组分中释放的至少部分血小板聚集抑制剂已经从患者的全身中清除。在一个实施方案中，血小板

聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从组合物的后续组分中的释放即使不是完全的，也是基本上延迟至施用该组合物后至少约 2 小时。在另一个实施方案中，血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒从组合物的后续组分中的释放即使不是完全的，也是基本上延迟至施用该组合物后至少约 4 小时。

如下所述，本发明也包括各种类型的改变释放系统，通过该系统血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒可以以脉冲或连续方式释放。这些系统包括但不限于：在聚合物基质中的含血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的膜(骨架给药器)；血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒包含在聚合物中的系统(贮药装置)；贮药和基质装置形式的聚合胶粒或微囊(微粒、微球或毫微粒)；血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒包含在含有亲水和/或可过滤添加剂例如第二聚合物、表面活性剂或增塑剂的聚合物中的系统，以得到多孔装置或其中药物可以通过渗透“控制”的装置(贮药和基质装置)；肠溶包衣(离子化并在适当 pH 下溶解)；与悬垂血小板聚集抑制剂分子(共价)结合的(可溶的)聚合物；和动态控制释放速率的装置：例如渗透泵。

本发明的递送机制能控制血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的释放速率。尽管一些机制以恒定的速率释放血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒，但其他则是不同的，是依赖于各种因素例如改变浓度梯度或过滤添加剂导致多孔等等的时间的函数。

在持续释放包衣中使用的聚合物必须是生物相容性的，理论上是生物可降解的。天然聚合物的例子例如 Aquacoat[®] (FMC Corporation, Food & Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, USA) (机械球化成亚微米大小的乙基纤维素，水基，伪-胶乳分散体)，和合成聚合物例如聚(丙烯酸酯，甲基丙烯酸酯)共聚物范围内的 Eudragit[®] (Röhm Pharma, Weiterstadt.) 是本领域已知的。

贮药装置

改变释放的一个典型途径是装入胶囊或将血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒(例如,作为核)完全包含在聚合物膜或包衣中(即,微囊或喷雾/盘包衣核)。

可以影响扩散过程的各种因素可以容易地应用于贮药装置(例如添加剂的作用,聚合物的功能性(和由此产生的渗透-溶液 pH)、孔隙率、薄膜流延条件等等),因此,选择聚合物是研制贮药装置时必须认真考虑的。建立其中血小板聚集抑制剂的运输是通过溶液扩散机制的贮药装置(和骨架给药器)的释放性质的模型通常包括相关的边界条件的菲克第二定律(不稳定状态条件;浓度依赖性通量)的溶液。当该装置包括溶解的活性剂时,由于该装置内的试剂的浓度(活性)(即释放的驱动力)下降(即一级释放),释放速率随时间呈指数型增加。但是,如果活性剂在饱和的混悬液中时,那么释放的驱动力保持恒定直至该装置不再饱和。可替代地,释放速率的动力学可以是脱附可控的,并且是时间的平方根的函数。

与不含聚合物的薄膜相比,由于能够在内部形成渗透压(其然后发挥作用使片剂渗透出来)的包衣核的封闭性质(渗透性),包衣片的运输性质会增强。

已经研究了去离子水对于由包含聚(乙二醇)(PEG)的硅酮弹性体包被的包含盐的片剂的作用,也研究了水对于游离膜的作用。发现盐从片剂中的释放是由包衣的水合作用和渗透泵形成的扩散通过水填充的孔的混合作用。KCl 运输通过仅包含 10%PEG 的膜可以忽略不计,尽管在类似的游离膜中观测到广泛的膨胀,表明多孔性对于 KCl 的释放是必须的,然后发生跨孔扩散。发现盘状的包衣盐片在去离子水中溶胀,由于内静水压力的产生而改变成扁圆球状:形状的改变提供了测定所产生的“力”的方法。如所期望,渗透力随着 PEG 含量的水平提高而降低。较低的 PEG 水平可以使水渗透通过水合聚合物,同时,在 PEG 含量为较高水平(20 到 40%)时包衣溶解而产生的孔隙使得可以缓解 KCl 流动的压力。

已经研制出了方法和方程式,通过监测(非依赖性地)两种不同盐(例如 KCl 和 NaCl)的释放可以用于计算由于盐从片剂中释放而产生的渗透泵和跨孔分散的相对值。在较低的 PEG 水平时,渗透流与由于仅产生较低的孔数密度的跨膜扩散相比,以较大的程度增加:在负载 20% 时,两种机制对释放的贡献约相等。但是,静水压力的产生降低了渗透流入和渗透泵。在 PEG 负载较高时,含水膜的孔更多,对盐流出的抵抗力较小。因此,尽管渗透泵增强(与较低负载时相比),但跨膜扩散仍然是主要的释放机制。也已经报道了渗透释放机制可以用于包含水溶性核的微囊。

骨架给药器(基质装置)

骨架(基质)装置可以用于控制血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的释放。这可能是由于与贮药装置相比,它们相对易于制造,也不存在贮药装置的膜破裂导致的意外高剂量的危险。在该装置中,活性剂在聚合物基质中以分散体存在,它们典型地是由压制聚合物/药物混合物或通过溶解或熔化形成的。骨架给药器的给药释放性质取决于血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒在聚合物基质中的溶解度,或者在多孔基质的情况中,在颗粒的孔网络中的渗透溶液的溶解性和该网络的曲率(比膜的渗透性有较大幅度的提高)取决于血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒是否分散在聚合物中或溶解在聚合物中。对于血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的较低负载(0 到 5% W/V),血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒通过溶液分散机制(没有孔)释放。在较高负载(5 到 10% W/V)时,由于血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒损失,通过装置表面附近形成的洞的存在而与释放机制并发:这些洞用环境中液体填充从而提高了血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒的释放速率。

通常,向基质装置(和贮药装置)加入增塑剂(例如聚(乙二醇)),或表面活性剂或佐剂(即增加有效性的成分)可以作为增强渗透性的方

法(尽管,相反地,增塑剂可以是暂时的,只是有助于膜形成,因此,降低了渗透性——一种通常在聚合物涂布的包衣中更需要的性质)。应当注意的是,浸取 PEG 的作用使得(乙基纤维素)膜的渗透性线性增加,其通过增加孔隙作为 PEG 负载的函数,但是,该膜保持了它们的屏蔽性质,不允许电解质传递。可以推论,渗透性的增强是 PEG 浸取导致的厚度有效较低的结果。在负载 50% (w/w) 的 PEG 时,这表现为每单位面积的蓄积渗透流作为时间和膜厚度的倒数的函数的图表:如所期望(菲克)在均质膜中溶液扩散型运输机制,该图表明了渗透速率和膜厚度的倒数之间是线性关系。该图的线性区到时间轴的延长线在时间轴上得到了正截距:随着膜厚度的减小,其大小降低到 0。这些改变的延迟时间有助于在实验的早期阶段发生两种扩散流(血小板聚集抑制剂流和 PEG 流),还在确立膜中的渗透剂浓度时有助于更通常的延迟时间。当使用咖啡因作为渗透剂时,显示了负的延迟时间。还无法对此做出解释,但需要注意的是,咖啡因在该系统中显示了较低的分配系数,这也是苯胺渗透通过聚乙烯膜的特征,其显示了类似的负延迟时间。

已经研究了所加入的表面活性剂对于(疏水)基质装置的作用。据认为,表面活性剂通过三种可能的基质增加血小板聚集抑制剂或包含血小板聚集抑制剂的毫微粒释放速率:(i) 增溶,(ii) 改善对溶解介质的“润湿性”和(iii) 由于浸取表面活性剂,形成了孔。对于所研究的系统(通过山梨糖醇增塑的 Eudragit[®] RL 100 和 RS 100,氟比洛芬作为血小板聚集抑制剂,一定范围表面活性剂),可以推断片剂的润湿改善导致血小板聚集抑制剂释放仅有部分的改善(暗示释放是扩散,而不是可控地溶解),尽管该效果是 Eudragit[®] RS 大于 Eudragit[®] RL,同时对释放最大的影响是那些表面活性剂,它们由于在基质中产生破裂而更易于溶解,这使得可以在基质中使用溶解介质。由于与不含表面活性剂时相反,可以容易地用表面活性剂制备聚合物胶乳,因此与适合作为药物包衣的胶乳膜的研究显然是相关的。发现了这两种聚合物之间的不同——只有 Eudragit[®] RS 显示阴离子/阳离子

表面活性剂和血小板聚集抑制剂之间的相互关系。这是由于在聚合物上季铵离子的水平不同。

也存在不包含血小板聚集抑制剂的在聚合物中包被的聚合物/血小板聚集抑制剂基质组成的复合装置。该装置是由水性 Eudragit® 乳液构成的,发现血小板聚集抑制剂通过外壳从核中扩散会产生连续释放。类似地,也制成了包含血小板聚集抑制剂的聚合物核,但是用胃液可侵蚀的外壳包被该核。发现血小板聚集抑制剂的释放速率是相对线性的(通过外壳的速率限制扩散过程的函数),与外壳的厚度成反比例,反之发现仅仅从核中释放会随着时间而减慢。

微球

已经描述了制备空心微球的方法。通过制备包含血小板聚集抑制剂和聚合物的乙醇/二氯甲烷溶液来制备空心微球。在倒入水中后,通过凝聚型过程形成了包含分散的聚合物/血小板聚集抑制剂/溶剂颗粒的乳化剂,由此乙醇在微滴的表面快速扩散沉淀聚合物,得到包封溶解在二氯甲烷中的血小板聚集抑制剂的硬壳颗粒。然后在颗粒中产生了二氯甲烷的气相,在通过外壳扩散后,观测到向水相的表面冒出气泡。在减压下空心球填充了水,可以通过一段时间的干燥除去水。在水中没有发现血小板聚集抑制剂。也描述了高孔隙率基质型微球。通过将血小板聚集抑制剂和聚合物溶解于乙醇中来制备基质型微球。除了水,乙醇从乳剂微滴中分散,剩下高孔隙率的颗粒。所述微球的一个建议的用途是在胃中使用的漂浮血小板聚集抑制剂递送装置。

悬垂装置

已经发展出了一种在一定程度上通过水性乳剂聚合制备的聚(丙烯酸)酯乳胶颗粒的酯链附着药物例如镇痛药和抗抑郁药等等的方法。当通过离子交换树脂以使得聚合物末端基团转变成它们的强酸形式时,这些乳胶可以自催化地通过酯链的水解释放血小板聚集抑制剂。

已经将药物附着到聚合物上,同时用附着的悬垂血小板聚集抑制

剂合成单体。也制备出了剂型，其中血小板聚集抑制剂通过不稳定的化学键结合到生物相容性的聚合物上，例如由取代的酞制备的聚酞(通过酞基氯与药物的反应制备它本身：甲基丙烯酰氯和甲氧基苯甲酸的钠盐)可以用于与第二聚合物(Eudragit® RL)形成基质，其中第二聚合物在胃液中水解释放出药物。也描述了适合用作药物胺的载体的聚合Schiff 碱的用途。

肠溶膜

肠溶衣包括 pH 敏感性聚合物。典型地，聚合物是羧基化的，并且在低 pH 下与水之间的作用非常小，同时在高 pH 下，聚合物离子化，导致聚合物的溶胀或溶解。因此，包衣可以设计用于在胃的酸性环境中保持完整(保护血小板聚集抑制剂免受该环境或保护胃免受该血小板聚集抑制剂的破坏)，但是可以在肠的更为碱性的环境中溶解。

渗透控制装置

渗透泵类似于贮药装置，但包含通过半渗透膜将水渗透到周围介质的渗透剂(例如盐形式的活性剂)。也描述了这种称作“基本渗透泵”的装置。在装置内产生了压力，该装置通过孔口使活性剂从装置中出来，孔口的大小设计使溶液扩散最小，同时防止了静水压力头的增长，该静水压力头具有降低渗透压和改变装置的大小体积的作用。同时，装置的内体积保持恒定，并在装置中有过量的固体或饱和溶液，那么释放速率保持恒定，递送的体积等于所吸收的溶剂的体积。

电刺激的释放装置

已经用聚电解质凝胶制备出骨架给药器，当例如使用外部电刺激时所述凝胶溶胀，导致 pH 改变。可以通过改变所应用的电流来调节释放，得到恒定或脉冲式释放曲线。

水凝胶

除了将它们用于血小板聚集抑制剂基质外，发现水凝胶可以用于很多生化用途，例如软隐形眼镜和各种软植入剂等等。

使用改变释放的血小板聚集抑制剂组合物的方法

根据本发明的另一个方面，提供一种治疗患疼痛和/或炎症的患者的方法，包括施用治疗有效量的固体口服剂型形式的本发明的血小板聚集抑制剂组合物的步骤。本发明的方法的优点包括减少常规多次 IR 给药方案需要的给药频率，同时仍然保持了脉冲式血浆曲线得到的益处或者消除或使血浆浓度水平的变化最小。减少给药频率对于患者的顺应性是有益的，通过使用本发明的方法降低给药频率将可能在施用血小板聚集抑制剂后有助于通过减少卫生护理人员所花费的时间来控制健康护理费用。

在下列的实施例中，除非另有说明所有的百分比是重量百分比。在整个实施例中使用的术语“纯净水”是指将其通过水过滤系统纯化的水。应当理解的是，实施例仅仅是用于解释说明的目的，而不应当解释为对本发明的精神和范围进行限制，所述精神和范围如下文的权利要求的范围来定义。

实施例

实施例 1 到 3 提供了示例性的西洛他唑片剂。这些实施例不是意欲在任何方面限制权利要求，而是提供可以用于本发明的方法的示例性的西洛他唑片剂。这些示例性的片剂也可以包含包衣剂。

实施例 1

示例性的毫微粒 西洛他唑片剂 #1	
组分	g/Kg
西洛他唑	约 50 到约 500
羟丙甲纤维素, USP	约 10 到约 70
多库酯钠, USP	约 1 到约 10
蔗糖, NF	约 100 到约 500
月桂硫酸钠, NF	约 1 到约 40
乳糖一水合物, NF	约 50 到约 400
硅化微晶纤维素	约 50 到约 300
交聚维酮, NF	约 20 到约 300
硬脂酸镁, NF	约 0.5 到约 5

实施例 2

示例性的毫微粒 西洛他唑片剂 #2	
组分	g/Kg
西洛他唑	约 100 到约 300
羟丙甲纤维素, USP	约 30 到约 50
多库酯钠, USP	约 0.5 到约 10
蔗糖, NF	约 100 到约 300
月桂硫酸钠, NF	约 1 到约 30
乳糖一水合物, NF	约 100 到约 300
硅化微晶纤维素	约 50 到约 200
交聚维酮, NF	约 50 到约 200
硬脂酸镁, NF	约 0.5 到约 5

实施例 3

示例性的毫微粒 西洛他唑片剂 #3	
组分	g/Kg
西洛他唑	约 200 到约 225
羟丙甲纤维素, USP	约 42 到约 46
多库酯钠, USP	约 2 到约 6
蔗糖, NF	约 200 到约 225
月桂硫酸钠, NF	约 12 到约 18
乳糖一水合物, NF	约 200 到约 205
硅化微晶纤维素	约 130 到约 135
交聚维酮 NF	约 112 到约 118
硬脂酸镁, NF	约 0.5 到约 3

实施例 4

包含西洛他唑的多颗粒改变释放组合物

如下制备根据本发明的多颗粒改变释放组合物, 其包含含西洛他唑的立即释放组分和改变释放组分。

(a) 立即释放组分.

根据表 1 给出的任意制剂制备西洛他唑(50:50 外消旋混合物)的溶液。然后用例如 Glatt GPCG3 (Glatt, Protech Ltd., Leicester, UK) 流化床包衣装置将哌甲酯溶液包被到优良的种子上, 达到约 16.9% 的固体增重水平, 形成了立即释放组分的 IR 颗粒。

表 1
立即释放组分溶液

成分	量,	% (w/w)
	(i)	(ii)
西洛他唑	13.0	13.0
聚乙二醇 6000	0.5	0.5
聚乙烯吡咯烷酮	3.5	
纯净水	83.5	86.5

(b) 改变释放组分

制备包含西洛他唑的延迟释放颗粒，通过用在表 2 中详述的改变释放包衣溶液包被根据上述实施例 1(a) 制备的立即释放颗粒。用例如流化床装置以不同水平包被该立即释放颗粒，最高达约 30% 增重。

表 2

成分	改变释放组分包衣溶液							
	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)	(vi)	(vii)	(viii)
Eudragit [®]	49.7	42.0	47.1	53.2	40.6	--	--	25.0
RS 12.5								
Eudragit [®]	--	--	--	--	--	54.35	46.5	--
S 12.5								
Eudragit [®]	--	--	--	--	--	--	25.0	
L 12.5								
聚乙烯吡咯烷酮	--	--	--	0.35	0.3	--	--	
邻苯二甲酸二乙酯	0.5	0.5	0.6	1.35	0.6	1.3	1.1	--
柠檬酸三乙酯	--	--	--	--	--	--	--	1.25
异丙醇	39.8	33.1	37.2	45.1	33.8	44.35	49.6	46.5
丙酮	10.0	8.3	9.3	--	8.4	--	--	--
滑石 ¹	--	16.0	5.9	--	16.3	--	2.8	2.25

¹ 在列 (i)、(iv) 和 (vi) 的制剂中，滑石是在包衣的同时使用。

(c) 立即释放和延迟释放颗粒的胶囊

使用例如 Bosch GKF 4000S 包囊装置，用 2 号硬胶囊将根据上述实施例 1 (a) 和 (b) 制备的立即和延迟释放颗粒包囊成总共 20 mg 剂量强度。20 mg 西洛他唑的总剂量强度包括在立即释放组分中的 10 mg 和在改变释放组分中的 10 mg。

实施例 5

包含头西洛他唑的多颗粒改变释放组合物

根据表 3 (a) 和 (b) 中的制剂制备根据本发明的多颗粒改变释放的西洛他唑组合物，其具有立即释放组分和含有改变释放基质物质的改变释放组分。

表 3 (a)

用 100 mg 的改变释放 (MR) 组分将 100 mg 的 IR 组分包囊，得到
20 mg 剂量强度的产品

	% (w/w)
IR 组分	
西洛他唑	10
微晶纤维素	40
乳糖	45
聚维酮	5
MR 组分	
西洛他唑	10
微晶纤维素	40
Eudragit. [®] RS	45
聚维酮	5

表 3(b)

用 50 mg 的改变释放(MR)组分将 50 mg 的 IR 组分包囊,得到 20 mg
剂量强度的产品

% (w/w)

IR 组分	
西洛他唑	20
微晶纤维素	50
乳糖	28
聚维酮	2
MR 组分	
西洛他唑	20
微晶纤维素	50
Eudragit [®] S	28
聚维酮	2

实施例 6

本实施例的目的是使用表面稳定剂和研磨时间的各种组合来制备毫微粒的西洛他唑组合物。

将下表4所示的浓度的西洛他唑的水性分散液与一种或多种表面稳定剂组合在NanoMill[®] 0.01 (NanoMill Systems, King of Prussia, PA; see e.g., U.S. Patent No. 6,431,478)的10 ml室中研磨,其中该研磨装置具有500微米的PolyMill[®]研磨介质(Dow Chemical)(负载89%的介质)。将所有化合物在2500 rpm的研磨速度下研磨60分钟。

表4: 西洛他唑制剂			
样品	西洛他唑浓度	表面稳定剂(s)	去离子水 (w/w)
1	5% (w/w)	Pharmacoat 603, 1.25% (w/w) (羟丙基甲基纤维素)	93.75
2	5% (w/w)	HPC-SL, 2% (w/w) (羟丙基纤维素 - 粘度非常低)	93
3	5% (w/w)	HPC-SL, 1.25% (w/w) (羟丙基纤维素 - 粘度非常低) 多库酯钠, 0.05% (w/w) (多库酯钠)	93.7
4	5% (w/w)	聚维酮K-17, 1.25% (w/w) (Povidone K-17) 苯扎氯铵, 0.05% (w/w) (苯扎氯铵)	93.7
5	5% (w/w)	吐温80, 1% (w/w) (聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯)	94
6	5% (w/w)	吐温80, 1.5% (w/w) (聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯) 卵磷脂, 0.05% (w/w)	93.45
7	5% (w/w)	Lutrol F68, 1.25% (w/w) (泊洛沙姆188) 多库酯钠, 0.05% (w/w) (多库酯钠)	93.7
8	5% (w/w)	聚维酮C-15, 1.25% (w/w) (Povidone C-15) 脱氧胆酸, 钠盐, 0.05% (w/w)	93.7
9	5% (w/w)	泰洛沙泊, 1% (w/w)	94.0
10	5% (w/w)	聚维酮S-630, 1.25% (w/w) (Povidone) 月桂硫酸钠, 0.05% (w/w) (月桂硫酸钠)	93.7
11	5% (w/w)	Lutrol F127, 1.5% (w/w) (泊洛沙姆)	93.5
12	5% (w/w)	Pharmacoat 603, 1.25% (w/w) (羟丙基甲基纤维素) 多库酯钠, 0.05% (w/w) (多库酯钠)	93.7
13	5% (w/w)	聚维酮S-630, 1.25% (w/w) (Povidone)	93.75
14	5% (w/w)	Pluronic F108 (泊洛沙姆) 1.25% (w/w) 吐温80, 1.25% (w/w) (聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯)	92.5
15	5% (w/w)	聚维酮K29/32, 1.25% (w/w) 月桂硫酸钠, 0.05% (w/w)	93.7
16	5% (w/w)	聚维酮S-630, 2% (w/w)	93
17	5% (w/w)	Pharmacoat 603 2% (w/w)	93
18	5% (w/w)	多库酯钠, 0.1% (w/w)	94.9
19	5% (w/w)	Pluronic F108, 1.5% (w/w)	93.5
20	5% (w/w)	月桂硫酸钠, 0.1% (w/w)	94.9
21	5% (w/w)	聚维酮K29/32, 2% (w/w)	93

通过显微镜检查来分析研磨后的组合物。用 Lecia DM5000B 和 Lecia CTR 5000 light source (Laboratory Instruments and Supplies Ltd., Ashbourne Co., Meath, Ireland) 来进行显微镜检查。每种制剂的显微镜观测如表 5 所示。

表 5	
制剂	显微镜观测
1	在所处位置具有西洛他唑的离散毫微粒的样品良好分散，具有明显的布朗运动。但是，西洛他唑颗粒的絮凝体清楚地存在于整个样品中。
2	具有西洛他唑毫微粒的样品良好分散。也具有明显的布朗运动。在整个载波上都没有西洛他唑颗粒絮凝体或晶体生长的迹象。
3	具有西洛他唑的离散毫微粒的样品清楚可见地良好分散。也具有明显的布朗运动，同时没有西洛他唑颗粒絮凝体或晶体生长的迹象。
4	显微镜检测表明具有西洛他唑的离散毫微粒的样品清楚可见地良好分散。也观测到布朗运动。具有部分研磨的血小板聚集抑制剂的一些迹象。没有絮凝体的迹象。
5	显微镜检测表明，样品是由显示布朗运动的西洛他唑毫微粒构成的。当用显微镜检测时没有明显的西洛他唑颗粒絮凝体。在整个样品中观测到较大的西洛他唑颗粒。经鉴定，其大小为约 1 微米。
6	显微镜检测表明，具有西洛他唑的离散毫微粒的样品清楚可见地良好分散。也观测到布朗运动。具有部分研磨的血小板聚集抑制剂的一些迹象，但没有西洛他唑颗粒絮凝体的迹象。
7	具有西洛他唑的离散毫微粒的样品清楚可见地良好分散。也观测到明显的布朗运动。在整个样品中观测到一些较大的血小板聚集抑制剂颗粒，但大小都不大于 1000 nm。没有西洛他唑晶体生长或西洛他唑颗粒絮凝体的迹象。
8	在样品中存在一些西洛他唑的毫微粒。也有布朗运动的一些证据。但是，样品的大部分都显示严重的西洛他唑颗粒絮凝体。
9	具有西洛他唑微粒的样品可见地良好分散。也具有明显的布朗运动。没有未研磨的血小板聚集抑制剂颗粒、西洛他唑颗粒絮凝体或晶体生长的迹象。
10	具有西洛他唑微粒的样品可见地良好分散。也具有明显的布朗运动。观测到一些未研磨的血小板聚集抑制剂颗粒。没有晶体生长或西洛他唑颗粒絮凝体的迹象。
11	显微镜检测表明存在西洛他唑的离散毫微粒，它们都显示布朗运动。当在 x100 油相差接物镜下分析稀释的样品浆体时，没有明显的西洛他唑颗粒絮凝体。一小部分的样品显示了部分未研磨的血小板聚集抑制剂颗粒，但仅仅是较小量的。

表 5	
制剂	显微镜观测
12	显微镜检测表明存在显示布朗运动的西洛他唑的离散毫微粒。在分析样品时没有观测到絮凝体。分析等分部分的样品浆体，显示其良好地分散。
13	在样品中观测到西洛他唑的毫微粒。也有明显的布朗运动。但是大部分样品显示严重的西洛他唑颗粒絮凝体。没有未研磨的血小板聚集抑制剂或西洛他唑晶体生长的迹象。
14	具有西洛他唑微粒的样品可见地良好分散。也具有清楚明显的布朗运动。没有晶体生长或西洛他唑颗粒絮凝体的迹象。
15	显微镜检测表明良好分散的样品是由西洛他唑的毫微粒构成的。也具有清楚明显的布朗运动。没有西洛他唑颗粒絮凝体的证据。没有西洛他唑晶体生长的迹象。
16	显微镜检测表明样品高度絮凝，因为它在粒径分析中是明显的。西洛他唑的毫微粒也是清楚可见的。布朗运动也是明显的。
17	样品清楚地显示了絮凝的迹象，因为在整个样品中都可以看到絮凝。在这些絮凝区中，没有观测到布朗运动。而在非絮凝区中则观测到一些。显微镜观测支持下列的粒径分析结果：有在该制剂中发生絮凝的迹象。
18	显微镜检测表明该样品具有较高量的絮凝体，也观测到了布朗运动。粒径分析表明，通过声处理可以彻底地减少絮凝体。
19	显微镜检测表明该样品具有清楚可见的西洛他唑毫微粒。也清楚地观测到了布朗运动。具有部分研磨的血小板聚集抑制剂的迹象，但没有西洛他唑颗粒絮凝体的迹象。D50 的粒径分析显示，D50 实现了粒径小于 2000 nm。
20	该样品显示了良好分散的离散西洛他唑毫微粒。布朗运动是清楚明显的。没有任何西洛他唑颗粒絮凝体或西洛他唑晶体生长存在的证据。声处理前/后的粒径分析显示了高水平的絮凝体，但这得不到显微镜观测的支持。因此在粒径分析中看到的絮凝体可能是由比显微镜分析更高的稀释导致的，
21	从显微镜检查中显而易见地，样品确实大量地絮凝。有一些局部区域观测到了显示布朗运动的西洛他唑毫微粒，但是只有非常小的部分。整个样品大量地絮凝，具有不流动的颗粒。

用 Horiba LA-910 Particle Sizer (Particular Sciences, Hatton Derbyshire, England) 在 Milli Q 水中测定研磨后的西洛他唑颗粒的粒径。最初测定西洛他唑粒径，然后在声处理 60 秒后再测定。结果如下表 6 所示。

表 6						
样品	平均 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D95 (nm)	声处理?	注释
1	2027	298	8730	13370	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	213	201	281	323	Y	
2	208	200	273	303	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	207	199	272	301	Y	
3	224	214	291	329	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	223	213	290	327	Y	
4	287	279	385	428	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	199	181	293	351	Y	
5	214	206	278	309	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	215	207	279	310	Y	
6	194	188	249	275	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	195	189	251	277	Y	
8	5524	4685	10609	13456	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	433	312	793	1267	Y	
9	204	196	263	293	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	205	197	265	294	Y	
10	227	217	294	329	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	228	218	295	331	Y	

表 6						
样品	平均 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D95 (nm)	声处理?	注释
11	363	326	556	618	N	重复粒径分析(在另一天作为试验日) / 在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	353	325	525	1860	Y	
	678	427	1482	1662	N	由于灯透射率的结果重复粒径分析而不进行任何附加的处理。通过两次分析(在不同日里进行)直径的晶体生长来解释粒径数据(D50 和其他指标)的增长。
	620	410	1338	310	Y	
12	189	176	266	310	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	190	178	268	312	Y	
13	23345	14744	51772	73834	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	200	178	298	376	Y	
14	306	296	424	472	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	307	297	425	473	Y	
15	184	173	254	291	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	185	174	256	293	Y	
16	15819	12790	29505	37869	N	如此重复粒径分析(在同日里) / 在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	290	280	397	442	Y	
	19222	12530	28926	37750	N	
	326	306	466	540	Y	

表 6						
样品	平均 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D95 (nm)	声处理?	注释
17	333	304	477	572	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	195	175	288	360	Y	
18	5669	5348	12809	15058	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	544	283	1468	2146	Y	
19	328	306	474	551	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	320	304	451	512	Y	
20	7941	7789	17310	20398	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	652	294	1859	2648	Y	
21	4601	2493	12546	17197	N	在研磨处理 60 分钟后在所收集的物质上进行粒径分析和显微镜检查。
	346	326	496	570	Y	

在声处理后粒径显著地不同，如表 6 中样品 1，8，13，16，18，20 和 21 所观测的那样，是不希望的，因为它预示着存在西洛他唑聚集体。这些聚集体产生了具有高度不同的粒径的组合物。这些高度不同的粒径导致血小板聚集抑制剂剂量之间吸收不同，因此是不希望的。

该数据表明，使用表面稳定剂，包括表面稳定剂的各种组合成功地制备成了毫微粒的西洛他唑制剂。

本领域技术人员显而易见地，在本发明的方法和组合物中可以做出各种改变和变更，而不脱离本发明的精神和范围。因此，本发明覆盖本发明的改变和变更，只要它们在附属的权利要求的范围和它们的等效范围内即可。