



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102202654 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 200980143789. 3

A61K 31/522 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 09. 04

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/094, 363 2008. 09. 04 US

CN 101098714 A, 2008. 01. 02,

GB 2403407 A, 2005. 01. 05,

US 2003228368 A1, 2003. 12. 11,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 05. 03

EP 1343482 A2, 2003. 09. 17,

EP 1900283 A2, 2008. 03. 19,

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/056103 2009. 09. 04

EP 1348429 A2, 2003. 10. 01,

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/028290 EN 2010. 03. 11

审查员 张恺佳

(73) 专利权人 法纳姆公司

地址 美国亚利桑那州

(72) 发明人 陈献 帕特里夏·D·基金 陈海靓

范军

(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 9/16 (2006. 01)

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/135 (2006. 01)

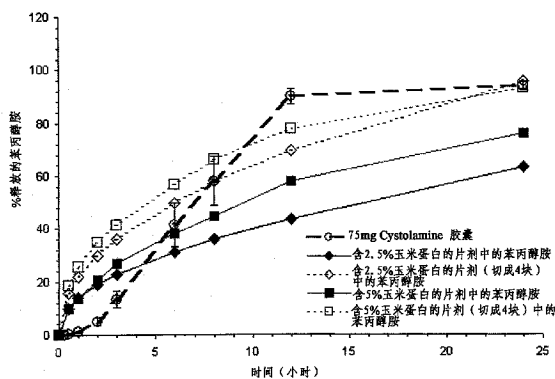
权利要求书2页 说明书34页 附图16页

(54) 发明名称

可咀嚼的缓释制剂

(57) 摘要

本发明提供呈片剂或多颗粒剂形式的缓释组合物,所述组合物包含:(a) 活性成分;(b) 玉米蛋白;(c) 蜡状剂;以及(d) 填充剂或滚圆剂。所述组合物可咀嚼和/或被掩味。本发明还提供了包含这样的组合物的口服剂型,以及制备和应用这样的组合物和剂型的方法。



1. 一种可咀嚼的缓释组合物,它包含:
 - (a) 1wt%-80wt% 的活性成分,其中,所述活性组分选自下述物质所组成的组:苯丙醇胺;葡萄糖胺;多种维生素和矿物质;曲马多;以及上述物质的药学上可接受的盐;
 - (b) 1wt%-20wt% 的玉米蛋白,其来自于玉米蛋白的水分散体;
 - (c) 1wt%-70wt% 的蜡状剂,其中,所述蜡状剂选自于由氢化植物油或巴西棕榈蜡所组成的组;以及
 - (d) 10wt%-50wt% 的微晶纤维素、预胶化淀粉、或者微晶纤维素和预胶化淀粉的混合物,其中:(i) 所述组合物呈多颗粒剂形式或片剂形式;(ii) 所述组合物具有如下的活性成分的体外溶出度:通过标准的 USP 篮法测量,2 小时后释放至多 90% 的活性成分;以及(iii) 所述活性成分的体外溶出度并不需要在片剂或多颗粒剂上存在缓释隔离包衣。
2. 权利要求 1 所述的组合物,其中,所述蜡状剂是巴西棕榈蜡。
3. 权利要求 1 或 2 所述的组合物,它包含:
 - (a) 3wt%-25wt% 的活性成分;
 - (b) 1wt%-15wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;
 - (c) 5wt%-55wt% 的蜡状剂;以及
 - (d) 15wt%-45wt% 的微晶纤维素、预胶化淀粉、或者微晶纤维素和预胶化淀粉的混合物。
4. 权利要求 1 所述的组合物,其中,所述活性成分为半衰期小于 12 小时的药物。
5. 权利要求 1 所述的组合物,其中,所述活性成分选自下述物质所组成的组:盐酸苯丙醇胺;盐酸葡萄糖胺;多种维生素和矿物质;以及盐酸曲马多。
6. 权利要求 1 所述的组合物,其中,对所述片剂或多颗粒剂进行包衣。
7. 权利要求 6 所述的组合物,其中,使用包衣组合物对所述片剂或多颗粒剂进行包衣,所述包衣组合物包含氢化植物油或巴西棕榈蜡。
8. 权利要求 1 所述的组合物,其中,通过标准的 USP 篮法测量,在最初 1-5 分钟期间,释放至多 5% 的活性成分。
9. 权利要求 1 所述的组合物,它还包含一种或多种非活性成分。
10. 一种包含权利要求 1-9 任一项所述组合物的剂型。
11. 一种制备如权利要求 1-9 任一项所述组合物的方法,它包括:
 - (a) 将所述活性成分与来自玉米蛋白水分散体的玉米蛋白混合,以形成芯;
 - (b) 将步骤(a)所述的芯与蜡状剂、微晶纤维素、任选的预胶化淀粉及液体混合;
 - (c) 将步骤(b)所述的混合物造粒或挤出以得到粒料或挤出物;
 - (d) 干燥所述粒料或挤出物;
 - (e) 将步骤(d)所述的干粒料或干挤出物加热至超过所述蜡状剂熔点的温度;以及
 - (f) 将步骤(e)所述的粒料筛分或使步骤(e)所述的挤出物破碎以形成非球形微丸。
12. 一种制备如权利要求 1-9 任一项所述组合物的方法,它包括:
 - (a) 将所述活性成分与来自玉米蛋白水分散体的玉米蛋白混合,以形成芯;
 - (b) 将步骤(a)所述的芯与蜡状剂、微晶纤维素、任选的预胶化淀粉及液体混合;
 - (c) 将步骤(b)所述的混合物挤出以得到挤出物;
 - (d) 使所述的挤出物滚圆,以形成球形微丸;
 - (e) 干燥所述的球形微丸;以及

(f) 将步骤(e)所述的球形微丸加热至超过所述蜡状剂熔点的温度。

13. 权利要求 11 或 12 所述的方法, 它还包括使用包含蜡状剂的包衣组合物对所述粒料、非球形微丸或球形微丸进行包衣。

14. 权利要求 11 或 12 所述的方法, 它还包括:

(g) 将所述粒料、非球形微丸或球形微丸与一种或多种非活性成分混合; 以及

(h) 将步骤(g)的混合物压成片剂。

15. 权利要求 14 所述的方法, 它还包括使用包含蜡状剂的包衣组合物对所述片剂进行包衣。

可咀嚼的缓释制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据 35U. S. C. § 119(e), 本申请要求美国临时专利申请号 61/094, 363 (2008 年 9 月 4 日提交) 的优先权, 并将该临时申请整体引入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本申请涉及可咀嚼的缓释组合物和剂型, 以及制备和应用这些组合物和剂型的方法。

背景技术

[0004] 可咀嚼的药剂被定义为即使被咀嚼成较小的碎块后仍保持一定的药物释放和味道特性 (taste properties) 的药物组合物。可咀嚼的药物剂型对于宠物兽医的应用特别有利, 因为患者 (如, 狗、猫、马等) 趋于咀嚼经口给予的任何剂型。在人类的医药中, 可咀嚼的剂型备受吞咽完整药片或胶囊有困难的年幼或年老患者的喜爱。

[0005] 许多药物或药学活性成分需要特定的释放动力学, 如长效释放, 这些药物包括短的半衰期的药物和那些需要持久血浆水平的药物。开发缓释制剂以避免每日多剂和缺乏患者依从性或患者依从性降低。这样的制剂也更优选适用于依靠慢性药物治疗的患者。

[0006] 片剂是至今最普及的缓释剂型。通常, 采用两种方式制备缓释片剂: 骨架片剂 (matrix tablets) 和包衣片剂。在骨架片剂中, 所述药物通常与聚合物胶凝材料混合, 它们依靠与水的接触, 能形成一层厚厚的凝胶层, 经历缓慢侵蚀 (erosion) 时, 所述凝胶层减缓药物的扩散。扩散和侵蚀二者均有助于药物的释放。包衣片剂依靠包衣层上的小孔来控制药物从其芯中释放。

[0007] 现有的缓释片剂组合物, 无论是骨架片剂还是包衣片剂, 都不适合作为可咀嚼的制剂, 因为它们依靠骨架材料或包衣保持完整来控制药物的释放。咀嚼会轻易破坏骨架材料或包衣的完整性, 从而导致不可控的药物迸裂 (burst) 或超剂量, 在很多情况下, 导致不可接受的味道。某些动物, 如猫, 对味觉特别敏感, 不能自愿接受任何具有不喜欢味道的剂型。因此, 仍需要开发具有更好保持缓释能力和被咀嚼或破碎后更好保持掩蔽某种味道的性能的缓释片剂。

[0008] 用于吞咽受限的动物或人患者口服的其他普通剂型是包含许多含药颗粒的多颗粒剂, 这些颗粒的整体代表预期治疗上有效剂量的药物。多颗粒制剂可用其他术语诸如粉剂、颗粒剂、微丸剂、微球剂、小球剂、小珠剂 (beadlets)、袋剂 (sachets) 等表示。可将多颗粒制剂如此给药: (1) 借助液体口服和吞咽的干粉; (2) 分散在液体中, 然后吞服; 或 (3) 置于胶囊内。对于给药的第一和第二种方法, 可给予大量颗粒。例如, 5-10 克球形微丸剂可悬浮于水中, 很容易被病人吞服。对于动物如马, 可容易地将多颗粒制剂与饲料混合, 如果制剂的味道可接受, 马就自愿食用。

[0009] 许多活性成分需要缓释动力学或长效释放如一日两次, 优选一日一次, 或更优选每 2-3 天一次。在这些例子中, 使用所谓的缓释多颗粒制剂。已知缓释多颗粒制剂几乎完

全依赖于厚厚的包衣体系来为所述药物的释放提供隔离,即,“缓释包衣”。这归因于相对于片剂而言,小颗粒大大增加的表面积。这种表面积的大增加和快速溶出已使得没有隔离包衣就几乎不可能制备缓释颗粒或缓释球(参见美国专利申请号 2006/0153908、美国专利号 5,188,841、6,699,506、6,897,205 和 6,436,438)。所述的缓释包衣使多颗粒制剂形式不能用作可咀嚼的剂型,因为咀嚼可能会破坏所述包衣,从而导致药物进裂和产生不良味道。因此,需要能保持一定程度的咀嚼而同时具有保持缓释性能和掩蔽某种味道性能的新型多颗粒组合物。

发明内容

[0010] 本申请提供了关于药学活性成分、特别是具有短的半衰期的活性成分的呈片剂和多颗粒剂型的可咀嚼和缓释的药物组合物,以及制备和应用这样的药物组合物的方法。

[0011] 所述的药物组合物提供活性成分的缓释作用而不需要缓释隔离包衣。本申请这样的组合物可呈片剂或多颗粒剂的形式,并且甚至在将它们咀嚼或破碎成较小的块时仍保持活性成分的缓释。这样的性能有利于将药物给予那些吞咽完整药片有困难的年幼或年老的患者,并且方便对喜好可咀嚼剂型的动物患者给药(dosing)。典型的组合物包括如权利要求 1-24 所述的那些组合物。

[0012] 在某些实施方式中,即使被碎裂为较小的块时,本申请所述的片剂组合物具有活性成分最小初始进裂(如在体外溶出试验中,在最初的 1-5 分钟不超过 5%)的缓释性能。这种特征使得能够制备咀嚼片制剂并且使得还能保持缓释性能。典型的组合物包括权利要求 21 所述的组合物。

[0013] 在其他实施方式中,本申请所述的多颗粒组合物意外地提供了对某些极苦的药物如曲马多的高水平的掩味性能,这样的组合物乐意被猫接受和自愿口服食用,而猫被认为是最敏感和最挑剔的食者,就自愿给药来说,可能是最难处理的患者。典型的组合物包括如权利要求 18-24 所述的那些组合物。

[0014] 在其它另外的实施方式中,本申请所述的多颗粒组合物意外地为高水溶性药物提供缓释性能,甚至无需包衣。典型的组合物包括权利要求 11-18 所述的那些组合物。

[0015] 另一个方面,本申请提供一种最终剂型,该剂型包含如本文提供的可咀嚼的缓释多颗粒组合物。

[0016] 另一个方面,本申请提供通过挤出或湿法造粒制备如本文提供的多颗粒组合物的方法,所述多颗粒组合物呈颗粒状、挤出物状、面条状、非球形微丸状或球形微丸状。典型的方法包括如权利要求 26-30 所述的那些方法。

[0017] 本申请的组合物适用于治疗或预防各种疾病或异常,因为所述组合物中的活性成分是有用的(如,治疗失禁或充血、抑制食欲、减轻疼痛、以及治疗或预防慢性疾病或饮食营养不足)。典型的方法包括如权利要求 31-33 所述的那些方法。

附图说明

[0018] 图 1:显示与 75mg CYSTOLAMINE® 胶囊相比,75mg 盐酸苯丙醇胺(PPA)缓释片剂在两种不同的玉米蛋白(zein)浓度时的体外溶出曲线图。

[0019] 图 2:根据实施例 3 制备的包含盐酸葡萄糖胺、软骨素、ESTER-C® 和硫酸锰的整片

和 4 等分片 (quartered tablets) 的体外释放曲线图。

[0020] 图 3 :与原料相比 ($n = 1$), 来自含有多种维生素 (multi-vitamins) 和矿物质的缓释粒料 (SRG) (批号 30-17-29) 的维生素 B2 的体外溶出。

[0021] 图 4 :由含有多种维生素和矿物质的 SRG 的维生素 B2 在两种不同的溶出介质中的体外溶出 ($n = 1$)。

[0022] 图 5 :由含有多种维生素和矿物质的 SRG 制备的整片和 4 等分片 (批号 30-17-88) 的维生素 B2 的体外释放 ($n = 5$)。

[0023] 图 6 :由含有多种维生素和矿物质的 SRG 制备的整片 (批号 30-17-88A) 的烟酰胺的体外释放 ($n = 1$)。

[0024] 图 7 :来自 1.2mm 和 4.0mm 的 AQUA ZEIN® 面条的盐酸葡萄糖胺的体外溶出。

[0025] 图 8 :来自由 1.2mm AQUA ZEIN® 面条制备的咀嚼片剂的盐酸葡萄糖胺的体外溶出。

[0026] 图 9 :通过如实施例 6 中所述的溶出法 A 测定的含有曲马多的包衣微丸剂 F-26 和 F-29 的曲马多的体外初始释放曲线图。

[0027] 图 10 :通过如实施例 6 中所述的溶出法 B 测定的含有曲马多的包衣微丸剂 F-26 和 F-29 的曲马多的体外释放曲线图。

[0028] 图 11 :4mm 含有葡萄糖胺的 AQUA ZEIN® 微丸的体外溶出。

[0029] 图 12 :来自根据实施例 8 制备的含有曲马多的小珠剂的曲马多的体外溶出。

[0030] 图 13 :来自根据实施例 9 制备的含有曲马多的颗粒剂的曲马多的体外溶出。

[0031] 图 14 :根据实施例 9 制备的含有曲马多的颗粒剂的体外初始溶出。

[0032] 图 15A 和 15B :10mg、20mg、50mg 和 75mg 的盐酸苯丙醇胺 (PPA) 缓释片剂, 作为整片 (A) 和 4 等分片 (B) 的体外溶出曲线图。

具体实施方式

[0033] 本申请为药学活性成分、特别是具有短的半衰期的那些活性成分的缓释提供可咀嚼的药物组合物, 以及制备和给予这样的药物组合物的方法。

[0034] 除非另外指明, 任何百分数是相对于组合物总重、片剂总重或微丸总重的重量百分数 (w/w)。

[0035] 如本申请中所使用的术语“约”是指具体值位于 90% -110% 范围内的任何值。例如, 约 40°C 指 36°C -44°C 之间的任何温度。

[0036] 如本申请中所使用的, 将本文引用的任何数值范围理解为包括在此范围内的任何整数, 以及其中可适用 (如浓度) 的该整数的分数, 如整数的十分之一和百分之一 (除非另外指明)。

[0037] I 组合物

[0038] 一方面, 本申请提供一种组合物 : (a) 包括以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成 : (i) 活性成分, (ii) 基本缓释剂 (primary sustained release agent), (iii) 蜡状剂, 以及 (iv) 填充剂或滚圆剂 ; (b) 呈片剂或多颗粒剂形式 ; 以及 (c) 提供活性成分的缓释, 而在片剂或多颗粒剂上不需要存在缓释隔离包衣。在某些实施方式中, 本文提供的所述组合物甚至在被咀嚼或破碎成较小块时, 仍保持活性成分的缓释。在某些实施方

式中,本申请所述的组合物具有活性成分的最小初始进裂,使得能够制备掩味制剂(如,微丸剂或片剂)。

[0039] A 活性成分

[0040] 组合物中的活性成分可以是任何药学活性成分(即,化合物或组合物,如草本植物提取物(herb extract),具有有益的药学、治疗、营养或美容的效果)。

[0041] 在某些实施方式中,所述的活性成分是苯丙醇胺或其药学上可接受的盐(如盐酸苯丙醇胺)。苯丙醇胺在人类用作减充血药(decongestant),还用作食欲抑制剂(appetite suppressant)。在兽医药中,将它用来控制狗的尿失禁。

[0042] 在某些实施方式中,所述活性成分可以是止痛剂或其药学上可接受的盐,如对乙酰氨基酚、中枢性镇痛剂、阿片剂、麻醉药、非类固醇消炎药(NSAIDs)和水杨酸酯(盐)。在某些实施方式中,所述活性成分是两种以上的止痛剂或其药学上可接受的盐的组合。在某些实施方式中,所述止痛剂是曲马多或其药学上可接受的盐(如盐酸曲马多)。

[0043] 可用作本发明的组合物的活性成分的典型的非类固醇消炎药包括但不限于阿司匹林、卡洛芬、地拉考昔(deracoxib)、依托度酸、非罗考昔、塞来考昔(celecoxib)、双氯芬酸、二氟尼柳、氟比洛芬(fluriprofen)、依布洛芬、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸(kietorolac)、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、替泊沙林、伐地考昔和维达咯芬(vedaprofen)。

[0044] 在某些实施方式中,所述活性成分是膳食补充剂或营养物质(nutraceutical),如维生素(如,维生素B和C复合物)、多种维生素(即,多种维生素的混合物,如两种或多种脂溶性维生素的混合物、两种或多种水溶性维生素的混合物、以及一种或多种脂溶性维生素与一种或多种水溶性维生素的混合物)、矿物质、草本植物或其它植物性药材、氨基酸、蛋白质(如乳蛋白浓缩物,包括ImmuSyn和Microlatin)、抗氧化剂(如葡萄籽提取物和乳蓟(milk thistle))、消炎药(如菠萝蛋白酶(bromelain))、类胡萝卜素(如番茄红素和叶黄素)、类黄酮(如槲皮素和芦丁)、益生原(prebiotics)(如阿拉伯半乳聚糖(一种水溶性多糖)以及果糖低聚物(fructooligosaccharides)、减肥药物(例如,藤黄果(garcinia cambogia))及其它营养物或它们的组分。在某些实施方式中,膳食补充剂或营养物质是葡萄糖胺或其药学上可接受的盐(例如,盐酸葡萄糖胺)。在某些实施方式中,所述膳食补充剂或营养物质是硫酸软骨素。在某些实施方式中,所述活性成分是由两种或多种膳食补充剂或营养物质的组合。例如,所述活性成分可以是硫酸软骨素和盐酸葡萄糖胺的组合。

[0045] 在某些实施方式中,所述活性成分是抗感染剂或抗微生物剂或其药学上可接受的盐,如抗生素(包括 β -内酰胺类(例如,阿莫西林、氨苄西林、头孢噻唑)、林可酰胺类(例如,克林霉素)、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(如多西环素)、环丝氨酸、万古霉素、利奈唑烷、噁唑烷酮、乙胺嘧啶、阿托伐醌、替加环素(tigecycline)、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,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、阿莫西林和克拉维酸钾的组合,或它们药学上可接受的盐。在某些实施方式中,所述活性成分是两种或多种抗感染剂或抗微生物剂或它们药学上可接受的盐的组合。在某些实施方式中,所述活性成分是甲状腺制剂或甲状腺调节剂,包括对治疗甲状腺功能减退有用的左甲状腺素钠和适用于治疗甲状腺功能亢进的甲硫咪唑。

[0046] 在某些实施方式中,所述活性成分是为行为调节药物 (behavior modifying drug),如抗焦虑剂和抗抑郁剂。典型的行为调节药物包括而限于,盐酸丁螺环酮、盐酸氟西汀、帕罗西汀、盐酸阿米替林、盐酸氯米帕明、多塞平 (doxepin) 和盐酸丙咪嗪。

[0047] 在某些实施方式中,所述活性成分为抗糖尿病药。典型的抗糖尿病药包括但不限于:格列吡嗪、二甲双胍、阿卡波糖和格列本脲。

[0048] 在某些实施方式中,所述活性成分为可结合磷酸盐的化合物 (phosphate binding compound)。典型的化合物包括但不限于,盐酸司维拉姆 (sevelamer hydrochloride)、碳酸铝和氢氧化铝。

[0049] 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,如阿巴卡韦、阿昔洛韦、更昔洛韦、拉米夫定 (lamivudine)、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,所述活性成分为两种或多种抗病毒剂或它们的药学上可接受的盐的组合。

[0050] 在某些实施方式中,所述活性成分为抗酸剂,如含钠抗酸剂 (如磷酸三钠,也称为“正磷酸钠”)、含钙抗酸剂 (如碳酸钙)、含铝抗酸剂 (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 (也称为“正磷酸钠”) 或者这些化合物中 2 种或所有这 3 种化合物的组合。在某些实施方式中,所述抗酸剂是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,上述组合的重量比为约 1 : 3、1 : 2、1 : 1、2 : 1 或 3 : 1。

[0051] 在某些实施方式中,所述的活性成分为昆虫生长调节剂 (IGR) 或其药学上可接受的盐,如甲氧普烯、烯虫炔酯、烯虫乙酯 (hydroprene)、除虫脲或吡丙醚 (pyriproxifen)。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。

[0052] 在某些实施方式中,所述活性成分为抗氧化剂或其药学上可接受的盐,如抗坏血酸、菠萝蛋白酶、葡萄籽提取物、乳蓟、玫瑰果、 α -硫辛酸、 β -胡萝卜素、番茄红素、叶黄素和 α -生育酚。在某些实施方式中,所述活性成分为两种或多种的抗氧化剂或它们药学上可接受的盐的组合。

[0053] 药学活性成分的“药学上可接受的盐”是指,在可靠的医疗判断范围内的药学活性成分的盐 (包括酸加成盐),适用于与人类和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等,且对药学活性成分的预期用途有效。

[0054] 在某些实施方式中,所述活性成分为高剂量的药学活性成分。“高剂量”的药学活性成分是指对于成人患者或成年非人类受试者 (例如,狗、猫、马、猪等) 以日剂量约为 1mg/kg 体重以上、口服给药的药学活性成分。在某些实施方式中,对于成人或成年非人类受试者,本申请所述的药学活性成分的日剂量为约 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,对于成人或成年非人类受试者,本申请所述的药学活性成分的日剂量为约 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一日两次、一日一次或每治疗方案一次 (once-per-treatment regimen) 的频率,每剂为约 200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg 或 1g 的剂量进行给药。

[0055] 典型的高剂量的药学活性成分包括曲马多 (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(如盐酸二甲双胍)(500mg/剂)、加巴喷丁(100-800mg/剂)、葡萄糖胺、硫酸葡萄糖胺、盐酸葡萄糖胺(500mg/剂)。

[0056] 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”的药学活性成分是指半衰期为约12小时或短于12小时的药学活性成分。在某些实施方式中,本申请所述的药学活性成分在人类(如成人患者)或非人类受试者(如狗、猫、马、猪等)体内的半衰期为约11、10、9、8、7、6、5、4、3或2小时,或者短于约11、10、9、8、7、6、5、4、3或2小时。通常,短的半衰期的药学活性成分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。

[0057] 在某些实施方式中,所述活性成分在水中可以是不溶、微溶、略溶、溶解、易溶或极易溶解的成分。最新版本 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA 定义了这些术语。

[0058] 在某些实施方式中,所述活性成分至少约为所述组合物总重的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,所述活性成分至多约为所述组合物总重的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所述组合物总重w/w的范围为约0.1% - 约95%,例如,约1% - 约90%、约1% - 约80%、约1% - 约70%、约1% - 约60%、约1% - 约50%、约1% - 约40%、约1% - 约30%、约1% - 约20%、约1% - 约10%、约2% - 约50%、约3% - 约25%、约0.5% - 约20%、约10% - 约60%、约10% - 约50%、约10% - 约40%、约10% - 约30%、约10% - 约20%、约20% - 约60%、约20% - 约50%、约20% - 约40%、约20% - 约30%、约30% - 约60%、约30% - 约50%、约30% - 约40%、约40% - 约60%、约40% - 约50%、约25% - 约75%、约50% - 约80%、约5% - 约30%、约0.5% - 约20%,或在上述任一最小量和上述任一最大量之间的任何其他范围内。

[0059] 在某些实施方式中,所述组合物还可包括第二药学活性成分。在某些实施方式中,所述的第二药学活性成分可具有高剂量和/或短的半衰期。例如,在某些实施方式中,所述活性成分可包括盐酸葡萄糖胺和硫酸软骨素;盐酸曲马多和盐酸葡萄糖胺;盐酸葡萄糖胺、软骨素、抗坏血酸钙和硫酸锰;或盐酸曲马多和对乙酰氨基酚。

[0060] 在某些实施方式中,所述的其他药学活性成分可具有与药物组合物中的第一药学活性成分相同或类似的药效。例如,本申请的药物组合物可包括曲马多和另外的止痛剂。在某些实施方式中,第二药学活性成分可具有不同于第一药学活性成分的药效。例如,本申请的药物组合物可包括葡萄糖胺、软骨素、硫酸锰和抗坏血酸钙。

[0061] 在某些实施方式中,所述的药物组合物包括曲马多和另一止痛剂。例如,在某些实施方式中,所述药物组合物包括曲马多和阿片类止痛剂。在其他某些实施方式中,所述的药物组合物包括曲马多和非类固醇消炎药(NSAID)。

[0062] B 基本缓释剂

[0063] 本申请所述的组合物还包括基本缓释剂,所述缓释剂为药学上可接受的物质,能与活性成分、蜡状剂和填充剂或滚圆剂形成片剂或多颗粒剂,并且能提供活性成分的缓释。

[0064] 如本文使用的“基本缓释剂”是指水不溶性聚合物的水溶液或水分散体,如玉米蛋白和乙基纤维素。典型的基本缓释剂包括,但不限于 AQUA ZEIN®、AQUA COAT®和

SURELEASE®。AQUAZEIN®是玉米蛋白的水分散体。玉米蛋白是源于玉米的不溶蛋白质。在AQUAZEIN®中,用氨和丙二醇使玉米蛋白溶于水。AQUACOAT®和SURELEASE®二者都是乙基纤维素的水分散体。乙基纤维素在水中不溶,因而通过AQUACOAT®和SURELEASE®中的氨和/或表面活性剂使得乙基纤维素溶解在水中或分散在水中。在某些实施方式中,所述的基本缓释剂包括浓缩的AQUAZEIN®(即,比可商购的AQUAZEIN®的玉米蛋白具有更高浓度的玉米蛋白的水分散体,如通过使另外的玉米蛋白溶解在AQUAZEIN®中)。所述基本缓释剂不包括固态聚合物或聚合物在有机溶剂中的溶液。

[0065] 在某些实施方式中,基本缓释剂首先与活性成分混合。这样的混合物随后与蜡状物质和填充剂或滚圆剂混合以形成湿颗粒,然后将它们干燥并加热至超过所述蜡状剂熔点的温度以形成可咀嚼的、缓释和掩味的多颗粒组合物。

[0066] 在其他实施方式中,所得到的缓释和掩味的多颗粒组合物还包埋于片剂基质中以形成咀嚼片。

[0067] 不希望受任何理论的束缚,确信本申请的组合物提供可咀嚼的、缓释和掩味的性能涉及两种机制。第一种机制是基于通过基本缓释剂形成活性成分的不溶性固体基质(“芯”)。所述基本缓释剂通过在芯中包埋活性成分而“密封”该活性成分。然而,单独的不溶性固体基质芯对于可咀嚼的剂型似乎不具有足够的缓释或掩味性能。因此,增加第二机制,即,通过采用蜡状剂(它可能通过在芯周围形成隔离层,以及通过用疏水物质密封芯中的裂缝和裂隙,为芯提供另外的缓释或掩味性能)。这种“双重密封”法甚至在将所述组合物咀嚼或碎裂成较小的块后,也获得意外的高度缓释和掩味性能。

[0068] 通过双重密封法得到的本申请的所述药片或多颗粒组合物不同于单独采用基本缓释剂或蜡状剂得到的那些组合物(作为可咀嚼的制剂不能提供足够的掩味性能,从而不能被猫接受而自愿食用)。需要说明的是,虽然传统上将AQUAZEIN®、AQUACOAT®和SURELEASE®用作包衣材料,但是本申请所述的基本缓释剂不用作包衣材料(coating material)或不仅用作包衣材料。

[0069] 在某些实施方式中,所述基本缓释剂为所述组合物总重的约0.5%—约30%、约0.5%—约20%、约0.5%—约10%、如约1%—约25%、约1%—约20%、约1%—约15%、约1%—约10%、约1%—约8%、约1%—约5%、和约2%—约5%。在某些实施方式中,所述基本缓释剂为所述组合物总重的约1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%或7%。

[0070] C 蜡状剂

[0071] 如本文使用的“蜡状剂”是指天然的、半合成的或合成的材料,该材料在标准的环境温度(即20–25°C)下为可塑的(即,可延展的),熔点高于40°C,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)),该材料由下列物质构成: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,或者一种或多种上述所列化合物的组合。

[0072] 如本文使用的蜡状剂包括常见的蜡,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、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、蓖麻蜡、西班牙草蜡、野漆树蜡(Japan wax)、霍霍巴油、小冠巴西棕蜡、米糠蜡);矿物蜡(例如,纯地蜡,从暗

色褐煤和土状褐煤 (brown coal) 中提取的褐煤蜡、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)、取代的酰胺蜡及聚合的 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。

[0073] 在某些实施方式中, 所述的蜡状剂为热塑性的, 熔点高于 40°C (例如, 高于 45°C), 并且低于 120°C (例如, 低于 110°C), 包括 40°C -120°C 的任意值。在某些实施方式中, 所述蜡状剂的熔点在 40°C -120°C 之间的任意两值形成的范围内, 例如 50°C -100°C。在某些实施方式中, 所述的蜡状剂是氢化植物油, 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。

[0074] 在某些实施方式中, 所述的蜡状剂是植物蜡, 例如, 杨梅蜡、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、蓖麻蜡、西班牙草蜡、野漆树蜡、霍霍巴油、小冠巴西棕蜡、米糠蜡。

[0075] 在某些实施方式中, 所述的蜡状剂在组合中至少约为组合总重的 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、或 20%。在某些实施方式中, 所述蜡状剂至多约为组合总重 (w/w) 的 30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、或 80%。在某些实施方式中, 所述蜡状剂以约 1% - 约 80% 的范围存在, 例如, 约 10% - 约 80%、约 1% - 约 70%、约 1% - 约 35%、约 1% - 约 15%、约 5% - 约 55%、约 15% - 约 35%、约 20% - 约 80%、约 40% - 约 65%、约 20% - 约 70%、约 40% - 约 60%, 或者上述任一最小量和上述任一最大量之间的任意范围。

[0076] D. 填充剂或滚圆剂

[0077] 本文使用的“填充剂”是指将单剂的量增加到适于压片尺寸的试剂。在某些实施方式中, 填充剂能与活性成分、基本缓释剂以及蜡状剂一起形成粘性塑性物质, 该粘性塑性物质可随后被造粒或挤出, 然后再压成片剂。

[0078] 如本文所使用的“滚圆剂”是指与活性成分和蜡状剂一起形成粘性塑性物质、随后可被滚圆从而生产球形微丸或随后被破碎以形成非球形微丸的试剂。

[0079] 在某些实施方式中, 所述的填充剂或滚圆剂为微晶纤维素, 例如以商品名“AVICEL™”售出的产品。其它典型的填充剂或滚圆剂包括淀粉、羧甲基纤维素钠和预胶化淀粉 (如预胶化玉米淀粉)。在某些实施方式中, 所述的填充剂或滚圆剂为微晶纤维素与预胶化淀粉的组合。

[0080] 其他典型的填充剂或滚圆剂包括粉状糖、磷酸钙、硫酸钙、乳糖、甘露糖醇、高岭土、氯化钠、干淀粉、山梨醇等。

[0081] 在某些实施方式中, 所述的填充剂或滚圆剂 (如微晶纤维素或微晶纤维素和预胶化淀粉的组合) 在组合物中的量至少约为组合物总重的 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22% 或 25%。在某些实施方式中, 所述的填充剂或滚圆剂的量至多约为组合物总重的 50%、55%、60%、65%、70%、75% 或 80%。在某些实施方式中, 相对于所述组合物的总重量 (w/w), 所述的填充剂或滚圆剂为约 5% - 约 70%, 例如, 约 5% - 约 25%、约 10% - 约 40%、约 10% - 约 50%、约 15% - 约 35%、约 15% - 约 45%、约 15% - 约 65%、约 20% - 约 55%、约 20% - 约 60%、约 25% - 约 55%、约 30% - 约 50%, 或在上述任一最小量和上述任一最大量之间的任意范围。

[0082] E 缓释

[0083] 本申请的所述组合物提供了活性成分的缓释。

[0084] 描述本申请时所用的术语“缓释”是指活性成分的释放比从速释剂型中释放得更慢。该术语可与“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法测量,并通过体内血药浓度-时间曲线(即,药代动力学曲线)证实。

[0085] 术语“速释剂型”是指这样一种释放剂型,即,在体内给药后约半小时(one-halfhour)内释放其中至少75%的活性成分或在体外溶出试验中(本领域已知的或本文提供的)半小时内溶出其中至少75%的活性成分。

[0086] 在某些实施方式中,本申请所述的药物组合物在至少约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活性成分。如果所述活性成分的释放速率在特定的时间段内每小时的改变不超过20%,则药学活性成分在此特定的时间段内以“接近线性”的方式释放。

[0087] 在某些实施方式中,通过本文提供的标准 USP 篮法测量的组合物的体外溶出度为:4小时后约10%-约60%的活性成分得到释放;8小时后约25%-约75%的活性成分得到释放;以及12小时后约30%-约90%的活性成分得到释放。

[0088] 在某些实施方式中,通过本文提供的标准 USP 篮法测量的组合物的体外溶出度为:4小时后约20%-约50%的活性成分得到释放;8小时后约35%-约65%的活性成分得到释放;以及12小时后约40%-约80%的活性成分得到释放。

[0089] 在某些实施方式中,通过本文提供的标准 USP 篮法测量的组合物的体外溶出度为:2小时后至多约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的活性成分得到释放;4小时后至多约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的活性成分得到释放;6小时后至多约30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的活性成分得到释放;8小时后至多约40%、50%、60%、70%、80%或90%的活性成分得到释放;10小时后至多约50%、60%、70%、80%或90%的活性成分得到释放;或12小时后至多约60%、70%、80%或90%的活性成分得到释放。

[0090] 术语“初始迸裂”是指剂型在接触水溶性介质(如唾液或胃液)后,活性成分立刻从剂型不受控地突释或快速释放(如超过载药量的10%)。迸裂是不希望的,因为它破坏可咀嚼组合物的缓释和/或掩味的目的。

[0091] 在某些实施方式中,本申请所述的组合物在体外的溶出试验中(例如,标准 USP 篮法),在最初的1-5分钟期间具有活性成分最小的初始迸裂,如不超过约10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。这样的特征使得能够制备掩味制剂,尤其对于具有不良味道的活性成分(如曲马多、布洛芬、对乙酰氨基酚和某些维生素)有利,对于年幼的人类患者或动物患者如猫也是所希望的。

[0092] 在某些实施方式中,本申请所述的组合物是可咀嚼的。“可咀嚼的”、“耐咀嚼”等是指片剂或多颗粒组合物在被破碎成4个以上较小的块(如,4个以上相同大小的块)时保持其缓释性能和掩味性能的能力。

[0093] 在某些实施方式中,通过本文提供的标准 USP 篮法测得的所述组合物的体外溶出度如下:4小时后约10%-约60%的活性组分得到释放;8小时后约25%-约75%的活性组分得到释放;12小时后约30%-约90%的活性组分得到释放,当所述药片或微丸被破碎成4等块时,所述组合物仍保持上述的体外溶出度。

[0094] 在某些实施方式中,通过本文提供的 USP 篮法测得的所述的组合物的体外溶出度如下:4 小时后约 20% - 约 50% 的活性组分得到释放;8 小时后约 35% - 约 65% 的活性组分得到释放;12 小时后约 40% - 约 80% 的活性组分得到释放,当所述药片或微丸被破碎成 4 等块时,所述组合物仍保持上述的体外溶出度。

[0095] 在某些实施方式中,所述药片或微丸被破碎成 4 等块时,呈片剂形式或多颗粒剂形式(如呈微丸状)的组合物,通过本文提供的 USP 篮法测得的平均体外溶出度在最初的 2、4、6、8、10 或 12 小时增加不超过约 100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20% 或 10%。

[0096] 在某些实施方式中,当将本申请所述的组合物以与速释剂型等量的日剂量口服给予对其有需求的患者时,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 1.5、2、3、4 或 5 倍。

[0097] F 外观 - 多颗粒剂

[0098] 在某些实施方式中,本申请所述的组合物呈多颗粒剂形式,即组成多个单元剂型的离散颗粒(discrete particles)。多颗粒剂包括,例如,微丸剂(如,球形的或非球形的微丸剂)和颗粒剂。

[0099] 术语“微丸”是指通过挤出法生产的具有大体一致的形状和尺寸的小颗粒。“小颗粒”是指其直径、长度、高度、宽度等至多为 10mm(如至多 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、宽度等至少约为所述颗粒平均的直径、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、宽度等至多约为所述颗粒平均的直径、长度、高度、宽度等的两倍,那么所述小颗粒就具有大体一致的尺寸。

[0100] 在某些实施方式中,本申请的组合物为球形微丸形式。术语“球形微丸”是指圆形或大致圆形(即,具有或接近小球体形状)的珠、小珠、球形颗粒、球状体等,所述球形微丸通常通过挤出 - 滚圆法制备。

[0101] 在某些实施方式中,根据本申请所述球形微丸的平均粒度(即,平均直径)可为约 0.1mm - 约 3mm,包括 0.1mm - 约 3mm 的任意两值形成的任意范围。

[0102] 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约在与圆柱体直径相同至圆柱体直径约 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。术语“非球形微丸”也指通常通过挤出法制备的挤出物或面条状物(noodles),或小条状物(noodlets)。

[0103] 术语“颗粒剂”指通过造粒法制备的不具有大体一致的形状和尺寸的小颗粒。颗粒剂通常在尺寸或形状上不如微丸一致。在某些实施方式中,本申请所述的组合物可为颗粒剂形式。

[0104] G 另外的成分和包衣

[0105] 任选地,本申请所述的组合物(如呈片剂形式)可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、着色剂、润滑剂、助流剂和香味剂。

[0106] 合适的粘合剂包括水溶性羟烷基纤维素,如聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、纤维素胶(如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)和羧甲基纤维素钠(CMC))、明胶、淀

粉,或水不溶性聚合物(例如,预胶化淀粉(如 Colorcon 的 STARCH 1500™)、丙烯酸聚合物或共聚物、或烷基纤维素(如乙基纤维素)。

[0107] 合适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。

[0108] 合适的着色剂可选自任意 FD&C 色素、染料或色淀(lakes)。

[0109] 也可因各种原因,将润滑剂引入本申请所述的组合物中。它们减小压片和脱模(ejection)过程中粉末和模壁(die wall)之间的摩擦。这防止粉末粘在片剂冲压机中,便于从药片冲压机中脱模等。合适的润滑剂的例子包括滑石、硬脂酸、植物油、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁等。

[0110] 还可以将助流剂引入本申请所述的组合物中。助流剂改善粉末的流动性。合适的助流剂的例子包括滑石、二氧化硅和玉米淀粉。

[0111] 可将其它的赋形剂引入本申请所述的组合物中,所述其他赋形剂包括防腐剂或任意其它通常用在制药工业中的赋形剂。

[0112] 在某些实施方式中,这些其他成分可存在于片剂或多颗粒剂中,至多约为药片总重的 50%、40%、30%、20%、10% 或 5%。

[0113] 在某些实施方式中,本申请所述的组合物任选地被包衣,以控制其他药物释放、改善外观、防潮或改善味道或香味。

[0114] 术语“缓释隔离包衣”是指剂型(如片剂)上,充分减缓所述剂型活性成分释放的包衣。更具体而言,剂型上存在缓释隔离包衣使最初 2 小时内活性成分的体外溶出度(通过本文公开的方法所测量的)降低了至少约 50%。

[0115] 合适的缓释包衣材料包括水不溶性蜡、蜡状剂和聚合物,该聚合物例如氢化植物油(如氢化棉籽油)、聚甲基丙烯酸酯(如 EUDRAGIT™ 聚合物)或水不溶性纤维素如烷基纤维素(如乙基纤维素)。

[0116] H 典型配方

[0117] 除非另外说明,本小节描述的典型配方可包含任何活性成分,特别是上面具体描述的一种或多种活性成分、任意基本缓释剂(如 AQUA ZEIN®)和任意蜡状剂(如氢化植物油和植物蜡、特别是氢化棉籽油和巴西棕榈蜡)以及任何填充剂或滚圆剂(如微晶纤维素、或微晶纤维素和预胶化淀粉的混合物)。此外,上述典型配方呈片剂形式或多颗粒剂形式,并且不需要在片剂或多颗粒剂上存在缓释隔离包衣,即可提供活性成分的缓释(例如,通过标准 USP 篮法测得的活性成分的体外溶出度为 2 小时后至多 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10% 或 5% 的活性成分得到释放,或满足本文提供的一种或多种缓释特点、特别是在上述称为“E 缓释”的小节中描述的那些特点)。

[0118] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂形式或多颗粒剂形式的多颗粒组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 1wt% - 约 70wt% 的活性成分;(b) 1wt% - 30wt% 的基本缓释剂;(c) 约 10wt% - 约 80wt% 的蜡状剂;以及 (d) 约 5wt% - 约 70wt% 的填充剂或滚圆剂。

[0119] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 1wt% - 约 30wt% 的活性成分;(b) 1wt% - 20wt% 的基本缓释剂;(c) 约 5wt% - 约 60wt% 的蜡状剂;以及 (d) 约 5wt% - 约

60wt%的填充剂或滚圆剂。在某些实施方式中,所述的组合物呈片剂形式,还包括约10%–50%的制锭(tableting)成分和/或包衣成分。

[0120] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约1wt%–约80wt%的活性成分;(b)1wt%–30wt%的基本缓释剂;(c)约1wt%–约70wt%的蜡状剂;以及(d)约5wt%–约50wt%的填充剂或滚圆剂。

[0121] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约3wt%–约25wt%的活性成分;(b)1wt%–15wt%的基本缓释剂;(c)约5wt%–约55wt%的蜡状剂;以及(d)约15wt%–约45wt%的填充剂或滚圆剂。

[0122] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约1wt%–约80wt%的活性成分;(b)1wt%–30wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约1wt%–约70wt%的氢化植物油或植物蜡;以及(d)约5wt%–约50wt%的微晶纤维素、预胶化淀粉、或者微晶纤维素和预胶化淀粉的混合物。

[0123] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约3wt%–约25wt%的活性成分;(b)1wt%–15wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约5wt%–约55wt%的氢化植物油或植物蜡;以及(d)约15wt%–约45wt%的微晶纤维素、预胶化淀粉、或者微晶纤维素和预胶化淀粉的混合物。

[0124] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约0.5wt%–约20wt%的盐酸苯丙醇胺;(b)0.5wt%–10wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约20wt%–约80wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d)约10wt%–约40wt%的微晶纤维素;以及(e)约5wt%–约25wt%的预胶化淀粉。

[0125] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约1wt%–10wt%的盐酸苯丙醇胺;(b)1wt%–5wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约40wt%–约65wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d)约15wt%–约35wt%的微晶纤维素;以及(e)约10wt%–约20wt%的预胶化淀粉。

[0126] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约25wt%–约75wt%的盐酸葡萄糖胺、软骨素、抗坏血酸钙、硫酸锰或它们的混合物;(b)约1wt%–约15wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约15wt%–约35wt%的氢化植物油或植物蜡;(d)约5wt%–约20wt%的微晶纤维素以及约5wt%–约10wt%的预胶化淀粉。

[0127] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约1wt%–约50wt%的多种维生素和矿物质;(b)约1wt%–约20wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约1wt%–约20wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油或巴西棕榈蜡);以及(d)约10wt%–约50wt%的

微晶纤维素。

[0128] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 5wt% - 约 30wt% 的盐酸曲马多;(b) 约 1wt% - 约 25wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 5wt% - 约 50wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油或巴西棕榈蜡);以及(d) 约 15wt% - 约 60wt% 的微晶纤维素。

[0129] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 4wt% 或 5wt% 的盐酸苯丙醇胺;(b) 约 2.5wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 50wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 24wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 14wt% 的预胶化淀粉。

[0130] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的所述组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 4wt% 的盐酸苯丙醇胺;(b) 约 5wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 48wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 24wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 14wt% 的预胶化淀粉。

[0131] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 1wt% 的盐酸苯丙醇胺;(b) 约 2.5wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 49wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 27wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 14wt% 的预胶化淀粉。

[0132] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 22.50wt% 的盐酸葡萄糖胺、约 10.10wt% 的硫酸软骨素、约 1.12wt% 抗坏血酸钙和约 0.28wt% 的硫酸锰;(b) 约 10.20wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 27.43wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 14.69wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 7.68wt% 的预胶化淀粉。

[0133] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 15wt% - 约 30wt% 的盐酸葡萄糖胺、约 5wt% - 约 15wt% 的硫酸软骨素、约 0.5wt% - 约 2wt% 抗坏血酸钙和约 0.1wt% - 约 0.5wt% 的硫酸锰;(b) 约 5wt% - 约 15wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 20wt% - 约 35wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 10wt% - 约 20wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 5wt% - 约 10wt% 的预胶化淀粉。

[0134] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 63.7wt% 的盐酸葡萄糖胺;(b) 约 2wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 20wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 8.8wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 5.9wt% 的预胶化淀粉。

[0135] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a) 约 60wt% - 约 70wt% 的盐酸葡萄糖胺;(b) 约 1wt% - 约 2wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c) 约 15wt% - 约 25wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d) 约 5wt% - 约 15wt% 的微晶纤维素;以及(e) 约 3wt% - 约 10wt% 的预胶化淀粉。

[0136] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约28wt%的盐酸葡萄糖胺;(b)约2wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约20wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d)约8.8wt%的微晶纤维素;以及(e)约5.9wt%的预胶化淀粉。

[0137] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约20wt%—约35wt%的盐酸葡萄糖胺;(b)约1wt%—约5wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约15wt%—约25wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);(d)约5wt%—约15wt%的微晶纤维素;以及(e)约3wt%—约10wt%的预胶化淀粉。

[0138] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约70wt%的多种维生素和矿物盐;(b)约4wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约6.4wt%的巴西棕榈蜡或氢化棉籽油;以及(d)约15wt%的微晶纤维素。

[0139] 在某些实施方式中,本申请的呈片剂或多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约60wt%—约80wt%的多种维生素和矿物质;(b)约1wt%—约15wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约3wt%—约25wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡);以及(d)约10wt%—约60wt%的微晶纤维素。

[0140] 在某些实施方式中,本申请的呈包衣片剂或包衣多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约10wt%的盐酸曲马多;(b)约5wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约50wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡),其中,约45.2wt%的氢化植物油或植物蜡作为包衣存在于片剂或多颗粒剂上,并且约4.8wt%的氢化植物油或植物蜡存在于片剂或多颗粒剂的芯中;(d)约27.75wt%的微晶纤维素;以及(e)约2.5wt%的预胶化淀粉。在某些实施方式中,所述的包衣片剂或包衣多颗粒剂在包衣中还包含约4.8%的香味剂(如猪肝香味剂或金枪鱼香味剂)。

[0141] 在某些实施方式中,本申请的呈包衣片剂或包衣多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(a)约5wt%—约15wt%的盐酸曲马多;(b)约1wt%—约10wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体;(c)约40wt%—约60wt%的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡),其中,约35wt%—约55wt%的氢化植物油或植物蜡作为包衣存在于片剂或多颗粒剂上,并且约3wt%—约6wt%的氢化植物油存在于片剂或多颗粒剂的芯中;(d)约20wt%—约35wt%的微晶纤维素;以及(e)约1wt%—约5wt%的预胶化淀粉。在某些实施方式中,所述的包衣片剂或包衣多颗粒剂在包衣中还包括约3wt%—约10wt%的香味剂(如猪肝香味剂或金枪鱼味)。

[0142] 在某些实施方式中,本申请的呈包衣片剂或包衣多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本上由以下物质组成或由以下物质组成:(1)芯中:(a)约20.5wt%的盐酸曲马多,(b)约25.5wt%的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体,(c)约30.9wt%的巴西棕榈蜡,以及(d)约23.1wt%的微晶纤维素;以及(2)包衣中:氢化植物油(如氢化棉籽油),其中,所述包衣约为包衣片剂或包衣多颗粒剂的40wt%。

[0143] 在某些实施方式中,本申请的呈包衣片剂或包衣多颗粒剂形式的组合物包含以下物质、基本由以下物质组成或由以下物质组成:(1) 芯中:(a) 约 10wt% - 约 30wt% 的盐酸曲马多,(b) 约 20wt% - 约 30wt% 的玉米蛋白,其来自玉米蛋白的水分散体,(c) 约 20wt% - 约 40wt% 的氢化植物油或植物蜡(如氢化棉籽油和巴西棕榈蜡),以及(d) 约 20wt% - 约 30wt% 的微晶纤维素;以及(2) 包衣中:氢化植物油(如氢化棉籽油),其中,所述包衣为包衣片剂或包衣多颗粒剂的约 30wt% - 约 50wt%。

[0144] II 剂型

[0145] 在另一方面,提供了包含本文公开的所述组合物的口服剂型。

[0146] 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(sachet)、片剂或胶囊剂。

[0147] 在某些实施方式中,将本申请所述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中并震荡以形成“口服悬浮剂”。在该口服悬浮剂中,含有所述活性成分的微丸可(a) 完全悬浮于载体中,或(b) 部分悬浮于载体中,并且部分与载体相溶。

[0148] 在某些实施方式中,本申请所述的多颗粒组合物可以与饲料混合或置于饲料上,以使动物患者自愿食用。

[0149] 术语“载体”是指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。用于本发明的载体包含悬浮剂、防结块剂、填充剂、甜味剂、香味剂、着色剂和/或润滑剂。

[0150] 悬浮剂或增稠剂的实例包括黄原胶、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。

[0151] 防结块剂或填充剂的例子包括胶体二氧化硅和乳糖。

[0152] 其它常规的赋形剂可用于本发明的组合物,赋形剂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、香味剂等,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。

[0153] 在某些实施方式中,所述剂型可装入瓶、小包、盒、小袋或胶囊。

[0154] 在某些实施方式中,所述剂型在每剂(per dose)中包含至少约 10、20、50、100、200、250、300、400、500、600、700、750、800 或 900mg 活性成分的剂量,或在每剂中包含至少约 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10g 活性成分的剂量。

[0155] 在某些实施方式中,本申请提供了包含有效量的盐酸苯丙醇胺的单剂剂型(unitary dosage forms)。在某些实施方式中,这样的剂型在每单位(per unit)中可包含约 25mg- 约 150mg 的盐酸苯丙醇胺,如每单位中包含约 50mg- 约 100mg 的盐酸苯丙醇胺,或每单位中包含约 75mg 的盐酸苯丙醇胺。

[0156] 在某些实施方式中,所述的剂型供单剂(single dose)使用。如本文使用的“单剂”是指在整个疗程中仅给予一剂活性成分。

[0157] 在某些实施方式中,所述剂型一旦通过口服给予对其有需求的患者,即可使患者体内的活性成分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。

[0158] 在某些实施方式中,所述剂型一旦通过口服给予对其有需求的患者,即可使患者体内的活性成分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。

[0159] 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对其有需求的患者。

[0160] III 制备组合物的方法

[0161] 另一方面,本申请提供了一种制备本文所述的组合物和剂型的方法。

[0162] 例如,一方面,本申请了提供制备可咀嚼的、缓释多颗粒组合物的方法,所述多颗粒组合物包含:(i) 活性成分,(ii) 基本缓释剂,(iii) 蜡状剂,以及(iv) 填充剂或滚圆剂;所述方法包括:(a) 将活性成分与基本缓释剂混合以形成芯;(b) 将步骤(a)所得到的芯与蜡状剂、填充剂或滚圆剂以及液体(如水或药物溶剂)混合;(c) 将步骤(b)得到的混合物造粒或挤出以得到粒料或挤出物;(d) 干燥所述粒料或挤出物;(e) 将所述干粒料或干挤出物加热至超过所述蜡状剂熔点的温度;以及(f) 将所述干粒料筛分或将所述干挤出物破碎以形成非球形微丸。

[0163] 在某些实施方式中,所述多颗粒组合物包含(i) 活性成分;(ii) 基本缓释剂;(iii) 蜡状剂;以及(iv) 填充剂或滚圆剂。所述方法包括:(a) 将活性成分与基本缓释剂混合以形成芯;(b) 将所述芯与蜡状剂、填充剂或滚圆剂以及液体(如水或药物溶剂)混合;(c) 将所述混合物挤出以得到挤出物;(d) 将所述挤出物滚圆以形成球形微丸;(e) 干燥所述球形微丸;以及(f) 将所述干微丸加热至超过蜡状剂熔点的温度。

[0164] 在某些实施方式中,还将所述干粒料、非球形微丸或球形微丸填充到胶囊中。

[0165] 在某些实施方式中,所述干粒料、非球形微丸或球形微丸还用本文提供的包衣组合物如包含蜡状剂的包衣组合物进行包衣。

[0166] 在某些实施方式中,所述干粒料、非球形微丸或球形微丸还与其它制锭成分混合,再压成片剂。在某些实施方式中,所述片剂还用本文提供的包衣组合物如包含蜡状剂的包衣组合物进行包衣。

[0167] 可将由上述方法制备的所述湿粒料、挤出物或球形微丸或非球形微丸干燥,并将它们加热至超过蜡状剂熔点的温度。所述干燥/加热过程可通过两个连续的步骤进行。第一阶段的干燥主要是去除水并使粒料/挤出物/微丸充分变硬,从而允许在第二阶段的加热中进行更剧烈的加热。较低温度(如,约 40°C,低于蜡状剂的熔点或环境温度(即约 20°C - 约 25°C))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较低温度。视批量大小、所用干燥器效率以及干燥温度的不同,第一阶段的干燥时间可能在 10 分钟至数小时或更长时间之间变化。第一阶段干燥的终点为:相对于第一阶段干燥后粒料、挤出物或微丸的总重,含水量(即:水分含量)不超过约 10%。

[0168] 第二阶段的干燥进一步将含水量减少到不超过约 5%(如,不超过约 2%)。在某些实施方式中,在高于蜡状剂熔点约 10°C - 约 20°C 的温度(如约 60°C - 约 75°C)下,进行第二阶段的干燥以去除紧密结合的水。视批量大小和干燥器效率的不同,第二阶段干燥的干燥时间可在 15 分钟至数小时或更长时间之间变化。只要不会使所述粒料/挤出物/微丸变形或结块,或使活性成分或其他成分热降解,可使用更高的温度。除了使含水量降低到

不超过约 5% 外,第二阶段的目的是提供额外的缓释性能和掩味性能。

[0169] 不希望受任何理论的束缚,类似于热退火处理的第二阶段的干燥被认为会使蜡状剂部分熔融,从而可使存在于所述干燥多颗粒组合物(即,粒料、挤出物、球形微丸或非球形微丸)上的任何裂缝、孔(pores)或裂隙(crevasses)得以密封。

[0170] 在某些实施方式中,所述干燥过程是一个连续的步骤,其中,所述温度以时间程序的方式从室温左右缓慢升高至超过蜡状剂熔点约 10°C - 约 20°C 的温度。在某些实施方式中,所述粒料、挤出物、球形微丸或非球形微丸的干燥和加热可在流化床工艺、对流烘箱或微波炉中进行。

[0171] 在某些实施方式中,所述干燥过程包括第三步骤:在低于蜡状剂熔点的温度进一步干燥所述粒料、挤出物、球形微丸或非球形微丸,直到所得到的挤出物的水分含量不超过 1%。这个第三干燥步骤可以是独立的步骤,或可以与第一和第二干燥步骤结合成一连续性的步骤。

[0172] 尽管在某些实施方式中,优选在高于蜡状剂熔点的温度干燥,但这不是必需的。因此,在某些实施方式中,所述的湿粒料、湿挤出物、湿球形微丸或湿非球形微丸可以仅在低于蜡状剂熔点的温度干燥。

[0173] 在某些实施方式中,通过上述挤出方法生产的干粒料、干球形微丸或干非球形微丸或干片剂进一步用包衣组合物进行包衣。这样的包衣组合物包括蜡状剂、基本缓释剂、香味剂、着色剂或它们的组合。

[0174] IV 应用组合物和剂型的方法

[0175] 一方面,本申请提供了应用本文描述的组合物和剂型的方法。这样的组合物和剂型可用于治疗或预防(即,降低风险)疾病或异常,所述疾病或异常是所述组合物的药学活性成分适于治疗或预防的疾病或异常。

[0176] 所述疾病或异常包括但不限于失禁、充血、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、焦虑、抑郁和其他的行为异常、疼痛、炎症、感染、糖尿病、高磷血症、慢性疾病和饮食营养不足。

[0177] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗动物失禁的方法,它包括将本文所述的组合物或剂型口服给予对其有需求的动物患者,所述组合物或剂型包含有效量的苯丙醇胺或其药学上可接受的盐(如盐酸苯丙醇胺)。

[0178] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗充血的方法,它包括将本文所述的组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述组合物或剂型包含有效量的苯丙醇胺或其药学上可接受的盐(如盐酸苯丙醇胺)。

[0179] 在某些实施方式中,本申请提供了一种抑制食欲的方法,它包括将本文所述的组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述组合物或剂型包含有效量的苯丙醇胺或其药学上可接受的盐(如盐酸苯丙醇胺)。

[0180] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗甲状腺功能减退的方法,它包括将本文所述的组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述组合物或剂型包含有效量的左甲状腺素钠。

[0181] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗甲状腺功能亢进的方法,它包括将本文所述的组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述组合物或剂型包含有效

量的甲硫咪唑。

[0182] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗焦虑、抑郁或其它行为异常的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的抗焦虑剂、抗抑郁药物或行为调节药物。在某些实施方式中,所述的抗焦虑剂、抗抑郁药物或行为调节药物为盐酸丁螺环酮、盐酸氟西汀、帕罗西汀、盐酸阿米替林、盐酸氯米帕明、多塞平或盐酸丙咪嗪。

[0183] 在某些实施方式中,本申请提供了一种减轻疼痛的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的曲马多或药学上可接受的盐。

[0184] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗炎症的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的非类固醇消炎药。在某些实施方式中,所述的非类固醇消炎药的化合物为卡洛芬、地拉考昔、依托度酸、非罗考昔、酮洛芬、美洛昔康、吡罗昔康或替泊沙林。

[0185] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗糖尿病的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的抗糖尿病药。在某些实施方式中,所述的抗糖尿病药为格列吡嗪、盐酸二甲双胍、阿卡波糖或格列苯脲。

[0186] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗高磷血症的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的可结合磷酸盐的化合物。在某些实施方式中,所述的可结合磷酸盐的化合物是盐酸司维拉姆、碳酸铝或氢氧化铝。

[0187] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗或预防慢性疾病的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的营养物质。在某些实施方式中,所述的营养物质为盐酸葡萄糖胺、硫酸软骨素、维生素、乳蛋白浓缩物、抗氧化剂、消炎药、黄酮类、益生菌、减肥药物、多种维生素或矿物质。

[0188] 在某些实施方式中,本申请提供了一种治疗或预防饮食营养不足的方法,它包括将本文所述的药物组合物或剂型口服给予对其有需求的患者,所述药物组合物或剂型包含有效量的营养物质。在某些实施方式中,所述的营养物质为盐酸葡萄糖胺、硫酸软骨素、维生素或多种维生素、矿物质、乳蛋白浓缩物、抗氧化剂、消炎药、黄酮类、益生菌、减肥药物或它们的组合。

[0189] 需要治疗或预防疾病或异常的患者包括人类患者(如成人患者)和非人类患者(如狗、猫、马及其它宠物或农场动物)两类。

[0190] “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 Br. J. Pharmacol. 32 :295,1968 ;D' Amour 等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72 :74,1941 和 Hargreaves 等, Pain 32 :77,1988 中记载的那些方法)来测定本申请的药物组合物中足够量的一种止痛剂或多种止痛剂(如曲马多和对乙酰氨基酚)。

[0191] 提供如下实施例阐明本发明而不限制本发明。

[0192] 实施例

[0193] 实施例 1 通过挤出制备苯丙醇胺 (PPA) 可咀嚼的缓释片剂

[0194] 根据下文描述的方法制备可咀嚼的缓释片剂 (每片含有 75mg 的苯丙醇胺 (PPA))。比较所述咀嚼片与市售产品 (CYSTOLAMINE® 胶囊, 每粒胶囊也含有 75mg 的 PPA) 的体外溶出曲线。

[0195] 材料:

[0196] 表 1A

[0197]

成分	供应商
盐酸苯丙醇胺	Spectrum Chemicals
微晶纤维素 (Avicel PH102)	FMC Biopolymer
预胶化淀粉 (Starch 1500)	Colorcon
氢化棉籽油	Stereotex
AQUA ZEIN® w/氨 (14% 玉米蛋白)	Freeman Industries
去离子水	LATITUDE Pharmaceuticals

[0198] 组合物:

[0199] 研究 1- 试验配方

[0200] A. 包含 2.5% 玉米蛋白的条状挤出物 (“面条”)

[0201] 表 1B

[0202]

成分	批重 (g)		% (以干重计的重量比)
	湿物质	干物质	
盐酸苯丙醇胺	12.0	12.0	4.0
微晶纤维素	75.0	75.0	25.0
预胶化淀粉	45.0	45.0	15.0
氢化棉籽油	160.5	160.5	53.5
AQUA ZEIN® (在水中, 14%)	53.6	7.5	2.5
去离子水	160.0	0.0	0.0
总量	506.1	300.0	100.0

[0203] B. 含有 5% 的玉米蛋白的面条

[0204] 表 1C

[0205]

成分	批重 (g)		% (以干重计的重量比)
	湿物质	干物质	
盐酸苯丙醇胺	12.0	12.0	4.0
微晶纤维素	75.0	75.0	25.0
预胶化淀粉	45.0	45.0	15.0
氢化棉籽油	153.0	153.0	51.0
AQUA ZEIN® (在水中, 14%)	107.1	15.0	5.0
去离子水	120.0	0.0	0.0
总量	512.1	300.0	100.0

[0206] 片剂

[0207] 表 1D

[0208]

成分	批重 (g)	单位重量 (mg)	% (w/w)
来自表 1B 或 1C 的 “面条”	94.0	1880.0	94.0
猪肝香味剂	5.0	100.0	5.0
硬脂酸镁	1.0	19.7	1.0
目标总重	100.0	2000.0	100.0

[0209] 研究 2- 基础配方 (prototype formulation)

[0210] A. 含有 2.5% AQUA ZEIN® 的面条

[0211] 表 1E

[0212]

成分	批重 (g)		% (在干重中的重量比)
	湿物质	干物质	
盐酸苯丙醇胺	15.0	15.0	5.0
微晶纤维素	75.0	75.0	25.0
预胶化淀粉	45.0	45.0	15.0
氢化棉籽油	157.5	157.5	52.5
AQUA ZEIN® (在水中, 14%)	53.6	7.5	2.5
去离子水	160.0	0.0	0.0
总量	506.1	300.0	100.0

[0213] B. 片剂

[0214] 表 1F

[0215]

成分	批重 (g)	单位重量 (mg)	% (w/w)
来自表 1E 的面条	141.0	1852.0*	94.0
猪肝香味剂	7.5	98.5	5.0

硬脂酸镁	1.5	19.7	1.0
目标总重	150.0	1970.2	100.0

[0216] * 含有 75mg 作为游离碱的苯丙醇胺 (PPA)

[0217] 制备步骤

[0218] 面条：

[0219] 在与 Avicel PH102、淀粉和棉籽油混合前，采用低剪切搅拌器使 AQUA ZEIN® 与 PPA 混合。添加水以产生水分含量锁定在约 40% 的湿物质（面团）。通过使所述面团穿过挤出机的 1.2mm 的圆孔筛生产挤出物（湿面条）。将所述的湿面条在环境温度下干燥过夜，再在 60°C -70°C 的炉中加热直到水分含量 ≤ 5%。采用流化床干燥器继续干燥所述面条，直到水分含量 ≤ 1%。

[0220] 片剂：

[0221] 将所述的干面条破碎并使它通过 10 目筛。采用 V- 混合器将过筛后的面条与 5% 的猪肝香味剂混合，再用 1% 的硬脂酸镁润滑。将药片压成具有硬度 > 20kp 的目标重量。

[0222] 分析测试

[0223] HPLC 试验

[0224] 在如下操作条件下，采用 RP-HPLC 法分析片剂或面条试样中的 PPA 的效能。

[0225] 表 1G

[0226]

HPLC 体系	Shimadzu (LC-10AD)	
柱	Thermo-Bata Basic 18, 150×4.6mm, 5μ	
柱温	30°C	
流动相 A	水中 0.041%w/v 三乙胺、0.015%w/v 磷酸、0.48%w/v 磷酸二氢钠、0.152%w/v 1-己烷磺酸钠、20%v/v 甲醇水溶液	
流动相 B	100%甲醇	
梯度	时间 (分钟)	%流动相 B
	0.0	30
	4.0	100
	6.0	100
	6.5	30
	10.0	30
检测器	UV	
波长	210nm	
注射体积	20μL	
流速	1.0mL/min	
运行时间	10min	
试样浓度	1.0mg/mL	

[0227] 体外溶出：

[0228] 在如下条件下，采用 USP 溶出仪器测试所述可咀嚼的缓释片剂的体外溶出。

[0229] 表 1H

[0230]

仪器	USP 溶出仪器 I (篮)
介质	水
介质体积	1000mL
温度	37°C
搅拌速度	50 RPM
试样体积	1mL (无需补充新鲜介质)。 在装入 HPLC 小瓶之前,使每个试样通过 30 微米的过滤器过滤
测试仪器	HPLC

[0231] 结论:

[0232] 图 1 示出含有浓度为 75mg PPA 作为盐酸盐的可咀嚼缓释片剂 (每种片剂的 $n = 2$) 在玉米蛋白的各个水平中的体外溶出曲线。还包括切为 4 块的切碎片的曲线以模拟嚼碎片剂。含有 2.5% 玉米蛋白的整片和切为 4 块的切碎片都证实比含有 5% 玉米蛋白的片剂的溶出度低。这两种配方在 24 小时内都释放全部 PPA。另一方面,市售产品 CYSTOLAMINE® 在最初 12 小时内就完全释放 PPA。

[0233] 实施例 2 通过湿法造粒制备苯丙醇胺 (PPA) 可咀嚼的缓释片剂

[0234] 含有盐酸苯丙醇胺 (如 5% w/w) 的可咀嚼的缓释片剂可通过高剪切湿法造粒法制备。

[0235] 组合物:

[0236] 表 2A

[0237]

成分, 重量%	F-26 10mg	F-25 20mg	F-29 50mg	F-22-2 75mg
盐酸苯丙醇胺	1.24	1.24	4.70	4.70
微晶纤维素	26.96	26.96	23.50	23.50
预胶化淀粉	14.10	14.10	14.10	14.10
氢化棉籽油	49.35	49.35	49.35	49.35
玉米蛋白 (来自 AQUA ZEIN®)	2.35	2.35	2.35	2.35
猪肝香味剂	5.00	5.00	5.00	5.00
硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00
总量	100.00	100.00	100.00	100.00

成分, mg/片	F-26 10mg	F-25 20mg	F-29 50mg	F-22-2 75mg
盐酸苯丙醇胺	12.4	24.8	62.7	92.6
微晶纤维素	269.6	539.2	313.3	463.0
预胶化淀粉	141.0	282.0	188.0	277.8
[0238] 氢化棉籽油	493.5	987.0	658.0	972.3
玉米蛋白 (来自 AQUA ZEIN®)	23.5	47.0	31.3	46.3
猪肝香味剂	50.0	100.0	66.7	98.5
硬脂酸镁	10.0	20.0	13.3	19.7
总量	1000	2000	1333.3	1970.2

[0239] 制备方法：

[0240] 湿法造粒：

[0241] 1. 在低剪切混合碗中，使 PPA 盐酸盐溶解在 AQUA ZEIN® 中。

[0242] 2. 采用 V- 混合器混合微晶纤维素、预胶化淀粉和氢化棉籽油 10 分钟。

[0243] 3. 将混合物添加到混合碗中。

[0244] 4. 搅拌时，逐步添加水以产生含水量为约 40% 的湿粒料。

[0245] 5. 使所述湿粒料通过 14 号筛目的筛子进行筛分。

[0246] 6. 在环境温度下，使所述经筛分的粒料空气干燥过夜。

[0247] 7. 进一步在温度为 60°C -70°C 的炉中干燥，直到所述水分含量 < 5%。

[0248] 8. 采用流化床干燥器继续干燥直到所述水分含量 < 1%。

[0249] 9. 使干燥粒料通过 10 筛目的筛子，以去除结块。

[0250] 10. 将所述经筛分的干燥粒料转移到 V- 混合器中，添加猪肝香味剂，然后再搅拌 5 分钟。

[0251] 11. 添加硬脂酸镁，然后再搅拌 3 分钟。

[0252] 12. 将最终的混合物压片，得到具有目标重量的片剂，硬度 > 20Kp。

[0253] 结果：

[0254] 比较 10mg、20mg、50mg 和 75mg 片剂作为整片彼此的体外溶出曲线或 4 等分片彼此的体外溶出曲线（图 15A 和 15B）。它们给出作为整片的延释曲线（≥ 24 小时）或切成 4 块后的缓释曲线（≥ 12 小时）。

[0255] 实施例 3 含有盐酸葡萄糖胺、硫酸软骨素、抗坏血酸钙和硫酸锰的可咀嚼的缓释片剂配方

[0256] 本研究用于开发可咀嚼的缓释片剂的配方，该配方包含盐酸葡萄糖胺、软骨素、ESTER-C® 和硫酸锰。所述片剂重 2g，圆形，包含盐酸葡萄糖胺、软骨素、ESTER-C® 和硫酸锰，且适合给予动物，如狗。ESTER-C® 主要包含抗坏血酸钙、少量维生素 C 代谢物脱氢抗坏血酸（氧化抗坏血酸）、苏糖酸钙和微量木糖酸（xylonate）和来苏糖酸（lyxonate）。采用低剪切造粒进行湿法造粒。使用 AQUA ZEIN® 和氢化棉籽油。这种未包衣的非崩解片剂作为整片在约 24 小时内释放葡萄糖胺，作为 4 等分片在约 12 小时内释放葡萄糖胺。将猪肝香味剂加入以增加犬科动物的接受性。

[0257] 组合物：

[0258] 表 3A

成分	% (w/w)	mg/片
盐酸葡萄糖胺	22.50	450.0
硫酸软骨素、 ESTER-C®、硫酸锰	11.5	230
微晶纤维素	14.69	293.8
预胶化淀粉	7.68	153.6
[0259] 氢化棉籽油	27.43	548.6
玉米蛋白（来自 AQUA ZEIN®和干玉米蛋白的 总玉米蛋白）	10.20	204.0
猪肝香味剂	5.00	100.0
硬脂酸镁	1.00	20.0
总量	100.0	2000

[0260] 制备方法：

[0261] 湿法造粒：

[0262] 1. 将 AQUA ZEIN®转移到混合碗中，添加干玉米蛋白。采用高剪切混合机混合直到干玉米蛋白粉完全溶解在 AQUA ZEIN®中。

[0263] 2. 添加盐酸葡萄糖胺粉，搅拌直到完全溶解。

[0264] 3. 将 Avicel PH102、淀粉和氢化棉籽油在 V- 混合器中混合，再转移到混合碗中混合。

[0265] 4. 添加硫酸软骨素，混合。

[0266] 5. 混合进行造粒。

[0267] 干燥：

[0268] 1. 将所述湿粒料在 60℃ 的对流烘箱中干燥约 18 小时。

[0269] 2. 测量含水量 (% LOD)；确保粒料碾磨时足够干燥。如果需要可干燥更长时间。目标 LOD < 10%。

[0270] 3. 采用 109G 筛，使部分干燥的粒料通过 Comil。

[0271] 4. 在流化床干燥器上进一步干燥碾碎的粒料。在 40℃ 干燥 2 小时，然后在 60℃ 干燥 2 小时，再在 75℃ 干燥另外 60 分钟。继续在流化床干燥器上于 75℃ 干燥，直到 % LOD < 1%。

[0272] 5. 用 Comil 采用 079G 和 050G 筛碾磨。

[0273] 6. 使通过 14 筛目的筛。

[0274] 混合：

[0275] 1. 称量所碾碎的粒料。

[0276] 2. 在 V- 混合器中，与 ESTER-C®和硫酸锰合并，并混合。

[0277] 3. 添加猪肝香味剂，并混合。

[0278] 4. 添加硬脂酸镁，并混合。

[0279] 制锭：

[0280] 1. 采用 0.6875 圆模具压片，目标重量为 2000mg，硬度 > 20Kp。

[0281] 结果：

[0282] 在可咀嚼的片剂中, AQUA ZEIN®和氢化棉籽油的组合提供葡萄糖胺的缓释(作为整片为 24 小时, 作为 4 等分片超过 12 小时, 图 2)。证明采用浓缩的 AQUA ZEIN®的湿法造粒对于生产适于制造这些片剂的粒料是可行的。

[0283] 实施例 4 含有多种维生素和矿物质的可咀嚼的缓释片剂

[0284] 本研究用于开发含有多种维生素和矿物质的可咀嚼的缓释(SR)片剂配方(F-11)。所述配方含有 25 种维生素和矿物质成分, 所述维生素和矿物质成分选自包括矿物质、脂溶性维生素和水溶性维生素的三组。

[0285] 所述目标产品曲线要求片剂被咀嚼成小碎片后仍以缓释方式释放其活性成分。这样的 SR 特点对于水溶性维生素特别有利, 因为它们可以通过胃肠道的宽的部分吸收。因此, SR 咀嚼片剂的配方的开发集中于两种水溶维生素的释放(维生素 B2 和烟酰胺)。将 AQUA ZEIN®和巴西棕榈蜡用来形成 SR 基质, 从而隔绝这两种水溶性维生素和实现体外缓释溶出。

[0286] 采用高剪切造粒机不需使用任何有机溶剂进行湿法造粒而将所述活性成分并入 SR 基质。这种方法得到缓释粒料, 所述粒料随后被压成具有一定可咀嚼特性的片剂。这样的片剂证实了在嚼碎形式和完整形式这两种形式中的缓释性能。

[0287] 组合物:

[0288] F-11 配方中的活性成分由 3 组活性混合物组成: 矿物质、脂溶性维生素和水溶性维生素。这些混合物源于外部供应商, 如以某些固定组成的“预混物(Premix)”。预混物 1 中提供了第一组和第二组(矿物质和脂溶性维生素, 如维生素 A、维生素 D3 和维生素 E), 预混物 2 中提供了水溶性维生素(如维生素 PP 和维生素 B2)。缓释粒料具有如下组成:

[0289] 表 4A 缓释粒料的组成

[0290]

组分	供应商	%重量, 初始	%重量, 干燥(计算的)
含有氨(含有 14%的玉米蛋白的水溶液)的 AQUA ZEIN®	Freemen Industries	23.65	4.16
玉米蛋白, USP/NF/FCC	Freemen Industries	8.40	10.54
预混物 2	Fortitech	3.55	4.45
巴西棕榈蜡, NF	Strahl&Pitsch 公司	19.36	24.30
微晶纤维素, NF(Avicel PH-102)	FMC Biopolymer	45.04	56.55
总量	-	100	100

[0291] 表 4B、4C 和 4D 列出含有香味剂含量分别为 0% (w/w)、2% (w/w) 和 5% (w/w) 的 SR 咀嚼片剂的组合物。

[0292] 表 4B SR 咀嚼片剂的组成(F-11a 没有香味剂)

[0293]

成分	单位重量 (mg/片)	% (重量比)	对于 2kg 批量的批重 (g)
SRG	403.6	26.55	531.0
预混物 1	1100.0	72.37	1447.4
硬脂酸镁, NF	16.4	1.08	21.6
总重	1520.0	100.0	2000

[0294] 表 4C SR 咀嚼片剂的组成 (含有 2% 香味剂的 F-11b)

成分	单位重量 (mg/片)	% (重量比)	对于 2kg 批量的批重 (g)
SRG	403.6	26.02	520.4
预混物 1	1100.0	70.92	1418.4
[0295] 香味剂-素食牛肉 (Fontana Flavors, BVN2390D)	31.0	2.00	40.0
硬脂酸镁, NF	16.4	1.06	21.2
总重	1551.0	100.0	2000

[0296] 表 4D SR 咀嚼片剂的组成 (含有 5% 香味剂的 F-11c/d/e)

[0297]

成分	单位重量 (mg/药片)	% (重量比)	对于 2kg 批量的 批重 (g)
SRG	403.6	25.23	504.5
预混物 1	1100.0	68.75	1375.0
香味剂-素食牛肉/鸡肝 (Fontana Flavors, CH5228D)/猪肝 (DSC 实验室, 808260De1073)	80.0	5.00	100.0
硬脂酸镁, NF	16.4	1.03	20.5
总重	1600.0	100.0	2000

[0298] 制备步骤:

[0299] 搅拌和高剪切造粒

[0300] 1. 将 AQUA ZEIN® 和干玉米蛋白粉添加到高剪切造粒机中 2L 的混合碗中。开启叶轮混合并帮助玉米蛋白溶解到 AQUA ZEIN® 中。混合直到形成没有任何可视固体颗粒的均匀液体。

[0301] 2. 添加预混物 2 的粉末, 混合使其溶解在玉米蛋白溶液中。

[0302] 3. 将巴西棕榈蜡和约 70% 的 Avicel PH102 添加到所述混合碗中。

[0303] 4. 用叶轮和切碎机开始混合。

[0304] 5. 连续混合直到粒料 / 微丸尺寸无可视变化, 没有细微粉末。

[0305] 6. 将剩下的 Avicel PH102 添加到所述混合碗中, 混合。

[0306] 干燥:

[0307] 1. 将所述产品转移到干燥托盘中。将所述湿粒料 / 微丸放入带有空气循环的炉中。在约 40°C 干燥过夜 (约 18 小时)。

[0308] 2. 使所述颗粒通过 10 号筛过筛,收集通过的颗粒。对于筛子上保留的颗粒,采用 Comil 减小尺寸。

[0309] 3. 将所有碾碎的和过筛的粒料合并,在 40℃继续干燥 1-2 天。

[0310] 4. 当所述粒料的含水量低于 3%时,将炉温升高到约 75℃。在 75℃将所述粒料干燥 2-3 小时。含水量应约为 1-2wt%。

[0311] 筛分和混合:

[0312] 1. 使干燥粒料 (SRG) 通过 18 号筛,收集通过的部分。用 Comil 碾碎较大的颗粒。

[0313] 2. 将所有过筛的 SRG 粒料合并,称量并转移到 V- 混合器中。

[0314] 3. 根据 SRG 重量调节预混物 1 和香味剂的重量,并将二者添加到 V- 混合器中。混合 10 分钟。

[0315] 4. 根据 SRG 的重量来调节硬脂酸镁的重量,并将硬脂酸镁添加到混合器中。混合 2 分钟。

[0316] 制锭:

[0317] 1. 将所述混合的粉末压成片,目标重量为:F11a 1520mg、F11b1551mg 或 F11c/d/e 1600mg。目标硬度为 6-10Kp。

[0318] 结果:

[0319] SRG 的体外溶出

[0320] 图 3 示出 SRG 试样的体外溶出曲线。还测试比较了纯维生素 B2 和预混物 2。所述体外溶出曲线表明 SRG 比未配制的原材料具有慢得多的释放。

[0321] 图 4 示出了 SRG 与两种溶出介质(去离子水和模拟的无酶胃液(SGF))的体外溶出曲线。

[0322] F-11 片剂的体外溶出

[0323] 制备批号 30-17-88,并添加各种香味剂(子批号 30-17-88a 至 30-17-88e)。图 5 示出这些有香味剂的片剂作为整片和作为 4 等分片的溶出曲线。所有片剂显示释放时间超过 24 小时。4 切分(4 等分)片的缓慢释放曲线表明维生素 B2 的释放主要受 SRG 控制,甚至在将所述片剂破碎后它仍保持不受扰动。因此,可期望这样的片剂在被咀嚼成小碎块后提供水溶性维生素的缓慢释放。

[0324] 也监测了烟酰胺的释放。图 6 示出批号 30-17-88a 的烟酰胺的体外释放曲线。

[0325] 上述结果表明,采用玉米蛋白和巴西棕榈蜡作为释放控制剂,F-11 配方实现了目标的体外溶出曲线:作为整片和作为 4 等分片,实现了维生素 B2 和烟酰胺二者具有最小的进裂,体外溶出为 24 小时。

[0326] 实施例 5 含有盐酸葡萄糖胺的可咀嚼的缓释片剂

[0327] 本研究在于开发葡萄糖胺的可咀嚼的缓释片剂。

[0328] 研究 A- 为咀嚼片剂开发 1.2mm 的葡萄糖胺 SR 面条配方

[0329] 组成:

[0330] 表 5A 1.2mm SR 面条

[0331]

湿物质中		
成分	g/批次	% w/w
盐酸葡萄糖胺	325	44.5
微晶纤维素 (AVICEL PH102)	45	6.2
预胶化淀粉 (Starch 1500)	30	4.1
氢化棉籽油 (sterotex)	100	13.7
AQUA ZEIN® (14%固体)	75	10.3
去离子水	155	21.2
总量	730	100.0
干物质中		
成分	g/批次	% w/w
盐酸葡萄糖胺	325	63.7
Avicel PH102	45	8.8
Starch 1500	30	5.9
氢化棉籽油	100	19.6
玉米蛋白	10.5	2.0
总量	510.5	100.0

[0332] 制备方法：

[0333] 下面是类似于实施例 1 的方法。

[0334] 结果：

[0335] 图 7 中示出来自根据实施例 7 制备的 1.2mm 的 AQUA ZEIN®面条、4mm 的 AQUAZEIN®面条的盐酸葡萄糖胺的体外溶出。1.2mm 的 AQUA ZEIN®面条显示延长体外溶出的曲线，在最初 2 小时释放约 35%。所述的 1.2mm 的面条相对较硬，似乎非常适合并入咀嚼片剂中。4mm 的 AQUA ZEIN®面条也显示可接受的溶出曲线。

[0336] 研究 B- 由 1.2mm 的葡萄糖胺 SR 面条配方制备咀嚼片剂

[0337] 组成：

[0338] 表 5B 基于 1.2mm 的 AQUA ZEIN®面条的片剂组成表

[0339]

组成	F-12		
	%w/w	每片 (mg) *	每批次 375 片 (g)
含有约 56.6%w/w 盐酸葡萄糖胺和 14%的 AQUA ZEIN®的 1.2mm 的面条	44.2	883.4*	331.5
含有 14% AQUA ZEIN®的 1.2mm 的空白面条	53.8	1076.6	403.5
猪肝粉	1	20	7.5
硬脂酸镁	1	20	7.5
总量	100	2000	750
* 盐酸葡萄糖胺浓度 =25% (w/w) 或 500mg/片			

[0340] 制备

- [0341] 1. 使所述葡萄糖胺面条和空白面条通过 10 筛目的筛子。
- [0342] 2. 称量葡萄糖胺面条和空白面条放到 V- 混合器中, 混合 30 分钟。
- [0343] 3. 添加肝香味剂和硬脂酸镁, 混合 2 分钟。
- [0344] 4. 采用“2000mg 的圆形模具”压片, 使得到的片剂具有最大硬度。
- [0345] 5. 观察粉末的流动性能。
- [0346] 6. 记录片剂的重量、硬度和易碎性。
- [0347] 7. 测试溶出。

[0348] 结果:

[0349] 由 F12 制备的葡萄糖胺可咀嚼的缓释片剂的体外溶出表明, 在最初 2 小时内释放低于 50% (图 8)。

[0350] 实施例 6 掩味和缓释盐酸曲马多微丸制剂

[0351] 本研究在于开发含有盐酸曲马多的掩味和缓释微丸制剂。小微丸是小圆柱体条, 直径约为 0.87mm, 平均长度约为 2.5-3mm (“小微丸”)。选择所述小微丸剂型, 因为通过重量或体积能很容易地将它们称量为规定的剂量, 并且能与动物 (如猫) 饲料混合, 从而能够被动物自愿食用而用于止痛。由于某些动物 (如猫) 对它们的饲料具有极高的敏感性和选择性, 所以开发小微丸的一个基本目的是掩蔽曲马多的苦味, 从而在将所述小微丸与动物饲料混合后, 动物能自愿食用小微丸。此外, 还希望所述小微丸的缓释性能为定量给药的便利性和更好的依从性而提供一日一剂。

[0352] 采用两种主要方法来掩蔽高水溶性的盐酸曲马多的苦味。第一步是形成非崩解的芯微丸, 第二步涉及在芯微丸上包一层蜡状物质来进一步减慢药物释放, 同时在包衣中添加香味剂。

[0353] 在猫中测试了两种最终配方 (F-26 和 F-29), 发现这两种最终配方对于猫是可接受的, 即, 所有测试的猫自愿食用它们。选择 F-29 作为基础配方用于进一步开发基于它的更优异的体外释放性能。

[0354] 组成

[0355] 表 6A 至表 6D 提供了 F-26 和 F-29 的组成。制备普通芯微丸, 然后, 用含猪肝香味剂的另外的氢化棉籽油对 F-26 进行包衣, 或用含金枪鱼香味剂的氢化棉籽油对 F-29 进行包衣。

[0356] 表 6A 芯微丸组合物 (F-26 和 F-29 共有的)

成分	%w/w
盐酸曲马多	20.00
微晶纤维素	55.50
预胶化淀粉	5.00
氢化棉籽油 (HCSO)	9.50
玉米蛋白 (来自 AQUA ZEIN®)	10.00
总量	100.0

[0357] 表 6B 最终的包衣微丸组合物, % w/w

[0359]

成分	F-26	F-29
盐酸曲马多	10.00	10.00
微晶纤维素	27.75	27.75
预胶化淀粉	2.50	2.50
芯中的 HCSO	4.75	4.75
玉米蛋白	5.00	5.00
包衣中的 HCSO	45.20	45.20
猪肝香味剂	4.80	-
金枪鱼香味剂	-	4.80
总量	100.0	100.0

[0360] 制备方法：

[0361] 芯微丸

[0362] 1. 将 AQUA ZEIN®转移到混合碗中，逐步添加盐酸曲马多，通过混合使其完全溶解。

[0363] 2. 采用 V-混合器将 Avicel PH102、Starch 1500 和氢化棉籽油 (HCSO) 混合 5 分钟。

[0364] 3. 逐步将所述混合物添加到混合碗中，混合直到得到目标含水量约为 35% 的均匀面团。

[0365] 4. 将所述面团挤过 0.8mm 的筛子两次。

[0366] 5. 将所述湿面条（挤出物）放入 60℃ 的烘箱中过夜，以将水分去除到约为 5.5%。

[0367] 6. 通过 Co-mil 采用 050G 筛子，将干面条碎裂为芯微丸。

[0368] 7. 在流化床干燥器中，于 40℃ 进一步干燥 10 分钟，再于 75℃ 干燥 40 分钟，使水分含量低于 1%。

[0369] 8. 使微丸通过 #45 筛目的筛子进行筛选以除去细微粉末。收集完整的微丸（所述芯微丸）。

[0370] 包衣微丸

[0371] 1. 使 HCSO 在约 75℃ 的油浴中熔融。

[0372] 2. 用热空气将不锈钢混合碗加热至约 55℃ (±3)。

[0373] 3. 将所述芯微丸添加到所述碗中，搅拌。所述微丸床温度约为 50℃。

[0374] 4. 一旦微丸床的温度稳定，在搅拌的同时，采用注射泵在稀薄蒸汽中将熔融的 HCSO 添加到微丸床上。

[0375] 5. 停止添加蜡，不定期搅拌 10 分钟。提高搅拌速度，因为需要阻止凝固，从而使所

述包衣能够均匀分布。

[0376] 6. 在添加完全部 HCSO 后, 添加香味剂并继续混合 5 分钟。

[0377] 7. 关闭热源, 继续搅拌所述微丸, 直到触摸它们时不再感觉“湿”。

[0378] 8. 使所述包衣微丸通过 #10 筛目的筛, 去除大块。

[0379] 9. 使所述包衣微丸通过 #35 筛目的筛, 去除细微的粉末。

[0380] 体外释放法

[0381] 开发和使用两种体外释放法。方法 A 用于快速比较曲马多从微丸中的初始进裂释放。

[0382] 表 6C 溶出法 A

[0383]

仪器	50mL Falcon 管
介质	去离子水
体积	40mL
温度	室温
搅拌速度	一分钟内用手轻微倒转 25 次, 然后在每个时间点前一分钟用手倒转
试样体积	1mL (无需再补充新鲜的介质)。在装入 HPLC 小瓶之前, 每个试样通过 1.2 微米的过滤器过滤
浓度检测	HPLC

[0384] 开发标准的溶出法, 并将此法用于最终配方 F-26 和 F-29 (方法 B)。此方法意在采用标准的 USP 溶出仪器来比较初始的进裂释放和缓释曲线。

[0385] 表 6D 溶出法 B

[0386]

仪器	USPI (篮)
介质	模拟胃液 (SGF), 没有酶
体积	1000mL
温度	37°C
搅拌速度	50 rpm
试样体积	1mL (无需再补充新鲜的介质)。在装入 HPLC 小瓶之前, 每个试样通过 30 微米的过滤器过滤
浓度检测	HPLC

[0387] 结果

[0388] 图 9 示出采用方法 A 得到的 F-26 和 F-29 的体外释放曲线。在最初的 5 分钟, F-26 和 F-29 二者均显示平缓的初始进裂释放, 认为这对掩味很关键。

[0389] 采用方法 B 得到的结果显示, 与方法 A 得到的结果相比, 在最初一小时具有类似的相对释放速率, 其中在最初 5 分钟没有检测到 F-29 的猛烈进裂 (图 10)。此外, 在标准的 USP 溶出测试法下, F-29 显示缓释特征。

[0390] 上述结果表明, F-29 小微丸配方在与商业品牌的半潮食物混合后, 猫似乎很乐意接受 (自愿食用)。这表明所述的非崩解的芯和 HCSO 包衣实现了掩蔽曲马多气味的目的。通过标准的 USP 溶出法得到的缓慢的体外释放曲线表明可期待体内缓释或止痛作用时间的延长。

[0391] 实施例 7 4mm 直径的盐酸葡萄糖胺缓释微丸

[0392] 本研究在于开发一种配方和制备葡萄糖胺 4mm 直径的缓释微丸（“面条”或“小条状物”）的方法，所述微丸制剂用于给予动物、特别是马。

[0393] 组成

[0394] 表 7A 最终组成（湿面团中）

组分	%w/w	mg/单位
盐酸葡萄糖胺	40.93	650
微晶纤维素	5.67	90
预胶化淀粉	3.78	60
[0395] 氢化棉籽油	12.59	200
AQUA ZEIN® (14%固体 w/w)	9.45	150
去离子水	27.58	438
总量	100	1588

[0396] 表 7B 最终组成（干微丸中）

[0397]

组分	% w/w	mg/ 单位
盐酸葡萄糖胺	63.66	650
微晶纤维素	8.81	90
预胶化淀粉	5.88	60
氢化棉籽油	19.59	200
玉米蛋白	2.06	21
总量	100	1021

[0398] 制备方法

[0399] 1. 将盐酸葡萄糖胺转移到混合碗中，启动混合器 5 分钟以得到均匀的粉末混合物。混合时，逐步添加 AQUA ZEIN®。

[0400] 2. 将 Avicel PH102 和 Starch 1500 转移到混合碗中，混合 2 分钟。

[0401] 3. 将 Sterotex 转移到混合碗中，混合 2 分钟。

[0402] 4. 将去离子水添加到混合碗中，混合约 5-10 分钟以得到均匀的湿面团。通过水分平衡 (moisture balance) 测定，面团中含水量应在 26% -30% w/w 之间。

[0403] 5. 向挤出机中连续供应所述面团，通过 4mm 的圆筛孔挤出。

[0404] 6. 将挤出物（“面条”）收集到塑料托盘中。

[0405] 7. 将所述微丸放到露天环境中 16-24 小时。

[0406] 8. 将所述微丸转移到烘箱中，将温度设为 40℃，加热 10-12 小时。

[0407] 9. 将温度升高到 60℃，加热 2 小时。

[0408] 10. 将所述微丸转移到流化床干燥器中。

[0409] 11. 将干燥器的温度设为 75℃, 设置充足的气流使所述微丸流动。将所述微丸干燥 60-90 分钟。

[0410] 12. 通过水分分析仪测量所述微丸的水分。

[0411] 13. 当湿度 ≤ 1% w/w 时, 停止干燥。

[0412] 14. 将所述干燥微丸收集到防潮的容器中。

[0413] 结果:

[0414] 体外溶出研究表明 4mm 直径的盐酸葡萄糖胺 SR 微丸制剂在最初 2 小时后释放不超过 50%, 在 24 小时内的释放不超过 80% (图 11)。

[0415] 实施例 8 采用高剪切造粒法制备曲马多小珠剂

[0416] 本研究旨在通过高剪切造粒法制备小珠剂。

[0417] 组成

[0418] 表 8A 颗粒剂

组分	在湿物质中的%w/w	在干物质中的%w/w
盐酸曲马多	18.0	20.5
微晶纤维素 PH200	20.3	23.1
巴西棕榈蜡	27.0	30.9
干玉米蛋白	20.3	25.5
AQUA ZEIN® (14% 固体 w/w)	14.5	
总量	100	100

[0420] 表 8B 包衣颗粒剂

[0421]

组分	% w/w
来自表 8A 的颗粒剂	60
氢化棉籽油 (HCSO)	40

[0422] 制备方法:

[0423] 造粒步骤

[0424] 1. 将 AQUA ZEIN® 和曲马多添加到造粒机的混合碗中, 混合, 使曲马多溶解在 AQUAZEIN® 中。

[0425] 2. 将 Avicel PH102、巴西棕榈蜡和干玉米蛋白添加到混合碗中。

[0426] 3. 通过叶轮和切碎机混合, 不定期停止, 丢弃碗底和碗边的粉末。

[0427] 4. 继续混合直到粒料 / 微丸尺寸无可视的变化, 没有细微粉末。

[0428] 干燥

[0429] 1. 将所述粒料转移到干燥托盘中。将所述湿粒料 / 微丸放到带有循环空气的烘箱中。在约 40℃ 干燥过夜 (约 18 小时)。

[0430] 2. 使所述粒料通过 #10 筛孔过筛, 收集通过的颗粒。对于保留在筛上的颗粒, 采用 Comil 碾磨以减小尺寸。

[0431] 3. 将所有碾碎的和过筛的粒料合并, 继续于 40℃ 干燥 1-2 天以上。

[0432] 4. 当所有粒料的含水量低于 3% 时, 将烘箱中的温度提高到约 75°C。将所述粒料在 75°C 干燥 2-3 小时。

[0433] 筛分

[0434] 1. 使所述干粒料通过 #18 筛孔, 收集通过的部分。用 Comil 碾磨较大的颗粒。

[0435] 2. 合并所有过筛的颗粒。

[0436] 包衣

[0437] 1. 将所述颗粒转移到包衣盘, 开始旋转。

[0438] 2. 将熔融的 HCSO 缓慢添加到颗粒中, 均匀铺开, 避免过于潮湿。

[0439] 3. 不定期停止添加 HCSO, 以使颗粒冷却, 使表面的 HCSO 凝固。

[0440] 4. 在添加完所有的 HCSO 后, 继续旋转 10-20 分钟使 HCSO 凝固。

[0441] 5. 使包衣颗粒通过 #14 (1.4mm) 的筛孔, 去除结块, 通过 #30 (0.59mm) 的筛孔以去除细粉。

[0442] 结果

[0443] 体外溶出研究表明: 未包衣的颗粒剂显示缓释为 12-24 小时 (图 13), 而初始进裂 (3 分钟) 很高 (图 14, 批号 30-18-3)。所述包衣颗粒剂显示显著降低的初始进裂 (图 14, 批号 30-18-13 和 30-18-14, 两种颗粒尺寸)。

[0444] 可以将上述各个实施方式结合起来提供另外的实施方式。本说明书中提及的和 / 或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利出版物通过引用整体并入本文。如果有必要使用各个专利、申请和出版物的概念以提供其它另外的实施方式, 可修改所述实施方式的各方面。

[0445] 根据上述详细的说明书, 可以对所述实施方式作这些及其他改变。通常, 在如下的权利要求书中, 使用的术语不应解释为将所述权利要求书限定在说明书和权利要求书公开的具体实施方式内, 而应解释为包括所有可能的实施方式, 以及与授予这样的权利要求等同的整个范围。因此, 所述权利要求书不受所述公开的限制。

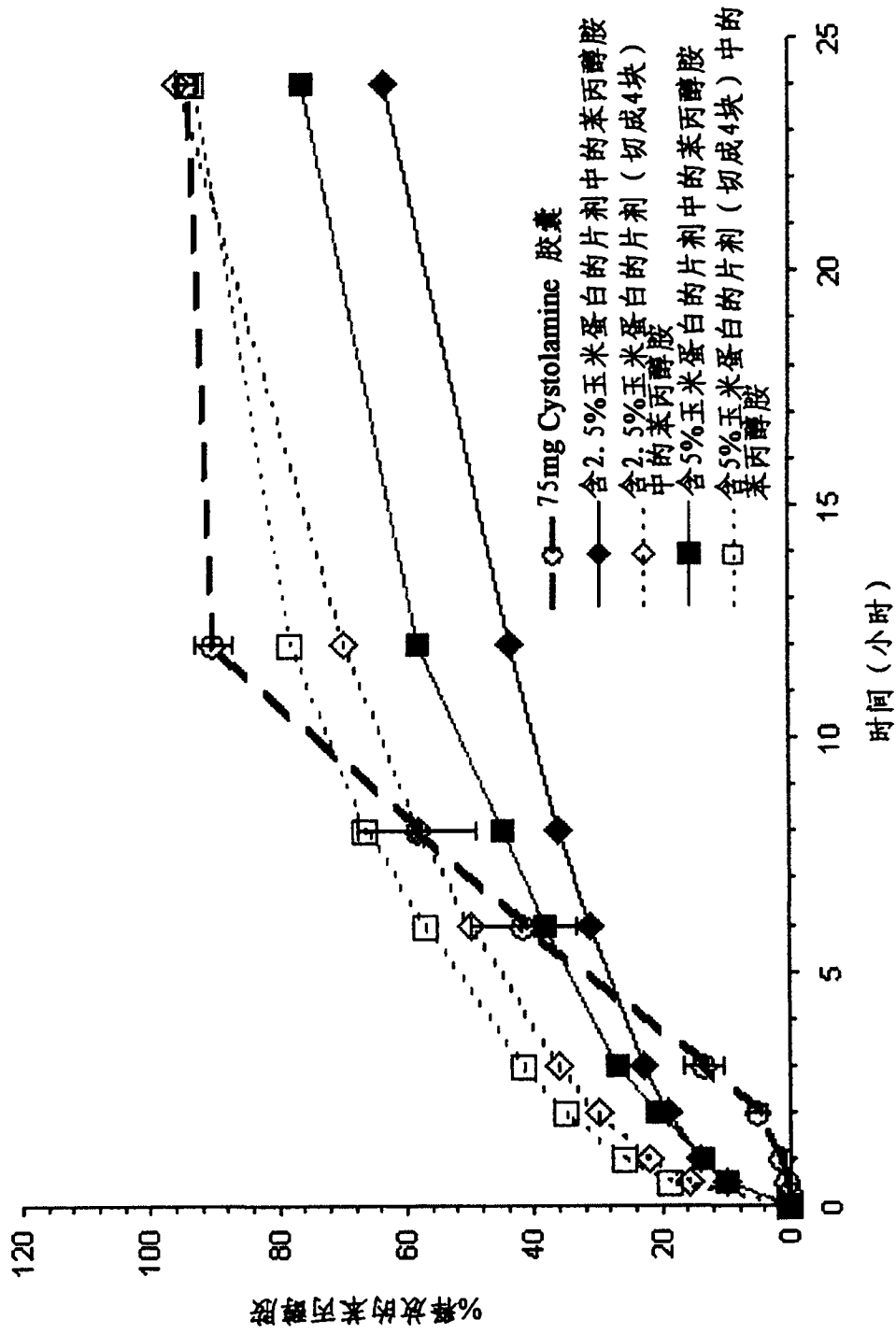


图 1

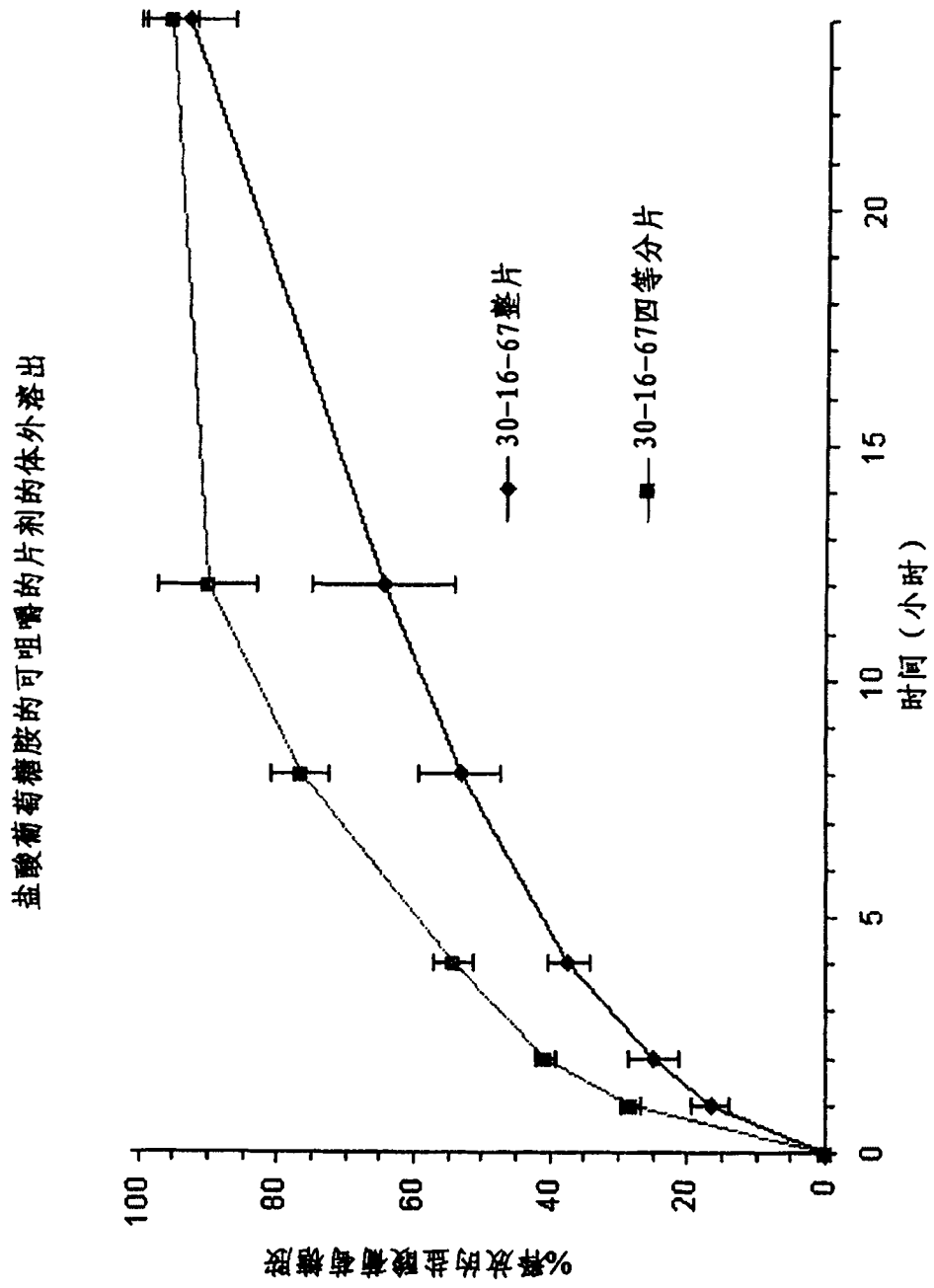


图 2

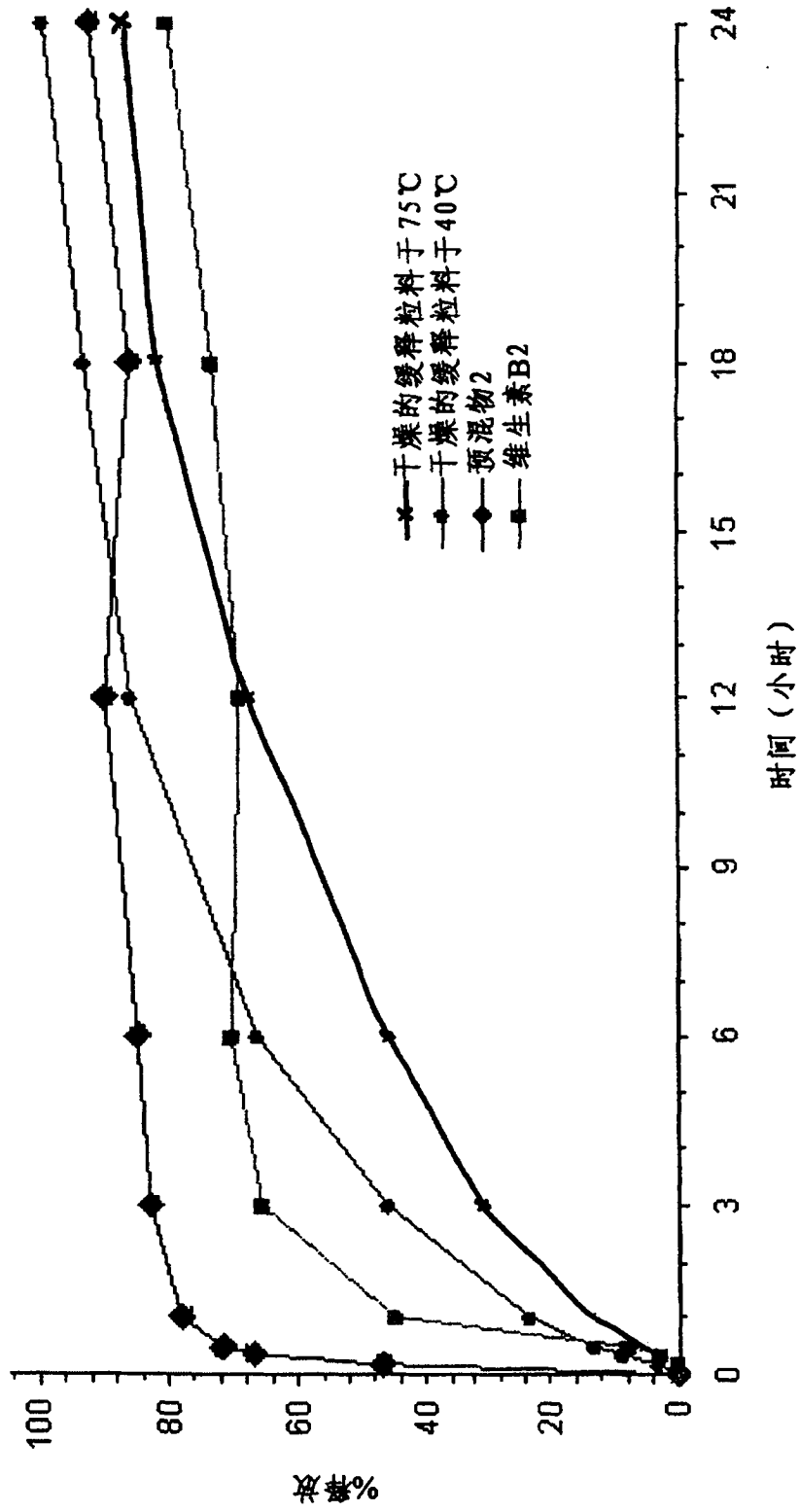


图 3

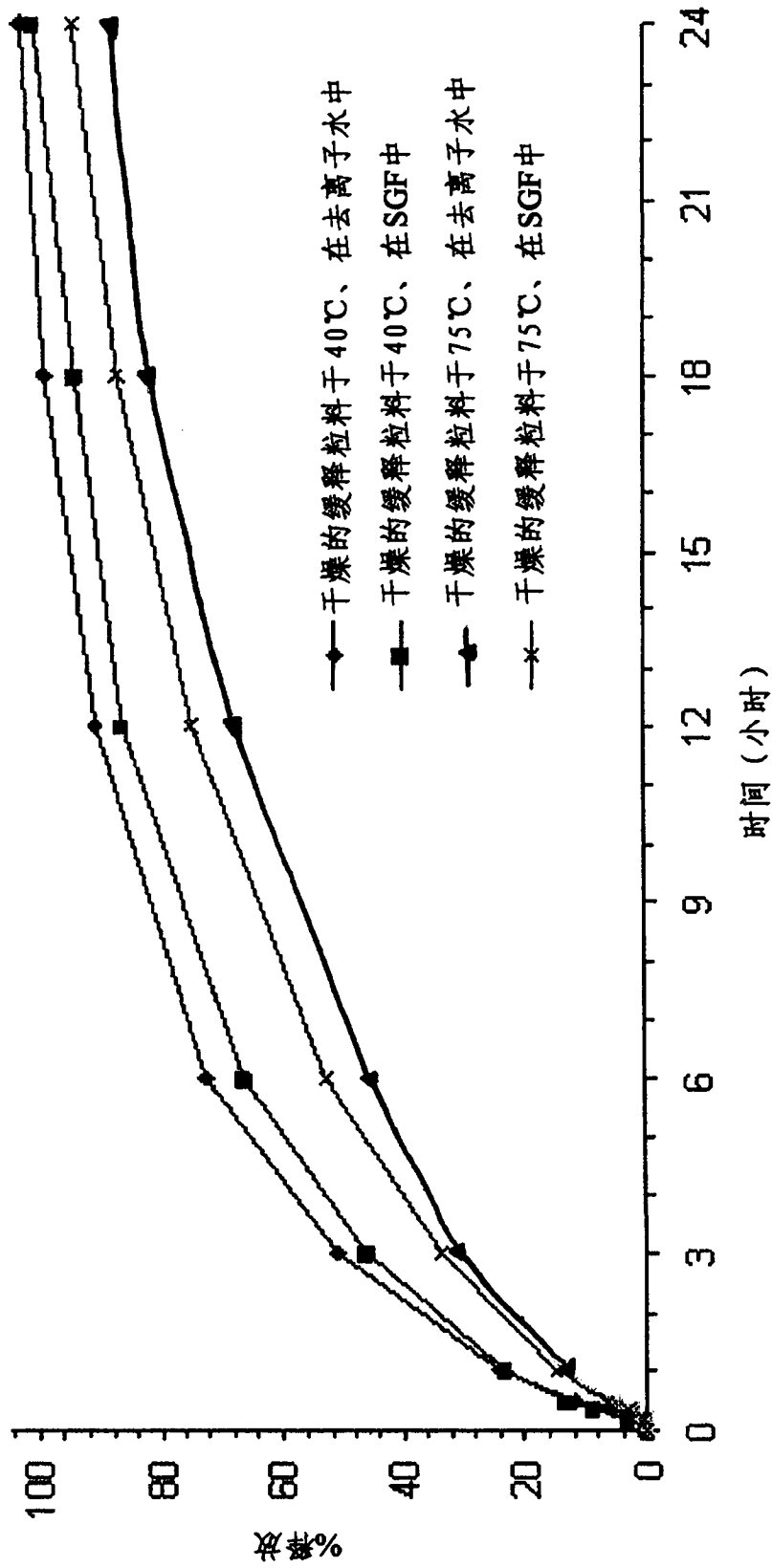


图 4

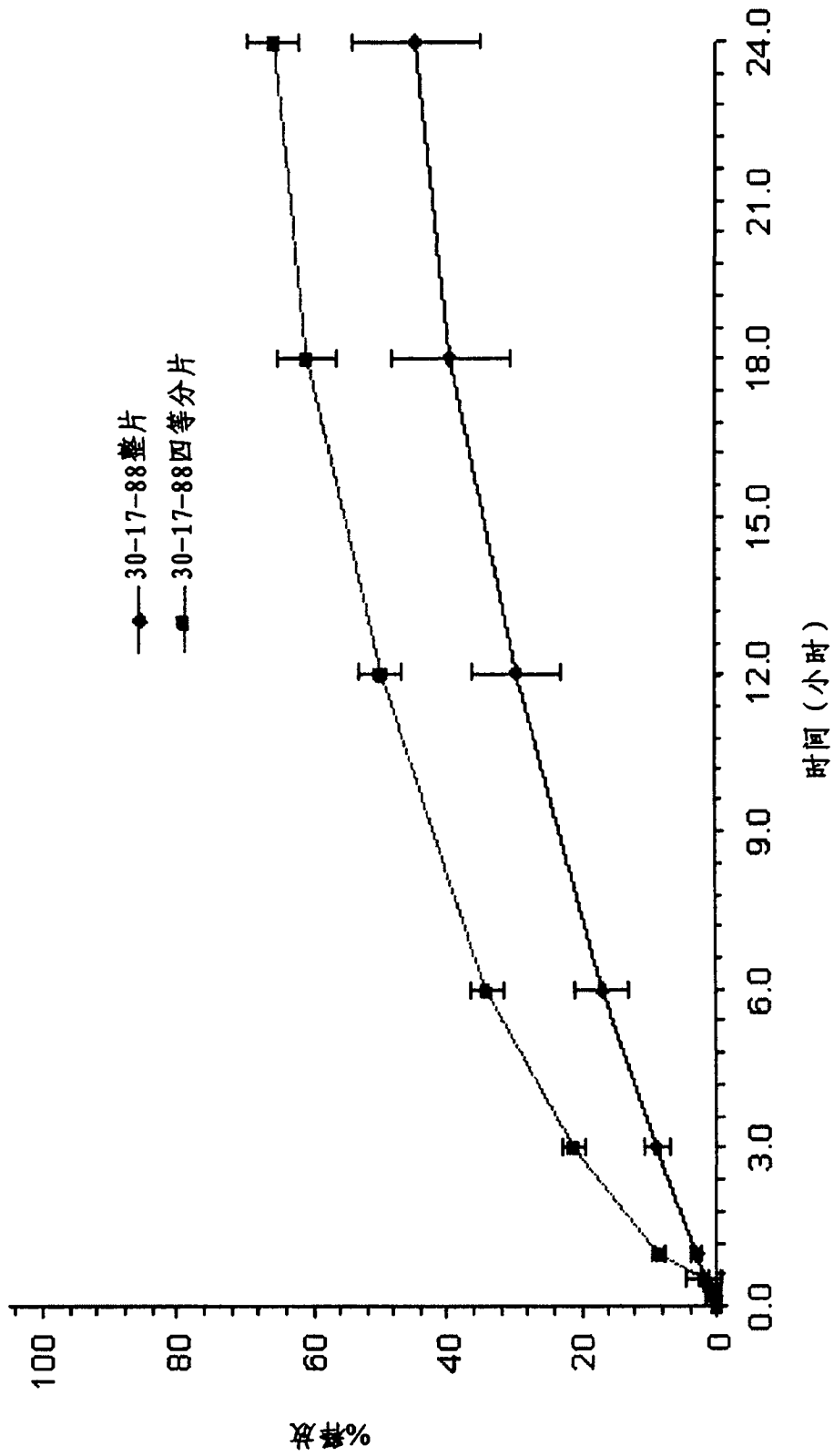


图 5

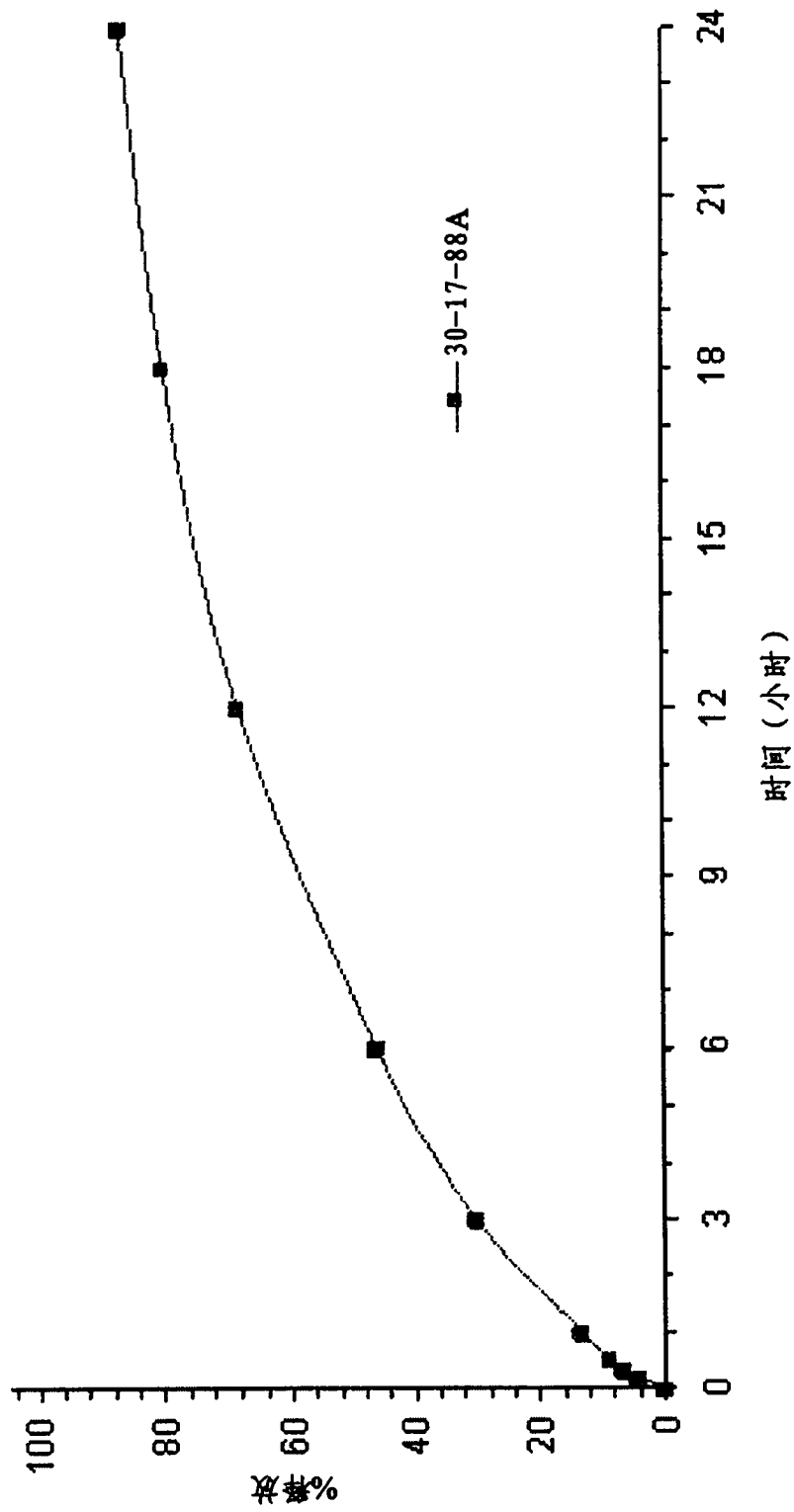


图 6

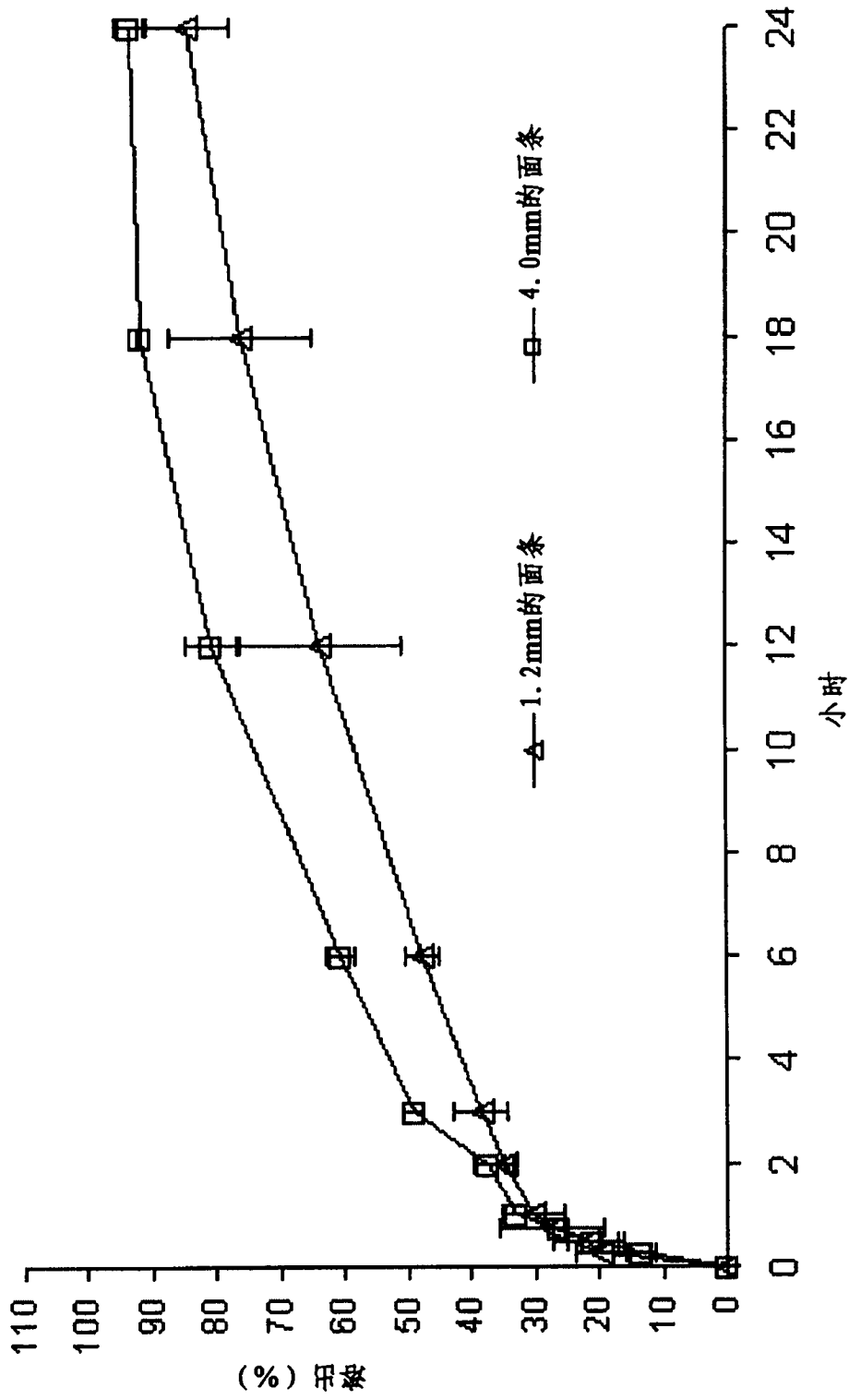


图 7

葡萄糖胺的可咀嚼的缓释片剂的体外溶出

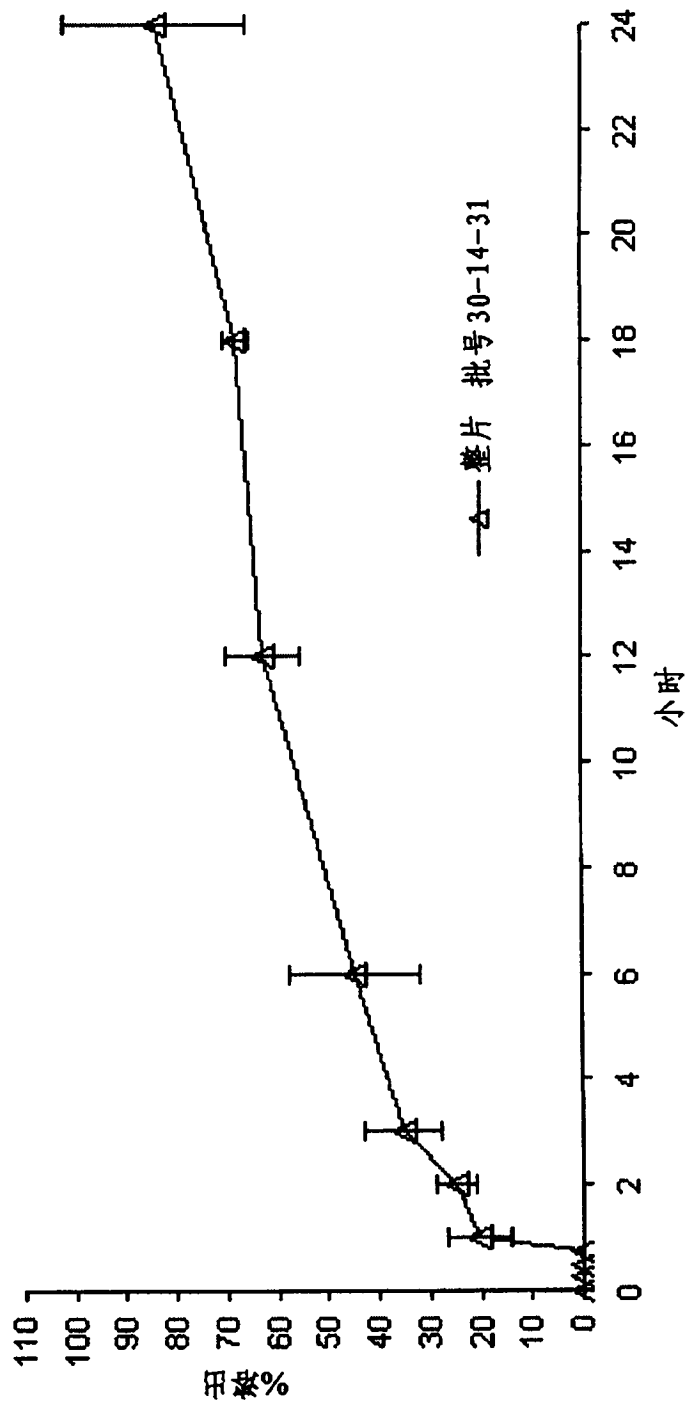


图 8

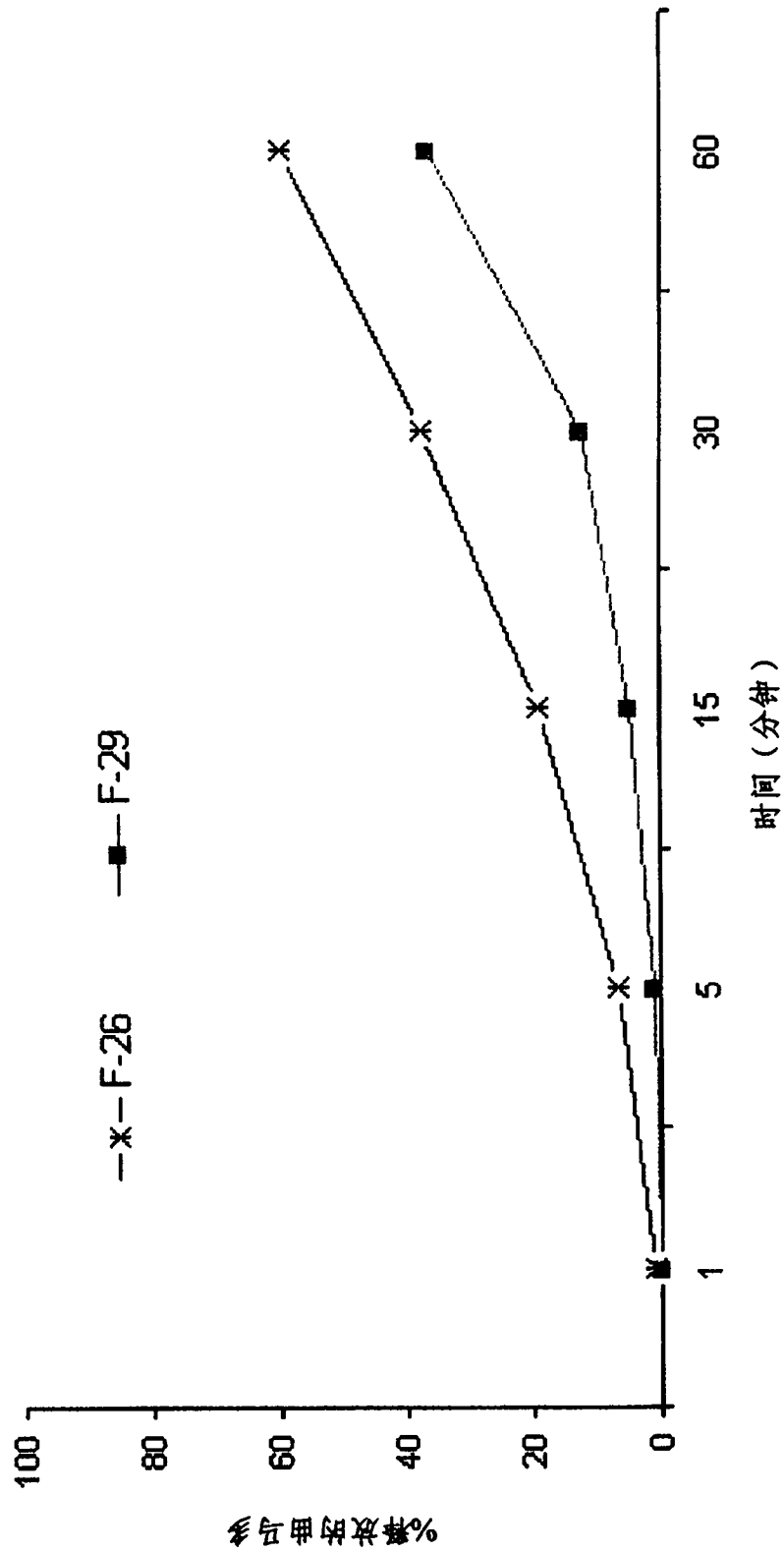


图 9

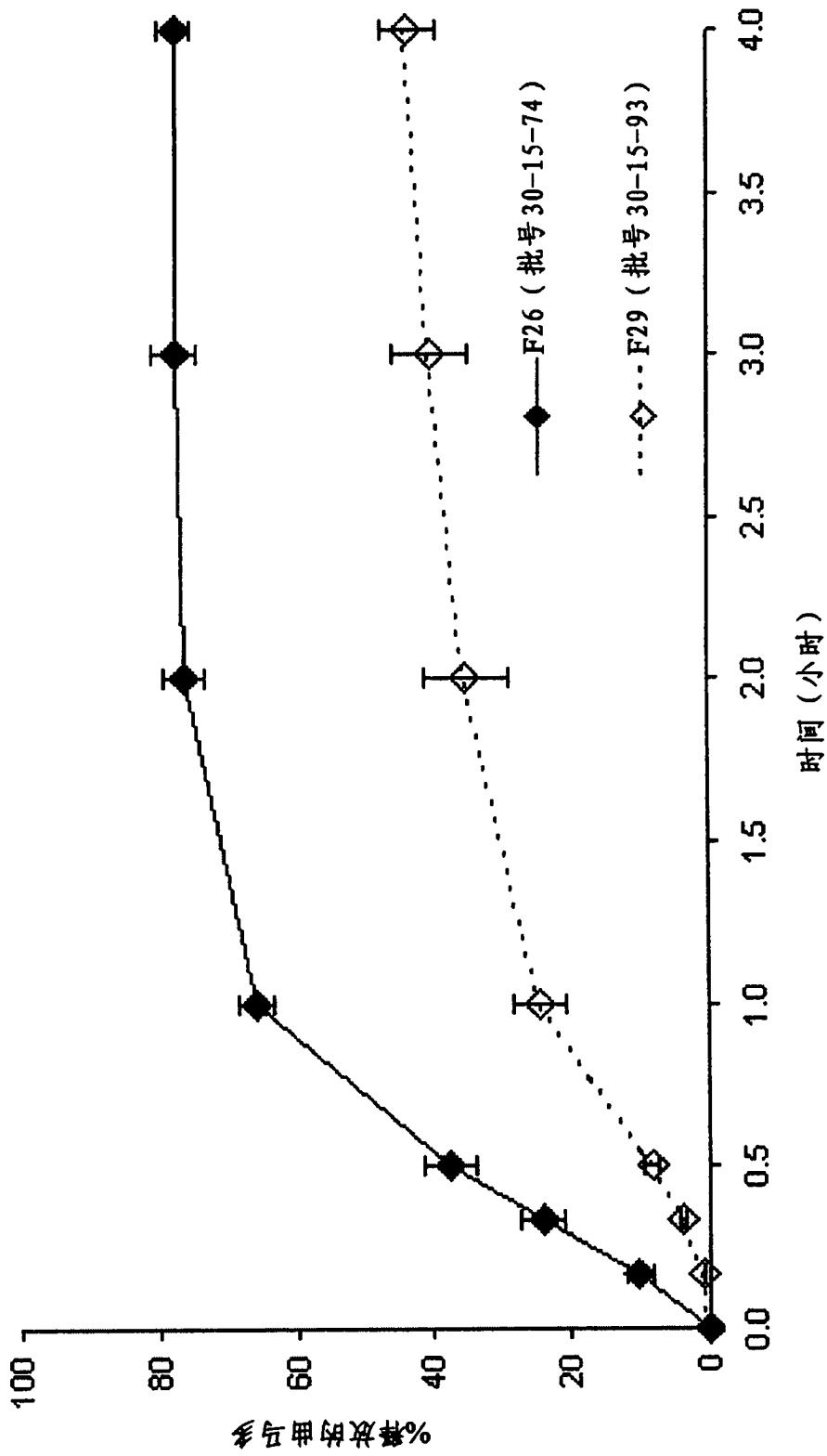


图 10

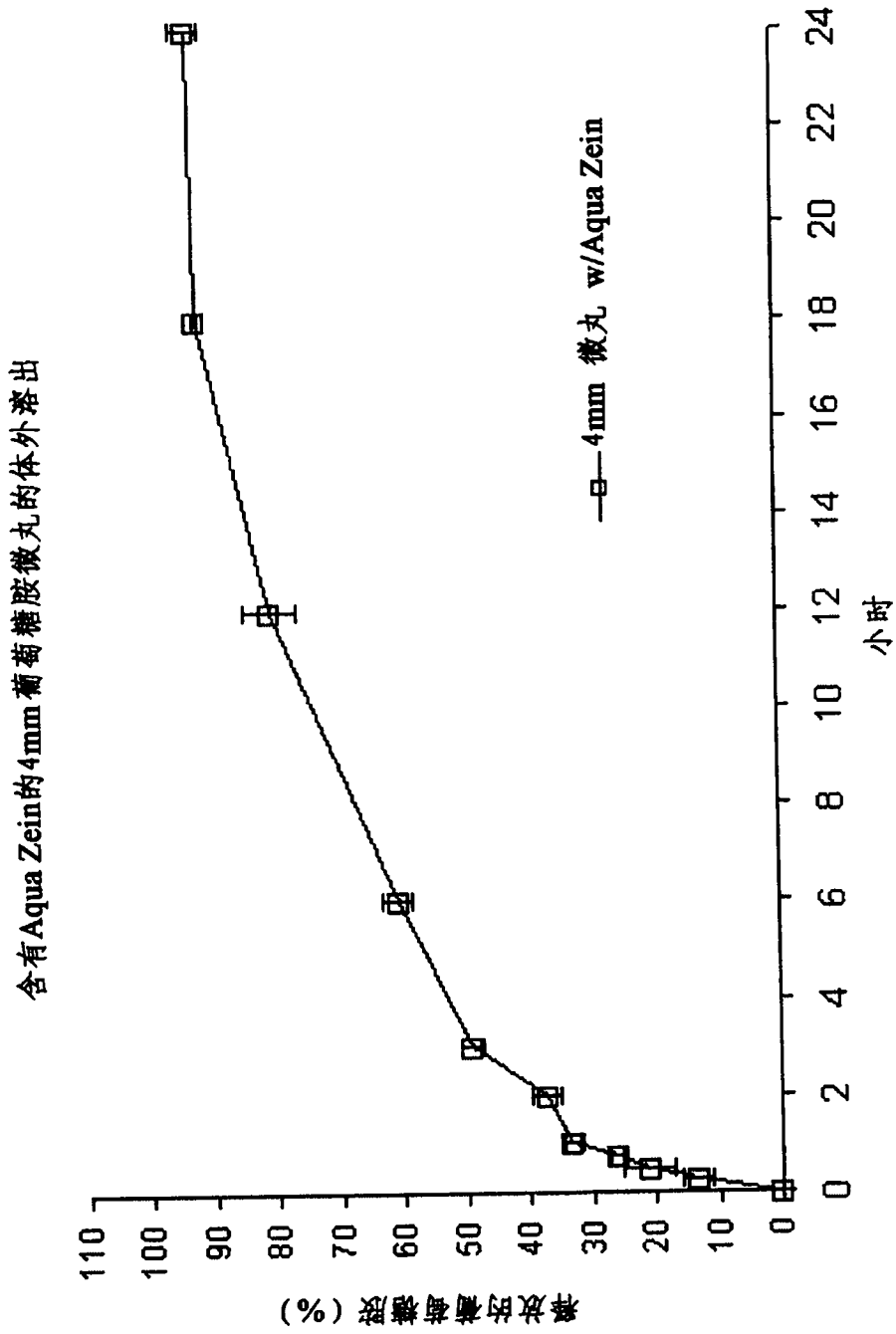


图 11

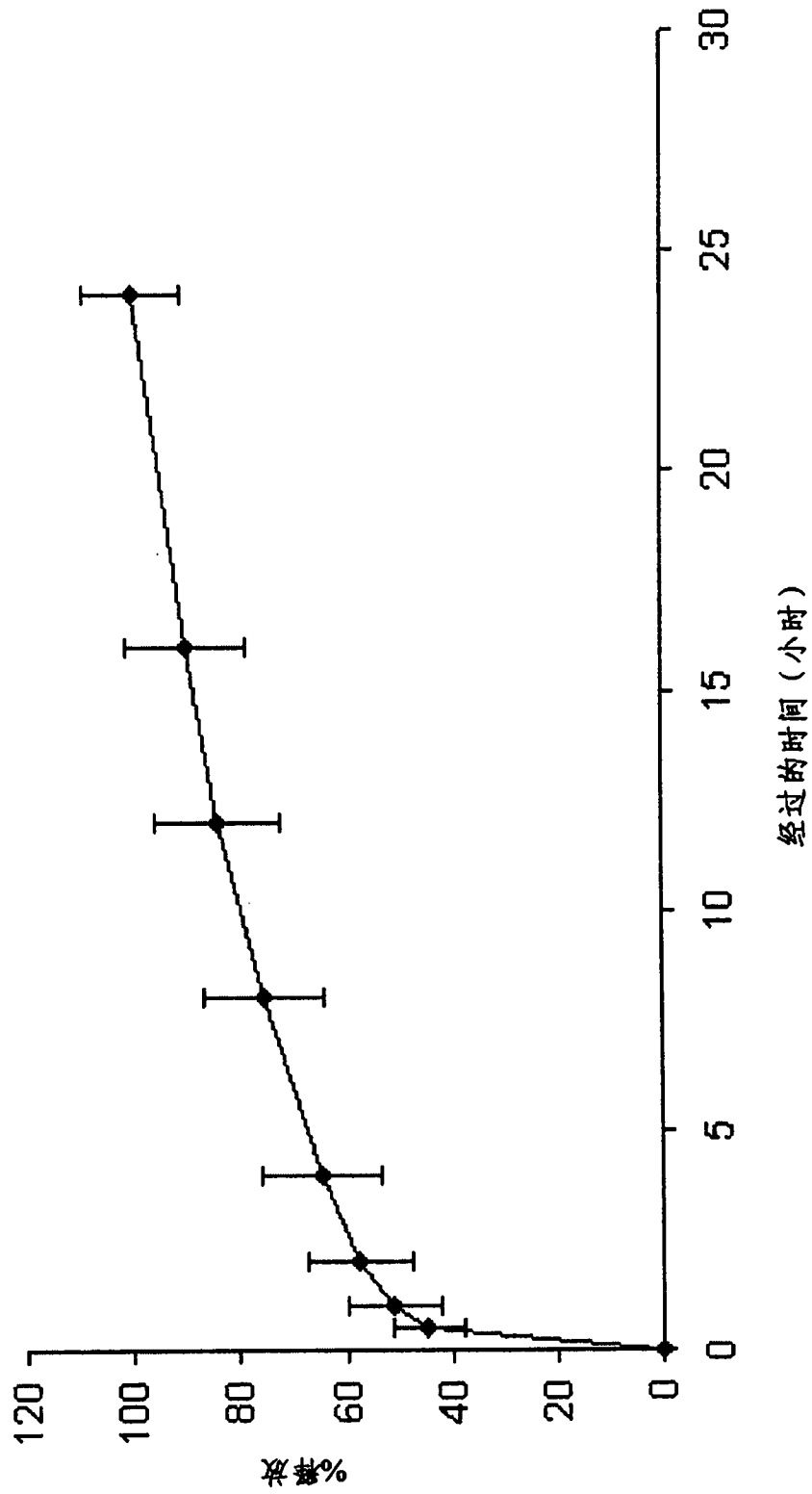


图 12

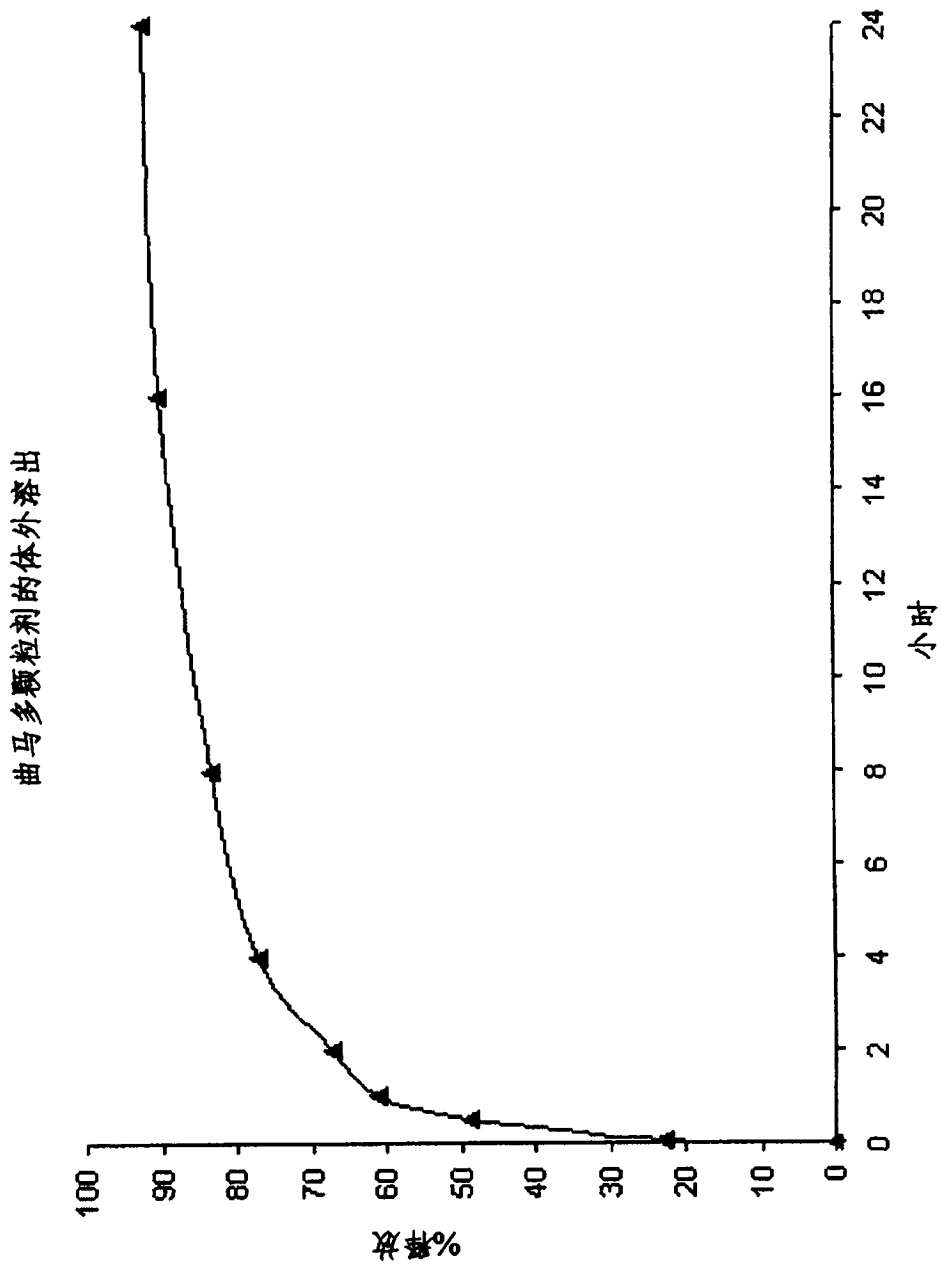


图 13

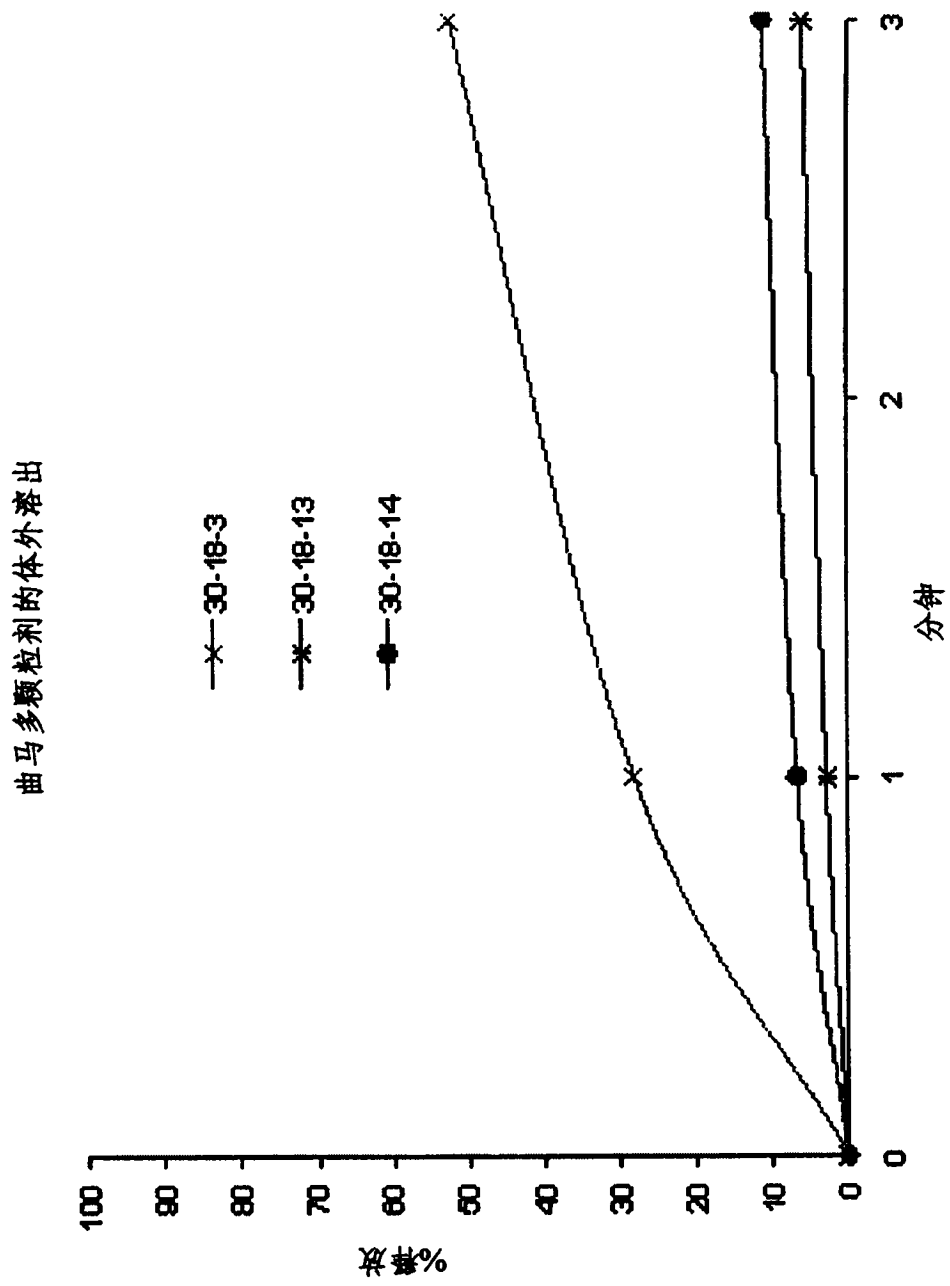


图 14

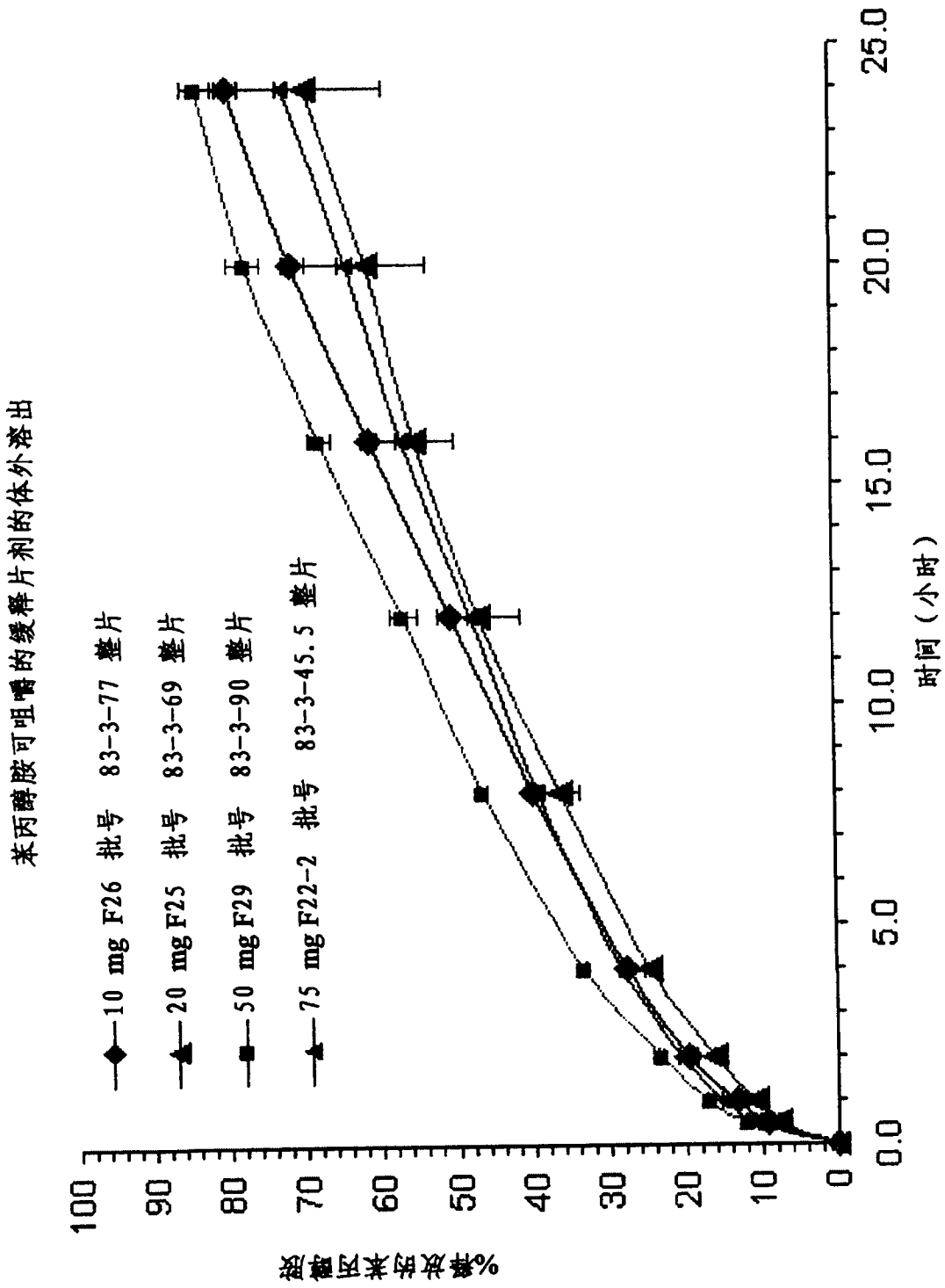


图 15A

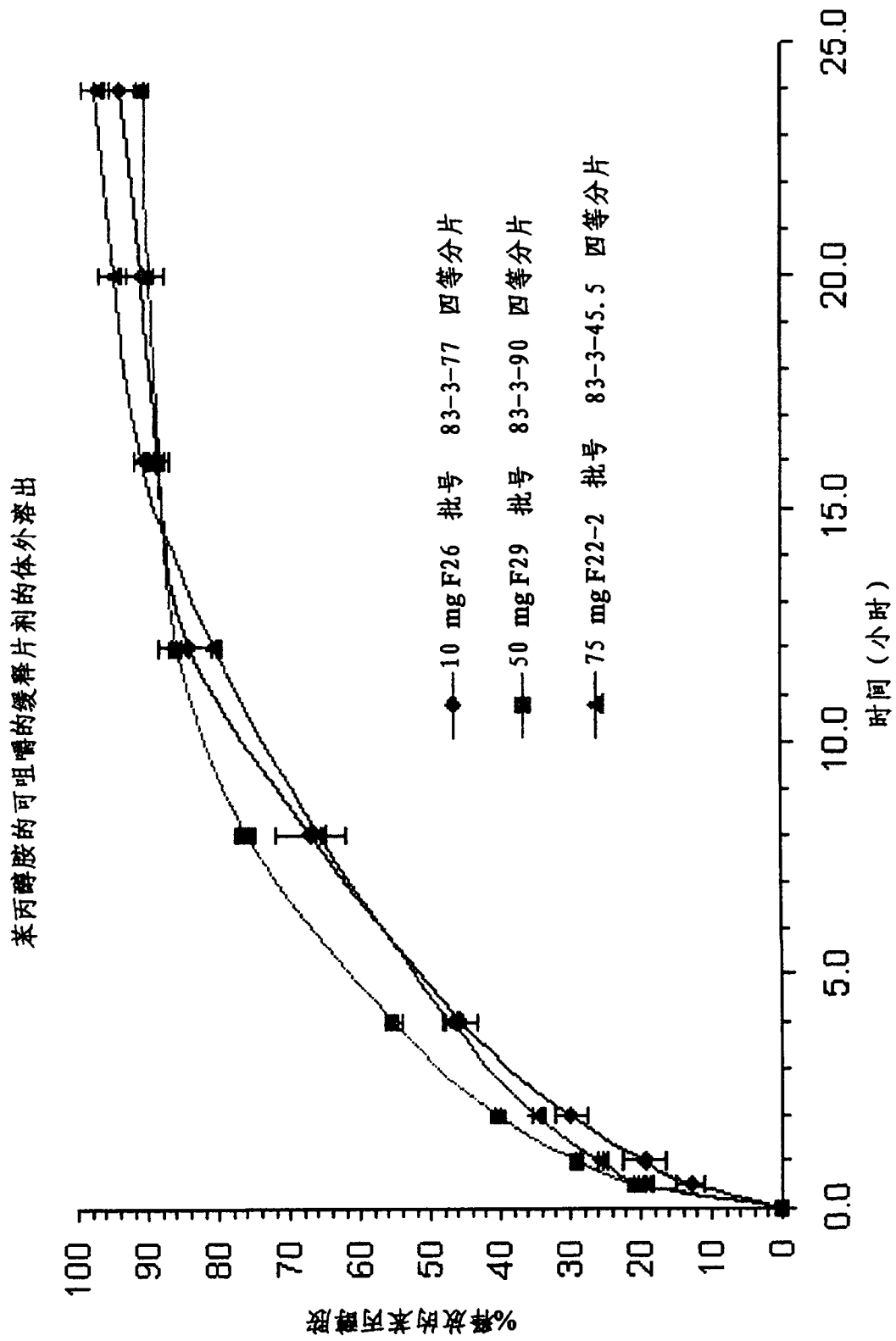


图 15B