



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102665694 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 12

(21) 申请号 201080057635. 5

A61K 31/485 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 12. 16

(30) 优先权数据

61/287, 515 2009. 12. 17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/060755 2010. 12. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02011/084593 EN 2011. 07. 14

(71) 申请人 思玛化验室公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 伊哈勃·哈密德

玛努尔·A·韦加 泽裴达

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 张颖 谢丽娜

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

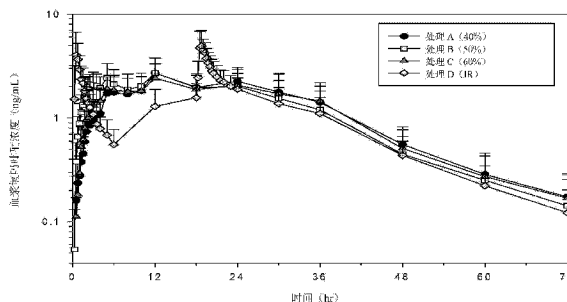
权利要求书 6 页 说明书 55 页 附图 8 页

(54) 发明名称

抗滥用制剂

(57) 摘要

本公开涉及用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含含有粘度调节剂的基质和含有氢吗啡酮的包衣颗粒。所述剂型可以具有在给药后 16 小时释放出少于约 85% 的氢吗啡酮的释药模式。此外,所述剂型可以具有醇和 / 或碾碎抗性。



1. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂,并且其中当食物与所述剂型一起摄入时与食物不与所述剂型一起摄入时相比, C_{max} 变化小于约 50%;以及

包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式。

2. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。

3. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中所述粘度调节剂的量以所述剂型的重量计为约 30 至约 60%。

4. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中所述氢吗啡酮是氢吗啡酮盐酸盐。

5. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中在模拟口腔捣碎后 30 分钟从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 50%。

6. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中在 0.1N HCl 和 40% 醇溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。

7. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中所述粘度调节剂是胶凝聚合物。

8. 权利要求 7 的缓释口服剂型,其中所述粘度调节剂选自:藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸、明胶、果胶、树胶、聚环氧乙烷、魔芋粉、卡拉胶、黄原胶或其混合物。

9. 权利要求 7 的缓释口服剂型,其中所述胶凝聚合物选自:天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸酯和聚环氧乙烷。

10. 权利要求 7 的缓释口服剂型,其中所述胶凝聚合物是羟丙基甲基纤维素。

11. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中所述基质不含脂类。

12. 权利要求 1 的缓释口服剂型,其中所述包衣颗粒包含:

颗粒,其包含以所述颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂和以所述颗粒的重量计约 0 至约 40% 的量的第一脂肪/蜡;以及

所述颗粒上的包衣,其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在,并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂、和以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 30% 的量的第二脂肪/蜡。

13. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式;

其中 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。

14. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 30 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式;

其中在 0.1N HCl 和 40% 醇溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。

15. 权利要求 13 的剂型, 其中 20 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 90%。
16. 权利要求 13 或 14 的剂型, 其中所述氢吗啡酮是氢吗啡酮盐酸盐。
17. 权利要求 13 或 14 的剂型, 其中在模拟口腔捣碎后 30 分钟从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 50%。
18. 权利要求 13 的剂型, 其中在 0.1N HCl 和 40% 醇溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。
19. 权利要求 14 的剂型, 其中在给药后 16 小时从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。
20. 权利要求 13 或 14 的剂型, 其中所述粘度调节剂选自: 藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸、明胶、果胶、树胶、聚环氧乙烷、魔芋粉、卡拉胶、黄原胶或其混合物。
21. 权利要求 13 或 14 的剂型, 其中所述粘度调节剂是胶凝聚合物。
22. 权利要求 21 的剂型, 其中所述胶凝聚合物选自: 天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸酯和聚环氧乙烷。
23. 权利要求 22 的剂型, 其中所述胶凝聚合物选自: 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素。
24. 权利要求 23 的剂型, 其中所述胶凝聚合物是羟丙基甲基纤维素。
25. 权利要求 13 的剂型, 其中所述粘度调节剂以所述剂型的重量计约 25 至约 45% 的量存在。
26. 权利要求 13 或 14 的剂型, 其中所述粘度调节剂以所述剂型的重量计约 30 至约 40% 的量存在。
27. 权利要求 26 的剂型, 其中所述粘度调节剂以所述剂型的重量计约 33 至约 37% 的量存在。
28. 权利要求 27 的剂型, 其中所述粘度调节剂以所述剂型的重量计约 35% 的量存在。
29. 权利要求 13 或 14 的剂型, 其中包衣颗粒包含:
颗粒, 其包含以所述颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂和以所述颗粒的重量计约 0 至约 40% 的量的第一脂肪 / 蜡; 以及
所述颗粒上的包衣, 其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂、和以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 30% 的量的第二脂肪 / 蜡。
30. 权利要求 29 的剂型, 其中所述第一强成膜剂与所述第二强成膜剂相同。
31. 权利要求 29 的剂型, 其中所述第一脂肪 / 蜡与所述第二脂肪 / 蜡相同。
32. 权利要求 29 的剂型, 其中所述第一和第二强成膜剂独立地选自: 天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸类树脂、乙烯类树脂、树脂、甲基丙烯酸酯或虫胶。
33. 权利要求 32 的剂型, 其中所述第一和第二强成膜剂独立地选自: 乙基纤维素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 A 型、氨基甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、甲基丙烯酸共聚物 A 型、甲基丙烯酸共聚物 B

型和虫胶。

34. 权利要求 33 的剂型,其中所述第一和第二强成膜剂是乙基纤维素。

35. 权利要求 29 的剂型,其中所述第一强成膜剂以所述颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量存在。

36. 权利要求 35 的剂型,其中所述第一强成膜剂以所述颗粒的重量计约 15 至约 30% 的量存在。

37. 权利要求 29 的剂型,其中所述第二粘度调节剂选自藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸、明胶、果胶、树胶、聚环氧乙烷、魔芋粉、卡拉胶、黄原胶或其混合物。

38. 权利要求 37 的剂型,其中所述第二粘度调节剂选自:羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素。

39. 权利要求 38 的剂型,其中所述第二粘度调节剂是羟丙基甲基纤维素。

40. 权利要求 29 的剂型,其中所述第二粘度调节剂以所述颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量存在。

41. 权利要求 40 的剂型,其中所述第二粘度调节剂以所述颗粒的重量计约 25 至约 60% 的量存在。

42. 权利要求 29 的剂型,其中所述第一和第二脂肪 / 蜡独立地选自:脂肪酸甘油酯、脂肪酸甘油酯衍生物、蜡或脂肪醇。

43. 权利要求 42 的剂型,其中所述第一和第二脂肪 / 蜡独立地选自:山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、硬脂酰巨甘油酯、巴西棕榈蜡、蜂蜡、微晶蜡和鲸蜡醇。

44. 权利要求 43 的剂型,其中所述第一和第二脂肪 / 蜡是山嵛酸甘油酯。

45. 权利要求 29 的剂型,其中所述第二脂肪 / 蜡以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量存在。

46. 权利要求 29 的剂型,其中所述颗粒不包含第一脂肪 / 蜡,并且第二脂肪 / 蜡以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量存在。

47. 权利要求 29 的剂型,其中所述氢吗啡酮或其盐形式以所述颗粒的重量计约 1 至约 60% 的量存在。

48. 权利要求 29 的剂型,其中所述氢吗啡酮或其盐形式以所述颗粒的重量计约 15 至约 40% 的量存在。

49. 权利要求 29 的剂型,其中所述颗粒还包含抗氧化剂。

50. 权利要求 49 的剂型,其中所述抗氧化剂选自:丁基羟基茴香醚、抗坏血酸、谷胱甘肽、硫辛酸、尿酸、胡萝卜素类、 α -生育酚、硒、白藜芦醇、姜黄、姜黄素、泛醌醇、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯、柠檬酸、延胡索酸、苹果酸、丙酸、磷酸、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钾、甲硫氨酸、异抗坏血酸、油酸乙酯、抗坏血酸钠及其混合物。

51. 权利要求 29 的剂型,其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在。

52. 权利要求 51 的剂型,其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 40 至约 55% 的量存在。

53. 权利要求 29 的剂型,其中所述包衣颗粒包含以所述包衣颗粒的重量计低于约 5% 的水。

54. 权利要求 53 的剂型,其中所述包衣颗粒包含以所述包衣颗粒的重量计低于约 3% 的水。

55. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式;

其中当所述剂型被给药到一组至少 5 个禁食的健康人类时,在所述剂型给药后 2 小时,所述人类中的血氢吗啡酮平均水平为 $C_{\max}$ 平均值的至少约 50%,并且在给药后 24 小时内血氢吗啡酮平均水平维持高于 $C_{\max}$ 平均值的至少约 50%。

56. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式;

其中当所述剂型被给药到一组至少 5 个禁食的健康人类时,在所述剂型给药后 2 小时, $C_{\max}$ 平均值与血浆氢吗啡酮平均水平的比为约 1.0 至约 3.0,并且在 24 小时时 $C_{\max}$ 平均值与血浆氢吗啡酮平均水平的比为约 1.0 至约 3.0。

57. 权利要求 56 的剂型,其中所述在 2 小时和 24 小时时的比独立地为约 1.0 至低于约 2.0。

58. 权利要求 55 或 56 的剂型,其中在人类中测量到的 $T_{\max}$ 中值为约 5 至约 15 小时。

59. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式;

其中当所述剂型被给药到一组至少 5 个同时摄入和不摄入醇的禁食健康人类时,同时摄入醇后的 $C_{\max}$ 平均值与不摄入醇的 $C_{\max}$ 平均值的比为约 0.5 至约 1.8。

60. 权利要求 59 的剂型,其中所述醇以在水中 4、20 或 40%v/v 醇的量给药。

61. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其中所述包衣颗粒包含:

颗粒,其包含以所述颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂、和以所述颗粒的重量计约 0 至约 40% 的量的第一脂肪/蜡;以及

所述颗粒上的包衣,其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在,并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂和以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的第二脂肪/蜡;

其中 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。

62. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 30 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其中所述包衣颗粒包含:

颗粒,其包含以所述颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以所述

颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以所述颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂、和以所述颗粒的重量计约 0 至约 40% 的量的第一脂肪 / 蜡 ; 以及

所述颗粒上的包衣, 其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂、和以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的第二脂肪 / 蜡 ;

其中在 0.1N HCl 和 40% 醇溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。

63. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型, 其包含 :

基质, 其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 25 至约 45% 的量的羟丙基甲基纤维素 ; 以及

包衣颗粒, 其中所述包衣颗粒包含 :

颗粒, 其包含以所述颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的氢吗啡酮、以所述颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的乙基纤维素、以所述颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量的羟丙基甲基纤维素、和以所述颗粒的重量计约 0 至约 20% 的量的山嵛酸甘油酯 ; 以及

所述颗粒上的包衣, 其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 20 至约 50% 的量的乙基纤维素、和以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的山嵛酸甘油酯 ;

其中 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。

64. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型, 其包含 :

基质, 其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 30 至约 45% 的量的羟丙基甲基纤维素 ; 以及

包衣颗粒, 其中所述包衣颗粒包含 :

颗粒, 其包含以所述颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的氢吗啡酮、以所述颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的乙基纤维素、以所述颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量的羟丙基甲基纤维素、和以所述颗粒的重量计约 0 至约 20% 的量的山嵛酸甘油酯 ; 以及

所述颗粒上的包衣, 其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 20 至约 50% 的量的乙基纤维素、和以所述包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的山嵛酸甘油酯 ;

其中在 0.1N HCl 和 40% 醇溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。

65. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型, 其包含 :

基质, 其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 35% 的量的羟丙基甲基纤维素 ; 以及

包衣颗粒, 其中所述包衣颗粒包含 :

颗粒, 其包含以所述颗粒的重量计约 27% 的量的氢吗啡酮、以所述颗粒的重量计约 19 至约 21% 的量的乙基纤维素、和以所述颗粒的重量计约 51 至约 53% 的量的羟丙基甲基纤维素 ; 以及

所述颗粒上的包衣, 其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 45% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 28 至约 32% 的量的乙基纤维素、和以所述包衣颗粒的重量计约 14 至约 16% 的量的山嵛酸甘油酯 ;

其中 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。

66. 一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:

基质,其中所述基质包含以所述剂型的重量计约 35% 的量的羟丙基甲基纤维素;以及包衣颗粒,其中所述包衣颗粒包含:

颗粒,其包含以所述颗粒的重量计约 27% 的量的氢吗啡酮、以所述颗粒的重量计约 19 至约 21% 的量的乙基纤维素、和以所述颗粒的重量计约 51 至约 53% 的量的羟丙基甲基纤维素;以及

所述颗粒上的包衣,其中所述包衣以所述包衣颗粒的重量计约 45% 的量存在,并且其中所述包衣包含以所述包衣颗粒的重量计约 28 至约 32% 的量的乙基纤维素和以所述包衣颗粒的重量计约 14 至约 16% 的量的山嵛酸甘油酯;

其中在 0.1N HCl 和 40% 醇溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。

67. 一种生产上述权利要求 1 至 56 任一项的片剂剂型的方法,所述方法包含:

(1) 将氢吗啡酮或其盐、第一强成膜剂、第二粘度调节剂和任选的脂肪/蜡和/或抗氧化剂在成粒机中、在醇(例如乙醇)存在下成粒,然后碾磨并干燥;

(2) 使用在醇(例如乙醇)溶剂中的第二强成膜剂和第二脂肪/蜡,在流化床中对上述步骤(1)中形成的颗粒进行包衣;

(3) 将在上述步骤(2)中形成的包衣颗粒与第一粘度调节剂和任何赋形剂例如填充剂、润滑剂、着色剂或调味剂混合,以形成掺混物;以及

(4) 使用常规压片机对在步骤(3)中形成的掺混混合物进行压制,以形成片剂。

68. 一种治疗疼痛的方法,所述方法包含向在给药前至少约 8 小时内已进食的患者给药有效量的权利要求 1 至 56 任一项的片剂剂型。

抗滥用制剂

[0001] 与相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 12 月 17 日提交的美国临时专利申请 61/287,515 号的提交日期权益,所述临时专利申请的公开内容在此引为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于每日一次给药的氢吗啡酮的缓释口服剂型。

背景技术

[0004] 氢吗啡酮被给药于患者以降低疼痛。在这些患者的许多人中,成功的疼痛管理需要整日维持一定的氢吗啡酮血液水平。在制药工业中常用的获得可接受的血液水平的一种方式,是提供含有远多于必需量的药物的剂量以获得所需血液水平。在片剂摄入后不久,血液水平在相对短时间内、常常在摄入数小时内(T_{max})得到最大值或 C_{max} ,而后随着身体利用、加工和从血液系统排泄药物,血液水平下降。如果达到的 C_{max} 足够高,并且身体对药物的清除足够慢,则在 4-12 小时或甚至更长时间内血液水平可以不会降低至低于治疗水平。然而,对于像氢吗啡酮这样的药物来说,这是不实用并且效率低的药剂定量系统。此外,由于这种高的初始 API 水平可以引起严重副作用,因此对患者存在风险。

[0005] 给药氢吗啡酮的另一个方法涉及使用延长释放机制。延长释放可以通过许多不同方式来实现,并且可以获得许多不同释药模式。这种策略不仅能够减少每日需要服用药剂的次数,而且可防止人们暴露于可能由不必要的高初始血液水平带来的副作用。

[0006] 通过这种延长的和事实上其他受控释放策略,可以挫败那些试图滥用氢吗啡酮以“爽一下”的人。这些策略主动防止人们获得能够引起欣快或其他生理效应的高血药水平,所述效应是这些人实际追求的,但是被正常患者认为是不想要的或甚至危险的副作用。这样的处方药滥用者已经学会了通过各种给药滥用手段来克服受控释放机制,包括简单地咀嚼延迟释放片剂或使用研钵和研杵将它们研碎用于注射等。克服受控释放包衣的另一种方式是试图将剂型溶解在溶剂例如水或乙醇中。后者可能是特别危险的,因为氢吗啡酮不应与醇一起服用。取决于延迟释放制剂,乙醇或水可以起到溶剂作用,溶解或侵蚀剂型并克服预定的受控释放。得到的材料然后可以一般被药物滥用者口服或通过注射器给药。

[0007] 这样的滥用可能具有相当大范围的后果。例如,癌症患者、具有术后或术前疼痛的患者以及具有来自于关节炎或背伤的慢性疼痛的患者,需要有他们可用的有效药物(例如氢吗啡酮)。然而,滥用的可能性一直为管理者和执法者所关注,因为这些处方药与真正非法的违禁物质相比可以更自由地获得。此外还存在与药物使用相关的社会问题,包括他们的健康护理成本、他们恢复健康的费用、为供给他们的药物嗜好而可能带来的犯罪增加等。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了用于每日一次给药氢吗啡酮的缓释口服剂型。正如本文中所述,延迟释放、例如每日一次的剂量典型地包含较高浓度的药物活性成分。药物活性成分的这种较高浓度使剂型更加危险,特别是如果该剂型当被碾碎、与醇一起服用和 / 或与食物一起

服用时易于突释(在短时间内释放不希望的高浓度活性成分)的情况。因此,对一种或多种药剂突释原因有抗性的剂型,是合乎需要的。

[0010] 本文描述的剂型可以包括具有粘度调节剂的基质和包含氢吗啡酮或其盐形式(例如氢吗啡酮盐酸盐)的包衣颗粒。在某些情形中,本文所述剂型具有的释药模式使得在 500mL 0.1N HCl 中 16 小时后,少于约 85% 的氢吗啡酮被释放。此外,剂型可以具有醇抗性、碾碎抗性和/或对食物效应的抗性。此外,本文所述的剂型具有不受在例如低的酸性 pH 至中性 pH 之间变化的 pH 条件的显著影响的释药模式。剂型还可以对食物效应具有抗性,意味着当剂型与食物一起服用同不与食物一起服用相比时,所述剂型的 C_{max} 的改变不超过 50%、45%、40% 或 35%。本技术领域的普通专业人员将会认识到,对食物效应有抗性的制剂一般更加安全,因为它们的安全性不依赖于患者的顺从性。

[0011] 本文提供了一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:基质,其中所述基质包含以剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含氢吗啡酮或其盐形式例如氢吗啡酮盐酸盐。在某些实施方案中,在 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。在某些实施方案中,在 20 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 90%。

[0012] 在某些实施方案中,在 0.1N HCl 和 40% 醇的溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。在某些实施方案中,在模拟口腔捣碎后 30 分钟从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 50%。

[0013] 在某些实施方案中,当所述剂型被给药于一组至少 5 个禁食健康人类时,在剂型给药后 2 小时所述人类中氢吗啡酮的平均血液水平为 C_{max} 平均值的至少约 50%,并且平均氢吗啡酮血液水平在给药后 24 小时内维持高于 C_{max} 平均值的至少约 50%。在某些实施方案中,当所述剂型被给药于一组至少 5 个禁食健康人类时,在剂型给药后 2 小时 C_{max} 平均值与平均血浆氢吗啡酮水平的比率为约 1.0 至约 3.0,并且在 24 小时 C_{max} 平均值与平均血浆氢吗啡酮水平的比率为约 1.0 至约 3.0。例如,在 2 小时和 24 小时时的比率可以独立地为约 1.0 至小于约 2.0。在某些实施方案中,在人类中测量到的中值 T_{max} 为约 5 至约 15 小时,包括约 8 至约 15 小时。

[0014] 在某些实施方案中,当所述剂型被给药到一组至少 5 个同时摄入和不摄入醇的禁食健康人类时,同时摄入醇后的 C_{max} 平均值与不摄入醇的 C_{max} 平均值的比率为约 0.5 至约 1.8。醇施用量可以是在水中 4、20 或 40%v/v 的醇。

[0015] 粘度调节剂可以选自:藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸、明胶、果胶、树胶、聚环氧乙烷、魔芋粉、卡拉胶、黄原胶或其混合物。例如,粘度调节剂可以是胶凝聚合物,例如天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸酯和聚环氧乙烷。在某些实施方案中,胶凝聚合物选自:羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素。例如,在某些情形中胶凝聚合物可以是羟丙基甲基纤维素。

[0016] 在某些实施方案中,粘度调节剂以剂型的重量计约 25 至约 45% 的量存在。例如,粘度调节剂以剂型的重量计约 30 至约 40% 的量存在。在某些实施方案中,粘度调节剂以剂型的重量计约 33 至约 37% 的量存在。例如,粘度调节剂以剂型的重量计约 35% 的量存在。

[0017] 本文所述的包衣颗粒可以包含颗粒,所述颗粒包含以颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以颗

粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂、和以颗粒的重量计约 0 至约 40% 的第一脂肪 / 蜡 ; 以及颗粒上的包衣, 其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂、和以包衣颗粒的重量计约 10 至约 30% 的量的第二脂肪 / 蜡。

[0018] 所述第一和第二强成膜剂可以独立地选自 : 天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸类树脂、乙烯类树脂、树脂、甲基丙烯酸酯或虫胶。例如, 第一和第二强成膜剂可以独立地选自 : 乙基纤维素、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型、季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 A 型、氨基甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体、甲基丙烯酸共聚物 A 型、甲基丙烯酸共聚物 B 型和虫胶。在某些实施方案中, 第一和第二强成膜剂是乙基纤维素。在某些实施方案中, 第一强成膜剂和第二强成膜剂相同。

[0019] 在某些实施方案中, 第一强成膜剂以颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量存在。例如, 第一强成膜剂可以以颗粒的重量计约 15 至约 30% 的量存在。

[0020] 第二粘度调节剂可以从与上面对第一粘度调节剂所限定的相同的组中选择。例如, 第二粘度调节剂可以选自 : 藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸、明胶、果胶、树胶、聚环氧乙烷、魔芋粉、卡拉胶、黄原胶或其混合物。在某些实施方案中, 第二粘度调节剂选自 : 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素。例如, 第二粘度调节剂可以是羟丙基甲基纤维素。

[0021] 在某些实施方案中, 第二粘度调节剂以颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量存在。例如, 第二粘度调节剂可以以颗粒的重量计约 25 至约 60% 的量存在。

[0022] 第一和第二脂肪 / 蜡可以独立地选自 : 脂肪酸甘油酯、脂肪酸甘油酯衍生物、蜡或脂肪醇。例如, 第一和第二脂肪 / 蜡可以独立地选自 : 山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、硬脂酰巨甘油酯 (steroyl macroglyceride)、巴西棕榈蜡、蜂蜡、微晶蜡和鲸蜡醇。在某些实施方案中, 第一和第二脂肪 / 蜡是山嵛酸甘油酯。在某些实施方案中, 第一脂肪 / 蜡和第二脂肪 / 蜡相同。

[0023] 在某些实施方案中, 第二脂肪 / 蜡以包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量存在。在某些实施方案中, 颗粒不含第一脂肪 / 蜡, 并且第二脂肪 / 蜡以包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量存在。

[0024] 在某些实施方案中, 氢吗啡酮盐是氢吗啡酮盐酸盐。在某些实施方案中, 氢吗啡酮或其盐形式以颗粒的重量计约 1 至约 60% 的量存在。例如, 氢吗啡酮或其盐形式以颗粒的重量计约 15 至约 40% 的量存在。

[0025] 颗粒还可以包含抗氧化剂。抗氧化剂的实例包括丁基羟基茴香醚、抗坏血酸、谷胱甘肽、硫辛酸、尿酸、胡萝卜素类、 α -生育酚、硒、白藜芦醇、姜黄、姜黄素、泛醌醇、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯、柠檬酸、延胡索酸、苹果酸、丙酸、磷酸、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钾、甲硫氨酸、异抗坏血酸、油酸乙酯、抗坏血酸钠及其混合物。

[0026] 颗粒是包衣的, 并且在某些实施方案中, 包衣以包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在。例如, 包衣可以以包衣颗粒的重量计约 40 至约 55% 的量存在。

[0027] 在某些实施方案中, 包衣颗粒包含每包衣颗粒重量低于约 5% 的水。例如, 包衣颗

粒包含每包衣颗粒重量计低于约 3% 的水。

[0028] 本文中还提供了一种用于每日一次给药的缓释口服剂型,其包含:基质,其中所述基质包含以剂型的重量计约 20 至约 60% 的量的粘度调节剂;以及包衣颗粒,其包含:颗粒,其包含以颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂、和以颗粒的重量计约 0 至约 40% 的量的第一脂肪/蜡;以及颗粒上的包衣,其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在,并且其中包衣包含以包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂、和以包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的第二脂肪/蜡。

[0029] 在某些情形中,所述剂型可以包含基质,其中基质包含以剂型的重量计约 25 至约 45% 的量的羟丙基甲基纤维素;以及包衣颗粒,其中所述包衣颗粒包含:颗粒,其包含以颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的氢吗啡酮、以颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的乙基纤维素、以颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量的羟丙基甲基纤维素、和以颗粒的重量计约 0 至约 20% 的量的山嵛酸甘油酯;以及颗粒上的包衣,其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在,并且其中所述包衣包含以包衣颗粒的重量计约 20 至约 50% 的量的乙基纤维素、和以包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的山嵛酸甘油酯。

[0030] 本文中还提供了一种剂型,其包含:基质,其中所述基质包含以剂型的重量计约 35% 的量的羟丙基甲基纤维素;以及包衣颗粒,其中所述包衣颗粒包含:颗粒,其包含以颗粒的重量计约 27% 的量的氢吗啡酮、以颗粒的重量计约 19 至约 21% 的量的乙基纤维素、和以颗粒的重量计约 51 至约 53% 的量的羟丙基甲基纤维素;以及颗粒上的包衣,其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 45% 的量存在,并且其中所述包衣包含以包衣颗粒的重量计约 28 至约 32% 的量的乙基纤维素、和以包衣颗粒的重量计约 14 至约 16% 的量的山嵛酸甘油酯。

[0031] 在某些实施方案中,在 16 小时后从剂型释放的氢吗啡酮低于约 85%。在某些实施方案中,在 0.1N HCl 和 40% 醇的溶液中 2 小时后释放的氢吗啡酮的百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。

[0032] 在下面的附图和描述中提出了本发明的一个或多个实施方案的详细情况。从描述和附图以及权利要求书中,本发明的其他特点、目的和优点将显而易见。

附图说明

[0033] 图 1 是向禁食健康人类对象给药三种缓释氢吗啡酮制剂后血浆氢吗啡酮浓度随时间变化的线图。

[0034] 图 2 是在禁食和进食健康人类对象中给药缓释氢吗啡酮制剂后血浆氢吗啡酮浓度随时间变化的线图。

[0035] 图 3 是在禁食健康人类对象中给药缓释氢吗啡酮制剂并共同给药醇后血清氢吗啡酮浓度随时间变化的线图。

[0036] 图 4 是比较了在禁食健康人类对象中给药缓释氢吗啡酮制剂与共同给药 4% 乙醇后血浆氢吗啡酮浓度随时间变化的线图。

[0037] 图 5 是比较了在禁食健康人类对象中给药缓释氢吗啡酮制剂与共同给药 20% 乙醇后血浆氢吗啡酮浓度随时间变化的线图。

[0038] 图 6 是比较了在禁食健康人类对象中给药缓释氢吗啡酮制剂并共同给药 40% 乙醇

后血浆氢吗啡酮浓度随时间变化的线图。

[0039] 图 7 是比较了在不同 pH 下的溶解介质中从本发明的 32mg 氢吗啡酮制剂释放的氢吗啡酮的百分数随时间变化的线图。

[0040] 图 8 是比较了在不同 pH 下的溶解介质中从本发明的 12mg 氢吗啡酮制剂释放的氢吗啡酮的百分数随时间变化的线图。

[0041] 详细描述

[0042] 本发明提供了用于每日一次给药氢吗啡酮的缓释口服剂型。剂型可以包括具有粘度调节剂的基质和包含氢吗啡酮或其盐形式(例如氢吗啡酮盐酸盐)的包衣颗粒。在某些情形中,本文中所述剂型具有的释药模式使得在 500mL 0.1N HCl 中 16 小时后,少于约 85% 的氢吗啡酮被释放。此外,剂型可以具有醇和 / 或碾碎抗性。此外,本文所述的剂型具有不受例如在低的酸性 pH 至中性 pH 之间变化的 pH 条件的显著影响的释药模式。

[0043] 术语“基质”是指包含分散或捕集在赋形剂连续体、即“基质形成”物质中的含活性物质粒子(例如包衣颗粒)的整体式系统;参见例如 Colombo, P., Santi, P., Siepmann, J., Colombo, G., Sonvico, F., Rossi, A., Luca Strusi, O., 2008. “可溶胀和刚性的基质:使用纤维素醚的受控释放基质”(Swellable and Rigid Matrices:Controlled Release Matrices with Cellulose Ethers.),在《药物剂型:片剂》第二卷《合理的设计和制剂》(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets, Volume 2:Rational Design and Formulation.)第三版中, Augsburger, L. 和 Hoag, S. (主编), Informa Healthcare, New York, London。正如在本文中进一步提出的,包含氢吗啡酮的包衣颗粒被分散在所述基质中。

[0044] 本文提供了一种缓释口服剂型,其包括基质和包含氢吗啡酮或其盐形式的包衣颗粒,所述基质包含以剂型的重量计约 20 至约 60%(例如约 25 至约 60%、约 30 至约 60%、约 20 至约 55%、约 20 至约 50%、约 20 至约 45%、约 20 至约 40%、约 25 至约 45%、约 30 至约 40% 以及约 33 至约 37%)的量的粘度调节剂。在某些实施方案中,粘度调节剂以剂型的重量计约 30 至约 60% 的量存在。在某些实施方案中,粘度调节剂以剂型的重量计约 35% 的量存在。

[0045] 本文描述的剂型可以具有使得在 16 小时后从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 85% 的释药模式。在某些实施方案中,在 20 小时后从剂型释放的氢吗啡酮低于约 90%。氢吗啡酮的释放使用 USP 2 号溶解装置和 500mL 0.1N HCl 溶液作为溶解介质来测量。参见实施例 38。

[0046] 此外,氢吗啡酮在作为溶解介质的 500mL 0.1 HCl 溶液(pH 约 1.2)中的释放,与氢吗啡酮在用冰醋酸调整至适当 pH 的三水乙酸钠缓冲液(pH 约 4.5)或用 1N 氢氧化钠调整至适当 pH 的磷酸二氢钾缓冲液(pH 约 6.8)中的释放没有显著差异。参见图 7 和 8 以及实施例 41。本发明的制剂在不同 pH 水平下的一致的释药模式是有利的,因为它减轻了胃和肠 pH 的患者间和患者内变化性对药物从剂型释放的动力学的影响。

[0047] 在某些实施方案中,在给药于人类后,氢吗啡酮从剂型的释放也可以在 24 小时时间段内表现出血液中氢吗啡酮的快速上升和稳定的水平。例如,当在至少 5 个禁食健康人的组中试验时,氢吗啡酮的平均血液水平在剂型给药 2 小时内能够达到 C_{max} 平均值的至少约 50%,并且平均氢吗啡酮血液水平可以在给药后 24 小时内维持高于 C_{max} 平均值的至少约 50%。在某些情形中,给药后 2 小时, C_{max} 平均值与平均血浆氢吗啡酮水平的比率为约 1.0 至

约 3.0。例如,比率可以为约 1.0 至低于约 2.0。给药后 24 小时, $C_{\max}$ 平均值与平均血浆氢吗啡酮水平的比率为约 1.0 至约 3.0。例如,比率可以为约 1.0 至低于约 2.0。在另一个实例中,当在至少 5 个禁食健康人的组中试验时,中值 $T_{\max}$ 为约 5 至约 15 小时,包括约 8 至约 15 小时(例如约 8 至约 14 小时、约 8 至约 12 小时、约 8 至约 10 小时、约 9 至约 15 小时、约 10 至约 15 小时、约 12 至约 15 小时、约 13 至约 15 小时和约 9 至约 12 小时)。向人类对象给药后氢吗啡酮的释放可以使用本技术领域的专业人员已知的方法来测量。例如,人类血浆样品中氢吗啡酮的浓度可以使用已确认的带有串联质谱检测的高效液相色谱法(LC-MS/MS)来测量。

[0048] 剂型可以是醇抗性的。对醇的抗性使用 USP 2 号溶解装置(桨叶)在 37°C 下测量,并使用 500mL 0.1N HCl 溶液(正常溶解)或 0.1N HCl 和 40% 乙醇溶液(药剂突释溶解)作为溶解介质。对于本文中所述的醇抗性制剂来说,在 0.1N HCl 和 40% 乙醇的溶液中 2 小时后,氢吗啡酮的释放百分数与在不含醇的 0.1N HCl 溶液中释放的氢吗啡酮的百分数相比高出不超过 10 个百分点。例如,如果剂型在不含醇的 0.1N HCl 溶液中 2 小时后释放 20% 的氢吗啡酮,那么本文所述的醇抗性剂型在含有 0.1N HCl 和 40% 乙醇的溶液中释放不超过 30% 的氢吗啡酮。参见实施例 38。

[0049] 在某些实施方案中,当在至少 5 个有和没有同时摄入本文所述剂型和醇(4、20 和 40%v/v)的禁食健康人的组中试验时,同时摄入醇后的 $C_{\max}$ 平均值与不摄入醇的 $C_{\max}$ 平均值的比率为约 0.5 至约 1.8 (例如约 1.0 至约 1.8)。向人类对象给药后氢吗啡酮的释放可以使用本技术领域的专业人员已知的方法来测量。例如,人类血浆样品中氢吗啡酮的浓度可以使用已确认的带有串联质谱检测的高效液相色谱法(LC-MS/MS)来测量。

[0050] 在某些实施方案中,本文所述的剂型可以具有碾碎抗性。碾碎抗性使用被设计用于模拟口腔捣碎的技术来测量。这样的方法包含将剂型片剂置于陶瓷研钵(外径 13cm)中。然后使用研杵竖直向下在片剂上施力直到它碎裂。使用 360° 圆形运动将碾碎的片剂进一步碾碎,在整个过程中施加向下的力。将圆形碾碎运动重复 11 次(总共 12 次敲击)。将得到的粉末转移至溶解容器中,以测量体外药物释放。在 500mL 0.1N HCl 溶解介质中获得碾碎片剂样品的体外释药模式。使用 USP2 号装置(桨叶)在 37°C 下以 50rpm 搅拌样品。在溶解介质中 30 分钟后,碾碎抗性剂型表现出从所述剂型释放的氢吗啡酮低于约 50%。参见实施例 38。

[0051] 该剂型可以对食物效应具有抗性。对食物效应的抗性使用在本文中提供的实施例 41 中描述的方法来测量。总的来说,通过将来自于禁食对象的药物动力学参数与在给药前进食标准饮食的对象的药物动力学参数进行比较,来鉴定对食物效应的抗性。在某些情形中,标准饮食可以是高脂肪(即约 50% 的卡路里来自于脂肪)、高糖或任何其他标准饮食。对食物效应有抗性的剂型(即禁食和进食状态相比药物动力学参数的变化百分数)当与其他剂型相比时,将在各种不同时间点处显示出药物动力学参数例如 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 或 AUC 的较小的变化百分数。例如,在下面实施例 41 中描述和测试的制剂,在进食和禁食数据之间显示出 0% 的 $T_{\max}$ 变化,而在下面实施例 40 中测试的制剂,在进食和禁食数据之间显示出约 60% 的 $T_{\max}$ 变化。因此,在实施例 41 中所示的制剂对食物效应更具抗性。在某些情况下,取决于制剂及其对食物效应的抗性, $T_{\max}$ 的变化百分数将小于 50%、45%、40%、35%、30%、20%、15%。

[0052] 在某些实施方案中,如本文中所述,当在至少 5 个禁食健康人的组中试验并与至

少 5 个进食健康人的组进行比较时, $C_{\max}$ 平均值的变化百分数低于约 50%、45%、40%、30%、25%、20% 或 15%。同样地, 当对进食和禁食数据进行比较时, 在特定时间点处 AUC 的变化百分数可以表现出低于 50%、45%、40%、35%、30%、20% 或 15% 的变化。人类血浆样品中的氢吗啡酮浓度使用已确认的带有串联质谱检测的高效液相色谱法 (LC-MS/MS) 来测量。

[0053] 本文描述的剂型表现出一种或多种上述药物动力学和捣碎抗性特征。

[0054] 本文所述的粘度调节剂, 是在以 2%w/w (以干物质计) 的浓度溶解或分散在水性溶液或分散液(例如水) 中之后, 产生当使用在对于羟丙甲基纤维素的 USP 33 专论(在此引为参考)中描述的分析方法在 20°C ($\pm 0.2^\circ\text{C}$) 下测量时粘度为约 100 至约 200,000mPa·s (例如 4,000 至 175,000mPa·s 以及 75,000 至 140,000mPa·s) 的溶液 / 分散液的材料。粘度调节剂的实例包括藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚丙烯酸(例如卡波姆)、明胶、果胶、树胶(例如阿拉伯胶、黄耆树胶、黄原胶、和瓜尔胶)、聚环氧乙烷、魔芋粉、卡拉胶、或其混合物。在某些实施方案中, 粘度调节剂是天然或合成的纤维素例如羟丙基甲基纤维素。在某些实施方案中, 粘度调节剂是胶凝聚合物。胶凝聚合物可以包括天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸酯和聚环氧乙烷。实例包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素。在某些实施方案中, 胶凝聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。

[0055] 一种或多种粘度调节剂可以用在颗粒、颗粒上的包衣、和基质中。正如本文所述, 在某些实例中, 基质含有至少一种粘度调节剂和低于 5%、4%、3%、2% 或 1% 的脂肪 / 蜡。这样的基质可以显示出对食品效应的抗性。

[0056] 当在剂型中使用 HPMC 时, HPMC 可以具有不同的甲基与羟丙基取代百分比率, 其范围包括 A 型中的 30:0、E 型中的 29:8.5、F 型中的 28:5、K 型中的 22:8, 这些类型都可以从 DOW Chemical Company, Midland, Mich. 获得, 或者使用可以从其他供应商例如 Aqualon 获得的任何其他 HPMC 聚合物。

[0057] 本文所述剂型的包衣颗粒包括包含氢吗啡酮或其盐形式的颗粒和所述颗粒上的包衣。在某些实施方案中, 包衣颗粒可以包含颗粒和所述颗粒上的包衣, 其中所述颗粒包含以颗粒的重量计约 0.1 至约 90% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第一强成膜剂、以颗粒的重量计约 1 至约 90% 的量的第二粘度调节剂和以颗粒的重量计约 0 至约 40% 的量的第一脂肪 / 蜡, 其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 20 至约 80% 的量存在, 并且其中所述包衣包含以包衣颗粒的重量计约 10 至约 50% 的量的第二强成膜剂和以包衣颗粒的重量计约 0 至约 30% 的量的第二脂肪 / 蜡。

[0058] 氢吗啡酮可以作为中性化合物或作为盐形式(例如氢吗啡酮盐酸盐) 存在于剂型中。当在本文中使用, 提到氢吗啡酮包括氢吗啡酮及其盐、特别是氢吗啡酮盐酸盐。本技术领域的专业人员将了解如何制备和选择适合的盐形式, 例如在 P. H. Stahl 和 C. G. Wermuth 的《药物盐手册: 性质、选择和使用》(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use) (Wiley-VCH 2002) 中所述。在某些实施方案中, 氢吗啡酮或其盐形式以颗粒的重量计约 1 至约 60% 的量存在。在某些实施方案中, 氢吗啡酮或其盐形式以颗粒的重量计约 20 至约 50% 的量存在。在某些实施方案中, 氢吗啡酮或其盐形式以颗粒的重量计约 20 至约 35% 的量存在。

[0059] 强成膜剂是一类聚合物, 其至少微溶、优选可溶于醇并至多微溶于水, 并

形成干燥的 3-mil 膜,其抗张强度当通过适合的抗张强度测量设备例如由 Texture Technologies, Brookfield, Lloyd Instruments 制造的质地分析仪等测量时不低于 1000lb/in²。例如,强成膜剂可以选自天然和合成淀粉、天然和合成纤维素、丙烯酸类树脂、乙烯类树脂和树脂。在某些实施方案中,强成膜剂选自乙基纤维素;聚乙酸乙烯酯;(甲基)丙烯酸酯共聚物例如季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型(Eudragit RS);季胺基甲基丙烯酸酯共聚物 A 型(Eudragit RL);氨基甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit E);丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体(Eudragit NE);甲基丙烯酸共聚物 A 型(Eudragit L);甲基丙烯酸共聚物 B 型(Eudragit S);以及虫胶。在某些情况下,第一和第二强成膜剂相同。

[0060] 在某些实施方案中,强成膜剂是天然或合成的纤维素例如乙基纤维素(EC)。乙基纤维素是惰性疏水聚合物,并基本上无味、无嗅、无色、无卡路里,并且在生理上惰性。有许多类型的乙基纤维素可以使用,只要它们满足本文中讨论的其他要求例如醇溶性即可。所使用的乙基纤维素可以具有不同的乙氧基含量,例如被描述为 N 型的具有 48.0-49.5%,被描述为 T 型的具有 49.6-51.5%,被描述为 X 型的具有 50.5-52.5%,所有均可以从 Aqualon, Hercules Research Center, Wilmington, Del 获得。

[0061] 所使用的乙基纤维素可以具有不同分子量,例如包括 N 型的 EC 聚合物,其在甲苯:乙醇(80:20)中形成 5%w/w 溶液,粘度范围为:被称为 N7 的为 5.6-8.0 厘泊(cps),被称为 N10 的为 8.0-11cps,被称为 N14 的为 12-16cps,被称为 N22 的为 18-24cps,被称为 N50 的为 40-52cps,被称为 N100 的为 80-105cps。所使用的乙基纤维素也可以包括每个葡萄糖酐单元不同的乙氧基取代度,例如 X 型的 2.65-2.81。N 型的该值为 2.46-2.58。

[0062] 在某些实施方案中,第一强成膜剂以颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量存在。例如,第一强成膜剂可以以颗粒的重量计约 15 至约 30% 的量存在。在某些情况下,第二强成膜剂以包衣颗粒的重量计约 20 至约 50% 的量存在。例如,第二强成膜剂可以以包衣颗粒的重量计约 25 至约 40% 的量存在。

[0063] 在某些实施方案中,第二粘度调节剂与在剂型的基质中使用的粘度调节剂相同。在某些情形中,第二粘度调节剂是羟丙基甲基纤维素。在某些实施方案中,第二粘度调节剂以颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量存在。在某些实施方案中,第二粘度调节剂以颗粒的重量计约 25 至约 60% 的量存在。

[0064] 在本文中使用的脂肪/蜡一般是疏水的,并在室温(25℃)下为固体。脂肪是基于脂肪酸的化合物,通常具有约 6 或以下(例如 4 或以下、2 或以下)的亲水/亲脂平衡值(HLB),并且还具有至少 30℃(例如至少 40℃、至少 50℃)的熔点。在一个实施方案中,脂肪具有约 6 或以下的 HLB 以及至少约 30℃ 的熔点。在另一个实施方案中,它具有约 4 或以下的 HLB 和至少约 40℃ 的熔点。在另一个实施方案中,脂肪具有约 2 或以下的 HLB 和至少 50℃ 的熔点。脂肪、包括脂肪酸和脂肪酸酯,可以是取代或未取代的、饱和或不饱和的。在某些情形中,它们具有至少约 14 的链长。脂肪酸酯可以包括与醇类、二醇类或甘油结合的脂肪酸基团。对于甘油来说,甘油可以是单、二和三脂肪酸取代的甘油或其混合物。也可以使用触变性脂肪/蜡。

[0065] 适合的脂肪成分包括但不限于脂肪酸甘油酯、脂肪酸甘油酯衍生物、蜡和脂肪醇,例如山嵛酸甘油酯(COMPRITOL®)、棕榈酸硬脂酸甘油酯(PRECIROL®)、硬脂酰巨甘油酯(GELUCIRE® 50/13)。在某些实施方案中,脂肪/蜡是山嵛酸甘油酯。

[0066] 蜡非常复杂并难以分类。参见 Kirk-Othmer 《化学技术大全》(Encyclopedia of Chemical Technology) (第四版, 1998) Vol. 25pp. 614-26, 其文本在此引为参考。它们通常满足前面对脂肪所描述的标准(例如 HLB 为约 6 或以下并且熔点为至少约 30℃, HLB 为约 4 或以下并且熔点为至少约 40℃, HLB 为约 2 或以下并且熔点为至少 50℃), 但是也可以使用不满足这些标准的蜡。蜡包括但不限于昆虫和动物蜡、植物蜡、矿物蜡、石油蜡和合成蜡。例如蜂蜡、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、蒙旦蜡、小冠巴西棕榈蜡、米糠蜡、霍霍巴蜡、微晶蜡、鲸蜡酯蜡、阴离子型乳化蜡、非离子性乳化蜡和石蜡。在一个实施方案中, 脂肪 / 蜡是甘油的脂肪酸酯。例如, 甘油的脂肪酸酯可以是山嵛酸甘油酯。

[0067] 本发明中使用的脂肪 / 蜡可以熔融形式使用。然而, 已发现, 即使作为通常为固体、未熔融的形式例如在室温下相对小的粒子使用时, 它们也能提供熔融材料的一些优点, 如果不是所有优点的话。可以使用允许颗粒或包衣正确形成并提供所需性质的任何可用粒度。在某些实施方案中, 第一和第二脂肪 / 蜡相同。在某些情形中, 第一脂肪 / 蜡可以颗粒的重量计约 0 至约 20% 的量存在。在某些实施方案中, 第二脂肪 / 蜡以包衣颗粒的重量计约 5 至约 30% 的量存在。例如, 第二脂肪 / 蜡可以包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量存在。在某些实施方案中, 脂肪 / 蜡可以存在于颗粒的包衣中, 但不存在于颗粒的芯中。

[0068] 在某些实施方案中, 颗粒还包括稳定剂例如抗氧化剂。抗氧化剂可以选自丁基羟基茴香醚、抗坏血酸、谷胱甘肽、硫辛酸、尿酸、胡萝卜素类、 α -生育酚、硒、白藜芦醇、姜黄、姜黄素、泛醌醇、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯、柠檬酸、延胡索酸、苹果酸、丙酸、磷酸、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钾、甲硫氨酸、异抗坏血酸、油酸乙酯、抗坏血酸钠及其混合物。在某些实施方案中, 抗氧化剂以颗粒的重量计约 0.001 至约 1% (例如约 0.005 至约 0.2%、约 0.01 至约 0.2%) 的量存在。在某些实施方案中, 抗氧化剂以颗粒的重量计约 0.05% 的量存在。

[0069] 抗氧化剂可以有助于剂型的稳定性。具体来说, 抗氧化剂可以保护剂型免于由氧化引起的降解。在某些实施方案中, 在剂型中使用抗氧化剂伴有在制造过程中除去水分。因此, 在某些实施方案中, 包衣颗粒包含每包衣颗粒的重量低于约 5% 的水。例如, 包衣颗粒可以具有每包衣颗粒的重量低于约 3% 的水。在某些情形中, 在颗粒加工中可以用有机溶剂代替水。例如可以使用醇例如乙醇或丙酮。

[0070] 术语“包衣”的意义涵盖基本上包围着颗粒并提供一些附加功能的材料, 所述功能例如但不限于掩味、储存稳定性、降低反应性、受控释放和 / 或抗滥用性。在某些实施方案中, 包衣以包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在。例如, 包衣可以包衣颗粒的重量计约 40 至约 60%、包括约 45% 的量存在。

[0071] 在某些实施方案中, 本文所述用于每日一次给药的缓释口服剂型包含基质和包衣颗粒, 其中所述基质包含以剂型的重量计约 20 至约 60%、例如以剂型的重量计约 30 至约 60%、包括约 35wt% 的量的羟丙基甲基纤维素, 其中所述包衣颗粒包含颗粒和颗粒上的包衣, 其中所述颗粒包含以颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的氢吗啡酮或其盐形式、以颗粒的重量计约 10 至约 60% 的量的乙基纤维素、以颗粒的重量计约 10 至约 70% 的量的羟丙基甲基纤维素和以颗粒的重量计约 0 至约 20% 的量的山嵛酸甘油酯, 其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 30 至约 70% 的量存在, 并且其中包衣包含以包衣颗粒的重量计约 20 至约 50% 的量的乙基纤维素和以包衣颗粒的重量计约 10 至约 25% 的量的山嵛酸甘油酯。

[0072] 在另一个实施方案中,缓释口服剂型包含基质和包衣颗粒,其中所述基质包含以剂型的重量计约 35% 的量的羟丙基甲基纤维素,其中所述包衣颗粒包含颗粒和颗粒上的包衣,其中所述颗粒包含以颗粒的重量计约 27% 的量的氢吗啡酮盐酸盐、以颗粒的重量计约 19 至约 21% 的量的乙基纤维素和以颗粒的重量计约 51 至约 53% 的量的羟丙基甲基纤维素,其中所述包衣以包衣颗粒的重量计约 40、45、50 或 60% 的量存在,并且其中所述包衣包含以包衣颗粒的重量计约 28 至约 32% 的量的乙基纤维素,以及以包衣颗粒的重量计约 10 至约 20%、包括以包衣颗粒的重量计约 14 至约 16% 的量的山嵛酸甘油酯。

[0073] 本文中描述的包衣颗粒和剂型可以使用本技术领域已知的方法来制备,参见例如美国公布 2008/0311205 号,在此引为参考。一般来说,将氢吗啡酮或其盐形式配制在富含聚合物的颗粒中,在所述颗粒上施加聚合物包衣。随后将包衣颗粒与粘度调节剂混合。

[0074] 在某些实施方案中,除了包衣粒子和基质中的粘度调节剂之外,剂型还可以包括至少一种其他成分或赋形剂。所述其他成分或赋形剂可以包括但不限于掩味剂、粘合剂、填充剂、糖、人造甜味剂、聚合物、调味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、生物或粘膜附着剂、表面活性剂、缓冲剂和崩解剂。这些成分中的任一种或多种的量将随着包衣的量、颗粒的尺寸、剂型的形状、剂型的形式、所用成分的数量、所用成分的具体混合物、配制药剂的剂型的数量、每剂的氢吗啡酮的量等而变。设想的任何组合或量都足以生产具有所述释药模式和 / 或所提供的抗捣碎性的剂型。

[0075] “掩味剂”包括本技术领域已知被用作掩味剂的任何物质。其实例包括 Eudragit E-100、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、虫胶、玉米蛋白、卡波姆、脂肪、蜡、甘油单酯、二酯、三酯、compritol、precirrol、gelucires、泊洛沙姆、改性壳聚糖、卡拉胶、偏苯三酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物包括 Eudragit L 100、S 100、L30D-55、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯(PVAP)。掩味剂可以使用常规量,例如以总剂型的重量计约 0 至约 50% (例如以总剂型的重量计约 5 至约 40%,以总剂型的重量计约 10 至约 30%) 的量。

[0076] 粘合剂可用于为粉末添加内聚性,并提供必需的粘合以形成可以压制成硬质片剂的颗粒,所述硬质片剂具有可接受的机械强度以抵抗随后的加工或运输和操作。粘合剂的实例包括阿拉伯胶、黄耆树胶、明胶、淀粉(改性或未改性的)、纤维素材料例如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠、藻酸及其盐、硅酸镁铝、聚乙二醇、瓜尔胶、多糖酸、膨润土、糖、转化糖等、脂肪、蜡、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯和其他基于丙烯酸和乙烯的聚合物。粘合剂可以常规量、例如以总剂型的重量计约 0 至约 50% (例如以总剂型的重量计约 2 至约 10%) 的量使用。

[0077] 填充剂可以包括甘露糖醇、右旋糖、山梨糖醇、乳糖、蔗糖和碳酸钙。填充剂可以常规量、例如以总剂型的重量计约 0 至约 90% (例如以总剂型的重量计约 10 至约 50%) 的量使用。在某些实施方案中,填充剂可以是糖。例如糖、糖醇、酮糖、单糖、多糖、寡糖等,以及纤维素和改性纤维素。

[0078] 糖类也可以包括直接压制和 / 或非直接压制糖类。非直接压制糖类包括但不限于右旋糖、甘露糖醇、山梨糖醇、海藻糖、乳糖和蔗糖。这些糖类一般作为直接压制糖——即已被改性以增加其可压缩性和 / 或流动性的糖——或非直接压制糖存在,所述非直接压制

糖不具有足够的可流动性和 / 或可压缩性以使其能够不需某些种类的添加物、例如但不限于增加流动的助流剂、增加流动和 / 或可压缩性的成粒剂等即可用于高速加工和多片剂压制。尽管没有限定,但有时非直接压制糖的至少约 90% 的粒子小于约 200 微米,更优选 80% 的粒子小于约 150 微米。

[0079] 以总剂型的重量计,糖类的总量可以在约 0 至约 90% (例如约 5 至约 75%,约 10 至 50%) 的范围内。其他可以使用的非碳水化合物助流剂和填充剂包括例如二水合或无水磷酸氢二钙、磷酸三钙、碳酸钙、无水或水合硫酸钙和三水乳酸钙。非碳水化合物稀释剂和填充剂可以使用以总剂型的重量计约 0 至约 90% (例如约 5 至约 75%,约 10 至约 50%) 的量。

[0080] 人造甜味剂可以包括糖精、阿斯巴甜、三氯半乳糖、纽甜和丁磺氨钾。人造甜味剂可以使用常规量,例如以总剂型的重量计约 0.1 至约 2% 的量。

[0081] 调味剂可以包括合成调味油和调味香料和 / 或天然油类、来自植物、叶、花、果实等的提取物及其组合。例如桂皮油、冬青油、胡椒薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油和肉桂油。可用作调味剂的还有香草,柑橘油,包括柠檬、橙子、香蕉、葡萄、酸柠檬和葡萄柚,以及水果香精,包括苹果、梨、桃、草莓、覆盆子、樱桃、李、菠萝、杏等。

[0082] 调味剂可以使用常规量,例如以剂型的重量计约 0.01 至约 3% (例如以剂型的重量计约 0.1 至约 2.5%、以剂型的重量计约 0.25 至约 2%) 的量。

[0083] 着色剂可以包括二氧化钛、氧化铁例如红或黄氧化铁和适用于食品的染料例如被称为 FD&C 染料的染料,以及天然着色剂例如葡萄皮提取物、甜菜红粉末、 β -胡萝卜素、胭脂树红、胭脂红、姜黄和辣椒色素。着色剂可以使用常规量,例如以总剂型的重量计约 0.001 至约 1% 的量。

[0084] 润滑剂可以包括固有或外来润滑剂。固有润滑剂可以包括硬脂酸的镁、钙、锌盐、加氢和部分加氢的植物油、动物脂肪、聚乙二醇、聚氧化乙烯单硬脂酸酯、滑石、轻矿物油、氧化镁等。润滑剂可以使用常规量,例如以剂型的重量计约 0.1 至约 5% (例如约 0.25 至约 2.5%、约 0.5 至约 2%) 的量。

[0085] 表面活性剂可以包括但不限于各种级别的下述可商购产品: **Arlacel®**、**Tween®**、**Capmul®**、**Centrophase®**、**Cremophor®**、**Labrafac®**、**Labrafil®**、**Labrasol®**、**Myverol®**、**Tagat®**以及任何无毒性短链和中链醇类。表面活性剂可以使用常规量,例如以剂型的重量计约 0.01 至约 5% 的量(例如约 0.1 至约 2% 的量)。

[0086] 缓冲剂可以包括任何弱酸或弱碱,或优选任何对胃肠粘膜无害的缓冲系统。它们包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、碳酸钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠以及等效的钾盐。缓冲剂可以使用常规量、例如以剂型的重量计约 0.1 至约 10% (例如约 1 至约 5%) 的量。

[0087] 剂型还可以含有少量无毒物质,例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等,例如乙酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸钠、油酸三乙醇胺、月桂基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、聚环氧乙烷失水山梨糖醇脂肪酸酯。

[0088] 当在本文中使用时,“剂型”是片剂、胶囊、囊片、袋剂、粉剂或已知用于药物口服给药的其他固体。它一般从本文所述的混合物制成,并通常被成形(例如以片剂)为医生或患者用于给药的形式。

[0089] 剂型可以提供成各种形状和尺寸。在某些实施方案中,剂型采取能够口服给药并

提供治疗量的氢吗啡酮的尺寸。一般来说,这样的剂型在任一方向上小于 1.5 英寸,更优选小于 1 英寸,最优选小于 0.75 英寸。形状包括但不限于圆形并具有两个平坦或凸起的面、胶囊形(囊片)、菱形、三角形、矩形、六边形、五边形、心形、动物形片剂例如兔子、大象等。剂型可以具有任何尺寸和形状,但优选为避免碾碎或滥用的尺寸和形状。

[0090] 剂型被配制成用于每日一次给药。剂型中存在的氢吗啡酮的量可以在约 2mg 至约 70mg 之间变化(例如 2mg、4mg、8mg、12mg、16mg、24mg、32mg 和 64mg)。该剂型可用于在需要长期连续全天缓解疼痛的患者中管控持续性中度至重度疼痛。

[0091] 在某些实施方案中,片剂可以具有约 20-300 牛顿的硬度。

[0092] 片剂可以通过直接压制、湿法成粒、干法成粒然后包衣和压片或任何其他片剂制造技术来制造。参见例如美国专利 5,178,878、5,223,264 和 6,024,981 号,其在此引为参考。

[0093] 实施例

[0094] 实施例 1-32mg 氢吗啡酮制剂

[0095] 表 1、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	46.60
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	26.40
乙基纤维素	17.00
Compritol (山嵛酸甘油酯)	10.00
<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
<u>剂型</u>	
材料	% w/w
包衣颗粒	35.04
乳糖一水合物	44.46
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
硬脂酸镁	0.50

[0098] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素、compritol 和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素的 10% 水 - 乙醇 (30:70) 溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机 (granumill) 中磨碎,最后干燥。

[0099] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不是基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 82N 的平均硬度。

[0100] 实施例 2-32mg 氢吗啡酮制剂

[0101] 表 2、

[0102]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	46.60
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	36.40
	乙基纤维素	17.00
[0103]	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
[0104]	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	34.33
	乳糖一水合物	45.17
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
	硬脂酸镁	0.50

[0104] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素、compritol 和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素的 10% 水 - 乙醇 (30:70) 溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长

提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0105] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 88N 的平均硬度。

[0106] 实施例 3-32mg 氢吗啡酮制剂

[0107] 表 3、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	46.60
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	36.40
乙基纤维素	17.00
<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
[0108] 未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
<u>剂型</u>	
材料	% w/w
包衣颗粒	34.33
乳糖一水合物	45.17
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
硬脂酸镁	0.50

[0109] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素、compritol 和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素的 10% 水 - 乙醇 (30:70) 溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0110] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 66N 的平均硬度。

[0111] 实施例 4 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0112] 表 4、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	26.90
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	50.30
乙基纤维素	22.80
<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
硬脂酸镁	16.67
<u>剂型</u>	
材料	% w/w
包衣颗粒	64.52
乳糖一水合物	14.98
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
硬脂酸镁	0.50

[0114] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素、compritol 和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素的 10% 水 - 乙醇 (30:70) 溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0115] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 / 硬脂酸镁混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形

掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 36N 的平均硬度。

[0116] 实施例 5 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0117] 表 5、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
α -生育酚	0.05

[0118]

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	58.39
乳糖一水合物	21.11
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
硬脂酸镁	0.50

[0119]

[0120] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和 α -生育酚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0121] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续

掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 58N 的平均硬度。

[0122] 实施例 6-32mg 氢吗啡酮制剂

[0123] 表 6、

[0124]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
[0125]	丁基羟基茴香醚	0.05
	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	60.61
	乳糖一水合物	18.89
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
	硬脂酸镁	0.50

[0126] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0127] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理

论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 62N 的平均硬度。

[0128] 实施例 7-12mg 氢吗啡酮制剂

[0129] 表 7、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritrol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	22.90
乳糖一水合物	16.60
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	60.00
硬脂酸镁	0.50

[0131] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0132] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritrol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为

400mg,并具有 152N 的平均硬度。

[0133] 实施例 8 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0134] 表 8、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	40.71
乳糖一水合物	8.79
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	50.00
硬脂酸镁	0.50

[0136] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0137] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。1/2 英寸圆形片剂重为 600mg,并具有 97N 的平均硬度。

[0138] 实施例 9 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0139] 表 9、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

[0140]

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	45.00
乙基纤维素	36.67
Compritol (山嵛酸甘油酯)	18.33

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	44.08
乳糖一水合物	20.42
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0141]

[0142] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0143] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 55% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量计,而不基于理论含量计。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 138N 的平均硬度。

[0144] 实施例 10-32mg 氢吗啡酮制剂

[0145] 表 10、

[0146]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
	乙基纤维素	42.95
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	10.00
[0147]	丁基羟基茴香醚	0.05
	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	45.00
	乙基纤维素	36.67
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	18.33
	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	54.70
	乳糖一水合物	9.80
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
	硬脂酸镁	0.50

[0148] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素、compritol 和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0149] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 55% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量计。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x0.275 英寸)重为 500mg,并具有 56N 的平均硬度。

[0150] 实施例 11 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0151] 表 11、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
乙基纤维素	42.95
Compritol (山嵛酸甘油酯)	10.00
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	45.00
乙基纤维素	36.67
Compritol (山嵛酸甘油酯)	18.33

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	54.7
乳糖一水合物	9.80
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0153] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素、compritol 和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0154] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 55% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。5/16 英寸圆形片剂重为 187.5mg,并具有 23N 的平均硬度。

[0155] 实施例 12 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0156] 表 12、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

[0157]

<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

<u>剂型</u>	
材料	% w/w
包衣颗粒	15.27
乳糖一水合物	36.73
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	47.50
硬脂酸镁	0.50

[0158]

[0159] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0160] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 241N 的平均硬度。

[0161] 实施例 13-12mg 氢吗啡酮制剂

[0162] 表 13、

[0163]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
[0164]	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritrol (山嵛酸甘油酯)	16.67
[0164]	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	15.27
	乳糖一水合物	24.23
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	60.00
[0165]	硬脂酸镁	0.50

[0165] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0166] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritrol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 239N 的平均硬度。

[0167] 实施例 14 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0168] 表 14、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05
<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
<u>剂型</u>	
材料	% w/w
包衣颗粒	15.27
乳糖一水合物	24.23
Celpheres CP-203	25.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0170] 颗粒在高剪切成粒机中制造, 在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液, 同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值, 为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎, 最后干燥。

[0171] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中, 使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣, 提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V- 掺混机中与乳糖、羟丙基甲基纤维素和 Celpheres CP-203 混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁, 并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量, 而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制, 以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制, 以形成片剂。胶囊形片剂 (0.625x 0.275 英寸) 重为 600mg, 并具有 156N 的平均硬度。

[0172] 实施例 15 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0173] 表 15、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

[0174]

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	37.56

[0175]

乳糖一水合物	27.02
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	34.92
硬脂酸镁	0.50

[0176] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0177] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 48N 的平均硬度。

[0178] 实施例 16-12mg 氢吗啡酮制剂

[0179] 表 16、

[0180]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
[0181]	丁基羟基茴香醚	0.05
	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
[0182]	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	14.08
	乳糖一水合物	25.31
[0183]	微晶纤维素 (Avicel PH 113)	25.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.01
	颜料	0.10
	硬脂酸镁	0.50

[0182] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0183] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将颜料和 Avicel PH 113 在 V 形掺混机中掺混 15 分钟并磨碎。将磨碎的掺混物与包衣颗粒、乳糖和羟丙基甲基纤维素掺混 30 分钟。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒

的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 154N 的平均硬度。

[0184] 实施例 17 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0185] 表 17、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	55.00
乙基纤维素	30.00
Compritol (山嵛酸甘油酯)	15.00

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	38.36
乳糖一水合物	26.10
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.06
硬脂酸镁	0.50

[0187] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0188] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 45% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理

论含量计。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.5000x 0.3125 英寸)重为 600mg,并具有 61N 的平均硬度。

[0189] 实施例 18 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0190] 表 18、

<u>未包衣颗粒</u>		
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
	丁基羟基茴香醚	0.05
<u>包衣颗粒</u>		
[0191]	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
	剂型	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	22.90
	乳糖一水合物	36.60
[0192]	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	40.00
	硬脂酸镁	0.50

[0193] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0194] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为

400mg,并具有 128N 的平均硬度。

[0195] 实施例 19-12mg 氢吗啡酮制剂

[0196] 表 19、

[0197]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
[0198]	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
[0199]	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	22.90
	乳糖一水合物	26.60
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	50.00
[0200]	<u>硬脂酸镁</u>	
	硬脂酸镁	0.50

[0199] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0200] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 143N 的平均硬度。

[0201] 实施例 20-32mg 氢吗啡酮制剂

[0202] 表 20、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	61.07
乳糖一水合物	8.43
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	30.00
硬脂酸镁	0.50

[0204] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0205] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。3/8 英寸圆形片剂重为 400mg,并具有 89N 的平均硬度。

[0206] 实施例 21 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0207] 表 21、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

[0208]

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	40.71
乳糖一水合物	28.79
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	30.00
硬脂酸镁	0.50

[0209] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0210] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。1/2 英寸圆形片剂重为 600mg,并具有 80N 的平均硬度。

[0211] 实施例 22 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0212] 表 22、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
[0213] 丁基羟基茴香醚	0.05
<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
<u>剂型</u>	
材料	% w/w
[0214] 包衣颗粒	40.71
乳糖一水合物	18.79
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	40.00
硬脂酸镁	0.50

[0215] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0216] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。1/2 英寸圆形片剂重为 600mg,并具有 92N 的平均硬度。

[0217] 实施例 23-32mg 氢吗啡酮制剂

[0218] 表 23、

[0219]

未包衣颗粒

材料	% w/w
----	-------

氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

[0220]

包衣颗粒

材料	% w/w
----	-------

未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
----	-------

包衣颗粒	40.71
乳糖一水合物	23.79
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0221] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0222] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 161N 的平均硬度。

[0223] 实施例 24 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0224] 表 24、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
[0225] 未包衣颗粒	40.00
乙基纤维素	40.00
Compritol (山嵛酸甘油酯)	20.00

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	45.98
乳糖一水合物	18.52
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0226] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0227] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素/Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 60% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 135N 的平均硬度。

[0228] 实施例 25 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0229] 表 25、

[0230]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
	乙基纤维素	42.95
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	10.00
	丁基化羟基茴香醚	0.05

[0231]	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	60.00
	乙基纤维素	26.67
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	13.33

[0232]	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	41.03
	乳糖一水合物	23.47
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
	硬脂酸镁	0.50

[0232] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0233] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 40% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 500mg,并具有 85N 的平均硬度。

[0234] 实施例 26-12mg 氢吗啡酮制剂

[0235] 表 26、

[0236]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
	丁基羟基茴香醚	0.05
[0237]	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	15.27
	乳糖一水合物	49.23
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
	硬脂酸镁	0.50

[0238] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0239] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 210N 的平均硬度。

[0240] 实施例 27 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0241] 表 27、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
[0242] 未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritrol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	15.27
乳糖一水合物	24.23
微晶纤维素 (Avicel PH-102)	25.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0243] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0244] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritrol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖、羟丙基甲基纤维素和 Avicel PH-102 混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 260N 的平均硬度。

[0245] 实施例 28 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0246] 表 28、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

[0247]

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritrol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	15.27
乳糖一水合物	24.23
乙基纤维素 T10	25.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0248]

[0249] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0250] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritrol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 256N 的平均硬度。

[0251] 实施例 29 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0252] 表 29、

<u>未包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
[0253] 氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05
<u>包衣颗粒</u>	
材料	% w/w
未包衣颗粒	40.00
乙基纤维素	40.00
[0254] Compritol (山嵛酸甘油酯)	20.00
<u>剂型</u>	
材料	% w/w
包衣颗粒	49.38
乳糖一水合物	15.12
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0255] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0256] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 60% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 106N 的平均硬度。

[0257] 实施例 30 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0258] 表 30、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
[0259] 未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	39.80
乳糖一水合物	24.70
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0260] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0261] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 138N 的平均硬度。

[0262] 实施例 31 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0263] 表 31、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	20.00
乙基纤维素	42.95
Compritrol (山嵛酸甘油酯)	10.00
丁基羟基茴香醚	0.05

[0264]

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	60.00
乙基纤维素	26.33
Compritrol (山嵛酸甘油酯)	13.67

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	33.54
乳糖一水合物	30.96
羟丙基甲基纤维素 (K100 M)	35.00
硬脂酸镁	0.50

[0265]

[0266] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0267] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritrol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 40% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 130N 的平均硬度。

[0268] 实施例 32-12mg 氢吗啡酮制剂

[0269] 表 32、

未包衣颗粒

[0270]	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
	丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

[0271]	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

剂型

[0272]	材料	% w/w
	包衣颗粒	14.93
	乳糖一水合物	24.57
	羟丙基甲基纤维素 (K100 M)	35.00
	微晶纤维素	25.00
	硬脂酸镁	0.50

[0272] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0273] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有 293N 的平均硬度。

[0274] 实施例 33 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0275] 表 33、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	55.00
乙基纤维素	30.00
Compritol (山嵛酸甘油酯)	15.00

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	14.39
乳糖一水合物	24.90
微晶纤维素 (Avicel PH 113)	25.06
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.05
颜料	0.10
硬脂酸镁	0.50

[0277] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0278] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 45% 的包衣。将颜料和 Avicel PH 113 在 V 形掺混机中掺混 15 分钟并磨碎。将磨碎的掺混物与包衣颗粒、乳糖和羟丙基甲基纤维素掺混 30 分钟。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.5000x 0.3125 英寸)重为 600mg,并具有 249N

的平均硬度。

[0279] 实施例 34 - 16mg 氢吗啡酮制剂

[0280] 表 34、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

[0281]

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	55.00
乙基纤维素	30.00
Compritol (山嵛酸甘油酯)	15.00

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	17.10
乳糖一水合物	27.30
微晶纤维素 (Avicel PH 113)	19.97
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.03
颜料	0.10
硬脂酸镁	0.50

[0282]

[0283] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0284] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 45% 的包衣。将颜料和 Avicel PH 113 在 V 形掺混机中掺混 15 分钟并磨碎。将磨碎的掺混物与包衣颗粒、乳糖和羟丙基甲基纤维素掺混 30 分钟。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒

的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.5000x 0.3125 英寸)重为 600mg,并具有 206N 的平均硬度。

[0285] 实施例 35-24mg 氢吗啡酮制剂

[0286] 表 35、

[0287]	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
[0288]	丁基羟基茴香醚	0.05
	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	55.00
	乙基纤维素	30.00
[0289]	Compritol (山嵛酸甘油酯)	15.00
	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	25.64
	乳糖一水合物	28.76
	微晶纤维素 (Avicel PH 113)	10.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
[0290]	颜料	0.10
	硬脂酸镁	0.50

[0289] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0290] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 45% 的包衣。将颜料和 Avicel PH

113 在 V 形掺混机中掺混 15 分钟并磨碎。将磨碎的掺混物与包衣颗粒、乳糖和羟丙基甲基纤维素掺混 30 分钟。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.5000x 0.3125 英寸)重为 600mg,并具有 171N 的平均硬度。

[0291] 实施例 36 - 12mg 氢吗啡酮制剂

[0292] 表 36、

未包衣颗粒

材料	% w/w
氢吗啡酮盐酸盐	27.00
羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
乙基纤维素	20.67
丁基羟基茴香醚	0.05

包衣颗粒

材料	% w/w
未包衣颗粒	50.00
乙基纤维素	33.33
Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67

[0293]

剂型

材料	% w/w
包衣颗粒	14.93
乳糖一水合物	24.47
羟丙基甲基纤维素 (K100 M)	35.00
微晶纤维素	25.00
红氧化铁	0.10
硬脂酸镁	0.50

[0294] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,

最后干燥。

[0295] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将红氧化铁和 Avicel PH 113 在 V 形掺混机中掺混 15 分钟并磨碎。将磨碎的掺混物与包衣颗粒、乳糖和羟丙基甲基纤维素掺混 30 分钟。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有接近 150N 的平均硬度。

[0296] 实施例 37 - 32mg 氢吗啡酮制剂

[0297] 表 37、

	<u>未包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	氢吗啡酮盐酸盐	27.00
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	52.28
	乙基纤维素	20.67
[0298]	丁基羟基茴香醚	0.05
	<u>包衣颗粒</u>	
	材料	% w/w
	未包衣颗粒	50.00
	乙基纤维素	33.33
	Compritol (山嵛酸甘油酯)	16.67
	<u>剂型</u>	
	材料	% w/w
	包衣颗粒	39.80
	乳糖一水合物	24.70
	羟丙基甲基纤维素 (K100M)	35.00
[0299]	硬脂酸镁	0.50

[0300] 颗粒在高剪切成粒机中制造,在所述成粒机中将氢吗啡酮盐酸盐、羟丙基甲基纤维素和一部分乙基纤维素干混 2 分钟。然后缓慢加入其余乙基纤维素和丁基羟基茴香醚的乙醇溶液,同时将成粒机叶轮和切碎器速度维持在预选值,为颗粒形成和生长提供足够的剪切。继续进行溶液添加直到实现上述的乙基纤维素百分比。然后将颗粒在磨粒机中磨碎,最后干燥。

[0301] 然后将未包衣颗粒在底部喷洒式流化床中,使用 2:1 的乙基纤维素 /Compritol 混合物的 15% 醇性悬液进行包衣,提供以包衣颗粒的重量计 50% 的包衣。将包衣颗粒在 V 形掺混机中与乳糖和羟丙基甲基纤维素混合约 30 分钟时间。加入硬脂酸镁,并将混合物继续掺混 5 分钟。装入片剂中的包衣颗粒的量基于包衣颗粒的实际氢吗啡酮含量,而不基于理论含量。然后将掺混的混合物在旋转压片机中压制,以形成片剂。胶囊形片剂(0.625x 0.275 英寸)重为 600mg,并具有接近 45N 的平均硬度。

[0302] 实施例 38- 溶出度和捣碎抗性

[0303] 测试了本文公开的各种制剂在 0.1N HCl、0.1N HCl 和 40%v/v 醇中的溶解和模拟口腔捣碎。如表 38 中所示,表中的测试使用了 USP 2 号溶解装置,使用了 500mL 0.1N HCl (正常溶解)或 40% 乙醇溶液(药剂突释溶解)作为溶解介质。除非另有指明,否则在正常溶解试验中在搅拌 60、120、240、480、720、960、1200 和 1440 分钟后,以及在药剂突释溶解情况下在搅拌 15、30、45、60、120、180、240 和 360 分钟后取出等份试样。使用 HPLC 分析样品的氢吗啡酮。

[0304] 模拟口腔捣碎试验通过使用陶瓷研钵和研杵碾碎片剂来进行。将片剂置于陶瓷研钵(外径 13cm)中。使用研杵竖直向下在片剂上施力直到它碎裂。使用 360° 圆形运动将碎裂的片剂进一步碾碎,在整个过程中施加向下的力。将圆形碾碎运动重复 11 次(总共 12 次行程)。将得到的粉末转移至溶解容器中进行体外药物释放。在 500mL 0.1NHCl 溶解介质中获得碾碎片剂样品的体外释药模式。使用 USP 2 号装置(桨叶)在 37°C 下以 50rpm 搅拌样品。这些是与上述体外溶解试验中所使用的相同的体外条件。除非另有指明,否则在搅拌 15、30、45、60 和 120 分钟后取出等份试样,并使用 HPLC 分析氢吗啡酮。

[0305] 上述实验的结果详细列在表 38 中。在 16 小时和 20 小时收集的样品的基础上对溶解的样品进行通过 / 不通过的评级。如果释放的氢吗啡酮的百分比分别 <85% 和 <90%, 样品获得通过的评级。如果 2 小时后在 0.1N HCl/40%v/v 醇中释放的氢吗啡酮的百分比与 2 小时后从不存在醇的 0.1N HCl 溶液释放的氢吗啡酮的百分比相比高出不超过 10 个百分点,片剂被认为是抗醇的。对在模拟口腔捣碎后 30 分钟表现出低于约 50% 的氢吗啡酮释放的片剂,给出通过评级。

[0306] 表 38.

[0307]

实施例号	16小时后释放的 %氢吗啡酮< 85%	20 小时后释放的 %氢吗啡酮< 90%	碾碎后 30 分钟释 放的%氢吗啡酮< 50%	正常溶解与药剂突释溶 解之间释放的%氢吗啡 酮之差≤10%
1	P	P	P	F
2	P	P	P	F
3	P	P	P	F
4	P	P	F	P
5	P	P	P	P
6	P	P	P	P
7	P	P	--	P
8	P	P	--	P
9	P	P	P	P
10	P	P	P	P
11	P	P	P	F
12	P	P	P	P
13	P	P	P	P
14	P	P	P	P
15	P	P	P	P
16	P	P	P	P
17	P	P	P	P
18	F	F	--	P
19	F	F	--	P
20	F	F	--	P
21	F	F	--	P
22	P	F	--	P
23	F	F	P	P
24	P	F	P	P
25	P	F	P	P
26	F	F	P	P
27	F	F	P	P
28	F	F	P	P
29	P	P	P	P
30	P	P	P	P
31	P	P	P	F
32	F	F	P	P

[0308] -- 表示片剂未被测试

[0309] 实施例 39-PK 研究

[0310] 在本研究中使用了三种氢吗啡酮盐酸盐延长释放片制剂：处理 A（40% 包衣）、B（50% 包衣）和 C（60% 包衣）以及一种可商购的速释氢吗啡酮盐酸盐制剂（处理 D；4x 8mg 药

剂)。将受试者(n=40)随机指派给4种处理顺序之一:ABCD、BCDA、CDAB或DABC。四剂速释产品相隔约6小时。

[0311] 将氢吗啡酮在禁食条件下给药于受试者。受试者在研究期间接受每种处理,在用药期之间具有最少5天的洗脱期。从每次氢吗啡酮给药前约15小时开始并持续到给药后约33小时,受试者每12小时还接受一片50-mg的纳曲酮片剂,以阻断阿片类药品的效应。在每次给药期间,通过静脉穿刺或留置导管从每个受试者收集静脉血样(每次~3mL),用于测定氢吗啡酮的血浆浓度。在即将给药处理A、B和C之前和给药后15、30和45分钟以及1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、18、24、30、36、48、60和72小时收集样品。对于处理D来说,在即将首次给药之前和给药后15、30和45分钟以及1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、3、3.5、4、5、6、12、18、18.25、18.5、18.75、19、19.25、19.5、19.75、20、20.25、20.5、21、21.5、22、23、24、30、36、48、60和72小时收集样品。

[0312] 人类血浆样品中的氢吗啡酮浓度使用已验证的带有串联质谱检测的高效液相色谱方法(LC-MS/MS)来测定。

[0313] 在研究中征集的健康志愿者中有26位男性和13位女性接受了至少一次处理。受试者的年龄在19至43岁之间,平均为28岁。受试者的身高和体重分别在151.5至190.5cm(平均值170.6cm)和56.4至97.7kg(平均值73.6kg)之间。受试者的体重指数在20.8至29.7kg/m²之间(平均值25.3kg/m²)。为了包括在药物动力学分析组中,受试者必须完成所有4个处理期;有33位征集的受试者满足这一标准。

[0314] 研究结果显示在图1和下面的表39中。

[0315] 表39、

[0316]

参数	氢吗啡酮 ER (40%包衣)	氢吗啡酮 ER (50%包衣)	氢吗啡酮 ER (60%包衣)	氢吗啡酮 IR
C _{max} (ng/mL)	3.035 (0.980)	3.154 (0.891)	2.881 (0.868)	6.192 (2.053)
t _{max} (hr) ^a	11.9 [5.0–36.0]	10.0 [1.75–36.0]	11.9 [2.0–36.0]	18.5 [0.25–22.0]
t _{max*} (hr) ^a	--	--	--	0.75 [0.25–4.0]
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	43.75 (12.31)	48.61 (12.63)	42.95 (12.11)	--
AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	85.02 (24.65)	84.02 (23.82)	82.91 (25.71)	--
AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	85.00 (24.69)	83.84 (23.99)	82.69 (25.94)	82.52 (18.95)
AUC ₀₋₂ (ng·hr/mL)	88.85 (25.74)	87.15 (25.44)	87.17 (26.15)	85.09 (20.11)
AUC ₀₋₆ (ng·hr/mL)	--	--	--	8.34 (2.34)
AUC ₁₈₋₂₄ (ng·hr/mL)	--	--	--	16.70 (3.95)
t _{1/2} (hr) ^b	13.2 (5.2) [11.9]	12.4 (3.8) [11.4]	14.4 (6.5) [12.4]	12.3 (3.7) [11.4]
λ _z (hr ⁻¹)	0.0584 (0.0172)	0.0608 (0.0185)	0.0561 (0.0202)	0.0609 (0.0161)
AUC Extrapol. (%)	4.3 (3.9)	3.7 (2.9)	5.4 (5.2)	2.9 (2.1)

[0317] ER:延长释放;IR:速释;a:山值[范围];b,算术平均值(SD)[调和平均值]t_{max}:相对于最近药剂的t_{max}

[0318] 实施例40 – 食物对含/不含粘度调节剂的制剂的影响

[0319] 使用与在此以其全文引为参考的公布US2008/0069891的实施例14中所描述的相似的方法,通过将仅仅53%的EC与其他成分干混来形成颗粒,制备了下列制剂:

[0320] 表40、

[0321]

成分	量(%w/w)
氧可酮盐酸盐	46.1
羟丙基甲基纤维素 (HPMC)	36.9
乙基纤维素	17.0
合计	100.00

[0322] 表 41、

[0323]

成分	量(%w/w)
氧可酮颗粒(氧可酮盐酸盐, HPMC, 乙基纤维素)	52.5
乙基纤维素	31.7
硬脂酸镁	15.8
合计	100.00

[0324] 使用与实施例 37 中所述相似的方法, 使用下列制剂来制备片剂:

[0325] 表 42、

[0326]

组分	量(%w/w)	量(mg)
氧可酮包衣颗粒	38.89*	330.6
乳糖一水合物(fast Flo)	51.11	434.4
COMPRITOL (山嵛酸甘油酯)	10.00	85.0
合计	100.00	850.0mg

[0327] 由于 COMPRITOL 总是保持在剂型(片剂)总重量的 10%, 因此, 实际测定量从理论值的任何改变, 通过改变乳糖和包衣颗粒的量来获得, 以将氧可酮盐酸盐的量维持在每片 80mg。片剂平均重量为 850mg, 平均硬度在 140 至 155N 之间。片剂尺寸为 .3125"x.5625"。

[0328] 然后将上述片剂用于 1 期单中心随机开放性的 3 阶段研究中, 以评估食物对 80-mg 氧可酮盐酸盐延长释放片剂的单剂药物动力学的影响, 并在健康受试者中表征 80-mg 氧可酮盐酸盐延长释放片剂的单剂和多剂药物动力学。

[0329] 受试者被随机指派两种处理顺序之一: ABC 或 BAC, 其中 A 是将单剂 80-mg 氧可酮盐酸盐延长释放片剂给药于禁食状态的受试者, B 是将单剂 80-mg 氧可酮盐酸盐延长释放片剂给药于进食状态的受试者, C 是每日两次(bid)给药 80-mg 氧可酮盐酸盐延长释放片

剂,共 4.5 天(来自于处理组 C 的数据未显示)。

[0330] 研究由下述步骤构成:在第一剂研究药物之前 21 天内进行筛选就诊(就诊 1),然后进行 2 次开放性单剂给药阶段(阶段 1 和 2,就诊 2 和 3);1 次开放性 4.5 天的多剂给药阶段(阶段 3,包括在就诊 3 中);以及随访就诊(就诊 4)。在第 1 和 2 阶段研究药物给药之间有最少 5 天的洗脱期。给药阶段 3 在给药阶段 2 中收集 48 小时的药物动力学样品后立即开始。

[0331] 受试者在研究期间接受所有 3 种处理。在阶段 1 和 2 中,受试者在给药前约 15 和 3 小时以及给药后约 9 和 21 小时接受 50mg 纳曲酮和 240mL 水,以阻断阿片样受体并将与阿片样物质相关的不良事件降至最低。此外,在给药阶段 2 期间,受试者在研究药物给药后约 33 和 45 小时接受纳曲酮(准备用于阶段 3 中的研究药物给药)。

[0332] 在给药阶段 3 期间,受试者每 12 小时接受纳曲酮,直到第 5 日最后一次研究药物给药后 21 小时。

[0333] 在阶段 1 和 2 中,受试者被要求在研究药物给药前一夜的约 21 点时开始禁食(不摄入食物或饮料)过夜。随机指派到处理 A 的受试者在研究药物给药后继续禁食最少 4 小时。随机指派到处理 B 的受试者禁食到研究药物给药前约 30 分钟,此时向他们提供标准的高脂早餐,所述早餐必须在给药前全部吃掉。接受处理 B 的受试者然后被要求保持禁食直至研究药物给药后最少 4 小时。在每次研究药物给药前 1 小时为止和给药后 1 小时开始,允许所有受试者(不论采用何种随机处理)饮用非矿物质水。

[0334] 在处理 A 和 B 的给药阶段期间,通过静脉取血或留置导管收集血样(3mL)。在每次研究药物给药即将开始之前(约 5 分钟之内)和每次研究药物给药后 15、30 和 45 分钟以及 1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、10、12、16、24、36 和 48 小时后收集样品。

[0335] 在本研究中,征集了 30 位受试者并随机指派处理顺序;所有 30 位受试者接受至少 1 剂研究药物;25 位(83%)受试者可用于药物动力学分析的评估;23 位(77%)受试者完成了研究。

[0336] 表 43、

[0337]

在禁食或进食条件下, 在给药80-mg氧可酮ER片剂的健康志愿者中氧可酮 的药物动力学参数的平均值 (+/- SD)		
参数	氧可酮ER (禁食)	氧可酮ER (进食)
C _{max} (ng/mL)	81.9 ± 22.23	135.1 ± 20.47
t _{max} (hr) a	8.0 (3.0-12.0)	5.0 (4.0-10.0)
AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	637.8±150.29	870.8±136.17
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	1140.6±233.66	1215.6±253.02
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1145.8±234.70	1218.8±253.97
t _{1/2} (hr) b	5.4±0.58	5.3±0.90
λ _z (hr ⁻¹)	0.13±0.013	0.13±0.023
AUC Extrap. (%)	0.46±0.325	0.26±0.185
ER: 延长释放; a: 中值[范围]; b: 平均值±标准偏差[调和平均值]		

[0338] 正如在表 43 中考到的, 与食物一起共同给药所述制剂导致 C_{max} 平均值增加近 65%, 并使 T_{max} 中值移动到提前了 3.0 小时。

[0339] 实施例 41、食物和醇对 PK 参数的影响

[0340] 这是在健康男性和女性志愿者中的 1 期单中心随机开放性的 5 阶段交叉研究, 用于表征在禁食状态下(即从给药前约 10 小时至给药后 4 小时不摄入食物)与水一起、在进食状态下(即在给药前 30 分钟摄入标准高脂早餐)与水一起、以及在禁食状态下与不同量的醇一起给药 12-mg 氢吗啡酮盐酸盐延长释放原型(如上面的实施例 32 所述的 50% 包衣)片剂后氢吗啡酮的药物动力学。受试者(n=40)被随机指派到下列 5 种处理顺序中的一种: ABCDE、BCDEA、CDEAB、DEABC 或 EABCD, 其中 A 是在禁食条件下与 240mL 水一起给药片剂, B 是在进食条件下与 240mL 水一起给药片剂, C、D 和 E 分别包括在禁食条件下与 240mL 4%、20% 或 40% 乙醇一起给药片剂。

[0341] 在研究期间受试者接受每种处理, 在给药阶段之间具有最少 5 天的洗脱期。在每次氢吗啡酮给药前约 15 小时和 3 小时以及每次氢吗啡酮给药后约 9 小时和 21 小时, 受试者还接受 1 片 50-mg 纳曲酮盐酸盐片剂, 以阻断阿片样物质的效应。在每个处理阶段期间, 通过静脉穿刺或留置导管从每个受试者收集静脉血样(每次 ~3mL), 用于测定氢吗啡酮的血浆浓度。在每次即将给药氢吗啡酮之前和每次给药后 15、30 和 45 分钟以及 1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、18、24、30、36、48、60 和 72 小时收集样品。

[0342] 人类血浆样品中的氢吗啡酮浓度使用已验证的带有串联质谱检测的高效液相色谱方法(LC-MS/MS)来测定。结果显示在图 2-6 和表 44 中。

[0343] 表 44、

[0344]

在禁食或进食条件或使用乙醇下，在给药单剂12 mg氢吗啡酮ER片剂的健康志愿者中 氢吗啡酮的药物动力学参数的平均值 (+/- SD)					
参数	氢吗啡酮ER (禁食)	氢吗啡酮ER (进食)	氢吗啡酮ER (4%乙醇)	氢吗啡酮ER (20%乙醇)	氢吗啡酮ER (40%乙醇)
C _{max} (ng/mL)	1.194 ± 0.387	1.708 ± 0.563	1.270 ± 0.411	1.205 ± 0.314	1.442 ± 0.614
t _{max} (hr) a	5.0 [1.75 – 12.1]	5.0 [2.0 – 12.0]	12.0 [1.5 – 12.0]	12.0 [1.75 – 12.0]	2.0 [1.5 – 12.0]
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	17.9 ± 6.1	22.5 ± 6.6	18.2 ± 5.7	17.5 ± 4.8	17.6 ± 7.7
AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	29.1 ± 10.1	31.9 ± 9.7	28.1 ± 9.6	27.7 ± 8.7	27.6 ± 10.4
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	28.4 ± 10.3	31.3 ± 9.8	27.4 ± 9.9	27.0 ± 9.0	25.9 ± 11.1
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	29.9 ± 10.4	32.5 ± 9.9	28.9 ± 10.1	28.6 ± 8.8	28.5 ± 10.8
t _{1/2} (hr) b	11.2 ± 3.1 [10.4]	10.8 ± 2.9 [10.1]	12.0 ± 2.6 [11.5]	12.5 ± 3.0 [11.8]	11.9 ± 6.4 [9.0]
λ _z (hr ⁻¹)	0.0669 ± 0.0197	0.0686 ± 0.0198	0.0604 ± 0.0132	0.0589 ± 0.0157	0.0772 ± 0.0526
AUC外推 (%)	5.5 ± 2.4	4.0 ± 2.1	5.6 ± 3.3	6.1 ± 3.8	6.3 ± 4.5
ER: 延长释放; a: 中值[范围]; b: 平均值±标准偏差[调和平均值]					

[0345] 上面表 44 的结果表明，在禁食患者中，在服用不同水平的醇时没有观察到药剂突释。因此，本发明的另一个实施方案提供了一种处理疼痛的方法，所述方法包含向已经至少约 8 小时（例如至少约 10 小时）未进食的患者给药有效量的本发明的制剂，或向已经在 10、8、6、4 或 2 小时内进食的患者给药有效量的制剂。

[0346] 实施例 42pH 对溶出度的影响

[0347] 测试了实施例 36 和 37 中描述的制剂在 0.1N HCl、pH 4.5 的溶解介质和 pH 6.8 的溶解介质中的溶解。使用 USP 2 号溶解装置来测试片剂，使用了 500mL 0.1N HCl（正常溶解）、用冰醋酸调整至 pH 4.5 的 22mM 三水乙酸钠缓冲液和用 1N 氢氧化钠调整至 pH 6.8 的 50mM 磷酸二氢钾缓冲液作为溶解介质。在搅拌 60、120、240、480、720、960、1200 和 1440 分钟后取出等份试样。使用 HPLC 分析样品的氢吗啡酮。结果显示在图 7 和 8 中。

[0348] 已经描述了本发明的许多实施方案。然而，应该理解，可以进行各种修改而不背离本发明的精神和范围。因此，其他实施方案在下面的权利要求书的范围内。

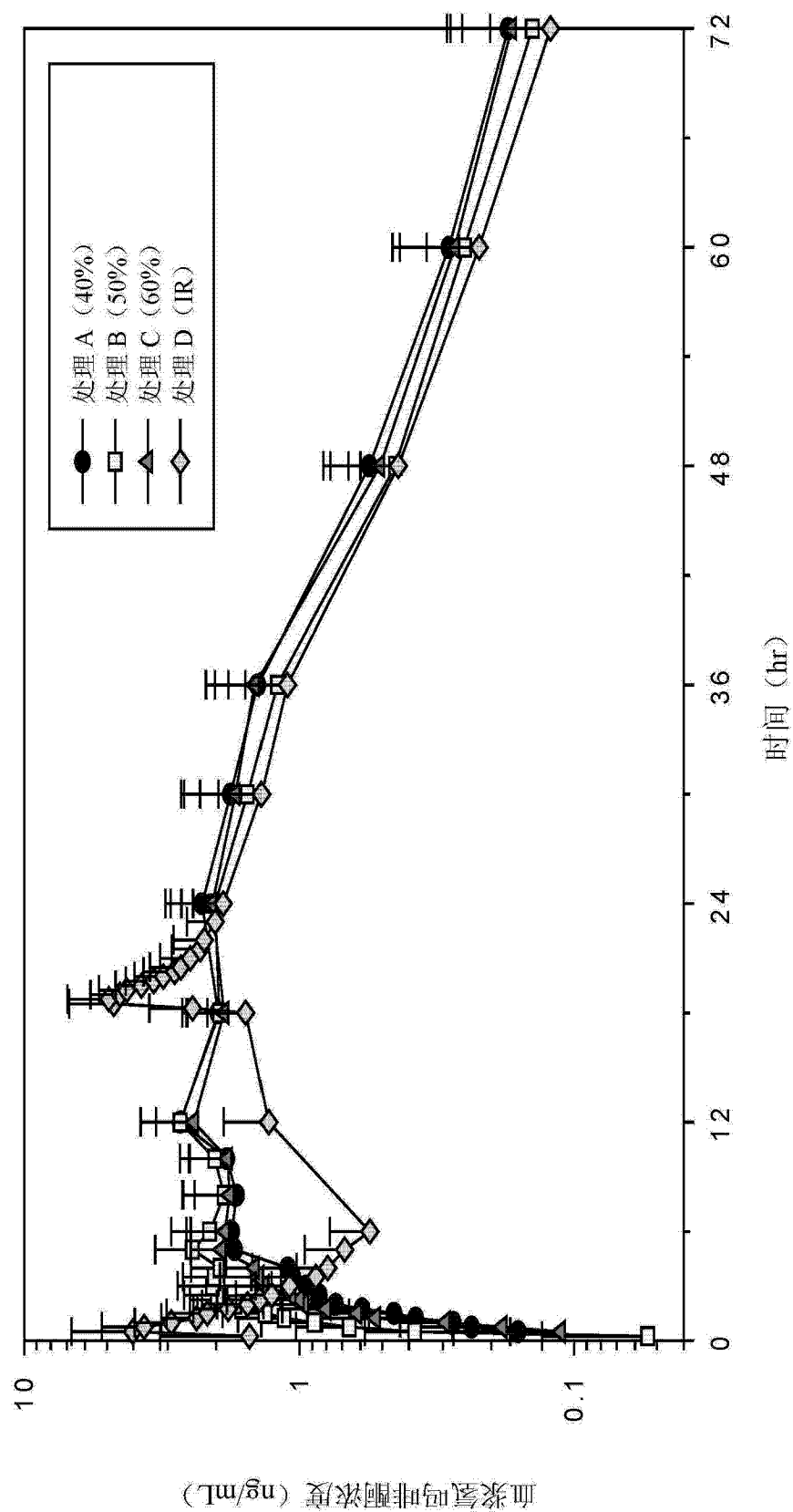


图 1

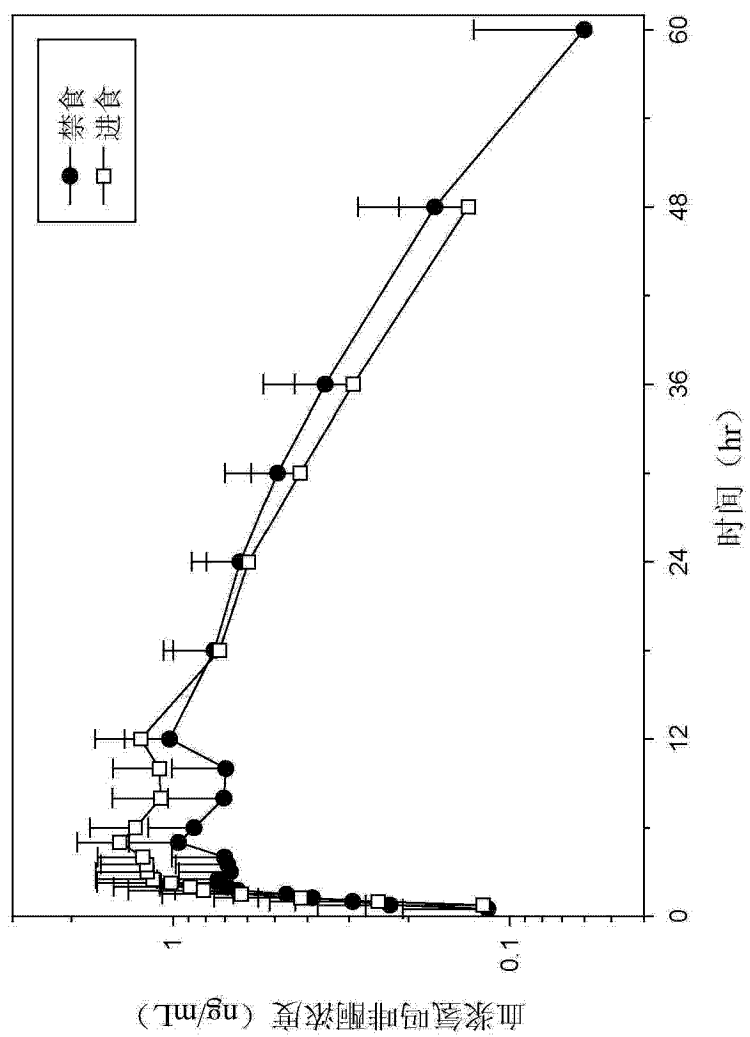


图 2

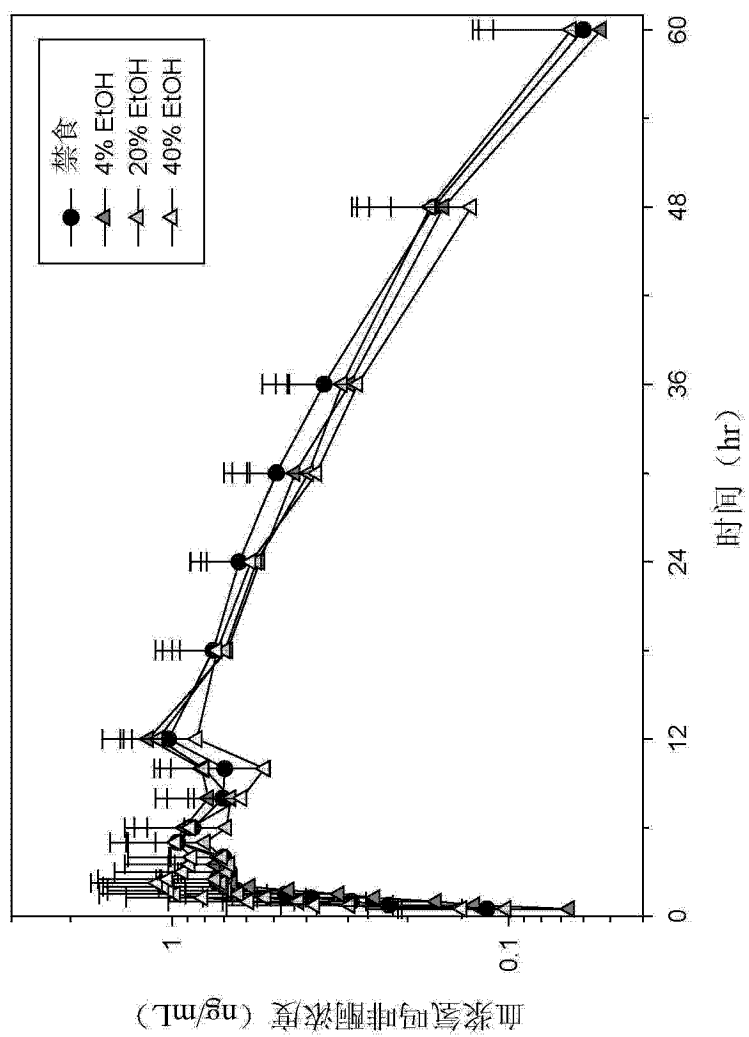


图 3

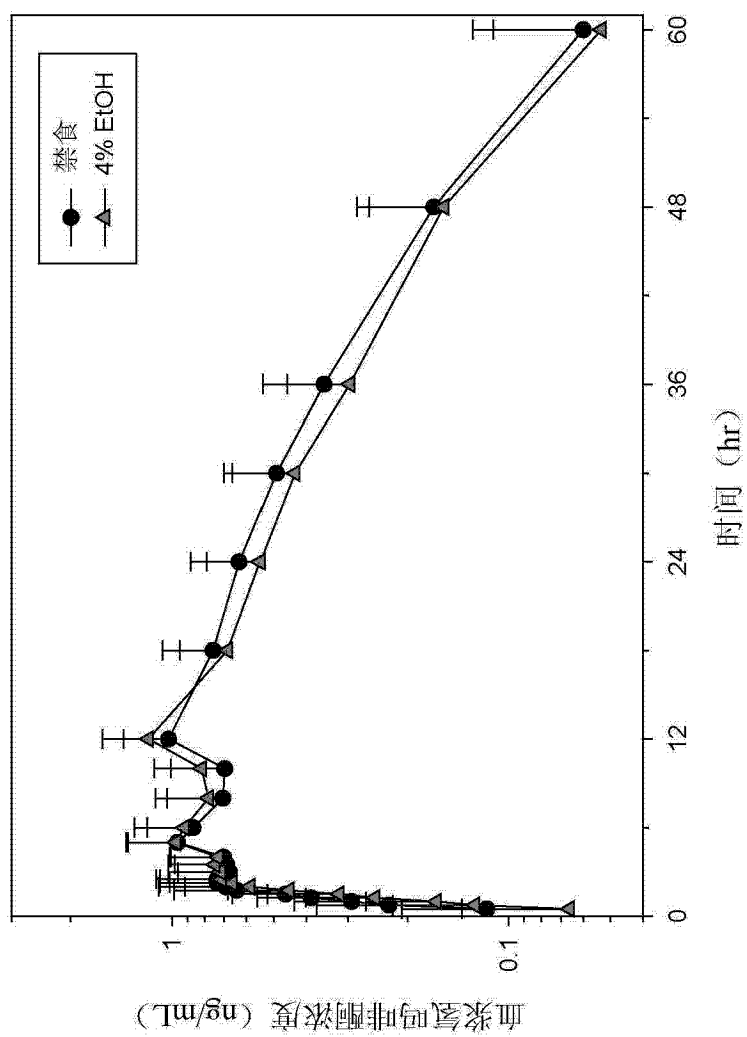


图 4

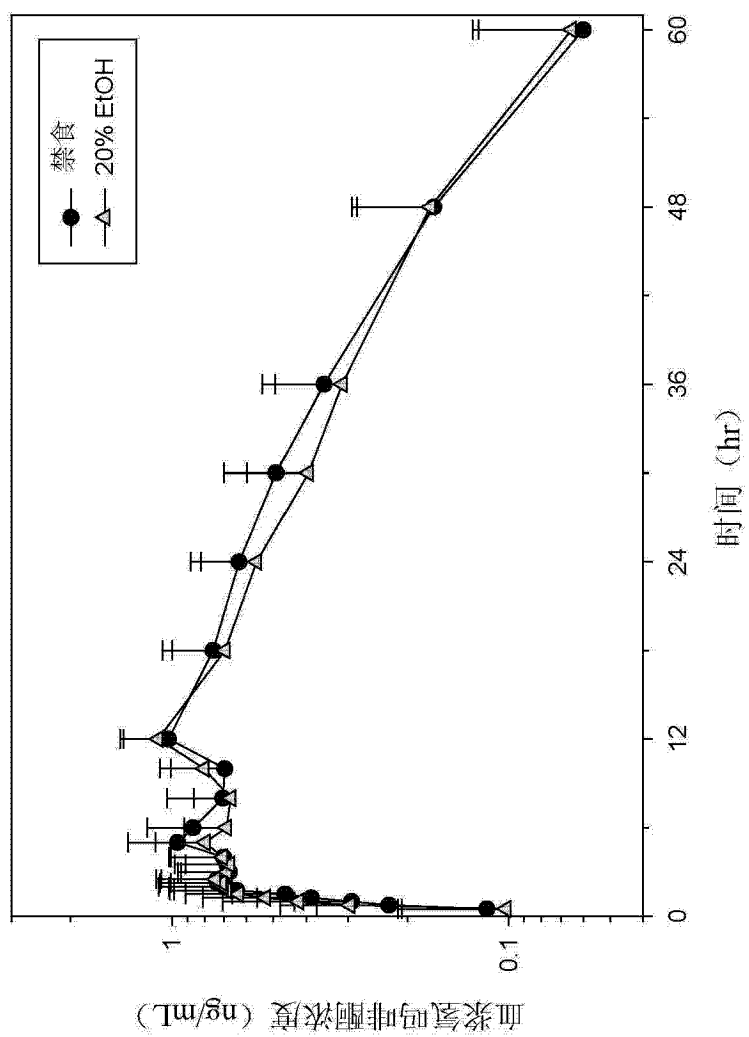


图 5

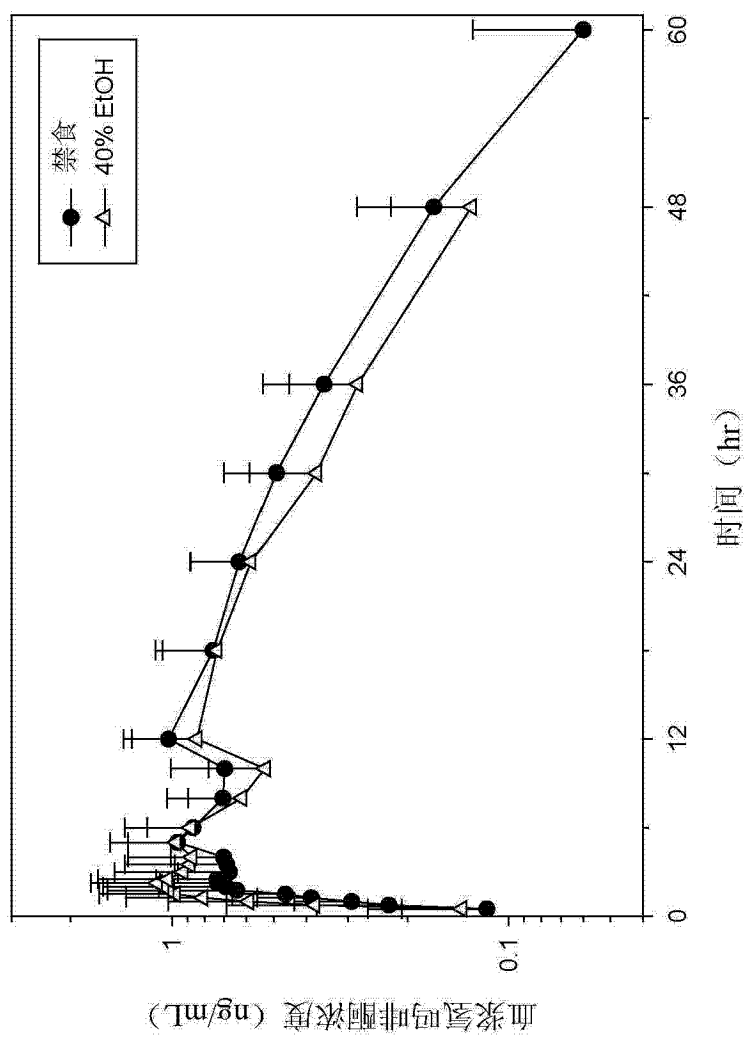


图 6

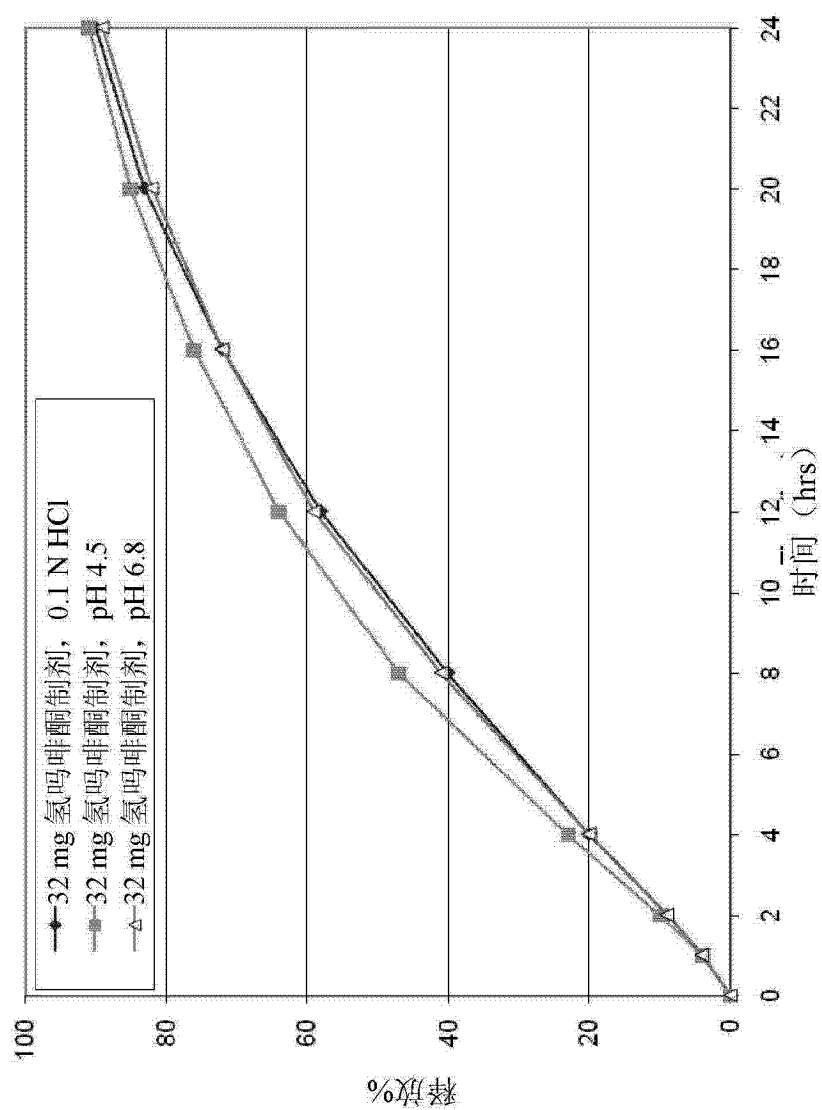


图 7

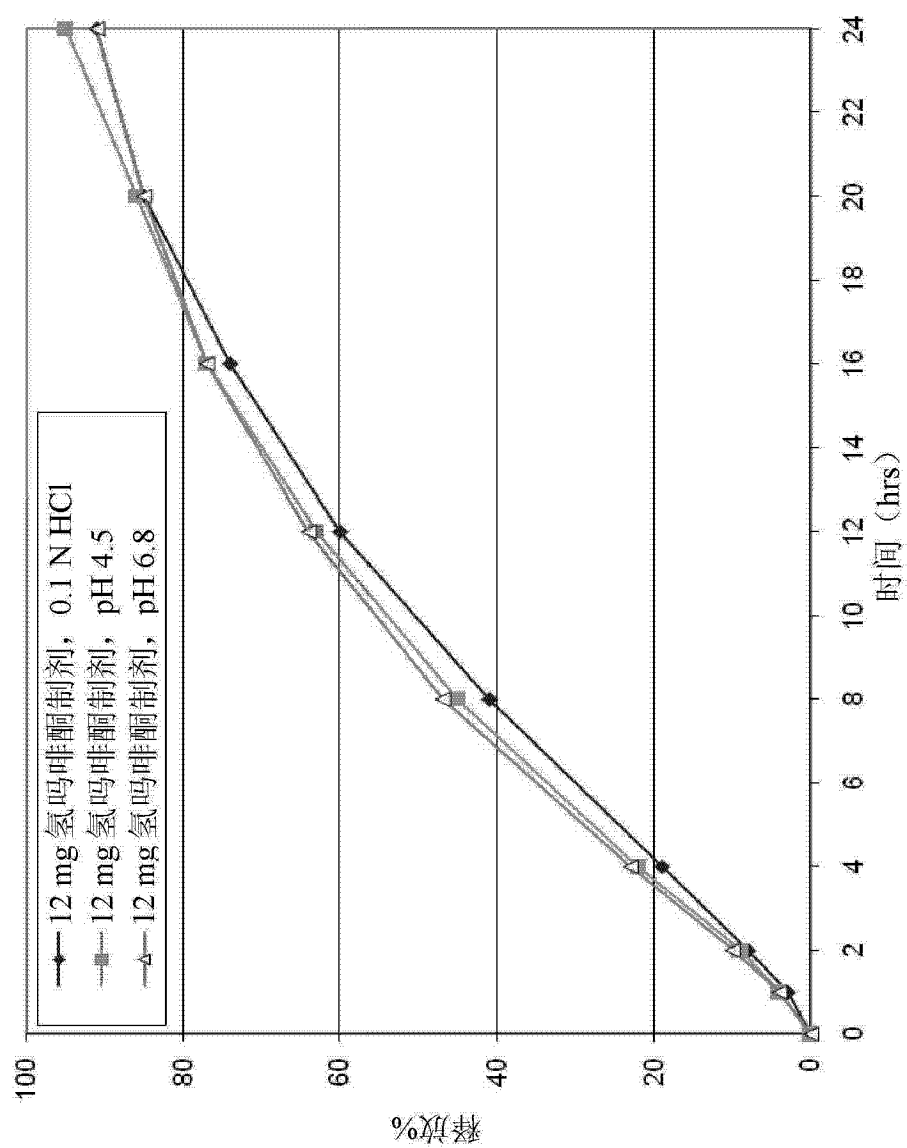


图 8