



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105682649 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 15

(21) 申请号 201580002165. 5

A61K 47/00(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 06. 19

A61P 25/30(2006. 01)

(30) 优先权数据

62/024, 940 2014. 07. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2015/050567 2015. 06. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/023108 EN 2016. 02. 18

(71) 申请人 艾萨·欧蒂迪

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 艾萨·欧蒂迪

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51) Int. Cl.

A61K 9/52(2006. 01)

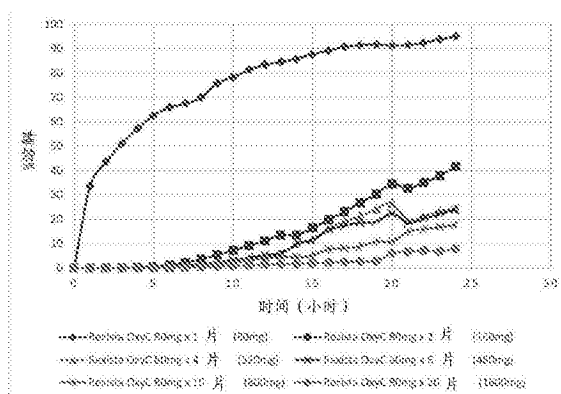
权利要求书12页 说明书101页 附图24页

(54) 发明名称

减少过剂量的组合物和方法

(57) 摘要

提供了可用于防止或减少故意的或意外的药物过剂量的药物递送制剂,及其制造方法。所述制剂包括足以升高胃部 pH 值的量的碱化包衣,或足以降低十二指肠 pH 值的量的酸化包衣,使得当摄取超量剂型时,下层的酸不稳定包衣或碱不稳定包衣的溶解被抑制,从而减少或抑制其中包含的药物的释放。



1. 单位剂量制剂,其包含至少一种活性物质,其中当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种活性物质的释放被抑制。

2. 如权利要求1所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种驱动剂和至少一种调节剂,从而当所述单位剂量制剂暴露于具有过程变量的流体介质,以及针对所述过程变量设立预定的阈值时,所述至少一种调节剂能够调整所述变量以控制所述至少一种活性物质经由所述至少一种驱动剂的释放。

3. 如权利要求2所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种调节剂以足以使变量升高至阈值以上的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种调节剂的溶解和所述至少一种活性物质经由驱动剂的释放被抑制。

4. 如权利要求2所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种调节剂以足以使变量降低至阈值以下的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种调节剂的溶解和所述至少一种活性物质经由驱动剂的释放被抑制。

5. 如权利要求2或3所述的单位剂量制剂,其中所述流体介质为酸性介质。

6. 如权利要求2或4所述的单位剂量制剂,其中所述流体介质为碱性介质。

7. 如权利要求2至6中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述变量为pH值。

8. 如权利要求2至7中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述调节剂和/或驱动剂为物理/化学屏障。

9. 如权利要求2至8中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述调节剂为非pH值依赖性屏障,并且所述驱动剂为pH值依赖性屏障。

10. 如权利要求2、3和5中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种调节剂包含至少一种碱化剂。

11. 如权利要求10所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂选自碱土金属盐、碱金属盐、铝盐、氨基酸和氨基酸衍生物。

12. 如权利要求11所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂选自氢氧化镁、三硅酸镁、氢氧化铝、氧化镁、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钠、碳酸钠、乙酸钠、碳酸镁、L-精氨酸、葡甲胺和其组合。

13. 如权利要求12所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂为氢氧化镁。

14. 如权利要求2、4和6中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种调节剂包含至少一种酸化剂。

15. 如权利要求14所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种调节剂选自无机酸、有机酸和其组合。

16. 如权利要求15所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸化剂选自盐酸、硫酸、硝酸、乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸、硼酸、硼砂、苯甲酸和其组合。

17. 如权利要求16所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸化剂为富马酸和/或柠檬酸。

18. 如权利要求12、13和15中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种驱动剂包含至少一种酸不稳定物质。

19. 如权利要求18所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸不稳定物质选自基于磺酰胺的聚合物和共聚物;诸如聚乙烯吡啶聚合物和共聚物的胺官能聚合物;诸如壳聚糖的

多糖；聚(乙烷基吡咯烷酮-共-二甲基马来酸酐)(PVD)；甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物，诸如丙烯酸树脂E、丙烯酸树脂E聚电解质间复合物、丙烯酸树脂E聚两性电解质复合物、丙烯酸树脂E与丙烯酸树脂L和/或丙烯酸树脂S的聚电解质间复合物；其衍生物和其组合。

20. 如权利要求19所述的单位剂量制剂，其中所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质包含丙烯酸树脂E。

21. 如权利要求2、4和6中任一项所述的单位剂量制剂，其中所述至少一种驱动剂包含至少一种碱不稳定物质。

22. 如权利要求21所述的单位剂量制剂，其中所述至少一种碱不稳定物质选自药物可接受的醚、酯、酮、环氧树脂、聚酰胺、聚硅氧烷、肠溶聚合物、基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物、和其组合。

23. 如权利要求22所述的单位剂量制剂，其中所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质包含至少一种肠溶聚合物，如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S。

24. 如权利要求2至23中任一项所述的单位剂量制剂，其中一经溶解阈值量的所述至少一种调节剂，所述至少一种驱动剂的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

25. 如权利要求2至24中任一项所述的单位剂量制剂，其中当存在浓度升高的至少一种调节剂时，所述至少一种驱动剂的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

26. 如权利要求2至25中任一项所述的单位剂量制剂，其中所述至少一种驱动剂的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。

27. 如权利要求2所述的单位剂量制剂，其中，当摄取的单位剂型数超过预定数时，所述至少一种调节剂升高pH值，以抑制所述至少一种驱动剂的溶解，并抑制所述至少一种活性物质的释放。

28. 如权利要求2所述的单位剂量制剂，其中，当摄取的单位剂型数超过预定数时，所述至少一种调节剂降低pH值，以抑制所述至少一种驱动剂的溶解，并抑制所述至少一种活性物质的释放。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的单位剂量制剂，其中所述预定数小于20。

30. 如权利要求29所述的单位剂量制剂，其中所述预定数为1、2、3、4或5。

31. 如权利要求29所述的单位剂量制剂，其中所述预定数为1或2。

32. 如权利要求1至31中任一项所述的单位剂量制剂，其还包含至少一种选自以下的试剂：防滥用着色剂；控释剂；粘度赋予剂；胶凝剂；聚氧化乙烯；交聚维酮；丙烯酸树脂RL；丙烯酸树脂RS和其组合。

33. 如权利要求1至31中任一项所述的单位剂量制剂，其还包含至少一种防滥用着色剂。

34. 如权利要求31或32所述的单位剂量制剂，其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝；通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。

35. 如权利要求1至34中任一项所述的单位剂量制剂，其还包含至少一种选自以下的试剂：咀嚼剂、舔舐剂、吹入剂、烫吸剂、吸入阻止剂和其组合。

36. 如权利要求35所述的单位剂量制剂，其中所述阻止剂选自着色剂、致咳剂、刺激剂和其组合。

37. 如权利要求1至36中任一项所述的单位剂量制剂，其中所述至少一种活性物质为至

少一种成瘾物质。

38. 如权利要求1至37中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质为至少一种阿片类激动剂和/或至少一种麻醉镇痛药。

39. 如权利要求1至38中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质具有镇痛天花板效应。

40. 如权利要求1至39中任一项所述的单位剂量制剂,其形式为珠、片剂、胶囊、颗粒和/或丸剂。

41. 如权利要求2至40中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质的量为约0.1mg至约1000mg;所述至少一种驱动剂的量为约0.5mg至约500mg;和/或所述至少一种调节剂的量为约0.5mg至约500mg。

42. 如权利要求2至41中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种驱动剂以 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $150\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或约 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量存在。

43. 如权利要求2至42中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种驱动剂以增重约1%至约200%、增重约1%至约70%或约1%至约50%的量存在。

44. 如权利要求2至43中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种调节剂以增重约1%至约200%、约5%至约80%、增重约1%至约70%、增重约1%至约50%或约5%至约50%的量存在。

45. 如权利要求1至44中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质的释放是所述至少一种活性物质的时滞、延迟释放、不释放或非显著性的释放。

46. 单位剂量制剂,其包含:

至少一种活性物质;

包围所述至少一种活性物质的至少一层酸不稳定包衣;以及

包围所述至少一层酸不稳定包衣的至少一层碱化包衣。

47. 如权利要求46所述的单位剂量制剂,其还包含核心,所述核心包含所述至少一种活性物质;并且所述至少一层酸不稳定包衣包围所述核心。

48. 如权利要求46所述的单位剂量制剂,其还包含核心和至少一层包衣,所述至少一层包衣包含所述至少一种活性物质;并且所述至少一层酸不稳定包衣包围所述至少一层包衣。

49. 单位剂量制剂,其包含:

至少一种活性物质与至少一种酸不稳定物质的混合物;以及

包围所述混合物的至少一层碱化包衣。

50. 如权利要求49所述的单位剂量制剂,其还包含核心,所述核心包含所述至少一种活性物质与所述至少一种酸不稳定物质的所述混合物;以及包围所述核心的所述至少一层碱化包衣。

51. 单位剂量制剂,其包含:

核心;

包围所述核心的至少一层酸不稳定包衣,所述至少一层酸不稳定包衣包含至少一种酸不稳定物质和至少一种活性物质;以及

包围所述至少一层酸不稳定包衣的至少一层碱化包衣。

52. 如权利要求49或50所述的单位剂量制剂,其中所述混合物为均匀混合物。

53. 如权利要求46至48、和51中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣以足以升高胃部pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层酸不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。

54. 如权利要求49或50所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣以足以升高胃部pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。

55. 如权利要求53或54所述的单位剂量制剂,其中所述预定数小于20。

56. 如权利要求55所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1、2、3、4或5。

57. 如权利要求55所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1或2。

58. 如权利要求46至48、和51中任一项所述的单位剂量制剂,其中一经溶解阈值量的所述至少一层碱化包衣,所述至少一层酸不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

59. 如权利要求49或50所述的单位剂量制剂,其中一经溶解阈值量的所述至少一层碱化包衣,所述至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

60. 如权利要求46至48、和51中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于所述至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度。

61. 如权利要求49或50所述的单位剂量制剂,其中在所述至少一层碱化包衣中的至少一种碱化剂浓度升高的情况下,所述至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

62. 如权利要求46至48、和51中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。

63. 如权利要求49或50所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸不稳定物质的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。

64. 如权利要求46至48、和51中任一项所述的单位剂量制剂,其中,当摄取的单位剂型数超出预定数时,所述至少一层碱化包衣升高胃部pH值,以抑制所述至少一层酸不稳定包衣的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

65. 如权利要求49或50所述的单位剂量制剂,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层碱化包衣升高胃部pH值,以抑制所述至少一种酸不稳定物质的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

66. 如权利要求46至65中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣中的每一层包含至少一种碱化剂。

67. 如权利要求66所述的单位剂量制剂,其中水介质中所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于水介质中所述至少一种碱化剂的浓度。

68. 如权利要求66所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂以这样的量存在于所述至少一层碱化包衣中:

当摄取了小于预定数的单位剂量制剂时,胃部pH值保持足以溶解所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质,并释放所述至少一种活性物质的酸性;以及

当摄取了预定数或更多的单位剂量制剂时,胃部pH值被碱化至足以抑制所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放。

69.如权利要求68所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1、2、3、4或5。

70.如权利要求69所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1或2。

71.如权利要求66至70中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂选自碱土金属盐、碱金属盐、铝盐、氨基酸、氨基酸衍生物和其组合。

72.如权利要求66至70中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂选自氢氧化镁、三硅酸镁、氢氧化铝、氧化镁、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钠、碳酸钠、乙酸钠、碳酸镁、L-精氨酸、葡甲胺和其组合。

73.如权利要求72所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱化剂为氢氧化镁。

74.如权利要求46至73中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣中的每一层包含至少一种酸不稳定物质。

75.如权利要求74所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸不稳定物质选自基于磺酰胺的聚合物和共聚物;诸如聚乙烯吡啶聚合物和共聚物的胺官能聚合物;诸如壳聚糖的多糖;聚(乙烯基吡咯烷酮-共-二甲基马来酸酐)(PVD);甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物,诸如丙烯酸树脂E、丙烯酸树脂E聚电解质间复合物、丙烯酸树脂E聚两性电解质复合物、丙烯酸树脂E与丙烯酸树脂L和/或丙烯酸树脂S的聚电解质间复合物;其衍生物和其共聚物。

76.如权利要求74所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质包含丙烯酸树脂E。

77.如权利要求46至76中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质溶解于pH值小于约6、5、4、3、2或1的溶液。

78.如权利要求46至77中任一项所述的单位剂量制剂,其中在pH值大于约3、4、5或6的溶液中,所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质的溶解被抑制。

79.如权利要求46至78中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣和/或所述酸不稳定物质在胃部pH值中可溶。

80.如权利要求46至79中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣具有量为每单位剂量制剂至少约1mg的至少一种碱化剂,但使得同时吞咽多于规定的单位剂量制剂时,胃部pH值变为碱性pH值,并且所述至少一种活性物质的释放被抑制。

81.如权利要求80所述的单位剂量制剂,其中超过规定数的单位剂量制剂数为约1至约100,且胃部pH值小于约5,胃部pH值变为碱性pH值。

82.如权利要求80所述的单位剂量制剂,其中超过规定数的单位剂量制剂数小于20,且胃部pH值小于约4,胃部pH值变为大于约4的pH值,且通常变为大于约6的pH值。

83.如权利要求46至82中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质在所述核心内均匀混合;通常,所述核心包含至少一种崩解剂,至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS,至少一种着色剂,和至少一种聚氧化乙烯。

84.如权利要求46至83中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述核心包含在所述至少一层酸不稳定包衣和/或碱化包衣下方的外层活性物质释放包衣。

85. 如权利要求46至84中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述核心包含多个压缩的颗粒。

86. 如权利要求46至85中任一项所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种选自以下的试剂:防滥用着色剂;控释剂;粘度赋予剂;胶凝剂;聚氧化乙烯;交聚维酮;丙烯酸树脂RL;丙烯酸树脂RS和其组合。

87. 如权利要求46至85中任一项所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种防滥用着色剂。

88. 如权利要求86或87所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。

89. 如权利要求46至88中任一项所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种选自以下的试剂:咀嚼剂、舔舐剂、吹入剂、烫吸剂、吸入阻止剂和其组合。

90. 如权利要求89所述的单位剂量制剂,其中所述阻止剂选自着色剂、致咳剂、刺激剂和其组合。

91. 如权利要求46至90中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质为至少一种成瘾物质。

92. 如权利要求46至90中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质为至少一种阿片类激动剂和/或至少一种麻醉镇痛药。

93. 如权利要求46至92中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质具有镇痛天花板效应。

94. 如权利要求46至93中任一项所述的单位剂量制剂,其形式为珠、片剂、胶囊、颗粒和/或丸剂。

95. 如权利要求46至94中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质的量为约0.1mg至约1000mg;所述至少一层酸不稳定包衣的量为约0.5mg至约500mg;和/或所述至少一层碱化包衣的量为约0.5mg至约500mg。

96. 如权利要求46至94中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣以 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $150\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或约 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量存在。

97. 如权利要求46至96中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质以增重约1%至约200%、增重约1%至约70%或约1%至约50%的量存在。

98. 如权利要求46至97中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣具有约 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $55\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $40\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $80\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $80\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 的厚度。

99. 如权利要求46至98中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣以增重约1%至约200%、约5%至约80%、增重约1%至约70%、增重约1%至约50%或约5%至约50%的量存在。

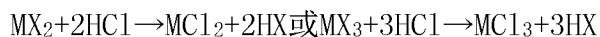
100. 如权利要求46至99中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱化包衣是部分、基本或完全包围的。

101. 如权利要求100所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸不稳定包衣是基本或

完全包围的。

102. 如权利要求46至101中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述单位剂量制剂为速释药物或控释药物。

103. 如权利要求46至102中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述碱化包衣含有至少一种能够进行以下与胃酸的中和反应的碱化剂:



其中M为金属离子,且X为碱离子。

104. 单位剂量制剂,其包含:

至少一种活性物质;

包围所述至少一种活性物质的至少一层碱不稳定包衣;

包围所述至少一层碱不稳定包衣的至少一层酸化包衣;以及

包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。

105. 如权利要求104所述的单位剂量制剂,其还包含核心,所述核心包含所述至少一种活性物质;并且包围所述至少一种活性物质的所述至少一层碱不稳定包衣包围所述核心。

106. 如权利要求104所述的单位剂量制剂,其还包含核心和至少一层包衣,所述至少一层包衣包含所述至少一种活性物质;并且包围所述至少一种活性物质的所述至少一层碱不稳定包衣包围所述至少一层包衣。

107. 单位剂量制剂,其包含:

至少一种活性物质与至少一种碱不稳定物质的混合物;

包围所述混合物的至少一层酸化包衣;以及

包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。

108. 如权利要求107所述的单位剂量制剂,其还包含核心,所述核心包含所述至少一种活性物质与所述至少一种碱不稳定物质的所述混合物;并且所述至少一层酸化包衣包围所述核心。

109. 单位剂量制剂,其包含:

核心;

包围所述核心的至少一层碱不稳定包衣,所述至少一层碱不稳定包衣包含至少一种碱不稳定物质和至少一种活性物质;

包围所述至少一层碱不稳定包衣的至少一层酸化包衣;以及

包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。

110. 如权利要求107或108所述的单位剂量制剂,其中所述混合物为均匀混合物。

111. 如权利要求104至106和109中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣以足以降低十二指肠pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。

112. 如权利要求107或108所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣以足以降低十二指肠pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。

113. 如权利要求111或112所述的单位剂量制剂,其中所述预定数小于20。

114. 如权利要求113所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1、2、3、4或5。

115. 如权利要求113所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1或2。

116. 如权利要求104至106和109中任一项所述的单位剂量制剂,其中一经溶解阈值量的所述至少一层酸化包衣,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

117. 如权利要求107或108所述的单位剂量制剂,其中一经溶解阈值量的所述至少一层酸化包衣,所述至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

118. 如权利要求104至106和109中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于所述至少一层酸化包衣中至少一种酸化剂的浓度。

119. 如权利要求107或108中任一项所述的单位剂量制剂,其中在所述至少一层酸化包衣中的至少一种酸化剂浓度升高的情况下,所述至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。

120. 如权利要求104至106和109中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。

121. 如权利要求107或108中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱不稳定物质的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。

122. 如权利要求104至106和109中任一项所述的单位剂量制剂,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层酸化包衣降低十二指肠pH值,以抑制所述至少一层碱不稳定包衣的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

123. 如权利要求107或108所述的单位剂量制剂,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层酸化包衣降低十二指肠pH值,以抑制所述至少一种碱不稳定物质的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

124. 如权利要求104至123中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣中的每一层包含至少一种酸化剂。

125. 如权利要求124所述的单位剂量制剂,其中水介质中所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于水介质中所述至少一种酸化剂的浓度。

126. 如权利要求124所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸化剂以这样的量存在于所述至少一层酸化包衣中:

当摄取了少于预定数的单位剂量制剂时,肠部pH值保持足以溶解所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质,并释放所述至少一种活性物质的碱性;以及

当摄取了预定数或更多的单位剂量制剂时,肠部pH值被酸化至足以抑制所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放。

127. 如权利要求126所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1、2、3、4或5。

128. 如权利要求127所述的单位剂量制剂,其中所述预定数为1或2。

129. 如权利要求124至128中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸化剂选自无机酸、有机酸和其组合。

130. 如权利要求124至128中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸化剂选自盐酸、硫酸、硝酸、乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸、硼酸、硼砂、苯甲

酸和其组合。

131. 如权利要求130所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种酸化剂为富马酸和/或柠檬酸。

132. 如权利要求104至131中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣中的每一层包含至少一种碱不稳定物质。

133. 如权利要求132所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种碱不稳定物质选自药物可接受的醚、酯、酮、环氧树脂、聚酰胺、聚硅氧烷、肠溶聚合物、基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物和其组合。

134. 如权利要求132所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质包含至少一种肠溶聚合物,如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S。

135. 如权利要求104至134中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质溶解于pH值大于约6、7、8、9、10或11的溶液。

136. 如权利要求104至135中任一项所述的单位剂量制剂,其中在pH值小于约6、5、4、3或2的溶液中,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解被抑制。

137. 如权利要求104至136中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣和/或所述碱不稳定物质在十二指肠pH值中可溶。

138. 如权利要求104至137中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣具有量为每单位剂量制剂至少约1mg的至少一种酸化剂,但使得当同时吞咽多于规定的单位剂量制剂时,十二指肠pH值变为酸性pH值,并且所述至少一种活性物质的释放被抑制。

139. 如权利要求138所述的单位剂量制剂,其中超过规定数的单位剂量制剂数为约1至约100,且十二指肠pH值大于约6,胃部pH值变为酸性pH值。

140. 如权利要求138所述的单位剂量制剂,其中超过规定数的单位剂量制剂数小于20,且十二指肠pH值大于约7,十二指肠pH值变为小于约4的pH值,并且通常变为小于约6的pH值。

141. 如权利要求104至140中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质在所述核心内均匀混合,通常,所述核心包含至少一种崩解剂、至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS、至少一种着色剂和至少一种聚氧化乙烯。

142. 如权利要求104至141所述的单位剂量制剂,其中所述核心包含在所述至少一层碱不稳定包衣和/或酸不稳定包衣下方的外层活性物质释放层。

143. 如权利要求104至142中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述核心包含多个被压缩的颗粒。

144. 如权利要求104至143中任一项所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种选自以下的试剂:防滥用着色剂;控释剂;粘度赋予剂;胶凝剂;聚氧化乙烯;交聚维酮;丙烯酸树脂RL;丙烯酸树脂RS和其组合。

145. 如权利要求104至143中任一项所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种防滥用着色剂。

146. 如权利要求144或145所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。

147. 如权利要求104至146中任一项所述的单位剂量制剂,其还包含至少一种选自以下

的试剂:咀嚼剂、舔舐剂、吹入剂、烫吸剂、吸入阻止剂和其组合。

148.如权利要求147所述的单位剂量制剂,其中所述阻止剂选自着色剂、致咳剂、刺激剂和其组合。

149.如权利要求104至148中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质为至少一种成瘾物质。

150.如权利要求104至148中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质为至少一种阿片类激动剂和/或至少一种麻醉镇痛药。

151.如权利要求104至150中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质具有镇痛天花板效应。

152.如权利要求104至151中任一项所述的单位剂量制剂,其形式为珠、胶囊、片剂、颗粒和/或丸剂。

153.如权利要求104至152中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质的量为约0.1mg至约1000mg;所述至少一层碱不稳定包衣的量为约0.5mg至约500mg;和/或所述至少一层酸化包衣的量为约0.5mg至约500mg。

154.如权利要求104至153中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣以0.5mg/cm²至200mg/cm²、或1mg/cm²至100mg/cm²、或2mg/cm²至150mg/cm²、或约4mg/cm²至约100mg/cm²、或约0.5mg/cm²至约50mg/cm²、或约8mg/cm²至约50mg/cm²、或约0.5mg/cm²至约8mg/cm²的量存在。

155.如权利要求104至154中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质以增重约1%至约200%、增重约1%至约70%或约1%至约50%的量存在。

156.如权利要求104至155中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣具有约2mg/cm²至约100mg/cm²、或15mg/cm²至约55mg/cm²、或10mg/cm²至约40mg/cm²、或40mg/cm²至约80mg/cm²、或80mg/cm²至约100mg/cm²的厚度。

157.如权利要求104至156中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣以增重约1%至约200%、约5%至约80%、增重约1%至约70%、增重约1%至约50%或约5%至约50%的量存在。

158.如权利要求104至157中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层酸化包衣是部分、基本或完全包围的。

159.如权利要求158所述的单位剂量制剂,其中所述至少一层碱不稳定包衣是基本或完全包围的。

160.如权利要求104至159中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述单位剂量制剂为速释药物或控释药物。

161.如权利要求1至160中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质包含已知/市售的药物制剂。

162.如权利要求1至161中任一项所述的单位剂量制剂,其中所述至少一种活性物质包含多种维生素、泰诺林、阿司匹林、羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因和其组合。

163.如权利要求1至162中任一项所述的单位剂量制剂,其中当摄取的单位剂型数超过

预定数时,释放非显著量的或更少的所述至少一种活性物质。

164.如权利要求1至162中任一项所述的单位剂量制剂,其中当同时摄取多于推荐的剂量时,释放非显著量的或更少的所述至少一种活性物质。

165.如权利要求1至162中任一项所述的单位剂量制剂,其中当同时摄取多于推荐的剂量时,在释放显著量的所述至少一种活性物质之前存在时滞。

166.如权利要求1至162中任一项所述的单位剂量制剂,其中当完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型时,所述制剂延迟、减少或防止所有或显著量的所述至少一种活性物质瞬时释放。

167.如权利要求166所述的单位剂量制剂,其中当完整吞咽多于100剂单位剂型时,所述制剂延迟、减少或防止所有或显著量的所述至少一种活性物质瞬时释放。

168.如权利要求1至167中任一项所述的制剂,其中在禁食和/或进食条件时,单剂量给药的药代动力学曲线示出第一小时内所述至少一种活性物质的高输入速率,其为之后每小时时间间隔所述至少一种活性物质输入速率的至少5倍。

169.如权利要求1至168中任一项所述的制剂,其中所述制剂为约40mg的羟考酮盐酸盐的形式,其中单剂量给药的药代动力学曲线示出,约第一小时至约第六小时,约15ng/ml至约35ng/ml的每单位时间平均血药浓度。

170.胶囊,其包含权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂。

171.如权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂,或权利要求170所述的胶囊,其中所述至少一种活性物质为非处方(OTC)药物。

172.抑制或防止过剂量的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

173.治疗或防止欣快和/或成瘾的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

174.阻止滥用的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

175.延迟欣快和/或过剂量的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

176.防止过剂量或欣快导致的自杀或意外死亡的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

177.控制病况、病症和/或疾病的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

178.控制疼痛、失眠、抑郁、精神分裂症、注意缺陷多动障碍、癫痫、心血管疾病、糖尿病和神经性疼痛中的至少一种的方法,所述方法包括施用权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊。

179.如权利要求86至108中任一项所述的方法,其中所述至少一种活性物质为非处方(OTC)药物。

180.权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊抑制或防止过剂量的用途。

181. 权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊治疗或防止成瘾的用途。

182. 权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊阻止滥用的用途。

183. 权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊延迟过剂量或欣快的用途。

184. 权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊防止过剂量或欣快导致的自杀或意外死亡的用途。

185. 权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊控制病况、病症和/或疾病的用途。

186. 权利要求1至169中任一项所述的单位剂量制剂或权利要求170所述的胶囊控制疼痛、失眠、抑郁、精神分裂症、注意缺陷多动障碍、癫痫、心血管疾病、糖尿病和神经性疼痛中的至少一种的用途。

187. 如权利要求132至138中任一项所述的方法, 其中所述至少一种活性物质为非处方(OTC)药物。

减少过剂量的组合物和方法

发明领域

[0001] 本发明涉及减少过剂量和减少药物滥用的组合物和方法,尤其涉及组合物、方法、其用途、及其制造方法。

[0002] 背景

[0003] 物质滥用,也被称为药物滥用,是物质的模式化使用,其中使用者以这些物质对自身或他人有害的量或使用方法消耗物质。被熟知且有记录的物质滥用形式(尤其是在阿片类镇痛药的使用中)包括蓄意压碎、烫吸或注射有意完整服用的固体口服药物,以得到欣快的感觉。

[0004] 几乎所有目前已知的防滥用制剂都旨在防止患者压碎、烫吸或注射制剂。虽然这些是风险非常高的行为,但其很可能代表少数滥用处方阿片类药物的患者。多数滥用阿片类药物的患者很可能口服多于规定的阿片类药物,或将它们与其他药物和药剂结合服用。

[0005] 食品和药品管理局(FDA)证实了这一观察结果。根据该管理机构所述,“阿片类镇痛药经常以滥用为目的操作。迄今为止研发的多数防滥用技术设计为使产品的操作更加困难,或将被操作产品的滥用的吸引力或价值降低。然而,在防止最常见的滥用形式——吞咽大量完整的丸剂或片剂以获得欣快的感觉——上尚未证实这些技术是成功的。”(参见FDA Draft Guidance for Industry title Abuse-Deterrent Opioids—Evaluation and Labeling of January 2013)。

[0006] 物质滥用可导致成瘾、严重的不良事件,或者在一些情况下,会导致过剂量或死亡。过剂量和死亡也可起因于错误或蓄意地口服摄取大量完整药物单位剂型的制剂,如丸剂。在美国,药物过剂量是意外死亡的主要原因,2010年,在25至64岁的人群中,药物过剂量比车祸导致更多的死亡。现普遍承认,如今在美国药物过剂量死亡的主要原因是处方药。自1992年起,药物过剂量死亡率在稳步增长,仅1999年至2010年就增长102%。

[0007] 高度关注的主要问题是持续报导人们蓄意或错误地吞咽大量完整的丸剂或片剂,尽管有不要这样做的说明书,结果经受严重的不良反应。含有会产生情绪的、心理的、欣快的、抑郁的或一般是迷幻的体验的活性成分的产品特别容易受这种滥用形式的影响。

[0008] 之前已做出了尝试来控制吞咽大量完整的固体剂型导致的滥用或过剂量,但目前教导的制剂和方法并未成功地防止吞咽大量完整的片剂或胶囊导致的过剂量。有时,在事后实施这些方法中的一些方法,即,在过剂量发生之后用于补救治疗,且不一定解决防止起初的过剂量发生的问题。

[0009] 第7,375,083号和第8,106,016号美国专利涉及药物组合物,其包含以大幅减小活性剂导致过剂量或滥用的可能性的方式与所述活性剂连接的化学部分。当以适当的剂量递送时,该药物组合物提供与母体活性剂类似的治疗活性。

[0010] 第5,474,757号美国专利涉及使用二烯丙基硫醚(DAS)和二烯丙基砜(DASO₂)来防止对乙酰氨基酚(APAP)-引发的肝中毒的方法。DAS和DASO₂被制备成口服剂型或注射剂型。在优选的实施方案中,将二烯丙基砜按有效地防止单位剂量的所述对乙酰氨基酚代谢为其肝毒性代谢产物的量加入对乙酰氨基酚的剂型。在某些优选的实施方案中,上述制剂还包

括有效量的N-乙酰半胱氨酸来使对乙酰氨基酚的肝毒性代谢产物解毒。

[0011] 第6,604,650号美国专利涉及具有药物提示器的药物分配系统,以帮助患者遵循给药方案。在示例实施方案中,药物提示器包含可编程为预定时间间隔的计时器。使用者警报器应答计时器,提醒使用者按预定的时间间隔服用一剂药。传感器检测是否已服用一剂药,而给药指示告知使用者自上一剂药起的时间。给药指示还告知使用者是否使用下一个药物剂量。通过从传感器接受信号的计时器来确定上一剂药的时间。通信界面使得能够变成与施用药物相关的参数。

[0012] 第7,295,890号美国专利涉及为患者提供编写了用药数据的便携式药物分配器的药物依从性监控系统。所述分配器提醒患者服用一剂药物,并收集与用药数据相关的依从性数据。通过网络数据库,医生或其他照顾者等可得到所述依从性数据。

[0013] 第5,643,560号美国专利涉及离子交换剂与精神药物的复合物在药物过剂量时减小毒副作用和致命性的用途和获得方法。该发明包括通过加入影响离子交换过程的物质来改进胃肠道中所述复合物释放的药物总量的方法和组合物。另外的物质可以是盐,其产生离子,该离子相比药物具有更高或相似的与离子交换剂的亲和力。另外的物质可以是另外的复合物中与离子交换剂的抗衡离子。

[0014] 第2013/0034503号美国专利申请公开文本涉及治疗患者的方法和组合物,其防止或减少药物滥用和药物过剂量事件。该方法包括:口服施用包含至少一种与至少一种离子交换树脂结合成树脂酸盐的药物的药物组合物,所述离子交换树脂选自阳离子交换树脂和阴离子交换树脂,每种所述离子交换树脂与至少一种药物结合,其中每种所述结合药物,以未结合的状态测量,少于其树脂酸盐中其饱和浓度的约75%。

[0015] 第769952号澳大利亚专利涉及包含信息载体的可口服施用的药物产品,所述信息载体的形式和组成使得载体记录信息;其中信息载体包含抵抗胃环境的抗性材料。信息载体的存在有助于消耗了大量药物产品的过剂量患者的治疗。信息可以涉及产品的特点,并且可以通过将特点刻入信息载体来记录。

[0016] 第3,254,088号美国专利涉及纳洛酮的制备和其作为麻醉拮抗剂的活性。第3,493,657号美国专利涉及吗啡与纳洛酮组合而成的肠胃外使用的组合物,“其具有强的镇痛效果和拮抗效果,不发生不期望或危险的副作用。”

[0017] 在美国可购得的片剂中,已使用了喷他佐辛与纳洛酮的组合,如市售的来自Sanofi-Winthrop的**Talwin®**。**Talwin®**含有等于50mg的喷他佐辛盐酸盐和等于0.5mg的纳洛酮盐酸盐。**Talwin®**被表明适用于缓解中度至重度的疼痛。口服时,该组合中存在的纳洛酮的量没有作用,且不会干扰喷他佐辛的药理作用。然而,通过注射给予的这种量的纳洛酮具有对麻醉镇痛药极大的拮抗作用。因此,包含纳洛酮意在抑制口服喷他佐辛被溶解并注射时发生的该制剂的滥用形式。因此,相比之前的口服喷他佐辛制剂,该剂量具有更低的肠胃外滥用的可能性。

[0018] 试图防止过剂量的潜在有害影响的另一个实例包括用如果适量服用不会想要呕吐,然而,如果消耗过多的量则会引发呕吐的量的催吐剂包衣的组合物,因此防止过剂量。

[0019] 科学家报导了展现出成为人体内可卡因毒性第一解毒剂前景的物质在实验小鼠中的发展和成功的测试。根据ACS' Journal Molecular Pharmaceuticals的报导,新型的所谓的“被动疫苗”逆转了可卡因过剂量的运动损伤、癫痫和其他危险症状,每年其在违禁药物

使用者中争取了数以千计的生命。Kim D.Janda和Jennifer B.Treweek解释道,他们之前的研究确定了使用疫苗来治疗药物成瘾的有效性,并为促进一种可卡因活性疫苗(和三种尼古丁活性疫苗)的人类临床评价做出贡献。这些所谓的“活性”疫苗引发抗体,抗体结合血液中循环的可卡因(和尼古丁)分子,并防止这些药物分子到达脑部。通过这样做,接种疫苗的患者对药物的作用“免疫”,而作为结果,如果他们在恢复期间重新滥用药物,则感觉不来自药物的愉悦的效果。该报导描述了可卡因被动疫苗的发展,其由预先形成的人类可卡因抗体组成,该抗体更有效10倍地结合可卡因分子。这种改善的效力增强了其逆转可卡因毒性的能力,其中增强的倍数是其本质。当由急救队使用或在医院的急诊科中使用时,对于过剂量受害者,这些被动疫苗可代表着救命的治疗剂。

[0020] 第6,277,384、6,375,957和6,475,494号美国专利涉及口服剂型,其包含口服有效镇痛量的阿片类激动剂与口服活性的阿片类拮抗剂的组合,以与阿片类激动剂一定比例包含阿片类拮抗剂,以提供口服时镇痛有效但为生理依赖的个体所厌恶的组合产品。优选地,组合产品中包含的阿片类拮抗剂的量至少为生理依赖的成瘾者(例如,急性戒断综合征)提供轻微的消极、“厌恶”的体验。

[0021] 仍需要防止、抑制或延迟诸如咀嚼和/或舔舐完整的片剂,不慎地或蓄意地烫吸、吸入、抽吸和/或吹入压成粉状或磨碎的片剂的药物滥用的制剂。

[0022] 仍需要防止、抑制或延迟由不慎地或蓄意地摄取过多单位剂型而导致的过剂量的制剂。

[0023] 综述

[0024] 根据一方面,提供了单位剂型的制剂,其包含至少一种活性物质,其中当摄取的单位剂型数超过预定数时,抑制所述至少一种活性物质的释放。

[0025] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种驱动剂和至少一种调节剂,从而当单位剂量的制剂暴露于具有过程变量的流体介质时,针对所述过程变量设立预定的阈值,所述至少一种调节剂能够调整所述变量以控制所述至少一种活性物质经由所述至少一种驱动剂的释放。

[0026] 一方面,所述至少一种调节剂以足以使变量升高至阈值以上的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种调节剂的溶解和所述至少一种活性物质经由驱动剂的释放被抑制。

[0027] 一方面,所述至少一种调节剂以足以使变量降低至阈值以下的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种调节剂的溶解和所述至少一种活性物质经由驱动剂的释放被抑制。

[0028] 一方面,所述流体介质为酸性介质。

[0029] 一方面,所述流体介质为碱性介质。

[0030] 一方面,所述变量为pH值。

[0031] 一方面,所述调节剂和/或驱动剂为物理/化学屏障。

[0032] 一方面,所述调节剂为非pH值依赖性屏障,且所述驱动剂为pH值依赖性屏障。

[0033] 一方面,所述至少一种调节剂包含至少一种碱化剂。

[0034] 一方面,所述至少一种碱化剂选自碱土金属盐、碱金属盐、铝盐、氨基酸、氨基酸衍生物和其组合。

- [0035] 一方面,所述至少一种碱化剂选自氢氧化镁、三硅酸镁、氢氧化铝、氧化镁、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钠、碳酸钠、乙酸钠、碳酸镁、L-精氨酸、葡甲胺和其组合。
- [0036] 一方面,所述至少一种碱化剂为氢氧化镁。
- [0037] 一方面,所述至少一种调节剂包含至少一种酸化剂。
- [0038] 一方面,所述至少一种调节剂选自无机酸、有机酸和其组合。
- [0039] 一方面,所述至少一种酸化剂选自盐酸、硫酸、硝酸、乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸、硼酸、硼砂、苯甲酸和其组合。
- [0040] 一方面,所述至少一种酸化剂为富马酸和/或柠檬酸。
- [0041] 一方面,所述至少一种驱动剂包含至少一种酸不稳定物质。
- [0042] 一方面,所述至少一种酸不稳定物质选自基于磺酰胺的聚合物和共聚物;诸如聚乙烯吡啶聚合物和共聚物的胺官能聚合物;诸如壳聚糖的多糖;聚(乙烯基吡咯烷酮-共-二甲基马来酸酐)(PVD);甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物,诸如丙烯酸树脂E、丙烯酸树脂E聚电解质间复合物、丙烯酸树脂E聚两性电解质复合物、丙烯酸树脂E与丙烯酸树脂L和/或丙烯酸树脂S的聚电解质间复合物;其衍生物和其组合。
- [0043] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质包含丙烯酸树脂E。
- [0044] 一方面,所述至少一种驱动剂包含至少一种碱不稳定物质。
- [0045] 一方面,所述至少一种碱不稳定物质选自药物可接受的醚、酯、酮、环氧树脂、聚酰胺、聚硅氧烷、肠溶聚合物、基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物、和其组合。
- [0046] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质包含至少一种肠溶聚合物,如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S。
- [0047] 一方面,其中一经溶解阈值量的所述至少一种调节剂,所述至少一种驱动剂的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0048] 一方面,其中当存在浓度升高的至少一种调节剂时,所述至少一种驱动剂的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0049] 一方面,所述至少一种驱动剂的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。
- [0050] 一方面,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种调节剂升高pH值以抑制所述至少一种驱动剂的溶解并抑制所述至少一种活性物质的释放。
- [0051] 一方面,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种调节剂降低pH值以抑制所述至少一种驱动剂的溶解并抑制所述至少一种活性物质的释放。
- [0052] 一方面,所述预定数小于20。
- [0053] 一方面,所述预定数为1、2、3、4或5。
- [0054] 一方面,所述预定数为1或2。
- [0055] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种选自以下的试剂:防滥用着色剂;控释剂;粘度赋予剂;胶凝剂;聚氧化乙烯;交聚维酮;丙烯酸树脂RL;丙烯酸树脂RS和其组合。
- [0056] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种防滥用着色剂。
- [0057] 一方面,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。
- [0058] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种选自以下的试剂:咀嚼剂、舔舐剂、吹入剂、

烫吸剂、吸入阻止剂、和其组合。

[0059] 一方面,阻止剂选自着色剂、致咳剂、刺激剂和其组合。

[0060] 一方面,所述至少一种活性物质为至少一种成瘾物质。

[0061] 一方面,所述至少一种活性物质为至少一种阿片类激动剂和/或至少一种麻醉镇痛药。

[0062] 一方面,所述至少一种活性物质具有镇痛天花板效应。

[0063] 一方面,单位剂量制剂的形式为珠、片剂、胶囊、颗粒和/或丸剂。

[0064] 一方面,所述至少一种活性物质的量为约0.1mg至约1000mg;所述至少一种驱动剂的量为约0.5mg至约500mg;和/或所述至少一种调节剂的量为约0.5mg至约500mg。

[0065] 一方面,所述至少一种驱动剂以 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $150\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或约 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量存在。

[0066] 一方面,所述至少一种驱动剂以增重约1%至约200%、增重约1%至约70%或约1%至约50%的量存在。

[0067] 一方面,所述至少一种调节剂以增重约1%至约200%、约5%至约80%、增重约1%至约70%、增重约1%至约50%或约5%至约50%的量存在。

[0068] 一方面,其中所述至少一种活性物质的释放为所述至少一种活性物质时滞、延迟释放,不释放或非显著性的释放。

[0069] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:

[0070] 包含至少一种活性物质的核心;

[0071] 包围核心的至少一层酸不稳定包衣;以及

[0072] 包围所述至少一层酸不稳定包衣的至少一层碱化包衣。

[0073] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:

[0074] 包含至少一种活性物质和至少一种酸不稳定物质的核心;以及

[0075] 包围核心的至少一层碱化包衣。

[0076] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:

[0077] 核心;

[0078] 包围核心的至少一层酸不稳定包衣,所述至少一层酸不稳定包衣包含至少一种酸不稳定物质和至少一种活性物质;以及

[0079] 包围所述至少一层酸不稳定包衣的至少一层碱化包衣。

[0080] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:

[0081] 核心;

[0082] 包含至少一种活性物质的至少一层包衣;

[0083] 包围所述至少一层包衣的至少一层酸不稳定包衣;以及

[0084] 包围所述至少一层酸不稳定包衣的至少一层碱化包衣。

[0085] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:

[0086] 至少一种活性物质;

[0087] 包围所述至少一种活性物质的至少一层酸不稳定包衣;以及

[0088] 包围所述至少一层酸不稳定包衣的至少一层碱化包衣。

[0089] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:

- [0090] 至少一种活性物质与至少一种酸不稳定物质的混合物;以及
- [0091] 包围所述混合物的至少一层碱化包衣。
- [0092] 一方面,所述混合物为均匀混合物。
- [0093] 一方面,所述至少一层碱化包衣以足以升高胃部pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层酸不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。
- [0094] 一方面,所述至少一层碱化包衣以足以升高胃部pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。
- [0095] 一方面,所述预定数小于20。
- [0096] 一方面,所述预定数为1、2、3、4或5。
- [0097] 一方面,所述预定数为1或2。
- [0098] 一方面,一经溶解阈值量的所述至少一层碱化包衣,所述至少一层酸不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0099] 一方面,一经溶解阈值量的所述至少一层碱化包衣,所述至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0100] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于所述至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度。
- [0101] 一方面,存在浓度升高的所述至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂时,所述至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0102] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。
- [0103] 一方面,所述至少一种酸不稳定物质的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。
- [0104] 一方面,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层碱化包衣升高胃部pH值以抑制所述至少一层酸不稳定包衣的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。
- [0105] 一方面,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层碱化包衣升高胃部pH值以抑制所述至少一种酸不稳定物质的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。
- [0106] 一方面,所述至少一层碱化包衣中的每一层包含至少一种碱化剂。
- [0107] 一方面,水介质中所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于水介质中所述至少一种碱化剂的浓度。
- [0108] 一方面,所述至少一种碱化剂以这样的量存在于所述至少一层碱化包衣中:
- [0109] 当摄取了小于预定数的单位剂量制剂时,胃部pH值保持足以溶解所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质,并释放所述至少一种活性物质的酸性;以及
- [0110] 当摄取了预定数或更多的单位剂量制剂时,胃部pH值被碱化至足以抑制所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。
- [0111] 一方面,所述预定数为1、2、3、4或5。
- [0112] 一方面,所述预定数为1或2。

[0113] 一方面,所述至少一种碱化剂选自碱土金属盐、碱金属盐、铝盐、氨基酸、氨基酸衍生物和其组合。

[0114] 一方面,所述至少一种碱化剂选自氢氧化镁、三硅酸镁、氢氧化铝、氧化镁、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钠、碳酸钠、乙酸钠、碳酸镁、L-精氨酸、葡甲胺和其组合。

[0115] 一方面,所述至少一种碱化剂为氢氧化镁。

[0116] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣中的每一层包含至少一种酸不稳定物质。

[0117] 一方面,所述至少一种酸不稳定物质选自基于磺酰胺的聚合物和共聚物;诸如聚乙烯吡啶聚合物和共聚物的胺官能聚合物;诸如壳聚糖的多糖;聚(乙烯基吡咯烷酮-共-二甲基马来酸酐)(PVD);甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物,诸如丙烯酸树脂E、丙烯酸树脂E聚电解质间复合物、丙烯酸树脂E聚两性电解质复合物、丙烯酸树脂E与丙烯酸树脂L和/或丙烯酸树脂S的聚电解质间复合物;其衍生物和其组合。

[0118] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质包含丙烯酸树脂E。

[0119] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质溶于pH值小于约6、5、4、3、2或1的溶液。

[0120] 一方面,在pH值大于约3、4、5或6的溶液中,所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质的溶解被抑制。

[0121] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣和/或所述至少一种酸不稳定物质在胃部pH值中可溶。

[0122] 一方面,所述至少一层碱化包衣含有量为每单位剂量制剂至少约1mg至少一种碱化剂,但使得同时吞咽多于规定的单位剂量制剂时,胃部pH值变为碱性pH值,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

[0123] 一方面,超过规定数的单位剂量制剂数为约1至约100,且胃部pH值小于约5,胃部pH值变为碱性pH值。

[0124] 一方面,超过规定数的单位剂量制剂数小于20,且胃部pH值小于约4,胃部pH值变为大于约4的pH值,且通常变为大于约6的pH值。

[0125] 一方面,所述至少一种活性物质在核心内均匀混合;通常,核心包含至少一种崩解剂、至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS、至少一种着色剂和至少一种聚氧化乙烯。

[0126] 一方面,核心包含在所述至少一层酸不稳定包衣和/或碱化包衣下方的外层活性物质释放包衣。

[0127] 一方面,核心包含多个压缩的颗粒。

[0128] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种选自以下的试剂:防滥用着色剂;控释剂;粘度赋予剂;胶凝剂;聚氧化乙烯;交聚维酮;丙烯酸树脂RL;丙烯酸树脂RS和其组合。

[0129] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种防滥用着色剂。

[0130] 一方面,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。

[0131] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种选自以下的试剂:咀嚼剂、舔舐剂、吹入剂、烫吸剂、吸入阻止剂和其组合。

[0132] 一方面,阻止剂选自着色剂、致咳剂、刺激剂和其组合。

- [0133] 一方面,单位剂量制剂还包含所述至少一种防滥用着色剂。
- [0134] 一方面,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。
- [0135] 一方面,所述至少一种活性物质为至少一种成瘾物质。
- [0136] 一方面,所述至少一种活性物质为至少一种阿片类激动剂和/或至少一种麻醉镇痛药。
- [0137] 一方面,所述至少一种活性物质具有镇痛天花板效应。
- [0138] 一方面,单位剂量制剂的形式为珠、片剂、胶囊、颗粒和/或丸剂。
- [0139] 一方面,所述至少一种活性物质的量为约0.1mg至约1000mg;所述至少一层酸不稳定包衣的量为约0.5mg至约500mg;和/或所述至少一层碱化包衣的量为约0.5mg至约500mg。
- [0140] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣以 $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $200\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $150\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或约 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 至 $50\text{mg}/\text{cm}^2$ 的量存在。
- [0141] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣和/或至少一种酸不稳定物质以增重约1%至约200%、增重约1%至约70%或约1%至约50%的量存在。
- [0142] 一方面,所述至少一层碱化包衣具有约 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $15\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $55\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $10\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $40\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $40\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $80\text{mg}/\text{cm}^2$ 、或 $80\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 的厚度。
- [0143] 一方面,所述至少一层碱化包衣以增重约1%至约200%、约5%至约80%、增重约1%至约70%、增重约1%至约50%或约5%至约50%的量存在。
- [0144] 一方面,所述至少一层碱化包衣是部分、基本或完全包围的。
- [0145] 一方面,所述至少一层酸不稳定包衣是基本或完全包围的。
- [0146] 一方面,单位剂量制剂为速释药物或控释药物。
- [0147] 一方面,碱化包衣含有至少一种能够进行以下与胃酸的中和反应的碱化剂:
- [0148] $\text{MX}_2 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{MCl}_2 + 2\text{HX}$ 或 $\text{MX}_3 + 3\text{HCl} \rightarrow \text{MCl}_3 + 3\text{HX}$
- [0149] 其中M为金属离子且X为碱离子。
- [0150] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:
- [0151] 包含至少一种活性物质的核心;
- [0152] 包围核心的至少一层碱不稳定包衣;
- [0153] 包围所述至少一层碱不稳定包衣的至少一层酸化包衣;以及
- [0154] 包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。
- [0155] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:
- [0156] 包含至少一种活性物质和至少一种碱不稳定物质的核心;
- [0157] 包围核心的至少一层酸化包衣;以及
- [0158] 包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。
- [0159] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:
- [0160] 核心;
- [0161] 包围核心的至少一层碱不稳定包衣,所述至少一层碱不稳定包衣包含至少一种碱不稳定物质和至少一种活性物质;

- [0162] 包围所述至少一层碱不稳定包衣的至少一层酸化包衣;以及
- [0163] 包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。
- [0164] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:
- [0165] 核心;
- [0166] 包含至少一种活性物质的至少一层包衣;
- [0167] 包围所述至少一层包衣的至少一层碱不稳定包衣;
- [0168] 包围所述至少一层碱不稳定包衣的至少一层酸化包衣;以及
- [0169] 包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。
- [0170] 根据一方面,提供了单位剂量制剂,其包含:
- [0171] 至少一种活性物质;
- [0172] 包围所述至少一种活性物质的至少一层碱不稳定包衣;
- [0173] 包围所述至少一层碱不稳定包衣的至少一层酸化包衣;以及
- [0174] 包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。
- [0175] 根据一方面,提供了单位剂量,其包含:
- [0176] 至少一种活性物质与至少一种碱不稳定物质的混合物;
- [0177] 包围所述混合物的至少一层酸化包衣;以及
- [0178] 包围所述至少一层酸化包衣的至少一层碱不稳定包衣。
- [0179] 一方面,所述混合物为均匀混合物。
- [0180] 一方面,所述至少一层酸化包衣以足以降低十二指肠pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。
- [0181] 一方面,所述至少一层酸化包衣以足以降低十二指肠pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放被抑制。
- [0182] 一方面,所述预定数小于20。
- [0183] 一方面,所述预定数为1、2、3、4或5。
- [0184] 一方面,所述预定数为1或2。
- [0185] 一方面,一经溶解阈值量的所述至少一层酸化包衣,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0186] 一方面,一经溶解阈值量的所述至少一层酸化包衣,所述至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0187] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于所述至少一层酸化包衣中至少一种酸化剂的浓度。
- [0188] 一方面,存在浓度升高的所述至少一层酸化包衣中至少一种酸化剂时,所述至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放减少。
- [0189] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。
- [0190] 一方面,所述至少一种碱不稳定物质的溶解速率与摄取的单位剂量制剂数成反比。

[0191] 一方面,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层酸化包衣降低十二指肠pH值,以抑制所述至少一层碱不稳定包衣的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

[0192] 一方面,其中,当摄取的单位剂型数超过预定数时,所述至少一层酸化包衣降低十二指肠pH值,以抑制所述至少一种碱不稳定物质的溶解,并抑制所述至少一种活性物质的释放。

[0193] 一方面,所述至少一层酸化包衣中的每一层包含至少一种酸化剂。

[0194] 一方面,水介质中所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放取决于水介质中所述至少一种酸化剂的浓度。

[0195] 一方面,所述至少一种酸化剂以这样的量存在于所述至少一层酸化包衣中:

[0196] 当摄取了小于预定数的单位剂量制剂时,肠pH值保持足以溶解所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质,并释放所述至少一种活性物质的碱性;以及

[0197] 当摄取了预定数或更多的单位剂量制剂时,肠pH值被酸化至足以抑制所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质的溶解和所述至少一种活性物质的释放。

[0198] 一方面,所述预定数为1、2、3、4或5。

[0199] 一方面,所述预定数为1或2。

[0200] 一方面,所述至少一种酸化剂选自无机酸、有机酸和其组合。

[0201] 一方面,所述至少一种酸化剂选自盐酸、硫酸、硝酸、乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸、硼酸、硼砂、苯甲酸和其组合。

[0202] 一方面,所述至少一种酸化剂为富马酸和/或柠檬酸。

[0203] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣中的每一层包含至少一种碱不稳定物质。

[0204] 一方面,所述至少一种碱不稳定物质选自药物可接受的醚、酯、酮、环氧树脂、聚酰胺、聚硅氧烷、肠溶聚合物、基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物、和其组合。

[0205] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质包含至少一种肠溶聚合物,如丙烯酸树脂L或S。

[0206] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质溶于pH值大于约6、7、8、9、10或11的溶液。

[0207] 一方面,在pH值小于约6、5、4、3或2的溶液中,所述至少一层碱不稳定包衣的溶解被抑制。

[0208] 一方面,在十二指肠pH值中,所述至少一层碱不稳定包衣和/或所述碱不稳定物质是可溶的。

[0209] 一方面,所述至少一层酸化包衣具有量为每单位剂量制剂至少约1mg的至少一种酸化剂,但使得当同时吞咽多于规定的单位剂型制剂时,十二指肠pH值变为酸性pH值,并且所述至少一种活性物质的释放被抑制。

[0210] 一方面,超过规定数的单位剂量制剂数为约1至约100,且十二指肠pH值大于约6,胃部pH值变为酸性pH。

[0211] 一方面,超过规定数的单位剂量制剂数小于20,且十二指肠pH大于约7,十二指肠pH值变为小于约4的pH值,且通常变为小于约6的pH值。

[0212] 一方面,所述至少一种活性物质在核心内均匀混合,通常,核心包含至少一种崩解

剂、至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS、至少一种着色剂和至少一种聚氧化乙烯。

[0213] 一方面,核心包含在所述至少一层碱不稳定包衣和/或酸不稳定包衣下方的外层活性物质释放层。

[0214] 一方面,核心包含多个压缩的颗粒。

[0215] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种选自以下的试剂:防滥用着色剂;控释剂;粘度赋予剂;胶凝剂;聚氧化乙烯;交聚维酮;丙烯酸树脂RL;丙烯酸树脂RS和其组合。

[0216] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种防滥用着色剂。

[0217] 一方面,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。

[0218] 一方面,单位剂量制剂还包含至少一种选自以下的试剂:咀嚼剂、舔舐剂、吹入剂、烫吸剂、吸入阻止剂和其组合。

[0219] 一方面,阻止剂选自着色剂、致咳剂、刺激剂和其组合。

[0220] 一方面,单位剂量制剂还包含所述至少一种防滥用着色剂。

[0221] 一方面,其中所述至少一种防滥用着色剂为亮蓝;通常为铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1)。

[0222] 一方面,所述至少一种活性物质为至少一种成瘾物质。

[0223] 一方面,所述至少一种活性物质为至少一种阿片类激动剂和/或至少一种麻醉镇痛药。

[0224] 一方面,所述至少一种活性物质具有镇痛天花板效应。

[0225] 一方面,单位剂量制剂的形式为珠、胶囊、片剂、颗粒和/或丸剂。

[0226] 一方面,所述至少一种活性物质的量为约0.1mg至约1000mg;所述至少一层碱不稳定包衣的量为约0.5mg至约500mg;和/或所述至少一层酸化包衣的量为约0.5mg至约500mg。

[0227] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣以0.5mg/cm²至200mg/cm²、或1mg/cm²至100mg/cm²、或2mg/cm²至150mg/cm²、或约4mg/cm²至约100mg/cm²、或约0.5至约50mg/cm²、或约8至约50mg/cm²、或约0.5至约8mg/cm²的量存在。

[0228] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣和/或至少一种碱不稳定物质以增重约1%至约200%、增重约1%至约70%或约1%至约50%的量存在。

[0229] 一方面,所述至少一层酸化包衣具有约2mg/cm²至约100mg/cm²、或15mg/cm²至约55mg/cm²、或10mg/cm²至约40mg/cm²、或40mg/cm²至约80mg/cm²、或80mg/cm²至约100mg/cm²的厚度。

[0230] 一方面,所述至少一层酸化包衣以增重约1%至约200%、约5%至约80%、增重约1%至约70%、增重约1%至约50%或约5%至约50%的量存在。

[0231] 一方面,所述至少一层酸化包衣是部分、基本或完全包围的。

[0232] 一方面,所述至少一层碱不稳定包衣是基本或完全包围的。

[0233] 一方面,单位剂量制剂为速释药物或控释药物。

[0234] 一方面,所述至少一种活性物质包含已知/市售的药物制剂。

[0235] 一方面,所述至少一种活性物质包含多种维生素、泰诺林、阿司匹林、羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或其组合。

[0236] 一方面,当摄取的单位剂型数超过预定数时,释放非显著量或更少的所述至少一

种活性物质。

[0237] 一方面,其中当同时摄取多于推荐剂量的量时,释放非显著量或更少的所述至少一种活性物质。

[0238] 一方面,其中当同时摄取多于推荐剂量的量时,在释放显著量所述至少一种活性物质之前存在时滞。

[0239] 一方面,其中当完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型时,所述制剂延迟、减少或防止所有或显著量的所述至少一种活性物质瞬时释放。

[0240] 一方面,其中当完整吞咽多于100剂单位剂型时,所述制剂延迟、减少或防止所有或显著量的所述至少一种活性物质瞬时释放。

[0241] 一方面,在禁食和/或进食条件下,单剂量给药的药代动力学曲线示出第一小时内所述至少一种活性物质的高输入速率,其为之后每小时间隔所述至少一种活性物质输入速率的至少5倍。

[0242] 一方面,所述制剂为约40mg羟考酮盐酸盐的形式,其中单剂量给药的药代动力学曲线示出,约第一小时至约第六小时,约15ng/ml至约35ng/ml的每单位时间平均血药浓度。

[0243] 一方面,胶囊包含本文描述的单位剂量制剂。

[0244] 一方面,其中所述至少一种活性物质为非处方(OTC)药物。

[0245] 根据一方面,提供了抑制或防止过剂量的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0246] 根据一方面,提供了治疗或防止欣快和/或成瘾的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0247] 根据一方面,提供了阻止滥用的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0248] 根据一方面,提供了延迟欣快和/或过剂量的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0249] 根据一方面,提供了防止过剂量或欣快导致的自杀或意外死亡的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0250] 根据一方面,提供了控制病况、病症和/或疾病的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0251] 根据一方面,提供了控制疼痛、失眠、抑郁、精神分裂症、注意缺陷多动障碍、癫痫、心血管疾病、糖尿病和神经性疼痛中的至少一种的方法,该方法包括施用本文描述的单位剂量制剂或胶囊。

[0252] 一方面,所述至少一种活性物质为非处方(OTC)药物。

[0253] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于抑制或防止过剂量的用途。

[0254] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于治疗或防止成瘾的用途。

[0255] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于阻止滥用的用途。

[0256] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于延迟过剂量或欣快的用

途。

[0257] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于防止过剂量或欣快导致的自杀或意外死亡的用途。

[0258] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于控制病况、病症和/或疾病的用途。

[0259] 根据一方面,提供了本文描述的单位剂量制剂或胶囊用于控制疼痛、失眠、抑郁、精神分裂症、注意缺陷多动障碍、癫痫、心血管疾病、糖尿病和神经性疼痛中的至少一种的用途。

[0260] 一方面,所述至少一种活性物质为非处方(OTC)药物。

[0261] 通过下文的详细描述,本发明的其他特征和优点将会变得显而易见。然而,应理解,由于在本发明的精神和范围内的各种改变和改进对于阅读了详细描述的本领域技术人员来说会是显而易见的,说明本发明的实施方案时,详细描述和具体实施例仅以说明的方式给出。

[0262] 附图简述

[0263] 现在将仅通过示例的方式并引用附图描述本发明的实施方案。

[0264] 图1示出经过60分钟的时间进程,量为60-120mg/320ml酸性溶液和60-240mg/500ml酸性溶液的氢氧化镁对酸性溶液pH值的作用。

[0265] 图2示出经过60分钟的时间进程,不同量的氧化镁和碳酸钙对酸性溶液pH值的作用。

[0266] 图3示出经过60分钟的时间进程,量为20mg/320ml酸性溶液和40mg/320ml酸性溶液的碳酸氢钠对酸性溶液pH值的作用。

[0267] 图4示出经过60分钟的时间进程,量为80-120mg/200ml酸性溶液的粉末形式的氧化镁对酸性溶液pH值的作用。又示出量为80mg的颗粒形式的氧化镁在200ml酸性溶液中60分钟的时间进程。

[0268] 图5示出经过60分钟的时间进程,量为60-100mg/200ml酸性溶液的氢氧化镁对酸性溶液pH值的作用。

[0269] 图6示出经过60分钟的时间进程,量为120-140mg/200ml酸性溶液的碳酸钙对酸性溶液pH值的作用。

[0270] 图7示出经过60分钟的时间进程,组合的氢氧化镁和碳酸钙对酸性溶液pH值的作用,其量为每200ml酸性溶液50-71.25mg氢氧化镁和每200ml酸性溶液50.95-150.35mg碳酸钙。

[0271] 图8示出经过60分钟的时间进程,在200ml酸性溶液中,930mg柠檬酸钠、200mg乙酸钠、100mg L-精氨酸-HCl、100mg碳酸镁和120mg葡甲胺对酸性溶液pH值的作用。

[0272] 图9示出经过60分钟的时间进程,量为11.13-81.68mg/200ml酸性溶液的碳酸钠对酸性溶液pH值的作用。

[0273] 图10示出经过40分钟的时间进程,量为50mg和100mg/200ml酸性溶液的碳酸氢钠对酸性溶液pH值的作用(重叠)。

[0274] 图11示出经过30分钟的时间进程,在200ml酸性溶液中,10mg十二烷基硫酸钠对酸性溶液pH值的作用。

[0275] 图12示出经过30分钟的时间进程,在200ml酸性溶液中,80mg碳酸镁对酸性溶液pH值的作用。

[0276] 图13示出实施例2的片剂在酸性溶液中的溶解与加入该酸性溶液的片剂数成反比。A.示出1-6片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。B.示出10、20、40、60、80和100片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。C.一片片剂在酸性溶液中的图像。D.两片片剂在酸性溶液中的图像。E.三片片剂在酸性溶液中的图像。F.四片片剂在酸性溶液中的图像。G.五片片剂在酸性溶液中的图像。H.六片片剂在酸性溶液中的图像。

[0277] 图14示出实施例4的片剂在酸性溶液中的溶解与加入该溶液的片剂数成反比。A.示出1-6片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。B.示出10、20、40、60、80和100片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。C.一片片剂在酸性溶液中的图像。D.两片片剂在酸性溶液中的图像。E.三片片剂在酸性溶液中的图像。F.四片片剂在酸性溶液中的图像。G.五片片剂在酸性溶液中的图像。H.六片片剂在酸性溶液中的图像。

[0278] 图15示出实施例6的片剂在酸性溶液中的溶解与加入该溶液的片剂数成反比。A.示出1-6片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。B.示出10、20、40、60、80和100片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。C.一片片剂在酸性溶液中的图像。D.两片片剂在酸性溶液中的图像。E.三片片剂在酸性溶液中的图像。F.四片片剂在酸性溶液中的图像。G.五片片剂在酸性溶液中的图像。H.六片片剂在酸性溶液中的图像。I.10片片剂在酸性溶液中的图像。J.20片片剂在酸性溶液中的图像。K.50片片剂在酸性溶液中的图像。L.示出10、20、30和40片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。M.示出10、20、30、40、50和100片片剂在酸性溶液中的溶解速率和溶解程度的图表。

[0279] 图16示出加入酸性溶液的实施例2、4和6的片剂之间药物释放的比较。A.示出将100片来自每个实施例的片剂加入酸性溶液时的药物释放比较的图表。B.1-6片来自每个实施例中的片剂在酸性溶液中培育一段时间后的图像。

[0280] 图17示出不同量的完整Rexista OxyC 80mg片剂(1型ODRA)的溶解,一片Rexista OxyC片剂80mg(1型ODRA):介质0.01N HCl,37℃,桨叶转速100RPM。

[0281] 图18示出来自实施例29的Rexista羟考酮ER片剂与市售的羟考酮HCl(ER)片剂的完整、破碎和研碎的(使用研钵和研杵)不同物理状态的比较。

[0282] 图19示出破碎的来自实施例29的Rexista羟考酮ER片剂,示出含有防滥用着色剂的染成蓝色的核心的截面。

[0283] 图20示出来自实施例29的Rexista羟考酮ER片剂在研碎完整片剂(使用研钵和研杵)后形成的微粒,示出含有防滥用着色剂的染成蓝色的核心。

[0284] 图21示出当来自实施例29的Rexista羟考酮ER片剂的微粒被研碎(使用研钵和研杵)并接触5ml水时,令人不快的染成蓝色黏胶的形成。蓝色是由于防滥用着色剂。

[0285] 图22示出当来自实施例29的Rexista羟考酮ER片剂的微粒被研碎(使用研钵和研杵)并接触10ml水时,令人不快的染成蓝色的黏胶的形成,其为难以注射的。蓝色是由于防滥用着色剂。

[0286] 图23示出当为了通过静脉注射而滥用,将来自实施例29的Rexista羟考酮ER片剂的微粒研碎(使用研钵和研杵)并接触水时;由于形成令人不快的染成蓝色的黏胶,难以将其装入注射器。

[0287] 图24示出完整的来自实施例29的Rexista羟考酮ER 80mg片剂,因为令人不快的防滥用着色剂包含在片剂核心中,因此其不会弄脏手。

[0288] 图25示出为滥用而压碎并操作来自实施例29的Rexista羟考酮ER 80mg片剂,释放并留下包含在片剂核心中的令人不快的防滥用着色剂。

[0289] 图26示出为滥用而咀嚼和舔舐来自实施例29的Rexista羟考酮ER 80mg片剂,释放并留下包含在片剂核心中的令人不快的防滥用着色剂,导致舌、唇、牙和嘴的令人厌恶的蓝色染色,因此玷污个人。

[0290] 图27示出在禁食条件下,Rexista 40mg片剂与市售的羟考酮HCl(ER)40mg片剂(参考)相对时间的平均血浆羟考酮浓度。

[0291] 图28示出在进食条件下,Rexista 40mg片剂与市售的羟考酮HCl(ER)40mg片剂(参考)相对时间的平均血浆羟考酮浓度。

[0292] 图29示出对于Rexista 40mg片剂与市售的羟考酮HCl(ER)40mg片剂,其相对时间的平均血浆羟考酮浓度口服的多剂量模拟药代动力学模型。

[0293] 图30示出来自实施例29的Rexista羟考酮ER 80mg片剂与市售的羟考酮HCl(ER)的气化研究结果。

[0294] 图31示出使粉碎的Rexista微粒经受明火的效果。

[0295] 某些实施方案的详细描述

[0296] 定义:

[0297] 术语“过剂量”描述以大于推荐、规定或普遍实行的量摄取或应用药物或其他物质。过剂量被公认为是有害且危险的,并可以导致中毒或死亡。过剂量可以是蓄意的或意外的。该术语也因此包含自杀或尝试自杀的方法,其涉及以高于推荐剂量的量服用药物,或以相互作用而导致有害影响或提高另一种药物效力的组合服用药物。意外的过剂量可由于未能阅读或理解产品标签而发生,或由于开药过量、未能识别药物的活性成分、或不知情地被儿童摄取。在儿童中,常见的无意的过剂量包括摄取含铁的多种维生素。导致过剂量的无意的误用也可以包括使用过量的处方或非处方药物以试图产生欣快。使用意外纯度的、大量的违禁药物,或在药物戒断期之后使用违禁药物也可以引起过剂量。由于愉悦的药物感觉与过剂量之间的差距小,静脉注射可卡因的可卡因使用者容易意外地过剂量。

[0298] 术语“制剂”和“组合物”可以交换使用。“单位剂量制剂”或“单位剂型”是单剂量规格的制剂或组合物。实例包括丸剂、片剂、囊片、胶囊等。

[0299] 术语“活性成分”、“活性剂”或“活性物质”意指任何具有生物、化学或生理效用的化合物,其包括但不限于,活性药物成分、药物、天然存在的化合物、核酸化合物、肽化合物、生物制品、营养品、农业或营养成分或合成药物,包括诸如阿片类激动剂或麻醉镇痛药、催眠药、镇静剂、兴奋剂和抗抑郁剂的成瘾物质。

[0300] 结合“活性成分”使用的术语“主要”和“次要”仅用于先行词的目的,而并非意味着活性成分的重要性等级。

[0301] 术语“吹入”意指将含有药物的材料或粉末吹或呼吸进入肺部的做法,或指吸入或烫吸物质的做法。“吹入阻止剂”包括,例如,刺激剂和致咳剂。术语“刺激剂”包括用于给予刺激或灼烧感觉的化合物。术语“致咳剂”包括用于引起咳嗽的化合物。

[0302] 术语“成瘾物质”意指任何可使使用者形成精神依赖或身体依赖的化合物,包括但

不限于,任何本文定义的可具有这种性质的活性成分或活性物质。

[0303] 很多可交换的术语常用于描述人对化合物的精神依赖或身体依赖。当谈及强力镇痛药或阿片类激动剂或可滥用的物质时,术语成瘾是最常使用的。相比诸如阿司匹林、对乙酰氨基酚等的较弱试剂,强力镇痛药或阿片类激动剂或可滥用的物质用于缓解更严重的疼痛。当被压碎并吞咽、烫吸时,或当被改进用于肠胃外“注射”时,其通常产生欣快效应。当按规定服用时,通常不存在明显的欣快。

[0304] 成瘾物质也包括最常用于违法目的的药物(以引起“恍惚”、欣快、兴奋、恍惚、睡眠剥夺等),诸如巴比妥类药物、麦角酸二乙酰胺(LSD)、莫斯卡灵、大麻(四氢大麻酚)、海洛因等;中枢神经系统兴奋剂(安非他明等)镇静剂;催眠药和一些强镇静剂和弱镇静剂(丙嗪、甲丙氨酯、二氮杂卓等)。

[0305] 本发明中预计使用的一些阿片类激动剂或麻醉镇痛药的实例包括阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡(diamorphone)、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、伊他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡(nalbuphene)、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌肟米特、普罗庚嗪(propheptazine)、二甲哌替啶、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、替利定、阿法罗定、右旋丙氧芬、丙吡兰、普罗法朵、非那丙胺、噻吩丁烯胺、福尔可定、3-反-二甲氨基-4-苯基-4-反-乙氧甲酰- δ -环己烯、3-二甲氨基-0-(4-甲氧基苯基氨基甲酰基)-苯丙酮肟、(-) β -2'-羟基-2,9-二甲基-5-苯基-6,7-苯并吗啡烷、(-)2'-羟基-2-(3-甲基-2-丁烯基)-9-甲基-5-苯基-6,7-苯并吗啡烷、哌肟米特(pirinitramide)、(-) α -5,9-二乙基-2'-羟基-2-甲基-6,7-苯并吗啡烷、乙基-1-(2-二甲氨基乙基)-4,5,6,7-四氢-3-甲基-4-氧-6-苯基吡啶-2-羧酸酯、1-苯甲酰甲基-2,3-二甲基-3-(m-羟基苯基)-哌啶、N-烯丙基-7 α -(1-(R)-羟基-1-甲基丁基)-6,14-内-桥亚乙基四氢去甲东罂粟碱、(-)2'-羟基-2-甲基-6,7-苯并吗啡烷、去甲酰基地美庚醇、苯哌利定、 α -消旋-地美庚醇、 β -消旋-地美庚醇、 α -1-地美庚醇、 β -消旋-醋美沙朵、 α -1-醋美沙朵和 β -1-醋美沙朵,以及其药物可接受的盐、其立体异构体、其醚、其酯和其混合物,以及其各自的前体药物。

[0306] 此外,在某些实施方案中,本文描述的制剂特别适于抑制、防止或延迟药物活性成分的过剂量,所述药物活性成分选自鸦片类药物、阿片类药物、镇静剂、代表性的苯并二氮杂卓、巴比妥类药物、兴奋剂和其他麻醉剂及其各自的前体药物。所述制剂可以特别适于防止选自以下的鸦片类药物、阿片类药物、镇静剂或另一麻醉剂的滥用:N-{1-[2-(4-乙基-5-氧-2-四氮唑-1-基)乙基]-4-甲氧基甲基-4-哌啶-基}丙酰苯胺(阿芬太尼)、5,5-二烯丙基巴比妥酸(阿洛巴比妥)、烯丙罗定、阿法罗定、8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-苯并二氮杂卓(阿普唑仑)、2-二乙氨基苯丙酮(安非拉酮)、($\pm$)- α -甲基-苯乙胺(安非他明)、2- α -甲基苯乙氨基)-2-苯乙腈(安非他尼)、5-乙基-5-异戊基巴比妥酸(异戊巴比妥)、阿尼利定、阿朴可待因、5,5-二乙基巴比妥酸(巴比妥)、苄吗啡、贝齐米特、7-

溴-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(溴西洋)、2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮杂卓(溴替唑仑)、17-环丙基甲基-4,5 α -环氧-7 α [(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基-丙基]-6-甲氧基-6,14-内-桥亚乙基吗啡烷-3-醇(丁丙诺啡)、5-丁基-5-乙基巴比妥酸(丁巴比妥)、布托啡诺、(7-氯-1,3-二氢-1-甲基-2-氧-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂卓-3-基)-二甲基氨基甲酸酯(卡马西洋)、(1S,2S)-2-氨基-1-苯基-1-丙醇(去甲伪麻黄碱/D-去甲伪麻黄碱)、7-氯-N-甲基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂卓-2-基胺-4-氧化物(氯氮卓)、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,5-苯并二氮杂卓-2,4(3H,5H)-二酮(氯巴占)、5-(2-氯苯基)-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(氯硝西洋)、氯尼他秦、7-氯-2,3-二氢-2-氧-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-羧酸(氯拉卓酸)、5-(2-氯苯基)-7-乙基-1-甲基-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮杂卓-2(3H)-酮(氯噻西洋)、10-氯-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氢噁唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂卓-6(5H)-酮(氯噁唑仑)、(-)-甲基-[3 β -苯甲酰氧基-2- β (1 α (H),5- α H)-托烷羧酸酯](可卡因)、4,5- α -环氧-3-甲氧基-17-甲基-7-吗啡烯-6- α -醇(可待因)、5-(1-环己烯基)-5-乙基巴比妥酸(环己烯巴比妥)、塞克罗酚(cyclorphan)、环丙诺啡、7-氯-5-(2-氯苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(地洛西洋)、地索吗啡、右吗拉胺、(+)-(1-苄基-3-二甲氨基-2-甲基-1-苯基丙基)丙酸酯(右丙氧芬)、地佐辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡(diamorphone)、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(地西洋)、4,5- α -环氧-3-甲氧基-17-甲基-6- α -吗啡烷醇(二氢可待因)、4,5- α -环氧-17-甲基-3,6- α -吗啡烷二醇(二氢吗啡)、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、(6aR,10aR)-6,6,9-三甲基-3-戊基-6a,7,8,10a-四氢-6H-苯并[c]苯并吡喃-1-醇(屈大麻酚)、伊他佐辛、8-氯-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂卓(艾司唑仑)、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基[7-氯-5-(2-氟苯基)-2,3-二氢-2-氧-1H-1,4-苯并二氮杂卓-3-羧酸酯](氯氟卓乙酯)、4,5- α -环氧-3-乙氧基-17-甲基-7-吗啡烯-6- α -醇(乙基吗啡)、依托尼秦、4,5- α -环氧-7- α -(1-羟基-1-甲基丁基)-6-甲氧基-17-甲基-6,14-内-桥亚乙基-吗啡烷-3-醇(埃托啡)、N-乙基-3-苯基-8,9,10-三降冰片烷-2-基胺(芬坎法明)、7-[2-(1-甲基-苯乙氨基)乙基]-茶碱(芬乙茶碱)、3-(α -甲基苯乙氨基)丙腈(芬普雷司)、N-(1-苯乙基-4-哌啶基)丙酰苯胺(芬太尼)、7-氯-5-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(氟地西洋)、5-(2-氟苯基)-1-甲基-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(氟硝西洋)、7-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-5-(2-氟苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(氟西洋)、7-氯-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(哈拉西洋)、10-溴-11b-(2-氟苯基)-2,3,7,11b-四氢[1,3]噁唑基[3,2-d][1,-4]苯并二氮杂卓-6(5H)-酮(卤沙唑仑)、海洛因、4,5- α -环氧-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡烷酮(氢可酮)、4,5- α -环氧-3-羟基-17-甲基-6-吗啡烷酮(氢吗啡酮)、羟哌替啶、异美沙酮、羟甲基吗啡烷、11-氯-8,12b-二氢-2,8-二甲基-12b-苯基-4H-[1,3]噁嗪并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂卓-4,7(6H)-二酮(凯他唑仑)、1-[4-(3-羟基苯基)-1-甲基-4-哌啶基]-1-丙酮(凯托米酮)、(3S,6S)-6-二甲氨基-4,4-二苯基庚烷-3-基乙酸酯(左醋美沙朵(LAAM))、(-)-6-二甲氨基-4,4-联苯酚-3-庚酮(左美沙酮)、(-)-17-甲基-3-吗啡烷醇(左啡诺)、左芬啡烷、洛芬太尼、6-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)-8-硝基-2H-咪唑并-[1,2-a][1,4]-苯并二氮杂卓-1(4H)-酮(氯普唑仑)、7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(劳拉西洋)、7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟

基-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(氯甲西洋)、5-(4-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑并[2,1-a]异吡啶-5-醇(马吡啶)、7-氯-2,3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓(美达西洋)、N-(3-氯丙基)- α -甲基苯乙胺(美芬雷司)、哌替啶、2-甲基-2-丙基三亚甲基二氨基甲酸酯(甲丙氨酯)、美普他酚、美他佐辛、甲基吗啡、N, α -二甲基苯乙胺(甲基安非他明)、(±)-6-二甲氨基-4,4-二苯基-3-庚酮(美沙酮)、2-甲基-3-o-甲苯基-4(3H)-喹唑啉酮(甲喹酮)、甲基[2-苯基-2-(2-哌啶基)乙酸酯](哌甲酯)、5-乙基-1-甲基-5-苯基巴比妥酸(甲基苯巴比妥)、3,3-二乙基-5-甲基-2,4-哌啶二酮(甲乙哌酮)、美托酮、8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂卓(咪达唑仑)、2-(二苯甲基亚磺酰基)-乙酰胺(莫达非尼)、4,5- α -环氧-17-甲基-7-吗啡烯-3,6- α -二醇(吗啡)、麦罗啡、(±)-反-3-(1,1-二甲基庚基)-7,8,10,10- α -四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃-9(6- α H)-酮(大麻隆)、纳布啡、烯丙吗啡、那碎因、尼可吗啡、1-甲基-7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(尼美西洋)、7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(硝西洋)、7-氯-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(去甲西洋)、去甲左啡诺、6-二甲氨基-4,4-二苯基-3-己酮(去甲美沙酮)、去甲吗啡、诺匹哌酮、属于物种罂粟(*Papaver somniferum*)的植物的分泌物(鸦片)、7-氯-3-羟基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(奥沙西洋)、(顺-反)-10-氯-2,3,7,11b-四氢-2-甲基-11b-苯基噁唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂卓-6-(5H)-酮(噁唑仑)、4,5- α -环氧-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡烷酮(羟考酮)、羟吗啡酮、属于物种罂粟(包括亚种*setigerum*)的植物的植株和部分、阿片全碱、2-亚氨基-5-苯基-4-噁唑烷酮(匹莫林)、1,2,3,4,5,6-六氢-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2,6-桥亚甲基-3-苯并吡辛因-8-醇(喷他佐辛)、5-乙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(戊巴比妥)、乙基-(1-甲基-4-苯基-4-哌啶羧酸酯)(哌替啶)、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、福尔可定、3-甲基-2-苯基吗啉(芬美曲秦)、5-乙基-5-苯基巴比妥酸(苯巴比妥)、 α , α -二甲基苯乙胺(芬特明)、7-氯-5-苯基-1-(2-丙炔基)-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(匹那西洋)、 α -(2-哌啶基)二苯甲基醇(匹普鲁多)、1'-(3-氰基-3,3-二苯基丙基)[1,4'-联哌啶]-4'-甲酰胺(哌肼米特)、7-氯-1-(环丙基甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(普拉西洋)、普罗法朵、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙哌利定、丙氧芬、N-(1-甲基-2-哌啶乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺、甲基{3-[4-甲氧羰基-4-(N-苯基丙酰胺基)哌啶基]丙酸酯}(瑞芬太尼)、5-仲丁基-5-乙基巴比妥酸(仲丁巴比妥)、5-烯丙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(司可巴比妥)、N-{4-甲氧基甲基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基}-丙酰苯胺(舒芬太尼)、7-氯-2-羟基-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(替马西洋)、7-氯-5-(1-环己烯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂卓-2(3H)-酮(四氢西洋)、乙基(2-二甲氨基-1-苯基-3-环己烯-1-羧酸酯)(替利定(顺式或反式))、曲马多、8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂卓(三唑仑)、5-(1-甲基丁基)-5-乙烯基巴比妥酸(乙烯比妥)、(1R*,2R*)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚、(1R,2R,4S)-2-(二甲氨基)甲基-4-(p-氟-苄氧基)-1-(m-甲氧基苯基)环己醇、(1R,2R)-3-(2-二甲氨基甲基-环己基)酚、(1S,2S)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)酚、(2R,3R)-1-二甲氨基-3(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊烷-3-醇、(1RS,3RS,6RS)-6-二甲氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1,3-二醇、3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基-2-(4-异丁氧基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲氨基甲基-1-羟基-环己基)苯

基-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、3-(2-二甲氨基-甲基-环己-1-烯基)-苯基-2-(4-异丁基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲氨基-甲基-环己-1-烯基)-苯基-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、(RR--SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR--SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2',4'-二氟-3-羟基-联苯基-4-羧酸-3-(2-二甲氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯,和其各自相应的立体异构化合物,其相应的衍生物,特别是其各自的酯或醚和生理可接受的化合物,特别是其盐和溶剂化物、以及其各自的前体药物。化合物(1R*,2R*)-3-(3-二甲氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-酚、(1R,2R,4S)-2-(二甲氨基)甲基-4-(p-氟苄氧基)-1-(m-甲氧基苯基)环己醇或其立体异构的化合物或其生理可接受的化合物,特别是其盐酸盐,其衍生物(如酯或醚),且其生产方法已知,例如,来自EP-A-693475或EP-A-780369。

[0307] 本文的制剂也可以含有其他活性成分。这些活性成分包括,例如,阿片类拮抗剂(如纳洛酮)、阿司匹林、非那西丁、咖啡因、对乙酰氨基酚、抗组胺药、溴甲后马托品、柠檬酸苯托沙敏、巴比妥类药物等,或其多重组合,以及其他活性成分。

[0308] 本文的制剂也可以包含结合非麻醉镇痛药的麻醉镇痛药,含有麻醉或类麻醉咳嗽抑制剂的止咳制剂,如可待因、二氢可待因酮、福尔可定等。也可以包括含有用作胃肠道中解痉药的麻醉或类麻醉组合物的其他产品,如樟脑鸦片酊(Camphorated Opium Tincture),U.S.P.、鸦片酊(Opium Tincture),U.S.P.、鸦片提取物(Opium extract),N.F.等。

[0309] 本文描述的制剂中可以使用任何期望量的活性物质。

[0310] 术语“病”理解为任何急性或慢性的身体或精神病症,或任何急性或慢性身体或精神疾病。

[0311] 术语“维持剂量”指保持期望的平均稳态浓度所需的活性物质的量。例如,其为保持期望的物质在血液中的水平而使用的活性物质的量。

[0312] 术语“负荷剂量”定义为用于确立活性物质的治疗水平而施用的活性物质的剂量,通常大于后续剂量。

[0313] 术语“酸不稳定包衣”指包含在酸性环境中(例如,在酸性pH值的溶液中)会部分或完全地溶解或降解的成分的包衣。所述酸性pH值可以为,例如,低于7、低于6、低于5、低于4、低于3、低于2或低于1。通常,会溶解酸不稳定包衣的pH值是胃部的正常生理pH值,如约1至约5、约1至约4、或约2至约3。通常,在pH值被认为是非酸性的溶液中时,酸不稳定包衣溶解或降解得更慢,或者溶解或降解非常低的程度。应理解,酸不稳定包衣可制备和设计成在任何期望的pH值范围内溶解或降解,并且在任何期望的pH值范围内基本不溶解。例如,酸不稳定包衣可以设计成在任何低于约4的pH值溶解,但高于该水平时,溶解被抑制、减少或减慢。随着pH值升高,溶解可以进一步减慢,并且可以几乎完全停止。

[0314] 酸不稳定包衣通常含有负责在酸性条件下溶解或降解酸不稳定包衣的酸不稳定物质。例如,可以使用任何适合的在制药工业中使用的酸不稳定物质。酸不稳定物质的实例

包括但不限于基于磺酰胺的聚合物和共聚物;诸如聚乙烯吡啶聚合物和共聚物的胺官能聚合物;多糖,诸如在酸性pH值下可溶于水但在中性或碱性pH值下不溶于水的壳聚糖;以及在中性和酸性pH值下可溶于水但在碱性pH值下不溶于水的聚(乙烯基吡咯烷酮-共-二甲基马来酸酐)(PVD)。典型的实例包括甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物及其衍生物,如丙烯酸树脂E、丙烯酸树脂E聚电解质间复合物、丙烯酸树脂E聚两性电解质复合物、和丙烯酸树脂E与丙烯酸树脂L和/或丙烯酸树脂S的聚电解质间复合物。本领域普通技术人员可以容易地确定在某些pH值下不溶于水但在其他pH值下可溶于水的其他材料。

[0315] 术语“碱不稳定包衣”指包含在弱酸性、中性或碱性环境下(例如,在碱性pH值的溶液中)会部分或完全地溶解或降解的成分的包衣。例如,用于本文目的,碱性pH值可以认为高于6、高于7、高于8、高于9、高于10、高于11、高于12或高于13。通常,会溶解碱不稳定包衣的pH值是十二指肠的正常生理pH值,如约6至约9、约6.5至约9、或约7至约9。通常,在pH值被认为是非碱性的溶液中时,碱不稳定包衣溶解或降解得更慢,或者溶解或降解非常低的程度。应理解,碱不稳定包衣可以制备和设计成在任何期望的pH值范围内溶解或降解,并且在任何期望的pH值范围内基本不溶解。例如,碱不稳定包衣可以设计成在任何高于约6的pH值溶解,但低于该水平时,溶解被抑制、减少或减慢。随着pH值降低,溶解可以进一步减慢,并且可以几乎完全停止。

[0316] 碱不稳定包衣通常含有负责在碱性条件下溶解或降解碱不稳定包衣的碱不稳定物质。例如,可以使用任何适合的在制药工业中使用的碱不稳定物质。碱不稳定物质的实例包括但不限于任何在中性和碱性pH值下可溶于水但在酸性pH值下不溶于水的药物可接受的醚、酯、酮、环氧树脂、聚酰胺和聚硅氧烷。任何典型的实例包括任何已知的肠溶包衣,如肠溶聚合物。例如,任何基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物。实例包括丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S。本领域的普通技术人员之一可以容易地确定在某些pH值下不溶于水但在其他pH值下可溶于水的其他材料。

[0317] 术语“碱化剂”、“碱性pH值调整剂”和“碱性pH控制剂”可交换使用,并且指能够改进、控制和/或调整剂型外部或内部环境的pH值(通常通过使环境具有或保持碱性pH值,或者通过升高pH值)的物质。其也指碱性物质和可以将酸性环境转变为酸性较弱的环境或碱性环境的物质。通常,这些试剂,当以足够的量存在时,能够将胃部pH值升高至生理水平以上,从而防止、减少或抑制上述酸不稳定物质的溶解。碱化剂的实例包括碱性盐,例如,碱土金属和/或碱金属盐,如氢氧化镁、三硅酸镁、氧化镁、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钠、碳酸钠、乙酸钠、碳酸镁等。其他实例包括铝盐,如氧化铝/氢氧化铝、任何适合的氨基酸或氨基酸衍生物,如L-精氨酸或葡甲胺。可以使用碱化剂的组合,包括所列出实例的组合。然而,应理解,可以使用任何能够溶解和/或降解,并升高酸性溶液pH值的试剂。

[0318] 术语“碱化包衣”指包含会溶解和/或降解,使得其能够改进、控制和/或调整剂型外部或内部环境的pH值(通常通过使环境具有或保持碱性pH值,或者通过升高pH值)的碱化剂的包衣。

[0319] 术语“酸化剂”、“酸性pH值调整剂”和“酸性pH值控制剂”可以交换使用,并且指能够改进、控制和/或调整剂型外部或内部环境的pH值(通常通过使环境具有或保持酸性pH值,或者通过降低pH值)的物质。其也指酸性物质和可以将碱性环境转变为碱性较弱的环境或酸性环境的物质。通常,这些试剂,当以足够的量存在时,能够将十二指肠pH值降低至生

理水平以下,从而防止、减少或抑制上述碱不稳定物质的溶解。酸化剂的实例包括,例如,无机和有机酸。实例包括,但不限于,盐酸、硫酸、硝酸、乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸、硼酸、硼砂和苯甲酸。可以使用酸化剂的组合,包括所列实例的组合。然而,应理解,可以使用任何能够溶解和/或降解,并降低碱性溶液pH值的试剂。

[0320] 术语“酸化包衣”指包含会溶解和/或降解,使得其能够改进、控制和/或调整剂型外部或内部环境的pH值(通常通过使环境具有或保持酸性pH值,或通过降低pH值)的酸化剂的包衣。

[0321] 术语“肠溶包衣”指在胃中可见的高酸性pH值下稳定,但在酸性较弱的(相对更碱性的)pH值下分解的包衣。例如,肠溶包衣在胃中不会溶解,但其会在小肠中存在的碱性pH值环境中溶解。用于肠溶包衣的材料包括聚合物,诸如脂肪酸、蜡、虫胶、塑料和植物纤维。

[0322] 术语“丙烯酸树脂E”指pH值依赖性聚合物,并且,更具体地指酸不稳定聚合物,并且可以包括任何甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物。实例包括,但不限于,丙烯酸树脂ETM和丙烯酸树脂E 100TM。

[0323] 术语“丙烯酸树脂RL”指非pH值依赖性聚合物,并且可以是任何聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸酞氧乙基三甲基氯化铵)。实例包括,但不限于,丙烯酸树脂RLTM、丙烯酸树脂RL 100TM、丙烯酸树脂TM RL PO、丙烯酸树脂TM RL 30D和丙烯酸树脂TM RL 12,5。

[0324] 术语“丙烯酸树脂NE”、“丙烯酸树脂RS”和“丙烯酸树脂NM”指非pH值依赖性聚合物,并且可以是任何基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物。实例包括,但不限于,丙烯酸树脂TM NE 30D、丙烯酸树脂TM NE 40D和丙烯酸树脂TM NM 30D、丙烯酸树脂TM RS 100、丙烯酸树脂TM RS PO、丙烯酸树脂TM RS 30D和丙烯酸树脂TM RS 12,5。

[0325] 术语“丙烯酸树脂L”和“丙烯酸树脂S”指肠溶聚合物,并且可以是任何基于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物。实例包括丙烯酸树脂TM L 100、丙烯酸树脂TM L 12,5、丙烯酸树脂TM S 12,5和丙烯酸树脂TM S 100。在丙烯酸树脂TM L 100中,游离的羧基与酯基的比例为约1:1,而在丙烯酸树脂TM S 100中为约1:2。

[0326] 术语“低”、“小”或“细微”的粒度是可交换的,并且指低于1500微米的尺寸。

[0327] 对于微粒、粉末、晶体、颗粒等类型的活性成分或赋形剂的表面积,术语“大”或“高”的表面积是可交换的,并且指高达10000m²/g或更高的表面积。

[0328] 术语“包衣”可以多样地被称为包衣、层、薄膜、膜、壳、胶囊等,并且可以部分、基本或完全地包围或包裹。例如,“包衣”可以覆盖其应用表面的一部分;例如,作为部分层、部分包衣、部分薄膜、部分膜或部分壳;例如,其可以是覆盖表面的半球形式。

[0329] 如果没有任何限定词,单独使用术语“包围”,其应理解为意指“至少部分包围”。

[0330] 术语“控释”可以多样地特征为“缓释”、“缓释作用”、“延长释放”、“改进释放”、“脉冲释放”、“延迟释放”、“靶向释放”、“定位释放”和“定时释放”,在本申请中可交换使用,并且根据本发明定义为释放时间、释放程度、释放速率、释放位点和/或活性成分从制剂释放的速率,使得以缓释、延长释放、脉冲释放、定时释放、延迟释放或控释的制剂施用一剂量的活性成分时,活性成分的浓度(水平)在所选期间内保持在期望的范围内,但中毒水平。体内施用,可以在血液或血浆中测量活性成分的浓度(水平)。例如,体内施用缓释、延长释放、脉冲释放、定时释放、延迟释放或控释的制剂时,允许及时地起效,并允许活性成分的有用

血药浓度相比速释形式保持更长的时间。

[0331] 表达“诸如”、“例如”和“如”意指举例,但不限于。

[0332] 术语“聚合包衣”或“聚合物包衣”意指任何由诸如树脂、药物聚合物的材料形成的包衣,或任何由一种或多种单体聚合形成支链或支链或交联的大分子形成的材料形成的包衣。

[0333] 本文使用的术语“功能性包衣”定义为意指影响活性药物在体外或体内的释放速率的包衣。

[0334] 术语“非功能性包衣”定义为意指基本不影响活性药物在体外或体内的释放速率,但可以改善改进释放剂型的化学、生物、物理稳定性特点或外观的包衣。

[0335] 术语“起效时间”或“起效”表示时间延迟,即,药物达到最小有效浓度所需的时间,或药物开始起作用所需的时间。其也可以表示药物完成释放的时间(例如,负荷剂量)。“快速起效”表示药物短时间达到最小有效浓度,例如,约1小时或更短。

[0336] 术语“非肠溶聚合物”和“非pH值依赖性聚合物”在此应理解为指非肠溶的聚合物,即,在非酸性介质中不会比在酸性介质中更可溶的聚合物。因此术语“非肠溶聚合物”和“非pH值依赖性聚合物”包括在酸性和中性或碱性介质中同样可溶的聚合物。术语“非肠溶聚合物”和“非pH值依赖性聚合物”又可以包括在酸性介质中比在中性或碱性介质中更可溶的聚合物和/或在非酸性介质中可膨胀的聚合物。

[0337] 术语“混合物”应理解为包括成分的组合,不必须自身混合。术语“混合物”和“组合”可以交换使用。

[0338] 术语“苦味剂”包括用于给予苦味、苦涩滋味等的化合物。

[0339] 术语“抑制”指部分、基本或完全地减慢、阻碍、减少、延迟或防止。术语抑制、减少、防止、延迟和减慢可以交换使用。

[0340] 术语“过程变量”应理解为包括流体介质的任何物理/化学变量;例如,但不限于,流体介质的物理/化学性质中的至少一种,诸如酶浓度、 pK_a 、 pK_b 、脂肪/甘油三酯量、极性(例如,离子强度)、pH值、密度、温度、溶解度(K_{sp})等。

[0341] 术语“阈值”或“设定点”应理解为包括过程变量的至少一个预定值;例如,与诸如酶浓度、 pK_a 、 pK_b 、脂肪/甘油三酯量、介电常数/介电强度、pH值数或pH值范围、密度或密度范围、温度或温度范围、溶解度(K_{sp})等的至少一个物理/化学性质相关的至少一个预定值。

[0342] 术语“调节剂”应理解为包括任何能够与流体介质反应以调整/调节流体介质的过程变量的药物可接受的添加剂;实例包括物理/化学屏障,其包括非pH值依赖性添加剂,如碱化剂、碱化包衣、酸化剂和酸化包衣,通过暴露于流体介质(例如,消化道中的流体,如胃和十二指肠中的流体)而经历化学分解/化学反应(例如,分解、溶解等)以调整/调节流体介质的过程变量来到达阈值或设定点的添加剂,聚合材料等。

[0343] 术语“驱动剂”应理解为包括任何能够在预定的阈值或设定点与流体介质反应的药物可接受的添加剂;实例包括物理/化学屏障,其包括pH值依赖性添加剂,如酸不稳定物质、酸不稳定包衣、碱不稳定物质和碱不稳定包衣,通过暴露于流体介质(例如,消化道中的流体,如胃和十二指肠中的流体)而经历化学分解/化学反应(例如,分解、溶解等)的添加剂,聚合材料等。

[0344] 术语“物理/化学屏障”应理解为包括任何能够充当屏障以选择性地释放活性物质

的药物可接受的添加剂;实例包括酸不稳定物质、酸不稳定物质包衣、聚合材料、碱不稳定物质、碱不稳定物质包衣、碱化剂、碱化包衣、酸化剂和酸化包衣。

[0345] 术语“防滥用着色剂”指任何适合的可以用于防止药物滥用的药物有用的着色剂。实例包括铝色淀染料(Aluminum Lake dyes);铝色淀蓝#1(Aluminum Lake Blue#1);FD&C蓝No.1-亮蓝FCF,E133(FD&C Blue No.1-Brilliant Blue FCF,E133)(蓝相);FD&C蓝No.2-靛蓝;E132(FD&C Blue No.2-Indigotine;E132)(靛蓝相);FD&C绿No.3-固绿FCF,E143(FD&C Green No.3-Fast Green FCF,E143)(蓝绿相);FD&C红No.3-赤藓红,E127(FD&C Red No.3-Erythrosine,E127)(粉相,常用于蜜饯);FD&C红No.40-诱惑红AC,E129(FD&C Red No.40-Allura Red AC,E129)(红相);FD&C黄No.5-柠檬黄,E102(FD&C Yellow No.5-Tartrazine,E102)(黄相);FD&C黄No.6-日落黄FCF,E110(FD&C Yellow No.6-Sunset Yellow FCF,E110)(橙相);E100姜黄素(E100 Curcumin)(来自姜黄),黄橙色;E101核黄素(E101 Riboflavin)(维生素B2),之前被称为核黄素(lactoflavin),黄橙色;E101a,核黄素-5'-磷酸盐(E101a,Riboflavin-5'-Phosphate),黄橙色;E102,柠檬黄(E102,Tartrazine)(FD&C黄5(FD&C Yellow 5)),柠檬黄色;E103,紫草红(E103,Alkannin),红棕色;E104,喹啉黄WS(E104,Quinoline Yellow WS),暗黄或青黄色;E105,坚牢黄AB(E105, Fast Yellow AB),黄色;E106,核黄素-5-磷酸钠(E106,Riboflavin-5-Sodium Phosphate),黄色;E107,黄2G(E107, Yellow 2G),黄色;E110,日落黄FCF(E110, Sunset Yellow FCF)(橙黄S(Orange Yellow S)、FD&C黄6(FD&C Yellow 6)),黄橙色;E111,橙GGN(E111, Orange GGN),橙色;E120,胭脂虫红,胭脂红酸,胭脂红(E120, Cochineal, Carminic acid, Carmine)(自然红4(Natural Red 4)),深红色;E121,橘红2(E121, Citrus Red 2),暗红色;E122,淡红(E122, Carmoisine)(偶氮玉红),红色至褐红色;E123,苋菜红(E123, Amaranth)(FD&C红2(FD&C Red 2)),暗红色;E124,丽春红4R(E124, Ponceau 4R)(胭脂虫红A(Cochineal Red A)、大红4R(Brilliant Scarlet 4R)),红色;E125,丽春红SX,猩红GN(E125, Ponceau SX, Scarlet GN),红色;E126,丽春红6R(E126, Ponceau 6R),红色;E127,赤藓红(E127, Erythrosine)(FD&C红3(FD&C Red 3)),红色;E128,红2G(E128, Red 2G),红色;E129,诱惑红AC(E129, Allura Red AC)(FD&C红40(FD&C Red 40)),红色;E130,阴丹士林蓝RS(E130, Indanthrene blue RS),蓝色;E131,专利蓝V(E131, Patent Blue V),深蓝色;E132,靛蓝胭脂红(E132, Indigo carmine)(靛蓝、FD&C蓝2(FD&C Blue 2)),靛蓝色;E133,亮蓝FCF(E133, Brilliant Blue FCF)(FD&C蓝1(FD&C Blue 1)),品蓝色;E140,叶绿素(Chlorophylls)和叶绿酸(Chlorophyllins):(i)叶绿素(Chlorophylls)(ii)叶绿酸(Chlorophyllins),绿色;E141,叶绿素与叶绿酸的铜复合物(E141, Copper complexes of chlorophylls and chlorophyllins)(i)叶绿素的铜复合物(Copper complexes of chlorophylls)(ii)叶绿酸的铜复合物(Copper complexes of chlorophyllins),绿色;E142,绿S(E142, Green S),绿色;E143,固绿FCF(E143, Fast Green FCF)(FD&C绿3(FD&C Green 3)),海绿色;E150a,普通焦糖(E150a, Plain caramel),棕色;E150b,苛性亚硫酸盐焦糖(E150b, Caustic sulphite caramel),棕色;E150c,氨法焦糖(E150c, Ammonia caramel),棕色;E150d,亚硫酸铵焦糖(E150d, Sulphite ammonia caramel),棕色;E151,黑PN,亮黑BN(E151, Black PN, Brilliant Black BN),黑色;E152,碳黑(E152, Carbon black)(烃类),黑色;E153,植物碳(E153, Vegetable carbon),黑色;E154,棕FK(E154, Brown FK)

(基普棕),棕色;E155,棕HT(E155,Brown HT)(巧克力棕HT(chocolate brown HT)),棕色;E160a, α -胡萝卜素, β -胡萝卜素, γ -胡萝卜素(E160a,Alpha-carotene,Beta-carotene,Gamma-carotene),橙黄色至棕色;E160b,胭脂树红,胭脂树橙,降胭脂树橙(E160b,Annatto,bixin,norbixin),橙色;E160c,辣椒红色素,辣椒红,辣椒红素(E160c,Paprika oleoresin,Capsanthin,capsorubin),红色;E160d,番茄红素(E160d,Lycopene),亮红色至深红色;E160e, β -阿朴-8'-胡萝卜醛(E160e,Beta-apo-8'-carotenal)(C 30),橙红色至黄色;E160f, β -阿朴-8'-胡萝卜素酸的乙酯(E160f,Ethyl ester of beta-apo-8'-carotenic acid)(C 30),橙红色至黄色;E161a,毛茛黄素(E161a,Flavoxanthin),金黄色和褐色;E161b,叶黄素(E161b,Lutein),橙红色至黄色;E161c,隐黄素(E161c,Cryptoxanthin),橙红色;E161d,玉红黄质(E161d,Rubixanthin),橙红色;E161e,紫黄质(E161e,Viola xanthin),橙色;E161f,紫杉紫素(E161f,Rhodoxanthin),紫色;E161g,角黄素(E161g,Canthaxanthin),紫色;E161h,玉米黄素(E161h,Zeaxanthin),橙红色;E161i,积橙黄质(E161i,Citranaxanthin),深紫色;E161j,虾青素(E161j,Astaxanthin),红色;E162,甜菜红,甜菜苷(E162,Beetroot Red,Betanin),红色;E163,花青素,pH值依赖性(E163,Anthocyanins,pH dependent)(红色、绿色和紫色范围);E164,藏红花(E164,Saffron),橙红色;E170,碳酸钙,白垩(E170,Calcium carbonate,Chalk),白色;E171,二氧化钛(E171,Titanium dioxide),白色;E172,氧化铁和氢氧化铁(E172,Iron oxides and iron hydroxides),棕色;E173,铝(E173,Aluminium),银色至灰色;E174,银(E174,Silver),银色;E175,金(E175,Gold),金色;E180,颜料宝石红,立索尔宝红BK(E180,Pigment Rubine,Lithol Rubine BK),红色;E181,单宁(E181,Tannin),棕色;E182,地衣红,苔色素(E182,Orcein,Orchil),紫色。

[0346] 术语“病症”和“疾病”可兼容地使用,并且指身体任何部分、器官或系统(或其任何组合)的正常结构或功能的任何偏差。特定的疾病表现为特征性的症状和病征,包括生物、化学和物理的改变,并且常与各种其他因素相关,所述因素包括,但不限于,人口因素、环境因素、职业因素、遗传因素和医药历史因素。可以通过各种方法来量化某些特征性的病征、症状和相关因素,以得到重要的诊断信息。

[0347] 病况、疾病或病症可以是,例如,疼痛、年龄相关的病症、老年病症、具有年龄相关的易感因素的病症、肿瘤病症、非肿瘤病症、神经病症、心血管病症、代谢病症、皮肤病症或皮肤组织病况。实例包括高血压、心绞痛、糖尿病、HIV AIDS、疼痛、抑郁、精神病、微生物感染、胃食管反流病、阳痿、癌症、心血管疾病、胃溃疡、血液病症、恶心、癫痫、帕金森氏病、肥胖、疟疾、痛风、哮喘、勃起功能障碍、阳痿、尿失禁、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、吸烟、关节炎、鼻炎、阿尔茨海默病、注意缺陷障碍、囊性纤维化、焦虑、失眠、头痛、真菌感染、疱疹、高血糖、高脂血、低血压、高胆固醇、甲状腺功能减退、感染、炎症、躁狂症、绝经、多发性硬化、骨质疏松症、移植排斥反应、精神分裂症、神经病症。可引起或不引起疼痛的炎症性病况。这类病况可展现出以下症状中的一种或多种:发红、发热、压痛和肿胀。这类病况的实例包括,但不限于,慢性炎症性疾病,如类风湿性关节炎、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、和I型和II型糖尿病、哮喘;和中枢神经系统的炎症性疾病,如多发性硬化、脓肿、脑膜炎、脑炎和血管炎。与疼痛和/或炎症有关的心血管病况包括,但不限于,心绞痛、心律失常、高血压、脑卒中、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、外周动脉疾病、高胆固醇水平和心脏

病发作。其他病症/病况包括神经病况或神经退行性病况,或者精神病症或行为病症。与疼痛和/或炎症有关的神经病况实例包括,但不限于,阿尔茨海默病、遗忘症、艾卡迪综合征、肌萎缩性侧索硬化症(葛雷克氏症)、无脑畸形、焦虑、失语症、蛛网膜炎、阿-希畸形、注意缺陷综合征、孤独症、巴金森病、贝尔氏麻痹、双极综合征、臂丛损伤、脑损伤、脑肿瘤、儿童抑郁症、Charcot-Marie牙病、抑郁、肌张力障碍、阅读障碍、脑炎、癫痫、特发性震颤、格林-巴利综合征、脑积水、多汗症、克拉伯病、学习障碍、脑白质营养不良、脑膜炎、牟比士综合征、多发性硬化、肌营养不良、帕金森氏病、周围神经病变、强迫症、体位性心动过速综合征、进行性核上性麻痹、面部失认症、精神分裂症、带状疱疹、Shy-Drager综合征、痉挛性斜颈、脊柱裂、脊髓性肌萎缩症、僵人综合征、联觉、脊髓空洞症、胸廓出口综合征、抽动秽语综合征、弓形虫病和三叉神经痛。精神病症和行为病症的实例包括,但不限于,焦虑症、恐慌症、强迫症、创伤后应激障碍、社交恐惧症(或社交焦虑症)、特定对象恐惧症和广泛性焦虑症。任何上述病况也可以伴随其他病况或表现出诸如抑郁、药物滥用或酗酒的其他病况。肿瘤增殖的实例包括,但不限于,乳腺癌、皮肤癌、骨癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、脑癌、喉、胆囊、胰腺、直肠、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺、神经组织、头和颈、结肠、胃、支气管、肾的癌症,基底细胞癌、溃疡型和乳突型鳞状细胞癌、皮肤转移癌、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、网状细胞肉瘤、骨髓瘤、巨细胞瘤、小细胞肺肿瘤、胆结石、胰岛细胞瘤、原发性脑瘤、急性和慢性淋巴细胞瘤和粒细胞瘤、毛细胞白血病、腺瘤、增生、髓样癌、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤、肠节神经细胞瘤、增生性角膜神经瘤、马方综合征体质肿瘤、肾母细胞瘤、精原细胞瘤、卵巢瘤、平滑肌瘤(leiomymater tumor)、宫颈发育不良和原位癌、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌、局部皮肤损害、蕈样真菌病、横纹肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、成骨性肉瘤和其他肉瘤、恶性高血钙、肾细胞瘤、红细胞增多症、腺癌、多形性胶质母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、表皮样癌,以及其他癌和肉瘤。

[0348] 口服药递送制剂,其用途和制造方法

[0349] 提供了口服药递送制剂、其用途和制造方法,以减小滥用、误用或不当施用成瘾物质或任何活性物质的可能性,并防止、减少、抑制或延迟蓄意或意外的活性物质过剂量(例如,由同时摄取过多丸剂导致的)。

[0350] 通常,鉴于本文提供的诸多实施例,单位剂量制剂可以包含至少一种活性物质,其中,当摄取的单位剂量制剂数超过预定数(如规定的单位剂量制剂数)时,至少一种活性物质的释放被抑制。每一单位剂量制剂包含至少一种活性物质、至少一种驱动剂(例如,诸如pH值依赖性包衣的物理/化学屏障)和至少一种调节剂(例如,诸如非pH值依赖性包衣的物理/化学屏障)。当单位剂量制剂暴露于具有某些过程变量(例如pH值)的流体介质时,针对所述变量设立预定的阈值或设定点(例如pH数值或pH值范围),调节剂能够调整变量(例如,根据提供的单位剂量制剂数和制剂中存在的调节剂的量),并通过驱动剂控制活性物质的释放。例如,当需要活性物质在酸性介质中释放时,设定点将会是这类释放所需的期望的酸性pH值范围。如果提供了预定数的单位剂量制剂,调节剂会溶于酸性介质,并且会通过酸性介质驱动驱动剂,并允许活性物质释放。如果摄取的单位剂量制剂数超过了预定数,所述量调节剂会溶于酸性介质,使介质的pH值升高至设定点以上,这将会,例如,导致活性物质的时滞、延迟释放、不释放或无关紧要的释放。在另一个实例中,当需要活性物质在碱性介质中释放时,设定点将会是这类释放所需的期望的碱性pH值范围。如果提供了预定数的单位

剂量制剂,调节剂会溶于碱性介质,并且会通过碱性介质驱动驱动剂,并允许活性物质释放。如果摄取的单位剂量制剂数超过了预定数,调节剂会溶于碱性介质,使介质的pH值降低至设定点以下,这将会,例如,导致活性物质的时滞、延迟释放、不释放或无关紧要的释放。

[0351] 在一些实施方案中,制剂包含被至少两层包衣(被称为内包衣和外包衣)包围的核心。应理解,可以在内包衣和外包衣之间,或者在内包衣或外包衣中的任一面存在另外的包衣,而这些包衣仅被称为相对于另一包衣的内包衣或外包衣。核心和/或包衣中可包含活性物质。

[0352] 根据活性物质在体内释放的位置选择内包衣和外包衣的类型。例如,但不限于,活性物质在酸性环境(例如胃)中释放还是在碱性或酸性较弱的环境(例如十二指肠)中释放。

[0353] 一方面,如果活性物质在胃中释放,则核心含有活性物质且内包衣完全包围核心。内包衣含有酸不稳定物质,使得内包衣仅会在酸性环境中溶解并允许活性物质释放。外包衣包围内包衣,且包含碱化剂。碱化剂以非pH值依赖的方式溶于水溶液。

[0354] 例如,当摄取单一的单位剂量制剂时,碱化剂溶解,但溶解的量不足以充分升高胃部pH值来防止含酸不稳定物质的包衣的溶解。在这种情况下,酸不稳定包衣会溶解,并且会释放活性物质。然而,当同时摄取或在某一时间量之内(例如,约1小时内或更短的时间内,如约45分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟内)摄取许多单位剂型时,多个碱化包衣会溶解,提供足够的碱化剂使胃部pH值充分升高,以防止或减慢酸不稳定包衣的溶解。在这种情况下,防止、减少、抑制和/或减慢了活性物质的释放。在上述实施方案的其他方面中,活性物质可以另外或单独地存在于单独的包衣和/或其他包衣中,如内包衣,只要其在同时摄取或在某一时间量内摄取多于推荐或规定的单位剂型数时,保持防止、减少、抑制和/或减慢活性物质释放的生理作用。通常,活性物质可以在包围核心的单独的包衣(在核心与内包衣之间)中,和/或在内包衣中。

[0355] 另一方面,如果活性物质在十二指肠中释放,至少有三层包围核心的包衣:内包衣、中间包衣和外包衣。核心含有活性物质,且内包衣完全包围核心。内包衣含有碱不稳定物质,使得内包衣仅会在碱性环境中溶解并允许活性物质释放。中间包衣包围内包衣,并且包含酸化剂。酸化剂以非pH值依赖的方式溶于水溶液。外包衣包围中间包衣,并且包含碱不稳定物质,使得包衣保持基本完整直到其到达十二指肠。

[0356] 例如,当摄取单一的单位剂量制剂时,含有碱不稳定物质的外包衣在十二指肠中溶解,以暴露包含酸化剂的中间包衣。中间包衣溶解,但溶解的量不足以充分降低十二指肠pH值来防止含有碱不稳定物质的内包衣溶解。在这种情况下,内层碱不稳定包衣会溶解,并且活性物质会释放。然而,当同时摄取或在某一时间量之内(例如,约1小时内或更短的时间内,如约45分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟内)摄取许多单位剂型时,多个酸化包衣会溶解,提供足够的酸化剂使十二指肠pH值充分降低,以防止、减少或减慢内层碱不稳定包衣的溶解。在这种情况下,防止、减少、抑制和/或减慢了活性物质的释放。在其他方面中,活性物质可以另外或单独地存在于单独的包衣和/或其他包衣中,如内包衣,只要其在同时摄取或在某一时间量内摄取多于推荐或规定的单位剂型数时,保持防止、减少、抑制和/或减慢活性物质释放的生理作用。通常,活性物质可以在包围核心的单独的包衣(在核心与内包衣之间)中,和/或在内包衣中。通常,制剂在一段时间内向患者提供必要量的药物,以达到期望的药效(如及时且充分地缓解疼痛、诱导睡眠、控制血压和血糖水平等),同时减少或消除

不当地施用药物和以非说明或非规定的方式使用药物而导致滥用、药物过剂量、成瘾、疗效不佳或死亡的问题。

[0357] 制剂可以另外包含一种或多种吹入阻止剂以防止、减少或抑制由压碎并吸入单位剂量制剂导致的滥用。例如,当扰动、粉碎、压碎、研碎、磨碎或切割成一种尺寸或更多种尺寸(从非常细到粗的微粒、颗粒或球)的制剂被吸入或烫吸时,由于鼻孔、呼吸道和肺中的刺激和不适引发中度至重度的不适,导致反感并帮助阻止进一步的使用或滥用。

[0358] 在某些实施方案中,制剂包含核心,所述核心含有至少一种活性物质,并任选地含有至少一种可用于阻止由粉碎或磨碎完整制剂获得的粉末、颗粒或微粒吹入的物质,其中核心首先被酸不稳定包衣包围,再被碱化包衣包围,或者核心首先被碱不稳定包衣包围,再被酸化包衣包围,再被碱不稳定包衣包围。

[0359] 在其他实施方案中,制剂包含核心,所述核心含有至少一种活性物质,并任选地含有至少一种可用于阻止由粉碎或磨碎完整制剂获得的粉末、颗粒或微粒吹入的物质,其中核心首先被药物释放包衣包围,再被酸不稳定包衣包围,然后被碱化包衣包围,或者核心首先被碱不稳定包衣包围,再被酸化包衣包围,再被碱不稳定包衣包围。

[0360] 在其他实施方案中,制剂包含核心,所述核心任选地含有至少一种可用于阻止由粉碎或磨碎完整制剂获得的粉末、颗粒或微粒吹入的物质,其中核心首先被药物释放包衣包围,再被酸不稳定包衣包围,然后被碱化包衣包围,或者核心首先被碱不稳定包衣包围,再被酸化包衣包围,再被碱不稳定包衣包围。在一些其他的实施方案中,包衣中的一层或更多层含有至少一种可用于阻止吹入的物质。

[0361] 在上述实施方案的其他方面中,活性物质可以另外或单独地存在于单独的包衣和/或其他包衣中,如内包衣,只要其在同时摄取或在某一时间量内摄取多于推荐或规定的单位剂型数时,保持防止、减少、抑制和/或减慢活性物质释放的生理作用。通常,活性物质可以在包围核心的单独的包衣(在核心与内包衣之间)中,和/或在内包衣中。

[0362] 本文描述的制剂可以在违背规定的说明书,完整且同时服用许多产品单位剂型时,防止、阻滞、减小、抑制或至少不显著增大导致过剂量的药物物质从制剂的瞬时释放或释放速率。因此,在一些实例中,由于药物不会立即且快速地从制剂释放,制剂可以防止、阻滞、减少、抑制或延迟蓄意或非蓄意地不当施用大量完整单位剂型导致的过剂量及其不利影响。这会在下文的实施例2、4和6中说明。

[0363] 本文描述的某些制剂为速释制剂,而某些其他制剂为控释制剂,而其他制剂为组合产品。制剂可以表现为片剂、胶囊、珠、微胶囊、晶体、颗粒或组合。

[0364] 酸不稳定包衣含有酸不稳定物质,如丙烯酸树脂E聚合物,其量为核心或层/包衣的约0.1wt%至约99wt%,代表性地为约1wt%至约60wt%,或约5wt%至约50wt%。酸不稳定包衣可提供,例如,0.5mg/cm²至200mg/cm²、或1mg/cm²至100mg/cm²、或2mg/cm²至150mg/cm²、或约4mg/cm²至约100mg/cm²、或8mg/cm²至50mg/cm²的包衣覆盖表面积。酸不稳定物质可以是核心或层/包衣的1:1000wt/wt至1000:1wt/wt。酸不稳定物质也可以以组合物的0.1质量%至500质量%的量存在。在典型的实施方案中,存在的酸不稳定物质的量为约最少0.5mg。更加通常基于组合物的重量,为约0.5mg至约500mg,以及其间的任何范围或量。

[0365] 碱不稳定包衣含有碱不稳定物质,如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S聚合物,其量为核心或层/包衣的约0.1wt%至约99wt%,代表性地为约1wt%至约60wt%,或约5wt%至约

50wt%。碱不稳定包衣可以提供0.5mg/cm²至200mg/cm²、或2mg/cm²至150mg/cm²、或约4mg/cm²至约100mg/cm²的包衣覆盖表面积。碱不稳定物质可以是核心或层/包衣的1:1000wt/wt至1000:1wt/wt。碱不稳定物质也可以以组合物的0.1重量%至500重量%的量存在。在典型的实施方案中,存在的碱不稳定物质的量为约最少0.5mg。更加通常基于组合物的重量,为约0.5mg至约500mg,以及其间的任何范围或量。

[0366] 在另一个实施方案中,提供了单位剂量制剂,其包含:包含至少一种量为约0.1mg至约1000mg的活性物质的核心;至少一层量为约0.5mg至约500mg的包围核心的酸不稳定包衣;和至少一层量为约0.5mg至约500mg的包围所述至少一层酸不稳定包衣的碱化包衣。

[0367] 在另一个实施方案中,提供了单位剂量制剂,其包含:包含至少一种量为约0.5mg至约1000mg的活性物质的核心;至少一层包含至少一种量为约0.5mg至约1000mg的活性物质的包衣;至少一层量为约0.5mg至约500mg的包围核心的酸不稳定包衣;和至少一层量为约0.5mg至约500mg的包围所述至少一层酸不稳定包衣的碱化包衣。

[0368] 在另一个实施方案中,提供了单位剂量制剂,其包含:包含量为约0.5mg至约500mg的至少一种活性物质和至少一种酸不稳定物质的核心;和至少一层量为约0.5mg至约500mg的包围核心的碱化包衣;至少一种控释剂。

[0369] 在其他实施方案中,核心为成分的混合物;通常为成分的均匀混合物。例如,核心可以包含至少一种防滥用着色剂;至少一种控释剂;至少一种粘度赋予剂;至少一种胶凝剂;聚氧化乙烯;交聚维酮;丙烯酸树脂RL和/或丙烯酸树脂RS,或其混合物/组合。

[0370] 在特定的实施方案中,核心包含至少一种活性物质和至少一种防滥用着色剂。

[0371] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与至少一种控释剂的均匀混合物。

[0372] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与至少一种粘度赋予剂的均匀混合物。

[0373] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与至少一种胶凝剂的均匀混合物。

[0374] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与聚氧化乙烯的均匀混合物。

[0375] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与交聚维酮的均匀混合物。

[0376] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与丙烯酸树脂RL和/或丙烯酸树脂RS的均匀混合物。

[0377] 在特定的实施方案中,一层或多层包衣包含至少一种防滥用着色剂。

[0378] 成分量的实例如下:

[0379] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约1mg至约400mg的至少一种防滥用着色剂的混合物。

[0380] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约4mg至约600mg的至少一种控释剂的均匀混合物。

[0381] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约2mg至约700mg的至少一种粘度赋予剂的均匀混合物。

[0382] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约2mg至约1000mg的至少一种胶凝剂的均匀混合物。

[0383] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约3mg至约1000mg的聚氧化乙烯的均匀混合物。

[0384] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约0.5mg至约100mg的交聚维酮的均匀混合物。

[0385] 在特定的实施方案中,核心包含所述至少一种活性物质与约0.5mg至约100mg的丙烯酸树脂RL和/或丙烯酸树脂RS的均匀混合物。

[0386] 在特定的实施方案中,一层或多层包衣包含约1mg至约400mg的至少一种防滥用着色剂。

[0387] 核心可以包含至少一种活性物质的内基质和至少一种活性物质的外基质(例如,活性物质释放层)。

[0388] 本文描述的这类制剂能够在服用剂型(例如,片剂或胶囊)的量超过规定或推荐水平(量)时,或在某人服用了高于规定或推荐剂量的剂量时缓解或防止过剂量。

[0389] 在一些典型的实施方案中,制剂可以是药物制剂,其具有至少一层酸不稳定物质(如丙烯酸树脂E)包衣,其上涂有至少一层碱化剂包衣。

[0390] 一些制剂可以在核心中或在一层或多层包衣中含有诸如纳曲酮的阿片类拮抗剂。本文描述的制剂能够在以大于推荐或普遍实行的量摄取或吞咽药物产品或其他物质时,或在未阅读或未理解产品标签导致的剂量错误引起无意误用(包括开药过量、未能识别药物活性成分或不知情地被儿童摄取而导致的意外的过剂量)的情况下防止或缓解过剂量。

[0391] 如上文所讨论的,所述制剂也可以含有可以使制剂经由粉碎、压碎、研碎、磨碎或切割成一种或多种尺寸(非常细到粗的微粒、颗粒或球)的吹入变得更加令人不愉快的物质。照此,制剂设计为阻止粉碎、压碎、研碎、磨碎或切割成一种或多种尺寸(非常细到粗的微粒、颗粒或球)的吹入。

[0392] 在一个实施方案中,制剂包含:i)至少一种活性物质,ii)丙烯酸树脂E(甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物等),iii)一种或多种碱化剂,且任选地包含iv)诸如十二烷基硫酸钠的物质和/或其他刺激剂。

[0393] 在特定的实施方案中,制剂包含:i)核心中的至少一种活性物质,其被ii)包围,ii)至少一层用于控制活性物质释放的包衣,其中所述包衣中的至少一层含有丙烯酸树脂E(甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物),并且被iii)包围,iii)至少一层用于碱化、调整或控制组合物的内部环境或外部环境、或者这两种环境pH值的包衣,其中包衣中的至少一层含有一种或多种碱化剂和可以单独反应或共同反应的物质,所述碱化剂如氢氧化镁、三硅酸镁、氧化镁、碳酸氢钠、碳酸镁、氢氧化钠、氢氧化铝、碳酸钙、和其他金属氢氧化物和碱性氧化物;且任选地包含iv)存在于核心或包衣,或存在于两者中的诸如十二烷基硫酸钠的物质和/或诸如辣椒油树脂的刺激剂。

[0394] 在另一个实施方案中,包衣中酸不稳定物质和碱化剂的量使制剂/组合物在被完整摄取或细分后滥用时更难以无意或有意地过剂量。在另一实施方案中,制剂包含至少一种主要活性物质、至少一层酸不稳定包衣和至少一层碱化包衣,其中制剂不含有任何在包衣外部的活性物质。

[0395] 在另一实施方案中,制剂包含:i)在核心中或在包围核心的包衣中的至少一种活性物质,其被ii)包围,ii)至少一层用于控制活性物质释放的包衣,其中包衣中的至少一层含有丙烯酸树脂E(甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物),并且被iii)包围,iii)至少一层用于碱化、调整或控制组合物的内部环境或外部环境、或者这两种环境pH值的包衣,其中包衣中的至少一层含有一种或多种碱化剂和可以单独反应或共同反应的物质,所述碱化剂如氢氧化镁、三硅酸镁、氧化镁、碳酸氢钠、碳酸镁、氢氧化钠、氢氧化铝、碳酸钙、和其他金属氢氧化物和碱性氧化物,且任选地包含iv)存在于核心或包衣,或存在于两者中的诸如十二烷基硫酸钠、辣椒油树脂、柠檬酸、酒石酸或其衍生物的刺激剂或致咳物质中的一种或组合。

[0396] 在另一实施方案中,制剂包含:i)在核心中或在包围核心的包衣中的至少一种活性物质,其被ii)包围,ii)至少一层用于控制活性物质释放的包衣,其中包衣中的至少一层含有丙烯酸树脂E(甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物),并且其连同用于改进组合物的内部环境或外部环境,或者改变这两种环境,的至少一种或更多种碱化剂、pH值调整剂或控制剂,和可以单独反应或共同反应的物质,并且,任选地,诸如十二烷基硫酸钠、柠檬酸、酒石酸或其衍生物的刺激剂或致咳物质中的一种或组合被置于诸如硬明胶或羟丙基甲基纤维素胶囊、小袋或瓶等的腔体内,其中至少一种或更多种的碱化剂和/或pH值调整剂和/或pH值控制剂为氢氧化镁、三硅酸镁、氧化镁、碳酸氢钠、碳酸镁、氢氧化钠、氢氧化铝、碳酸钙、和其他金属氢氧化物和碱性氧化物。

[0397] 在特定的实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一层包含丙烯酸树脂E(甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物)的包衣;和至少一层碱化包衣。

[0398] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一种聚氧化乙烯;至少一种崩解剂;至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS;任选地包含至少一种着色剂;至少一层包含丙烯酸树脂E(甲基丙烯酸二甲氨乙酯共聚物)的包衣;和至少一层碱化包衣。

[0399] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一层酸不稳定包衣,其溶解度取决于至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度;和至少一层碱化包衣。

[0400] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一种聚氧化乙烯;至少一种崩解剂;至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS;任选地包含着色剂;至少一层酸不稳定包衣,其溶解度取决于至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度;和至少一层碱化包衣。

[0401] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一层酸不稳定包衣,其溶解度取决于至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度;和至少一层碱化包衣。

[0402] 在另一个实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一种聚氧化乙烯;至少一种崩解剂;至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS;任选地包含着色剂;至少一层酸不稳定包衣,其溶解度取决于至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度;和至少一层碱化包衣。

[0403] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一种聚氧化乙烯;至少一种崩解剂;至少一种丙烯酸树脂RL或丙烯酸树脂RS;任选地包含着色剂;至少一层在胃部pH值中可溶的包衣,其溶解度取决于至少一种碱化剂的浓度;和至少一层包含所述至少一种碱化剂的包衣。

[0404] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一种聚氧化乙烯;至少一种崩解剂;至少一种丙烯酸树脂RL和丙烯酸树脂RS;任选地包含着色剂;至少一层在胃部pH

值中可溶的包衣,其溶解度取决于至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂的浓度;和至少一层碱化包衣。

[0405] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一层在胃部pH值中可溶的包衣,存在浓度升高的至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂时,其溶解度降低;和至少一层碱化包衣。

[0406] 在另一实施方案中,制剂包含:至少一种活性物质;至少一种聚氧化乙烯;至少一种崩解剂;至少一种丙烯酸树脂RL或丙烯酸树脂RS;任选地包含着色剂;至少一层在胃部pH值中可溶的包衣,存在浓度升高的至少一层碱化包衣中至少一种碱化剂时,其溶解度降低;和至少一层碱化包衣。

[0407] 相对于上述有关设计为胃中释放的配方的实施方案,类似的实施方案可以设计为在十二指肠中释放,从而碱化剂被替换为酸化剂,而酸不稳定包衣被替换为碱不稳定包衣;并且还添加了外层碱不稳定包衣。

[0408] 在某些实施方案中,当同时摄取多个完整单位(如片剂或胶囊)或大于推荐或规定量的制剂/组合物时,或在未阅读或未理解产品标签导致的剂量错误引起无意误用(包括开药过量、未能识别药物活性成分或不知情地被儿童摄取而导致的意外的过剂量)的情况下,在给定时间内不会瞬时释放所有的活性物质,或释放非显著量(例如,不威胁生命的量)的活性物质。在实施方案中,制剂/组合物防止、减少、抑制和/或延迟当同时口服多于规定的速释或控释药物的片剂或胶囊时出现的过剂量或自杀。

[0409] 在其他实施方案中,当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如当完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或多于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的活性物质瞬时释放。

[0410] 在另一个实施方案中,制剂含有羟考酮(例如约1mg至约500mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或多于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的羟考酮瞬时释放。

[0411] 在另一个实施方案中,制剂含有氢可酮(例如约1mg至约500mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或多于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的氢可酮瞬时释放。

[0412] 在另一个实施方案中,制剂含有羟吗啡酮(例如约1mg至约500mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或多于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的羟吗啡酮瞬时释放。

[0413] 在另一个实施方案中,制剂含有氢吗啡酮(例如约1mg至约500mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位

剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的氢吗啡酮瞬时释放。

[0414] 在另一个实施方案中,制剂含有可待因(例如,约1mg至约500mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的可待因瞬时释放。

[0415] 在另一个实施方案中,制剂含有吗啡(例如约1mg至约500mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的吗啡瞬时释放。

[0416] 在另一个实施方案中,制剂含有羟考酮(例如约1mg至约500mg),以及对乙酰氨基酚或其他NSAID(例如约50mg至约900mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的羟考酮和/或对乙酰氨基酚和/或NSAID瞬时释放。

[0417] 在另一个实施方案中,制剂含有氢可酮(例如约1mg至约500mg),以及对乙酰氨基酚或其他NSAID(例如约50mg至约900mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的氢可酮和/或对乙酰氨基酚和/或NSAID瞬时释放。

[0418] 在另一个实施方案中,制剂含有羟吗啡酮(例如约1mg至约500mg),以及对乙酰氨基酚或其他NSAID(例如约50mg至约900mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的羟吗啡酮和/或对乙酰氨基酚和/或NSAID瞬时释放。

[0419] 在另一个实施方案中,制剂含有氢吗啡酮(例如约1mg至约500mg),以及对乙酰氨基酚或其他NSAID(例如约50mg至约900mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或大于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的氢吗啡酮和/或对乙酰氨基酚和/或NSAID瞬时释放。

[0420] 在另一个实施方案中,制剂含有可待因(例如约1mg至约500mg),以及对乙酰氨基酚或其他NSAID(例如,约50mg至约900mg)。当完整吞咽多于1、2、3、4、5、6、7、8、9或10剂单位剂型时,如完整吞咽2至10剂单位剂型、或11至20剂单位剂型、或21至30剂单位剂型、或31至

40剂单位剂型、或41至50剂单位剂型、或51至100剂单位剂型、或多于100剂单位剂型的药物时,制剂延迟、抑制或防止所有或显著量的可待因和/或对乙酰氨基酚和/或NSAID瞬时释放。

[0421] 难以拆解、咀嚼、吮吸、舔舐和/或含于口中的制剂

[0422] 制剂中可任选地存在苦味剂,以使妥协的制剂难以咀嚼、吮吸、舔舐和/或含于口中。使用的药物可接受的苦味剂可以是苯甲地那铵,地那铵,糖酯,诸如蔗糖八乙酸酯、柚皮苷、苯基吡喃葡萄糖、苄基吡喃葡萄糖、四甲基葡萄糖和葡萄糖五乙酸酯或苦木素。最典型的苦味剂是蔗糖八乙酸酯。制剂中包含,例如,每片剂或每单位剂型约0.00001mg至约100mg的苦味剂,当制剂被拆解时,苦味剂给予对滥用者不适的性质,以代表性地阻止吸入或口服被拆解的制剂,并代表性地防止制剂的滥用。

[0423] 适合的苦味组合物可以包括苦味剂或其类似物,在成品中的浓度为20ppm至1000ppm,代表性地为10ppm至500ppm,且最代表性地为5ppm至100ppm。

[0424] 在一个实施方案中,制剂包含:含有一种或多种活性物质且含有或不含有苦味剂的核心,其被酸不稳定包衣包围,然后被碱化包衣包围。在另一个实施方案中,制剂包含:含有一种或多种活性物质且含有或不含有苦味剂的核心,其被碱不稳定包衣包围,然后被酸化包衣包围,然后被另一碱不稳定包衣包围。所述包衣可以通过喷涂、干法包衣或胶囊化,或者通过这些方法的组合来应用。

[0425] 在某些实施方案中,制剂难以咀嚼、吮吸、舔舐和/或含于口中多于约1分钟、多于约5分钟、或多于约10分钟。在另一个实施方案中,制剂难以咀嚼、吮吸、舔舐和/或含于口中少于约10分钟但多于约30秒。此外,在类似的实施方案中,在口腔环境pH值中,制剂不会允许释放或者不会释放显著量的活性成分。

[0426] 制剂中可以存在刺激剂或致咳剂。在实施方案中,制剂中可以存在约0.000001mg至约300mg的刺激剂或致咳剂。制剂中包含刺激剂(例如,辣椒素),当该制剂被拆解时,辣椒素给予滥用者灼烧或不适的性质,以代表性地阻止吸入、注射或口服被拆解制剂,并且代表性地防止制剂的滥用。适合的辣椒素组合物包括辣椒素(反8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺)或其类似物,浓度为制剂的约0.00125重量%至50重量%,代表性地为约1重量%至约7.5重量%,并且最代表性地为约1重量%至约5重量%,但不大于50mg/kg体重的每日摄取量。

[0427] 在另一个实施方案中,当剂型被咀嚼或舔舐时,其在舌、唇和嘴上留下强烈的令人不快的颜色,其需要一些清洁工作来去除,标志着滥用并因此用作威慑。

[0428] 在另一实施方案中,当剂型被压碎或研碎,并且被烫吸、吸入或吹入时,其在鼻、鼻孔、唇和嘴上留下强烈的令人不快的颜色,其需要一些清洁工作来去除,标志着滥用并因此用作威慑。

[0429] 在另一个实施方案中,当剂型被压碎或研碎,并且用手处理时,其在手掌和手指上留下强烈的令人不快的颜色,其需要一些清洁工作来去除,标志着滥用并因此用作威慑。

[0430] 在另一个实施方案中,当剂型被压碎或研碎,并且与水介质接触时,其形成带有强烈的令人厌恶的颜色的黏胶,对注射器能力和注射能力产生负面影响,并因此用作威慑。

[0431] pH值变化和释放变形的制剂/组合物

[0432] 在实施方案中,在摄取预定量的(如每个给药方案规定或推荐的量)完整单位剂型(如片剂或胶囊)之后,在存在pH值高至约5的胃液时,引发药物释放、起效、效力。在这种情

况下,以该预定量存在的碱化剂的量不足以碱化或升高胃部pH值,例如,从1-2或小于4升高至4至13的pH值,并且会允许酸不稳定包衣溶解,使活性物质完全释放。然而,如果摄取了多于预定量的完整单位剂型,合并的碱化剂的量更高,并将足以升高胃部pH值,例如,升高至pH值大于4或充分升高以阻止酸不稳定包衣的溶解。因此,单位剂型会在胃中无限期地保持完整或基本完整,或者不多于预定量时更长时间地保持完整或基本完整。

[0433] 本文描述的制剂需要酸性pH值(例如,1至4的pH值,以及通常小于2.5的pH值)的胃液存在,以通过溶解酸不稳定包衣来引发活性物质的释放。完整的单位剂型自身含有少量的碱化剂(例如,约1mg至约500mg,其取决于每个给药方案待摄取固体剂量单位的预定数),并且足以显著改变摄取后的胃部酸性pH值。在一个实施方案中,预定数为1、2、3、4或5;在另一个实施方案中,预定数大于6但小于20;预定数大于20但小于100。

[0434] 通常规定一天完整地服用这些制剂一次、两次、三次、四次或六次。在这种酸性环境中,酸不稳定包衣易被溶解,因此使含有活性物质的核心自由崩解并释放活性物质。然而,多剂单位剂型(取决于预定单位剂型数,通常至少2剂剂型)累积含有多于足量的碱化剂,以便将胃部pH值从酸性pH改变为酸性较弱的pH值、中性pH值或碱性pH值。换言之,将胃部pH值变为经过给定的时间酸不稳定包衣基本不会溶解的pH值。这种pH值变化导致了碱性或酸性较弱的环境(例如,4至12的pH值),该环境中酸不稳定包衣不易被溶解,单位剂型保持完整。这导致了药物释放的变形,从而即使摄取了更多的单位剂型,也释放较少的活性物质或不释放活性物质,与预期的情况相反。

[0435] 在其他实施方案中,在摄取预定量(如规定或推荐的量(例如,规定的一天一次、两次、三次、四次或六次完整使用1、2、3、4或5片片剂,或多于6片但少于20片片剂)的完整单位剂型(如片剂或胶囊)之后,在存在pH值大于约6的肠液时,引发药物释放、起效、效力。在这种情况下,以该预定量存在的酸化剂的量不足以酸化十二指肠pH值,并且会允许碱不稳定包衣溶解,使活性物质完全释放。然而,如果摄取了多于预定量的完整单位剂型,酸化剂的量更高,并且将足以充分地降低十二指肠pH值以阻止碱不稳定包衣的溶解。因此,单位剂型会在十二指肠中无限期地保持完整或基本完整,或者比不多于预定量时更长时间地保持完整或基本完整。

[0436] 本文描述的制剂需要碱性pH值的肠液存在,以通过溶解碱不稳定包衣来引发活性物质的释放。完整的单位剂型自身含有少量的酸化剂,其不足以显著改变摄取后的十二指肠碱性pH值。在这种碱性环境中,碱不稳定包衣容易被溶解,因此使含有活性物质的核心自由崩解,并释放活性物质。然而,多剂单位剂型累积含有多于足量的酸化剂,以便将十二指肠pH值从碱性pH值变为碱性较弱的pH值、中性pH值、或酸性pH值。换言之,将十二指肠pH值变为经过给定的时间碱不稳定包衣基本不会溶解的pH值。这种pH值变化导致了酸性或碱性较弱的环境,该环境中碱不稳定包衣不易被溶解,单位剂型保持完整。这导致了药物释放的变形,从而即使摄取了更多的单位剂型,也释放较少的活性物质或不释放活性物质,与预期的情况相反。

[0437] 制剂可以涉及剂型,其含有基质或非基质的核心,核心合并有一种或多种活性成分、赋形剂和控释剂。

[0438] 在说明书中描述的各种实施方案中,酸不稳定包衣中酸不稳定物质(如丙烯酸树脂E和/或其聚电解质间复合物)的表面积浓度为至少约0.5mg/cm²,更通常为至少4mg/cm²至

约10mg/cm²,更通常为至少约10mg/cm²至约200mg/cm²。例如,酸不稳定物质(如丙烯酸树脂E和/或其聚电解质间复合物)可以以约5mg/cm²至约100mg/cm²;通常约10mg/cm²至约100mg/cm²;更通常约40mg/cm²至约100mg/cm²的浓度存在。包衣中酸不稳定物质(如丙烯酸树脂E和/或其聚电解质间复合物)的量可以为剂型的约0.2wt%至约90wt%,通常为约1wt%至约80wt%,或者更通常为2wt%至约60wt%。包衣中酸不稳定物质(如丙烯酸树脂E和/或其聚电解质间复合物)的量可以为约1mg至约500mg。

[0439] 在说明书中描述的各种实施方案中,碱化剂也可以以组合物重量的0.1wt%至约500wt%,代表性地约1wt%至约100wt%,更代表性的1wt%至约50wt%的量存在。碱化剂也可以以约1mg至约1000mg的量存在。根据意图使得防止、抑制或延迟药物过剂量,尤其是摄取多剂固体口服剂型时发生的过剂量,的给药方案选择和使用酸不稳定物质和碱化剂的量或比例。

[0440] 在说明书中描述的各种实施方案中,碱不稳定包衣中碱不稳定物质(如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S及其聚电解质间复合物)的表面积浓度为至少约0.5mg/cm²,更通常为至少4mg/cm²至约10mg/cm²,更通常为至少约10mg/cm²至约200mg/cm²。例如,碱不稳定物质(如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S)可以以约5mg/cm²至约100mg/cm²;通常约10mg/cm²至约100mg/cm²;更通常约40mg/cm²至约100mg/cm²的浓度存在。包衣中碱不稳定物质(如丙烯酸树脂L或丙烯酸树脂S)的量可以为剂型的约0.2wt%至约90wt%,通常为约1wt%至约80wt%,或者更通常为2wt%至约60wt%。这些碱不稳定物质也可以以约1mg至约1000mg的量存在。在说明书中描述的各种实施方案中,酸化剂也可以以组合物重量的0.1wt%至约500wt%,代表性地约1wt%至约100wt%,更代表性地1wt%至约50wt%的量存在。这些酸化剂也可以以约1mg至约1000mg的量存在。

[0441] 根据意图使得防止、抑制或延迟药物过剂量,尤其是摄取多剂固体口服剂型时发生的过剂量,的给药方案选择和使用碱不稳定物质和酸化剂的量或比例。这些碱不稳定物质和酸化剂也可以以约1mg至约1000mg的量存在。

[0442] 应理解,在这些制剂中可以使用任何药物可接受的酸不稳定物质、碱不稳定物质、酸化剂或碱化剂来实现所述的pH值变化和药物释放变形现象。

[0443] 难以吹入、吸入、烫吸磨碎或气化的粉末的制剂

[0444] 制剂中可以任选地存在致咳剂,以使妥协的制剂在被粉碎、磨碎、压碎或气化时难以吹入、吸入或烫吸。使用的致咳剂包括,例如,柠檬酸、酒石酸、硫酸锌、辣椒素、十二烷基硫酸钠等。制剂中包含致咳剂,当制剂被拆解时,致咳剂给予对滥用者不适的性质,以代表性地阻止吹入、吸入或烫吸被拆解的制剂,并代表性地防止制剂的滥用。

[0445] 在说明书中描述的各种实施方案中,致咳物质可以以包衣/核心重量的0.0001wt%至约100wt%,代表性地约0.0001wt%至约80wt%,更代表性的地0.0001wt%至约50wt%的量存在。这些致咳物质也可以以约0.0001mg至约1000mg的量存在。

[0446] 制剂中可以存在刺激剂或阻止吹入的物质。制剂中包含刺激剂(例如,烟草、柠檬酸、苦木素、辣椒素和/或十二烷基硫酸钠和/或硫酸锌),当制剂被拆解时(即,粉碎、压碎或磨碎),刺激剂给予滥用者灼烧或不适的性质,以代表性地阻止吸入或烫吸被拆解的制剂,并代表性地防止制剂的滥用。适合的辣椒素组合物包括辣椒素(反8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺)或其类似物,浓度为制剂的约0.00125重量%至50重量%,代表性地为约1重量%至

约7.5重量%，并且最代表性地为约1重量%至约5重量%，但不大于50mg/kg体重的每日摄取量。十二烷基硫酸钠可以以组合物的0.1重量%至200重量%的量存在。这些刺激剂也可以以约0.0001mg至约1000mg的量存在。

[0447] 致咳剂和刺激剂可以单独使用或组合使用。

[0448] 制剂可以含有一种或多种速释、改进释放、延迟释放、控释或延长释放的药物核心。活性物质可以是任何具有治疗活性的药物材料，例如，但不限于，阿片类激动剂、麻醉镇痛药、巴比妥类药物、中枢神经系统兴奋剂、镇静剂、抗高血压药、抗糖尿病药和/或抗癫痫药。

[0449] 制剂可以是固体单位制剂，例如，但不限于，片剂、颗粒、球、微粒、珠、胶囊或微胶囊。

[0450] 应理解，制剂可以不限于成瘾物质，并且也可以在任何活性成分或物质的制剂中 useful，并且，甚至，常规制剂可以涂布酸不稳定包衣和碱化包衣，且在本文描述的范围之内。

[0451] 施用

[0452] 制剂可以口服、阴道、肛门、眼部、皮下、肌肉或通过植入来体内施用。制剂也可以用于活性物质的体外或离体递送。制剂可以靶向胃肠道内的特定位点，或者针对特定器官。制剂可以以小袋或贴剂在眼部应用或经皮肤应用。显然，制剂的物理状态和特定的应用方法可以相应地改变。通常，制剂口服施用。

[0453] 制剂可以减小不当使用或使用药物的可能性，但在按照说明施用时能够递送治疗有效的剂量。特别地，制剂满足了对药物产品的需求，相比常规制剂，该药物产品减小不当施用时可出现的“欣快”和其他不利影响出现的强度、质量、频率和速率。

[0454] 在另一个实施方案中，制剂减小不当施用或使用药物的可能性，但在按照说明施用时，能够及时地递送治疗有效的剂量。特别地，制剂满足了对药物产品的需求，相比常规制剂，该药物产品减小过剂量的风险，抑制、防止或延迟过剂量，减小滥用的可能性，或减小成瘾的风险。

[0455] 在实施方案中，制剂可以具有在禁食和/或进食条件时单剂量给药的药代动力学曲线，其示出在第一小时内高的药物输入速率，其为之后每小时间隔的药物输入速率的至少5倍。

[0456] 在另一个实施方案中，制剂为40mg羟考酮盐酸盐片剂，其中单剂量给药的药代动力学曲线示出，约第一小时至约第六小时，约15ng/ml至约35ng/ml的每单位时间平均血药浓度。

[0457] 各种制剂

[0458] 在一个实施方案中，制剂包含：一种或多种含有活性物质的改进释放、延迟释放、控释和/或延长释放的核心；其首先被一层或多层酸不稳定包衣包围；然后被一层或多层碱化包衣包围。

[0459] 在某些实施方案中，制剂可以包含在核心内的一剂活性物质，以及在核心外的另一剂相同或不同的活性物质，以提供负荷剂量。负荷剂量可以包含在酸不稳定包衣或碱化包衣中，或者负荷剂量可以存在于碱化包衣外、酸不稳定包衣内、或碱化包衣与酸不稳定包衣之间的其自身的包衣层。

[0460] 在另一个实施方案中，制剂包含：一种或多种含有活性物质的改进释放、延迟释

放、控释和/或延长释放的核心；其首先被一层或多层碱不稳定包衣包围；然后被一层或多层酸化包衣包围，然后再被一层或多层碱不稳定包衣包围。

[0461] 在某些实施方案中，制剂可以包含在核心内的一剂活性物质，以及在核心外的另一剂相同或不同的活性物质，以提供负荷剂量。负荷剂量可以包含在一层或多层碱不稳定包衣或酸化包衣中，或者负荷剂量可以存在于酸化包衣外、碱不稳定包衣内、或酸化包衣与碱不稳定包衣之间的自身的包衣层。

[0462] 制剂可以含有一种或多种不同的活性物质。

[0463] 在各种制剂中，活性物质以一种或多种时间间隔释放。

[0464] 制剂可以包含一种或多种药物有效量的活性物质，其中制剂调配为使得当以单位剂型施用制剂时，从组合物释放的活性物质的速率和/或量与施用的单位剂型数成反比。例如，施用2剂或更多、3剂或更多、4剂或更多、5剂或更多、6剂或更多、7剂或更多、8剂或更多、9剂或更多、或者10剂或更多的单位剂型将会抑制、延迟、或防止活性物质的释放（相比施用单剂单位剂型，或者相比施用比正常情况下实际打算施用的剂型数更少的单位剂型）。对活性物质释放的延迟可以是选自以下的时间：约0.5小时、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时或约10小时。对活性物质释放的抑制可以是以下的量：约10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、95%或更多或者99%或更多。因此，如果指示患者一剂单位剂型，而蓄意或意外地摄取了，例如，3剂或4剂或更多单位剂型，活性物质的释放会被抑制、延迟或防止。通过这种方式，患者拥有更多时间寻求医疗介入，以避免或缓解过剂量的影响。在典型的实施方案中，制剂中活性物质的量为约0.1mg至约1000mg，以及其间的任何范围或量。

[0465] 制剂可以包含一种或多种药物有效量的活性物质（例如，约1mg至约1000mg的羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或者这些物质的组合，以及约1mg至约1000mg的NSAID，诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康），其中制剂含有酸不稳定包衣和碱化包衣，并且任选地含有酸化包衣，并且被调配为使得当以单位剂型施用制剂时，从组合物释放的活性物质的速率和/或量与施用的单位剂型数成反比。例如，同时完整地施用2剂或更多、3剂或更多、4剂或更多、5剂或更多、6剂或更多、7剂或更多、8剂或更多、9剂或更多或者10剂或更多的单位剂型会导致胃部pH值从酸性（pH 1至pH 3）变为弱酸性至碱性（pH 4至pH 12）。这种pH值的变化将会抑制、延迟、或防止活性物质的释放（相比施用单剂单位剂型，或者相比施用比正常情况下实际打算施用的剂型数更少的单位剂型）。对活性物质释放的延迟可以选自以下时间：约0.5小时、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时或约10小时。对活性物质释放的抑制可以是以下的量：在24小时的时间内，约10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多、80%或更多、90%或更多、95%或更多或者99%或更多。因此，如果指示患者一剂单位剂型，而蓄意或意外地摄取了，例如，3剂或4剂或更多单位剂型，活性物质的释放会被抑制、延迟或防止。通过这种方式，患者拥有更多时间寻求医疗介入，以避免或缓解过剂量的影响。

[0466] 制剂可以包含一种或多种药物有效量的活性物质（例如，约1mg至约1000mg的羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或者这些物质的组合，以及约1mg至约1000mg

的NSAID,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康),其中,在选自约0.5小时、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时或约10小时的时间内,当以高于规定的剂量对个体施用制剂时,从组合物中释放的活性物质的速率与以规定的剂量施用药物组合物时释放的活性物质的量相比基本相同或更低,代表性地为低20%,更代表性地为低30%,并且最代表性地为低40%。

[0467] 制剂可以包含一种或多种药物有效量的活性物质(例如,约1mg至约1000mg的羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或者这些物质的组合,以及约1mg至约1000mg的NSAID,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康),其中制剂调配为使得当以规定的剂量施用制剂时,至少50%量的活性物质在约8小时之后释放,而当以高于规定的剂量施用制剂时,约1小时内释放活性物质质量的至多约55%,代表性地为至多约50%,更代表性地为至多约30%。

[0468] 制剂可以包含一种或多种药物有效量的活性物质(例如,约1mg至约1000mg的羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或者这些物质的组合,以及约1mg至约1000mg的NSAID,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康),其中制剂调配为使得当以规定的剂量施用制剂时,活性物质质量的至少80%在约1小时后释放,而当以高于规定的剂量施用制剂时,约1小时内释放活性物质质量的至多约70%。

[0469] 在另一个实施方案中,制剂设计为使得在使用阿片类镇痛药(例如,约1mg至约1000mg的羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或这些物质的组合,以及约1mg至约1000mg的NSAID,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康)对重度至中度疼痛的治疗中,患者在约30分钟、约60分钟、约120分钟、约180分钟或约240分钟经历开始缓解疼痛的及时递送和疼痛充分缓解。在另一个实施方案中,制剂设计为使得该制剂或组合物可以每8-12小时至每24小时施用。

[0470] 在某些制剂中,制剂中使用的活性物质和/或非活性物质具有细、小或低的粒度,以及高或大的表面积。因此,粒度小于1500微米、代表性地为小于1000微米,并且更代表性地为小于400微米。

[0471] 在某些制剂中,将负荷剂量作为包围核心或包围制剂或组合物的酸不稳定包衣、碱不稳定包衣、酸化包衣或碱化包衣的包衣来应用。

[0472] 在某些制剂中,诸如约1mg至约1000mg的羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或这些物质的组合以及约1mg至约1000mg的NSAID,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康,将负荷剂量作为包围核心或包围制剂或组合物的酸不稳定包衣、碱不稳定包衣、酸化包衣或碱化包衣的包衣来应用。

[0473] 制剂可以含有一种或多种速释、改进释放、延迟释放、控释或延长释放的药物核心;其任选地首先被一层或多层包埋的非功能性包衣中的药物包围,然后被酸不稳定包衣包围,然后被碱化包衣或碱不稳定包衣包围,然后被酸化包衣包围,再被另一碱不稳定包衣包围。活性物质可以为,但不限于阿片类激动剂、麻醉镇痛药、巴比妥类药物、中枢神经系统兴奋剂、镇静剂、抗高血压药、抗糖尿病药和/或抗癫痫药。在并入核心或包衣之前,活性物质可以为本领域已知的任何适合的形式,如液体、半固体、固体、贴片或胶,并且可以均匀或不均匀地散布在核心内。

[0474] 制剂可以是固体单位制剂,例如,但不限于,片剂、颗粒、球、微粒、珠、胶囊或微胶

囊。

[0475] 应理解,制剂可以不限于成瘾物质,并且也可以在任何活性成分或物质的制剂中。此外,任何已知的常规单位剂型可以涂布酸不稳定包衣和碱化包衣,以防止、减少、抑制和/或减慢过剂量发生。同样地,任何已知的常规单位剂型可以涂布碱不稳定包衣、然后涂布酸化包衣、然后涂布另一碱不稳定包衣,以防止、减少、抑制和/或减慢过剂量发生。应理解,如果常规单位剂型为,例如,肠溶包衣的剂型,则酸化包衣加以碱不稳定包衣是足够的。

[0476] 提供了制剂的多种实施方案:

[0477] 本文中的制剂也可以包含至少一种具有镇痛天花板效应和/或不具有镇痛天花板效应的活性物质。

[0478] 在一个实施方案中,提供了制剂,当摄取了大于阈值剂量(例如,规定的剂量)的剂量时,该制剂有效地用于控制一种或多种活性物质的释放,或防止制剂中全部剂量的瞬时释放。

[0479] 制剂可以具有改进释放、延迟释放、控释或延长释放的配方,并且制剂的物理化学性质用于减小不当施用药物和以非说明或非规定的方式使用药物的可能性和后果(药物过剂量、成瘾、疗效不佳和/或死亡)。

[0480] 本文公开的由制剂提供的速释、延迟释放、改进释放、延长释放、脉冲释放、缓释或控释体系可以有利地用于任何活性成分的制剂。

[0481] 制剂可以包含核心,所述核心含有一种或多种释放阻滞剂、控释剂、胶凝剂、聚合剂,和一种或多种在药物适合的媒介物中的填料,以及任选的选自崩解剂、助压缩剂、润滑剂、湿润剂、表面活性剂、乳化剂、增塑剂、抗氧化剂和稳定剂的材料。

[0482] 可以调配制剂,使得其物理化学性质阻止由摄取通常高于规定的或通常被认为是有害或可能有害的量的多剂单位剂型导致的药物滥用。也可以调配制剂,使得其物理化学性质阻止将制剂压碎、磨碎或研碎成粉末,或者将制剂加热成蒸气并通过鼻路径烫吸或吸入的方式的滥用,或者溶解经由肠胃外路径的滥用。

[0483] 制剂可以包含被酸不稳定包衣、碱化包衣、聚合包衣、可塑性包衣或弹性包衣等包围的核心。或者,制剂可以包含被碱不稳定包衣、酸化包衣、另一碱不稳定包衣、聚合包衣、可塑性包衣或弹性包衣等包围的核心。

[0484] 当本发明的制剂包含多层包衣时,第一包衣基本包围或包裹核心,第二包衣基本包围或包裹第一包衣,以此类推。通常,酸不稳定包衣比碱化包衣更靠近核心,因为酸不稳定包衣保护核心避免其在非酸性环境下崩解。同样地,通常,至少一层碱不稳定包衣比酸化包衣更接近核心,因为碱不稳定包衣保护核心避免其在非碱性环境下崩解。

[0485] 包衣可以是任何已知的可相容的控释包衣的组合物的形式,所述控释包衣例如pH值敏感性包衣、离子交换树脂包衣(其含有,例如,考来烯胺、考来替泊、聚苯乙烯磺酸钠、聚克利树脂或波拉克林钾),肠道菌群或酶反应聚合物(如基于多糖的包衣)、防水包衣、基于水溶剂的包衣、或水溶性包衣。制剂可以具有包覆包衣。通常,这种包衣包含至少一种或多种聚合物组合物,例如,但不限于,欧巴代等。或者,可以按需要使碱化包衣包含欧巴代等。

[0486] 在实施方案中,酸不稳定包衣或碱不稳定包衣的厚度为低于 $1000\text{mg}/\text{cm}^2$,代表性地低于 $200\text{mg}/\text{cm}^2$,并且更代表性地低于 $100\text{mg}/\text{cm}^2$ 。在各方面中,酸不稳定包衣厚度为约

1mg/cm²至约100mg/cm²,例如约10mg/cm²至约100mg/cm²、约8mg/cm²至约50mg/cm²、约8mg/cm²至约12mg/cm²、约15mg/cm²至约20mg/cm²、约19mg/cm²至约25mg/cm²、约25mg/cm²至约35mg/cm²、约30mg/cm²至约40mg/cm²、或约40mg/cm²至约50mg/cm²。一方面,所述至少一层碱不稳定包衣以约0.5mg/cm²至约50mg/cm²、或约8mg/cm²至约50mg/cm²、或约0.5mg/cm²至约8mg/cm²的量存在。

[0487] 碱化包衣或酸化包衣通常具有约2mg/cm²至约100mg/cm²、或15mg/cm²至约55mg/cm²、或10mg/cm²至约40mg/cm²、或40mg/cm²至约80mg/cm²、或80mg/cm²至约100mg/cm²的厚度。

[0488] 在实施方案中,应用包衣引起约1%至约200%的增重、约2.5%至约150%的增重,例如约2.5%至约100%、或约3%至约80%的增重。

[0489] 在各方面中,应用碱化包衣以引起约1%至约200%的增重,例如约5%至约80%、约1%至约70%的增重、约1%至约50%或约5%至约50%的增重。

[0490] 在各方面中,应用碱不稳定包衣引起约1%至约200%的增重,例如约1%至约70%或约1%至约50%的增重。

[0491] 在各方面中,应用酸化包衣引起约1%至约200%的增重,例如约1%至约70%或约1%至约50%的增重。

[0492] 在各方面中,应用酸不稳定包衣引起约1%至约200%的增重,例如约1%至约70%或约1%至约50%的增重。

[0493] 在实施方案中,碱化包衣以足以升高胃部pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,至少一层酸不稳定包衣的溶解和活性物质的释放被抑制。在特定的实施方案中,碱化包衣在单位剂型/制剂中包含至少约1mg碱化剂,但存在的碱化剂的量足以将酸性介质或胃部的pH值升高至大于约pH 2,使得当摄取的(或在酸性介质中存在的)单位剂型数超过预定数时,酸不稳定包衣的溶解和活性物质的释放被抑制。

[0494] 碱化包衣可以含有至少一种碱化剂,其量为每单位剂型至少约1mg,但使得当同时吞咽多于规定的片剂或剂型时,胃部pH值变为碱性。在一个实施方案中,碱化包衣含有至少一种碱化剂,其量为每片或每单位剂型至少约1mg,但使得当约1至约100剂剂型同时存在于pH值小于约5的酸性介质中时,其pH值变为碱性。在另一个实施方案中,碱化包衣含有至少一种碱化剂,其量为每片或每单位剂型至少约1mg,但使得当多达100剂剂型、或多达20剂剂型、或多于1、2、3、4、5或6剂剂型同时存在于pH值小于约4的酸性介质中时,其pH值变为大于约4且代表性地大于约6的pH值。

[0495] 在实施方案中,酸化包衣以足以降低十二指肠pH值的量存在,使得当摄取的单位剂型数超过预定数时,至少一种碱不稳定物质的溶解和至少一种活性物质的释放被抑制。在特定的实施方案中,酸化包衣在单位剂型/制剂中包含至少约1mg酸化剂,但存在的酸化剂的量足以将碱性介质或十二指肠的pH值降低至小于约4的pH值,并且通常降低至小于2的pH值,使得当摄取的(或在酸性介质中存在的)单位剂型数超过预定数时,碱不稳定包衣的溶解和活性物质的释放被抑制。

[0496] 在实施方案中,每片或每单位剂型中碱不稳定包衣包含至少约1mg的碱不稳定物质。在实施方案中,每片或每单位剂型中酸不稳定包衣包含至少约1mg的酸不稳定物质。

[0497] 本文描述的制剂可以释放多达总剂量的约55%,作为控制疼痛的负荷剂量。在某

些实施方案中,在摄取后的约60分钟内,释放多达总剂量的约55%,作为负荷剂量。

[0498] 对于以控制疼痛为目标的制剂,例如包含约1mg至约1000mg的那些选自羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、可待因或这些物质的组合,以及约1mg至约1000mg的NSAID,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、萘普生钠或美洛昔康,的制剂,作为摄取后约60分钟至约120分钟内的负荷剂量释放的总剂量可以为约1mg至约1000mg的活性药物成分。

[0499] 取决于摄取的单位剂型数的制剂的释放曲线可以在制剂涉及的许多因素的基础上修饰,使用的活性药物成分和聚合物的粒度和表面积,对制剂聚合包衣的物理几何构型的设计,例如,但不限于,通过选择粒度和表面积,聚合物、酸不稳定包衣或碱不稳定包衣的类型,使用的碱化剂或酸化剂,存在或不存在负荷剂量,其放置顺序,负荷剂量与维持剂量的比例,混合物中聚合物的比例及其相互作用的性质。也可以通过各种涉及递送制剂和施用路径的因素来修饰控释曲线。例如,缓释周期和缓释曲线会根据以下因素变化:碱化剂或酸化剂的浓度,酸不稳定包衣或碱不稳定包衣和活性成分的溶解度,从预期施用位点清除活性成分的速率,微粒的尺寸和表面积,核心中初始存在的活性成分的量,核心中影响活性成分释放速率的其他化合物的存在,包衣对活性药物成分的渗透性,和包衣的降解速率,以及其他因素。

[0500] 可以通过使用的酸不稳定试剂或碱不稳定试剂的类型,使用的碱化剂或酸化剂,包衣数,其放置顺序,包衣的宽度和覆盖的表面积,混合物中成分的比例及其相互作用的性质来影响或优化释放控制。

[0501] 在本文的制剂中,并入所述活性物质可以用于:(1)减小意外或蓄意的过剂量的风险,(2)增大过剂量发生所需的时间量,从而增大适当的及时介入的可能性,(3)减小成瘾物质滥用的可能性,(4)减小患者错误或蓄意地摄取更高剂量的成瘾活性物质并上瘾的可能性或机会,以及(5)减少至少一种形式的滥用,例如,通过烫吸/吸入、肠胃外使用,或压碎并口服摄取口服制剂的非法使用。

[0502] 制剂可以包含添加剂,例如聚氧化乙烯聚合物、聚乙二醇聚合物、纤维素醚聚合物、纤维素酯聚合物、与聚烯基聚醚交联的丙烯酸的均聚物和共聚物、聚(甲基)丙烯酸酯、均聚物(例如,与烯丙基蔗糖或季戊四醇烯丙基醚交联的丙烯酸的聚合物)、共聚物(例如,丙烯酸和与季戊四醇烯丙基醚交联的C10-C30丙烯酸烷基酯的聚合物)、互聚物(例如,含有聚乙二醇与长链烷基酸酯的嵌段共聚物的均聚物或共聚物)、崩解剂、离子交换树脂、与肠道菌群反应的聚合物(例如,多糖,诸如瓜尔胶、得自植物的菊粉、或得自动物的壳聚糖和硫酸软骨素、或者得自藻类的海藻酸盐、或者来自微生物来源的葡聚糖)、以及药物树脂。

[0503] 在一些制剂中,核心和/或包衣可以含有当与水溶液结合时会结块的成分以防止滥用。这类成分的组合包括诸如PEO和丙烯酸树脂RL(或其他非肠溶化合物)的可膨胀材料。通常,制剂可以包含至少一种活性物质;和至少一种赋形剂,其中,在酒精和/或非酒精的饮料中溶解粉碎/磨碎的制剂会引起制剂结块。

[0504] 在一些制剂中,核心和/或一层或多层包衣可以含有崩解剂,其量为约0重量%至99重量%,代表性地为约1重量%至90重量%,并且更代表性地为2重量%至85重量%。

[0505] 制剂或组合物中可以存在这些材料中的任何一种,量为约0重量%至99重量%,代表性地约1重量%至90重量%,并且更加代表性地为5重量%至85重量%。

[0506] 制剂可以任选地包含药物可接受的鼻刺激剂,诸如辣椒油树脂。当组合物接触鼻

粘膜时,鼻刺激剂可以产生鼻部刺激和烦恼的感觉。通常刺激剂的量不足以促进对烫吸的过敏型反应或免疫应答。第7,157,103号美国专利提出了药物制剂制备中各种刺激剂的用途,刺激剂包括,例如,辣椒素、具有与辣椒素相似类型性质的辣椒素类似物等。一些辣椒素类似物或衍生物包括,例如,超强辣素、亭牙毒素、庚酰基异丁基酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、其他异丁基酰胺或愈创木基酰胺、二氢辣椒素、高香草基辛基酯、壬酰基香草基酰胺、或其他被称为辣椒素(vanilloids)类的化合物。在例如第5,290,816号美国专利中描述了超强辣素,而第4,812,446号美国专利描述了辣椒素类似物及其制备方法。

[0507] 可用于本发明制剂中的一些控释剂的实例包括天然存在或合成的、阴离子或非离子的、疏水的、亲水的橡胶,聚合物、淀粉衍生物、纤维素衍生物、多糖、卡波姆、树脂、丙烯酸类、蛋白质、乙烯基-吡咯烷酮-乙烯基-乙酸酯-共聚物、半乳甘露聚糖和半乳甘露聚糖衍生物、卡拉胶等。具体实例为阿拉伯胶、黄蓍胶、黄原胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、卡拉亚胶、果胶、海藻酸(Arginic acid)、聚氧化乙烯、聚乙二醇、海藻酸丙二醇酯、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷酮、羟乙基聚合物、聚丙烯酸钠、 α 淀粉、羧甲基淀粉钠、白蛋白、糊精、硫酸葡聚糖、琼脂、明胶、酪蛋白酸钠、普鲁兰多糖、聚乙烯醇、脱乙酰基壳聚糖、聚乙噁唑啉、泊洛沙姆、乙基纤维素、甲壳素、壳聚糖、纤维素酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯聚合物、甲基丙烯酸与甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物、丙烯酸酯与含季铵基的甲基丙烯酸酯的共聚物、含中性酯基的丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚甲基丙烯酸酯、表面活性剂、脂肪族聚酯、玉米醇溶蛋白、聚乙酸乙烯酯、聚氯乙烯等。也可以使用的药物可接受的丙烯酸聚合物的其他实例包括,但不限于,丙烯酸与甲基丙烯酸的共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙基酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。此外,丙烯酸聚合物可以是阳离子、阴离子或非离子聚合物,并且可以是丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、由甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯形成的物质。聚合物也可以是非pH值依赖性或非pH值依赖性的。

[0508] 可用于本发明制剂的添加剂的其他实例包括,但不限于,乳酸乙酯,邻苯二甲酸酯,诸如邻苯二甲酸二甲酯(DMP)、邻苯二甲酸二乙酯(DEP)、邻苯二甲酸二丁酯(DBP)、邻苯二甲酸二辛酯,二醇醚,诸如乙二醇二乙醚、丙二醇单甲醚、PPG-24烷基醚丙酸酯、乙二醇单乙醚、二乙二醇单乙醚、丙二醇单叔丁醚、二丙二醇单甲醚,N-甲基-2-吡咯烷酮,2-吡咯烷酮,十四烷酸异丙酯,棕榈酸异丙酯,棕榈酸辛酯,二甲基乙酰胺,丙二醇,丙二醇单辛酸酯,丙二醇辛酸酯/癸酸酯,丙二醇单十二烷酸酯,三缩四乙二醇,亚油酸,亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯,油酸,油酸酯,诸如二油酸甘油酯、油酸乙酯,苯甲酸,油酰基聚乙二醇-6甘油酯,酯,诸如苯甲酸乙酯、苯甲酸苄酯,蔗糖酯,乙酸异丁酸蔗糖酯,乳酸的酯,油酸的酯,癸二酸酯,诸如癸二酸二甲酯、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯,二丙二醇甲醚乙酸酯(DPM乙酸酯),碳酸丙烯酯,丙二醇十二烷酸酯,丙二醇辛酸酯/癸酸酯, γ 丁内酯,中链脂肪酸甘油三酯,酸和脂肪酸的甘油酯和PEG酯,PEG-6单油酸甘油酯,PEG-6亚油酸甘油酯,PEG-8亚油酸甘油酯,辛酸酯,诸如辛酰己酰基聚乙二醇-8甘油酯、PEG-4甘油基辛酸酯/癸酸酯、PEG-8甘油基辛酸酯/癸酸酯,聚甘油基-3-油酸酯,聚甘油基-6-二油酸酯,聚甘油基-3-异硬脂酸酯,聚甘油基聚油酸酯,四油酸十甘油酯和三乙酸甘油酯,单油酸甘油酯,单亚油酸甘油酯,

二甲基甲酰胺,二甲基亚砷,四氢呋喃,己内酰胺,癸基甲基亚砷,和1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮。

[0509] 制剂也可以含有具有不同亲水亲油平衡(HLB)值的自乳化物质或表面活性物质,例如聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯烷基酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、和十二烷基硫酸钠。

[0510] 可用于制剂中的抗氧化剂的实例选自抗坏血酸、富马酸、苹果酸、 α -生育酚、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、以及焦亚硫酸钠或其他适合的抗氧化剂和稳定剂。

[0511] 可用于制剂中的增塑剂的实例包括己二酸酯、壬二酸酯、苯甲酸酯(enzoate)、柠檬酸酯、硬脂酸酯、isobucate、癸二酸酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三正丁基酯、乙酰柠檬酸三正丁基酯、柠檬酸酯、和在由John Wiley&Sons出版的Encyclopedia of Polymer Science and Technology,第10卷(1969)中描述的那些物质。典型的增塑剂为三乙酸甘油酯、乙酰化单甘油酯、乙酰柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、甘油山梨醇、草酸二乙酯、苹果酸二乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、富马酸二乙酯、丁二酸二丁酯、丙二酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、三丁酸甘油酯、聚乙二醇、甘油、植物油和矿物油等。根据具体的增塑剂,可以使用量为0至约25%,并且代表性地为约0.1%至约20%的增塑剂。增塑剂的加入应小心谨慎。在某些组合中,最好不使用增塑剂。

[0512] 可用作本发明制剂的一部分的其他添加剂的实例包括,但不限于崩解剂、碳水化合物、糖类、蔗糖、山梨醇、甘露醇、锌盐、单宁酸盐;酸和碱的盐,诸如磷酸钠和磷酸钾、氢氧化钠和氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾以及碳酸氢钠和碳酸氢钾;酸,诸如盐酸、硫酸、硝酸、乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸、硼酸、硼砂和苯甲酸。

[0513] 崩解剂的实例包括:海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜尔胶、硅酸铝镁盐、甲基纤维素、微晶纤维素、聚丙烯酸钾、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠和淀粉。

[0514] 可以特定地使用有机酸,例如,乳酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、硬脂酸、酒石酸和苯甲酸。这类酸改进宏观环境和微环境的pH值,以促进活性物质释放。制剂的包衣(包括包覆包衣)、层、和/或核心中可以包含酸。

[0515] 在本制剂中可以使用诸如碱金属氯化物,氯化铵,和Ba、Mg、Ca、Cu、Fe和Al的氯化物;乙酸盐、硝酸盐、磷酸盐和氢氧化物的碱土金属溶液的材料。

[0516] 可以使用吸湿材料或水性材料,但使用需小心谨慎。在某些组合中可以并入限定量的吸湿材料或水性材料。

[0517] 在制剂中可以使用水不溶有机可溶的聚合物,其可以是任何不溶于水、能够均匀地溶解或散布于有机溶剂、并且可以代表性地阻滞活性成分释放的聚合物。术语“水不溶的”意指不易溶解(于水中)。水不溶有机可溶的聚合物的具体实例为纤维素醚、纤维素酯或纤维素醚-酯,例如,乙基纤维素、乙酰纤维素和硝化纤维素。可以使用的其他水不溶有机可溶的聚合物包括丙烯酸酯聚合物和/或甲基丙烯酸酯聚合物,丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯聚乙酯的聚合物或共聚物,聚乙酸乙酯,聚丙烯酸酯,和丁二烯苯乙烯共聚物等。典型的水不溶的聚合物为乙基纤维素、乙酸纤维素、聚甲基丙烯酸酯和氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物。

[0518] 在其他具体实例中,丙烯酸聚合物包括,但不限于,丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙基酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、以及甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。此外,丙烯酸聚合物可以是阳离子、阴离子或非离子聚合物,并且可以是丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、由甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯形成的物质。水不溶的聚合物可以单独使用,或者两种或更多种组合使用。

[0519] 可以在制剂中使用的形成聚合物的水溶性胶可以是任何可溶于水,能够均匀地溶解或散布于有机溶剂,并可以代表性地阻滞活性成分释放的聚合物。通常,水溶性胶形成的聚合物能够快速水化并形成强韧、粘的胶。术语“水溶性”意指易溶解(于水中)。适合的形成聚合物的水溶性胶包括那些可以形成水胶体或可以形成强韧、粘的胶,从而通过扩散、芯吸、侵蚀或膨胀来释放活性成分的水溶性胶。其包括天然存在或合成的、阴离子或非离子的聚氧化乙烯、亲水的橡胶、淀粉衍生物、纤维素衍生物、蛋白质等。具体的非限定性实例为聚氧化乙烯和/或其衍生物,明胶,诸如海藻酸盐、果胶、卡拉胶或黄原胶;纤维素衍生物,诸如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠;淀粉和淀粉衍生物,诸如 α 淀粉或羧甲基淀粉钠;半乳甘露聚糖和半乳甘露聚糖衍生物;聚乙烯基吡咯烷酮,聚乙烯醇,聚乙酸乙烯酯等,乙烯基-吡咯烷酮-乙烯基-乙酸酯-共聚物,阿拉伯胶,黄蓍胶,黄原胶,刺槐豆胶,瓜尔胶,卡拉亚胶,果胶,海藻酸(arginic acid),聚氧化乙烯,卡波姆,聚乙二醇,聚丙二醇,羟乙基聚合物,聚丙烯酸钠,白蛋白,糊精,硫酸葡聚糖,琼脂,明胶,酪蛋白,酪蛋白酸钠,普鲁兰多糖,脱乙酰基壳聚糖,聚乙噁唑啉,聚氧化乙烯,泊洛沙姆等。其中,典型的实例为聚氧化乙烯、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆、聚乙二醇、泊洛沙姆、淀粉衍生物和聚乙烯基吡咯烷酮。形成聚合物的水溶性胶可以单独使用,或者两种或更多种组合使用。

[0520] 聚合包衣也可以由以下物质组成:诸如油、脂肪、蜡、高级醇的疏水或防水材料;pH值敏感性聚合物;肠溶聚合物;或任何其他已知适用于制备控释包衣的聚合物、成分或材料。制剂中使用的聚合物可以是非pH值敏感性的或pH值敏感性的。

[0521] 对于设计为口服施用至消化道的递送制剂,可以使用的已知口服可摄取的聚合物包括,例如,聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他基于纤维素的聚合物。其他已知的适于肠递送的聚合物包括优先在消化道中的不同位点溶解或崩解的聚合物材料。这类聚合物包括,例如,已知的基于丙烯酸和/或甲基丙烯酸的聚合物,其可溶于肠液,例如市售聚合物的丙烯酸树脂™系列。其实例包括丙烯酸树脂E™,例如优先在更酸性的胃部pH值中溶解的丙烯酸树脂E 100™,或者优先在更碱性的肠部pH值中溶解的诸如丙烯酸树脂L™和/或丙烯酸树脂S™的肠溶聚合物,或者缓慢溶解(例如,在消化道中以预定的速率溶解)的聚合物,例如丙烯酸树脂RL™(例如丙烯酸树脂RL 100™)和/或丙烯酸树脂RS™(例如丙烯酸树脂R 100™)和/或这类丙烯酸树脂™聚合物的混合。

[0522] 聚合包衣也可以由以下物质组成:离子交换树脂和/或与肠道菌群反应的聚合物(例如,多糖,诸如瓜尔胶、得自植物的菊粉、或得自动物的壳聚糖和硫酸软骨素、或者得自藻类的海藻酸盐、或者来自微生物来源的葡聚糖)。

[0523] 可存在的疏水或防水材料选自油和脂肪、蜡、高级脂肪酸、脂肪酸酯、高级醇、烃类

和高级脂肪酸的金属盐。油和脂肪的具体实例包括植物油,例如可可脂、棕榈油、日本蜡(木蜡)、椰子油等;动物油,例如牛油、猪油、马油、羊油等;动物来源的氢化油,例如氢化鱼油、氢化鲸油、氢化牛油等;植物来源的氢化油,例如氢化菜籽油、氢化蓖麻油、氢化椰子油、氢化大豆油等;等。其中本发明的典型油成分为氢化油。

[0524] 可存在的蜡的具体实例包括植物蜡,例如巴西棕榈蜡、小烛树蜡、杨梅蜡、奥若克瑞蜡(auricurry wax)、伊斯跑特蜡(espalt wax)等;动物蜡,例如蜂蜡、白蜂蜡(breached bees wax)、虫蜡、鲸蜡、虫胶、羊毛脂等;等。其中,典型的蜡为巴西棕榈蜡、白蜂蜡(white beeswas)和黄蜂蜡。

[0525] 给出了石蜡、凡士林、微晶蜡等烃类的具体实例,典型的烃类为石蜡和微晶蜡。

[0526] 给出的高级脂肪酸的实例为辛酸、十一烷酸、十二烷酸、十三烷酸、十四烷酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、二十烷酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、二十六烷酸、二十七烷酸、二十八烷酸、二十九烷酸、三十烷酸、三十一烷酸、三十二烷酸等。其中,优选的高级脂肪酸为十四烷酸、棕榈酸、硬脂酸和二十二烷酸。

[0527] 高级醇的具体实例为十二烷醇、十三烷醇、十四烷醇、十五烷醇、十六烷醇、十七烷醇、硬脂醇、十九烷醇、二十烷醇、二十二烷醇、二十四烷醇、二十五烷醇、二十六烷醇和三十烷醇。特别优选的醇为十六烷醇、硬脂醇等。

[0528] 酯的具体实例为脂肪酸酯,例如棕榈酸十四烷酯、硬脂酸十八烷酯、十四烷酸十四烷酯、二十二烷酸二十二烷酯、二十四烷酸二十六烷酯、二十六烷酸三十二烷酯、三十二烷酸三十二烷酯等;甘油脂肪酸酯,例如十二烷酸单甘油酯、十四烷酸单甘油酯、硬脂酸单甘油酯、二十二烷酸单甘油酯、油酸单甘油酯、油酸硬脂酸甘油二酯、十二烷酸甘油二酯、十四烷酸甘油二酯、硬脂酸甘油二酯、十二烷酸甘油三酯、十四烷酸甘油三酯、硬脂酸甘油三酯、乙酰硬脂酸甘油酯、羟基硬脂酸甘油三酯等;等。甘油脂肪酸酯为更加典型的。

[0529] 高级脂肪酸的金属盐的具体实例为硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸锌、棕榈酸锌、十四烷酸锌、十四烷酸镁等,优选的高级脂肪酸盐为硬脂酸钙和硬脂酸镁。

[0530] 包衣组合物也可以含有其他添加剂,如崩解剂,和在制药领域使用的包衣中通常可见的添加剂,如增塑剂、诸如滑石的抗粘着剂和着色剂。

[0531] 为了精致和美观,或者为了区别产品,可以加入着色剂,并且着色剂可以选自,例如,金属氧化物颜料或铝色淀染料(Aluminum Lake dyes)。

[0532] 包衣组合物可以包含诸如滑石的抗粘着剂。其他适合的抗粘着剂的实例为单硬脂酸甘油酯、硬脂酸钙、胶体二氧化硅、甘油、硬脂酸镁和硬脂酸铝。

[0533] 通常将组合物调配成可相容的,并得到稳定的产品。

[0534] 制剂或组合物可以用于治疗患者,所述患者例如,动物,且更具体地为哺乳动物。哺乳动物意指任何哺乳纲的成员,其特征为有脊椎,具有毛发和乳腺。实例包括,但不限于,狗、猫、兔、马、猪、山羊、奶牛和人类。本发明的制剂或组合物可以对任何需要用特定位点释放、定时释放、脉冲释放、时间治疗学释放、延长释放或控释活性成分来治疗的动物患者或哺乳动物患者使用。在一个实施例中,本发明的递送制剂用于治疗马、狗或猫。在另一个实施例中,本发明的递送制剂用于治疗人类。

[0535] 可以通过对患者施用包含治疗有效量的起效快速且缓解作用持久的成瘾物质的

制剂或组合物来防止或治疗医学病况或过剂量。

[0536] 在制备或使用所述制剂或组合物的方法的某些实施例中, 对人或动物的施用可以是体内的, 如口服或肠胃外施用。这种体内的肠胃外施用包括但不限于血管内、肌肉内、皮下、皮内、植入和腔内的施用路径, 以及对体内身体器官外表面的应用(如在外科手术或腹腔镜手术时)。施用可以是局部的, 包括对皮肤施用或对粘膜表面(包括口、阴道、直肠表面)施用, 或者对眼表面施用。最通常制剂是可口服施用的。

[0537] 制剂也可以是固体的形式。应用的方法和区域将取决于正在治疗的具体病况。可以使用任何适合的配方和/或配药配方来分配制剂。例如, 其可以口服、植入或以储库型摄取。其可以靶向胃肠道(GU)中的特定位点, 或靶向特定器官。再如, 也可以以小袋或贴剂经皮肤应用制剂。

[0538] 可以通过常规技术制备固体微粒。必要时可以将其磨碎至需要的尺寸或表面积。典型的技术为通过干法或湿法制粒, 或者通过热熔挤出或碾压活性物质、控释剂、以及赋形剂(如增溶剂、乳化剂、悬浮剂、填料、压缩剂、稳定剂、pH值改变剂、缓冲剂、润滑剂、崩解剂和助流剂)来制备。

[0539] 在某些实施例中, 核心中可以包含诸如乳糖的填料, 和诸如微晶纤维素的压缩剂, 诸如硬脂酸镁的润滑剂和诸如二氧化硅酮的助流剂。应用了包衣的核心含有活性成分。核心可以是片剂、胶囊、囊片、丸剂、球形或不规则形。通过压力涂布或溶液涂布, 核心可以由多个层构成。核心可以含有负荷剂量。

[0540] 在某些实施例中, 核心中可以包含明显膨胀和扩张的诸如水凝胶的可膨胀聚合材料。

[0541] 赋形剂可以与活性成分均匀地在核心微粒中混合。赋形剂可以选自抗粘合剂、粘结剂、稀释剂、乳化剂、悬浮剂、压缩剂、挤压剂、pH值改变剂、缓冲剂、助流剂、润滑剂、增溶剂、湿润剂、表面活性剂、渗透促进剂、颜料、色素、芳香剂、甜味剂、抗氧化剂、酸化剂、稳定剂、抗菌防腐剂和粘结剂。

[0542] 挤压剂包括, 例如, 共聚维酮(copolyvidone); 共聚维酮(copovidone); VP/VAc共聚物60/40; 1-乙基-2-吡咯烷酮与乙酸乙烯酯以重量比6:4的共聚物; Kollidon VA 64/Fine; Kollidon SR; Kollidon 12/17P; Kollidon 25; Kollidon 30/90; Soluplus(聚乙二醇-聚乙基己内酰胺和聚乙酸乙烯酯的接枝共聚物); Cremaphor RH 40。

[0543] 赋形剂为增强治疗效果的生物惰性成分。填料或稀释剂(例如乳糖或山梨醇)为填充剂, 提供可精确地形成片剂的量的材料。粘结剂和胶黏剂(例如甲基纤维素或明胶)将成分结合在一起, 使得其形成片剂并结合在一起。加入润滑剂(例如硬脂酸镁或硬脂酸钙)以改善粉流使得冲模精确地填充; 其也减小片剂与机械之间的摩擦力使得流程顺畅且一致地进行。

[0544] 抗粘合剂用于减小粉末(颗粒)与冲压机面之间的粘连, 并因此防止片剂粘附至冲压机。

[0545] 粘结剂将片剂中的成分结合在一起。粘结剂确保了形成具有所需机械强度的片剂和颗粒。粘结剂可以选自淀粉, 糖类, 以及纤维素或诸如羟丙基纤维素的改性纤维素, 乳糖, 或如同木糖醇、山梨醇或麦芽糖醇的糖醇。将溶液粘结剂溶于溶剂(例如水或醇)中, 并用于湿法制粒过程。溶液粘结剂的实例为明胶、纤维素、纤维素衍生物、聚乙基吡咯烷酮、淀

粉、蔗糖和聚乙二醇。将干式粘结剂加入粉末混合物,之后进行湿法制粒步骤,或作为直接粉末压缩的一部分。干式粘结剂的实例为纤维素、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇。通常使用的粘结剂或压缩剂为微晶纤维素。微晶纤维素和粉状纤维素产品以商标名 Avicel™ PH(FMC公司,费城,宾夕法尼亚州)和Solka Floc™(Penwest公司,纽约帕特森)出售。微晶纤维素可用于各种技术,如直接压缩、干法制粒、湿法制粒、或挤出-滚圆法。

[0546] 压缩剂为可以被压紧的材料。可加入压缩剂来增大核心微粒的总硬度。由于塑性变形和有限的弹性恢复的性质,压缩剂本身具有高的可压实性。发现可用作压缩剂的材料非限定性实例为微晶纤维素、硅化微晶纤维素(例如由JRS Pharma生产的Prosolv™)、氧化聚乙烯、无水磷酸氢钙、葡聚糖结合剂(dextrate)或糖类。

[0547] 大量加入填料或稀释剂以填充出片剂或胶囊的尺寸,使生产可操作,并方便消费者使用。填料/稀释剂通常是惰性的、可与制剂的其他成分相容的、不吸湿的、可溶解的、相对廉价的、可压实的,且通常是无味或味道良好的。在片剂或硬明胶胶囊中,植物纤维素(纯植物填料)是流行的填料。磷酸氢钙是另一种流行的片剂填料。软胶囊中可以使用一系列的植物脂肪和植物油。

[0548] 填料的其他实例包括:乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇和碳酸钙。填料/稀释剂通常选自微晶纤维素、植物纤维素、磷酸钙、甘露醇、山梨醇、木糖醇、山梨醇(glucitol)、半乳糖醇、肌醇、阿拉伯糖醇;阿糖醇、半乳糖醇(galactitol)、艾杜糖醇、蒜糖醇、果糖、山梨糖、葡萄糖、木糖、海藻糖、阿洛糖、右旋糖、阿卓糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔罗糖、核糖、阿拉伯糖、木糖、来苏糖、蔗糖、麦芽糖、乳糖、乳果糖、岩藻糖、鼠李糖、松三糖、麦芽三糖和棉子糖。典型的糖类包括甘露醇、乳糖、蔗糖、山梨醇、海藻糖、葡萄糖。

[0549] 助流剂用于改善粉末或颗粒或这两者的流动性。助流剂的一些实例为二氧化硅、淀粉、硅酸钙、Cabosil、Syloid和二氧化硅气凝胶。通常使用二氧化硅。

[0550] 润滑剂防止成分聚集在一起,并防止其粘附至片剂冲压机或胶囊填充机。润滑剂也确保可以在固体与冲模壁之间的摩擦力低的情况下发生片剂形成和注入。可以使用的润滑剂的一些实例为诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌的碱性硬脂酸盐,聚乙二醇,己二酸,氢化植物油,氯化钠,氢化植物油(sterotex),单硬脂酸甘油酯,滑石,聚乙二醇,苯甲酸钠,十二烷基硫酸钠,十二烷基硫酸镁,硬脂富马酸钠,轻矿物油等。可以使用蜡状脂肪酸酯,如作为产品“Compritol”出售的二十二烷酸甘油酯。其他有用的商业润滑剂包括“Stear-0-Wet”和“Myvatex TL”。常见的矿物质,如滑石或硅石,以及脂肪,例如植物硬脂,单硬脂酸甘油酯,硬脂酸镁或硬脂酸为常使用的润滑剂。

[0551] 吸附剂用于防潮,通过干燥状态时有限的流体吸收(通过吸附或通过吸收来吸收液体或气体)。

[0552] 表面活性剂、湿润剂和增溶剂,例如单硬脂酸甘油酯、十六十八醇、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如,诸如聚西托醇1000的聚乙二醇醚)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,TWEEN™)、聚氧乙烯硬脂酸酯、十二烷基硫酸钠,泰洛沙泊(烷基芳基聚醚醇型非离子液体聚合物,也被称为四丁酚醇或曲通)是另一种有用的增溶剂。这些增溶剂、湿润剂和表面活性剂中的多数是已知的药物赋形剂,并且在美国药物协会与英国药学会共同出版的药物赋形剂指南(英国药物出版社,1986)中详细描述。

[0553] 典型的湿润剂包括泰洛沙泊;诸如PLURONIC™ F68、F127和F108的泊洛沙姆,其为环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物;以及诸如TETRONIC™ 908(也被称为POLOXAMINE™ 908)的聚胺,其为将环氧丙烷和环氧乙烷连续加入至乙二胺(可从BASF获得)获得的四功能嵌段共聚物;葡聚糖;卵磷脂;磺基琥珀酸钠的二烷基酯,如AEROSOL™ OT,其为磺基琥珀酸钠的二辛基酯(可从美国Cyanimid获得);DUPONOL™ P,其为十二烷基硫酸钠(可从DuPont获得);TRITON™ X-200,其为烷基芳基聚醚磺酸盐(可从Rohm和Haas获得);TWEEN™ 20和TWEEN™ 80,其为聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(可从ICI Specialty Chemicals获得);Carbowax 3550和934,其为聚乙二醇(可从Union Carbide获得);Crodesta F-110,其为蔗糖硬脂酸酯与蔗糖二硬脂酸酯的混合物,以及Crodesta SL-40(均可从Croda Inc.获得);以及SA90HC0,其为 $C_{18}H_{37}-CH_2(CON(CH_3)CH_2(CHOH)_4CH_2OH)_2$ 。

[0554] 湿润剂已被发现是特别有用的,包括Tetronic 908、Tweens、Pluronic F-68和聚乙烷基吡咯烷酮。其他有用的湿润剂包括癸酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正癸基-β-D-吡喃葡萄糖苷;正癸基-β-D-吡喃麦芽糖苷;正十二烷基-β-D-吡喃葡萄糖苷;正十二烷基-β-D-麦芽糖苷;庚酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正庚基-β-D-吡喃葡萄糖苷;正庚基-β-D-硫代葡萄糖苷;正己基-β-D-吡喃葡萄糖苷;壬酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷;辛酰基-N-甲基葡萄糖酰胺;正辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷;和辛基-β-D-硫代吡喃葡萄糖苷。另一种典型的湿润剂为对异壬基苯氧基聚(缩水甘油),其也被称为Olin-10G或Surfactant 10-G(可从Olin Chemicals购得,为10G)。可以组合使用两种或更多种湿润剂。

[0555] 药物制剂或制剂还可以包括聚乙二醇化赋形剂。这类聚乙二醇化赋形剂包括,但不限于,聚乙二醇化磷脂;聚乙二醇化蛋白质;聚乙二醇化肽;聚乙二醇化糖;聚乙二醇化多糖;嵌段中的一种为PEG的聚乙二醇化嵌段共聚物;以及诸如聚乙二醇化胆固醇的聚乙二醇化疏水化合物。聚乙二醇化磷脂的代表性的实例包括1,2-二酰基1-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)2000](“PEG 2000PE”)和1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[聚(乙二醇)5000](“PEG 5000PE”),其中所述酰基选自,例如,二肉豆蔻酰基、二棕榈酰基、二硬脂酰基、二油酰基和1-棕榈酰基-2-油酰基。

[0556] 本发明的制剂中可以包含另外的赋形剂。赋形剂的其他实例可以包括颜料、色素、芳香剂、防腐剂和甜味剂。加入味道和颜色以改善制剂的味道或外观。药物制剂中使用的一些典型的防腐剂为诸如维生素A、维生素E、维生素C和硒的抗氧化剂;诸如半胱氨酸和蛋氨酸的氨基酸;柠檬酸和柠檬酸钠;或者诸如对羟基苯甲酸甲酯(methyl paraben)和对羟基苯甲酸丙酯(propyl paraben)的合成防腐剂。加入甜味剂使得成分更加可口,尤其是在诸如抗酸药的咀嚼片剂或诸如咳嗽糖浆的液体中加入。可以使用糖来掩盖不好的味道或气味。而对于成瘾物质,可以加入苦味剂来使非完整形式的施用变得困难。

[0557] 本领域的技术人员可以选择适当的赋形剂用于本发明的制剂。

[0558] 制剂可以包含是诸如水凝胶的可膨胀材料的、量可以膨胀和扩张的赋形剂。可膨胀材料的实例包括聚氧化乙烯;轻度交联的亲水聚合物,这种交联由共价键或离子键形成,该聚合物与水和水性生物流体相互作用并膨胀或扩张至某一平衡态。诸如水凝胶的可膨胀材料展现出在水中膨胀,并在其结构内保留大部分的水的能力,并且当交联时,其将不溶于水。可膨胀聚合物可以膨胀或扩张至非常高的程度,展现出2至50倍的体积增大。亲水聚合物的具体实例包括聚(甲基丙烯酸羟烷基酯);聚(N-乙烷基-2-吡咯烷酮);阴离子水凝

胶和阳离子水凝胶;聚电解质复合物;具有低的乙酸酯残留并与乙二醛、甲醛或戊二醛交联的聚(乙烯醇);与二醛交联的甲基纤维素;交联的琼脂与羧甲基纤维素的混合物;由细微分裂的马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的共聚物(以共聚物中每摩尔马来酸酐0.001至约0.5摩尔的多不饱和交联剂交联)形成散布而产生的水不溶的、遇水可膨胀的共聚物;遇水可膨胀的N-乙烯基内酰胺聚合物;交联的聚氧化乙烯等。可膨胀材料的其他实例包括展现出0.05%至60%交联的水凝胶;被称为Carbopol酸性羧基聚合物的亲水水凝胶;Cyanamer™聚丙烯酰胺;交联的遇水可膨胀的茛-马来酸酐聚合物;Good-rite™聚丙烯酸;淀粉接枝共聚物;Aqua-Keeps™丙烯酸酯聚合物;二酯交联的聚葡萄糖等。第4,327,725号美国专利中描述了测试可膨胀材料的聚合物吸胀压和水凝胶-水界面相互作用的方法。

[0559] 在某一实例中,制剂可以涂有成盐包衣和/或离子交换树脂包衣和/或不崩解包衣和/或非半渗透包衣。适用于形成不崩解非半渗透包衣的材料为乙基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸共聚物和其混合物。

[0560] 在另一个实施方案中,制剂涂有不崩解半渗透包衣。用于形成不崩解半渗透包衣的材料为纤维素酯、纤维素二酯、纤维素三酯、纤维素醚、纤维素酯-醚、纤维素酰化物、纤维素二酰化物、纤维素三酰化物、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、乙酸丙酸纤维素和乙酸丁酸纤维素。第3,845,770、3,916,899、4,008,719、4,036,228和4,612,008号美国专利中描述了其他适合的聚合物。最典型的不崩解半渗透包衣材料为乙酰基量39.3%至40.3%的乙酸纤维素,其可以从Eastman Fine Chemicals购得。

[0561] 在可选择的实施方案中,不崩解半渗透包衣或不崩解非半渗透包衣可以由上述聚合物和会在包衣中形成孔隙或孔道的材料形成。成孔剂或通道剂在接触流体时溶解,并形成通路,流体和活性药物成分可以通过这些通路穿过包衣。成孔剂或通道剂可以是水溶性材料或肠溶材料。成孔剂或通道剂的一些一般实例为诸如纤维素醚、聚乙二醇或微晶纤维素的水溶性材料。成孔剂或通道剂的一些其他实例为氯化钠、氯化钾、乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇(PEG)(例如PEG 600)、聚乙烯基吡咯烷酮、丙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯醇、甲基丙烯酸共聚物和其混合物。

[0562] 水溶性或在肠条件下可溶的活性药物成分也可以用于在包衣中制造孔隙。

[0563] 成孔剂构成包衣总重的约0%至约75%,最代表性地构成包衣总重的约0.5%至约25%。成孔剂溶解或从包衣浸出,以便在包衣中形成孔隙,使流体进入核心并溶解活性成分。

[0564] 如本文中使用的,术语孔隙包括孔径、孔口、钻孔、孔道、洞、独立的薄弱区域、或独立的由可溶或可浸出的材料制造的区域。

[0565] 制造制剂的方法

[0566] 可以通过任何已知的方法来制造制剂。例如,可以不使用湿法制粒,通过混合和直接压缩;通过热熔挤出;通过热熔制粒;通过碾压、重压或压片机;和/或通过挤出滚圆来制造核心。可以将负荷剂量或任何包衣压制涂布到核心的至少一部分上,作为单独的层。

[0567] 在一些实施方案中,通过喷涂包衣、干法包衣、压制包衣、胶囊化或通过这些方法的组合来应用负荷剂量。

[0568] 在特定的实施例中,通过将酸不稳定聚合物和抗粘着剂加入有机溶剂或水系统,

并使用低剪切混合机或高剪切混合机混合直到均匀地溶解或散布来制备酸不稳定包衣。可以使用标准的包衣方法学将酸不稳定包衣应用至核心。同样地,通过将碱化剂和诸如欧巴代的薄膜包衣系统加入溶剂并混合直到均匀地溶解或散布来制备碱化包衣。可以使用标准的包衣方法学将碱化包衣应用至酸不稳定包衣。

[0569] 碱化包衣含有至少一种能够与胃酸进行以下中和反应的碱化剂:

[0570] $MX_2 + 2HCl \rightarrow MCl_2 + 2HX$ 或 $MX_3 + 3HCl \rightarrow MCl_3 + 3HX$

[0571] 其中M为金属离子(例如碱土金属;碱金属;铝;等),且X为碱离子(例如氢氧根;硅酸根;氧化物;碳酸根;柠檬酸根;乙酸根;等)。

[0572] 在另一实施例中,通过将碱不稳定聚合物和抗粘着剂加入有机溶剂或水系统,并使用低剪切混合机或高剪切混合机混合直到均匀地溶解或散布来制备碱不稳定包衣。可以使用标准的包衣方法学将碱不稳定包衣应用至核心。同样地,通过将酸化剂加入溶剂并混合直到均匀地溶解或散布来制备酸化包衣。可以使用标准的包衣方法学将酸化包衣应用至碱不稳定包衣。通过将碱不稳定聚合物和诸如欧巴代的薄膜包衣系统加入溶剂并混合直到均匀地溶解或散布来制备另一碱不稳定包衣。可以使用标准的包衣方法学将碱不稳定包衣应用至酸化包衣。

[0573] 本文描述的制剂可以含有一种或多种活性物质,或者具体地含有一种或多种阿片类激动剂、麻醉镇痛药或可滥用的物质,其可以通过任何方法制造,其中活性成分和/或非活性成分的粒度或表面积,负荷剂量、控释剂、外包衣和赋形剂的量或比例以及类型经优化以形成快速起效并在之后持续作用,同时还能够在摄取了高于规定或推荐的剂量时具有抗滥用性质的制剂。

[0574] 通常,将全部的核心配方干燥混合,并掺合均匀,并制成固体单位(例如片剂、珠、形成任何形状的压缩的颗粒等)。之后,通过压制包衣、溶液包衣或喷涂层来将酸不稳定包衣直接应用至核心上,例如,使得酸不稳定包衣包围或基本包围片剂,足以在非酸性环境中抑制活性物质从核心释放,同时允许活性物质在酸性环境中释放。然后,通过压制包衣、溶液包衣或喷涂层来将碱化包衣直接应用至酸不稳定包衣上,例如,使得碱化包衣以当摄取了阈值数的片剂时足以升高环境pH值的量存在于片剂上。在室温条件下的冷加工是典型的,然而,可以使用热熔挤出等方法,在合并之前将固体物质加热至其液体状态。

[0575] 或者,可以在夹套容器中加工制剂,其允许精确控制加工温度。可以在加入控释剂或活性物质之前、之后或加入过程中并入其他药物可接受的添加剂,如上文所述的那些添加剂。也可以使用湿法制粒。

[0576] 固体微粒可以为使活性成分与聚合物保持非常紧密且接近并且保持均匀性的尺寸和/或表面积。固体微粒可以是任何方便的形式,包括,例如,颗粒、球体、丸剂、微球、纳米球、微胶囊或晶体,并且可以通过湿法或干法制粒、通过挤出滚圆、通过热熔挤出、通过粉末分层或溶液分层、通过微胶囊化技术、通过磨碎和压缩技术或其他适合的已知技术来制备。在某些实施例中,制剂可以应用不同类型的包衣。

[0577] 在某些实施例中,固体材料的粒度小于约1000微米。在某些其他实施例中,固体材料的粒度小于约500、200、100或50微米,并且制剂与聚合物保持非常紧密且接近,并且保持均匀性,尤其是被压碎时。在某些其他实施例中,固体微粒足够小,并具有大的表面积,使其相互之间非常紧密且接近,并且均匀。这些类型的制剂可以抗滥用或无意的误用。

[0578] 在某些实施例中,胶囊(例如,软胶囊或硬胶囊)包裹制剂。当软胶囊和硬胶囊均可以使用时,硬胶囊可以是特别有用的。在某些实施例中,通过应用可得到任何形状的可塑性或弹性壳的材料的聚合包衣来制造胶囊(例如荚状包裹)。胶囊也可以是硬明胶胶囊,或者由金属或金属合金、纤维素醚制造,或者为植物或动物来源。

[0579] 本领域的技术人员也了解可以使用由明胶以外的材料制造的胶囊。例如,第2006/0099246号美国专利申请公开文本关于非明胶软胶囊系统,其具有主要为淀粉且基于胶凝卡拉胶的壳。卡拉胶是从红海藻(Rhodophyceae)、多数角叉菜属(Chondrus)、麒麟菜属(Eucheuma)、杉藻属(Gigartina)和银杏藻属(Iridaea)的大部分中碱抽提(并修饰)来制备的多糖的集合名字。不同的海藻产生不同的卡拉胶,卡拉胶由交替的3-连结的 β -D-吡喃半乳糖和4-连结的 α -D-吡喃半乳糖单元组成。即使不是全部也有大部分的半乳糖单元被硫酸酯基团取代。在另一个实例中,于2006年1月5日公开的第2006/0004193号美国专利申请公开文本(Muller)涉及基于淀粉的坚韧弹性材料,一方面其在低湿度下具有高的冲击韧性,另一方面其高湿度下还具有高的弹性模量,并且在宽的湿度范围内具有高的延性,并且由于其性能特征,适合用作可食性膜并用于包装活性成分,也适合用作软胶囊和硬胶囊区域中明胶的高质量代替物。作为另一个实例,PCT公开文本W0 01/37817描述了基于热塑性淀粉(TPS)、具有高软化剂量的软胶囊。作为另一个实例,第2005/0196436号美国专利申请公开文本涉及生产具有与明胶类似的结构和功能性质的不同酰基结冷胶与淀粉的成膜混合物的方法。作为另一个实例,于2007年4月5日公开的第2007/0077293号美国专利申请公开文本(Park)涉及用于硬胶囊的成膜组合物,其包含7-12重量%的淀粉、1-6重量%的增塑剂、0.7-3重量%的胶凝剂和79-91.3重量%的水。作为另一个实例,第2006/0153909号美国专利申请公开文本涉及由含有纤维素衍生物的基底材料制造的硬胶囊,所述纤维素衍生物包括,例如,羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基纤维素(carmellose)、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素和乙基纤维素中的一种或多种。并且,可以向胶囊基底材料中加入诸如胶凝剂、助胶凝剂、色素、增塑剂、乳化剂、分散剂和防腐剂的添加剂。作为另一个实例,第2005/0186268号美国专利申请公开文本描述了主要由在聚乙烯醇和/或其衍生物存在时,通过聚合或共聚至少一种可聚合的乙烯基单体获得的聚合物或共聚物制造的硬胶囊。也存在其他技术人员公认的实例。

[0580] 在某些实施例中,控释制剂可以与含阿片类拮抗剂和/或速释非麻醉镇痛药或其他药物活性物质的非控释制剂结合,或者可以被填入具有含阿片类拮抗剂和/或速释非麻醉镇痛药或其他药物活性物质的非控释组合物的胶囊或配药配方中。

[0581] 在某些实施例中,使用USP溶出实验仪的溶解在以约25rpm至约150rpm、或约50rpm至约100rpm、或约50rpm至约75rpm、或约100rpm至约150rpm的速度范围改进篮或桨叶的转速时并没有明显的区别。通常,转速不会影响或危害制剂的完整性和释放机制(至少在第一小时至第六小时)。当实验仪长时间地将许多单位剂型包含在一起时,时间超过例如12小时或更久时,可以观察到一些机械诱发的单位剂型的崩解。满足这些要求的制剂在胃肠道中始终如一地表现,不用害怕皱缩或崩解。这些制剂通常不会由于胃肠道内容物、滞留时间或运动性而被扰动、压碎或破坏。

[0582] 当引入本文公开的要素时,冠词“一”、“一个”和“所述”意指可以存在一个或多个

该要素。

[0583] 本文描述的任何范围应理解为包括任何增量范围或其间单个的值。

[0584] 在理解本申请的范围时,如本文使用的,术语“包含”及其衍生词意指开放式的术语,其指明存在示出的特征、要素、成分、群组、整体和/或步骤,但不排除存在其他未示出的特征、要素、成分、群组、整体和/或步骤。上述内容也适用于具有类似含义的词汇,例如术语“包括”、“含有”和其衍生词。应理解任何描述为“包含”某些成分的方面也可以“由某些成分组成”或“基本由某些成分组成”,其中“由……组成”具有封闭式或限定性的含义,而“基本由……组成”意指包括所指明的成分,但排除其他成分,除了作为杂质存在的材料、为提供所述成分而使用的方法导致的不可避免的材料、和基于达到本文所述技术效果以外的目的而加入的成分。例如,使用短语“基本由……组成”定义的组合物包含任何已知的药物可接受的添加剂、赋形剂、稀释剂、载体等。通常,基本由一系列成分组成的组合物会包含少于5重量%、代表性地少于3重量%、更代表性地少于1重量%的非指明的成分。

[0585] 应理解,任何被包括的本文定义的成分可以通过限制性条款或负面限制的方式从权利要求的发明中明确地排除。

[0586] 最后,本文使用的诸如“基本”、“约”和“大约”的程度术语意指修饰的术语的合理误差量,使得最终结果不会明显变化。这些程度术语应被解释为包括修饰的术语的至少±5%的误差(如果该误差不会否定其修饰的词汇的意义)。

[0587] 以上公开内容一般地描述了本发明。通过参考以下具体实施例可以获得更全面的理解。描述这些实施例仅为说明,且并非意在限制本发明的范围。在可以建议或可以提供便利的情况下,形式的改变和等效替换也被考虑在内。虽然本文使用了特定的术语,但这类术语为描述性的含义,且并非用于限定。

实施例

[0588] 实施例1.不同的碱化剂对酸性溶液的pH值的影响的比较

[0589] 将各种碱化剂加入至起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液,并且在不同的时间点测试溶液的pH值。这些实验的目的是提供可被用来充分提高胃酸的pH值以减少酸不稳定包衣的溶解的不同量碱化剂的不同实例。从这些实验推断出,本领域技术人员根据这些实施例和教导能够改变碱化剂及其量以得到想要的结果。

[0590] 表1和图1显示,在60分钟时间进程内,范围在60-120mg/320ml溶液和60-240mg/500ml溶液的量的氢氧化镁的影响。从该时间进程可以看出,在试验的时间内,所有的试验量能够将溶液的pH值提高在2.0以上,然而,100mg/320ml(0.3125mg/ml)、180mg/500ml(0.36mg/ml)、120mg/320ml(0.375mg/ml)、200mg/500ml(0.4mg/ml)和240mg/500ml(0.48mg/ml)都能迅速地将溶液的pH值提高至中性或更高。

[0591] 表1.氢氧化镁对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0592]

时间 (分钟)	60 mg /320m L	90 mg /320m L	100 mg /320m L	120 mg /320m L	60 mg /500m L	100 mg /500m L	120 mg /500m L	180 mg /500m L	200 mg /500m L	240 mg /500m L
0	2.03	2.05	2.03	2.05	2.01	2.03	2.01	2.05	2.03	2.00
1	2.17	2.19	2.15	2.25	2.06	2.10	2.10	2.34	2.19	2.17
2	2.29	2.37	2.36	2.49	2.12	2.21	2.21	2.56	2.48	2.54
3	2.41	2.55	2.53	2.87	2.17	2.33	2.35	3.09	2.81	3.14
4	2.47	2.77	2.74	3.54	2.18	2.38	2.44	3.90	3.54	5.90
5	2.48	3.06	3.07	5.75	2.19	2.40	2.52	5.69	5.42	7.73

[0593]

6	2.48	3.13	3.39	6.65	2.19	2.40	2.57	6.28	6.63	9.09
7	2.49	3.22	3.73	7.81	2.19	2.41	2.59	6.64	7.99	9.35
8	2.49	3.28	4.26	8.55	2.19	2.41	2.59	7.01	8.86	9.47
9	2.49	3.31	5.41	8.83	2.19	2.41	2.59	7.61	9.07	9.54
10	2.49	3.33	5.86	8.94	2.19	2.41	2.59	8.25	9.18	9.59
20	2.50	3.34	6.51	9.20	2.19	2.41	2.60	9.07	9.41	9.71
30	2.50	3.37	6.75	9.23	2.19	2.41	2.60	9.14		
40	2.50	3.35	6.92	9.27		2.41	2.60	9.16		
50	2.50	3.35	7.01	9.24		2.41		9.19		
60	2.53	3.36	7.09			2.41		9.20		

[0594] 表2和图2显示,在60分钟时间进程内,不同量的氧化镁和碳酸钙的影响。从该时间进程可以再次看出,在试验的时间内,所有的试验量能够将溶液的pH值提高在2.0以上,然而,160mg/320ml(0.5mg/ml)氢氧化镁和240mg/320ml(0.75mg/ml)碳酸钙均能迅速地将溶液的pH值提高至中性或更高。

[0595] 表2.氧化镁和碳酸钙对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0596]

时间(分钟)	MgO 40 mg/320m L	MgO 80 mg/320m L	MgO 160 mg/320m L	MgO 160 mg/500m L	CaCO ₃ 60 mg/320m L	CaCO ₃ 120 mg/320m L	CaCO ₃ 240 mg/320m L
0	2.01	1.99	1.99	1.98	2.00	2.03	2.02
1	2.01	2.00	2.05	2.00	2.14	2.28	3.14
2	2.03	2.02	2.14	2.02	2.18	2.31	4.32
3	2.08	2.05	2.24	2.05	2.18	2.31	4.79
4	2.10	2.06	2.35	2.07	2.18	2.31	5.00
5	2.13	2.08	2.47	2.12	2.18	2.31	5.16
6	2.16	2.10	2.60	2.15	2.18	2.31	5.27
7	2.19	2.12	2.71	2.18	2.18	2.29	5.37
8	2.22	2.13	2.83	2.22	2.18	2.29	5.44
9	2.23	2.15	2.95	2.24	2.18	2.29	5.51
10	2.24	2.17	3.07	2.27	2.19	2.27	5.58
20	2.30	2.30	8.16	2.54	2.19	2.26	5.96
30	2.33	2.40	9.30	2.62		2.26	6.35
40	2.39	2.48	9.54	2.74		2.25	6.99
50	2.34	2.55		2.86		2.25	7.48
60	2.34	2.63		2.96		2.25	7.65

[0597] 表3和图3显示,在60分钟时间进程内,20mg/320ml溶液的量 and 40mg/320ml溶液的量的碳酸氢钠的影响。从该时间进程可以看出,在试验的时间内,这两个试验量均能够将溶液的pH值提高在2.0以上,然而,这两个试验量都不足以将pH值提高至中性或更高。

[0598] 表3.碳酸氢钠对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响。

[0599]

时间(分钟)	20mg/320mL	40mg/320mL
0	2.02	2.05
1	2.04	2.08
2	2.05	2.08
3	2.05	2.08
4	2.05	2.08
5	2.05	2.09
6	2.05	2.09
7	2.05	2.09
8	2.05	2.09
9	2.05	2.09
10	2.05	2.09
20	2.05	2.09
30	2.05	2.09
40	2.05	2.09
50	2.05	2.09

60	2.05	2.09
----	------	------

[0600] 表4和图4显示,在60分钟时间进程内,80-120mg/200ml溶液的量的氧化镁的影响。还显示了200ml溶液中80mg颗粒形式的氧化镁的量的60分钟时间进程。从该时间进程可以看出,所有的试验量以及形式能够迅速地将溶液的pH值提高至中性或更高,其中颗粒形式的氧化镁稍微落后于粉末形式的氧化镁。

[0601] 表4.粉末或颗粒形式的氧化镁对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0602]	时间, 分钟	80 mg	100 mg	120 mg	80 mg, 颗粒
	1	2.50	2.37	4.45	2.17
[0603]	2	4.09	2.37	5.50	2.30
	3	5.72	2.37	6.01	2.45
	4	6.21	2.37	6.97	2.75
	5	6.67	2.37	8.21	3.37
	6	7.22	3.52	8.21	5.50
	7	7.98	3.52	8.21	6.04
	8	8.42	3.52	8.21	6.38
	9	8.44	3.52	8.21	6.74
	10	10.13	3.52	8.21	7.05
	20	10.13	5.00	8.21	7.50
	30	8.66	6.50	8.21	9.14
	40	10.13	8.09	8.21	9.47
	50	10.13	9.02	8.21	9.47
	60	10.13	9.02	8.21	9.47

[0604] 表5和图5显示,在60分钟时间进程内,60-100mg/200ml溶液的量的氢氧化镁的影响。从该时间进程可以看出,在试验的时间内,所有的试验量能够将溶液的pH值提高在2.0以上,然而,71mg/200ml(0.355mg/ml)、81mg/200ml(0.405)和100mg/200ml(0.5mg/ml)氢氧化镁都能将溶液的pH值提高至中性或更高。

[0605] 表5.氢氧化镁对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0606]

时间, 分钟	100 mg	81mg	71mg	60 mg
1	2.50	2.50	2.45	2.50
2	3.56	3.01	2.83	2.66
3	5.25	3.66	3.18	2.83
4	5.58	5.01	3.48	2.92
5	5.80	5.30	3.70	2.96
6	5.97	5.50	3.91	2.99
7	6.10	5.65	4.13	2.99
8	6.22	5.80	4.31	3.00
9	6.34	5.87	4.48	3.00
10	6.43	5.92	4.63	3.00
20	7.70	6.60	5.40	3.01
30	8.69	6.92	5.72	3.01
40	8.90	7.25	6.05	3.01
50	9.10	7.51	6.73	3.01

[0607]

60	9.10	8.00	7.08	3.01
----	------	------	------	------

[0608] 表6和图6显示,在60分钟时间进程内,120-140mg/200ml溶液的量的碳酸钙的影响。从该时间进程可以看出,所有的试验量能够将溶液的pH值提高至近乎中性或中性。

[0609] 表6.碳酸钙对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0610]

时间,分钟	140mg	130mg	120mg
10	5.53	4.60	4.02
20	5.53	5.90	4.61
30	5.53	6.50	5.25
40	5.53	6.82	5.88
50	5.53	7.01	6.24
60	5.53	7.10	6.54

[0611] 表7和图7显示,在60分钟时间进程内,50-71.25mg氢氧化镁/200ml溶液和50.95-150.35mg碳酸钙/200ml溶液的量的氢氧化镁和碳酸钙的组合的影响。从该时间进程可以看出,所有的试验量能够将溶液的pH值提高至近乎中性或更高。

[0612] 表7.氢氧化镁和碳酸钙的组合对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响。

[0613]

时间, 分钟	50.82 mg Mg(OH) ₂ + 50.95 mg CaCO ₃	50.47 mg Mg(OH) ₂ + 80.55 mg CaCO ₃	50.0 mg Mg(OH) ₂ + 100.98 mg CaCO ₃	71.09 mg Mg(OH) ₂ + 100.71 mg CaCO ₃	71.25 mg Mg(OH) ₂ + 150.35 mg CaCO ₃
1	2.52	3.01	3.01	3.00	3.01
2	2.82	3.93	4.59	4.57	4.71
3	3.25	4.72	5.01	5.09	5.12
4	3.78	5.00	5.21	5.29	5.32
5	4.41	5.17	5.33	5.44	5.47
6	4.77	5.27	5.43	5.55	5.57
7	4.97	5.35	5.51	5.64	5.66
8	5.10	5.42	5.58	5.72	5.73
9	5.20	5.48	5.64	5.80	5.80
10	5.27	5.55	5.69	5.86	5.86
20	5.73	5.92	6.10	6.42	6.44

[0614]

30	6.05	6.26	6.50	7.25	7.45
40	6.33	6.54	6.89	8.55	8.57
50	6.60	6.84	7.51	8.82	8.65
60	6.85	7.20	8.22	8.82	8.65

[0615] 表8和图8显示,在60分钟时间进程内,200ml溶液中930mg柠檬酸钠、200mg乙酸钠、100mg L-精氨酸-HCl、100mg碳酸镁和120mg葡甲胺各自的影响。从该时间进程可以看出,所有的试验量能够将溶液的pH值提高在起始点2.0以上,然而,柠檬酸钠和乙酸钠能够将pH值提高在5以上。

[0616] 表8. 柠檬酸钠、乙酸钠、L-精氨酸-HCl、碳酸镁和葡甲胺对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0617]

时间, 分钟	930 mg柠檬酸钠	200 mg乙酸钠	100 mg精氨酸HCl	100 mg碳酸镁	120 mg葡甲胺
10	5.53	4.73	2.20	3.05	2.16
20	5.53	4.96	2.20	3.05	2.16
30	5.53	5.08	2.20	3.05	2.16
40	5.53	5.21	2.20	3.05	2.16
50	5.53	5.34	2.20	3.05	2.16
60	5.53	5.34	2.20	3.05	2.16

[0618] 表9和图9显示,在60分钟时间进程内,11.13-81.68mg/200ml溶液的量的碳酸钠的影响。从该时间进程可以看出,所有的试验量能够将溶液的pH值提高在起始点2.0以上,81.68mg碳酸钠能够将200ml溶液的pH值提高在中性以上。

[0619] 表9. 碳酸钠对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0620]

时间(分钟)	11.13 mg	30.11 mg	81.68 mg
0	2.66	2.57	2.73
1	2.80	3.21	9.02
2	2.80	3.24	9
3	2.80	3.25	8.97

[0621]

4	2.80	3.25	8.95
5	2.80	3.26	8.93
10	2.80	3.27	8.83
15	2.80	3.27	8.81
20	2.80	3.27	8.5
60	2.80	3.27	8.25

[0622] 表10和图10显示,在40分钟时间进程内,50和100mg/200ml溶液的量的碳酸氢钠的影响。从该时间进程可以看出,这两个试验量都不足以提高200ml起始溶液的pH值。

[0623] 表10.碳酸氢钠对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0624]

时间(分钟)	50mg	100mg
0	1.71	1.71
10	1.72	1.76
20	1.72	1.75
30	1.72	1.75
40	1.72	1.75

[0625] 表11和图11显示,在30分钟时间进程内,200ml酸性溶液中10mg十二烷基硫酸钠的影响。从该时间进程可以看出,该十二烷基硫酸钠的量不足以将溶液的pH值大幅度地提高超过起始点2.0。

[0626] 表11.十二烷基硫酸钠对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响。

[0627]

时间(分钟)	10 mg (实际上为 10.22 mg)
0	2.67
1	2.68
2	2.68

[0628]

3	2.68
4	2.67
5	2.67
6	2.67
7	2.67
8	2.67
9	2.67
10	2.67
20	2.67
30	2.67

[0629] 表12和图12显示,在30分钟时间进程内,200ml酸性溶液中80mg碳酸镁的影响。从该时间进程可以看出,该碳酸镁的量充分地将溶液的pH值提高在9以上。

[0630] 表12.碳酸镁对起始pH值为2.0的0.1N HCl溶液的pH值的影响

[0631]

时间(分钟)	80 mg
0	2.73
1	4.78
2	6.09
3	6.57
4	7.44
5	8.64
6	8.92
7	9.03
8	9.09
9	9.13
10	9.17
20	9.26

[0632]

30	9.26
----	------

[0633] 实施例2.羟考酮HCl过剂量抵抗(ODR)的5mg片剂的制备

[0634] 核心的配方

[0635]

成分	%w/w
羟考酮HCl	2.50
乳糖	68.50
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸	2.00

[0636] 酸不稳定包衣的配方*

[0637]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0638] *制造345g包衣悬浮液并将其应用于500g核心

[0639] 碱化包衣的配方*

[0640]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0641] *制造1000g包衣悬浮液并将其应用于500g的酸不稳定包衣核心

[0642] 加工技术[0643] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0644] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0645] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0646] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0647] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0648] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同

时使用高剪切混合机搅拌。

[0649] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂核心的酸不稳定包衣:

[0650] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂核心。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约 $8\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $12\text{mg}/\text{cm}^2$ 的包衣。

[0651] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0652] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀分散。

[0653] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0654] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0655] 实施例3.来自实施例2的包衣片剂的溶解试验

[0656] 将来自实施例2的片剂置于500ml 0.01N HCl溶液,并且在 37°C ,不同的时间下,用搅棒以100rpm搅动。表13以及相应的图13A和13B显示,以时间和总溶解的程度衡量,增加溶液中片剂的数量导致片剂的溶解减少。图13C和13D分别显示1片和2片片剂的图像,1小时后完全地溶解。图13E、13F、13G和13H分别显示3-6片片剂实验的图像,24小时后,所述片剂仍大部分完整或完全完整(除了碱化包衣)。

[0657] 应当注意的是,在时间进程较长端处,例如,22-24小时,因搅棒的机械作用和片剂的彼此碰撞,片剂开始崩解。因此,较高数目的片剂(例如,10-100片剂)实验中看到的溶解程度似乎是种伪假象,并且在没有搅棒的系统中(例如,在胃中),预计有显著更低的溶解。

[0658] 表13.不同数量的根据实施例2制造的片剂在500ml 0.01N HCl(pH值2.0)中的溶解比较

[0659]

时间(小时)	溶解容器中的片剂数和溶解百分比											
	1片	2片	3片	4片	5片	6片	10片	20片	40片	60片	80片	100片
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	91	93	65	29	14	6	0	0	0	0	0	0

[0660]

2	91	92	66	43	14	11	0	0	0	0	0	0
3	93	92	70	47	16	14	0	0	0	0	0	0
4	93	92	73	50	19	17	0	0	0	0	0	0
5	94	93	76	52	21	20	1	0	0	0	0	0
6	92	91	78	53	24	24	2	1	0	0	0	0
22	94	92	95	82	62	63	17	11	10	11	21	32
23	94	92	95	83	80	77	18	12	10	12	23	30
24	93	94	95	84	66	65	18	13	10	13	22	31
起始pH值	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
结束pH值							9.25	9.31	9.30	9.31	9.28	9.27

[0661] 实施例4. 羟考酮HCl过剂量+吹入抗性(ODIR)5mg片剂的制备

[0662] 核心的配方

[0663]

成分	%w/w
羟考酮HCl	2.50
乳糖	38.00
十二烷基硫酸钠	30.50
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸	2.00

[0664] 酸不稳定包衣的配方*

[0665]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0666] *制造687.82g包衣悬浮液并且将其应用于500g核心

[0667] 碱化包衣的配方*

[0668]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0669] *制造1000g包衣悬浮液并且将其应用于500g酸不稳定包衣核心

[0670] 加工技术

[0671] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0672] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0673] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0674] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0675] 步骤2.酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0676] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0677] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂核心的酸不稳定包衣:

[0678] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约 $19\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $25\text{mg}/\text{cm}^2$ 包衣。

[0679] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0680] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0681] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0682] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0683] 实施例5.来自实施例4的包衣片剂的溶解试验

[0684] 将来自实施例4的片剂置于500ml 0.01N HCl溶液,并且在37℃,不同的时间下,用搅棒以100rpm搅动。表14以及相应的图14A和14B显示,以时间和总溶解的程度衡量,增加溶液中的片剂数导致片剂的溶解减少。图14C和14D分别显示1片和2片片剂的图像,1小时后完全地溶解。图14E、14F、14g和14H分别显示3-6片片剂实验的图像,24小时后,片剂大部分完整或完全完整(除了碱化包衣)。

[0685] 应当注意的是,在时间进程较长端处,例如,22-24小时,因搅棒的机械作用和片剂的彼此碰撞,片剂开始崩解。因此,较高数目的片剂(例如,10-100片片剂)实验中看到的溶解的程度似乎是种伪假象,并且在无搅棒的系统中(例如,在胃中),预计有显著更低的溶

解。相比于实施例2中的酸不稳定包衣,这些片剂上较厚的酸不稳定包衣似乎能保护这些片剂在一定程度上免受搅棒和其他片剂彼此碰撞引起的机械崩解。

[0686] 表14.不同数量的根据实施例2中制造的片剂在500ml 0.01N HCl(pH值2.0)中的溶解比较。

[0687]

时间(小时)	溶解容器中的片剂数和溶解百分比											
	1片	2片	3片	4片	5片	6片	10片	20片	40片	60片	80片	100片
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	90	61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	88	91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	90	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	90	92	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	89	92	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	88	91	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0
22	86	90	22	17	0	0	17	11	10	1	1	1.2
23	87	90	22	18	0	0	18	12	10	1.2	1.2	1.4
24	90	90	22	19	0	0	18	13	10	1.5	1.4	1.7
起始pH值	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
终止pH值	2.5	8.01	9.08	9.11	9.19	9.28	9.24	9.24	9.26	9.27	9.26	9.24

[0688] 实施例6.羟考酮HCl过剂量抵抗(ODR)5mg片剂的制备

[0689] 核心的配方

[0690]

成分	%w/w
羟考酮HCl	2.50
乳糖	68.50
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸	2.00

[0691] 酸不稳定包衣的配方*

[0692]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0693] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0694] 碱化包衣的配方*

[0695]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0696] *制造1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0697] 加工技术[0698] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0699] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0700] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0701] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0702] 步骤2.酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0703] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0704] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:[0705] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。[0706] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0707] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0708] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0709] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0710] 实施例7.来自实施例6的包衣片剂的溶解试验

[0711] 将来自实施例6的片剂置于500ml 0.01N HCl溶液,并且在37℃,不同的时间下,用

搅棒以100rpm搅拌。表15以及相应的图15A和15B显示,以时间和总溶解的程度衡量,增加溶液中片剂的数量导致片剂的溶解减少。图15C和15D分别显示1片和2片片剂的图像,1小时后完全地溶解。图15E、15F、15g、15H、15I、15J和15K分别显示3-50片片剂实验的图像,24小时后,片剂依然完整(除了碱化包衣)。

[0712] 相比于实施例2和4中的酸不稳定包衣,这些片剂上较厚的酸不稳定包衣似乎能保护这些片剂免受由搅棒和其他片剂的彼此碰撞引起的机械崩解,因为即使100片片剂已混合24小时,也不存在片剂的溶解。

[0713] 表15.不同数量的根据实施例2制造的片剂在500ml 0.01N HCl(pH值2.0)中的溶解比较

[0714]

时间(小时)	溶解容器中的片剂数和溶解百分比											
	1片	2片	3片	4片	5片	6片	10片	20片	40片	60片	80片	100片
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	83	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	92	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	93	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	92	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	91	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	91	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	92	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	91	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	91	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起始pH值	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
终止pH值	2.86	9.07	9.20	9.27	9.28	9.26	9.19	9.25	9.28	9.25	9.24	9.25

[0715] 然后,将来自实施例6的片剂置于300ml pH值1.0的0.1N HCl溶液,并且在37℃,不同的时间下,用搅棒以100rpm搅拌。图15L显示,以时间和通过HPLC测量的总溶解的程度衡量,增加溶液中片剂的数目导致片剂的溶解减少。

[0716] 然后将来自实施例6的片剂置于500ml pH值1.0的0.1N HCl溶液,并且在37℃,不同的时间下,用搅棒以100rpm搅拌。图15M显示,以时间和通过HPLC测量的总溶解的程度衡量,增加溶液中的片剂数导致片剂的溶解减少。

[0717] 实施例8. 来自实施例2、4和6的包衣片剂的比较溶解试验

[0718] 将100片分别来自实施例2、4和6的片剂置于900ml pH值1.0的0.1N HCl溶液,并且在37℃,不同的时间下,用搅棒以100rpm搅拌。在各个时间点下进行HPLC测量以测定多少羟考酮被释放。所述结果在图16A和16B中显示,其中很明显的是,实施例6的片剂显示最少的释放,其次是实施例4的片剂,然后是实施例2的片剂。

[0719] 实施例9. 羟考酮HCl+对乙酰氨基酚过剂量抵抗(ODR)5/325mg片剂

[0720] 核心的配方

[0721]

成分	%w/w
----	------

羟考酮HCl	1.00
对乙酰氨基酚	65.00
交聚维酮	5.00
二氧化硅	1.00
微晶纤维素	16.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸	2.00

[0722] 酸不稳定包衣的配方*

	成分	%w/w
[0723]	丙烯酸树脂 E	9.73
	十二烷基硫酸钠	0.97

	滑石	3.40
[0724]	硬脂酸	1.46
	西甲硅油乳化液 30%	2.81
	水	81.63

[0725] *制造687.82g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0726] 碱化层(包衣)的配方

[0727]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0728] *制造1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0729] 加工技术

[0730] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0731] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0732] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0733] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约500mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0734] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0735] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直

到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0736] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0737] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约19mg/cm²至约25mg/cm²包衣。

[0738] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0739] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0740] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0741] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0742] 实施例10.羟考酮HCl+阿司匹林过剂量抵抗(ODR)5/325mg片剂

[0743] 核心的配方

[0744]	成分	%w/w
	羟考酮 HCl	1.25
[0745]	阿司匹林 USP	81.25
	微晶纤维素	15.50
	硬脂酸	2.00

[0746] 酸不稳定包衣的配方*

[0747]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0748] *制造687.82g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0749] 碱化包衣的配方*

[0750]

成分	%w/w
----	------

白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0751] *制造1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0752] 加工技术

[0753] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0754] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0755] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0756] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约400mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0757] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0758] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0759] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0760] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约19mg/cm²至约25mg/cm²包衣。

[0761] 步骤4. 碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0762] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0763] 步骤5. 应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0764] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0765] 实施例11. 羟考酮HCl+布洛芬过剂量抵抗(ODR)5/400mg片剂

[0766] 核心的配方

[0767]

成分	%w/w
羟考酮HCl USP	0.83

布洛芬USP	66.67
交聚维酮	4.00
二氧化硅	1.00
微晶纤维素	15.33
聚维酮K90	2.00
淀粉1500	7.17
硬脂酸	1.50
硬脂酸钙	1.50

[0768] 酸不稳定包衣的配方*

[0769]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0770] *制造687.82g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0771] 碱化包衣的配方*

[0772]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0773] *制造1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0774] 加工技术

[0775] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0776] 除聚维酮、硬脂酸和硬脂酸钙之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。使用10%聚维酮溶液使干拌混合的颗粒成粒。湿颗粒在烘箱中60℃下干燥至烘干损失少于2%。干燥颗粒经过配置有分离筛(具有大小为1000微米的孔)的共磨机(co-mill),并且将其排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸和硬脂酸钙加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0777] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0778] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约600mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0779] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0780] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容

器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0781] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0782] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约19mg/cm²至约25mg/cm²包衣。

[0783] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0784] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0785] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0786] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0787] 实施例12.地西洋过剂量抵抗(ODR)5mg片剂

[0788] 核心的配方

[0789]

成分	%w/w
地西洋	2.50
乳糖	70.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸钙	2.50

[0790] 酸不稳定包衣的配方*

[0791]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0792] *制造345g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0793] 碱化包衣的配方*

[0794]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0795] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0796] 加工技术[0797] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0798] 除硬脂酸钙之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸钙加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0799] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0800] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0801] 步骤2.酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0802] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0803] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0804] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约8mg/cm²至约12mg/cm²包衣。

[0805] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0806] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0807] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0808] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0809] 实施例13.苯巴比妥过剂量抵抗(ODR)30mg片剂

[0810] 核心的配方

[0811]

成分	%w/w
苯巴比妥	7.50
乳糖	66.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸镁	1.50

[0812] 酸不稳定包衣的配方*

[0813]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0814] *制造345g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0815] 碱化包衣的配方*

[0816]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0817] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0818] 加工技术[0819] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0820] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0821] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0822] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约400mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0823] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0824] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0825] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0826] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约8mg/cm²至约12mg/cm²包衣。

[0827] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0828] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0829] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0830] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0831] 实施例14.羟考酮HCl过剂量+吹入抵抗(ODIR)5mg片剂

[0832] 核心的配方

[0833]

成分	%w/w
羟考酮HCl	1.67
乳糖	38.50
十二烷基硫酸钠	26.66
辣椒素	3.00
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	16.17
淀粉1500	10.00
硬脂酸	2.00

[0834] 酸不稳定包衣的配方*

[0835]	成分	%w/w
	丙烯酸树脂 E	9.73
	十二烷基硫酸钠	0.97
	滑石	3.40
	硬脂酸	1.46

[0836]	西甲硅油乳化液 30%	2.81
	水	81.63

[0837] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0838] 碱化包衣的配方*

[0839]

成分	% w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0840] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0841] 加工技术[0842] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0843] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0844] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0845] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约300mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0846] 步骤2.酸不稳定(包衣)的成分的包衣悬浮液的配制:

[0847] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0848] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:[0849] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。[0850] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0851] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0852] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0853] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0854] 实施例15.氢吗啡酮HCl过剂量+吹入抵抗(ODIR)8mg片剂

[0855] 核心的配方

[0856]	成分	%w/w
	氢吗啡酮 HCl	2.67
	乳糖	46.50

[0857]	十二烷基硫酸钠	16.00
	柠檬酸	10.00
	辣椒油树脂	1.17
	交聚维酮	2.00
	微晶纤维素	15.66
	淀粉 1500	5.00
	硬脂酸镁	1.00

[0858] 酸不稳定包衣的配方*

[0859]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0860] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0861] 碱化包衣的配方

[0862]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0863] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0864] 加工技术

[0865] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0866] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0867] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0868] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约300mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加

入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0869] 步骤2.酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0870] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0871] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0872] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。

[0873] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0874] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0875] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0876] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0877] 实施例16.重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚过剂量+吹入抵抗(ODIR)5/500mg片剂

[0878] 核心的配方

[0879]

成分	%w/w
重酒石酸氢可酮	0.63
对乙酰氨基酚	62.50
交聚维酮	4.00
辣椒素	1.50
柠檬酸	12.50
二氧化硅	1.00
微晶纤维素	13.37
聚维酮K90	2.00
硬脂酸	1.50
硬脂酸镁	1.00
	100

[0880] 酸不稳定包衣的配方*

[0881]	成分	%w/w
	丙烯酸树脂 E	9.73
	十二烷基硫酸钠	0.97
	滑石	3.40

[0882]	硬脂酸	1.46
	西甲硅油乳化液 30%	2.81
	水	81.63

[0883] *制造687.82g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0884] 碱化包衣的配方*

[0885]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0886] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0887] 加工技术

[0888] 步骤1a用于核心的颗粒的制备：

[0889] 除聚维酮、硬脂酸和硬脂酸镁之外，将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机，并且将其干拌混合少于10分钟。使用10%聚维酮溶液使干拌混合的颗粒成粒。湿颗粒在烘箱中60℃下干燥至烘干损失少于2%。干燥颗粒经过配置有分离筛（具有大小1000微米的孔）的共磨机，并且将其排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸和硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0890] 步骤1b核心的制备（速释片剂）：

[0891] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂，每个片剂称重约800mg（使用具有16付冲模的Manesty压片机）。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗，并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0892] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备：

[0893] (I)将水加入不锈钢容器，随后加入十二烷基硫酸钠，直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸，随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石，同时用高剪切混合机剧烈地搅拌，直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液，同时使用高剪切混合机搅拌。

[0894] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣：

[0895] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪，将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂

流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。

[0896] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0897] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0898] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0899] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0900] 实施例17.羟考酮HCl过剂量+吹入抵抗(ODIR)5mg片剂

[0901] 核心的配方

[0902]

成分	%w/w
羟考酮HCl	1.67
乳糖	40.67
十二烷基硫酸钠	20.16
蔗糖八乙酸酯	0.50
辣椒素	3.00
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	20.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸	2.00

[0903] 酸不稳定包衣的配方*

[0904]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0905] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0906] 碱化包衣的配方*

[0907]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18

水	69.82
---	-------

[0908] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0909] 加工技术

[0910] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0911] 除硬脂酸之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0912] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0913] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约300mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0914] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0915] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0916] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0917] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。

[0918] 步骤4. 碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0919] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0920] 步骤5. 应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0921] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0922] 实施例18. 羟吗啡酮HCl过剂量+吹入抵抗(ODIR)10mg片剂

[0923] 核心的配方

[0924]

成分	%w/w
羟吗啡酮HCl	10.00
乳糖	35.00
十二烷基硫酸钠	19.33

苦木素	1.50
柠檬酸	10.00
辣椒油树脂	1.17
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	5.00
硬脂酸镁	1.00
	100

[0925] 酸不稳定包衣的配方*

[0926]	成分	%w/w
	丙烯酸树脂 E	9.73
[0927]	十二烷基硫酸钠	0.97
	滑石	3.40
	硬脂酸	1.46
	西甲硅油乳化液 30%	2.81
	水	81.63

[0928] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0929] 碱化包衣的配方*

[0930]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0931] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0932] 加工技术

[0933] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0934] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0935] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0936] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约300mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0937] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0938] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容

器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0939] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0940] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。

[0941] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0942] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0943] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0944] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0945] 实施例19. 华法林钠过剂量抵抗(ODR)10mg片剂

[0946] 核心的配方

[0947]

成分	%w/w
华法林钠	5.00
乳糖	84.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸镁	1.00

[0948] 酸不稳定包衣的配方*

[0949]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0950] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0951] 碱化包衣的配方*

[0952]

成分	%w/w
----	------

白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0953] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0954] 加工技术

[0955] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0956] 除硬脂酸镁之外的核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0957] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0958] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0959] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0960] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0961] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0962] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。

[0963] 步骤4. 碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0964] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0965] 步骤5. 应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0966] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0967] 实施例20. 可待因+对乙酰氨基酚过剂量抵抗(ODR)30/300mg片剂

[0968] 核心的配方

[0969]

成分	%w/w
磷酸可待因	5.00

对乙酰氨基酚	50.00
焦亚硫酸钠	0.30
微晶纤维素	28.20
淀粉1500	15.00
硬脂酸镁	1.50

[0970] 酸不稳定包衣的配方*

[0971]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0972] *制造687.82g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0973] 碱化包衣的配方*

[0974]

成分	%w/w
----	------

[0975]

白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[0976] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0977] 加工技术

[0978] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[0979] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。使干拌混合的颗粒成粒。使湿颗粒在烘箱中60℃下干燥至烘干损失少于2%。干燥颗粒经过配置有分离筛(大小1000微米的孔)的共磨机,并且将其排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[0980] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[0981] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约600mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[0982] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0983] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[0984] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[0985] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约30mg/cm²至约40mg/cm²包衣。

[0986] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[0987] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[0988] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[0989] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[0990] 实施例21.哌甲酯HCl过剂量抵抗(ODR)10mg片剂

[0991] 核心的配方

[0992]

成分	%w/w
哌甲酯HCl	5.00
乳糖	80.00
羟丙基甲基纤维素	4.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸镁	1.00

[0993] 酸不稳定包衣的配方*

[0994]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[0995] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0996] 碱化包衣的配方*

[0997]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	15.18

氢氧化铝	5.00
水	69.82

[0998] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[0999] 加工技术

[1000] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[1001] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[1002] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[1003] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[1004] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1005] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[1006] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[1007] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约40mg/cm²至约50mg/cm²包衣。

[1008] 步骤4. 碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1009] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[1010] 步骤5. 应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[1011] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[1012] 实施例22. 曲马多HCl过剂量抵抗(ODR)50mg片剂

[1013] 核心的配方

[1014]

成分	%w/w
曲马多HCl	12.50
乳糖	57.50

羟丙基甲基纤维素	4.00
微晶纤维素	15.00
淀粉1500	10.00
硬脂酸镁	1.00

[1015] 酸不稳定包衣的配方*

[1016]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[1017] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[1018] 碱化包衣的配方*

[1019]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	15.18
氢氧化铝	5.00
水	69.82

[1020] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g片剂

[1021] 加工技术

[1022] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[1023] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[1024] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[1025] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约400mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[1026] 步骤2.酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1027] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸,随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液,同时使用高剪切混合机搅拌。

[1028] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的酸不稳定包衣:

[1029] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约25mg/cm²至约35mg/cm²包衣。

[1030] 步骤4.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1031] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[1032] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣片剂的碱化包衣:

[1033] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤3的包衣片剂的约50%wt/wt至约70%wt/wt。

[1034] 实施例23.普瑞巴林过剂量抵抗(ODR)50mg胶囊

[1035] 核心的配方(球形)

[1036]

成分	%w/w
普瑞巴林	60.00
羟丙基甲基纤维素	4.00
微晶纤维素	35.00
滑石	1.00

[1037] 酸不稳定包衣的配方*

[1038]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E	9.73
十二烷基硫酸钠	0.97
滑石	3.40
硬脂酸	1.46
西甲硅油乳化液30%	2.81
水	81.63

[1039] *制造1375.64g包衣悬浮液并将其应用于500g球体

[1040] 碱化包衣的配方*

[1041]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	15.18
氢氧化铝	5.00
水	69.82

[1042] *制备1000g包衣悬浮液并将其应用于500g球体

[1043] 加工技术

[1044] 步骤1a制备湿颗粒以制造核心球体：

[1045] 将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机，并且将其干拌混合少于10分钟。用水使干拌混合的颗粒变湿成粒。

[1046] 步骤1b通过挤压/滚圆制备核心球体：

[1047] 核心为用步骤1a中制备的湿颗粒制造的球形珠。设立挤压机和滚圆机以产生效力60%的球形珠。将来自步骤1a的湿颗粒加入挤压机，并且将其压出。将挤出物排入滚圆机，并且使其滚圆形成直径为850微米至1000微米的球形珠。所述珠在常规烘箱中60摄氏度下干燥至烘干损失少于2.0%。

[1048] 步骤2. 酸不稳定包衣的成分的包衣悬浮液的制备

[1049] (I)将水加入不锈钢容器，随后加入十二烷基硫酸钠，直到其溶解。向该不锈钢容器加入硬脂酸，随后逐步地加入丙烯酸树脂E和滑石，同时用高剪切混合机剧烈地搅拌，直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将西甲硅油乳化液加入至丙烯酸树脂E悬浮液，同时使用高剪切混合机搅拌。

[1050] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的球体的pH值敏感包衣：

[1051] 将来自步骤1b的球体加入具有底部喷雾(Wurster)组件的流化床包衣机。使用蠕动泵和喷枪，将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的球体。使用来自进气风扇且被吸至遍及流化床的加热空气，将悬浮液干燥为球体上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围球体的约15mg/cm²至约20mg/cm²包衣。

[1052] 步骤4. 碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备：

[1053] (I)将水加入至不锈钢容器，随后加入白色欧巴代，直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁，直到其均匀地分散。

[1054] 步骤5. 应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的包衣球体的碱化包衣：

[1055] 将来自步骤1b的球体加入具有底部喷雾(Wurster)组件的流化床包衣机。使用蠕动泵和喷枪，将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的球体。使用来自进气风扇且被吸至遍及流化床的加热空气，将悬浮液干燥为所述球体上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重来自步骤3包衣球体的约40%wt/wt至约50%wt/wt。

[1056] 步骤6. 将来自步骤5的球体封装入硬明胶胶囊：

[1057] 将来自步骤5的球体装入硬明胶胶囊。封装足够量的球体以达到每个装满胶囊有50mg普瑞巴林。

[1058] 实施例24

[1059] 在碱化包衣中使用各种碱化剂进行关于上文实施例的类似实验。结果与关于上文实施例获得的结果类似，其中单位剂型的溶解性与被加入至酸性溶液的数目负相关。

[1060] 实施例25. 羟考酮缓释作用(SA)80mg ODR片剂

[1061] (每片片剂在核心包含60mg和在核心外部包含20mg)

[1062] 核心的配方

[1063]

成分	%w/w
羟考酮HCl	30.00
聚氧化乙烯	50.00
聚乙二醇	16.50
丁羟甲苯	0.50
丙烯酸树脂RL	2.00
硬脂酸镁	1.00

[1064] 负荷剂量的配方

[1065]

成分	%w/w
白色欧巴代	12.63
羟考酮HCl	2.37
水	85.00

[1066] 酸不稳定包衣的配方

[1067]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E(磨碎)	59.30
十二烷基硫酸钠	5.93
硬脂酸(磨碎)	8.89
滑石	20.75
西甲硅油	5.13
水	Qs

[1068] 碱化包衣的配方

[1069]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18

[1070]

水	69.82
---	-------

[1071] 加工技术[1072] 步骤1a通过热熔挤出技术制备维持剂量的颗粒:

[1073] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入热熔挤出机的料斗,并且将其逐步地供入热熔挤出机的加热桶,同时通过使用挤压机的旋转螺旋部件进行混合。所述材料通过与桶的末端连接的钢模挤出。将挤出物磨碎为颗粒。将磨碎颗粒加入Paterson Kelly V-搅拌机。将硬脂酸镁加入所述V-搅拌机,并且将其混合少于10分钟。

[1074] 步骤1b通过热熔挤出技术制备用于负荷剂量的颗粒:

[1075] 除硬脂酸镁和微晶纤维素之外,将维持剂量配方的所有成分加入高剪切造粒机,

并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入热熔挤出机的料斗,并且将其逐步地供入热熔挤出机的加热桶,同时通过使用挤压机的旋转螺旋部件进行混合。所述材料通过与桶的末端连接的钢模挤出。将挤出物磨碎为颗粒。将磨碎颗粒加入Paterson Kelly V-搅拌机。将硬脂酸镁和微晶纤维素加入至所述V-搅拌机,并且将其混合少于10分钟。通常对热熔挤出机的桶部分的温度进行优化,以使熔化物的粘度足够低以允许将熔化物向下运送到所述桶,并且适当的混合,同时保持温度足够低以避免所述材料的热降解;通常约100℃至约200℃。

[1076] 步骤1c.核心的制备(延长释放片剂):

[1077] 核心为用步骤1b中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约400mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1b的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[1078] 步骤2.待应用至来自步骤1c的片剂的负荷剂量的成分的包衣悬浮液的制备:

[1079] (I)将水加入至不锈钢容器。(II)加入欧巴代,同时用螺旋桨混合机搅拌,直到所有成分均匀分散在悬浮液中。(III)将羟考酮HCl加入至欧巴代的水混合物,同时使用螺旋桨混合机进行搅拌。

[1080] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1c的片剂的部分负荷剂量:

[1081] 将来自步骤2的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤3的悬浮液应用于从步骤2获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用悬浮液以形成包围所述片剂的包衣。

[1082] 步骤4.待应用至来自步骤3的片剂的酸不稳定包衣悬浮液的制备:

[1083] (I)将水加入至不锈钢容器,随后逐步地加入十二烷基硫酸钠和硬脂酸,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分溶解。(II)逐步地加入丙烯酸树脂E,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有的成分溶解。(III)加入滑石,随后加入西甲硅油,同时使用高剪切混合机搅拌,直到很好地分散在溶液中。

[1084] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的片剂的酸不稳定包衣:

[1085] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约10mg/cm²至约20mg/cm²包衣。

[1086] 步骤6.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1087] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[1088] 步骤7.应用来自步骤6的包衣悬浮液以形成包围来自步骤5的包衣片剂的碱化包衣:

[1089] 将来自步骤5的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄

膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤6的悬浮液应用于从步骤5获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成每个包衣片剂含有约30mg至150mg氢氧化镁的包衣。

[1090] 实施例26.羟考酮缓释作用(SA)80mg ODR片剂

[1091] (每个片剂在核心包含60mg和在核心外包含20mg)

[1092] 核心的配方

[1093]

成分	%w/w
羟考酮HCl	7.50
聚氧化乙烯	43.71
乳糖	22.79
交聚维酮	10.00
微晶纤维素	10.50
丙烯酸树脂RL	5.00
硬脂酸镁	0.50

[1094] 负荷剂量的配方

成分	%w/w
白色欧巴代	12.63
羟考酮 HCl	2.37
水	85.00

[1097] 酸不稳定包衣的配方

[1098]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E(磨碎)	59.30
十二烷基硫酸钠	5.93
硬脂酸(磨碎)	8.89
滑石	20.75
西甲硅油	5.13
水	Qs

[1099] 碱化包衣的配方

[1100]

成分	%w/w
白色欧巴代	10.00
氢氧化镁	20.18
水	69.82

[1101] 加工技术

[1102] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[1103] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[1104] 步骤1b核心的制备(延长释放片剂):

[1105] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约400mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[1106] 步骤2.待应用至来自步骤1b的片剂的负荷剂量的成分的包衣悬浮液的制备:

[1107] (I)将水加入至不锈钢容器。(II)加入欧巴代,同时用螺旋桨混合机搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(III)将羟考酮HCl加入至欧巴代的水混合物,同时使用螺旋桨混合机进行搅拌。

[1108] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成包围来自步骤1b的片剂的部分负荷剂量:

[1109] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用悬浮液以形成包围所述片剂的包衣。

[1110] 步骤4.待应用至来自步骤3的片剂的酸不稳定包衣悬浮液的制备:

[1111] (I)将水加入至不锈钢容器,随后逐步地加入十二烷基硫酸钠和硬脂酸,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分溶解。(II)逐步地加入丙烯酸树脂E,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分溶解。(III)加入滑石,随后加入西甲硅油,同时使用高剪切混合机搅拌,直到很好地分散在溶液中。

[1112] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的片剂的酸不稳定包衣:

[1113] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约10mg/cm²至约20mg/cm²包衣。

[1114] 步骤6.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1115] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[1116] 步骤7.应用来自步骤6的包衣悬浮液以形成包围来自步骤5的包衣片剂的碱化包衣:

[1117] 将来自步骤5的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤6的悬浮液应用于从步骤5获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成每个包衣片剂含有约70mg至150mg氢氧化镁的包衣。

[1118] 实施例27.来自实施例26的包衣片剂的溶解试验

[1119] 下文表17和图17显示,当一片片剂或多片片剂在0.01N HCl溶液中进行溶解(使用USP搅棒以100rpm搅拌)时,在24小时的期间内,以百分比表示的释放的羟考酮的量。结果表明,存在的单位剂型越多,释放的药物的量越少。当2片或更多片片剂存在时,甚至5小时后,释放少于1%的药物,以及对于4片片剂、6片片剂、8片片剂、10片片剂或更多片片剂,12小时后释放少于5%的药物。甚至更戏剧性的是,对于20片片剂,其中在19小时时,释放少于5%,在24小时时,被释放的药物仅为8%。

[1120] 表17.不同数量的完整Rexista OxyC 80mg片剂(1型ODRA)的溶解,一片片剂Rexista OxyC 80mg(ODRA type1):介质0.01N HCl,37℃,搅棒速率10 ORPM

[1121]

释放的量(%)						
时间(小时)	Rexista OxyC 80 mg×1 片 (80 mg)	Rexista OxyC 80 mg×2 片 (160 mg)	Rexista OxyC 80 mg×4 片 (320 mg)	Rexista OxyC 80 mg×6 片 (480 mg)	Rexista OxyC 80 mg×10 片 (800 mg)	Rexista OxyC 80 mg×20 片 (1600 mg)
0	0	0	0	0	0	0
1	33.5	0	0	0	0	0
2	43.463	0	0	0	0	0
3	50.9559789	0	0	0.0438	0.0288	0
4	57.2340725	0.2813	0	0.0793	0.0788	0.0219
5	62.6811714	0.7071	0	0.2233	0.2478	0.0838
6	65.8323101	1.1842	0.1219	0.5177	0.5711	0.1828
7	67.3656349	2.2628	0.3441	0.986	1.0191	0.3215
8	69.931139	3.6072	0.7514	1.6223	1.5772	0.5006
9	75.8295047	5.3557	1.3537	2.4002	2.2095	0.7328
10	78.3210006	7.0971	2.1454	3.2596	2.995	0.9775
11	81.2326784	9.1001	3.127	4.1883	3.9079	1.0911
12	83.4283614	11.078	4.2178	5.2908	3.9974	1.3457
13	84.5183562	13.475	5.5496	5.9279	4.6872	1.5567
14	85.8117431	13.472	10.129	9.6337	4.2729	1.7634
15	87.7341677	16.495	11.623	11.484	5.141	1.9826
16	89.1501124	19.765	16.316	15.555	7.5581	2.2368
17	90.7205050	23.12	18.948	17.335	8.1241	2.4731
18	91.4208464	26.717	21.335	18.635	8.8068	2.7214
19	91.5859017	30.319	24.08	19.01	10.804	2.9568
20	91.3139805	34.445	26.608	22.362	10.765	6.0216
21	91.3911942	32.696	19.607	18.551	14.782	6.6043
22	92.4465798	35.03	21.3	20.303	15.905	7.0914
23	93.8800000	37.846	23.366	22.083	16.727	6.7012
24	94.9274496	41.646	24.308	24.044	17.764	7.9217

[1122]

[1123] 实施例28.泮托拉唑过剂量抵抗(ODR)10mg片剂的制备

[1124] 核心的配方

[1125]

成分	%w/w
泮托拉唑钠	22.17

[1126]

乳糖	20.11
聚乙烯基吡咯烷酮	0.65
交聚维酮	10.00
碳酸钠	41.15
硬脂酸钙	15.00
十二烷基硫酸钠	4.93

[1127] 密封包衣的配方

[1128]

成分	%w/w
白色欧巴代	11.25
氢氧化镁	3.75
水	85.00

[1129] 碱不稳定肠溶包衣的配方

[1130]

成分	%w/w
丙烯酸树脂L	76.33
柠檬酸三乙酯	9.16
单硬脂酸甘油酯	14.50
水	qs

[1131] 酸化包衣的配方

[1132]

成分	%w/w
白色欧巴代	15.00
柠檬酸	3.50
富马酸	3.50
水	79.00

[1133] 碱不稳定肠溶包衣的配方

[1134]

成分	%w/w
丙烯酸树脂 L	76.33

[1135]	柠檬酸三乙酯	9.16
	单硬脂酸甘油酯	14.50
	水	qs

[1136] 加工技术

[1137] 步骤1a用于核心的颗粒的制备:

[1138] 除聚乙烯基吡咯烷酮和硬脂酸钙之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干燥混合少于5分钟,以及使用2%聚乙烯基吡咯烷酮溶液使其变湿成粒2分钟。使湿颗粒在流化床干燥器上干燥至烘干损失少于2%。将干燥颗粒排入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸钙加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[1139] 步骤1b核心的制备(速释片剂):

[1140] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设立旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约200mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,并且通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[1141] 步骤2.密封层成分的包衣悬浮液的制备:

[1142] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[1143] 步骤3.应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成来自步骤1b的片剂核心的密封层:

[1144] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重约8至15%。

[1145] 步骤4.碱不稳定肠溶包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1146] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器逐步地加入丙烯酸树脂L和L30D-55分散体,同时用低剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将单硬脂酸甘油酯加入至丙烯酸树脂分散体,同时使用低剪切混合机搅拌。

[1147] 步骤5.应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的片剂的碱不稳定肠溶包衣:

[1148] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约5mg/cm²至约12mg/cm²包衣。

[1149] 步骤6.酸化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1150] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入柠檬酸,随后加入富马酸,直到均匀地分散。

[1151] 步骤7.应用来自步骤6的包衣悬浮液以形成包围来自步骤5的包衣片剂的酸化包衣:

[1152] 将来自步骤5的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤6的悬浮液应用于从步骤5获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液至增重步骤5的包衣片剂的约30%wt/wt至约70%wt/wt。

[1153] 步骤8.碱不稳定肠溶包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1154] (I)将水加入不锈钢容器,随后加入十二烷基硫酸钠,直到其溶解。向该不锈钢容器逐步地加入丙烯酸树脂L和L30D-55分散体,同时用低剪切混合机剧烈地搅拌,直到所有成分均匀地分散在悬浮液中。(II)将单硬脂酸甘油酯加入至丙烯酸树脂分散体,同时使用低剪切混合机搅拌。

[1155] 步骤9应用来自步骤8的包衣悬浮液以形成包围来自步骤7的片剂的碱不稳定肠溶包衣:

[1156] 将来自步骤7的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤8的悬浮液应用于从步骤7获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围所述片剂的约3mg/cm²至约12 mg/cm²包衣。

[1157] 实施例29羟考酮的缓释作用(SA)80 mg ODR片剂

[1158] (每个片剂在核心含有70 mg和在核心外含有10 mg)

[1159] 核心的配方

[1160]

成分	%w/w
羟考酮HCl	18.34
聚氧化乙烯	65.00
铝色淀蓝#1	4.00
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	11.66
丙烯酸树脂RL	2.00
硬脂酸镁	0.50

[1161] 负荷剂量的配方

[1162]	成分	%w/w
	白色欧巴代	13.09
[1163]	羟考酮 HCl	9.53
	水	77.38

[1164] 酸不稳定包衣的配方

[1165]

成分	%w/w
丙烯酸树脂E(磨碎)	9.73
十二烷基硫酸钠	0.974

硬脂酸(磨碎)	1.46
滑石	3.40
西甲硅油	0.84
水	QS

[1166] 碱化包衣的配方

[1167]

成分	%w/w
白色欧巴代	16.132
氢氧化镁	16.592
水	67.276

[1168] 加工技术

[1169] 步骤1a. 用于核心的颗粒的制备:

[1170] 除硬脂酸镁之外,将核心配方的所有成分加入高剪切造粒机,并且将其干拌混合少于10分钟。将干拌混合的颗粒排放入Paterson Kelly V-搅拌机。然后将硬脂酸镁加入至所述V-搅拌机。将颗粒混合少于10分钟。

[1171] 步骤1b. 核心的制备(延长释放片剂):

[1172] 核心为用步骤1a中制备的颗粒制造的片剂。设置旋转压片机以产生胶囊形状的片剂,每个片剂称重约400mg(使用具有16付冲模的Manesty压片机)。将来自步骤1a的颗粒加入进料斗,通过施用能得到所需厚度、硬度和脆性的片剂的适当压缩力从双压式旋转压片机制得所述片剂。

[1173] 步骤2. 待应用至来自步骤1b的片剂的负荷剂量的成分的包衣悬液的制备:

[1174] (I)将水加入不锈钢容器。(II)将欧巴代加入,同时用螺旋桨混合机搅拌,直到所有的成分均匀地分散在悬浮液中。(III)将羟考酮HCl加入至欧巴代的水混合物中,同时使用螺旋桨混合机进行搅拌。

[1175] 步骤3. 应用来自步骤2的包衣悬浮液以形成围绕来自步骤1b的片剂的部分负荷剂量:

[1176] 将来自步骤1b的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota Tablet Film包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤2的悬浮液应用于从步骤1b获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用悬浮液以形成包围所述片剂的包衣。

[1177] 步骤4. 待应用至来自步骤3的片剂的酸不稳定包衣悬浮液的制备:

[1178] (I)将水加入至不锈钢容器,随后逐步地加入十二烷基硫酸钠和硬脂酸,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到使所有成分溶解。(II)逐步地加入丙烯酸树脂E,同时用高剪切混合机剧烈地搅拌,直到使所有成分溶解。(III)加入滑石,随后加入西甲硅油,同时使用高剪切混合机进行搅拌,直到在溶液中均匀地分散。

[1179] 步骤5. 应用来自步骤4的包衣悬浮液以形成包围来自步骤3的片剂的酸不稳定包衣:

[1180] 将来自步骤3的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤4的悬浮液应用于从步骤3获得的片剂。使用来

自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成包围片剂的约 $4\text{mg}/\text{cm}^2$ 至约 $20\text{mg}/\text{cm}^2$ 的包衣。

[1181] 步骤6.碱化包衣的成分的包衣悬浮液的制备:

[1182] (I)将水加入至不锈钢容器,随后加入白色欧巴代,直到得到的悬浮液中无可见的结块。(II)向该悬浮液的涡流加入氢氧化镁,直到其均匀地分散。

[1183] 步骤7.应用来自步骤6的包衣悬浮液以形成包围来自步骤5的包衣片剂的碱化包衣:

[1184] 将来自步骤5的片剂加入侧排放自动化片剂包衣机的转鼓(使用Rama Cota片剂薄膜包衣机)。使用蠕动泵和喷枪,将来自步骤6的悬浮液应用于从步骤5获得的片剂。使用来自进气风扇且被吸至遍及片剂流化床的加热空气,使悬浮液干燥为片剂上的薄膜。应用足够量的悬浮液以形成每个包衣片剂含有约20mg至24mg氢氧化镁的包衣。

[1185] 下文的图18至26显示关于该实施例的不同试验的结果。

[1186] 实施例30.除每个片剂在核心包含52.5mg和在核心外包含7.5mg之外,与实施例29相同

[1187] 核心的配方

[1188]

成分	%w/w
羟考酮HCl	13.755
聚氧化乙烯	61.00
铝色淀蓝#1	4.00
交聚维酮	4.00
微晶纤维素	14.24
丙烯酸树脂RL	2.00
硬脂酸镁	1.00

[1189] 负荷剂量的配方

[1190]

成分	%w/w
白色欧巴代	12.73
羟考酮HCl	7.86
水	79.41

[1191] 实施例31.除每个片剂在核心包含7.5mg和在核心外包含2.5mg之外,与实施例29相同

[1192] 核心的配方

[1193]

成分	%w/w
羟考酮HCl	1.973
聚氧化乙烯	80.21
铝色淀蓝#1	4.00
交聚维酮	5.00

微晶纤维素	4.00
丙烯酸树脂RL	2.38
硬脂酸镁	0.44

[1194] 负荷剂量的配方

[1195]

成分	%w/w
白色欧巴代	12.63
羟考酮HCl	2.37
水	85.00

[1196] 实施例32.除每个片剂在核心包含8.75mg和在核心外包含1.25mg之外,与实施例29相同

[1197] 核心的配方

[1198]

成分	%w/w
羟考酮HCl	2.822
聚氧化乙烯	67.69
铝色淀蓝#1	6.00
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	18.99
丙烯酸树脂RL	2.00
硬脂酸镁	0.50

[1199] 负荷剂量的配方

[1200]

成分	%w/w
白色欧巴代	15.091
羟考酮HCl	1.612
水	83.297

[1201] 实施例33.除每个片剂在核心包含13.125mg和在核心外包含1.875mg之外,与实施例29相同

[1202] 核心的配方

[1203]

成分	%w/w
羟考酮HCl	4.232
聚氧化乙烯	73.69
铝色淀蓝#1	4.00
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	13.58
丙烯酸树脂RL	2.00
硬脂酸镁	0.50

[1204] 负荷剂量的配方

[1205]	成分	%w/w
	白色欧巴代	13.091
	羟考酮 HCl	2.418
	水	84.490

[1207] 实施例34.除每个片剂包含羟吗啡酮HCl作为活性物质(即,在核心35mg和在核心外5mg)之外,与实施例29相同

[1208] 核心的配方

[1209]

成分	%w/w
羟吗啡酮HCl	11.507
聚氧化乙烯	64.27
铝色淀蓝#1	4.00
交聚维酮	2.00
微晶纤维素	15.72
丙烯酸树脂RL	2.00
硬脂酸镁	0.50

[1210] 负荷剂量的配方

[1211]

成分	%w/w
白色欧巴代	14.216
羟考酮HCl	6.575
水	79.461

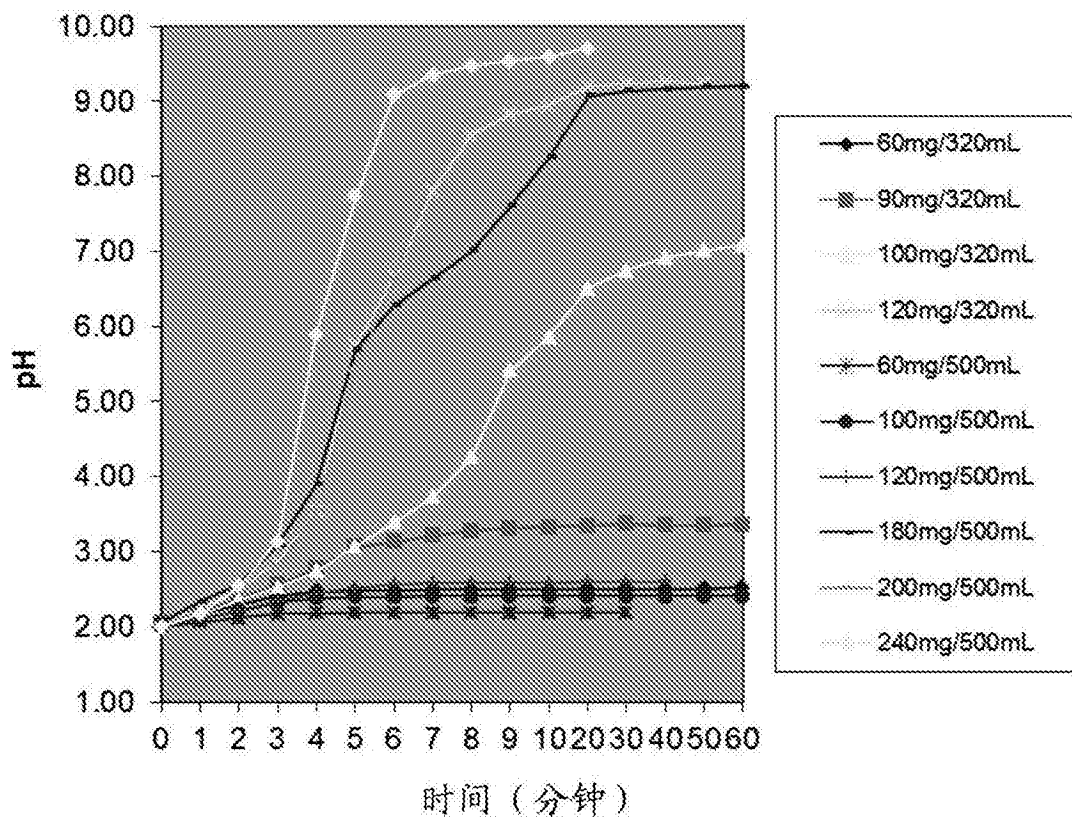


图1

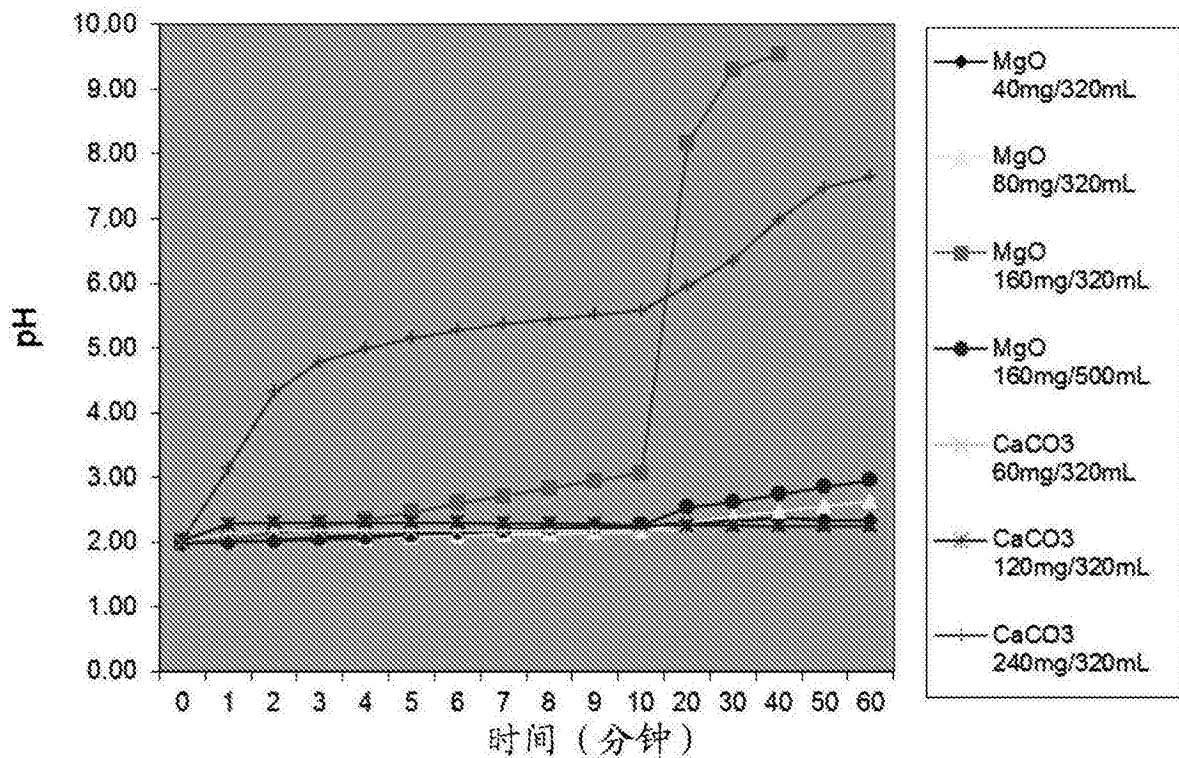


图2

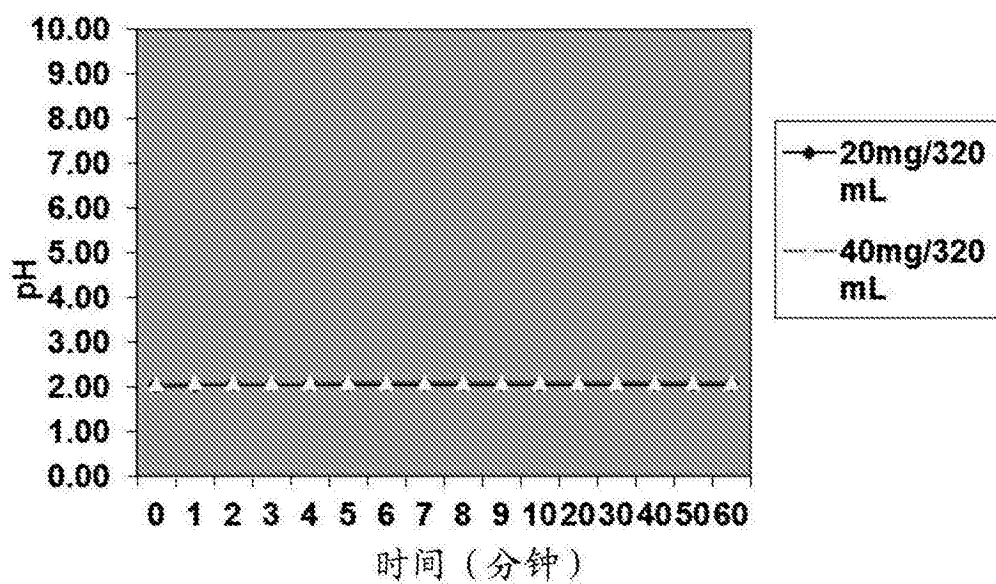


图3

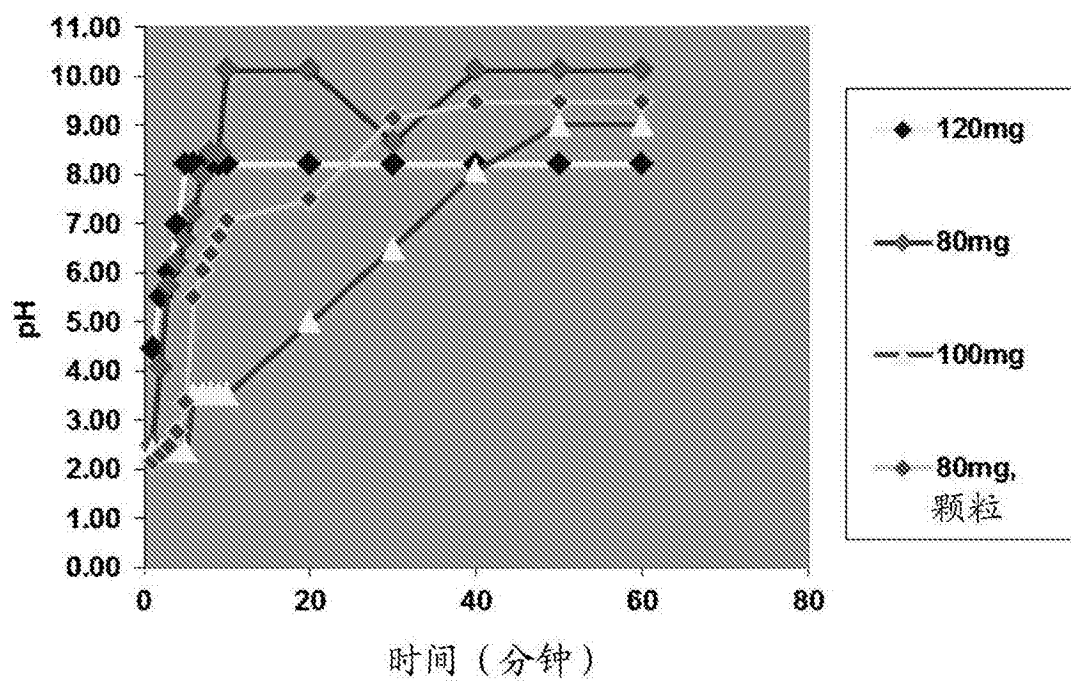


图4

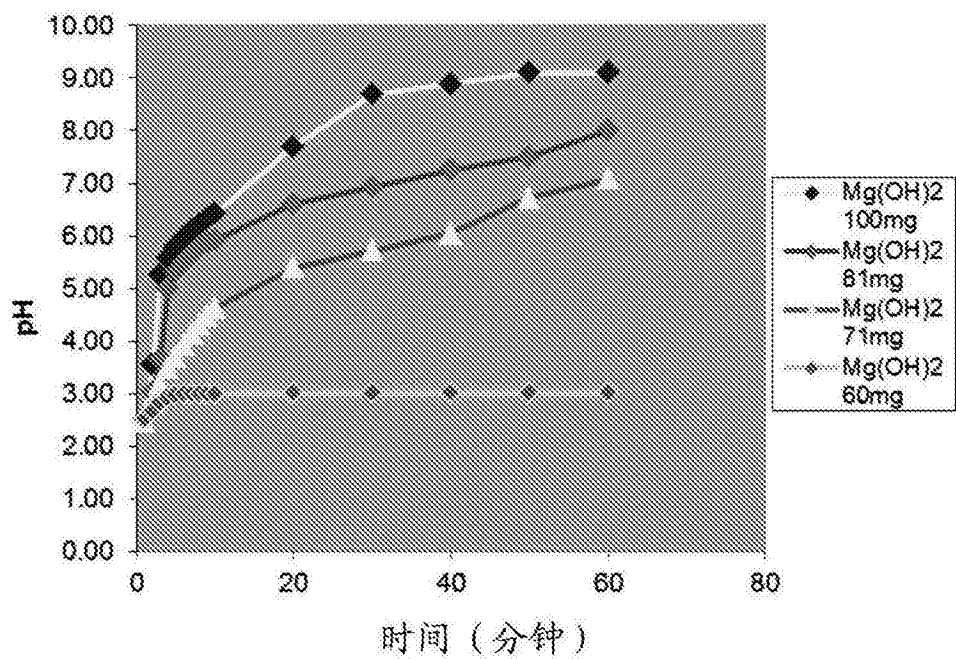


图5

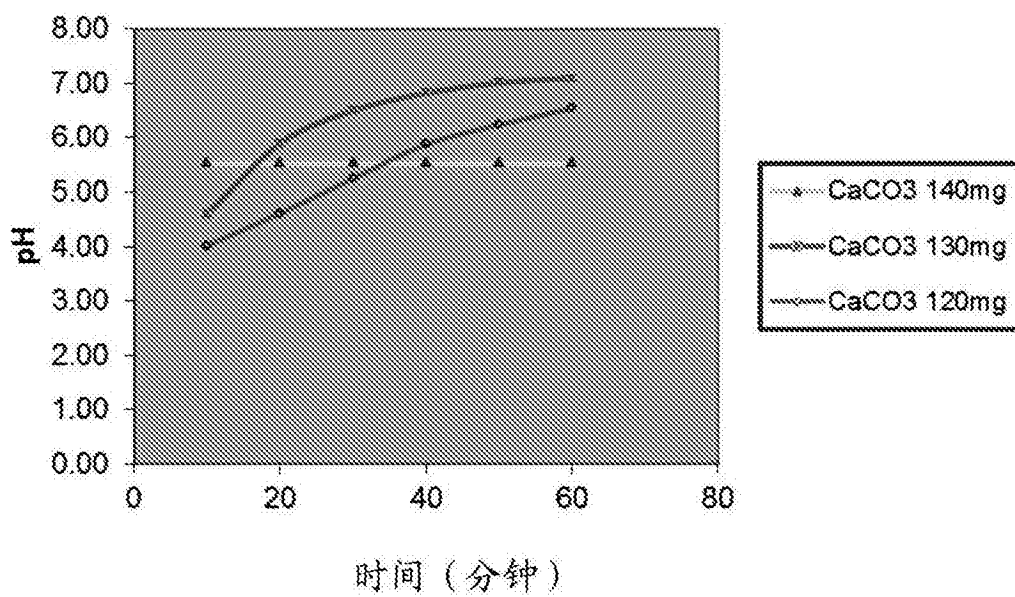


图6

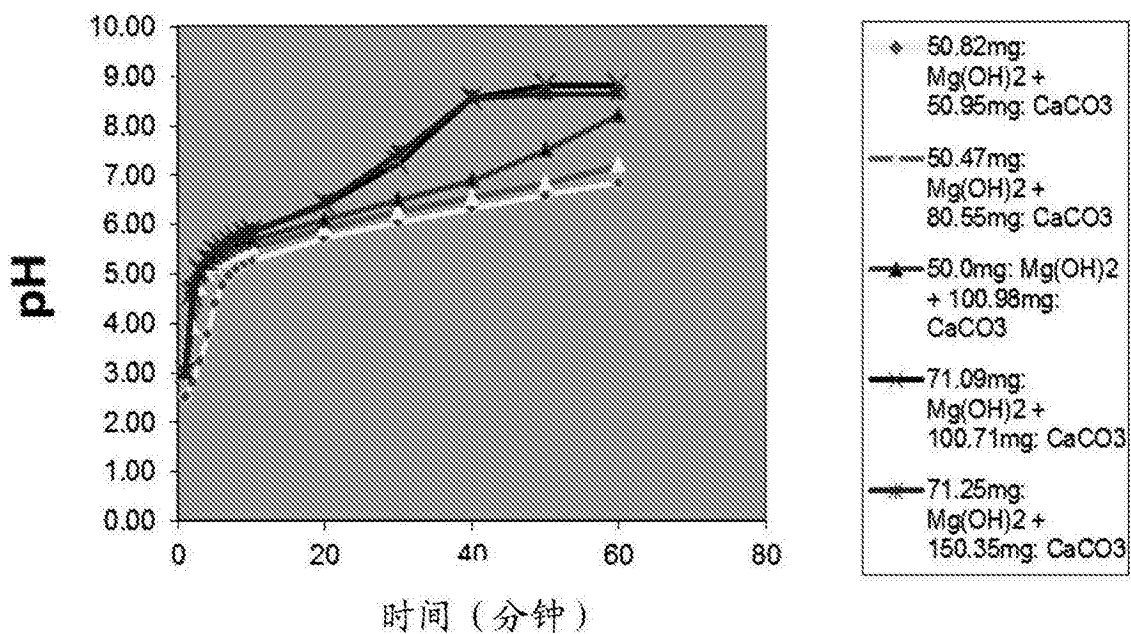


图7

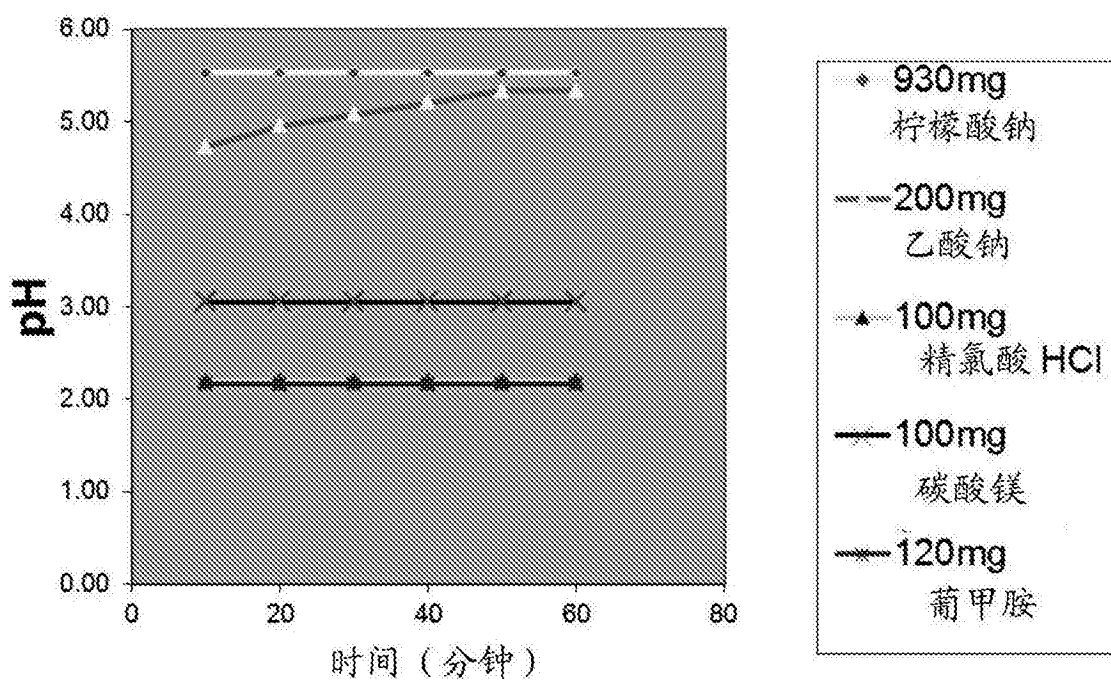


图8

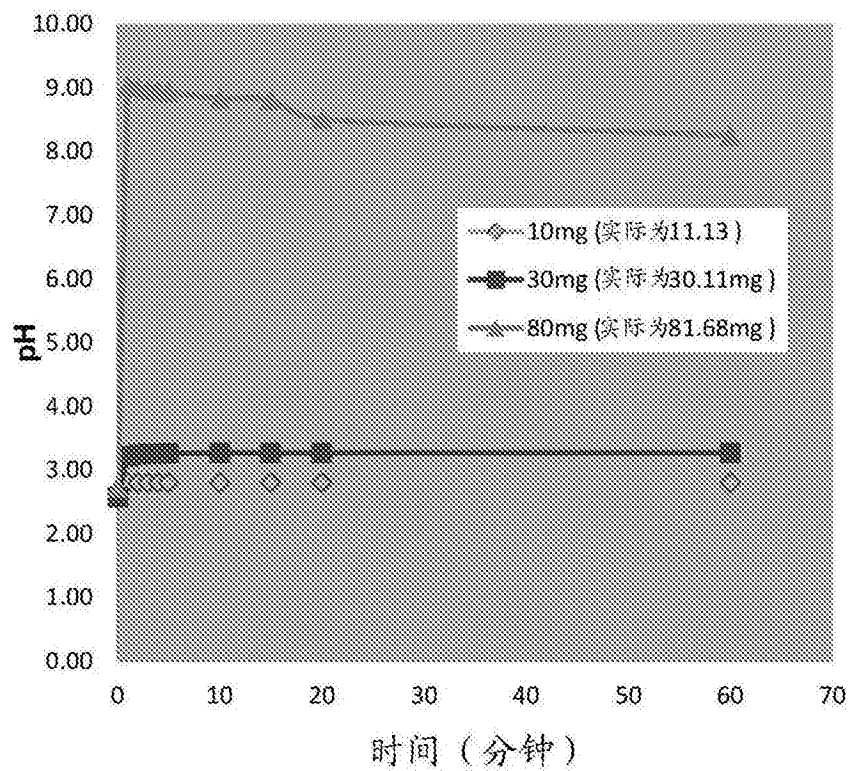


图9

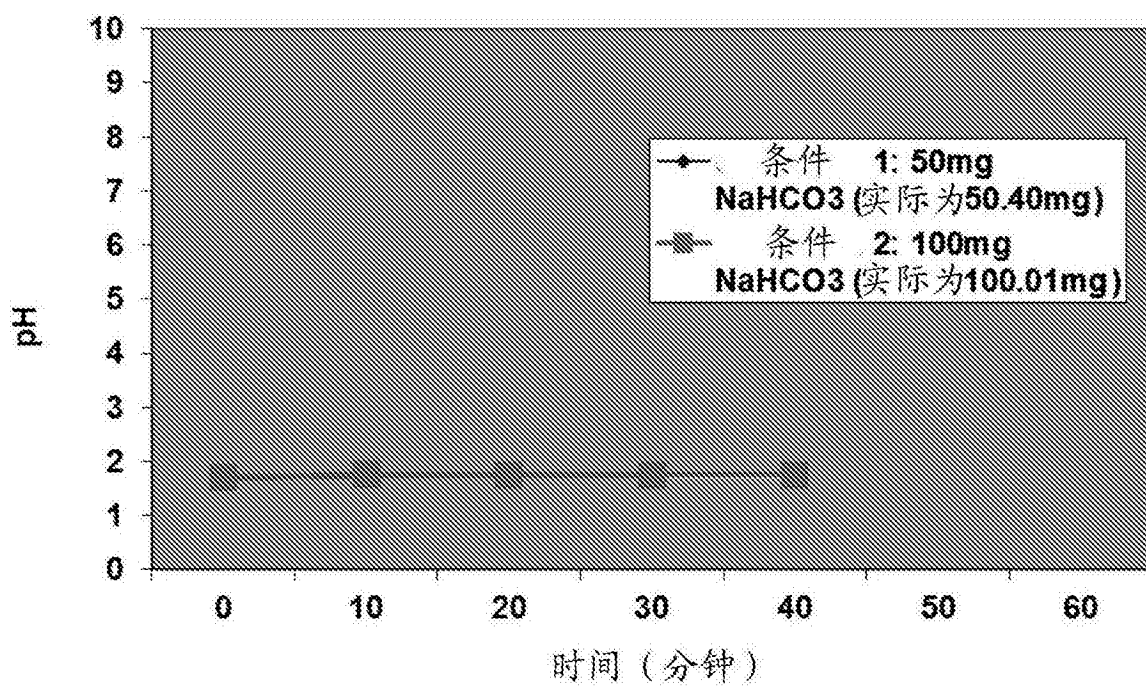


图10

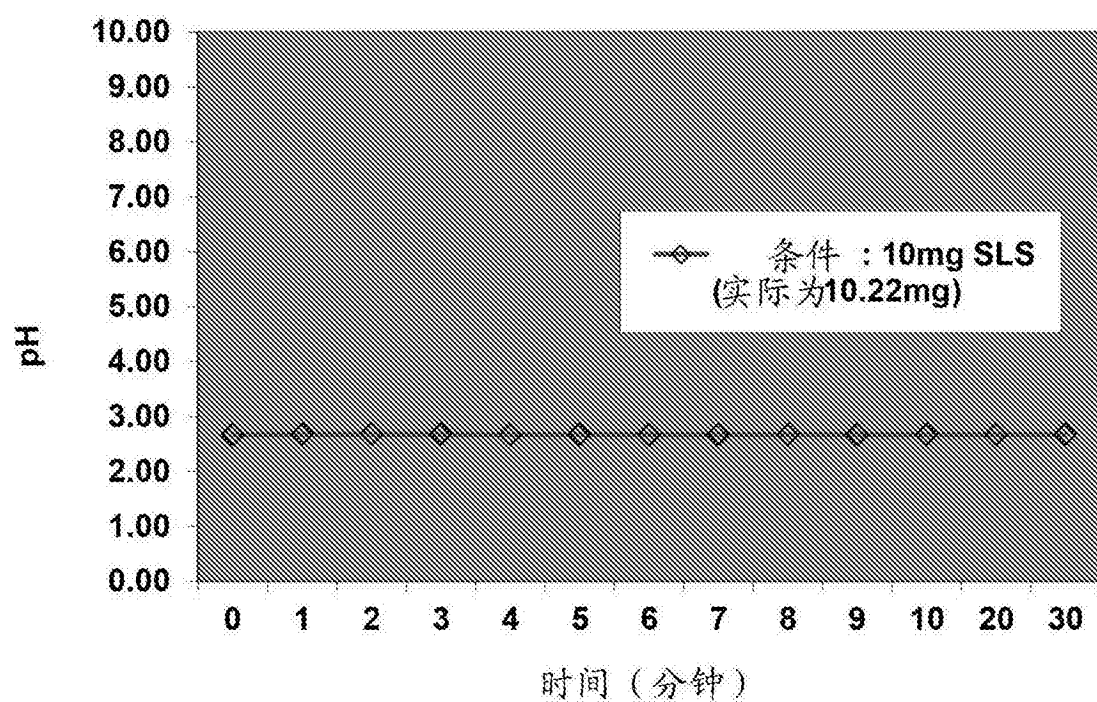


图11

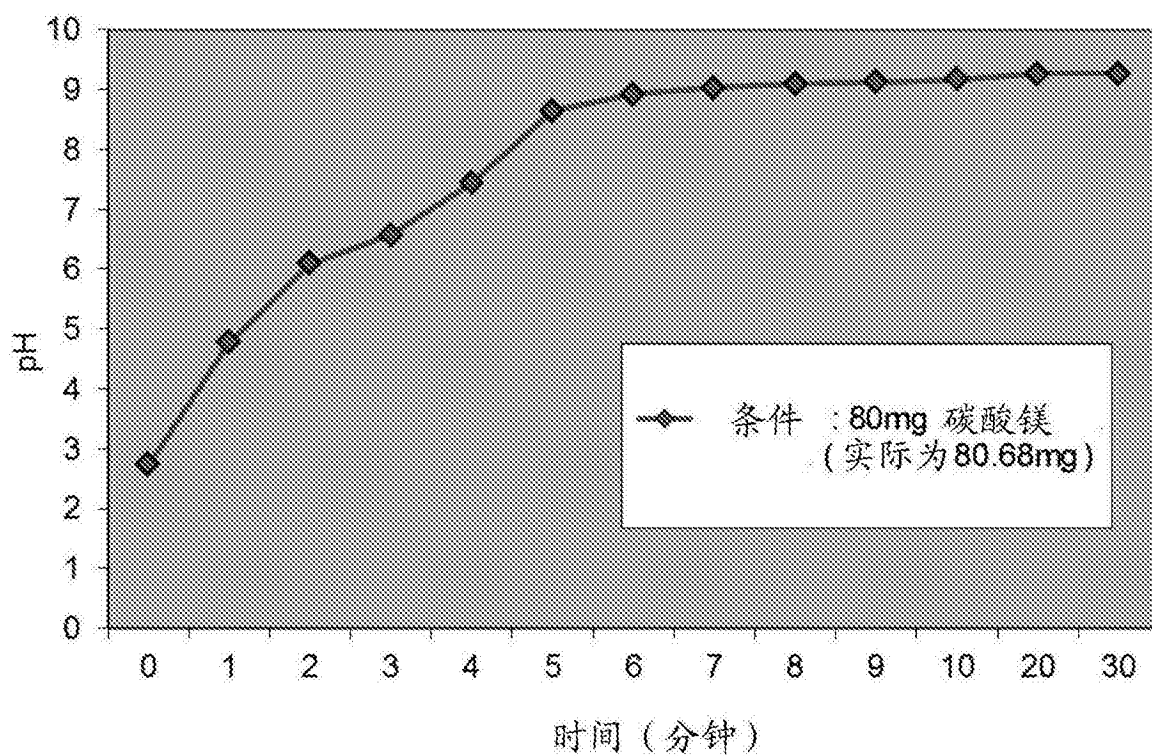


图12

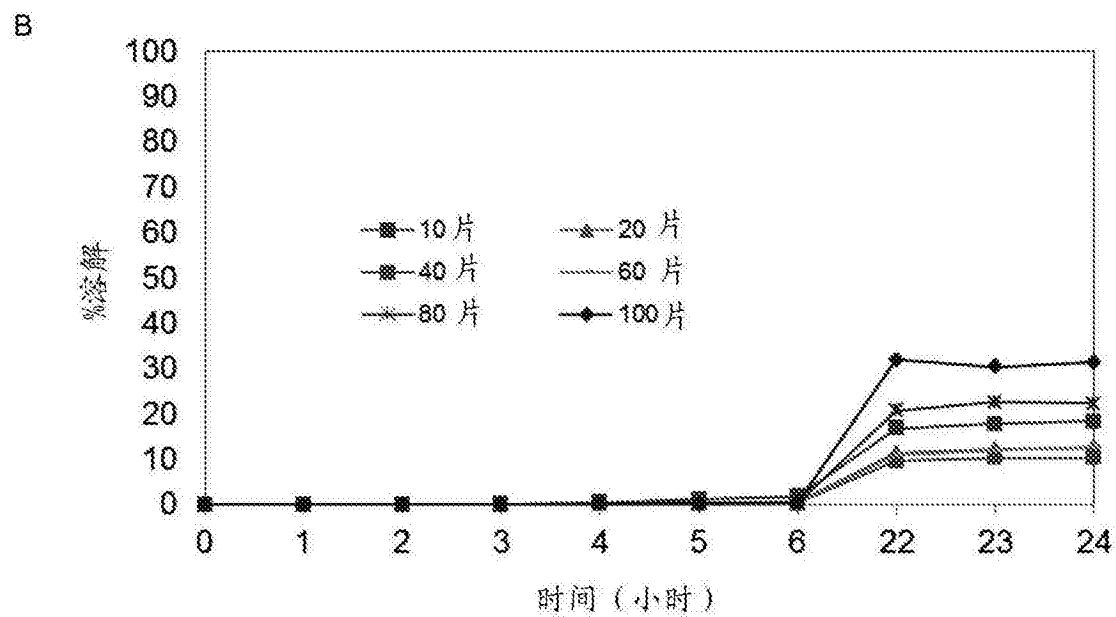
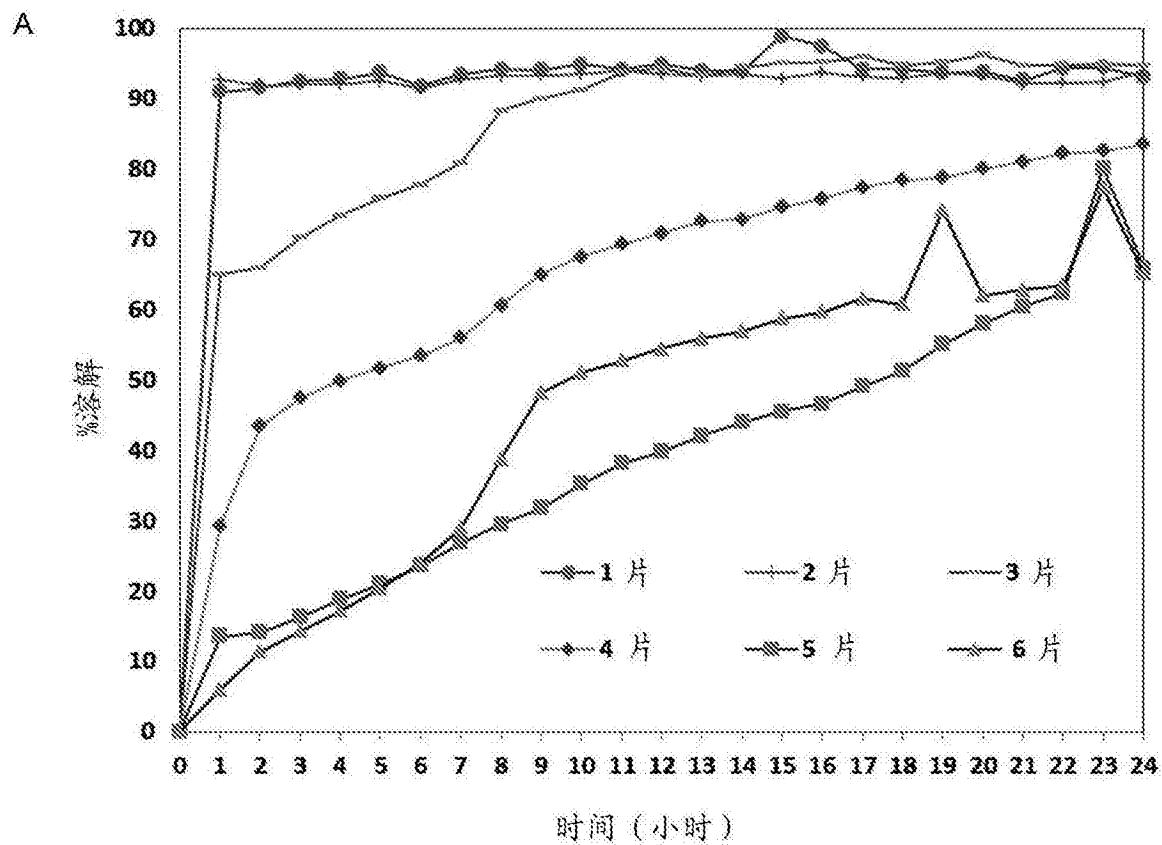


图13A-B

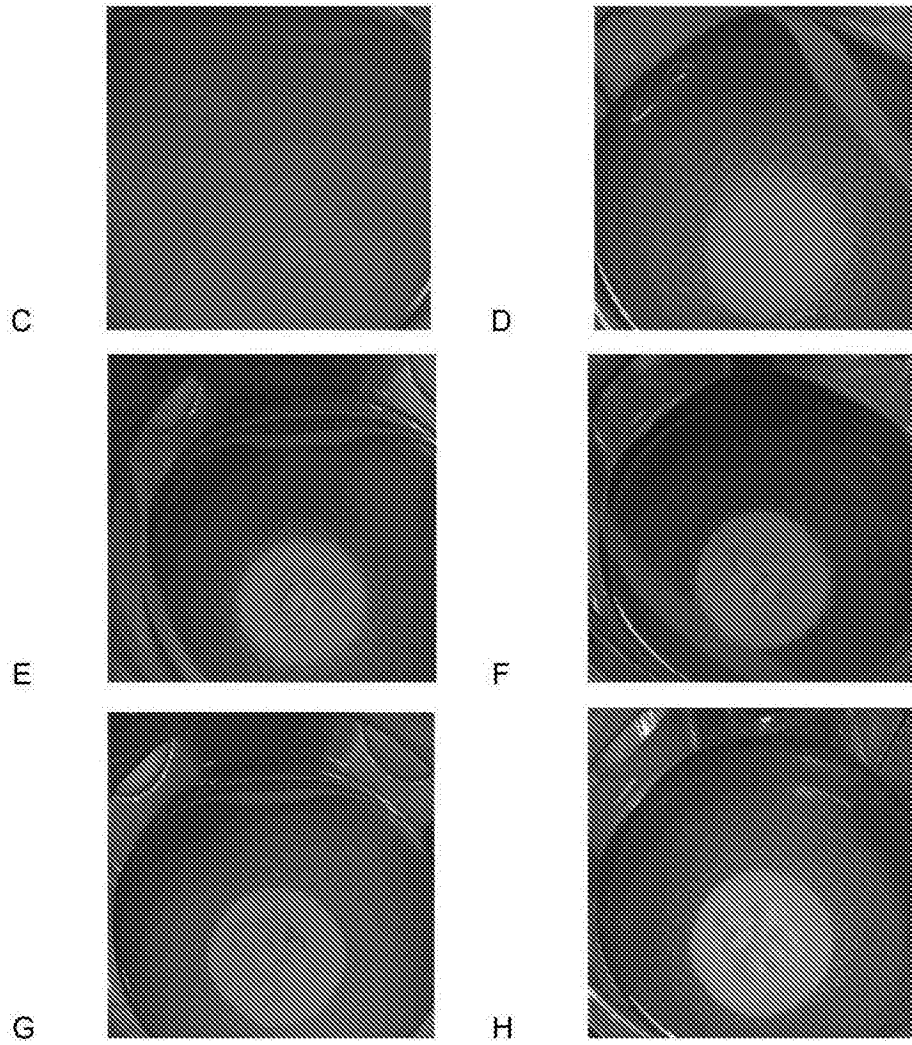


图13C-H

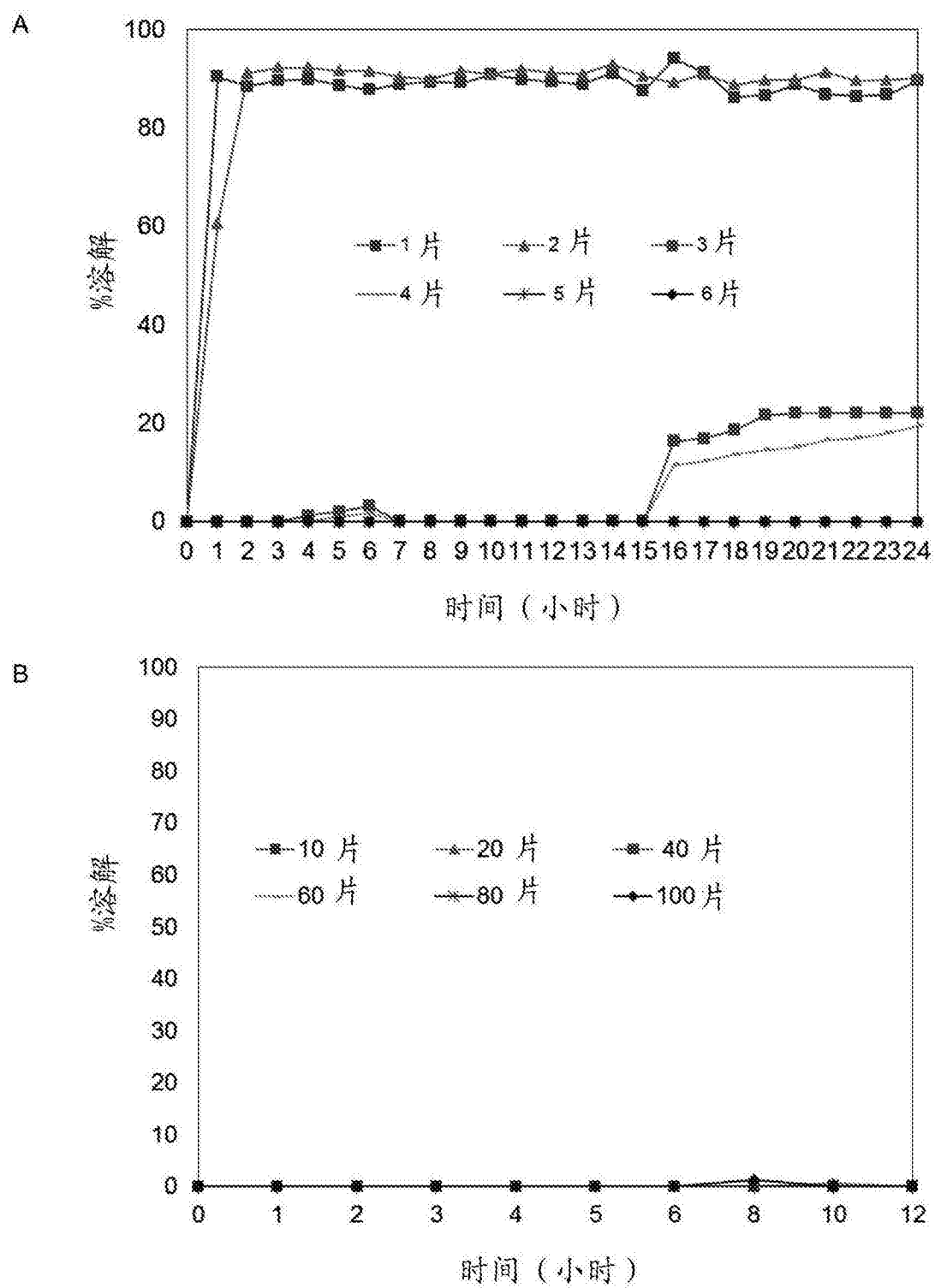


图14A-B

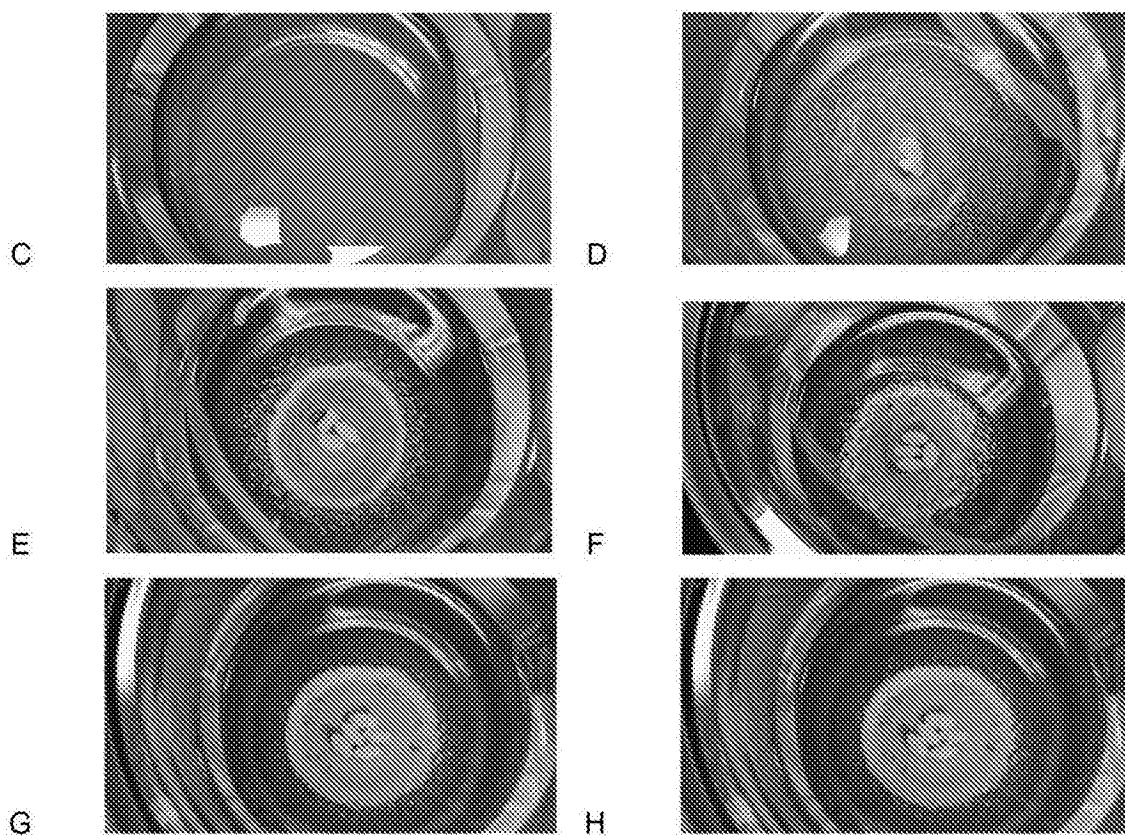


图14C-H

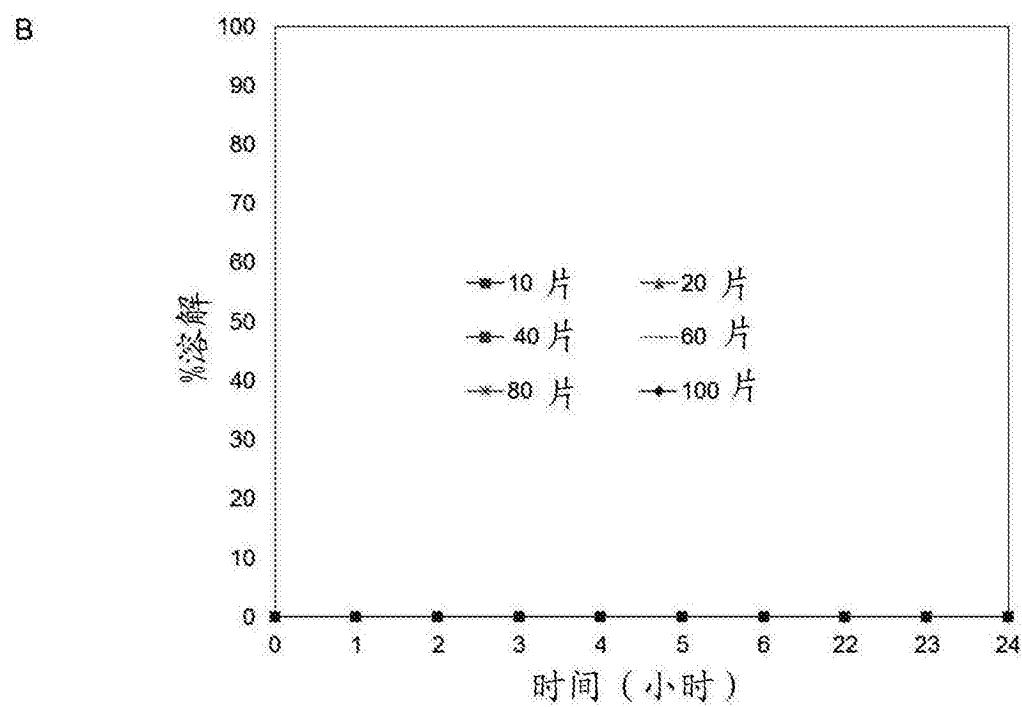
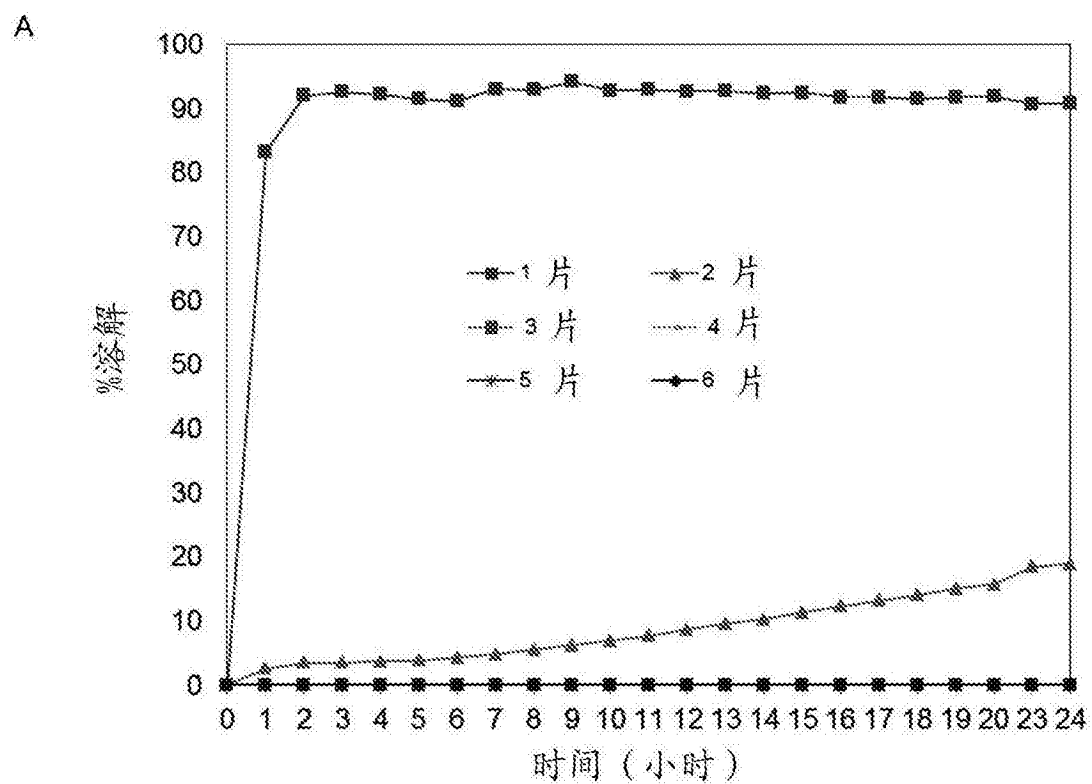


图15A-B

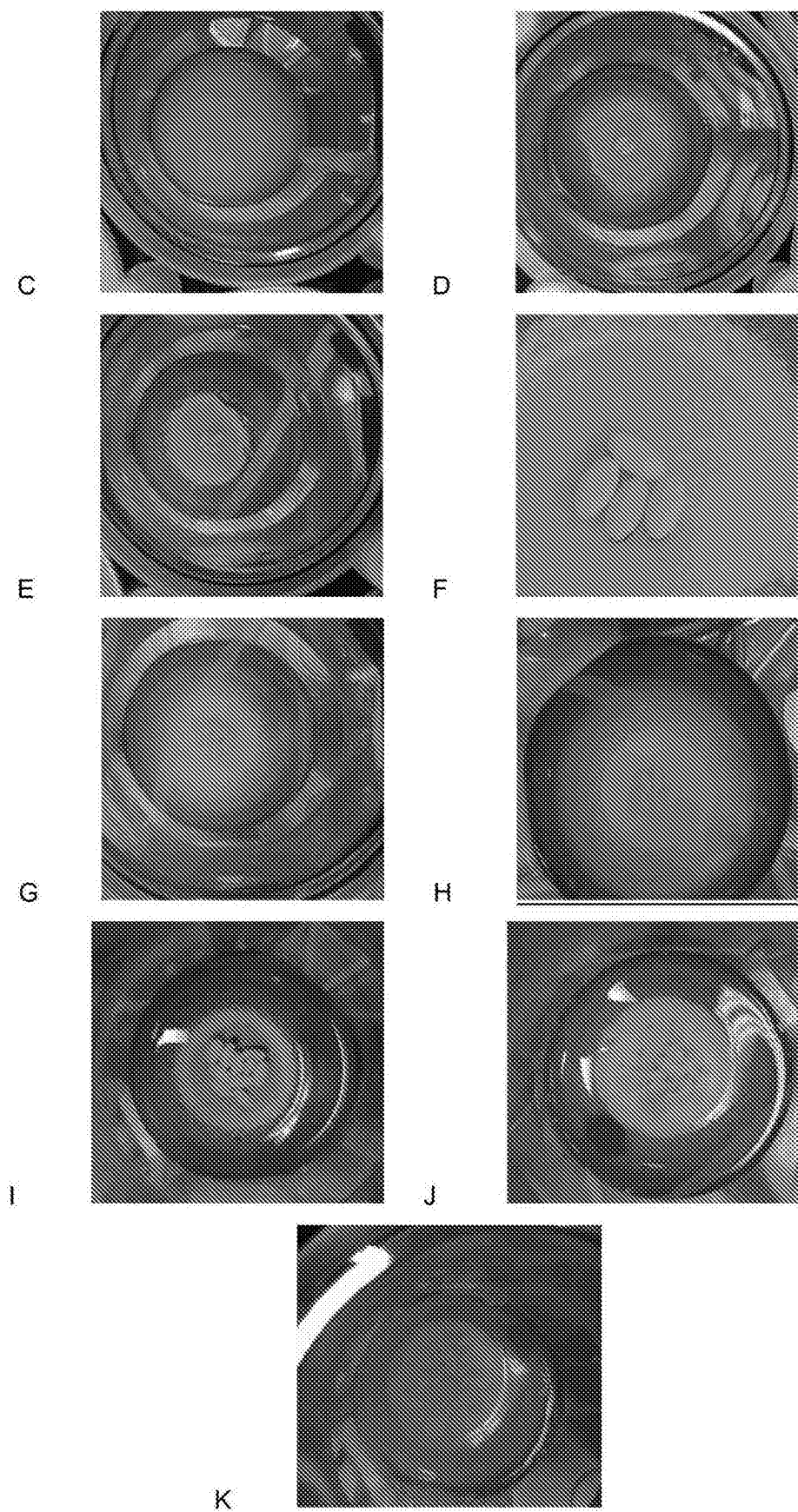


图15C-K

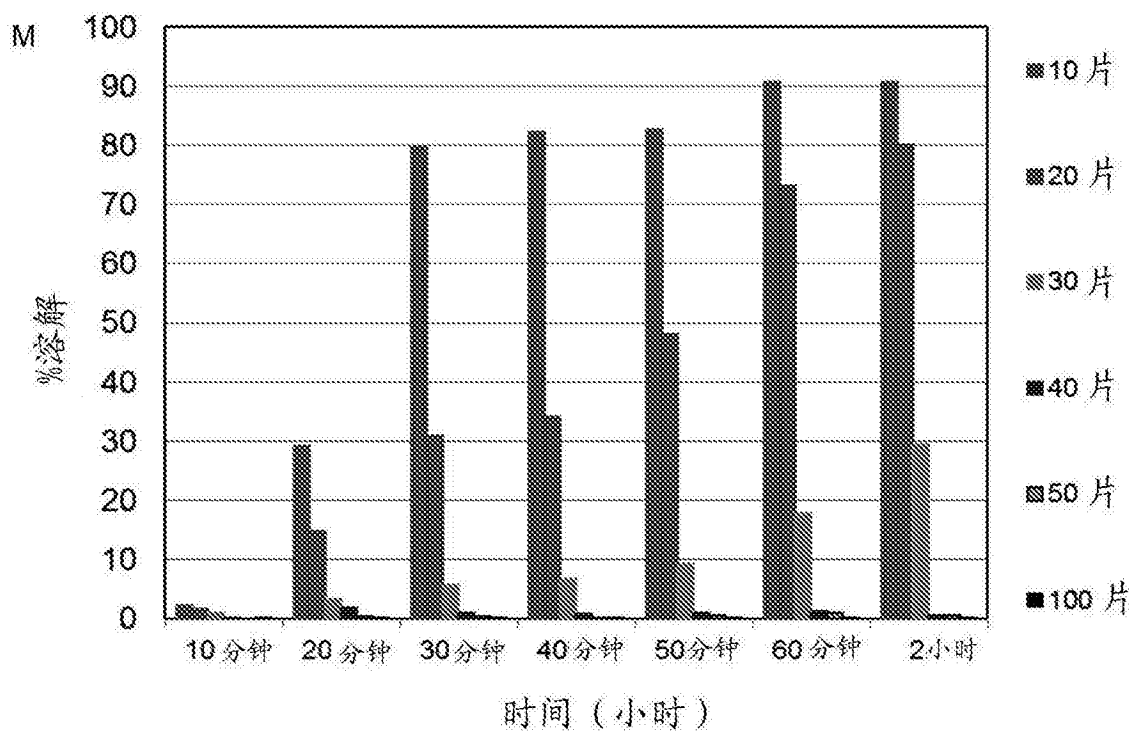
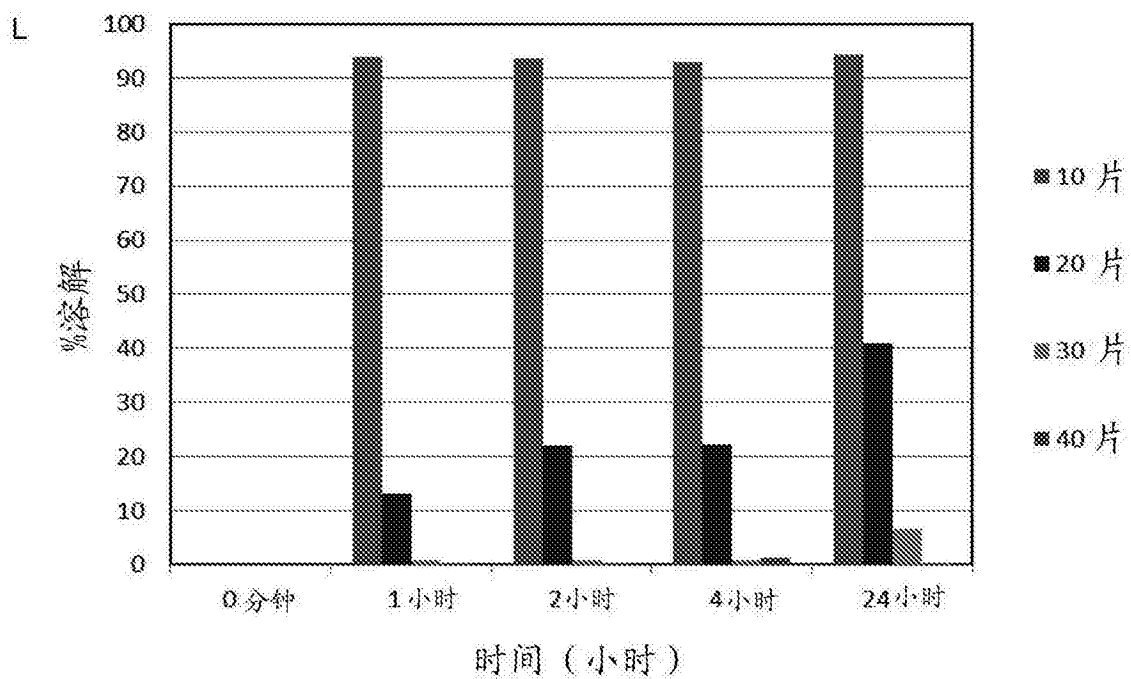


图15L-M

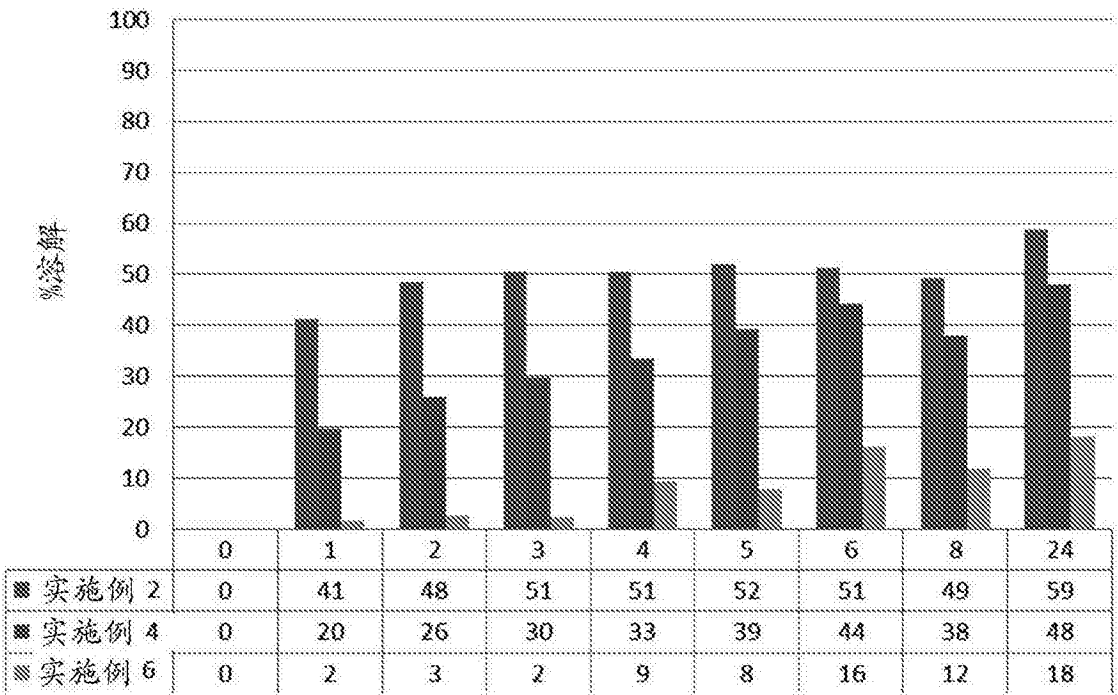


图16A

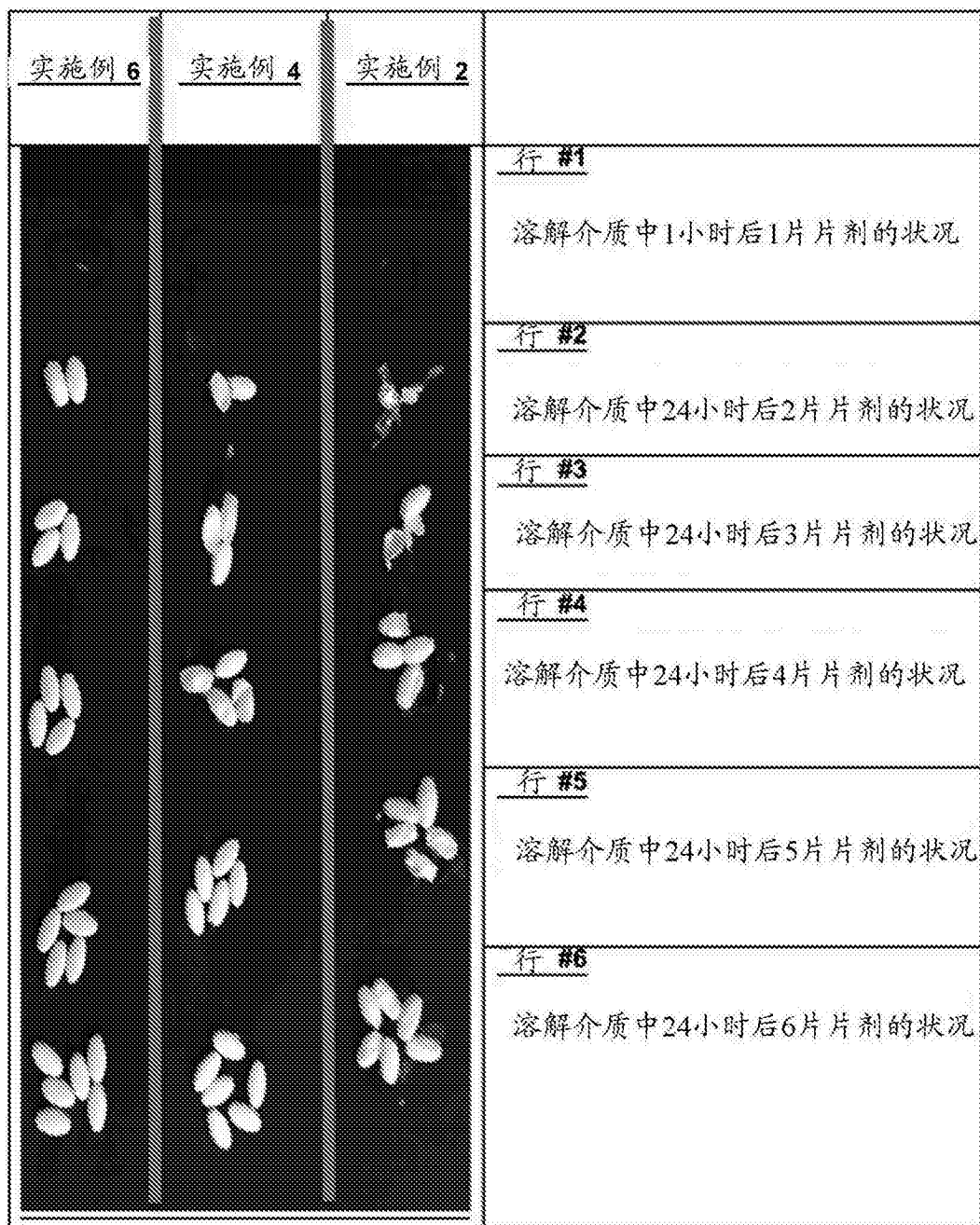


图16B

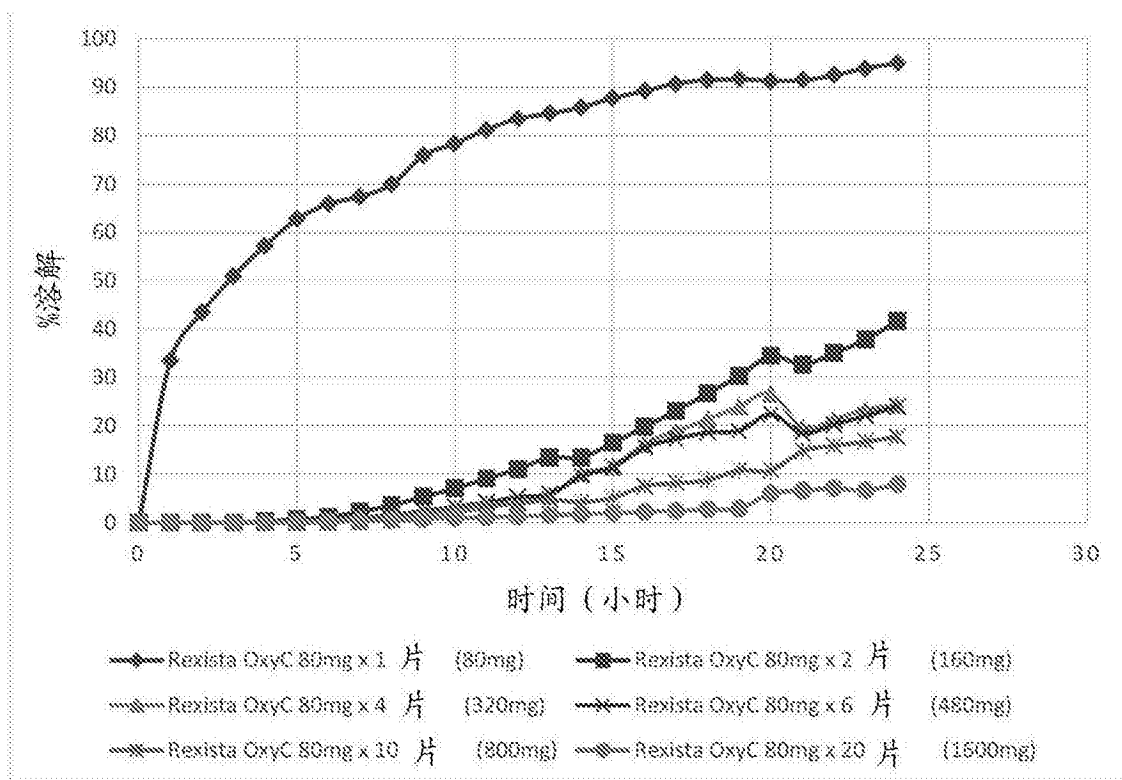


图17

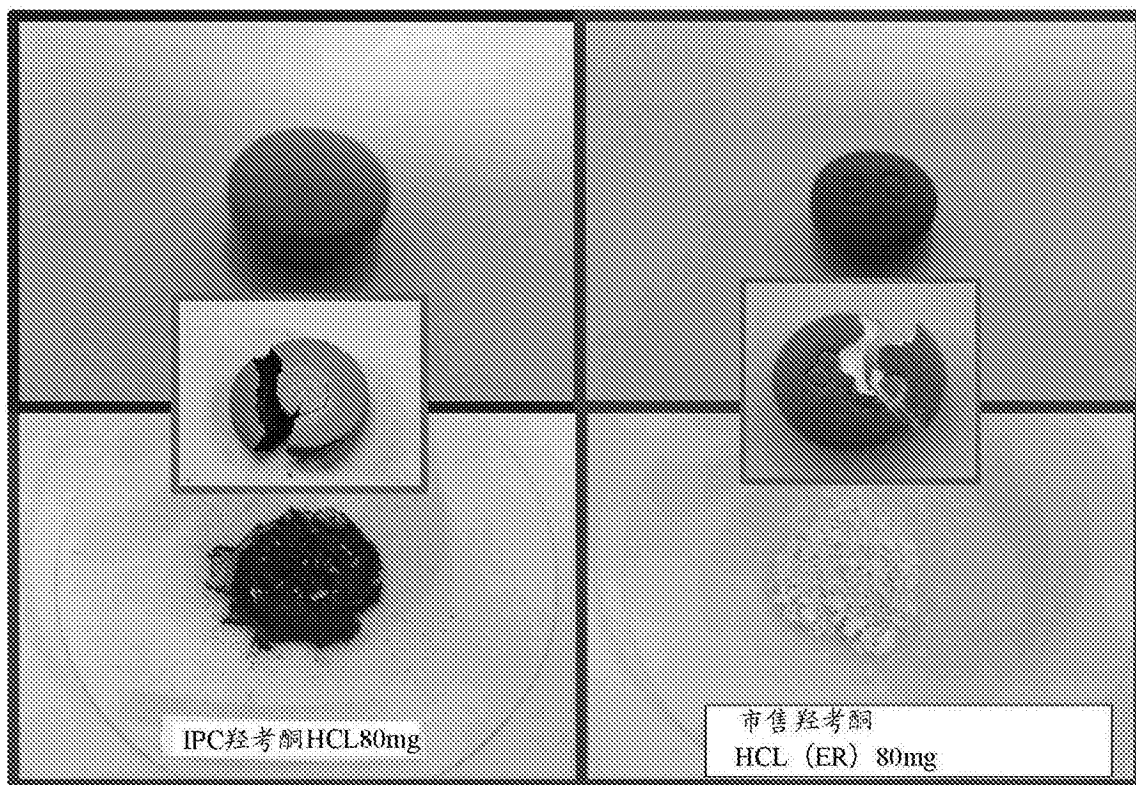


图18

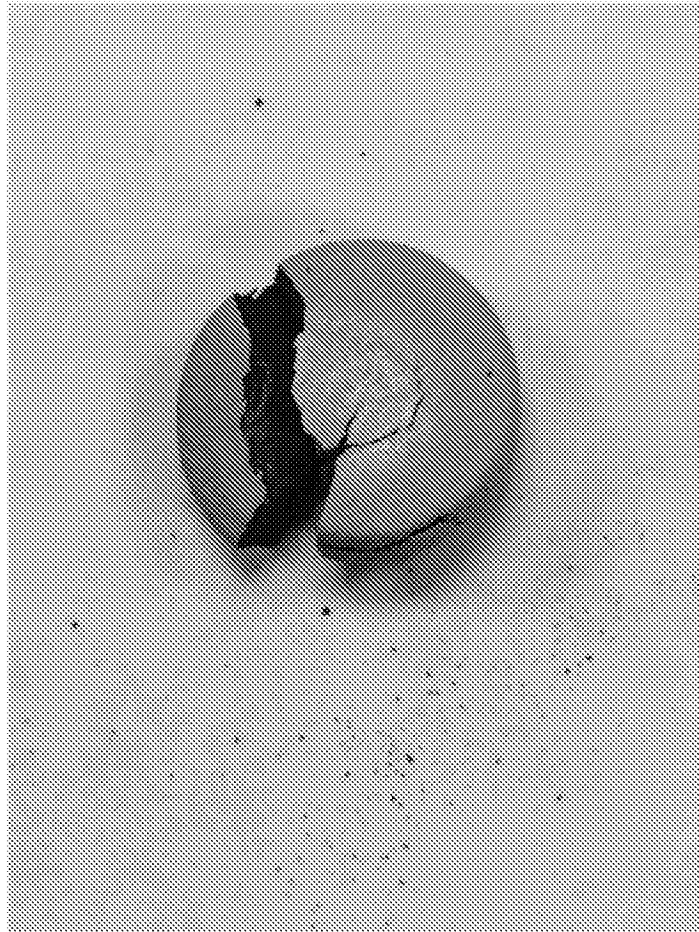


图19

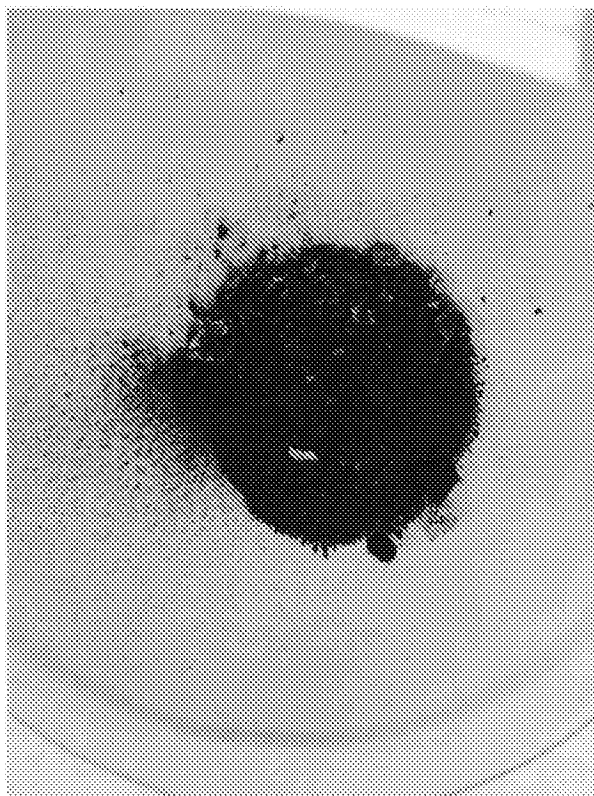


图20

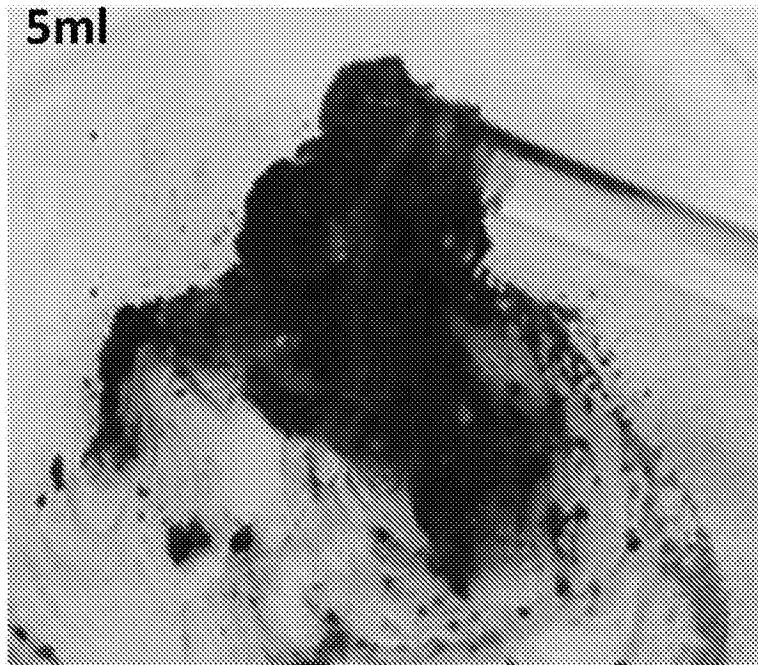


图21

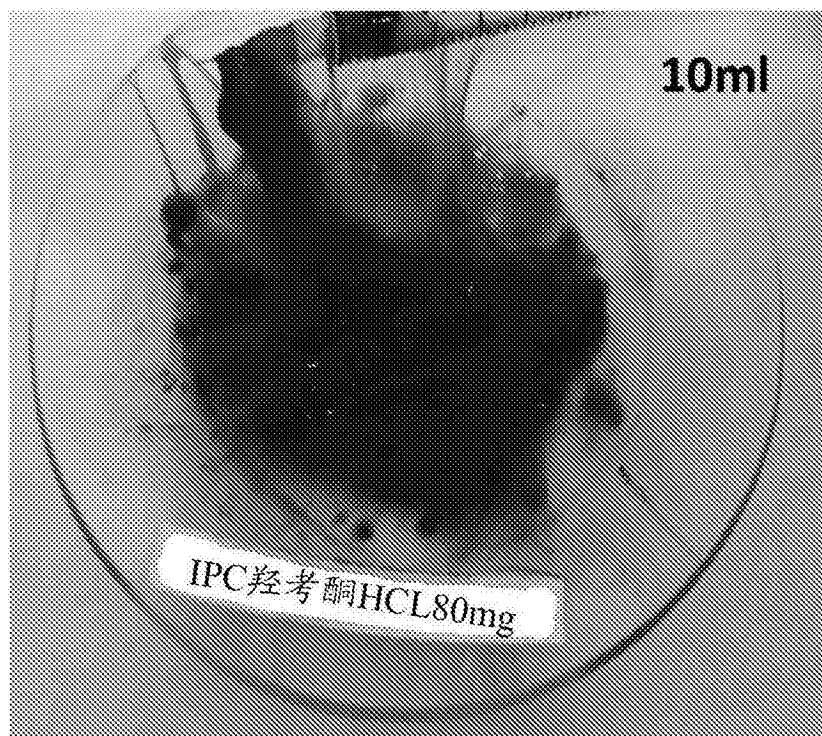


图22

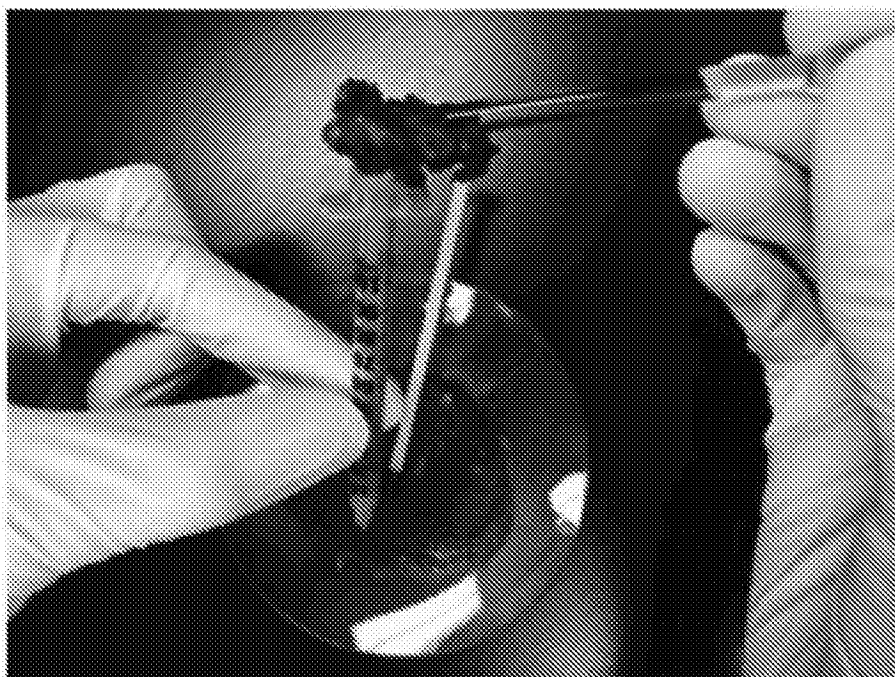


图23

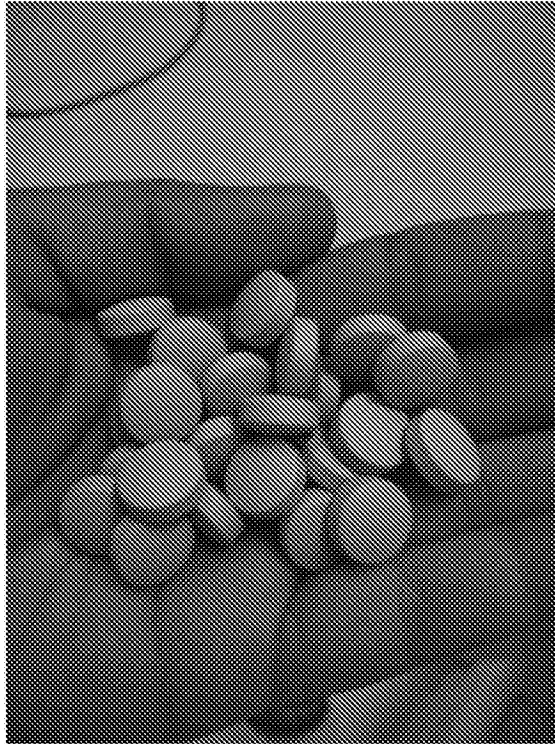


图24



图25



图26

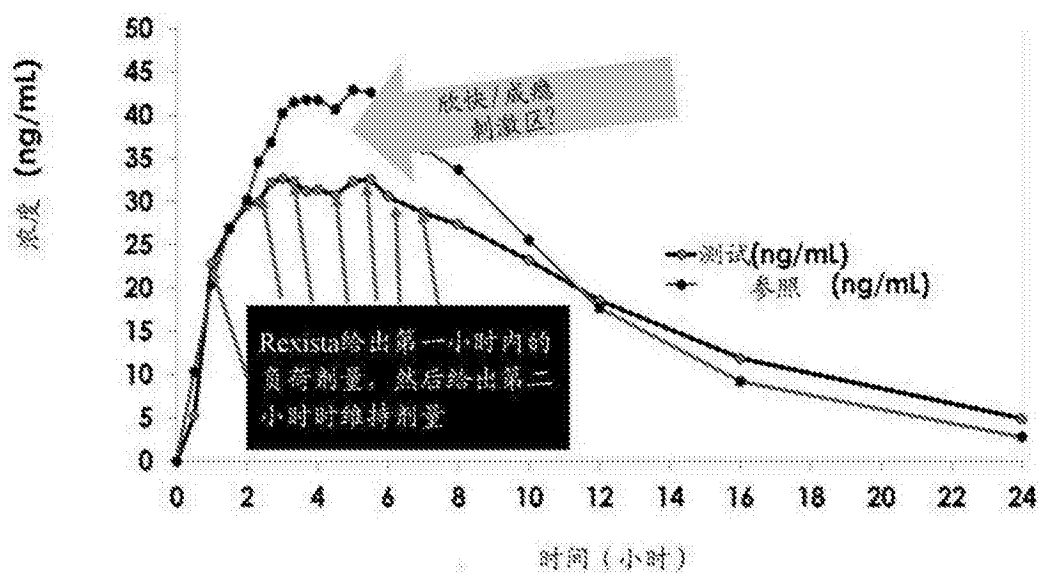


图27

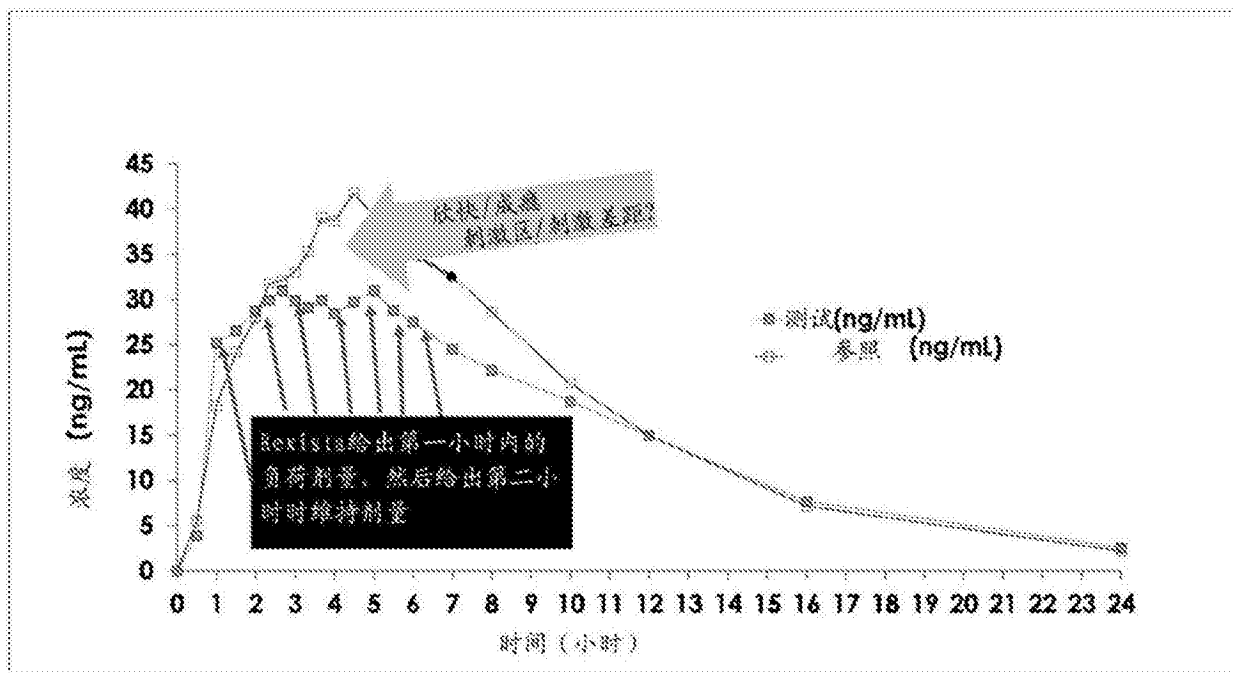


图28

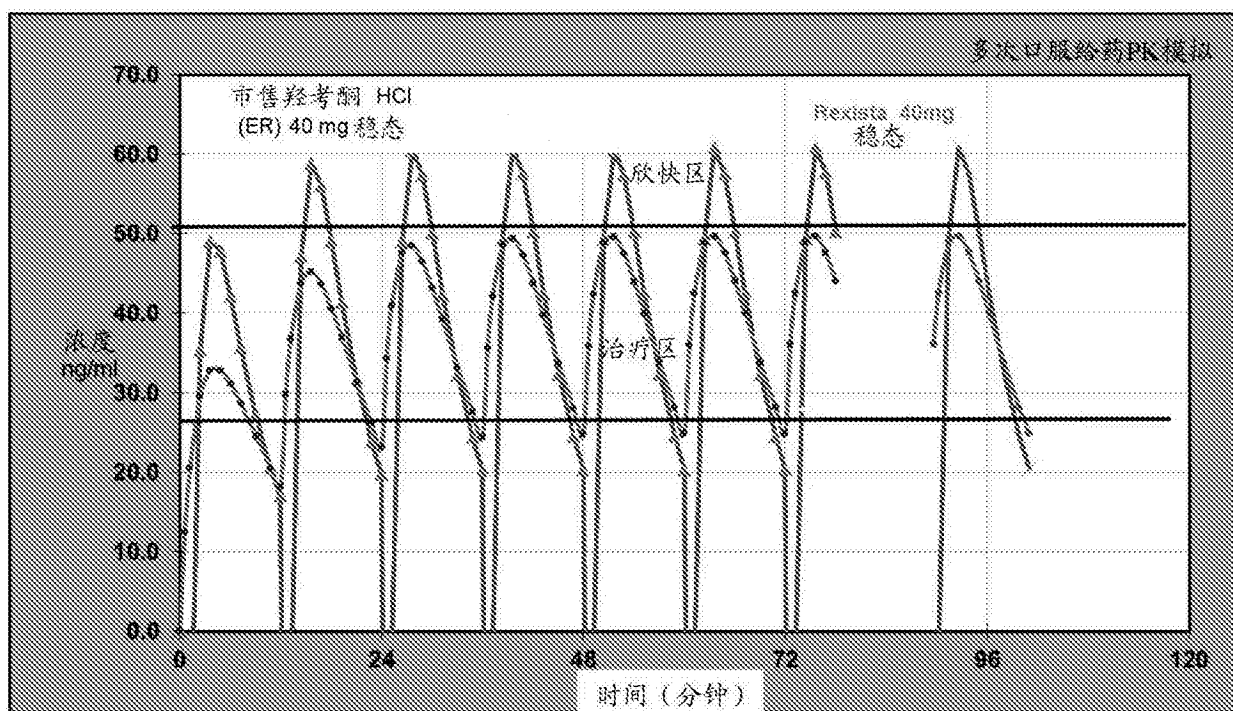


图29

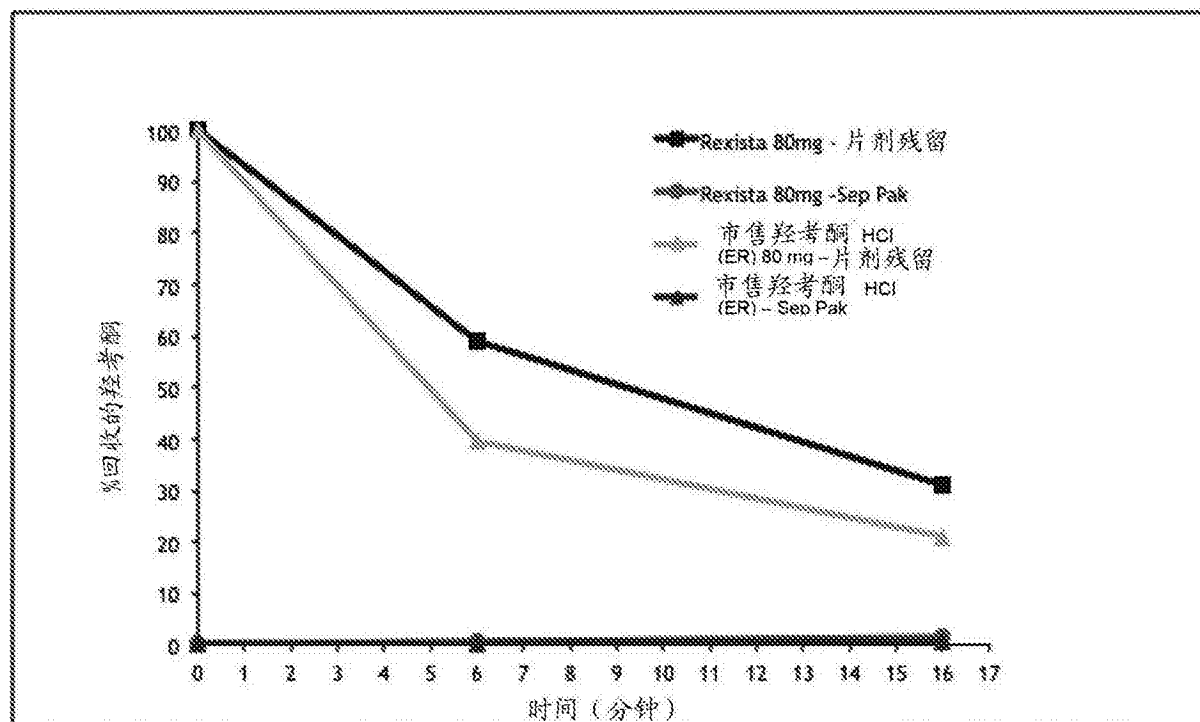


图30

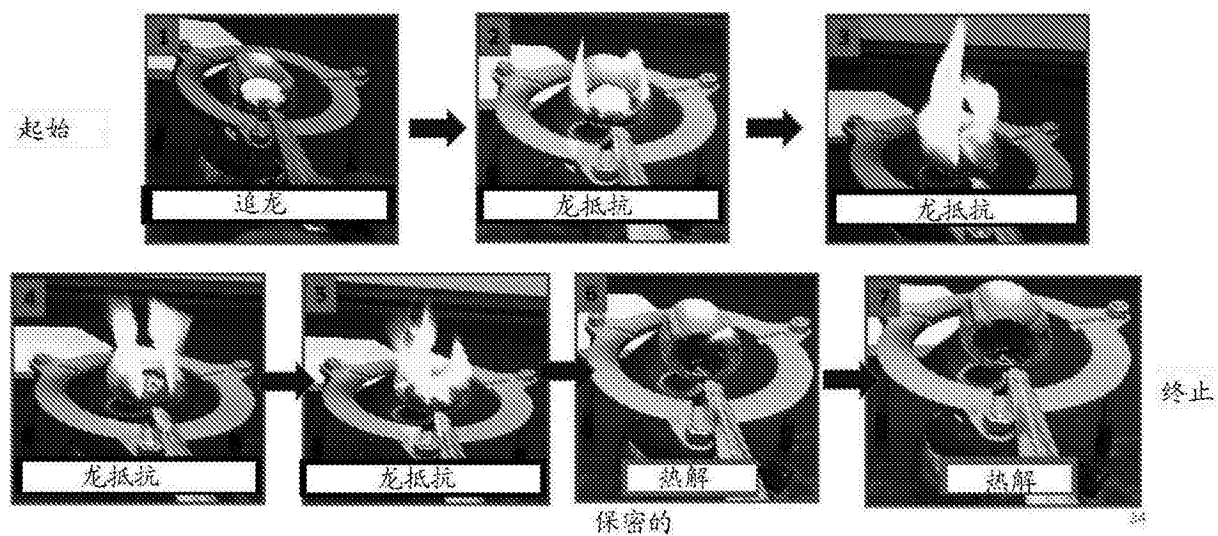


图31