



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101797221 B

(45) 授权公告日 2013.06.12

(21) 申请号 201010144663.2

(22) 申请日 2003.12.15

(30) 优先权数据

60/433,116 2002.12.13 US

60/517,464 2003.11.04 US

(62) 分案原申请数据

200380109713.1 2003.12.15

(73) 专利权人 杜雷科特公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 苏·伊尔·于姆 格兰特·舍恩哈德

亚瑟·J·蒂普顿 约翰·W·吉布森

约翰·C·米德尔顿

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

(56) 对比文件

CN 1299290 A, 2001.06.13, 说明书第9页第19-24行, 第10页第10行-第11页第15行, 第14页第17-21行, 第33页第6-10行实施例18.

WO 91/07950 A1, 1991.06.13, 全文.

US 5266331 A, 1993.11.30, 全文.

审查员 师晓荣

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书20页 附图6页

(54) 发明名称

包含高粘度液体载体材料的口服递药系统

(57) 摘要

本发明公开了适于施用药物化合物和组合物的剂型和递药装置, 所述施用包括化合物的口服给药。

1. 一种口服剂型,该口服剂型包含制剂,所述制剂包含 20 重量%至 90 重量%的乙酸异丁酸蔗糖酯、0.01 重量%至 75 重量%的网络形成物、0.01 重量%至 75 重量%的流变改进剂、0.01 重量%至 75 重量%的溶剂和药物;所述网络形成物选自乙酸丁酸纤维素、糖聚合物、水凝胶、以及颗粒组成的组,所述颗粒选自二氧化硅颗粒、离子交换树脂颗粒和纤维玻璃颗粒,所述网络形成物能在水性环境中通过缔合、排列或凝结而形成三维网络;所述流变改进剂选自肉豆蔻酸异丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、油酸乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和苯甲酸苄酯组成的组;所述溶剂选自醇、有机酸、有机酸酯以及含有醇残基和有机酸残基的化合物。

2. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述流变改进剂是肉豆蔻酸异丙酯。

3. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述乙酸异丁酸蔗糖酯的含量为 30 重量%至 90 重量%。

4. 如权利要求中 1~3 中任一项所述的剂型,其中,所述网络形成物选自糖聚合物。

5. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述网络形成物为乙酸丁酸纤维素。

6. 如权利要求 5 所述的剂型,其中,所述流变改进剂是肉豆蔻酸异丙酯。

7. 如权利要求 5 所述的剂型,其中,所述网络形成物具有丁酰基、乙酰基和羟基,并且丁酰基含量为 17%至 38%,乙酰基含量为 13%至 30%,羟基含量为 0.8%至 1.7%。

8. 如权利要求 5 所述的剂型,其中,所述网络形成物具有丁酰基、乙酰基和羟基,并且丁酰基含量为 36%至 38%,乙酰基含量为 13.5%至 14.5%,羟基含量为 1.3%至 1.7%。

9. 如权利要求 5 所述的剂型,其中,所述网络形成物具有的丁酰基含量为 36%,乙酰基含量为 15.5%,羟基含量为 0.8%。

10. 如权利要求 9 所述的剂型,其中,所述流变改进剂是肉豆蔻酸异丙酯。

11. 如权利要求 2、6 或 10 所述的剂型,其中,所述溶剂是三乙酸甘油酯。

12. 如权利要求 11 所述的剂型,其中,所述药物为阿片样物质。

13. 如权利要求 12 所述的剂型,其中,所述药物为羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮或氢吗啡酮。

14. 如权利要求 12 所述的剂型,其中,所述药物为羟考酮。

15. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述网络形成物的含量低于 20 重量%。

16. 如权利要求 15 所述的剂型,其中,所述网络形成物的含量为 1 重量%至 8.6 重量%。

17. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述流变改进剂是肉豆蔻酸异丙酯。

18. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述流变改进剂的含量为 0.1 重量%至 10 重量%。

19. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述溶剂的含量小于 60 重量%。

20. 如权利要求 19 所述的剂型,其中,所述溶剂的含量为 25 重量%至 48 重量%。

21. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述制剂包含稳定剂。

22. 如权利要求 21 所述的剂型,其中,所述稳定剂为抗氧化剂。

23. 如权利要求 1 所述的剂型,其中,所述药物为阿片样物质、中枢神经系统抑制剂或兴奋剂。

24. 如权利要求 23 所述的剂型,其中,所述药物是

(a) 阿片样物质,其选自吗啡、美沙酮、埃托啡、左啡诺、芬太尼、舒芬太尼、DAMGO、布托啡诺、丁丙诺啡、纳洛酮、纳曲酮、二丙诺啡、 $\beta$ -funaltrexamine、纳洛酮嗪、纳洛芬、

喷他佐辛、纳布啡、纳洛酮苯甲酰胺、布马佐辛、乙基酮环佐辛、U50488、U69593、螺朵林、nor-binaltorphimine、纳曲呋啉、DPDPE、[D-Ala<sup>2</sup>, Glu<sup>4</sup>]  $\delta$  啡肽、DSLET、甲硫氨酸-脑啡肽、亮氨酸-脑啡肽、 $\beta$ -内啡肽、强啡肽 A、强啡肽 B、 $\alpha$ -新内啡肽、海洛因、氢吗啡酮、羟吗啡酮、左洛啡烷、可待因、氢可酮、羟考酮和纳美芬；

(b) 中枢神经系统抑制剂，其选自巴比妥酸盐和苯并二氮卓；或

(c) 兴奋剂，其选自右旋安非他命和哌甲酯。

25. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述药物为阿片样物质。

26. 如权利要求 25 所述的剂型，其中，所述药物为羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮或氢吗啡酮。

27. 如权利要求 25 所述的剂型，其中，所述药物为羟考酮。

28. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述药物选自免疫抑制剂、抗感染剂、麻醉剂、化学治疗剂、类固醇、磺胺类药物、脱敏剂、疫苗、抗增殖剂、抗组胺剂、减充血剂、抗凝血剂、非甾族抗炎化合物、抗精神病药、缩瞳剂和抗胆碱酯酶剂、副交感神经阻断剂、交感神经阻断剂、安定药、体液剂、退热剂、解痉药、止恶心药、心脏作用药、以及天然与合成的生物活性肽和蛋白质。

29. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述药物选自抗氧化剂、促黑素肽和甾族抗炎化合物。

30. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述药物选自抗病毒剂和抗真菌剂。

31. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述药物选自抗疟剂。

32. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述药物是类视色素。

33. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述制剂被装在胶囊内。

34. 如权利要求 33 所述的剂型，其中，所述胶囊为明胶胶囊。

35. 如权利要求 1 所述的剂型，其中，所述剂型持续递送药物超过 20 小时。

36. 如权利要求 1 所述的剂型，所述剂型包含制剂，所述制剂包含乙酸异丁酸蔗糖酯、乙酸丁酸纤维素、肉豆蔻酸异丙酯、三乙酸甘油酯和阿片样物质。

37. 一种口服剂型，所述剂型包含制剂，所述制剂包含药物、20 重量%至 90 重量%的乙酸异丁酸蔗糖酯、0.01 重量%至 75 重量%的网络形成物、0.01 重量%至 75 重量%的流变改进剂和 0.01 重量%至 75 重量%的溶剂，所述网络形成物选自乙酸丁酸纤维素、糖聚合物、水凝胶、以及颗粒组成的组，所述颗粒选自二氧化硅颗粒、离子交换树脂颗粒和纤维玻璃颗粒；所述流变改进剂选自肉豆蔻酸异丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、油酸乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和苯甲酸苄酯组成的组；所述溶剂选自醇、有机酸、有机酸酯以及含有醇残基和有机酸残基的化合物；

其中所述制剂有效降低利用溶剂提取所述药物时的提取率，同时使所述药物在施用时具有所需的释放动力学。

38. 一种口服剂型，所述剂型包含制剂，所述制剂包含 20 重量%至 90 重量%的乙酸异丁酸蔗糖酯、0.01 重量%至 75 重量%的乙酸丁酸纤维素、0.01 重量%至 75 重量%的溶剂、0.01 重量%至 75 重量%的流变改进剂和药物，所述溶剂选自醇、有机酸、有机酸酯以及含有醇残基和有机酸残基的化合物；所述流变改进剂选自肉豆蔻酸异丙酯、辛酸/癸酸甘油三酯、油酸乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和苯甲酸苄酯组成的组。

39. 如权利要求 37 或 38 所述的剂型,其中,所述流变改进剂是肉豆蔻酸异丙酯。
40. 如权利要求 39 所述的剂型,其中,所述溶剂是三乙酸甘油酯。
41. 如权利要求 40 所述的剂型,其中,所述药物为阿片样物质。
42. 如权利要求 41 所述的剂型,其中,所述药物为羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮或氢吗啡酮。
43. 如权利要求 41 所述的剂型,其中,所述药物为羟考酮。
44. 一种递药装置,所述装置包含前述权利要求中任一项所述的制剂。
45. 组合物在制备用于对受试对象口服施用的口服剂型的药物中的应用,所述组合物包含 20 重量%至 90 重量%的乙酸异丁酸蔗糖酯、0.01 重量%至 75 重量%的乙酸丁酸纤维素、0.01 重量%至 75 重量%的溶剂、0.01 重量%至 75 重量%的流变改进剂和药物,所述溶剂选自醇、有机酸、有机酸酯以及含有醇残基和有机酸残基的化合物;所述流变改进剂选自肉豆蔻酸异丙酯、辛酸 / 癸酸甘油三酯、油酸乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和苯甲酸苄酯组成的组。
46. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述溶剂选自自由乳酸乙酯、三乙酸甘油酯、二甲基亚砜、碳酸丙二酯、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、苄醇、四氢呋喃聚乙二醇醚、 $\alpha$ -生育酚、Miglyol 810、异丙醇、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇 400、柠檬酸三乙酯和苯甲酸苄酯组成的组。
47. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述溶剂为三乙酸甘油酯。
48. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述乙酸丁酸纤维素具有丁酰基、乙酰基和羟基,并且丁酰基含量为 17%至 38%,乙酰基含量为 13%至 30%,羟基含量为 0.8%至 1.7%。
49. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述乙酸丁酸纤维素具有丁酰基、乙酰基和羟基,并且丁酰基含量为 36%至 38%,乙酰基含量为 13.5%至 14.5%,羟基含量为 1.3%至 1.7%。
50. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述乙酸丁酸纤维素具有的丁酰基含量为 36%,乙酰基含量为 15.5%,羟基含量为 0.8%。
51. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述流变改进剂是肉豆蔻酸异丙酯。
52. 如权利要求 51 所述的应用,其中,所述溶剂为三乙酸甘油酯。
53. 如权利要求 45 或 52 所述的应用,其中,所述药物为用于治疗疼痛的阿片样物质。
54. 如权利要求 53 所述的应用,其中,所述药物为羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮或氢吗啡酮。
55. 如权利要求 53 所述的应用,其中,所述药物为羟考酮。
56. 如权利要求 45 所述的应用,其中,所述溶剂选自自由乳酸乙酯、三乙酸甘油酯、二甲基亚砜、碳酸丙二酯、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、苄醇、四氢呋喃聚乙二醇醚、 $\alpha$ -生育酚、异丙醇、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇 400、柠檬酸三乙酯和苯甲酸苄酯组成的组。

## 包含高粘度液体载体材料的口服递药系统

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的国际申请号为 PCT/US2003/040156,中国国家申请号为 200380109713.1,申请日为 2003 年 12 月 15 日,发明名称为“包含高粘度液体载体材料的口服递药系统”。

[0002] 本申请要求以 2002 年 12 月 13 日提交的美国临时申请 No. 60/433,116 和 2003 年 11 月 4 日提交的美国临时申请 No. 60/517,464 为优先权。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及包含药物制剂的剂型。更具体地说,本发明涉及包含高粘度液体载体材料 (HVLCM) 的制剂以及所述制剂在药物递送中的应用。

### 背景技术

[0004] 用于药品的药物递送(包括口服递药)的技术和组合物是人们所熟知的。例如,抗组胺剂、减充血剂和抗酸剂通常都以固体片剂形式进行递药。多年来已经以片剂形式口服递送止痛剂,例如水杨酸、吗啡、Dermerol™(哌替啶)、可待因和 Percocet™(羟考酮)。控释和缓释药物组合物也已经市售多年,例如 Contac 400 Time Capsule™(盐酸苯丙醇胺和马来酸氯苯那敏)、抗精神病药、褪黑激素制剂能在几个小时内持续释放活性剂。在控释制剂中,止痛剂尤其受到关注。止痛剂的常用控释制剂包括 OxyContin®(羟考酮,名为奥施康定)、MS Contin™(吗啡)、CSContin™(可待因)。

[0005] 药物递送制剂尤其是用于口服递送的制剂正面临一些难题。其中之一是,需要制备这样一种口服控释剂型,该剂型在穿过胃肠道的大约 8 小时期间能提供相对稳定的药物剂量。缓释通常是通过给片剂包覆可延缓释放的包衣而完成,或者通过将片剂配制成较慢地崩解而缓慢释放药物的形式而达到缓释目的。然而,一旦片剂被摄入体内,随着它通过食道、胃、十二指肠、空肠、回肠、大肠和结肠,该片剂将受到相当大的机械应力和化学应力,由此在保持药物制剂的控释性方面提供了极大的难题。酸、酶和蠕动都能引起片剂的分裂,从而导致片剂内部暴露而使片剂材料的表面积增大。这将使药物的递送速率增大或者对药物剂型的控释性质产生负面影响。

[0006] 另一个难题是需要制备包括口服剂型的一种剂型,该剂型应能减少药物滥用的可能性。特别是阿片样物质、中枢神经系统 (CNS) 抑制剂和兴奋剂经常被滥用。根据国家药物滥用研究所 (NIDA) 1999 年的研究,估计有四百万人(约为 12 岁及 12 岁以上人口的 2%)(在该项研究进行时)正在以“非药用目的”使用处方药。其中,260 万人滥用解热镇痛药 (painrelievers),130 万人滥用镇静剂和安定药,90 万人滥用兴奋剂。

[0007] 尽管有很多处方药可能会被滥用,最常见的被滥用药物种类有:(1) 阿片样物质:经常在处方上被用于治疗疼痛,(2) 中枢神经系统抑制剂:用于治疗焦虑症和失眠,以及(3) 兴奋剂:在处方中用于治疗发作性睡病和注意缺陷/多动障碍。

[0008] 阿片样物质是一类有效的麻醉药,其包括例如吗啡、可待因、羟考酮、芬太尼以及相关药物。吗啡常被用于缓解剧痛。可待因用于轻微的疼痛。处方用缓解疼痛的阿片

样物质的其它实例包括羟考酮（如OxyContin®:该药物的口服控释剂型）；丙氧芬（如Darvon™）；氢可酮（如Vicodin™）；氢吗啡酮（如Dilaudid™）；以及哌替啶（如Demerol™）。除了能缓解疼痛，阿片样物质还可产生欣快感，当大剂量服用时，还能引起致命性的严重呼吸道抑制。

[0009] 中枢神经系统抑制剂通过增加 GABA ( $\gamma$ -氨基丁酸) 活性而使正常脑功能变得迟钝，因此产生催眠或镇定作用。使用较高剂量时，一些中枢神经系统抑制剂能成为全身麻醉药，而且剂量极高时会引起呼吸衰竭和死亡。中枢神经系统抑制剂经常被滥用，并且中枢神经系统抑制剂的滥用经常与如酒精或可卡因等其它物质或药物的滥用一同发生。每年都会发生许多起由这种药物滥用而导致的死亡。根据中枢神经系统抑制剂的化学与药理学，可将它们分为两类：(1) 巴比妥酸盐类，如甲苯比妥（如Mebaral™）和戊巴比妥钠（如Nembutal™），这类药可用于治疗焦虑症、紧张和睡眠障碍。(2) 苯并二氮卓类，如安定（如Valium™）、盐酸氯氮卓（如Librium™）和阿普唑仑（如Xanax™），这类药可用于处方中治疗焦虑症、急性应激反应和惊恐发作。如三唑仑（如Halcion™）以及艾司唑仑（如ProSom™）等苯并二氮杂卓类具有更多的镇静作用，因而可在处方中用于对睡眠障碍进行短期治疗。

[0010] 兴奋剂是一类增强脑活动的药物：它们能引起警惕性、注意力和能量的增加，并伴随有血压升高、心率加快和呼吸加速。兴奋剂在处方中经常被用于治疗发作性睡病、注意缺陷多动障碍 (ADHD) 和抑郁症。兴奋剂还可用于肥胖症的短期治疗以及用于哮喘病患者。

[0011] 如右旋安非他命 (Dexedrine™) 和哌甲酯 (Ritalin™) 等兴奋剂具有与被称作单胺的重要脑神经递质相似的化学结构，所述单胺包括去甲肾上腺素和多巴胺。兴奋剂增加了脑中和体内这类化学物质的水平。因此其能升高血压、加快心率、收缩血管、升高血糖以及扩张呼吸系统通道。而且，多巴胺的增加与伴随着这些药物的使用而产生的欣快感相关。摄入高剂量的兴奋剂能导致心率不齐、危险性高体温和 / 或心血管衰竭或致命性癫痫发作的可能性。在短期内反复摄入高剂量的某些兴奋剂时，可能会在一些个体中产生敌意或偏执狂的情绪。

[0012] 当兴奋剂与抗抑郁药或含减充血剂的非处方感冒药相混合时，就会产生常见而又非常危险的药物鸡尾酒式效应。抗抑郁药可增强兴奋剂的作用，兴奋剂与减充血剂联合使用会导致血压升高到危险的程度或导致心率不齐，在极端的情况下甚至会致命。

[0013] 固体剂型特别易于被滥用。例如，可将用于口服递药的片剂碾为粉末。吸毒者和滥用者将这些片剂碾碎以便经鼻腔吸入该药物。吸毒者还将这些片剂碾碎，以便利用酒精或水提取药物而得到浓缩的可注射药物溶液。用这种方法施用各种被滥用的药物能使血流中的药物达到急速的高剂量，由此使用者会获得欣快感。对于各种药物，这些用于药物滥用的公知技术已经使用了很多年。

[0014] 一般通过碾碎（用于经鼻腔吸入）和 / 或用酒精或水提取（用于静脉注射）而滥用的高成瘾性药物的一个特别重要的实例是羟考酮。羟考酮是高效的止痛剂，市售的为片剂（Oxycontin®, Purdue Pharmaceuticals），并制成每片剂量为 10mg、20mg、40mg、80mg 和 160mg。Oxycontin®片剂配制成长效片剂（释放约 12 个小时），当然，当片剂被粉碎和碾碎后，其控释性能就被完全破坏了。据称Oxycontin®的滥用至今已造成全国范围内至少 120 起死亡案例 (<http://www.stopoxycontinaddiction.com/oxycontin-addiction.htm>)。5mg 的Oxycontin®所含活性成分（羟考酮）之多已与一片Percocet™相当。因此，

通过咀嚼 / 喷鼻摄入粉碎的 40mg Oxycontin® 相当于一次摄入 8 片 Percocet™; 而摄入 80mg Oxycontin® 相当于一次摄入 16 片 Percocet™。过度剂量会导致瞳孔缩小、呼吸减缓、头昏、虚弱、癫痫发作、失去知觉、昏迷, 有时会造成死亡。

[0015] 上述问题为制药商提出了明确的需要长期探索的难题, 即, 需要制造既能顾及预期的药物释放动力学又能减少滥用的可能性的药物剂型。

### 发明内容

[0016] 本发明涉及一种包含以下制剂的剂型, 该制剂包含药物、高粘度液体载体材料、网络形成物以及选择性的流变改进剂。该制剂也可包含溶剂。另一方面, 本发明还涉及包含以下制剂的口服剂型, 该制剂含有药物, 其中, 当该制剂暴露在水性环境中时, 在该制剂内形成网络并形成外表面。本发明的制剂表现出理想的药物释放动力学和 / 或防滥用 (abusedeterrence) 特征。

[0017] 本发明涉及一种包含以下制剂的递药装置, 该制剂包含高粘度液体载体材料、网络形成物以及选择性的流变改进剂, 在某些实施方案中还包含溶剂。另一方面, 本发明涉及一种包含以下制剂的递药装置, 其中, 当所述制剂暴露在水性环境中时, 在该制剂内形成网络并形成外表面。这些装置可用于递送任何类型的生物活性化合物, 包括诸如阿片样物质、中枢神经系统抑制剂和兴奋剂等药物。在另一个实施方案中, 本发明涉及一种包含以下制剂的口服剂型, 该制剂包含高粘度液体载体材料和阿片样物质。在一个更具体的实施方案中, 所述制剂包含羟考酮、乙酸异丁酸蔗糖酯 (SAIB)、乙酸丁酸纤维素 (CAB)、肉豆蔻酸异丙酯 (IPM) 和乳酸乙酯 (EL)。

[0018] 本发明的剂型和递药装置的一个特别优点在于, 在一个特别实施方案中, 它提供了包含以下制剂的口服剂型, 所述制剂含有药物, 该制剂包含一种或多种高粘度液体载体材料、网络形成物、流变改进剂和溶剂, 上述物质的含量能有效降低如用水、乙醇或其他溶剂提取药物时的提取率, 而且能同时提供所需的药物释放动力学。提取率的降低有助于阻止药物滥用和减小转移的可能性。

### 附图说明

[0019] 图 1 ~ 图 4 和图 11 是表示由防滥用的研究得到的代表性结果的曲线图。这些图的单位是累积释放的相对百分率与时间 (分钟)。

[0020] 图 5 是由犬的药代动力学研究得到的曲线图, 该曲线图表示以血药浓度 (ng/ml (纳克 / 毫升)) 对时间 (小时) 作得的图, 该图用于对三种含有羟考酮的乙酸异丁酸蔗糖酯 (SAIB) 软明胶胶囊制剂 (A、B 和 C) 与 Oxycontin® 片剂进行比较。

[0021] 图 6 是乙酸异丁酸蔗糖酯的化学结构示意图, 该分子呈疏水性, 其为被完全酯化的蔗糖衍生物, 额定的比率为六个异丁酸酯比两个乙酸酯。

[0022] 图 7 为表示药物在模拟的胃肠道环境中的代表性溶出结果的曲线图 (累积释放百分率 (%) 相对于时间)。

[0023] 图 8 为将 100% 的乙酸异丁酸蔗糖酯制剂在  $-80^{\circ}\text{C}$  ( $-112^{\circ}\text{F}$ ) 中暴露 8 个小时后用锤子粉碎的代表性照片。注意仍保留着控释基质结构。

[0024] 图 9 为将含有乙酸异丁酸蔗糖酯和溶剂的制剂在  $-80^{\circ}\text{C}$  ( $-112^{\circ}\text{F}$ ) 中暴露 8 个小

时后并用锤子粉碎的代表性照片。

[0025] 图 10 为包含在软明胶胶囊中并含有 9mg 药物的本发明制剂 (PTI-821, 其中 SAIB : EL : IPM : CAB = 67 : 26 : 3 : 4) 的代表性照片, 所述照片为该制剂在  $-80^{\circ}\text{C}$  ( $-112^{\circ}\text{F}$ ) 中暴露 8 个小时后经锤子粉碎而得到的照片。

### 具体实施方式

[0026] 本发明公开内容全文使用的缩写如下:

[0027] HVLCM : 高粘度液体载体材料

[0028] SAIB : 乙酸异丁酸蔗糖酯

[0029] EL : 乳酸乙酯

[0030] IM (或 IPM) : 肉豆蔻酸异丙酯

[0031] CAB : 乙酸丁酸纤维素

[0032] OC (或 OXY) : 羟考酮游离碱或盐

[0033] 化合物的衍生物是指其结构以原始化合物的结构为基础的任何分子。衍生物可以具有被取代的取代基, 或具有被加入的附加基团或脱除了一些基团, 但它实质上与所述原始化合物共有相同的核心结构。化合物的衍生物包括例如这些化合物的游离碱、盐和水合物。

[0034] 递药装置是指用于保持或容纳药物并释放药物的装置, 其中, 当将递药装置施用于患者尤其是人患者后, 所述药物从该递药装置释放至患者内。用于保持或容纳药物的装置可以是各种类型的容纳装置, 其包括注射装置 (泵等) 和可摄取装置, 所述可摄取装置包括片、丸、胶囊或制剂。《药物控释大全》(Encyclopedia of Controlled Drug Delivery (1999), Edith Mathiowitz (编), John Wiley & Sons, Inc.) 中描述了很多递药装置。

[0035] 药物是指设计用于诊断、医治、缓解、治疗或预防任何疾病、紊乱或症状的物质或旨在影响身体的结构或功能的除食品以外的物质。药物可包括具生物活性或用于改变动物生理学的任何有益的试剂或物质。剂型是指药物和递药装置。

[0036] 制剂是指一种或多种成分或化合物。例如, 药物制剂是与可药用的赋形剂、添加剂、溶剂、载体和其他材料结合在一起的任何药物。

[0037] 高粘度液体载体材料 (HVLCM) 是指  $37^{\circ}\text{C}$  时的粘度为至少 5,000cP (厘泊) 的非聚合的非水溶性液体, 该液体在环境条件下或生理条件下完全不会结晶。高粘度液体载体材料可以是糖类物质, 并可以包括与一种或多种羧酸化学结合的一种或多种环式糖, 如乙酸异丁酸蔗糖酯 (SAIB)。高粘度液体载体材料还包括非聚合的酯或一种或多种羧酸的混合酯, 该酯在  $37^{\circ}\text{C}$  时的粘度为至少 5,000cP, 该酯在环境条件下或生理条件下完全不会结晶, 其中, 所述的酯包含醇部分 (如甘油)。这样的酯可以包含例如约 2 个至约 20 个含氧酸 (hydroxy acid) 部分。本发明的递药系统所使用的各种高粘度液体载体材料在美国专利第 5747058 号、第 5968542 号和第 6413536 号中有描述, 这些专利引入本申请作为参考。本发明可利用这些专利中描述的任何高粘度液体载体材料, 但本发明决不局限于这些具体描述的化合物。

[0038] 流变改进剂是指既含疏水性部分又含亲水性部分的物质。在本发明使用的流变改

进剂中,辛醇-水分配系数的对数值通常在约-7至+15之间,优选在-5至+10之间,更优选在-1至+7之间。流变学是指液体变形和/或流动的性质,流变改进剂用于改进液体制剂的粘度和流动性。流变改进剂包括例如辛酸/癸酸甘油三酯(Migliol 810)、肉豆蔻酸异丙酯(IM或IPM)、油酸乙酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和苯甲酸苄酯。

[0039] 网络形成物是指当掺入液体介质(如高粘度液体载体材料)时能形成网络结构的化合物。网络形成物可被加入到液体制剂(如高粘度液体载体材料)中,从而使得一旦该制剂暴露在水性环境下,这些网络形成物就能在该制剂中形成三维网络。网络形成物包括例如乙酸丁酸纤维素、糖聚合物、糖聚合物和其他聚合物的有机酸、水凝胶以及诸如二氧化硅、离子交换树脂和/或纤维玻璃的颗粒,这些物质能在水性环境中发生缔合、排列或凝结而形成三维网络。

[0040] 溶剂是指溶解另一物质(溶质)的任何物质。溶剂可以用在高粘度液体载体材料制剂中以便溶解诸如药物、网络形成物、流变改进剂和稳定剂等其他成分。溶剂可包括醇、有机酸及它们的衍生物、有机酸的酯以及含有醇残基和有机酸残基的化合物如乳酸乙酯(EL)或三乙酸甘油酯(triacacetine)、二甲基亚砜(DMSO)、碳酸丙二酯、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙醇、苄醇、四氢呋喃聚乙二醇醚。

[0041] 稳定剂是指用于与其他物质混合以抑制或减少这些物质的降解(如化学降解)的任何物质。典型的稳定剂的实例是抗氧化剂和/或还原剂,所述抗氧化剂能防止氧化性损坏和降解,所述抗氧化剂有例如柠檬酸钠、棕榈酸维生素C酯(ascoryl plamate)、维生素A、没食子酸丙酯。

[0042] 原位(in situ)是指模拟哺乳动物胃肠道中的条件的实验室条件(见表1)。

[0043] 安慰剂是指不含活性药物的制剂(如表1的“安慰剂溶液”)。

[0044] 需要注意的是,本文的实例只是用于举例说明,而决不是用于限制本发明的保护范围。

[0045] 本发明公开了适用于递送药物的剂型和递药装置。这些装置中的特定方案适用于药物的口服递送。所述剂型或装置包含以下的制剂,该制剂包含高粘度液体载体材料和一种或多种网络形成物以及选择性的流变改进剂和/或溶剂。具体地说,该制剂可负载有药物,当处于水性环境中时,尤其是在与哺乳动物的胃肠道环境相似的环境中,所述制剂将在一段时间内持续释放药物。尽管不希望束缚于任何理论,但是,据信,当该制剂暴露于水性环境中时,所述网络形成物使得可在制剂内形成微网络。该微网络的形成似乎是(至少部分原因是)由于网络形成物发生相转化(如在玻璃化转变温度 $T_g$ 处的变化)所致。结果将是在该剂型和胃肠道的水性环境间的界面上形成由沉积的网络形成物构成的表层或表面层,在该剂型中沉积的网络形成物形成了三维微网络。

[0046] 本发明的包含递药装置的优选剂型应当在通过胃肠道时基本上不发生乳化,而是在通过胃肠道并释放药物的同时基本上保持其完整性(可变形性和/或表面特征)。尽管不希望束缚于任何理论,但据信,该制剂在表面上和/或本体相中形成了网络。所述表面得以复原,这使得用于所需的药物释放动力学的浓度梯度在表面上得到维持。本发明人在进行大血浆药代动力学(PK)研究时观察到了这一现象,所述研究得到的结果见图5所示。该剂型存在于胃肠道中时能保持大部分自重,如理想的剂型能保持至少50%的口服时的剂型的重量。该重量百分比可以随剂型中使用的不同制剂而不同,可以是原始重量的至少60%、

70%、80%或甚至90%。

[0047] 在优选实施方案中,所述制剂包含高粘度液体载体材料以及各种添加剂和赋形剂。特定的实施方案中使用的高粘度液体载体材料通常为疏水性的非聚合的非水溶性液体,所述液体在37°C时的粘度至少为5000cP,且在环境条件或生理条件下完全不结晶。本发明使用的各种高粘度液体载体材料在美国专利号为5747058、5968542和6413536的专利、以及2000年10月26日提交的美国申请号为09/699,002和2002年12月10日提交的申请号为10/316,441的申请中有过描述,这些文献在此被全文引用作为参考。已经发现乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)是上述众多申请中尤其适宜的高粘度液体载体材料。

[0048] 本发明的剂型和递药装置可用于递送各种类型的生物活性化合物。可采用本发明进行递送的生物活性化合物的实例包括阿片样物质、中枢神经系统抑制剂和兴奋剂以及蛋白质、激素、化学治疗剂、止恶心药、抗生素、抗病毒药等药剂。尤其适用于以本发明公开的系统进行递送的一类药物是阿片样物质,其包括阿芬太尼、烯丙罗定、 $\alpha$ -普鲁丁、阿尼利定、阿扑吗啡、阿扑可待因、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、环丙奋乃静(cyclorphen)、环丙诺啡、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙多、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯(dioxyaphetyl butyrate)、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、羟甲基吗啡烷、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、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、甲基吗啡、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、羟甲芬太尼、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苄吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、福尔可定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪(propheptazine)、三甲利定、普罗法多、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲马多、替利定、纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、甲基纳曲酮、甲碘化纳洛酮(naloxone methiodide)、纳洛芬、纳洛酮嗪(naloxonazine)、萘啶酸(nalide)、纳美酮、纳布啡、二烟酸钠洛芬、纳屈吲哚(NTI)、异硫氰酸钠屈吲哚(NTII)、纳屈苯(naltriben, NTB)、nor-binaltorphimine(nor-BNI)、 $\beta$ -funaltrexamine( $\beta$ -FNA)(一种选择性的 $\mu$ 阿片受体拮抗剂)、BNTX(7-苯亚甲基纳曲酮)、cyprodime(N-环丙基甲基-4,14-二甲氧基-吗啡烷-6-酮)、ICI-174864、LY117413、MR2266、埃托啡、DAMGO(脑啡肽[D-Ala2,N-Me-Phe4,Gly-ol])、CTOP、二丙诺啡、纳洛酮苯甲酰脲、布马佐辛、乙基酮环佐辛、U50488、U69593、螺朵林、DPDPE( $\sigma$ 受体激动剂)、[D-Ala2,Glu4] $\delta$ 啡肽、DSLET( $\delta$ 受体的专一配体)、甲硫氨酸-脑啡肽、亮氨酸-脑啡肽、 $\beta$ -内啡肽、强啡肽A、强啡肽B、 $\alpha$ -新内啡肽、或具有与纳美芬、纳曲酮、丁丙诺啡、左啡诺、美普他酚、喷他佐辛、地佐辛相同的五元环主结构的阿片样物质、或上述物质的药理学有效的酯或盐。

[0049] 所述的剂型能在长时间内如若干小时内使药物持续释放。释放出足以达到有效剂量的药物的全部时间可以超过20个小时,或超过17个小时,或超过15个小时,或超过12个小时,或超过10个小时,或超过8个小时,或超过6个小时,或超过4个小时,或超过2个小时,或超过1个小时。足以提供有效剂量的药物量由该药物的治疗范围而确定,所述治疗范围由例如临床试验和本领域技术人员易于获得的信息而确定。

[0050] 所述的递药装置除载体材料(通常为高粘度液体载体材料)外还可包含多种成分。这些附加化合物的含量可为制剂总重量的约75重量%到低至0.01重量%。附加成分

可包括以下各类化合物：

[0051] 溶剂，如乳酸乙酯 (EL) 或三乙酸甘油酯、DMSO、碳酸丙二酯、NMP (N- 甲基吡咯烷酮)、乙醇、苄醇、四氢呋喃聚乙二醇醚、 $\alpha$ -生育酚、Miglyol 810、异丙醇、邻苯二甲酸二乙酯、PEG 400 (聚乙二醇 400)、柠檬酸三乙酯、苯甲酸苄酯。

[0052] 网络形成物，如乙酸丁酸纤维素 (CAB 171-15、CAB 381-2 和 CAB381-20, Eastman 化学试剂公司提供, 特性见表 2 所述)、糖聚合物、糖聚合物以及其他聚合物的有机酸、水凝胶、以及诸如二氧化硅、离子交换树脂和 / 或纤维玻璃的颗粒, 这些物质能在水性环境中通过缔合、排列或凝结而形成三维网络。其他实例包括乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、泊洛沙姆 (Pluronic)、丙烯酸树脂 (Eudragit)、卡波姆 (Carbomer)、羟丙甲基纤维素、诸如 CA 381-2 和三乙酸纤维素等乙酸纤维素、PMMA、CAB500-5。

[0053] 流变改进剂，如辛酸 / 癸酸甘油三酯 (Miglyol 810)、肉豆蔻酸异丙酯 (IM 或 IPM)、油酸乙酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和苯甲酸苄酯。

[0054] 稳定剂，如抗氧化剂和 / 或还原剂, 所述抗氧化剂例如柠檬酸钠、棕榈酸维生素 C 酯、没食子酸丙酯。其他实例包括抗坏血酸、维生素 E、亚硫酸氢钠、丁基羟基甲苯、BHA (丁化羟基茴香醚)、乙酰半胱氨酸、一硫代甘油、phenyl- $\alpha$ -nathylamine、卵磷脂、EDTA。

[0055] 为使以本发明的递药装置递送的药物的释放速率和 / 或最大剂量 (如溶解度) 得到控制, 可对上述物质以及其他附加化合物 (以下将详细讨论) 进行调整 (《药物赋形剂手册 (第三版)》(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., A. Kibbe, Am. Pharm. Assn., pub.))。

[0056] 在特定的实施方案中, 所述的口服递药装置可以配制成在特定时间内持续产生具体可控的特定的血药浓度的形式。显然, 这对于将血药浓度维持在适宜的治疗范围内是极其重要的。适宜的治疗范围将随药物的不同而变化, 但在所需时间范围内, 治疗范围可以从飞克 / 毫升直到高至微克 / 毫升。如, 本发明公开的药物剂型的单剂量可以在超过 8 个小时的时间内使血药浓度维持在 5ng/ml 以上 (见图 5, 以下将详细讨论)。在一些实施方案中, 使用单剂量所达到的血药浓度可在 10 个小时以上、12 个小时以上、14 个小时以上、16 个小时以上、18 个小时以上或 20 个小时以上达到高于 5ng/ml 的浓度。在另一些实施方案中, 使用单剂量所达到的血药浓度可在 4、8、10、12、14、16、18 或 20 个小时的期间内达到 5ng/ml 以上、10ng/ml 以上、15ng/ml 以上、20ng/ml 以上、30ng/ml 以上、40ng/ml 以上、50ng/ml 以上的浓度。

[0057] 最大血药浓度可在给药后的一段时间内达到, 所述时间为给药后 0.1 小时至约 24 小时, 或约 0.25 小时至 10 小时, 或约 0.25 小时至 8 小时, 或约 0.5 小时至 6 小时, 或约 0.5 小时至 4 小时, 或约 0.5 小时至 2 小时, 或约 0.5 小时至 1 小时。达到最大血药浓度的时间可以通过调整此处所教导的递药装置中的各种成分而进行调整。成分的改变将使制剂的粘度或其他流变学特征发生改变, 同时使药物释放速率也发生改变 (以下将详细讨论)。血药浓度随时间的衰减速率也可通过改变递药装置中的成分而得到调整。通过改变如本发明所述的成分可以得到任何所需的释放曲线。

[0058] 通过调整制剂和递药装置中的其他成分可以调节所获得的血药浓度。对于任何具体药物, 所需的血药浓度由治疗范围或治疗指数所决定。本领域技术人员很容易就能确定所需的治疗指数, 并且根据目前公开的文献, 对于某一特定药物来说, 为了达到所需释放特

征而调整不同成分应属常规试验内容。

[0059] 在特定的实施方案中,药物在释放期内的释放曲线优选近似为随时间而保持稳定,并优选该稳定状态在释放期内足以持续提供治疗剂量,而且,与标准的片剂相比时,优选突发性效应较小。如图 7 所示(详细后述),本发明的递药装置可以在至少 24 个小时期间内以近似稳定的速率持续释放药物(此例中为羟考酮)。在约 1 小时至 24 小时以上的时间段内该释放速率尤其稳定。相反,市售的片剂(OxyContin®)在最开始的 5 小时期间就释放了大部分的药物。在如图 7 所示的情况下,采用本发明的递药装置的剂型提供了长时间的体外释放,其在 24 小时内释放了不到 40% 的药物,而市售的剂型在 24 个小时期间释放了将近 100% 的药物。释放 90% 的药物所需的时间可以随制剂和其他装置成分的改变而改变,可以少至 4 小时、6 小时、8 小时、10 小时、12 小时、16 小时或 20 小时,或多至约 24 个小时。

[0060] 该剂型的药物释放速率可以随所用药物和所需剂型的不同而变化。在胃肠道的不同部位,释放速率也可有所不同,释放速率可以是在通过胃肠道的时间内(约 8 小时~ 24 小时)取得的平均值。典型的平均释放速率可以有实质性的变化。对很多药物来说,其释放速率可以在约 0.01mg/小时~ 500mg/小时、0.5mg/小时~ 250mg/小时、0.75mg/小时~ 100mg/小时、1.0mg/小时~ 100mg/小时、2.0mg/小时~ 100mg/小时、5mg/小时~ 100mg/小时、10mg/小时~ 100mg/小时、10mg/小时~ 80mg/小时、20mg/小时~ 50mg/小时或约 20mg/小时~ 40mg/小时的范围内。

[0061] 药物的给药方案可以由内科医生依据标准操作而确定。为保持足够的临床效果,如保持疼痛缓解效果,可采用每天一次或每天两次(BID)的剂量给药。

[0062] 本发明公开的剂型的一个重要优点是这些剂型具有防止药物滥用的特征和/或可降低转移的可能性。剂型和其中所包含的制剂不易被粉碎、粉化或利用乙醇或水进行提取。特别是,由于高粘度液体载体材料是粘性液体,因此含有高粘度液体载体材料的该制剂消除了为作吸入之用而被粉碎的可能性。而且,与药物片剂相比,本发明的制剂的特征还在于对使用乙醇或水的药物提取具有耐受性。

[0063] 在特定的优选实施方案中,所述递药装置由包封在包衣或胶囊内的药物制剂组成,所述包衣或胶囊优选为可生物降解的诸如胶囊或明胶胶囊("gelcap"),其中所述胶囊由下述物质构成:当该物质暴露在哺乳动物胃肠道中所存在的条件下时将进行降解或离解。胶囊和明胶胶囊在递药技术领域中被熟知,本领域技术人员能够选择用于递送具体药物的适宜胶囊。胶囊一旦溶解或发生离解而脱离该制剂,本发明的制剂通常可保持原封不动,对于疏水性制剂尤其如此,然后该制剂可穿过胃肠道而不被乳化或破碎。

[0064] 在某些更具体的实施方案中,本发明包括了口服剂型,所述口服剂型包含装在可生物降解胶囊中的制剂,其中所述制剂包含药物和高粘度液体载体材料,而且所述胶囊由当暴露在哺乳动物胃肠道中所存在的条件下时将发生降解的物质制成。在特定的实施方案中,所述胶囊包含明胶或合成聚合物,如羟乙基纤维素和羟丙甲基纤维素。明胶胶囊可以是硬明胶胶囊或软明胶胶囊。明胶胶囊很适宜于递送诸如维生素 E 和鱼肝油等液体制剂。明胶胶囊可稳定储存,但一旦在胃的酸性环境中(pH 值较低,低于约 pH 4~5),明胶胶囊将在 10 分钟~ 15 分钟内溶解。在特定的实施方案中,递药装置进一步包含至少一种选自下述的成分:乳酸乙酯、三乙酸甘油酯、碳酸丙二酯、四氢呋喃聚乙二醇醚、油酸三乙酯、肉豆

蔻酸异丙酯、乙酸丁酸纤维素以及上述物质的衍生物。

[0065] 本发明的口服递药装置的特定优选实施方案包括以乙酸异丁酸蔗糖酯 (SAIB) 作为高粘度液体载体材料。SAIB 在  $-80^{\circ}\text{C}$  至大于  $100^{\circ}\text{C}$  的温度范围内是一种非聚合的高粘性液体,它是被完全酯化的蔗糖衍生物,额定的比率为六个异丁酸酯比两个乙酸酯(图6)。该物质是由 Eastman 化学试剂公司制造的混合酯,所得的混合物没有结晶而是以极粘稠的液体状态存在。该物质为疏水性的非晶态低分子量分子,该分子不溶于水,并且该物质的粘度随温度而变。例如,纯的 SAIB 的粘度在室温下约为 2 百万厘泊 (cP),在  $80^{\circ}\text{C}$  时约为 600cP。SAIB 具有独特的溶液-粘度相关性,其相关性在于,在许多有机溶剂中的 SAIB 溶液的粘度显著低于纯的 SAIB 粘度值,因此,这使得 SAIB-有机溶剂溶液能以常规设备进行加工,所述常规设备是例如混合器、液泵和明胶胶囊生产机器。SAIB 还能用于药物配制和药物递送中,例如,如专利号为 5747058、5968542、6413536、6498153 的美国专利中所述,这些专利引入本申请作为参考。在本发明中,SAIB 可用作高粘度液体载体材料,其使用量可有大范围的变化。例如,可使用至少约 50 重量%、60 重量%、70 重量%、80 重量%、90 重量%、95 重量%、97 重量%、98 重量%、99 重量%、99.5 重量%或 99.9 重量%的量。实施例中将对含有 SAIB 的多种制剂进行讨论。

[0066] 此外,所述的递药装置的特定实施方案可以用于诸如蛋白质等的化合物的口服递送,通常认为这些化合物不能被有效地口服施用,这是由于传统的口服组合物可能会在胃酸或酶的作用下而导致活性物质被裂解。

[0067] 本发明的一个实施方案涉及适于口服施用的阿片样物质的剂型,所述剂型中包含了以下物质:该物质提供了所需的药物释放动力学和/或限制了患者或其他人对该剂型中的阿片样物质进行转移的可能性。在该实施方案中,阿片样物质可溶于或分散于本发明的制剂成分中,该制剂成分可以仅为高粘度液体载体材料。本发明适宜递送的阿片样化合物包括,例如,通常用作解热镇痛药、麻醉药和/或麻醉剂的物质,其包括阿芬太尼、烯丙罗定、 $\alpha$ -普鲁丁、阿尼利定、阿扑吗啡、阿扑可待因、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、环丙奋乃静 (cyclophen)、环丙诺啡、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙多、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯 (dioxypahetyl butyrate)、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、羟甲基吗啡烷、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、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、甲基吗啡、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、羟甲芬太尼、阿片、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、福尔可定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪 (propheptazine)、三甲利定、普罗法多、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲马多、替利定、纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、甲基纳曲酮、甲碘化纳洛酮 (naloxonemethiodide)、纳洛芬、纳洛酮嗪 (naloxonazine)、萘啶酸 (nalide)、纳美酮、纳布啡、二烟酸纳洛芬、纳屈吡啶 (NTI)、异硫氰酸纳屈吡啶 (NTII)、纳屈苯 (naltriben, NTB)、nor-binaltorphimine (nor-BNI)、 $\beta$ -funaltrexamine (b-FNA)、BNTX、cyprodime、ICI-174864、LY117413、MR2266、埃托啡、DAMGO、CTOP、二丙诺啡、纳洛酮苯甲酰胺、布马佐辛、乙基酮环佐辛、U50488、U69593、螺朵林、DPDPE、[D-Ala2, Glu4]  $\delta$  啡肽、DSLET、甲硫氨酸-脑啡肽、亮氨酸-脑啡肽、 $\beta$ -内啡

肽、强啡肽 A、强啡肽 B、 $\alpha$ -新内啡肽、或具有与纳美芬、纳曲酮、丁丙诺啡、左啡诺、美普他酚、喷他佐辛、地佐辛相同的五元环核心的阿片样物质、或上述物质的药理学上有效的酯或盐。

[0068] 这些阿片样物质的口服剂型可以仅通过将高粘度液体载体材料、流变改进剂、网络形成物、活性剂、溶剂和任何添加剂混合，然后将所得混合物导入明胶胶囊中而制得。供选择的配制方法可包括将该混合物在水中乳化，再将该乳液导入明胶胶囊中，或利用本发明所述的一种或多种技术来制备所述剂型。

[0069] 在本发明的另一实施方案中，高粘度液体载体材料可用作生物活性剂颗粒的分散体中的连续相。例如，SAIB 这种极粘稠的物质，可用于悬浮经冻干的蛋白质的颗粒、诸如生物活性剂等药物的微粒、微球或微囊，以制得悬浮制剂。该悬浮制剂中的活性剂浓度类似于上述所述的浓度。所得悬浮制剂具有良好的存储稳定性。

[0070] 本发明的优选实施方案提供了有效的、易用的、低成本、可摄入的口服剂型，该剂型在穿过胃肠道期间，能以有利的药物释放动力学持续释放药物，而且，与目前的片剂和胶囊剂型相比，本发明的剂型更不易被滥用。本发明包括了控释口服递药装置。本发明的一种递药装置包括 SAIB- 药物制剂，所述制剂可包封在适于口服递送的明胶胶囊中。不同的实施方案可利用制剂中的下述附加成分的一部分或全部，以实施适宜的递药动力学：溶剂，如乳酸乙酯 (EL) 或三乙酸甘油酯、DMSO、碳酸丙二酯、N- 甲基吡咯烷酮、乙醇、苜醇、四氢呋喃聚乙二醇醚；网络形成物，如乙酸丁酸纤维素 (CAB 171-15、CAB 381-2 和 CAB 381-20，Eastman 化学试剂公司提供)；流变改进剂，如辛酸 / 癸酸甘油三酯 (Miglio1 810) 和其他增塑剂，如肉豆蔻酸异丙酯 (IM 或 IPM)、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和油酸乙酯、苯甲酸苄酯；稳定剂，如抗氧化剂，例如柠檬酸钠、棕榈酸维生素 C 酯和没食子酸丙酯。本发明的递药装置所用的制剂的具体实例包含羟考酮的游离碱和 / 或盐酸盐、SAIB、乳酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和 CAB。本发明人用于获得本文所公开的数据的一个示例性实施方案是以如下方式配制的：每个明胶胶囊中含有 10mg 的羟考酮游离碱，65% 的 SAIB、27% 的乳酸乙酯、3% 的肉豆蔻酸异丙酯以及 5% 的 CAB381-20 (所有百分比都是重量百分比)。该制剂被装入软明胶胶囊中。

[0071] 本发明的剂型可包含一种或多种药物。制剂中药物的含量和各成分的百分比可有所变化。平均含量通常也可大相径庭。很多药物的含量范围可以是约 0.1mg 至 1000mg、或约 1mg 至 500mg、或约 2mg 至 250mg、或约 2mg 至 250mg、或约 2mg 至 150mg、或约 5mg 至 100mg、或约 5mg 至 50mg。所需药物的准确含量可以根据药理学领域熟知的常规方法而定，并且将取决于该药物的类型、药代动力学和药效学。

[0072] 高粘度液体载体材料的重量百分比可依据所需剂型的特征而变化，所述重量百分比可包括例如约 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5% 至约 100%。本发明公开的示例性剂型包含 99%、71%、70%、65%、63%、61.6%、59%、50%、40%、30%、20% 或甚至更少量的 SAIB。可通过 SAIB 含量的变化来改变制剂的粘度或其他流变学特性，并改变递药速率。利用本发明所提供的信息，本领域技术人员能够通过改变制剂中的 SAIB 含量以适应疏水性或亲水性各异的多种药物，并确定该制剂的药物释放的最佳速率。

[0073] 本发明的剂型可包含一种或多种溶剂。一种或多种溶剂 (如 EL) 的重量百分比可依据所需剂型的特性而变化，可以是例如约 0% 至约 60%、或约 20% 至约 50%、约 25% 至约

48%。本发明公开的示例性制剂包括含 48%、45%、36.3%、31.4%、29.5%、29%、27% 和 23% 的 EL 的制剂。而且利用本文提供的信息,本领域技术人员能够调整溶剂的百分比并确定递送具体药物所需的最佳含量。SAIB 制剂中可使用多于一种的溶剂。

[0074] 本发明的剂型可包含一种或多种流变改进剂。一种或多种流变改进剂的重量百分比可依据所需剂型的特性而改变,例如可以在以下范围内变化:约 0.1% 至约 10%、或约 0.5% 至约 5%、或约 1% 至约 4%。本发明公开的示例性制剂包括含 3.5%、3% 和 1% 和 0% 的肉豆蔻酸异丙酯 (IM) 的制剂。利用本文所提供的信息,本领域技术人员能够调整制剂的粘度改进剂或其它流变学改进剂的百分比并确定递送具体药物所需的最佳量。SAIB 制剂中可使用多于一种的流变改进剂。

[0075] 网络形成物的重量百分比可依据所需剂型的特性而改变,例如可以是约 0% 至约 20%、或约 0.1% 至约 10%、或约 0.5% 至约 9%、或约 1% 至约 8.6%。本发明公开的示例性制剂包括含 8.6%、7.8%、5%、4.5%、3%、2.1%、2%、1%、0.5% 和 0% 的 CAB 的制剂。不同类型的 CAB (如 CAB381-20、CAB381-2 和 CAB 171-15) 可用于影响所需的药物释放特性。另外,利用本文提供的信息,本领域技术人员能够调整网络形成物的百分比并确定递送具体药物所需的最佳量。在 SAIB 制剂中可使用多于一种的网络形成物。

[0076] 本发明制剂可以使用的网络形成物包括诸如乙酰基含量和丁酰基含量各异的乙酸丁酸纤维素,如 CAB 381-20、CAB 381-2 和 CAB 171-15。CAB 使得 SAIB 药物制剂内可原位形成微网络。尽管不希望束缚于任何理论,但微网络的形成机理似乎部分地由网络形成物发生相转化 (如 T<sub>g</sub> 处的变化) 所致。亦即,当将包含 CAB 型网络形成物 (如 CAB 381-20) 的 SAIB 制剂暴露于或浸入水性环境如哺乳动物胃肠道中时,由于水和其他生物来源的流体成分发生迁移,从而导致聚合物沉淀过程并在递药装置中形成聚合的网络,结果,SAIB 制剂中先前溶解的网络形成物将形成沉淀。微网络的形成将始于制剂主体的表面,然后所述聚合的网络逐渐向制剂主体的中心扩展,导致 SAIB 制剂的粘度在原位逐渐增加。

[0077] 诸如乳酸乙酯等溶剂和诸如肉豆蔻酸异丙酯等流变改进剂与网络形成物一起配制到 SAIB 中时,似乎给高粘度液体载体材料制剂带来了很多预料不到的特性。所述特性包括流变学 (如粘度) 特性、药物释放动力学和防滥用的特性。

[0078] 已发现,在改变乳酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯的浓度的条件下,早期和 / 或晚期的药物释放速率随网络形成性聚合物的含量的增加而升高。但是,乳酸乙酯 (EL) 的作用有所不同,例如,在早期 (0 ~ 6 个小时),EL 浓度的增加将升高药物释放速率,而在晚期 (6 ~ 24 个小时),随着 EL 浓度的增加,药物释放速率降低。另外,值得注意的是,随着 CAB 聚合物的添加,无论乳酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯的浓度如何,利用乙醇溶液从 SAIB 药物制剂中提取药物的提取能力均会一致性地下降。

[0079] 另外发现,向 SAIB 制剂中添加 CAB 聚合物时,将一致性地增大 SAIB 制剂在 37°C 水性介质中浸渍之前和之后的粘度。但发现,添加其他成分即乳酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯时,会降低制剂在水中浸渍之前的粘度,同时增加该制剂在水中浸渍之后的粘度。根据之前对 SAIB 药物制剂中的溶剂和增塑剂的认识,这些观察结果是完全出乎意料的。

[0080] 本发明可通过调节诸如溶剂、流变改进剂、网络形成物等各个制剂成分的比例,包括对其进行优化,来调节高粘度液体载体材料制剂的许多性能特征。本发明还公开了各制剂成分之间的新的令人吃惊的相互关系,这些相互关系导致了独特的和非显而易见的制剂

流变学、药物释放动力学、药物体内吸收的速率和程度和 / 或所需的防滥用的特征,所述防滥用的特征包括药物被例如醇溶液或水性溶液提取的可提取性降低。

[0081] 本发明提供了一种剂型,该剂型能减少或消除药物滥用,其中,滥用途径可以包括,如鼻吸的、吸入的、静脉内的、舌下的、含服 (bucal) 的、皮下的、经皮的、经阴道的、经直肠的或眼内等方式。本发明的剂型具有几个重要的防滥用特征:其不可粉碎(针对滥用性鼻吸),并且所提供的制剂例如使得药物的醇提取或水提取变得非常困难,由提取得到的药物产率极低。

[0082] 本发明的剂型表现出预料不到的良好的药物释放动力学。例如,与当前市售的制剂(如OxyContin®)相比,SAIB/羟考酮制剂提供了更好的药代动力学参数,例如缩短的T<sub>max</sub>,增加 / 或相当的C<sub>max</sub>和AUC(曲线下面积),并且药物的生物利用度有所改善。

[0083] 本发明制剂的另一个未曾预料到的有利特性是该制剂团块通过胃肠道时保持了实质上的完整性。例如,当明胶胶囊被溶解后,基于SAIB的制剂从该胶囊中释放出来,当制剂团块通过胃、肠或结肠时,尽管认为它在胃肠道运动(蠕动)的作用下会被捏和或发生变形,但其本身并没有被乳化。尽管不希望束缚于理论,但认为通过使药物从团块内部向外的扩散而使表面药物浓度相对稳定地复原,以及通过该表面的变形和再折叠、或通过这些机理的结合,从而发生了表面复原。

[0084] 在具体的实施方案中,本发明提供了一种包含装在可生物降解的胶囊内的制剂的口服剂型,其中所述制剂包含药物、高粘度液体载体材料、流变改进剂、网络形成物和溶剂,并且其中所述胶囊由下述物质制成:当该物质暴露在哺乳动物胃肠道中所存在的条件下时将发生降解。在优选实施方案中,高粘度液体载体材料可以是SAIB,胶囊可以由明胶或合成聚合物制成。在具体的实施方案中,药物可以是诸如羟考酮等阿片样物质。可以预见的是,对于递送诸如羟考酮等药物,结合了多种制剂的所述剂型的药物释放动力学将是预料不到且非常有利的。

#### [0085] 制剂的制备

[0086] 提供一种制备本发明的示例性制剂的方法,其中采用SAIB作为高粘度液体载体材料。可通过对该方法进行改动来制备其它的SAIB制剂。以下的比率是指SAIB/乳酸乙酯 / 肉豆蔻酸异丙酯 / CAB381-20的各自的重量百分比。

[0087] 包括SAIB/EL/IPM/CAB(65 : 27 : 3 : 5)的制剂按如下方式制备:将适量的乳酸乙酯置入烧杯中,边缓慢搅拌边加入CAB和IPM(搅拌板上的搅拌子);使之完全形成溶液(搅拌板上的搅拌子),所得混合物在37°C放置3天;加入热的(80°C)SAIB(用手振摇,然后放在搅拌板上),将比例为65 : 27 : 3 : 5的混合物在37°C放置约48个小时;加热该混合物至70°C,加热约2小时,用20mm的探针(probe),以约4000rpm(转 / 分钟)使之均化20-30秒;加入羟考酮碱(9mg/g),将混合物加热至70°C,加热1小时,然后放置过夜。将混合物重新加热至70°C,然后用皮下注射器针头以及配套的注射器填充至软明胶胶囊中。

#### [0088] 制剂、粘度和溶出(表1)

[0089] 表1给出了各种制剂的粘度和溶出数据。粘度值是在26°C和37°C(+/-0.1°C至0.3°C)下,用型号为LV DV III和HBDV的Brookfield数字流变仪以及CPE 52圆锥(各样品n = 1)进行测定。SAIB制剂中羟考酮的含量为每粒明胶胶囊中含9至12mg(批号X03502仅含有SAIB和羟考酮)。

[0090] 除了 SAIB 制剂的组成以外,表 1 还给出了这些制剂在 37°C 时的粘度,包括将制剂在 37°C 水中浸渍 6 个小时前后的粘度(栏中标注“安慰剂 -H<sub>2</sub>O”是指在水中浸渍之前的溶液粘度,栏中标注“安慰剂 +H<sub>2</sub>O”是指在水中浸渍之后的溶液粘度)。37°C 和浸水的条件旨在模拟体内条件。

[0091] 表 1 还给出了两段分开的时间段中所释放的羟考酮的累积量(mg)。一个时间段是 0 小时~6 小时,另一个时间段为 6 小时~24 小时。

[0092] 分析表 1 的信息,推导出以下的半经验方程式(见方程式 1~3)。方程式 1~3 是从表 1 中有关 SAIB 羟考酮明胶胶囊制剂 X03511 至 X03518(8 个不同的制剂)的信息推导出的。

[0093] 方程式 1 表示了 0 小时~6 小时的时段内药物溶出速率随着 EL、IPM 和 CAB 聚合物的浓度增大而升高(统计学置信度高,  $r = 0.9$ )。

[0094] 方程式 2 表示了 6 小时~24 小时内药物溶出速率随着 IPM 和 CAB 的增多而升高,但随 EL 的增多而下降。

[0095] 方程式 3 表示了 0 小时~24 小时内药物溶出速率随着 EL、IPM 和 CAB 的增多而升高。

[0096] 方程式 1~3 体现的结果是预料不到的。人们可能会认为 CAB 的增多将使溶出速率下降。与之相反,在 EL 和 IPM 的存在下,CAB 的增多似乎使溶出速率升高。此外,EL 的作用随着所关注的时段而变化。

[0097] 方程式 4~5 是通过采用在 37°C 水中浸渍 6 个小时之前的制剂粘度值计算得到的。如方程式 4~5 所示,相关系数很好( $r^2 = 0.93$  至  $0.96$ )。从这两个方程式可以看出,粘度将随着 CAB 的增多而上升,并随 EL 和 IPM 的增多而下降。基于溶液流变学理论,这是可预见的。

[0098] 方程式 6~7 是由在 37°C 水中浸渍 5 个小时后的制剂粘度值推导出的。从方程式 6~7 可以看出,与所预见的一样,在水中浸渍后,CAB 的增多导致粘度的上升。但是,从方程式 6 和方程式 7 均可得知,EL 的增多将导致浸渍粘度的上升。这个结论是未曾预料的。人们会认为 EL 的增多对浸渍粘度的影响是降低粘度。

[0099] 表 1 给出了 SAIB-羟考酮制剂 X03502 的数据。X03502 没有包含任何制剂成分(纯的 SAIB),但在溶出试验中,该制剂的确释放出大量的羟考酮(0 小时~6 小时释放 0.42mg,6 小时~24 小时释放 0.65mg)。通过原位显著降低的原位粘度数据(51200cP)可以看出,该制剂以低速率释放羟考酮,但是其速率控制机制良好。

[0100] 表 1 还给出了许多令人感兴趣的其它制剂。例如,X03503(SAIB/IPM99/1),该制剂显示出 1% IPM 的明显流变学改进效果,与纯的 SAIB 制剂相比,递药速率更快。

[0101] 此外,表 1 给出了含有 CAB 171-15 的 SAIB 制剂。从制剂 X03505 至 X03508 可以看出,它们在水中浸渍之前和之后的粘度明显不同于含有 CAB 381-20BP 的制剂。结果是,含有 CAB 171-15 的 SAIB 羟考酮制剂与含有重量百分比相当的 CAB 381-20 的 SAIB 羟考酮制剂相比,表现出明显不同的羟考酮的释放动力学。

[0102] 以下是从溶出试验数据推导出的半经验方程式。这些方程式可用于计算在 37°C 水中浸渍 5 个小时之前和之后的羟考酮游离碱的溶出量和提取量、以及安慰剂 SAIB 溶液的粘度。

[0103] 1. 各成分的重量%各异的药物的溶出

[0104] 将累积药物溶出作为 EL、IPM 和 CAB381-20BP 的重量百分比的函数进行测定。显示了 8 种 SAIB- 羟考酮制剂以及相应的体外溶出数据。将制剂用于非 GLP 犬和 GLP 犬的药代动力学研究中。批号为 X03511 至 X03518 (n = 8)。

[0105] 以下方程式中, Y = 药物溶出的累积量 (mg) 或提取的累积率 (重量%), x1、x2 和 x3 分别为 EL、IPM 和 CAB 381-20BP 的重量百分比。

[0106] a. 从 0 小时到 6 小时的时间段

$$[0107] \quad \frac{1}{Y1} = 3.02 - 0.15\sqrt{x1} - 0.5\sqrt{x2} - 0.37\sqrt{x3} : r^2=0.9 \quad (\text{方程式 1})$$

[0108] b. 从 6 小时到 24 小时的时间段

$$[0109] \quad \frac{1}{Y2} = 1.59 + 0.054\sqrt{x1} - 0.355\sqrt{x2} - 0.41\sqrt{x3} : |r^2=0.95 \quad (\text{方程式 2})$$

[0110] c. 从 0 小时到 24 小时的时间段

$$[0111] \quad \frac{1}{Y3} = 1.05 - 0.002\sqrt{x1} - 0.21(\sqrt{x2} + \sqrt{x3}) : r^2=0.93 \quad (\text{方程式 3})$$

[0112] 2. 在 37°C 时, 在水中浸渍之前与之后, SAIB 安慰剂溶液的粘度

[0113] (a) 对于含有 CAB 381-20BP 的 SAIB 安慰剂溶液 (n = 13), 在 37°C 的水中浸渍之前:

$$[0114] \quad Z = 3359.02 - 192.26x1 - 227.88x2 + 1240.29x3 : r^2 = 0.93 \quad (\text{方程式 4})$$

[0115] 另一关联式

$$[0116] \quad \ln Z = 8.47 - 0.1x1 - 0.137x2 + 0.585x3 : r^2 = 0.96 \quad (\text{方程式 5})$$

[0117] (b) 对于含有 CAB 381-20BP 的 SAIB 安慰剂溶液 (n = 13), 在 37°C 的水中浸渍 5 小时之后:

$$[0118] \quad \ln Z1 = 3.8 + 0.056x1 - 0.0091x2 + 1.02x3 : r^2 = 0.96 \quad (\text{方程式 6})$$

[0119] 另一关联式是

$$[0120] \quad Z1 = -42327.04 + 292.95x1 + 405.64x2 + 12173.84x3 : r^2 = 0.8 \quad (\text{方程式 7})$$

[0121] 其中, Z 和 Z1 为在 37°C 的水中浸渍 5 小时之前与之后, SAIB 安慰剂溶液的粘度 (cP)。

[0122] 根据由示例性药物 (羟考酮) 推导出的上述方程式和下述方程式 8, 人们可配制出以下的剂型, 其中可根据需求改变和优化所述剂型的防滥用特性、药物释放动力学特性以及其它特性。根据其它性示例药物也可得出类似的方程式。

[0123] 表 1 : SAIB 羟考酮制剂的流变学特征和体外药物释放特征

[0124]

批号	组成(重量%)	37°C时的粘度(cP)		溶出特性(0~6小时和6~24小时释放的药物(mg))	
		安慰剂-H <sub>2</sub> O	安慰剂+H <sub>2</sub> O	Σ0-6小时(mg)	Σ6-24小时(mg)
X03502	SAIB (100)	137,000	51,200	0.42	0.65
X03503	SAIB/IPM (99/1)	79,773	33,338	0.63	0.78
X03504	SAIB/EL/CAB 171-20 (50/48/2)				
X03505	SAIB/EL/CAB 171-15 (50/45/5)	2,046	1.14×10 <sup>6</sup>	2.82	3.53
X03506	SAIB/EL/CAB 171-15 (70/27/3)	1,618-2,670	5,270-9,380	1.09/1.45	2.33/2.27
X03507	SAIB/EL/CAB 170-15 (61.6/36.3/2.1)	325	-		
X03508	SAIB/EL/CAB 171-15 (70/29.5/0.5)	48	262	1.21	2.76
X03511	SAIB/EL/IMP/CAB 381-20BP (59/31.4/1/8.6)	6,296	120e3	1.7	3.1
X03512	SAIB/EL/IMP/CAB 381-20BP (59.8/31.4/1/7.8)	35,720	346,000	1.42	2.4
X03513	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (71/23/1/5)	3,274	4,092	1.02	1.74
X03514	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (65/27/3.5/4.5)	2,892	14,349	1.61	2.83
X03515	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (65/27/3/5)	4,040-7,010	31,221-30,427	1.7	2.74
X03516	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (63/29/3/5)	2,920	38,000	2.11	3.1
X03517	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (63/29/3.5/4.5)	875	5,300	1.97	2.84
X03518	SAIB/EL/IPM/CAB 381-20BP (65/27/3/5)	4,040-7,010	31,221-30,427	2	3.1
X03520	SAIB/EL/CAB 171-15 (70/27/3)	1,618-2,670	5,270-9,380	1.64	2.5

[0125] 表 2 : 示例性的 CAB

[0126]

CAB 类型 (Eastman Chemicals 提供)	丁酰基含 量 (%)	乙酰基含量 (%)	羟基含量 (%)	熔点 (°C)	玻璃化转 变温度 (°C)	分子量 (no. avg)

171-15	17	29.5	1.5	127-240	NA	NA
381-2	36-38	13.5-14.5	1.3-1.7	171-185	130-133	40000
381-20	36	15.5	0.8	185-196	128	66000- 83000

[0127] 低 pH 溶液中药物溶出速率的测定 (图 7)

[0128] 将含有几种 SAIB- 羟考酮制剂之一的软明胶胶囊置于带有搅拌装置的标准玻璃烧杯中 (如美国药品器械 II 所规定;VK 7000 USP II 溶出检测仪)。向烧杯中加入 37°C 的 0.1N HCl 溶液 900ml, 以 50rpm 搅拌溶液 2 小时。在此期间, 明胶胶囊溶解, SAIB 药物制剂暴露在低 pH 溶液中, 羟考酮开始溶出。采集多个 1ml 样品, 利用 HPLC (Perkin Elmer Series 200LC Pump 或类似仪器;UV 探测仪, Perkin Elmer 二极管阵列探测仪 235C 或类似仪器) 测定羟考酮的浓度。初始溶出步骤后, 加入磷酸钠缓冲液调节烧杯中的内容物的 pH 值, 从 1 调至 6.8。温度保持在 37°C, 使药物再溶出 22 个小时。在不同时间点采集另外的 1ml 样品, 利用 HPLC 测定羟考酮的浓度。计算出各时段溶入介质中的羟考酮的累积百分数, 并作图 (图 7)。

[0129] 图 7 示出了药物溶出试验得出的数据。该图显示了软明胶胶囊中的 SAIB- 药物制剂 (方形数据点) 的数据, 并将其与作为参考的市售的羟考酮片剂 (OxyContin®) (菱形数据点) 进行比较。y- 轴表示所释放的羟考酮的累积百分率, x- 轴表示时间 (小时)。

[0130] 图 7 的 SAIB 羟考酮制剂含有以下重量百分比的成分: 每粒明胶胶囊中含 10mg 羟考酮游离碱; 65% 的 SAIB、27% 的乳酸乙酯、3% 的肉豆蔻酸异丙酯以及 5% 的 CAB 381-20。市售的羟考酮产品包含 80mg 的羟考酮。对其它多种 SAIB 羟考酮明胶胶囊制剂进行药物溶出测试, 表 1 给出了测试结果。

[0131] 从图 7 可明显看出, 市售的羟考酮片剂显示出初始突发性的羟考酮释放, 第 1 小时内释放了约 50%, 6 小时内释放了 80%。初始突发性释放后, 药物释放与初始突发性释放相比开始变慢。另一方面, SAIB 羟考酮制剂在整个测试期间都没有表现出突发性效应, 而是表现出药物的控释、持续释放的特征。

[0132] 将药物提取到乙醇中

[0133] 本发明的一个重要特征就是可制得以下的制剂: 采用传统的乙醇提取法 (药物滥用者习惯使用的方法) 从本发明制剂中提取药物时, 其提取效率要比从现有的片剂和胶囊剂中提取药物时的效率低得多。

[0134] 图 1 ~ 图 4 和图 11 是显示从有关防滥用的研究得到的结果的图表。其目的是用来确定仅用醇提取法 (即药物滥用者所用的方法) 从包含了在软明胶胶囊中的 SAIB/ 羟考酮制剂的剂型中可提取的羟考酮的量。该图的单位是累积释放百分率与时间 (分钟)。

[0135] 用于获得防滥用的研究中的数据的方法如下。将填充有 0.75ml 制剂的各软明胶胶囊放入含有 18ml 0.1N HCl 的 60ml 琥珀色瓶中, 用定轨振摇器以 240RPM 振摇 30 分钟。30 分钟后, 向每瓶中加入 12ml 的 200° (200 标准酒精度) 乙醇。用手振摇溶液, 在 T = 0 时从每瓶中采集 1ml 样品。将溶液再放回到定轨振摇器中进一步以 240RPM 振摇。在进一

步振摇 10、20、30、40、60 和 180 分钟后,分别从每瓶中采集 1ml 样品。将结果描绘在累积释放率(%)的线性刻度对时间(分钟)的坐标系上,从而作得图表。

[0136] 图 1 为相对于 9 种 SAIB 制剂中装有的起始药物量,所提取的药物累积量所占的百分比对时间(分钟)所作的图。每一制剂含有 12mg/ml 的羟考酮。制剂 ID 号和制剂成分的比率在图解说明中示出。各成分的比率(重量比)对应于 SAIB : EL : IM : CAB。

[0137] 从图 1 所给出的数据可以得知,所有成分和其比率影响了药物的可提取性。利用回归分析,以所提取的药物的累积百分比为各成分的重量百分比的函数,得到涉及这一函数关系的以下经验方程式。

[0138]  $\text{Ln Cum}\% = 4.04 + 0.0132x_1 + 0.0518x_2 - 0.1994x_3 ; r^2 = 0.75$  (方程式 8)

[0139] 其中, Cum% 表示整个时段内所提取的药物的累积百分比,  $x_1$ 、 $x_2$  和  $x_3$  是 EL、IPM 和 CAB 381-20 的重量百分比。

[0140] 正如所看到的,利用上述醇溶液提取的药物的重量百分比随着 CAB381-20(见制剂 256-62-02、256-62-04、256-62-06 和 256-62-08)的增多而降低。但是,如制剂 256-62-16 所证实,在含有 4 重量%的 CAB 381-20 的制剂中加入熟知的流变改进剂 IPM 时并没有对该药物的醇提取物产生影响,这个现象并不是显而易见的。该现象与药物制剂领域的常识矛盾。即,作为 SAIB 的流变改进剂的 IPM 本应该使 SAIB 制剂松弛而利于药物的提取,但事实并非如此。还发现,当将 3 重量%的 IPM 加入像制剂 256-62-12 这样的 CAB 含量为 3 重量%的制剂中时,与不含 IPM 的制剂如制剂 256-62-04 相比较,3 重量%的 IPM 的加入明显提高了药物的醇溶液可提取性。因此,可以得出结论,使利用醇从 SAIB 制剂提取药物的醇提取率较低的原因不仅仅是由于 CAB 的优化重量百分比,还应归功于 CAB 与 IPM 之间的优化比率。

[0141] 图 2 显示了利用醇从 4 种制剂提取羟考酮游离碱的所得的累积百分比与时间(分钟)的相互关系。各制剂均填充至软明胶胶囊中。各明胶胶囊均含有 12mg/ml 的羟考酮游离碱。

[0142] 在此试验中,评价了 IPM 与 CAB 的不同比率对于利用醇从 SAIB 制剂中提取药物的可提取性的影响。该比率范围为 0.25 ~ 0.78。

[0143] 在给定的比率范围内,意外地发现乳酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和 CAB 的含量增大时,均降低了利用醇溶液提取药物的可提取性。从这个试验发现,IPM 和 CAB 相互之间可定量地互换,以至于以相同的重量百分比同时增大一种成分的量并减少另一种成分的量时,所产生的制剂不会改变流变学特性。考虑到以下事实上述发现尤其令人吃惊,所述的事实是:IPM 是使 SAIB 制剂松弛(粘性变小)的流变改进剂,同时也认为 CAB 会使制剂变得更具内聚性,而且更难以变形。因此,人们无法预料到 IPM 的增多具有与 CAB 的增多相同的效果。

[0144] 图 3 显示了利用醇溶液从 4 种不同的 SAIB 制剂中提取药物时的所提取的药物累积百分比与时间(分钟)的相互关系。各制剂均含有 12mg/ml 的羟考酮。上述制剂的 IPM 与 CAB 的比率范围为 0.6 ~ 0.78,乳酸乙酯的经校准的含量范围为 27 重量% ~ 29 重量%。该图证实,在 180 分钟提取试验结束时,所有 4 种制剂的提取百分比大致相同。但是,据发现,在最初的 60 分钟结束时,乳酸乙酯含量较高的制剂,其药物提取百分比也较高。还发现,即使少量增加乳酸乙酯的含量,也会导致药物提取量的大幅增加。

[0145] 图 4 显示了利用醇从 3 种制剂中提取药物时所提取的药物的累积百分比与时间（分钟）的相互关系。各制剂均含有 9mg/ml 的羟考酮。该试验表明，与 CAB 相比，乳酸乙酯对利用醇来提取药物的可提取性的影响大 2 倍以上。这是另一个预料之外的发现，因为有理由相信 CAB 是极有效的基质 / 网络形成剂。

[0146] 图 11 显示了醇提取试验的结果。该图显示了提取到 40% 乙醇 +0.1N HCl 中的全部羟考酮的百分比与时间所成的曲线。所用对照制剂为市售的 10mg OxyContin® 片剂。该试验中所用的试验制剂不包含 IPM，且 SAIB : EL : CAB 的比率如下：“基底配方，高浓度” = 50 : 45 : 5；“基底配方，中浓度” = 60.8 : 37 : 2.2；“基底配方，低浓度” = 50 : 48 : 2。在该试验中，在约 30 分钟时，将含有本发明制剂的明胶胶囊切成两半，并用刮刀碾碎所述片剂。正如所观察到的一样，OxyContin® 片剂在粉碎后快速释放了 100% 的药物。约 60 分钟后，所有的药物都释放完毕。然而，对于 3 种 SAIB 制剂而言，60 分钟后高中低三种制剂的药物释放的百分比分别只有约 13%、23% 和 30%。这些结果清楚地表明，与现有 OxyContin® 片剂相比较，本发明的制剂具有明显改善的防滥用特性。

[0147] 将药物提取到水中

[0148] 进行另一个试验以确定本发明的制剂所具有的防滥用特性的程度，特别是确定羟考酮在水中的可提取性。通常，药物滥用者可能会将羟考酮片碾碎并研磨，并溶于水中以将药物提取到水溶液中用于注射。本试验中，试验剂型是 SAIB- 羟考酮明胶胶囊，其中的制剂 SAIB : EL : IPM : CAB 的比率为 67 : 26 : 3 : 4，该制剂装在软明胶胶囊中，并含有 9mg 的药物（羟考酮游离碱）。所用的对照剂型为 9mg 的 OxyContin® 片剂。将各剂型用研钵和研杵碾碎并在 5ml 水中研磨。然后将所得溶液 / 悬浮液用 0.45 微米过滤器过滤至烧瓶内，用水稀释至 50ml。用 HPLC 定量测定羟考酮的浓度。结果如下：对于对照制剂（OxyContin® 片剂），100% 的羟考酮从碾碎的片剂中被提取至水中。对于试验 SAIB 制剂，只有约 21% 的羟考酮被提取至水中。该结果表明，与 OxyContin® 片剂相比，本发明制剂具有明显的防药物滥用的特性，这是由于本发明制剂内的药物不能被有效地提取到水中。

[0149] 物理处理

[0150] 另一个可能用于药物滥用的方法是降低温度并机械性地粉碎药物制剂，以制得能够被吸入或可溶于溶液中用于注射的粉末。进行下述实验来确定当前制剂的特性，特别是该制剂在降低温度并粉碎时的特性。该实验中，将制剂在 -80°C 的实验室冷却器中放置 8 个小时，随后用锤子用力击碎该制剂。一种制剂含有 100% 的 SAIB，另一种制剂含有 SAIB 和溶剂（26% EL），还有一种制剂中 SAIB : EL : IPM : CAB 的比率为 67 : 26 : 3 : 4 并包含羟考酮游离碱（如上）。第一种制剂（100% SAIB）的结果如下：在粉碎后的约 45 秒内，碎片解冻，并回复到高粘度液体状态。该制剂的控释基质结构得到了保持。对于第二种制剂（SAIB+ 溶剂）：在粉碎后约 30 秒内，制剂团块表现出高粘度并具有粘性，没有粉碎成离散的碎片。制剂的控释基质结构也再次得到了保持。对于 PTI-821 制剂：在粉碎后的约 30 秒内，制剂表现出高粘度并发粘，没有粉碎成碎片。制剂的控释基质结构仍然得到了保持。因此，通过降低温度和粉碎来尝试滥用时，药物将不会形成易于被滥用的形式。见图 8 ~ 图 10。

[0151] 血药浓度研究

[0152] 图 5 是从犬的药代动力学（PK）研究得到的曲线图，该曲线图显示了三种含有 9mg

羟考酮制剂的 SAIB 软明胶胶囊 (A、B 和 C) 和 OxyContin® 的血药浓度 (ng/ml) 与时间 (hr) 的关系 (A = SAIB : EL : CAB ; B = SAIB : EL : CAB ; C = SAIB : EL : CAB, CAB = CAB 171-15)。给犬口服分别含有约 0.75g 各羟考酮制剂的单个明胶胶囊。在 12 个小时内定期抽取血样, 将羟考酮的血药浓度作为时间的函数进行测定。

[0153] 将 3 种制剂 A、B 和 C 的血药浓度和时间的关系曲线与 OxyContin® 的血药浓度和时间的关系曲线相比较。SAIB 明胶胶囊制剂和 OxyContin® 片剂分别含有等量的羟考酮游离碱 (9mg)。

[0154] SAIB 制剂 A 和 C 的  $C_{max}$  (最大血药浓度) 值高于 OxyContin® 片剂的  $C_{max}$  值。与 OxyContin® 相比, 两种 SAIB 制剂 A 和 B 具有明显较短的  $T_{max}$  (达到最大血药浓度的时间) 值。另一方面, SAIB 制剂 A、B 和 C 中粘度最高的 SAIB 制剂 B 与 OxyContin® 对照物的  $C_{max}$  值相当, 但  $T_{max}$  值比 OxyContin® 对照物的长。

[0155] 与 OxyContin® 对照物相比, SAIB 制剂 A 和 C 的 AUC (血药浓度 - 时间曲线下的面积) 值较大, 生物利用度较高, 这是由于其独特的流变学 (流动) 特征所致。还发现, 显示理想药代动力学曲线的优化 SAIB 制剂, 必须具有以下粘度特征: SAIB 溶液在 37°C 时的粘度应为 1000cP ~ 30000cP。而且, SAIB 制剂在 37°C 水中或水性缓冲液中 (pH 1-10) 浸渍 4 ~ 5 小时后, 其在 37°C 时的粘度优选为 3000cP ~ 50000cP。

[0156] 尽管以上提供的许多实施例涉及本发明中每粒 SAIB 制剂明胶胶囊含有大约 10mg 羟考酮的组合物, 但大于或小于该含量的药物 (如, 5mg、20mg、40mg、80mg、160mg 等) 也可包含在本发明的 SAIB 明胶胶囊中。

[0157] 尽管已经描述了本发明对诸如阿片样物质等特定药物的有益效果, 但将本发明的制剂与各种药物一同使用时, 也会获得全部或部分的有益效果, 所述药物例如为免疫抑制剂、抗氧化剂、麻醉剂、化学治疗剂、类固醇 (包括类视色素)、激素、抗生素、抗病毒剂、抗真菌剂、抗增殖剂、抗组胺剂、抗凝血剂、抗光老化剂、促黑素肽 (melanotropic peptides)、非甾族和甾族抗炎化合物、抗精神病药、包括 UV- 吸收剂的辐射吸收剂、化学治疗剂、止恶心药 (anti-nausea medication) 等。适用于本发明的药理学物质或药物的非限定性的实例包括: 抗感染药, 例如呋喃西林、丙酸钠; 抗生素, 包括青霉素、四环素、土霉素、金霉素、杆菌肽、制霉菌素、链霉素、新霉素、多粘菌素、短杆菌肽、氯霉素、红霉素和阿齐霉素; 磺胺类药, 包括磺胺醋酰、磺胺甲二唑、磺胺二甲嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺甲嘧啶和磺胺异噁唑、以及包括碘苷的抗病毒药; 抗过敏药, 例如安他唑啉、美沙吡林 (methapyritene)、氯苯那敏、美吡拉敏、苯吡丙胺、氢化可的松、可的松、乙酸氢化可的松、地塞米松、21- 磷酸地塞米松、氟轻松、去炎松、甲羟松、泼尼松龙、泼尼松龙 21- 琥珀酸钠和乙酸泼尼松龙; 脱敏剂, 例如豚草属花粉抗原、干草热花粉抗原、粉尘抗原和牛奶抗原; 疫苗, 例如天花、黄热病、痘热、猪霍乱、水痘、抗蛇毒素、猩红热、白喉类毒素、破伤风类毒素、鸽痘、百日咳、流感、狂犬病、腮腺炎、麻疹、脊髓灰质炎和新城疫; 减充血剂, 如苯肾上腺素、萘甲唑啉和四氢唑啉; 缩瞳剂和抗胆碱酯酶剂, 如毛茛菪香碱、水杨酸以色林 (esperine salicylate)、卡巴胆碱、氟磷酸二异丙酯、碘化二乙氧膦酰硫胆碱和地美溴铵; 副交感神经阻断剂, 例如硫酸阿托品、环喷托酯、后马托品、东莨菪碱、托吡卡胺、尤卡托品和羟苯丙胺; 拟交感神经类药, 例如肾上腺素; 镇静剂和催眠药, 例如戊巴比妥钠、苯巴比妥、司可巴比妥钠、可待因、(a- 溴代异戊酰) 脲、卡溴

脲；精神兴奋剂，例如 3-(2-氨基丙基) 吡啶乙酸和 3-(2-氨基丁基) 吡啶乙酸；安定药，例如利舍平、氯丙嗪 (chlorpromazine) 和醋酸奋乃静；雄性激素类固醇，例如甲基睾丸激素和氟甲睾酮 (fluormesterone)；雌激素，例如雌酮、17- $\beta$ -雌二醇、乙炔雌二醇和二乙基己烯雌酚；促孕剂，如孕酮、甲地孕酮、甲烯雌醇、氯地孕酮、炔孕酮、异炔诺酮、19-去甲基黄体酮、炔诺酮、甲羟孕酮和 17- $\beta$ -羟基-孕酮；体液剂，例如 PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub> 等前列腺素；退热剂，例如阿司匹林、水杨酸钠和水杨酰胺；解痉药，例如阿托品、甲胺太林、罂粟碱和甲溴东莨菪碱；抗疟药，例如 4-氨基喹啉、8-氨基喹啉、氯喹和乙胺嘧啶；抗组胺剂，例如苯海拉明、茶苯海明、曲吡那敏、奋乃静和氯苯那敏 (chlorphenazine)；心脏作用药，例如二苄氢氟甲噻嗪 (dibenzhydroflume thiazide)、氟甲噻嗪、氯噻嗪和三乙硝胺；营养剂，例如维生素；天然与合成的生物活性肽和蛋白质，包括生长因子、细胞粘附因子、细胞因子和生物反应调节物。

[0158] 本发明公开的实施方案只用于示例说明，并无意于限制本发明，本发明的保护范围应以权利要求为准。

有关防滥用的研究 A8934  
(SAIB/EL/IPM/CAB 381-20 的重量百分比%)

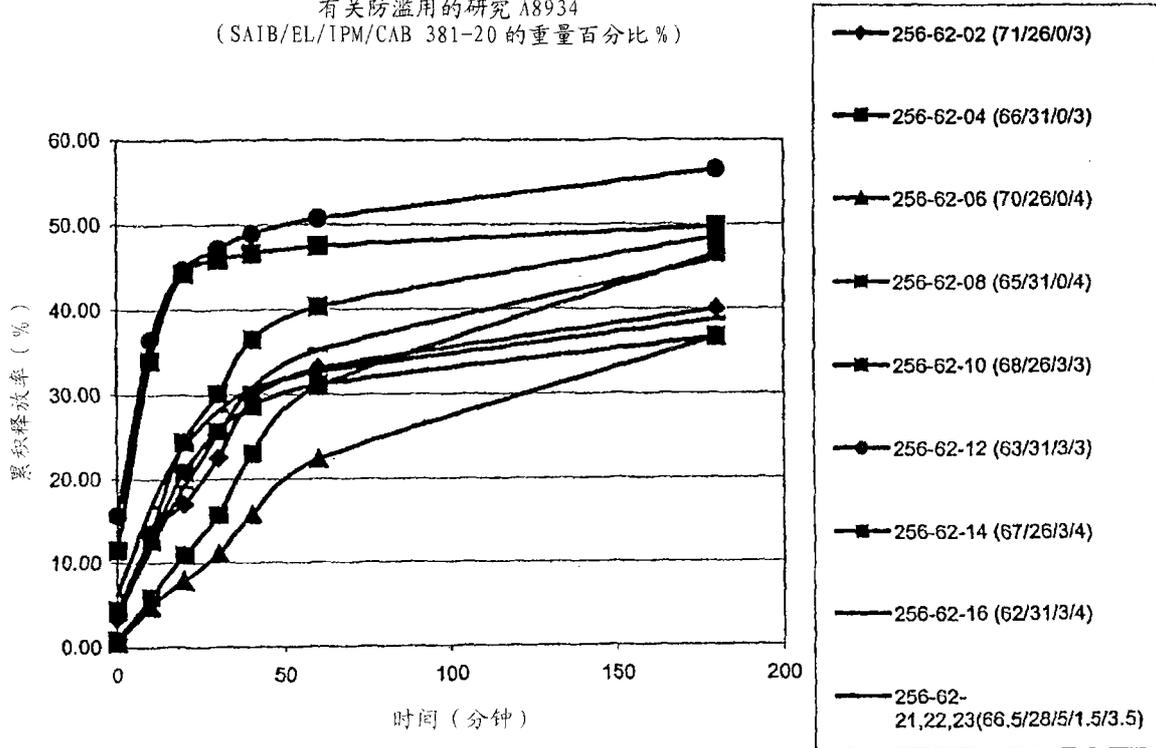


图 1

有关防滥用的研究 A8965  
(除非另有说明, CAB 是指 CAB 381-20)

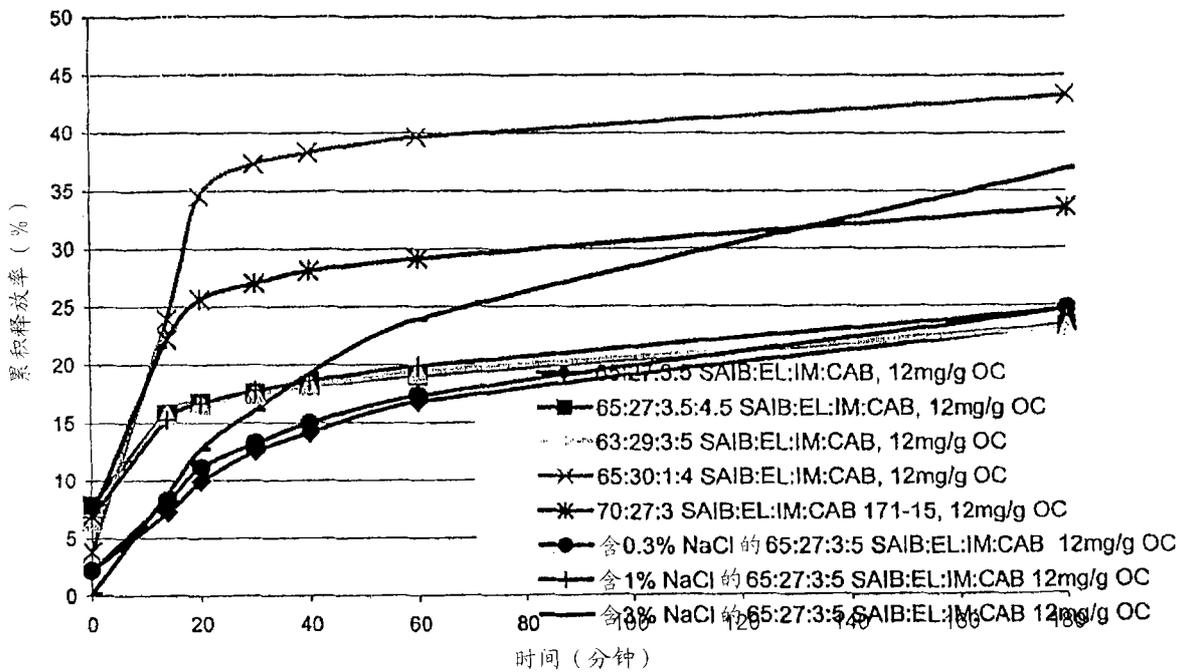
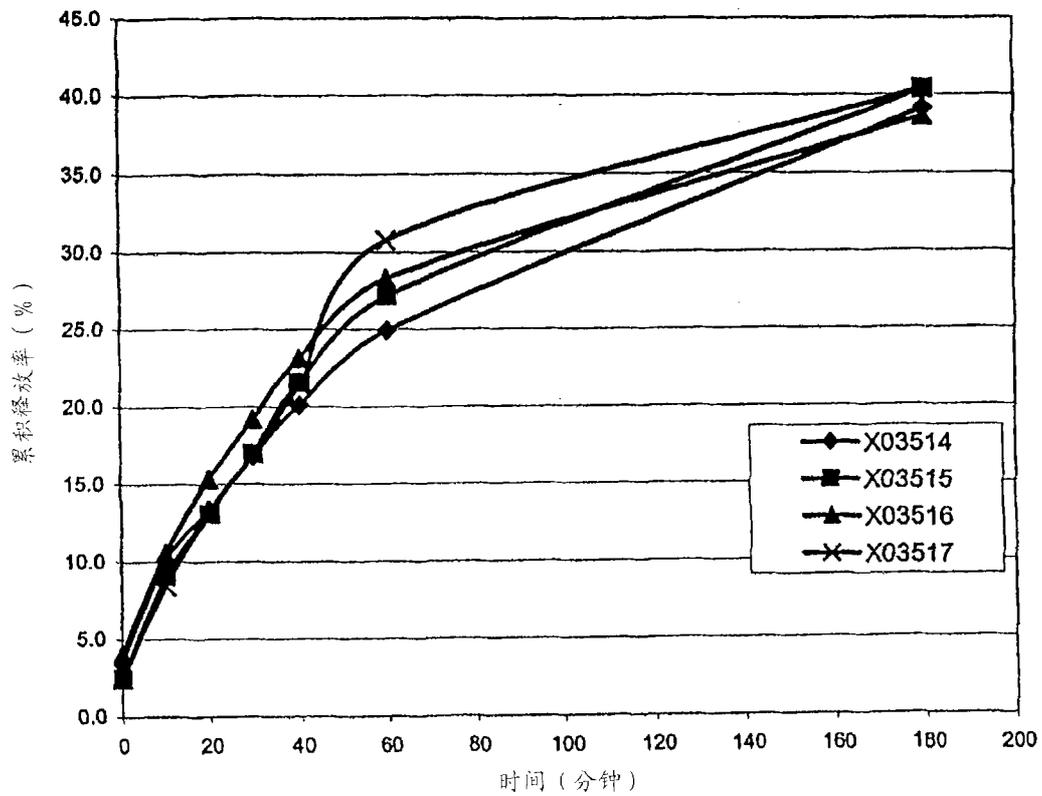


图 2

有关防滥用的研究 A8983



X03514: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (65/27/3.5/4.5)

X03515: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (65/27/3/5)

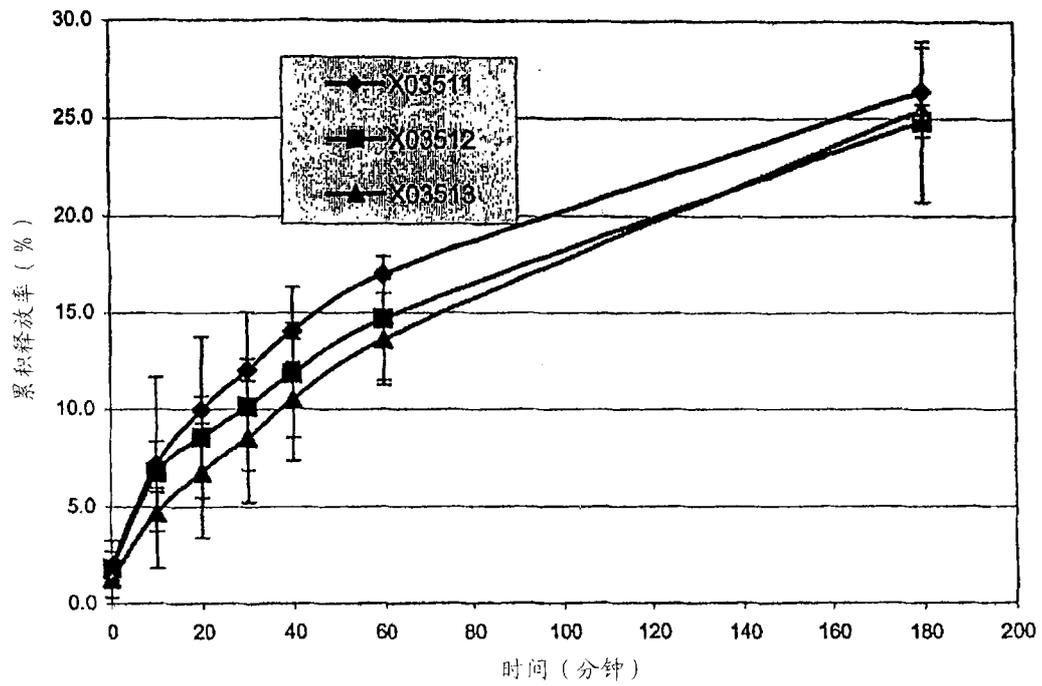
X03516: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (63/29/3/5)

X03517: SAIB/EL/IM/CAB 381-20 (63/29/3.5/4.5)

(均含有 12 mg/ml 的羟考酮碱)

图 3

有关防滥用的研究



X03511 = 59.3; 31.4; 1; 8.6 SAIB; EL; IM; CAB-381-20BP 9mg/q OC

X03512 = 59.8; 31.4; 1; 7.8 SAIB; EL; IM; CAB-381-20BP 9mg/q OC

X03713 = 71; 23; 1; 5 SAIB; EL; IM; CAB-381-20BP 9mg/q OC

图 4

狗血浆药代动力学研究

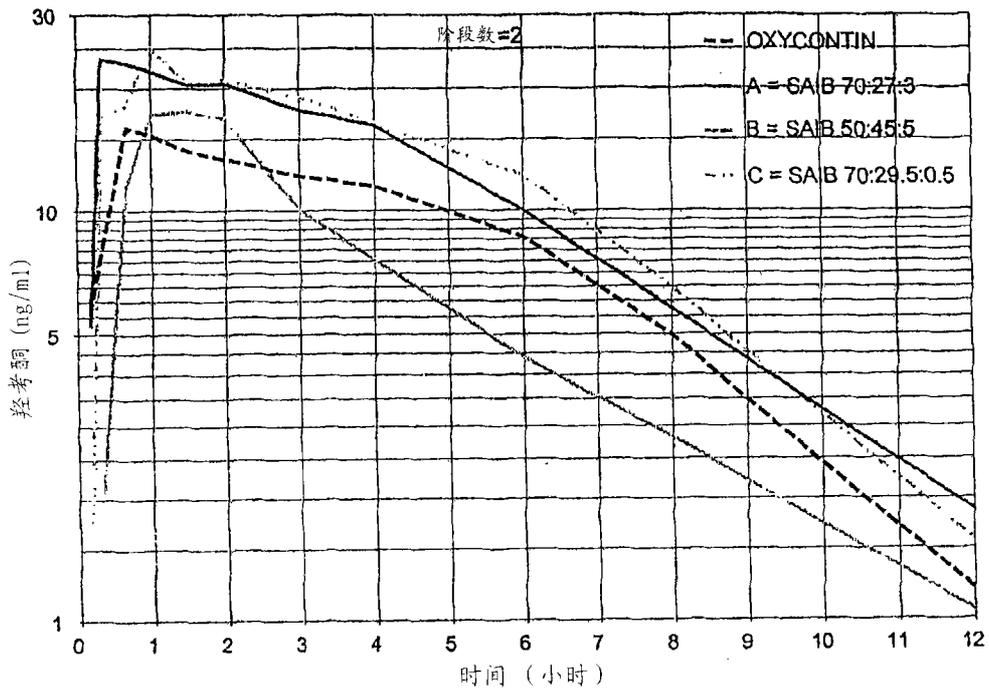


图 5

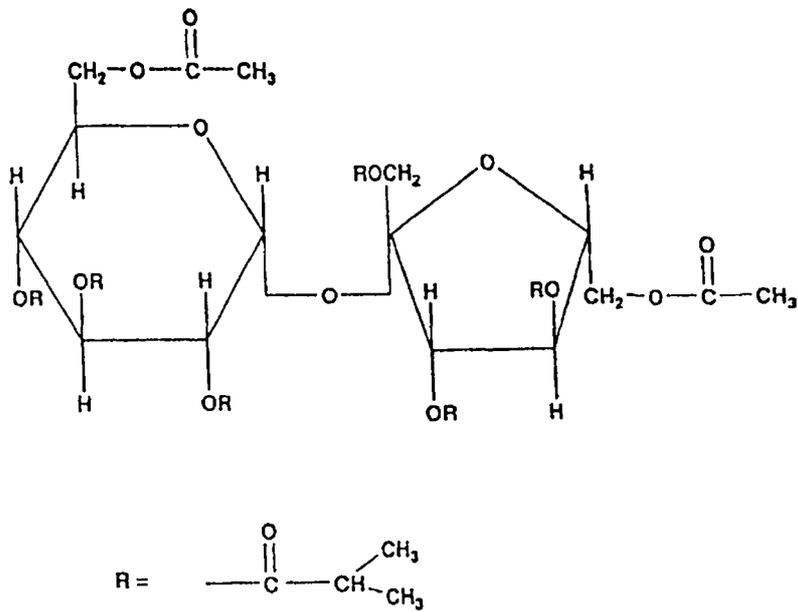


图 6

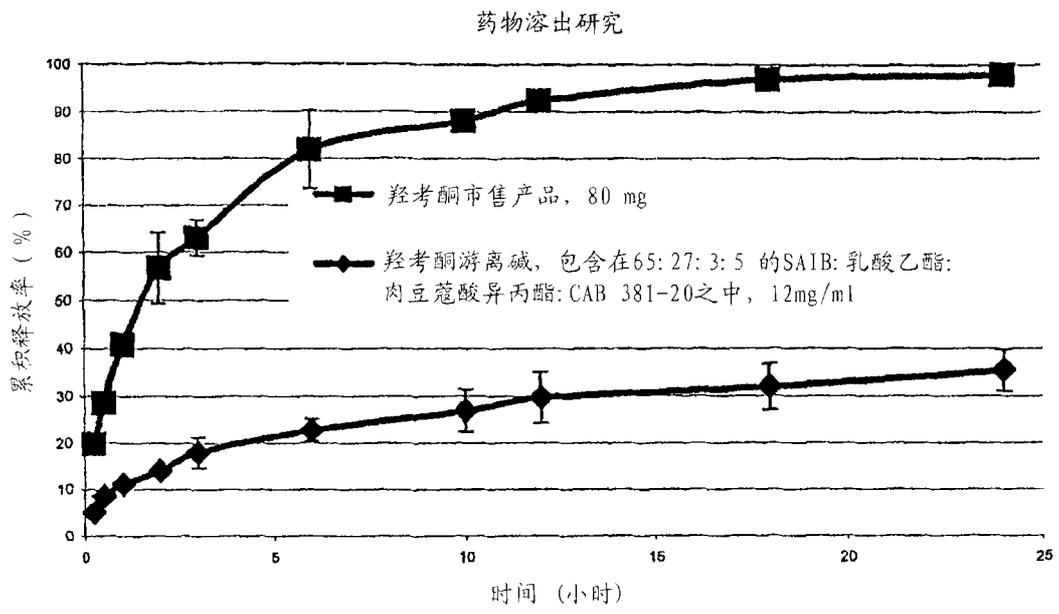


图 7

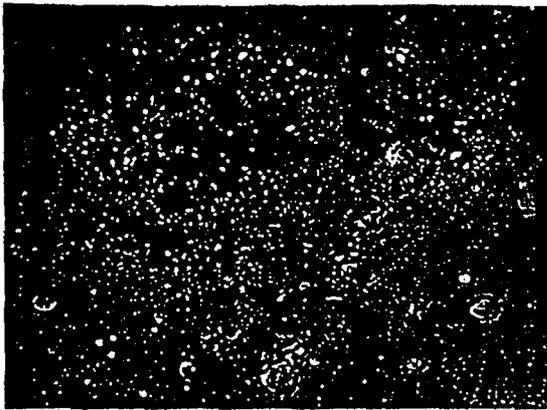


图 8



图 9



图 10

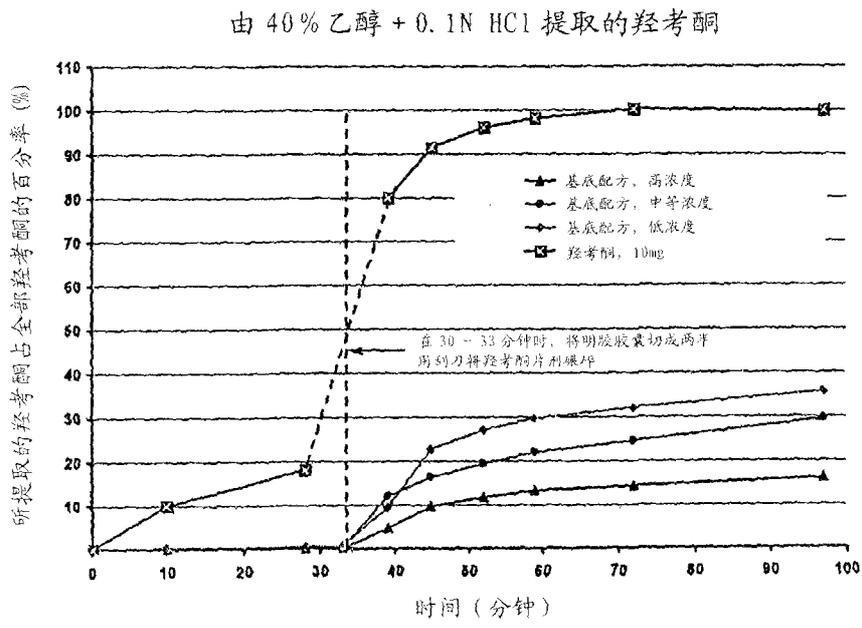


图 11