



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201509943 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：103140205

(22)申請日：中華民國 94 (2005) 年 03 月 15 日

(51)Int. Cl. : *C07D489/08 (2006.01)*

A61K31/485 (2006.01)

(30)優先權：2004/03/30 美國 60/557,492
 2004/08/13 美國 60/601,534
 2004/10/18 美國 60/620,072
 2005/01/31 美國 60/648,625
 2005/02/10 美國 60/651,778

(71)申請人：歐陸斯迪公司 (盧森堡) EURO-CELTIQUE S.A. (LU)
 盧森堡

(72)發明人：雀普曼 羅伯特 CHAPMAN, ROBERT (US)；瑞德 羅恩 S RIDER, LONN S (US)；洪琦 HONG, QI (CN)；凱力 唐納德 KYLE, DONALD (US)；庫波 羅伯特 KUPPER, ROBERT (US)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：5 共 68 頁

(54)名稱

含有小於 25 PPM 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽之組成物、醫藥劑型、延遲釋出口服劑型及醫藥上可以接受的包裝

OXYCODONE HYDROCHLORIDE COMPOSITION, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, SUSTAINED RELEASE ORAL DOSAGE FORM AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE PACKAGE HAVING LESS THAN 25 PPM 14-HYDROXYCODEINONE

(57)摘要

在本發明的特定具體實例中，本發明係針對製備含有小於 25ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法。

In certain embodiments the invention is directed to a process for preparing an oxycodone hydrochloride composition having less than 25 ppm of 14-hydroxycodeinone.

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

103/40205 (由101/066995替代)
94.3.15
C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含有小於 25 PPM 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物、醫藥劑型、延遲釋出口服劑型及醫藥上可以接受的包裝

OXYCODONE HYDROCHLORIDE COMPOSITION, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, SUSTAINED RELEASE ORAL DOSAGE FORM AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE PACKAGE HAVING LESS THAN 25 PPM 14-HYDROXYCODEINONE

【中文】

在本發明的特定具體實例中，本發明係針對製備含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法。

【英文】

In certain embodiments the invention is directed to a process for preparing an oxycodone hydrochloride composition having less than 25 ppm of 14-hydroxycodeinone.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

含有小於 25 PPM 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物、醫藥劑型、延遲釋出口服劑型及醫藥上可以接受的包裝

OXYCODONE HYDROCHLORIDE COMPOSITION, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM, SUSTAINED RELEASE ORAL DOSAGE FORM AND PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE PACKAGE HAVING LESS THAN 25 PPM 14-HYDROXYCODEINONE

【0001】 本專利申請案係主張美國臨時專利申請案第 60/651,778 號(2005 年 2 月 10 日提出申請)、美國臨時專利申請案第 60/648,625 號(2005 年 1 月 31 日提出申請)、美國臨時專利申請案第 60/620,072 號(2004 年 10 月 18 日提出申請)、美國臨時專利申請案第 60/601,534 號(2004 年 8 月 13 日提出申請)和美國臨時專利申請案第 60/557,492 號(2004 年 3 月 30 日提出申請)之優先權，所有上列申請案均以參考資料的方式併於本說明書中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於降低羥可酮 (oxycodone) 鹽酸鹽製備物中 14-羥可待因酮(14-hydroxycodeinone)含量之方法。

【先前技術】

發明背景

【0003】 羥可酮是一種半合成的類鴉片麻醉劑，其在 CNS 和其他組織中特異、能飽和的類鴉片受體上發揮激動劑作用。在人類身上，羥可酮

可能產生眾多作用的任一者，包括麻醉。

【0004】 Purdue Pharma L.P.目前以 OxyContin®的商品名銷售含 10、20、40 和 80 毫克羥可酮鹽酸鹽劑型的長效釋出羥可酮。

【0005】 美國專利案第 5,266,331、5,508,042、5,549,912 和 5,656,295 號揭示長效釋出的羥可酮調配物。

【0006】 帝巴因 (Thebaine) 是一種從鴉片衍生的化合物，雖然它本身不具有醫學用途，但可用於羥可酮生產合成流程圖中作為起始物。在其他流程圖中，可待因可用作生產羥可酮的起始物。在這些流程圖中 14-羥可待因酮是變成羥可酮之立即前驅物。

【0007】 生產帝巴因或 14-羥基取代之鴉片衍生物的方法已經被報導出來，例如在美國專利案第 3,894,026 號和美國專利案第 4,045,440 號中。

【0008】 將可待因氧化成可待因酮是合成鴉片衍生物的最初步驟，已經在 EP 0889045、美國專利案第 6,008,355 號和在《美國化學會誌》，1051,73,4001 (Findlay)中被報導過。

【0009】 可待因酮變成 14-羥可待因酮的反應已經在美國專利案第 6,008,355 號和在《四面體期刊》，55,1999 年(Coop 和 Rice)被報導過。

【0010】 將可待因酮甲基化成帝巴因的作用已經在《雜環》，1998 年，第 49 期，第 43-7 頁(Rice)和 EP0889045 被報導過。

【0011】 美國專利案第 6,177,567 號說明將 14-羥可待因酮氫化成羥可酮，其乃以二苯基矽烷和 Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ 或用連二亞磷酸鈉配合 Pd/C 催化劑在醋酸水溶液中進行還原來達成。

【0012】 Krabnig 等人在〈羥可酮與 5-甲基羥可酮之合成的最佳化〉，

《藥物學檔案期刊》, (1966), 329(6), (325-326 頁)說明用 Pd-C 催化劑於 30 psi 在說明的條件下氫化 14-羥可待因酮在冰醋酸中的溶液。

【0013】 在氧化帝巴因產生 14-羥可待因酮期間，會產生數種過氧化的產物，包括 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮。在從 14-羥可待因酮生產羥可酮自由鹼的過程中，8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮在整個過程中被攜帶著。在將羥可酮自由鹼轉變成羥可酮鹽酸鹽的期間，雜質進行酸催化的脫水作用而轉變成 14-羥可待因酮。因而，14-羥可待因酮出現在最終的羥可酮鹽酸鹽組成物中。羥可酮鹽酸鹽 API(活性醫藥成分)可以得自許多製造商，如 Johnson Matthey 和 Mallinckrodt 公司。目前市售的羥可酮鹽酸鹽 API 和藉由已知方法所製備的羥可酮鹽酸鹽具有大於 100 ppm 的 14-羥可待因酮濃度。

【0014】 在本技藝中對於提供含有與本技藝中已知組成物相較為降低量之 14-羥可待因酮的羥可酮鹽酸鹽組成物有持續的需求。

【0015】 爲了所有目的，所有在本說明書中引用的參考資料均以參考資料的方式以其完整內容併於本說明書中。

【發明內容】

本發明的目的和簡要敘述

【0016】 本發明某些具體實例之目的是要提供將羥可酮鹽酸鹽組成物中之 14-羥可待因酮降低到小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 的量。

【0017】 本發明某些具體實例之目的是要提供使羥可酮自由鹼組成物與鹽酸在條件下反應以產生 14-羥可待因酮量小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 的羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0018】 本發明某些具體實例之進一步目的是要提供 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 的羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0019】 本發明某些具體實例之進一步目的是要提供製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使羥可酮鹼組成物與鹽酸在適於促進於鹽形成期間 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮脫水成 14-羥可待因酮的條件下和還原條件下反應，以使 14-羥可待因酮轉變成羥可酮。

【0020】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使 14-羥可待因酮濃度大於 100 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物在能將 14-羥可待因酮量降低到小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 濃度的條件下反應。

【0021】 在某些具體實例中，本發明係針對 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0022】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使 14-羥可待因酮濃度大於 100 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物進行氫化到該組成物中 14-羥可待因酮量被降低到小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 的程度。

【0023】 在本發明所揭示的某些具體實例中，14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮組成物可以接著被氫化以進一步降低 14-羥可待因酮的

量，例如從約 15 ppm 到約 10 ppm 或更少。

【0024】 在一項具體實例中，當起始物是 14-羥可待因酮含量等於或高於 100 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物時，最終的羥可酮鹽酸鹽組成物具有小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 的 14-羥可待因酮濃度。在另一項具體實例中，當起始物是 14-羥可待因酮含量介於 15 ppm 和 25 ppm 之間的羥可酮鹽酸鹽組成物時，最終的羥可酮鹽酸鹽組成物具有小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 的 14-羥可待因酮濃度。在另一項具體實例中，當起始物是 14-羥可待因酮含量介於 10 ppm 和 25 ppm 之間的羥可酮鹽酸鹽組成物時，最終的羥可酮鹽酸鹽組成物具有小於約 5 ppm 的 14-羥可待因酮濃度。

【0025】 在本發明的某些具體實例中，製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法包括在迴流下氫化起始物。在某些具體實例中，該方法進一步包括回收所得之 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0026】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括在迴流下於適當溶劑中氫化 14-羥可待因酮濃度大於 100 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物經過充足的時間以產生 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 之羥可酮組成物，並且藉由結晶法和從溶劑中取出(例如藉過濾法)以回收 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 的羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0027】 在某些具體實例中，本發明之羥可酮鹽酸鹽組成物具有 0.25 ppm、0.5 ppm、1 ppm、2 ppm 或 5 ppm 的 14-羥可待因酮下限。

【0028】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括在適當溶劑中使羥可酮鹼組成物與鹽酸以和羥可酮鹼組成物相較大於 1.0 莫耳當量的量反應，以形成 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0029】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括氫化 14-羥可待因酮組成物以獲得羥可酮自由鹼組成物；將羥可酮自由鹼組成物轉變成羥可酮鹽酸鹽；以及將羥可酮鹽酸鹽氫化以獲得含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮組成物。

【0030】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括氫化 14-羥可待因酮組成物以獲得羥可酮自由鹼組成物；將羥可酮自由鹼組成物轉變成羥可酮鹽酸鹽；分離出羥可酮鹽酸鹽；以及將羥可酮鹽酸鹽氫化以獲得含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮組成物。

【0031】 在某些具體實例中，本發明係針對製備小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括氧化帝巴因組成物以形成 14-羥可待因酮組成物，該氧化是在適當的 pH 進行以使該 14-羥可待因酮組成物中 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的產生減到最小或消除；將該 14-羥可待因酮組成物氫化以形成羥可酮鹼組成物；以及將該羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0032】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮的方法，其包括氧化帝巴因組成物以形成 14-羥可待因酮組成物，該氧化是在適

當的 pH 進行以使該 14-羥可待因酮組成物中 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的產生減到最小或消除。

【0033】 在某些具體實例中，本發明係針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括將羥可酮鹼組成物與一種具有比鹽酸高之 pH 的酸反應以形成羥可酮之對應酸加成鹽，並將該羥可酮之酸加成鹽轉變成羥可酮鹽酸鹽。

【0034】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮之羥可酮鹼組成物與一種將 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮較羥可酮鹼優先移除的物質接觸；並且將該羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0035】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括將含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮之羥可酮鹼組成物進行層析分離處理以將 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮較羥可酮鹼優先移除，並將羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0036】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括在適當的溶劑中使含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮之羥可酮鹼組成物與硼酸化聚苯乙烯樹脂反應，並且將該羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0037】 在某些具體實例中，本發明係針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括在適當的溶劑中將羥可酮鹼組成物與硼酸化聚苯乙烯樹脂

反應，並且將該羥可酮鹼組成物轉變成羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0038】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使鹽酸與含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且將該溶液噴霧灑乾燥以產生具有含量小於 25 ppm 之 14-羥可待因酮濃度之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0039】 在某些具體實例中，本發明係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使鹽酸與含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且使該溶液冷凍乾燥以產生具有含量小於 25 ppm 之 14-羥可待因酮濃度之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0040】 在某些具體實例中，本發明係針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使鹽酸與羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且將該溶液噴霧乾燥以產生羥可酮鹽酸鹽。

【0041】 在某些具體實例中，本發明係針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使鹽酸與羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且使該溶液冷凍乾燥以產生羥可酮鹽酸鹽。「大量」一詞是指至少 1 公斤的物質。在某些具體實例中，該量可自約 10 公斤至約 1000 公斤，或從約 10 公斤至約 500 公斤。在某些具體實例中，該量是從約 20 公斤至約 100 公斤；約 20 公斤至約 50 公斤的量。大量羥可酮鹽酸鹽組成物可以包裝在例如醫藥上可以接受的包裝如波浪板盒容器中(以塑膠或紙製作)；在鼓狀盒中(以例如金屬或金屬複合材料製作)；或在編織物製袋中，通常稱作彈性中型大量

容器(FIBC)。這些方法的每一者利用各種形態的內襯，典型上是以聚乙烯或聚丙烯製作，其安裝於波浪板盒、鼓狀盒或 FIBC 內以防止所運送的產品受到污染。較好是這些包裝方法使用結構設計成被小塊物支撐和攜載的容器。

【0042】 在本說明書中「ppm」一詞意指「百萬分之幾」。當用在指稱 14-羥可待因酮時，「ppm」意指在某一特殊試樣中百萬分之幾的 14-羥可待因酮。

【0043】 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮一詞包括 8α ,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮或 8β ,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮，或可包括兩種化合物的混合物。

【0044】 羥可酮鹽酸鹽製備物可為例如羥可酮活性醫藥成分(API)，如羥可酮鹽酸鹽 U.S.P.，未經合併或與一或多種其他成分合併。例如，羥可酮製備物可為最終的醫藥劑型，或最終劑型的中間製備物，其可例如為了品質確保的目的而被測試 14-羥可待因酮和/或可待因酮的存在與否。較好是該羥可酮鹽酸鹽製備物是羥可酮鹽酸鹽 API 並且含有至少 95%羥可酮鹽酸鹽、至少 98%羥可酮鹽酸或至少 99.9%羥可酮鹽酸鹽。

【0045】 偵測羥可酮製備物中 14-羥可待因酮存在與否的方法可依照普遍被指定採用之美國臨時專利申請序號 60/557,502，標題為〈偵測 14-羥可待因酮的方法〉，其係於 2004 年 3 月 29 日提出申請，以及依照 2005 年 1 月 31 日提出申請之標題為〈偵測 14-羥可待因酮的方法〉美國臨時專利申請案進行。

【圖式簡單說明】

【0046】

圖 1 是帝巴因反應成為羥可酮鹽酸鹽的流程圖，包括將帝巴因氧化成 14-羥可待因酮和 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮雜質。

圖 2 是 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮脫水成 14-羥可待因酮的流程圖。

圖 3 描繪實施例 4 的系統適當性試驗溶液的分離。

圖 4 描繪對實施例 4 的操作用 100 PPM 14OHC 標準溶液進行的 HPLC 色層分析圖。

圖 5 描繪對實施例 4 的羥可酮 API 試樣溶液進行的典型 HPLC 色層分析圖。

【實施方式】

本發明的詳細說明

【0047】 在某些具體實例中，本發明係針對降低羥可酮鹽酸鹽組成物(例如羥可酮鹽酸鹽 API)中 14-羥可待因酮含量的方法，及針對所得從該方法回收之 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 的羥可酮鹽酸鹽組成物。在某些具體實例中，本發明係針對降低羥可酮鹽酸鹽組成物(例如羥可酮鹽酸鹽 API)中 14-羥可待因酮含量的方法，其包括將羥可酮鹽酸鹽組成物與催化上有效量之過渡金屬化合物和包含氫的氣體在某一溫度下反應一段足以將 14-羥可待因酮含量降低到一程度的期間，其中所得到的羥可酮鹽酸鹽組成物包含的 14-羥可待因酮含量小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm。

【0048】 本發明的方法，除了 14-羥可待因酮之外，亦可造成羥可酮組成物中其他 α 、 β 和不飽和酮可待因酮減少。

【0049】 依照本發明的某些具體實例，將羥可酮鹽酸鹽組成物(例如

經可酮鹽酸鹽 API)和溶劑送入反應裝置中。然後在適當的條件下將組成物氫化足夠的期間；將催化劑從溶劑中移除；並將具有小於 25 ppm 之 14-羥可待因酮濃度之羥可酮鹽酸鹽組成物分離出來，並藉由結晶法和過濾法將其移出。

【0050】 在本發明方法中的 14-羥可待因酮氫化可利用例如加壓催化氫化法或催化轉移氫化法在適當的酸如乙酸中完成。一種特別的氫化反應採用氫氣或 NaHPO_2 與鈀-碳催化劑。在某些具體實例中，用於 14-羥可待因酮氫化的氫供體可選自氫、一級和二級醇、一級和二級胺、羧酸及其酯和胺鹽、立即可去氫化的碳氫化合物(例如經低碳數烷基取代之芳香烴類，如乙苯、二乙苯、異丙苯、二異丙苯、鄰-乙基甲苯、間-乙基甲苯、對-乙基甲苯、鄰-異丙基甲苯、間-異丙基甲苯、對-異丙基甲苯、乙基萘、丙基萘、異丙基萘和二乙基萘；鏈烷烴，如乙烷、丙烷、正丁烷、異丁烷、正戊烷、異戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、正壬烷、正癸烷及其支鏈異構物；環鏈烷烴，如環丁烷、環戊烷、環己烷、甲基環戊烷、甲基環己烷和乙基環戊烷；烯烴，如乙烯、丙烯、1-丁烯、2-丁烯、1-戊烯、2-戊烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯及其支鏈衍生物，淨還原劑，如聚合物支撐的有機錫氫化物，及其任何適當之組合。在某些具體實例中，氫化作用可如 2003 年 6 月 12 日提出申請之美國專利案第 60/477,968 號標題為〈不供給氫氣的類鴉片氫化作用〉之方法進行。

【0051】 在某些具體實例中，氫化作用是在從約 4 PSIG 至約 200 PSIG，或從約 40 PSIG 至約 60 PSIG 的壓力下進行。在某些具體實例中，該氫化作用是在從約 20°C 至約 100°C，或從約 40°C 至約 85°C 的溫度下進行。

【0052】 在某些具體實例中，氫化作用是在小於 5、小於 3 或小於 1 的 pH 下進行的，例如約 0.5。

【0053】 在本發明的某些具體實例中，係藉由利用二苯基矽烷和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})/\text{ZnCl}_2$ 和連二亞磷酸鹽配合 Pd/C 催化劑在含水有機酸中氫化，或 Pd/C 催化轉移氫化而使 14-羥可待因酮轉變成羥可酮。

【0054】 氫化反應的總反應時間是一段足以降低 14-羥可待因酮含量至小於 25 ppm、小於約 15 ppm、小於約 10 ppm 或小於約 5 ppm 濃度的期間。確實的反應時間會隨溫度和氫化系統的效率而異。視氫化條件(例如溫度和壓力)而定，達到所希望 14-羥可待因酮降低量的總反應時間可例如從 10 分鐘到約 36 小時。14-羥可待因酮的氫化可以在惰性金屬催化劑存在下進行。在某些具體實例中，適當的催化劑尤其可選自雷尼鈷、雷尼鎳、碳上鈰、碳上鉑、礬土上鈰、氧化鉑、礬土上鈰、礬土上鎳或碳上鎳。一種用於此還原作用的特殊催化劑是 5% 的碳上鈰。碳上鈰的量可佔被處理組成物重量的約 0.05% 至約 50%，或從約 0.5% 至約 5%。

【0055】 該反應可在溶劑如水、醇(例如異丙醇、甲醇或乙醇)、四氫呋喃、芳香烴(如苯)、和醚(如環氧己烷)、低碳數烷酸的酯類(如乙酸甲酯或乙酸乙酯)、醯胺(如二甲基甲醯胺、二乙基甲醯胺、二甲基乙醯胺或其他 N-烷基取代的低碳數脂肪酸醯胺)、N-甲基吡咯酮、甲醯基嗎啉、 β -甲氧基丙腈、羧酸(如甲酸、丙酸或其他低碳數烷酸)，或兩種或多於兩種前述溶劑的適當混合物。一種特殊的共溶劑組合是異丙醇/水。

【0056】 在某些具體實例中，該溶劑典型上是在氫化作用之前與含有 14-羥可待因酮的組成物(例如羥可酮組成物)混合。

【0057】 在某些具體實例中，本發明係針對將羥可酮自由鹼組成物(含 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮成分)轉變成羥可酮鹽酸鹽。在本技藝已知的鹽形成反應期間，8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮成分藉由酸催化脫水作用轉變成 14-羥可待因酮。因此，在最終的產物中 14-羥可待因酮會增加。拜本發明之賜，這可藉由在鹽形成中過度裝載鹽酸量以促進 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮反應成 14-羥可待因酮，並且提供可充分供 14-羥可待因酮容易轉變成羥可酮的還原條件。在此種具體實例中，鹽酸的量是比羥可酮自由鹼要多一莫耳當量的用量。在某些具體實例中，鹽酸的莫耳當量可大於約 1.2 莫耳當量或大於約 1.4 莫耳當量。在某些具體實例中，鹽酸的量可為約 1.5 莫耳當量。足以驅動 14-羥可待因酮變成羥可酮的還原條件可藉由例如具有氫供體的催化劑來提供。

【0058】 而且，在鹽形成期間，8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮脫水成 14-羥可待因酮的速率會隨溶液的 pH 增加而減少。因此，在某些具體實例中，溶液的 pH 可用適當的鹼性劑如氫氧化鈉調整至約 1.5 至約 2.5，較好是至約 1.8(例如從小於 1 的 pH)的 pH。這樣做還會減少結晶期間從 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮形成 14-羥可待因酮。較好是 pH 的調整係在氫化步驟之後且在移出晶體和分離出具有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮濃度之前進行。

【0059】 在某些具體實例中，可能需要不只一次地進行本發明的方法或本發明方法的一或多個相關步驟，以求降低 14-羥可待因酮的量至所希望的濃度，例如小於約 10 ppm，或小於約 5 ppm。

【0060】 在本發明的某些具體實例中，羥可酮鹽酸鹽組成物可以藉由

某些可選擇的方法來製備。此種可選擇的方法較好是造成 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物。一項此種可選擇的方法是針對製備含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括將帝巴因組成物氧化以形成 14-羥可待因酮組成物，該氧化是在適當的 pH 進行以減少或消除 14-羥可待因酮組成物中 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的產生；將 14-羥可待因酮組成物氫化以形成羥可酮鹼組成物；以及將羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0061】 另一項可選擇的方法是針對製備 14-羥可待因酮組成物的方法，其包括將帝巴因組成物氧化以形成 14-羥可待因酮組成物，該氧化是在適當的 pH 進行以減少或消除 14-羥可待因酮組成物中 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的產生。

【0062】 另一項可選擇的方法是針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物的方法，其包括使羥可酮鹼組成物與具有比鹽酸高之 pH 的酸反應以形成對應的羥可酮酸加成鹽，以及將羥可酮酸加成鹽轉變成羥可酮鹽酸鹽。在此一具體實例中，該酸可選自酒石酸、草酸、反丁烯二酸、磷酸、硫酸及其混合物所組成的組群。

【0063】 另一項可選擇的方法是針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括使含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮之羥可酮鹼組成物與一種將 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮較羥可酮鹼優先移除的物質接觸；並且將該羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。在較佳的具體實例中，該接觸物質可為一種凝凝膠。在進一步之具體實例中，該接觸可包括使含有該羥

可酮鹼組成物的溶液通過該物質或可包括以形成一種含該羥可酮鹼組成物與凝凝膠的糊狀物。

【0064】 另一項可選擇的方法是針對製備具有小於 25 ppm 之 14-羥可待因酮濃度之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括將含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮之羥可酮鹼組成物以層析分離以使 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮較羥可酮鹼優先移除；並將羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。在較佳的具體實例中，該層析分離是一種模擬移動床。

【0065】 另一種可選擇的方法係針對製備具有小於 25 ppm 之 14-羥可待因酮濃度之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括將含有某量 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物與一種會將 14-羥可待因酮較羥可酮鹽酸鹽優先移除的物質接觸；並且將含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物回收。在較佳的具體實例中，該接觸物質可為一種凝膠。在進一步之具體實例中，該接觸可包括使含有該羥可酮鹽酸鹽組成物的溶液通過該物質，或可包括以該羥可酮鹽酸鹽組成物與凝膠形成一種糊狀物。

【0066】 另一種可選擇的方法係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括將含有某量 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物以層析分離處理以使 14-羥可待因酮較羥可酮鹽酸鹽優先被移除；並且回收含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。在較佳的具體實例中，該層析分離是一種模擬移動床。

【0067】 另一種可選擇的方法係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括將含有某量 8,14-二羥基-7,8-二

氫可待因酮之羥可酮鹼組成物在適當溶劑中與硼酸化聚苯乙烯樹脂反應；並且將該羥可酮鹼組成物轉變成含有小於 25 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽組成物。較好是該反應在低於 20°C 的溫度下進行。

【0068】 另一種可選擇的方法係針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括將羥可酮鹼組成物在適當溶劑中與硼酸化聚苯乙烯樹脂反應；並且將該羥可酮鹼組成物轉變成羥可酮鹽酸鹽組成物。較好是該反應在低於 20°C 的溫度下進行。

【0069】 另一種可選擇的方法係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括使鹽酸與含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且使該溶液噴霧乾燥以產生 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0070】 另一種可選擇的方法係針對製備 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括使鹽酸與含有某量 8,14-二羥基-7,8-二氫可待因酮的羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且使該溶液冷凍乾燥以產生 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物。

【0071】 另一種可選擇的方法係針對製備羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括使鹽酸與羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且使該溶液噴霧乾燥以產生羥可酮鹽酸鹽。

【0072】 另一種可選擇的方法係針對一種製備羥可酮鹽酸鹽組成物之方法，其包括使鹽酸與羥可酮鹼組成物合併在一溶劑中形成溶液；並且使該溶液冷凍乾燥以產生羥可酮鹽酸鹽。

進一步的具體實例

【0073】 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽組成物可被併入醫藥劑型中，例如藉著將 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽與傳統的賦形劑(亦即醫藥上可接受的有機或無機載劑物質)混合。對於口服調配物而言，該劑型可提供活性物的長效釋出。適當之醫藥上可接受的載劑包括但不限於醇類、阿拉伯膠、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、凝膠、醣類如乳糖、直鏈澱粉或澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、各種石蠟、香精油、脂肪酸單甘油酯和二甘油酯、新戊四醇脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮等。該醫藥製備物可經消毒並且若需要可與輔助劑，例如：潤滑劑、分散劑、保存劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、影響滲透壓之緩衝液所需的鹽、著色劑、風味劑和/或芳香物質及類似者混合。意圖用於口服的組成物可以根據本技藝已知的任何方法製備，且此種組成物可包含一或多種選自惰性、無毒性之適用於製造藥片之醫藥上可接受的賦形劑所組成組群之試劑。此種賦形劑包括例如：惰性的稀釋劑，如乳糖；成粒或分散劑，如玉米澱粉；結合劑，如澱粉；和潤滑劑，如硬脂酸鎂。藥片可未經包覆或其可藉由已知的技術予以包覆以求外觀優雅或延遲活性成分的釋出。用於口服的調配物亦可以硬式明膠膠囊的形式提供，其中活性成分係與惰性稀釋劑混合。本發明的口服劑型可呈藥片(長效釋出和/或立即釋出)、糖衣錠、錠劑、粉末或顆粒、硬或軟膠囊、微顆粒(例如微膠囊、微球體及類似者)、頰含片、栓劑、溶液、懸浮液等形式。

【0074】 在某些具體實例中，本發明提供藉由對人類病患投予本文所述劑型以治療疼痛的方法。

【0075】 當劑型為口服時，本發明的劑型包含約 10 毫克至約 320 毫

克 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 的羥可待因酮鹽酸鹽。用於每日投劑二次之尤佳的劑量為約 5 毫克、約 10 毫克、約 15 毫克、約 20 毫克、約 30 毫克、約 40 毫克、約 50 毫克、約 60 毫克、約 80 毫克、約 100 毫克或約 160 毫克。用於每日投劑一次之尤佳的劑量為約 10 毫克、約 20 毫克、約 30 毫克、約 40 毫克、約 60 毫克、約 80 毫克、約 100 毫克、約 120 毫克、約 160 毫克或約 320 毫克。14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 的羥可待因酮鹽酸鹽亦可與適當的醫藥上可接受的賦形劑一起調配以提供 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽的長效釋出。此種調配物可依照美國專利案第 5,266,331 號、第 5,508,042 號、第 5,549,912 號和第 5,656,295 號製備。

【0076】 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 的羥可待因酮鹽酸鹽可調配成熟習本技藝者已知呈任何適當藥片、包衣藥片或多粒子調配物的長效釋出口服調配物。長效釋出的劑型可包括與羥可待因或其鹽一起併入基質的長效釋出物質。

【0077】 長效釋出劑型可視需要包括含有 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 的羥可待因之顆粒。在某些具體實例中，該顆粒具有從約 0.1 毫米到約 2.5 毫米的直徑，較好是從約 0.5 毫米到約 2 毫米。較好是該顆粒是用容許活性物質以延長速率在水性基質中釋出的物質予以薄膜包覆。該薄膜外衣係經選擇以便與其他陳述過的性質一併達到所希望的釋出性質。本發明之長效釋出包覆用調配物較好應能產生堅固的連續薄膜，其係光滑和優雅、能夠支持色素和其他包覆用添加物、無毒性、惰性及不黏手的。

包衣珠粒

【0078】 在本發明的某些具體實例中，係使用疏水性物質包覆惰性的

醫藥珠粒如 nu pariel 18/20 珠粒，而後可將多個所得固體長效釋出珠粒以足量在被攝食或與環境液體(例如胃液或溶解媒質)接觸時提供有效長效釋出劑量的量置於明膠膠囊內。

【0079】 本發明之長效釋出珠粒調配物，當例如被攝取和暴露於胃液，然後暴露於腸液時，會緩緩地釋出本發明的活性物質。本發明調配物之長效釋出分布形態可加以改變，例如藉由用疏水性物質改變包覆物的量、改變塑化劑添加到疏水性物質中的方式、藉由改變塑化劑相對於疏水性物質的量、藉由包含額外成分或賦形劑、藉由改變製造方法等等。最終產物的溶解分布形態亦可經例如增加或減少阻滯包衣的厚度而被修改。

【0080】 被本發明試劑包覆的類球體或珠粒是經由將試劑溶解在水中，然後利用 Wuster 插入器把溶液噴霧在基材如 nu pariel 18/20 珠粒上來製備的。視需要，亦可在包覆珠粒之前添加其他成分以幫助活性物質結合到珠粒上，和/或使溶液著色等等。例如，可將一種含或不含著色劑之包含羥丙基甲基纖維素之產品(例如 Opadry®，可購自 Colorcon 公司)添加到溶液中，並在將之施加在珠粒之前將該溶液混合(例如經過約 1 小時)。所得到之包衣基材，在本實例中為珠粒，可視需要用防護劑包覆外表以將活性物質與疏水性長效釋出包衣分開。適當防護劑的實例是包含羥丙基甲基纖維素者。然而，任何本技藝已知的成膜劑均可被使用。較好是該防護劑不會影響最終產物的溶解速率。

【0081】 然後可將該珠粒用疏水性物質的水溶液分散液包覆外表。該疏水性物質的水溶液分散液較好是還包括有效量的塑化劑，例如檸檬酸三乙酯。可使用預先調配好的乙基纖維素水溶液分散液，如 Aquacoat®或

Surelease®。若使用 Surelease®，則不需要分開添加塑化劑。或者，可使用預先調配的丙烯酸聚合物的水溶液分散液，如 Eudragit®。

【0082】 本發明的包覆用溶液較好是除了成膜劑、塑化劑和溶劑系統(亦即水)以外，尚包含著色劑以提供優雅外觀和產品辨識。可將色料添加到治療活性劑，或另外添加到疏水性物質的水溶液分散液中。例如，可以經由使用以乙醇或丙二醇為基底的色料分散液、研磨過的鋁屑和不透明劑如二氧化鈦，藉由使用剪力把色料添加到水溶性聚合物溶液中，然後使用低剪力到塑化的 Aquacoat®中，而將色料添加到 Aquacoat®中。或者可以使用任何能提供顏色給本發明調配物的適當方法。當使用丙烯酸之水性分散液時，適合提供調配物顏色之成分包括二氧化鈦和色素，如氧化鐵色素。然而，併入色素可能會增加外衣的阻滯效應。

【0083】 塑化的疏水性物質可藉使用任何本技藝已知的適當噴霧設備施用到包含該試劑的基材上。在一項較佳的方法中，使用 Wurster 流體化床系統，其中一個從底部注射的噴氣口使核心物質液化並在丙烯酸聚合物包衣噴霧於其上的同時造成其乾燥。可以施用足量的疏水性物質以便獲得試劑在包衣基材暴露於水溶液(例如胃液)的預定長效釋出。在以疏水性物質包覆之後，視需要將成膜劑之進一步外包衣如 Opadry®施加於該珠粒。若是施加了此外包衣，其係提供以求實質地降低珠粒的聚結。

【0084】 試劑從本發明長效釋出調配物的釋出可進一步受到影響，亦即藉由一或多種釋出修飾劑的添加或藉由提供一或多種通過外衣的途徑而調整到所希望的速率。疏水性物質對水溶性物質的比率，除了其他因素外，係藉由所需釋出速率和所挑選物質之溶解特性來決定的。

【0085】 功用為孔洞形成劑的釋出修飾劑可為有機的或無機的，並且包括可在使用環境中被溶解、萃取或從外衣瀝濾的物質。該孔洞形成劑可包含一或多種疏水性物質，如羥丙基甲基纖維素。

【0086】 本發明之長效釋出的外衣亦可包含侵蝕促進劑，如澱粉和膠質。

【0087】 本發明之長效釋出包衣亦可包含有用於在使用環境中產生微孔薄片之物質，如由碳酸酯基團重複出現在聚合鏈中的直鏈碳酸聚酯類所組成的聚碳酸酯。

【0088】 釋出修飾劑亦可包含半透性聚合物。

【0089】 在某些較佳的具體實例中，該釋出修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素、乳糖、金屬硬脂酸鹽，及任何先前提過物質的混合物。

【0090】 本發明之長效釋出的包衣亦可包括包含至少一個通道、孔洞或類似者的出口裝置。該通道可由如美國專利案第 3,845,770 號、第 3,916,898 號、第 4,063,064 號和第 4,088,864 號所揭示的方法形成。

基質調配物

【0091】 在本發明的其他具體實例中，長效釋出調配物係藉由視需要具有本文所述長效釋出包衣之基質來達成。適合包含在長效釋出基質中的物質可視所使用於形成該基質的方法而定。

【0092】 例如，除了 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽以外，基質可包括：

親水和/或疏水物質，如膠、纖維素醚類、聚丙烯樹脂、蛋白質的衍生物質；此項列表並非意圖作嚴格的限制，並且任何能夠賦予藥劑長效釋出

且融化(或軟化到擠壓所需的程度)的醫藥上可接受的疏水和/或親水性物質均可依照本發明被使用。

【0093】 可消化的長鏈(C_8 - C_{50} ，尤其是 C_{12} - C_{40})、經取代或未經取代的碳氫化合物，如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、礦物油和植物油及蠟，和硬脂醇；以及聚伸烷基二醇類。

【0094】 在這些聚合物中，丙烯酸聚合物，尤其是 Eudragit®RSPO—纖維素醚類，尤其是羥烷基纖維素和羧烷基纖維素是較佳的。口服劑型可包含介於 1%到 80%(重量比)之至少一種親水或疏水性物質。

【0095】 當疏水性物質是碳氫化合物時，該碳氫化合物較好是具有介於 25°C 和 90°C 之間的熔點。在長鏈的碳氫化合物物質中，脂肪醇為較佳者。口服劑型可包含高達 60%(重量比)之至少一種可消化的長鏈碳氫化合物。

【0096】 較好是該口服劑型包含高達 60%(重量比)之至少一種聚伸烷基二醇。

【0097】 疏水性物質較好是選自以下物質所組成的組群：烷基纖維素、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物與共聚物、紫膠、玉米醇溶蛋白、氫化蓖麻油、氫化植物油，或其混合物。在本發明之某些較佳的具體實例中，疏水性物質是醫藥上可接受的丙烯酸系聚合物，其包括但不限於丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸胺基乙酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸酞)及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。在另外的具體實例中，疏水性物質係選自如羥烷基纖維素之類的物質，如羥丙基甲基纖維素和先前提過物質的

混合物。

【0098】 較佳之疏水性物質是或多或少具有顯著親水和/或疏水傾向之水不溶性物質。較好是有用於本發明的疏水性物質具有從約 25-30° 到約 200°C 的熔點，較好是從約 45° 到約 90°C 的熔點。特定言之，疏水性物質可包括天然的或合成的蠟、脂肪醇(如月桂醇、肉荳蔻醇、硬脂醇、鯨蠟醇、或較好是鯨蠟硬脂醇)、脂肪酸，包括但不限於脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(單-、二-、三-甘油酯)、氫化脂類、碳氫化合物、一般蠟、硬脂酸、硬脂醇和具有碳氫化合物骨架的疏水和親水物質。適當的蠟包括例如蜂蠟、糖蠟、蓖麻蠟和巴西棕櫚蠟。爲了本發明的目的，類似蠟的物質定義爲在室溫下通常爲固體且具有約 25° 到約 100°C 之熔點的物質。

【0099】 可依照本發明使用之適當的疏水性物質包括可消化之長鏈(C₈-C₅₀，尤其是 C₁₂-C₄₀)、經取代或未經取代的碳氫化合物，如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、礦物油和植物油以及天然的和合成的蠟。熔點介於 25° 和 90°C 的蠟爲較佳者。在長鏈碳氫化合物物質中，脂肪醇在某些具體實例中是較佳的。口服劑型可包含高達 60%(重量比)之至少一種可消化的長鏈碳氫化合物。

【0100】 較好是有兩種或多於兩種物質的組合包含在基質調配物中。若有一種其他的疏水性物質包括在內，其較好是選自天然的和合成的蠟、脂肪酸、脂肪醇和這些物質的混合物。實例包括蜂蠟、巴西棕櫚蠟、硬脂酸和硬脂醇。這項列表並非意圖作嚴格的限制。

【0101】 一種尤其適當的基質包括至少一種水溶性羧烷基纖維素、至少一種 C₁₂-C₃₆，較好是 C₁₄-C₂₂ 脂肪醇，和視需要至少一種聚伸烷基二醇。該

至少一種羥烷基纖維素較好是羥基(C₁到C₆)烷基纖維素，如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素和尤其是羥乙基纖維素。該至少一種羥烷基纖維素在本口服劑型中的量尤其是依所需釋出之羥可酮鹽酸鹽的精確速率來決定的。該至少一種脂肪醇可為例如月桂醇、肉荳蔻醇或硬脂醇。然而，在本口服試劑形式之尤佳的具體實例中，該至少一種脂肪醇為鯨蠟醇或鯨蠟硬脂醇。該至少一種脂肪醇在本口服劑型中的量如以上是依所需釋出之類鴉片羥可酮的精確速率來決定的。這也要視至少一種聚伸烷基二醇存在或不存在於該口服劑型中而定。在該至少一種聚伸烷基二醇不存在的情況下，口服劑型較好是包含介於 20%和 50%(重量比)的至少一種脂肪醇。當至少一種聚伸烷基二醇存在於口服劑型中時，則至少一種脂肪醇與至少一種聚伸烷基二醇的合併重量較好是佔總劑量的 20%和 50%(重量比)之間。

【0102】 在一項具體實例中，例如該至少一種羥烷基纖維素或丙烯酸樹脂對該至少一種脂肪醇/聚伸烷基二醇的比率測定該至少一種羥烷基纖維素對該至少一種脂肪醇/聚伸烷基二醇的比率介於 1:2 和 1:4 是較佳的，而以介於 1:3 和 1:4 之間的比率是尤佳的。

【0103】 該至少一種聚伸烷基二醇為例如聚丙二醇，或較好是聚乙二醇。該至少一種聚伸烷基二醇的數量平均分子量較好是介於 1,000 和 15,000，尤其是介於 1,500 和 12,000 之間。

【0104】 另一種適當的長效釋出基質可包含一種烷基纖維素(尤其是乙基纖維素)，一種 C₁₂到C₃₆脂肪醇和以及視需要一種聚伸烷基二醇。

【0105】 在另一項較佳的具體實例中，該基質包括至少兩種疏水物質的醫藥上可接受的組合。

【0106】 除了以上的成分以外，長效釋出的基質亦可包含適當量之其他物質，例如在醫藥技藝中習知的稀釋劑、潤滑劑、結合劑、結粒輔助劑、著色劑、風味劑和滑動劑。

基質-微粒

【0107】 爲了輔助根據本發明之固體、長效釋出、口服劑型的製備，任何熟習本技藝者已知的基質調配物製備法均可被使用。例如，併入基質中可藉由例如以下方式實施：(a)形成包含至少一種水溶性羥烷基纖維素和14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽的顆粒；(b)將含有羥烷基纖維素的顆粒與至少一種 C₁₂-C₃₆ 脂肪醇混合；及(c)視需要使顆粒壓縮和成形。較好是用水以溼式結粒法使羥基纖維素顆粒形成。

【0108】 在另外的可選擇具體實例中，球體成形劑可與活性劑一起經過球體成形以形成類球體。微晶纖維素是較佳的球體成形劑。適當的微晶纖維素是例如以 Avicel PH 101(商標，FMC 公司出品)出售的物質。在此種具體實例中，除了活性物質與球體成形劑之外，該類球體亦可包含結合劑。適當的結合劑，如低黏度的水溶性聚合物，對於熟習醫藥技藝者而言是已經詳知的。然而，水溶性羥基低碳數烷基纖維素，如羥丙基纖維素是較佳者。此外(或可選擇的)，類球體可包含非水溶性聚合物，尤其是丙烯酸系聚合物、丙烯酸系共聚物，如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物，或乙基纖維素。在此種具體實例中，長效釋出的包衣一般而言包括疏水性物質如(a)蠟質，可單獨或與脂肪醇混合；(b)紫膠或玉米醇溶蛋白。

熔化擠壓基質

【0109】 長效釋出的基質亦可藉由熔化-結粒法或熔化-擠壓技術來

製備。一般而言，熔化-結粒技術涉及將通常為固體的疏水性物質如蠟熔化，且將粉末狀的藥物併入其內。為了獲得長效釋出的劑型，可能需要將另一種疏水性物質如乙基纖維素或非水溶性丙烯酸系聚合物併入熔化的蠟疏水性物質中。藉由熔化-結粒技術製備的長效釋出的調配物實例見於美國專利案第 4,861,598 號中。

【0110】 另外的疏水性物質包括一或多種非水溶性似蠟熱塑性物質，其可能與一或多種比該一或多種似蠟熱塑性物質較不疏水之似蠟熱塑性物質混合。為了達到固定的釋出，在調配物中的個別似蠟物質基本上應為在最初釋出階段在胃腸液中不被分解和不溶者。有用的非水溶性似蠟物質可為水-溶解度低於約 1:5,000(重量比)的物質。

【0111】 除了以上的成分以外，長效釋出的基質亦可包含適當量的其他物質，例如在醫藥技藝上習知的稀釋劑、潤滑劑、結合劑、結粒輔助劑、著色劑、風味劑和滑動劑。這些其他物質的量足以對所需的調配物提供所希望的效果。

【0112】 除了以上的成分以外，合併熔化-擠壓多粒子之長效釋出的基質亦可包含適當量的其他物質，例如在醫藥技藝上習知的稀釋劑、潤滑劑、結合劑、結粒輔助劑、著色劑、風味劑和滑動劑，若需要其量可高達該粒子重量的約 50%。

【0113】 可用於調配口服劑型之醫藥上可接受載劑和賦形劑的特定實例說明於《醫藥賦形劑手冊》，美國醫藥協會出版(1986 年)。

熔化-擠壓多粒子

【0114】 根據本發明之適當熔化-擠壓基質的製備可包括例如把 14-

經可待因酮濃度小於 25 ppm 之經可待因酮鹽酸鹽與至少一種疏水性物質且較好和另外的疏水性物質混合以獲得均質混合物之步驟。然後將該均質混合物加熱到足以至少使該混合物充分軟化以將其擠壓的溫度。然後將所得到的均質混合物擠壓以形成條狀物。該擠壓物較好是經冷卻並藉由本技藝已知的方法切成多粒子。將該條狀物冷卻並且切成多粒子。然後將該多粒子分成單位劑。該擠壓物較好是具有從約 0.1 到約 5 毫米的直徑並且提供該醫療活性劑經約 8 至約 24 小時時間的長效釋出。

【0115】 製備本發明之熔化擠壓物之一項選擇的方法包括把疏水性物質、14-經可待因酮濃度小於 25 ppm 之經可待因酮鹽酸鹽組成物和選用的結合劑直接測量加入擠壓器中；把均質的混合物加熱；擠壓該均質的混合物以形成條狀物；將含有均質混合物的條狀物冷卻；將該條狀物切成約 0.1 毫米到約 12 毫米大小的顆粒；以及將該顆粒分成單位劑。在本發明的這一方面，實現了一種較為連續的製造方法。

【0116】 擠壓器的孔隙或出口的直徑亦可經調節以改變所擠壓條狀物的厚度。而且，該擠壓器的出口部分不一定是圓形的，其亦可為長橢圓形或長方形等。擠出的條狀物可以用熱線切割器、切紙器等減小為顆粒。

【0117】 視擠壓器的出口而定，熔化擠壓的多粒子系統可為例如呈顆粒、類球體或小塊物的形式。為了本發明的目的，「熔化-擠壓的多粒子」和「熔化-擠壓的多粒子系統」與「熔化-擠壓顆粒」等名詞應指多數的單位，較好是在一範圍的相似大小和/或形狀內，並且含有一或多種活性劑以及一或多種賦形劑，較好是包含如本說明書所說明的疏水性物質。在這方面，熔化-擠壓的多粒子是在約 0.1 到約 12 毫米長度的範圍，並且具有約 0.1 到

約 5 毫米的直徑。此外，吾人應瞭解熔化-擠壓的多粒子可為在此大小範圍內的任何幾何形狀。或者，該擠壓物可以僅被切成所需的長度並且分成醫療活性劑的單位劑而不需要球體成形的步驟。

【0118】 在一項較佳的具體實例中，口服劑型係製備成在一膠囊中包含有效量之熔化-擠壓的多粒子。例如，可將多數個熔化-擠壓的多粒子放入明膠膠囊中，其量足以在被攝入並與胃液接觸時提供有效的長效釋出劑量。

【0119】 在另一項較佳的具體實例中，係利用傳統的藥片製作設備以標準技術將適當量的多粒子擠壓物壓縮成口服藥片。製作藥片(壓縮的和模造的)、膠囊(硬的和軟的明膠)以及藥丸的技術與組成物亦說明於《雷明敦氏醫藥科學》(Arthur Osol 編著)，1553-1593 年(1980 年出版)。

【0120】 在還有另外一項較佳的具體實例中，擠壓物可以如美國專利案第 3,957,681 號(Klimesh 等人)所敘述的方法予以成形，說明在以上附加的詳細說明中。

【0121】 視需要，該長效釋出的熔化-擠壓多粒子系統或藥片可予包覆，或者可將含有多粒子的明膠膠囊用長效釋出外衣如以上所說明的長效釋出外衣進而包覆之。此種外衣較好是包含足量的疏水性物質以獲得約 2% 到約 30% 的重量增加程度，不過，除了別的因素，外包衣可視所需的釋出速率而更大。

【0122】 本發明的熔化-擠壓單位劑型進一步在被包封之前可包含熔化-擠壓顆粒的組合。而且，該單位劑型亦可包含某量用於迅速釋出的立即釋出劑。該立即釋出劑可在明膠膠囊中以例如分開的小塊物併入，或可於劑型製備之後在多粒子表面上進行包覆(例如長效釋出包衣或以基質為基礎

者)。本發明的單位劑型亦可包含長效釋出珠粒與基質多粒子的組合以達到所需的效果。

【0123】 本發明之長效釋出調配物較好是緩緩釋出藥劑，例如當被攝入並且接觸胃液然後接觸腸液時。本發明熔化-擠壓調配物的長效釋出分布形態可經例如改變阻滯劑(亦即疏水性物質)的量、改變塑化劑相對於疏水性物質的量、將其他成分或賦形劑包括在內、改變製造方法等等予以改變。

【0124】 在本發明的另一項具體實例中，熔化-擠壓物質是不含 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽製備的，該羥可酮鹽酸鹽可在之後才添加到擠壓器中。此種調配物典型上是將試劑與擠壓基質材料混合在一起，然後將該混合物作成藥片以提供緩慢釋出調配物。

包衣

【0125】 本發明的劑型可視需要用一或多種適用於調節釋出或保護調配物的物質予以包覆。在一項具體實例中，提供包衣以容許 pH-相關與 pH-不相關的釋出。pH-相關的釋出係用來在腸胃道(GI)中需要的區域，例如在胃或小腸釋出活性物質，而提供能提供給病患至少約 8 小時並且較好是 12 小時到高達約 24 小時麻醉的吸收作用分布形態。當需要 pH-不相關的包衣時，該包衣經過設計以達到最佳的釋出，無論其環境液體如腸胃道的 pH 變化。亦可能調配在腸胃道之一個所需部位(例如胃)釋出一部份劑量的組成物，並將剩下的劑量在腸胃道的另一部份(例如小腸)予以釋出。

【0126】 利用 pH-相關性包衣以獲得調配物之根據本發明的調配物亦可產生重複作用的效果，藉此未經保護的藥片包覆在腸衣上並且在胃裡釋出，而剩下被腸衣保護者則在腸胃道的更下方被釋出出來。可依照本發

明使用的 pH-相關性包衣包括紫膠、纖維素醋酸酐酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物、玉米醇溶蛋白及類似者。

【0127】 在某些較佳的具體實例中，包含 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽的基材(例如藥片核心珠粒、基質顆粒)係被選自(i)烷基纖維素(ii)丙烯酸聚合物；或(iii)其混合物所包覆。該包衣料可以有機或水溶液或分散液的形式被施用。可施予該包衣料而得到佔基材重約 2%到約 25% 的重量增加，以獲得所需之長效釋出分布形態。得自水性分散液的包衣係詳細說明在例如美國專利案第 5,273,760 號和第 5,286,493 號中。

【0128】 可依照本發明使用之長效釋出調配物與包衣的例子包括美國專利案第 5,324,351 號；第 5,356,467 號和第 5,472,712 號所說明者。

烷基纖維素聚合物

【0129】 纖維素物質與聚合物，包括烷基纖維素，提供非常適用於包覆根據本發明珠粒的疏水性物質。僅供作為實例者，一種較佳的烷基纖維素聚合物是乙基纖維素，不過熟習本技藝者將瞭解其他纖維素和/或烷基纖維素聚合物可很容易地單獨或合併在一起被採用，做為根據本發明疏水性包衣的全部或部分。

丙烯酸聚合物

【0130】 在本發明的其他較佳具體實例中，包含長效釋出包衣的疏水性物質是醫藥上可接受的丙烯酸系聚合物，包括但不限於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、甲基丙烯酸氰乙酯、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酸醯

胺、甲基丙醯酸胺基烷酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。

【0131】 在本發明的某些較佳具體實例中，丙烯酸系聚合物包含一或多種含氮（ammonio）甲基丙烯酸酯共聚物。含氮甲基丙烯酸酯共聚物在此技藝中已為人詳知，並且在 NF XVII 中說明為帶有低含量四級銨基之丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的完全聚合共聚物。

【0132】 為了獲得所需要的溶解分布形態，可能必需併入兩種或更多具有不同物理性質之含氮甲基丙烯酸酯共聚物，例如不同莫耳比例的四級銨基對中性(甲基)丙烯酸酯。

【0133】 某些甲基丙烯酸酯型聚合物有用於製備可依照本發明使用之 pH-相關性包衣。例如，有一族共聚物是從丙烯酸二乙胺基乙酯和其他中性甲基丙烯酸酯合成出來的，亦以甲基丙烯酸共聚物或聚合的甲基丙烯酸酯見知，可以 Eudragit® 的商品名購自 Röhm Tech 公司。有數種不同形式的 Eudragit®。例如，Eudragit® E 是甲基丙烯酸共聚物的實例，其會膨脹並溶解在酸性基質中。Eudragit® L 是甲基丙烯酸共聚物的實例，其在約 pH<5.7 不會膨脹且係在約 pH>6 溶解。Eudragit® S 在約 pH<6.5 不會膨脹且在約 pH>7 溶解。Eudragit® RL 和 Eudragit® RS 可在水中膨脹的，並且被共聚物吸收的水量是 pH 相關的，然而以 Eudragit® RL 和 RS 包覆的劑型卻是 pH-不相關的。

【0134】 在某些較佳的具體實例中，丙烯酸包衣包含兩種可購自 Rohm Pharma 公司商品名分別為 Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 之丙烯酸系樹脂清漆的混合物。Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 是具有低四級

銨基含量之丙烯酸酯與甲基丙烯酸酯的共聚物，銨基對剩餘中性(甲基)丙烯酸酯之比率在 Eudragit® RL30D 為 1:20 且在 Eudragit® RS30D 為 1:40。平均分子量約為 15,000。代碼標示 RL(高滲透性)和 RS(低滲透性)係指這些試劑的滲透性質。Eudragit® RL/RS 混合物不溶於水和消化液。然而，從其所形成的包衣則可在水溶液與消化液中膨脹。

【0135】 本發明的 Eudragit® RL/RS 分散液可以任何所需的比率混合以便最終獲得具有所希望溶解分布形態之長效釋出調配物。所希望之長效釋出調配物可得自例如一種得自 100%Eudragit® RL、50%Eudragit® RL 和 50%Eudragit® RS 及 10%Eudragit® RL 和 90%Eudragit® RS 的阻滯性包衣。當然，熟習本技藝者將認同亦可使用其他丙烯酸系聚合物，例如 Eudragit® L。

塑化劑

【0136】 在本發明的具體實例中，當包衣包含一種疏水性物質的水性分散液時，在該疏水性物質的水性分散液中包含有效量的塑化劑會進而增進長效釋出包衣的物理性質。例如，因為乙基纖維素具有較高的玻璃轉態溫度並且在一般的包覆條件下不會形成彈性膜，因此在用其作為包覆物質之前最好將塑化劑併入含有乙基纖維素包衣的長效釋出包衣中。一般而言，包含在包衣料溶液中的塑化劑量是根據成膜劑的濃度而定，例如最經常是成膜劑重量的約 1 到約 50%。然而，塑化劑的濃度只有在以特別的包衣溶液和施用方法小心實驗之後才能是當地決定。

【0137】 乙基纖維素之適當塑化劑的實例包括非水溶性塑化劑，如癸二酸二丁酯、酞酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯和三醋精，不過亦可使用其他非水溶性塑化劑(如乙醯化單甘油酯、酞酸酯、蓖麻油等)。檸

檸檬酸三乙酯對於本發明的乙基纖維素水性分散液而言是一種尤佳的塑化劑。

【0138】 本發明之丙烯酸系聚合物的適當塑化劑之實例包括但不限於：檸檬酸酯如檸檬酸三乙酯 NF XVI、檸檬酸三丁酯、酞酸二丁酯，可能還有 1,2-丙二醇。其他已經過證實適用於促進從丙烯酸薄膜如 Eudragit® RL/RS 清漆溶液形成之薄膜彈性的塑化劑包括聚乙二醇類、丙二醇、酞酸二乙酯、蓖麻油和三醋精。檸檬酸三乙酯對於本發明之乙基纖維素水性分散液而言是尤佳的塑化劑。

【0139】 吾人已進而發現添加少量的滑石會降低水性分散液在加工過程中黏滯的傾向，並且作為拋光劑。

長效釋出滲透劑型

【0140】 根據本發明之長效釋出劑型亦可製備成滲透藥劑調配物。該滲透劑型較好是包括雙層核心，其包含藥物層(含有 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽)和一個輸送或推送層，其中該雙層核心被半滲透壁所環繞且視需要具有至少一個配置其中的通道。

【0141】 為了本發明目的所使用的「通道」表示法包括能使含有 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽通過而被泵送、擴散或移動穿過纖維、毛細管、有孔外層、有孔插入物、微孔元件或多孔組成物的孔隙、孔口、大孔、小孔、多孔元件。該通道亦可包括在所使用的液體環境中能侵蝕外壁或從外壁滲漏出來以產生至少一個通道的化合物。形成通道的代表性化合物包括可侵蝕的聚(羥基乙酸)或聚(乳酸)在外壁上；明膠狀細絲；可用水移除的聚(乙烯醇)；可滲漏的化合物，如液體可移除之形成孔洞的多

醣、酸、鹽或氧化物。一條通道的形成可藉由將一種化合物從外壁滲漏出來，如山梨糖、蔗糖、乳糖、甘露糖或果糖，以形成長效釋出大小孔洞的通道。該劑型可製作成在劑型的一或多個表面上具有一或多個空間上彼此分開的通道。通道與形成通道的設備係揭示於美國專利案第 3,845,770 號；第 3,916,899 號；第 4,063,064 號和第 4,088,864 號中。包含長效釋出之孔洞大小、形狀並且適用於作為以水溶液滲漏方式形成之釋出孔洞以提供長效釋出速率釋出孔洞之通道揭示於美國專利案第 4,200,098 號和第 4,285,987 號之中。

【0142】 在某些具體實例中，藥物層亦可包含至少一種聚合物水凝膠。該聚合物水凝膠可具有介於約 500 和約 6,000,000 的平均分子量。聚合物水凝膠的實例包括但不限於包含化學式 $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ 的麥芽糊精聚合物，其中 n 是 3 到 7500，且該麥芽糊精聚合物包含 500 到 1,250,000 數量平均分子量；一種聚(氧化烯)，例如以具有 50,000 到 750,000 重量平均分子量之聚(氧化乙烯)和聚(氧化丙烯)為代表，且更特定由重量平均分子量為 100,000、200,000、300,000 或 400,000 之至少一者之聚(氧化乙烯)代表；一種重量平均分子量為 10,000 到 175,000 的鹼金屬羧烷基纖維素，其中該鹼金屬是鈉或鉀，該烷基是甲基、乙基、丙基或丁基；以及一種乙烯-丙烯酸共聚物的，包括重量平均分子量為 10,000 到 500,000 的甲基丙烯酸和乙基丙烯酸。

【0143】 在本發明的某些具體實例中，輸送或推送層包含一種滲透聚合物。滲透聚合物的實例包括但不限於選自於聚氧化烯和羧烷基纖維素所組成組群的成員。該聚氧化烯具有 1,000,000 到 10,000,000 的重量平均分子量。該聚氧化烯選自於由聚亞甲基氧化物、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、平

均分子量為 1,000,000 的聚氧化乙烯物、平均分子量為 5,000,000 的聚氧化乙烯、平均分子量為 7,000,000 的聚氧化乙烯、平均分子量為 1,000,000 的交聯的聚亞甲基氧化物及平均分子量為 1,200,000 的聚氧化丙烯所組成組群的成員。典型的滲透聚合物羧烷基纖維素包含選自鹼金屬羧烷基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鉀、羧乙基纖維素鈉、羧乙基纖維素鋰、羧乙基纖維素鈉、羧烷基羧烷基纖維素、羧甲基羧乙基纖維素、羧乙基羧乙基纖維素和羧甲基羧丙基纖維素所組成組群的成員。用於置換層的滲透聚合物展現跨越半滲透壁之滲透壓梯度。該滲透聚合物使液體吸入劑型中，使其膨脹並且擴充成為滲透的水凝膠(亦稱為滲透膠)，藉此該水凝膠將 14-羧可待因酮濃度小於 25 ppm 之羧可待因酮鹽酸鹽從該滲透劑型中推出。

【0144】 該推送層亦可包含一或多種滲透有效的化合物，亦以滲透劑和滲透有效溶質見知。其從例如腸胃道吸收環境液體進入劑型中並且有助於置換層的輸送動力學。滲透活性化合物的實例包括選自滲透鹽類與滲透醣類所組成組群的成員。特定滲透劑的實例包括但不限於氯化鈉、氯化鉀、硫酸鎂、磷酸鋰、氯化鋰、磷酸鈉、硫酸鉀、硫酸鈉、磷酸鉀、葡萄糖、果糖和麥芽糖。

【0145】 該推送層視需要可包含具有 9,000 到 450,000 數量平均分子量之羧丙基烷基纖維素。羧丙基烷基纖維素以選自羧丙基甲基纖維素、羧丙基乙基纖維素、羧丙基異丙基纖維素、羧丙基丁基纖維素和羧丙基戊基纖維素所組成組群的成員為代表。

【0146】 該推送層視需要可包含無毒性的著色劑或染劑。著色劑或染劑的實例包括但不限於食品藥物管理局著色劑(FD&C)，如 FD&C 藍色染劑

一號、FD&C 紅色染劑四號、紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、二氧化鈦、碳黑和靛。

【0147】 推送層亦可視需要包含抗氧化劑以抑制成分的氧化。某些抗氧化劑的實例包括但不限於選自抗壞血酸、抗壞血醯基棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚、2 和 3 三級-丁基-4-羥基茴香醚的混合物、丁基化羥基甲苯、異抗壞血酸鈉、二氫瓜耳酸 (guaretic acid)、山梨酸鈉、硫酸氫鈉、偏硫酸氫鈉、山梨酸、抗壞血酸鉀、維生素 E、4-氯-2,6-二(三級丁基)酚、 α -生育酚和丙基鞣酸酯所組成組群的成員。

【0148】 在某些可選擇的具體實例中，該劑型包括含有 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽之均質核心、醫藥上可接受的聚合物(例如聚氧化乙烯)，視需要包括一種分散劑(例如聚乙醯吡咯烷酮)，視需要包括一種吸收促進劑(例如脂肪酸、介面活性劑、螯合劑、膽鹽等)。該均質核心被具有可供釋出 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽的通道(如以上所定義)之半透性外壁包圍。

【0149】 在某些具體實例中，半透性外壁包含選自纖維素酯聚合物、纖維素醚聚合物和纖維素酯醚聚合物所組成組群的成員。代表性的外壁聚合物包括選自纖維素醯化物、纖維素二醯化物、纖維素三醯化物、纖維素乙醯化物、纖維素二乙醯化物、纖維素三乙醯化物、單-、二-和三纖維素烯酸酯及單-、二-和三纖維素炔酸酯所組成組群之成員。用於本發明之聚(纖維素)包含 20,000 到 7,500,000 的數量平均分子量。

【0150】 為本發明目的之另外的半透性聚合物包括乙醛二甲基纖維素乙酸酯、纖維素乙酸酯乙基胺基甲酸酯、纖維素乙酸酯甲基胺基甲酸酯、

纖維素二乙酸酯、丙基胺基甲酸酯、纖維素乙酸酯二乙基胺基乙酸酯、半透性聚醯胺、半透性聚胺基甲酸酯、半透性磺酸化聚苯乙烯、由聚陰離子和聚陽離子共同沉澱所形成之半透性交聯聚合物，如美國專利案第 3,173,876 號、第 3,276,586 號、第 3,541,005 號、第 3,541,006 號和第 3,546,876 號所揭示者；半透性的聚合物如 Loeb 和 Sourirajan 在美國專利案第 3,133,132 號所揭示者；半透性交聯聚苯乙烯、半透性交聯聚(苯乙烯磺酸鈉)；半透性交聯聚(氯化乙烯基苄基三甲基銨)；和具有 2.5×10^{-8} 到 2.5×10^{-2} (平方公分/小時·大氣壓)之液體滲透性，以跨半透壁的每大氣壓靜水壓或滲透壓差來表示的半透性聚合物。其他有用於本發明的聚合物在本技藝中已知，見於美國專利案第 3,845,770 號、第 3,916,899 號和第 4,160,020 號；並見於《常見聚合物手冊》，Scott J.R.和 W. J. Roff，1971 年，CRC PRESS 出版社，俄亥俄州的克里福蘭市。

【0151】 在某些具體實例中，該半透性外壁較好是無毒性的、惰性的，並且在藥物的配給期間保留其物理的和化學的完整性。在某些具體實例中，該劑型包含一種結合劑。一項結合劑的實例包括但不限於醫藥上可接受之具有 5,000 到 350,000 黏度平均分子量之乙烯基聚合物，以選自聚-正-乙烯醯胺、聚-正-乙烯乙醯胺、聚(乙烯基吡咯烷酮)（亦以聚-正-乙烯基吡咯酮見知）、聚-正-乙烯基己內酯、聚-正-乙烯基-5-甲基-2-吡咯烷酮和聚-正-乙烯基-吡咯烷酮與選自乙酸乙烯酯、乙烯醇、乙烯氯、乙烯氟、丁酸乙烯酯、月桂酸乙烯酯和硬脂酸乙烯酯所組成組群之成員之共聚物所組成的組群中挑選的成員為代表。其他結合劑包括例如阿拉伯樹膠、澱粉、明膠，和具有 9,200 到 250,000 平均分子量之羥丙基烷基纖維素。

【0152】 在某些具體實例中，該劑型包含一種潤滑劑，其可在該劑型的製造期間用以預防黏到印模壁或打孔面上。潤滑劑的實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈣、油酸鎂、油酸、油酸鉀、己酸、反丁烯二酸硬脂酯鈉和棕櫚酸鎂。

【0153】 在某些具體實例中，本發明包括含有某量 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽的醫藥組成物，相當於 10 到 40 毫克羥可待因鹽酸鹽、25 到 500 毫克具有 150,000 到 500,000 平均分子量之聚(氧化烯)，和 0 到約 7.5 毫克潤滑劑。

栓劑

【0154】 本發明的長效釋出調配物可以調配成直腸施用的醫藥栓劑，其包含適當的栓劑基底和 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可待因酮鹽酸鹽。長效釋出栓劑調配物的製備說明於例如美國專利案第 5,215,758 號中。

【0155】 在吸收作用前，藥物必須在溶解狀態。在栓劑的情形之中，溶解狀態必須先溶解栓劑基底，或熔化栓劑基底，接著把藥物從栓劑基底部分分配到直腸液中。藥物進入身體的吸收作用可藉由栓劑的基底來改變。因此，擬用於與特定藥物結合的特定栓劑基底必須要考慮到藥物的物理性質來做選擇。例如，脂溶性藥物並不會立即分配到直腸液中，但是僅僅微溶於脂質基底的藥物卻會立即分配到直腸液中。

【0156】 在影響藥物溶解時間(或釋出速率)的不同因素中，有藥物物質呈現於溶解溶劑基質中之表面積、溶液的 pH、物質在特定溶質基質中的溶解度及溶劑基質中溶解物質飽和濃度之驅動力。一般而言，影響藥物從直腸施用之栓劑吸收的因素包括栓劑的運輸劑、吸收部位的 pH、藥物的

pKa、離子化的程度和脂質溶解度。

【0157】 所選擇的栓劑基底必須與本發明的活性物質相容。而且，該栓劑基底較好是對於黏膜無毒性且不刺激的、在直腸中熔化或溶解、並且在貯存期間穩定。

【0158】 在本發明的某些較佳具體實例中，對於水溶性和非水溶性二種藥物而言，栓劑基底包含選自於鏈長 C_{12} 到 C_{18} 的飽和天然脂肪酸之單-、二和三甘油酯所組成組群的脂肪酸蠟。

【0159】 在製備本發明的栓劑時可使用其他賦形劑。例如，可使用蠟以形成可供經由直腸途徑施用的恰當形狀。此系統亦可在沒有蠟的狀況下使用，但要添加裝在直腸和口服兩用之明膠膠囊中的稀釋劑。

【0160】 適當之可購得的單-、二和三甘油酯之實例包括 12-18 個碳原子鏈之飽和天然脂肪酸，Henkel 公司製造以 Novata TM(型式 AB、AB、B、BC、BD、BBC、E、BCF、C、D 和 299)的商品名銷售，和 Dynamit Nobel 公司製造以 Witepsol TM(型式 H5、H12、H15、H175、H185、H19、H32、H35、H39、H42、W25、W31、W35、W45、S55、S58、E75、E76 和 E85)之商品名銷售者。

【0161】 其他醫藥上可接受的栓劑基底可在以上提到的單-、二和三甘油酯之全體或部分被取代。該栓劑的基底量是由該劑型的大小(亦即實際重量)、基底(例如藻酸酯)和所使用藥物的量來決定的。一般而言，栓劑基底的量是佔栓劑總重的約 20%到約 90%。較好是該栓劑中的栓劑基底是佔栓劑總重的約 65%到約 80%。

其他具體實例

【0162】 14-羥可待因酮濃度小於 25 ppm 之羥可酮鹽酸鹽可在任何現有市售產品如 Tylox®、Roxilox®、Roxicet®、Percocet®、Oxycet®、Percodan®、Roxycodone®、OxyContin®和 OxyIR®中用作羥可酮鹽酸鹽的替代品。此種調配物係列舉在 PDR 第 58 版(2004 年)和 FDA 橙皮書中。

【0163】 以下實施例說明本發明的各個方面。然而它們不應被解讀為以任何方式限制本專利申請範圍。

實施例 1

【0164】 在實施例 1 中，將 37.7 公克羥可酮 HCl (35.4 公克乾基重，約 500 ppm 14-羥可待因酮)放入 500 毫升 Parr 反應瓶中，並與 0.55 公克 5% Pd/C 催化劑、50%水溼劑(Johnson Matthey 87L 型)和 182.2 公克 61.9%異丙醇/水(w/w)合併。將混合物放置在惰性氛圍下並且搖動加熱至 45-50°C。當所有起始物質溶解時，使瓶中壓力排放至大氣壓並且施加氫氣壓(45 PSIG) 4 小時。在氫化作用終了時，把氫氣排放掉並且使溶液冷卻到室溫。

【0165】 隔天，將混合物加熱到 75°C 以使結晶的固體溶解，然後抽氣過濾使其通過 0.2 微米 PTFE 濾膜進入 1 公升有外套的圓柱形燒瓶(裝有一個冷凝管、氮氣、機械攪拌器、K-型恆溫器和可程式化的低溫迴流器)。用去離子水(11.7 公克)潤洗 Parr 瓶，將其經由濾器添加到 1 公升燒瓶中。將異丙醇(334.7 公克)添加到燒瓶中並將混合物攪拌再加熱到 75°C，保持此溫度以使任何結晶固體溶解。攪拌使溶液經過 8 小時冷卻至 0-10°C(直線傾斜)並且在 0-10°C 保持 20 小時。然後將結晶的固體用抽氣過濾法收集，並且以 107 公克冷的 95:5 異丙醇/水(w/w)沖洗。

【0166】 為使異丙醇從產物中移除掉，將溶劑濕潤的物質倒入乾燥盤

中，並且放入具有去離子水開口容器的真空乾燥器中。以此方式在真空下保持該固體至隔夜。然後在 60°C 真空下使該物質乾燥。

【0167】 利用以下實施例 4 的低 14-羥可待因酮法分析乾燥的物質，得到 6ppm 14-羥可待因酮之結果。

【0168】 利用以下實施例 6 的方法分析乾燥的物質，得到<5 ppm 可待因酮和 8ppm 14-羥可待因酮的結果。

實施例 2

【0169】 在實施例 2 中，將 35.0 公克羥可酮 HCl (33.3 公克乾基重，約 4000 ppm 14-羥可待因酮)放入 500 毫升 Parr 反應瓶中，並與 0.49 公克 5% Pd/C 催化劑、50%水溼劑(Johnson Matthey 87L 型)和 159.9 公克 62.3%異丙醇/水(w/w)合併。將混合物放置在惰性氛圍下並且搖動加熱至 45-50°C。當所有起始物質溶解時，使瓶中壓力排放至大氣壓並且施加氫氣壓(45 PSIG)。在搖動 5.25 小時之後，把氫氣排放掉，並且使溶液冷卻到室溫。隔天使混合物再加熱並使氫化作用持續 4.75 小時。

【0170】 將混合物加熱到 75°C，然後抽氣過濾使其通過 0.2 微米 PTFE 濾膜進入 1 公升有外套的圓柱形燒瓶(裝有一個蒸餾頭、氮氣、機械攪拌器、K-型恆溫器和可程式化的低溫迴流器)。用去離子水(11.7 公克)潤洗 Parr 瓶，將其經由濾器添加到 1 公升燒瓶中。

【0171】 添加異丙醇(295.6 公克)至該反應瓶並使混合物加熱至沸騰(約 81°C)。爲了把水移除並且增加產率，把異丙醇/水共沸混合物從瓶中蒸餾掉直到收集 305.7 公克物質。添加新鮮的異丙醇(305.6 公克)並且將蒸餾頭移除換上冷凝器。

【0172】 攪拌使混合物經過 8 小時從沸騰冷卻至 0-10°C (直線傾斜)並且在 0-10°C 保持 20 小時。然後將結晶的固體用抽氣過濾法收集，並且以 107 公克冷的 95:5 異丙醇/水(w/w)沖洗。如實施例 1 說明的方法使該物質乾燥。

【0173】 利用以下實施例 4 的低 14-羥可待因酮法分析乾燥的物質，得到<5 ppm 14-羥可待因酮之結果。

【0174】 利用以下實施例 6 的方法分析乾燥的物質，得到<5 ppm 可待因酮和<5 ppm 14-羥可待因酮的結果。

實施例 3

【0175】 在實施例 3 中，將不含羥可酮的基底、水溼劑(24.57 公克乾基重，0.0779 莫耳，約 3000 ppm 14-羥可待因酮)、39.8 公克去離子水、81.9 公克異丙醇、0.49 公克 5% Pd/C 催化劑、50%水溼劑(Johnson Matthey 87L 型)和濃鹽酸(11.3 公克，0.117 莫耳，根據 37.7% HCl 檢驗為 1.50 當量)合併於 500 毫升 Parr 搖盪器反應瓶中。

【0176】 將混合物放置在惰性氛圍下並且搖動加熱至 75°C。使瓶內的壓力釋出，並且用氫氣(45 pSIG)使系統加壓。將溶液維持在這些條件下經過 21.7 小時。藉由 HPLC 分析顯示在此期間 8,14-二羥基-7,8-二羥基可待因酮尖峰的面積對羥可酮尖峰的面積比從 0.29%降至 0.04%。

【0177】 把氫氣壓力排掉並將系統放置在惰性氛圍下。為了防止任何殘留的 8,14-二羥基-7,8-二羥基可待因酮更進一步脫水，用 20.7 公克 NaOH 飽和異丙醇(亦存在一些氫氧化鈉固體)將溶液的 pH 從 0.5 調整到 1.8。

【0178】 將溶液再加熱至 75°C，然後加壓過濾使其通過裝在有熱追蹤 47 毫米 SS 過濾架中的 0.2 微米 PTFE 濾膜，而進入 500 毫升有外套的圓

柱形反應器中(冷凝器、N₂、機械攪拌器、可程式化的低溫迴流器)。用 8.6 公克去離子水潤洗 Parr 反應瓶，將之經由濾器添加到燒瓶中。

【0179】 將異丙醇(222.5 公克)添加到燒瓶內的溶液中，並將所得到的糊狀物加熱到約 75°C 以使固體再溶解。達到所需溫度之後，使溶液留置兩小時(模擬典型的加工時間)。在此留置之後，在該結晶混合物的試樣中未偵測到 14-羥可待因酮。

【0180】 將循環機設定成經過 8 小時從 80°C 冷卻至 0°C。約在冷卻程式開始 24 小時以後，用抽氣過濾法收集固體並且用 95:5 異丙醇/水沖洗三次(總共 232.8 公克)。如實施例 1 所說明的方法使該物質乾燥。

【0181】 利用以下實施例 4 的低 14-羥可待因酮法分析乾燥的物質，得到 5 ppm 14-羥可待因酮之結果。

【0182】 利用以下實施例 6 的方法分析乾燥的物質，得到<5 ppm 可待因酮和 10 ppm 14-羥可待因酮的結果。

實施例 4

【0183】 分析試樣以測定 14-羥可待因酮的濃度。

【0184】 用 HPLC 法分析實施例 1-3 的產物以測定 100 ppm 以下的 14-羥可待因酮濃度，其利用 Waters Atlantis 的 5 微米 dC 18，3×250 毫米管柱，保持在 50°C，並且利用 pH9.35、17mM 的碳酸銨緩衝液和甲醇(60:40)進行等度沖提。使用外標準在波長 220nm 下以 UV 偵測測量尖峰面積應答來達成定量。這種方法利用與 LC/MS 分析相容之具有揮發成分的移動相。

【0185】 所使用的試劑如下：

1. 碳酸銨，分析試藥級(Aldrich 公司出品)；

2. 水，HPLC 等級；
3. 甲醇，HPLC 等級；
4. 乙酸，試藥級(J.T. Baker 公司出品冰醋酸)；
5. 氫氧化銨，試藥級；
6. 磷酸，約 85%，A.C.S.試劑；
7. 14-羥可待因酮參考物，得自奧本尼分子研究公司(Albany Molecular Research, Inc)。

【0186】 所使用的設備如下：

A. HPLC 系統

1. 能輸送 0.4 毫升/分鐘移動相的 HPLC 系統(Waters Alliance)；
2. 經設定以在 220nm 監測沖提液的 UV/可見光偵測器(Waters 2487 UV/Vis)；
3. 能注射 6 微升的自動進樣器；
4. 積分器或適當的數據記錄系統(Waters Millennium 32 色層分析系統)；
5. Waters Atlantis 的 dC 18 管柱，3×250 毫米，5 微米；
6. 能保持 50°C 固定溫度的管柱加熱器；
7. 線上真空除氣器。

B. 用於移動相製備的設備

1. pH 儀，較好是具有自動溫度補償(ATC)者；
2. 超音波水浴，Branson 公司，型號 5200；
3. 用於含水溶劑之 0.45 微米膜過濾器，Waterman 或 Millipore；醋酸纖維素或耐綸。

溶液

A.17mM 碳酸銨，pH9.35

【0187】 稱量 1.6 ± 0.1 公克碳酸銨並且放入 1 公升燒杯內。添加 1000 毫升的水到燒杯裡並且用磁攪拌子攪拌直到碳酸銨溶解。用氫氧化銨將 pH 調整至 9.35-9.40。

B.移動相

【0188】 將 400 毫升 HPLC 級的甲醇與以上製備之 600 毫升 17mM 碳酸銨，pH 9.35-9.40 混合在一起。將混合物經由溶劑膜濾器過濾，然後用 HPLC 系統中的線上真空除氣器予以除氣。

C.0.85%磷酸溶液

【0189】 用滴管將 10.0 毫升 85%的 H_3PO_4 加到 1 公升容積定量瓶中，用水稀釋到該體積並充分混合。

D.14-羥可待因酮操作參考標準溶液

【0190】 14-羥可待因酮標準溶液貯備液是經由稱量 25 ± 2 毫克 14-羥可待因酮參考物質並將其倒入 250 毫升容積定量瓶中而製得。把約 100 毫升 0.85% H_3PO_4 溶液添加到瓶中，並且予以超音波振動約 2 分鐘或直到溶解。用 0.85% H_3PO_4 溶液稀釋該溶液至體積並且充分混合。這就是 14-羥可待因酮標準溶液貯備液。

【0191】 系統適當性用 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液之操作溶液係製備如下：以滴管添加 5.0 毫升 14-羥可待因酮標準溶液貯備液到 100 毫升容積定量瓶中，用水稀釋該溶液至體積並予充分混合。

【0192】 靈敏度用 10 ppm 14-羥可待因酮標準溶液之操作溶液係製備

如下：以滴管添加 5.0 毫升操作 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液到 50 毫升容積定量瓶中，用水稀釋該溶液至體積並予充分混合。

【0193】 羥可酮標準溶液貯備液係經由稱量 25 ± 2 毫克羥可酮參考物質並將其內容物倒入 250 毫升容積定量瓶中而製得。把約 100 毫升 0.85% H_3PO_4 溶液添加到瓶中並且予以超音波振動約 2 分鐘或直到溶解。用 0.85% H_3PO_4 溶液稀釋該溶液至體積並且充分混合。

E.羥可酮操作參考標準溶液

【0194】 羥可酮標準溶液貯備液是經由稱量 25 ± 2 毫克羥可酮參考物質並將其內容物倒入 250 毫升容積定量瓶中。把約 100 毫升 0.85% H_3PO_4 溶液添加到瓶中並且予以超音波振動約 2 分鐘或直到溶解。用 0.85% H_3PO_4 溶液稀釋該溶液至體積並且充分混合。

F.試樣溶液

【0195】 試樣溶液是經由稱量約 250 毫克羥可酮 API 試樣到閃爍計數小瓶中而製得。把約 5.0 毫升水用滴管加入該小瓶中以使試樣溶解。將小瓶緊緊蓋上並且予以超音波振動約 5 分鐘或直到試樣溶解。然後使內容物搖盪並且充分混合。

G.解析度試驗混合物(RTM)溶液

【0196】 從個別貯備標準溶液製備含有 14-羥可待因酮和羥可酮兩成分的溶液。

【0197】 解析度試驗混合物(RTM)係製備如下：用滴管分別將 10.0 毫升上述羥可酮和上述 14-羥可待因酮之每一貯備標準溶液加入同一個 100 毫升容積定量瓶中並且用足量的水稀釋到體積並且充分混合。

H.HPLC 條件

【0198】 HPLC 的條件如下：

- 管柱 Waters AtlantisC 18，3x250 毫米，5 微米
- 管柱溫度 50°C
- 偵測器波長 220nm
- 注射體積 6 微升
- 定量方式 14-羥可待因酮的尖峰面積
- 移動相 (60:40) 17mM 碳酸銨緩衝液，pH9.35-9.40：甲醇
- 流速 0.4 毫升/分鐘
- 進行時間 對於試樣 70 分鐘，對於 RTM 溶液 40 分鐘

I.解析度試驗混合物(RTM)試驗

【0199】 在進行系統適當性試驗前，將一支新的管柱藉著以 0.4 毫升/分鐘泵送移動相通過它而平衡一個晚上(至少 12 小時)。該新管柱經過平衡以後，把 6 微升 RTM 溶液注射到平衡過的系統中，以確保兩個沖提出來的成分尖峰不會互相干擾。典型之系統適當性試驗溶液的分離展示在圖 3 中。

J.系統適當性試驗

【0200】 系統適當性試驗係進行如下：將操作用 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液注射到系統中，並且藉著進行六次不同的 6 微升注射如 USP<621>說明的方法來進行系統適當性的試驗。系統適當性的試驗結果符合列於以下表 1 的標準。

表 1

試驗編號	系統適當性試驗	詳細說明
1	14-羥可待因酮尖峰面積的 RSD(1)	$RSD \leq 3.0\%$
2	14-羥可待因酮滯留時間的 RSD(1)	$RSD \leq 2.0\%$
3	管柱效率(14-羥可待因酮的理論板數)(1)	$N \geq 2000$
4	14-羥可待因酮和羥可酮之間的解析度	$R \geq 1.5$
5	信號對雜音比	$S/N \geq 10$

備註：(1)使用試驗編號 1-3 的操作用 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液

(2)使用試驗編號 4 的 RTM

(3)使用試驗編號 5 的操作用 10 ppm14-羥可待因酮標準溶液。

【0201】 在開始實驗之前，先注射 6 微升水以確保沒有與 14-羥可待因酮尖峰同時被沖提出來的干擾尖峰。然後進行以下的程序。

【0202】 在不同的試驗中注射操作用 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液六次，檢查系統以證實其符合如以上表 1 所列之試驗編號 1、2 和 3 的系統適當性試驗詳細說明。

【0203】 在 HPLC 系統中注射 RTM 溶液並且進行操作一次以確認該系統符合如以上表 1 所列之試驗編號 4 的系統適當性試驗詳細說明。

【0204】 在 HPLC 系統中注射操作用 10 ppm 14-羥可待因酮標準溶液並且進行操作一次，以確認系統具有大於或等於 10 的信號對雜音比 S/N，如以上表 1 所列之試驗編號 5 的詳細說明。

【0205】 在系統通過所有以上的試驗之後，進行以下的 HPLC 程序。

【0206】 將操作用 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液和操作用 10 ppm 14-羥可待因酮標準溶液分別注射。使用此二操作標準溶液定量試樣。設定與積分參數列在以下表 2 之中。

表 2

積分設定	參數
最小面積	0
最小高度	0
閾值	2
尖峰寬度	90.00
抑制積分：0.01 到 20 分鐘	消去溶劑前沿

【0207】 100 ppm 14-羥可待因酮標準溶液和羥可酮 API 試樣的典型 HPLC 色層分析圖分別顯示在圖 4 和圖 5 之中。14-羥可待因酮和其他相關物質的滯留時間呈現於以下表 3 之中。

表 3

尖峰 ID	對於羧可酮的相對滯留時間(RRT)
羧可酮-N-氧化物(ONO)	0.16
正羧可酮	0.31
羧嗎啡酮	0.45
7,8-二氫-8,14-二羧可待因酮(DDC)	0.58
14-羧可待因	0.73
14-羧可待因酮	0.79
6- α -羧可醇	0.96
氫可酮	0.95
羧可酮	1.0
帝巴因	1.89

【0208】 以下的計算是利用以上獲得的結果進行的。

【0209】 利用 Millenium®軟體，輸入以下的參數：

在試樣組中，二操作標準物的標準濃度(10 和 100 ppm)係計算如下：

$$100\text{ PPM標準濃度} = \frac{W_{\text{標準物}} \text{ 純度校正}}{250} \times 0.05$$

$$10\text{ PPM標準濃度} = \frac{W_{\text{標準物}} \text{ 純度校正}}{250} \times 0.005$$

其中 $W_{\text{標準物}}$ 是標準物的重量。

以下資料也要輸入：

試樣重量 = 以毫克計的試樣重量

稀釋 = 5 毫升(試樣稀釋)

標記申明 = 0.0001(以將結果轉換成 PPM)

【0210】 14-羥可待因酮（縮寫為 OHC）於羥可酮試樣中以 ppm 計的量，可使用該二標準物（100 PPM 和 10 PPM）和用於以下計算的方程式而自動地從線性校正曲線測定。

$$14OHC \text{ 的 PPM} = \frac{A_{\text{試樣}} - Y_{\text{截距}}}{\text{斜率}} \times \frac{D}{W_{\text{試樣}}} \times 1000000$$

其中

A_{試樣} = 14OHC 的尖峰面積

Y_{截距} = 使用該二標準物從線性迴歸線的 Y 截距

斜率 = 使用該二標準物從線性迴歸線的斜率

D = 5.0（試樣稀釋因數）

W_{試樣} = 以毫克計的試樣重量

1000000 = 將結果換算成 PPM 的換算因數

實施例 5

【0211】 在 250 毫升的 Parr 反應瓶中將 3.0 公克含有 154 ppm 14-羥可待因酮濃度之羥可酮鹽酸鹽溶解在 20 毫升水中以獲得澄清溶液。對此溶液添加 0.05 公克 5%的 Pd/C 催化劑、50%水溼劑(Johnson Matthey 87L 型)和 1

毫升 88%的甲酸。將混合物放置在惰性氛圍中不供應氫氣，然後加熱至 45°C-50°C。在搖動 2 小時以後，檢查試樣中的 14-羥可待因酮是否已經消失不見。用以上實施例 4 說明的 HPLC 法顯示該試樣沒有 14-羥可待因酮。

【0212】 然後將該溶液抽吸過濾經過 0.2 微米 PTFE 膜以除去催化劑。從約 18 毫升的濾液中取出 2 毫升的液份。對此溶液添加 2.0 毫升異丙醇以獲得澄清溶液，接著添加 4.0 毫升乙酸乙酯。將該溶液攪拌、冷卻並保持在 0-5°C 經 20 小時以獲得羥可酮鹽酸鹽晶體。用抽吸過濾法分離出結晶固體。在烤箱中於 50°C 和 10 毫米汞柱壓力下使溼的固體乾燥。乾燥固體重 0.12 公克。

【0213】 利用以上實施例 4 中的 HPLC 法分析顯示約有 11 ppm 的 14-羥可待因酮存在於羥可酮鹽酸鹽組成物中。在濾液的另外 2 毫升液份中，添加 16-18 毫升異丙醇至濃縮的羥可酮鹽酸鹽溶液，接著結晶和乾燥。此程序獲得含有約 6.8 ppm 14-羥可待因酮之羥可酮鹽酸鹽。

實施例 6

【0214】 分析試樣以測定 14-羥可待因酮和可待因酮。

【0215】 用以下可選擇的方法分析實施例 1-3 的產物以測定存在之可待因酮和 14-羥可待因酮的量。這種方法使用維持在 40°C 之 Waters Symmetry C₁₈ 管柱，使用磷酸鈉緩衝液、十二烷基硫酸鈉(SDS)、乙腈(ACN)和甲醇(MeOH)之移動相進行等度沖提。

【0216】 所使用的試劑如下：

1. 水，HPLC 等級或同級物；
2. 磷酸，85%，HPLC 試藥級或同級物；

3. 磷酸鈉單鹼、單水合物，酵素等級或同級物；
4. 十二烷基硫酸鈉(99%+)，超純，Fluka 或同級物；
5. 乙腈，HPLC 等級或同級物；
6. 甲醇，HPLC 等級或同級物；
7. 氫氧化鈉，ACS 試劑等級或同級物；
8. 具有低 ABUK 之羥可酮 HCl，擬在標準製備法中用作基質的一部份；
9. 可待因酮參考物質，得自 Rhodes 科技公司或其同級物；
10. 14-羥可待因酮參考物質，得自 Albany Molecular Research 公司或其同級物；

【0217】 所使用的設備如下：

A. HPLC 系統

對於此項分析，使用具有雙波長偵測器的 HPLC 系統，其能在等度條件下以 0.7 毫升/分鐘的流速和 UV 偵測器@220nm 操作，且管柱溫度為 40°C。

B. 移動相過濾系統

對於此項分析，使用具有耐綸濾膜(0.45 微米)之 HPLC 真空過濾裝置。

溶液

i 50%氫氧化鈉溶液(w/v)

【0218】 稱量 50 公克氫氧化鈉丸粒並倒入 100 毫升的容積定量瓶中。然後添加 60 毫升水並以超音波振動直到丸粒完全溶解。用水把丸粒稀釋到該體積並且均勻混合(也可以使用市售的 50%w/v NaOH 溶液)。

ii 磷酸溶液 I (~8.5% H₃PO₄)

【0219】 將 10 毫升濃磷酸(85%)倒入含有約 50 毫升水之 100 毫升容

積定量瓶中，用水稀釋至該體積，然後混合。

iii 磷酸溶液 I I (~0.85% H_3PO_4)

【0220】 用滴管將 10 毫升 85%磷酸加入 1000 毫升容積定量瓶中，用水稀釋至該容積並且混合均勻。這是試樣和標準製備的稀釋劑。

iv 移動相

【0221】 稱量 3.45 ± 0.1 公克磷酸鈉單鹼單水合物加到 1 公升的燒瓶裡。添加 1000 毫升水，然後用磁攪拌子攪拌直到溶解。添加 5.41 ± 0.1 公克十二烷基硫酸鈉並且混合均勻直到溶解。用真空過濾法使用 0.45 微米耐綸膜濾器過濾此溶液。用 50% NaOH 調整此溶液的 pH 至最終 pH 為 7.50 ± 0.05 。

【0222】 將 722.5 毫升的上述溶液與 157.5 毫升的乙腈混合，然後將 120 毫升甲醇添加至該溶液並且混合均勻。用 ~8.5%磷酸溶液將 pH 調整至 7.80 ± 0.01 。將移動相超音波振動約 5 分鐘將溶解的空氣除去。

i. 相對於乾燥試樣計算的標準溶液製備物

A. 可待因酮/14-羥可待因酮貯備溶液 I

【0223】 稱量 25 ± 1 毫克的可待因酮和 14-羥可待因酮二參考物質並且倒入 100 毫升的容積定量瓶中，稀釋至該容積並且用 ~8.5%磷酸溶液 II 將其溶解。

ii. 100 ppm 貯備標準物 II

【0224】 用滴管將 1 毫升貯備溶液 I 加入 50 毫升容積定量瓶中，用 ~8.5%磷酸溶液 II 稀釋至該體積然後混合。

iii. 10 ppm 操作標準物 III

【0225】 稱量 500 ± 5 毫克羥可酮低 ABUK 物質加進 10 毫升的容積定

量瓶中。用滴管添加 1 毫升貯備標準物 II，並且用 0.85%的磷酸溶液 II 稀釋至該容積且予混合。

iv. 未加料的羥可酮溶液

【0226】 稱量 500 ± 5 毫克羥可酮低 ABUK 物質加進 10 毫升的容積定量瓶中，用~0.85%磷酸溶液 II 稀釋至該容積且予混合。(此溶液係用於計算可待因酮和 14-羥可待因酮二者在操作標準物中之殘留物含量)。

E. 解析度試驗混合物(RTM)

【0227】 用滴管將 1.0 毫升的可待因酮/14-羥可待因酮貯備溶液添加到 50 毫升的容積定量瓶中。用一支微滴管將 100 微升的未加料羥可酮溶液加入並且用~0.85%的磷酸溶液 II 稀釋至該容積。可待因酮、14-羥可待因酮和羥可酮的濃度約為 100 ppm。

F. 試樣製備

i. 50 毫克/毫升羥可酮 HCl 試樣溶液

【0228】 對於實施例 1、2 和 3 的每一者稱量兩份 500 ± 5 毫克羥可酮 HCl，分別加到 10 毫升容積定量瓶中。然後用~0.85%的磷酸溶液 II 將羥可酮 HCl 稀釋到該容積並且搖動以使試樣溶解。將充分量之此試樣移入用於注射之 HPLC 小瓶中。

G. HPLC 條件

【0229】 HPLC 條件設定如下：

表 4 HPLC 條件

參數	條件
HPLC 管柱	Symmetry C ₁₈ ，3.0×150 毫米，3.5 微米顆粒大小
移動相	18 mM 磷酸鹽/13 mM SDS，pH=7.50：ACN：MeOH (72.25：15.75：12.0)，pH=7.8±0.01
流速*	0.7 毫升/分鐘
管柱溫度	40°C
偵測	220nm
注射體積	5 微升
進行時間	50 分鐘

*參數可經調整以達到滯留時間

H. 系統適當性

【0230】 一次注射(5 微升)空白溶液(~0.85%磷酸溶液 II)，接著注射 RTM 以測定是否在空白溶液中有任何干擾的尖峰。進行操作標準物 III 的六次注射。然後測試系統適當性注射以證實其符合如表 2 顯示之系統適當性的標準。

表 5 系統適當性標準

參數	可接受標準
可待因酮和 14-羥可待因酮之間的解析度	NLT 8
14-羥可待因酮和羥可酮之間的解析度	NLT 2
羥可酮的拖尾因子	0.7-2.0
可待因酮根據羥可酮之滯留時間	約 0.77
14-羥可待因酮根據羥可酮之滯留時間	約 0.85
可待因酮和 14-羥可待因酮六次系統適當性 注射所得之%RSD	NMT 20%

【0231】 預期的滯留時間如下：

成分	預期的滯留時間
可待因酮	14±2 分鐘
14-羥可待因酮	27±4 分鐘
羥可酮	32±6 分鐘

I. 注射程序

【0232】 一旦管柱平衡，即根據以下表 6 的順序進行試樣與標準溶液的注射：

空白(稀釋劑)	1 次注射
解析度溶液	1 次注射
操作標準物 III	6 次 RSD 注射，最後 2 次注射是爲了校正
空白(稀釋劑)	2 次注射
未加料的羥可酮溶液	2 次注射
試樣 1，製備物#1	2 次注射
操作標準物 III	2 次注射
試樣 1，製備物#2	2 次注射
試樣 2，製備物#1	2 次注射
試樣 2，製備物#2	2 次注射
操作標準物 III	2 次注射
試樣 3，製備物#1	2 次注射
試樣 3，製備物#2	2 次注射
操作標準物 III	2 次注射

【0233】 利用如以上討論之相對滯留時間來鑑認可待因酮和 14-羥可待因酮的尖峰。

計算

【0234】 測量和記錄可待因酮和 14-羥可待因酮尖峰的應答。利用以下的方程式計算可待因酮和 14-羥可待因酮的含量，以 ppm 表示：

$$\text{ppm} = \frac{Rs \times Wstd}{Rstd \times Ws} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1,000,000}{1}$$
$$\text{ppm} = \frac{Rs \times Wstd \times 200}{Rstd \times Ws}$$

其中：

ppm =可待因酮或 14-羥可待因酮在羥可酮 HCl 中的 ppm

Rs = 可待因酮或 14-羥可待因酮在試樣溶液中的應答

Rstd = 可待因酮或 14-羥可待因酮在標準溶液中的應答減去未加料標準物的應答

Wstd = 標準物的重量，經過純度校正，毫克

Ws = 試樣重量，毫克

1000000 = ppm 的換算因數

%可待因酮/14-羥可待因酮 = ppm/10,000

利用實施例 6 之程序所得實施例 1 的結果得到<5 ppm 之可待因酮和 8ppm 之 14-羥可待因酮之結果。

利用實施例 6 之程序所得實施例 2 的結果得到<5 ppm 之可待因酮和<5 ppm 之 14-羥可待因酮之結果。

利用實施例 6 之程序所得實施例 3 的結果得到<5 ppm 之可待因酮和 10 ppm 之 14-羥可待因酮之結果。

【0235】 本發明之許多其他的改變對於熟習本技藝者而言是顯然易見的，故意圖將其包含在附加於本說明書之專利申請範圍的範疇內。

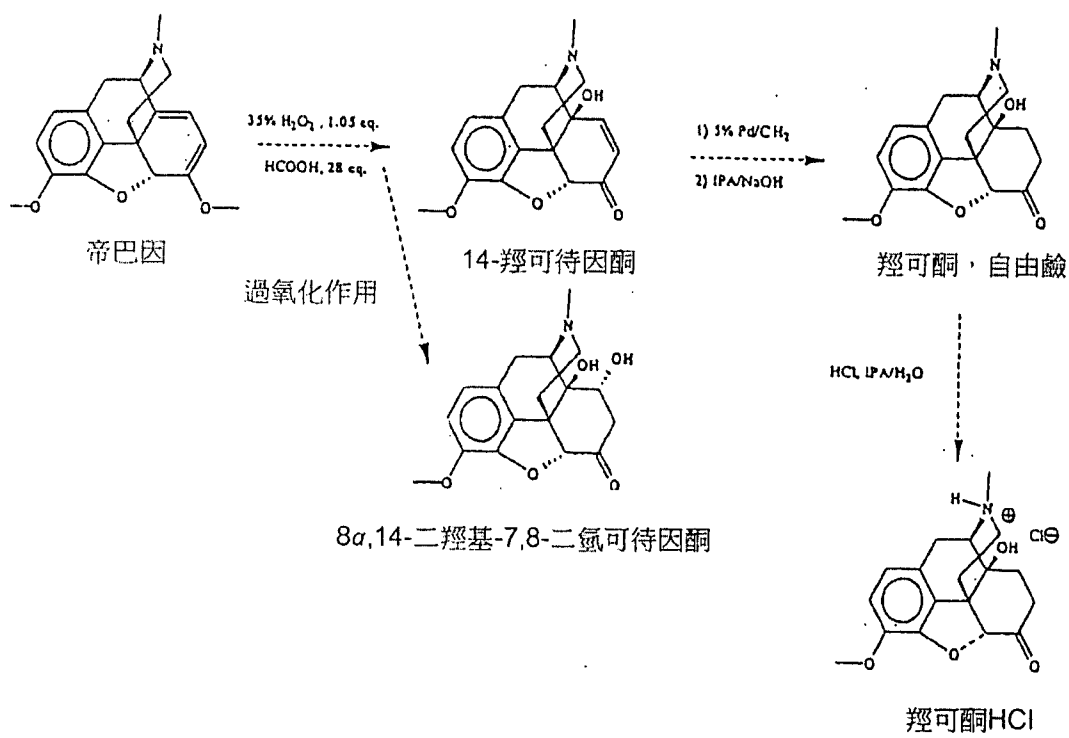
【符號說明】

無

申請專利範圍

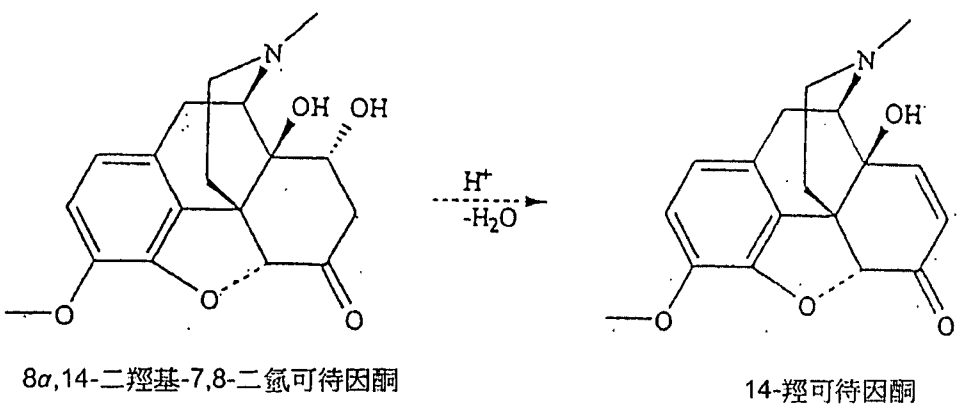
- 1.一種 $8\alpha,14$ -二羥基-7,8-二氫可待因酮。

圖式



用以從帝巴因製備羥可酮HCl之方法的反應流程圖

圖1



8α,14-二羟基-7,8-二氢可待因酮的脱水作用

圖2

RTM溶液之典型的HPLC色層分析圖

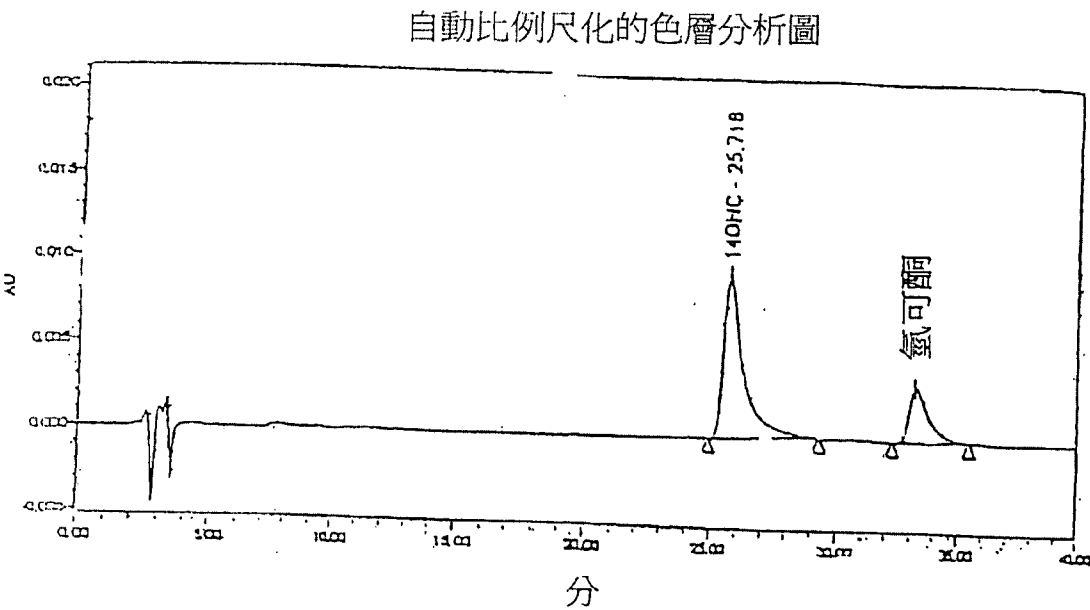


圖3

操作用100ppm 14OHC標準溶液之
典型HPLC色層分析層

自動比例尺化的色層分析圖

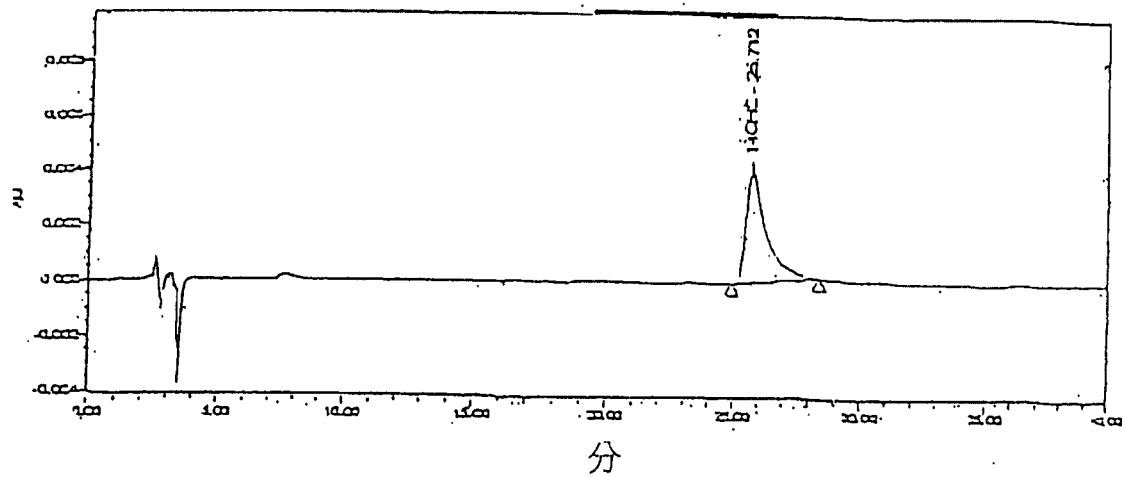
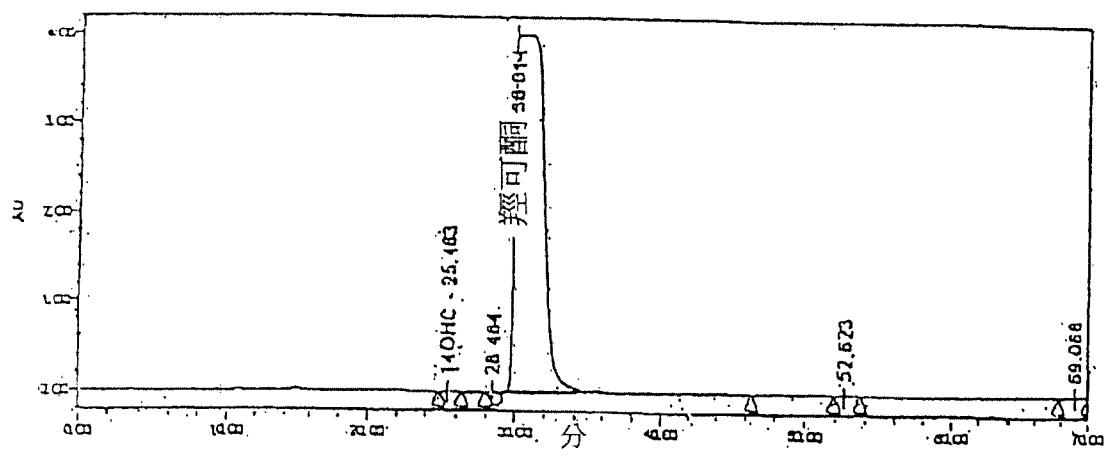


圖4

含有羧可酮API之試樣溶液的典型HPLC色層分析圖

自動比例尺化的色層分析圖



自動比例尺化的色層分析圖

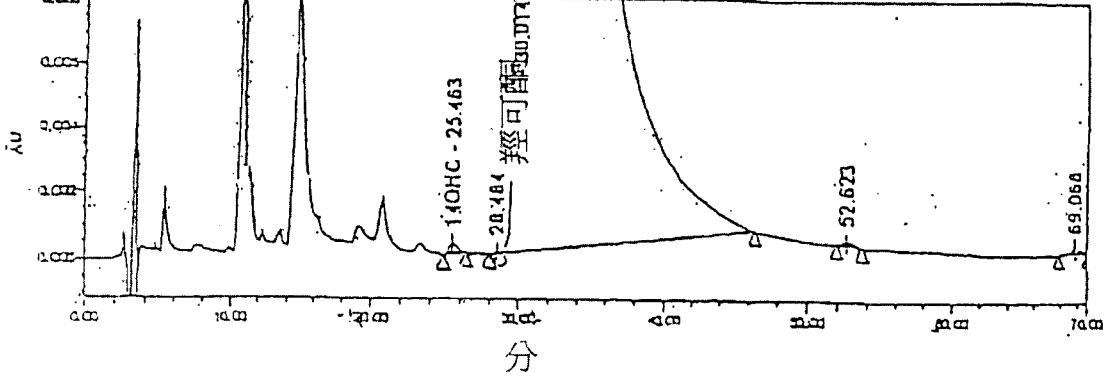


圖5