



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104066426 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 24

(21) 申请号 201280056414. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 11. 15

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/485(2006. 01)

(30) 优先权数据

11009129. 5 2011. 11. 17 EP

12001295. 0 2012. 02. 28 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/072678 2012. 11. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/072395 EN 2013. 05. 23

(71) 申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72) 发明人 A. 盖斯勒 L. 巴恩谢德 S. 施维尔

J. 巴托罗莫斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张萍 李炳爱

权利要求书1页 说明书45页 附图9页

(54) 发明名称

包含药理学活性成分、阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂、聚环氧烷和阴离子聚合物的抗损坏口服药物剂型

(57) 摘要

本发明涉及用于口服给药的药物剂型, 该药物剂型具有至少 300N 的断裂强度并且包含 (i) 药理学活性成分、(ii) 阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂、(iii) 具有至少 200, 000g/mol 的平均分子量的聚环氧烷; 并且 (a) 其包含 (iv) 阴离子聚合物; 和 / 或 (b) 具有在 40°C 下至少 3 个月的贮存稳定性。

1. 用于口服给药的药物剂型,其具有至少 300 N 的断裂强度并且包含 (i) 药理学活性成分、(ii) 阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂、(iii) 具有至少 200,000 g/mol 的平均分子量的聚环氧烷 ;并且

(a) 其包含 (iv) 阴离子聚合物 ;

和 / 或

(b) 具有在 40°C 下至少 3 个月的贮存稳定性。

2. 如权利要求 1 所述的药物剂型,其中所述阴离子聚合物包含选自羧基、磺酰基、硫酸基、和磷酸基的阴离子官能基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的药物剂型,其中所述阴离子聚合物是衍生自选自丙烯酸、丙烯酸烷基酯类和烷基丙烯酸烷基酯类、或其组合的单体。

4. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其中根据欧洲药典,所述药理学活性成分阿片样物质激动剂的体外释放曲线基本上对应于所述阿片样物质拮抗剂和 / 或所述厌恶剂的体外释放曲线。

5. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其中将所述药理学活性成分阿片样物质激动剂和所述阿片样物质拮抗剂和 / 或所述厌恶剂均一地分布在所述药物剂型上,或者,当所述药物剂型包含薄膜包衣时在所述药物剂型的经包衣的芯上。

6. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其中将所述药理学活性成分阿片样物质激动剂和所述阿片样物质拮抗剂和 / 或所述厌恶剂包埋在包含所述聚环氧烷和所述阴离子聚合物的延长释放基质中。

7. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,将其配置用于每日一次或每日两次的给药。

8. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其是整体的。

9. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其中在各情况下基于所述药物剂型的总重量,所述聚环氧烷的含量为至少 30 重量 %,和 / 或所述阴离子聚合物的含量是在 5.0 ± 4.5 重量 % 的范围内。

10. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其是热成形的。

11. 如权利要求 10 所述的药物剂型,其是热熔挤出的。

12. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其是抗损坏的。

13. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其中所述药理学活性成分是羟考酮或其生理学可接受的盐。

14. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其中所述阿片样物质拮抗剂是选自纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、环佐辛、左洛啡烷、其药学上可接受的盐及其混合物。

15. 如前述权利要求中任意项所述的药物剂型,其含有增塑剂和 / 或抗氧化剂。

包含药理学活性成分、阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂、聚环氧烷和阴离子聚合物的抗损坏口服药物剂型

[0001] 本发明涉及一种用于口服给药的药物剂型,其具有至少 300 N 的断裂强度并且包含 (i) 药理学活性成分,优选阿片样物质激动剂;(ii) 阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂;(iii) 具有至少 200,000 g/mol 的平均分子量的聚环氧烷;并且 (a) 包含 (iv) 阴离子聚合物;和 / 或 (b) 具有在 40°C 下至少 3 个月的贮存稳定性。

[0002] 已知含有阿片样物质激动剂的抗损坏(tamper-resistant)药物剂型许多年。使得药物剂型抗损坏的一些概念是基于阿片样物质拮抗剂的存在。

[0003] 在一些实施方式中,以可释放的形式提供阿片样物质激动剂,当以规定方式(即完整且口服)给药该药物剂型时,阿片样物质拮抗剂被隔离而不被释放。只有当药物剂型被损坏例如通过机械破碎(例如粉碎)时,才从药物剂型中释放出阿片样物质拮抗剂,由此产生其拮抗作用和避免阿片样物质激动剂的误用。

[0004] 在其它实施方式中,进行规定的给药(例如口服给药)时从药物剂型中释放出阿片样物质拮抗剂,但由于其化学性质、药物动力学性质、和药效动力学性质,不产生阿片样物质拮抗剂的拮抗作用。这可以通过使用在通过规定途径(例如口服)给药时不具有生物利用度或者只具有非常差的生物利用度的阿片样物质拮抗剂实现。只有当药物剂型被损坏(例如通过液体提取组分以及通过另一个途径通常是胃肠外途径(例如静脉)给药液体提取物)时,阿片样物质拮抗剂才具有足够的生物利用度使得阿片样物质拮抗剂产生其拮抗作用并且可以避免阿片样物质激动剂的误用。

[0005] EP1492506 公开了含有阿片样物质激动剂羟考酮与阿片样物质拮抗剂纳洛酮的组合的药物剂型,羟考酮和纳洛酮两者均被包埋在乙基纤维素亲脂性基质中。此类型的药物剂型目前是以 Targin[®] 销售。可以利用阿片样物质拮抗剂纳洛酮来防止通过静脉给药的滥用。然而,该剂型可以通过口服给药而误用,因为纳洛酮在口服给药时不被生物利用。此外,也不能防止该剂型的误用。这些剂型的断裂强度远低于 300 N。

[0006] US 5866164 涉及包含阿片样物质类镇痛药(analgesic)、阿片样物质拮抗剂和高分子量聚亚烷基二醇或聚(羧甲基纤维素)的渗透型剂型。

[0007] WO 2010/140007 公开了一种包含以基质中的非连续相存在的熔融挤出颗粒的抗损坏剂型。这些颗粒中包含药物,例如阿片样物质激动剂和任选地阿片样物质拮抗剂。

[0008] 使得药物剂型抗损坏的其它概念依赖于药物剂型的机械性能,特别是显著增加的断裂强度(对压碎的抵抗)。这种药物剂型的主要优点是:通过常规方式(例如在研钵中的研磨或者借助于锤的破裂)无法粉碎(特别是粉化)或者粉碎至少被显著地阻止。因此,通过滥用者可采用的常规方式,这种药物剂型不能转变成适合于滥用的形式,例如用于鼻内给药的粉末。

[0009] 这种药物剂型还可含有厌恶剂(例如阿片样物质拮抗剂),该厌恶剂与药物剂型中的阿片样物质激动剂局部地分离,即该药物剂型中包含含有阿片样物质激动剂但不含有阿片样物质拮抗剂的亚单位、和含有阿片样物质拮抗剂但不含有阿片样物质激动剂的其它亚单位。当这些药物剂型以规定方式给药时,不从药物剂型中释放出阿片样物质拮抗

剂,因此不显示任何作用。在这方面可以参考例如 WO 2005/016313、WO 2005/016314、WO 2005/063214、WO 2005/102286、WO 2006/002883、WO 2006/002884、WO 2006/002886、WO 2006/082097、WO 2006/082099、和 WO 2008/107149。

[0010] EP1897545 公开了含有包埋在聚环氧乙烷亲水性基质中的阿片样物质激动剂羟考酮的药物剂型。这些剂型是通过将粉末混合物压缩并且随后加热而制造。此类型的药物剂型目前是以 Oxycontin® 销售。这些剂型不含有阿片样物质拮抗剂。

[0011] 已知的抗损坏药物剂型在每个方面均不令人满意。其制造是复杂且麻烦的,因为在形成最终的药物剂型之前需单独地制备不同的亚单位然后相互混合。在这些情况下,难以满足含量均匀性和其它要求。此外,阿片样物质激动剂的释放特性通常不同于阿片样物质拮抗剂的。其原因在于由于具有不同的化学性质,阿片样物质激动剂在其它药物剂型辅料中的分散性通常不同于阿片样物质拮抗剂的分散性。这同样适用于它们在释放介质中的溶解性。此外,这些剂型的贮存稳定性和保质期尚需加以改善。

[0012] 对于含有阿片样物质激动剂且具有优越于现有技术药物剂型的优点的抗损坏药物剂型存在着需求。

[0013] 利用所附权利要求的主题实现了此目的。

[0014] 本发明的第一方面涉及用于口服给药的药物剂型,该药物制剂具有至少 300 N 的断裂强度并且包含 (i) 药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂);(ii) 阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂;(iii) 具有至少 200,000 g/mol 的平均分子量的聚环氧乙烷;并且 (a) 包含 (iv) 阴离子聚合物,和/或 (b) 具有在 40°C 下至少 3 个月的贮存稳定性。

[0015] 出人意料地发现:可以利用根据本发明的含有阿片样物质拮抗剂的药物剂型同时实现以下关于抗损坏性的目的:

- 当该药物剂型在不被损坏的情况下经由规定的口服途径给药时,阿片样物质激动剂产生其期望的药理作用且同时被释放出的阿片样物质拮抗剂不对抗阿片样物质激动剂的此作用,特别在当口服给药时阿片样物质拮抗剂的生物利用度优选地非常差或者不被生物利用的情况下。然而,口服给药的阿片样物质拮抗剂可以在小肠中局部地阻断阿片样物质受体,由此防止顽固性便秘,否则由于阿片样物质激动剂的诱导将发生;

- 当该药物剂型由于活性成分的液体提取而被损坏然后经由非规定的胃肠外途径给药时,阿片样物质拮抗剂是完全生物可利用的,因此完全地产生其拮抗作用由此避免阿片样物质激动剂的误用;

- 当尝试通过通常滥用者可采用的常规方法机械性地破坏药物剂型时,特别是制备适合于例如鼻内给药的粉末时,由于药物剂型的断裂强度增加而使这种尝试失败。

[0016] 此外,出人意料地发现可以借助于根据本发明的含有厌恶剂的药物剂型同时实现以下关于抗损坏的目的:

- 当药物剂型在不被损坏的情况下经由规定的口服途径给药时,药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)产生其期望的药理作用并且厌恶剂不对抗药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的此作用;

- 当药物剂型由于活性成分的液体提取而被损坏然后经由非规定的胃肠外途径给药时,厌恶剂充分产生其厌恶作用,由此避免药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的误用;

- 当尝试通过通常滥用者可采用的常规方法机械性地破坏该药物剂型时,特别是制备适合于例如鼻内给药的粉末时,由于药物剂型的断裂强度增加而使这种尝试失败。

[0017] 此外,出人意料地发现,可以通过添加阴离子聚合物来改善药物剂型的保质期和贮存稳定性。此外,也出人意料地发现,可以在不使药物剂型的机械性能和抗损坏性变差的情况下用阴离子聚合物代替某个量的聚环氧烷(药物剂型断裂强度的增加通常依赖于该化合物)。

[0018] 根据本发明的剂型适合于避免或者至少大幅度阻止口服滥用、由于酒精性液体所造成的剂量倾倒、和意外的误用。

[0019] 根据本发明的药物剂型包含:

- (i) 药理学活性成分;
- (ii) 阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂;和
- (iii) 具有至少 200,000 g/mol 的平均分子量的聚环氧烷。

[0020] 此外,

- 该药物剂型 (a) 还包含 (iv) 阴离子聚合物(选择性 1);或者
- 该药物剂型 (b) 具有在 40°C 下至少 3 个月的贮存稳定性(选择性 2);或者
- 该药物剂型 (a) 还包含 (iv) 阴离子聚合物并且 (b) 具有在 40°C 下至少 3 个月的贮存稳定性(选择性 3)。

[0021] 根据本发明的药物剂型包含阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂,即该药物剂型包含阿片样物质拮抗剂但不包含厌恶剂,或者包含厌恶剂但不包含阿片样物质拮抗剂,或者同时包含阿片样物质拮抗剂和厌恶剂。

[0022] 在优选实施方式中,该药物剂型含有阿片样物质拮抗剂。在这些情况下,药理学活性成分优选地是阿片样物质激动剂。当该药物剂型不含有阿片样物质激动剂时,该药物剂型优选地也不含有阿片样物质拮抗剂。

[0023] 优选地,将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂)均匀地分布在药物剂型上,或者当该药物剂型包含薄膜包衣时将药理学活性成分均匀分布在药物剂型的经包衣的芯上。优选地,将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂)密切地相互混合并且均匀地分散在聚环氧烷和优选存在的阴离子聚合物中(优选地以分子分散体的形式)。

[0024] 优选地,药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)不与阿片样物质拮抗剂局部地分离。优选地,该药物剂型不含有包含药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)但不包含阿片样物质拮抗剂的任何亚单位,也不含有包含阿片样物质拮抗剂但不包含药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的任何亚单位。

[0025] 优选地,将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂)包埋在包含聚环氧烷和优选存在的阴离子聚合物的延长释放基质中。因此,延长释放基质优选地是亲水性基质。出人意料地发现,药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂)从延长释放基质中的释放依赖于通过释放介质侵蚀并扩散入基质中而进行调节的组合机制。

[0026] 优选地,将优选是阿片样物质激动剂的药理学活性成分、阿片样物质拮抗剂、聚环氧烷和优选存在的阴离子聚合物密切地相互混合,形成均匀的混合物。

[0027] 优选地, 药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的释放特性是基质延迟的。优选地, 将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)包埋在包含聚环氧烷和优选存在的阴离子聚合物的基质中, 所述基质控制药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)从药物剂型中的释放。

[0028] 可将本领域技术人员已知的生理学可接受材料用作辅助基质材料。将聚合物(特别优选纤维素醚类和/或纤维素酯类)优选地用作亲水性基质材料。将乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、和/或其衍生物(例如其盐类)非常特别优选地用作基质材料。

[0029] 出人意料地发现, 药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂这两者从延长释放基质中的释放基本上与释放介质的 pH 值无关。

[0030] 在一个优选实施方式中, 根据本发明的药物剂型适合于每日 1 次给药。在另一个优选实施方式中, 根据本发明的药物剂型适合于每日 2 次给药。在仍另一个优选实施方式中, 根据本发明的药物剂型适合于每日 3 次、每日 4 次、每日 5 次、每日 6 次、或者甚至更高频率的给药。

[0031] 为了本说明书的目的, “每日 2 次”表示在单独的给药之间相等或几乎相等的时间间隔(即大约每 12 小时)或者不同的时间间隔(例如 8 和 16 小时或者 10 和 14 小时)。

[0032] 为了说明书的目的, “每日 3 次”表示在单独的给药之间相等或几乎相等的时间间隔(即大约每 8 小时)或者不同的时间间隔(例如 6、6 和 12 小时; 或者 7、7 和 10 小时)。

[0033] 在一个优选实施方式中, 根据欧洲药典, 药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体外释放特性基本上相当于(即基本上等同于)或至少类似于阿片样物质拮抗剂的体外释放特性。为了本说明书的目的, “基本上相当于”优选地表示药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂按照同级动力学释放, 优选地两者均按照延长的释放特性被释放; 然而, 优选地“基本上对应于”不包括其中一种药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂)被立即释放, 且另一种药理学活性成分以延长的方式被释放的药物剂型。

[0034] 出人意料地发现, 虽然药物剂型含有优选地与阴离子聚合物(即亲水性聚合物)组合的聚环氧烷, 可以实现药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂的基本上相同或至少类似的体外释放特性。为了使药物剂型具有至少 300 N 的显著增加的断裂强度, 聚环氧烷是必需的。已知含有包埋在亲水性基质中的替利定作为阿片样物质激动剂和纳洛酮作为阿片样物质拮抗剂的药物剂型不提供这种阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂基本上相同或者至少类似的体外释放特性(参照 EP1492506, 段落 [0026])。相反, 这些药物剂型显示显著不同于阿片样物质拮抗剂的体外释放特性的阿片样物质激动剂的体外释放特性。因为理想的是优选是阿片样物质激动剂的药理学活性成分和阿片样物质拮抗剂两者具有基本上相同或至少类似的体外释放特性, 所以在本技术领域已做出尝试以某种方式使两者的体外释放特性接近。可以基于疏水性基质材料而实现此目的, 然而该材料通常不适合于制造具有至少 300 N 的增加的断裂强度的药物剂型。现在出人意料地发现, 可以基于亲水性基质材料即聚环氧烷, 优选地与阴离子聚合物组合地、和任选地与其它基质聚合物组合来实现此目的。

[0035] 优选地, 在每个时间点药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体外释放特

性与阿片样物质拮抗剂的体外释放特性偏离的绝对值不大于 10%、更优选不大于 9%、仍更优选不大于 8%、还更优选不大于 7%、甚至更优选不大于 6%、最优选不大于 5%、特别是不大于 4% 或不大于 3%。例如,根据欧洲药典,如果药物剂型在体外条件下释放,则在给药 2 小时后释放出 23% 的阿片样物质拮抗剂,优选地在给药 2 h 后释放出 $23 \pm 10\%$ (=13% 至 33%) 的药理学活性成分,优选阿片样物质激动剂。

[0036] 优选地,根据本发明的药物剂型导致药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂的至少部分延迟或延长的释放。

[0037] 根据本发明,受控释放或延长释放优选地被理解成表示如下的释放特性:其中为了延长药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的治疗作用,以减小的摄入频率在相对较长的时间段中释放出药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂。优选地,术语“延长释放”的含义是根据欧洲指导原则中关于药物剂型的释放特性(CHMP)的命名。该特征特别是通过经口给药而实现。根据本发明,“至少部分地延迟或延长的释放”的表达涵盖确保其中所含药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂的调整释放的任何药物剂型。这些药物剂型优选地包含经包衣或未包衣的药物剂型,这些药物剂型是用特定辅助性物质通过特定工艺或者通过两种可能选择的组合而制成,从而有目的地改变释放速率或释放位置。

[0038] 在根据本发明的药物剂型的情况下,例如可以例如以如下方式来调整受控释放剂型的释放特性:延时释放(extended release)、重复作用释放、延长释放和持续释放。

[0039] 为了本说明书的目的,“受控释放”优选地表示其中利用该制剂的类型和组成来控制活性化合物随时间的释放的产品。为了本说明书的目的,“延时释放”优选地表示其中活性化合物的释放被延迟达有限的时滞,其后释放不受阻碍的产品。为了本说明书的目的,为了本说明书的目的“重复作用释放”优选地表示其中第一部分的活性化合物最初被释放接着至少另一部分的活性化合物随后被释放的产品。为了本说明书的目的,为了本说明书的目的“延长释放”优选地表示其中在给药后活性化合物从制剂中释放的释放速率随时间降低,从而维持治疗活性、减小毒性作用或者实现一些其它治疗目的的产品。为了本说明书的目的,为了本说明书的目的“持续释放”优选地表示配制药品的方法,以便稳定地在长时间内释放入身体,因此减小给药频率。进一步的细节,可参考例如 K. H. Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 第 6 版, WVG Stuttgart, 1999; 和欧洲药典。

[0040] 根据本发明的药物剂型在进一步受控的释放剂型中可以至少部分包含一种或多种药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂,其中可利用本领域技术人员已知的常规材料和工艺,例如通过将这些物质包埋在受控释放基质中或者通过施加一种或多种的受控释放包衣,实现受控释放。然而,必须对物质释放加以控制,使得延迟释放材料的添加不减小必需的断裂强度。根据本发明,优选地通过将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂包埋在基质中而实现从药物剂型中的受控释放。优选地,聚环氧烷和优选存在的阴离子聚合物用作基质材料,任选地与也用作基质材料的辅助性物质组合。该辅助性物质被用作控制释放的基质材料。基质材料可以是例如亲水性材料、凝胶形成材料,从该基质材料中的释放主要是通过侵蚀和扩散而进行。

[0041] 优选地,释放特性基本上是基质控制的,优选地通过将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂包埋在包含聚环氧烷、优选存在的阴离子聚合物和任选地其它基质材料的基质中。优选地,释放特性不是利用渗透压来驱动。优选地,释放动力学不是零级动力学。

[0042] 在优选的实施方式中,根据欧洲药典,药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体外释放特性或者阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂的体外释放特性优选这两者的体外释放特性,药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)以及阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂的体外释放特性,在各情况下符合以下释放特性 R¹ 至 R⁵⁰ 中的任何相同的单个特性:

%	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
1 小时	30±28	30±26	30±24	30±22	30±20	30±18	30±16	30±14	30±12	30±10
2 小时	45±40	45±38	45±36	45±34	45±32	45±30	45±28	45±26	45±24	45±24
4 小时	60±35	60±33	60±31	60±29	60±27	60±25	60±23	60±21	60±19	60±17
6 小时	70±30	70±28	70±25	70±23	70±21	70±19	70±17	70±15	70±13	70±11
8 小时	≥ 60	85±13	85±12	85±11	85±10	85±9	85±8	85±7	85±6	85±5
10 小时	≥ 70	≥ 72	≥ 74	≥ 76	≥ 78	≥ 80	≥ 82	≥ 84	≥ 86	≥ 88
12 小时	≥ 80	≥ 82	≥ 84	≥ 86	≥ 88	≥ 90	≥ 92	≥ 94	≥ 96	≥ 98

%	R ¹¹	R ¹²	R ¹³	R ¹⁴	R ¹⁵	R ¹⁶	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ²⁰
1 小时	40±38	40±36	40±34	40±32	40±30	40±28	40±26	40±24	40±22	40±20
2 小时	55±43	55±41	55±39	55±37	55±35	55±33	55±31	55±29	55±27	55±25
4 小时	70±28	70±26	70±24	70±22	70±20	70±18	70±16	70±14	70±12	70±10
6 小时	80±20	80±18	80±16	80±15	80±14	80±13	80±12	80±11	80±10	80±9
8 小时	≥ 80	90±8	90±8	90±7	90±7	90±6	90±6	90±5	90±5	90±4
10 小时	≥ 85	≥ 87	≥ 89	≥ 90	≥ 90	≥ 91	≥ 91	≥ 92	≥ 92	≥ 92
12 小时	≥ 90	≥ 91	≥ 91	≥ 91	≥ 92	≥ 92	≥ 92	≥ 93	≥ 93	≥ 93

%	R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁴	R ²⁵	R ²⁶	R ²⁷	R ²⁸	R ²⁹	R ³⁰
1 小时	20±18	20±16	20±14	20±13	20±12	20±11	20±10	20±9	20±8	20±7
2 小时	35±33	35±31	35±30	35±29	35±27	35±25	35±23	35±21	35±19	35±17
4 小时	50±48	50±46	50±44	50±42	50±40	50±38	50±36	50±34	50±32	50±31
6 小时	60±38	60±36	60±34	60±32	60±30	60±28	60±26	60±24	60±22	60±20
8 小时	≥ 60	70±28	70±26	70±24	70±22	70±20	70±18	70±16	70±14	70±12
10 小时	≥ 70	≥ 72	≥ 74	≥ 76	≥ 78	≥ 80	≥ 82	≥ 84	≥ 86	≥ 88
12 小时	≥ 80	≥ 82	≥ 84	≥ 86	≥ 88	≥ 90	≥ 91	≥ 92	≥ 93	≥ 93

%	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁴	R ³⁵	R ³⁶	R ³⁷	R ³⁸	R ³⁹	R ⁴⁰
1 小时	8±7	8±6	8±5	8±4	13±12	13±10	13±8	13±6	18±17	18±14
2 小时	15±14	15±11	15±8	15±5	24±23	24±18	24±13	24±8	33±32	33±24
4 小时	30±29	30±22	30±15	30±8	38±37	38±28	38±18	38±8	55±34	55±26
6 小时	50±49	50±37	50±25	50±13	60±39	60±29	60±19	60±9	70±29	70±22
8 小时	65±34	65±26	65±18	65±10	75±24	75±18	75±12	75±6	83±16	83±13
10 小时	85±14	85±11	85±8	85±5	87±12	87±10	87±8	87±6	90±9	90±8
12 小时	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95

%	R ⁴¹	R ⁴²	R ⁴³	R ⁴⁴	R ⁴⁵	R ⁴⁶	R ⁴⁷	R ⁴⁸	R ⁴⁹	R ⁵⁰
1 小时	18±11	18±8	25±24	25±18	25±12	25±6	40±39	40±29	40±19	40±9
2 小时	33±16	33±8	45±44	45±33	45±22	45±11	63±26	63±20	63±14	63±8
4 小时	55±18	55±10	70±29	70±22	70±15	70±8	85±14	85±12	85±10	85±8
6 小时	70±15	70±8	83±16	83±13	83±10	83±7	90±9	90±8	90±7	90±6
8 小时	83±10	83±7	92±7	92±6	92±6	92±5	92±7	92±7	92±6	92±6
10 小时	90±7	90±6	94±6	94±6	94±5	94±5	94±6	94±6	94±5	94±5
12 小时	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95	>95

合适的体外条件对于本领域技术人员是已知的。在这方面可以参考例如欧洲药典。优选地,在以下条件下测定体外释放特性:600 ml 的空白模拟肠液 (FeSSIF) (pH=5.0),在 37°C 的温度下,带沉子 (1 型或 2 型)。将桨叶的转速调整到 150/min。利用在 218 nm 波长处的光谱测定来检测药理学活性成分。

[0043] 优选地,在贮存时,优选地在密封容器中在升高的温度(例如 40°C)下贮存 3 个月时,根据本发明的药物剂型的释放特性是稳定的。在这方面“稳定的”表示当对最初释放特性与贮存后的释放特性进行比较时,在任何给定的时间点彼此释放特性的偏离的绝对值不大于 20%、更优选不大于 15%、仍更优选不大于 10%、还更优选不大于 7.5%、最优选地不大于 5.0%、特别是不大于 2.5%。

[0044] 优选地,根据本发明的药物剂型是整体的(monolithic)。优选地,该药物剂型是整体的块。该药物剂型优选地是通过热成形、特别优选地通过热熔挤出而制备。优选地将熔融挤出的股切割成块柱(monolith),然后优选地制成片剂。在这方面,术语“片剂”优选地不应被理解成是通过将粉末或颗粒(压缩而制造的药物剂型,而是成形挤出物。

[0045] 在另一个优选实施方式中,根据本发明的药物剂型含有厌恶剂。在这些情况下,药理学活性成分可以是阿片样物质激动剂或者没有阿片样物质激动剂。

[0046] 厌恶剂对于本领域技术人员是已知的并且应被理解成当剂型受损坏时给滥用者带来令人不悦(厌恶)感觉的物质,以避免或者至少大幅地阻止损坏而滥用剂型中所含有药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的目的。

[0047] 优选的厌恶剂包括但不限于:

- (a) 刺激鼻道和 / 或咽的物质(在下面也称为“组分(a)”),
- (b) 增粘剂和 / 或胶凝剂(在下面也称为“组分(b)”),
- (c) 催吐剂(在下面也称为“组分(c)”),
- (d) 着色剂(在下面也称为“组分(d)”),
- (e) 苦味物质(在下面也称为“组分(e)”),
- (f) 表面活性剂(在下面也称为“组分(f)”),

以及任意前述的组合,包括(a)+(b)、(a)+(c)、(a)+(d)、(a)+(e)、(a)+(f);(b)+(c)、(b)+(d)、(b)+(e)、(b)+(f);(c)+(d)、(c)+(e)、(c)+(f);(d)+(e)、(d)+(f);和(e)+(f)。

[0048] 优选的三元组合包括:(a)+(b)+(c)、(a)+(b)+(d)、(a)+(b)+(e)、(a)+(b)+(f);(a)+(c)+(d)、(a)+(c)+(e)、(a)+(c)+(f);(a)+(d)+(e)、(a)+(d)+(f);(a)+(e)+(f);(b)+(c)+(d)、(b)+(c)+(e)、(b)+(c)+(f);(b)+(d)+(e)、(b)+(d)+(f);(b)+(e)+(f);(c)+(d)+(e)、(c)+(d)+(f);(c)+(e)+(f);(d)+(e)+(f)。

[0049] 在优选的实施方式中,根据本发明的剂型包含组分(a),即刺激鼻道和 / 或咽的物质。

[0050] 根据本发明,优选的组分(a)即刺激鼻道和 / 或咽的物质,是在经鼻道和 / 或咽滥用地给药时引起对于滥用者是如此令人不悦(例如灼烧)以致他 / 她不愿意或者不能继续给药的生理反应(或者在服用相应的阿片样物质时产生生理学对抗行为(例如由于鼻分泌物增加或喷嚏)的任何物质。这些刺激鼻道和 / 或咽的物质在胃肠外给药(特别是静脉给药)时也会引起非常令人不悦的感觉或者甚至不可忍受的疼痛,使得滥用者不愿意或不能继续使用该物质。特别合适的刺激鼻道和 / 或咽的物质是引起灼烧、瘙痒、打喷嚏冲动、

分泌物形成增加或这些刺激中的至少两种的组合的物质。常规使用的适当物质及其量本身对于本领域技术人员是已知的,或者可以通过简单的初步测试来确定。

[0051] 组分 (a) 优选地是基于一个或多个组分或者含有至少一种发热药物的一个或多个植物部分。相应的发热物质药物本身对于本领域技术人员是已知的并且描述于例如由教授 Hildebert Wagner 博士编辑的“Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe”,第二修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982 年,第 82 页等中。

[0052] 通过根据本发明的方法所获得的剂型在各情况下可以优选地以相对于剂型的总重量为 0.01 至 30 重量%、特别优选 0.1 至 0.5 重量%的量含有含相应发热物质药物的植物部分。如果使用相应发热物质药物的一种或多种组分,则在通过本发明方法所获得的单位剂型中的量相对于剂型总重量优选地是 0.001 至 0.005 重量%。

[0053] 至少一种发热物质药物的一种或多种组分是选自 *Allii sativi bulbus* (大蒜)、*Asari rhizoma cum herba* (细辛的根和叶)、*Calami rhizoma* (菖蒲的根)、*Capsici fructus* (辣椒)、*Capsici fructus acer* (卡宴辣椒)、*Curcumae longae rhizoma* (姜黄根)、*Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (爪哇姜黄根)、*Galangae rhizoma* (高良姜根)、*Myristicae semen* (肉豆蔻)、*Piperis nigri fructus* (胡椒)、*Sinapis albae semen* (白芥子)、*Sinapis nigri semen* (黑芥菜种子)、*Zedoariae rhizoma* (莪术根) 和 *Zingiberis rhizoma* (干姜根),特别优选地是选自 *Capsici fructus* (辣椒)、*Capsici fructus acer* (卡宴辣椒) 和 *Piperis nigri fructus* (胡椒);根据本发明的剂型中优选地含有这些组分作为组分 (a)。

[0054] 发热物质药物的组分优选地包括 *o*- 甲氧基 (甲基) 酚化合物、酸酰胺化合物、芥子油或硫化物或者从其中衍生的化合物。特别优选地,发热物质药物的至少一种组分是选自肉豆蔻醚、榄香脂素、异丁子香酚、 α - 细辛脑、黄樟素、姜醇类、黄根醇 (*xanthorrhizol*)、辣椒素类物质,优选辣椒碱、辣椒碱衍生物,例如 *N*- 香草基 -9E- 十八碳烯酰胺、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高辣椒碱、降辣椒碱 (*norcapsaicin*) 和去甲辣椒碱 (*nomorcapsaicin*)、胡椒碱,优选反式 - 胡椒碱、硫代葡萄糖苷类 (*glucosinolates*), 优选地基于非挥发性芥子油,特别优选地基于对羟基苜基芥子油、甲基巯基芥子油或甲基磺酰基芥子油、和衍生自这些组分的化合物。

[0055] 在另一个优选实施方式中,根据本发明的剂型包含组分 (b),即增粘剂和 / 或胶凝剂,该组分 (b) 利用必需的最小量的水性液体与从剂型中获得的提取物形成凝胶,该凝胶实际上不能安全地给药,优选地当将其导入更多量的水性液体中时仍然可视觉辨别。

[0056] 为了本说明书的目的,可视觉辨别表示利用必需的最小量水性液体所形成的含阿片样物质的凝胶,当在 37°C 下优选地利用皮下注射针对该凝胶导入更多量的水性液体时仍然基本上不溶且有粘性并且不能以这样的方式顺利地分散:使得它可以安全地胃肠外给药特别是静脉给药。该材料优选地仍然可视觉辨别达至少 1 分钟、优选达至少 10 分钟。

[0057] 提取物的增加的粘度使得它更难以或甚至不能通过针或者被注射。如果该凝胶保持可视觉辨别,那么这意味着在将其导入更多量水性液体 (例如通过注射入血液) 中时获得的该凝胶,最初保持大部分粘着的线状物的形态,虽然该线状物可能其实会被机械性地破碎成较小的碎片,但其不能分散或甚至溶解使得能够安全地胃肠外给药特别是静脉给

药。因此,这种凝胶的静脉给药非常可能严重损害滥用者的健康。与至少一个任选地存在的组分(a)或(c)至(d),还会导致令人不悦的烧灼、呕吐、不良气味和/或视觉威慑。

[0058] 为了证实增粘剂和/或胶凝剂是否适于用作根据本发明的剂型中的组分(b),优选地将阿片样物质与增粘剂混合并在25°C温度下悬浮于10 ml水中。如果形成满足上述条件的凝胶,则相应的增粘剂适合于防止或避免根据本发明的剂型的滥用。

[0059] 优选的增粘剂和/或胶凝剂包括但不限于微晶纤维素,例如11重量%的羧甲基纤维素钠(Avicel[®] RC 591)、羧甲基纤维素钠(Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion[®] BLC-5、Tylose[®] C300 P)、槐豆胶(Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1)、果胶例如柑橘果胶(Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set)、苹果果胶、来源于柠檬皮的果胶、蜡质玉米淀粉(C*Gel[®]04201)、海藻酸钠(Frimulsion[®] ALG(E401))、瓜尔豆粉(Frimulsion[®] BM, Polygum[®]26/1-75)、卡拉胶(iota carrageenan)(Frimulsion[®] D021)、刺梧桐胶、结冷胶(Kelcogel[®] F, Kelcogel[®] LT100)、半乳甘露聚糖(Meyprogat[®]150)、他拉核粉(tara stone flour)(Polygum[®] 43/1)、藻酸丙二醇酯(Protanal[®]-酯 SD-LB)、透明质酸钠、西黄蓍胶、他拉胶(Vidogum[®] SP200)、发酵的多聚糖维纶胶(K1A96)、黄原胶(Xantural[®]180)。括号中给出的名称是示例性材料在市场上销售的商品名。一般来说,0.1至5重量%量的增粘剂足以满足上述条件。在存在时,组分(b)优选地以 ≥ 5 mg/剂型的量存在于根据本发明的剂型中。

[0060] 在一个特别优选的实施方式中,作为组分(b)而存在的增粘剂和/或胶凝剂在用必需的最小量的水性液体从剂型中提取时,形成围合空气泡的凝胶。所得凝胶可由其浑浊的外观而加以辨别,这为潜在的滥用者提供进一步的视觉警告并劝阻他/她通过胃肠外途径给予该凝胶。

[0061] 也可以以相互空间隔离的方式,将增粘剂和其它组分调配在根据本发明的剂型中。

[0062] 在仍另一个优选实施方式中,根据本发明的剂型包含组分(c),即催吐剂,该组分(c)优选地与根据本发明的剂型中的其它组分空间隔离布置的状态存在,并且当正确地使用时不预期发挥其在身体中的作用。

[0063] 用于防止阿片样物质滥用的合适催吐剂对于本领域技术人员是已知的,并且以上述方式存在于根据本发明的剂型中或者采用相应衍生物(特别是酯类或醚类)的形式,或者在各情况下采用相应生理学可接受化合物的形式,特别是采用其盐类或溶剂化物的形式。基于吐根树根的一种或多种组分优选地基于组分吐根碱的催吐剂可优选地被考虑用于根据本发明的剂型中,正如例如在教授Hildebert Wagner博士的“Pharmazeutische Biologie- Drogen und ihre Inhaltsstoffe”,第二修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 纽约, 1982年中所描述的。

[0064] 根据本发明的剂型可优选地包含催吐剂吐根碱作为组分(c),优选地以 ≥ 10 mg的量、特别优选 ≥ 20 mg、非常特别优选 ≥ 40 mg/剂型的量包含吐根碱。阿朴吗啡可同样地优选地用作催吐剂用于进一步防止滥用,阿朴吗啡的量优选 ≥ 3 mg、特别优选 ≥ 5 mg、非常特别优选 ≥ 7 mg/给药单位。

[0065] 在又一个优选实施方式中,根据本发明的剂型包含组分(d),即着色剂,该着色剂导致相应水溶液的强烈着色,特别是当尝试提取阿片样物质并用于胃肠外优选地静脉给药

时,该着色可作为对潜在滥用者的威慑物。必需的威慑所需要的合适的着色剂和量存在于例如 WO 03/015531 中。

[0066] 在另一个优选实施方式中,根据本发明的剂型包含组分 (e),即苦味剂。随后对剂型风味的恶化进一步防止经口和 / 或经鼻滥用。合适的苦味物质和有效使用量存在于 US 2003/0064099A1。合适的苦味物质优选地是芳香油,优选薄荷油、桉油,苦杏仁油、薄荷醇、水果芳香物质,优选从柠檬、柑橘、白柠檬、葡萄柚中获得的芳香物质或者其混合物、和 / 或地那铵苯甲酸盐。

[0067] 根据本发明的优选的组分 (f),即表面活性剂,是非离子、阴离子或阳离子表面活性剂。离子表面活性剂是特别优选的。已发现当经由粘膜例如经鼻滥用阿片样物质激动剂时,表面活性剂可以起厌恶剂的作用,导致令人不悦的灼烧感。

[0068] 在一个优选实施方式中,表面活性剂具有在 10 ± 9 、更优选 10 ± 6 、最优选 10 ± 3 ; 或者 15 ± 9 、更优选 15 ± 6 、最优选 15 ± 3 ; 或者 20 ± 9 、更优选 20 ± 6 、最优选 20 ± 3 ; 或者 25 ± 9 、更优选 25 ± 6 、最优选 25 ± 3 ; 或者 30 ± 9 、更优选 30 ± 6 、最优选 30 ± 3 ; 或者 35 ± 9 、更优选 35 ± 6 、最优选 35 ± 3 范围内的 HLB 值 (亲水 - 亲油平衡值)。

[0069] 阴离子表面活性剂的优选例是十二烷基硫酸钠。

[0070] 尤其是当根据本发明的剂型中含有组分 (c) 和 / 或 (e) 时,应注意确保以上述方式调配组分 (c) 和 / 或 (e) 或者以这种低剂量存在,当正确地给药时该剂型能够实际上不引起会损害患者或阿片样物质疗效的厌恶作用。如果根据本发明的剂型中含有组分 (c) 和 / 或 (e),则必须对剂量加以选择使得当正确地口服给药时不导致负面影响。然而,如果无意地超过该剂型的预定剂量 (特别是儿童) 或者万一滥用,则产生恶心或呕吐的倾向或者不良气味。在正确的口服给药时仍然可以被患者耐受的组分 (c) 和 / 或 (e) 的具体量可由本领域技术人员通过简单的初步测试来确定。

[0071] 然而,如果不论根据本发明的剂型实际上无法粉碎的事实,那么含有组分 (c) 和 / 或 (e) 的剂型被提供保护,这些组分应当优选地以够高的剂量使用,当滥用地给药时这些组分对滥用者产生强烈的厌恶作用。

[0072] 这是优选地通过至少使阿片样物质与组分 (c) 和 / 或 (e) 空间隔离而实现,其中阿片样物质存在于至少一个亚单位 (X) 中,并且组分 (c) 和 / 或 (e) 存在于至少一个亚单位 (Y) 中,并且其中,当正确地给药该剂型时,在使用时和 / 或在身体内,组分 (c) 和 (e) 不发挥它们的作用并且制剂的剩余组分是相同的。

[0073] 如果根据本发明的剂型包含组分 (c) 或 (e) 中的至少 2 种,这些组分可各自存在于相同或不同的亚单位 (Y) 中。优选地,当存在时所有的组分 (c) 和 (e) 均存在于一个相同的亚单位 (Y) 中。为了本说明书的目的,亚单位是固体制剂,该制剂在各情况下除本领域技术人员已知的常规辅助性物质外,还含有阿片样物质,优选地还至少含有聚环氧烷以及任选地任选存在的组分 (a) 和 / 或 (b) 和 / 或 (c) 和 / 或 (d) 和 / 或 (e) 和 / 或 (f) 中的至少一种。

[0074] 在根据本发明的剂型的亚单位 (X) 和 (Y) 中阿片样物质与组分 (c) 或 (e) 分离的制剂的一个显著优点是当正确地给药时,组分 (c) 和 / 或 (e) 在体内几乎不被释放或者以如此小的量被释放以致它们不产生损害患者或治疗功效的作用,或者当经过患者身体时它们仅在不能被充分吸收而起效的位置被释放。当该剂型正确地给药时,优选地任何的组分

(c) 和 / 或 (e) 几乎不被释放入患者身体, 或者它们不被患者注意。本领域技术人员将理解的是, 上述条件可随着特定的组分 (c) 和 / 或 (e) 以及该剂型的亚单位而变化。可以通过简单的初步测试来决定用于特定剂型的优化制剂。

[0075] 万一与预期的相反, 滥用者成功地粉碎根据本发明的这种剂型 (该剂型包含在亚单位 (Y) 中的组分 (c) 和 / 或 (d) 和 / 或 (e) 和 / 或 (f)) 用于滥用阿片样物质的目的, 并且获得用合适的提取剂所提取的粉末, 不仅阿片样物质而且特定组分 (c) 和 / 或 (d) 和 / 或 (e) 和 / 或 (f) 将以不能容易地从阿片样物质中分离的形式获得, 使得当将已被损坏的剂型给药时, 特别是通过口服和 / 或胃肠外给药时, 将在使用时和 / 或在体内发挥其作用, 连同对应于组分 (c) 和 / 或 (e) 的另外的对滥用者的厌恶作用, 或者当尝试提取阿片样物质时由组分 (d) 所导致的着色将起威慑物的作用因此防止剂型的滥用。

[0076] 根据本发明, 其中使阿片样物质与优选地配制在不同的亚单位中与组分 (c) 和 / 或 (d) 空间隔离的剂型, 可通过许多不同的方法制备, 其中这种剂型的相应亚单位可以各自相互存在于任何期望的空间布置中, 假设满足组分 (c) 和 / 或 (d) 的释放的上述条件。

[0077] 假设在正确给药的情况下防止滥用或阿片样物质释放不受到制剂性质的影响, 那么本领域技术人员将理解的是, 也任选地存在的组分 (a) 和 / 或 (b) 和 / 或 (f) 可以优选地配制在根据本发明的剂型中, 两者均在特定的亚单位 (X) 和 (Y) 中并且采用对应于亚单位 (X) 和 (Y) 的独立亚单位的形式。

[0078] 在根据本发明的剂型的优选实施方式中, 亚单位 (X) 和 (Y) 是以多颗粒形式存在, 其中颗粒、球体、珠或微丸是优选的并且对于亚单位 (X) 和亚单位 (Y) 均选择相同的形态 (即形状), 使得不可能通过机械选择将亚单位 (X) 与 (Y) 分离。该多颗粒形式优选地粒径是在 0.1 至 3 mm、优选 0.5 至 2 mm 的范围内。采用多颗粒形式的亚单位 (X) 和 (Y) 也可优选地压模成形为片剂, 其中在各情况下的最终配制是以亚单位 (X) 和 (Y) 也被保持在所得剂型中的方式进行。相同形状的多颗粒亚单位 (X) 和 (Y) 也应不可彼此视觉辨别, 因此滥用者不能通过简单的分类将它们相互分离。这可以例如通过施加相同的包衣而实现, 除了此掩饰功能以外, 也可包括其它功能, 例如一种或多种阿片样物质的延迟释放、或者为特定亚单位提供完美的抗胃液侵蚀作用。

[0079] 在发明的进一步优选实施方式中, 亚单位 (X) 和 (Y) 在各情况下相对于彼此布置在各层中。为此目的, 层化的亚单位 (X) 和 (Y) 优选地以相互垂直或水平的方式布置在根据本发明的剂型中, 其中在各情况下一个或多个层化的亚单位 (X) 和一个或多个层化的亚单位 (Y) 可存在于该剂型中, 因此除优选的层顺序 (X)-(Y) 或 (X)-(Y)-(X) 以外, 也可考虑任何期望的其它层顺序, 任选地与含有组分 (a) 和 / 或 (b) 的层组合。

[0080] 根据本发明的另一优选剂型是其中亚单位 (Y) 形成完全被亚单位 (X) 包围的芯, 其中隔离层 (Z) 可存在于所述各层之间。这种结构优选地也适合于上述多颗粒形式, 其中然后利用根据本发明的方法将亚单位 (X) 和 (Y) 两者和任选地存在的隔离层 (Z) (其应当优选地满足根据本发明的硬度要求) 配制在一个相同的多颗粒剂型中。

[0081] 在根据本发明的剂型的进一步优选实施方式中, 亚单位 (X) 形成芯, 该芯被亚单位 (Y) 所包围, 其中亚单位 (Y) 包含从芯通到剂型表面的至少一个通道。

[0082] 根据本发明的剂型可在一层的亚单位 (X) 和一层的亚单位 (Y) 之间包含: 在各情况下一层或多层但优选一层的任选地可溶胀的隔离层 (Z), 该隔离层用于使亚单位 (X) 与

(Y) 空间隔离。

[0083] 如果根据本发明的剂型包含层化的亚单位 (X) 和 (Y) 以及任选地存在的隔离层 (Z), 以至少部分地垂直或水平的布置, 该剂型优选地采用利用根据本发明的方法制造的片剂、共挤出物或层压物的形式。

[0084] 在一个特别优选的实施方式中, 亚单位 (Y) 的整个自由表面和任选地亚单位 (X) 的至少部分的自由表面以及任选地任选地存在的隔离层 (Z) 的至少部分的自由表面可用至少一个阻隔层 (Z') 包覆, 该阻隔层 (Z') 阻止组分 (c) 和 / 或 (d) 和 / 或 (c) 和 / 或 (e) 和 / 或 (f) 的释放。根据本发明, 优选地阻隔层 (Z') 应当也满足硬度条件。

[0085] 根据本发明的剂型的另一个特别优选的实施方式包含亚单位 (X) 和 (Y) 的层的垂直或水平布置和至少一个推动层 (p) 被布置在这些层之间, 以及任选地隔离层 (Z), 其中在该剂型中由亚单位 (X) 和 (Y)、推动层和任选地存在的隔离层 (Z) 所组成的层结构的整个自由表面上有半渗透的包衣 (E), 该包衣可透过释放介质 (即通常是生理性液体) 但基本上不透过阿片样物质和组分 (c) 和 / 或 (e), 并且其中此包衣 (E) 包括在亚单位 (X) 的区域中的至少 1 个用于释放阿片样物质的开口。

[0086] 在另一个优选实施方式中, 根据本发明的剂型的亚单位 (X) 采用片剂的形式, 其边缘面和任选地一个或两个主面被含有组分 (c) 和 / 或 (e) 的阻隔层 (Z') 所覆盖。

[0087] 本领域技术人员将理解的是, 根据本发明各自剂型的生产中所使用的亚单位 (X) 或 (Y) 以及任选地存在的隔离层 (Z) 和 / 或阻隔层 (Z') 中的辅助性物质将随着其在剂型中的布置、给药方式并且随着任选地存在的组分 (a) 的具体阿片样物质和 / 或 (b) 和 / 或 (d) 以及组分 (c) 和 / 或 (e) 而变化。在各情况下具有该必要性能的这些材料本身对于本领域技术人员是已知的。

[0088] 如果利用覆盖层 (优选阻隔层) 来防止组分 (c) 和 / 或 (e) 从根据本发明剂型的亚单位 (Y) 中释放, 那么亚单位可由本领域技术人员已知的常规材料构成, 优选地含有聚环氧烷, 并且优选地根据本发明制造。

[0089] 如果不设置相应的阻隔层 (Z') 来阻止组分 (c) 和 / 或 (e) 的释放, 这些亚单位的材料应被选择成使得特定组分 (c) 从亚单位 (Y) 中的释放实际上被排除。

[0090] 适合于阻隔层制造的下面所描述的材料, 可优选地用于此目的, 并且应当优选地含有聚环氧烷以便满足硬度条件。

[0091] 优选的材料是选自烷基纤维素类、羟烷基纤维素类、葡聚糖类、硬葡聚糖类、甘露聚糖类、黄原胶类、优选地采用 20:80 的摩尔比的聚 [双 (对羧基苯氧基) 丙烷 : 癸二酸] 的共聚物 (以商品名 Polifeprosan20[®] 销售)、羧甲基纤维素类、纤维素醚类、纤维素酯类、硝基纤维素类、基于 (甲基) 丙烯及其酯类的聚合物, 聚酰胺类、聚碳酸酯类、聚亚烷基类、聚亚烷基二醇类、聚环氧烷类、聚对苯二甲酸烷基二酯类、聚乙烯醇类、聚乙烯基醚类、聚乙烯基酯类、卤代聚乙烯基、聚乙交酯类、聚硅氧烷和聚氨基甲酸酯类及其共聚物。特别合适的材料可以是选自甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、乙酸纤维素、(低、中或高分子量) 丙酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、羧甲基纤维素、三乙酸纤维素、纤维素硫酸钠、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸乙酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚甲基丙烯酸异丁酯、聚甲基丙烯酸己基酯、聚甲基丙烯酸异癸酯、聚甲基丙烯酸十二烷基酯、聚甲基丙烯酸苯酯、聚丙烯酸甲酯、聚丙

烯酸异丙酯、聚丙烯酸异丁酯、聚丙烯酸十八酯、聚乙烯、低密度聚乙烯、高密度聚乙烯、聚丙烯、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚乙烯醇、聚乙烯基异丁基醚、聚乙烯酸乙酯和聚氯乙烯。

[0092] 特别合适的共聚物可以是选自甲基丙烯酸丁酯与甲基丙烯酸异丁酯的共聚物、甲基乙烯基醚与马来酸的高分子量共聚物、甲基乙烯基醚与马来酸单乙基酯的共聚物、甲基乙烯基醚与马来酸酐的共聚物、和乙烯基醇与乙酸乙酯的共聚物。尤其适于制备阻隔层的其它材料是填充淀粉的聚己内酯、脂肪族聚酯酰胺类、脂肪族和芳香族聚酯氨基甲酸酯类、多羟基链烷酸酯类,特别是多羟基丁酸酯类、多羟基戊酸酯类、酪蛋白、聚交酯类和共聚交酯类。

[0093] 上述材料可任选地与本领域技术人员已知的其它常规辅助性物质混合,其它常规辅助性物质优选地是选自单硬脂酸甘油酯、半合成甘油三酯衍生物、半合成甘油酯类、氢化蓖麻油、棕榈油硬脂酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)、甘油山嵛酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、白明胶、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钠、滑石、苯甲酸钠、硼酸和胶体氧化硅、脂肪酸类、取代的甘油三酯类、甘油酯类、聚氧亚烷基二醇及其衍生物。

[0094] 如果根据本发明的剂型包含隔离层(Z'),则所述层,如未被包覆的亚单位(Y),可优选地由用于阻隔层的上述材料构成。本领域技术人员将理解的是,可利用隔离层的厚度来控制阿片样物质或厌恶剂从特定亚单位中的释放。

[0095] 根据本发明的药物剂型包含具有至少 200,000 g/mol、优选地至少 500,000 g/mol、更优选至少 750,000 g/mol、仍更优选地至少 1,000,000 g/mol、还更优选至少 1,500,000 g/mol、最优选至少 2,000,000 g/mol、特别是在 500,000 至 15,000,000 g/mol 范围内的重量平均分子量 Mw 的聚环氧烷。

[0096] 优选地,聚环氧烷是选自聚氧化亚甲基、聚环氧乙烷和聚环氧丙烷、其共聚物和混合物。

[0097] 聚环氧烷可包含具有特定平均分子量的单一的聚环氧烷,或者不同聚合物的混合物(共混物),例如 2、3、4、或 5 种聚合物,例如具有相同化学性质但具有不同平均分子量的聚合物、具有不同化学性质但具有相同的平均分子量的聚合物、或者具有不同化学性质以及不同分子量的聚合物。

[0098] 为了本说明书的目的,聚亚烷基二醇具有高达 20,000 g/mol 的分子量而聚环氧烷具有大于 20,000 g/mol 的分子量。在一个优选实施方式中,药物剂型中所含有的全部聚环氧烷的重量平均整体分子量为至少 200,000 g/mol。因此,当测定聚环氧烷的重量平均分子量,优选地不考虑聚亚烷基二醇类(如果存在的话)。

[0099] 优选地,聚环氧烷的含量是基于药物剂型的总重量在 20 至 99 重量%、更优选 25 至 95 重量%、更优选 30 至 90 重量%、更优选 30 至 85 重量%、最优选 30 至 80 重量%、特别是 30 至 75 重量% 的范围内。

[0100] 在一个优选实施方式中,聚环氧烷的含量为基于药物剂型的总重量至少 10 重量%、更优选至少 15 重量%、更优选地至少 20 重量%、更优选至少 25 重量%、特别是至少 30 重量%。

[0101] 在一个优选实施方式中,聚环氧烷的含量为基于药物剂型的总重量最多 80 重量%、更优选最多 75 重量%、仍更优选最多 70 重量%、还更优选最多 65 重量%、特别是最多

60 重量%。在另一个优选实施方式中,聚环氧烷的含量为基于药物剂型的总重量最多 55 重量%、更优选最多 50 重量%、仍更优选最多 48 重量%、还更优选最多 45 重量%、特别是最多 42 重量%。

[0102] 在一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 25 ± 20 重量%、更优选 25 ± 15 重量%、最优选 25 ± 10 重量%、特别是 25 ± 5 重量% 的范围内。在另一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 35 ± 20 重量%、更优选 35 ± 15 重量%、最优选 35 ± 10 重量%、特别是 35 ± 5 重量% 的范围内。在一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 40 ± 20 重量%、更优选 40 ± 15 重量%、最优选 40 ± 10 重量%、特别是 40 ± 5 重量% 的范围内。在另一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 45 ± 20 重量%、更优选地 45 ± 15 重量%、最优选地 45 ± 10 重量%、特别是 45 ± 5 重量% 的范围内。在又一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 55 ± 20 重量%、更优选 55 ± 15 重量%、最优选 55 ± 10 重量%、特别是 55 ± 5 重量% 的范围内。在再一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 65 ± 20 重量%、更优选 65 ± 15 重量%、最优选 65 ± 10 重量%、特别是 65 ± 5 重量% 的范围内。在再一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 75 ± 20 重量%、更优选 75 ± 15 重量%、最优选 75 ± 10 重量%、特别是 75 ± 5 重量% 的范围内。在又一个优选实施方式中,聚环氧烷的总含量是在 80 ± 15 重量%、更优选 80 ± 10 重量%、最优选 80 ± 5 重量% 的范围内。

[0103] 优选地,聚环氧烷与阿片样物质激动剂的相对重量比为至少 0.5:1、更优选地至少 1:1、至少 2:1、至少 3:1、至少 4:1、至少 5:1、至少 6:1、至少 7:1、至少 8:1 或至少 9:1。在一个优选实施方式中,聚环氧烷与药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的相对重量比是在 5:1 至 1:1、更优选地 4:1 至 2:1 的范围内。

[0104] 在一个优选实施方式中,将聚环氧烷均匀地分散在根据本发明的药物剂型中。优选地,聚环氧烷形成基质,其中包埋有药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂。

[0105] 在一个特别优选的实施方式中,将药理学活性成分优选阿片样物质激动剂、阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂、聚环氧烷和优选地存在的阴离子聚合物密切地均匀分散在药物剂型中,因此在阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂和/或聚环氧烷和/或优选地存在的阴离子聚合物不存在的情况下药物剂型不含有任何存在药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的部分;或者在药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和/或聚环氧烷和/或优选地存在阴离子聚合物的不存在的情况下,其中存在阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂的部分;或者在药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和/或阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂和/或优选地存在的阴离子聚合物的不存在下其中存在聚环氧烷的部分;或者在药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和/或阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂和/或聚环氧烷不存在下其中优选地存在阴离子聚合物的部分。

[0106] 当对该药物剂型进行薄膜包衣时,将聚环氧烷优选地均匀地分布在药物剂型的芯中,即薄膜包衣优选地不含有聚环氧烷,但可以例如含有聚乙二醇。然而,如此的薄膜包衣当然可以含有一种或多种聚合物,然而这些聚合物优选地不同于芯中所含有的聚环氧烷。

[0107] 聚环氧烷可与一种或多种其它聚合物组合,其它聚合物是选自聚环氧烷,优选聚氧化亚甲基、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷;聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚(羟基脂肪酸类),例如(3-羟基丁酸酯-3-羟基戊酸酯)共聚物

(Biopol[®])、聚(羟基戊酸);聚己内酯、聚乙烯醇、聚酯酰胺、聚丁二酸乙二醇酯、聚内酯、聚乙交酯、聚氨基甲酸酯、聚酰胺、聚丙交酯、聚缩醛(例如多糖类,任选地具有改性的侧链的)、聚(乙交酯/丙交酯)、聚内酯、聚乙交酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚乙二醇与聚对苯二甲酸丁二醇酯的嵌段聚合物(Polyactive[®])、聚酸酐(Polifeprosan)、其共聚物、其嵌段共聚物、和至少两种所述聚合物的混合物、或者具有上述特性的其它聚合物。

[0108] 优选地,聚环氧烷的分子量分布 M_w/M_n 是在 2.5 ± 2.0 、更优选地 2.5 ± 1.5 、仍更优选 2.5 ± 1.0 、还更优选 2.5 ± 0.8 、最优选地 2.5 ± 0.6 ,特别是 2.5 ± 0.4 的范围内。

[0109] 聚环氧烷优选地在 25°C 下具有 30 至 17,600 cP、较优选 55 至 17,600 cP、仍更优选 600 至 17,600 cP、最优选 4,500 至 17,600 cP 粘度,使用 RVF 型博勒飞(Brookfield)粘度计(桨叶数量 2,转速 2 rpm)在 5 重量%水溶液中测量;400 至 4,000 cP、更优选 400 至 800 cP 或 2,000 至 4,000 cP 的粘度,使用所述粘度计(主轴数量 1 或 3/转速 10 rpm)在 2 重量%水溶液中测量;或者 1,650 至 10,000 cP,更优选地 1,650 至 5,500 cP、5,500 至 7,500 cP 或者 7,500 至 10,000 cP 的粘度,正如使用所述粘度计(桨叶数量 2,转速 2 rpm)在 1 重量%水溶液中测量的。

[0110] 根据本发明的药物剂型,除聚环氧烷外还优选地含有阴离子聚合物,该阴离子聚合物优选地可通过包含带有有阴离子官能基的烯属不饱和单体的单体组合物的聚合而获得,阴离子官能基采用质子化形式或其生理学可接受盐的形式。优选地,阴离子官能基是选自羧基、磺酰基、硫酸基、和磷酰基。

[0111] 优选地,阴离子聚合物包含至少 3 个重复单元(例如单体单元)、更优选至少 10 个重复单元、仍更优选地至少 100 个重复单元、最优选至少 1,000 重复单元、特别是至少 10,000 个重复单元。

[0112] 然后优选地将药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂和/或厌恶剂包埋入包含聚环氧烷以及所述阴离子聚合物的受控释放基质中。

[0113] 优选地,阴离子聚合物包含选自羧基、磺酰基、硫酸基、和磷酰基的阴离子官能基。

[0114] 优选地,阴离子聚合物既不是阴离子寡糖也不是阴离子多糖。阴离子寡糖类和阴离子多糖类的实例是衍生自糖醛酸类。更优选地,阴离子聚合物不是纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素钠或交联羧甲基纤维素钠。

[0115] 优选地,该药物剂型不含有任何阴离子寡糖或阴离子多糖。更优选地,该药物剂型不含有羧甲基纤维素钠或交联羧甲基纤维素钠。

[0116] 优选地,阴离子聚合物是从选自丙烯酸、丙烯酸烷基酯类和烷基丙烯酸烷基酯类、或其组合的单体所获得。

[0117] 优选地,阴离子聚合物可通过包含选自烯属不饱和羧酸、烯属不饱和羧酸酐、烯属不饱和磺酸及其混合物的烯属不饱和单体的单体组合物的聚合而获得。

[0118] 优选的烯属不饱和羧酸和烯属不饱和羧酸酐单体包括丙烯酸类,典型的实例是丙烯酸自身、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、 α -氰基丙烯酸、 β -甲基-丙烯酸(巴豆酸)、 α -苯基丙烯酸、 β -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸、当归酸、肉桂酸、对-氯肉桂酸、 β -苯乙烯基丙烯酸(1-羧基-4-苯基丁二烯-1,3)、衣康酸、柠康酸、中康酸、戊烯二酸、乌头酸、马来酸、富马酸、三羧基乙烯和马来酸酐。

[0119] 优选的烯属不饱和磺酸包括脂肪族或芳香族乙烯基磺酸类,例如乙烯基磺酸、烯

丙基磺酸、乙烯基甲苯磺酸和苯乙烯磺酸；丙烯酸和甲基丙烯酸磺酸，例如丙烯酸磺乙基酯、甲基丙烯酸磺乙基酯、丙烯酸磺丙基酯、甲基丙烯酸磺丙基酯、2-羟基-3-丙烯酰氧基丙基磺酸、2-羟基-3-甲基丙烯酰氧基丙基磺酸和 2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸。

[0120] 优选地，单体组合物包括丙烯酸、甲基丙烯酸、和 / 或 2-丙烯酰胺基-2-甲基丙烷磺酸。丙烯酸是特别优选的。

[0121] 阴离子聚合物可通过这种单体组合物的聚合而获得。这不一定要要求阴离子聚合物确实由这种单体组合物获得。换句话说，阴离子聚合物是通过使具有阴离子官能基的烯属不饱和单体发生聚合所获得的包含至少一个重复单元的聚合物，所述阴离子官能基采用质子化形式或其生理学可接受盐的形式。

[0122] 阴离子聚合物可以是线性聚合物、或支化聚合物、或交联聚合物。

[0123] 优选地，阴离子聚合物是亲水性的，更优选地水溶性的或水溶胀性的。

[0124] 阴离子聚合物可以是均聚物或共聚物。当阴离子聚合物是均聚物时，它包含单一类型的重复单元，即是包含单一类型的单体的单体组合物的聚合产物。丙烯酸的均聚物，即聚丙烯酸，是特别优选的。当阴离子聚合物是共聚物时，它可包含 2、3 或更多个不同的重复单元，即可以是包含 2、3 或更多种不同单体的单体组合物的聚合产物。

[0125] 在优选的实施方式中，该阴离子聚合物是共聚物，其包含约 50 mol% 至 99.999 mol%、更优选约 75 mol% 至 99.99 mol% 的具有阴离子官能基，优选酸基、更优选羧基的重复单元。

[0126] 优选地，阴离子聚合物具有每个羧基 76 ± 50 g/mol、较优选 76 ± 30 g/mol、更优选 76 ± 20 g/mol、最优选 76 ± 10 g/mol 的平均当量。

[0127] 在优选的实施方式中，可获得阴离子聚合物的单体组合物还包含交联剂，即在此实施方式中阴离子聚合物发生交联。

[0128] 合适的交联剂包括：

- 具有至少 2 个可聚合双键，例如烯属不饱和官能基的化合物；
- 具有至少 1 个可聚合双键（例如烯属不饱和官能基）、和能够与阴离子聚合物的一个或多个重复单元的另一个官能基发生反应的至少一个官能基的化合物；
- 具有能够与阴离子聚合物的一个或多个重复单元的其他官能基发生反应的至少两个官能基的化合物；和
- 可以形成离子交叉连结的多价金属化合物，例如通过阴离子官能基。

[0129] 具有至少 2 个可聚合双键优选烯丙基的交联剂，是特别优选的。

[0130] 具有至少 2 个可聚合双键的交联剂包括：(i) 二或多乙烯基化合物，例如二乙烯基苯和二乙烯基甲苯；(ii) 不饱和一或多羧酸类与多元醇类的二或多酯类，包括例如多元醇类例如乙二醇、三羟甲基丙烷、丙三醇、或聚氧化乙二醇类的二丙烯酸酯类或三丙烯酸酯类；(iii) 双丙烯酰胺类，例如 N,N'-亚甲基双丙烯酰胺；(iv) 可以通过聚异氰酸酯类与含羟基单体发生反应而获得氨甲酰基酯类；(v) 多元醇类的二烯丙基醚类或多烯丙基醚类；(vi) 多羧酸酸类的二丙基酯类或多烯丙基酯类，例如邻苯二甲酸二烯丙基酯、己二酸二烯丙基酯等；(vii) 不饱和一或多羧酸类的酯类与多元醇类的一烯丙基酯类例如聚乙二醇一烯丙基醚的丙烯酸酯；和 (viii) 二烯丙基胺或三烯丙基胺。

[0131] 在优选的实施方式中，含有二乙烯基二醇（1,5-己二烯-3,4-二醇）作为交联

剂,而多元醇类的烯丙基或乙烯基衍生物(例如烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇(allyl pentaerythritol)醚)较不优选。优选地根据 USP 利用聚卡波菲型的聚丙烯酸聚合物来实现此实施方式。

[0132] 在另一个优选实施方式中,含有多元醇类的烯丙基衍生物(例如烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇醚)作为交联剂,而二乙烯基二醇(1,5-己二烯-3,4-二醇)较不优选。优选地根据 USP 或欧洲药典利用卡波姆型的聚丙烯酸聚合物来实现此实施方式。

[0133] 具有至少 1 个可聚合双键以及能够与阴离子聚合物的一个或多个重复单元的其他官能基发生反应的至少一个官能基的交联剂包括 N-羟甲基丙烯酰胺、丙烯酸缩水甘油酯等。

[0134] 具有能够与阴离子聚合物的一个或多个重复单元的其他官能基发生反应的至少两个官能基的合适的交联剂包括:乙二醛;多元醇类例如乙二醇;聚酰胺类(例如亚烷基二胺类(例如,乙二胺)、聚亚烷基聚胺类、聚环氧化物类、二缩水甘油醚或聚缩水甘油醚类等。

[0135] 可以形成离子交叉连结的合适的多价金属交联剂包括:碱土金属(例如,钙、镁和锌)的氧化物、氢氧化物和弱酸盐(例如,碳酸盐、乙酸盐等),包括例如氧化钙和二乙酸锌。

[0136] 在所有这些类型的交联剂中,用于本文的最优选的是二醇衍生物和多元醇衍生物,更具体地选自烯丙基蔗糖、烯丙基季戊四醇醚、二乙烯基二醇、二乙烯基聚乙二醇和二醇类的(甲基)丙烯酸酯类的那些。

[0137] 在一个优选实施方式中,在获得阴离子聚合物的单体组合物中,以基于形成阴离子聚合物的全部单体为最多 1.0 mol%、更优选地最多 0.1 mol%、甚至更优选地最多约 0.01 mol%、最优选最多 0.005 mol% 的量含有交联剂。

[0138] 在一个优选实施方式中,阴离子聚合物是丙烯酸的均聚物,任选地与优选地烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇醚,特别是与烯丙基季戊四醇醚发生交联。在另一个优选实施方式中,阴离子聚合物是丙烯酸与丙烯酸 C₁₀-C₃₀ 烷基酯的共聚物,任选地优选地与烯丙基季戊四醇醚交联。在另一个优选实施方式中,阴离子聚合物是所谓的合聚物,即丙烯酸任选地与优选地烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇醚发生交联的均聚物;或者丙烯酸与丙烯酸 C₁₀-C₃₀ 烷基酯的共聚物,任选地与优选地烯丙基季戊四醇醚发生交联;该聚合物含有聚乙二醇与长链烷基酸(优选 C₈-C₃₀ 烷基酸)的嵌段共聚物。此类型的聚合物是市售的,例如以商标 Carbopol[®] 销售。

[0139] 在另一个优选实施方式中,优选地根据本发明的药物剂型不含有聚乙二醇与烷基酸酯的嵌段共聚物。

[0140] 当阴离子聚合物是合聚物时,该聚合物优选地具有在 1.0 重量% 溶液中在 pH 7.5 下在 47,000 至 77,000 mPa·s、更优选 52,000 至 72,000 mPa·s、更优选 57,000 至 67,000 mPa·s 范围内的粘度。

[0141] 优选地,阴离子聚合物中所含有阴离子官能基的至少一部分是以中和的形式存在,即它们不以其质子化形式存在,但却以与盐形成阳离子的盐形式存在。合适的与盐形成阳离子包括:碱金属、铵、取代铵和胺类。更优选地,至少部分的阴离子官能基(例如羧酸根和/或磺酸根阴离子)是钠或钾阳离子的盐。

[0142] 基于阴离子官能基的总量,被中和的阴离子官能基的百分率在本文中被称为“中

和度”。在一个优选实施方式中,中和度是在 $2.5 \pm 2.4\%$ 、更优选 $2.5 \pm 2.0\%$ 、仍更优选 $2.5 \pm 1.5\%$ 、还更优选 $2.5 \pm 1.0\%$ 、并最优选 $2.5 \pm 0.5\%$ 的范围内。在另一个优选实施方式中,中和度是在 $35 \pm 30\%$ 、更优选 $35 \pm 25\%$ 、仍更优选 $35 \pm 20\%$ 、还更优选 $35 \pm 15\%$ 、最优选 $35 \pm 10\%$ 、并特别是 $35 \pm 5\%$ 的范围内。在又一个优选实施方式中,中和度是在 $65 \pm 30\%$ 、更优选 $65 \pm 25\%$ 、仍更优选 $65 \pm 20\%$ 、还更优选 $65 \pm 15\%$ 、最优选 $65 \pm 10\%$ 、特别是 $65 \pm 5\%$ 的范围内。

[0143] 基于药物剂型的总重量,阴离子聚合物的含量范围优选地是 0.1 重量%至 95 重量%、更优选 0.5 重量%至 80 重量%、还更优选 1.0 重量%至 50 重量%、最优选 1.5 重量%至 20 重量%、特别是 2.0 重量%至 10 重量%。

[0144] 在一个优选的实施方式中,基于药物剂型的总重量,阴离子聚合物量的含量为 0.5 至 25 重量%、更优选 1.0 至 20 重量%、还更优选 2.0 至 22.5 重量%、还更优选 3.0 至 20 重量%、最优选 4.0 至 17.5 重量%、特别是 5.0 至 15 重量%。

[0145] 在一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,阴离子聚合物的含量是在 5.0 ± 4.5 重量%、更优选 5.0 ± 4.0 重量%、还更优选 5.0 ± 3.5 重量%、更优选 5.0 ± 3.0 重量%、最优选 5.0 ± 2.5 重量%、特别是 5.0 ± 2.0 重量% 的范围内。

[0146] 在另一个优选实施方式中,阴离子聚合物的含量是基于药物剂型的总重量在 10 ± 9 重量%、更优选地 10 ± 8 重量%、还更优选地 10 ± 7 重量%、仍更优选地 10 ± 6 重量%、最优选 10 ± 5 重量%、特别是 10 ± 2.5 重量% 的范围内。

[0147] 在又一个优选实施方式中,阴离子聚合物的含量是基于药物剂型的总重量在 15 ± 14 重量%、更优选 15 ± 12.5 重量%、还更优选 15 ± 10 重量%、仍更优选 15 ± 7.5 重量%、最优选 15 ± 5 重量%、特别是 15 ± 2.5 重量% 的范围内。

[0148] 在再一个优选实施方式中,阴离子聚合物的含量是基于药物剂型的总重量在 20 ± 15 重量%、更优选 20 ± 12.5 重量%、还更优选 20 ± 10 重量%、仍更优选 20 ± 7.5 重量%、最优选 20 ± 5 重量%、特别是 20 ± 2.5 重量% 的范围内。

[0149] 在一个优选实施方式中,阴离子聚合物具有至少 100,000 g/mol,优选地至少 200,000 g/mol 或至少 400,000 g/mol、更优选在约 500,000 g/mol 至约 5,000,000 g/mol、最优选在约 600,000 g/mol 至约 2,000,000 g/mol 范围内的重量平均分子量 (M_w)。测定 M_w 的合适方法对于本领域技术人员是已知的。例如,可以利用凝胶渗透色谱法 (GPC) 测定 M_w 。

[0150] 在一个优选实施方式中,阴离子聚合物的 pK_a 为 6.0 ± 2.0 ,较优选地 6.0 ± 1.5 、甚至更优选 6.0 ± 1.0 、最优选 6.0 ± 0.5 。在另一个优选实施方式中,阴离子聚合物的 pK_a 为 7.0 ± 2.0 、更优选 7.0 ± 1.5 、甚至更优选 7.0 ± 1.0 、最优选 7.0 ± 0.5 。在仍另一优选实施方式中,阴离子聚合物的 pK_a 为 8.0 ± 2.0 、更优选 8.0 ± 1.5 、甚至更优选 8.0 ± 1.0 、最优选 8.0 ± 0.5 。

[0151] 在一个优选实施方式中,阴离子聚合物的 pH(在 1 重量%水分散体中)为 3.0 ± 3.0 、更优选 3.0 ± 2.0 、甚至更优选 3.0 ± 1.5 、最优选 3.0 ± 1.0 。

[0152] 在另一个优选实施方式中,阴离子聚合物的 pH 值(在 1 重量%水分散体中)为 6.0 ± 3.0 、更优选 6.0 ± 2.0 、甚至更优选 6.0 ± 1.5 、最优选 6.0 ± 1.0 。

[0153] 阴离子聚合物优选地显示 2,000 至 100,000 mPa · s(cp)、更优选 3,000 至 80,000 mPa · s、还更优选 4,000 至 60,000 mPa · s、特别是 4,000 至 11,000 mPa · s 的粘度,

利用博勒飞 (Brookfield) 粘度计 (RVF, 20 rpm) 在 0.5 重量 % 水溶液中在 pH 7.5 和 25°C 下测量。

[0154] 在一个优选实施方式中, 阴离子聚合物显示大于 10,000mPa·s(cp)、优选至少 11,000mPa·s、更优选至少 15,000mPa·s、还更优选地至少 20,000mPa·s 或至少 30,000mPa·s 的粘度, 利用博勒飞 (Brookfield) 粘度计 (RVF, 20 rpm) 在 0.5 重量 % 水溶液中在 pH 7.5 和 25°C 下所测量的。

[0155] 在一个优选实施方式中, 所述聚环氧烷与所述阴离子聚合物的相对重量比是在 20:1 至 1:20、更优选 18:1 至 1:10、还更优选 16:1 至 1:5、仍更优选 14:1 至 1:1、最优选 12:1 至 2:1、特别是 10:1 至 3:1 的范围内。在一个优选实施方式中, 所述聚环氧烷与所述阴离子聚合物的相对重量比是在 15:1 至 7:1、更优选 10:1 至 6:1、最优选 9:1 至 7:1 的范围内。

[0156] 优选地, 基于药物剂型的总重量, 所述阴离子聚合物量的含量为 0.5 至 25 重量 %、更优选地 1.0 至 20 重量 %、还更优选 1.5 至 22.5 重量 %、仍更优选 2.0 至 20 重量 %、最优选 2.5 至 17.5 重量 %、特别是 3.0 至 15 重量 %。

[0157] 在一个优选实施方式中, 延长释放基质包含另外的基质聚合物。

[0158] 在根据本发明的优选实施方式中, 聚环氧烷具有至少 200,000 g/mol 的重量平均分子量并且将阴离子聚合物进一步与至少一种优选地但不必需具有至少 200,000 g/mol 的重量平均分子量 (Mw) 的其它聚合物组合, 该其它聚合物选自聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚(羟基脂肪酸类)、聚己内酯、聚乙烯醇、聚酯酰胺、聚丁二酸乙二醇酯、聚内酯、聚乙交酯、聚氨基甲酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚酰胺、聚丙交酯、聚(乙交酯/丙交酯)、聚内酯、聚乙交酯、聚原酸酯、聚酸酐、聚乙二醇与聚对苯二甲酸乙二醇酯的嵌段共聚物、聚酸酐、聚甲醛、纤维素酯类、纤维素醚类及其共聚物。纤维素酯类和纤维素醚类是特别优选的, 例如甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素等。

[0159] 在一个优选实施方式中, 所述其它聚合物既不是聚环氧烷, 也不是聚亚烷基二醇, 也不是阴离子聚合物。但是该药物剂型可含有聚亚烷基二醇, 例如作为增塑剂, 但然后该药物剂型优选地是以下聚合物的四元混合物: 聚环氧烷 + 阴离子聚合物 + 其它聚合物 + 增塑剂。

[0160] 在特别优选的实施方式中, 所述其它聚合物是亲水性纤维素酯或纤维素醚, 优选羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基纤维素 (HPC) 或羟乙基纤维素 (HEC), 具有优选 1,000 至 150,000 mPas、更优选 3,000 至 150,000 的平均粘度 (优选地利用毛细管粘度测量法或旋转粘度测量法测量)。在一个优选实施方式中, 平均粘度是在 110,000 ± 50,000 mPas、更优选 110,000 ± 40,000 mPas、还更优选 110,000 ± 30,000 mPas、最优选 110,000 ± 20,000 mPas、特别是 100,000 ± 10,000 mPas 的范围内。

[0161] 在一个优选实施方式中, 所述聚环氧烷与所述其它聚合物的相对重量比是在 20:1 至 1:20、更优选 15:1 至 1:10、更优选 10:1 至 1:5、还更优选 8:1 至 1:1、最优选 8:1 至 2:1、特别是 8:1 至 3:1 的范围内。在一个优选实施方式中, 所述聚环氧烷与所述其它聚合物的相对重量比是在 10:1 至 2:1、更优选 6:1 至 2:1、最优选 3:1 至 2:1 的范围内。

[0162] 优选地, 基于药物剂型的总重量, 所述其它聚合物量的含量为 0.5 至 25 重量 %、更

优选 1.0 至 20 重量%、还更优选地 2.0 至 22.5 重量%、仍更优选 3.0 至 20 重量%、最优选 4.0 至 17.5 重量%、特别是 5.0 至 15 重量%。

[0163] 在一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,其它聚合物是纤维素酯或纤维素醚(优选 HPMC)具有在 10 ± 8 重量%、更优选 10 ± 6 重量%、还更优选 10 ± 5 重量%、仍更优选 10 ± 4 重量%、最优选 10 ± 3 重量%、特别是 10 ± 2 重量% 范围内的含量。

[0164] 在另一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,其它聚合物是纤维素酯或纤维素醚(优选 HPMC),其具有在 15 ± 8 重量%、更优选 15 ± 6 重量%、还更优选 15 ± 5 重量%、仍更优选 15 ± 4 重量%、最优选地 15 ± 3 重量%、特别是 15 ± 2 重量% 的范围内的含量。

[0165] 所有聚合物优选地以粉末的形式使用。它们可以溶解于水。

[0166] 优选地,对根据本发明的药物剂型进行热成形,更优选热熔挤出,尽管也可以利用其它热成形方法来制造根据本发明的药物剂型,例如在升温下对片剂的压模成形或加热,该片剂是在第一步骤中进行常规的压制然后在第二步骤中将片剂中的聚合物加热到超过软化温度以形成硬片剂而制造。在这方面,热成形表示在加热后对块状物的成形或成型。在一个优选实施方式中,通过热熔挤出对药物剂型进行热成形。

[0167] 在一个优选实施方式中,根据本发明的药物剂型具有在 1.19 ± 0.30 g/cm³、更优选 1.19 ± 0.25 g/cm³、还更优选 1.19 ± 0.20 g/cm³、仍更优选 1.19 ± 0.15 g/cm³、最优选 1.19 ± 0.10 g/cm³、特别是 1.19 ± 0.05 g/cm³ 范围内的整体密度。优选地,根据本发明的药物剂型的整体密度为 1.17 ± 0.02 g/cm³、 1.19 ± 0.02 g/cm³ 或 1.21 ± 0.02 g/cm³。用于测量药物剂型密度的方法对于本领域技术人员是已知的。例如,可以利用如欧洲药典中所描述的水银孔率法或氦比重瓶法测定药物剂型的整体密度。

[0168] 在一个优选实施方式中,药物剂型具有在 100 ± 75 mg、更优选 100 ± 50 mg、最优选 100 ± 25 mg 范围内的总重量。在另一个优选实施方式中,该药物剂型具有在 200 ± 75 mg、更优选 200 ± 50 mg、最优选 200 ± 25 mg 范围内的总重量。在另一个优选实施方式中,药物剂型具有在 250 ± 75 mg、更优选 250 ± 50 mg、最优选 250 ± 25 mg 范围内的总重量。在再一个优选实施方式中,药物剂型具有在 300 ± 75 mg、更优选 300 ± 50 mg、最优选 300 ± 25 mg 范围内的总重量。在又一个优选实施方式中,药物剂型具有在 400 ± 75 mg、更优选 400 ± 50 mg、最优选 400 ± 25 mg 的范围内的总重量。

[0169] 在一个优选实施方式中,药物剂型具有在 500 ± 250 mg、更优选 500 ± 200 mg、最优选 500 ± 150 mg 范围内的总重量。在另一个优选实施方式中,药物剂型具有在 750 ± 250 mg、更优选 750 ± 200 mg、最优选 750 ± 150 mg 范围内的总重量。在另一个优选实施方式中,药物剂型具有在 1000 ± 250 mg、更优选 1000 ± 200 mg、最优选 1000 ± 150 mg 范围内的总重量。在又一个优选实施方式中,药物剂型具有在 1250 ± 250 mg、更优选 1250 ± 200 mg、最优选 1250 ± 150 mg 范围内的总重量。

[0170] 根据本发明的药物剂型含有优选阿片样物质激动剂(优选羟吗啡酮或羟考酮)作为药理学活性成分。为了本说明书的目的,术语药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)也包括其游离碱及生理学可接受盐。

[0171] 根据 ATC 索引(解剖学治疗学化学分类索引),将阿片样物质激动剂(阿片样物质)划分为天然阿片样物质生物碱、苯基哌啶衍生物、二苯基丙基胺衍生物、苯基吗啡烷衍生物、东罂粟碱衍生物、吗啡喃衍生物等。天然阿片样物质生物碱的实例是吗啡、阿片、氢吗

啡酮、尼可吗啡、羟考酮、双氢可待因、二醋吗啡、阿片全碱、和可待因。其它的阿片样物质激动剂是例如乙基吗啡、氢可酮、羟吗啡酮,及其生理学可接受衍生物或化合物,优选其盐类和溶剂化物,优选其盐酸盐,生理学可接受对映异构体、立体异构体、非对映异构体和外消旋体及其生理学可接受衍生物(优选醚类、酯类或酰胺类)。

[0172] 其它优选的阿片样物质激动剂包括:N-(1-甲基-2-哌啶子基乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺、(1R,2R)-3-(3-二甲胺基-1-乙基-2-甲基-丙基)酚(他喷他多)、(1R,2R,4S)-2-(二甲胺基)甲基-4-(对氟苄氧基)-1-(间-甲氧基苯基)环己醇、(1R,2R)-3-(2-二甲胺基甲基-环己基)酚、(1S,2S)-3-(3-二甲胺基-1-乙基-2-甲基-丙基)酚、(2R,3R)-1-二甲胺基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS,3RS,-6RS)-6-二甲胺基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1,3-二醇(优选地作为外消旋体)、丙酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)苯基2-(4-异丁基-苯基)酯、丙酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)苯基2-(6-甲氧基-萘-2-基)酯、丙酸3-(2-二甲胺基甲基-环己烯-1-基)-苯基2-(4-异丁基-苯基)酯、丙酸3-(2-二甲胺基甲基-环己烯-1-基)-苯基2-(6-甲氧基-萘-2-基)酯、(RR-SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)苯基酯、(RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2',4'-二氟-3-羟基-联苯基-4-甲酸3-(2-二甲胺基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、1,1-(3-二甲胺基-3-苯基五甲叉)-6-氟-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶、特别是其半柠檬酸盐;1,1-[3-二甲胺基-3-(2-噻吩基)五甲叉]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]吡啶、特别是其柠檬酸盐;和1,1-[3-二甲胺基-3-(2-噻吩基)五甲叉]-1,3,4,9-四氢吡喃并[3,4-b]-6-氟-吡啶,特别是其半柠檬酸盐,和相应的立体异构化合物,在各情况下其相应的衍生物、生理学可接受的对映异构体、立体异构体、非对映异构体和外消旋体及其生理学可接受衍生物,例如醚类、酯类或酰胺类,并且在各情况下其生理学可接受化合物,特别是其盐类和溶剂化物,例如盐酸盐。

[0173] 特别优选的阿片样物质激动剂包括羟吗啡酮、羟考酮、氢吗啡酮、及其生理学可接受盐。在一个特别优选的实施方式中,阿片样物质激动剂是羟考酮或其生理学可接受盐。

[0174] 在另一个优选实施方式中,药理学活性成分是选自对乙酰氨基酚、沙丁胺醇、阿伦膦酸、阿夫唑嗪、阿普唑仑、安贝生坦、阿莫西林、安非他命盐类、阿司匹林、阿托西汀、苯佐那酯、比沙可啶、波生坦、溴苯那敏、布地奈德、安非他酮、卡马西平、头孢呋辛、水合氯醛、西那卡塞特、环丙沙星、环丙沙星(ciprofloxacin)、克拉霉素、可乐定、考来替泊、环苯扎林、环磷酰胺、达比加群、达方吡啶(dalfampridine)、达非那新、达沙替尼、右兰索拉唑、右呱甲酯、双氯芬酸、去羟肌苷、地尔硫卓、丙吡胺、双丙戊酸、多库酯、多奈哌齐、多沙唑嗪、多西环素、度洛西汀、度他雄胺、度他雄胺/坦洛新、维生素D2、麦角胺、红霉素、艾美拉唑、依曲韦林、依维莫司、非洛地平、芬太尼、葡萄糖酸亚铁、硫酸亚铁、非索罗定、非那雄胺、氟西汀、氟伐他汀、氟伏沙明、加巴喷丁酯(enacarbil)、加巴喷丁、加兰他敏、更昔洛韦、格列吡嗪、愈

创木酚甘油醚、瓜法辛、氢吗啡酮、羟基脲、天仙子胺、伊班膦酸钠、布洛芬、伊马替尼、茚地那韦、吡啶美辛、异山梨酯、异维 A 酸、依拉地平、拉莫三嗪、兰索拉唑、莱那度胺、左乙拉西坦、左旋多巴 / 卡比多巴、锂盐、洛伐他汀、卢比前列酮、美金刚、美沙拉嗪、甲福明、哌甲酯、琥珀酸美托洛尔、甲硝唑、米诺环素、硫酸吗啡、吗啡、麦考酚酸酯、萘普生、萘普生 / 艾美拉唑、奈韦拉平、尼卡地平、烟碱、烟酸、弥新平、尼洛替尼、尼索地平、硝酸甘油、奥美拉唑、奥美拉唑 / 碳酸氢钠、枸橼酸奥芬那君、奥宁、羟考酮、胰脂肪酶 (pancreaslipase)、帕潘立酮、胰脂肪酶、泮托拉唑、帕罗西汀、帕唑帕尼、己酮可可碱、吡罗昔康、碳酸氢钾、氯化钾、柠檬酸钾、钾盐、吡喹酮、普罗帕酮、心得安、吡斯的明、喹硫平、雷贝拉唑、雷洛昔芬、雷诺嗪、利塞膦酸盐、利托那韦、罗匹尼罗、碳酸司维拉姆、司维拉姆、西罗莫司、索利那新、柳氮磺吡啶、坦洛新、他喷他多、泰利霉素、替莫唑胺、茶碱、替拉那韦、托特罗定、托吡酯、曲马多、曲唑酮、缙更昔洛韦、文拉法辛、维拉帕米、伏林司他、齐留通、唑吡坦、及其生理学可接受盐。

[0175] 对于药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 在药物剂型中的含量没有限制。

[0176] 优选地, 基于药物剂型的总重量, 药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的含量是在 0.01 至 80 重量 %、更优选地 0.1 至 50 重量 %、还更优选地 1 至 25 重量 % 的范围内。在一个优选实施方式中, 基于药物剂型的总重量, 药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的含量是在 7 ± 6 重量 %、更优选 7 ± 5 重量 %, 还更优选 5 ± 4 重量 %、 7 ± 4 重量 % 或 9 ± 4 重量 %, 最优选 5 ± 3 重量 %、 7 ± 3 重量 % 或 9 ± 3 重量 %, 特别是 5 ± 2 重量 %、 7 ± 2 重量 % 或 9 ± 2 重量 % 的范围内。在另一个优选实施方式中, 基于药物剂型的总重量, 药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的含量是在 11 ± 10 重量 %, 更优选 11 ± 9 重量 %, 还更优选 9 ± 6 重量 %、 11 ± 6 重量 %、 13 ± 6 重量 % 或 15 ± 6 重量 %, 最优选 11 ± 4 重量 %、 13 ± 4 重量 % 或 15 ± 4 重量 %, 特别是 11 ± 2 重量 %、 13 ± 2 重量 % 或 15 ± 2 重量 % 的范围内。在进一步优选的实施方式中, 基于药物剂型的总重量, 药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的含量是在 20 ± 6 重量 %、更优选 20 ± 5 重量 %、还更优选 20 ± 4 重量 %、最优选 20 ± 3 重量 %、特别是 20 ± 2 重量 % 的范围内。

[0177] 优选地, 药物剂型中含有的药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的总量是在 0.01 至 200 mg、更优选 0.1 至 190 mg、还更优选 1.0 至 180 mg、仍更优选 1.5 至 160 mg、最优选 2.0 至 100 mg、特别是 2.5 至 80 mg 的范围内。

[0178] 在一个优选实施方式中, 药物剂型中含有的药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的量为 7.5 ± 5 mg、 10 ± 5 mg、 20 ± 5 mg、 30 ± 5 mg、 40 ± 5 mg、 50 ± 5 mg、 60 ± 5 mg、 70 ± 5 mg、 80 ± 5 mg、 90 ± 5 mg、 100 ± 5 mg、 110 ± 5 mg、 120 ± 5 mg、 130 ± 5 、 140 ± 5 mg、 150 ± 5 mg、或 160 ± 5 mg。在另一个优选实施方式中, 药物剂型中含有药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的量为 5 ± 2.5 mg、 7.5 ± 2.5 mg、 10 ± 2.5 mg、 15 ± 2.5 mg、 20 ± 2.5 mg、 25 ± 2.5 mg、 30 ± 2.5 mg、 35 ± 2.5 mg、 40 ± 2.5 mg、 45 ± 2.5 mg、 50 ± 2.5 mg、 55 ± 2.5 mg、 60 ± 2.5 mg、 65 ± 2.5 mg、 70 ± 2.5 mg、 75 ± 2.5 mg、 80 ± 2.5 mg、 85 ± 2.5 mg、 90 ± 2.5 mg、 95 ± 2.5 mg、 100 ± 2.5 mg、 105 ± 2.5 mg、 110 ± 2.5 mg、 115 ± 2.5 mg、 120 ± 2.5 mg、 125 ± 2.5 mg、 130 ± 2.5 mg、 135 ± 2.5 mg、 140 ± 2.5 mg、 145 ± 2.5 mg、 150 ± 2.5 mg、 155 ± 2.5 mg、或 160 ± 2.5 mg。

[0179] 在一个优选实施方式中, 阿片样物质激动剂是羟吗啡酮优选其盐酸盐, 药物剂型适合于每日两次给药。在此实施方式中, 药物剂型中含有的阿片样物质激动剂的量优选地

为 5 至 60 mg。在另一个特别优选的实施方式中,阿片样物质激动剂是羟吗啡酮,优选地其盐酸盐,并且所述药物剂型适合于每日一次给药。在此实施方式中,药物剂型中含有的阿片样物质激动剂优选地为 10 至 100 mg。

[0180] 在另一个优选实施方式中,阿片样物质激动剂是羟考酮,优选地其盐酸盐,并且所述药物剂型适合于每日两次给药。在此实施方式中,药物剂型中含有的阿片样物质激动剂的量为 5 至 80 mg,优选 5 mg、10 mg、20 mg 或 40 mg。在另一个特别优选的实施方式中,阿片样物质激动剂是羟考酮,优选其盐酸盐,并且该药物剂型适合于每日一次给药。在此实施方式中,药物剂型中优选地以 10 至 320 mg 的量含有阿片样物质激动剂。

[0181] 在又一个特别优选的实施方式中,阿片样物质激动剂是氢吗啡酮,优选地其盐酸盐,并且该药物剂型适合于每日两次给药。在此实施方式中,药物剂型中优选地以 2 至 52 mg 的量含有阿片样物质激动剂。在另一个特别优选的实施方式中,阿片样物质激动剂是氢吗啡酮,优选地其盐酸盐,并且所述药物剂型适合于每日一次给药。在此实施方式中,药物剂型中优选地以 4 至 104 mg 的量含有阿片样物质激动剂。

[0182] 根据本发明的药物剂型的特征是具有优异的贮存稳定性。优选地,根据本发明的药物剂型具有在 40°C 下至少 3 个月、更优选地至少 4 个月、还更优选地至少 5 个月、仍更优选地至少 6 个月、甚至更优选地至少 7 个月、最优选地至少 8 个月、特别是至少 9 个月的贮存稳定性。优选地根据 EMEA 指导原则 CPMP/ICH/2736/99-ICH Q1A (R2), 优选地 2012 年的有效版本测定贮存稳定性,和 / 或根据本发明的药物剂型在 40°C 和 75%RH 下贮存 3 个月后优选地满足欧洲药典 API 专论中给出的杂质限度的要求 (第 7 版, 2011 年)。

[0183] 优选地,在 40°C 和 75% 相对湿度下贮存 4 周后,药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 和阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂的量的含量在各情况下是其在贮存前的初始含量的至少 90%、更优选地至少 91%、还更优选地至少 92%、仍更优选地至少 93%、最优选地至少 94%、特别是至少 95%。用于测量药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 和阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂在药物剂型中的含量的合适方法对于本领域技术人员是已知的。在这方面可参考欧洲药典或者 USP, 特别是反相 HPLC 分析。优选地,将药物剂型贮存在闭合的优选密封的容器中,最优选地配备有除氧剂,特别是甚至在低相对湿度下具有有效的除氧剂。

[0184] 在一个优选的实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 3.0 ± 2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 3.0 ± 2.0 小时后,还更优选在 t_{\max} 3.0 ± 1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 3.0 ± 1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 3.0 ± 0.5 小时后达到药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 4.0 ± 2.5 小时、更优选在 t_{\max} 4.0 ± 2.0 小时后、更优选在 t_{\max} 4.0 ± 1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 4.0 ± 1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 4.0 ± 0.5 小时后达到药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 5.0 ± 2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 5.0 ± 2.0 小时后、更优选在 t_{\max} 5.0 ± 1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 5.0 ± 1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 5.0 ± 0.5 小时后达到药理学活性成分 (优选阿片样物质激动剂) 的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在仍另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 6.0 ± 2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 6.0 ± 2.0 小时后、

更优选在 t_{\max} 6.0±1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 6.0±1.0 小时、特别是在 t_{\max} 6.0±0.5 小时后,达到药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体内平均血浆峰值水平(C_{\max})。

[0185] 在一个优选实施方式中,根据本发明的药物剂型的口服给药后药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体内 $t_{1/2}$ 的平均值为 3.0±2.5 小时、更优选 3.0±2.0 小时、还更优选 3.0±1.5 小时、最优选 3.0±1.0 小时、特别是 3.0±0.5 小时。在一个优选的实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体内 $t_{1/2}$ 的平均值为 4.0±2.5 小时、更优选 4.0±2.0 小时、还更优选 4.0±1.5 小时、最优选 4.0±1.0 小时、特别是 4.0±0.5 小时。在另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体内 $t_{1/2}$ 的平均值为优选 5.0±2.5 小时、更优选 5.0±2.0 小时、还更优选 5.0±1.5 小时、最优选 5.0±1.0 小时、特别是 5.0±0.5 小时。在又一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的体内 $t_{1/2}$ 的平均值为优选 6.0±2.5 小时、更优选 6.0±2.0 小时、更优选 6.0±1.5 小时、最优选 6.0±1.0 小时、特别是 6.0±0.5 小时。

[0186] 优选地,药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的 C_{\max} 不超过 0.01 ng/ml、或 0.05 ng/ml、或 0.1 ng/ml、或 0.5 ng/ml、或 1.0 ng/ml、或 2.5 ng/ml、或 5 ng/ml、或 10 ng/ml、或 20 ng/ml、或 30 ng/ml、或 40 ng/ml、或 50 ng/ml、或 75 ng/ml、或 100 ng/ml、或 150 ng/ml、或 200 ng/ml、或 250 ng/ml、或 300 ng/ml、或 350 ng/ml、或 400 ng/ml、或 450 ng/ml、或 500 ng/ml、或 750 ng/ml、或 1000 ng/ml。

[0187] 在一个优选实施方式中,阿片样物质拮抗剂是选自纳曲酮、纳洛酮及其类似物例如纳曲醇(naltrexol)、纳曲胺(naltrexamine)和纳络醇(naloxol)衍生物、纳美芬、环佐辛(cyclazacine)、左洛啡烷、纳美芬、nalide、纳美酮、烯丙吗啡、naluphine,其药理学上可接受盐及其混合物。

[0188] 当口服给药是不被生物利用或者生物利用度差,但当胃肠外给药时生物利用度却好的多的阿片样物质拮抗剂是特别优选的。

[0189] 适合于给定的阿片样物质激动剂的阿片样物质拮抗剂对于本领域技术人员是已知的并且可以如此方式存在或以相应的衍生物(特别是酯类或醚类)的形式存在,或者在各情况下采用相应的生理学可接受化合物的形式特别是采用其盐或溶剂化物的形式而存在。根据本发明的药物剂型优选地含有阿片样物质拮抗剂,选自纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、nalide、纳美酮、烯丙吗啡或 naluphine,在各情况下任选地采用相应的生理学可接受化合物的形式,特别是采用碱、盐或溶剂化物的形式存在。

[0190] 纳洛酮和纳美酮以及它们的生理学可接受盐类是优选的阿片样物质拮抗剂。

[0191] 作为阿片样物质拮抗剂特别优选的是纳洛酮,优选其盐酸盐,更优选盐酸盐的二水合物。

[0192] 对于阿片样物质拮抗剂在药物剂型中的含量没有限制。

[0193] 优选地,阿片样物质拮抗剂在根据本发明的药物剂型中的含量为使得至少足以在小肠中局部地阻断阿片样物质受体由此抑制将会由阿片样物质激动剂所引起的顽固性便秘。然而,优选地当损坏药物剂型(特别是通过活性成分的液体提取和液体提取物的胃肠外给药)时,阿片样物质拮抗剂的含量增加到足以对抗阿片样物质激动剂的效果的量。存

在此作用所需要的量高于抑制顽固性便秘所需要的量的指示。

[0194] 优选地,基于药物剂型的总重量,阿片样物质拮抗剂的含量是在 0.01 至 80 重量%、更优选地 0.1 至 50 重量%、还更优选 1 至 25 重量% 的范围内。在一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,阿片样物质拮抗剂的含量是在 7 ± 6 重量%,更优选 7 ± 5 重量%,更优选 5 ± 4 重量%、 7 ± 4 重量% 或 9 ± 4 重量%,最优选 5 ± 3 重量%、 7 ± 3 重量% 或 9 ± 3 重量%,特别是 5 ± 2 重量%、 7 ± 2 重量% 或 9 ± 2 重量% 的范围内。在另一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,阿片样物质拮抗剂的含量是在 11 ± 10 重量%、更优选 11 ± 9 重量%、更优选 9 ± 6 重量%、 11 ± 6 重量%、 13 ± 6 重量% 或 15 ± 6 重量%,最优选地 11 ± 4 重量%、 13 ± 4 重量% 或 15 ± 4 重量%,特别是 11 ± 2 重量%、 13 ± 2 重量% 或 15 ± 2 重量% 的范围内。在进一步优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,阿片样物质拮抗剂的含量是在 20 ± 6 重量%、更优选 20 ± 5 重量%、更优选地 20 ± 4 重量%、最优选地 20 ± 3 重量%、特别是 20 ± 2 wt% 的范围内。

[0195] 优选地,药物剂型中所含有的阿片样物质拮抗剂的总量是在 0.01 至 200 mg、更优选 0.1 至 190 mg、还更优选地 1.0 至 180 mg、更优选地 1.5 至 160 mg、最优选 2.0 至 100 mg、特别是 2.5 至 80 mg 的范围内。

[0196] 在一个优选实施方式中,药物剂型中以 1.0 ± 0.5 mg、 2.0 ± 1.0 mg、 3.0 ± 1.0 mg、 4.0 ± 1.0 mg、 5.0 ± 1.0 mg、 7.5 ± 5 mg、 10 ± 5 mg、 20 ± 5 mg、 30 ± 5 mg、 40 ± 5 mg、 50 ± 5 mg、 60 ± 5 mg、 70 ± 5 mg、 80 ± 5 mg、 90 ± 5 mg、 100 ± 5 mg、 110 ± 5 mg、 120 ± 5 mg、 130 ± 5 、 140 ± 5 mg、 150 ± 5 mg、或 160 ± 5 mg 的量含有阿片样物质拮抗剂。在另一个优选实施方式中,药物剂型中以 5 ± 2.5 mg、 7.5 ± 2.5 mg、 10 ± 2.5 mg、 15 ± 2.5 mg、 20 ± 2.5 mg、 25 ± 2.5 mg、 30 ± 2.5 mg、 35 ± 2.5 mg、 40 ± 2.5 mg、 45 ± 2.5 mg、 50 ± 2.5 mg、 55 ± 2.5 mg、 60 ± 2.5 mg、 65 ± 2.5 mg、 70 ± 2.5 mg、 75 ± 2.5 mg、 80 ± 2.5 mg、 85 ± 2.5 mg、 90 ± 2.5 mg、 95 ± 2.5 mg、 100 ± 2.5 mg、 105 ± 2.5 mg、 110 ± 2.5 mg、 115 ± 2.5 mg、 120 ± 2.5 mg、 125 ± 2.5 mg、 130 ± 2.5 mg、 135 ± 2.5 mg、 140 ± 2.5 mg、 145 ± 2.5 mg、 150 ± 2.5 mg、 155 ± 2.5 mg、或 160 ± 2.5 mg 的量含有阿片样物质拮抗剂。

[0197] 优选地,阿片样物质激动剂与阿片样物质拮抗剂的相对重量比是在 20:1 至 1:5、更优选 15:1 至 1:4、还更优选 10:1 至 1:3、仍更优选 5:1 至 1:2、甚至更优选 3.5:1 至 1:1.5、最优选 3:1 至 1:1、特别是 2.5:1 至 1.5:1 的范围内。

[0198] 根据本发明的药物剂型中所含有阿片样物质拮抗剂的目的的一方面是与该药物剂型的抗损坏相关的,特别是当通过非规定的给药途径,特别是液体提取物的静脉给药该药物剂型时。在这些情况下,阿片样物质拮抗剂优选地逐渐形成其拮抗作用由此避免阿片样物质激动剂的滥用。另一方面,阿片样物质拮抗剂的目的优选地是减少不希望有的不良事件,尤其是防止将会由阿片样物质激动剂引起顽固性便秘。这可通过在进行规定的药物剂型口服给药时局部阻断阿片样物质激动剂在小肠中阿片样物质受体处的药理作用而实现。

[0199] 在一个特别优选的实施方式中,阿片样物质拮抗剂是纳洛酮,优选其盐酸盐,并且该药物剂型适合于每日两次给药。在此实施方式中,药物剂型优选地以 1.0 至 40 mg 的量含有阿片样物质拮抗剂。

[0200] 在一个特别优选的实施方式中,阿片样物质激动剂是羟考酮,优选其盐酸盐,并且阿片样物质拮抗剂是纳洛酮,优选其盐酸盐。将用于该实施方式的所述阿片样物质激动剂

和所述阿片样物质拮抗剂的优选含量 A1 至 A24 总结于下表中：

mg	A1	A2	A3	A4	A5	A6
阿片样物质激动剂	5.0±2.0	10±2.0	15±2.0	20±2.0	25±2.0	30±2.0
阿片样物质拮抗剂	2.5±2.0	5.0±4.5	7.5±7.0	10±9.5	12.5 ± 12.0	15±14.5
mg	A7	A8	A9	A10	A11	A12
阿片样物质激动剂	35±2.0	40±2.0	50±2.0	60±2.0	70±2.0	80±2.0
阿片样物质拮抗剂	17.5±17.0	20±19.5	25±24.5	30±29.5	35±34.5	40±39.5
mg	A13	A14	A15	A16	A17	A18
阿片样物质激动剂	5.0±2.0	10±2.0	15±2.0	20±2.0	25±2.0	30±2.0
阿片样物质拮抗剂	2.5±2.0	5.0±2.0	7.5±2.0	10±2.0	12.5 ± 2.0	15±2.0
mg	A19	A20	A21	A22	A23	A24
阿片样物质激动剂	35±2.0	40±2.0	50±2.0	60±2.0	70±2.0	80±2.0
阿片样物质拮抗剂	17.5±2.0	20±2.0	25±2.0	30±2.0	35±2.0	40±2.0

在一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 3.0±2.5 小时,更优选在 t_{\max} 3.0±2.0 小时后、还更优选在 t_{\max} 3.0±1.5 小时后、最优选地在 t_{\max} 3.0±1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 3.0±0.5 小时后达到阿片样物质拮抗剂的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 3.4±2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 3.4±2.0 小时后、还更优选在 t_{\max} 3.4±1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 3.4±1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 3.4±0.5 小时后达到阿片样物质拮抗剂的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在仍另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 4.0±2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 4.0±2.0 小时后、还更优选在 t_{\max} 4.0±1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 4.0±1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 4.0±0.5 小时后达到阿片样物质拮抗剂的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在又一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 5.0±2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 5.0±2.0 小时后、还更优选在 t_{\max} 5.0±1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 5.0±1.0 小时后、特别是在 t_{\max} 5.0±0.5 小时后达到阿片样物质拮抗剂的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。在再一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,平均地在 t_{\max} 6.0±2.5 小时后、更优选在 t_{\max} 6.0±2.0 小时后、还更优选在 t_{\max} 6.0±1.5 小时后、最优选在 t_{\max} 6.0±1.0 小时、特别是在 t_{\max} 6.0±0.5 小时后达到阿片样物质拮抗剂的体内平均血浆峰值水平 (C_{\max})。

[0201] 在一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后,阿片样物质拮抗剂的体内 $t_{1/2}$ 的平均值为 4.0±2.5 小时、更优选 4.0±2.0 小时、还更优选 4.0±1.5 小时、最优选 4.0±1.0 小时、特别是 4.0±0.5 小时。在另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后阿片样物质拮抗剂的 $t_{1/2}$ 的平均值体内为 4.3±2.5 小时、更优选 4.3±2.0 小时、还更优选 4.3±1.5 小时、最优选 4.3±1.0 小时、特别是 4.3±0.5 小时。

在另一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后阿片样物质拮抗剂的体内 $t_{1/2}$ 的平均值为优选 5.0 ± 2.5 小时、更优选 5.0 ± 2.0 小时、还更优选 5.0 ± 1.5 小时、最优选 5.0 ± 1.0 小时、特别是 5.0 ± 0.5 小时。在又一个优选实施方式中,在根据本发明的药物剂型的口服给药后 体内阿片样物质拮抗剂的 $t_{1/2}$ 的平均值为优选 6.0 ± 2.5 小时、更优选 6.0 ± 2.0 小时、还更优选 6.0 ± 1.5 小时、最优选 6.0 ± 1.0 小时、特别是 6.0 ± 0.5 小时。

[0202] 在一个优选实施方式中,阿片样物质拮抗剂的 C_{max} 低于阿片样物质激动剂的 C_{max} 。阿片样物质拮抗剂的 C_{max} 优选为阿片样物质激动剂的 C_{max} 的最多 90%、更优选最多 80%、还更优选最多 70%、仍更优选地最多 65%、甚至更优选最多 60%、最优选最多 55%、特别是最多 50%。

[0203] 优选地,阿片样物质拮抗剂的 C_{max} 不超过 0.01ng/ml、或 0.05ng/ml, 或 0.1ng/ml、或 0.5ng/ml、或 1.0ng/ml、或 2.5ng/ml、或 5ng/ml、或 10ng/ml、或 20ng/ml、或 30ng/ml、或 40ng/ml、或 50ng/ml、或 75ng/ml、或 100ng/ml、或 150ng/ml、或 200ng/ml、或 250ng/ml、或 300ng/ml、或 350ng/ml、或 400ng/ml、或 450ng/ml、或 500ng/ml、或 750ng/ml、或 1000ng/ml。

[0204] 优选地,在药物剂型的口服给药后,在 8 小时、更优选 10 小时、最优选 12 小时期间的任意时间点,阿片样物质拮抗剂的血浆浓度低于阿片样物质激动剂的血浆浓度。优选地,在药物剂型的口服给药后,在 8 小时、更优选 10 小时、最优选 2 小时期间中的任意时间点,在相同的时间点,阿片样物质拮抗剂的血浆浓度为阿片样物质激动剂的血浆浓度的最多 90%、更优选最多 80%、还更优选最多 70%、仍更优选最多 65%、甚至更优选最多 60%、最优选最多 55%、特别是最多 50%。

[0205] 在一个优选实施方式中,根据本发明的药物剂型中含有阿片样物质拮抗剂但不含有刺激鼻道和 / 或咽的物质,即当经由鼻道和 / 或咽给药时引起生理反应的物质,该生理反应对于患者是如此令人不悦(例如灼烧感)使得他 / 她不愿意或不能继续给药,或服用相应的活性化合物时的生理学对抗行为(例如鼻分泌物增加或喷嚏)。刺激鼻道和 / 或咽的物质的其它实例是引起灼烧、瘙痒、打喷嚏的冲动、分泌物形成增加或者这些刺激中的至少两种的组的物质。通常被使用的相应物质及其量对于本领域技术人员是已知的。因此刺激鼻道和 / 或咽的物质中的一部分是基于一个或多个组分或者一个或多个植物部分的发热物质药物。相应的发热物质药物对于本领域技术人员是已知的,并且描述于例如教授 Hildebert Wagner 博士编著的“Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe”第二修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, 第 82 页等中。相应的描述被引入本文中作为参考并且被认为是本公开的一部分。

[0206] 此外,根据本发明的药物剂型优选地含有阿片样物质拮抗剂但不含有催吐剂。催吐剂对于本领域技术人员是已知的,并且可以以这种形式或者以相应衍生物(特别是酯类或醚类)的形式,或者在各情况下采用相应的生理学可接受化合物的形式,特别是采用其盐或溶剂化物的形式而存在。根据本发明的药物剂型优选地不含有催吐剂基于吐根树根的一个或多个组分,例如基于组分吐根碱,例如于由教授 Hildebert Wagner 博士编著的“Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe”第二修订版, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 纽约, 1982 年中所描述的。相应的文献描述被引入本文中作为参考并且被认为是公开的一部分。根据本发明的药物剂型优选地也不含有阿朴吗啡作为催吐剂。

[0207] 根据本发明的药物剂型优选地还含有阿片样物质拮抗剂但不含有苦味物质。苦味物质及其有效使用量可在 US 2003/0064099A1 中找到,其相应的公开内容应被认为是本申请的公开内容并且被引入本文中作为参考。苦味物质的实例是芳香油,例如薄荷油,桉油,苦杏仁油,薄荷醇,水果芳香物质,来源于柠檬、柑橘、白柠檬、葡萄柚的芳香物质或其混合物,和 / 或苯甲酸地那铵。

[0208] 因此,根据本发明的药物剂型优选地含有阿片样物质拮抗剂但不含有厌恶剂,即不含有刺激鼻道和 / 或咽的物质也不含有催吐剂也不含有苦味物质。

[0209] 优选地,根据本发明的药物剂型中不含有神经松弛剂,例如化合物选自氟哌啶醇、异丙嗪、氟奋乃静、奋乃静、左美丙嗪、甲硫达嗪、培拉嗪、氯丙嗪、氯普噻吨、珠氯噻醇、氟哌噻吨、丙硫喷地、佐替平、苯哌利多、匹洋哌隆、美哌隆和溴哌利多。

[0210] 除了 (i) 药理学活性成分,优选阿片样物质激动剂、(ii) 阿片样物质拮抗剂和 / 或厌恶剂、(iii) 聚环氧烷和 (iv) 阴离子聚合物外,根据本发明的药物剂型还可含有其它组分,例如常规的药用辅料。

[0211] 优选地,根据本发明的药物剂型中含有增塑剂。

[0212] 增塑剂改善聚环氧烷的加工性能。优选的增塑剂是聚亚烷基二醇,如聚乙二醇、三乙酸甘油酯、脂肪酸类、脂肪酸酯类、蜡类和 / 或微晶蜡类。特别优选的增塑剂是聚乙二醇,例如 PEG 6000。

[0213] 优选地,基于药物剂型的总重量,增塑剂的含量是在 0.1 至 25 重量%、更优选 0.5 至 22.5 重量%、还更优选地 1.0 至 20 重量%、仍更优选 2.5 至 17.5 重量%、最优选 5.0 至 15 重量%、特别是 7.5 至 12.5 重量% 的范围内。

[0214] 在一个优选实施方式中,增塑剂是聚亚烷基二醇,基于药物剂型的总重具有在 5 ± 4 重量%、更优选 5 ± 3.5 重量%、还更优选 5 ± 3 重量%,仍更优选 5 ± 2.5 重量%、最优选 5 ± 2 重量%、特别是 5 ± 1.5 重量% 范围内的含量。

[0215] 在另一个优选实施方式中,增塑剂是聚亚烷基二醇,基于药物剂型的总重量具有在 10 ± 8 重量%、更优选 10 ± 6 重量%、还更优选 10 ± 5 重量%、仍更优选 10 ± 4 重量%、最优选 10 ± 3 重量%、特别是 10 ± 2 重量% 范围内的含量。

[0216] 在另一个优选实施方式中,增塑剂是聚亚烷基二醇,基于药物剂型的总重量具有在 15 ± 8 重量%、更优选 15 ± 6 重量%、还更优选 15 ± 5 重量%、仍更优选 15 ± 4 重量%、最优选 15 ± 3 重量%、特别是 15 ± 2 重量% 范围内的含量。

[0217] 优选地,根据本发明的药物剂型含有抗氧化剂。

[0218] 合适的抗氧化剂包括:抗坏血酸、 α -生育酚(维生素 E)、丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、抗坏血酸(维生素 C)的盐类、抗坏血酸棕榈酸酯、一硫代甘油、松柏醇苯甲酸酯、去甲二氢愈创木酸、没食子酸酯类、磷酸、及其衍生物;例如维生素 E-琥珀酸酯或维生素 E-棕榈酸酯和 / 或亚硫酸氢钠,更优选丁基羟基甲苯(BHT)或丁基羟基茴香醚(BHA)和 / 或 α -生育酚。

[0219] 基于药物剂型的总重量,抗氧化剂的含量是在优选 0.001 至 5.0 重量%、更优选地 0.002 至 2.5 重量%、更优选地 0.003 至 1.5 重量%、还更优选地 0.005 至 1.0 重量%、仍更优选地 0.01 至 0.5 重量%、最优选 0.05 至 0.4 重量%、特别是 0.1 至 0.3 重量% 的范围内。

[0220] 特别优选的抗氧化剂是 α -生育酚。

[0221] 在一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量, α -生育酚的含量是在 0.2 ± 0.18 重量%、更优选 0.2 ± 0.15 重量%、还更优选 0.2 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.2 ± 0.09 重量%、最优选 0.2 ± 0.06 重量%、特别是 0.2 ± 0.03 重量%的范围内。

[0222] 在一个优选实施方式中,当该药物剂型另外包含酸时,该酸(优选柠檬酸)与抗氧化剂(优选 α -生育酚)的相对重量比是在10:1至1:10、更优选8:1至1:8、还更优选地6:1至1:6、仍更优选5:1至1:4、最优选4:1至1:3、特别是3:1至1:2的范围内。

[0223] 基于药物剂型的总重量,根据本发明的药物剂型优选地以0.001至5.0重量%的量含有生理学可接受的游离酸。该酸可以是有机或无机酸、液体或固体酸。固体酸类是优选的,特别是结晶有机酸或无机酸。

[0224] 优选地,所述酸是游离酸。这表示酸的酸性官能基分别不是药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂的盐的一体组分。如果药理学活性成分(优选地阿片样物质激动剂)和/或阿片样物质拮抗剂以酸的盐(例如盐酸盐)的形式存在,根据本发明的药物剂型优选地含有另一种化学结构不同的酸作为酸,该酸不是分别以药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂的盐的组分的形式而存在。换句话说,在本发明的含义中,与药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)或阿片样物质拮抗剂形成盐的一元酸类不被认为是游离酸类。当酸具有多于一个的酸性官能基(例如磷酸)时,该酸可作为药理学活性成分(优选地阿片样物质激动剂)或阿片样物质拮抗剂的盐的组合而存在,假设该酸的至少一个酸性官能基不涉及形成盐,即是游离的。优选地,然而,该酸的各个和每个酸性的官能基不涉及与药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂形成盐。然而,该游离酸与与药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)或阿片样物质拮抗剂形成盐的酸也可以是相同的。在这些情况下,该酸优选地分别以超过药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)和阿片样物质拮抗剂摩尔数的量存在。

[0225] 在一个优选实施方式中,所述酸含有 pK_a 值在 2.00 ± 1.50 、更优选 2.00 ± 1.25 、还更优选 2.00 ± 1.00 、仍更优选 2.00 ± 0.75 、最优选 2.00 ± 0.50 、特别是 2.00 ± 0.25 范围内的至少1个酸性官能基(例如 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{OH}$ 等)。在另一个优选实施方式中,该酸含有 pK_a 值在 2.25 ± 1.50 、更优选 2.25 ± 1.25 、还更优选 2.25 ± 1.00 、仍更优选 2.25 ± 0.75 、最优选 2.25 ± 0.50 、特别是 2.25 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。在另一个优选实施方式中,所述酸含有 pK_a 值在 2.50 ± 1.50 、更优选 2.50 ± 1.25 、还更优选 2.50 ± 1.00 、仍更优选 2.50 ± 0.75 、最优选 2.50 ± 0.50 、特别是 2.50 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。在另一个优选实施方式中,酸含有 pK_a 值在 2.75 ± 1.50 、更优选 2.75 ± 1.25 、更优选 2.75 ± 1.00 、更优选 2.75 ± 0.75 、最优选 2.75 ± 0.50 、特别是 2.75 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。在另一个优选实施方式中,所述酸含有 pK_a 值在 3.00 ± 1.50 、更优选 3.00 ± 1.25 、还更优选 3.00 ± 1.00 、仍更优选 3.00 ± 0.75 、最优选 3.00 ± 0.50 、特别是 3.00 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。在又一个优选实施方式中,所述酸含有 pK_a 值在 3.25 ± 1.50 、更优选 3.25 ± 1.25 、还更优选 3.25 ± 1.00 、仍更优选 3.25 ± 0.75 、最优选 3.25 ± 0.50 、特别是 3.25 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。

[0226] 在又一个优选实施方式,所述酸含有 pK_a 值在 4.50 ± 1.50 、更优选 4.50 ± 1.25 、还更优选 4.50 ± 1.00 、仍更优选 4.50 ± 0.75 、最优选 4.50 ± 0.50 、特别是 4.50 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。在再一个优选实施方式中,所述酸含有 pK_a 值在 4.75 ± 1.50 、更

优选 4.75 ± 1.25 、还更优选 4.75 ± 1.00 、仍更优选 4.75 ± 0.75 、最优选 4.75 ± 0.50 、特别是 4.75 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。在又一个优选实施方式中,该酸含有 pK_A 值在 5.00 ± 1.50 、更优选 5.00 ± 1.25 、还更优选 5.00 ± 1.00 、仍更优选 5.00 ± 0.75 、最优选 5.00 ± 0.50 、特别是 5.00 ± 0.25 范围内的至少一个酸性官能基。

[0227] 优选地,所述酸是有机羧酸或磺酸,特别是羧酸。多元羧酸类和 / 或羟基羧酸类是特别优选的。

[0228] 在多元羧酸的情况下,其部分盐类也被认为是多元羧酸,例如部分钠、钾或铵盐类。例如,柠檬酸是具有三个羧基的多元羧酸。只要保留至少一个质子化的羧基(例如枸橼酸二氢钠或柠檬酸氢二钠)那么该盐则被认为是多元羧酸。然而,优选地多元羧酸的所有羧基被质子化。

[0229] 优选地,所述酸属于低分子量的酸,即不聚合。通常,所述酸的分子量低于 500 g/mol 。

[0230] 酸类的实例包括饱和和不饱和的一元羧酸类、饱和及不饱和的二羧酸类(bicarboxylic acids)、三羧酸类(tricarboxylic acids)、一元羧酸的 α -羟基酸类和 β -羟基酸类、二羧酸的 α -羟基酸类和 β -羟基酸类、三羧酸的 α -羟基酸类和 β -羟基酸类、酮酸类、 α -酮酸类、 β -酮酸类、多元羧酸类、多羟基一元羧酸类、多羟基二羧酸类、多羟基三羧酸。

[0231] 优选地,所述酸是选自苯磺酸、柠檬酸、 α -葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸(d, l 或 dl)、对甲基苯磺酸(甲苯磺酸)、正戊酸、棕榈酸、双羟萘酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、戊二酸、4-氯苯磺酸、乙烷二磺酸、乙基丁二酸、富马酸、黏酸(半乳糖二酸)、D-葡萄糖醛酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、马尿酸、羟乙磺酸(乙醇磺酸)、乳糖醛酸、马来酸、顺丁烯二酸、1,5-萘-二磺酸、2-萘-磺酸、新戊酸、对苯二甲酸、硫氰酸、胆酸、十二烷基磺酸、3-羟基-2-萘甲酸、1-羟基-2-萘甲酸、油酸、十一烯酸、抗坏血酸、(+)-樟脑酸、d-樟脑磺酸、二氯乙酸、乙磺酸、甲酸、甲磺酸、烟酸、乳清酸、草酸、苦味酸、L-焦谷氨酸、糖精、水杨酸、龙胆酸、和 / 或 4-乙酰氨基苯甲酸。

[0232] 基于药物剂型的总重量,所述酸的含量是在优选 0.001 至 5.0 重量%、优选 0.005 至 2.5 重量%、更优选 0.01 至 2.0 重量%、还更优选 0.05 至 1.5 重量%、最优选 0.1 至 1.0 重量%、特别是 0.2 至 0.9 重量%的范围内。

[0233] 优选地,所述酸是多元羧酸。更优选地,多元羧酸是选自柠檬酸、马来酸和富马酸。

[0234] 柠檬酸是特别优选的。

[0235] 多元羧酸(优选柠檬酸)可以分别以其无水形式存在或者以溶剂化物和水合物的形式存在,例如作为一水合物。

[0236] 在一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.2 ± 0.18 重量%、更优选 0.2 ± 0.15 重量%、还更优选 0.2 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.2 ± 0.09 重量%、最优选 0.2 ± 0.06 重量%、特别是 0.2 ± 0.03 重量%的范围内。

[0237] 在另一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.3 ± 0.18 重量%、更优选 0.3 ± 0.15 重量%、还更优选 0.3 ± 0.12 重量%、仍更优选地 0.3 ± 0.09 重量%、最优选 0.3 ± 0.06 重量%、特别是 0.3 ± 0.03 重量%的范围内。

[0238] 在又一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.4 ± 0.18 重量%、更优选 0.4 ± 0.15 重量%、还更优选 0.4 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.4 ± 0.09 重量%、最优选 0.4 ± 0.06 重量%、特别是 0.4 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0239] 在再一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.5 ± 0.18 重量%、更优选 0.5 ± 0.15 重量%、还更优选 0.5 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.5 ± 0.09 重量%、最优选 0.5 ± 0.06 重量%、特别是 0.5 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0240] 在又一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.6 ± 0.18 重量%、更优选 0.6 ± 0.15 重量%、还更优选 0.6 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.6 ± 0.09 重量%、最优选 0.6 ± 0.06 重量%、特别是 0.6 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0241] 在又一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.7 ± 0.18 重量%、更优选 0.7 ± 0.15 重量%、还更优选地 0.7 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.7 ± 0.09 重量%、最优选 0.7 ± 0.06 重量%、特别是 0.7 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0242] 在又一个优选实施方式,基于药物剂型的总重量,所述酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.8 ± 0.18 重量%、更优选 0.8 ± 0.15 重量%、还更优选 0.8 ± 0.12 重量%、仍更优选地 0.8 ± 0.09 重量%、最优选 0.8 ± 0.06 重量%,特别是 0.8 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0243] 在又一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,所述酸优选柠檬酸的含量是在 0.85 ± 0.18 重量%、更优选 0.85 ± 0.15 重量%、还更优选 0.85 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.85 ± 0.09 重量%、最优选 0.85 ± 0.06 重量%、特别是 0.85 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0244] 在又一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,酸(优选柠檬酸)的含量是在 0.9 ± 0.18 重量%、更优选 0.9 ± 0.15 重量%、更还优选 0.9 ± 0.12 重量%、仍更优选 0.9 ± 0.09 重量%、最优选 0.9 ± 0.06 重量%、特别是 0.9 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0245] 在另一个优选实施方式中,基于药物剂型的总重量,酸(优选柠檬酸)的含量是在 1.0 ± 0.18 重量%、更优选 1.0 ± 0.15 重量%、还更优选 1.0 ± 0.12 重量%、仍更优选 1.0 ± 0.09 重量%、最优选 1.0 ± 0.06 重量%、特别是 1.0 ± 0.03 重量% 的范围内。

[0246] 根据本发明的药物剂型也可含有天然、半合成或合成的蜡。具有至少 50°C 、更优选 60°C 的软化点的蜡类是优选的。巴西棕榈蜡和蜂蜡是特别优选的,尤其是巴西棕榈蜡。

[0247] 优选地,根据本发明的药物剂型含有包衣,优选地薄膜包衣。合适的包衣材料对于本领域技术人员是已知的。合适的包衣材料是市售的,例如以商标 Opadry® 和 Eudragit® 销售。

[0248] 合适材料的实例包括纤维素酯类和纤维素醚类,例如甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、羧甲基纤维素钠(Na-CMC)、乙基纤维素(EC)、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP);聚(甲基)丙烯酸酯类,例如甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物;乙烯基聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯;和天然成膜剂,例如虫胶。

[0249] 在一个特别优选的实施方式中,包衣是水溶性的。在一个优选实施方式中,包衣是基于聚乙烯醇,例如部分水解聚乙烯醇,并且还可以含有聚乙二醇(例如聚乙二醇 3350)、和/或颜料。在另一个优选实施方式中,包衣是基于羟丙基甲基纤维素,优选地具有 3 至 15

mPas 的粘度的 hypromellose 型 2910。

[0250] 药物剂型的包衣可以提高其贮存稳定性。

[0251] 包衣可以抗胃液侵蚀并随着环境 pH 值的变化而溶解。借助于此包衣,能够确保根据本发明的药物剂型在不溶解的情况下通过胃并且活性化合物仅在小肠中释放。抗胃液侵蚀的包衣优选地在 5 和 7.5 之间的 pH 值下溶解。用于活性化合物延迟释放和施加抗胃液侵蚀的包衣的相应材料和方法对于本领域技术人员是已知的,例如由 Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart 编著的“包衣药物剂型基础、制造技术、生物药学方面、测试方法和原材料”,第 1 版,1998 年,医药科学出版社。

[0252] 根据本发明的药物剂型优选地是抗损坏的。优选地,基于药物剂型的机械性能而实现抗损坏性,因此避免粉碎或者至少显著地阻止。根据本发明,术语“粉碎”表示利用滥用者可采用的常规方法,例如研棒和研钵、锤、木锤或用于在力的作用下粉碎的其它常规方式使药物剂型粉碎。因此,抗损坏优选地表示利用常规的方式避免药物剂型的粉碎或者至少显著地阻止。

[0253] 优选地,根据本发明的药物剂型的机械性能,尤其是其断裂强度,显著地依赖于聚环氧烷的存在和空间分布,尽管仅仅其存在通常不足以实现所述性能。通过借助于用于制备药物剂型的常规方法简单地处理药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)、阿片样物质拮抗剂、聚环氧烷、和任选地其它辅料,不能自动地实现根据本发明的药物剂型的有利的机械性能。实际上,通常必须对合适的制备装置加以选择并且必须对重要的工艺参数(尤其是压力/力、温度和时间)进行调整。因此,即使使用常规装置,通常也必须对工艺规程进行修改以符合所要求的标准。

[0254] 此外,基于药物剂型在醇(特别是乙醇)中的低溶解性能实现抗损坏性,由此有效地防止酒精剂量倾卸。

[0255] 根据本发明的药物剂型具有至少 300 N、优选至少 400 N、更优选至少 500 N、还更优选至少 750 N、仍更优选至少 1000 N、最优选至少 1250 N、特别是至少 1500 N 的断裂强度。

[0256] 药物剂型的“断裂强度”(对压碎的抵抗性)对于本领域技术人员是已知的。在这方面可以参考例如 W. A. Ritschel, Die Tablete, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H. Liebermann 等人, 药物剂型:片剂,第 2 卷, Informa Healthcare; 第 2 版, 1990; 和制药技术百科全书, Informa Healthcare; 第 1 版。

[0257] 为了本说明书的目的,断裂强度优选地被定义成为了使药物剂型破裂所必需力的量(=破碎力)。因此,为了本说明书的目的,该药物剂型优选地在破裂时不显示期望的断裂强度,即断裂成至少两个相互分离的单独的部分。然而,在另一个优选实施方式中,如果力比在测量期间所测量(见下文)的最大力减小了 25%(阈值),则该药物剂型被认为破裂。

[0258] 根据本发明的药物剂型与常规药物剂型不同之处在于:由于它们的断裂强度,本发明的药物剂型不能通过利用常规方式(例如研棒和研钵、锤、木锤或其它常见的粉碎方法,特别是开发用于此目的的装置,片剂粉碎机)施加力而粉碎。在这方面“粉碎”优选地表示破碎成小颗粒,这些小颗粒将会在合适的介质中立即释放出药理学活性化合物(A)。避免粉碎实际上排除了口服或胃肠外(特别是静脉或经鼻)滥用。

[0259] 常规的片剂通常在任意的拉伸方向上具有远低于 200 N 的断裂强度。可根据以下

经验公式来估计常规圆形片剂的断裂强度；断裂强度 [以 N 为单位] = $10 \times$ 片剂的直径 [单位为 mm]。因此，根据所述经验公式，具有至少 300 N 的断裂强度的圆形片剂将会需要至少 30 mm 的直径)。然而，这种片剂不能被吞咽。上述经验公式优选地不适用于本发明的药物剂型，本发明的药物剂型不是常规的但却是相当特殊的。

[0260] 此外，实际的平均咀嚼力约为 220 N (参考例如 P. A. Proeschel 等人, J Dent Res, 2002, 81 (7), 464-468)。这表示具有远低于 200 N 的断裂强度的常规片剂当自然咀嚼时可压碎。而根据本发明的药物剂型则不会被压碎。

[0261] 此外，当应用约 9.81 m/s^2 的重力加速度时，300 N 的断裂强度相当于大于 30 kg 的重力，即根据本发明的药物剂型可以在不被粉碎的情况下优选地承受大于 30 kg 的重量。

[0262] 用于测量药物剂型断裂强度的方法对于本领域技术人员是已知的。合适的装置是市售的。

[0263] 例如，可以根据欧洲药典 5.0, 2.9.8 或 6.0, 2.09.08 中的“片剂对压碎的抵抗性”来测量断裂强度 (对压碎的抵抗性)。该测试意图是确定在规定条件下片剂对压碎的抵抗性，利用通过压碎将其破坏所需的力来测量。该装置是由相互面对的 2 个颞夹所组成，其中一个颞夹朝向另一个颞夹移动。颞夹的平坦表面垂直于运动方向。颞夹的压碎表面是平坦的且大于与片剂的接触区。利用精度为 1 牛顿的系统对该装置进行校准。将片剂置于颞夹之间，在适用情况下考虑形状、断裂标记和药量记载；在各测量中将片剂取向在与力施加方向相同的方向 (和测量断裂强度的拉伸方向) 上。对 10 个片剂进行测量，注意在各测定之前去除片剂的所有碎片。将结果表示为测量力的平均值、最小值和最大值，所有值均以牛顿为单位。

[0264] 对断裂强度 (破碎力) 的类似描述可以发现于 USP 中。可以可选地根据其中描述的方法测量断裂强度，其中描述断裂强度是导致片剂在特定的平面中失效 (即，断裂) 所需的力。通常将片剂置于两个平板之间，其中一个平板移动以便向片剂施加足够的力而引起断裂。就常规的圆形 (圆形的截面) 片剂而言，沿它们的直径产生负荷 (有时被称为径向负荷)，并且在该平面中发生断裂。在药学文献中通常将片剂的破碎力称为硬度；然而，该术语的使用易导致误解。在材料科学中，术语“硬度”是指表面对小探针的穿透和压印的抵抗性。术语“压碎强度”也频繁地被用来描述片剂对所施加压缩负荷的抵抗。尽管该术语比硬度更加准确地描述了测试性质，但它表明在测试期间片剂实际上被压碎，经常并非如此。

[0265] 可选地，可以根据 WO 2005/016313、WO 2005/016314、和 WO2006/082099 来测量断裂强度 (对压碎的抵抗性)，这些方法可以被认为是对欧洲药典中所描述方法的修改。用于测量的装置优选地是“Zwick Z2.5”材料试验机， $F_{\text{最大}} = 2.5 \text{ kN}$ ，最大拉伸为 1150 mm，该装置应具备一个压杆和一个主轴，余隙小于 100 mm，并且测试速度可在 0.1 和 800 mm/min 之间调节，连同测试控制软件。测量是利用具有旋入的插入物和圆柱体 (直径 10 mm) 的压力柱塞、测力传感器 ($F_{\text{最大}} 1 \text{ kN}$ ，直径 = 8 mm，根据 ISO 7500-1 用于 10 N 的 0.5 类，用于 2 N 的 1 类，以及制造商的试验证明书 M 根据 DIN 55350-18 (Zwick 总的力 $F_{\text{max}} = 1.45 \text{ kN}$) 而进行，所有装置均是从 Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, 德国获得)，试验机的订单号为 BTC-FR2.5 TH. D09，力传感器的订单号为 BTC-LC0050N. P01，对中装置的订单号为 B0 70000 S06。

[0266] 在本发明的一个优选实施方式中，利用断裂强度试验机，例如 Sotax® HT100 型或 HT1 型 (Allschwil, 瑞士) 来测量断裂强度。Sotax® HT100 和 Sotax® HT1 两者均可以根据

两种不同的测量原理来测量断裂强度：恒定的速度（其中测试颚夹是以可在 5-200 mm/min 范围内调节的恒定速度而移动）或者恒定的力（其中测试颚夹增大可在 5-100 N/sec 线性调节的力）。原则上，这两种测量原理均适合于测量根据本发明的药物剂型的断裂强度。优选地，以恒定速度优选地以 120 mm/min 的恒定速度来测量断裂强度。

[0267] 在一个优选实施方式中，如果断裂成至少两个分开的块，则认为该药物剂型是破裂的。

[0268] 根据本发明的药物剂型除了断裂强度（对压碎的抵抗性）以外，优选地在宽的温度范围内显示机械强度，任选地还显示足够的硬度、抗冲击性能、冲击弹性、抗拉强度和/或弹性模量，任选地也在低温下（例如低于 -24°C、低于 -40°C，或者在液氮中），因为它实际上不能通过自然咀嚼、在研钵中的研磨、碰撞等而粉碎。因此，优选地，甚至在低温下或者在非常低的温度下，维持根据本发明的药物剂型的相对较高的断裂强度，例如初始将药物剂型冷却例如至低于 -25°C、低于 -40°C 的温度或者甚至在液氮中以增加其脆度。

[0269] 根据本发明的药物剂型的特征是具有某个程度的断裂强度。这不表示该药物剂型也必须显示某种程度的硬度。硬度和断裂强度是不同的物理性质。因此，药物剂型的抗损坏不一定取决于药物剂型的硬度。例如，分别由于其断裂强度、冲击强度、弹性模量和抗拉强度，该药物剂型可以优选地变形，例如塑性变形，当施加外力时，例如使用锤，但不能被粉碎，即破碎成大量的碎片。换句话说，根据本发明的药物剂型的特征是具有某个程度的断裂强度，但不必也具有某个程度的形状稳定性。

[0270] 因此，在本说明书的含义中，当在特定拉伸方向上受到力的作用时发生变形但不断裂（塑性变形或塑性流动）的药物剂型优选地被认为是在所述拉伸方向上具有期望的断裂强度。

[0271] 在优选实施方式中，当

(i) 将根据本发明的药物剂型在 30 mL 纯化水中在环境温度下搅拌 30 分钟；

(ii) 例如利用配备有卷烟滤嘴和套管的注射器，0.80×40 mm BL/LB；21 G×11/2' 将顶部液体溶液与剩余的溶液分离，和

(iii) 通过 HPLC 分析测定吸出液中的药理学活性化合物含量；

顶部液体中的提取的药理学活性化合物（在各情况下药理学活性成分（优选阿片样物质激动剂）和阿片样物质拮抗剂）的含量相对于药物剂型中药理学活性化合物的初始总含量（即对其进行提取试验前）共计最多 80 重量%、77.5 重量%、75 重量%、或 72.5 重量%，更优选最多 70 重量%、67.5 重量%、65 重量%、或 62.5 重量%，还更优选最多 60 重量%、57.5 重量%、55 重量%、或 52.5 重量%，仍更优选最多 50 重量%、49 重量%、48 重量%、或 47 重量%，甚至更优选最多 46 重量%、45 重量%、44 重量%、或 43 重量%，最更优选最多 42 重量%、41 重量%、40 重量%、或 39 重量%，特别是最多 38 重量%、37 重量%、36 重量%、或 35 重量%。优选地，提取的药理学活性成分（优选阿片样物质激动剂）的量与提取的阿片样物质拮抗剂的量相互偏离不大于 3.0 重量%、更优选不大于 2.8 重量%、还更优选不大于 2.6 重量%、仍更优选不大于 2.4 重量%、甚至更优选不大于 2.2 重量%、最优选不大于 2.0 重量%、特别是不大于 1.8 重量%；其中百分率分别表示相对于最初在药物剂型中所含有药理学活性成分（优选阿片样物质激动剂）和拮抗剂的量的绝对值。

[0272] 在另一个优选实施方式中，当

(i) 将完整的根据本发明的药物剂型置于 30 mL 沸腾的纯化水（约 100°C）中再使其在 30 分钟内冷却；

(ii) 补充失去的水，如果有的话；

(iii) 将规定量的顶部液体溶液与剩余液体分离，例如利用配备有套管的注射器，0.80×40 mm BL/LB ;21 G x11/2''，和

(vi) 通过 HPLC 分析测定吸出液体中的药理学活性化合物含量；

顶部液体中的提取的药理学活性化合物（在各情况下药理学活性成分（优选阿片物质激动剂）和阿片物质拮抗剂）的含量相对于药理学活性化合物在药物剂型中的初始总含量（即在对其进行提取试验前）共计最多 21.5 重量%、21.0 重量%、20.5 重量%、或 20.0 重量%，更优选最多 19.5 重量%、19.0 重量%、18.5 重量%、或 18.0 重量%，还更优选最多 17.5 重量%、17.0 重量%、16.5 重量%、或 16.0 重量%，仍更优选最多 15.5 重量%、15.0 重量%、14.5 重量%、或 14.0 重量%，甚至更优选最多 13.5 重量%、13.0 重量%、12.5 重量%、或 12.0 重量%，最更优选地最多 11.5 重量%、11.0 重量%、10.5 重量%、或 10.0 重量%，特别是最多 9.5 重量%、9.0 重量%、8.5 重量%、或 8.0 重量%。优选地，提取的药理学活性成分（优选阿片物质激动剂）的量与提取的阿片物质拮抗剂的量相互偏离不大于 3.0 重量%、更优选不大于 2.8 重量%、还更优选不大于 2.6 重量%、仍更优选不大于 2.4 重量%、甚至更优选不大于 2.2 重量%、最优选不大于 2.0 重量%、特别是不大于 1.8 重量%，其中百分率分别表示相对于最初在药物剂型中所含有的药理学活性成分（优选阿片物质激动剂）和拮抗剂的量的绝对值。

[0273] 在另一个优选实施方式中，当

(i) 将完整根据本发明的药物剂型在 30 mL 的乙醇水溶液（40%(v/v)）中（环境温度）搅拌 30 分钟；

(ii) 例如利用配备有卷烟滤嘴和套管的注射器，0.80×40 mm BL/LB ;21 G x11/2'' 使顶部液体溶液与剩余的溶液分离；和

(iii) 通过 HPLC 分析测定吸出的液体中的药理学活性化合物含量；

相对于药理学活性化合物在药物剂型中的最初总含量（即在对其进行提取试验前），顶部液体中提取的药理学活性化合物（在各情况下药理学活性成分（优选阿片物质激动剂）和阿片物质拮抗剂）的含量共计最多 18.5 重量%、18.0 重量%、17.5 重量%、或 17.0 重量%，更优选最多 16.5 重量%、16.0 重量%、15.5 重量%、或 15.0 重量%、还更优选最多 14.5 重量%、14.0 重量%、13.5 重量%、或 13.0 重量%、仍更优选最多 12.5 重量%、12.0 重量%、11.5 重量%、或 11.0 重量%、甚至更优选最多 10.5 重量%、10.0 重量%、9.5 重量%、或 9.0 重量%、最更优选最多 8.5 重量%、8.0 重量%、7.5 重量%、或 7.0 重量%，特别是最多 6.5 重量%、6.0 重量%、5.5 重量%、或 5.0 重量%。优选地，提取的药理学活性成分（优选阿片物质激动剂）的量与提取的阿片物质拮抗剂的量相互偏离不大于 3.0 重量%、更优选不大于 2.8 重量%、还更优选不大于 2.6 重量%、仍更优选不大于 2.4 重量%、甚至更优选不大于 2.2 重量%、最优选不大于 2.0 重量%、特别是不大于 1.8 重量%，其中百分率分别表示相对于最初在药物剂型中所含有药理学活性成分（优选阿片物质激动剂）和拮抗剂的量的绝对值。

[0274] 优选地，当用市售的咖啡磨（优选 Bosch MKM6000 型，180W, Typ KM13）对根据本发

明的药物剂型进行 2 分钟处理时,通过筛孔径为 125 μm 的筛,但不通过筛孔径为 1.000 mm 的筛的获得的材料的总重量的 42 ± 17.5 重量%、更优选 42 ± 15 重量%、还更优选 42 ± 12.5 重量%、仍更优选 42 ± 10 重量%、甚至更优选 42 ± 7.5 重量%、最优选 42 ± 5 重量%、特别是 42 ± 2.5 重量%。

[0275] 优选地,当用市售的咖啡磨(优选 Bosch MKM6000 型,180W, Typ KM13)对根据本发明的药物剂型进行 2 分钟处理时,不通过筛孔径为 1.000 mm 的筛获得的材料的总重量的 57 ± 17.5 重量%、更优选 57 ± 15 重量%、还更优选 57 ± 12.5 重量%、仍更优选 57 ± 10 重量%、甚至更优选 57 ± 7.5 重量%、最优选 57 ± 5 重量%、特别是 57 ± 2.5 重量%。

[0276] 优选地,当用市售的咖啡磨(优选 Bosch MKM6000 型,180W, Typ KM13)对根据本发明的药物剂型进行 2 分钟处理时,不通过筛孔径为 1.000 mm 的筛获得的材料的总重量中的至少 50 重量%、更优选至少 55 重量%、还更优选至少 60 重量%、仍更优选至少 65 重量%、甚至更优选至少 70 重量%、最优选至少 75 重量%、特别是至少 80 重量%。

[0277] 优选地,用于口服给药的药物剂型

- 具有至少 400 N、更优选至少 500 N、还更优选至少 750 N、仍更优选至少 1000 N、最优选至少 1500 N 的断裂强度;和/或

- 包含选自羟考酮及其生理学可接受盐的阿片样物质激动剂;和/或

- 包含选自纳洛酮及其生理学可接受的盐类的阿片样物质拮抗剂、和/或厌恶剂;和/或

- 配置为于每日两次的口服给药;和/或

- 相对于药物剂型的总重量,含有至少 30 重量%、更优选至少 35 重量%、还更优选至少 40 重量%的具有至少 500,000 g/mol、更优选至少 1,000,000 g/mol 的平均分子量的聚环氧烷;和/或

- 含有任选地交联的丙烯酸的均聚物或共聚物作为阴离子聚合物;和/或

- 含有增塑剂,优选聚乙二醇;和/或

- 含有抗氧化剂,优选 α -生育酚;和/或

- 任选地含有游离酸,优选柠檬酸;和/或

- 任选地含有另外的基质聚合物,优选纤维素醚、更优选 HPMC。

[0278] 可利用不同的方法来生产根据本发明的药物剂型,下面将对特别优选的方法作更详细的解释。现有技术中已描述了若干合适的方法。在这方面可以参考例如 W02005/016313、W02005/016314、W02005/063214、W02005/102286、W02006/002883、W02006/002884、W02006/002886、W02006/082097、和 W02006/082099。

[0279] 本发明还涉及可利用下文中所描述的任意方法所获得的药物剂型。

[0280] 一般而言,用于制造根据本发明的药物剂型的方法优选地包括以下步骤:

(a) 将所有成分混合;

(b) 任选地对从步骤(a)中获得的混合物进行预成形,优选地通过向步骤(a)中所获得的混合物施加热和/或力,施加的热量的量优选地不足以将聚环氧烷加热到其软化点;

(c) 通过施加热和力使该混合物硬化,可以在施加力期间和/或之前提供热并且,所提供热的量足以将聚环氧烷至少加热到其软化点;

(d) 任选地将硬化的混合物分割(singulating);

- (e) 任选地对药物剂型进行成形 ;和
- (f) 任选地提供薄膜包衣。

[0281] 可以例如通过接触热气体(例如热空气)或者借助超声波直接地施加热。例如通过直接压片或者借助于合适的挤出机,特别是利用配备有两个螺杆的螺杆挤出机(双螺杆挤出机)或者利用行星齿轮挤出机,可施加力和/或对药物剂型进行成形。

[0282] 可在通过施加热和力使该混合物硬化的期间(步骤(c))或者在随后的步骤(步骤(e))中,提供药物剂型的最终形状。在这两种情况下,所有组分的混合物优选地处于塑化状态,即优选地在至少高于聚环氧烷的软化点的温度下进行成形。然而,在较低的温度(例如环境温度)下的挤出也是可行的并且可能是优选的。

[0283] 可以例如利用包括适当形状的模具和冲头的压片机进行成形加工。

[0284] 用于制造本发明药物剂型的特别优选的方法包括热熔挤出。在此方法中,根据本发明的药物剂型是借助挤出机的热成形而制造,优选地不存在任何随后的可观察到的挤出物变色。出人意料地发现酸能够抑制变色。在酸不存在下,挤出物倾向于形成米黄色到淡黄色的颜色,而在酸存在下挤出物基本上是无色的,即白色。

[0285] 此方法的特征在于:

- (a) 将所有的组分混合,
- (b) 将所得混合物在挤出机中至少加热到聚环氧烷的软化点,并且通过施加力将混合物经挤出机的出口孔挤出,
- (c) 将仍然保持塑化状态的挤出物分割并且成形为药物剂型 ;或者
- (d) 将经冷却和任选地重新加热的经分割挤出物成形为药物剂型。

[0286] 根据方法步骤(a)将各组分混合也可在挤出机中进行。

[0287] 也可在本领域技术人员已知的混合机中将各组分混合。混合机可以是例如辊式混合机、振摇混合机、剪切混合机、或桨式混合机。

[0288] 根据本发明,在与其余组分混合之前,优选地聚环氧烷中含有抗氧化剂,优选 α -生育酚。这可以通过将两个组分聚环氧烷和抗氧化剂加以混合,优选地通过将抗氧化剂溶解或悬浮于高度挥发性溶剂中且将此溶液或悬浮液与聚环氧烷均匀地混合并且通过干燥除去溶剂(优选地在惰性气体气氛中)而进行。

[0289] 优选地,将已在挤出机中被至少加热到聚环氧烷软化点的熔融混合物经过具有至少一个孔的模具从挤出机中挤出。

[0290] 根据本发明的方法要求使用合适的挤出机,优选螺杆挤出机。配备有两个螺杆的螺杆挤出机(双螺杆挤出机)是特别优选的。

[0291] 优选地执行挤出使得由于挤出所产生股的膨胀不大于30%,即当使用具有例如直径为6 mm的孔的模具时,挤出的股应当具有不大于8 mm的直径。更优选地,该股的膨胀不大于25%、还更优选不大于20%、最优选不大于15%、特别是不大于10%。

[0292] 优选地,在无水的情况下(即不添加水)进行挤出。然而,可存在微量的水,例如由大气湿度所带来的水。

[0293] 挤出机优选地包括至少两个温度区,在第一区(在进料区和任选地混合区的下游)中将混合物至少加热到聚环氧烷的软化点。混合物的处理量优选为1.0 kg至15 kg/小时。在一个优选实施方式中,处理量为1至3.5 kg/小时。在另一个优选实施方式中,处

理量为 4 至 15 kg/小时。

[0294] 在一个优选实施方式中,模头压力是在 25 至 100bar 的范围内。可以尤其利用模具几何形状、温度曲线和挤出速度来调整模头压力。

[0295] 可随意地选择模具的几何形状或孔的几何形状。因此,模具或孔可显示圆形、长椭圆形或卵形的截面,其中圆形截面优选地具有 0.1 mm 至 15 mm 的直径,长椭圆形截面优选地具有最大 21 mm 的纵向拉伸和 10 mm 的横向拉伸。优选地,模具或孔具有圆形截面。可根据本发明所使用的挤出机的外壳加热或冷却。相应的温度控制(即加热或冷却)如下安排:使得被挤出混合物显示至少相当于聚环氧烷软化温度的平均温度(产品温度)并且不升高到超过被处理药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)受损害的温度。优选地,将被挤出混合物的温度调整到低于 180°C、优选低于 150°C 的温度,但至少调整到聚环氧烷的软化温度。典型的挤出温度为 120°C 和 130°C。

[0296] 在一个优选实施方式中,挤出机扭矩是在 30 至 95% 的范围内。尤其可以利用模具几何形状、温度曲线和挤出速度来调整挤出机扭矩。

[0297] 在熔融混合物的挤出和任选的一个或多个挤出股的冷却之后,优选地将挤出物分割。可优选地通过用回转或旋转刀具、水射流切割机、金属丝、刀片或利用激光切割机切割挤出物进行此分割。

[0298] 优选地,任选地分割的挤出物的中间或最终贮存或者根据本发明的药物剂型的最终形状是在例如可利用除氧剂所获得的无氧气氛中进行。

[0299] 可将分割的挤出物模压成形为片剂,从而提供药物剂型的最终形状。

[0300] 通过控制挤出机中的传输装置的转速及其几何形状并且通过以优选地在即将挤出前在挤出机中形成挤出塑化混合物所必需压力的方式设计出口孔的尺寸,来调整在挤出机中对至少塑化的混合物所施加的力。对于各特定组合物而言,可通过简单的初步测试来确立为药物剂型提供期望的机械性能所必需的挤出参数。

[0301] 例如但不限于,可使用螺杆直径为 18 或 27 mm 的 ZSE18 或 ZSE27 型双螺杆挤出机(Leistritz, Nürnberg, 德国)执行挤出。可使用具有偏心端部的螺杆。可使用具有直径为 4、5、6、7、8 或 9 mm 的圆形孔的可加热模具。可将挤出参数调整到例如以下值:螺杆的转速:120 rpm;输送速率:ZSE18 为 1 kg/h 或者 ZSE27 为 8-10 kg/h;产品温度:在模具前 125°C,在模具后 135°C;和夹套温度:110°C。

[0302] 优选地,可利用双螺杆挤出机或行星齿轮挤出机执行挤出,特别优选的是双螺杆挤出机(同向旋转或反向旋转)。

[0303] 根据本发明的药物剂型优选地是在无任何随后的可观察的挤出物变色的情况下借助挤出机的热成形而制造。

[0304] 优选地,连续地执行制备根据本发明的药物剂型的方法。优选地,该方法包括将所有组分的均匀混合物挤出。如果如此获得的中间物(例如通过挤出所获得的股)显示均匀的性能,则是特别有利的。尤其理想的是均匀的密度、活性化合物的均匀分布、均匀的机械性能、均匀的孔隙、均匀的表面外观等。只有在这些情况下可以确保药理特性的均匀性,例如释放特性的稳定性,并且可以将不合格品的量保持在低量。

[0305] 本发明的另一方面涉及与阿片样物质拮抗剂组合的药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)用于制造如上所述用于治疗疼痛优选中等至严重疼痛(例如中等至严重的

下背部疼痛)的药物剂型的用途。

[0306] 本发明的另一方面涉及如上所述药物剂型用于避免或阻碍其中所含有药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的滥用的用途。

[0307] 本发明的另一方面涉及如上所述药物剂型用于避免或阻碍其中所含有药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的意外过量用药的用途。

[0308] 在这方面,本发明还涉及药理学活性成分(优选如上所述的阿片样物质激动剂)和/或如上所述的阿片样物质拮抗剂和/或如上所述的聚环氧烷用于制造用于预防和/或治疗病症的根据本发明药物剂型的用途,由此防止药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的过量用药,特别是防止由于因机械作用所导致药物剂型的粉碎。

[0309] 此外,本发明涉及一种用于预防和/或治疗病症的方法,其包含根据本发明的药物剂型的给药,由此防止药理学活性成分(优选阿片样物质激动剂)的过量用药,特别是通过机械作用导致药物剂型的粉碎。优选地,机械作用是选自咀嚼、在研钵中的研磨、碰撞、和使用用于粉碎常规药物剂型的装置。

[0310] 下面的实施例进一步说明本发明,但不应被理解成限制其范围。

[0311] 一般步骤:

将聚环氧乙烷、 α -生育酚、盐酸羟考酮、盐酸纳洛酮和所有其它辅料称重并相互过筛。

[0312] 将该粉末混合并利用重力加料到挤出机中。利用配备有中等剪切力螺杆和直径5或7 mm的可加热圆形模具的ZSE18 PH 40D型(Leistritz, Nürnberg, 德国)双螺杆挤出机执行热熔挤出。以100 rpm的转速在1 kg/h的给料速率(dosing rate)下执行挤出。

[0313] 利用周围空气将热挤出物冷却,将冷却的挤出股粉碎以切块。利用配备有各种尺寸和形状的冲头的外心压力机对该切割块进行成形。

[0314] 利用Sotax® HT100来测量药物剂型的断裂强度。当在测量期间力减小到低于在测量期间所观察到的最大力的25%的阈值时,无论该剂型是否断裂成单独的块,都认为该片剂没通过断裂强度测试。所有的值均是以10次测量的平均值而给出。

[0315] 在带沉子(sinker)(1型或2型)的600ml空白模拟肠液(FeSSIF)(pH 5.0)中,在37°C的温度下测量药理学活性成分(盐酸羟考酮和盐酸纳洛酮)的体外释放特性。将桨叶的转速调整到150/min。通过在218 nm波长处的光谱测定,对药理学活性成分进行检测。

[0316] 实施例 1:

制剂组合物

制备以下的组合物并且进行热熔挤出:

	C-1	C-2	I-1
盐酸羟考	16.00%	16.00%	16.00%
盐酸纳洛酮	8.00%	8.00%	8.00%
聚环氧乙烷 M_w 7,000,000	62.60%	45.00%	40.00%
HPMC	8.50%	15.00%	15.00%
PEG6000	3.75%	15.00	15.00
柠檬酸,无水	0.22%	0.20%	0.20%
α -生育酚	0.93%	0.80%	0.80%
卡波姆 71G	-	-	5.00%
片剂重量	250.00mg	250.00mg	250.00mg

片剂规格

分别利用圆形冲头和长椭圆形冲头（无刻印）由粗挤出物制造片剂。利用相应的冲头由切断的挤出物制备具有以下规格的片剂：

编号	挤出模具的直径	片剂	冲头规格
C-1	7.0 mm	C-1 ₇ ^{圆形}	9 mm 圆形 曲率半径 7.2 mm
		C-1 ₇ ^{双凸形}	9 mm 圆形 R=15/1 双凸形
	5.0 mm	C-1 ₅ ^{长椭圆形}	长椭圆形 6x15 mm
C-2	7.0 mm	C-2 ₇ ^{圆形}	9 mm 圆形 曲率半径 7.2 mm
		C-2 ₇ ^{双凸形}	9 mm 圆形 R=15/1 双凸形
	5.0 mm	C-2 ₅ ^{长椭圆形}	长椭圆形 6 × 15 mm
I-1	7.0 mm	I-1 ₇ ^{圆形}	9 mm 圆形 曲率半径 7.2 mm
		I-1 ₇ ^{双凸形}	9 mm 圆形 R=15/1 双凸形
	5.0 mm	I-1 ₅ ^{长椭圆形}	长椭圆形 6 × 15 mm

分析测试 - 体外释放

图 1A 示出了羟考酮从组合物 C-1 所制造片剂 C-1₇^{圆形}、C-1₇^{双凸形}、和 C-1₅^{长椭圆形}（不同的片剂规格）中的体外释放特性与市售 Targin[®] 片剂的比较。

[0317] 图 1B 示出了在不同释放介质（空白模拟肠液 (Fessif), pH =1.2、pH=6.8, 和乙醇水溶液 40%(v/v)）中羟考酮从组合物 C-1₅^{长椭圆形} 所制造的片剂中的体外释放特性。

[0318] 图 2A 示出了羟考酮从由组合物 C-2 所制造片剂 C-2₇^{圆形}、C-2₇^{双凸形}、和 C-2₅^{长椭圆形}（不同的片剂规格）中的体外释放特性与市售 Targin[®] 片剂的比较。

[0319] 图 2B 示出了羟考酮在不同的释放介质中（空白模拟肠液, pH1.2、pH 6.8, 和乙醇水溶液 40%(v/v)）中从组合物 C-2₅^{长椭圆形} 所制造片剂中的体外释放特性。

[0320] 图 3A 示出了羟考酮从组合物 I-1 所制造的片剂 I-1₇^{圆形}、I-1₇^{双凸形}、和 I-1₅^{长椭圆形}（不同的片剂规格）中的体外释放特性与市售 Targin[®] 片剂的比较。

[0321] 图 3B 示出了羟考酮在不同的释放介质（空白模拟肠液, pH1.2、pH 6.8, 和乙醇水溶液 40%(v/v)）中从组合物 I-1₅^{长椭圆形} 所制造片剂中的体外释放特性。

[0322] 分析测试 - 含量和断裂强度

根据欧洲药典对羟考酮、纳洛酮和 α -生育酚的含量进行定量分析, 并且测量片剂的

断裂强度。将结果总结于下表中：

#	羟考酮	纳洛酮	α -生育酚	断裂强度
C-1 ₅ <small>长椭圆形</small>	96.5%	98.25%	94.50%	>1000 N
C-2 ₅ <small>长椭圆形</small>	96.2%	98.28%	94.75%	>1000 N
I-1 ₅ <small>长椭圆形</small>	95.5%	97.14%	94.73%	>1000 N

分析测试 - 损坏的尝试

(a) 损坏而使得该剂型通过经鼻途径给药

咖啡研磨机 粉碎

锤程 粉碎,脆性断裂

断裂强度 粉碎

利用市售的家用咖啡磨 (Bosch MKM6000 型, 180W, Typ KM13) 对片剂进行处理。随后, 利用配备有下平板、位移环、盖、和 14 个筛的筛分塔器 (Haver & Boecker, 分析筛, 直径 50 mm) 对如此获得的材料进行分析, 筛孔径在 0.045 mm 至 4.000 mm 的范围内, 即 0.045 mm ; 0.063 mm ; 0.090 mm ; 0.125 mm ; 0.180 mm ; 0.250 mm ; 0.355 mm ; 0.500 mm ; 0.710 mm ; 1.000 mm ; 1.400 mm ; 2.000 mm ; 2.800 mm ; 4.000 mm。将幅度 (amplitude) 设定为 1.5 mm。

[0323] 利用自由落锤测试装置 (40-550-001 型, 40-550-011 ff, Coesfeld GmbH & Co. KG, 德国) 执行锤程测试。设定以下参数：

下落高度 : 1000 mm \pm 1%

下落重量 : 500g \pm 2%

下落重量的形式 / 撞击面积 : 25 mm \times 25 mm

样品的位置 : 松散地定位在样品架的中心。

[0324] 按照以下等级来描述确定 (qualify) 测量结果：

(A) 片剂明显未受损坏

(B) 片剂已被压缩但广泛地未受损坏

(C) 片剂已被压缩且在其边缘被刮伤

(D) 片剂已被破坏成若干块

(E) 片剂已被粉碎。

[0325] 将结果总结于下表中：

测试制剂	Targin ^{长椭圆形}	C-1 _s ^{长椭圆形}	C-2 _s ^{长椭圆形}	I-1 _s ^{长椭圆形}
a) 咖啡研磨机(2分钟); 筛分析[μm](平均3次, n=1) <125 μm: 125-1000 μm: >1000 μm:	约 3% 约 45% 约 52%	约 0% 约 31.5% 约 68.5%	约 0% 约 30% 约 70%	约 1% 约 42% 约 57%
b) 锤程	(E)	(C)	(C)	(C)
c) 断裂强度(n=10)	87 N(n=10) 最小: 78 N 最大: 100 N	>1000 N(n=9)	>1000 N(n=7)	>1000 N(n=8)

(b) 损坏从而使得该剂型可通过静脉途径给药

用 5 mL 水煮沸 5 分钟(完整片剂、磨碎的片剂);用过滤器和大的(G21)针抽吸
通过以下方法测定药理学活性化合物的可提取含量

(i) 将片剂在 5.0 mL 沸水中放置 5 分钟,

(ii) 补充失去的水,如果有的话,

(iii) 利用配备有卷烟滤嘴和套管的注射器将顶部液体溶液与剩余的溶液分离,
0.80×40 mm BL/LB;21 G×11/2'',和

(vi) 通过 HPLC 分析来测定抽出液体中药理学活性化合物的含量。

[0326] 测量出以下的提取含量:

[wt%]	Targin ^{长椭圆形}	C-1 _s ^{长椭圆形}	C-2 _s ^{长椭圆形}	I-1 _s ^{长椭圆形}
羟考酮	87.7	24.1	22.6	22.5
纳洛酮	77.2	21.9	21.0	21.7

利用咖啡磨对未损坏片剂进行 2 分钟处理。将如此获得的材料在 5 mL 水中煮沸 5 分钟,利用配备有 21G 套管和过滤器的注射器将上清液抽吸。

[0327] 测定以下的提取的含量:

[wt%]	Targin ^{长椭圆形}	C-1 _s ^{长椭圆形}	C-2 _s ^{长椭圆形}	I-1 _s ^{长椭圆形}
羟考酮	71.4	30.1	37.6	37.8
纳洛酮	52.7	31.8	36.5	36.1

与商品 Targin^{长椭圆形}相比,可以从剂型 C-1₅^{长椭圆形}、C-2₅^{长椭圆形}、和 I-1₅^{长椭圆形}中提取出显著较少的阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂。此外,可以从剂型 C-1₅^{长椭圆形}、C-2₅^{长椭圆形}、和 I-1₅^{长椭圆形}中提取出大致相同量的阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂。然而,可以从商品 Targin^{长椭圆形}中提取出比阿片样物质拮抗剂更多的阿片样物质激动剂;对于避免滥用而言此效果是不利的。

[0328] (c) 损坏从而使得该剂型可通过口服途径给药

用 30 mL 的水或 40% 乙醇提取 30 分钟

用 30 mL 沸水(茶)提取 30 分钟 [在开始时水沸腾,然后在 30 分钟内冷却]

提取测试 [wt%]	Targin ^{长椭圆形}		C-1 ₅ ^{长椭圆形}		C-2 ₅ ^{长椭圆形}		I-1 ₅ ^{长椭圆形}	
	oxy.	nal.	oxy.	nal.	oxy.	nal.	oxy.	nal.
完整片剂+30 ml 水(环境温度) 30 分钟	21.6	21.1	11.8	11.0	14.0	12.6	13.2	12.2
完整片剂+30 ml 水/乙醇 40% (v/v) 30 分钟 振摇	13.9	13.8	7.9	7.2	7.6	6.7	8.4	7.5
完整片剂+30 ml 水, 煮沸一次 30 分钟	93.5	88.9	42.5	40.2	42.0	39.2	40.6	39.4

Oxy. = 羟考酮

Nal. = 纳洛酮

分析测试 - 贮存稳定性

对剂型 C-1₅^{长椭圆形}、C-2₅^{长椭圆形}、和 I-1₅^{长椭圆形}的贮存稳定性进行研究。

C-1 ₅ ^{长椭圆形}	0 个月	3 个月 25°C	3 个月 40°C 75%RH
羟考酮	97.1%	99.9%	100.1%
Σ 羟考酮 C+D+N-氧化物	0.06%	0.13%	0.13%
纳洛酮	98.3%	103.3%	102.2%
Σ 纳洛酮杂质	0.18%	0.44%	0.46%
α-生育酚	95.5%	95.9%	94.8%
断裂强度	>1000 N (n=9)	>1000 N (n=9)	>1000 N (n=8)

[0329] 基于片剂重量对所有的测定进行归一化。

[0330] 图 4A 示出了在各种贮存条件下在贮存前后羟考酮从片剂 C-1₅^{长椭圆形}中的体外释放特性。

[0331] 图 4B 示出了在各种贮存条件下在贮存前后纳洛酮从片剂 C-1₅^{长椭圆形}中的体外释放特性。

C-2 ₅ ^{长椭圆形}	0 个月	3 个月 25℃	3 个月 40℃ 75%RH
羟考酮	97.3%	100.9%	102.2%
∑羟考酮 C+D+N-氧化物	0.06%	0.14%	0.15%
纳洛酮	98.9%	100.7%	101.2%
∑纳洛酮杂质	0.00%	0.45%	0.41%
α-生育酚	92.9%	95.6%	92.4%
断裂强度	>1000 N (n=10)	>1000 N (n=10)	>1000 N (n=9)

[0332] 基于片剂重量对所有测定进行归一化。

[0333] 图 5A 示出了在各种贮存条件下在贮存前后羟考酮从片剂 C-2₅^{长椭圆形}中的体外释放特性。

[0334] 图 5B 示出了在各种贮存条件下在贮存前后纳洛酮从片剂 C-2₅^{长椭圆形}中的体外释放特性。

I-1 ₅ ^{长椭圆形}	0 个月	3 个月 25℃	3 个月 40℃ 75%RH
羟考酮	96.4%	99.1%	99.0%
∑羟考酮 C+D+N-氧化物	0.06%	0.15%	0.14%
纳洛酮	99.2%	100.5%	101.4%
∑纳洛酮杂质	0.00%	0.30%	0.22%
α-生育酚	93.1%	94.4%	92.8%
断裂强度	>1000 N (n=6)	>1000 N (n=6)	>1000 N (n=4)

[0335] 基于片剂重量对所有的测定进行归一化。

[0336] 图 6A 示出了在各种贮存条件下在贮存前后羟考酮从片剂 I-1₅^{长椭圆形}中的体外释放特性。

[0337] 图 6B 示出了在各种贮存条件下在贮存前后纳洛酮从片剂 I-1₅^{长椭圆形}中的体外释放特性。

[0338] 在 40℃和 75%相对湿度下贮存 3 个月后,所有的三个测试制剂均符合欧洲药典

API 专论中所给出的（第 7 版，2011 年）杂质限度要求。然而，根据本发明的剂型 I-1₅^{长椭圆}形显然是在此测试期间内具有最佳稳定性的制剂。

[0339] 对比实施例：

制剂组合物

由具有以下组分的混合物制备具有 10 mm 直径、8 mm 曲率半径和 333.0 mg 质量的圆形片剂：

组分	#1		#2	
	mg	wt%	mg	wt%
盐酸曲马多	83.25	25.0	83.25	25.0
聚环氧乙烷 M _w 600,000	249.75	75.0	—	—
聚环氧乙烷 M _w 7,000,000	—	—	249.75	75.0

称取盐酸曲马多和聚环氧乙烷，在旋转玻璃混合机中以 14 rpm 的转速混合 15 分钟。然后，在 Korsch EK0（冲头规格 10 mm，曲率半径 8 mm）中在环境温度下以两个不同的压力压缩这些混合物。用 Zwick 断裂强度试验机测量断裂强度（在 10 个片剂中的平均值）。

[0340] 将测量的结果总结于下表中：

	#1		#2	
	M _w 600,000	M _w 7,000,000	M _w 7,000,000	M _w 600,000
压力 [N]	≈ 7000	≈ 40000	≈ 5000	≈ 38000
断裂强度 [N]	94.2	145.1	54.0	121.1

以上实验数据表明不能通过在室温下的直接压片而获得具有增强的断裂强度（即至少 300 N 的断裂强度）的药物剂型。

[0341] 然而，当在升温下执行相同的制备方法时，即当在高温下压缩相同的粉末混合物时，可以获得具有至少 300 N 的断裂强度的剂型。

[0342] 类似于金刚石和石墨（两者均由纯碳构成），化学组成并不决定机械性能。

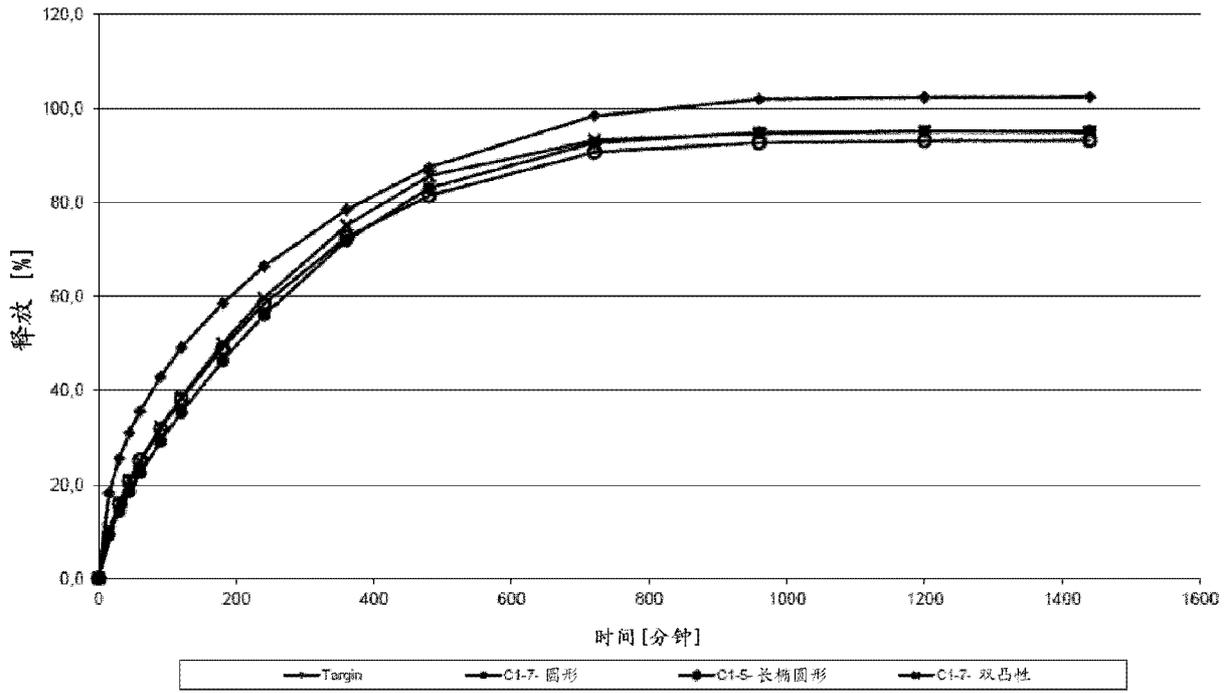


图 1A

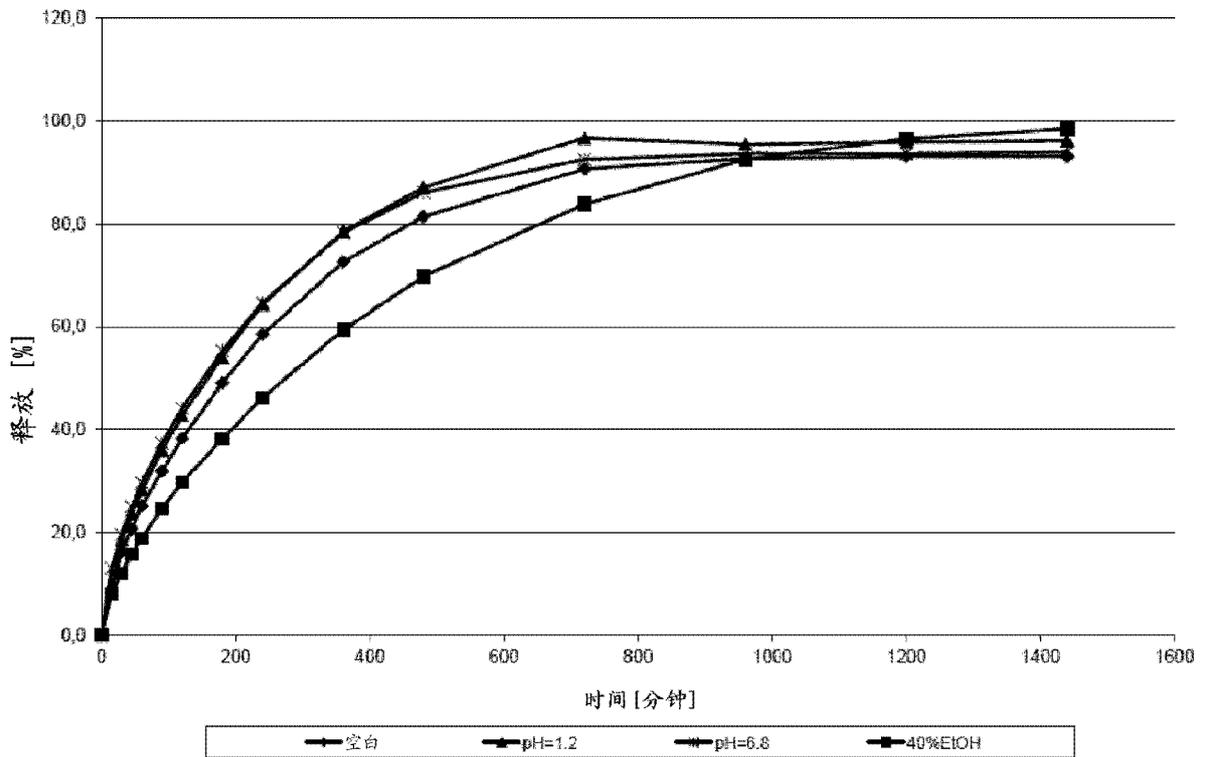


图 1B

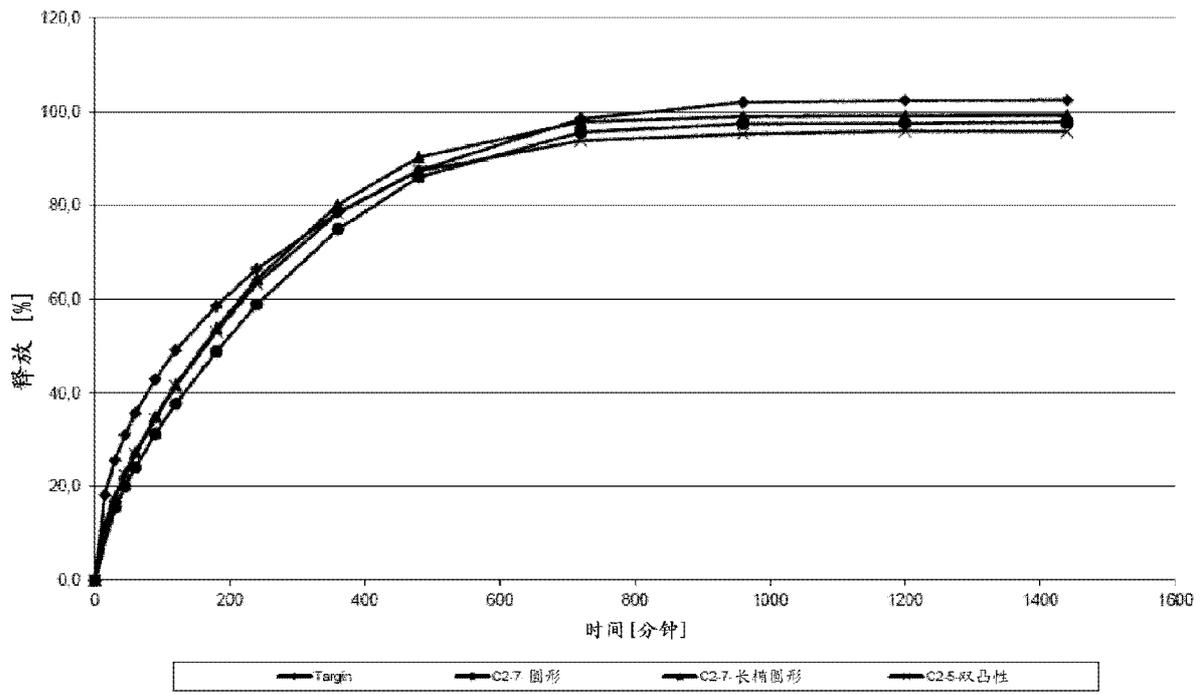


图 2A

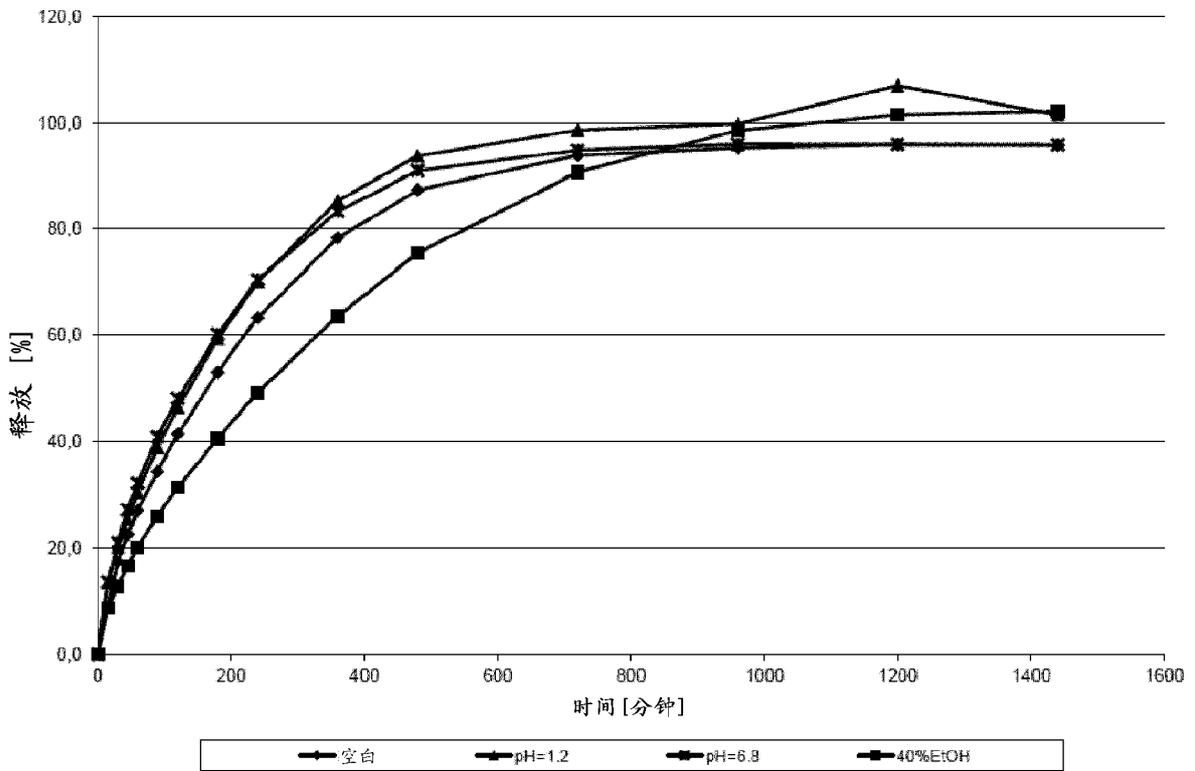


图 2B

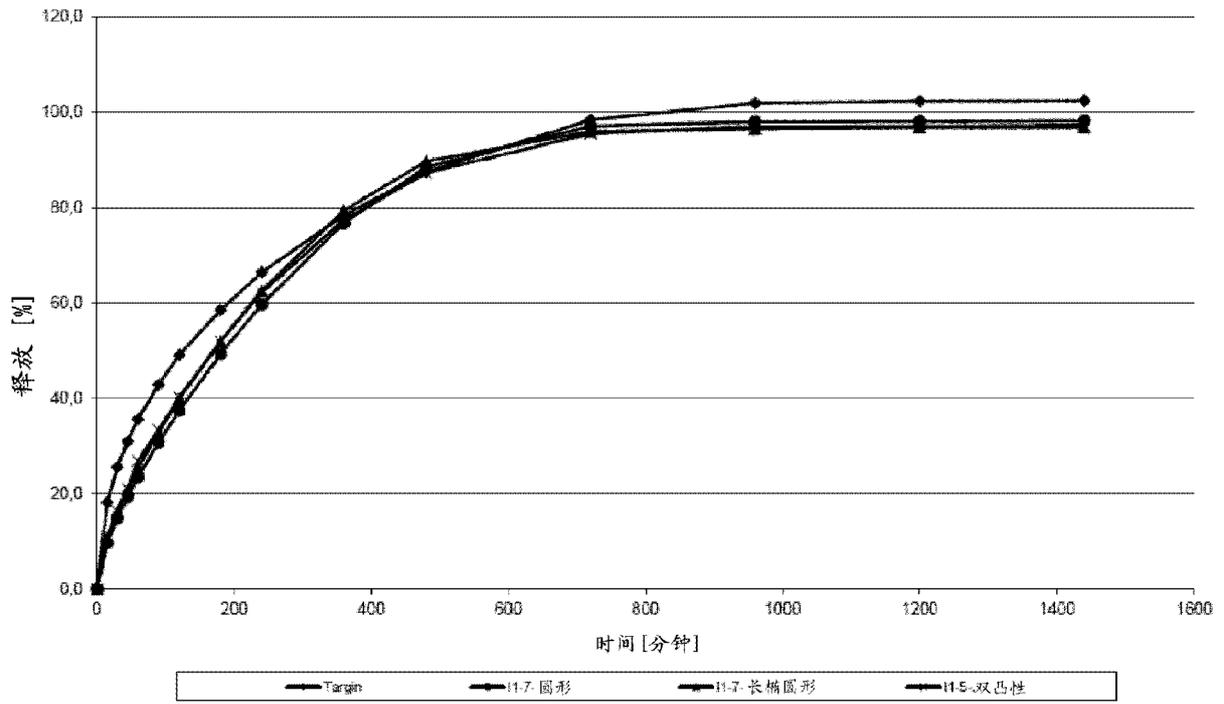


图 3A

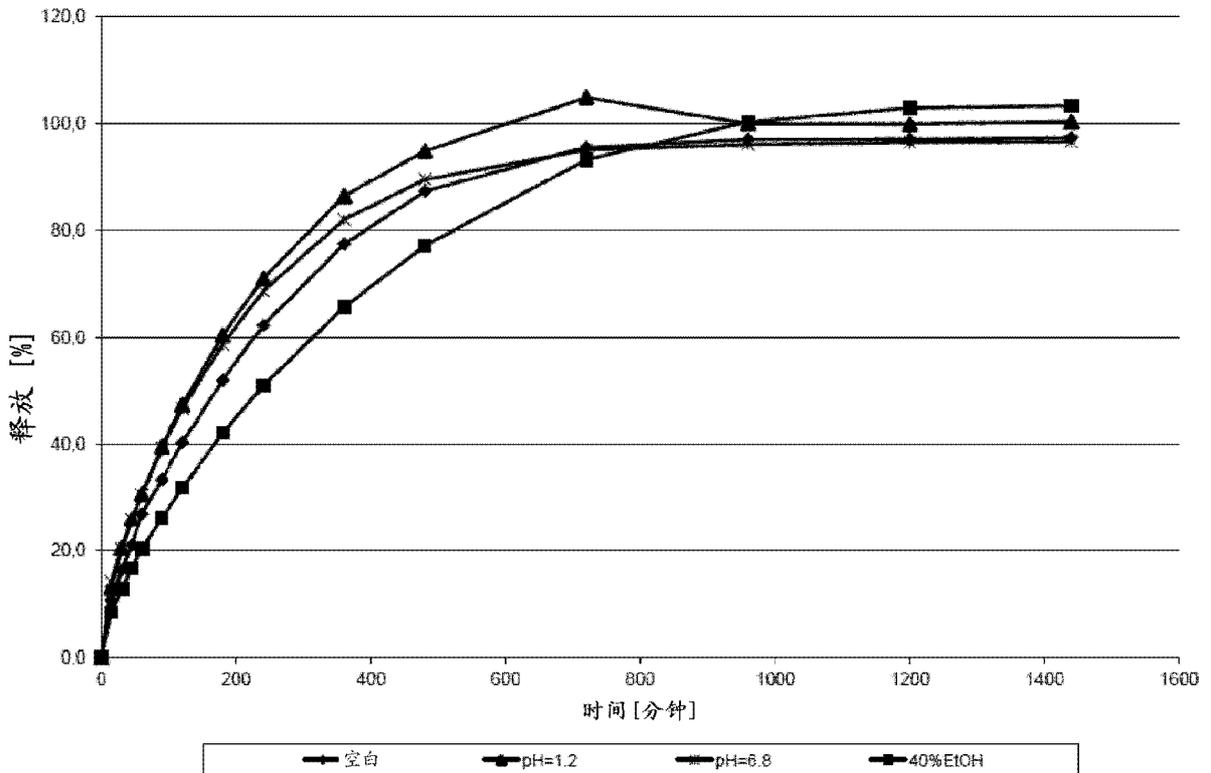


图 3B

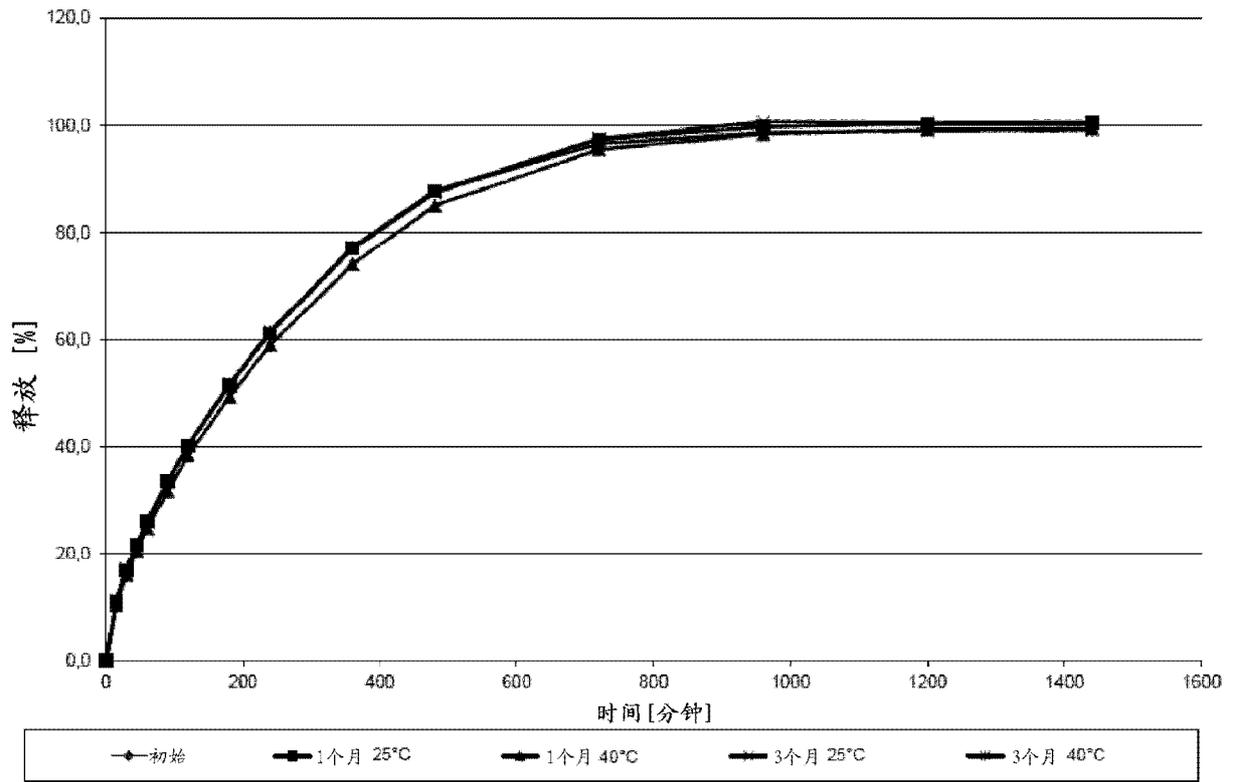


图 4A

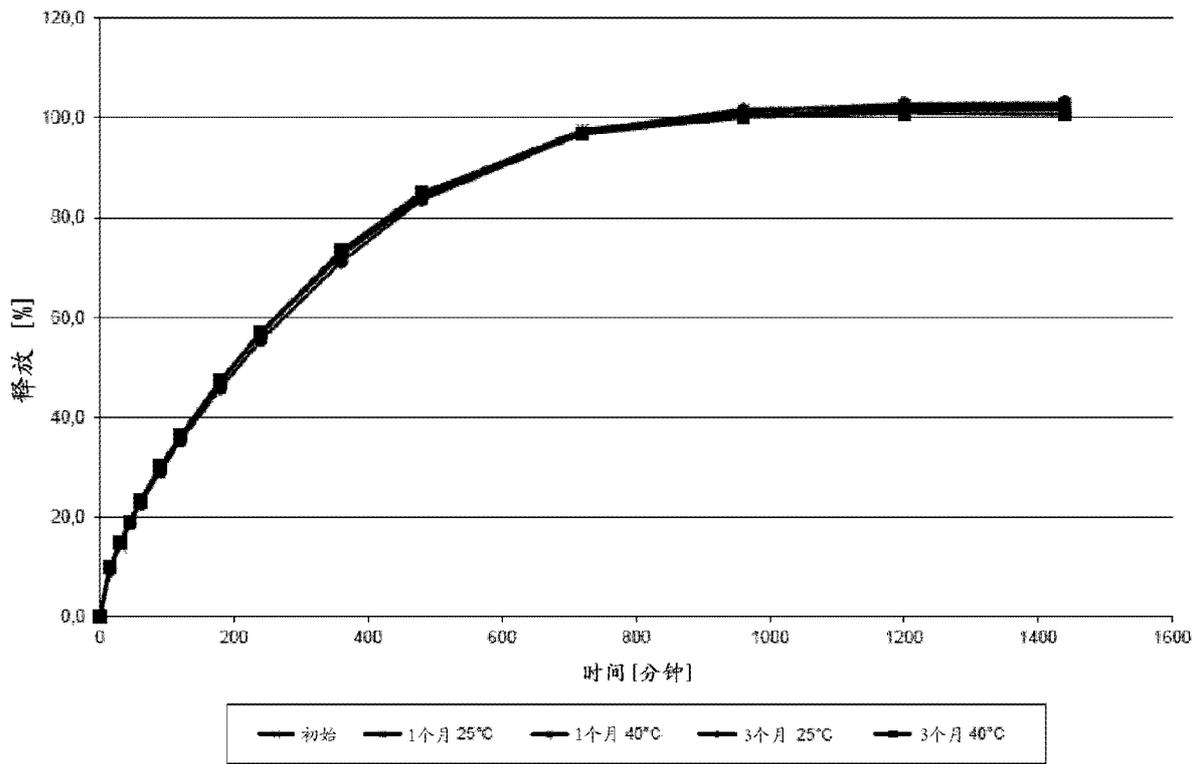


图 4B

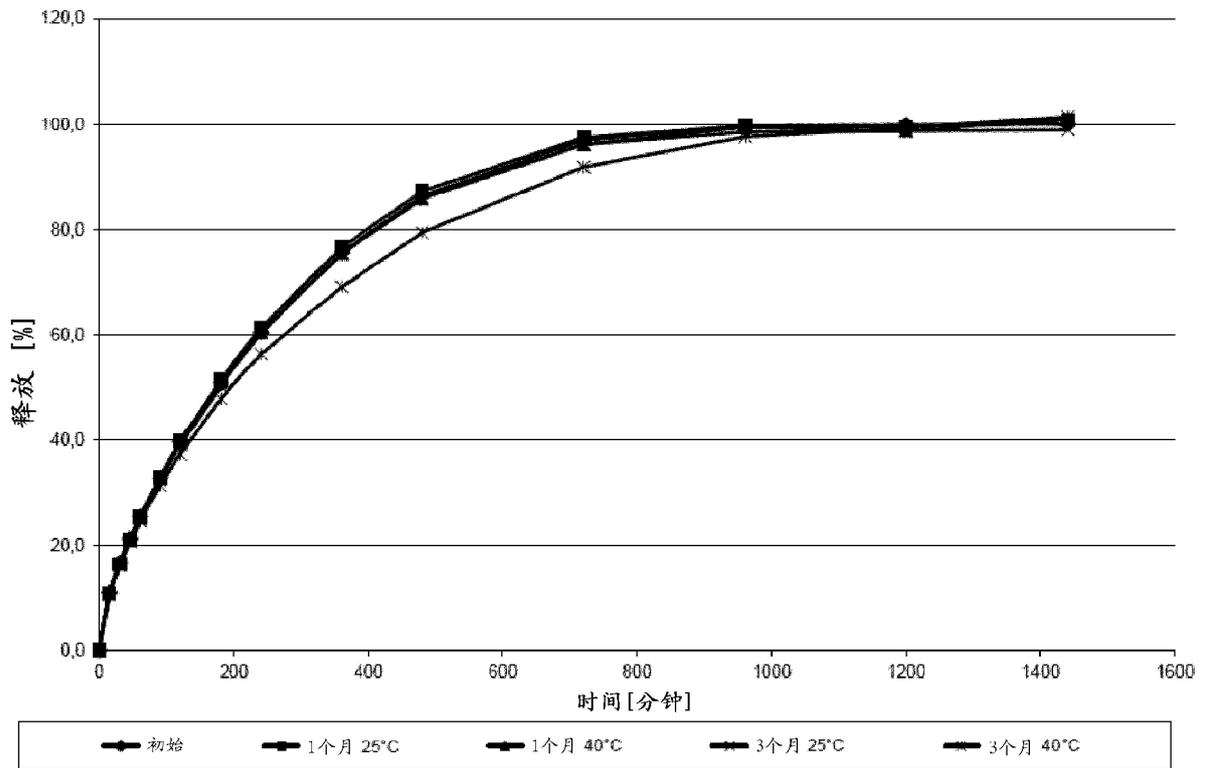


图 5A

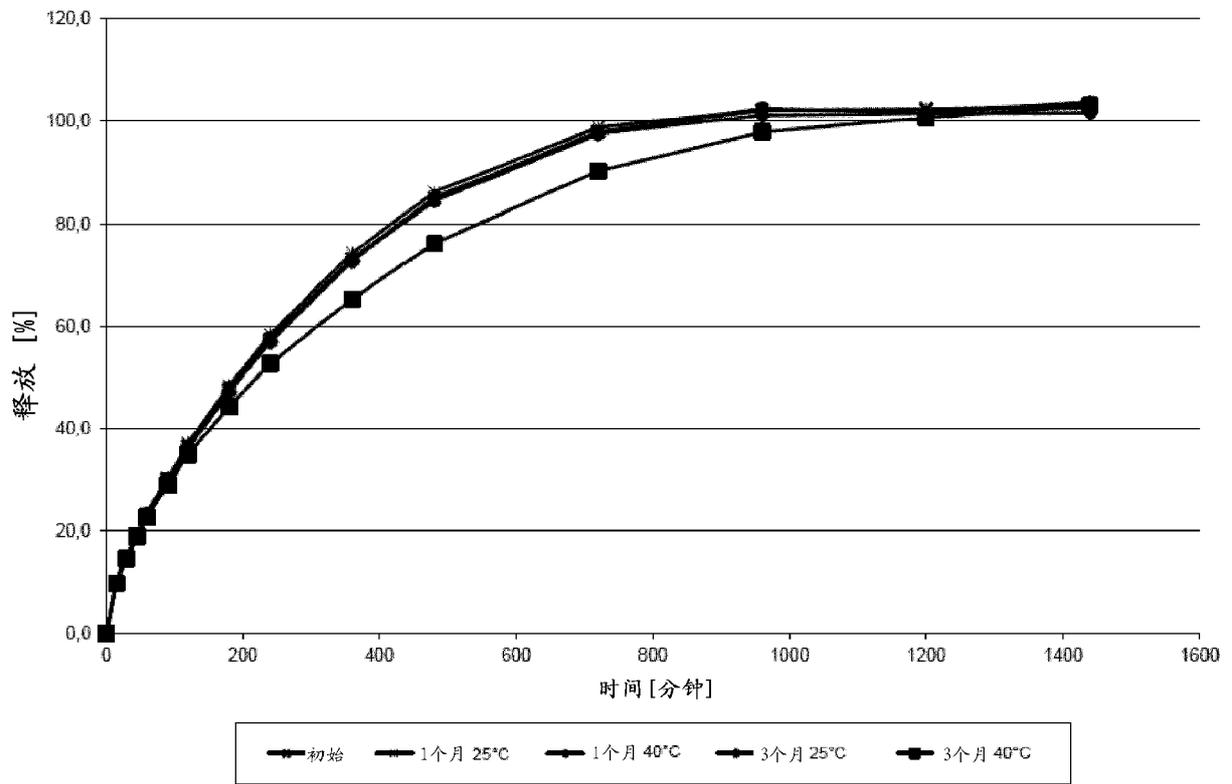


图 5B

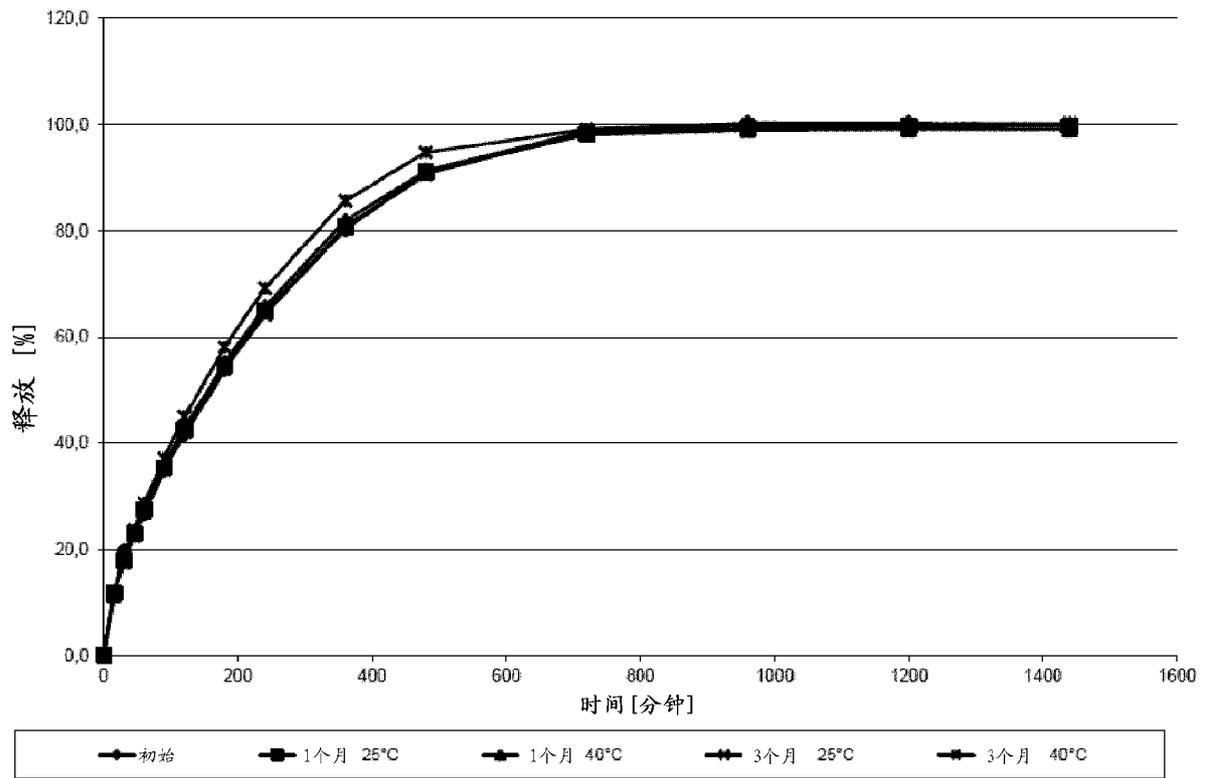


图 6A

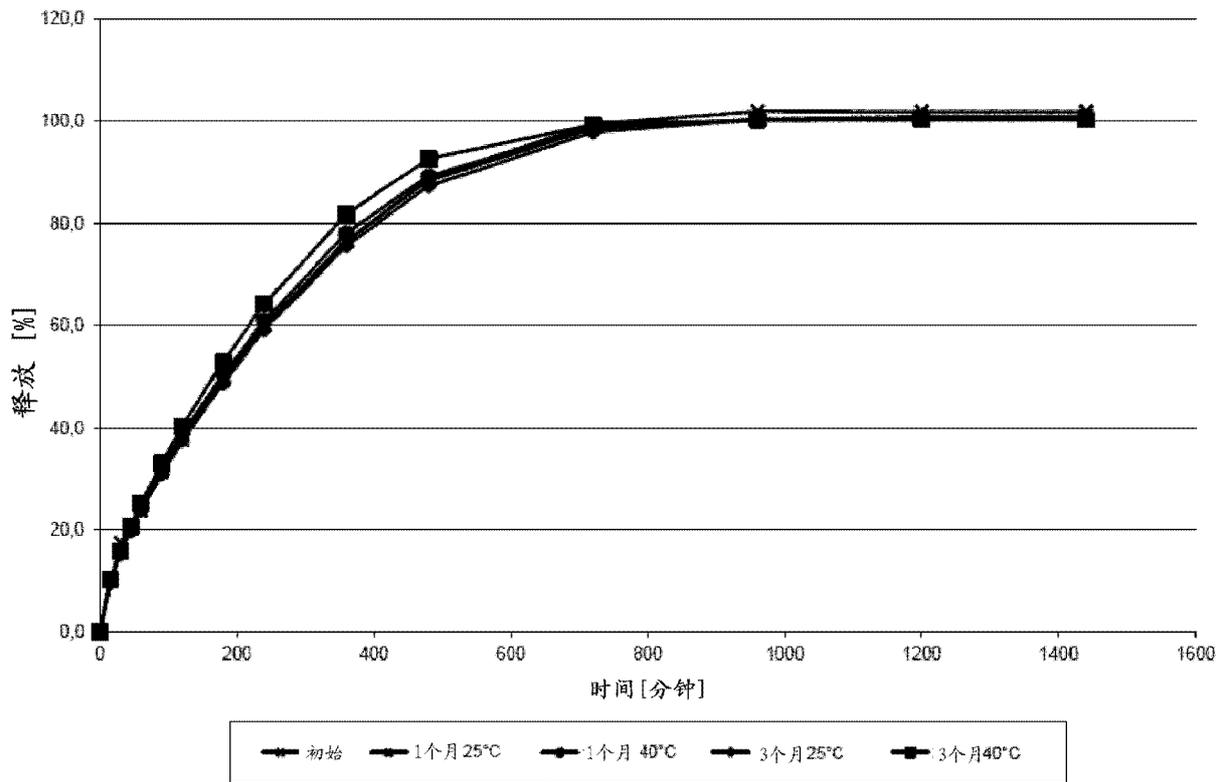


图 6B