(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119524126 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202410622045.6

(22)申请日 2018.10.08

(30)优先权数据
62/569,813 2017.10.09 US

(62)分案原申请数据
201880078034.9 2018.10.08

(71)申请人 罗兹制药公司
地址 美国罗得岛州

(72)发明人 M•萨达特雷扎伊 G•P•弗伦齐

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 刘香宜

(51)Int.Cl.
A61K 45/00(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/353(2006.01)
A61K 31/485(2006.01)
A61K 31/167(2006.01)
A61K 31/137(2006.01)
A61K 31/4458(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61K 47/10(2017.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/44(2017.01)
A61K 47/14(2017.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 47/18(2017.01)
A61K 47/04(2006.01)
A61K 47/42(2017.01)
A61K 47/24(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 25/36(2006.01)

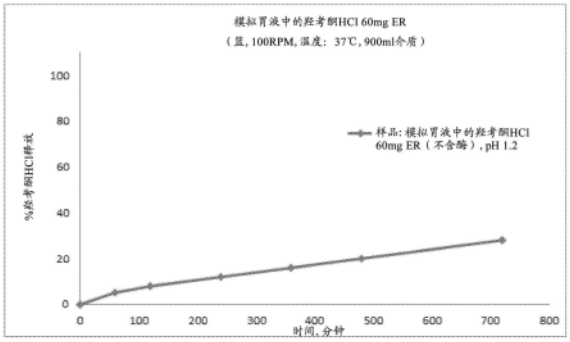
权利要求书9页 说明书19页 附图4页

(54)发明名称

药物树脂化物组合物及其制备和使用方法

(57)摘要

本文公开了药物组合物,其具有至少一种活性剂、离子交换树脂、粘合剂和基质材料的混合物,使得该组合物当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时,以及相关方法。本文还提供具有容易滥用的药物、非阿片类止痛剂和离子交换树脂的混合物的药物组合物,该组合物进一步包含至少一种胶凝剂,以及相关方法。



CN 119524126 A

1.药物组合物,其包含:

包含以下的混合物:

至少一种活性剂;

离子交换树脂;

粘合剂;和

基质材料,

其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时。

2.权利要求1所述的药物组合物,其中所述组合物在1小时后释放约10%至约45%活性剂,在2小时后释放约12.5%至约55%(重量)活性剂,在4小时后释放约25%至约65%(重量)活性剂,在6小时后释放约45%至约85%(重量)活性剂和在8小时后释放约55%至约95%(重量)活性剂,且任选在12小时后释放约75%至100%(重量)活性剂,其通过在约37℃在约900ml模拟胃液中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

3.权利要求1或2的药物组合物,其中所述组合物在约20分钟内释放约10%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml水中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

4.权利要求1或2的药物组合物,其中所述组合物在约45分钟内释放约20%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml水中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

5.权利要求1或2的药物组合物,其中所述组合物在约20分钟内释放约10%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml 40%乙醇水溶液v/v中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

6.权利要求1或2的药物组合物,其中所述组合物在约45分钟内释放约20%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml 40%乙醇水溶液v/v中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

7.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述至少一种活性剂包括容易滥用的药物。

8.权利要求7所述的药物组合物,其中所述容易滥用的药物包括阿片类激动剂。

9.权利要求8所述的药物组合物,其中所述阿片类激动剂选自羟考酮、羟吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、可待因、曲马多、他喷他多、芬太尼,及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,及它们的混合物。

10.权利要求8所述的药物组合物,其中所述阿片类激动剂选自羟考酮盐酸盐、氢可酮酒石酸氢盐和氢吗啡酮盐酸盐。

11.权利要求8所述的药物组合物,进一步包含至少一种第二活性剂。

12.权利要求11所述的药物组合物,其中所述至少一种第二活性剂包括非阿片类止痛剂。

13.权利要求12所述的药物组合物,其中所述非阿片类止痛剂选自非甾体抗炎剂和对乙酰氨基酚。

14.权利要求11所述的药物组合物,其中所述至少一种第二活性剂包括活性剂的拮抗剂。

15.权利要求14所述的药物组合物,其中所述拮抗剂选自纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、环佐辛、左洛啡烷、丁丙诺啡,其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,及它们的混合物。

16.权利要求15所述的药物组合物,其中所述拮抗剂选自纳曲酮、纳洛酮,其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,及它们的混合物。

17.权利要求15所述的药物组合物,其中所述拮抗剂为纳曲酮盐酸盐或纳洛酮盐酸盐。

18.权利要求7所述的药物组合物,其中所述容易滥用的药物选自中枢神经系统(CNS)刺激剂、CNS抑制剂、镇定剂、镇静剂、安眠药,及它们的组合。

19.权利要求18所述的药物组合物,其中所述容易滥用的药物包括CNS刺激剂。

20.权利要求19所述的药物组合物,其中所述CNS刺激剂选自γ-羟基丁酸盐、去氧麻黄碱、,及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和混合物。

21.权利要求19所述的药物组合物,其中所述CNS刺激剂包括哌酯类或它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或混合物。

22.权利要求21所述的药物组合物,其中所述哌酯选自哌甲酯、右哌甲酯及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和混合物。

23.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述离子交换树脂包括至少一种选自以下的的材料:(i)苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物,(ii)甲基丙烯酸-二乙烯基苯共聚物,和(iii)具有胺和/或铵侧基的聚苯乙烯树脂。

24.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中离子交换树脂与至少一种活性剂的重量比为约1:1至约10:1。

25.权利要求24所述的药物组合物,其中离子交换树脂与至少一种活性剂的重量比为约4:1至约6:1。

26.权利要求25所述的药物组合物,其中离子交换树脂与至少一种活性剂的重量比为约3:1至约5:1。

27.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述粘合剂选自低分子量羟丙基甲基纤维素、低分子量羟丙基纤维素、低分子量羟基乙基纤维素、聚乙二醇、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚乙烯醇和聚乙二醇的接枝共聚物、聚乙烯醇、海藻酸、藻酸钠、淀粉、预胶凝淀粉、蔗糖、瓜尔胶,它们的衍生物及它们的组合。

28.根据权利要求1至26任一项的药物组合物,其中所述粘合剂包括分子量为约100Da至小于1,000,000Da的纤维素聚合物。

29.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述粘合剂包括分子量为约100Da至小于1,000,000Da的羟丙基甲基纤维素。

30.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述混合物包括颗粒,各颗粒包含该活性剂、离子交换树脂和粘合剂。

31.权利要求30所述的药物组合物,其中所述颗粒分散于基质材料中。

32.权利要求30或31所述的药物组合物,其中所述颗粒进一步包含至少一种药物赋形剂。

33.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述活性剂和离子交换树脂为复合物的形式。

34.根据权利要求33的药物组合物,其中所述复合物通过将至少一种活性剂溶于水性

液体且将离子交换树脂添加至水性液体而形成。

35.权利要求34所述的药物组合物,其中将所述粘合剂添加至水性液体以形成复合物-粘合剂混合物。

36.权利要求35所述的药物组合物,其中所述复合物-粘合剂混合物通过喷雾粒化干燥。

37.权利要求36所述的药物组合物,其中将所述复合物-粘合剂混合物喷雾至至少一种基底上以形成混合物-基底组合物。

38.权利要求35所述的药物组合物,其中所述混合物在强制通风干燥机中干燥,包括将混合物与至少一种基底在流化床干燥机或烘箱中干燥以形成混合物-基底组合物。

39.权利要求37或38所述的药物组合物,其中所述至少一种基底包括至少一种药学上可接受的赋形剂。

40.权利要求37或38所述的药物组合物,其中将所述混合物-基底组合物分散于基质材料中。

41.权利要求39所述的药物组合物,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂选自增塑剂、着色剂、润滑剂、热润滑剂、抗氧化剂、缓冲剂、崩解剂、粘合剂、稀释剂、助流剂、抗粘附剂、增甜剂、螯合剂、香料、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、亲水性聚合物、疏水聚合物、蜡、亲脂材料、吸收增强剂、防腐剂、吸收剂、交联剂、生物粘附聚合物、造孔剂、渗透剂、多羧酸、及它们的组合。

42.权利要求39所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物和微晶纤维素的混合物。

43.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述基质材料选自高分子量羟丙基甲基纤维素、高分子量聚氧化乙烯、高分子量羟基乙基纤维素、高分子量羟丙基纤维素、高分子量甲基纤维素、藻酸盐、卡波普、聚甲基丙烯酸酯、蜡、巴西棕榈蜡、蜂蜡、甘油藻酸酯、聚乙二醇化甘油酯及其组合。

44.根据权利要求1-31任一项的药物组合物,进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

45.权利要求44所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂选自增塑剂、着色剂、润滑剂、热润滑剂、抗氧化剂、缓冲剂、崩解剂、粘合剂、稀释剂、助流剂、抗粘附剂、增甜剂、螯合剂、香料、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、亲水性聚合物、疏水聚合物、蜡、亲脂材料、吸收增强剂、防腐剂、吸收剂、交联剂、生物粘附聚合物、造孔剂、渗透剂、多羧酸、及它们的组合。

46.权利要求44所述的药物组合物,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包括至少一种稀释剂。

47.权利要求46所述的药物组合物,其中所述至少一种稀释剂选自乳糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖一水合物、微晶纤维素、磷酸氢钙二水合物、基于蔗糖的稀释剂、糖果用糖、硫酸氢钙一水合物、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物颗粒、葡萄糖粘合剂、右旋糖、肌醇、水解谷物固体、直链淀粉、粉状纤维素、碳酸钙、甘氨酸、膨润土和聚乙烯吡咯烷酮。

48.权利要求44所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物和微晶纤维素。

49.根据上述权利要求任一项的药物组合物,进一步包含至少一种滥用阻碍剂,其选自至少一种胶凝剂、至少一种苦味剂和至少一种刺激剂。

50.权利要求49所述的药物组合物,其中所述至少一种胶凝剂选自糖、糖衍生的醇、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐、卡拉胶、胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸铝镁、卡波姆、卡波普、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯醇、二氧化硅、凝胶多糖、红藻胶、蛋白粉末、乳清蛋白、大豆蛋白、壳聚糖、表面活性剂、乳化剂,及它们的药学上可接受的盐及它们的混合物。

51.权利要求49所述的药物组合物,其中所述至少一种苦味剂选自调味油、调味香料、油树脂、植物提取物、叶提取物、花提取物、果实提取物、蔗糖衍生物、氯蔗糖衍生物、硫酸奎宁、苯甲酸地那铵及它们的药学上可接受的盐及其混合物。

52.权利要求49所述的药物组合物,其中所述至少一种刺激剂选自表面活性剂、辣椒素、辣椒素类似物,及其混合物。

53.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在室温搅拌约2分钟的情况下在10ml水中进行溶出,并用21号针头抽吸所得溶液。

54.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在95℃搅拌约2分钟的情况下在10ml水中进行溶出并用21号针头抽吸所得溶液。

55.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在室温搅拌约2分钟的情况下在10ml盐水中进行溶出并用21号针头抽吸所得溶液。

56.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在95℃搅拌约2分钟的情况下在10ml盐水中进行溶出并用21号针头抽吸所得溶液。

57.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约15%、或少于约12%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在室温搅拌5分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

58.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约25%、或少于约20%、或少于约17%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在室温搅拌10分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

59.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约30%、或少于约25%、或少于约21%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在室温搅拌20分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

60.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约15%、或少于约12%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在95℃搅拌5分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

61.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约15%、或少于约12%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在95℃搅拌20分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

62.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中至少一种活性剂的回收少于约25%、或少于约20%、或少于约15%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在95℃搅拌60分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

63.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述组合物包括压制的片剂。

64.根据上述权利要求任一项的药物组合物,其中所述组合物包含在药学上可接受的胶囊中。

65.治疗疼痛的方法,包括向需要的患者施用根据权利要求8、9或10任一项的药物组合物。

66.治疗注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)的方法,包括向需要的患者施用权利要求18-22任一项的药物组合物。

67.阻止容易滥用的药物滥用的方法,包括制备根据权利要求1-64任一项的药物组合物。

68.制备药物组合物的方法,包括:

形成包含以下的混合物:

至少一种活性剂,

离子交换树脂;和

粘合剂,

形成包含所述混合物和基质材料的基质,

其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时。

69.权利要求68所述的方法,其中形成该混合物包括形成至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物。

70.权利要求69所述的方法,其中形成该复合物包括将至少一种活性剂溶于水性液体。

71.权利要求70所述的方法,其中将至少一种活性剂溶解在水性液体中包括将至少一种活性剂在水性液体中混合约0.5小时至约4小时。

72.权利要求70所述的方法,其中将至少一种活性剂溶解在水性液体中包括将至少一种活性剂在水性液体中混合至少约2小时。

73.权利要求70-72任一项所述的方法,进一步包括将离子交换树脂添加至水性液体以形成浆液。

74.权利要求73所述的方法,进一步包括在干燥前将该浆液静置约12小时或更少、约8小时或更少、约4小时或更少、约2小时或更少、约1小时或更少、或约30分钟或更少。

75.权利要求68-74任一项所述的方法,其中离子交换树脂与至少一种活性剂的重量比为约1:1至约10:1。

76.权利要求68-74任一项所述的方法,其中离子交换树脂与至少一种活性剂的重量比为约4:1至约6:1。

77.权利要求68-74任一项所述的方法,其中离子交换树脂与至少一种活性剂的重量比为约3:1至约5:1。

78.权利要求68-77任一项所述的方法,其中形成所述基质包括将复合物与粘合剂在水性液体中混合以形成混合物。

79.权利要求68-78所述的方法,其中形成所述基质进一步包括通过喷雾粒化或在强制

通风干燥机中干燥混合物。

80.权利要求79所述的方法,其中所述喷雾粒化包括将混合物喷涂在至少一种基底上以形成混合物-基底组合物。

81.权利要求79所述的方法,其中在强制通风干燥机中干燥包括在流化床干燥机或烘箱中将混合物与至少一种基底接触以形成混合物-基底组合物。

82.权利要求80或81所述的方法,其中所述至少一种基底包括第二活性剂。

83.权利要求80或81所述的方法,其中所述至少一种基底包括药学上可接受的赋形剂。

84.权利要求83所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂选自增塑剂、着色剂、润滑剂、热润滑剂、抗氧化剂、缓冲剂、崩解剂、粘合剂、稀释剂、助流剂、抗粘附剂、增甜剂、螯合剂、香料、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、亲水性聚合物、疏水聚合物、蜡、亲脂材料、吸收增强剂、防腐剂、吸收剂、交联剂、生物粘附聚合物、造孔剂、渗透剂、多羧酸、及它们的组合。

85.权利要求83所述的药物组合物,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂包括至少一种稀释剂。

86.权利要求85所述的药物组合物,其中所述至少一种稀释剂选自乳糖、淀粉、甘露醇、山梨醇、右旋糖一水合物、微晶纤维素、磷酸氢钙二水合物、基于蔗糖的稀释剂、糖果用糖、硫酸氢钙一水合物、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物颗粒、葡萄糖粘合剂、右旋糖、肌醇、水解谷物固体、直链淀粉、粉状纤维素、碳酸钙、甘氨酸、膨润土和聚乙烯吡咯烷酮。

87.权利要求83所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物和微晶纤维素。

88.权利要求83所述的方法,其中所述药学上可接受的赋形剂包括乳糖一水合物和微晶纤维素的混合物。

89.根据权利要求80-88任一项所述的方法,其中所述混合物-基底组合物为颗粒形式。

90.根据权利要求80-89任一项所述的方法,包括将混合物-基底组合物分散在基质材料中。

91.权利要求68所述的方法,其中所述组合物在1小时后释放约10%至约45%活性剂,在2小时后释放约12.5%至约55%(重量)活性剂,在4小时后释放约25%至约65%(重量)活性剂,在6小时后释放约45%至约85%(重量)活性剂和在8小时后释放约55%至约95%(重量)活性剂,且任选在12小时后释放约75%至100%(重量)活性剂,其通过在约37℃在约900ml模拟胃液中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

92.权利要求68所述的方法,其中所述组合物在约20分钟内释放约10%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml水中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

93.权利要求68所述的方法,其中所述组合物在约45分钟内释放约20%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml水中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

94.权利要求68所述的方法,其中所述组合物在约20分钟内释放约10%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml 40%乙醇水溶液v/v中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

95.权利要求68所述的方法,其中所述组合物在约45分钟内释放约20%或更少的至少

一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml 40%乙醇水溶液v/v中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

96.权利要求68-95任一项所述的方法,其中所述至少一种活性剂为容易滥用的药物。

97.权利要求96所述的方法,其中所述容易滥用的药物包括阿片类激动剂。

98.权利要求97所述的方法,其中所述阿片类激动剂选自羟考酮、羟吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、可待因、曲马多、他喷他多、芬太尼,及它们的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物,及它们的混合物。

99.权利要求97所述的方法,其中所述阿片类激动剂为羟考酮盐酸盐、氢可酮酒石酸氢盐或氢吗啡酮盐酸盐。

100.权利要求97所述的方法,其中所述组合物进一步包括第二活性剂。

101.权利要求100所述的方法,其中所述第二活性剂为非阿片类止痛剂。

102.权利要求100所述的方法,其中所述非阿片类止痛剂选自非甾体抗炎剂和对乙酰氨基酚。

103.权利要求100所述的方法,其中所述第二活性剂为至少一种活性剂的拮抗剂。

104.权利要求103所述的方法,其中所述拮抗剂选自纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、环佐辛、左洛啡烷、丁丙诺啡,其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物、及它们的混合物。

105.权利要求96所述的方法,其中所述容易滥用的药物选自中枢神经系统(CNS)刺激剂、CNS抑制剂、镇定剂、镇静催眠药、及它们的组合。

106.权利要求105所述的方法,其中所述容易滥用的药物包括CNS刺激剂。

107.权利要求106所述的方法,其中所述CNS刺激剂选自γ-羟基丁酸盐、去氧麻黄碱,及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和混合物。

108.权利要求106所述的方法,其中所述CNS刺激剂包括哌酯或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或混合物。

109.权利要求108所述的方法,其中所述哌酯选自哌甲酯、右哌甲酯及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和混合物。

110.根据权利要求68-109任一项所述的方法,其中所述离子交换树脂包括至少一种选自以下的材料:(i)苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物,(ii)甲基丙烯酸-二乙烯基苯共聚物,和(iii)具有胺和/或铵侧基的聚苯乙烯树脂。

111.根据权利要求68-110任一项所述的方法,其中所述粘合剂选自低分子量羟丙基甲基纤维素、低分子量羟丙基纤维素、低分子量羟基乙基纤维素、聚乙二醇、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚乙烯醇和聚乙二醇的接枝共聚物、聚乙烯醇、海藻酸、藻酸钠、淀粉、预胶凝淀粉、蔗糖、瓜尔胶、其衍生物及其组合。

112.根据权利要求68-111任一项所述的方法,其中所述粘合剂包括分子量为约100Da至小于1,000,000Da的纤维素聚合物。

113.根据权利要求68-112任一项的药物组合物,其中所述粘合剂包括分子量为约100Da至小于1,000,000Da的羟丙基甲基纤维素。

114.根据权利要求68-113任一项所述的方法,其中所述基质材料选自高分子量羟丙基甲基纤维素、高分子量聚氧化乙烯、高分子量羟基乙基纤维素、高分子量羟丙基纤维素、高分子量甲基纤维素、藻酸盐、卡波普、聚甲基丙烯酸酯、蜡、巴西棕榈蜡、蜂蜡、甘油藻酸酯、

聚乙二醇化甘油酯及其组合。

115.根据权利要求68-82或89-114任一项所述的方法,进一步包括将至少一种药学上可接受的赋形剂掺入药物组合物。

116.根据权利要求68-115任一项所述的方法,进一步包括将选自至少一种胶凝剂、至少一种苦味剂和至少一种刺激剂的至少一种滥用阻碍剂掺入药物组合物。

117.权利要求116所述的方法,其中所述至少一种胶凝剂选自糖、糖衍生的醇、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐、卡拉胶、胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸铝镁、卡波姆、卡波普、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯醇、二氧化硅、凝胶多糖、红藻胶、蛋白粉末、乳清蛋白、大豆蛋白、壳聚糖、表面活性剂、乳化剂、及其药学上可接受的盐及其混合物。

118.权利要求116所述的方法,其中所述至少一种胶凝剂选自聚氧化乙烯、淀粉、黄原胶、及其混合物。

119.权利要求116所述的方法,其中所述至少一种苦味剂选自调味油、调味香料、油树脂、植物提取物、叶提取物、花提取物、果实提取物、蔗糖衍生物、氯蔗糖衍生物、硫酸奎宁、苯甲酸地那铵及其混合物。

120.权利要求116所述的方法,其中所述至少一种刺激剂选自表面活性剂、辣椒素、辣椒素类似物,及其混合物。

121.根据权利要求68-120任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在室温搅拌约2分钟的情况下在10ml水中进行溶出,并用21号针头抽吸所得溶液。

122.根据权利要求68-121任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在95℃搅拌约2分钟的情况下在10ml水中进行溶出并用21号针头抽吸所得溶液。

123.根据权利要求68-122任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在室温搅拌约2分钟的情况下在10ml盐水中进行溶出并用21号针头抽吸所得溶液。

124.根据权利要求68-123任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约10%、或少于约5%、或少于约2%,基于可注射性试验,其中将组合物在95℃搅拌约2分钟的情况下在10ml盐水中进行溶出并用21号针头抽吸所得溶液。

125.根据权利要求68-124任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约20%、或少于约15%、或少于约12%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在室温搅拌5分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

126.根据权利要求68-125任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约25%、或少于约20%、或少于约17%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在室温搅拌10分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

127.根据权利要求68-126任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约30%、或少于约25%、或少于约21%,基于以下溶剂萃取测试,其中将组合物研磨且在室温搅拌20分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

128.根据权利要求68-127任一项所述的方法,其中至少一种活性剂的回收少于约

20％、或少于约15％、或少于约12％，基于以下溶剂萃取测试，其中将组合物研磨且在95℃搅拌5分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

129.根据权利要求68-128任一项所述的方法，其中至少一种活性剂的回收少于约20％、或少于约15％、或少于约12％，基于以下溶剂萃取测试，其中将组合物研磨且在95℃搅拌20分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

130.根据权利要求68-129任一项所述的方法，其中至少一种活性剂的回收少于约25％、或少于约20％、或少于约15％，基于以下溶剂萃取测试，其中将组合物研磨且在95℃搅拌60分钟的情况下在100ml水中进行溶出。

131.权利要求68-130任一项所述的方法，其中所述组合物包括压制的片剂。

132.权利要求68-131任一项所述的方法，其中所述组合物包含在药学上可接受的胶囊中。

133.药物组合物，其包含：

基质，其包含：

包含容易滥用的药物和离子交换树脂的复合物；

粘合剂，其包括低分子量聚合物；和

包括高分子的基质材料。

134.药物组合物，其包含：

基质，其包含：

(a)颗粒，其包含：

容易滥用的药物和离子交换树脂的复合物；和

粘合剂，其包括低分子量聚合物；和

(b)基质材料，

其中所述组合物，当施用至需要的患者时，对患者提供治疗效果达至少约8小时。

135.药物组合物，其包含：

基质，其包含：

(i)颗粒，其包含：

(a)容易滥用的药物和离子交换树脂的复合物，该容易滥用的药物选自羟考酮、羟吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、可待因、曲马多、他喷他多、芬太尼、及它们的药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物、及它们的混合物，该离子交换树脂选自苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物、甲基丙烯酸-二乙烯基苯共聚物和具有胺和/或铵侧基的聚苯乙烯树脂；和

(b)粘合剂，其选自低分子量羟丙基甲基纤维素、低分子量羟丙基纤维素、低分子量羟基乙基纤维素、聚乙二醇、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚乙烯醇和聚乙二醇的接枝共聚物、聚乙烯醇、海藻酸、藻酸钠、淀粉、预胶凝淀粉、蔗糖、瓜尔胶、它们的衍生物及它们的组合；和

(ii)基质材料，其选自高分子量羟丙基甲基纤维素、高分子量聚氧化乙烯、高分子量羟基乙基纤维素、高分子量羟丙基纤维素、高分子量甲基纤维素、藻酸盐、卡波普、聚甲基丙烯酸酯、蜡、巴西棕榈蜡、蜂蜡、甘油藻酸酯和聚乙二醇化甘油酯、及其组合，

其中所述组合物，当施用至需要的患者时，对患者提供治疗效果达至少约8小时。

药物树脂化物组合物及其制备和使用方法

[0001] 本申请是基于申请日为2018年10月8日,申请号为201880078034.9(PCT/US2018/054830),发明名称为:“药物树脂化物组合物及其制备和使用方法”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及防止篡改和滥用的药物组合物。

背景技术

[0003] 药物产品可能会被滥用。试图滥用药物产品的个体可能会对其进行篡改,以提取其中所含的活性剂,并以更有效的形式施用该活性剂,以便滥用。例如,与口服给药的相同剂量的阿片类激动剂相比,经肠胃外给药时,其药效可能更强。作为非限制性的例子,篡改含有拟用于口服给药的阿片激动剂的药物产品的方法可包括,将药物产品粉碎或将其浸入溶剂中(例如,作为非限制性的例子,乙醇),以提取阿片激动剂并以更有效的形式(例如,作为非限制性的例子,鼻腔或肠外给药的形式)施用。

[0004] 以前曾试图减少与含有阿片类镇痛剂的药物产品有关的滥用可能性。例如,美国Sanofi-Winthrop以商品名TALWIN®NX销售的市售片剂含有相当于50毫克mg的喷他佐辛盐酸盐和相当于0.5mg碱的盐酸纳洛酮的组合。口服时,这种组合中存在的纳洛酮的量具低活性,对喷他佐辛的药理作用干扰很小。然而,当肠胃外给药时,这种量的纳洛酮对麻醉性镇痛剂如喷他佐辛有拮抗作用。因此,加入纳洛酮可以防止滥用喷他佐辛的形式,而当口服剂型溶解和注射时,可能会出现滥用喷他佐辛的现象(即肠外胃滥用)。作为类似方法的其他例子,德国有一种包含盐酸替利定半水合物和盐酸纳洛酮二水合物的固定组合疗法(以商品名VALORON®N销售,Goedecke),且新西兰有一种丁丙诺啡和纳洛酮的固定组合(商品名为TEMGESIC®NX,Reckitt&

[0005] Colman)。

[0006] 然而,本领域仍然需要含有易被滥用的药物的药用组合物,这种组合物可抗肠胃外和鼻腔滥用。此外,在阿片类镇痛剂的情况下,仍然需要不完全依赖含有拮抗剂来阻止肠外和鼻腔滥用的抗篡改制剂。

发明内容

[0007] 在至少一个实施方案中,本发明提供抗篡改包含至少一种活性剂的药物组合物。

[0008] 在至少一个实施方案中,本发明提供包含至少一种活性剂的药物组合物,其相比其它药物组合物不易于肠胃外滥用。

[0009] 在至少一个实施方案中,本发明提供包含至少一种活性剂的药物组合物,其相比其它药物组合物不易于鼻内滥用。

[0010] 在至少一个实施方案中,本发明提供包含至少一种活性剂的药物组合物,其相比其它药物组合物不易于转换(diversion)。

[0011] 在至少一个实施方案中,本发明提供治疗人患者的疾病或病症的方法,其通过向需要的患者给药本文所公开的药物组合物。

[0012] 在至少一个实施方案中,本发明提供治疗人患者疼痛的方法,其通过向需要的人患者给药包含至少一种阿片类止痛剂的药物组合物,同时减少其滥用的可能性。

[0013] 在至少一个实施方案中,本发明提供制备如本文所公开的包含至少一种活性剂的药物组合物的方法。

[0014] 在至少一个实施方案中,本发明提供药物(例如,阿片类止痛剂)在制备用于治疗疾病状态(例如,疼痛)的如本文所公开的抗篡改药物组合物中的用途。

[0015] 在至少一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含含有至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物、粘合剂和基质材料的混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0016] 在至少一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含(i)至少一种活性剂和离子交换树脂的混合物,(ii)粘合剂,和(iii)基质材料的混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0017] 在至少一个实施方案中,本发明涉及治疗疾病或病症,例如,作为非限制性实例,疼痛或注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)的方法,包括向需要的患者施用药物组合物,其包含至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物、粘合剂和基质材料的混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0018] 在至少一个实施方案中,本发明提供治疗疾病或病症,例如,作为非限制性实例,疼痛或注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)的方法,包括向需要的患者施用药物组合物,其包含含有(i)至少一种活性剂和离子交换树脂的混合物、(ii)粘合剂和(iii)基质材料的混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0019] 在至少一个实施方案中,本发明涉及阻止容易滥用的药物的滥用的方法,包括向需要的患者施用药物组合物,其包含含有至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物、粘合剂和基质材料的混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0020] 在至少一个实施方案中,本发明涉及阻止容易滥用的药物的滥用的方法,包括向需要的患者施用药物组合物,其包含含有(i)至少一种活性剂和离子交换树脂的混合物,(ii)粘合剂,和(iii)基质材料的混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0021] 在至少一个实施方案中,本发明涉及制备药物组合物的方法,包括形成至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物,将该复合物与粘合剂合并,且形成包含该复合物、粘合剂和基质材料的基质,且将该复合物掺入药物组合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0022] 在至少一个实施方案中,本发明涉及制备药物组合物的方法,包括形成包含(i)至少一种活性剂和离子交换树脂的混合物、(ii)粘合剂和(iii)基质材料的混合物且将该复合物掺入药物组合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至

少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0023] 定义

[0024] 在描述本公开的过程中,以下术语将按下文所示使用。如本文所用,单数形式"一"、"一个"和"该"包括复数的引用,除非上下文明确表示相反。因此,例如,提及"一种活性剂"包括单一的活性剂以及两种或更多不同的活性剂的混合物,而提及"一种树脂"包括单一的树脂以及两种或更多不同的树脂的混合物等。

[0025] 如本文所用,术语"约"与被测量量有关,指的是该被测量量的正常变化,如本领域技术人员在进行测量并以与测量目标和测量设备的精度相称的谨慎程度进行测量时所期望的那样。在某些实施方案中,术语"约"包括所述数值±10%,如"约10"包括9至11。

[0026] 与测量量有关的术语"至少约"指的是测量量的正常变化,如本领域技术人员在进行测量并以与测量目标和测量设备的精度相称的谨慎程度进行测量时所期望的那样,以及任何高于此值的量。在某些实施方案中,术语"至少约"包括所述的数字减去10%和任何高于该数字的数量,这样,"至少约10"将包括9和高于9的任何数量。该术语也可以表示为"约10或更多"。同样,术语"小于约"通常包括所述的数字加10%和任何较低的数量,如"小于约10"将包括11和小于11的任何数量。这个术语也可以表示为"约10或更少"。

[0027] 如本文所用,术语"活性剂"、"活性成分"、"药物试剂"和"药物"是指旨在对需要的病人产生治疗、预防或其他预期效果的任何材料,无论是否经政府机构批准用于此目的。这些与特定试剂有关的术语包括该试剂的所有药物活性形式,包括该试剂的游离碱形式,以及所有药学上可接受的盐类、络合物、立体异构体、晶体形式、共晶体、醚类、酯类、水合物、溶剂合物及其混合物,其中该形式具有药用活性。

[0028] 就至少一种活性剂和离子交换材料而言,术语"混合剂"是指这两种材料至少部分地以物理混合物的形式分散在彼此内部而不发生化学相互作用。

[0029] 关于至少一种活性剂和离子交换材料的术语"复合物"是指其中至少一种活性剂和离子交换材料化学相互作用的材料或混合物,作为非限制性实例,例如通过共价结合、离子结合、范德华力在两种材料之间形成化学键。在某些实施方案中,混合物的25%或更多、50%或更多、75%或更多、85%或更多或95%或更多包含至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物。

[0030] 如本文所用,术语"治疗有效"是指在患者中产生期望的治疗结果所需的药物量或药物施用速率。

[0031] 如本文所用,术语"预防有效"是指产生期望的预防结果所需的药物量或药物施用速率。

[0032] 如本文所用,术语"立体异构体"是单个分子的所有异构体的总称,其仅在其原子在空间中的取向不同。它包括具有一个或多个彼此不镜像的手性中心的化合物的对映异构体和异构体(非对映异构体)。

[0033] 术语"对映异构体"或"对映异构体的"是指在其镜像上不可重叠并且因此具有光学活性的分子,其中对映异构体将偏振光的平面沿一个方向旋转一定程度,并且其镜像旋转偏振光平面相同程度但方向相反。

[0034] 术语"手性中心"是指连接有四个不同基团的碳原子。

[0035] 术语"外消旋"是指对映体混合物。

[0036] 术语“拆分”是指分子的两种对映体形式之一的分离、浓缩或减少。

[0037] 术语“患者”是指表现出需要治疗的特定一种或多种症状的临床表现的受试者,尤其是人类,其对该病进行预防性或预防性治疗,或被诊断为患有待治疗的疾病。术语“受试者”包括术语“患者”的定义,并且不排除在所有方面或就特定病症而言完全正常的个体。

[0038] 出于本公开的目的,“药学上可接受的盐”包括但不限于无机酸盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐,例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等;磺酸盐,例如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,例如精氨酸盐、天冬酰胺盐、谷氨酸盐等;金属盐,例如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属,例如钙盐、镁盐等;和有机胺盐,例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N,N’-二苄基乙二胺盐等。

[0039] 如本文所用,术语“ppm”是指“百万分率”。

[0040] 术语“层状的”是指完全或部分地涂覆在基底上。

[0041] 术语“生物利用度”是指药物(例如羟考酮)从单位剂型/药物组合物中吸收的相关程度。生物利用度也指AUC(即血浆浓度/时间曲线下的面积)。

[0042] 术语“C_{rnax}”表示在给药间隔期间获得的最大血浆浓度。

[0043] 术语“T_{max}”表示达到最大血浆浓度(C_{max})的时间。

[0044] 术语“患者群体”、“受试者群体”和“健康受试者群体”是指至少两个患者、受试者或健康受试者;至少六个患者、受试者或健康受试者;或至少十二个患者、受试者或健康受试者的平均药代动力学参数。

[0045] 术语“基底”是指物质或材料层。在至少一个实施方案中,术语“基底”是指惰性芯。在至少一个实施方案中,术语“基底”是指颗粒或粒子,包括但不限于包含与所述至少一种活性剂不同或相同的活性剂的颗粒或粒子。

[0046] 出于本公开的目的,本文公开的制剂可以是与剂量成比例的。在剂量比例制剂中,药代动力学参数(例如,AUC和C_{max})和/或体外释放从一种剂量强度线性增加至另一种剂量强度。因此,可以从不同剂量的相同制剂的参数推断出特定剂量的药代动力学和体外参数。

[0047] 如本文所述,术语“高分子量”是指近似分子量为至少1,000,000Da。近似分子量是基于得到化合物的流变性质的流变学方法。例如,当聚氧化乙烯的2%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.1,以10rpm,在25℃测量)显示粘度范围为400至800mPa·s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为1,000,000Da。当聚氧化乙烯的2%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.3,以10rpm,在25℃测量)显示粘度范围为2000至4000mPa s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为2,000,000Da。当聚氧化乙烯的1%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.2,以2rpm,在25℃测量)显示粘度范围为1650至5500mPa s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为4,000,000Da。当聚氧化乙烯的1%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.2,以2rpm,在25℃测量)显示粘度范围为5500至7500mPa s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为5,000,000Da。当所述聚氧化乙烯的1%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.2,以2rpm,在25℃测量)显示粘度范围为7500至10,000mPa s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为7,000,000Da。当聚氧化乙烯的1%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.2,以2rpm,在25℃测量)显示粘度范围为10,000至15,000mPa s(cP)时,聚氧化

乙烯具有的近似分子量为8,000,000Da。上述相同的流变学方法或本领域技术人员已知的其它流变学方法可用于确定其它化合物的分子量,包括,但不限于,高分子量羟丙基甲基纤维素、高分子量羟丙基纤维素和高分子量乙基纤维素。

[0048] 术语“低分子量”是指,基于上述流变学方法,具有的近似分子量少于1,000,000Da。例如,当聚氧化乙烯的5%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVT,转轴No.1,以50rpm,在25℃测量)显示粘度范围为30至50mPa s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为100,000Da。当聚氧化乙烯的5%(重量)水溶液(通过Brookfield粘度计模型RVF,转轴No.2,以2rpm,在25℃测量)显示粘度范围为8800至17,600mPa s(cP)时,聚氧化乙烯具有的近似分子量为900,000Da。上述相同的流变学方法或本领域技术人员已知的其它流变学方法可用于确定其它化合物的分子量,包括,但不限于,低分子量羟丙基甲基纤维素、低分子量羟丙基纤维素和低分子量乙基纤维素。

附图简述

[0050] 图1是根据本公开的示例性实施方案的示例性药物组合物的图示,其包含在不存在水性介质的情况下形成的至少一种活性剂和离子交换材料的混合物。

[0051] 图2是根据本公开的示例性实施方案的药物组合物的图示,其包含在水性介质存在下形成的至少一种活性剂和离子交换材料的复合物。

[0052] 图3是根据本公开的示例性实施方案的用于制备药物组合物的示例性方法的流程图,所述药物组合物包含至少一种活性剂和离子交换材料的复合物。

[0053] 图4是根据本公开的示例性实施方案的用于制备药物组合物的示例性方法的流程图,所述药物组合物包含至少一种活性剂和离子交换材料的复合物。

[0054] 图5是显示根据本公开的示例性实施方案的包含至少一种活性剂和离子交换材料的复合物的示例性药物组合物的溶出曲线的图。

发明详述

[0056] 药物制剂可能是滥用的对象。作为用于滥用药物制剂的方法的一个实例,将固体剂型的药物组合物压碎以释放其中所含的活性剂并对其进行施用,例如以更有效的形式通过肠胃外施用或鼻腔施用(通过粘膜表面吸收)。作为另一个实例,将药物组合物溶解(例如,溶解在水性或非水性溶剂中)以制备活性剂溶液,该溶液可以容易地吸入注射器中用于肠胃外给药。

[0057] 控释剂型在急性和慢性疾病的治疗中都起作用(例如,用阿片类镇痛药进行疼痛治疗)。因此,当按处方口服给药时,易于滥用的药物的抗篡改药物组合物可以保持控释特性。

[0058] 在至少一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含至少一种活性剂、离子交换材料、粘合剂和基质材料,其当按规定口服给药时提供至少一种活性剂的控制释放,但当置于不模拟胃液的介质,例如,水性介质(例如,水)或醇、混合醇、或混合醇/水介质中时显示至少一种活性剂的降低的溶出。在该至少一种实施方案中,该至少一种活性剂和离子交换材料形成复合物使得复合物在暴露于不同介质后以不同速率释放至少一种活性剂。在另一个这样的至少一种实施方案中,该药物组合物包括至少一种活性剂和离子交换材料的混

合物,使得当药物组合物置于不模拟胃液的介质中时至少一种活性剂和离子交换材料形成该复合物。在具体实施方案中,本发明的组合物显示在高于约4.5,高于约5.5或高于约6.5的pH至少一种活性剂的降低的溶出。

[0059] 本发明因此提供药物组合物,其包含至少一种活性剂和离子交换材料的复合物或混合物,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。在某些实施方案中,所述组合物在1小时后释放约10%至约45%活性剂,在2小时后释放约12.5%至约55%(重量)活性剂,在4小时后释放约25%至约65%(重量)活性剂,在6小时后释放约45%至约85%(重量)活性剂和在8小时后释放约55%至约95%(重量)活性剂,且任选在12小时后释放约75%至100%(重量)活性剂,其通过在约37℃在约900ml模拟胃液中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

[0060] 在其它实施方案中,所述药物组合物显示以下的一种或多种:(i)在1小时释放少于10%活性剂,(ii)在2小时释放少于20%活性剂,(iii)在4小时释放少于25%活性剂,(iv)在6小时释放少于30%活性剂,(v)在8小时释放少于40%活性剂和(vi)在12小时释放少于50%活性剂,其通过在约37℃在约900ml模拟胃液中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

[0061] 当置于水性介质中时,然而,本文公开的药物组合物可显示至少一种活性剂的降低的溶出。例如,根据至少一种实施方案,本文公开的药物组合物可在约20分钟内释放约20%或更少、或约15%或更少、或约10%或更少、或约5%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml水中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。在至少一个实施方案中,所述组合物可在约45分钟内释放约30%或更少、或约20%或更少、或约15%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml水中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。在至少一个实施方案中,所述组合物在约20分钟内释放约20%或更少、或约15%或更少、或约10%或更少、或约5%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml 40%乙醇水溶液v/v中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。在至少一个实施方案中,所述组合物在约45分钟内释放约30%或更少、或约20%或更少、或约15%或更少、或约10%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml 40%乙醇水溶液v/v中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

[0062] 类似的,当置于醇或混合水性/醇介质中时本文公开的药物组合物可显示至少一种活性剂的降低的溶出。例如,本文公开的药物组合物可在约20分钟内释放约20%或更少、约10%或更少、或约5%或更少的至少一种活性剂,其通过在约37℃在约900ml约40%醇的水溶液(v/v)中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。在某些实施方案中,所述组合物可在约45分钟内释放约30%或更少、约20%或更少、或约10%或更少的活性剂,其通过在约37℃在约900ml约40%醇的水溶液(v/v)中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。醇的非限制性实例为乙醇。

[0063] 当将其置于水性介质中时,至少一种活性剂在本文公开的药物组合物中的这种降低的溶解可以“可注射性”来测量。出于本公开的目的,“可注射性”是指通过棉球或其他过滤材料从药物组合物和溶剂的混合物可以提取到特定规格(例如,21G,23G,25G,27G,28G,29G,30G,31G等)的注射器中的至少一种活性剂的量,相对于最初存在于药物组合物中的至少一种活性剂的总量。可用作溶剂以测试可注射性的水性介质的非限制性实例包括例如

40％乙醇水溶液、盐水、自来水和醋，例如。例如，药物组合物可以是完整的、粉碎或研磨的和溶解在少量溶剂中(例如，1ml，5ml或10ml)。溶出可以在搅拌(例如，剧烈摇动、超声等)或不搅拌的情况下，在特定的时间段(例如，1分钟、5分钟或10分钟)内进行。溶剂可以是室温或沸腾的，例如。在至少一个实施方案中，从本文公开的药物组合物和水溶剂的混合物中提取到注射器中的至少一种活性剂的百分比可以是相对于药物组合物中的至少一种活性剂的总量而言，约30％或更少。在至少一个实施方案中，例如，提取的百分比可为约29％或更少、约28％或更少、约27％或更少、约26％或更少、约25％或更少、约24％或更少、约23％或更少、约22％或更少、约21％或更少、约20％或更少、约19％或更少、约18％或更少、约17％或更少、约16％或更少、约15％或更少、约14％或更少、约13％或更少、约12％或更少、约11％或更少、约10％或更少、约9％或更少、约8％或更少、约7％或更少、约6％或更少、约5％或更少、约4％或更少、约3％或更少、约2％或更少、或约1％或更少。

[0064] 离子交换材料

[0065] 适用于本文公开的药物组合物的离子交换材料选自药学上可接受的离子交换材料，其能够与至少一种活性剂在溶液中或原位缔合或化学相互作用以形成复合物，例如树脂化物(resinate)，且当复合物暴露于释放介质时释放至少一种活性剂。药学上可接受的离子交换材料包括以下任何离子交换材料，其对动物如人类无毒，基本上不干扰与离子交换材料缔合的活性剂的药物作用，包含药理学惰性基质(所述惰性基质含有离子性或在一定的pH条件下可电离的官能团)，具有的水分含量在0％至离子交换材料的保水量之间，且微溶于水或不溶于水。在至少一个实施方案中，离子交换材料，例如树脂，可以是大孔或凝胶型树脂。一般来说，适合用于离子交换色谱或用于去离子化水等应用的离子交换材料，例如树脂，是本文公开的药物组合物中适合的离子交换材料。离子交换材料(包括树脂)的实例，描述于Chromatography.(E.Heftmarm，编辑)，Van Nostrand Reinhold Company，New York(1975)中的"Principles of Ion Exchange"(pp.312-343)和"Techniques and Applications of ion-Exchange Chromatography"(pp.344-361)；Kitagawa，U.S.Pat.No.

[0066] 6，218，440；Barby，U.S.Pat.No.4，522，953；Dowex：Ion Exchange Resins.Fundamentals of Ion Exchange(2000)；和Hughes，Ion Exchange Resins；Unique Solutions to Formulation Problems，Pharmaceutical Technology：Excipients and Solid Dosage Forms，20-25页(June 2004)。除了树脂的离子交换材料的实例描述于Hollenbeck，美国专利公开号2005/0013792。也可使用其它离子交换材料，如交联羧甲基纤维素钠和卡波姆，如以商标名CARBOPOL®(Noveon Inc.，Cleveland，Ohio)销售的那些。除了树脂的离子交换材料的其它实例公开于Hollenbeck，美国专利公开号2005/0013792。

[0067] 离子交换材料或树脂可以是离子形式、盐形式或部分盐形式，并且可以是阳离子或阴离子的。通常情况下，阳离子的离子交换材料与带正电的活性剂一起使用，阴离子的离子交换材料与带负电的活性剂一起使用。阴离子交换树脂的非限制性实例包括但不限于具有季胺官能团的苯乙烯型强碱性阴离子交换树脂；具有伯、仲或叔胺官能团的苯乙烯型弱碱性阴离子交换树脂；具有季胺官能团的丙烯酸或甲基丙烯酸强碱性阴离子交换树脂；具有伯、仲或叔胺官能团的丙烯酸或甲基丙烯酸弱碱性阴离子交换树脂；和具有伯、仲或叔胺官能团的烯丙酸和乙烯型弱碱性阴离子交换树脂的至少一种。

[0068] 阳离子交换树脂的实例包括,但不限于,具有磺酸或膦酸官能团的苯乙烯型强酸性阳离子交换树脂;具有羧酸或酚酸官能团的苯乙烯型弱酸性阳离子交换树脂;和具有羧酸或酚酸官能团的丙烯基酸或甲基丙烯酸弱酸性阳离子交换树脂的至少一种。

[0069] 根据至少一种实施方案,离子交换树脂可包括苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物。在某些实施方案中,合适的离子交换树脂可为Dow以商品名AMBERLITE™IRP69销售的药物级阳离子交换树脂。适合本文公开的药物组合物的药学上可接受的离子交换材料的其它非限制性实例包括Dow以商品名AMBERLITE™IRP476、AMBERLITE™IRP64和AMBERLITE™IRP88销售的那些。

[0070] 在至少一个实施方案中,所述离子交换材料可包括甲基丙烯酸与二乙烯基苯的共聚物的部分钾盐,例如,例如,聚克立林钾。聚克立林钾的非限制性实例包括Purolite以商品名C115KMR销售的产品。适合本文公开的药物组合物的药学上可接受的离子交换材料的其它非限制性实例包括Purolite以商品名A430MR、C100CaMR、C100MRNS、C108DR和C115HMR销售的那些。

[0071] 在本文公开的至少一个实施方案中,离子交换材料选自polacrilex树脂、聚克立林盐、聚苯乙烯磺酸钠、考来烯胺树脂、及其混合物。

[0072] 在本文公开的至少一个实施方案中,离子交换材料选自(i)苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物,(ii)甲基丙烯酸-二乙烯基苯共聚物,和(iii)具有胺和/或铵侧基的聚苯乙烯树脂。

[0073] 至少一种活性剂

[0074] 本文公开的药物组合物中的至少一种活性剂可选自,但不限于,血管紧张素-转化酶(ACE)抑制剂、腺垂体激素(adenohypophoseal hormoes)、肾上腺素能神经元阻滞剂、肾上腺皮质类固醇、肾上腺皮质类固醇的生物合成抑制剂、α-肾上腺素能兴奋剂、α-肾上腺素能拮抗剂、选择性α-2-肾上腺素能兴奋剂、止痛剂、解热剂和消炎剂、雄激素、局部和全身麻醉剂、抗成瘾剂、抗雄激素、抗心律失常剂、止喘剂、抗胆碱能药、抗胆碱酯酶剂、抗凝剂、抗糖尿病药、止泻剂、止尿剂、止吐剂、促动力活性剂(pro-kineticagents)、抗癫痫药、抗雌激素、抗真菌药、抗高血压药、抗菌药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、抗肿瘤药、抗寄生虫药、抗帕金森药、抗血小板剂、抗孕激素、抗精神分裂症剂(anti-schizophreniaagents)、抗甲状腺药、镇咳药、抗病毒药、非典型抗抑郁药、氮杂螺癸烷二酮(azaspirodecanediones)、巴比妥酸盐、苯并二氮杂类物质、苯并噻二唑(benzothiadiazides)、β-肾上腺素能兴奋剂、β-肾上腺素能拮抗剂、选择性β-1-肾上腺素能拮抗剂、选择性β-2-肾上腺素能兴奋剂、胆盐、影响体液量和成分的物质、丁酰苯、影响钙化的药剂、钙通道阻断剂、心血管药物、儿茶酚胺和拟交感神经药、胆碱能兴奋剂、胆碱酯酶重活化剂、中枢神经系统(CNS)抑制剂,刺激剂如CNS刺激剂,避孕药剂、皮肤病药物、二苯丁基哌啶、利尿剂、麦角生物碱、雌激素、神经节阻断剂、神经节兴奋剂、乙内酰脲、用以控制胃酸和治疗消化道溃疡的药物、补血药、组胺、抗组胺药、激素、5-羟色胺拮抗剂、治疗高脂蛋白血症的药物、催眠剂、镇静剂、免疫抑制剂、轻泻药、甲基黄嘌呤、单胺氧化酶抑制剂、神经肌肉阻断剂、有机硝酸盐、阿片样物质激动剂、阿片样物质拮抗剂、胰酶、酚噻嗪、孕激素、前列腺素、治疗精神失常的药物、精神治疗剂(psychotropics)、类视色素(retinoids)、镇静催眠药、钠通道阻断剂、治疗痉挛和急性肌肉抽搐的药物、琥珀酰亚胺、睾丸酮、硫代黄嘌呤类(thioxanthines)、溶栓剂、甲状腺剂、三

环类抗抑郁药、有机化合物的管状运输的抑制剂、镇定剂、影响子宫动力的药物、血管舒张药、维生素及它们的混合物。

[0075] 在至少一个实施方案中,所述至少一种活性剂为容易滥用的药物,例如,例如,阿片类止痛剂如阿片类激动剂。阿片类激动剂的非限制性实例包括阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、二氢脱氧吗啡、右吗拉胺(dextromoramide)、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡(diamorphone)、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙多、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷(levophenacylmorphan)、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、纳洛芬、去甲吗啡、诺匹哌酮、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌腈米特(piritramide)、普罗庚嗪、二甲哌替啶、异丙哌替啶(properidine)、丙吡兰、丙氧芬(propoxyphene)、舒芬太尼、替利定、曲马多、其药学上可接受盐及它们的混合物。

[0076] 在某些实施方案中,所述阿片类激动剂可选自可待因、芬太尼、氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、二氢可待因、二氢吗啡、曲马多、羟吗啡酮,其药学上可接受的盐,及其混合物。

[0077] 在不同实施方案中,所述阿片类激动剂可选自羟考酮、羟吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、可待因、曲马多、他喷他多、芬太尼中的至少一种,其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物或其混合物。作为非限制性实例,阿片类激动剂的药学上可接受的盐包括羟考酮盐酸盐、氢可酮酒石酸氢盐和氢吗啡酮盐酸盐。

[0078] 在至少一个实施方案中,所述至少一种活性剂包括阿片类激动剂如羟考酮或其药学上可接受的盐,其存在的量为,例如,约2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、或30mg。在至少一个实施方案中,所述至少一种活性剂包括氢可酮酒石酸氢盐,其存在的量为,例如,2.5mg、5mg、7.5mg、10mg和15mg。

[0079] 在至少一个实施方案中,所述至少一种活性剂为考酮盐酸盐,且羟考酮盐酸盐具有的14-羟基可待因酮水平为少于约25ppm、少于约15ppm、少于5约10ppm、少于约5ppm、少于约2ppm、少于约1ppm、少于约0.5ppm或少于约0.25ppm。WO 2005/097801 A1,美国专利7,129,248B2和US 2006/0173029A1,其都通过引用并入本文,描述了一种制备具有低水平的14-羟基可待因酮的羟考酮盐酸盐的方法。

[0080] 在至少一个实施方案中,所述容易滥用的药物可选自至少一种中枢神经系统(CNS)刺激剂。CNS刺激剂的非限制性实例包括哌酯类(phenidates)、CNS抑制剂、镇定剂、镇静催眠药、苯并二氮杂卓类、巴比妥酸盐、其药学上可接受的盐、及其组合。在至少一个实施方案中,所述至少一种活性剂可包括CNS刺激剂或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或其混合物。在至少一个实施方案中,所述CNS刺激剂包括例如,γ-羟基丁酸盐、去氧麻黄碱、哌甲酯,及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物和混合物。

[0081] 在至少一个实施方案中,所述CNS刺激剂包括哌酯,例如,例如,哌甲酯或右哌甲酯,及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物和混合物。

[0082] 用作本文公开的药物组合物的活性剂的苯并二氮杂卓类的非限制性实例包括阿普唑仑、溴西泮、氯氮卓、氯卓酸钾、地西泮、艾司唑仑、氟西泮、哈拉西泮、凯他唑仑、劳拉西

泮、硝西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、替马西泮、三唑仑,及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物和混合物。

[0083] 用作本文公开的药物组合物的活性剂的巴比妥酸盐的的非限制性实例包括异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、布他比妥、美索比妥、甲基苯巴比妥、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥,以及药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物及其混合物。

[0084] 在至少一个实施方案中,本文公开的药物组合物包括第二活性剂,如非阿片类止痛剂。非阿片类镇痛剂的非限制性实例包括对乙酰氨基酚且非甾体抗炎剂包括,但不限于,阿司匹林、塞来昔布、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯恶洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普嗪、普拉洛芬、莫拉洛芬、三氧洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬、氨基洛芬(aminoprofen)、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氯茚酸、奥西平酸(oxpinac)、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟灭酸、托芬那酸、二氟尼柳、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、依索昔康、其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物及其混合物。在至少一个实施方案中,所述第二活性剂包括颗粒形式的对乙酰氨基酚。适合用于本文公开的药物组合物的对乙酰氨基酚颗粒的非限制性实例为Granules India以商品名COMPRESSO PAP 90CPF吸收销售的那些。

[0085] 或者,第二活性剂可为活性剂的拮抗剂,例如,例如,纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、环佐辛(cyclazacine)、左洛啡烷、丁丙诺啡,其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物,及其混合物。在至少一个实施方案中,所述拮抗剂可为阿片类拮抗剂,其非限制性实例包括阿米苯唑、纳曲酮、甲基纳曲酮、纳洛酮、纳布啡、烯丙吗啡、二烟酸烯丙吗啡(nalorphine dinicotinate)、纳美芬、辅酶、左洛啡烷、环唑新、,其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物及其混合物(例如,纳曲酮盐酸盐,纳洛酮盐酸盐,等)。在至少一个实施方案中,所述拮抗剂可以与至少一种活性剂和离子交换材料组合,使得除了至少一种活性剂和离子交换材料的复合物之外,所述拮抗剂与离子交换材料形成复合物。。

[0086] 在具有(1)至少一种与离子交换材料混合或复合的活性剂和(2)第二活性剂的药物组合物(例如,例如,其中包含至少一种活性剂的混合物或复合物与包含第二活性剂的基底混合或涂覆在包含第二活性剂的基底上的药物组合物)中,第一活性剂可为阿片类激动剂且第二活性剂可为非阿片类止痛剂。在至少一种这样的实施方案中,非阿片类止痛剂选自,例如,对乙酰氨基酚和非甾体抗炎剂(例如,本文所述的对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林或双氯芬酸)且阿片类激动剂选自,例如,羟考酮、氢可酮或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物(如羟考酮盐酸盐或氢可酮酒石酸氢盐)。

[0087] 粘合剂

[0088] 本文公开的药物组合物中的至少一种粘合剂可选自,但不限于,纤维素聚合物如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素或羟基乙基纤维素。粘合剂可为,例如,低分子量羟丙基甲基纤维素、低分子量羟丙基纤维素,或低分子量羟基乙基纤维素。其它粘合剂包括,但不限于,聚乙二醇、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚乙烯醇和聚乙二醇的接枝共聚物、聚乙烯醇、海藻酸、藻酸钠、淀粉、预胶凝淀粉、蔗糖、瓜尔胶、其盐、其衍生物及其组合。在某些实施方案中,所述药物组合物包括包括包含至少一种活性剂和离子交换树脂的复合物、粘合剂(例如,低分子量羟丙基甲基纤维素)和至少一种药学上可接受的赋形剂(例如,乳糖一水合

物和微晶纤维素的混合物)的颗粒,其中所述颗粒分散在基质材料(例如,高分子量羟丙基甲基纤维素)中。根据各种实施方案,粘合剂(例如,羟丙基甲基纤维素)可具有的分子量为约100Da至小于1,000,000Da、或约1、000Da至约750、000Da、或约5、000Da至约500、000Da、或约10、000Da至约100、000Da、或约12、000Da至约50、0000、或约16、000Da至约20、000Da、或约12、000Da、或约14、000Da、或约16、000Da、或约20、000Da、或约25,000Da。

[0089] 其它粘合剂材料包括,但不限于,天然或合成的蜡,脂肪醇(例如,月桂基,肉豆蔻基,硬脂基,鲸蜡基或鲸蜡硬脂醇),脂肪酸(包括,但不限于,脂肪酸酯和脂肪酸甘油酯,例如,单、二和三甘油酯)、氢化脂肪、烃、硬脂酸、具有烃主链的疏水和亲水性材料、阿拉伯胶、黄蓍胶、蔗糖、明胶、葡萄糖、纤维素材料(例如,低分子量羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羧基甲基纤维素钠(例如,Tylose™))、硅酸铝镁、多糖酸、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮(聚乙烯吡咯酮)、聚甲基丙烯酸酯和预胶凝淀粉(如National™1511和淀粉1500)及其组合。合适的蜡包括,例如,蜂蜡、glycowax、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡和其它蜡状物质。“蜡状”物质定义为通常在室温为固体且熔点为约30℃至约100℃的任何材料。根据本公开的药物组合物可包含一种或多种粘合剂和/或胶粘剂,且范围为制剂总重量的约0.5%至约25%,或约0.75%至约15%,或约1%至约10%。在药物组合物的某些实施方案中,低分子量羟丙基甲基纤维素用作粘合剂。粘合剂(例如,低分子量羟丙基甲基纤维素)的存在范围可为制剂总重量的约0.5%至约10%、或约1%至约8%、或约2%至约4%。

[0090] 可以使用的粘合剂的其他例子包括,但不限于,可消化的,长链(C_8-C_{50},特别是C_{12}-C_{40}),取代或未取代的烃,如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、矿物油和植物油、天然和合成蜡和聚亚烷基二醇。在某些实施方案中,可以包括具有约25℃至约90℃范围的熔点的烃。在长链烃类粘合剂材料中,根据某些实施方案,脂肪(脂族)醇可以掺入到该混合物中。在其他实施方案中,所述混合物或药物组合物可含有至多80%(重量)的至少一种可消化的长链烃。

[0091] 药学上可接受的赋形剂

[0092] 根据本公开的药物组合物可进一步包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。可能的药学上可接受的赋形剂的实例描述于Pharmaceutical Excipients,American Pharmaceutical Association,8th,Ed.(2017),其通过引用在此掺入。合适的赋形剂包括,但不限于,增塑剂、着色剂、润滑剂、热润滑剂、抗氧化剂、缓冲剂、崩解剂或成粒剂、粘合剂、稀释剂、助流剂、抗粘附剂、增甜剂、螯合剂、成粒剂、增量剂、香料、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、亲水性聚合物、疏水聚合物、蜡、亲脂材料、吸收增强剂、防腐剂、吸收剂、交联剂、生物粘附聚合物、造孔剂、渗透剂、多羧酸或其组合。

[0093] 合适的崩解剂的实例包括,但不限于,羟乙酸淀粉钠、粘土(如硅酸镁铝™HV)、纤维素(如纯化纤维素、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠和羧基甲基纤维素)、交联羧基甲基纤维素钠、淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯聚吡咯烷酮)、藻酸盐、玉米淀粉、预胶化玉米淀粉(如National™1551和National™1550)、胶(如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、果胶和黄蓍胶)及其混合物。可以在制备药物组合物期间在任何适当的步骤添加崩解剂,如在粒化之前或在压缩或封装之前的润滑步骤期间。如本文所述的药物组合物可包括一种或多种崩解剂,其范围为制剂总重量的约约0.5%至约30%,或约1%至约10%,或约2%至约6%。

[0094] 合适的增量剂包括,但不限于,淀粉(例如,玉米淀粉)、微晶纤维素、乳糖(例如,乳糖一水合物)、蔗糖、右旋糖、甘露醇、磷酸钙和磷酸二钙.

[0095] 根据某些实施方案,药物组合物可包含增塑剂。增塑剂可能会与疏水材料相互作用,从而导致混合物与不使用增塑剂的混合物相比,在相同条件下进行测量时具有较低的粘度。某些增塑剂可能会降低疏水材料的玻璃化转变温度(Tg)。合适的增塑剂包括,但不限于,低分子量聚合物、寡聚物、共聚物、油、小有机分子、具有脂族羟基的低分子量多元醇、酯型增塑剂、乙二醇醚、聚(丙二醇)、多嵌段聚合物、单嵌段聚合物、低分子量聚(乙二醇)、柠檬酸酯酯型增塑剂、三乙酸甘油酯、丙二醇和甘油。该增塑剂可包括乙二醇、1,2-丁二醇、2,3-丁二醇、苯乙二醇、二甘醇、三甘醇、四甘醇和其它聚(乙二醇)化合物、单丙二醇单异丙醚、丙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚、二乙二醇单乙醚、乳酸山梨酯、乳酸乙酯、乳酸丁酯、乙醇酸乙酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸乙酰基三丁基酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、柠檬酸三丁酯和乙醇酸烯丙基酯。在某些实施方案中,所述增塑剂的量可为约5%或更少、或约4%或更少、或约2%或更少、或0%(即,无增塑剂),相对于组合物的总重量。

[0096] 在至少一个实施方案中,所述药物组合物包含助流剂。助流剂为改善可压缩粉末如片剂成分或颗粒的流动特征的赋形剂。合适的助流剂包括,但不限于,二氧化硅、胶体二氧化硅等。

[0097] 用于本文所述药物组合物的合适的稀释剂包括,但不限于,乳糖(例如,乳糖(无水)、乳糖(喷雾干燥)、乳糖一水合物)、淀粉(例如,直接可压缩淀粉)、甘露醇、山梨醇、右旋糖一水合物、微晶纤维素、磷酸氢钙二水合物、蔗糖基稀释剂、糖果用糖、硫酸氢钙一水合物、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物颗粒、葡萄糖粘合剂(例如,Emdex™)、右旋糖(例如,Cerelose™)、肌醇、水解谷物固体如Maltrons™和Mor-Rex™、直链淀粉、粉状纤维素(例如,Elcema™)、碳酸钙、甘氨酸、膨润土、聚乙烯吡咯烷酮,等。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物可包含的稀释剂的量为制剂总重量的约5%至约99%,或约25%至约90%,或约40%至约80%。乳糖具有的熔点为约202℃。微晶纤维素在其达到熔点之前具有的燃烧点大于200℃,因此也适合,因为其不具有低熔点。

[0098] 合适的润滑剂包括,但不限于,山嵛酸甘油酯(Compritol™888)、金属硬脂酸盐(例如,硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸钠)、硬脂酸、氢化植物油(例如,Sterotex™)、滑石、蜡如蜂蜡和巴西棕榈蜡、二氧化硅、气相二氧化硅、胶体二氧化硅、硬脂酸钙、长链脂肪醇、硼酸、苯甲酸钠和乙酸钠、氯化钠、DL-亮氨酸、聚乙二醇(例如,Carbowax™4000和Carbowax™6000)、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂基富马酸钠(Pruv™)、月桂基硫酸镁、硬脂酸、硬脂醇、矿物油、石蜡、微晶纤维素、甘油、丙二醇及其组合。在某些实施方案中,所述药物组合物可包含一种或多种润滑剂,其量为制剂总重量的约0.1%至约10%,或约0.2%至约8%,或约0.25%至约5%。硬脂酸镁为适合用于药物组合物某些实施方案的润滑剂。硬脂酸镁具有的熔点为约90℃。尽管硬脂酸镁具有低熔点,但它可以以少量(例如,约0.5%)的量(例如,约0.5%)用作润滑剂,而不会显著影响本发明的外周阿片制剂的稳定性。

[0099] 合适的抗粘剂包括但不限于滑石、玉米淀粉、胶体二氧化硅(Cab-O-Sil™)、DL-亮氨酸、月桂基硫酸钠和金属硬脂酸盐。在某些实施方案中,药物组合物可包含抗粘附剂,其量为制剂总重量的约0.1%至约15%,或约0.25%至约10%,或约0.5%至约5%。胶体二氧化硅是一种抗粘附剂,适用于药物组合物的某些实施方案中,其用量为制剂总重量的约0.1%至约10%,或约0.25%至约5%,或约0.5%至约2%。胶体二氧化硅具有约1700℃的熔点。

[0100] 其他赋形剂(例如着色剂、香料和甜味剂)可以在药物组合物的实施方案中使用,其中它们对药用组合物的稳定性几乎没有或没有有害影响。

[0101] 在某些实施方案中,药物组合物可包括膜包衣。该膜包衣可包括但不限于羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯醇或其任何两种或更多的混合物。根据某些实施方案,该膜包衣可提供约5%或更少、或约4%或更少、或约2%或更少的片剂增重。

[0102] 在某些实施方案中,所述药物组合物可进一步包含用于阻止滥用的其他材料,如胶凝剂、苦味剂和/或刺激剂。作为非限制性实例,胶凝剂可选自糖、糖衍生的醇、淀粉、淀粉衍生物如预胶凝淀粉、纤维素衍生物、绿坡缕石、膨润土、糊精、藻酸盐、卡拉胶、胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸铝镁、卡波姆、卡波普、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯醇、二氧化硅、凝胶多糖、红藻胶、蛋白粉末、乳清蛋白、大豆蛋白、壳聚糖、表面活性剂如但不限于月桂硫酸钠、乳化剂、及其药学上可接受的盐及其混合物。适合用于本文公开的药物组合物的预胶凝淀粉的非限制性实例为Asahi Kasei以商品名SWELSTAR MX-1销售的产品。适合用于本文公开的药物组合物的胶的非限制性实例为黄原胶,例如,例如,CP Kelco以商品名XANTURAL 180销售的产品。作为非限制性实例,苦味剂可选自调味油、调味香料、油树脂、植物提取物、叶提取物、花提取物、果实提取物、蔗糖衍生物、氯蔗糖衍生物、硫酸奎宁、苯甲酸地那铵及其混合物。作为非限制性实例,刺激剂可选自表面活性剂、辣椒素、辣椒素类似物、及其混合物。

[0103] 基质材料

[0104] 在不同实施方案中,根据本公开的药物组合物可包含至少一种基质材料。合适的基质材料可包括,但不限于,亲水性或疏水聚合物,例如,例如,胶、纤维素醚、纤维素酯、丙烯酸树脂、蛋白质基材料、尼龙、聚氯乙烯、淀粉和/或聚乙烯吡咯烷酮。合适的水溶性聚合物包括,但不限于,聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基甲基纤维素、聚(乙烯醇)、藻酸盐、聚葡萄糖、羧基亚甲基、氢化羟基烷基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素醚。合适的水不溶性或部分水不溶性聚合物包括,但不限于,聚氯乙烯、乙基纤维素、甲基纤维素、羧基甲基纤维素、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙烯乙烯基醇、海藻酸和/或其衍生物、丙烯酸和/或甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙基酯共聚物、甲基丙烯酸氰基乙基酯、甲基丙烯酸氰氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸酐)、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、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物和/或甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0105] 其它合适的基质材料包括,但不限于,可消化的、取代或未取代的长链(C_8-C_{50},特别是C_{12}-C_{40})烃,例如,脂肪酸、脂肪醇(月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、蜡醇或鲸蜡醇)、脂肪酸甘油酯(Witepsol、甘油单硬脂酸酯)、矿物油和植物油(氢化蓖麻油)和/或蜡(石蜡、聚硅氧烷蜡、蜂蜡、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡和/或Glyco蜡)。

[0106] 根据某些实施方案,本文所述的药物组合物可包含高分子量羟丙基甲基纤维素、高分子量聚氧化乙烯、高分子量羟基乙基纤维素、高分子量羟丙基纤维素、高分子量甲基纤维素、藻酸盐、卡波普(聚丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯、蜡、巴西棕榈蜡、蜂蜡、甘油藻酸酯(Gelucire®)、聚乙二醇化甘油酯及其组合。根据本文所述的药物组合物各种实施方案,高分子量组分可具有的分子量为至少1,000,000Da、或至少2,000,000Da、或至少5,000,

000Da、或至少7,500,000Da、或至少10,000,000Da、或约1,000,000Da至约10,000,000Da、或约2,000,000Da至约7,500,000Da、或约3,000,000Da至约5,000,000Da。本文所述的药物组合物可包含约1％至约90％(重量百分比)的一种或多种亲水或疏水聚合物作为基质材料。

[0107] 剂型

[0108] 本文公开的药物组合物可为固体口服剂型,如药学上可接受的片剂或胶囊。通常,包含例如(1)至少一种活性剂和离子交换材料的混合物或复合物、(2)粘合剂、(3)基质材料和(4)任选地赋形剂的干燥颗粒或粒子的混合物或共混物,被压制为片剂或包囊在药学上可接受的胶囊中。或者,干燥颗粒或粒子的混合物或共混物可包含(1)该混合物或复合物和粘合剂的包衣,其在(2)基底上,该基底可包含或可不包含相同或不同的活性剂作为混合物或复合物,(3)基质材料,其中所述基底分散在基质材料中,和(4)任选地,赋形剂,该混合物或共混物然后被被压制为片剂或包囊在药学上可接受的胶囊中。

[0109] 本文公开的药物组合物可包括使用本领域已知的任何合适的方法制备的控制释放剂型。

[0110] 制备方法

[0111] 本发明还提供制备本文公开的药物组合物的方法,包括(i)将至少一种活性剂和离子交换材料组合以形成至少一种活性剂和离子交换材料的混合物或复合物,(ii)将该混合物或复合物与粘合剂组合,(iii)任选从该混合物或复合物和粘合剂形成颗粒,(iv)将该混合物或复合物和粘合剂(例如,作为颗粒)分散在基质材料中和(iv)将所得基质掺入药物组合物中,其中所述组合物,当施用至需要的患者时,对患者提供治疗效果达至少约8小时、或至少约12小时、或至少约24小时。

[0112] 参考图1和2,根据各种实施方案,本发明提供药物组合物,如片剂和胶囊,其中(a)至少一种活性剂105和离子交换树脂110的混合物100在不存在水性介质的情况下形成或(b)至少一种活性剂205和离子交换树脂215的复合物200在存在水性介质210的情况下形成。

[0113] 因此,在至少一个实施方案中,所述制备本文公开的药物组合物的方法包括(i)通过将至少一种活性剂、离子交换材料、粘合剂和水性介质混合制备水性混合物;和(ii)干燥该水性混合物。该至少一种活性剂、离子交换材料、粘合剂和水性介质可以任何顺序混合。在某些实施方案中,然而,制备水性混合物包括(i)制备活性剂在水性介质中的溶液,(ii)将离子交换材料添加至溶液,和(iii)将粘合剂添加至溶液。

[0114] 在至少一个实施方案中,所述至少一种活性剂添加至水性介质,其添加量使得它们形成的溶液具有的至少一种活性剂在水性介质中的浓度范围为,作为非限制性实例,约10mg/mL至约100mg/mL,约20mg/mL至约90mg/mL,约30mg/mL至约80mg/mL,约40mg/mL至约70mg/mL,或约50mg/mL至约60mg/mL(步骤305)。在至少一个实施方案中,至少一种活性剂在水性介质中的浓度为约50mg/mL。

[0115] 在至少一个实施方案中,所述离子交换材料添加至至少一种活性剂,其添加量使得离子交换材料与至少一种活性剂在混合物(具有或没有水性介质)中的重量比范围为,作为非限制性实例,约1:1至约20:1或约1:1至约10:1,如约4:1至约6:1,或如约3:1至约5:1。在至少一个实施方案中,所述离子交换材料和至少一种活性剂以选自约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1、约10:1、约11:1、约12:1、约13:1、约14:1、约15:1、约16:

1、约17:1、约18:1、约19:1和约20:1的重量比混合。在至少一个实施方案中,当离子交换材料和至少一种活性剂混合时,离子交换材料与至少一种活性剂的重量比为约5:1。

[0116] 在至少一个实施方案中,该方法包括将至少一种活性剂、离子交换材料和水性介质的水性混合物静置约24小时或更少、约12小时或更少、约8小时或更少、约4小时或更少、约2小时或更少、约1.5小时或更少、约1小时或更少、约50分钟或更少、约45分钟或更少、约40分钟或更少、约30分钟或更少的时间段。在至少一个实施方案中,所述静置水性混合物搅拌,例如,通过搅拌或震摇,至少部分时间,且在至少一些实施方案中,一直搅拌或震摇,然后干燥。因此,在至少一个实施方案中,将所述水性混合物静置,同时混合约2小时。在至少一个实施方案中,然而,在干燥前无需将水性混合物静置。

[0117] 在至少一个实施方案中,将至少一种活性剂、离子交换材料和水性介质混合后,将所得水性混合物干燥,作为非限制性实例,通过喷雾干燥,顶部干燥,或强制气干如在流化床干燥机或烘箱中,或本领域已知的任何其它合适的干燥方法,持续一段时间,例如,约15分钟至约12小时,约1小时至约4小时,或约1小时至约2小时。在至少一个实施方案中,所得水性混合物在流化床干燥机中干燥约1小时。

[0118] 在至少一个实施方案中,将至少一种活性剂、离子交换材料、粘合剂和水性介质混合后,将所得水性混合物干燥,作为非限制性实例,通过喷雾粒化、喷雾干燥,顶部干燥,或强制气干如在流化床干燥机或烘箱中,或本领域已知的任何其它合适的干燥方法。水性混合物可干燥一段时间,例如,约15分钟至约12小时,约1小时至约4小时,或约1小时至约2小时。在至少一个实施方案中,所得水性混合物在流化床干燥机中干燥约1小时。

[0119] 可以掺入一个或多个基底。在至少一个非限制性实例中,基底包含糖的球或颗粒,并且将至少一种活性剂与离子交换材料的复合物和粘合剂的混合物与糖的球或颗粒混合,从而形成复合物-基底颗粒或复合物-基底组合物。在至少另一个实施方案中,基底可以包含第二活性剂,例如颗粒形式的对乙酰氨基酚,使得该混合导致复合物-基底颗粒或复合物-基底组合物包含至少两种活性剂。

[0120] 在至少一个实施方案中,所述复合物-基底颗粒或复合物-基底组合物被掺入到药物组合物中,而无需洗涤或漂洗。然而,洗涤和漂洗不排除在本公开的范围之外。

[0121] 图3是根据本公开的示例性实施方案的用于制备药物组合物的示例性方法300的流程图,所述药物组合物包含活性剂和离子交换材料的复合物。如图3所示,方法300可以包括将至少一种活性剂(例如羟考酮盐酸盐)和水性介质(例如水)混合以形成混合物(步骤305),该混合物具有例如,水性介质中至少一种活性剂的浓度为约10mg/mL至约200mg/mL,或约50mg/mL至约150mg/mL,约75mg/mL至约110mg/mL,或约110mg/mL。方法300还可以包括在搅拌的同时向混合物中添加离子交换材料(例如,

[0122] AMBERLITE® IRP69),以形成浆液或悬浮液(步骤310)。方法300可以进一步包括将粘合剂添加到浆液或悬浮液中(步骤315)。方法300可以进一步包括,例如,在喷雾造粒过程中,或在流化床干燥器中,将浆液或悬浮液干燥例如约15分钟至约12小时,例如约2小时的时间段(步骤320)。任选地,方法300可以包括例如在喷雾制粒过程中将具有粘合剂的浆液或悬浮液与至少一种赋形剂混合(步骤325)以形成颗粒。方法300可以进一步包括将包含粘合剂和任选地至少一种赋形剂(例如,作为颗粒)的浆液或悬浮液分散在基质材料中(步骤330)。方法300可以包括将所得的干燥混合物压缩成片剂或将所得的干燥混合物封装

在胶囊中(步骤335)。

[0123] 图4是根据本公开的示例性实施方式的用于制备药物组合物的示例性方法400的流程图,所述药物组合物包含至少一种活性剂和离子交换材料的复合物。如图4所示,方法400可包括将至少一种活性剂(例如羟考酮盐酸盐)和水性介质(例如水)混合以形成以下混合物(步骤405),该混合物具有例如,至少一种活性剂在水性介质中的浓度为约10mg/mL至约100mg/mL,或约50mg/mL。方法400还可以包括在搅拌的同时向混合物中添加离子交换材料(例如,AMBERLITE®IRP69),以形成浆液或悬浮液(步骤410)。方法400可以进一步包括将粘合剂添加到浆液中(步骤415)。方法400可以进一步包括将具有粘合剂的浆液或悬浮液与基底(例如第二活性剂的颗粒或粒子、糖球或本领域已知的任何其他合适的基底)混合并干燥(步骤420)。在至少一个实施方案中,步骤420可以包括通过使用流化床干燥器喷雾造粒、喷雾干燥或将浆液或悬浮液顶喷到基底上将浆液或悬浮液与基底混合适合形成干燥复合物-基底颗粒或复合物-基底组合物的一定时间段,其中所述合适的时间量可为例如,约15分钟至约12小时,约1小时至约4小时,或约1小时至约2小时。在步骤420的至少一个实施方案中,将浆液或悬浮液与基底混合并在流化床干燥器中干燥约1小时以形成复合物-基底组合物。方法400可以可选地包括将至少一种赋形剂添加至复合物-基底组合物(步骤425),并将所得混合物压制成片剂或将所得混合物包囊在胶囊中(步骤430)。

[0124] 在至少一个实施方案中,制备本文公开的药物组合物的方法包括将至少一种活性剂和离子交换材料混合以形成混合物。在这样的至少一个实施方案中,该方法包括在不存在水性介质的情况下混合至少一种活性剂、离子交换材料、粘合剂和基质材料,以及作为非限制性实例,通过将所得干燥混合物制粒以形成颗粒并使用本领域已知的任何合适技术将颗粒压制成片剂或用颗粒填充胶囊来形成药物组合物。在至少一个任选的实施方案中,所述至少一种活性剂和离子交换材料的混合物可以与(1)包含与所述至少一种活性剂相同或不同的活性剂的基底和(2)本文公开的任选赋形剂混合以形成干燥的混合物,其可以制粒,然后使用本领域已知的任何合适的技术压成片剂或包囊在胶囊中。

[0125] 使用方法

[0126] 本发明涉及治疗疼痛的方法,包括向需要的患者施用本文公开的药物组合物,例如,包含阿片类止痛剂、或阿片类止痛剂与对乙酰氨基酚或其它非甾体抗炎剂的组合的药物组合物,其中所述阿片类止痛剂与本文所述的离子交换材料形成混合物或复合物。

[0127] 本发明还涉及治疗注意力缺陷障碍(ADHD)的方法,包括向需要的患者施用本文公开的药物组合物,例如,包含本文所述的中枢神经系统刺激剂和离子交换材料的混合物或复合物的药物组合物。

[0128] 本发明进一步涉及阻止容易滥用的药物(例如,阿片类激动剂)的滥用的方法,包括制备本文公开的药物组合物,例如,包含本文所述的阿片类激动剂和离子交换材料的混合物或复合物的药物组合物。

[0129] 以下示例示出了本公开的各种实施方案。们无意于以任何方式限制权利要求。

实施例

[0130] 实施例1

[0131] 制备羟考酮HCl树脂化物(resinate)片剂的示例性方法

[0132] 包含表1所列制剂的片剂组合物是根据以下列出的一般程序制备的。

[0133] 表1

[0134]

项目 #	成分	功能	mg/Tab	%/片	g/批
1	羟考酮 HCl	API	60.00	8.00	**84.00**
2	安伯莱特 IRP69	阳离子交换树脂	176.50	23.53	**247.10**
3	纯净水	溶剂	0.00	0.00	**755.00**
4	Pharmacoat 603	粘合剂	12.00	1.60	**16.80**
5	乳糖一水合物	填充剂	150.00	20.00	**210.00**
6	MCC101	填充剂	150.00	20.00	**210.00**
7	Methocel K4M	控制速率的聚合物(基质材料)	192.00	25.60	**268.80**
8	硬脂酸镁	润滑剂	9.50	1.27	**13.30**
总计			750.00	100.00	**1875.00**

[0135] 1.将羟考酮盐酸盐溶于水(例如纯净水)中以形成例如60mg/mL的羟考酮盐酸盐/水溶液。

[0136] 2.通过在搅拌下将AMBERLITE® IRP69树脂添加到羟考酮盐酸盐/水溶液中来形成浆液,其用量应使所得浆液中离子交换树脂与活性剂的重量比约为3:1。继续搅拌浆液至少约2小时。

[0137] 3.将浆液与粘合剂(例如,低分子量HPMC)混合。

[0138] 4.通过使用流化床干燥器将浆液顶部喷雾(即喷雾造粒)到乳糖一水合物和微晶纤维素的混合物上来制粒,以形成干燥的复合物-基底颗粒或复合物-基底组合物,其包含羟考酮HCl/树脂复合物、低分子量HPMC、乳糖一水合物和微晶纤维素的颗粒。

[0139] 5.将步骤4中的颗粒与高分子量HPMC混合,然后使用实验室规模的双壳混合器与硬脂酸镁混合。

[0140] 6.使用旋转压片机将所得混合物压制成椭圆形片剂,以形成椭圆形形状的片剂,其为0.3040英寸x 0.7380英寸,每片具有的总重量为750mg,具有60mg羟考酮HCl,且硬度约为7kP至约12kP。

[0141] 实施例2

[0142] 源自水性溶剂中的羟考酮HCl60mg树脂化物片剂的羟考酮盐酸盐的可注射性

[0143] 在室温(即,约20℃-25℃,或约21℃)和升高的温度(即,95℃)条件下,测试根据本文所述药物组合物和方法的含有60mg羟考酮盐酸盐的树脂化物片剂的羟考酮HCl在自来水和盐水中的可注射性。为了测试羟考酮HCl在自来水中的可注射性,使用研钵和研杵将片剂压碎,然后将其置于容器中。在室温将10mL自来水添加到20mL闪烁瓶中,并通过剧烈摇动约2分钟来混合内容物。然后将具有21号针头的注射器插入所得混合物中,用棉球作为过滤器,并用手将柱塞抽回不超过5分钟的时间。然后使用高效液相色谱(HPLC)测量并分析注射器内部的内容物。

[0144] 使用盐水代替自来水作为溶剂重复该过程。另外,对于每种溶剂,在插入注射器之

前,通过将10mL容器的内容物的温度从室温增加到沸腾(例如95℃)的附加步骤重复该过程。

[0145] 可注射性研究的结果列于表2。“抽吸量”的列列出了抽吸或抽取到注射器中的总混合物体积。“%提取的羟考酮HCl”列表示相对于片剂中最初的羟考酮HCl,存在于注射器中的羟考酮HCl含量(例如,通过HPLC测量)。

[0146] 表2

[0147]

溶剂	试验	抽吸量(mL)	%提取的羟考酮 HCl
自来水(室温)	1	0	0
自来水(95° C)	1	0	0
盐水(室温)	1	0	0
盐水(95° C)	1	<0.5	1.62
	2	<0.5	2.37
	3	<0.5	1.06

[0148] 实施例3

[0149] 从羟考酮HCl60mg树脂化物片剂的水溶液中对羟考酮盐酸盐的大体积溶剂萃取

[0150] 测试根据本文所述的药物组合物和方法的含60mg羟考酮盐酸盐的树脂化物片剂的溶剂萃取。在此溶剂萃取研究中,将树脂化物片剂研磨并放置在容器中。在室温或95℃将一百毫升自来水添加到容器中。使用摇动器在中等速度下将容器的内容物混合5分钟、10分钟、20分钟、60分钟和360分钟。然后测量容器内部的内容物并使用HPLC进行分析。

[0151] 大体积溶剂萃取研究的结果列于表3中。“%量”列列出了可从含有60mg羟考酮HCl的片剂中回收的羟考酮HCl的百分比。

[0152] 表3

[0153]

样品	在室温的萃取时间(min)	%量	在 95°C 的萃取时间 (Min)	%量
羟考酮 HCl ER 片剂，60 mg	5	11.72%	5	11.51%
	10	16.58%	10	17.13%
	20	20.23%	20	11.48%
	60	20.23%	60	12.18%
	360	13.01%	360	16.00%

[0154] 实施例4

[0155] 60mg羟考酮HCl树脂化物片剂的溶出曲线

[0156] 使用USP装置1进行如实施例1中所述制备的延长释放的60mg羟考酮HCl树脂化物片剂的溶出试验,该装置在每个篮的顶部装有水平弹簧以防止片剂粘附,以100RPM运行,其中将片剂溶于无酶的900毫升模拟胃液(0.1N HCl)中。片剂的溶出数据示于表4,溶出曲线示于图5。

[0157] 表4

[0158]

样品说明	%溶出的羟考酮 HCl						
	0	60	120	240	360	480	720
Rep1	0	5.35	8.37	13.23	17.31	21.24	28.85
Rep2	0	5.05	7.85	12.32	16.27	20.03	27.32
Rep3	0	5.03	7.74	12.18	16.13	19.84	27.06
Rep4	0	5.00	7.66	12.04	15.99	19.68	26.91
Rep5	0	5.26	8.03	12.59	16.6	20.58	27.99
Rep6	0	5.17	7.89	12.47	16.43	20.17	27.44
最小	0	5	8	13	17	21	29
最大	0	5	8	12	16	20	27
平均	0	5	8	12	16	20	28
相对标准偏差	n/a	2.7	3.2	3.4	2.9	2.8	2.6

[0159] 实施例5(预言性)

[0160] 羟考酮HCl树脂化物片剂的溶出曲线

[0161] 基本上如实施例1所述制备延长释放的60mg羟考酮HCl树脂化物片剂,所不同的是使用较少的Methocel K4M,或基质材料具有低于Methocel K4M的分子量,和/或使用羧甲基纤维素钠作为基质材料。溶出测试可以使用USP装置1进行,该装置在每个篮筐的顶部装有水平弹簧以防止片剂粘附,以100RPM运行,其中片剂溶解在900毫升不含酶的模拟胃液(0.1N HCl)中。上述参数可被优化以在1小时后释放约10％至约45％活性剂,在2小时后释放约12.5％至约55％(重量)活性剂,在4小时后释放约25％至约65％(重量)活性剂,在6小时后释放约45％至约85％(重量)活性剂和在8小时后释放约55％至约95％(重量)活性剂,且任选在12小时后释放约75％至100％(重量)活性剂,其通过在约37℃在约900ml模拟胃液中在USP装置2(桨叶)中以约50rpm的体外溶出测量。

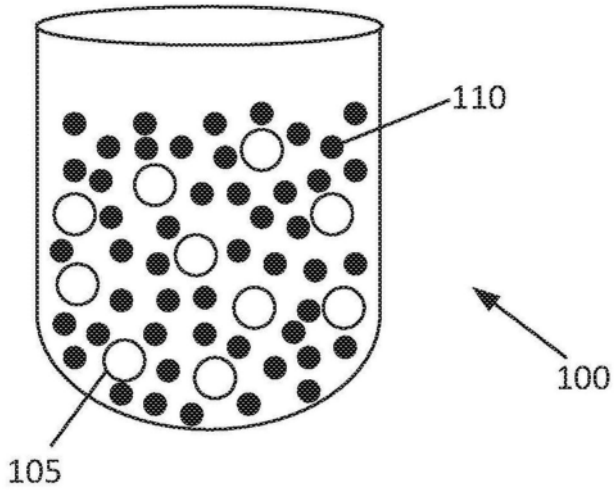


图1

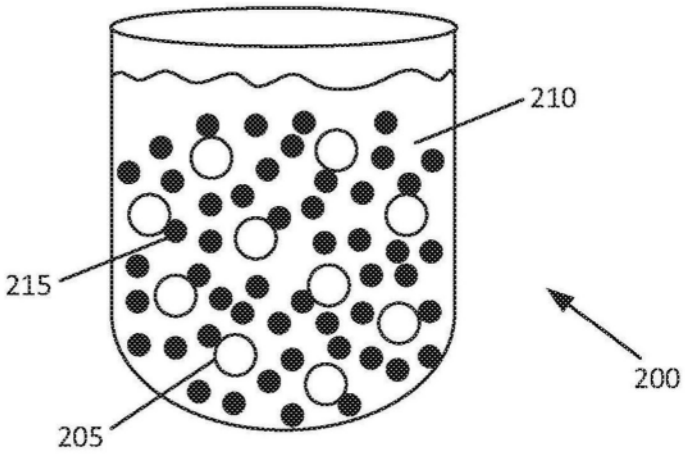


图2

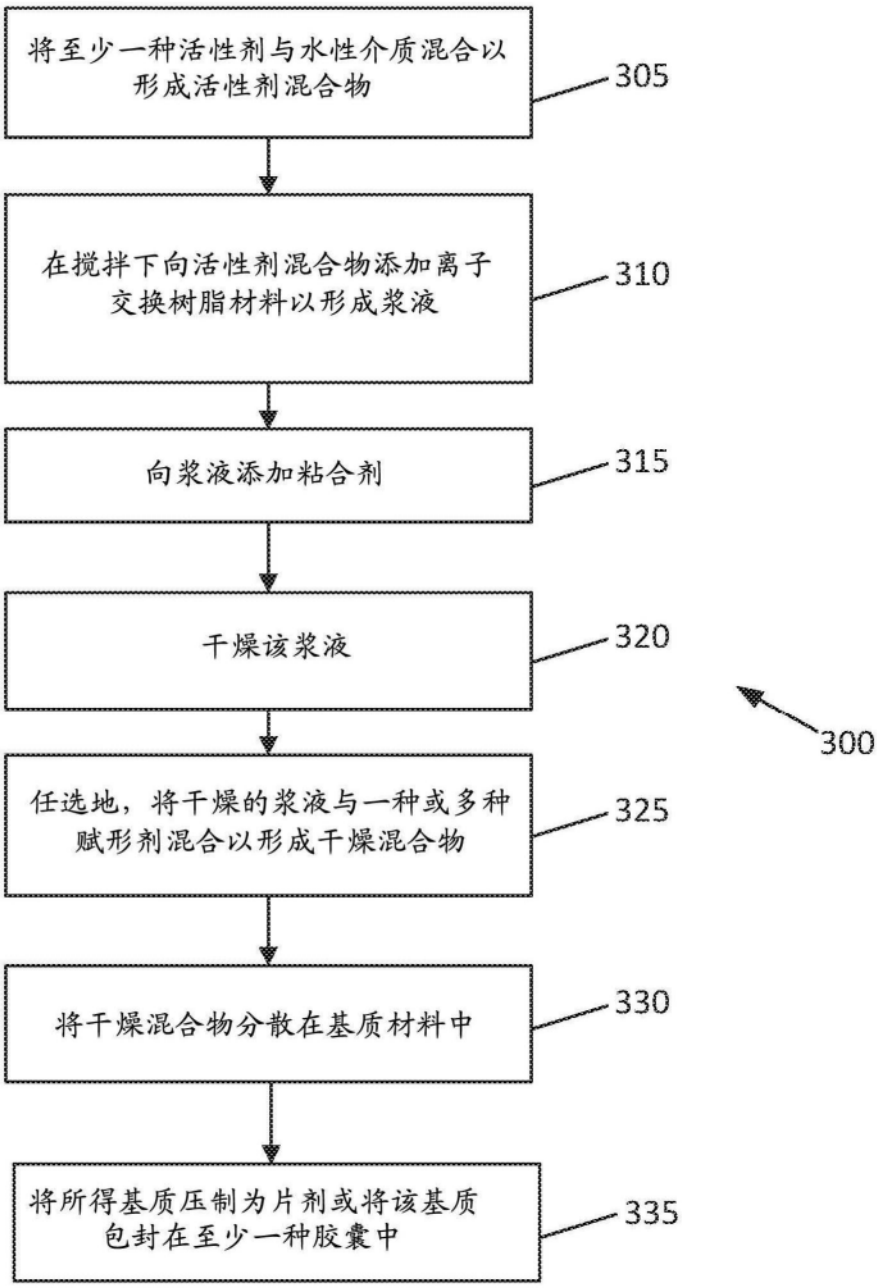

将至少一种活性剂与水性介质混合以形成活性剂混合物
305
在搅拌下向活性剂混合物添加离子交换树脂材料以形成浆液
310
向浆液添加粘合剂
315
干燥该浆液
320
300
任选地，将干燥的浆液与一种或多种赋形剂混合以形成干燥混合物
325
将干燥混合物分散在基质材料中
330
将所得基质压制为片剂或将该基质包封在至少一种胶囊中
335

图3

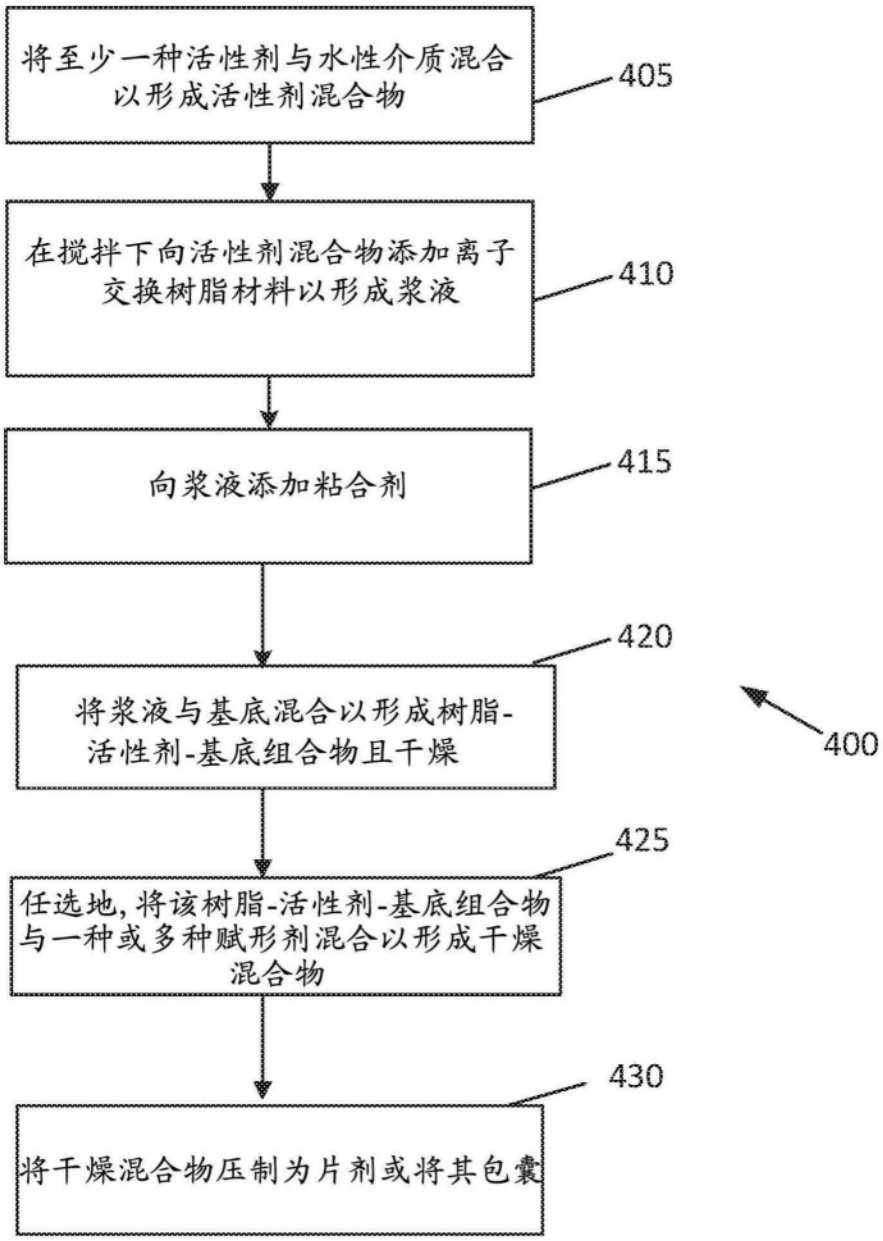

将至少一种活性剂与水性介质混合以形成活性剂混合物
405
在搅拌下向活性剂混合物添加离子交换树脂材料以形成浆液
410
向浆液添加粘合剂
415
将浆液与基底混合以形成树脂-活性剂-基底组合物且干燥
420
400
任选地，将该树脂-活性剂-基底组合物与一种或多种赋形剂混合以形成干燥混合物
425
将干燥混合物压制为片剂或将其包囊
430

图4

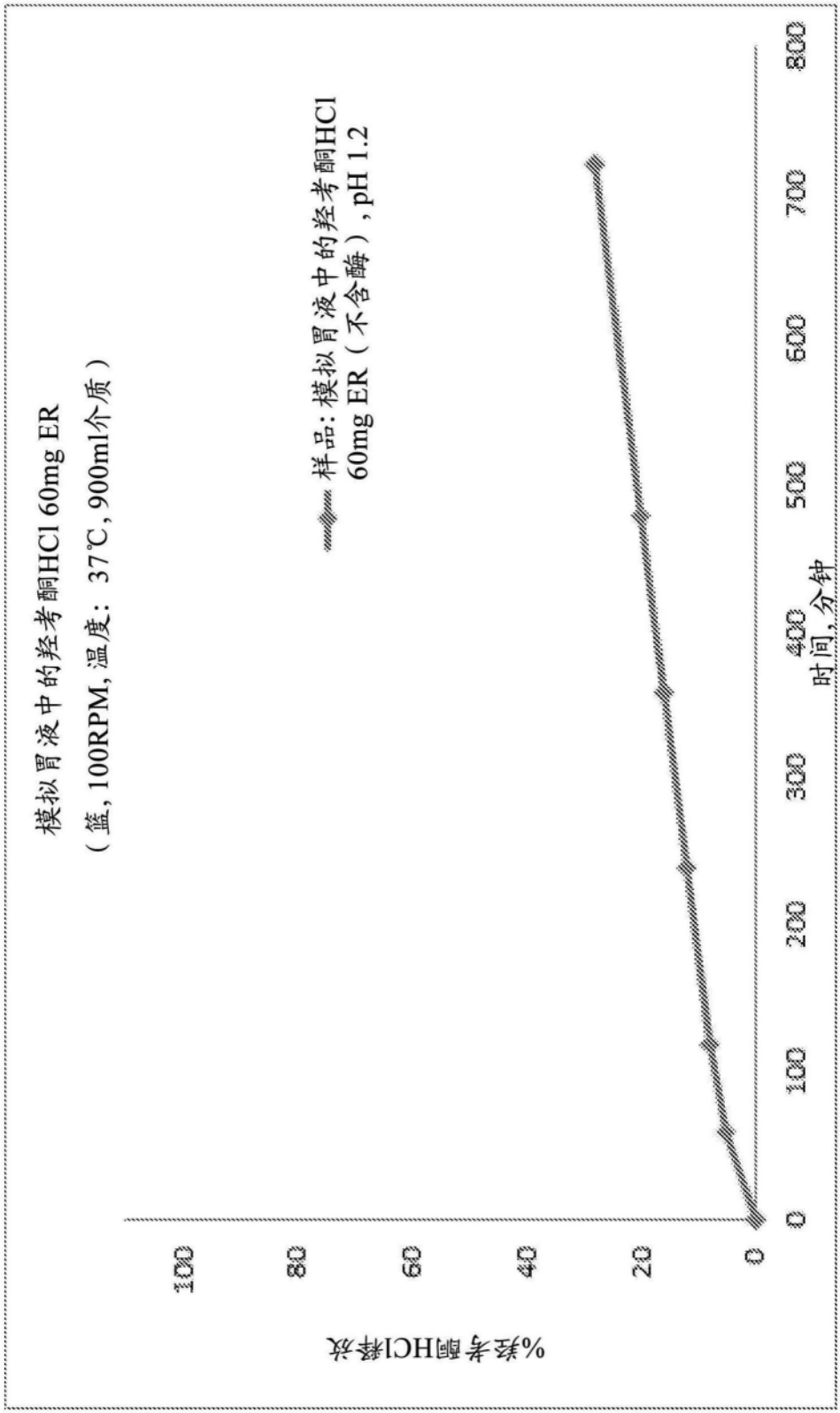

模拟胃液中的羟考酮HCl 60mg ER
（篮，100RPM，温度：37℃，900ml介质）
样品：模拟胃液中的羟考酮HCl
60mg ER（不含酶），pH 1.2
%羟考酮HCl释放
时间，分钟
0
20
40
60
80
100
0
100
200
300
400
500
600
700
800

图5