



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107889459 A

(43)申请公布日 2018.04.06

(21)申请号 201680037012.9

(22)申请日 2016.04.22

(30)优先权数据

15165064.5 2015.04.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/058981 2016.04.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/170097 EN 2016.10.27

(71)申请人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

(72)发明人 K. 韦宁 A. 盖斯勒 J. 邓克

L. 巴恩沙伊德

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 周李军

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

权利要求书3页 说明书46页 附图4页

(54)发明名称

具有立即释放和对溶剂萃取的抗性的抗篡改剂型

(57)摘要

本发明涉及抗篡改药物剂型,其包含大量颗粒,该颗粒包含药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂;其中所述药理学活性化合物分散在包含所述聚环氧烷和所述崩解剂的基质中;其中所述崩解剂的含量基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量大于5.0重量%;其中所述聚环氧烷的含量为至少25重量%,基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量计;并且其中所述剂型在体外条件下提供根据Ph.Eur.的药理学活性化合物的立即释放。

1. 一种抗篡改药物剂型,其包含大量颗粒,该颗粒包含药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂;

其中所述药理学活性化合物分散在包含所述聚环氧烷和所述崩解剂的基质中;

其中所述崩解剂的含量基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量大于5.0重量%;

其中所述聚环氧烷的含量为至少25重量%,基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量计;并且

其中所述剂型在体外条件下提供根据Ph.Eur.的药理学活性化合物的立即释放。

2. 根据权利要求1所述的药物剂型,其具有至少300N的断裂强度。

3. 根据权利要求1或2所述的药物剂型,其表现出对溶剂萃取的抗性,使得当

(i) 在5ml纯化水中分配药物剂型,该药物剂型是完整的或已经通过两个匙状物手动粉碎,

(ii) 将液体加热直到其沸点,

(iii) 在没有添加另外的纯化水的情况下将液体在被覆盖的容器中沸腾5分钟,

(iv) 将热液体吸入注射器,并

(v) 确定注射器内的液体中包含的药理学活性化合物的量,

可以通过注射器与其余部分分离的制剂的液体部分不超过剂型中最初含有的药理学活性化合物的10重量%。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂选自多糖、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮和气体释放物质。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含多糖。

6. 根据权利要求5所述的药物剂型,其中所述多糖是从大豆获得的多糖混合物或海藻酸钠。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含淀粉。

8. 根据权利要求7所述的药物剂型,其中所述淀粉是标准淀粉或预胶化淀粉。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含淀粉衍生物。

10. 根据权利要求9所述的药物剂型,其中所述淀粉衍生物为淀粉羟乙酸钠或羧甲基淀粉钠。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含纤维素衍生物。

12. 根据权利要求11所述的药物剂型,其中所述纤维素衍生物为交联羧甲基纤维素钠。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含丙烯酸酯。

14. 根据权利要求13所述的药物剂型,其中所述丙烯酸酯为卡波普。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含聚乙烯吡咯烷酮。

16. 根据权利要求15所述的药物剂型,其中所述聚乙烯吡咯烷酮是交联聚维酮。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含气体释放物质。

18. 根据权利要求17所述的药物剂型,其中所述气体释放物质是碳酸氢钠。
19. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂是或包含蛋白质或蛋白质衍生物。
20. 根据权利要求19所述的药物剂型,其中所述蛋白质或蛋白质衍生物为交联酪蛋白。
21. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂的含量为至少10重量%,基于所述颗粒的总重量计。
22. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂的含量在 15 ± 5.0 重量%的范围内,基于所述颗粒的总重量计。
23. 根据权利要求1至21中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂的含量在 20 ± 5.0 重量%的范围内,基于所述颗粒的总重量计。
24. 根据权利要求1至21中任一项所述的药物剂型,其中所述崩解剂的含量在 25 ± 5.0 重量%的范围内,基于所述颗粒的总重量计。
25. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述聚环氧烷的重均分子量为至少500,000g/mol。
26. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述聚环氧烷的含量为至少40重量%,基于所述颗粒的总重量计。
27. 根据权利要求26所述的药物剂型,其中所述聚环氧烷的含量为至少45重量%,基于所述颗粒的总重量计。
28. 根据权利要求27所述的药物剂型,其中所述聚环氧烷的含量为至少50重量%,基于所述颗粒的总重量计。
29. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述药物剂型中包含的总含量的聚环氧烷包含在所述颗粒中。
30. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其提供释放曲线,使得在体外条件下,在600ml的0.1M HCl (pH 1)中,在75rpm下30分钟后,至少90重量%最初包含在剂型中的药理学活性成分已被释放。
31. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其另外包含胶凝剂。
32. 根据权利要求31所述的药物剂型,其中所述胶凝剂为多糖。
33. 根据权利要求31或32所述的药物剂型,其中所述胶凝剂的含量为至少1.0重量%,基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量计。
34. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述药理学活性化合物是阿片样物质。
35. 根据权利要求34所述的药物剂型,其中所述阿片样物质选自羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、曲马多、他喷他多、cebranopadol及其生理学上可接受的盐。
36. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述药理学活性化合物是刺激剂。
37. 根据权利要求36所述的药物剂型,其中所述刺激剂选自安非他明、右旋安非他明、哌甲酯、右哌甲酯、伪麻黄碱及其生理学上可接受的盐。
38. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述药理学活性化合物的含量为至少5.0重量%,基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量计。

- 39. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述颗粒被热熔融挤出。
- 40. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其中所述颗粒是膜涂层的。
- 41. 根据前述权利要求中任一项所述的药物剂型,其为片剂或胶囊。

具有立即释放和对溶剂萃取的抗性的抗篡改剂型

[0001] 本发明涉及抗篡改药物剂型,其包含大量颗粒,该颗粒包含药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂;其中所述药理学活性化合物分散在包含所述聚环氧烷和所述崩解剂的基质中;其中所述崩解剂的含量基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量大于5.0重量%,其中所述聚环氧烷的含量为至少25重量%,基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量计;并且其中所述剂型在体外条件下提供根据Ph.Eur.的药理学活性化合物的立即释放。

[0002] 大量的药理学活性物质具有被滥用或误用的可能性,即它们可用于产生与其预期用途不一致的效果。因此,例如在控制严重至极度严重的疼痛方面显示优异疗效的阿片样物质经常被滥用以诱导类似于醉酒的欣快状态。特别是具有精神作用的活性物质被相应地滥用。

[0003] 为了能够滥用,相应的剂型例如片剂或胶囊被压碎,例如被滥用者研磨,使用优选水性液体从这样所得粉末中萃取活性物质,并且任选地通过棉绒或纤维素填料过滤后,所得溶液经肠胃外给药,特别是静脉内给药。这种药剂导致活性物质与口服滥用相比更快的扩散,结果是滥用者所希望的,即快感。如果将粉末剂型经鼻给药,即嗅入,也达到这种快感或这些醉酒状欣快状态。

[0004] 已经发展了避免药物滥用的各种构想。

[0005] 已经提出在剂型中加入厌恶剂和/或拮抗剂,其方式使得当剂型被篡改时它们仅产生其厌恶和/或拮抗作用。然而,这种厌恶剂的存在主要是不期望的,并且需要提供足够的抗篡改性,而不依赖于厌恶剂和/或拮抗剂。

[0006] 防止滥用的另一个构想依赖于药物剂型的机械性质,特别是增加的断裂强度(抗压碎性)。这种药物剂型的主要优点是通过常规方法(例如在研钵中研磨或通过锤子破碎)粉碎,特别是细碎化,是不可能的或至少基本上被阻止。因此,通过潜在滥用者通常可用的方式细碎化剂型(滥用所必须)被防止或至少是复杂化。

[0007] 这样的药物剂型可用于避免其中所含的药理学活性化合物的药物滥用,因为它们不可通过常规方法粉末化,因此不能以粉末形式给予,例如,经鼻给予。这些药物剂型的机械性质,特别是高断裂强度使其具有抗篡改性。关于这种抗篡改药物剂型的背景,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WO2009/092601。

[0008] 确保抵抗滥用的这些剂型的特征在于具有滥用潜力的活性物质的受控的、优选延迟的释放。然而,活性物质的快速释放对于许多治疗应用是必需的,例如使用具有滥用潜力的活性物质的疼痛缓解。

[0009] WO2008/033523公开了药物组合物,其可以包括粒状物,该粒状物可以至少包括易受滥用的一种活性药物成分。该颗粒包含醇溶性和醇不溶性和至少部分水溶性材料。两种材料在醇和水的存在下造粒。粒状物还可以包括显示抗压碎性的粒状物上的涂层。使用基于醇的溶剂进行粒状物上的材料沉积。

[0010] W02008/107149 (US2009/004267) 公开了具有阻止的滥用的多颗粒剂型,其含有一种或多种具有滥用潜力的活性物质、至少一种合成或天然聚合物和至少一种崩解剂,其中药物剂型的单独颗粒具有至少500N的断裂强度和45分钟后至少75%的活性物质释放。所列举的胶囊提供药理学活性化合物的快速释放。崩解剂优选不包含在颗粒中。当它包含在颗粒中时,其含量相当低。该参考文献不包含任何以下信息:除了其崩解效果之外,崩解剂可能对抗篡改性(如对溶剂萃取的抗性)具有任何有益效果。

[0011] W02010/140007公开了包含熔融挤出的包含药物的颗粒的剂型,其中所述熔融挤出的颗粒作为基质中的不连续相存在。该剂型提供药物的延长释放。

[0012] W02013/017242和W02013/017234公开了抗篡改片剂,其包含基于片剂的总重量的超过三分之一的量的基质材料;以及少于所述片剂总重量的三分之二的量的多个颗粒;其中所述颗粒包含药理学活性化合物和聚环氧烷;并在基质材料内形成不连续相。基质材料可以包含崩解剂。该参考文献不包含任何以下信息:除了其崩解效果之外,崩解剂可能对抗篡改性(如对溶剂萃取的抗性)具有任何有益效果。

[0013] W02014/190440涉及立即释放的可口服给药的制止滥用的药物制剂,其包含:至少一种易于滥用的药理学活性成分;至少一种选自多糖、糖、糖衍生的醇、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、角叉菜胶、果胶、藻酸钠、结冷胶、黄原胶、泊洛沙姆、卡波姆、polyox、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、hypermellose及其组合的胶凝聚合化合物;至少一种崩解剂和任选的至少一种表面活性剂,其中所述制剂表现出与制止当被篡改和暴露于水性、醇类、酸性和碱性介质时通过注射或经鼻吸入而滥用有关的性质。

[0014] US2010/0092553公开了固体多颗粒口服药物形式,其组成和结构使得可以避免误用。微粒具有非常厚的涂层,其确保药物的改良释放并同时赋予涂层的微粒抗压碎性,从而避免误用。

[0015] 然而,这些抗篡改剂型的性质并非在各方面都令人满意。需要具有抗压碎性并且尽快(立即释放)释放药理学活性化合物的抗篡改剂型,即应显示出逐渐增加,在30至45分钟或更早时达到85%至100%。当试图篡改剂型以便制备适于通过静脉内给药滥用的制剂时,可以通过注射器与其余部分分离的制剂的液体部分应尽可能地少,例如,应含有不超过10重量%的剂型中最初含有的药理学活性化合物。

[0016] 根据本发明的目的是提供抗篡改的药物剂型,其提供药理学活性化合物的快速释放,并且与现有技术的抗篡改药物剂型相比具有优点。

[0017] 该目的已经通过专利权利要求实现。

[0018] 本发明涉及抗篡改药物剂型,优选用于口服给药,其包含大量的颗粒,该颗粒包含药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂;其中所述药理学活性化合物分散在包含所述聚环氧烷和所述崩解剂的基质中;其中所述崩解剂的含量基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量大于5.0重量%,其中所述聚环氧烷的含量为至少25重量%,基于所述药物剂型的总重量和/或基于所述颗粒的总重量计;并且其中所述剂型在体外条件下提供根据Ph.Eur.的药理学活性化合物的立即释放。

[0019] 已经令人惊奇地发现,可以提供抗篡改剂型,其一方面提供药理学活性化合物的立即释放,另一方面提供改善的抗篡改性,特别是在对溶剂萃取的抗性方面。

[0020] 图1示出了当进行断裂强度试验时,根据本发明的药物剂型中包含的颗粒的行为,

特别是其可变形性。

[0021] 图2示出了当进行断裂强度试验时常规颗粒的行为。

[0022] 图3提供了含有粒料的片剂的体外溶出度数据。

[0023] 图4提供了含有粒料的胶囊的体外溶出度数据。

[0024] 如本文所用,术语“药物剂型”是指包含药理学活性化合物的药物实体,其实际上给予患者或由患者服用,优选口服。

[0025] 优选地,根据本发明的药物剂型是胶囊或片剂。包含在药物剂型中的颗粒和/或药物剂型本身可以是膜涂层的。

[0026] 药物剂型可以在其制造中被压缩或模塑,并且其可以具有几乎任何尺寸、形状、重量和颜色。大多数药物剂型旨在作为整体吞咽,因此,根据本发明的优选的药物剂型被设计用于口服给药。但或者,药物剂型可以在吞咽之前溶解在口中,咀嚼,或溶解或分散在液体或餐中,并且一些可以放置在体腔中。因此,根据本发明的药物剂型可以替代地适用于口腔、舌、直肠或阴道给药。植入物也是可能的。

[0027] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型优选可以被认为是MUPS制剂(多单元粒料系统)。在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型是整料的。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型不是整料的。在这方面,整料优选是指药物剂型由没有接头或接缝的材料形成或组成,或者由单一单元组成或构成单一单元。

[0028] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型在致密紧凑单元中包含所有成分,该单元与胶囊相比具有较高的密度。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型在胶囊中包含所有成分,该胶囊与致密紧凑单元相比具有较低的密度。

[0029] 根据本发明的药物剂型的优点是可以将相同的颗粒与赋形剂以不同的量混合,从而产生不同强度的药物剂型。根据本发明的药物剂型的另一个优点是不同的颗粒可以彼此混合,从而产生不同性质的药物剂型,例如,不同的释放速率、不同的药理学活性成分等。

[0030] 本发明的药物剂型的总重量优选为0.01至1.5g,更优选为0.05至1.2g,进一步优选为0.1g至1.0g,更进一步优选为0.2g至0.9g,最优选0.3g至0.8g。在优选的实施方案中,药物剂型的总重量在 $500 \pm 450\text{mg}$,更优选 $500 \pm 300\text{mg}$,还更优选 $500 \pm 200\text{mg}$,进一步更优选 $500 \pm 150\text{mg}$,最优选 $500 \pm 100\text{mg}$,特别是 $500 \pm 50\text{mg}$ 范围内。在另一个优选的实施方案中,药物剂型的总重量在 $600 \pm 450\text{mg}$,更优选为 $600 \pm 300\text{mg}$,还更优选为 $600 \pm 200\text{mg}$,进一步优选为 $600 \pm 150\text{mg}$,最优选为 $600 \pm 100\text{mg}$,特别是 $600 \pm 50\text{mg}$ 的范围内。在另一个优选的实施方案中,药物剂型的总重量在 $700 \pm 450\text{mg}$,更优选为 $700 \pm 300\text{mg}$,还更优选为 $700 \pm 200\text{mg}$,进一步优选为 $700 \pm 150\text{mg}$,最优选为 $700 \pm 100\text{mg}$,特别是 $700 \pm 50\text{mg}$ 的范围内。在另一个优选的实施方案中,药物剂型的总重量在 $800 \pm 450\text{mg}$,更优选为 $800 \pm 300\text{mg}$,还更优选为 $800 \pm 200\text{mg}$,进一步优选为 $800 \pm 150\text{mg}$,最优选为 $800 \pm 100\text{mg}$,特别是 $800 \pm 50\text{mg}$ 的范围内。

[0031] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型是圆形药物剂型,优选具有例如11mm或13mm的直径。该实施方案的药物剂型优选具有1mm至30mm,特别是2mm至25mm,更特别地为5mm至23mm,甚至更特别地为7mm至13mm的直径;以及1.0mm至12mm,特别是2.0mm至10mm,更特别为3.0mm至9.0mm,甚至更特别地为4.0mm至8.0mm的厚度。

[0032] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型是椭圆形药物剂型,优选具有例如17mm的长度和例如7mm的宽度。在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型具有例

如22mm的长度和例如7mm的宽度;或23mm的长度和7mm的宽度;而这些实施方案对于胶囊是特别优选的。该实施方案的药物剂型优选具有1mm至30mm,特别是2mm至25mm,更特别是5mm至23mm,甚至更特别地为7mm至20mm的长向延伸(纵向延伸);1mm至30mm,特别是2mm至25mm,更特别地为5mm至23mm,甚至更特别地为7mm至13mm的宽度;以及1.0mm至12mm,特别是2.0mm至10mm,更特别为3.0mm至9.0mm,甚至更特别地为4.0mm至8.0mm的厚度。

[0033] 根据本发明的药物剂型任选地可以部分或全部地提供有常规涂层。根据本发明的药物剂型优选用常规膜涂层组合物进行膜涂层。合适的涂层材料可商购,例如以商标Opadry[®]和Eudragit[®]商购。

[0034] 合适材料的实例包括纤维素酯和纤维素醚,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)、聚(甲基)丙烯酸酯(例如甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、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,如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯;和天然成膜剂。

[0035] 在特别优选的实施方案中,涂层是水溶性的。在优选的实施方案中,涂层基于聚乙烯醇,例如部分水解的聚乙烯醇,并且可另外含有聚乙二醇,例如聚乙二醇3350和/或颜料。在另一个优选的实施方案中,涂层基于羟丙基甲基纤维素,优选粘度为3至15mPas的2910型羟丙甲纤维素。

[0036] 该涂层可以抗胃液并依释放环境的pH值而溶解。通过该涂层,可以确保根据本发明的药物剂型通过胃而未溶解,且活性化合物仅在肠中释放。抗胃液的涂层优选在5至7.5之间的pH值溶解。

[0037] 也可以使用涂层例如以改善药物剂型的美学印象和/或味道以及它们可以吞咽的容易程度。涂覆根据本发明的药物剂型也可以用于其它目的,例如,提高稳定性和保质期。合适的涂层制剂包括成膜聚合物,例如聚乙烯醇或羟丙基甲基纤维素,例如羟丙甲纤维素;增塑剂,例如二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;遮光剂,例如二氧化钛;以及膜平滑剂,例如滑石。合适的涂层溶剂是水和有机溶剂。有机溶剂的实例是醇,例如乙醇或异丙醇;酮,例如丙酮;或卤代烃,例如二氯甲烷。根据本发明的涂层的药物剂型优选通过首先制备核心并随后使用常规技术涂覆所述核心来制备,所述常规技术例如在涂覆盘中涂覆。

[0038] 可以给予根据本发明的药物剂型的受试者不受特别限制。优选地,受试者是动物,更优选人。

[0039] 根据本发明的药物剂型包含多个颗粒。该颗粒包含药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂。优选地,药理学活性化合物分散在聚环氧烷和崩解剂中。

[0040] 为了本说明书的目的,术语“颗粒”是指材料的离散团块(mass),该材料为固体,例如,在20℃或室温或环境温度下为固体。优选地,颗粒在20℃是固体。优选地,颗粒是整料。优选地,药理学活性化合物和聚环氧烷密切均匀地分布在颗粒中,使得颗粒不含有其中在不存在聚环氧烷的情况下存在药理学活性化合物或在不存在药理学活性化合物的情况下存在聚环氧烷的任何部分。

[0041] 当颗粒被膜涂层时,聚环氧烷优选均匀地分布在药物剂型的核心中,即膜涂层优选不含聚环氧烷,但任选地含有聚亚烷基二醇,其与聚环氧烷的区别在于其分子量较低。尽管如此,膜涂层本身当然可以包含一种或多种聚合物,然而,该聚合物优选不同于核心中所

含的聚环氧烷。

[0042] 颗粒是宏观尺寸的,通常平均直径范围为100微米至1500微米,优选为200微米至1500微米,更优选为300微米至1500微米,还更优选为400微米至1500微米,最优选为500微米至1500微米,特别是600微米至1500微米。

[0043] 优选地,根据本发明的药物剂型中的颗粒的含量至多为65重量%,更优选至多60重量%,还更优选至多55重量%,还进一步更优选至多50重量%,最优选至多45重量%,特别是至多40重量%,基于药物剂型的总重量计。

[0044] 优选地,根据本发明的药物剂型中的颗粒的含量为至少2.5重量%,至少3.0重量%,至少3.5重量%或至少4.0重量%;更优选至少4.5重量%,至少5.0重量%,至少5.5重量%或至少6.0重量%;最优选至少6.5重量%,至少7.0重量%,至少7.5重量%或至少8.0重量%;特别是至少8.5重量%,至少9.0重量%,至少9.5重量%或至少10重量%;基于药物剂型的总重量计。

[0045] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型中的颗粒的含量在 10 ± 7.5 重量%,更优选 10 ± 5.0 重量%,还更优选 10 ± 4.0 重量%,还进一步更优选 10 ± 3.0 重量%,最优选 10 ± 2.0 重量%,特别是 10 ± 1.0 重量%的范围内,基于药物剂型的总重量计。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型中的颗粒的含量在 15 ± 12.5 重量%,更优选 15 ± 10 重量%,还更优选 15 ± 8.0 重量%,还进一步更优选 15 ± 6.0 重量%,最优选 15 ± 4.0 重量%,特别是 15 ± 2.0 重量%的范围内,基于药物剂型的总重量计。在又一优选实施方案中,根据本发明的药物剂型中的颗粒含量在 20 ± 17.5 重量%,更优选 20 ± 15 重量%,还更优选 20 ± 12.5 重量%,还进一步更优选 20 ± 10 重量%,最优选 20 ± 7.5 重量%,特别是 20 ± 5 重量%的范围内,基于药物剂型的总重量计。在另一优选实施方案中,根据本发明的药物剂型中的颗粒含量在 25 ± 17.5 重量%,更优选 25 ± 15 重量%,还更优选 25 ± 12.5 重量%,进一步更优选 25 ± 10 重量%,最优选 25 ± 7.5 重量%,特别是 25 ± 5 重量%的范围内,基于药物剂型的总重量计。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型中的颗粒的含量在 30 ± 17.5 重量%,更优选 30 ± 15 重量%,还更优选 30 ± 12.5 重量%,还进一步更优选 30 ± 10 重量%,最优选 30 ± 7.5 重量%,特别是 30 ± 5 重量%的范围内,基于药物剂型的总重量计。在又一优选实施方案中,根据本发明的药物剂型中的颗粒的含量在 35 ± 17.5 重量%,更优选 35 ± 15 重量%,还更优选 35 ± 12.5 重量%,还进一步更优选 35 ± 10 重量%,最优选 35 ± 7.5 重量%,特别是 35 ± 5 重量%的范围内,基于药物剂型的总重量计。

[0046] 颗粒的形状没有特别限制。由于颗粒优选通过热熔融挤出制造,根据本发明的药物剂型中存在的优选颗粒的形状通常为圆柱形。因此,这种颗粒的直径是其圆形横截面的直径。圆柱形是由挤出方法引起的,根据该挤出方法,圆形横截面的直径是挤出模具的函数,并且圆柱形的长度是切割长度的函数,根据该长度,挤出的材料股线切割成优选地大致预定长度的片段。

[0047] 圆柱形,即非球形颗粒用于制造根据本发明的药物剂型的适用性是出人意料的。通常,纵横比被认为是球形的重要量度。纵横比定义为最大直径($d_{\max}$)与其正交Feret-直径的比值。对于非球形颗粒,纵横比的值大于1。值越小,颗粒越是球形。低于1.1的纵横比通常被认为是令人满意的,而高于1.2的纵横比通常被认为不适用于常规药物剂型的制造。本发明人惊奇地发现,当制造根据本发明的药物剂型时,甚至纵横比高于1.2的颗粒可以毫无困

难地加工,并且不需要提供球形颗粒。在优选的实施方案中,颗粒的纵横比为至多1.40,更优选至多1.35,还更优选至多1.30,还进一步更优选至多1.25,甚至更优选至多1.20,最优选至多1.15,特别是至多1.10。在另一个优选的实施方案中,颗粒的纵横比为至少1.10,更优选至少1.15,还更优选至少1.20,还进一步更优选至少1.25,甚至更优选至少1.30,最优选至少1.35,特别是至少1.40。

[0048] 根据本发明的药物剂型中的颗粒具有宏观尺寸,即通常具有至少50微米,更优选至少100微米,还更优选至少150微米或至少200微米,进一步更优选至少250微米或至少300微米,最优选至少400微米或至少500微米,特别是至少550微米或至少600微米的平均粒度。

[0049] 优选的颗粒具有1000微米或更小的平均长度和平均直径。当通过挤出技术制造颗粒时,颗粒的“长度”是平行于挤出方向的颗粒的尺寸。颗粒的“直径”是垂直于挤出方向的最大尺寸。

[0050] 特别优选的颗粒的平均直径小于1000微米,更优选小于800微米,还更优选小于650微米。特别优选的颗粒具有小于700微米,特别是小于600微米,还更特别地小于500微米,例如小于400微米的平均直径。特别优选的颗粒的平均直径为200至1000微米,更优选为400至800微米,还更优选为450至700微米,还进一步更优选为500至650微米,例如500至600微米。进一步优选的颗粒的平均直径在300微米至400微米之间,400微米至500微米之间,或500微米至600微米之间,或600微米至700微米之间或700微米至800微米之间。

[0051] 存在于根据本发明的药物剂型中的优选颗粒具有小于1000微米的平均长度,优选平均长度小于800微米,更优选平均长度小于650微米,例如长度为800微米、700微米、600微米、500微米、400微米或300微米。特别优选的颗粒具有小于700微米,特别是小于650微米,更特别地小于550微米,例如小于450微米的平均长度。因此,特别优选的颗粒的平均长度范围为200至1000微米,更优选为400至800微米,还更优选为450至700微米,还进一步更优选为500至650微米,例如500至600微米。微粒的最小平均长度通过切割步骤确定,并且可以是例如500微米、400微米、300微米或200微米。

[0052] 在优选的实施方案中,颗粒具有的(i)平均直径为 1000 ± 300 微米,更优选为 1000 ± 250 微米,还更优选为 1000 ± 200 微米,还进一步更优选为 1000 ± 150 微米,最优选为 1000 ± 100 微米,特别是 1000 ± 50 微米;和/或(ii)平均长度为 1000 ± 300 微米,更优选为 1000 ± 250 微米,还更优选为 1000 ± 200 微米,还进一步更优选为 1000 ± 150 微米,最优选为 1000 ± 100 微米,特别是 1000 ± 50 微米。

[0053] 颗粒的尺寸可以通过本领域已知的任何常规方法来确定,例如激光散射、筛分分析、光学显微镜或图像分析。

[0054] 优选地,根据本发明的药物剂型中包含的所述多个颗粒具有算术平均重量,在下文中称为“aaw”,其中至少70%,更优选至少75%,还更优选地至少80%,还进一步更优选至少85%,最优选至少90%,特别是至少95%的所述多个颗粒中包含的单独颗粒具有的单独重量在 $aaw \pm 30\%$,更优选为 $aaw \pm 25\%$,还更优选为 $aaw \pm 20\%$,还进一步更优选为 $aaw \pm 15\%$,最优选为 $aaw \pm 10\%$,特别是 $aaw \pm 5\%$ 范围内。例如,如果根据本发明的药物剂型含有100个多个颗粒,并且所述多个颗粒的aaw为1.00mg,则至少75个单独的颗粒(即75%)的单独重量的范围为0.70至1.30mg ($1.00mg \pm 30\%$)。

[0055] 在优选的实施方案中,颗粒不是膜涂层的。

[0056] 在另一个优选的实施方案中,颗粒是膜涂层的。已经令人惊奇地发现,当颗粒被膜涂层时,可以进一步加速崩解时间和/或由药物剂型的药物释放,这对于立即释放药物的药物剂型尤为重要。

[0057] 根据本发明的颗粒任选地可以部分或全部地提供有常规涂层。根据本发明的颗粒优选用常规膜涂层组合物进行膜涂层。合适的涂层材料可商购,例如以商标Opadry[®]和Eudragit[®]商购。

[0058] 当颗粒被膜涂层时,干膜涂层的含量优选至多为5重量%,更优选至多4重量%,还更优选至多3.5重量%,还进一步更优选至多3重量%,最优选至多2.5重量%,特别是至多2重量%,基于颗粒的总重量计。在特别优选的实施方案中,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量(未涂层的起始原料)的重量增加在3.0至4.7重量%,更优选3.1至4.6重量%,还更优选3.2至4.5重量%,还进一步更优选3.3至4.4重量%,最优选3.4至4.3重量%,特别是3.5至4.2重量%的范围内。

[0059] 根据本发明的抗篡改药物剂型包含大量颗粒,该颗粒包含药理学活性化合物。该颗粒含有至少药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂。然而,优选地,颗粒含有另外的药物赋形剂如抗氧化剂和增塑剂。

[0060] 药理学活性化合物分散在包含聚环氧烷和崩解剂的基质中。换句话说,聚环氧烷和崩解剂形成基质,药理学活性化合物嵌入该基质中。

[0061] 药理学活性化合物没有特别限制。优选地,药理学活性化合物是阿片样物质。

[0062] 在优选的实施方案中,颗粒和药物剂型分别仅含有单一药理学活性化合物。在另一个优选的实施方案中,颗粒和药物剂型分别含有两种或更多种药理学活性化合物的组合。

[0063] 优选地,药理学活性化合物是具有被滥用的潜力的活性成分。具有被滥用的潜力的活性成分是本领域技术人员已知的,并且包括例如,镇静剂、刺激剂、巴比妥类、麻醉剂、阿片样物质或阿片样物质衍生物。

[0064] 优选地,药理学活性化合物显示精神作用。

[0065] 优选地,药理学活性化合物选自阿片剂、阿片样物质、刺激剂、镇静剂和其它麻醉剂。

[0066] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物是阿片样物质。根据ATC指数,阿片样物质分为天然阿片生物碱、苯基哌啶衍生物、二苯基丙基胺衍生物、苯并吗吩烷(benzomorphan)衍生物、奥派文(oripavine)衍生物、吗啡喃衍生物等。

[0067] 在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物是刺激剂。刺激剂是精神活性药物,引发精神或身体功能或两者临时的改善。这些类效果的示例可以包括增强的觉醒、运动和警觉性。优选的刺激剂是苯乙胺衍生物。根据ATC指数,刺激剂包含在不同的类别和组中,例如,精神兴奋剂(psychostimulants),特别是精神刺激剂(psychostimulants),用于ADHD的药剂和促智药(nootropics),特别是中枢作用的仿交感神经作用药(sympathomimetics);和例如经鼻制备物,特别是用于全身用途的鼻减充血剂,特别是仿交感神经作用药。

[0068] 以下阿片剂、阿片样物质、刺激剂,镇静剂或其它麻醉剂是具有精神作用的物质,

即具有滥用的潜力,因此优选分别包含在药物剂型和颗粒中:阿芬太尼、阿洛巴比妥、烯丙罗定、阿法罗定、阿普唑仑、安非拉酮、安非他明、安非他尼(amphetaminil)、异戊巴比妥、阿尼利定、阿朴可特因、阿索马多、巴比妥、羟基哌替啶(bemidone)、苜啡、贝齐米特、溴西洋、溴替唑仑、丁丙诺啡、丁巴比妥、布托啡诺、卡吗西洋、卡芬太尼、阿茶碱/D-去甲伪麻黄碱、cebranopadol、氯氮䓬、氯巴占、氯苯达诺、氯硝西洋、氯尼他秦、氯䓬酸盐、氯噻西洋、氯噻唑仑、可卡因、可待因、环己巴比妥、赛克罗酚、环丙诺啡、地洛西洋、二氢脱氧吗啡、右旋安非他明、右吗拉胺、右丙氧芬、地佐辛、地恩丙胺、diamorphone、地西洋、双氢可待因、双氢吗啡、二氢吗啡酮、地美沙朵、dimephetamol、二甲噻丁、吗福林二苯丁酸乙酯、地匹哌酮、屈大麻酚、依他佐辛、艾司唑仑、乙庚嗪、乙甲噻丁、氯氟䓬乙酯、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、foxeladol、芬坎法明、芬乙茶碱、芬哌酰胺、芬普雷司、芬太尼、氟地西洋、氟硝西洋、氟西洋、哈拉西洋、海洛唑仑、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、羟甲基吗啡喃(hydroxymethylmorphinan)、凯他唑仑、凯托米酮、左旋乙酰美沙醇(LAAM)、左美沙酮、左啡诺、左芬啡烷(levophenacylmorphane)、levoxemacin、二甲磺酸赖右苯丙胺、洛芬太尼、氯普唑仑、劳拉西洋、氯甲西洋、氯苯咪唑啉、美达西洋、美芬雷司、杜冷丁、甲丙氨酯、metapon、美普他酚、美他佐辛、甲基吗啡、甲基苯丙胺、美沙酮、甲嗪酮、3-甲基芬太尼、4-甲基芬太尼、哌甲酯、甲苯巴比妥、甲乙哌酮、甲基二氢吗啡酮、咪达唑仑、莫达非尼、吗啡、麦罗啡、大麻隆、纳布啡、纳洛芬、罂粟碱(narceine)、尼可吗啡、硝甲西洋、硝西洋、去甲西洋、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、奥沙西洋、噻唑仑、羟考酮、羟吗啡酮、罂粟、阿片全碱、pernoline、喷他佐辛、戊巴比妥、哌替啶、苯吗庚酮(Phenadoxone)、非诺啡烷(phenomorphane)、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、福尔可定、芬美曲秦、苯巴比妥、芬特明、匹那西洋、哌苯甲醇、哌肟米特、普拉西洋、普罗法多、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙哌利定(properidine)、丙氧芬、伪麻黄碱、雷米芬太尼、仲丁巴比妥、司可巴比妥、舒芬太尼、他喷他多、替马西洋、四氢西洋、替利定(顺式和反式)、曲马多、三唑仑、乙烯比妥、N-(1-甲基-2-哌啶子基乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺、(1R,2R)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚、(1R,2R,4S)-2-(二甲基氨基)甲基-4-(对-氟苄氧基)-1-(间-甲氧基苯基)环己醇、(1R,2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)苯酚、(1S,2S)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚、(2R,3R)-1-二甲基氨基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS,3RS,6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧基苯基)-环己烷-1,3-二醇(优选作为外消旋体)、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基-2-(4-异丁基-苯基)丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基-2-(6-甲氧基-萘-2-基)丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯基-2-(4-异丁基-苯基)丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯基-2-(6-甲氧基-萘-2-基)丙酸酯、(RR-SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯、(RR-SS)-2',4'-二氟-3-羟基-联苯-4-羧酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯基酯和相应的立体异构体化合物,在每一种情况下,其相应的衍生物、生理学上可接受的对映体、

立体异构体、非对映体和外消旋体及其生理学上可接受的衍生物,例如醚、酯或酰胺,并且在每一种情况下其生理学上可接受的化合物,特别是其酸或碱加成盐和溶剂合物,例如盐酸盐。

[0069] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物选自DPI-125、M6G (CE-04-410)、ADL-5859、CR-665、NRP290和癸二酰二纳布啡酯。

[0070] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物是选自羟考酮、氢可酮、羟吗啡酮、氢吗啡酮、吗啡、曲马多、他喷他多、cebranopadol及其生理学上可接受的盐的阿片样物质。

[0071] 在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物是选自以下的刺激剂:安非他明、右旋安非他明、右哌甲酯、托莫西汀、咖啡因、麻黄碱、苯丙醇胺、苯肾上腺素、fencamphamin、非诺唑酮、芬乙茶碱、亚甲基二氧基甲基苯丙胺 (MDMA)、亚甲基二氧基吡咯戊酮 (MDPV)、普罗林坦、赖右苯丙胺、甲氧麻黄酮、甲基苯丙胺、哌甲酯、莫达非尼、尼古丁、匹莫林、苯丙醇胺、丙己君、二甲基戊胺和伪麻黄碱。

[0072] 在特别优选的实施方案中,药理学活性化合物是哌甲酯。

[0073] 在另一个特别优选的实施方案中,药理学活性化合物是赖右苯丙胺。

[0074] 在另一个特别优选的实施方案中,药理学活性化合物是右哌甲酯。

[0075] 药理学活性化合物可以以生理学上可接受的盐的形式存在,例如,生理学上可接受的酸加成盐。

[0076] 生理学上可接受的酸加成盐包括可以通过用合适的有机和无机酸处理活性成分的碱形式而方便地获得的酸加成盐形式。含有酸性质子的活性成分可以通过用合适的有机和无机碱处理而转化为其无毒的金属或胺加成盐形式。术语加成盐还包括活性成分能够形成的水合物和溶剂加成形式。这种形式的例子是例如水合物、醇化物等。

[0077] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物是安非他明天冬氨酸一水合物。

[0078] 在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物是右旋安非他明糖酸盐。

[0079] 在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物是右旋安非他明硫酸盐。

[0080] 已经令人惊奇地发现,药物剂型和颗粒中的药理学活性化合物的含量分别可以被优化,以便在抗篡改、崩解时间和药物释放、药物负载、可加工性 (特别是可压片性) 和患者依从性之间提供最佳的折衷。

[0081] 药理学活性化合物以治疗有效量存在于药物剂型中。构成治疗有效量的量根据所使用的活性成分、待治疗的病症、所述病症的严重程度、被治疗的患者和给药频率而变化。

[0082] 药物剂型中的药理学活性化合物的含量没有限制。适于给药的药理学活性化合物的剂量优选在0.1mg至500mg的范围内,更优选在1.0mg至400mg的范围内,甚至更优选在5.0mg至300mg的范围内,以及最优选在10mg至250mg的范围内。在优选的实施方式中,药物剂型中所含的药理学活性化合物的总量在0.01至200mg,更优选为0.1至190mg,进一步优选为1.0至180mg,更进一步优选为1.5至160mg,最优选2.0至100mg,特别是2.5至80mg的范围内。

[0083] 优选地,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量,药理学活性化合物的含量为至少0.5重量%。

[0084] 优选地,药理学活性化合物的含量在0.01至80重量%,更优选0.1至50重量%,还更优选1至25重量%的范围内,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0085] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内: 0.50 ± 0.45 重量%或 0.75 ± 0.70 重量%或 1.00 ± 0.90 重量%或 1.25 ± 1.20 重量%或 1.50 ± 1.40 重量%或 1.75 ± 1.70 重量%或 2.00 ± 1.90 重量%或 2.25 ± 2.20 重量%或 2.50 ± 2.40 重量%;更优选 0.50 ± 0.40 重量%或 0.75 ± 0.60 重量%或 1.00 ± 0.80 重量%或 1.25 ± 1.10 重量%或 1.50 ± 1.25 重量%或 1.75 ± 1.50 重量%或 2.00 ± 1.75 重量%或 2.25 ± 2.00 重量%或 2.50 ± 2.25 重量%;还更优选 0.50 ± 0.35 重量%或 0.75 ± 0.50 重量%或 1.00 ± 0.70 重量%或 1.25 ± 1.00 重量%或 1.50 ± 1.15 重量%或 1.75 ± 1.30 重量%或 2.00 ± 1.50 重量%或 2.25 ± 1.90 重量%或 2.50 ± 2.10 重量%;进一步更优选 0.50 ± 0.30 重量%或 0.75 ± 0.40 重量%或 1.00 ± 0.60 重量%或 1.25 ± 0.80 重量%或 1.50 ± 1.00 重量%或 1.75 ± 1.10 重量%或 2.00 ± 1.40 重量%或 2.25 ± 1.60 重量%或 2.50 ± 1.80 重量%;甚至更优选 0.50 ± 0.25 重量%或 0.75 ± 0.30 重量%或 1.00 ± 0.50 重量%或 1.25 ± 0.60 重量%或 1.50 ± 0.80 重量%或 1.75 ± 0.90 重量%或 2.00 ± 1.30 重量%或 2.25 ± 1.40 重量%或 2.50 ± 1.50 重量%;最优选 0.50 ± 0.20 重量%或 0.75 ± 0.25 重量%或 1.00 ± 0.40 重量%或 1.25 ± 0.50 重量%或 1.50 ± 0.60 重量%或 1.75 ± 0.70 重量%或 2.00 ± 1.10 重量%或 2.25 ± 1.20 重量%或 2.50 ± 1.30 重量%;特别是 0.50 ± 0.15 重量%或 0.75 ± 0.20 重量%或 1.00 ± 0.30 重量%或 1.25 ± 0.40 重量%或 1.50 ± 0.50 重量%或 1.75 ± 0.60 重量%或 2.00 ± 0.70 重量%或 2.25 ± 0.80 重量%或 2.50 ± 0.90 重量%;在每种情况下,基于药物剂型的总重量计。

[0086] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内: 2.0 ± 1.9 重量%或 2.5 ± 2.4 重量%或 3.0 ± 2.9 重量%或 3.5 ± 3.4 重量%或 4.0 ± 3.9 重量%或 4.5 ± 4.4 重量%或 5.0 ± 4.9 重量%或 5.5 ± 5.4 重量%或 6.0 ± 5.9 重量%;更优选 2.0 ± 1.7 重量%或 2.5 ± 2.2 重量%或 3.0 ± 2.6 重量%或 3.5 ± 3.1 重量%或 4.0 ± 3.5 重量%或 4.5 ± 4.0 重量%或 5.0 ± 4.4 重量%或 5.5 ± 4.9 重量%或 6.0 ± 5.3 重量%;还更优选 2.0 ± 1.5 重量%或 2.5 ± 2.0 重量%或 3.0 ± 2.3 重量%或 3.5 ± 2.8 重量%或 4.0 ± 3.1 重量%或 4.5 ± 3.6 重量%或 5.0 ± 3.9 重量%或 5.5 ± 4.4 重量%或 6.0 ± 4.7 重量%;进一步更优选 2.0 ± 1.3 重量%或 2.5 ± 1.8 重量%或 3.0 ± 2.0 重量%或 3.5 ± 2.5 重量%或 4.0 ± 2.7 重量%或 4.5 ± 3.2 重量%或 5.0 ± 3.4 重量%或 5.5 ± 3.9 重量%或 6.0 ± 4.1 重量%;甚至更优选 2.0 ± 1.1 重量%或 2.5 ± 1.6 重量%或 3.0 ± 1.7 重量%或 3.5 ± 2.2 重量%或 4.0 ± 2.4 重量%或 4.5 ± 2.8 重量%或 5.0 ± 2.9 重量%或 5.5 ± 3.4 重量%或 6.0 ± 3.5 重量%;最优选 2.0 ± 0.9 重量%或 2.5 ± 1.4 重量%或 3.0 ± 1.4 重量%或 3.5 ± 1.9 重量%或 4.0 ± 2.1 重量%或 4.5 ± 2.4 重量%或 5.0 ± 2.4 重量%或 5.5 ± 2.9 重量%或 6.0 ± 2.9 重量%;特别是 2.0 ± 0.7 重量%或 2.5 ± 1.2 重量%或 3.0 ± 1.1 重量%或 3.5 ± 1.6 重量%或 4.0 ± 1.8 重量%或 4.5 ± 2.0 重量%或 5.0 ± 1.9 重量%或 5.5 ± 2.4 重量%或 6.0 ± 2.3 重量%;在每种情况下,基于颗粒的总重量计。

[0087] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内: 10 ± 6 重量%,更优选 10 ± 5 重量%,还更优选 10 ± 4 重量%,最优选 10 ± 3 重量%,特别是 10 ± 2 重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内: 15 ± 6 重量%,更优选 15 ± 5 重量%,还更优选 15 ± 4 重量%,最优选 15 ± 3 重量%,特别是 15 ± 2 重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在进一步优选的实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内: 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%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中，药理学活性化合物的含量在以下范围内： 25 ± 6 重量%，更优选 25 ± 5 重量%，还更优选 25 ± 4 重量%，最优选 25 ± 3 重量%，特别是 25 ± 2 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0088] 技术人员可以容易地确定适当量的药理学活性化合物以包括在药物剂型中。例如，在止痛剂的情况下，存在于药物剂型中的药理学活性化合物的总量是足以提供止痛的量。以剂量给予患者的药理学活性化合物的总量将根据许多因素而变化，包括药理学活性化合物的本质、患者的重量、疼痛的严重程度、给予的其它治疗剂的本质等。

[0089] 在优选的实施方案中，药物剂型中含有的药理学活性化合物的量为 $2.5 \pm 1\text{mg}$, $5.0 \pm 2.5\text{mg}$, $7.5 \pm 5\text{mg}$, $10 \pm 5\text{mg}$, 205mg , $30 \pm 5\text{mg}$, $40 \pm 5\text{mg}$, $50 \pm 5\text{mg}$, $60 \pm 5\text{mg}$, $70 \pm 5\text{mg}$, $80 \pm 5\text{mg}$, $90 \pm 5\text{mg}$, $100 \pm 5\text{mg}$, $110 \pm 5\text{mg}$, $120 \pm 5\text{mg}$, 130 ± 5 , $140 \pm 5\text{mg}$, $150 \pm 5\text{mg}$, $160 \pm 5\text{mg}$, $170 \pm 5\text{mg}$, $180 \pm 5\text{mg}$, $190 \pm 5\text{mg}$, $200 \pm 5\text{mg}$, $210 \pm 5\text{mg}$, $220 \pm 5\text{mg}$, $230 \pm 5\text{mg}$, $240 \pm 5\text{mg}$, $250 \pm 5\text{mg}$, $260 \pm 5\text{mg}$, $270 \pm 5\text{mg}$, $280 \pm 5\text{mg}$, $290 \pm 5\text{mg}$, 或 $300 \pm 5\text{mg}$ 。在另一个优选的实施方案中，药物剂型中含有的药理学活性化合物的量为 $2.5 \pm 1\text{mg}$, $5.0 \pm 2.5\text{mg}$, $7.5 \pm 2.5\text{mg}$, $10 \pm 2.5\text{mg}$, $15 \pm 2.5\text{mg}$, $20 \pm 2.5\text{mg}$, $25 \pm 2.5\text{mg}$, $30 \pm 2.5\text{mg}$, $35 \pm 2.5\text{mg}$, $40 \pm 2.5\text{mg}$, $45 \pm 2.5\text{mg}$, $50 \pm 2.5\text{mg}$, $55 \pm 2.5\text{mg}$, $60 \pm 2.5\text{mg}$, $65 \pm 2.5\text{mg}$, $70 \pm 2.5\text{mg}$, $75 \pm 2.5\text{mg}$, $80 \pm 2.5\text{mg}$, $85 \pm 2.5\text{mg}$, $90 \pm 2.5\text{mg}$, $95 \pm 2.5\text{mg}$, $100 \pm 2.5\text{mg}$, $105 \pm 2.5\text{mg}$, $110 \pm 2.5\text{mg}$, $115 \pm 2.5\text{mg}$, $120 \pm 2.5\text{mg}$, $125 \pm 2.5\text{mg}$, $130 \pm 2.5\text{mg}$, $135 \pm 2.5\text{mg}$, $140 \pm 2.5\text{mg}$, $145 \pm 2.5\text{mg}$, $150 \pm 2.5\text{mg}$, $155 \pm 2.5\text{mg}$, $160 \pm 2.5\text{mg}$, $165 \pm 2.5\text{mg}$, $170 \pm 2.5\text{mg}$, $175 \pm 2.5\text{mg}$, $180 \pm 2.5\text{mg}$, $185 \pm 2.5\text{mg}$, $190 \pm 2.5\text{mg}$, $195 \pm 2.5\text{mg}$, $200 \pm 2.5\text{mg}$, $205 \pm 2.5\text{mg}$, $210 \pm 2.5\text{mg}$, $215 \pm 2.5\text{mg}$, $220 \pm 2.5\text{mg}$, $225 \pm 2.5\text{mg}$, $230 \pm 2.5\text{mg}$, $235 \pm 2.5\text{mg}$, $240 \pm 2.5\text{mg}$, $245 \pm 2.5\text{mg}$, $250 \pm 2.5\text{mg}$, $255 \pm 2.5\text{mg}$, $260 \pm 2.5\text{mg}$, 或 $265 \pm 2.5\text{mg}$ 。

[0090] 在特别优选的实施方案中，药理学活性化合物是他喷他多，优选其盐酸盐，并且药物剂型适于每天一次，每天两次，每天三次或更频繁地给予。在该实施方案中，药理学活性化合物优选以25至100mg的量包含在药物剂型中。

[0091] 在特别优选的实施方案中，药理学活性化合物是羟吗啡酮，优选其盐酸盐，并且药物剂型适于每天一次，每天两次，每天三次或更频繁地给予。在该实施方案中，药理学活性化合物优选以5至40mg的量包含在药物剂型中。在另一个特别优选的实施方案中，药理学活性化合物是羟吗啡酮，优选其盐酸盐，并且药物剂型适于每天给予一次。在该实施方案中，药理学活性化合物优选以10至80mg的量包含在药物剂型中。

[0092] 在另一个特别优选的实施方案中，药理学活性化合物是羟考酮，优选其盐酸盐，并且药物剂型适于每天一次，每天两次，每天三次或更频繁地给予。在该实施方案中，药理学活性化合物优选以5至80mg的量包含在药物剂型中。

[0093] 在另一个特别优选的实施方案中，药理学活性化合物是氢吗啡酮，优选其HCl盐，并且药物剂型适于每天一次，每天两次，每天三次或更频繁地给予。在该实施方案中，药理学活性化合物优选以2至52mg的量包含在药物剂型中。在另一个特别优选的实施方案中，药理学活性化合物是氢吗啡酮，优选其HCl盐，并且药物剂型适于每天一次，每天两次，每天三次或更频繁地给予。在该实施方案中，药理学活性化合物优选以4至104mg的量包含在药物剂型中。

[0094] 在另一个特别优选的实施方案中,药理学活性化合物是氢可酮,优选其酒石酸氢盐,并且药物剂型适于每天一次,每天两次,每天三次或更频繁地给予。在该实施方案中,药理学活性化合物优选以2.5至10mg的量包含在药物剂型中。

[0095] 存在于根据本发明的药物剂型中的颗粒优选包含3至75重量%的药理学活性化合物,更优选5至70重量%的药理学活性化合物,还更优选7.5至65重量%的药理学活性化合物,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0096] 优选地,药理学活性化合物的含量为至少25重量%,更优选至少30重量%,还更优选至少35重量%,还进一步更优选至少40重量%,最优选至少45重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0097] 优选地,药理学活性化合物的含量为至多70重量%,更优选至多65重量%,还更优选至多60重量%,还进一步更优选至多55重量%,最优选至多50重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0098] 在优选的实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内:35±30重量%,更优选35±25重量%,还更优选35±20重量%,进一步更优选35±15重量%,最优选35±10重量%,特别是35±5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一优选实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内:45±30重量%,更优选45±25重量%,还更优选45±20重量%,进一步更优选45±15重量%,最优选45±10重量%,特别是45±5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一优选实施方案中,药理学活性化合物的含量在以下范围内:55±30重量%,更优选55±25重量%,还更优选55±20重量%,进一步更优选55±15重量%,最优选55±10重量%,特别是55±5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0099] 包含在根据本发明的药物剂型的制备物中的药理学活性化合物优选具有以下平均粒度:小于500微米,更优选小于300微米,还更优选小于200或100微米。平均粒度没有下限,例如可以是50微米。药理学活性化合物的粒度可以通过本领域任何常规技术来确定,例如,激光散射、筛分分析、光学显微镜或图像分析。一般而言,优选药理学活性化合物颗粒的最大尺寸小于颗粒的尺寸(例如小于颗粒的最小尺寸)。

[0100] 技术人员知道如何确定药代动力学参数,如 $t_{1/2}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、AUC和生物利用度。为了描述的目的,可以从3-(2-二甲基氨基甲基环己基)苯酚的血浆浓度确定的药代动力学参数定义如下:

[0101]

C_{max}	单次给药后测得的活性成分血浆浓度最大值(≡平均峰值血浆水平)
t_{max}	从给予活性成分直到达到 C_{max} 的时间间隔
AUC	血浆浓度/时间曲线的总面积,包括从最终测得的值外推至无限的子面积
$t_{1/2}$	半衰期

[0102] 在各情况下,提及的上述参数是所有被研究患者/实验受试者的单独值的平均值。

[0103] 本领域技术人员知道活性成分的药代动力学参数可以如何由所测量的血浆中活性成分的浓度来计算。在这方面,可以参考例如Willi Cawello(ed.)Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics(无隔室药代动力学参数),Shaker Verlag Aachen(1999)。

[0104] 在优选的实施方案中, 药理学活性化合物是他喷他多或其生理学上可接受的盐, 例如盐酸盐。优选地, 根据本发明的药物剂型提供了他喷他多以下的平均绝对生物利用度: 至少22%, 更优选至少24%, 还更优选至少26%, 进一步更优选至少28%, 最优选至少30%, 特别是至少32%。他喷他多的 T_{max} 优选在以下范围内: 1.25 ± 1.20 小时, 更优选 1.25 ± 1.00 小时, 还更优选 1.25 ± 0.80 小时, 还进一步更优选 1.25 ± 0.60 小时, 最优选 1.25 ± 0.40 小时, 特别是 1.25 ± 0.20 小时。他喷他多的 $t_{1/2}$ 优选在以下范围内: 4.0 ± 2.8 小时, 更优选 4.0 ± 2.4 小时, 还更优选 4.0 ± 2.0 小时, 还进一步更优选 4.0 ± 1.6 小时, 最优选 4.0 ± 1.2 小时, 特别是 4.0 ± 0.8 小时。优选地, 当标准化为100mg的他喷他多的剂量时, 他喷他多的 C_{max} 优选在以下范围内: 90 ± 85 ng/mL, 更优选 90 ± 75 ng/mL, 还更优选 90 ± 65 ng/mL, 进一步更优选 90 ± 55 ng/mL, 最优选 90 ± 45 ng/mL, 特别是 90 ± 35 ng/mL; 和/或他喷他多的AUC优选在以下范围内: 420 ± 400 ng/mL · h, 更优选 420 ± 350 ng/mL · h, 还更优选 420 ± 300 ng/mL · h, 还进一步更优选 420 ± 250 ng/mL · h, 最优选 420 ± 200 ng/mL · h, 特别是 420 ± 150 ng/mL · h。

[0105] 在另一个优选的实施方案中, 药理学活性化合物是羟考酮或其生理学上可接受的盐, 例如, 盐酸盐。优选地, 根据本发明的药物剂型提供的羟考酮的平均绝对生物利用度为至少40%, 更优选至少45%, 还更优选至少50%, 还进一步更优选至少55%, 最优选至少60%, 特别是至少70%。羟考酮的 T_{max} 优选在以下的范围内: 2.6 ± 2.5 小时, 更优选 2.6 ± 2.0 小时, 还更优选 2.6 ± 1.8 小时, 还进一步更优选 $2.6 \pm 0.1.6$ 小时, 最优选 2.6 ± 1.4 小时, 特别是 2.6 ± 1.2 小时。羟考酮的 $t_{1/2}$ 优选在以下的范围内: 3.8 ± 3.5 小时, 更优选 3.8 ± 3.0 小时, 还更优选 3.8 ± 2.5 小时, 还进一步更优选 3.8 ± 2.0 小时, 最优选 3.8 ± 1.5 小时, 特别是 3.8 ± 1.0 小时。优选地, 当标准化为30mg羟考酮的剂量时, 羟考酮的 C_{max} 优选在以下的范围内: 40 ± 35 ng/mL, 更优选 40 ± 30 ng/mL, 还更优选 40 ± 25 ng/mL, 还进一步更优选 40 ± 20 ng/mL, 最优选 40 ± 15 ng/mL, 特别是 40 ± 10 ng/mL; 和/或羟考酮的AUC优选在以下的范围内: 270 ± 250 ng/mL · h, 更优选 270 ± 200 ng/mL · h, 还更优选 270 ± 150 ng/mL · h, 还进一步更优选 270 ± 100 ng/mL · h, 最优选 270 ± 75 ng/mL · h, 特别是 270 ± 50 ng/mL · h。

[0106] 在另一个优选的实施方案中, 药理学活性化合物是氢可酮或其生理学上可接受的盐, 例如酒石酸氢盐。氢可酮的 T_{max} 优选在以下的范围内: 1.3 ± 1.2 h, 更优选 1.3 ± 1.0 h, 还更优选 1.3 ± 0.8 h, 还进一步更优选 1.3 ± 0.6 h, 最优选 1.3 ± 0.4 h, 特别是 1.3 ± 0.2 h。氢可酮的 $t_{1/2}$ 优选在以下的范围内: 3.8 ± 3.5 h, 更优选 3.8 ± 3.0 h, 还更优选 3.8 ± 2.5 h, 还进一步更优选 3.8 ± 2.0 h, 最优选 3.8 ± 1.5 h, 特别是 3.8 ± 1.0 h。

[0107] 在另一个优选的实施方案中, 药理学活性化合物是吗啡或其生理学上可接受的盐, 例如硫酸盐。优选地, 根据本发明的药物剂型提供的吗啡的平均绝对生物利用度为至少15%, 更优选至少20%, 还更优选至少25%, 还进一步更优选至少30%, 最优选至少35%, 特别是至少40%。吗啡的 T_{max} 优选在以下的范围内: 0.625 ± 0.60 h, 更优选 0.625 ± 0.50 h, 还更优选 0.625 ± 0.40 h, 还进一步更优选 0.625 ± 0.30 h, 最优选 0.625 ± 0.20 h, 特别是 0.625 ± 0.15 h。优选地, 当标准化为30mg吗啡硫酸盐的剂量时, 吗啡的 C_{max} 优选在以下的范围内: 25 ± 20 ng/mL, 更优选 25 ± 15 ng/mL, 还更优选 25 ± 10 ng/mL, 还进一步更优选 25 ± 5 ng/mL; 和/或吗啡的AUC优选在以下的范围内: 50 ± 45 ng/mL · h, 更优选 50 ± 40 ng/mL · h, 还更优选 50 ± 35 ng/mL · h, 还进一步更优选 50 ± 30 ng/mL · h, 最优选 50 ± 25 ng/mL · h, 特别是 50 ± 20 ng/mL · h。

[0108] 在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物是安非他明或其生理学上可接受的盐。安非他明的 $T_{\max}$ 优选在以下的范围内: 1.7 ± 1.2 小时,更优选 1.7 ± 1.0 小时,还更优选 1.7 ± 0.8 小时,还进一步更优选 1.7 ± 0.6 小时,最优选 1.7 ± 0.4 小时,特别是 1.7 ± 0.2 小时。

[0109] 在另一个优选的实施方案中,药理学活性化合物是右旋安非他明或其生理学上可接受的盐,例如硫酸盐。右旋安非他明的 $T_{\max}$ 优选在以下的范围内: 3.0 ± 2.9 小时,更优选 3.0 ± 2.5 小时,还更优选 3.0 ± 2.1 小时,还进一步更优选 3.0 ± 1.7 小时,最优选 3.0 ± 1.3 小时,特别是 3.0 ± 0.9 小时。右旋安非他明的 $t_{1/2}$ 优选在以下范围内: 10 ± 6.0 小时,更优选 10 ± 5.0 小时,还更优选 10 ± 4.0 小时,还进一步更优选 10 ± 3.0 小时,最优选 10 ± 2.0 小时,特别是 10 ± 1.0 小时。

[0110] 根据本发明的药物剂型还可以包含一种或多种另外的药理学活性化合物。所述另外的药理学活性化合物可能易于滥用或为另一种药物。另外的药理学活性化合物可能存在于颗粒内(“颗粒内”)或基质内(“颗粒外”)。当另外的药理学活性化合物存在于颗粒内时,其可以与同样的颗粒内的一种或多种药理学活性化合物组合存在或者单独存在于离散的颗粒群体内,并与药物剂型中存在的任何其它药理学活性化合物分开。

[0111] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型(优选颗粒)包含阿片样物质(激动剂)以及阿片样物质拮抗剂。

[0112] 可以存在任何常规的阿片样物质拮抗剂,例如纳曲酮或纳洛酮或其药学上可接受的盐。纳洛酮,包括其盐,是特别优选的。阿片样物质拮抗剂可存在于颗粒内或基质内。或者,可将阿片样物质拮抗剂提供于相对于药理学活性化合物分开的颗粒中。这种颗粒的优选组成与对含有药理学活性化合物的颗粒所述相同。

[0113] 根据本发明的药物剂型中阿片样物质激动剂与阿片样物质拮抗剂的比例优选为1:1至3:1重量,例如2:1重量。

[0114] 在另一个优选的实施方案中,颗粒和药物剂型都不包含任何阿片样物质拮抗剂。

[0115] 根据本发明的抗篡改药物剂型包含大量颗粒,所述颗粒包含聚环氧烷,其中聚环氧烷的含量为至少25重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0116] 优选地,聚环氧烷选自聚亚甲基氧化物、聚环氧乙烷和聚环氧丙烷,或其共聚物。聚环氧乙烷是优选的。

[0117] 优选地,聚环氧烷的重均分子量为至少500,000g/mol。在优选的实施方案中,聚环氧烷的重均分子量(M_w)或粘均分子量(M_v)为至少750,000g/mol,优选至少1,000,000g/mol或至少2,500,000g/mol,更优选在1,000,000g/mol至15,000,000g/mol的范围内,最优选在5,000,000g/mol至10,000,000g/mol的范围内。确定 M_w 和 M_v 的合适方法是本领域技术人员已知的。 M_v 优选通过流变学测量确定,而 M_w 可以通过凝胶渗透色谱法(GPC)确定。

[0118] 聚环氧烷可以包含具有特定平均分子量的单一聚环氧烷,或不同聚合物,例如两种,三种,四种或五种聚合物,例如具有相同化学本质但不同平均分子量的聚合物,具有不同化学本质但相同平均分子量的聚合物,或具有不同化学本质以及不同分子量的聚合物的混合物(共混物)。

[0119] 为了说明的目的,聚亚烷基二醇具有最高20,000g/mol的分子量,而聚环氧烷的分子量大于20,000g/mol。在优选的实施方案中,药物剂型中所含的所有聚环氧烷的所有分子

量的重均分子量为至少200,000g/mol。因此,当确定聚环氧烷的重均分子量时,优选不考虑聚亚烷基二醇(如果有的话)。

[0120] 在优选的实施方案中,聚环氧烷均匀地分布在根据本发明的颗粒中。优选地,药理学活性化合物和聚环氧烷密切均匀地分布在颗粒中,使得颗粒不含有其中在不存在聚环氧烷的情况下存在药理学活性化合物或在不存在药理学活性化合物的情况下存在聚环氧烷的任何部分。

[0121] 当颗粒被膜涂层时,聚环氧烷优选均匀地分布在颗粒的核心中,即膜涂层优选不含聚环氧烷。尽管如此,膜涂层本身当然可以包含一种或多种聚合物,然而,该聚合物优选不同于核心中所含的聚环氧烷。

[0122] 聚环氧烷可以与选自以下的一种或多种不同聚合物组合:聚环氧烷,优选聚亚甲基氧化物、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(烷基)丙烯酸酯、聚(羟基脂肪酸),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、聚琥珀酸亚乙酯、聚内酯、聚乙交酯、聚氯酯、聚酰胺、聚丙交酯、聚缩醛(例如任选具有改性侧链的多糖)、聚丙交酯/乙交酯、聚内酯、聚乙交酯、聚原酸酯、聚酞、聚乙二醇和聚对苯二甲酸丁二醇酯的嵌段聚合物(Polyactive[®])、聚酞(Polifeprosan),其共聚物,其嵌段共聚物(例如Poloxamer[®]),以及至少两种所述聚合物的混合物,或具有上述特征的其它聚合物。

[0123] 优选地,聚环氧烷的分子量分散性 M_w/M_n 在以下范围内: 2.5 ± 2.0 ,更优选 2.5 ± 1.5 ,还更优选 2.5 ± 1.0 ,还进一步更优选 2.5 ± 0.8 ,最优选 2.5 ± 0.6 ,特别是 2.5 ± 0.4 。

[0124] 聚环氧烷优选在25℃下具有以下粘度:30至17,600cP,更优选55至17,600cP,还更优选600至17,600cP,最优选4,500至17,600cP,在5重量%的水溶液中测量,使用RVF型Brookfield粘度计(2号转子/转速2rpm);400至4,000cP,更优选400至800cP或2,000至4,000cP,使用所述的粘度计(1或3号转子/转速10rpm)用2重量%的水溶液测量;或1,650至10,000cP,更优选1,650至5,500cP,5,500至7,500cP或7,500至10,000cP,使用所述的粘度计(2号转子/转速2rpm)用1重量%的水溶液测量。

[0125] 适用于根据本发明的药物剂型的聚环氧乙烷可从Dow购得。例如,Polyox WSR N-12K、Polyox N-60K、Polyox WSR 301 NF或Polyox WSR 303NF可以用于根据本发明的药物剂型中。关于这些产品的性质的细节,可以参见例如产品说明书。

[0126] 优选地,聚环氧烷的含量在以下范围内:25至80重量%,更优选25至75重量%,还更优选25至70重量%,还进一步更优选25至65重量%,最优选30至65重量%,特别是35至65重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在优选的实施方案中,聚环氧烷的含量为至少30重量%,更优选至少35重量%,还更优选至少40重量%,还进一步更优选至少45重量%,特别是至少50重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0127] 在优选的实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范围内: 35 ± 8 重量%,更优选 35 ± 6 重量%,最优选 35 ± 4 重量%,特别是 35 ± 2 重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范围内: 40 ± 12 重量%,更优选 40 ± 10 重量%,最优选 40 ± 7 重量%,特别是 40 ± 3 重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范

围内:45±16重量%,更优选45±12重量%,最优选45±8重量%,特别是45±4重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范围内:50±20重量%,更优选50±15重量%,最优选50±10重量%,特别是50±5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一优选实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范围内: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%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在又一个优选实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范围内:60±20重量%,更优选60±15重量%,最优选60±10重量%,特别是60±5重量%。在另一个优选实施方案中,聚环氧烷的总含量在以下范围内: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%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0128] 优选地,聚环氧烷与药理学活性化合物的相对重量比在以下范围内:30:1至1:10,更优选20:1至1:1,还更优选15:1至5:1,进一步更优选14:1至6:1,最优选13:1至7:1,特别是12:1至8:1。

[0129] 根据本发明的抗篡改药物剂型包含大量颗粒,该颗粒包含崩解剂,其中崩解剂的含量大于5.0重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0130] 在优选的实施方案中,特别是当药物剂型为胶囊时,药物剂型在颗粒内包含全部量的崩解剂,即颗粒外优选不含崩解剂。此外,崩解剂优选均匀地分布在颗粒中。优选地,当颗粒被涂层时,涂层不含崩解剂。

[0131] 在另一个优选的实施方案中,特别是当药物剂型为片剂时,药物剂型在颗粒内以及颗粒外包含崩解剂。在优选的实施方案中,颗粒内的崩解剂的本质与颗粒外的崩解剂的本质相同。然而,根据本发明,颗粒内和颗粒外不同的崩解剂也是可能的。此外,崩解剂优选均匀地分布在颗粒中。优选地,当颗粒被涂层时,涂层不含崩解剂。

[0132] 合适的崩解剂是本领域技术人员已知的,并且优选选自多糖、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸酯(acrylate)、气体释放物质,以及任何上述物质的混合物。

[0133] 优选的淀粉包括但不限于“标准淀粉”(例如天然玉米淀粉)和预胶化淀粉(例如淀粉1500)。

[0134] 优选的淀粉衍生物包括但不限于淀粉羟乙酸钠(羧甲基淀粉钠,例如Vivastar®)。

[0135] 优选的纤维素衍生物包括但不限于交联羧甲基纤维素钠(=交联的羧甲基纤维素钠;例如Vivasol®)、羧甲基纤维素钙(羧基甲基纤维素钙)、羧甲基纤维素钠(羧基甲基纤维素钠)、低取代羧甲基纤维素钠(低取代羧基甲基纤维素钠;平均取代度(DS)为0.20-0.40,Mr80,000-600,000g/mol,CAS9004-32-4,E 466)、低取代羟丙基纤维素(丙基含量在5-16%范围内;CAS 9004-64-2)。

[0136] 优选的丙烯酸酯包括但不限于卡波普(carbopol)。

[0137] 优选的聚乙烯吡咯烷酮包括但不限于交联聚维酮(PVP C1)。

[0138] 优选的气体释放物质包括但不限于碳酸氢钠。

[0139] 优选的崩解剂包括但不限于交联的羧甲基纤维素钠(Na-CMC)(例如,交联羧甲基纤维素,Vivasol®,Ac-Di-Sol®);交联酪蛋白(例如,Esma-Spreng®);从大豆获得的多

糖混合物(例如,Emcosoy®);玉米淀粉或预处理的玉米淀粉(例如,Amijel®);海藻酸、海藻酸钠、海藻酸钙;聚乙烯吡咯烷酮(PVP)(例如,Kollidone®、Polyplasdone®、Polydone®);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP CI)(例如,Polyplasdone® XL);淀粉和预处理淀粉如羧甲基淀粉钠(=淀粉羟乙酸钠,如Explotab®、Prejel®、Primotab® ET、Starch®1500、Ulmatryl®)及其混合物。交联的聚合物是特别优选的崩解剂,特别是交联羧甲基纤维素钠(Na-CMC)或交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP CI)。

[0140] 特别优选的崩解剂选自:

[0141] -交联羧甲基纤维素钠(Na-CMC)(例如,交联羧甲基纤维素,Vivasol®,Ac-Di-Sol®);

[0142] -交联酪蛋白(如Esma-Spreng®);

[0143] -海藻酸、海藻酸钠、海藻酸钙;

[0144] -从大豆获得的多糖混合物(例如,Emcosoy®);

[0145] -淀粉和预处理淀粉如羧甲基淀粉钠(=淀粉羟乙酸钠,如Explotab®,Prejel®,Primotab® ET、Starch®1500、Ulmatryl®);

[0146] -玉米淀粉或预处理的玉米淀粉(例如,Amijel®);

[0147] -以及任何上述物质的混合物。

[0148] 优选地,崩解剂的含量为至少6.0重量%,至少7.0重量%,至少8.0重量%,至少9.0重量%,或至少10重量%,更优选至少12重量%,还更优选至少14重量%,还进一步更优选至少15重量%,甚至更优选至少16重量%,最优选至少18重量%,特别是至少19重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0149] 已经令人惊奇地发现,崩解剂的含量典型地具有最适度,在该最适度时,崩解剂提供一方面的立即释放性质和另一方面的对溶剂萃取的抗性的最佳平衡。所述最适度可能变化,但优选在约10重量%至约20重量%的范围内,相对于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0150] 在优选的实施方案中,药物剂型中的崩解剂的含量在以下范围内:15±9.0重量%,更优选15±8.5重量%,还更优选15±8.0重量%,进一步更优选15±7.5重量%,最优选15±7.0重量%,特别是15±6.5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一优选实施方案中,药物剂型中的崩解剂的含量在以下范围内:15±6.0重量%,更优选15±5.5重量%,还更优选15±5.0重量%,进一步更优选15±4.5重量%,最优选15±4.0重量%,特别是15±3.5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中,药物剂型中崩解剂的含量在以下范围内:15±3.0重量%,更优选15±2.5重量%,还更优选15±2.0重量%,进一步更优选15±1.5重量%,最优选15±1.0重量%,特别是15±0.5重量%,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0151] 在另一个优选的实施方案中,药物剂型中的崩解剂的含量在以下范围内:20±15重量%或20±14重量%,更优选20±13重量%,还更优选20±12重量%,进一步更优选20±

11重量%，最优选 20 ± 10 重量%，特别是 20 ± 9.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中，药物剂型中崩解剂的含量在以下范围内： 20 ± 9.0 重量%，更优选 20 ± 8.5 重量%，还更优选 20 ± 8.0 重量%，进一步更优选 20 ± 7.5 重量%，最优选 20 ± 7.0 重量%，特别是 20 ± 6.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一优选实施方案中，药物剂型中的崩解剂的含量在以下范围内： 20 ± 6.0 重量%，更优选 20 ± 5.5 重量%，还更优选 20 ± 5.0 重量%，进一步更优选 20 ± 4.5 重量%，最优选 20 ± 4.0 重量%，特别是 20 ± 3.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中，药物剂型中崩解剂的含量在以下范围内： 20 ± 3.0 重量%，更优选 20 ± 2.5 重量%，还更优选 20 ± 2.0 重量%，进一步更优选 20 ± 1.5 重量%，最优选 20 ± 1.0 重量%，特别是 20 ± 0.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0152] 在另一优选实施方案中，药物剂型中的崩解剂的含量在以下范围内： 25 ± 9.0 重量%，更优选 25 ± 8.5 重量%，还更优选 25 ± 8.0 重量%，进一步更优选 25 ± 7.5 重量%，最优选 25 ± 7.0 重量%，特别是 25 ± 6.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中，药物剂型中崩解剂的含量在以下范围内： 25 ± 6.0 重量%，更优选 25 ± 5.5 重量%，还更优选 25 ± 5.0 重量%，进一步更优选 25 ± 4.5 重量%，最优选 25 ± 4.0 重量%，特别是 25 ± 3.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中，药物剂型中的崩解剂的含量在以下范围内： 25 ± 3.0 重量%，更优选 25 ± 2.5 重量%，还更优选 25 ± 2.0 重量%，进一步更优选 25 ± 1.5 重量%，最优选 25 ± 1.0 重量%，特别是 25 ± 0.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0153] 当根据本发明的药物剂型含有多于单一的崩解剂，例如，两种不同崩解剂的混合物，上述百分比优选是指崩解剂的总含量。

[0154] 优选地，聚环氧烷与崩解剂的相对重量比在以下范围内： $8:1$ 至 $1:5$ ，更优选 $7:1$ 至 $1:4$ ，还更优选 $6:1$ 至 $1:3$ ，还进一步更优选 $5:1$ 至 $1:2$ ，最优选 $4:1$ 至 $1:1$ ，特别是 $3:1$ 至 $2:1$ 。

[0155] 优选地，药理学活性成分与崩解剂的相对重量比在以下范围内： $4:1$ 至 $1:10$ ，更优选 $3:1$ 至 $1:9$ ，还更优选 $2:1$ 至 $1:8$ ，进一步更优选 $1:1$ 至 $1:7$ ，最优选 $1:2$ 至 $1:6$ ，特别是 $1:3$ 至 $1:5$ 。

[0156] 药物剂型可以含有单一崩解剂或不同崩解剂的混合物。优选地，药物剂型包含单一崩解剂。

[0157] 优选地，根据本发明的药物剂型和/或颗粒另外包含胶凝剂，其优选为多糖。

[0158] 虽然胶凝剂可能主要有助于根据本发明的药物剂型的对溶剂萃取的总体抗性，但是出人意料地发现，一种或多种相对高量的崩解剂与一种或多种胶凝剂组合在这方面是特别有利的。已经令人惊奇地发现，一种或多种相对高量的崩解剂与一种或多种胶凝剂的组合是耐药理学活性成分的变化。因此，根据本发明，将给定的药理学活性成分替换为另一种药理学活性成分优选不会显著改变根据本发明的药物剂型的对溶剂萃取的总体抗性。

[0159] 如本文所用，术语“胶凝剂”用于指与溶剂（例如水）接触时吸收溶剂并溶胀，从而形成粘性或半粘性物质的化合物。优选的胶凝剂不是交联的。该物质可以缓和水性和水性醇介质中药理学活性化合物由颗粒的释放。在完全水合时，通常产生浓稠的粘性溶液或分散体，其显著地减少和/或最小化可含有一定量的溶解的药理学活性化合物并且可被吸入

注射器的游离溶剂的量。形成的凝胶还可以通过将药理学活性化合物截留在凝胶结构内，减少可用溶剂萃取的药理学活性化合物的总量。因此，胶凝剂可以在赋予根据本发明的药物剂型抗篡改性方面起重要作用。

[0160] 胶凝剂包括药学上可接受的聚合物，通常为亲水性聚合物，例如水凝胶。胶凝剂的代表性实例包括胶，诸如黄原胶、角叉菜胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、黄蓍胶、阿拉伯胶（阿拉伯树胶）、刺梧桐胶、塔拉和结冷胶；聚环氧乙烷、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、卡波姆、聚（糖醛）酸及其混合物。

[0161] 优选地，胶凝剂，优选黄原胶的含量为至少1.0重量%，更优选至少2.0重量%，还更优选至少3.0重量%，最优选至少4.0重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0162] 优选地，胶凝剂，优选黄原胶的含量在以下范围内： 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%，进一步更优选 5.0 ± 3.0 重量%，甚至更优选 5.0 ± 2.5 重量%，最优选 5.0 ± 2.0 重量%，特别是 5.0 ± 1.5 重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0163] 优选地，崩解剂：胶凝剂的相对重量比在以下范围内：11:1至1:5，更优选10:1至1:4，还更优选9:1至1:3，还进一步更优选8:1至1:2，甚至更优选7:1至1:1，最优选6:1至2:1，特别是5:1至3:1。

[0164] 根据本发明的药物剂型和/或颗粒可以含有常规含量的常规地包含在药物剂型中的其它药物赋形剂，例如抗氧化剂、防腐剂、润滑剂、增塑剂、填充剂、粘合剂等。

[0165] 技术人员将容易地能够确定合适的其它赋形剂以及这些赋形剂中的每一种的量。可用于配制根据本发明的药物剂型的药学上可接受的载体和赋形剂的具体实例描述于Handbook of Pharmaceutical Excipients (药物赋形剂手册), American Pharmaceutical Association (1986)。

[0166] 优选地，根据本发明的药物剂型和/或颗粒还包含抗氧化剂。合适的抗氧化剂包括抗坏血酸、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸盐、一硫代甘油、亚磷酸、维生素C、维生素E及其衍生物、松柏醇苯甲酸酯(coniferyl benzoate)、nordihydroguajaretic酸(nordihydroguajaretic acid)、gallus酸酯(gallus acid esters)、亚硫酸氢钠，特别优选丁基羟基甲苯或丁基羟基苯甲醚和 α -生育酚。抗氧化剂优选以0.01重量%至10重量%，更优选0.03重量%至5重量%，最优选0.05重量%至2.5重量%的量存在，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0167] 在优选的实施方案中，根据本发明的药物剂型和/或颗粒还包含酸，优选柠檬酸。酸的量优选在0.01重量%至20重量%的范围内，更优选在0.02重量%至10重量%的范围内，还更优选在0.05重量%至5重量%的范围内，最优选在0.1重量%至1.0重量%范围内，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0168] 在优选的实施方案中，根据本发明的药物剂型和/或颗粒另外包含其它的聚合物，其优选选自纤维素酯和纤维素醚，特别是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0169] 所述另外的聚合物，优选羟丙基甲基纤维素的量优选为0.1重量%至30重量%，更优选为1.0重量%至20重量%，最优选为2.0重量%至15重量%，特别是在3.5重量%至10.5重量%的范围内，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0170] 在优选的实施方案中,聚环氧烷与所述的聚合物的相对重量比在以下范围内:4.5±2:1,更优选4.5±1.5:1,还更优选4.5±1:1,还进一步更优选4.5±0.5:1,最优选4.5±0.2:1,特别是4.5±0.1:1。在另一个优选实施方案中,聚环氧烷与所述的聚合物的相对重量比在以下范围内:8±7:1,更优选8±6:1,还更优选8±5:1,还进一步更优选8±4:1,最优选8±3:1,特别是8±2:1。在另一个优选的实施方案中,聚环氧烷与所述的聚合物的相对重量比在以下范围内:11±8:1,更优选11±7:1,还更优选11±6:1,进一步更优选11±5:1,最优选11±4:1,特别是11±3:1。

[0171] 在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型和/或颗粒除了聚环氧烷和任选的聚乙二醇之外不含任何另外的聚合物。

[0172] 在优选的实施方案中,药物剂型含有至少一种润滑剂。优选地,润滑剂包含在颗粒外的药物剂型中,即颗粒本身优选不含润滑剂。在另一个优选的实施方案中,药物剂型不含润滑剂。特别优选的润滑剂选自

[0173] -硬脂酸镁和硬脂酸;

[0174] -脂肪酸甘油酯,包括单甘油酯、甘油二酯、甘油三酯及其混合物;优选C₆-C₂₂脂肪酸;特别优选的是C₁₆至C₂₂脂肪酸的偏甘油酯,如甘油山嵛酸酯、甘油棕榈酸硬脂酸酯和甘油单硬脂酸酯;

[0175] -聚氧乙烯甘油脂肪酸酯,例如甘油单酯、二酯和三酯与聚乙二醇的二酯和单酯的混合物,分子量范围为200-4000g/mol,例如聚乙二醇甘油辛癸酸酯(macrogolglycerolcaprylocaprate)、聚乙二醇甘油月桂酸酯(macrogolglycerollaurate)、聚乙二醇甘油椰油酸酯(macrogolglycerolococoate)、聚乙二醇甘油亚油酸酯(macrogolglycerollinoleate)、聚乙二醇-20-甘油单硬脂酸酯(macrogol-20-glycerolmonostearate)、聚乙二醇-6-甘油辛癸酸酯(macrogol-6-glycerolcaprylocaprate)、聚乙二醇甘油油酸酯(macrogolglycerololeate);聚乙二醇甘油硬脂酸酯(macrogolglycerolstearate)、聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯(macrogolglycerolhydroxystearate)和聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯(macrogolglycerolrizinoleate);

[0176] -聚二醇化甘油酯,例如以商品名“Labrasol”已知和可商购的聚二醇化甘油酯;

[0177] -可以是直链或支链的脂肪醇,例如鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷-1-醇和2-己基癸烷-1-醇;

[0178] -分子量为10.000至60.000g/mol的聚乙二醇;和

[0179] -天然半合成蜡或合成蜡,优选软化点为至少50℃,更优选60℃的蜡,特别是巴西棕榈蜡和蜂蜡。

[0180] 优选地,润滑剂的量为0.01重量%至10重量%,更优选在0.05重量%至7.5重量%的范围内,最优选在0.1重量%至5重量%的范围内,特别是在0.1重量%至1重量%的范围内,基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0181] 优选地,根据本发明的药物剂型和/或颗粒还包含增塑剂。增塑剂改善了聚环氧烷的可加工性。优选的增塑剂是聚亚烷基二醇(如聚乙二醇)、甘油三乙酸酯、脂肪酸、脂肪酸酯、蜡和/或微晶蜡。特别优选的增塑剂是聚乙二醇,例如PEG 6000(Macrogol6000)。

[0182] 优选地,增塑剂的含量在以下范围内:0.5至30重量%,更优选1.0至25重量%,还

更优选2.5重量%至22.5重量%，还进一步更优选5.0重量%至20重量%，最优选6至20重量%，特别是7重量%至17.5重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0183] 在优选的实施方案中，增塑剂是聚亚烷基二醇，其含量在以下范围内：7±6重量%，更优选7±5重量%，还更优选7±4重量%，还进一步更优选7±3重量%，最优选7±2重量%，特别是7±1重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。在另一个优选的实施方案中，增塑剂是聚亚烷基二醇，其含量在以下范围内：10±8重量%，更优选为10±6重量%，还更优选为10±5重量%，进一步更优选为10±4重量%，最优选10±3重量%，特别是10±2重量%，基于药物剂型的总重量和/或基于颗粒的总重量计。

[0184] 在优选的实施方案中，聚环氧烷与聚亚烷基二醇的相对重量比在以下范围内：5.4±2:1，更优选5.4±1.5:1，还更优选5.4±1:1，还进一步更优选5.4±0.5:1，最优选5.4±0.2:1，特别是5.4±0.1:1。该比例满足相对高的聚环氧烷含量和良好的可挤出性要求。

[0185] 增塑剂有时可以作为润滑剂，润滑剂有时可以作为增塑剂。

[0186] 在优选热熔融挤出并且包含在根据本发明的药物剂型中的颗粒的优选组合中，药理学活性成分是阿片样物质，聚环氧烷是重均分子量在0.5-15百万g/mol范围内的聚环氧乙烷。特别优选的实施方案A¹至A⁸总结于下表中：

[0187]

[重量%]	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵	A ⁶	A ⁷	A ⁸
阿片样物质	5.5±5.0	5.5±4.5	5.5±4.0	5.5±3.5	5.5±3.0	5.5±2.5	5.5±2.0	5.5±1.5
聚环氧乙烷	55±40	55±35	55±30	55±25	55±20	55±15	55±10	55±5
崩解剂	20±15	20±13	20±11	20±9	20±7	20±5	20±4	20±3
任选地，酸	0.8±0.7	0.8±0.7	0.8±0.5	0.8±0.5	0.8±0.5	0.8±0.3	0.8±0.3	0.8±0.3
任选地，增塑剂	14±13	14±12	14±11	14±10	14±9	14±8	14±7	14±6
任选地，抗氧化剂	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
任选地，胶凝剂	5.0±4.5	5.0±4.0	5.0±3.5	5.0±3.0	5.0±2.5	5.0±2.0	5.0±1.5	5.0±1.0

[0188] (所有百分比是相对于颗粒的总重量)

[0189] 在上表中，在酸、增塑剂、抗氧化剂和胶凝剂的上下文中“任选地”是指这些赋形剂可彼此独立地包含在颗粒中或不包含在颗粒中，并且如果它们包含在颗粒中，它们的重量%含量如表中所述。

[0190] 根据本发明的药物剂型优选不含有药理学活性化合物的拮抗剂，优选不含有针对精神药物的拮抗剂，特别是不含有针对阿片样物质的拮抗剂。适于给定的药理学活性化合物的拮抗剂是本领域技术人员已知的，并且可以本身形式或以相应的衍生物，特别是酯或醚的形式存在，或者在每种情况下以相应的生理学上可接受的化合物的形式，特别是其盐或溶剂合物的形式存在。根据本发明的药物剂型优选不含有选自以下组的拮抗剂，该组包含：纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、nalide、纳美酮、纳洛芬或纳布啡，在每种情况下均任选为相应的生理学上可接受的化合物的形式，特别是碱、盐或溶剂合物的形式；不含有精神抑制药，例如选自以下组的化合物，该组包含：氟哌啶醇、promethacine、氟奋乃静、奋乃静、左米丙嗪、甲硫哒嗪、培拉嗪、氯丙嗪、氯丙硫新、珠氯噻醇、氟哌噻吨、丙硫喷地、佐替平、苯哌利多、匹泮哌隆、美哌隆和溴哌利多。

[0191] 此外，根据本发明的药物剂型优选也不含苦味物质。苦味物质和使用有效量可发现于US-2003/0064099 A1，其相应的公开内容应被视为本申请的公开内容，并在此作为参考引入。苦味物质的实例是芳香油，例如薄荷油、桉树油、苦杏仁油、薄荷醇、水果芳香物质、

来自柠檬、橙子、酸橙、葡萄柚或其混合物的芳香物质,和/或苯酸苄铵酰胺(denatonium benzoate)。

[0192] 因此,根据本发明的药物剂型优选既不含有药理学活性化合物的拮抗剂,也不含有苦味物质。

[0193] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型是片剂,其中所述颗粒包含在基质材料的基质中。在下文中,将该优选实施方案称为“根据本发明的优选片剂”。

[0194] 根据本发明的优选片剂包含具有不同形态和性质的亚单元,即含药物颗粒和基质材料,其中颗粒在基质材料内形成不连续相。颗粒通常具有与基质材料的机械性质不同的机械性质。优选地,颗粒具有比基质材料更高的机械强度。根据本发明的优选片剂中的颗粒可以通过常规方法如固态核磁共振光谱、光栅电子显微镜、太赫兹光谱法等来显现。

[0195] 在根据本发明的优选片剂中,将颗粒掺入基质材料中。从宏观角度来看,基质材料优选形成连续相,其中颗粒被作为不连续相嵌入。

[0196] 优选地,基质材料是均匀的粘结团块,优选固体成分的均匀混合物,其中嵌入颗粒,从而在空间上将颗粒彼此分离。虽然颗粒的表面可能彼此接触或至少非常接近,但是,多个颗粒优选不能被认为是根据本发明的优选片剂内的单一连续粘结团块。

[0197] 换句话说,根据本发明的优选片剂包含作为第一类型体积元素的颗粒,药理学活性化合物、聚环氧烷和崩解剂优选均匀地包含在颗粒中;和不同于形成颗粒的材料的作为第二类型体积元素的基质材料,基质材料优选既不含药理学活性化合物,也不含聚环氧烷,但任选地含有分子量与聚环氧乙烷不同的聚乙二醇。

[0198] 根据本发明的优选片剂中的基质材料的目的是确保快速崩解和随后药理学活性化合物从崩解的根据本发明的优选片剂,即从颗粒中释放。因此,基质材料优选不含有分别对崩解和药物释放可能具有阻滞作用的任何赋形剂。因此,基质材料优选不含有通常用作延长释放制剂中的基质材料的任何聚合物。

[0199] 根据本发明的优选片剂优选包含超过根据本发明的优选片剂总重量的三分之一量的基质材料。因此,根据本发明的优选片剂的颗粒中所含的聚环氧烷优选不也包含在基质材料中。

[0200] 优选地,根据本发明的优选片剂的颗粒中包含的药理学活性化合物优选不也包含在基质材料中。因此,在优选的实施方案中,根据本发明的优选片剂中所含的药理学活性化合物的总量存在于在基质材料内形成不连续相的颗粒中;并且形成连续相的基质材料不含任何药理学活性化合物。

[0201] 优选地,基质材料的含量至少为35重量%,至少37.5重量%或至少40重量%;更优选至少42.5重量%,至少45重量%,至少47.5重量%或至少50重量%;还更优选至少52.5重量%,至少55重量%,至少57.5重量%或至少60重量%;还进一步更优选至少62.5重量%,至少65重量%,至少67.5重量%或至少60重量%;最优选至少72.5重量%,至少75重量%,至少77.5重量%或至少70重量%;特别是至少82.5重量%,至少85重量%,至少87.5重量%或至少90重量%;基于根据本发明的优选片剂的总重量计。

[0202] 优选地,基质材料的含量至多为90重量%,至多87.5重量%,至多85重量%,或至多82.5重量%;更优选至多80重量%,至多77.5重量%,至多75重量%或至多72.5重量%;还更优选至多70重量%,至多67.5重量%,至多65重量%或至多62.5重量%;还进一步更优

选至多60重量%，至多57.5重量%，至多55重量%或至多52.5重量%；最优选至多50重量%，至多47.5重量%，至多45重量%或至多42.5重量%；特别是至多40重量%，至多37.5重量%，或至多35重量%；基于根据本发明的优选片剂的总重量计。

[0203] 在优选的实施方案中，基质材料的含量在 40 ± 5 重量%的范围内，更优选在 40 ± 2.5 重量%的范围内，基于根据本发明的优选片剂的总重量计。在另一个优选实施方案中，基质材料的含量在以下范围内： 45 ± 10 重量%，更优选 45 ± 7.5 重量%，还更优选 45 ± 5 重量%，最优选 45 ± 2.5 重量%，基于根据本发明的优选片剂的总重量计。在另一优选实施方案中，基质材料的含量在以下范围内： 50 ± 10 重量%，更优选为 50 ± 7.5 重量%，进一步优选为 50 ± 5 重量%，最优选为 50 ± 2.5 重量%，基于根据本发明的优选片剂的总重量计。在另一优选实施方案中，基质材料的含量在以下范围内： 55 ± 10 重量%，更优选 55 ± 7.5 重量%，还更优选 55 ± 5 重量%，最优选 55 ± 2.5 重量%，基于根据本发明的优选片剂的总重量计。

[0204] 优选地，基质材料是混合物，优选至少两种不同组分的均匀混合物，更优选至少三种不同组分的均匀混合物。在优选的实施方案中，基质材料的所有组分均匀分布在由基质材料形成的连续相中。

[0205] 根据本发明的药物剂型是抗篡改的。

[0206] 如本文所用，术语“抗篡改”是指对于通过常规方法（如在研钵中研磨或通过锤子压碎）而转变成适于误用或滥用（特别是适于经鼻和/或静脉内给药）的形式具有抗性的药物剂型。在这方面，该药物剂型本身可以通过常规方法压碎。然而，根据本发明的药物剂型中所含的颗粒优选显示出机械性质，使得它们不能通过常规方法进一步细碎化。由于颗粒是宏观尺寸的并且含有药理学活性化合物，它们不能经鼻给药，从而使药物剂型具有抗篡改性。优选地，当试图篡改剂型以制备适于通过静脉内给予而滥用的制剂时，可以通过注射器与其余部分分离的制剂的液体部分尽可能较少，其优选含有不超过20重量%，更优选不超过15重量%，还更优选不超过10重量%，最优选不超过5重量%的最初包含的药理学活性化合物。优选地，通过以下方式测试该性质：(i) 在5ml纯化水中分配药物剂型，该药物剂型是完整的或已经通过两个匙状物手动粉碎，(ii) 将液体加热直到其沸点，(iii) 在没有添加另外的纯化水的情况下将液体在被覆盖的容器中沸腾5分钟，(iv) 将热液体吸入注射器（装有香烟过滤器的21G针），(v) 确定注射器内的液体中包含的药理学活性化合物的量。

[0207] 此外，当试图通过锤或研钵破坏药物剂型时，颗粒倾向于彼此粘附，从而分别形成尺寸比未处理颗粒大的聚集物和附聚物。

[0208] 优选地，基于颗粒的机械性质实现抗篡改，从而使粉碎被避免或至少基本上被阻止。根据本发明，术语“粉碎”是指使用滥用者通常可得到的常规方式（例如杵和研钵、锤、槌棒或用于在力的作用下细碎化的其它常规方式）将颗粒细碎化。因此，抗篡改优选意味着使用常规方式将颗粒细碎化被避免或至少基本上被阻止。

[0209] 优选地，根据本发明的颗粒的机械性质，特别是其断裂强度和可变形性，显著依赖于聚环氧烷的存在和空间分布，尽管它们仅仅存在通常并不足以达到所述性质。根据本发明的颗粒的有利的机械性质不可以通过依靠用于制备药物剂型的常规方法简单地加工药理学活性化合物、聚环氧烷和任选的其它赋形剂而自动实现。事实上，通常必须选择合适的装置来进行准备，必须调整关键的加工参数，特别是压力/力、温度和时间。因此，即使使用常规装置，通常必须调整过程方案以满足所需的标准。

[0210] 通常,只有在颗粒的制备期间,

[0211] -合适的组分

[0212] -以合适的量

[0213] 暴露于

[0214] -足够的压力

[0215] -在足够的温度下

[0216] -足够的时间,

[0217] 才可获得表现出所需性质的颗粒。

[0218] 因此,无论使用何种装置,必须调整过程方案以满足所要求的标准。因此,颗粒的断裂强度和可变形性可与组合物分离。

[0219] 包含在根据本发明的药物剂型中的颗粒优选具有以下的断裂强度:至少300N,至少400N或至少500N,优选至少600N,更优选至少700N,还更优选至少800N,还进一步更优选至少1000N,最优选至少1250N,特别是至少1500N。

[0220] 为了验证颗粒是否表现出特定的断裂强度,如300N或500N,通常不需要使所述颗粒分别受到比300N和500N高得多的力。因此,一旦对应于期望的断裂强度的力被稍微超过,例如,分别在例如330N和550N的力时,则断裂强度试验通常可以终止。

[0221] 技术人员已知药物剂型和颗粒的“断裂强度”(抗压碎性)。在这方面,可以参考例如W.A.Ritschel, *Die Tablette*, 2. Auflage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann等, *Pharmaceutical dosage forms (药物剂型): Pharmaceutical dosage forms (药物剂型)*, Vol. 2, Informa Healthcare; 第2版, 1990; 和 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (制药技术百科全书)*, Informa Healthcare; 第1版。

[0222] 为了说明的目的,断裂强度优选定义为为了使颗粒破碎所需的力的量(=断裂力)。因此,为了本说明书的目的,当颗粒断裂时,即,破碎成至少两个彼此分离的独立部分,颗粒优选地不显示所需的断裂强度。然而,在另一个优选实施方案中,如果力降低了在测量期间测得的最大力的50% (阈值) (参见下文),则认为该颗粒被断裂。

[0223] 根据本发明的颗粒与可以包含在药物剂型中的常规颗粒不同之处在于,由于它们的断裂强度,它们不能通过用常规方式施加力而细碎化,所述常规方式例如杵和研钵、锤、槌棒或用于细碎化的其它通常方式,特别是为此目的开发的器械(片剂压碎机)。在这方面,“细碎化”是指碎裂成小颗粒。避免细碎化几乎排除了口服或肠胃外,特别是静脉内或经鼻滥用。

[0224] 常规颗粒通常具有远低于200N的断裂强度。

[0225] 常规圆形药物剂型/颗粒的断裂强度可以根据以下经验公式估算:断裂强度[N] = $10 \times \text{药物剂型/颗粒的直径 [mm]}$ 。因此,根据所述经验公式,具有至少300N的断裂强度的圆形药物剂型/颗粒将需要至少30mm的直径)。然而,这样的颗粒不能被吞咽,更不用说含有多多个这样的颗粒的药物剂型。上述经验公式优选不适用于根据本发明的颗粒,根据本发明的颗粒不是常规的而是特殊的。

[0226] 而且,实际的平均咀嚼力是220N (参见例如P.A.Proeschel等, *JDent Res*, 2002, 81 (7), 464-468)。这意味着具有远低于200N的断裂强度的常规颗粒可以在自发咀嚼时被压碎,而根据本发明的颗粒优选不可以。

[0227] 此外,当应用 9.81m/s^2 的重力加速度时,300N对应于大于30kg的重力,即根据本发明的颗粒可以优选承受超过30kg的重量而不被细碎化。

[0228] 用于测量药物剂型的断裂强度的方法是本领域技术人员已知的。合适的器械可商购。

[0229] 例如,断裂强度(抗压碎性)可以根据Eur.Ph.5.0,2.9.8或6.0,2.09.08"Resistance to Crushing of Pharmaceutical dosage forms(药物剂型的抗压碎性)"来测量。该测试的目的是在限定的条件下分别确定药物剂型和颗粒的抗压碎性,由通过压碎破坏它们所需的力来测量。该装置由两个彼此面对的钳口组成,其中一个向另一个移动。钳口的平坦表面垂直于移动方向。钳口的压碎表面是平坦的且大于分别与药物剂型和颗粒接触的区域。该装置使用精度为1牛顿的系统进行校准。分别将药物剂型和颗粒置于钳口之间,在适用的情况下考虑到形状、断痕和铭文;对于每次测量,药物剂型和颗粒分别相对于力的施加方向(以及要测量断裂强度的延伸方向)以相同的方式取向。分别对10个药物剂型和颗粒进行测量,注意在每次测定之前除去所有断片。结果表示为测量的力的平均值、最小值和最大值,均以牛顿表示。

[0230] 在USP中可以找到类似的断裂强度(断裂力)的描述。或者,断裂强度可以根据其中所述的方法来测量,其中指出断裂强度是分别使药物剂型和颗粒在特定平面中损坏(即断裂)所需的力。药物剂型和颗粒通常分别放置在两个压板之间,其中一个移动以分别对药物剂型和颗粒施加足够的力以引起破碎。分别对于常规的圆形(圆形横截面)药物剂型和颗粒,负载横跨其直径发生(有时称为直径负载),并且在平面中发生破碎。药物剂型和颗粒的断裂力分别在药物文献中通常称为硬度;然而,使用这个术语是误导的。在材料科学中,术语硬度是指表面对小探针的穿透或压痕的抗性。术语压碎强度也经常用于分别描述药物剂型和颗粒对于施加压缩负载的抗性。虽然这个术语比硬度更准确地描述了该测试的真实本质,但是这意味着药物剂型和颗粒分别在测试过程中实际被压碎,这通常不是实情。

[0231] 或者,断裂强度(抗压碎性)可以根据W02008/107149测量,其可以被认为是Eur.Ph中描述的方法的改良。用于测量的装置优选为"Zwick Z 2.5"材料测试仪, $F_{\max}=2.5\text{kN}$,最大拉伸(maximum draw)为1150mm,其应该用一个柱(column)和一个轴(spindle)设置,后面的间隙(clearance behind)为100mm,测试速度可以在0.1到800mm/min之间调整,还具有testControl软件。技术人员知道如何适当地调整测试速度,例如调整至10mm/min,20mm/min或40mm/min。使用具有拧入式插入件的压力活塞和气缸(直径10mm)、力传感器进行测量, $F_{\max}=1\text{kN}$,直径=8mm,等级(class)0.5,自10N,等级1,自2N,符合ISO 7500-1,制造商的测试证书(test certificate)M依据DIN 55350-18(Zwick总力(gross force) $F_{\max}=1.45\text{kN}$)(所有装置来自Zwick GmbH&Co.KG,Ulm,德国),测试仪订单号为BTC-FR 2.5TH.D09,力传感器订单号为BTC-LC 0050N.P01,对中器(centring device)订单号为B0 70000 S06。

[0232] 当使用testControl软件(testXpert V10.11)时,以下示例性设置和参数已显示有用:LE位置:夹紧长度(clamping length)150mm。LE速度:500mm/min,预行程(pre-travel)后的夹紧长度:195mm,预行程速度:500mm/min,无预力控制(pre-force control)-预力(pre-force):预力1N,预力速度10mm/min-样品数据:无样品形式,测量长度横向距离10mm,测试前无需输入-测试/测试结束;测试速度:位置-控制10mm/min,延迟速度转换

(delay speed shift):1,力关闭阈值(force shut down threshold) 50% $F_{\max}$,没有力阈值用于断裂测试,无最大长度变化,上限力:600N-膨胀补偿:没有测量长度的校正-测试后的动作:试验后设定LE,没有样品卸载-TRS:数据存储:直到断裂的TRS距离间隔1 μm ,TRS时间间隔0.1s,TRS力间隔1N-机器;横向距离控制器:上软端(upper soft end) 358mm,下软端(lower soft end) 192mm-下测试空间(lower test space)。应确保上板(upper plate)和台(ambos)的平行布置-在测试期间或测试后,这些部件不得接触。测试后,小间隙(例如,0.1或0.2mm)仍然应存在于两个与被测试的颗粒密切接触的托架之间,表示变形的颗粒的剩余厚度。

[0233] 在优选的实施方案中,如果将颗粒破碎成至少两个可比形态的分离的碎片,则认为其被断裂。具有与变形颗粒的形态不同形态的分离物质,例如灰尘,不被认为是符合断裂定义的碎片。

[0234] 根据本发明的颗粒优选在宽的温度范围内,任选地也在低温下(例如低于 -24°C ,低于 -40°C ,或可能甚至在液氮中),表现出机械强度,除了断裂强度(抗压碎性)之外任选地还表现出足够的硬度、屈服强度、疲劳强度、抗冲击性、冲击弹性、拉伸强度、压缩强度和/或弹性模量,使得其几乎不可能通过自发咀嚼、在研钵中研磨、捣碎等而细碎化。因此,优选地,根据本发明的颗粒的较高的断裂强度甚至在低温下或非常低的温度下被保持,例如,当药物剂型最初被冷却以增加其脆性,例如达到低于 -25°C ,低于 -40°C ,或甚至在液氮中的温度。

[0235] 根据本发明的颗粒的特征在于一定程度的断裂强度。这并不意味着颗粒也必须表现出一定程度的硬度。硬度和断裂强度是不同的物理性质。因此,药物剂型的抗篡改性不一定取决于颗粒的硬度。例如,分别由于其断裂强度、冲击强度、弹性模量和拉伸强度,颗粒优选可以在施加外力时(例如使用锤子)变形,例如塑性变形,但不能细碎化,即不能碎裂成大量的断片。换句话说,根据本发明的颗粒的特征在于一定程度的断裂强度,但不一定也具有一定程度的形状稳定性的特征。

[0236] 因此,在本说明书的含义中,当被暴露于特定延伸方向的力时变形但不断裂(塑性变形或塑性流动)的颗粒优选被认为具有在所述延伸方向的期望的断裂强度。

[0237] 存在于根据本发明的药物剂型中的优选颗粒是具有通过本领域目前接受的测试方法测定的合适拉伸强度的那些颗粒。进一步优选的颗粒是具有通过本领域的测试方法测定的杨氏模量的那些颗粒。更优选的颗粒是具有可接受的断裂伸长率的那些颗粒。

[0238] 不管根据本发明的颗粒是否具有增加的断裂强度,根据本发明的颗粒优选表现出一定程度的可变形性。包含在根据本发明的药物剂型中的颗粒优选具有可变形性,使得它们在进行如上所述的断裂强度试验时显示出在力-位移图中相应的位移减小时力的增加,优选基本上稳定的增加。

[0239] 图1和图2示出了这种机械性质,即单独颗粒的可变形性。

[0240] 图1示意性地示出了测量结果和相应的力-位移图。特别地,图1A示出了测量开始时的初始情况。样品颗粒(2)放置在上钳口(1a)和下钳口(1b)之间,每个钳口与颗粒(2)的表面紧密接触。上钳口(1a)和下钳口(1b)之间的初始位移 d_0 对应于与上钳口(1a)和下钳口(1b)的表面正交的颗粒的延伸。此时,完全没有施加力,因此在下面的力-位移图中没有曲线显示。当测量开始时,上钳口向下钳口(1b)的方向移动,优选以恒定的速度移动。图1B示

出了由于上钳口 (1a) 向下钳口 (1b) 的移动而在颗粒 (2) 上施加力的情况。由于其可变形性, 颗粒 (2) 被压扁而没有破碎。力-位移图表明, 在上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d_0 减小距离 x_1 之后, 即位移 $d_1 = d_0 - x_1$ 时, 测得力 F_1 。图 1C 示出了由于上钳口 (1a) 向下钳口 (1b) 的连续移动施加在颗粒 (2) 上的力导致进一步的变形的情况, 尽管颗粒 (2) 没有破碎。力-位移图表明, 在上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d_0 减小距离 x_2 之后, 即位移 $d_2 = d_0 - x_2$ 时, 测得力 F_2 。在这些情况下, 颗粒 (2) 没有断裂 (破碎), 并且测得力-位移图中的力的基本上稳定的增加。

[0241] 相比之下, 图 2 示意性地示出了不具有如根据本发明的颗粒的可变形性程度的常规比较颗粒的测量结果和相应的力-位移图。图 2A 显示了测量开始时的初始情况。将比较样品颗粒 (2) 放置在上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 之间, 每个钳口与比较颗粒 (2) 的表面紧密接触。上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 之间的初始位移 d_0 对应于与上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的表面正交的比较颗粒的延伸。此时, 完全没有施加力, 因此在下面的力-位移图中没有显示曲线。当测量开始时, 上钳口向下钳口 (1b) 的方向移动, 优选以恒定的速度移动。图 2B 示出了由于上钳口 (1a) 向下钳口 (1b) 的移动而在比较颗粒 (2) 上施加力的情况。由于一些可变形性, 比较颗粒 (2) 被稍微压扁而没有破碎。力-位移图表明, 在上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d_0 减小距离 x_1 之后, 即位移 $d_1 = d_0 - x_1$ 时, 测得力 F_1 。图 2C 示出了由于上钳口 (1a) 向下钳口 (1b) 的连续移动施加在颗粒 (2) 上的力导致比较颗粒 (2) 的突然破碎的情况。力-位移图表明, 在上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d_0 减小距离 x_2 之后, 即在位移 $d_2 = d_0 - x_2$ 时, 测得力 F_2 , 其当颗粒破碎时突然下降。在这些情况下, 颗粒 (2) 已经断裂 (破碎), 并且没有测得力-位移图中的力的稳定增加。力的突然下降 (减小) 能够容易被识别, 并且不需要量化来测定。当颗粒断裂, 在位移 $d_2 = d_0 - x_2$ 时, 力-位移图中的稳定增加终止。

[0242] 在优选的实施方案中, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在进行如上所述的断裂强度试验时 ("Zwick Z 2.5" 材料测试仪, 恒定速度) 显示出在力-位移图中相应的位移减小时力的增加, 优选基本上稳定的增加, 优选至少直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 已经减小到原始位移 d_0 的 90% 的值 (即 $d = 0.9 \cdot d_0$), 优选减小到原始位移 d_0 的 80% 的位移 d , 更优选减小到原始位移 d_0 的 70% 的位移 d , 还更优选减小到原始位移 d_0 的 60% 的位移 d , 进一步更优选减小到原始位移 d_0 的 50% 的位移 d , 甚至更优选减小到原始位移 d_0 的 40% 的位移 d , 最优选减小到原始位移 d_0 的 30% 的位移 d , 特别是减小到原始位移 d_0 的 20% 的位移 d , 或减小到原始位移 d_0 的 15% 的位移 d , 减小到原始位移 d_0 的 10% 的位移 d , 或者减小到原始位移 d_0 的 5% 的位移 d 。

[0243] 在另一个优选的实施方案中, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在进行如上所述的断裂强度试验时 ("Zwick Z 2.5" 材料测试仪, 恒定速度) 显示出在力-位移图中相应的位移减小时力的增加, 优选基本上稳定的增加, 优选至少直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 已经减小到 0.80mm 或 0.75mm, 优选 0.70mm 或 0.65mm, 更优选 0.60mm 或 0.55mm, 还更优选 0.50mm 或 0.45mm, 还进一步更优选 0.40mm 或 0.35mm, 甚至更优选 0.30mm 或 0.25mm, 最优选 0.20mm 或 0.15mm, 特别是 0.10 或 0.05mm。

[0244] 在另一个优选的实施方案中, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在进行如上所述的断裂强度试验时 ("Zwick Z 2.5" 材料测试仪, 恒定速度) 显示出在力-位移图中相应的位移减小时力的增加, 优选基本上稳定的增加, 至少直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 已经减小到原始位移 d_0 的 50% (即 $d = d_0/2$), 而在所述位移 ($d =$

$d_0/2$) 处测得的力为至少25N或至少50N, 优选至少75N或至少100N, 更优选至少150N或至少200N, 还更优选至少250N或至少300N, 甚至更优选至少350N或至少400N, 最优选至少450N或至少500N, 以及特别是至少625N, 或至少750N, 或至少875N, 或至少1000N, 或至少1250N, 或至少1500N。

[0245] 在另一个优选的实施方案中, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在进行如上所述的断裂强度试验时 ("Zwick Z2.5" 材料测试仪, 恒定速度) 显示出在力-位移图中相应的位移减小时力的增加, 优选基本上稳定的增加, 至少直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 已经减小至少0.1mm, 更优选至少0.2mm, 还更优选至少0.3mm, 还进一步更优选至少0.4mm, 甚至更优选至少0.5mm, 最优选至少0.6mm, 特别是至少0.7mm, 而在所述位移处测得的力在以下范围内: 5.0N至250N, 更优选7.5N至225N, 还更优选10N至200N, 还进一步更优选15N至175N, 甚至更优选20N至150N, 最优选25N至125N, 特别是30N至100N。

[0246] 在另一个实施方案中, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在经受如上所述的断裂强度试验中 ("Zwick Z 2.5" 材料测试仪, 恒定力) 恒定的力时, 例如50N、100N、200N、300N、400N、500N或600N, 变形而没有破碎, 直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 减小, 以致于在所述恒定力下不再发生变形, 而在该平衡状态下, 上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 为原始位移 d_0 的至多90% (即 $d \leq 0.9 \cdot d_0$), 优选原始位移 d_0 的至多80% (即 $d \leq 0.8 \cdot d_0$), 更优选原始位移 d_0 的至多70% (即 $d \leq 0.7 \cdot d_0$), 还更优选原始位移 d_0 的至多60% (即 $d \leq 0.6 \cdot d_0$), 还进一步更优选原始位移 d_0 的至多50% (即 $d \leq 0.5 \cdot d_0$), 甚至更优选原始位移 d_0 的至多40% (即 $d \leq 0.4 \cdot d_0$), 最优选原始位移 d_0 的至多30% (即 $d \leq 0.3 \cdot d_0$), 特别是原始位移 d_0 的至多20% (即 $d \leq 0.2 \cdot d_0$), 或原始位移 d_0 的至多15% (即 $d \leq 0.15 \cdot d_0$), 原始位移 d_0 的至多10% (即 $d \leq 0.1 \cdot d_0$), 或原始位移 d_0 的至多5% (即 $d \leq 0.05 \cdot d_0$)。

[0247] 优选地, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在经受如上所述的断裂强度试验中 ("Zwick Z 2.5" 材料测试仪, 恒定力) 恒定的力时, 例如50N、100N、200N、300N、400N、500N或600N, 变形而没有破碎, 直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 减小, 以致于在所述恒定力下不再发生变形, 而在该平衡状态下, 上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 为至多0.80mm或至多0.75mm, 优选至多0.70mm或至多0.65mm, 更优选至多0.60mm或至多0.55mm, 还更优选至多0.50mm或至多0.45mm, 还进一步更优选至多0.40mm或至多0.35mm, 甚至更优选至多0.30mm或至多0.25mm, 最优选至多0.20mm或至多0.15mm, 特别是至多0.10或至多0.05mm。

[0248] 在另一个实施方案中, 根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性, 使得它们在经受如上所述的断裂强度试验中 ("Zwick Z 2.5" 材料测试仪, 恒定力) 恒定的力时, 例如50N、100N、200N、300N、400N、500N或600N, 变形而没有破碎, 直到上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 减小, 以致于在所述恒定力下不再发生变形, 而在该平衡状态下, 上钳口 (1a) 和下钳口 (1b) 的位移 d 为原始位移 d_0 的至少5% (即 $d \geq 0.05 \cdot d_0$), 优选原始位移 d_0 的至少10% (即 $d \geq 0.1 \cdot d_0$), 更优选原始位移 d_0 的至少15% (即 $d \geq 0.15 \cdot d_0$), 还更优选原始位移 d_0 的至少20% (即 $d \geq 0.2 \cdot d_0$), 还进一步更优选原始位移 d_0 的至少30% (即 $d \geq 0.3 \cdot d_0$), 甚至更优选原始位移 d_0 的至少40% (即 $d \geq 0.4 \cdot d_0$), 最优选原始位移 d_0 的至少50% (即 $d \geq$

0.5 · d₀),特别是原始位移d₀的至少60% (即d ≥ 0.6 · d₀),或原始位移d₀的至少70% (即d ≥ 0.7 · d₀),原始位移d₀的至少80% (即d ≥ 0.8 · d₀),或原始位移d₀的至少90% (即d ≥ 0.9 · d₀)。

[0249] 优选地,根据本发明的药物剂型中所含的颗粒具有可变形性,使得它们在经受如上所述的断裂强度试验中("Zwick Z 2.5"材料测试仪,恒定力)恒定的力时,例如50N、100N、200N、300N、400N、500N或600N,变形而没有破碎,直到上钳口(1a)和下钳口(1b)的位移d减小,以致于在所述恒定力下不再发生变形,而在该平衡状态下,上钳口(1a)和下钳口(1b)的位移d为至少0.05mm或至少0.10mm,优选至少0.15mm或至少0.20mm,更优选至少0.25mm或至少0.30mm,还更优选至少0.35mm或至少0.40mm,还进一步更优选至少0.45mm或至少0.50mm,甚至更优选至少0.55mm或至少0.60mm,最优选至少0.65mm或至少0.70mm,特别是至少0.75或至少0.80mm。

[0250] 根据本发明的药物剂型在体外条件下提供根据Ph.Eur.的药理学活性化合物的立即释放。优选地,根据本发明的药物剂型提供释放曲线,使得在体外条件下,在600ml的0.1M HCl (pH 1)中,在75rpm下30分钟后(USP装置II)至少90重量%最初包含在剂型中的药理学活性成分已被释放。

[0251] 适用于药物剂型的术语“立即释放”是本领域技术人员理解的,其具有对各药物剂型的结构暗示。该术语定义于例如当前版的美国药典(USP)通用章节(General Chapter) 1092,"THE DISSOLUTION PROCEDURE:DEVELOPMENT AND VALIDATION"(溶出程序:开发和验证),标题"STUDY DESIGN"(研究设计),"Time Points"(时间点)。对于立即释放剂型,程序的持续时间通常为30至60分钟;在大多数情况下,单一时间点规定对于药典目的是足够的。产品可比性和性能的工业和监管概念(Industrial and regulatory concepts)可能需要额外的时间点,也可能需要额外的时间点用于产品注册或批准。应选择足够数量的时间点来充分表征溶出曲线的上升和平稳期。根据几项FDA指导原则中提及的生物药剂学分类系统,用快速溶解产物配制的高可溶性、高渗透性药物如果可以显示在15分钟以内释放85%或更多的活性药物,则不需要进行曲线比较。对于这些类型的产品,一个点的测试就足够了。然而,大多数产品不属于这一类。立即释放产品的溶出曲线通常显示逐渐增加,在30至45分钟达到85%至100%。因此,对于大多数立即释放产品,15、20、30、45和60分钟范围内的溶出时间点是常见的。

[0252] 优选地,在生理条件下,根据本发明的药物剂型在30分钟后已释放至少70%,更优选至少75%,还更优选至少80%,还进一步更优选至少82%,最优选至少84%,特别是至少86%的药物剂型中最初含有的药理学活性化合物。

[0253] 优选地,在生理条件下,根据本发明的药物剂型在10分钟后已释放至少70%,更优选至少73%,还更优选至少76%,还进一步更优选至少78%,最优选至少80%,特别是至少82%的药物剂型中最初含有的药理学活性化合物。

[0254] 进一步优选的释放曲线B¹至B¹⁰总结于下表中[所有数据以释放的药理学活性化合物的重量%表示]:

[0255]

时间	B ¹	B ²	B ³	B ⁴	B ⁵	B ⁶	B ⁷	B ⁸	B ⁹	B ¹⁰
10min	≥30	≥35	≥40	≥45	≥50	≥60	≥70	≥80	≥80	≥80

20min	≥50	≥55	≥60	≥65	≥70	≥75	≥80	≥85	≥90	≥95
30min	≥55	≥60	≥65	≥70	≥75	≥85	≥90	≥95	≥95	≥95
40min	≥60	≥65	≥70	≥80	≥85	≥90	≥95	≥95	≥95	≥95
50min	≥65	≥70	≥80	≥85	≥88	≥92	≥95	≥95	≥95	≥95
60min	≥75	≥80	≥85	≥90	≥92	≥94	≥95	≥95	≥95	≥95

[0256] 优选地,根据本发明的药物剂型的释放曲线、药物和药物赋形剂在储存时,优选在升高的温度,例如40℃,经3个月,于密封容器内储存时是稳定的。

[0257] 关于释放曲线,“稳定”是指当比较初始释放曲线与储存后的释放曲线时,在任何给定的时间点,释放曲线彼此偏离不超过20%,更优选不超过15%,还更优选不超过10%,还进一步更优选不超过7.5%,最优选不超过5.0%,特别是不超过2.5%。

[0258] 关于药物和药物赋形剂,“稳定”是指药物剂型满足关于药品的保质期的EMA的要求。

[0259] 合适的体外条件是本领域技术人员已知的。在这方面,可以参考例如Eur.Ph.。优选地,在以下条件下测量释放曲线:没有装沉降器(sinker)的桨装置,50rpm,37±5℃,900mL模拟肠液pH6.8(磷酸盐缓冲液)或pH4.5。在优选实施方案中,桨的转速增加到75rpm。

[0260] 在优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型适于每天给予一次。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型适于每天给予两次。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型适于每天给予三次。在另一个优选的实施方案中,根据本发明的药物剂型适于比每天三次更频繁地给予,如每天四次,每天5次,每天6次,每天7次或每天8次。

[0261] 为了本说明书的目的,“每天两次”是指单独的给药之间相等或几乎相等的时间间隔,即每12小时,或不同的时间间隔,例如8和16小时或10和14小时。

[0262] 为了本说明书的目的,“每天三次”是指单独的给药之间相等或几乎相等的时间间隔,即每8小时,或不同的时间间隔,例如6、6和12小时;或7、7和10小时。

[0263] 优选地,根据本发明的药物剂型在体外条件下具有根据Ph.Eur.测定的以下的崩解时间:至多5分钟,更优选至多4分钟,还更优选至多3分钟,还进一步更优选至多2.5分钟,最优选至多2分钟,特别是至多1.5分钟。

[0264] 已经令人惊奇地发现,可以设计口服剂型,其在抗篡改、崩解时间和药物释放、药物负载、可加工性(特别是可压片性)和患者依从性之间提供最佳的折衷。

[0265] 抗篡改和药物释放相互对立。虽然较小的颗粒通常应显示药理学活性化合物的较快释放,但是抗篡改需要一些最小限度的尺寸的颗粒以便有效地防止滥用,例如静脉注射给药。颗粒越大,它们越不适合于经鼻滥用。颗粒越小,凝胶形成发生越快。因此,一方面的药物释放和另一方面的抗篡改可以通过找到最佳的折衷方案来优化。

[0266] 在根据本发明的药物剂型的优选实施方案中,将颗粒热熔挤出。因此,根据本发明的颗粒优选通过熔融挤出制备,尽管也可以使用其它热成型方法来制造根据本发明的颗粒,例如在升高的温度下模压成型或加热颗粒,所述颗粒在第一步骤中通过常规压缩制成,然后在第二步骤中加热超过颗粒中的聚环氧烷的软化温度,以形成硬的药物剂型。在这方面,热成型是指在施加热之后成型或模制团块。在优选的实施方案中,通过热熔挤出将颗粒热成型。

[0267] 在优选的实施方案中,颗粒通过热熔挤出,优选通过双螺杆挤出机制备。熔融挤

出优选地提供熔融挤出的股线,其优选地被切割成整料,然后将整料任选地压缩并形成颗粒。优选地,通过模具和冲头,优选地由通过熔融挤出获得的整料团块实现压缩。如果通过熔融挤出获得,压缩步骤优选显示环境温度,即20至25℃范围的温度的整料团块进行。通过挤出获得的股线可以直接经受压缩步骤或者可以在压缩步骤之前被切割。该切割可以通过常规技术来进行,例如使用旋转刀或压缩空气,在升高的温度下进行,例如,当挤出的股线由于热熔挤出而仍然温热时进行,或者在环境温度下,即让挤出的股线冷却之后进行。当挤出的股线仍然是温热的时候,优选通过在挤出的股线离开挤出模具之后立即将其切割,将挤出的股线切割成型为挤出的颗粒。可以将挤出的股线在仍然温热时,即差不多刚进行挤出步骤后进行压缩步骤或切割步骤。挤出优选通过双螺杆挤出机进行。

[0268] 根据本发明的药物剂型的颗粒可以通过不同的方法制备,其中特别优选的方法在下面更详细地解释。在现有技术中已经描述了几种合适的方法。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和WO 2006/082099。

[0269] 通常,根据本发明的颗粒的制备方法优选包括以下步骤:

[0270] (a) 混合所有成分;

[0271] (b) 任选地预成型从步骤(a)获得的混合物,优选通过对从步骤(a)获得的混合物施加热和/或力进行,所供应的热量的量优选不足以将聚环氧烷加热到其软化点;

[0272] (c) 通过施加热和力来硬化混合物,可以在施加力期间和/或之前供应热,并且供应的热量的量足以将聚环氧烷至少加热至其软化点;然后允许材料冷却并除去力;

[0273] (d) 任选地将硬化的混合物切割成型;和

[0274] (e) 任选地提供膜涂层。

[0275] 热可以直接供应,例如通过接触或通过热气如热空气,或在超声辅助下供应;或通过摩擦和/或剪切间接供应。可以例如通过直接压片或在合适的挤出机的帮助下,特别是通过装备有一个或两个螺杆的螺杆挤出机(分别为单螺杆挤出机和双螺杆挤出机)或借助于行星齿轮挤出机施加力和/或成型颗粒。

[0276] 颗粒的最终形状可以在通过施加热和力来硬化混合物(步骤(c))期间或在随后的步骤(步骤(e))中提供。在这两种情况下,所有组分的混合物优选处于塑化状态,即优选在至少高于聚环氧烷的软化点的温度下进行成型。然而,在较低温度下,例如环境温度的挤出也是可能的并且可能是优选的。

[0277] 在优选的实施方案中,将成分混合物加热并随后在足够的条件(时间、温度和压力)下压缩以获得所需的机械性质,例如断裂强度等方面。该技术可以例如通过压片工具实现,该压片工具被加热和/或填充有加热的混合物,其随后被压缩而不进一步供应热或同时伴随着额外的热供应。

[0278] 在另一个优选的实施方案中,将成分混合物加热并同时在足够的条件(时间、温度和压力)下压缩以获得所需的机械性质,例如断裂强度等方面。该技术可以例如通过具有一个或多个加热区的挤出机实现,其中混合物被加热并同时经受挤出力,最终导致加热的混合物的压缩。

[0279] 在另一个实施方案中,将成分混合物在环境条件下以足够的压力压缩,随后在足够的条件(时间、温度)下加热(固化),以达到所需的机械性质,例如在断裂强度等方面。该

技术可以例如通过固化炉实现,其中压缩制品在足够的温度下固化足够的时间,优选不施加任何进一步的压力。这种方法进一步描述于例如US 2009/0081290。

[0280] 用于制造根据本发明的颗粒的特别优选的方法包括热熔挤。在该方法中,根据本发明的颗粒通过在挤出机的帮助下热成型制备,优选不存在任何可观察到的挤出物的随之发生的变色。

[0281] 这个方法的特征在于

[0282] a) 所有组分被混合,

[0283] 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,并通过施加力而通过挤出机的出口孔挤出,

[0284] c) 将仍为塑性的挤出物切割成型并形成颗粒或

[0285] d) 将冷却的并任选地再加热的切割成型的挤出物形成颗粒。

[0286] 根据方法步骤a)的组分的混合也可以在挤出机中进行。

[0287] 组分也可以在本领域技术人员已知的混合器中混合。混合器可以是例如辗轮式混合器(roll mixer)、摇动混合器、剪切混合器或浆叶式混合器(compulsory mixer)。

[0288] 已经在挤出机中被加热到至少达到聚环氧烷的软化点的优选熔融的混合物从挤出机通过具有至少一个孔,优选多个孔的模具挤出。

[0289] 根据本发明的方法需要使用合适的挤出机,优选螺杆挤出机。装有两个螺杆的螺杆挤出机(双螺杆挤出机)是特别优选的。

[0290] 优选地,在没有水的情况下进行挤出,即不加入水。然而,可能存在痕量的水(例如,由大气湿度引起)。

[0291] 挤出机优选包含至少两个温度区,加热混合物至少达到聚环氧烷的软化点在第一区中进行,所述第一区位于进料区和任选的混合区下游。混合物的通过量优选为1.0kg至15kg/小时。在优选的实施方案中,通过量为0.5kg/小时至3.5kg/小时。在另一个优选实施方案中,通过量为4至15kg/小时。

[0292] 在优选实施方案中,模具头压力在25至200巴的范围内。模具头压力可以特别通过模具几何形状、温度分布(temperature profile)、挤出速度、模具中的孔数、螺杆构型、挤出机中的第一进料步骤等来调节。

[0293] 模具几何形状或孔的几何形状可自由选择。因此,模具或孔可以呈现圆形、椭圆形或卵形的横截面,其中圆形横截面优选具有0.1mm至2mm,优选为0.5mm至0.9mm的直径。优选地,模具或孔具有圆形横截面。根据本发明使用的挤出机的外壳可以被加热或冷却。相应的温度控制,即加热或冷却,被安排成使得待挤出的混合物表现出至少与聚环氧烷的软化温度相对应的平均温度(产品温度),并且不升高到高于待处理的药理学活性化合物可能会被损坏的温度。优选将待挤出的混合物的温度调节至低于180℃,优选低于150℃,但至少达到聚环氧烷的软化温度。典型的挤出温度为120℃和150℃。

[0294] 在优选的实施方案中,挤出机扭矩在30至95%的范围内。挤出机扭矩可以特别通过模具几何形状、温度分布、挤出速度、模具中的孔数、螺杆构型、挤出机中的第一进料步骤等来调节。

[0295] 在挤出熔融混合物并任选地冷却挤出的股线或多条挤出的股线之后,优选将挤出物切割成型。优选地,可以通过用旋转或转动刀、丝(wires)、刀片或在激光切割器的辅助下

切割挤出物来进行该切割成型。

[0296] 优选地,任选切割成型的挤出物或最终形状的根据本发明的颗粒的中间或最终储存在无氧气氛下进行,无氧气氛可以例如通过除氧剂实现。

[0297] 切割成型的挤出物可以压制成型为颗粒,以赋予颗粒最终形状。

[0298] 通过控制挤出机中的输送装置的旋转速度及其几何形状以及通过调节出口孔的尺寸来调节在挤出机中在至少增塑的混合物上施加的力,其方式使得在挤出机中建立挤出增塑的混合物所需的压力,优选在即将挤出之前进行。可以通过简单的初步测试来确定对于每种特定组合物而言产生具有期望的机械性质的药物剂型所必需的挤出参数。

[0299] 例如但非限定性地,挤出可以通过双螺杆挤出机ZSE 18或ZSE 27型(Leistritz,Nürnberg,德国)进行,螺杆直径为18或27mm。可以使用具有偏心端或钝端的螺杆。可使用具有圆孔或具有多个孔的可加热模具,所述多个孔的每个孔直径为0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0mm。对于双螺杆挤出机ZSE 18型,可以调节挤出参数例如至以下值:螺杆转速:120Upm;对于ZSE 18的递送速率为2kg/h,或对于ZSE27的递送速率为5kg/h、10kg/h或甚至20kg/h及更大;产品温度:模具前面为125℃,模具后面为135℃;夹套温度:110℃。通常可以通过增加挤出机出口处的模具数来增加通过量。

[0300] 优选地,通过双螺杆挤出机或行星齿轮挤出机进行挤出,特别优选双螺杆挤出机(共旋转(co-rotating)或反旋转(contra-rotating))。

[0301] 根据本发明的颗粒优选通过在挤出机的辅助下通过热成型制备,而没有任何可观察到的挤出物的随之发生的变色。颗粒可以例如通过微型粒化机(Micro Pelletize)(Leistritz,Nürnberg,德国)制备。

[0302] 根据本发明的颗粒的制备方法优选连续进行。优选地,该方法包括挤出所有组分的均匀混合物。如果由此获得的中间体,例如通过挤出获得的股线显示均匀的性质,这是特别有利的。特别希望的是均匀的密度,活性化合物的均匀分布,均匀的机械性质,均匀的孔隙率,均匀的表面外观等。只有在这些情况下,可以确保药理学性质的均匀性,例如释放曲线的稳定性,并且可以保持废品量低。

[0303] 优选地,根据本发明的颗粒可以被认为是“挤出粒料”。术语“挤出粒料”具有本领域技术人员所理解的结构暗示。本领域技术人员知道粒化剂型可以通过多种技术制备,包括:

[0304] • 在完美糖(nonpareil sugar)或微晶纤维素珠上的药物分层(layering),

[0305] • 喷雾干燥,

[0306] • 喷雾凝结(spray congealing),

[0307] • 旋转造粒(rotogranulation),

[0308] • 热熔融挤出,

[0309] • 低熔点材料的滚圆(spheronization),或

[0310] • 湿团块的挤出-滚圆。

[0311] 因此,可以通过热熔融挤出或通过挤出-滚圆获得“挤出粒料”。

[0312] “挤出粒料”可以与其它类型的粒料区分开来,因为挤出粒料通常具有不同的形状。挤出粒料的形状通常比完全球圆形更像切割棒。

[0313] “挤出粒料”可以区别于其它类型的粒料,因为它们在结构上是不同的。例如,在完

美糖 (nonpareil) 上的药物分层产生具有核心的多层粒料, 而挤出通常产生包含所有成分的均匀混合物的整料团块。类似地, 喷雾干燥和喷雾凝结通常产生球体, 而挤出通常产生圆柱形挤出物, 其随后可被滚圆。

[0314] “挤出粒料”和“附聚粒料”之间的结构差异是显著的, 因为它们可能影响活性物质从粒料的释放, 从而导致不同的药理学曲线。因此, 药物制剂领域的技术人员不会认为“挤出粒料”等同于“附聚粒料”。

[0315] 根据本发明的药物剂型可以通过任何常规方法制备。然而, 优选地, 药物剂型通过压缩制备。因此, 如上文所定义的颗粒优选被与基质材料混合, 例如共混和/或造粒 (例如湿法造粒), 然后将所得混合物 (例如共混物或粒状物) 压缩, 优选在模具中压缩, 以形成药物剂型。还设想可以使用其它方法将本文所述的颗粒掺入基质中, 例如通过熔融造粒 (例如使用脂肪醇和/或水溶性蜡和/或水不溶性蜡) 或高剪切造粒, 随后压缩。

[0316] 当根据本发明的药物剂型通过偏心压机 (eccentric press) 制造时, 压缩力优选在 5 至 15kN 的范围内。当根据本发明的药物剂型通过旋转压机 (rotating press) 制造时, 压缩力优选在 5 至 40kN 的范围内, 在某些实施方案中 > 25kN, 在其它实施方案中为 13kN。

[0317] 根据本发明的药物剂型可以任选地包括涂层, 例如掩饰涂层 (cosmetic coating)。涂层优选在形成药物剂型后施加。涂层可以在固化过程之前或之后施加。优选的涂料是可从 Colorcon 获得的 Opadry[®] 涂料。其它优选的涂料是也可从 Colorcon 商购的 Opaglos[®] 涂料。

[0318] 根据本发明的药物剂型的特征在于优异的储存稳定性。优选, 在 40℃ 和 75% 相对湿度下储存 6 个月, 3 个月, 2 个月或 4 周后, 药理学活性化合物的含量总计为其储存前原始含量的至少 98.0%, 更优选至少 98.5%, 还更优选至少 99.0%, 还进一步更优选至少 99.2%, 最优选至少 99.4%, 特别是至少 99.6%。用于测量药物剂型中的药理学活性化合物的含量的合适方法是本领域技术人员已知的。在这方面, 参考 Eur. Ph. 或 USP, 特别是反相 HPLC 分析。优选地, 药物剂型存储在封闭的, 优选密封的容器中。

[0319] 根据本发明的颗粒和药物剂型可以用于医药, 例如作为止痛剂。因此, 该颗粒和药物剂型特别适合于治疗或处理疼痛。在这样的药物剂型中, 药理学活性化合物优选为止痛剂。

[0320] 根据本发明的另一方面涉及用于治疗疼痛的如上所述的药物剂型。

[0321] 根据本发明的另一方面涉及如上所述的药物剂型用于避免或阻碍其中包含的药理学活性化合物的滥用的用途。

[0322] 根据本发明的另一方面涉及如上所述的药物剂型用于避免或阻碍其中包含的药理学活性化合物的无意过量用药的用途。

[0323] 在这方面, 本发明还涉及如上所述的药理学活性化合物和/或如上所述的聚环氧烷用于制备用于预防和/或治疗病症的根据本发明的药物剂型的用途, 从而防止药理学活性化合物过量用药, 特别是由于通过机械作用粉碎药物剂型而造成的过量用药。

[0324] 以下实施例进一步说明本发明, 但不应被解释为限制其范围。

[0325] 一般操作程序

[0326] 通过称量 (10kg 天平), 筛分 (1.0mm 手筛) 和共混来制造各种成分的粉末混合物。然

后将如此获得的粉末混合物热熔融挤出(双螺杆挤出机,Leistritz ZSE 18,捏合元件的钝端,挤出直径为 $8 \times 0.8\text{mm}$)。将挤出物粒化(LMP),然后进行分析。

[0327] 根据USP(装置II),在600ml的0.1M的HCl (pH 1)中以75rpm测试体外溶出(n=3)。

[0328] 通过将颗粒分配在5ml沸水中来测试对溶剂萃取的抗性。煮沸5分钟后,将液体吸入注射器(装有香烟过滤器的21G针)中,通过HPLC测定注射器内液体中所含的药理学活性成分的量。

[0329] 该试验对挤出物本身进行,但不对含有这种挤出物的胶囊或片剂进行,因为该试验在药物滥用方面更相关。剂型(例如胶囊或片剂)的其它组分通常使得滥用者更难以篡改剂型,例如通过阻塞注射器等的过滤器。因此,在篡改的过程中,滥用者经常首先将剂型的含有药物的亚单元(这里是挤出物)与剂型的其余部分分离,以便于随后的滥用,例如通过萃取进行。因此,评估挤出物的抗篡改性(而不是整个剂型的抗篡改性)更有意义。

[0330] 实施例1-羟考酮:

[0331] 制备以下成分的粉末混合物,随后在以下挤出条件下热熔融挤出:

[0332]

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
每剂量	mg/ 重量%	mg/ 重量%	mg/ 重量%	mg/ 重量%	mg/ 重量%
羟考酮 HCl	10.00/5.56	10.00/5.56	10.00/5.56	10.00/5.56	10.00/5.56
柠檬酸	1.44/0.80	1.44/0.80	1.44/0.80	1.44/0.80	1.44/0.80
聚乙二醇 6000	25.20/14.00	25.20/14.00	25.20/14.00	25.20/14.00	25.20/14.00
α -生育酚	0.36/0.20	0.36/0.20	0.36/0.20	0.36/0.20	0.36/0.20
黄原胶 602 型	9.00/5.00	9.00/5.00	9.00/5.00	9.00/5.00	9.00/5.00
聚环氧乙烷 7 Mio.	98.00/54.44	98.00/54.44	98.00/54.44	98.00/54.44	95.22/52.20
碳酸氢钠	-	-	-	-	2.78/1.54
淀粉羟乙酸钠	36.00/20.00	-	-	-	-
交联羧甲基纤维素钠	-	36.00/20.00	-	-	-
淀粉 1500	-	-	36.00/20.00	-	-
玉米淀粉	-	-	-	36.00/20.00	-
卡波姆 卡波普 71G	-	-	-	-	36.00/20.00

[0333]

Σ	180.00/100.00	180.00/100.00	180.00/100.00	180.00/100.00	180.00/100.00
速度 螺杆 [rpm]	100	100	100	100	120
进料速率 [g/min]	16.66	16.66	16.66	16.66	16.66
熔融压力 [巴]	119	141	136	135	116
熔融温度 排放 [°C]	140	143	142	143	145

[0334] 体外溶出试验显示以下释放曲线:

[0335]

溶出 羟考酮 %	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
5 min 后	70	74	66	78	58
15 min 后	88	91	88	94	83
30 min 后	94	94	95	100	92
60 min 后	96	96	97	102	96

[0336] 抗篡改测试提供以下结果(在断裂强度测试仪达到其上限力后,所有测试的粒料保持完整):

[0337]

测试组	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
1	0.00*	1.34	0.00*	22.40	0.00*
2	0.00*	3.07	20.20	30.32	0.00*
3	0.00*	1.26	6.03	18.67	0.00*
平均值[%]	0.00*	1.89	8.74	28.80	0.00*
SD[%]	0.00*	1.02	10.37	5.95	0.00*

[0338] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0339] 从上述实验数据可以清楚地看到,就提供立即释放的抗篡改剂型而言,所测试的崩解剂提供了不同的性能。在给定的实验条件下,纤维素衍生物(例如交联羧甲基纤维素钠)提供了最佳性能,其次是淀粉衍生物(例如淀粉羟乙酸钠)和气体释放物质(这里是碳酸氢钠),再其次是预胶化淀粉(例如淀粉1500)和标准淀粉(例如天然玉米淀粉)。

[0340] 实施例2-氢可酮

[0341] 制备以下成分的粉末混合物,随后在以下挤出条件下热熔融挤出:

[0342]

	2-1	2-2
每剂量	mg/ 重量%	mg/ 重量%
氢可酮酒石酸氢盐	10.00/5.56	10.00/5.56
柠檬酸	1.44/0.80	1.44/0.80
聚乙二醇 6000	25.20/14.00	25.20/14.00
α -生育酚	0.36/0.20	0.36/0.20

[0343]

黄原胶 602 型	9.00/5.00	9.00/5.00
聚环氧乙烷 7 Mio.	98.00/54.44	98.00/54.44
羧甲基淀粉	36.00/20.00	-
交联羧甲基纤维素钠	-	36.00/20.00
Σ	180.00/100.00	180.00/100.00
速度 螺杆 [rpm]	100	100
进料速率 [g/min]	16.66	16.66
熔融压力 [巴]	132	157
熔融温度 排放 [°C]	143	143

[0344] 体外溶出试验显示以下释放曲线:

[0345]

溶出 氢可酮 %	2-1	2-2
5 min 后	73	81
15 min 后	87	98
30 min 后	92	102
60 min 后	94	104

[0346] 抗篡改测试提供以下结果(在断裂强度测试仪达到其上限力后,所有测试的粒料保持完整):

[0347]

测试组	2-1	2-2
1	8.79	0.00*
2	4.75	1.09
3	2.78	1.70
平均值[%]	5.44	0.93
SD[%]	3.06	0.86

[0348] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0349] 实施例3-氢吗啡酮

[0350] 制备以下成分的粉末混合物,随后在以下挤出条件下热熔融挤出:

[0351]

	3-1	3-2
每剂量	mg/ 重量%	mg/ 重量%
氢吗啡酮 HCl	8.00/5.33	8.00/5.33
柠檬酸	1.20/0.80	1.20/0.80
聚乙二醇 6000	15.00/10.00	15.00/10.00
α -生育酚	0.30/0.20	0.30/0.20
黄原胶 602 型	7.50/5.00	7.50/5.00
聚环氧乙烷 7 Mio.	88.00/58.67	88.00/58.67
羧甲基淀粉	30.00/20.00	-

[0352]

交联羧甲基纤维素钠	-	36.00/20.00
Σ	150.00/100.00	150.00/100.00
速度 螺杆 [rpm]	100	100
进料速率 [g/min]	16.66	16.66
熔融压力 [巴]	94	159
熔融温度 排放 [°C]	146	145

[0353] 体外溶出试验显示以下释放曲线:

[0354]

渗出 氢吗啡酮 %	3-1	3-2
5 min 后	51	43
15 min 后	81	78
30 min 后	91	91
60 min 后	93	94

[0355] 抗篡改测试提供以下结果(在断裂强度测试仪达到其上限力后,所有测试的粒料保持完整):

[0356]

测试组	3-1	3-2
1	22.89	12.25
2	18.18	4.47
3	0.00*	3.10
平均值[%]	13.69	6.61
SD[%]	12.09	4.94

[0357] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0358] 实施例4-吗啡:

[0359] 制备以下成分的粉末混合物,随后在以下挤出条件下热熔融挤出:

[0360]

	4-1	4-2
每剂量	mg/ 重量%	mg/ 重量%
吗啡硫酸盐 · 5 H ₂ O	10.00/5.56	10.00/5.56
柠檬酸	1.44/0.80	1.44/0.80
聚乙二醇 6000	25.20/14.00	25.20/14.00
α-生育酚	0.36/0.20	0.36/0.20
黄原胶 602 型	9.00/5.00	9.00/5.00
聚环氧乙烷 7 Mio.	98.00/54.44	98.00/54.44
羧甲基淀粉	36.00/20.00	-
交联羧甲基纤维素钠	-	36.00/20.00
Σ	180.00/100.00	180.00/100.00

[0361]

速度 螺杆 [rpm]	100	*
进料速率 [g/min]	16.66	
熔融压力 [巴]	181	
熔融温度 排放 [°C]	143	

[0362] *在给定条件下不能挤出;需要更强的装置或更高的温度

[0363] 体外溶出试验显示以下释放曲线:

[0364]	溶出 吗啡硫酸盐 %	4-1
	5 min 后	58
	15 min 后	83
	30 min 后	90
	60 min 后	91

[0365] 抗篡改测试提供以下结果(在断裂强度测试仪达到其上限力后,所有测试的粒料保持完整):

[0366]

测试组	4-1
1	0.00*
2	0.00*
3	0.00*
平均值[%]	0.00*
SD[%]	0.00*

[0367] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0368] 实施例5-安非他明硫酸盐

[0369] 制备以下成分的粉末混合物,随后在以下挤出条件下热熔融挤出:

[0370]		5-1	5-2	5-3	5-4
	每剂量	mg/ 重量%	mg/ 重量%	mg/ 重量%	mg/ 重量%
	安非他明硫酸盐	30.00/12.00	30.00/12.00	30.00/12.00	30.00/12.00
	柠檬酸	2.00/0.80	2.00/0.80	-	-
	PEG 6000	35.00/14.00	35.00/14.00	32.60/13.00	32.60/13.00
	α -生育酚	0.50/0.20	0.50/0.20	0.50/0.20	0.50/0.20
	黄原胶 602 型	-	12.50/5.00	-	-
	聚环氧乙烷 7 Mio.	182.50/73.00	120.00/48.00	136.90/54.70	136.90/54.70
	碳酸氢钠	-	-	-	-
	交联羧甲基纤维素钠	-	50/20.00	50.00/20.00	-
	淀粉 1500	-	-	-	-
	羧甲基淀粉	-	-	-	50.00/20.00
	PVP-CL	-	-	-	-
[0371]	Σ	250.00/100.00	250.00/100.00	250.0/100.00	250.0/100.00
	速度 螺杆 [rpm]	100	100	100	100
	挤出机负载 [%]	75.00	75.00	75.00	75.00
	熔融压力 [巴]	1	1	1	1
	熔融温度 排放 [°C]	145	145	145	145

[0372]

	5-5	5-6	5-7
每剂量	mg/重量%	mg/重量%	mg/重量%

安非他明硫酸盐	30.00/12.00	30.00/12.00	30.00/12.00
柠檬酸	—	—	—
PEG 6000	32.60/13.00	32.60/13.00	32.60/13.04
α -生育酚	0.50/0.20	0.50/0.20	0.50/0.20
黄原胶602型	—	—	—
聚环氧乙烷7 Mio.	136.90/54.70	136.90/54.70	136.90/54.76
碳酸氢钠	—	50.00/20.00	—
交联羧甲基纤维素钠	—	—	—
淀粉1500	50.00/20.00	—	—
羧甲基淀粉	—	—	—
PVP-CL	—	—	50.00/20.00
Σ	250.0/100.00	250.0/100.00	250.00/100.00
速度螺杆[rpm]	100	100	100
挤出机负载[%]	75.00	75.00	75.00
熔融压力[巴]	1	1	1
熔融温度排放[°C]	145	145	145

[0373] 体外溶出试验显示以下释放曲线:

	溶出 安非他明硫酸盐 %	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
[0374]	5 min 后	67	61	51	48	62	45	63
	15 min 后	90	90	85	81	83	70	87
	30 min 后	96	97	94	93	94	80	93
	60 min 后	98	99	97	97	98	84	96

[0375] 抗篡改测试提供以下结果(在断裂强度测试仪达到其上限力后,所有测试的粒料保持完整):

	测试组	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
[0376]	1	38.41	32.54	6.11	11.31	4.57	8.23	44.80
	2	28.83	33.63	11.43	8.18	0.00*	8.61	51.17
	3	23.67	12.16	14.56	5.20	0.00*	12.77	50.96

[0377]	平均值 [%]	30.30	26.11	10.70	8.23	0.00*	9.87	48.98
	SD [%]	7.48	12.09	4.27	3.06	0.00*	2.52	3.62

[0378] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0379] 从上述实验数据可以清楚地看到,就提供立即释放的抗篡改剂型而言,所测试的崩解剂提供了改进的对溶剂萃取的抗性。交联羧甲基纤维素钠(5-2,5-3),羧甲基淀粉(5-4),淀粉1500(5-5)和碳酸氢钠提供了最好的结果,而PVP-CL(5-7)没有显示出相对于比较组合(5-1)的优势。

[0380] 实施例6-胶凝剂和崩解剂:

[0381] 与实施例1-5类似,研究了胶凝剂的存在和不存在的影响以及崩解剂的存在和不

存在的影响。分别为羟考酮、氢可酮、吗啡硫酸盐和氢吗啡酮制备以下组合物A至F:

[0382]

	6-A		6-B		6-C		6-D		6-E		6-F	
物质	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%
API ¹	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56
柠檬酸	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80
PEG	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00	25.20	14.00
α -Toc.	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20
PEO	143.0	79.44	107.0	59.44	107.0	59.44	134.0	74.44	98.00	54.44	98.00	54.44
卡波普	-	-	36.00	20.00	27.00	15.00	-	-	-	-	-	-
黄原胶	-	-	-	-	9.00	5.00	9.00	5.00	9.00	5.00	9.00	5.00
Carb.MS	-	-	-	-	-	-	-	-	36.00	20.00	-	-
CrosCS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36.00	20.00
Σ	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100

[0383] ¹含有氢吗啡酮作为API的组合物A至F被改变为它们只含有8.00mg氢吗啡酮。2.00mg的差异被相应量的PEO代替。API=药理学活性成分;PEG=聚乙二醇6000; α -Toc.= α -生育酚;PEO=聚环氧乙烷7Mio;卡波普(Carbopol)=卡波普(Carbopol)71G;黄原胶(Xanthan)=黄原胶(Xanthan gum);Carb.MS=羧甲基淀粉;CrosCS=交联羧甲基纤维素钠。

[0384] 根据本发明确定体外释放以及对溶剂萃取的抗性。不同药理学活性成分的结果如下表所示:

[0385]

	羟考酮		氢可酮		吗啡硫酸盐		氢吗啡酮	
制剂	萃取	diss.	萃取	diss.	萃取	diss.	萃取	diss.
6-A	50 %	73 %	40 %	87 %	34%	87%	49 %	84 %
6-B	40 %	90 %	0 %	91 %	9%	83%	29 %	87 %
6-C	28 %	90 %	0 %	95 %	3%	82%	26%	89%
6-D	12 %	91 %	32 %	75 %	14%	88%	33%	91%
6-E	0 %	94 %	5 %	92 %	0%	90%	14%	91%
6-F	2 %	94 %	1 %	103 %	-	-	7%	91%

[0386]

[0387] 萃取=溶剂中萃取;diss=30分钟后的溶出

[0388] 从上述比较数据可以清楚看出,根据本发明的本发明制剂E和F中的崩解剂对于所有测试的药理学活性成分在立即药物释放和对溶剂萃取的抗性方面提供了最佳性能,而比较制剂A、B、C和D仅对于一些测试的药理学活性成分提供了部分效果。

[0389] 实施例7-崩解剂的量第I部分:

[0390] 类似于实施例1-6,研究了崩解剂含量的影响。制备组合物7-1至7-3,并测定体外溶出以及对溶剂萃取的抗性。

[0391]

	7-1		7-2		7-3	
每剂量的物质	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%
羟考酮 HCl	10.00	5.56	10.00	5.56	10.00	5.56
柠檬酸	1.44	0.80	1.44	0.80	1.44	0.80
PEG 6000	27.51	15.28	25.20	14.00	27.51	15.28
α -生育酚	0.36	0.20	0.36	0.20	0.36	0.20
黄原胶 602 型	9.00	5.00	9.00	5.00	9.00	5.00
PEO 7 Mio.	104.69	58.16	98.00	54.44	91.31	50.73
淀粉羟乙酸钠	27.00	15.00	36.00	20.00	45.00	25.00
	180.00	100.00	180.00	100.00	180.00	100.00
溶出 (n=3):						
0	0.00		0.00		0.00	
5	64.46		69.73		62.04	
15	78.42		87.57		81.83	
30	91.24		94.44		91.76	
60	94.82		96.49		95.12	
没有研磨情况下的萃取:						
平均值 [%]	10.10		0.00*		16.37	
SD [%]	4.67		0.00*		12.67	

[0392] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0393] 从上述比较数据可以清楚看出,在给定条件下,20重量%崩解剂(这里为淀粉羟乙酸钠)的含量下可实现最佳结果。

[0394] 实施例8-崩解剂的量第II部分:

[0395] 类似于实施例1至7,研究了崩解剂含量的影响。制备组合物8-1至8-4,测定体外溶出以及对溶剂萃取的抗性。

[0396]

	8-1		8-2		8-3		8-4	
每剂量	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%	mg	重量%
安非他明硫酸盐	30.00	13.95	30.00	16.67	30.00	13.95	30.00	16.67
PEG 6000	27.20	12.65	21.85	12.14	27.20	12.65	21.85	12.14
α -生育酚	0.43	0.20	0.36	0.20	0.43	0.20	0.36	0.20
聚环氧乙烷 7 Mio.	114.37	53.20	91.79	50.99	114.37	53.20	91.79	50.99
交联羧甲基纤维素钠	43.00	20.00	36.00	20.00				
淀粉 1500					43.00	20.00	36.00	20.00
Σ	215.00	100.00	180.00	100.00	215.00	100.00	180.00	100.00
速度 螺杆 [rpm]	100		100		100		100	
挤出机负载 [%]	75.00		75.00		75.00		75.00	
熔融压力 [巴]	1		1		1		1	
熔融温度 排放 [°C]	145		145		145		145	

[0397] 体外溶出试验显示以下释放曲线:

[0398]	溶出 安非他明硫酸盐 %	8-1	8-2	8-3	8-4
	5 min 后	60	74	75	78
	15 min 后	91	94	82	81
	30 min 后	97	99	84	87
	60 min 后	97	99	85	88

[0399] 抗篡改测试提供以下结果 (在断裂强度测试仪达到其上限力后, 所有测试的粒料保持完整):

[0400]

测试组	8-1	8-2	8-3	8-4
1	7.92	17.51	0.00*	6.42
2	7.74	12.79	0.00*	3.66
3	8.49	16.85	0.00*	1.83
平均值[%]	8.05	15.72	0.00*	3.97
SD[%]	0.39	2.56	0.00*	2.31

[0401] *未经测试, 样品过于呈果冻状, 无法吸入注射器

[0402] 从上述比较数据可以清楚看出, 在给定条件下, 崩解剂的较低含量提供了改进的对溶剂萃取的抗性。

[0403] 实施例9: 含有粒料8-1和8-4的片剂:

[0404] 制备含有粒料8-1和8-4的片剂:

[0405]	每个片剂 [mg]	每个片剂 [mg]	赋形剂	[%]	形式
	215.00	30.00	安非他明硫酸盐	30.71	粒料
		114.37	聚环氧乙烷 7 Mio.		
		27.20	聚乙二醇 6000		
		0.43	α -生育酚		
		43.00	交联羧甲基纤维素钠		
	485.00		微晶纤维素	69.29	粉末混合物
			交联聚维酮		
			硬脂酸镁 Ph.Eur.		
	700.0	700.0	-	100.00	-

[0406]

每个片剂 [mg]	每个片剂 [mg]	赋形剂	[%]	形式
180	30.00	安非他明硫酸盐	25.71	粒料
	91.79	聚环氧乙烷 7 Mio.		
	21.85	聚乙二醇 6000		
	0.36	α -生育酚		
	36.0	淀粉 1500		
520.00		微晶纤维素	74.29	粉末混合物
		交联聚维酮		
		硬脂酸镁 Ph.Eur.		
700.0	700.0	-	100.00	-

[0407] 细碎化的粒料和细碎化的片剂的抗篡改试验提供以下结果:

[0408]

测试组	含有粒料8-1的片剂	含有粒料8-4的片剂
1	2.27	0.00*
2	2.48	0.00*
3	0.00*	0.00*
平均值[%]	0.00*	0.00*
SD[%]	0.00*	0.00*

[0409] *未经测试,样品过于呈果冻状,无法吸入注射器

[0410] 从上述比较数据可以清楚看出,在给定条件下,含有粒料的片剂提供了比单独的粒料改进的对溶剂萃取的抗性。

[0411] 实施例10-羟考酮粒料和含有羟考酮粒料的片剂:

[0412] 制造以下成分的粉末混合物,随后热熔融挤出:

[0413]

	10-1
每剂量	mg / 重量%
羟考酮 HCl	30.00/12.00
柠檬酸	1.25/0.50
α -生育酚	0.50/0.20
聚环氧乙烷 7 Mio.	133.25/53.30
聚乙二醇 6000	35.00/14.00
卡波普 71G	50.00/20.00
Σ	250.00/100.00

[0414] 制备含有羟考酮粒料的片剂:

[0415]

	每个片剂	
赋形剂	[mg]/	[重量%]
羟考酮 粒料	250.00	50.00
Avicel PH101/PVP-CL	250.00	50.00
Aerosil 200		
硬脂酸镁		
Σ	500.00	100.00

[0416] 完整片剂和完整粒料的抗篡改测试提供以下结果：

[0417]

测试组	羟考酮粒料	含有羟考酮粒料的片剂
1	47.10	30.90
2	46.82	27.97
3	39.68	27.23
平均值[%]	44.53	28.70

[0418] 从上述比较数据可以清楚看出,在给定条件下,含有粒料的片剂提供了比单独的粒料改进的对溶剂萃取的抗性。

[0419] 实施例11-安非他明粒料和含有安非他明粒料的胶囊：

[0420] a) 制备含有粒料8-1和8-4的胶囊。

[0421]

相 [mg]	组分	每个胶囊的量[mg]	量[%]
粒料 215.00	安非他明硫酸盐	30.00	54.43
	聚环氧乙烷 7000000	114.37	
	聚乙二醇 6000	27.20	
	α 生育酚	0.43	
	交联羧甲基纤维素钠 (Vivasol®)	43.00	
粉末共混物 180.00	甘露醇(Partek M200®)	180.00	45.57
	胶态二氧化硅		
总计 395.00 mg			100.00

[0422]

相 [mg]	组分	每个胶囊的量[mg]	量[%]
粒料 180.00	安非他明硫酸盐	30.00	50.00
	聚环氧乙烷 7000000	91.79	
	聚乙二醇 6000	21.85	
	α 生育酚	0.36	
	预胶化玉米淀粉 (淀粉 1500)	36.00	
粉末共混物 180.00	甘露醇(Partek M200®)	180.00	50.00
	胶态二氧化硅		
总计 360.00 mg			100.00

[0423] 将混合物填充入0号尺寸的胶囊中。

[0424] b) 通过流化床造粒方法用保护层 (Opadry透明 (Opadry clear)) 涂覆粒料8-4, 并在没有另外组分的情况下将如此涂覆的粒料填充在胶囊中。

[0425]

相 [mg]	组分	每个胶囊的量[mg]	量 [%]
粒料 193.90	安非他明硫酸盐	30.00	100.00
	聚环氧乙烷 7000000	91.79	
	聚乙二醇 6000	21.85	
	α 生育酚	0.36	
	预胶化玉米淀粉 (淀粉 1500)	36.00	
	Opadry II 透明(Opadry II clear)	13.90	
总计 193.90 mg			100.00

[0426] 将涂覆的粒料填充入0号尺寸的胶囊中。

[0427] 所有三种胶囊的体外释放曲线如图4所示。

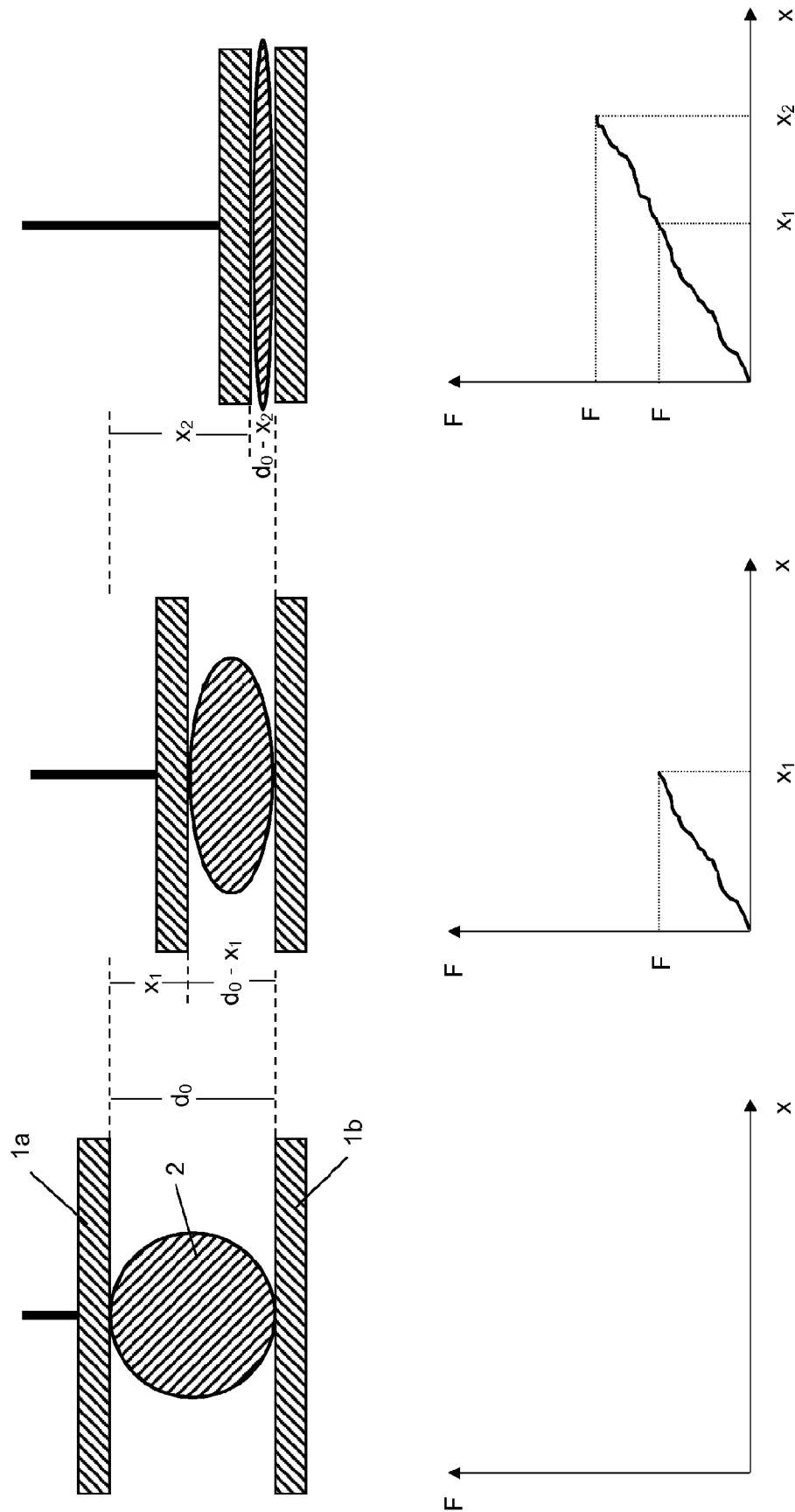


图 1

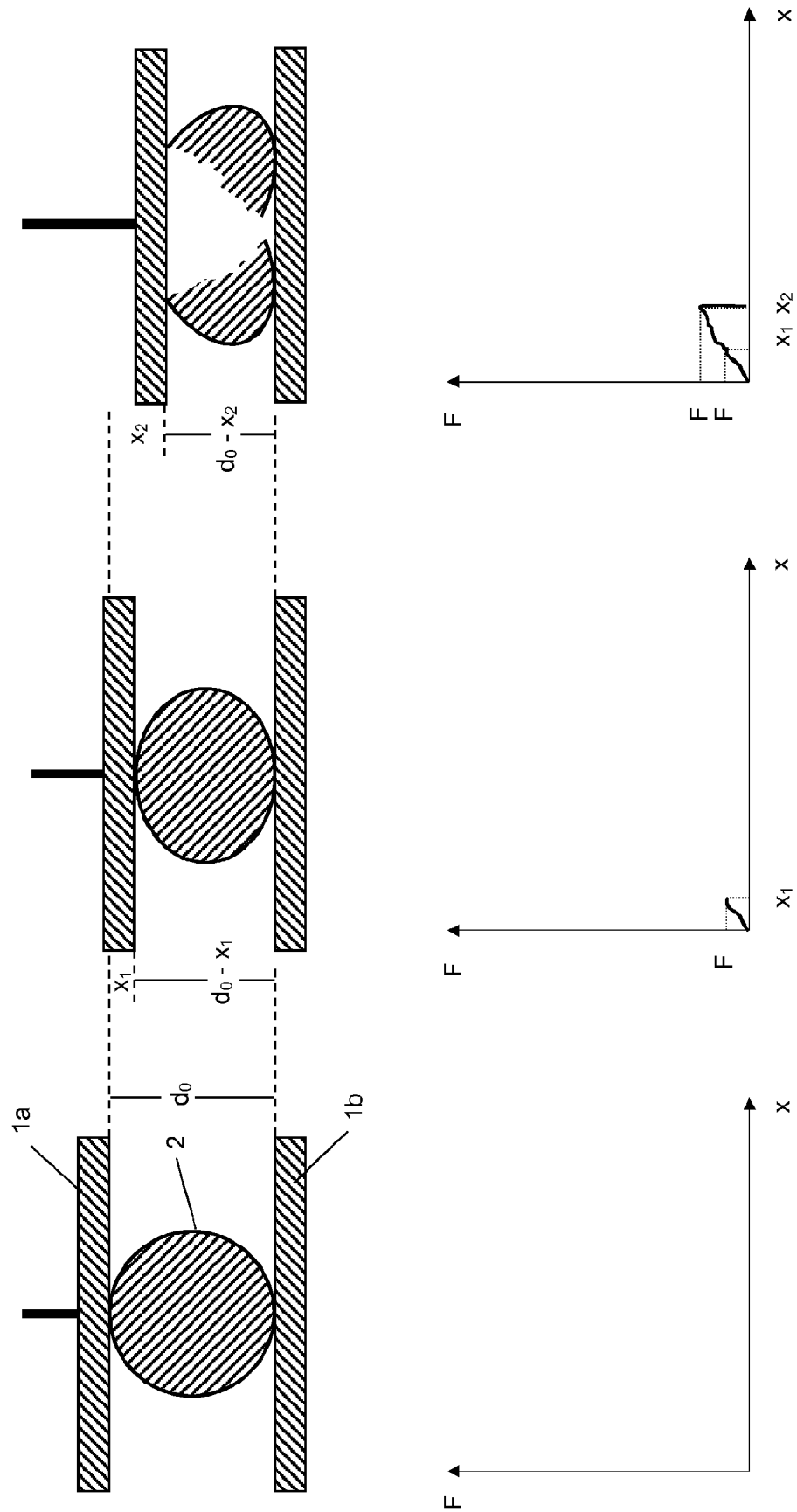


图 2

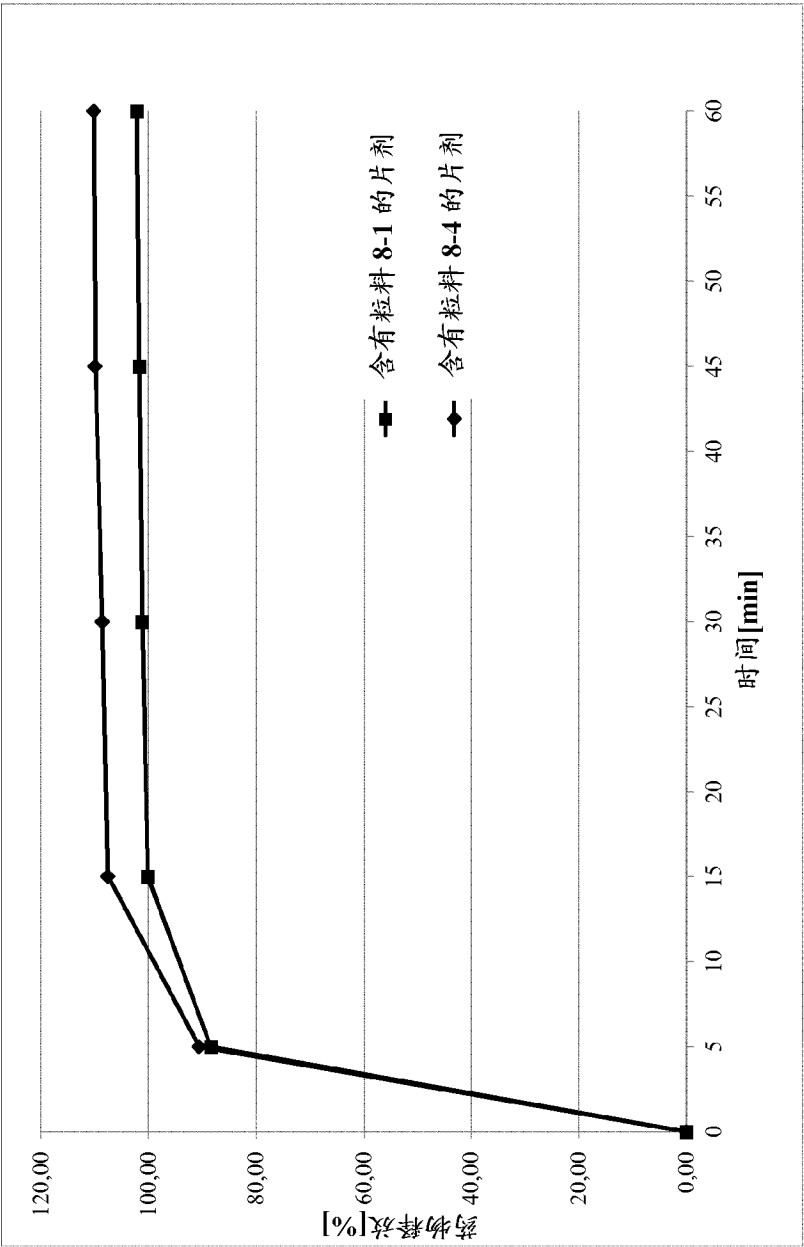


图 3

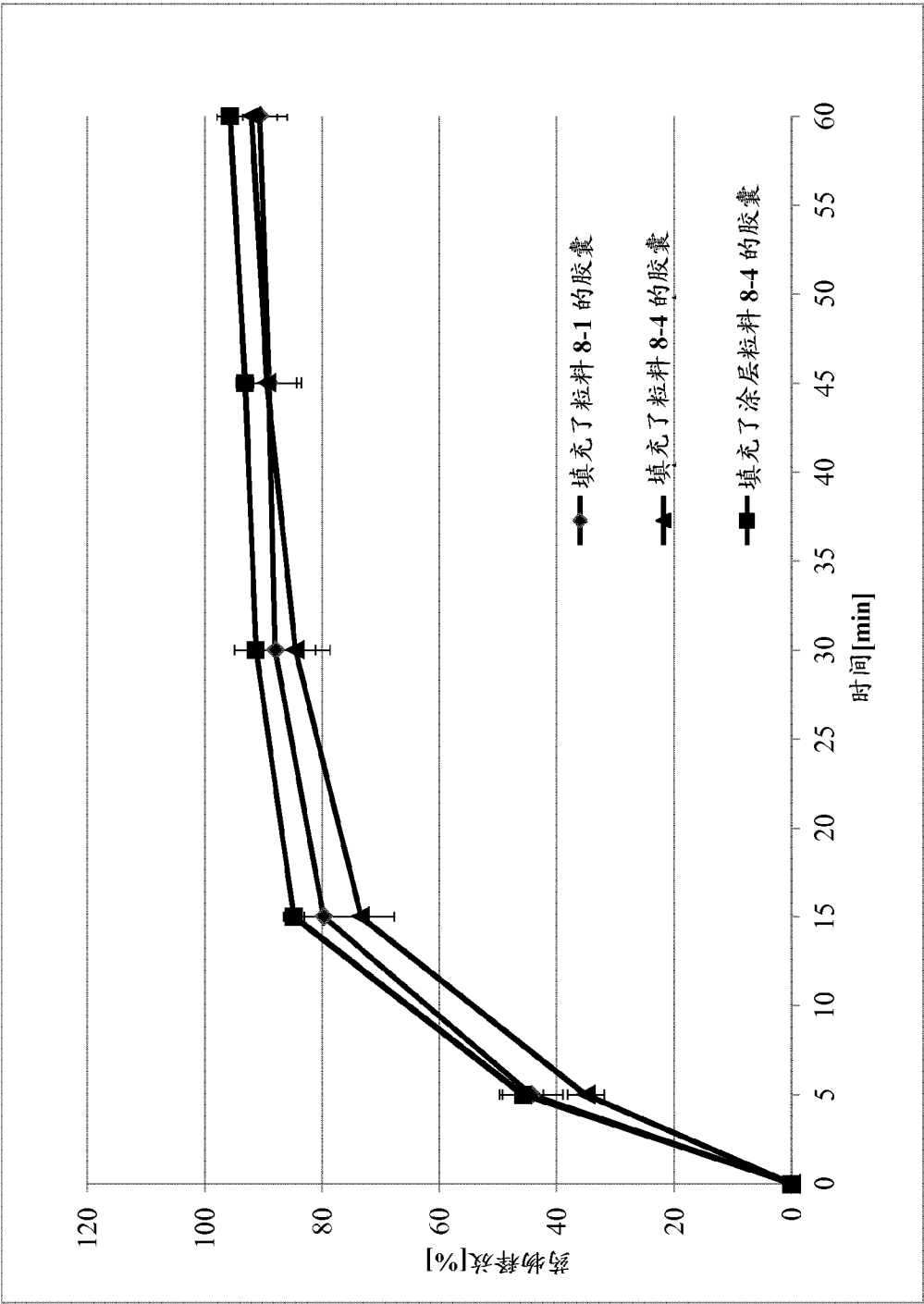


图 4