



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98813751.8

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1204890C

[22] 申请日 1998.12.22 [21] 申请号 98813751.8
[30] 优先权
[32] 1997.12.22 [33] US [31] 60/068,479
[86] 国际申请 PCT/US1998/027258 1998.12.22
[87] 国际公布 WO1999/032120 英 1999.7.1
[85] 进入国家阶段日期 2000.8.21
[71] 专利权人 欧罗赛铁克股份有限公司
地址 卢森堡卢森堡市
[72] 发明人 P·帕莱尔莫
审查员 牛艳玲

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陈剑华

权利要求书 3 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 防止阿片样物质滥用的方法

[57] 摘要

本发明部分地涉及一种减少口服剂型的阿片样镇痛药被滥用的可能性的方法，它包括将镇痛有效量的口服有活性的阿片样激动剂与阿片样拮抗剂组合成口服剂型，该口服剂型至少需要二步提取过程才能与阿片样激动剂分离，所含阿片样拮抗剂的量在阿片样拮抗剂与阿片样激动剂一起被提取出来并经肠胃外给药时足以抵消阿片样物质的作用。

ISSN 1000-4274

1. 减少被滥用可能性的阿片样镇痛药口服剂型的制备方法, 它包括将镇痛有效量的口服有活性的阿片样激动剂与阿片样拮抗剂组合成口服剂型, 所选的该阿片样激动剂/拮抗剂的组合应使阿片样激动剂和阿片样拮抗剂仅可一起从剂型中被提取出来且至少需要二步提取过程使阿片样拮抗剂与阿片样激动剂分离, 所含阿片样拮抗剂的量在阿片样拮抗剂与阿片样激动剂一起被从口服剂型提取出来并经肠胃外给药时足以抵消阿片样物质的作用, 且所述拮抗剂与激动剂的比率会使得身体依赖者以与镇痛有效量相同的剂量或更高的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述阿片样激动剂和阿片样拮抗剂的组合仅可一起从药剂中被提取出来, 然后必须用另一个提取步骤使它们彼此分离。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中, 所述阿片样激动剂和阿片样拮抗剂均溶于酸, 必须用高 pH 溶液使它们分离。

4. 如权利要求 3 所述的方法, 其中, 所述阿片样激动剂是氢可酮酒石酸氢盐, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮, 氢可酮和纳曲酮均在 pH 小于 8 时溶解, 80% 的氢可酮和 10% 的纳曲酮可在高 pH 时被提取出来。

5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述阿片样激动剂是盐酸氢吗啡酮, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述阿片样激动剂是盐酸羟考酮, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述阿片样激动剂是硫酸吗啡, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

8. 如权利要求 3 所述的方法, 它还包括将另外的使阿片样激动剂更难以与阿片样拮抗剂分离的成分加入到药剂中。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中, 所述另外的成分选自胶凝剂、蜡和它们的混合物。

10. 如权利要求 8 所述的方法, 它还包括在制备药剂的过程中加入一个或多个进一步阻止阿片样激动剂与阿片样拮抗剂分离的处理步骤。

11. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述拮抗剂的量会使得身体依赖者以与镇痛有效量相同的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

12. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述拮抗剂的量会使得身体依赖者以

高于镇痛有效量的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

13. 如权利要求 12 所述的方法, 其中, 所述拮抗剂的量会使得身体依赖者以镇痛有效量的 2 至 3 倍的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

14. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述阿片样拮抗剂是纳曲酮或其药用
5 盐。

15. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述口服剂型包含缓释载体。

16. 减少被滥用可能性的阿片样镇痛药口服剂型, 它包含镇痛有效量的口服有活性的阿片样激动剂与阿片样拮抗剂, 所选的该阿片样激动剂/拮抗剂的组合应使阿片样激动剂和阿片样拮抗剂仅可一起从剂型中被提取出来且至少需要二步
10 提取过程使阿片样拮抗剂与阿片样激动剂分离, 所含阿片样拮抗剂的量在阿片样拮抗剂与阿片样激动剂一起被从口服剂型提取出来并经肠胃外给药时足以抵消阿片样物质的作用, 且所述拮抗剂与激动剂的比率会使得身体依赖者以与镇痛有效量相同的剂量或更高的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

17. 如权利要求 16 所述的剂型, 其中, 所述阿片样激动剂和阿片样拮抗剂的
15 组合仅可一起从药剂中被提取出来, 然后必须用另一个提取步骤使它们彼此分离。

18. 如权利要求 17 所述的剂型, 其中, 所述阿片样激动剂和阿片样拮抗剂均溶于酸, 必须用高 pH 溶液使它们分离。

19. 如权利要求 18 所述的剂型, 其中, 所述阿片样激动剂是氢可酮酒石酸氢
20 盐, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮, 氢可酮和纳曲酮均在 pH 小于 8 时溶解, 80% 的氢可酮和 10% 的纳曲酮可在高 pH 时被提取出来。

20. 如权利要求 16 所述的剂型, 其中, 所述阿片样激动剂是盐酸氢吗啡酮, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

21. 如权利要求 16 所述的剂型, 其中, 所述阿片样激动剂是盐酸羟考酮, 所
25 述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

22. 如权利要求 16 所述的剂型, 其中, 所述阿片样激动剂是硫酸吗啡, 所述阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

23. 如权利要求 18 所述的剂型, 它还包含另外的使阿片样激动剂更难以与阿片样拮抗剂分离的成分。

24. 如权利要求 23 所述的剂型, 其中, 所述另外的成分选自胶凝剂、蜡和它们的混合物。
30

25. 如权利要求 16 所述的剂型, 其中, 所述拮抗剂的量会使得身体依赖者以

与镇痛有效量相同的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

26. 如权利要求 16 所述的剂型，其中，所述拮抗剂的量会使得身体依赖者以高于镇痛有效量的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

27. 如权利要求 26 所述的剂型，其中，所述拮抗剂的量会使得身体依赖者以
5 镇痛有效量的 2 至 3 倍的剂量口服该剂型时会产生厌恶感。

28. 如权利要求 16 所述的剂型，其中，所述阿片样拮抗剂是纳曲酮或其药用盐。

29. 如权利要求 16 所述的剂型，其中，所述口服剂型包含缓释载体。

防止阿片样物质滥用的方法

- 5 阿片样物质（也称作阿片样激动剂）是一组具有阿片或吗啡样性能的药物。阿片样物质主要用来缓和中度至强烈的疼痛，但同时也具有许多其他药理作用，包括催眠、呼吸抑制、情绪变化和精神模糊但不失去意识。阿片样物质起激动剂的作用，与脑和其他组织中的立体特异性的和可饱和的结合部位相互作用。内源性阿片样肽尤其存在于中枢神经系统部位中，这些肽被认为与疼痛的感知、运动、情绪和行为、神经内分泌功能的调节相关。阿片样物质包含 20 多种不同的生物碱，包括吗啡、可待因和罂粟碱。

- 10 到了 19 世纪中叶，纯生物碱（如吗啡）而不是粗的阿片制剂的使用开始在整个医学界展开。吗啡的肠胃外的使用往往产生更严重的各种不由自主的药物使用。使用阿片样物质成瘾的问题刺激了对不会成瘾的强效镇痛药的研究。到了 1967 年，研究者得出结论：对吗啡样药物拮抗剂与当时所谓“混合激动剂-拮抗剂”之间的复杂的相互作用的最好解释是，假定阿片样物质和相关药物有一种以上类型的受体存在。随着具有吗啡样作用的新的全合成物的出现，“阿片样物质”一词一般被保留下来，作为所有与阿片样受体的若干亚型中任一亚型立体特异性结合并产生激动作用的外源性物质的总称。

- 20 随着阿片样物质的反复使用而可能出现耐受性和身体依赖性是所有阿片样药物的特征，可能出现精神依赖性（即成瘾）是在用阿片样物质治疗疼痛时的主要关心点之一，即使医源性成瘾是很少的。与阿片样物质的使用相关的另一个主要关心点是这些药物从遭受疼痛的患者转到另一些为了消遣目的的人（非患者，例如成瘾者）。

- 25 阿片样物质的各种滥用的可能性不是由任何一个单一的因素造成的。而是由于许多因素的组合，这些因素包括药物产生这种身体依赖性的能力，在这种身体依赖性中，停药会使使用者十分痛苦而产生寻药的行为；抑制由停用其他药剂而引起的停药症状的能力；引发与由吗啡和其他阿片样物质产生的类似的欣快的程度；当药物剂量超出其正常治疗范围时出现毒性的形式；药物的物理特性，如水溶性。这些物理特性可确定药物是否容易通过注射途径被滥用。

- 30 在美国，控制不由自主的药物使用者的努力包括在对不由自主的药物使用者的疼痛进行治疗时限制使用阿片样物质，以控制药物的利用。实践中，医生

往往会面对使用强效阿片样镇痛药的选择，即使是对于似乎易出现精神依赖性（即，对这些药物成瘾）的人。鉴于此问题，推荐的方法是，当使用不会出现滥用的另一种药物能满足要求时，不应给予这些患者以阿片样物质；而且，不应允许这些患者自己注射这些药物，应一次仅给几日的剂量。

5 阿片样物质的使用和依赖性的至少 3 个基本类型已被确定。第一种是由于医疗而开始使用药物且最初是例如通过医生而得到药物的人。另一种类型是从试验性地或“消遣性地”使用药物开始，而后发展成大量使用药物。第三种类型是，以前述途径的一种或另一种开始，而后转向口服阿片样物质（如美沙酮），这些阿片样物质通过有组织的药瘾治疗计划而得到。

10 耐受性是指在一段时间里须增加阿片样物质剂量以得到相同的镇痛或欣快水平的需求，或者是指反复使用相同剂量但镇痛、欣快或其他阿片样物质作用下降的观察结果。已发现，阿片样物质的呼吸抑制、镇痛、镇静、催吐和欣快作用会出现显著程度的耐受性。然而，在成瘾或要求治疗疼痛的患者出现该耐受性的比率取决于使用类型。如果经常使用阿片样物质，则可能需要增加剂
15 量。耐受性不会对于阿片样物质的所有作用相等地或以相同的比率出现，即使是对呼吸抑制作用高度耐受的使用者，也会继续出现瞳孔收缩和便秘。当停药症状结束时，对阿片样物质的耐受性大部分消失。

反复使用或长期使用阿片样物质可能会出现身体依赖性。身体依赖性在停止使用阿片样物质时逐步显现或者在使用麻醉拮抗剂（称作“突然停药”）之后突然显现（例如，在 20 分钟内）。根据引起依赖性的药物及其使用的持续
20 时间和剂量，停药的症状在量和质、持续时间和严重程度会有变化。停药综合征的最常见的症状包括厌食、体重下降、瞳孔放大、发冷与过度出汗交替出现、腹部痛性痉挛、恶心、呕吐、肌肉痉挛、高度兴奋、流泪、rinorrhea、鸡皮和心率加快。停药综合征通常在最后一次给药的 24-48 小时后开始出现，
25 综合征在约第 3 日达到其最大强度，并可能到第 3 周才开始消退。

对阿片样物质的精神依赖性（即，成瘾）的特征是，寻找药物的行为，目的是寻求欣快和例如从精神社会经济压力下逃避出来。成瘾者会持续为非医疗目的使用阿片样物质而不顾其自我伤害。

在药理学上，阿片样拮抗剂通常是阻断或逆转阿片样激动剂的所有作用。
30 阿片样拮抗剂的一个用途（如纳曲酮的每日一次疗法）是阻断欣快作用，不然，这种欣快作用在给予成瘾者阿片样物质后就会产生。小量的阿片样拮抗剂被用来确定患者是否对阿片样物质有身体依赖性。最常见的是，用阿片样拮抗剂逆

转阿片样物质对过量使用阿片样激动剂药物的患者的作用。

本领域的技术人员曾试图控制与阿片样镇痛药相关的滥用的可能性。通常，肠胃外给予具体剂量的阿片样镇痛药比口服的相同剂量更有效。因此，口服用药剂的一种流行的滥用方式是将阿片样物质从药剂中提取出来，然后进行注射（用“合适的”注射载体）以达到“快感”。因此，减少滥用的努力通常集中在在口服剂型中加入阿片样拮抗剂上，所述拮抗剂口服无活性，但如果将阿片样物质溶解并经肠胃外给予，则所述拮抗剂能充分地阻断阿片样物质的镇痛作用。

例如，在美国，喷他佐辛（pentazocine）和纳洛酮的组合被用于 Sanofi-Winthrop 公司生产的 Talwin[®]Nx 片剂。Talwin[®]Nx 含有相当于 50mg 碱的盐酸喷他佐辛和相当于 0.5mg 碱的盐酸纳洛酮。Talwin[®]Nx 标明的用途是缓解中度至重度疼痛。上述组合中的纳洛酮的量在口服时不起作用，不会干扰喷他佐辛的药理作用。然而，将该量的纳洛酮进行注射，则对麻醉性镇痛药有显著的拮抗作用。因此，加入纳洛酮的意图是，在药剂被溶解和注射时抑制口服用喷他佐辛被误用的形式。因此，该剂型被肠胃外误用的可能性比先前的口服用喷他佐辛制剂的低。然而，患者通过经口途径误用和滥用（例如，一次服用多倍剂量）的问题仍是一个课题。

Sunshine 等在“口服后喷他佐辛与喷他佐辛-纳洛酮组合的镇痛效果的比较”，*Clin. J. Pain*, 1988, 4, p35-40 中报道了加入 0.5mg 纳洛酮对 50mg 喷他佐辛的镇痛效果的影响。就疼痛强度差异之和（SPID）、第 4 小时的疼痛缓解和疼痛强度差异（PID）而言，上述组合明显不如喷他佐辛有效。对于中度基线疼痛的患者，上述组合在 SPID、第 3 小时和第 4 小时的疼痛减轻和 PID 方面效果明显不如喷他佐辛。对于重度基线疼痛的患者，喷他佐辛与喷他佐辛和纳洛酮的组合之间无明显差异。

Wang 等在“口服用镇痛药的交叉和平行研究”，*J. Clin. Pharmacol*, 1981, 21, p162-8 中报道了在慢性疼痛患者的交叉研究中对 0.25mg 纳洛酮和 Percodan[®]（由 4.5mg 盐酸羟考酮、0.28mg 对苯二甲酸羟考酮、224mg 阿司匹林、160mg 非那西丁和 32mg 咖啡因组成）的组合、单独的 Percodan[®]和安慰剂进行的比较。在实验的后面的时间里，就大多数的每小时的镇痛参数而言，上述组合的平均得分低于单独的 Percodan[®]。然而，在累计变量方面，上述组合与安慰剂或 Percodan[®]无明显差异。

1991 年，在新西兰，丁丙诺啡与纳洛酮的固定组合（Temgesic[®]Nx, Reckitt &

Colman 公司产品) 被引入疼痛的治疗。

从 1978 年起, 在德国, 包含替利定 (50mg) 和纳洛酮 (4mg) 的固定组合治疗 (Valoron[®]N, Goedecke 公司产品) 被用于治疗重度疼痛。这些药物组合的基本原理是通过在吗啡受体上的纳洛酮诱导的拮抗作用, 有效缓解疼痛和防止替利定成瘾。

美国专利 No. 3,773,955 (Pachter 等) 描述了口服有效的镇痛组合物, 它在肠胃外给药后不会产生痛觉丧失、欣快或身体依赖性, 从而可防止镇痛药的肠胃外滥用。这些组合物的每份镇痛口服药剂中含有约 0.1-10mg 纳洛酮。该文献不涉及阿片样物质的经口滥用。

美国专利 No. 3,493,657 (Lewenstein 等) 描述了包含纳洛酮和吗啡或羟吗啡酮的组合物, 该组合物据说具有很强的镇痛作用但不会出现不希望的副作用 (如幻觉)。

美国专利 No. 4,457,933 (Gordon 等) 描述了一种通过将镇痛剂量的阿片样物质与特定的、较窄范围的纳洛酮组合而减少强效镇痛药 (如羟考酮、丙氧芬和喷他佐辛) 经口和肠胃外滥用的可能性的方法。优选重量比为 2.5-5:1 的羟考酮-纳洛酮组合物和重量比为 16-50:1 的喷他佐辛-纳洛酮组合物。与阿片样物质组合的纳洛酮的剂量据说可基本上消除阿片样物质经口或肠胃外滥用的可能性而基本上不会影响其经口镇痛活性。

美国专利 No. 4,582,835 (Lewis) 描述了一种通过给予舌下有效剂量的丁丙诺啡和纳洛酮而治疗疼痛的方法。Lewis 描述了肠胃外给药用的纳洛酮与丁丙诺啡之剂量比为 1:3 至 1:1, 舌下给药用的剂量比为 1:2 至 2:1。

本领域的技术人员已逐渐认识到, 口服用阿片样物质制剂不仅通过肠胃外途径被滥用, 而且在任何服药间隔期间患者或成瘾者超出处方的口服剂量自我经口给药时还通过经口途径被滥用。

本发明的目的和概要

本发明的目的是提供一种口服剂型的阿片样镇痛药, 该镇痛药通过肠胃外给药途径被滥用的可能性比先前的市售剂型小。

本发明的另一个目的是提供一种用口服剂型的阿片样镇痛药治疗患者疼痛而同时减少药剂被肠胃外滥用的可能性的方法。

本发明的又一个目的是提供一种肠胃外和/或经口滥用可能性较小的口服剂型的阿片样镇痛药的制造方法。

这些目的和其他目的是通过本发明而实现的，本发明部分地涉及一种减少口服剂型的阿片样镇痛药被滥用的可能性的方法，它包括将镇痛有效量的阿片样激动剂与阿片样拮抗剂组合成口服剂型，该口服剂型至少需要二步提取过程分离出阿片样激动剂，所含阿片样拮抗剂的量在阿片样拮抗剂与阿片样激动剂一起被提取出来并经肠胃外给药时足以抵消阿片样物质的作用。较好的是，阿片样激动剂与阿片样拮抗剂的组合物仅可从药剂中一起被提取出来，然后必须在另一个提取步骤中彼此分离。例如，阿片样激动剂和阿片样拮抗剂均可溶于酸，必须用高 pH 溶液分离。在一个优选实例中，阿片样激动剂是氢可酮酒石酸氢盐，阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮，氢可酮和纳曲酮在 pH 小于 8 时均溶解，约 80% 的氢可酮和约 10% 的纳曲酮在高 pH（例如，大大高于 pH10，最好在 pH11 以上）时可被提取。

在其他实例中，阿片样激动剂是盐酸氢吗啡酮，阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮，或者阿片样激动剂是盐酸羟考酮，阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮；或者阿片样激动剂是硫酸吗啡，阿片样拮抗剂是盐酸纳曲酮。

在另一些实例中，本发明的方法还包括将另外的使阿片样激动剂与阿片样拮抗剂更难以分离的成分加入到药剂中。这些成分包括胶凝剂、蜡或其他药用赋形剂。

在又一些实例中，本发明的方法还包括在剂型的制备中加入一个或多个进一步地阻止阿片样激动剂与阿片样拮抗剂分离的处理步骤。

在本方法的一些优选实例中，阿片样物质是氢可酮、氢吗啡酮、羟考酮、吗啡或它们的药用盐。

在本发明方法的一些优选实例中，将阿片样激动剂和阿片样拮抗剂组合，组合物中的阿片样拮抗剂与阿片样激动剂（镇痛药）的比率应能使组合物在口服时镇痛有效，但对于身体依赖性使用者则是令其厌恶的。在该方式中，组合物（拮抗剂/激动剂）可对一群人（遭受疼痛的患者）有实质性治疗效果，而对另一群人（例如，身体依赖性使用者）而言，在以相同剂量或比通常处方剂量更大的剂量（例如，为阿片样物质的通常处方剂量的约 2-3 倍）口服时是无法接受的（令其厌恶的）。因此，口服剂型被肠胃外或经口滥用的可能性较小。在阿片样物质为氢可酮、拮抗剂为纳曲酮的实例中，纳曲酮与氢可酮之重量比宜约为 0.03-0.27:1，更好地约为 0.05-0.20:1。在阿片样拮抗剂为纳曲酮、阿片样激动剂为氢吗啡酮的实例中，纳曲酮与氢吗啡酮之比宜为约 0.148:1 至约 1.185:1，更好地约为 0.222:1 至约 0.889:1。在阿片样拮抗剂为纳曲酮、阿片

样激动剂为吗啡的实例中，纳曲酮与吗啡之比宜约为 0.018:1 至约 0.148:1，更好地约为 0.028:1 至约 0.111:1。在阿片样拮抗剂为纳曲酮、阿片样激动剂为羟考酮的实例中，纳曲酮与羟考酮之比宜约为 0.037:1 至约 0.296:1，更好地约为 0.056:1 至约 0.222:1。

- 5 本发明的剂型可以是液剂、片剂或多颗粒制剂，使用任何所需的本领域技术人员已知的药用赋形剂。但最好将阿片样激动剂和阿片样拮抗剂以阻止二种药物方便的分离的方式加入到口服剂型中。

- 10 在一些实例中，本发明的口服剂型是缓释制剂。这可例如用以下方法实现：将缓释载体掺入含有阿片样激动剂和阿片样拮抗剂的基质中；或者，在含有阿片样激动剂和阿片样拮抗剂的基质上涂布包以缓释包衣，所述缓释包衣含有至少一部分加入药剂中的缓释载体。在任何情况下，缓释制剂最好以使阿片样激动剂和阿片样拮抗剂混合于基质中或在彼此之间分散的方式制备，从而迫使成瘾者用提取方法将这些药物分离。

- 15 本发明还涉及一种以使阿片样镇痛药被口服滥用的可能性最小化的方式治疗患者疼痛的方法，它包括给予患者口服剂型的本发明的阿片样激动剂/阿片样拮抗剂组合物，该组合物必须用至少二个不同的提取步骤提取。

- 20 在一些实例中，与没有阿片样拮抗剂存在的同等剂量的阿片样物质相比，阿片样拮抗剂的加入量 (i) 不会在口服后使药剂中释出的镇痛药浓度下降至非治疗水平和 (ii) 能在身体依赖性使用者试图一次服用通常处方剂量的至少 2 倍（往往是 2-3 倍或更多）时使其至少产生适度负面的、“令其厌恶的”体验（例如，突然停药综合征）。在一些优选实例中，口服剂型中的纳曲酮的量对于非身体依赖性的阿片样物质成瘾者的正面强化作用比不含拮抗剂的同等的口服剂型小，例如，较少“被喜欢”。制剂最好在口服时能产生有效的镇痛效果。

- 25 在一些优选实例中，本发明的方法还包括将阿片样激动剂和阿片样拮抗剂加入到含有缓释载体的、或者包含于骨架中的、或者作为缓释包衣的剂型中，使该口服剂型能以每日 2 次或每日 1 次用药。

- 30 用于本发明方法的口服用药学组合物可以是片剂、锭剂、糖锭、水性或油性混悬剂、可分散的粉剂或粒剂、乳剂、硬的或软的胶囊或糖浆或酏剂、微粒（例如，微囊、微球等）、口含片剂等。

在本文中，“肠胃外”一词包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。

在本发明中，“有效镇痛”一词的定义是，患者的疼痛得到令人满意的减轻或消失，且其副作用处于可耐受的水平。业已知道，在本发明的一些实例中〔例如，阿片样拮抗剂的加入量 (i) 不会在口服后使药剂中释出的镇痛药浓度下降至非治疗水平和 (ii) 能在身体依赖性使用者获得或口服大量（例如是通常处方剂量的约 2-3 倍）阿片样物质时使其至少产生适度负面的、“令其厌恶的”体验的一些实例〕，阿片样拮抗剂与阿片样激动剂之比会在口服药剂时使镇痛效力稍微减少，这种减少可通过对患者进行直接测定或通过使用一种或多种阿片样镇痛效力的替代测定法〔如“药效”的直观类比尺度法（“VAS”）〕加以评估。遭受疼痛的患者可能注意到也可能一点也未注意到在本发明这些实例中给予的制剂与包含相同剂量的阿片样激动剂而没有阿片样拮抗剂的类似制剂之间的差异，而会由这些组合物得到镇痛效果。阿片样效力（镇痛）的替代测定包括镇静、呼吸率和/或瞳孔大小（通过瞳孔测量法）和“药效”的直观类比尺度法（“VAS”）。在这些实例中，与没有伴随的阿片样拮抗剂的相同剂量的阿片样物质相比，这些替代测定值显示阿片样效果有减小的趋势。在本发明中给予的制剂的药效（镇痛）例如可通过用药后连续多次对患者进行镇痛问卷调查的计分等方式进行描述。镇痛的总的测定包括疼痛强度差异之和（SPID）和总的疼痛缓解（TOTPAR）。

在本发明中，“缓释”一词的定义是，在每日 2 次或每日 1 次服药的时间里，药物（阿片样镇痛药）以使血（例如，血浆）浓度（水平）保持在治疗范围（超过最小有效镇痛浓度，简称“MEAC”）内但低于毒性水平的速率从透皮制剂中释放。

在本发明中，“阿片样激动剂”一词可与“阿片样物质”或“阿片样镇痛药”互通，应包括阿片样物质的碱、其药用盐、立体异构体、醚和酯、混合激动剂-拮抗剂和部分激动剂。

在本发明中，“阿片样拮抗剂”一词应包括其碱、其药用盐、立体异构体、醚和酯和它们的混合物。

本发明的详细描述

现假定，阿片样受体至少有 3 种亚型，分别被命名为 μ 受体、 κ 受体和 δ 受体。在这个框架内， μ 受体被认为与脊髓上水平（superspinal）痛觉丧失、呼吸抑制、欣快和身体依赖性有关。 κ 受体被认为与引发脊髓痛觉丧失、瞳孔收缩和镇静有关。 γ 受体的活化可引起烦躁不安和幻觉以及呼吸和血管刺激效果。与 μ 受体

不同的被命名为 γ 的受体已在小鼠输精管 (vas deferens) 中有描述。参见 Lord 等, *Nature*, 1977, 267, p495-99。阿片样激动剂被认为主要对 μ 受体显示其激动剂作用, 对 κ 受体的作用较小。有几个药物似乎对一种或另一种受体类型起部分激动剂作用。这些药物具有升限作用 (ceiling)。这些药物包括烯丙吗啡、
5 丙吡兰和丁丙诺啡。另一些药物对 μ 受体起竞争性拮抗剂作用, 通过对 κ 受体和 ω 受体起激动剂作用, 阻断吗啡样药物的作用。“激动剂-拮抗剂”一词演化成描述这样的作用机制。对阿片样物质作用进行拮抗这一概念被认为是复杂的。

在给予阿片样激动剂-拮抗剂和部分激动剂时发现, 药物的激动剂作用出现耐受性, 但拮抗剂作用未出现。即使在长期高剂量用药后, 纳洛酮的停药没有
10 任何公认的停药综合征的特征, 停用纳曲酮 (另一种较纯的阿片样拮抗剂) 而产生的征兆和症状很少。但长期高剂量用药后, 突然停用阿片样激动剂-拮抗剂烯丙吗啡或环佐辛会引起特征性的停药综合征。这二种药物的停药综合征类似。

纳洛酮是一种几乎没有激动剂作用的阿片样拮抗剂。高达 12mg 的皮下剂量的纳洛酮不会产生可辨别的主观效果, 24mg 纳洛酮仅引起轻微的睡意。肌肉
15 或静脉内注射小剂量 (0.4-0.8mg) 纳洛酮可防止或迅速逆转象吗啡之类的阿片样激动剂的作用。据报道, 静脉内注射 1mg 纳洛酮可完全阻断 25mg 海洛因的作用。纳洛酮的作用在静脉内注射后几乎立即显现。口服后药物被吸收, 但据报道, 在其首次通过肝时被迅速代谢成非活性形式, 这样, 据说其效力已仅是
20 肠胃外给药时的 1/50。1g 以上的口服剂量据说在 24 小时以内几乎完全被代谢。

其他阿片样拮抗剂 (例如, 环佐辛和纳曲酮, 它们均在氮上有环丙基甲基取代基) 通过口服途径保持其许多效力, 它们的作用持续时间更长, 接近 24
小时 (口服)。最佳的阿片样拮抗剂是纳曲酮。但同等拮抗的口服剂量的其他阿片样拮抗剂 (包括但不限于纳洛酮、纳美芬、环佐辛和左洛啡烷) 也可用于
25 本发明。其他这些拮抗剂与特定阿片样激动剂的比率可容易地由希望使用纳曲酮以外的阿片样拮抗剂的本领域的技术人员加以确定而无需过多的实验, 该拮抗剂与阿片样激动剂的比率在此举例说明并进行讨论。本发明的技术人员通过例如与下面的实施例中所所述的相同的或类似的临床研究, 可确定其他拮抗剂与阿片样激动剂的上述比率。因此, 以例如与此处所述的纳曲酮与羟考酮之比相
30 当的比率经口给予的阿片样拮抗剂/阿片样激动剂的组合被认为属于本发明的范围之内并在所附权利要求书的范围之内。例如, 在本发明的一些实例中, 纳

洛酮被用作阿片样拮抗剂，药剂中所含的纳洛酮的量足够地大，可产生与组合物含有纳曲酮时同等拮抗作用。

在治疗先前对阿片样物质成瘾的患者时，以大的口服剂量（100mg 以上）使用纳曲酮，以防止阿片样激动剂的欣快作用。据报道，相对于 δ 部位，纳曲酮优先对 μ 部位显示很强的阻断作用。已知纳曲酮是羟吗啡酮的合成同源物，没有阿片样激动剂的特性，与羟吗啡酮在结构上的区别是，羟吗啡酮的氮原子上的甲基被环丙基甲基取代了。纳曲酮的盐酸盐在水中的溶解度可达到约 100mg/cc。纳曲酮的药理学和药物动力学特性已在多种动物和临床研究中得到评估。例如可参见 J.P.Gonzalez 等，“纳曲酮：在阿片样物质依赖性的治疗中的药效学和药物动力学特性及疗效的综述”，*Drugs*, 1988, 35, p192-213，该文在此引作参考。口服后，纳曲酮被迅速（1 小时内）吸收，其经口生物利用度为 5-40%。纳曲酮的蛋白结合约为 21%，单剂给药后的分布容积为 16.1L/kg。

纳曲酮在市场上以片剂形式（Revia[®], DuPont 公司产品）有售，用于治疗酒精依赖性和阻断外源性给予的阿片样物质。例如，可参见 Revia（盐酸纳曲酮片剂）。*Physician's Desk Reference* 第 51 版，*Medical Economics* 于 1997 年在纽约州 Montvale 市出版，51, p957-959。50mg 剂量的 Revia[®]可阻断 25mg 静脉内注射的海洛因的药理作用达 24 小时。

已知当与吗啡、海洛因或其他阿片样物质一起长期给予时，纳曲酮可阻断对阿片样物质的身体依赖性的出现。据信，纳曲酮阻断海洛因的作用的方式是与阿片样受体竞争结合。通过完全阻断阿片样物质的作用，纳曲酮已被用来治疗麻醉药成瘾。业已发现，纳曲酮对于麻醉药成瘾的最成功的应用是对预后良好的麻醉药成瘾者进行的，它是包括行为控制或其他顺应性增强方法在内的综合职业或康复计划的一部分。在用纳曲酮治疗麻醉药依赖性时，患者最好远离阿片样物质至少 7-10 日。在用于上述目的时，纳曲酮的最初剂量通常约为 25mg，如果没有停药体征出现，可将剂量增加至每日 50mg。50mg 的日剂量被认为可在临床上足够地阻断肠胃外给予的阿片样物质的作用。作为社会和心理治疗的辅助方法，纳曲酮还被用于治疗酒精中毒。

在本发明的剂型和方法中，所含纳曲酮的量明显小于先前市售的剂型。这部分地是因为纳曲酮在本发明中的使用与先前的不同：在本发明中，目标不是阻断阿片样物质的作用，而是在身体依赖性使用者获得或服用大量（例如为通常处方剂量的约 2-3 倍）的上述组合物时，能使其产生负面的、“令其厌恶的”体验。

因此, 例如, 在阿片样物质为 15mg 氢可酮酒石酸氢盐的本发明的制剂中, 所含盐酸纳曲酮的量约为 0.5 - 4mg (最好约为 0.75 - 3mg) /15mg 氢可酮。

可用于本发明的阿片类镇痛剂包括所有的阿片样激动剂或混合激动剂-拮抗剂、部分激动剂, 包括但不限于: 阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、苯腈米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氟尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、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、乙基吗啡、依托尼嗪、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因(narceine)、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺啶、哌腈米特、普罗庚嗪(propheptazine)、普罗麦多(promedol)、丙哌利定、右丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马朵, 它们的任意混合物、盐等。

在一些优选实例中, 阿片样激动剂或镇痛药选自氢可酮、吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、可待因、左啡诺、哌替啶、美沙酮或它们的盐或混合物。在一些优选实例中, 阿片样激动剂是氢可酮。同等镇痛剂量的这些阿片样物质与 15mg 剂量的氢可酮的比较结果见下面的表 1。

20

表 1 同等镇痛剂量的阿片样物质

阿片样物质	计算剂量 (mg)
羟考酮	13.5
可待因	90.0
氢可酮	15.0
氢吗啡酮	3.375
左啡诺	1.8
哌替啶	135.0
美沙酮	9.0
吗啡	27.0

根据约 0.5 - 4mg 纳曲酮比 15mg 氢可酮这一较佳比率, 对于 1mg 的各阿

片样物质，纳曲酮的合适比率见下面的表 2。

表 2 纳曲酮与阿片样物质的重量比

阿片样物质	mg 纳曲酮/mg 阿片样物质
羟考酮	0.037 – 0.296
可待因	0.005 – 0.044
氢可酮	0.033 – 0.267
氢吗啡酮	0.148 – 1.185
左啡诺	0.278 – 2.222
哌替啶	0.0037 – 0.0296
美沙酮	0.056 – 0.444
吗啡	0.018 – 0.148

- 5 根据约 0.75 – 3mg 纳曲酮比 15mg 氢可酮这一更佳比率，对于 1mg 的各阿片样物质，纳曲酮的合适比率见下面的表 3。

表 3 纳曲酮与阿片样物质的重量比

阿片样物质	mg 纳曲酮/mg 阿片样物质
羟考酮	0.056 – 0.222
可待因	0.0083 – 0.033
氢可酮	0.050 – 0.200
氢吗啡酮	0.222 – 0.889
左啡诺	0.417 – 1.667
哌替啶	0.0056 – 0.022
美沙酮	0.083 – 0.333
吗啡	0.028 – 0.111

- 10 虽然氢可酮可有效地缓解疼痛，但对阿片样物质有精神依赖性的人或由于非治疗的原因而误用的人滥用的情况在增加。在阿片样物质与麻醉拮抗剂组合给药时（尤其是对于前成瘾者），先前的对于其他阿片样物质的体验使阿片样物质被滥用的可能性减少了。参见 L.L.Weinhold 等，对非依赖性患者单用丁丙诺啡和与纳曲酮并用，*Drug and Alcohol Dependence*, 1992, 30: 263-274;

J.Mendelson 等, 丁丙诺啡和纳洛酮在阿片制剂依赖性志愿者中的相互作用, *Clin. Pharm. Ther.*, 1996, 60: 105-114。该二篇文献在此引作参考。

5 氢可酮是具有多重中枢神经系统和肠胃作用的半合成的麻醉性镇痛药和止咳药。化学上, 氢可酮是 4, 5 - 环氧 - 3 - 甲氧基 - 17 - 甲基吗啡喃 - 6 - 酮, 也称作二氢可待因酮。与其他阿片样物质一样, 氢可酮会成瘾, 可产生吗啡类药物依赖性。过量使用氢可酮时, 与其他阿片衍生物一样, 会抑制呼吸。

口服用氢可酮在欧洲还可作为止咳药而购得(比利时、德国、希腊、意大利、卢森堡、挪威和瑞士)。在德国还可作为肠胃外制剂而购得, 用作止咳药。氢可酮酒石酸氢盐在美国仅可作为镇痛药用于缓解中度或偏重的疼痛的与非阿片药(如布洛芬、对乙酰氨基酚、阿司匹林等)的固定组合的形式得到。

10 氢可酮的常见剂型是与对乙酰氨基酚的组合物, 例如在美国, 可从 UCB Pharma, Inc. 购得商品名为 Lortab[®] 的 2.5/500mg、5/500mg、7.5/500mg 和 10/500mg 氢可酮/对乙酰氨基酚片剂。市售的片剂还有氢可酮酒石酸氢盐与对乙酰氨基酚之比为 7.5mg/650mg 和 7.5mg/750mg 的。氢可酮与阿司匹林的组合为成人用口服剂型, 视需要, 每 4 - 6 小时 1 - 2 片, 以缓解疼痛。片剂型是 5mg 15 氢可酮酒石酸氢盐和 224mg 阿司匹林及 32mg 咖啡因, 或者 5mg 氢可酮酒石酸氢盐和 500mg 阿司匹林。较新的制剂为氢可酮酒石酸氢盐和布洛芬。由美国 Knoll Laboratories 生产的 Vicoprofen[®] 是一种含有 7.5mg 氢可酮酒石酸氢盐和 200mg 布洛芬的片剂。本发明拟包括含有在本文所述量的范围内的口服有活性的 20 的阿片样拮抗剂的所有这些制剂。

本发明的组合物令人惊奇地减小了阿片样镇痛药(如氢可酮)被滥用的可能性。更具体地说, 业已发现, 将阿片样镇痛药与少量的阿片样拮抗剂组合成口服用单剂, 可仍然产生镇痛效果, 但大大减少了身体依赖性患者继续滥用药物(一次服用 1 片以上, 例如是比通常处方剂量大 2 - 3 倍)的可能性。

25 本发明的口服剂型包含口服治疗有效量的阿片样激动剂和下述量的阿片样拮抗剂(如纳曲酮): (i) 所述量不会在口服后使药剂中释出的镇痛药浓度下降至非治疗水平和 (ii) 所述量能在身体依赖性使用者(例如, 身体依赖性成瘾者)超过通常处方剂量一次服用时使其至少产生适度负面的、“令其厌恶的”体验(例如, 突然停药综合征)。较好的是, 口服剂型中的拮抗剂的量是 (iii) 对于非身体依赖性使用者(如, 阿片样物质成瘾者)的正面强化作用 30 比不含拮抗剂的同等的口服剂型小, 例如, 较少“被喜欢”。

可用于得到前面段落中所述的参量 (i) - (iii) 的拮抗剂的量可至少部分

地例如通过使用“替代”试验（如，受验者就其对剂型效果的感受进行评分的VAS标度法）和/或通过测定（如用瞳孔测定仪测得的瞳孔大小）加以确定。这些测定使本领域的技术人员可确定能使激动剂的阿片样作用减小的拮抗剂与激动剂剂量之比。然后，本领域的技术人员可确定使身体依赖性使用者产生令其厌恶的效果的阿片样拮抗剂的水平和使非身体依赖性成瘾者的“喜欢评分”或阿片样物质强化性能最小化的阿片样拮抗剂的水平。一旦阿片样拮抗剂的这些水平确定，接着可确定该水平或该水平之下对得到前面段落中所述的参量(i) - (iii)有用的拮抗剂剂量的范围。

阿片样激动剂和阿片样拮抗剂的组合可用于与常用赋形剂的混合物。所述赋形剂是本领域已知的适合口服的药用有机或无机载体物质。合适的药用载体包括但不限于水、盐溶液、醇、阿拉伯树胶、植物油、苺醇、聚乙二醇、凝胶、碳水化合物（如乳糖、直链淀粉或淀粉）、硬脂酸镁、滑石粉、硅酸、粘性石蜡、芳香油、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。可将药剂灭菌，并视需要与辅剂混合，辅剂的例子有润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质等。它们也可以根据需要进行与其它活性物质（如其它镇痛药）混合。对于口服，特别适合的是片剂、糖衣丸剂、液剂、滴剂、栓剂或胶囊、囊片和凝胶囊剂。拟用于口服的组合物可按照本领域已知的任何方法加以制备，这些组合物可包含一种或多种选出的适合制造片剂的惰性的无毒性药用赋形剂。这类赋形剂例如包括惰性稀释剂，如乳糖；造粒剂和崩解剂，如玉米淀粉；粘合剂，如淀粉；润滑剂，如硬脂酸镁。片剂可以没有包衣，也可以用已知技术包衣，以改善外观或延迟活性成分的释放。口服制剂还可以是硬的明胶胶囊，内含活性成分与惰性稀释剂的混合物。

水悬浮液含有上述药物组合物，该混合物含有一种或多种适合用作悬浮剂的赋形剂，例如药用合成树胶（如羟丙基甲基纤维素）和天然树胶。可将上述药物组合物悬浮在植物油或矿物油中，配制成油性混悬剂。该油性混悬剂可含有蜂蜡或鲸蜡醇等增稠剂。还可使用加有增甜赋形剂的糖浆或酏剂等。还可制备注射用混悬剂，此时可使用合适的液体载体和悬浮剂等。

本发明的治疗方法和药剂除了阿片样镇痛药和阿片样拮抗剂之外，还包含一种或多种其他药物，所述其他药物可以与阿片样镇痛药和阿片样拮抗剂协同作用，也可以不协同作用。因此，在一些实例中，除了阿片样拮抗剂之外，在药剂中还可含有二种阿片样镇痛药的组合。例如，药剂可包含具有不同特性（如

半衰期、溶解性、药效)的二种阿片样镇痛药和它们的组合。在另一些实例中,除了阿片样拮抗剂和一种或多种阿片样镇痛药之外,还包含非阿片样药物。这些非阿片样药物最好能产生附加镇痛效果,例如包括阿司匹林;对乙酰氨基酚;非甾族消炎药(“NSAIDS”),如布洛芬、酮洛芬等;N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,如右美沙芬或右啡烷等吗啡喃,或氟胺酮;环氧合酶-II抑制剂(“COX-II抑制剂”);和/或甘氨酸受体拮抗剂。

在本发明的一些优选实例中,本发明通过加入另外的非阿片样激动剂(如NSAID或COX-II抑制剂),得以使用较低剂量的阿片样镇痛药。通过使用较低量的二种药物中的一种或两者,减少了与有效治疗患者疼痛相关的副作用。

合适的非甾族消炎药包括布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、flubufen、酮洛芬、吲哚洛芬、吡咯芬、卡洛芬、丙噻、pramoprofen、muroprofen、trioxaprofen、舒洛芬、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、环氯茛酸、oxpinac、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟灭酸、托芬那酸、diflurisal、氟苯柳、匹罗昔康、舒多昔康或伊索昔康等。这些药物的有用剂量同样是本领域的技术人员已知的。

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂是本领域已知的,例如包括右美沙芬或右啡烷等吗啡喃,氟胺酮、d-美沙酮或它们的药用盐。在本发明中,“NMDA拮抗剂”一词还被认为包括阻断NMDA-受体激活的主要细胞内影响的药物,如GM₁或GT_{1b}等神经节苷脂、三氟拉嗪等吩噻嗪或N-(6-氨基噻吩甲基)-5-氯-1-萘磺酰胺(N-(6-aminothexyl)-5-chloro-1-naphthalenesulfonamide)等萘磺酰胺。在以下文献中描述了这些药物的作用:抑制对成瘾性药物(如吗啡、可待因等麻醉性镇痛药)的耐受性及/或依赖性的发展,Mayer等的美国专利No. 5,321,012和5,556,838;治疗慢性疼痛,Mayer等的美国专利No. 5,502,058。所述专利在此引作参考。如在Mayer等的这些美国专利中所述,NMDA拮抗剂可单独地或与局部麻醉药(如利多卡因)一起包含。

用甘氨酸受体拮抗剂治疗慢性疼痛和这些药物的鉴定在美国专利No. 5,514,680(Weber等)中有描述,该专利在此引作参考。

COX-II抑制剂在本领域已有报道,已知许多化学结构能抑制环氧合酶-2。在例如美国专利5,616,601、5,604,260、5,593,994、5,550,142、5,536,752、5,521,213、5,475,995、5,639,780、5,604,253、5,552,422、5,510,368、5,436,265、

5,409,944 和 5,130,311 (所有这些专利在此引作参考) 中有关于 COX-II 抑制剂的描述。一些较佳 COX-II 抑制剂包括 celecoxib(SC-58635)、DUP-697、flosulide (CGP-28238)、美洛昔康、6-甲氧基-2-萘乙酸(6-MNA)、MK-966、萘丁美酮(6-MNA 的前药)、尼美舒利、NS-398、SC-5766、SC-58215、T-614 或它们的组合。剂量水平在约 0.005-140mg/kg 体重/日之数量级的 COX-II 抑制剂与阿片样镇痛药的组合在治疗上是有效的。或者, 将约 0.25mg-7g/日的 COX-II 抑制剂与阿片样镇痛药一起给予患者。

在又一些实例中, 可包含能产生镇痛以外的所需效果的非阿片样药物, 如止咳药、化痰药、减充血药、抗组胺药、局部麻醉药等。

10 本发明的口服剂型例如可以是颗粒剂、球粒剂、珠粒剂、丸粒剂(以下总称为“多颗粒剂”)。可在胶囊或其它合适的口服固体剂型中装入一定量的多颗粒, 这样的量可逐渐提供所需剂量的阿片样物质。或者, 口服剂型可以是片剂。

15 控释剂型

阿片样激动剂/阿片样拮抗剂组合物可配制成本领域技术人员已知的各种合适的控释或缓释的口服用片剂、包衣片剂或多颗粒剂。缓释剂型可任意地包含缓释载体, 所述缓释载体可以与阿片样激动剂和阿片样拮抗剂一起掺入基质中, 也可以用作缓释包衣。

20 在阿片样镇痛药为氢可酮的实例中, 每剂量单位的缓释口服药剂中可包含约 8-50mg 的镇痛剂量的氢可酮。在治疗活性阿片样物质为氢吗啡酮的缓释口服剂型中, 氢吗啡酮的含量约为 2-64mg 盐酸氢吗啡酮。在另一实例中, 阿片样镇痛药包括吗啡, 本发明的缓释口服药剂包含约 2.5-800mg 吗啡。在又一实例中, 阿片样镇痛药为羟考酮, 缓释口服药剂包含约 2.5-800mg 羟考酮。

25 阿片样镇痛药可以是曲马朵, 每剂量单位的缓释口服药剂可包含约 25-800mg 曲马朵。药剂可包含一种以上的阿片样镇痛药, 以提供基本上同等的治疗效果。或者, 药剂可含有摩尔当量的可用于本发明的阿片样物质的其他盐。

在本发明的一个优选实例中, 缓释剂型包含这样的微粒, 它含有或者是活性成分, 其直径约为 0.1-2.5mm, 最好约为 0.5-2mm。

30 最好用能使阿片样激动剂/阿片样拮抗剂组合物在水性介质中缓慢释放的材料对微粒进行膜包衣。选择膜衣时, 除了其它已知的性能之外, 它还要有所需的体外释放速率。本发明的缓释包衣制剂必须能够形成牢固、连续的薄膜,

该薄膜光滑而美观，能够载荷着色剂和其它包衣添加剂，无毒，惰性，而且不粘手。

在一些实例中，微粒为含有阿片样镇痛药和阿片样拮抗剂的普通释放基质。

5

包衣

本发明的药剂可任意地用一种或多种适合调节释放速率或保护制剂的材料进行包衣。在一个实例中，包衣用于提供 pH-依存性或非 pH-依存性释放，例如在与胃肠液接触时。pH 依存性包衣的作用是在胃肠道(GI)所需部位（例如胃或小肠）释放阿片样物质，这样，吸收特性能够使患者镇痛至少约 8 小时，最好是约 12 至 24 小时。当需要 pH 非依存性包衣时，包衣被设计成无论环境液体（例如 GI 道）的 pH 如何改变，总能获得最佳释放。还可以配制这样的组合物，它在 GI 道的一个所需部位（如胃部）释放部分剂量，在胃肠道另一部位（如小肠）释放其余剂量。

15 使用 pH 依存性包衣的本发明制剂还可以具有重复作用效果，因此，未被保护的药物包在肠溶包衣外，在胃部释放，而被肠溶包衣保护的药物则在沿胃肠道下移过程中释放。可用于本发明的 pH 依存性包衣包括虫胶、乙酸邻苯二甲酸纤维素(CAP)、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯(PVAP)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素及甲基丙烯酸酯共聚物、玉米蛋白等。

20 在一些优选实例中，含有阿片样镇痛药（有或没有 COX-II 抑制剂）的基质（如片芯粒、基质微粒）被包以疏水性材料，这样的材料选自：（i）烷基纤维素；（ii）丙烯酸聚合物；或（iii）它们的混合物。包衣可以用有机或水性溶液或分散液的形式进行。为得到所需的缓释特性，所加的包衣可占基质重量的约 2-25%。已转让于本发明受让人的美国专利 5,273,760 和 5,286,493（这
25 二个专利在此引作参考）详细描述了得自水分散液的包衣。

可用于本发明的缓释制剂和包衣的其它例子还有本发明受让人拥有的美国专利 5,324,351、5,356,467 和 5,472,712，这些专利在此引作参考。

烷基纤维素聚合物

30 纤维素材料和聚合物（包括烷基纤维素）是十分适合对本发明珠粒剂进行包衣的疏水性材料。简单的说，例如乙基纤维素就是一种较佳的烷基纤维素聚合物，但是，本领域技术人员知道，其它纤维素和/或烷基纤维素聚合物也可

以容易地单独或以各种组合形式用作本发明疏水性包衣的一部分或全部。

乙基纤维素水分散液商品之一是 Aquacoat[®] (美国宾夕法尼亚州费城 FMC 公司产品)。Aquacoat[®] 的制备方法是：将乙基纤维素溶于与水不相混溶的有机溶剂，然后在表面活性剂和稳定剂的存在下，在水中将其乳化。经均质化形成亚微米的液滴后，真空下蒸去有机溶剂，形成假胶乳。在制造阶段，假胶乳中不加增塑剂。这样，在将假胶乳用作包衣前，需要将 Aquacoat[®] 与合适的增塑剂充分混合。

另一个乙基纤维素水分散液商品是 Surelease[®] (美国宾夕法尼亚州西点 Colorcon 公司产品)。该产品的制备方法是：在制造阶段将增塑剂加入分散液中。将聚合物、增塑剂 (癸二酸二丁酯) 和稳定剂 (油酸) 的热熔融物制备成均匀的混合物，然后用碱性溶液稀释成水分散液，再将其直接包被在基质上。

丙烯酸聚合物

在本发明的其他优选实例中，控释包衣的疏水性材料是药用丙烯酸聚合物，它们包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氟基乙酯、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、聚 (甲基丙烯酸酐) 和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

在一些优选实例中，丙烯酸聚合物包含一种或多种氨溶甲基丙烯酸酯类共聚物。氨溶甲基丙烯酸酯类共聚物是本领域熟知的，在 NF XVII 中有描述，是丙烯酸与甲基丙烯酸酯的完全聚合的共聚物，具有少量季铵基团。

为得到所需溶出特性，可能需要掺入二种或更多种具有不同物理特性 (例如具有不同的季铵基团与中性 (甲基) 丙烯酸酯的摩尔比) 的氨溶甲基丙烯酸酯类共聚物。

某些甲基丙烯酸酯类聚合物可用于制备本发明的 pH 依存性包衣。例如，有一类由甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯和其它中性甲基丙烯酸酯合成的共聚物，它们又称甲基丙烯酸共聚物或甲基丙烯酸酯聚合物，其商品有 Rohm Tech Inc. 生产的 Eudragit[®]。有若干不同类型的 Eudragit[®]。例如，Eudragit[®]E 是一种在酸性介质中溶胀和溶解的甲基丙烯酸共聚物。Eudragit[®]L 是一种在约 pH < 5.7 时不溶胀、在 pH > 6 时溶解的甲基丙烯酸共聚物。Eudragit[®]S 在约 pH < 6.5

时不溶胀，在 pH>7 时溶解。Eudragit®RL 和 Eudragit®RS 是水溶胀性的，它们吸收水的量取决于 pH，但是，用 Eudragit®RL 和 RS 包被的剂型是非 pH 依赖性的。

5 在一些优选实例中，丙烯酸类包衣是二种 Rohm Pharma 公司生产的商品名分别为 Eudragit®RL30D 和 Eudragit®RS30D 的丙烯酸树脂漆的混合物。Eudragit®RL30D 和 Eudragit®RS30D 是含少量季铵基团的丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物，铵基与剩余的中性（甲基）丙烯酸酯之摩尔比在 Eudragit®RL30D 中为 1:20，在 Eudragit®RS30D 中为 1:40。平均分子量约为 150,000。代码名称 RL（高渗透率）和 RS（低渗透率）是指这些物质的渗透性。Eudragit®RL/RS
10 混合物不溶于水和消化液。但是，由其形成的包衣可在水溶液和消化液中溶胀并具有渗透性。

为最终得到具有所需溶出特性的缓释制剂，本发明的 Eudragit®RL/RS 分散液可以任何所需比例混合。所需缓释制剂例如可由得自下述 Eudragit®的阻滞型包衣获得：100 % Eudragit®RL；50 % Eudragit®RL 和 50 % Eudragit®RS；10 %
15 Eudragit®RL: 90 % Eudragit®RS。当然，本领域技术人员知道，也可以使用其它丙烯酸类聚合物，如 Eudragit®L。

增塑剂

在包衣为疏水性材料水分散液的本发明实例中，在疏水性材料水分散液中
20 加入有效量的增塑剂将进一步改善缓释包衣的物理特性。例如，由于乙基纤维素具有较高的玻璃转化温度而且在一般包被条件下不形成柔韧的膜，因此，在将其用作包衣材料前，宜在含有乙基纤维素的缓释包衣中加入增塑剂。通常，包衣溶液中增塑剂的量取决于成膜剂的浓度，例如，最常见的是为成膜剂的约 1-50 重量%。但是，只有在用具体包衣溶液和包衣方法进行仔细实验后才能
25 正确确定增塑剂的浓度。

适合乙基纤维素的增塑剂的例子包括水不溶性增塑剂，如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和三醋精，但也可使用其它水不溶性增塑剂，如乙酰化单甘油酯、邻苯二甲酸酯和蓖麻油等。柠檬酸三乙酯尤其适合用作本发明的乙基纤维素水分散液的增塑剂。

30 适合用作本发明的丙烯酸类聚合物的增塑剂的例子包括但不限于柠檬酸酯，如柠檬酸三乙酯 FN XVI、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯，还可包括 1,2-丙二醇。已被证实的适合增强由 Eudragit®RL/RS 漆溶液等形成的丙烯酸

类薄膜的弹性的其他增塑剂包括聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油和三醋精。柠檬酸三乙酯尤其适合用作本发明的乙基纤维素水分散液的增塑剂。

此外，业已发现，加入少量滑石粉可使水分散液不易在加工过程中粘结，并可作为上光剂。

制备包衣珠粒剂的方法

在惰性药物珠粒（例如 nu pariel18/20 珠粒）上包以疏水性材料的水分散液后，可将大量的所得固体控释珠粒装入明胶胶囊中，其量足以在被摄入和与
10 环境液（如胃液或溶出介质）接触时提供有效的控释剂量。

例如，当被摄入并与胃液接触和随后与肠液接触时，本发明的控释珠粒剂缓慢释放出药效成分。本发明制剂的控释特性例如可用以下方法加以改变：改变疏水性材料外包衣的用量；改变增塑剂加入疏水性材料的方式；改变增塑剂相对于疏水材料的量；加入其它成分或赋形剂；改变制造方法等。最终产品的
15 溶出特性也可以例如通过增加或减小阻滞性包衣的厚度而加以改变。

用药效成分包被的球粒剂或珠粒剂例如用以下方法制得：将药效成分溶于水，然后用 Wuster 喷头将溶液喷在基质（例如 nu pariel 18/20 珠粒）上。为有助于阿片样物质与珠粒粘合和/或给溶液着色等，在对珠粒进行包衣之前还可任意地加入其它成分。例如，可在溶液中加入包含羟丙基甲基纤维素等以及
20 有或没有着色剂（例如 Opadry[®], Colorcon 公司产品）的产品，将溶液混合（例如 1 小时），然后包被于珠粒上。然后可任意地在所得的包衣基质（在此例中是包衣珠粒）上用屏障剂形成外包衣，以将药效成分与疏水性控释包衣隔开。合适的屏障剂的例子有包含羟丙基甲基纤维素的物质。然而，可使用本领域熟知的各种成膜剂。以屏障剂不影响最终产品的溶出速率为宜。

然后可在珠粒上用疏水性材料的水分散液形成外包衣。疏水性材料的水分散液最好还含有有效量的增塑剂，例如柠檬酸三乙酯。可使用预配制的乙基纤维素水分散液，例如 Aquacoat[®]或 Surelease[®]。如果使用 Surelease[®]，则无需另外加入增塑剂。或者，可使用预配制的丙烯酸类聚合物的水分散液，例如 Eugragit[®]。
25

除了成膜剂、增塑剂和溶剂系统（即水）之外，本发明的包衣溶液最好还含有着色剂，以使产品美观和便于识别。着色剂可加入药效成分的溶液中，或者加入疏水性材料的水分散液中。例如可用以下方法将着色剂加入 Aquacoat[®]
30

中：用着色剂的醇或丙二醇分散液、磨细的铝色淀和遮光剂（如二氧化钛），通过剪切搅拌将着色剂加入水溶性聚合物溶液，然后低剪切搅拌加入塑化的 Aquacoat® 中。或者，可用其他合适的方法使本发明的制剂着色。使用丙烯酸聚合物水分散液时，适合使制剂着色的成分包括二氧化钛和颜料（如氧化铁颜料）。但是，着色剂的加入可能会增加包衣的阻滞效应。

可用各种本领域已知的任何合适的喷涂设备将塑化的疏水性材料喷涂至包含药效成分的基质上。在一个较佳方法中，使用 Wurster 流化床系统，该系统有一个空气喷口，从下向上喷射，将芯材流化，并在喷涂丙烯酸类聚合物包衣的同时进行干燥。最好用足量的疏水性材料水分散液包被，以使药效成分在水溶液（如胃液）接触时能进行预定的控释，包被时须考虑到药效成分的物理特性、增塑剂的加入方式等。在用疏水性材料包被后，可任意地在珠粒上再包以一层成膜剂（如 Opadry®）的外包衣。有了该外包衣，就可大大减少珠粒之间的聚结。

通过添加一种或多种释放调节剂或通过提供一条或多条通过包衣的通道，还可进一步影响药效成分从本发明控释剂中的释放，即，调节至所需的速度。除其它因素外，疏水性材料与水溶性材料之比还取决于所需的释放速度和所选材料的溶解特性。

起致孔作用的释放调节剂可以是有机物或无机物，包括能在使用环境中从包衣中溶出、提取或浸出的材料。致孔剂可包含一种或多种亲水性材料，如羟丙基甲基纤维素。

本发明的缓释包衣还可包含溶蚀促进剂，如淀粉和树胶。

本发明的缓释包衣还可包含可用于在使用环境中形成微孔层的材料，例如由碳酸的线性聚酯构成的聚碳酸酯（该聚合物的链上，碳酸酯基团反复出现）。

释放调节剂还可包含半透性聚合物。

在一些优选实例中，释放调节剂选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸金属盐及它们的混合物。

本发明的缓释包衣还可以有包括至少一条通道、小孔等的出口。形成通道的方法可参见美国专利 3,845,770、3,916,889、4,063,064 和 4,088,864。通道可以是各种形状的，例如可以是圆形、三角形、矩形、椭圆、不规则形状等。

骨架珠粒

在本发明的其他实例中，控释制剂是通过具有上述控释包衣的骨架制成

的。本发明还可以使用能提供优选范围内的阿片样物质体外溶出速率并以 pH 依存性或非 pH 依存性方式释放阿片样物质的控释骨架。适合加入控释骨架中的材料取决于形成骨架的方法。

例如，除阿片样镇痛药和（可任选的）COX-II 抑制剂之外，骨架还可包含：

亲水性和/或疏水性材料，如树胶、纤维素醚、丙烯酸树脂、蛋白衍生物；除此之外，任何可控释活性成分并会融化（或软化到能够被挤出的程度）的药用疏水材料或亲水材料均可用于本发明。

可消化的、长链（C₈-C₅₀，尤其是 C₁₂-C₄₀）的、取代的或未取代的烃，如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、矿物油、植物油、蜡和硬脂醇；聚（亚烷基）二醇。

在这些聚合物中，优选丙烯酸类聚合物（特别是 Eudragit[®]RSPO）和纤维素醚（特别是羟基烷基纤维素和羧基烷基纤维素）。口服剂型可包含 1-80 重量%的至少一种亲水性或疏水性材料。

当疏水性材料为烃时，烃的熔点以 25-90℃ 为佳。在长链烃物质中，优选脂肪醇。口服剂型可包含至多 60 重量%的至少一种可消化的长链烃。

较好的是，口服剂型包含至多 60 重量%的至少一种聚（亚烷基）二醇。

疏水性材料宜选自烷基纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸类聚合物和共聚物、虫胶、玉米蛋白、氢化蓖麻油、氢化植物油或它们的混合物。在本发明的一些优选实例中，疏水材料是药用丙烯酸类聚合物，包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸）（酸酐）、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚（甲基丙烯酸酐）和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。在其它实例中，疏水性材料选自羟基烷基纤维素（如羟基丙基甲基纤维素）和它们的混合物。

较佳的疏水性材料不溶于水，具有一定的亲水性和/或疏水性。较好的是，本发明所用的疏水材料的熔点约为 30-200℃，最好约为 45-90℃。尤其是，疏水材料可包含天然或合成蜡、脂肪醇（如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡醇，最好是十六醇十八醇混合物）、脂肪酸〔包括但不限于脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯（甘油一酯、二酯和三酯）〕、氢化脂肪、烃、一般蜡、硬脂酸、十八醇和具有烃骨架的疏水性和亲水性材料。合适的蜡例如包括蜂蜡、糖蜡

(glycowax)、蓖麻蜡和巴西棕榈蜡。在本发明中，蜡样物质的定义是：室温下为固体、熔点约在 30 至 100℃ 之间的任何材料。

适用于本发明的疏水性材料包括可消化的、长链的 (C_8 - C_{50} ，特别是 C_{12} - C_{40})、取代的或未取代的烃，如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、矿物油和植物油、以及天然和合成蜡。优选熔点在 25 至 90℃ 之间的烃。在一些实例中，
5 优选的长链烃物质是脂肪醇。口服剂型可包含至多 60 重量%的至少一种可消化的长链烃。

较好的是，骨架制剂包含两种或多种疏水性材料的混合物。如果包含另外的疏水性材料，则该材料宜选自天然及合成蜡、脂肪酸、脂肪醇和它们的混合物。
10 其例子包括蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸和硬脂醇。但上述例子并非穷举。

一种特别适宜的骨架包含至少一种水溶性羟烷基纤维素、至少一种 C_{12} - C_{36} (最好是 C_{14} - C_{22}) 的脂肪醇，并可任意地包含至少一种聚(亚烷基)二醇。所述至少一种羟烷基纤维素以羟基 (C_1 - C_6) 烷基纤维素为佳，例如是羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素，尤其是羟乙基纤维素。该至少一种羟烷基纤维素在
15 口服剂型中的量特别取决于所需的阿片样物质的确切的释放速率。所述至少一种脂肪醇例如可以是月桂醇、肉豆蔻醇或硬脂醇。但是，在本发明的特佳的口服剂型实例中，该至少一种脂肪醇是十六醇或十六醇与十八醇的混合物。所述至少一种脂肪醇在口服剂型中的量取决于所需的阿片样物质的确切的释放速率。该量还取决于口服剂型中是否含有至少一种的聚(亚烷基)二醇。如果没有至少一种聚(亚烷基)二醇，口服剂型宜包含 20-50 重量%的至少一种脂肪醇。
20 如果口服剂型中有至少一种聚(亚烷基)二醇，则该至少一种脂肪醇与至少一种聚(亚烷基)二醇的总量宜占剂型总重的 20-50 重量%。

在一个实例中，例如至少所述一种羟烷基纤维素或丙烯酸树脂与所述至少一种脂肪醇/聚(亚烷基)二醇之比在相当程度上决定了阿片样物质类从制剂
25 中释出的速率。所述至少一种羟烷基纤维素与所述至少一种脂肪醇/聚(亚烷基)二醇之比以 1:2 至 1:4 为佳，最好是 1:3 至 1:4。

所述至少一种聚(亚烷基)二醇例如可以是聚丙二醇，或者，最好是聚乙二醇。该至少一种聚(亚烷基)二醇的数均分子量是以 1,000 至 15,000 为佳，最好是 1,500 至 12,000。

30 另一种合适的控释骨架包含烷基纤维素(尤其是乙基纤维素)、 C_{12} - C_{36} 脂肪醇，并可任意地包含聚(亚烷基)二醇。

在另一个优选实例中，所述骨架包含至少两种疏水性材料的药用组合物。

除以上成分之外，控释骨架还可包含适量的其它材料，如稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂、着色剂、调味剂和助流剂，它们都是药学领域的常用成分。

制备骨架珠粒的方法

5 为便于制备本发明的固体的控释口服剂型，可使用本领域熟练技术人员已知的各种制备骨架制剂的方法。例如，可用以下方法将物质加入到骨架中：(a) 形成包含至少一种水溶性羟烷基纤维素和阿片样物质或其盐的颗粒；(b) 将含有羟烷基纤维素的颗粒与至少一种 C₁₂-C₃₆ 脂肪醇混合；(c) 可任意地将颗粒压型。较好的是，通过用水将羟烷基纤维素/阿片样物质湿法造粒来制备颗粒。在本发明的一个特佳实例中，湿法造粒过程中的加水量宜为阿片样物质的干重的 1.5 至 5 倍，最好为 1.75 倍至 3.5 倍。

在另一实例中，可用球粒化剂与活性成分一起形成球粒。优选微晶纤维素。合适的微晶纤维素例如是 Avicel PH101 (商品名，FMC Corporation 产品)。在这些实例中，除了活性成分与球粒化剂之外，球粒还可包含粘合剂。合适的粘合剂（如低粘度的水溶性聚合物）是本领域已知的。但优选水溶性的羟基低级烷基纤维素，如羟基丙基纤维素。此外（或者），球粒可含有不溶于水的聚合物，尤其是丙烯酸类聚合物、丙烯酸类共聚物（如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物）或乙基纤维素。在这些实例中，缓释包衣一般包含疏水性材料，如 (a) 单含蜡，或含蜡与脂肪醇的混合物；或 (b) 虫胶或玉米蛋白。

20

熔融挤出骨架

缓释骨架还可通过熔融造粒或熔融挤出技术加以制备。通常，熔融造粒技术包括将通常为固体的疏水性材料（如蜡）熔化，然后将药物粉末掺入其中。为得到缓释剂型，可能需要在熔融的蜡类疏水性材料中加入其它疏水性物质，如乙基纤维素或不溶于水的丙烯酸类聚合物。用熔融造粒技术制得的缓释制剂的例子可参见已转让于本发明受让人的美国专利 4,861,598，该专利在此引作参考。

所述其他疏水性材料可包含一种或多种不溶于水的蜡样热塑性物质，这些蜡样热塑性物质可与一种或多种疏水性小于其的蜡样热塑性物质混合。为得到恒定的释放速率，制剂中的各蜡样物质均应在释放初期能在胃肠液中基本不降解并不溶解。有用的不溶于水的蜡样物质可以是那些水溶性低于约 1:5000 (w/w) 的物质。

30

除上述成分之外，缓释骨架还可包含适量的其他材料，如药学领域常用的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂、着色剂、调味剂和助流剂。这些材料的量应足以使所需制剂产生所需效果。

除上述成分外，含有熔融挤出的多颗粒的缓释骨架还可含有适量的其他材料，如药学领域常用的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂、着色剂、调味剂和助流剂，视需要，它们占颗粒的重量可达约 50%。

可用于制造口服剂型的药用载体和赋形剂的具体例子可参见 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*，美国药学协会（1986 年），该书在此引作参考。

10 熔融挤出多颗粒

制备合适的本发明的熔融挤出骨架例如可包括以下步骤：将阿片样镇痛药与至少一种疏水性材料（最好还包含另一种疏水性材料）一起混合成均匀的混合物。然后，将均匀的混合物加热到足够的温度，至少使得混合物软化得能够挤出。然后将均匀的混合物挤出成条。用本领域已知的技术将挤出物冷却并切割成多颗粒。然后将多颗粒分装成单位剂型。挤出物的直径宜约为 0.1–5mm，使药效成分的缓释时间达到约 8–24 小时。

制备本发明熔融挤出物的一种可任选的方法包括直接向挤出机中加入定量的疏水性材料、治疗活性剂和可任意加入的粘合剂；加热均匀的混合物；将均匀混合物挤出成条；使均匀混合物条冷却；将条切割成约 0.1–12mm 大小的颗粒；将颗粒分装成单位剂型。在本发明的这部分内容中，生产过程实现了相对连续化。

还可调节挤出机孔径（亦即挤出口）的直径以改变挤出条的厚度。而且，挤出口不必是圆形的，可以是椭圆的、矩形的，等等。可用热钢丝剪、闸刀式剪切机等将挤出的长条切成颗粒。

熔融挤出的多颗粒系统例如可以是粒状、球状或丸状，这取决于挤出机出口的形狀。在本发明中，“熔融挤出的多颗粒”和“熔融挤出的多颗粒系统”和“熔融挤出的颗粒”是指许多这样的单位粒子，最好其大小和/或形状相似，并含有一种或多种有效成分及一种或多种赋形剂，最好含有本文所述的疏水性材料。就此而言，熔融挤出的多颗粒长约 0.1–12mm，直径约 0.1–5mm。此外，熔融挤出的多颗粒可以在该大小范围内呈各种几何形状。或者，可以简单地将挤出物切割成所需长度并分装成治疗活性剂的单位剂型而无需球粒化步骤。

在一个优选实例中，口服剂型被制成包含有效量的熔融挤出的多颗粒的胶囊。例如，可将许多熔融挤出的多颗粒装入明胶胶囊中，其量足以在被摄入和与胃液接触时提供有效的缓释剂量。

5 在另一优选实例中，按标准技术，用常用的压片机将适量的多颗粒挤出物压制成药片。*Remington's Pharmaceutical Sciences* (Arthur Osol 编), 1553-1593 (1980) 中对制造片剂（压制片或模制片）、胶囊（硬明胶和软明胶）和丸剂的技术和组合物也有说明，本发明在此引作参考。

在又一优选实例中，如美国专利 4,957,681 (Klimesch 等) 所述，可将挤出物制成片状。

10 视需要，还可用缓释包衣（如上述的缓释包衣）将缓释的熔融挤出的多颗粒系统或片剂包被，或者将明胶胶囊再包被。这样的包衣宜包含足量的疏水性材料，使制剂增重约 2-30%，但是，外包衣也可更大，这取决于所用阿片样镇痛化合物的物理特性和所需的释放速率及其他因素。

15 在本发明的熔融挤出的单位剂型中还可包括包含一种或多种上述治疗活性剂的熔融挤出的多颗粒的组合物，然后将该组合物装入胶囊。而且，为了得到即时治疗效果，单位剂型还可包含一定量的即释治疗活性剂。即释治疗活性剂可例如作为另一种丸粒装入明胶胶囊中，或者，可在制成剂型（例如，控释包衣或采用骨架）后包在多颗粒表面上。本发明的单位剂型还可包含控释珠粒与骨架多颗粒的组合，以得到所需效果。

20 例如，当被摄入并与胃液接触和随后与肠液接触时，本发明的缓释剂型最好能缓慢地释放出治疗活性剂。本发明的熔融挤出的制剂的缓释特性例如可用以下方法加以改变：改变阻滞剂（即疏水性材料）的量；改变增塑剂相对于疏水性材料的量；加入其他成分或赋形剂；改变制造方法等。

25 在本发明的其他实例中，制备熔融挤出的材料时起先不加治疗活性剂，挤出后加入治疗活性剂。这些制剂的制备方法是，通常先将治疗活性剂与挤出骨架材料混合在一起，然后将混合物压片，得到缓释制剂。例如在制剂中的治疗活性剂对软化疏水性材料和/或阻滞材料所需的温度敏感时，这样的剂型可能是有利的。

30 优选实施例的详细描述

下面的实施例举例说明了本发明的多个方面。但它们不应被理解成是对权利要求书的限定。

实施例 1

考察用模仿药物滥用者的提取方法将盐酸纳曲酮与氢可酮酒石酸氢盐分离的可能性。对结构的考察和对 pKa 的考虑结果（图 1）提示，二种化合物均溶于酸。但纳曲酮在高 pH 条件下的溶解度非常大，在 pH8.4 至 10.3 之间溶解度最小。本发明者希望检验以下假设：二种化合物均可用酸从片剂中提取，然后可用高 pH 使氢可酮沉淀出来。

由于无市售的氢可酮控释片剂（HYCR）和纳曲酮片剂可供本研究，因此，将已知量的氢可酮酒石酸氢盐和盐酸纳曲酮加入到 HYCR AcroContin 15mg 安慰片（“AcroContin”是指含有氨溶甲基丙烯酸类聚合物和高级脂肪醇的控释基质专利产品，例如在美国专利 No. 4,861,598 中有描述，该专利在此引作参考）中制得模拟试样。用改变了 pH 的不同溶剂提取氢可酮酒石酸氢盐和/或盐酸纳曲酮，其浓度为 4 片/25mL 溶剂（2.1 节）和 5 片/5mL 溶剂（2.2 节）。用 HPLC 测定回收率。

2.1. 用 4 片/25mL 溶剂的浓度提取

2.1.1 将约 60mg 氢可酮酒石酸氢盐、25mg 盐酸纳曲酮和 400mg HYCR 15mg AcroContin 安慰片（相当于 4 片）加入到 25mL 量瓶中。将约 15mL 水加入到量瓶中，用超声波处理溶液 10 分钟。将溶液用水稀释至刻度并充分混合。得到试样贮液。用该方式得到 13 份试样贮液。

20

2.1.2 然后用冰醋酸或 0.2N 氢氧化钠将溶液调节至 pH2.0、4.0、5.1、6.0、6.5、7.0、7.4、8.0、8.5、9.0、9.4 和 10.0。但在制备 pH1.1 溶液时，使用盐酸。然后进行 2.1.4 所述的步骤。

2.1.3 除了用乙醇、甲醇和丙酮代替水之外，重复 2.1.1 步骤的操作，制备试样贮液。

2.1.4 用 5mL 一次性注射器和 Millex-HV 0.45 μ m 过滤装置将各溶液过滤。将 1.0mL 透明滤液吸移至 25mL 量瓶中，用水稀释至刻度并充分混合。然后将样品溶液注入 HPLC 系统中。结果见表 1。

30

- 2.2 用 5 片/5mL 溶剂的浓度提取
- 2.2.1 将约 75mg 氢可酮酒石酸氢盐和 32mg 盐酸纳曲酮加入到内有 475mg HYCR 15mg AcroContin 安慰片（相当于 5 片）的闪烁管中。将 5.0mL 水加入到闪烁管中，用超声波处理 10 分钟。得到试样贮液。
- 5
- 2.2.2 然后用 50 重量%氢氧化钠将溶液调节至 pH7.1。将溶液静置 1 小时后，用 5mL 一次性注射器和 Millex-HV 0.45μm 过滤装置将整个溶液过滤。将 1.0mL 所得透明滤液吸移至 25mL 量瓶中，用水稀释至刻度并充分混合。得到 pH7.1 的试样贮液。
- 10
- 2.2.3 重复 2.2.1 和 2.2.2 步骤的操作，制得 pH8.0、9.0、10.0、11.0、12.0 和 12.7 的样品溶液。然后将样品溶液注入 HPLC 系统中。结果见表 2。

3. 结果
- 15 结果示于表 1 和表 2。由表 2 可知，氢可酮和纳曲酮均完全溶解于除丙酮之外的所有溶剂，留在溶液中的纳曲酮的量在 pH8 时减少，在 pH10 时重新增加，留在溶液中的氢可酮在较高的 pH 时减少。

20 表 1. 盐酸纳曲酮从氢可酮酒石酸氢盐 CR 15mg AcroContin 片剂以 4 片/25mL 溶剂的浓度提取的可能性的模拟试验结果

试 样	稀 释 剂	回 收 率（%）	
		纳 曲 酮	氢 可 酮
1	pH1.1	101	101
2	pH3.0	102	101
3	pH4.0	100	100
4	pH5.1	102	100
5	pH6.0	102	100
6	pH6.5	99	99
7	pH7.0	100	100
8	pH7.4	100	101
9	pH8.0	102	99
10	pH8.5	99	100

11	pH9.0	99	99
12	pH9.4	100	100
13	pH10.0	97	99
14	乙醇	116	89
15	甲醇	106	102
16	丙酮	35	21

表 2. 盐酸纳曲酮从氢可酮酒石酸氢盐 CR 15mg AcroContin 片剂
以 5 片/5mL 溶剂的浓度提取的可能性的模拟试验结果

试 样	稀 释 剂	回 收 率 (%)		沉淀的氢可酮 (%)
		纳 曲 酮	氢 可 酮	
1	pH7.1	92	92	8
2	pH8.0	84	88	12
3	pH9.0	46	73	27
4	pH10.0	49	72	28
5	pH11.0	70	79	21
6	pH12.0	88	17	83
7	pH12.7	87	19	81

5 图 1 提供了氢可酮和纳曲酮碱的结构和 pKa 值。

4. 结论

由表 1 可知，氢可酮和纳曲酮在 25mL 溶剂中的浓度太低，它们在不同的 pH 和乙醇、甲醇中几乎完全溶解。氢可酮和纳曲酮在丙酮中的溶解度较小，

10 回收率低。

在表 2 中，可通过考察药物的 pKa 对结果进行解释。在 PRC、Yonkers 得到的盐酸纳曲酮的 pKa 值为 8.4（在胺官能团）和 10.3（在酚官能团），氢可酮酒石酸氢盐的 pKa 值（在胺官能团）为 9.2。氢可酮和纳曲酮碱的结构和 pKa 值示于图 1。

15 对于盐酸纳曲酮：当 pH 达到 8.4 时，纳曲酮成为游离碱型，开始从溶液中沉淀出来，当 pH 达到 10.3 时，酚性 OH 官能团去离子化，化合物重新溶解于溶液中。对于氢可酮酒石酸氢盐：当 pH 大于 9.2 时，氢可酮成为游离碱，

开始从溶液中沉淀出来。

表 1 显示，在较高的 pH，约 80 % 的氢可酮酒石酸氢盐和 10 % 的盐酸纳曲酮可从片剂中提取出来。

对于一般的人而言，本方法可能不是那么容易。需要强酸和强碱，还需要
5 研磨和过滤步骤。而且，还需要用强苛性碱将回收的氢可酮浸泡，想洗去苛性碱还会使氢可酮有一定的损失。

但值得注意的是，在本湿法回收试验中，在制造过程中未将二种药物中的任一种掺入片剂骨架（热蜡）中。掺入热蜡中很可能会使从实际片剂中的回收率变得更差。此外，加入胶凝剂或其他赋形剂可使药物回收变得还要困难。

10

实施例 2

用与实施例 1 相同的技术研究将盐酸纳曲酮（1.5mg）从氢吗啡酮（15mg）中以 5 片/5mL 溶剂的浓度提取的可能性。结果见下面的表 3。

15

表 3

试 样	稀 释 剂	回 收 率（%）		沉淀的氢吗啡酮（%）
		纳 曲 酮	氢 吗 啡 酮	
1	pH7.2	95	95	5
2	pH7.9	88	91	9
3	pH9.0	79	90	10
4	pH9.9	79	90	10
5	pH11.0	79	89	11
6	pH11.9	84	88	12
7	pH12.9	69	73	27
8	甲醇	96	66	34
9	乙醇	97	32	68
10	异丙醇	90	1	99

实施例 3

用与实施例 1 相同的技术研究将盐酸纳曲酮（1.5mg）从盐酸羟考酮（15mg）中以 5 片/5mL 溶剂的浓度提取的可能性。结果见下面的表 4。

20

表 4

试 样	稀 释 剂	回 收 率 (%)		沉淀的羟考酮 (%)
		纳 曲 酮	羟 考 酮	
1	pH6.9	101	94	6
2	pH8.1	80	13	87
3	pH9.4	62	2	98
4	pH10.2	58	2	98
5	pH11.0	78	2	98
6	pH11.9	68	2	98
7	pH12.8	76	2	98
8	甲醇	78	87	13
9	乙醇	74	87	13
10	异丙醇	70	14	86

虽然参照一些优选实例对本发明进行了描述与说明，但本领域技术人员知道，在不背离本发明的实质和范围的前提下，可进行各种更改。这样的更改应

5 被认为是在所附权利要求书的范围之内。