

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102365085 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 29

(21) 申请号 200980158324. 5

代理人 周齐宏 刘健

(22) 申请日 2009. 05. 26

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/167(2006. 01)

12/359788 2009. 01. 26 US

A61K 31/277(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/485(2006. 01)

2011. 09. 26

A61K 9/20(2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/056362 2009. 05. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02010/083894 EN 2010. 07. 29

(71) 申请人 雅培股份有限两合公司

地址 德国威斯巴登

(72) 发明人 W. 罗特 A. 伯斯特 M. 齐特施

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

权利要求书 2 页 说明书 67 页 附图 7 页

(54) 发明名称

具有降低的醇相互作用的抗滥用的熔体挤出制剂

(57) 摘要

本发明涉及口服组合物,本发明优选包括至少一种用于递送在醇中具有剂量倾倒潜力的药物的抗滥用的药物递送组合物,制备这些剂型的相关方法,和治疗需要其的患者的方法,包括给予患者本发明组合物。最优选地,该剂型包括维拉帕米。这些制剂具有降低的滥用潜力。在另一制剂中,优选地滥用相关的药物是阿片样物质和非滥用相关的药物是对乙酰氨基酚或布洛芬。更优选地,阿片样物质是二氢可待因酮,和非滥用相关的镇痛药是对乙酰氨基酚。在某些优选实施方案中,剂型特征为对溶剂提取;干预,压碎或研磨的耐受性。本发明的某些实施方案提供了这样的剂型,其提供药物的最初一阵的释放随后持续期的可控的药物释放。

CN 102365085 A

1. 具有降低的药物 - 醇相互作用的熔体挤出的剂型, 其包括:

(a) 滥用相关的药物或在醇中具有剂量倾倒潜力的药物; 和

(b) 具有聚合物、共聚物或其组合的基质, 其中单体选自纤维素醚、纤维素酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、乙烯醇、氧化乙烯和藻酸钠。

其中所述基质被熔体挤出;

其中该剂型具有降低的药物 - 醇相互作用; 和

其中剂型被改造以便可用于口服给人每日 3、2 或 1 次。

2. 权利要求 1 的熔体挤出的剂型, 其中所述药物是维拉帕米的盐或者酯, γ -羟基丁酸盐 / 酯, 氟硝西洋或者阿片样物质, 其中阿片样物质选自阿芬他尼, 烯丙罗定, 阿法罗定, 阿尼利定, 苾吗啡, 氰苯咪呱啶, 丁丙诺啡, 布托啡诺, 氯尼他秦, 可待因, 环佐辛, 地素吗啡, 右吗拉胺, 地佐辛, 地恩丙胺, 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, 依托尼秦, 芬太尼, 海洛因, 二氢可待因酮, 氢吗啡酮, 羟哌替啶, 异美沙酮, 凯托米酮, 左洛啡烷, 左芬啡烷, 左啡诺, 罗芬太尼, 哌替啶, 美普他酚, 美他佐辛, 美沙酮, 美托酮, 吗啡, 麦罗啡, 纳布啡 (nalbuphine), 那碎因, 尼可吗啡, 诺匹哌酮, 阿片, 羟考酮, 羟吗啡酮, 阿片金碱 (papvretum), 喷他佐辛, 苯吗庚酮, 非那佐辛, 非诺啡烷, 苯哌利定, 匹米诺定, 丙吡兰, 丙氧芬, 舒芬太尼, 替利定, 和曲马多, 和其盐, 水合物和混合物和非阿片样物质的镇痛药选自对乙酰氨基酚, 阿司匹林, 芬太尼 (fentanyl), 布洛芬, 吲哚美辛, 酮咯酸, 萘普生, 非那西丁, 吡罗昔康, 舒芬太尼 (sufentanyl), 舒林酸 (sunlindac), 干扰素 α , 和其盐, 水合物和混合物。

3. 权利要求 1 的熔体挤出的剂型, 其中聚合物或共聚物包括至少一种改变速率的 (rate altering) 药用可接受的聚合物, 共聚物, 或其组合, 后者具有选自以下的单体: 羟烷基纤维素, 羟烷基纤维素, 藻酸钠, 甲基丙烯酸甲酯, 季胺基甲基丙烯酸酯 (ammonio methacrylate), 丁基化的甲基丙烯酸酯 (butylated methacrylate), 乙烯醇, 氧化乙烯, 和丙烯酸酯。

4. 权利要求 3 的熔体挤出的剂型, 其中羟烷基纤维素是羟丙基纤维素或羟乙基纤维素。

5. 权利要求 3 的熔体挤出的剂型, 其中羟烷基纤维素是羟丙基甲基纤维素。

6. 权利要求 1 的熔体挤出的剂型, 其中所述药物是维拉帕米的盐或者酯。

7. 权利要求 1 的熔体挤出的剂型, 其中所述药物包括 1mg 至 1000mg 的维拉帕米的盐或者酯。

8. 权利要求 7 的熔体挤出制剂, 其中使用 USP 溶解法, 剂型中的小于 40% 的维拉帕米被溶解在 40% 乙醇溶液中。

9. 权利要求 8 的熔体挤出的制剂, 其中在 8 小时在 5% 或 40% 乙醇中的来自该剂型的维拉帕米的溶解曲线没有不同于在 8 小时在 0% 乙醇中的来自该剂型的维拉帕米的溶解曲线。

10. 权利要求 1-9 中任一项的熔体挤出的剂型, 其中所述药物包括 240mg 的维拉帕米的盐或者酯。

11. 权利要求 1-9 中任一项的熔体挤出的剂型, 其中所述药物是阿片样物质和非阿片样物质的镇痛药, 进一步其中阿片样物质是二氢可待因酮和非阿片样物质的镇痛药是对乙酰氨基酚或布洛芬。

12. 权利要求 1-11 中任一项的熔体挤出的剂型,其中降低的体外药物醇相互作用与降低的体内药物醇相互作用相互关联。

13. 权利要求 1-12 中任一项的熔体挤出的剂型,其中该剂型是通过熔体挤出随后直接成型含药物的熔体制造的。

14. 治疗需要其的人患者的方法,包括口服给予人患者权利要求 1-13 中任一项的剂型。

具有降低的醇相互作用的抗滥用的熔体挤出制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求申请日为 2008 年 1 月 24 日的美国临时申请 61/023, 288 的优先权, 并且是申请日为 2007 年 7 月 20 日的美国专利申请 11/780, 625 的部分继续申请和申请日为 2007 年 1 月 22 日的 11/625, 705 的部分继续申请, 申请日为 2007 年 1 月 22 日的 11/625, 705 又要求申请日为 2006 年 1 月 21 日的美国临时申请 60/760, 707 的优先权, 其全部全盘引入本文作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及口服组合物。优选地, 本发明教导了至少一种用于递送具有滥用潜力或在醇中剂量倾倒潜力的药物的抗滥用的组合物, 制备这些剂型的相关用途和方法, 和治疗需要其的患者的方法, 后者包括将本发明组合物给予患者。更优选地, 这些组合物在其它药物之中尤其包括至少一种熔体挤出的阿片样物质镇痛药, 维拉帕米, γ -羟基丁酸盐 / 酯或氟硝西泮, 这些可以具有药物-醇剂量倾倒相互作用。

背景技术

[0003] 处方药物的滥用在许多社会中已经变为公众健康问题。阿片样物质是一种常见类型的遭受滥用的药物。在美国, 阿片样物质是主要种类的用于控制中度至严重疼痛的镇痛药, 因为它们的有效性, 滴定简易, 和有利的风险与效益比。

[0004] 阿片样物质给予的效果之一是这样的药物在某些个体中能够在某种意义上改变情绪和感情以便提供令人期望的与治疗改善效果无关的“幸福”感觉。重复的非法滥用进一步导致某些使用者对阿片样物质成瘾。类似于阿片样物质, 许多其它种类的药物也遭受滥用, 尽管滥用的模式和效果不同。

[0005] 因此, 在本领域中, 已经描述了各种方法和制剂来减少或消除各种模式的滥用, 如与偶然或故意的在醇中的剂量倾倒, 压碎和鼻息等有关的。

[0006] 申请日为 2007 年 7 月 20 日的美国专利申请 11/780, 625 和申请日为 2007 年 7 月 20 日的 PCT 申请 PCT/US07/73957 和申请日为 2007 年 1 月 22 日的美国专利申请 11/625, 705 和 PCT 申请 PCT/US07/60864, 以其全部内容为全部目的将其全部引入本文作为参考, 描述了具有滥用药物的抗滥用的制剂的各种方法和组合物。在这些专利申请中, 使用大范围的制剂屏蔽程序来识别对于麻醉药重酒石酸二氢可待因酮 (hydrocodone) 2.5- 水合物显示出双相体外药物溶解 (在 1 小时后 >30%, 在 8 小时后 >80%) 的合适的挤出物制剂。然而发现, 第二种药剂的药物溶解不满足双相药物溶解的上述标准 (其中, 在 1 小时后 >30%, 在 8 小时后 >80%), 相对于对乙酰氨基酚 (acetaminophen), 也叫做对乙酰氨基酚 (paracetamol) 或 APAP 来说。尽管两种药物, 重酒石酸二氢可待因酮 2.5- 水合物和对乙酰氨基酚, 从固体的均匀混合的混合物中挤出和压延, 对所得的剂型的全部研究表明两种活性成分以不同速率释放。这些体外数据还在实验动物研究 (迷你猪) 和使用这些剂型进行的临床研究中得到证实。临床研究还表明尽管期望的动力学对于重酒石酸二氢可待因酮 2.5- 水合物得以实

现,对于对乙酰氨基酚,情况不是这样的。新的制剂概念因此必须被发现以便对于对乙酰氨基酚也实现所需要的双相药物溶解曲线。

[0007] 进一步,还发现在大多数情况中,根据 U. S. 11/625, 705 和 PCT/US07/60864 专利申请制造的压延挤出物片剂具有粗糙表面并且因此基于它们的外观,在所有情况中没有满足畅销片剂的标准。在这方面因此也认识到改善的需要。

[0008] 虽然存在许多的组合物、制剂和方法以便解决药物的滥用,全部组合物、制剂和方法具有或大或小程度的限制。因此,需要提供新的和 / 或改善的防止具有滥用潜力的药物的滥用的制剂、组合物和方法。更具体地说,需要开发这样的口服制剂,其满足双相药物溶解曲线并且也具有包括药物制止 (drug deterrence) 的品质 (attributes) 和为满足畅销片剂的标准令人期望的外观。

[0009] 进一步地,受控的或修饰的释放制剂具有不同的优点,例如增强的患者顺应性(这是由于减少的给药频率)和减少的副作用(这是由于减少的药物血浆水平的波动)。这件有警告,即受控的 / 修饰的释放制剂含有比它的立即释放对应物更高量的活性药物。如果制剂的受控释放部分可以被容易地打破,那么最终的结果是向活性药物的暴露的潜在增加和可能的安全担忧。伴随摄入乙醇对药物从修饰的释放经口制剂体内释放的潜在影响,近年来已经日益受到关注。这已经由近来的下述临床发现引起,即醇的共摄入导致来自 Palladone™ 的氢吗啡酮的潜在严重的剂量倾倒,所述 Palladone™ 是控释胶囊剂型 (FDA 警示 (FDA Alert), 2005 年 7 月)。世界卫生组织估计,全球有约 20 亿人喝酒 (WHO 报告 (WHO Report), 2004)。由于醇是社会最接受的、广泛使用的且容易得到的药物之一,所以药物相互作用的可能性是迫切的。为了提高安全性和规避故意干预 (intentional tampering) (例如将控释片剂溶于乙醇中来提取药物),这样的制剂的修饰释放级分在乙醇中溶解的减少可能是有益的。

[0010] 因此,需要开发新的具有降低的在醇中剂量倾倒潜力的制剂。

[0011] 提供这种背景信息的目的是揭示申请人认为与本发明可能相关的一些信息。不承认并且也不应当理解为任何前述信息构成了本发明的现有技术。

发明内容

[0012] 本发明的某些优选的实施方案提供用于递送药物、特别地滥用药物的剂型和方法,特征为对溶剂提取;干预 (tampering), 压碎 (crushing) 或研磨 (grinding) 的耐受性,和提供药物的最初一阵的 (an initial burst of) 释放随后持续期的可控的药物释放。优选地,剂型包括至少一种非阿片样物质的镇痛药和至少一种受限的阿片样物质的镇痛药。

[0013] 在一种优选的实施方案中,本发明提供了具有芯和非芯层的药物组合物,其包括:(a) 二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物,和 (b) 对乙酰氨基酚或布洛芬。在这种实施方案中,至少 75% 的全部二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物位于芯中,对乙酰氨基酚或布洛芬是非芯层。进一步,这种组合物被改造以便可用于口服给人每日 3、2 或 1 次。优选地,大于 90% 的二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物位于芯。更优选地,基本上全部的二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物位于芯。在另一实施方案中,芯进一步包括对乙酰氨基酚或布洛芬。更优选地,芯进一步包括对乙酰氨基酚。

[0014] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合

物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时, 药物组合物生产以下述为特征的血浆曲线: 在单次剂量后, 约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 的二氢可待因酮的 C_{max} 和约 2.8ng/mL/mg 至 7.9ng/mL/mg 的对乙酰氨基酚的 C_{max}。在另一实施方案中, 药物组合物生产血浆曲线, 特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.4ng/mL/mg 至约 1.9ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 2.0ng/mL/mg 至约 10.4ng/mL/mg。在又一实施方案中, 药物组合物生产血浆曲线, 特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.6ng/mL/mg 至约 1.0ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 3.0ng/mL/mg 至约 5.2ng/mL/mg。剂型的其它实施方案包括约 5-20mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 400-600mg 的对乙酰氨基酚。剂型的又一个实施方案包括 10-15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500-600mg 的对乙酰氨基酚。

[0015] 在某些实施方案中, 当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。当给予人患者时, 剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg。在另一实施方案中, 剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 7.0ng*hr/mL/mg 至约 26.2ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 18.4ng*hr/mL/mg 至约 79.9ng*hr/mL/mg。在又一实施方案中, 剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 11.3ng*hr/mL/mg 至约 18.7ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.7ng*hr/mL/mg 至约 53.5ng*hr/mL/mg。优选地在这种实施方案中, 药物组合物的体外释放速率具有双相释放曲线, 并且其中对于体外释放速率的每个相来说, 对于对乙酰氨基酚是零阶或一阶, 对于重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 是零阶或一阶。

[0016] 在某些实施方案中, 当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。剂型产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C₁) 为约 0.18ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg, 和对乙酰氨基酚的在 1 小时的血浆浓度 C₁ 为约 2.34ng/mL/mg 至约 7.24ng/mL/mg。在优选的实施方案如制剂 15 中, 剂型产生的二氢可待因酮的 C₁ 为约 0.32ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C₁ 为约 2.34ng/mL/mg 至约 5.50ng/mL/mg。

[0017] 在某些其它实施方案中, 当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。剂型产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C₁) 约 0.30ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg, 和对乙酰氨基酚的 C₁ 为约 2.75ng/mL/mg 至约 5.57ng/mL/mg。在优选实施方案中, 剂型产生的二氢可待因酮的 C₁ 为约 0.45ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C₁ 为约 2.75ng/mL/mg 至约 4.43ng/mL/mg。

[0018] 在其它实施方案中, 当禁食时, 在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后, 剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C₁ 为约 1.18 μg/mL 至约 3.63 μg/mL。在优选实施方案中, 在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,

剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 $1.18 \mu\text{g/mL}$ 至约 $2.76 \mu\text{g/mL}$ 。

[0019] 在某些实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮 (hydrocone bitartrate) 五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 $1.38 \mu\text{g/mL}$ 至约 $2.79 \mu\text{g/mL}$ 。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 $1.38 \mu\text{g/mL}$ 至约 $2.23 \mu\text{g/mL}$ 。

[0020] 在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为 $1.80 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$,其中对于落在约 $1.61 \mu\text{g/mL}$ 至约 $2.00 \mu\text{g/mL}$ 之间的平均值,95% 置信区间。对于优选的实施方案和对照组来说,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合的 C1 的 95% 置信区间重叠。在以单次剂量的形式给予人患者 15mg 二氢可待因酮和 500mg 的对乙酰氨基酚后,对照组的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 的平均值的 95% 置信区间的范围为约 1.46 至 $1.96 \mu\text{g/mL}$ 。对照组提供了足够的血浆水平的阿片样物质和非阿片样物质镇痛药从而在给予后的约 1 小时中提供疼痛强度的降低。

[0021] 当给予健康的北美或西欧的人群,特别地当制剂被改造以适用于或设计为根据需要每 12 小时给予人时,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C ,约 20-45% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 20-45% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。在另一实施方案中,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C ,约 25-35% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 25-35% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。进一步,在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 60% 至约 99% 的对乙酰氨基酚在约 6 小时至约 8.5 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。还在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在又一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 13 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 13 小时内从药物组合物中体外释放。

[0022] 然而,当缓释版本的制剂被改造以适用于或设计为根据需要每日两次给予人时,那么至少 90% 的二氢可待因酮在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 21 小时至约 22 小时内从药物

组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中体外释放。在该缓释实施方案的另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的又一个实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 27 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 27 小时内从药物组合物中体外释放。

[0023] 在优选实施方案中,本发明提供了一种组合物,其中芯层包括能控制药物释放的赋形剂或赋形剂的混合物和非芯层包括能立即释放药物的赋形剂。进一步,在优选实施方案中,通过熔体挤出随后直接成型含药物的熔体制造芯层并且将非芯层喷涂在芯层上。最优选地,组合物包括约 500mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五水合物 (pentahemihydrate)。

[0024] 在另一示范性实施方案中,本发明提供了具有芯和非芯层的药物组合物,其包括:在芯层中的滥用相关的药物、其药用可接受的盐或水合物和非滥用相关的药物或其药用可接受的盐,和 (b) 在非芯层中的非滥用相关的药物、其药用可接受的盐或水合物。优选地,该组合物特征为以下特征中的至少一种:

i) 在 1 小时内在 37°C 由 40% 含水乙醇从组合物中体外提取的滥用相关的药物的量小于或等于 1.5 倍的在 1 小时内在 37°C 由 0.01N 盐酸体外提取的滥用相关的药物的量,

ii) 组合物在如由 "Pharma Test PTB 501" 硬度测试仪测量的 150 牛顿,优选地 300 牛顿,更优选地 450 牛顿,还更优选地 500 牛顿的力下没有破碎,

iii) 在体外溶解测试的第一个小时期间和优选地还在体内测试的第一个小时期间组合物释放至少 20% 的滥用相关的药物并且不大于 45% 的滥用相关的药物,

iv) 在单次剂量后的 1 至 2 小时内组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物,

v) 在单次剂量后的 1 小时和 12 小时组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物和 / 或滥用相关的药物,

vi) 在 40% 含水乙醇中 1 小时在 37°C,当组合物由咖啡 - 研磨机以 20,000-50,000rpm 研磨 1 分钟时,与完整的片剂相比,在组合物中,研磨后滥用相关的药物的释放增加小于 2- 至 3- 倍,

vii) 当研磨时组合物包括以下的颗粒尺寸:约 20% 的级分约 2 厘米至约 355 微米,约 66% 的级分大于约 63 微米和小于约 355 微米和约 14% 的级分小于约 63 微米,如通过筛分测试测量的,或者

viii) 组合物是基本上平滑的,其中中线平均值 (CLA, Centre Line Average) 是约 0.1 至约 0.6,优选地约 0.1 至约 0.4,和最优选地约 0.1 至约 0.2。

[0025] 在该组合物中,在 1 小时内在 37°C 由 40% 含水乙醇从制剂提取的滥用相关的药物的量为约 70% 至约 130% 的在 1 小时内在 37°C 由 0.01N 盐酸提取的药物的量。在另一实施方案中,在 1 小时内在 37°C 由 40% 含水乙醇从制剂提取的滥用相关的药物的量为约 70% 至约 90% 的在 1 小时内在 37°C 由 0.01N 盐酸提取的药物的量。在又一实施方案中,在 1 小时内在 37°C 由 40% 含水乙醇从制剂提取的滥用相关的药物为约 75% 至约 90% 的在 1 小时内在 37°C 由 0.01N 盐酸提取的药物的量。

[0026] 本发明的另一实施方案提供了药物组合物,其具有芯层和非芯层。在该组合物

中,芯层包括以下的混合物:(a)至少一种阿片样物质;和(b)至少一种改变速率的(rate altering)药用可接受的聚合物,共聚物,或其组合。非芯层包括至少一种非阿片样物质的镇痛药。进一步,该组合物被改造以便可用于口服给人每日3、2或1次。优选地,芯层进一步包括至少一种非阿片样物质的镇痛药。在优选实施方案中,组合物特征为以下特征中的至少一种:

i) 在1小时内于37°C由40%含水乙醇从组合物中体外提取的滥用相关的药物的量小于或等于1.5倍的在1小时内于37°C由0.01N盐酸体外提取的滥用相关的药物的量,

ii) 组合物在如由“Pharma Test PTB 501”硬度测试仪测量的150牛顿,优选地300牛顿,更优选地450牛顿,还更优选地500牛顿的力下没有破碎,

iii) 在体外溶解测试的第一个小时期间和优选地还在体内测试的第一个小时期间组合物释放至少20%的滥用相关的药物并且不大于45%的滥用相关的药物,

iv) 在单次剂量后的1至2小时内组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物,

v) 在单次剂量后的1小时和12小时组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物和/或滥用相关的药物,

vi) 在40%含水乙醇中1小时于37°C,当组合物由咖啡-研磨机以20,000-50,000rpm研磨1分钟时,与完整的片剂相比,在组合物中,研磨后滥用相关的药物的释放增加小于2-至3-倍,

vii) 当研磨时组合物包括以下的颗粒尺寸:约20%的级分约2厘米至约355微米,约66%的级分大于约63微米和小于约355微米和约14%的级分小于约63微米,如通过筛分测试测量的,或者

viii) 组合物是基本上平滑的,其中中线平均值(CLA, Centre Line Average)是约0.1至约0.6,优选地约0.1至约0.4,和最优选地约0.1至约0.2。

[0027] 在一种实施方案中,阿片样物质选自阿芬他尼,烯丙罗定,阿法罗定,阿尼利定,苄吗啡,氰苯咪呱啉,丁丙诺啡,布托啡诺,氯尼他秦,可待因,环佐辛,地素吗啡,右吗拉胺,地佐辛,地恩丙胺,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,依托尼秦,芬太尼,海洛因,二氢可待因酮,氢吗啡酮,羟哌替啶,异美沙酮,凯托米酮,左洛啡烷,左芬啡烷,左啡诺,罗芬太尼,哌替啶,美普他酚,美他佐辛,美沙酮,美托酮,吗啡,麦罗啡,纳布啡(nalbulphine),那碎因,尼可吗啡,诺匹哌酮,阿片,羟考酮,羟吗啡酮,阿片金碱(papvretum),喷他佐辛,苯吗庚酮,非那佐辛,非诺啡烷,苯哌利定,匹米诺定,丙吡兰,丙氧芬,舒芬太尼,替利定,和曲马多,和其盐,水合物和混合物。进一步,非阿片样物质的镇痛药选自对乙酰氨基酚,阿司匹林,芬太尼(fentaynl),布洛芬,吲哚美辛,酮咯酸,萘普生,非那西丁,吡罗昔康,舒芬太尼(sufentanyl),舒林酸(sunlindac),干扰素 α ,和其盐,水合物和混合物。优选地,阿片样物质是二氢可待因酮和非阿片样物质的镇痛药是对乙酰氨基酚或者布洛芬。更优选地,阿片样物质是二氢可待因酮和非阿片样物质的镇痛药是对乙酰氨基酚。

[0028] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约15mg的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和约500mg的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物生产以下述为特征的血浆曲线:在单次剂量后,约0.6ng/mL/mg至约1.4ng/mL/mg的二氢可待因酮的C_{max}和约2.8ng/mL/

mg 至 7.9ng/mL/mg 的对乙酰氨基酚的 C_{max} 。在另一实施方案中, 药物组合物生产血浆曲线, 特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.4ng/mL/mg 至约 1.9ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 2.0ng/mL/mg 至约 10.4ng/mL/mg。在又一实施方案中, 药物组合物生产血浆曲线, 特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.6ng/mL/mg 至约 1.0ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 3.0ng/mL/mg 至约 5.2ng/mL/mg。

[0029] 在某些实施方案中, 当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。当给予人患者时, 剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg。在另一实施方案中, 剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 7.0ng*hr/mL/mg 至约 26.2ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 18.4ng*hr/mL/mg 至约 79.9ng*hr/mL/mg。在又一实施方案中, 剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 11.3ng*hr/mL/mg 至约 18.7ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.7ng*hr/mL/mg 至约 53.5ng*hr/mL/mg。优选地在这种实施方案中, 药物组合物的体外释放速率具有双相释放曲线, 并且其中对于体外释放速率的每个相来说, 对于对乙酰氨基酚是零阶或一阶, 对于重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 是零阶或一阶。

[0030] 在某些实施方案中, 当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时, 药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C_1) 为约 0.18ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg, 和对乙酰氨基酚的在 1 小时的血浆浓度 C_1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 7.24ng/mL/mg。在优选的实施方案如制剂 15 中, 剂型产生的二氢可待因酮的 C_1 为约 0.32ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 5.50ng/mL/mg。

[0031] 在某些实施方案中, 当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚, 给予禁食中的患者时, 优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时, 药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C_1) 约 0.30ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg, 和对乙酰氨基酚的 C_1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 5.57ng/mL/mg。在优选实施方案中, 剂型产生的二氢可待因酮的 C_1 为约 0.45ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 4.43ng/mL/mg。

[0032] 在某些实施方案中, 在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后, 剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.18 μ g/mL 至约 3.63 μ g/mL。在优选实施方案中, 在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后, 剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.18 μ g/mL 至约 2.76 μ g/mL。

[0033] 在某些实施方案中, 在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后, 剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.79 μ g/mL。在优选实施方案中, 在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后, 剂型产

生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.38 $\mu\text{g/mL}$ 至约 2.23 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0034] 在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为 $1.80 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$,其中对于落在约 1.61 $\mu\text{g/mL}$ 至约 2.00 $\mu\text{g/mL}$ 之间的平均值,95% 置信区间。对于优选的实施方案和对照组来说,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合的 C1 的 95% 置信区间重叠。在以单次剂量的形式将 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚给予人患者后,对照组的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 的平均值的 95% 置信区间的范围为约 1.46 至 1.96 $\mu\text{g/mL}$ 。对照组提供了足够的血浆水平的阿片样物质和非阿片样物质镇痛药从而在给予后的约 1 小时中提供疼痛强度的降低。

[0035] 当给予健康的北美或西欧的人群,特别地当制剂被改造以适用于或设计为根据需要每 12 小时给予人时,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C,约 20-45% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 20-45% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。在另一实施方案中,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C,约 25-35% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 25-35% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。进一步,在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 60% 至约 99% 的对乙酰氨基酚在约 6 小时至约 8.5 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。还在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在又一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 13 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 13 小时内从药物组合物中体外释放。

[0036] 然而,当缓释版本的制剂被改造以适用于或设计为根据需要每日两次给予人时,那么至少 90% 的二氢可待因酮在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中体外释放。在该缓释实施方案的另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的又一个实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 27 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 27 小时内从药

物组合物中体外释放。

[0037] 在优选实施方案中,本发明提供了一种组合物,其中芯层包括能控制药物释放的赋形剂和非芯层包括能立即释放药物的赋形剂。进一步,在优选实施方案中,通过熔体挤出随后直接成型含药物的熔体制造芯层并且将非芯层喷涂在芯层上。最优选地,组合物包括约 500mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate)。

[0038] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其具有芯层和非芯层。在该组合物中,芯层包括以下的混合物:(a) 至少一种阿片样物质和至少一种第一种非阿片样物质的镇痛药;(b) 至少一种改变速率的 (rate altering) 药用可接受的聚合物,共聚物,或其组合。非芯层包括至少一种第二种非阿片样物质的镇痛药。进一步,该组合物被改造以便可用于口服给人每日 3、2 或 1 次。在这种实施方案中,优选地,阿片样物质包括二氢可待因酮和第一种和第二种非阿片样物质的镇痛药包括对乙酰氨基酚或者布洛芬。更优选地,阿片样物质包括二氢可待因酮和第一种和第二种非阿片样物质的镇痛药包括对乙酰氨基酚。进一步,在这种实施方案中,非芯层包括:(a) 对乙酰氨基酚;和 (b) 至少一种改变速率的 (rate altering) 药用可接受的聚合物,共聚物,或其组合。优选地,聚合物或者共聚物选自:羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟乙基纤维素;聚甲基丙烯酸酯,聚乙烯醇,聚氧化乙烯,和其组合。更优选地,聚合物或者共聚物选自:羟丙基甲基纤维素,和聚乙烯醇,或其组合。还更优选地,聚合物或者共聚物选自:聚乙烯醇和聚氧化乙烯接枝共聚物。进一步,在这种实施方案中,对乙酰氨基酚与速率控制 (rate controlling) 聚合物或者共聚物或者其组合的比例为约 1:1 至约 10:1。更优选地,对乙酰氨基酚与速率控制 (rate controlling) 聚合物或者共聚物或者其组合的比例为约 3:1 至约 5:1。如提供于本发明中的,在一种优选的实施方案中,

非芯层具有以下特性中的至少一种:

- (a) 在感应-密封的 HDPE 瓶中在 40°C, 75% 相对湿度在 3 个月后基本上没有开裂;
- (b) 基本上干燥 (不粘的);
- (c) 提供在 37°C 在 0.01N HCl 中的快速溶解以便暴露芯层
- (d) 在给予人患者的 20 分钟内释放非芯层中的至少 80% 的对乙酰氨基酚;或
- (e) 在没有另外的颜料的情况下为制剂提供白色着色。

[0039] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物生产以下述为特征的血浆曲线:在单次剂量后,约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 的二氢可待因酮的 C_{max} 和约 2.8ng/mL/mg 至 7.9ng/mL/mg 的对乙酰氨基酚的 C_{max}。在另一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.4ng/mL/mg 至约 1.9ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 2.0ng/mL/mg 至约 10.4ng/mL/mg。在又一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.6ng/mL/mg 至约 1.0ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 3.0ng/mL/mg 至约 5.2ng/mL/mg。

[0040] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地

显示了以下药物动力学曲线。当给予人患者时,剂型产生的二氢可待因酮的AUC为约9.1ng*hr/mL/mg至约19.9ng*hr/mL/mg和对乙酰氨基酚的AUC为约28.6ng*hr/mL/mg至约59.1ng*hr/mL/mg。在另一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的AUC为约7.0ng*hr/mL/mg至约26.2ng*hr/mL/mg和对乙酰氨基酚的AUC为约18.4ng*hr/mL/mg至约79.9ng*hr/mL/mg。在又一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的AUC为约11.3ng*hr/mL/mg至约18.7ng*hr/mL/mg和对乙酰氨基酚的AUC为约28.7ng*hr/mL/mg至约53.5ng*hr/mL/mg。优选地在这种实施方案中,药物组合物的体外释放速率具有双相释放曲线,并且其中对于体外释放速率的每个相来说,对于对乙酰氨基酚是零阶或一阶,对于重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)是零阶或一阶。

[0041] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约15mg的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和约500mg的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物产生的二氢可待因酮的在1小时的血浆浓度(C₁)为约0.18ng/mL/mg至约1.51ng/mL/mg,和对乙酰氨基酚的在1小时的血浆浓度C₁为约2.34ng/mL/mg至约7.24ng/mL/mg。在优选的实施方案如制剂15中,剂型产生的二氢可待因酮的C₁为约0.32ng/mL/mg至约1.51ng/mL/mg和对乙酰氨基酚的C₁为约2.34ng/mL/mg至约5.50ng/mL/mg。

[0042] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约15mg的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和约500mg的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物产生的二氢可待因酮的在1小时的血浆浓度(C₁)约0.30ng/mL/mg至约1.06ng/mL/mg,和对乙酰氨基酚的C₁为约2.75ng/mL/mg至约5.57ng/mL/mg。在优选实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的C₁为约0.45ng/mL/mg至约1.06ng/mL/mg和对乙酰氨基酚的C₁为约2.75ng/mL/mg至约4.43ng/mL/mg。

[0043] 在某些实施方案中,在单次剂量的15mg重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和500mg的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合C₁为约1.18μg/mL至约3.63μg/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的15mg重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和500mg的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合C₁为约1.18μg/mL至约2.76μg/mL。

[0044] 在某些实施方案中,在单次剂量的15mg重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和500mg的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合C₁为约1.38μg/mL至约2.79μg/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的15mg重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和500mg的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合C₁为约1.38μg/mL至约2.23μg/mL。

[0045] 在优选实施方案中,在单次剂量的15mg重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)和500mg的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合C₁为1.80±0.42μg/mL,其中对于落在约1.61μg/mL至约2.00μg/mL之间的平均值,95%置信区间。对于优选的实施方案和对照组来说,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合的C₁的95%置信区间重叠。在以单次剂量的形式给予人患者15mg二氢可待因酮和500mg的对乙酰氨基酚后,对照组的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合C₁的平均值的

95% 置信区间的范围为约 1.46 至 1.96 $\mu\text{g/mL}$ 。对照组提供了足够的血浆水平的阿片样物质和非阿片样物质镇痛药从而在给予后的约 1 小时中提供疼痛强度的降低。

[0046] 当给予健康的北美或西欧的人群,特别地当制剂被改造以适用于或设计为根据需要每 12 小时给予人时,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C,约 20-45% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 20-45% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。在另一实施方案中,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C,约 25-35% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 25-35% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。进一步,在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 60% 至约 99% 的对乙酰氨基酚在约 6 小时至约 8.5 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。还在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在又一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 13 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 13 小时内从药物组合物中体外释放。

[0047] 然而,当缓释版本的制剂被改造以适用于或设计为根据需要每日两次给予人时,那么至少 90% 的二氢可待因酮在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中体外释放。在该缓释实施方案的另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的又一个实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 27 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 27 小时内从药物组合物中体外释放。

[0048] 在优选实施方案中,本发明提供了一种组合物,其中芯层包括能控制药物释放的赋形剂和非芯层包括能立即释放药物的赋形剂。进一步,在优选实施方案中,通过熔体挤出随后直接成型含药物的熔体制造芯层并且将非芯层喷涂在芯层上。最优选地,组合物包括约 500mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)。

[0049] 在一个优选的实施方案中,可以生产当与乙醇伴随使用时具有减少的或有限的剂量倾倒效应的维拉帕米和其它控释制剂。优选的实施方案包括熔体挤出的持续释放制剂。

本发明的一个优选的实施方案提供了具有减少的药物-醇相互作用的熔体挤出剂型,其包含:(a) 滥用有关的药物或在醇中具有剂量倾倒潜力的药物;和(b) 具有选自下述单体的聚合物、共聚物或其组合的基质:纤维素醚、纤维素酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和藻酸钠。预期这样的熔体挤出的基质的应用提供具有减少的药物-醇相互作用的剂型。

[0050] 优选地,所述基质包含羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素和藻酸钠的聚合物和共聚物。也优选地,所述药物是维拉帕米的盐或酯、 γ -羟基丁酸盐/酯或氟硝西洋(a salt or an ester of verapamil, gammahydroxybutyrate, or flunitrazepam)。更优选地,所述羟烷基纤维素是羟丙基纤维素,和/或所述羟烷基烷基纤维素是羟丙基甲基纤维素。在最优选的实施方案中,所述药物是维拉帕米的盐或酯。该药物可以包含1mg - 1000mg的维拉帕米的盐或酯。

[0051] 本发明的另一个实施方案提供了含有1 - 1000 mg维拉帕米的维拉帕米熔体挤出制剂,其中使用美国药典(USP)溶解方法,所述剂型中低于40%的维拉帕米溶于40%乙醇溶液中。此外,在该制剂中,来自该剂型的维拉帕米在5%或40%乙醇中的8小时溶解曲线与来自该剂型的维拉帕米在0%乙醇中的8小时溶解曲线没有差异。最优选地,在所有这些制剂中,药物包含240 mg维拉帕米的盐或酯。此外,无需其它过度的实验,可以确定在这些制剂中,减少的体外药物醇相互作用与减少的体内药物醇相互作用有关。

[0052] 本发明的另一个实施方案提供了治疗有此需要的人患者的方法,其包含给所述人患者经口施用上述的任意剂型。

[0053] 本领域技术人员在阅读下文更完整地描述的本发明的方法和其中使用的组合物的细节后,将明白本发明的这些和其它目的、优点和特征。

附图说明

[0054] 图1描述挤出的片剂包衣导致片剂表面的显著的平滑。

[0055] 图2描述使用中线平均值(CLA)方法计算表面粗糙度的图表。

[0056] 图3描述未包衣的制剂的中线平均值(CLA)。对于未包衣的制剂,当(N=69),CLA=36.1。

[0057] 图4描述未包衣的制剂的中线平均值(CLA)。对于包衣的制剂,当(N=69),CLA=10.4。

[0058] 图5描述制剂15和16和对照例1的预备的平均氢可酮(二氢可待因酮)浓度-时间曲线,(a)48小时和(b)12小时。

[0059] 图6描述制剂15和16和对照例1的预备的平均对乙酰氨基酚(acetaminphen)浓度-时间曲线,(a)48小时和(b)12小时。

[0060] 图7描述制剂17和18,对照例2和未包衣的制剂VM-1的氢可酮(二氢可待因酮)和对乙酰氨基酚(acetaminphen)的体外药物释放曲线,480分钟。

[0061] 图8描述随时间(小时)由形式A(熔体挤出)的维拉帕米释放的溶解曲线(平均溶解% \pm SD),其中乙醇浓度增加。

[0062] 图9描述随时间(小时)由形式B(SR)的维拉帕米释放的溶解曲线(平均溶解% \pm SD),其中乙醇浓度增加。

[0063] 图10描述随时间(小时)由形式C(SR)的维拉帕米释放的溶解曲线(平均溶

解%[±SD]),其中乙醇浓度增加。

[0064] 图 11 描述随时间(小时)由形式 D(SR) 的维拉帕米释放的溶解曲线(平均溶解%[±SD]),其中乙醇浓度增加。

具体实施方式

[0065] 本发明不局限于特定的方法,规程,动物研究和所述的试剂,其可以变化。还应将理解的是本文中使用的术语仅仅意图描述特定的实施方案,而不打算限制本发明的范围,后者将仅仅由所附的权利要求限制。

[0066] 必须注意的是,如本文中使用的,以及在所附权利要求书中使用的,单数形式“a(一种)”、“an(一种)”和“the(该/所述)”包括复数参照物,除非在上下文中另外进行了清楚说明。因此,例如,提及“一种化合物”包括多个这样的化合物和为本领域技术人员所知的其等同物,等等。同样,术语“a(一种)”(或“an(一种)”),“一种或多种/一个或多个”和“至少一种/至少一种”在本文中可互换地使用。还需注意的是术语“包含”,“包括”,和“具有”可以可互换地使用。

[0067] 除非另外定义,本文中使用的全部技术和科学术语具有与本发明所属的本领域技术人员通常理解相同含义。尽管类似于或等同于本文中所述的那些的任何方法和材料可用于本发明的实施或测试,现在描述优选的方法和材料。本文中提及的全部出版物引入本文作为参考以便描述和公开在可能与本发明一起使用的出版物中报道的化学试剂、动物、仪器、统计分析和方法。本文中的任何内容不应理解为承认由于在先发明,本发明没有预期这样的公开内容的资格。

[0068] 在本说明书中使用商标作为众所周知的材料的方便的缩写。如本领域普通技术人员会理解的,以下商标名称表明所指明的物质:

EUDRAGIT®:源自丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的聚合物;

METHOCEL®:甲基或甲氧基纤维素

KOLLICOATIR®:聚乙烯醇-聚乙二醇-接枝共聚物

PLASDONE®:聚乙烯吡咯烷酮聚合物或共聚物

LAUROGLYCOL®:月桂酸丙二醇酯

SPAN®:失水山梨糖醇脂肪酸酯

CREMOPHOR®:聚乙氧基化蓖麻油

POLOXAMER®:聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物或聚氧化乙烯聚丙二醇

TWEEN®:聚乙氧基化失水山梨糖醇酯

KLUCEL®:羟丙基纤维素

KOLLIDON®:聚乙烯基吡咯烷酮均或共聚物

XYLITOL®:(2,3,4,5)四羟基-戊醇

ISOMALT®:等摩尔组成的 6-0- α -D-吡喃葡萄糖(苷基)-D-山梨醇(1,6-GPS)和 1-0- α -D-吡喃葡萄糖(苷基)-D-甘露醇-二水合物(1,1-GPM-二水合物)。

[0069] POLYOX®:基于聚氧化乙烯的水溶性树脂

XYLIT®:(2,3,4,5)四羟基-戊醇

PLUROLLEIQUE®:聚甘油的油酸酯

LUTROL®: 聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物或聚氧化乙烯聚丙二醇

ETHOCEL®: 乙基纤维素

PRIMOJEL®: 淀粉羟基乙酸钠

本发明提供了一种改善的固体或固溶液、口服剂量制剂,其提供了具有使得它们可能被滥用的性能或已经证明常常被滥用的体内持续释放的药用活性化合物(“药物”),以及其盐、酯、前药及其他药用可接受的等同物。

[0070] 术语“AUC”是指在浓度时间曲线下的面积,使用梯形法则和 C_{last}/k 计算,其中 C_{last} 是最后观察的浓度和 k 是计算的消除速度常数。

[0071] 术语“AUC_t”是指使用梯形法则计算的最后观察的浓度的在浓度时间曲线下的面积。

[0072] 术语“C_{max}”是指通过口服摄取本发明的组合物产生的在 T_{max} 的指示物滥用相关的药物的血浆浓度,分别表示为 ng/mL 和 μg/mL。除非特别指出,C_{max} 是指总最大观察浓度。

[0073] 术语“C_{min}”是指给予达 5 剂量相连的定量给药间隔的本发明的剂型的在意图的定量给药间隔,例如标记为适用于每 12 小时或根据需要定量给药的制剂的十二小时定量给药间隔内的最小观察浓度。

[0074] 术语“ng*hr/mL/mg”是指按纳克计量的物质的量乘小时每毫升的血液的数目除以给予动物或人的滥用相关的药物的毫克数。

[0075] 如本文中使用的,短语“上升的释放速率”是指通常随时间增加的溶解速率,使得在使用环境下药物以通常随时间增加的速率溶解在体液(fluid)中,而非保持恒定或降低,直到剂型耗尽约 80% 的药物。

[0076] 当用于以上或其它治疗时,可使用纯形式的或者当此类形式存在时的药用可接受的盐、酯或前药形式的治疗有效剂量的本发明的化合物之一。短语“治疗有效剂量”的本发明的化合物是指用于以适用于任何医学治疗的合理的益处/危险比治疗病症的足够数量的化合物。然而,应将理解的是本发明的化合物和组合物的总每日用法将在可靠的医学论断的范围内由主治医师来决定。对于任何特定的患者,特定的治疗有效的剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所使用的特定化合物的活性;所使用的特定的组合物;患者的年龄,体重,一般健康状态,性别和饮食;给药时间/次数,给药途径,和所使用的特定的化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的特定的化合物组合或同时使用的药品;和医学领域众所周知的相似因素。

[0077] 在一种优选的实施方案中,本发明提供这样的剂型,其抑制药物通过常见溶剂,例如在没有限制的情况下,蒸馏的含水乙醇,从制剂中的提取。通过限制人(或者有意地或者无意地)从制剂中提取阿片样物质的能力,制剂劝阻了滥用,使得阿片样物质不能容易地被浓缩用于肠胃外给予。此外,这些抗滥用的制剂未必容易地被破碎成易于通过鼻息而滥用的较小的颗粒物或粉末形式。这样的抗滥用的制剂不需要加入阿片样物质拮抗剂(虽然,阿片样物质拮抗剂可以被添加到制备中以便进一步劝阻滥用)。虽然不希望受任何特定的理论的束缚,据信加入烷基纤维素,如(但不限于)羟甲基纤维素,和优选地羟丙基甲基纤维素有助于制剂耐受在醇中,特别地在 20% 或 40% 含水乙醇中的提取。烷基纤维素优选地具有用烷基取代基的至少 12% 取代作用,更优选地用烷基取代基的至少 16% 取代作用,

和最优选地用烷基取代基的至少 19% 取代作用。在本发明的范围中优选的是低于约 40%，和更优选地低于约 30% 的纤维素的烷基取代。另外，烷基取代基优选地是 C1-C6，更优选地 C1, C2 或 C4，和最优选地 C3，并且当烷基取代基含三或更多个碳原子时，可以是直链或者支链的。

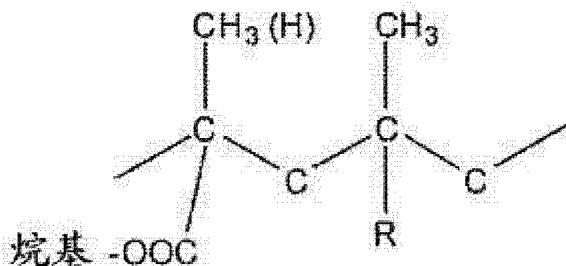
[0078] 在另一优选的实施方案中，剂型任选地抗切割、研磨、粉碎等。本发明的这方面的合宜的量度是“断裂强度”，如由“Pharma Test PTB 501”硬度测试仪测量的。本发明制剂优选地具有至少 150 牛顿 (150N) 的断裂强度。更优选地，本发明制剂具有至少 300N，还更优选地至少 450N，和还更优选地至少 500N 的断裂强度。

[0079] 根据公开在欧洲药典 1997，第 143、144 页，方法 No. 2.9.8 中的用于测定断裂强度的方法，用直径为 10mm 和宽度为 5mm 的片剂可以测定根据本发明的断裂强度。用于测量断裂强度的优选的装置是“Zwick Z 2.5”材料测试仪， $F_{max}=2.5kN$ ，最大拉伸 1150mm，其中装备包括柱和锭子，后间隙 (clearance behind) 100mm，和测试速度 0.1800mm/min。可以使用压力活塞，具有拧入式的插入物和柱体 (10mm 直径)，力传感器，($F_{max}=1kN$ ，直径 =8mm，种类 0.5 自 10N，种类 1 自 2N 至 ISO 7500-1，Zwick 总力 (gross force) $F_{max}=1.45kN$) 进行测量。该装置可以任选地获自 Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany。

[0080] 任何合适的方法可用于产生本发明组合物。在优选实施方案中，制剂优选地进行熔体加工，更优选地熔体挤出，并且然后在任一情况中直接成型，而没有研磨 (milling) 或研磨 (grinding) 制剂。尽管如此，预计了制剂的直接成型的片剂可以任选地包衣以吞咽助剂，如但不限于明胶包衣。虽然不期望受任何特定理论的束缚，据信直接成型以防止不希望的锐利特征在制剂上形成而没有中间研磨步骤有助于制剂的优良的断裂强度。另外，通过使用至少两种熔体加工的聚合物，本发明制剂的实施方案任选地获得了额外的断裂强度。虽然不归因于任何特定的理论，据信第二熔体加工的聚合物优先地与第一熔体加工的聚合物相互作用以便在片剂的形成期间总体上有利地调节组合物的玻璃化转变温度。

[0081] 在一个实施方案中，所述制剂可以使用聚合物或共聚物或其组合来生成熔体加工的、更优选熔体挤出的直接成型的制剂。也可以使用药理学上无活性并为制剂提供肠溶衣或持续释放概况的聚合物。在一个实施方案中，合适的聚合物 / 共聚物包括药理学上无活性的聚 (甲基) 丙烯酸酯等，例如 Eudragit L- 或 S- 型。

[0082] EUDRAGIT® 是适用于本发明且衍生自丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的一些优选聚合物的商品名称。EUDRAGIT 聚合物的性质主要由掺入 EUDRAGIT 聚合物的单体中的官能团决定。各个 EUDRAGIT® 级别的差别在于它们的中性、碱性或酸性基团的比例，且因而在物理化学性质方面有差异。可以使用具有下式的铵烷基 (Ammonioalkyl) 甲基丙烯酸酯共聚物或甲基丙烯酸酯共聚物：



Eudragit 聚合物满足美国药典所述的规范 / 要求。根据 2007 版美国药典, Eudragit 被定义为 USP 30 / NF 25。

[0083] 甲基丙烯酸共聚物, A 型 NF = Eudragit L-100

甲基丙烯酸共聚物, B 型 NF = Eudragit S-100

甲基丙烯酸共聚物, C 型 NF = Eudragit L-100-55 (含有少量去污剂)

季铵基甲基丙烯酸共聚物, A 型 NF = Eudragit RL-100 (颗粒)

季铵基甲基丙烯酸共聚物, A 型 NF = Eudragit RL-P0 (粉末)

季铵基甲基丙烯酸共聚物, B 型 NF = Eudragit RS-100 (颗粒)

季铵基甲基丙烯酸共聚物, B 型 NF = Eudragit RS-P0 (粉末)

聚丙烯酸酯分散体 30% 欧洲药典 = Eudragit NE30D (= 30% 水分散体)

基础丁基化甲基丙烯酸酯共聚物 欧洲药典 = Eudragit E-100

其中官能团具有季铵 (三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯) 部分或 $R = \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ [商业上可作为 EUDRAGIT® (RL 或 RS) 得到], 或官能团是羧酸, 或 $R = \text{COOH}$ [商业上可作为 EUDRAGIT® (L) 得到]。当官能团是羧酸部分时, EUDRAGIT® (L) 聚合物是胃耐性 (gastroresistant) 的和肠溶的。因而, 使用 EUDRAGIT® (L) 的制剂将对胃液抗性, 并在结肠中释放活性剂。当官能团是三甲基铵乙基甲基丙烯酸酯部分时, EUDRAGIT® (RL 或 RS) 聚合物是不溶的、可渗透的、可分散的和独立于 pH 的。这些 EUDRAGIT® (RL 或 RS) 聚合物因此可以用于持续释放制剂的延迟药物释放。EUDRAGIT® 以各种形式销售, 例如固体形式 (EUDRAGIT® L100/ S100/ L-100-55, EUDRAGIT® E PO, EUDRAGIT® RL PO, Eudragit RS PO)、颗粒 (EUDRAGIT® E100, EUDRAGIT®RL 100/RS 100)、分散体 (L 30 D-55/FS 30D 30%, EUDRAGIT® NE 30 D/40 D 30%/40% 聚合物含量, EUDRAGIT®RL 30 D RS 30 D 30%) 和有机溶液 (EUDRAGIT® L 12.5, EUDRAGIT® E12.5, EUDRAGIT® RL 12.5/RS 12.5 - 12.5% 有机溶液)。

[0084] 当采用至少 2 种熔体加工的聚合物时, 一种优选地是纤维素衍生物、更优选羟烷基纤维素衍生物、且任选羟丙基甲基纤维素, 且独立地, 另一种聚合物优选地是 (甲基) 丙烯酸酯聚合物 (例如, 任意合适的 Eudragit 聚合物)。在 (甲基) 丙烯酸酯聚合物中, 在本发明的背景下优选的聚合物是 Eudragit L 和 Eudragit RS。在本发明的背景下一种更优选的聚合物是 Eudragit RL。Eudragit 聚合物可以组合使用, Eudragit RS 和 RL 的混合物是优选的。

[0085] (虽然非故意地) 饮用相当大量酒精饮料的人在服用医师开出的药物时, 会相当大地改变胃中包含的胃液的组成, 且在极端的情况下, 这些胃液可以包含最高达 40% 的醇。有利地, 本发明的滥用制止 (abuse-deterrent) 的制剂的实施方案任选地包含至少一种滥用有关的药物、至少一种纤维素醚或纤维素酯和至少一种 (甲基) 丙烯酸系聚合物的熔体加工混合物, 其中用 20% 含水乙醇或 40% 含水乙醇或二者在 37°C 在 1 小时内从所述制剂提取的药物的量小于或等于用 0.01 N 盐酸在 37°C 或在 25°C 或二者在 1 小时内提取的药物的量的 1.5 倍。对 40% 乙醇提取的抗性, 在下述那些情况下是有利的, 其中有人有意地尝试从含有滥用有关的药物的药品提取滥用有关的药物。

[0086] 在以下实验部分中, 分别地给出由 20% 或 40% 含水乙醇或 0.01N 盐酸提取的规程。在更优选的实施方案中, 在 1 小时内, 由 20% 或 40% 含水乙醇从制剂提取的药物的量小于或

等于 1.5 倍的由 0.01N 盐酸提取的药物的量。在还更优选的实施方案中,在 1 小时内,由 20% 或 40% 含水乙醇从制剂提取的药物的量小于或等于由 0.01N 盐酸提取的药物的量。在还更优选的实施方案中,在 1 小时内,由 20% 或 40% 含水乙醇从制剂提取的药物的量小于或等于 0.9 倍由 0.01N 盐酸提取的药物的量。

[0087] 本发明还提供了至少一种滥用相关的药物的持续释放制剂,其阻碍了当提取是通过通常可得的家用的提取溶剂如异丙醇,蒸馏醇(例如伏特加酒),白醋,水和含水乙醇(例如 20% 乙醇)的溶剂提取时药物从制剂中的提取。尽管制剂基本上是抗溶剂提取的,它仍然提供了在含水溶液如胃液中的足够的药物释放。当压碎或研磨时,这种制剂也提供了在含水溶液如胃液中的足够的药物释放。幸运地,在本发明的某些优选实施方案中,从置于 3 盎司的上列家用溶剂中的一种、或两种、或三种、或多于三种的时间(即,0 小时)至 1 小时释放的滥用相关的药物的量预计比在与当由常人吞咽时相同的时间内释放的量多不超过 15%,或者(从)该大于 1 小时至约 4 小时,比在与当由常人吞咽时相同的时间内释放的量多不超过 15%,或两者。

[0088] 本发明的示例性的优选的组合物包含纤维素醚和纤维素酯,其可以单独地或与本发明组合地使用,具有在 50,000 - 1,250,000 道尔顿范围内的优选分子量。纤维素醚优选地选自:烷基纤维素、羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素或它们的混合物,例如乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素(NF)、羟乙基纤维素(NF)和羟丙基甲基纤维素(美国药典)或其组合。有用的纤维素酯是,但不限于,乙酸纤维素(NF)、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯和它们的混合物。最优选地,可以使用非离子型聚合物,例如羟丙基甲基纤维素。

[0089] 通过附着到环上的取代基的平均数目,可以指出纤维素的脱水葡萄糖结构单元上的取代基的量,这个概念被纤维素化学家称作“取代度”(D. S.)。如果每个单元上的所有 3 个可利用的位置都被取代,那么取代度指定为 3,如果每个环上平均有 2 个参与反应,那么取代度指定为 2,依此类推。

[0090] 在优选的实施方案中,纤维素醚具有 1.3 - 2.0 的烷基取代度,和最高达 0.85 的羟烷基摩尔取代。

[0091] 在优选的实施方案中,烷基取代是甲基。此外,优选的羟烷基取代是羟丙基。在药典例如美国药典中,在名称“羟丙甲纤维素”下,总结列出了具有甲氧基-和羟基丙氧基-取代的不同取代度的这些类型的聚合物。

[0092] 甲基纤维素可以在商标 METHOCEL A 下得到。METHOCEL A 具有 1.64 - 1.92 的甲基(或甲氧基)取代度。在药典例如美国药典中,在名称“甲基纤维素”下,列出了这些类型的聚合物。

[0093] 特别优选的纤维素醚是羟丙基甲基纤维素。羟丙基甲基纤维素可以在商标 METHOCEL E (甲基取代度约 1.9,羟丙基摩尔取代约 0.23)、METHOCEL F (甲基取代度约 1.8,羟丙基摩尔取代约 0.13)和 METHOCEL K (甲基取代度约 1.4,羟丙基摩尔取代约 0.21)下得到。METHOCEL F 和 METHOCEL K 是用于本发明的优选羟丙基甲基纤维素。

[0094] 丙烯酸系聚合物合适地包括,含有丙烯酸和/或烷基丙烯酸(alkacrylic acid)和/或(烷基)丙烯酸烷基酯单体的均聚物和共聚物(该术语包括具有超过 2 种不同的重复单元的聚合物)。本文使用的术语“(烷基)丙烯酸烷基酯”是指对应的丙烯酸酯或烷

基丙烯酸酯,它们通常各自从对应的丙烯酸或烷基丙烯酸形成。换言之,术语“(烷基)丙烯酸烷基酯”是指烷基丙烯酸烷基酯或丙烯酸烷基酯。

[0095] 优选地,(烷基)丙烯酸烷基酯是((C₁-C₁₀)烷基)丙烯酸(C₁-C₂₂)烷基酯。(烷基)丙烯酸烷基酯的C₁-C₂₂烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、异丙基、戊基、己基、环己基、2-乙基己基、庚基、辛基、壬基、癸基、异癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、二十二烷基和它们的异构体。所述烷基可以是直链或支链。优选地,(C₁-C₂₂)烷基代表如上定义的(C₁-C₆)烷基、更优选如上定义的(C₁-C₄)烷基。(烷基)丙烯酸烷基酯的C₁₋₁₀烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环己基、2-乙基己基、庚基、辛基、壬基、癸基和它们的异构体。所述烷基可以是直链或支链。优选地,(C₁-C₁₀)烷基代表如上定义的(C₁-C₆)烷基、更优选如上定义的(C₁-C₄)烷基。

[0096] 优选地,(烷基)丙烯酸烷基酯是((C₁-C₄)烷基)丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯,最优选(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯。应当理解,术语(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯是指丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯或甲基丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯。(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯的实例包括甲基丙烯酸甲酯(MMA)、甲基丙烯酸乙酯(EMA)、甲基丙烯酸正丙酯(PMA)、甲基丙烯酸异丙酯(IPMA)、甲基丙烯酸正丁酯(BMA)、甲基丙烯酸异丁酯(IBMA)、甲基丙烯酸叔丁酯(TBMA)、丙烯酸甲酯(MA)、丙烯酸乙酯(EA)、丙烯酸正丙酯(PA)、丙烯酸正丁酯(BA)、丙烯酸异丙酯(IPA)、丙烯酸异丁酯(IBA)和其组合。

[0097] 优选地,烷基丙烯酸单体是(C₁-C₁₀)烷基丙烯酸。(C₁-C₁₀)烷基丙烯酸的实例包括甲基丙烯酸、乙基丙烯酸(ethacrylic acid)、正丙基丙烯酸、异丙基丙烯酸、正丁基丙烯酸、异丁基丙烯酸、叔丁基丙烯酸、戊基丙烯酸、己基丙烯酸、庚基丙烯酸和它们的异构体。优选地,(C₁-C₁₀)烷基丙烯酸是(C₁-C₄)烷基丙烯酸、最优选甲基丙烯酸。

[0098] 在某些实施方案中,烷基可以被芳基取代。本文使用的“烷基”是指直链、支化的或环状的、饱和的或不饱和的脂族烃。烷基具有1-16个碳,且可以被一个或多个选自下述的基团取代或不取代:卤素、羟基、烷氧羰基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫基和硫代烷基。“羟基”是指OH基团。“烷氧基”是指--O-烷基基团,其中烷基如上文所定义。“硫基”是指--SH基团。“硫代烷基”是指--SR基团,其中R是如上文所定义的烷基。“氨基”是指--NH₂基团。“烷基氨基”是指--NHR基团,其中R是如上文所定义的烷基。“二烷基氨基”是指--NRR'基团,其中R和R'都如上文所定义。“酰胺基”是指--CONH₂。“烷基酰胺基”是指--CONHR基团,其中R是如上文所定义的烷基。“二烷基酰胺基”是指--CONRR'基团,其中R和R'是如上文所定义的烷基。“硝基”是指NO₂基团。“羧基”是指COOH基团。

[0099] 在某些实施方案中,烷基可以被芳基取代。本文使用的“芳基”包括单环的和稠合多环的碳环和杂环芳族环,其中所述芳族环可以是5-或6-元环。代表性的单环芳基包括、但不限于,苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基等。稠合多环芳基是包含5-或6-元芳族或杂芳族环作为稠合环系统中的一个或多个环的那些芳族基团。代表性的稠合多环芳基包括萘、蒽、中氮茛、吲哚、异吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吡啶、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、噌啉、2,3-二氮杂萘、喹唑啉、喹喔啉、1,8-二氮杂萘、蝶啶、咔唑、吡啶、吩嗪、吩噻嗪、吩噻啉和甘菊环

(azulene)。同样,本文使用的芳基也包括芳基烷基。此外,本文使用的“芳基烷基”是指诸如苯甲基的部分,其中芳基连接至烷基上。

[0100] 优选地,丙烯酸系聚合物是丙烯酸系共聚物。优选地,丙烯酸系共聚物包含衍生自前文定义的(烷基)丙烯酸烷基酯和/或丙烯酸和/或烷基丙烯酸的单体。最优选地,丙烯酸系共聚物包含衍生自(烷基)丙烯酸烷基酯(即可共聚的丙烯酸烷基酯)的单体和前文定义的烷基丙烯酸烷基酯单体。尤其优选的丙烯酸系共聚物包括丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯单体和可共聚的(C₁-C₄)烷基丙烯酸(C₁-C₄)烷基酯共聚单体,尤其是从甲基丙烯酸甲酯以及丙烯酸甲酯和/或丙烯酸乙酯和/或丙烯酸正丁酯的可共聚的共聚单体形成的共聚物。

[0101] 优选地,(甲基)丙烯酸系聚合物是离子型(甲基)丙烯酸系聚合物,尤其是阳离子型(甲基)丙烯酸系聚合物。通过使携带离子基团的(甲基)丙烯酸系单体与中性(甲基)丙烯酸系单体共聚,生产离子型(甲基)丙烯酸系聚合物。离子型基团优选地是季铵基团。

[0102] (甲基)丙烯酸系聚合物通常是水不溶的,但是在水溶液和消化液中可溶胀和可渗透的。阳离子基团与中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比允许控制制剂的透水性。在优选的实施方案中,(甲基)丙烯酸系聚合物是共聚物或共聚物的混合物,其中阳离子基团与中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比在平均约1:20至1:35的范围内。通过选择适当的可商业得到的阳离子型(甲基)丙烯酸系聚合物,或通过掺合阳离子型(甲基)丙烯酸系聚合物和适量的中性(甲基)丙烯酸系聚合物,可以调节该比例。

[0103] 合适的(甲基)丙烯酸系聚合物可以从Rohm Pharma商业上获得,商品名称为Eudragit,优选Eudragit RL和Eudragit RS。Eudragit RL和Eudragit RS是丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物,其具有低含量的季铵基团,铵基与剩余的中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比是1:20(在Eudragit RL中)和1:40(在Eudragit RS中)。平均分子量是约150,000。

[0104] 除了(甲基)丙烯酸系聚合物以外,可以将其它药学上可接受的聚合物掺入本发明的制剂中,以调制剂剂的性质和/或提高其生产的简易性。这些聚合物可以选自:N-乙基内酰胺的均聚物,尤其是聚乙烯吡咯烷酮(PVP),N-乙基内酰胺和一种或多种可与其共聚的共聚单体的共聚物,所述共聚单体选自含氮单体和含氧单体;尤其是N-乙基吡咯酮和羧酸乙烯酯的共聚物,优选的实例是N-乙基吡咯酮和醋酸乙烯酯的共聚物或N-乙基吡咯酮和丙酸乙烯酯的共聚物;聚乙烯醇-聚乙二醇-接枝共聚物(可作为,例如,来自BASF AG, Ludwigshafen, 德国的Kollicoat® IR得到);高分子聚环氧烷例如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷和环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物;聚丙烯酰胺;醋酸乙烯酯聚合物例如醋酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物,部分水解的聚醋酸乙烯酯(也称作部分皂化的“聚乙烯醇”);聚乙烯醇;多(羟基酸)例如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(3-羟基丁酸酯)和3-羟基丁酸酯-3-羟基戊酸酯共聚物;或它们中一种或多种的混合物。在挤出过程中,PVP产生二氢可待因酮N-氧化物,因此PVP-聚合物和-共聚物的应用不总是优选的。但是,当使用少量(总制剂的0.2-0.6%,重量/重量)抗氧化剂时,则PVP可以优选地使用。

[0105] “滥用有关的药物”意在表示其销售受到规章限制的任意生物学上有效的成分。可以在本发明的背景下有用地配制的滥用药物包括、但不限于,伪麻黄碱、抗抑郁药、强兴奋药、饮食药物、类固醇和非类固醇抗炎剂。在强兴奋药范畴中,甲基苯丙胺是近年来作为

滥用药物受到普遍关注的一种药物。现在也存在关于阿托品、莨菪碱、苯巴比妥、东莨菪碱等的滥用潜力的一些关注。另一大类滥用有关的药物是镇痛药,尤其是阿片样物质。

[0106] 术语“阿片样物质”是指与内源阿片样肽(例如脑啡肽、内啡肽和强啡肽)结合的一个或多个受体部位反应的物质,无论是激动剂、拮抗剂,还是混合的激动剂-拮抗剂。阿片样物质包括、但不限于,阿芬他尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、氰苯咪哌啶、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛(cyclazocine)、地素吗啡(desomorphine)、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙多、地美庚醇(dimepheptanol)、二甲噻丁(dimethylthiambutene)、吗苯丁酯、地匹哌酮(dipipanone)、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基吗啡、依托尼秦(etonitazene)、芬太尼、海洛因、二氢可待因酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左芬啡烷(levophenacylmorphan)、左啡诺(levorphanol)、罗芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮(metopon)、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、诺匹哌酮(norpipanone)、阿片、羟考酮(oxycodone)、羟吗啡酮、阿片金碱(papvretum)、喷他佐辛、苯吗庚酮、非那佐辛、非诺啡烷(phenomorphan)、苯哌利定、匹米诺定、丙吡兰(propiram)、丙氧芬、舒芬太尼、替利定和曲马多,和它们的盐和混合物。

[0107] 在有些优选的实施方案中,本发明的制剂包括至少一种额外的治疗药物。在更优选的实施方案中,额外的治疗药物可以选自、但不限于:非类固醇的、非阿片样物质的镇痛药,且任选地进一步选自:对乙酰氨基酚、阿司匹林、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、舒芬太尼、舒林酸(sunlindac)和干扰素 α 。特别优选的是目前在合适的国家或地区管理机构(例如(作为实例)美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration))的许可下作为固定剂量组合销售给公众的那些药物组合。这样的药物包括、但不限于,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的(固定剂量)组合,或二氢可待因酮和布洛芬的(固定剂量)组合。

[0108] 滥用有关的药物优选地均匀地分散在基质中,所述基质优选地由纤维素醚或纤维素酯和一种丙烯酸或甲基丙烯酸系聚合物以及其它任选的制剂成分制成。该描述意在也包括在基质相中具有药物小颗粒(一般地,直径小于1 μ m)的系统。这些系统优选不含有显著量的处于它们的晶态或微晶态的活性阿片样物质成分,如通过热分析(DSC)或X-射线衍射分析(WAXS)证实的。药物总量的至少98%(按重量计)优选地以无定形状态存在。如果额外的非滥用有关的药物活性物质(active)(如例如对乙酰氨基酚)另外存在于根据本发明的制剂中,那么该额外的药物活性物质可以以晶态包埋入制剂中。

[0109] 当组分的分散使得,该系统到处是化学地和物理地均匀的或基本上同质的,或由一种热力学相组成,那么这样的分散体称作“固溶液”。滥用有关的活性物质的固溶液是优选的。

[0110] 制剂也可以包含一种或多种选自下述的添加剂:糖醇或其衍生物,麦芽糊精;药学上可接受的表面活性剂、流动调节剂、崩解剂、膨胀剂和润滑剂。有用的糖醇的实例是甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇;有用的糖醇衍生物包括、但不限于:异麦芽酮糖醇(isomalt)、氢化的缩合的帕拉金糖(palatinose)和类似的和不类似的其它衍生物。

[0111] 药学上可接受的表面活性剂优选地是药学上可接受的非离子型表面活性剂。对于含有水难溶的活性成分的基质,和/或为了提高制剂的润湿性,尤其优选地掺入表面活性

剂。表面活性剂可以实现从该剂型释放出的活性成分的即时乳化,并防止活性成分沉淀在胃肠道的房水中。

[0112] 有些添加剂包括聚氧乙烯烷基醚,例如聚氧乙烯(3)十二烷基醚、聚氧乙烯(5)十六烷基醚、聚氧乙烯(2)十八烷基醚、聚氧乙烯(5)十八烷基醚;聚氧乙烯烷基芳基醚,例如聚氧乙烯(2)壬基苯基醚、聚氧乙烯(3)壬基苯基醚、聚氧乙烯(4)壬基苯基醚或聚氧乙烯(3)辛基苯基醚;聚乙二醇脂肪酸酯,例如 PEG-200 单月桂酸酯、PEG-200 二月桂酸酯、PEG-300 二月桂酸酯、PEG-400 二月桂酸酯、PEG-300 二硬脂酸酯或 PEG-300 二油酸酯;亚烷基二醇脂肪酸单酯,例如丙二醇单和二月桂酸酯(Lauroglycol®);蔗糖脂肪酸酯,例如蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯或蔗糖二月桂酸酯;失水山梨糖醇脂肪酸单-和二酯,例如失水山梨糖醇单月桂酸酯(Span® 20)、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span® 40)或失水山梨糖醇硬脂酸酯;聚氧乙烯蓖麻油衍生物,例如聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯或聚氧乙烯 35 蓖麻油(Cremophor® EL;BASF Corp.);或聚氧乙烯甘油羟基硬脂酸酯例如聚乙二醇 40 氢化蓖麻油(Cremophor® RH 40)或聚乙二醇 60 氢化蓖麻油(Cremophor® RH 60);或环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物,也称作聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物,或聚氧乙烯聚丙二醇例如 Pluronic® F68、Pluronic® F127、Poloxamer® 124、Poloxamer® 188、Poloxamer® 237、Poloxamer® 388 或 Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.);或聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇的单脂肪酸酯,例如聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单油酸酯(Tween® 80)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单硬脂酸酯(Tween® 60)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单棕榈酸酯(Tween® 40)、聚氧乙烯(20)失水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween® 20)等,以及其中 2、3、4、5 或更多种的混合物。

[0113] 在熔体中可以包含各种其它添加剂,例如流动调节剂如胶态二氧化硅;润滑剂,填料,崩解剂,增塑剂,稳定剂例如抗氧化剂,抗光剂,自由基捕获剂或抗微生物侵袭的稳定剂。此外,由于含有对乙酰氨基酚的外包衣含有源自对乙酰氨基酚本身的苦味,所以可以将增甜剂和/或食用香料等用作减少该苦味的添加剂。一种优选的减少苦味的方式是额外的不含有对乙酰氨基酚的外包衣薄层。

[0114] 通过任意合适的熔体工艺,例如通过使用加热挤压,可以得到本发明的制剂,且优选地通过熔体挤出来制备。为了得到均匀分布和充分的药物分散程度,可以将含有药物的熔体保持在熔体挤出机的加热桶中足够的停留时间。熔化发生在向液体或橡胶样状态转变时,其中可能使一种组分均匀地包埋入另一种组分中。熔化通常包含,加热至超过制剂的可融化的赋形剂(例如纤维素醚/酯、糖醇和/或(甲基)丙烯酸系聚合物)的软化点。可以以多种方式进行熔体的制备。

[0115] 通常,熔化温度是在 70 - 250°C、优选 80 - 180°C、最优选 100 - 140°C 的范围内。

[0116] 当熔体工艺包含熔体挤出时,熔化和/或混合可以在通常用于该目的的装置中进行。特别合适的是挤出机或捏和机。合适的挤出机包括单螺杆挤出机、互相啮合螺杆挤出机和多螺杆挤出机,优选双螺杆挤出机,它们可以正转或反转,且任选地配有捏和盘。应当理解,工作温度也由挤出机的种类或使用的挤出机的内部构型类型决定。挤出机中熔化、混合和溶解组分所需的能量部分可以由加热元件提供。但是,挤出机中材料的摩擦和剪切也可以为混合物提供相当大量能量,并辅助组分的均质熔体的形成。

[0117] 在另一实施方案中,本发明提供了口服持续释放的剂型,其特征为它具有以下特

征中的至少两个：(a) 在有或没有搅拌的情况下在 1 小时内于 37°C 由乙醇型溶剂，例如 40% 或 20% 含水乙醇或两者从制剂提取的滥用相关的药物小于或等于 1.5 倍的在 1 小时内于 37°C 由 0.01N 盐酸提取的滥用相关的药物的量，(b) 剂型耐干预并且在如由 "Pharma Test PTB 501" 硬度测试仪测量的 150 牛顿，优选地 300 牛顿，更优选地 450 牛顿，还更优选地 500 牛顿的力下没有破碎，和 (c) 在体外溶解测试中和任选地还在体内（即，在动物或人的消化道中）在 30 分钟、第一个小时、或前两个小时期间剂型释放至少 15%、更优选地 18%、和任选地 24% 的药物，但不多于 45%、更优选地 38% 和任选地 34% 的药物。虽然不期望受任何特定理论的束缚，据信通过在制剂中提供高药物载荷，特别是在非芯区中，实现了对乙酰氨基酚从制剂中的高初始释放速率。在本发明制剂的一些实施方案中单个活性成分，如对乙酰氨基酚的药物载荷可以大于约 60%，70%，75%，80%，85%，按重量计。对乙酰氨基酚的药物载荷可以限于 80%。

[0118] 这种剂型的优选的实施方案是单块形式或固溶体。术语 "单块" 源自于含义为 "单个" 和 "石块" 的词根。单块形式或固体优选地具有至少一个大于 5mm 的维度。在本发明的单块实施方案中，滥用相关的药物优选地包含在单个固体，或单个固溶体，要素中。单块固体或固溶体可以任选地被外包衣 (overcoat) 或与其它材料相结合。这些其它材料优选地不包含相当大量的滥用相关的药物并且这些材料优选地基本上不影响滥用相关的药物体内或体外的溶解或分散的速率。在约第一个小时后一种或多种滥用相关的药物的体外和 / 或体内释放速率优选地基本上是恒定的达至少约 6, 8, 10, 12, 或 16 小时。因此，本发明的实施方案提供单相 (single phase) 药物制剂，其可以被改造以便提供一阵滥用相关的药物（一种或多种）从而允许治疗水平的药物在患者或者动物的血液中快速获得，并且被保持而提供治疗数量达至少约 8, 12, 或者 24 小时。另外，药物制剂优选地适用于每日一次、两次或三次重复给予人或者动物。

[0119] 有利地，本发明剂型的优选的实施方案释放基本上全部数量的结合到剂型中的滥用相关的药物。例如，在约 16 和任选地 12 或者 9 小时内于体外溶解测试中，本发明剂型可以被改造以提供大于 90%，和优选地 95%，的药物。累积血液浓度，或 AUC，不能从 90% 的药物从制剂中释放时的时间直接获悉，然而，一般说来，当药物制剂在能吸收药物的消化道的部分中将基本上全部或全部的滥用相关的药物释放到患者（或动物）血液系统中时，可以获得较高的 AUCs/ 每 mg 的滥用相关的药物。

[0120] 在又一个优选的实施方案中，本发明提供了一种用于制造抗滥用的药物剂量制剂的方法，包括熔体挤出包括至少一种治疗药物的制剂，进一步包括直接将挤出物成型为剂型，而没有（中间）研磨 (milling) 步骤。熔体挤出物优选包括纤维素衍生物，和优选地还包括 Eudragit 聚合物。优选的 Eudragit 聚合物包括 Eudragit L 或 Eudragit RS 或两者，和特别地优选的是 Eudragit RL 或 Eudragit RL 和 Eudragit RS 的组合。

[0121] 熔体可以为糊状的至粘性的。在使熔体固化前，熔体可以任选地成型为几乎任何期望的形状。便利地，挤出物的成型可以任选地通过压延机 (calender) 进行，优选地具有两个反转辊，所述反转辊在其表面上具有互相匹配的凹坑 (depressions)。通过使用具有不同形式的凹坑的辊，可以获得宽范围的片剂形式。备选地，挤出物可以被切成小块，或者在固化之前 ("热切") 或者在固化之后 ("冷切")，或者用于模头注射方法 (die injection process)。包括加热的压机的熔体方法任选地还可能被压延。

[0122] 所形成的熔体可以任选地用不包含相当大量的具有滥用潜力的药物的材料外涂衣 (overcoat)。例如, 含滥用药物的单块剂型可以外包衣以彩色包衣, 吞咽助剂, 或另一层的药用可接受的材料。在单块形式上成层的材料优选地不实质上 (materially) 改变活性成分从剂型中的释放速率。

[0123] 为促进由哺乳动物摄取这样的剂型, 有利的是赋予该剂型合适的形状。可舒适吞咽的大的片剂因此优选地形状上是细长的而非圆的。

[0124] 在剂型上薄膜包衣进一步有助于其可被吞咽的简易性。薄膜包衣还改善了味道并且提供了优雅的外观。如果期望的话, 薄膜包衣可以是肠包衣。薄膜包衣通常包括聚合物成膜材料如羟丙基甲基纤维素, 羟丙基纤维素, 和丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯共聚物。除成膜聚合物外, 薄膜包衣可以进一步包括增塑剂, 例如聚乙二醇, 表面活性剂, 例如 Tween® 型, 和任选地颜料, 例如, 二氧化钛, 铁氧化物和 / 或甜味剂或香料。薄膜包衣也可包括滑石作为防粘剂。薄膜包衣通常占剂型的小于约 5wt%。

[0125] 本发明的示范性实施方案:

本发明的某些示范性实施方案提供了具有水易溶性的药物的双相释放曲线的单块剂量制剂, 具有由挤出和压延制造的含聚合物的片剂。制剂优选地具有二氢可待因酮和对乙酰氨基酚组合物的立即释放和受控释放制剂的组合。这些单块剂量制剂, 特别地具有麻醉药的, 可以具有滥用制止曲线, 使得剂型的药物溶解在 40% 含水乙醇溶液中具有降低的 / 最小的剂量倾倒。还更优选地, 这些制剂可提供可再现的制造方法, 这提供了快速转变至生产规模的选择。

[0126] 可以实现对乙酰氨基酚的期望的双相药物溶解, 同时通过将活性成分 (对乙酰氨基酚) 包埋在具有不同释放速率、然后被结合而制造双层或多层片剂的两种制剂中保持了单块剂型。适用于这种目的的方法包括用于生产多层片剂的共挤出方法, 如 EP 0857062 中所述的, 特别地用于挤出物剂型。这种技术的一个缺点是两台挤出机必须同时运转并且它们的质量和体积流必须以很大的精确性协同。特别地当在压延机中成型片剂时, 两种熔体必须以保持非常精确来确保符合如药典 (例如 USP, Ph. Eur.) 中所规定的片剂的分析 and 含量一致性要求的比例彼此结合。这需要高水平的工作。

[0127] 还可以在单独片剂中制造快速释放对乙酰氨基酚部分, 其然后在压延期间并入缓释药物部分的仍然塑性的熔体中。在冷却后, 获得压延挤出的片剂, 其包含单独包埋的快速释放组分。这种类型的剂型描述于 US 6, 001, 391 中, 特别地用于挤出剂型。这种方法的一个缺点是快速释放对乙酰氨基酚片剂必须非常精确地引入单独的压延腔以防止它被熔体完全包裹。只有当这种快速释放对乙酰氨基酚组分直接位于片剂的表面上时, 当与含水介质接触时, 从这个单独的片剂部分的药物溶解才能够足够快速地开始。

[0128] 还可以通过施加含对乙酰氨基酚的薄膜包衣, 在片剂中获得快速释放对乙酰氨基酚组分。薄膜包衣的挤出剂型的制造描述于各种专利申请中。然而, 这些专利申请没有描述特别为实现双相药物溶解而设计的含药物的薄膜包衣。

[0129] 用根据专利申请 11/625, 705 和 PCT/US07/60864 制造的挤出剂型的临床研究的结果显示约 20% 的片剂中所含的对乙酰氨基酚必须转化为快速释放制剂以便实现期望的双相药物溶解 (例如, 在 1 小时后 > 约 30%, 在 8 小时后 > 约 80%)。在总对乙酰氨基酚含量为约 500mg/ 每片剂的情况下, 意味着约 100mg 的对乙酰氨基酚必须快速释放。将约 100mg 的快

速释放形式的活性成分施加到片剂是困难的并且仅仅如果实现某些要求的话是可能的：

薄膜 - 包衣制剂的药物含量必须非常高以便各层不变得太厚。

[0130] 用于薄膜包衣的含药物的溶液或分散体必须具有高浓度以便避免长加工时间，否则这将使方法变得不经济。

[0131] 薄膜包衣层，即使有大的层厚度，也应当提供足够的机械稳定性，不能是发粘的等等，并且必须是足够柔性的，而即使在厚层的情况下，没有裂纹出现。还必须保证在挤出芯的表面上的良好的粘合力。

[0132] 当使用厚层时，从薄膜 - 包衣层的药物溶解还应当是快速的（在优选实施方案中最大约 1 小时）。

[0133] 在大的层厚度的情况下和在存储达延长的时间期间内在升温，高或非常低的相对湿度或这样的组合的情况下薄膜 - 包衣层的感官特性也必须是基本上无变化的（即包衣没有裂纹，粘合，碎裂等）。

[0134] 令人惊讶地，现在已经发现，如果与相对少量的合适的水溶性或水膨胀性聚合物一起，细磨的对乙酰氨基酚用于薄膜包衣层，可以实现以上要求。据发现可以实现具有高活性成分含量的这种类型的制剂，并且即使在大于 30wt% 的非常高的总固体含量的情况下喷射溶液的粘度是显著地低，并且在较短时间内可以施加甚至厚的薄膜 - 包衣层（200 微米和更大的），由此使方法经济。在含高于 100mg 对乙酰氨基酚的各层中，药物溶解也足够快。

[0135] 因此可以非常精确地控制所喷射的对乙酰氨基酚的量并且因此此外通过薄膜包衣的层厚度控制药物溶解曲线（即在第一个小时内的释放）。

[0136] 另一令人惊讶的发现是根据本发明的薄膜包衣制剂能够非常有效地平滑挤出片剂的粗糙表面即薄膜包衣非常有效地密封片剂表面上的齿痕 (indentations)。这是令人惊奇的，因为几乎所有的市售可得的薄膜包衣和用于制造它们的聚合物实际上不具有并且不意图具有这种特别的性能。已知的聚合物和薄膜 - 包衣制剂被设计用来详细地复制压纹要素（图标等）和虚线，详细地。换言之，“填充”在常规制造的片剂中特别存在的凹穴 (recesses) 不是期望的并且绝对是避免的（参见 WO 2006/002808；特别参考全部样品中的这个事实，见实施例 4，第 18 页：“充分复制压纹，没有涂抹和桥接效果 (The embossing was well reproduced, without smearing and bridging effects)”）。

[0137] 用于制造薄膜 - 包衣制剂的合适的聚合物是水溶性和水膨胀性药用接受聚合物，其迄今为止已经用于制备薄膜包衣。基本要求是可喷射的，优选地纯地 (purely) 含水溶液或悬浮液被制造，其具有至少 20wt% (优选地 25%，特别优选地 30% 或更大) 的总固体含量 (= 包括活性成分的全部溶解或悬浮组分的总和)。溶液或分散体的总固体含量还必须具有至少 50% (优选地 60%，特别优选地 70% 或更高) 的活性成分含量。如果使用无毒性，药用接受溶剂如乙醇，非含水溶液或悬浮液也是可能的。这些有机溶剂与水的混合物也是可能的。一般说来，然而，纯地含水溶液或悬浮液是优选的。

[0138] 特别优选的是这样的聚合物，其甚至在高浓度下在含水溶液中形成较低粘度溶液，以便将喷射溶液的粘度保持在其中即使当使用上述的高总固体含量时仍保证溶液或悬浮液的可接受的喷射性能的范围。合适的聚合物包括：非离子纤维素聚合物如羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素；阳离子聚甲基丙烯酸酯如 Eudragit® E, Eudragit® NE30D, Eudragit® RL, Eudragit® RS；聚乙烯醇；聚氧化乙烯（分子量

(MW) > 100,000 的高分子聚乙二醇); 聚乙烯醇 / 聚氧化乙烯接枝共聚物 (Kollicoat® IR)。优选地, 合适的聚合物选自羟丙基甲基纤维素, Eudragit® NE30D 和聚乙烯醇, 或其组合。更优选地, 合适的聚合物是聚乙烯醇 / 聚氧化乙烯接枝共聚物 (例如 Kollicoat® IR, BASF)。

[0139] 活性成分 (优选的: 对乙酰氨基酚) 必须以上述高浓度可溶于含水或含水 / 有机或纯地有机溶剂中。如果 (如同对乙酰氨基酚一样) 水溶解度不是足够的, 优选地, 还可以使用药物悬浮液或分散体。在这种情况下, 然而, 决定因素是活性成分的颗粒尺寸分布应当是足够地细, 因为否则在喷射溶液中悬浮活性成分的不希望的即太快速的沉降发生和 / 或薄膜包衣机的喷嘴被堵塞。优选的颗粒尺寸是: 不多于 10% 的颗粒高于 0.25mm (特别优选: 不多于 5%), 不多于 20% (特别优选不多于 10%) 的颗粒高于 0.1mm, 和不多于 35% (特别优选不多于 20%) 的颗粒高于 0.063mm。为实现这种较细的颗粒尺寸, 药物可以在研磨过程中粉碎 (干法和湿法研磨是合适的)。

[0140] 令人惊讶地, 发现根据本发明的薄膜包衣层不仅极好地粘合至片剂而且不变得易碎或发粘并且甚至在高达 60°C 的高温的存储期间没有显示出开裂。此外, 包衣层没有与片剂芯分离。

[0141] 进一步地考虑与药物的醇相互作用, 伴随摄入乙醇对药物从修饰的释放经口服剂体内释放的潜在影响, 近年来已经日益受到关注。因此, 本发明的一个方面是, 确定乙醇对来自 Meltrex® 技术的维拉帕米 (240 mg) 的体外释放速率的影响, 所述 Meltrex® 是一种创新的熔体挤出制剂, 其实现了药物的稳定固体分散, 与 3 种其它市售的维拉帕米 (240 mg) 控释制剂形成对照。其它药物也可由 Meltrex® 技术制造, 包括对由醇伴生吸收的剂量倾倒敏感的任何药物。认为该熔体挤出制剂是将难溶药物作为固体分散体 / 固溶液包埋进生物相容的聚合物基质中的有效的且专门的技术。在标准化的条件下进行溶解测试, 其中使用缓冲液添加方法 (磷酸钾缓冲液), 介质含有 0、5、20 和 40% 的递增乙醇浓度。对于每种介质, 测试 6 种片剂 (对于形式 C, 4 种片剂, 在 0% 乙醇中), 并在 250-300 nm 分光光度地监控药物释放。熔体挤出制剂的溶解曲线在 5% 和 40% 乙醇介质 ($P > 0.05$) 和 0% 乙醇介质之间没有显著差异, 而与 0% 乙醇介质相比, 20% 乙醇介质的释放统计学上显著降低 ($P = 0.02$)。对于 0% 和 40% 乙醇的两种极端条件, 在 1 小时时的平均溶解百分比相同 (19%), 而在 8 小时时, 在 40% 乙醇介质 (81%) 中仅稍高于 0% 乙醇介质 (77%)。相反, 与 0% 乙醇条件相比, 3 种市售的比较物 (comparator) 在更高的乙醇浓度 (20 和 40% 乙醇) 表现出统计学显著的溶解增加 ($p < 0.001$)。在更高的乙醇浓度观察到初期快速释放, 从而表明在测试的前 2 个小时内 99% (范围 73-107%) 的平均溶解百分比。在低 / 零乙醇浓度的溶解表现出接近零级的稳定释放, 其在前 2 个小时内具有 25% 的平均溶解百分比。该体外溶解研究已经证实, 当用最高达 40% 的乙醇浓度完整测试时, 创新的维拉帕米熔体挤出制剂 (形式 A) 不会改变它的释放概况。相反, 3 种其它市售的控释维拉帕米浓缩物在更高的乙醇浓度 (20 和 40%) 表现出剂量倾倒效应。该研究提示, 当完整地、可容易地接近的乙醇浓缩物组合时, 该创新的熔体挤出制剂在体外环境中可能耐受剂量倾倒。测定该制剂在体内环境中的耐用性的其它研究, 可能具有测定临床上重要的药物-醇相互作用的潜力的额外益处。

[0142] 不同于压制含有药物的粉末或颗粒的标准压片方法 (形式 B-D), 在维拉帕米 Meltrex® (形式 A) 的情况下, 熔体挤出是一种创新的方法, 其中使含有药物的聚合物熔体直接成形。另外, 熔体挤出技术具有无溶剂和无尘方法的优点, 经常用于生产均匀

系统或大批中间体,其允许清洁的加工环境,并减少环境污染、爆炸防护和残余的有机溶剂 (Breitenbach 和 Lewis, 2003)。应用于药物制剂的熔体挤出技术的治疗优点包括提高的溶解动力学、增强的生物利用率和功效、提高的安全性和定制释放概况的能力 (Breitenbach, 2002; Breitenbach 和 Lewis, 2003)。通过选择最佳的聚合物组成,可以生产具有非常低脆性的非常硬的和“塑料”样的片剂。熔体挤出的片剂不能象标准片剂那样压碎成细粉,从而减少物理干预(physical tampering)潜力。这样的技术可以应用于很多可能从减少的日给药频率获益的活性药物成分,且可以辅助制止干预(例如阿片剂,兴奋剂)、提高安全性和持续时间释放概况。该熔体挤出技术已经应用于盐酸维拉帕米,即一种市售的可能潜在地与醇相互作用的抗高血压和抗心绞痛药 (Covera-HS 产品专论 (Covera-HS Product Monograph), 2006)。

[0143] 在一个优选的实施方案中,可以生产当与乙醇伴随使用时具有减少的或有限的剂量倾倒效应的维拉帕米和其它控释制剂。优选的实施方案包括熔体挤出的持续释放制剂。本发明的一个优选的实施方案提供了具有减少的药物-醇相互作用的熔体挤出剂型,其包含:(a) 滥用有关的药物或在醇中具有剂量倾倒潜力的药物;和(b) 具有选自下述单体的聚合物、共聚物或其组合的基质:纤维素醚、纤维素酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯和藻酸钠。预期这样的熔体挤出的基质的应用提供具有减少的药物-醇相互作用的剂型。优选地,所述基质包含羟烷基纤维素、羟烷基烷基纤维素和藻酸钠的聚合物和共聚物。也优选地,所述药物是维拉帕米的盐或酯、 γ -羟基丁酸盐/酯或氟硝西洋。更优选地,所述羟烷基纤维素是羟丙基纤维素,和/或所述羟烷基烷基纤维素是羟丙基甲基纤维素。在最优选的实施方案中,所述药物是维拉帕米的盐或酯。该药物可以包含 1mg - 1000mg 的维拉帕米的盐或酯。

[0144] 本发明的另一个实施方案提供了含有 1 - 1000 mg 维拉帕米的维拉帕米熔体挤出制剂,其中使用美国药典溶解方法,所述剂型中低于 40% 的维拉帕米溶于 40% 乙醇溶液中。此外,在该制剂中,来自该剂型的维拉帕米在 5% 或 40% 乙醇中的 8 小时溶解曲线与来自该剂型的维拉帕米在 0% 乙醇中的 8 小时溶解曲线没有差异。最优选地,在所有这些制剂中,药物包含 240 mg 维拉帕米的盐或酯。此外,无需其它过度的实验,可以确定在这些制剂中,减少的体外药物醇相互作用与减少的体内药物醇相互作用有关。

[0145] 本发明的另一个实施方案提供了治疗有此需要的人患者的方法,其包含给所述人患者经口施用上述的任意剂型。

[0146] 以下描述各种示范性实施方案。这些实施例的提供是为说明性的目的并且它们不应当被认为缩小本发明的范围。

[0147] 实施例 1:对于薄膜包衣的片剂的制造

均匀的粉末混合物,由以下组成:61.8wt% 对乙酰氨基酚,12.6wt%Eudragit® RL, 12.6wt% 木糖醇,6wt% 羟丙基甲基纤维素 (Methocel® K100),6wt% 羟丙基甲基纤维素 (Methocel® K100M) 和 1.0wt%Aerosil® 200,以 20kg/h 的速率计量加入同向旋转双螺杆挤出机 (ZSK-40) 并且在约 140°C 的温度下挤出以生产均匀的白色熔融带状物。当仍然处于塑性状态时,该熔融带状物被引入反转成形辊式压延机的辊隙,其辊在其表面上具有凹穴 (recesses),从中可以直接由熔融带状物形成片剂。在冷却和修边后,所得的片剂的平均重量是 720mg。在有些地方,片剂的表面是粗糙的和不均匀的。

[0148] 实施例 2 :

具有 13% 大于 0.25mm 和 68% 大于 0.063mm 的颗粒尺寸的对乙酰氨基酚通过搅拌被悬浮在水中。在断开搅拌器后,活性成分非常快速地沉降。由通过胶体磨碎机,粉碎和均化该悬浮液。在研磨后,将固体粉末聚合物 (Kollicoat® IR, BASF) 添加到该悬浮液 (对乙酰氨基酚 /Kollicoat® IR 质量比 =75:25) 以生产 30wt% 的总固体浓度。甚至在添加聚合物后,对乙酰氨基酚仍然显示出明显沉降的倾向。当连续搅拌时,然后在薄膜包衣机 (Driam) 中将该悬浮液喷射到实施例 1 中所述的片剂 (6kg) 上。在薄膜包衣上已经施加 30, 50, 70 和 90mg 对乙酰氨基酚后,取样片剂。在所有情况中,观察到包衣很好地粘合到片剂,尽管纯白的薄膜包衣的片剂的表面仍然是略粗糙的,由于仍然较大的对乙酰氨基酚颗粒造成的。对于全部形式来说,在薄膜包衣前后,干燥片剂时的损失是 1wt%。

[0149] 薄膜包衣工艺参数 :

6kg 片剂芯

滚筒速 :12rpm

进口空气 :1200m³/h

进口空气温度 :65℃

喷射速率 :40-45g/min

喷射压力 :4, 5 巴

实施例 3 :

具有 1% 大于 0.25mm, 5% 大于 0.1mm 和 16% 大于 0.063mm 的颗粒尺寸的对乙酰氨基酚通过搅拌被悬浮在水中。相比于用于实施例 2 的材料,在断开搅拌器后,活性成分显示出降低的沉降倾向。然后,将固体粉末聚合物 (Kollicoat® IR, BASF) 添加到该悬浮液 (比乙酰氨基酚 /Kollicoat IR® 质量 =75:25) 以生产 30wt% 的总固体浓度。在添加聚合物后,对乙酰氨基酚几乎没有显示出任何沉降的倾向。然后将该悬浮液喷射到片剂 (6kg) 上,后者已经如实施例 1 所述在薄膜包衣机 (Driam) 中生产,但具有略微改变的片剂几何结构 (工艺参数如实施例 2 中)。在 30, 50, 70, 90 和 120mg 的对乙酰氨基酚已经施加到薄膜包衣后,取样片剂。在所有情况中观察到包衣在片剂上的很好的粘合力。纯白的薄膜包衣的片剂的表面是平滑的和均匀的。

[0150] 实施例 4 :片剂的药物溶解

按照美国药典 (美国药典溶解装置 II (Paddle), USP XXV ;37℃, 0.01M HCl, 50rpm), 在装置中确定根据实施例 1 的片剂的药物溶解。在不同的间隔通过 HPLC 确定活性成分从片剂释放到含水 HCl 介质中的量。

[0151] 没有薄膜包衣施加的片剂

在 30 分钟后测量的药物溶解 :7%

在 60 分钟后测量的药物溶解 :11%

在 120 分钟后测量的药物溶解 :17%

在 240 分钟后测量的药物溶解 :27%

实施例 5 :薄膜包衣的片剂的药物溶解

按照美国药典 (美国药典溶解装置 II (Paddle), USP XXV ;37℃, 0.01M HCl, 50rpm), 在装置中确定根据实施例 2 的片剂的药物溶解。在不同的间隔通过 HPLC 确定活性成分从片

剂释放到含水 HCl 介质中的量。

[0152] 在薄膜包衣中具有 90mg 对乙酰氨基酚的薄膜包衣的片剂：

在 30 分钟后测量的药物溶解：16%

在 60 分钟后测量的药物溶解：20%

在 120 分钟后测量的药物溶解：27%

在 240 分钟后测量的药物溶解：36%

由于存在于薄膜包衣中的活性成分的最初快速的释放，在每个测试间隔，药物溶解率增加约 10%。

[0153] 实施例 6：薄膜包衣的片剂的药物溶解

在按照美国药典装置 (Paddle 方法, USP XXV ;37°C, 0.01M HCl, 50rpm) 的装置中测定根据实施例 3 的片剂的药物溶解。在不同的间隔通过 HPLC 确定活性成分从片剂释放到含水 HCl 介质中的量。

[0154] 没有应用薄膜包衣的片剂：

在 30 分钟后测量的药物溶解：7%

在 60 分钟后测量的药物溶解：12%

在 120 分钟后测量的药物溶解：19%

在 240 分钟后测量的药物溶解：29%

在 360 分钟后测量的药物溶解：37%

在 480 分钟后测量的药物溶解：43%

在薄膜包衣中具有 120mg 对乙酰氨基酚的薄膜包衣的片剂：

在 30 分钟后测量的药物溶解：28%

在 60 分钟后测量的药物溶解：35%

在 120 分钟后测量的药物溶解：43%

在 240 分钟后测量的药物溶解：53%

在 360 分钟后测量的药物溶解：62%

在 480 分钟后测量的药物溶解：69%

由于存在于薄膜包衣中的活性成分的快速的初始释放在每个测试间隔药物溶解率增加约 25%。

[0155] 实施例 7：

如实施例 3 进行该测试，但代替 Kollicoat® IR，使用基于羟丙基甲基纤维素的固体研磨，其包含小部分的氧化铁色颜料。因为水悬浮液的显著较高的粘度，总固体浓度仅仅能够被调节到 20wt%，其结果是喷射时间提高，同时其它工艺参数保持不变。观察片剂上的包衣的非常好的粘合力。淡红 / 淡褐色薄膜包衣的片剂的表面是平滑的和均匀的。

[0156] 实施例 8：

如实施例 3 进行该测试，但代替 Kollicoat® IR，使用基于聚乙烯醇的固体研磨，其包含小部分的二氧化钛颜料。因为水悬浮液的略高的粘度，总固体浓度仅仅能够被调节到 25wt%，其结果是喷射时间提高，同时其它工艺参数保持不变。观察片剂上的包衣的非常好的粘合力。纯白的薄膜包衣的片剂的表面是平滑的和均匀的。

[0157] 实施例 9：

在 40°C 和 60°C 的温度在密闭的玻璃瓶中存储根据实施例 3、7 和 8 制造的薄膜片剂。在 1 个月后,在片剂上裂纹不可见并且观察无粘性。通过实施例 4 所述的方法测量的药物溶解显示出与在存储开始时记录的值相比没有变化。

[0158] 实施例 10 :

取样根据实施例 3 制造的薄膜包衣的片剂 (90mg 对乙酰氨基酚 / 薄膜包衣层) 并且借助于切片机沿片剂的横向取薄切片并且在显微镜下观察。在图像中薄膜包衣层容易地与片剂芯区分。在图像中薄膜包衣层被测定为约 300 微米。粗糙片剂表面上包衣悬浮液的平滑效果是特别明显的,也如图 1、3 和 4 中所见。

[0159] 实施例 11 :在 HCl 和含水乙醇中的溶解

以下描述用于研究某些组合物在 HCl 和 20% 含水乙醇中的溶解率的示范性的方法。可以使用类似的方法研究在 40% 含水乙醇中的溶解率。

[0160] 以下装置和程序用于在 0.01N 盐酸和 20/40% 含水乙醇中的溶解 :

(I) 在 0.01N HCl 中溶解

装置 :美国药典溶解装置 II (Paddle)

转速 :50rpm

介质 :0.01N HCl

介质体积 :900mL

温度 :37°C

30 小时释放测试的取样时间 :30 / 60 / 120 / 180 / 240 / 360 / 420 / 480 / 600 / 720 / 840 / 1080 / 1320 / 1560 / 1800 分钟

样品体积 :10mL (没有体积替代)

样品制备 :原样使用

分析后处理 :UV 检测,波长 280nm

(II) 在 20 或 40% 含水乙醇中溶解

装置 :美国药典溶解装置 II (Paddle)

转速 :50rpm

介质 :20 或 40% 含水乙醇

介质体积 500mL

温度 :37°C

30 小时释放测试的取样时间 :30 / 60 / 120 / 180 / 240 / 360 / 420 / 480 / 600 / 720 / 840 / 1080 / 1320 / 1560 / 1800 分钟

样品体积 :10mL (没有体积替代)

样品制备 :原样使用

分析后处理 :UV 检测,波长 280nm

III. 在 37°C 在 0.01 N HCl 中完整片剂的溶解测试

a.) 在表 X 中描述的在 37°C 在 0.01 N HCl 中的快速释放制剂 (相对于对乙酰氨基酚)。

表 IX 描述了制剂 5 的芯和外包衣的组成。

[0161] 表 IX :制剂 5 :

芯	外包衣
---	-----

65, 42% 对乙酰氨基酚	150mg 对乙酰氨基酚
9, 29% Eudragit RL-P0	48mg Kollicoat IR
9, 29% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. USP2208 类型 V100 (Methocel K100)	
9, 29% 羟丙基纤维素 Ph. Eur. 类型 EF	
2, 99% Polaxamer 188 Ph. Eur. /NF	
2, 8% 二氢可待因酮	
1% Aerosil 200	

总重量芯 : 535 mg

总重量包衣片剂 : 733 mg

表 X 描述二氢可待因酮 (X(a)) 和对乙酰氨基酚 (X(b)) 的溶解数据。

[0162] 表 X(a) :

药物释放二氢可待因酮 测试时间点 (min)	在 0.01N HCl 中 平均, %
0	0
30	14
60	27
120	43
180	57
240	67
300	76
360	84
420	90
480	94
600	98
720	98
840	98
1080	99
1320	99
1560	99
1800	100

表 X(b)

药物释放对乙酰氨基酚 测试时间点 (min)	在 0.01N HCl 中 平均, %
0	0
30	33
60	39
120	46
180	56
240	64
300	71
360	78
420	85
480	90
600	98
720	100
840	101
1080	100
1320	100
1560	100
1800	100

b.) 在表 XII 中描述了在 37°C 在 0.01N HCl 中的缓释制剂（相对于对乙酰氨基酚）。表 XI 描述了制剂 6 的芯和外包衣的组成。

[0163] 表 XI : 制剂 6 :

芯	外包衣
55.88% 对乙酰氨基酚	120mg 对乙酰氨基酚
13.50% Eudragit RL-PO	38.4mg Kollicoat IR
11.0% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. USP2208 类型 V100 (Methocel K100)	
3.01% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V20000 (Methocel K100M)	
13.40% 木糖醇 Ph. Eur. /NF Typ Xylisorb 90	
2.21% 二氢可待因酮	
1% Aerosil 200 Ph. Eur. /NF	

总重量芯 : 680 mg

总重量包衣片剂 : 838.4 mg

溶解数据 : 二氢可待因酮 (XII (a)) 和对乙酰氨基酚 (XII (b))。

[0164] 表 XII (a) :

药物释放二氢可待因酮	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	17
60	31
120	46
180	57
240	67
300	75
360	82
420	88
480	91
600	96
720	97
840	98
1080	99
1320	99
1560	99
1800	100

表 XII (b)

药物释放对乙酰氨基酚	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	34
60	41
120	47
180	51
240	56
300	60
360	65
420	68
480	71
600	76
720	80

840	84
1080	89
1320	100
1560	100
1800	100

IV. 在 37°C 在 40% 含水乙醇中完整片剂的溶解测试

a.) 在表 XIV 中描述在 37°C 在 40% 含水乙醇中的快速释放制剂（相对于对乙酰氨基酚）。表 XIII 描述了制剂 5 的芯和外包衣的组成。

[0165] 表 XIII : 制剂 5 :

芯	外包衣
65, 42% 对乙酰氨基酚	150mg 对乙酰氨基酚
9, 29% Eudragit RL-P0	48mg Kollicoat IR
9, 29% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. USP2208 类型 V100 (Methocel K100)	
9, 29% 羟丙基纤维素 Ph. Eur. 类型 EF	
2, 99% Polaxamer 188 Ph. Eur. /NF	
2, 8% 二氢可待因酮	
1% Aerosil 200	

总重量芯 : 535 mg

总重量包衣片剂 : 733 mg

表 XIV 描述了溶解数据 : 二氢可待因酮 (XIV(a)) 和对乙酰氨基酚 (XIV(b))。

[0166] 表 XIV(a) :

药物释放二氢可待因酮	在 40% EtOH 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	15
60	33
120	56
180	77
240	90
300	97
360	97
420	97
480	98
600	98
720	99
840	100
1080	98
1320	99
1560	99
1800	100

表 XIV(b)

药物释放对乙酰氨基酚	在 40% EtOH 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	31
60	51
120	67
180	82
240	93

300	98
360	99
420	101
480	101
600	101
720	101
840	101
1080	101
1320	101
1560	101
1800	102

b.) 在表 XVI 中描述在 37°C 在 40% 含水乙醇中的缓释制剂（相对于对乙酰氨基酚）。
表 XV 描述了制剂 8 的芯和外包衣的组成。

[0167] 表 XV :制剂 8 :

芯	外包衣
55.88% 对乙酰氨基酚	120mg 对乙酰氨基酚
13.50% Eudragit RL-PO	38.4mg Kollicoat IR
11.0% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. USP2208 类型 V100 (Methocel K100)	
3.01% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V20000 (Methocel K100M)	
13.40% 木糖醇 Ph. Eur. /NF Typ Xylisorb 90	
2.21% 二氢可待因酮	
1% Aerosil 1200 Ph. Eur. /NF	

总重量芯 :680 mg

总重量包衣片剂 :838.4 mg

表 XVI 描述溶解数据 :二氢可待因酮 (XVI (a)) 和对乙酰氨基酚 (XVI (b))。

[0168] 表 XVI (a) :

药物释放二氢可待因酮 测试时间点 (min)	在 40%EtOH 中 平均, %
0	0
30	12
60	24
120	38
180	51
240	62
300	72
360	80
420	85
480	91
600	96
720	99
840	100
1080	100
1320	102
1560	101
1800	100

表 XVI (b)

药物释放对乙酰氨基酚 测试时间点 (min)	在 40%EtOH 中 平均, %
0	0

30	23
60	38
120	47
180	57
240	65
300	73
360	80
420	84
480	90
600	94
720	98
840	100
1080	100
1320	101
1560	101
1800	102

V. 在 37°C 在 40% 含水乙醇中研磨片剂（咖啡研磨机 60 秒）的溶解测试

在家用咖啡研磨机中，在约 20,000–50,000rpm 研磨三种挤出物片剂 60 秒。收集粉末并且将一片剂当量数的粉末转移到溶解容器进行释放测试。

[0169] 为测定样品的颗粒尺寸分析，收集粉末并且筛分过筛目尺寸为 355 μm 的筛。通过筛的材料被再次筛分过筛目尺寸为 63 μm 的筛。获得以下级分：

级分 1：颗粒尺寸 >355 μm （约 20% 的粉末总量）

级分 2：颗粒尺寸 >63 μm 和 <355 μm （约 66% 的粉末总量）

级分 3：颗粒尺寸 <63 μm （约 14% 的粉末总量）

a.) 在表 XVII 中描述在 37°C 在 40% 含水乙醇中的快速释放制剂（相对于对乙酰氨基酚）。以下描述溶解数据：二氢可待因酮 (XVII(a)) 和对乙酰氨基酚 (XVII(b))：

表 XVII(a)：

药物释放二氢可待因酮 测试时间点 (min)	在 40%EtOH 中 平均, %
0	0
30	56
60	75
120	92
180	99
240	101
300	101
360	100
420	101
480	100

表 XVII(b)：

药物释放对乙酰氨基酚 测试时间点 (min)	在 40%EtOH 中 平均, %
0	0
30	51
60	69
120	87
180	94
240	97

300	97
360	97
420	97
480	97

b.) 在表 XVIII 中描述在 37°C 在 40% 含水乙醇中的缓释制剂（相对于对乙酰氨基酚）。
以下描述溶解数据：二氢可待因酮 (XVIII(a)) 和对乙酰氨基酚 (XVIII(b))：

表 XVIII(a)：

药物释放二氢可待因酮	在 40%EtOH 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	42
60	56
120	74
180	84
240	91
300	96
360	98
420	100
480	100

表 XVIII(b)：

药物释放对乙酰氨基酚	在 40%EtOH 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	33
60	45
120	62
180	73
240	80
300	84
360	87
420	88
480	89

VI. 在 4°C 在 0.01N HCl 中完整片剂的溶解测试

a.) 在表 XIX 中描述在 4°C 在 0.01N HCl 中的快速释放制剂（相对于对乙酰氨基酚）。
以下描述溶解数据：二氢可待因酮 (XIX(a)) 和对乙酰氨基酚 (XIX(b))：

表 XIX(a)：

药物释放二氢可待因酮	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	0
60	5
120	15
180	24
240	30
300	36
360	42
420	45
480	49

表 XIX(b)：

药物释放对乙酰氨基酚	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	16
60	23
120	30
180	34
240	36
300	39
360	41
420	43
480	44

b.) 在表 XX 中描述在 4°C 在 0.01N HCl 中的缓释制剂 (相对于对乙酰氨基酚)。以下描述溶解数据: 二氢可待因酮 (XX(a)) 和对乙酰氨基酚 (XX(b)):

表 XX(a):

药物释放二氢可待因酮	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	2
60	8
120	17
180	23
240	28
300	32
360	37
420	41
480	44

表 XX(b):

药物释放对乙酰氨基酚	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	13
60	17
120	21
180	24
240	26
300	28
360	30
420	31
480	33

VIII. 表面粗糙度

如图 1 中可见的, 挤出的片剂包衣导致片剂表面的显著的平滑。

[0170] 为测定表面粗糙度的变化, 将包衣和未包衣的片剂沿短轴切成两半。研磨该横截面表面以获得平坦且平滑表面。使用横截面的光学显微照片来确定平均表面粗糙度。对于分析来说, 如图 2 中所描述的, 使用中线平均值方法 (CLA), 其中确定离开中线的每单位长度的平均高度。将中线置于显微照片使得在该线上线下的面积是近似相等的。

[0171] 根据以下方程通过使用在均匀间隔位置处的样品, 计算 CLA。

$$CLA = R_n = \frac{\sum h}{n} = \frac{h_1 + h_2 + \dots + h_n}{l}$$

[0172] 总长度 l 是 4.69mm, 增量之间的距离是 $68 \mu\text{m}$ 。

[0173] 对于未包衣的制剂 $CLA=0.56$, 当 ($N=69$), 如图 3 所示。然而对于包衣的制剂 $CLA=0.15$, 当 ($N=69$), 如图 4 所示。

[0174] IX. 对于不同的包衣厚度在 37°C 在 0.01N_HCl 中完整片剂的溶解测试

a.) 在表 XXII 和 XXIII 中描述各种制剂 9-12 在 37°C 在 0.01N_HCl 中的缓释制剂 (相对于对乙酰氨基酚)。制剂的组成描述在表 XXI 中。

[0175]

表 XXI :				
制剂	制剂 9	制剂 10	制剂 11	制剂 12
组成	60% 对乙酰氨基酚	60% 对乙酰氨基酚	60% 对乙酰氨基酚	60% 对乙酰氨基酚
	12, 6% Eudragit RL-PO	12, 6% Eudragit RL-PO	12, 6% Eudragit RL-PO	12, 6% Eudragit RL-PO
	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. USP 2208 类型 V 100 (MethocelK100)	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. USP 2208 类型 V 100 (MethocelK100)	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. USP 2208 类型 V 100 (MethocelK100)	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. USP 2208 类型 V 100 (MethocelK100)
	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V 20000 (MethocelK100M)	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V 20000 (MethocelK100M)	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V 20000 (MethocelK100M)	6, 0% 羟丙甲 纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V 20000 (MethocelK100M)
	12, 6% 木糖醇 Ph. Eur. /NFTyp Xylisorb90	12, 6% 木糖醇 Ph. Eur. /NFTyp Xylisorb90	12, 6% 木糖醇 Ph. Eur. /NFTyp Xylisorb90	12, 6% 木糖醇 Ph. Eur. /NFTyp Xylisorb90
	1, 8% 二氢可待因酮	1, 8% 二氢可待因酮	1, 8% 二氢可待因酮	1, 8% 二氢可待因酮
	1%Aerosil 200Ph. Eur. /NF	1%Aerosil 200Ph. Eur. /NF	1%Aerosil 200Ph. Eur. /NF	1%Aerosil 200Ph. Eur. /NF
包衣		50, 0mg 对乙酰氨基酚	85, 0mg 对乙酰氨基酚	120, 0mg 对乙酰氨基酚
		16, 0mgKollicoatIR	27, 2mgKollicoatIR	38, 39mgKollicoatIR
目标重量	833mg	899mg	945, 2mg	991, 39mg
表 XXII :				
药物释放二 氢可待因酮	制剂 9	制剂 10	制剂 11	制剂 12
测试点 (min)	平均, %	平均, %	平均, %	平均, %
0	0	0	0	0
30	21	20	19	16
60	30	30	30	28
120	42	43	44	43
180	51	53	54	53
240	58	60	62	61
300	64	67	68	67
360	69	72	74	73
420	74	77	79	78
480	78	81	83	82

表 XXIII :	制剂 9	制剂 10	制剂 11	制剂 12
药物释放对乙酰氨基酚				
测试点 (min)	平均, %	平均, %	平均, %	平均, %
0	0	0	0	0
30	7	15	19	22
60	11	19	23	26
120	17	25	29	32
180	22	29	33	36
240	26	33	37	40
300	30	36	40	43
360	33	39	42	45
420	36	42	45	48
480	39	45	48	51

X. 在 37°C 在 0.01N HCl 中在没有外包衣的情况下完整片剂的溶解测试

a.) 在表 XXV 中描述在 37°C 在 0.01N HCl 中的快速释放制剂 (相对于对乙酰氨基酚)。

表 XXIV 描述了制剂 13 的芯的组成。

[0176] 表 XXV : 制剂 13

芯	无外包衣
65, 42% 对乙酰氨基酚	
9, 29% Eudragit RL-P0	
9, 29% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. USP2208 类型 V100 (Methocel K100)	
9, 29% 羟丙基纤维素 Ph. Eur. 类型 EF	
2, 99% Polaxamer 188 Ph. Eur. /NF	
2, 8% 二氢可待因酮	
1% Aerosil 200	

总重量 : 535mg

以下描述溶解数据 : 二氢可待因酮 (XXV(a)) 和对乙酰氨基酚 (XXV(b)) :

表 XXV(a) :

药物释放二氢可待因酮	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	28
60	38
120	50
180	62
240	72
300	80
360	88
420	95
480	98
600	100
720	98
840	97
1080	97
1320	97
1560	97
1800	98

表 XXV (b) :

药物释放对乙酰氨基酚	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	13
60	19
120	27
180	41
240	54
300	66
360	79
420	88
480	95
600	105
720	106
840	104
1080	104
1320	104
1560	104
1800	104

b.) 在表 XXVII 中描述在 37°C 在 0.01N HCl 中的缓释制剂 (相对于对乙酰氨基酚)。表 XXVI 描述了制剂 13 的芯的组成。

[0177] 表 XXVI: 制剂 14

芯	无外包衣
55.88% 对乙酰氨基酚	
13.50% Eudragit RL-P0	
11.0% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. USP2208 类型 V100 (Methocel K100)	
3.01% 羟丙甲纤维素 Ph. Eur. 2208 类型 V20000 (Methocel K100M)	
13.40% 木糖醇 Ph. Eur. /NF Typ Xylisorb 90	
2.21% 二氢可待因酮	
1% Aerosil 200 Ph. Eur. /NF	

总重量 :680mg

以下描述溶解数据 :二氢可待因酮 (XXVII (a)) 和对乙酰氨基酚 (XXVII (b)) :

表 XXVII (a) :

药物释放二氢可待因酮	在 0.01N HCl 中
测试时间点 (min)	平均, %
0	0
30	30
60	42
120	54
180	65
240	72
300	79
360	88
420	94
480	96
600	99
720	101
840	100

1080	100
1320	100
1560	100
1800	100

表 XXVII (a) :

药物释放对乙酰氨基酚 测试时间点 (min)	在 0.01N HCl 中 平均, %
0	0
30	11
60	17
120	25
180	31
240	36
300	42
360	48
420	53
480	56
600	63
720	69
840	74
1080	91
1320	99
1560	104
1800	103

实施例 12 : 相对于对照组比较测试制剂的生物利用率

研究的目的是比较两种测试制剂 15 和 16 与参考对照片剂 (table) 的生物利用率。研究设计包括在 21 个受试者中单剂量、禁食、非盲、三段时间、交叉研究。方案 A 包括一个片剂的制剂 15 ; 方案 B 包括一个片剂的制剂 16 ; 方案 C 包括一个片剂的对照 1。在研究第 1 天的剂量后 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 和 48 小时收集血样。以下表 XXVIII 举例说明了测试制剂 15, 16 和对照 1 的组成。对于制剂 15, 16 和对照 1 的平均二氢可待因酮和对乙酰氨基酚浓度来说, 也参见图 5 和 6。

[0178] 制剂 5, 7 和 15 基本上彼此相同, 然而基于测试和实验的不同编号, 它们已经被不同地编号。类似地, 制剂和 6, 8 和 16 基本上彼此相同, 然而基于测试和实验的不同编号, 它们已经被不同地编号。此外类似地, 对照 1 和 2 基本上彼此相同, 然而基于测试和实验的不同编号, 它们已经被不同地编号。

[0179] 在本发明的一种实施方案中, 优选的剂型是制剂 15, 因为制剂 15 提供了比制剂 16 更好的混合性能, 对于混合重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 HPMC 以及混合全部组分两者来说。进一步, 相比于制剂 16, 制剂 15 混合物向挤出机中提供了更好的流动性能。此外, 与制剂 16 相比, 制剂 15 提供了更好的直接成型性能, 因为制剂 15 比制剂 16 的粘性小。此外, 预计制剂 15 比制剂 16 具有更好的滥用威慑力。

[0180]

表 XXVIII:

组分 量(mg)/片剂	测试制剂		对照1
	制剂15	制剂16	
片剂芯			
重酒石酸二氢可待因酮	15	15	10
对乙酰氨基酚	380	350	330
片剂外包衣			
重酒石酸二氢可待因酮	--	--	5
对乙酰氨基酚	120	150	170

以下在表 XXIX 中描述了制剂 15, 16 和对照 11 的预备药物动力学参数：

表 XXIX:

方案	药物动力学参数					
	二氢可待因酮 (N=20)					
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
制剂15	4.4 (33%)	14.0 (17%)	205 (19%)	209 (18%)	6.22 (18%)	44.7 (19%)
制剂16	4.4 (32%)	13.0 (19%)	204 (20%)	206 (20%)	5.93 (22%)	45.0 (18%)
对照1	4.8 (63%)	12.6 (20%)	211 (18%)	214 (18%)	5.68 (19%)	43.5 (16%)
	对乙酰氨基酚 (N=20)					
	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
制剂15	0.74 (66%)	2.06 (25%)	21.2 (29%)	22.9 (30%)	9.85 (46%)	24.0 (33%)
制剂16	0.82 (82%)	2.41 (32%)	22.1 (24%)	22.3 (25%)	5.59 (21%)	23.7 (24%)
对照1	0.83 (22%)	2.23 (24%)	22.1 (26%)	22.4 (26%)	6.47 (24%)	23.7 (24%)
* N=18						

以下在表 XXX 中显示了制剂 15 和 16 相对于对照 1 的预备的相对生物利用率：

表 XXX:

方案 测试Vs. 参考	PK 参数	中心值 *		相对生物利用率	
		测试	参考	点估算 ⁺	90%
二氢可待因酮					
制剂15 vs. 对照1	C _{max}	13.950	12.626	1.105	1.040 – 1.173
制剂16 vs. 对照1	C _{max}	13.240	12.626	1.049	0.985 – 1.116
制剂15 vs. 对照1	AUC _t	199.636	206.338	0.968	0.919 – 1.019
制剂16 vs. 对照1	AUC _t	203.905	206.338	0.988	0.937 – 1.042
制剂15 vs. 对照1	AUC _∞	204.492	210.187	0.973	0.926 – 1.022
制剂16 vs. 对照1	AUC _∞	208.867	210.187	0.994	0.944 – 1.046
对乙酰氨基酚					
制剂15 vs. 对照1	C _{max}	2.014	2.193	0.918	0.858 – 0.983
制剂16 vs. 对照1	C _{max}	2.395	2.193	1.092	1.018 – 1.172
制剂15 vs. 对照1	AUC _t	20.580	21.732	0.947	0.899 – 0.998
制剂16 vs. 对照1	AUC _t	22.363	21.732	1.029	0.975 – 1.086
制剂15 vs. 对照1	AUC _∞	22.171	21.987	1.008	0.944 – 1.077
制剂16 vs. 对照1	AUC _∞	22.492	21.987	1.023	0.956 – 1.095

* 对数的最小二乘方平均值的逆对数

+ 对数的最小二乘方平均值的差(测试减去参考)的逆对数

基于预备数据,就 C_{max} 和 AUC_∞ 而论,两种测试制剂 15 和 16 生物等价于对照 1。相比于对照 1 来说,测试制剂 15 和 16 的二氢可待因酮吸收的初始速率略慢。

[0181] 实施例 13 :体外药物释放曲线 :

以下制剂 17 和 18,如以下在表 XXXI 中所示的,用于体外药物释放曲线的研究并且该曲线与未包衣的芯 VM-1 和对照 2 进行比较,如图 7(a) 和 (b) 所示。

[0182]

表 XXXI:

组分	质量标准	功能	制剂	制剂
			17 (650mg)	18 (500mg)
片剂			数量 (mg) / 片剂	
重酒石酸二氢可待因酮	USP	药物物质	15.0 (2.2%)	15.0 (2.8%)
对乙酰氨基酚	USP	药物物质	350.0 (65.9%)	350.0 (64.4%)
Eudragit® RL-PO	NF/Ph. Eur.	载体聚合物和控释聚合物	91.8 (13.5%)	49.7 (9.2%)
羟丙甲纤维素2208, 类型V 100	USP/Ph. Eur.	载体聚合物和控释聚合物	74.6 (11.0%)	49.7 (9.2%)
羟丙甲纤维素2208, 类型V 2000	USP/Ph. Eur.	载体聚合物和控释聚合物	20.5 (3.0%)	-
羟丙基纤维素, 类型HF	Ph. Eur.	载体聚合物和控释聚合物	-	49.2 (9.2%)
木糖醇	NF/Ph. Eur.	释放改性剂	91.1 (13.4%)	-
泊洛沙姆 188	NF/Ph. Eur.	释放改性剂	-	18.0 (3.0%)
胶体二氧化硅	NF/Ph. Eur.	助流剂	6.8 (1.0%)	5.4 (1.0%)
薄膜包衣/片剂 wt.			680 mg	535 mg
对乙酰氨基酚	USP	药物物质	120.0	150.0
Kollonac® IR	内部	成膜剂	38.4	48.0
纯净水	USP/Ph. Eur.	薄膜包衣用溶剂	N/A	N/A
		包衣片剂重量	638.4	733.0

实施例 14 :通过熔体挤出,修边和薄膜包衣的片剂制造 :

对于根据表 XXXII 的实施例中的每一个,制备含全部成分的均匀的粉末混合物。在实施例 14A 至 16A 的情况下,进行两步混合以便确保低剂量的 API 组分(重酒石酸二氢可待因酮(hydrocodon bitartrate) 2.5 水合物)在最终的混合物中的均匀分布。表 XXXIII 中描述了混合过程。在实施例 14A-16A 的情况下,就重酒石酸二氢可待因酮 2.5 水合物的含量一致性而论,分析挤出前来自每个最终的粉末混合物的总数 5 个粉末样品。

[0183] 表 XXXII 描述了在挤出前的粉末混合物和最终的挤出物片剂(在熔体挤出并且直接成型后)的组成。根据美国药典(USP, NF)和/或欧洲药典(Ph. Eur.)所规定的,测试且释放全部成分。

[0184] 表 XXXII :

编号	成分	实施例 14A	实施例 15A	实施例 16A	实施例 17A
1	对乙酰氨基酚 Ph. Eur. /USP(对乙酰氨基酚)	55.9	65.4	60.0	61.8
2	重酒石酸二氢可待因酮 2.5 水合物	2.2	2.8	1.8	-
3	羟丙甲纤维素 Ph. Eur. /USP2208, 类型 V100(类型 :Methocel®K100)	11.0	9.3	6.0	6.0
4	羟丙甲纤维素 Ph. Eur. /USP2208, 类型 V20000(类型 :Methocel®K100M)	3.0	-	6.0	6.0
5	铵甲基丙烯酸酯-共聚物 (TypA) Ph. Eur. /NF(类型 :EudragitRLPO)	13.5	9.3	12.8	12.6
6	羟丙基纤维素 Ph. Eur. (类型 :Klucel®EF)	-	9.2	-	-
7	木糖醇 Ph. Eur. /NF(类型 :Xylisorb®90)	13.4	-	12.6	12.6
8	泊洛沙姆 188 Ph. Eur. /NF(类型 :Lutrol®F68)	-	3.0	-	-
9	胶态二氧化硅 P. Eur. /NF(类型 :Aerosil®200)	1.0	1.0	1.0	1.0

表 XXXIII :实施例 14-17 的混合过程

步骤	实施例 14B	实施例 15B	实施例 16B	实施例 17B
1	共混#2, #3, #4, #9 (根据表 XXXII)	共混#2, #3, #6, #9 (根据表 XXXII)	共混#2, #3, #4 (根据表 XXXII)	根据表 XXXII, 一步混合全部成分
2	添加#1, #5, #7 (根据表 XXXII)到步骤 1 的混合物。	添加#1, #5, #8 (根据表 XXXII)到步骤 1 的混合物。	添加#1, #5, #7, #9 (根据表 XXXII)到步骤 1 的混合物。	
3	混合全部混合物	混合全部混合物	混合全部混合物	
总批料规模	12 kg	12 kg	3 kg	50 kg

来自实施例 14B-7B 的最终混合物在恒定的进料率下定量加入同向旋转双螺杆挤出机中。离开挤出机喷嘴的均匀的含白色药物的熔体,通过根据表 XXXIV 中所列的尺寸在其表面上具有凹坑的两个反向旋转的辊之间压延,被直接成型为细长的片剂。在表 XXXIV 中列出了熔体挤出和压延的工艺参数设置。

[0185] 表 XXXIV 描述了熔体挤出和直接成型(压延)过程 :

表 XXXIV.

	实施例 14C	实施例 15C	实施例 16C	实施例 17C
工艺参数设置				
挤出机 (螺杆直径)	18mm	18mm	18mm	40mm
片剂尺寸 (压延辊凹坑尺寸) (长 / 宽 / 高)	19.0/6.9/3.0mm	20.0/5.9/2.5mm	17.5/7.97/7.6mm	19.0/6.9/3.0mm
压延温度	11°C	20°C	11°C	11°C
挤出处理量	1.5kg/h	1.5kg/h	1.5kg/h	25kg/h
批料规模	12kg	12kg	3kg	50kg

根据实施例 14C, 15C 和 17C 的片剂被转移到 Driam 600 薄膜包衣机中。在第一步中, 在包衣机中以最大转速翻滚片剂以便精加工片剂和去除源自于压延成型过程的围绕片剂

的似是而非物 (seems)。从包衣鼓中与排放空气一起取出从片剂中除去的这种材料。在这种“修边”步骤后,在相同的包衣机中直接开始片剂的薄膜包衣。在实施例 16C 的情况下,一旦完成边棱和似是而非物的除去,片剂被置于密闭的不锈钢容器中并且翻滚 10 分钟。片剂然后在筛上脱尘并且转移到与其他实施例的情况中相同的 Driam 薄膜包衣机。在表 XXXV 中列出了薄膜-包衣层的组成和修边步骤和随后薄膜包衣的工艺参数设置。

[0186] 表 XXXV 描述了在压延后的片剂的修边

表 XXXV:

工艺参数设置	实施例 14D	实施例 15D	实施例 16D	实施例 17D
在 Driam 薄膜-包衣机中的修边时间	20min.	94min.	-	60min.
在不锈钢鼓中的修边时间	-	-	10min.	-
鼓温度	25°C	25°C	25°C	25°C
修边后,片剂重量(平均值)	684.3mg	536.4mg	840.7	716mg
对乙酰氨基酚药物含量/每片剂(根据组成和平均片剂重量计算的)	382.5mg	350.8mg	500.4mg	442.5mg
重酒石酸二氢可待因酮 2.5 水合物药物含量/每片剂(根据组成和平均片剂重量计算的)	15.0mg	15.0mg	15.1mg	-
批料规模	4.9kg	6.5kg	1kg	7.8kg

实施例 14E-16E 的薄膜-包衣悬浮液的制造通常通过以下步骤制备:首先,在搅拌期间在室温下将对乙酰氨基酚分散在水中。向该悬浮液中添加聚合物 (Kollicoat® IR) 并且继续搅拌直到形成均匀悬浮液。该悬浮液直接用于薄膜包衣。在全部薄膜包衣过程期间继续搅拌。对于实施例 14E-17E,使用现成的对乙酰氨基酚粉 (Rhodia, 对乙酰氨基酚“细粉”)。不进行额外的筛分或微粒化。薄膜-包衣悬浮液的组成概况在表 XXXVI 中。

[0187] 表 XXXVI 描述了薄膜包衣悬浮液的组成

表 XXXVI:

	实施例 14E	实施例 15E	实施例 16E	实施例 17E
对乙酰氨基酚的相对数量	22.73 %			
对乙酰氨基酚颗粒尺寸 (Rhodia《细粉》)	1 % > 0.25 mm 5 % > 0.1 mm 16 % > 0.063 mm			
聚合物的相对数量(类型: Kollicoat® IR)	7.27 %			
水的相对数量(纯净)	70.0 %			

在 Driam600 薄膜-包衣机中进行修边的片剂的薄膜包衣。在表 XXXVII 中列出了工艺条件,参数设置和最终的薄膜包衣的片剂的数据。在全部实施例 14F-17F 的情况下,在薄膜包衣的主要阶段期间的不同的时点进行取样。这将研究不同数量的包衣层厚度对于对乙酰氨基酚和重酒石酸二氢可待因酮从薄膜包衣的片剂中的药物释放的影响。在薄膜-包衣的主要阶段期间的喷射速率是定量给予对乙酰氨基酚/Kollicoat® IR 悬浮液的蠕动泵的最大速率。更高的喷射速率应当是可行的。

表 XXXVII 描述薄膜包衣工艺条件

表 XXXVII:

工艺参数设置	实施例 14F	实施例 15F	实施例 16F	实施例 17F
	预热阶段			
入口空气温度	65 °C			
喷射速率	-			
时间	10 min.			
	开始阶段 1			
入口空气温度	65 °C			
喷射速率	16 g/min.	15 g/min.	10 g/min.	
时间	5 min.	6 min.	9 min.	
	开始阶段 2			
入口空气温度	65 °C			
喷射速率	21 g/min.	20 g/min.	25 g/min.	
时间	10 min.	10 min.	8 min.	
	主要阶段			
入口空气温度	65 °C			
喷射速率	31-42 g/min.	28-47 g/min.	20-44 g/min.	30-48 g/min.
时间	131 min.	230 min.	193 min.	159 min.
	干燥/冷却阶段			
入口空气温度	25-30 °C			
喷射速率	-	-	-	-
时间	5 min.	5 min.	5 min.	5 min.
批料规模	4.4 kg	6.1 kg	1 kg	7 kg
薄膜包衣的片剂的尺寸(平均值) (长 宽 高)	19.46 mm 7.82 mm 7.07 mm	20.63 mm 7.32 mm 6.41 mm	19.45 mm 10.66 mm 7.71 mm	19.53 mm 7.62 mm 7.23 mm
薄膜包衣的片剂的重量(平均值)	848.2 mg	744.8 mg	1018.4 mg	872 mg
每片剂包衣层的重量 (计算)	157.9 mg	208.4 mg	177.7 mg	156 mg
在薄膜-包衣层中 每薄膜包衣的片剂的 对乙酰氨基酚药物含量 (计算)	119.6 mg	157.9 mg	134.6 mg	118.2 mg
每薄膜包衣的片剂的总 对乙酰氨基酚药物含量 (计算)	502.1 mg	508.7 mg	635 mg	560.7 mg
每薄膜包衣的片剂的总 重酒石酸二氢可待因 酮 2.5 水合物 药物含量 (计算)	15.0 mg	15.0 mg	15.1 mg	-

[0188] 通常,本发明的某些优选的实施方案提供了用于递送药物、特别地滥用药物的剂型和方法,特征为对溶剂提取;干扰(tampering),压碎(crushing)或研磨(grinding)的耐受性,和提供药物的最初爆发的释放随后持续期的可控的药物释放。

[0189] 进一步,如以下表 XXXVIII 中所示的,在一种优选的实施方案中,本发明提供了具有芯和非芯层的药物组合物,其包括:(a) 二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物,和(b) 对乙酰氨基酚或布洛芬。在这种实施方案中,至少 75% 的全部二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物位于芯中,对乙酰氨基酚或布洛芬是非芯层。进一步,这种组合物被改造以便可用于口服给人每日 3、2 或 1 次。优选地,大于 90% 的二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物位于芯。更优选地,基本上全部的二氢可待因酮,其药用可接受的盐或水合物位于芯。在另一实施方案中,芯进一步包括对乙酰氨基酚或布洛芬。更优选地,芯进一步包括对乙酰氨基酚。

表 XXXVIII

PK参数	单位	分析物	方案	N	均值	SD	Min	Max	95% CI 下	95% CI 上	均值 -SD	均值 +SD
限均 值												
AUC0_1	h*ug/mL	APAP	848A	21	1.38	0.38	0.90	2.20	1.21	1.56	1.01	1.76
			848B	19	1.72	0.70	0.81	3.34	1.38	2.05	1.02	2.42
			851A	16	0.32	0.13	0.14	0.65	0.25	0.39	0.19	0.45
AUC0_2	h*ng/mL	HC	848A	21	2.37	1.37	0.82	6.68	1.75	3.00	1.01	3.74
			848B	19	1.94	1.41	0.37	5.01	1.26	2.61	0.53	3.34
			851A	16	2.71	1.19	1.35	5.93	2.08	3.35	1.52	3.90
AUC0_3	h*ug/mL	APAP	848A	21	3.06	0.68	2.20	4.61	2.75	3.37	2.38	3.74
			848B	19	3.70	1.26	2.18	6.57	3.09	4.30	2.44	4.95
			851A	16	1.00	0.32	0.53	1.73	0.83	1.17	0.68	1.32
AUC0_3	h*ng/mL	HC	848A	21	11.4	3.8	6.9	21.8	9.7	13.2	7.62	15.25
			848B	19	9.9	4.1	5.5	18.3	7.9	11.9	5.79	14.03
			851A	16	11.3	2.9	7.6	18.2	9.8	12.9	8.43	14.20
AUC0_3	h*ug/mL	APAP	848A	21	4.51	1.00	2.97	6.76	4.06	4.96	3.51	5.51
			848B	19	5.43	1.75	3.25	9.10	4.58	6.27	3.68	7.18
			851A	16	1.75	0.53	1.02	2.89	1.47	2.04	1.22	2.28
AUC0_3	h*ng/mL	HC	848A	21	23.5	6.0	15.6	38.2	20.8	26.2	17.5	29.5
			848B	19	21.2	7.0	12.0	36.3	17.8	24.6	14.2	28.2
			851A	16	22.1	4.7	16.2	32.2	19.6	24.6	17.4	26.8

AUC0_4	h*ug/mL	APAP	848A 21	5.77	1.31	3.59	8.60	5.17	6.37	4.46	7.08
			848B 19	6.90	2.17	4.04	11.58	5.86	7.95	4.74	9.07
			851A 16	2.52	0.73	1.48	3.97	2.14	2.91	1.80	3.25
AUCinf	h*ng/mL	HC	848A 21	36.7	8.2	25.9	54.8	32.9	40.4	28.5	44.8
			848B 19	33.3	9.4	19.4	51.1	28.8	37.8	23.9	42.7
			851A 16	33.7	6.6	24.1	45.5	30.2	37.3	27.1	40.3
AUCinf	h*ug/mL	APAP	848A 21	23.2	6.9	11.0	35.9	20.1	26.3	16.3	30.1
			848B 19	22.8	5.7	14.7	34.1	20.0	25.5	17.1	28.4
			851A 16	25.3	12.0	12.0	49.3	18.9	31.7	13.2	37.3
CI	h*ng/mL	HC	848A 21	208	38	129	306	191	225	170	245
			848B 19	208	41	157	319	188	228	167	249
			851A 16	229	48	135	322	203	255	181	277
CI	ug/mL	APAP	848A 21	1.80	0.42	1.17	2.75	1.60	1.99	1.38	2.22
			848B 19	2.10	0.68	1.34	3.62	1.78	2.43	1.42	2.78
			851A 16	0.61	0.19	0.29	0.93	0.51	0.72	0.42	0.81
CI	ug/mL	APAP/HC	848A 21	292	109	152	574	242	341	182	401
			848B 19	462	247	221	1181	343	581	215	709
			851A 16	90	24	58	134	77	103	66	115
CI	ug/mL	APAP+HC	848A 21	1.80	0.42	1.18	2.76	1.61	2.00	1.38	2.23
			848B 19	2.11	0.68	1.34	3.63	1.78	2.44	1.43	2.79
			851A 16	0.62	0.19	0.29	0.94	0.52	0.72	0.43	0.81
CI	ng/mL	HC	848A 21	6.86	2.80	2.95	13.70	5.58	8.13	4.06	9.65
			848B 19	5.41	2.68	1.66	11.80	4.11	6.70	2.72	8.09
			851A 16	6.96	1.90	3.93	10.10	5.95	7.97	5.06	8.86

[0190]

C12	ug/mL	APAP	848A	21	0.44	0.14	0.22	0.71	0.37	0.50	0.30	0.58
			848B	19	0.54	0.18	0.34	0.89	0.45	0.63	0.36	0.72
			851A	16	0.45	0.12	0.25	0.68	0.39	0.52	0.33	0.57
	ug/mL	APAP/HC	848A	21	59.7	20.2	32.7	106	50.5	68.8	39.5	79.8
			848B	19	74.0	22.0	45.2	138	63.4	84.6	52.0	96.0
			851A	16	58.5	22.5	30.9	118	46.5	70.5	36.0	81.0
	ug/mL	APAP+HC	848A	21	0.45	0.14	0.23	0.72	0.38	0.51	0.30	0.59
			848B	19	0.55	0.18	0.34	0.91	0.46	0.63	0.36	0.73
			851A	16	0.46	0.12	0.26	0.69	0.40	0.52	0.34	0.58
	ng/mL	HC	848A	21	7.54	1.65	4.62	11.6	6.79	8.29	5.89	9.19
			848B	19	7.38	1.80	4.87	13.3	6.52	8.25	5.58	9.19
			851A	16	8.19	1.96	4.39	11.7	7.15	9.24	6.23	10.16
C6	ug/mL	APAP	848A	21	0.85	0.29	0.43	1.44	0.72	0.98	0.56	1.14
			848B	19	0.97	0.34	0.40	1.82	0.80	1.14	0.63	1.31
			851A	16	0.71	0.20	0.44	1.02	0.60	0.81	0.51	0.91
	ug/mL	APAP/HC	848A	21	66.1	16.7	38.4	98.6	58.5	73.7	49.4	82.8
			848B	19	82.7	22.9	54.5	126	71.7	93.8	59.8	105.6
			851A	16	57	17	35	91	48	66	39.7	73.4
	ug/mL	APAP+HC	848A	21	0.86	0.29	0.45	1.45	0.73	1.00	0.57	1.16
			848B	19	0.98	0.35	0.41	1.83	0.82	1.15	0.64	1.33
			851A	16	0.72	0.20	0.45	1.04	0.61	0.83	0.52	0.92
	ng/mL	HC	848A	21	12.8	2.2	8.2	16.0	11.8	13.8	10.6	14.9
			848B	19	11.7	2.2	7.4	15.0	10.6	12.7	9.49	13.8
			851A	16	12.8	3.0	8.7	19.3	11.2	14.4	9.83	15.8

C _{max}	ug/mL	APAP	848A 21	2.07	0.50	1.28	3.39	1.84	2.29	1.57	2.56
			848B 19	2.46	0.79	1.58	4.40	2.08	2.84	1.67	3.24
			851A 16	0.83	0.23	0.49	1.23	0.71	0.96	0.60	1.07
C _{max} /AUC	ng/mL	HC	848A 21	14.2	2.4	9.4	17.6	13.1	15.3	11.7	16.6
			848B 19	13.4	3.1	8.7	21.1	11.9	14.9	10.4	16.5
			851A 16	13.4	3.0	8.8	19.3	11.8	15.0	10.4	16.3
			848A 21	0.093	0.023	0.059	0.144	0.083	0.104	0.07	0.12
C _{max} /AUC	l/h	APAP	848B 19	0.107	0.015	0.081	0.129	0.1	0.115	0.09	0.12
			851A 16	0.038	0.014	0.016	0.067	0.03	0.045	0.02	0.05
			848A 21	0.069	0.012	0.052	0.098	0.064	0.075	0.06	0.08
			848B 19	0.065	0.014	0.044	0.109	0.059	0.072	0.05	0.08
C _{max} /C ₁₂	h	APAP	848A 21	5.0	1.4	2.7	8.9	4.4	5.7	3.60	6.42
			848B 19	4.9	1.92	2.1	10.5	4.0	5.8	2.98	6.82
			851A 16	1.9	0.60	1.2	3.2	1.6	2.2	1.30	2.50
峰宽, 50*	h	HC	848A 21	1.9	0.5	1.2	2.9	1.7	2.2	1.47	2.42
			848B 19	1.9	0.7	1.0	4.1	1.6	2.2	1.24	2.56
			851A 16	1.7	0.4	1.1	2.9	1.5	1.9	1.25	2.13
峰宽, 50*	h	APAP	848A 21	4.51	1.57	2.16	7.66	3.79	5.22	2.94	6.08
			848B 19	4.38	1.44	2.49	7.27	3.69	5.07	2.94	5.82
			851A 16	20.5	11.2	7.2	44.4	14.6	26.5	9.34	31.74
			848A 21	12.4	3.2	7.5	18.0	10.9	13.8	9.15	15.57
峰宽, 50*	h	HC	848B 19	13.7	4.0	6.8	21.8	11.7	15.6	9.64	17.72
			851A 16	14.6	3.4	9.5	19.8	12.8	16.4	11.2	18.0

Tmax	h	APAP	848A	21	0.75	0.47	0.25	2.00	0.53	0.97	0.28	1.22
			848B	19	0.93	0.82	0.25	3.00	0.54	1.33	0.11	1.75
			851A	16	3.38	1.26	2.00	6.00	2.70	4.05	2.12	4.63
	h	HC	848A	21	4.38	1.43	2.00	8.00	3.73	5.03	2.95	5.81
			848B	19	4.37	1.42	2.00	6.00	3.68	5.05	2.95	5.79
			851A	16	4.75	1.57	2.00	6.00	3.91	5.59	3.18	6.32

*高于50%的Cmax值估算为总时间

PK参数	单位	分析物	方案	N	均值	SD	Min	Max	95% CI 下	95% CI 上	均值 -SD	均值 +SD
AUC0_1/剂	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	2.77	0.76	1.81	4.41	2.42	3.11	2.01	3.52
			848B	19	3.43	1.40	1.62	6.69	2.76	4.11	2.03	4.83
			851A	16	0.65	0.26	0.29	1.29	0.51	0.78	0.39	0.91
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	0.261	0.151	0.090	0.735	0.193	0.330	0.111	0.412
			848B	19	0.213	0.155	0.040	0.552	0.139	0.288	0.058	0.368
			851A	16	0.298	0.131	0.149	0.653	0.229	0.369	0.167	0.430
AUC0_2/剂	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	6.12	1.36	4.40	9.22	5.50	6.74	4.76	7.48
			848B	19	7.39	2.51	4.35	13.15	6.18	8.61	4.88	9.91
			851A	16	2.00	0.65	1.05	3.45	1.66	2.35	1.36	2.65
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	1.26	0.42	0.76	2.40	1.07	1.45	0.84	1.68
			848B	19	1.09	0.45	0.60	2.02	0.87	1.31	0.64	1.55
			851A	16	1.25	0.32	0.84	2.01	1.08	1.42	0.93	1.56

AUC0_3/剂	h*ng/mL/mg	APAP	848A 21	9.02	2.00	5.94	13.53	8.11	9.93	7.02	11.02
			848B 19	10.85	3.50	6.50	18.21	9.17	12.54	7.36	14.35
			851A 16	3.51	1.06	2.04	5.77	2.94	4.07	2.44	4.57
	h*ng/mL/mg	HC	848A 21	2.59	0.66	1.72	4.21	2.29	2.89	1.93	3.25
			848B 19	2.33	0.77	1.32	4.00	1.96	2.71	1.56	3.11
			851A 16	2.44	0.52	1.79	3.54	2.16	2.71	1.92	2.96
AUC0_4/剂	h*ng/mL/mg	APAP	848A 21	11.54	2.62	7.19	17.21	10.35	12.74	8.92	14.17
			848B 19	13.81	4.33	8.07	23.15	11.72	15.90	9.47	18.14
			851A 16	5.04	1.45	2.95	7.94	4.27	5.82	3.59	6.49
	h*ng/mL/mg	HC	848A 21	4.04	0.90	2.85	6.04	3.63	4.45	3.14	4.93
			848B 19	3.66	1.03	2.14	5.63	3.17	4.16	2.63	4.70
			851A 16	3.72	0.73	2.65	5.01	3.33	4.10	2.99	4.44
AUCinf/剂量	h*ng/mL/mg	APAP	848A 21	46.4	13.7	22.1	71.8	40.1	52.6	32.6	60.1
			848B 19	45.5	11.3	29.4	68.2	40.0	51.0	34.2	56.9
			851A 16	50.6	24.1	24.0	98.7	37.7	63.4	26.5	74.6
	h*ng/mL/mg	HC	848A 21	22.9	4.1	14.2	33.7	21.0	24.7	18.7	27.0
			848B 19	22.9	4.5	17.3	35.1	20.7	25.1	18.4	27.4
			851A 16	25.2	5.3	14.9	35.4	22.4	28.0	19.9	30.5
C1/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	3.59	0.84	2.34	5.50	3.21	3.98	2.75	4.43
			848B 19	4.21	1.36	2.68	7.24	3.55	4.86	2.85	5.57
			851A 16	1.23	0.39	0.57	1.87	1.02	1.43	0.84	1.61
	ng/mL/mg	HC	848A 21	0.75	0.31	0.32	1.51	0.61	0.90	0.45	1.06
			848B 19	0.60	0.30	0.18	1.30	0.45	0.74	0.30	0.89
			851A 16	0.77	0.21	0.43	1.11	0.66	0.88	0.56	0.98

C12/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	0.88	0.29	0.44	1.43	0.75	1.01	0.59	1.17
			848B 16	1.08	0.36	0.67	1.78	0.90	1.25	0.72	1.44
			851A 19	0.90	0.24	0.50	1.35	0.78	1.03	0.66	1.14
	ng/mL/mg	HC	848A 21	0.83	0.18	0.51	1.28	0.75	0.91	0.65	1.01
			848B 16	0.81	0.20	0.54	1.46	0.72	0.91	0.61	1.01
			851A 19	0.90	0.22	0.48	1.29	0.79	1.02	0.69	1.12
C2/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	3.12	0.79	1.69	4.64	2.76	3.48	2.32	3.91
			848B 19	3.71	1.21	2.08	6.40	3.13	4.30	2.50	4.92
			851A 16	1.49	0.47	0.94	2.46	1.24	1.73	1.02	1.95
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.24	0.30	0.78	1.82	1.10	1.38	0.94	1.54
			848B 19	1.16	0.41	0.63	2.20	0.96	1.36	0.75	1.57
			851A 16	1.13	0.22	0.82	1.60	1.01	1.25	0.91	1.35
C3/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	2.68	0.74	1.38	3.98	2.34	3.01	1.94	3.41
			848B 19	3.21	1.13	1.67	6.58	2.66	3.75	2.08	4.34
			851A 16	1.52	0.43	0.83	2.18	1.29	1.75	1.09	1.95
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.41	0.31	0.95	1.87	1.27	1.55	1.11	1.72
			848B 19	1.33	0.35	0.81	2.32	1.16	1.49	0.98	1.67
			851A 16	1.26	0.29	0.77	1.83	1.10	1.41	0.96	1.55
C4/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	2.37	0.72	1.13	3.82	2.04	2.70	1.65	3.09
			848B 19	2.69	0.84	1.47	4.92	2.29	3.10	1.85	3.54
			851A 16	1.56	0.45	0.91	2.18	1.32	1.80	1.10	2.01
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.49	0.29	1.03	1.94	1.35	1.62	1.20	1.77
			848B 19	1.34	0.26	0.83	1.91	1.21	1.46	1.07	1.60
			851A 16	1.30	0.24	0.96	1.81	1.17	1.43	1.06	1.54

C6/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	1.70	0.58	0.87	2.88	1.44	1.97	1.12	2.29
			848B 19	1.94	0.69	0.81	3.64	1.61	2.27	1.25	2.63
			851A 16	1.41	0.40	0.87	2.04	1.20	1.63	1.02	1.81
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.40	0.24	0.90	1.76	1.30	1.51	1.16	1.65
			848B 19	1.28	0.24	0.81	1.65	1.17	1.40	1.04	1.52
			851A 16	1.41	0.33	0.96	2.13	1.24	1.58	1.08	1.74
Cmax/剂量	ng/mL/mg	APAP	848A 21	4.13	1.00	2.56	6.78	3.68	4.59	3.14	5.13
			848B 19	4.91	1.57	3.16	8.80	4.16	5.67	3.34	6.49
			851A 16	1.66	0.47	0.97	2.46	1.41	1.91	1.19	2.13
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.56	0.27	1.03	1.94	1.44	1.68	1.29	1.83
			848B 19	1.48	0.34	0.96	2.32	1.31	1.64	1.14	1.81
			851A 16	1.47	0.33	0.97	2.13	1.30	1.65	1.15	1.80

[0191] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物生产以下述为特征的血浆曲线:在单次剂量后,约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 的二氢可待因酮的 C_{max} 和约 2.8ng/mL/mg 至 7.9ng/mL/mg 的对乙酰氨基酚的 C_{max}。在另一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.4ng/mL/mg 至约 1.9ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 2.0ng/mL/mg 至约 10.4ng/mL/mg。在又一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.6ng/mL/mg 至约 1.0ng/mL/mg。

mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 3.0ng/mL/mg 至约 5.2ng/mL/mg。剂型的其它实施方案包括约 5-20mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 400-600mg 的对乙酰氨基酚。剂型的又一个实施方案包括 10-15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500-600mg 的对乙酰氨基酚。

[0192] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。当给予人患者时,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg。在另一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 7.0ng*hr/mL/mg 至约 26.2ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 18.4ng*hr/mL/mg 至约 79.9ng*hr/mL/mg。在又一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 11.3ng*hr/mL/mg 至约 18.7ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.7ng*hr/mL/mg 至约 53.5ng*hr/mL/mg。优选地在这种实施方案中,药物组合物的体外释放速率具有双相释放曲线,并且其中对于体外释放速率的每个相来说,对于对乙酰氨基酚是零阶或一阶,对于重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 是零阶或一阶。

[0193] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C_1) 为约 0.18ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg,和对乙酰氨基酚的在 1 小时的血浆浓度 C_1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 7.24ng/mL/mg。在优选的实施方案如制剂 15 中,剂型产生的二氢可待因酮的 C_1 为约 0.32ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 5.50ng/mL/mg。

[0194] 在某些其它实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C_1) 约 0.30ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg,和对乙酰氨基酚的 C_1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 5.57ng/mL/mg。在优选实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的 C_1 为约 0.45ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 4.43ng/mL/mg。

[0195] 在某些实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.18 μ g/mL 至约 3.63 μ g/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.18 μ g/mL 至约 2.76 μ g/mL。

[0196] 在某些实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.79 μ g/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C_1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.23 μ g/mL。

[0197] 在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为 $1.80 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$,其中对于落在约 $1.61 \mu\text{g/mL}$ 至约 $2.00 \mu\text{g/mL}$ 之间的平均值,95% 置信区间。对于优选的实施方案和对照组来说,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合的 C1 的 95% 置信区间重叠。在以单次剂量的形式将 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚给予人患者后,对照组的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 的平均值的 95% 置信区间的范围为约 1.46 至 $1.96 \mu\text{g/mL}$ 。对照组提供了足够的血浆水平的阿片样物质和非阿片样物质镇痛药从而在给予后的约 1 小时中提供疼痛强度的降低。

[0198] 当给予健康的北美或西欧的人群,特别地当制剂被改造以适用于或设计为根据需要每 12 小时给予人时,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C ,约 20-45% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 20-45% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。在另一实施方案中,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C ,约 25-35% 的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 25-35% 的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。进一步,在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 60% 至约 99% 的对乙酰氨基酚在约 6 小时至约 8.5 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 90% 的二氢可待因酮在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。还在另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在又一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 13 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 13 小时内从药物组合物中体外释放。

[0199] 然而,当缓释版本的制剂被改造以适用于或设计为根据需要每日两次给予人时,那么至少 90% 的二氢可待因酮在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中释放并且至少 90% 的对乙酰氨基酚在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95% 的二氢可待因酮在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中释放并且至少 95% 的对乙酰氨基酚在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中体外释放。在该缓释实施方案的另一实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的又一个实施方案中,至少 99% 的二氢可待因酮在小于约 27 小时内从药物组合物中释放并且至少 99% 的对乙酰氨基酚在小于约 27 小时内从药物组合物中体外释放。

[0200] 在优选实施方案中,本发明提供了一种组合物,其中芯层包括能控制药物释放的赋形剂或赋形剂的混合物和非芯层包括能立即释放药物的赋形剂。进一步,在优选实施方案中,通过熔体挤出随后直接成型含药物的熔体制造芯层并且将非芯层喷涂在芯层上。最优选地,组合物包括约 500mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五水合物 (pentahemihydrate)。在另一实施方案中,非芯层,或片剂成层,可以通过另一方法来制备。在这种方法中,薄膜包衣层通过挤出单独地制造并且将挤出物成型为箔。在制造芯期间,这种箔被引入压延机。这种方法特别地适用于厚层(节省长喷涂时间)并且是一种无溶剂的方法。这种技术亦称为 Xellex 技术。

[0201] 在另一示范性实施方案中,本发明提供了具有芯和非芯层的药物组合物,其包括:(a) 在芯层中的滥用相关的药物、其药用可接受的盐或水合物和非滥用相关的药物或其药用可接受的盐,和 (b) 在非芯层中的非滥用相关的药物、其药用可接受的盐或水合物。优选地,该组合物特征为以下特征中的至少一种:

i) 在 1 小时内 37°C 由 40% 含水乙醇从组合物中体外提取的滥用相关的药物的量小于或等于 1.5 倍的在 1 小时内 37°C 由 0.01N 盐酸体外提取的滥用相关的药物的量,

ii) 组合物在如由 "Pharma Test PTB 501" 硬度测试仪测量的 150 牛顿,优选地 300 牛顿,更优选地 450 牛顿,还更优选地 500 牛顿的力下没有破碎,

iii) 在体外溶解测试的第一个小时期间和优选地还在体内测试的第一个小时期间组合物释放至少 20% 的滥用相关的药物并且不大于 45% 的滥用相关的药物,

iv) 在单次剂量后的 1 至 2 小时内组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物,

v) 在单次剂量后的 1 小时和 12 小时组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物和/或滥用相关的药物,

vi) 在 40% 含水乙醇中 1 小时在 37°C,当组合物由咖啡-研磨机以 20,000-50,000rpm 研磨 1 分钟时,与完整的片剂相比,在组合物中,研磨后滥用相关的药物的释放增加小于 2- 至 3- 倍,

vii) 当研磨时组合物包括以下的颗粒尺寸:约 20% 的级分约 2 厘米至约 355 微米,约 66% 的级分大于约 63 微米和小于约 355 微米和约 14% 的级分小于约 63 微米,如通过筛分测试测量的,或者

viii) 组合物是基本上平滑的,其中中线平均值 (CLA, Centre Line Average) 是约 0.1 至约 0.6,优选地约 0.1 至约 0.4,和最优选地约 0.1 至约 0.2。

[0202] 在该组合物中,在 1 小时内 37°C 由 40% 含水乙醇从制剂提取的滥用相关的药物的量为约 70% 至约 130% 的在 1 小时内 37°C 由 0.01N 盐酸提取的药物的量。在另一实施方案中,在 1 小时内 37°C 由 40% 含水乙醇从制剂提取的滥用相关的药物的量为约 70% 至约 90% 的在 1 小时内 37°C 由 0.01N 盐酸提取的药物的量。在又一实施方案中,在 1 小时内 37°C 由 40% 含水乙醇从制剂提取的滥用相关的药物为约 75% 至约 90% 的在 1 小时内 37°C 由 0.01N 盐酸提取的药物的量。

[0203] 本发明的另一实施方案提供了药物组合物,其具有芯层和非芯层。在该组合物中,芯层包括以下的混合物:(a) 至少一种阿片样物质;和 (b) 至少一种改变速率的 (rate altering) 药用可接受的聚合物,共聚物,或其组合。非芯层包括至少一种非阿片样物质的镇痛药。进一步,该组合物被改造以便可用于口服给人每日 3、2 或 1 次。优选地,芯层进一

步包括至少一种非阿片样物质的镇痛药。在优选实施方案中,组合物特征为以下特征中的至少一种:

i) 在 1 小时内 37°C 由 40% 含水乙醇从组合物中体外提取的滥用相关的药物的量小于或等于 1.5 倍的在 1 小时内 37°C 由 0.01N 盐酸体外提取的滥用相关的药物的量,

ii) 组合物在如由 "Pharma Test PTB 501" 硬度测试仪测量的 150 牛顿,优选地 300 牛顿,更优选地 450 牛顿,还更优选地 500 牛顿的力下没有破碎,

iii) 在体外溶解测试的第一个小时期间和优选地还在体内测试的第一个小时期间组合物释放至少 20% 的滥用相关的药物并且不大于 45% 的滥用相关的药物,

iv) 在单次剂量后的 1 至 2 小时内组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物,

v) 在单次剂量后的 1 小时和 12 小时组合物释放治疗有效剂量的非滥用相关的药物和/或滥用相关的药物,

vi) 在 40% 含水乙醇中 1 小时在 37°C,当组合物由咖啡-研磨机以 20,000-50,000rpm 研磨 1 分钟时,与完整的片剂相比,在组合物中,研磨后滥用相关的药物的释放增加小于 2- 至 3- 倍,

vii) 当研磨时组合物包括以下的颗粒尺寸:约 20% 的级分约 2 厘米至约 355 微米,约 66% 的级分大于约 63 微米和小于约 355 微米和约 14% 的级分小于约 63 微米,如通过筛分测试测量的,或者

viii) 组合物是基本上平滑的,其中中线平均值 (CLA, Centre Line Average) 是约 0.1 至约 0.6,优选地约 0.1 至约 0.4,和最优选地约 0.1 至约 0.2。

[0204] 在一种实施方案中,阿片样物质选自阿芬他尼,烯丙罗定,阿法罗定,阿尼利定,苄吗啡,氰苯咪呱啉,丁丙诺啡,布托啡诺,氯尼他秦,可待因,环佐辛,地素吗啡,右吗拉胺,地佐辛,地恩丙胺,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,依托尼秦,芬太尼,海洛因,二氢可待因酮,氢吗啡酮,羟哌替啶,异美沙酮,凯托米酮,左洛啡烷,左芬啡烷,左啡诺,罗芬太尼,哌替啶,美普他酚,美他佐辛,美沙酮,美托酮,吗啡,麦罗啡,纳布啡 (nalbuphine),那碎因,尼可吗啡,诺匹哌酮,阿片,羟考酮,羟吗啡酮,阿片金碱 (papaveretum),喷他佐辛,苯吗庚酮,非那佐辛,非诺啡烷,苯哌利定,匹米诺定,丙吡兰,丙氧芬,舒芬太尼,替利定,和曲马多,和其盐,水合物和混合物。进一步,非阿片样物质的镇痛药选自对乙酰氨基酚,阿司匹林,芬太尼 (fentanyl),布洛芬,吲哚美辛,酮咯酸,萘普生,非那西丁,吡罗昔康,舒芬太尼 (sufentanyl),舒林酸 (sulindac),干扰素 α , 和其盐,水合物和混合物。优选地,阿片样物质是二氢可待因酮和非阿片样物质的镇痛药是对乙酰氨基酚或者布洛芬。更优选地,阿片样物质是二氢可待因酮和非阿片样物质的镇痛药是对乙酰氨基酚。

[0205] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C1) 为约 0.18ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg,和对乙酰氨基酚的在 1 小时的血浆浓度 C1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 7.24ng/mL/mg。在优选的实施方案如制剂 15 中,剂型产生的二氢可待因酮的 C1 为约 0.32ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 5.50ng/mL/mg。

[0206] 在某些其它实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C1) 约 0.30ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg,和对乙酰氨基酚的 C1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 5.57ng/mL/mg。在优选实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的 C1 为约 0.45ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 4.43ng/mL/mg。

[0207] 在某些实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.18 μ g/mL 至约 3.63 μ g/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.18 μ g/mL 至约 2.76 μ g/mL。

[0208] 在某些实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.79 μ g/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.23 μ g/mL。

[0209] 在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为 $1.80 \pm 0.42 \mu$ g/mL,其中对于落在约 1.61 μ g/mL 至约 2.00 μ g/mL 之间的平均值,95% 置信区间。对于优选的实施方案和对照组来说,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合的 C1 的 95% 置信区间重叠。在以单次剂量的形式将 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚给予人患者后,对照组的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 的平均值的 95% 置信区间的范围为约 1.46 至 1.96 μ g/mL。对照组提供了足够的血浆水平的阿片样物质和非阿片样物质镇痛药从而在给予后的约 1 小时中提供疼痛强度的降低。

[0210] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物生产以下述为特征的血浆曲线:在单次剂量后,约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 的二氢可待因酮的 Cmax 和约 2.8ng/mL/mg 至 7.9ng/mL/mg 的对乙酰氨基酚的 Cmax。在另一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 Cmax 为约 0.4ng/mL/mg 至约 1.9ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 Cmax 为约 2.0ng/mL/mg 至约 10.4ng/mL/mg。在又一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 Cmax 为约 0.6ng/mL/mg 至约 1.0ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 Cmax 为约 3.0ng/mL/mg 至约 5.2ng/mL/mg。

[0211] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。当给予人患者时,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约

59.1ng*hr/mL/mg。在另一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的AUC为约7.0ng*hr/mL/mg至约26.2ng*hr/mL/mg和对乙酰氨基酚的AUC为约18.4ng*hr/mL/mg至约79.9ng*hr/mL/mg。在又一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的AUC为约11.3ng*hr/mL/mg至约18.7ng*hr/mL/mg和对乙酰氨基酚的AUC为约28.7ng*hr/mL/mg至约53.5ng*hr/mL/mg。优选地在这种实施方案中,药物组合物的体外释放速率具有双相释放曲线,并且其中对于体外释放速率的每个相来说,对于对乙酰氨基酚是零阶或一阶,对于二氢可待因酮是零阶或一阶。

[0212] 当给予健康的北美或西欧的人群,特别地当制剂被改造以适用于或设计为根据需要每12小时给予人时,在0.01N HCl中在50rpm在37°C,约20-45%的二氢可待因酮在约1小时内从药物组合物体外释放并且约20-45%的对乙酰氨基酚在约1小时内从药物组合物体外释放。在另一实施方案中,在0.01N HCl中在50rpm在37°C,约25-35%的二氢可待因酮在约1小时内从药物组合物体外释放并且约25-35%的对乙酰氨基酚在约1小时内从药物组合物体外释放。进一步,在另一实施方案中,至少90%的二氢可待因酮在约8小时至约12小时内从药物组合物中释放并且至少60%至约99%的对乙酰氨基酚在约6小时至约8.5小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少90%的二氢可待因酮在约8小时至约11小时内从药物组合物中释放并且至少90%的对乙酰氨基酚在约8小时至约11小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少95%的二氢可待因酮在约9小时至约12小时内从药物组合物中释放并且至少95%的对乙酰氨基酚在约9小时至约12小时内从药物组合物中体外释放。还在另一实施方案中,至少95%的二氢可待因酮在约10小时至约12小时内从药物组合物中释放并且至少95%的对乙酰氨基酚在约10小时至约12小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少99%的二氢可待因酮在约11小时至约12小时内从药物组合物中释放并且至少99%的对乙酰氨基酚在约11小时至约12小时内从药物组合物中体外释放。在又一实施方案中,至少99%的二氢可待因酮在小于约13小时内从药物组合物中释放并且至少99%的对乙酰氨基酚在小于约13小时内从药物组合物中体外释放。

[0213] 然而,当缓释版本的制剂被改造以适用于或设计为根据需要每日两次给予人时,那么至少90%的二氢可待因酮在约18小时至约23小时内从药物组合物中释放并且至少90%的对乙酰氨基酚在约18小时至约23小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少95%的二氢可待因酮在约20小时至约25小时内从药物组合物中释放并且至少95%的对乙酰氨基酚在约20小时至约25小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少95%的二氢可待因酮在约21小时至约22小时内从药物组合物中释放并且至少95%的对乙酰氨基酚在约21小时至约22小时内从药物组合物中体外释放。在该缓释实施方案的另一实施方案中,至少99%的二氢可待因酮在约22小时至约26小时内从药物组合物中释放并且至少99%的对乙酰氨基酚在约22小时至约26小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的又一个实施方案中,至少99%的二氢可待因酮在小于约27小时内从药物组合物中释放并且至少99%的对乙酰氨基酚在小于约27小时内从药物组合物中体外释放。

[0214] 在优选实施方案中,本发明提供了一种组合物,其中芯层包括能控制药物释放的赋形剂和非芯层包括能立即释放药物的赋形剂。进一步,在优选实施方案中,通过熔

体挤出随后直接成型含药物的熔体制造芯层并且将非芯层喷涂在芯层上。最优选地，组合物包括约 500mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate)。

[0215] 在另一实施方案中，本发明提供药物组合物，其具有芯层和非芯层。在该组合物中，芯层包括以下的混合物：(a) 至少一种阿片样物质和至少一种第一种非阿片样物质的镇痛药；(b) 至少一种改变速率的 (rate altering) 药用可接受的聚合物，共聚物，或其组合。非芯层包括至少一种第二种非阿片样物质的镇痛药。进一步，该组合物被改造以便可用于口服给人每日 3、2 或 1 次。在这种实施方案中，优选地，阿片样物质包括二氢可待因酮和第一种和第二种非阿片样物质的镇痛药包括对乙酰氨基酚或者布洛芬。更优选地，阿片样物质包括二氢可待因酮和第一种和第二种非阿片样物质的镇痛药包括对乙酰氨基酚。进一步，在这种实施方案中，非芯层包括：(a) 对乙酰氨基酚；和 (b) 至少一种改变速率的 (rate altering) 药用可接受的聚合物，共聚物，或其组合。优选地，聚合物或者共聚物选自：羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羟乙基纤维素；聚甲基丙烯酸酯，聚乙烯醇，聚氧化乙烯，和其组合。更优选地，聚合物或者共聚物选自：羟丙基甲基纤维素，和聚乙烯醇，或其组合。还更优选地，聚合物或者共聚物选自：聚乙烯醇和聚氧化乙烯接枝共聚物。进一步，在这种实施方案中，对乙酰氨基酚与速率控制 (rate controlling) 聚合物或者共聚物或者其组合的比例为约 1:1 至约 10:1。更优选地，对乙酰氨基酚与速率控制 (rate controlling) 聚合物或者共聚物或者其组合的比例为约 3:1 至约 5:1。如提供于本发明中的，在一种优选的实施方案中，非芯层具有以下特性中的至少一种：

- (a) 在感应 - 密封的 HDPE 瓶中在 40°C, 75% 相对湿度在 3 个月后基本上没有开裂；
- (b) 基本上干燥 (不粘的)；
- (c) 提供在 37°C 在 0.01N HCl 中的快速溶解以便暴露芯层
- (d) 在给予人患者的 20 分钟内释放非芯层中的至少 80% 的对乙酰氨基酚；或
- (e) 在没有另外的颜料的情况下为制剂提供白色着色。

[0216] 在某些实施方案中，当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚，给予禁食中的患者时，优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时，药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C1) 为约 0.18ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg，和对乙酰氨基酚的在 1 小时的血浆浓度 C1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 7.24ng/mL/mg。在优选的实施方案如制剂 15 中，剂型产生的二氢可待因酮的 C1 为约 0.32ng/mL/mg 至约 1.51ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C1 为约 2.34ng/mL/mg 至约 5.50ng/mL/mg。

[0217] 在某些其它实施方案中，当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚，给予禁食中的患者时，优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时，药物组合物产生的二氢可待因酮的在 1 小时的血浆浓度 (C1) 约 0.30ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg，和对乙酰氨基酚的 C1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 5.57ng/mL/mg。在优选实施方案中，剂型产生的二氢可待因酮的 C1 为约 0.45ng/mL/mg 至约 1.06ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C1 为约 2.75ng/mL/mg 至约 4.43ng/mL/mg。

[0218] 在某些实施方案中，在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物

(pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.18 μ g/mL 至约 3.63 μ g/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.18 μ g/mL 至约 2.76 μ g/mL。

[0219] 在某些实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.79 μ g/mL。在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为约 1.38 μ g/mL 至约 2.23 μ g/mL。

[0220] 在优选实施方案中,在单次剂量的 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚后,剂型产生的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 为 1.80 ± 0.42 μ g/mL,其中对于落在约 1.61 μ g/mL 至约 2.00 μ g/mL 之间的平均值,95% 置信区间。对于优选的实施方案和对照组来说,二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合的 C1 的 95% 置信区间重叠。在以单次剂量的形式将 15mg 重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和 500mg 的对乙酰氨基酚给予人患者后,对照组的二氢可待因酮和对乙酰氨基酚的结合 C1 的平均值的 95% 置信区间的范围为约 1.46 至 1.96 μ g/mL。对照组提供了足够的血浆水平的阿片样物质和非阿片样物质镇痛药从而在给予后的约 1 小时中提供疼痛强度的降低。

[0221] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。优选地当给予人患者时,药物组合物生产以下述为特征的血浆曲线:在单次剂量后,约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 的二氢可待因酮的 C_{max} 和约 2.8ng/mL/mg 至 7.9ng/mL/mg 的对乙酰氨基酚的 C_{max}。在另一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.4ng/mL/mg 至约 1.9ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 2.0ng/mL/mg 至约 10.4ng/mL/mg。在又一实施方案中,药物组合物生产血浆曲线,特征为在单次剂量后二氢可待因酮的 C_{max} 为约 0.6ng/mL/mg 至约 1.0ng/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 为约 3.0ng/mL/mg 至约 5.2ng/mL/mg。

[0222] 在某些实施方案中,当单次剂量包括约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物 (pentahemihydrate) 和约 500mg 的对乙酰氨基酚,给予禁食中的患者时,优选地显示了以下药物动力学曲线。当给予人患者时,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg。在另一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 7.0ng*hr/mL/mg 至约 26.2ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 18.4ng*hr/mL/mg 至约 79.9ng*hr/mL/mg。在又一实施方案中,剂型产生的二氢可待因酮的 AUC 为约 11.3ng*hr/mL/mg 至约 18.7ng*hr/mL/mg 和对乙酰氨基酚的 AUC 为约 28.7ng*hr/mL/mg 至约 53.5ng*hr/mL/mg。优选地在这种实施方案中,药物组合物的体外释放速率具有双相释放曲线,并且其中对于体外释放速率的每个相来说,对于对乙酰氨基酚是零阶或一阶,对于二氢可待因酮是零阶或一阶。

[0223] 当给予健康的北美或西欧的人群,特别地当制剂被改造以适用于或设计为根据需

要每 12 小时给予人时,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C,约 20-45%的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 20-45%的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。在另一实施方案中,在 0.01N HCl 中在 50rpm 在 37°C,约 25-35%的二氢可待因酮在约 1 小时内从药物组合物体外释放并且约 25-35%的对乙酰氨基酚在约 1 小时内从药物组合物体外释放。进一步,在另一实施方案中,至少 90%的二氢可待因酮在约 8 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 60%至约 99%的对乙酰氨基酚在约 6 小时至约 8.5 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 90%的二氢可待因酮在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中释放并且至少 90%的对乙酰氨基酚在约 8 小时至约 11 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 95%的二氢可待因酮在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95%的对乙酰氨基酚在约 9 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。还在另一实施方案中,至少 95%的二氢可待因酮在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 95%的对乙酰氨基酚在约 10 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在另一实施方案中,至少 99%的二氢可待因酮在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中释放并且至少 99%的对乙酰氨基酚在约 11 小时至约 12 小时内从药物组合物中体外释放。在又一实施方案中,至少 99%的二氢可待因酮在小于约 13 小时内从药物组合物中释放并且至少 99%的对乙酰氨基酚在小于约 13 小时内从药物组合物中体外释放。

[0224] 然而,当缓释版本的制剂被改造以适用于或设计为根据需要每日两次给予人时,那么至少 90%的二氢可待因酮在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中释放并且至少 90%的对乙酰氨基酚在约 18 小时至约 23 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95%的二氢可待因酮在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中释放并且至少 95%的对乙酰氨基酚在约 20 小时至约 25 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的另一实施方案中,至少 95%的二氢可待因酮在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中释放并且至少 95%的对乙酰氨基酚在约 21 小时至约 22 小时内从药物组合物中体外释放。在该缓释实施方案的另一实施方案中,至少 99%的二氢可待因酮在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中释放并且至少 99%的对乙酰氨基酚在约 22 小时至约 26 小时内从药物组合物中体外释放。在缓释制剂的又一个实施方案中,至少 99%的二氢可待因酮在小于约 27 小时内从药物组合物中释放并且至少 99%的对乙酰氨基酚在小于约 27 小时内从药物组合物中体外释放。

[0225] 在优选实施方案中,本发明提供了一种组合物,其中芯层包括能控制药物释放的赋形剂和非芯层包括能立即释放药物的赋形剂。进一步,在优选实施方案中,通过熔体挤出随后直接成型含药物的熔体制造芯层并且将非芯层喷涂在芯层上。最优选地,组合物包括约 500mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的重酒石酸二氢可待因酮五半水合物(pentahemihydrate)。

[0226] 在优选实施方案中,组合物特征为以下特征中的至少一种:

i) 在 1 小时内在 37°C 由 40% 含水乙醇从组合物中体外提取的滥用相关的药物的量小于或等于 1.5 倍的在 1 小时内在 37°C 由 0.01N 盐酸体外提取的二氢可待因酮的量,

ii) 组合物在如由 "Pharma Test PTB 501" 硬度测试仪测量的 150 牛顿,优选地 300 牛顿,更优选地 450 牛顿,还更优选地 500 牛顿的力下没有破碎,

iii) 在体外溶解测试的第一个小时期间和优选地还在体内测试的第一个小时期间组合物释放至少 20% 的二氢可待因酮并且不大于 45% 的二氢可待因酮,

iv) 在单次剂量后的 1 至 2 小时内组合物释放治疗有效剂量的对乙酰氨基酚,

v) 在单次剂量后的 1 小时和 12 小时组合物释放治疗有效剂量的对乙酰氨基酚和 / 或滥用相关的药物,

vi) 在 40% 含水乙醇中 1 小时在 37°C, 当组合物由咖啡 - 研磨机以 20,000-50,000rpm 研磨 1 分钟时, 与完整的片剂相比, 在组合物中, 研磨后二氢可待因酮的释放增加小于 2- 至 3- 倍,

vii) 当研磨时组合物包括以下的颗粒尺寸: 约 20% 的级分约 2 厘米至约 355 微米, 约 66% 的级分大于约 63 微米和小于约 355 微米和约 14% 的级分小于约 63 微米, 如通过筛分测试测量的, 或者

viii) 组合物是基本上平滑的, 其中中线平均值 (CLA, Centre Line Average) 是约 0.1 至约 0.6, 优选地约 0.1 至约 0.4, 和最优选地约 0.1 至约 0.2。

[0227] 实施例 XV: 维拉帕米的剂量倾倒研究

在本实施例中, 240mg 的维拉帕米是优选的, 然而本领域技术人员可以在熔体挤出制剂中使用 1-1,000mg 的维拉帕米。

[0228] 材料

分析乙醇 (99.9% v/v) 是标准试剂级 (Baker, 德国)。氯化钠 (Merck, 德国)、盐酸 (Baker, 德国) 和磷酸钾 (Fluka, 瑞士) 均按照收到时的状态使用。去离子水来自内部水系统离子交换器。

[0229] 药物制剂

维拉帕米制剂异搏定 (Isoptin) SR-E 240 mg (Meltrex®, 形式 A) (Abbott Laboratories, EU)、持续释放 (SR) 异搏定 SR 240 mg (形式 B) (Abbott Laboratories, EU)、Verahexal™ SR 240 mg (形式 C) (Hexal Pharma Ltd, 德国) 和维拉帕米延迟 -Ratiopharm® 240 mg (形式 D) (Ratiopharm, 德国) 按照收到时的状态使用。形式 A (熔体挤出的) 含有在羟丙基纤维素和羟丙甲纤维素基质中的盐酸维拉帕米。形式 B (持续释放)、C (持续释放) 和 D (持续释放) 含有在藻酸钠基质 (作为延迟剂) 中的盐酸维拉帕米。

[0230] 溶解测试

根据美国药典 (USP) 标准, 使用缓冲液添加方法, 进行形式 A (熔体挤出的) 和形式 B 的溶解测试。为了一致性, 在该研究中将相同的方法和条件用于制剂 C 和 D。

[0231] HCl 缓冲液添加方法

使用 (根据欧洲药典、美国药典的溶解装置) (桨式 (Paddle)), 转速为 100 rpm, 在 900 mL 介质中, 在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 监控药物释放。介质包含具有 0、5、20 或 40 % (v/v) 的乙醇的用盐酸 (0.08N) 调节的磷酸钾缓冲液 (pH 6.4-7.2)。对于每种介质, 测试 6 个片剂, 且在 250-300 nm 分光光度地监控药物释放。例外是形式 C, 它使用仅在 0% 乙醇介质中的 4 个片剂测试。通常在 60、120、240 和 480 分钟进行取样, 且根据有效的产品说明书, 对于形式 B 和形式 C-D, 还在 600 分钟取样。对于形式 A (40% 乙醇)、形式 A (0% 和 20% 乙醇, 代替 240 分钟)、形式 B (40% 乙醇) 和形式 C 和 D (0% 乙醇), 在 300 分钟收集其它样品。对

于形式 C 和 D (仅 0% 乙醇), 在 30、90、180 和 360 分钟收集其它样品。

[0232] 药物溶解度

在室温, 使用波长在 250-300 nm 之间的紫外检测, 分光光度地 (Fa Agilent, Type 8453, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, USA) 测定实验制剂在不同水-乙醇 (hydro-ethanolic) 溶解介质中的药物释放。使用含有维拉帕米的参照标准 (Ph. EUR 的化学参照物质)。

[0233] 数据分析

基于按体积测量的药物的量 (mg), 考虑在测试过程中体积随时间过去的变化, 将溶解计算为百分比 (%)。使用平均溶解百分比和标准差说明溶解曲线 (图 1-4), 它们源自 6 个试验 (对于形式 C 在 0% 乙醇, 4 个试验) 随时间 (小时) 过去的原始得分。从为每种溶解介质每个试验计算出的加权平均值 (在不包括 0 的所有时间点范围内的溶解百分比), 使用 t- 检验 (假定双尾分布和 2 个样品相等方差), 计算每种制剂的对比统计。

[0234] 在 5% 和 40% 乙醇介质中测试的形式 A (熔体挤出制剂) 的维拉帕米释放在 8 小时期间的溶解曲线没有显著不同于 0% 乙醇条件 ($P > 0.05$) (图 8)。在 20% 乙醇的溶解曲线显著低于 0% 乙醇条件 ($P = 0.02$)。该差异在 8 小时时最突出, 这时在 20% 乙醇条件 (64%) 中的平均溶解曲线百分比 (%) 低于 0% 乙醇条件 (77%)。对于 0% 和 40% 乙醇两种极端条件, 在 1 小时时的平均溶解曲线百分比相同 (19%), 且在 8 小时时在 40% 乙醇介质 (81%) 中仅略高于 0% 乙醇介质 (77%)。通过初期快速释放速率, 表征在所有条件下的释放概况, 所述初期快速释放速率随时间过去逐渐降低, 表明具有接近零级释放的持续释放机理。

[0235] 在 10 小时期间, 与无乙醇条件 (0%) 相比 ($p < 0.001$), 形式 B (一种持续释放化合物) 在更高的乙醇浓度 (20 和 40%) 表现出溶解曲线的显著改变 (图 9)。在低 / 无乙醇浓度 (0 和 5%), 观察到接近零级释放, 且在两种条件之间没有观察到统计学显著的差异 ($p = 0.5$)。在更高的乙醇浓度 (20 和 40%), 在第一个小时内看到初期快速释放。该效应依赖于乙醇浓度, 且与 20% 乙醇介质 (57%) 相比, 在 40% 乙醇介质 (94%) 中达到更高的平均溶解百分比 (%), 它们二者都显著高于 0% 乙醇条件 (17%) ($P < 0.001$)。对于 20% 乙醇介质, 观察到随时间过去的连续释放, 且在约 8 小时时达到平台 (平均溶解 101%)。对于 40% 乙醇浓度, 该平台更早地达到, 在约 2 小时 (107% 溶解)。在 2 小时时, 与用 0% 乙醇观察到的 26% 的平均溶解相比, 对于 20 和 40% 的乙醇浓度, 分别观察到 73% 和 107% 的平均溶解, 证实了在更高的乙醇浓度溶解增加 3-4 倍。

[0236] 类似于形式 B, 对于两种持续释放制剂形式 C 和 D, 在更高的乙醇浓度 (20 和 40%) 观察到溶解曲线的相同改变。在 10 小时期间, 与无乙醇条件 (0%) 相比 ($p < 0.0001$), 形式 C 显示出在更高的乙醇浓度 (20 和 40%) 溶解曲线显著增加 (图 10)。在更高的乙醇浓度 (20 和 40%), 在第一个小时内看到初期快速释放, 其中在 1 小时时在 20% 乙醇介质 (102%) 中的平均溶解百分比高于 40% 乙醇介质 (64%)。但是, 在 1 小时时, 两种更高的乙醇条件都显著高于 0% 乙醇条件 (15%) ($P < 0.00001$)。对于 20% 乙醇介质, 在约 1 小时时达到药物释放平台 (平均溶解 102%)。对于 40% 乙醇浓度, 该平台稍晚, 是在 2 小时 (平均溶解 106%)。在更低的乙醇浓度 (5%), 最长达 4 小时的溶解曲线与 0% 乙醇的观察结果几乎相同 ($P = 0.4$, 在 1 小时)。在 4-10 小时之间, 5% 乙醇条件的溶解曲线更低, 从而导致与 0% 乙醇相比显著更低的总溶解 ($P < 0.001$)。在 8 小时时两种条件之间的差异最突出, 表明与 0% 乙醇条件 (76%) 相

比 ($P < 0.001$), 5% 乙醇条件 (76%) 之间 10% 的平均溶解百分比差异 (%)。在 10 小时时, 0% 和 5% 乙醇条件的平均溶解百分比达到接近 100% 溶解, 分别显示 97% 和 92% 的平均溶解。

[0237] 类似于从形式 B 和 C 观察到的趋势, 在 10 小时期间, 与无乙醇条件 (0%) 相比 ($p < 0.00001$), 形式 D 在更高的乙醇浓度 (20 和 40%) 表现出溶解曲线的显著增加 (图 11)。在低 / 无乙醇浓度 (0 和 5%), 观察到接近零级释放, 且在两种条件之间没有观察到统计学显著的差异 ($p = 0.5$)。在更高的乙醇浓度 (20 和 40%), 在第一个小时内看到初期快速释放。该效应依赖于乙醇浓度, 且与 20% 乙醇介质 (93%) 相比, 在 40% 乙醇介质 (101%) 中达到更高的平均溶解百分比 (%), 它们二者都显著高于 0% 乙醇条件 (12%) ($P < 0.0001$)。对于 20% 乙醇介质, 在前 2 个小时观察到快速释放, 在 2 小时时达到平台 (平均溶解 98%), 这显著高于 0% 乙醇条件 (12%) ($P < 0.00001$)。对于 40% 乙醇浓度, 在快速释放后, 该平台更早地达到, 在约 1 小时 (101% 平均溶解), 这显著高于在 1 小时的 0% 乙醇条件 (23%) ($P < 0.00001$)。在 10 小时的最终时间点, 对于 0% 或 5% 乙醇条件, 都没有观察到完全溶解 (100%), 其分别显示 65% 和 69% 的平均溶解百分比。

[0238] 来自该体外溶解研究的结果表明, 当完整且包含在 5% 乙醇 (相当于在大多数啤酒、葡萄酒冷饮料 (cooler) 中发现的浓度)、20% 乙醇 (相当于在强混合饮料中发现的浓度, 且略高于在大多数葡萄酒中发现的浓度 (10-15%) 和 40% 乙醇 (相当于在大多数未稀释的酒精即伏特加酒、杜松烧酒中发现的浓度) 的介质中时, 含有维拉帕米的创新的熔体挤出制剂可以耐受乙醇的加溶作用。相反, 3 种其它的市售的持续释放制剂表现出维拉帕米释放的显著快速增加, 特别是在更高的乙醇浓度 (20 和 40% 乙醇)。在最高的乙醇浓度 (40%), 市售的持续释放比较物在前 1-2 小时内表现出陡峭的药物释放, 然后是溶解百分比平台 (达到 100% 溶解), 表明整个剂量已经倾倒入溶解介质。在 20% 乙醇浓度在 2 小时内也观察到这样的 “剂量倾倒”, 尽管对于形式 B, 这发生得更晚, 在约 8 小时。对于形式 A (熔体挤出的), 没有观察到剂量倾倒。形式 A 在 5 和 40% 乙醇中的溶解曲线没有显著不同于 0% 乙醇条件。20% 的溶解曲线甚至显著低于 0% 条件, 其原因不明。与其它市售的制剂相比, 在更高的乙醇浓度, 形式 A 的溶解曲线接近零级, 且没有表现出释放中的起始尖峰 (spike), 无论何种条件。在 2 小时, 形式 A 已经发生约 30% 溶解 (所有介质)。在 8 小时没有发生完全溶解, 平均溶解百分比范围是 64% (20% 乙醇介质) 至 81% (40% 乙醇介质)。

[0239] 给定乙醇的普遍使用和可达性, 醇和处方药物之间的相互作用引起极大关注。相互作用可以发生在各种情况下, 这包括从接受药疗法又饮用酒精饮料的患者, 到故意干预制剂来从控释制剂提取药物或增强药物和醇二者的药物动力学效应, 如常见于药物滥用者的。其它这样的情况可以包括, 为了该受责备的意图例如 “约会强奸”, 将药物溶于醇和用醇掩盖药物, 如在 γ -羟基丁酸盐 / 酯 (GBH) 或氟硝西洋 (Rohypnol™) 的情况下, 它们的药物效应被醇进一步加强 (Schwartz 等人, 2001)。控释制剂的耐用性, 具体地因为它们含有更高的药物水平且可能引起安全担忧, 是一个整体特征。因此, 不能容易地溶解于诸如乙醇的溶剂中的滥用制止的制剂, 例如形式 A (熔体挤出的), 可能具有胜过易于 “剂量倾倒” 的其它持续释放制剂的独特优点 (McColl 和 Sellers, 2006)。

[0240] 在整个溶解测试阶段, 没有在低 pH 条件下进行该研究的溶解方法。相反, 溶解测试从 pH 1.1-1.2 开始进行 2 小时, 然后 pH 增加至约 6.8。应当指出, 一旦摄入, 长时间段处于胃环境的低 pH (pH 2.0) 中的乙醇组合, 可能表现出改变的溶解曲线。通过在含有乙

醇的酸性介质或模拟胃液介质中检查完整的和压碎的熔体挤出的片剂,将来的研究可以解决这个问题。另外,重要的是注意到,药物相互作用的病因学不限于溶质和溶剂之间的物理和化学相互作用。药物相互作用可以由药物代谢动力学的、药物动力学的、遗传的和免疫的因素介导 (Lynch 和 Price, 21007; Masubichi 和 Horie, 2007; Vourvahis 和 Kashuba, 2007)。例如,维拉帕米的产品专论警告称,与乙醇共同施用可能导致升高的血醇水平和由此增强的损害,这是药物代谢动力学性质的相互作用 (Covera-HS 产品专论, 2006)。在体内临床试验中测定制剂的完整性,也可以有益地用于阐明临床上重要的药物 - 醇相互作用的潜力。

[0241] 该体外溶解实验已经证实,当用最高达 40% 的乙醇浓度完整地测试时,使用熔体挤出技术的创新的维拉帕米制剂不会改变它的释放概况。相反,3 种其它的市售的持续释放维拉帕米制剂在更高的乙醇浓度 (20 和 40%) 表现出剂量倾倒效应,在测试的前 2 个小时内达到约 100% 溶解。本发明表明,当完整地、与容易接近的乙醇浓度组合时,该创新的熔体挤出制剂在体外环境中可以耐受剂量倾倒。类似地,预期该制剂在体内环境中具有有限的药物 - 醇相互作用。

[0242] 前面的详细描述和伴随的实施例仅仅是解释性的,且无意限制本发明的范围,本发明的范围由所附的权利要求和它们的等同方案唯一地界定。本领域技术人员将明白公开的实施方案的各种变化和修改,且它们是本发明的一部分。可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下作出这样的变化和修改,包括、但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、制剂和 / 或使用方法有关的那些。

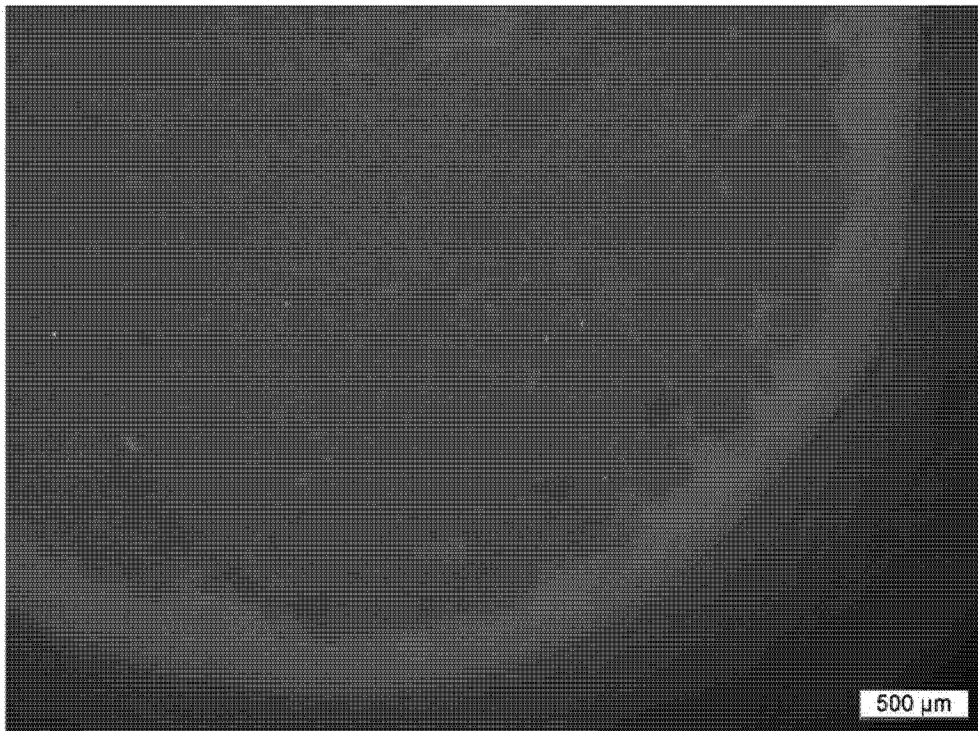
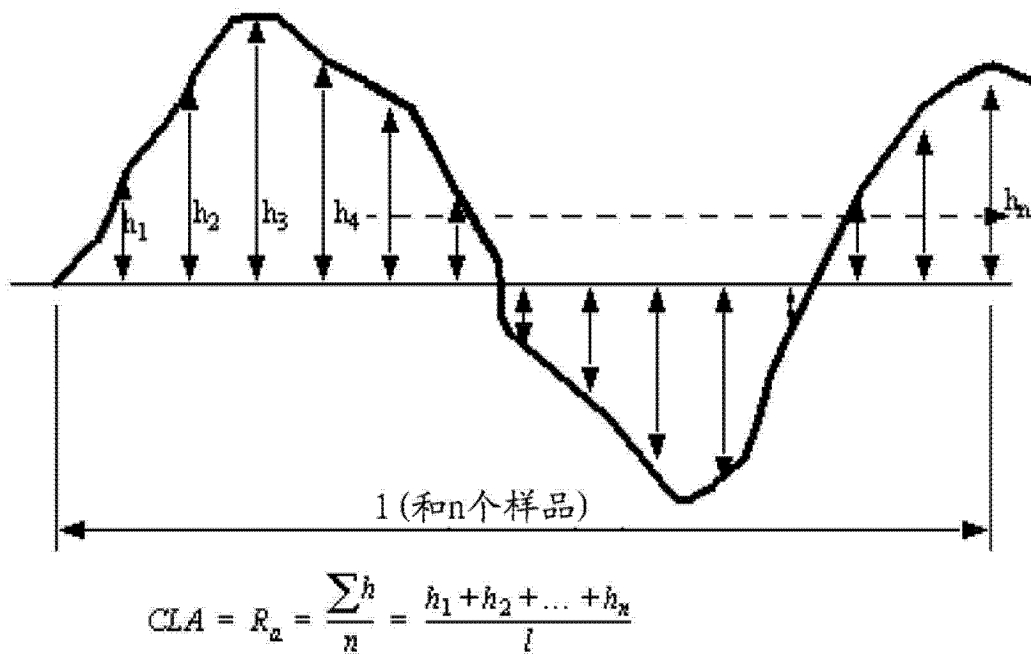


图 1



来源: 数据盘上的制造设计, 版本1.0, 2001年8月31日,

版权, Hugh Jack 1993-2001

网址: <http://www.eod.gvsu.edu/eod/manufact/manufact-80.html>

图 2

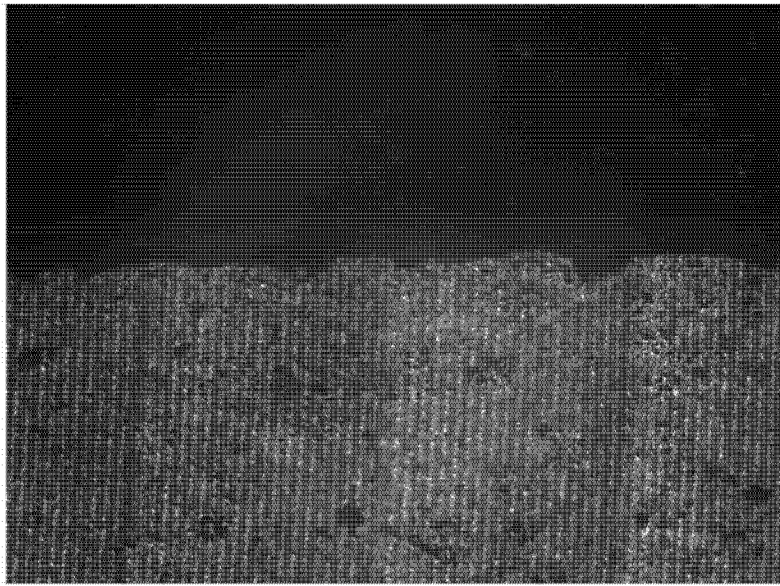


图 3

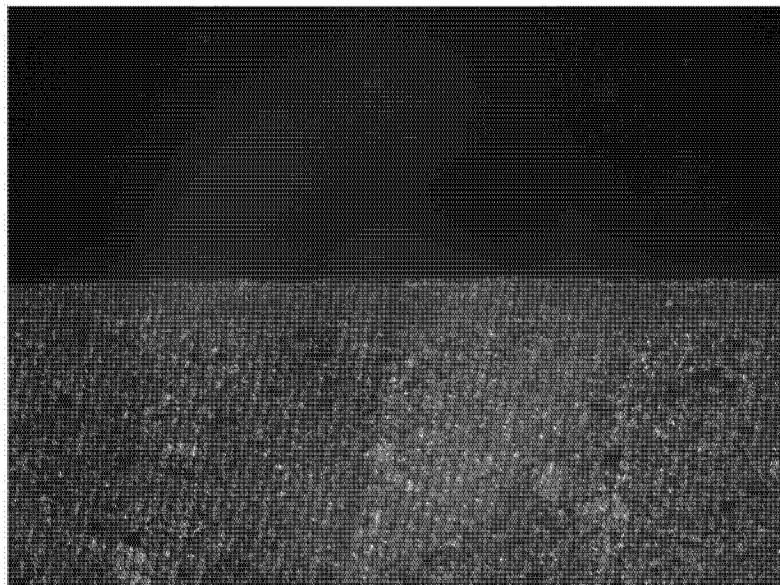


图 4

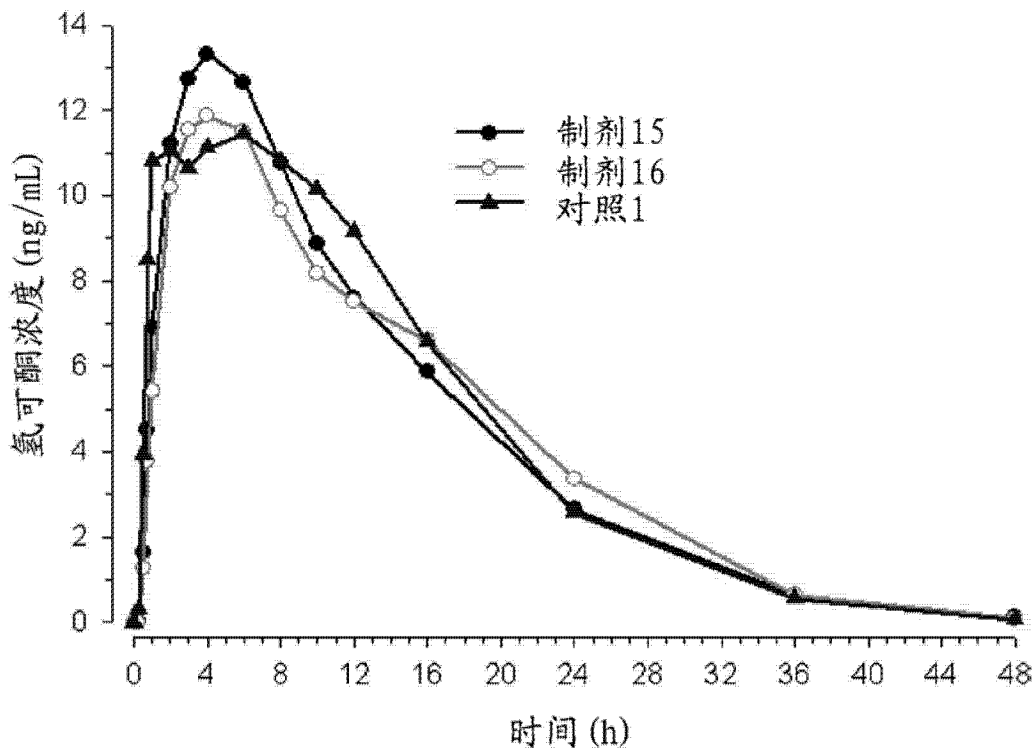


图 5 (a)

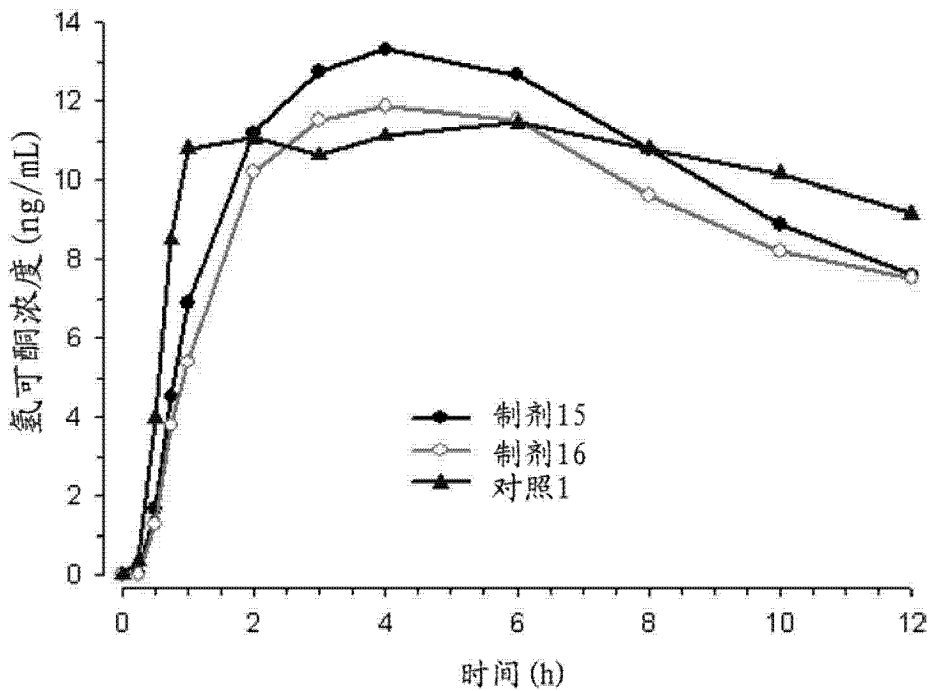


图 5 (b)

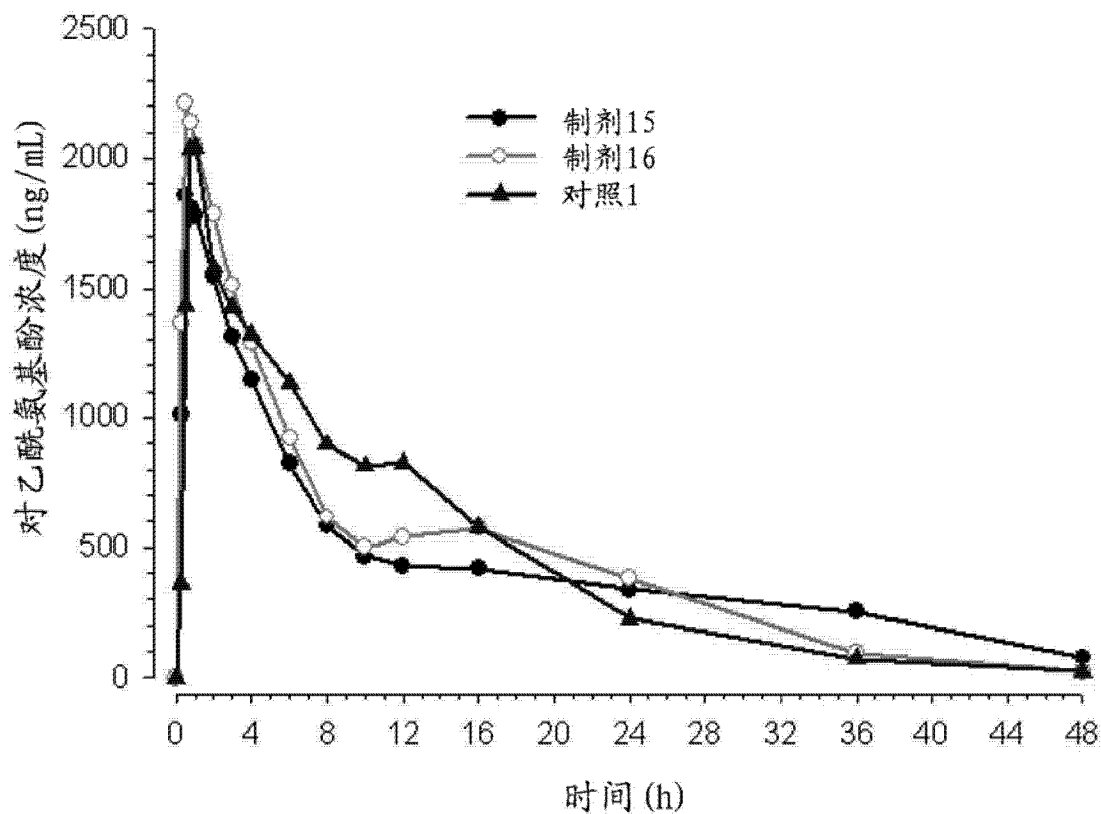


图 6(a)

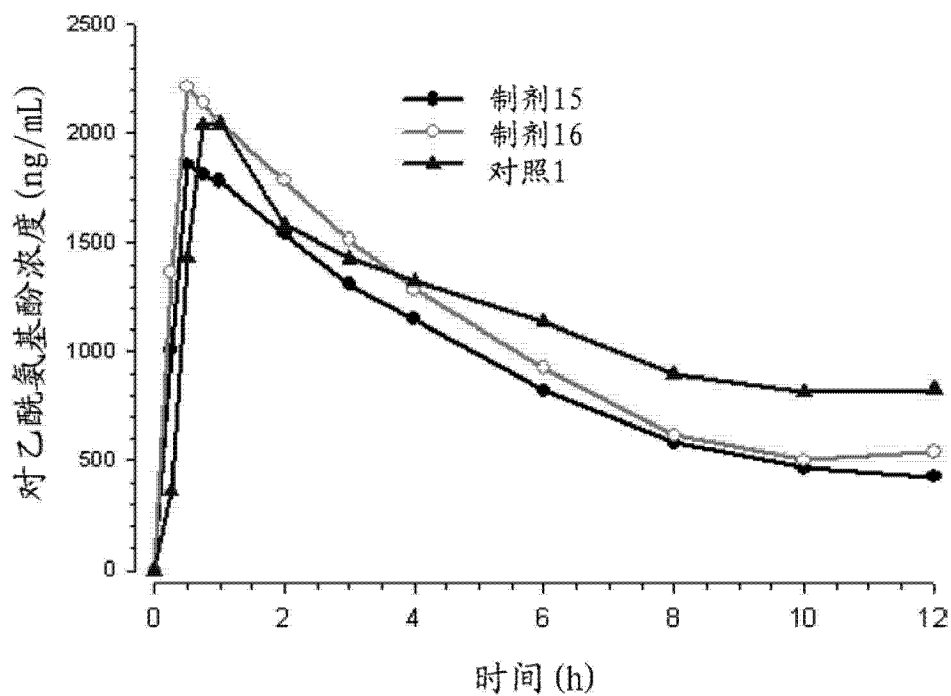


图 6(b)

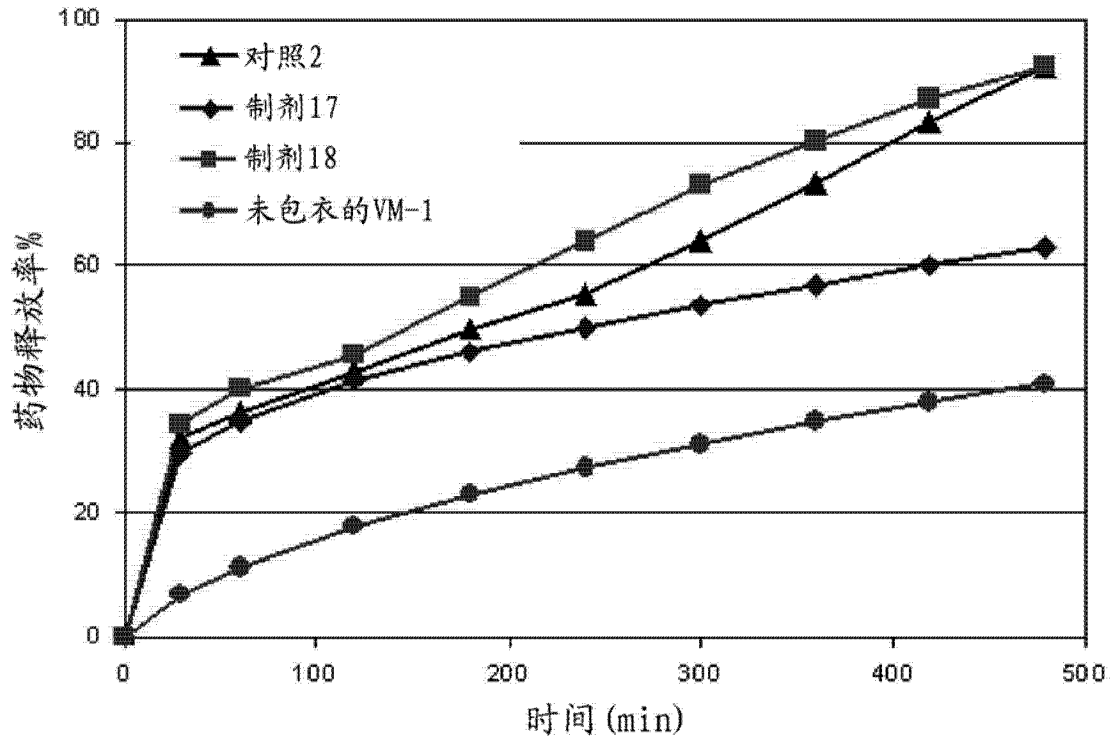


图 7(a)

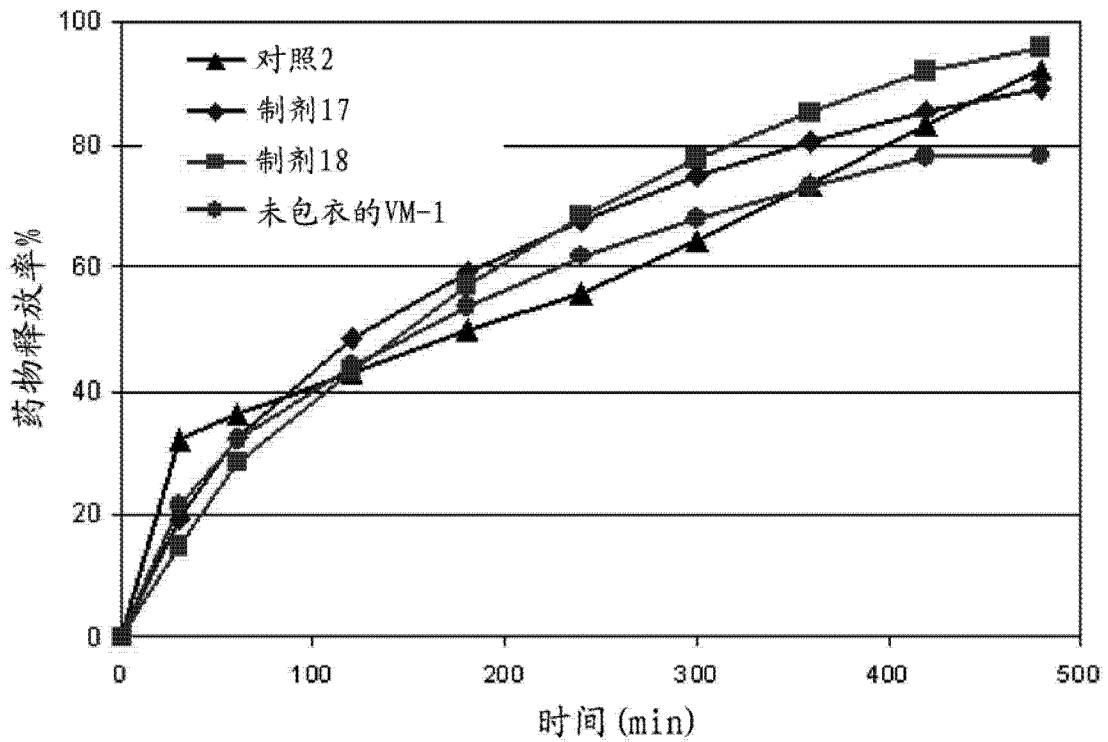


图 7(b)

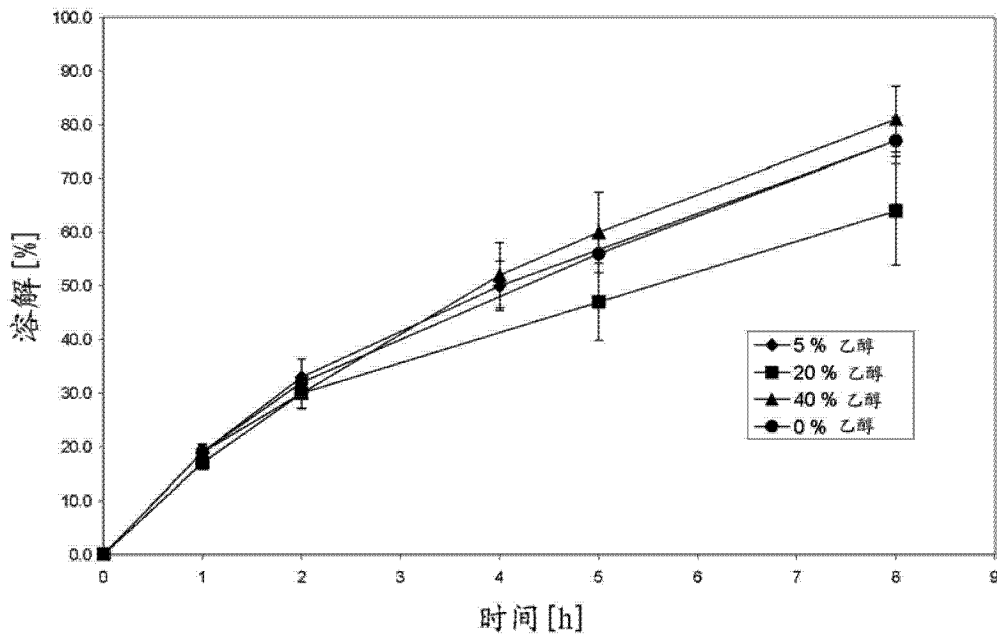


图 8

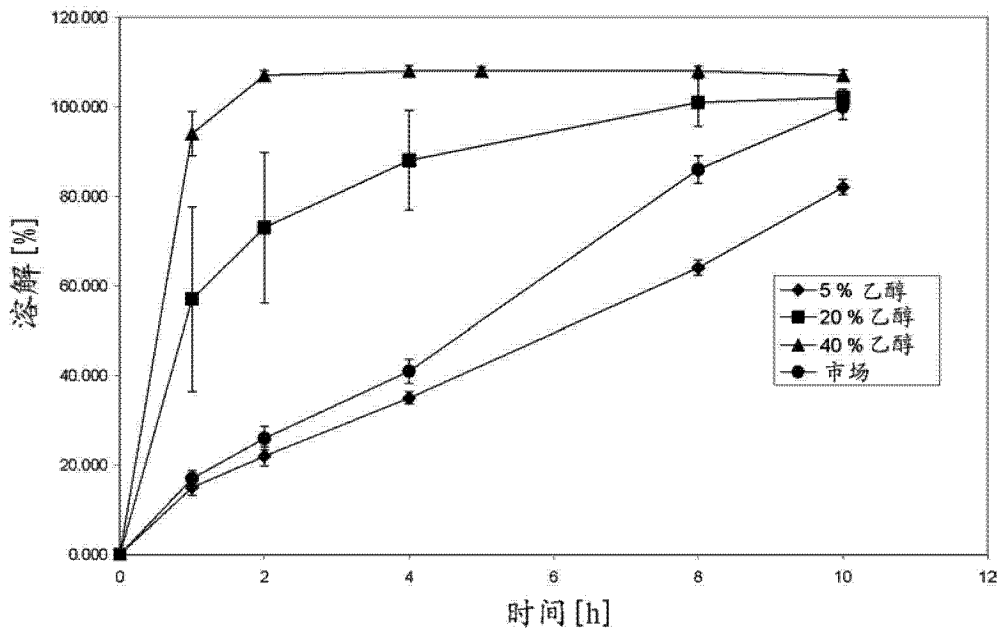


图 9

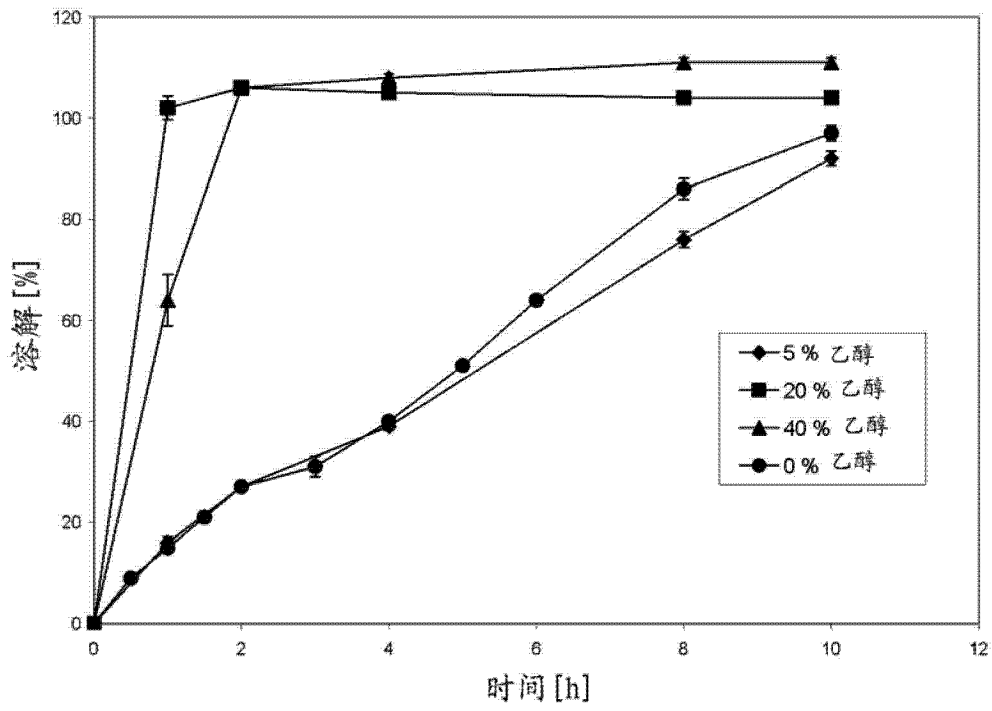


图 10

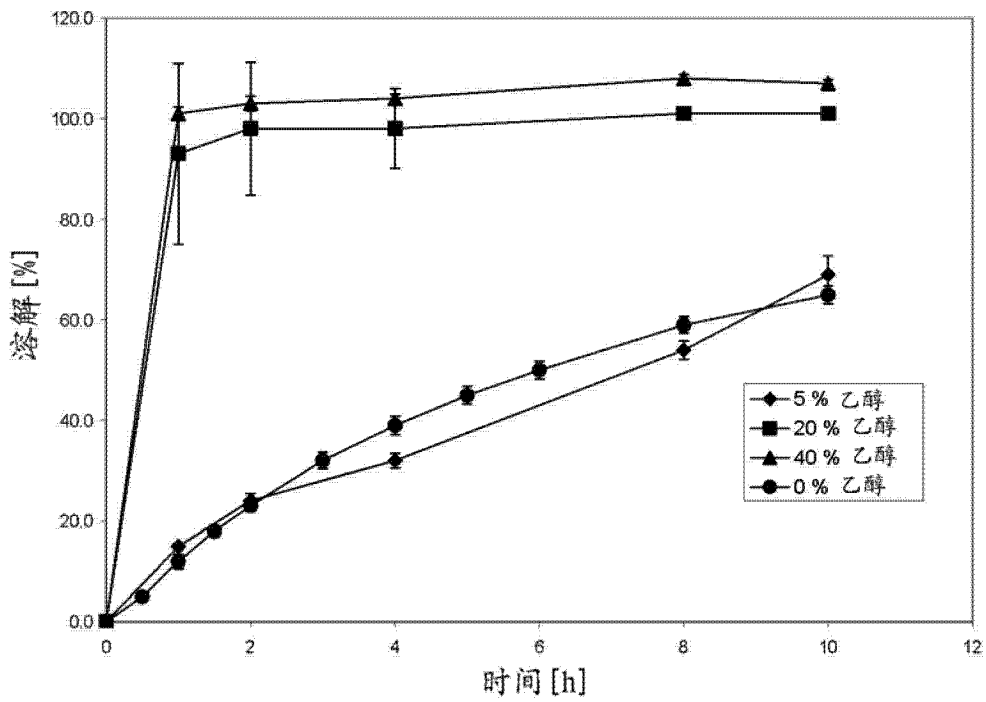


图 11