



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105534936 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201510883951. 2

A61K 31/485(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 08. 12

A61P 25/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/955, 584 2007. 08. 13 US

(62) 分案原申请数据

200880103447. 4 2008. 08. 12

(71) 申请人 因斯百润输送技术有限责任公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 曼尼诗·S·沙哈 雷·J·迪夫高

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 付文川 王芝艳

(51) Int. Cl.

A61K 9/24(2006. 01)

A61K 9/36(2006. 01)

A61K 9/48(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

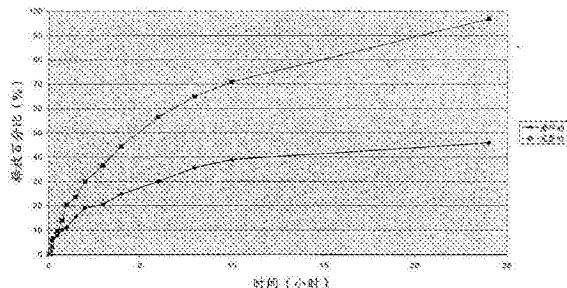
权利要求书3页 说明书25页 附图2页

(54) 发明名称

抗滥用药物、使用方法和制备方法

(57) 摘要

本发明涉及抗滥用药物、使用方法和制备方法。具体而言，本发明提供一种抗滥用口服药物组合物，其包括：包括第一聚合物的阻挡层；包括第二聚合物基本上覆盖阻挡层的扩散层，其中扩散层结合于阻挡层，并包括基本上均匀地分布在第二聚合物中并在胃肠(GI)道中从扩散层扩散的药物；和任选地包括可扩展聚合物的扩展层，其中扩展层由阻挡层基本覆盖。本发明还提供了制备该药物组合物的方法和使用它的方法。



1. 一种口服药物组合物,其包括:包括第一聚合物的阻挡层;和包括第二聚合物基本上覆盖所述阻挡层的扩散层,其中所述扩散层结合于所述阻挡层,并包括非常均匀地分布在所述第二聚合物中并在胃肠(GI)道中从所述扩散层扩散的药物。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物进一步包括扩展层,所述扩展层包括可扩展聚合物,并且其中所述阻挡层基本覆盖所述扩展层。

3. 如权利要求2所述的药物组合物,其中所述扩展层包括以所述剂型的总重量的5%至90%的重量范围存在的聚合物。

4. 如权利要求2或3所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制,以致当所述药物组合物被物理破坏,并且含有所述扩展层的所述药物组合物的颗粒形成并暴露于液体时,所述可扩展层的可扩展聚合物至少吸收一部分所述液体。

5. 如权利要求1-4中的任何一项所述的药物组合物,其中所述扩散层被物理结合于所述阻挡层。

6. 如权利要求1-5中的任何一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制,以致当所述药物组合物以完整形式施用时,所述阻挡层的第一聚合物在胃肠道中基本不溶。

7. 如权利要求1-6中的任何一项所述的药物组合物,其中所述扩散层的第二聚合物提供在约6至约24小时的时间内定时释放药物。

8. 如权利要求1-7中的任何一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制,以致当所述药物组合物被物理破坏,并且形成含有所述扩散层和所述阻挡层的所述药物组合物的颗粒时,所述颗粒中的所述扩散层和阻挡层之间的键被基本上保留。

9. 如权利要求1-8中的任何一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制,以致当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,在选自施用后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的C<sub>max</sub>和/或AUC与当以完整形式施用所述药物组合物时实现的C<sub>max</sub>和/或AUC相同,或比其低。

10. 如权利要求9所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制,以致在选自施用后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的C<sub>max</sub>和/或AUC比当所述药物组合物以完整形式施用于受治疗者时实现的C<sub>max</sub>和/或AUC低20-75%。

11. 如权利要求1-10中的任何一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包括其他的释放层,其中所述其他的释放层是基本覆盖所述扩散层的速释层,其中所述其他的释放层包括至少一种其他的药物。

12. 如权利要求11所述的药物组合物,其中在所述其他的释放层中的所述至少一种其他的药物选自由扑热息痛和非甾体抗炎药组成的组。

13. 一种口服药物组合物,其包括药学上有效量的药物,其中所述药物组合物被配制,以致当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,施用后实现的C<sub>max</sub>/AUC低于在选自施用未包含防滥用方法的物理破坏的生物等效组合物后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的C<sub>max</sub>/AUC。

14. 一种口服药物组合物,其包括药学上有效量的药物,其中所述药物组合物被配制,以致当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,施用后实现的C<sub>max</sub>和/或AUC低于在选自施用未包含防滥用方法的生物等效组合物后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的C<sub>max</sub>和/或AUC。

15. 一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中所述药物组合物被配制，以致当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，在选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组的一段时间内药物从所述组合物释放的速率基本等于或低于当所述药物组合物以完整形式施用时的药物释放速率。

16. 一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中所述药物组合物被配制，以致当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，在选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组的一段时间内药物从所述组合物释放的量基本等于或低于当所述药物组合物以完整形式施用时的药物释放量。

17. 如权利要求16所述的药物组合物，其中所述药物组合物被配制，以致当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，在选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组的一段时间内药物从所述组合物释放的量不超过当所述药物组合物以完整形式施用时的药物释放量的75%。

18. 一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中所述药物组合物被配制，以致当所述药物组合物接触酒或与酒一起服用时，在选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组的一段时间内药物从所述组合物释放的速率基本等于或低于当所述药物组合物不与酒一起施用时的药物释放的速率。

19. 一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中所述药物组合物被配制，以致当所述药物组合物以完整形式施用时，8小时后，至少50%的量的药物被释放，且当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用时，1小时后，不超过40%的量的药物被释放。

20. 如权利要求19所述的药物组合物，其中当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用时，15分钟后，不超过35%的量的药物被释放。

21. 一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中所述药物组合物被配制，以致当所述药物组合物以完整形式施用时，1小时后，至少90%的量的药物被释放，且当所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用时，1小时后，不超过75%的量的药物被释放。

22. 如权利要求1-21中的任何一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物是以药物剂型存在，所述药物剂型选自由片剂、胶囊、微片、粒剂、丸剂、锭剂、棒糖和包衣胶囊组成的组。

23. 如权利要求22所述的药物组合物，其中所述药物剂型是片剂。

24. 如权利要求1-23中的任何一项所述的药物组合物，其中所述药物选自由中枢神经系统兴奋药和中枢神经系统抑制剂组成的组。

25. 如权利要求1-23中的任何一项所述的药物组合物，其中所述选自由类阿片类、巴比妥类、苯并二氮卓类和安非他明类组成的组。

26. 如权利要求25所述的药物组合物，其中所述药物是选自由以下组成的组的类阿片：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苯吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全

碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌腈米特、proheptazine、普鲁米多、丙哌利定、丙氧吩、舒芬太尼、替利定、曲马多及其药学上可接受的盐。

27. 如权利要求26所述的药物组合物，其中所述类阿片是羟考酮或其药学上可接受的盐，其以约5mg至约400mg的量存在。

28. 如权利要求26所述的药物组合物，其中所述类阿片是吗啡或其药学上可接受的盐，其以约15mg至约800mg的量存在。

29. 如权利要求26所述的药物组合物，其中所述类阿片是氢吗啡酮或其药学上可接受的盐，其以约1mg至约64mg的量存在。

30. 如权利要求26所述的药物组合物，其中所述类阿片是氢可酮或其药学上可接受的盐，其以约5mg至约400mg的量存在。

31. 如权利要求26所述的药物组合物，其中所述类阿片是羟吗啡酮或其药学上可接受的盐，其以约4mg至约80mg的量存在。

32. 一种制备抗滥用口服药物组合物的方法，其包括：形成阻挡层，其中所述阻挡层包括第一聚合物；并将扩散层应用于所述阻挡层上以基本覆盖所述阻挡层，其中所述扩散层包括第二聚合物和均匀分布在所述第二聚合物中的药物；且将所述扩散层结合于所述阻挡层。

33. 如权利要求32所述的方法，其中所述扩散层对所述阻挡层的结合是物理结合。

34. 一种制备抗滥用口服药物组合物的方法，其包括：形成包括可扩展聚合物的扩展层；将阻挡层应用于所述扩展层上以基本覆盖所述扩展层，其中所述阻挡层包括第一聚合物；将扩散层应用于所述阻挡层上以基本覆盖所述阻挡层，其中所述扩散层包括第二聚合物和均匀分布在所述第二聚合物中的药物；且将所述扩散层结合于所述阻挡层。

35. 如权利要求34所述的方法，其中所述扩散层对所述阻挡层的结合是物理结合。

36. 如权利要求34或35所述的方法，其包括将所述阻挡层通过喷雾或干包衣法应用于所述扩展层上。

37. 一种治疗疾患的方法，其包括向需要其的患者施用权利要求1-31中的任何一项所述的药物组合物。

38. 一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中所述药物组合物被配制，以致使所述药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，兴奋的强度基本等于或低于施用不含有防滥用的方法的物理上被破坏的生物等效的组合物后实现的兴奋的强度。

## 抗滥用药物、使用方法和制备方法

[0001] 本申请是申请号为200880103447.4,申请日为2008年8月12日,发明名称为“抗滥用药物、使用方法和制备方法”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2007年8月13日提交的美国临时申请序列号60/955,584的优先权,其通过引用其整体在此并入。

### 背景技术

[0003] 本发明一般涉及药物组合物领域,且特别涉及设计用于减少不适当施用药物和它们以非指明或非处方的方式使用的可能性的组合物。本发明可包括任何药物,特别是遭受滥用的药物。更加特别地,其涉及止痛药物、减轻或消除焦虑发作的药物(精神病治疗药)、兴奋药和安眠药。这些通用型药物具有可引起药物过量、成瘾、次优效应和/或死亡的滥用的可能性。

[0004] 特别地,本发明涉及具有,但不限于扩散层和阻挡层的抗滥用组合物(例如止痛药物、抗焦虑发作药物、安眠药或兴奋药);这种组合物在治疗疾病或疾患的剂型中的用途;以及制备具有扩散层和阻挡层的制止滥用的组合物的方法。在一些实施方案中,组合物还包括扩展层。

[0005] 类阿片激动剂是通过结合于称为类阿片受体的特异性蛋白而起作用的物质,所述类阿片受体存在于脑、脊髓和胃肠道。当这些药物结合于脑和脊髓中的某些类阿片受体时,它们可有效地阻断疼痛信息向脑部的传递。类阿片镇痛药,诸如羟考酮、吗啡、羟吗啡酮、氢可酮和氢吗啡酮是成功的和治疗上有用的止痛药物。不幸地,由于它们改变情绪和/或引起兴奋的感觉(“亢奋”)的能力,它们还提供任意滥用的严重威胁。目前可用的这种药物的持续释放剂型特别吸引滥用者,因为持续释放作用可通过压碎或碾压该制剂而破坏,所述持续释放剂型含有相对大量的药物,旨在在延长的一段时间内从该制剂释放。产生的物质(即压碎的制剂)不再控制药物的释放。根据药物,滥用者则可(1)鼻吸该物质,(2)吞咽该物质或(3)将该物质溶解于水或酒中,随后静脉内注射它。因此,制剂中含有的药物的剂量通过鼻粘膜或GI粘膜(分别对于鼻吸或吞咽)立即吸收,或推注施用至全身循环(对于IV注射)。

[0006] 这些滥用方法产生单一片剂或胶囊中含有的相对高剂量的药物的快速生物利用度,使得滥用者“亢奋”。兴奋的感觉或“亢奋”与药物的血浆峰浓度(C<sub>max</sub>)高度相关。虽然这种高血浆浓度可由一次服食几片速释或持续释放片剂而获得,但滥用者被阻止这样做,因为获得多个片剂比较困难,且可能更重要地,一次服食几片片剂伴随的非常高的剂量伴随着严重增加的用药过量的风险(通常药物的高血浆水平为延长的一段时间的函数;产生高曲线下面积:血浆浓度对时间的积分,还已知为缩写“AUC”)。为了降低用药过量的风险,典型的滥用者将优选从单一片剂或胶囊中获得高血浆峰浓度。在药理学家的科学术语中,典型的滥用者表现为使C<sub>max</sub>最大化而使AUC最小化,或可选地使C<sub>max</sub>/AUC比最大化。

[0007] 在一些实例中,滥用者饮酒并服食速释和/或延迟释放制剂以更加快速地达到“亢奋”。有时,滥用者将制剂置于水或酒中,从而以加速方式提取药物。已知这些液体的共施用有时降低药物施用后达到血浆峰浓度和C<sub>max</sub>的时间。有时,滥用者将制剂置于其他溶剂中,

诸如氟利昂、二氯甲烷、乙醇和丙酮,从而提取药物,然后可将其注射。滥用者从剂型(诸如片剂)中提取药物所用的另一技术是擦去片剂的包衣,将片剂压成细微的粉末,将粉末置于无菌水,然后将液体倒入注射器。此外,可通过压碎、碾压和咀嚼而一般物理地破坏该剂型。

[0008] 因为相对简单的方法(压碎、碾压、咀嚼和/或溶解于水或酒中)可用于将单一延迟释放片剂或胶囊制剂转化成可滥用形式,因此这些常规的剂型实际上未对潜在的滥用者提供阻碍。

[0009] 由于持续滥用和转移的报道,FDA最近加强了在奥施康定®(OXYCONTIN®)(控释盐酸羟考酮)片剂的标签中的警告和预防措施部分,该片剂为批准用于治疗中度至严重疼痛的麻醉药品。奥施康定®含有盐酸羟考酮(可用强度10、20、40、80和160mg),一种具有与吗啡相似的成瘾可能性的类阿片激动剂。奥施康定®以控释剂型供应,且旨在为中度至严重疼痛提供多达12小时的缓解。FDA警告特别陈述了,该片剂必须整片服食,且仅通过口服。当该片剂被咀嚼或压碎,并且其内容物被吞咽、鼻吸入鼻孔或溶解并随后静脉内注射时,控释机制被破坏,且危险剂量的羟考酮变得可生物利用,其可能致死这一产品的使用者,特别是首次使用者。

[0010] 近年来,在几个州内已有对羟考酮转移和滥用的许多报道。例如,DEA的药物转移管制局报道了2000年1月至2001年6月之间在美国的700例奥施康定®盗用。这些报道的案例中的一些产生了严重的后果,包括死亡。

[0011] 羟考酮是管制物质法(CSA)的列表II中的管制药,该法由药品执行管理局(DEA)实施。虽然事实上列表II提供了CSA对批准的药品的可能控制的最大量,实际上执法机构对合法处方的转移或误用的控制是困难的。虽然滥用、误用和转移是包括羟考酮的所有类阿片的潜在问题,但当在医生的谨慎监管下适当地使用时,类阿片是控制疼痛的医用物质的非常重要的部分。这种药物的当前可用的制剂被设计用于口服施用,但不包括防止或妨碍诸如咀嚼、注射和鼻吸的不适当的施用方法的机制。这表示,在美国开大量的合法处方产生了严重的问题;例如在美国,从1996年至2000年类阿片的医学应用增加了400%。

[0012] 滥用的问题是明显的和长期的,且设计新的抗滥用或防滥用制剂的努力在很大程度上是不成功的。美国专利号3,980,766描述了掺入可吸收固体,在其水溶液浓缩时,其引起黏度的迅速增加(凝胶化)。美国专利号4,070,494描述了足以向水提取物提供耐药性的量掺入无毒的水可凝胶化的物质,因此延迟药物的释放。美国专利号6,309,668描述用于口服施用的片剂,其含有两个或更多个层,其包括在片剂的分离的各层中的一种或多种药物和一种或多种胶凝剂。这一专利中的实施例全部描述了当与溶解药物所需的水量组合时,常规速释制剂和产生的片剂形成凝胶;这一剂型因此降低了药物从片剂中的提取率。应注意,尽管这些组合物可防止通过注射的滥用,这一方法将不能防止通过压碎和吞咽或鼻吸该制剂的滥用,这些是与奥施康定®相关的通常报道的滥用方法。

[0013] 美国专利号6,277,384、6,375,957和6,475,494描述了包括口服活性类阿片激动剂和口服活性类阿片拮抗剂以一定比例组合的口服制剂型,当口服递送时,该比例使其在需要照顾的受治疗者中是有效镇痛但令人厌恶的。尽管这种制剂可成功地防止滥用,其还具有在合理的患者中产生副作用的可能性。

[0014] 美国专利申请公布号2007/0066537公开了抗滥用类阿片,其中该类阿片结合于烟

酸、生物素或肽。

[0015] 美国专利申请公布号2006/0104909公开了包括类阿片和抗干扰基质的药物组合物,所述抗干扰基质包括一种或多种粘着的交联聚合物,其能够与类阿片结合以致类阿片基本不能从聚合物中立即释放。进一步优选的方面使用水不溶性基质材料,包括pH不敏感的材料,诸如乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸乙烯/氯乙烯共聚物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、聚氧化乙烯、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甘油三酯、氢化植物油、甘油三酯聚烷氧基烷基酯、脂肪、蜡和水不溶性的部分降解的蛋白质。表面包衣材料包括疏水聚合物,诸如药学上可接受的丙烯酸聚合物,诸如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氨基乙酯、氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯酰胺和缩水甘油基甲基丙烯酸酯共聚物。在某些优选的实施方案中,丙烯酸聚合物由一种或多种甲基丙烯酸铵酯共聚物组成。甲基丙烯酸铵酯共聚物为本领域所公知,且在NF XVII中描述为具有低含量的季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸的完全聚合的共聚物。

[0016] 美国专利申请公布号2005/0281748公开了将类阿片结合于脂质或脂肪酸以产生抗滥用药物。

[0017] 本发明的目的是提供一种药物组合物,其显著降低药物的不适当的施用或使用的可能性,但当如所示地施用时,能够递送治疗有效的剂量。特别地,本发明迎合对一种药品的需求,所述药品与常规制剂对比,降低了伴随不适当的施用而出现的“兴奋”效应的出现的强度、程度、频率和速率。

## 发明内容

[0018] 本发明涉及一种抗滥用口服药物组合物,其包括:包括第一聚合物的阻挡层;和包括第二聚合物基本上覆盖阻挡层的扩散层,其中扩散层结合于阻挡层,并包括非常均匀地分布在第二聚合物中并在胃肠(GI)道中从扩散层扩散的药物。所述药物组合物可任选地包括扩展层,其包括可扩展聚合物,并且其中扩展层由阻挡层基本覆盖。

[0019] 本发明还涉及一种口服药物组合物,其包括药学上有效量的药物,其中药物组合物被配制,以致当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,一段时间内药物从组合物释放的速率基本等于或低于当药物组合物以完整形式施用时的药物释放速率,所述一段时间选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组。

[0020] 本发明还涉及一种口服药物组合物,其包括药学上有效量的药物,其中药物组合物被配制,以致当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,一段时间内药物从组合物释放的量,相比于当药物组合物以完整形式施用时的药物释放的量基本相同或更低,优选低于20%、更优选低于30%,且最优选低于40%,所述一段时间选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组。在本申请的上下文中,短语“基本相同”指在(+/-)30%内、优选在(+/-)20%内,且更优选在(+/-)10%内。

[0021] 本发明还涉及一种口服药物组合物,其包括药学上有效量的药物,其中药物组合物被配制,以致当药物组合物接触酒或与酒一起服用时,一段时间内药物从组合物释放的速率,相比于当药物组合物不与酒一起施用时的药物释放的速率基本相同或更低,优选低

于40%、更优选低于30%，且最优选低于20%，所述一段时间选自由2小时、4小时、8小时和16小时组成的组。

[0022] 本发明还涉及一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中药物组合物被配制，以致当药物组合物以完整形式施用时，8小时后，至少50%的量的药物被释放，且当药物组合物以物理上被破坏的形式施用时，1小时后，不超过40%，优选不超过30%的量的药物被释放。

[0023] 本发明还涉及一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中药物组合物被配制，以致当药物组合物以完整形式施用时，1小时后，至少90%的量的药物被释放，且当药物组合物以物理上被破坏的形式施用时，1小时后，不超过75%的量的药物被释放。

[0024] 本发明还涉及一种制备抗滥用口服药物组合物的方法，其包括：形成阻挡层，其中阻挡层包括第一聚合物；并将扩散层应用于阻挡层上以基本覆盖阻挡层，其中扩散层包括第二聚合物和均匀分布在第二聚合物中的药物；且将扩散层优选地通过物理结合而结合于阻挡层。

[0025] 本发明还涉及一种制备抗滥用口服药物组合物的方法，其包括：形成扩展层，其包括可扩展聚合物；并将阻挡层应用于扩展层上以基本覆盖扩展层，其中阻挡层包括第一聚合物；并将扩散层应用于阻挡层上以基本覆盖阻挡层，其中扩散层包括第二聚合物和均匀分布在第二聚合物中的药物；且将扩散层优选地通过物理结合而结合于阻挡层。在一些实施方案中，阻挡层可通过喷雾或干包衣法而应用于扩展层上。

[0026] 本发明还涉及一种治疗疾患的方法，其包括向需要其的患者施用本发明的药物组合物。

[0027] 本发明还涉及一种口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中药物组合物被配制，以致当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，兴奋的强度基本等于或低于施用不含有防滥用的方法的物理上被破坏的生物等效的组合物后实现的兴奋的强度。

## 附图说明

[0028] 图1是对比适当地(完整)服食根据实施例31制备的片剂和服食磨碎形式的相同片剂制剂的百分比释放速率与时间的图。为抗滥用羟考酮片剂(优选的实施例)，在去离子水；100RPM；篮法；900mL中的比较体外释放速率，完整片剂相比于磨碎的片剂。

[0029] 图2是对比奥施康定®的磨碎的片剂和实施例31的制剂的磨碎的片剂的百分比释放速率与时间的图。为抗滥用羟考酮片剂(优选的实施例)，在去离子水；100RPM；篮法；900mL中的比较体外释放速率，奥施康定RTM相比于抗滥用羟考酮片剂。

[0030] 图3是利用微软Excel软件程序制得的显示本发明的特征的体内模拟图。如磨碎片剂并随后鼻吸磨碎的粉末后所显示的，目前市售的速释或延迟释放的片剂将展示出C<sub>max</sub>-1。相同的片剂当完整摄取时，将显示为C<sub>max</sub>-2，因为吸收的速率将因为胃肠道中的生理学因素而延迟。本发明的生物等效片剂制剂将显示与C<sub>max</sub>-2曲线相同的特征。然而，本发明的片剂当磨碎并鼻吸时，将显示为较低的C<sub>max</sub>-3。

[0031] 图4是对比适当地(完整)服食根据实施例31制备的片剂和服食“切开形式”的相同片剂制剂的的百分比释放速率与时间的图。为抗滥用羟考酮片剂(优选的实施例)，在去离

子水;100RPM;篮法;900mL中的比较体外释放速率。

### 具体实施方式

[0032] 本发明的抗滥用药物组合物背后的概念是向患者提供必要量的药物以实现药学效应(诸如疼痛缓解),而降低潜在的滥用者改造组合物从而经受“亢奋”,或诱导快速死亡的能力。通常被滥用的,并因此适合于本发明的药物特别包括止痛药物(诸如类阿片)、抗焦虑发作药物、安眠药和兴奋药。

[0033] 本发明的防滥用组合物在当含有该组合物的剂型的物理完整性被破坏,且产生的制剂随后被鼻吸、注射或吞咽时,可延迟或至少不显著增加药物从剂型的释放。组合物当其以完整形式之外的形式存在时,为“物理上被破坏的”。这可通过多种方法实现,诸如通过咀嚼、剁碎、磨碎、压碎或置于溶剂中,所述溶剂诸如含有醇(例如乙醇)的那些溶剂和/或水。因此,本发明的组合物向不适当的施用的常见方法提供了妨碍,因为药物将不会从制剂中立即并迅速地释放,并且因为与完整的制剂对比,药物释放的实际量可能被降低,其中所述不适当的施用包括溶解于溶剂的药物的静脉内注射,和压碎的制剂的鼻施用或口服施用。当按所指示的施用时,药物在胃肠(GI)道内,优选地通过溶解和/或扩散机制从组合物中更加逐步地释放。

[0034] 根据一个实施方案,本发明的抗滥用药物组合物包括:包括第一聚合物的阻挡层;和包括第二聚合物基本上覆盖阻挡层的扩散层,其中扩散层结合于阻挡层,并包括非常均匀地分布在第二聚合物中并在胃肠道中从扩散层扩散的药物。所述药物组合物可任选地包括扩展层,其包括可扩展聚合物。在其中药物组合物包括扩展层的实施方案中,阻挡层基本覆盖扩展层。

[0035] 本发明的防滥用组合物可包括设计用于口服施用的任一延迟释放制剂以及速释制剂或两者,所述延迟释放制剂具有药物在约6至约24小时的时间内的典型的体内或体外的缓慢释放,优选至少80%的药物在约12至约24小时释放,所述速释制剂具有优选地至少80%,更优选至少90%,且最优选至少95%的药物在1小时内释放。

[0036] 抗滥用口服药物组合物可以是任何药物剂型,包括但不限于片剂、胶囊、微片、粒剂、丸剂、棒糖、锭剂和包衣胶囊。在优选的实施方案中,抗滥用口服药物组合物是片剂剂型。

[0037] 在其中抗滥用口服药物组合物包括任选的扩展层的实施方案中,扩展层是药物组合物的三层中的最内层。扩展层优选地是惰性层,其不含有任何药物,且其包括可扩展聚合物。扩展层优选地具有约0.5至15mm,更优选约2至12mm,且最优选约4至10mm的厚度。扩展层的厚度优选地是片剂厚度的约5%至95%,更优选约40%至95%,且最优选约50%至90%。

[0038] 在一些实施方案中,当任选的扩展层的可扩展聚合物暴露于液体,优选包括水和/或醇(诸如乙醇)的液体时,可扩展聚合物吸收液体,并优选地膨胀和/或形成凝胶。优选亲水聚合物,最优选当接触液体和/或凝胶时膨胀的亲水聚合物。在优选的形式中,当扩展层在防滥用组合物被物理破坏,并形成含有扩展层的组合物碎片后,暴露于液体时,可扩展聚合物至少吸收一部分液体并形成凝胶。凝胶优选地进一步延迟药物从扩散层的释放。此外,增加的黏度可使滥用者难于将制剂倒入注射器用于注射。扩展层优选地包括以剂型的总重量的5%至90%的重量范围存在的聚合物。

[0039] 在扩展层中使用的典型剂包括但不限于甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基羟乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、藻酸、聚丙烯酸和黄芪胶，或这些物质中的两种或更多种的组合。最优先选羟丙基甲基纤维素和聚丙烯酸，羟丙基甲基纤维素有时以商标名METHOCEL®出售，而聚丙烯酸有时以商标名CARBOPOL®出售。

[0040] 扩展层还可包括崩解剂，诸如交联羧甲基纤维素钠或淀粉乙醇酸钠，以辅助保证扩展层快速分散于液体中。可存在于扩展层中的额外成分包括但不限于填充剂、染料、润滑剂或水渗透促进剂，诸如氯化钠。高度可溶聚合物、崩解剂或其组合在制药领域中被广为知晓，且如本领域技术人员所理解，任何合适的高度可溶聚合物或崩解剂或等同物质可与本发明及其实施方案联合使用。

[0041] 阻挡层在扩散层的内部。在一些其中药物组合物包括扩展层的实施方案中，扩展层是三层中的最内层，且阻挡层基本覆盖扩展层。扩展层的基本覆盖指超过80%、更优先超过90%、且最优先超过95%的扩展层由阻挡层覆盖。100%的覆盖是最合适的。

[0042] 阻挡层优选具有约0.1至2.5mm，更优选约0.2至2.0mm，且最优先约0.5至1.5mm的厚度。阻挡层的厚度优选是组合物的总厚度的约5%至50%，更优选约8%至30%，且最优先约10%至25%。

[0043] 阻挡层具有许多功能。例如，阻挡层用作扩散层和扩展层之间的屏障，降低当剂型以完整形式存在时，可进入扩展层的液体的量。此外，阻挡层用于改善组合物的机械强度。

[0044] 阻挡层包括聚合物。典型的阻挡层聚合物包括但不限于聚丙烯酸酯及其共聚物（诸如以商标名EUDRAGIT® NE 30D出售的那些）、EUDRAGIT® FS 30D、EUDRAGIT® RS 30D、来自 COLORCON® 的 SURELEASE®、来自 FMC® 的 AQUACOAT®、以及 EUDRAGIT® NE 30 D和AQUACOAT®的混合物、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯以及类似聚合物。阻挡层的优选聚合物是聚丙烯酸酯和聚乙二醇，且特别是聚丙烯酸酯分散体。在其中药物组合物包括扩展层的实施方案中，阻挡层还可含有粘合剂以辅助其粘结于扩展层。抗生物降解的聚合物、粘合剂或其组合的使用在制药领域中被广为知晓，且如本领域技术人员所理解，任何合适的抗生物聚合物或粘附促进剂可与本发明及其实施方案联合使用。

[0045] 优选地，当含有本发明的防滥用药物组合物的剂型以完整形式施用于受治疗者时，阻挡层聚合物基本上不在胃肠道、粘膜、血管或肺中溶解。此外，阻挡层以基本不溶的形式穿过身体。“基本不溶”指小于30%，更优选小于20%，且最优先小于10%的聚合物被溶解。

[0046] 扩散层基本覆盖阻挡层。阻挡层的基本覆盖指超过80%，更优选超过90%，且最优先超过95%的扩展层由阻挡层覆盖。100%的覆盖是最优先的。

[0047] 扩散层包括聚合物和药物，优选基本均匀地分布在聚合物中的药物。“基本均匀地分布”指超过80%，更优选超过90%，且最优先超过95%的药物是均匀分布的。扩散层的聚合物和药物分散体被应用并结合于阻挡层。

[0048] 扩散层优选地是一个薄层，其具有与该层的厚度相比的大的表面积。扩散层优选具有约0.1至1.0mm，更优选约0.15至0.7mm，且最优先约0.2至0.4mm的厚度。扩散层的厚度优选地是片剂厚度的约1%至30%，更优选约2%至20%，且最优先约3%至10%。在本发明

的优选实施方案中,与扩散层的表面积相比,扩散层是相对薄的。

[0049] 在一些优选的实施方案中,各层中的一个或多个可含有染料,当与液体或唾液接触时,其将产生染色或颜色。这可辅助本发明的片剂的抗滥用特征。染料的实例包括但不限于FD&C Red#3、FD&C Red#28和FD&C Blue#1。

[0050] 掺入本发明的药物组合物的药物可以是任何药物,或两种或更多种药物的任何组合物。然而,通常,一种或多种药物将是经常被滥用的药物,诸如中枢神经系统兴奋药和抑制药。中枢神经系统兴奋药的实例包括但不限于苯异丙胺,和诸如可卡因的剂。中枢神经抑制药的实例包括但不限于类阿片类、巴比妥类、苯并二氮卓类和其他抗焦虑药和安眠药。两种药物的组合物的实例包括羟考酮和吗啡。

[0051] 类阿片的实例包括但不限于以下:阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苯吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌腈米特、proheptazine、普鲁米多、丙哌利定、丙氧吩、舒芬太尼、替利定和曲马多。任何类阿片或其药学上可接受的盐或酯可用于防滥用组合物。优选的类阿片包括芬太尼、舒芬太尼、卡芬太尼、洛芬太尼、阿芬太尼、氢吗啡酮、羟考酮、吗啡、hydroxycodone、丙氧吩、喷他佐辛、美沙酮、替利定、布托啡诺、丁丙诺啡、左啡诺、可待因、羟吗啡酮、哌替啶和双氢可待因酮。更优选的类阿片包括羟考酮、氢可酮、可待因、吗啡、羟吗啡酮和氢吗啡酮,以及其药学上可接受的盐和酯。最特别优选的类阿片是羟考酮和吗啡,及其药学上可接受的盐。

[0052] 巴比妥类的实例包括但不限于甲苯比妥(其有时以商标名MEBARAL®出售)和戊巴比妥钠(其有时以商标名NEMBUTAL®出售)。通常开巴比妥类的处方以治疗焦虑、紧张和睡眠障碍。

[0053] 苯并二氮卓类和苯并二氮卓衍生物的实例包括但不限于地西泮(有时以商标名VALIUM®出售)、阿普唑仑(有时以商标名XANAX®出售)、三唑仑(HALCION®)和艾司唑仑(PROSOM®)。通常开出苯并二氮卓类处方以治疗焦虑、急性应激反应和惊恐发作。

[0054] 另一CNS抑制剂的实例是扎来普隆,其有时以商标名SONATA®出售。

[0055] 虽然各种类型的CNS抑制剂以不同方式起作用,但它们可在患有诸如睡眠障碍和焦虑的疾患的个体中产生有益的催眠或镇静作用。然而,如果人长期使用这些药物,其身体可产生耐受性,且可能需要更大的剂量以实现初始的效果。此外,连续的使用可导致身体依赖性,并且当减少或停止使用时,产生脱瘾症状。巴比妥类和苯并二氮卓类两者都具有滥用的可能性,并应该仅按照处方使用。如同类阿片,这些药物的用药过量可能是致命的。

[0056] 兴奋药增加心率、血压和代谢,有时产生愉快和精神的感觉和提高的警觉状态。通常开安非他明类诸如哌甲酯(有时以商标名RITALIN®出售)和右旋安非他明(有时以商标名ADDERALL®和DEXEDRINE®出售)的处方用于治疗发作性睡病、注意力缺乏/活动过

度病症，以及不响应其他治疗的抑郁。它们还被用于肥胖症的短期治疗。个体可变得对兴奋药可产生的幸福的感觉和增强的能量成瘾。然而，短时间内重复地服食高剂量的兴奋药可产生敌对情绪或妄想症。此外，服食高剂量的兴奋药可产生危险地高体温和不规则的心跳。

[0057] 本发明的优选实施方案包括以下的药物和量：羟考酮或其药学上可接受的盐，其以约5mg至约400mg的量存在；吗啡或其药学上可接受的盐，其以约15mg至约800mg的量存在；氢吗啡酮或其药学上可接受的盐，其以约1mg至约64mg的量存在；氢可酮或其药学上可接受的盐，其以约5mg至约400mg的量存在；以及羟吗啡酮或其药学上可接受的盐，其以约4mg至约80mg的量存在。

[0058] 除了一种或多种药物之外，扩散层含有一种或多种聚合物。可用于扩散层的聚合物的实例包括但不限于，乙基纤维素、季铵丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物、丙烯酸或甲基丙烯酸酯共聚物或其混合物，其还可用作持续释放剂。常见的商标名包括多种等级的EUDRAGIT®(都来自Röhm)和SURELEASE®(来自COLORCON®)。扩散层的优选聚合物是丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物，且特别是丙烯酸乙酯或甲基丙烯酸甲酯分散体。分散体聚合物，特别是逐渐磨损的聚合物的使用在制药领域中被广为知晓，且如本领域技术人员所理解，任何合适的逐渐磨损的聚合物可与本发明及其实施方案联合使用。

[0059] 合适的蜡可代替扩散层中的聚合物的一部分或全部。合适的蜡包括合成蜡和天然蜡两者，以及蜡样物质、脂肪和脂质、烃类(例如石蜡、蜂蜡、巴西棕榈蜡以及类似物质)，包括这些物质的组合物。这些物质在胃肠道中溶解非常缓慢或完全不溶。蜡样物质的使用在制药领域中被广为知晓，且如本领域技术人员所理解，任何合适的蜡样物质可与本发明及其实施方案联合使用。

[0060] 扩散层还可任选地含有持续或延迟释放和/或肠溶衣。这种材料的实例是邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚邻苯二甲酸醋酸乙烯、甲基丙烯酸：丙烯酸酯共聚物、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、紫胶、偏苯三甲酸醋酸纤维素及其混合物。扩散层还可含有水溶性聚合物，诸如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、具有从1,700至20,000的分子量的聚乙二醇和聚乙烯醇及其单体，和其混合物。持续包衣、延长包衣和肠溶衣的材料的使用在制药领域中被广为知晓，且如本领域技术人员所理解，任何合适的持续包衣、延长包衣和肠溶衣的材料或类似的剂可与本发明及其实施方案联合使用。

[0061] 在优选的实施方案中，对于阻挡层以及扩散层，丙烯酸包衣是以水分散体形式使用的丙烯酸漆，其购自RöhmPharma，商标名为EUDRAGIT®。

[0062] 药物在扩散层的聚合物中的基本均匀地分布例如使得药物以确定的所需速率在胃肠道中释放，以致其缓慢地释放药物。扩散层可以是立即释放层或延迟释放层。扩散层优选在多达24小时内，优选地维持与常规的完整制剂相同的释放特征，甚至当该层破碎成较小片时。药物在扩散层中的存在被认为是导致在扩散层的聚合物中形成孔。孔的存在使得扩散层逐渐磨损，以及药物释放。药物的释放速率可通过改变聚合物孔的大小来调节。例如聚合物孔的大小的减少可减少药物的释放速率。使扩散层伸展或暴露于溶剂也将减少聚合物孔的尺寸，并减少药物的释放速率。

[0063] 扩散层和阻挡层相互结合。各层可通过本领域中已知的任何方法结合。在一些实施方案中，各层被化学地结合，或优选地，它们被物理地结合。在优选的实施方案中，物理键

通过热凝在各层之间形成。在另一优选的实施方案中，各层是以粉末形式存在，并通过使用压片机物理地结合。在一些实施方案中，扩展层和组阻挡层可制备成大片剂，并储存一段时间，优选多达七天，只要阻挡层未被消除。

[0064] 优选地，配制组合物以致使药物组合物被物理地破坏，且含有扩散层和阻挡层的药物组合物的颗粒形成时，颗粒中扩散层和阻挡层之间的键被基本上保留。在本发明的优选的实施方案中，以这种方式破坏药物产物将导致扩散层片和阻挡层片由于破坏活动在颗粒中紧密地结合在一起。因此，在本发明的优选的实施方案中，当以500目至8目的范围生产颗粒时，扩散层的相对表面积将仅在边缘增加（例如不超过50%，优选不超过25%，最优选不超过10%）。在本发明的优选的实施方案中，药物扩散表面积的控制，甚至是被破坏时，防止药物从药物组成中快速释放。

[0065] 扩散层和阻挡层之间的键的形成在实现抗滥用中是重要的，因为当本发明的剂型被物理破坏时，阻挡层保护扩散层的内侧，防止药物释放的显著增加。因此，药物维持基本以其设计的速率从扩散层的外侧逐渐释放。

[0066] 层结合设计特征可通过在应用阻挡层之后立即应用扩散层，然后将它们一同处理来优化。

[0067] 扩散层聚合物能够在其中装载药物，并因此在剂型改变后防止药物倾出。阻挡层和任选的扩展层增强药物组合物的抗滥用特征。

[0068] 其他的组分可加入到各个层中的任何一个或全部，条件是它们不干扰药物，并向药品提供所需的益处。这种其他的组分的示例是：以已知方式使用的增塑剂、抗粘剂、惰性填充剂、亲脂剂和色素。水可分散的薄膜物质的粘着性可通过将抗粘剂简单地掺入包衣来克服。抗粘剂的实例是金属硬脂酸盐、微晶纤维素、磷酸钙、AEROSIL® 200和滑石。本领域普通技术人员将理解对这种其他组分的需要以及应用其克服生产、贮藏期或释放特征的问题。

[0069] 根据本发明使用的增塑剂的实例包括三醋精、乙酰单酸甘油乙酯、橄榄油、乙酰基柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、甘油、山梨醇、聚乙二醇和聚丙二醇。

[0070] 可掺入填充剂/稀释剂/粘合剂，诸如蔗糖、山梨醇、甘露醇、各种等级的乳糖、各种等级的微晶纤维素、糊精、麦芽糊精、淀粉或变性淀粉、磷酸钠、磷酸钙、碳酸钙、明胶、聚乙烯吡咯烷酮和羧甲基纤维素钠。

[0071] 可使用崩解剂，诸如纤维素衍生物，包括微晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素、交联羧甲纤维素钠、藻酸、不溶性聚乙烯吡咯烷酮和羧甲基淀粉钠。

[0072] 可掺入助流剂和润滑剂，诸如硬脂酸、金属硬脂酸盐、滑石、蜡和具有高熔化温度的甘油酯、胶体二氧化硅、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇和硫酸烷基酯。

[0073] 可使用表面活性剂，诸如非离子表面活性剂（各种等级的聚山梨酯）；阴离子表面活性剂，诸如多库酯钠和十二烷基硫酸钠，以及阳离子表面活性剂，诸如苯扎氯铵。两性表面活性剂的实例是1,2-二酰基-L-磷脂酰胆碱。优选的表面活性剂是TWEEN®80、BRIJ®和NANOXYL-100。

[0074] 其他合适的药学上可接受的赋形剂可包括做着色剂、调味剂、pH调节剂、稳定剂、润湿剂、耐溶解剂和缓冲剂。

[0075] 一个或多个其他层可置于扩展层之下，或在扩展层和阻挡层之间，或在扩散层的

上方或顶部。例如,在一些实施方案中,扩展层没有直接接触阻挡层,因为一个或多个层可位于扩展层和阻挡层之间。在其他的实施方案中,扩展层可覆盖位于扩展层下的另一个层。在一些实施方案中,包含一种或多种其他药物的一个或多个其他的释放层可位于扩散层的顶部。在一些实施方案中,其他的释放层可以是延迟释放层或速释层。在一些实施方案中,延迟释放层和速释层都可位于扩散层的顶部。一种或多种其他药物可以是任何药物,包括可能是组合物的扩散层的一部分的药物,诸如中枢神经兴奋药和抑制剂,诸如类阿片、巴比妥类、苯并二氮卓类和安非他明类。优选地,在扩散层的顶部的层是速释层,且速释层中的药物包括但不限于扑热息痛和非甾体抗炎药。

[0076] 由于以上描述的特征,本发明的药物组合物的滥用可能性被降低。此外,在一些实施方案中,所述特征可防止患者将剂型切成含有完整片剂的一小部分剂量的小片。例如,尝试将80mg片剂切成4个20mg片剂片的患者,用切开的20mg片剂片与未破坏的20mg片剂相比,将不能实现所需的疗效。就是这种情况,因为在本发明的这一实施方案中,切开的20mg片剂片将不能释放在片剂片中的全部20mg量的药物。

[0077] 优选地,当以完整的形式适当地施用时,药物以所需的释放速率从扩散层释放,且药物组合物的残余物以惰性形式通过患者的身体,因为阻挡层防止组合物的剩余物在胃肠道中被破坏。所需的释放速率可以是通常获自预期用途的释放速率,诸如描述于与商业药品相关的处方信息。

[0078] 在其中组合物包括扩展层的本发明的优选的实施方案中,物理破坏的药品导致扩展层在含有扩散层和阻挡层组分的颗粒之间分配,成为含有扩散层和阻挡层组分的颗粒的组分,或以上两种情况。因此,在本发明的优选的实施方案中,一旦暴露于体液或其他液体,含有扩散层和阻挡层组分的颗粒嵌入膨胀的扩展层,以致药物向体液或其他液体的静扩散以基本比扩散出未被破坏的药品的速率低的速率出现。

[0079] 在本发明的优选的实施方案中,产生的药物组合物将具有控制和在很大程度上维持药物从含有组合物的部分的药物扩散的速率的机制,以及一旦组合物被破坏,或全部或部分地暴露于液体时,延迟药物从含有组合物的部分的药物扩散,并保留药物的基本比例的机制这两种机制。本发明的益处是,旨在滥用药物的任何人将难于通过一些类型的破坏活动,进而从药品中快速提取药物,并鼻吸、吞咽或注射。结果,与常规制剂对比,不适当当地施用本发明产生降低的兴奋的强度和质量,并且降低兴奋出现的比率。因此,希望通过不适当当地使用本组合物以达到“亢奋”或经受兴奋的滥用者不能实现所需的“亢奋”或兴奋。此外,较少的紧张效应,如果有,以非常低的比率实现。除非使用复杂的和耗时的提取方法,否则通过应用本发明,药物的主要成分将被密封,并且不可从产生的破坏的药品分离,因此减少当鼻吸、吞咽或注射时的总生物利用度。

[0080] 在优选的实施方案中,当本组合物被破坏时,与完整未破坏的组合物对比,释放基本等于低于药物的百分比。在优选的实施方案中,在选自2小时、4小时、8小时和16小时组成的组的一段时间内,与完整未破坏的片剂对比,在相同量的时间内,破坏的组合物释放不超过90%,更优选不超过75%,且更优选不超过60%的药物。

[0081] 通过常规制药体内和体外分析技术,诸如体内血浆测量或体外药物溶出度,可测量以上描述的机制和益处。用这些技术,可监控药物组合物中存在的药物随时间的释放,并将其表达为最初存在于这种组合物的药物的释放百分比。在本发明的优选的实施方案中,

当使用本发明的药物组合物被物理破坏,然后在体外溶出度试验中测试时,释放的药物的百分比将相当低。

[0082] 在讨论的本发明的产品的释放特征中,包含有效量的药物的剂型具有由美国药典的USP浆法,用USP设备I,以100rpm(篮法)在pH 1.6和7.2的900mL水缓冲液中,在37°C下测量的体外溶出速率。

[0083] 优选地,体外释放是在1小时后释放约5%至约50%(按重量计)的药物,在4小时后释放约20%至约65%(按重量计)的药物,在8小时后释放约35%至约85%(按重量计)的药物,且在16小时后释放超过60%(按重量计)的药物;更优选1小时后约5%至约40%,4小时后约15%至约60%;8小时后约40%至约80%;且16小时后约50%至约90%;更优选1小时后约10%至约35%,4小时后约15%至约55%;8小时后约35%至约75%;且16小时后约50%至约80%;最优选1小时后约10%至约30%,4小时后约25%至约60%;8小时后约40%至约80%;且16小时后约55%至约75%。通过通常用于在人类患者或其他哺乳动物中表征药物动力学的常规药代动力学研究技术,也可测量以上描述的机制和益处。

[0084] 理解本发明的特征和益处的最相关的药物动力学参数是C<sub>max</sub>(药物和/或活性代谢物的最大血浆浓度)和AUC(血浆浓度曲线下面积:药物和/或活性代谢物的血浆浓度对时间的积分)。在本发明的优选的实施方案中,当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,在选自施用后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的C<sub>max</sub>和/或AUC与当以完整形式施用药物组合物时实现的C<sub>max</sub>和/或AUC相同,或比其低,优选比其低约20-75%。

[0085] 本发明的一个实施方案涉及配制药物组合物,以致当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,在选自施用后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的破坏的药品产生的C<sub>max</sub>和/或AUC,比未使用防滥用方法的等量的物理破坏的生物等效组合物产生的C<sub>max</sub>和/或AUC低,优选低约20-75%。“生物等效”药物组合物指含有相同的药物,并具有范围在参照药物组合物的AUC和C<sub>max</sub>的80%至125%内的AUC和C<sub>max</sub>的完整组合物。

[0086] 本发明的另一实施方案涉及配制药物组合物,以致当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时,在选自施用后2小时、4小时、8小时、12小时、24小时和48小时组成的组的一段时间后实现的破坏的药品产生的C<sub>max</sub>/AUC比,将是不含有防滥用方法的物理破坏的生物等效药品产生的C<sub>max</sub>/AUC比,或比其低,优选地低20-75%。

[0087] 本发明的另一优选的实施方案是口服药物组合物,其包括药学上有有效量的药物,其中配制药物组合物,以致当药物组合物以完整形式施用时,至少50%,优选至少60%的量的药物在8小时后释放,且当药物组合物以物理上被破坏的形式施用时,不超过40%,优选不超过35%,更优选不超过30%,且最优选不超过25%的量的药物在1小时后释放。优选地,当药物组合物以物理上被破坏的形式施用时,不超过35%,更优选不超过30%,且最优选不超过25%的量的药物在15分钟内释放。

[0088] 本发明的另一优选的实施方案是口服药物组合物,其包括药学上有有效量的药物,其中配制药物组合物,以致当药物组合物以完整形式施用时,至少90%的量的药物在1小时后释放,且当药物组合物以物理上被破坏的形式施用时,不超过75%,优选不超过60%的量的药物在1小时后释放。

[0089] 本发明还涉及口服药物组合物，其包括药学上有效量的药物，其中配制药物组合物，以致使当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，兴奋的强度基本等于或低于施用未包含防滥用方法的物理上被破坏的生物等效组合物后实现的兴奋的强度。兴奋是一种亢奋或极度高涨的感觉，其经常在滥用者施用含有中枢神经系统药物的药物组合物后经历。兴奋的量或强度可以多种不同的方式测量。测量兴奋的方法或技术有时与测量其他疾患，诸如疼痛的方法或技术类似。例如，兴奋的量或强度可以数字或线性标度测量，且可对经受兴奋的人的兴奋的量或强度定量或定级。例如，在一些实施方案中，可以0至10的标度测量兴奋的量或强度，其中兴奋的高量指定为数字10，而不兴奋指定为数字0。相似地，在一些实施方案中，以线性标度测量兴奋的量或强度，其中直线的一端代表不兴奋，而直线的另一端代表高量的兴奋。在一些实施方案中，配制药物组合物，以致使当药物组合物以物理上被破坏的形式施用于受治疗者时，兴奋的强度与施用不含有防滥用方法的物理上被破坏的生物等效组合物后实现的兴奋的强度基本相同，或比其低有效选地小于10%，更优选小于30%，且更优选小于50%。

[0090] 本发明的药物组合物的释放特征优选地依赖于pH。此外，当通过美国药典的USP篮法，用USP设备I，以100rpm(篮法)在900mL pH 1.6和7.2的水缓冲液中，并在37°C下测量时，优选在40°C，75%的相对湿度下储存3个月后，制剂的释放速率无显著变化(优选，小于10%的变化)。

[0091] 本文引用的所有参考文献通过引用其整体在此并入。

[0092] 使用以下的实施例以证实并说明本发明。

[0093] 实施例1

[0094] 甘露醇-90mg

[0095] 微晶纤维素-50mg

[0096] CARBOPOL® 71G-128mg

[0097] 羟丙基甲基纤维素,2910型-128mg

[0098] (METHOCEL™ K4M CR)

[0099] 硬脂酸镁-4mg

[0100] 方法：甘露醇、微晶纤维素、CARBOPOL® 71G和METHOCEL™ K4M CR筛分通过#20目，并在混合器中混合10分钟。硬脂酸镁筛分通过#40目，并加入到混合器，并混合5分钟以润滑混合物。将最终的混合物压制成400-mg片剂重，和8-15kp之间的硬度。

[0101] 实施例2

[0102] 甘露醇-22.5mg

[0103] 微晶纤维素-12.5mg

[0104] CARBOPOL® 71G-32mg

[0105] 羟丙基甲基纤维素,2910型-32mg

[0106] (METHOCEL™ K4M CR)

[0107] 硬脂酸镁—1mg

[0108] 方法：甘露醇、微晶纤维素、CARBOPOL® 71G和METHOCEL™ K4M CR筛分通过#20目，并在混合器中混合10分钟。硬脂酸镁筛分通过#40目，并加入到混合器，并混合5分钟以润滑混合物。将最终的混合物压制成100-mg片剂重，和4-9kp之间的硬度。

- [0109] 实施例3
- [0110] 甘露醇-135mg
- [0111] 微晶纤维素-75mg
- [0112] CARBOPOL®71G-192mg
- [0113] 羟丙基甲基纤维素,2910型-192mg(METHOCEL™ K4M CR)
- [0114] 硬脂酸镁-6mg
- [0115] 方法:甘露醇、微晶纤维素、CARBOPOL® 71G和METHOCEL™ K4M CR筛分通过#20目,并在混合器中混合10分钟。硬脂酸镁筛分通过#40目,并加入到混合器,并混合5分钟以润滑混合物。将最终的混合物压制成600-mg片剂重,和8-15kp之间的硬度。
- [0116] 实施例4
- [0117] 甘露醇-70mg
- [0118] 微晶纤维素-50mg
- [0119] CARBOPOL™ 71G-128mg
- [0120] 羟丙基甲基纤维素,2910型-128mg(METHOCEL™ K4M CR)
- [0121] 交联羧甲基纤维素钠-20mg(AC-DI-SOL®)
- [0122] 硬脂酸镁-4mg
- [0123] 方法:甘露醇、CARBOPOL® 71G、微晶纤维素、METHOCEL™ K4CR和AC-DI-SOL®筛分通过#20目,并在混合器中混合10分钟。硬脂酸镁筛分通过#40目,并加入到混合器,并混合5分钟以润滑混合物。将最终的混合物压制成400-mg片剂重,和8-15kp之间的硬度。
- [0124] CARBOPOL®和METHOCEL™(实施例4)的组合物是优选的制剂,因为其提供相对快速的膨胀可能性。加入超级崩解剂,例如AC-DI-SOL®辅助膨胀可能性。另外实施例1至3所示的不同扩展层片剂重量产生了扩展层的相同的所需特征。
- [0125] 实施例5
- [0126] 甘露醇-45mg
- [0127] 微晶纤维素—25mg
- [0128] CARBOPOL™ 71G-64mg
- [0129] 羟丙基甲基纤维素,2910型-64mg(METHOCEL™ K4M CR)
- [0130] 硬脂酸镁-2mg
- [0131] 方法:甘露醇、CARBOPOL® 71G、微晶纤维素和METHOCEL™ K4CR筛分通过#20目,并在混合器中混合10分钟。硬脂酸镁筛分通过#40目,并加入到混合器,并混合5分钟以润滑混合物。将最终的混合物压制成400-mg片剂重,和8-15kp之间的硬度。
- [0132] 实施例6
- [0133] 扩展层片剂(实施例4)-370g
- [0134] EUDRAGIT®NE 30D分散体-300g
- [0135] 硬脂酸钙粉末-15g
- [0136] 二甲硅油固体-0.15g
- [0137] 纯净水-85g
- [0138] 方法:将具有400mg单位重量的扩展层片剂装入常规包衣锅,并使用常规包衣技术

将EUDRAGIT® NE30D、二甲硅油乳剂30%、硬脂酸钙和纯净水悬浮液喷雾到扩展层片剂上,产生阻挡层。通过首先将二甲硅油乳剂加入到纯净水,并混合制备悬浮液。混合约10分钟后,加入硬脂酸钙粉末并混合。混合约15分钟后,使用合适的均化器以中速将硬脂酸钙悬浮液均化10分钟。在一个不同的容器中,加入所需量的EUDRAGIT® NE 30D并同时混合,加入硬脂酸钙悬浮液。将最终的包衣悬浮液混合约20分钟,然后喷雾到片剂上。然后,包衣的阻挡层片剂在60°C下处理1-3个小时以稳定薄膜。然后,处理的片剂用于扩散层。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在2-10g/min之间。

[0139] 实施例7

[0140] 扩展层片剂(实施例4)-370g

[0141] EUDRAGIT®NE 30D分散体-300g

[0142] 硬脂酸钙-15g

[0143] 二甲硅油乳剂固体-0.15g

[0144] 纯净水-85g

[0145] 方法:包衣悬浮液的制备和阻挡层的包衣加工与先前的实施例相同。在这一实施例中,在阻挡层包衣结束后,立即应用扩散层包衣,然后在60°C下处理片剂1-3小时。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在2-10g/min之间。

[0146] 实施例8

[0147] 扩展层片剂(实施例5)-400g

[0148] EUDRAGIT®NE 30D分散体-150g

[0149] 硬脂酸钙-5g

[0150] 二甲硅油乳剂固体-0.05g

[0151] 纯净水-28g

[0152] 方法:将具有200mg单位重量的扩展层片剂装入常规包衣锅。与实施例6类似地制备含有EUDRAGIT®NE30D、硬脂酸钙、二甲硅油乳剂30%悬浮液和纯净水的包衣悬浮液,并使用常规包衣技术喷雾于扩展层片剂上,产生阻挡层。阻挡层、扩散层和处理过程的应用与实施例7类似。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在2-10g/min之间。

[0153] 实施例9

[0154] 扩展层片剂(实施例3)-600g

[0155] EUDRAGIT®NE 30D分散体-150g

[0156] Aerosil 200-5g

[0157] 方法:将具有600mg单位重量的扩展层片剂装入常规包衣锅,并使用常规包衣技术将EUDRAGIT®NE30D、Aerosil 200和纯净水悬浮液喷雾于扩展层片剂上,产生阻挡层。通过将Aerosil 200加入到所需量的EUDRAGIT® NE30D,并混合制备包衣悬浮液。将最终的包衣悬浮液混合约20分钟,然后喷雾到片剂上。阻挡层、扩散层和处理过程的应用与实施例7和8类似。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在2-10g/min之间。

[0158] 实施例10

[0159] 扩展层片剂(实施例2)-400g

[0160] EUDRAGIT®NE 30D分散体-150g

[0161] 滑石-15g

[0162] 纯净水-50g

[0163] 方法:将具有100mg单位重量的扩展层片剂装入常规包衣锅,并使用常规包衣技术将EUDRAGIT®NE30D、滑石和纯净水分散体喷雾到扩展层片剂上,产生阻挡层。通过将滑石与所需量的纯净水混合,并混合,制备阻挡层包衣悬浮液。混合约15分钟后,悬浮液以中速均化10分钟。在不同的容器中,加入EUDRAGIT NE30D。混合时,加入滑石悬浮液,并将产生的包衣悬浮液混合约20分钟,以喷雾到片剂上。阻挡层、扩散层和处理过程的应用与实施例7、8和9相似。阻挡层分离扩散层和扩展层,并还使得片剂耐压碎、耐捣碎以及耐应用压力的其他物理方法。

[0164] 实施例11

[0165] 扩展层片剂(实施例4)-370g

[0166] EUDRAGIT® NE 30D分散体-200g

[0167] EUDRAGIT®RS 30D分散体-100g

[0168] 滑石-25g

[0169] 纯净水-142g

[0170] 方法:将具有400mg单位重量的扩展层片剂装入常规包衣锅,并使用常规包衣技术将EUDRAGIT®NE30D、EUDRAGIT®RS30D、滑石和纯净水悬浮液喷雾于扩展层片剂,产生阻挡层。包衣悬浮液制备与先前的实施例非常相似。可以通过将EUDRAGIT®RS30D聚合物掺入阻挡层包衣增加EUDRAGIT®NE30D聚合物的水不可渗透特征。

[0171] 阻挡包衣片剂的强度和水不渗透性特征依赖于抗结剂,诸如滑石、Aerosil 200、硬脂酸钙、硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯。基于扩展层片剂的起始重量计算的5-95重量%的干物质的阻挡包衣提供相对抗压的和水不可渗透的片剂。阻挡包衣的优选范围在10-60重量%之间。如果在阻挡包衣后立即应用扩散层,然后一起处理,则当破碎、碾碎或压碎时,阻挡包衣和随后的扩散聚合物包衣是不可分离的。

[0172] 实施例12

[0173] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g

[0174] 盐酸羟考酮-37g

[0175] EUDRAGIT®NE 30D分散体-175g

[0176] Tween®80-1.5g

[0177] Aerosil®200-2.0g

[0178] 纯净水-100g

[0179] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将盐酸羟考酮、Tween®80、Aerosil ®200和EUDRAGIT®NE30D悬浮液组成的药物聚合物包衣喷雾于阻挡包衣片剂上。通过首先将Tween®80加入到所需量的纯净水,并混合来制备悬浮液。混合持续约10多分钟。混合时,将Aerosil ® 200粉末加入到先前步骤的悬浮液,并混合约1分钟。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE 30D,并同时混合,加入盐酸羟考酮粉末,并且混

合持续约15多分钟以获得均匀的悬浮液。混合时,加入含有Tween-Aerosil的悬浮液,并且将最终的悬浮液混合约20分钟,然后喷雾到片剂上。然后,将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时,以稳定薄层。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0180] 实施例13

[0181] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g

[0182] 盐酸羟考酮-37g

[0183] EUDRAGIT® NE 30D分散体-275g

[0184] 硬脂酸钙-6g

[0185] 二甲硅油乳剂固体-0.06g

[0186] 纯净水-34.4g

[0187] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。通过首先将二甲硅油乳剂加入到纯净水,并混合来制备悬浮液。混合约10分钟后,加入硬脂酸钙粉末并混合。混合约15分钟后,使用合适的均化器以中速将硬脂酸钙悬浮液均化10分钟。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE 30D,并同时混合,加入盐酸羟考酮粉末,并继续混合约15分钟以获得均匀的悬浮液。在这一均匀的悬浮液中,加入硬脂酸钙悬浮液。将最终的包衣悬浮液混合约20分钟,然后喷雾到片剂上。然后,将分散层片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0188] 实施例14

[0189] 阻挡包衣片剂(实施例11)-485g

[0190] 盐酸羟考酮—74g

[0191] EUDRAGIT® NE 30D分散体-350g

[0192] Tween80-2g

[0193] 硬脂酸钙-11g

[0194] 二甲硅油乳剂固体-0.11g

[0195] 纯净水-60g

[0196] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟考酮、EUDRAGIT® NE30D、硬脂酸钙、二甲硅油乳剂分散体30%和纯净水悬浮液组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上。通过首先将二甲硅油乳剂加入到纯净水,并混合来制备悬浮液。混合约10分钟后,加入硬脂酸钙粉末并混合。混合约15分钟后,使用合适的均化器以中速将硬脂酸钙悬浮液均化10分钟。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE 30D,并同时混合,加入Tween® 80,并继续混合约10分钟。此后,加入盐酸羟考酮粉末,并混合。混合约15分钟后,加入硬脂酸钙悬浮液。将最终的包衣悬浮液混合约20分钟,然后喷雾到片剂上。然后,将分散层片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0197] 实施例15

[0198] 阻挡包衣片剂(实施例8)-450g

[0199] 盐酸羟考酮-10g

[0200] EUDRAGIT® NE 30D分散体-100g

[0201] Aerosil 200-2g

[0202] 纯净水-100g

[0203] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟考酮、EUDRAGIT® NE30D、Aerosil® 200和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,然后将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。对于包衣悬浮液的制备,参考实施例12。

[0204] 实施例16

[0205] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g

[0206] 氢可酮酒石酸氢盐-9.25g

[0207] EUDRAGIT® NE 30D分散体-155g

[0208] AEROSIL® 200粉末-5g

[0209] TWEEN80®-1.5g

[0210] 纯净水-185g

[0211] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。通过首先将TWEEN® 80和AEROSIL® 200粉末加入到纯净水,并将悬浮液混合约10分钟来制备扩散层分散体。然后,将氢可酮酒石酸氢盐粉末加入到悬浮液中。将悬浮液混合约15分钟,以实现药物的均匀分布。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE 30D。混合时,将活性-Tween-Aerosil悬浮液加入到EUDRAGIT NE30D分散体,并混合不小于20分钟,然后喷雾到阻挡包衣片剂上。然后,将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0212] 实施例17

[0213] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g

[0214] 硫酸吗啡-55.6g

[0215] EUDRAGIT® NE 30D分散体-275g

[0216] Aerosil 200-5.0g

[0217] 纯净水-150g

[0218] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。将由硫酸吗啡、EUDRAGIT® NE30D、Aerosil 200和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,然后将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。通过首先将AEROSIL® 200粉末加入到纯净水,并将悬浮液混合约10分钟来制备扩散层分散体。然后,将硫酸吗啡粉末加入到悬浮液。混合,直到获得均匀悬浮液。悬浮液以中速均化约10分钟。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE 30D。混合时,将药物-Aerosil悬浮液加入到EUDRAGIT NE30D分散体,并混合不小于20分钟,然后喷雾到阻挡包衣片剂上。

[0219] 实施例18

[0220] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g

[0221] 盐酸氢吗啡酮-14.8g

[0222] EUDRAGIT® NE 30D分散体-250g

[0223] Aerosil® 200-5.0g

- [0224] 纯净水-100g
- [0225] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸氢吗啡酮、EUDRAGIT® NE30D、Aerosil® 200和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,然后将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。对于悬浮液的制备,参考先前的实施例。
- [0226] 实施例19
- [0227] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g
- [0228] 盐酸羟吗啡酮-37g
- [0229] EUDRAGIT® NE 30D分散体-220g
- [0230] Tween® 80-2.5g
- [0231] Aerosil® 200-5.0g
- [0232] 纯净水-100g
- [0233] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟吗啡酮、EUDRAGIT® NE30D、Tween® 80、Aerosil® 和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上。通过首先将TWEEN® 80和AEROSIL® 200粉末加入到纯净水,并将悬浮液混合约10分钟来制备扩散层分散体。然后,将盐酸羟吗啡酮粉末加入到悬浮液。将悬浮液混合约15分钟以获得药物的均匀分布。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE30D。混合时,将活性-Tween-Aerosil悬浮液加入到EUDRAGIT NE30D分散体,并混合不小于20分钟,然后喷雾到阻挡包衣片剂上。然后,将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。
- [0234] 实施例20
- [0235] 阻挡包衣片剂(实施例8)-475g
- [0236] 盐酸右哌甲酯-10g
- [0237] EUDRAGIT® NE 30D分散体-100g
- [0238] Aerosil 200-1g
- [0239] 纯净水-100g
- [0240] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸右哌甲酯、EUDRAGIT® NE30D、Aerosil® 200和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,然后将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。
- [0241] 实施例21
- [0242] 阻挡包衣片剂(实施例10)-450g
- [0243] 扎来普隆-20g
- [0244] EUDRAGIT® NE 30D分散体-100g
- [0245] Aerosil® 200-1g
- [0246] Tween® 80-5g
- [0247] 纯净水—100g

[0248] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由扎来普隆、EUDRAGIT®NE30D、Aerosil®200、Tween®80和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上。通过首先将TWEEN®80和AEROSIL®200粉末加入到纯净水,并将悬浮液混合约10分钟来制备扩散层分散体。然后,将扎来普隆粉末加入到悬浮液中。将悬浮液混合约15分钟并均化10分钟,以实现药物的均匀分布。在不同的容器中,加入所需量的EUDRAGITNE30D。混合时,将活性-Tween-Aerosil悬浮液加入到EUDRAGITNE30D分散体,并混合不小于20分钟,然后喷雾到阻挡包衣片剂上。然后,将扩散层包衣的片剂在60°C下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0249] 实施例22

- [0250] 阻挡包衣片剂(实施例9)-695g
- [0251] 盐酸普萘洛尔-80g
- [0252] EUDRAGIT®NE 30D分散体-150g
- [0253] Aerosil®200-5g
- [0254] TWEEN®溶液-1g
- [0255] 纯净水-100g

[0256] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸普萘洛尔、Aerosil®200、TWEEN®80、EUDRAGIT®NE30D和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,然后将扩散层包衣的片剂在60°C下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0257] 实施例23

- [0258] 阻挡包衣片剂(实施例6)-475g
- [0259] 盐酸曲马多-92.6g
- [0260] EUDRAGIT®NE 30D分散体-290g
- [0261] Tween®80-0.5g
- [0262] AEROSIL®200-5g
- [0263] 纯净水-250g

[0264] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸曲马多、EUDRAGIT®NE30D、Tween®80、AEROSIL®200和纯净水分散体组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,然后将扩散层包衣的片剂在60°C下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0265] 实施例24(多药物产物,常规速释)

- [0266] 阻挡包衣片剂(实施例8)-450g
- [0267] 羟考酮扩散包衣:
- [0268] 盐酸羟考酮-10g
- [0269] EUDRAGIT®NE 30D分散体-100g
- [0270] Aerosil®200-1g
- [0271] 纯净水-100g
- [0272] 亚包衣、乙酰氨基苯甲酮(Acetaminophenone)包衣和密封包衣

- [0273] 5% HPMC溶液亚包衣-100g
- [0274] 乙酰氨基苯甲酮粉末-2000g
- [0275] 10% HPMC溶液-1000g
- [0276] 纯净水-1000g
- [0277] 5% HPMC密封包衣-100g
- [0278] 方法:完成阻挡包衣后,将盐酸羟考酮扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟考酮、EUDRAGIT® NE30D、Aerosil® 200和纯净水悬浮液组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上。然后将扩散层包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。一旦处理过程完成,应用5% HPMC亚包衣,随后应用乙酰氨基苯甲酮包衣。将乙酰氨基苯甲酮HPMC悬浮液以5-25g/min喷雾到片剂上。通过首先将10% METHOCEL溶液与所需量的纯净水混合,然后将活性药物悬浮,同时混合,制备乙酰氨基苯甲酮悬浮液。将悬浮液混合约15分钟,然后均化10分钟,然后喷雾到片剂上。可选地,使用粉末加料器将活性药物粉末撒到包衣锅中,并使用喷嘴喷雾10% HPMC溶液。保持约30-35℃的产品温度。一旦应用所有的悬浮液后,应用HPMC密封包衣。在38-40℃之间的产品温度下,将片剂干燥5分钟,然后从包衣锅取出。
- [0279] 实施例25
- [0280] 阻挡包衣片剂-475g
- [0281] 扩散层包衣:
- [0282] 盐酸羟考酮-37g
- [0283] EUDRAGIT® NE 30D分散体-275g
- [0284] Tween® 80-2.5g
- [0285] 硬脂酸钙-6g
- [0286] 二甲硅油固体-0.06g
- [0287] 纯净水-34.4g
- [0288] 持续释放层包衣:
- [0289] EUDRAGIT® NE 30D分散体-30g
- [0290] HPMC 10% 溶液-30g
- [0291] Aerosil® 200-2.5g
- [0292] 纯净水-66g
- [0293] 完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟考酮、EUDRAGIT® NE30D、Tween® 80、硬脂酸钙、二甲硅油乳剂30%分散体和纯净水悬浮液组成的扩散层喷雾到阻挡包衣片剂上,随后喷雾持续释放包衣悬浮液。通过将EUDRAGIT® NE 30D、10% HPMC溶液、Aerosil® 200和纯净水混合(约15分钟)制备持续释放包衣悬浮液。完成包衣后,然后包衣的片剂在60℃下处理1-3小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中,维持30-35℃的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。
- [0294] 实施例26
- [0295] 扩散层片剂(实施例13)-600g
- [0296] 欧巴代(Opadry)85F18422白色粉末-50g
- [0297] 纯净水-250g

[0298] 完成扩散包衣后,将颜色包衣立即应用于常规包衣锅。通过将欧巴代粉末悬浮于纯净水制备颜色包衣悬浮液。将约300g颜色悬浮液以5-15g/min的喷雾速率喷雾到扩散层包衣片剂。在整个过程中,维持36-38°C的产品温度。

[0299] 实施例27

[0300] 阻挡包衣片剂(实施例8)-450g

[0301] 盐酸羟考酮-10g

[0302] 硫酸吗啡—20g

[0303] EUDRAGIT®NE 30D分散体-125g

[0304] Tween® 80-1.0g

[0305] Aerosil® 200-2.0g

[0306] 纯净水-100g

[0307] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟考酮、硫酸吗啡、Tween® 80、Aerosil® 200和EUDRAGIT® NE30D悬浮液组成的药物聚合物包衣喷雾到阻挡包衣片剂上。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0308] 实施例28

[0309] 阻挡包衣片剂(实施例7)-475g

[0310] 盐酸羟考酮-9.3g

[0311] 硫酸吗啡-18.5g

[0312] EUDRAGIT®NE 30D分散体-275g

[0313] Tween® 80-2.0g

[0314] Aerosil® 200-2.5g

[0315] 纯净水-100g

[0316] 方法:完成阻挡包衣后,将扩散层包衣立即应用于常规包衣锅中。将由盐酸羟考酮、硫酸吗啡、Tween® 80、Aerosil® 200和EUDRAGIT® NE30D悬浮液组成的药物聚合物包衣喷雾到阻挡包衣片剂上。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0317] 实施例29-抗滥用胶囊制剂

[0318] 扩展层

	甘露醇 -	52.5 mg
	微晶纤维素 -	37.5 mg
	CARBOPOL 71G -	96 mg
	羟丙基甲基纤维素，2910型 -	96 mg
[0319]	(METHOCEL™ K4M CR)	
	交联羧甲基纤维素钠 -	15 mg
	(AC-DI-SOL®)	
	硬脂酸镁 -	3 mg
	HPMC 尺寸#2 胶囊 -	60 mg
[0320]	<u>阻挡层</u>	
	EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	97.3 mg
	硬脂酸钙 -	16.2 mg
[0321]	二甲硅油乳剂 -	0.2 mg
	纯净水 -	-----
[0322]	<u>扩散层</u>	
	盐酸羟考酮 -	40 mg
	EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	63.5 mg
[0323]	Aerosil® 200 -	2.5 mg
	Tween 80® 80 -	1.5 mg
	纯净水 -	-----
[0324]	<u>持续释放包衣</u>	
[0325]	EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	15 mg
	Aerosil® 200 -	2.5 mg
[0326]	HPMC E6 固体 -	5 mg
	纯净水 -	-----
[0327]	<u>颜色包衣</u>	
[0328]	欧巴代85F1 8422粉末 -	30mg
[0329]	纯净水 -	-----
[0330]	方法：甘露醇、微晶纤维素、CARBOPOL® 71G 和METHOCEL™ K4M CR通过#20目筛选，并在混合器中混合10分钟。硬脂酸镁通过#40目筛选，并加入到混合器中，并混合5分钟以润滑混合物。最终的混合物以300-mg重量包封于HPMC尺寸#2胶囊中。扩展层胶囊装入常规包衣锅，并将EUDRAGIT® NE30D、硬脂酸钙、二甲硅油乳剂和纯净水悬浮液喷雾到胶囊上，产生阻挡层。完成阻挡包衣后，将扩散层立即应用于常规包衣锅，随后应用持续释放包	

衣。然后,持续释放包衣胶囊在60°C下处理1-3小时以稳定薄膜。处理过程后,应用颜色包衣。在整个包衣过程中,维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。

[0331] 实施例30-抗滥用丸剂制剂

[0332] 扩展层

甘露醇 -	35 mg
微晶纤维素 -	25 mg
CARBOPOL 71G -	64 mg
羟丙基甲基纤维素, 2910 型 -	64 mg

[0333] (METHOCEL™ K4M CR)

交联羧甲基纤维素钠 -	10 mg
(AC-DI-SOL®)	
METHOCEL E6 固体 -	20 mg
纯净水 -	-----

[0334] 阻挡层

EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	97 mg
EUDRAGIT® RS 30D 固体 -	32 mg

滑石粉末 -	50 mg
纯净水 -	-----

[0337] 扩散层

盐酸羟考酮 -	40 mg
EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	89 mg
Aerosil® 200 -	2 mg
纯净水 -	-----

[0339] 片剂配方

Avicel PH 102 -	100mg
Avicel PH 200 -	100mg
硬脂酸镁 -	8mg

[0343] 颜色包衣

[0344] 欧巴代85F18422粉末 - 30mg

[0345] 纯净水 - -----

[0346] 一种或多种活性成分可置于一个或多个单个丸剂。在一些实施方案中,两种或更多种不同类型的丸剂可一起使用,其中每种类型的丸剂含有不同的活性成分。

[0347] 方法:甘露醇、微晶纤维素、CARBOPOL® 71G和METHOCEL™ K4M CR通过#20目筛选,并载入装有顶部喷雾包衣喷嘴的流化床干燥器/包衣器。10% METHOCEL溶液作为粘合剂

溶液喷雾以将粉末成粒。完成所需的制粒后，颗粒干燥至约2%的湿度水平。干燥的颗粒从流化床机器取出，并使用合适的铣床，诸如Stokes摇摆式制粒机制成特定尺寸。然后，将具有一定尺寸的干燥颗粒载入相同的流化床干燥器/包衣器，并将EUDRAGIT® NE30D、EUDRAGIT® RS 30D、滑石和纯净水分散体喷雾到丸剂/颗粒，产生阻挡层。完成阻挡包衣后，立即应用扩散层。由盐酸羟考酮、EUDRAGIT® NE30D、Aerosil® 200和纯净水悬浮液组成的扩散层喷雾到阻挡包衣胶囊上，然后将扩散层包衣的丸剂在60°C下处理1-3个小时以稳定薄膜。在整个包衣过程中，维持30-35°C的产品温度。喷雾速率的范围在5-15g/min之间。然后，使用合适的混合器将处理的丸剂与Avicel PH 102和Avicel PH 200混合约10分钟。将硬脂酸镁加入到混合器，并混合5分钟。最终的混合物压制成766mg片剂重量和8-16kp的硬度。然后，将压制的片剂载入常规包衣锅，用于颜色包衣。

[0348] 实施例31

[0349] 扩展层

甘露醇 -	70 mg
-------	-------

微晶纤维素 -	50 mg
---------	-------

CARBOPOL 71G -	128 mg
----------------	--------

羟丙基甲基纤维素，2910型 - [0350] (METHOCEL™ K4M CR)	128 mg
---	--------

交联羧甲基纤维素钠 - (AC-DI-SOL®)	20 mg
-----------------------------	-------

硬脂酸镁 -	4 mg
--------	------

[0351] 阻挡层

EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	97.3 mg
-----------------------	---------

硬脂酸钙 -	16.2 mg
--------	---------

二甲硅油乳剂 -	0.2 mg
----------	--------

纯净水 -	-----
-------	-------

[0353] 扩散层

盐酸羟考酮 -	40 mg
---------	-------

EUDRAGIT® NE 30D 固体 -	89.2 mg
-----------------------	---------

[0354] Aerosil® 200 -

Tween® 80 -	2 mg
-------------	------

纯净水 -	-----
-------	-------

[0355] 颜色包衣

[0356] 欧巴代85F18422粉末 -

30mg
------

[0357] 纯净水 -

[0358] 当适当地(完整)服食与以相同片剂制剂的磨碎形式服食相比时,通过对比根据实施例31制备的片剂的释放速率,测试关于羟考酮的这一制剂。结果报道于图1,且显示当片剂被适当地服食时,大多数药物释放到患者中。

[0359] 包括实施例31的药物组合物的片剂使用锋利的设备,诸如刀和剪刀,切成2和8片。扩展层粉末被完全除去。图4显示这种速率的对比。这证实当本发明的片剂被物理破坏时,扩散层和阻挡层之间的物理键被基本保留。扩散层的相对表面积仅在边缘上增加,防止药物释放的显著增加。因此,在一些实施方案中,甚至当含有本发明的药物组合物的剂型被物理破坏时,与完整的剂型对比,药物基本上保持相同的释放特征。

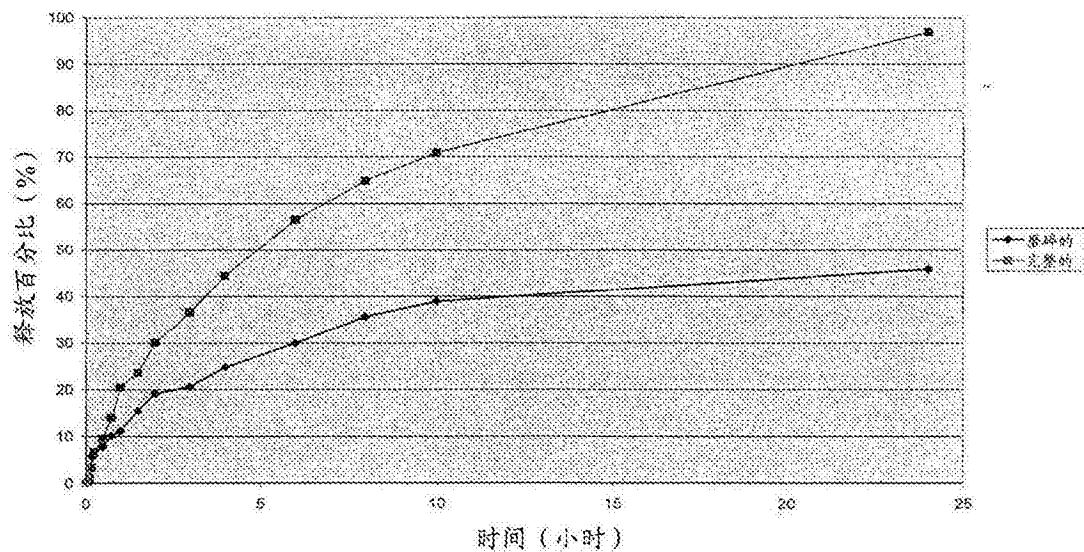


图1

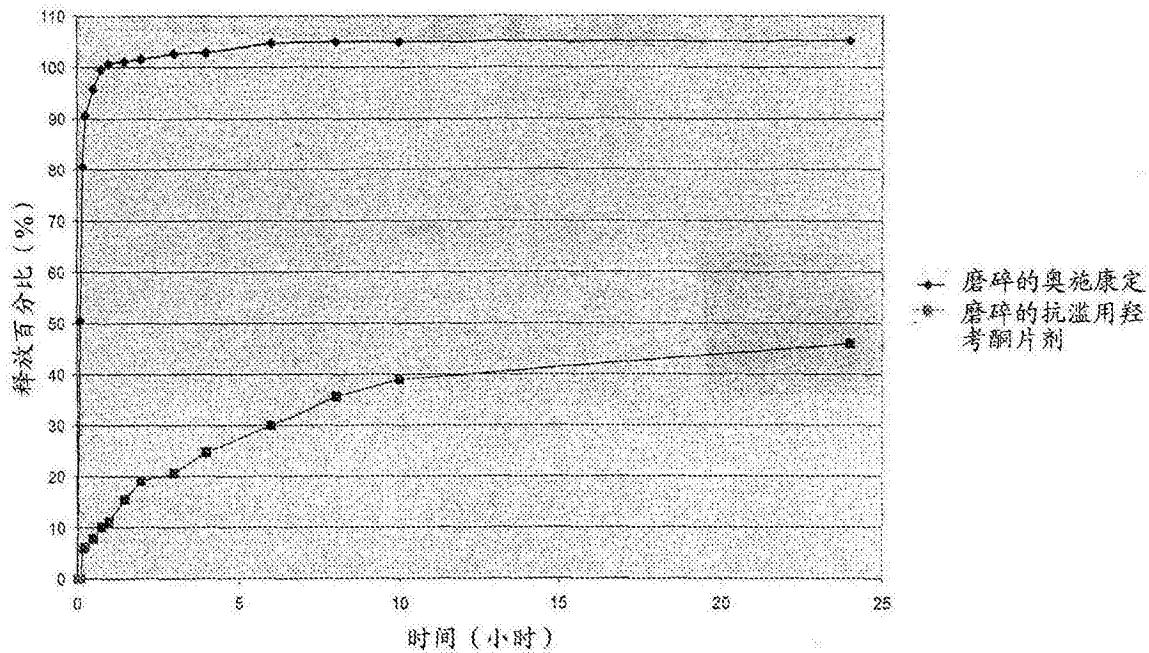


图2

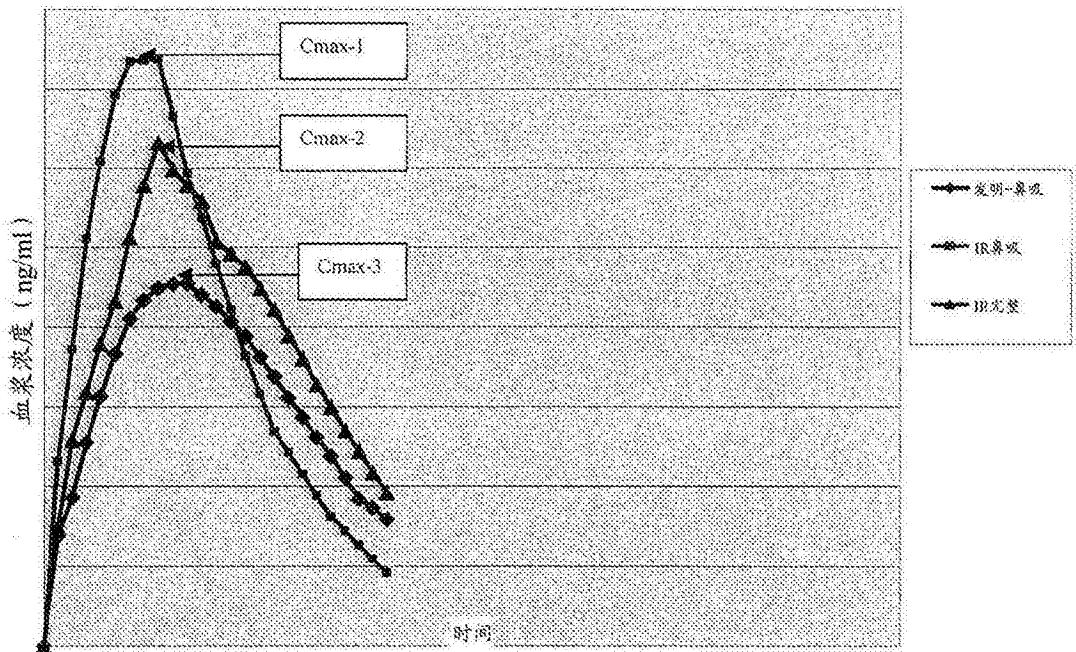


图3

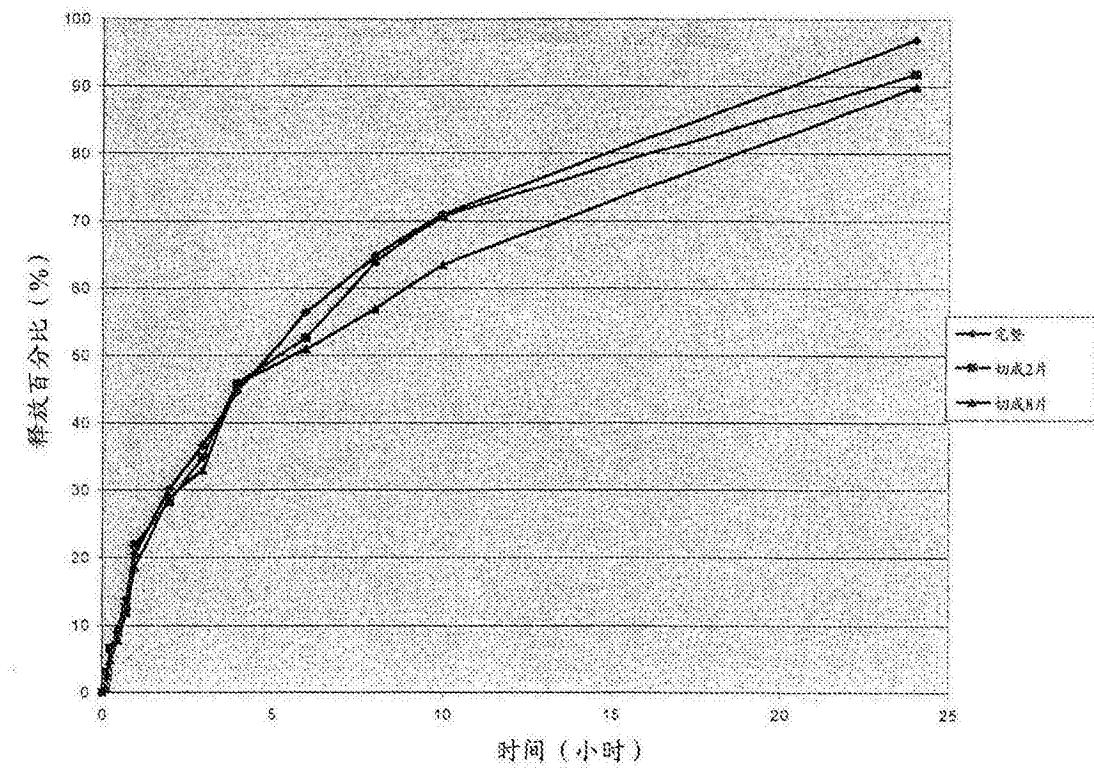


图4