



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102341096 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 18

(21) 申请号 201080010486. 7

A61P 25/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 03. 02

A61K 31/437 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4468 (2006. 01)

PCT/GB2009/000592 2009. 03. 04 GB

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

US 2006/0165787 A1, 2006. 07. 27, 说明书第
[0026]、[0032] 段, 权利要求 16.

2011. 09. 02

US 2006/0165787 A1, 2006. 07. 27, 说明书第
[0026]、[0032] 段, 权利要求 16.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2010/000374 2010. 03. 02

审查员 陈卫星

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/100414 EN 2010. 09. 10

(73) 专利权人 奥瑞克索股份公司

地址 瑞典乌普萨拉

(72) 发明人 苏珊尼·布雷登伯格

安娜·达尔格伦

安诺斯·萨格斯特伦

H·恩格奎斯特

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

公司 72003

代理人 吴小瑛 任晓华

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

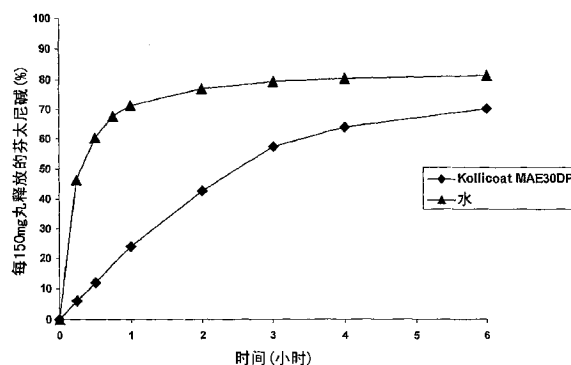
权利要求书2页 说明书16页 附图10页

(54) 发明名称

新型抗滥用制剂

(57) 摘要

本发明提供了包含固体状连续网络结构的缓释药物组合物, 所述固体状连续网络结构包含具有高机械强度的赋形剂, 所述网络结构还包含孔, 在孔中散布有活性成分和成膜剂的混合物, 其特征在于所述孔在所述组合物的制备过程中形成。本发明的组合物尤其用作包含可在慢性疼痛的治疗中采用的阿片类止痛剂的抗滥用制剂。



1. 缓释药物组合物,其包含固态连续网络结构,所述固态连续网络结构包含具有高机械强度的赋形剂,所述网络结构还包含二级孔,在所述二级孔中散布有活性成分和成膜剂的混合物,其特征在于所述成膜剂是肠溶包衣材料,以及所述二级孔在所述组合物的制备过程中形成,其中所用的所述活性成分是阿片类止痛剂。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述赋形剂是无机物。

3. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述阿片类止痛剂选自吗啡、可待因、蒂巴因、二乙酰吗啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、氢可酮、羟考酮、埃托啡、尼可吗啡、氢化可待因、二氢可待因、美托酮、去甲吗啡、N-(2-苯乙基)去甲吗啡、消旋啡烷、左啡诺、右美沙芬、左洛啡烷、塞克罗酚、布托啡诺、纳布啡、环佐辛、喷他佐辛、非那佐辛、哌替啶、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、凯托米酮、卡芬太尼、阿尼利定、匹米诺定、依索庚嗪、阿法罗定、倍他罗定、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶、地芬诺酯、洛哌丁胺、美沙酮、异美沙酮、丙氧芬、盐酸左醋美沙朵、右吗拉胺、哌肟米特、贝齐米特、右丙氧芬、丁丙诺啡、烯丙吗啡、奥昔啡烷、替利定、曲马多、烯丙罗定、苄吗啡、氯尼他秦、地索吗啡、地恩丙胺、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、二苯哌庚酮、依他佐辛、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、羟基哌替啶、左芬啡烷、洛芬太尼、美普他酚、美他佐辛、麦罗啡、那碎因、诺匹哌酮、阿片全碱、苯吗庚酮、非诺啡烷、苯哌利定、丙吡兰和地佐辛。

4. 如权利要求 3 所述的组合物,其中所述阿片类止痛剂选自丁丙诺啡、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼和芬太尼。

5. 如权利要求 4 所述的组合物,其中所述阿片类止痛剂是芬太尼。

6. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述赋形剂基于一种或多种陶瓷材料。

7. 如权利要求 6 所述的组合物,其中所述陶瓷材料是铝酸钙或硅酸铝。

8. 如权利要求 6 所述的组合物,其中所述陶瓷材料是多水高岭土。

9. 如权利要求 1-5 中任一项所述的组合物,其中所述赋形剂基于一种或多种地聚合材料。

10. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述赋形剂的粒径低于 20 μm 。

11. 如权利要求 1 所述的组合物,其中所述成膜剂是来自甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物或中性甲基丙烯酸聚合物。

12. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其进一步包含制粒助剂。

13. 如权利要求 12 所述的组合物,其中所述制粒助剂是微晶纤维素。

14. 用于制备前述权利要求中任一项所定义的组合物的方法,所述方法包括将所述高机械强度的赋形剂与所述活性成分混合在一起,然后与液体一起加入成膜剂或者加入含所述成膜剂的所述液体,从而提供湿粒。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其进一步包括:

(I) 挤出颗粒;

(II) 滚圆;

(III) 干燥;和/或

(IV) 硬化。

16. 组合物,其通过权利要求 14 或 15 所述的方法获得。

-
17. 如权利要求 1-13 或 16 中任一项所述的组合物,其用作药物。
 18. 权利要求 1 所述的组合物在制备用于治疗疼痛的药物中的应用。

新型抗滥用制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及新型的不可滥用的药物组合物,其提供诸如阿片类止痛剂的活性成分在胃肠道中的控释。本发明还涉及制造此类药物组合物的方法。

背景技术

[0002] 本说明书中对明显在先出版的文献的罗列或讨论并不一定视为承认所述文献是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0003] 阿片类物质作为止痛剂广泛用在医药中,例如在患有严重疼痛、慢性疼痛的患者的治疗中或用以控制手术后的疼痛。实际上,目前认为不存在更有效地减轻较严重疼痛的治疗剂。

[0004] 术语“阿片类物质”通常用以描述活化发现于脑、脊髓和肠道中的阿片类物质受体的药物。存在三种类型的阿片类物质:

[0005] (a) 天然存在的阿片生物碱,其包括吗啡和可待因;

[0006] (b) 化学结构与天然存在的阿片生物碱类似的化合物。这些所谓的半合成物质是通过天然存在的阿片生物碱进行化学修饰而产生的并且包括二乙酰吗啡(海洛因)、羟考酮(oxycodone)和氢可酮的类似物;和

[0007] (c) 真正合成的化合物,例如芬太尼(fentanyl)和美沙酮(methadone)。此类化合物的化学结构可完全不同于天然存在的化合物。

[0008] 在三种主要类型的阿片类物质受体(μ 、 κ 和 δ)中,阿片类物质的止痛和镇静性质主要源自 μ 受体的激动。

[0009] 阿片类止痛剂常常与非甾体抗炎药(NSAID)组合用于治疗晚期癌症的重度慢性疼痛,以及急性疼痛(例如在手术恢复过程中)。此外,它们在慢性非恶性疼痛的控制中的使用越来越多。

[0010] 慢性疼痛的最佳控制需要昼夜不停地进行。在这方面,通常给予需要阿片类物质的癌症患者缓释的阿片类物质(缓释吗啡、羟考酮或凯托米酮(ketobemidone)或透皮芬太尼)。能够提供活性成分的缓释的药物制剂可以利用最小日给药次数使患者获得该基线止痛。这又改善了患者的依从性并使对个体生活方式的干扰最小而由此对生活质量的干扰也最小。

[0011] 透皮芬太尼药物递送系统包括敷在皮肤上以递送有效的阿片类止痛剂的贴片(例如DURAGESIC®),其中阿片类止痛剂透过皮肤缓慢吸收至体循环。可以通过单次贴片敷用而使疼痛缓解高达3天。

[0012] 然而,此类贴片不能在整个敷用期间产生恒定血浆水平的阿片类物质。这个缺陷是芬太尼透皮施用导致在皮肤组织中形成芬太尼储库这一事实的不可避免的结果。在开始敷用贴片后芬太尼血清浓度逐渐提高,通常在达到饱和点之前有12-24小时的趋于稳定期,之后在72小时敷用期的剩余时间内活性成分的吸收保持相对恒定(具有一些波动)。

[0013] 此外,首先,在利用非常有效的药物(例如阿片类物质)设计缓释制剂时,由于严

重且有时致命的副作用风险而必须消除“剂量倾释”的风险。其次,诸如芬太尼的有效阿片类止痛剂的长期问题是被药瘾者滥用的问题。成瘾者通常通过一个或多个以下过程而滥用药物制剂:

[0014] (a) 利用酸和 / 或醇将大量活性成分从制剂萃取至溶液中,然后静脉注射。对于市售的多数药物制剂均可以相对容易地进行上述过程,从而使得这些药物制剂不安全或“可被滥用”;

[0015] (b) 加热 (然后吸烟);

[0016] (c) 将药片压碎 (然后鼻吸);和 / 或

[0017] (d) 在贴片的情况下,制成茶 (然后饮用)。

[0018] 因此,对于能够通过活性成分 (例如阿片类止痛剂) 的缓释来治疗例如严重疼痛并同时使剂量倾释和 / 或被成瘾者滥用的可能性降至最低的有效药物制剂的临床需求明显没有满足。

[0019] 已经提议的解决这个问题一个方案是将活性物质引入至允许活性物质缓释的聚合物基质中 (参见例如 US2003/0118641 和 US2005/0163856)。然而,该方案并不够充分,原因是药物滥用者可能通过与溶剂共混合 (在摄取前或者所述溶剂可以与聚合物基质 / 活性物质共摄取) 或者通过压碎聚合物基质而从聚合物基质释放活性物质。

[0020] 陶瓷由于足够持久和稳定从而耐受体液的腐蚀作用而对医药界越来越有用。

[0021] 例如,外科医生利用生物陶瓷材料修复和置换人髌、膝和其它身体部位。陶瓷还用以置换患病的心脏瓣膜。当作为移植物或者甚至是金属置换物的涂层而用在人体中时,陶瓷材料可以刺激骨骼生长、促进组织形成并提供免于免疫系统的保护作用。牙科应用包括将陶瓷用于牙齿置换移植和牙套。

[0022] 还已知陶瓷在控释药物制剂中作为填料或载体的潜在用途。参见,例如 EP 947489A;US 5,318,779;WO 2008/118096;Lasserre and Bajpai,Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems,15,1(1998);Byrne and Deasy,Journal of Microencapsulation,22,423(2005) 和 Levis and Deasy,Int. J. Pharm.,253,145(2003)。

[0023] 特别地,Rimoli et al,J.Biomed.Mater.Res.,87A,156(2008)、美国专利申请 2006/0165787 以及国际专利申请 WO 2006/096544、WO 2006/017336 和 WO2008/142572 均公开了用于活性成分的控释的各种陶瓷物质,其中后两篇文献整体或部分涉及通过陶瓷结构的机械强度而产生抗滥用性的阿片类止痛剂。

[0024] 这些文献中采用的方法通常包括将活性成分引入至预先形成的多孔陶瓷材料中,所述陶瓷材料包括例如多孔多水高岭土、高岭土、氧化钛、氧化锆、氧化钨、氧化铈和氧化钇。在这方面,活性成分的加载通常包括浸渍、挤出-滚圆和 / 或超低温制粒 (cryopelletization)。已知很难将药物灌入预先形成的多孔陶瓷结构中。实际上,在阿片类物质的情况下,由于难以将活性成分灌入预先形成的孔中,所以认为此类活性成分引入法将不能加载足以在长时间内为有效的治疗性疼痛控制提供适当剂量的活性成分。

[0025] 在 WO 2008/142572 中,利用化学结合陶瓷 (例如铝酸钙或硅酸钙) 在陶瓷载体的形成过程中引入药物。虽然这导致药物引入量高于预形成陶瓷材料的通常情况,但相对而言,WO 2008/142572 中描述的陶瓷结构的机械强度和化学稳定性有限 (尤其在酸性条件下)。

[0026] 此外,虽然上述文献中描述的制剂可进一步包括例如疏水性聚合物,但所采用的方法包括在陶瓷结构与活性成分结合使其保留在陶瓷的多孔基质中之前或之后(视情况),利用此材料对多孔陶瓷材料进行预处理或后处理。

发明内容

[0027] 本发明提供了缓释药物组合物,其包含固体状连续多孔网络结构,其中所述网络结构包含:

[0028] (a) 具有高机械强度的(优选无机物的)赋形剂;和

[0029] (b) 在所述网络结构中的所述赋形剂的区域之间的孔或空隙,其中在孔中散布有活性成分和成膜剂的混合物,

[0030] 其特征在于含有活性成分和成膜剂的混合物的所述孔在所述组合物的制备过程中形成。包含此特征的组合物在下文中统称为“本发明的组合物”。

[0031] 本文采用的术语“缓释”与术语“控释”同义,并且会被本领域技术人员理解为包括提供和/或适应于提供药物的“持续”、“长期”和/或“延长”释放的组合物(其中药物以足以在所需时间段内产生治疗性应答的延迟速率释放)。

[0032] 有利地,本发明人发现本发明的组合物在延长的时间段内提供基本均匀和/或几乎恒定的活性成分释放。在一个实施方式中,几乎恒定的释放速率可以在约6小时至约2天的给药间隔变化。恒定释放可以进一步定义为在给药间隔期间能够在体内保持不偏离平均数值超过约20%(例如约10%)的稳定态浓度的组合物。所述释放速率可以长时间维持,大约对应于从开始口服本发明的组合物至从体内排泄载体物质所需的时间,例如约5至约24小时(例如约15小时)。

[0033] 在本发明的组合物中可以使用的活性成分优选包括来自各种药物类型的物质,例如抗菌剂,抗组胺药和减充血剂,消炎药,抗寄生虫剂,抗病毒剂,局部麻醉剂,抗真菌剂,杀阿米巴剂或杀滴虫剂,止痛剂,抗焦虑剂,抗凝血剂,抗风湿药,平喘药,抗凝剂,抗惊厥药,抗抑郁药,抗糖尿病药,抗青光眼药,抗疟药物,抗菌剂,抗肿瘤药物,抗肥胖剂,安定药,抗高血压药,自体免疫紊乱剂,抗阳萎剂,抗-帕金森剂,抗阿尔茨海默剂,退烧药,抗胆碱能药,抗溃疡剂,降血糖剂,支气管扩张剂,中枢神经系统药物,心血管药物,认知增强剂,避孕药,降胆固醇药,抗血脂异常症的药剂,细胞生长抑制剂,利尿剂,杀菌剂,H₂阻滞剂,质子泵抑制剂,激素制剂,抗激素剂,催眠剂,心肌收缩剂,肌肉松弛剂,肌肉收缩剂,机体兴奋剂,镇静剂,类交感神经剂,血管扩张剂,血管收缩剂,镇定剂,电解质补充剂,维生素,促尿酸剂,强心甙,膜外排抑制剂,膜转运蛋白抑制剂,祛痰剂,泻剂,造影剂,放射性药物,显像剂,肽,酶,生长因子,疫苗,矿物质微量元素。

[0034] 可以在本发明的组合物中使用的活性成分优选包括具有滥用可能的任何活性成分,例如在急性或慢性疼痛、注意力不足运动症(ADHD)、焦虑和睡眠障碍的治疗中使用的活性成分,以及生长激素(例如促红细胞生成素)、合成代谢类固醇等。本领域技术人员可容易地发现可能滥用的物质的全部罗列,例如参见以下网络链接上所列出的活性成分:
<http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/alpha/alphabetical.htm>。

[0035] 可具体提及的非阿片类药物包括精神兴奋剂,如莫达非尼(modafinil),安非他命(amphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、甲基安非他命

(methamphetamine) 和羟基安非他命 (hydroxyamphetamine), 并且更优选甲基芬尼特 (methylenedate); 苯并二氮杂卓类, 例如溴西洋 (bromazepam)、卡吗西洋 (camazepam)、甲氨二氮草 (chlordiazepoxide)、氯噻西洋 (clotiazepam)、氯硝西洋 (clonazepam)、地洛西洋 (delorazepam)、舒乐安定 (estazolam)、氟地西洋 (fludiazepam)、氟西洋 (flurazepam)、哈拉西洋 (halazepam)、haloxazepam、恶嗪甲安定 (ketazolam)、氯甲西洋 (lormetazepam)、美达西洋 (medazepam)、硝甲西洋 (nimetazepam)、去甲西洋 (nordiazepam)、噁唑安定 (oxazolam)、匹那西洋 (pinazepam)、普拉西洋 (prazepam)、替马西洋 (temazepam)、四氢西洋 (tetrazepam), 并且更优选阿普安定 (alprazolam)、氯硝西洋 (clonazepam)、地西洋 (diazepam)、氟硝西洋 (flunitrazepam)、劳拉西洋 (lorazepam)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西洋 (nitrazepam)、奥沙西洋 (oxazepam) 和三唑仑 (triazolam); 和其他非苯并二氮杂卓类镇静药 (如短效安眠药), 如扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem)、佐匹克隆 (zopiclone) 和右佐匹克隆 (eszopiclone)。

[0036] 本发明的组合物还可以用于其中压碎片剂可能使患者处于不利影响和 / 或讨厌的味道的风险或提高该风险的药物制剂中。也就是说, 期望避免以下一个或多个活性成分:

[0037] i) 在吞咽前咀嚼的片剂;

[0038] ii) 在穿过胃肠道的过程中意外受损;

[0039] iii) 由于伴随摄取例如醇饮料 (其可能破坏片制剂的控释功能性) 而释放药物内容物; 和 / 或

[0040] iv) 体外干预, 即压碎用于随后的滥用 (参见下文), 或者便于随后的吞咽, 其可能导致所配制药物的功能性被破坏。

[0041] 此类药物是本领域技术人员熟知的, 但也可见于例如网络链接 <http://www.ismp.org/Tools/DoNotCrush.pdf>。此类药物包括用于治疗各种疾病的那些药物 (其中缓释制剂是有益的), 包括心血管疾病 (高血压、心脏衰竭)、糖尿病、哮喘、CNS 病和泌尿系统疾病治疗中使用的药物以及抗生素。

[0042] 然而, 可以在本发明的组合物中使用的优选药物活性成分包括阿片类止痛剂。本领域技术人员会理解, 术语“阿片类止痛剂”包括具有类似于阿片类物质或吗啡的性质和 / 或与具有至少部分激动活性的阿片受体 (尤其是 μ -阿片受体) 结合由此能够产生止痛作用的任何天然存在的或合成的物质。可能的制剂干预和药物成瘾者对药物的提取问题对于阿片类物质尤其显著。

[0043] 可以提及的阿片类止痛剂包括阿片衍生物和阿片制剂, 包括阿片中天然存在的啡 (例如吗啡、可待因、蒂巴因及其 Diels-Alder 加合物) 和阿片化合物的半合成衍生物 (例如二乙酰吗啡 (diamorphine)、氢吗啡酮 (hydromorphone)、羟吗啡酮 (oxymorphone)、氢可酮 (hydrocodone)、羟考酮、埃托啡 (etorphine)、尼可吗啡 (nicomorphine)、氢化可待因 (hydrocodeine)、二氢可待因 (dihydrocodeine)、美托酮 (metopon)、去甲吗啡 (normorphine) 和 N-(2-苯乙基) 去甲吗啡)。可提及的其它阿片类止痛剂包括具有类似于阿片类物质或吗啡的性质的全合成化合物, 包括吗啡喃衍生物 (例如消旋啡烷 (racemorphan)、左啡诺 (levorphanol)、右美沙芬 (dextromethorphan)、左洛啡烷 (levallorphan)、塞克罗酚 (cyclorphan)、布托啡诺 (butorphanol) 和纳布啡

(nalbuphine)); 苯并吗啡烷 (benzomorphan) 衍生物 (例如环佐辛 (cyclazocine)、喷他佐辛 (pentazocine) 和非那佐辛 (phenazocine)); 苯基哌啶 (例如哌替啶 (pethidine, meperidine)、芬太尼 (fentanyl)、阿芬太尼 (alfentanil)、舒芬太尼 (sufentanil)、瑞芬太尼 (remifentanyl)、凯托米酮、卡芬太尼 (carfentanyl)、阿尼利定 (anileridine)、匹米诺定 (piminodine)、依索庚嗪 (ethoheptazine)、阿法罗定 (alphaprodine)、倍他罗定 (betaprodine)、1- 甲基 -4- 苯基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 (MPTP)、地芬诺酯 (diphenoxylate) 和洛哌丁胺 (loperamide)), 苯基庚胺或“开链”化合物 (例如美沙酮、异美沙酮 (isomethadone)、丙氧芬 (propoxyphene) 和盐酸左醋美沙朵 (LAAM)); 二苯基丙胺衍生物 (例如右吗拉胺 (dextromoramide)、哌替米特 (piritramide)、贝齐米特 (bezitramide) 和右丙氧芬 (dextropropoxyphene)); 混合激动剂 / 拮抗剂 (例如丁丙诺啡 (buprenorphine)、烯丙吗啡 (nalorphine) 和奥昔啡烷 (oxilorphan)) 及其它阿片类物质 (例如替利定 (tilidine)、曲马多 (tramadol) 和地佐辛 (dezocine))。可提及的其它阿片类止痛剂包括烯丙罗定 (allylprodine)、苄吗啡 (benzylmorphine)、氯尼他秦 (clonitazene)、地索吗啡 (desomorphine)、地恩丙胺 (diampromide)、二氢吗啡 (dihydromorphine)、地美沙朵 (dimenoxadol)、地美庚醇 (dimepheptanol)、二甲噻丁 (dimethylthiambutene)、吗苯丁酯 (dioxaphetyl butyrate)、二苯哌庚酮 (dipipanone)、依他佐辛 (eptazocine)、乙甲噻丁 (ethylmethylthiambutene)、乙基吗啡 (ethylmorphine)、依托尼秦 (etonitazene)、羟基哌替啶 (hydroxypethidine)、左芬啡烷 (levophenacylmorphan)、洛芬太尼 (lofentanyl)、美普他酚 (meptazinol)、美他佐辛 (metazocine)、麦罗啡 (myrophine)、那碎因 (narceine)、诺匹哌酮 (norpipanone)、阿片全碱 (papaveretum)、苯吗庚酮 (phenadoxone)、非诺啡烷 (phenomorphan)、苯哌利定 (phenoperidine) 和丙吡兰 (propiram)。

[0044] 更优选的阿片类止痛剂包括丁丙诺啡、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼以及尤其是芬太尼。

[0045] 可以将以上所列的活性成分以任何特定组合配制在本发明的组合物中。

[0046] 活性成分还可以采用盐形式或任何其它适合的形式, 例如其复合物、溶剂化物或前药, 或者任何物理形式, 例如无定形态、晶体或部分晶体物质、共结晶, 或者多态形式, 或者 (如果相关) 包括任意对映体、非对映异构体或外消旋形式在内的立体异构形式, 或任意以上的组合。

[0047] 可提及的活性成分的药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可以通过传统方式形成, 例如通过活性成分的游离酸或游离碱形式与一当量或多当量的适当酸或碱任选地在溶剂中或在所述盐不可溶的介质中反应, 然后利用标准技术 (例如真空、通过冷冻 - 干燥或过滤) 除去所述溶剂或所述介质。还可以通过例如使用合适的离子交换树脂使盐形式的活性成分的反离子与另一种反离子交换而制备盐。

[0048] 药学上可接受的加成盐的实例包括源自无机酸、有机酸和金属的那些盐, 所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸; 所述有机酸例如酒石酸、醋酸、柠檬酸、苹果、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡糖酸、丁二酸、芳基磺酸; 所述金属例如钠、镁或优选钾和钙。

[0049] (优选无机物的) 赋形剂可以被设计为以下述方式表现为惰性:

[0050] (a) 耐酸性, 在口服后穿过胃时赋形剂所必须具有的性质。在这方面, 本文描述的赋形剂在含水的酸性环境 (pH 值为约 0.1 至约 4.0) 下于高于室温的温度 (例如高达约 50℃) 下显示程度可忽略 (例如小于 1%) 的化学降解或分解;

[0051] (b) 在常规储藏条件下的总体物理-化学稳定性, 所述储藏条件包括温度为约零下 80℃ 至约零上 50℃ (优选约 0℃ 至约 40℃, 更优选室温, 例如约 15℃ 至约 30℃), 压力为约 0.1 巴至约 2 巴 (优选大气压), 相对湿度为约 5% 至约 95% (优选约 10% 至约 75%), 和 / 或暴露在约 460lux 的 UV/ 可见光下很长时间 (即, 大于或等于 6 个月)。在这种条件下, 可发现如上文所述的赋形剂的化学降解 / 分解小于约 5%, 例如小于约 1%;

[0052] (c) 尤其重要的是, 当所采用的活性成分是阿片类止痛剂时, 在室温和 / 或高温 (例如高达约 100℃) 温度下在酸性、碱性和 / 或醇 (例如乙醇) 条件下的总体物理-化学稳定性, 该稳定性可导致小于约 15% 的降解, 从而避免为有意滥用而蓄意体外提取药物的可能性 (例如酸或醇提取然后注射, 或加热本发明的组合物然后阿片类物质成瘾者吸入所产生的蒸气或烟);

[0053] (d) 另外, 尤其重要的是, 当所采用的活性成分是阿片类止痛剂时的总体物理稳定性, 例如具有高的机械撞击强度, 从而降低了如以上 (c) 所定义的为提取活性成分或者阿片类物质成瘾者直接吸入所产生的粉末而进行机械碾磨或研磨的可能性。

[0054] 参见上文 (d), 在这方面优选所述赋形剂在微米和纳米结构水平上具有高于约 10MPa, 例如 50MPa (优选高于约 100MPa, 例如约 400MPa) 的压缩强度, 该大小足以抵挡材料在微米结构水平 (即小于约 200 μm) 的损坏。

[0055] 在这方面, “高机械强度” 的 (优选无机物的) 赋形剂还包括, 当利用本领域技术人员熟知的常规机械强度测试技术 (例如利用所谓的“抗压试验”或“劈裂试验”, 采用合适的装置, 例如通过 Instron 生产的装置 (“Instron Test”, 其中压缩样本, 记录在各种荷载下的变形, 计算压缩应力和应变并作出应力-应变曲线, 利用该曲线确定弹性极限、比例极限、屈服点、屈服强度和 (对于一些材料) 压缩强度)), 施加约 1 千克力 / cm^2 (9 牛顿 / cm^2), 例如约 5 千克力 / cm^2 (45 牛顿 / cm^2), 例如约 7.5 千克力 / cm^2 , 如约 10.0 千克力 / cm^2 , 优选约 15 千克力 / cm^2 , 更优选约 20 千克力 / cm^2 , 例如约 50 千克力 / cm^2 , 尤其约 100 千克力 / cm^2 或者甚至约 125 千克力 / cm^2 (1125 牛顿 / cm^2) 的压力时, 该赋形剂的结构维持其整体完整性 (例如形状、大小、多孔性等)。当赋形剂的结构是颗粒时, 至少约 40% (例如至少约 50%, 例如至少约 60%, 优选至少约 75%, 且更优选至少约 90%) 的颗粒 (无论一级或二级颗粒) 在这些条件下维持其完整性。

[0056] 高机械强度的赋形剂优选是无机物, 但还可以包含惰性聚合材料, 例如聚丙烯酸酯或其共聚物、聚乙二醇、聚氧乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯和聚苯乙烯等。

[0057] 优选地, 高机械强度的赋形剂基于一种或多种陶瓷材料。

[0058] 术语“陶瓷”将被理解为包括在金属元素和非金属元素之间形成的化合物, 通常为通过一些形式的固化过程 (通常包括热作用) 形成和 / 或可加工的氧化物、氮化物和碳化物。在这方面, 粘土材料、水泥和玻璃也包括在陶瓷的定义中 (Callister, “Material Science and Engineering, An Introduction” John Wiley & Sons, 7th edition (2007))。

[0059] 优选所采用的陶瓷材料基于铝酸盐, 例如铝酸钙, 或更优选硅酸盐, 例如硅酸铝 (alumino silicate)。然而, 其还可以是元素硅、铝、碳、硼、钛、锆、钽、铈、钇中任一个或

其组合的氧化物和 / 或二氧化物, 和 / 或氮化物和 / 或碳化物。

[0060] 优选的材料包括硅酸铝和 / 或硅酸铝水合物 (晶体或无定形)。非限制实例包括高岭土、地开石、多水高岭土、珍珠陶土、沸石、伊利石或其组合, 优选多水高岭土。通过以体积平均模式的激光衍射 (如 Malvern master size) 测量时, 陶瓷材料 (如硅酸铝) 的粒径可低于约 500 μm , 优选低于约 100 μm , 特别是低于约 20 μm 。颗粒可以是任何形状 (如球形、圆形、针形、盘形等)。

[0061] 陶瓷可以包含化学结合的陶瓷 (非水合的, 部分水合的或者完全水合的陶瓷或其组合)。优选的化学组合物包括基于化学结合的陶瓷的那些化学组合物, 所述化学结合的陶瓷在水合过程中消耗可控量的水。可以使用的优选体系是基于铝酸盐和硅酸盐的体系, 二者均消耗大量的水。可以使用易于获得的晶体或无定形态的相, 例如 CA_2 、 CA 、 CA_3 和 C_{12}A_7 , 以及 C_2S 和 C_3S (根据常规的水泥术语, $\text{C} = \text{CaO}$, $\text{A} = \text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{SiO}_2 = \text{S}$)。可以利用铝酸钙和 / 或硅酸钙相作为独立相或相的混合。在水合时, 上述相 (均为非水合形式) 在载体材料作为粘合剂相 (水泥)。

[0062] 任何陶瓷前体粉末颗粒的粒径都可以低于约 100 μm , 优选约 1 μm 至约 20 μm 。这是为了增强水合。这种前体材料在水合过程中可以被转化成纳米尺度的微结构。该反应包括前体材料的溶解和纳米尺度水合物随后在水 (溶液) 中的重复沉淀且保留非水合的前体材料。有利地继续该反应, 直至所有前体材料都被转化为和 / 或选择为某一多孔性, 所述多孔性通过用时间和温度以及液体和 / 或湿度中的 H_2O 的部分水合来确定。

[0063] 或者, 高机械强度的无机赋形剂可以基于一种或多种地聚合物材料。

[0064] 术语 “地聚合物” 将被本领域技术人员理解为包括或表示选自合成的或天然的硅酸铝材料类型的任何材料, 其可以通过硅酸铝前体材料 (优选为粉末形式) 与含水的碱性液体 (例如溶液) 优选在硅石源的存在下反应而形成。

[0065] 术语 “硅石源” 将被理解为包括含硅酸盐在内的硅氧化物的任何形式, 例如 SiO_2 。本领域技术人员会理解, 可以制造数种形式的硅石, 包括玻璃、晶体、凝胶、气凝胶、气相硅石 (或热解硅石) 和硅溶胶 (例如 Aerosil)。

[0066] 合适的硅酸铝前体材料本身通常 (但不必须) 是晶体, 包括高岭土、地开石、多水高岭土、珍珠陶土、沸石、伊利石, 优选脱羟基沸石、多水高岭土或高岭土, 更优选变高岭石 (即脱羟基高岭土)。优选在高于 400 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下通过煅烧 (即加热) 羟基化硅酸铝来进行脱羟基化 (如高岭土的脱羟基化)。例如, 可以按照 Stevenson and Sagoe-Crentsil in J. Mater. Sci., 40, 2023 (2005) 和 Zoulgami et al in Eur. Phys J. AP, 19, 173 (2002) 的描述和 / 或如下文所述来制备变高岭石。还可以通过硅石源和含有氧化铝源 (例如 Al_2O_3) 的蒸汽的缩合来制造脱羟基硅酸铝。

[0067] 如果以粉末形式提供, 则硅酸铝前体颗粒的粒径低于约 500 μm , 优选低于约 100 μm , 更优选低于约 30 μm 。

[0068] 在地聚合物材料的形成中, 此类前体材料可以溶解在含水的碱性溶液中, 例如 pH 值为至少约 12, 例如至少约 13 的碱性溶液中。氢氧根离子的合适来源包括强无机碱, 例如碱金属或碱土金属 (例如 Ba、Mg, 或更优选 Ca 或者尤其为 Na 或 K, 或其组合) 的氢氧化物 (例如氢氧化钠)。金属阳离子与水的摩尔比可以为约 1:100 至约 10:1, 优选约 1:20 至约 1:2。

[0069] 优选通过一些方式将硅石源（例如硅酸盐，如 SiO_2 ）加入到反应混合物中。例如，含水的碱性液体可以包括 SiO_2 ，形成通常所称的水玻璃（即硅酸钠溶液）。在这种情况下，液体中 SiO_2 比水的量优选不超过约 2:1；更优选不超过约 1:1；并且最优选不超过约 1:2。含水液体还可以任选地包含铝酸钠。

[0070] 可选地，可以将硅酸盐（和 / 或氧化铝）加入到任选粉末化的硅酸铝前体材料（优选气相硅石（微硅石，AEROSIL® 硅石））中。所加入的量优选不超过硅酸铝前体的约 30wt%，更优选不超过约 5wt%。

[0071] 该中间碱性混合物中游离氢氧根离子的存在引起来自源材料的铝和硅原子的溶解。然后，可以通过使所产生的混合物静止（固化或硬化）而形成地聚合物材料，在该过程中来自源材料的铝和硅原子重定向以形成坚固（且至少部分）无定形的地聚合材料。固化可以在室温下、高温或低温下进行，例如在约环境温度下或高于环境温度（例如约 20℃ 至约 90℃，例如约 40℃）下进行。硬化也可以在任何氛围、湿度或压力下（例如在真空或其它条件下）进行。所产生的无机聚合物网络结构通常为高度协调的三维硅酸铝凝胶，在四面体 Al^{3+} 位点的负电荷通过碱金属阳离子而电荷平衡。

[0072] 在这方面，可以通过使包含硅酸铝前体的粉末和包含水、前文所述的氢氧基离子来源和硅石源（例如硅酸盐）的水性液体（例如溶液）混合以形成糊，从而形成高机械强度的基于地聚合物的赋形剂。液体与粉末的比例优选为约 0.2 至约 20 (w/w)，更优选约 0.3 至约 10 (w/w)。还可以向硅酸铝前体成分中加入硅酸钙和铝酸钙。

[0073] 根据本发明，在组合物制备过程中形成本发明组合物网络结构的孔（其中散布有活性成分和成膜试剂的混合物）并且因此基本为“二级孔”。在这方面，虽然具有高度机械强度的（优选无机物的）赋形剂的初级颗粒可以自身为多孔的（并因此包含“初级”孔），但网络结构基本上包含在基本由赋形剂组成的较大二级颗粒形成过程中形成的二级孔（或空隙）。

[0074] 这种二级孔可以例如通过（优选无机物的）赋形剂（例如陶瓷）的初级颗粒表面之间的化学相互作用（例如“结合”）而形成，并且可以例如源自与一种或多种化学试剂接触，这引起那些表面（其本身可以作为诸如干燥、固化等一些其它物理 - 化学过程的结果）处的物理和 / 或化学转化（例如部分溶解）以及随后使那些表面物理和 / 或化学结合在一起，以产生所述孔 / 空隙。这种化学试剂可以在制备本发明的组合物的过程中与活性成分和 / 或成膜剂混合在一起。然而，这种二级孔并不一定以这种方式形成，并且赋形剂的初级颗粒的结合在一起也可以是物理的和 / 或机械的，或者可以在活性成分和成膜剂的混合物存在下，在上文所述的三维的且化学结合的陶瓷网络结构的产生过程中形成。

[0075] 因此，本发明提供了缓释药物组合物，其包含含有高机械强度的（优选无机物的）赋形剂颗粒的固态连续三维网络结构以及优选预形成且优选均质的（如下文所定义）的活性成分和成膜剂的混合物，其中所述颗粒结合在一起以形成二级孔或空隙，所述混合物散布在所述空隙中。

[0076] 活性成分和成膜剂的混合物还可以散布在高机械强度的（优选无机物的）赋形剂颗粒（不论尺寸）之间，并且因此位于外表面之间，并且可能但非基本上位于这种颗粒的内部。

[0077] 然而，赋形剂的二级颗粒可以基本上由赋形剂组成。“基本上由赋形剂组成”表示

颗粒包含至少约 40wt%，例如约 55wt%，例如约 75wt% 且尤其约 95wt% 的该赋形剂。此外，其还包括至少约 40wt%，例如约 55wt%，例如约 75wt% 且尤其约 80wt%，例如约 90wt%，例如至少约 95wt%（例如约 98wt%）的活性成分和成膜剂的混合物，其位于（二级）孔内，所述二级孔是网络结构的基本特征。

[0078] 有利地，本发明人发现，以所要求保护的方式提供本发明的组合物可以产生上文所述的控释性质。成膜剂组分还可以进一步有利地提高本发明的组合物的机械强度。这两个特点提供了与防止剂量倾析和防止通过活性成分（当活性成分包含阿片类止痛剂时）的体外提取的潜在药物滥用有关的优势。

[0079] 活性成分和成膜剂的混合可以发生在赋形剂内散布之前或在赋形剂内散布的过程中，从而使多数（即大于约 50%，例如大于约 75%）的这些成分基本同时地且不独立地加入到赋形剂中，使上文所定义的组分基本均匀地混合 / 混杂。最优选地，在全部成膜剂中具有基本均匀的活性成分含量（即变化不大于约 $\pm 50\%$ ，例如约 $\pm 40\%$ ，优选约 $\pm 30\%$ ，更优选约 $\pm 20\%$ ，且尤其约 $\pm 10\%$ ），并且 / 或者在成膜剂中没有活性成分浓度显著较高的特殊位置，从而提供均匀分布。

[0080] 本文中使用的术语“成膜剂”指能够在另一物质（其可以为颗粒形式）上（或内）形成膜或在另一物质上形成涂层的物质。

[0081] 优选所述成膜剂是能够产生缓释、延释或优选肠释放涂层（即肠溶包衣材料）的物质。因此，能够提供肠溶包衣的物质是可以在经口药物制剂中用作载体以防止或减小活性成分在所述制剂到达小肠前释放的物质。

[0082] 在这方面，优选所述成膜剂是聚合物。可以用作成膜剂的聚合物的实例包括但不限于：烷基纤维素聚合物（如乙基纤维素聚合物）和丙烯酸聚合物（例如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、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、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、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）（酸酐）、甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸甲酯）共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚（甲基丙烯酸酐）和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物）。聚合物还可以是聚合物的混合物。通常，通过凝胶渗透色谱测定的聚合物的分子量（重均和 / 或数均）为 1,000 至 10,000,000, 10,000 至 1,000,000，优选 50,000 至 500,000g/mol。

[0083] 优选的聚合物包括本文所述的烷基纤维素聚合物和丙烯酸聚合物。

[0084] 优选地，成膜剂包括具有阴离子性质和 / 或为弱酸性（例如 pH 小于 7，且优选小于 5）的聚合物。

[0085] 最优选的聚合物包括商标为 **Kollicoat®** 的市售聚合物，其包含来自甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物。**Kollicoat®** MAE 30DP (BASF) 是甲基丙烯酸 / 丙烯酸乙酯 (1:1) 的共聚物，并且可以作为含水分散体或粉末获得。可提及的其它聚合物包括商标为 **Eudragit®** 的市售聚合物，其是具有酸性或碱性基团的中性甲基丙烯酸聚合物。

[0086] 本发明的组合物还可以包括制粒助剂。制粒助剂可以定义为能够在制粒过程中控

制粒液体在湿粉物质中的分布从而调节混合物中的流变学性质的物质。合适的制粒助剂包括羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HEC) 和优选的微晶纤维素。如果存在, 则优选所用的制粒助剂的量为片剂总重的 0.5wt% 至 50wt%。优选的范围为 1wt% 至 20wt%, 例如 2.0wt% 至 12wt% (例如约 10wt%)。

[0087] 可以通过多种常规技术手段并利用本领域技术人员已知的标准设备来制备本发明的组合物, 包括将活性成分、成膜剂和高机械强度的 (优选无机物的) 赋形剂混合在一起。

[0088] 可以利用标准混合设备将本发明的组合物的组分混合在一起。混合时间可能根据所用设备而变化, 并且本领域技术人员通过常规试验可容易地确定适合给定成分的组合的混合时间。

[0089] 可以通过多种技术手段, 例如通过溶胶-凝胶过程作为溶液、浆、糊或油灰的引入, 而将活性成分和成膜剂 (或者散布有成膜剂的活性成分) 与赋形剂 (例如陶瓷) 混合在一起。在将包含活性成分和成膜剂的混合物引入无机赋形剂之后, 可以进行一些类型的“固化”, 以形成作为本发明的组合物的基本特征的孔, 并且活性成分和成膜剂的混合物位于所述孔内。在这个过程中, 可以形成包含赋形剂的多孔网络结构。

[0090] 用于形成本发明的组合物的优选方法包括将高机械强度的无机赋形剂 (例如陶瓷材料) 与活性物质混合在一起, 然后与液体一起 (例如含水溶剂 (例如水)) 加入成膜剂或者加入含有该成膜剂的该液体, 从而提供湿颗粒。

[0091] 湿制粒技术是本领域技术人员熟知的, 并且包括涉及利用制粒液体使干燥的初级粉末颗粒混合物聚集的任何技术, 其中所述液体任选在制粒助剂存在下包含挥发性的惰性溶剂 (如水)。

[0092] 在所有情况下, 利用常规技术通过上述方法获得的产物可以通过以下进行进一步调整:

[0093] (I) 挤出颗粒 (在发生颗粒化的情况下);

[0094] (II) 滚圆 (将湿物质压过滤网以产生颗粒);

[0095] (III) 干燥; 和 / 或

[0096] (IV) (如果需要) 通过加热的方式硬化。

[0097] 在用于形成包含地聚合物的本发明组合物的过程中, 优选在硅石源 (如上文所述) 的存在下, 以及在上文所述的活性成分和成膜剂 (或散布有成膜剂的活性成分) 的存在下, 可以将预形成的地聚合物与进一步的硅酸铝前体和含水碱性液体 (例如溶液) 一起反应。对于包含地聚合物的本发明组合物, 可以通过使所得的混合物硬化成任意给定的形状 (例如块、球、颗粒或粉) 而进行固化。在这方面, 可以将混合物转移至模内并留以静置为丸 / 颗粒, 或者可选地 (例如优选地) 可以利用适合的挤出-滚圆技术制备丸 / 颗粒。在此, 可以将所形成的糊 (粉和液体混合物) 通过孔挤出。孔的尺寸可以为约 10 μm 至约 30mm, 优选约 100 μm 至约 1mm。然后将所形成的挤出物放置在滚圆机 (spheronizer) 中, 所述滚圆机通常是内部有水平旋转盘的垂直中空圆筒。当盘旋转时, 挤出物被破碎成均匀的长度并逐渐形成球丸, 然后可以如上文所述将球丸静置以固化。

[0098] 在上文所述的过程中, 优选将成膜剂作为含水分散体加入。另外, 可以在制粒前通过诸如碾磨、干磨、湿磨、沉淀等技术将成分 (例如阿片类止痛剂) 的初级颗粒进行加工。

[0099] 在所有情况下,合适的丸/颗粒尺寸范围为约 0.05mm 至约 3.0mm(例如约 2.0mm,例如约 1.7mm),且优选 0.1mm(例如约 0.2mm)至约 1.6mm(例如约 1.5mm),例如约 1.0mm。

[0100] 本发明的组合物可以进一步包含进一步通常采用的药学赋形剂。合适的赋形剂包括通常在药物中被用作活性成分用载体的非活性物质。合适的赋形剂还包括在药物领域中用以使采用非常有效的活性成分的药物组合物的体积增大,以允许便利且准确的给药的那些赋形剂。或者,还可以在本发明组合物的制造过程中采用赋形剂以有助于所关注的活性成分的处理。

[0101] 在这方面,药学上可接受的赋形剂包括填料颗粒,所述填料颗粒包括不以化学方式参与本发明组合物的形成过程的颗粒。这种填料颗粒可以作为压载物加入和/或可以为所述组合物提供功能性。非限制实例包括:二氧化锆和硫酸钡以提高辐射不透明度,其可以被加入至本发明的(例如经研磨的)较小颗粒的组合物中(包含活性成分)。所加入的填料颗粒的量可以为不超过高机械强度(优选无机物的)赋形剂重量的约 80wt%,优选不超过约 40wt%。

[0102] 本发明的组合物可以进一步包含作为包含相关赋形剂的较大网络结构的一部分而结合在一起的以下颗粒:

[0103] (i) 惰性填料,例如上文提及的那些填料;

[0104] (ii) 其中已经预加载了活性成分(例如用于缓释)的赋形剂(例如多孔陶瓷材料或地聚合物);和/或

[0105] (iii) 本发明的组合物(即较小颗粒)。

[0106] 本发明的组合物可以可选地被研磨成细粉,优选粉末粒径低于约 100 μm ,更优选低于约 20 μm 。优选利用球磨研磨、行星式高能球磨研磨、喷射研磨或其组合进行研磨。

[0107] 本发明的组合物还可以任选地包含膨胀剂、成孔剂、分散剂或胶凝剂,以控制流变学和多孔性。这种赋形剂的总量被限制为本发明组合物总重量的约 20wt%。这种赋形剂的非限制性实例包括多元羧酸,纤维素,聚乙烯醇,聚乙烯吡咯烷酮,淀粉,氨三乙酸(NTA),聚丙烯酸,PEG,山梨醇,甘露醇,甘油,药学上可接受的油(包括植物油(橄榄油,玉米油,谷物油,花生油,葵花籽油,亚麻籽油,棕榈油,蓖麻油,大豆油等),精油(如月见草油), ω -3 油(如鱼油),石蜡油,从动物组织衍生的脂质油,硅油等)和其组合。

[0108] 其它药学上可接受的赋形剂包括碳水化合物和无机盐,例如氯化钠、磷酸钙和碳酸钙。

[0109] 优选本发明的组合物经口施用至胃肠道并且可以在胃和/或优选肠系统中提供活性成分的控释。

[0110] 在这方面,可以利用标准技术(参见例如 Lachman et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea&Febiger, 3rd edition(1986) 和 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro(ed.) Philadelphia College of Pharmacy&Sciences, 19th edition(1995)) 将本发明的组合物引入至多种旨在经口施用的药物制剂中。

[0111] 包含本发明组合物的药物制剂包含药理学上有效量的活性成分。“药理学上有效量”指不论单独施用或者与另一活性成分组合施用,都能够对所治疗的患者产生期望的治疗效果的活性成分的量。这种效果可以是客观的(即可由一些测试或标记物测量)或者主

观的（即个体给出效果的指示或感觉）。

[0112] 本发明的更优选的组合物可以经调整（例如如本文所述）以在给药间隔（与单位时间的给药次数无关）提供足够剂量的药物，从而产生期望的治疗效果。

[0113] 因此，与最适合个体患者的量有关，药师或本领域技术人员可以确定本发明的组合物中可以使用的活性成分的量。这可能随给药途径、待治疗病症的类型和严重程度以及待治疗的特别患者的年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和响应而变化。

[0114] 一个经口递送单元（例如一个片剂）中的活性成分的适合剂量可以低于 1g，优选低于 100mg 且高于 1 μ g。

[0115] 当本发明的组合物包含阿片类止痛剂时，这种阿片类止痛剂化合物的适当的药理学上有效量包括当经口给药时能够产生（例如持续的）疼痛减轻的量。因此，本发明的组合物中可以使用的阿片类止痛剂活性成分的总量将依赖于所用的相关活性成分的性质，但范围可以为基于组合物总重的约 0.0005wt%，例如约 0.1wt%（例如约 1wt%，例如约 2wt%）至约 20wt%，例如约 10wt%，例如约 7wt%。该活性成分的量还可以表示为单位剂型中的量。在这种情况下，可以存在的阿片类止痛剂活性成分的量可足以提供每个单位剂型中约 1 μ g（例如约 5 μ g）至约 50mg（例如约 15mg，例如约 10mg）的剂量。

[0116] 以上提及的剂量是平均情况的示例；当然可以存在个体情况，在这种个体情况下应为更高或更低剂量，并且这也在本发明的范围内。

[0117] 包含阿片类止痛剂的本发明组合物可用于治疗疼痛，尤其是严重和 / 或慢性疼痛。根据本发明的另一方面，本发明提供了疼痛的治疗方法，所述方法包括向患有或者易于患有这种病症的人施用本发明的组合物。

[0118] 为了避免怀疑，“治疗”包括所述病症的治疗性治疗以及症状性治疗、预防或诊断。

[0119] 本发明的组合物具有以下优势：在可能产生不期望的后果（如不利的药理学影响（例如当这种释放在体内不受控发生时）或者该活性成分的滥用可能（例如当这种释放被个体故意在体外进行时））的时间段内，或者在体内（即当本发明的组合物被施用于患者时）或者在体外（即至体外的另一介质中时），避免和 / 或降低剂量倾释（即不受控释放）的风险，或者同样重要地避免和 / 或降低故意体外提取最初在本发明的组合物内的活性成分剂量的大部分（例如大于约 50%，例如约 60%，例如约 70% 并且尤其约 80%）的风险。这种剂量倾释可以例如在约 3 个小时内，例如约 2 小时内，例如约 1 小时内，并且尤其是约 30 分钟内发生在体内或者体外。

[0120] 本发明的组合物还具有以下优势：其提供了改良的缓释性质并且严重 / 致死副作用的风险最小（即降低了剂量倾释和 / 或当所用的活性成分是可滥用的（例如阿片类物质、苯并二氮杂卓等）时的滥用可能）。本发明的组合物可以提供对抗故意机械破坏（例如通过对微米水平的物质具有高压缩强度水平的诸如压碎、研棒和研钵、捶打等的传统方法）的保护作用。这种保护可以由本发明的组合物本身提供，尤其当这些组合物与也具有高机械强度的载体或填料结合使用时。

[0121] 本发明的组合物还可以具有以下优势：其可以利用已建立的药学加工方法制备，并且可以使用被批准用于食品或药品中或具有类似的管制状态的物质。

[0122] 本发明的组合物还可以具有以下优势：其不论是用于治疗疼痛或其它治疗，均比现有技术已知的药物组合物更有效率，毒性更小，作用更长，更有效力，产生的副作用更小，

更易于吸收,和 / 或具有更好的药物动力学谱,和 / 或具有其它有用的药理学、物理或化学性质。

[0123] 当措辞“约”用在本文的大小(例如数值、温度、压力(施加的力)、相对湿度、尺寸和重量、粒径或孔径、孔径、时间等),数量(例如颗粒、组合物中的个体组成或组合物的组分的相对量(例如数量或百分比)和绝对量,例如活性成分的剂量、颗粒的数目等),偏差(从常数、降解程度等)的上下文中时,应当理解,这些变量是近似的,并且其本身可由本文所提及的数字变化 $\pm 10\%$,例如 $\pm 5\%$ 并且优选 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。

[0124] 通过以下实施例例示本发明,其中:

[0125] 图 1 显示采用 Kollicoat MAE 30DP 或水作为制粒液体,芬太尼碱在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从由硅酸铝(多水高岭土)制备的陶瓷丸中的释放图。

[0126] 图 2 显示采用 Kollicoat MAE 30DP 或水作为制粒液体,芬太尼碱在乙醇(48%)中从由铝酸钙制备的陶瓷丸中的释放图。

[0127] 图 3 显示采用 Kollicoat MAE 30DP 或水作为制粒液体,芬太尼碱在 0.1M HCl(pH 1)中从由硅酸铝(多水高岭土)制备的陶瓷丸中的释放图。

[0128] 图 4 显示采用 Kollicoat MAE 30DP、Eudragit FS30D 或水作为制粒液体,酒石酸唑吡坦在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从由硅酸铝(多水高岭土)制备的陶瓷丸中的释放图。

[0129] 图 5 显示采用 Kollicoat MAE 30DP、Eudragit FS30D 或水作为制粒液体,酒石酸唑吡坦在乙醇(48%)中从由硅酸铝(多水高岭土)制备的陶瓷丸中的释放图。

[0130] 图 6 显示采用 Kollicoat MAE 30DP 或水作为制粒液体,芬太尼碱在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从由硅酸铝(多水高岭土)制备的经研磨的陶瓷丸中的释放图。

[0131] 图 7 和 8 显示采用 Kollicoat MAE 30DP(图 7)或水(图 8)作为制粒液体,酒石酸唑吡坦在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中在升高的温度下从由硅酸铝(多水高岭土)制备的丸中的释放图。图 9 分别显示图 7(下图)和图 8(上图)的平均值。

[0132] 图 10 显示采用 Kollicoat MAE 30DP(下图)或水(上图)作为制粒液体,酒石酸唑吡坦在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中在 37°C 下从由硅酸铝(多水高岭土)制备的丸中的释放图。

[0133] 一般方法

[0134] 通过挤出和滚圆制备丸。

[0135] 将包括陶瓷材料(硅酸铝(多水高岭土,优质);瓷土(New Zealand)或铝酸钙(Doxa AB, Sweden))的干燥赋形剂、制粒助剂(微晶纤维素; **Avicel**® PH101; FMC, USA)和活性成分(芬太尼游离碱; Johnson Matthey, Macfarlan Smith, UK)或酒石酸唑吡坦(Cambrex, USA))在滚筒混合机中一起混合 30 分钟。

[0136] 然后在高速混合机中连续混合下将 **Kollicoat**® MAE 30DP(BASF, Germany)、Eudragit FS 30D(Evonik Degussa GmbH, Germany)或水作为制粒液体加入至所得的干燥混合物中。

[0137] 然后以恒定速率挤出湿物质形成小椭圆形块(挤出物)。随后在滚圆机中将所述挤出物滚圆直至获得圆球。将丸在烤箱中于 65°C 干燥 1-3 小时。

[0138] 根据美国药典<711>的溶解搅拌法(dissolution paddle method)测定释放图。桨的旋转速率为 50rpm,并且使用体积为 200mL 且为 37°C 的多种介质(磷酸盐缓冲液(pH

6.8)、0.1M HCl 溶液或乙醇(48%))。在 15、30、60、120、180、240 和 300 分钟后收集样本,并利用高效液相色谱(HPLC)测定活性成分的量。

[0139] 实施例 1

[0140] 利用 47.2g 硅酸铝(多水高岭土),采用 0.8g 芬太尼碱作为活性成分,12g 微晶纤维素作为制粒助剂以及 64g Kollicoat MAE 30DP 作为制粒液体,制备一批 60g 的丸(对于如下文所述全部实施例,根据上文描述的一般方法)。

[0141] 还利用研棒和研钵手工将这些丸研磨成小于原始丸的尺寸。

[0142] 实施例 2(比较例)

[0143] 利用 47.2g 硅酸铝(多水高岭土),0.8g 芬太尼碱,12g 微晶纤维素和 33g 纯水作为制粒液体,制备一批 60g 的丸。

[0144] 实施例 3

[0145] 利用 47.2g 硅酸钙,0.8g 芬太尼碱,12g 微晶纤维素和 34g Kollicoat MAE30DP,制备一批 60g 的丸。

[0146] 实施例 4(比较例)

[0147] 利用 38.2g 铝酸钙,0.8g 芬太尼碱,21g 微晶纤维素和 33g 纯水,制备一批 60g 的丸。

[0148] 实施例 5

[0149] 利用 47.2g 硅酸铝(多水高岭土),0.8g 酒石酸唑吡坦作为活性成分,12g 微晶纤维素和 84g Kollicoat MAE30DP,制备一批 60g 的丸。

[0150] 实施例 6(比较例)

[0151] 利用 47.2g 硅酸铝(多水高岭土),0.8g 酒石酸唑吡坦,12g 微晶纤维素和 44g 纯水,制备一批 60g 的丸。

[0152] 实施例 7

[0153] 利用 47.2g 硅酸铝(多水高岭土),0.8g 酒石酸唑吡坦,12g 微晶纤维素和 87g Eudragit FS30D,制备一批 60g 的丸。

[0154] 实施例 8(比较例)

[0155] 利用 38.2g 硅酸铝(多水高岭土),0.8g 芬太尼碱,21g 微晶纤维素和 41g 纯水,制备一批 60g 的丸。利用研棒和研钵手工将这些丸研磨成小于原始丸的尺寸。

[0156] 实施例 1-8 的制剂的释放图

[0157] 图 1 显示了活性成分在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从通过实施例 1 和 2 的方式制备的丸中的释放图。与水相比,芬太尼从其中使用 Kollicoat 作为制粒液体的丸中的释放较慢。

[0158] 图 2 显示了活性成分在 48%乙醇中从通过实施例 3 和 4 的方式制备的丸中的释放图。当与用 Kollicoat 制备的丸相比时,利用水作为制粒液体制备的丸在乙醇中的药物释放显著较快。

[0159] 图 3 显示了活性成分在 0.1M HCl(pH 1)中从通过实施例 1、2、3 和 4 的方式制备的丸中的释放图。当与用 Kollicoat 制备的丸相比时,利用水作为制粒液体制备的丸在 0.1M HCl 中的药物释放显著较快。

[0160] 图 4 和 5 显示了活性成分在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)(图 4)和 48%乙醇(图 5)中从

通过实施例 5.6 和 7 的方式制备的丸中的释放图。这些图显示,与水相比,当利用 Kollicoat MAE30DP 和 Eudragit FS30D 两者作为制粒液体时,这两种介质中从这些丸的药物释放较慢。

[0161] 图 6 显示了活性成分在磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 和 48% 乙醇中从通过实施例 1 和 8 的方式制备的经研磨的丸中的释放图。这些图显示在缓冲液和乙醇两者中从这些丸的药物释放慢。

[0162] 实施例 9

[0163] 本实验的目的是评价在暖介质 (pH 6.8 的缓冲液) 中丸的释放。

[0164] 按照上文一般方法部分的描述,制备两批丸,一批根据本发明 (a ;75g),一批不根据本发明 (b ;27.7g),其包含:

[0165] (a) 47.2g 硅酸铝 (多水高岭土)、0.8008g 酒石酸唑吡坦作为活性成分,12.0g 微晶纤维素和 84.4g Kollicoat MAE30DP ;和

[0166] (b) 38.2g 硅酸铝 (多水高岭土)、0.8002g 酒石酸唑吡坦作为活性成分,21.0g 微晶纤维素和 43.87g 水。

[0167] 将约 150mg 丸样本置于含 200mL 预温的磷酸盐缓冲液 (pH 6.8) 的 250mL 烧杯中。将烧杯置于热搅拌盘上,并在该实验中使用磁力搅拌子。

[0168] 在 0、10 和 30 分钟测定磷酸盐缓冲液的温度并分别在 10 分钟和 30 分钟从烧杯取出样本,随后利用 HPLC 进行色谱分析。

[0169] 测得的温度列于下表 1 中。

[0170] 表 1

[0171]

样本	丸的量(mg)	温度(°C) (0 分钟)	温度(°C) (10 分钟)	温度(°C) (30 分钟)
(a)				
第 1 批	151.6	79.3	80.5	76.6
第 2 批	155.5	64.6	58.5	51.7
第 3 批	150.4	64.0	87.0	78.1

[0172]

第 4 批	151.8	59.0	48.7	39.8
(b)				
第 1 批	150.7	67.5	73.8	77.3
第 2 批	153.8	62.3	53.1	50.1
第 3 批	151.5	73.0	76.8	77.0
第 4 批	152.9	68.0	56.8	43.9

[0173] 图 7 显示,对于(根据本发明制备的)丸(a)的 1 至 4 批的每一批,唑吡坦在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从通过实施例 9 的方式制备的丸中的释放图。

[0174] 图 8 显示,对于(不是根据本发明制备的)丸(b)的 1 至 4 批的每一批,唑吡坦在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从通过实施例 9 的方式制备的丸中的释放图。

[0175] 图 9 分别显示了图 7(下图)和 8(上图)的平均值。

[0176] 图 10 显示,对于丸(a)(下图)和(b)(上图),唑吡坦在约 37℃下在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中从通过实施例 9 的方式制备的丸中的释放图。

[0177] 总之,这些图显示根据本发明制备的丸的药物释放在所有情况下均慢得多。

[0178] 以上实施例显示,通过采用成膜剂作为制粒液体的一部分,可在缓冲液、乙醇和低 pH 下获得活性成分的缓释。此外,当与利用水作为制粒液体制备的丸相比时,释放图受研磨的影响较小。

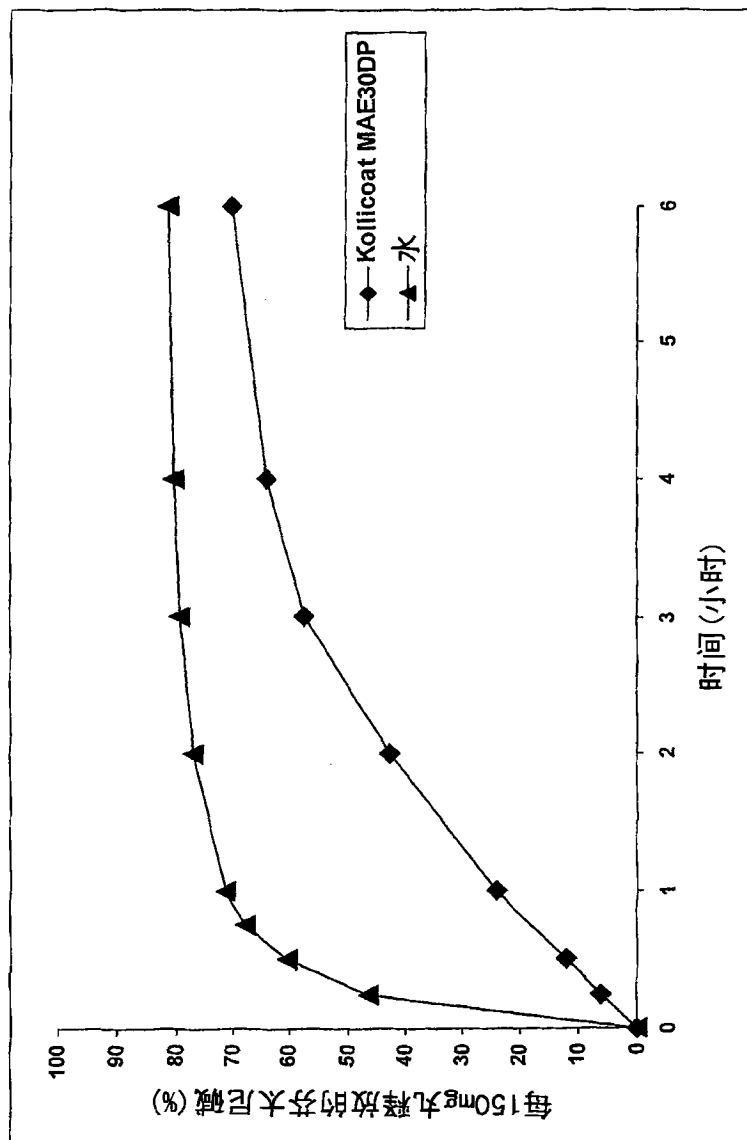


图 1

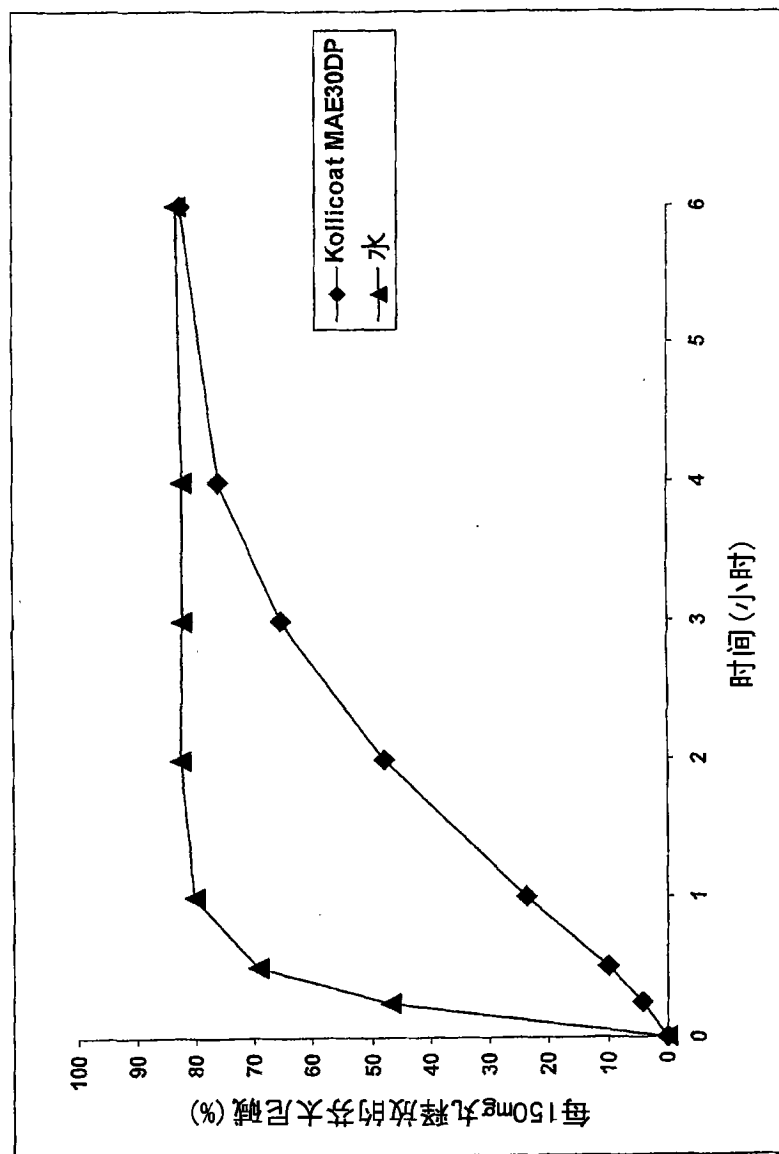


图 2

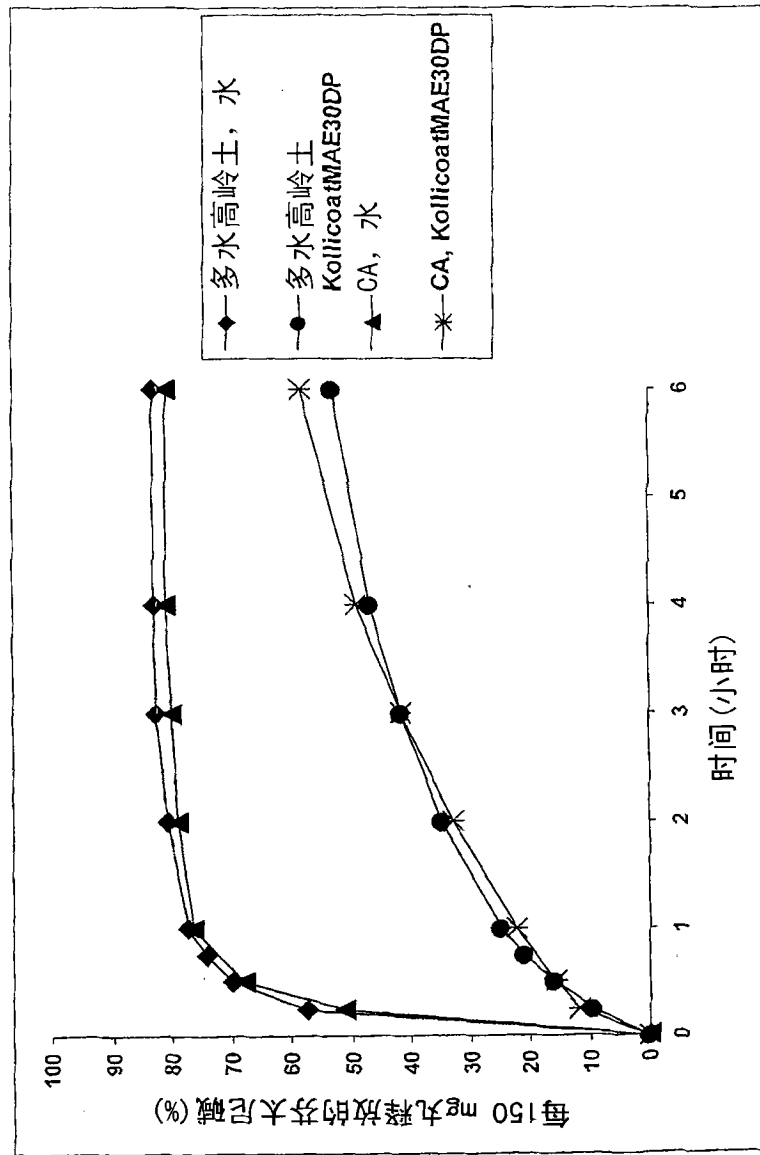


图 3

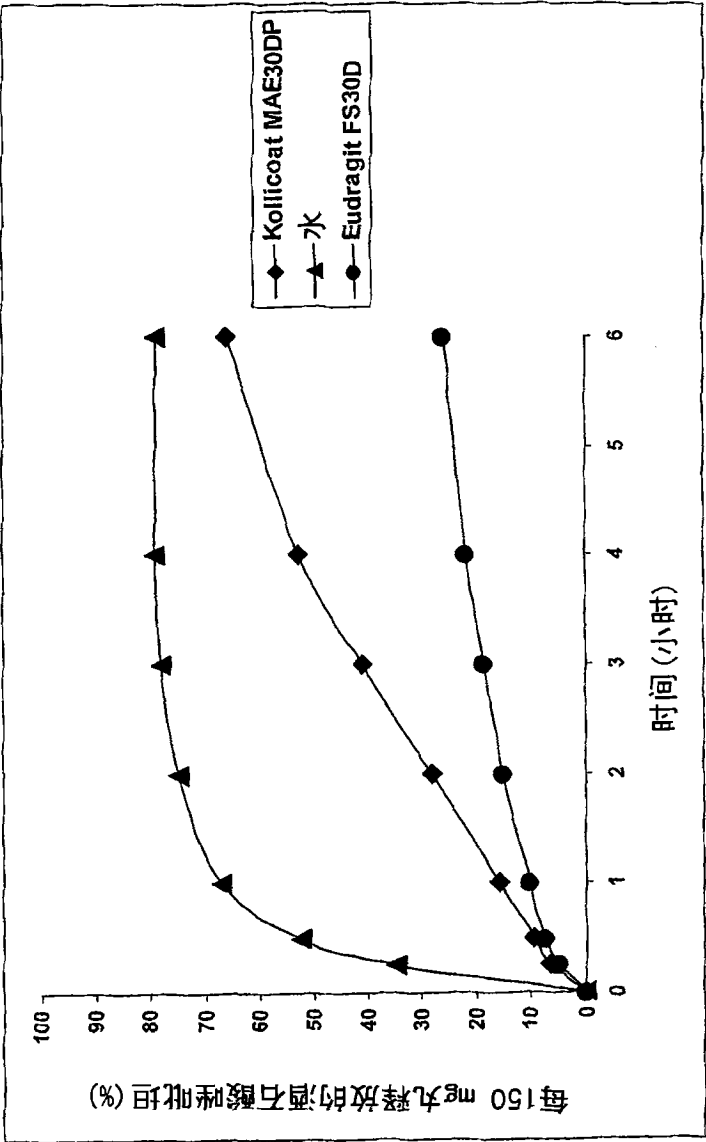


图 4

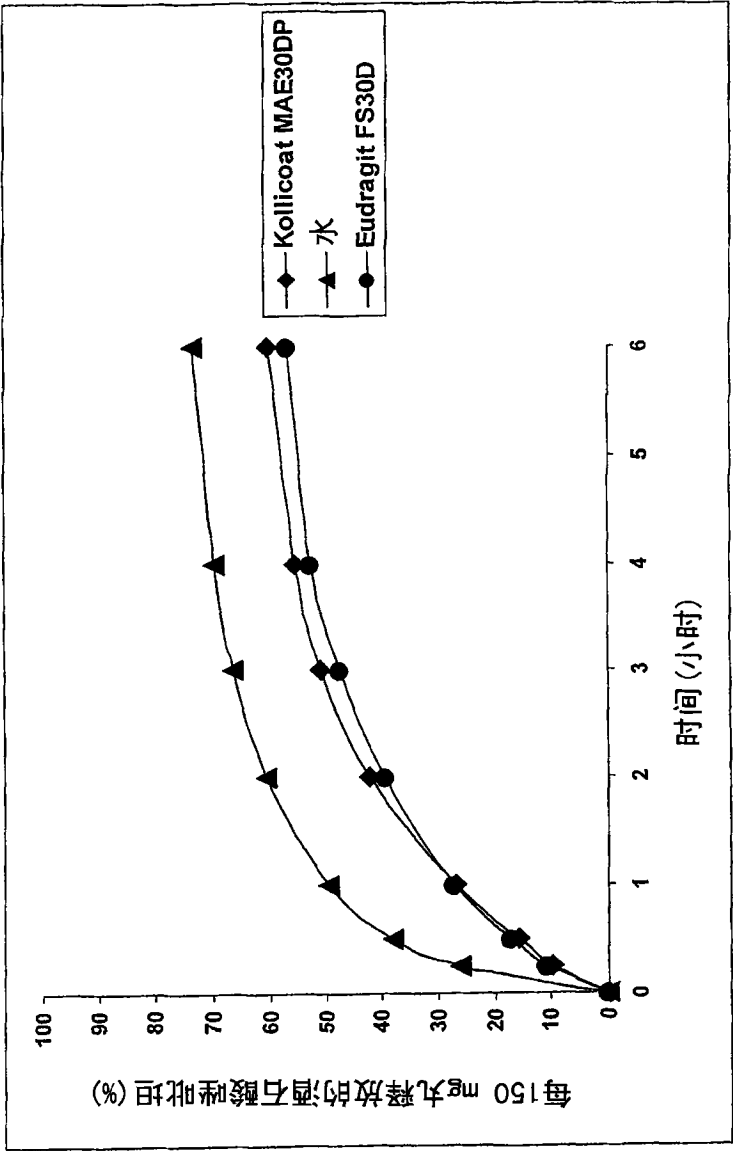


图 5

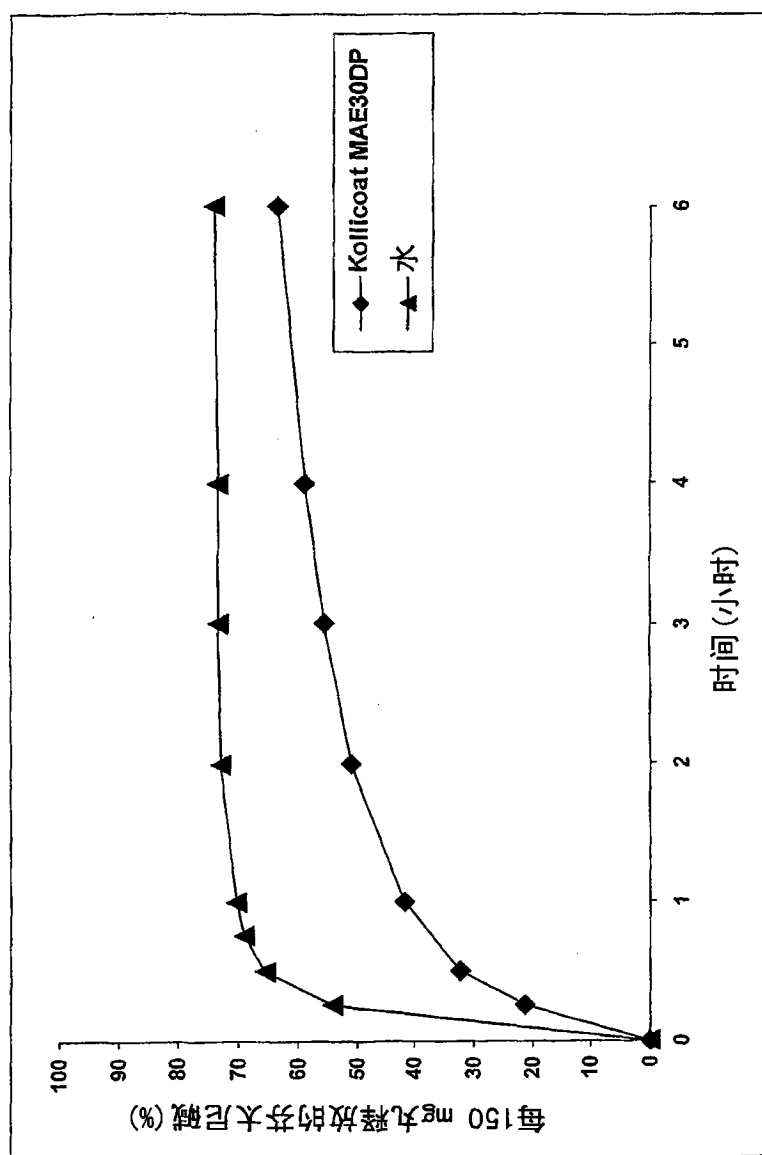


图 6

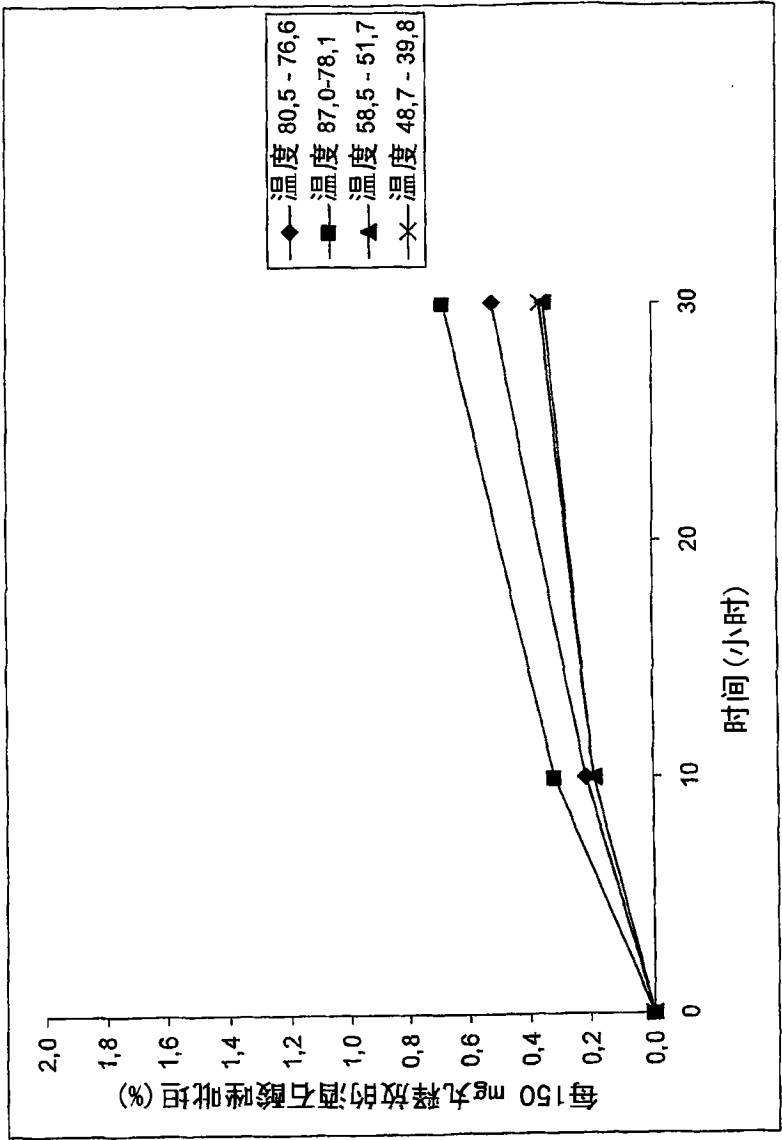


图 7

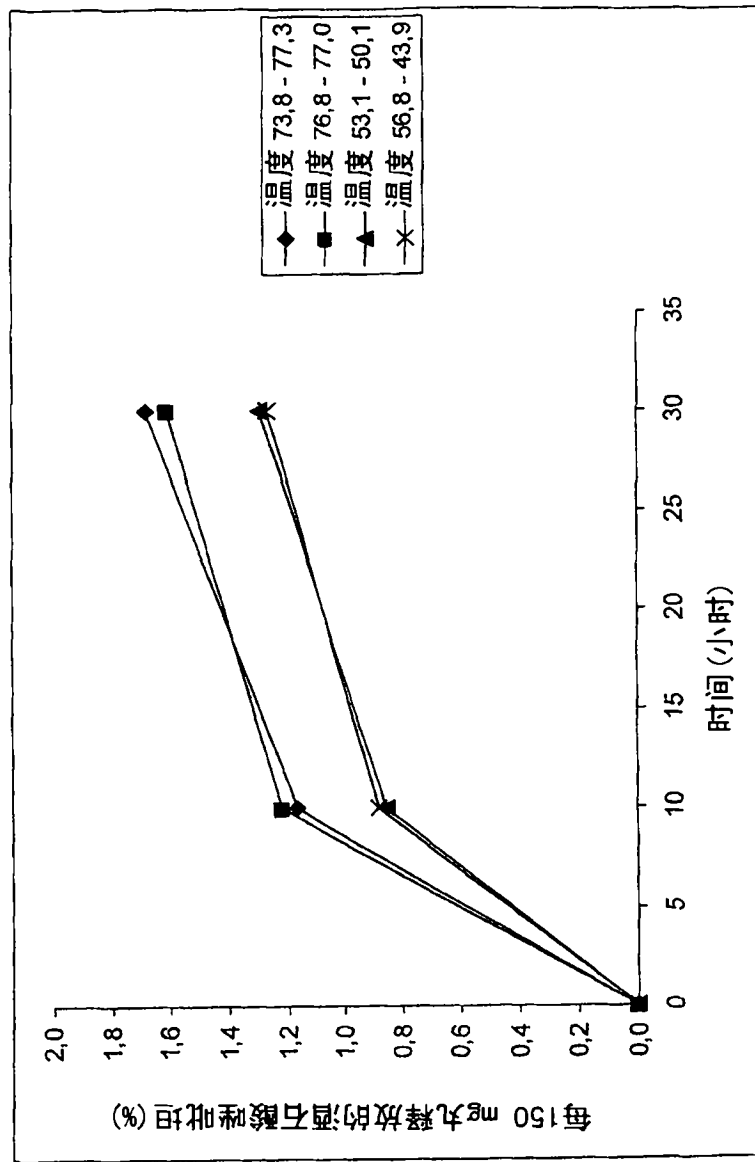


图 8

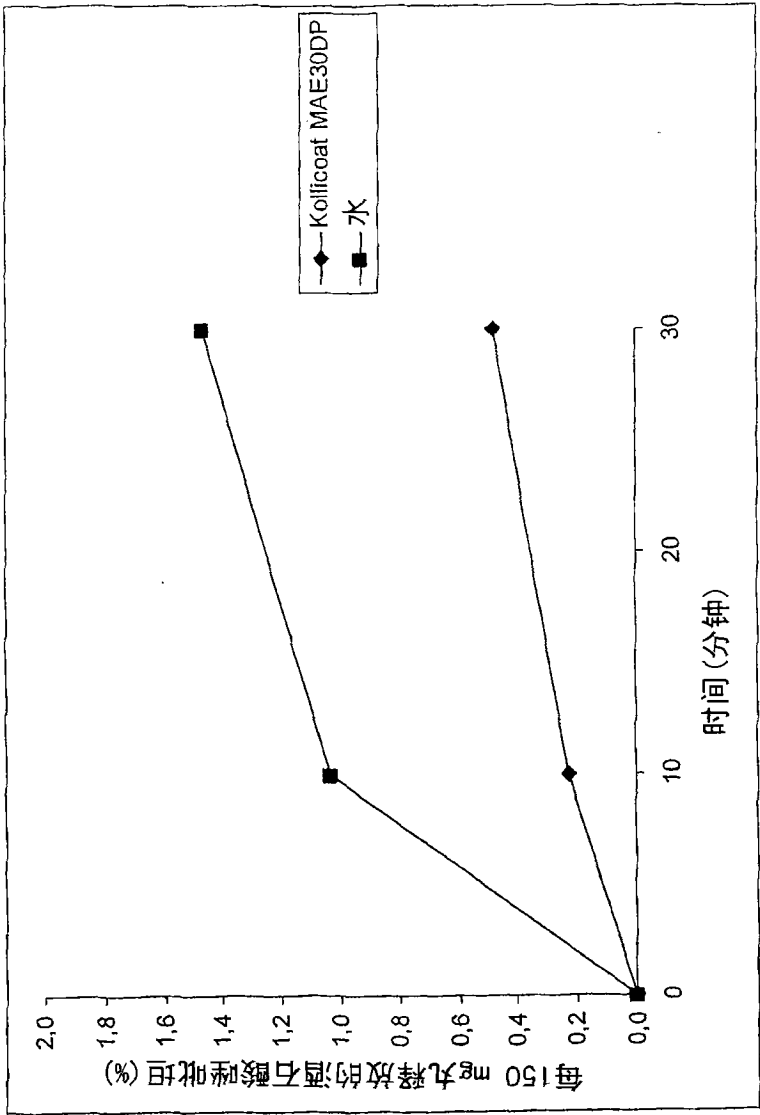


图 9

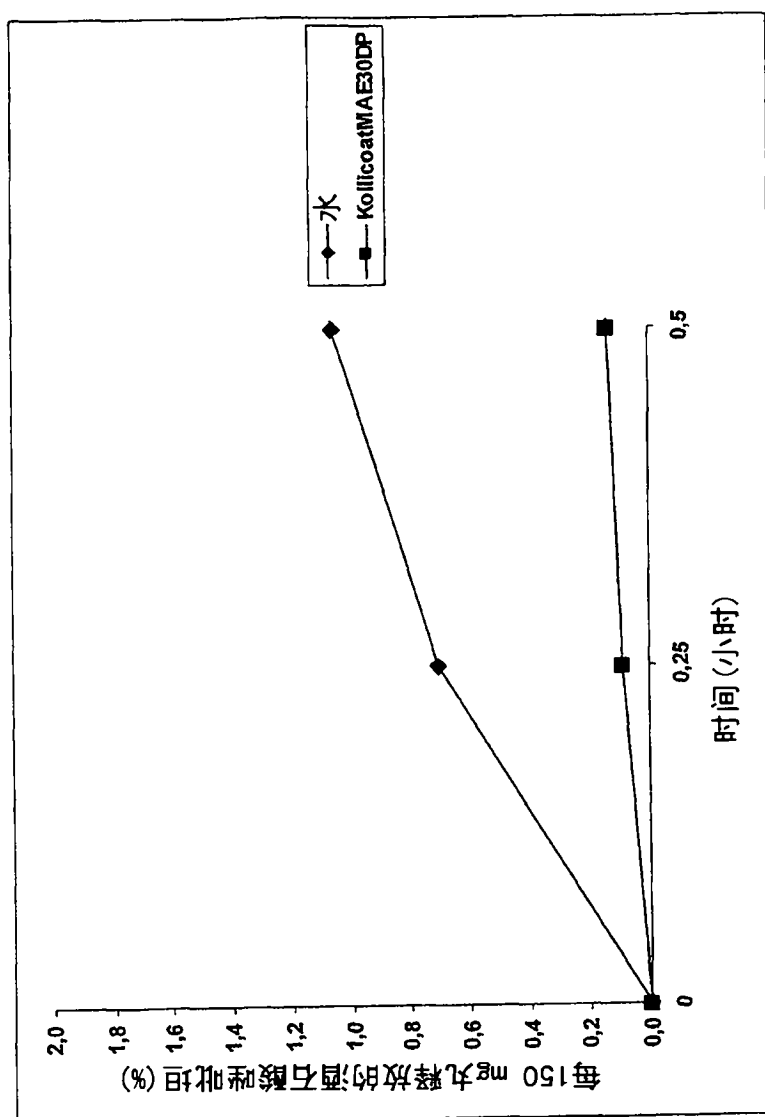


图 10