

捌、聲明事項

■主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1.德國 ; 2002/04/05 ; 102 15 067.2

2.德國 ; 2002/04/05 ; 102 15 131.8

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種在實質上非膨脹之擴散基質中含有至少一個藥學活性化合物之具儲存安定性的藥學調製物，其中，該化合物係以持續、不變且獨立（若有數個化合物存在時）之方式從基質中釋出。該和實質釋放特性有關之基質係由多個乙基纖維素及至少一個脂肪醇形成。

同時本發明也係關於一種供製造在非膨脹之擴散基質中含有至少一個藥學活性化合物之具儲存安定性之藥學調製物的方法，其中該至少一個化合物係以持續且不變之方式從基質中釋出，其中若有數個化合物存在時更是以獨立方式從基質中釋出。

【先前技術】

持續釋放型藥學製劑之調製物在改良治療之發展中佔有重要角色。所有持續釋放型製劑之目的係在投藥之後可提供比快速釋放之劑量型態投服後所普遍經歷者有更長期間之藥理學回應。持續釋放型藥學製劑含有相當大量之藥學活性化合物，因此可以受控管且調節好之方式在較長時間（典型地 2-16 小時）內釋放化合物，進而確使病患服藥的頻率減少，並可達成較高的病患順從度。

持續釋放型藥學製劑可確保活性化合物有較長之釋放期間及伴隨之延長效果，而且可提供很多治療利益，這是相對應之短效果、且立即釋放之製劑所無法達成的。經由

(2)

使用持續釋放之藥學製劑，便可延續治療，也就是說，可整夜無需中斷病患之睡眠。此舉乃扮演一任務，例如，在癲癇病患治療中，可因此而防止夜間攻擊的事件。在此相同方式中，承受慢性疼痛的病患也可有一不受干擾的睡眠。

從醫學藥理學觀點來看，持續釋放型調製物的好處之一是血液中有非常均一的活性化合物濃度，進而產生持久效果並減少副作用。舉例之，在使用鴉片類治療疼痛期間減低副作用便扮演了決定性的角色。鴉片類誘發之副作用包括上癮發展的危險。活性化合物本身並沒有定義此化合物的上癮潛在性，但常是因投藥方式及依此產生之藥理力學（亦即腦部遇到活性化合物的速率）所致，所以鴉片類止痛劑的持續釋放可減少這類活性化合物的上癮潛在性（Nolte, T.: *STK-Zeitschrift fuer angewandte Schmerztherapie*, 2001 年，第 2 卷）。

由於持續釋放型調製物可在血液中允許均一高的活性化合物濃度，所以活性化合物的生物藥效率會提高。很多因子都可增進活性化合物的生物藥效率。此類因子包括在各別之生理學液體（如血液中）的活性化合物濃度、活性化合物通過膜之可吸收性（亦即在胃腸系統中之再吸收）、以及活性化合物在所需組織位置中之有效性。

舉例之，活性化合物爲了被腸內系統吸收，必須是溶液方式。爲了使活性化合物溶解於各別之生理學液體中，在單位劑量之藥學製劑中一定比例之活性化合物所需的時

(3)

間係表示為溶解時間、也可表示為釋放時間、或釋放速率。活性化合物之溶解時間是依一特定時間內從單位劑量型態中釋放活性化合物的比例來測量，此一測量係立基於一在標準化條件下所進行之試驗方法。舉例之，在其內測量活性化合物之溶解時間的生理學上液體可為胃腸系統之液體。技藝認證的陳述可使測量藥學組成物之溶解時間（相對應地是活性化合物之釋放速率）的試驗步驟獲得滿意結果，而這些試驗步驟係揭示於全世界的官方綱要中。

影響藥學組成物之溶解時間，及依此之活性化合物釋放速率的各種因子包括易受溶解溶劑介質影響之藥學組成物的表面積、溶解溶劑介質之 pH 值、活性化合物在溶解溶劑介質中之溶解度、以及溶解物質在溶解溶劑介質中之飽和濃度。

不管那些可影響活性化合物在溶解介質中之溶解作用及活性化合物之吸收性的各種不同因子，在藥學製劑所測得之活體外溶解時間與活性化合物之活體內生物藥效率間已建立了一堅固的相互關係。此一相互關係建立得相當好，以致於溶解時間（活性化合物之釋放速率）便可視之為藥學製劑中活性化合物之生物藥效率的一般公認性判據。由於此一相互關係，在欲評估持續釋放型調製物時，測量藥學組成物中活性化合物的釋放速率就變成是必需考慮到的重要基本特性之一。

從製備持續釋放型藥學製劑之先前技藝中可知悉不同的進展。這些進展的共通處是活性化合物將與添加劑組合

(4)

而形成實體，如藥錠、糖衣丸，而添加劑是形成活性化合物的釋放或溶解屏障。依視釋放屏障的特性，就可區別不同的持續釋放方法。也就是說，包括有滲透系統、穿透包衣而達成延遲之系統、或活性化合物包埋在蠟、聚甲基丙烯酸酯、凝膠形成劑或矽酸內之系統。此外，還有所謂基質形式，其在調製持續釋放型藥學製劑時有著基本的重要性。基質係表示一含有活性化合物束縛著儘可能為惰性之添加劑的成形實體。視基質形式而定，可區分出可膨脹或非膨脹基質。而且，基質是依隨著活性化合物是否係藉由純粹之擴散或基質之腐蝕來釋放而有所不同（U.

Schoeffling, Arzneiformenlehre, 1998 年，第 3 版，
Deutscher Apotheker-Verlag 出版，Stuttgart）。

用來製備持續釋放型藥學製劑之添加劑經常會引起藥學製劑長久儲存後有關安定性的問題。對蠟而言，已顯示出其會進行改變，因此為了防止儲存期間的改變，在製造時就必須採取一廣泛的預防步驟。若使用一由水性分散液製得之聚合物所形成之膜包衣做為延遲時，這些藥學製劑就常會顯出儲存安定性之問題。

先前技藝已揭示了具有所謂可控制藥學活性化合物釋出之持續釋放型藥學製劑，也就是不僅可延長活性化合物之釋出，還可調整至預定之釋放速率。隨著那些用來製造以基質為主且具有可控制釋出之持續釋放型藥學製劑的聚合物（羥烷基纖維素、聚甲基丙烯酸酯或烷基纖維素）的不同，個各藥學活性化合物的釋放行為便有所不同，但活

(5)

性化合物的釋放行為經常卻很難預知。

一般而言，縱使藥學調製物包含完全不同絕對量的活性化合物時，也應確使該具有一定藥學調製物之藥學製劑能以再現性等量釋放速率或釋放輪廓釋出各別之化合物。然而，因組份所對應之持續釋放而引起的安定性問題，此並無法受到保證。

有很多用於不同治療應用之持續釋放型藥學製劑經常只包含一個活性化合物，Oxygesic®此一藥劑係用於疼痛治療上，也只含有氧可酮做為唯一的止痛活性化合物。Kapanol®也是用在疼痛治療上，其包含嗎啡硫酸鹽做為止痛活性化合物。

至於長時間應用之鴉片類止痛劑，如氧可酮，會伴隨如呼吸抑鬱及頑強便秘的副作用發展，所以服用鴉片類止痛劑的病患就需要會特定地抵消鴉片類誘發之副作用的輔治療。若尋求減緩疼痛的病患是以含有鴉片類止痛劑之製劑來治療時，為了抵消上述之副作用就需要以含有拮抗劑如環丙基甲羥基二羥嗎啡酮或納洛酮之製劑來同時治療。假若含鴉片類製劑是一持續釋放型製劑，且在別方面副作用不能有效地壓制時就應提供可持續釋放之拮抗劑製劑。然而，只含有納洛酮之持續釋放型調製物並未應用在市面上。

所以，在治療不同的徵狀時，為了抵消活性化合物所引起之副作用，其共通的策略係藉由同時投服另一可選擇性地減少這些副作用的化合物。若鴉片類止痛劑是用於疼

(6)

痛治療時，除了已提及之依賴性及上癮的危險外，還會發生如頑強便秘及呼吸抑鬱的副作用。所以，已藉由同時投服可抵消鴉片類止痛劑的拮抗劑來進行各種嘗試，以期消除或至少顯著地減少鴉片類止痛劑的上癮及成癮潛在性以及其他副作用。

從此類組合製劑的顯著優點來看，以及前述之持續釋放型藥學製劑的一般利益，所以對含有持續釋放型調製物之此類組合製劑之有著很大的需求。含有持續釋放型調製物之此類組合製劑應以理想方式結合不同活性化合物的正向、協合性效果使其具有持久釋放及相對增長時間的效益。

可以持續方式釋出數個化合物的組合製劑其實例之一是取自 Goedecke 公司之 Valoron®，彼含有痛辛定做為止痛活性化合物及納洛酮做為拮抗劑。

然而，組合製劑經常會發生的問題之一是不同化學結構及物理特性的活性化合物需組合在一個基質內。此一組合常導致雙方化合物有不同的釋放輪廓。然而，若從醫學觀點來看，具有相同釋放輪廓之雙方化合物則是高度為人所喜愛。而且，較佳的是雙方化合物皆是由相同基質釋出，所以，可依此方式製造能裂開之藥錠。此類藥錠乃適於個別定量給藥，且相對應製劑之製法也可顯著地簡化。另一方面是有數個不同結構之化合物存在時，彼等化合物在較長的儲存期間後在基質內的安定性會各有不同。除此之外，在此類組合製劑中一個化合物其量變化時也會以無可

(7)

預測之方式改變另一化合物的釋放輪廓，而使具有不同量活性化合物之製劑在製造上產生相當大的花費，因為無法從一個製劑的釋放行為中推斷出另一製劑的釋放行為。

通常，藥劑係依活性化合物在標準儲存條件下儘可能長時間安定的方式來調製。藥劑也必須依在長時間儲存時其活性化合物所要之釋放輪廓不會改變的方式調製。

同時需確保的是，一給定之持續釋放型調製物中活性化合物的釋放輪廓不應隨著活性化合物的量而變化。此舉可應用到單一化合物或同時數個化合物存在於藥學製劑的案例中。

除此之外（同樣是在活性化合物組合物的案例中），每單一化合物的釋放輪廓應可隨需要而選擇。在具有不同活性化合物的組合物例子中，為了達到此舉所採用的測量也不應防止或甚而妨礙到另一活性化合物的釋放輪廓（其也可隨需要而選擇）。因此，釋放輪廓不應有任何相互依從性。

在各種治療應用中，對組合製劑有著很大的需求。特別是對疼痛治療而言，其要求之組合製劑是由鴉片類止痛劑及相對應之拮抗劑所組成，其中各別之藥學製劑係以持續方式釋出雙方化合物並且同時擁有前述之特性。但從先前技藝中並無法得知可確使一般性活性化合物及鴉片類止痛劑和特殊之拮抗劑持續釋放，並擁有前述特性的基質調製物。

德國專例申請案 DE 43 25 465 A1 案號係關於在疼痛

(8)

治療期間經由一含有鴉片類止痛劑及拮抗劑之製劑治療時副作用的處理。此揭示內容之特徵為拮抗劑不須以持續方式釋出，而鴉片類興奮劑應以持續方式釋出。

國際專例申請案 WO 99/32120 案號也係關於由鴉片類止痛劑及拮抗劑組成之製劑。根據此一揭示內容，雙方化合物應以持續方式釋出。然而，化合物的儲存安定性及釋放輪廓之相互依從性並不是此申請案的主題。

前文所述之疼痛減輕藥劑 Valoron®係一痛辛定/納洛酮組合物。根據製造資料，彼是一雙方活性化合物皆以持續方式釋出之調製物。所用之基質包括一相當部份的水可膨脹物質（羥丙基甲基纖維素（HPMC）），所以可視為可膨脹（可能有部份腐蝕）擴散基質。此已知調製物之缺點係，若在某一 pH 值下測驗釋放時，該具有給定之相同質量比但不同絕對量的痛辛定及納洛酮將展現出不同的釋放輪廓。興奮劑及拮抗劑之釋放速率並不互相獨立，此可能是所用之持續釋放型調製物所致。據此，縱然沒有改變痛辛定：納洛酮之質量比，若醫師想增加每一各別病患的劑量規定其就必需進行廣泛的滴定實驗，因為醫師並無法確保雙方化合物的釋放輪廓將保持不變。所以，醫師可利用之止痛劑治療上可使用量的範圍將受到限制。

【發明內容】

本發明的目標之一係提供一藥學製劑之調製物，彼可確使製劑之活性化合物以持續方式釋放，在長儲存時間下

(9)

具安定性，且縱使是使用不同量的活性化合物時化合物之一的釋放也不會改變。本發明之另一目標係提供可展現上述特徵且活性化合物之釋放輪廓沒有任何相互依從性的藥學製劑調製物。

本發明之另一目標係提供製造含有至少一個藥學活性化合物之藥學調製物的方法，其中該等化合物係以持續、再現且不變之方式釋放，若存在有數個化合物時更是以獨立方式釋放。縱使在較長的儲存時間後此類調製物也會保持安定。

本發明之特定目標係提供含有鴉片類拮抗劑納洛酮之藥學製劑調製物，其中該活性化合物在長時間儲存還具安定性並且係以持續及再現且不變之方式從該製劑中釋出。先前技藝中並無從得知可達成此舉之調製物。

本發明之另一目標係提供含有至少一個鴉片類止痛劑及至少一個可抵消鴉片類止痛劑之拮抗劑的疼痛治療用藥學製劑調製物，其中該調製物在長時間儲存還具安定性，並且該等活性化合物係以持續及再現且不變之方式從該製劑中釋出。

獨立項申請專利範圍之特徵可提供獲得下文發明說明所記錄之這些目標及另外目標。本發明之較佳具體實施例係如隨附之申請專利範圍所定義。

根據本發明，這些目標可藉由提供一在實質上非膨脹之擴散基質中含有至少一個藥學活性化合物的藥學調製物而解決，其中該和實質釋放特性有關之基質係由乙基纖維

(10)

素及至少一個脂肪醇形成。

令人驚訝地，頃發現只有具有（實質上）非膨脹之擴散基質且以乙基纖維素及至少一個脂肪醇為基之調製物才能確使活性化合物持續、不變且獨立地（若有數個活性化合物存在時）釋放。

在長時間儲存還具安定性之本發明基質調製物可確使活性化合物總是以預定之百分比釋放，且釋放速率不會互相影響。對含有鴉片類止痛劑及各別之拮抗劑的組合製劑而言，應防止濫用那些已預示興奮劑會從調製物中選擇性地被萃取之藥劑。

不管經選擇之興奮劑和拮抗劑的絕對量及相對量，如本發明之調製物不會從製劑中選擇性萃取興奮劑而沒有萃取相對應量之拮抗劑。再者，此類製劑可減少鴉片類應用期間常發生的副作用。由於活性化合物係由相同之基質釋放，如此便可能進行一簡化且更有效率之製法。此舉也可應用於含有其他化合物而非鴉片類止痛劑或其拮抗劑之組合製劑。

而且，本發明之藥劑調製物不管活性化合物存在的絕對量為何，皆可確使特定的同一相對量之活性化合物展現相同的釋放輪廓。在最佳之化合物比率已得知之情況下，此一獨立釋放行為可提供醫師對可使用之活性化合物絕對量有更寬廣的範圍。依此，藉由逐漸增加劑量，或需要時藉由逐漸減低劑量，以便充裕地調整每一個別病患之劑量規定就變得可行。

(11)

本發明之調製物也允許以相同釋放輪廓釋出具有不同結構之活性化合物之藥學製劑的製造。

由於活性化合物從本發明之調製物中預定釋放時不因該等化合物的量及數目而有所改變，並可在相同基質內進行，所以，一旦建立好活性化合物之組合後，無需顯著的技術成果便可製造具有不同量活性化合物之製劑，並且也可提供用於不同治療上相關領域的相對應製劑。

本發明之特徵係該化合物係從一非膨脹（至少不受限地其是與釋放有關）之擴散基質中以持續、不變且獨立（若有數個化合物存在時）之方式釋放活性化合物，而該和實質釋放特性有關之基質係限定為乙基纖維素及至少一個脂肪醇，同時該等活性化合物在長時間儲存也還保持安定性。

根據本發明，“持續”或“控制好之持續釋放”或“延遲”是表示藥學活性化合物從藥劑中釋放時比已知之立即釋放型調製物有更長的時間。較佳地，釋放可進行 2 至 24 小時或 2 至 20 小時，更佳地是 2 至 16 小時或 2 至 12 小時，且其規範應滿足合法的要求。

在本發明內文中，“持續釋放”並不表示活性化合物係以 pH-從屬性方式由調製物或藥劑中釋放。根據本發明，“持續釋放”一詞是指為活性化合物從藥劑中釋放可達一延長時間。其並非意味著在一指定位置下控制好釋放；所以也並不是表示活性化合物只在胃中或是只在腸中釋放。相對應地，活性化合物從本發明之調製物中的釋放較佳地係

(12)

以無關 pH 的方式發生。（當然，在在指定位置的 pH-從屬性釋放可藉由藥劑的腸塗覆來達成，但目前看來，此舉似乎並無利益）。

根據本發明，”獨立釋放”係表示假設有至少兩個活性化合物存在時，其中一個化合物之絕對量的變化。並不會影響另一化合物的釋放輪廓，所以另一化合物的釋放輪廓也不會改變。對本發明之調製物而言，此一獨立釋放行為是和測量釋放時之 pH 或製造方法不相干。此 pH 獨立性可特別適用於酸性範圍，如 pH 值小於 7。釋放輪廓（釋放行為）是定義為活性化合物隨著時間、隨著每一活性化合物在總量活性化合物中之釋放百分比而從調製物中的釋放變化。釋放行為可藉由已知試驗測量。

特定地，舉例說明之，此乃表示假使具有相同調製物之相對應製劑是含有 12 毫克氧可酮及 6 毫克納洛酮時，則會在含有 12 毫克氧可酮及 4 毫克納洛酮之氧可酮/納洛酮組合物中所觀察般，其氧可酮釋放輪廓並不會改變。

此獨立釋放特徵較佳地係表示為具有實質上具有相同組成物之製劑在比較釋放輪廓時的情況。實質上相同組成物之製劑可擁有不同量的活性化合物，但另一方面具有可影響釋放行為之組成物組份基本上相同的。

若以上述兩個製劑（第一個製劑含有 12 毫克氧可酮及 4 毫克納洛酮，而第二個製劑含有 12 毫克氧可酮及 6 毫克納洛酮）做比較時，假使彼等具有相同總重量，且納洛酮的量差是以調製物中一典型地不會影響釋放行為的組

(13)

份來代替時，則氧可酮及納洛酮就可提供相同的釋放輪廓。如實施例部份所示般，在不改變釋放輪廓下，納洛酮的量差可由一典型之藥學惰性填充劑如乳糖來代替。

熟諳此藝者可熟知的是，在兩個製劑中活性化合物的量差若被一可用於調製物之釋放行為的物質如乙基纖維素或脂肪醇替代時，則釋放行為的差異就會發生。因此，獨立的釋放特性較佳地係應用在那些具有不同量活性化合物，但另方面該基本上可影響釋放行為之各組份是相同或至少高度類似的調製物（假定是以相同總量的調製物做比較時）。

根據本發明，“不變之釋放行為”或“不變之釋放輪廓”係定義為每一時間單位釋出之每一活性化合物的絕對量百分比在絕對量改變時，也並不會顯著地改變並維持相當一定（依此而不會實質地變化）。相當一定之百分比乃表示每一時間單位釋出之百分比的誤差不大於 20%，較佳地不大於 15%，更佳地不大於 10%之平均值。此一平均值是從六個釋放輪廓的測驗中算得。當然，每一時間單位所釋放之量必須滿足合法及調節的需求。

特定言之，可舉例說明地，此可表示為在一含有 12 毫克氧可酮及 4 毫克納洛酮之給定的氧可酮/納洛酮組合物中第一個 4 小時期間可釋放 25%氧可酮及 20%納洛酮。若氧可酮/納洛酮組合物更換為含有 24 毫克氧可酮及 8 毫克納洛酮時，在第一個 4 小時期間也將可釋放 25%氧可酮及 20%納洛酮。在此二者情況中，誤差將不大於平均值的

(14)

20% (在 25% 氧可酮及 20% 納洛酮的情況中)。

如獨立釋放行為所述般，不變之釋放特性較佳地也可指為實質上具有相同組成物之製劑做比較的情形。此類製劑之活性化合物的量各不同，但對影響釋放之製劑組份而言，具有相同或至少高度類似之組成物。典型地，活性化合物的量差可由不會實質影響製劑之釋放的藥學惰性賦形劑來替代。此一藥學賦形劑可為乳糖，其係在藥學製劑中一典型的填充劑。熟諳此藝者已熟知的是，不變之釋放特性不可應用在此一情況，即活性化合物量的差額是由已知基本上會影響製劑之釋放行為的物質，如乙基纖維素或脂肪醇所替代的情況。

在實施例部份中，若一含有 20 毫克氧可酮及 1 毫克納洛酮或是 20 毫克氧可酮及 10 毫克納洛酮之製劑，其納洛酮之差額是由乳糖替代時，兩個具有相同重量之製劑便可提供相同的釋放輪廓，如此彼等就展現了持續、不變且獨立之釋放行為。

根據本發明，"具儲存安定性"或"儲存安定性"係表示在標準條件下（在室溫及一般濕度下至少 2 年）儲存時藥劑調製物中活性化合物量不會偏離大過通用藥典之規格或方針中給定之值。根據本發明，儲存安定性也可表示如本發明所製得之製劑在供應市場需求時可於標準條件（60% 相對濕度，25°C）下儲存。

根據本發明，"具儲存安定性"或"時間安定性"也可表示在標準條件下儲存後，一旦該活性化合物不儲存而要立

(15)

即使用時能展現釋放輪廓。根據本發明，釋放輪廓可允許的波動，其特徵是每時間單位釋放之量不大於 20%，較佳地不大於 15%，更佳地不大於 10%，相對於平均值。此平均值是由六個釋放輪廓的測量中算得。

“具儲存安定性”一詞是用於活性化合物，以及本發明調製物內之其他組份，因此也可用於整個調製物。

較佳地，活性化合物從一持續釋放型調製物中的釋放係根據 USP 之 Basket 方法在 pH1.2 或 pH6.5 下以 HPLC 測量。

根據本發明，“調製物”一詞是表示為一能使活性化合物之活力在個各應用中有最佳釋放、分布及發展之具有藥學活性物質與添加劑（調製輔助劑）的製劑。

根據本發明，“非膨脹”或“實質上非膨脹”之擴散基質係一其中活性化合物之釋放不會受基質之膨脹（特別是在病患身體內相關目標位置的生理學液體中）而影響（或至少不會有相當程度之影響）的基質調製物。

根據本發明，“實質上非膨脹”之擴散基質也可表示在水溶液中（特別是在病患身體內相關目標位置的生理學液體中）其體積將增加約 300%、較佳地約 200%，更佳地約 100%，約 75%、或約 50%，甚而更佳地約 30%或約 20%，最佳地約 15%、約 10%，約 5%或約 1%的基質。

目前，令人驚訝地發現到，具有實質上非膨脹之擴散基質的藥劑調製物，當其擴散基質包含乙基纖維素做為基質骨架形成物質時可使活性化合物以持續、不變且獨立

(16)

(若有數個化合物存在時)之方式釋出，而且該和基本釋放特性有關之基質係限定為乙基纖維素及/或至少一個脂肪醇。此外，此類調製物之特徵為具有良好的儲存安定性。依據目前之認知，大體上具有此擴散基質之調製物可讓活性化合物依前述之本發明方法方式釋放。具有(實質上)可膨脹之擴散基質或腐蝕性基質目前並不認為可適用於此。

所以，水可膨脹之物質及特別是水溶性聚合物通常並不使用做為製造如本發明之基質調製物時的基質骨架形成物質。特定地，常用之基質形成聚合物，如聚乙烯基吡咯酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、聚(乙烯醇)、藻酸酯、水合羥烷基纖維素及羥丙基甲基纖維素醚目前並不認為可適用於製造如本發明之調製物。

可組成非膨脹擴散基質之骨架形成物質若能提供如本發明之活性化合物有釋放行為，亦即持續、不變且獨立(若有數個化合物存在時)之釋出，以及提供調製物之儲存安定性時，則都可用來製造如本發明之調製物。常用於製得以基質為基之持續釋放型藥學製劑的水不溶性聚合物也不能直接地用來製造如本發明之調製物。一般之骨架形成物質，如丙烯酸與甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯共聚物、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸胺基烷酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共

(17)

聚物、聚丙烯胺或藻酸目前並不認為可適用於製造如本發明之調製物。

以聚甲基丙烯酸酯（如 Eudragit® RD30D 及 Eudragit® RL30D）為基之基質，或含有相當量之水可膨脹物質（特別是如 HPMC 之羥烷基纖維素）的基質，根據本發明，目前都不認為有效用。

通常，烷基纖維素也並不認為可用來製造如本發明之調製物。丙基纖維素太具親脂性而無法製得具有如本發明之釋放特性的基質。甲基纖維素也不適於如本發明之調製物。

根據本發明，該可使活性化合物持續釋放之基質將以此一方式選擇，即活性化合物之釋放是以持續、不變且獨立（若有數個化合物存在時）之方式進行，同時該調製物具儲存安定性。較佳地，此類基質包含以乙基纖維素為基之聚合物，而以乙基纖維素為更佳之聚合物。特別佳的是那些含有商品化且商標為 Surelease®之聚合物的基質。更佳地是使用 Surelease® E-7-7050。

其他延遲方法，如可確保持續釋放之薄膜包衣目前並不認為適於製造可根據本發明提供活性化合物之持續釋放的調製物。再者，彼等也不認為適於製造具儲存安定性之調製物。

關於如本發明之含有以乙基纖維素為基之非膨脹擴散基質的調製物，其基質中乙基纖維素（Surelease® E-7-7050）的量將在 1-15%，較佳地 3-12%，更佳地 5-9%，甚

(18)

而更佳地 6-8%之間變化。代表乙基纖維素 (Surelease®) 之量的百分比是相對於製劑的總重量。

根據製劑調配之調製物較佳地係包含脂肪醇做為除了乙基纖維素外的第二個具有持續釋放效果之組份。脂肪醇可包括月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鯨蠟基硬脂醇、二十六烷基醇及/或鯨蠟醇。較佳地是使用硬脂醇及/或鯨蠟醇。脂肪醇在基質中之量係為 5-30%，較佳地 10-25%，更佳地 15-20%。更佳地，脂肪醇的量應實質地為 20% (若基質是以噴霧粒化方式製造時)，或實質地應為 18% (若基質是以擠出方式製造時)。所有代表脂肪醇之量的百分比是相對於製劑的總重量。

特定而言，具有如本發明之釋放行為的調製物包含有一涵蓋乙基纖維素及至少一個脂肪醇做為基本上可影響基質之釋放特色的基質。乙基纖維素及至少一個脂肪醇的量可顯著變化，可使製劑達到不同的釋放輪廓。縱使本發明製劑經常含有前述二者之化合物，在某些例子，該等製劑較佳地係只含有乙基纖維素或脂肪醇做為決定釋放之組份。

若需要時，如本發明之調製物可進一步含有具持續釋放效果之組份。然而，必須確認的是，活性化合物從調製物中之釋放及調製物之儲存安定性係如本發明所說明，且沒有負面影響。此類具有持續釋放效果之額外組份包括聚烷基二醇，且較佳地為聚乙二醇。

根據本發明，可對如本發明之活性化合物提供釋放之

(19)

調製物除含有基質形成物質之外，還可包含填充劑及額外的物質，如粒化輔助劑、潤滑劑、染料、流動劑及增塑劑。

乳糖、葡萄糖或蔗糖、澱粉及其水解產物、微晶纖維素、乳糖一水合物與纖維素之混合物類（cellactose）、糖醇如山梨糖醇或甘露醇、微溶性鈣鹽如磷酸氫鈣、磷酸二鈣、或磷酸三鈣都可使用做為填充劑。

吡咯烷酮可用做為粒化輔助劑。

較佳地，高分散性二氧化矽（Acerosil®）、滑石、玉米澱粉、氧化鎂以及硬脂酸鎂及/或硬脂酸鈣都可用做為流動劑或潤滑劑。

硬脂酸鎂及/或硬脂酸鈣較佳地也可使用為潤滑劑。如硬脂酸之脂肪酸，或是氫化蓖麻油之脂較佳地也可使用。

同時，聚乙二醇以/及如鯨蠟醇及或硬脂醇及/或鯨蠟基硬脂醇也可使用做為影響延遲作用之額外物質。

若調製物仍需提供如本發明之持續行為，亦即持續、不變且獨立（若有數個化合物存在時）之釋放時，其他此藝中已知之藥學上可接受之賦形劑，例如表面活性劑、保存劑、稀釋劑、粒化輔助劑、著色劑、芳族化合物、清潔劑、緩衝劑及/或抗黏性劑也都可涵蓋於持續釋放型基質中。

若使用填充劑及額外物質如染料以及上述之潤滑劑、流動劑及增塑劑時，需注意的是，根據本發明只有使用此

(20)

類物質與基質形成物質的組合物及/或基質形成物質才可確保如本發明之活性化合物的釋放輪廓。

所有這些調製用之額外組份將依下列方式，即釋放基質係獲得實質上無水或無緩衝物-可膨脹且無腐蝕性之擴散基質的特性之方式來選擇。

根據本發明，特別佳的是一含有乙基纖維素或 Surelease®E-7-7050 做為基質建築物質、硬脂醇做為脂肪醇、硬脂酸鎂為潤滑劑、乳糖為填充劑以及吡咯烷酮當做粒化輔助劑的調製物。

如本發明之基質可使用來製造該等以持續、獨立且不變之方式釋放活性化合物，並且每時間單位可釋放相同量活性化合物的製劑。更特定言之，在氧可酮/納洛酮組合物之例子中，此乃表示該組合物含有 12 毫克氧可酮及 4 毫克納洛酮，且在第一個 4 小時內會釋放 25%毫克氧及 25%納洛酮。相對應地，在含有 24 毫克氧可酮及 8 毫克納洛酮之氧可酮/納洛酮組合物的例子中，其在第一個 4 小時內也會釋放 25%毫克氧可酮及 25%納洛酮，而在二者例子中誤差係不大於平均值（在此例子中是表示 25%氧可酮或納洛酮）之 20%。

在醫學方面，二者活性化合物的此一相同釋放行為是為人所喜愛的。

本發明之較佳具體實施例係關於一種在 15 分鐘後可釋放 1%至 40%，較佳地 5%至 35%，更佳地 10%至 30%，甚而更佳地 15%至 25%氧可酮及/或納洛酮之製劑。在本

(21)

發明之其他較佳具體實施例中，15 分鐘後可釋放 15%至 20%、20%至 25%、約 15%、約 20%或約 25%氧可酮及/或納洛酮。

本發明之另一較佳具體實施例係關於一種在 1 小時後可釋放 25%至 65%，較佳地 30%至 60%，更佳地 35%至 55%，甚而更佳地 40%至 50%氧可酮及/或納洛酮之製劑。本發明之其他較佳具體實施例也係關於在 1 小時後可釋放 40%至 45%、45%至 50%、約 40%、約 45%或約 50%之氧可酮及/或納洛酮的製劑。

本發明之尚有另一較佳具體實施例係關於一種在 2 小時後可釋放 40%至 85%，較佳地 45%至 80%，更佳地 45%至 75%，甚而更佳地 45%至 55%、50%至 50%、55%至 65%、65%至 75%或 75%至 85%氧可酮及/或納洛酮之製劑。同時，其他較佳具體實施例也包括在 2 小時後可釋放約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%或約 85%之氧可酮及/或納洛酮的製劑。

本發明之較佳具體實施例之一係關於一種在 4 小時後可釋放 60%至 100%，較佳地 75%至 95%，更佳地 80%至 95%，甚而更佳地 80%至 90%氧可酮及/或納洛酮之製劑。本發明之其他較佳具體實施例也係關於在 4 小時後可釋放 80%至 85%、85%至 90%、約 80%、約 85%或約 90%之氧可酮及/或納洛酮的製劑。

本發明之較佳具體實施例之一也係關於一種在 7 小時後可釋放 65%至 100%，較佳地 75%至 100%，更佳地 80%

(22)

至 95%，甚而更佳地 80%至 85%、85%至 90%或 90%至 95%氧可酮及/或納洛酮之製劑。本發明之其他較佳具體實施例也係關於在 7 小時後可釋放約 80%、約 85%、約 90%或約 90%之氧可酮及/或納洛酮的製劑。

本發明之尚有另一較佳具體實施例係關於一種在 12 小時後可釋放 85%至 100%，較佳地 90%至 100%，更佳地 95%至 100%，甚而更佳地約 95%或 100%氧可酮及/或納洛酮之製劑。

如本發明之製劑可依原理上適於延遲調製物且可確使活性化合物以如本發明之方式釋放的所有常用之應用形態來製造。特別合適的是藥錠、多層膜藥錠及膠囊。額外之應用形態，如顆粒或散劑也可使用，但彼等應用形態需提供如本發明之充分的延遲作用及釋放行為。

藥學製劑也可包括薄膜包衣。然而，需確使該薄膜包衣不會負面地影響活性化合物從基質中之釋放及活性化合物在基質內之儲存安定性。若需要時，此類薄膜包衣可經著色或可包含最初劑量的活性化合物。此最初劑量之活性化合物將立刻地釋放，如此就可快速地達到治療上有效之血漿值。必須確保的是，藉由包覆如本發明之製劑時，活性化合物之釋放行為並不會有負面影響。

內含於如本發明之調製物中，同時係係以持續、不變且獨立（若有數個化合物存在時）之方式從本發明之基質中釋出，並且在基質內也具有儲存安定性之活性化合物，其並不限於某一特殊種類的化合物。

(23)

依此，如本發明之藥學活性化合物包括退熱劑、止痛劑及抗炎藥，如消炎痛、阿斯匹靈、二克氯吩、布洛勞抗炎藥，抗潰瘍藥如舒寧，冠狀血管舒張藥如利心平，周圍血管舒張藥如酒石酸苄哌酚胺，抗生素劑如氯比西林、氯黴素或紅黴素，合成之抗菌劑如萘啶酸，止痙攣藥如溴化普魯本辛，鎮咳藥及平喘藥如茶鹼或氨茶鹼，支氣管擴張藥如二羥丙基茶鹼，利尿劑如速尿靈，肌肉遲緩劑如氯吩尼辛（chlorophenesin）、胺基甲酸酯，大腦代謝促進劑如氫氨酸氯酯醒，未成年之鎮定劑如噁唑侖、安定、氯西泮，成年之鎮定劑如， β -阻滯劑如心得靜，抗心律失常藥如氫氨酸普魯卡因醯胺，抗凝血劑如氫氨酸氯苄噻哌啶，抗癲癇藥如苯妥因，抗組胺劑如馬來酸氯屈米，止吐藥如氫氨酸地芬尼多，抗高血壓藥如氫氨酸二甲胺基乙基利血比林（reserpilate），擬交感神經藥如甲基磺酸二氫麥角胺，除痰劑如氫氨酸溴苄環己胺，口服抗糖尿病藥如優降糖，心血管系統藥物如癸烯醌，鐵製劑如硫酸鐵，非類固醇抗炎藥物如維他命。特別佳的是含有鴉片劑及鴉片類之止痛劑如氧可酮、嗎啡、二氫可待因、氧化嗎啡、叔丁啡或特拉嗎寶。同時也較佳的是止痛性拮抗劑如環丙基甲羥基二羥嗎啡酮或納洛酮。舉例之，其他鴉片類興奮劑及拮抗劑可於國際公告申請案 WO 99/32119 案號中發現。

如本發明之更佳的調製物係含有鴉片類止痛劑（鴉片類興奮劑）及/或鴉片類拮抗劑做為藥學活性化合物。

(24)

根據本發明，鴉片類止痛劑或鴉片類興奮劑係涵蓋所有屬於 WHO 之 ATC 分類中之 NO2A 等級鴉片類止痛劑的化合物，且該等化合物一旦根據本發明應用時即會展現止痛效果。較佳地，鴉片類興奮劑係選自於嗎啡、氧可酮、氫化嗎啡酮、丙氧吩、烟鹼醯嗎啡、二氫可待因、海洛因、罌粟滕（papaveretum）、可待因、乙基嗎啡、苯基哌啶及其衍生物、美沙酮、右旋丙氧吩、叔丁啡、戊唑辛、痛辛定、特拉嗎寶、二氫可待因酮。可用於如本發明之有效益止痛劑的另外實例有哌替啶、氧化嗎啡酮、阿法普魯汀、安尼勒立汀、右旋嗎拉密特、甲基二氫嗎啡酮、左嗎喃、吩那唑新、依拖嘿他嗪（etoheptazine）、丙吡胺、普費多（profadol）、非那丙胺、噻吩丁烯（thiambuten）、福可定、可待因、二氫可待因酮、吩太泥、3-反式-二甲胺基-4-苯基-4-反式-乙酯基-A'-環己烯、3-二甲胺基-0-(4-甲氧苯基-胺基甲醯基)-丙醯苯酮肟、(-) β -2'-羥基-2,9-二甲基-5-苯基-6,7-苯駢嗎汎、(-) 2'-羥基-2-(3-甲基-2-丁烯基)-9-甲基-5-苯基-6,7-苯駢嗎汎、批林硝醯胺（pirinitramide）、(-) α -5,9-二乙基-2'-羥基-2-甲基-6,7-苯駢嗎汎、1-(2-二甲胺基乙基)-4,5,6,7-四氫-3-甲基-4-氧代-6-苯基-吲哚-2-羧酸乙酯、1-苯甲醯甲基-2,3-二甲基-3-(間-羥基-苯基)-哌啶、N-烯丙基-7 α -(1-R-羥基-1-甲基丁基)-6,14-內-乙醇四氫原奧瑞沛芬（ethanotetrahydronororipavine）、(-) 2'-羥基-2-甲基-6,7-苯駢嗎汎、原醯基美沙多、吩諾配立汀、 α -dl-美沙多

(25)

、 α -1-美沙多、 β -dl-乙醯基美沙多、 α -1-乙醯基美沙多及 β -1-乙醯基美沙多。需明瞭，這些表列實例並非唯一的。

特別佳之止痛上有效用的鴉片類興奮劑係氧可酮、氫可酮、嗎啡、可待因、二氫可待因、美沙酮、氧化嗎啡酮、芬太尼及蘇芬太尼。更特別地，鴉片類興奮劑係氧可酮。

根據本發明，拮抗劑包含可抵消鴉片類興奮劑（如早先所述者）之化合物。此類化合物也可於WHO之ATC分類中發現。根據本發明，化合物以一旦應用於本發明時能減少副作用（即因鴉片類興奮劑所引起之成癮效應及上癮潛在性）者為較佳。拮抗劑包括有環丙基甲羥基二羥嗎啡酮、納洛酮、納美芬（nalmefene）、納洛芬、納丁啡、納洛酮阿自能（naloxoneazinen）、甲基環丙基甲羥基二羥嗎啡酮、羰基環唑辛、原畢納拖啡敏（norbinaltorphimine）、納催多（naltrindol）、6- β -納洛醇（naloxol）及6- β -納垂醇（naltrexol）。

更佳的拮抗劑包括環丙基甲羥基二羥嗎啡酮、納美芬及納洛酮。特別佳的拮抗劑是納洛酮。

根據本發明，以氧可酮做為興奮劑及納洛酮做為拮抗劑之組合的調製物為更佳。過量之興奮劑的定義係以組合製劑中拮抗劑的單位劑量規定為基礎。鴉片類興奮劑之過量範圍通常以興奮劑對拮抗劑之重量比來表示。

在氧可酮及納洛酮之例子中，興奮劑對拮抗劑之較佳

(26)

重量比在最大極限時係為 25 : 1，更佳地為 15 : 1、10 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 及 1 : 1。

所用之興奮劑及拮抗劑的絕對量是依據所選擇之活性化合物而定。根據本發明，需注意的是，興奮劑及拮抗劑是以獨立且不變方式從已調製成持續釋放之藥學製劑中釋出。

若是使用氧可酮與納洛酮做為組合製劑時，較佳地是每單位劑量使用 10 至 150 毫克，更佳地 10 至 80 毫克氧可酮（典型的使用量），以及較佳地 1 至 50 毫克納洛酮。

在本發明之另一較佳具體實施例中，製劑可包含 5 至 50 毫克氧可酮，10 至 40 毫克氧可酮，10 至 30 毫克氧可酮或約 20 毫克氧可酮。本發明之較佳具體實施例也可涵蓋每單位劑量具有 1 至 40 毫克納洛酮，1 至 30 毫克納洛酮，1 至 20 毫克納洛酮或 1 至 10 毫克納洛酮之製劑。

根據本發明，氧可酮與納洛酮之間的比率必須依如下方式選擇，即須保證此二者活性物質之釋放輪廓是根據本發明，並且興奮劑仍能展現止痛效益的方式來選擇；而拮抗劑之量是依可減低或消除成癮-促進或上癮-促進效應及興奮劑之副作用，但卻不會（實質地）影響興奮劑之止痛效果的方式來選擇。根據本發明，成癮及上癮之發展以及頑強便秘和呼吸抑鬱乃被視為止痛上有效之鴉片類興奮劑的副作用。

縱然“興奮劑”或“拮抗劑”不易清楚陳述，但彼等常包

(27)

括藥學上可接受及相同作用之衍生物、鹽類及其類似物。舉例之，提及之氧可酮或納洛酮除了游離鹼之外，也可包括彼之氫氯酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸鹽、硝酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸氫鹽、磷酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、氫溴酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽及其類似物。

根據本發明，興奮劑與拮抗劑係以如下方式，即彼等是依持續、獨立且不變之方式從製得之藥學製劑中釋出的此一方式來調製。此舉並不表示拮抗劑是比興奮劑過量。相反地，在可顯示如本發明之釋放輪廓的含有興奮劑/拮抗劑組合的調製物中，較佳的是興奮劑比拮抗劑過量。

根據本發明製得之製劑可依口服方式、經鼻方式、經直腸方式及/或吸入方式而用於疼痛治療中。根據本發明，並不建議非經腸方式。特別佳地是以口服方式施用之調製物。

如本發明之調製物可藉由熔化、噴霧冰凍、噴霧乾燥、粒化、直接壓片及/或擠壓等方式將活性化合物埋入基質中而製得。

根據本發明之藥學製劑或彼之初步階段可藉由積聚或分散之粒化作用而製造。較佳之具體實施例係藉由噴霧粒化，隨後再乾燥這些顆粒而製得。另一較佳具體實施例係藉在一鼓內或粒化盤上進行積聚式粒化作用而製得顆粒。然後，經由使用適當之額外物質及步驟將該等顆粒壓成藥錠。

熟諳此藝者對可應用於藥學技術之粒化技巧相當熟知

(28)

。具體實施例（如下所述）將說明本發明之特定實例。然而，熟諳此藝者爲了達成特定目的而改編之方法參數將屬於本發明範圍內。

如本發明之藥學調製物或彼之前驅物可藉由擠壓（以替代粒化作用）而有效益地製造，因可省略數個步驟（如噴霧粒化期間之顆粒乾燥），所以如本發明之調製物可有效地製得並減少成本損失。

至於如本發明之調製物的擠壓製造係一連續方法，其可省略數個步驟（當與其他製造方法，如噴霧粒化比較時），進而產生更有效用之製造。

可經由擠壓 Surelease® 以製造如本發明之調製物。

無需使用含有癸二酸二丁酯做爲增塑劑及額外其他組份之 E-7-7050 而直接使用乙基纖維素，如此即可產生較便宜又更有效率之製造方法。

藉由擠壓技術來製造如本發明之藥學製劑或彼之初步階段是特別有利的。在較佳具體實施例之一中，藥學製劑或彼之初步階段是藉由包含兩個螺旋且具有同向-或反向旋轉之擠壓機進行熔融擠壓而製得。另一較佳具體實施例是藉由一含有一或多個螺旋之擠壓機的擠壓器具來製得。這些擠壓機也可包含揉合元件。

擠壓法在藥學技術中是一建立好的製法，且爲熟諳此藝者所知悉。爲了製造具有所需特徵之產物，熟諳此藝者已知悉的是，擠壓製造期間各種參數如進料速率、螺旋速度、不同擠壓區域（若適用時）之加熱溫度、水含量等都

(29)

可變化。實施例部份提供了多個可藉由擠壓來製造之如本發明之製劑實例。

前述之參數將隨所用之擠壓機的特定形式而定。對如本發明之調製物的製造而言，可使用具有一或多個反向旋轉或同向旋轉之螺旋的螺旋擠壓機來進行擠壓。組份的進料速率是視特定之擠壓機形式而定。

前述之參數將隨所用之擠壓機的特定形式而定。在擠壓期間，可使本發明調製物之組份熔化的加熱區其溫度可為 40 至 120°C，較佳地 50 至 100°C，更佳地 50 至 90°C，甚至更佳地 50 至 70°C，最佳地 50 至 65°C，特別是使用反向旋轉雙螺旋擠壓機（如 Leistritz Micro 18 GGL）時。熟諳此藝者需明瞭的是並非每個加熱區都需加熱。特別地在進料器後面混合組份之處只需在 25°C 左右冷卻。螺旋速度可在 100 至 500 轉每分鐘（rpm）之間變化，較佳地 100 至 250rpm，更佳地 100 至 200rpm，最佳地約 150 rpm，特別是使用反向旋轉雙螺旋擠壓機（如 Leistritz Micro 18 GGL）時。噴嘴的形狀及直徑可隨需要而選擇。常用之擠壓機的噴嘴直徑典型地係 1 至 10 公釐，較佳地 2 至 8 公釐，最佳地 3 至 5 公釐。不同的擠壓機將因其裝備而有所不同，並可包括揉合元件。該可用來製備本發明製劑之擠壓機其螺旋的長度對直徑比典型地是約 40 : 1。

該可藉由擠壓以製備如本發明之調製物的典型螺旋圖乃示於圖 1A 及 1B。用來製造可顯示持續釋放之藥學製劑

(30)

的擠壓步驟乃為熟諳此藝者所熟知。

在較佳具體實施例中，是使用反向旋轉雙螺旋擠壓機以製備如本發明之調製物。舉例之，其可為 Micro 18GGL 形式（Leistritz AG 公司，Nuernberg，德國）的擠壓機。對此一較佳具體實施例而言，該擠壓機並沒有揉合元件（可同時參閱圖 1A）。製備本發明調製物時，組份的進料速率係 1-3 公斤/小時，較佳地 1-2 公斤/小時，更佳地是 1.5 公斤/小時。加熱區的溫度為 40° -120°C，50° -100°C，較佳地 50° -90°C，更佳地 50° -70°C。特別佳的是 50° -65°C。此擠壓機提供有 10 個加熱區。在第一個加熱區中組份通常是在約 25°C 下冷卻。然後，其他加熱區的溫度較佳地是約 50° -65°C，且隨著每一加熱區而變化。螺旋速度將在 1-500rpm 之間，較佳地 1-250rpm，更佳地 120-200 rpm，甚而更佳地約 150rpm。噴嘴直徑係 1-10 公釐，較佳地 2-8 公釐，或 3-5 公釐。在本發明之更佳具體實施例中，噴嘴直徑係約 3 公釐。

一般而言，加熱區之溫度必須有所選擇，如此就沒有任何溫度會發展而破壞了藥學活性化合物。進料速率及螺旋速度也將有所選擇，以使藥學活性化合物能以持續、獨立且不變之方式從該藉由擠壓所製得之製劑中釋出，並能在基質中具儲存安定性。假若進料速率增加，則螺旋速度也必需相對應地增加以確保相同的延遲。

熟諳此藝者應明瞭，所有前述之參數是視特定之製造條件（擠壓機形式、螺旋形狀、組份數目等）而定，並且

(31)

需確使該經由擠壓製得之製劑可提供持續、獨立且不變之釋放以及前述之儲存安定性。熟諳此藝者也應知曉如何正確地調整前述之參數。

熟諳此藝者可從實施例（如下所示）中推斷，藉由改變擠壓期間之參數及改變可實質回應製劑之釋放行為的化合物組成份，便可獲得具有不同釋放輪廓之製劑。因此，本發明可允許在藥錠製造期間藉由改變脂肪酸或基質形成聚合物乙基纖維素的量，以及製造參數如溫度、螺旋速度（擠壓期間）或壓力，而優先製造一具有所需之氧可酮與納洛酮釋放輪廓或單獨是納洛酮釋放輪廓的製劑。

一旦獲得具有所需釋放輪廓之製劑時，該如本發明之製劑就可讓熟諳此藝者如上文所述般去改變製劑中活性化合物的量。然而，含有不同量之活性化合物，但另方面具有實質相同組成物之製劑將可提供持續、不變且獨立釋放之特性。

所以，實施例部份說係說明多個實施例，彼等顯示出藉由改變乙基纖維素的量即可獲得具有不同釋放輪廓之製劑。其他實例則顯示，一旦具有所需釋放輪廓之製劑完成時，若活性化合物的量差是以藥學上惰性賦形劑如乳糖來替代時，則納洛酮量的改變將不會影響此類製劑之釋放行為。

若調製物是含有鴉片類止痛劑及鴉片類拮抗劑做為活性化合物時，則藉由擠壓來製備如本發明之調製物是較佳的。更佳地是製備如本發明之含有氧可酮及納洛酮的調製

(32)

物，其中興奮劑對拮抗劑之較佳重量比係在最大值為 25 : 1 的範圍內，較佳地 20 : 1、15 : 1、10 : 1、5 : 1、2 : 1 及 1 : 1。

本發明之較佳具體實施例係關於含有本發明基質及做為藥學活性化合物之納洛酮的製劑。此類製劑可有利地用於各種不同的指示中。

如本發明之含有鴉片類拮抗劑如納洛酮做為藥學活性化合物之製劑可用來完全或部份處理鴉片類誘發之副作用。此種副作用包括頭昏眼花、呼吸抑制、鴉片癮、容忍度及上癮之發展，特別是頑強便秘。

如本發明之含有納洛酮作為藥學活性化合物之製劑較佳地可用來治療鴉片類誘發之頑強便秘。幾乎有 90% 的病患在鴉片類治療下會顯現頑強便秘徵候，而回應到其他額外的病徵上，如不適感、緊張及腹部疼痛、反胃及嘔吐、厭食、痔疾、肛裂、大便失禁、矛盾性腹瀉、尿停滯、腸內假性阻塞、以及會引起穿孔的結腸褥瘡（Neuenschander 等人之（2002 年）*Palliativmedizin auf einen Blick*, Schweizerische Krebsliga）。

目前鴉片類誘發之頑強便秘已可藉由施用輕瀉藥而獲得治療。然而，典型之輕瀉藥的施用並不能同時治療其他鴉片類誘發之副作用。

使用本發明之含有納洛酮之製劑的好處是可使拮抗劑納洛酮持續釋放。若疼痛的病患同時以鴉片類止痛劑治療，則施用此類含有納洛酮之製劑將可允許長時間治療包括

(33)

頑強便秘之鴉片類誘發的副作用。特定言之，施用納洛酮做為持續釋放型調製物應可有效地治療鴉片類誘發之頑強便秘。同時也可確信的是，若同時地服用，就不會有助於鴉片類止痛劑之容忍性發展。而且，納洛酮的使用，在水及電解質代謝中並不會引起任何干擾，也不會誘發結腸刺激。

供應一含有納洛酮做為唯一之藥學活性劑化合物的持續釋放型調製物也會有如下優點，即該以鴉片類止痛劑治療之病患可接收到一劑量的納洛酮，其足以抵消鴉片類誘發之副作用且不會顯著減少無痛覺。本發明製劑可含有不同量之納洛酮而變得很有效用，可行性之一是能特定地治療需要不同量鴉片類興奮劑之疼痛治療的病患，或是以不同鴉片類興奮劑來治療之病患。

本發明之尚有另一較佳具體實施例係關於使用如本發明之含有納洛酮的製劑來治療鴉片類誘發之搔癢症。鴉片類誘發之搔癢症是病患經歷到之極度不愉悅的副作用之一。

在本發明之另一具體實施例中，含有納洛酮之製劑也可用來治療先天性徵候群，如先天性搔癢症或因膽汁鬱滯及/或腎功能失調所致之搔癢症。這些製劑也可用於治療慢性先天性頑強便秘或急燥性腸徵候群。因此，如本發明之含有納洛酮做為藥學活性化合物的製劑可用於眾多的治療指示及目的上（不管是鴉片類誘發的或不是）。本發明製劑可提供持續及再現且不變之釋放行為，彼等也可對上

(34)

述之徵候群提供充分之治療。

在本發明之較佳具體實施例中，含有納洛酮做為活性化合物之製劑在 90 分鐘後可釋放 30%至 60%，較佳地 35%至 55%，更佳地 40%至 50%，甚而更佳地 40%至 45%或 45%至 50%的納洛酮。在本發明之另一較佳具體實施例中，含有納洛酮之製劑在 90 分鐘後可釋放約 40%，約 45%，或約 50%的活性化合物。

在另一較佳具體實施例中，本發明之含有納洛酮的製劑在 120 分鐘後可釋放 30%至 70%，較佳地 35%至 65%，更佳地 40%至 60%的納洛酮。在本發明之尚有另一具體實施例中，含有納洛酮之製劑在 120 分鐘後較佳地可釋放 35%至 40%，40%至 45%及 45%至 50%的納洛酮。在本發明之另一具體實施例中，含有納洛酮之製劑在 120 分鐘後較佳地可釋放約 35%，約 40%，約 45%，約 50%或約 55%的納洛酮。

在另一較佳具體實施例中，本發明之含有納洛酮的製劑在 420 分鐘後可釋放 55%-90%，較佳地 60%至 80%，更佳地 65%至 75%，甚而更佳地 65%至 70%或 70%至 75%的納洛酮。在本發明之尚有另一具體實施例中，含有納洛酮之製劑在 420 分鐘後較佳地可釋放約 65%，約 70%或約 75%的納洛酮。

在另一較佳具體實施例中，本發明之含有納洛酮的製劑在 600 分鐘後可釋放 60%至 90%，較佳地 65%至 85%，更佳地 70%至 80%，甚而更佳地 75%至 80%的納洛酮。在

(36)

製劑 (名稱)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
氧可酮 HCl	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克
納洛酮 HCl	-	5.0 毫克	10.0 毫克
乳糖 Flow Lac100	59.25 毫克	54.25 毫克	49.25 毫克
吡咯烷酮 Povidone 30	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克
Surelease®	10.0 毫克固體 物質	10.0 毫克固體 物質	10.0 毫克固體 物質
硬脂醇	25.0 毫克	25.0 毫克	25.0 毫克
滑石	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克
硬脂酸鎂	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克

所用之 Surelease® E-7-7050 聚合物混合物具有下列組成份。

Surelease®
乙基纖維素 20 cps
癸二酸二丁酯
氫氧化鉍
油酸
二氧化矽
水

(37)

關於藥錠之製備，是將氧可酮 HCl、納洛酮 HCl、吡咯烷酮 Povidone 30 及乳糖 Flow Lac100 混合在一轉鼓混合器（Bohle）內，隨後在一流化槽粒化裝置（GPCG3）中以 Surelease®進行噴霧粒化。在 Comill 1.4 公釐篩子上過篩此物質。在高切削混合器（Collette）內以熔化之脂肪醇進行額外之粒化步驟。所有由此步驟所製之藥錠核心具有 123 毫克，相對於乾燥物質之重量。

實施例 2—藉由擠壓以製造在非膨脹擴散基質中具有氧可酮及納洛酮量之藥錠

下列組份之量可用來製造如本發明之氧可酮/納洛酮藥錠。

(38)

製劑 (名稱)	Oxy/Nal-Extr
氧可酮 HCl	20 毫克
納洛酮 HCl	10 毫克
聚乙炔吡咯烷酮 Kollidone 30	6 毫克
乳糖 Flow Lac100	49.25 毫克
乙基纖維素 45 cpi	10 毫克
硬脂醇	24 毫克
滑石	2.5 毫克
硬脂酸鎂	1.25 毫克

在一轉鼓混合器 (Bohle) 內混合上述量之氧可酮 HCl、納洛酮 HCl、乙基纖維素 45 cpi、聚乙炔吡咯烷酮 Kollidone 30、硬脂醇及乳糖 Flow Lac100。隨後以型號為 Micro 18GGL 之反向旋轉雙螺旋擠壓機 (Leistritz AG 公司, Nuernberg, 德國) 擠壓此一物質。加熱區 1 之溫度是 25°C, 加熱區 2 為 50°C, 加熱區 3 至 5 為 60°C, 加熱區 6 至 8 為 55°C, 加熱區 9 是 60°C, 而加熱區 10 是 65°C。螺旋轉速是 150 轉每分鐘 (rpm), 所得之熔化溫度為 87°C, 進料速率是 1.5 公斤/小時, 噴嘴開口之直徑是 3 公釐。用 Frewitt 0.68x1.00 公釐之篩子過篩該擠壓之物質。然後, 將該磨碎之擠出物與已用 1 公釐手篩篩過之滑石及硬脂酸鎂混合, 最後再將之壓成藥錠。如圖 1A 所

(39)

述般，該擠壓機具有螺旋形狀。

與藉由噴霧粒化製造且同時具有 Surelease®為基之非膨脹擴散基質的氧可酮/納洛酮藥錠（可參考實施例 1）比較時，經擠壓之製劑含有較少的組份。

實施例 3--取自實施例 1 之氧可酮/納洛酮藥錠的釋放輪廓：

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 並應用 USP 之 Basket 方法，以超過 12 小時之期間測量活性化合物之釋放。藥錠 Ox/Nal-0、Ox/Nal-5 及 Ox/Nal-10 乃試驗如下。

從圖 2 及表中所列之值可得知，在以 Surelease®為基之非膨脹擴散基質的情況下，不管納洛酮量為何，不同量之氧可酮的釋放速率可維持相同。相對應地，在不同之氧可酮量下可觀察到納洛酮的不變之釋放輪廓。

時間 (分鐘)	Ox/Nal-0	Ox/Nal- 5-O	Ox/Nal- 5-N	Ox/Nal- 10-O	Ox/Nal- 10-N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0
15	26.1	24.9	23.5	22.8	24.1
120	62.1	63	61	57.5	60.2
420	91.7	94.5	91.9	89.4	93.5
720	98.1	99.6	96.6	95.7	100.6

(40)

釋放值乃代表氧可酮或納洛酮（第 2 行）並以百分比表示。在 420 分鐘時納洛酮的釋放平均值是 92.7%。在 420 分鐘時最大誤差值為 1%。Oxy 及 Nal 代表氧可酮及納洛酮並表示為待測量之活性化合物。

實施例 4—在不同 pH 值下取自實施例 2 之氧可酮/納洛酮藥錠的釋放輪廓：

在 pH1.2 下以超過 12 小時期間或在 pH1.2 下以 1 小時期間，及隨後在 pH6.5 下以 11 小時期間測量活性化合物從藥錠中之釋放。釋放速率是藉使用 HPLC 並根據 USP 之 Basket 方法來測量。

下列釋放速率是在 pH1.2 下以 12 小時來測量：

時間(分鐘)	Oxy/Nal-Extr-1,2-O	Oxy/Nal-Extr-1,2-N
	Oxy	Nal
0	0	0
15	24.1	24.0
120	62.9	63.5
420	92.9	93.9
720	96.9	98.1

下列釋放速率是在 pH1.2 下以 1 小時及在 pH6.5 下以 11 小時來測量：

(41)

時間 (分鐘)	Oxy/Nal-Extr-6,5-O	Oxy/Nal-Extr-6,5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48.1	49.2
120	65.0	64.7
240	83.3	81.8
420	94.1	92.3

釋放速率乃代表氧可酮及納洛酮（第 2 行）並以百分比表示。Oxy 及 Nal 代表氧可酮及納洛酮並表示為待測量之活性化化合物。

比較實施例 4 表中之值與實施例 3 表中之值可清楚看出，不管製造方法為何，活性化化合物係以相同量從製劑中釋出。舉例之，在 420 分鐘時從噴霧粒化之藥錠（Ox/Nal-10-藥錠，實施例 3）中可釋放 89.4% 氧可酮，而在 420 分鐘時從擠壓之藥錠（Oxy/Nal-Extr-1.2-O，實施例 4）中可釋放 92.9%。因此，擠壓之藥錠的氧可酮釋放與噴霧粒化之藥錠的氧可酮釋放平均值（在 420 分鐘時 91.9%），其誤差是 1.1%。在 420 分鐘時從噴霧粒化之藥錠（Ox/Nal-10-藥錠，實施例 3）中可釋放 93.5% 之納洛酮，而在 420 分鐘時從擠壓之藥錠（Oxy/Nal-Extr-1.2-O，實施例 4）中可釋放 93.9%，因此，擠壓之藥錠中釋放的納洛酮與噴霧粒化之藥錠的納洛酮釋放平均值（在 420 分鐘時 92.7%）相比，其誤差是 1.31%。

(42)

而且，從實施例 4 表格內之值與圖 3A 及 3B 比較時可推斷，不管測量釋放速率時的 pH 為何，氧可酮及納洛酮之釋放皆維持相同且不變。

實施例 5—比較性實施例：Valoron®藥錠的釋放行為

在 7 小時期間監測活性化合物從藥錠中之釋放。藉由根據 USP 之 Basket 方法，在 pH1.2 下以 1 小時，然後在 pH6.5 下以另外 6 小時試驗具有 50 毫克痛辛定及 4 毫克納洛酮（Ti/Nal-50-4）或 150 毫克痛辛定及 12 毫克納洛酮（Ti/Nal-150-12）的 Valoron®藥錠。

從圖 4A 及 4B 及表中所列之值可得知，在可膨脹（且可能具腐蝕性）且具有相當量之 HPMC 的擴散基質之情況下，不同量痛辛定之釋放會顯著變化，且對不同量之納洛酮而言，也非不變的。此舉依次也適用於納洛酮。此乃意謂著，在此 pH 時活性化合物之釋放並非互相獨立。

(43)

時間 (分鐘)	Ti/Nal- 50/4-T	Ti/Nal- 50/4-N	Ti/Nal- 100/8-T	Ti/Nal- 100/8-N	Ti/Nal- 150/12- T	Ti/Nal- 150/12- N
	Til	Nal	Til	Nal	Til	Nal
0	0	0	0	0	0	0
60	37.2	27.6	33.9	27.3	29.9	23.3
120	47.6	31.7	46.5	33.4	41.5	28.5
180	54.7	37.4	55	41.2	48.2	35
240	59.7	44	68.2	59.5	54.5	40.1
300	65.2	50.6	82.6	72.9	60.5	47.5
360	70.3	58	85.7	82.7	67.2	56.4
420	74.2	60.8	93.1	90.9	84.9	78.9

釋放值乃代表痛辛定或納洛酮（第 2 行）並以百分比表示。在 420 分鐘時納洛酮的釋放平均值是 78.87%。在 420 分鐘時最大誤差值為 20.4%。Til 及 Nal 代表痛辛定及納洛酮並表示為待試驗之活性化合物。

實施例 6—藉由電子顯微鏡方法對實施例 1 及 2 與 Valoron®藥錠做結構比較

在電子顯微鏡法中，所用之藥錠是含有 20 毫克氧可酮及 10 毫克納洛酮且依實施例 1 之噴霧粒化而製造者（Ox/Nal-10），或藉由實施例 2 之擠壓者（Oxy/Nal-Extr）

(44)

。此外，還使用具有 100 毫克痛辛定及 8 毫克納洛酮之 Valoron® 藥錠。圖 5A 及 5B 係顯示具有如本發明之藉由噴霧粒化而製得之調製物的 Ox/Nal-10-藥錠，其在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。圖 6A 及 6B 係顯示具有如本發明之調製物的 Oxy/Nal-Extr-藥錠，其在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。圖 7A 及 7B 係顯示 Valoron® N-藥錠的掃描電子顯微圖。

從圖的比較中可清晰看出，具有如本發明之調製物的藥錠，不管是由噴霧粒化或擠壓所製得之藥錠，其表面皆有相當精細且更均分的結構，並且顯現出比 Valoron® N-藥錠還少的裂縫。結構上的差異可能是不同製劑有不同之釋放行為的原因。

實施例 7—藉由噴霧粒化以製造含有不同量之納洛酮及不同基質的藥錠

(45)

下列組份之量可用來製造納洛酮藥錠：

製劑 (名稱)	Nal-5-Eud	Nal-5-Sure	Nal-10-Sure
納洛酮 HCl	5.0 毫克	5.0 毫克	10.0 毫克
乳糖 Flow Lac100	74.25 毫克	74.25 毫克	69.25 毫克
吡咯烷酮 Povidone 30	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克
EUDRAGIT®RS 30D	10.0 毫克固 體物質	---	---
Surelease®	---	10.0 毫克固 體物質	10.0 毫克固 體物質
甘油三醋酸酯	2.0 毫克	---	---
硬脂醇	25.0 毫克	25.0 毫克	25.0 毫克
滑石	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克
硬脂酸鎂	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克

EUDRAGIT®RS 30D 可從 Roehm GmbH 公司，
Darmstadt 處購得。Surelease®則可從 Colorcon Ltd.公司
， Idstein 處購得。EUDRAGIT®RS 30D 或 Surelease®-聚
合物混合物具有下列組成份：

(47)

製劑 (名稱)	Nal-Extr
納洛酮 HCl	10 毫克
乳糖 Flow Lac100	70.25 毫克
聚乙烯吡咯烷酮 Kollidone 30	5 毫克
乙基纖維素 45 cpi	8 毫克
硬脂醇	26.0 毫克
滑石	2.5 毫克
硬脂酸鎂	1.25 毫克

在一轉鼓混合器 (Bohle) 內混合上述量之納洛酮 HCl、乙基纖維素 45 cpi、聚乙烯吡咯烷酮 Kollidone 30、硬脂醇及乳糖 Flow Lac100。隨後以型號為 Micro 18GGL 之反向旋轉雙螺旋擠壓機 (Leistritz AG 公司, Nuernberg, 德國) 擠壓此一混合物。加熱區 1 之溫度是 25°C, 加熱區 2 為 50°C, 加熱區 3 至 10 是 55°C。螺旋轉速是 140 rpm, 所得之熔化溫度為 65°C, 進料速率是 1.25 公斤/小時, 而噴嘴開口之直徑是 3 公釐。用 Frewitt 0.68x1.00 公釐之篩子過篩該擠壓之物質。然後, 將該磨碎之擠出物與已用 1 公釐手篩篩過之滑石及硬脂酸鎂混合, 最後再將之壓成藥錠。如圖 1A 所述般, 該擠壓機具有螺旋形狀。

與藉由噴霧粒化製造且同時具有 Surelease®為基之非膨脹擴散基質的氧可酮/納洛酮藥錠 (可參考實施例 7) 比

(48)

較時，經擠壓之製劑含有較少的組份。

實施例 9--取自實施例 7 之納洛酮藥錠的釋放輪廓：

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 並應用 USP 之 Basket 方法，以超過 16 小時之期間測量活性化合物之釋放。試驗 Nal-5-Eud、Nal-5-Sure 及兩 Nal-10-Sure 的兩種藥錠（名稱為 A 及 B）。

從圖 8A 及 8B 以及表中所列之值可得知，在以 Surelease®為基之非膨脹擴散基質的情況下，不管納洛酮之絕對量為何，其釋放速率有再現性地不改變，並且可維持幾乎完全相同（不變的）。此舉並不能適用於以 EUDRAGIT®RS 30D 為基之基質中的納洛酮釋放。

時間 (分鐘)	Nal-5- Eud-A	Nal-5- Eud-B	Nal-5- Sure-A	Nal-5- Sure-B	Nal-10- Sure-A	Nal-10- Sure-B
0	0	0	0	0	0	0
15	18.48	18.23	23.86	21.97	20.65	22.25
90	40.46	26.15	46.74	47.33	45.18	45.98
240	62.43	53.47	70.48	69.49	69.13	68.76
420	82.9	72.27	91.04	88.69	88.06	87.5
720	97.46	85.74	100.62	99.1	96.05	95.74
960	107.6	96.26	102.26	102.33	97.91	97.43

釋放值乃代表納洛酮並以百分比表示。在 Nal-Sure

(49)

藥錠的情況下，90 分鐘時納洛酮的釋放平均值是 46.3%。在 90 分鐘時最大誤差值為 2.2%。而 Nal-Eud 藥錠在此時間的平均值是 33.3%，而誤差值為 21.5%。

實施例 10—取自實施例 8 之納洛酮藥錠的釋放輪廓：

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 並應用 USP 之 Basket 方法以超過 12 小時之期間來測量不同藥錠中活性化合物的釋放。

從圖 9 及表中所列之值可得知，不管製造方法為何，當藥錠已藉由擠壓製得時，納洛酮的釋放是再現性地不改變

時間(分鐘)	Nal-Extr-A	Nal-Extr-B	Nal-Extr-C
0	0	0	0
15	15	15	14.3
120	40.7	41.9	40.1
420	72	75.2	73.6
720	90.1	92.4	91.2

釋放值乃代表納洛酮並以百分比表示。在 Nal-Extr 藥錠的情況下，120 分鐘時納洛酮的釋放平均值是 40.9%。在 120 分鐘時最大誤差值為 2.4%。

實施例 11—實施例 7 及 8 之納洛酮藥錠的結構比較

(50)

在電子顯微鏡法中，有實施例 7 之具有 5 毫克的 Nal-Eud 藥錠（Nal-5-Eud）及實施例 8 之 Nal-Extr 藥錠。

圖 10A 及 10B 係顯示 Nal-5-Eud 藥錠在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。圖 11A 及 11B 係顯示具有如本發明之調製物的 Nal-Extr 藥錠，其在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

從圖的比較中可清晰看出，如本發明之調製物其表面具有相當精細且更均分的結構。在圖 10A 及 10B 中可看到納洛酮散開（blooms），但在圖 11A 及 11B 中並沒有。此一結構上的差異可能是導致不同製劑有不同之釋放行為的原因。

實施例 12—實施例 7 及 8 之納洛酮顆粒的結構比較

在電子顯微鏡法中，所用之顆粒是可用來製造實施例 7 之具有 10 毫克納洛酮的 Nal-Sure 藥錠（Nal-10-Sure），及實施例 8 之 Nal-Extr 藥錠。

圖 12A 及 12B 係顯示 Nal-10-Sure 顆粒在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。圖 13A 及 13B 係顯示具有如本發明之調製物的 Nal-Extr 藥錠其在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

從中可清晰看出，不管製造方法為何，帶有如本發明之調製物的顆粒有著均勻結構之表面且沒有較大的裂縫或散開。若不欲於受科學理論所限制，可假定為此表面特徵是造成如本發明之調製物的釋放行為之原因。

(52)

儲存時間(月)	0	1	3, 5
製劑(名稱)	Nal-5-Eud-0	Nal-5-Eud-1	Nal-5-Eud-3, 5
時間(分鐘)			
15	16.46	12.66	15.06
90	30.29	28.78	30.6
240	52.94	43.85	47.5
480	71.07	57.37	62.86
720	83.29	66.68	73.58
1020	91.61	73.03	80.97

儲存時間(月)	0	3	6	15
製劑(名稱)	Nal-5-Sure-0	Nal-5-Sure-3	Nal-5-Sure-6	Nal-5-Sure-15
時間(分鐘)				
15	21.58	22.5	16.04	24.36
120	49.94	49.05	51.93	55.59
420	79.83	86.32	87.99	88.49
720	91.74	97.55	100.27	97.09

在表中，釋放速率是以百分比表示。在每一例子中都是試驗納洛酮之釋放。

實施例 14—藉由擠壓以製造在非膨脹擴散基質中具有不同之氧可酮/納洛酮量的藥錠

(54)

進料速率： 1.5 kg/h

OxN20/1-Extr-C: 溫度： 55-63 °C
rpm(螺旋)： 1505 rpm
進料速率： 1.5 kg/h

OxN20/10-Extr-A: 溫度： 55-63 °C
rpm(螺旋)： 160 rpm
進料速率： 1.75 kg/h

以通用之壓片裝置並依下列參數來進行藥錠之製造：

OxN20/1-Extr-A: rpm: 40 rpm
壓力： 9 kN

OxN20/1-Extr-B: rpm: 42 rpm
壓力： 8.9 kN

OxN20/1-Extr-C: rpm: 36 rpm
壓力： 9 kN

OxN20/10-Extr-A: rpm: 36 rpm
壓力： 7.5 kN

(55)

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 並應用 USP 之 Basket 方法以超過 12 小時之期間來測量活性化合物之釋放。試驗藥錠 OxN20/1-Extr-A、OxN20/1-Extr-B、OxN20/1-Extr-C 及 OxN20/1-Extr-D。

從表中所列之值可得知，在以乙基纖維素為基之非膨脹擴散基質的情況下，不管氧可酮之量為何，不同量之納洛酮其釋放速率可維持幾乎完全相同。相對應地，該等製劑可提供活性化合物有獨立且不變之釋放。

時間 (分鐘)	OxN20/1- Extr-A		OxN20/1- Extr-B		OxN20/1- Extr-C		OxN20/10- Extr-A	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21.2	25.8	21.7	21.1	19.7	19.3	23.3	24.3
120	56.6	53.8	58.8	57.3	57.7	56.2	64.5	66.9
420	87.2	84.5	94.2	921.6	93.7	91.5	92.7	96.3
720	99.7	96.8	100.1	98	100.6	97.5	93.6	97.4

釋放值乃代表氧可酮或納洛酮（第 2 行）並係以百分比表示。在 420 分鐘時納洛酮的釋放平均值是 92.3%。在 420 分鐘時最大誤差值為 7.4%。Oxy 及 Nal 代表氧可酮及納洛酮並表示為待試驗之活性化合物。

因此，一旦發展出具有所需之釋放輪廓的製劑，改變活性化合物的量時，也不會顯著地改變該活性化合物的釋

(56)

放輪廓。含有不同量之活性化合物的製劑仍可提供該活性化合物有持續、獨立且不變之釋放。

實施例 15—藉由擠壓以製造在非膨脹擴散基質中具有氧可酮/納洛酮的藥錠

在下列實施例中可說明，藉使用如本發明之調製物，即可獲得具有特殊釋放行為之含氧可酮與納洛酮的製劑。

下列組份之量可用來製造如本發明之氧可酮/納洛酮藥錠。

製劑 (名稱)	OxN20/1- Extr-D	OxN20/1- Extr-E	OxN20/10- Extr-B	OxN20/10- Extr-C	OxN20/10- -Extr-D	OxN20/10- -Extr-E
氧可酮 HCl	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克
納洛酮 HCl	1 毫克	1 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克
乳糖 Flow Lac100	56.25 毫克	56.25 毫克	54.25 毫克	65.25 毫克	60.25 毫 克	55.25 毫 克
聚乙烯吡 咯烷酮 Kollidone ® 30	7 毫克	6 毫克	6 毫克	7.25 毫克	7.25 毫克	7.25 毫克
乙基纖維 素	11 毫克	12 毫克	10 毫克	12 毫克	12 毫克	12 毫克
硬脂醇	24 毫克	24 毫克	24 毫克	28.75 毫克	28.75 毫 克	28.75 毫 克
滑石	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克
硬脂酸鎂	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克

(57)

依上文所述（實施例 2）般並以下列參數進行擠壓：

OxN20/1-Extr-D:	溫度：	55-63℃
	rpm(螺旋)	150rpm
	進料速率	1.5kg/h
OxN20/1-Extr-E:	溫度：	55-63℃
	rpm(螺旋)	150rpm
	進料速率	1.5kg/h
OxN20/10-Extr-B:	溫度：	55-63℃
	rpm(螺旋)	160rpm
	進料速率	1.75kg/h
OxN20/10-Extr-C:	溫度：	55-63℃
	rpm(螺旋)	160rpm
	進料速率	1.75kg/h
OxN20/10-Extr-D:	溫度：	55-63℃
	rpm(螺旋)	150rpm
	進料速率	1.5kg/h
OxN20/10-Extr-E:	溫度：	55-63℃
	rpm(螺旋)	150rpm

(58)

進料速率 1.5 kg/h

以通用之壓片裝置並依下列參數來進行藥錠之製造：

OxN20/1-Extr-D: rpm: 39 rpm

壓力 11 kN

OxN20/1-Extr-E: rpm: 39 rpm

壓力 10.5 kN

OxN20/10-Extr-B: rpm: 36 rpm

壓力 9.5 kN

OxN20/10-Extr-C: rpm: 36 rpm

壓力 7.8 kN

OxN20/10-Extr-D: rpm: 39 rpm

壓力 9 kN

OxN20/10-Extr-E: rpm: 39 rpm

壓力 7.5 kN

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 並應用 USP 之 Basket 方法
以超過 12 小時之期間來測量活性化合物之釋放。同時試

(59)

驗藥錠 OxN20/1-Extr-D、OxN20/1-Extr-E、OxN20/10-Extr-B、OxN20/10-Extr-C、OxN20/10-Extr-D 及 OxN20/10-Extr-E。

時間 (分鐘)	OxN20/1- Extr-D		OxN20/1- Extr-E		OxN20/10- Extr-B		OxN20/10- Extr-C		OxN20/10- Extr-D		OxN20/10- Extr-E	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16.6	16.2	17.4	17.2	26.1	26.8	21.8	21.9	18.5	18.2	18.4	18.2
120	47.6	46.9	49.6	49.7	71.1	73.0	61.2	61.8	52.8	52.8	53.3	53.3
420	82.7	84.5	84.6	85.7	94.3	96.6	93.2	94.7	86.3	86.3	87.2	88.2
720	95	97	95.2	95.8	94.9	97.9	96.4	97.9	94.8	94.8	95.7	96.5

釋放值乃代表氧可酮或納洛酮（第 2 行）並係以百分比表示。Oxy 及 Nal 代表氧可酮及納洛酮並表示為待試驗之活性化合物。

此實施例顯示出，若是使用乙基纖維素及脂肪醇做為可實質影響製劑之釋放特性的基質組份，則可製得具有特殊釋放輪廓之製劑。一旦獲得具有所需釋放特徵之製劑時，就可改變活性化合物的量。彼等製劑仍可提供持續、獨立且不變之釋放行為（參考實施例 14）。

實施例 16—藉由擠壓以製造在非膨脹擴散基質中具有納洛酮之藥錠

(60)

下列組份之量可用來製造如本發明之納洛酮藥錠。

製劑 (名稱)	N10- Extr-1	N10- Extr-2	N10- Extr-3	N10- Extr-4	N10- Extr-5	N10- Extr-6
納洛酮 HCl	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克
乳糖 Flow Lac100	69.25 毫克	69.25 毫克	69.25 毫克	69.25 毫克	69.25 毫克	69.25 毫克
吡咯烷 酮 Povidone 30	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克
乙基纖維素	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克
硬脂醇	25 毫克	25 毫克	25 毫克	25 毫克	25 毫克	25 毫克
滑石	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克
硬脂酸 鎂	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克

依上文所述般並以下列參數進行擠壓：

N10-Extr-1: 溫度: 55-63℃
 rpm(螺旋) 120rpm
 進料速率: 1.5kg/h

N10-Extr-2: 溫度: 55-63℃
 rpm(螺旋) 140rpm

(61)

進料速率： 1.5 kg/h

N10-Extr-3： 溫度： 55-63 °C

rpm(螺旋) 160 rpm

進料速率： 1.75 kg/h

N10-Extr-4： 溫度： 55 °C

rpm(螺旋) 120 rpm

進料速率： 1.75 kg/h

N10-Extr-5： 溫度： 55-55 °C

rpm(螺旋) 140 rpm

進料速率： 1.5 kg/h

N10-Extr-6： 溫度： 55 °C

rpm(螺旋) 160 rpm

進料速率： 1.5 kg/h

以通用之壓片裝置並依下列參數來進行藥錠之製造：

N10-Extr-1： rpm： 39 rpm

壓力： 11.6 kN

N10-Extr-2： rpm： 39 rpm

(62)

	壓力：	12.5 kN
N10-Extr-3：	rpm：	39 rpm
	壓力：	11.6 kN
N10-Extr-4：	rpm：	36 rpm
	壓力：	14.5 kN
N10-Extr-5：	rpm：	36 rpm
	壓力：	15.0 kN
N10-Extr-6：	rpm：	36 rpm
	壓力：	15.0 kN

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 並應用 USP 之 Basket 方法以超過 12 小時之期間來測量活性化合物之釋放。同時試驗藥錠 N10-Extr-A、N10-Extr-B、N10-Extr-C、N10-Extr-D、N10-Extr-E 及 N10-Extr-F。

從表中所列之值可得知，在以乙基纖維素及脂肪醇為基之非膨脹擴散基質的情況下，納洛酮的釋放速率可維持幾乎完全相同（不變的）。

肆、中文發明摘要

發明之名稱：用於持續，不變且獨立釋放活性化合物之基質

本發明係關於一種具儲存安定性之藥學調製物，彼在非膨脹之擴散基質中較佳地含有兩個活性化合物，藉此該等化合物係以持續、不變且獨立（若有數個化合物存在時）之方式從基質中釋出，並且該和實質釋放特性有關之基質係限定為乙基纖維素及至少一個脂肪醇。同時本發明也係關於一種供製造此類藥學調製物之方法。

伍、英文發明摘要

發明之名稱：

Matrix for sustained, invariant and independent release of active compounds

The invention concerns a storage stable pharmaceutical formulation comprising preferably two active compounds in a non-swelling diffusion matrix, whereby the compounds are released from the matrix in a sustained, invariant and, if several compounds are present, independent manner and the matrix is determined with respect to its substantial release characteristics by ethylcellulose and at least one fatty alcohol. The invention also concerns methods for producing such pharmaceutical formulations.

圖 1A

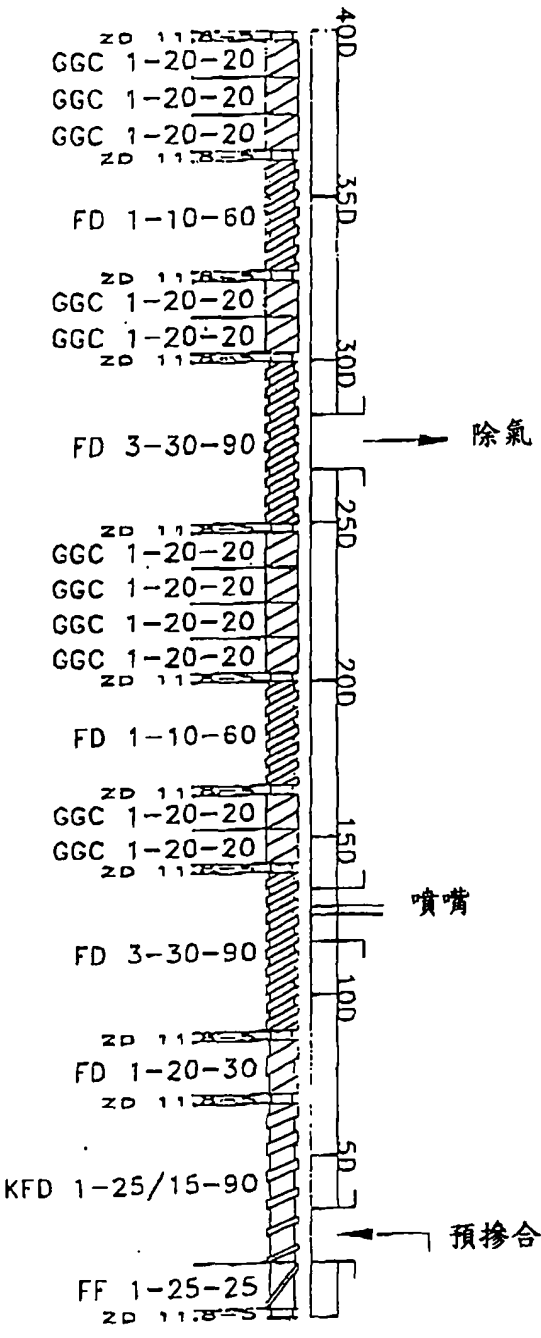


圖 1B

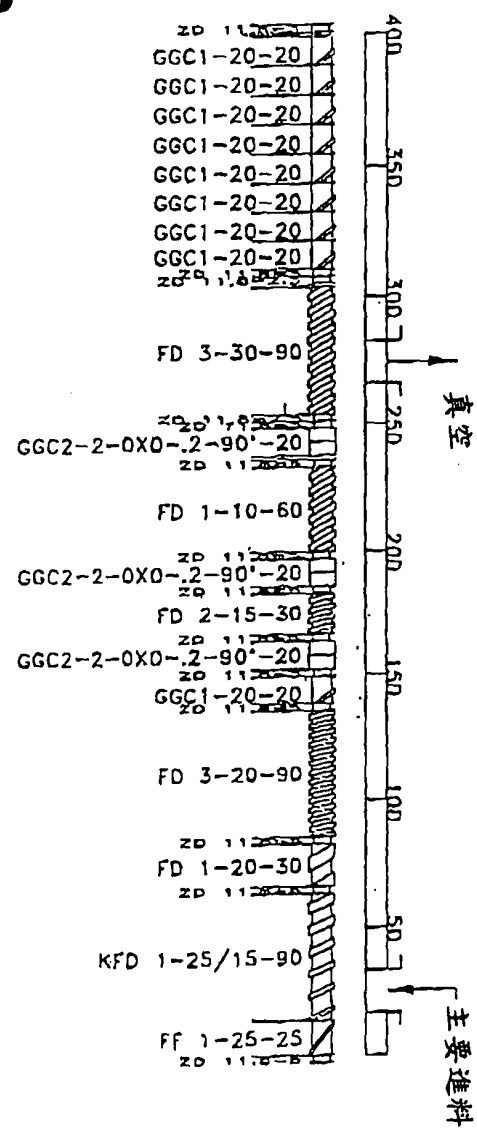


圖 2

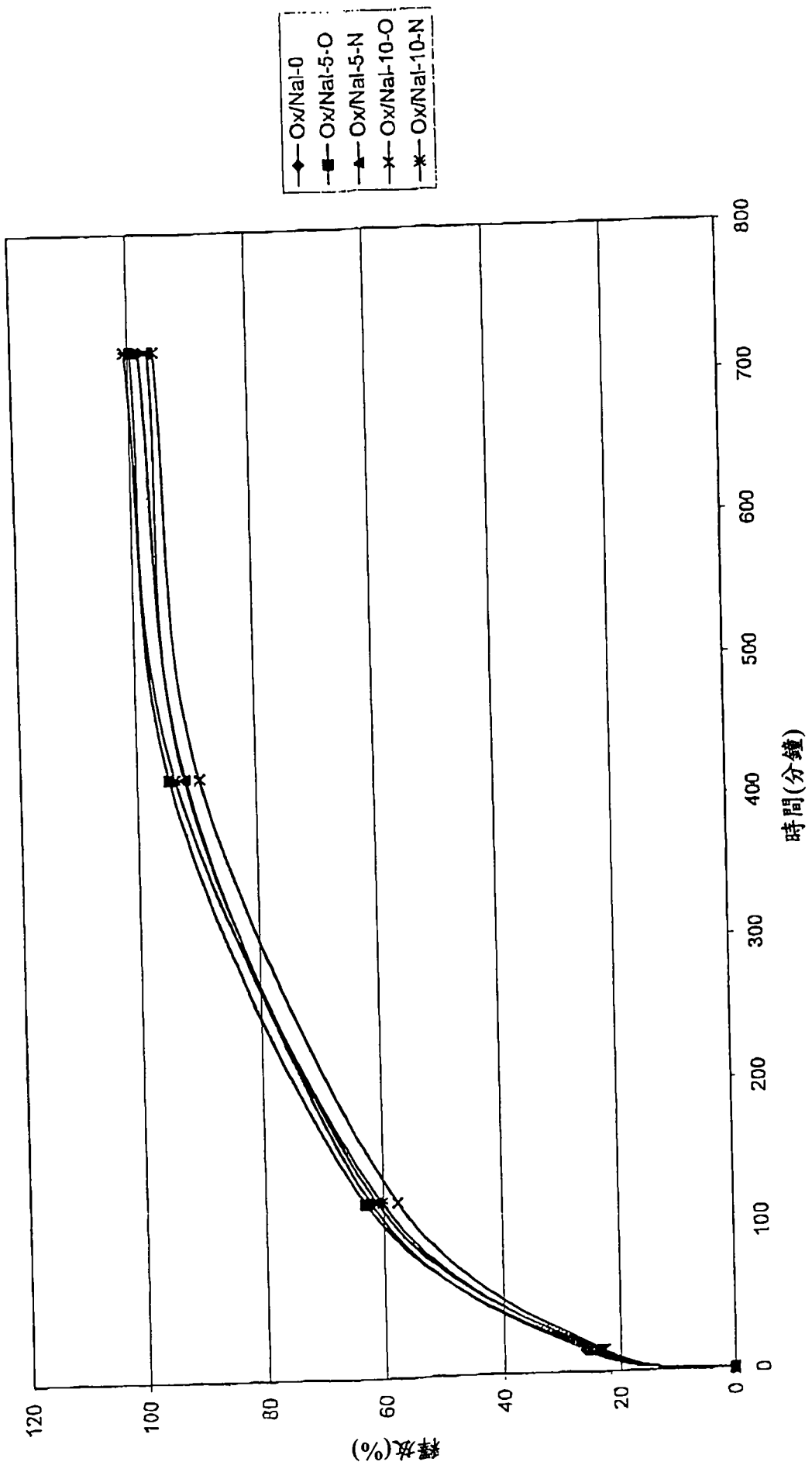


圖 3A

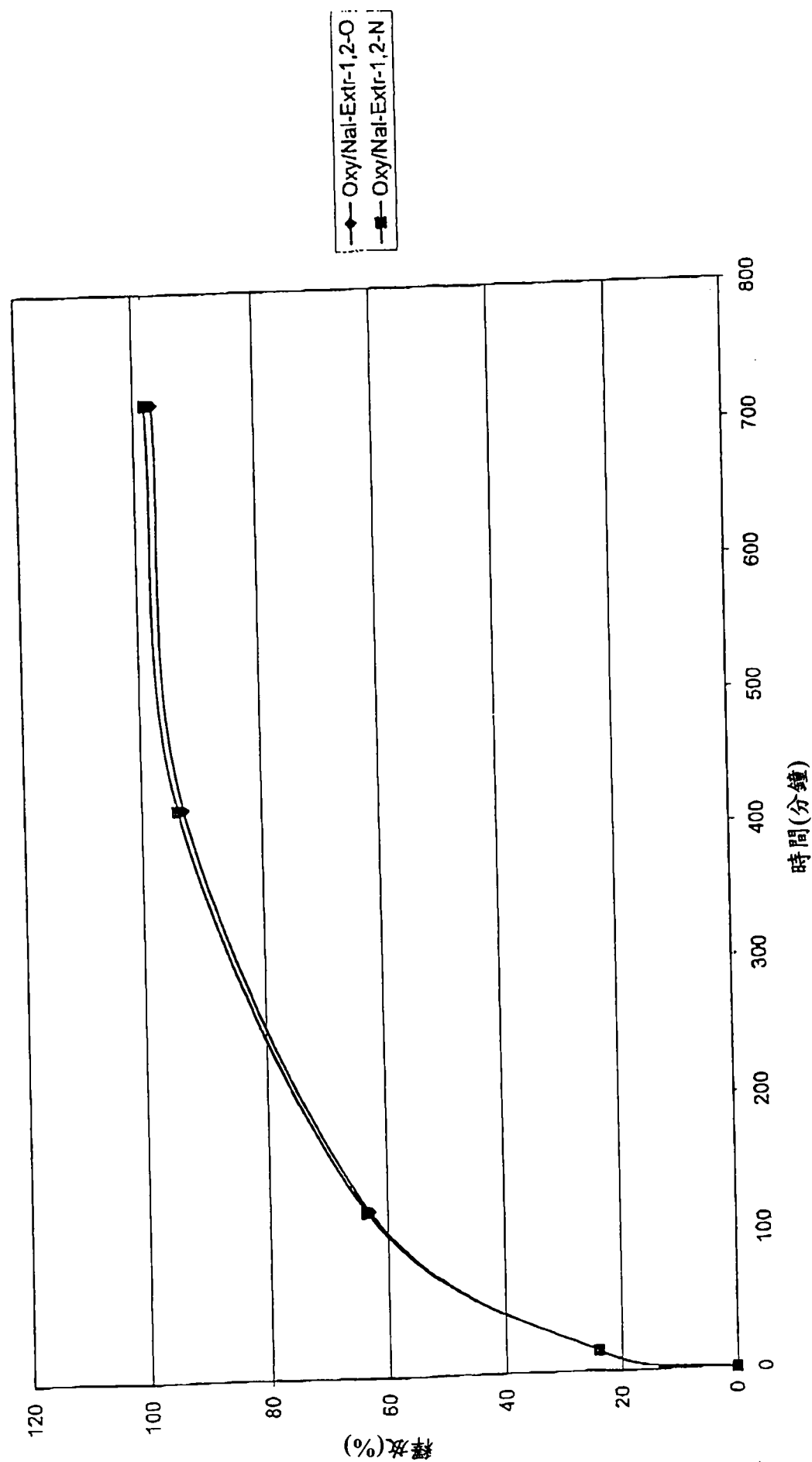


圖 3B

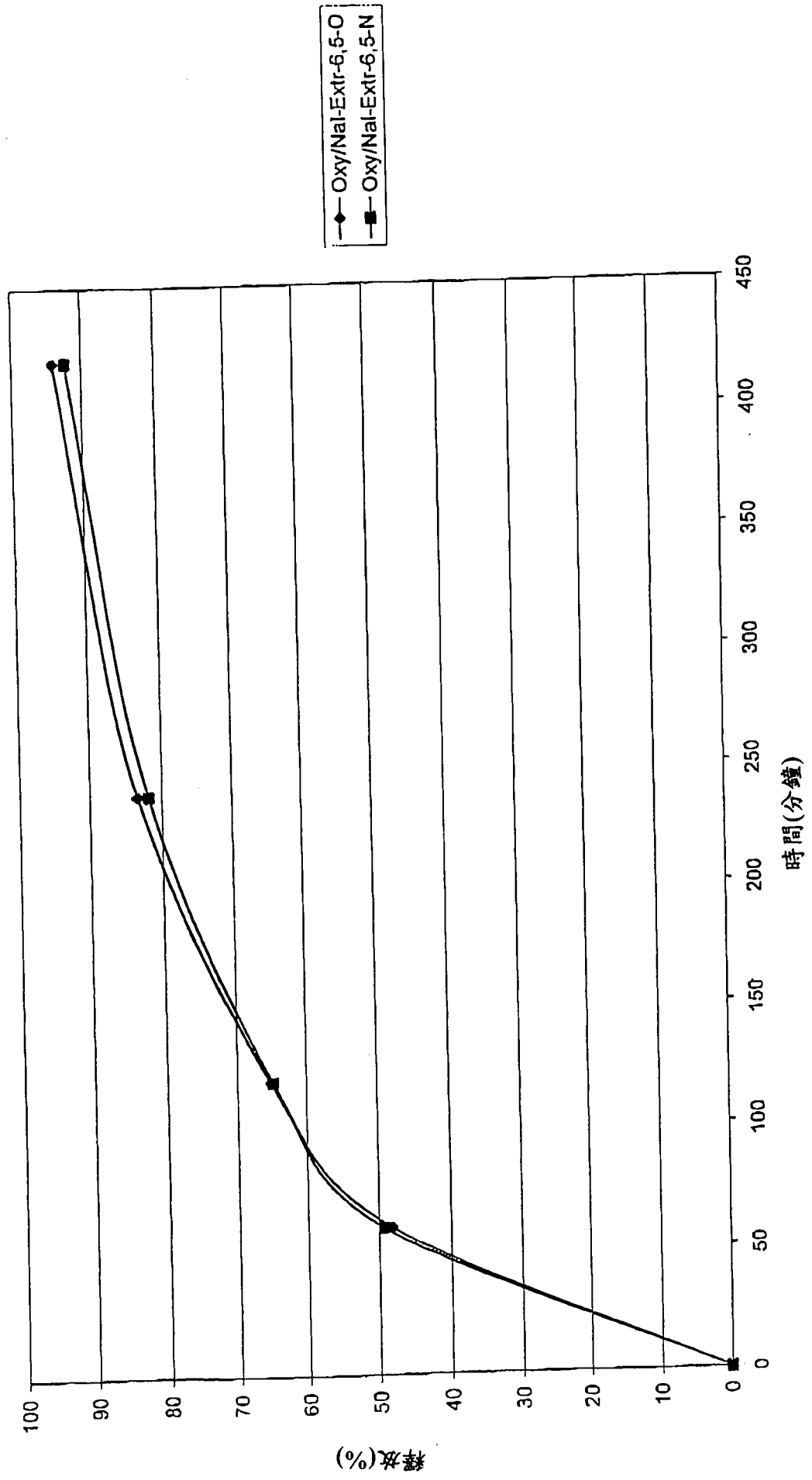


圖 4A

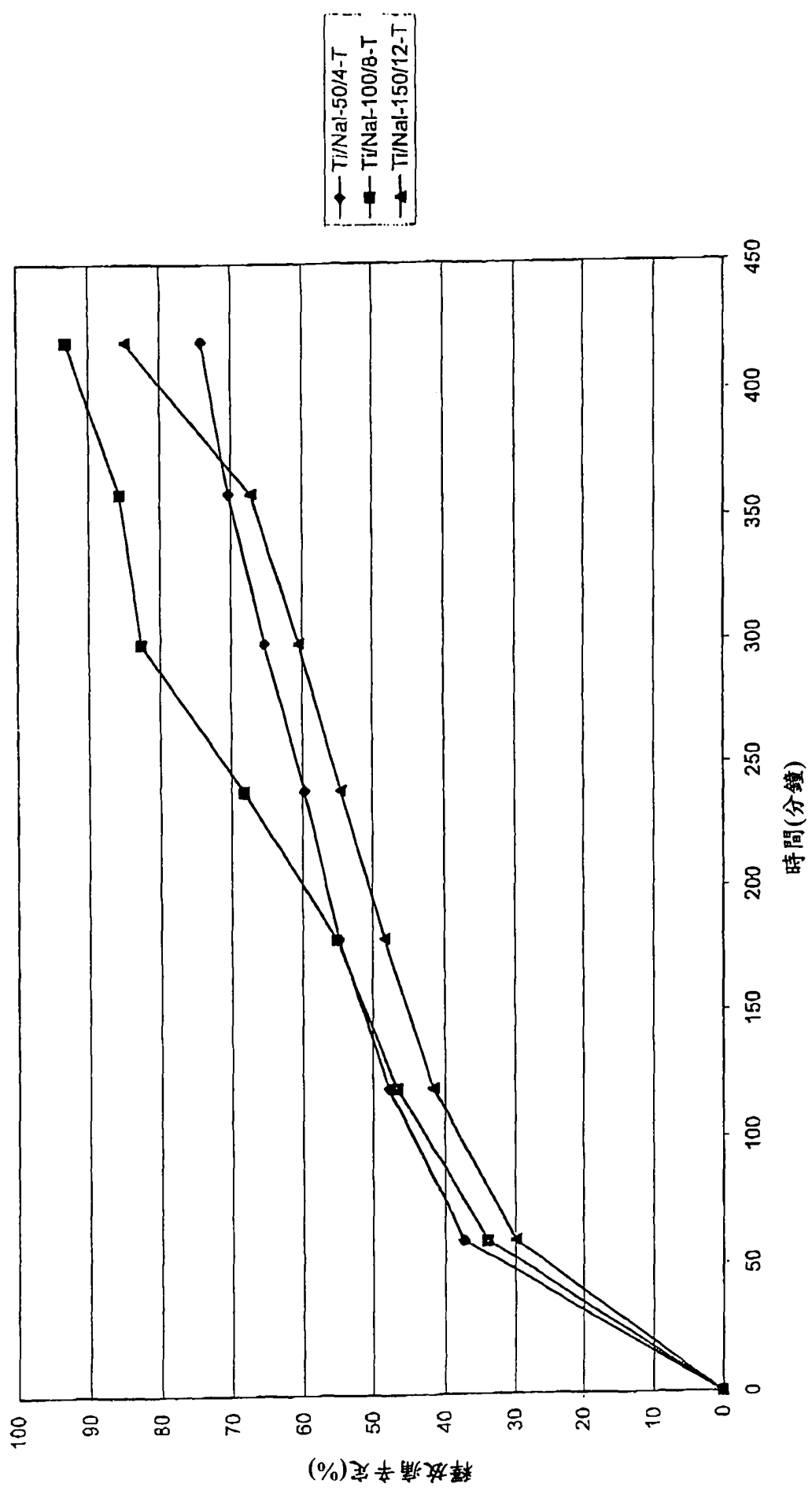


圖 4B

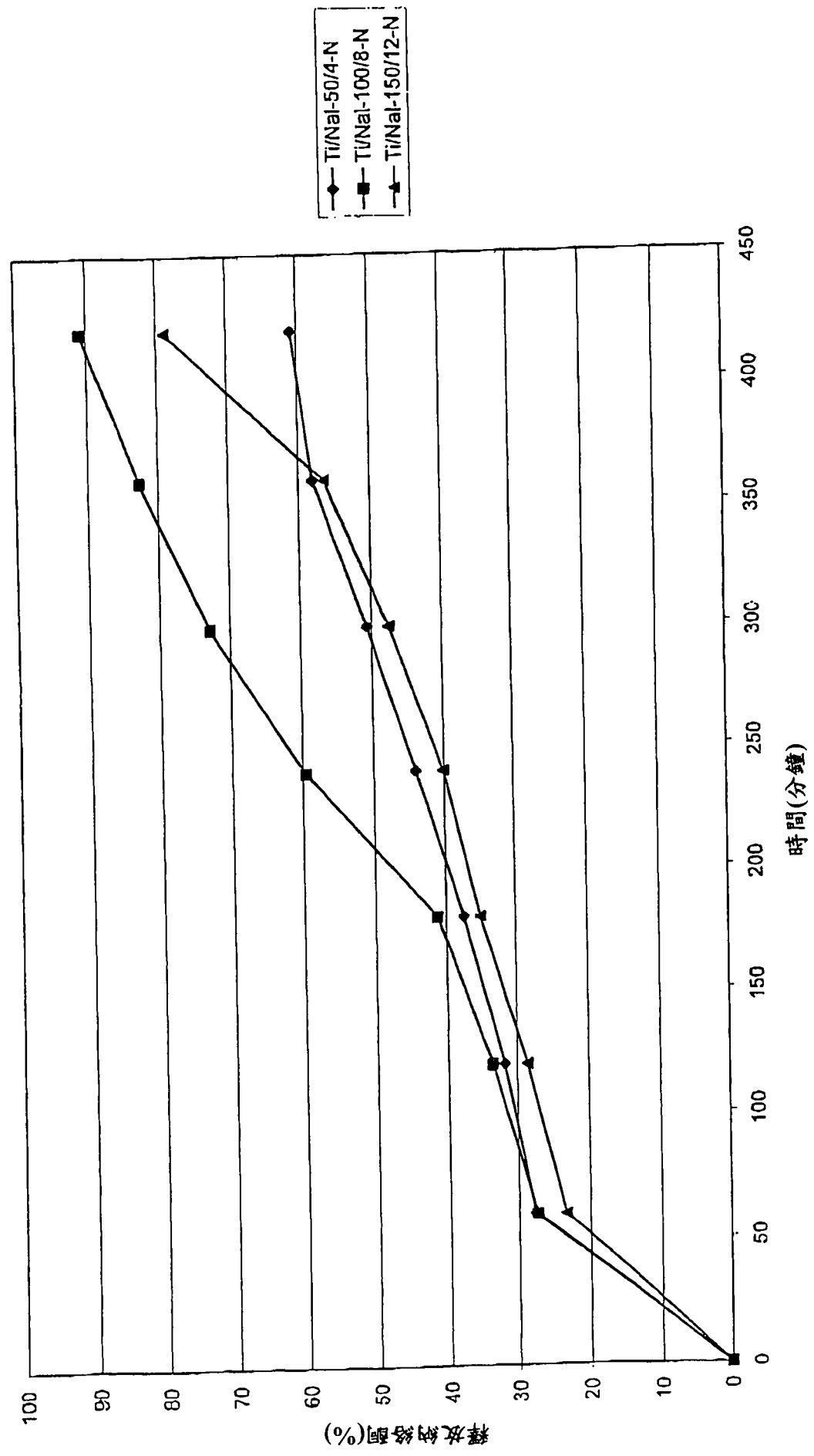


圖 5A :在 25 倍放大倍率下 Ox/Nal-10 藥錠之表面。電壓是 10 kV ,
橫條長度相當於 2 公釐。

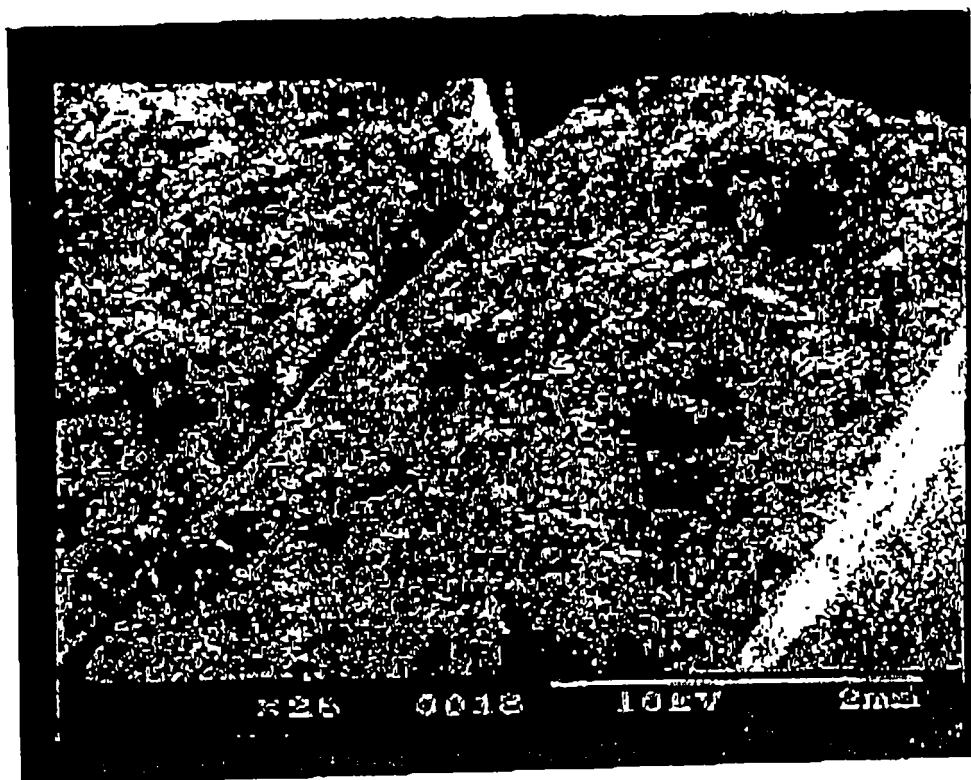


圖 5B :在 200 倍放大倍率下 Ox/Nal-10 藥錠之表面。電壓是 10 kV ,
橫條長度相當於 200 μ m。

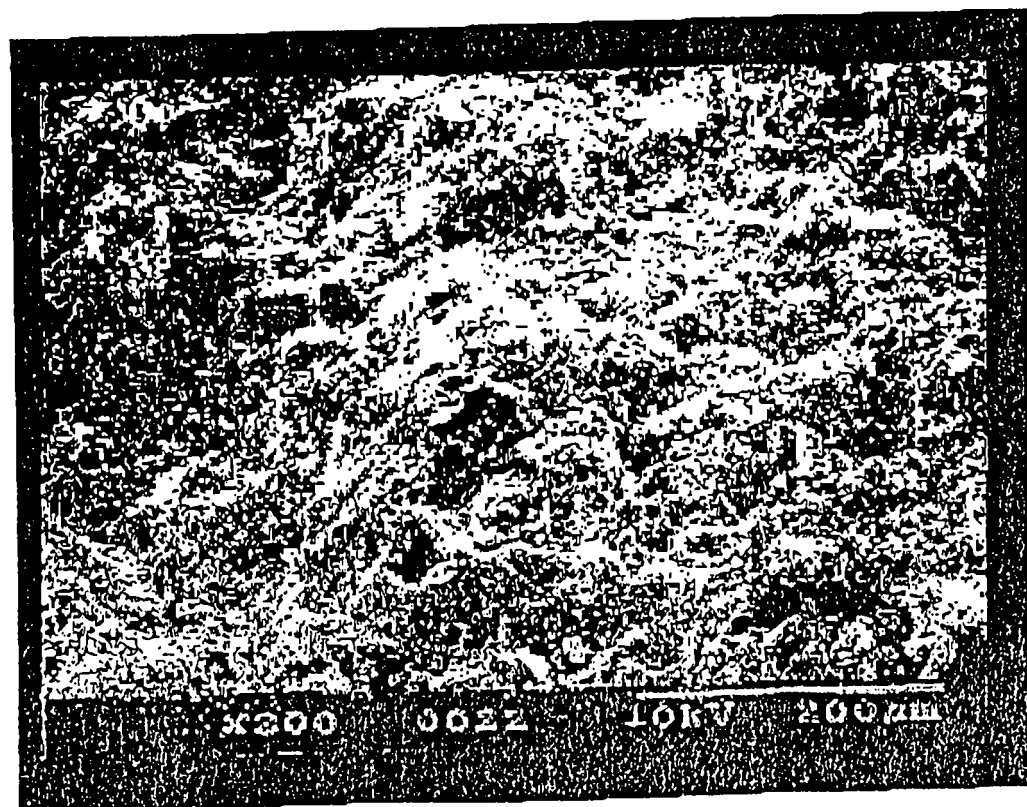


圖 6A :在 40 倍放大倍率下 Oxy/Nal-Extr 藥錠之表面。電壓為 10 kV ,
橫條長度相當於 700 μ m 。

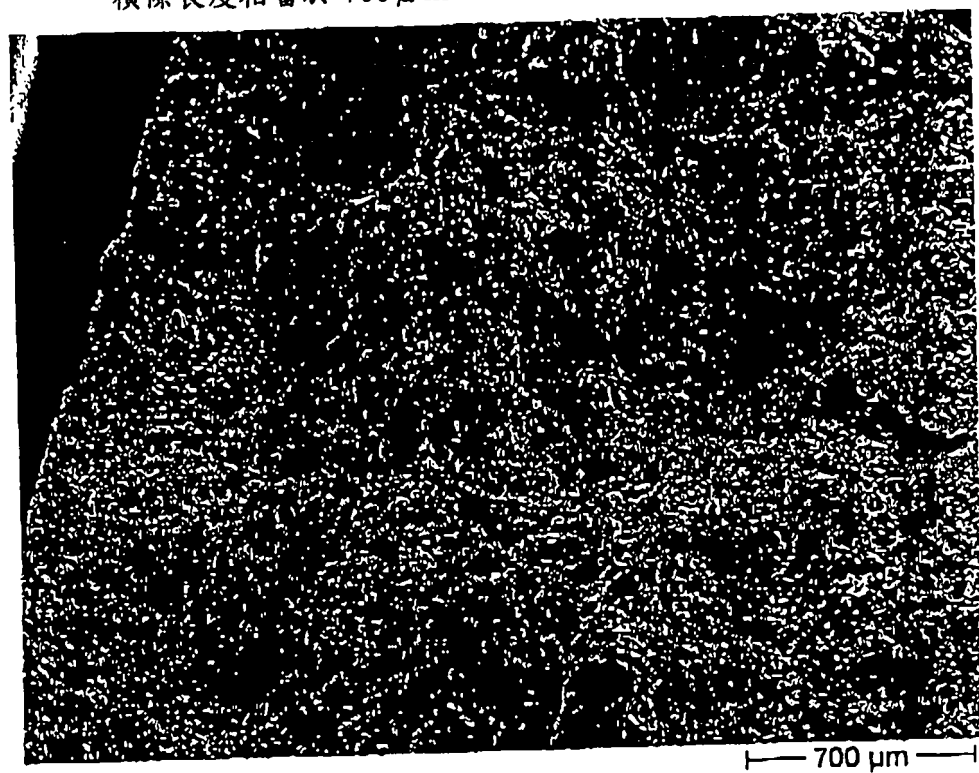


圖 6B :在 200 倍放大倍率下 Oxy/Nal-Extr 藥錠之表面。電壓為 10 kV ,
橫條長度相當於 300 μ m 。



圖 7A :在 25 倍放大倍率下 Valoron®N 藥錠之表面。電壓為 10 kV，
橫條長度相當於 2 公釐。

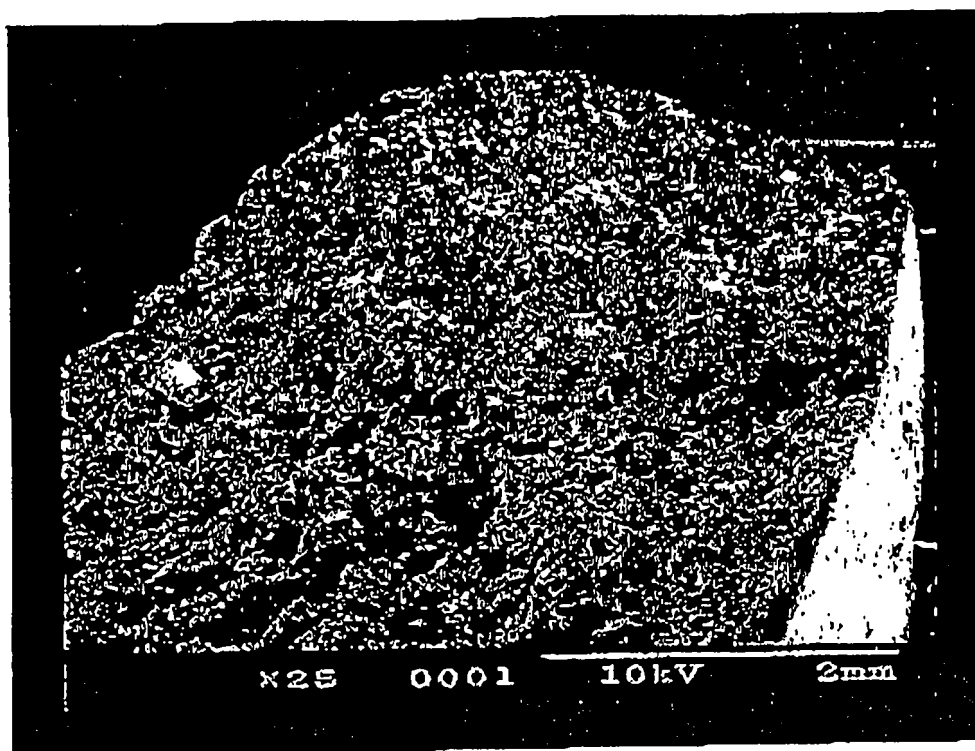


圖 7B :在 100 倍放大倍率下 Valoron®N 藥錠之表面，其具有結晶(痛辛定，在左下圖)。
電壓為 10 kV，橫條長度相當於 500 μ m。

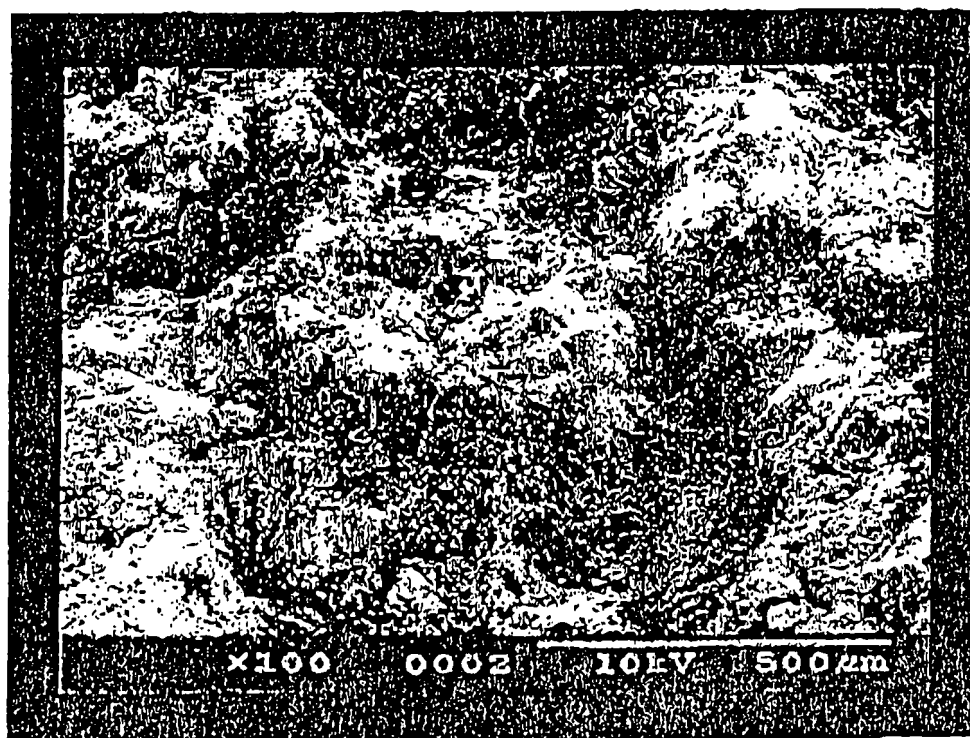


圖 8A

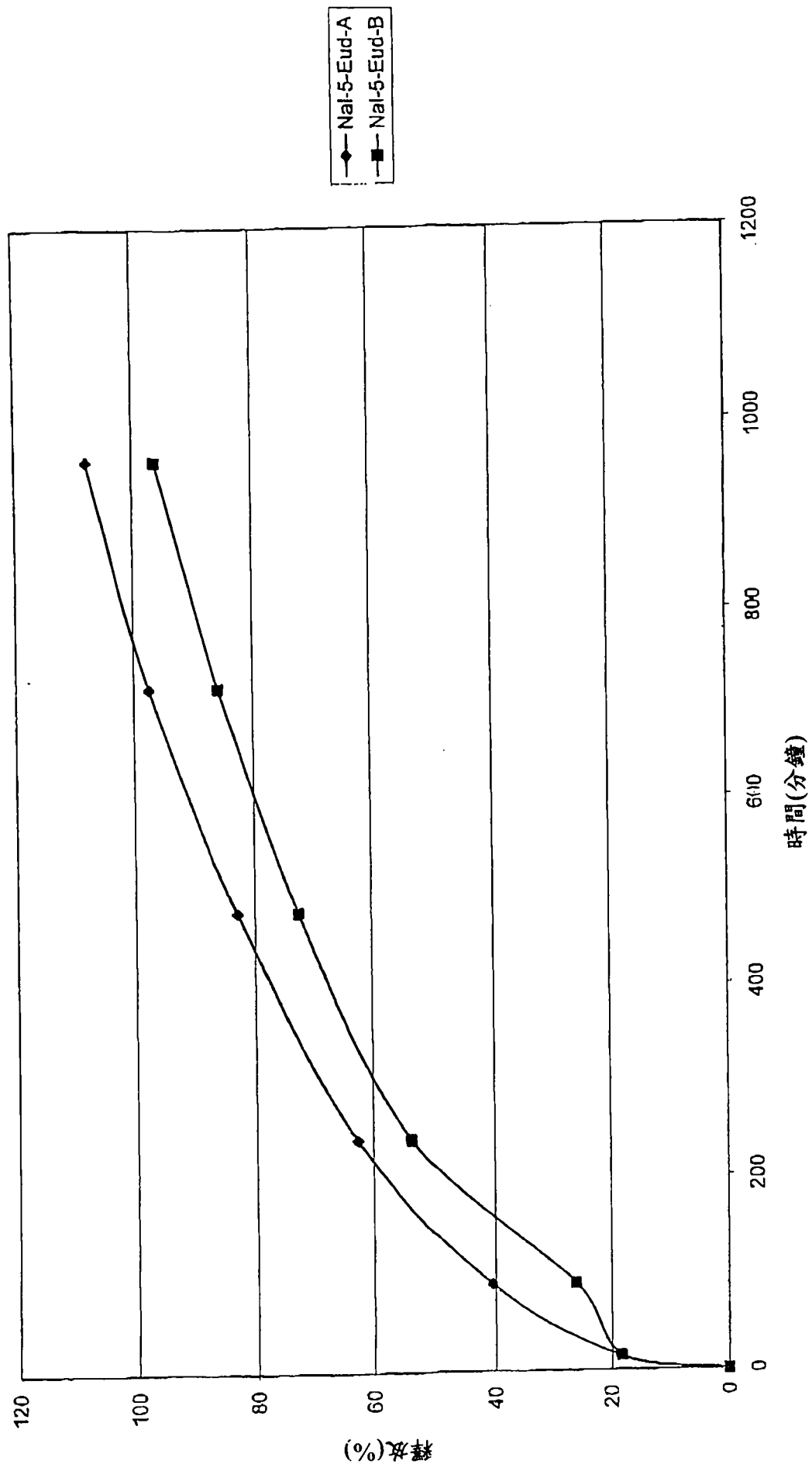


圖 8B

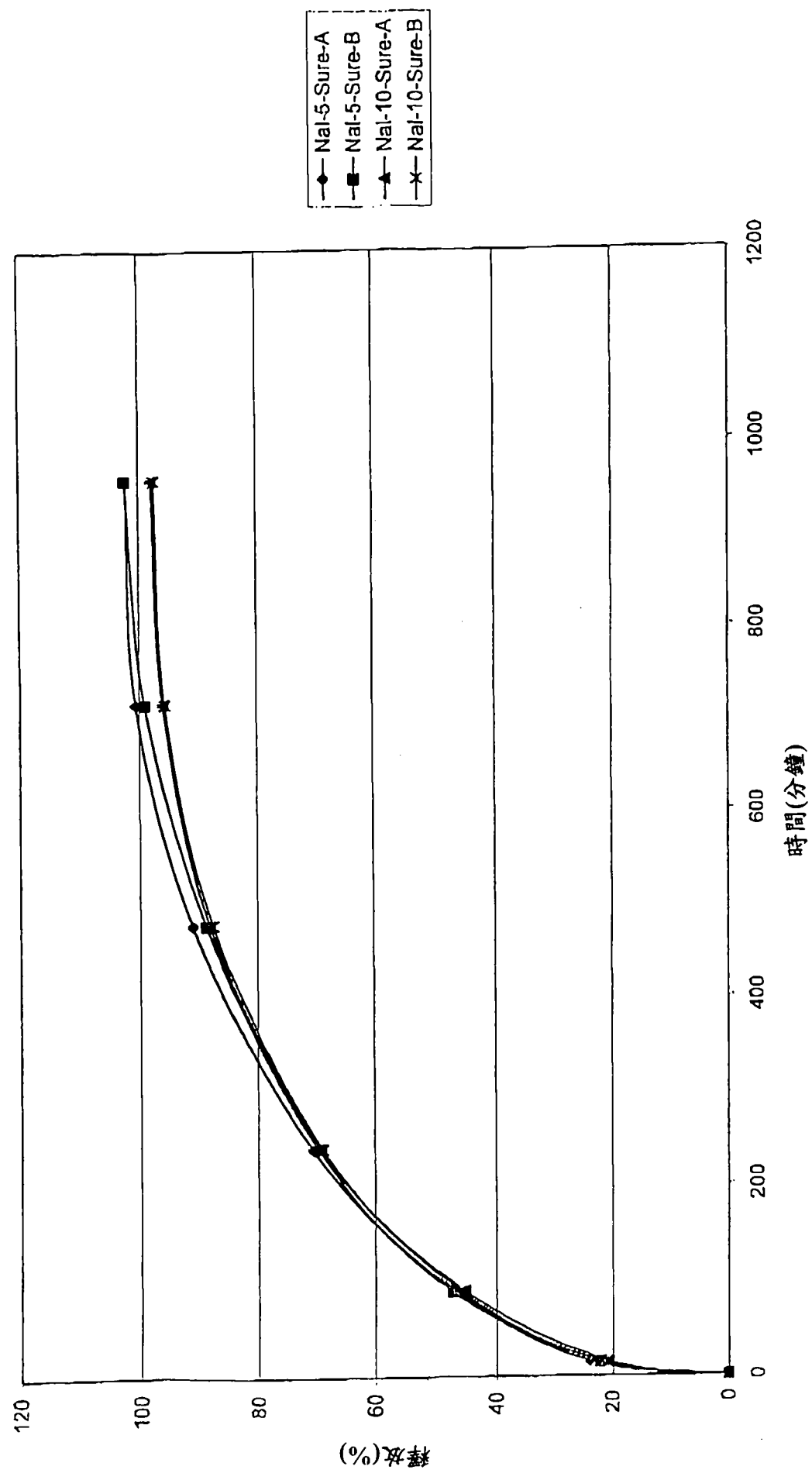


圖 9

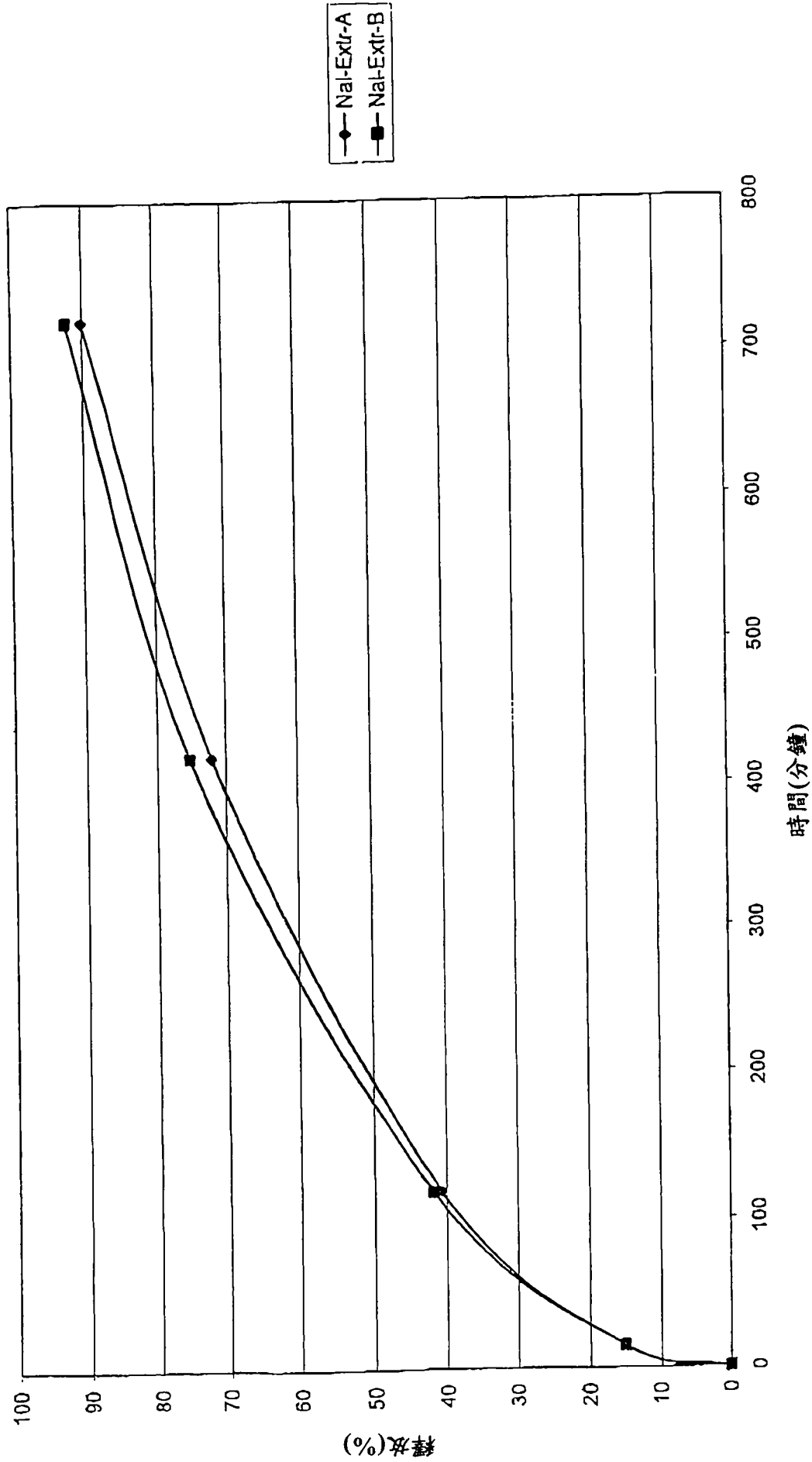


圖 10A :在 25 倍放大倍率下 Nal-5-Eud 藥錠之表面。電壓為 10 kV ,
橫條長度相當於 2 公釐。

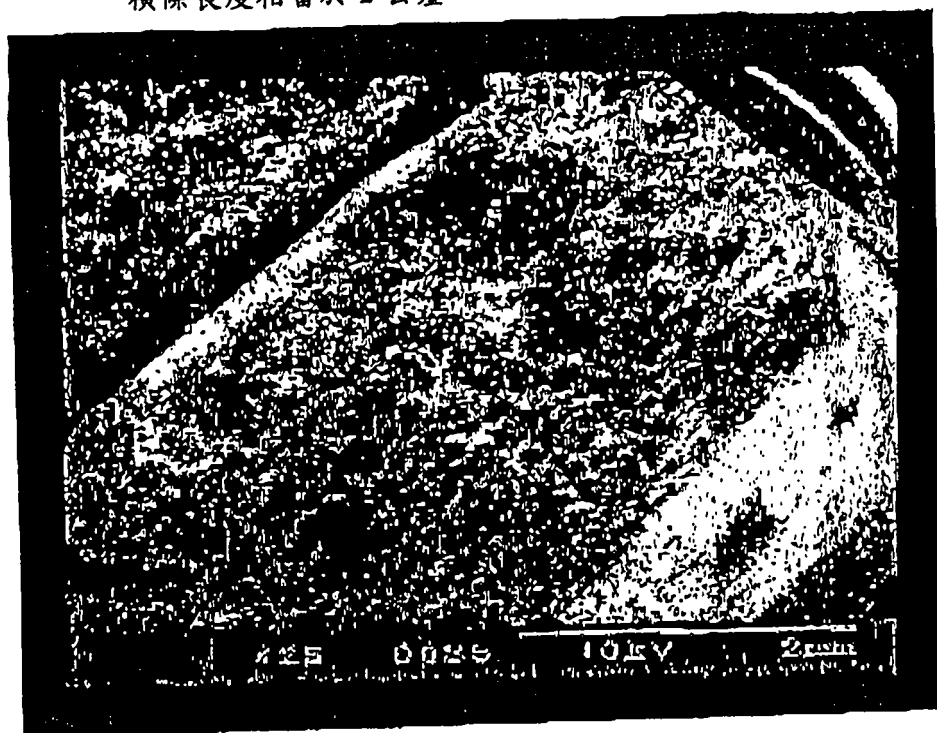


圖 10B :在 200 倍放大倍率下 Nal-5-Eud 藥錠之表面。電壓為 10 kV ,
橫條長度相當於 200 μ m 。

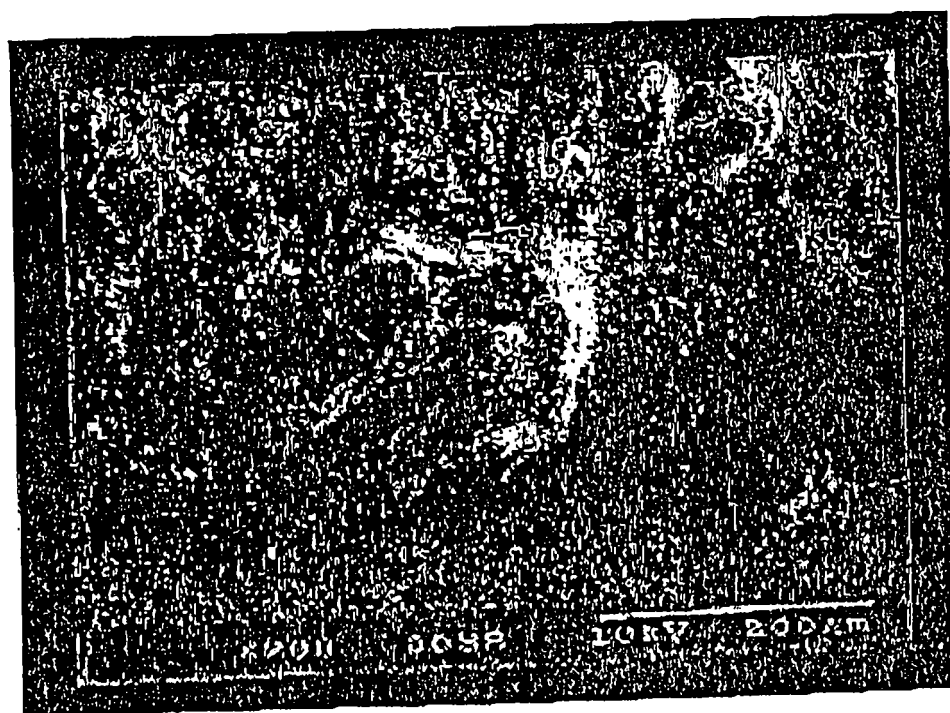


圖 11A :在 25 倍放大倍率下 Nal-Extr 藥錠之表面。電壓為 10 kV，
橫條長度相當於 2 公釐。

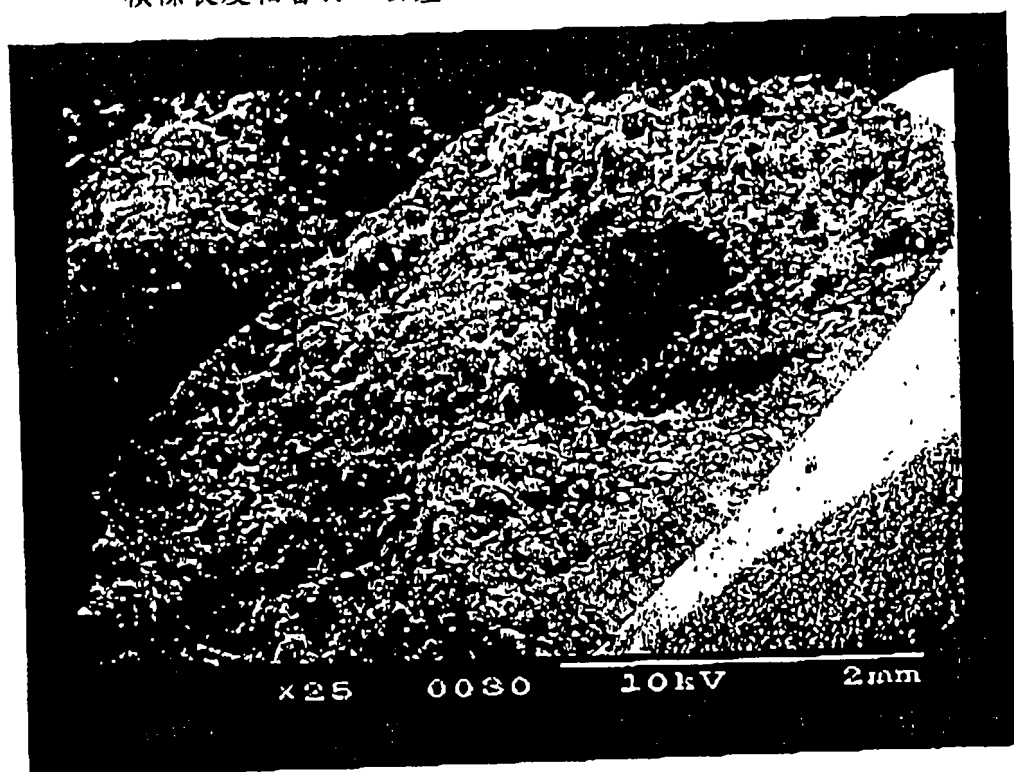


圖 11B :在 200 倍放大倍率下 Nal-Extr 藥錠之表面。電壓為 10 kV，
橫條長度相當於 200 μ m。

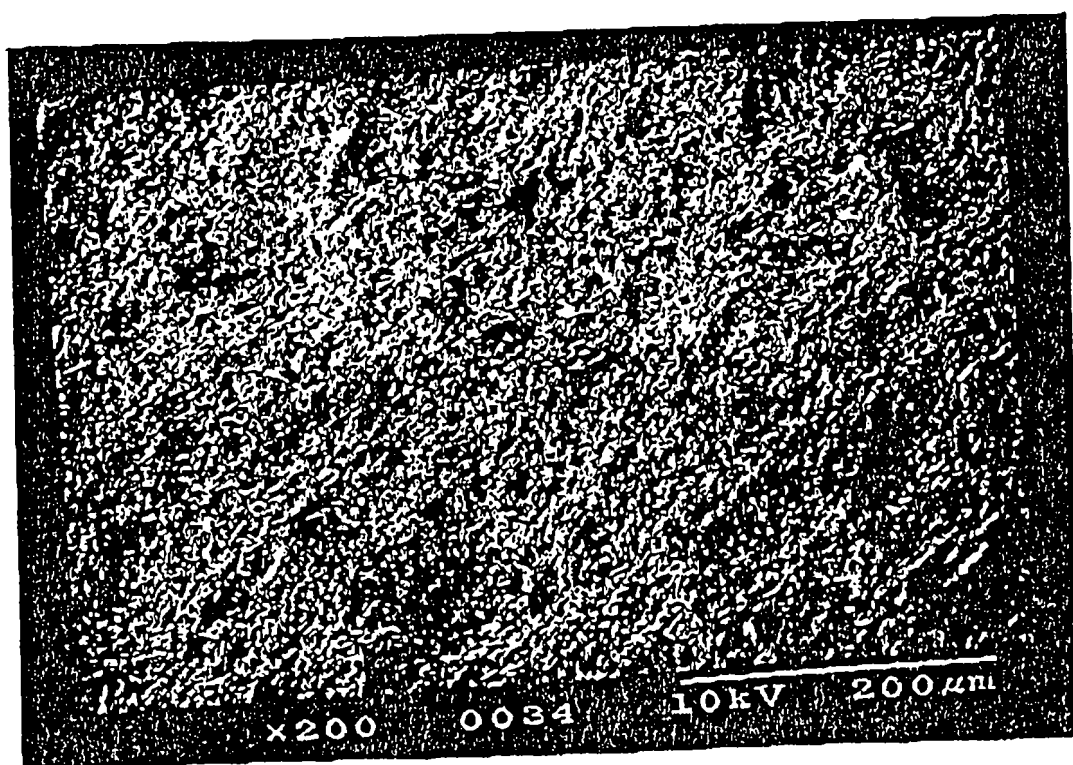


圖 12A :在 30 倍放大倍率下 Nal-10-Sure 顆粒之表面。電壓為 10 kV ,
橫條長度相當於 1 公釐。



圖 12B :在 200 倍放大倍率下 Nal-10-Sure 顆粒之表面。電壓為 10 kV ,
橫條長度相當於 100 μ m。

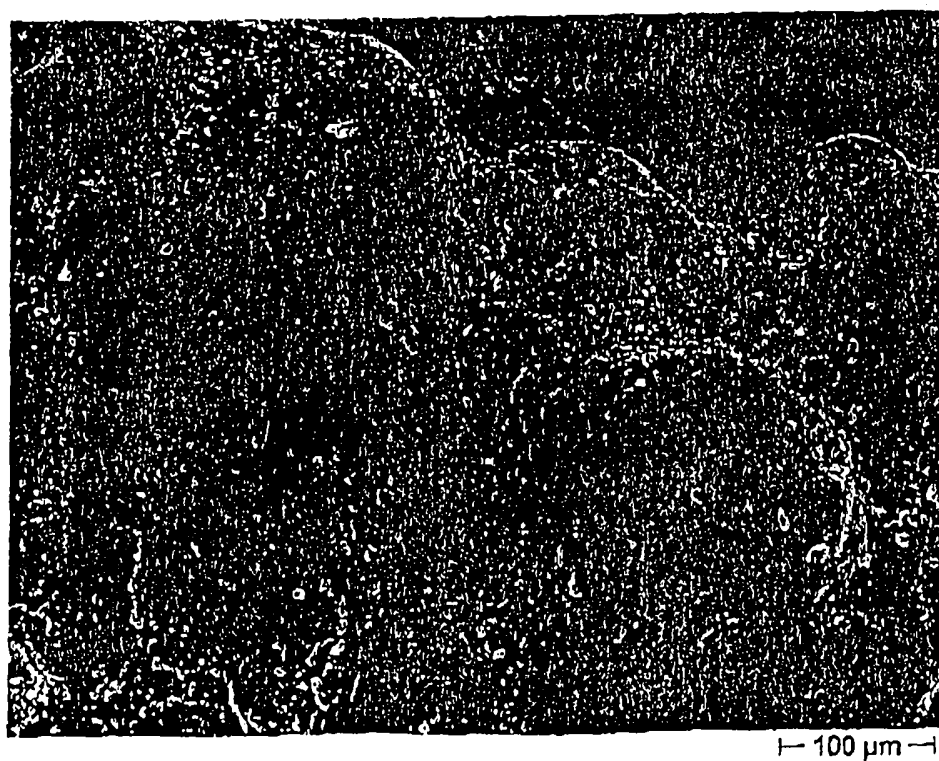


圖 13A :在 30 倍放大倍率下 Nal-Extr 顆粒之表面。電壓為 10 kV，
橫條長度相當於 1 公釐。



圖 13B :在 200 倍放大倍率下 Nal-Extr 顆粒之表面。電壓為 10 kV，
橫條長度相當於 100 μ m。



圖 14A

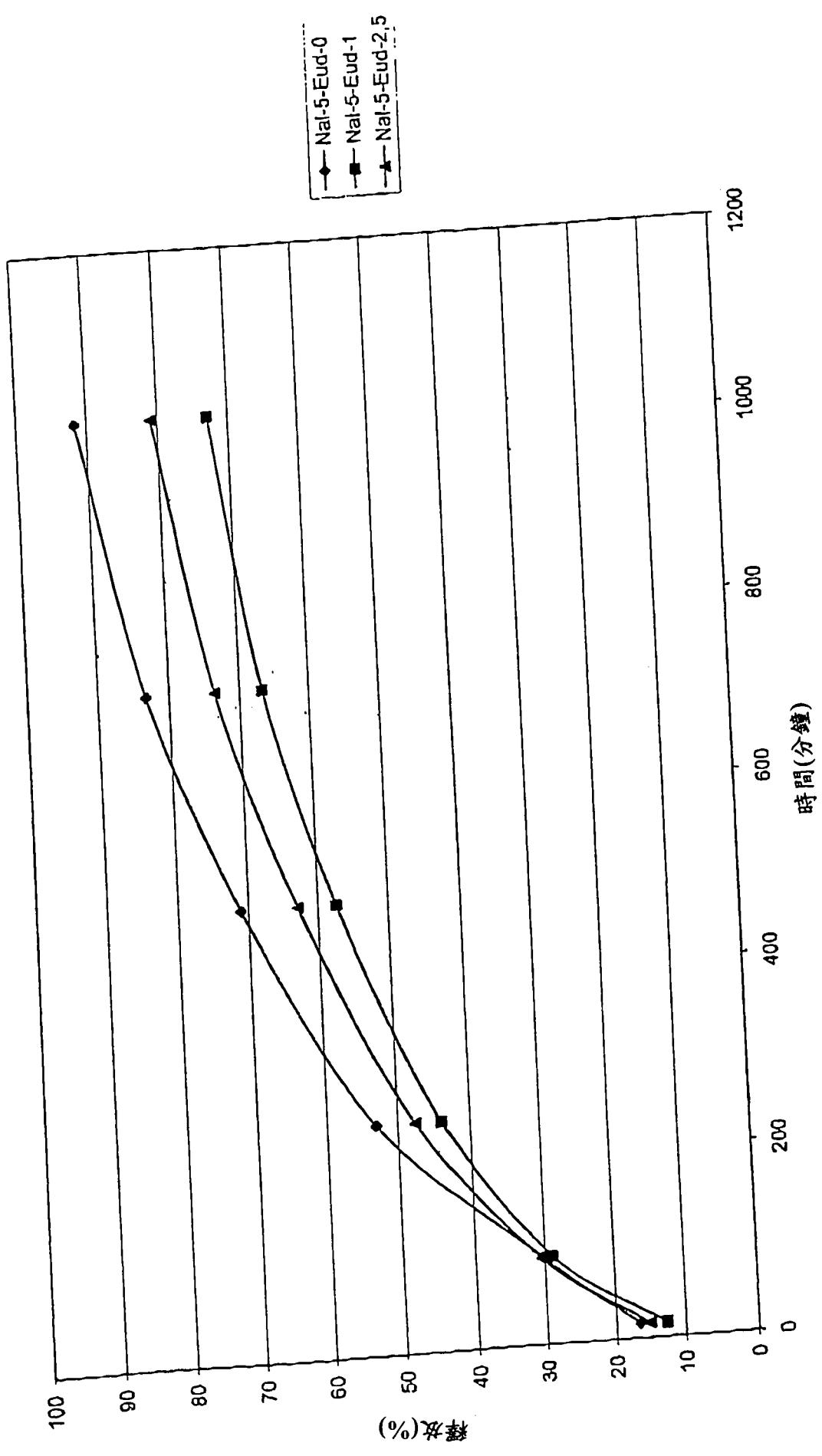
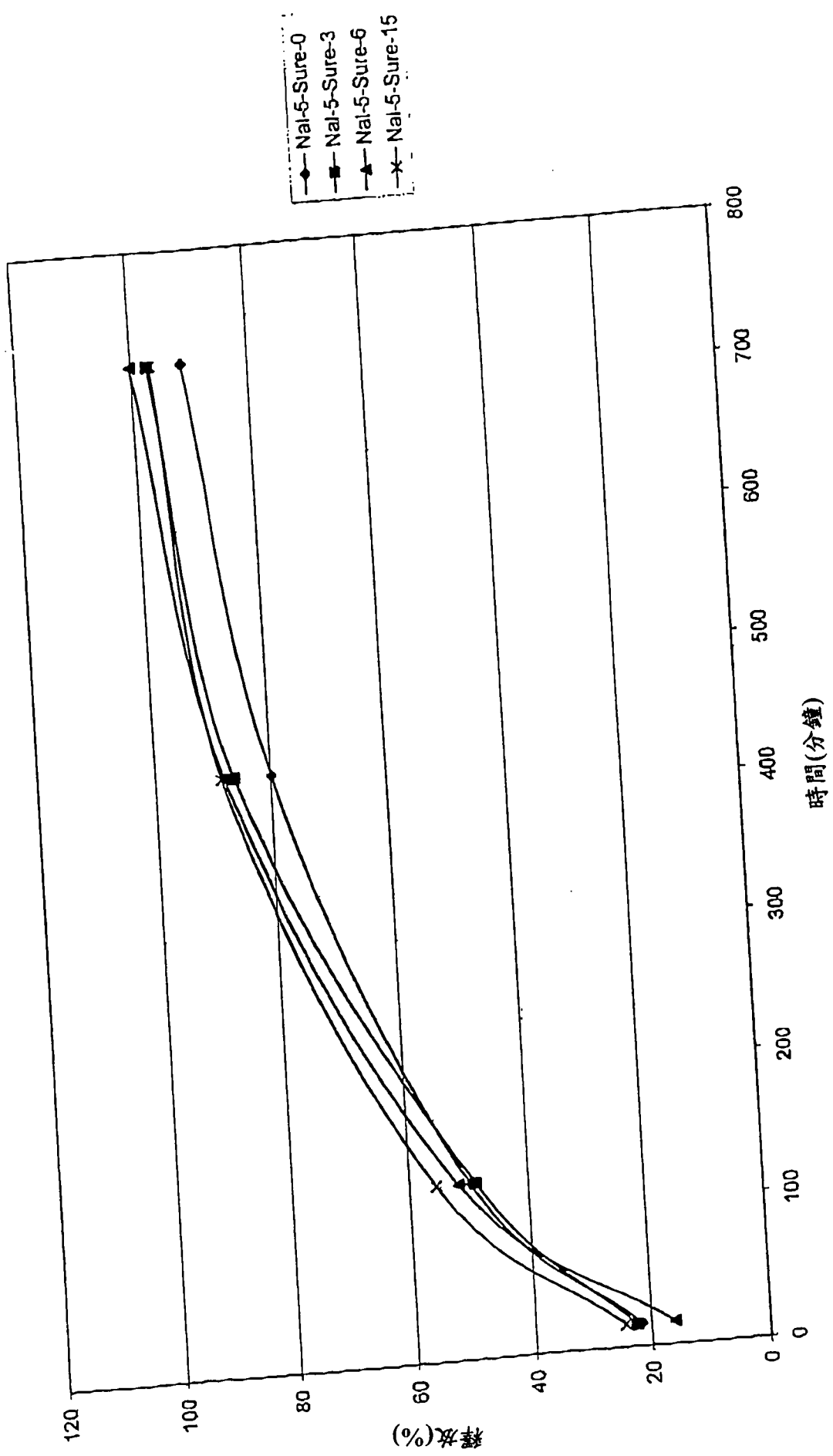


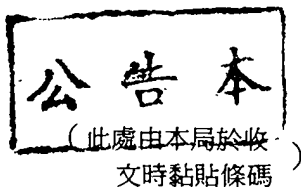
圖 14B



- 陸、（一）、本案指定代表圖為：第 2 圖
（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92107773

※申請日期：92 年 04 月 04 日

※IPC 分類：

A61K 31/485

壹、發明名稱：

(中) 用於持續，不變且獨立釋放活性化合物之基質

(英) Matrix for sustained, invariant and independent release of active compounds

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 歐 賽提克股份有限公司

(英) EURO-CELTIQUE S.A.

代表人：(中) 1. 裘格 費雪

(英) 1. FISCHER, JORG

地 址：(中) 盧森堡盧森堡市戴高樂大道 2 號

(英) 2, avenue Charles de Gaulle, 1653 Luxembourg, Luxembourg

國籍：(中英) 盧森堡 LUXEMBOURG

參、發明人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 比安卡 柏格曼

(英) BROGMANN, BIANCA

地 址：(中) 德國烏爾姆後柏特四號

(英) Hinter dem Brot 4, 89073 Ulm, Germany

2. 姓 名：(中) 席爾克 慕洛

(英) MUHLAU, SILKE

地 址：(中) 德國狄茲巴薩特林十九號

(英) Basaltring 19, 65582 Diez, Germany

840461

3.姓 名：(中) 克里斯多夫 史彼茲雷
(英) SPITZLEY, CHRISTOF

地 址：(中) 德國艾柏特賀奇罕林格街七 a 號
(英) Ringstrasse 7a, 75627 Elbtal-Heuchelheim, Germany

本發明之尚有另一具體實施例中，含有納洛酮之製劑在 600 分鐘後可釋放約 75%，約 80%或約 85%的納洛酮。

【實施方式】

可展現高度利益之本發明具體實施態樣的實施例乃如下文所列。這些實施例同時也顯示了本發明的調製物與藉由通用之骨架形成聚合物 (scaffold-forming polymer) 而製得之具有持續釋放的調製物在結構上的主要不同。只有根據本發明所製得之調製物可提供活性化合物有一持續、不變且獨立 (若有數個化合物存在時) 之釋放，並且具有儲存安定性。這些實施例並不被認為可用來限制本發明之可行具體實施態樣。

實施例 1—藉由噴霧粒化以製造在非膨脹擴散基質中具有不同之氧可酮/納洛酮量的藥錠

下列組份之量可用來製造如本發明之氧可酮/納洛酮藥錠。

EUDRAGIT®RS 30D	Surelease®
胺甲基丙烯酸酯共聚物 B	乙基纖維素 20 cps
山梨酸	癸二酸二丁酯
氫氧化鈉	氫氧化鉍
水	油酸
	二氧化矽
	水

關於藥錠之製備，是將納洛酮 HCl、吡咯烷酮 Povidone 30 及乳糖 Flow Lac 100 混合在一轉鼓混合器 (Bohle) 內，隨後在一流化槽粒化裝置 (GPCG3) 中以 EUDRAGIT®RS 30D 或 Surelease®進行噴霧粒化。在一高切削混合器 (Collette) 內以熔化之脂肪醇進行額外之粒化步驟。所有由此步驟所製之藥錠核心具有 125 毫克，相對於乾燥物質之重量。

實施例 8—藉由擠壓以製造在非膨脹擴散基質中具有納洛酮之藥錠

下列組份之量可用來製造如本發明之納洛酮藥錠。

實施例 13—視所用之基質而定的納洛酮藥錠之儲存安定性

如實施例 1 所述般製備多個含有 EUDRAGIT®RS 30D 或 Surelease®及 5 毫克納洛酮之藥錠。將這些藥錠儲存在 25℃ 及 60%相對濕度下。在不同之時間點，如實施例 4 所述般試驗其釋放行為。

從圖 14A 及 14B 以及彼等藥錠中可得知，以 EUDRAGIT®RS 30D 調製之納洛酮藥錠其釋放行為在短時間儲存後就不一致。相反地，用 Surelease®調製之藥錠的釋放行為，縱使在 15 個月的儲存後也幾乎不變。

時間 (分鐘)	N10- Extr-1	N10- Extr-2	N10- Extr-3	N10- Extr-4	N10- Extr-5	N10- Extr-6
0	0	0	0	0	0	0
15	13.0	12.9	13.0	13.2	13.3	13.5
120	37.4	37.6	37.9	37.6	37.9	38.7
420	67	67.3	67.9	67.5	67.4	69.5
600	78.1	78.5	78.7	78.4	78.3	80.5

釋放值乃代表納洛酮並係以百分比表示。在 420 分鐘時納洛酮的釋放平均值是 67.8%。在 420 分鐘時最大誤差值為 2.5%。

圖式簡單說明

圖 1A 及 1B 顯示本發明所用擠壓機之螺旋形狀。

圖 2 顯示不同量之氧可酮的釋放速率，其獨立於納洛酮的量。

圖 3A 及 3B 顯示 pH 為 1.2 與 6.5 時，氧可酮及納洛酮之釋放速率。

圖 4A 及 4B 顯示不同量痛辛定之釋放速率，隨不同量之納洛酮而變化。

圖 5A 及 5B 顯示本發明 Ox/Nal-10-藥錠在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

圖 6A 及 6B 顯示本發明 Oxy/Nal-Extr-藥錠在不同放

大倍率下的掃描電子顯微圖。

圖 7A 及 7B 顯示 Valoron® N-藥錠的掃描電子顯微圖。

圖 8A 及 8B 顯示納洛酮之釋放速率，獨立於其絕對量。

圖 9 顯示納洛酮之釋放速率，獨立於其製造方法。

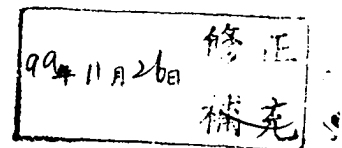
圖 10A 及 10B 顯示實施例 7 之 Nal-5-Eud 藥錠在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

圖 11A 及 11B 顯示實施例 8 的 Nal-Extr 藥錠在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

圖 12A 及 12B 顯示用於製造實施例 7 之藥錠的 Nal-10-Sure 顆粒在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

圖 13A 及 13B 顯示用於製造實施例 8 之藥錠的 Nal-Extr 顆粒在不同放大倍率下的掃描電子顯微圖。

圖 14A 及 14B 顯示實施例 13 之納洛酮藥錠之釋放速率。



附件 3 : 第 092107773 號申請專利範圍修正本

民國 99 年 11 月 26 日修正

拾、申請專利範圍

1. 一種在擴散基質中包含至少二個藥學活性化合物之具儲存安定性的藥學調製物，其特徵為該基質依其實質釋放特性而由乙基纖維素或以乙基纖維素為基之聚合物及至少一個脂肪醇所定出，而且該等活性化合物係以持續、不變且獨立之方式從該實質上非膨脹之擴散基質中釋出，其中該調製物包括作為該藥學活性化合物之至少一種鴉片類止痛劑，係選自嗎啡、氧可酮、氫化嗎啡酮、丙氧吩、菸鹼鹽嗎啡、二氫可待因、海洛因、罌粟滕（*papaveretum*）、可待因、乙基嗎啡、苯基哌啶及其衍生物、美沙酮、右旋丙氧吩、叔丁啡、戊唑辛、痛辛定、特拉嗎寶及氫可酮，及至少一種鴉片類拮抗劑，係選自環丙基甲羥基二羥嗎啡酮、納洛酮、納美芬（*nalmefene*）、納洛芬、納丁啡、納洛酮阿自能（*naloxonazine*）、甲基環丙基甲羥基二羥嗎啡酮、羰基環唑辛、原畢納拖啡敏（*norbinaltorphimine*）、納催多（*naltrindol*）、6- β -納洛醇（*naloxol*）及 6- β -納垂醇（*naltrexol*）。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學調製物，其中該脂肪醇包括月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鯨蠟基硬脂醇、二十六烷基醇及/或鯨蠟醇。

3. 如申請專利範圍第 2 項之藥學調製物，其中該脂肪

醇包括硬脂醇。

4.如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學調製物，其中該調製物包含乙基纖維素。

5.如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學調製物，其中該調製物並沒有包含相當量之鹼及/或水可膨脹物質，特別是丙烯酸的衍生物及/或羥烷基纖維素的衍生物。

6.如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學調製物，其中該調製物包含常用之藥學賦形劑，特別是填充劑、潤滑劑、流動劑及/或增塑劑。

7.如申請專利範圍第 6 項之藥學調製物，其中該填充劑係選自糖類，澱粉類及其水解產物，糖醇類，難溶性鈣鹽，及/或吡咯烷酮。

8.如申請專利範圍第 7 項之藥學調製物，其中該填充劑為乳糖、葡萄糖及/或蔗糖。

9.如申請專利範圍第 7 項之藥學調製物，其中該填充劑為微晶纖維素及/或乳糖一水合物與纖維素之混合物（cellactose）。

10.如申請專利範圍第 7 項之藥學調製物，其中該填充劑為山梨糖醇及/或甘露醇。

11.如申請專利範圍第 7 項之藥學調製物，其中該填充劑為磷酸氫鈣、磷酸二鈣、或磷酸三鈣。

12.如申請專利範圍第 6 項之藥學調製物，其包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及/或月桂酸鈣及/或脂肪酸做為潤滑劑。

13.如申請專利範圍第 12 項之藥學調製物，其包含硬脂酸做為潤滑劑。

14.如申請專利範圍第 6 項之藥學調製物，其包含分散性二氧化矽、滑石、玉米澱粉、氧化鎂、硬脂酸鎂及/或硬脂酸鈣做為流動劑。

15.如申請專利範圍第 14 項之藥學調製物，其包含 Aerosil® 做為流動劑。

16.如申請專利範圍第 6 項之藥學調製物，其包含癸二酸二丁酯做為增塑劑。

17.如申請專利範圍第 1 或 2 項之藥學調製物，其中該調製物根據許可方針在標準條件（60%相對濕度，25℃）下可儲存至少超過兩年之時間。

18.如申請專利範圍第 1 項之藥學調製物，其中該鴉片類止痛劑及拮抗劑係以藥學上可接受及相同活性之衍生物形態存在，例如游離鹼、鹽及其類似物。

19.如申請專利範圍第 18 項之藥學調製物，其中該鴉片類止痛劑及拮抗劑係以氫氯酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、酒石酸鹽、硝酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸氫鹽、磷酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、富馬酸鹽或琥珀酸鹽存在。

20.如申請專利範圍第 1 或 18 項之藥學調製物，其包含氧可酮與納洛酮，且其中每單位劑量中氧可酮是以 10 至 150 毫克存在，而納洛酮是以 1 至 50 毫克之量存在。

21.如申請專利範圍第 20 項之藥學調製物，其中氧可

酮是以 10 至 80 毫克之量存在。

22.如申請專利範圍第 20 項之藥學調製物，其包含有重量比在最大極限時為 25：1 之氧可酮與納洛酮。

23.如申請專利範圍第 22 項之藥學調製物，其包含有重量比在最大極限為 20：1、15：1、5：1、4：1、3：1、2：1 及 1：1 之氧可酮與納洛酮。

24.如申請專利範圍第 1 或 18 項之藥學調製物，其中該調製物係一藥錠、膠囊、糖衣丸、顆粒及/或散劑。

25.如申請專利範圍第 24 項之藥學調製物，其中該調製物是多層藥錠。

26.如申請專利範圍第 24 項之藥學調製物，其中該藥學調製物係適於經口服方式、經鼻方式及/或經直腸方式施用。

27.如申請專利範圍第 1 或 18 項之藥學調製物，其中該調製物係藉由積聚及/或分散之粒化作用而製備。

28.如申請專利範圍第 27 項之藥學調製物，其中該調製物係藉由噴霧粒化而製備。

29.如申請專利範圍第 1 或 18 項之藥學調製物，其中該調製物係藉由擠壓而製備。

30.一種供製造如申請專利範圍第 29 項之調製物之方法，彼係一擠壓方法，其中係使用不具有揉合元件之反向旋轉雙螺旋擠壓機，其特徵在於

該擠壓機中加熱區的溫度係在 20°-120℃；

該擠壓機上之噴嘴直徑係為 1 至 10 公釐；以及

該擠製機中所產生之溫度不影響該活性化合物的安定性。

31.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該擠壓機中加熱區的溫度係在 $50^{\circ}\text{-}100^{\circ}\text{C}$ 。

32.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該擠壓機中加熱區的溫度係在 $50^{\circ}\text{-}90^{\circ}\text{C}$ 。

33.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該擠壓機中加熱區的溫度係在 $50^{\circ}\text{-}70^{\circ}\text{C}$ 。

34.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該擠壓機上之噴嘴直徑係為 2 至 8 公釐。

35.如申請專利範圍第 30 項之方法，其中該擠壓機上之噴嘴直徑係為 3 至 5 公釐。