



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101703777 A

(43) 申请公布日 2010.05.12

(21) 申请号 200910208074.3 *A61K 47/38* (2006.01)
(22) 申请日 2001.02.08 *A61K 47/32* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61P 25/04* (2006.01)
60/181,369 2000.02.08 US

(62) 分案原申请数据
01806569.4 2001.02.08

(71) 申请人 欧罗赛铁克股份有限公司
地址 卢森堡卢森堡市

(72) 发明人 B·奥什拉克 C·赖特
J·D·哈多克斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 余颖

(51) Int. Cl.
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

权利要求书 4 页 说明书 47 页 附图 3 页

(54) 发明名称

抗破坏口服阿片样激动剂

(57) 摘要

一种口服剂型,它包含:(i)可释放形式的阿片样激动剂和(ii)完整服用时基本不可释放而隐含的阿片样剂拮抗剂,根据用 USP II 型(桨)溶解仪以 75rpm 转速在 37℃,900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,该口服剂型被破坏后与完整时的 1 小时阿片样剂拮抗剂释放量之比为 4:1 或以上,所述激动剂和拮抗剂交替且非分离地分处于两层中。

1. 一种口服剂型,它包含:

(a) 阿片样激动剂;和

(b) 经口服可生物利用的阿片样拮抗剂,其含量足以干扰所述阿片样激动剂的镇痛作用;

其中,所述拮抗剂为多颗粒形式,所述多颗粒的形式为:(i) 外包所述拮抗剂再包疏水性物质的惰性珠粒,或(ii) 包含所述拮抗剂和疏水性物质的造粒产物;并且

其中,当所述剂型被完整服用时,所述阿片样拮抗剂不改变所述阿片样激动剂的镇痛作用,但在所述剂型破坏后服用时,所述阿片样拮抗剂干扰所述阿片样激动剂的镇痛作用。

2. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C (900ml 介质:模拟胃液中 1 小时,然后是模拟肠液)体外溶出试验测定,完整的该剂型在 36 小时后释放 24.6wt% 所述拮抗剂。

3. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C (900ml 介质:模拟胃液中 1 小时,然后是模拟肠液)体外溶出试验测定,完整的该剂型在 36 小时后释放 10wt% 所述拮抗剂。

4. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C (900ml 介质:模拟胃液中 1 小时,然后是模拟肠液)体外溶出试验测定,完整的该剂型在 36 小时后释放 6.2wt% 所述拮抗剂。

5. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C, 900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,该剂型被破坏后与完整时的 1 小时阿片样拮抗剂释放量之比为 4:1 或以上。

6. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C, 900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,该剂型被破坏后与完整时的 1 小时阿片样拮抗剂释放量之比为 4:1 或以上。

7. 如权利要求6所述的剂型,所述多颗粒的形式为外包所述拮抗剂再包疏水性物质的惰性珠粒。

8. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C, 900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,完整剂型的拮抗剂含量与该完整剂型的 1 小时拮抗剂释放量之比为 4:1 或以上。

9. 如权利要求1所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C, 900ml 模拟胃液中 1 小时溶出试验测定,该剂型完整时的 1 小时阿片样拮抗剂释放量低于 0.25mg 纳曲酮生物当量,破坏后的该释放量则等于或高于 0.25mg 纳曲酮生物当量。

10. 如权利要求1所述的剂型,所述拮抗剂是纳曲酮,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C, 900ml 模拟胃液中 1 小时溶出试验测定,该剂型完整时的 1 小时纳曲酮释放量低于 0.25mg,破坏后的该释放量则等于或高于 0.25mg

11. 如权利要求1所述的剂型,口服后 1 小时,完整剂型的所述拮抗剂的释放率不超过 25%,所述剂型提供镇痛作用,所释放的拮抗剂不影响镇痛效果。

12. 如权利要求1所述的剂型,所述多颗粒的形式为包含所述拮抗剂和疏水性物质的造粒产物。

13. 如权利要求 1 所述的剂型,所述多颗粒的形式为外包所述拮抗剂再包疏水性物质的惰性珠粒。

14. 如权利要求 5-8 中任一项所述的口服剂型,所述比例是 10 : 1 或以上。

15. 如权利要求 10 所述的口服剂型,所述完整剂型 1 小时释放至少 0.025mg 纳曲酮。

16. 如权利要求 5-8 或 11-13 中任一项所述的口服剂型,所述完整剂型 1 小时提供至少 0.025mg 纳曲酮生物当量的拮抗剂。

17. 如权利要求 9 所述的口服剂型,所述破坏后剂型 1 小时释放 0.5mg 或更高纳曲酮生物当量的拮抗剂。

18. 如权利要求 9 或 17 所述的口服剂型,所述完整剂型 1 小时释放 0.125mg 或以下纳曲酮生物当量的拮抗剂。

19. 如权利要求 10 所述的口服剂型,所述破坏后剂型 1 小时释放的拮抗剂量是 0.5mg 或更高纳曲酮。

20. 如权利要求 10 或 19 所述的口服剂型,所述完整剂型 1 小时释放的拮抗剂量是 0.125mg 或以下纳曲酮生。

21. 如权利要求 5-13 中任一项所述的口服剂型,所述阿片样剂激动剂选自:吗啡,氢吗啡酮,氢可酮,羟考酮,可待因,左啡诺,哌替啶,美沙酮,羟吗啡酮,丁丙诺啡,芬它尼及其衍生物,地匹哌酮,海洛因,曲马朵,埃托啡,二氢埃托啡,布托诺啡,各自的药用盐,和它们的混合物。

22. 如权利要求 5-9 或 11-13 中任一项所述的口服剂型,所述阿片样剂拮抗剂选自:纳曲酮,纳洛酮,纳美芬,环佐辛,左洛啡烷,各自的药用盐,和它们的混合物。

23. 如权利要求 7、12 或 13 中任一项所述的口服剂型,所述物质包括在胃肠道内不溶解,且不能被包衣内阿片样剂拮抗剂透过的纤维素类聚合物或丙烯酸类聚合物。

24. 如权利要求 4-13 中任一项所述的口服剂型,所述剂型持续释放阿片样剂激动剂。

25. 如权利要求 1 所述的口服剂型,所述阿片样剂激动剂是吗啡或其药用盐。

26. 如权利要求 25 所述的口服剂型,所述阿片样剂拮抗剂是纳曲酮或其药用盐。

27. 如权利要求 7、12 或 13 中任一项所述的口服剂型,所述多颗粒分散在含有所述阿片样激动剂的基质中。

28. 如权利要求 12 或 13 所述的口服剂型,所述多颗粒与所述阿片样激动剂包含在同一胶囊中。

29. 如权利要求 12 所述的口服剂型,所述多颗粒的形式为颗粒。

30. 如权利要求 29 所述的口服剂型,所述颗粒分散在含有所述阿片样激动剂的基质中。

31. 如权利要求 29 所述的口服剂型,所述颗粒与所述阿片样激动剂包含在同一胶囊中。

32. 如权利要求 5-13 中任一项所述的口服剂型,所述的破坏为碾压。

33. 根据权利要求 24 所述的口服剂型,所述破坏是以实现所述激动剂速释为目的的手段。

34. 如权利要求 5-13 中任一项所述的口服剂型,所述破坏以非正当使用所述激动剂为目的。

35. 如权利要求 1 所述的口服剂型,所述阿片样剂拮抗剂是纳曲酮或其药用盐。
36. 如权利要求 35 所述的口服剂型,所述阿片样剂激动剂是羟考酮,可待因,氢可酮,氢吗啡酮,左啡诺,哌替啶,美沙酮,吗啡,各自的药用盐,或它们的混合物。
37. 如权利要求 36 所述的口服剂型,所述阿片样剂激动剂是盐酸羟考酮。
38. 如权利要求 35 所述的口服剂型,其中纳曲酮的形式是造粒产物。
39. 如权利要求 35 所述的口服剂型,其中纳曲酮的形式是包衣粒子。
40. 如权利要求 35 所述的口服剂型,所述剂型的纳曲酮 36 小时体内释放率低于 15wt%。
41. 如权利要求 40 所述的口服剂型,所述剂型的纳曲酮 36 小时体内释放率低于 8wt%。
42. 如权利要求 33 所述的口服剂型,所述剂型的纳曲酮 36 小时体内释放率低于 1wt%。
43. 如权利要求 35 所述的口服剂型,所述剂型的纳曲酮 1 小时体内释放率低于 3wt%。
44. 如权利要求 35 所述的口服剂型,所述剂型的纳曲酮 1 小时体内释放率低于 1.0wt%。
45. 如权利要求 35 所述的口服剂型,所述剂型的纳曲酮 1 小时体内释放率低于 0.5wt%。
46. 如权利要求 1 所述的口服剂型,所述激动剂和拮抗剂至少部分相互间杂。
47. 如权利要求 1 所述的口服剂型,所述阿片样剂激动剂是羟考酮,可待因,氢可酮,氢吗啡酮,左啡诺,哌替啶,美沙酮,吗啡,各自的药用盐,或它们的混合物。
48. 如权利要求 1 所述的口服剂型,至少部分所述拮抗剂包含在基质中。
49. 如权利要求 1 所述的口服剂型,至少部分所述拮抗剂包含在包衣粒子中。
50. 权利要求 1-15 和 37 中任一项所述口服剂型用于制作治疗疼痛的药物的用途。
51. 如权利要求 2-4 中任一项所述的口服剂型,所述阿片样剂激动剂选自:阿芬他尼,烯丙罗定,阿法罗定,阿尼利定,苯吗啡,苯腈米特,丁丙诺啡,布托诺啡,氯尼他秦,可待因,地索吗啡,右吗拉胺,地佐辛,地恩丙胺,二醋吗啡,二氢可待因,二氢吗啡,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,埃托啡,二氢埃托啡,芬太尼,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,美普他芬,美他佐辛,美沙酮,美托酮,吗啡,麦罗啡,那碎因,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,鸦片,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,propheptazine,二甲哌替啶,丙哌利定,右丙氧芬,舒芬太尼,替利定,曲马朵,各自的药用盐,各自的立体异构体、醚、酯,以及它们的混合物。
52. 如权利要求 2-4 中任一项所述的口服剂型,所述阿片样剂拮抗剂选自:纳曲酮,纳洛酮,纳美芬,环佐辛,左洛啡烷,各自的药用盐,各自的立体异构体、醚、酯,以及它们的混合物。
53. 如权利要求 2-4 中任一项所述的口服剂型,其中,阿片样剂激动剂与阿片样剂拮抗剂之比约为 1 : 1 至 50 : 1。
54. 如权利要求 1 所述的剂型,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在

37°C (900ml 介质 :模拟胃液中 1 小时,然后是模拟肠液) 体外溶出试验测定,完整的该剂型在 36 小时后释放 36wt%所述拮抗剂。

55. 如权利要求 1 所述的剂型,所述疏水性物质将所述阿片样剂激动剂与所述阿片样剂拮抗剂隔开。

抗破坏口服阿片样激动剂

[0001] 本申请是国际申请 PCT/US 01/04346, 国际申请日 2001 年 2 月 8 日, 中国国家阶段申请号 01806569.4, 名称为“抗破坏口服阿片样激动剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 阿片样物质又称阿片样激动剂, 是一族具有类鸦片或类吗啡性质的药物。除主要用作中、强镇痛剂之外, 它们还具有许多其他药理学活性, 包括困倦, 呼吸抑制, 在清醒状态下改变情绪和精神状态。阿片样物质通过与大脑及其他组织中具有特殊立体结构并可饱和的结合位点相互作用而发挥激动剂作用。内源性阿片样肽主要集中在被认为与痛觉、运动、情绪和行为, 以及神经内分泌调控相关的中枢神经系统内。鸦片中含有 20 种以上的生物碱, 其中包括吗啡, 可待因和罂粟碱。

[0003] 19 世纪中叶, 医界开始用吗啡等纯生物碱代替粗制鸦片制剂。吗啡肠胃外给药会造成比粗制鸦片制剂更严重的强迫性用药。阿片样物质的成瘾性问题促使人们开始寻找无成瘾性的强镇痛剂。至 1967 年, 研究者们认为, 关于类吗啡药物、拮抗剂以及当时所谓“激动-拮抗混合剂”之间复杂的相互作用最好的解释是假设存在着一种以上针对阿片样物质及其相关药物的受体。在获得了新的全合成类吗啡物质后, “阿片样物质”的称谓被保留下来, 泛指所有立构特异性结合数个亚种的阿片样物质受体并产生激动作用的外源性物质。虽然以上认识极大地推动了药物科学的发展, 但并未得到任何无成瘾性的阿片类镇痛剂。

[0004] 重复用药可能造成耐药性和生理依赖性是所有阿片样物质的共性, 可能造成心理依赖性 (即成瘾性) 则是用它们镇痛时的主要问题, 虽然医源性成瘾并不多见。使用阿片样剂的另一重要问题是药物可能从疼痛患者手中流散到例如成瘾者手中而用于非法目的。

[0005] 阿片样剂潜在的滥用危险并非单一因素造成, 而是由多种因素综合造成的, 其中包括: 药物造成生理依赖性的能力, 即在停药后造成的不适迫使患者寻求药物; 抑制其他药物停用后引起的停药症状的能力; 它诱导类似于吗啡等其他阿片样剂的快感的能力强弱; 剂量超过常规治疗范围后的毒性方式; 以及药物的物理特征, 例如水溶性。物理特征可能决定着药物是否可能以肠胃外途径滥用。

[0006] 在美国, 控制强迫性用药者的方法包括在用阿片样剂治疗强迫性用药者疼痛时加以限制, 对它们获得药物的渠道加以控制。实际上, 医生常需面对这样的选择, 即是否要将强效阿片样剂给予看上去可能形成此类药物心理依赖性 (成瘾) 的患者。对此曾有建议: 如果其他非成瘾性药物足以镇痛, 就不要给予此类患者阿片样剂; 而且, 给予此类患者的剂量必须低于可能被肠胃外滥用的下限, 每次只可给予数天的剂量。

[0007] 至今已知道至少三种基本的阿片样剂使用和依赖性方式。第一种涉及因治疗而开始用药并通过合法途径 (例如从医生处) 首次获得药物的人。另一种则从尝试性或“放松”性用药开始, 而后强度逐渐加大。第三种使用者以上述方式之一开始用药, 但后来转用美沙酮之类口服阿片样剂, 其药物来源为获得许可的成瘾计划。

[0008] 耐药性是指在一段时间后需要提高剂量才能获得同等水平的镇痛或欣快感, 或指重复使用同等剂量获得的镇痛、欣快感等阿片样剂效应降低。已发现, 明显的耐药性可能发生在呼吸抑制、镇痛、镇定、呕吐和欣快感等阿片样效应。然而, 成瘾者或疼痛患者发生耐药性的速度取决于它们的用药方式。如果是经常使用, 则可能需要提高剂量。对以上阿片样

效应的耐药性发展速度并非完全相同,而且,既使对呼吸抑制效应具有高耐药性的用药者仍可能出现瞳孔缩小和便秘现象。阿片样剂耐药性一般会随停药症状消失而消失。

[0009] 重复或长期使用阿片样剂会造成生理依赖性。生理依赖性会在停药后逐渐表现出来,也可能在使用麻醉剂拮抗剂(即“突然停药”)时爆发。根据产生依赖性的药物以及用药时间和剂量,停药症状的数量、种类、持续时间和严重程度各不相同。最常见的停药症状包括:厌食、体重减轻、散瞳、忽冷忽热、腹痛、晕眩、呕吐、肌肉痉挛、易怒、嗜哭、流涕、起鸡皮疙瘩和心跳加速。自然停药症状一般出现在最后一次用药的24-48小时后,第三天最严重,并可能持续不退直至第三周。阿片样剂拮抗剂引起的突然停药症状的严重程度和持续时间取决于剂量和拮抗剂种类,但时间一般为几分钟到几小时不等。

[0010] 阿片样剂心理依赖性(即成瘾)表现为直接为了获得欣快感或逃避例如社会或经济因素造成的心理压力而需求药物的行为。成瘾者会长期非出于治疗目的地使用阿片样剂,并可能自我伤害。

[0011] 此前已有了试图控制阿片样剂类镇痛剂滥用的手段。例如,在美国目前有喷他佐辛与纳洛酮的复合和片剂,即 Sanofi-Winthrop 的 **Talwin® Nx**。 **Talwin® Nx** 含有相当于 50mg 碱的盐酸喷他佐辛和相当于 50mg 碱的盐酸纳洛酮。 **Talwin® Nx** 被用于缓解中、强度疼痛。该复方中纳洛酮的含量在口服时活性较低,几乎不干扰喷他佐辛的药学作用。但是该量若是肠胃外给予则会对镇痛效果造成明显的拮抗作用。因此,包含纳洛酮的目的是为了限制剂型为可溶和注射剂时可能发生的喷他佐辛滥用。所以,这一剂型发生肠胃外滥用的可能性低于此前的喷他佐辛口服制剂。但是,它仍然可能被患者通过口服途径误用或滥用,例如一次口服多片。自 1978 年起,德国开始采用替利定(50mg)和纳洛酮(50mg)的固定组合来治疗重度疼痛 (**Valoron® N**, Goedecke)。这一复方可以有效缓解疼痛,并利用纳洛酮对吗啡受体的拮抗作用避免替利定成瘾。新西兰从 1991 年开始用丁丙诺啡与纳洛酮固定组合 (**Temgesic® Nx**, Reckitt & Colman) 来治疗疼痛。

[0012] 发明目的与概述

[0013] 本发明目的在于提供一种口服剂型的阿片样激动剂,可用于降低所含阿片样激动剂的滥用可能性。

[0014] 本发明优选实施方式的目的是提供一种口服剂型的阿片样激动剂,可用于降低所含阿片样激动剂的滥用可能性,但同时不影响其镇痛效果,也不会引起突然停药。

[0015] 本发明优选实施方式的目的是提供一种口服剂型的阿片样激动剂,能够抗滥用,而这种抗性不取决于阿片样激动剂和拮抗剂混合物对患者效应的个体差异。

[0016] 本发明优选实施方式的目的在于提供一种口服剂型的阿片样激动剂,其中包含有效量的阿片样激动剂和阿片样剂拮抗剂,完整口服时,后者不会改变阿片样激动剂的镇痛作用,但在破坏后(tampered)使用时则能够通过干扰阿片样激动剂的效力来避免滥用。

[0017] 本发明优选实施方式的目的在于提供一种防止阿片样剂口服剂型滥用的方法,所述剂型中还隐含有阿片样剂拮抗剂,所谓隐含即当剂型完整给药时,该组分不会被生物利用,但在破坏后使用(例如试图滥用阿片样镇痛剂)时则可被生物利用。

[0018] 本发明优选实施方式的目的在于提供一种口服剂型的阿片样激动剂,适用于在必须避免阿片样激动剂镇痛效果改变时治疗急性或慢性疼痛,所述改变例如耐药性,生理依赖性 or 个体性肝代谢改变或物理特性改变。

[0019] 本发明优选实施方式的目的还在于提供一种治疗患者疼痛的方法,该方法在使用口服剂型的阿片样激动剂的同时降低其通过口服、肠胃外、鼻内和 / 或舌下途径被滥 / 误用的可能性。

[0020] 部分或全部以上目的及其他目的是通过本发明的实施而得以实现的。本发明部分实施方式涉及一种包含阿片样激动剂和阿片样拮抗剂的口服剂型,其中的阿片样拮抗剂为基本上不可释放的形式(即“隐含”)。在优选实施方式中,所述剂型含有口服治疗有效量的阿片样激动剂,该剂型可提供所需的镇痛效果。因为所述阿片样拮抗剂为基本上不可释放的形式,所以,当该剂型被完整地口服时,它基本上不会阻抑阿片样激动剂的镇痛效果,也不会阿片样剂耐受性或依赖性患者中引起突然停药。

[0021] 优选实施方式中,本发明口服剂型包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的阿片样拮抗剂,当所述剂型被完整地口服时,它基本上不会释放,因此,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C,900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,破坏后剂型所释放的拮抗剂量与完整剂型的拮抗剂释放量之比约为 4 : 1 或以上,所述制剂中,激动剂与拮抗剂交替且非分离地分处于两层中。

[0022] 本发明的另一些施方式是以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的阿片样拮抗剂,在完整给药时后者基本不释放,因此,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C,900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,破坏后剂型所释放的拮抗剂量与完整剂型的拮抗剂释放量之比约为 4 : 1 或以上,制剂中,拮抗剂的形式为多颗粒,分别以隐蔽剂包衣,该掩蔽剂可以基本上阻止拮抗剂的释放。

[0023] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的阿片样拮抗剂,在完整给药时后者基本不释放,因此,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C,900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,破坏后剂型所释放的拮抗剂量与完整剂型的拮抗剂释放量之比约为 4 : 1 或以上,制剂中,拮抗剂被分散在含有隐蔽剂的基质中,该材料可以基本上阻止拮抗剂的释放。

[0024] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的阿片样拮抗剂,当所述剂型被完整地口服时,它基本上不会释放,因此,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C,900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,完整剂型中的拮抗剂含量与完整剂型的 1 小时拮抗剂释放量之比约为 4 : 1 或以上,所述制剂中,激动剂与拮抗剂交替且非分离地分处于两层中。

[0025] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的阿片样拮抗剂,当所述剂型被完整地口服时,它基本上不会释放,因此,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C,900ml 模拟胃液中 1 小时体外溶出试验测定,完整剂型的 1 小时拮抗剂释放量低于 0.25mg 纳曲酮生物当量,破坏后的 1 小时拮抗剂释放量则等于或高于 0.25mg 纳曲酮生物当量,所述制剂中,激动剂与拮抗剂交替且非分离地分处于两层中。较好的是,破坏后的 1 小时拮抗剂释放量等于或高于 0.5mg 纳曲酮生物当量,而完整剂型的 1 小时拮抗剂释放量等于或低于 0.125mg 纳曲酮生物当量。

[0026] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的纳曲酮或其药用盐,当所述剂型被完整地口服时,后者基本上不会释放,因此,根据用 USP II 型(浆)溶解仪以 75rpm 转速在 37°C,900ml 模拟胃液中 1 小时

体外溶出试验测定,完整剂型的 1 小时纳曲酮释放量低于 0.25mg,破坏后的 1 小时纳曲酮释放量则等于或高于 0.25mg,所述制剂中,激动剂与拮抗剂交替且非分离地分处于两层中。或者,破坏后的 1 小时纳曲酮释放量则等于或高于 0.5mg 纳曲酮,而完整剂型的 1 小时纳曲酮释放量等于或低于 0.125mg 纳曲酮。

[0027] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 隐含的阿片样剂拮抗剂,因此,口服 1 小时后,完整剂型释放的拮抗剂不超过含量的 25%,该剂型具有镇痛作用,所释放的拮抗剂对镇痛效果没有影响,所述制剂中的激动剂与拮抗剂交替交替且非分离地分处于两层中。较好的是,完整剂型释放的拮抗剂不超过含量的 12.5%。

[0028] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 基本上不可释放形式的阿片样剂拮抗剂,所述拮抗剂的形式为多颗粒,各自以基本上可阻止拮抗剂释放的材料包衣。

[0029] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含:(i) 可释放形式的阿片样激动剂和(ii) 基本上不可释放形式的阿片样剂拮抗剂,所述拮抗剂分散在基质中,所述基质含有基本上可阻止拮抗剂释放的材料。

[0030] 本发明的某些实施方式中,口服 1 小时后,本发明的完整剂型会释放部分阿片样剂拮抗剂,例如释放至少 0.025mg 纳曲酮或此生物当量的其他拮抗剂。在这些实施方式中,这些剂型具有镇痛作用,所释放的拮抗剂对镇痛效果没有影响。这些实施方式中,这些剂型给药 1 小时后的纳曲酮释放量不超过 0.25mg。以上完整剂型的纳曲酮释放量的测量可以用 USP II 型(浆)溶解仪在 37°C,900ml 模拟胃液中进行的给药 1 小时后体外溶出试验为基础。

[0031] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含阿片样激动剂和不可释放形式的纳络酮或其盐;其中至少部分激动剂和纳络酮相互间杂。

[0032] 本发明的另一些实施方式涉及以下口服剂型,其中包含阿片样激动剂;基本不可释放形式的口服可生物利用的阿片样剂拮抗剂;所述激动剂和拮抗剂至少部分相互间杂。

[0033] 在拮抗剂形式为隐蔽剂包衣多颗粒的本发明实施方式中,所述多颗粒的形式可以是外包所述拮抗剂再包隐蔽剂的惰性珠粒,或者是包含拮抗剂和隐蔽剂的造粒产物。可将所述多颗粒分散在含有阿片样激动剂的基质中,或与阿片样激动剂一起装入胶囊。

[0034] 在拮抗剂分散在基质(含隐蔽剂,该材料可基本阻止拮抗剂的释放)的本发明实施方式中,所述基质的形式可以是颗粒。可将该颗粒分散在含有阿片样激动剂的另一基质中,或与激动剂一起装入胶囊。

[0035] 在本发明的其他实施方式中,部分拮抗剂含于基质中和/或含于包衣粒子中。

[0036] 本发明的部分实施方式中,根据 II 型(浆)测量仪(75rpm)在 37°C,900ml 模拟胃液中测得的 1 小时溶出率,破坏后的拮抗剂释放量与完整剂型的拮抗剂释放量之比为 4:1 或以上,此时,完整剂型的 1 小时拮抗剂释放率不超过 22.5%,破坏后则不低于 90%。另一实施方式中,完整剂型的 1 小时拮抗剂释放率不超过 20%,破坏后则不低于 80%。另一实施方式中,完整剂型的 1 小时拮抗剂释放率不超过 10%,破坏后则不低于 40%。另一实施方式中,完整剂型的 1 小时拮抗剂释放率不超过 5%,破坏后则不低于 20%。

[0037] 本发明的部分实施方式中,根据用 USP II 型(浆)溶解仪(75rpm)在 37°C,900ml

模拟胃液中测得的 1 小时溶出率,破坏后的拮抗剂释放量与完整剂型的拮抗剂释放量之比为 10 : 1 以上,50 : 1 以上,或 100 : 1 以上。

[0038] 本发明部分实施方式中,所述拮抗剂为纳曲酮或其药用盐。此时,较好的是,根据前述溶解条件,完整剂型的 1 小时纳曲酮释放量低于 0.25mg,低于 0.125mg 更好。较好的是,同样条件下,破坏后剂型的 1 小时纳曲酮释放量等于或高于 0.25mg。

[0039] 本发明部分实施方式中,根据用 USP II 型(浆)溶解仪(75rpm)在 37°C,900ml 模拟胃液中测得的 1 小时溶出率,破坏后剂型的拮抗剂释放量与完整剂型的拮抗剂释放量之比为 10 : 1 以上,50 : 1 以上,或 100 : 1 以上。

[0040] 本发明部分实施方式中,不可释放形式的拮抗剂经调制后的 36 小时体内释放率低于 15wt%,部分实施方式中低于 8wt%,另一些低于 3wt%,另一些低于 1wt%,另一些低于 0.5wt%。

[0041] 本发明还涉及采用所述剂型来防止阿片样激动剂滥用的方法。该方法可以包括:以口服剂型联合给予阿片样激动剂和阿片样剂拮抗剂,所述拮抗剂的形式当剂型在消化开始前保持完整时基本上不会被消化而释放,但在被破坏(可令剂型破坏的例如压碎、剪切力等,或溶剂或 45°C 以上的温度)时,可被生物利用。

[0042] 本发明的另一实施方式涉及降低口服剂型阿片样激动剂被滥用的方法,包括制备以上所述的口服剂型。例如,所述方法可以包括:制备以下剂型:其中包含(i)口服治疗有效量阿片样激动剂和(ii)不可释放形式的阿片样剂拮抗剂,这样,当片剂以完整形式口服时,所述剂型具有所需的镇痛效果,所述拮抗剂基本上不阻抑阿片样激动剂的镇痛效果。另一些实施方式中,当所述剂型被破坏(例如咀嚼、碾压或溶剂溶解)后口服、鼻内给药、肠胃外或舌下给药时,阿片样激动剂的效果至少被部分阻抑。

[0043] 本发明还涉及一种用本发明剂型治疗疼痛的方法。该方法可以包括:提供含有可释放形式阿片样激动剂和基本不可释放形式阿片样剂拮抗剂的剂型;将此口服剂型以完整形式口服。

[0044] 本发明的另一实施方式是一种用所述剂型治疗疼痛的方法。部分实施方式中,用低滥用可能性剂型治疗患者疼痛的所述方法包括:提供含有可释放形式阿片样激动剂和不可释放形式阿片样剂拮抗剂的口服剂型;口服该剂型,使得阿片样激动剂的血浆水平超过其镇痛浓度下限。

[0045] 本发明还涉及一种制备所述剂型的方法。部分实施方式中,本发明包括一种制备口服剂型的方法,包括:对阿片样剂拮抗剂进行预处理,使它基本上不可释放;将预处理后的拮抗剂与可释放形式的阿片样激动剂以适当的方式混合,混合方式需能保持拮抗剂不可释放形式的完整性。

[0046] 本发明的部分实施方式涉及激动剂和激动剂交替交替且非分离地分处于两层中的制剂。但在部分实施方式中,仅部分激动剂和拮抗剂是交替间杂。

[0047] “镇痛效果”在本发明中指,根据病人的判断,减轻或消除疼痛的效果令人满意,而且副作用的程度是可以耐受的。“基本上不阻抑阿片样激动剂的镇痛效果”指,阿片样剂拮抗剂对阿片样激动剂效果的阻抑程度尚不至于使所述剂型丧失镇痛治疗效果。“突然停药危险性”指制剂的正确作用不依赖于激动剂与拮抗剂的特定比例或各自的代谢差异。

[0048] “基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂”指,当含有阿片样激动剂和阿片样剂拮抗

剂的剂型完整口服（即不被破坏）后 1 小时，所述拮抗剂不释放或基本上不释放。就本发明目的而言，完整剂型口服后的释放量可以体外测定，即用 USP II 型（浆）溶解仪以 75rpm 转速在 37℃，900ml 模拟胃液中的 1 小时剂型溶出试验。以上剂型可说成是含有“隐含的拮抗剂”。

[0049] 虽然本发明的优选实施方式中阿片样剂拮抗剂的形式完全阻止其释放，但本发明也包括基本上不可释放形式的拮抗剂。“基本上不可释放”指，给患者有意识地口服所述剂型时，拮抗剂可能少量释放，但释放量不会影响，或不会显著影响镇痛效果。

[0050] 在本发明的部分优选实施方式中，所述拮抗剂的基本上不可释放形式可以耐受用于对付结肠传输迟滞的泻药和胃酸缺乏状态。

[0051] 部分实施方式中，所述基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂包含用一种或多种药用疏水性材料制剂的阿片样剂拮抗剂，使得所述拮抗剂在完整口服后沿胃肠道传输时不释放或基本上不释放。

[0052] 在本发明部分实施方式中，所述拮抗剂的基本不可释放形式易被机械力、热力和/或化学力所破坏，例如口服剂型被碾压、研磨、咀嚼和/或溶剂溶解并伴随加热（例如 45℃ 以上）而破坏。在如此被破坏后，所述阿片样剂拮抗剂的基本不可释放形式的完整性被，拮抗剂于是被释放。部分实施方式中，当所述剂型被咀嚼、碾压或溶解并加热，然后口服、鼻内、肠胃外或舌下给药时，阿片样激动剂的镇痛或欣快效果降低或消失。部分实施方式中，阿片样激动剂的效果至少被阿片样剂拮抗剂部分抑制。在其他一些实施方式中，阿片样激动剂的效果被阿片样剂拮抗剂基本上完全阻抑。

[0053] “破坏”指可改变剂型物理特性的机械、热力和/或化学手段处理，其目的包括例如，实现缓释剂型阿片样激动剂的速释，以不合适的方式使用阿片样激动剂，例如通过肠胃外种类其他途径给药。所述破坏可以是，例如，碾压、剪切、研磨、咀嚼、溶剂溶解、加热（例如 45℃ 以上），或以上方式联用。

[0054] “至少部分阻抑阿片样剂效应”，就本发明目的而言，阿片样剂拮抗剂至少明显阻抑了阿片样激动剂的致幻效应，从而降低所述剂型阿片样激动剂被滥用的可能性。

[0055] 在本发明的部分优选实施方式中，所述阿片样剂拮抗剂的基本不可释放形式为阿片样剂拮抗剂颗粒外被以基本上可阻止其释放的包衣。在优选实施方式中，所述包衣含有一种或多种药用疏水性物质。所述包衣最好不能被其中所含的阿片样剂拮抗剂所透过，而且在胃肠系统内不溶解，从而在所述剂型被口服后基本上阻止阿片样剂拮抗剂的释放。

[0056] 所以，如果所述口服剂型不被破坏（例如破坏包衣完整性），其中的阿片样剂拮抗剂在透过胃肠系统的最初 1 小时内基本上不释放，因而不会被吸收利用。在本发明的优选实施方式中，所述疏水性物质包括纤维素聚合物或丙烯酸类聚合物，它们不溶于胃肠液，也不能为阿片样剂拮抗剂所透过。

[0057] 阿片样剂拮抗剂“颗粒”指含有阿片样剂拮抗剂的丸粒、球粒、珠粒或粒子。部分优选实施方式中，所述阿片样剂拮抗剂颗粒的直径约为 0.2-2mm，约 0.5-2mm 更好。

[0058] 在本发明的部分实施方式中，所述口服剂型还包含可释放形式因而口服后可释放的阿片样拮抗剂，阿片样激动剂与可释放形式阿片样剂拮抗剂之比应确保所述制剂口服后具有镇痛效果。例如，当给阿片样剂拮抗剂外加包衣以阻止其释放，然后与阿片样激动剂混合后压片时，部分包衣可能碎裂，因此造成口服时阿片样剂拮抗剂的释放。

[0059] 较好的是,本发明所用阿片样激动剂选自:吗啡,氢吗啡酮,氢可酮,羟考酮,可待因,左啡诺,哌替啶,美沙酮,以及它们的混合物。本发明可用的阿片样剂拮抗剂包括纳曲酮,纳洛酮,纳美芬,环佐辛,左洛啡烷,或他们的药用盐,以及它们的混合物。

[0060] 本发明部分实施方式中,阿片样激动剂与基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂之重量比约为 1 : 1 至 50 : 1,以 1 : 1 至 20 : 1 或 15 : 1 至 30 : 1 为佳。本发明所述的阿片样激动剂与阿片样剂拮抗剂之重量比指活性成分之比。因此,阿片样剂拮抗剂的重量不包括,例如,阻止其释放的包衣或基质,以及可能与颗粒拮抗剂相关的其他赋形剂的重量。部分优选实施方式中,所述重量比约为 1 : 1 至 10 : 1。由于阿片样剂拮抗剂的形式为基本不可释放,所以,它在本发明剂型中的含量变化范围比在阿片样激动剂 / 阿片样剂拮抗剂复方双释放剂型中大得多,后一剂型中的两种组分在给药后都释放,并不与两者的代谢差异和肝脏清除速度相关连,虽然这并不利于适当的发挥各自功能。安全起见,基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的量应该即使因被破坏而完全释放,仍然对人无害。

[0061] 在本发明优选实施方式中,阿片样激动剂包含氢可酮,羟考酮或其药用盐,基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂则包含纳洛酮、纳曲酮或其药用盐。

[0062] 包含阿片样激动剂和基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的口服剂型包括但不限于片剂或胶囊。本发明剂型中可根据需要包含各种本领域已知的赋形剂。口服剂型中的阿片样激动剂还可以是速释的。部分实施方式中,本发明口服剂型中的阿片样激动剂是缓释的。阿片样激动剂缓释口服剂型可按照已知方法来制备,例如:将缓释载体加入含有基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的基质;或者,在含有阿片样激动剂和不可释放阿片样剂拮抗剂的基质外加以缓释包衣。

[0063] 防滥用剂型对于强效阿片样激动剂(例如羟考酮或氢可酮)口服剂型具有特别重大的意义,这些激动剂具有优良的镇痛效果,但也更易被滥用。对阿片样激动剂缓释产品来说,这一点尤其突出,此类产品含有原定在一段时间内分剂量单位给予的高含量阿片样激动剂。药物滥用者得到此类缓释产品后,将其压碎、磨碎、浸提或以其他方式破坏后即可得到剂型中的全部含量而立即服用。由于如此破坏本发明的剂型会使阿片样剂拮抗剂也同时变得可被吸收,于是提供了一种阻止此类滥用的机制。此外,本发明还解决了正常使用者因误嚼或不小心压碎造成全剂量阿片样激动剂“倾泻”的危险。

[0064] 本发明中,“缓释”表示阿片样激动剂从口服剂型中释放的速度可在 8-24 小时,最好能跨越每日两次或每日一次制剂的间期,使其血液(例如血浆)浓度(水平)维持在治疗有效范围内(高于有效镇痛最低浓度或“MEAC”),但低于毒性水平。

[0065] 本发明提供了一种更安全(例如,呼吸抑制性更低)的产品,不论产品是否被滥用,并提供一种滥用风险较低的产品。

[0066] 部分实施方式中,制剂包含两种阿片样激动剂。其他实施方式包含一种或多种阿片样激动剂和一种非阿片样药物。此类非阿片样药物最好能增强镇痛效果,这包括:阿司匹林,对乙酰氨基酚,非甾体类消炎药(NSAIDS),NMDA 拮抗剂和环氧合酶 II 抑制剂(COX-II 抑制剂)等。

[0067] 另一些实施方式中,可加入并非镇痛作用的非阿片样药物,例如镇咳,化痰,减充血或抗组胺药等。

[0068] 本发明中,“阿片样激动剂”与“阿片样剂”,“阿片样镇痛剂”同义,包括一种以上

阿片样激动剂的组合,也包括阿片样剂的碱,混合激动剂,部分激动剂,其药用盐,立体异构体,醚和酯,以及他们的混合物。

[0069] 本发明中,“阿片样剂拮抗剂”包括一种以上阿片样剂拮抗剂的混合物,还包括其碱和药用盐,立体异构体,醚和酯,以及他们的混合物。

[0070] 本发明意在涵盖所述阿片样激动剂和阿片样剂拮抗剂的所有药用盐。所述药用盐包括但不限于:金属盐,例如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属盐,例如钙盐和镁盐等;有机胺盐,例如三乙胺盐,吡啶盐,甲基吡啶盐,乙醇胺盐,三乙醇胺盐,二环己基胺盐,N,N-二苄基乙二胺盐等;无机酸盐,例如盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,磷酸盐等;有机酸盐,例如甲酸盐,乙酸盐,三氟乙酸盐,马来酸盐,酒石酸盐等;磺酸盐,例如甲磺酸盐,苯磺酸盐,对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,例如精氨酸盐,天冬氨酸盐和谷氨酸盐等。

[0071] 本发明所述的部分阿片样激动剂和拮抗剂可能含有一个或多个不对称中心,因而具有对映体和非对映体及其他立体异构体。本发明还欲涵盖所有这些可能的异构体形式,及其外消旋形式和拆分形式,以及他们的混合物。当所述化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,除非另作说明,E和Z立体异构体均包含在本发明内。本发明还包括所有互变异构体。

[0072] 本发明中,“立体异构体”指一个分子的所有异构体,他们的差异仅在于原子的空间取向不同。这包括对映体和含有一个以上手性中心的分子非镜像异构体(非对映体)。

[0073] “手性中心”指连有4个不同基团的碳原子。

[0074] “对映体”是与其镜像不重合,因而具有光学活性的分子,即,对映体令偏振光平面向一个方向旋转,其镜像则向相反方向旋转。

[0075] “外消旋”指等量对映体的混合物,外消旋体没有光学活性。

[0076] “拆分”指将同一分子的两种对映体形式分离,或浓集,或去除其中之一。

[0077] 本发明还涉及一种利用口服剂型降低滥用阿片样激动剂可能性的方法。该方法包括提供本发明所述口服剂型的阿片样激动剂。

附图说明

[0078] 图1:实施例20的结果。

[0079] 图2:实施例23的结果。

[0080] 图3:实施例24的结果。

[0081] 本发明的详细描述

[0082] 有这样的假设:至少存在着3个亚种的阿片样剂受体, μ , κ 和 δ 。其中, μ 受体被认为与上脊髓(superspinal)无痛觉,呼吸抑制,欣快感和生理依赖性有关。 κ 受体与诱导脊髓性无痛觉,瞳孔缩小和镇静有关。激活 γ 受体会引起烦躁和幻觉,还会引起呼吸道和血管舒缩模拟效应。有记载称,一种以 γ 命名的不同于 μ 的受体存在于小鼠的输精管中(Lord等,自然,1977,267:495-99)。阿片样激动剂被认为主要对 μ 受体上发挥其激动作用,对 κ 受体较少。有些药物看似部分激动剂,对受体之一具有作用。此类药物具有极限效果(Ceiling effect)。此类药物包括:烯丙吗啡,丙吡兰和丁丙诺啡。另一些药物对 μ 受体具有竞争性拮抗作用,并通过作用于 κ 和 ω 受体而阻抑类吗啡药物的作用。目前用“激动剂-拮抗剂”一语来描述这种作用机制。

[0083] 本发明涉及一种用于减少或尽可能避免误用、滥用和流散的控释阿片样镇痛剂，它具有与现有控释阿片样镇痛剂系统相似的镇痛谱。部分实施方式中，本发明的特征来自于阿片样剂拮抗剂例如盐酸纳曲酮的加入，拮抗剂本身配制在均匀的控释基质中。这种制剂的特点在于：拮抗剂会在误用或破坏后释放，但如果遵医嘱使用则拮抗剂释放的释放量几可忽略（释放量不影响对患者的镇痛效果）。

[0084] 部分实施方式中，制剂中拮抗剂的释放以破坏（例如碾压或咀嚼）后的释放量与完好制剂释放量之比来表示。所以，该比例表示为 [碎后]/[完整]，以 4 : 1 或以上为佳（碎后的 1 小时释放量 / 完好制剂的 1 小时释放量）。当以纳曲酮为拮抗剂时，完好制剂的 1 小时释放量以低于 0.25mg 为宜，以不超过 0.125mg 为佳，而该制剂压碎或嚼碎后，纳曲酮的 1 小时释放量则以不低于 0.25mg 为宜。以上数值的扩展可参考实施例 17, 18 和 19。

[0085] 本发明提供了一种可用于降低阿片样激动剂滥用可能性的口服阿片样激动剂。本发明包括含有口服治疗有效量阿片样激动剂和阿片样剂拮抗剂的口服剂型。其中阿片样剂拮抗剂的形式为基本不可释放。

[0086] 部分优选实施方式中，基本不可释放阿片样剂拮抗剂包含以阻止释放的材料包衣的阿片样剂拮抗剂颗粒。部分优选实施方式中，所述包衣包裹着拮抗剂颗粒，不能为其所透过，且不溶于胃肠系统。当人口服本发明剂型时，阿片样剂拮抗剂基本上不会从包衣内释放，所以，不会被身体吸收。因此，阿片样剂拮抗剂虽然包含在制剂中，却不会明显阻抑阿片样激动剂的镇痛效果。然而，如果本发明的口服剂型被破坏，例如破坏了包衣的完整性，则其中的阿片样剂拮抗剂就会释放出来，从而至少部分抑制阿片样激动剂的效果。以上特征降低了该口服剂型阿片样激动剂被滥用和流散的可能性。例如，如果有人试图透过例如咀嚼、碾压、磨碎或溶剂加热（例如 45°C 以上）溶解来滥用本发明口服制剂中所含的药物，包衣就会破裂，从而释放出阿片样剂拮抗剂。服用后，阿片样剂拮抗剂释放，从而充分抑制阿片样激动剂的致幻效应。

[0087] 本发明部分实施方式中，阿片样激动剂与包衣阿片样剂拮抗剂之比为：当有人破坏该口服剂型以损坏用于阻止阿片样剂拮抗剂释放的包衣的完整性，试图通过口服、肠胃外、鼻内或舌下给药滥用阿片样激动剂时，激动剂的致幻效应会被阿片样剂拮抗剂所抵消。部分优选实施方式中，通过肠胃外或舌下途径误用时，阿片样激动剂的致幻效应会被阿片样剂拮抗剂所抵消。

[0088] 本发明还包括一种可释放形式的阿片样剂拮抗剂，一种阿片样激动剂和一种阿片样剂拮抗剂包衣颗粒的口服剂型，其中激动剂与非包衣阿片样剂拮抗剂之比应使该制剂口服后仍有镇痛效果。

[0089] 本发明另一些实施方式中，基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂包括分散在阻止其释放的基质中的阿片样剂拮抗剂，所述基质包含一种或多种药用疏水性物质。在于胃肠系统内传输过程中，拮抗剂基本上不会从基质中释放，因而不会被吸收。

[0090] 另一些实施方式中，阻止阿片样剂拮抗剂释放的基质是熔融挤塑基质，其中包含一种或多种药用疏水性物质。

[0091] 优选实施方式中，本发明所用的阿片样激动剂包括但不限于：阿芬他尼，烯丙罗定，阿法罗定，阿尼利定，苜啡啡，苯腈米特，丁丙诺啡，布托诺啡，氯尼他秦，可待因，地索吗啡，右吗拉胺，地佐辛，地恩丙胺，二醋吗啡，二氢可待因，二氢吗啡，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, 埃托啡, 二氢埃托啡, 芬太尼及其衍生物, 海洛因, 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, 美普他芬, 美他佐辛, 美沙酮, 美托酮, 吗啡, 麦罗啡, 那碎因, 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, 鸦片, 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, 哌替米特, propheptazine, 二甲哌替啶, 丙哌利定, 右丙氧芬, 舒芬太尼, 替利定, 曲马朵, 它们的混合物, 他们的盐, 等等。部分实施方式中, 本发明阿片样剂组合中阿片样激动剂的含量约为 75ng-750mg。

[0092] 部分优选实施方式中, 所述阿片样激动剂选自: 氢可酮, 吗啡, 氢吗啡酮, 羟考酮, 可待因, 左啡诺, 哌替啶, 美沙酮, 羟吗啡酮, 丁丙诺啡, 芬太尼及其衍生物, 地匹哌酮, 海洛因, 曲马朵, 埃托啡, 二氢埃托啡, 布托诺啡, 左啡诺, 或他们的盐或他们的混合物。部分优选实施方式中, 阿片样激动剂是羟考酮或氢可酮。表 1 列举了以上阿片样剂与 15mg 氢可酮相比的等镇痛剂量。

[0093] 表 1 : 阿片样剂的等镇痛剂量

[0094]

阿片样剂	算得剂量 (mg)
羟考酮	13.5
可待因	90.0
氢可酮	15.0
羟吗啡酮	3.375
左啡诺	1.8
哌替啶	135.0
美沙酮	9.0
吗啡	27.0

[0095] 虽然氢可酮和羟考酮能够有效镇痛, 但也越来越多地被阿片样剂心理依赖者和非治疗目的的阿片样剂滥用者所滥用。以往其他阿片样剂的经验已证明, 将阿片样剂与麻醉剂拮抗剂联用能够降低滥用的可能性, 尤其是对于曾经成瘾者 (Weinhold LL 等, 给非依赖者单用丁丙诺啡和与纳曲酮联用, 药物和酒精依赖性, 1992, 30 : 263-274 ; Mendelson J. 等, 丁丙诺啡与纳曲酮在鸦片制剂依赖者中的相互作用, 临床药物学和治疗学, 1996, 60 : 105-114)。但是, 上述组合不包含基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂。相反, 口服时, 阿片样剂拮抗剂在胃肠系统内释放, 被吸收, 依赖受主的生理状况差异性代谢激动剂和拮抗剂, 抵消激动剂的效应。

[0096] 氢可酮是一种半合成麻醉镇痛剂和镇咳剂, 具有多种中枢神经系统和胃肠道作

用。在化学上,氢可酮即 4,5-环氧-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮,又称二氢可待因酮。和其他阿片样剂一样,服用氢可酮可能习惯化,也可能造成吗啡类药物依赖性。当氢可酮过量时,和其他鸦片衍生物一样,会造成呼吸抑制。

[0097] 口服氢可酮在欧洲(比利时,德国,希腊,意大利,卢森堡,挪威和瑞士)被作为镇咳剂。德国还使用肠胃外制剂作为镇咳剂。作为镇痛剂,在美国有市售的氢可酮二酒石酸盐,这只是一种与非鸦片类药物(布洛芬,对乙酰氨基酚,阿司匹林等)的混合物,用以缓解中、中强度疼痛。

[0098] 氢可酮的一种常见剂型是与对乙酰氨基酚的组合物,并有市售的,例如美国 UCBPharma, Inc. 的 **Lortab®** 2.5/500mg, 5/500mg, 7.5/500mg 和 10/500mg 氢可酮/对乙酰氨基酚片剂。还有两组分之比为 7.5mg 氢可酮二酒石酸盐与 650mg 对乙酰氨基酚和 7.5mg 氢可酮二酒石酸盐与 750mg 对乙酰氨基酚的片剂。氢可酮与阿司匹林的组合物一般为成人用口服剂型,根据需要每 4-6 小时 1-2 片。该片剂含 5mg 氢可酮二酒石酸盐和 224mg 阿司匹林和 32mg 咖啡因;或 5mg 氢可酮二酒石酸盐与 500mg 阿司匹林。一种较新的制剂含有氢可酮二酒石酸盐和布洛芬。美国 Knoll 实验室的 **Vicoprofen®** 是一种含 7.5mg 氢可酮二酒石酸盐和 200mg 布洛芬的片剂。本发明考虑包括所有以上制剂,但需加上包有阻止释放包衣的阿片样剂拮抗剂颗粒。

[0099] 羟考酮,化学上即 4,5-环氧-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃-6-酮,是一种以镇痛为主要治疗作用的阿片样激动剂。羟考酮的其他疗效包括抗焦虑,欣快和松弛。其镇痛作用的确切机制尚不清楚,但已知,大脑和脊髓中针对内源性类阿片活性化合物的特定 CNS 阿片样剂受体在其镇痛作用中起着重要作用。

[0100] 市售羟考酮有美国 Purdue Pharma L.P. 的 **Oxycontin®** 口服控释片剂,其中含 10mg, 20mg, 40mg 或 80mg 盐酸羟考酮, Purdue Pharma L.P. 的 **OxyIR®**, 一种含 5mg 盐酸羟考酮的速释胶囊。本发明考虑包括所有以上制剂,但需加上基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂。

[0101] 优选实施方式中,本发明的阿片样剂拮抗剂包括纳曲酮,纳美芬,环佐辛,左洛啡烷,和他们的混合物。部分优选实施方式中的阿片样剂拮抗剂是纳洛酮和纳曲酮。一些实施方式中,基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂其量约为 10ng-275mg。

[0102] 纳洛酮是一种基本没有激动效应的阿片样剂拮抗剂。12mg 皮下剂量纳洛酮没有任何主观可察觉的效应,24mg 仅引起轻微的困倦。肌肉或静脉内给予男性小剂量(0.4-0.8mg) 纳洛酮会抵消或立即逆转类吗啡阿片样激动剂的效应。据报道,静脉给予 1mg 纳洛酮可完全抑制 25mg 海洛因的作用。纳洛酮的作用被认为几乎是在静脉给药后立即起效。该药物口服可吸收,但是,据报道,在首次通过肝脏时会被迅速代谢成无活性形式,因此效果明显低于肠胃外给药。据报道,1g 以上的口服剂型不到 24 小时也会被完全代谢。据报道,纳洛酮舌下给药的吸收率为 25% (Weinberg 等,特定阿片样镇痛剂的舌下吸收, 临床药理学和治疗学, (1988); 44:335-340。

[0103] 其他阿片样剂拮抗剂,例如环佐辛和纳曲酮,氮原子上都含有环丙基甲基取代,在口服时保留了大部分效力,作用时间更长,口服后可达 24 小时。

[0104] 在治疗曾经对阿片样剂成瘾的患者时,已大量使用纳曲酮(100mg 以上),为的是消除阿片样剂激动剂的致幻效应。据报道,纳曲酮对 μ 位的阻抑作用大大强于对 δ 位。

纳曲酮是羟吗啡酮的一种合成同类物,但没有阿片样激动活性,结构上与羟吗啡酮的区别在于以环丙基甲基取代了氮原子上原来的甲基。纳曲酮的盐酸盐在水中的溶解度可达约 100mg/ml。纳曲酮的药物学特性和药物动力学特性已在多种动物和临床研究中有所评价。参考,例如 :Gonzalez JP 等,纳曲酮 :其药物动态学和药物动力学特性及其治疗阿片样剂依赖性的效力。药物,1988,35 :192-213。口服后,纳曲酮被迅速吸收(1 小时内),其口服生物利用度为 5-40%。纳曲酮的蛋白质结合率约为 21%,一次给药后的分布率约为 16. 1L/kg。

[0105] 市售有片剂形式的纳曲酮 (**Revia®**, DuPont),用于治疗酒精依赖性,和阻抑外源给予的阿片样剂。参考,例如 :Revia(盐酸纳曲酮片剂)。医生参考,第 51 版, Montvale, NJ 等,“医药经济”,1997,51 :957-959。一份 50mg 剂量的 **Revia®**可阻抑静脉给药的 25mg 海洛因的药物学效应,持效长达 24 小时。

[0106] 已知,纳曲酮与吗啡、海洛因或其他阿片样剂联合长期给药时,它能够阻止阿片样剂生理依赖性的形成。据信,纳曲酮对海洛因的抑制是通过在阿片样剂受体上的竞争性结合。纳曲酮还被用于治疗麻醉剂成瘾,即利用其完全抑制阿片样剂的作用。已知,大多数用纳曲酮治疗麻醉剂的成功病例都是针对那些预后良好的麻醉剂成瘾,而且是作为全面的专业治疗或康复疗法计划的一部分,这些计划还包括行为控制或其他改善顺应性的方法。对用纳曲酮治疗麻醉剂依赖性而言,患者最好有 7-10 天不接触阿片样剂。就此目的而言,纳曲酮的最初剂量约为 25mg,如果没有停药症状,则增加到 50mg/ 天。50mg 的日剂量被认为对肠胃外给予的阿片样剂具有充分的临床阻抑效果。纳曲酮已被用于治疗酒精依赖性,作为社会和精神治疗的辅助手段。

[0107] 本发明部分实施方式中,口服剂型中阿片样激动剂与基本不可释放阿片样剂拮抗剂之比应为 :当该剂型被咀嚼、碾压或溶剂加热溶解,并口服、鼻内、胃肠外或舌下服用后,阿片样激动剂的效果至少被部分抑制。由于本发明口服剂型若正确服用基本上不释放阿片样剂拮抗剂,拮抗剂含量的可变范围可以比口服后释放时更宽。安全起见,基本不可释放形式的拮抗剂的含量应该即使完全释放也对人体无害。本领域技术人员不难确定特定阿片样激动剂与拮抗剂之比。

[0108] 本发明部分实施方式中,阿片样激动剂与基本不可释放阿片样剂拮抗剂的重量比约为 1 : 1 至 50 : 1,以 1 : 1 至 20 : 1 为佳。部分优选实施方式中,该比值约为 1 : 1 至 10 : 1。在本发明一优选实施方式中,阿片样激动剂包括羟考酮或氢可酮,含量约为 15-45mg,阿片样剂拮抗剂含纳曲酮,含量约为 0. 5-5mg。

[0109] 除阿片样激动剂和阿片样剂拮抗剂之外,本发明口服剂型中还可以包含一种或多种与它们有或没有协同作用的药物。因此,部分实施方式中,所述剂型包含两种阿片样激动剂,和阿片样剂拮抗剂。例如,所述剂型可以包含半衰期、溶解度、效力等特性不同的两种阿片样激动剂。另一些实施方式中,除阿片样剂拮抗剂,一种或多种阿片样激动剂之外,所述剂型还包含一种非阿片样药物。此类非阿片样药物最好可增强镇痛效果,这包括阿司匹林,对乙酰氨基酚 ;非甾体类消炎药 (NSAID),例如布洛芬,酮洛芬等 ;N- 甲基 -D- 天冬氨酸盐 (NMDA) 受体拮抗剂,例如右美沙芬或右啡烷或氯胺酮等吗啡喃 ;环氧合酶 II 抑制剂 (COX-II 抑制剂) ;和或甘氨酸受体拮抗剂。

[0110] 本发明部分优选实施方式还因为包含了例如 NSAID 或 COX-II 抑制剂等其他非阿

片样激动剂而可降低阿片样镇痛剂的用量。任一或两种药物用量的降低都将降低与镇痛效果相关联的对人副作用。

[0111] 合适的非甾体类消炎药包括：布洛芬，双氯芬酸，萘普生，苯噻洛芬，氟比洛芬，非诺洛芬，flubufen，酮洛芬，吲哚洛芬，吡洛芬，卡洛芬，噁丙嗪，pramoprofen，muroprofen，trioxaprofen，舒洛芬，aminoprofen，tiaprofenic 酸，氟洛芬，布氯酸，吲哚美辛，舒林酸，托美丁，佐美酸，硫平酸，齐多美辛，阿西美辛，芬替酸，环氯萘酸，oxpinac，甲芬那酸，甲氯芬那酸盐，氟芬那酸，尼氟灭酸，托芬那酸，二氟尼柳，氟苯柳，吡罗昔康，舒多昔康或衣索昔康等。以上药物的使用剂量是本领域所熟知的。

[0112] N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂已为本领域所熟知，包括例如：右美沙芬或右啡烷或氯胺酮或 d-美沙酮等吗啡喃及其药用盐。本发明的“NMDA 拮抗剂”还包括阻抑 NMDA 受体激活引起的主要细胞内效应的药物，例如神经节苷脂，例如 GM₁ 或 GT_{1b}；吩噻嗪，例如三氟拉嗪；或萘氨基苯磺酰胺，例如 N-(6-氨基 hexyl)-5-氯-1-萘磺酰胺。这些药物的作用是防止对例如麻醉性镇痛剂（例如吗啡，可待因等）等成瘾性药物的耐药性和 / 或依赖性 (Mayer 等的美国专利 5,321,012 和 5,556,838)，治疗慢性疼痛 (Mayer 等的美国专利 5,502,058)。NMDA 拮抗剂可以是单组分制剂，也可以与立多卡因等局部麻醉剂联用 (Mayer 等的以上专利)。

[0113] 有关用甘氨酸受体拮抗剂治疗慢性疼痛，以及具体的此类药物可参考 Weber 等的美国专利 5,514,680。

[0114] 有关 COX-2 抑制剂的报道很多，许多化学结构物被证实能够抑制环氧合酶 -2。有关 COX-2，可参考美国专利 5,616,601,5,604,260,5,593,994,5,550,142,5,536,752,5,521,213,5,475,995,5,639,780,5,604,253,5,552,422,5,510,368,5,436,265,5,409,944 和 5,130,311。优选的 COX-2 抑制剂包括 celecoxib(SC-58635)，DUP-697，flosulide(CGP-29238)，美罗昔康，6-甲氧基-2-萘乙酸 (6-MNA)，MK-966(即 Vioxx)，奈丁美酮 (6-MNA 前药)，尼美舒利，NS-398，SC-5766，SC-58215，T-614；或以上所述药物的组合物。与阿片样镇痛剂联用时，COX-2 抑制剂的治疗有效剂量约为每公斤体重 0.005-140mg，或每日 0.25mg-7g。

[0115] 在其他实施方式中，本发明制剂中可加入非阿片类药物以获得除镇痛之外的有益效果，例如：镇咳，化痰剂，减充血剂，抗组胺药，局部麻醉剂等。

[0116] 基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的制备

[0117] 在本发明部分实施方式中，可将阿片样剂拮抗剂与一种或多种药用疏水性物质混合从而制得基本不可释放的所述拮抗剂。例如，可用基本可阻止其释放的含有疏水性物质的包衣包裹阿片样剂拮抗剂颗粒。也可以将阿片样剂拮抗剂分散在使之基本不可释放的含有疏水性物质的基质中。部分实施方式中，所述药用疏水性物质包括：纤维素类聚合物，选自：乙基纤维素，乙基纤维素酯，(低、中或高分子量)丙酸纤维素酯，纤维素乙酸丙酸酯，纤维素乙酸丁酸酯，纤维素乙酸邻苯二甲酸酯和纤维素三乙酸酯。乙基纤维素例子之一含 44-55% 的乙氧基。乙基纤维素的使用形式可以是其醇溶液。另一些实施方式中，所述疏水性物质包括聚乳酸，聚乙醇酸，或聚乳酸与聚乙醇酸的共聚物。

[0118] 部分实施方式中，疏水性物质包含选自以下的纤维素类聚合物：纤维素醚，纤维素酯，纤维素酯醚和纤维素。纤维素类聚合物在葡萄糖残基上的取代度 (DS) 大于 0 小于等于

3. 取代度指：构成纤维素聚合物的葡萄糖残基上被取代羟基的平均数。代表性的物质包括选自以下的聚合物：酰基纤维素，二酰基纤维素，三酰基纤维素，纤维素乙酸酯，纤维素二乙酸酯，纤维素三乙酸酯，单、二、三纤维素烷基化物，单、二、三纤维芳酰基化物，单、二、三纤维素烯化物。聚合物的例子包括：DS 即乙酰基含量达 21% 的纤维素乙酸酯；乙酰基含量达 32-39.8% 的纤维素乙酸酯；DS 为 1-2，乙酰基含量为 21-35% 的纤维素乙酸酯；DS 为 2-3，乙酰基含量为 35-44.8% 的纤维素乙酸酯。

[0119] 更具体的说，纤维素类聚合物包括：DS 为 1.8，丙酰基含量为 39.2-45，羟基含量为 2.8-5.4% 的纤维素丙酸酯；DS 为 1.8，乙酰基含量为 13-15%，丁酰基含量为 34-39% 的纤维素乙酸丁酸酯；乙酰基含量为 2-29%，丁酰基含量为 17-35%，羟基含量为 0.5-4.7% 的纤维素乙酸丁酸酯；DS 为 2.9-3 的三酰基纤维素，例如纤维素三乙酸酯，纤维素三戊酸酯，纤维素三月桂酸酯，纤维素三棕榈酸酯，纤维素三琥珀酸酯和纤维素三辛酸酯；DS 为 2.2-2.6 的二酰基纤维素，例如纤维素二琥珀酸酯，纤维素二棕榈酸酯，纤维素二辛酸酯，纤维素二戊酸酯和纤维素乙酸丁酸酯、纤维素乙酸辛酸酯和纤维素乙酸丙酸酯等纤维素共酯。

[0120] 可用于制备基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的其他纤维素类聚合物包括：乙醛二甲基纤维素乙酸酯，纤维素乙酸酯乙基氨基甲酸酯，纤维素乙酸酯甲基氨基甲酸酯，和纤维素乙酸酯二甲基氨基纤维素乙酸酯。

[0121] 可用于制备基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的丙烯酸类聚合物包括但不限于：丙烯酸类树脂，其中包含由丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯合成的共聚物（例如丙烯酸低级烷酯与甲基丙烯酸低级烷酯的共聚物），其中每摩尔丙烯酸和甲基丙烯酸单体含有 0.02-0.3 摩尔三（低级烷基）胺基团。合适的丙烯酸类树脂的例子是 Rohm Pharma GmbH 的 Eudragit® RS。优选的是 Eudragit® RS30D。Eudragit® RS 是一种水不溶性丙烯酸乙酯 (EA)-甲基丙烯酸甲酯 (MM)-氯化三甲基丙烯酸乙酯铵 (TAM)，TAM 与其他两组分 (EA 和 MM) 的摩尔之比为 1 : 40。Eudragit® RS 之类丙烯酸类树脂的使用形式可以是水性悬浮液。

[0122] 本发明部分实施方式中，丙烯酸类聚合物选自：丙烯酸-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，甲基丙烯酸氰基乙酯，聚（丙烯酸），聚（甲基丙烯酸），甲基丙烯酸-烷基酰胺共聚物，聚（甲基丙烯酸甲酯），聚甲基丙烯酸酯，聚（甲基丙烯酸甲酯）共聚物，聚丙烯酰胺，甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物，聚（甲基丙烯酸酐）和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0123] 当阿片样剂拮抗剂是包有阻止释放的包衣的阿片样剂拮抗剂颗粒，而所述包衣组合物由纤维素聚合物或丙烯酸类聚合物制成时，还可加入合适的增塑剂与聚合物混合，例如：乙酰基柠檬酸三乙酯和 / 或乙酰基柠檬酸三丁酯。包衣中还可以加有以下添加剂，例如：颜料，滑石粉和 / 或硬脂酸镁，这些都是包衣方面所熟知的。

[0124] 可用各种合适的已知设备将包衣组合物喷涂到阿片样剂拮抗剂上。例如，可采用 Wuster 流化床系统，其中，气流由下往上喷射，将待包衣材料流化并令其干燥，同时将不溶性的聚合物包衣喷涂到材料上。包衣厚度取决于所用的包衣组合物。但是，本领域技术人员仍能够通过常规实验来确定本发明特定剂型特定包衣所需的最佳厚度。

[0125] 可用于制备基本不可释放阿片样剂拮抗剂的药用疏水性物质包括可生物降解聚合物，这包括：聚（乳酸 / 乙醇酸）(PLGA)，聚交酯，聚乙醇酸交酯，聚酸酐，聚原酯，聚己酸

内酯,聚磷腈,多糖,蛋白质类聚合物,聚醚,聚二噁烷酮,聚葡萄糖酸酯,聚乳酸-聚氧乙烯共聚物,聚(羟基丁酸酯),聚磷醚(polyphosphoester),或它们的混合物。

[0126] 部分实施方式中,可生物降解的聚合物包含聚(乳酸/乙醇酸),即乳酸与乙醇酸的共聚物,其分子量为 2,000-500,000Da。乳酸与乙醇酸之比为 100 : 0 至 25 : 75,优选 65 : 35。

[0127] 聚(乳酸/乙醇酸)可按照美国专利 4,293,539(Ludwig 等)所述的方法来制备。简而言之,Ludwig 等通过易于清除的聚合催化剂(例如 Dowex HCR-W2-H 等强酸离子交换树脂)存在下乳酸与乙醇酸的缩合反应来制备所述共聚物。催化剂量对聚合反应来说并不重要,但一般约为 0.01-20 重量份(以乳酸加乙醇酸的总重为基准)。该聚合反应可以是无溶剂条件下,100-250℃,反应 48-96 小时,但最好在减压条件下进行,这样可有利于水及副产物的去除。聚(乳酸/乙醇酸)然后通过过滤在有机溶剂(例如二氯甲烷或丙酮)中的熔融反应混合物,然后过滤去除催化剂来回收。

[0128] 制得后,即可将所得基本不可释放的阿片样剂拮抗剂与阿片样激动剂,以及常规赋形剂混合,制备成本发明的剂型。

[0129] 本发明部分实施方式中,所述口服剂型是胶囊或片剂。制成片剂时,可将阿片样剂拮抗剂与激动剂与一种或多种惰性、无毒、适用于片剂制造的赋形剂混合。此类赋形剂包括例如:惰性稀释剂,例如乳糖;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉;粘合剂,例如淀粉;和润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0130] 本发明口服剂型可制成所含阿片样激动剂速释形式。另一些实施方式中,所述口服剂型则提供阿片样激动剂的缓释。

[0131] 部分实施方式中,所述口服剂型提供的是阿片样激动剂缓释,其制备可以是:将阿片样剂拮抗剂与基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂以及需要的药用赋形剂混合,制成片剂,然后用缓释包衣包裹。

[0132] 部分实施方式中,阿片样激动剂缓释片剂的制备可以是:将基本不可释放的阿片样剂拮抗剂与阿片样激动剂混合在基质,由该基质赋予片剂缓释特性。

[0133] 以下是有关如何制备本发明缓释口服剂型的详细描述。

[0134] 包含阿片样激动剂和基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂的控释剂型的制备

[0135] 可将阿片样激动剂与基本不可释放形式阿片样剂拮抗剂的复方制备成本领域所熟知的片剂、包衣片剂或多颗粒制剂等形式的控释或缓释口服制剂。缓释剂型可以包含缓释载体,其与阿片样激动剂和非可利用形式的阿片样剂拮抗剂一同加在基质中,或者作为缓释包衣。

[0136] 在以氢可酮为阿片样激动剂的部分优选实施方式中,所述缓释口服剂型可包含每剂量单位 8-50mg 左右氢可酮。在以氢吗啡酮为治疗活性阿片样剂的口服缓释剂型中,约含 2-64mg 的盐酸氢吗啡酮。在以吗啡为阿片样激动剂的口服缓释剂型中,约含 2.5-800mg 的吗啡。在以羟考酮为阿片样激动剂的实施方式中,缓释口服剂型约含 2.5-800mg 的羟考酮。部分优选实施方式中,所述缓释口服剂型约含 20-30mg 羟考酮。羟考酮控释剂型是已知的。以下文献记载了适用于本发明的羟考酮控释剂型:美国专利 5,266,331,5,549,912,5,508,042 和 5,656,295。阿片样激动剂可以是曲马朵,其在缓释口服剂型中的含量可以是每剂量单位 25-800mg 左右。本发明剂型可包含一种以上阿片样激动剂以获得充分的治疗

效果。或者,所述剂型可包含摩尔当量的本发明所用阿片样剂拮抗剂的其他盐。

[0137] 本发明优选实施方式中,缓释剂型包含阿片样激动剂颗粒,其粒径约为 0.1-2.5mm,以 0.5-2mm 为佳。

[0138] 阿片样激动剂颗粒最好具有包衣,该包衣允许阿片样激动剂在水性介质中以持续稳定的速度释放。包衣的选择在兼顾其他性能之外,应可达到要求的体外释放速度。本发明的缓释包衣应能形成牢固、连续的膜,而且光滑、美观,能够包含颜料及其他包衣添加剂,而且无毒、惰性、无粘性。

[0139] 包含阿片样激动剂和基本不可释放形式阿片样剂拮抗剂的本发明剂型可用一种或多种能调节阿片样激动剂释放或能保护制剂的物质包裹。实施方式之一中,包衣的作用是实现例如接触胃肠液时的 pH 依赖型或非依赖型释放。pH 依赖型包衣的作用是在胃肠道 (GI) 内的适当部位 - 例如胃或小肠 - 释放阿片样剂,这样,得到的吸收曲线能够提供至少 8 小时,最好 12-24 小时的镇痛效果。如果需要 pH 非依赖型包衣,则包衣设计为:不论环境液 (例如胃肠道) 的 pH 如何变化,总能获得阿片样剂的最佳释放。还可以让制剂在胃肠道的一个部位 - 例如胃 - 释放一部分剂量,而在另一部位 - 例如小肠 - 释放其余剂量。

[0140] 本发明采用 pH 依赖型包衣的制剂还可以具有重复作用效应,即,在肠溶包衣外包裹无保护药物,这些药物在胃内释放,被肠溶包衣保护的其余部分则在胃肠道的更下游释放。可用于本发明的 pH 依赖型包衣包括:虫漆,纤维素乙酸邻苯二甲酸酯 (CAP),聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯 (PVAP),羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物,以及玉米蛋白等。

[0141] 部分实施方式中,含有阿片样激动剂 (含或不含 COX-2 抑制剂) 的基质 (例如片芯,基质颗粒) 被包以选自以下的物质:(i) 烷基纤维素;(ii) 丙烯酸类聚合物;或 (iii) 它们的混合物。包衣的涂覆可以是有机或水性溶液或分散液的形式。为了获得理想的缓释曲线,可在基质上涂加相当于基质重量约 2-25% 的包衣。水性分散系类包衣可参考例如美国专利 5,273,760 和 5,286,493,以上两专利已转让于本发明的受让人。

[0142] 可用于本发明的缓释制剂和包衣的其他例子包括本发明受让人的美国专利 5,324,351,5,356,467 和 5,472,712。

[0143] 烷基纤维素类聚合物

[0144] 纤维素类物质和聚合物,包括烷基纤维素,是非常适合本发明药粒的疏水性物质。例如,优选的纤维素类聚合物之一是乙基纤维素,但本领域技术人员不难看出,其他纤维素和 / 或烷基纤维素聚合物也一样适用,并可以单用或联用,作为本发明疏水性包衣的全部或部分。

[0145] 一种市售乙基纤维素水性分散系是 **Aquacoat®** (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA)。**Aquacoat®** 的制备为:将乙基纤维素溶于水可混溶性有机溶剂中,然后在表面活性剂和稳定剂存在下将其乳化在水中。均质化成亚微米级乳滴后,真空蒸发有机溶剂,于是形成拟胶乳。在生产阶段未向拟胶乳中添加增塑剂。因此,在用作涂料时,需在临用前将 **Aquacoat®** 与合适的增塑剂充分混合。

[0146] 另一种市售乙基纤维素水性分散系是 **Surelease®** (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA)。其制备在制造过程中即将增效剂加入了分散系。于是得到热的聚合物、增塑剂 (癸二酸二丁酯) 和稳定剂 (油酸) 均匀熔融混合物,然后用碱性溶液稀释成水

性分散系,即可直接涂到基质上。

[0147] 丙烯酸类聚合物

[0148] 在本发明其他优选实施方式中,构成控释包衣的疏水性物质是药用丙烯酸类聚合物,这包括但不限于:丙烯酸-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,甲基丙烯酸氰基乙酯,聚(丙烯酸),聚(甲基丙烯酸),甲基丙烯酸-烷基酰胺共聚物,聚(甲基丙烯酸甲酯),聚甲基丙烯酸酯,聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物,聚丙烯酰胺,甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物,聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0149] 部分优选实施方式中,所述丙烯酸类聚合物包含一种或多种氨溶甲基丙烯酸酯共聚物。氨溶甲基丙烯酸酯共聚物是本领域所熟知的,在 NF XVII 中被描述成低季铵基团含量丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯的完全聚合物共聚物。

[0150] 为了获得理想的溶解特性,有必要加入两种或两种以上不同物理特性(例如不同的季铵基团与中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比)的氨溶甲基丙烯酸酯共聚物。

[0151] 某些甲基丙烯酸酯型共聚物适用于制备本发明的 pH 依赖型包衣。例如,有一族由甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯与其他中性甲基丙烯酸酯合成的共聚物,又称甲基丙烯酸共聚物或聚甲基丙烯酸酯,市售的有 Rohm Tech Inc. 的 Eudragit®。有数种不同类型的 Eudragit®,例如, Eudragit® E 是一种在酸性介质中溶胀并溶解的甲基丙烯酸共聚物。Eudragit® L 是在 pH5.7 以下不溶胀,在 pH6 以上溶解的甲基丙烯酸共聚物。Eudragit® S 是在 pH6.5 以下不溶胀, pH7 以上溶解。Eudragit® RL 和 Eudragit® RS 水可溶胀,且吸水量具有 pH 依赖性,但是用 Eudragit® RL 和 Eudragit® RS 包裹的剂型却是非 pH 依赖性的。

[0152] 部分优选实施方式中,丙烯酸类包衣是两种丙烯酸类树脂的混合物,即 RohmPharma 的 Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D。它们是低季铵含量丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯的共聚物,铵基团与中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比在 Eudragit® RL30D 中是 1:20,在 Eudragit® RS30D 中是 1:40。平均分子量约为 150,000。RL(高透性)和 RS(低透性)表示制剂的透过性。Eudragit® RL/RS 混合物不溶于水和消化液。但是,它们形成的包衣会在水溶液和消化液中溶胀和渗透。

[0153] 本发明的 Eudragit® RL/RS 二元分散系可以任意比例混合以获得具有理想溶解特性的缓释剂型。可以获得的理想的缓释剂型例如:具有 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL 与 50% Eudragit® RS, 和 10% Eudragit® RL 与 90% Eudragit® RS 形成的包衣。当然,本领域技术人员不难看出,也可采用其他丙烯酸类聚合物,例如 Eudragit® L。

[0154] 增塑剂

[0155] 以疏水性物质水性分散系为包衣材料的本发明实施方式中,加入有效量的增塑剂将进一步改善缓释包衣的物理特性。例如,由于乙基纤维素的玻璃转化温度较高,在一般包衣条件下不能形成柔性膜,所以,在将含乙基纤维素的包衣材料用作缓释包衣之前需要向其中加入增塑剂。通常,包衣溶液中的增塑剂含量取决于成膜物质的浓度,例如,一般该含量为成膜物质的 1-50wt%。但是,要准确确定增塑剂的含量,只有通过认真地以特定的包衣溶液和包裹方法进行试验。

[0156] 适用于乙基纤维素的增塑剂包括水不溶性增塑剂,例如癸二酸二丁酯,邻苯二甲酸二乙酯,柠檬酸三乙酯,柠檬酸三丁酯和甘油三乙酸酯,可能还有其他水不溶性增塑剂(例如乙酰化的单甘油酯,邻苯二甲酸酯,蓖麻油等)。对本发明乙基纤维素水性分散系来

说,特别适合的增塑剂是柠檬酸三乙酯。

[0157] 适用于本发明丙烯酸类聚合物的增塑剂的适例包括但不限于:柠檬酸三乙酯 NFXVI, 柠檬酸三丁酯, 邻苯二甲酸二丁酯, 可能还有 1,2-丙二醇。已知适用于增强 Eudragit® RL/RS 之类丙烯酸类膜所成膜弹性的其他增塑剂包括:聚乙二醇, 丙二醇, 邻苯二甲酸二乙酯, 蓖麻油和甘油三乙酸酯。对本发明乙基纤维素水性分散系来说,特别适合的增塑剂是柠檬酸三乙酯。

[0158] 另外发现,加入少量滑石粉可降低水性分散系在加工过程中黏结的倾向,并具有抛光剂的作用。

[0159] 包衣粒的制备方法

[0160] 在用疏水性控释包衣材料包裹已包有阿片样激动剂的惰性药粒(例如 nu pariel18/20 粒子)时,可将一定量的所得固体缓释药粒装入明胶胶囊,其中的阿片样剂拮抗剂为基本不可释放的形式。该剂型可在摄入并与环境液(例如胃肠液或溶解介质)接触后实现阿片样激动剂的有效控释。

[0161] 当本发明控释制剂被摄入并先与胃液然后与肠液接触时将缓慢释放出阿片样激动剂。本发明制剂的控释曲线可以改变,例如通过改变疏水性物质包衣量,改变增塑剂加入疏水性物质的方式,改变增塑剂与疏水性物质的相对量,加入其他成分或赋形剂,改变制造方法等。最终产物的溶解曲线也可以改变,例如通过提高或降低缓释包衣的厚度来改变。

[0162] 制备以阿片样激动剂包裹的球粒可以是:将药物溶于水中,用 Wurster 喷头将该溶液喷到基质(例如 nu pariel 18/20 颗粒)上。或者,也可以在包裹颗粒前加入其他成分,用于促进阿片样剂与颗粒的粘合,和/或赋予溶液颜色。例如,可在溶液中加入含或不含颜料(例如 Colorcon, Inc. 的 Opadry®)的羟丙基甲基纤维素,混合后,涂在颗粒上。然后,可以在所得包衣后基质(此时是颗粒)之外再包裹一层阻隔剂,用于将治疗活性成分与疏水性控释包衣隔开。合适的阻隔剂例子之一含有羟丙基甲基纤维素。然而,本领域所知的各种成膜剂都可采用。较好的是,阻隔剂对最终产品的溶解特性没有影响。

[0163] 然后可以在药粒外再包以疏水性物质的水性分散系。该分散系最好还含有有效量的增塑剂,例如柠檬酸三乙酯。可以采用现成的乙基纤维素水性分散系,例如 Aquacoat®或 Surelease®。如果采用 Surelease®,则没有必要另加增塑剂。或者,也可采用现成的丙烯酸类聚合物水性分散系,如 Eudragit®。

[0164] 本发明包衣溶液在成膜剂、增塑剂和溶剂(例如水)之外最好还含有颜料,这可使产品美观且易于分辨。可将颜料加入治疗活性成分的溶液中,也可加入疏水性物质的水性分散系中。例如,可以利用颜料的乙醇或丙二醇分散系,研磨铝色淀和二氧化钛之类遮光剂来增加 Aquacoat®的颜色,可以利用剪切力将它们加入水溶性聚合物溶液,用低剪切力加入增塑后的 Aquacoat®。或者,可以采用各种适合为本发明制剂增加颜色的方法。采用丙烯酸类聚合物水性分散系时,合适的增色成分包括二氧化钛和氧化铁之类颜料。但是,颜料的加入会提高包衣的缓释效果。

[0165] 增塑后的疏水性物质可以用合适的喷涂设备喷涂到含有治疗活性成分的基质上。优选方法之一采用 Wurster 流化床系统,其中,空气从下方喷出,将芯粒材料流化并将其干燥,同时将丙烯酸类聚合物喷涂到芯粒上。疏水性物质的涂量应足可在包衣后基质接触水溶液时实现预定治疗活性成分的控释,并应考虑治疗活性成分的物理特性,增塑剂加入的

方式等。以疏水性物质包裹后,可以在药粒外再包裹一层成膜剂,例如Opadry®。这一外层的作用是基本上消除药粒粘结。

[0166] 可以通过添加一种或多种释放调节剂,或形成一条或多条穿透包衣的通道对药物活性物质从本发明控释制剂中的释放进一步施加影响,即调节到所需的速度。疏水性物质与水溶性物质之比取决于所需的释放速度或所选物质的溶解度等因素。

[0167] 具有成孔剂作用的释放调节剂可以是有机物或无机物,包括在使用环境中可从包衣中溶出、萃出或渗出的物质。所述成孔剂可包含一种或多种羟丙基甲基纤维素之类疏水性物质。

[0168] 本发明的缓释包衣还可以包含淀粉或树胶等促蚀剂(erosion-promoting agent)。

[0169] 本发明的缓释包衣还可以包含用于形成微孔膜的物质,例如由碳酸的线性聚酯构成的聚碳酸酯,其聚合物链上有重复出现的碳酸根基团。

[0170] 释放调节剂还可以包含半透性聚合物。

[0171] 部分优选实施方式中,所述释放调节剂选自:羟丙基甲基纤维素,乳糖,硬脂酸金属盐,及它们的混合物。

[0172] 本发明的缓释包衣中还可以含有由至少一条通道、一个小孔之类的释放机构。形成所述通道的方法可参考美国专利 3,845,770,3,916,889,4,063,064 或 4,088,864。通道可以以上各种形状的,例如圆形,三角形,方形,椭圆,无规形状等。

[0173] 基质型制剂

[0174] 本发明另一些实施方式中,所述控释制剂利用的涂有上述控释包衣的基质。本发明还包括具有含有阿片样激动剂和阿片样剂拮抗剂的包衣颗粒,其包衣可基本上阻止阿片样剂拮抗的释放,其中的激动剂和拮抗剂分散在控释基质中,该制剂可以获得优选范围内的阿片样激动剂体外释放速度,且释放方式为 pH 依赖型或非 pH 依赖型。适合包含在控释基质中的物质取决于用于形成基质的方法。

[0175] 例如,除阿片样激动剂和基本不可释放形式的包衣阿片样剂拮抗剂之外,基质中还可以含有:

[0176] 亲水性和/或疏水性物质,例如:树胶,纤维素醚,丙烯酸树脂,蛋白质类物质;以上并非穷举,能够实现阿片样剂控释的各种药用疏水性物质或亲水性物质都可用于本发明。

[0177] 可食,长链(C_{8-50} ,尤其是 C_{12-40}),取代或非取代烃,例如脂肪酸,脂肪醇,甘油脂肪酸酯,矿物油和植物油,蜡,硬脂醇,和聚烷二醇。

[0178] 以上聚合物中,优选的是丙烯酸类聚合物,尤其是Eudragt® RSP0-纤维素醚,尤其是羟基烷基纤维素和羧基烷基纤维素。口服剂型中可包含 1-80wt% 至少一种亲水性或疏水性物质。

[0179] 当所用疏水性物质是烃时,该烃的熔点以 25-90°C 为佳。长链烃中,优选的是脂肪醇。口服剂型中可含有至多 60wt% 至少一种可食长链烃。

[0180] 较好的是,口服剂型含有至多 60wt% 的至少一种聚烷二醇。

[0181] 优选的疏水性物质包括:烷基纤维素,丙烯酸类或甲基丙烯酸类聚合物和共聚物,虫漆,玉米蛋白,氢化蓖麻油,氢化植物油,或它们的混合物。部分优选实施方式中,疏水性

物质是用药丙烯酸类聚合物,包括但不限于:丙烯酸与甲基丙烯酸的共聚物,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸甲酯共聚物,甲基丙烯酸乙氧基乙酯,甲基丙烯酸氰基乙酯,甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物,聚(丙烯酸),聚(甲基丙烯酸),甲基丙烯酸烷基胺共聚物,聚(甲基丙烯酸甲酯),聚(甲基丙烯酸)(酐),聚甲基丙烯酸酯,聚丙烯酰胺,聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸脱水甘油酯共聚物。另一些实施方式中,所述疏水性物质选自羟基烷基纤维素,例如羟丙基甲基纤维素,及此类物质的混合物。

[0182] 优选的疏水性物质是具有或强或弱亲水性和/或疏水性的水不溶性物质。较好的是,本发明所用的疏水性物质的熔点为 30-200°C 左右,以 45-90°C 为佳。具体地说,疏水性物质包括天然或合成蜡,脂肪醇(例如月桂醇,肉豆蔻醇,硬脂醇,鲸蜡醇,以十六十八烷醇为佳),脂肪酸,包括但不限于:脂肪酸酯,甘油脂肪酸酯(甘油单酸、二酸、三酸酯),氢化脂肪,烃,普通蜡(normal waxes),硬脂酸,硬脂醇,和具有烃骨架的疏水性和亲水性物质。合适的蜡包括例如:蜂蜡,glycowax,蓖麻蜡(carstor wax)和巴西棕榈蜡。就本发明而言,蜡样物质指的是一般在室温下呈固态,熔点约为 30-100°C 的物质。

[0183] 可用于本发明的合适的疏水性物质包括可食长链(C_{8-50} ,尤其是 C_{12-40})取代或非取代烃,例如脂肪酸,脂肪醇,甘油脂肪酸酯,矿物油和植物油,天然和合成蜡。优选的是熔点在 25-90°C 之间的烃。部分实施方式中,优选的长链烃是脂肪醇。口服剂型中可包含至多 60wt% 的至少一种可食长链烃。

[0184] 较好的是,基质型制剂中包含两种或两种以上疏水性物质。如果还含有其他疏水性物质,则优选天然和合成蜡、脂肪酸、脂肪醇,及它们的混合物。例如:蜂蜡,巴西棕榈蜡,硬脂酸和硬脂醇。以上并非穷举。

[0185] 一种特别合适的基质中包含:至少一种水溶性羟己烷基纤维素,至少一种 C_{12-36} ,更好是 C_{14-22} 脂肪醇和可以包含的至少一种聚烷二醇。所述至少一种羟烷基纤维素优选羟基 C_{1-6} 烷基纤维素,例如羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,尤其是羟乙基纤维素。所述至少一种羟烷基纤维素在本发明口服剂型中的含量取决于要求的阿片样剂释放速度。所述至少一种脂肪醇可以是例如月桂醇,肉豆蔻醇或硬脂醇。在本发明特别优选的口服剂型中,至少一种脂肪醇是鲸蜡醇或十六十八烷醇。如上所述,至少一种脂肪醇在本发明口服剂型中的含量取决于要求的阿片样剂释放速度,还取决于口服剂型中是否含有至少一种聚烷二醇。如果不含聚烷二醇,口服剂型中宜包含 20-50wt% 至少一种脂肪醇。如果口服剂型中含有至少一种聚烷二醇,则其中至少一种脂肪醇和至少一种聚烷二醇的总量以占制剂总重的 20-50wt% 为宜。

[0186] 实施方式之一中,至少一种羟基烷基纤维素或丙烯酸类树脂与至少一种脂肪醇与聚烷二醇之比在相当程度上决定着阿片样剂从制剂中释放的速度。优选的至少一种羟基烷基纤维素与至少一种脂肪醇/聚烷二醇之比为 1:2,尤其好的是 1:3-1:4。

[0187] 所述至少一种聚烷二醇可以是例如聚丙二醇,优选的是聚乙二醇。所述至少一种聚烷二醇的数均分子量以 1,000-15,000 为佳,尤其好的是 1,500-12,000。

[0188] 另一种合适的控释基质中包含烷基纤维素(尤其是乙基纤维素), C_{12-36} 脂肪醇,还可以含有聚烷二醇。

[0189] 另一实施方式中,基质中含有至少两种药用疏水性物质的混合物。

[0190] 除以上成分外,控释基质中还可以包含适量的其他物质,例如稀释剂,润滑剂,粘

合剂,造粒助剂,色素,香精和滑爽剂,这些都是制药业中所常用的。

[0191] 制备基质型颗粒的方法

[0192] 为了制备本发明的固体、控释口服剂型,可采用各种本领域已知的制备基质型制剂的方法。例如,将物质加入基质可以通过:(a) 制备含有至少一种水溶性羟基烷基纤维素和阿片样剂或阿片样剂盐的颗粒;(b) 将含有羟基烷基纤维素的颗粒与至少一种 C12-36 脂肪醇混合;和可选的(c) 将颗粒压片或造型。较好的是,用水将羟基烷基纤维素/阿片样剂通过湿法造粒制备成颗粒。在这种方法的一种优选实施方式中,湿法造粒步骤中加入的水量约为阿片样剂干重的 1.5-5 倍,以 1.75-3.5 倍为佳。

[0193] 另一种实施方式中,可将球化剂与活性成分一同球化成球状颗粒。优选的球化剂是微晶纤维素。合适的微晶纤维素例如 Avicel PH 101 (FMC Corporation)。此类实施方式中,除活性成分和球化剂之外,球粒中还可以含有粘合剂。合适的粘合剂,例如低粘度水溶性聚合物是制药业所熟知的,优选的是水溶性羟基低级烷基纤维素,例如羟丙基纤维素。球粒中还可以含有另外的水不溶性聚合物,尤其是丙烯酸类聚合物,丙烯酸类共聚物,例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,或乙基纤维素。此类实施方式中,缓释包衣一般包含疏水性物质,例如(a) 纯蜡,或蜡与脂肪醇的混合物;或(b) 虫漆或玉米蛋白。

[0194] 熔融挤塑基质

[0195] 缓释基质还可以采用熔融造粒或熔融挤塑技术,只要所用方法对于基质制备过程中加入的基本不可释放形式阿片样剂拮抗剂完整性的破坏程度不至于导致口服后大量阿片样剂拮抗剂变得可释放到胃肠系统中。或者,可以通过熔融挤塑将阿片样激动剂制成本发明的激动剂缓释颗粒,然后与基本不可释放形式阿片样剂拮抗剂混合。熔融造粒技术一般包括:将一般为固体的疏水性物质-例如蜡-熔化,向其中掺入粉末化的药物。为了获得缓释剂型,可能还需要在熔融蜡类疏水性物质中加入其他疏水性物质(例如乙基纤维素)或水不溶性丙烯酸类聚合物。用熔融造粒法制成的缓释制剂可参考已转让于本发明受让人的美国专利 4,861,598。

[0196] 所述其他疏水性物质可以是一种或多种水不溶性蜡样热塑性物质,并可与一种或多种疏水性比它弱的水不溶性蜡样热塑性物质混合。为了实现恒速释放,制剂中的每一种蜡本身在初始释放期内,在胃肠液中都应该基本上不分解、不溶解。可用的水不溶性蜡样物质可以是水溶解度低于 1:5,000 (w/w) 的那些。

[0197] 除以上成分之外,缓释基质中还可以包含适量的其他物质,例如制药业常用的稀释剂,润滑剂,粘合剂,造粒助剂,色素,香精和滑爽剂。这些物质的量应足以对制剂所需产生所需的效果。

[0198] 除以上成分外,包含熔融挤塑多颗粒的缓释基质还可以包含适量的其他物质,例如制药业常用的稀释剂,润滑剂,粘合剂,造粒助剂,色素,香精和滑爽剂。这些物质的含量可达颗粒的约 50wt%。

[0199] 可用于制备本发明口服剂型的药用载体和赋形剂可参考《药物赋形剂手册》,美国制药协会(1986)。

[0200] 熔融挤塑多颗粒

[0201] 本发明熔融挤塑基质的制备包括:阿片样剂拮抗剂与至少一种疏水性物质,和优选但非必选的其他疏水性物质混合成均匀的混合物。然后,将该均匀混合物加热到足以软

化该混合物至可挤塑成条的温度。较好的是,将该挤出物冷却后切割成多颗粒。然后,将所得多颗粒与阿片样剂拮抗剂包衣颗粒混合,并分成单位剂量,所述包衣使得拮抗剂基本不可释放。挤出物的直径约为 0.1-5mm,并可实现阿片样激动剂的约 8-24 小时的缓释。

[0202] 进行本发明熔融挤塑的一种可选方法包括:直接量取适量疏水性物质,药学活性物质和可选的粘合剂加入挤塑机;加热所得均匀混合物;将该均匀混合物挤塑成条;将均匀混合物所成的条冷却;将所述的条切割成直径约 0.1-12mm 的多颗粒;将这些颗粒与阿片样剂拮抗剂包衣颗粒混合,并分成单位剂量。此时,可以实现连续生产过程。

[0203] 可以通过调节挤塑机出口的直径来改变挤出条的厚度。而且,挤塑机的出口不一定要求呈圆形,它可以是椭圆或矩形等形状。挤出条可通过热线切割机、闸机等切割成颗粒。

[0204] 根据挤塑机的出口,熔融挤塑多颗粒系统的可以是各种颗粒形式。对本发明而言,“熔融挤塑多颗粒”和“熔融挤塑多颗粒系统”和“熔融挤塑颗粒”指:大小和/或形状类似、含有一种或多种活性成分和一种或多种赋形剂、最好还含有所述疏水性物质的多单位物质。就此而言,所述熔融多颗粒的长度约为 0.1-12mm,直径约 0.1-5mm。此外,需要明白的是熔融挤塑多颗粒可以是各种上述大小范围内的任何几何形状。或者,可以不进行球化,而仅仅简单地将挤出物切割成所需的大小,然后根据治疗活性成分分成单位剂量。

[0205] 优选实施方式之一中,制得的口服剂型为装在胶囊内的有效量的熔融挤塑多颗粒。例如,可将有效量的熔融挤塑多颗粒装入明胶胶囊,所述有效量应可在摄入并接触胃液时提供有效的缓释剂量。

[0206] 另一优选实施方式中,将适量的挤塑多颗粒与阿片样激动剂包衣颗粒混合,用常规制片设备和标准方法压成口服片剂。制造片剂(压制片或模制片)、胶囊(硬明胶和软明胶)和丸粒的方法和组合物可参考 Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol 编辑), 1553-1593(1980)。

[0207] 另一优选实施方式中,阿片样剂拮抗剂包衣颗粒在挤塑过程中加入,挤出物可按照美国专利 4,957,681(Klimsch 等)所述的方法制成片剂。

[0208] 还可以,用前述缓释包衣再包裹熔融挤塑缓释多颗粒系统或片剂或胶囊。此类包衣最好包含足以增重 2-30% 的疏水性物质,但是,根据所用阿片样剂拮抗剂颗粒的物理特性,所需的释放速度等因素,外包衣的含量可以更多些。

[0209] 本发明的熔融挤塑单位剂型还可以包括在装胶囊之前,将含有一种或多种活性成分的多种熔融挤塑多颗粒混合。而且,单位剂型中还可以包含为了立即获得疗效的一定量的速释阿片样激动剂。速释阿片样激动剂可以是胶囊内的另一种颗粒,或在剂型(控释包衣制剂或基质型剂型)制成后包裹于多颗粒表面上。为了达到所需的效果,本发明单位剂型还可以包含控释颗粒与基质型多颗粒的混合物。

[0210] 较好的是,当本发明缓释制剂被摄入,接触胃液,然后接触肠液时,能够缓慢释放出阿片样激动剂。本发明熔融挤塑制剂的缓释特征可通过例如改变缓释剂(即疏水性物质)的量,改变增塑剂与疏水性物质的相对量,加入其他成分或赋形剂,改变制造方法等加以改变。

[0211] 另一些实施方式中,阿片样激动剂和/或阿片样剂拮抗剂包衣颗粒不在熔融挤塑过程中加入,而是后来加入挤出物中。制备这种制剂一般为:将药物与挤出的基质混合,然

后将此混合物压制成可缓慢释放阿片样激动剂的片剂。此类制剂的优点在于适用于对于软化疏水性物质和 / 或控释剂软化所需温度敏感的活性物质。

[0212] 优选实施方式的详细描述

[0213] 以下实施例说明来本发明的各方面内容,但是,绝不能将它们理解成是对本发明范围的限定。

[0214] 实施例 1

[0215] 实施例 1 中,基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂(盐酸纳曲酮)的制备是:用阻止拮抗剂释放的包衣包裹纳曲酮颗粒。

[0216]

成分	单位含量 (mg)
药物加载	
盐酸纳曲酮	5.0
糖粒 (30/53 目)	50.0
Opadry 白 Y-5-7068	2.5
纯水	42.5*
外包衣	
Opadry 白 Y-5-7068	3.02
纯水	17.11*
非可释包衣 (使得阿片样剂拮抗剂基本不可释放)	
EudragitRS30D (干重)	12.10
柠檬酸三乙酯	2.42
滑石	4.84
纯水	49.21*
外包衣	
Opadry 白 Y-5-7068	4.12
纯水	23.35

成分	单位含量 (mg)
总重	84.0

[0217] *:在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0218] 方法:

[0219] 1. 制备溶液: 将盐酸纳曲酮溶于纯水。溶解后,加入 Opadry 白,搅拌,直至得到均匀的分散系。

[0221] 2. 药物加载 用流化床包衣机将以上分散系包裹在糖粒上。

[0222] 3. 包衣 将 Opadry 白加入纯水,制备成包衣溶液,用流化床包衣机将其包裹在含有盐酸纳曲酮的糖粒上。

[0224] 4. 缓释包衣 将 Eudragit RS30D,柠檬酸三乙酯,滑石粉和纯水混合,制备成缓释包衣溶液,用流化床包衣机将其包裹在含有盐酸纳曲酮的包衣糖粒上。

[0227] 5. 外包衣 将 Opadry 白加入纯水,制备成第二包衣溶液,用流化床包衣机将其包裹在带有缓释包衣的盐酸纳曲酮颗粒上。

[0229] 6. 固化 药粒在 45℃固化 48 小时左右。

[0230] 实施例 2

[0231] 实施例 2 中,基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂盐酸纳曲酮被制成含有盐酸纳曲酮的颗粒。将该颗粒分散在可基本上阻止该拮抗剂释放的基质中。

[0232] 配方:

[0233]

成分	单位含量 (mg)
盐酸纳曲酮	5.0
磷酸氢钙	50.0
聚(DI-丙交酯-共-乙交酯)聚合物 (PLGA) MW:约 100,000	12.0
乙酸乙酯	
总重	70.0

[0234] *:用作 PLGA 聚合物的载体。

[0235] 方法:

[0236] 1. 制备溶液: 将 PLGA 搅拌溶于乙酸乙酯。

[0237] 2. 造粒 将盐酸纳曲酮和磷酸氢钙加入流化床包衣机中,通过喷涂以上溶液进行粒化。

[0238]

[0239] 实施例 3

[0240] 实施例 3 中,基本不可释放形式的阿片样剂拮抗剂盐酸纳曲酮被制成盐酸纳曲酮挤塑颗粒。

[0241] 配方:

[0242]

成分	单位含量 (mg)
盐酸纳曲酮	5.0
ErdragitRSPO	180.0
硬脂醇	55.0
总重	240.0

[0243]

[0244] 方法:

[0245] 1. 研磨 将硬脂醇片通过冲击研磨机。

[0246] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸纳曲酮, Eudagit 和研磨后的硬脂醇

[0247]

[0248] 3. 挤塑 将以上混合物连续送入双螺杆挤塑机中,将形成的挤出条收

[0249] 集在传送带上。

[0250] 4. 冷却 在传送带上让挤出条冷却。

[0251] 5. 颗粒化 用造粒机将冷却后的挤出条切割成颗粒。

[0252] 6. 过筛 筛选所需大小的颗粒

[0253] 实施例 4

[0254] 含盐酸纳曲酮粒子的二酒石酸氢可酮控释片剂

[0255]

成分	单位含量 (mg)
二酒石酸氢可酮	30.0
硬脂醇	44.0
无水磷酸氢钙(粉末)	62.0
微晶纤维素	62.0
甘油二十二烷酸酯	20.0
盐酸纳曲酮粒子(实施例 1)	84.0

成分	单位含量 (mg)
硬脂酸镁	2.0
Opadry 红	10.0
纯水	56.7*
总重	314.0

[0256] *:在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0257] 方法：

- [0258] 1. 研磨 将硬脂醇片通过振动研磨机。
- [0259] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合二酒石酸氢可酮,研磨硬脂醇,无水磷酸氢钙,微晶纤维素和甘油二十二烷酸酯。
- [0260]
- [0261] 3. 挤塑 将以上混合物连续送入双螺杆挤塑机中,将形成的挤出条收集在传送带上。
- [0262]
- [0263] 4. 冷却 在传送带上让挤出条冷却。
- [0264] 5. 研磨 用振动研磨机研磨冷却后的挤出物。
- [0265] 6. 混合 将研磨后的挤出物,盐酸纳曲酮粒子(实施例1)与硬脂酸镁混合。
- [0266] 7. 压片 用压片机将所得颗粒压成片剂。
- [0267] 8. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中,制备成包衣膜溶液,然后包裹在片芯上。

[0268] 实施例 5

[0269] 含盐酸纳曲酮颗粒的二酒石酸氢可酮控释片剂

[0270]

成分	单位含量 (mg)
二酒石酸氢可酮	30.0
硬脂醇	44.0
无水磷酸氢钙(粉末)	62.0
微晶纤维素	62.0
甘油二十二烷酸酯	20.0
盐酸纳曲酮颗粒(实施例2)	70.0
硬脂酸镁	2.0
Opadry 红	10.0

成分	单位含量 (mg)
纯水	56.7*
总重	300.0

[0271] *:在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0272] 方法：

- [0273] 1. 研磨 将硬脂醇片通过振动研磨机。
- [0274] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合二酒石酸氢可酮,研磨硬脂醇,无水磷酸氢钙,
[0275] 微晶纤维素和甘油二十二烷酸酯。
- [0276] 3. 挤塑 将以上混合物连续送入双螺杆挤塑机中,将形成的挤出条收集在传
[0277] 送带上。
- [0278] 4. 冷却 在传送带上让挤出条冷却。
- [0279] 5. 研磨 用振动研磨机研磨冷却后的挤出物。
- [0280] 6. 混合 将研磨后的挤出物,盐酸纳曲酮颗粒(实施例2)与硬脂酸镁混合。
- [0281] 7. 颗粒化 用压片机将所得颗粒压成片剂。
- [0282] 8. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中,制备成包衣膜溶液,然后包裹在片芯上。

[0283] 实施例 6

[0284] 含盐酸纳曲酮粒子的盐酸羟考酮控释片剂

[0285]

成分	单位含量 (mg)
盐酸羟考酮	20.0
喷雾干燥的乳糖	59.25
聚乙烯吡咯烷酮	5.00
EudragitRS30D(干重)	10.00
甘油三乙酸酯	2.00
硬脂醇	25.00
滑石粉	2.50
硬脂酸镁	1.25
盐酸纳曲酮粒子(实施例1)	84.00
Opadry 粉红	6.00

成分	单位含量 (mg)
纯水	34.00*
总重	215.00

[0286]

[0287] *:在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0288] 方法:

- [0289] 1. 制备溶液 将甘油三乙酸酯与 Eudragit 混合,使之塑化
- [0290] 2. 造粒 将盐酸羟可酮,喷雾干燥乳糖和聚乙烯吡咯烷酮加入流化床造粒机,并用以上溶液包裹
- [0291]
- [0292] 3. 研磨 将所得颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0293] 4. 干燥 如果水分过高,则对颗粒进行干燥
- [0294] 5. 包蜡 熔化硬脂醇,将其包在以上颗粒上,同时搅拌。
- [0295] 6. 冷却 在流化床干燥机内让包蜡后的颗粒冷却。
- [0296] 7. 研磨 将冷却后的包蜡颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0297] 8. 混合 将研磨后的包蜡颗粒,滑石粉,硬脂酸镁和盐酸纳曲酮粒子(实施
- [0298] 例 1) 混合。
- [0299] 9. 压片 用压片机将所得颗粒压成片剂。
- [0300] 10. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中,制备成包衣膜溶液,然后包裹在片芯上
- [0301] 。

[0302] 实施例 7

[0303] 含盐酸纳曲酮颗粒的盐酸羟考酮控释片剂

[0304]

成分	单位含量 (mg)
盐酸羟考酮	20.0
喷雾干燥的乳糖	59.25
聚乙烯吡咯烷酮	5.00
EudragitRS30D(干重)	10.00
甘油三乙酸酯	2.00
硬脂醇	25.00
滑石粉	2.50

成分	单位含量 (mg)
硬脂酸镁	1.25
盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 2)	70.00
Opadry 粉红	6.00
纯水	34.00*
总重	201.00

[0305] *:在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0306] 方法:

- [0307] 1. 制备溶液 将甘油三乙酸酯与 Eudragit 混合,使之塑化
- [0308] 2. 造粒 将盐酸羟可酮,喷雾干燥乳糖和聚乙烯吡咯烷酮加入流化床造粒
- [0309] 机,并用以上溶液包裹
- [0310] 3. 研磨 将所得颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0311] 4. 干燥 如果水分过高,则对颗粒进行干燥
- [0312] 5. 包蜡 融化硬脂醇,将其包在以上颗粒上,同时搅拌。
- [0313] 6. 冷却 在流化床干燥机内让包蜡后的颗粒冷却。
- [0314] 7. 研磨 将冷却后的包蜡颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0315] 8. 混合 将研磨后的包蜡颗粒,滑石粉,硬脂酸镁和盐酸纳曲酮颗粒 (实施
- [0316] 例 2) 混合。
- [0317] 9. 压片 用压片机将所得颗粒压成片剂。
- [0318] 10. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中,制备成包衣膜溶液,然后包裹在片芯上
- [0319] 。

[0320] 实施例 8

[0321] 含盐酸纳曲酮挤塑颗粒的盐酸氢吗啡酮控释胶囊

[0322]

成分	单位含量 (mg)
盐酸氢吗啡酮	12.0
EudragitRSPO	76.5
乙基纤维素	4.5
硬脂醇	27.0
盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 3)	240.0

成分	单位含量 (mg)
硬明胶胶囊	√
总重	360.0

[0323] 方法：

- [0324] 1. 研磨 将硬脂醇片通过冲击研磨机。
- [0325] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸氢吗啡酮, Eudragit, 乙基纤维素和研
[0326] 磨后的硬脂醇。
- [0327] 3. 挤塑 连续地将以上混合物送入双螺杆挤塑机, 将挤出物收集在传送带
[0328] 上。
- [0329] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。
- [0330] 5. 造粒 用造粒机将冷却后的挤出条切割成颗粒。
- [0331] 6. 过筛 筛选所需大小的颗粒
- [0332] 7. 装胶囊 将 120mg 盐酸氢吗啡酮挤塑颗粒和 240mg 盐酸纳曲酮颗粒 (实施
[0333] 例 3) 装入硬明胶胶囊。

[0334] 实施例 9

[0335] 含盐酸纳曲酮挤塑粒子的二酒石酸氢可酮控释片剂

[0336]

成分	单位含量 (mg)
二酒石酸氢可酮	30.0
硬脂醇	44.0
无水磷酸氢钙 (粉末)	62.0
微晶纤维素	62.0
甘油二十二烷酸酯	20.0
盐酸纳曲酮粒子 (实施例 1)	84.0
硬脂酸镁	2.0
Opadry 红	10.0
纯水	56.7*
总重	314

[0337] * : 在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0338] 方法：

- [0339] 1. 研磨 将硬脂醇片通过振动研磨机。
- [0340] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合二酒石酸氢可酮, 研磨后的硬脂醇, 无水磷酸氢钙, 微晶纤维素和甘油二十二烷酸酯。
- [0341]
- [0342] 3. 挤塑 连续地将以上混合物送入双螺杆挤塑机, 将挤出物收集在传送带上。
- [0343]
- [0344] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。
- [0345] 5. 研磨 用振动研磨机研磨冷却后的挤出物。
- [0346] 6. 混合 混合研磨后的挤出物, 盐酸纳曲酮粒子 (实施例 1) 和硬脂酸镁
- [0347] 7. 压片 用压片机将以上颗粒压制成片剂
- [0348] 8. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中, 制备成包衣膜溶液, 用其包裹片芯。
- [0349] 实施例 10
- [0350] 含盐酸纳曲酮挤塑颗粒的二酒石酸氢可酮控释片剂
- [0351]

成分	单位含量 (mg)
二酒石酸氢可酮	30.0
硬脂醇	44.0
无水磷酸氢钙 (粉末)	62.0
微晶纤维素	62.0
甘油二十二烷酸酯	20.0
盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 2)	70.0
硬脂酸镁	2.0
Opadry 红	10.0
纯水	56.7*
总重	300.5

[0352] *: 在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0353] 方法:

- [0354] 1. 研磨 将硬脂醇片通过振动研磨机。
- [0355] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合二酒石酸氢可酮, 研磨后的硬脂醇, 无水磷酸氢钙, 微晶纤维素和甘油二十二烷酸酯。
- [0356]
- [0357] 3. 挤塑 连续地将以上混合物送入双螺杆挤塑机, 将挤出物收集在传送带上。
- [0358] 。
- [0359] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。

- [0360] 5. 研磨 用振动研磨机研磨冷却后的挤出物。
- [0361] 6. 混合 混合研磨后的挤出物, 盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 2) 和硬脂酸镁
- [0362] 7. 压片 用压片机将以上颗粒压制成片剂
- [0363] 8. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中, 制备成包衣膜溶液, 用其包裹片芯。
- [0364] 实施例 11
- [0365] 含盐酸纳曲酮粒子的盐酸羟考酮控释片剂
- [0366]

成分	单位含量 (mg)
盐酸羟考酮	20. 0
喷雾干燥的乳糖	58. 75
聚乙烯吡咯烷酮	5. 00
EudragitRS30D(干重)	10. 00
甘油三乙酸酯	2. 00
硬脂醇	25. 00
滑石粉	2. 50
硬脂酸镁	1. 25
盐酸纳曲酮粒子 (实施例 1)	84. 00
Opadry 粉红	6. 00
纯水	34. 00*
总重	215. 00

[0367] * :在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0368] 方法 :

- [0369] 1. 制备溶液 将甘油三乙酸酯与 Eudragit 混合, 使之塑化
- [0370] 2. 造粒 将盐酸羟可酮, 喷雾干燥乳糖和聚乙烯吡咯烷酮加入流化床造粒机, 并用以上溶液包裹
- [0371]
- [0372] 3. 研磨 将所得颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0373] 4. 干燥 如果水分过高, 则对颗粒进行干燥
- [0374] 5. 包蜡 熔化硬脂醇, 将其包在以上颗粒上, 同时搅拌。
- [0375] 6. 冷却 在流化床干燥机内让包蜡后的颗粒冷却。
- [0376] 7. 研磨 将冷却后的包蜡颗粒通过旋转叶轮式研磨机。

- [0377] 8. 混合 将研磨后的包蜡颗粒,滑石粉,硬脂酸镁和盐酸纳曲酮粒子(实施
[0378] 例 1) 混合。
- [0379] 9. 压片 用压片机将所得颗粒压成片剂。
- [0380] 10. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中,制备成包衣膜溶液,然后包裹在片芯上
[0381] 。
- [0382] 实施例 12
- [0383] 含盐酸纳曲酮颗粒的盐酸羟考酮控释片剂
- [0384]

成分	单位含量 (mg)
盐酸羟考酮	20.0
喷雾干燥的乳糖	58.75
聚乙烯吡咯烷酮	5.00
EudragitRS30D(干重)	10.00
甘油三乙酸酯	2.00
硬脂醇	25.00
滑石粉	2.50
硬脂酸镁	1.25
盐酸纳曲酮颗粒(实施例 2)	70.00
Opadry 粉红	6.00
纯水	34.00*
总重	201.00

[0385] *:在产品中保留下来的仅为残留水份。

[0386] 方法:

- [0387] 1. 制备溶液 将甘油三乙酸酯与 Eudragit 混合,使之塑化
- [0388] 2. 造粒 将盐酸羟可酮,喷雾干燥乳糖和聚乙烯吡咯烷酮加入流化床造粒
[0389] 机,并用以上溶液包裹
- [0390] 3. 研磨 将所得颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0391] 4. 干燥 如果水分过高,则对颗粒进行干燥
- [0392] 5. 包蜡 熔化硬脂醇,将其包在以上颗粒上,同时搅拌。
- [0393] 6. 冷却 在流化床干燥机内让包蜡后的颗粒冷却。

- [0394] 7. 研磨 将冷却后的包蜡颗粒通过旋转叶轮式研磨机。
- [0395] 8. 混合 将研磨后的包蜡颗粒,滑石粉,硬脂酸镁和盐酸纳曲酮颗粒(实施
施
- [0396] 例 2) 混合。
- [0397] 9. 压片 用压片机将所得颗粒压成片剂。
- [0398] 10. 包衣 将 Opadry 分散在纯水中,制备成包衣膜溶液,然后包裹在片芯上
- [0399] 。
- [0400] 实施例 13
- [0401] 含盐酸纳曲酮挤塑颗粒的盐酸氢吗啡酮控释胶囊
- [0402]

成分	单位含量 (mg)
盐酸氢吗啡酮	12.0
EudragitRSPO	76.5
乙基纤维素	4.5
硬脂醇	27.0
盐酸纳曲酮颗粒(实施例 3)	240.0
硬明胶胶囊	√
总重	360.0

- [0403] 方法:
- [0404] 1. 研磨 将硬脂醇片通过冲击研磨机。
- [0405] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸氢吗啡酮, Eudragit, 乙基纤维素和研
磨后的硬脂醇。
- [0406]
- [0407] 3. 挤塑 连续地将以上混合物送入双螺杆挤塑机,将挤出物收集在传送带
上。
- [0408]
- [0409] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。
- [0410] 5. 造粒 用造粒机将冷却后的挤出条切割成颗粒。
- [0411] 6. 过筛 筛选所需大小的颗粒
- [0412] 7. 装胶囊 将 120mg 盐酸氢吗啡酮挤塑颗粒和 240mg 盐酸纳曲酮颗粒(实施
例 3) 装入硬明胶胶囊。
- [0413]
- [0414] 实施例 14
- [0415] 控释盐酸羟可酮 10mg 片剂 -Organic Manufacture 盐酸羟可酮(10mg/片)和
喷雾干燥乳糖(71.25mg/片)加入适当大小的混合机中,混合 6 分钟左右。将 Eudragit®
RSPM(6mg/片)分散在乙醇中。在混合粉末的同时,用以上所得的分散系造粒,搅拌,直至得
到大量潮湿的颗粒。根据需要再次加入乙醇,结束造粒。将所得颗粒转移到流化床干燥剂

中,30℃干燥,然后用 12 目筛网过筛。将剩余的Eudragit® RS PM(9mg/片)分散在溶剂中,该溶剂含 90 份乙醇和 10 份纯水;在流化床造粒机/干燥剂内,30℃,将其喷涂到的颗粒上。接着,用 12 目筛网筛选颗粒。在 60-70℃融化硬脂醇(25mg/片)。将温热的颗粒送回混合机中。边混合,边加入熔融硬脂醇。将包衣颗粒放出混合机,冷却。然后用 12 目筛网过筛,在合适的混合机中将颗粒与纳络酮非可释包衣颗粒(约 1-5mg/片),滑石粉和硬脂酸镁等药用制片赋形剂混合,然后压制成片剂。

[0416] 以上纳络酮颗粒的直径约为 0.5-2mm。带有非可释包衣的纳络酮颗粒可以如下制备:在颗粒上喷涂含有纤维素聚合物或既不溶于水也不能为纳络酮透过的丙烯酸类聚合物的包衣组合物。合适的颗粒包括包含纳络酮的各种颗粒。可以将纳络酮溶解成溶液,然后喷涂到惰性颗粒或粒子上,制备成所述颗粒。

[0417] 较好的是,包衣组合物包含Eudragit® RS,其形式可以是水性悬浮液,并可以与增塑剂混合,所述增塑剂例如乙酰柠檬酸三乙酯和/或乙酰柠檬酸三丁酯。

[0418] 实施例 15

[0419] 治疗疼痛的方法

[0420] 本发明口服剂型可用于治疗疼痛。口服剂型中可包含口服有效量的阿片样激动剂和基本不可释放形式的阿片样拮抗剂。

[0421] 口服片机口服并与患者胃肠液接触时,阿片样激动剂从剂型中释放,产生镇痛效果。而阿片样拮抗剂则因被制成基本不可释放形式,在通过胃肠道系统的过程中基本上不释放。较好的是,基本不可释放形式的拮抗剂能够耐受用来对付结肠运输迟滞的泻药(矿物油)或胃酸缺乏状态。遵医嘱服用本发明口服剂型而不进行破坏(例如机械搅拌,加热或溶剂溶解)的患者在给药间期内的任何时候都不会吸收到其量足可降低或抵消了阿片样激动剂镇痛效果的阿片样拮抗剂。换言之,(当以完整形式口服时)所述剂型的阿片样拮抗剂释放量,胃肠道的吸收量以及在患者体内的累积量都不会达到显著降低或改变剂型内阿片样激动剂的镇痛效果。

[0422] 实施例 16

[0423] 避免阿片样激动剂滥用的方法

[0424] 本发明口服剂型可用于避免滥用其中的阿片样激动剂。所述口服剂型含有阿片样激动剂和阿片样拮抗剂。阿片样拮抗剂在剂型中的形式使之在消化过程中基本上不可释放。这样,当所述口服剂型按照预定,完整地通过口服进入胃肠道,所述拮抗剂基本上不会释放到胃肠系统中。但是,如果该口服剂型被破坏,例如机械搅拌(碾压,剪切,研磨),加热(例如加热到 45℃以上,尤其是 45-50℃),或以溶剂溶解(加热或不加热)成溶液,所述剂型就会受到阿片样拮抗剂的影响,即阿片样剂变得可被吸收而钝化阿片样剂的效果。这样,当所述剂型经咀嚼、碾压、加热或以溶剂溶解后口服、鼻内、胃肠外或舌下服用时,阿片样激动剂的效果至少部分地被阿片样拮抗剂所抑制。

[0425] 实施例 17

[0426] 在该项对人试验中,12 名吗啡依赖者在接受氢可酮速释片的同时服用 0.25-8mg 的纳曲酮,然后评价他们的突然停药症状。实验设计为单盲,单剂量,以安慰剂为对照,逐步加大纳曲酮剂量。按照设计给药后,在 32 倍跨度的纳曲酮剂量范围内进行了滥用趋势和停药症状的主观和生理测评。结果显示,当纳曲酮剂为 1mg 时,与联用安慰剂相比,吗啡依赖

者的嗜激动剂性降低,根据血浆浓度得出的停药症状分值为最大值 50%。

[0427] 实施例 18

[0428] 这是一项随机,双盲,以安慰剂为对照的试验,用于测定 12 名美沙酮依赖者由速释纳曲酮诱导的停药症状阈值。在试验过程中,间期分析显示,0.5mg 纳曲酮能够在此类人群中引起停药症状。这些研究提示,在阿片样剂依赖者中引起停药症状所需的纳曲酮剂量为 0.25-1mg。

[0429] 实施例 19

[0430] 这是一项随机,单盲,单剂量,以安慰剂为对照的 10 路交叉试验,研究纳曲酮对 16 名正常人因 15mg 氢可酮所产生心理和生理效应的影响。纳曲酮的剂量为 0.4-12.8mg。此项研究中,0.4mg 纳曲酮能够抑制如瞳孔缩小等数种中枢神经介导的氢可酮效应。根据以上结果,0.25mg 以下的剂量对同时给予的激动剂几乎没有拮抗作用。实施例 17 中接受 0.25mg 纳曲酮的实验者没有出现停药症状印证了这一点。

[0431] 实施例 17,18 和 19 的临床数据提示,可生物利用的 0.125mg 速释纳曲酮(或控释剂型迅速释放的相同量)不会显著影响镇痛效果,但是可生物利用药物的更大量突然释放(0.25mg 或以上)则有影响。以上临床数据显示,本实施例中,阿片样剂基质中的纳曲酮含量为:纳曲酮/氢可酮重量比为 1:15 至 1:30,破坏后与完整时的释放速度之比至少为 4:1。或者说,完整剂型的纳曲酮释放量低于 0.25mg,压碎后的纳曲酮释放量则等于或高于 0.25mg。

[0432] 实施例 20

[0433] 盐酸纳曲酮粒子

[0434] 配方:

[0435]

	成份	单位含量 (mg)
步骤 1:药物层叠	盐酸纳曲酮	0.6
	Non-pareil 粒子 (30/35 目)	61.4
	Opadry 透明 (羟丙甲基纤维素)	0.6
	水	
步骤 2:阴离子聚合物包衣	EudragitL30D(无水)	6.3
	柠檬酸三丁酯	1.6
	滑石粉	3.1

	成份	单位含量 (mg)
	水 (在制备过程中蒸发)	
步骤 3 :缓释包衣	EudragitRS30D(无水)	17.9
	柠檬酸三丁酯	4.5
	滑石粉	8.8
	水 (在制备过程中蒸发)	
步骤 4 :密封包衣	Opadry 透明 (羟丙甲基纤维素)	3.2
	水 (在制备过程中蒸发)	
总重 (干重)		108

[0436]

[0437] 粒子的制备方法：

[0438] 1. 将盐酸纳曲酮和 Opadry 透明溶于水中。在流化床包衣机内用 Wurster 喷头将药物溶液喷涂到 non-pareil 粒子上。

[0439] 2. 将 Eudragit L30D, 柠檬酸三丁酯和滑石粉分散在水中。在流化床包衣机内将所得分散液喷涂到含药粒子上。

[0440] 3. 将 Eudragit RS30D, 柠檬酸三丁酯和滑石粉分散在水中。在流化床包衣机内将所得分散液喷涂到粒子上。

[0441] 4. 将 Opadry 透明溶于水中。在流化床包衣机内将该溶液喷涂到粒子上。

[0442] 5. 粒子在 60℃ 固化 24 小时。

[0443] 溶出方法：

[0444] 1. 设备 :USP II 型 (桨) 溶解仪, 75rpm, 37℃

[0445] 2. 采样时间 :1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

[0446] 3. 介质 :SGF, 1 小时 / 然后, SIF

[0447] 分析方法 :高效液相层析

[0448] 结果与讨论

[0449] 粒子 (108mg) 的溶出试验结果如下：

[0450]

时间 (hr)	1	2	4	12	24	36
平均溶出率 (%)	nd	nd	nd	nd	6.0	10.0

[0451] nd = 未测得

[0452] 以上溶出试验结果显示, 36 小时后, 只有 10% 盐酸纳曲酮 (0.06mg) 在溶解浴中溶出。如果不破坏而完整口服, 这些粒子是不可被生物利用的。

[0453] 盐酸纳曲酮极易溶于水。它在水性膜包衣过程中 (步骤 3) 迁移透过缓释膜。如果在该步骤中发生了所述的迁移, 则包衣膜会在溶解时形成空洞, 药物的释放速度会很快。阴离子包衣 (步骤 2) 与质子化的盐酸纳曲酮形成了一层水不溶性的复合物, 这消除了药物透过所得缓释包衣的迁移。

[0454] 碎后粒子的溶出

[0455] 模拟破坏过程

[0456] 用研钵和研杵将 108mg 左右纳曲酮粒子磨成粉末, 然后用于溶出试验。

[0457] 溶出方法 - 同前所述

[0458] 结果与讨论

[0459] 碎后粒子 (108mg) 的溶出试验结果如下:

[0460]

时间 (hr)	0.25	0.5	1
平均溶出率 (%)	91	100	104

[0461] 可以看出, 1 小时后, 从完整的粒子中没有 NTX 释放, 但是粉碎后则有 0.6mg 释放。这在图 1 中得到了反映。因此, 碎后 / 完整剂型的 1 小时释放率之比为 100 : 0, 大于根据实施例 17, 18 和 19 得出的 4 : 1。

[0462] 实施例 21

[0463] 含纳曲酮粒子的羟可酮速释 (IR) 胶囊

[0464] 配方:

[0465]

	成份	单位含量 (mg)
步骤 1 : 药物层叠	盐酸羟可酮	5.0
	Non-pareil 粒子 (30/35 目)	1.25
	羟丙甲基纤维素 (HPMC)	54.35

	成份	单位含量 (mg)
	水 (在制备过程中蒸发)	
步骤 2 :膜包衣	Opadry 米色	1.9
	水 (在制备过程中蒸发)	
步骤 3 :装胶囊	OxyIR 粒子 (步骤 2)	62.5
	纳曲酮粒子 (实施例 20)*	108

[0466] *:为了封闭 MSCR 粒子,纳曲酮粒子需用 Opadry 米色作为实施例 20 步骤 4 中的密封包衣。

[0467] 粒子的制备方法:

[0468] 1. 将盐酸羟可酮和 HPMC 溶于水中。在流化床包衣机内用 Wurster 喷头将药物溶液喷到 non-pareil 粒子上。

[0469] 2. 将 Opadry 颜料溶于水中。在流化床包衣机中进行含药粒子的包衣。

[0470] 3. 将等量的 OxyIR 粒子与纳曲酮粒子混合,装入硬明胶胶囊。

[0471] 实施例 22

[0472] 含纳曲酮粒子的硫酸吗啡控释胶囊

[0473] 配方:

[0474]

	成份	单位含量 (mg)
步骤 1 :药物加载	硫酸吗啡	60.0
	乳糖粉末	12.0
	EudragitRS30D	2.0
	聚乙烯吡咯烷酮	3.5
	NupareilPG30/35	16.8
	Opadry 蓝	4.9
	水	
步骤 2 :控释包衣	MSIR 粒子 (步骤 1)	99.2
	EudragitRS30D	4.712

	成份	单位含量 (mg)
	EudragitRL30D	0.248
	柠檬酸三乙酯	0.992
	滑石粉	1.884
	Opadry 蓝	5.639
	水	
步骤 3 :装胶囊	以上 MSCR 粒子 (如前所述)	212
	纳曲酮粒子 (实施例 20)*	108

[0475] *:为了封闭 MSCR 粒子,纳曲酮粒子需用 Opadry 蓝作为实施例 22 步骤 4 中的密封包衣。

[0476] 制备方法:

[0477] 1. 将聚乙烯吡咯烷酮和 Eudragit RS30D 溶于水中。将硫酸吗啡与乳糖混合。

[0478] 2. 将粒子加入 Rotor 加工机中。将药物粉末混合物和粘合剂溶液喷涂到粒子上。

[0479] 3. 在 Rotor 加工机中对以上粒子进行包衣。

[0480] 4. 将 Eudragit RS30D, RL30D, 柠檬酸三乙酯, 滑石粉和柠檬酸三乙酯分散在水中。在流化床包衣机内,用 Wurster 喷头对以上粒子进行包衣。

[0481] 5. 让粒子固化 (MSCR 粒子)。

[0482] 6. 将等量的 MSCR 粒子与纳曲酮粒子混合,装入硬明胶胶囊。

[0483] 实施例 23

[0484] 盐酸纳曲酮挤塑颗粒

[0485] 配方:

[0486]

成分	单位含量 (mg)
盐酸纳曲酮	2.0
EudragitRSPO	88.0
硬脂醇	15.0
硬脂酸	15.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1.0
总重	121.0

[0487]

[0488] 方法：

[0489] 1. 研磨 将硬脂醇片通过磨机。

[0490] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸纳曲酮, Eudragit, 研磨后的硬脂醇, 硬脂酸和

[0491] BHT。

[0492] 3. 挤塑 将以上混合物连续送入双螺杆挤塑机中, 将挤出物收集在传送带上。

[0493] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。

[0494] 5. 造粒 用造粒机将冷却后的挤出物切割成 1mm 的颗粒。

[0495] 6. 筛选 筛选并收集所需大小的颗粒。

[0496] 溶出方法

[0497] 1. 设备 :USP II 型 (桨) 溶解仪, 75rpm, 37°C

[0498] 2. 采样时间 :1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

[0499] 3. 介质 :SGF, 1 小时 / 然后, SIF

[0500] 4. 分析方法 :高效液相层析

[0501] 结果与讨论

[0502]

时间 (hr)	1	2	4	8	12	24	36
平均溶出率 (%)	1.3	2.6	2.9	3.6	4.0	5.2	6.2

[0503] 模拟破坏过程

[0504] 用研钵和研杵将纳曲酮颗粒磨成粉末, 然后用于溶出试验。

[0505] 溶出方法 - 同前所述

[0506] 结果：

[0507]

时间 (hr)	1
平均溶出率 (%)	33.5

[0508] 因此, 完整颗粒的 1 小时释放量是 0.026mg, 碎后的则是 0.67mg。碎颗粒与完整颗粒的释放量之比大于 4 : 1。见图 2。

[0509] 实施例 24

[0510] 盐酸纳曲酮挤塑颗粒

[0511] 配方：

[0512]

成分	单位含量 (mg)
盐酸纳曲酮	2.0
Eudragit RSPO	96.0
硬脂醇	22.0
磷酸氢钙	6.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1.0
总重	127.0

[0513] 方法：

- [0514] 1. 研磨 将硬脂醇片通过磨机。
- [0515] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸纳曲酮, Eudragit, 研磨后的硬脂醇, 磷酸氢钙
- [0516] 和 BHT。
- [0517] 3. 挤塑 将以上混合物连续送入双螺杆挤塑机中, 将挤出物收集在传送带上。
- [0518] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。
- [0519] 5. 造粒 用造粒机将冷却后的挤出物切割成 1mm 的颗粒。
- [0520] 6. 筛选 筛选并收集所需大小的颗粒。

[0521] 溶出方法

- [0522] 1. 设备 :USP II 型 (桨) 溶解仪, 75rpm, 37°C
- [0523] 2. 采样时间 :1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
- [0524] 3. 介质 :SGF, 1 小时 / 然后, SIF
- [0525] 4. 分析方法 :高效液相层析

[0526] 结果与讨论

[0527]

时间 (hr)	1	2	4	8	12	24	36
平均溶出率 (%)	3.1	5.9	8.9	12.2	14.7	19.9	24.6

[0528] 模拟破坏过程

[0529] 用研钵和研杵将纳曲酮颗粒磨成粉末, 以备用于溶出试验。

[0530] 溶出方法 - 同前所述

[0531] 结果：

[0532]

时间 (hr)	1
平均溶出率 (%)	36.4

[0533] 因此,完整颗粒的 1 小时释放量是 0.062mg,压碎后的则是 0.728mg。压碎与完整颗粒的释放量之比大于 4 : 1。见图 24。

[0534] 实施例 25

[0535] 含盐酸纳曲酮挤塑颗粒的盐酸氢吗啡酮控释胶囊

[0536]

成分	单位含量 (mg)
盐酸氢吗啡酮	12.0
EudragitRSPO	76.5
乙基纤维素	4.5
硬脂醇	27.0
盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 23)	121.0
硬明胶胶囊	√
总重	241.0

[0537] 方法 :

[0538] 1. 研磨 将硬脂醇片通过冲击研磨机。

[0539] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸氢吗啡酮, Eudragit, 乙基纤维素和研磨后的硬脂醇。

[0541] 3. 挤塑 连续地将以上混合物送入双螺杆挤塑机, 将挤出物收集在传送带上。

[0543] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。

[0544] 5. 造粒 用造粒机将冷却后的挤出条切割成颗粒。

[0545] 6. 过筛 筛选所需大小的颗粒

[0546] 7. 装胶囊 将 120mg 盐酸氢吗啡酮挤塑颗粒和 121mg 盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 23) 装入硬明胶胶囊。

[0548] 实施例 26

[0549] 含盐酸纳曲酮挤塑颗粒的盐酸氢吗啡酮控释胶囊

[0550]

成分	单位含量 (mg)
盐酸氢吗啡酮	12.0
EudragitRSPO	76.5
乙基纤维素	4.5
硬脂醇	27.0
盐酸纳曲酮颗粒 (实施例 24)	127.0
硬明胶胶囊	√
总重	247.0

[0551] 方法：

[0552] 1. 研磨 将硬脂醇片通过冲击研磨机。

[0553] 2. 混合 在双壁搅拌机中混合盐酸氢吗啡酮, Eudragit, 乙基纤维素和研
[0554] 磨后的硬脂醇。

[0555] 3. 挤塑 连续地将以上混合物送入双螺杆挤塑机, 将挤出物收集在传送带
[0556] 上。

[0557] 4. 冷却 让传送带上的挤出物冷却。

[0558] 5. 造粒 用造粒机将冷却后的挤出条切割成颗粒。

[0559] 6. 过筛 筛选所需大小的颗粒

[0560] 7. 装胶囊 将 120mg 盐酸氢吗啡酮挤塑颗粒和 127mg 盐酸纳曲酮颗粒 (实施
[0561] 例 24) 装入硬明胶胶囊。

[0562] 实施例 27A

[0563] 纳曲酮控释 (CR) 粒子

[0564] 制备了一种纳曲酮控释粒子, 它可与阿片样剂一同制备成控释颗粒, 然后压片。以下以盐酸羟考酮控释颗粒为例与纳曲酮粒子联用。

[0565] 配方 27A：

[0566]

	成份	单位含量 (mg)*
步骤 1: 药物层叠	盐酸纳曲酮	3.3
	Non-pareil 粒子 (14/18 目)	95.0
	PlasdoneC30	1.5

	成份	单位含量 (mg)*
	滑石粉	0.2
	水	
步骤 2 :密封包衣	Opadry 透明 (羟丙甲基纤维素)	5.0
	水	
步骤 3 :缓释包衣	EudragitRS30D (无水)	17.63
	柠檬酸三丁酯	3.53
	Tween80	0.04
	滑石粉	8.81
	水 (在制备过程中蒸发)	
步骤 4 :密封包衣	Opadry 透明 (羟丙甲基纤维素)	5.0
	水	
总重 (干重)		140

[0567] 粒子的制备方法：

[0568] 1. 将盐酸纳曲酮和 HPMC 溶于水中。在流化床包衣机内用 Wurster 喷头将药物溶液喷涂到 non-pareil 粒子上。

[0569] 2. 将 Eudragit L, 柠檬酸三丁酯和滑石粉分散在水中。在流化床包衣机内将所得分散液喷涂到含药粒子上。

[0570] 3. 将 Eudragit RS, 柠檬酸三丁酯和滑石粉分散在水中。在流化床包衣机内将所得分散液喷涂到粒子上。

[0571] 4. 将 HPMC 溶于水中。在流化床包衣机内将该溶液喷涂到粒子上。

[0572] 5. 粒子在 60℃ 固化 24 小时。

[0573] 溶出方法：

[0574] 1. 设备 :USP II 型 (桨) 溶解仪, 75rpm, 37℃

[0575] 2. 采样时间 :1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

[0576] 3. 介质 :SGF, 1 小时 / 然后, SIF

[0577] 分析方法 : 高效液相层析

[0578] 结果与讨论

[0579] 完整粒子的纳曲酮溶出率 :

[0580]

时间 (hr)	1	4	8	12	24	36
平均溶出率 (%)	2	2	4	5	6	33

[0581] 碎后粒子的纳曲酮溶出率 :

[0582]

时间 (hr)	1
平均溶出率 (%)	100

[0583] 配方 27B : Oxy/NX 控释片剂

[0584]

	成份	单位含量 (mg)*
步骤 1 : 造粒	盐酸羟可酮	10.0
	喷雾干燥乳糖	69.25
	聚乙烯吡咯烷酮	5.0
	EudragitRS30D (无水)	10.0
	甘油三乙酸酯	2.0
	硬脂醇	25.0
	滑石粉	2.5
	镁	1.25
步骤 2 : 组合物片剂	OxyCont in 颗粒 (如前所述)	125
	纳曲酮控释颗粒 (配方 27A)	140

[0585] 制备方法 :

[0586] 1. 用流化床造粒机, 将 Eudragit/ 甘油三乙酸酯分散液喷涂到盐酸羟考酮, 喷雾干燥乳糖和聚乙烯吡咯烷酮上。

- [0587] 2. 放出颗粒,通过磨机。
- [0588] 3. 融化硬脂醇,用磨机将其加入研磨后颗粒中。让颗粒冷却。
- [0589] 4. 将冷却后的颗粒通过磨机。
- [0590] 5. 用混合机加入滑石粉和硬脂酸镁作为润滑剂。
- [0591] 6. 将纳曲酮粒子与以上所得颗粒混合,压成片剂。
- [0592] 溶出方法:
- [0593] 1. 设备:USP II 型(桨)溶解仪,50rpm,37℃
- [0594] 2. 采样时间:1,2,4,8,12,24,36
- [0595] 3. 介质:900ml pH6.5 的磷酸盐缓冲液
- [0596] 4. 分析方法:高效液相层析
- [0597] Oxy/NX 控释片剂的溶出结果如下:
- [0598] 完整粒子的纳曲酮溶出率:
- [0599]

时间 (hr)	1	4	8	12	24	36
平均溶出率 (%)	1	3	9	15	25	36

- [0600] 破坏后粒子的纳曲酮溶出率:
- [0601]

时间 (hr)	1
平均溶出率 (%)	95

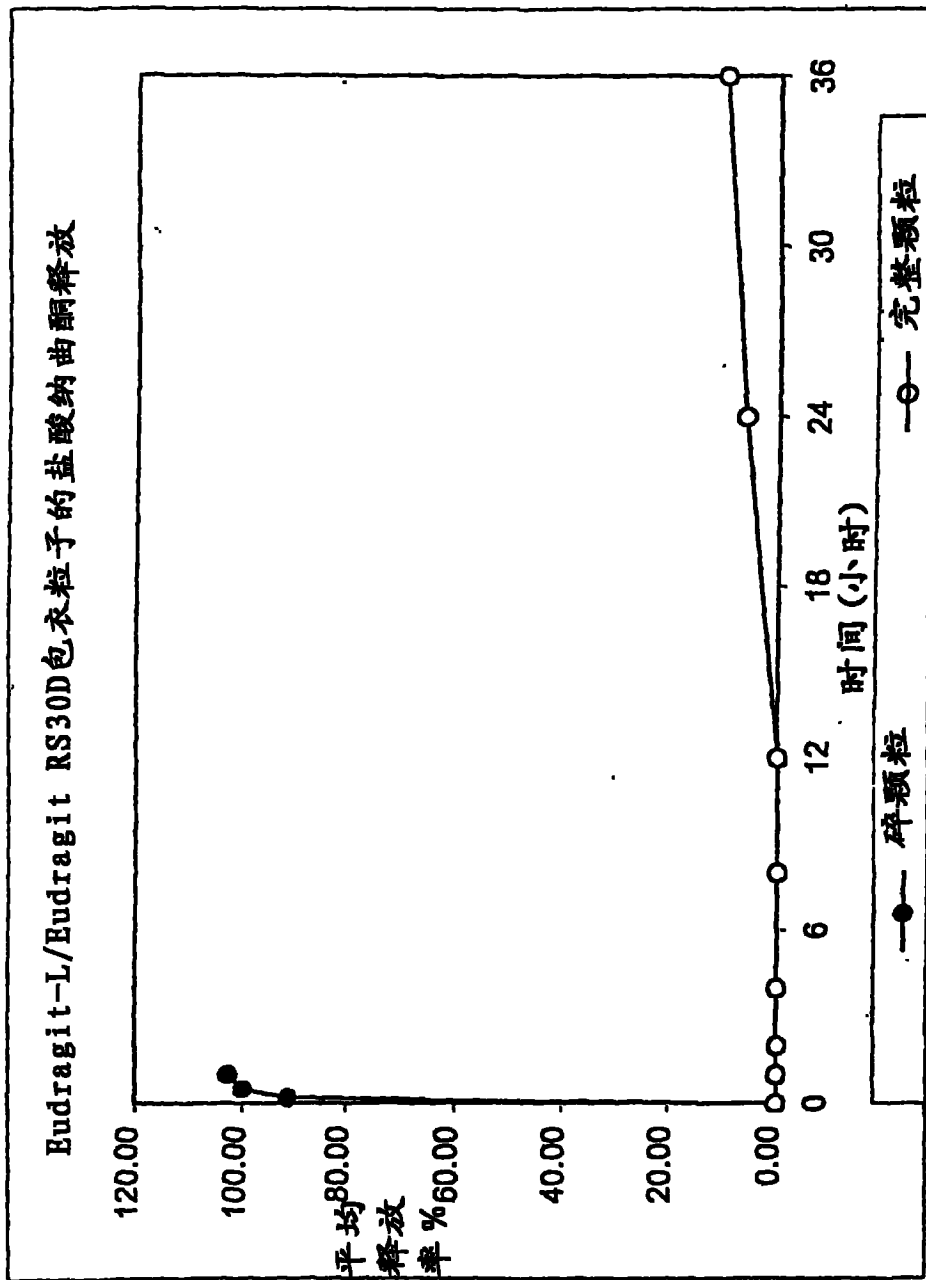


图 1

完整颗粒和碎颗粒的盐酸纳曲酮释放

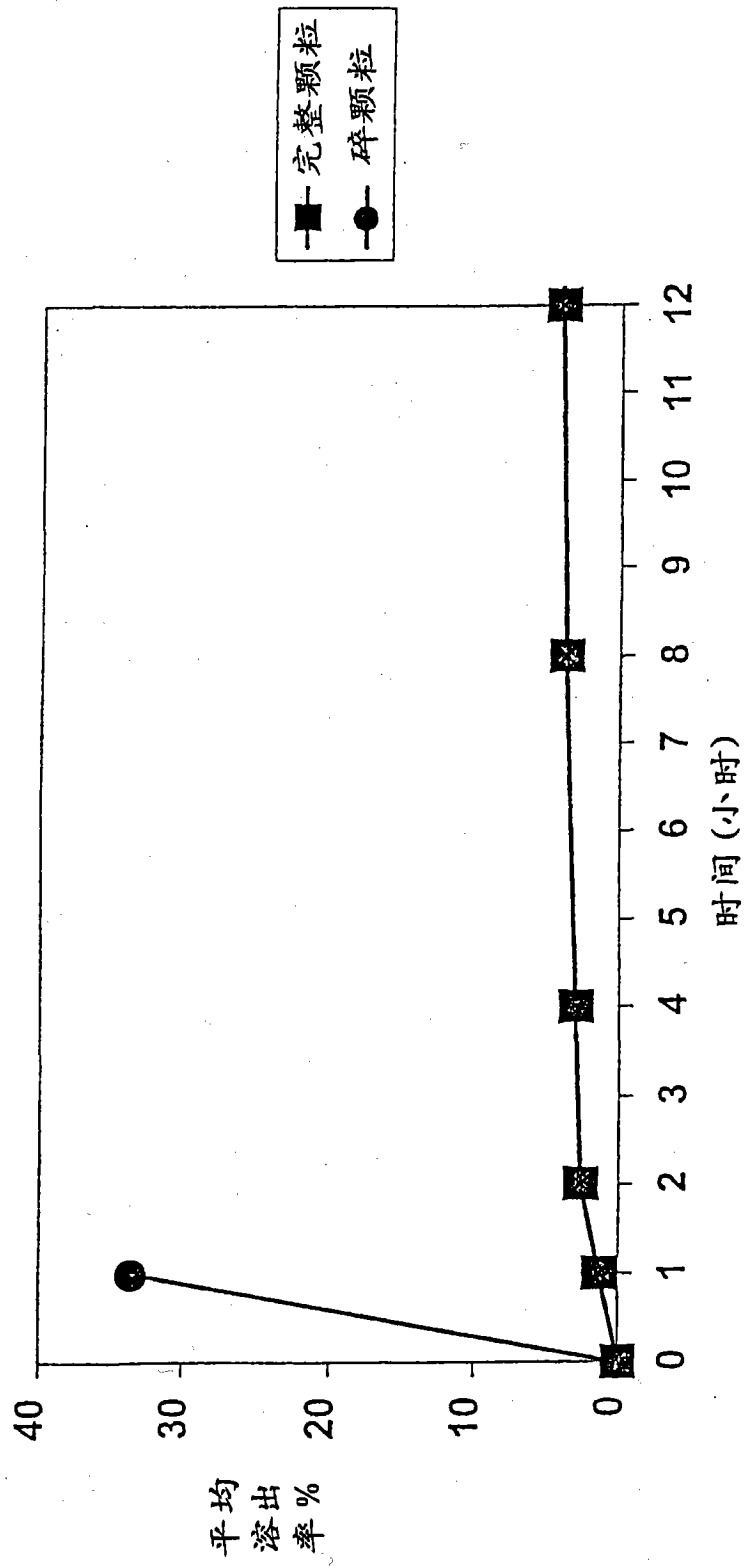


图 2

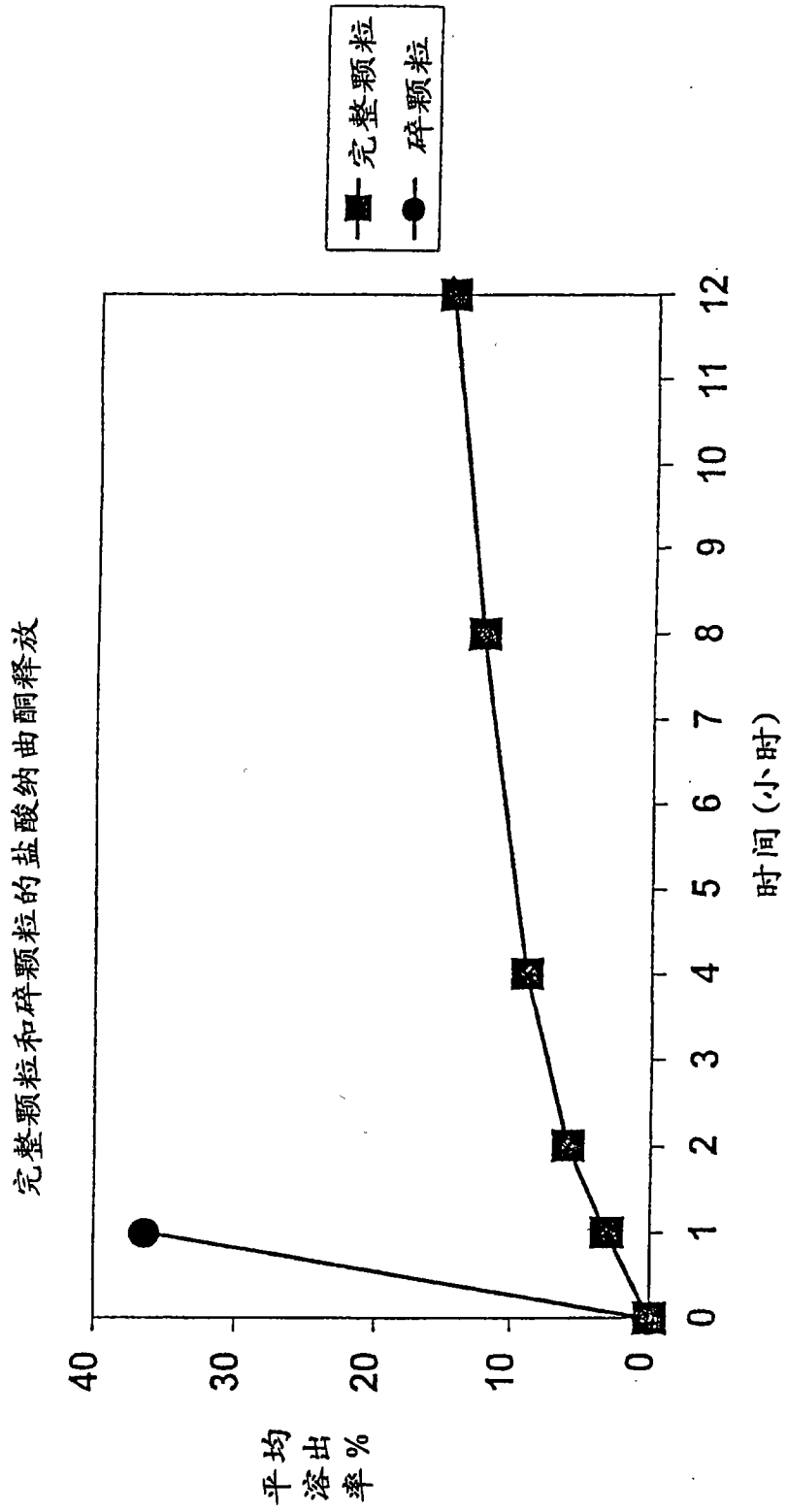


图 3