

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61K 9/22 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780007174.9

[43] 公开日 2009年3月25日

[11] 公开号 CN 101394839A

[22] 申请日 2007.3.1

[21] 申请号 200780007174.9

[30] 优先权

[32] 2006.3.1 [33] FR [31] 0601842

[86] 国际申请 PCT/EP2007/051967 2007.3.1

[87] 国际公布 WO2007/099152 法 2007.9.7

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.29

[71] 申请人 爱的发制药有限公司

地址 法国乌当

[72] 发明人 樊尚·卡伊 - 迪费斯泰尔

卡特林·埃里 约纳坦·培根

帕斯卡尔·乌里

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

代理人 钟 晶

权利要求书 3 页 说明书 38 页 附图 12 页

[54] 发明名称

旨在避免非主观误服和非法滥服的抗张性片剂

[57] 摘要

水不溶性骨架片剂能随时间以缓释的方式释放活性成分，该活性成分可能以毒物癖为目的被滥服，所谓的活性成分分散在至少由一种赋形剂构成的压片基质中，赋形剂选自下列所组成的组中：无 pH 值依赖并水不溶性的缓释聚合物、无机赋形剂和它们的混合物，片剂具有至少 4MPa 的抗张强度。

1. 能在机体内随时间缓释一种或几种活性成分的水不溶性的骨架片剂，并含有至少一种分散在压制基质中并可能作为药物滥用对象的活性成分，所述基质由至少一种赋形剂构成，所述赋形剂选自下列所组成的组中：水不溶性的无 pH 值依赖性的缓释聚合物、无机物赋形剂和它们的混合物，其特征在于，赋形剂的剂量和压制条件的选择能使所述片剂具有至少 4MPa 的抗张强度，最好至少为 6MPa。

2. 根据权利要求 1 所述的骨架片剂，其特征在于，无论待压制的混合物还是压制工具，都不需要在所述压制步骤前或其过程中加热。

3. 根据权利要求 1 和 2 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述压制基质占所述片剂总重量的 50-98%，最好为 85-95%。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述压制基质包括至少两种赋形剂的混合物，所述赋形剂选自水不溶性且无 pH 值依赖性缓释的聚合物、无机赋形剂及它们的混合物。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述水不溶性且无 pH 值依赖性的缓释的聚合物选自下列所组成的组中：纤维素衍生物、水不溶性的甲基丙烯酸、聚乙烯醇衍生物、聚乙酸乙烯酯衍生物、聚乙烯吡咯酮衍生物、乳酸和二醇的聚合物、淀粉、蜡及它们的混合物。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，无机赋形剂选自下列所组成的组中：磷酸钙、硅酸铝和硅、碳酸镁及它们的混合物。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述聚合物选自下列所组成的组中：微晶纤维素和[聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯酮(80:20)]的混合物，以及微晶纤维素和[聚(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲基氨乙基丙烯酸甲酯氯化物)(1:2:0.2)]的混合物。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，这种或这些所述活性成分的选自下列所组成的组中：精神药物、安定药、镇静剂、催眠药、镇痛药、抗焦虑剂。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述

活性成分选自下列所组成的组中：吗啡、羟考酮、氢可酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、曲马多、美沙酮、可待因、芬太尼、丁丙诺啡，它们的盐和它们的药学上可接受的衍生物。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述压制基质还含有至少一种可药用赋形剂，其选自下列所组成的组中：防粘剂、能改善压制时片剂的内聚力的物质、填充剂、润滑剂、增塑剂、填充剂、甜味剂和色素。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述压制基质还含有下列物质 (a) 至 (f) 中的至少一种或几种或它们的混合物：

- (a)刺激鼻腔和/或咽部通道的物质，
- (b)粘性增加剂，它能使片剂在最少量水中溶出时形成凝胶，
- (c)催吐物质，
- (d)警示色素，
- (e)苦味物质，
- (f)可能作为药物滥用对象的一种或几种活性成分的拮抗剂。

12. 根据权利要求 11 所述的骨架片剂，其特征在于，所述拮抗剂或所述可能作为药物滥用对象的活性成分，为纳洛酮或纳曲酮或它们的可药用盐。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，其含有外层包衣。

14. 根据权利要求 13 的骨架片剂，其特征在于，所述外层包衣由至少一种缓释聚合物构成，最佳的选用范围包括乙基纤维素衍生物和甲基丙烯酸聚合物。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，所述基质由按比例 (1: 1) 的微晶纤维素和[聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯酮 (80: 20)]的混合物构成，并且所述活性成分可能作为药物滥用对象，属止痛类的药物。

16. 根据权利要求 15 所述的骨架片剂，其特征在于，其具有由乙基纤维素构成的外层包衣。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，其

能在超过 12 小时的时间释放可能作为药物滥用对象的活性成分。

18. 根据权利要求 1 至 17 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，其能在超过 20 小时的时间释放可能作为药物滥用对象的活性成分。

19. 根据权利要求 15 所述的骨架片剂，该骨架片剂以羟考酮为主要成分，其特征在于，在单次给药于人后表现出的血浆曲线，给药所述片剂观察到的  $C_{max}$  与给药等剂量的缓释奥施康定®（奥施康定® 缓释）片剂观察到的  $C_{max}$  的比率不超过 0.7。

20. 根据权利要求 1 至 19 中任意一项所述的骨架片剂，该骨架片剂以羟考酮为主要成分，其特征在于，在单次给药于人后表现出的血浆曲线，给药所述片剂观察到的  $AUC_{\infty}$  与给药等剂量的缓释奥施康定®（奥施康定® 缓释）片剂观察到的  $AUC_{\infty}$  的比率在 80-125% 的区间内。

21. 根据权利要求 1 至 20 中任意一项所述的骨架片剂，其特征在于，其可每日给药一次。

22. 权利要求 1 至 20 中任意一项所述的骨架片剂的制作方法，其特征在于其包括下列步骤：

-活性成分与一种或几种压制基质赋形剂的混合，

-非必要的造粒，及

-在所选条件下对所述混合物压制，使所述片剂具有至少 4MPa，最好至少 6MPa 的抗张强度。

23. 根据权利要求 22 所述的骨架片剂的制作方法，其特征在于，压制步骤的进行前或进行过程中，待压制的混合物或压制工具无需经加热步骤。

24. 根据权利要求 22 和 23 中任意一项所述的方法，其特征在于，所述方法中还包括所述骨架片剂的包衣步骤。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其特征在于，所述方法中还包括所述外层包衣的熟化步骤。

26. 权利要求 1 至 21 中任意一项所述的片剂形式的药物组合物的应用，其特征在于，用于缓释给药可能作为药物滥用对象的活性成分，旨在预防所述活性成分的非主观错服和/或阻止所述活性成分的药物滥用。

## 旨在避免非主观误服和非法滥服的抗张性片剂

本发明涉及本发明涉及一种具有非常强的抗张强度的水不溶性骨架片剂。

该片剂在通常条件下不易破碎，在水性介质中不松散并且不溶解，特别适合作为精神药物的贮存体 (reservoir)，因为它可以减少甚至防止使用者出于毒物癖的目的，通过磨碎、溶解、注射或粉碎吸入滥服这些药物。

此外，本发明还涉及这种片剂的获得方法及其活性成分的缓释口服给药，特别是精神药物类活性成分的缓释口服给药。

关于包含缓释阿片药物特别是羟考酮的片剂，非主观误服现象可能包括几方面。首先，这可能是没有遵照服用要求。事实上，当本应吞服的片剂意外地被患者咀嚼时，也能造成误服。此时，旨在延迟释放活性成分的片剂结构被部分或全部破坏，后果对于患者可能是危险的，甚至是致命的（超剂量可能导致致死剂量）。这就是为什么，例如奥施康定®LP 药物的说明书上注明有“此片剂应不经咀嚼整片吞服”。

此外，以羟考酮为主要成分的缓释药物的非主观误服，还可在患者在同时或短时间段内，将药物与大量酒精一起服用时观察到。

事实上，在对氢吗啡酮缓释剂的观察中，酒精在胃中的存在会引起对活性成分起缓释作用的赋形剂层的变质，导致大量活性成分在机体内的剂量倾卸 (“dose-dumping”)，甚至可能导致具有危险性质的过度剂量。

所以，奥施康定®LP 在说明书的禁忌表中提到，在服药时酒精是被禁止饮用的。

同样，在美国，美国食品及药物管理局 FDA (Food And Drug Administration) 严格监督使用羟考酮进行治疗的患者，在其治疗期间禁止摄入含酒精饮料 (详见<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/oxycontin/oxycontin-qa.htm>)。

所以，存在这样一种实际需要，既要预防这种意外误服以增加患者安全，同时要保证服药的简便和舒适 (口服)。

自从 1990 年法国医药市场上针对阿片上瘾的替代治疗的出现，药剂出现

舌下片剂的形式以替代最初的注射方式,就观察到了精神药物的活性成分被有毒瘾的人群滥用现象的增加。

用主观误服或不法使用(或者沿用英文词“药物滥用(drug-abuse)”)来定义以毒物癖为目的对某些药物的滥用,特别是某些精神药物或麻醉剂的滥用,如在医疗中用于重度疼痛治疗或针对阿片制剂上瘾治疗的类吗啡物质及其衍生物。

本应正常用于口服的缓效活性成分经肠胃外/经鼻滥服,在给药后可使毒物癖者立即感受到原有配方全部活性成分所积累的精神效用。

所以,在丁丙诺啡这一强效类吗啡镇痛剂特例中,最初以商品名 Temgesic®进行销售,并用于毒物癖替代治疗,但估计有 25%至 30%的售出药物被经肠胃外或经鼻滥服。同样地,对于特殊药物 Subutex®(Schering-Plough 的高剂量丁丙诺啡舌下片剂),已正式用于几万例对阿片有毒物癖的患者的替代治疗中。对此,估计有 34%的使用者经注射给药,以及有 30%的使用者经鼻滥服。

另外,用于重度疼痛治疗的特殊药物如硫酸吗啡(Skenan®)和羟考酮(Moscontin®,Oxycontin® LP),或者用于中度疼痛治疗的药物(Neocodion®),主观滥服现象也同样被发现。这些缓释制剂包含大量旨在长时间内止痛的类吗啡物质,滥服会导致吗啡衍生物大剂量的发生效用。

滥服还涉及其它类治疗,特别是苯并二氮卓类(benzodiazépmes)(Rohypnol®),或者小范围的某些神经病学治疗(抗帕金森氏病药物 Artane®)。

然而,这些治疗或替代治疗,往往通过简单的处方就可获得药物,并且剂量可能达到每日十几片,使其成为两种主要滥服方式的对象:胃肠外给药(注射)和经鼻给药(吸入)。

在经注射滥服的情况中,片剂或胶囊包含有效活性成分,它们被毒物癖者以可能持有的各种方式化成细粉,特别是借助于研钵或打火机,甚至通过简单的咀嚼或将片剂咬碎。如此得到的粗粉末,其内必然含有原本存在于药物制剂中的赋形剂。粉末可以溶于少量的液体(几毫升),在某些活性成分以碱(褐色海洛因、吗啡碱)的形式存在的情况下,液体有时要经预加热和/或添加酸。

得到的液体随后可被简单地过滤，以避免粗颗粒进入血液，如在静脉注射前借助于香烟滤嘴进行过滤。

在这种情况下，因为赋形剂不能再延缓其释放，活性成分立即被释放到血液中，于是毒物癖者获得了所追求的即时的精神效用。

在通过吸入滥服过程中，药物制剂同样被粉碎直至得到足够精细的粉末，足够细到可使活性成分进入鼻粘膜的毛细血管。然而，口服给药中赋形剂预期延迟活性成分释放的作用完全失效，所期待的即时精神效用可立即产生。

另外，滥服还伴随有大量的健康隐患，直接与注射或吸入赋形剂，或者是由于粉碎后的残留物未经提纯、未过滤或过滤不足及未经灭菌有关。事实上，近来的研究表明，某些滥服的片剂有时直接在注射器中溶解，然后经注射，未经过任何预过滤，这种操作直接导致大量的肺栓塞死亡。另外，向破碎剩余物中加入未经灭菌的液态酸（柠檬汁），会同样导致病理细菌或霉菌（念珠菌病）的传播。

这样的操作也增加了业已很高的病毒和细菌的传播隐患，以及增加了由非胃肠道注射引起皮肤并发症（脓肿、坏死）的危险。另外，在 Subutex®片剂的注射情况中，片剂中存在的玉米淀粉会导致水肿的出现，这是由于一旦经注射，这种赋形剂会在淋巴和静脉网络中聚积，这将导致下肢的肿胀。

为了抑制这些问题，一种观点提出，可将活性成分和其它成分组合在同一药物制剂中，该其它成分能在制剂经胃肠外方式服用时限制其精神效用。

这一情况如最初在专利 US 3966940 和 US 3773955 中描述的美沙酮和纳洛酮的组合物制剂。

这一抗滥服的概念在丁丙诺啡的特例中再次被采用。所以，专利 EP 0185472 描述过一种含有效剂量纳洛酮的丁丙诺啡口服制剂，纳洛酮作为代谢型拮抗剂作用于吗啡受体。经口服时纳洛酮的生物利用度极低，当药物以经口服的常规方式给药时，它不妨碍丁丙诺啡的止痛作用。相反，当它以胃肠外方式滥服时，纳洛酮是完全起效用的，并能抑制丁丙诺啡的止痛作用。然而，在这类化学组合方式中，口服药物制剂仍可破碎并溶于水性介质。

纳曲酮和丁丙诺啡组合的舌下制剂在专利 EP 0319243 中另有叙述。这种组合能特别提高纳曲酮对类吗啡物质的拮抗作用，即使在组合物以胃肠外方式

被滥服时，仍能对服用者产生止痛作用但无快感。这种制剂很少能引起毒物癖者的兴趣，可抑制主观滥服的现象。然而，该途径要求两种主要活性成分共同给药，从而导致产品成本和药物售价的上升。

还是在将类吗啡物质与拮抗剂组合的途径中，专利申请 US 2003/0143269 描述了一种药物制剂，其中的类吗啡物质和拮抗剂以这样一种方式分开，当药物经正常方式被服用时，如口服，拮抗剂被“禁锢”在能阻碍其释放的包封格中。相反地，在试图通过破碎滥服时，结构的改变引起两种活性成分的混合，会导致对所寻求的精神效用的抑制。

在这一观点中，药物制剂在面对滥服时充当了裁判的重要角色，然而，如上所述，两种成分的化学组合是必要的，这将导致生产工艺的复杂化和产品成本的上升。

另外，专利申请 US 2003/0068392 描述过一种药物制剂，其中类吗啡物质不只与一种拮抗剂组合，而是同时与被隔离在包封格中的刺激剂组合。对药物剂型的主观性改变会不可避免地引起刺激剂的释放。然而，这种剂型需要三种活性成分的组合，以及需要隔离区来实现，这会导致其制备的复杂化以及比简单片剂如药物制剂更为高昂的价格。

其它公司调整了药物制剂的制备方式，其中的类吗啡或被滥服物未与拮抗剂组合。正如专利申请 US 2005/0281748 提出的一种口服剂药物的制造，其中关键成分类吗啡经改变以增加其亲脂性，使其活性成分与一种或几种脂肪酸形成盐。

当经口服给药时，这种药物制剂允许活性成分的缓释，因为消化液中的酶逐渐分解脂肪酸族，随着它们的分解逐步释放活性成分。

相反地，药物制剂的物理变化会释放活性成分微粒，微粒是经水不溶性层包封来阻碍活性成分在水溶液中的快速释放的。当然，这种剂型要求活性成分的化学转化。

专利申请 US 2003/0118641 描述了一种缓释类吗啡口服剂，其中活性成分类吗啡与亲水性聚合物基质和树脂阳离子组合。带有与活性成分相反电荷的树脂与活性成分结合在聚合物基质中，会阻碍活性成分的提取。

这种药物制剂载体能使活性物质与能令其在机体内缓释的赋形剂不可分



离，即使借助于市售的大部分溶剂（热水、酒精、醋、双氧水等）也不可分离。

一些公司以凝胶为基质来调整药物制剂。如疼痛治疗公司（Pain Therapeutics Inc.）和 Durect 公司使用可经口服或经胃肠外给药的可生物降解凝胶，其由高粘性剂、乙酸异丁酸蔗糖酯（Sucrose Acetate Iso Butyrate 或 SAIB）构成。这种凝胶充许类吗啡、羟考酮随时间缓释。专利 US5747058 和 US6413536 以这种凝胶为主题，它具有在 12-24 小时期间内以可控方式释放活性成分的能力，即使在包含活性成分的胶囊被损坏或被破碎时。这种药物制剂的关键在于，其活性成分羟考酮不可从其胶凝化载体中提取，而且由于这种制剂的过高粘性，它也不可能经胃肠外注射（Remoxy®产品，使用目前处于第三阶段临床试验的 ORADUR®和 SABER®技术）。

另外，这种凝胶在有酒精或酸存在时，还表现出抗提取羟考酮的能力，活性成分被禁锢在胶凝剂所形成的网络中。

这种含凝胶的药物制剂为复方制剂，一方面它需要用高粘性液来进行大规模的生产，这使其实施受到局限，而另一方面表现为在包装方面的明显局限（使用瓶装或安瓿瓶），这和片剂不可同日而语。

另外，现已出现制造具有很高硬度的骨架片剂的方法。例如，专利 EP 0974355 中描述，在有传统聚合粘合剂如 HPMC 存在时，可通过对混有至少一种天然糖添加剂的水溶性维生素进行制粒而获得片剂。这种片剂，旨在利用水溶性维生素在机体内的快速释放，并具有数值为  $20-30\text{kp/cm}^2$ （千磅/平方厘米）（ $\text{kiloponds/cm}^2$ ）的高硬度，相当于约  $1.96-2.94\text{MPa}$  的硬度值。片剂由超过 90% 的水溶性维生素及同样水溶性的赋形剂（HPMC，糖类）构成，尽管相对较硬，片剂仍可在机体内快速崩解（10-15 分钟的崩解时间）。从这方面来说，这种片剂完全不适合用于活性成分的缓释，而且片剂还易溶于水溶液，使其不适宜作为易被滥服的药物制剂的载体。

专利 EP 0933079 描述了具有约  $1-10\text{MPa}$ （ $1\text{N/mm}^2$ ）的抗张强度的骨架片剂。这种片剂通过对处理后的淀粉粉末的直接压制获得。这种片剂旨在实现活性成分的快速释放，因为它在水溶液中表现出相对较短的崩解时间，约为 6-7 分钟。由于它在水溶液中的快速崩解，这种片剂仍不能用于易被主观滥服并应在长时间范围内释放的活性成分的载体。

专利 EP 0997143 描述了具有很高硬度 (1.1MPa 即约为 11kp/cm<sup>2</sup>), 并且脆性小于 1% 的双凸骨架片剂的制造, 其主要由可压缩的碳水化合物和崩解剂 (一般为甘露醇) 及粘合剂构成基质, 并对其进行压制后得到。这种咀嚼片剂, 尽管在固态时具有很高的硬度, 但在口中可短时间内溶于水并在机体内快速释放其活性成分。

用于在机体内缓释活性物质并且具有高硬度的骨架片的制造, 在专利 US 6592901 中有描述。在文献中, 该片剂具有良好的可压缩特性, 其主要以一种具有高取代度、低粘度的特级乙基纤维素 (以 Aqualon® 为商标出售的非离子性及无 pH 值依赖性的乙醚纤维素) 为基质获得。所得片剂的抗张强度为 10-20kp (kiloponds), 考虑到片剂的大小, 这一数值相当于约 1.4-2.8MPa。此外, 这种特级乙基纤维素不溶于水, 限制了液体扩散导致活性成分在机体内的释放。以这种方式获得的片剂活性成分见效缓慢, 其所展现的释放曲线中, 只有少于 80% 的活性成分在 24 小时内被释放。

骨架片具有较强的抗张性, 这在 Pontier 等人的文献中也有所描述 (欧洲陶瓷学报期刊 22 期 (2002 年) (Journal of European Ceramic Society), 22 (2002))。作者特别指出, 可通过对磷酸钙类无机盐赋形剂直接压制获得这种高硬度的骨架片, 如磷酸三钙或羟基磷灰石。磷酸三钙粉末经过预先造粒, 以此为原料再以 300MPa 的压力压制成片, 如此得到抗张强度 (tensile strength) 可达 6.5MPa 的片剂。然而, 文献没有给出任何关于这种片剂的其它信息, 包括片剂随时间以缓释方式释放一种或几种活性成分的能力, 也没有关于这种结构的药物制剂的抗水性介质溶蚀的能力。

C. Pontier 在论文 (“压制磷灰石类磷酸钙, 从化学理论到使用价值”巴黎十一大论文, 2001 年 9 月 25 日答辩) (“Les phosphates de calcium apatitiques en compression. De la chimie aux qualités d'usage "Thèse de l'Université de Paris XI, presented on 25 September 2001) 中指出, 可在压制后获得以磷酸钙 (特别是羟基磷灰石和磷酸三钙) 为基质的并具有可达 7MPa 的良好抗张强度的骨架片剂。

另外, 通过经骨架孔隙逐渐地扩散, 这种片剂还具有在较长时间范围内在水溶液中释放茶碱的能力 (8 小时内 60% 的活性成分被释放)。然而这篇文章

没有得出任何关于这种片剂的抗水溶蚀能力的结论,也没得出片剂是否在液体中可破碎的抗滥服能力的结论。

专利申请 US 2005/0031546 涉及的避免毒物癖者滥服的药物制剂,其中含一种或几种可能导致发展为毒物癖的活性成分,以及至少一种合成或天然聚合物,该聚合物必须能承受至少 500N 的剪应力(une force)。文中所述的唯一特定聚合物为聚氧乙烯,可向其内添加苍耳烷胶,聚合物分子量为 7000000。这些片剂可通过包含一个压制步骤和一个加热步骤的方法制备,可为同步加热或滞后加热。这样的加热步骤对获得所需硬度是必要的。虽然这一步骤维持时间短,但一方面,其不可给药于热敏活性成分,另一方面,需要使用特殊设备,并且增加了能量的消耗,都将导致该方法成本的上升。

所以存在调整药物剂型的实际需要,通过随时间缓释的方法,保证其具有精神作用的活性成分的给药安全性,也就是说存在这样一种药物制剂,其结构可使药物的破碎和溶出变得困难甚至不可能,从而阻碍活性成分从缓释剂中被提取或分离。另外,这一药物剂型能以特别简单、快速、低成本的方法生产出来。

发明人意外地发现一种新的固体口服药物制剂,其制备方式简单,制剂为缓释骨架片形式,不可溶并极坚硬。这种片剂可避免非主观误服的现象,能抑制甚至消除滥服或主观滥服的现象。

所以本发明的主题在于,水不溶性骨架片剂,能使一种或几种活性成分在机体内随时间缓释,更优的释放期高于 12 小时,最优的高于 20 小时,其内包含至少一种分散在压制基质中可能以毒物癖为目的被滥服的活性成分,所述基质由至少一种赋形剂构成,所述赋形剂选取自下列所组成的组中:水不溶性无 pH 值依赖性的缓释聚合物、无机物赋形剂或者它们的混合物,选择适当的所述赋形剂的剂量和压制条件,使所述片剂具有至少 4MPa 的抗张强度,最好至少为 6MPa。

按照适当的方式,在所述压制步骤前或其过程中,压制条件不强制要求对压制混合物或压片工具加热的步骤。

按照合理的方式,本发明的片剂作为药物剂型,能在 24 小时期间内缓释放其含有的一种或几种活性成分,特别是类吗啡物质,使这些活性成分日给药

一次 (once a day) 成为可能。

在本发明的范围中，主观滥服、滥服或“drug-abuse”这些词汇被用于表达所有对药物制剂剂型的主观变更。特别是，主观滥服一词涉及将片剂化为粉末后再吸入这些粉末，或将其溶解在少量液体中用于胃肠外注射。

文中说到的术语骨架片剂是指一种片剂其从片剂中心至边缘的内部结构是均质的，并且是相同的。所以，本发明的片剂由均质的活性成分和压制基质混合物构成，活性成分可为粉末或颗粒态，压制基质包含至少一种赋形剂，赋形剂选自下列所组成的组中：水不溶性且无 pH 值依赖性缓释聚合物、无机赋形剂及它们的混合物。

在本发明的范围中，所说的压制基质是指参与片剂粘合的赋形剂的总体。所述的压制基质不溶于水，并具有一定的可渗透性（亲水性物质）或多孔网格（惰性物质），能使活性成分逐渐释放，其性能不根据环境的 pH 值条件改变。

术语“压制混合物”用于在本申请中，是指片剂成分在压制成片剂前的总体（一种或几种造粒或未经造粒的活性成分及压制基质成分）。

在本申请中，将同时使用抗张强度的概念和硬度的概念来描述片剂的特征。硬度描述的是在径断裂实验中片剂的断应力值。圆形片剂被置于两颞板间，一个颞板固定，另一个颞板可活动。通过活动夹板施加压力并导致片剂断裂为大致相等的两部分，硬度即相当于其施加的压力。它用牛顿 (N) 或千牛 (kN) 表示（参见欧洲药典：检索码:01/2005:20908）。

抗张强度可从硬度测量中导出：这是个需要考虑片剂受力表面积参数，它相当于单位表面产生的阻力，用帕斯卡 (Pa) 或兆帕 (MPa) 表示。1 MPa 相当于 1 牛顿每  $\text{mm}^2$ 。抗张强度在比较不同表面积片剂行为时是一个有用的参数，因为它可避免片剂的尺寸参数的干扰。它的计算公式如下（根据《径压制试验测试药片受力》“Determination of tablet strength by the diametral-compression test”. Fell, J.T.; Newton, J. M. 制药学科学杂志 (J. Pharm. Sci.) ,59 (5): 688-691 (1970):

$$Rd = \frac{2 \times F}{\pi \times D \times h}$$

其中 Rd 为片剂的径断裂值（以 MPa 为单位）

F 为片剂硬度 (以 N 为单位)

D 为片剂直径 (以 mm 为单位)

H 为片剂厚度 (以 mm 为单位)

在本申请中,将要说到的“缓释”聚合物是指以常规方式用于制药业的,旨在延缓活性成分在其溶出介质中释放的聚合物。在本申请中,所用的缓释聚合物不溶于水,它说明活性成分在介质中的释放是通过简单的扩散逐渐实现,而不是聚合物的逐渐溶蚀或分解。事实上,这些聚合物在介质中表现出一定的可渗透性,使活性成分从聚合物基质向外逐渐扩散。所以,聚合物的可渗透性越弱,活性成分的扩散就越迟缓。

在本发明的范围内,将要说到的无 pH 值依赖性聚合物是指聚合物能形成网格或可渗透性基质,并且其可渗透性不受环境 pH 值的影响。

本发明的片剂为极高硬度片(又称为“超硬片”)。它具有的结构使其不可能通过常规的家用手段破碎,并且其在水溶液甚至酸性液中的溶出是不可能的。

这一极硬度同时伴随着零脆碎度或近似零脆碎度,使其成为可能被选用为药物制剂载体,而这些药物制剂的活性成分常被当作精神药物而被滥服。这种零脆碎度或近似零脆碎度,使片剂不可能通过传统或家用手段被破碎(匙、研钵、打火机.....)。

根据本发明的片剂实际上同样不溶于水溶液,甚至弱 pH 值( $\text{pH} < 3$ )溶液。这些特征使它们难以经非胃肠道方式给药。

另外,根据本发明的片剂不溶于酒精溶液,这使得即使在饮用酒精的情况下也能服用它们,从而避免意外错服。

此外,尽管其极硬的外部结构和抗张性,符合本发明的片剂充许所述基质中含有的活性成分随时间缓释。所以,符合本发明的片剂充许活性成分在机体内的释放时间超过 8 小时,更优的超过 12 小时,最优的超过 20 小时。

方便的是,符合本发明的片剂被用于类吗啡药物剂型,能实现日给药仅一次(once-a-day 型)。

最后,根据本发明的片剂骨架结构特别简单,由已知的具有缓释作用并许可用于口服的赋形剂和含活性成分的颗粒的混合物构成,这使它的工业生产化

更加方便, 因为一个简单的混合物压制步骤即可实现, 而在所述压片步骤前或过程中, 不需要对压片工具和/或压片混合物进行加热。

按照合理的方式, 符合本发明的片剂的压制基质占片剂总重量的 50-98%, 更优的方式中, 占所述片剂全部重量的 85-95%。

根据本发明的片剂基质成分可使用的一种或混合赋形剂, 可以是有机, 它们属于包括下列物质的所组成的组中: 纤维素衍生物, 特别是微晶纤维素(例如以 Avicel®为商标出售的此类物质)和乙基纤维素(例如以 Aqualon®纤维素为商标出售的此类物质), 水不溶性且无 pH 值依赖性的甲基丙烯酸类聚合物, 特别是 Eudragit®系列的 RL12.5、RL PO 和 RL100 及 RS12.5, RS PO 和 RS100, 聚乙烯醇衍生物、乳酸和二醇的聚合物 (PLGA)、淀粉、蜡、聚乙酸乙烯酯衍生物、聚乙烯吡咯酮衍生物, 以及聚合物混合物如微晶纤维素, [聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯酮 (80: 20) (以 Kollidon SR®为商标名出售)] 的混合物, 微晶纤维素和[聚(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲基氨乙基丙烯酸甲酯氯化物) (1:2:0.2)] 的混合物。

按照合理的方式, 本发明的水不溶性且无 pH 值依赖性的缓释聚合物属于包括下列物质的组: 纤维素衍生物, 微晶纤维素和[聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯酮 (80: 20) (以 Kollidon SR®为商品名出售)] 的混合物, 微晶纤维素和[聚(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲基氨乙基丙烯酸甲酯氯化物) (1:2:0.2)] 的混合物。

压片基质的赋形剂也可以是无机的, 它们属于包括下列物质的组, 磷酸钙 (特别是磷酸二钙或磷酸三钙)、硅酸铝和硅酸硅, 以及碳酸镁。

根据本发明的压制基质最好可以由上面提到的几种赋形剂的混合物构成。它涉及有机聚合物的混合物, 如按任意比例混合的微晶纤维素和乙烯基衍生物, 或者有机聚合物 + 无机物衍生物的混合物, 如按任意比例混合的硅酸钙和硅 + 微晶纤维素的混合物。

符合本发明的在压制基质中的赋形剂最好占所述基质总重量的 40-100 重量%, 最好占所述基质总重量的 50-90 重量%。

根据本发明的合理实施模式, 压制基质由两种聚合物的混合物 (1: 1) 构成, 最好由微晶纤维素和 [按 80: 20 混合的聚乙酸乙烯酯/聚乙烯吡咯酮 (以

Kollidon SR®为商品名出售)]的混合物(1:1),或微晶纤维素和[按(1:2:0.2)混合的聚丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲基氨乙基丙烯酸甲酯氯化物]的混合物。这两种聚合物最好各自占压制基质总重量的40%。

除压制基质的赋形剂外,压制基质最好含有一种或几种其它赋形剂,它们或者用于促进压制过程的进行,像防粘剂如硅胶、滑石、硬脂酸镁、聚乙二醇(PEG)或硬脂酸钙,或者用于改善压制时片剂的粘滞性,如有此功能的传统粘合剂,特别是淀粉、纤维素衍生物,或者是填充剂,或者是润滑剂、或者是增塑剂、或者是填充剂、或者是甜味剂、或者是色素。

在它们存在时,这些赋形剂按传统方式以压制基质总重量的0.1-10重量%使用,优选重量为0.5-5重量%。

另外所述压制基质可含有下列物质(a)至(f)中的至少一种或它们的混合物:

- (a)刺激鼻腔和/或咽部的物质,
- (b)粘性增加剂,它能使片剂在少量水中溶出时形成凝胶,
- (c)可能作为药物滥用对象的一种或几种活性成分的拮抗剂,
- (d)催吐物质,
- (e)作为警示剂的色素(colorant aversif)
- (f)苦味物质。

当活性成分为天然或合成的阿片衍生物时,拮抗剂最好是选择自下列组,包括纳洛酮、纳曲酮、纳美芬、纳利得(nalid)、纳美酮、纳洛芬和纳布啡(naluphine),这些不同的化合物可为任何可接受的药物形式,特别是碱、盐或溶剂化物的形式。这些拮抗剂为传统使用剂量,特别是0.5-100mg每片剂。

在本发明实施的合理模式中,所述拮抗剂为纳洛酮或它们的可药用盐。

符合本发明的片剂在滥用活性成分的受体上是有特别意义的,目的是使活性成分在机体中的释放时间超过8小时,理想的是超过12小时,更理想的是超过20小时。

包含在根据本发明的片剂中的活性成分,可能以从业者所知的各种形式存在,特别是以粉末、晶体或颗粒的形式。

符合本发明的片剂可含一种或几种可以是各种性质的活性成分。将优先选

择能以缓释的方式在机体内释放的活性成分，也就是说在至少 8 小时的期间，并且更优的是超过 12 小时，甚至最优的超过 20 小时。

以优选的方式，符合本发明的片剂被用于实现可日给药仅一次的药物剂型（称为 once-a-day 的剂型）。

特别是，根据本发明的片剂完全适合活性成分的缓释，这些活性成分可能出于毒物癖的目的被滥服，和/或更普遍地适合由于剂型改变引起在机体内快速或立即释放的活性成分，这些快速或立即释放可能对服用者造成危险或致命伤害。

所以，符合本发明的片剂可更好地适用于属精神药物类活性成分的缓释，也就是说能通过刺激、镇静或幻觉对心理产生作用的药物。

所以，本发明范围内可使用的活性成分优选为天然或合成的阿片碱和/或其衍生物，如可待因、罂粟碱、那可丁及它们的盐。

另外本发明可用的活性成分包括吗啡类物质，及它们的衍生物和它们的盐的组，特别是吗啡类物质如福尔可定、纳洛芬、可待因、二氢可待因、氢吗啡酮，以及吗啡烷如丁丙诺啡、布托啡诺、氢溴酸右美沙芬、纳布啡、纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、氢可酮、羟吗啡酮、羟考酮，以及普遍所有吗啡类似物和所有吗啡类镇痛药，如芬太尼、曲马多、阿扑吗啡和埃托啡。

本发明同样涉及所有具有精神作用的天然或合成的生物碱衍生物，如可卡因或海洛因。

最后，本发明同样涉及所有目前的治疗中用于抗阿片类药物成瘾和/或用于替代治疗和辅助戒断的物质，如经常被滥服的美沙酮和丁丙诺啡。

一般地，本发明同样涉及目前所有被滥服的其它类治疗药物，特别是安定药、镇静类剂、催眠药、镇痛药、抗焦虑剂，特别是地西洋类。

根据本发明构成片剂的一种或几种活性成分可占片剂总重量的 5-70%。一种或几种活性成分最好占片剂总重量的 10-50%。这种（这些）活性成分可直接加入至压制混合物中，或者沉积在载体上（获得微粒），或者经湿法或干法制粒（获得颗粒）。

当这种或这些活性成分以微粒的形式存在时，这些微粒可通过传统方式获得，即将活性成分覆盖在药物中性载体表面，如预先制备的基质微粒，基质可



为纤维素或以糖和淀粉和以“中性中心(neutral core)”或“糖球(sugar spheres)”为名出售的商品的混合物，或者加入其它赋形剂颗粒，如乳糖。

活性成分的沉积(包衣(montage))方法是通过为从业者所知的传统方式实现，并可根据要沉积活性成分的性质、剂量、脆碎度进行调整。所以，这种沉积(montage)的实现可通过将活性成分的溶液或混悬液喷雾在中性载体表面上，或者将粉末状活性成分喷雾在经粘合剂溶液预先润湿的载体表面上。

也是根据从业者熟知的技术，活性成分颗粒同样可通过对关键活性成分的干法或湿法制粒得到，必要时通常有至少一种粘合剂和润湿液存在。

如此得到的颗粒与压制基质赋形剂混合，然后将混合物压制成片。

根据本发明的片剂可获得特殊硬度，而不需要经过在压制前或压制过程中，对压制混合物(压制基质和主要活性成分)和/或压制工具(压力机)的预加热步骤。

含这种或这些关键活性成分的颗粒具有合适的直径，最好能获得良好的压制产出率，也就是说一般在100到600 $\mu\text{m}$ 之间。

根据本发明的另一个实施模式，当粒度测量允许时，主要活性成分可直接与构成压制基质的赋形剂混合，然后混合物经直接压制制片。

最后，本发明的另一个可能的实施模式在于，将主要活性成分和压制基质的一种或几种赋形剂混合，然后经干法或湿法对混合物制粒，从而得到可直接压制的颗粒。

符合本发明的片剂为允许的所有形状和大小，都均能获得高硬度片剂。片剂的总表面积最好小于150 $\text{mm}^2$ 。

本发明适用于制造包含低剂量活性成分和包含高剂量活性成分的片剂。

根据本发明的实施方式，片剂可以用外层包衣进行包衣，从业者可根据需要和包衣被赋与的功能对其进行调整。

外层包衣能用于保护主要活性成分，例如当涉及对胃液中的低pH值敏感的不稳定活性成分时，将会使用肠溶包衣。

另外，外层包衣还可被用于延缓活性成分透过基质溶出。为此，可使用为从业者熟知的各种乙基纤维素或甲基丙烯酸聚合物。

最后，外层包衣可用于调整片剂的美观性(质地、颜色)和/或对于患者

的适口性（口感）。特别是，在必要时最好使用掩盖活性成分味道的赋形剂，如为从业者熟知的纤维素衍生物或丙烯衍生物。

这种包衣可由一种或几种为从业者熟知的不同性质的赋形剂混合物构成，单独或混合使用以实现上面列举的功能。

用于包衣的这种或这些赋形剂以从业者熟知的方式按必要剂量给药，以获得所需的一种或几种功能。

这些赋形剂可通过传统方式用在片剂上，即将包衣剂在溶剂中的溶液或悬液喷雾在片剂表面，例如，可利用有孔糖衣锅或流化床。

另外本发明涉及符合本发明的片剂的制备方法。这一方法包括下列步骤：

-活性成分与一种或几种压制基质赋形剂的混合，

-非必要的造粒，以及

-在所选条件下对所述混合物的压制，使所述片剂具有至少 4MPa，最好至少 6MPa 的抗张强度，

-非必要地进行片剂的包衣。

当片剂的包衣聚合物为缓释聚合物时，符合本发明的包衣片剂最好经过对所述包衣聚合物的熟化步骤，以确保其物理和化学性质的稳定。这一步骤在温度可控条件下实现，温度要低于活性成分的熔点，控制时间取决于包衣聚合物性质，为使相对湿度达到 50-99%，时间从 1 分钟到几个月不等。这一步骤在烘箱或糖衣锅内进行。

活性成分可直接混合至压制基质中，或者以预先制备的颗粒或微粒形式混合。这一制粒步骤能改善所制片剂成分的均一性。它最好以湿法制粒的方式实现（水的或有机的），或者将含活性成分的溶液或悬液沉积在用于微粒制备的中性载体表面。

压片在带预压装置的旋转式压片机上实现。选择合适压制参数以生成符合本发明硬度的片剂。符合本发明的片剂能获得特殊硬度，然而，在压制前或压制过程中，不需要对压制混合物和/或压制工具进行任何的加热步骤。施加的压制力在 10kN 至 160kN 之间，最好在 30kN 至 80kN 之间。它们的选择要与模具的材质匹配，并在生产效率上是可行的，总之，所有这些选择应满足获得抗张强度高于 4MPa，最好高于 6MPa 的片剂。

下面的实施例 1-10 和附图 1-14 用于说明本发明,但并非对本发明的限定。

图 1 表示,根据实施例 1 所得 40mg 未包衣的盐酸羟考酮片剂,在 pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液(磷酸二氢钾/磷酸二钠)中的溶出曲线。

图 2 表示,根据实施例 2 所得 40mg 未包衣的盐酸羟考酮片剂,在 pH 为 6.8 的介质中的溶出曲线。

图 3 表示,符合实施例 2 的经乙基纤维素 EC30 D 包衣并在实施例 3 的条件下经熟化步骤处理的片剂,在 pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲液(磷酸二氢钾/磷酸二钠)中的溶出曲线。

图 4 表示,根据实施例 4 测定的,符合本发明的羟考酮骨架片剂,在 0.1 N 的无乙醇盐酸介质和 0.1 N 的含 40%的乙醇的盐酸介质中的溶出曲线比较图。

图 5 描述,根据实施例 4 所述的操作模式,符合本发明的羟考酮骨架片剂在两种不同 pH 值(1.2 和 6.8)的介质中的溶出曲线。

图 6 描述,符合本发明的 40mg 剂量的羟考酮片剂,在加速稳定性条件下,在铝/铝泡罩内经 1 个月、2 个月、3 个月和 6 个月的保存期后,按实施例 4 的条件下的 24 小时溶出曲线。

图 7 描述,符合本发明的 20mg 剂量的羟考酮片剂,在加速稳定性条件下,在脱水 HDPE 瓶内经 1 个月、2 个月、3 个月的保存期后的 24 小时溶出曲线。

图 8 表示,根据实施例 4,符合本发明的 40mg 剂量的羟考酮单片剂单片给药后,和 40mg 剂量的奥施康定®对照片剂的羟考酮片剂给药后,羟考酮的血浆曲线,。

图 9 描述,根据实施例 5 制备的未包衣超硬羟考酮和纳洛酮片剂,在 pH 值为 6.8 的介质中的 24 小时溶出曲线。

图 10 描述,20mg 剂量的未包衣超硬羟考酮片剂,在 pH 值为 6.8 的介质中的 10 小时溶出曲线。

图 11 描述,符合本发明的片剂(“QD”)和对照物奥施康定®(对照(ref)),在整片、切分为两半或被破碎(成小块)后,在 pH 值为 6.8 的介质中的溶出观察曲线。

图 12 表示,根据实施例 9,氢吗啡酮微粒在三种溶出条件下在水溶液(HCl 0.1N)中的 4 小时溶出曲线:无乙醇、有 20%乙醇存在、有 40%乙醇存在。

图 13 表示, 根据实施例 10, 硫酸吗啡微粒在三种溶出条件下在水溶液中的 12 小时溶出曲线: pH 值为 6.8 无乙醇、pH 值为 6.8 有 20%乙醇存在、pH 值为 6.8 有 40%乙醇存在。

图 14 描述, 根据实施例 10, 符合本发明的超硬硫酸吗啡片剂和市售硫酸吗啡 (Avinza®) 片剂, 在 A) 存在 20%乙醇 0.1N HCl 介质中, 或在 B) 存在 40%乙醇的 0.1NHCL 介质中的溶出比较测试。

实施例 1: 粒化的盐酸羟考酮颗粒、4.87%的 HPMC、由两种赋形剂 [微晶纤维素和 (聚乙烯醇/聚乙烯吡咯酮 (PVA/povidone) 80:20)] 的混合物 (1:1) 构成的压制基质, 以此为主要成分的片剂的制造

## 1. 片剂的制备

### 1.1. 羟考酮颗粒的制备

颗粒通过湿法制粒得到, 其中含有活性成分 (盐酸羟考酮, 批号 DV000165 ; Mc Farlan Smith, 英国) 和充当粘合剂的羟丙基甲基纤维素 (HPMC 等级 Pharmacoat® 606, Brenntag 公司)。制粒在流化床 (GCPG-1, Würster, Glatt, 德国) 上通过底部喷雾 (bottom-spray) 模式实现, 即将粘合剂溶液 (HPMC) 喷散在粉末状活性成分上。

羟考酮被加入至流化床的床层内并维持持续。粘合剂溶液被喷雾在聚集的粉末上以形成颗粒。经蒸发逐渐除去水分, 最后再以干燥步骤结束。实施最终干燥步骤在烘箱内进行 (在 60°C 下 16 小时), 目的在于获得适当的最终含水量 (小于 6%)。

HPMC 和羟考酮的含量如表 1 所示。

表 1

颗粒批号	XOXY4979	
成分	百分含量 (%)	以克为单位的重量 / 批次
盐酸羟考酮	95.13	500.0
HPMC (Pharmacoat® 606)	4.87	25.6
纯水	—	336.9
总计 (干燥)	100.0	525.6

制粒方法的参数如表 2 所示；阶段 1 对应溶液的前 175g 的喷雾，阶段 2 对应剩余的 185g 的喷雾：

表 2

颗粒批号	XOXY4979	
阶段	1	2
进风温度 (°C)	40	45
出风温度 (°C)	23-29	24-27
物料温度 (°C)	21-28	25-27
喷雾压强 (bar)	1.0	1.2
喷雾速度 (g/min)	10.0	6.0
干燥阶段 (烘箱)	60°C 16 小时	

流化床步骤结束后所得的颗粒具有表 3 描述特征。

表 3

批号	颗粒的平均大小 ( $\mu\text{m}$ )	表观密度 g/ml	流速 (sec./100g)	相对湿度 (%)
XOXY4979 (4.87%HPMC)	108.7	0.450	6	3.47

### 1.2. 压制基质的制备

微晶纤维素 (Avicel® PH102, FMC) 和微粉硅胶 (Syloid® 244, Keyser & Mc Kay) 的预混合在立方体混合器 (AR 401, Erweka) 中实现，以 40rpm 持续 2 分钟。聚乙酸乙烯酯 / 聚乙烯吡咯酮 (80: 20) (Kollidon® SR, BASF) 和按步骤 1.1 所述制备的羟考酮颗粒的混合物被加入至预混合物中，均质化在立方体混合器中以 40rpm 进行 15 分钟。最后用于抑制粘黏和压制摩擦的润滑剂 (硬脂酸镁, Quimdis) 按下列混合参数加入至上面的混合物中：5 分钟，40rpm。

所用羟考酮颗粒的数量是确定的，以便制造 40mg 剂量的羟考酮片剂。

每种赋形剂的含量在表 4 中概括。

表 4

批号	XCOX5009	
成分	百分含量 (%)	重量 (mg/片)
羟考酮颗粒 (批号 XOXY4979)	19.83	44.62
Kollidon® SR	39.74	89.40
Avicel® PH102	39.73	89.40
Syloid® 244	0.20	0.45
硬脂酸镁	0.50	1.13
总计	100.00	225.00

## 1.3. 压制

在上面步骤中得到的最终混合物的压制步骤在压片机 (PR-12, Sviac) 上实现, 压制压力为 35KN, 并使用 11mm×5mm 的长方形模具。压制按常规方式进行, 而不需在所述压制前或其过程中对压片混合物及压片工具实施加热步骤。

所得片剂的特征在表 5 中概括。平均值所对应的是 20 个片剂的计算平均值。

表 5

片剂批号	XCOX5009
重量 (mg)	225
形状	长方形
尺寸(mm)	11×5
厚度(mm)	4.15
硬度(N)	381
抗张强度(MPa)	6
脆碎度(%)	0.0

所得符合实施例 1 的片剂具有等于 6MPa 的很强的抗张强度和零脆碎度, 在压片前或压片过程中不需对压片基质或压片机进行加热。

## 1.4. 根据实施例 1 所得片剂的溶出曲线

根据实施例 1 所得的片剂表现出的硬度和脆碎度特征, 使它们实际上不可

破碎，并使其成为药物制剂载体的优选物，能限制经破碎被滥服。

而且，经发明人证实，这些片剂实际上不可溶于水溶液，甚至酸性溶液：经过片剂的溶出实验（24小时），无论 pH 值为 6.8 的缓冲液，还是 pH 值为 1.2 的酸液中，片剂都保持了与溶出杯底部无接触。

## 2. 溶出方法

根据实施例 1 得到的片剂，溶出测定在 900ml 的 pH 值为 6.8 的缓冲液溶出介质（（磷酸二氢钾/磷酸二钠））中进行，按桨法并以 100rpm（符合美国药典 USP24 的 II 型桨法“type II paddle apparatus”）的桨叶转速进行。

溶出介质经 UV 探测色谱法（HPLC）连续分析。对于每个试样测试至少在三个溶出杯进行。

溶出实验结果在图 1 中概括。

这样，令人惊讶的观察到的，根据本发明的片剂，尽管其不可溶，但同样具有以缓释的方式释放其含有的活性成分的能力，也就是说缓释在超过 8 小时、更好的超过 12 小时、最好超过 20 小时的期间内。

这种片剂对于实现“每日一次（once-a-day）”型，也就是说每日只需服药一次的药物是特别有意义的。

实施例 2：制粒后得到的羟考酮颗粒、6.46% 的 HPMC、由两种赋形剂（微晶纤维素和 PVA/povidone 80:20）的混合物（1:1）构成的压片基质，以此为主要成分的片剂的制造。

在该实施例中，发明人试图了解在制粒步骤中，在制粒阶段所用粘合剂的剂量对片剂溶出曲线的影响。

制粒步骤和实施例 1 描述的片剂的制备一致，这次粘合剂（HPMC, Pharmacoat® 606）的含量差不多占颗粒总重量的 6.46%。颗粒的组分在表 6 中概括。

表 6

片剂批号	XOXY5103	
成分	百分含量 (%)	以克为单位的重量/批
盐酸羟考酮	93.54	590.5
HPMC (Pharmacoat® 606)	6.46	40.8
纯水	—	483.9
总计 (干燥)	100.0	631.3

随后的混合和压片步骤严格按照与实施例 1 相同的参数,按相同的剂量配方进行。

根据实施例 2 所得片剂的特征在表 7 中概括。其平均值对应 10 或 20 片片剂的计算平均值。

表 7

片剂批号	XCOX5111
重量 (mg)	227.0
形状	长方形
尺寸(mm)	11×5
厚度(mm)	4.2
硬度(Newtons)	397
抗张强度(MPa)	6
脆碎度(%)	0.0

符合实施例 2 的所得片剂具有等于 6MPa 的很强的抗张强度和零脆碎度。在压制前或其过程中的,任何加热步骤对如此硬度的片剂的获得都是不必要的。

这种片剂的溶出曲线随后按实施例 1 所述进行确定。该曲线在图 2 中描述。所用粘合剂的剂量对 24 小时内活性成分的释放动能几乎没有影响。

实施例 3: 根据实施例 2 所得片剂采用 Aquacoat® ECD-30 (乙基纤维素) 外层包衣

在本实施例中,所用外层包衣对符合实施例 2 的所得羟考酮片剂的影响将被估算。另外,在所述压制前或其过程中,不实施任何对压制混合物或压制工具的加热步骤。

## 1. 片剂的制备

### 1.1. 内包衣

预先用前面所说的聚合物包衣,内包衣步骤在实施例 2 的片剂上进行。

内包衣层旨在改善片剂表面的情况。它由 HPMC (Pharmacoat® 603)、消泡剂 (二甲基硅油(Siméthicone), Dow Corning)、润滑剂 (微粒化滑石, Luzenac(Univar)) 和抗静电剂 (Syloïd® 244, Keyser & Mckay) 的混合物构成,



这种 HPMC 占裸片总重量的 3%。每种赋形剂的含量如表 8 所示。

表 8

片剂批号	XCOX5112.1		
成分	百分含量 (%)	重量/锅法 (g)	重量 (mg/片)
片剂 XCOX5111	95.96	1000.0	227.00
HPMC (603)	2.88	30.0	6.81
二甲硅油 (干燥重量)	0.01	0.1	0.02
滑石	0.86	9.0	2.03
Syloid® 244	0.29	3.0	0.69
纯水**	N/A	308.5	N/A
总计 (干燥)	100.00	1042.07	234.5

\*\*注：水在过程中被除去； N/A：不可用

内包衣用有孔糖衣锅 (Trislot) 以传统方法实现。

包衣过程的参数在表 9 中概括。

表 9

片剂批号	XOXY5112.1
进风温度 (°C)	38
出风温度 (°C)	32
糖衣锅转速 (rpm)	15
空气流量 (m <sup>3</sup> /h)	150
喷雾压强 (MPa)	0.12
喷雾速率 (g/min)	2.0-2.6

## 1.2. 包衣

前面所述经内包衣的片剂，包衣过程同样在有孔糖衣锅 (Trislot) 中进行。

包衣的操作从乙基纤维素 (Aquacoat® ECD-30, FMC) 在水溶液中的分散开始，其中乙基纤维素占包衣片剂总重量的 2.87 重量%。不同赋形剂的含量如表 10 所示。另外，在所述内包衣或包衣的实施过程前或过程中，不需对片剂进行任何特殊的加热步骤。

表 10

片剂批号	XOXY5112.2	
成分	百分含量 (%)	重量/锅 (g)
批号 XCOX5112.1 片剂	95.75	1042.09
Aquacoat® ECD-30 (干燥)	2.87	31.24
癸二酸二丁酯	0.69	7.51
滑石	0.52	5.66
Syloid® 244	0.17	1.85
纯水**	N/A	185.04
总计 (干燥)	100.00	1088.35

\*\*注：水在过程中被除去； N/A：不可用  
包衣过程的参数在表 11 中概括。

表 11

片剂批号	XCOX5112.2
进风温度 (°C)	40
出风温度 (°C)	34
糖衣锅转速 (rpm)	15
空气流量 (m <sup>3</sup> /h)	140
喷雾压强 (MPa)	0.12
喷雾速率 (g/min)	1.5-2.0
熟化步骤	XCOX4976.2
进风温度 (°C)	75
出风温度 (°C)	65
物料温度 (°C)	60
糖衣锅转速 (rpm)	3
空气流量 (m <sup>3</sup> /h)	140
时间 (小时)	24

### 1.3.熟化阶段

包衣后,熟化步骤在有孔糖衣锅中实施,在 60°C 下持续 24 小时,目的在于稳定包衣膜。

片剂在温度 40°C,湿度为 75%条件下,经长时间(3 个月)熟化步骤的处理,目的在于增加其硬度,以阻碍以传统方法(用打火机或用匙)及非传统、但更为有效的方法(如借助研钵、钳子、或锤子)对其进行破碎。

这种坚硬片剂具有超过 500N 的硬度，即相当于超过 7.4MPa 的抗张强度。在这种条件下，如图 3 所示，活性成分的释放可确保在 24 小时内有超过 90% 的活性成分被释放。

#### 实施例 4: 抗酒精的无 pH 依赖性羟考酮包衣片剂

制备 40mg 剂量的羟考酮包衣缓释片 (技术批号 XCOX5111)。

如实施例 1 中，在有水和粘合剂 (HPMC 606) 存在时，羟考酮先经流化床 (GPCG1) 制粒。

#### 4.1. 片剂的制备

##### 4.1.1. 压制基质的制备

微晶纤维素 (Avicel® PH102, FMC) 和微粉硅胶 (Syloid®244, Keyser & Mc Kay) 的预混合在长方混合机 (AR 401, Erweka) 中，以 40rpm 的转速进行 2 分钟。聚醋酸乙烯酯/聚乙烯吡咯酮(80:20) (Kollidon® SR, BASF) 和羟考酮颗粒被加入至上面的预混合物中，并在长方混合机中以 40rpm 的转速进行 15 分钟的均质化。最后，旨在防止片剂粘黏和压制摩擦的润滑剂 (硬脂酸镁, Quimdis) 按下述混合参数加入至混合物中: 40rpm 转速、3 分钟。

所用颗粒的量是确定的，以便制造剂量 40mg 的羟考酮片剂。

每种赋形剂的含量在下面的表 12 中概括。

表 12

片剂批号	XCOX5111		
成分	功能	百分含量 (%)	重量 (mg/片)
盐酸羟考酮颗粒	粒化活性成分	20.25	45.56
Kollidon® SR	缓释剂	39.53	88.93
Avicel® PH 102	缓释剂	39.53	88.93
Syloid® 244	助流剂	0.20	0.45
硬脂酸镁	润滑剂	0.50	1.13
总计 (干燥)		100.00	225.00

##### 4.1.2. 压制

在上一步骤中得到的最终混合物，其压制步骤在压片机 (PR-12, Sviac) 上实现，以 35 kN 的压力，并用尺寸如下表所示的长方形模具。

压制按常规方式进行，在所述压制前或压制过程中，既不需对压制混合物也不需对压制工具实施加热步骤。

出自这一步骤的剂量 40mg 的羟考酮的片剂，具有在表 13 中所总结的下述特征：

表 13

片剂批号	XCOX5111
重量 (mg)	225
尺寸(mm)	11×5
形状	长方形
厚度(mm)	4.2
表面积 (mm <sup>2</sup> )	55
硬度(N)	350
抗张强度(MPa)	5.2
脆碎度(%)	0.0

可以看出符合本发明的片剂具有很强的、超过 5MPa 的抗张强度。

其它剂量为 20、40 和 80mg 的片剂根据不同方法实现：羟考酮颗粒用具有高剪应力的制粒机制备。压制物的混合物按照实施例 1 和 2 中所描述实现。片剂用旋转式制片机 SVIAC PR12 制造，根据制片的剂量采用不同尺寸的长方形模具，压力值为 10 至 15kN。

它们的物理性质在下面的表 14 中列出：

表 14

剂量	片剂重量	尺寸 L×l×e	硬度 (抗张强度)
20mg	175mg	11.0×5.0×3.8mm	300N(4.9MPa)
40mg	225mg	11.5×5.0×4.2mm	350N(5.2 MPa)
80mg	325mg	13.0×6.0×4.5mm	400N(5.6 MPa)

如此制作的片剂都表现出良好的抗张强度，无论片剂大小都高于 6MPa，尽管在过程中的任何时刻，都不需要对片剂成分或压制工具加热以增加其硬度和强度。

出自压制步骤的 40mg 剂量裸片，随后用包膜进行包衣，以延缓其在机体中的释放速度。

#### 4.1.3.包衣

片剂的包衣在有孔糖衣锅 (Trislot) 中实施。

包衣的实施从乙基纤维素 (Aquacoat® ECD-30, FMC) 在水溶液中的分散开始, 其中乙基纤维素占包衣片剂总重量的 2.87%。

包衣膜的熟化步骤在 60°C 的烘箱中进行 24 小时。

不同赋形剂的含量和所得包衣片剂的一般配方如下表 15 所示。

表 15

批号	XCOX5112	
	百分含量 (%)	mg/片
羟考酮 (DV000165)	17.40	42.98
HPMC 606	1.20	2.97
Kollidon SR®	36.32	89.73
Avicel® PH102	36.32	89.73
硬脂酸镁	0.46	1.13
HPMC 603	2.76	6.81
二甲硅油 30%(vs)	0.01	0.02
Aquacoat ECD-30(vs)	2.87	7.08
DBS	0.69	1.70
微粒化滑石	1.35	3.34
Syloid® 244 FP	0.63	1.57
总计	100.00	247.06

其它的剂量为 20mg、40mg、80mg、160mg 的片剂按上面所述方法进行包衣。

包衣后观察到的它们的物理性质在下面的表 16 中列出:

表 16

剂量	片剂重量	尺寸 L×l×e	硬度 (抗张强度)
20mg	175mg	11×5×3.8mm	440N(7.3MPa)
40mg	225mg	11×5×4.2mm	500N(7.4 MPa)
80mg	325mg	13×6×4.5mm	570N(6.5 MPa)
160mg	575mg	15×7×5.8mm	800N(6.3 MPa)

如此制作的片剂都具有良好的抗张强度, 无论片剂大小都高于 6MPa。

## 2. 在有或没有酒精存在的溶出介质中的溶出曲线

根据实施例 4.3 制备的 40mg 片剂在下述两种条件下进行溶出测试:

a)在 0.1N 的无酒精 HCl 溶出介质中

b)在 0.1N 的含 40%酒精的 HCl 溶出介质中

溶出条件如下: 桨法, 桨叶转速: 100rpm, 介质体积: 900ml, 每溶出杯 1 片片剂。羟考酮经波长 225nm 的紫外 (U.V) 分光光度计确定剂量。

溶出的测试结果用图 4 表示。

发现无论溶出介质中存在酒精与否, 符合本发明的片剂都保持了缓释的溶出曲线。

## 3. 溶出曲线与 pH 值的关系

按该实施例中前面所述的制造的 40mg 剂量的片剂, 同样经过了无 pH 值依赖性方面的测试, 也就是说关于无论在 pH 值为何值的溶出介质中, 它们都保持不变的释放曲线的特性。

测试在下面两种实验条件下进行:

pH 值为 6.8 的溶出介质

pH 值为 1.2 的溶出介质

所得溶出曲线在图 5 中描述。

发现无论溶出介质的酸性如何, 符合本发明的片剂保持了恒定的释放曲线。

所以这些片剂可被认为是无 pH 值依赖性的, 这使其在被用于任何应缓释的活性成分的载体方面, 具有特别的优势。

## 4.3. 稳定性的研究

### 4.3.1. 储存稳定性

根据上述方法得到的 40mg 剂量的羟考酮包衣片剂, 接下来在稳定性方面进行研究, 以确定它们储存时的反应。

根据现行通用 ICH 标准 (45°C; 湿度 75%), 片剂在下面两种包装中, 并在加速稳定条件下保存 6 个月: a)两面铝罩 (Al/Al) 及 b)有脱水剂存在的 HDPE (高密度聚乙烯) 瓶。

长时间的储存期结束后片剂的特征在下面的表 17 中概括:

表 17

包装	初始剂量	储存后剂量 mg/片	杂质	硬度	含水量
Al/Al 罩	40mg	40.9 cv 0.5%	0.17%	>500N	3.5%
HDPE 瓶	20mg	19.9 cv 3.5%	0.17%	440N	3.6%

#### 4.3.2 储存期后得到的溶出曲线。

溶出曲线在下列条件下得到：桨法，桨叶转速：100rpm，溶出介质体积：900ml，pH 值 6.8。

它们在图 6 和图 7 中给出。

发现，不仅活性成分的剂量在时间过程中得到保存，而且活性成分的释放曲线和片剂极硬性，同样在 6 个月的储存期结束后得到保持。

所以，符合本发明的片剂是稳定的，并表现出在溶出介质中的溶出曲线同时具有非 pH 值依赖性和非酒精（即使高浓度）依赖性。

#### 4.4. 临床研究

根据本实施例生产的 40mg 剂量的片剂，同样经体内测试，以确定在给患者给药所述片剂后羟考酮在其体内的血浆曲线。

一项临床研究 (Algorithm, 加拿大, n°OXY/24018/001) 在 12 例空腹的健康男性和女性志愿者间进行，并且分成两个小组。每一小组在一个未施药间歇期 (“清洗”或洗出 (wash-out)) 后连续两次接受治疗 (本发明的片剂和对照片剂)。

研究中采用的对照片剂为奥施康定®，按每日两次给药的羟考酮缓释片剂，剂量同为 40mg (批号 N°121777, 2007 年 4 月失效，普渡大学 (Purdue))。

所得羟考酮的血浆曲线在图 8 中给出，其参数在下面的表 18 和表 19 中归纳。

表 18

参数	测试 (本发明)		对照物	
	平均值	C.V	平均值	C.V
$C_{max}$ (ng/mL)	34.412	20	53.129	25.0
$T_{max}$ (小时)	10.0	16.6	3.00	34.3
$AUC_t$ (ng h/mL)	667.109	16.9	611.848	21.9
$AUC_{\infty}$ (ng h/mL)	679.846	17.1	614.960	21.7
$AUC_{t/\infty}$ (%)	98.17	1.7	99.48	0.3
$K_{el}$ (小时 <sup>-1</sup> )	0.1154	24.0	0.1561	16.4
$T_{1/2el}$ (小时)	6.39	28.0	4.56	17.2

注: 关于  $T_{max}$  的值, 它是给出的平均值; C.V: 变量系数;  $K_{el}$ : 消除常数;  
 $T_{1/2el}$ : 消除半衰期

表 19

参数	比率	90%置信区间	
		低于	高于
$C_{max}$	65	58	73
$AUC_t$	110	104	116
$AUC_{\infty}$	111	105	118

所以, 所得血浆曲线表明不管  $C_{max}$  是否减小, 活性成分的生物利用度没有损失。

符合本发明的以羟考酮为主要成分的骨架片, 在单次给药于人后表现出的血浆曲线中, 观察到的本发明片剂的  $C_{max}$  与等剂量的缓释奥施康定® (奥施康定® 缓释 Oxycontin® extended release) 片剂的  $C_{max}$  的比率不超过 0.7。

另外, 根据本发明的以羟考酮为主要成分的骨架片, 在单次给药于人后表现出的血浆曲线, 观察到的  $AUC_{\infty}$  与等剂量的缓释奥施康定® (奥施康定® 缓释 extended release) 片剂的  $AUC_{\infty}$  的比率在 80-125% 的生物当量区间内。

这些结果是特别有价值的, 因为它表明羟考酮与对照物一样很好地被机体吸收, 但是本发明的片剂具有减小了约 35% 的最大浓度, 这使与血浆浓度过高相关的副作用的风险大为降低。

实施例 5: 羟考酮和纳洛酮片剂



### 5.1. 片剂的制备

符合本发明的片剂经两种主要的活性成分组合制得：羟考酮和纳洛酮

纳洛酮为阿片类物质的拮抗剂，当片剂被以注射为目的变更其服用方式时，纳洛酮可禁锢羟考酮的活性。然而，当片剂以常规方式服用时（口服），纳洛酮不发挥其拮抗作用，因为它经口服时可被迅速代谢。此处使用的羟考酮/纳洛酮的比率为 4: 1。

片剂以和实施例 4 相同的方式制备（在高剪应力的制粒机中造粒）。压制之前、过程中或之后不经任何热处理。

如此生产的片剂（批号 XCOX5731）的一般配方在下面的表 20 中概括。

表 20

原料	Mg/cp	(%)
粒化羟考酮	22.66	12.51
2 盐酸纳洛酮·H <sub>2</sub> O	6.10	3.37
Kollidon SR®	75.54	41.71
Avicel PH102®	75.54	41.71
Syloid® 244	0.367	0.20
硬脂酸镁	0.91	0.50
总计	181.1	100.0

压制后的片剂具有的物理性质在下面的表 21 中归纳。

表 21

片剂描述	扁圆形，白色
直径	8mm
厚度	2.90mm
平均重量	175.8mg
硬度	315N
抗张强度	8.6MPa

可以看出符合本发明含两种活性成分的片剂是可实现的，并同样具有特强的抗张强度，特别活性成分一种是阿片样成分，另一种是在片剂以静脉方式给药时禁锢其活性的拮抗剂。

### 5.2. 溶出曲线

溶出测试按照前面的实施例,在如下条件下进行:2型设备(浆式)/100rpm/  
pH值 6.8/溶出介质体积: 900ml/以波长 225nm 的连续紫外(U.V)分光光度计  
确定剂量/溶出杯高: 10mm。

曲线在图 8 中给出。

可以看出这些超硬片剂表现出缓释的溶出曲线(90%的活性成分在 12 小时末被释放)。

实施例 6: 以无机衍生物为主要成分的片剂

### 6.1.片剂的制备

这一测试的目的为实现符合本发明的片剂,其中我们采用无机赋形剂作为压制基质的主要成分。

以羟考酮和二水磷酸二钙(Emcompress®)为主要成分制备片剂,二水磷酸二钙用来代替前面实施例中所使用的 Kollidon SR®和 Avicel PH 102®型赋形剂。

制备方法和实施例 1 中描述的相同(羟考酮的制粒,然后与用于压制的粉末状赋形剂混合物物理混合)。

这些 20mg 剂量的片剂(批号 XCOX 5723)的一般制作配方如下面的表 22 所示。

表 22

原料	Mg/cp	(%)
粒化羟考酮(XOXY 5634)	22.57	12.90
Emcompress®	151.21	86.40
Syloid® 244FP	0.35	0.20
硬脂酸镁	0.88	0.50
总计	175.0	100.0

所得混合物按实施例 1 制片。

压制后的片剂的物理性质在下面的表 23 中给出。

表 23

片剂描述	扁圆形, 白色
直径	6mm
厚度	3.16mm
平均重量	178.8mg
硬度	170N
抗张强度	5.7MPa

还可看出所得抗张强度远高于 4MPa, 尽管对混合物和压制工具采取任何的加热步骤都是不需要的。

### 6.2. 溶出曲线

所得片剂随后被置于溶出介质中。

溶出条件如下: 2 型设备 (桨式); 桨叶转速: 100rpm; 介质 pH 值 6.8; 溶出介质体积: 900ml; 波长 225nm 的连续 U.V; 杯: 10mm。

结果在图 9 中给出。

可以看出符合本发明并利用无机赋剂得到的片剂, 能在相对长的时间内释放羟考酮。

### 实施例 8: 滥服测试

#### 8.1. 粉碎测试

本实施例的目的是与羟考酮 (奥施康定®) 对照片剂比较, 以确定符合本发明的羟考酮片剂以粉碎或破碎方式可能获得粉末的难度。

该步骤中有 4 种操作方法被选用, 并根据难度的增加来分组。

-刀 (Opinel®型)

-咖啡匙

-普通镊子 (多用镊子)

-玻璃研钵和研杵 (实验室玻璃器皿)

粉碎难度的估计根据片剂的硬度决定。

被测羟考酮片剂的物理性质在表 24 中给出。

表 24

被测片剂	厚度	大小	形状	重量(mg)	硬度(N)	抗张强度(MPa)
20mg 奥施康定®	3.43	直径 7.24mm	粉红色圆形	135.9	105	2.7
本发明片剂 (20mg)	3.30	长 11.0mm 宽 5.5mm	白色长方形	175.9	467	8.8

对照片剂的抗张强度比根据本发明的片剂的抗张强度弱 3.3 倍。

镊子的使用可使片剂被粗破碎(1至2mm的碎块),对于对照片剂和符合本发明的片剂的情形都是如此。

在用镊子粗破碎步骤后,使用实验室研钵可在这两种情况中都能获得精细粉末。然而,在符合本发明的完好片剂上使用研钵并不能使其粉碎。

观察到的每种片剂的粉碎难度按照所用工具在下面的表 25 中归纳:

表 25

	刀	咖啡匙	镊子	研钵
20mg 奥施康定®	切断容易,碎为细屑	容易粉碎	容易粉碎,碎为细屑	很容易粉碎
20mg 本发明片剂	切断困难,不粉碎	不可粉碎	容易粉碎,碎为细屑	不可粉碎 (无预先切断)

无论使用何种方法,奥施康定®对照片剂都能被很容易的粉碎。这说明它的硬度差,易于粉碎。

相反,符合本发明的片剂只能用镊子粉碎,刀只能将其切断但不能粉碎。切断后,碎块才能经研钵粉碎。

## 8.2.溶出测试

用刀切为两半的片剂和用镊子粗破碎的片剂被进行溶出测试,以分析相对于完整片剂,片剂的切断和破碎对溶出曲线的影响。这一测试在根据实施例 4 制备的批号 XCOX 5726 的片剂和奥施康定®对照片剂上进行。

溶出方法如下:连续溶出,溶出介质的 pH 值为 6.8,每杯介质体积 900ml,旋转桨叶法,桨叶转速:100rpm,剂量:每杯活性成分 40mg,杯高:10mm,经 U.V 分光光度计测量(波长  $\lambda = 225\text{nm}$ )。前一小时内每 5 分钟计数一次,然后每 15 分钟一次直至 24 小时。

在 pH 为 6.8 的介质中的溶出结果在下面的表 26 及图 11 中给出。

表 26

时间(h)	20mg 的奥施康定 批号 122810			20mg 的羟考酮 XCOX 5726		
	完整片剂	切分为 2 的片剂	片剂碎块	完整片剂	切分为 2 的片剂	片剂碎块
0.5	35.9	50.8	61.0	1.3	8.6	26.7
1	47.1	62.8	73.4	3.7	15.0	36.5
2	60.5	75.2	85.4	10.7	28.2	51.5
3	69.4	82.3	91.6	17.3	39.4	62.2
4	76.2	87.0	95.4	24.9	49.7	70.4
6	86.0	92.9	99.0	41.7	64.8	81.9
8	92.8	96.5	100.3	55.8	75.3	88.8
12	100.7	99.4	100.7	75.7	88.1	95.9
16	103.4	100.1	100.5	87.7	94.7	99.2
20	103.9	99.4	99.5	95.3	98.4	100.7
24	—	98.2	99.2	100.4	100.5	101.5

可以看出在 pH 值为 6.8 的介质中，对照物的溶出曲线和裸靶片的曲线接近，也就是说无缓释包衣，而本发明的片剂（“QD”）的曲线与缓释靶片的曲线接近。

将片剂切为两半的行为会加速片剂溶出，当片剂切为碎块时，这两种片剂的活性成分会加速更快地释放，并经口服吸收。

但是，符合本发明的经粉碎的羟考酮（“QD”）片剂的曲线，仍保持为缓释曲线。

### 8.3.对活性成分的提取的评估

活性成分通过注射被提取，被测片剂也同样成为评估目标。

申请人使用了可药用也可为毒物癖者使用的称为“Stéribox®”配套用品，该用品可预防已感染注射器的交叉使用引起的致病原传播。

Stéribox®包括：

- 两个 1ml 注射器，
- 两个用于注射准备的 5ml 水量筒，
- 两个小杯或“Stéricup®”

-两个过滤器

分组提取对照物和符合本发明的片剂中羟考酮,按下列方法对各自批号实施:

- 完整片剂的两组实验,
- 经镊子粗破碎的片剂的两组实验,
- 先经镊子粗破碎,再经研钵和研杵破碎的根据本发明的片剂的两组实验,
- 直接经研钵破碎的对照片剂的两组实验。

提取剂为在 Stéribox®中的最大可利用体积(2ml)的水。

所采用的提取操作模式为 Stéribox®说明书中所述操作模式:

- 1-将制备好的试样(完整、粗破碎或破碎)置入小杯,
- 2-用带刻度吸管加入 2 ml 水,
- 3-用注射器的活塞混合 2 分钟,
- 4-将小杯中内的容器用打火机加热 1 分钟,
- 5-加热后确定剩余物体积: 剩余 1.7ml,
- 6-用 Stéribox®注射器预先附带的无菌过滤器过滤该溶液。如需要可借助吸管将溶液从小杯导入注射器,
- 7-用水稀释过滤物,以获得活性成分的理论浓度值 20ml/ 100ml
- 8-用水代替提取剂进行分析,作为对照试验。

每组测试的所得物含量和提取率在下面的表 27 中概括。

表 27

	批号 122810 的 20 mg 奥施康定			20 mg 的羟考酮 XCOX 5726		
	完整片剂	粗破碎片剂	破碎片剂	完整片剂	粗破碎片剂	破碎片剂
所得物含量 mg/cp	0.37*	16.3	18.4	0.25	5.8	15.2
CV (%)	-	4.6	3.3	4.1	2.1	15.9
提取率	2.0%	86.2%	97.4%	1.3%	30.4%	79.6%

\*结果基于一组实验,第二组难以实行,结果不可用。

可以看出无论采用何种片剂,片剂仍完整时提取率低。

但是,所有测试中奥施康定®的提取率最高。特别是,当符合本发明的片

剂被粗破碎时，它释放的活性成分比同样条件下参照片剂少 5 倍。

这些结果表明，用奥施康定®实现经静脉滥服，比用符合本发明的羟考酮片剂“QD”更为容易。

一个简易的镊子就足以实现奥施康定®片剂的良好提取，但在本发明的羟考酮片剂“QD”的情况中，需要额外的工具以进行有效的破碎以增加提取率。所以符合本发明的片剂能有效地抑制以毒物癖为目的对类吗啡活性成分的滥服。

#### 实施例 9: 氢吗啡酮微片剂

##### 9.1.片剂的制备

在本实施例中，我们实现了符合本发明的高硬度未包衣片剂，以氢吗啡酮，吗啡衍生物类生物碱为主要成分，而吗啡衍生物类生物碱可用于疼痛治疗，能产生强效镇痛作用，但可能以毒物癖为目的被滥服。

我们制备了直径 3mm、剂量 3 mg 的氢吗啡酮微片剂。

##### 9.1.1.成分的制备

片剂的组成在下面的表 28 中概括。

表 28

成分	百分含量 (%)	重量 (mg/片)
盐酸氢吗啡酮	12	3
Kollidon® SR	50	12.5
Avicel® PH102	36	9
硅胶	1	0.25
硬脂酸镁	1	0.25
总计	100.00	25.00 mg

##### 9.1.2.压制

在旨在除去赋形剂中的大颗粒及其它杂质过筛步骤后，氢吗啡酮首先与形成压制混合物的赋形剂（Avicel PH102, Kollidon® SR 和硅胶）混合。混合物在常规混合器（V Blender）中干燥混合 20 分钟，然后粉末状硬脂酸镁被加入至混合物中，并将全部成分重新混合 2-5 分钟。所得最终混合物的压制在 RT6 Sviac 6 冲旋转压片机上直接压制实现，并利用压片机带有的直径 3 mm 的极深

凹型模具。施加的压力为 17.8KN。

所得片剂的特征在下面的表 29 中给出。

表 29

片剂批号	RD1095L1C1
平均重量 (mg)	23.8mg
厚度(mm)	3.47
硬度(N)	108N
抗张强度(MPa)	6.6MPa
脆碎度(%)	0.0

所得片剂具有超过 108N 的硬度，即超过 6.8MPa 的抗张强度和零脆碎度。

### 9.1.3.溶出曲线

所得片剂的 12 小时溶出曲线在下述 3 种条件下用紫外 (U.V) 分光光度计测量:

- a) 在 0.1N 的无酒精盐酸介质中
- b) 在 0.1N 的含 20%酒精的盐酸介质中
- c) 在 0.1N 的含 40%酒精的盐酸介质中

溶出条件如下: 2 型设备 (桨法); 桨叶转速: 100rpm; 溶出介质体积: 500ml; 37°C; 过滤度 45 $\mu$ m, 在 5 分钟、15 分钟、30 分钟、45 分钟、60 分钟、120 分钟、180 分钟和 240 分钟取样时间点时自动取样 (闭合回路中)。经 280nm 波长且 1.0cm 比色皿的 U.V 进行分析; 每溶出杯放置 10 片氢吗啡酮片剂 (相当于 30 mg/杯)。

溶出结果用图 12 表示。

可以看出在所有情况中, 符合本发明的片剂表现出缓释的溶出曲线, 其在存在乙醇的溶出介质中时无上升。

所以符合本发明的氢吗啡酮同时表现出良好的抗张强度和良好的抗酒精性。所以它们非常适用于可能被非主观误服或主观滥服的活性成分。

### 实施例 10: 硫酸吗啡片剂

在本实施例, 以硫酸吗啡为主要成分的非包衣超硬片剂经制备, 并且其在溶出介质中表现出抗酒精性, 随后与市售商品名为 Avinza®牌的硫酸吗啡制剂



比较。根据本发明的片剂的剂量为 30mg。

#### 10.1.1.制剂

首先制备包裹在大小为 500-600 $\mu$ m 的中性颗粒上的硫酸吗啡微粒，制备过程要借助粘合剂：HPMC。

这些微粒随后经研钵粉碎以获得能进行均一混合的精细粒度。粉碎物随后与压制赋形剂混合，以得到能实现符合本发明的超硬片剂的混合物。每种赋形剂的性质和比例在表 30 中概括。

表 30

批号	NP062M2L1	
	百分含量 (%)	重量 (mg/片)
粉碎的硫酸吗啡微粒(批号 NP062M2)	19.98	72.927
Kollidon® SR	39.74	145.05
Avicel® PH102	39.58	144.47
Syloid®244	0.20	0.73
硬脂酸镁	0.50	1.825
总计	100.00	365.00

#### 10.1.2.压制

所得终混合物的压制在压片机(PR-12, Sviac)上实现,其间利用直径 10mm 的圆形模具,并以 26.1kN 的压力实现。

所得片剂的特征在下面的表 31 中给出。

表 31

片剂批号	NP062M2L1C1
重量 (mg)	365
形状	扁圆形
直径(mm)	10
厚度(mm)	3.7
硬度(N)	>343.23
抗张强度(MPa)	>5.9
脆碎度(%)	0.0

所得片剂具有超过 343N 的硬度,即高于 5.9 MPa 的抗张强度和零脆碎度。

### 10.1.3 溶出曲线

所得符合本发明的片剂在 pH 值为 6.8 的介质中的 12 小时溶出曲线, 在下述 3 种条件下用紫外 (U.V) 分光光度计测量:

- a) 介质中无酒精
- b) 介质中含 20% 酒精
- c) 介质中含 40% 酒精

溶出条件如下: 旋转浆设备; 溶出介质体积: 500ml; 桨叶转速 = 100rpm; 每杯一片 30mg 片剂。

溶出结果在图 13 中表示。

可以看出在所有情况中, 符合本发明的片剂表现出缓释曲线, 其不因为溶出介质中存在乙醇而上升。所以这些片剂具有高抗酒精性, 这赋予符合本发明的片剂相对其它市售硫酸吗啡缓释片剂的一个明显优点。

溶出比较测试在按照本发明制备的片剂和市售以硫酸吗啡为主要成分的片剂上进行 (Avinza®)。采用的溶出方法和前面叙述的相同, 唯一例外在于溶出介质为 0.1N 盐酸介质。两种条件被用于测试: (A) 有 20% 酒精存在的 0.1N 盐酸介质 (B) 有 40% 酒精存在的 0.1N 盐酸溶液。

溶出结果在图 14 中描述。

市售品表现出非常快的溶出曲线并且非缓释图形。另外, 它表现出对酒精的弱耐受性, 因为其溶出速度随介质中酒精的含量增加而加快。

相反, 根据本发明的片剂的溶出速度不因为介质中存在酒精而改变。

根据实施例1所得40mg的  
未包衣盐酸羟考酮片剂在pH 6.8下的溶出曲线。

批号XCOX5009的片剂在900ml pH 6.8的介质中的溶出曲线(搅拌, 100rpm)

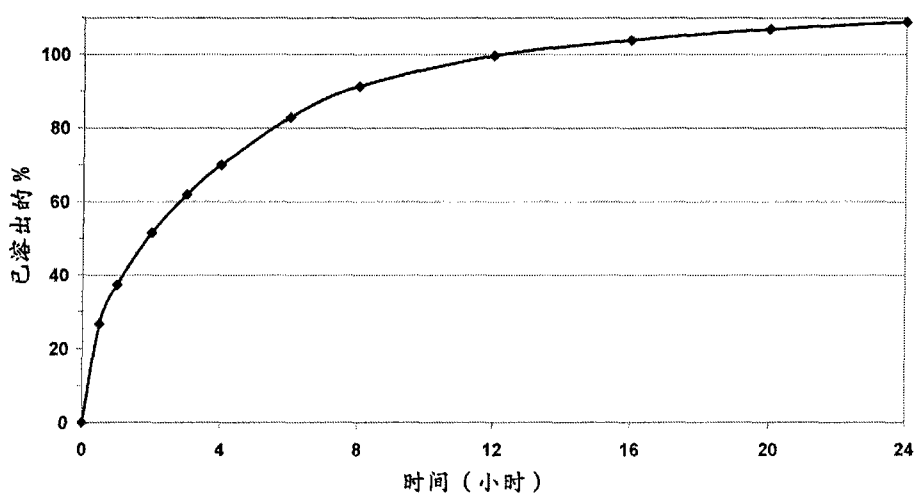


图 1

根据实施例2所得40mg的  
未包衣盐酸羟考酮片剂在pH6.8下的溶出曲线。

批号XCOX5111的片剂在900ml pH 6.8的介质中的溶出曲线(搅拌, 100rpm)

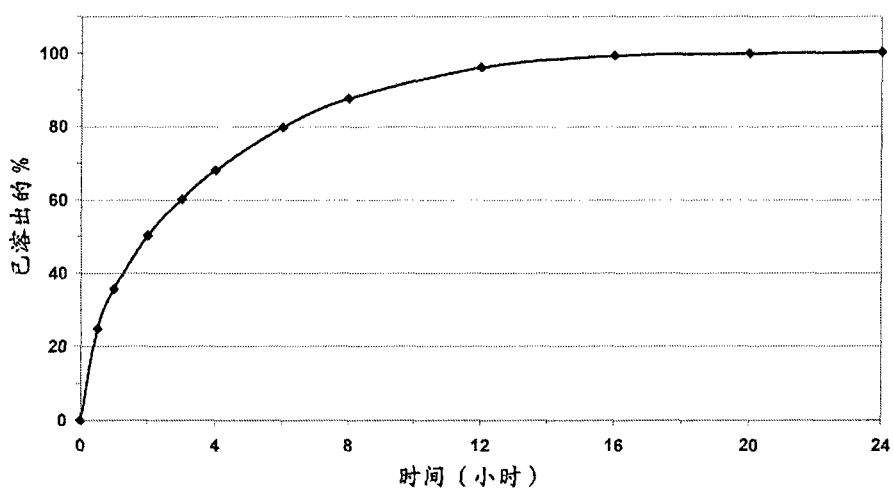


图 2

符合实施例2的用乙基纤维素EC30 D层包衣并经熟化步骤 (curing step) 的片剂在pH 6.8下的溶出曲线。

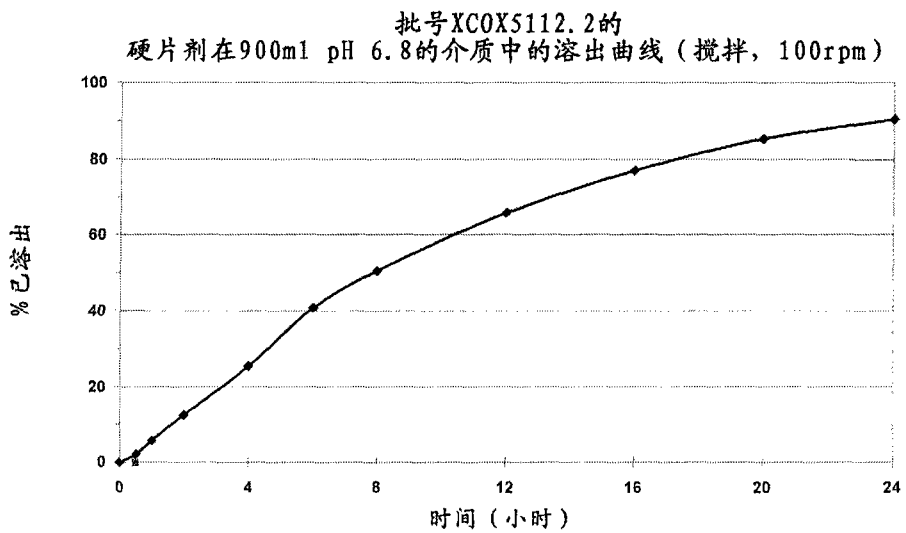


图 3

符合本发明的羟考酮骨架片剂在0.1N的无乙醇盐酸介质中  
和在0.1N的含40%的乙醇的盐酸介质中的溶出曲线比较图。

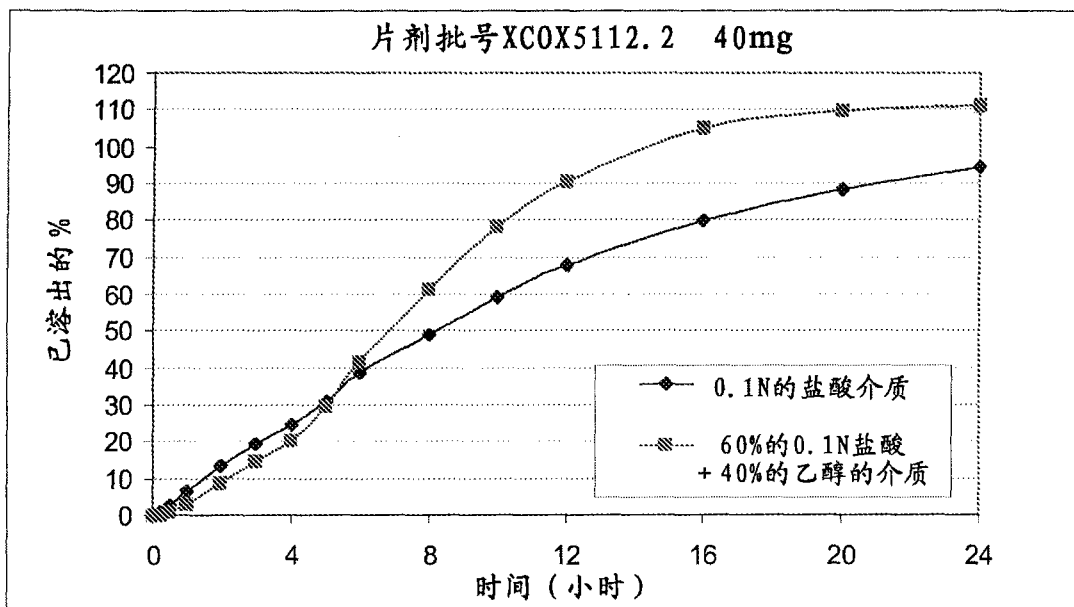


图 4

符合本发明的羟考酮骨架片剂在  
两种不同pH值(1.2和6.8)的介质中的溶出曲线。

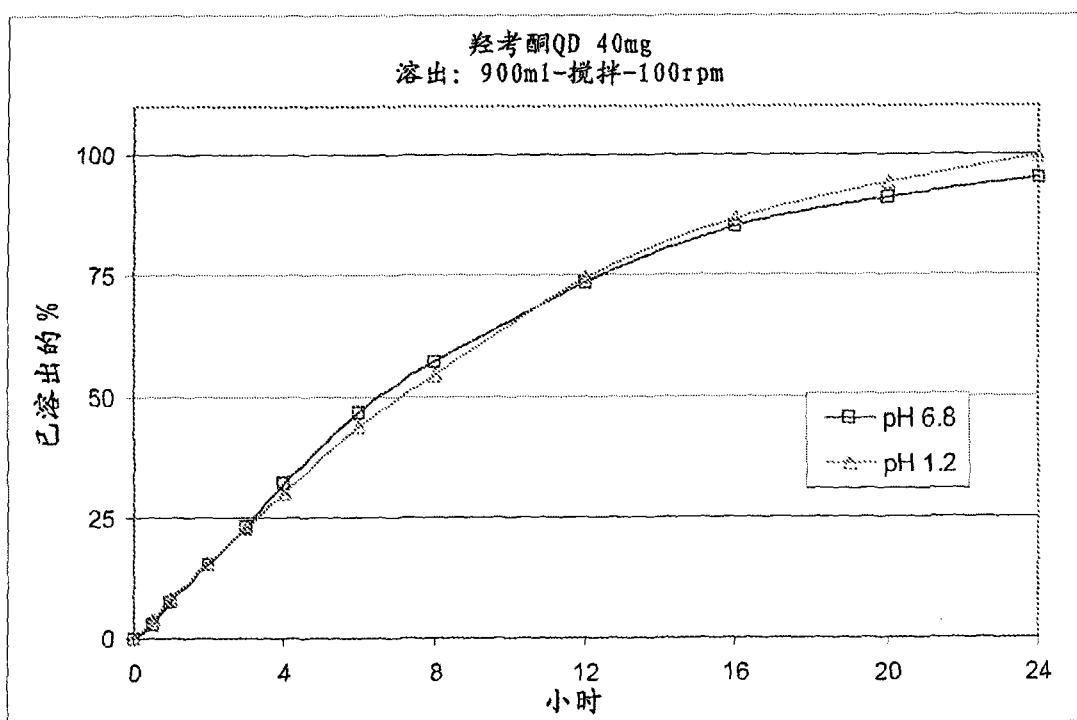


图 5

符合本发明的40mg剂量的羟考酮片剂，  
在加速稳定性条件下，  
在铝/铝泡罩包装内经1个月、2个月、3个月和6个月  
的保存期后的24小时溶出曲线。

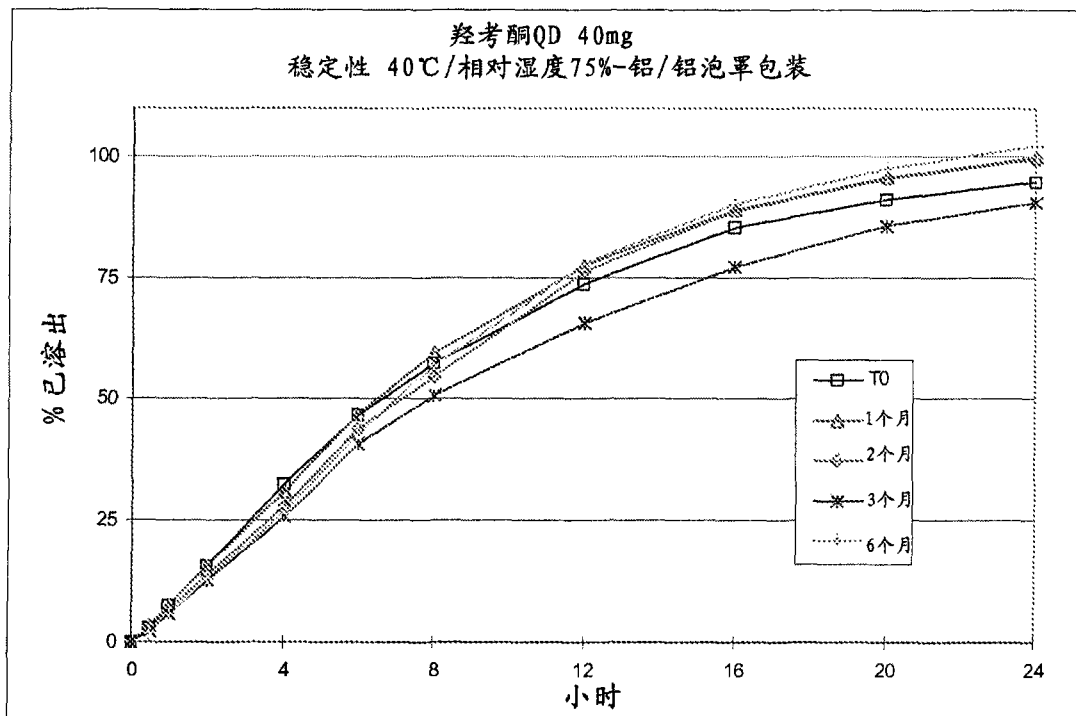


图 6

符合本发明的20mg剂量的羟考酮片剂，  
在含干燥剂的HDPE瓶内，在加速稳定性条件下，  
经1个月、2个月和3个月的保存期后的24小时溶出曲线。

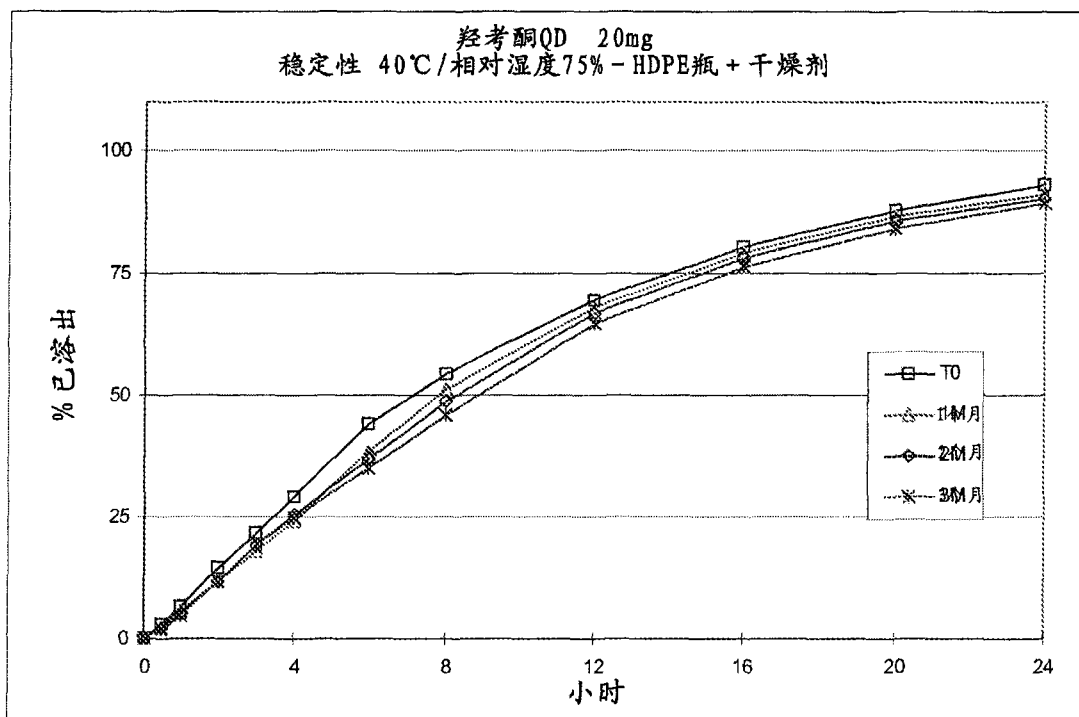


图 7



符合本发明的40mg剂量的羟考酮片剂和对照产品奥施康定(Oxycontin)<sup>®</sup> 40mg剂量的羟考酮片剂每天一次给药后的羟考酮血浆曲线。

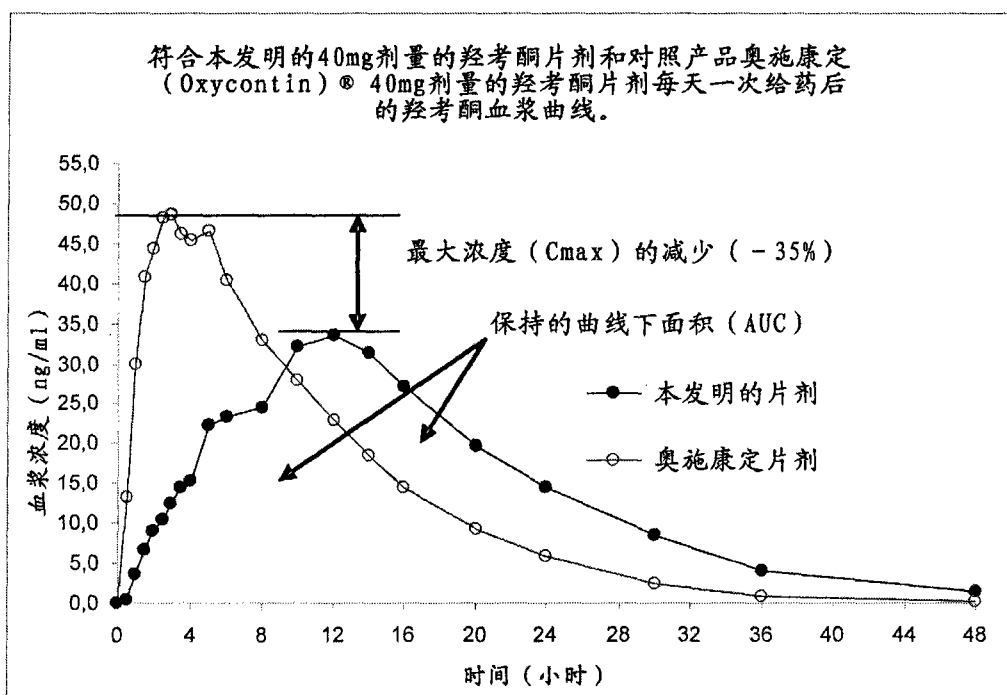


图 8

未包衣的含有羟考酮和纳洛酮的超硬片剂在pH 6.8下的24小时溶出曲线。

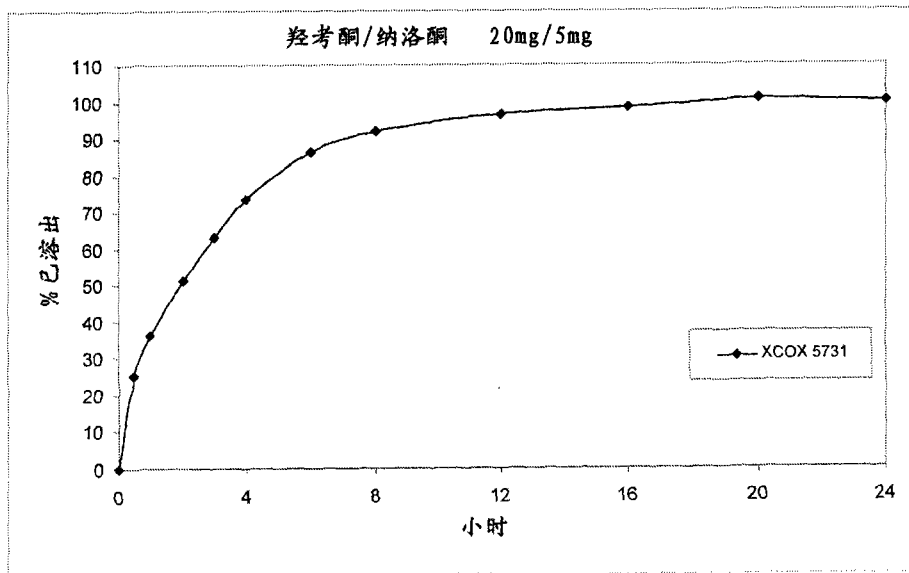


图 9

20mg剂量的含无机赋形剂基质未包衣超硬羟考酮片剂在pH 6.8下的10小时溶出曲线。

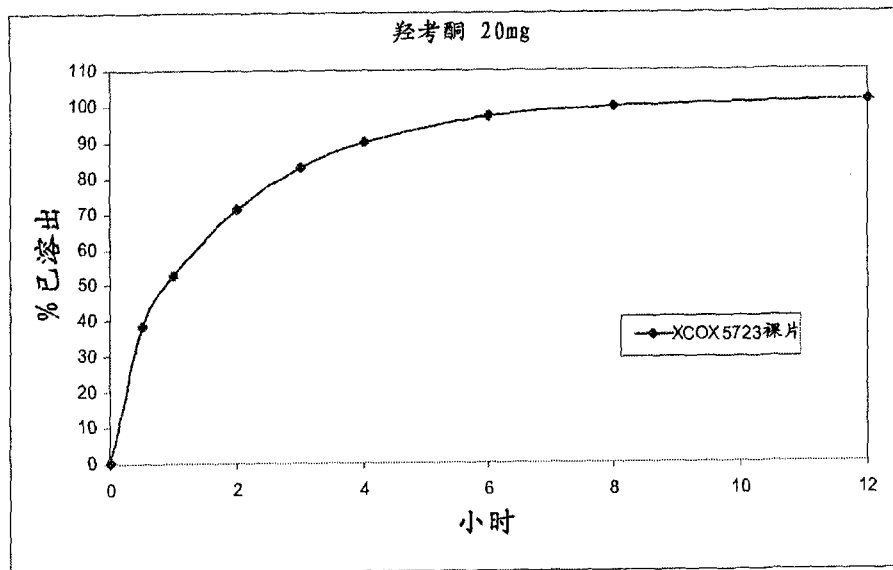


图 10

符合本发明的片剂（“QD”）和对照产品奥施康定®（ref）的片剂，在整片、切分成两半或被破碎（“成小块”）后在pH 6.8下的溶出观察曲线。

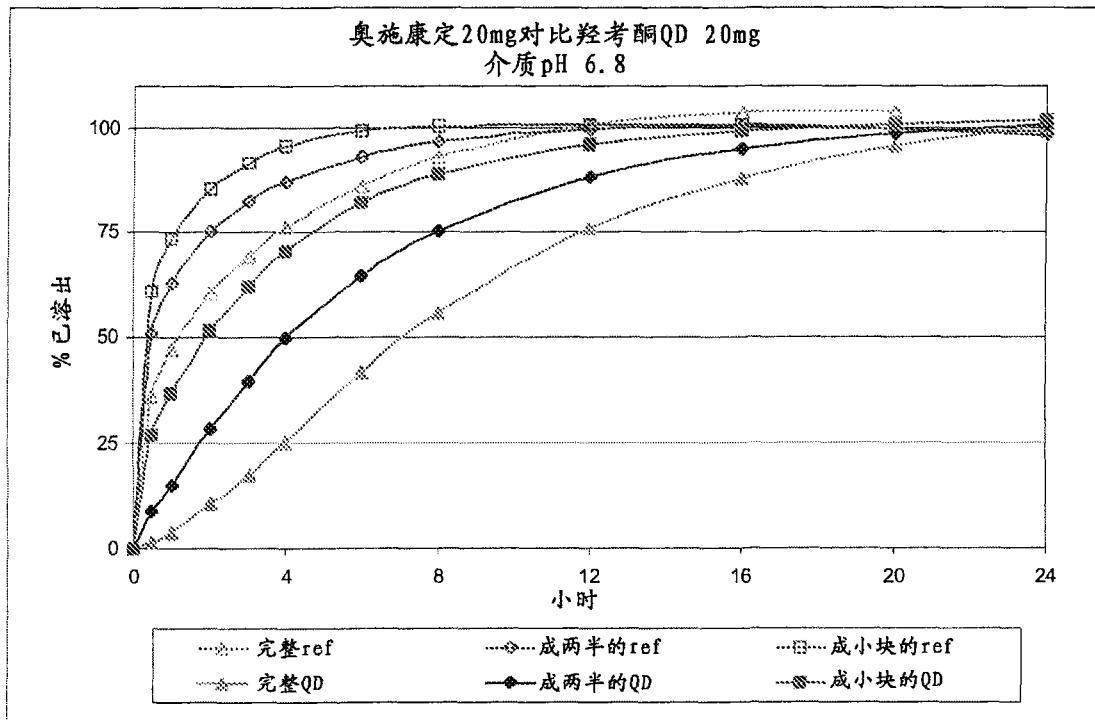


图 11

氢吗啡酮微粒在水性介质 (HCl 0.1N)  
中在下列三种溶出条件下的4小时溶出曲线:  
无乙醇、有20%乙醇存在、有40%乙醇存在。

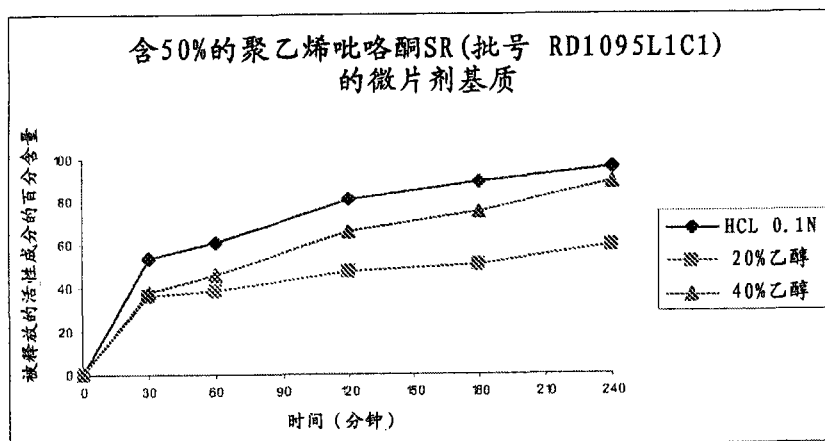


图 12

硫酸吗啡微粒在pH 6.8的无乙醇的溶出介质中、  
pH 6.8有20%乙醇存在的溶出介质中、pH 6.8有40%乙醇存在  
的溶出介质中的12小时溶出曲线。

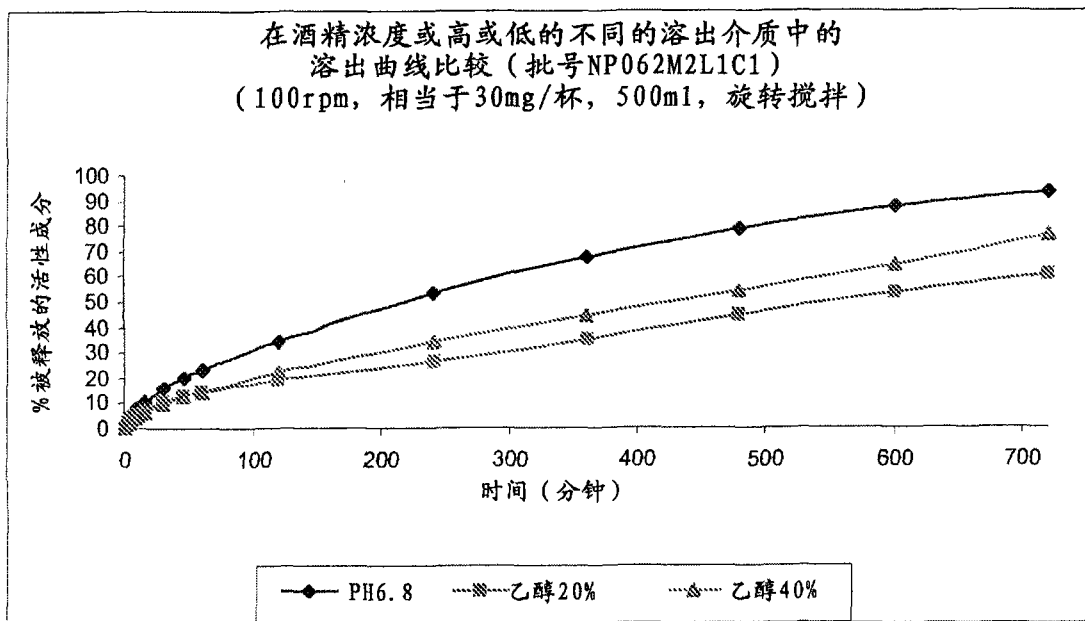
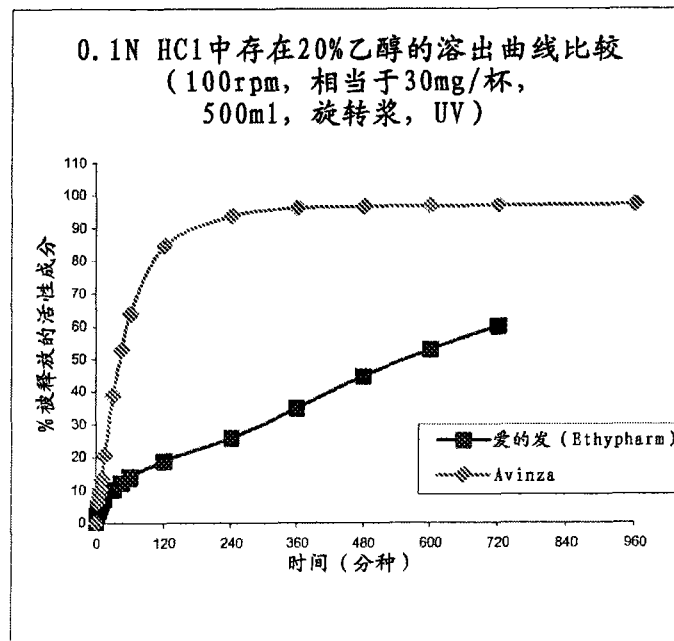


图 13

符合本发明的超硬硫酸吗啡片剂和市售硫酸吗啡片剂 (Avinza®),  
在A) 0.1N HCl介质中存在20%乙醇;  
B) 0.1N HCl介质中存在40%乙醇时的溶出比较测试。

A)



B)

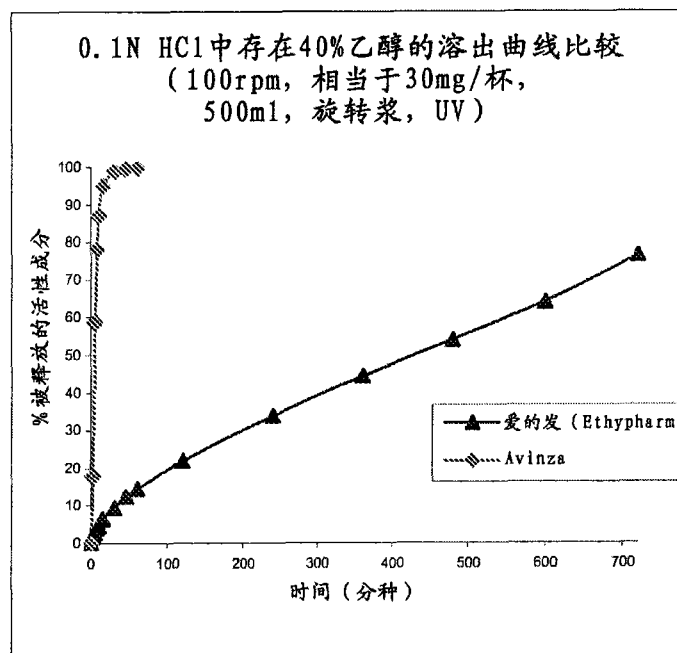


图 14