



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104856967 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201510201680. 8

A61J 3/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 12. 21

A61P 25/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/426, 306 2010. 12. 22 US

(62) 分案原申请数据

201180061540. 5 2011. 12. 21

(71) 申请人 普渡制药公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 黄海涌

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/485(2006. 01)

A61K 47/34(2006. 01)

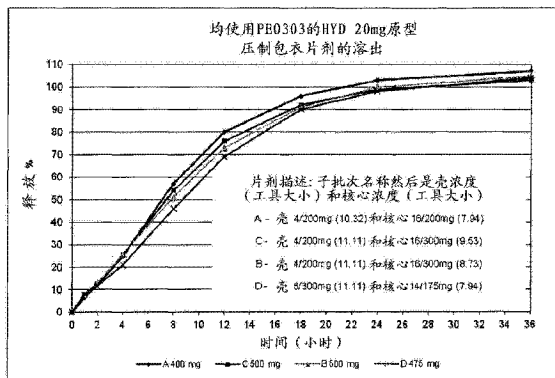
权利要求书4页 说明书51页 附图4页

(54) 发明名称

包覆的抗篡改控制释放剂型

(57) 摘要

本发明涉及包覆的抗篡改控制释放剂型。在某些实施方案中,本发明涉及固体控制释放剂型,其包含:核心,所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂;和壳,所述壳包覆所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分阿片样镇痛剂;其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。



1. 一种固体控制释放剂型,其包含:  
核心,其包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂;和  
壳,其包覆所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂;  
其中所述阿片样镇痛剂选自氢可酮、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物、及其混合物;  
其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20%内成比例。
2. 权利要求 1 的固体控制释放剂型,其中所述核心是压制片剂。
3. 权利要求 1 或 2 的固体控制释放剂型,其中所述壳是压制包衣。
4. 权利要求 1 至 3 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料包含聚环氧乙烷。
5. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料包含聚环氧乙烷。
6. 权利要求 1 至 3 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料和所述第二基质材料均包含聚环氧乙烷,其中优选地所述第二基质材料中的所述聚环氧乙烷具有比所述第一基质材料中的所述聚环氧乙烷更高的黏度。
7. 权利要求 4 的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料包含平均分子量为约 300,000 至约 10,000,000、优选约 500,000 至约 1,000,000 的聚环氧乙烷。
8. 权利要求 5 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料包含平均分子量为约 1,000,000 至约 10,000,000、优选约 6,000,000 至约 8,000,000 的聚环氧乙烷。
9. 权利要求 6 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 4,000,000 至约 10,000,000 并且所述第一基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 300,000 至约 3,000,000,或者其中所述第二基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 6,000,000 至约 8,000,000 并且所述第一基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 500,000 至约 1,000,000。
10. 权利要求 1 至 9 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述核心与所述壳的重量比为约 1 : 0.5 至约 1 : 5,优选为约 1 : 0.6 至约 1 : 1.5,更优选为约 1 : 0.8 至约 1 : 1.2。
11. 权利要求 4 的固体控制释放剂型,其中在所述第一基质材料中所述第一部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 0.5 至约 1 : 100,优选为约 1 : 1 至约 1 : 10,更优选为约 1 : 1.5 至约 1 : 4。
12. 权利要求 5 的固体控制释放剂型,其中在所述第二基质材料中第二部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 2 至约 1 : 200,优选为约 1 : 5 至约 1 : 50,更优选为约 1 : 12 至约 1 : 25。
13. 权利要求 1 至 12 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述核心中阿片样镇痛剂与所述壳中阿片样镇痛剂的比率为约 1 : 1 至约 10 : 1,优选为约 2 : 1 至约 8 : 1,更优选为约 2 : 1 至约 5 : 1。
14. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述阿片样镇痛剂为重酒石酸氢可酮。

15. 权利要求 14 的固体控制释放剂型,其中重酒石酸氢可酮在所述剂型中的总量为约 0.5mg 至约 1250mg,或约 2mg 至约 200mg,或约 16mg 至约 120mg。

16. 权利要求 1 至 15 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 10%内,优选在 5%内成比例。

17. 权利要求 1 至 15 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 18 小时与经过时间在 20%内,优选在 10%内或在 5%内成比例。

18. 权利要求 1 至 15 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 12 小时与经过时间在 20%内,优选在 10%内或在 5%内成比例。

19. 权利要求 1 至 15 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 24 小时与经过时间在 20%内,优选在 10%内或在 5%内成比例。

20. 权利要求 1 至 15 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 18 小时与经过时间在 20%内,优选在 10%内或在 5%内成比例。

21. 权利要求 1 至 20 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 2 小时时释放的阿片样镇痛剂的量小于约 25%,和 / 或

其中在 4 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 10%至约 30%,和 / 或

其中在 8 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 20%至约 60%,和 / 或

其中在 12 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 40%至约 90%,和 / 或

其中在 18 小时时释放的阿片样镇痛剂的量大于约 70%。

22. 权利要求 1 至 21 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 2 小时时释放的阿片样镇痛剂的量小于约 20%,和 / 或

其中在 4 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 10%至约 20%,和 / 或

其中在 8 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 20%至约 40%,和 / 或

其中在 12 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 40%至约 65%,和 / 或

其中在 18 小时时释放的阿片样镇痛剂的量大于约 80%。

23. 权利要求 1 至 22 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 2 小时时释放的阿片样镇痛剂的量小于约 15%,和 / 或

其中在 4 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 20%至约 30%,和 / 或

其中在 8 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 45%至约 60%,和 / 或

其中在 12 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 70%至约 90%,和 / 或

其中在 18 小时时释放的阿片样镇痛剂的量大于约 90%。

24. 权利要求 6 的固体控制释放剂型,其中可通过在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下熟化所述剂型至少 1 分钟,至少 5 分钟,或至少 15 分钟得到所述固体控制释放剂型。

25. 权利要求 6 的固体控制释放剂型,其中可通过在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下熟化所述剂型约 1 分钟至约 48 小时,或约 5 分钟至约 24 小时,或约 15 分钟至约 1 小时得到所述固体控制释放剂型。

26. 权利要求 24 或 25 的固体控制释放剂型,其中可通过在至少约 60°C、至少约 65°C、至少约 70°C、至少约 75°C、或约 72°C 的温度下熟化所述剂型得到所述固体控制释放剂型。

27. 权利要求 24 或 25 的固体控制释放剂型,其中可通过在约 60°C 至约 90°C、或约 65°C 至约 85°C、或约 70°C 至约 80°C、或约 75°C 至约 80°C、或约 70°C 至约 75°C 的温度下熟化所述

剂型得到所述固体控制释放剂型。

28. 权利要求 1 至 27 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述核心和所述壳在视觉上不可区分,或者其中所述核心和所述壳具有彼此 10% 以内的 CIE L \* A \* B \* 值。

29. 权利要求 1 至 28 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述剂型可被压扁而不破碎,其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 60%,优选地被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 50%,或不超过约 40%,或不超过约 30%,或不超过约 20%。

30. 权利要求 29 的固体控制释放剂型,其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,在 0.5 小时从被压扁剂型释放的阿片样镇痛剂的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点,或不超过约 15% 点,或不超过约 10% 点。

31. 权利要求 1 至 30 中任一项的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 0.55 至约 1.0 的氢可酮的  $C_{24}/C_{max}$  比率,优选地所述  $C_{24}/C_{max}$  比率为约 0.55 至约 0.85,或约 0.55 至约 0.75,或约 0.60 至约 0.70。

32. 权利要求 1 至 31 中任一项的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 4 至约 20 小时的氢可酮的  $T_{max}$ (h),优选地在施用所述剂型之后所述  $T_{max}$ (h) 为约 6 至约 12 小时,或约 8 至约 10 小时,或约 4 至约 10 小时,或约 8 至约 14 小时,或约 14 至约 20 小时。

33. 权利要求 31 或 32 的固体控制释放剂型,其中所述施用为向健康对象或健康对象之群体的首次施用,或者

其中所述施用为向健康对象或健康对象之群体的稳态施用。

34. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型,其含有约 20mg 氢可酮或其可药用盐。

35. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型,其含有约 120mg 氢可酮或其可药用盐。

36. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型,其在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 250 至 400 的平均 AUC( $ng * h/mL$ ),和 / 或其在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 10 至约 30 的平均  $C_{max}$ ( $ng/mL$ )。

37. 权利要求 34 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 250 至约 400、约 275 至约 350、约 300 至 330 或约 280 至约 320 的平均 AUC( $ng * h/mL$ ),和 / 或其在施用后提供约 10 至约 30、约 12 至约 25、约 14 至约 18 或约 12 至约 17 的平均  $C_{max}$ ( $ng/mL$ )。

38. 权利要求 35 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 1500 至约 2400、约 1700 至约 2200、约 1800 至约 2100 或约 1900 至约 2100 的平均 AUC( $ng * h/mL$ ),和 / 或其在施用后提供约 60 至约 180、约 100 至约 160、约 110 至约 150 或约 100 至约 140 的平均  $C_{max}$ ( $ng/mL$ )。

39. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 10 至约 20、约 12 至约 18、约 13 至约 17 或约 14 至约 16 的平均  $T_{max}$ (h),和 / 或其在施用后提供约 5 至约 10、约 6 至约 9、约 7 或约 8 的平均  $T_{1/2}$ (h),和 / 或其在施用后提供约 0.01 至约 0.2、约 0.1 至约 0.18、约 0.3 至约 0.17 或约 0.06 至约 0.15 的平均  $T_{lag}$ (h),和 / 或其中所述平均  $C_{24}/C_{max}$  比率为约 0.2 至约 0.8、约 0.3 至约 0.7 或约 0.4 至约 0.6。

40. 权利要求 36 至 40 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在禁食状态下进行施用。

41. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在进食状态下施用后的平均 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ) 比在禁食状态下施用后的 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ) 高出不到 20%、不到 16% 或不到 12%, 和 / 或其中在进食状态下施用后的平均  $C_{\text{max}}$  ( $\text{ng}/\text{mL}$ ) 比在禁食状态下施用后的  $C_{\text{max}}$  ( $\text{ng}/\text{mL}$ ) 高出不到 80%、不到 70% 或不到 60%。

42. 权利要求 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在进食状态下施用后的平均  $T_{\text{max}}$  (h) 为在禁食状态下施用后的  $T_{\text{max}}$  (h) 的 25% 以内、20% 以内或 15% 以内, 和 / 或其中在进食状态下施用后的平均  $T_{1/2}$  (h) 为在禁食状态下施用后的  $T_{1/2}$  (h) 的 8% 以内、5% 以内或 2% 以内, 和 / 或其中在进食状态下施用后的平均  $T_{1\text{ag}}$  (h) 比在禁食状态下施用后的  $T_{1/2}$  高出不到 150%、不到 125% 或不到 100%。

43. 权利要求 1 至 42 中任一项的固体控制释放剂型, 其用于在有此需要的对象中治疗疼痛的方法。

44. 一种制备固体控制释放剂型的方法, 其包括:

制备核心, 所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂; 和

用壳包覆所述核心, 所述壳包含分散在第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂;

其中所述阿片样镇痛剂选自氢可酮、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物、及其混合物;

其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

## 包覆的抗篡改控制释放剂型

[0001] 本申请是申请日为 2011 年 12 月 21 日、申请号为“201180061540.5”、发明名称为“包覆的抗篡改控制释放剂型”的中国专利申请的分案申请，原申请是国际申请 PCT/IB2011/003152 的中国国家阶段申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及抗篡改 (tamper-resistant) 的多层药物剂型并且优选地提供其中所包含活性剂的基本零级释放。

### 背景技术

[0003] 药品有时是滥用的对象。例如，与口服施用相同剂量相比，胃肠外施用特定剂量的阿片样激动剂可更有效。一些制剂可被篡改以提供其中所包含的阿片样激动剂，用于非法使用。控制释放阿片样激动剂制剂有时被药物滥用者压碎，或用溶剂（例如，乙醇）进行提取以提供其中所包含的阿片样物质用于在口服或胃肠外施用后立即释放。

[0004] 控制释放阿片样激动剂剂型可在接触乙醇时释放部分阿片样物质，如果患者无视使用说明书并且同时使用乙醇和所述剂型，则还可导致患者比预期更迅速地获得剂量。

[0005] 美国专利申请公开 No. 2009/0081290 公开了抗篡改剂型，在某些实施方案中，其涉及包含片剂或多颗粒形式之延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型。片剂或单个多颗粒可至少被压扁而不破碎，其特征在于被压扁后所述片剂或单个多颗粒的厚度相当于被压扁前所述片剂或单个多颗粒厚度的不超过约 60%，并且其中，当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (simulated gastric fluid, SGF) 中测量时，对于溶出 0.5 小时时所释放活性剂的百分量，所述被压扁的片剂或被压扁的多颗粒提供的体外溶出速率与相应的未被压扁的参比片剂或参比多颗粒的体外溶出速率相比偏差不得超过约 20% 点。

[0006] 在本领域中有持续存在对抗篡改药物口服剂型的需要，其中所述剂型优选地提供基本为零级的活性剂的释放曲线。

[0007] 就所有目的而言，本文中引用的所有参考文献和出版物通过引用整体并入。

### 发明内容

[0008] 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂（例如，阿片样镇痛剂 (opioid analgesic)）的抗篡改的固体控制释放剂型 (solid controlled release dosage form)。

[0009] 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂（例如，阿片样镇痛剂）的抗压碎的固体控制释放剂型。

[0010] 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含阿片样镇痛剂的固体控制释放剂型，其比其他剂型更少地被肠胃外滥用。

[0011] 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含阿片样镇痛剂的固体控制释放剂

型,其比其他剂型更少地被鼻内滥用。

[0012] 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含阿片样镇痛剂的固体控制释放剂型,其比其他剂型更少地被口服滥用。

[0013] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供包含阿片样镇痛剂的固体控制释放剂型,其比其他剂型更少地被转移 (diversion)。

[0014] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供一种在人患者中用包含阿片样镇痛剂的固体控制释放剂型治疗疼痛同时降低所述剂型之滥用潜力的方法。

[0015] 本发明的某些实施方案的另一个目的是通过向有此需要的患者施用本文中公开的固体控制释放剂型来治疗疾病或病症 (例如,疼痛)。

[0016] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供一种制备本文中公开的活性剂 (例如,阿片样镇痛剂) 之口服剂型的方法。

[0017] 本发明的某些实施方案的另一个目的是提供药物 (例如,阿片样镇痛剂) 在制备用于治疗疾病状态 (例如,疼痛) 之剂型中的用途。

[0018] 通过本发明完成了这些目的和另一些目的,在某些实施方案中,本发明涉及包含核心 (core) 和壳 (shell) 的固体控制释放剂型,所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分活性剂 (例如,阿片样镇痛剂),所述壳包覆 (encase) 所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述活性剂;其中,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 8 至 24 小时与经过时间 (elapsed time) 在 20% 内成比例。

[0019] 在某些其他的实施方案中,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i) 4 至 24 小时、(ii) 8 至 24 小时、(iii) 12 至 24 小时、(iv) 18 至 24 小时、(v) 4 至 8 小时、(vi) 4 至 12 小时、(vii) 4 至 18 小时、(viii) 8 至 12 小时、(ix) 8 至 18 小时或 (x) 12 至 18 小时中至少一个与经过时间在 30% 内成比例。在一些替代实施方案中,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i) 8 至 24 小时、(ii) 8 至 12 小时和 (iii) 8 至 18 小时与经过时间均在 30% 内成比例。

[0020] 在某些其他的实施方案中,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i) 4 至 24 小时、(ii) 8 至 24 小时、(iii) 12 至 24 小时、(iv) 18 至 24 小时、(v) 4 至 8 小时、(vi) 4 至 12 小时、(vii) 4 至 18 小时、(viii) 8 至 12 小时、(ix) 8 至 18 小时或 (x) 12 至 18 小时中至少一个与经过时间在 25% 内成比例。在一些替代实施方案中,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i) 8 至 24 小时、(ii) 8 至 12 小时和 (iii) 8 至 18 小时与经过时间均在 25% 内成比例。

[0021] 在某些其他的实施方案中,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i) 4 至 24 小时、(ii) 8 至 24 小时、(iii) 12 至 24 小时、(iv) 18 至 24 小时、(v) 4 至 8 小时、(vi) 4 至 12 小时、(vii) 4 至 18 小时、(viii) 8 至 12 小时、(ix) 8 至 18 小时或 (x) 12 至 18

小时中至少一个与经过时间在 20% 内成比例。在一些替代实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i)8 至 24 小时、(ii)8 至 12 小时和 (iii)8 至 18 小时与经过时间均在 20% 内成比例。

[0022] 在某些其他的实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i)4 至 24 小时、(ii)8 至 24 小时、(iii)12 至 24 小时、(iv)18 至 24 小时、(v)4 至 8 小时、(vi)4 至 12 小时、(vii)4 至 18 小时、(viii)8 至 12 小时、(ix)8 至 18 小时或 (x)12 至 18 小时中至少一个与经过时间在 10% 内成比例。在一些替代实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i)8 至 24 小时、(ii)8 至 12 小时和 (iii)8 至 18 小时与经过时间均在 10% 内成比例。

[0023] 在某些其他的实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i)4 至 24 小时、(ii)8 至 24 小时、(iii)12 至 24 小时、(iv)18 至 24 小时、(v)4 至 8 小时、(vi)4 至 12 小时、(vii)4 至 18 小时、(viii)8 至 12 小时、(ix)8 至 18 小时或 (x)12 至 18 小时中至少一个与经过时间存在 5% 的比例关系。在一些替代实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 (i)8 至 24 小时、(ii)8 至 12 小时和 (iii)8 至 18 小时与经过时间均在 5% 内成比例。

[0024] 在某些实施方案中,本发明涉及包含核心和壳的固体控制释放剂型,所述核心包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂),所述壳包覆所述核心并且包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述活性剂。在一些替代实施方案中,仅所述第一基质材料包含聚环氧乙烷或仅所述第二基质材料包含聚环氧乙烷。

[0025] 在某些实施方案中,本发明涉及包含压制核心 (compressed core) 和压制包衣 (compression coating) 的固体控制释放剂型,所述核心包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂),所述包衣包覆所述核心并且包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述活性剂。

[0026] 在某些实施方案中,本发明涉及包含核心和壳的固体控制释放剂型,所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂),所述壳包覆所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述活性剂;其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 2 小时时从所述剂型释放的活性剂的量小于约 25%;在 4 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为约 10% 至约 30%;在 8 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为约 20% 至约 60%;在 12 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为约 40% 至约 90%;并且在 18 小时时从所述剂型释放的活性剂的量大于约 70%。

[0027] 在某些实施方案中,本发明涉及包含核心和壳的固体控制释放剂型,所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂),所述壳包覆所述核心



并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述活性剂；其中，如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，在 2 小时从所述剂型释放的活性剂的量小于约 20%；在 4 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 10% 至约 30%；在 8 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 30% 至约 60%；在 12 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 50% 至约 90%；并且在 18 小时从所述剂型释放的活性剂的量大于约 80%。

[0028] 在某些实施方案中，本发明涉及包含核心和壳的固体控制释放剂型，所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分活性剂（例如，阿片样镇痛剂），所述壳包覆所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述活性剂；其中，如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，在 2 小时从所述剂型释放的活性剂的量小于约 15%；在 4 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 8% 至约 20%；在 8 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 20% 至约 50%；在 12 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 40% 至约 70%；在 18 小时从所述剂型释放的活性剂的量大于约 70%；并且在 24 小时从所述剂型释放的活性剂的量大于约 90%。在某些实施方案中，本发明涉及包含治疗有效量的氢可酮或其可药用盐和控制释放赋形剂的固体控制释放剂型；其中，如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例；并且所述剂型可被压扁而不破碎，其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%；如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0029] 在某一个实施方案中，本发明涉及包含治疗有效量的氢可酮或其可药用盐和控制释放赋形剂的固体控制释放剂型；其中，如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，在 2 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量小于约 25%；在 4 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 10% 至约 30%；在 8 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 20% 至约 60%；在 12 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 40% 至约 90%；并且在 18 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 70%；并且所述剂型可被压扁而不破碎，其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%；并且如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0030] 在某些实施方案中，本发明涉及包含分散在控制释放赋形剂中的治疗有效量的氢可酮或其可药用盐的固体控制释放剂型；其中所述剂型的内部 60% 包含至少 80% 的氢可酮或其盐；其中，如通过在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中体外溶出所测量的，从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0031] 在某些实施方案中，本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法，其包括：制备核心，其包含分散在第一基质材料中的第一部分活性剂（例如，阿片样镇痛剂）；以及将所述核心包覆在壳中，所述壳包含分散在第二基质材料中的第二部分所述活性剂；其中，如通过

在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的活性剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0032] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法,其包括:制备核心,其包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂);以及将所述核心包覆在壳中,所述壳包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述活性剂。在一些替代实施方案中,制备相应的剂型,使得仅所述第一基质材料包含聚环氧乙烷或仅所述第二基质材料包含聚环氧乙烷。

[0033] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法,其包括:制备压制核心,其包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂);以及通过在所述核心上以包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述活性剂压制包衣来包覆所述核心。在一些替代实施方案中,制备相应的压制包衣剂型,使得仅所述第一基质材料包含聚环氧乙烷或仅所述第二基质材料包含聚环氧乙烷。

[0034] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法,包括:制备核心,其包含分散在第一基质材料中的第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂);以及将所述核心包覆在壳中,所述壳包含分散在所述核心上第二基质材料中的第二部分所述活性剂;其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 2 小时从所述剂型释放的活性剂的量小于约 25%;在 4 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 10% 至约 30%;在 8 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 20% 至约 60%;在 12 小时从所述剂型释放的活性剂的量为约 40% 至约 90%;并且在 18 小时从所述剂型释放的活性剂的量大于约 70%。

[0035] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法,其包括将治疗有效量的氢可酮或其可药用盐与控制释放赋形剂相组合;其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 2 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量小于约 25%;在 4 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 10% 至约 30%;在 8 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 20% 至约 60%;在 12 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 40% 至约 90%;并且在 18 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量大于约 70%;并且所述剂型可被压扁而不破碎,其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%;并且,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0036] 在某一个实施方案中,本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法,其包括将治疗有效量的氢可酮或其可药用盐与控制释放赋形剂相组合;其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量在 8 至 24 小时中任意两个时间点与经过时间在 20% 内成比例;并且所述剂型可被压扁而不破碎,其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%;并且,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0037] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体控制释放剂型的方法,其包括将治疗有效量的氢可酮或其可药用盐分散到控制释放赋形剂中;其中所述剂型的内部 60% 包含至少 80% 的所述氢可酮或其盐;其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0038] 在某些实施方案中,本发明涉及在患者或对象中治疗疼痛的方法,其包括施用包含本文中公开的阿片样镇痛剂的固体控制释放剂型。

[0039] 在一些优选的实施方案中,本发明涉及在向患者或对象施用之后展现出基本零级释放速率的本发明剂型。

[0040] 术语“零级释放速率”指来自剂型之活性剂释放的速率,其不依赖于在所述剂型中的剩余活性剂浓度,使得所述速率在一段时间中相对恒定。展现零级释放速率的剂型在释放活性剂百分比对时间的图示中展现出相对直的线。在本发明的某些实施方案中,将基本零级释放定义为这样的剂型,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,所述剂型具有的所释放活性剂的量在 8 至 24 小时或 4 至 12 小时与经过时间在 20% 内成比例。例如,体外在 8 小时从剂型释放 20% 的量和在 24 小时时释放 60(±12)% 的量字面上满足 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例的定义。这已经通过后者经过时间(24 小时)和后者释放(60%)是前者时间(8 小时)和前者释放(20%)的相同倍数(3)而证明。为了满足在 8 至 24 小时(或任何其他时间段)与经过时间在 20% 内成比例的定义,仅需要考虑数值的端点,但是该定义不排除端点内的其他时间点也可以是成比例的。

[0041] 在本发明的另一些实施方案中,将基本零级释放定义为这样的剂型,其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,在 2 小时时释放的活性剂的量为小于约 25%;在 4 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为约 10% 至约 30%;在 8 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为约 20% 至约 60%;在 12 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为约 40% 至约 90%;并且在 18 小时时从所述剂型释放的活性剂的量为大于约 70%。

[0042] 对于本发明的目的而言,将术语“聚环氧乙烷”定义为分子量为至少 25,000(如本领域中常规测量的)(并且优选分子量为至少 100,000)的聚环氧乙烷(polyethylene oxide, PEO)的组合物。一般将具有较低分子量的组合物称作聚乙二醇。

[0043] 对于本发明的目的而言,基于流变学测量,将术语“高分子量聚环氧乙烷(PEO)”定义为近似分子量为至少 1,000,000。

[0044] 对于本发明的目的而言,基于流变学测量,将术语“低分子量聚环氧乙烷(PEO)”定义为近似分子量为低于 1,000,000。

[0045] 对于本发明的目的而言,将术语“直接压制”定义为指这样的方法,其中通过包括将成分共混并将共混物压制形成剂型之步骤的方法(例如通过利用扩散共混和/或对流混合法)来制备剂型(例如 Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum)。

[0046] 在根据本发明的压扁剂型的上下文中使用的术语“压扁”或相关术语意指所述剂型经受当形状为除球形之外时从基本与所述剂型之最小直径(即,厚度)一致的方向上以

及当所述剂型形状为球形时从任何方向上施加的力。

[0047] 对于本发明某些实施方案的目的而言,将术语“抗压碎”定义为这样的剂型,其用本文中描述的台式压机 (bench press) 可至少被压扁而不破碎。

[0048] 对于本发明的目的而言,术语“阿片样镇痛剂”意指选自以下的一种或更多种化合物:基础阿片样激动剂 (base opioid agonist)、混合阿片样激动剂-拮抗剂、部分阿片样激动剂,其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物和溶剂合物,及其混合物。

[0049] 本文中使用的术语“模拟胃液”或“SGF”指在溶出测试中用于模仿胃的条件的的水溶液 (例如,0.1N HCl 的溶液)。

[0050] 在例如“在 0.5 小时从被压扁剂型释放的活性剂的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20%点”的上下文中的术语“百分点”意指在压扁前之释放%与压扁后之释放%的差异不超过 20 (即,20 或更少)。例如,来自被压扁剂型的 60%释放不超过来自未被压扁剂型的 40%释放的约 20%点。

[0051] 与“百分率 (或%) 点”无关的术语“百分数”或使用“%”是通常意义的百分比。例如,48%释放在 60%释放的 20%内,而 40%在字面上可能不在 60%释放的 20%内。

[0052] 术语“患者”意指这样的对象 (优选地为人),其已经呈现出建议需要治疗的特定症状的临床表现,对所述对象预防性地或预防地治疗病症,或者所述对象被诊断为患有待治疗的病症。

[0053] 术语“对象”包括术语“患者”的定义并且包括术语“健康对象” (即,个体 (例如,人)),所述健康对象在所有方面中或对于特定病症而言是完全正常的。

[0054] 本文中使用的术语“立体异构体”是对仅原子空间定位不同的单个分子的所有异构体的通称。它包括对映体和具有多于一个手性中心的彼此不成镜像的化合物的异构体 (非对映体)。

[0055] 术语“手性中心”指与四个不同基团相连的碳原子。

[0056] 术语“对映体”或“对映体的”指其镜像不可重叠并且因此具有光学活性的分子,其中对映体使偏振光平面向一个方向偏转,而其镜像则使偏振光平面向相反的方向偏转。

[0057] 术语“外消旋”指对映体的混合物。

[0058] 术语“拆分”指分子之两个对映体形式中的一个的分离或浓缩或消耗。

[0059] 对于本发明的目的而言,将“氢可酮”定义为包括氢可酮游离碱,以及其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物和溶剂合物,及其混合物。

[0060] 术语“USP 浆法或篮法”是例如在 U. S. Pharmacopoeia XII (1990) 中描述的浆法和篮法。

[0061] 对于本发明的目的而言,将术语“pH 依赖性”定义为具有根据环境 pH 而变化的特征 (例如,溶出)。

[0062] 对于本发明的目的而言,将术语“pH 独立性”定义为具有基本不受 pH 影响的特征 (例如,溶出)。

[0063] 对于本发明的目的而言,将术语“生物利用度”定义为从单位剂型吸收药物 (例如,氢可酮) 的相关程度。也将生物利用度称为 AUC (即,血浆浓度 / 时间曲线下面积)。

[0064] 对于本发明的目的而言,术语“控制释放”、“延长释放”或“持续释放”可互换并将其定义为以这样的速率释放药物 (例如,氢可酮):在至少约 12 小时或更长或者至少 24 小

时或更长的一段时间中使血液（例如，血浆）浓度维持在治疗范围内但是低于毒性浓度。优选地，控制释放剂型可提供每天一次或每天两次给药。

[0065] 术语“ $C_{max}$ ”表示在给药间隔期间获得的最大血浆浓度。

[0066] 本文中使用的术语“ $C_{24}$ ”是在施用后 24 小时时药物的血浆浓度。

[0067] 术语“ $T_{max}$ ”表示达到最大血浆浓度 ( $C_{max}$ ) 的时间。

[0068] 对于本发明的目的而言，将术语“ $C_{24}/C_{max}$ 比率”定义为在施用后 24 小时时药物的血浆浓度与在给药间隔内达到的药物最高血浆浓度的比率。

[0069] 术语“ $T_{lag}$ ”表示在紧邻首次可测量的血浆浓度之前的时间点。

[0070] 术语“ $T_{1/2}$ ”表示终末相的血浆半衰期。这是对于终末相中任何浓度降低一半所花费的时间。对于阿片样物质（例如氢可酮）的浓度，术语“最小有效镇痛浓度 (minimum effective analgesic concentration)”或“MEAC”非常难以定量。然而，通常存在血浆氢可酮的最小有效镇痛浓度，低于该浓度则不提供镇痛。然而，例如血浆氢可酮水平与镇痛之间有间接关系，而较高和延长的血浆水平通常与优秀的疼痛缓解相关。峰血浆氢可酮水平的时间与峰药物作用的时间之间有延迟（或滞后）。通常，这适用于采用阿片样镇痛剂治疗疼痛。

[0071] 对于本发明的目的而言，除非另有详细指明，否则术语“患者”或“对象”意指讨论（或权利要求）涉及个体患者或对象的药物代谢动力学参数。

[0072] 术语“患者群体”或“对象群体”或“健康对象群体”意指讨论（或权利要求）涉及至少两位患者、对象或健康对象，至少六位患者、对象或健康对象，或者至少十二位患者、对象或健康对象的平均药物代谢动力学参数。

[0073] 对于本发明的目的而言，本文中公开的控制释放制剂优选地是与剂量成比例的。在与剂量成比例的制剂中，药物代谢动力学参数（例如，AUC 和  $C_{max}$ ）和 / 或体外释放从一个剂量强度线性地提高至另一个。因此，可从同一制剂的不同剂量的参数中推断特定剂量的药物代谢动力学参数和体外参数。

[0074] 术语“首次施用”意指在向个体对象、患者或健康对象或者对象群体、患者群体或健康对象群体开始治疗时的本发明的单一剂量。

[0075] 术语“稳态”意指药物到达系统的量与药物离开系统的量大致相同。因此，在“稳态”时，患者的机体以药物通过吸收到血流中而成为对患者之系统可用的近似相同速率消除药物。

#### 附图说明

[0076] 图 1 是描述实施例 1 ~ 4 的组合物之溶出的图。

[0077] 图 2 是描述实施例 5 和 6 的组合物之溶出的图。

[0078] 图 3 是描述实施例 7 ~ 12 的组合物之溶出的图。

[0079] 图 4 是描述实施例 13 迭代 (Iteration) 1 之平均血浆浓度时间曲线的图。

[0080] 图 5 是描述实施例 13 迭代 2 之平均血浆浓度时间曲线的图。

[0081] 图 6 是描述实施例 13 迭代 3 之平均血浆浓度时间曲线的图。

[0082] 图 7 是描述实施例 14 ~ 20 的组合物之血浆浓度的图。

## 具体实施方式

[0083] 本发明涉及控制释放药物制剂,在某些实施方案中,与外部区域相比,所述制剂在剂型的内部区域包含更高浓度的药物。优选地,将内部区域和外部区域配置成内部核心(例如,压制片)和包覆所述核心的壳(例如,压制包衣)。活性剂可仅包含在核心中或均包含在核心和壳二者中。在一些优选的实施方案中,活性剂从剂型的释放基本是零级,这与一些替代治疗(例如,立即释放剂型)相比提供了给药确定性和降低的血浆波动。

[0084] 本发明的剂型优选地为抗篡改的,因它们难以压碎或研磨(例如,根据本文中公开的压扁标准)。该特征使得它们尤其适合于控制释放阿片样镇痛剂产品,其具有旨在经一段时间从每个剂量单位释放的大剂量阿片样镇痛剂。药物滥用者通常可取得控制释放产品,并将所述产品压碎、剪切、研磨、咀嚼、溶出、加热、提取或以其他方式损坏,使得剂型的大部分或全部内含物变成可用于通过注射、吸入和/或口服消耗而立即吸收。

[0085] 本发明剂型的壳优选地难以与核心物理性地分开。在与壳相比在核心中具有提高量之活性剂的实施方案中尤其有用,因为滥用者将难以获得核心的较大药物有效荷载。

[0086] 在某些实施方案中,本发明涉及固体控制释放剂型,其包含:核心,所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂;和壳,所述壳包覆核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分阿片样镇痛剂。

[0087] 可例如通过直接压制、挤出或模制(molding)来形成剂型的核心。优选地,内部核心提供了控制释放赋形剂并且是压制片剂的形式。

[0088] 可例如通过压制包衣、模制、将一个或更多个层喷涂在核心上、将一个或更多个层浸渍在核心上或者其组合来形成剂型的壳。优选地,壳包含控制释放赋形剂并且是压制包衣。

[0089] 在一些优选的实施方案中,本文中描述的剂型的核心与壳的重量比为约 1 : 0.5 至约 1 : 5 ;约 1 : 0.5 至约 1 : 2 ;约 1 : 0.6 至约 1 : 1.5 ;或约 1 : 0.8 至约 1 : 1.2。

[0090] 在一些优选的实施方案中,核心和壳在视觉上不可区分(例如,通过颜色)并且每种组分之间没有清楚的界限。这通过阻碍获得核心的努力而有助于剂型的抗篡改,在某些实施方案中,所述核心将包含大多数活性剂。为了评价壳和核心的颜色,可使用的一种测量是 CIE L \* A \* B \* 值。优选地,核心和壳的 CIE L \* A \* B \* 值在彼此的 10% 之内。用于评价颜色的另一种测量是使用 RYB 或 RGB 色轮(color wheel),其中核心和壳优选地对应于同一色调或临近色调。

[0091] 在某些实施方案中,第一基质材料包含 PEO。在另一些实施方案中,第二基质材料包含 PEO。在另一些实施方案中,第一基质材料包含 PEO 并且第二基质材料包含 PEO。优选地,聚环氧乙烷均包含在两种组分中。在这样的一些实施方案中,第一基质材料中 PEO 的分子量与第二基质材料中的平均分子量相同或不同。在某些实施方案中,在两种组分中均包含的 PEO 的分子量在彼此的 20% 内、10% 内或 5% 内。

[0092] 在本发明的一些优选的实施方案中,当在第一和第二基质二者中均存在聚环氧乙烷时,在第一基质中(在核心中)使用的聚环氧乙烷的分子量低于在第二基质材料中(在壳中)使用的聚环氧乙烷的分子量。例如,在一些优选的实施方案中,第一基质材料中的聚环氧乙烷可具有约 300,000 至约 10,000,000 的分子量并且第二基质材料中的聚环氧乙烷可具有约 1,000,000 至约 10,000,000 的分子量。在另一些优选的实施方案中,第一基质材

料中的聚环氧乙烷可具有约 300,000 至约 3,000,000 的分子量并且第二基质材料中的聚环氧乙烷可具有约 4,000,000 至约 10,000,000 的分子量。在另一些优选的实施方案中,第一基质材料中的聚环氧乙烷可具有约 500,000 至约 1,000,000 的分子量并且第二基质材料中的聚环氧乙烷可具有约 6,000,000 至约 8,000,000 的分子量。

[0093] 在某些实施方案中,第一部分中(核心中)的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)与第二部分中(壳中)的活性剂相同。在另一些实施方案中,第一部分中的活性剂与第二部分中的活性剂不同。

[0094] 在某些实施方案中,在核心中活性剂(例如,阿片样镇痛剂)与在壳中活性剂的比率为约 1 : 1 至约 10 : 1 ;约 2 : 1 至约 8 : 1 ;约 2 : 1 至约 5 : 1 或约 4 : 1。

[0095] 在某些实施方案中,在第一基质材料中第一部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂)与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 0.25 至约 1 : 30 ;约 1 : 0.5 至约 1 : 100 ;约 1 : 0.5 至约 1 : 20 ;约 1 : 1 至约 1 : 10 ;约 1 : 15 至约 1 : 20 ;约 1 : 1.5 至约 1 : 4 ;约 1 : 18 或约 1 : 2。

[0096] 在一些替代实施方案中,在第二基质材料中第二部分活性剂(例如,阿片样镇痛剂)与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 1 至约 1 : 200 ;约 1 : 1 至约 1 : 125 ;约 1 : 2 至约 1 : 100 ;约 1 : 5 至约 1 : 50 ;约 1 : 12 至约 1 : 25 ;约 1 : 98 或约 1 : 15。

[0097] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0098] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 18 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0099] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 12 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0100] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 12 至 24 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0101] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 12 至 18 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0102] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 4 至 20 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0103] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 4 至 15 小时与经过时间在 20%内、或 10%内、或 5%内成比例。

[0104] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)

的量在 4 至 10 小时与经过时间在 20% 内、或 10% 内、或 5% 内成比例。

[0105] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 20 小时与经过时间在 20% 内、或 10% 内、或 5% 内成比例。

[0106] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 10 至 15 小时与经过时间在 20% 内、或 10% 内、或 5% 内成比例。

[0107] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 2 小时时释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量小于约 25%;在 4 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 10% 至约 30%;在 8 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 20% 至约 60%;在 12 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 40% 至约 90%;并且在 18 小时时从剂型释放的活性剂的量大于约 70%。

[0108] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 2 小时时释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量小于约 15%;在 4 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 10% 至约 20%;在 8 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 30% 至约 45%;在 12 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 50% 至约 70%;并且在 18 小时时从剂型释放的活性剂的量大于约 90%。

[0109] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 2 小时时释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量小于约 10%;在 4 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 20% 至约 30%;在 8 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 45% 至约 60%;在 12 小时时从剂型释放的活性剂的量为约 70% 至约 90%;并且在 18 小时时从剂型释放的活性剂的量大于约 95%。

[0110] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例,并且展现出以下中的至少一个:(i) 在 2 小时时所释放阿片样镇痛剂的量小于约 20%,(ii) 在 4 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 10% 至约 30%,(iii) 在 8 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 30% 至约 60%,(iv) 在 12 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 50% 至约 90%,或 (v) 在 18 小时时所释放阿片样镇痛剂的量大于约 80%。

[0111] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例,并且展现出以下中的至少一个:(i) 在 2 小时时所释放阿片样镇痛剂的量小于约 15%,(ii) 在 4 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 10% 至约 20%,(iii) 在 8 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 30% 至约 45%,(iv) 在 12 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 50% 至约 70%,或 (v) 在 18 小时时所释放阿片样镇痛剂的量大于约 90%。

[0112] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例,并且展现出以下中的至少一个:(i) 在 2



小时时所释放阿片样镇痛剂的量小于约 10%，(ii) 在 4 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 20% 至约 30%，(iii) 在 8 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 45% 至约 60%，(iv) 在 12 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 70% 至约 90%，或 (v) 在 18 小时时所释放阿片样镇痛剂的量大于约 95%。

[0113] 在某些实施方案中，如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的，从剂型释放的活性剂 (例如，阿片样镇痛剂) 的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例，并且展现出以下中的至少一个：(i) 在 2 小时时所释放阿片样镇痛剂的量小于约 15%，(ii) 在 4 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 8% 至约 20%，(iii) 在 8 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 20% 至约 50%，(iv) 在 12 小时时所释放阿片样镇痛剂的量为约 40% 至约 70%，(v) 在 18 小时时所释放阿片样镇痛剂的量大于约 70%，或 (vi) 在 24 小时时从剂型释放的阿片样镇痛剂的量大于约 90%。

#### [0114] 剂型

[0115] 在某些实施方案中，可通过以下来制备核心，将控制释放材料、活性剂和任选地另一些赋形剂干共混，然后将混合物制粒直到获得适当的颗粒。可通过干法制粒或湿法制粒方法进行该过程。通常采用湿法制粒，将湿颗粒在流化床干燥器中干燥，然后筛分并研磨成适当大小。通常将润滑剂与颗粒混合以得到最终核心制剂。

[0116] 可用于包含于根据本发明的制剂而选择的合适控制释放材料的非限制性列表包括亲水性和疏水性材料，例如缓释聚合物、树胶、丙烯酸树脂、蛋白质来源的材料、蜡、虫胶和油 (例如氢化蓖麻油和氢化植物油)。更具体地，控制释放材料可以是例如烷基纤维素如乙基纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物及共聚物，以及纤维素醚如羟烷基纤维素 (例如，羟丙基甲基纤维素) 和羧烷基纤维素。蜡包括例如天然和合成蜡、脂肪酸、脂肪醇及其混合物 (例如，蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸和硬脂醇)。某些实施方案在核心的基质中使用两种或更多种前述控制释放材料的混合物。然而，可根据本发明使用能够赋予活性剂之控制释放的任何可药用疏水性或亲水性控制释放材料。

[0117] 核心还可包含合适量的另外的赋形剂，例如，润滑油、黏合剂、制粒助剂、稀释剂、着色剂、调味剂 (例如，苦味剂) 和助流剂，其在药学领域中均是常规的。

[0118] 在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986) 中描述了可用于配制核心的可药用稀释剂和赋形剂的具体实例，其通过引用并入本文中。

[0119] 在一些优选的实施方案中，本发明剂型的基质合并了聚环氧乙烷 (例如，高和 / 或低分子量 PEO)。

[0120] 当使用布氏黏度计 (Brookfield viscometer) RVF 型和转子 (spindle) No. 1 以 10rpm 在 25°C 下测量的 PEO 的 2% (按重量计) 水溶液示出 400 至 800mPa-s (cP) 的黏度范围时，认为聚环氧乙烷具有 1,000,000 的近似分子量。

[0121] 当使用布氏黏度计 RVF 型和转子 No. 3 以 10rpm 在 25°C 下测量的 PEO 的 2% (按重量计) 水溶液示出 2000 至 4000mPa-s (cP) 的黏度范围时，认为聚环氧乙烷具有 2,000,000 的近似分子量。

[0122] 当使用布氏黏度计 RVF 型和转子 No. 2 以 2rpm 在 25°C 下测量的聚环氧乙烷的 1% (按重量计) 水溶液示出 1650 至 5500mPa-s (cP) 的黏度范围时，认为聚环氧乙烷具有

4,000,000 的近似分子量。

[0123] 当使用布氏黏度计 RVF 型和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1% (按重量计) 水溶液示出 5500 至 7500mPa-s(cP) 的黏度范围时,认为聚环氧乙烷具有 5,000,000 的近似分子量。

[0124] 当使用布氏黏度计 RVF 型和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1% (按重量计) 水溶液示出 7500 至 10,000mPa-s(cP) 的黏度范围时,认为聚环氧乙烷具有 7,000,000 的近似分子量。

[0125] 当使用布氏黏度计 RVF 型和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1% (按重量计) 水溶液示出 10,000 至 15,000mPa-s(cP) 的黏度范围时,认为聚环氧乙烷具有 8,000,000 的近似分子量。

[0126] 关于较低分子量聚环氧乙烷,当使用布氏黏度计 RVT 型和转子 No. 1 以 50rpm 和 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 5% (按重量计) 水溶液示出 30 至 50mPa-s(cP) 的黏度范围时,认为聚环氧乙烷具有 100,000 的近似分子量。

[0127] 当使用布氏黏度计 RVF 型和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 5% (按重量计) 水溶液示出 8800 至 17,600mPa-s(cP) 的黏度范围时,认为聚环氧乙烷具有 900,000 的近似分子量。

[0128] 压制包衣剂型

[0129] 在利用压制包衣的一些实施方案中,优选地是,包衣中可药用赋形剂的全部或部分应赋予足够的压缩性以提供可药用产品。在预形成核心上的压制包衣部分取决于所选赋形剂和活性剂例如在聚合物溶解性、流动性、玻璃化转变温度等方面的单个特征。

[0130] 可例如通过利用预制造的核心或在包衣前制备核心(例如,通过压制)来制备压制包衣剂型。可通过以下来制备内部核心:将活性剂与可药用赋形一起进行湿法制粒或干法制粒;然后干燥并且必要时磨碎以获得颗粒;添加任意的额外颗粒赋形剂和/或活性剂并适当共混;需要时添加润滑剂;以及采用压片机压制颗粒。在压制包衣之前,可任选地用功能性包衣或膜包衣对所得压制核心进行包衣。

[0131] 可通过利用上文公开的任何控制释放材料与用于核心的共混物类似的方法制备用于压制包衣的共混物。优选地,压制包衣包含聚环氧乙烷。可通过压制将共混物包衣到核心上。核心和/或包衣的压制可利用 Killion 或 Fette 旋转式压机以例如约 1 至约 20 千牛顿的压制力进行。

[0132] 在某些实施方案中,可利用 Manesty Dry-Cota 压机(例如,900 型)。该装置由两台并排的相互连接的片压机组成,其中用一台压机制得核心,之后机械性地转移至下一个压机用于压制包衣。每台压机具有独立的粉末进料机制,使得用一台机器加载核心共混物,另一台机器加载包衣共混物。机械转移臂在机器之间旋转以将核心从核心压机移除并将它们转移至包衣压机。可用于制备本发明的剂型的其他压机包括 Elizabeth Hata HT-AP44-MSU-C、Killian RLUD、和 Fette PT 4090,其各自具有用于包衣共混物和预制核心的双进料系统。利用这些压机使得通过回收已经压制包衣的片来实现多个压制包衣层。所有这些压机均具有这样的机制,将片剂垂直地和放射状地置于包衣共混物内的中心。

[0133] 在某些实施方案中,在围绕内部核心的所有点上不以同一厚度施加压制包衣,而是以围绕内部核心的不同厚度施加。包衣的较薄区域将产生将比其他区域更早从内部核心

释放药物的压制剂型的区域。这可例如通过在包衣时不将施加压制包衣的核心置于压机中心来简单地实现。

[0134] 在某些实施方案中,还可采用疏水性或肠溶性包衣材料对压制包衣剂型进行外包衣(overcoat)。在另一些实施方案中,可采用除了疏水性或肠溶性包衣之外的或者替代疏水性或肠溶性包衣的亲水性包衣对压制包衣剂型进行包衣。

[0135] 在另一些实施方案中,可将任选的包衣(例如,疏水性、亲水性或肠溶性)可替换地或额外地施加为核心与压制包衣之间的中间层。

[0136] 活性剂

[0137] 用于本发明的阿片样镇痛剂包括,但不限于,阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、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(diamorphone)、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因(narceine)、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡(nalbuphene)、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱(papaveretum)、喷他佐辛、苄吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌肟米特、普罗庚嗪(propheptazine)、普鲁米多(promedol)、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多,其可药用盐、复合物(例如,与环糊精)、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。

[0138] 优选地,阿片样镇痛剂选自可待因、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、曲马多,其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。

[0139] 在某些实施方案中,阿片样镇痛剂选自氢可酮,其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。优选地,阿片样镇痛剂为重酒石酸氢可酮(hydrocodone bitartrate)。

[0140] 根据本发明使用的阿片样物质可包含一个或多更个不对称中心,并且可产生对映体、非对映体或其他立体异构体形式。本发明意指涵盖所有这种可能形式及其外消旋和拆分形式以及其组合物。当本文中描述的化合物包含烯双键或其他几何不对称性中心时,其旨在包括E和Z型的几何异构体二者。本发明还旨在包括所有的互变异构体。

[0141] 可药用盐包括,但不限于无机酸盐,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、天冬酰胺盐、谷氨酸盐等;金属盐,例如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等;以及有机胺盐,例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-双苄基乙二胺盐等。

[0142] 另外,根据本发明,可使用除了阿片样镇痛剂之外可能被滥用的活性剂。这样的活性剂包括例如安定剂(tranquilizer)、CNS抑制剂、CNS兴奋剂、镇静剂、催眠剂、兴奋剂(包括食欲抑制剂如苯丙醇胺)和大麻素类(cannabinoids)等。更具体地,活性剂可选自巴比妥类,例如苯巴比妥、司可巴比妥、戊巴比妥、仲丁比妥、他布比妥、阿普比妥、甲苯比妥、布他比妥,其可药用盐,等;苯二氮草类,例如地西洋、氯氮草、阿普唑仑、三唑仑、艾司唑仑、氯硝西洋、氟硝西洋,其可药用盐,等;兴奋剂,例如 $\gamma$ -羟基丁酸酯/盐

(gamma-hydroxybutyrate)、右旋苯丙胺、哌甲酯、西布曲明、亚甲基二氧基甲基苯丙胺,其可药用盐,等;其他物质,例如屈大麻酚(marinol)、甲丙氨酯和卡立普多;及所有的其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。

[0143] 在另一些实施方案中,根据本发明,可单独或与阿片样物质组合使用另一些治疗性活性剂。这样的治疗性活性剂的实例包括抗组胺剂(例如,茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸右氯苯那敏)、非甾体抗炎剂(例如,萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、布洛芬、舒林酸、Cox-2 抑制剂)、对乙酰氨基酚、镇吐剂(例如,甲氧氯普胺、甲基纳曲酮)、抗癫痫剂(例如,苯妥英(phenytoin)、甲丙胺脂和硝西洋)、血管舒张剂(例如,硝苯地平、罂粟碱(papaverine)、地尔硫草和尼卡地平)、镇咳剂和祛痰剂、平喘剂(例如茶碱)、抗酸剂、解痉剂(例如,阿托品、东莨菪碱)、抗糖尿病剂(例如,胰岛素)、利尿剂(例如,依他尼酸、苄氟噻嗪(bendrofluthiazide))、抗低血压药(例如,普萘洛尔、可乐定)、降压药(例如,可乐定、甲基多巴)、支气管扩张药(例如,沙丁胺醇)、类固醇类(例如,氢化可的松、曲安西龙、泼尼松)、抗生素(例如,四环素)、抗痔疮剂、精神药物(psychotropic)、止泻药、黏液溶解剂、减充血剂(例如,伪麻黄碱)、轻泻剂、维生素,及其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。

[0144] 氢可酮实施方案

[0145] 本发明的控制释放口服剂型优选地包含约 0.5mg 至约 1250mg 氢可酮或等价量的其可药用盐。在另一些实施方案中,所述剂型包含约 2mg 至约 200mg 氢可酮或等价量的其可药用盐,或者约 16mg 至约 120mg 氢可酮或等价量的其可药用盐。在某些优选的实施方案中,所述剂型包含约 20mg、约 30mg、约 40mg、约 60mg、约 80mg、约 100mg 或约 120mg 重酒石酸氢可酮。

[0146] 合适的氢可酮可药用盐包括重酒石酸氢可酮、重酒石酸氢可酮水合物、盐酸氢可酮、对甲苯磺酸氢可酮、磷酸氢可酮、氢可酮缩氨基硫脲(hydrocodone thiosemicarbazone)、硫酸氢可酮、三氟乙酸氢可酮、氢可酮半五水合物、五氟丙酸氢可酮、氢可酮对硝基苯胺、氢可酮邻甲基脘、氢可酮缩胺基脲、氢溴酸氢可酮、黏酸氢可酮、油酸氢可酮、氢可酮磷酸氢盐(hydrocodone phosphate dibasic)、氢可酮磷酸二氢盐(hydrocodone phosphate monobasic)、氢可酮无机盐、氢可酮有机盐、乙酸氢可酮三水合物、双(七氟丁酸)氢可酮、双(甲基氨基甲酸)氢可酮、双(五氟丙酸)氢可酮、双(吡啶羧酸)氢可酮、双(三氟乙酸)氢可酮、盐酸氢可酮水合物和硫酸氢可酮五水合物。优选地,氢可酮以重酒石酸盐存在。

[0147] 本发明的氢可酮剂型还可包含一种或更多种另外的药物,其可能或可能不与其中包含的氢可酮协同作用。此类另外的药物的实例包括非甾体抗炎剂,包括布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬(pramoprofen)、莫罗洛芬(muoprofen)、三噻洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬、阿明洛芬(aminoprofen)、噻洛芬酸、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、环氯茛酸、oxpinac、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟酸、托芬那酸、二氟尼柳(diflurisal)、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康,及其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。这样的非甾体

抗炎剂还包括环氧合酶抑制剂,例如塞来昔布(celecoxib)、美洛昔康、萘丁美酮、尼美舒利,及其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。

[0148] 可与氢可酮共配制的另一些药物包括 NMDA 受体拮抗剂,例如右啡烷、右美沙芬、3-(1-萘基)-5-(膦酰甲基)-L-苯丙氨酸、3-(1-萘基)-5-(膦酰甲基)-DL-苯丙氨酸、1-(3,5-二甲基苯基)萘、2-(3,5-二甲基苯基)萘、2SR,4RS-4-(((1H-四唑-5-基)甲基)氧基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-(((1H-四唑-5-基)甲基)氧基)甲基)哌啶-2-羧酸、E 和 Z 2SR-4-(0-(1H-四唑-5-基)甲基)酮肟基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-((1H-四唑-5-基)硫基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-((1H-四唑-5-基)硫基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-(5-巯基-1H-四唑-1-基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-(5-巯基-2H-四唑-2-基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-(5-巯基-1H-四唑-1-基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-(5-巯基-2H-四唑-2-基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-(((1H-四唑-5-基)硫基)甲基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-((5-巯基-1H-四唑-1-基)甲基)哌啶-2-羧酸、2SR,4RS-4-((5-巯基-2H-四唑-2-基)甲基)哌啶-2-羧酸,及其可药用盐、复合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物、以及混合物。

[0149] 可包含在本发明氢可酮剂型中的其他合适的药物包括对乙酰氨基酚和阿司匹林。

[0150] 在一些优选的实施方案中,本发明的氢可酮制剂适合用于每天一次施用并且提供相对平直的血浆曲线,这意味着施用之后氢可酮的血浆水平提供约 0.55 至约 1.0 的  $C_{24}/C_{max}$  比率。在某些实施方案中,施用所述剂型之后  $C_{24}/C_{max}$  比率为约 0.55 至约 0.85、约 0.55 至约 0.75 或约 0.60 至约 0.70。

[0151] 在一些优选的实施方案中,施用之后本发明的氢可酮制剂提供约 4 至约 20 小时的氢可酮的  $T_{max}$  (h)。在某些实施方案中,施用所述剂型之后  $T_{max}$  为约 6 至约 12 小时、约 8 至约 10 小时、约 4 至约 10 小时、约 8 至约 14 小时或约 14 至约 20 小时。

[0152] 在另一些实施方案中,施用之后本发明的固体控制释放剂型每 20mg 在剂型中包含的氢可酮或其可药用盐提供约 200 至 450 或约 250 至 400 的  $AUC(ng * h/mL)$ 。

[0153] 在某些实施方案中,施用之后包含 20mg 氢可酮或其可药用盐的固体控制释放剂型提供约 200 至约 450、约 250 至约 400、约 275 至约 350、约 300 至 330 或约 280 至约 320 的  $AUC(ng * h/mL)$ 。

[0154] 在某些实施方案中,施用之后包含 120mg 氢可酮或其可药用盐的固体控制释放剂型提供约 1000 至约 3000、约 1500 至约 2400、约 1700 至约 2200、约 1800 至约 2100 或约 1900 至约 2100 的  $AUC(ng * h/mL)$ 。

[0155] 在另一些实施方案中,施用之后本发明的固体控制释放剂型每 20mg 在剂型中包含的氢可酮提供约 5 至约 40、约 10 至约 30 的  $C_{max}(ng/mL)$ 。

[0156] 在某些实施方案中,施用之后包含 20mg 氢可酮或其可药用盐的固体控制释放剂型提供约 5 至约 40、约 10 至约 30、约 12 至约 25、约 14 至约 18 或约 12 至约 17 的  $C_{max}(ng/mL)$ 。

[0157] 在某些实施方案中,施用之后包含 120mg 氢可酮或其可药用盐的固体控制释放剂型提供约 30 至约 120、约 60 至约 180、约 100 至约 160、约 110 至约 150 或约 100 至约 140 的  $C_{max}(ng/mL)$ 。

[0158] 在某些实施方案中,施用之后本发明的固体控制释放剂型提供的约 7 至约 22、10

至约 20、约 12 至约 18、约 13 至约 17 或约 14 至约 16 氢可酮的  $T_{max}$  (h)。

[0159] 在另一些实施方案中,施用之后本发明的固体控制释放剂型提供约 5 至约 10、约 6 至约 9、约 7 或约 8 的氢可酮的  $T_{1/2}$  (h)。

[0160] 在另一些实施方案中,施用之后本发明的固体控制释放剂型提供约 0.01 至约 0.2、约 0.1 至约 0.18、约 0.3 至约 0.17 或约 0.06 至约 0.15 的氢可酮的  $T_{lag}$  (h)。

[0161] 在另一些实施方案中,本发明的固体控制释放剂型提供约 0.2 至约 0.8、约 0.3 至约 0.7 或约 0.4 至约 0.6 的氢可酮的  $C_{24}/C_{max}$  比率。

[0162] 在某些实施方案中,在禁食状态 (fasted state) 下施用后达到上述平均体内参数中的任一种或全部。

[0163] 在某些实施方案中,在进食状态 (fed state) 下施用后氢可酮的平均 AUC (ng \* h/mL) 比在禁食状态下施用后氢可酮的 AUC (ng \* h/mL) 高出不到 20%、不到 16% 或不到 12%。

[0164] 在某些实施方案中,在进食状态下施用后氢可酮的平均  $C_{max}$  (ng/mL) 比在禁食状态下施用后氢可酮的  $C_{max}$  高出不到 80%、不到 70% 或不到 60%。

[0165] 在某些实施方案中,在进食状态下施用后氢可酮的平均  $T_{max}$  (h) 为在禁食状态下施用后氢可酮的  $T_{max}$  的 25% 以内、20% 以内或 15% 以内。

[0166] 在某些实施方案中,在进食状态下施用后氢可酮的平均  $T_{1/2}$  (h) 为在禁食状态下施用后  $T_{1/2}$  的 8% 以内、5% 以内或 2% 以内。

[0167] 在某些实施方案中,在进食状态下施用后氢可酮的平均  $T_{lag}$  比在禁食状态下施用后的  $T_{1/2}$  高出不到 150%、不到 125% 或不到 100%。

[0168] 在某些实施方案中,在向人对象、患者或健康对象 (个体数据) 或者人对象、患者或健康对象的群体 (平均数据) 首次施用所述剂型后达到上述体内参数中的任一种或全部。

[0169] 在某些替代实施方案中,在向人对象、患者或健康对象或者人对象、患者或健康对象的群体稳态施用所述剂型后达到上述体内参数中的任一种或全部。

[0170] 熟化制剂

[0171] 在某些实施方案中,本发明的方法还包括使最终剂型熟化 (curing) 的步骤。

[0172] 对于在控制释放制剂中包含聚环氧乙烷的实施方案,熟化步骤可包括至少部分地熔化制剂中的聚环氧乙烷。在某些实施方案中,制剂中的至少约 20% 或至少约 30% 的聚环氧乙烷发生熔化。优选地,在熟化步骤期间,制剂中的至少约 40%、或至少约 50%、或至少约 60%、或至少约 75%、或至少约 90% 的聚环氧乙烷发生熔化。在一个优选的实施方案中,约 100% 的聚环氧乙烷发生熔化。

[0173] 在另一些实施方案中,熟化步骤包括使制剂经受一段时间升高的温度。在这样的一些实施方案中,熟化温度至少与聚环氧乙烷的软化温度一样高。根据某些实施方案,熟化温度为至少约 60°C、至少约 62°C,约 62°C 至约 90°C、约 62°C 至约 85°C、约 62°C 至约 80°C、约 65°C 至约 90°C、约 65°C 至约 85°C 或约 65°C 至约 80°C。熟化温度优选地为约 68°C 至约 90°C、约 68°C 至约 85°C、约 68°C 至约 80°C、约 70°C 至约 90°C、约 70°C 至约 85°C、约 70°C 至约 80°C、约 72°C 至约 90°C、约 72°C 至约 85°C 或约 72°C 至约 80°C。熟化温度可以为至少约 60°C、至少约 62°C、低于约 90°C 或低于约 80°C。优选地,其在约 62°C 至约 72°C 或约 68°C 至

约 72°C 的范围中。优选地, 熟化温度至少与聚环氧乙烷之软化温度范围的下限一样高, 或者为至少约 62°C 或至少约 68°C。更优选地, 熟化温度在聚环氧乙烷的软化温度范围内或为至少约 70°C。在另一些实施方案中, 熟化温度至少与聚环氧乙烷之软化温度范围的上限一样高或为至少约 72°C。在另一些实施方案中, 熟化温度高于聚环氧乙烷之软化温度范围的上限, 或者为至少约 75°C 或至少约 80°C。

[0174] 在那些其中熟化步骤涉及使制剂经受一段时间升高的温度的实施方案中, 该段时间在后文中称为熟化时间 (curing time)。为了测量熟化时间, 定义了熟化步骤的起始点 (starting point) 和结束点 (end point)。对于本发明的目的而言, 将熟化步骤的起始点定义为达到熟化温度时的时间点。

[0175] 在某些实施方案中, 熟化步骤期间的温度曲线显示熟化起始点和结束点之间为平台样形式 (plateau-like form)。在这样的实施方案中, 将熟化步骤的结束点定义为当加热结束或至少降低 (例如通过结束或降低加热和 / 或通过开始随后的冷却步骤) 并且温度随后降至比熟化温度低超过约 10°C 和 / 或降至聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如低于约 62°C) 时的时间点。当达到熟化温度并因此开始熟化步骤时, 在熟化步骤过程中可出现熟化温度的偏差。只要这些偏差值不超过约  $\pm 10^\circ\text{C}$ 、优选约  $\pm 6^\circ\text{C}$  并且更优选约  $\pm 3^\circ\text{C}$ , 这样的偏差是可以忍受的。例如, 如果维持至少约 75°C 的熟化温度, 则所测温度可以暂时升高至约 85°C、约 81°C 或约 78°C 的值, 以及所测温度也可以暂时降低至约 65°C、约 69°C 或约 72°C 的值。在温度降低更大和 / 或在温度降低至聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约 62°C 以下) 的情况中, 熟化步骤被中断, 即达到结束点。可通过再次达到熟化温度来重新开始熟化。

[0176] 在另一些实施方案中, 熟化步骤期间的温度曲线显示熟化起始点和结束点之间为抛物线形式或三角形形式。这意味着起始点 (即达到熟化温度时的时间点) 之后温度进一步升高至达到最大值, 然后下降。在这样的一些实施方案中, 将熟化步骤的结束点定义为温度降至熟化温度以下时的时间点。

[0177] 取决于熟化所用的设备 (即, 熟化装置), 可测量熟化装置内的不同温度以表征熟化温度。

[0178] 在某些实施方案中, 可在烘箱中进行熟化步骤。在这样的一些实施方案中, 测量烘箱内部温度。基于此, 当熟化步骤在烘箱中发生时, 将熟化温度定义为烘箱的目标内部温度, 并且将熟化步骤的起始点定义为烘箱内部温度达到熟化温度时的时间点。将熟化步骤的结束点定义为 (1) 在平台样温度曲线中, 当停止或至少降低加热并且随后烘箱内部温度降至比熟化温度低超过约 10°C 和 / 或降至高分子量聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约 62°C 以下) 时的时间点, 或者 (2) 在抛物线形或三角形温度曲线中, 当烘箱内部温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地, 当烘箱内部温度达到至少约 62°C、至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C 的熟化温度时开始熟化步骤。在一些优选实施方案中, 熟化步骤期间的温度曲线显示了平台样形式, 其中熟化温度 (即烘箱的内部温度) 为至少约 68°C、约 70°C、约 72°C、约 73°C, 或处于约 70°C 至约 75°C 的范围内, 并且熟化时间优选地为约 30 分钟至约 20 小时、约 30 分钟至约 15 小时、约 30 分钟至约 4 小时或约 30 分钟至约 2 小时。在某些实施方案中, 熟化时间为约 30 分钟至约 90 分钟。

[0179] 在另一些的实施方案中, 熟化发生在通过气流加热并且包含热空气供给 (入口)

和排气口 (exhaust) 的熟化装置中,例如包衣锅或流化床。下文中将这种熟化装置称为对流式熟化装置。在这样的熟化装置中,可测量入口空气温度 (即进入对流式熟化装置的加热空气的温度) 和 / 或排气口空气温度 (即离开对流式熟化装置的空气的温度)。还可在熟化步骤期间测量或至少估计对流式熟化装置内部的制剂温度,例如通过使用红外测温仪 (例如 IR 枪 (IR gun)) 或使用置于熟化装置内部的位于制剂附近的温度探针测量温度。基于此,当熟化步骤在对流式熟化装置中发生时,可如下定义熟化温度和测量熟化时间。

[0180] 在一个实施方案中 (方法 1),将熟化温度定义为目标入口空气温度,并且将熟化步骤的起始点定义为入口空气温度达到熟化温度时的时间点。将熟化步骤的结束点定义为 (1) 在平台样温度曲线中,当停止或至少降低加热并且随后入口空气温度降至比熟化温度低超过约  $10^{\circ}\text{C}$  和 / 或降至高分子量聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约  $62^{\circ}\text{C}$  以下) 时的时间点,或者 (2) 在抛物线形式或三角形形式的温度曲线中,当入口空气温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当入口空气温度达到至少约  $62^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $68^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $70^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $72^{\circ}\text{C}$  或至少约  $75^{\circ}\text{C}$  的熟化温度时,根据方法 1 开始熟化步骤。在一个优选实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示了平台样形式,其中熟化温度 (即目标入口空气温度) 优选地为至少约  $72^{\circ}\text{C}$ ,例如约  $75^{\circ}\text{C}$ ,并且根据方法 1 测量的熟化时间优选地为约 15 分钟至约 2 小时,例如约 30 分钟或约 1 小时。

[0181] 在另一个实施方案中 (方法 2),将熟化温度定义为目标排气口空气温度,并且将熟化步骤的起始点定义为排气口空气温度达到熟化温度时的时间点。将熟化步骤的结束点定义为 (1) 在平台样温度曲线中,当停止或至少降低加热并且随后排气口空气温度降至比熟化温度低超过约  $10^{\circ}\text{C}$  和 / 或降至高分子量聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约  $62^{\circ}\text{C}$  以下) 时的时间点,或者 (2) 在抛物线形式或三角形形式的温度曲线中,当排气口空气温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当排气口空气温度达到至少约  $62^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $68^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $70^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $72^{\circ}\text{C}$  或至少约  $75^{\circ}\text{C}$  的熟化温度时根据方法 2 开始熟化步骤。在一些优选的实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示了平台样形式,其中熟化温度 (即目标排气口空气温度) 优选地为至少约  $68^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $70^{\circ}\text{C}$  或至少约  $72^{\circ}\text{C}$ ,例如目标排气口空气温度为约  $68^{\circ}\text{C}$ 、约  $70^{\circ}\text{C}$ 、约  $72^{\circ}\text{C}$ 、约  $75^{\circ}\text{C}$  或约  $78^{\circ}\text{C}$ ,并且根据方法 2 测量的熟化时间优选地为约 1 分钟至约 2 小时或约 5 分钟至约 90 分钟,例如熟化时间为约 5 分钟、约 10 分钟、约 15 分钟、约 30 分钟、约 60 分钟、约 70 分钟、约 75 分钟或约 90 分钟。在一个更优选的实施方案中,根据方法 2 测量的熟化时间为约 15 分钟至约 1 小时。

[0182] 在另一个实施方案中 (方法 3),将熟化温度定义为制剂的目标温度,并且将熟化步骤的起始点定义为制剂的温度 (可例如通过 IR 枪测量) 达到熟化温度时的时间点。将熟化步骤的结束点定义为 (1) 在平台样温度曲线中,当停止或至少降低加热并且随后制剂的温度降至比熟化温度低超过约  $10^{\circ}\text{C}$  和 / 或降至高分子量聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约  $62^{\circ}\text{C}$  以下) 时的时间点,或者 (2) 在抛物线形式或三角形式的温度曲线中,当制剂的温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当制剂的温度达到至少约  $62^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $68^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $70^{\circ}\text{C}$ 、至少约  $72^{\circ}\text{C}$  或至少约  $75^{\circ}\text{C}$  的熟化温度时根据方法 3 开始熟化步骤。

[0183] 在另一个实施方案中 (方法 4),将熟化温度定义为使用置于熟化装置内部的位于制剂附近的温度探针 (例如金属线热电偶 (wire thermocouple)) 测量的目标温度,并且将



熟化步骤的起始点定义为使用温度探针测量的温度达到熟化温度时的时间点。将熟化步骤的结束点定义为 (1) 在平台样温度曲线中, 当停止或至少降低加热并且随后使用温度探针测量的温度降至比熟化温度低超过约 10°C 和 / 或降至聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约 62°C 以下) 时的时间点, 或者 (2) 在抛物线形式或三角形形式的温度曲线中, 当使用温度探针测量的温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地, 当使用温度探针测量的温度在熟化装置中达到至少约 62°C、至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C 的温度, 开始熟化步骤。在一个优选的实施方案中, 熟化步骤期间的温度曲线显示了平台样形式, 其中熟化温度为至少约 68°C, 例如约 70°C, 并且根据方法 4 测量的熟化时间优选地为约 15 分钟至约 2 小时或者约 60 分钟或约 90 分钟。

[0184] 如果熟化发生在对流式熟化装置中, 则可通过上述方法中的任何一种测量熟化时间。

[0185] 在某些实施方案中, 将熟化温度定义为目标温度范围, 例如将熟化温度定义为目标入口空气温度范围或目标排气口空气温度范围。在这样的实施方案中, 将熟化步骤的起始点定义为达到目标温度范围之下限时的时间点, 将熟化步骤的结束点定义为当停止或至少降低加热并且随后温度降至比目标温度范围的下限低超过约 10°C 和 / 或降至聚环氧乙烷之软化温度范围的下限以下 (例如约 62°C 以下) 时的时间点。

[0186] 可例如根据上述方法测量的熟化时间 (即制剂经受熟化温度的一段时间) 为至少约 1 分钟或至少约 5 分钟。取决于具体的制剂和熟化温度, 熟化时间可为约 1 分钟至约 24 小时、约 5 分钟至约 20 小时、约 10 分钟至约 15 小时、约 15 分钟至约 10 小时或约 30 分钟至约 5 小时不等。根据某些实施方案, 熟化时间为约 15 分钟至约 30 分钟不等。根据其中熟化温度为至少约 60°C、至少约 62°C、至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C 或者从约 62°C 至约 85°C 或从约 65°C 至约 85°C 变化的另一些实施方案中, 熟化时间优选地为至少约 15 分钟、至少约 30 分钟、至少约 60 分钟、至少约 75 分钟、至少约 90 分钟或至少约 120 分钟。在其中熟化温度为例如至少约 62°C、至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C 或者为约 62°C 至约 80°C、约 65°C 至约 80°C、约 68°C 至约 80°C、约 70°C 至约 80°C 或约 72°C 至约 80°C 的一些优选实施方案中, 熟化时间优选地为至少约 1 分钟、至少约 5 分钟、至少约 10 分钟、至少约 15 分钟或至少约 30 分钟。在某些这样的实施方案中, 可选择熟化时间使得其尽可能短, 同时还实现期望的结果 (例如, 提高的抗篡改)。例如, 熟化时间优选地不超过约 5 小时, 不超过约 3 小时或不超过约 2 小时。优选地, 熟化时间为约 1 分钟至约 5 小时、约 5 分钟至约 3 小时、约 15 分钟至约 2 小时或约 15 分钟至约 1 小时。本文中公开的熟化温度和熟化时间的任何组合均落在本发明的范围内。

[0187] 在某些实施方案中, 组合物仅在制剂中存在的聚环氧乙烷已经达到其软化温度和 / 或至少部分地熔化时才经受熟化温度。在某些这样的实施方案中, 熟化时间可小于约 5 分钟, 例如熟化时间可为大于 0 分钟至约 3 小时、约 1 分钟至约 2 小时或约 2 分钟至约 1 小时。通过选择能将制剂中的聚环氧乙烷立即加热到至少其软化温度使得高分子量聚环氧乙烷至少部分地熔化的熟化装置, 可进行即时熟化。这样的熟化装置是例如微波炉、超声装置、光辐照装置 (例如 UV 辐照装置)、超高频 (UHF) 场或本领域技术人员公知的任何其他装置。

[0188] 制剂的大小可决定实现期望的抗篡改所需的熟化时间和熟化温度。

[0189] 在某些实施方案中, 熟化步骤导致制剂的密度降低, 使得经熟化制剂的密度低于

进行熟化步骤之前的制剂的密度。优选地,熟化的制剂的密度与未熟化的制剂的密度相比降低至少约 0.5%。更优选地,熟化的制剂的密度与未熟化的制剂的密度相比降低至少约 0.7%、至少约 0.8%、至少约 1.0%、至少约 2.0%或至少约 2.5%。

[0190] 在某些实施方案中,在至少聚环氧乙烷之软化点的温度下使固体控制释放剂型熟化至少 1 分钟、至少 5 分钟或至少 15 分钟。

[0191] 在另一些实施方案中,在至少聚环氧乙烷之软化点的温度下使固体控制释放剂型熟化约 1 分钟至约 48 小时、约 5 分钟至约 24 小时、约 15 分钟至约 1 小时或约 30 分钟。

[0192] 可例如在至少约 60°C、至少约 65°C、至少约 70°C、至少约 75°C 的温度下或在约 72°C 的温度下使固体控制释放剂型熟化。

[0193] 在一些替代实施方案中,可在约 60°C 至约 90°C、约 62°C 至约 72°C、约 65°C 至约 85°C、约 70°C 至约 80°C、约 75°C 至约 80°C 或约 70°C 至约 75°C 的温度下使固体控制释放剂型熟化。

[0194] 压扁操作

[0195] 在某些实施方案中,本发明的剂型可被压扁而基本不损害活性剂的释放或剂型的完整性。与非被压扁形状之最小直径的厚度相比,扁平是针对被压扁形状之最小直径的厚度的描述。基于 (i) 当初始形状为非球形时未被压扁形状之最小直径的厚度,或 (ii) 当初始形状为球形时直径的厚度,该比较表示为厚度%。使用测厚仪(例如,数字测厚仪或数字卡尺)测量厚度。可通过任何可能的方法施加压扁力。就测试本发明剂型的目的而言,可使用 carver 型台式压机(除非另外指明)从而实现目标压扁度/降低的厚度。根据本发明的某些实施方案,压扁不导致剂型破碎成碎块;但是可能出现边缘裂缝和开裂。

[0196] 在本发明的某些实施方案中,可将锤子用于压扁剂型。在这样的压扁方法中,从与剂型之最厚尺寸基本垂直的方向上手动地施加锤击。之后如上文公开的相同方式描述扁度。

[0197] 在另一些实施方案中,可使用 Schleuniger 设备相对于如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版,1990 年,第 89 章“Oral Solid Dosage Forms”第 1633-1665 页中描述的破碎强度(breaking strength)或硬度测试来测量压扁。在这样的一个实施方案中,在平行排列的一对平板之间挤压剂型,使得从与剂型之最厚尺寸基本垂直的方向上施加力,从而压扁剂型。根据基于进行破碎强度测试之前被压扁的尺寸之厚度,可以术语压扁%来描述剂型的压扁。将破碎强度(或硬度)定义为使所测试剂型破碎时的力。不破碎但由于所施加的力而变形的剂型被认为在此特定的力下是抗破碎的。

[0198] 定量剂型强度的另一种测试是使用质构仪(Texture Analyzer)如 TA-XT2 质构仪(Texture Technologies Corp., 18Fairview Road, Scarsdale, N. Y. 10583)的压痕试验(indentation test)。在该方法中,将剂型置于具有轻微凹面的不锈钢支架顶部,然后通过质构仪的下行探针刺入,例如 TA-8A 的 1/8 英寸直径的不锈钢球形探针。开始测量之前,使剂型直接对准在探针下,使得下行探针将中心性地刺入片剂中(即剂型的中央),并且使得从与剂型之直径基本上垂直并且与其厚度基本上成一直线的方向上施加下行探针的力。首先,开始以测试前速度使质构仪的探针移向剂型样品。当探针与剂型表面相接触时,达到所设定的触发力,探针继续以测试速度移动并且刺入剂型。对于探针的每个刺入深度或距离,测量对应的力。当探针已经达到所期望的最大刺入深度时,其改变方向并且以测试后

速度往回移动,同时进一步采集测量值。将开裂力 (cracking force) 定义为在相应的力/距离图中达到的第一局部最大的力,并且使用例如质构仪软件“Texture Expert Exceed, Version 2.64English”进行计算。

[0199] 对于本发明某些实施方案的目的而言,将术语“抗压碎”定义为指可采用上述台式压机将其至少压扁为下述厚度而不破碎的剂型:不超过约 60%厚度、优选不超过约 50%厚度、更优选不超过约 40%厚度、甚至更优选不超过约 30%厚度并且最优选不超过约 20%厚度、10%厚度或 5%厚度。

[0200] 在某些实施方案中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 0.5 小时从被压扁剂型释放的活性剂(例如,阿片样镇痛剂)的量与在 0.5 小时从未被压扁剂型释放的量相比偏差不超过约 10%点、15%点或 20%点。

[0201] 在一些替代实施方案中,固体控制释放剂型可被压扁而不破碎,其中被压扁后剂型的厚度相当于被压扁前剂型厚度的不超过约 60%,被压扁前剂型厚度的不超过约 50%,被压扁前剂型厚度的约不超过 40%,被压扁前剂型厚度的不超过约 30%或被压扁前剂型厚度的不超过约 20%。

[0202] 阐述以下实施例用于帮助理解本发明而不应被理解为具体地限制本文中描述的和要求保护的本发明。认为可在本领域技术人员视界内的这样的本发明变化形式(包括现在已知或随后发展的所有等同物的替代)以及制剂的变化或实验设计的最小变化落在本文中并入的本发明的范围内。

[0203] 实施例

[0204] 现在参照所附的实施例更全面地描述本发明。然而,应理解,以下说明仅是举例说明性的,而不应以任何方式视为对本发明的限制。

[0205] 实施例 1

[0206] 使用高分子量聚环氧乙烷 (PEO 303-MW 7,000,000) 制备了包含 20mg 重酒石酸氢可酮的 400mg 片剂(片剂 A),如以下表 1 所示。

[0207] 表 1 (片剂 A)

[0208]

	氢可酮 (mg)	总重量	% 氢可酮	工具大小 (mm)
核心	16	200	8	7.94
壳	4	200	2	10.32
总计	20	400	10	

[0209] 为了制备核心,将 Manesty F3 型单站压片机 (single station Manesty Type F 3 tablet press) 配置 7.94mm 圆形标准凹面工具 (concave plain tooling)。如上文表 1 中所示,称出 200mg 的目标重量的粉末状核心共混物的等量份,装入冲模,然后压制以形成片剂 A 的核心。

[0210] 为了制备壳,将 Manesty F3 型单站压片机配置 10.32mm 圆形标准凹面工具。将如表 1 所示 100mg 壳共混物装入冲模中。将上述制备的片剂核心手动地集中在冲模中心(在

粉末床的顶部),将另外的 100mg 壳共混物置于冲模中片剂的顶部。之后通过旋转压轮手动地压制材料以形成压制包衣片剂 A。

[0211] 将上所述制备的数个压制包衣片剂 A 片剂放置在置于目标温度为 72°C 的 Hotpack 435304 型烘箱中的托盘上 30 分钟以熟化。

[0212] 之后在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测试经熟化的片剂 A 片剂的溶出。图 1 中针对实施例 2 ~ 4 之制剂的结果示出结果。

[0213] 实施例 2

[0214] 使用高分子量聚环氧乙烷 (PEO 303-MW 7,000,000) 制备了包含 20mg 重酒石酸氢可酮的 500mg 片剂 (片剂 B),如以下表 2 所示。

[0215] 表 2 (片剂 B)

[0216]

	氢可酮 (mg)	总重量	% 氢可酮	工具大小 (mm)
核心	16	300	5.3	8.73
壳	4	200	2	11.11
总计	20	500	4	

[0217] 为了制备核心,将 Manesty F3 型单站压片机配置 8.73mm 圆形标准凹面工具。如上文表 2 所示,称出 300mg 的目标重量的粉末状核心共混物的等量份,装入冲模,然后压制以形成片剂 B 的核心。

[0218] 为了制备壳,将 Manesty F3 型单站压片机配置 11.11mm 圆形标准凹面工具。如表 2 所示,将 200mg 壳共混物的第一部分置于冲模中。将上述制备的片剂核心手动地集中在冲模中心 (在粉末床的顶部),将 200mg 壳共混物的剩余部分置于冲模中片剂的顶部。之后通过旋转压轮手动地压制材料以形成压制包衣片剂 B。

[0219] 将如上所述制备的数个压制包衣片剂 B 片剂放置在置于目标温度为 72°C 的 Hotpack 435304 型烘箱中的托盘上 30 分钟以熟化。

[0220] 之后在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测试经熟化的片剂 B 片剂的溶出。图 1 中针对实施例 1 和 3 ~ 4 之制剂的结果示出结果。

[0221] 实施例 3

[0222] 使用高分子量聚环氧乙烷 (PEO 303-MW 7,000,000) 制备了含有 20mg 重酒石酸氢可酮的 500mg 片剂 (片剂 C),如以下表 3 所示。

[0223] 表 3 (片剂 C)

[0224]

	氢可酮 (mg)	总重量	% 氢可酮	工具大小 (mm)
核心	16	300	5.3	9.53
壳	4	200	2	11.11
总计	20	500	4	

[0225] 为了制备核心,将 Manesty F3 型单站压片机配置 9.53mm 圆形标准凹面工具。如上文表 3 所示,称出 300mg 的目标重量的粉末状核心共混物的等量份,装入冲模,然后压制以形成片剂 C 的核心。

[0226] 为了制备壳,将 Manesty F3 型单站压片机配置 11.11mm 圆形标准凹面工具。如表 3 所示,将 200mg 壳共混物的第一部分置于冲模中。将上述制备的片剂核心手动地集中在冲模中心(在粉末床的顶部),将 200mg 壳共混物的剩余部分置于冲模中片剂的顶部。之后通过旋转压轮手动地压制材料以形成压制包衣片剂 C。

[0227] 将如上所述制备的数个压制包衣片剂 C 片剂放置在置于目标温度为 72℃ 的 Hotpack 435304 型烘箱中的托盘上 30 分钟以熟化。

[0228] 之后在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测试经熟化的片剂 C 片剂的溶出。图 1 中针对实施例 1~2 和 4 之制剂的结果示出结果。

[0229] 实施例 4

[0230] 使用高分子量聚环氧乙烷(PEO 303-MW 7,000,000)制备了包含 20mg 重酒石酸氢可酮的 475mg 片剂(片剂 D),如以下表 4 所示。

[0231] 表 4(片剂 D)

[0232]

	氢可酮 (mg)	总重量	% 氢可酮	工具大小 (mm)
核心	14	175	8	7.94
壳	6	300	2	11.11
总计	20	475	4.2	

[0233] 为了制备核心,将 Manesty F3 型单站压片机配置 7.94mm 圆形标准凹面工具。如上文表 4 所示,称出 175mg 的目标重量的粉末状核心共混物的等量份,装入冲模,然后压制以形成片剂 D 的核心。

[0234] 为了制备壳,将 Manesty F3 型单站压片机配置 11.11mm 圆形标准凹面工具。如表 4 所示,将 300mg 壳共混物的第一部分置于冲模中。将上述制备的片剂核心手动地集中在冲模中心(在粉末床的顶部),将 300mg 壳共混物的剩余部分置于冲模中片剂的顶部。之后通过旋转压轮手动地压制材料以形成压制包衣片剂 D。

[0235] 之后将如上所述制备的数个压制包衣片剂 D 片剂放置在置于目标温度为 72℃ 的 Hotpack 435304 型烘箱中的托盘上 30 分钟以熟化。

[0236] 之后在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)

中测试经熟化的片剂 D 片剂的溶出。图 1 中针对实施例 1 ~ 3 之制剂的结果示出结果。

[0237] 实施例 5

[0238] 将低分子量聚环氧乙烷 (PEO 205-MW 600,000) 用于核心并且将高分子量聚环氧乙烷 (PEO 303-MW 7,000,000) 用于壳来制备含有 120mg 氢可酮的 500mg 片剂 (片剂 E), 如以下表 5 所示。

[0239] 表 5 (片剂 E)

[0240]

	氢可酮 (mg)	总重量	% 氢可酮	工具大小 (mm)
核心	96	300	32	8.73
壳	24	200	12	11.11
总计	120	500	24	

[0241] 为了制备核心, 将 Manesty F3 型单站压片机配置 8.73mm 圆形标准凹面工具。如上文表 5 所示, 称出 300mg 的目标重量的粉末状核心共混物的等量份, 装入冲模, 然后压制以形成片剂 E 的核心。

[0242] 为了制备壳, 将 Manesty F3 型单站压片机配置 11.11mm 圆形标准凹面工具。如表 5 所示, 将 200mg 壳共混物的第一部分置于冲模中。将上述制备的片剂核心手动地集中在冲模中心 (在粉末床的顶部), 将 200mg 壳共混物的剩余部分置于冲模中片剂的顶部。通过旋转压轮手动地压制材料以形成压制包衣片剂 E。

[0243] 之后将如上所述制备的数个压制包衣片剂 E 片剂放置在置于目标温度为 72°C 的 Hotpack 435304 型烘箱中的托盘上 30 分钟以熟化。

[0244] 之后在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测试经熟化的片剂 E 片剂的溶出。图 2 中针对实施例 5 和 6 之制剂的结果示出结果。

[0245] 实施例 6

[0246] 使用高分子量聚环氧乙烷 (PEO 303-MW 7,000,000) 制备了含有 120mg 氢可酮的 500mg 片剂 (片剂 F), 如以下表 6 所示。

[0247] 表 6 (片剂 F)

[0248]

	氢可酮 (mg)	总重量	% 氢可酮	工具大小 (mm)
核心	96	300	32	8.73
壳	24	200	12	11.11
总计	120	500	24	

[0249] 为了制备核心, 将 Manesty F3 型单站压片机配置 8.73mm 圆形标准凹面工具。如上文表 6 所示, 称出 300mg 的目标重量的粉末状核心共混物的等份量, 装入冲模, 然后压制以形成片剂 F 的核心。

[0250] 为了制备壳,将 Manesty F3 型单站压片机配置 11.11mm 圆形标准凹面工具。如表 6 所示,将 200mg 壳共混物的第一部分置于冲模中。将上述制备的片剂核心手动地集中在冲模中心(在粉末床的顶部),将 200mg 壳共混物的剩余部分置于冲模中片剂的顶部。通过旋转压轮手动地压制材料以形成压制包衣片剂 F。

[0251] 之后将如上所述制备的数个压制包衣片剂 F 片剂放置在置于目标温度为 72℃ 的 Hotpack 435304 型烘箱中的托盘上 30 分钟以熟化。

[0252] 之后在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测试片剂 F 片剂的溶出。图 2 中针对实施例 5 和 6 之制剂的结果示出结果。

[0253] 实施例 7 ~ 12

[0254] 根据以下表 7(20mg) 或表 8(120mg) 制备了包含 20mg 重酒石酸氢可酮(片剂 G、H 和 I) 或 120mg 重酒石酸氢可酮(片剂 J、K 和 L) 的六种不同压制包衣片剂(称为片 G ~ L)。

[0255] 表 7 (片剂 G、H、I)

[0256]

20mg 组成	制剂G mg/片	制剂H mg/片	制剂I mg/片
核心			
重酒石酸氢可酮	16	16	16
微晶纤维素, Avicel PH 101	1.09	1.09	1.09
羟丙基纤维素, Klucel EXF	1.09	1.09	1.09
PEO (Mw=600,000) POLYOX WSR 205	280.32	280.32	280.32
硬脂酸镁	1.5	1.5	1.5
小计	300	300	300
干包衣			
重酒石酸氢可酮	4	4	4
微晶纤维素, Avicel PH 101	0.27	0.27	0.27
羟丙基纤维素, Klucel EXF	0.27	0.27	0.27
PEO (Mw=7,000,000) POLYOX WSR 303 FP	393.26	293.81	194.36
硬脂酸镁	2	1.5	1
D&C黄色No. 10铝色淀	0.2	0.15	0.1
小计	400	300	200
化妆品包衣			
欧巴代 (Opadry) 白色Y-5-18024-A	28	24	20
总计	728	624	520

[0257] 表 8 (片剂 J、K、L)

[0258]

120mg	制剂J	制剂K	制剂L
组成	mg/片	mg/片	mg/片
<b>核心</b>			
重酒石酸氢可酮	96	96	96
微晶纤维素, Avicel PH 10	1		
101	6.54	6.54	6.54
羟丙基纤维素, Klucel EXF	6.54	6.54	6.54
PEO (Mw=600,000) POLYOX WSR			
205	189.42	189.42	189.42
硬脂酸镁	1.5	1.5	1.5
小计	300	300	300
<b>干包衣</b>			
重酒石酸氢可酮	24	24	24
微晶纤维素, Avicel PH			
101	1.64	1.64	1.64
羟丙基纤维素, Klucel EXF	1.64	1.64	1.64
PEO (Mw=7,000,000) POLYOX WSR			
303 FP	370.52	271.07	171.62
硬脂酸镁	2	1.5	1
D&C红色No. 30铝色淀	0.2	0.15	0.1
小计	400	300	200
<b>化妆品包衣</b>			
欧巴代粉色Y-S-1-14518A	28	24	20
总计	728	624	520

[0259] 用重酒石酸氢可酮、微晶纤维素和羟丙基纤维素填装高剪切制粒机 (Collette 75L)。在浆和切碎机 (chopper) 打开的情况下将水添加至混合物中 (例如, 8 ~ 15%)。使湿颗粒通过 Quadro Comil 磨碎装置的粗筛。将筛过的湿颗粒在 Vector VFC-3 流化床干燥器中进行干燥。使干燥的颗粒通过 Quadro Comil 磨碎装置的细筛。

[0260] 用 PEO POLYOX WSR 205 和磨碎的颗粒填装 16Q “V”形共混机并共混 5 分钟。将筛过的硬脂酸镁添加至混合物中并共混 1 分钟以制备核心共混物。

[0261] 用 PEO POLYOX WSR 303、D&C 红色 No. 30 铝色淀和磨碎的颗粒填装 16Q “V”形共混机并共混 5 分钟。将筛过的硬脂酸镁添加至混合物中并共混 1 分钟以制备干包衣共混物。

[0262] 采用 DryCota 压机将核心共混物和干包衣共混物压制成干包衣片剂。将核心共混物加载至一侧料斗 (hopper) 中并将核心重量调节至目标 300mg。之后, 将干包衣共混物加载至两侧料斗中并将总片剂重量调节至目标。重量调节之后, 开始压制运行并以例如 6rpm 运行压机。

[0263] 称量约 10kg 压制包衣片剂并在多孔 24 英寸的 Compu-Lab 包衣锅中用欧巴代 (Opadry) 包衣悬液进行喷雾包衣至约 1.0% (按重量计) 的目标重量增长。如下进行喷雾包衣。通过将入口空气温度设定至 55°C 来使片床升温。一旦排气口温度达到 39°C, 那么以 12rpm 的锅速和约 44mL/ 分钟的喷雾速率开始膜包衣。持续膜包衣直到实现目标重量增长 1% (这在步骤 x 中熟化之前为部分包衣, 因为在步骤 xii 中 4% 重量增长的最最终包衣在熟化期间变得黏稠)。

[0264] 经部分包衣的片剂在多孔包衣锅中熟化。将入口空气温度设定为 85°C, 锅速设定



为约 10rpm。在 72°C 的排气口温度下将片剂熟化约 30 分钟。

[0265] 熟化后,在旋转的锅中通过将入口温度设定为 22°C 来使片剂冷却。持续冷却直到排气口温度低于 28°C。

[0266] 之后,在多孔包衣锅中以 12rpm 的锅速和约 44mL/ 分钟的喷雾速率将经熟化的片剂用额外的包衣悬液喷雾包衣以得到 4.0% 的目标最终重量增长(按重量计,包括之前的 1% 包衣在内)。

[0267] 将膜包衣片剂转移到配衡的(tared)聚乙烯内衬滚筒(drum)中。

[0268] 对于这些压制包衣的 20mg 和 120mg 片剂而言,溶出结果(经时间释放活性物的%) 在图 3 以及以下表 9 和 10 中示出。

[0269]

表9

溶出时间 (h)	20mg 慢速(G) 释放活性物的%	20mg 中速(H) 释放活性物的%	20mg 快速(I) 释放活性物的%
1	5	6	8
2	8	10	14
4	14	19	28
8	33	43	55
12	56	66	81
18	81	91	106
24	99	102	107

表10

溶出时间 (h)	120mg 慢速(J) 释放活性物的%	120mg 中速(K) 释放活性物的%	120mg 快速(L) 释放活性物的%
1	5	6	8
2	8	10	15
4	14	20	29
8	35	47	57
12	59	72	82
18	86	100	98
24	102	103	100

[0270] 如上述实施例的溶出所示,影响活性剂从剂型溶出的因素是核心:壳重量比和片剂重量。另外,以上示出的溶出数据证明,本发明的制剂展现出如本文中公开的基本零级的释放。

[0271] 实施例 13

[0272] 用实施例 7 ~ 12 的氢可酮制剂 (HYD) 进行健康成年男性和女性对象中的随机开放标签交叉研究。该研究由迭代 (Iteration) (每次用经历一组预定治疗的独特对象组重复研究设计的方法) 构成。进行以下迭代:

[0273] 迭代 1:

[0274] N = 36

[0275] 随机、单次剂量、3 种治疗、3 阶段交叉。

[0276] • HYD 20mg, 慢速释放片剂, 禁食状态 (片剂 G)

[0277] • HYD 20mg, 中速释放片剂, 禁食状态 (片剂 H)

[0278] • HYD 20mg, 快速释放片剂, 禁食状态 (片剂 I)

[0279] 迭代 2:

[0280] N = 36

[0281] 随机、单次剂量、3 种治疗、3 阶段交叉。

[0282] • HYD 120mg, 慢速释放片剂, 禁食状态 (片剂 J)

[0283] • HYD 120mg, 中速释放片剂, 禁食状态 (片剂 K)

- [0284] • HYD 120mg, 快速释放片剂, 禁食状态 (片剂 L)
- [0285] 迭代 3:
- [0286] N = 16
- [0287] 随机、单次剂量、2 种治疗、2 阶段交叉。
- [0288] • HYD 120mg, 慢速释放片剂, 禁食状态 (片剂 J)
- [0289] • HYD 120mg, 慢速释放片剂, 进食状态 (片剂 J)
- [0290] 在如所指定的禁食或进食状态下, 将制剂各自单次剂量用 8 盎司 (oz.) (240mL) 水口服施用。
- [0291] 因为该研究是在健康人对象中进行的, 施用阿片样拮抗剂纳曲酮盐酸盐以将与阿片样物质相关的不良事件降至最低。
- [0292] 筛选流程
- [0293] 在施用首次剂量之前 28 天内进行的筛选访视 (screening visit) 时对所有可能的对象进行下述筛选流程:
- [0294] - 知情同意。
- [0295] - 任选药物基因组采样的知情同意。
- [0296] - 任选毛发采样的知情同意。
- [0297] - 体重、身高、身体质量指数 (BMI) 和人口统计学数据。
- [0298] - 纳入 / 排除标准的评价。
- [0299] - 病史和用药史, 包括伴随用药。
- [0300] - 坐下约 5 分钟之后的生命体征 (收缩 / 舒张血压、脉搏率、呼吸速率、口腔温度) 和 SpO<sub>2</sub>。
- [0301] - 站立约 2 分钟之后的另一些生命体征 (收缩 / 舒张血压和脉搏率)。
- [0302] - HDYF? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0303] - 常规体检。
- [0304] - 至少 4 小时禁食后的临床实验室评价 (包括生物化学、血液学和尿分析)。
- [0305] - 12 导联心电图 (ECG)。QTcF 不超过 450 毫秒 (msec)。
- [0306] - 肝炎筛查 (包括乙型肝炎表面抗原 [HBsAg]、丙型肝炎抗体 [抗 HCV])。
- [0307] - 酒精、可替宁 (cotinine) 和所选滥用药物的筛查。
- [0308] - 血清妊娠测试, 仅女性对象; 血清促卵泡刺激激素 (FSH), 仅绝经后女性。
- [0309] - 血清妊娠测试 (仅女性对象)。
- [0310] - 血清卵泡刺激素 (FSH) 测试 (仅绝经后女性)
- [0311] 纳入标准
- [0312] - 符合下述标准的对象被纳入到本研究中。
- [0313] - 提供书面知情同意。
- [0314] - 年龄在 18 至 50 岁 (包括端值) 的男性和女性。
- [0315] - 体重在 50 至 100kg (110 至 220 磅 (1b)) 并且 BMI 在 18 至 34 (kg/m<sup>2</sup>) (包括端值)。
- [0316] - 病史、体检、生命体征和 ECG 确认为健康并且无显著异常发现。
- [0317] - 育龄女性必须使用充分且可靠的避孕法 (例如含有另外的杀精子剂泡沫剂或胶

冻剂的屏障、宫内避孕器、激素避孕)。绝经后女性必须已经绝经 $\geq 1$ 年并且具有升高的血清FSH。

[0318] - 在研究期间愿意食用提供的食物。

[0319] - 在整个研究期间避免剧烈运动。对象将不开始新的运动计划或参与任何非常剧烈的强体力活动。

[0320] 排除标准

[0321] 下述标准将可能的对象排除在本研究之外。

[0322] - 处于妊娠期( $\beta$ 人绒毛膜促性腺激素测试为阳性)或哺乳期的女性。

[0323] - 当前或最近(5年内)药物或酒精滥用史。

[0324] - 可能干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的病史或任何当前病症。

[0325] - 在本研究初始给药之前30天内使用含有阿片样物质的药物。

[0326] - 已知对氢可酮、纳曲酮或相关化合物的过敏史。

[0327] - 无论何种病因的任何频发恶心或呕吐的病史。

[0328] - 伴有后遗症的任何癫痫或头部外伤病史。

[0329] - 在本研究开始给药之前30天内参加了临床药物研究。

[0330] - 在本研究开始给药之前30天内的任何重大疾病。

[0331] - 在开始给药之前7天内使用任何药物,包括甲状腺激素治疗(激素避孕是允许的)、维生素、草药和/或矿物质补充剂。

[0332] - 包括任何以下状况的异常心脏病症

[0333] • 在筛查时QTc间期 $\geq 450$ 毫秒(使用Fridericia校正计算)。

[0334] • 在治疗期间QTc间期 $\geq 480$ 毫秒(使用Fridericia校正计算)。

[0335] - 在施用所研究药物之前10小时和之后4小时拒绝解除食物以及在每个限制期内拒绝完全解除含有咖啡因或黄嘌呤的饮料。

[0336] - 在开始施用所研究药物(第1天)之前48小时或在研究期间的任何时间拒绝解除消费酒精饮料。

[0337] - 吸烟史或在施用所研究药物45天内使用烟碱产品或尿可替宁测试为阳性。

[0338] - 在施用所研究药物之前60天内或本研究期间的任何时间以及完成本研究之后30天捐献血液或血液制品,本方案所需的除外。

[0339] - 施用所研究药物之前14天内或本研究期间的任何时间捐献血浆,本方案所需的除外。

[0340] - 尿药物筛查或酒精筛查为阳性结果。

[0341] - HBsAg、抗HCV为阳性结果。

[0342] - 纳洛酮HCl激发测试为阳性。

[0343] - 存在吉尔伯综合征(Gilbert's Syndrome)或任何已知的肝胆异常。

[0344] - 仅对于本研究的任选毛发采样部分,头发(scalp hair)量不足以提供足够的样本。

[0345] - 研究人员认为对象由于本排除标准中未具体指出的一种或更多原因而不适合。

[0346] 将符合所有纳入标准并且无任何排除标准的对象随机化进入到本研究中。

[0347] 在筛查时为各对象分配独特的对象号码。对象号码的分配为升序并且没有号码遗漏。将对象号码用于所有研究文件。

[0348] 检入流程

[0349] 仅在阶段 1 的第 -1 天,接纳对象到研究单位 (study unit) 并接受纳洛酮 HCl 激发测试。对于在本研究中继续的对象而言,测试的结果必须为阴性。在接受纳洛酮 HCl 之前和之后测量生命体征和  $SpO_2$ 。

[0350] 在每个阶段检入时还对所有对象进行以下流程:

[0351] - 核实纳入 / 排除标准,包括核实遵从咖啡因和黄嘌呤限制标准的意愿。

[0352] - 生命体征 (坐下约 5 分钟之后) 和  $SpO_2$ 。

[0353] -HDYF (你感觉如何 (How do you feel)) ? 在测量生命体征的同时进行询问。

[0354] - 在测量生命体征和  $SpO_2$  之后收集临床实验室评价 (仅阶段 1 的第 -1 天),包括生物化学 (禁食至少 4 小时)、血液学和尿分析。

[0355] - 酒精 (通过尿或血液酒精或酒精检测仪检查)、可替宁和所选的滥用药物 (通过尿检) 筛查。

[0356] - 尿妊娠测试 (对于所有女性对象)。

[0357] - 伴随用药的监测和记录。

[0358] -AE 监测和记录。

[0359] 对于继续参加本研究对象而言,在给药之前,药物筛选 (包括酒精和可替宁) 的结果必须可得到并且是阴性的。此外,在检入时和整个本研究中伴随用药和其他限制的持续顺从性进行核实并记录在适当的源文件 (source documentation) 中。

[0360] 治疗阶段流程

[0361] 对于每个迭代预先确定待研究的治疗。在迭代内,随着数据变得可用,治疗从队列 (cohort) 中撤出。撤出的治疗被其余治疗的重复所替换。

[0362] - 在阶段 1 的首次给药之前,将对象随机化至治疗顺序。

[0363] - 在所研究药物给药之前 -12 小时,对象用 240mL 水接受纳曲酮 HCl 片剂 (50mg)。

[0364] - 在所研究药物施用之前 (除了阶段 1),对对象进行化学 (禁食至少 4 小时)、血液学和尿分析测试。

[0365] - 对象如下用 240mL 水施用所研究药物:

[0366] • 对于禁食治疗:

[0367] 10 小时过夜禁食之后,对象用 240mL 水施用所研究药物。接受禁食治疗的对象在给药后 4 小时继续禁食。

[0368] • 对于进食治疗:

[0369] 10 小时过夜禁食之后,对象在用 240mL 水施用所研究药物之前 30 分钟食用标准餐 (FDA 高脂肪早餐)。给药后至少 4 小时不允许进食。让对象很清楚,所有膳食都应在指定的时限内食用。

[0370] • 对象在站立或处于垂直式坐姿时接受所研究药物剂量。

[0371] • 非给药研究日不需要禁食。

[0372] - 在相对于每种所研究药物给药的 -12、0、12、24 和 36 小时时,对象用 240mL 水接受纳曲酮 HCl 50mg 片剂。

- [0373] - 对于接受 60mg 或更多的氢可酮剂量的对象, 在开始给药之前和给药后持续整个 24 小时内连续监测 SpO<sub>2</sub>。
- [0374] - 对每个阶段而言, 于给药前和给药后 1、2、4、6、8、12、24、36、48 和 72 小时获得生命体征 (坐下约 5 分钟之后) 和 SpO<sub>2</sub>。
- [0375] - HDYF (你感觉如何)? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0376] - 给药后 24 小时对对象进行生物化学 (禁食至少 4 小时)、血液学和尿分析测试。
- [0377] - 另外, 给药前和给药后约 12、24 和 48 小时对每位对象进行 12 导联 ECG。如果 QTcF 超过 480 毫秒, 则该对象因不良事件的原因而终止。
- [0378] - 对每个阶段而言, 于给药前和给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、14、18、24、36、48 和 72 小时从每位对象获得用于测定氢可酮血浆浓度的血液样品。
- [0379] - 在给药之前一天, 对象被限定在单元 (从检入到单元) 直到其 48 小时流程完成的时间。对象返回到单元进行 72 小时流程。
- [0380] - 在研究期间, 记录 AE 和伴随用药。
- [0381] 另外, 使对象知道, 研究工作人员立即记录任何 / 全部呕吐发作是非常重要的并且该信息对试验的适当进行和结果是至关重要的。使对象知道, 它们不会因报告呕吐的情况而以任何方式受处罚。指示研究工作人员仔细地记录任何 / 全部呕吐情况。
- [0382] 研究完成流程
- [0383] 在研究结束 (研究完成) 时、接受他们所研究药物的最后剂量之后 7 至 10 天或在早期中止研究时在研究地点对所有对象均进行以下流程。
- [0384] - 伴随用药评价。
- [0385] - 生命体征 (坐下约 5 分钟之后) 和 SpO<sub>2</sub>。
- [0386] - HDYF? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0387] - 体检。
- [0388] - 12 导联 ECG。
- [0389] - 临床实验室评价 (包括生物化学 [ 禁食至少 4 小时 ]、血液学和尿分析)。
- [0390] - AE 评价。
- [0391] - 血清妊娠测试 (仅对于女性对象而言)。
- [0392] 本研究的初步结果 (draft result) 如图 4 ~ 6 和以下表 13 所示:
- [0393] 表 13 初步血浆氢可酮药物代谢动力学参数的总结
- [0394]

参数 (单位)	统计	迭代1: HYD 20 mg			迭代2: HYD 120 mg			迭代3: HYD 120 mg	
		慢速 (G)	中速 m(H)	快速 (I)	慢速 (J)	中速 m(K)	快速 (L)	慢速 (J)	慢速 (J)
		禁食 (N=36)	禁食 (N=36)	禁食 (N=36)	禁食 (N=36)	禁食 (N=36)	Faste d (N=3 6)	禁食 (N=14 )	饱食 (N=16 )
AUCt (ng*h/mL)	平均值	302	323	330	2028	2074	2048	1921	2025
	SD	138	101	90	439	440	514	369	420
	最小值	43	95	78	1315	1043	430	1417	1135
	最大值	619	557	499	2911	2869	2917	2586	2716
AUCinf (ng*h/mL)	平均值	312	326	329	2037	2083	2055	1933	2032
	SD	142	102	90	442	443	516	374	420
	最小值	44	97	83	1320	1046	430	1427	1136
	最大值	623	564	507	2935	2908	2924	2594	2717
Cmax (ng/mL)	平均值	15.0	17.4	20.9	119	138	142	110	166
	SD	6.4	5.8	7.2	35.8	35.3	39.3	30	34.2
	最小值	4.3	7.5	7.7	55.2	76.7	35.6	67	96.2
	最大值	30.7	31.3	39.0	227	241	239	162	240
Tmax (h)	平均值	15.2	13.7	11.4	15.4	12.7	10.7	15	12.0
	SD	4.7	2.6	3.5	2.9	1.7	2.0	3	1.0
	最小值	5	8	6	10	10	6	12	10
	Media								
	中值	14	14	12	14	12	10	14	12
最大值	24	18	24	24	18	14	24	14	
T1/2 (h)	平均值	8.3	7.6	9.0	7.1	7.6	7.1	7.7	7.8
	SD	3.1	2.9	4.9	2.4	3.3	2.5	2.4	4.6
	最小值	4.1	4.5	4.4	4.5	4.2	4.1	4.0	3.8
	最大值	15.3	17.3	25.2	16.0	17.9	13.4	12.4	21.4
Tlag (h)	平均值	0.15	0.11	0.13	0.06	0.03	0.01	0.03	0.06
	SD	0.23	0.21	0.22	0.16	0.12	0.09	0.13	0.17
	最小值	0	0	0	0	0	0	0	0
[0395]	最大值	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C24/Cmax	平均值	0.57	0.45	0.30	0.52	0.32	0.23	N/A	N/A
	SD	0.28	0.20	0.18	0.21	0.15	0.10	N/A	N/A
	最小值	0.03	0.10	0.06	0.17	0.11	0.07	N/A	N/A
	最大值	1.00	0.84	1.00	1.00	0.74	0.48	N/A	N/A

[0396] 实施例 14 ~ 20

[0397] 根据以下表 14 (片剂 M、N、O、P) 和表 15 (片剂 Q、R、S) 分别制备了包含总计 20、30、40、60、80、100 或 120mg 重酒石酸氢可酮的七种不同的压制包衣片剂 (称为片剂 M ~ S)。

[0398] 表 14 (片剂 M、N、O、P)

[0399]

	制剂M (20 mg)	制剂N (30 mg)	制剂O (40 mg)	制剂P (60 mg)
组成	mg/片	mg/片	mg/片	mg/片
<b>核心</b>				
重酒石酸氢可酮	16.000	24.000	32.000	48.000
微晶纤维素, Avicel PH 10	1.091	1.636	2.182	3.273
羟丙基纤维素, Klucel EXF	1.091	1.636	2.182	3.273
纯化水				
PEO (Mw=600,000)				
POLYOX WSR 205 FP	279.918	270.827	261.736	243.555
硬脂酸镁	1.500	1.500	1.500	1.500
FD&C黄色No. 6铝色淀	0.400	0.400	0.400	0.400
<b>小计</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>
<b>干包衣</b>				
重酒石酸氢可酮	4.000	6.000	8.000	12.000
微晶纤维素, Avicel PH 101	0.273	0.409	0.545	0.818
羟丙基纤维素, Klucel EXF	0.273	0.409	0.545	0.818
纯化水				
PEO (Mw=7,000,000)				
POLYOX WSR 303 FP	393.455	391.182	388.909	384.364
硬脂酸镁	2.000	2.000	2.000	2.000
<b>小计</b>	<b>400</b>	<b>400</b>	<b>400</b>	<b>400</b>
<b>化妆品包衣</b>				
欧巴代透明85F19250	14	14	14	14
欧巴代绿色85F110049	21			
欧巴代黄色5F120034		21		
欧巴代灰色85F175009			21	
欧巴代米黄色85F170015				21
欧巴代粉色85F140044				
欧巴代蓝色85F105039				
欧巴代白色85F18422				
<b>总计</b>	<b>735</b>	<b>735</b>	<b>735</b>	<b>735</b>

[0400] 表 15 (片剂 Q、R、S)

[0401]

组成	制剂Q	制剂R	制剂S
	(80 mg)	(100 mg)	(120 mg)
	mg/片	mg/片	mg/片
<b>核心</b>			
重酒石酸氢可酮	64.000	80.000	96.000
微晶纤维素, Avicel PH 10	4.364	5.455	6.545
羟丙基纤维素, Klucel EXF	4.364	5.455	6.545
纯化水			
PEO (Mw=600,000)			
POLYOX WSR 205 FP	225.373	207.191	189.009
硬脂酸镁	1.500	1.500	1.500
FD&C黄色No. 6 铝色淀	0.400	0.400	0.400
<b>小计</b>	<b>300</b>	<b>300</b>	<b>300</b>
<b>干包衣</b>			
重酒石酸氢可酮	16.000	20.000	24.000
微晶纤维素, Avicel PH 10	1.091	1.364	1.636
羟丙基纤维素, Klucel EXF	1.091	1.364	1.636
纯化水			
PEO (Mw=7,000,000)			
POLYOX WSR 303 FP	379.818	375.273	370.727
硬脂酸镁	2.000	2.000	2.000
<b>小计</b>	<b>400</b>	<b>400</b>	<b>400</b>
<b>化妆品包衣</b>			
欧巴代透明85F19250	14	14	14
欧巴代绿色85F110049			
欧巴代黄色5F120034			
欧巴代灰色85F175009			
欧巴代米黄色85F170015			
欧巴代粉色85F140044	21		
欧巴代蓝色85F105039		21	
欧巴代白色85F18422			21
<b>总计</b>	<b>735</b>	<b>735</b>	<b>735</b>

[0402] 将重酒石酸氢可酮、微晶纤维素和羟丙基纤维素装入高剪切混合器中。

[0403] 以低速并关闭切碎器使干混合物混合 1 分钟,之后以高速并打开切碎器下进行混合。将水添加至混合物中直到添加了期望量的水,从而产生湿颗粒。

[0404] 之后将湿颗粒通过筛选磨碎机以去结块,并转移至流化床干燥器用于干燥。

[0405] 之后将干混合物通过细孔筛直到获得目标颗粒大小范围 (< 1.0%)。

[0406] 之后将干燥的经筛过的颗粒通过筛选磨碎机,将有效颗粒收集在不锈钢容器中。使 V 形共混机填装约一半的聚环氧乙烷 (POLYOX WSR-205);适当量的有效颗粒(经调整用于测定);铝色淀;以及剩余的聚环氧乙烷 (POLYOX WSR-205),然后使混合物共混 10 分钟。

[0407] 之后使 V 形共混机填装硬脂酸镁并使混合物共混 2 分钟,然后排放到不锈钢滚筒 (drum) 中。



[0408] 使 V 形搅拌器填装约一半的聚环氧乙烷 (POLYOX WSR-303); 适当量的有效颗粒 (经调整用于测定); 以及剩余的聚环氧乙烷 (POLYOX WSR-303), 然后使混合物共混 10 分钟。

[0409] 之后使 V 形共混机填装硬脂酸镁; 共混 2 分钟, 然后排放到不锈钢滚筒中。

[0410] 用 8.75mm 圆形浅凹工具 (shallow concave tooling) 设置压机的左侧, 用 12mm 圆形浅凹倒角边工具 (shallow concave bevel edge tooling) 设置压机的右侧。

[0411] 之后, 将核心共混物 (经着色) 填装至左侧料斗 (重力进料系统) 中以开始核心压制。

[0412] 将核心重量调节至目标重量 (300mg, +/-5%)。

[0413] 之后, 将干包衣共混物 (白色至灰白色) 填装至右侧料斗 (重力进料系统) 中以开始片剂压制。

[0414] 在核心布置之后, 将初始干包衣填料和随后的干包衣填料调节至 700mg 的目标总片剂重量 (300mg 核心 +400mg 干包衣)。

[0415] 对于欧巴代颜色分散体 (目标 20% 固体), 使混合器皿填装适当量的纯化水, 调节混合器速度以形成涡流。经 2 ~ 5 分钟将欧巴代颜色粉末添加至器皿中, 并混合直到产生均匀的分散体 (最少 1 小时)。

[0416] 对于欧巴代透明分散体 (目标 7.5% 固体), 使分开的混合器皿填装适当量的纯化水, 并调节混合器速度以形成涡流。经 2 ~ 5 分钟 (目标 3 分钟) 将欧巴代透明粉末添加至器皿中, 并混合直到产生均匀的分散体 (最少 1 小时)。

[0417] 之后, 将压制包衣片剂转移至多孔的包衣锅并用欧巴代颜色分散体进行薄膜包衣, 直到目标重量增长 0.7% ~ 1.5%。

[0418] 将加热温度提高, 然后对于 72°C 的目标排气口温度, 将片剂熟化约 30 分钟, 之后冷却。

[0419] 用欧巴代颜色分散体继续进行片剂包衣, 直到目标重量增长为 3% (包括来自之前包衣的重量增长)。

[0420] 之后, 用欧巴代透明分散体对片剂进行膜包衣, 直到最终目标重量增长为 5%。

[0421] 对于这些压制包衣的 20mg、30mg、40mg、60mg、80mg、100mg 和 120mg 片剂, 溶出结果 (经时间释放的活性物%) 示于以下表 16 中。

[0422] 表 16

[0423] 压制包衣的 20、40、60、80、120mg 片剂的溶出结果 (SGF, n = 12)

[0424]

溶出时间 (h)	20 mg 释放活性 物的%	40 mg 释放活性 物的%	60 mg 释放活性 物的%	80 mg 释放活性 物的%	120 mg 释放活性 物的%
1	4	4	4	5	4
2	7	7	7	7	7
4	13	13	13	13	14
6	21	21	21	21	22
8	31	32	32	31	32
10	42	43	44	43	45
12	53	55	55	55	57
14	62	65	66	65	68
16	71	74	75	74	77
18	79	82	83	83	86
20	87	91	92	91	93
22	95	99	98	98	99
24	99	102	102	101	101

[0425] 实施例 21

[0426] 用实施例 14 ~ 20 的氢可酮制剂 (HYD) 进行健康成年男性和女性对象中的随机、开放标签、单剂量、5 种治疗、4 阶段交叉的不完全模块研究 (incomplete block study)。本研究由最多 5 种治疗、交叉 4 阶段构成。

[0427] 研究的 HYD 片剂强度或剂量为：

[0428] • 1 × 20mg HYD 片剂

[0429] • 1 × 40mg HYD 片剂

[0430] • 1 × 60mg HYD 片剂

[0431] • 1 × 80mg HYD 片剂

[0432] • 1 × 120mg HYD 片剂

[0433] 在禁食状态下用 8 盎司 (240mL) 水分别作为单次剂量经口施用治疗。

[0434] 因为该研究是在健康人对象中进行的，所以施用阿片样拮抗剂纳曲酮盐酸盐以将与阿片样物质相关的不良事件降至最低。

[0435] 对象选择

[0436] 筛选流程

[0437] 在施用首次剂量之前 28 天内进行的筛选访视时对所有可能的对象进行下述筛选流程：

[0438] - 知情同意。

[0439] - 任选药物基因组采样的知情同意。

[0440] - 任选毛发采样的知情同意。

[0441] - 体重、身高、身体质量指数 (BMI) 和人口统计学数据。

[0442] - 纳入 / 排除标准的评价。

[0443] - 病史和用药史, 包括伴随用药。

[0444] - 坐下约 5 分钟之后的生命体征 (收缩 / 舒张血压、脉搏率、呼吸速率、口腔温度)

和 SpO<sub>2</sub>。

- [0445] - 站立约 2 分钟之后的另一些生命体征（收缩 / 舒张血压和脉搏率）。
- [0446] - HDYF ? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0447] - 常规体检。
- [0448] - 至少 4 小时禁食后的临床实验室评价（包括生物化学、血液学和尿分析）。
- [0449] - 12 导联 ECG。QTcF 不超过 450 毫秒。
- [0450] - 肝炎筛查（包括乙型肝炎表面抗原 [HBsAg]、丙型肝炎抗体 [抗 HCV]）。
- [0451] - 酒精、可替宁和所选滥用药物的筛查。
- [0452] - 血清妊娠测试, 仅女性对象 ; 血清促卵泡刺激激素 (FSH), 仅绝经后女性。
- [0453] - 血清妊娠测试（仅女性对象）。
- [0454] - 血清卵泡刺激素 (FSH) 测试（仅绝经后女性）
- [0455] 纳入标准
- [0456] 符合下述标准的对象被纳入到本研究中。
- [0457] - 提供书面知情同意。
- [0458] - 年龄在 18 至 50 岁（包括端值）的男性和女性。
- [0459] - 在研究期间愿意食用提供的食物。
- [0460] - 体重在 50 至 100kg (110 至 220 磅) 和 BMI 在 18 至 30 (kg/m<sup>2</sup>) (包括端值)。
- [0461] - 直到研究访问结束愿意避免剧烈运动。对象将不开始新的运动计划或参与任何非常剧烈的强体力活动。
- [0462] - 通过病史、体检、临床实验室值、生命体征和 ECG 确认为健康并且无显著异常发现。
- [0463] - 育龄女性必须使用充分且可靠的避孕法（例如含有另外的杀精子剂泡沫剂或胶冻剂的屏障、宫内避孕器、激素避孕）。绝经后女性必须已经绝经 ≥ 1 年并且具有升高的血清 FSH。
- [0464] 排除标准
- [0465] 下述标准将可能的对象排除在本研究之外。
- [0466] - 处于妊娠期（β 人绒毛膜促性腺激素测试为阳性）或哺乳期的女性。
- [0467] - 当前或最近（5 年内）药物或酒精滥用史。
- [0468] - 可能干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的病史或任何当前病症。
- [0469] - 在本研究中所研究药物的开始给药之前的过去 30 天内使用含有阿片样物质的药物。
- [0470] - 已知对氢可酮、纳曲酮或相关化合物的过敏史。
- [0471] - 无论何种病因的任何频发恶心或呕吐的病史。
- [0472] - 伴有后遗症的任何癫痫或头部外伤病史。
- [0473] - 在本研究中所研究药物的开始给药之前 30 天内参加了临床药物研究。
- [0474] - 在本研究中所研究药物的开始给药之前 30 天内的任何重大疾病。
- [0475] - 在所研究药物的开始给药之前 7 天内使用任何药物, 包括甲状腺激素治疗（激素避孕和在具有或没有孕激素下以雌激素形式的激素替代治疗是允许的）、维生素、草药和 / 或矿物质补充剂。

- [0476] - 任何延长的 QT 间期或心律疾病的个人或家族病史
- [0477] - 包括任何以下状况的异常心脏病症
- [0478] • 在筛查时 QTc 间期  $\geq$  450 毫秒（使用 Fridericia 校正计算）。
- [0479] • 在治疗期间 QTc 间期  $\geq$  480 毫秒（使用 Fridericia 校正计算）。
- [0480] - 在施用所研究药物之前 10 小时和之后 4 小时拒绝解除食物以及在每个限制期内拒绝完全解除含有咖啡因或黄嘌呤的饮料。
- [0481] - 在开始施用所研究药物（第 1 天）之前 48 小时和直到研究访视结束的任何时间拒绝解除消费酒精饮料。
- [0482] - 在开始施用所研究药物之前 30 天内或直到研究询问结束的任何时间捐献血液或血液产品,本方案所需的除外。
- [0483] - 吸烟史或在开始施用所研究药物 45 天内使用烟碱产品或尿可替宁测试为阳性。
- [0484] - 尿药物筛查或酒精筛查为阳性结果。
- [0485] -HBsAg、抗 HCV 为阳性结果。
- [0486] - 纳洛酮 HCl 激发测试为阳性。
- [0487] - 存在吉尔伯综合征或任何已知的肝胆异常。
- [0488] - 研究人员认为对象由于本排除标准中未具体指出的一种或更多种原因而不适合。
- [0489] 将符合所有纳入标准并且无任何排除标准的对象随机化进入到本研究中。
- [0490] 在筛查时将为对象分配独特的对象号码。对象号码的分配为升序并且没有号码遗漏。将对象号码用于所有研究文件。
- [0491] 检入流程
- [0492] 仅在阶段 1 的第 -1 天,接纳对象到研究单元并接受纳洛酮 HCl 激发测试。对于继续本研究的对象而言,测试的结果必须为阴性。在接受纳洛酮 HCl 之前和之后测量生命体征和 SpO<sub>2</sub>。
- [0493] 在每个阶段检入时还对所有对象进行以下流程:
- [0494] - 核实纳入 / 排除标准,包括核实遵从咖啡因和黄嘌呤限制标准的意愿。
- [0495] - 生命体征（坐下约 5 分钟之后）和 SpO<sub>2</sub>。
- [0496] -HDYF（你感觉如何）? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0497] - 在测量生命体征和 SpO<sub>2</sub>之后收集临床实验室评价（仅阶段 1 的第 -1 天）,包括生物化学（禁食至少 4 小时）、血液学和尿分析。
- [0498] - 酒精（通过尿或血液酒精或酒精检测仪检查）、可替宁和所选的滥用药物（通过尿检）筛查。
- [0499] - 尿妊娠测试（对于所有女性对象）。
- [0500] - 伴随用药的监测和记录。
- [0501] -AE 监测和记录。
- [0502] 对于继续参加本研究的对象而言,在给药之前,药物筛选（包括酒精和可替宁）的结果必须可得到并且是阴性的。此外,在检入时和整个本研究中伴随用药和其他限制的持续顺从性进行核实并记录在适当的源文件中。
- [0503] 治疗阶段流程

- [0504] 对于每个迭代预先确定待研究的治疗。在迭代内,随着数据变得可用,治疗从队列中撤出。撤出的治疗被其余治疗的重复所替换。
- [0505] - 在阶段 1 的首次给药之前,将对象随机化至治疗顺序。
- [0506] - 在所研究药物给药之前 -12 小时,对象用 240mL 水接受纳曲酮 HCl 片剂 (50mg)。
- [0507] -10 小时过夜禁食之后,对象用 240mL 水施用所研究药物。对象在给药后 4 小时继续禁食。
- [0508] • 对象在站立或处于垂直式坐姿时接受所研究药物给药。
- [0509] • 非给药研究日不需要禁食。
- [0510] - 在相对于每种所研究药物给药的第 -12、0、12、24 和 36 小时时,对象用 240mL 水接受纳曲酮 HCl 50mg 片剂。
- [0511] - 对于接受 60mg 或更多的氢可酮剂量的对象,在开始给药之前和给药后持续整个 24 小时内连续监测 SpO<sub>2</sub>。
- [0512] - 对每个阶段而言,于给药前和给药后 1、2.5、4、6、8、12、24、36、48 和 72 小时获得生命体征(坐下约 5 分钟之后)和 SpO<sub>2</sub>。
- [0513] -HDYF(你感觉如何)? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0514] - 给药前和给药后约 12、24 和 48 小时对每位对象进行 12 导联 ECG。
- [0515] - 对每个阶段而言,于给药前和给药后 0.5、1、2.5、4、6、8、10、12、14、16、18、24、36、48 和 72 小时从每位对象获得用于测定氢可酮血浆浓度的血液样品。
- [0516] - 在给药之前一天,对象被限定在单元(从检入到单元)直到其 72 小时流程完成的时间。
- [0517] - 在研究期间,记录 AE 和伴随药物。
- [0518] 另外,使对象知道,研究工作人员立即记录任何/全部呕吐发作是非常重要的并且该信息对试验的适当进行和结果是至关重要的。使对象知道,它们不会因报告呕吐的情况而以任何方式受处罚。指示研究工作人员仔细地记录任何/全部呕吐情况。
- [0519] 研究完成流程
- [0520] 在研究结束(研究完成)时、接受他们所研究药物的最后剂量之后 7 至 10 天或在早期中止研究时在研究地点对所有对象均进行以下流程。
- [0521] - 伴随用药评价。
- [0522] - 生命体征(坐下约 5 分钟之后)和 SpO<sub>2</sub>。
- [0523] -HDYF? 在测量生命体征的同时进行询问。
- [0524] - 体检。
- [0525] -12 导联 ECG。
- [0526] - 临床实验室评价(包括生物化学[禁食至少 4 小时]、血液学和尿分析)。
- [0527] -AE 评价。
- [0528] - 血清妊娠测试(仅对于女性对象而言)。
- [0529] 初步结果如图 7 和以下表 17 所示:
- [0530] 表 17 初步血浆氢可酮药物代谢动力学参数的总结
- [0531]

参数		HYD 20	HYD 40	HYD 60	HYD 80	HYD 120
(单位)		mg	mg	mg	mg	mg
统计		(N=29)	(N=30)	(N=28)	(N=30)	(N=29)
AUC <sub>t</sub> (ng*h/mL)	平均值	281	618	1004	1298	1759
	SD	127	255	292	373	671
	最小值	30	85	580	559	303
	最大值	591	1200	1724	2501	3324
AUC <sub>inf</sub> (ng*h/mL)	平均值	284	622	1009	1304	1768
	SD	128	256	294	375	674
	最小值	31	86	583	564	305
	最大值	595	1213	1742	2514	3347
C <sub>max</sub> (ng/mL)	平均值	15	34	54	69	110
	SD	5.5	12	15	17	44
	最小值	3.5	7.6	33	40	28
	最大值	26	54	83	109	199
T <sub>max</sub> (h)	平均值	15	16	16	15	15
	SD	4.5	4.5	4.7	2.6	4.4
	最小值	6	6	10	10	6
	中值	16	16	14	16	14
	最大值	24	24	30	24	30

[0532] 本实施例中公开的具体实施方案并不是限制本发明的范围,所述实施例旨在举例说明本发明的一些方面,功能上等价的任何实施方案均落在本发明的范围内。实际上,除了本文中所示和所述的以外,对本发明的多种改动对于本领域技术人员而言是显而易见,并且旨在落在所附权利要求的范围内。

[0533] 本申请要求2010年12月22日提交的美国临时申请序列号61/426,306的优先权,其公开内容通过引用并入本文。

[0534] 本发明的另一些实施方案涉及:

[0535] 1. 一种固体控制释放剂型,其包含:

[0536] 核心,其包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂;和

[0537] 壳,其包覆所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂;

[0538] 其中,如通过在USP装置1(篮)中以100rpm在37°C下于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量在8至24小时与经过时间在20%内成比例。

[0539] 2. 实施方案1的固体控制释放剂型,其中所述核心是压制片剂。

[0540] 3. 实施方案1或2的固体控制释放剂型,其中所述壳是压制包衣。

[0541] 4. 实施方案1至3中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料包含聚环氧乙烷。

[0542] 5. 实施方案 1 至 4 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料包含聚环氧乙烷。

[0543] 6. 实施方案 1 至 3 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料和所述第二基质材料均包含聚环氧乙烷。

[0544] 7. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料中的所述聚环氧乙烷具有比所述第一基质材料中的所述聚环氧乙烷更高的黏度。

[0545] 8. 实施方案 4 的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料包含平均分子量为约 300,000 至约 10,000,000 的聚环氧乙烷。

[0546] 9. 实施方案 8 的固体控制释放剂型,其中所述第一基质材料包含平均分子量为约 500,000 至约 1,000,000 的聚环氧乙烷。

[0547] 10. 实施方案 5 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料包含平均分子量为约 1,000,000 至约 10,000,000 的聚环氧乙烷。

[0548] 11. 实施方案 10 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料包含平均分子量为约 6,000,000 至约 8,000,000 的聚环氧乙烷。

[0549] 12. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 4,000,000 至约 10,000,000 并且所述第一基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 300,000 至约 3,000,000。

[0550] 13. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中所述第二基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 6,000,000 至约 8,000,000 并且所述第一基质材料中的所述聚环氧乙烷的平均分子量为约 500,000 至约 1,000,000。

[0551] 14. 实施方案 1 至 13 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述核心与所述壳的重量比为约 1 : 0.5 至约 1 : 5。

[0552] 15. 实施方案 14 的固体控制释放剂型,其中所述核心与所述壳的重量比为约 1 : 0.6 至约 1 : 1.5。

[0553] 16. 实施方案 15 的固体控制释放剂型,其中所述核心与所述壳的重量比为约 1 : 0.8 至约 1 : 1.2。

[0554] 17. 实施方案 4 的固体控制释放剂型,其中在所述第一基质材料中所述第一部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 0.5 至约 1 : 100。

[0555] 18. 实施方案 17 的固体控制释放剂型,其中在所述第一基质材料中所述第一部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 1 至约 1 : 10。

[0556] 19. 实施方案 18 的固体控制释放剂型,其中在所述第一基质材料中所述第一部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 1.5 至约 1 : 4。

[0557] 20. 实施方案 5 的固体控制释放剂型,其中在所述第二基质材料中第二部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 2 至约 1 : 200。

[0558] 21. 实施方案 20 的固体控制释放剂型,其中在所述第二基质材料中第二部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 5 至约 1 : 50。

[0559] 22. 实施方案 21 的固体控制释放剂型,其中在所述第二基质材料中第二部分阿片样镇痛剂与聚环氧乙烷的重量比为约 1 : 12 至约 1 : 25。

[0560] 23. 实施方案 1 至 22 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第一部分中的所述

阿片样镇痛剂与所述第二部分中的所述阿片样镇痛剂相同。

[0561] 24. 实施方案 1 至 22 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述第一部分中的阿片样镇痛剂与第二部分中的阿片样镇痛剂不同。

[0562] 25. 实施方案 1 至 24 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述核心中阿片样镇痛剂与所述壳中阿片样镇痛剂的比率为约 1 : 1 至约 10 : 1。

[0563] 26. 实施方案 25 的固体控制释放剂型,其中所述核心中阿片样镇痛剂与所述壳中阿片样镇痛剂的比率为约 2 : 1 至约 8 : 1。

[0564] 27. 实施方案 25 的固体控制释放剂型,其中所述核心中阿片样镇痛剂与所述壳中阿片样镇痛剂的比率为约 2 : 1 至约 5 : 1。

[0565] 28. 实施方案 1 至 27 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述阿片样镇痛剂选自阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苯吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、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、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌肟米特、普罗庚嗪、普鲁米多、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物、及其混合物。

[0566] 29. 实施方案 28 的固体控制释放剂型,其中所述阿片样镇痛剂选自可待因、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、曲马多、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物、及其混合物。

[0567] 30. 实施方案 29 的固体控制释放剂型,其中所述阿片样镇痛剂选自氢可酮、其可药用盐、其水合物、其溶剂合物、及其混合物。

[0568] 31. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其中所述阿片样镇痛剂为重酒石酸氢可酮。

[0569] 32. 实施方案 31 的固体控制释放剂型,其中重酒石酸氢可酮在所述剂型中的总量为约 0.5mg 至约 1250mg。

[0570] 33. 实施方案 31 的固体控制释放剂型,其中重酒石酸氢可酮在所述剂型中的总量为约 2mg 至约 200mg。

[0571] 34. 实施方案 31 的固体控制释放剂型,其中重酒石酸氢可酮在所述剂型中的总量为约 16mg 至约 120mg。

[0572] 35. 实施方案 1 至 34 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 10% 内成比例。

[0573] 36. 实施方案 35 的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 5% 内成比例。

[0574] 37. 实施方案 1 至 34 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 18 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0575] 38. 实施方案 1 至 34 中任一项的固体控制释放剂型,其中释放的阿片样镇痛剂的



量在 8 至 12 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0576] 39. 实施方案 1 至 34 中任一项的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0577] 40. 实施方案 1 至 34 中任一项的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 18 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0578] 41. 实施方案 37 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 18 小时与经过时间在 10% 内成比例。

[0579] 42. 实施方案 38 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 12 小时与经过时间在 10% 内成比例。

[0580] 43. 实施方案 39 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 24 小时与经过时间在 10% 内成比例。

[0581] 44. 实施方案 40 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 18 小时与经过时间在 10% 内成比例。

[0582] 45. 实施方案 37 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 18 小时与经过时间在 5% 内成比例。

[0583] 46. 实施方案 38 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 12 小时与经过时间在 5% 内成比例。

[0584] 47. 实施方案 39 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 24 小时与经过时间在 5% 内成比例。

[0585] 48. 实施方案 40 的固体控制释放剂型, 其中释放的阿片样镇痛剂的量在 12 至 18 小时与经过时间在 5% 内成比例。

[0586] 49. 实施方案 1 至 48 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 2 小时时释放的阿片样镇痛剂的量小于约 25%。

[0587] 50. 实施方案 1 至 49 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 4 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 10% 至约 30%。

[0588] 51. 实施方案 1 至 50 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 8 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 20% 至约 60%。

[0589] 52. 实施方案 1 至 51 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 12 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 40% 至约 90%。

[0590] 53. 实施方案 1 至 52 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 18 小时时释放的阿片样镇痛剂的量大于约 70%。

[0591] 54. 实施方案 1 至 53 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 2 小时时释放的阿片样镇痛剂的量小于约 20%。

[0592] 55. 实施方案 1 至 54 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 4 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 10% 至约 20%。

[0593] 56. 实施方案 1 至 55 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 8 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 20% 至约 40%。

[0594] 57. 实施方案 1 至 56 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在 12 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 40% 至约 65%。

[0595] 58. 实施方案 1 至 57 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 18 小时时释放的阿片样镇痛剂的量大于约 80%。

[0596] 59. 实施方案 1 至 58 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 2 小时时释放的阿片样镇痛剂的量小于约 15%。

[0597] 60. 实施方案 1 至 59 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 4 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 20%至约 30%。

[0598] 61. 实施方案 1 至 60 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 8 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 45%至约 60%。

[0599] 62. 实施方案 1 至 61 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 12 小时时释放的阿片样镇痛剂的量为约 70%至约 90%。

[0600] 63. 实施方案 1 至 62 中任一项的固体控制释放剂型,其中在 18 小时时释放的阿片样镇痛剂的量大于约 90%。

[0601] 64. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下所述剂型熟化至少 1 分钟。

[0602] 65. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下所述剂型熟化至少 5 分钟。

[0603] 66. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下所述剂型熟化至少 15 分钟。

[0604] 67. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下所述剂型熟化约 1 分钟至约 48 小时。

[0605] 68. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下所述剂型熟化约 5 分钟至约 24 小时。

[0606] 69. 实施方案 6 的固体控制释放剂型,其中在至少所述聚环氧乙烷之软化点的温度下所述剂型熟化约 15 分钟至约 1 小时。

[0607] 70. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在至少约 60°C 的温度下所述剂型熟化。

[0608] 71. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在至少约 65°C 的温度下所述剂型熟化。

[0609] 72. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在至少约 70°C 的温度下所述剂型熟化。

[0610] 73. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在至少约 75°C 的温度下所述剂型熟化。

[0611] 74. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在约 72°C 的温度下所述剂型熟化。

[0612] 75. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在约 60°C 至约 90°C 的温度下所述剂型熟化。

[0613] 76. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在约 65°C 至约 85°C 的温度下所述剂型熟化。

[0614] 77. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型,其中在约 70°C 至约 80°C 的

温度下所述剂型熟化。

[0615] 78. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在约 75°C 至约 80°C 的温度下所述剂型熟化。

[0616] 79. 实施方案 64 至 69 中任一项的固体控制释放剂型, 其中在约 70°C 至约 75°C 的温度下所述剂型熟化。

[0617] 80. 实施方案 1 至 79 中任一项的固体控制释放剂型, 其中所述核心和所述壳在视觉上不可区分。

[0618] 81. 实施方案 1 至 79 中任一项的固体控制释放剂型, 其中所述核心和所述壳具有彼此 10% 以内的 CIE L \* A \* B \* 值。

[0619] 82. 实施方案 1 至 81 中任一项的固体控制释放剂型, 其中所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 60%。

[0620] 83. 实施方案 82 的固体控制释放剂型, 其中所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 50%。

[0621] 84. 实施方案 82 的固体控制释放剂型, 其中所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 40%。

[0622] 85. 实施方案 82 的固体控制释放剂型, 其中所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 30%。

[0623] 86. 实施方案 82 的固体控制释放剂型, 其中所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%。

[0624] 87. 实施方案 82 至 86 中任一项的固体控制释放剂型, 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 在 0.5 小时从被压扁剂型释放的阿片样镇痛剂的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0625] 88. 实施方案 82 至 86 中任一项的固体控制释放剂型, 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 在 0.5 小时从被压扁剂型释放的阿片样镇痛剂的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 15% 点。

[0626] 89. 实施方案 82 至 86 中任一项的固体控制释放剂型, 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 在 0.5 小时从被压扁剂型释放的阿片样镇痛剂的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 10% 点。

[0627] 90. 实施方案 30 的固体控制释放剂型, 其在施用后提供约 0.55 至约 1.0 的氢可酮的  $C_{24}/C_{max}$  比率。

[0628] 91. 实施方案 90 的固体控制释放剂型, 其中所述  $C_{24}/C_{max}$  比率为约 0.55 至约 0.85。

[0629] 92. 实施方案 90 的固体控制释放剂型, 其中所述  $C_{24}/C_{max}$  比率为约 0.55 至约 0.75。

[0630] 93. 实施方案 90 的固体控制释放剂型, 其中所述  $C_{24}/C_{max}$  比率为约 0.60 至约 0.70。

[0631] 94. 实施方案 30 的固体控制释放剂型, 其在施用后提供约 4 至约 20 小时的氢可酮的  $T_{max}$  (h)。

[0632] 95. 实施方案 94 的固体控制释放剂型, 其中所述  $T_{max}$  (h) 为约 6 至约 12 小时。

- [0633] 96. 实施方案 94 的固体控制释放剂型,其中所述  $T_{\max}$  (h) 为约 8 至约 10 小时。
- [0634] 97. 实施方案 94 的固体控制释放剂型,其中所述  $T_{\max}$  (h) 为约 4 至约 10 小时。
- [0635] 98. 实施方案 94 的固体控制释放剂型,其中所述  $T_{\max}$  (h) 为约 8 至约 14 小时。
- [0636] 99. 实施方案 94 的固体控制释放剂型,其中,在施用所述剂型后,所述  $T_{\max}$  (h) 为约 14 至约 20 小时。
- [0637] 100. 实施方案 90 至 99 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述施用为向健康对象的首次施用。
- [0638] 101. 实施方案 90 至 99 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述施用为向健康对象之群体的首次施用。
- [0639] 102. 实施方案 90 至 99 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述施用为向健康对象的稳态施用。
- [0640] 103. 实施方案 90 至 99 中任一项的固体控制释放剂型,其中所述施用为向健康对象之群体的稳态施用。
- [0641] 104. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其含有约 20mg 氢可酮或其可药用盐。
- [0642] 105. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其含有约 120mg 氢可酮或其可药用盐。
- [0643] 106. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 250 至 400 的平均 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )。
- [0644] 107. 实施方案 104 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 250 至约 400、约 275 至约 350、约 300 至 330 或约 280 至约 320 的平均 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )。
- [0645] 108. 实施方案 105 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 1500 至约 2400、约 1700 至约 2200、约 1800 至约 2100 或约 1900 至约 2100 的平均 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )。
- [0646] 109. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 10 至约 30 的平均  $C_{\max}$  ( $\text{ng}/\text{mL}$ )。
- [0647] 110. 实施方案 104 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 10 至约 30、约 12 至约 25、约 14 至约 18 或约 12 至约 17 的平均  $C_{\max}$  ( $\text{ng}/\text{mL}$ )。
- [0648] 111. 实施方案 105 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 60 至约 180、约 100 至约 160、约 110 至约 150 或约 100 至约 140 的平均  $C_{\max}$  ( $\text{ng}/\text{mL}$ )。
- [0649] 112. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 10 至约 20、约 12 至约 18、约 13 至约 17 或约 14 至约 16 的平均  $T_{\max}$  (h)。
- [0650] 113. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 5 至约 10、约 6 至约 9、约 7 或约 8 的平均  $T_{1/2}$  (h)。
- [0651] 114. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 0.01 至约 0.2、约 0.1 至约 0.18、约 0.3 至约 0.17 或约 0.06 至约 0.15 的平均  $T_{1\text{ag}}$  (h)。
- [0652] 115. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其中所述平均  $C_{24}/C_{\max}$  比率为约 0.2 至约 0.8、约 0.3 至约 0.7 或约 0.4 至约 0.6。
- [0653] 116. 实施方案 106 至 115 中任一项的固体控制释放剂型,其中在禁食状态下进行施用。
- [0654] 117. 实施方案 30 的固体控制释放剂型,其中在进食状态下施用后所述平均 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ) 比在禁食状态下施用后所述 AUC( $\text{ng} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ) 高出不到 20%、不到 16%或

不到 12%。

[0655] 118. 实施方案 30 的固体控制释放剂型, 其中在进食状态下施用后所述平均  $C_{\max}$  (ng/mL) 比在禁食状态下施用后所述  $C_{\max}$  (ng/mL) 高出不到 80%、不到 70% 或不到 60%。

[0656] 119. 实施方案 30 的固体控制释放剂型, 其中在进食状态下施用后所述平均  $T_{\max}$  (h) 为在禁食状态下施用后所述  $T_{\max}$  (h) 的 25% 以内、20% 以内或 15% 以内。

[0657] 120. 实施方案 30 的固体控制释放剂型, 其中在进食状态下施用后所述平均  $T_{1/2}$  (h) 为在禁食状态下施用后所述  $T_{1/2}$  (h) 的 8% 以内、5% 以内或 2% 以内。

[0658] 121. 实施方案 30 的固体控制释放剂型, 其中在进食状态下施用后所述平均  $T_{lag}$  (h) 比在禁食状态下施用后所述  $T_{1/2}$  高出不到 150%、不到 125% 或不到 100%。

[0659] 122. 一种固体控制释放剂型, 其包含:

[0660] 核心, 其包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂; 和

[0661] 壳, 其包覆所述核心并且包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂。

[0662] 123. 一种固体控制释放剂型, 其包含:

[0663] 压制核心, 其包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂; 和

[0664] 压制包衣, 其包覆所述核心并且包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂。

[0665] 124. 一种固体控制释放剂型, 其包含:

[0666] 核心, 其包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂; 和

[0667] 壳, 其包覆所述核心并且包含分散在第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂;

[0668] 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,

[0669] 在 2 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量小于约 25%;

[0670] 在 4 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量为约 10% 至约 30%;

[0671] 在 8 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量为约 20% 至约 60%;

[0672] 在 12 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量为约 40% 至约 90%; 并且

[0673] 在 18 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量大于约 70%。

[0674] 125. 一种固体控制释放剂型, 其包含:

[0675] 治疗有效量的氢可酮或其可药用盐, 和控制释放赋形剂;

[0676] 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例; 并且

[0677] 所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%; 并且

[0678] 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂

型相比偏差不超过约 20% 点。

[0679] 126. 一种固体控制释放剂型, 其包含:

[0680] 治疗有效量的氢可酮或其可药用盐, 和控制释放赋形剂;

[0681] 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,

[0682] 在 2 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量小于约 25%;

[0683] 在 4 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 10% 至约 30%;

[0684] 在 8 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 20% 至约 60%;

[0685] 在 12 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 40% 至约 90%; 和

[0686] 在 18 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量大于约 70%;

[0687] 并且

[0688] 所述剂型可被压扁而不破碎, 其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20%; 并且

[0689] 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0690] 127. 一种固体控制释放剂型, 其包含:

[0691] 分散在控制释放赋形剂中的治疗有效量的氢可酮或其可药用盐; 其中所述剂型的内部 60% 含有至少 80% 的所述氢可酮或其盐;

[0692] 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0693] 128. 实施方案 127 的固体控制释放剂型, 其中所述剂型的内部 50% 含有至少 80% 的所述氢可酮或其盐。

[0694] 129. 一种在有此需要的对象中治疗疼痛的方法, 其包括向所述对象施用根据实施方案 1 至 128 中任一项的固体控制释放剂型。

[0695] 130. 一种制备固体控制释放剂型的方法, 其包括:

[0696] 制备核心, 所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂; 和

[0697] 用壳包覆所述核心, 所述壳包含分散在第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂;

[0698] 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。

[0699] 131. 一种制备固体控制释放剂型的方法, 其包括:

[0700] 制备核心, 所述核心包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂; 和

[0701] 将所述核心包覆在壳中, 所述壳包含分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂。

[0702] 132. 一种制备固体控制释放剂型的方法, 其包括:

[0703] 制备压制核心,所述核心包含分散在包含聚环氧乙烷之第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂;和

[0704] 通过在所述核心上以分散在包含聚环氧乙烷之第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂压制包衣来包覆所述核心。

[0705] 133. 一种制备固体控制释放剂型的方法,其包括:

[0706] 制备核心,所述核心包含分散在第一基质材料中的第一部分阿片样镇痛剂;和

[0707] 将所述核心包覆在壳中,所述壳包含分散在所述核心上之第二基质材料中的第二部分所述阿片样镇痛剂;

[0708] 其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,

[0709] 在 2 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量小于约 25% ;

[0710] 在 4 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量为约 10% 至约 30% ;

[0711] 在 8 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量为约 20% 至约 60% ;

[0712] 在 12 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量为约 40% 至约 90% ;和

[0713] 在 18 小时从所述剂型释放的阿片样镇痛剂的量大于约 70%。

[0714] 134. 一种制备固体控制释放剂型的方法,其包括:

[0715] 将治疗有效量的氢可酮或其可药用盐与控制释放赋形剂相组合;

[0716] 其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量在 8 至 24 小时的任意两个时间点与经过时间在 20% 内成比例;并且

[0717] 所述剂型可被压扁而不破碎,其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20% ;并且

[0718] 如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂型相比偏差不超过约 20% 点。

[0719] 135. 一种制备固体控制释放剂型的方法,其包括:

[0720] 将治疗有效量的氢可酮或其可药用盐与控制释放赋形剂相组合;

[0721] 其中,如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,

[0722] 在 2 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量小于约 25% ;

[0723] 在 4 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 10% 至约 30% ;

[0724] 在 8 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 20% 至约 60% ;

[0725] 在 12 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量为约 40% 至约 90% ;并且

[0726] 在 18 小时从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量大于约 70% ;

[0727] 并且

[0728] 所述剂型可被压扁而不破碎,其中被压扁后所述剂型的厚度相当于被压扁前所述剂型厚度的不超过约 20% ;并且

[0729] 如通过在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,在 0.5 小时从被压扁剂型释放的氢可酮或其盐的量与未被压扁剂

型相比偏差不超过约 20% 点。

[0730] 136. 一种制备固体控制释放剂型的方法, 其包括:

[0731] 将治疗有效量的氢可酮或其可药用盐分散到控制释放赋形剂中; 其中所述剂型的内部 60% 含有至少 80% 的所述氢可酮或其盐;

[0732] 其中, 如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的, 从所述剂型释放的氢可酮或其盐的量在 8 至 24 小时与经过时间在 20% 内成比例。



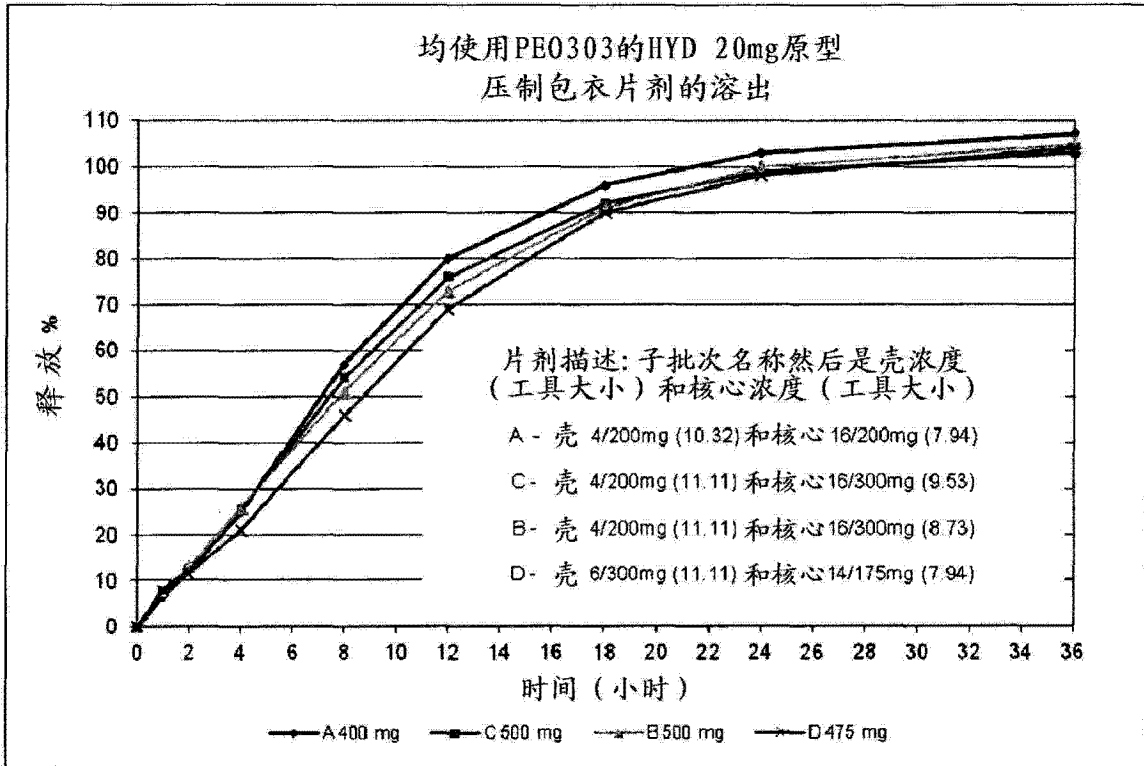


图 1

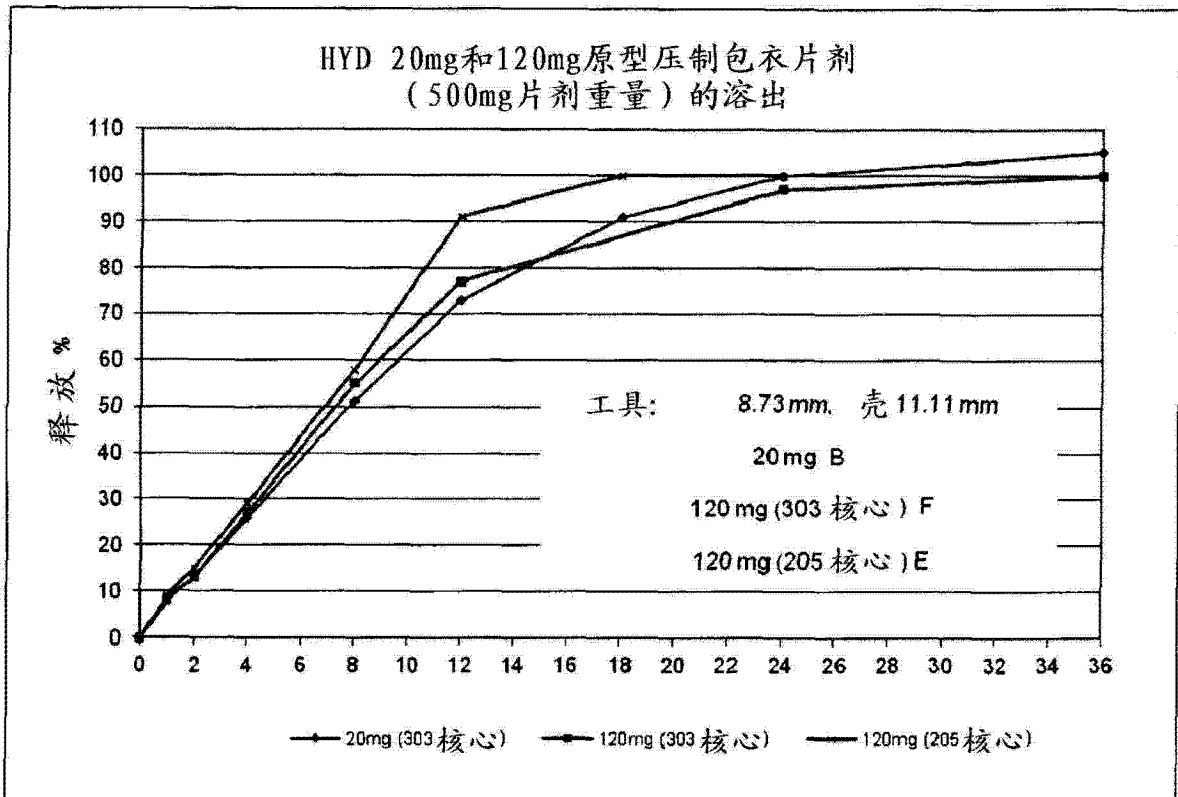


图 2

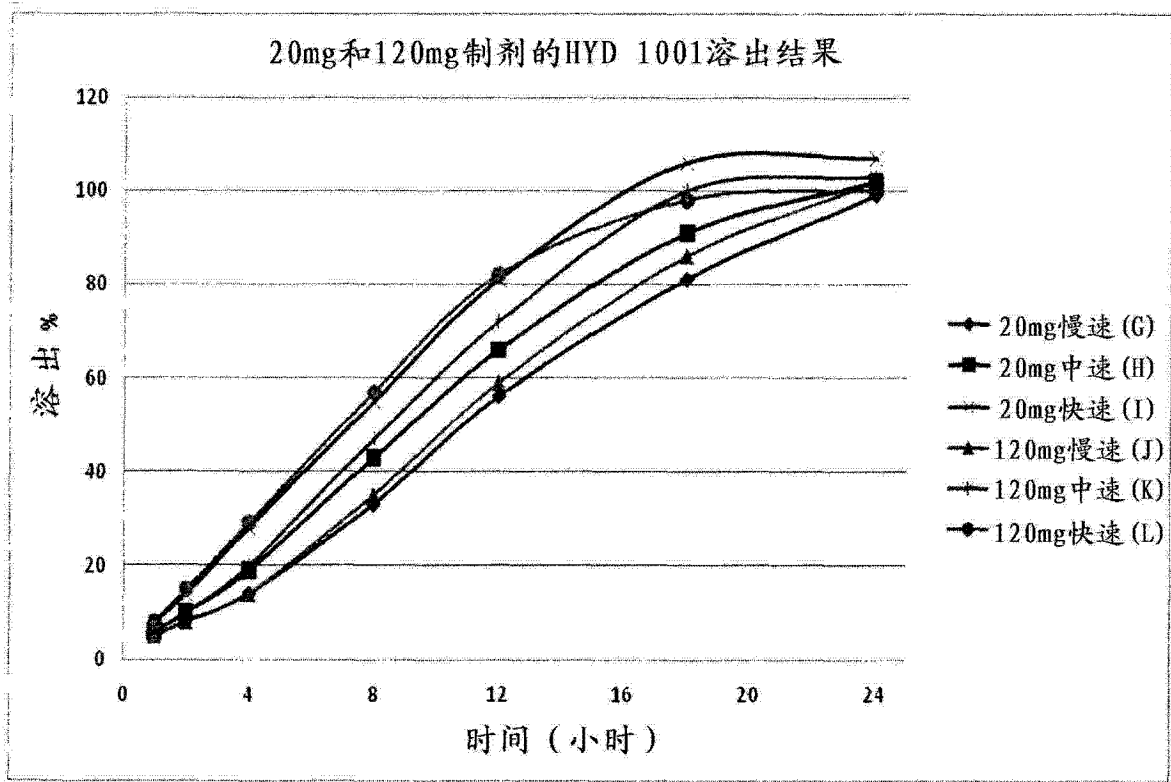


图 3

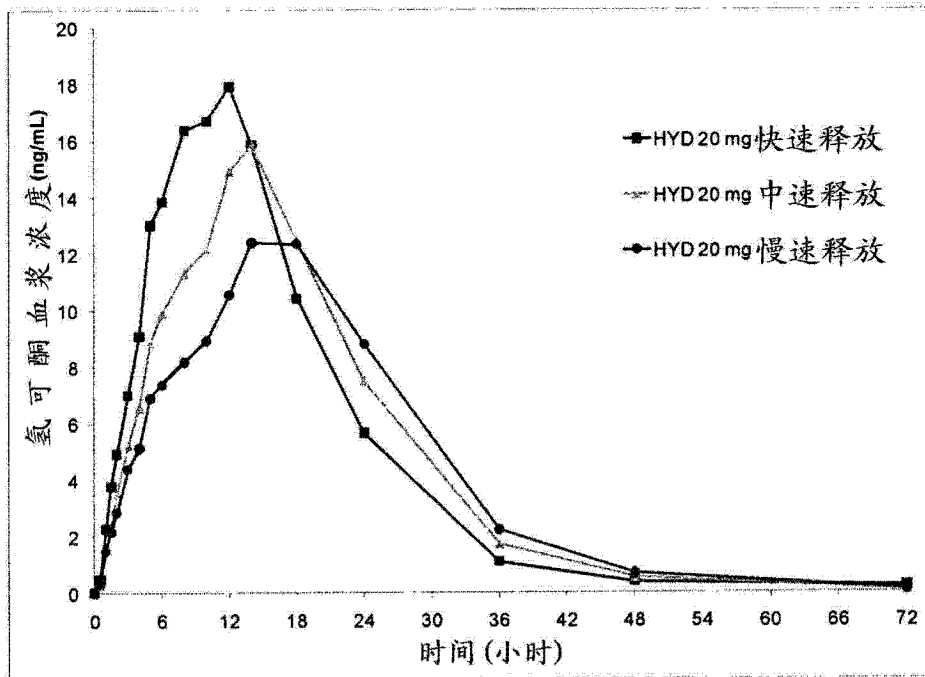


图 4

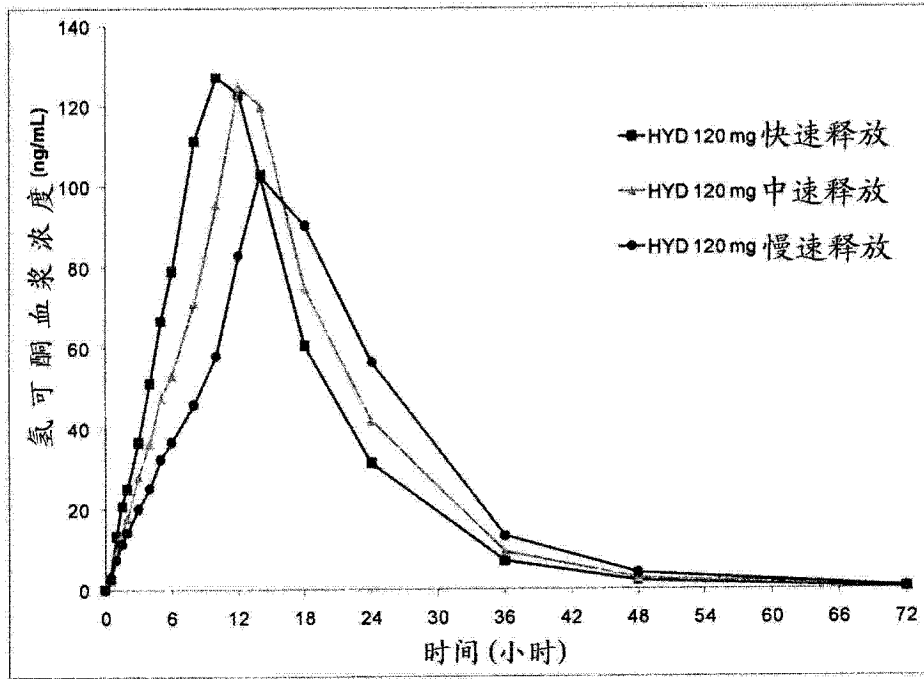


图 5

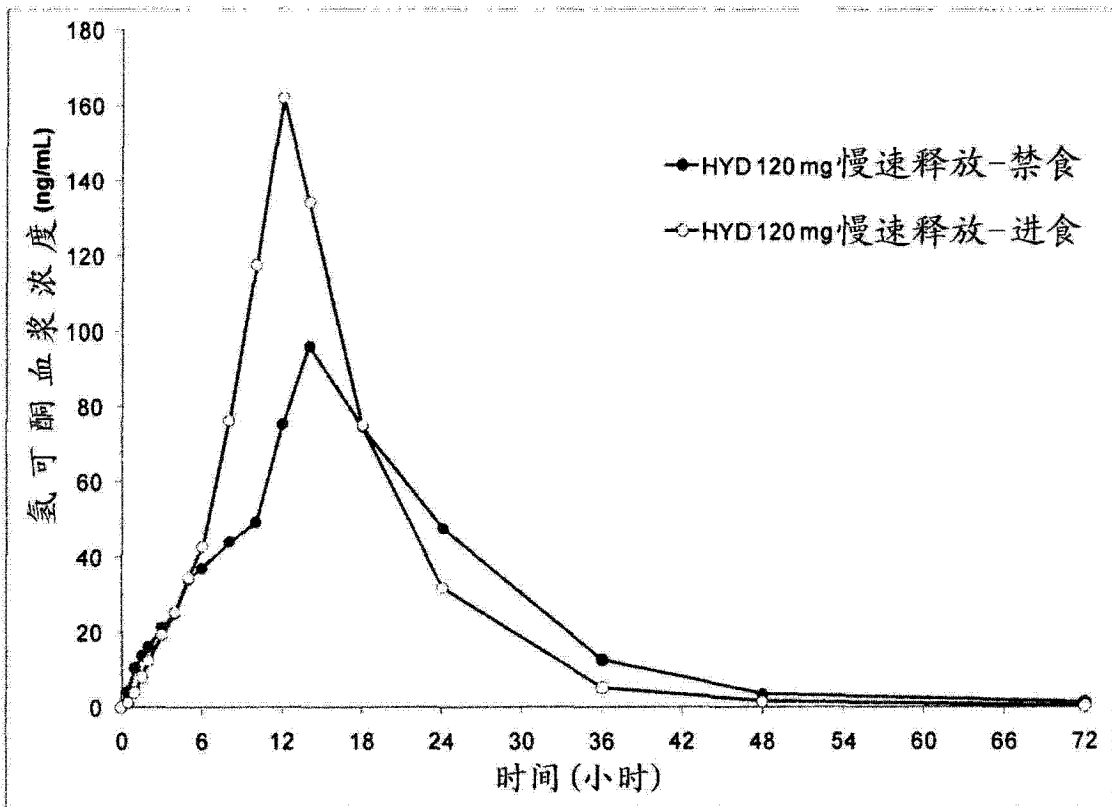


图 6

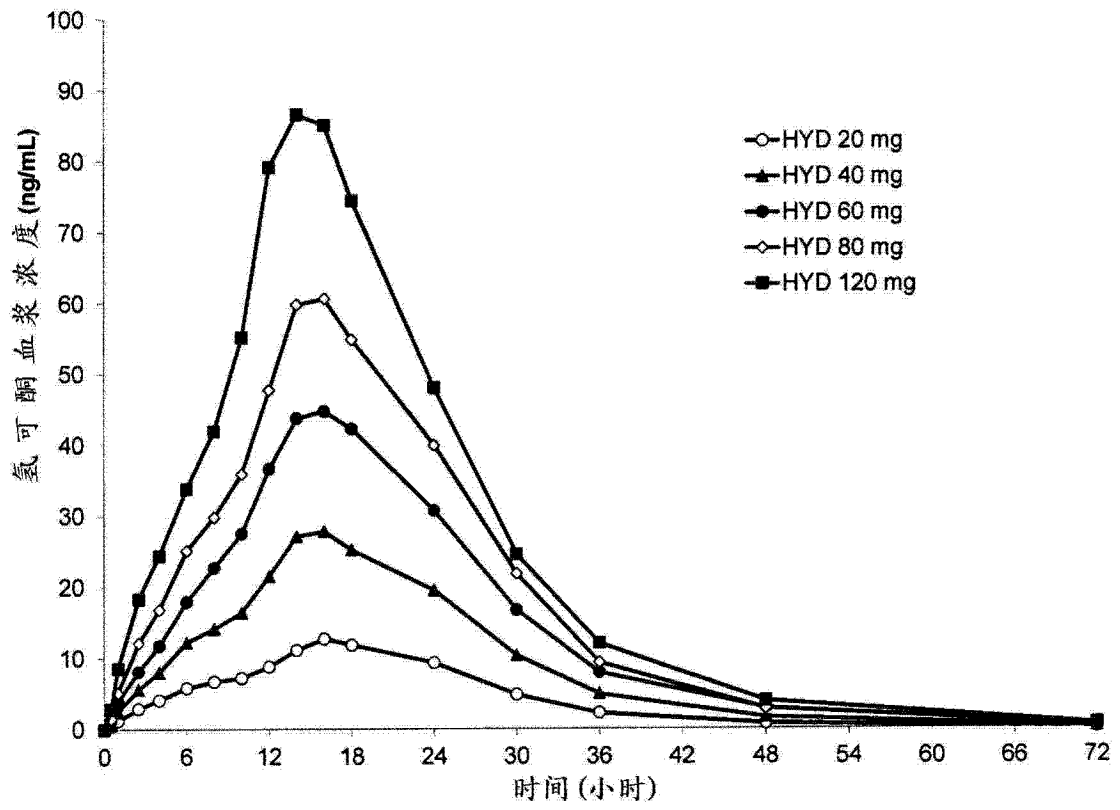


图 7