(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107854434 A
(43)申请公布日 2018.03.30

(21)申请号 201710933357.9

(22)申请日 2012.12.07

(30)优先权数据
61/569,193 2011.12.09 US

(62)分案原申请数据
201280059890.2 2012.12.07

(71)申请人 普渡制药公司
地址 美国康涅狄格州

(72)发明人 希塔尔·穆莱

(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 张福誉

(51)Int.Cl.
A61K 9/14(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 47/10(2006.01)

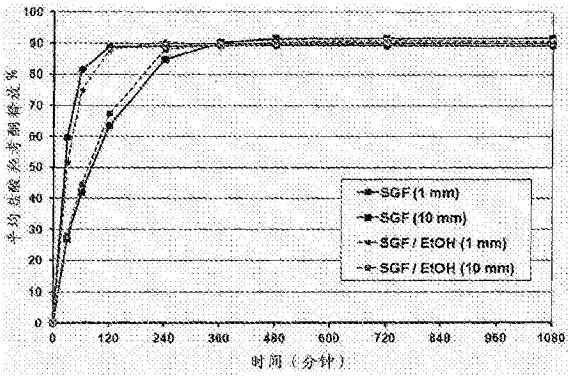
权利要求书1页 说明书83页 附图22页

(54)发明名称

包含聚(ε-己内酯)和聚氧乙烯的药物剂型

(57)摘要

本申请涉及包含聚(ε-己内酯)和聚氧乙烯的药物剂型。本发明涉及包含延长释放基质制剂形式之混合物的固体延长释放药物剂型,所述混合物至少包含:(1)至少一种聚(ε-己内酯),和(2)至少一种聚氧乙烯,和(3)至少一种活性剂。



CN 107854434 A

1.一种固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

(1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

(2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

(3)至少一种活性剂。

2.根据权利要求1所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约30,000至约200,000的近似数均分子量。

3.根据权利要求1所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约40,000至约200,000的近似数均分子量。

4.根据权利要求1所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约43,000至约200,000的近似数均分子量。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约45,000至约200,000的近似数均分子量。

6.根据权利要求5所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约60,000至约200,000的近似数均分子量。

7.根据权利要求5所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约70,000至约200,000的近似数均分子量。

8.根据权利要求5所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约75,000至约200,000的近似数均分子量。

9.根据权利要求5所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有大于80,000至约200,000的近似数均分子量。

10.根据权利要求5所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)具有约85,000至约200,000的近似数均分子量。

包含聚(ε-己内酯)和聚氧乙烯的药物剂型

[0001] 本申请是申请日为2012年12月7日、申请号为“201280059890.2”、发明名称为“包含聚(ε-己内酯)和聚氧乙烯的药物剂型”的中国专利申请的分案申请，原申请是国际申请PCT/IB2012/002681的中国国家阶段申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含活性剂的防篡改(tamper resistant)药物剂型及其制备方法、用途以及与其相应的治疗方法。

背景技术

[0003] 药物产品并且特别是延长释放剂型(其通常在单一剂量中包含大量的活性剂)越来越成为滥用对象。例如，与相同的经口施用剂量相比，当肠胃外施用特定剂量的活性剂(例如，阿片样镇痛药(opioid analgesic))时可能更有效。一些制剂可被篡改以提供包含在其中的活性剂(例如，阿片样镇痛药)用于不正当的使用。

[0004] 药物滥用者有时将延长释放阿片样镇痛药制剂破碎或用溶剂(例如乙醇)进行提取以在经口或肠胃外施用后立即释放包含在其中的阿片样物质。

[0005] 如果患者与剂型伴随地使用醇，那么可在暴露于乙醇后放出一部分活性剂的延长释放剂型也可以导致所述患者比预期的更迅速地接受所述剂量。

[0006] 本领域中持续存在对于抵抗不正当使用的包含活性剂之延长释放药物剂型的需求。特别地，持续存在对于这样的包含活性剂(例如阿片样镇痛药)之延长释放药物剂型的需求，其抗破碎和/或当与醇接触时活性剂释放性质无显著变化。

发明内容

[0007] 本发明某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂(例如阿片样镇痛药)的防篡改固体延长释放剂型。

[0008] 本发明某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂(例如阿片样镇痛药)的抗破碎固体延长释放剂型。

[0009] 本发明某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂(例如阿片样镇痛药)的抗醇提取之固体延长释放剂型。

[0010] 本发明某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂(例如阿片样镇痛药)的抗破碎且抗醇提取之固体延长释放剂型。

[0011] 本发明某些实施方案的一个目的是在延长释放基质制剂中提供包含活性剂(例如阿片样镇痛药)的抗破碎和/或抗醇提取之固体延长释放剂型，其中所述延长释放基质制剂通过连续过程(例如通过熔融挤出法(melt extrusion method))制备。

[0012] 本发明某些实施方案的一个目的是在延长释放基质制剂中提供包含活性剂(例如阿片样镇痛药)的固体延长释放剂型，其中所述延长释放基质制剂通过连续过程(例如通过熔融挤出法)制备，其中所述延长释放基质制剂包含聚(ε-己内酯)及聚氧乙烯并且抗醇提

取。

[0013] 这些及另一些目的通过本发明实现，其根据一个方面涉及固体延长释放药物剂型，所述固体延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0014] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0015] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0016] (3)至少一种活性剂。

[0017] 根据一个方面，本发明涉及固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0018] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有大于43,000的近似数均分子量，和

[0019] (2)至少一种聚氧乙烯，和

[0020] (3)至少一种活性剂。

[0021] 根据一个方面，本发明涉及固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0022] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有大于80,000的近似数均分子量，和

[0023] (2)至少一种聚氧乙烯，和

[0024] (3)至少一种活性剂。

[0025] 根据一个方面，本发明涉及包含固体延长释放药物剂型，其延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0026] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0027] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0028] (3)至少一种活性剂，

[0029] 其中所述延长释放基质制剂通过熔融挤出法而成形。

[0030] 根据一个方面，本发明涉及包含固体延长释放药物剂型，其延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0031] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0032] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0033] (3)5mg至500mg的盐酸羟考酮(oxycodone hydrochloride)，并且其中当通过USP篮法(USP Basket Method)在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，所述剂型提供的所述活性剂的体外溶解速率(dissolution rate)为在30分钟后释放约10％至约30％(按重量计)的活性剂、在60分钟后释放约20％至约50％(按重量计)的活性剂、在120分钟后释放约30％至约65％(按重量计)的活性剂、在240分钟后释放约45％至约85％(按重量计)的活性剂以及在360分钟后释放约60％至约95％(按重量计)的活性剂。

[0034] 根据一个方面，本发明涉及片剂、栓剂或多颗粒(multi-particulate)形式的固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0035] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0036] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0037] (3)至少一种选自阿片样镇痛药的活性剂；并且

[0038] 其中当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇的模拟胃液

(SGF)中测量时，所述片剂、栓剂或多颗粒提供的体外溶解速率的特征在于溶解30分钟时释放之活性剂的百分数(percent amount)与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过10％点数。

[0039] 根据一个方面，本发明涉及包含固体延长释放药物剂型，其延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0040] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0041] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0042] (3)至少一种选自阿片样镇痛药的活性剂；并且

[0043] 其中所述剂型在咖啡研磨机(coffee mill)中破碎60秒后由30目筛孔(mesh#30)保留的材料量至少为所述剂型初始量的约80％。

[0044] 根据一些优选的实施方案，本发明涉及固体经口延长释放药物剂型。

[0045] 在本发明的含义中，术语“延长释放”指当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，产品在60分钟后提供小于100％的体外活性剂释放。

[0046] 在本发明的含义中，术语“立即释放”指当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，产品在60分钟内提供至少100％的体外活性剂释放。

[0047] 在本发明的含义中，术语“固体延长释放药物剂型“，特别地“固体经口延长释放药物剂型”指包含以下的施用形式：在延长释放形式(即，延长释放基质制剂)中的单位剂量活性剂，和任选地本领域常规的其他辅剂和添加剂(如保护性包衣或者另外的延长释放包衣或胶囊等)，以及任选地任何其他用于剂型中的另外特征或组分。除非特别指明，否则术语“固体延长释放药物剂型”，特别地“固体经口延长释放药物剂型”指完整形式的所述剂型，即，在任何篡改之前。所述延长释放药物剂型可以是例如包含所述延长释放基质制剂的片剂，或者包含多颗粒形式之延长释放基质制剂的胶囊，或者栓剂。所述“固体延长释放药物剂型”，特别地“固体经口延长释放药物剂型”可以例如包含一部分的延长释放形式之活性剂和另一部分的立即释放形式之活性剂作为在所述剂型周围的活性剂立即释放层或者包含在所述剂型内的立即释放组分。

[0048] 在本发明的含义中，术语“延长释放基质制剂”指包含至少一种活性剂和至少一种聚(ε-己内酯)以及至少一种聚氧乙烯之混合物的成形固体形式。形状可为片剂或多颗粒，或者栓剂。所述“延长释放基质制剂”可任选地不只包含这些组分，即，可包含本领域中常规的一种或更多种另外的活性剂和/或另外的延缓剂(retardant)和/或另外的材料和/或另外的辅剂和/或另外的添加剂。

[0049] 在本发明的含义中，术语“延缓剂”指当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，有助于延长存在于延长释放基质制剂中之活性剂的溶解速率的组分。如本文所描述之聚(ε-己内酯)和聚氧乙烯为本发明的含义内的延缓剂。

[0050] 在本发明的含义中，术语“活性剂”定义为药学活性物质，其包括但不限于阿片样物质，特别是阿片样镇痛药，而且包括不提供镇痛作用的纯阿片样拮抗剂。根据本发明使用的阿片样物质可含有一个或更多个不对称中心，并且可产生对映体、非对映体或其他立体异构形式。本发明旨在涵盖所有这样的可能形式和其外消旋和拆分形式以及其组合物的使用。当本文所描述的化合物包含烯属双键或其他几何不对称中心时，术语“活性剂”旨在包括E和Z几何异构体二者。本发明还旨在涵盖任何这样的化合物的所有互变异构体。

[0051] 在本发明的含义中，术语“阿片样镇痛药”包括选自阿片样物质的组且提供镇痛效果的单一化合物和化合物的组合(例如单一阿片样激动剂或阿片样激动剂的组合)，以及提供镇痛作用的阿片样激动剂与阿片样拮抗剂的组合。

[0052] 在本发明的含义中，术语“立体异构体”是仅其原子之空间方向不同的单个分子之所有异构体的通称。其包括化合物的对映体和具有多于一个手性中心、彼此不为镜像的异构体(非对映体)。

[0053] 在本发明的含义中，术语“手性中心”指有四个不同基团连接至其上的碳原子。

[0054] 在本发明的含义中，术语“对映体”或“对映体的”指不能重叠在其镜像上且因此为光学活性的分子，其中所述对映体将偏振光平面往一个方向旋转某个角度，而其镜像将所述偏振光平面往相反方向旋转相同的角度。

[0055] 在本发明的含义中，术语“外消旋的”指对映体等部分的混合物，且所述混合物光学上无活性。

[0056] 在本发明的含义中，术语“拆分(resolution)”指对分子的两种对映体形式之一进行分离或浓缩或剥夺。

[0057] 在本发明的含义中，术语“阿片样拮抗剂”包括选自至少部分作用于阿片样受体但不提供镇痛作用的受体拮抗剂之组的单一化合物及化合物组合。

[0058] 出于本发明的目的，术语“聚(ε-己内酯)”可缩写为PCL，并且指PCL-均聚物(homopolymer)。出于本发明的目的，聚(ε-己内酯)的分子量涉及数均分子量。至多约10,000的分子量通过使用在25摄氏度下之粘度测定的分子量来定义。高于10,000且至多80,000的分子量通过使用熔体流动指数测定的分子量来定义。高于80,000的分子量通过使用乌氏(Ubbelohde)毛细管粘度计法于氯仿中在25摄氏度下测量之特性粘度(inherent viscosity)所测定的分子量定义。根据所述定义，当聚(ε-己内酯)根据通过乌氏毛细管粘度计法在氯仿中测定时的特性粘度具有至多80,000的分子量时，认为其也具有至多80,000的近似数均分子量。当在25℃下粘度为400-1000MPA时，认为聚(ε-己内酯)具有10,000的近似数均分子量。当熔体流动指数在160℃和2.16kg下为40g/10分钟时，认为聚(ε-己内酯)具有37,000的近似数均分子量。当熔体流动指数在80℃和44psi下为1.8G/10分钟时，认为聚(ε-己内酯)具有42,500的近似数均分子量。当熔体流动指数在80℃和44psi下为1.0G/10分钟时，认为聚(ε-己内酯)具有80,000的近似数均分子量。当通过乌氏毛细管粘度计法在浓度为0.1g/dl的氯仿中测定，在25℃下特性粘度为1.04dl/g时，认为聚(ε-己内酯)具有78,000的近似数均分子量。当通过乌氏毛细管粘度计法在浓度为0.1g/dl的氯仿中测定，在25℃下特性粘度为1.24dl/g时，认为聚(ε-己内酯)具有98,000的近似数均分子量。当通过乌氏毛细管粘度计法在浓度为0.1g/dl的氯仿中测定，在25℃下特性粘度为1.33dl/g时，认为聚(ε-己内酯)具有107,000的近似数均分子量。当通过乌氏毛细管粘度计法在浓度为0.1g/dl的氯仿中测定，在25℃下特性粘度为1.80dl/g时，认为聚(ε-己内酯)具有154,000的近似数均分子量。

[0059] 出于本发明的目的，术语“聚氧乙烯”可缩写为PEO，并且指PEO-均聚物。出于本发明的目的，聚氧乙烯的分子量涉及重均分子量。出于本发明的目的，所述近似分子量基于流变学测量。当5％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVT型，1号转子(spindle)，在50rpm，25℃下显示粘度范围为30-50mPa s(cP)时，认为所述聚氧乙烯具有

100,000的近似重均分子量。当5％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,2号转子,在2rpm,25℃下显示粘度范围为8,800-17,600mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有900,000的近似重均分子量。当2％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,1号转子,在10rpm,25℃下显示粘度范围为400至800mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有1,000,000的近似分子量。当2％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,3号转子,在10rpm,25℃下显示粘度范围为2000至4000mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有2,000,000的近似分子量。当1％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,2号转子,在2rpm,25℃下显示粘度范围为1650至5500mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有4,000,000的近似分子量。当1％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,2号转子,在2rpm,25℃下显示粘度范围为5500至7500mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有5,000,000的近似分子量。当1％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,2号转子,在2rpm,25℃下显示粘度范围为7500至10,000mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有7,000,000的近似分子量。当1％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,2号转子,在2rpm,25℃下显示粘度范围为10,000至15,000mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有8,000,000的近似分子量。关于较低分子量的聚氧乙烯;当5％(按重量计)的聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVT型,1号转子,在50rpm,25℃下显示粘度范围为30至50mPa(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有100,000的近似分子量,并且当5％(按重量计)的所述聚氧乙烯水溶液使用Brookfield粘度计RVF型,2号转子,在2rpm,25℃下显示粘度范围为8800至17,600mPa s(cP)时,认为所述聚氧乙烯具有900,000的近似分子量。

[0060] 在本发明的含义中,术语“多颗粒”指延长释放基质制剂的可能形状,所述延长释放基质制剂在剂型中需要至少两个单个单位。与包含未分开的活性剂剂量的片剂相比,多颗粒在剂型中包含分开的活性剂剂量。

[0061] 在本发明的含义中,术语“经过热处理”、“热处理”等指包括至少下述步骤的方法:对聚(ε-己内酯)或聚氧乙烯,或者包含至少一种活性剂和/或至少一种聚(ε-己内酯)和/或至少一种聚氧乙烯的混合物,或者延长释放基质制剂进行高温处理。

[0062] 在本发明的含义中,术语“固化(cure)”指下述过程:通过所述过程首先使混合物成形以形成延长释放基质制剂,然后对所述延长释放基质制剂进行高温处理。

[0063] 在本发明的含义中,术语“高温”指至少为聚(ε-己内酯)和/或聚氧乙烯之软化温度的温度。根据一些实施方案,所述高温为至少约60℃,或至少约65℃,或至少约70℃,或至少约80℃,或约60℃至约105℃,或约65℃至约105℃,或约70℃至约105℃,或约80℃至约105℃,或约60℃至约100℃,或约65℃至约100℃,或约70℃至约100℃,或约80℃至约100℃。

[0064] 在本发明的含义中,术语“经熔化形成”指其中将混合物成形并同时进行高温处理的过程。所述过程包括将所述混合物在成形前进行高温处理并在仍足够热时成形。其包括但不限于在同时应用高温下通过熔融挤出成形、通过浇铸(casting)成形、通过注模(injection molding)成形以及通过直接压制成形。

[0065] 在本发明的含义中,术语“熔融挤出”指这样的过程,通过该过程使材料混合,至少部分熔化,然后在控制条件下将其强行通过模具。

[0066] 出于本发明的目的，将术语“浇铸”定义为这样的过程，通过所述过程将熔化材料倒入期望形状的模具中或倒在表面上。

[0067] 出于本发明的目的，将术语“注模”定义为这样的过程，通过所述过程将熔化材料在压力下注射入模具中。

[0068] 出于本发明的目的，将术语“直接压制”定义为压片(tableting)的过程，其中通过包括下述步骤的过程制备片剂或任何其他压制剂型：将包含所述剂型的组分进行干混合(dry blending)，并将干的混合物物理地压制以形成所述剂型，例如通过使用扩散混合(diffusion blend)和/或对流混合(convection mixing)过程(例如Guidance for Industry,SUPAC-IR/MR:Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms,Manufacturing Equipment Addendum)。

[0069] 本文所使用的术语“ppm”意指“百万分率(parts per million)”。关于14-羟基可待因酮(14-hydroxycodeinone)，“ppm”意指14-羟基可待因酮在特定样品产品中的百万分率。可通过本领域已知的任何方法测定14-羟基可待因酮的水平，优选通过使用UV检测的HPLC分析。

[0070] 在本发明的含义中，当各剂型抵抗不正当使用时(例如当所述剂型如本文所定义地抗破碎和/或抗醇提取时)，将所述剂型视为“防篡改”。

[0071] 在本发明的含义中，当各剂型至少满足下述条件时，将剂型视为“抗醇提取”：当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇的模拟胃液中测量时，提供的体外溶解速率的特征在于溶解30分钟时释放之活性物的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数。

[0072] 在本发明的含义中，术语“模拟胃液”(SGF)涉及不含酶和月桂基硫酸钠的模拟胃液。术语“包含40％乙醇的模拟胃液”涉及含40％乙醇且不含酶和月桂基硫酸钠的SGF。

[0073] 在本发明的含义中，当各剂型至少满足下述条件时，将所述剂型视为“抗破碎”：在咖啡研磨机(例如Krups™ Coffee Mill Type 203)中破碎10秒后由30目筛孔保留所述剂型初始量的至少约85％。

附图说明

[0074] 图1至图6描绘如下述实施例1至6的溶解曲线(dissolution profile)。

[0075] 图7a和图8a描绘实施例7和8的溶解曲线，其中所述样品在第一次挤出机通过(passage)(通过1(Pass 1))后收集。

[0076] 图7b和图8b描绘实施例7和8的溶解曲线，其中所述样品在第二次挤出机通过(通过2(Pass 2))后收集。

[0077] 图7c和图8c描绘实施例7和8的溶解曲线，通过1和通过2进行比较。

[0078] 图9a描绘实施例9直径约为1mm的熔融挤出多颗粒(melt-extruded multi-particulate,MEM)的溶解曲线。

[0079] 图9b描绘实施例9具有多种丸粒(pellet)尺寸的熔融挤出多颗粒(MEM)(通过2)的溶解曲线。

[0080] 图10至图14描绘实施例10至14的溶解曲线。

[0081] 图15a描绘实施例15在熔融挤出期间于不同采样时间具有约1.3mm直径的丸粒尺寸之熔融挤出多颗粒(MEM)的溶解曲线。

[0082] 图15b描绘实施例15具有多种丸粒尺寸的熔融挤出多颗粒(MEM)的溶解曲线。

[0083] 图16至图18描绘实施例16至18的溶解曲线。

[0084] 图19至图25描绘实施例19至41的溶解曲线。

[0085] 图26a至图26f示出实施例16中在研磨前和研磨后熔融挤出多颗粒(MEM)的代表性图像。

[0086] 图27a至图27e示出实施例17中在研磨前和研磨后熔融挤出多颗粒(MEM)的代表性图像。

[0087] 图28a至图28c示出实施例18中在研磨前和研磨后熔融挤出多颗粒(MEM)的代表性图像。

具体实施方式

[0088] 制剂

[0089] 根据本发明的某些实施方案,延长释放基质制剂至少包含:

[0090] (1)至少一种聚(ε-己内酯)

[0091] (2)至少一种聚氧乙烯,和

[0092] (3)至少一种活性剂。

[0093] 根据本发明的某些实施方案,延长释放基质制剂包含至少一种具有下述近似数均分子量的聚(ε-己内酯):约10,000至约200,000,或约30,000至约200,000,或约40,000至约200,000,或约43,000至约200,000,或大于43,000,或约45,000至约200,000,或约60,000至约200,000,或约70,000至约200,000,或大于75,000至约200,000,或约80,000至约200,000,或约85,000至约200,000,或约90,000至约200,000,或约100,000至约200,000,或约105,000至约200,000,或约110,000至约200,000,或约120,000至约200,000,或约130,000至约200,000,或约140,000至约200,000。

[0094] 根据本发明的某些实施方案,在延长释放基质制剂中,聚(ε-己内酯)的总含量为所述延长释放基质制剂的至少约40%重量,或约40%重量至约85%重量,或约40%重量至约80%重量,或约40%重量至约75%重量,或约45%重量至约75%重量,或约50%重量至约75%重量,或约55%重量至约75%重量,或约60%重量至约75%重量,或约65%重量至约75%重量。根据本发明的某些实施方案,聚(ε-己内酯)的总含量小于所述延长释放基质制剂的50%重量。

[0095] 根据本发明的某些实施方案,在延长释放基质制剂中,在段[0064](上上段)中描述的聚(ε-己内酯)的总含量为所述延长释放基质制剂的至少约40%重量,或约40%重量至约85%重量,或约40%重量至约80%重量,或约40%重量至约75%重量,或约45%重量至约75%重量,或约50%重量至约75%重量,或约55%重量至约75%重量,或约60%重量至约75%重量,或约65%重量至约75%重量。根据本发明的某些实施方案,段[0064](上上段)中描述的聚(ε-己内酯)的总含量小于所述延长释放基质制剂的50%重量。

[0096] 根据本发明的某些实施方案,延长释放基质制剂包含至少一种具有下述近似重均分子量的聚氧乙烯:约10,000至小于1,000,000,或约40,000至小于1,000,000,或约50,000

至小于1,000,000,或约80,000至小于1,000,000,或约500,000至约950,000,或约600,000至约950,000,或约700,000至约950,000,或约50,000至约950,000,或约50,000至约400,000,或约50,000至约300,000,或约50,000至约200,000。

[0097] 根据某些实施方案,其中聚(ε-己内酯)具有大于43,000或大于80,000的近似数均分子量,制剂包含具有约1,000,000至10,000,000近似重均分子量的聚氧乙烯。

[0098] 根据本发明的某些实施方案,延长释放基质制剂中聚氧乙烯的总含量为所述延长释放基质制剂的至少约10%重量,或至少约13%重量,或至少约15%重量,或至少约20%重量,或至少约25%重量,或至少约30%重量,或约10%重量至约40%重量,或约13%重量至约40%重量,或约15%重量至约40%重量,或约20%重量至约40%重量,或约25%重量至约40%重量,或约30%重量至约40%重量,或约15%重量至约35%重量。

[0099] 根据本发明的某些实施方案,活性剂以延长释放基质制剂之至少约10%重量,或至少约12.5%重量,或至少约15%重量,或约10%重量至约30%重量,或约10%重量至约25%重量,或延长释放基质制剂之约12.5%重量至约25%重量的量存在。

[0100] 另一些延缓剂

[0101] 根据本发明的某些实施方案,另一些延缓剂在延长释放基质制剂中优选地以约0.1%重量至约10%重量的量存在。

[0102] 除了聚(ε-己内酯)和聚氧乙烯外,还可用于本发明的另一些延缓剂包括但不限于长链(C_8-C_{50})取代或未取代的烃,如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、脂肪酸的聚乙二醇酯、矿物油和植物油以及蜡(wax)。根据某些优选实施方案,使用山嵛酸甘油酯(glyceryl behenate)。

[0103] 根据本发明,所述延长释放基质制剂中的另一些延缓剂可以以所述延长释放基质制剂之约2%重量至约7%重量,或约3%重量至约6%重量,或约4%重量至约6%重量的量存在。

[0104] 剂型

[0105] 根据本发明,所述固体延长释放药物剂型的延长释放基质制剂是单一片剂的形式,或者是多颗粒的形式或栓剂的形式。优选地,所述多颗粒的直径为约0.1mm至约5mm,或约0.1mm至约2mm,或约0.5mm至约2mm。多颗粒也可为约2mm至约5mm,并且包括本领域中已知的作为微锭(minitab)的剂型。根据本发明的某些实施方案,将多颗粒放置在胶囊中或形成片剂,当所述片剂与胃液接触时会崩解成多颗粒。根据本发明,整体释放速率可通过改变所述延长释放基质制剂(例如进行溶解的所述多颗粒或所述片剂)的最终尺寸来调整。

[0106] 根据本发明,所述固体延长释放药物剂型优选为经口剂型。根据本发明的某些其他实施方案,固体延长释放药物剂型为栓剂。

[0107] 活性剂

[0108] 根据本发明所使用的活性剂可为本领域技术人员已知的任何活性剂。特别地,所述活性剂为受到滥用的物质,如阿片样物质、镇静剂(tranquilliser)和其他麻醉药,例如选自:N-{1-[2-(4-乙基-5-氧代-2-四唑啉-1-基)乙基]-4-甲氧基甲基-4-哌啶基}丙酰苯胺(阿芬太尼(alfentanil))、5,5-二烯丙基巴比妥酸(阿洛巴比妥(allobarbital))、烯丙罗定(allylprodine)、阿法罗定(alphaprodine)、8-氯-1-甲基-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]-苯并二氮杂䓬(阿普唑仑(alprazolam))、2-二乙胺苯丙酮(安非拉酮

(amfepramone))、(±)-[α]-甲基-苯乙胺(安非他明(amphetamine))、2-[α]-甲基苯乙氨基)-2-苯基乙腈(安非他尼(amphetaminil))、5-乙基-5-异戊基巴比妥酸(异戊巴比妥(amobarbital))、阿尼利定(anileridine)、阿朴可待因(apocodeine)、5,5-二乙基巴比妥酸(巴比妥(barbital))、苄基吗啡(benzylmorphine)、贝齐米特(bezitramide)、7-溴-5-(2-吡啶基)-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(溴西泮(bromazepam))、2-溴-4-(2-氯苯基)-9-甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并-[4,3-a][1,4]二氮杂䓬(溴替唑仑(brotizolam))、17-环丙基甲基-4,5[α]-环氧基-7[α][(S)-1-羟基-1,2,2-三甲基-丙基]-6-甲氧基-6,14-内-桥亚乙基吗啡烷-3-醇(丁丙诺啡(buprenorphine))、5-丁基-5-乙基巴比妥酸(丁巴比妥(butobarbital))、布托啡诺(butorphanol)、(7-氯-1,3-二氢-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂䓬-3-基)-二甲基氨基甲酸酯(卡马西泮(camazepam))、(1S,2S)-2-氨基-1-苯基-1-丙醇(去甲伪麻黄碱(cathine)/D-去甲伪麻黄碱(norpseudoephedrine))、7-氯-N-甲基-5-苯基-3H-1,4-苯并二氮杂䓬-2-基胺-4-氧化物(氯氮䓬(chlorodiazepoxide))、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,5-苯并二氮杂䓬-2,4(3H,5H)-二酮(氯巴占(clobazam))、5-(2-氯苯基)-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(氯硝西泮(clonazepam))、氯尼他秦(clonitazene)、7-氯-2,3-二氢-2-氧代-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-3-羧酸(氯拉䓬酸(clorazepate))、5-(2-氯苯基)-7-乙基-1-甲基-1H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-2(3H)-酮(氯噻西泮(clotiazepam))、10-氯-11b-(2-氯苯基)-2,3,7,11b-四氢㗁唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂䓬-6(5H)-酮(氯㗁唑仑(cloxazolam))、(-)-甲基-[3[β]-苄酰氧基-2[β](1[α](H,5[α]H)-托烷羧酸酯)(可卡因(cocaine))、4,5[α]-环氧基-3-甲氧基-17-甲基-7-吗啡亚基(morphinene)-6[α]-醇(可待因(codeine))、5-(1-环己烯基)-5-乙基巴比妥酸(环巴比妥)、赛克罗酚(cyclorphan)、环丙诺啡(cyprenorphine)、7-氯-5-(2-氯苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(地洛西泮(delorazepam))、地索吗啡(desomorphine)、右吗拉胺(dextromoramide)、(+)-(1-苄基-3-二甲基氨基-2-甲基-1-苯基丙基)丙酸酯(右丙氧芬(dextropropoxyphen))、地佐辛(dezocine)、地恩丙胺(diampromide)、二醋吗啡酮(diamorphone)、7-氯-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(地西泮(diazepam))、4,5[α]-环氧基-3-甲氧基-17-甲基-6[α]-吗啡烷醇(二氢可待因(dihydrocodeine))、4,5[α]-环氧基-17-甲基-3,6[α]-吗啡烷二醇(二氢吗啡(dihydromorphine))、地美沙朵(dimenoxadol)、地美庚醇(dimepheptanol)、二甲噻丁(dimethylthiambutene)、吗苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)、地匹哌酮(dipipanone)、(6aR,10aR)-6,6,9-三甲基-3-戊基-6a,7,8,10a-四氢-6H-苯并[c]色烯-1-醇(屈大麻酚(dronabinol))、依他佐辛(eptazocine)、8-氯-6-苯基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂䓬(艾司唑仑(estazolam))、依索庚嗪(ethoheptazine)、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基[7-氯-5-(2-氟苯基)-2,3-二氢-2-氧代-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-3-羧酸酯](氯氟䓬乙酯(ethyl loflazepate))、4,5[α]-环氧基-3-乙氧基-17-甲基-7-吗啡亚基(morphinene)-6[α]-醇(乙基吗啡(ethylmorphine))、依托尼秦(etonitazene)、4,5[α]-环氧基-7[α]-(1-羟基-1-甲基丁

基)-6-甲氧基-17-甲基-6,14-内-亚乙烯基-吗啡烷-3-醇(埃托啡(etorphine))、N-乙基-3-苯基-8,9,10-三降冰片基(trinorbornan)-2-基胺(芬茨法明(fencamfamine))、7-[2-(1-甲基-苯乙氨基)乙基]-茶碱](芬乙茶碱(fenethylline))、3-([α]-甲基苯乙氨基)丙腈(芬普雷司(fenproporex))、N-(1-苯乙基-4-哌啶基)丙酰苯胺(芬太尼(fentanyl))、7-氯-5-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(氟地西泮(fludiazepam))、5-(2-氟苯基)-1-甲基-7-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(氟硝西泮(flunitrazepam))、7-氯-1-(2-二乙氨基乙基)-5-(2-氟苯基)-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(氟西泮(flurazepam))、7-氯-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(哈拉西泮(halazepam))、10-溴-11b-(2-氟苯基)-2,3,7,11b-四氢[1,3]噁唑基[3,2-d][1,4]苯并二氮杂䓬-6(5H)-酮(卤噁唑仑(haloxazolam))、海洛因(heroin)、4,5[α]-环氧基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡烷酮(氢可酮(hydrocodone))、4,5[α]-环氧基-3-羟基-17-甲基-6-吗啡烷酮(氢吗啡酮(hydromorphone))、羟哌替啶(hydroxypethidine)、异美沙酮(isomethadone)、羟甲基吗啡烷(hydroxymethylmorphinane)、11-氯-8,12b-二氢-2,8-二甲基-12b-苯基-4H-[1,3]噁嗪并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂䓬-4,7(6H)-二酮(凯他唑安(ketazolam))、1-[4-(3-羟基苯基)-1-甲基-4-哌啶基]-1-丙酮(凯托米酮(ketobemidone))、(3S,6S)-6-二甲基氨基-4,4-二苯基庚-3-基乙酸酯(左旋乙酰地美庚醇(levacetylmethadol)(LAAM))、(-)-6-二甲基-氨基-4,4-二酚-3-庚酮(左旋美沙酮(levomethadone))、(-)-17-甲基-3-吗啡烷醇(左啡诺(levorphanol))、苯佐啡烷(levophenacylmorphane)、洛芬太尼(lofentanil)、6-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪亚甲基)-8-硝基-2H-咪唑并[1,2-a][1,4]-苯并二氮杂䓬-1(4H)-酮(氯普唑仑(loprazolam))、7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(劳拉西泮(lorazepam))、7-氯-5-(2-氯苯基)-3-羟基-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(氯甲西泮(lormetazepam))、5-(4-氯苯基)-2,5-二氢-3H-咪唑并[2,1-a]异吲哚-5-醇(吗吲哚(mazindol))、7-氯-2,3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬(美达西泮(medazepam))、N-(3-氯丙基)-[α]-甲基苯乙基胺(美芬雷司(mefenorex))、哌替啶(meperidine)、2-甲基-2-丙基三亚甲基二氨基甲酸酯(氨甲丙二酯(meprobamate))、美普他酚(meptazinol)、美他佐辛(metazocine)、甲基吗啡(methylmorphine)、N,[α]-二甲基苯乙胺(甲基苯丙胺(methamphetamine))、(0)-6-二甲基氨基-4,4-二苯基-3-庚酮(美沙酮(methadone))、2-甲基-3-邻-甲苯基-4(3H)-喹唑啉酮(甲喹酮(methaqualone))、甲基[2-苯基-2-(2-哌啶基)乙酸酯](哌醋甲酯(methylphenidate))、5-乙基-1-甲基-5-苯基巴比妥酸(甲苯巴比妥(methylphenobarbital))、3,3-二乙基-5-甲基-2,4-哌啶二酮(甲乙哌酮(methyprylon))、美托酮(metopon)、8-氯-6-(2-氟苯基)-1-甲基-4H-咪唑并[1,5-a][1,4]苯并二氮杂䓬(咪达唑仑(midazolam))、2-(二苯甲亚硫酰基)-乙酰胺(莫达非尼(modafinil))、4,5[α]-环氧基-17-甲基-7-吗啡-3,6[α]-二醇(吗啡(morphine))、麦罗啡(myrophine)、(±)-反式-3-(1,1-二甲基庚基)-7,8,10,10[α]-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃-9(6[α]H)-酮(大麻隆(nabilone))、纳布啡(nalbuphine)、烯丙吗啡

(nalorphine)、那碎因(narceine)、尼可吗啡(nicomorphine)、1-甲基-7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(硝甲西泮(nimetazepam))、7-硝基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(硝西泮(nitrazepam))、7-氯-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(去甲西泮(nordazepam))、去甲左啡诺(norlevorphanol)、6-二甲基氨基-4,4-二苯基-3-己酮(去甲美沙酮(normethadone))、去甲吗啡(normorphine)、诺匹哌酮(norpipanone)、属于罂粟(Papaver somniferum)物种之植物的渗出物(阿片(opium))、7-氯-3-羟基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(奥沙西泮(oxazepam))、(顺式-反式)-10-氯-2,3,7,11b-四氢-2-甲基-11b-苯基㗁唑并[3,2-d][1,4]苯并二氮杂䓬-6-(5H)-酮(㗁唑仑(oxazolam))、4,5[α]-环氧基-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基-6-吗啡烷酮(羟考酮(oxycodone))、羟吗啡酮(oxymorphone)、属于罂粟物种(包括茶荚蓬(setigerum)亚种)的植物和植物部分、阿片全碱(papaveretum)、2-亚氨基-5-苯基-4-㗁唑烷酮(匹莫林(pernoline))、1,2,3,4,5,6-六氢-6,11-二甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-2,6-亚甲基-3-苯并吖辛因-8-醇(喷他佐辛(pentazocine))、5-乙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(戊巴比妥(pentobarbital))、乙基-(1-甲基-4-苯基-4-哌啶羧酸酯)(哌替啶(pethidine))、苯吗庚酮(phenadoxone)、非诺啡烷(phenomorphan)、非那佐辛(phenazocine)、苯哌利定(phenoperidine)、匹米诺定(piminodine)、福尔可定(pholcodine)、3-甲基-2-苯基吗啉(苯甲吗啉(phenmetrazine))、5-乙基-5-苯基巴比妥酸(苯巴比妥(phenobarbital))、[α],[α]-二甲基苯乙胺(苯丁胺(phentermine))、7-氯-5-苯基-1-(2-丙炔基)-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(匹那西泮(pinazepam))、[α]-(2-哌啶基)二苯甲基醇(哌苯甲醇(pipradrol))、1'-(3-氰基-3,3-二苯基丙基)[1,4'-联哌啶]-4'-羧酰胺(哌腈米特(piritramide))、7-氯-1-(环丙基甲基)-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(普拉西泮(prazepam))、普罗法多(profadol)、普罗庚嗪(proheptazine)、二甲哌替啶(promedol)、丙哌利定(properidine)、丙氧芬(propoxyphene)、N-(1-甲基-2-哌啶代乙基)-N-(2-吡啶基)丙酰胺、甲基{3-[4-甲氧基羰基-4-(N-苯基丙酰胺基)哌啶代]丙酸酯}(瑞芬太尼(remifentanil))、5-仲-丁基-5-乙基巴比妥酸(仲丁巴比妥(secbutabarbital))、5-烯丙基-5-(1-甲基丁基)-巴比妥酸(司可巴比妥(secobarbital))、N-{4-甲氧甲基-1-[2-(2-噻吩基)乙基]-4-哌啶基}-丙酰苯胺(舒芬太尼(sufentanil))、7-氯-2-羟基-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(替马西泮(temazepam))、7-氯-5-(1-环己烯基)-1-甲基-1H-1,4-苯并二氮杂䓬-2(3H)-酮(四氢西泮(tetrazepam))、乙基(2-二甲基氨基-1-苯基-3-环己烯-1-羧酸酯)(替利定(tilidine)(顺式和反式))、曲马多(tramadol)、8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂䓬(三唑仑(triazolam))、5-(1-甲基丁基)-5-乙烯基巴比妥酸(乙烯巴比妥(vinylbital))、(1R*,2R*)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)-苯酚、(1R,2R,4S)-2-(二甲基氨基)甲基-4-(对-氟苄氧基)-1-(间-甲氧基苯基)环己醇、(1R,2R)-3-(2-二甲基氨基甲基-环己基)苯酚、(1S,2S)-3-(3-二甲基氨基-1-乙基-2-甲基-丙基)苯酚、(2R,3R)-1-二甲基氨基-3(3-甲氧基苯基)-2-甲基-戊-3-醇、(1RS,3RS,

6RS)-6-二甲基氨基甲基-1-(3-甲氧苯基)-环己烷-1,3-二醇、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基2-(4-异丁氧基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)苯基2-(6-甲氧基-萘-2-基)丙酸酯、3-(2-二甲基氨基-甲基-环己-1-烯基)-苯基2-(4-异丁基-苯基)-丙酸酯、3-(2-二甲基氨基甲基-环己-1-烯基)-苯基2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸酯、(RR-SS)-2-乙酰氧基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-三氟甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-4-氯-2-羟基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基-甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-4-甲氧基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-2-羟基-5-硝基-苯甲酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯、(RR-SS)-21,4'-二氟-3-羟基-联苯基-4-羧酸3-(2-二甲基氨基甲基-1-羟基-环己基)-苯酯以及相应的立体异构化合物、其在各种情况下相应的衍生物(特别是酯或醚)和其在各种情况下生理上可接受的化合物(特别是其盐和溶剂化物)。

[0109] 根据一些具体的优选实施方案,活性剂为阿片样物质,特别是阿片样镇痛药。

[0110] 可用于本发明的阿片样镇痛药包括但不限于阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄基吗啡、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、二醋吗啡酮、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡(dihydroetorphine)、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、苯佐啡烷、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、哌腈米特、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、其可药用盐、水合物和溶剂化物以及前述任一种的混合物。优选的阿片样镇痛药包括可待因、吗啡、羟考酮、氢可酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、其可药用盐、水合物和溶剂化物以及前述任一种的混合物。

[0111] 在某些实施方案中,阿片样镇痛药为羟考酮、氢吗啡酮或羟吗啡酮或者其可药用盐(例如,盐酸盐)。剂型可包含约5mg至约500mg的盐酸羟考酮,或约1mg至约100mg的盐酸氢吗啡酮,或约5mg至约500mg的盐酸羟吗啡酮。如果使用游离碱或另一些盐、溶剂化物或水合物,则可使用等摩尔的量。

[0112] 剂型可包含例如5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg或160mg的盐酸羟考酮或者等摩尔量的任何其他可药用盐、衍生物或包括但不限于水合物和溶剂化物或游离碱的形式。

[0113] 剂型可包含例如5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg或160mg的盐酸羟吗啡酮或者等摩尔量的任何其他可药用盐、衍生物或包括但不限于水合物和溶剂化物或游离碱的形式。

[0114] 剂型可包含例如2mg、4mg、5mg、8mg、12mg、15mg、16mg、24mg、25mg、32mg、48mg、50mg、64mg或75mg的盐酸氢吗啡酮或者等摩尔量的任何其他可药用盐、衍生物或包括但不限于水合物和溶剂化物或游离碱的形式。

[0115] 本文所公开的本发明具体地旨在涵盖阿片样镇痛药之任何可药用盐的用途。可药用盐包括但不限于无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐，如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等；磺酸盐，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，以及金属盐，如钠盐、钾盐、铯盐等；碱土金属，如钙盐、镁盐等；有机胺盐，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′-二苄基乙二胺盐等。

[0116] 本文所公开的本发明具体地旨在涵盖盐酸羟考酮的用途，优选地以约5mg至约500mg盐酸羟考酮的量存在，更优选地以5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg或160mg盐酸羟考酮的量存在，或者以大于延长释放基质制剂之15％重量的量存在，并且优选地具有小于约25ppm，优选地小于约15ppm、小于约10ppm、小于约5ppm或小于约1 ppm的14-羟基可待因酮水平。

[0117] 下列专利文献描述用于制备具有小于约25ppm、优选小于约15ppm、小于约10ppm、小于约5ppm、更优选小于约2ppm、小于约1ppm、小于约0.5ppm或约0.25ppm之14-羟基可待因酮水平的盐酸羟考酮的方法：PCT公开专利申请WO2005/097801 A1、美国专利号7,129,248 B2及美国公开专利申请2006/0173029 A1(其全部通过引用并入本文)。

[0118] 本文所公开的本发明具体地旨在涵盖盐酸羟吗啡酮的用途，优选地以约1mg至约500mg盐酸羟吗啡酮的量存在，更优选地以5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg或160mg盐酸羟吗啡酮的量存在。

[0119] 本文所公开的本发明具体地旨在涵盖盐酸氢吗啡酮的用途，优选地以约1mg至约100mg盐酸氢吗啡酮的量存在，更优选地以2mg、4mg、5mg、8mg、12mg、15mg、16mg、24mg、25mg、32mg、48mg、50mg、64mg或75mg盐酸氢吗啡酮的量存在。

[0120] 可用于本发明的阿片样拮抗剂(无论是单独或与阿片样激动剂组合)包括但不限于纳洛酮(naloxone)、纳曲酮(naltrexone)和纳美芬(nalmephene)、其可药用盐、水合物和溶剂化物，以及前述任一种的混合物。

[0121] 根据某些实施方案，盐酸纳曲酮可以约1mg至约100mg盐酸纳曲酮的量存在，更优选地以2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mg或60mg盐酸纳曲酮的量存在，或者以延长释放基质制剂之至少约10％重量的量存在。

[0122] 根据某些实施方案，阿片样拮抗剂可与阿片样激动剂组合使用，例如使用约2:1重量比的盐酸羟考酮与盐酸纳洛酮的组合。以毫克计各单位剂量的盐酸羟考酮:盐酸纳洛酮实际重量的实例为5:2.5、10:5、20:10、30:15、40:20、60:30、80:40、100:50、120:60和160:80。

[0123] 在某些另外的实施方案中，可根据本发明使用另外的治疗活性剂，其与阿片样物质组合或代替阿片样物质。这样的治疗活性剂的实例包括抗组胺剂(例如茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)及马来酸右氯苯那敏(dexchlorpheniramine maleate))、非类固醇抗炎剂(例如萘普生(naproxen)、双氯酚酸钠(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、舒林酸(sulindac)、Cox-2抑制剂)和对乙酰氨基酚(acetaminophen)、止吐剂(例如甲氧氯普胺(metoclopramide)、甲基纳曲酮(methylnaltrexone))、抗癫痫剂(例如苯妥英(phenytoin)、氨甲丙二酯及硝西泮)、血管舒张剂(例如硝苯地平(nifedipine)、罂粟碱

(papaverine)、地尔硫䓬(diltiazem)及尼卡地平(nicardipine))、镇咳剂及祛痰剂(例如磷酸可待因(codeine phosphate))、抗哮喘剂(例如茶碱)、抗酸剂(antacid)、镇痉剂(例如阿托品(atropine)、东莨菪碱(scopolamine))、抗糖尿病剂(例如胰岛素)、利尿剂(例如依他尼酸(ethacrynic acid)、苄氟噻嗪(bendrofluthiazide))、抗低血压剂(例如普萘洛尔(propranolol)、可乐定(clonidine))、抗高血压剂(例如可乐定、甲基多巴(methyldopa))、支气管扩张剂(例如沙丁胺醇(albuterol))、类固醇(例如氢化可的松(hydrocortisone)、去炎松(triamcinolone)、强的松(prednisone))、抗生素(例如四环素(tetracycline))、抗痔剂(antihemorrhoidal)、安眠药(hypnotic)、精神病药(psychotropic)、止泻剂(antidiarrheal)、化痰剂(mucolytic)、镇静剂(sedative)、减充血剂(decongestant)(例如伪麻黄碱(pseudoephedrine))、缓泻药(laxative)、维生素、兴奋剂(包括食欲抑制剂,如苯丙醇胺)和大麻素(cannabinoid),包括其所有可药用盐、水合物和溶剂化物。

[0124] 在某些实施方案中,本发明涉及Cox-2抑制剂作为与阿片样镇痛药组合或代替阿片样镇痛药之活性剂的用途;例如,如下述Cox-2抑制剂的用途:美国专利申请序列号10/056,347和11/825,938(其通过引用并入本文)中所公开的美洛昔康(meloxicam)(4-羟基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-羧酰胺-1,1-二氧化物);美国专利申请序列号10/056,348(其通过引用并入本文)中所公开的萘丁美酮(nabumetone)(4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-丁酮);美国专利申请序列号11/698,394(其通过引用并入本文)中所公开的塞来昔布(celecoxib)(4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺);美国专利申请序列号10/057,630(其通过引用并入本文)中所公开的尼美舒利(nimesulide)(N-(4-硝基-2-苯氧基苯基)甲磺酰胺)以及美国专利申请序列号10/057,632(其通过引用并入本文)中所公开的N-[3-(甲酰胺基)-4-氧代-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]甲磺酰胺(T-614)。

[0125] 本发明还涉及利用如苯并二氮杂䓬类、巴比妥类或兴奋剂(如安非他明类)之活性剂的剂型。这些均可配制成单一活性剂,或与其各自的拮抗剂组合。

[0126] 制备方法

[0127] 根据本发明,所述剂型经过热处理。根据本发明的热处理包括这样的步骤,其包括应用如上定义的高温。

[0128] 根据某些实施方案,剂型在不应用高温下成形,然后在高温下固化。在某些这样的实施方案中,延长释放基质制剂可通过直接压制而成形。所述剂型还可经熔化形成。经熔化形成的剂型包括其中的延长释放基质制剂通过熔融挤出法或通过浇铸法或通过注模法或通过直接压制并同时应用高温而成形的剂型。

[0129] 根据一个方面,本发明涉及制备根据本发明和如上文中详细描述之固体延长释放药物剂型的方法,其包括下述步骤:

[0130] 1.将至少一种聚(ε-己内酯)、至少一种聚氧乙烯、至少一种活性剂以及任选地一种或更多种另外的成分组合以形成混合物(blend);

[0131] 2.将来自步骤1的所述混合物进料至单螺杆(single screw)容积式分配器;

[0132] 3.从所述分配器量出所述混合物投入双螺杆挤出机中,并在高温下将所述混合物加工成链状物(strand);

[0133] 4.将来自步骤3的所述链状物从所述挤出机拉出并冷却所述链状物；

[0134] 5.通过切割成丸粒使来自步骤4的经冷却链状物丸粒化(pelletizing)；或者通过用刀片将来自步骤4的经冷却链状物切割成片剂切片以提供切片；

[0135] 以及任选地

[0136] 6.量出步骤5的所述丸粒投入双螺杆挤出机，并在高温下将其加工成链状物；

[0137] 7.将所述链状物拉出并冷却；

[0138] 8.通过切割成丸粒使所述冷却的链状物丸粒化。

[0139] 根据本发明的某些优选方面，步骤1中使用薄片(flake)或≤840μm之经研磨材料形式的聚(ε-己内酯)。

[0140] 根据另一方面，本发明涉及制备根据本发明及如上文中详细描述之固体延长释放药物剂型的方法，其包括下述步骤：

[0141] 1.将除了所述至少一种聚(ε-己内酯)外的至少一种聚氧乙烯、至少一种活性剂以及任选地另外的成分混合以形成第一组合物；

[0142] 2.将步骤1的所述第一组合物进料至装配有第一单螺杆组件之第一容积式分配器的第一料斗中；

[0143] 3.将作为第二组合物的聚(ε-己内酯)进料至装配有比第一螺杆组件大之第二螺杆组件的第二容积式分配器的第二料斗中；

[0144] 4.根据所述第一和第二组合物的相对比例校准所述两个分配器的进料速率以得到例如25g/分钟的总进料速率；

[0145] 5.量出所述第一和第二组合物投入双螺杆挤出机并在高温下将所得的挤出物加工成链状物；

[0146] 6.将来自步骤5的所述链状物拉出并冷却；以及

[0147] 7.通过将来自步骤6的经冷却链状物切割成丸粒而使其丸粒化。

[0148] 释放特性

[0149] 根据本发明，当通过USP篮法在37℃、100rpm下，于900毫升模拟胃液中测量时，剂型提供的活性剂的释放速率为在60分钟后释放约12.5％至约55％(按重量计)的活性剂、在120分钟后释放约25％至约65％(按重量计)的活性剂、在240分钟后释放约45％至约85％(按重量计)的活性剂、以及在360分钟后释放约55％至约95％(按重量计)的活性剂。

[0150] 根据本发明，当通过USP篮法在37℃、100rpm下，于900毫升模拟胃液中测量时，剂型提供的活性剂的体外溶解速率为在30分钟后释放约10％至约30％(按重量计)的活性剂、在60分钟后释放约20％至约50％(按重量计)的活性剂、在120分钟后释放约30％至约65％(按重量计)的活性剂、在240分钟后释放约45％至约85％(按重量计)的活性剂以及在360分钟后释放约60％至约95％(按重量计)的活性剂。

[0151] 抗醇特性

[0152] 根据本发明，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，剂型提供的体外溶解速率的特征在于溶解30分钟时所释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数，优选地与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过15％

点数或不超过10％点数或不超过5％点数。

[0153] 根据本发明，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，剂型提供的体外溶解速率的特征在于溶解60分钟时所释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数，优选地与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过15％点数或不超过10％点数或不超过5％点数。

[0154] 根据本发明，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，剂型提供的体外溶解速率的特征在于溶解120分钟时所释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶出速解偏离不超过20％点数，优选地与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过15％点数或不超过10％点数或不超过5％点数。

[0155] 根据本发明，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，剂型提供的体外溶解速率的特征在于溶解240分钟时所释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数，优选地与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过15％点数或不超过10％点数或不超过5％点数。

[0156] 根据本发明，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，剂型提供的体外溶解速率的特征在于溶解360分钟时所释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数，优选地与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过15％点数或不超过10％点数或不超过5％点数。

[0157] 破碎特性

[0158] 根据下述程序测量对破碎的抗性：

[0159] 1.将等于一个剂量的片剂或熔融挤出多颗粒(MEM)添加至Krups™研磨机(例如Krups™Coffee Mill Type203)的不锈钢研磨室中。

[0160] 2.将材料以10秒间隔研磨直至共60秒，同时使用秒表监测经过的时间。

[0161] 3.将每一回研磨后由30目筛孔(600μm)保留及通过30目筛孔的材料称重并记录重量。将所述材料放回研磨机以进行下一回研磨。还使用立体显微镜可视评估由筛孔保留及通过筛孔的材料。

[0162] 根据本发明，剂型的特征还在于在咖啡研磨机中破碎10秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约85％、优选至少约90％、或至少约95％。

[0163] 根据本发明，剂型的特征还在于在咖啡研磨机中破碎20秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约75％、优选至少约80％、或至少约85％、或至少约90％。

[0164] 根据本发明，剂型的特征还在于在咖啡研磨机中破碎30秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约65％、优选至少约70％、或至少约80％、或至少约85％。

[0165] 根据本发明，剂型的特征还在于在咖啡研磨机中破碎40秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约60％、优选至少约65％、或至少约70％、或至少约75％、或至少约80％。

[0166] 根据本发明，剂型的特征还在于在咖啡研磨机中破碎50秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约55％、优选至少约60％、或至少约70％、或至少约75％。

[0167] 根据本发明，剂型的特征还在于在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约45％、优选至少约55％、或至少约65％、或至少约70％、或至少约75％、或至少约80％、或至少约85％。

[0168] 治疗方法

[0169] 根据一个方面，本发明涉及其中向有此需要的患者施用根据本发明及如上文中详细描述之固体延长释放药物剂型(特别地固体经口延长释放药物剂型)来治疗疼痛的治疗方法，其中所述剂型包含阿片样镇痛药。

[0170] 可以治疗之疼痛的实例包括，例如急性或慢性疼痛，如癌症疼痛、神经性疼痛、分娩疼痛、心肌梗塞疼痛、胰腺疼痛、绞痛、手术后疼痛、头痛、肌肉疼痛、关节炎疼痛和与牙周疾病(包括牙龈炎和牙周炎)相关的疼痛、与炎性疾病(包括，但不限于器官移植排斥)相关的疼痛；由器官移植(包括，但不限于心脏、肺、肝或肾移植)造成的复氧损伤(参见Grupp et al.,"Protection against Hypoxia-reoxygenation in the Absence of Poly(ADP-ribose)Synthetase in Isolated Working Hearts,"J.Mol.Cell Cardiol.31:297-303(1999))；关节的慢性炎性疾病，包括关节炎、类风湿关节炎、骨关节炎和与骨吸收增加相关的骨疾病；炎性肠病，如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合征(Barrett's syndrome)和克罗恩病(Crohn's disease)；炎性肺疾病，如哮喘、成人呼吸窘迫综合征和慢性阻塞性气道疾病；眼睛的炎性疾病，包括角膜营养不良(corneal dystrophy)、沙眼、盘尾丝虫病(onchocerciasis)、葡萄膜炎(uveitis)、交感性眼炎(sympathetic ophthalmitis)和眼内炎(endophthalmitis)；牙龈的慢性炎性疾病，包括牙龈炎和牙周炎；结核病；麻风病；肾脏的炎性疾病，包括尿毒症并发症、肾小球肾炎(glomerulonephritis)和肾变病；皮肤的炎性疾病，包括硬化性皮炎(sclerodermatitis)、牛皮癣及湿疹；中枢神经系统的炎性疾病，包括神经系统的慢性脱髓鞘疾病、多发性硬化、AIDS相关的神经退行性疾病及阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、感染性脑膜炎、脑脊髓炎(encephalomyelitis)、帕金森氏病(Pakinson's disease)、亨廷顿氏症(Huntington's disease)、肌萎缩性侧索硬化症和病毒或自身免疫性脑炎；自身免疫性疾病，包括I型和II型糖尿病；糖尿病并发症，包括但不限于糖尿病性白内障、青光眼、视网膜病(retinopathy)、肾病(如微量清蛋白尿和渐进性糖尿病肾病)、脚部坏疽、动脉粥样硬化冠状动脉疾病、外周动脉疾病、非酮症高血糖高渗性昏迷(nonketotic hyperglycemic-hyperosmolar coma)、足部溃疡、关节问题及皮肤或粘膜并发症(如感染、胫斑(shin spot)、念珠菌感染或糖尿病脂性渐进坏死(necrobiosis lipoidica diabeticorum))、免疫复合物血管炎和系统性红斑狼疮(SLE)；心脏的炎性疾病，如心肌病、缺血性心脏病高胆固醇血症和动脉粥样硬化；以及可具有显著炎性组分的各种其他疾病，包括子痫前症(preeclampsia)、慢性肝衰竭(chronic liver failure)、脑和脊髓创伤及癌症。与可能例如为身体全身性炎症的炎性疾病相关的疼痛，例如革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌休克、出血性或过敏性休克或者由癌症化学治疗诱导响应于促炎性细胞

因子的休克(例如与促炎性细胞因子相关的休克)。这样的休克可由例如用作癌症、与神经损伤相关之疼痛(即神经性疼痛)的治疗物施用的化学治疗剂所诱导。慢性神经性疼痛为病因不清楚的异质性疾病状态。在慢性神经性疼痛中,疼痛可由多种机制介导。该类疼痛一般从受伤处出现到达外周或中枢神经组织。该综合征包括与脊髓损伤、多发性硬化症、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、幻觉痛、灼痛及反射性交感神经营养不良(reflex sympathetic dystrophy)和下背痛(lower back pain)相关的疼痛。慢性疼痛与急性疼痛的不同在于慢性神经性疼痛患者受到可被描述为自发性疼痛、持续性表面灼烧和/或深部酸痛(deep aching pain)的异常痛觉。所述疼痛可由热、冷和机械痛觉过敏诱发,或由热、冷或机械性异常性疼痛(allodynia)引起。慢性神经性疼痛可由外周感觉神经损伤或感染引起。其包括,但不限于来自外周神经创伤、疱疹病毒感染、糖尿病、灼痛、神经丛撕脱、神经瘤、截肢和血管炎的疼痛。神经性疼痛还可由慢性酒精中毒的神经损伤、人类免疫缺陷病毒感染、甲状腺功能减退、尿毒症或维生素缺乏引起。中风(脊髓或大脑)和脊髓损伤也可导致神经性疼痛。与癌症相关的神经性疼痛由肿瘤生长压迫邻近神经、脑或脊髓导致。此外,癌症治疗(包括化学治疗和放射疗法)可引起神经损伤。神经性疼痛包括但不限于由神经损伤引起的疼痛,例如糖尿病患者受到的疼痛。

[0171] 用途

[0172] 根据一个方面,本发明涉及具有约10,000至小于1,000,000之近似重均分子量的聚氧乙烯在固体延长释放药物剂型的延长释放基质制剂中用于赋予所述固体延长释放剂型对醇提取之抗性的用途,其中所述延长释放基质制剂还包含活性剂和聚(ε-己内酯)。

[0173] 根据另一个方面,本发明涉及具有约10,000至约200,000之近似数均分子量的聚(ε-己内酯)在固体延长释放药物剂型的延长释放基质制剂中用于赋予所述固体延长释放剂型对破碎之抗性的用途,其中所述延长释放基质制剂还包含活性剂和具有约10,000至小于1,000,000之近似重均分子量的聚氧乙烯。

[0174] 实施例

[0175] 本发明现将参考所附的实施例更充分地描述。然而应理解,以下描述仅用于举例说明而不应被视为以任何方式作为本发明范围的限制。

[0176] 一般程序

[0177] 溶解方法和仪器

[0178] 装置-I型USP(篮),在37℃下100rpm

[0179] 介质-900ml模拟胃液,或900ml含40%乙醇的模拟胃液

[0180] 自动化溶解采样设备,其配备有或未配备常驻型采样探头(in-residence sampling probe),以及串联的25mm玻璃纤维1μm过滤器(Waters P/N WAT200818)或10μm套管过滤器(cannula filter)(Hanson Research P/N 27-101-074)

[0181] HPLC系统-具有2487UV-Vis吸收检测器或996光电二极管阵列(PDA)检测器的Waters Alliance 2690/2695HPLC系统

[0182] 超声波设备-Bransonic 8510

[0183] HPLC瓶(HPLC Vial)-12×32mm螺丝口瓶及螺帽

[0184] 流动相过滤系统-

[0185] HPLC过滤组件,47mm Ultra-Ware全玻璃,Kimble Nylon-66膜过滤器45μm

[0186] HPLC柱及条件-

[0187] Waters Atlantis dC18(3.0×250mm,5μm)

[0188] 柱加热器-柱温60℃

[0189] HPLC泵-流速1.0ml/分钟

[0190] UV检测器-波长230nm

[0191] 自动注射器-注射体积10μl

[0192] 运行时间-10分钟

[0193] 定量参数-峰面积

[0194] 破碎测试

[0195] 设备

[0196] 研磨机-203型Krups™咖啡研磨机,F2037051/86C-3108

[0197] 天平-Mettler Toledo

[0198] 秒表-Extech仪器

[0199] 光源-Schott EKE ACE 1,序列号145862

[0200] 立体显微镜-蔡司(Zeiss)Stemi™ SV11 Apo,Diagnostic Instruments Inc.

[0201] 透射光底座-TLB6000系列,型号#TLB 6.1

[0202] 相机-Spot Insight Firewire,2Megasample,序列号#-235324,型号#11.2ColorMosaic™,Diagnostic Instruments Inc.

[0203] 操作软件-Spot Advanced,版本4.6.4.3,1997-2006,Spot软件,Diagnostic Instruments Inc.

[0204] 校准标准-光学显微镜的NIST可追踪放大倍率标准(NIST Traceable Magnification Standard)

[0205] 参考-Duke Scientific,载玻片#23,批号#17855,2022μm±40μm

[0206] 照片图像校准-SM 1.0 S1.0x(放大倍率S1.0x),286传感器像素=2.022mm。

[0207] 摄影参数

[0208] 灯设定-90

[0209] 放大倍率-1.0x

[0210] 软件控制-自动

[0211] 明视野-透射光,亮度-1.0,增益限制(gain limit)-1.0,自动亮度-开启

[0212] 后加工-中性,γ-0.70

[0213] 破碎测试程序

[0214] 1.称量等于一个剂量的羟考酮或纳曲酮的盐酸羟考酮或盐酸纳曲酮熔融挤出多颗粒(MEM)的重量,并添加至Krups™研磨机的不锈钢研磨室中。

[0215] 2.将材料以10秒间隔研磨直至共60秒,同时使用秒表监测经过的时间。

[0216] 3.将每一回研磨后对由30目筛孔(600μm)保留及通过30目筛孔的材料称重并记录重量。将所述材料放回研磨机以进行下一回研磨。

[0217] 4.还使用立体显微镜可视评估由筛孔保留及通过筛孔的材料。熔融挤出制备设备

[0218] 实施例1-18:

[0219] Micro-27GGC挤出机(协同转动(Co-Rotation))

[0220] Neslab冷却机(温度设定5℃)

[0221] 模板孔(Die Plate Hole)直径(mm):1.0(8-孔模板)

[0222] AccuRate™容积式进料器

[0223] 协同转动螺杆组件

[0224] 8英尺(ft)Dorner输送带(2100系列)

[0225] ExAir空气刀(Air Knives)

[0226] 天平

[0227] Randcastle制粒机

[0228] 激光麦克(Laser Mike)

[0229] 实施例19-41:

[0230] Nano-1625D挤出机,OD/ID比为1.18/1

[0231] 4加热区/桶

[0232] 螺杆直径-16mm

[0233] 驱动功率-1.12kW

[0234] 协同转动螺杆组件

[0235] 12英尺传送带

[0236] ExAir空气刀

[0237] 天平

[0238] 给料机微型活塞

[0239] 螺杆标准

[0240] 模具杆(die rod)1.5mm

[0241] 喷嘴2.0mm

[0242] 下游制粒机

[0243] 实施例1-6

[0244] 组成

[0245] 实施例1-6之聚(ε-己内酯)熔融挤出多颗粒(MEM)的组成归纳于下表I至III中:

[0246] 表I

[0247]

实施例编号	1			2		
成分 (商品名)	量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮*	**20.0**	40.0	100.0	**20.0**	40.0	100.0
聚(ε-己内酯), Mn ~ 98,000 (PC-12)	**47.4**	94.8	237.0	**63.2**	126.4	316.0
聚氧乙烯, Mw ~100,000 (PEO WSR N10)	**31.6**	63.2	158.0	**15.8**	31.6	79.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	**1.0**	2.0	5.0	**1.0**	2.0	5.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888)	-	-	-	-	-	-
总计	**100**	200	500	**100**	200	500

[0248] *量未对水或杂质校正。

[0249] 表II

[0250]

实施例编号	3			4		
成分（商品名）	量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮*	**15.0**	30.0	75.0	**15.0**	30.0	75.0
聚(ε-己内酯), Mn ~ 98,000 (PC-12)	**67.2**	134.4	336.0	**50.4**	100.8	252.0
聚氧乙烯, Mw ~100,000 (PEO WSR N10)	**16.8**	33.6	84.0	**33.6**	67.2	168.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	**1.0**	2.0	5.0	**1.0**	2.0	5.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888)	-	-	-	-	-	-
总计	**100**	200	500	**100**	200	500

[0251] *量未对水或杂质校正。

[0252] 表III

[0253]

实施例编号	5			6		
成分（商品名）	量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮*	**20.0**	40.0	100.0	**20.0**	40.0	75.0
聚(ε-己内酯), Mn ~ 98,000 (PC-12)	**53.0**	106.0	225.0	**45.0**	90.0	252.0
聚氧乙烯, Mw ~100,000 (PEO WSR N10)	**21.0**	42.0	145.0	**29.0**	58.0	168.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	**1.0**	2.0	5.0	**1.0**	2.0	5.0
山嵛酸甘油酯 (Compritol 888	**5.0**	10.0	25.0	**5.0**	10.0	25.0
总计	**100**	200	500	**100**	200	500

[0254] *量未对水或杂质校正。

[0255] 制备程序

[0256] 1.混合:将盐酸羟考酮、聚(ε-己内酯)(以从制备商获得的0.5至4mm的薄片形式不经进一步加工而使用)、聚氧乙烯和经研磨的BHT装入LDPE袋(12”×20”)并在周围温度下混合30秒至1分钟或直到目视均匀。

[0257] 2.送料入挤出机:将在步骤1中混合的材料添加至单螺杆容积式分配器(AccuRate™),并将其进料速率校准为25±0.5g/分钟。

[0258] 3.熔融挤出:量出混合物投入具有10个加热区的27-Micro GGC双螺杆挤出机(其配备有主要的门控适配器和多孔衣架型模具(multiorifice coat-hanger type die)),并加工成链状物。

[0259] 4.冷却:在配备有2个空气刀之8英尺传送带上将来自步骤3的链状物拉出,并将其在周围温度下冷却。

[0260] 5.丸粒化:将来自步骤4的经冷却链状物切割成大小为1mm×1mm的丸粒(制粒机设定:轧辊(nip roll)(Hz)-7.0;切刀辊(cutter roll)(Hz)-13.4)。

[0261] 6.提供切片:或者,用刀片手动地将来自步骤4的经冷却链状物切割成直径为

10mm、厚度为1-2mm的片剂切片。

[0262] 将实施例1-6的协同转动螺杆配置列于表IV中。

[0263] 表IV

[0264]

数量	螺杆元件类型
进料端	
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	HEXPLUG

[0265] 实施例1

[0266] 实施例1在采样时的加工条件归纳于下表1中。

[0267] 表1

[0268]

采样间隔		1	2	3	4	5
时间 (分钟)		0	5	7	18	23
螺杆速度 (rpm)		40	40	40	39	40
电动机扭矩 (%)		13	41	44	45	44
熔化压力 (psi)		0	0	80	670	880
熔化温度 (° C)		101	98	95	95	100
真空 (毫巴)		002	002	-	-	-
进料速率 (g/分钟)		26.4	26.4	26.4	26.4	26.4
温度 (°C)	区1	10.6	11.6	11.9	12.3	12.9
	区2	39.9	39.9	39.8	39.9	40.1
	区3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
	区4	70.0	70.2	70.3	70.1	70.4
	区5	80.0	80.0	79.8	80.1	80.0
	区6	80.0	81.5	81.7	81.3	79.9
	区7	90.0	90.0	89.9	90.0	90.0
	区8	90.0	90.1	89.9	90.0	90.0
	区9	90.1	90.1	90.0	90.1	90.1
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	94.1	91.9	88.2	89.01	92.8
	模具	90.2	90.2	90.3	85.0	82.7

[0269] 实施例1MEM和直径10mm、厚度1-2mm之片剂切片的溶解结果归纳于图1及表1a和1b

中。

[0270] 表1a

[0271]

溶解介质	10 mm 切片；采样间隔1和2的复合物 平均盐酸羟考酮释放%(n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	26.9 (29.4)	42.0 (45.9)	63.6 (69.4)	84.8 (92.6)	90.2 (98.5)	91.6 (100.0)	91.7 (100.0)	91.7 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	28.0 (30.9)	44.4 (49.0)	67.5 (74.6)	88.1 (97.3)	89.6 (98.9)	90.3 (99.6)	91.1 (100.6)	90.6 (100.0)

[0272] 表1b

[0273]

溶解介质	1 mm x 1 mm MEM; 采样间隔3至5的复合物 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	59.8 (67.0)	81.5 (91.3)	88.9 (99.5)	89.1 (99.7)	89.3 (100.0)	89.4 (100.1)	89.4 (100.1)	89.3 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	51.5 (57.2)	74.9 (83.2)	87.9 (97.5)	90.5 (100.5)	89.1 (99.0)	90.0 (99.9)	90.4 (100.4)	90.1 (100.0)

[0274] 实施例1的破碎测试结果归纳于表1c中。

[0275] 表1c

[0276]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 37-40)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.84 ± 0.21 x 1.22 ± 0.26	重量 (mg)	205.2	199.4	192.6	182.6	168.4	164.3	157.2
	% 保留	100.0	97.2	93.9	89.0	82.1	80.1	76.6
1.14 ± 0.08 x 1.27 ± 0.28	重量 (mg)	201.1	170.5	143.0	114.7	91.9	76.6	64.0
	% 保留	100.0	84.8	71.1	57.1	45.7	38.1	31.8

[0277] 实施例2

[0278] 将实施例2在采样时的加工条件归纳于下表2中。

[0279] 表2

[0280]

采样间隔		1	2	3	4	5	6
时间 (分钟)		0	6	11	18	22	27
螺杆速度 (rpm)		40	40	40	40	30	30
电动机扭矩 (%)		26	42	43	45	42	27
熔化压力 (psi)		10	80	70	930	790	770
熔化温度 (° C)		94	102	95	101	97	99
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
温度 (°C)	区1	10.8	11.9	11.9	12.9	12.9	12.7
	区2	37.7	38.4	39.3	39.8	39.8	39.9
	区3	60.0	60.1	60.0	60.1	60.0	60.0
	区4	70.1	70.3	69.6	70.5	70.7	69.2
	区5	80.1	80.1	80.1	80.1	79.9	80.0
	区6	80.1	81.5	78.0	81.2	81.5	77.9
	区7	90.1	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	89.9
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区10	90.0	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0
	MGA	88.5	94.2	88.2	94.0	90.5	91.3
	模具	80.6	83.2	80.1	85.0	85.4	86.4

[0281] 注:NU-未使用

[0282] 实施例2MEM的溶解结果归纳于图2及表2a中。

[0283] 表2a

[0284]

溶解介质	1 mm x 1 mm MEM; 混合的大块丸粒							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	35.9 (39.8)	56.5 (62.5)	77.3 (85.6)	88.4 (97.8)	90.0 (99.6)	90.6 (100.3)	90.4 (100.1)	90.3 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	35.9 (38.8)	56.2 (60.8)	76.1 (82.2)	87.5 (94.6)	89.6 (96.9)	91.2 (98.6)	92.6 (100.1)	92.5 (100.0)

[0285] 实施例2的破碎测试结果归纳于表2b中。

[0286] 表2b

[0287]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 34-42)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.85 ± 0.14 x 1.15 ± 0.26,	重量 (mg)	200.2	193.0	181.6	177.8	168.6	158.9	148.8
	% 保留	100.0	96.4	90.7	88.8	84.2	79.4	74.3
1.19 ± 0.18 x 1.43 ± 0.34,	重量 (mg)	203.0	190.9	181.7	174.7	164.6	162.1	154.7
	% 保留	100.0	94.1	89.5	86.1	81.1	79.9	76.2

[0288] 实施例3

[0289] 将实施例3在采样时的加工条件归纳于下表3中。

[0290] 表3

[0291]

采样间隔		1	2	3	4	5	6	7	8
时间 (分钟)		0	3	7	12	17	19	26	31
螺杆速度 (rpm)		30	30	30	30	29	45	45	45
电动机扭矩 (%)		7	32	43	33	41	49	35	18
熔化压力 (psi)		0	10	60	70	1130	1330	50	20
熔化温度 (° C)		98	93	97	93	98	96	94	99
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2
温度 (°C)	区1	35.0	35.0	35.3	35.7	35.7	36.0	36.5	36.6
	区2	40.0	40.0	39.8	40.0	40.0	40.0	40.2	40.0
	区3	59.9	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
	区4	75.0	75.1	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	区5	80.0	80.0	80.0	80.1	80.0	80.0	80.0	80.0
	区6	80.0	80.2	80.9	79.9	80.0	80.0	80.7	80.0
	区7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	93.2	88.9	93.7	93.8	92.1	90.4	87.0	93.9
	模具	N/A	N/A	N/A	77.3	77.1	75.7	关闭	关闭

[0292] 注:NU-未使用

[0293] 实施例3的MEM和直径10mm、厚度为1-2mm之片剂切片的溶解结果归纳于图3及表3a和3b中。

[0294] 表3a

[0295]

溶解介质	1 mm x 1 mm MEM; 混合的大块丸粒 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	40.8 (44.6)	64.8 (70.8)	84.3 (92.1)	90.4 (98.8)	91.3 (99.8)	91.5 (100.0)	91.5 (100.0)	91.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	41.0 (44.6)	67.1 (73.0)	86.5 (94.1)	91.2 (99.3)	91.8 (99.9)	92.4 (100.5)	92.0 (100.1)	91.9 (100.0)

[0296] 表3b

[0297]

溶解介质	10 mm切片; 采样间隔7和8的复合物 平均盐酸羟考酮释放%(n=2) *							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	25.8 (28.7)	38.7 (43.0)	56.1 (62.3)	80.5 (89.4)	88.6 (98.5)	90.1 (100.2)	90.2 (100.3)	90.0 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	25.1 (26.9)	39.1 (41.8)	56.8 (60.7)	77.5 (82.9)	84.5 (90.4)	90.2 (96.6)	92.2 (98.6)	93.4 (100.0)

[0298] *对于在SGF中测量的值n＝1

[0299] 实施例3的破碎测试结果归纳于表3c中。

[0300] 表3c

[0301]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 38)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.13 ± 0.11 x 1.15 ± 0.20	重量 (mg)	202.9	202.4	195.4	187.9	177.8	176.6	172.2
	% 保留	100.0	99.8	96.3	92.6	87.6	87.0	84.9
0.86 ± 0.13 x 1.23 ± 0.33	重量 (mg)	201.7	200.3	197.9	183.7	176.7	168.6	164.1
	% 保留	100.0	99.3	98.1	91.1	87.6	83.6	81.4

[0302] 实施例4

[0303] 将实施例4在采样时的加工条件归纳于下表4中。

[0304] 表4

[0305]

采样间隔		1	2	3	4	5	6	7
时间 (分钟)		0	6	12	14	16	55	65
螺杆速度 (rpm)		40	40	40	49	54	50	50
电动机扭矩 (%)		17	22	37	51	41	25	20
熔化压力 (psi)		0	60	100	1830	1360	460	540
熔化温度 (° C)		93	98	98	99	97	102	104
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		27.2	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2	27.2
温度 (°C)	区1	37.2	37.3	37.4	37.5	37.5	37.2	37.6
	区2	39.7	39.8	39.8	40.0	40.0	40.1	39.9
	区3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.1
	区4	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.1	73.8
	区5	80.1	80.0	80.0	80.0	95.1	95.2	95.0
	区6	80.1	80.0	80.0	80.0	95.1	95.1	94.1
	区7	90.0	90.1	90.1	90.1	96.0	95.0	95.0
	区8	90.0	90.1	90.1	90.1	95.0	95.1	95.0
	区9	90.0	90.1	90.0	90.0	94.9	95.0	95.0
	区10	90.0	90.1	90.0	90.0	94.7	95.0	95.0
	MGA	88.4	96.5	89.4	89.2	92.7	97.4	96.6
	模具	-	52.5	88.1	88.5	-	75.2	94.6

[0306] 注:NU-未使用

[0307] 实施例4的MEM溶解结果归纳于图4及表4a中。

[0308] 表4a

[0309]

溶解介质	1 mm x 1 mm MEM; 混合的大块丸粒							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	60.3 (66.1)	81.7 (89.7)	90.6 (99.4)	90.9 (99.8)	91.2 (100.0)	91.2 (100.1)	91.0 (99.9)	91.1 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	54.1 (58.2)	78.6 (84.5)	90.7 (97.5)	92.8 (99.7)	92.8 (99.8)	93.2 (100.2)	92.8 (99.8)	93.0 (100.0)

[0310] 实施例4的破碎测试结果归纳于表4b中。

[0311] 表4b

[0312]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 36-38)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.10 ± 0.12 x 1.24 ± 0.26	重量 (mg)	191.3	188.1	180.1	174.6	169.5	167.5	191.3
	% 保留	100.0	96.1	94.5	90.5	87.8	85.2	84.2
0.89 ± 0.14 x 1.21 ± 0.31	重量 (mg)	198.3	195.5	195.1	186.9	181.0	177.0	198.3
	% 保留	100.0	98.8	97.4	97.2	93.1	90.2	88.2

[0313] 实施例5

[0314] 将实施例5在采样时的加工条件归纳于下表5中。

[0315] 表5

[0316]

采样间隔		1	2	3	4	5	6	7
时间 (分钟)		0	6	9	16	27	31	42
螺杆速度 (rpm)		40	40	40	40	40	40	40
电动机扭矩 (%)		13	26	27	28	26	28	24
熔化压力 (psi)		20	10	80	150	610	610	70
熔化温度 (° C)		99	94	99	97	98	100	95
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2	25.2
温度 (°C)	区1	14.1	14.2	14.2	14.2	14.2	14.3	14.2
	区2	39.9	39.8	40.0	40.0	40.1	40.0	40.1
	区3	60.0	60.0	60.1	60.0	59.9	60.0	60.0
	区4	75.0	75.0	75.1	75.0	75.0	75.0	75.1
	区5	80.1	80.0	80.0	80.1	80.0	80.0	80.0
	区6	80.0	80.0	80.1	80.1	80.0	80.0	80.0
	区7	90.0	89.9	90.0	90.1	90.1	90.1	90.0
	区8	90.0	89.9	90.0	90.0	90.1	90.0	90.1
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.1	90.0
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	93.0	86.4	89.0	88.3	91.0	92.3	88.9
	模具	-	75.6	76.2	77.4	88.0	87.9	-

[0317] 注:NU-未使用

[0318] 实施例5的MEM和直径10mm、厚度1-2mm之切片的溶解结果归纳于图5及表5a至5c中。

[0319] 表5a

[0320]

溶解介质	1 mm x 1 mm MEM; 混合的大块丸粒 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	37.1 (40.5)	63.9 (69.7)	82.5 (90.1)	90.1 (98.4)	90.5 (98.8)	90.1 (98.4)	91.1 (99.4)	91.6 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	48.4 (51.7)	72.3 (77.3)	87.5 (93.4)	92.3 (98.6)	92.0 (98.3)	92.6 (99.0)	93.2 (99.6)	93.6 (100.0)

[0321] 表5b

[0322]

溶解介质	1.5 mm x 1.5 mm MEM; 混合的大块丸粒 平均盐酸羟考酮释放%(n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	23.1 (26.8)	38.6 (44.7)	58.9 (68.1)	77.7 (89.9)	84.0 (97.2)	85.7 (99.1)	86.2 (99.6)	86.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	28.1 (31.5)	45.4 (50.9)	65.1 (73.1)	81.1 (91.0)	85.2 (95.7)	87.2 (97.9)	88.6 (99.4)	89.1 (100.0)

[0323] 表5c

[0324]

溶解介质	10 mm切片; 采样间隔 7 平均盐酸羟考酮释放%(n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	15.4 (16.7)	23.4 (25.3)	33.7 (36.3)	47.6 (51.3)	60.9 (65.5)	69.2 (74.5)	80.4 (86.7)	92.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	13.6 (15.0)	21.1 (23.3)	31.2 (34.3)	46.0 (50.6)	56.6 (62.2)	67.1 (73.9)	80.5 (88.8)	90.5 (100.0)

[0325] 实施例5的破碎测试结果归纳于表5d中。

[0326] 表5d

[0327]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 25-31)	保留量	研磨编号 / 时间 初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.99 ± 0.04 x 1.17 ± 0.51,	重量 (mg)	200.6	193.7	187.4	184.6	178.9	174.2	169.8
	% 保留	100.0	96.6	93.4	92.0	89.2	86.8	84.6
1.56 ± 0.11 x 1.31 ± 0.16,	重量 (mg)	203.9	185.6	181.4	176.1	172.5	164.7	162.6
	% 保留	100.0	91.0	88.99	86.4	84.6	80.8	79.8

[0328] 实施例6

[0329] 将实施例6在采样时的加工条件归纳于下表6中。

[0330] 表6

[0331]

采样间隔		1	2	3	4	5	6
时间 (分钟)		0	13	18	29	36	43
螺杆速度 (rpm)		40	40	40	40	40	40
电动机扭矩 (%)		10	28	29	23	23	11
熔化压力 (psi)		20	50	150	50	600	20
熔化温度 (° C)		97	94	100	97	100	97
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		25.6	25.6	25.6	25.6	25.6	25.6
温度 (°C)	区1	11.1	13.1	13.4	14.0	14.2	14.1
	区2	32.1	38.1	38.9	39.5	40.0	40.0
	区3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
	区4	75.1	75.0	75.0	75.1	75.1	75.1
	区5	80.0	80.1	80.0	80.1	79.9	80.0
	区6	80.1	80.1	80.9	80.4	78.4	79.2
	区7	90.1	90.1	89.9	90.0	90.1	90.0
	区8	90.1	90.0	90.0	90.1	90.0	90.0
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.1
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	90.3	87.9	93.5	92.2	92.5	90.5
	模具	38.1	84.8	96.7	98.9	97.1	-

[0332] 注:NU-未使用

[0333] 实施例6的MEM及直径10mm、厚度1-2mm之切片的溶解结果归纳于图6及表6a至6c中。

[0334] 表6a

[0335]

溶解介质	1 mm x 1 mm MEM; 采样间隔1至5的复合物 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	44.4 (49.7)	76.0 (85.0)	84.8 (94.9)	87.5 (97.9)	86.3 (96.6)	87.3 (97.7)	89.1 (99.6)	89.4 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	56.8 (61.9)	79.6 (86.7)	88.8 (96.8)	90.9 (99.0)	91.0 (99.2)	91.8 (100.0)	92.1 (100.3)	91.8 (100.0)

[0336] 表6b

[0337]

溶解介质	1.5 mm x 1.5 mm MEM; 混合的大块丸粒 平均盐酸羟考酮释放%(n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	39.9 (42.6)	62.7 (66.8)	84.2 (89.8)	93.2 (99.5)	92.6 (98.8)	93.4 (99.7)	88.9 (94.9)	93.7 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	38.0 (40.5)	59.8 (63.9)	80.3 (85.7)	91.6 (97.8)	92.7 (99.0)	93.5 (99.8)	93.8 (100.1)	93.7 (100.0)

[0338] 表6c

[0339]

溶解介质	10 mm切片; 采样间隔 6							
	平均盐酸羟考酮释放%(n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	21.3 (22.9)	31.9 (34.3)	46.9 (50.5)	67.4 (72.5)	79.6 (85.6)	86.2 (92.7)	92.0 (99.0)	92.9 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	20.3 (21.4)	31.3 (32.9)	46.7 (49.1)	66.9 (70.4)	79.1 (83.2)	85.8 (90.2)	93.5 (98.3)	95.1 (100.0)

[0340] 实施例6的破碎测试结果归纳于表6d中。

[0341] 表6d

[0342]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 29-37)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10 秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.76 ± 0.22 x 0.99 ± 0.22, (~1 x 1)	重量 (mg)	203.9	195.9	184.8	180,2	174.1	172.7	167.6
	% 保留	100.0	96.1	90.61	88.4	85.4	84.7	82.2
1.42 ± 0.17 x 1.33 ± 0.14, (~ 1.5 x 1.5)	重量 (mg)	204.5	186.0	180.3	175.1	170.3	165.1	161.4
	% 保留	100.0	91.0	88.18	85.6	83.3	80.7	78.9
0.71 ± 0.08 x 1.05 ± 0.23, (≤ 1.0 x 1.0)	重量 (mg)	201.4	196.9	190.2	187.2	180.6	177.8	174.0
	% 保留	100.0	97.8	94.4	92.9	89.7	88.3	86.4

[0343] 实施例7-9

[0344] 组成

[0345] 实施例7-9之聚(ε-己内酯)熔融挤出多颗粒(MEM)的组成归纳于下表V中:

[0346] 表V

[0347]

实施例	7			8			9		
成分 (商品名)	量			量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮 *	**15.0**	30.0	112.5	**15.0**	30.0	112.5	**15.0**	30	112.5
聚(ε-己内酯), Mn ~98,000 (PC-12)	**69.0**	138.0	517.5	**71.0**	142.0	532.5	**73.0**	146.0	547.5
聚氧乙烯, Mw ~100,000 (PEO WSR N10)	**15.0**	30.0	112.5	**13.0**	26.0	97.5	**11.0**	22.0	82.5
丁基化羟基甲苯 (BHT)	**1.0**	2.0	7.5	**1.0**	2.0	7.5	**1.0**	2.0	7.5
总计	**100**	200	750	**100**	200	750	**100**	200	750

[0348] *量未对水或杂质校正。

[0349] 制备程序

[0350] 1.混合:将盐酸羟考酮、聚(ε-己内酯)(以从制备商获得的0.5至4mm薄片形式不经进一步加工而使用)、聚氧乙烯和经研磨的BHT装填入LDPE袋(12”×20”)中并在周围温度下混合30秒至1分钟或直到目视均匀。

[0351] 2.送料入挤出机:将在步骤1中混合的材料添加至单螺杆容积式分配器(AccuRate™)中,并将其进料速率校准为25±0.5g/分钟。

[0352] 3.熔融挤出:量出混合物投入具有10个加热区的27-Micro GGC双螺杆挤出机(其配备有主要的门控适配器及多孔衣架型模具)中,并加工成链状物。

[0353] 4.冷却:在配备有2个空气刀的8英尺传送带上将来自步骤3的链状物拉出,并将其在周围温度下冷却。

[0354] 5.丸粒化:将来自步骤4的经冷却链状物切割成大小为1mm×1mm(制粒机设定:轧辊(Hz)-8.0;切刀辊(Hz)-15.3)和2mm×2mm(制粒机设定:轧辊(Hz)-8.0;切刀辊(Hz)-9.05)的丸粒。

[0355] 6.将来自步骤5的材料作为通过1(Pass 1)材料分析药物释放。

[0356] 7.将步骤5的材料再次在类似于通过1熔融挤出的熔融挤出加工条件下挤出。

[0357] 8.将步骤7的材料类似于通过1材料进行冷却并丸粒化。

[0358] 9.为了评估内容物的均匀性,在挤出期间的不同时间收集MEM样品。在材料第一次通过挤出机期间,在采样间隔2期间收集起始MEM样品,在间隔3期间收集中间样品,并在间隔4期间收集终止样品。在材料第二次通过挤出机期间,在采样间隔6期间收集起始样品,在间隔7期间收集中间样品,并在间隔8/9期间收集终止样品。

[0359] 实施例7-9的协同转动螺杆配置显示于表VI中。

[0360] 表VI

[0361]

数量	螺杆元件类型
	进料端
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	HEXPLUG

[0362] 实施例7

[0363] 将实施例7在采样时的加工条件归纳于下表7中。通过1和通过2表示通过挤出机的第一次和第二次通过。

[0364] 表7

[0365]

		通过 1				通过 2			
采样间隔		1	2	3	4	5	6	7	8
时间 (分钟)		0	8	28	38	0	11	21	39
螺杆速度 (rpm)		41	41	40	40	30	30	30	30
电动机扭矩 (%)		16	42	41	16	13	35	34	34
熔化压力 (psi)		0	680	610	120	10	50	130	510
熔化温度 (° C)		101	104	106	106	98	104	100	99
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		25.4	25.4	25.4	25.4	23.5	23.5	23.5	23.5
温度(°C)	区1	12.9	14.8	15.7	14.5	13.8	14.2	14.4	14.3
	区2	38.4	39.3	39.9	40.0	39.8	39.9	39.9	40.0
	区3	60.0	60.1	60.0	59.9	59.9	59.9	60.0	60.0
	区4	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	区5	80.2	80.2	79.7	80.0	80.0	80.1	80.0	79.9
	区6	80.0	79.5	80.1	79.0	80.1	80.2	80.0	78.8
	区7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	89.9	90.0
	区8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.1	90.0	90.0
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	89.9
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	93.1	97.3	99.7	99.9	93.8	100.3	96.1	92.8
	模具	87.3	92.1	97.7	99.2	-	76.6	80.9	93.5

[0366] 注:NU-未使用

[0367] 实施例7MEM的溶解结果归纳于图7a至7c及表7a至7d中。

[0368] 表7a

[0369]

样品	溶解介质	通过 1 (1 mm x 1mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
起始	SGF (归一化)	29.0 (32.8)	46.5 (52.5)	69.1 (78.0)	85.3 (96.3)	88.2 (99.6)	88.4 (99.8)	88.6 (100.0)	88.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	36.9 (41.5)	57.4 (64.4)	78.3 (87.9)	86.4 (96.9)	89.5 (100.4)	89.0 (99.9)	88.8 (99.7)	89.1 (100.0)
中间	SGF (归一化)	32.1 (33.6)	52.9 (55.4)	77.7 (81.4)	92.9 (97.3)	95.1 (99.6)	95.2 (99.7)	95.2 (99.7)	95.5 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	40.1 (41.9)	60.0 (62.8)	83.9 (87.7)	94.3 (98.6)	95.1 (99.5)	95.3 (99.6)	95.5 (99.8)	95.6 (100.0)
终止	SGF (归一化)	34.3 (35.7)	54.6 (56.9)	78.9 (82.1)	93.9 (97.8)	93.5 (97.4)	95.9 (99.9)	95.9 (99.9)	96.0 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	41.9 (43.0)	64.5 (66.3)	86.5 (88.8)	95.9 (98.6)	96.6 (99.2)	96.5 (99.1)	97.2 (99.8)	97.3 (100.0)

[0370] 表7b

[0371]

溶解介质	通过 2，中间 (MEM - 1 mm x 1.5 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF	23.6	38.4	59.5	83.7	93.2	96.0	96.6	96.9
(归一化)	(24.4)	(39.6)	(61.4)	(86.4)	(96.2)	(99.0)	(99.7)	(100.0)
SGF/ EtOH	28.3	45.4	69.5	91.0	96.2	97.0	95.7	98.1
(归一化)	(28.8)	(46.3)	(70.8)	(92.7)	(98.1)	(98.9)	(97.5)	(100.0)

[0372] 表7c

[0373]

溶解介质	通过 2，中间 (MEM - 1.2 mm x 1 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF	37.6	59.1	81.1	91.8	92.7	93.0	93.2	93.0
(归一化)	(40.4)	(63.5)	(87.2)	(98.7)	(99.7)	(100.0)	(100.3)	(100.0)
SGF/ EtOH	43.1	66.7	85.4	93.2	92.9	93.4	93.8	94.1
(归一化)	(45.8)	(70.9)	(90.7)	(99.1)	(98.7)	(99.2)	(99.6)	(100.0)

[0374] 表7d

[0375]

溶解介质	通过 2，终止 (MEM - ≤ 1 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF	37.3	59.0	81.0	90.6	91.2	91.3	91.4	91.6
(归一化)	(40.7)	(64.5)	(88.5)	(99.0)	(99.6)	(99.7)	(99.9)	(100.0)
SGF/ EtOH	45.5	69.0	86.7	91.3	91.2	91.6	91.3	92.6
(归一化)	(49.1)	(74.5)	(93.6)	(98.5)	(98.4)	(98.9)	(98.6)	(100.0)

[0376] 实施例7的破碎测试结果归纳于表7e中。

[0377] 表7e

[0378]

平均九粒大小D (mm) x L (mm) (n = 12-35)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.05 ± 0.09 x 0.95 ± 0.16, (通过 1 -中间 - 1mm)	重量 (mg)	204.2	193.0	190.3	182.3	174.1	169.4	154.1
	% 保留	100.0	94.5	93.2	89.3	85.2	82.9	75.5
1.19 ± 0.08 x 1.51 ± 0.16, (通过 2 -2 mm)	重量 (mg)	204.4	190.2	181.9	172.7	167.2	157.5	152.7
	% 保留	100.0	93.1	89.0	84.5	81.8	77.1	74.7
0.74 ± 0.94 x 0.87 ± 0.22, (通过 2 - 中间 1 mm)	重量 (mg)	202.8	194.3	185.4	180.4	167.4	158.2	148.7
	% 保留	100.0	95.8	91.4	88.9	82.5	78.0	73.3
0.86 ± 0.09 x 0.99 ± 0.11, (通过 2 - ≤ 1 mm)	重量 (mg)	200.8	191.4	184.9	173.3	162.5	157.4	156.1
	% 保留	100.0	95.3	92.1	86.3	80.9	78.4	77.7

[0379] 实施例8

[0380] 将实施例8在采样时的加工条件归纳于下表8中。

[0381] 表8

[0382]

		通过 1				通过 2				
采样间隔		1	2	3	4	5	6	7	8	9
时间 (分钟)		0	8	18	38	0	7	17	49	56
螺杆速度 (rpm)		40	40	40	40	30	30	35	36	40
电动机扭矩 (%)		14	42	43	17	15	36	36	44	36
熔化压力 (psi)		0	720	840	200	130	20	270	1290	870
熔化温度 (° C)		94	101	103	97	94	94	96	108	105
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		26.4	26.4	26.4	26.4	24.2	24.2	24.2	23.1	23.0
温度 (°C)	区1	11.3	13.9	15.2	14.7	9.9	11.4	12.9	14.3	14.6
	区2	33.1	37.2	39.0	40.0	27.0	32.7	37.4	39.9	39.9
	区3	60.0	60.1	60.0	59.9	59.3	60.0	60.0	60.0	60.0
	区4	75.0	75.0	75.0	75.0	74.9	75.0	75.0	75.0	75.0
	区5	80.0	80.4	79.9	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.1
	区6	80.0	80.4	80.4	79.9	80.0	80.1	80.3	80.7	79.9
	区7	85.0	85.0	85.1	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
	区8	85.0	85.0	85.0	85.0	84.5	85.1	85.0	85.0	85.0
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	95.0	95.0
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	95.0	95.0
	MGA	87.6	93.9	95.4	89.4	90.2	89.2	89.1	101.6	96.9
	模具	77.7	83.4	88.9	94.1	71.8	66.9	62.4	77.4	76.8

[0383] 注:NU-未使用

[0384] 实施例8MEM的溶解结果归纳于图8a至8c及表8a至8e中。表8a

[0385]

批次	溶解介质	通过 1 (MEM - 1 mm x 1mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
实施例	SGF (归一化)	29.1 (30.9)	47.4 (50.4)	72.2 (76.8)	90.0 (95.6)	93.5 (99.5)	94.6 (100.5)	94.4 (100.4)	94.0 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	38.7 (40.3)	60.9 (63.4)	82.9 (86.4)	93.5 (97.4)	95.9 (99.9)	96.0 (100.1)	95.4 (99.5)	95.9 (100.0)
比较例	SGF (归一化)	20.8 (23.4)	34.5 (39.0)	53.7 (60.5)	74.8 (84.4)	83.3 (94.0)	87.6 (98.8)	88.1 (99.4)	88.7 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	31.9 (36.2)	50.0 (56.7)	70.9 (80.5)	84.2 (95.5)	87.7 (99.5)	88.5 (100.4)	87.9 (99.7)	88.2 (100.0)

[0386] 表8b

[0387]

溶解介质	通过 1, 终止 (MEM - 0.86 mm x 1.21 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	26.3 (29.6)	43.5 (48.9)	66.5 (74.7)	84.1 (94.5)	87.5 (98.4)	89.1 (100.2)	88.8 (99.7)	89.0 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	37.1 (41.3)	58.1 (64.8)	79.1 (88.2)	87.7 (97.8)	89.4 (99.7)	90.0 (100.3)	89.4 (99.7)	89.7 (100.0)

[0388] 表8c

[0389]

溶解介质	通过 2,起始(MEM - 0.94 x 0.99 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	65.3 (64.9)	91.2 (90.7)	100.2 (99.6)	100.5 (99.9)	100.7 (100.1)	101.0 (100.4)	100.5 (100.0)	100.6 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	72.9 (71.6)	95.2 (93.4)	101.3 (99.4)	100.5 (98.6)	101.1 (99.3)	102.3 (100.4)	101.4 (99.5)	101.8 (100.0)

[0390] 表8d

[0391]

溶解介质	通过 2, 中间(MEM - 1.76 x 1.33 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	18.9 (18.6)	31.7 (31.3)	52.0 (51.2)	78.1 (76.9)	93.2 (91.9)	98.6 (97.2)	100.4 (98.9)	101.4 (100)
SGF/ EtOH (归一化)	24.3 (23.4)	40.4 (38.9)	64.8 (62.4)	89.5 (86.2)	99.1 (95.4)	102.9 (99.1)	103.1 (99.3)	103.8 (100)

[0392] 表8e

[0393]

溶解介质	通过 2，终止 (MEM -0.90 x 0.92 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	**60** 分钟	**120** 分钟	**240** 分钟	**360** 分钟	**480** 分钟	**600** 分钟	**720** 分钟
SGF (归一化)	31.0 (33.5)	50.2 (54.3)	73.5 (79.4)	89.3 (96.6)	92.1 (99.5)	92.7 (100.2)	92.0 (99.5)	92.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	37.7 (39.6)	59.1 (62.1)	81.3 (85.4)	92.1 (96.7)	93.6 (98.3)	94.2 (98.9)	93.7 (98.4)	95.2 (100.0)

[0394] 实施例8的破碎测试结果归纳于表8f中。

[0395] 表8f

[0396]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 19-37)	保留量	研磨编号 / 时间 初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.99± 0.13 x 1.04 ± 0.12, 通过 1 - 中间	重量 (mg)	203.4	187.4	175.9	168.8	164.4	158.6	154.5
	% 保留	100.0	92.1	86.5	83.0	80.8	78.0	76.0
0.86 ± 0.10 x 1.21 ± 0.44, 通过 1 - 终止	重量 (mg)	203.0	192.6	183.1	169.3	159.3	158.5	152.1
	% 保留	100.0	94.9	90.2	83.4	78.5	78.1	74.9
1.76 ± 0.09 x 1.33 ± 0.14, 通过 2 - 中间2mm	重量 (mg)	204.1	186.9	182.8	176.3	171.1	165.6	161.3
	% 保留	100.0	91.6	89.6	86.4	83.8	81.1	79.0
0.74 ± 0.15 x 0.84 ± 0.19, 通过 2 - 中间	重量 (mg)	202.4	193.9	185.1	178.6	170.5	163.6	153.5
	% 保留	100.0	95.8	91.5	88.3	84.3	80.9	75.9

[0397] 实施例9

[0398] 将实施例9在采样时的加工条件归纳于下表9中。

[0399] 表9

[0400]

		通过 1				通过 2				
采样间隔		1	2	3	4	5	6	7	8	9
时间 (分钟)		0	8	18	38	0	7	16	23	33
螺杆速度 (rpm)		35	35	35	35	30	30	30	30	30
电动机扭矩 (%)		6	48	45	17	17	36	38	36	38
熔化压力 (psi)		0	840	900	260	10	70	200	70	880
熔化温度 (° C)		94	95	97	95	91	95	95	94	92
真空 (毫巴)		NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU	NU
进料速率 (g/分钟)		26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8	26.8
温度 (°C)	区1	11.6	14.2	15.3	14.7	14.1	14.2	14.5	14.2	14.4
	区2	33.6	37.6	39.2	40.0	39.7	39.9	39.9	40.0	40.0
	区3	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	59.9	60.0
	区4	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	区5	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.1	80.0
	区6	80.0	80.5	80.0	80.0	80.0	79.8	80.1	80.1	80.1
	区7	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.1	85.0	85.0	85.0
	区8	85.1	85.1	85.0	85.0	85.1	85.0	85.0	85.0	85.0
	区9	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
	区10	85.1	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	84.9	85.0	85.0
	MGA	88.7	90.2	92.2	91.5	86.3	90.7	91.5	91.4	88.0
	模具	74.7	82.0	87.8	93.3	91.8	84.8	85.6	88.6	91.3

[0401] 注:NU-未使用

[0402] 实施例9MEM的溶解结果归纳于图9a和9b及表9a至9d中。

[0403] 表9a

[0404]

样品	溶解介质	通过 1 (MEM - 1 mm x 1mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)*							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
起始	SGF (归一化)	16.2 (18.2)	26.0 (29.3)	43.9 (49.4)	68.3 (76.9)	80.4 (90.5)	85.9 (96.7)	87.9 (99.0)	88.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	25.9 (28.6)	43.2 (47.7)	66.4 (73.3)	84.1 (92.9)	88.2 (97.5)	90.2 (99.6)	90.1 (99.5)	90.5 (100.0)
终止	SGF (归一化)	15.5 (17.7)	25.4 (29.0)	41.1 (46.9)	62.6 (71.5)	75.6 (86.5)	82.9 (94.7)	85.8 (98.1)	87.5 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	26.3 (29.3)	42.2 (46.9)	63.6 (70.8)	82.2 (91.5)	87.4 (97.3)	89.1 (99.2)	89.0 (99.1)	89.8 (100.0)

[0405] *对于样品“终止”在SGF/EtOH中测量的值,n=1

[0406] 表9b

[0407]

溶解介质	通过 2，起始(MEM - 1.62 mm x 1.38 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	15.0 (16.5)	22.5 (24.6)	35.1 (38.5)	56.1 (61.4)	70.9 (77.7)	80.6 (88.2)	86.9 (95.1)	91.4 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	19.2 (19.5)	31.1 (31.6)	49.4 (50.2)	74.5 (75.8)	86.3 (87.8)	93.2 (94.9)	96.5 (98.2)	98.3 (100.0)

[0408] 表9c

[0409]

样品	溶解介质	通过 2 (MEM - 1 mm x 1mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)*							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
起始	SGF (归一化)	21.8 (23.4)	36.2 (38.9)	58.0 (62.5)	81.6 (87.8)	90.2 (97.1)	92.9 (100.0)	93.4 (100.6)	92.9 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	31.6 (33.3)	51.3 (54.1)	74.2 (78.2)	91.1 (96.1)	93.1 (98.2)	93.7 (98.7)	95.0 (100.1)	94.9 (100.0)
终止	SGF (归一化)	17.4 (19.0)	34.1 (37.3)	55.7 (60.9)	78.7 (86.1)	88.1 (96.4)	91.1 (99.7)	91.4 (100.1)	91.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	31.1 (32.7)	50.8 (53.4)	73.8 (77.6)	90.2 (94.9)	92.8 (97.6)	93.3 (98.1)	94.7 (99.6)	95.1 (100.0)

[0410] *对于样品“终止”在SGF/EtOH中测量的值，n＝1

[0411] 表9d

[0412]

溶解介质	通过 2，终止 (MEM - 0.62 mm x 0.97 mm) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	32.1 (34.8)	52.2 (56.6)	75.6 (81.9)	90.1 (97.7)	92.2 (100.0)	93.0 (100.8)	92.5 (100.3)	92.2 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	45.3 (47.4)	69.7 (72.8)	88.9 (92.9)	94.7 (99.0)	94.9 (99.2)	94.4 (98.7)	95.3 (99.6)	95.7 (100.0)

[0413] 实施例9的破碎测试结果归纳于表9e中。

[0414] 表9e

[0415]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 25-42)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.12± 0.15 x 1.04 ± 0.19, 通过 1 - 中间	重量 (mg)	202.5	188.5	180.2	170.8	169.8	162.7	158.7
	% 保留	100.0	93.1	89.0	84.3	83.9	80.3	78.4
1.62 ± 0.13 x 1.38 ± 0.14, 通过 2 - 中间 2mm	重量 (mg)	203.9	184.5	176.3	171.7	161.1	158.5	151.6
	% 保留	100.0	90.5	86.5	84.2	79.0	77.7	74.4
1.01 ± 0.10 x 0.97 ± 0.12, 通过 2 - 中间	重量 (mg)	201.7	195.1	184.3	177.1	168.5	164.4	152.7
	% 保留	100.0	96.7	91.4	87.8	83.5	81.5	75.7
0.62 ± 0.11 x 0.97 ± 0.22, 通过 2 - 终止 ≤ 1 mm	重量 (mg)	201.3	192.3	191.0	178.1	172.1	165.1	161.2
	% 保留	100.0	95.5	94.9	88.5	85.5	82.0	80.1

[0416] 实施例10-12

[0417] 组成

[0418] 实施例10-12的聚(ε-己内酯)熔融挤出多颗粒(MEM)的组成归纳在下表VII中：

[0419] 表VII

[0420]

实施例	10			11			12		
成分 (商品名)	量			量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮 *	**15.0**	30.0	90.0	**15.0**	30.0	90.0	**15.0**	30.0	90.0
聚(ε-己内酯), Mn ~98,000 (PC-12)	**69.0**	138.0	414.0	-	-	-	-	-	-
聚(ε-己内酯) Mn ~70,000 – 90,000‡	-	-	-	**69.0**	138.0	414.0	-	-	-
聚(ε-己内酯) Mn ~45,000‡	-	-	-	-	-	-	**69.0**	138.0	414.0
聚氧乙烯, Mw ~ 100,000 (PEO WSR N10)	**15.0**	30.0	90.0	**15.0**	30.0	90.0	**15.0**	30.0	90.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	**1.0**	2.0	6.0	**1.0**	2.0	6.0	**1.0**	2.0	6.0
总计	**100**	200	600	**100**	200	600	**100**	200	600

[0421] *量未对水或杂质校正

[0422] ‡无可用的商品名;从Sigma Aldrich购买。

[0423] 制备程序

[0424] 1.混合:将盐酸羟考酮、聚(ε-己内酯)(将从制备商获得的材料冷冻研磨并使用≤840μm的经研磨材料)、聚氧乙烯和经研磨的BHT装填入合适尺寸的HDPE瓶中,并在周围温度下于Turbula™混合器中以中等速度混合5分钟。

[0425] 2.送料入挤出机:将在步骤1中混合的材料添加至单螺杆容积式分配器(AccuRate™),并将其进料速率校准为24±0.5g/分钟。

[0426] 3.熔融挤出:量出混合物投入具有10个加热区的27-Micro GGC双螺杆挤出机(其配备有主要的门控适配器及多孔衣架型模具),并加工成链状物。

[0427] 4.冷却:在配备有2个空气刀的8英尺传送带上将来自步骤3的链状物拉出,并将其在周围温度下冷却。

[0428] 5.丸粒化:将来自步骤4的经冷却链状物切割成大小为1mm×1mm(制粒机设定:轧辊(Hz)-8.0;切刀辊(Hz)-15.3)和2mm×2mm(制粒机设定:轧辊(Hz)-8.0;切刀辊(Hz)-9.05)的丸粒。

[0429] 实施例10-12的协同转动螺杆配置在表VIII中给出。

[0430] 表VIII

[0431]

数量	螺杆元件类型
	进料端
2	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
2	GFA 2-30-60
2	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
1	KB5 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-40-90
2	GFA 2-30-30
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
	HEXPLUG

[0432] 实施例10

[0433] 将实施例10在采样时的加工条件归纳于下表10中。

[0434] 表10

[0435]

时间 (分钟)		0	8	16	24	30	33
螺杆速度 (rpm)		50	50	50	50	50	50
电动机扭矩 (%)		4	23	25	27	25	11
熔化压力 (psi)		0	50	440	440	220	70
熔化温度 (° C)		104	104	105	105	105	105
真空 (毫巴)		NU	929	961	961	961	314
进料速率 (g/分钟)		24	24	24	24	24	24
温度 (°C)	区1	10.8	12.0	14.0	15.4	15.4	15.0
	区2	12.2	12.9	14.1	15.4	15.8	15.6
	区3	14.9	15.0	15.1	15.6	15.8	15.5
	区4	15.1	15.2	15.2	15.2	14.8	14.7
	区5	50.0	50.0	50.0	50.0	50.1	49.9
	区6	74.9	75.0	75.0	75.0	75.0	74.9
	区7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区8	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0	90.0
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	99.6	99.6	100.4	100.0	100.0	99.9
	模具	92.0	92.0	98.6	99.7	100.5	99.7
链状物厚度 (mm)		1	1	1	1	1	1

[0436] 注:NU-未使用

[0437] 实施例10MEM的溶解结果归纳于图10及表10a中。

[0438] 表10a

[0439]

溶解介质	MEM - 1 mm x 1 mm; 采样时间 ~10 分钟							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	32.9 (42.0)	54.2 (69.0)	72.5 (92.4)	78.0 (99.4)	78.0 (99.5)	78.0 (99.5)	77.8 (99.2)	78.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	40.3 (50.3)	62.1 (77.5)	76.8 (95.9)	78.9 (98.6)	79.0 (98.5)	79.3 (98.5)	79.7 (98.9)	80.1 (100.0)

[0440] 实施例10的破碎测试结果归纳于表10b中。

[0441] 表10b

[0442]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 17-42)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.95 ± 0.07 x 1.02 ± 0.09	重量 (mg)	210.5	206.3	206.1	200.6	201.1	196.2	199.0
	% 保留	100.0	98.0	97.9	95.3	95.5	93.2	94.5
1.13 ± 0.12 x 1.29 ± 0.18	重量 (mg)	208.6	200.4	191.7	187.5	177.2	166.1	158.2
	% 保留	100.0	96.1	91.9	89.9	85.0	79.6	75.8
0.97 ± 0.07 x 1.10 ± 0.08	重量 (mg)	205.1	196.	190.3	182.0	174.6	166.1	158.9
	% 保留	100.0	95.9	92.8	88.7	85.1	81.0	77.5
1.34 ± 0.08 x 1.20 ± 0.23	重量 (mg)	203.7	200.1	190.5	184.1	177.7	168.6	166.1
	% 保留	100.0	98.2	93.5	90.4	87.2	82.8	81.5

[0443] 实施例11

[0444] 将实施例11在采样时的加工条件归纳于下表11中。

[0445] 表11

[0446]

时间 (分钟)		0	3	11	19	27	33
螺杆速度 (rpm)		50	50	50	50	50	50
电动机扭矩 (%)		11	34	33	33	32	8
熔化压力 (psi)		30	430	1000	1180	1150	150
熔化温度 (° C)		105	105	107	108	108	107
真空 (毫巴)		NU	959	842	923	823	NU
进料速率 (g/分钟)		24	24	24	24	24	24
温度(°C)	区1	11.4	12.5	13.8	14.7	15.1	13.8
	区2	13.7	14.3	14.7	15.2	15.5	15.3
	区3	15.0	15.0	15.0	15.1	15.3	15.1
	区4	15.0	15.4	15.0	14.8	14.9	14.7
	区5	50.0	50.0	49.9	50.1	50.0	50.1
	区6	74.9	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
	区7	90.1	90.3	90.4	90.0	89.9	90.0
	区8	90.0	90.1	89.9	90.1	89.9	90.1
	区9	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0	90.0
	区10	90.0	90.1	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	99.9	100.0	100.5	100.2	100.1	99.9
	模具	100.1	100.9	99.8	99.9	99.8	100.5
链状物厚度 (mm)		1	1	1	1	1	1

[0447] 注:NU-未使用

[0448] 实施例11MEM的溶解结果归纳于图11及表11a中。

[0449] 表11a

[0450]

溶解介质	MEM- 1 mm x 1 mm; 采样时间 ~ 20 分钟							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	35.5 (43.0)	54.9 (66.5)	73.8 (89.4)	81.5 (98.7)	82.0 (99.3)	82.2 (99.5)	82.1 (99.4)	82.6 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	46.8 (55.9)	67.2 (80.2)	80.2 (95.8)	81.2 (96.9)	82.6 (98.7)	82.9 (99.0)	83.3 (99.5)	83.8 (100.0)

[0451] 实施例11的破碎测试结果归纳于表11b中。

[0452] 表11b

[0453]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 14-42)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
0.90 ± 0.21 x 0.95 ± 0.17	重量 (mg)	203.1	192.2	190.2	185.1	181.0	181.0	174.3
	% 保留	100.0	94.6	93.6	91.1	89.1	89.1	85.8
1.02 ± 0.10 x 1.13 ± 0.09	重量 (mg)	204.4	199.5	195.6	194.3	191.2	187.1	182.7
	% 保留	100.0	97.6	95.7	95.1	93.5	91.5	89.4
1.02 ± 0.08 x 0.98 ± 0.12	重量 (mg)	202.2	200.6	199.6	196.6	194.4	191.5	190.0
	% 保留	100.0	99.2	98.7	97.2	96.2	94.7	94.0
1.32 ± 0.11 x 1.12 ± 0.17	重量 (mg)	201.3	197.4	195.2	193.6	192.8	191.6	189.3
	% 保留	100.0	98.1	97.0	96.2	95.8	95.2	94.0
0.92 ± 0.09 x 1.12 ± 0.09	重量 (mg)	204.8	201.1	196.8	193.7	191.4	188.7	185.6
	% 保留	100.0	98.2	96.1	94.6	93.5	92.1	90.6
0.86 ± 0.10 x 1.08 ± 0.19	重量 (mg)	205.5	202.7	201.1	197.6	195.0	194.2	190.6
	% 保留	100.0	98.6	97.8	96.1	94.9	94.5	92.7

[0454] 实施例12

[0455] 将实施例12在采样时的加工条件归纳于下表12中。

[0456] 表12

[0457]

时间 (分钟)		0	11	13	18	23	28	31
螺杆速度 (rpm)		50	50	50	50	50	50	50
电动机扭矩 (%)		5	17	21	23	23	21	10
熔化压力 (psi)		10	30	250	180	180	180	40
熔化温度 (° C)		100	93	79	75	70	70	70
真空 (毫巴)		22	460	682	613	640	553	282
进料速率 (g/分钟)		24	24	24	24	24	24	24
温度(°C)	区1	11.1	11.9	12.3	13.1	13.4	13.4	13.1
	区2	15.0	15.2	15.2	15.2	15.5	15.1	15.8
	区3	14.9	15.1	15.1	15.2	15.3	15.3	15.2
	区4	14.8	15.4	13.9	14.3	15.0	15.8	15.5
	区5	50.0	49.9	19.0	23.4	39.0	44.2	44.9
	区6	75.0	64.5	49.9	47.8	63.4	64.8	65.0
	区7	90.0	85.1	60.4	64.5	65.5	64.5	65.0
	区8	90.0	85.0	69.8	70.1	58.8	41.5	34.8
	区9	90.0	85.1	58.1	41.3	38.5	32.4	34.5
	区10	90.0	85.1	73.8	44.0	36.4	39.7	40.6
	MGA	98.7	85.5	74.5	69.5	68.6	69.0	69.5
	模具	100.7	77.0	75.0	68.9	69.3	70.0	70.8
链状物厚度 (mm)		1	1	1	1	1	1	1

[0458] 实施例12MEM的溶解结果归纳于图12及表12a中。

[0459] 表12a

[0460]

溶解介质	MEM- 1 mm x 1 mm; 采样时间 ~ 27分钟 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	47.3 (55.2)	69.3 (80.9)	83.3 (97.2)	84.9 (99.1)	85.0 (99.2)	84.8 (99.0)	85.6 (99.9)	85.7 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	52.7 (60.9)	74.7 (86.4)	84.8 (97.8)	85.4 (98.6)	85.4 (98.5)	85.3 (98.5)	86.7 (98.9)	86.6 (100.0)

[0461] 实施例12的破碎测试结果归纳于表12b中。

[0462] 表12b

[0463]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 26-42)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.23 ± 0.16 x 1.15 ± 0.19	重量 (mg)	211.3	196.2	157.1	132.5	128.0	105.2	91.2
	% 保留	100.0	92.9	74.4	62.7	60.6	49.8	43.2
0.81 ± 0.07 x 1.04 ± 0.12	重量 (mg)	207.3	181.6	152.2	137.3	121.5	110.8	102.4
	% 保留	100.0	87.6	73.4	66.2	58.6	53.5	49.4
0.88 ± 0.06 x 1.02 ± 0.09	重量 (mg)	210.9	184.2	156.0	134.4	124.2	111.6	103.0
	% 保留	100.0	87.4	74.0	63.7	58.9	52.9	48.8
0.87 ± 0.07 x 1.08 ± 0.17	重量 (mg)	209.4	189.9	150.1	137.2	125.2	121.6	102.5
	% 保留	100.0	90.7	71.7	65.5	59.8	58.1	48.9
1.00 ± 0.09 x 1.01 ± 0.08	重量 (mg)	208.4	177.6	162.1	155.3	145.2	124.2	117.9
	% 保留	100.0	85.2	77.8	74.5	69.7	59.6	56.6
1.03 ± 0.07 x 1.05 ± 0.15	重量 (mg)	206.5	170.6	147.4	134.3	120.1	104.8	95.7
	% 保留	100.0	82.6	71.4	65.0	58.2	50.7	46.3
0.94 ± 0.2 x 1.06 ± 0.11	重量 (mg)	208.9	-	152.8	-	134.5	-	107.4
	% 保留	100.0	-	73.2	-	64.4	-	51.4
0.69 ± 0.09 x 1.10 ± 0.27	重量 (mg)	215.4	-	172.0	-	140.2	-	112.9
	% 保留	100.0	-	79.9	-	65.1	-	52.4
1.13 ± 0.14 x 1.06 ± 0.28	重量 (mg)	205.9	-	163.1	-	140.2	-	112.8
	% 保留	100.0	-	79.2	-	66.1		54.8

[0464] 实施例13-18

[0465] 组成

[0466] 实施例13-18的聚(ε-己内酯)熔融挤出多颗粒(MEM)的组成归纳于下表XI和XII中：

[0467] 表XI

[0468]

实施例	13			14			15		
成分（商品名）	量			量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮*	**15.0**	30.0	300.0	**15.0**	30.0	300.0	**15.0**	30.0	300.0
聚(ε-己内酯), **Mn ~78,000**◇	**69.0**	138.0	1380.0	-	-	-	-	-	-
聚(ε-己内酯), **Mn ~107,000**◇	-	-	-	**69.0**	138.0	1380.0	-	-	-
聚(ε-己内酯), **Mn~70,000-90,000**‡	-	-	-	-	-	-	**69.0**	138.0	1380.0
聚氧乙烯, Mw ~ 100,000 (PEO WSR N10)	**15.0**	30.0	300.0	**15.0**	30.0	90.0	**15.0**	30.0	300.0
丁基化羟基甲苯 (BHT)	**1.0**	2.0	20.0	**1.0**	2.0	20.0	**1.0**	2.0	20.0
总计	**100**	200	2000	**100**	200	2000	**100**	200	2000

[0469] *量未对水或杂质校正。

[0470] ◇无可用的商品名;从Purac Biomaterials购买。

[0471] ‡无可用的商品名;从Sigma Aldrich购买。

[0472] 表XII

[0473]

实施例	16			17			18		
成分（商品名）	量			量			量		
	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)	(% w/w)	单位 (mg)	批量 (g)
盐酸羟考酮*	**15.0**	30.0	195.0	**12.86**	25.7	128.6	**15.0**	30.0	45.0
聚(ε-己内酯), **Mn ~154,000**	**70.0**	140.0	910.0	**70.00**	140.0	700.0	**65.0**	130.0	195.0
聚氧乙烯, Mw ~ 100,000 (PEO WSR N10)	**15.0**	30.0	195.0	**17.14**	34.3	171.4	**20.0**	40.0	60.0
总计	**100**	200	1300	**100**	200	1000	**100**	200	300

[0474] *量未对水或杂质校正。

[0475] 制备程序

[0476] 1.混合:称量盐酸羟考酮和聚氧乙烯,筛选并将其装填入8夸脱(qt)v混合机的室中,在I-棒(I-bar)开启下混合10分钟。

[0477] 2.送料入挤出机:将粉末混合物转移入配备有窄螺旋钻单螺杆组件并设置在桶1(Barrel 1)顶上之AccuRate™容积式分配器的料斗中。将所需量的PCL薄片(以从制备商获

得的形式使用)转移至另一配备有较大螺杆组件并设置在桶1顶上之AccuRate™容积式分配器的料斗中。

[0478] 3.根据制剂中2种组分的相对比例校准两个Accurate™分配器的进料速率,以获得25g/分钟的总进料速率。对于实施例13-15,前-PCL混合物的目标进料速率=0.31×25g/分钟=7.75g/分钟,其中0.31为制剂中OXY+PEO+BHT的比例(为31%w/w),PCL的目标进料速率=0.69×25g/分钟=17.25g/分钟,其中0.69为制剂中PCL的比例(为69%w/w),25g/分钟为总进料速率。对于实施例16和17,前-PCL混合物的目标进料速率=0.30×25g/分钟=7.50g/分钟,其中0.30为制剂中OXY+PEO的比例,PCL的目标进料速率=0.70×25g/分钟=17.50g/分钟,其中0.70为制剂中PCL的比例。对于实施例18,前-PCL混合物分数为0.35(Oxy-0.15及PEO-0.2),其目标进料速率为0.35×25g/分钟=8.75g/分钟,PCL的目标进料速率=0.65×25g/分钟=16.25g/分钟。

[0479] 4.熔融挤出:量出材料投入具有10个加热区的27-Micro GGC双螺杆挤出机(其配备有主要的门控适配器及多孔衣架型模具),并加工成链状物。

[0480] 5.冷却:在配备有2个空气刀的8英尺传送带上将来自步骤4的链状物拉出,并将其在周围温度下冷却。

[0481] 6.丸粒化:将冷却的链状物切割成大小为1mm×1mm(制粒机设定:轧辊(Hz)-8.0;切刀辊(Hz)-15.3)及2mm×2mm(制粒机设定:轧辊(Hz)-8.0;切刀辊(Hz)-9.05)的丸粒。

[0482] 实施例13-18的协同转动螺杆配置在表XIII中给出。

[0483] 表XIII

[0484]

数量	螺杆元件类型
	进料端
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-20-90
2	KB5 2-30-30
1	GFA 2-30-60
2	KB5 2-30-30
2	KB5 2-30-60
1	GFA 2-30-30
1	KB5 2-30-60
1	KB5 2-30-90
1	KS1 2-10A
1	KS1 2-10E (90°)
1	GFA 2-30-90
1	KB5 2-30-60
2	KB5 2-30-90
1	GFA 2-40-90
1	GFA 2-30-90
1	GFA 2-30-30
1	GFA 2-20-90
	HEXPLUG

[0485] 实施例13

[0486] 将实施例13在采样时的加工条件归纳于下表13中。

[0487] 表13

[0488]

采样间隔		1	2	3	4	5	6	7
时间 (分钟)		0	8	17	26	65	71	80
螺杆速度 (rpm)		50	50	50	50	50	50	50
电动机扭矩 (%)		5	26	26	29	27	27	20
熔化压力 (psi)		10	50	540	500	140	210	220
熔化温度 (° C)		104	104	105	105	105	102	104
真空 (毫巴)		7	954	958	957	955	957	956
进料速率 (g/分钟)		25	25	25	25	25	25	25
温度 (°C)	区1	18.7	19.1	19.5	19.7	18.6	19.7	19.8
	区2	64.9	64.8	65	65	64.9	65.1	65
	区3	74.9	74.9	75	75.1	75.2	74.9	74.9
	区4	90	90	90	90.1	90.1	90	90
	区5	90	90	90	90	90.1	90	90
	区6	90	90	90	90	90.1	90.1	90
	区7	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区8	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区9	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
	MGA	99.8	99.9	100	100	100	99.4	100.5
	模具	100.3	80.9	93.7	99.4	54.3	46.6	46.9

[0489] 实施例13MEM的溶解结果归纳于图13及表13a-13e中。

[0490] 表13a

[0491]

溶解介质	MEM - 1.06 mm ± 0.09 x 1.10 mm ± 0.12; 采样时间- 10 分钟 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	37.9 (39.8)	62.0 (65.1)	85.3 (89.5)	92.8 (97.4)	93.3 (97.9)	94.6 (99.3)	94.9 (99.6)	95.3 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	48.8 (52.7)	73.7 (79.6)	88.2 (95.3)	91.8 (99.1)	93.1 (100.6)	92.1 (99.4)	92.4 (99.8)	92.6 (100.0)

[0492] 表13b

[0493]

溶解介质	MEM: 0.87 mm ± 0.06 x 1.15 mm ± 0.13; 采样时间 - 20 分钟 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	47.3 (48.8)	75.3 (77.7)	93.7 (96.7)	96.5 (99.6)	96.1 (99.2)	96.0 (99.0)	96.7 (99.8)	96.9 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	60.7 (63.9)	85.6 (90.1)	93.9 (98.9)	95.2 (100.3)	95.6 (100.6)	94.8 (99.8)	94.9 (99.9)	95.0 (100.0)

[0494] 表13c

[0495]

溶解介质	MEM: 1.09 mm ± 0.14 x 1.27 mm ± 0.18; 采样时间 - 35 分钟							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	**60** 分钟	**120** 分钟	**240** 分钟	**360** 分钟	**480** 分钟	**600** 分钟	**720** 分钟
SGF (归一化)	44.6 (45.0)	70.9 (71.4)	93.1 (93.8)	98.9 (99.7)	98.9 (99.7)	98.6 (99.3)	98.7 (99.5)	99.2 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	55.0 (56.4)	81.7 (83.9)	95.6 (98.2)	96.3 (98.9)	97.7 (100.3)	97.7 (100.3)	97.7 (100.3)	97.4 (100.0)

[0496] 表13d

[0497]

溶解介质	MEM: 1.83 mm ± 0.11 x 1.84 mm ± 0.15; 采样时间 - 72 分钟							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	**60** 分钟	**120** 分钟	**240** 分钟	**360** 分钟	**480** 分钟	**600** 分钟	**720** 分钟
SGF (归一化)	19.0 (19.7)	30.9 (32.0)	50.9 (52.7)	77.0 (79.8)	90.3 (93.5)	96.4 (99.9)	95.8 (99.3)	96.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	23.8 (24.3)	39.9 (40.8)	62.1 (63.4)	87.1 (88.9)	94.8 (96.7)	98.1 (100.1)	98.1 (100.1)	98.0 (100.0)

[0498] 表13e

[0499]

溶解介质	MEM: 2.03 mm ± 0.16 x 1.82 mm ± 0.18; 采样时间 - 80 分钟							
	平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	**60** 分钟	**120** 分钟	**240** 分钟	**360** 分钟	**480** 分钟	**600** 分钟	**720** 分钟
SGF (归一化)	18.5 (19.0)	30.2 (31.0)	50.0 (51.3)	75.4 (77.3)	89.6 (91.9)	94.2 (96.6)	96.2 (98.7)	97.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	22.7 (23.5)	36.7 (38.0)	59.2 (61.3)	84.2 (87.2)	93.9 (97.2)	98.0 (101.4)	98.0 (101.4)	96.6 (100.0)

[0500] 实施例13的破碎测试结果归纳于表13f中。

[0501] 表13f

[0502]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 16-76)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.06 ± 0.09 x 1.10 ± 0.12	重量 (mg)	211.1	189.3	181.1	168.8	157.9	148.5	139.5
	% 保留	100.0	89.7	85.8	80.0	74.8	70.3	66.1
0.87 ± 0.06 x 1.15 ± 0.13	重量 (mg)	202.9	190.2	176.5	166.0	154.5	146.5	138.8
	% 保留	100.0	93.7	87.0	81.8	76.1	72.2	68.4
1.09 ± 0.14 x 1.27 ± 0.18	重量 (mg)	203.4	187.8	175.7	163.4	157.6	148.3	140.5
	% 保留	100.0	92.3	86.4	80.3	77.5	72.9	69.1
1.83 ± 0.11 x 1.84 ± 0.15	重量 (mg)	208.0	188.8	179.6	171.3	161.7	152.4	141.6
	% 保留	100.0	90.8	86.3	82.4	77.7	73.3	68.1
2.03 ± 0.16 x 1.82 ± 0.18	重量 (mg)	201.8	176.2	164.6	156.3	145.3	138.7	122.9
	% 保留	100.0	87.3	81.6	77.5	72.0	68.7	60.9

[0503] 实施例14

[0504] 将实施例14在采样时的加工条件归纳于下表14中。

[0505] 表14

[0506]

采样间隔		1	2	3	4	5
时间 (分钟)		0	15	51	64	80
螺杆速度 (rpm)		50	50	50	50	50
电动机扭矩 (%)		12	40	39	39	33
熔化压力 (psi)		10	540	540	520	500
真空 (毫巴)		931	958	958	958	958
进料速率 (g/分钟)		25	25	25	25	25
温度 (°C)	区1	18	19.1	19.7	19.9	20
	区2	65	65	65	65	64.9
	区3	75.2	75.1	75	75	75.1
	区4	90	90	90	90	90
	区5	90.1	90.3	90.2	90.4	90.1
	区6	90.1	90.6	90.6	90	89.4
	区7	90	90	89.9	90	90
	区8	90	90	90	90	90.1
	区9	90	90	90	90	90
	区10	90.0	90	90	90	90
	MGA	100	99.5	100	100.2	100.5
	模具	100.1	100.1	100.3	99.2	100

[0507] 实施例14MEM的溶解结果归纳于图14及表14a-14b中。

[0508] 表14a

[0509]

采样回收时间	溶解介质	MEM 1.2 mm x 1.1 mm 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
起始：10分钟	SGF (归一化)	42.8 (44.6)	62.4 (65.0)	81.9 (85.4)	93.7 (97.7)	95.7 (99.8)	95.2 (99.3)	95.4 (99.5)	95.9 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	47.9 (49.8)	69.3 (72.1)	88.9 (92.5)	94.3 (98.1)	96.2 (100.1)	96.0 (99.9)	95.1 (99.0)	96.1 (100.0)
中间：35分钟	SGF (归一化)	39.8 (39.9)	65.8 (65.9)	92.1 (92.2)	100.1 (100.2)	100.9 (101.0)	100.4 (100.5)	100.5 (100.6)	99.9 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	51.0 (49.7)	78.2 (76.2)	98.1 (95.6)	102.0 (99.4)	101.5 (99.0)	102.4 (99.7)	102.5 (99.9)	102.6 (100.0)
终止：70分钟	SGF (归一化)	46.2 (45.3)	73.9 (72.6)	96.0 (94.3)	102.2 (100.3)	102.7 (100.8)	102.4 (100.5)	102.1 (100.3)	101.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	57.4 (55.5)	84.8 (81.9)	101.5 (98.0)	102.9 (99.4)	102.5 (99.0)	103.5 (100.0)	103.6 (100.1)	103.5 (100.0)

[0510] 表14b

[0511]

溶解介质	MEM - 1.46 mm ± 0.05 x 1.15 mm ± 0.17; 采样时间 - 中间：50 分钟 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	30.3 (31.0)	51.6 (52.8)	79.3 (81.0)	96.2 (98.3)	98.2 (100.4)	98.0 (100.1)	97.9 (100.1)	97.8 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	39.4 (40.4)	65.2 (66.8)	90.2 (92.5)	97.3 (99.7)	97.9 (100.4)	97.8 (100.2)	98.9 (101.4)	97.5 (100.0)

[0512] 实施例14的破碎测试结果归纳于表14c中。

[0513] 表14c

[0514]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 24-45)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.22 ± 0.11 x 1.06 ± 0.13	重量 (mg)	206.3	190.9	183.0	179.4	173.0	166.0	162.8
	% 保留	100.0	92.5	88.7	87.0	83.9	80.5	78.9
1.14 ± 0.09 x 1.12 ± 0.14	重量 (mg)	207	189.4	181.1	178.0	173.8	165.3	162.0
	% 保留	100.0	91.5	87.5	86.0	84.0	79.9	78.3
1.04 ± 0.14 x 1.10 ± 0.10	重量 (mg)	200.8	193.5	183.0	178.5	175.9	173.0	166.7
	% 保留	100.0	96.4	91.1	88.9	87.6	86.2	83.0
1.46 ± 0.05 x 1.15 ± 0.17	重量 (mg)	204.1	194.4	193.3	182.4	175.8	175.6	168.9
	% 保留	100.0	95.2	94.7	89.4	86.1	86.0	82.8

[0515] 实施例15

[0516] 将实施例15在采样时的加工条件归纳于下表15中。

[0517] 表15

[0518]

采样间隔		1	2	3	4	5	6
时间 (分钟)		0	4	8	11	21	31
螺杆速度 (rpm)		50	51	50	70	49	49
电动机扭矩 (%)		5	53	59	58	54	54
熔化压力 (psi)		0	33	2280	2470	1950	2030
熔化温度 (° C)		104	105	105	108	114	114
真空 (毫巴)		7	625	618	615	615	610
进料速率 (g/分钟)		25	25	25	25	25	25
温度 (°C)	区1	20.2	20.3	20	20.3	20.3	20.4
	区2	74.9	74.8	74.8	74.8	74.9	75
	区3	75	75.4	75.4	75.4	74.9	75
	区4	89.9	90	90	90.1	100	100
	区5	89.9	91.3	90	90.1	99.6	100
	区6	90	91.1	91	90.5	100.2	100
	区7	90.0	89.9	89.9	90.0	100.2	100
	区8	90.0	90.7	90.7	90.5	97.4	97.2
	区9	90.0	90.1	90.0	90.1	100	100
	区10	90.0	90.0	90.0	90.0	99.5	99.3
	MGA	99.8	100.1	100	100.2	105.7	105.3
	模具	99.4	99.5	99.8	100	112.7	105.6
采样间隔		**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
时间 (分钟)		41	47	57	65	71	75
螺杆速度 (rpm)		49	49	49	49	49	49
电动机扭矩 (%)		55	54	54	54	54	52
熔化压力 (psi)		2010	2090	2150	2120	2130	2060
熔化温度 (° C)		114	114	114	114	114	114
真空 (毫巴)		611	607	605	609	608	599
进料速率 (g/分钟)		25	25	25	25	25	25
温度 (°C)	区1	20.6	20.7	20.9	20.9	18.6	19.8
	区2	74.9	75	75	75	75.1	75.1
	区3	75.1	75	74.9	75	75	75
	区4	100	100	100	100	100.1	100
	区5	100.4	100	99.6	100	99.6	100.3
	区6	99.3	100	100.5	100	100.4	100.6
	区7	99.3	100	100.5	100	100.5	99
	区8	96.8	97.6	100.2	100	100.1	99.8
	区9	100	100	100	100	100	100
	区10	98.9	100	100.3	100	99.2	100.3
	MGA	104.9	104.9	104.8	105	105	105.1
	模具	106.1	104.8	105.2	105	105.8	106

[0519] 实施例15MEM的溶解结果归纳于图15a和15b及表15a-15c中。表15a

[0520]

溶解介质	MEM - 1.11 mm ± 0.14 x 1.15 mm ± 0.11); 采样时间 - 中间早期: 15 分钟 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	38.5 (42.5)	60.3 (66.7)	79.9 (88.2)	89.6 (99.0)	89.5 (98.9)	90.9 (100.4)	89.7 (99.2)	90.5 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	49.6 (52.2)	74.1 (78.1)	90.0 (94.8)	94.5 (99.6)	94.5 (99.5)	95.2 (100.2)	94.8 (99.8)	95.0 (100.0)

[0521] 表15b

[0522]

采样时间	溶解介质	MEM ~1.3 mm x 1.3 mm 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
起始: 10分钟	SGF (归一化)	32.3 (34.4)	48.9 (52.0)	70.1 (74.6)	88.3 (94.0)	93.5 (99.5)	92.5 (98.5)	93.9 (100.0)	-
	SGF/ EtOH (归一化)	43.4 (46.3)	64.5 (68.9)	83.6 (89.3)	92.8 (99.1)	94.0 (100.5)	94.9 (101.4)	93.6 (100.0)	-
中间早期: 25分钟	SGF (归一化)	34.3 (35.8)	51.8 (54.1)	73.4 (76.6)	91.5 (95.5)	93.9 (98.0)	94.6 (98.7)	95.8 (100.0)	-
	SGF/ EtOH (归一化)	47.0 (49.0)	68.6 (71.6)	88.3 (92.1)	95.0 (99.1)	96.2 (100.4)	95.4 (99.6)	95.9 (100.0)	-
中间晚期: 55分钟	SGF (归一化)	35.2 (38.3)	52.8 (57.4)	73.8 (80.2)	89.0 (96.8)	90.7 (98.6)	92.9 (101.0)	91.1 (99.1)	92.0 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	44.4 (47.1)	66.0 (70.1)	85.6 (90.8)	93.0 (98.7)	95.0 (100.8)	95.3 (101.1)	95.3 (101.1)	94.2 (100.0)
终止: 68 分钟	SGF (归一化)	36.9 (39.0)	54.4 (57.5)	76.4 (80.6)	92.6 (97.7)	94.0 (99.2)	95.3 (100.7)	94.7 (100.0)	-
	SGF/ EtOH (归一化)	47.9 (50.1)	69.7 (73.0)	87.0 (91.0)	92.8 (97.1)	95.3 (99.8)	93.8 (98.2)	95.5 (100.0)	-

[0523] 表15c

[0524]

溶解介质	MEM: 1.44 mm ± 0.06 x 1.56 mm ± 0.23; 采样时间 - 中间早期: 35 分钟 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	27.7 (30.6)	41.3 (45.5)	60.1 (66.3)	78.5 (86.6)	87.5 (96.5)	89.2 (98.3)	90.4 (99.7)	90.7 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	35.4 (36.8)	55.6 (57.7)	75.9 (78.7)	91.8 (95.3)	94.8 (98.4)	97.1 (100.7)	94.9 (98.5)	96.4 (100.0)

[0525] 实施例15的破碎测试结果归纳于表15d中。

[0526] 表15d

[0527]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 24-45)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.32 ± 0.10 x 1.40 ± 0.12	重量 (mg)	205.4	204.5	204.1	202.1	201.5	200.0	197.7
	% 保留	100.0	99.6	99.4	98.4	98.1	97.4	96.3
1.11 ± 0.14 x 1.15 ± 0.11	重量 (mg)	202.2	200.2	199.9	198.7	195.4	193.3	194.2
	% 保留	100.0	99.0	98.9	98.3	96.6	95.6	96.0
1.28 ± 0.09 x 1.33 ± 0.15	重量 (mg)	205.1	199.9	199.2	198.2	198.1	197.8	193.4
	% 保留	100.0	97.5	97.1	96.6	96.6	96.4	94.3
1.44 ± 0.06 x 1.56 ± 0.23	重量 (mg)	208.1	202.5	200.1	199.4	196.3	195.2	193.4
	% 保留	100.0	97.3	96.2	95.8	94.3	93.8	92.9
1.23 ± 0.12 x 1.36 ± 0.17	重量 (mg)	208.5	204.8	203.8	202.5	200.8	200.5	199.3
	% 保留	100.0	98.2	97.7	97.1	96.3	96.2	95.6
1.27 ± 0.09 x 1.38 ± 0.13	重量 (mg)	203.1	198.1	195.5	194.9	192.8	191.8	191.2
	% 保留	100.0	97.5	96.3	96.0	94.9	94.4	94.1

[0528] 实施例16

[0529] 将实施例16在采样时的加工条件归纳于下表16中。

[0530] 表16

[0531]

采样间隔		1	2	3	4	5	6	7
时间 (分钟)		0	4	12	20	23	36	45
螺杆速度 (rpm)		150	150	200	200	250	150	200
电动机扭矩 (%)		19	41	38	38	37	33	36
熔化压力 (psi)		30	1560	1620	1360	1360	320	540
熔化温度 (° C)		106	112	117	121	120	111	114
真空 (毫巴)		9	41	335	362	324	375	369
进料速率 (g/分钟)		25	25	25	25	25	25	25
温度 (°C)	区1	17.6	19.2	20	22	22.8	21.3	22.3
	区2	73.7	74.3	75	75	75	74.8	75.2
	区3	76.1	75.6	75	74.9	75	76.2	74.5
	区4	90	91.3	90	90	90	91.5	90
	区5	90.8	90.1	90	90.8	90	92	89.4
	区6	90.5	90	90	92.5	90	88.9	90.2
	区7	90.1	89.9	90	91.5	90	90.2	90.9
	区8	90	91.7	90	91.9	90	90	89.9
	区9	90	90	90	90.1	90	88.9	90
	区10	90.0	90.1	90	90.9	90	90	90.5
	MGA	102.6	104.7	105	106	105	103.9	105
	模具	123.6	115.1	105	105	105	104.4	105.2

[0532] 实施例16MEM的溶解结果归纳于图16及表16a中。

[0533] 表16a

[0534]

平均丸粒大小 D (mm) x L (mm) (n = 22-50)	平均盐酸羟考酮释放% (n=2) 溶解介质 SGF (归一化)							
	30 分钟	**60** 分钟	**120** 分钟	**240** 分钟	**360** 分钟	**480** 分钟	**600** 分钟	**720** 分钟
1.03 ± 0.09 x 1.09 ± 0.10, 采样间隔 2 (起始)	22.8 (32.7)	34.6 (49.6)	49.7 (71.3)	63.2 (90.7)	67.8 (97.3)	69.2 (99.3)	69.6 (99.8)	69.7 (100.0)
1.16 ± 0.11 x 1.13 ± 0.13, 采样间隔 4 (中间)	21.6 (29.3)	33.4 (45.3)	49.4 (67.1)	66.1 (89.7)	71.4 (97.0)	73.1 (99.2)	73.4 (99.7)	73.7 (100.0)
1.03 ± 0.11 x 1.16 ± 0.13, 采样间隔 5 (终止)	26.9 (33.0)	39.2 (48.1)	54.3 (66.6)	67.9 (83.3)	76.3 (93.6)	79.9 (98.0)	82.1 (100.7)	81.5 (100.0)
1.42 ± 0.10 x 1.32 ± 0.10, 混合的大块 MEM (复合物)	16.4 (23.0)	24.1 (33.6)	35.1 (49.0)	51.9 (72.5)	61.6 (86.1)	67.2 (93.8)	70.4 (98.3)	71.6 (100.0)
1.89 ± 0.20 x 2.00 ± 0.16, 采样间隔 6 (起始)	10.8 (15.0)	16.3 (22.7)	25.0 (34.8)	39.8 (55.4)	51.7 (72.0)	60.3 (84.0)	66.0 (92.0)	71.8 (100.0)
1.71 ± 0.13 x 1.82 ± 0.14, 采样间隔 7 (终止)	13.3 (16.9)	20.9 (26.5)	31.5 (39.9)	49.2 (62.3)	61.0 (77.3)	69.2 (87.7)	74.7 (94.6)	79.0 (100.0)

[0535] 实施例16的破碎测试结果归纳于表16b中。

[0536] 表16b

[0537]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 22-50)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.03 ± 0.09 x 1.09 ± 0.10, 采样间隔 2 (起始)	重量 (mg)	204.9	198.1	195.0	189.9	185.7	180.4	178.9
	% 保留	100.0	96.7	95.2	92.7	90.6	88.0	87.3
1.16 ± 0.11 x 1.13 ± 0.13, 采样间隔 4 (中间)	重量 (mg)	208.7	193.7	193.0	191.1	190.7	187.2	184.0
	% 保留	100.0	92.8	92.5	91.6	91.4	89.7	88.2
1.03 ± 0.11 x 1.16 ± 0.13, 采样间隔 5 (终止)	重量 (mg)	204.6	201.1	202.6	202.0	193.2	193.9	193.8
	% 保留	100.0	98.3	99.0	98.7	94.4	94.8	94.7
1.42 ± 0.10 x 1.32 ± 0.10, 混合的大块 MEM (复合物)	重量 (mg)	212.0	206.5	202.5	198.4	198.2	196.4	193.1
	% 保留	100.0	97.4	95.5	93.6	93.5	92.6	91.1
1.89 ± 0.20 x 2.00 ± 0.16, 采样间隔 6 (起始)	重量 (mg)	204.9	194.1	187.8	185.3	183.3	180.8	178.3
	% 保留	100.0	94.7	91.7	90.4	89.5	88.2	87.0
1.71 ± 0.13 x 1.82 ± 0.14, 采样间隔 7 (终止)	重量 (mg)	209.9	202.6	199.1	194.5	192.2	189.6	187.4
	% 保留	100.0	96.5	94.9	92.7	91.6	90.3	89.3

[0538] 实施例17

[0539] 将实施例17在采样时的加工条件归纳于下表17中。

[0540] 表17

[0541]

采样间隔		1	2	3	4	5	6	7	8
时间 (分钟)		0	5	11	17	23	31	41	47
螺杆速度 (rpm)		151	151	152	151	152	151	151	151
电动机扭矩 (%)		16	39	40	40	40	31	35	35
熔化压力 (psi)		0	1450	1430	1430	1420	360	420	370
熔化温度 (° C)		114	117	121	121	121	115	117	117
真空 (毫巴)		8	8	8	8	8	377	397	408
进料速率 (g/分钟)		25	25	25	25	25	25	25	25
温度 (°C)	区1	21	21.5	23.1	24	24.4	22.7	23.4	23.9
	区2	75	74.7	74.9	75	75.1	74.6	74.5	75
	区3	75.2	75.5	75.1	74.9	75.1	76.1	75.1	75
	区4	90.1	90	90	90	90	90	90	90
	区5	90.6	90.6	91.2	88.7	91.1	91.8	89	89.7
	区6	90.4	89.9	92.3	87	93.2	92.8	90	87.6
	区7	90.1	90.3	91.6	89.3	87.8	90.3	91.1	88.4
	区8	90.0	91.5	89.5	89.4	90.2	90.7	89.9	88.9
	区9	90	90	89.9	90	89.9	90	90	90
	区10	90	90.1	90.6	91	87.1	90	90.3	90.1
	MGA	109.9	111.1	111.1	110.7	110	109.9	109.9	110.2
	模具	109.4	108.6	111.3	110	109.9	110.5	110.5	109.1

[0542] 实施例17MEM的溶解结果归纳于图17及表17a-17c中。

[0543] 表17a

[0544]

样品采集时间	溶解介质	MEM ~ 1.2 mm x 1.2 mm 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
		60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟	1080 分钟
2(起始)	SGF (归一化)	44.4 (56.4)	65.2 (82.8)	76.9 (97.7)	78.3 (99.5)	78.5 (99.8)	78.4 (99.6)	77.8 (98.9)	78.7 (100)
	SGF/ EtOH (归一化)	56.2 (70.4)	72.7 (91.2)	78.5 (98.4)	79.3 (99.4)	79.8 (100.0)	79.7 (99.9)	79.8 (100.1)	79.8 (100)
4(中间)	SGF (归一化)	49.9 (60.5)	71.5 (86.7)	81.2 (98.4)	81.7 (99.1)	82.4 (99.9)	82.1 (99.6)	82.1 (99.5)	82.5 (100)
	SGF/ EtOH (归一化)	59.2 (71.4)	76.2 (91.9)	81.5 (98.3)	82.2 (99.2)	82.4 (99.4)	82.5 (99.5)	82.6 (99.6)	82.9 (100)
7(终止)	SGF (归一化)	54.0 (63.2)	75.4 (88.1)	84.0 (98.2)	84.5 (98.8)	83.2 (97.2)	85. (99.9)	85.4 (99.9)	85.5 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	63.1 (73.6)	79.8 (93.0)	84.0 (97.9)	85.0 (99.1)	85.0 (99.1)	85.3 (99.5)	83.6 (97.5)	85.8 (100.0)

[0545] 表17b

[0546]

溶解介质	MEM ~ 1.5 mm x 1.5 mm; 混合的大块MEM (复合物) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	37.3 (46.0)	57.7 (71.1)	76.2 (93.9)	80. (99.3)	81.5 (100.5)	82. (101.6)	82.4 (101.6)	81.1 (100.0)

[0547] 表17c

[0548]

溶解介质	MEM ~ 2 mm x 2 mm; 混合的大块MEM (复合物) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	21.9 (25.8)	35.6 (41.9)	56.8 (66.9)	70.2 (82.7)	77.7 (91.5)	82.3 (97.0)	83.0 (97.8)	84.9 (100.0)

[0549] 实施例17的破碎测试结果归纳于表17d中。

[0550] 表17d

[0551]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 17-41)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.22 ± 0.12 x 1.30 ± 0.16, 起始	重量 (mg)	210.3	202.3	197.1	194.6	191.9	189.5	186.9
	% 保留	100.0	96.2	93.7	92.5	91.3	90.1	88.9
1.18 ± 0.09 x 1.24 ± 0.17, 中间	重量 (mg)	210.6	208.7	205.1	203.7	200.3	199.8	195.6
	% 保留	100.0	99.1	97.4	96.7	95.1	94.9	92.9
1.19 ± 0.11 x 1.15 ± 0.12, 终止	重量 (mg)	207.0	205.6	203.6	199.9	198.2	197.0	192.9
	% 保留	100.0	99.3	98.4	96.6	95.7	95.2	93.2
1.47 ± 0.09 x 1.45 ± 0.14, 复合物	重量 (mg)	208.2	203.9	200.0	195.8	193.8	191.2	188.8
	% 保留	100.0	97.9	96.1	94.0	93.1	91.8	90.7
2.13 ± 0.16 x 2.20 ± 0.23, 复合物	重量 (mg)	209.0	202.5	193.2	190.5	181.5	171.4	171.6
	% 保留	100.0	96.9	92.4	91.1	86.8	82.0	82.1

[0552] 实施例18

[0553] 将实施例18在采样时的加工条件归纳于下表18中。

[0554] 表18

[0555]

采样间隔		1	2
时间 (分钟)		70	76
螺杆速度 (rpm)		151	151
电动机扭矩 (%)		21	38
熔化压力 (psi)		40	820
熔化温度 (° C)		116	118
真空 (毫巴)		8	8
进料速率 (g/分钟)		25	25
温度 (°C)	区1	22.6	24.7
	区2	75.5	75.3
	区3	75.4	74.8
	区4	90.1	90
	区5	91.3	88.3
	区6	89.6	88.3
	区7	89.9	89.6
	区8	90.2	90.7
	区9	90.1	90
	区10	90	90.3
	MGA	110	110.8
	模具	110	111

[0556] 实施例18MEM的溶解结果归纳于图18及表18a-18b中。

[0557] 表18a

[0558]

样品采集时间	溶解介质	MEM ~1 mm x 1 mm 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
		60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟	1080 分钟
1(起始)	SGF (归一化)	-	89.4 (95.2)	93.4 (99.5)	93.9 (100.0)	93.8 (100.0)	93.6 (99.7)	93.1 (99.2)	93.9 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	74.4 (77.6)	90.9 (94.8)	94.3 (98.3)	94.6 (98.6)	94.4 (98.4)	94.4 (98.5)	94.6 (98.6)	95.9 (100.0)
2(终止)	SGF (归一化)	-	88.8 (95.0)	91.7 (98.2)	93.2 (99.8)	92.2 (98.8)	93.4 (100.1)	92.3 (98.8)	93.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	72.1 (77.5)	88.3 (94.9)	92.1 (99.0)	93.0 (99.9)	93.4 (100.4)	92.5 (99.4)	92.6 (99.5)	93.0 (100.0)

[0559] 表18b

[0560]

溶解介质	MEM : 1.27 mm ± 0.10 x 1.43 mm ± 0.15;混合的大块MEM (复合物) 平均盐酸羟考酮释放% (n=2)							
	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟	1080 分钟
SGF (归一化)	56.2 (60.7)	78.5 (84.8)	90.2 (97.4)	91.6 (98.9)	91.7 (99.0)	90.3 (97.5)	91.0 (98.3)	92.6 (100.0)

[0561] 实施例18的破碎测试结果归纳于表18c中。

[0562] 表18c

[0563]

平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 31-43)	保留量	研磨编号 / 时间						
		初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
1.05 ± 0.07 x 1.20 ± 0.16,起始	重量 (mg)	205.0	204.7	202.4	197.2	193.7	191.5	188.2
	% 保留	100.0	99.9	98.7	96.2	94.5	93.4	91.8
1.23 ± 0.07 x 1.22 ± 0.11,终止	重量 (mg)	206.3	204.1	201.3	196.8	193.7	190.2	192.1
	% 保留	100.0	98.9	97.6	95.4	93.9	92.2	93.1
1.27 ± 0.10 x 1.43 ± 0.15, 复合物	重量 (mg)	202.0	197.9	194.1	191.8	190.2	188.7	187.3
	% 保留	100.0	98.0	96.1	95.0	94.2	93.4	92.7

[0564] 实施例19-36

[0565] 组成

[0566] 实施例19-36的聚(ε-己内酯)熔融挤出多颗粒(MEM)的组成归纳在下表XIV至XIX中：

[0567] 表XIV

[0568]

实施例编号	19		20		21	
成分（商品名）	量					
	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)
盐酸纳曲酮*	15.0	7.5	15.0	7.5	15.0	7.5
聚(ε-己内酯)，Mn ~ 42,500	67.2	33.6	58.8	29.4	50.4	25.2
聚氧乙烯，Mw ~ 100,000 (PEO WSR N10)	16.8	8.4	25.2	12.6	33.6	16.8
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
总计	100	50	100	50	100	50

[0569] *量未对水或杂质校正。

[0570] 表XV

[0571]

实施例编号	22		23		24	
成分（商品名）	量					
	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)
盐酸纳曲酮*	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0
聚(ε-己内酯)，Mn ~ 42,500	63.2	31.6	55.3	27.7	47.4	23.7
聚氧乙烯，Mw ~ 100,000 (PEO WSR N10)	15.8	7.9	23.7	11.9	31.6	15.8
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
总计	100	50	100	50	100	50

[0572] *量未对水或杂质校正。

[0573] 表XVI

[0574]

实施例编号	25		26		27	
成分（商品名）	量					
	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)
盐酸纳曲酮*	25.0	12.5	25.0	12.5	25.0	12.5
聚(ε-己内酯)，Mn ~ 42,500	59.2	29.6	51.8	25.9	44.4	22.2
聚氧乙烯，Mw ~ 100,000 (PEO WSR N10)	14.8	7.4	22.2	11.1	29.6	14.8
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
总计	100	50	100	50	100	50

[0575] *量未对水或杂质校正。

[0576] 表XVII

[0577]

实施例编号	28		29		30	
成分（商品名）	量					
	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)
盐酸纳曲酮*	15.0	7.5	15.0	7.5	15.0	7.5
聚(ε-己内酯)，Mn ~ 42,500	67.2	33.6	58.8	29.4	50.4	25.2
聚氧乙烯，Mw ~ 100,000 (PEO WSR 1105)	16.8	8.4	25.2	12.6	33.6	16.8
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
总计	100	50	100	50	100	50

[0578] *量未对水或杂质校正。

[0579] 表XVIII

[0580]

实施例编号	31		32		33	
成分（商品名）	量					
	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)
盐酸纳曲酮*	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0
聚(ε-己内酯)，Mn ~ 42,500	63.2	31.6	55.3	27.7	47.4	23.7
聚氧乙烯，Mw ~ 100,000 (PEO WSR 1105)	15.8	7.9	23.7	11.9	31.6	15.8
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
总计	100	50	100	50	100	50

[0581] *量未对水或杂质校正。

[0582] 表XIX

[0583]

实施例编号	34		35		36	
成分（商品名）	量					
	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)	(% w/w)	批量 (g)
盐酸纳曲酮 *	25.0	12.5	25.0	12.5	25.0	12.5
聚(ε-己内酯)，Mn ~ 42,500	59.2	29.6	51.8	25.9	44.4	22.2
聚氧乙烯，Mw ~ 100,000 (PEO WSR 1105)	14.8	7.4	22.2	11.1	29.6	14.8
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	0.5	1	0.5	1	0.5
总计	100	50	100	50	100	50

[0584] *量未对水或杂质校正。

[0585] 制备程序

[0586] 1.混合:将盐酸纳曲酮、聚(ε-己内酯)(经研磨形式)、聚氧乙烯和经研磨的BHT添加至玻璃研钵中并在周围温度下磨碎30秒至1分钟或直到目视均匀。

[0587] 2.送料入挤出机:将在步骤1中混合的材料添加至进料机Nano-16™的“微活塞(Micro-Plunger)”中。

[0588] 3.熔融挤出:量出混合物投入具有4个加热区的Nano-16™挤出机(其配备有具有1.5mm单孔模具的主要门控适配器(MGA))以获得链状物。

[0589] 4.冷却:在配备有4个风扇的12英尺传送带上拉出链状物,并将其在周围温度下冷却。

[0590] 5.丸粒化:使用下游制粒机将链状物丸粒化成1.5mm×1.5mm的丸粒;提高或降低传送带的速度以分别取得较薄或较厚的链状物。

[0591] 将实施例19至36在采样时的加工条件归纳于下表19中。

[0592] 表19

[0593]

实施例	样品*	温度 (°C)				熔化温度 (° C)	螺杆速度 (rpm)	进料机速度 (cc/分钟)	熔化压力 (psi)	扭矩 (gM)	TTQ (gM/分钟)
		区 1	区 2	区 3	区 4						
19	中间	42	63	71	80	78	100	5	798	1681	10.33
	终止	42	63	71	80	80	100	5	816	1636	22.68
20	中间	41	62	71	80	80	100	5	1052	1893	14.08
	终止	41	63	72	80	81	100	5	906	1843	27.79
21	中间	41	62	71	80	80	100	5	997	1628	10.63
	终止	41	63	71	80	82	100	6	1323	2159	29.43
22	中间	41	62	71	80	80	100	6	997	1838	9.59
	终止	42	63	72	80	82	100	6	1088	2358	26.93
23	中间	41	62	71	80	80	100	6	1178	1949	11.07
	终止	41	63	72	80	82	100	6	1197	2658	23.33
24	中间	50	72	80	80	84	100	5	870	1317	9.8
	终止	50	72	81	80	87	100	5	1305	2294	30.66
25	中间	50	71	80	80	84	100	5	526	1142	5.78
	终止	51	73	81	80	86	100	5	1197	2586	30.29
26	中间	60	80	81	80	83	100	5	417	1001	7.26
	终止	70	81	81	81	87	100	5	1233	2395	32.02
27	中间	80	81	80	80	83	100	5	925	1296	5.93
	终止	90	91	90	91	95	100	5	1487	2350	30.19
28	中间	80	91	91	90	91	100	5	18	1025	5.3
	终止	80	90	90	90	92	100	5	544	1268	16.79
29	中间	80	90	90	90	92	100	5	308	1097	7.06
	终止	80	90	91	90	93	100	5	489	1376	21.79
30	中间	80	90	90	90	92	100	5	272	1086	5.58
	终止	80	91	90	90	93	100	5	453	1484	22.53
31	中间	80	90	90	90	92	100	5.5	399	1157	6.11
	终止	80	91	91	90	93	100	5.5	508	1613	21.37
32	中间	80	90	90	90	92	100	6	290	1170	6.2
	终止	80	91	90	90	93	100	6	707	1832	20.87
33	中间	80	91	91	90	93	150	7	471	1458	6.33
	终止	80	91	91	90	95	150	7	653	1729	16.24
34	中间	80	91	91	90	93	150	7	689	1666	7.05
	终止	80	91	91	90	95	150	7	689	1661	16.91
35	中间	80	91	91	90	93	150	7	598	1587	6.97
	终止	80	91	91	90	95	150	7	671	1540	16.14
36	中间	80	91	91	90	94	150	7	508	1400	9.43
	终止	80	91	91	91	95	150	7	489	1368	14.94

[0594] *表19中的术语“中间”和“终止”指在达到挤出稳定状态(大约1-3分钟)后挤出的中间和终止参数值。

[0595] 实施例19-36的总挤出时间在15至20分钟之间变化。将实施例19至36中进行溶解和破碎测试测量的MEM样品作为复合物(composite)从大块(bulk)丸粒中移出。

[0596] 实施例19-36的破碎测试结果归纳于表19a中。表19a

[0597]

实施例	平均丸粒大小D (mm) x L (mm) (n = 10-22)*	保留量	研磨编号 / 时间						
			初始 / 0秒	1 / 10秒	2 / 20秒	3 / 30秒	4 / 40秒	5 / 50秒	6 / 60秒
19	1.76 ± 0.17 x 1.44 ± 0.19	重量 (mg)	201.2	189.6	168.2	156.2	154.4	139.8	136.2
		% 保留	100.0	94.2	83.60	77.6	76.7	69.5	67.7
20	1.78 ± 0.23 x 1.34 ± 0.26	重量 (mg)	203.4	198.3	193.4	183.4	154.9	146.4	153.9
		% 保留	100.0	97.5	95.08	90.2	76.2	72.0	75.7
21	1.93 ± 0.19 x 1.31 ± 0.25	重量 (mg)	205.4	187.8	181.8	176.4	159.9	150.2	146.2
		% 保留	100.0	91.4	88.51	85.9	77.8	73.1	71.2
22	1.65 ± 0.15 x 1.34 ± 0.18	重量 (mg)	201.4	182.3	164.6	142.1	133.2	129.2	123.7
		% 保留	100.0	90.5	81.73	70.6	66.1	64.2	61.4
23	1.63 ± 0.18 x 1.31 ± 0.24	重量 (mg)	206.7	179.8	174.4	149.6	135.2	129.8	117.4
		% 保留	100,0	87,0	84.37	72.4	65.4	62.8	56.8
24	1.77 ± 0.24 x 1.43 ± 0.21	重量 (mg)	205.7	184.5	168.3	156.7	138.9	128.1	118.6
		% 保留	100.0	89.7	81.8	76.2	67.5	62.3	57.7
25	1.63 ± 0.12 x 1.35 ± 0.09	重量 (mg)	201.8	174.5	158.8	145.8	131.2	120.1	113.0
		% 保留	100.0	86.5	78.69	72.2	65.0	59.5	56.0
26	1.66 ± 0.14 x 1.25 ± 0.15	重量 (mg)	205.8	189.5	165.3	150.3	143.8	123.4	116.5
		% 保留	100.0	92.1	80.32	73.0	69.9	60.0	56.6
27	1.68 ± 0.21 x 1.41 ± 0.17	重量 (mg)	204.3	182.2	160.2	140.6	132.2	119.1	106.1
		% 保留	100.0	89.2	78.4	68.8	64.7	58.3	51.9
28	~ 1.5 x 1.5	重量 (mg)	206.7	194.8	173.9	155.1	138.5	114.8	106.2
		% 保留	100.0	94.2	84.13	75.0	67.0	55.5	51.4
29	1.78 ± 0.15 x	重量 (mg)	206.6	199.7	196.6	189.4	182.7	168.5	154.1

[0598]

	0.22 ± 0.16	% 保留	100.0	96.7	95.16	91.7	88.4	81.6	74.6
30	~ 1.5 x 1.5	重量 (mg)	206.1	194.5	185.9	170.8	161.1	142.8	123.0
		% 保留	100.0	94.4	90.20	82.9	78.2	69.3	59.7
31	~ 1.5 x 1.5	重量 (mg)	204.1	185.8	167.5	149.1	122.6	112.7	96.4
		% 保留	100.0	91.0	82.1	73.1	60.1	55.2	47.2
32	1.38 ± 0.07 x 1.04 ± 0.27	重量 (mg)	205.6	193.1	174.1	161.5	144.3	128.1	110.6
		% 保留	100.0	93.9	84.7	78.6	70.2	62.3	53.8
33	~ 1.5 x 1.5	重量 (mg)	204.2	187.0	171.3	155.7	132.7	123.7	100.8
		% 保留	100.0	91.6	83.9	76.2	65.0	60.6	49.4
34	~ 1.5 x 1.5	重量 (mg)	203.6	192.0	184.7	162.4	143.3	127.2	123.6
		% 保留	100.0	94.3	90.7	79.8	70.4	62.5	60.7
35	1.69 ± 0.19 x 1.37 ± 0.09	重量 (mg)	207.3	195.1	168.7	150.5	130.4	111.7	98.6
		% 保留	100.0	94.1	81.4	72.6	62.9	53.9	47.6
36	~ 1.5 x 1.5	重量 (mg)	205.8	200.2	191.0	179.3	160.4	150.1	139.0
		% 保留	100.0	97.3	92.8	87.1	77.9	72.9	67.5

[0599] ＊对实施例28、30、31、33、34和36未进行丸粒大小分析。

[0600] 实施例19-21胶囊中MEM的溶解结果归纳于图19a及表19b中。

[0601] 表19b

[0602]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
19	SGF (归一化)	34.4 (33.6)	48.1 (46.9)	65.3 (63.6)	86.4 (84.2)	97.7 (95.3)	102.9 (100.4)	104.0 (101.5)	102.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	35.0 (32.7)	51.4 (48.0)	69.9 (65.3)	90.2 (84.3)	101.1 (94.5)	104.1 (97.3)	106.1 (99.2)	107.0 (100.0)
20	SGF (归一化)	39.8 (41.0)	59.4 (61.1)	81.8 (84.2)	95.3 (98.0)	96.3 (99.1)	96.0 (98.8)	96.2 (99.0)	97.2 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	38.0 (37.6)	59.7 (59.0)	82.1 (81.2)	95.5 (94.4)	98.9 (97.8)	99.1 (97.9)	100.1 (98.9)	101.2 (100.0)
21	SGF (归一化)	56.7 (56.3)	82.6 (82.1)	97.6 (96.9)	99.5 (98.8)	100.5 (99.9)	100.1 (99.5)	100.1 (99.4)	100.7 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	49.9 (47.8)	77.4 (74.0)	96.9 (92.7)	100.6 (96.3)	102.4 (98.0)	102.3 (97.8)	103.1 (98.6)	104.5 (100.0)

[0603] 对于实施例20，还收集较厚和较薄大小的链状物并将其丸粒化。具有小于1.5mm×1.5mm之丸粒尺寸的实施例20胶囊中MEM的溶解结果归纳于表19c中，具有大于1.5mm×1.5mm之丸粒尺寸的实施例20胶囊中MEM的溶解结果归纳于表19d中。所有实施例20胶囊中

MEM的溶解结果归纳于图19b中。

[0604] 表19c

[0605]

溶解介质	MEM ：1.06 mm ± 0.05 x 1.36 mm ± 0.30 平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)						
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	58.8 (65.1)	77.6 (85.9)	90.0 (99.7)	94.1 (104.2)	94.5 (104.7)	94.2 (104.3)	90.3 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	62.6 (62.8)	78.8 (79.1)	92.0 (92.3)	96.9 (97.3)	99.6 (100.0)	99.3 (99.7)	99.6 (100.0)

[0606] 表19d

[0607]

溶解介质	MEM ：2.46 mm ± 0.17 x 1.98 mm ± 0.34 平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)						
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	32.4 (34.7)	45.8 (49.0)	63.0 (67.5)	82.8 (88.7)	95.3 (102.1)	92.1 (98.7)	93.3 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	33.9 (33.1)	45.5 (44.4)	63.3 (61.8)	84.8 (82.7)	100.1 (97.7)	101.9 (99.4)	102.5 (100.0)

[0608] 实施例22-24胶囊中MEM的溶解结果归纳于图20a及表20a中。

[0609] 表20a

[0610]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
22	SGF (归一化)	56.8 (52.4)	79.6 (73.5)	100.6 (93.0)	107.3 (99.1)	108.8 (100.5)	108.6 (100.3)	108.6 (100.3)	108.2 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	51.8 (45.4)	76.0 (66.6)	98.7 (86.5)	107.7 (94.3)	110.0 (96.4)	110.2 (96.5)	111.4 (97.6)	114.1 (100.0)
23	SGF (归一化)	46.8 (50.5)	68.4 (73.8)	88.4 (95.5)	92.1 (100.0)	92.6 (100.3)	92.9 (100.3)	92.9 (100.3)	92.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	44.6 (45.3)	66.8 (67.7)	87.0 (88.3)	93.4 (94.8)	94.6 (96.0)	95.1 (96.5)	96.2 (97.6)	98.6 (100.0)
24	SGF (归一化)	73.1 (69.1)	97.8 (92.4)	105.0 (99.2)	104.8 (99.1)	105.1 (99.3)	105.4 (99.7)	105.8 (100.0)	105.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	67.4 (61.1)	92.6 (84.0)	104.5 (94.7)	106.2 (96.3)	106.2 (96.3)	107.1 (97.1)	108.2 (98.1)	110.3 (100.0)

[0611] 对于实施例23，还收集较厚和较薄大小的链状物并将其丸粒化。具有小于1.5mm×1.5mm之丸粒尺寸的实施例23胶囊中MEM的溶解结果归纳于表20b中，具有大于1.5mm×1.5mm之丸粒尺寸的实施例23胶囊中MEM的溶解结果归纳于表20c中。所有实施例23胶囊中MEM的溶解结果归纳于图20b中。

[0612] 表20b

[0613]

	MEM ：0.75 mm ± 0.23 x 1.31 mm ± 0.55						
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)						
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	63.1 (77.9)	78.0 (96.3)	82.1 (101.4)	82.6 (101.9)	83.4 (102.9)	82.8 (102.2)	81.0 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	61.4 (72.1)	75.5 (88.6)	82.6 (97.0)	83.6 (98.2)	84.7 (99.5)	85.1 (99.9)	85.2 (100.0)

[0614] 表20c

[0615]

	MEM ：2.56 mm ± 0.12 x 1.73 mm ± 0.20						
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)						
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	35.4 (46.5)	50.4 (66.1)	68.1 (89.2)	77.9 (102.1)	79.9 (104.7)	80.9 (106.0)	76.3 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	35.9 (43.9)	49.5 (60.6)	67.2 (82.2)	77.7 (95.2)	80.8 (98.9)	81.7 (100.0)	81.7 (100.0)

[0616] 实施例25-27胶囊中MEM的溶解结果归纳于图21a及表21a中。

[0617] 表21a

[0618]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
25	SGF (归一化)	54.2 (54.9)	75.6 (76.7)	93.4 (94.7)	96.6 (98.0)	97.1 (98.5)	97.2 (98.5)	97.8 (99.1)	98.6 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	52.9 (54.9)	70.6 (73.3)	89.3 (92.7)	95.2 (98.8)	95.7 (99.3)	96.0 (99.6)	94.9 (98.4)	96.4 (100.0)
26	SGF (归一化)	74.5 (70.0)	99.6 (93.7)	104.5 (98.3)	104.9 (98.6)	105.2 (98.9)	105.2 (98.9)	105.6 (99.2)	106.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	68.3 (66.2)	90.9 (88.1)	100.8 (97.7)	101.9 (98.7)	102.2 (99.0)	100.9 (97.8)	101.2 (98.0)	103.2 (100.0)
27	SGF (归一化)	54.2 (59.0)	76.3 (83.1)	89.0 (96.9)	90.4 (98.5)	91.0 (99.2)	91.0 (99.1)	91.3 (99.5)	91.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	52.5 (57.0)	72.9 (79.3)	87.2 (94.7)	90.1 (97.9)	90.6 (98.4)	88.9 (96.6)	89.8 (97.6)	92.1 (100.0)

[0619] 对于实施例26，还收集较厚和较薄大小的链状物并将其丸粒化。具有小于1.5mm×1.5mm之丸粒尺寸的实施例26胶囊中MEM的溶解结果归纳于表21b中，具有大于1.5mm×1.5mm之丸粒尺寸的实施例26胶囊中MEM的溶解结果归纳于表21c中。所有实施例26胶囊中MEM的溶解结果归纳于图21b中。

[0620] 表21b

[0621]

溶解介质	MEM ：1.00 mm ± 0.04 x 1.24 mm ± 0.39 平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)						
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	93.4 (95.9)	98.0 (100.6)	97.8 (100.5)	97.6 (100.2)	98.3 (100.9)	93.2 (95.7)	97.4 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	93.8 (90.5)	99.9 (96.4)	100.4 (97.0)	100.6 (97.1)	102.6 (99.0)	103.1 (99.5)	103.6 (100.0)

[0622] 表21c

[0623]

溶解介质	MEM ：2.35 mm ± 0.12 x 1.92 mm ± 0.45 平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)						
	30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	480 分钟	600 分钟	720 分钟
SGF (归一化)	41.1 (54.8)	57.8 (77.0)	74.3 (98.9)	80.8 (107.7)	80.9 (107.8)	75.9 (101.1)	75.1 (100.0)
SGF/ EtOH (归一化)	41.8 (48.1)	56.4 (65.0)	74.3 (85.6)	84.1 (96.8)	85.8 (98.8)	86.6 (99.7)	86.9 (100.0)

[0624] 实施例28-30胶囊中MEM溶解结果归纳于图22及表22中。

[0625] 表22

[0626]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)*							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
28	SGF (归一化)	45.4 (50.5)	66.7 (74.3)	84.0 (93.5)	88.5 (98.5)	88.8 (98.9)	89.0 (99.1)	89.5 (99.6)	89.8 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	44.4 (50.6)	66.4 (75.7)	83.3 (95.0)	86.9 (99.0)	87.5 (99.8)	85.6 (97.6)	86.9 (99.0)	87.7 (100.0)
29	SGF (归一化)	60.9 (59.4)	90.8 (88.6)	100.0 (97.5)	100.6 (98.2)	101.1 (98.6)	101.2 (98.7)	102.0 (99.5)	102.5 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	52.6 (53.3)	83.2 (84.3)	96.8 (98.1)	98.3 (99.6)	99.0 (100.3)	97.0 (98.3)	97.9 (99.2)	98.7 (100.0)
30	SGF (归一化)	79.5 (76.1)	99.2 (95.0)	102.3 (97.9)	102.6 (98.2)	102.9 (98.5)	102.9 (98.6)	103.6 (99.2)	104.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	64.1 (65.0)	91.1 (92.4)	97.3 (98.8)	97.7 (99.1)	98.7 (100.2)	96.6 (98.0)	97.6 (99.1)	98.5 (100.0)

[0627] *对于实施例29，n＝1

[0628] 实施例31-33胶囊中MEM的溶解结果归纳于图23及表23中。

[0629] 表23

[0630]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
31	SGF (归一化)	52.8 (56.3)	74.9 (79.9)	89.6 (95.6)	92.1 (98.2)	92.6 (98.8)	92.6 (98.8)	93.1 (99.4)	93.7 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	51.5 (52.2)	76.7 (77.8)	91.6 (92.9)	93.4 (94.7)	95.1 (96.4)	94.8 (96.0)	97.0 (98.3)	98.7 (100.0)
32	SGF (归一化)	74.7 (68.5)	99.7 (91.5)	106.1 (97.4)	106.5 (97.7)	106.7 (97.9)	107.1 (98.3)	107.8 (98.9)	109.0 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	66.6 (57.7)	98.3 (85.2)	107.6 (93.3)	108.8 (94.3)	110.6 (95.9)	111.2 (96.4)	113.5 (98.4)	115.3 (100.0)
33	SGF (归一化)	73.0 (70.2)	96.5 (92.7)	101.7 (97.7)	101.9 (97.9)	102.3 (98.3)	102.7 (98.7)	103.1 (99.0)	104.1 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	65.1 (61.4)	92.0 (86.8)	99.6 (93.9)	101.0 (95.2)	102.2 (96.4)	103.4 (97.5)	104.8 (98.9)	106.0 (100.0)

[0631] 实施例34-36胶囊中MEM的溶解结果归纳于图24及表24中。

[0632] 表24

[0633]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
34	SGF (归一化)	56.4 (59.2)	77.2 (81.0)	89.6 (94.0)	93.8 (98.4)	94.3 (99.0)	94.6 (99.3)	94.0 (98.6)	95.3 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	51.0 (51.8)	75.5 (76.7)	90.1 (91.5)	94.3 (95.8)	95.4 (96.9)	96.3 (97.8)	97.4 (98.9)	98.5 (100.0)
35	SGF (归一化)	60.7 (61.7)	83.6 (85.0)	96.1 (97.7)	97.3 (98.9)	97.8 (99.4)	98.2 (99.8)	96.6 (98.2)	98.4 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	53.3 (51.5)	80.6 (77.9)	96.5 (93.2)	98.7 (95.3)	99.9 (96.5)	100.3 (96.9)	102.0 (98.6)	103.5 (100.0)
36	SGF (归一化)	75.4 (75.3)	94.4 (94.3)	98.4 (98.3)	98.9 (98.8)	99.1 (99.0)	99.5 (99.4)	98.7 (98.6)	100.1 (100.0)
	SGF/ EtOH (归一化)	64.5 (60.8)	92.2 (87.1)	100.9 (95.3)	101.7 (96.0)	102.0 (96.3)	103.1 (97.3)	104.7 (98.8)	105.9 (100.0)

[0634] 实施例37至41

[0635] 组成

[0636] 实施例37和比较实施例38至41的聚(ε-己内酯)熔融挤出多颗粒(MEM)的组成归纳于下表XX中：

[0637] 表XX

[0638]

实施例编号	37	38	39	40	41
成分	量(% w/w)				
盐酸纳曲酮 *	15	15	15	15	15
聚(ε-己内酯), Mn ~ 42,500	69	69	69	69	69
聚氧乙烯, Mw ~100,000 (PEO WSR N10)	15	-	-	-	-
藻酸钠	-	15	-	-	-
果胶	-	-		15	-
琼脂	-	-	15	-	-
羟乙基甲基纤维素	-	-	-	-	15
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1	1	1	1	1
总计	100	100	100	100	100

[0639] *量未对水或杂质校正。

[0640] 实施例37至41的制备程序相应于实施例19至36的制备程序。

[0641] 实施例37-41胶囊中MEM的溶解结果归纳于图25及表25中。

[0642] 表25

[0643]

实施例	溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放% (n=2)*							
		30 分钟	60 分钟	120 分钟	240 分钟	360 分钟	480 分钟	720 分钟	1080 分钟
37	SGF	24.2	36.6	54.7	77.4	911.4	100.0	105.9	107.1
	SGF/ EtOH	28.0	44.4	65.0	87.3	97.9	103.4	105.7	106.6
38	SGF	-	9.8	13.8	19.8	-	29.1	36.5	46.5
	SGF/ EtOH	-	20.1	28.8	39.3	-	54.6	66.5	76.2
39	SGF	-	9.2	12.5	18.9	-	27.2	34.1	43.4
	SGF/ EtOH	-	20.4	31.2	44.3	-	62.6	74.3	85.5
40	SGF	-	9.9	13.5	19.1	-	27.3	33.5	41.3
	SGF/ EtOH	-	20.0	28.5	39.6	-	56.1	67.7	79.1
41	SGF	-	9.3	12.5	17.9	-	25.5	31.4	38.9
	SGF/ EtOH	-	21.8	32.6	46.4	-	65.4	77.1	89.6

[0644] 图25示出在关于提供抗醇性方面,聚氧乙烯优于其他受试材料(藻酸钠、果胶、琼脂及羟乙基甲基纤维素)。

[0645] 本发明还涉及以下实施方案:

[0646] 1.一种固体延长释放药物剂型,其包含延长释放基质制剂形式的混合物,所述混合物至少包含:

[0647] (1)至少一种聚(ε-己内酯),其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量,和

[0648] (2)至少一种聚氧乙烯,其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量,和

[0649] (3)至少一种活性剂。

[0650] 2.根据实施方案1所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约30,000至约200,000的近似数均分子量。

[0651] 3.根据实施方案1所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约

40,000至约200,000的近似数均分子量。

[0652] 4.根据实施方案1所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约43,000至约200,000的近似数均分子量。

[0653] 5.一种固体延长释放药物剂型,其包含延长释放基质制剂形式的混合物,所述混合物至少包含:

[0654] (1)至少一种聚(ε-己内酯),其具有大于43,000的近似数均分子量,和

[0655] (2)至少一种聚氧乙烯,和

[0656] (3)至少一种活性剂。

[0657] 6.根据实施方案1至5中任一项所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约45,000至约200,000的近似数均分子量。

[0658] 7.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约60,000至约200,000的近似数均分子量。

[0659] 8.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约70,000至约200,000的近似数均分子量。

[0660] 9.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约75,000至约200,000的近似数均分子量。

[0661] 10.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有大于80,000至约200,000的近似数均分子量。

[0662] 11.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约85,000至约200,000的近似数均分子量。

[0663] 12.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约90,000至约200,000的近似数均分子量。

[0664] 13.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约100,000至约200,000的近似数均分子量。

[0665] 14.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约105,000至约200,000的近似数均分子量。

[0666] 15.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约110,000至约200,000的近似数均分子量。

[0667] 16.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约120,000至约200,000的近似数均分子量。

[0668] 17.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约130,000至约200,000的近似数均分子量。

[0669] 18.根据实施方案6所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)具有约140,000至约200,000的近似数均分子量。

[0670] 19.根据实施方案1至18中任一项所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之至少约40%重量的量存在。

[0671] 20.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型,其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之至少约40%重量的量存在。

[0672] 21.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型,其中聚(ε-己内酯)以所述延

长释放基质制剂之约40％重量至约85％重量的量存在。

[0673] 22.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约40％重量至约85％重量的量存在。

[0674] 23.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约40％重量至约80％重量的量存在。

[0675] 24.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约40％重量至约80％重量的量存在。

[0676] 25.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约40％重量至75％重量的量存在。

[0677] 26.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约40％重量至75％重量的量存在。

[0678] 27-根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约45％重量至约75％重量的量存在。

[0679] 28.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约45％重量至约75％重量的量存在。

[0680] 29.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约50％重量至约75％重量的量存在。

[0681] 30.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约50％重量至约75％重量的量存在。

[0682] 31.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约55％重量至约75％重量的量存在。

[0683] 32.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约55％重量至约75％重量的量存在。

[0684] 33.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约60％重量至约75％重量的量存在。

[0685] 34.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约60％重量至约75％重量的量存在。

[0686] 35.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约65％重量至约75％重量的量存在。

[0687] 36.根据实施方案19所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以所述延长释放基质制剂之约65％重量至约75％重量的量存在。

[0688] 37.根据实施方案1至18中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中聚(ε-己内酯)以小于所述延长释放基质制剂之50％重量的量存在。

[0689] 38.根据实施方案1至18中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚(ε-己内酯)以小于所述延长释放基质制剂之50％重量的量存在。

[0690] 39.根据实施方案1至38中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约40,000至小于1,000,000的近似重均分子量。

[0691] 40.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约50,000至小于1,000,000的近似重均分子量。

[0692] 41.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约80,000至小于1,000,000的近似重均分子量。

[0693] 42.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约500,000至约950,000的近似重均分子量。

[0694] 43.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约600,000至约950,000的近似重均分子量。

[0695] 44.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约700,000至约950,000的近似重均分子量。

[0696] 45.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约50,000至约950,000的近似重均分子量。

[0697] 46.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约50,000至约400,000的近似重均分子量。

[0698] 47.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约50,000至约300,000的近似重均分子量。

[0699] 48.根据实施方案39所述的固体延长释放药物剂型，其中所述聚氧乙烯具有约50,000至约200,000的近似重均分子量。

[0700] 49.根据实施方案1至48中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之至少约10％重量的量存在。

[0701] 50.根据实施方案49所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之至少约13％重量的量存在。

[0702] 51.根据实施方案49所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之至少约15％重量的量存在。

[0703] 52.根据实施方案49所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之至少约20％重量的量存在。

[0704] 53.根据实施方案49所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之至少约25％重量的量存在。

[0705] 54.根据实施方案49所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之至少约30％重量的量存在。

[0706] 55.根据实施方案1至48中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之约10％重量至约40％重量的量存在。

[0707] 56.根据实施方案55所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之约13％重量至约40％重量的量存在。

[0708] 57.根据实施方案55所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之约15％重量至约40％重量的量存在。

[0709] 58.根据实施方案55所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之约20％重量至约40％重量的量存在。

[0710] 59.根据实施方案55所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之约25％重量至约40％重量的量存在。

[0711] 60.根据实施方案55所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释

放基质制剂之约30％重量至约40％重量的量存在。

[0712] 61.根据实施方案55所述的固体延长释放药物剂型，其中聚氧乙烯以所述延长释放基质制剂之约15％重量至约35％重量的量存在。

[0713] 62.根据实施方案1至61中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂包含至少一种另外的延缓剂。

[0714] 63.实施方案62所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延缓剂选自长链(C_8-C_{50})取代的或未取代的烃的组。

[0715] 64.实施方案63所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延缓剂选自长链(C_8-C_{50})取代的或未取代的烃的组，其由以下组成：脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、矿物油和植物油以及蜡。

[0716] 65.实施方案64所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延缓剂为山嵛酸甘油酯。

[0717] 66.根据实施方案62至65中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延缓剂以所述延长释放基质制剂之约0.1％重量至10％重量的量存在。

[0718] 67.根据实施方案62和65中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延缓剂为山嵛酸甘油酯并且以约2％重量至7％重量的量存在。

[0719] 68.根据实施方案1至67中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂以所述延长释放基质制剂之至少约10％重量的量存在。

[0720] 69.根据实施方案68所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂以所述延长释放基质制剂之至少约12.5％重量的量存在。

[0721] 70.根据实施方案68所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂以所述延长释放基质制剂之至少约15％重量的量存在。

[0722] 71.根据实施方案1至67中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂以所述延长释放基质制剂之约10％重量至约30％重量的量存在。

[0723] 72.根据实施方案71所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂以所述延长释放基质制剂之约10％重量至约25％重量的量存在。

[0724] 73.根据实施方案71所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂以所述延长释放基质制剂之约12.5％重量至约25％重量的量存在。

[0725] 74.根据实施方案1至73中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为阿片样镇痛药。

[0726] 75.根据实施方案74所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药选自：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄基吗啡、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、二醋吗啡酮、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、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、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌腈米特、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、前述任一种的可药用盐、水合物、溶剂化物及混合物。

[0727] 76.根据实施方案75所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药选自：可待因、吗啡、羟考酮、氢可酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、前述任一种的可药用盐、水合物、溶剂化物及混合物。

[0728] 77.根据实施方案76所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为羟考酮或其可药用盐。

[0729] 78.实施方案77所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为盐酸羟考酮。

[0730] 79.实施方案77所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为盐酸羟考酮，并且所述剂型包含约5mg至约500mg的盐酸羟考酮。

[0731] 80.实施方案79所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型包含5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、或80mg、90mg、100mg、120mg、或160mg的盐酸羟考酮。

[0732] 81.实施方案77至80中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为具有小于约25ppm，优选地小于约15ppm、小于约10ppm、小于约5ppm或小于约1ppm之14-羟基可待因酮水平的盐酸羟考酮。

[0733] 82.实施方案79所述的固体延长释放药物剂型，其中所述盐酸羟考酮以大于所述延长释放基质制剂之15％重量的量存在。

[0734] 83.实施方案76所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为羟吗啡酮或其可药用盐。

[0735] 84.实施方案83所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为盐酸羟吗啡酮。

[0736] 85.实施方案84所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型包含约1mg至约500mg的盐酸羟吗啡酮。

[0737] 86.实施方案85所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型包含5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、或80mg、90mg、100mg、120mg、或160mg的盐酸羟吗啡酮。

[0738] 87.实施方案76所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为氢吗啡酮或其可药用盐。

[0739] 88.实施方案87所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛药为盐酸氢吗啡酮。

[0740] 89.实施方案87所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型包含约1mg至约100mg的盐酸氢吗啡酮。

[0741] 90.实施方案89所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型包含2mg、4mg、5mg、8mg、12mg、15mg、16mg、24mg、25mg、32mg、48mg、50mg、64mg、或75mg的盐酸氢吗啡酮。

[0742] 91.根据实施方案1至73中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为阿片样拮抗剂。

[0743] 92.根据实施方案91所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样拮抗剂选自：纳洛酮、纳曲酮、纳美芬以及前述任一种的可药用盐、水合物、溶剂化物和混合物。

[0744] 93.实施方案92所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样拮抗剂为盐酸纳

曲酮，并且所述剂型包含约1mg至约100mg的盐酸纳曲酮。

[0745] 94.实施方案93所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型包含2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mg或60mg的盐酸纳曲酮。

[0746] 95.实施方案92所述的固体延长释放药物剂型，其中所述阿片样拮抗剂为盐酸纳曲酮并且所述剂型包含约1mg至约100mg的盐酸纳曲酮，其中所述盐酸纳曲酮以所述延长释放基质制剂之至少约10％重量的量存在。

[0747] 96.根据实施方案1至95中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂为多颗粒形式。

[0748] 97.实施方案96所述的固体延长释放药物剂型，其中所述多颗粒具有约0.1至约5mm的直径。

[0749] 98.实施方案97所述的固体延长释放药物剂型，其中所述多颗粒具有约0.1至约2mm的直径。

[0750] 99.实施方案98所述的固体延长释放药物剂型，其中所述多颗粒具有约0.5至约2mm的直径。

[0751] 100.实施方案97所述的固体延长释放药物剂型，其中所述多颗粒具有约2至约5mm的直径。

[0752] 101.根据实施方案96至100中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述多颗粒置于胶囊中。

[0753] 102.根据实施方案1至95中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂为片剂形式。

[0754] 103.根据实施方案1至102中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂经过热处理。

[0755] 104.根据实施方案103所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂经过固化。

[0756] 105.根据实施方案103所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂经熔化形成。

[0757] 106.根据实施方案105所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂通过熔融挤出法成形。

[0758] 107.根据实施方案105所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂通过浇铸法成形。

[0759] 108.根据实施方案105所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂通过注模法成形。

[0760] 109.根据实施方案105所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂通过同时施加高温的直接压制而成形。

[0761] 110.根据实施方案1至104中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂通过直接压制而成形。

[0762] 111.根据实施方案1至110中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中当通过USP篮法在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，所述剂型提供的所述活性剂的体外释放速率为在60分钟后释放约12.5％至约55％(按重量计)的活性剂、在120分钟后释放约

25％至约65％(按重量计)的活性剂、在240分钟后释放约45％至约85％(按重量计)的活性剂以及在360分钟后释放约55％至约95％(按重量计)的活性剂。

[0763] 112.根据实施方案1至111中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中当通过USP篮法在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，所述剂型提供的所述活性剂的体外溶解速率为在30分钟后释放约10％至约30％(按重量计)的活性剂、在60分钟后释放约20％至约50％(按重量计)的活性剂、在120分钟后释放约30％至约65％(按重量计)的活性剂、在240分钟后释放约45％至约85％(按重量计)的活性剂以及在360分钟后释放约60％至约95％(按重量计)的活性剂。

[0764] 113.根据实施方案111至112中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸羟考酮。

[0765] 114.根据实施方案111至112中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸氢吗啡酮。

[0766] 115.根据实施方案111至112中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸羟吗啡酮。

[0767] 116.根据实施方案1至115中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型抗醇提取。

[0768] 117.根据实施方案1至116中任一项所述的固体延长释放药物剂型，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇的模拟胃液(SGF)中测量时，其提供的体外溶解速率的特征在于溶解30分钟时释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数。

[0769] 118.根据实施方案1至117中任一项所述的固体延长释放药物剂型，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，其提供的体外溶解速率的特征在于溶解60分钟时释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数。

[0770] 119.根据实施方案1至118中任一项所述的固体延长释放药物剂型，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，其提供的体外溶解速率的特征在于溶解120分钟时释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数。

[0771] 120.根据实施方案1至119中任一项所述的固体延长释放药物剂型，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，其提供的体外溶解速率的特征在于溶解240分钟时释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数。

[0772] 121.根据实施方案1至120中任一项所述的固体延长释放药物剂型，当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，其提供的体外溶解速率的特征在于溶解360分钟时释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37

℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过20％点数。

[0773] 122.根据实施方案117至121中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所释放之活性剂的百分数偏离不超过15％点数。

[0774] 123.根据实施方案117至121中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所释放之活性剂的百分数偏离不超过10％点数。

[0775] 124.根据实施方案117至121中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所释放之活性剂的百分数偏离不超过5％点数。

[0776] 125.根据实施方案116至124中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸羟考酮。

[0777] 126.根据实施方案116至124中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸氢吗啡酮。

[0778] 127.根据实施方案116至124中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸羟吗啡酮。

[0779] 128.根据实施方案116至124中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述活性剂为盐酸纳曲酮。

[0780] 129.根据实施方案116至128中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述延长释放基质制剂还包含至少一种延缓剂。

[0781] 130.根据实施方案1至129中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型抗破碎。

[0782] 131.根据实施方案1至130中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎10秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约85％。

[0783] 132.根据实施方案131所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎10秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约90％。

[0784] 133.根据实施方案131所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎10秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约95％。

[0785] 134.根据实施方案1至133中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎20秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约75％。

[0786] 135.根据实施方案134所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎20秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约80％。

[0787] 136.根据实施方案134所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎20秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约85％。

[0788] 137.根据实施方案134所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎20秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约90％。

[0789] 138.根据实施方案1至137中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎30秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约65％。

[0790] 139.根据实施方案138所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎30秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约70％。

[0791] 140.根据实施方案138所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨

机中破碎30秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约80％。

[0792] 141.根据实施方案138所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎30秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约85％。

[0793] 142.根据实施方案1至141中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎40秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约60％。

[0794] 143.根据实施方案142所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎40秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约65％。

[0795] 144.根据实施方案142所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎40秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约70％。

[0796] 145.根据实施方案142所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎40秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约75％。

[0797] 146.根据实施方案142所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎40秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约80％。

[0798] 147.根据实施方案1至146中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎50秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约55％。

[0799] 148.根据实施方案147所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎50秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约60％。

[0800] 149.根据实施方案147所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎50秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约70％。

[0801] 150.根据实施方案147所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎50秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约75％。

[0802] 151.根据实施方案1至150中任一项所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约45％。

[0803] 152.根据实施方案151所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约55％。

[0804] 153.根据实施方案151所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约65％。

[0805] 154.根据实施方案151所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约70％。

[0806] 155.根据实施方案151所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约75％。

[0807] 156.根据实施方案151所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约80％。

[0808] 157.根据实施方案151所述的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述剂型初始量的约85％。

[0809] 158.一种制备根据实施方案1至157中任一项所述的固体延长释放药物剂型的方法，其包括下述步骤：

[0810] 1).将所述聚(ε-己内酯)、所述聚氧乙烯、所述活性剂以及任选地一种或更多种其他成分组合以形成混合物；

[0811] 2).将来自步骤1)的所述混合物进料至单螺杆容积式分配器；

[0812] 3).从所述分配器量出所述混合物投入双螺杆挤出机中，并在高温下将所述混合物加工成链状物；

[0813] 4).将来自步骤3)的所述链状物从所述挤出机拉出并冷却所述链状物；以及

[0814] 5).通过将来自步骤4)的经冷却链状物切割成丸粒来使其丸粒化；或者通过用刀片将来自步骤4)的经冷却链状物切割成片剂切片来提供切片。

[0815] 159-实施方案158所述的方法，其还包括下述步骤：

[0816] 6).量出步骤5)的所述丸粒投入双螺杆挤出机，并在高温下将其加工成链状物；

[0817] 7).将所述链状物拉出并冷却；以及

[0818] 8).通过切割成丸粒来使所述经冷却链状物丸粒化。

[0819] 160.根据实施方案158至159中任一项的制备所述固体延长释放药物剂型的方法，其中步骤1)中使用的所述聚(ε-己内酯)为薄片形式或者为直径小于或等于840μm的经研磨材料。

[0820] 161.一种制备根据实施方案1至157中任一项所述的固体延长释放药物剂型的方法，其包括下述步骤：

[0821] 1).将除了所述聚(ε-己内酯)之外的所述聚氧乙烯、所述活性剂以及任选地一种或更多种其他成分混合以形成第一组合物；

[0822] 2).将步骤1)的所述第一组合物进料至装配有第一单螺杆组件之第一容积式分配器的第一料斗中；

[0823] 3).将作为第二组合物的聚(ε-己内酯)进料至装配有比所述第一螺杆组件大之第二螺杆组件的第二容积式分配器的第二料斗中；

[0824] 4).根据所述第一和第二组合物的相对比例校准所述两个分配器的进料速率以获得总进料速率；

[0825] 5).量出所述第一和第二组合物投入双螺杆挤出机，并在高温下将所得的挤出物加工成链状物；

[0826] 6).将来自步骤5)的所述链状物拉出并冷却；以及

[0827] 7).通过将来自步骤6)的经冷却链状物切割成丸粒以使其丸粒化。

[0828] 162.一种固体延长释放药物剂型，其可通过根据实施方案158至161中任一项的方法获得。

[0829] 163.一种治疗方法，其中向有此需要的患者施用根据实施方案1至157中任一项的固体延长释放药物剂型来治疗疼痛，其中所述活性剂为阿片样镇痛药。

[0830] 164.根据实施方案1至157中任一项的固体延长释放药物剂型，其用于治疗疼痛，其中所述活性剂为阿片样镇痛药。

[0831] 165.根据实施方案1至157中任一项的固体延长释放药物剂型在制备药物中的用途，其中所述剂型包含阿片样镇痛药。

[0832] 166.具有约10,000至小于1,000,000近似重均分子量的聚氧乙烯在固体延长释放药物剂型的延长释放基质制剂中用于赋予所述固体延长释放剂型对醇提取之抗性的用途，其中所述延长释放基质制剂还包含活性剂和聚(ε-己内酯)。

[0833] 167.具有约10,000至约200,000近似数均分子量的聚(ε-己内酯)在固体延长释放

药物剂型的延长释放基质制剂中用于赋予所述固体延长释放剂型对破碎之抗性的用途，其中所述延长释放基质制剂还包含活性剂和具有约10,000至小于1,000,000近似重均分子量的聚氧乙烯。

[0834] 168.一种固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0835] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有大于80,000的近似数均分子量，和

[0836] (2)至少一种聚氧乙烯，和

[0837] (3)至少一种活性剂。

[0838] 169.一种固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0839] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0840] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0841] (3)至少一种活性剂，

[0842] 其中所述延长释放基质制剂通过熔融挤出法而成形。

[0843] 170.一种固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0844] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0845] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0846] (3)5mg至500mg的盐酸羟考酮；并且

[0847] 其中当通过USP篮法在37℃、100rpm下，于900ml模拟胃液中测量时，所述剂型提供的所述活性剂的体外溶解速率为在30分钟后释放约10％至约30％(按重量计)的活性剂、在60分钟后释放约20％至约50％(按重量计)的活性剂、在120分钟后释放约30％至约65％(按重量计)的活性剂、在240分钟后释放约45％至约85％(按重量计)的活性剂、以及在360分钟后释放约60％至约95％(按重量计)的活性剂。

[0848] 171.一种固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0849] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0850] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0851] (3)至少一种选自阿片样镇痛药的活性剂；并且

[0852] 当在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml包含40％乙醇之模拟胃液(SGF)中测量时，其提供的体外溶解速率的特征在于溶解30分钟时释放之活性剂的百分数与在USP装置1(篮)中，在37℃、100rpm下，于900ml不含乙醇之模拟胃液(SGF)中测量的相应体外溶解速率偏离不超过10％点数。

[0853] 172.一种固体延长释放药物剂型，其包含延长释放基质制剂形式的混合物，所述混合物至少包含：

[0854] (1)至少一种聚(ε-己内酯)，其具有约10,000至约200,000的近似数均分子量，和

[0855] (2)至少一种聚氧乙烯，其具有约10,000至小于1,000,000的近似重均分子量，和

[0856] (3)至少一种选自阿片样镇痛药的活性剂；并且

[0857] 其中所述剂型在咖啡研磨机中破碎60秒后由30目筛孔保留的材料量至少为所述

剂型初始量的约80％。

[0858] 173.根据实施方案1至157、162、164和168至173中任一项的固体延长释放药物剂型，其中所述剂型为固体经口延长释放药物剂型。

[0859] 174.根据实施方案158至161中任一项的制备方法，其中所述剂型为固体经口延长释放药物剂型。

[0860] 175.根据实施方案163的治疗方法，其中所述剂型为固体经口延长释放药物剂型。

[0861] 176.根据实施方案165至167中任一项所述的用途，其中所述剂型为固体经口延长释放药物剂型。

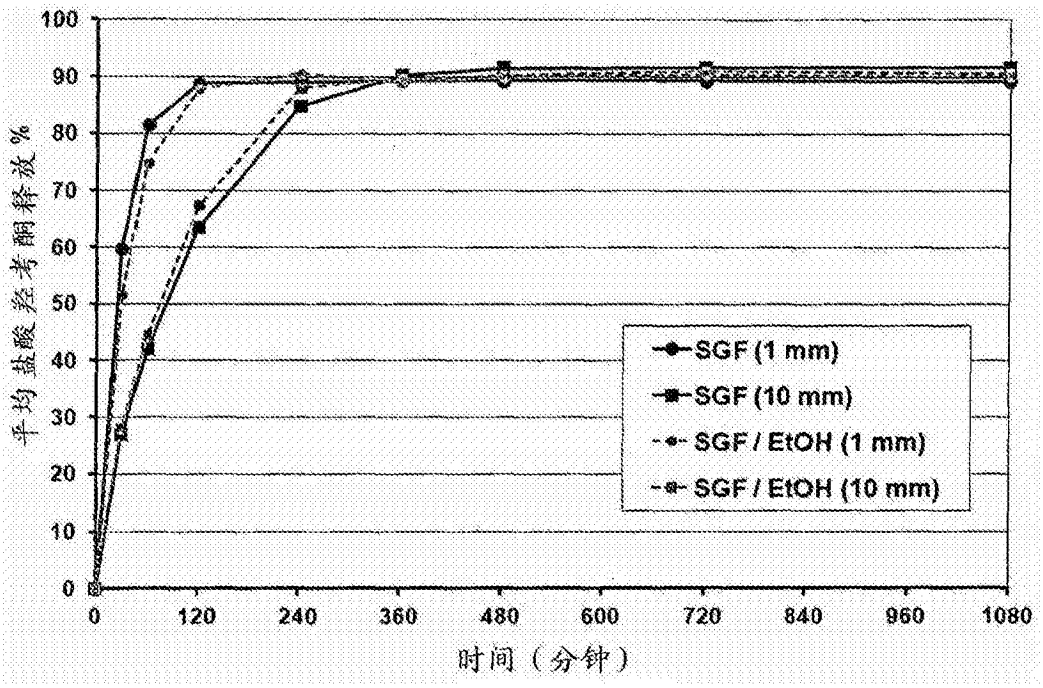

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (1 mm)
SGF (10 mm)
SGF / EtOH (1 mm)
SGF / EtOH (10 mm)

图1

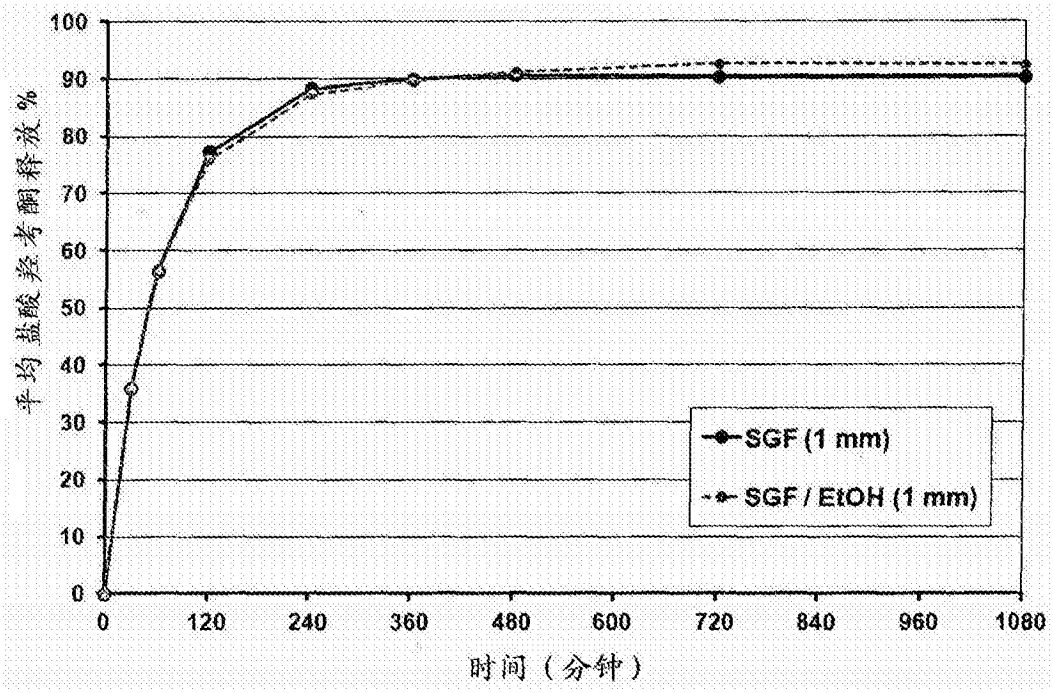

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (1 mm)
SGF / EtOH (1 mm)

图2

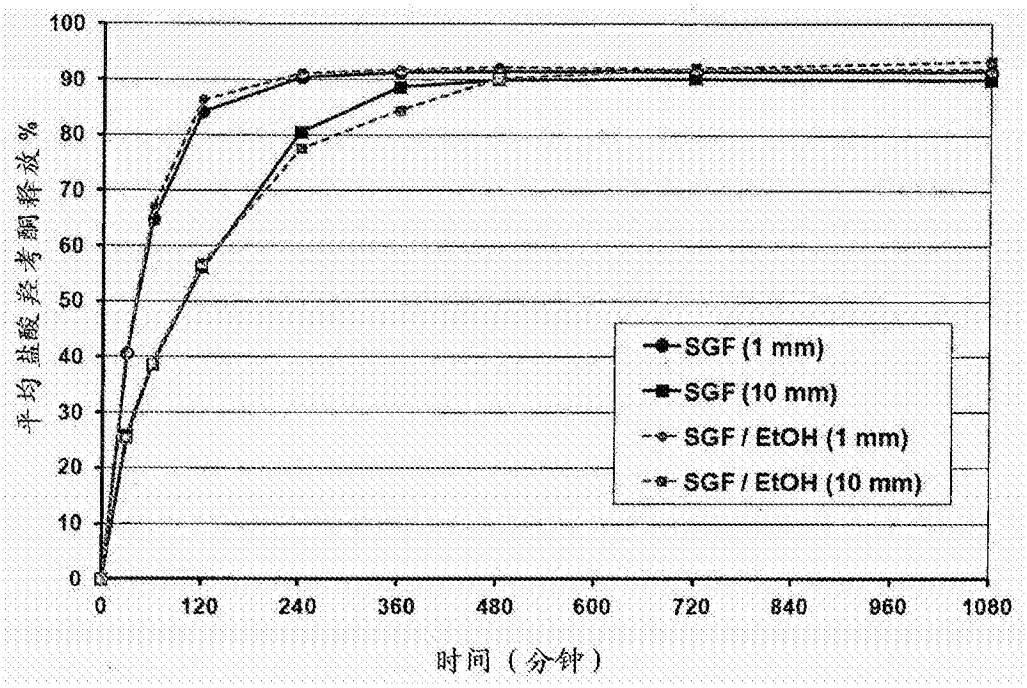

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (1 mm)
SGF (10 mm)
SGF / EtOH (1 mm)
SGF / EtOH (10 mm)

图3

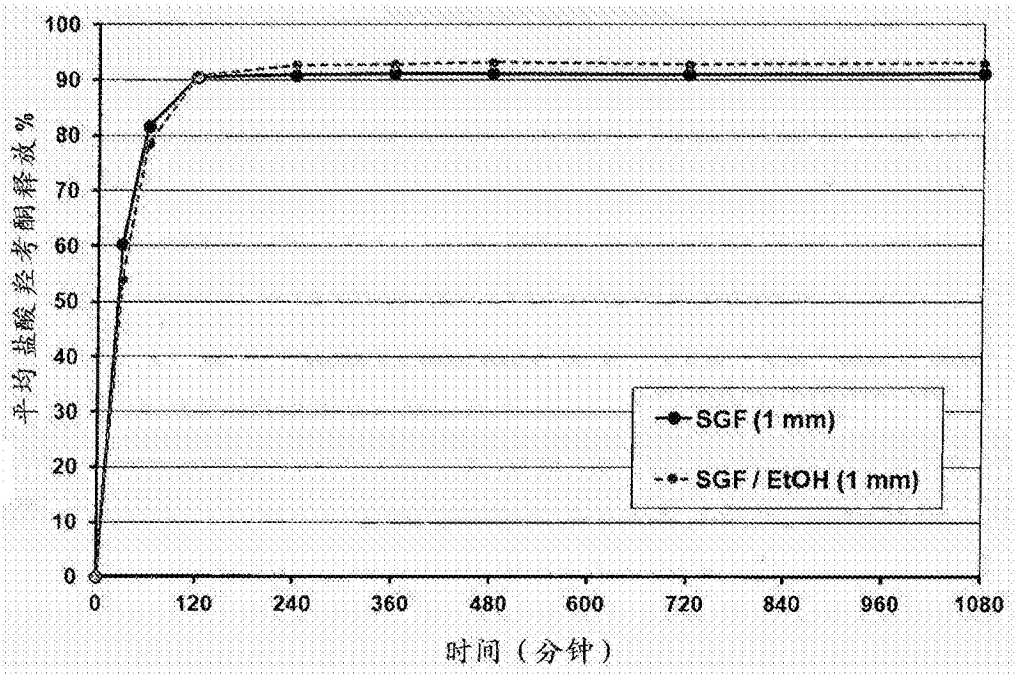

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (1 mm)
SGF / EtOH (1 mm)

图4

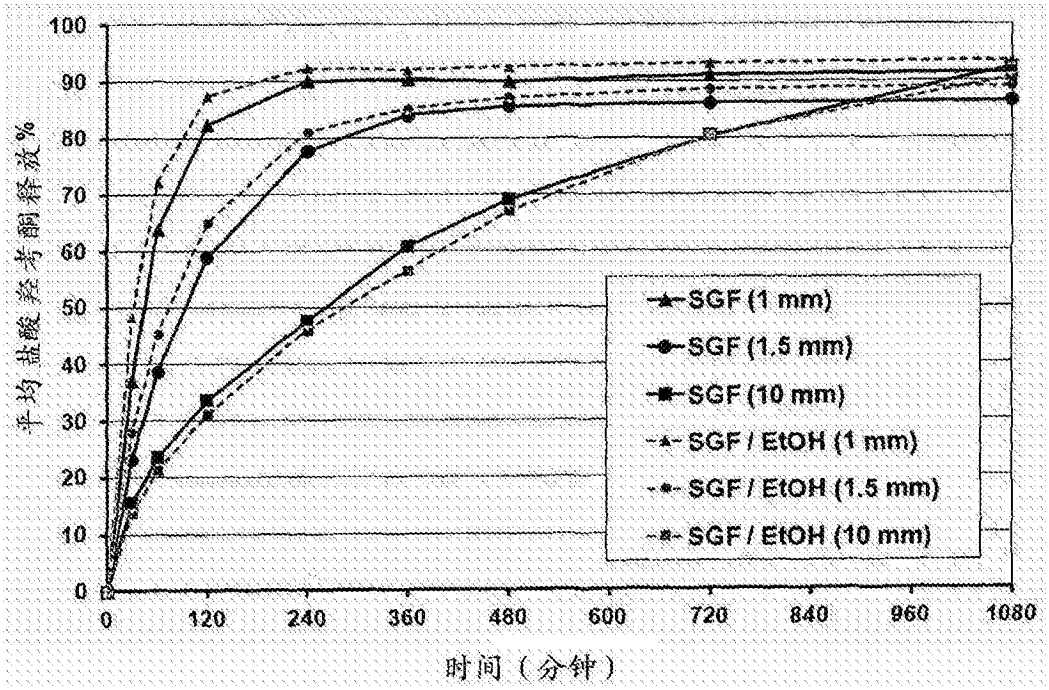

平均盐酸羟考酮释放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (1 mm)
SGF (1.5 mm)
SGF (10 mm)
SGF / EtOH (1 mm)
SGF / EtOH (1.5 mm)
SGF / EtOH (10 mm)

图5

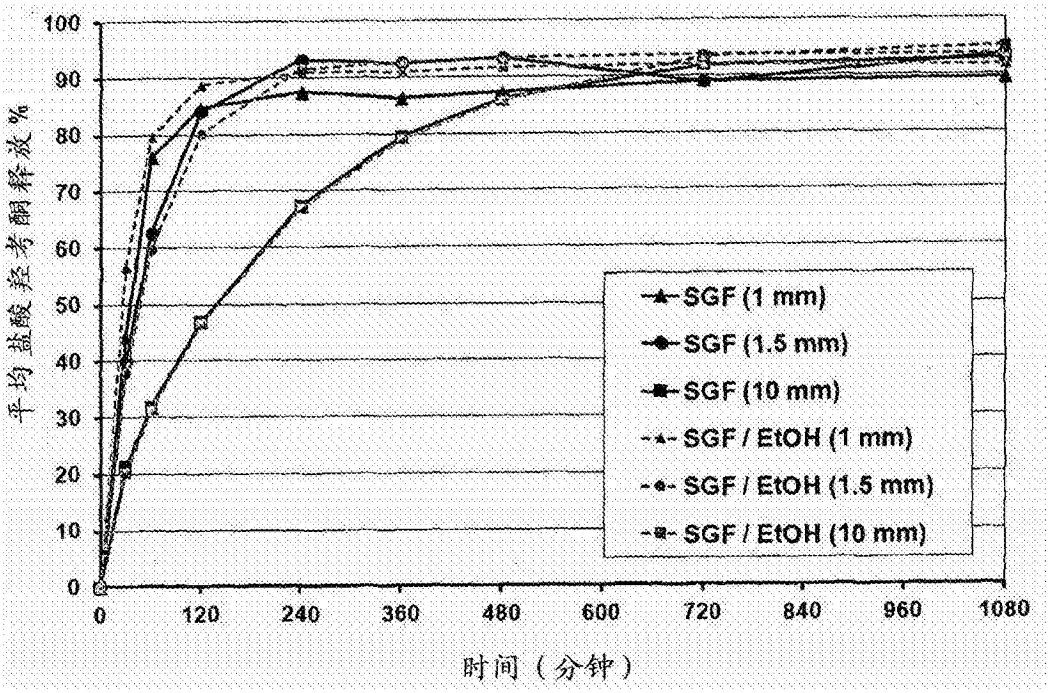

平均盐酸羟考酮释放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (1 mm)
SGF (1.5 mm)
SGF (10 mm)
SGF / EtOH (1 mm)
SGF / EtOH (1.5 mm)
SGF / EtOH (10 mm)

图6

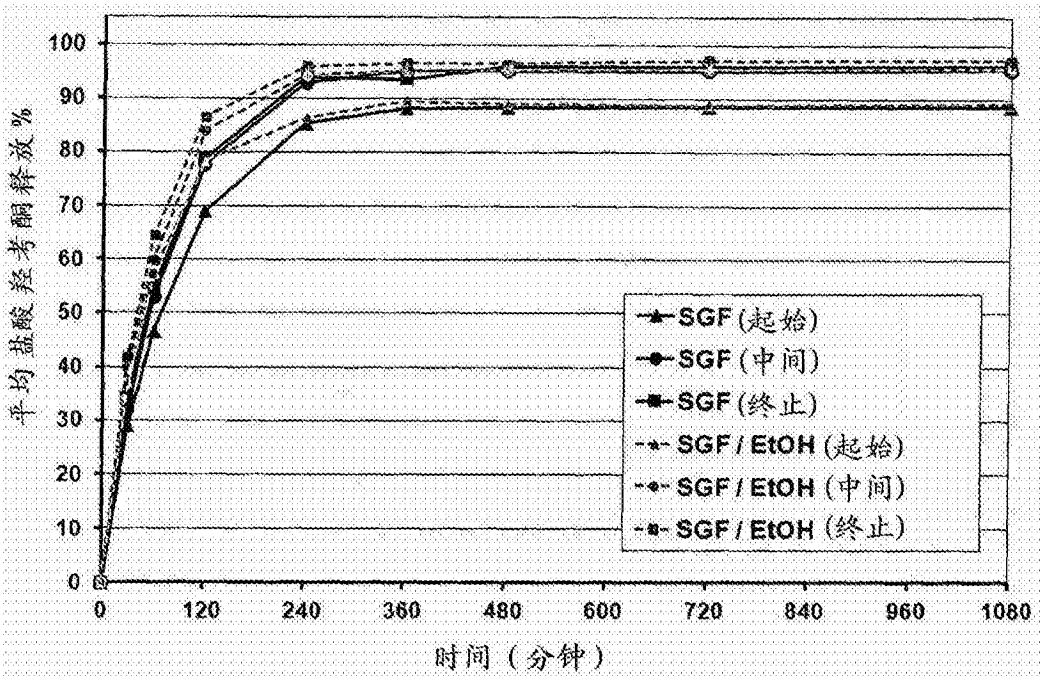

平均盐酸羟考酮释放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF（起始）
SGF（中间）
SGF（终止）
SGF / EtOH（起始）
SGF / EtOH（中间）
SGF / EtOH（终止）

图7a

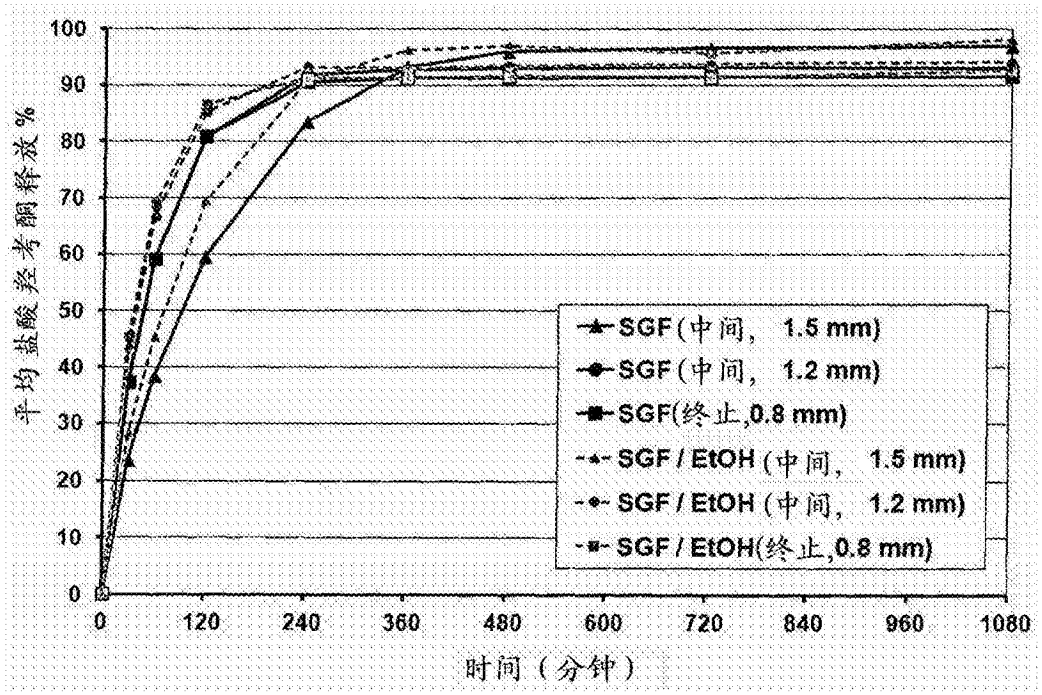

平均盐酸羟考酮释放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF（中间， 1.5 mm）
SGF（中间， 1.2 mm）
SGF(终止,0.8 mm)
SGF / EtOH（中间， 1.5 mm）
SGF / EtOH（中间， 1.2 mm）
SGF / EtOH(终止,0.8 mm)

图7b

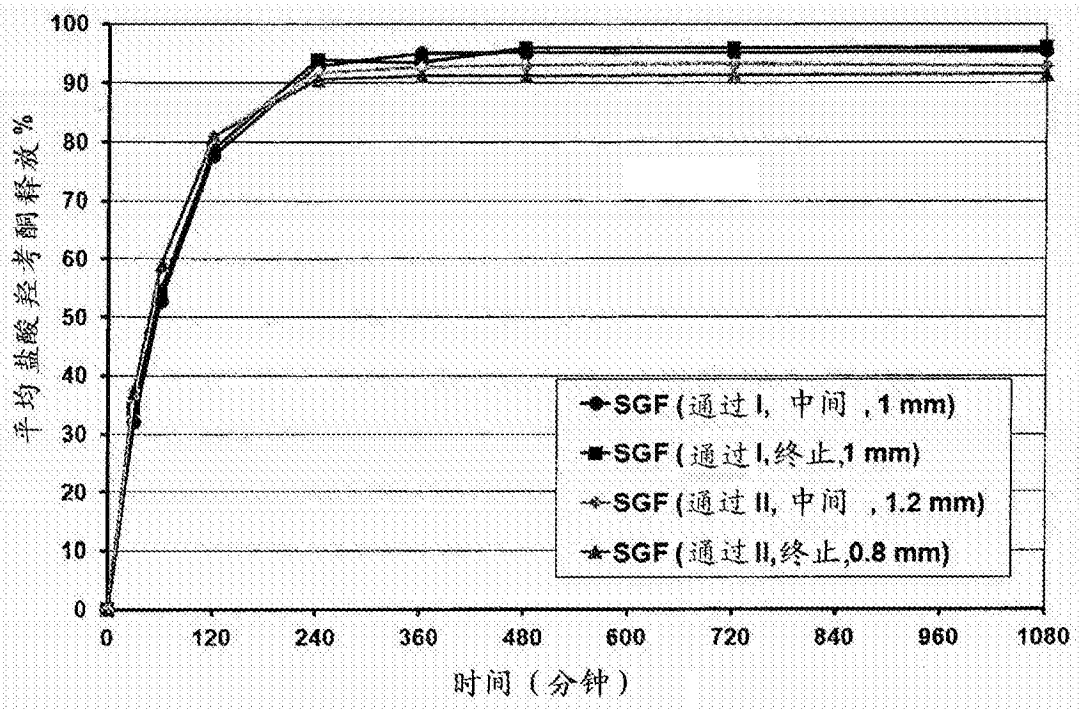

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (通过 I, 中间 , 1 mm)
SGF (通过 I,终止,1 mm)
SGF (通过 II, 中间 , 1.2 mm)
SGF (通过 II,终止,0.8 mm)

图7c

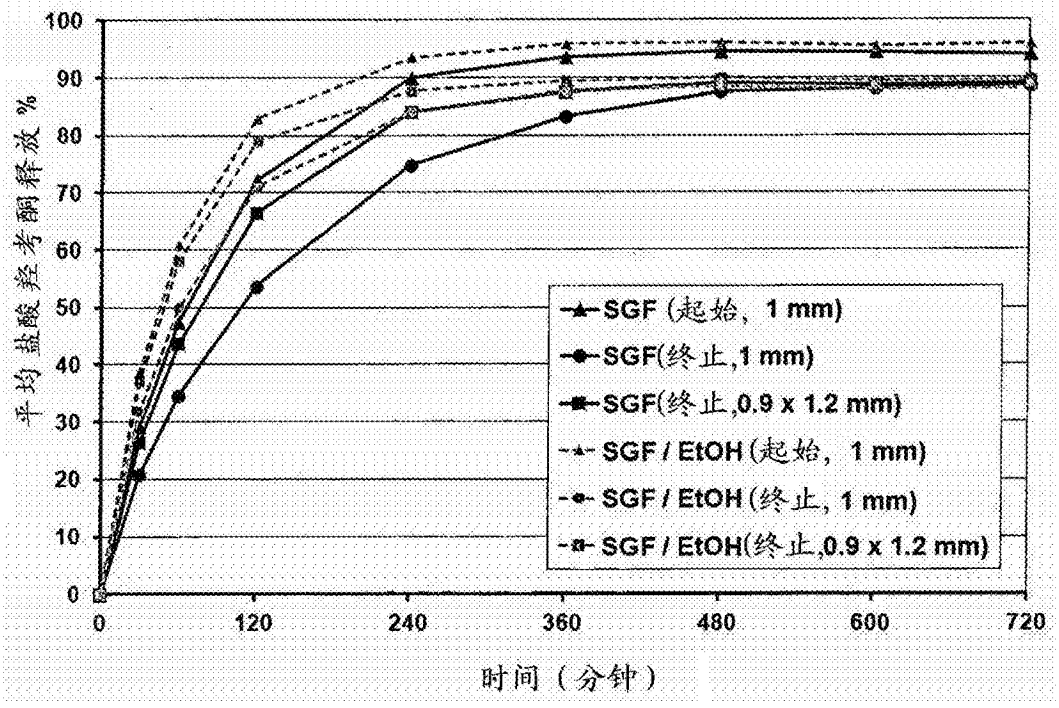

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF (起始, 1 mm)
SGF(终止,1 mm)
SGF(终止,0.9 x 1.2 mm)
SGF / EtOH (起始, 1 mm)
SGF / EtOH (终止, 1 mm)
SGF / EtOH(终止,0.9 x 1.2 mm)

图8a

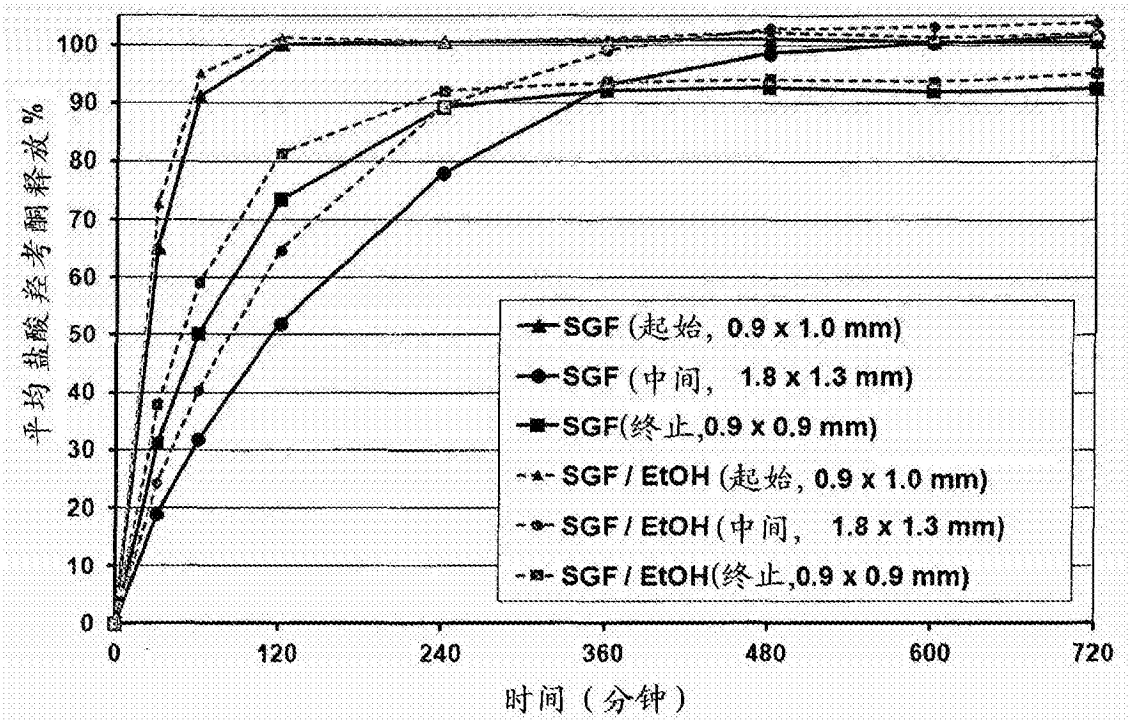

平均盐酸羟考酮释放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF (起始, 0.9 x 1.0 mm)
SGF (中间, 1.8 x 1.3 mm)
SGF(终止,0.9 x 0.9 mm)
SGF / EtOH (起始, 0.9 x 1.0 mm)
SGF / EtOH (中间, 1.8 x 1.3 mm)
SGF / EtOH(终止,0.9 x 0.9 mm)

图8b

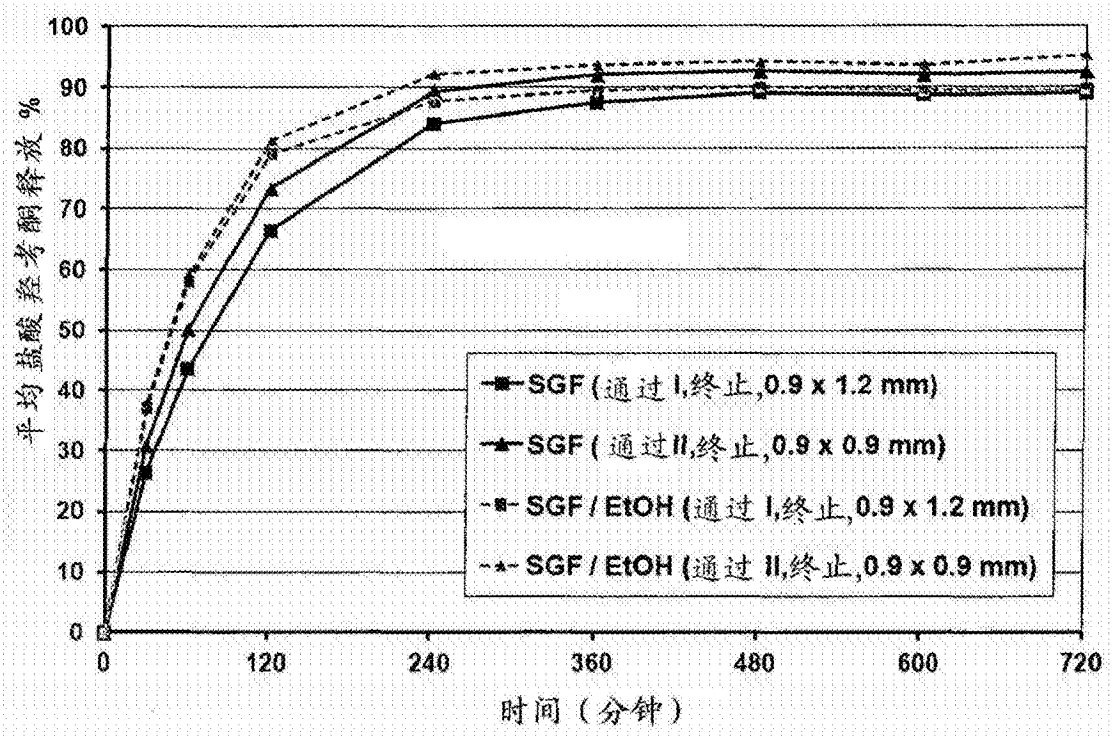

平均盐酸羟考酮释放%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF (通过 I,终止,0.9 x 1.2 mm)
SGF (通过II,终止,0.9 x 0.9 mm)
SGF / EtOH (通过 I,终止,0.9 x 1.2 mm)
SGF / EtOH (通过 II,终止,0.9 x 0.9 mm)

图8c

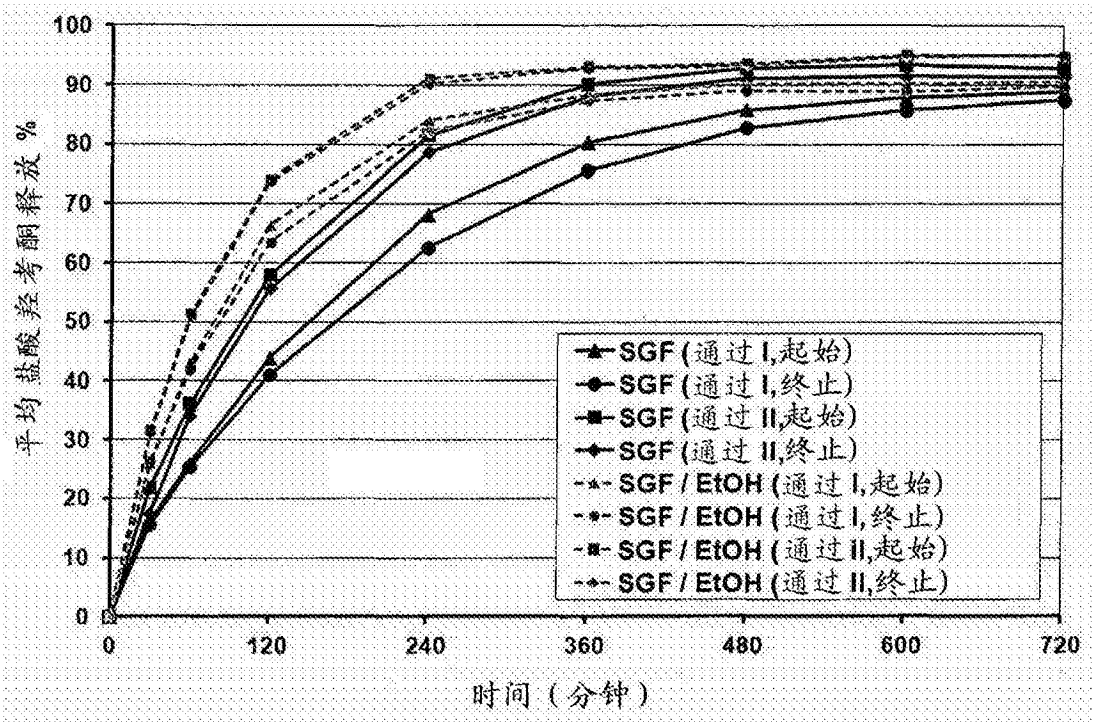

平均盐酸羟考酮释放 %
时间（分钟）
SGF (通过 I,起始)
SGF (通过 I,终止)
SGF (通过 II,起始)
SGF (通过 II,终止)
SGF / EtOH (通过 I,起始)
SGF / EtOH (通过 I,终止)
SGF / EtOH (通过 II,起始)
SGF / EtOH (通过 II,终止)

图9a

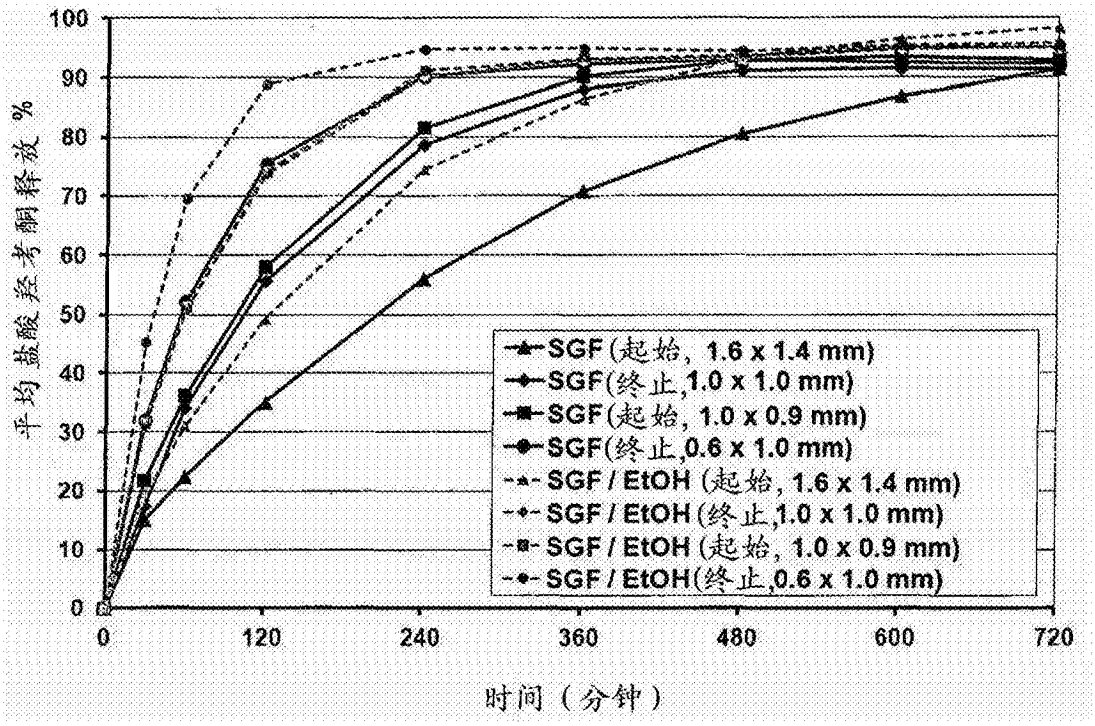

平均盐酸羟考酮释放 %
时间（分钟）
SGF (起始, 1.6 x 1.4 mm)
SGF(终止,1.0 x 1.0 mm)
SGF(起始, 1.0 x 0.9 mm)
SGF(终止,0.6 x 1.0 mm)
SGF / EtOH (起始, 1.6 x 1.4 mm)
SGF / EtOH (终止,1.0 x 1.0 mm)
SGF / EtOH (起始, 1.0 x 0.9 mm)
SGF / EtOH(终止,0.6 x 1.0 mm)

图9b

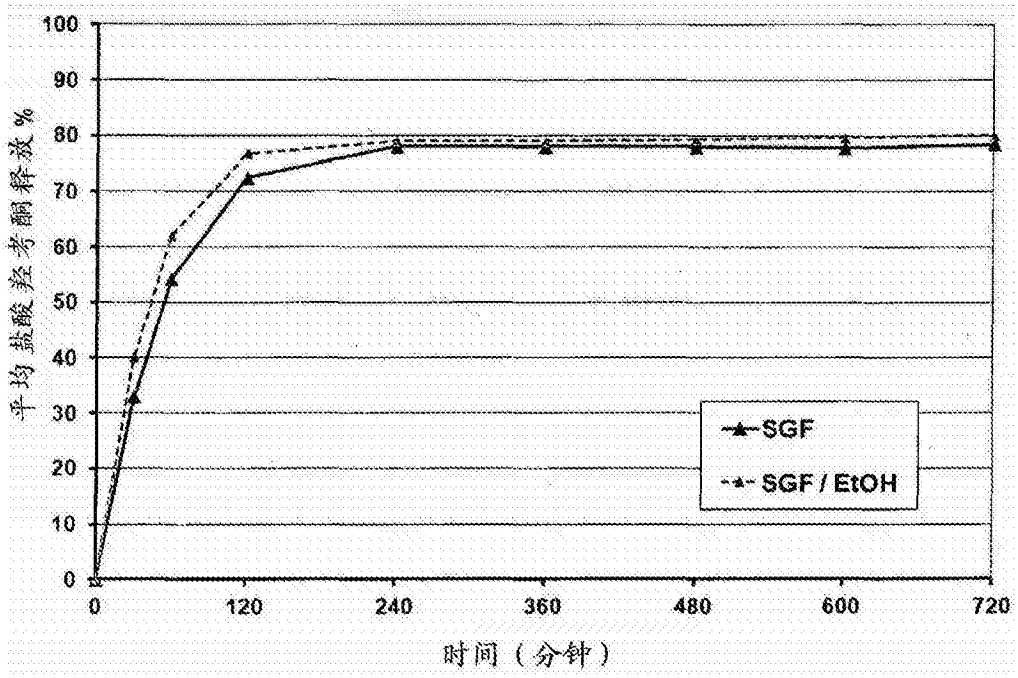

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
平均盐酸羟考酮释放%
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF
SGF / EtOH

图10

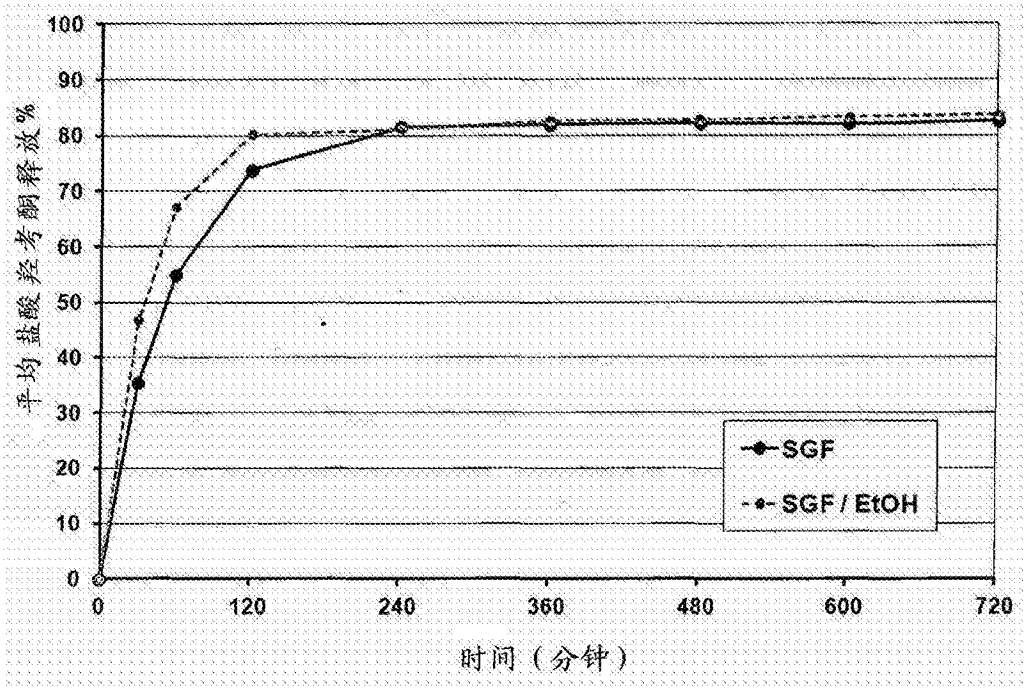

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
平均盐酸羟考酮释放%
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF
SGF / EtOH

图11

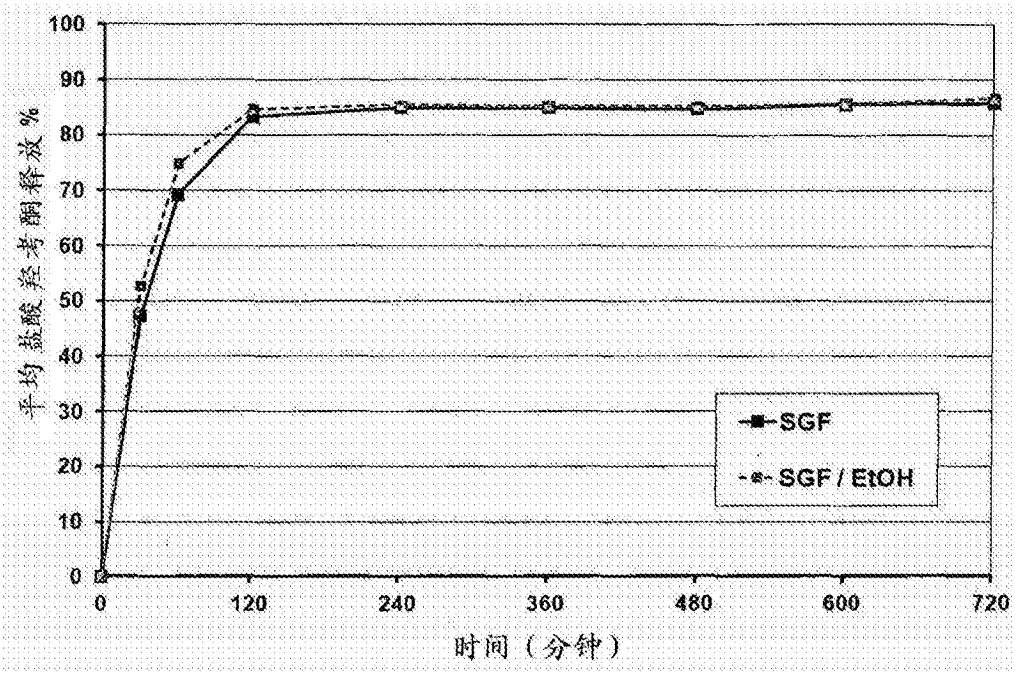

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF
SGF / EtOH

图12

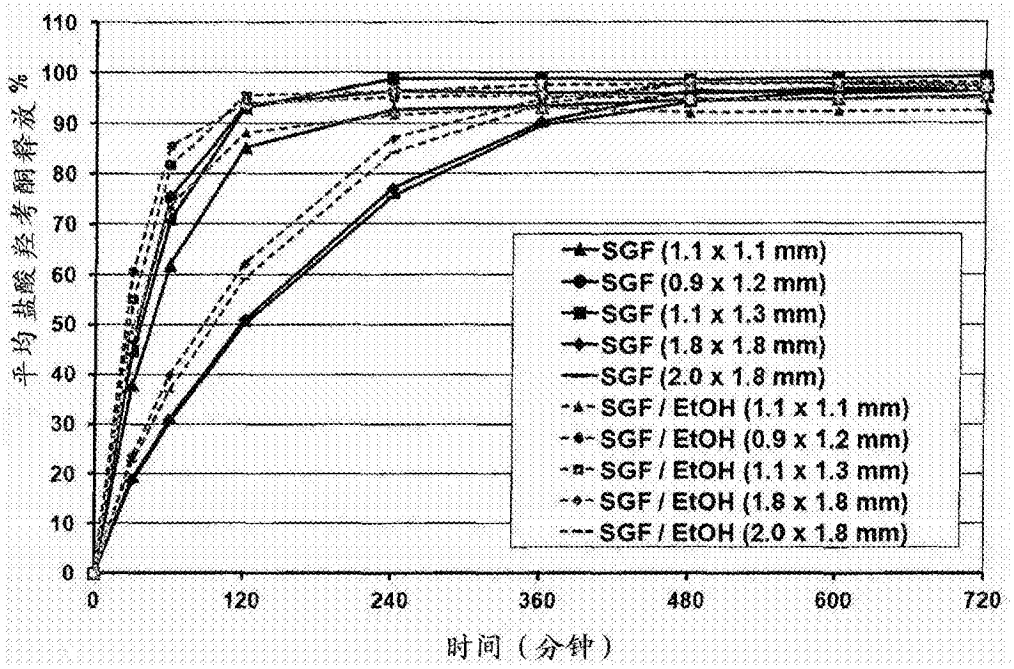

平均盐酸羟考酮释放 %
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF (1.1 x 1.1 mm)
SGF (0.9 x 1.2 mm)
SGF (1.1 x 1.3 mm)
SGF (1.8 x 1.8 mm)
SGF (2.0 x 1.8 mm)
SGF / EtOH (1.1 x 1.1 mm)
SGF / EtOH (0.9 x 1.2 mm)
SGF / EtOH (1.1 x 1.3 mm)
SGF / EtOH (1.8 x 1.8 mm)
SGF / EtOH (2.0 x 1.8 mm)

图13

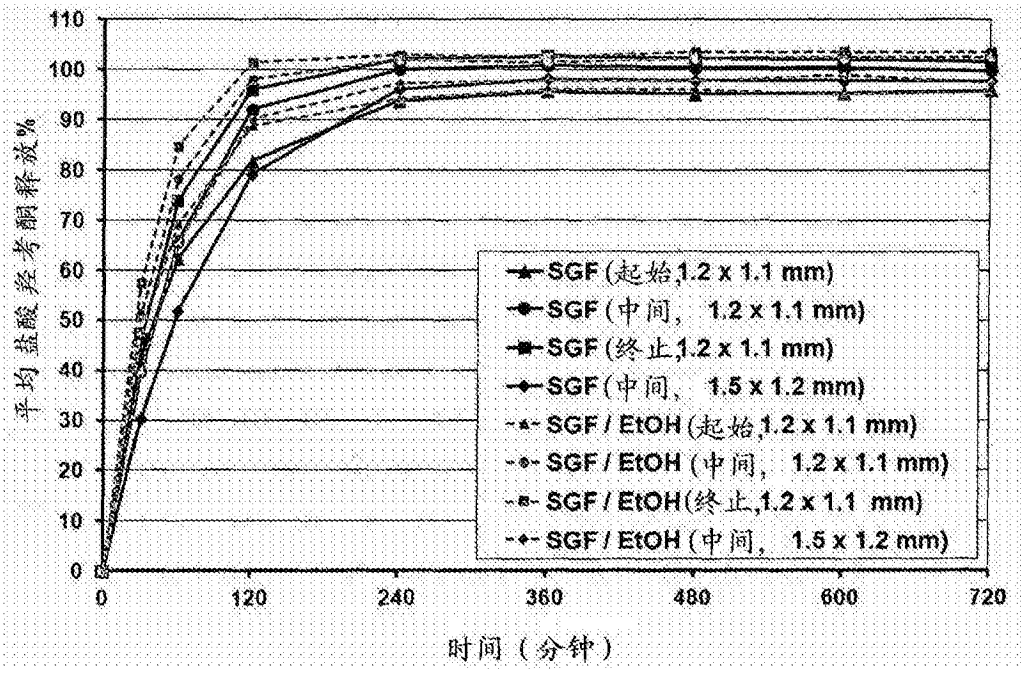

平均盐酸羟考酮释放%
时间（分钟）
SGF (起始,1.2 x 1.1 mm)
SGF (中间, 1.2 x 1.1 mm)
SGF (终止,1.2 x 1.1 mm)
SGF (中间, 1.5 x 1.2 mm)
SGF / EtOH (起始,1.2 x 1.1 mm)
SGF / EtOH (中间, 1.2 x 1.1 mm)
SGF / EtOH (终止,1.2 x 1.1 mm)
SGF / EtOH (中间, 1.5 x 1.2 mm)

图14

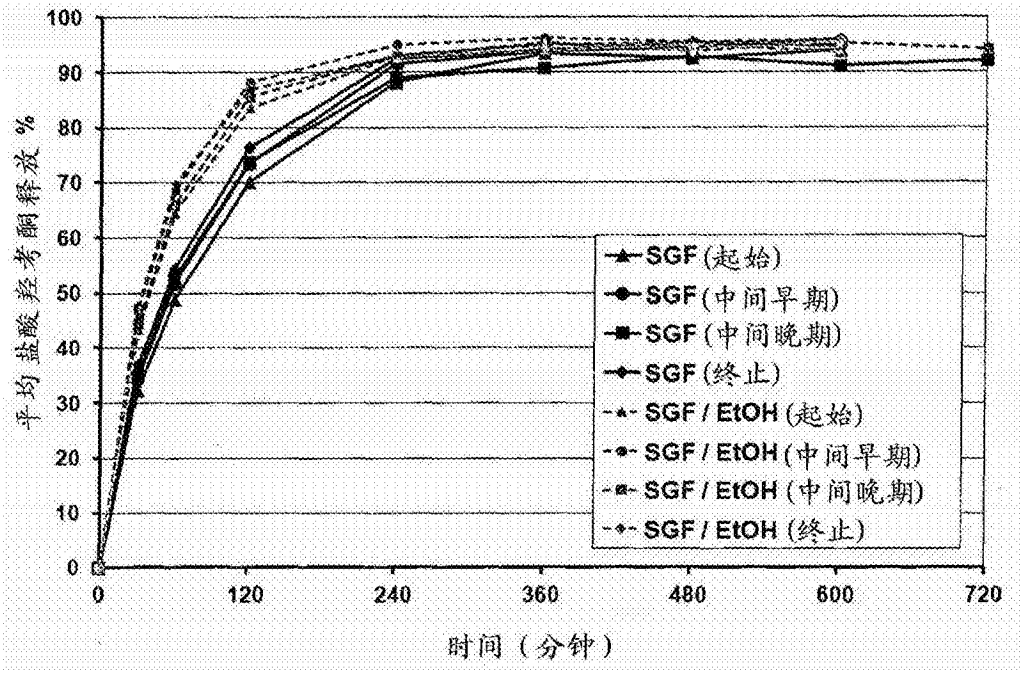

平均盐酸羟考酮释放 %
时间（分钟）
SGF (起始)
SGF (中间早期)
SGF (中间晚期)
SGF (终止)
SGF / EtOH (起始)
SGF / EtOH (中间早期)
SGF / EtOH (中间晚期)
SGF / EtOH (终止)

图15a

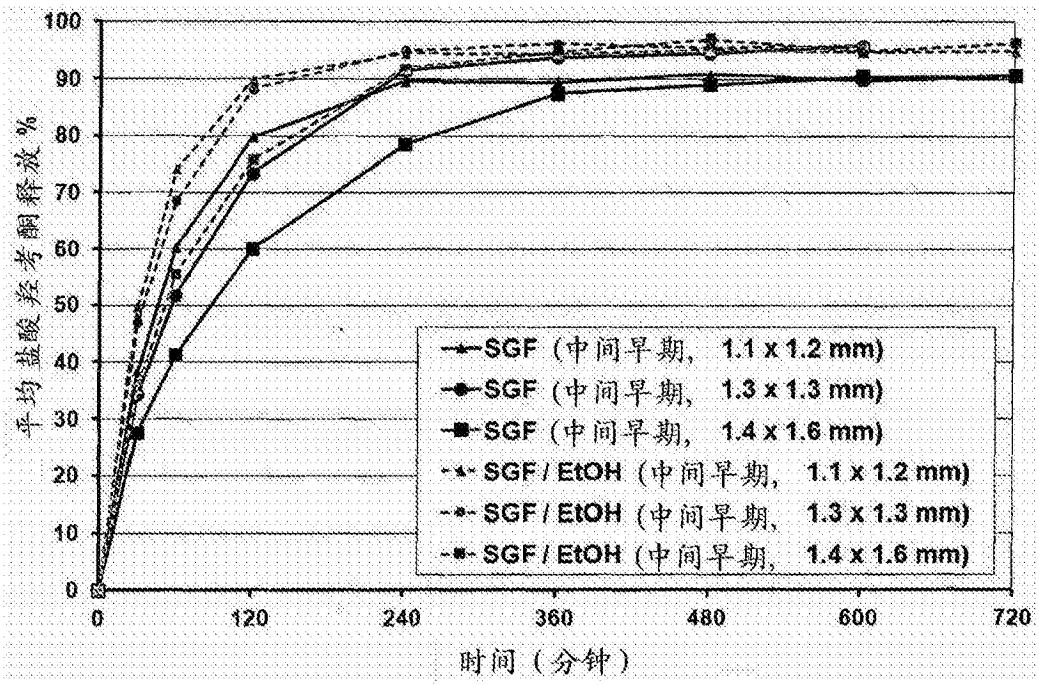

平均盐酸羟考酮释放 %
时间（分钟）
SGF（中间早期，1.1 x 1.2 mm)
SGF（中间早期，1.3 x 1.3 mm)
SGF（中间早期，1.4 x 1.6 mm)
SGF / EtOH（中间早期，1.1 x 1.2 mm)
SGF / EtOH（中间早期，1.3 x 1.3 mm)
SGF / EtOH（中间早期，1.4 x 1.6 mm)

图15b

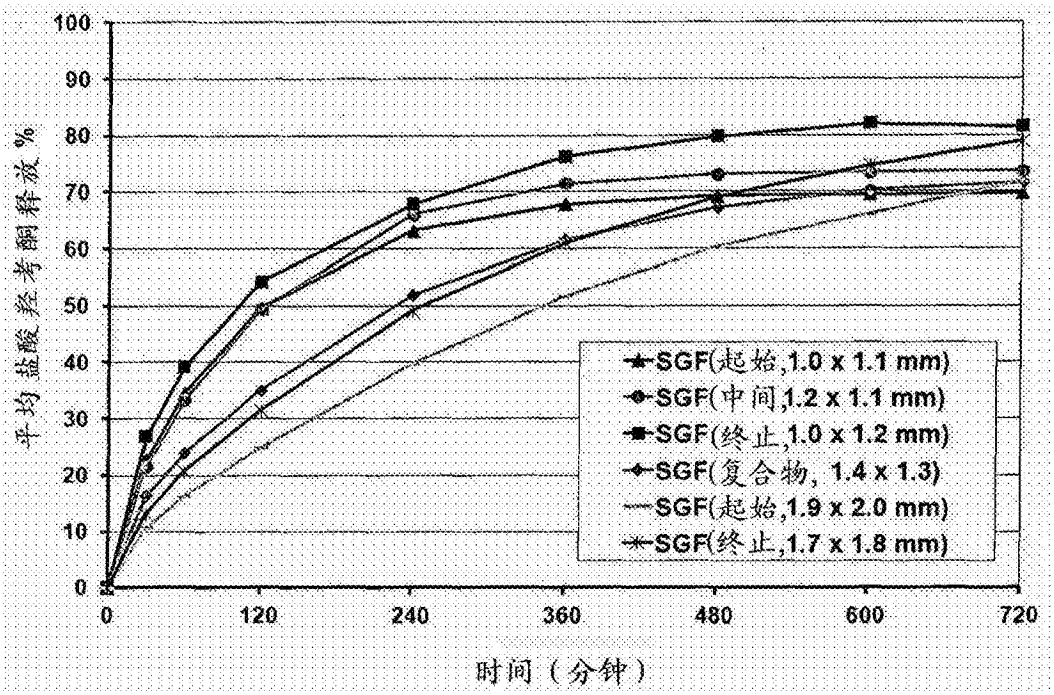

平均盐酸羟考酮释放 %
时间（分钟）
SGF(起始,1.0 x 1.1 mm)
SGF(中间,1.2 x 1.1 mm)
SGF(终止,1.0 x 1.2 mm)
SGF(复合物，1.4 x 1.3)
SGF(起始,1.9 x 2.0 mm)
SGF(终止,1.7 x 1.8 mm)

图16

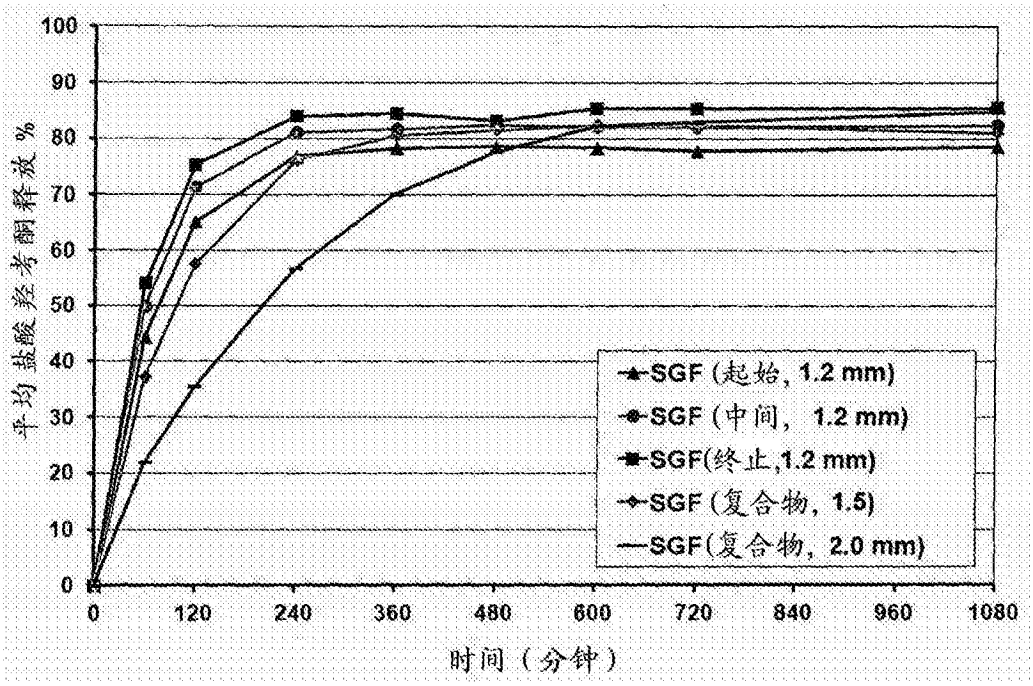

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (起始, 1.2 mm)
SGF (中间, 1.2 mm)
SGF(终止,1.2 mm)
SGF (复合物, 1.5)
SGF(复合物, 2.0 mm)

图17

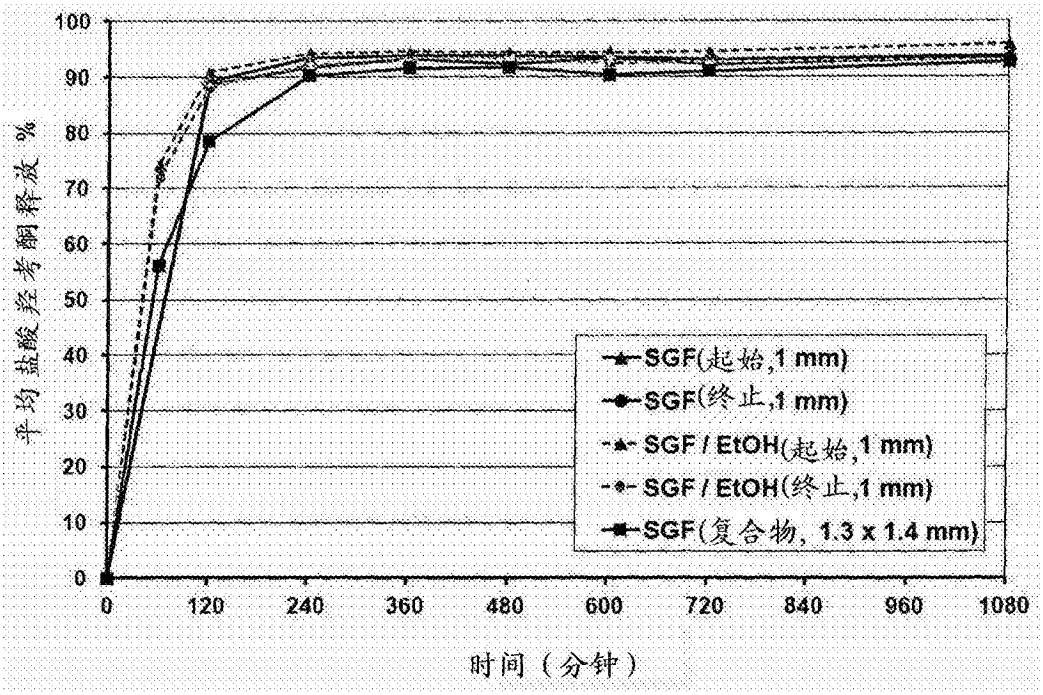

平均盐酸羟考酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF(起始,1 mm)
SGF(终止,1 mm)
SGF / EtOH(起始,1 mm)
SGF / EtOH(终止,1 mm)
SGF(复合物, 1.3 x 1.4 mm)

图18

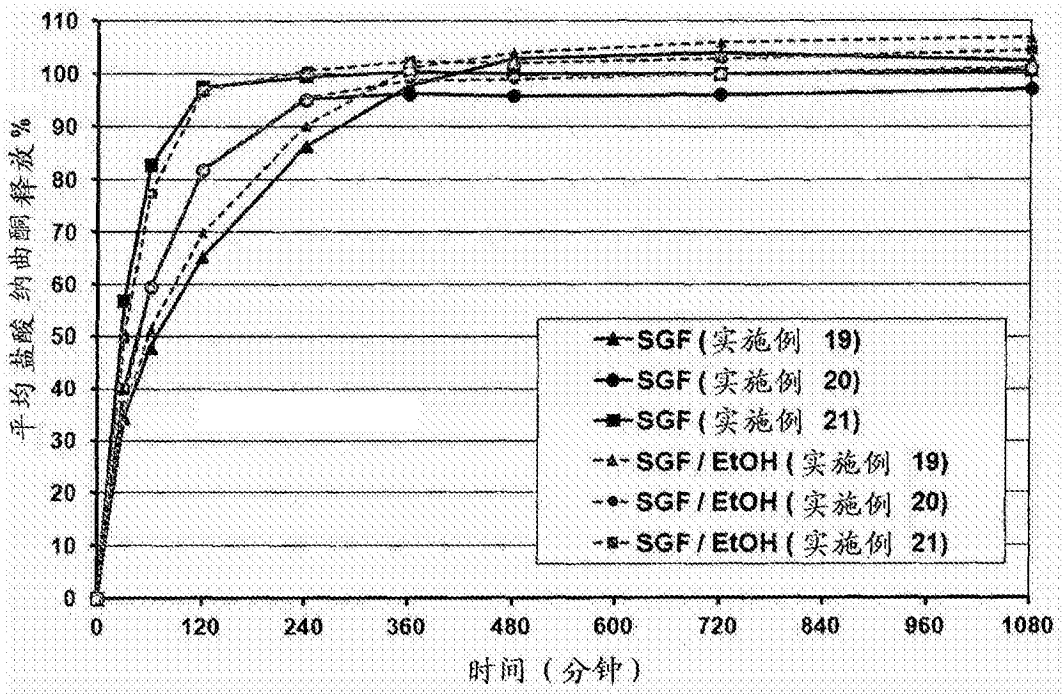

平均盐酸纳曲酮释放%
时间（分钟）
SGF（实施例 19）
SGF（实施例 20）
SGF（实施例 21）
SGF / EtOH（实施例 19）
SGF / EtOH（实施例 20）
SGF / EtOH（实施例 21）

图19a

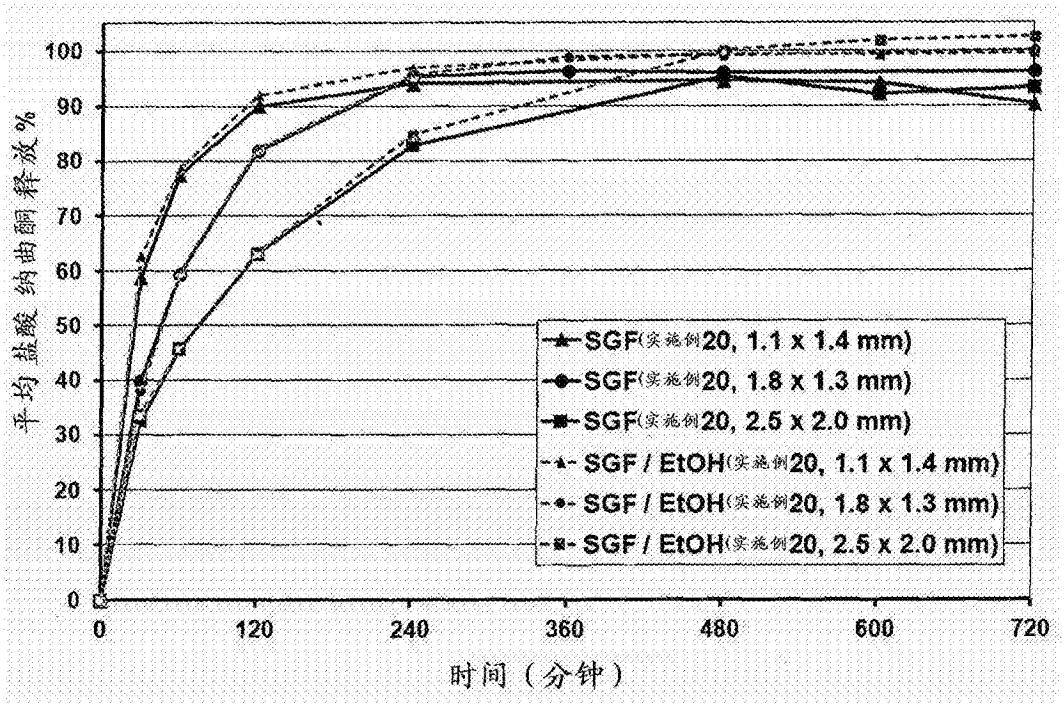

平均盐酸纳曲酮释放%
时间（分钟）
SGF(实施例20, 1.1 x 1.4 mm)
SGF(实施例20, 1.8 x 1.3 mm)
SGF(实施例20, 2.5 x 2.0 mm)
SGF / EtOH(实施例20, 1.1 x 1.4 mm)
SGF / EtOH(实施例20, 1.8 x 1.3 mm)
SGF / EtOH(实施例20, 2.5 x 2.0 mm)

图19b

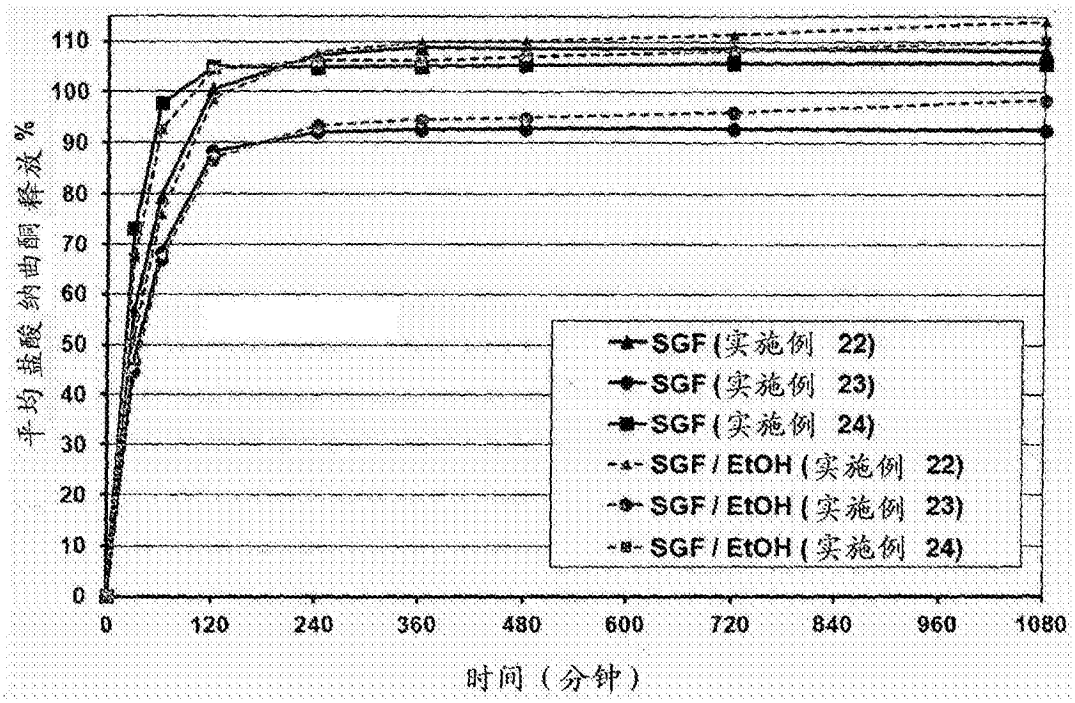

平均盐酸纳曲酮释放 %
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
时间（分钟）
SGF (实施例 22)
SGF (实施例 23)
SGF (实施例 24)
SGF / EtOH (实施例 22)
SGF / EtOH (实施例 23)
SGF / EtOH (实施例 24)

图20a

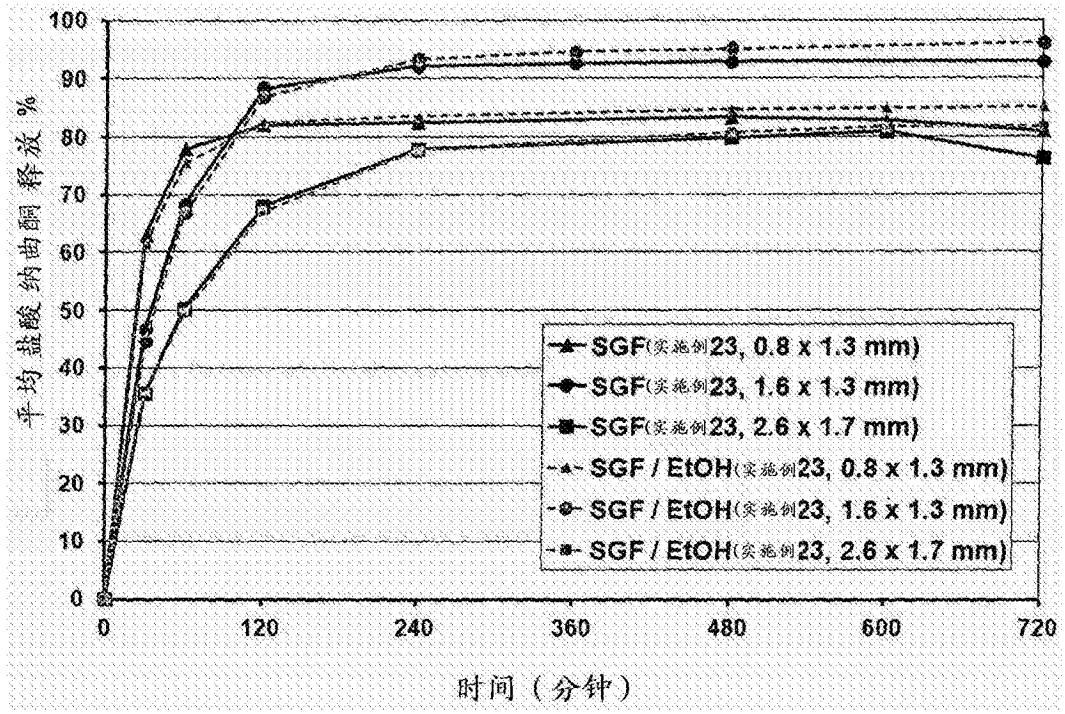

平均盐酸纳曲酮释放 %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
120
240
360
480
600
720
时间（分钟）
SGF(实施例23, 0.8 x 1.3 mm)
SGF(实施例23, 1.6 x 1.3 mm)
SGF(实施例23, 2.6 x 1.7 mm)
SGF / EtOH(实施例23, 0.8 x 1.3 mm)
SGF / EtOH(实施例23, 1.6 x 1.3 mm)
SGF / EtOH(实施例23, 2.6 x 1.7 mm)

图20b

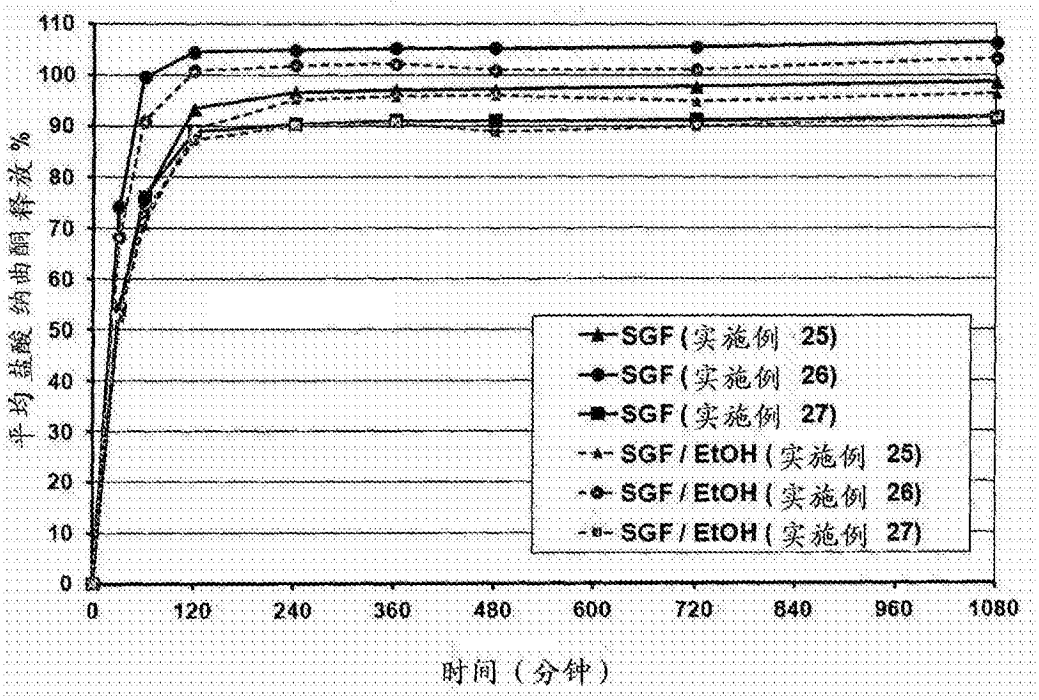

平均盐酸纳曲酮释放%
时间（分钟）
SGF（实施例 25）
SGF（实施例 26）
SGF（实施例 27）
SGF / EtOH（实施例 25）
SGF / EtOH（实施例 26）
SGF / EtOH（实施例 27）

图21a

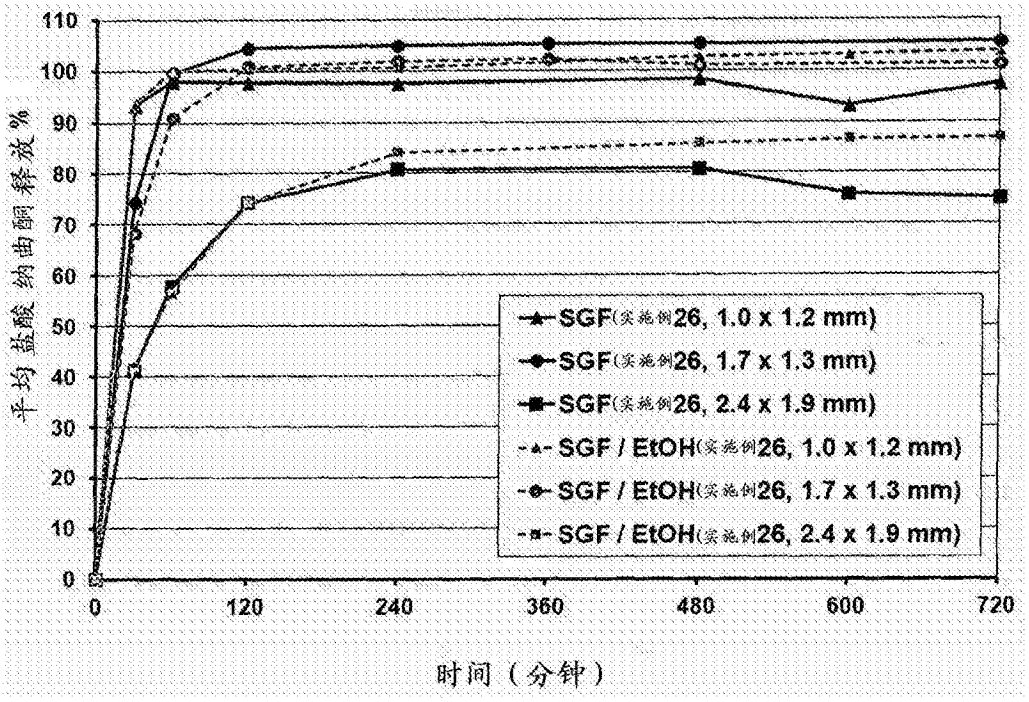

平均盐酸纳曲酮释放%
时间（分钟）
SGF(实施例26, 1.0 x 1.2 mm)
SGF(实施例26, 1.7 x 1.3 mm)
SGF(实施例26, 2.4 x 1.9 mm)
SGF / EtOH(实施例26, 1.0 x 1.2 mm)
SGF / EtOH(实施例26, 1.7 x 1.3 mm)
SGF / EtOH(实施例26, 2.4 x 1.9 mm)

图21b

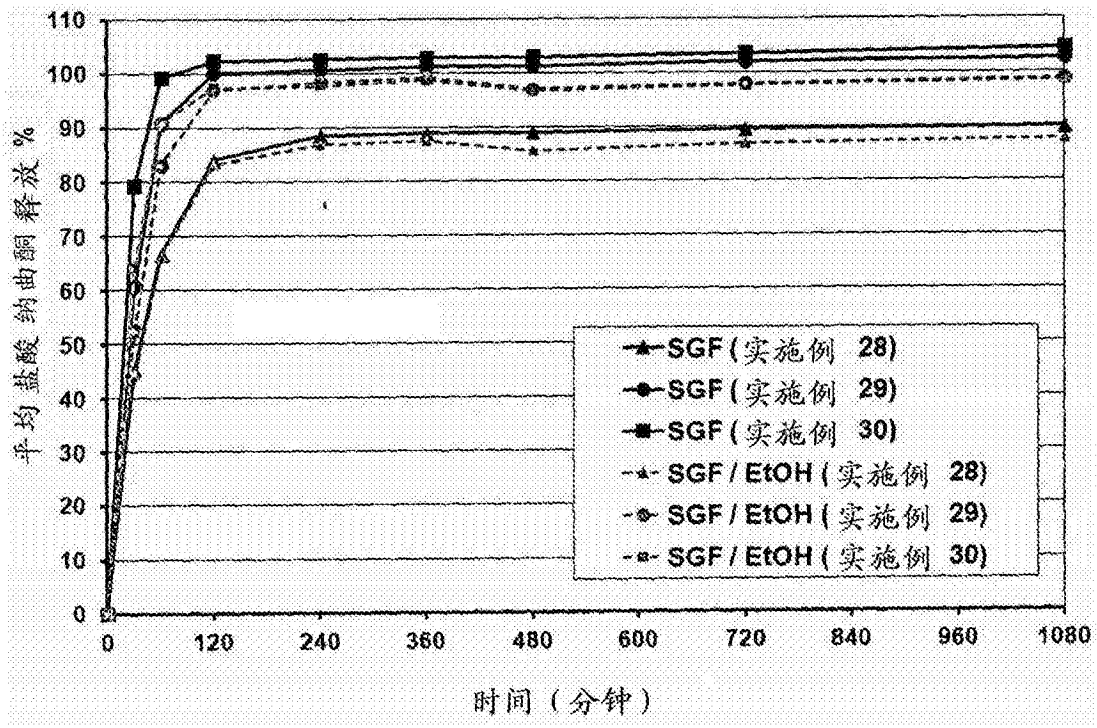

平均盐酸纳曲酮释放%
时间（分钟）
SGF（实施例 28）
SGF（实施例 29）
SGF（实施例 30）
SGF / EtOH（实施例 28）
SGF / EtOH（实施例 29）
SGF / EtOH（实施例 30）

图22

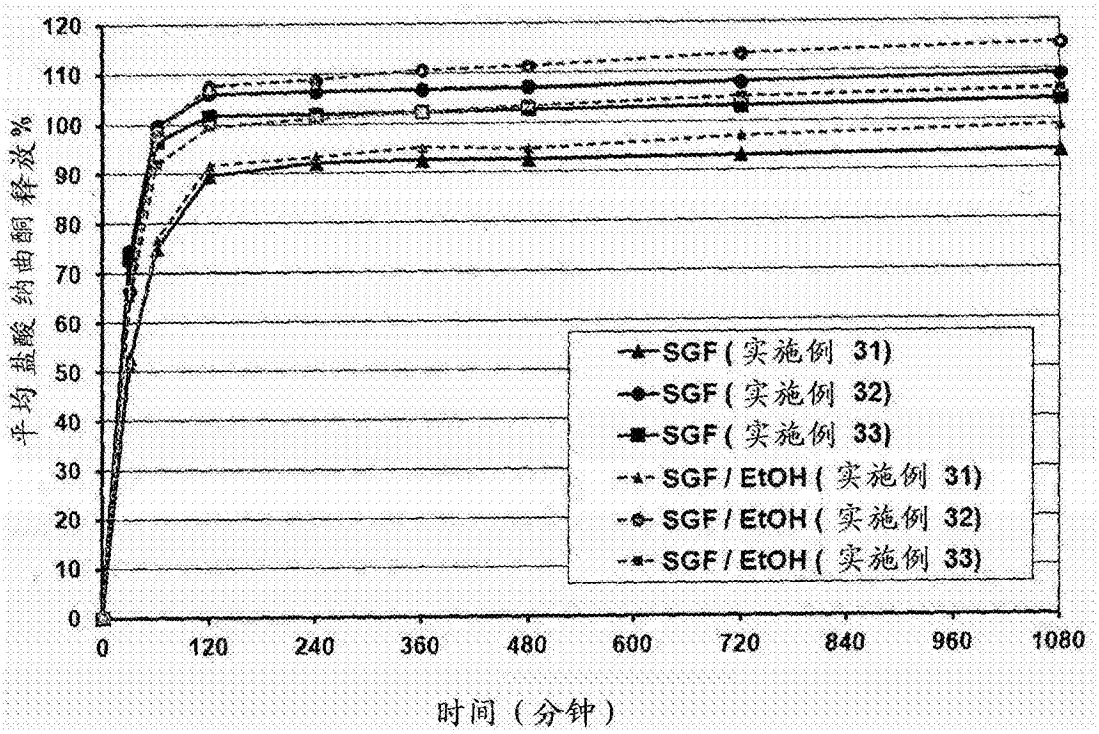

平均盐酸纳曲酮释放%
时间（分钟）
SGF（实施例 31）
SGF（实施例 32）
SGF（实施例 33）
SGF / EtOH（实施例 31）
SGF / EtOH（实施例 32）
SGF / EtOH（实施例 33）

图23

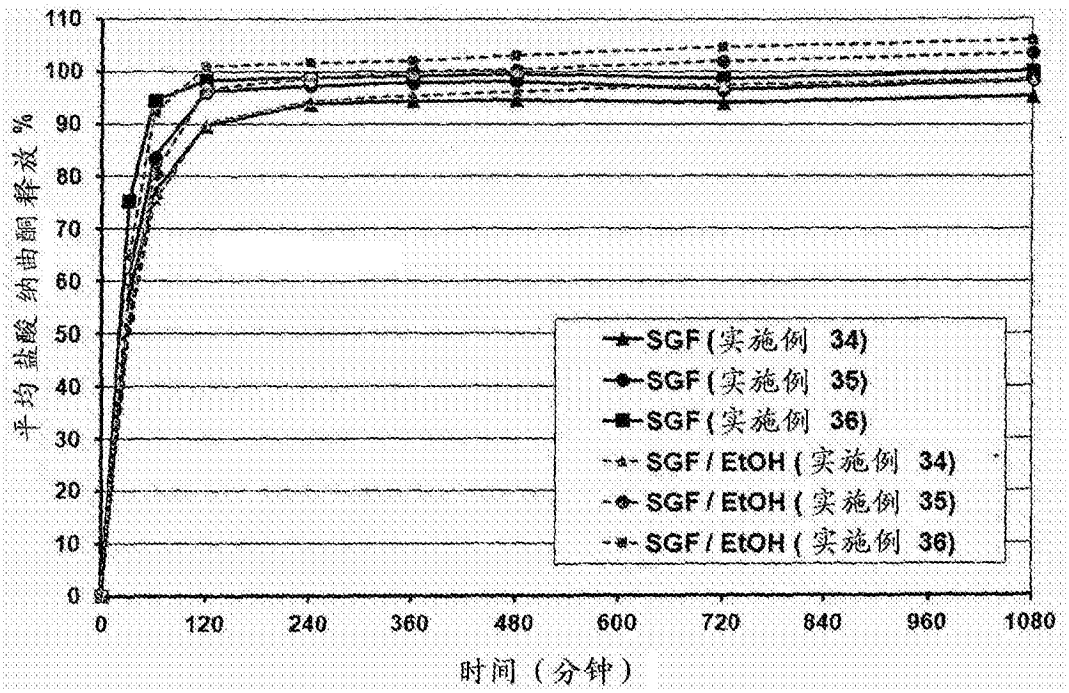

平均盐酸纳曲酮释放 %
时间（分钟）
SGF（实施例 34）
SGF（实施例 35）
SGF（实施例 36）
SGF / EtOH（实施例 34）
SGF / EtOH（实施例 35）
SGF / EtOH（实施例 36）

图24

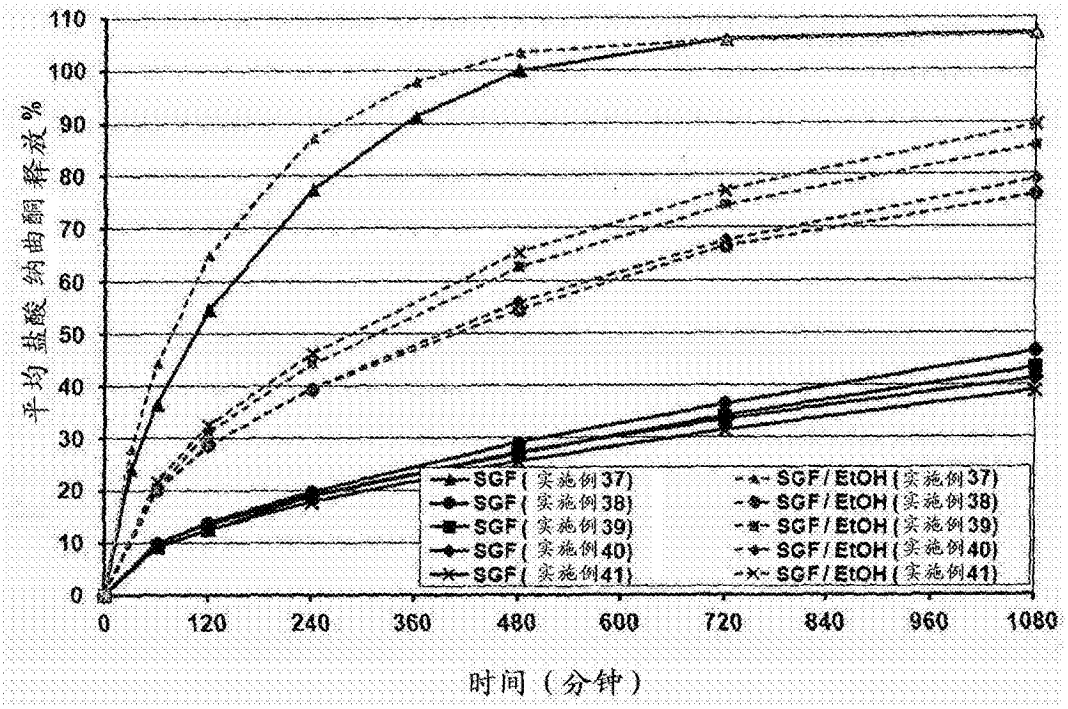

平均盐酸纳曲酮释放 %
时间（分钟）
SGF（实施例37）
SGF（实施例38）
SGF（实施例39）
SGF（实施例40）
SGF（实施例41）
SGF / EtOH（实施例37）
SGF / EtOH（实施例38）
SGF / EtOH（实施例39）
SGF / EtOH（实施例40）
SGF / EtOH（实施例41）

图25

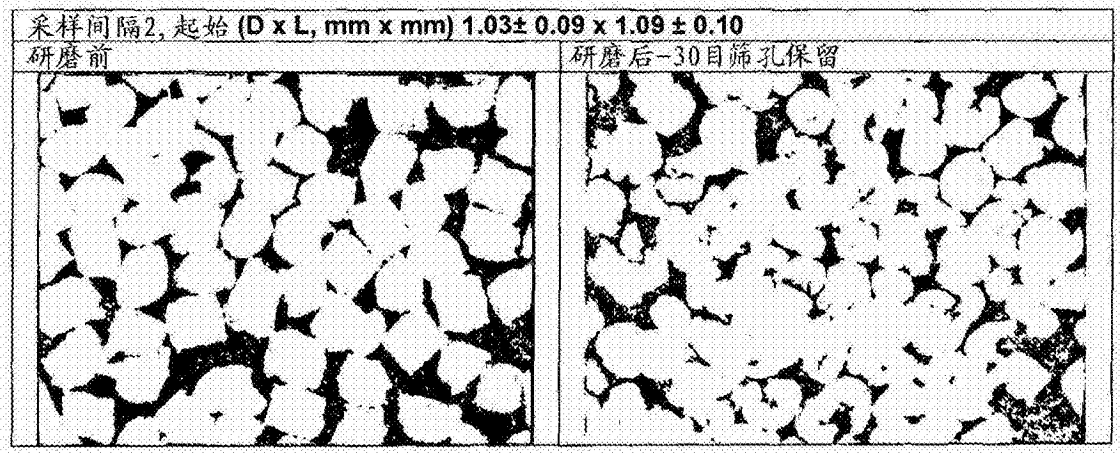


图26a

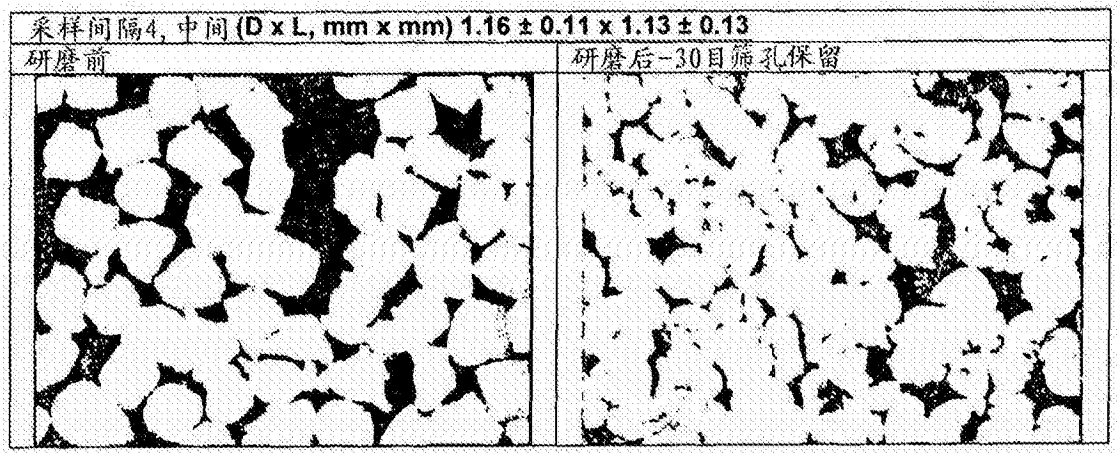


图26b

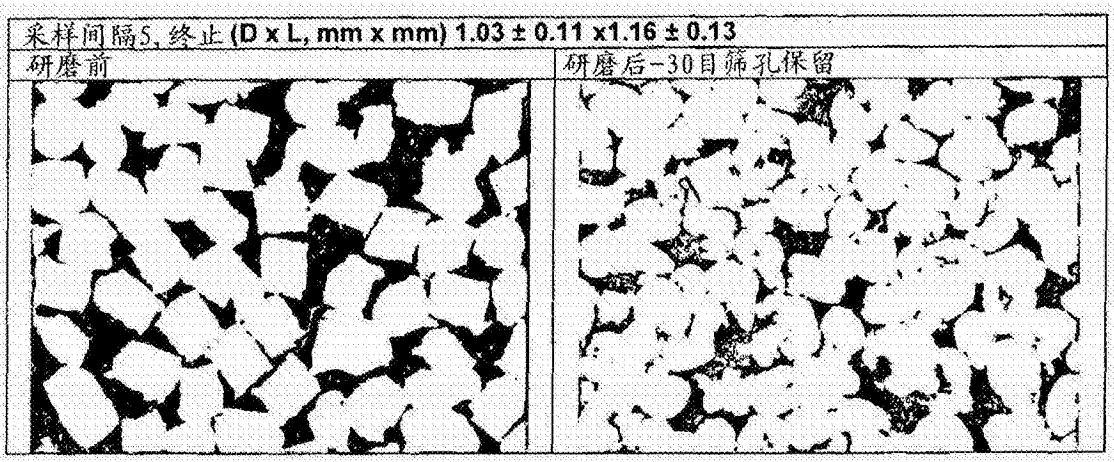


图26c

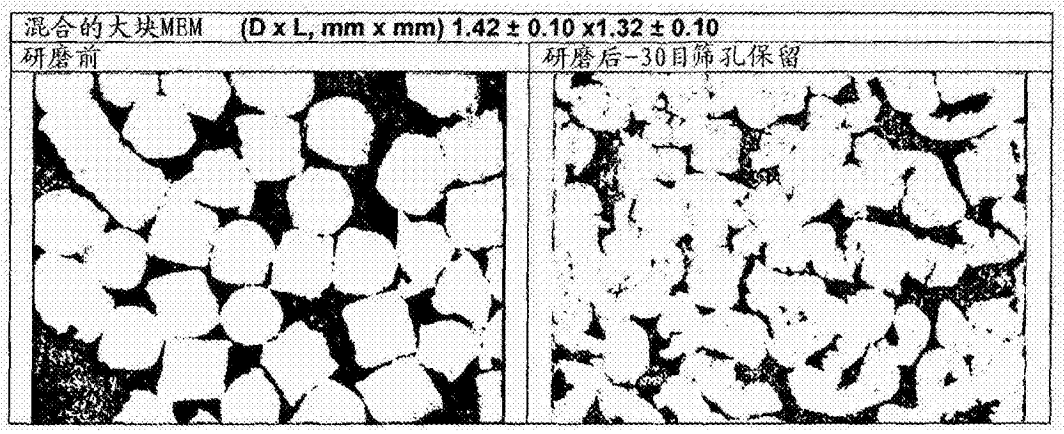


图26d

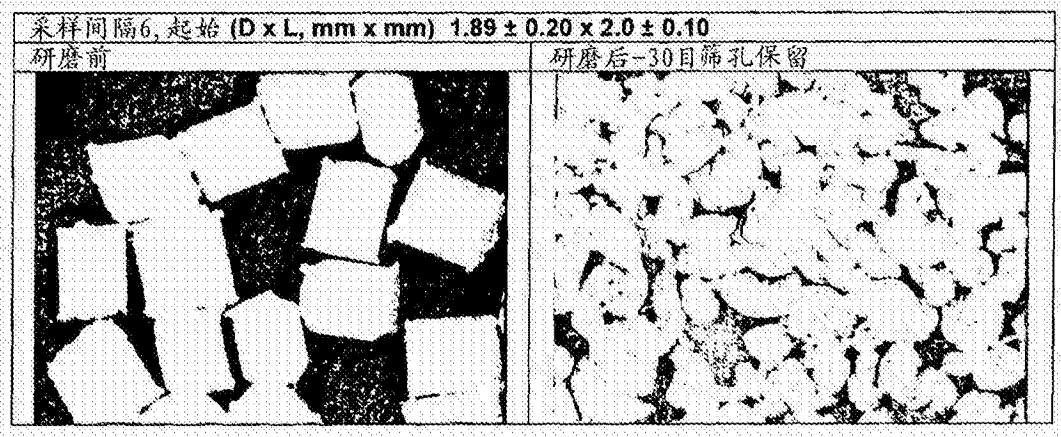


图26e

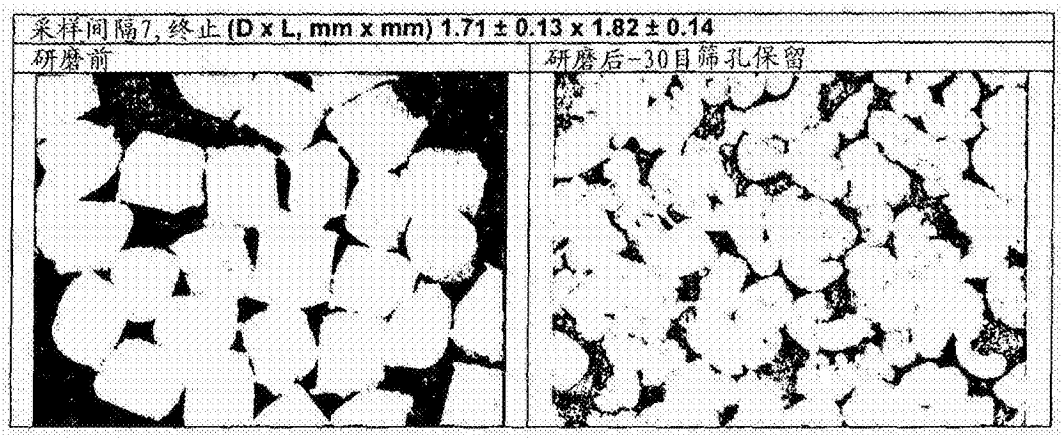


图26f

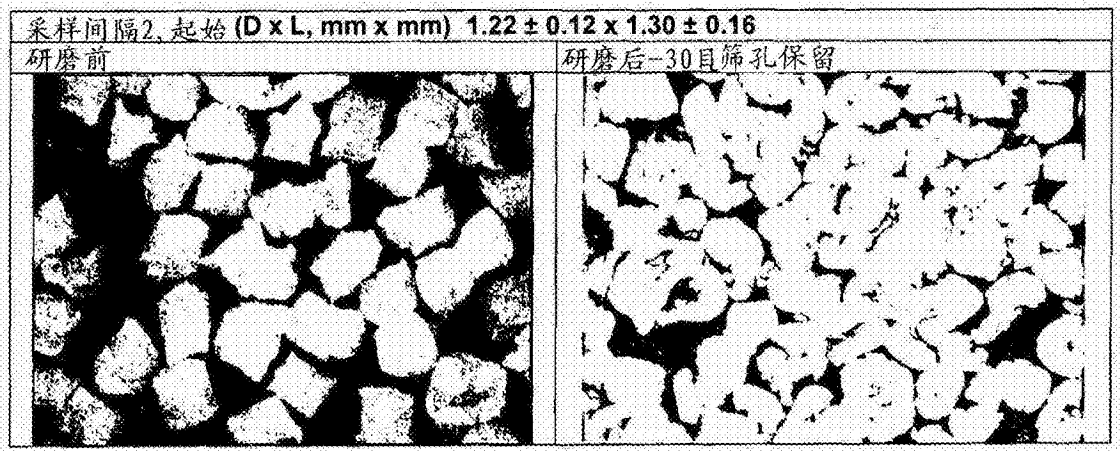


图27a

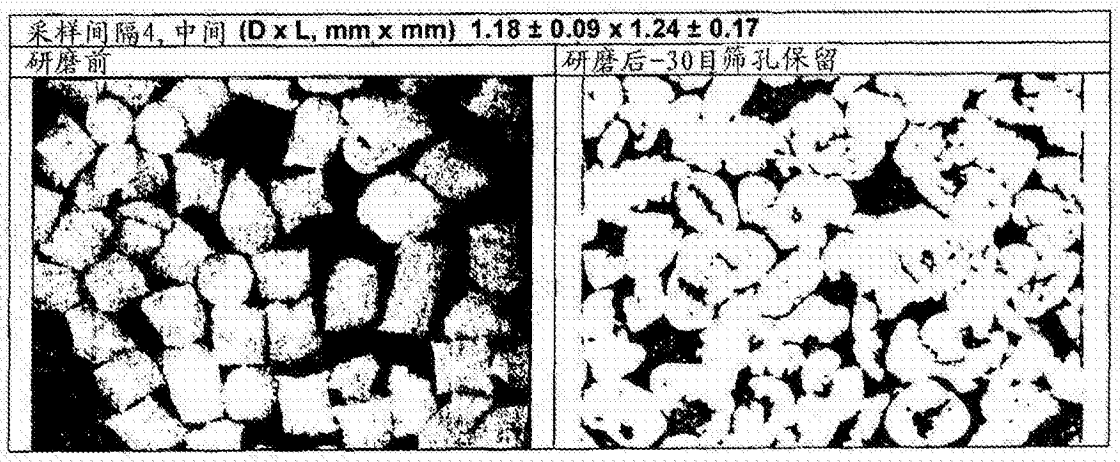


图27b

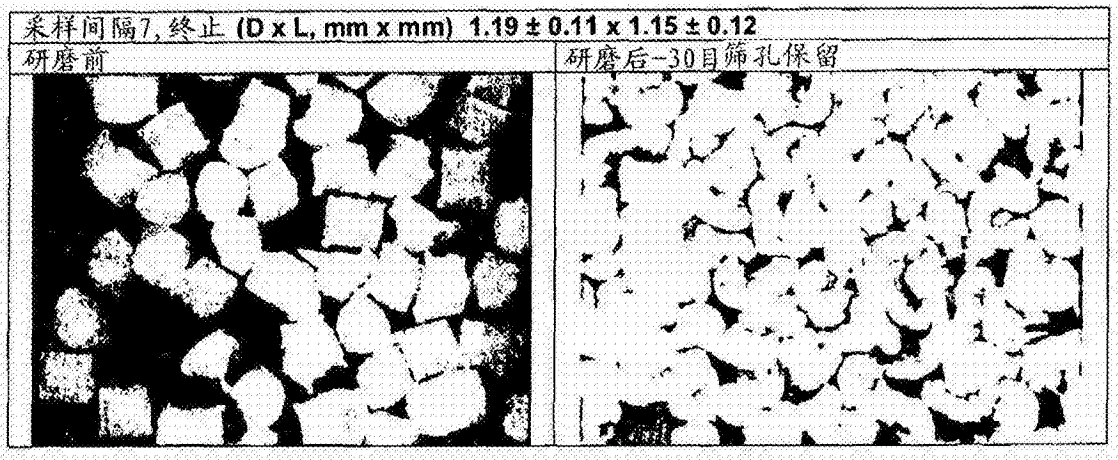


图27c

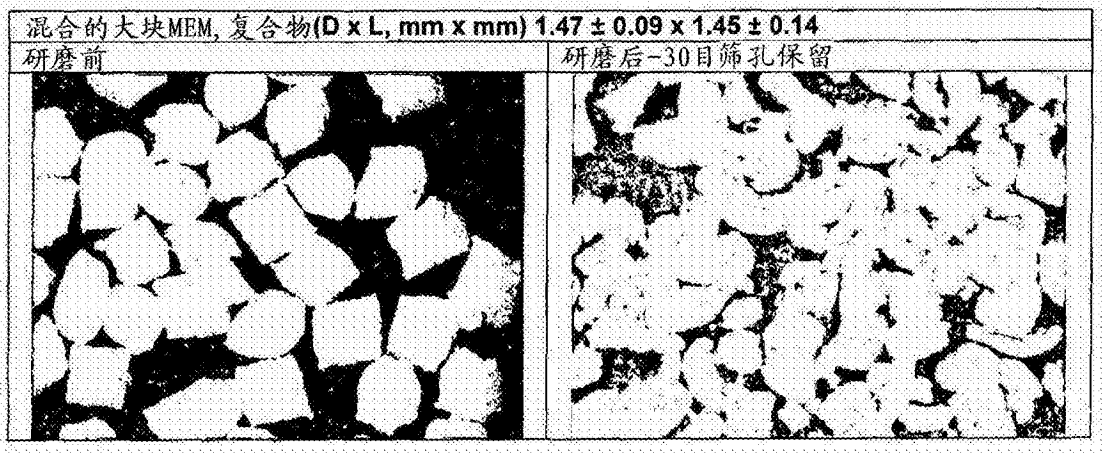


图27d

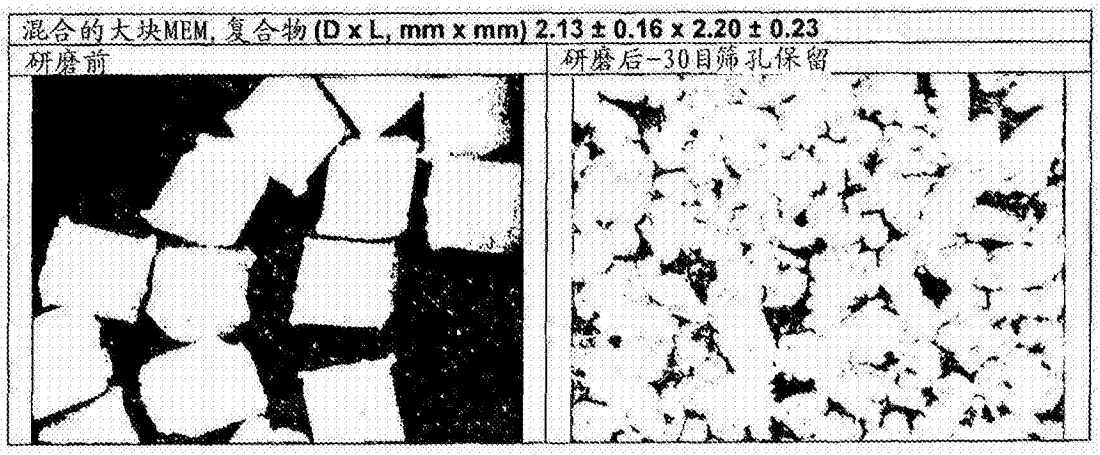


图27e

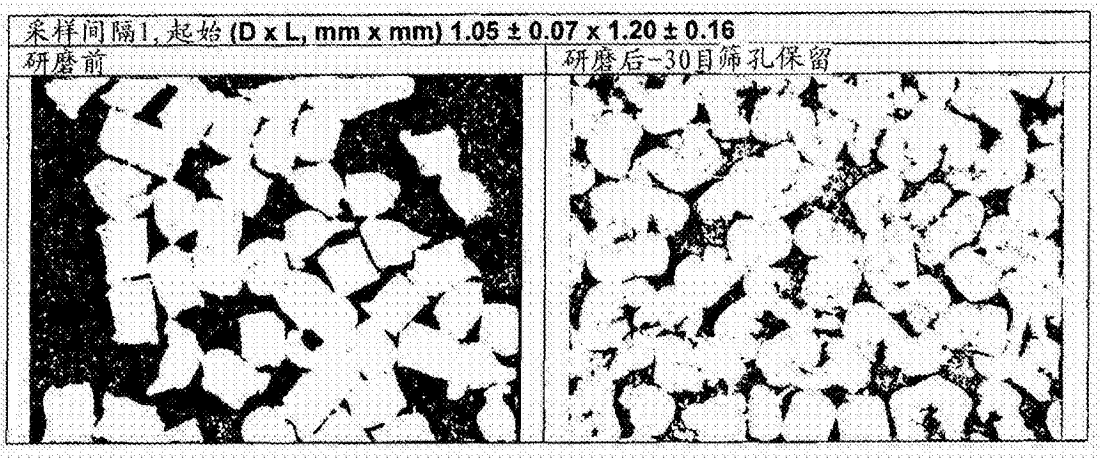


图28a

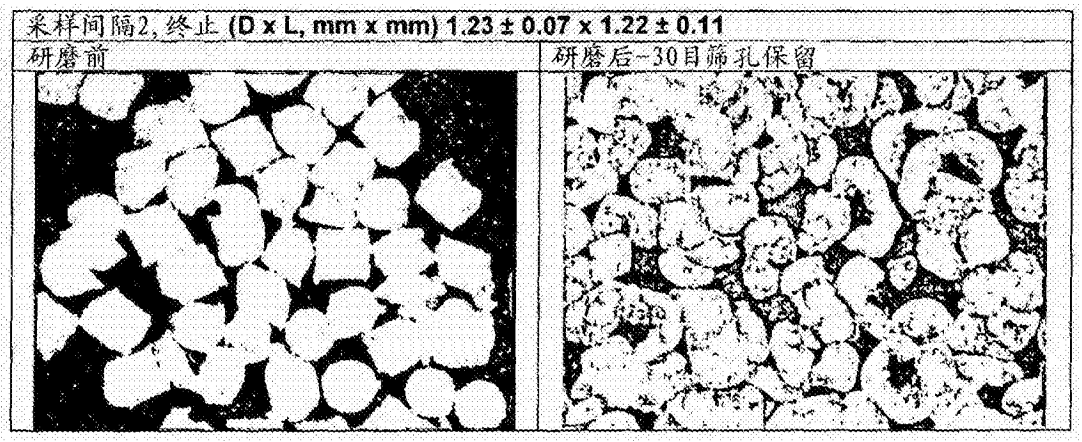

采样间隔2,终止 (D x L, mm x mm) 1.23 ± 0.07 x 1.22 ± 0.11
研磨前
研磨后-30目筛孔保留

图28b

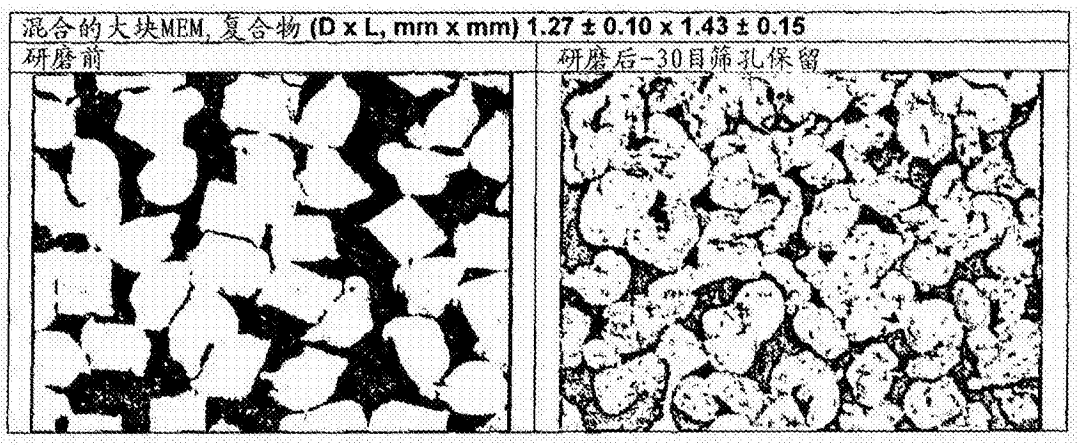

混合的大块MEM,复合物 (D x L, mm x mm) 1.27 ± 0.10 x 1.43 ± 0.15
研磨前
研磨后-30目筛孔保留

图28c