



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102159193 B

(45) 授权公告日 2015.09.16

(21) 申请号 200980136742.4

(22) 申请日 2009.09.17

(30) 优先权数据

61/098,089 2008.09.18 US

61/223,497 2009.07.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.03.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2009/006917 2009.09.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/032128 EN 2010.03.25

(73) 专利权人 普渡制药公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 梅里迪丝·利·马乔尼斯

(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 顾晋伟 田旻

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1219872 A, 1999.06.16, 实施例 22, 见其
权利要求 1, 2, 13.

审查员 张婷

权利要求书4页 说明书46页 附图12页

(54) 发明名称

包含聚(ε-己内酯)的药物剂型

(57) 摘要

本发明涉及药物剂型(例如涉及包含聚(ε-己内酯)的药物剂型)以及其制备方法、用途和治疗方法。

1. 一种固体口服延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含

至少一种聚(ϵ -己内酯),其近似数均分子量为 37000 至约 80000,其存在的量为延长释放介质制剂的 50 至 90 重量%,和

至少一种活性剂,其中所述活性剂是阿片类镇痛剂,其选自苄基吗啡、丁丙诺啡、可待因、二氢脱氧吗啡、二乙酰吗啡、二氢可待因、二氢吗啡、乙基吗啡、埃托啡、二氢埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、尼可吗啡、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、氧可酮、氧吗啡酮,其可药用盐,以及以上任何的混合物。

2. 权利要求 1 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述熔体通过挤出方法形成。

3. 权利要求 1 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述熔体通过流延方法形成。

4. 权利要求 1 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述熔体通过注模方法形成。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其至少包含近似数均分子量为 10000 ~ 25000 的第一聚(ϵ -己内酯)和近似数均分子量为 37000 ~ 80000 的第二聚(ϵ -己内酯)。

6. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中聚(ϵ -己内酯)的总含量为所述延长释放介质制剂的至少 60 重量%。

7. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中聚(ϵ -己内酯)的总含量为所述延长释放介质制剂的 60 ~ 90 重量%。

8. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述多颗粒的直径为 0.1 ~ 3mm。

9. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述延长释放介质制剂还包含至少一种聚乙二醇。

10. 权利要求 9 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述聚乙二醇存在的量为 1 ~ 20 重量%。

11. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述延长释放介质制剂还包含至少一种高分子量聚环氧乙烷。

12. 权利要求 11 的固体口服延长释放药物剂型,其中高分子量聚环氧乙烷的分子量基于流变学测定为 1000000 ~ 10000000。

13. 权利要求 12 的固体口服延长释放药物剂型,其中高分子量聚环氧乙烷存在的量为 5 ~ 35 重量%。

14. 权利要求 13 的固体口服延长释放药物剂型,其中所用的高分子量聚环氧乙烷用尺寸为所得熔体形成之多颗粒延长释放制剂平均直径的 1/10 或更小的筛进行筛分。

15. 权利要求 13 的固体口服延长释放药物剂型,其中所用的高分子量聚环氧乙烷用 100US 目的筛子或更细的筛进行筛分。

16. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述延长释放介质制剂还包含至少一种泊洛沙姆。

17. 权利要求 1-4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂选自:可待因、吗啡、氧可酮、氢可酮、氢吗啡酮或氧吗啡酮、或其可药用盐,以及以上任何的混合物。

18. 权利要求 17 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氧可酮,并且所述剂型包含 5mg ~ 500mg 的盐酸氧可酮。

19. 权利要求 18 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型包含 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg 或 160mg 的盐酸氧可酮。

20. 权利要求 19 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氧可酮,其具有的 14- 羟基可待因酮的水平低于 25ppm。

21. 权利要求 19 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氧可酮,其具有的 14- 羟基可待因酮的水平低于 15ppm。

22. 权利要求 19 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氧可酮,其具有的 14- 羟基可待因酮的水平低于 10ppm。

23. 权利要求 19 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氧可酮,其具有的 14- 羟基可待因酮的水平低于 5ppm。

24. 权利要求 17 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氧吗啡酮并且所述剂型包含 1mg ~ 500mg 的盐酸氧吗啡酮。

25. 权利要求 24 的固体口服延长释放药物剂型,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 的盐酸氧吗啡酮。

26. 权利要求 17 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述阿片类镇痛剂是盐酸氢吗啡酮并且所述剂型包含 1mg ~ 100mg 的盐酸氢吗啡酮。

27. 权利要求 26 的固体口服延长释放药物剂型,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。

28. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其包含立即释放形式的活性剂。

29. 权利要求 28 的固体口服延长释放药物剂型,其中相同或不同的活性剂采用延长释放和立即释放形式。

30. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型当通过 USP 篮法在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃ 下测定时提供的体外活性剂释放速率为:1 小时后活性剂释放 12.5% ~ 55% (按重量计),2 小时后活性剂释放 25% ~ 65% (按重量计),4 小时后活性剂释放 45% ~ 85% (按重量计),6 小时后活性剂释放 55% ~ 95% (按重量计)。

31. 权利要求 30 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氧可酮。

32. 权利要求 30 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氢吗啡酮。

33. 权利要求 30 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氧吗啡酮。

34. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型当通过 USP 篮法在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃ 下测定时提供的体外活性剂释放速率为:2 小时后活性剂释放 10% ~ 30% (按重量计),8 小时后活性剂释放 40% ~ 75% (按重量计),22 小时后活性剂释放不少于 80% (按重量计)。

35. 权利要求 34 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氢吗啡酮。

36. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型当通过 USP

设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 含有 40%乙醇的模拟胃液中于 37℃下测量时提供的体外溶解速率,与通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 无乙醇的模拟胃液中于 37℃下测量时相应的体外溶解速率相比偏离不超过 20%,所述溶解速率通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征。

37. 权利要求 36 的固体口服延长释放药物剂型,其中溶解 1 小时的活性剂释放量的百分比偏离不超过 10%。

38. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型碾磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃下测量时提供的体外溶解速率,与未碾磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃下测量的相应的体外溶解速率相比升高不超过 20%,所述溶解速率通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征。

39. 权利要求 38 的固体口服延长释放药物剂型,其中溶解 1 小时的活性剂释放量的百分比升高不超过 10%。

40. 权利要求 38 的固体口服延长释放药物剂型,其中与未碾磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃下测量的相应的体外溶解速率相比,溶解 1 小时的活性剂释放量的百分比降低。

41. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型研磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃下测量时,提供的体外溶解速率与未研磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃下测量的相应的体外溶解速率相比升高不超过 20%,所述溶解速率通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征。

42. 权利要求 41 的固体口服延长释放药物剂型,其中溶解 1 小时的活性剂释放量的百分比升高不超过 10%。

43. 权利要求 41 的固体口服延长释放药物剂型,其中与未研磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37℃下测量的相应的体外溶解速率相比,溶解 1 小时的活性剂释放量的百分比降低。

44. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型碾磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 含有 40%乙醇的模拟胃液中于 37℃下测量时,提供的体外溶解速率与未碾磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 不含乙醇的模拟胃液中于 37℃下测量的相应的体外溶解速率偏离不超过 20%,所述溶解速率通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征。

45. 权利要求 44 的固体口服延长释放药物剂型,其中溶解 1 小时的活性剂释放量的百分比偏离不超过 10%。

46. 权利要求 1 至 4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型研磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 含有 40%乙醇的模拟胃液中于 37℃下测量时,提供的体外溶解速率与未研磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 不含乙醇的模拟胃液中于 37℃下测量的相应的体外溶解速率偏离不超过 20%,所述溶解速率通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征。

47. 权利要求 46 的固体口服延长释放药物剂型,其中溶解 1 小时的活性剂释放量的百

分比偏离不超过 10%。

48. 权利要求 38 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氧可酮。

49. 权利要求 38 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氢吗啡酮。

50. 权利要求 38 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氧吗啡酮。

51. 权利要求 41 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氧可酮。

52. 权利要求 41 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氢吗啡酮。

53. 权利要求 41 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂是盐酸氧吗啡酮。

54. 一种能抵御碾磨和研磨的权利要求 1-4 中任一项的固体口服延长释放药物剂型。

55. 权利要求 54 的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型能抵御乙醇提取。

56. 聚(ϵ -己内酯)作为介质形成材料在制备包含活性剂的固体口服延长释放药物剂型中的用途,以用于使固体口服延长释放剂型抵御碾磨,其中所述聚(ϵ -己内酯)的近似数均分子量为 37000 至约 80000,其存在的量为延长释放介质制剂的 50 至 90 重量%,并且其中所述活性剂是阿片类镇痛剂,其选自苄基吗啡、丁丙诺啡、可待因、二氢脱氧吗啡、二乙酰吗啡、二氢可待因、二氢吗啡、乙基吗啡、埃托啡、二氢埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、尼可吗啡、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、氧可酮、氧吗啡酮,其可药用盐,以及以上任何的混合物。

57. 一种制备权利要求 1-55 中任一项的固体口服延长释放药物剂型的方法,其包括以下步骤:

- 将除活性剂外的聚(ϵ -己内酯)(PCL)和其它可能组分在 Thermodyne 热板(温度为 90° ~ 160°C)上熔化和混合以获得混合物;

- 向 Thermodyne 热板(温度为 90° ~ 160°C)上的混合物添加活性剂直到混合物表现为均一以获得掺合物;

- 将熔化的掺合物置于不锈钢板上并用另一不锈钢板挤压,并冷却到室温以获得给定厚度的片;和

- 通过切割成丸粒将所述片造粒。

58. 权利要求 57 的方法,其中所述片的厚度为 2mm,所述丸粒的长度和宽度为 2mm。

59. 一种制备权利要求 1-55 中任一项的固体口服延长释放药物剂型的方法,其包括以下步骤:

- 将活性剂、聚(ϵ -己内酯)和任选的其它成分通过 #20US 目筛进行筛分;

- 在室温下混合经筛分的材料;

- 在双螺旋挤出机中挤出经筛分和混合的材料,所述挤出机装备有模具并设置为反旋转,区段(料筒)的温度为 18° ~ 110°C,以获得股材;

- 将所述股材冷却到室温;

- 将所述冷却的股材造粒为丸粒。

60. 权利要求 59 的方法,其中所述固体口服延长释放药物剂型包含聚环氧乙烷并且聚环氧乙烷通过 #100US 目或更细的筛进行筛分。

61. 通过权利要求 57 至 60 中任一项的方法可获得的固体口服延长释放药物剂型。

包含聚(ε-己内酯)的药物剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及药物剂型(例如涉及包含聚(ε-己内酯)的药物剂型)以及其制备方法、用途和治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] 延长释放口服剂型使活性药剂在延长的时间内以特定方式释放。更长的剂量间隔(例如一天两次或一次的给药)可以提供更小的副作用和整体上更佳的患者依从性。

[0004] 通常,在单个剂量中包含大量活性药剂的药物产品尤其是延长释放剂型越来越多地成为滥用的对象。例如,特定剂量的阿片类激动剂在肠胃外施用时可比相同剂量下口服施用效力更强。一些制剂可被擅自改用以获得包含于其中的阿片类激动剂用于非正当用途。药物滥用者有时将控制释放阿片类激动剂碾磨或研磨和/或用溶剂(例如乙醇)进行提取,来获得其中所含的阿片类物质以用于通过口服或肠胃外施用的立即释放。

[0005] 如果患者将乙醇与所述剂型同时使用,暴露于乙醇后可释放部分阿片类物质的延长释放阿片类激动剂剂型也可导致患者获得剂量比最初设计的更快。

[0006] 本领域持续存在对延长释放药物口服剂型的需要。尤其是持续需要这样的剂型,即其能避免不正当使用并在与乙醇同时使用时是安全的。

[0007] 发明目的和概述

[0008] 本发明一些实施方案的目的是提供包含聚(ε-己内酯)的延长释放剂型。

[0009] 本发明一些实施方案的另一目的是提供防擅自改用的固体口服延长释放剂型,其能抵御碾磨。

[0010] 本发明一些实施方案的另一目的是提供固体的延长释放剂型,其能抵御碾磨、能抵御研磨并能抵御醇提取。

[0011] 本发明一些实施方案的另一目的是提供含有阿片类镇痛剂的以上剂型。

[0012] 根据一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ε-己内酯)和至少一种活性剂。

[0013] 根据一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ε-己内酯)和至少一种活性剂,其中至少一种聚(ε-己内酯)的数均分子量为约至少 10000。

[0014] 根据一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ε-己内酯)和至少一种活性剂,其中聚(ε-己内酯)的存在量为延长释放介质制剂重量的至少约 50%。

[0015] 根据一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ε-己内酯)和至少一种活性剂,其中多颗粒的直径范围为约 0.1 至约 3mm。

[0016] 根据一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ε-己内酯)和至少一种活性剂,并且还包含至少一种高分子量聚环氧乙烷。

[0017] 根据一些实施方案,本发明涵盖以上段落中所述的固体延长释放药物剂型,其中所述活性剂为阿片类镇痛剂,尤其选自:可待因、吗啡、氧可酮、氢可酮、氢吗啡酮或氧吗啡酮或其可药用盐、水化物和溶剂化物,以及任何上述的混合物。

[0018] 根据一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ϵ -己内酯)和至少一种活性剂,其中所述剂型当通过 USP 篮法(Basket Method)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测定时提供的体外活性剂释放速率为:1 小时后活性剂释放 12.5%至 55%(按重量计),2 小时后活性剂释放 25%至 65%(按重量计),4 小时后活性剂释放 45%至 85%(按重量计),6 小时后活性剂释放 55%至 95%(按重量计)。这些剂型在活性剂中尤其包含盐酸氧可酮、盐酸氢吗啡酮、硫酸吗啡或盐酸氧吗啡酮。

[0019] 根据另一些实施方案,本发明涵盖固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,所述制剂包含至少一种聚(ϵ -己内酯)和至少一种活性剂,其中所述剂型当用 USP 篮法在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测定时提供的体外活性剂释放速率为:2 小时后活性剂释放 10%至 30%(按重量计),8 小时后活性剂释放 40%至 75%(按重量计),22 小时后活性剂释放不少于 80%(按重量计)。

[0020] 本发明还涵盖治疗方法,其中向有此需要的患者施用包含本文所述的阿片类镇痛剂的剂型以治疗疼痛。

[0021] 本发明还涵盖包含本文所述阿片类镇痛剂的剂型在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

[0022] 本发明还涵盖聚(ϵ -己内酯)作为介质形成材料在制备含有活性剂(选自阿片类物质)的固体延长释放剂型中的用途,用于使固体延长释放剂型能抵御碾磨。

[0023] 本发明还涵盖制备固体延长释放药物剂型的方法。

[0024] 本发明还涵盖通过本文所述方法可获得的固体延长释放药物剂型。

[0025] 本发明的固体延长释放药物剂型优选为口服剂型。根据本发明的一些实施方案,所述固体延长释放剂型用作栓剂。

[0026] 为本发明目的定义的术语“延长释放”是指这样的产物,即其配制为使药物在摄入后延长的时间段内可获得,因而与以常规剂型(例如,作为溶液或立即释放剂型)存在的药物相比给药频率降低。

[0027] 为本发明的目的定义的术语“立即释放”是指这样的产物,即其配制为使药物在胃肠内含物中溶解而没有使药物溶解或吸收的显著延迟或延长。

[0028] 为本发明目的的术语“固体口服延长释放药物剂型”是指这样的施用形式,其包含采用延长释放形式(如“延长释放介质制剂”)的单位剂量的活性剂,以及可选地本领域其他常规的赋形剂或添加剂(如保护性包衣或胶囊等),以及可选地其他任何在剂型中所用的额外的特征或组分。除非特别指明,否则术语“固体口服延长释放药物剂型”是指所述剂型的完整形式,即在任何擅自改用之前的形式。所述延长释放药物剂型可以是例如含有延长释放介质制剂的片剂或含有多颗粒形式的延长释放介质制剂的胶囊。“延长释放药物剂型”可包含一部分的延长释放形式的活性剂、以及另一部分的立即释放形式的活性剂(如作为包围所述剂型的活性剂的立即释放层或包含在所述剂型中的立即释放组分)。

[0029] 为本发明目的定义的术语“延长释放介质制剂”是组合物的成形固体形式,其包

含至少一种活性剂和至少一种延长释放特征（例如像聚（ ϵ -己内酯）的延长释放介质材料）。所述组合物可以任选地包含多于这两种化合物的物质，即其他活性剂和另外的阻滞剂和/或其他材料，包括但不限于高分子量聚环氧乙烷和其他本领域常规的辅剂或添加剂。

[0030] 为本发明目的，术语“聚（ ϵ -己内酯）”可缩写成 PCL。为本发明目的，“聚（ ϵ -己内酯）”的分子量涉及数均分子量。当在 25 摄氏度且粘度为 400-1000MPa 时，认为聚（ ϵ -己内酯）的近似数均分子量为 10000。当在 160 摄氏度、2.16kg、且熔体流动指数为 40g/10 分钟时，认为聚（ ϵ -己内酯）的近似数均分子量为 37000。当在 80℃、44psi、且熔体流动指数为 1.8G/10 分钟时，认为聚（ ϵ -己内酯）的近似数均分子量为 42500。当在 80 摄氏度、44psi、且熔体流动指数为 1.0G/10 分钟时，认为聚（ ϵ -己内酯）的近似数均分子量为 80000。

[0031] 为本发明目的的术语“聚环氧乙烷”可以缩写为 PEO。优选地其分子量至少为 25000（本领域常规地测定），并更优选地分子量至少为 100000。具有较低分子量的组合物通常称为聚乙二醇。W02008/023261（通过引用并入本文）描述了用 PEO 制备的药物剂型。

[0032] 为本发明的目的，术语“高分子量聚环氧乙烷”定义为具有至少 1000000 的近似分子量。为本发明目的，近似分子量基于流变学测定。当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 1 号转子，在 10rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 2%（按重量计）水溶液显示 400 至 800mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 1000000。当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 3 号转子，在 10rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 2%（按重量计）水溶液显示 2000 至 4000mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 2000000。当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 2 号转子，在 2rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液显示 1650 至 5500mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 4000000。当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 2 号转子，在 2rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液显示 5500 至 7500mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 5000000。当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 2 号转子，在 2rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液显示 7500 至 10000mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 7000000。当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 2 号转子，在 2rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液显示 10000 至 15000mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 8000000。对于较低分子量的聚环氧乙烷，当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 1 号转子，在 50rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 5%（按重量计）水溶液显示 30 至 50mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 100000，当采用 Brookfield 粘度计 Model RVF, 2 号转子，在 2rpm, 25℃，所述聚环氧乙烷的 5%（按重量计）水溶液显示 8800 至 17600mPa s(cP) 范围内的粘度时，认为聚环氧乙烷的近似分子量为 900000。

[0033] 为本发明目的的术语“低分子量聚环氧乙烷”定义为具有小于 1000000 的近似分子量（基于以上指出的流变学测定）。

[0034] 为本发明目的的术语“熔体形成”定义为其中至少部分熔化物质形成和成形的的方法。其包括但不限于通过挤出形成，通过流延形成，通过注模形成。

[0035] 为本发明目的的术语“挤出”是指这样的方法，即材料被混合并且至少部分熔化，然后在受控条件下强制使其通过模具。

[0036] 为本发明目的的术语“流延”是指这样的方法,即熔化的材料被倒入期望形状的模具中或表面上。

[0037] 为本发明目的的术语“注模”是指这样的方法,即将熔化材料在压力下注入模具中。

[0038] 为本发明目的的术语“直接压制”是指制造片剂的过程,其中片剂或其他任何压制剂型通过以下方法制成,所述方法包括:例如通过使用扩散混合和/或对流混合法(例如, Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum)干混化合物并将干燥混合物压制形成剂型的步骤。

[0039] 为了本发明一些实施方案的目的,剂型在以下情况下称为“能抵御碾磨”:当各剂型碾磨后通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 的模拟胃液中于 37°C 下测量时提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征),与对应的未碾磨的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 的模拟胃液中于 37°C 下测量)相比偏离不超过约 20%。

[0040] 为了本发明一些实施方案的目的,剂型在以下情况下称为“能抵御研磨”:当各剂型研磨后通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量时提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征),与对应未研磨的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量)相比偏离不超过约 20%。

[0041] 为了本发明一些实施方案的目的,剂型在以下情况下称为“能抵御醇提取”:即各剂型通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在含有 40%乙醇的 900ml 的模拟胃液中于 37°C 下测量时,所提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征)与对应的无乙醇的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量)相比偏离不超过约 20%。

[0042] 为了本发明一些实施方案的目的,剂型在以下情况下称为“能抵御碾磨和能抵御乙醇提取”:即各剂型在碾磨后提供的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在含有 40%乙醇的 900ml 的模拟胃液中于 37°C 下测量,通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征)与对应的无乙醇未碾磨的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、37°C,在 900ml 模拟胃液中测量)相比偏离不超过约 20%。

[0043] 为了本发明一些实施方案的目的,剂型在以下情况下称为“能抵御研磨和能抵御醇提取”,即当相应的剂型在研磨后提供的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在含有 40%乙醇的 900ml 的模拟胃液中于 37°C 下测量,通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征)与对应无乙醇未研磨的体外溶解速率(通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 的模拟胃液中于 37°C 下测量)相比偏离不超过约 20%。

[0044] 术语“碾磨”是指以下程序

[0045] 剂量数:2

[0046] 碾磨时间:15 秒

[0047] 碾磨机:IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0048] 碾磨室:不锈钢

[0049] 室容积 :80ml

[0050] 刀片 :不锈钢

[0051] 搅打器 :不锈钢 1. 4034

[0052] 转子轴 :不锈钢 1. 4571

[0053] 转速,空转 :28000 转 / 分钟

[0054] 转速,负载 :25000 转 / 分钟

[0055] 圆周速度 :空转 :76m/s

[0056] 圆周速度,负载 :53m/s

[0057] 电机输入功率 :160W

[0058] 电机输出功率 :100W

[0059] 只是为了说明目的而与抵御碾磨的定义不相关,碾磨也可在咖啡磨机中进行。为了说明,图 14-3 显示了本发明的多颗粒以及在咖啡磨机中碾磨后的对比片剂。

[0060] 术语“研磨”是指以下程序

[0061] 仪器 :带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0062] 剂量数 :2

[0063] 研磨时间 :20 转

[0064] 术语“模拟胃液”(SGF) 涉及不含酶、不含十二烷基硫酸钠(SLS)、含有 0.5% 十二烷基硫酸钠或 0.1% 十二烷基硫酸钠的模拟胃液。术语“含有 40% 乙醇的模拟胃液”涉及含有 40% 乙醇、不含酶且不含十二烷基硫酸钠的 SGF。

[0065] 为本发明目的的术语“活性剂”定义为药物活性物质,其包括但不限于阿片类镇痛剂。

[0066] 为了本发明目的,术语“阿片类镇痛剂”包括提供镇痛作用的单一化合物以及选自阿片类物质组之化合物的组合,如单个阿片类激动剂或阿片类激动剂的组合,单个混合的阿片类激动剂-拮抗剂或混合的阿片类激动剂-拮抗剂组合,或单个的部分阿片类激动剂或部分阿片类激动剂的组合,以及阿片类激动剂、混合的阿片类激动剂-拮抗剂和部分阿片类激动剂与一种或更多种阿片类拮抗剂,其立体异构体、醚或酯、盐、水化物和溶剂化物,任何上述的组合物等。

[0067] 本文公开的发明尤其意在涵盖以任何可药用盐形式存在的阿片类镇痛剂的用途。

[0068] 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;磺酸盐如甲烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等,以及金属盐如钠盐、钾盐、铯盐等;碱性金属盐如钙盐、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、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等。

[0069] 本发明所用的阿片类物质可包含一个或更多个不对称中心并可产生对映体、非对映异构体或其他立体异构形式。本发明还意在涵盖所有这些可能形式以及它们的外消旋和拆分形式及其组合物的用途。当本文所述的化合物包含烯双键或其他几何不对称中心时,其意在包括 E 和 Z 两种几何异构体。本发明也意在涵盖所有互变异构体。

[0070] 如本文所用,术语“立体异构体”是只在原子空间取向上不同的单个分子的所有异构体的通用术语。其包括具有多于一个手性中心但并非彼此镜像(非对映体)的化合物的

对映体和异构体。

[0071] 术语“手性中心”是指连接有四个不同基团的碳原子。

[0072] 术语“对映体”是指不与其镜像重合并因而具有光学活性的分子，其中对映体向一个方向旋转偏光面，其镜像向相反方向旋转偏光面。

[0073] 术语“外消旋”是指等份的对映体的混合物，其不具有光学活性。

[0074] 术语“拆分”是指分离或富集或去除分子两个对映体形式之一。

[0075] 用于本发明的阿片类激动剂包括但不限于阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、氨苄哌替啶、苄基吗啡、苯腈米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、二氢脱氧吗啡、右旋吗啡酰胺、地佐辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡酮 (diamorphone)、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙多、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、乙庚嗪、乙基甲基噻丁、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、酚哌丙酮、利富吩、左芬吗烷、洛芬太尼、度冷丁、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、去甲左啡醇、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡 (nalbuphene)、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、氧可酮、氧吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺吗烷、非那佐辛、苯哌利定、去痛定、哌腈米特、普罗庚嗪 (propheptazine)、二甲哌替啶、异丙哌替啶、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多，其可药用盐、水化物和溶剂化物，以上任何的混合物等。

[0076] 用于如上所述与阿片类激动剂组合的阿片类拮抗剂如纳洛酮、纳曲酮和纳美芬 (nalmeperone) 或其可药用盐、水化物和溶剂化物，任何以上的混合物等。

[0077] 在一些实施方案中采用了如比例为约 2 : 1 的盐酸氧可酮和盐酸纳洛酮的组合。盐酸氧可酮 : 盐酸纳洛酮的比例的实例为 5 : 2.5、10 : 5、20 : 10、30 : 15、40 : 20、60 : 30、80 : 40、100 : 50 和 120 : 60。

[0078] 在一些实施方案中，阿片类镇痛剂选自可待因、吗啡、氧可酮、氢可酮、氢吗啡酮或氧吗啡酮或其可药用盐、水化物和溶剂化物，以上任何的混合物等。

[0079] 在一些实施方案中，所述阿片类镇痛剂是氧可酮、氢吗啡酮或氧吗啡酮，或其盐，如盐酸盐。所述剂型包含约 5mg 至约 500mg 的盐酸氧可酮、约 1mg 至约 100mg 的盐酸氢吗啡酮或约 5mg 至约 500mg 的盐酸氧吗啡酮。如果采用其他盐、衍生物或形式，可采用等摩尔量的任何其他可药用盐或衍生物或形式（包括但不限于水化物和溶剂化物）或游离碱。所述剂型可包含如 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg 或 80mg、90mg、100mg、120mg 或 160mg 的盐酸氧可酮或等摩尔量的任何其他可药用盐、衍生物或形式（包括但不限于水化物和溶剂化物）或游离碱。所述剂型可包含如 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg 或 80mg、90mg、100mg、120mg 或 160mg 的盐酸氧吗啡酮或等摩尔量的任何其他可药用盐、衍生物或形式（包括但不限于水化物和溶剂化物）或游离碱。所述剂型可包含如 2mg、4mg、5mg、8mg、12mg、15mg、16mg、24mg、25mg、32mg、48mg、50mg、64mg 或 75mg 的盐酸氢吗啡酮或等摩尔量的任何其他可药用盐、衍生物或形式（包括但不限于水化物和溶剂化物）或游离碱。

[0080] WO 2005/097801A1、US 7, 129, 248B2 和 US 2006/0173029A1（所有均通过引用并入本文）描述了制备盐酸氧可酮的方法，所述盐酸氧可酮具有的 14- 羟基可待因酮的水平低于约 25ppm、优选地低于约 15ppm、低于约 10ppm、或低于约 5ppm、更优选地低于约 2ppm、低于约 1ppm，低于约 0.5ppm 或低于约 0.25ppm。

[0081] 本文所用的术语“ppm”是指“百万分之份数”。对于 14-羟基可待因酮，“ppm”指在特定的样品产物中 14-羟基可待因酮所占的百万分之份数。可通过任何本领域已知方法确定 14-羟基可待因酮的水平，优选地通过采用 UV 检测的 HPLC 分析来实现。

[0082] 在本发明的一些实施方案中，其中活性剂是盐酸氧可酮，所采用的盐酸氧可酮具有的 14-羟基可待因酮的水平低于约 25ppm、优选地低于约 15ppm、低于约 10ppm、或低于约 5ppm、更优选地低于约 2ppm、低于约 1ppm，低于约 0.5ppm 或低于约 0.25ppm。

[0083] 在另一些实施方案中，本发明可采用其他治疗活性剂，其与阿片类物质组合或替代阿片类物质。这些治疗活性剂的实例包括抗组胺剂（如茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸氯苯那敏）、非甾体抗炎剂（如萘普生、双氯芬酸、茚甲新、布洛芬、舒林酸、Cox-2 抑制剂）和醋氨酚、止吐剂（如灭吐灵、甲基纳曲酮）、抗癫痫剂（如苯妥英、甲丙胺脂和硝基安定）、血管扩张剂（如硝苯吡啶、罂粟碱、地尔硫卓和硝吡胺甲酯）、止咳剂和祛痰剂（如磷酸可待因）、抗哮喘剂（如茶碱）、抗酸剂、抗痉挛剂（如阿托品、莨菪胺）、抗糖尿病剂（如胰岛素）、利尿剂（如依他尼酸、苄氟噻嗪（bendrofluthiazide））、升血压剂（如普萘洛尔、氯压定）、降血压剂（如氯压定、甲基多巴）、支气管扩张剂（如沙丁胺醇）、甾体类（如氢化可的松、乙酸去炎松、强的松）、抗生素（如四环素）、抗痔剂、安眠药、精神病药、止泻药、化痰剂、镇静剂、减充血剂（如假麻黄碱）、轻泻药、维生素、兴奋剂（包括食欲抑制剂如苯丙醇胺）和大麻素，以及上述的可药用盐、水化物和溶剂化物。

[0084] 在一些实施方案中，本发明设计采用 Cox-2 抑制剂作为活性剂，其与阿片类镇痛剂组合或替代阿片类镇痛剂，例如采用 Cox-2 抑制剂如在美国序列号 10/056,347 和 11/825,938（其通过引用并入本文）中公开的美洛昔康（4-羟基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物）、在美国序列号 10/056,348（其通过引用并入本文）中公开的萘丁美酮（4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-丁酮）、在美国序列号 11/698,394（其通过引用并入本文）中公开的塞来昔布（4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺）、在美国序列号 10/057,630（其通过引用并入本文）中公开的尼美舒利（N-(4-硝基-2-苯氧基苯基)甲烷磺酰胺）和在美国序列号 10/057,632（其通过引用并入本文）中公开的 N-[3-(甲酰胺)-4-氧-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]甲烷磺酰胺（T-614）。

[0085] 本发明还涉及采用以下活性剂的剂型，所述活性剂如苯二氮类、巴比妥酸盐或兴奋剂如苯异丙胺。这些可与对应的拮抗剂组合。

[0086] 术语“苯二氮类”是指苯二氮类和能够抑制中枢神经系统的苯二氮类衍生物的药物。苯二氮类包括但不限于阿普唑仑、溴基安定、利眠宁、氯拉卓酸、地西洋、艾司唑仑、氟西洋、哈拉西洋、凯他唑仑、劳拉西洋、硝基安定、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑、哌醋甲酯及其可药用盐、水化物和溶剂化物及其混合物。可用于本发明的苯二氮类拮抗剂包括但不限于氟马西尼及其可药用盐、水化物和溶剂化物。

[0087] 巴比妥酸盐是指源自巴比妥酸（2,4,6-三氧代六氢嘧啶）的镇静催眠药。巴比妥酸盐包括但不限于阿密妥、阿普比妥（aprobarbotal）、仲丁比妥、布他比妥、美索比妥、普罗米那、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥及其可药用盐、水化物和溶剂化物及其混合物。可用于本发明的巴比妥酸盐拮抗剂包括但不限于苯异丙胺及其可药用盐、水化物和溶剂化物。

[0088] 兴奋剂是指刺激中枢神经系统的药物。兴奋剂包括但不限于如下兴奋剂如安非他明类,如安非他明、右旋安非他明树脂复合物、右旋安非他明、甲基苯丙胺、哌醋甲酯及可药用盐、水化物和溶剂化物及其混合物。可用于本发明的兴奋剂拮抗剂包括但不限于苯二氮类及本文所述的可药用盐、水化物和溶剂化物。

[0089] 附图简述

[0090] 图 1 至 14-1 显示了以下所述实施例 1 至 14 的溶解曲线。

[0091] 图 14-2 显示了实施例 14 的完整 (a)、碾磨的 (b) 和研磨的 (c) 多颗粒。

[0092] 图 14-3 显示了在咖啡磨机中碾磨后的实施例 14 的多颗粒 (a) 和在咖啡磨机中碾磨后的比对片剂 (b)。

[0093] 发明详述

[0094] 根据一些实施方案,本发明涉及固体延长释放药物剂型,其包含熔体形成的多颗粒延长释放介质制剂,该制剂包含至少一种聚(ϵ -己内酯)和至少一种活性剂。

[0095] 本发明人发现聚(ϵ -己内酯)是形成延长释放介质制剂的适合聚合材料,其当以熔体形成的多颗粒形式使用时可提供多样的释放模式。本发明的熔体形成可通过几个方法进行,包括挤出、流延和注模。所述多颗粒优选直径为约 0.1 至约 3mm。

[0096] 不期望局限于任何理论,还发现由于聚(ϵ -己内酯)的特定聚合物特性,其使所述延长释放制剂能抵御碾磨和/或研磨,其中含有聚(ϵ -己内酯)的多颗粒在碾磨和/或研磨的过程中不形成更小的单个颗粒,而是在碾磨时倾向于熔合/熔化在一起形成块状物质,以及在研磨时可发生变形。图 14-2 和 14-3 中显示了这点。据信在碾磨或研磨后活性剂的释放基本不变。在一些情况下,释放甚至减慢。因此包含所述多颗粒的延长释放剂型对滥用的吸引力较低。

[0097] 根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 6000 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 10000 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 20000 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 25000 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的另一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 37000 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 42500 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量至少为约 80000 的聚(ϵ -己内酯)。根据本发明的一些实施方案,采用至少一种近似数均分子量在约 6000 至约 80000 之间、或约 10000 至约 80000 之间、或约 20000 至约 80000 之间、或约 25000 至约 80000 之间、或约 37000 至约 80000 之间、或约 42500 至约 80000 之间的聚(ϵ -己内酯)。

[0098] 根据本发明的一些实施方案,延长释放介质制剂包含至少两种聚(ϵ -己内酯),其近似数均分子量在约 6000 至约 25000 之间和约 37000 至约 80000 之间,或约 10000 至约 25000 之间和约 37000 至约 80000 之间,或约 10000 至约 25000 之间和约 42500 至约 80000 之间。

[0099] 根据本发明的一些实施方案,在延长释放介质制剂中聚(ϵ -己内酯)的总含量为延长释放介质制剂的至少约 50 重量%,或至少约 60 重量%,或至少约 70 重量%,或至少约 80 重量%,或至少约 90 重量%,或约 50 至约 90 重量%,或约 60 至约 90 重量%,或约 70 至

约 90 重量%，或约 80 至约 90 重量%。

[0100] 根据本发明的一些实施方案，延长释放介质制剂包含至少一种聚(ε-己内酯)，其近似数均分子量为约 37000 至约 80000，其存在的量为延长释放介质制剂的约 50 至约 90 重量%。

[0101] 根据本发明的一些实施方案，延长释放介质制剂还包含至少一种聚乙二醇，其存在的量可为约 1 至约 20%或约 1 至约 15% (按重量计)。

[0102] 根据本发明的一些实施方案，延长释放介质制剂还包含至少一种高分子量聚环氧乙烷，其近似分子量根据流变学测量为约 1000000 至约 10000000 之间。本发明人发现聚(ε-己内酯)和高分子聚环氧乙烷组合提供抵御碾磨和/或抵御研磨与抵御乙醇提取的组合，因而使剂型对非正当使用缺乏吸引力并且使剂型与乙醇组合使用时更加安全。高分子量聚环氧乙烷存在的量可为约 5 至约 35 重量%。

[0103] 根据本发明的一些这样的实施方案，通过筛来筛分所用的高分子量聚环氧乙烷，所述筛的大小为所得熔体形成的多颗粒延长释放制剂的平均直径的 15/100。根据一些实施方案，所用的高分子量聚环氧乙烷用 100US 目筛进行筛分。

[0104] 根据本发明的一些实施方案，延长释放介质制剂还包含至少一种泊洛沙姆。延长释放介质制剂还可包含本领域常规所用的任何其它组分/赋形剂。

[0105] 根据本发明的一些实施方案，所述活性剂为阿片类镇痛剂，尤其选自：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、氨苄哌替啶、苄基吗啡、苯腈米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、二氢脱氧吗啡、右旋吗酰胺、地佐辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡酮、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙多、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、乙庚嗪、乙基甲基噻丁、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、酚哌丙酮、利富吩、左芬吗烷、洛芬太尼、度冷丁、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、去甲左啡醇、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、氧可酮、氧吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺吗烷、非那佐辛、苯哌利定、去痛定、哌腈米特、普罗庚嗪、二甲哌替啶、异丙哌替啶、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多，其可药用盐、水化物和溶剂化物，以上任何的混合物。在一些优选的实施方案中，本发明的阿片类镇痛剂选自：可待因、吗啡、氧可酮、氢可酮、氢吗啡酮或氧吗啡酮或其可药用盐、水化物和溶剂化物，以上任何的混合物。

[0106] 根据本发明的一些实施方案，所述阿片类镇痛剂是盐酸氧可酮，并且所述剂型包含约 5mg 至约 500mg 的盐酸氧可酮，或尤其是包含 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120mg 或 160mg 的盐酸氧可酮。根据一些这样的实施方案，所述盐酸氧可酮具有的 14-羟基可待因酮的水平低于约 25ppm，优选地低于约 15ppm、低于约 10ppm、或低于约 5ppm，或甚至小于 1ppm。

[0107] 根据本发明的一些实施方案，所述阿片类镇痛剂是盐酸氧吗啡酮并且所述剂型包含约 1mg 至约 500mg 的盐酸氧吗啡酮，尤其是 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、60mg 或 80mg、90mg、100mg、120mg 或 160mg 的盐酸氧吗啡酮。

[0108] 根据本发明的一些实施方案，所述阿片类镇痛剂是盐酸氢吗啡酮并且所述剂型包含约 1mg 至约 100mg 的盐酸氢吗啡酮，尤其是 2mg、4mg、5mg、8mg、12mg、15mg、16mg、24mg、25mg、32mg、48mg、50mg、64mg 或 75mg 的盐酸氢吗啡酮。

[0109] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型包含立即释放形式的活性剂,其中相同或不同的活性剂采用延长释放和立即释放形式。

[0110] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型当通过 USP 篮法在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测定时所提供的体外活性剂释放速率为:1 小时后活性剂释放约 12.5% 至约 55% (按重量计),2 小时后活性剂释放约 25% 至约 65% (按重量计),4 小时后活性剂释放约 45% 至约 85% (按重量计),6 小时后活性剂释放约 55% 至约 95% (按重量计)。

[0111] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型当通过 USP 篮法在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测定时所提供的体外活性剂释放速率为:2 小时后活性剂释放约 10% 至约 30% (按重量计),8 小时后活性剂释放约 40% 至约 75% (按重量计),22 小时后活性剂释放不少于约 80% (按重量计)。

[0112] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm、在 900ml 含有 40% 乙醇的模拟胃液中于 37°C 下测量时,提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征),与通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm、在 900ml 无乙醇的模拟胃液中于 37°C 下测量时的相应的体外溶解速率相比偏离不超过约 20%,或不超过约 10%。

[0113] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型碾磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量时提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时的释放活性剂量的百分比表征),与未碾磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量的相应的体外溶解速率相比升高不超过约 20%,或不超过约 10% 或甚至降低。

[0114] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型研磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量时,提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征),与未研磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 模拟胃液中于 37°C 下测量的相应的体外溶解速率相比升高不超过约 20%,或不超过约 10% 或甚至降低。

[0115] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型碾磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 含有 40% 乙醇的模拟胃液中于 37°C 下测量时,提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征),与未碾磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 不含乙醇的模拟胃液中于 37°C 下测量的相应的体外溶解速率相比偏离不超过约 20%、或不超过约 10%。

[0116] 根据本发明的一些实施方案,所述剂型研磨后当通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 含有 40% 乙醇的模拟胃液中于 37°C 下测量时,提供的体外溶解速率(通过溶解 1 小时活性剂释放量的百分比表征),与未研磨时通过 USP 设备 1(篮)在 100rpm 下、在 900ml 不含乙醇的模拟胃液中于 37°C 下测量的相应的体外溶解速率偏离不超过约 20%,或不超过约 10%。

[0117] 根据本发明一些这样的实施方案(如以上段落 [0086] 至 [0092] 所述),所述活性剂是盐酸氧可酮、盐酸氢吗啡酮或盐酸氧吗啡酮。

[0118] 根据本发明的一些方面,本文所述的剂型(其中所述剂型包含阿片类镇痛剂)用于有此需要的患者的疼痛治疗的方法中、以及该剂型制备用于治疗疼痛的药物的用途。

[0119] 根据本发明的一些方面,在包含选自阿片类物质的活性剂的固体口服延长释放剂

型的制备中使用聚(ε-己内酯)作为介质形成材料,以使固体口服延长释放剂型能抵御碾磨和/或研磨。

[0120] 根据本发明的某一方面,提供了制备固体延长释放药物剂型的方法,其包括以下步骤:

[0121] - 将除活性剂外的聚(ε-己内酯)和其它可能组分在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上熔化和混合任选约 3 分钟以获得混合物;

[0122] - 向 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上的混合物添加活性剂直到混合物表现为匀一以获得掺合物;

[0123] - 通过在两个不锈钢板之间挤压至厚度为任选地约 2 毫米并在室温下冷却来获得片,以将熔化的掺物流延;以及

[0124] - 通过切割为任选地长度和宽度为约 2mm 的丸粒将该片造粒。

[0125] 根据本发明的某一方面,提供了制备固体口服延长释放药物剂型的方法,其包括以下步骤:

[0126] - 将活性剂、聚(ε-己内酯)和任选的其它成分通过 #20US 目筛进行筛分;

[0127] - 在室温下混合经筛分的材料,任选约 10 分钟;

[0128] - 在双螺旋挤出机中挤出经筛分和混合的材料,所述挤出机装备有模具并设置为反旋转,区段(料筒)温度的范围为约 18° 至约 110°C,以用以下仪器获得股材(strand)

[0129] Leistritz-ZSE 27 双螺旋挤出机(反旋转)

[0130] Neslab CFT-150 型冷冻机

[0131] 精确粉末给料机

[0132] Dorner 8- 足输送机

[0133] Grablab 电子计时器

[0134] - 将股材冷却到室温;

[0135] - 造粒经冷却的股材以制成丸粒

[0136] 在这样的方法中,可通过 #100US 目筛进行筛分聚环氧乙烷。

[0137] 根据本发明的另一方面,通过以上所述的方法可获得固体口服延长释放药物剂型。

实施例

[0138] 本发明将参照所附实施例进行更完整的描述。然而应理解,以下描述只是示例性的,并且不应认为其以任何方式对本发明进行限制。

[0139] 实施例 1

[0140] 在下表 1 中总结了聚(ε-己内酯)多颗粒的组成。

[0141] 表 1

[0142]

成分(商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	2.4

聚(ε-己内酯), Mn ~ 42500	61.0	12.2
丁基羟基甲苯	1.0	0.2
总计	74.0	14.8

[0143] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0144] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0145] 2. 熔化和混合:在Thermodyne Thermodyne热板(温度范围为约90°至约160°C)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的BHT熔化并混合约3分钟。

[0146] 3. 熔化和混合:在Thermodyne Thermodyne热板(温度范围为约90°至约160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入PCL/BHT并混合约3分钟。

[0147] 4. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约2毫米。

[0148] 5. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0149] 6. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约2mm的丸粒。

[0150] 溶解方法

[0151] 1. 设备- USP I型(篮), 100rpm, 37°C。

[0152] 2. 取样时间- 每分钟直至1440分钟。

[0153] 3. 介质-900ml含0.1%十二烷基硫酸钠的模拟胃液或900ml含40%乙醇的模拟胃液。

[0154] 4. 分析方法-UV分析,具有流动池的UV/Vis分光光度计(波长230nm)。蠕动泵(流量约5ml/分钟)。

[0155] 5. 仪器

[0156] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0157] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0158] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0159] Perkin-Elmer UV WinLab 软件/Microsoft Window 95 和 Excel

[0160] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0161] Van Kel VK 7010 溶解浴(装备有篮)

[0162] Van Kel VK 750D 加热器/循环器

[0163] Branson 8510 超声波破碎仪

[0164] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图1和表1a中。

[0165] 表1a

[0166]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF / 含 0.1% SLS	3	4	5	6	7	8	10	11	13	17	21
SGF, 含 40% EtOH	7	11	15	18	20	23	27	30	34	41	47

[0167] 碾磨过程

[0168] 仪器 : IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0169] 剂量数 : 2

[0170] 碾磨时间 : 15 秒

[0171] 碾磨室 : 不锈钢

[0172] 室容积 : 80ml

[0173] 刀片 : 不锈钢搅打器 1. 4034

[0174] 转子轴 : 不锈钢 1. 4571

[0175] 转速, 空转 : 28000 转 / 分钟

[0176] 转速, 负载 : 25000 转 / 分钟

[0177] 圆周速度 : 空转 : 76m/s

[0178] 圆周速度, 负载 : 53m/s

[0179] 电机输入功率 : 160W

[0180] 电机输出功率 : 100W

[0181] 研磨过程

[0182] 仪器 : 带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0183] 剂量数 : 2

[0184] 研磨时间 : 20 转

[0185] 在碾磨过程中聚 (ε - 己内酯) 丸粒难于研磨和融合 / 熔化。

[0186] 实施例 2

[0187] 在下表 2 中总结了聚 (ε - 己内酯) 多颗粒的组成。

[0188] 表 2

[0189]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	1.2
聚 (ε - 己内酯), Mn ~ 42500	48.4	4.84
聚乙二醇 3350 (Carbowax PEG 3350)	10.1	1.01
丁基羟基甲苯	1.8	0.18

总计	72.3	7.23
----	------	------

- [0190] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:
- [0191] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。
- [0192] 2. 熔化和混合:在 Thermodyne Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的 BHT 熔化并混合约 3 分钟。
- [0193] 3. 熔化和混合:在 Thermodyne Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚乙二醇(PEG3350)熔化并与 PCL/BHT 混合物混合约 3 分钟。
- [0194] 4. 称重:将所得的聚合物掺合物称重以确定 PEG 的引入量,采用 Mettler, Sartorius 天平。
- [0195] 5. 熔化和混合:将聚合物掺合物熔化(温度范围为约 90 至约 160°C)。在 Thermodyne Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入熔化的聚合物掺合物并混合约 3 分钟。
- [0196] 6. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约 2 毫米。
- [0197] 7. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。
- [0198] 8. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约 2mm 的丸粒。
- [0199] 溶解方法
- [0200] 1. 设备- USP I 型(篮), 100rpm, 37°C。
- [0201] 2. 取样时间- 每分钟直至 1440 分钟。
- [0202] 3. 介质-900ml 含 0.1% 十二烷基硫酸钠的模拟胃液或 900ml 含 40% 乙醇的模拟胃液。
- [0203] 4. 分析方法-UV 分析,具有流动池的 UV/Vis 分光光度计(波长 230nm)。蠕动泵(流量约 5ml/分钟)。
- [0204] 5. 仪器
- [0205] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)
- [0206] Gilson Minipuls3 蠕动泵
- [0207] Hellma 10mm Quarts 流动池
- [0208] Perkin-Elmer UV WinLab 软件/Microsoft Window 95 和 Excel
- [0209] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240
- [0210] Van Kel VK 7010 溶解浴(装备有篮)
- [0211] Van Kel VK 750D 加热器/循环器
- [0212] Branson 8510 超声波破碎仪
- [0213] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图 2 和表 2a 中。
- [0214] 表 2a
- [0215]

溶解介质	溶解结果										
	盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF / 含 0.1% SLS	17	26	34	41	47	53	63	72	80	94	97
SGF, 含 40% EtOH	28	43	54	63	69	75	82	87	89	92	94

[0216] 碾磨过程

[0217] 仪器: IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0218] 剂量数: 2

[0219] 碾磨时间: 15 秒

[0220] 碾磨室: 不锈钢

[0221] 室容积: 80ml

[0222] 刀片: 不锈钢搅打器 1.4034

[0223] 转子轴: 不锈钢 1.4571

[0224] 转速, 空转: 28000 转 / 分钟

[0225] 转速, 负载: 25000 转 / 分钟

[0226] 圆周速度: 空转: 76m/s

[0227] 圆周速度, 负载: 53m/s

[0228] 电机输入功率: 160W

[0229] 电机输出功率: 100W

[0230] 研磨过程

[0231] 仪器: 带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0232] 剂量数: 2

[0233] 研磨时间: 20 转

[0234] 聚(ε-己内酯) 丸粒难于研磨而在碾磨过程中并未融合 / 熔化。

[0235] 实施例 3

[0236] 在下表 3 中总结了聚(ε-己内酯) 多颗粒的组成。

[0237] 表 3

[0238]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	1.2
聚(ε-己内酯), Mn ~ 42500	51.0	5.1
聚环氧乙烷 (Polyox WSR 301)	10.0	1.0

丁基羟基甲苯	1.0	0.1
总计	74.0	7.4

[0239] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0240] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0241] 2. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的BHT熔化并混合约3分钟。

[0242] 3. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将聚环氧乙烷(PEO301)缓慢地加入含有熔化的PCL/BHT的搅打器并混合直至混合物显示为均一。

[0243] 4. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入PCL/PEO/BHT并混合直至混合物显示为均一。

[0244] 5. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约2毫米。

[0245] 6. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0246] 7. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约2mm的丸粒。

[0247] 溶解方法

[0248] 1. 设备- USP I型(篮), 100rpm, 37°C。

[0249] 2. 取样时间- 每分钟直至1440分钟。

[0250] 3. 介质- 900ml 含0.1%十二烷基硫酸钠的模拟胃液或900ml 含40%乙醇的模拟胃液。

[0251] 4. 分析方法- UV分析, 具有流动池的UV/Vis分光光度计

[0252] 5. 流动池(波长230nm)。蠕动泵(流量约5ml/分钟)。

[0253] 6. 仪器

[0254] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0255] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0256] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0257] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel

[0258] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0259] Van Kel VK 7010 溶解浴(装备有篮)

[0260] Van Kel VK 750D 加热器/循环器

[0261] Branson 8510 超声波破碎仪

[0262] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图3和表3a中。

[0263] 表3a

[0264]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小 时	2 小 时	3 小 时	4 小 时	5 小 时	6 小 时	8 小 时	10 小 时	12 小 时	18 小 时	24 小 时
SGF / 含 0.1% SLS	14	22	31	38	45	51	63	73	81	98	106
SGF, 含 40% EtOH	20	37	51	63	72	79	89	95	98	101	103

[0265] 碾磨过程

[0266] 仪器 : IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0267] 剂量数 : 2

[0268] 碾磨时间 : 15 秒

[0269] 碾磨室 : 不锈钢

[0270] 室容积 : 80ml

[0271] 刀片 : 不锈钢搅打器 1.4034

[0272] 转子轴 : 不锈钢 1.4571

[0273] 转速, 空转 : 28000 转 / 分钟

[0274] 转速, 负载 : 25000 转 / 分钟

[0275] 圆周速度 : 空转 : 76m/s

[0276] 圆周速度, 负载 : 53m/s

[0277] 电机输入功率 : 160W

[0278] 电机输出功率 : 100W

[0279] 研磨过程

[0280] 仪器 : 带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0281] 剂量数 : 2

[0282] 研磨时间 : 20 转

[0283] 在碾磨过程中聚 (ε - 己内酯) 丸粒难于研磨和融合 / 融化。

[0284] 实施例 4

[0285] 在下表 4 中总结了聚 (ε - 己内酯) 多颗粒的组成。

[0286] 表 4

[0287]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	1.2
聚 (ε - 己内酯), Mn ~ 42500	72.0	7.2
聚环氧乙烷 (Polyox WSR 301)	35.0	3.5

丁基羟基甲苯	1.0	0.1
总计	120.0	12.0

[0288] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0289] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0290] 2. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的BHT熔化并混合约5分钟。

[0291] 3. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将聚环氧乙烷(PEO301)缓慢地加入含有熔化的PCL/BHT的搅打器并混合直至混合物显示为均一。

[0292] 4. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入PCL/PEO/BHT并混合直至混合物显示为均一。

[0293] 5. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约2毫米。

[0294] 6. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0295] 7. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约2mm的丸粒。

[0296] 溶解方法

[0297] 1. 设备- USP I型(篮), 100rpm, 37°C。

[0298] 2. 取样时间- 每分钟直至720分钟。

[0299] 3. 介质-900ml含0.1%十二烷基硫酸钠的模拟胃液或900ml含40%乙醇的模拟胃液。

[0300] 4. 分析方法-UV分析,具有流动池的UV/Vis分光光度计

[0301] 5. 流动池(波长230nm)。蠕动泵(流量约5ml/分钟)。

[0302] 6. 仪器

[0303] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0304] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0305] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0306] Perkin-Elmer UV WinLab 软件/Microsoft Window 95 和 Excel

[0307] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0308] Van Kel VK 7010 溶解浴(装备有篮)

[0309] Van Kel VK 750D 加热器/循环器

[0310] Branson 8510 超声波破碎仪

[0311] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图4和表4a中。

[0312] 表4a

[0313]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	25	45	61	73	82	87	93	96	97	99	99
SGF /含 0.1% SLS	28	51	69	83	94	102	109	112	112	113	113
SGF, 含 40% EtOH	33	58	77	89	97	102	105	105	104	102	99
SGF, 含 40% EtOH, 重复	32	55	64	82	89	92	95	95	94	92	90

[0314] 碾磨过程

[0315] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0316] 剂量数 :2

[0317] 碾磨时间 :15 秒

[0318] 碾磨室 :不锈钢

[0319] 室容积 :80ml

[0320] 刀片 :不锈钢搅打器 1. 4034

[0321] 转子轴 :不锈钢 1. 4571

[0322] 转速,空转 :28000 转 / 分钟

[0323] 转速,负载 :25000 转 / 分钟

[0324] 圆周速度 :空转 :76m/s

[0325] 圆周速度,负载 :53m/s

[0326] 电机输入功率 :160W

[0327] 电机输出功率 :100W

[0328] 研磨过程

[0329] 仪器 :带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0330] 剂量数 :2

[0331] 研磨时间 :20 转

[0332] 聚(ε-己内酯)丸粒难于研磨,但在碾磨过程中并未融合 / 熔化。

[0333] 实施例 5

[0334] 在下表 5 中总结了聚(ε-己内酯)多颗粒制剂的组成。

[0335] 表 5

[0336]

成分(商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 单位 (%)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	10.00	1.2
聚(ε-己内酯), Mn ~ 42500	97.0	80.83	9.7

泊洛沙姆 (Lutrol 68)	10.0	8.33	1.0
丁基羟基甲苯	1.0	0.83	0.1
总计	120.0	100.0	12.0

[0337] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0338] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0339] 2. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160℃)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的BHT熔化并混合约5分钟。

[0340] 3. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160℃)上将泊洛沙姆(Lutrol 68)缓慢地加入含有熔化的PCL/BHT的搅打器并混合至混合物显示为均一。

[0341] 4. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160℃)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入PCL/泊洛沙姆/BHT并混合至混合物显示为均一。

[0342] 5. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约2毫米。

[0343] 6. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0344] 7. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约2mm的丸粒。

[0345] 溶解方法

[0346] 1. 设备- USP I型(篮), 100rpm, 37℃。

[0347] 2. 取样时间- 每分钟直至1440分钟。

[0348] 3. 介质- 900ml 模拟胃液或 900ml 含40%乙醇的模拟胃液。

[0349] 4. 分析方法- UV分析, 具有流动池的UV/Vis分光光度计(波长230nm)。蠕动泵(流量约5ml/分钟)。

[0350] 5. 仪器

[0351] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0352] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0353] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0354] Perkin-Elmer UV WinLab 软件/Microsoft Window 95 和 Excel

[0355] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0356] Van Kel VK 7010 溶解浴(装备有篮)

[0357] Van Kel VK 750D 加热器/循环器

[0358] Branson 8510 超声波破碎仪

[0359] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图5和表5a中。

[0360] 表5a

[0361]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	15	22	27	31	35	38	43	48	52	62	69
SGF, 含 40% EtOH	26	39	47	54	59	64	71	76	80	87	92

[0362] 碾磨过程

[0363] 仪器: IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0364] 剂量数: 2

[0365] 碾磨时间: 15 秒

[0366] 碾磨室: 不锈钢

[0367] 室容积: 80ml

[0368] 刀片: 不锈钢搅打器 1.4034

[0369] 转子轴: 不锈钢 1.4571

[0370] 转速, 空转: 28000 转 / 分钟

[0371] 转速, 负载: 25000 转 / 分钟

[0372] 圆周速度: 空转: 76m/s

[0373] 圆周速度, 负载: 53m/s

[0374] 电机输入功率: 160W

[0375] 电机输出功率: 100W

[0376] 研磨过程

[0377] 仪器: 带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0378] 剂量数: 2

[0379] 研磨时间: 20 转

[0380] 碾磨的聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图 5a 和表 5b 中。

[0381] 表 5b

[0382]

溶解介质	碾磨后溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	40	52	60	65	69	73	78	82	85	90	94
SGF, 含 40% EtOH	63	77	84	89	91	93	95	96	97	96	95

[0383] 聚(ε-己内酯)丸粒很坚硬。丸粒在碾磨过程中并未融合 / 熔化。

[0384] 实施例 6

[0385] 在下表 6 中概括了聚(ε-己内酯)多颗粒制剂的组成。

[0386] 表 6

成分(商品名)	Amt/单位 (mg)	Amt/单位 (%)	Amt/批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	10.00	1.2
聚(ϵ -己内酯), Mn ~ 42500	61.0	50.83	6.1
聚(ϵ -己内酯), Mn ~ 10000	36.0	30.00	3.6
聚环氧乙烷(Polyox WSR 301)	10.0	8.33	1.0
丁基羟基甲苯	1.0	0.83	0.1
总计	120.0	100.0	12.0

[0388] 制造聚(ϵ -己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0389] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0390] 2. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将低分子量的聚(ϵ -己内酯)(PCL)、高分子量的聚己内酯(PCL)和碾磨的 BHT 熔化并混合约 5 分钟。

[0391] 3. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚环氧乙烷(PE0301)缓慢地加入含有熔化的 PCL/BHT 的搅打器并混合直至混合物显示为均一。

[0392] 4. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入 PCL/PEO/BHT 并混合直至混合物显示为均一。

[0393] 5. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约 2 毫米。

[0394] 6. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0395] 7. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约 2mm 的丸粒。

[0396] 溶解方法

[0397] 1. 设备-USP I 型(篮), 100rpm, 37°C。

[0398] 2. 取样时间-每分钟直至 1440 分钟。

[0399] 3. 介质-900ml 模拟胃液、900ml 含 0.1% 十二烷基硫酸钠的模拟胃液或 900ml 含 40% 乙醇的模拟胃液。

[0400] 4. 分析方法-UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计(波长 230nm)。蠕动泵(流量约 5ml/分钟)。

[0401] 5. 仪器

[0402] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0403] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0404] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0405] Perkin-Elmer UV WinLab 软件/Microsoft Window 95 和 Excel

[0406] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0407] Van Kel VK 7010 溶解浴(装备有篮)

- [0408] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器
 [0409] Branson 8510 超声波破碎仪
 [0410] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图 6 和表 6a 中。
 [0411] 表 6a
 [0412]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	10	16	21	25	29	33	39	44	49	60	69
SGF/ 含 0.1% SLS	10	17	22	27	32	36	45	52	59	73	84
SGF, 含 40% EtOH	19	34	45	54	61	67	76	82	88	97	101

- [0413] 碾磨过程
 [0414] 仪器: IKA A11 Basic Impact 碾磨机
 [0415] 剂量数: 2
 [0416] 碾磨时间: 15 秒
 [0417] 碾磨室: 不锈钢
 [0418] 室容积: 80ml
 [0419] 刀片: 不锈钢搅打器 1.4034
 [0420] 转子轴: 不锈钢 1.4571
 [0421] 转速, 空转: 28000 转 / 分钟
 [0422] 转速, 负载: 25000 转 / 分钟
 [0423] 圆周速度: 空转: 76m/s
 [0424] 圆周速度, 负载: 53m/s
 [0425] 电机输入功率: 160W
 [0426] 电机输出功率: 100W
 [0427] 研磨过程
 [0428] 仪器: 带有杵的 8 盎司玻璃研钵
 [0429] 剂量数: 2
 [0430] 研磨时间: 20 转
 [0431] 聚(ε-己内酯)丸粒坚硬并难于研磨。在碾磨过程中分离的介质颗粒形成单个融合物质。
 [0432] 实施例 7
 [0433] 在下表 7 中总结了聚(ε-己内酯)多颗粒制剂的组成。
 [0434] 表 7
 [0435]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 单位 (%)	Amt/ 批 (g)

盐酸纳曲酮	12.0	9.9	1.2
聚(ε-己内酯), Mn ~ 42500	108.0	89.3	10.8
丁基羟基甲苯	1.0	0.8	0.1
总计	121.0	100.0	12.1

[0436] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0437] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0438] 2. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将聚(ε-己内酯)和碾磨的BHT熔化并混合约3分钟。

[0439] 3. 熔化和混合:在Thermodyne热板(温度范围为约90至约160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入聚合物混合物并混合直至掺合物显示为均一。

[0440] 4. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约3毫米。

[0441] 5. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0442] 6. 造粒:将药物/聚合物片切成约3mm长和宽的丸粒。

[0443] 溶解方法

[0444] 1. 设备- USP I型(篮), 100rpm, 37°C。

[0445] 2. 取样时间- 每分钟直至1440分钟。

[0446] 3. 介质-900ml模拟胃液(SGF), 或900ml含40%乙醇(EtOH)的模拟胃液。

[0447] 4. 分析方法-UV分析, 具有流动池的UV/Vis分光光度计(波长230nm)。蠕动泵(流量约5ml/分钟)。

[0448] 5. 仪器

[0449] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis分光光度计(8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0450] Gilson Minipuls3蠕动泵

[0451] Hellma 10mm Quarts流动池

[0452] Perkin-Elmer UV WinLab软件/Microsoft Window 95和Excel

[0453] Hewlett-Packard Pavilion计算机模块8240

[0454] Van Kel VK 7010溶解浴(装备有篮)

[0455] Van Kel VK 750D加热器/循环器

[0456] Branson 8510超声波破碎仪

[0457] 聚(ε-己内酯)多颗粒的溶解结果总结于图7和表7a中。

[0458] 表7a

[0459]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 %										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF (n=6)	2	2	3	4	4	5	6	7	8	10	12
SGF, 含 40% EtOH (n=2)	6	8	10	12	13	14	16	17	19	22	24

[0460] 碾磨过程

[0461] 仪器 : IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0462] 剂量数 : 2

[0463] 碾磨时间 : 15 秒

[0464] 碾磨室 : 不锈钢

[0465] 室容积 : 80ml

[0466] 刀片 : 不锈钢搅打器 1. 4034

[0467] 转子轴 : 不锈钢 1. 4571

[0468] 转速, 空转 : 28000 转 / 分钟

[0469] 转速, 负载 : 25000 转 / 分钟

[0470] 圆周速度 : 空转 : 76m/s

[0471] 圆周速度, 负载 : 53m/s

[0472] 电机输入功率 : 160W

[0473] 电机输出功率 : 100W

[0474] 聚 (ε - 己内酯) 丸粒坚硬并在碾磨过程中融合 / 熔化。

[0475] 实施例 8

[0476] 在下表 8 中总结了聚 (ε - 己内酯) 多颗粒制剂的组成。

[0477] 表 8

[0478]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 单位 (%)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	12.77	2.4
聚 (ε - 己内酯), Mn ~ 42500	81.0	86.17	16.2
丁基羟基甲苯	1.0	1.06	0.2
总计	94.0	100.00	18.8

[0479] 制备聚 (ε - 己内酯) 多颗粒的加工步骤如下 :

[0480] 1. 碾磨 : 用钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯 (BHT)。

[0481] 2. 熔化和混合 : 在 Thermodyne 热板 (温度范围为约 90 至约 160°C) 上将聚 (ε - 己内酯) (PCL) 和碾磨的 BHT 熔化并混合约 3 分钟。

[0482] 3. 熔化和混合 :在 Thermodyne 热板 (温度范围为约 90 至约 160℃) 上将盐酸纳曲酮缓慢地加入聚合物混合物并混合直至掺合物显示为均一。

[0483] 4. 流延 :在两个不锈钢板间将熔化的药物 / 聚合物掺合物挤压至厚度为约 2 毫米。

[0484] 5. 冷却 :将药物 / 聚合物掺合物冷却到室温。

[0485] 6. 造粒 :将药物 / 聚合物片切成长度和宽度为约 2mm 的丸粒。

[0486] 溶解方法

[0487] 1. 设备 -USP I 型 (篮), 100rpm, 37℃。

[0488] 2. 取样时间 - 每分钟直至 1440 分钟。

[0489] 3. 介质 -900ml 含 0.5% 十二烷基硫酸钠 (SLS) 的模拟胃液 (SGF)、900ml 含 0.1% 十二烷基硫酸钠 (SLS) 的模拟胃液 (SGF) 或 900ml 含 40% 乙醇 (EtOH) 的模拟胃液。

[0490] 4. 分析方法 -UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计 (波长 230nm)。蠕动泵 (流量约 5ml/ 分钟)。

[0491] 5. 仪器

[0492] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8- 位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0493] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0494] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0495] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel

[0496] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0497] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)

[0498] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器

[0499] Branson 8510 超声波破碎仪

[0500] 聚 (ϵ - 己内酯) 多颗粒的溶解结果总结于图 8 和表 8a 中。

[0501] 表 8a

[0502]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF/含 0.1% SLS	4	6	7	8	10	11	13	15	17	23	27
SGF/含 0.5% SLS	5	7	9	11	13	14	17	20	22	29	34
SGF, 含 40% EtOH	9	14	18	21	24	26	31	35	38	45	50

[0503] 碾磨过程

[0504] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0505] 剂量数 :2

[0506] 碾磨时间 :15 秒

[0507] 碾磨室 :不锈钢

[0508] 室容积 :80ml

- [0509] 刀片 :不锈钢搅打器 1. 4034
 [0510] 转子轴 :不锈钢 1. 4571
 [0511] 转速,空转 :28000 转 / 分钟
 [0512] 转速,负载 :25000 转 / 分钟
 [0513] 圆周速度 :空转 :76m/s
 [0514] 圆周速度,负载 :53m/s
 [0515] 电机输入功率 :160W
 [0516] 电机输出功率 :100W
 [0517] 研磨过程
 [0518] 仪器 :带有杵的 8 盎司玻璃研钵
 [0519] 剂量数 :2
 [0520] 研磨时间 :20 转
 [0521] 在碾磨过程中聚 (ε - 己内酯) 丸粒难于研磨及融合 / 熔化。
 [0522] 实施例 9
 [0523] 在下表 9 中总结了聚 (ε - 己内酯) 多颗粒制剂的组成。
 [0524] 表 9
 [0525]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 单位 (%)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	10.00	1.2
聚 (ε - 己内酯), Mn ~ 42500	82.0	68.33	8.2
聚环氧乙烷 (Polyox WSR 301)	25.0	20.83	2.5
丁基羟基甲苯	1.0	0.83	0.1
总计	120.0	100.0	12.0

- [0526] 制备聚 (ε - 己内酯) 多颗粒的加工步骤如下 :
- [0527] 1. 碾磨 :用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯 (BHT)。
- [0528] 2. 熔化和混合 :在 Thermodyne 热板 (温度范围为约 90 至约 160°C) 上将聚 (ε - 己内酯) (PCL) 和碾磨的 BHT 熔化并混合约 5 分钟。
- [0529] 3. 熔化和混合 :在 Thermodyne 热板 (温度范围为约 90 至约 160°C) 上将聚环氧乙烷 (PE0301) 缓慢地加入含有熔化的 PCL/BHT 的搅打器并混合直至混合物显示为均一。
- [0530] 4. 熔化和混合 :在 Thermodyne 热板 (温度范围为约 90 至约 160°C) 上将盐酸纳曲酮缓慢地加入 PCL/PEO/BHT 并混合直至混合物显示为均一。
- [0531] 5. 流延 :在两个不锈钢板间将熔化的药物 / 聚合物掺合物挤压至厚度为约 2 毫米。
- [0532] 6. 冷却 :将药物 / 聚合物掺合物冷却到室温。
- [0533] 7. 造粒 :将药物 / 聚合物片切成长度和宽度为约 2mm 的丸粒。

- [0534] 溶解方法
- [0535] 1. 设备 -USP I 型 (篮), 100rpm, 37℃。
- [0536] 2. 取样时间 - 每分钟直至 1440 分钟。
- [0537] 3. 介质 -900ml 模拟胃液或 900ml 含 40%乙醇的模拟胃液。
- [0538] 4. 分析方法 -UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计 (波长 230nm)。蠕动泵 (流量约 5ml/ 分钟)。
- [0539] 5. 仪器
- [0540] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8- 位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)
- [0541] Gilson Minipuls3 蠕动泵
- [0542] Hellma 10mm Quarts 流动池
- [0543] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel
- [0544] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240
- [0545] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)
- [0546] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器
- [0547] Branson 8510 超声波破碎仪
- [0548] 聚 (ϵ - 己内酯) 多颗粒的溶解结果总结于图 9 和表 9a 中。
- [0549] 表 9a
- [0550]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	14	26	39	49	57	64	76	84	90	96	97
SGF , 含 40% EtOH	23	42	57	69	78	85	91	93	93	92	90

- [0551] 碾磨过程
- [0552] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机
- [0553] 剂量数 :2
- [0554] 碾磨时间 :15 秒
- [0555] 碾磨室 :不锈钢
- [0556] 室容积 :80ml
- [0557] 刀片 :不锈钢搅打器 1. 4034
- [0558] 转子轴 :不锈钢 1. 4571
- [0559] 转速, 空转 :28000 转 / 分钟
- [0560] 转速, 负载 :25000 转 / 分钟
- [0561] 圆周速度 :空转 :76m/s
- [0562] 圆周速度, 负载 :53m/s
- [0563] 电机输入功率 :160W

- [0564] 电机输出功率:100W
 [0565] 研磨过程
 [0566] 仪器:带有杵的 8 盎司玻璃研钵
 [0567] 剂量数:2
 [0568] 研磨时间:20 转
 [0569] 在碾磨过程中聚(ε-己内酯)丸粒难于研磨及融合/融化。
 [0570] 实施例 10
 [0571] 在下表 10 中总结了聚(ε-己内酯)多颗粒制剂的组成。
 [0572] 表 10
 [0573]

成分(商品名)	Amt/单位(mg)	Amt/单位(%)	Amt/批(g)
盐酸纳曲酮	12.0	10.00	1.2
聚(ε-己内酯), Mn ~ 42500	72.0	60.00	7.2
聚环氧乙烷(Polyox WSR 303)	25.0	20.83	2.5
聚乙二醇 3350 (Carbowax Sentry PEG 3350)	10.0	8.33	1.0
丁基羟基甲苯	1.0	0.83	0.1
总计	120.0	100.0	12.0

- [0574] 制造聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:
- [0575] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。
- [0576] 2. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的 BHT 融化并混合约 5 分钟。
- [0577] 3. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚乙二醇(PEG3350)缓慢地加入含有熔化的 PCL/BHT 的搅打器并混合直至混合物显示为均一。
- [0578] 4. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚环氧乙烷(PEO301)缓慢地加入含有熔化的 PCL/PEG/BHT 的搅打器并混合直至混合物显示为均一。
- [0579] 5. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入 PCL/PEO/BHT 并混合直至混合物显示为均一。
- [0580] 6. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约 2 毫米。
- [0581] 7. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。
- [0582] 8. 造粒:将药物/聚合物片切成长和宽度为约 2mm 的丸粒。
- [0583] 溶解方法
- [0584] 1. 设备-USP I 型(篮),100rpm,37°C。
- [0585] 2. 取样时间-每分钟直至 1440 分钟。
- [0586] 3. 介质-900ml 模拟胃液、900ml 含 0.1% 十二烷基硫酸钠的模拟胃液或 900ml 含 40% 乙醇的模拟胃液。

- [0587] 4. 分析方法 -UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计
- [0588] 5. 流动池 (波长 230nm)。蠕动泵 (流量约 5ml/ 分钟)。
- [0589] 6. 仪器
- [0590] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8- 位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)
- [0591] Gilson Minipuls3 蠕动泵
- [0592] Hellma 10mm Quarts 流动池
- [0593] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel
- [0594] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240
- [0595] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)
- [0596] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器
- [0597] Branson 8510 超声波破碎仪
- [0598] 聚 (ϵ -己内酯) 多颗粒的溶解结果总结于图 10 和表 10a 中。
- [0599] 表 10a
- [0600]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	34	55	71	82	89	93	97	98	98	98	98
SGF, 含 40% EtOH	38	60	77	87	94	98	101	102	102	102	100

- [0601] 碾磨过程
- [0602] 仪器 : IKA A11 Basic Impact 碾磨机
- [0603] 剂量数 : 2
- [0604] 碾磨时间 : 15 秒
- [0605] 碾磨室 : 不锈钢
- [0606] 室容积 : 80ml
- [0607] 刀片 : 不锈钢搅打器 1. 4034
- [0608] 转子轴 : 不锈钢 1. 4571
- [0609] 转速, 空转 : 28000 转 / 分钟
- [0610] 转速, 负载 : 25000 转 / 分钟
- [0611] 圆周速度 : 空转 : 76m/s
- [0612] 圆周速度, 负载 : 53m/s
- [0613] 电机输入功率 : 160W
- [0614] 电机输出功率 : 100W
- [0615] 研磨过程
- [0616] 仪器 : 带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0617] 剂量数 :2

[0618] 研磨时间 :20 转

[0619] 在碾磨过程中聚(ε-己内酯)丸粒难于研磨及融合/熔化。碾磨样品的溶解结果总结于图 10a 和表 10b 中。

[0620] 表 10b

[0621]

溶解介质	碾磨的溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	32	53	67	77	84	89	95	98	99	99	99
SGF, 含 40% EtOH	35	52	64	72	79	84	92	97	100	106	108

[0622] 实施例 11

[0623] 在下表 11 中概括了聚(ε-己内酯)多颗粒制剂的组成。

[0624] 表 11

[0625]

成分(商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 单位 (%)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	10.00	1.2
聚(ε-己内酯), Mn ~ 10,000	82.0	68.33	8.2
聚环氧乙烷 (Polyox WSR 301)	25.0	20.83	2.5
丁基羟基甲苯	1.0	0.83	0.1
总计	120.0	100.0	12.0

[0626] 制备聚(ε-己内酯)多颗粒的加工步骤如下:

[0627] 1. 碾磨:用研钵和研杵碾磨丁基羟基甲苯(BHT)。

[0628] 2. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚(ε-己内酯)(PCL)和碾磨的 BHT 熔化并混合约 5 分钟。

[0629] 3. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将聚环氧乙烷(PE0301)缓慢地加入含有熔化的 PCL/BHT 的搅打器并混合直至混合物显示为均一。

[0630] 4. 熔化和混合:在 Thermodyne 热板(温度范围为约 90 至约 160°C)上将盐酸纳曲酮缓慢地加入 PCL/PEO/BHT 并混合直至混合物显示为均一。

[0631] 5. 流延:在两个不锈钢板间将熔化的药物/聚合物掺合物挤压至厚度为约 2 毫米。

[0632] 6. 冷却:将药物/聚合物掺合物冷却到室温。

[0633] 7. 造粒:将药物/聚合物片切成长度和宽度为约 2mm 的丸粒。

- [0634] 溶解方法
- [0635] 1. 设备 -USP I 型 (篮), 100rpm, 37℃。
- [0636] 2. 取样时间 - 每分钟直至 1440 分钟。
- [0637] 3. 介质 -900ml 模拟胃液或 900ml 含 40%乙醇的模拟胃液。
- [0638] 4. 分析方法 -UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计 (波长 230nm)。蠕动泵 (流量约 5ml/ 分钟)。
- [0639] 5. 仪器
- [0640] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8- 位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)
- [0641] Gilson Minipuls3 蠕动泵
- [0642] Hellma 10mm Quarts 流动池
- [0643] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel
- [0644] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240
- [0645] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)
- [0646] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器
- [0647] Branson 8510 超声波破碎仪
- [0648] 聚 (ϵ - 己内酯) 多颗粒的溶解结果总结于图 11 和表 11a 中。
- [0649] 表 11a
- [0650]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	52	82	95	99	100	101	102	102	103	104	105
SGF, 含 40% EtOH	48	75	92	99	102	105	106	107	108	109	109

- [0651] 碾磨过程
- [0652] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机
- [0653] 剂量数 :2
- [0654] 碾磨时间 :15 秒
- [0655] 碾磨室 :不锈钢
- [0656] 室容积 :80ml
- [0657] 刀片 :不锈钢搅打器 1. 4034
- [0658] 转子轴 :不锈钢 1. 4571
- [0659] 转速, 空转 :28000 转 / 分钟
- [0660] 转速, 负载 :25000 转 / 分钟
- [0661] 圆周速度 :空转 :76m/s
- [0662] 圆周速度, 负载 :53m/s
- [0663] 电机输入功率 :160W

[0664] 电机输出功率 :100W

[0665] 聚(ε-己内酯)丸粒是蜡质的并且易碎。在碾磨过程中不融合/融化。

[0666] 实施例 12

[0667] 在下表 12 中概括了聚(ε-己内酯)融化挤出多颗粒的组成。

[0668] 表 12

[0669]

成分(商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	200.00*
聚(ε-己内酯) $M_w \sim 42500$	97.0	1,616.67
聚环氧乙烷 (Polyox WRS 301)	10.0	166.67
丁基羟基甲苯 (BHT), Milled	1.0	16.67
总计	120.0	2000.0

[0670] *重量未对水或杂质进行校正

[0671] 以下总结了取样时的加工条件

[0672] 挤出机 :Leistritz ZSE 27

[0673] 螺旋配置 :反向旋转

[0674]

加热区	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
温度(°C)	18	36	66	78	78	78	77	76	77	80	88	76

[0675] 转矩(%) :97

[0676] 熔体压力 (psi) :1930

[0677] 给料速率 (g/ 分钟) :20

[0678] 螺旋速度 (rpm) :66

[0679] 模具板孔直径 (mm) :1.0(8 孔模具板)

[0680] 仪器

[0681] Leistritz-ZSE 27 双螺旋挤出机(反旋转)

[0682] Neslab CFT-150 型冷冻机

[0683] 精确粉末给料机

[0684] Dorner 8- 足输送机

[0685] Grablab 电子计时器

[0686] 制造聚(ε-己内酯)熔体挤出多颗粒的加工步骤如下:

[0687] 1. 筛分 :将盐酸纳曲酮、聚(ε-己内酯)、聚环氧乙烷和 BHT 通过 #20US 目筛进行筛分。

[0688] 2. 混合 :将步骤 1 筛分的物料加入 8 夸脱 (qt)V- 混合物 (1/2 聚 (ε - 己内酯)、盐酸纳曲酮、聚环氧乙烷、BHT 和 1/2 聚 (ε - 己内酯)) 并在室温下混合 10 分钟。

[0689] 3. 挤出 :将步骤 2 混合的物料计量加入装备有模具的双螺旋挤出机并加工成约 1mm 的股材。

[0690] 将挤出机设置为反向旋转,区段 (料筒) 的温度范围为 18 至 88°C。

[0691] 4. 冷却 :在室温下将股材在传送机上冷却。

[0692] 5. 造粒 :将冷却的股材切成约 1mm 长的丸粒。

[0693] 溶解方法

[0694] 以下方法用于检测聚 (ε - 己内酯) 多颗粒的溶解。

[0695] 1. 设备 -USP I 型 (篮), 100rpm, 37°C。

[0696] 2. 取样时间 - 每分钟直至 1440 分钟。

[0697] 3. 介质 -900ml 模拟胃液 (SGF) 或 900ml 含 40%乙醇 (EtOH) 的模拟胃液。

[0698] 4. 分析方法 -UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计 (波长 230nm)。蠕动泵 (流量约 5ml/ 分钟)。

[0699] 5. 仪器

[0700] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8- 位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0701] Gilson Minipuls3 蠕动泵

[0702] Hellma 10mm Quarts 流动池

[0703] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel

[0704] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240

[0705] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)

[0706] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器

[0707] Branson 8510 超声波破碎仪

[0708] 聚 (ε - 己内酯) 多颗粒的溶解结果总结于图 12 和表 12a 中。

[0709] 表 12a

[0710]

溶解介质	溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	19	32	44	54	63	69	80	87	92	98	99
SGF, 含 40% EtOH	42	67	83	92	98	101	104	104	104	103	102

[0711] 碾磨过程

[0712] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机

[0713] 剂量数 :2

[0714] 碾磨时间 :15 秒

[0715] 碾磨室 :不锈钢

[0716] 室容积 :80ml

[0717] 刀片:不锈钢搅打器 1.4034

[0718] 转子轴:不锈钢 1.4571

[0719] 转速,空转:28000 转 / 分钟

[0720] 转速,负载:25000 转 / 分钟

[0721] 圆周速度:空转:76m/s

[0722] 圆周速度,负载:53m/s

[0723] 电机输入功率:160W

[0724] 电机输出功率:100W

[0725] 研磨过程

[0726] 仪器:带有杵的 8 盎司玻璃研钵

[0727] 剂量数:2

[0728] 研磨时间:20 转

[0729] 聚(ϵ -己内酯)丸粒难以用研钵和研杵磨碎。它们在碾磨过程中融合/熔化,但在 15 秒后融合/熔化不完全。

[0730] 以下总结了研磨(图 12a 和表 12b)和碾磨(图 12b 和表 12c)的聚(ϵ -己内酯)丸粒的溶解结果。

[0731] 表 12b

[0732]

溶解介质	研磨后溶解结果										
	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	12	18	23	28	32	35	41	47	51	62	70
SGF, 含 40% EtOH	34	51	63	71	78	83	90	94	97	100	101

[0733] 表 12c

[0734]

溶解介质	碾磨后溶解结果										
	盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	38	58	72	81	87	91	96	98	98	99	99
SGF, 含 40% EtOH	69	90	97	99	100	100	100	99	99	97	95

[0735] 实施例 13

[0736] 在下表 13 中总结了聚(ϵ -己内酯)熔体挤出多颗粒的组成。

[0737] 表 13

[0738]

成分 (商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸纳曲酮	12.0	150.0*
聚(ε-己内酯) Mw ~ 42500	97.0	1,212.5
聚环氧乙烷 (Polyox WRS 303)	7.0	87.5
聚乙二醇 (PEG 3350)	3.0	37.5
丁基羟基甲苯 (BHT), 碾磨	1.0	12.5
总计	120.0	1500.0

[0739] *重量未对水和杂质进行校正

[0740] 以下总结了取样时的加工条件

[0741] 挤出机 :Leistritz ZSE 27

[0742] 螺旋配置 :反向旋转

[0743] 样品 1mm 股材

[0744]

加热区	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
温度 (°C)	46	54	75	90	90	90	94	96	92	89	90	88

[0745] 转矩 (%) :53

[0746] 熔化压力 (psi) :890

[0747] 给料速率 (g/ 分钟) :11

[0748] 螺旋速度 (rpm) :20

[0749] 熔化温度 (°C) :94

[0750] 模具板孔直径 (mm) :1.0(8孔模具板)

[0751] 样品 1.5mm 股材

[0752]

加热区	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
温度 (°C)	45	53	74	90	89	91	93	89	90	90	89	89

[0753] 转矩 (%) :55

[0754] 熔化压力 (psi) :870

[0755] 给料速率 (g/ 分钟) :11

[0756] 螺旋速度 (rpm) :20

[0757] 熔体温度 (°C) :93

[0758] 模具板孔直径 (mm) :1.0(8孔模具板)

[0759] 样品 2mm 股材

[0760]

加热区	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
温度 (°C)	48	60	87	95	97	103	110	103	93	95	80	81

[0761] 转矩 (%) :62

[0762] 熔体压力 (psi) :370

[0763] 给料速率 (g/分钟) :22

[0764] 螺旋速度 (rpm) :50

[0765] 熔体温度 (°C) :89

[0766] 模具板孔直径 (mm) :3.0(8孔模具板)

[0767] 仪器

[0768] Leistritz-ZSE 27 双螺旋挤出机 (反旋转)

[0769] Neslab CFT-150 型冷冻机

[0770] 精确粉末给料机

[0771] Dorner 8- 足输送机

[0772] Grablab 电子计时器

[0773] 制备聚 (ϵ -己内酯) 熔体挤出多颗粒的加工步骤如下:

[0774] 1. 筛分:将盐酸纳曲酮、聚 (ϵ -己内酯)、聚乙二醇和 BHT 通过 #20US 目筛进行筛分。将聚环氧乙烷通过 #100US 目筛进行筛分。

[0775] 2. 混合:将步骤 1 筛分的物料加入 8 夸脱 V- 混合物 (1/2 聚 (ϵ -己内酯)、盐酸纳曲酮、聚环氧乙烷、聚乙二醇、BHT 和 1/2 聚 (ϵ -己内酯)) 并在室温下混合 10 分钟。

[0776] 3. 挤出:将步骤 2 混合的物料计量加入装备有模具的双螺旋挤出机并加工成股材。

[0777] 将挤出机设置为反向旋转,区段 (料筒) 的温度范围为 18 至 110°C。

[0778] 4. 冷却:在室温下将股材在传送机上冷却。

[0779] 5. 造粒:分别对样品 #3、样品 #4 和样品 #1 将冷却的股材切成约 1.0mm、1.5mm 和 2.0mm 长的丸粒。

[0780] 溶解方法

[0781] 1. 设备 -USP I 型 (篮), 100rpm, 37°C。

[0782] 2. 取样时间 - 每分钟直至 1440 分钟。

[0783] 3. 介质 -900ml 模拟胃液 (SGF) 或 900ml 含 40%乙醇 (EtOH) 的模拟胃液。

[0784] 4. 分析方法 -UV 分析,具有流动池的 UV/Vis 分光光度计 (波长 230nm)。

[0785] 蠕动泵 (流量约 5ml/分钟)。

[0786] 5. 仪器

[0787] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8-位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)

[0788] Gilson Minipuls3 蠕动泵

- [0789] Hellma 10mm Quarts 流动池
- [0790] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel
- [0791] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240
- [0792] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)
- [0793] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器
- [0794] Branson 8510 超声波破碎仪
- [0795] 碾磨过程
- [0796] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机
- [0797] 剂量数 :2
- [0798] 碾磨时间 :15 秒
- [0799] 碾磨室 :不锈钢
- [0800] 室容积 :80ml
- [0801] 刀片 :不锈钢搅打器 1. 4034
- [0802] 转子轴 :不锈钢 1. 4571
- [0803] 转速,空转 :28000 转 / 分钟
- [0804] 转速,负载 :25000 转 / 分钟
- [0805] 圆周速度 :空转 :76m/s
- [0806] 圆周速度,负载 :53m/s
- [0807] 电机输入功率 :160W
- [0808] 电机输出功率 :100W
- [0809] 研磨过程
- [0810] 仪器 :带有杵的 8 盎司玻璃研钵
- [0811] 剂量数 :2
- [0812] 研磨时间 :20 转
- [0813] 结果
- [0814] 以下总结了 1.0mm (表 13-1a, 图 13-1)、1.5mm (表 13-2a, 图 13-2) 和 2.0mm (表 13-3a, 图 13-3) 聚 (ϵ -己内酯) 丸粒的溶解结果。
- [0815] 1.0mm、1.5mm 和 2.0mm 的聚 (ϵ -己内酯) 丸粒难以用研钵和研杵研磨。所有丸粒样品在碾磨时融合 / 熔化。
- [0816] 以下概括了碾磨和研磨的 1.0mm (图 13-1 和表 13-1b 和 c)、1.5mm (图 13-2 和表 13-2b 和 c) 和 2.0mm (图 13-3 和表 13-3b 和 c) 丸粒的溶解结果。
- [0817] 表 13-1a
- [0818]

	1.0 mm 丸粒										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	20	33	46	56	65	72	82	89	94	100	102
SGF, 含 40% EtOH	41	65	80	89	94	98	101	101	101	100	99

[0819] 表 13-1b

[0820]

	1.0 mm 丸粒, 经碾磨										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	14	25	35	43	51	57	67	74	80	90	95

[0821] 表 13-1c

[0822]

	1.0 mm 丸粒, 经研磨										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	14	24	33	41	48	54	64	71	77	87	93

[0823] 表 13-2a

[0824]

	1.5 mm 丸粒										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	13	23	32	40	47	54	65	74	80	92	97
SGF, 含 40% EtOH	30	50	65	76	84	90	97	101	103	104	103

[0825] 表 13-2b

[0826]

	1.5 mm 丸粒, 经研磨										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	7	13	18	23	27	31	38	44	48	59	67

[0827] 表 13-2c

[0828]

	1.5 mm 丸粒, 经研磨										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	10	18	25	31	36	41	50	58	64	77	84

[0829] 表 13-3a

[0830]

	2.0 mm 丸粒										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=2)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	11	16	21	26	30	34	41	48	53	68	78
SGF, 含 40% EtOH	22	36	46	55	62	69	78	85	90	97	99

[0831] 表 13-3b

[0832]

	2.0 mm 丸粒, 经研磨										
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	5	8	11	13	15	17	21	24	27	34	40

[0833] 表 13-3c

[0834]

2.0 mm 丸粒, 经研磨											
溶解介质	平均盐酸纳曲酮释放 % (n=1)										
	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时	10 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF	13	19	25	29	33	37	44	49	55	67	76

[0835] 实施例中的所有其它仪器

[0836] Mettler, Sartorius 天平

[0837] Starrett 测微计

[0838] Fluka 数字温度计

[0839] Carver 4332 型压机

[0840] 本发明不被在实施例中公开的具体实施方案限定范围, 所述实施例只是用于说明本发明几个方面, 并且功能上等同的实施方案也在本发明的范围中。的确, 除本文显示和表述的外, 本领域技术人员能够明确本发明的多种变化形式, 并且其在所附权利要求的范围内。

[0841] 引用了多个参考文献, 其全部公开内容通过以全部目的全文引用并入本文。

[0842] 实施例 14

[0843] 在下表 14 中总结了聚(ϵ -己内酯)熔体挤出多颗粒/丸粒的组成。

[0844] 表 14

[0845]

成分(商品名)	Amt/ 单位 (mg)	Amt/ 批 (g)
盐酸氧可酮	20.0*	750.00*
聚(ϵ -己内酯) Mw ~ 42500	101.1	3791.66
聚环氧乙烷 (Polyox WRS 303)	7.8	291.66
聚乙二醇 (PEG 3350)	3.3	125.00
丁基羟基甲苯 (BHT), Milled	1.1	41.66
总计	133.3	5000.0

[0846] *重量未对水和杂质进行校正

[0847] 以下概括了取样时的加工条件

[0848] 挤出机: Leistritz ZSE 27

[0849] 螺旋配置: 反向旋转

[0850]

加热区	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
温度 (°C)	14-18	35-50	65-75	90	90	90	90	90	90	90	89-91	85-90

- [0851] 转矩 (%) :57-67
- [0852] 熔体压力 (psi) :230-270
- [0853] 给料速率 (g/ 分钟) :20-22
- [0854] 螺旋速度 (rpm) :20
- [0855] 熔体温度 (°C) :93-96
- [0856] 模具板孔直径 (mm) :3.0(10 孔模具板)
- [0857] 股材直径 :约 1.5mm
- [0858] 仪器
- [0859] Leistritz-ZSE 27 双螺旋挤出机 (反旋转)
- [0860] Neslab CFT-150 型冷冻机
- [0861] 精确粉末给料机
- [0862] Dorner 8- 足输送机
- [0863] Grablab 电子计时器
- [0864] 镭射仪表 (Lasermike)
- [0865] Randcastle 造粒机
- [0866] 制备聚 (ϵ -己内酯) 熔体挤出多颗粒 / 丸粒的加工步骤如下 :
- [0867] 1. 筛分 :将盐酸氧可酮、聚 (ϵ -己内酯) 和 BHT 通过 #20US 目筛进行筛分。将聚乙二醇通过 #60US 目筛进行筛分。将聚环氧乙烷通过 #100US 目筛进行筛分。
- [0868] 2. 混合 :将步骤 1 筛分的物料加入 16qt. V- 混合物 (1/2 聚 (ϵ -己内酯)、盐酸氧可酮、聚环氧乙烷、聚乙二醇、BHT 和 1/2 聚 (ϵ -己内酯)) 并在室温下混合 10 分钟。
- [0869] 3. 挤出 :将步骤 2 混合的物料计量加入装备有模具的双螺旋挤出机并加工成股材。将挤出机设置为反向旋转, 区段 (料筒) 的温度范围为 14 至 90°C。
- [0870] 4. 冷却 :在室温下将股材在传送机上冷却。
- [0871] 5. 造粒 :将冷却的股材切成约 1.5mm 长的丸粒。
- [0872] 溶解方法 I
- [0873] 1. 设备 -USP I 型 (篮), 100rpm, 37°C。
- [0874] 2. 取样时间 - 每分钟直至 1440 分钟。
- [0875] 3. 介质 -900ml 模拟胃液 (SGF) 或含 40% 乙醇 (EtOH) 的模拟胃液。
- [0876] 4. 分析方法 -UV 分析, 具有流动池的 UV/Vis 分光光度计 (波长 240nm)。蠕动泵 (流量约 5ml/ 分钟)。
- [0877] 5. 仪器
- [0878] Perkin-Elmer Lambda 20UV/Vis 分光光度计 (8- 位池转换器和具有管道和连接器的溶解歧管)
- [0879] Gilson Minipuls3 蠕动泵
- [0880] Hellma 10mm Quarts 流动池

- [0881] Perkin-Elmer UV WinLab 软件 /Microsoft Window 95 和 Excel
- [0882] Hewlett-Packard Pavilion 计算机模块 8240
- [0883] Van Kel VK 7010 溶解浴 (装备有篮)
- [0884] Van Kel VK 750D 加热器 / 循环器
- [0885] Branson 8510 超声波破碎仪
- [0886] 碾磨过程
- [0887] 仪器 :IKA A11 Basic Impact 碾磨机
- [0888] 剂量数 :2
- [0889] 碾磨时间 :15 秒
- [0890] 碾磨室 :不锈钢
- [0891] 室容积 :80ml
- [0892] 刀片 :不锈钢搅打器 1. 4034
- [0893] 转子轴 :不锈钢 1. 4571
- [0894] 转速,空转 :28000 转 / 分钟
- [0895] 转速,负载 :25000 转 / 分钟
- [0896] 圆周速度 :空转 :76m/s
- [0897] 圆周速度,负载 :53m/s
- [0898] 电机输入功率 :160W
- [0899] 电机输出功率 :100W
- [0900] 碾磨过程 (咖啡磨机)
- [0901] 仪器 :Cuisinart DCG-12BC 型 (120V,60Hz,12W)
- [0902] 单位数 :对于丸粒约 2 单位,对于片剂 (比较) 约 1 单位
- [0903] 碾磨时间 :60 秒
- [0904] 研磨过程
- [0905] 仪器 :带有杵的 8 盎司玻璃研钵
- [0906] 剂量数 :2
- [0907] 研磨时间 :20 转
- [0908] 在下表 14-1a 至 c 中总结了溶解结果
- [0909] 聚 (ϵ -己内酯) 丸粒难以用研钵和研杵研磨。所有丸粒样品在碾磨时融合 / 融化。以下总结了完整 (表 14-1a)、碾磨 (表 14-1b) 和研磨 (表 14-1c) 丸粒的溶解结果。图 14-2 显示了 a) 完整、b) 碾磨和 c) 研磨的丸粒。图 14-3 显示了 a) 在咖啡磨机中碾磨的丸粒以及 b) 在咖啡磨机中碾磨的不含聚 (ϵ -己内酯) 的对比片剂。WO 2008/023261 的实施例 14.5 中有不含聚 (ϵ -己内酯) 的对比片剂的组成和制备。
- [0910] 表 14-1a
- [0911]

溶解介质	完整										
	平均释放% (n=3)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	16.1	25.0	32.9	40.1	46.7	52.7	62.9	71.1	77.8	91.2	97.8
SGF, 含40% EtOH	32.0	49.0	62.2	71.9	79.0	84.2	91.2	95.2	97.5	99.2	99.0

[0912] 表 14-1b

[0913]

溶解介质	经碾磨										
	平均释放% (n=3)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	5.1	7.9	10.2	12.3	14.0	15.7	18.7	21.4	23.9	30.1	35.3
SGF 含40% EtOH	12.1	19.7	25.5	30.3	34.4	37.9	44.0	49.0	53.2	63.0	69.7

[0914] 表 14-1c

[0915]

溶解介质	经研磨										
	平均释放% (n=3)										
	1小时	2小时	3小时	4小时	5小时	6小时	8小时	10小时	12小时	18小时	24小时
SGF	13.7	21.0	26.5	31.2	35.1	39.2	45.7	51.3	56.1	67.3	75.7

[0916] 稳定性检测

[0917] 将 1.5mm 丸粒放置在 25°C /60%相对湿度 (RH) 和 40°C /75% RH 的添加或不添加干燥剂的感应封闭的高密度聚乙烯瓶 (HDPE) 中检测稳定性。

[0918] 测定方法

[0919] 以下方法用于测定实施例所述的多颗粒。

[0920] 1. 提取溶剂:乙腈和不含酶的模拟胃液 (SGF) 的 1 : 2 混合物。

[0921] 2. 分析方法:在 60°C下,采用 Waters Atlantis dC18 3.0 x 250mm, 5 μm 柱的反向高效液相色谱 (HPLC), 所用的流动相由乙腈和 pH3.0 的磷酸二氢钾缓冲液组成, UV 检测设置在 280nm。流量 1.0ml/ 分钟。

[0922] 3. 仪器

[0923] 装配有 2487UV- 可见光吸收检测器的 Waters Alliance 2695HPLC 系统搅拌盘

[0924] 降解产物方法

[0925] 以下方法用于确定在实施例所述的多颗粒中的盐酸氧可酮的产物降解。氧可酮的

N-氧化物是总降解产物百分比(%)中已知的唯一降解产物。可用该方法鉴定已知处理杂质氢降吗啡酮、氧吗啡酮、10-羟基氧可酮、6- α -氧可酮、7,8-氢-8,14-双羟基可待因酮和氢可酮,但它们不包含在总降解产物百分比的计算中。

[0926] 1. 提取溶剂:乙腈和不含酶的模拟胃液(SGF)的1:2混合物。

[0927] 2. 分析方法:在60°C下,采用YMC-Pack ODS-AQ 4.6x 250mm,3 μ m柱的反向高效液相色谱(HPLC),所用的流动相由乙腈和pH3.0的磷酸二氢钾缓冲液组成,UV检测设置在206nm。流量1.0ml/分钟。

[0928] 3. 仪器

[0929] 装配有2487UV-可见光吸收检测器的Waters Alliance 2695HPLC系统Waters Empower 软件

[0930] 搅拌盘

[0931] 溶解方法 II

[0932] 以下方法用于测量实施例中所述的多颗粒稳定样品的溶解。

[0933] 1. 设备- USP I型(篮),100rpm,37°C。

[0934] 2. 取样时间-一般地,1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、18小时和24小时。

[0935] 3. 介质-900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)

[0936] 4. 分析方法-在60°C下,采用Waters Atlantis dC18 3.0x 250mm,5 μ m柱的反向高效液相色谱(HPLC),所用的流动相由乙腈和pH3.0的磷酸二氢钾缓冲液组成,UV检测设置在230nm。流量1.0ml/分钟。

[0937] 仪器

[0938] 装配有2487UV-可见光吸收检测器的Waters Alliance 2695HPLC系统Waters Empower 软件

[0939] Hanson SR8 Plus 溶解浴

[0940] 表14-2和14-3总结了在放置在有或无干燥剂的25°C/60%RH和40°C/75%RH一个月后,杂质和溶解(方法II)测定的结果。

[0941] 表14-2

[0942]

		测定和杂质总计结果								
	方法	起始	1个月,25°C/60% RH		1个月,40°C/75% RH		2个月,25°C/60% RH		2个月,40°C/75% RH	
			无干燥剂	有干燥剂	无干燥剂	有干燥剂	无干燥剂	有干燥剂	无干燥剂	有干燥剂
			平均盐酸氧可酮% (n=2)	测定	99.33	98.46	99.34	98.78	99.48	99.02
% 总降解产物 (n=1)	降解产物	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

[0943] <LOQ = 小于定量极限 = 0.1%

[0944] 表14-3

[0945]

溶解介质	溶解结果(方法 II)						
	平均释放%						
	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	18 小时	24 小时
SGF (起始, n=6)	17		42	66	81		
SGF (1 个月 25°C/ 60% RH 无干燥剂, n=3)	16	25	40	63	79	92	99
SGF (1 个月 25°C/ 60% RH 有干燥剂, n=3)	17	25	41	64	80	93	99
SGF (1 个月 40°C/ 75% RH 无干燥剂, n=3)	16	26	42	65	80	93	99
SGF (1 个月 40°C/ 75% RH 有干燥剂, n=3)	16	25	41	63	79	92	98
SGF (2 个月 25°C/ 60% RH 无干燥剂, n=6)	17	25	41	64	79	92	99
SGF (2 个月 25°C/ 60% RH 有干燥剂, n=6)	17	26	41	65	80	94	100
SGF (2 个月 40°C/ 75% RH 无干燥剂, n=6)	16	25	40	63	78	91	98
SGF (2 个月 40°C/ 75% RH 有干燥剂, n=6)	17	26	42	65	81	94	100

[0946] 小体积提取检测

[0947] 在室温下评价采用绝对无水乙醇从 1.5mm 丸粒中对盐酸氧可酮的提取。

[0948] 小体积提取检测法

[0949] 1. 提取溶剂 :30ml 完全无水乙醇

[0950] 2. 单位数 :约 2

[0951] 3. 振摇时间 :1 小时

[0952] 4. 稀释溶剂 :完全无水乙醇

[0953] 5. 分析 :UV/ 可见光分光光度计 (波长 240nm)

[0954] 6. 仪器

[0955] Agilent 8453UV/Vis 分光光度计和 ChemStation 软件

[0956] Hewlett-Packard Vectra 计算机 /Windows XP

[0957] Hellma 10mm 石英比色皿

[0958] Burrell 75 型摇床

[0959] 在表 14-4 中总结了结果。提取出平均 5.6% 的盐酸氧可酮。

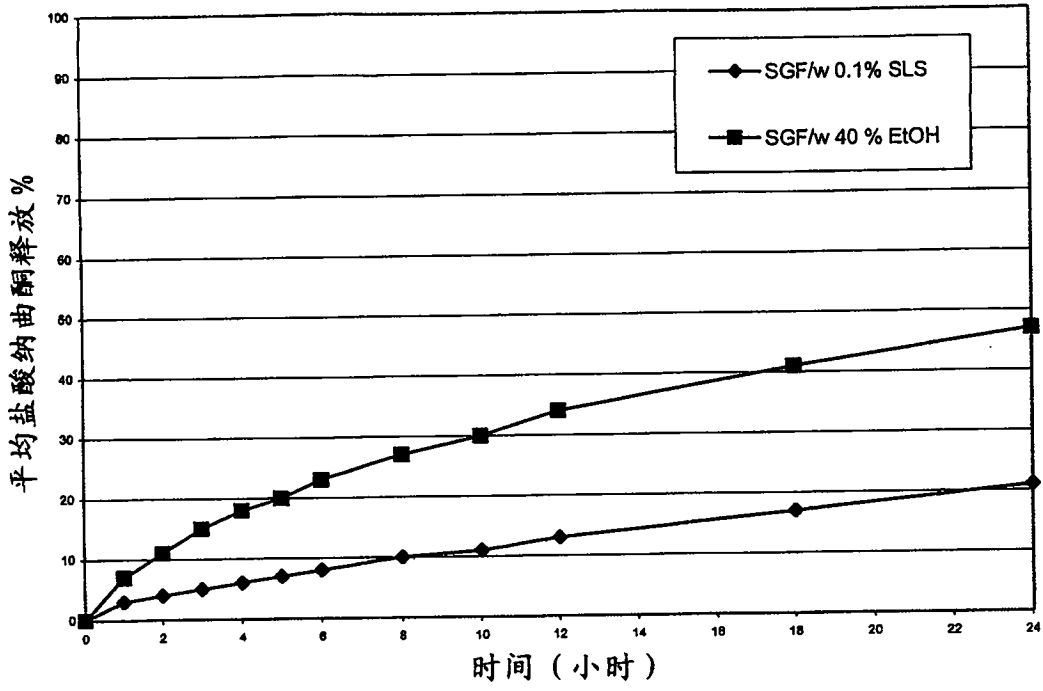


图 1

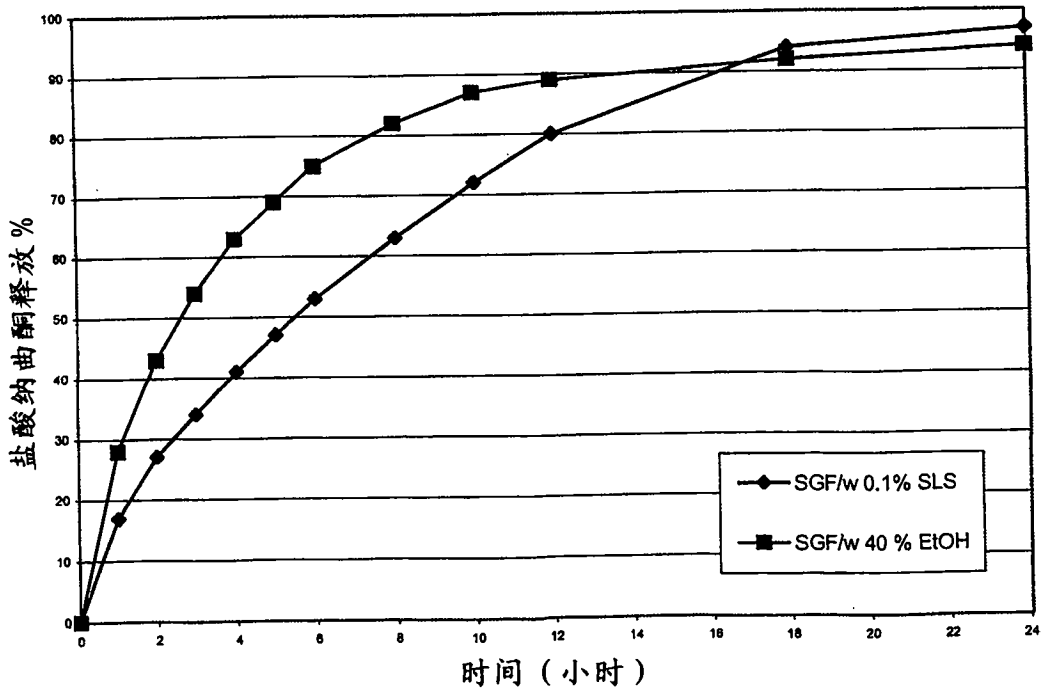


图 2

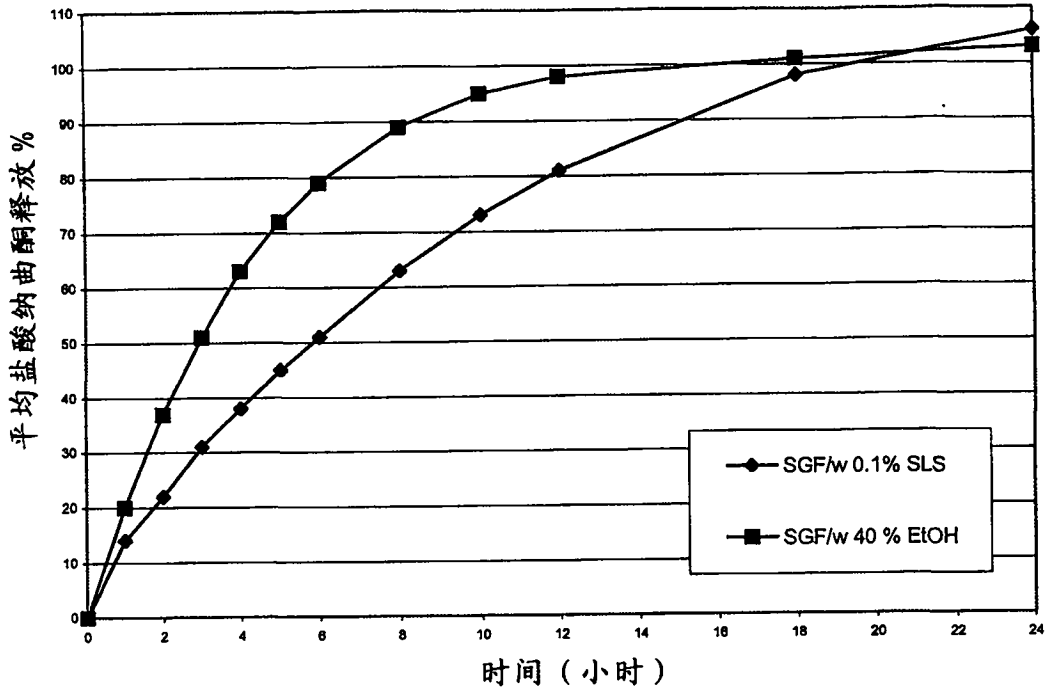


图 3

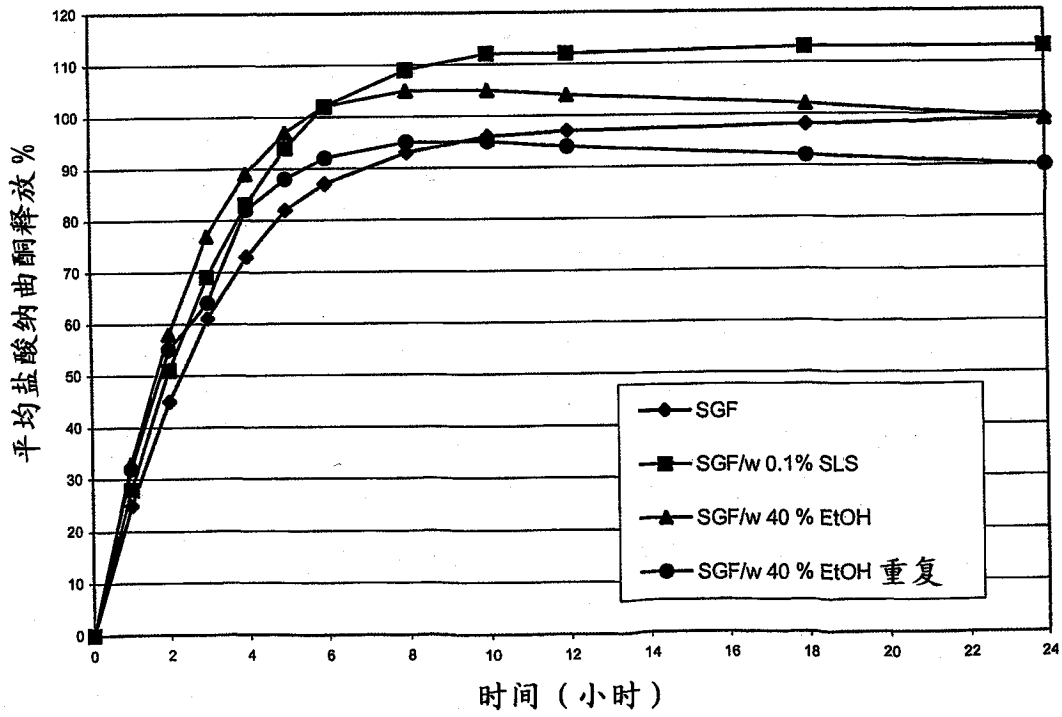


图 4

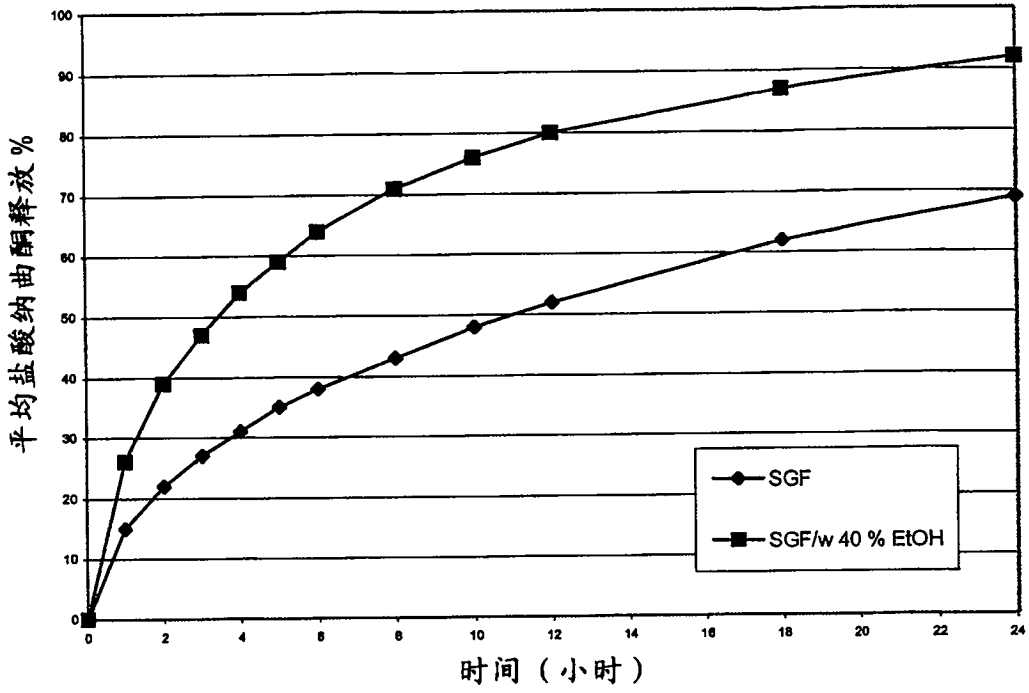


图 5

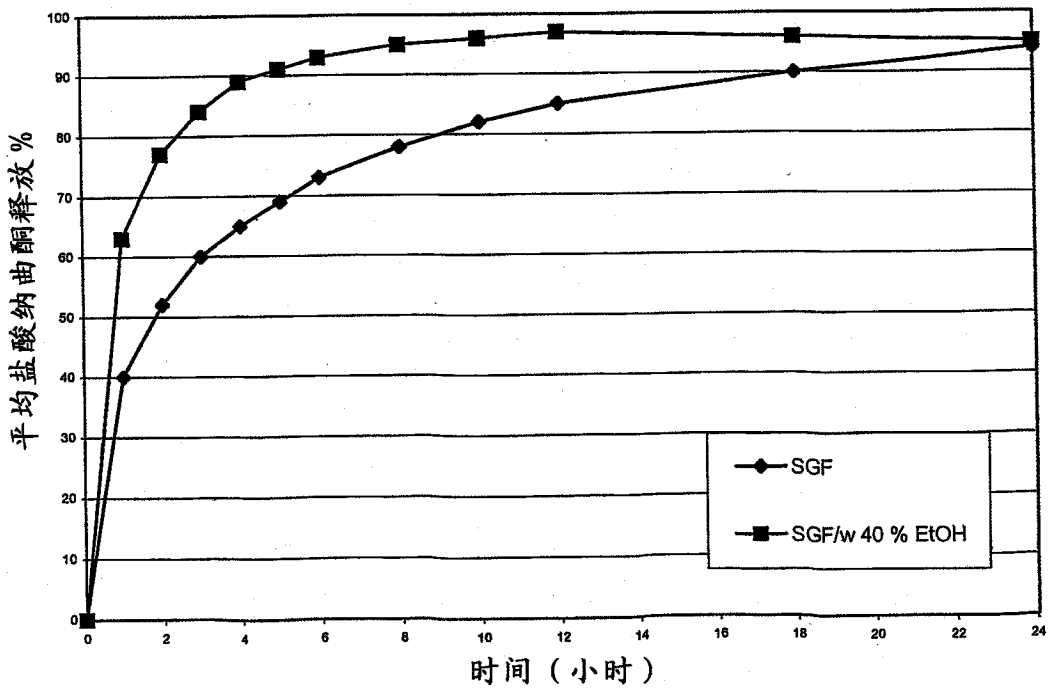


图 5a

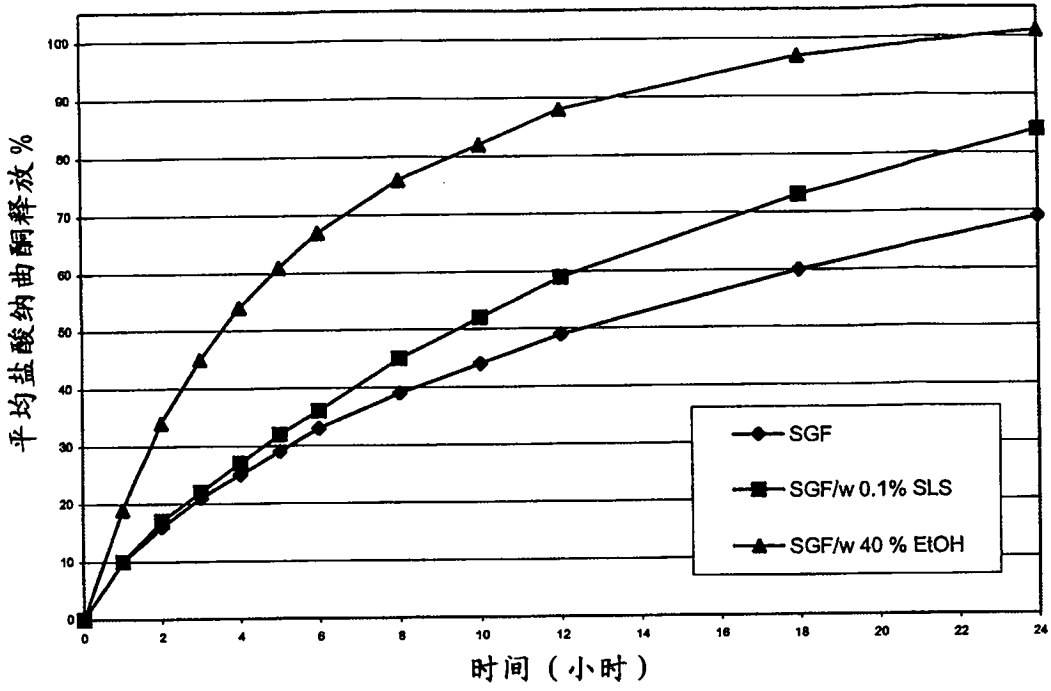


图 6

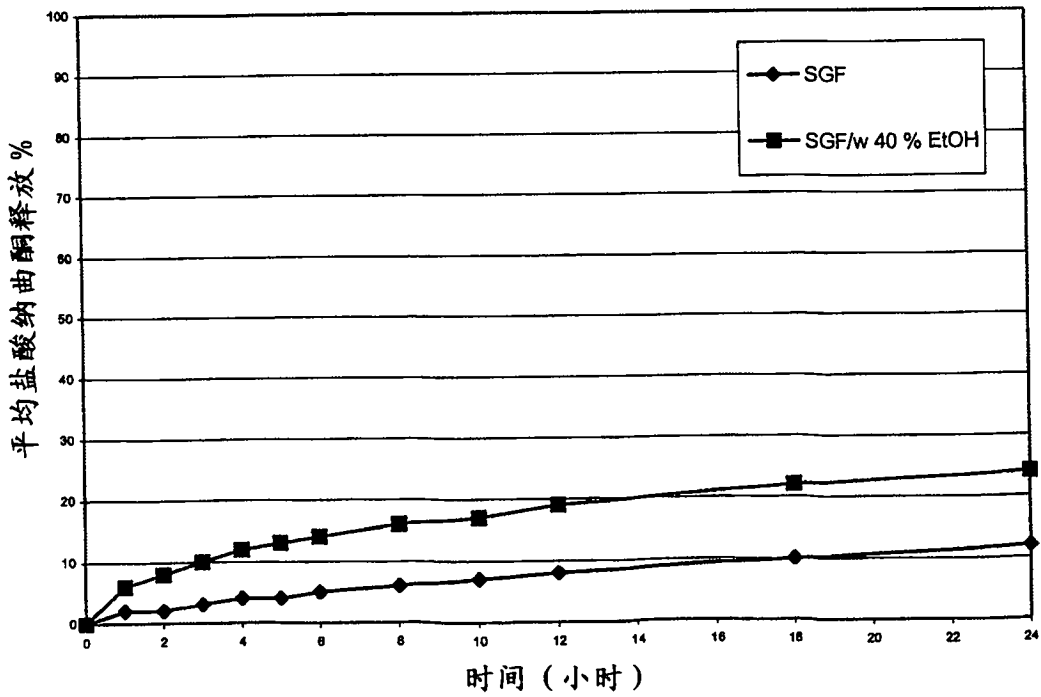


图 7

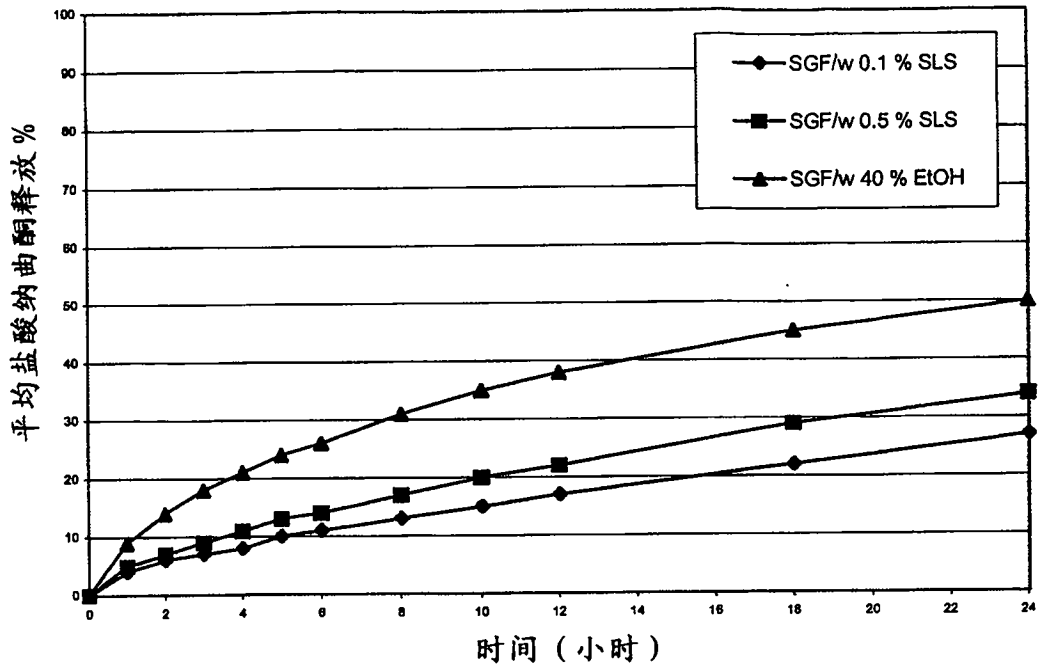


图 8

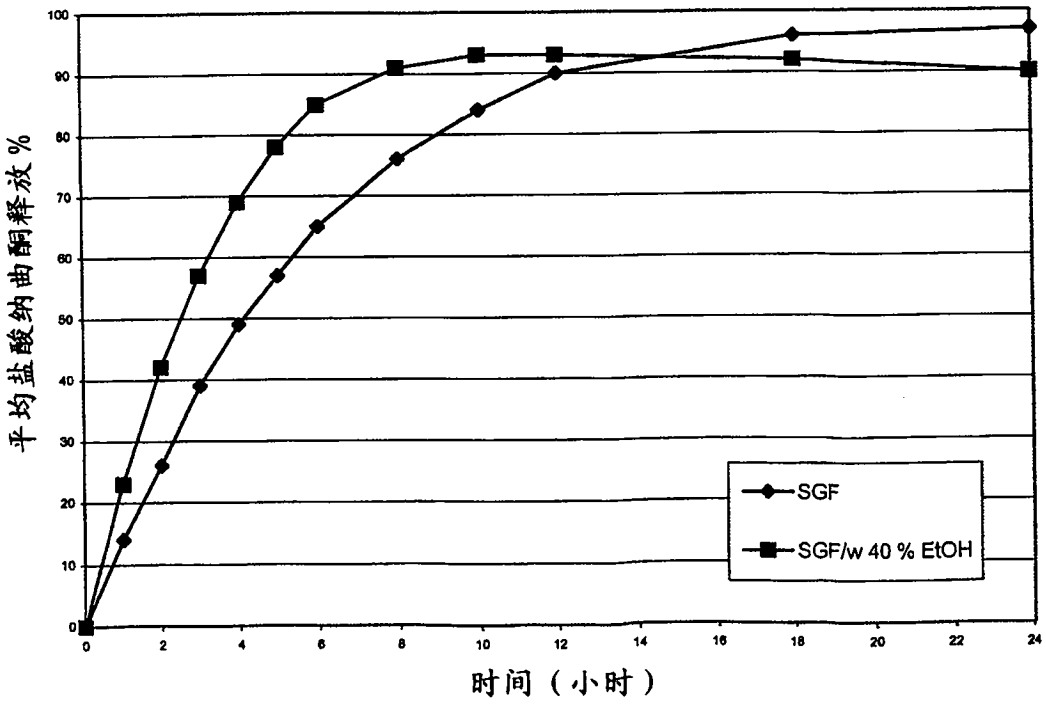


图 9

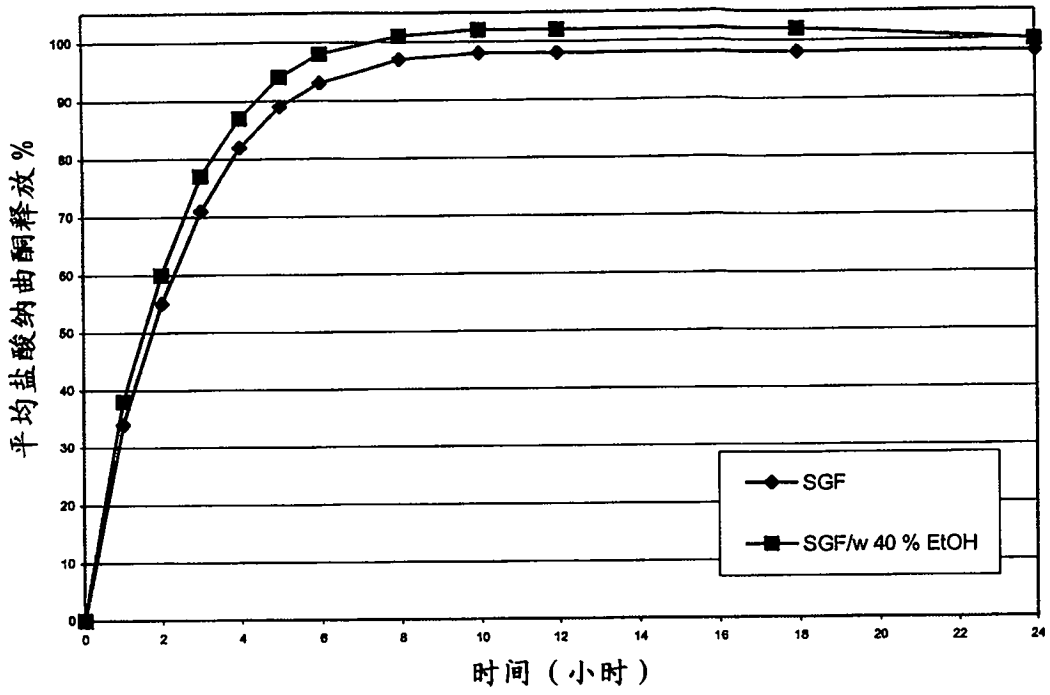


图 10

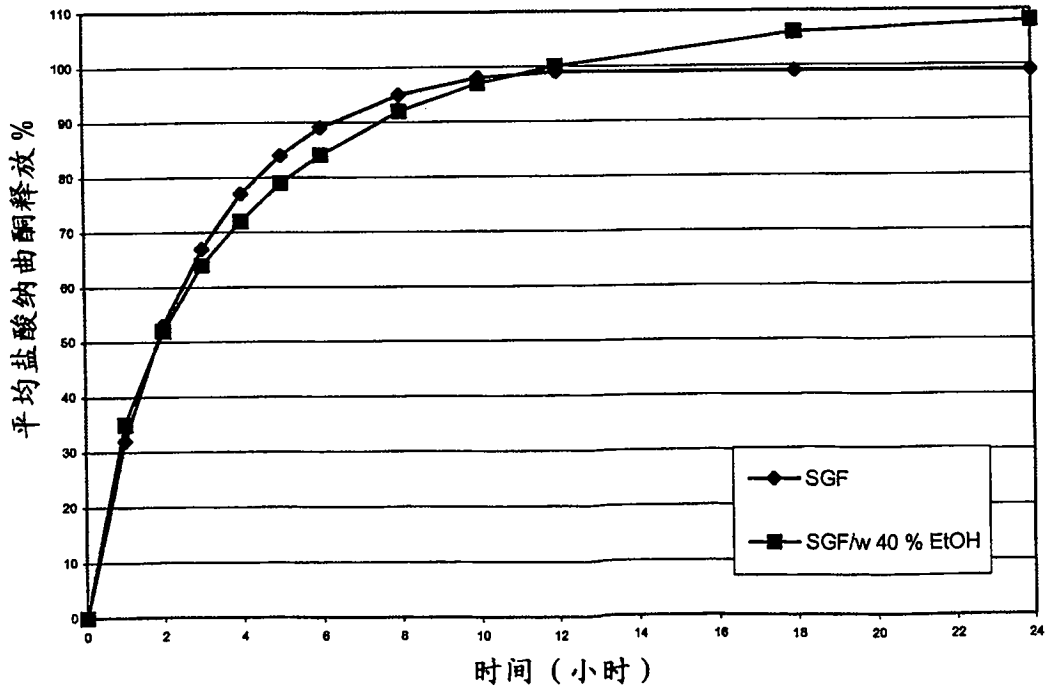


图 10a

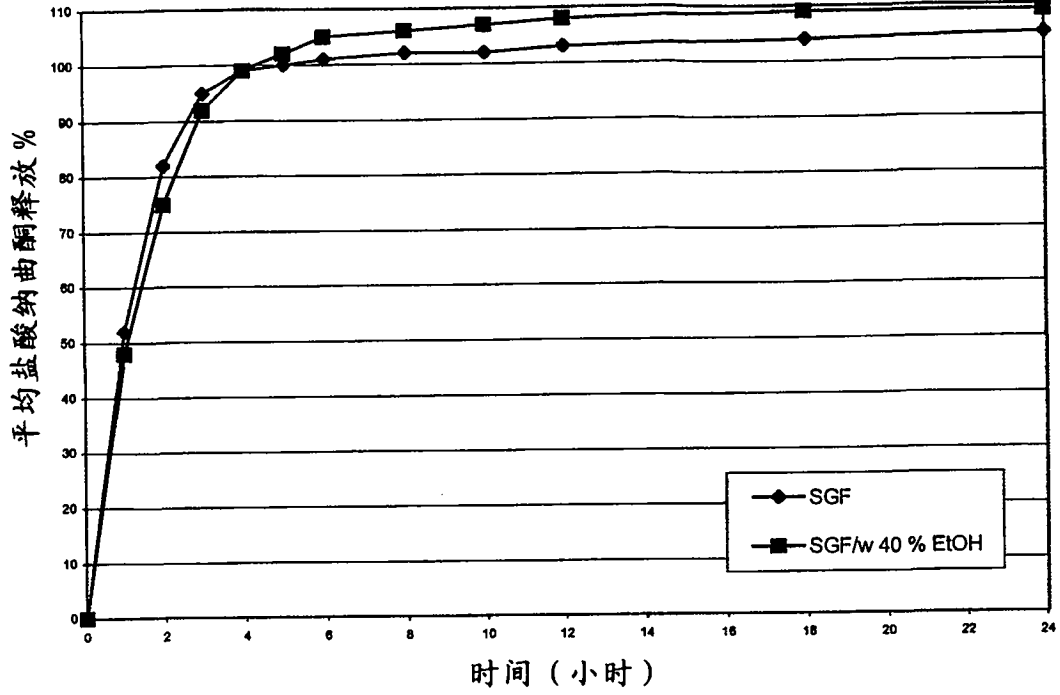


图 11

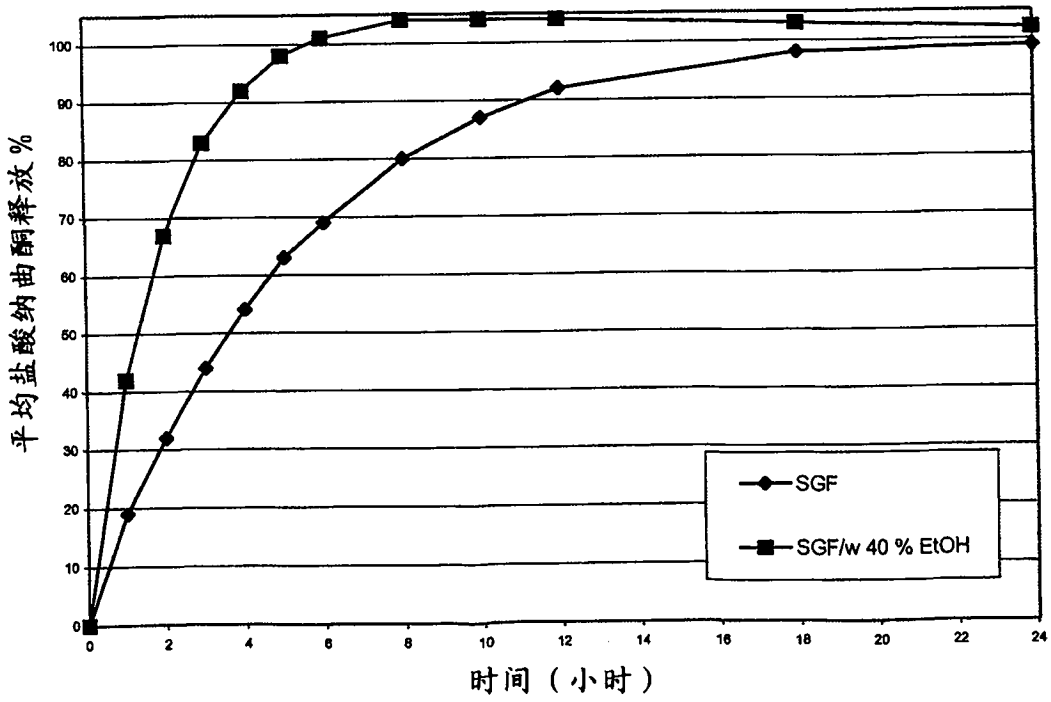


图 12

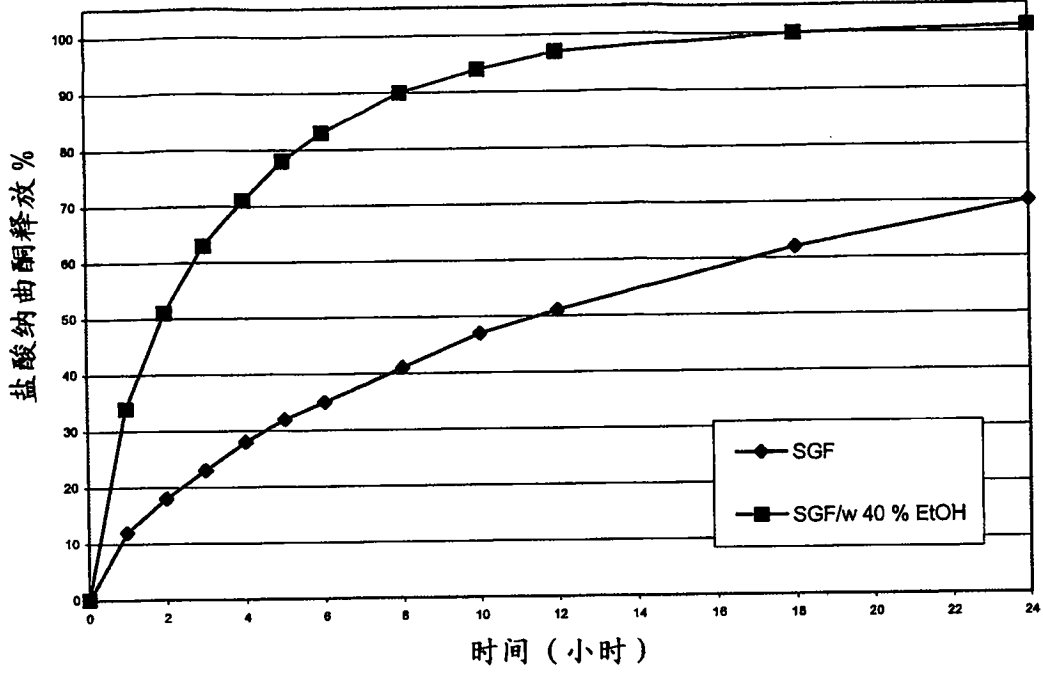


图 12a

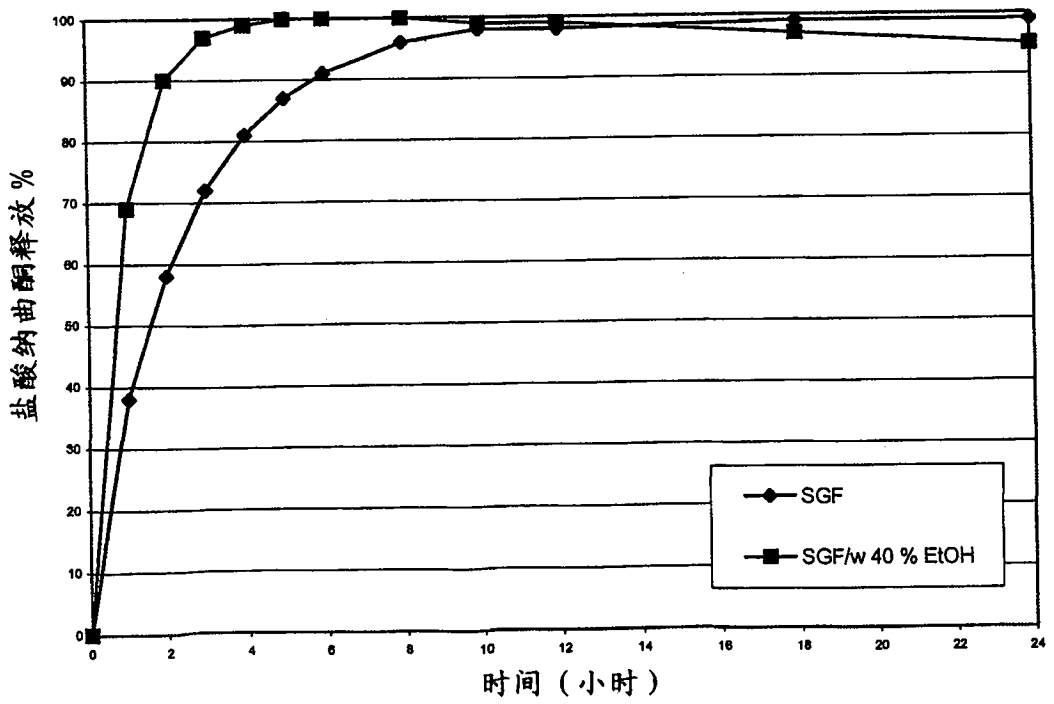


图 12b

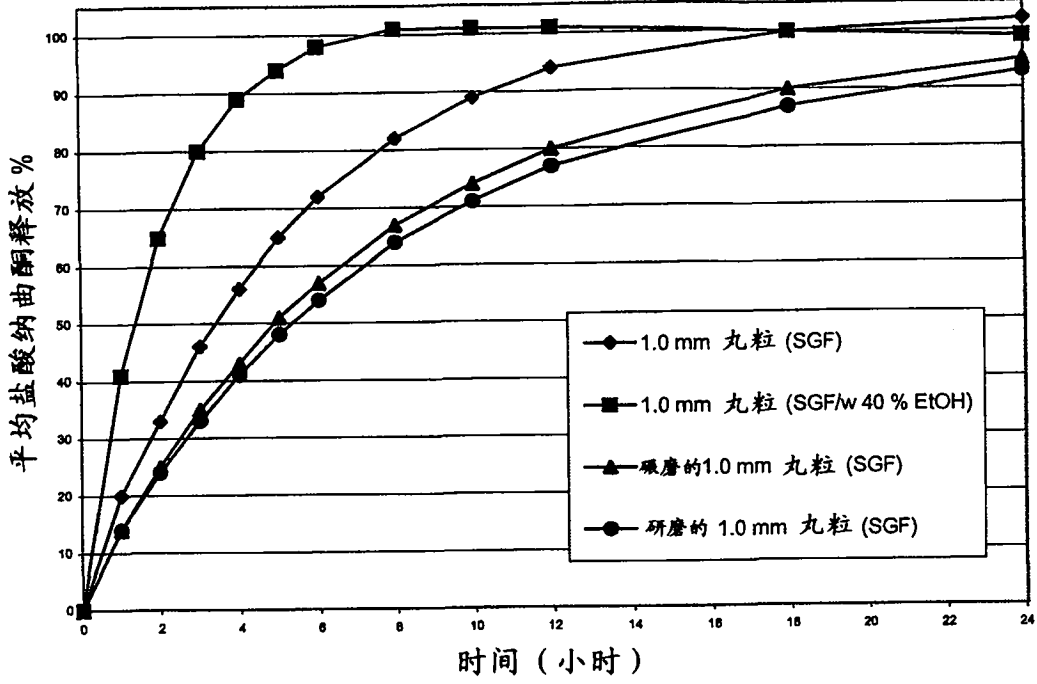


图 13-1

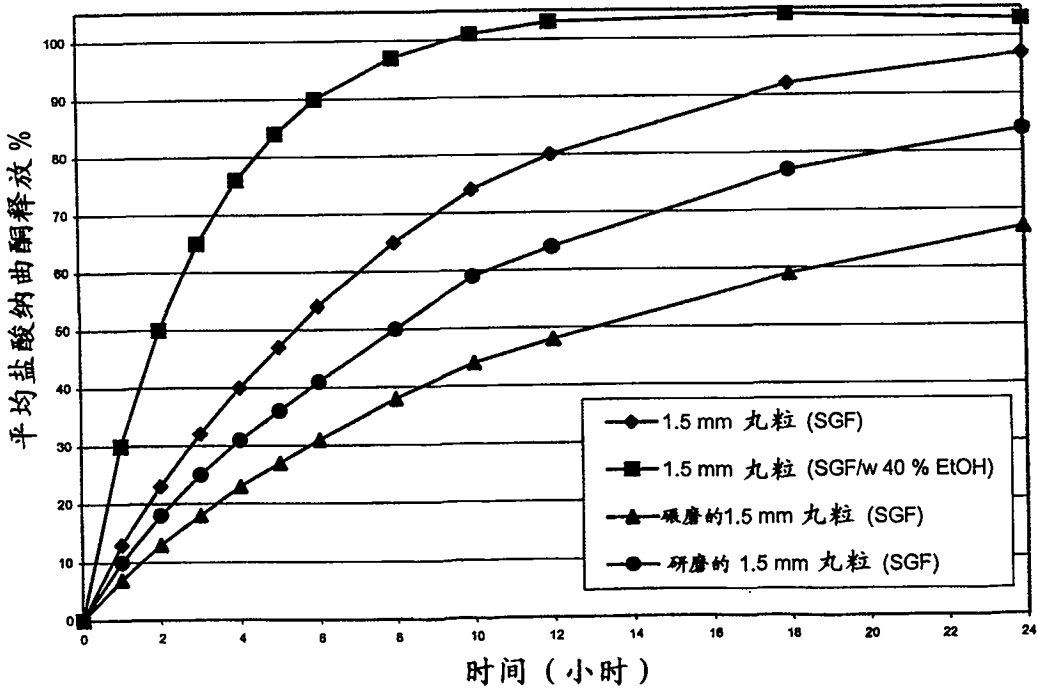


图 13-2

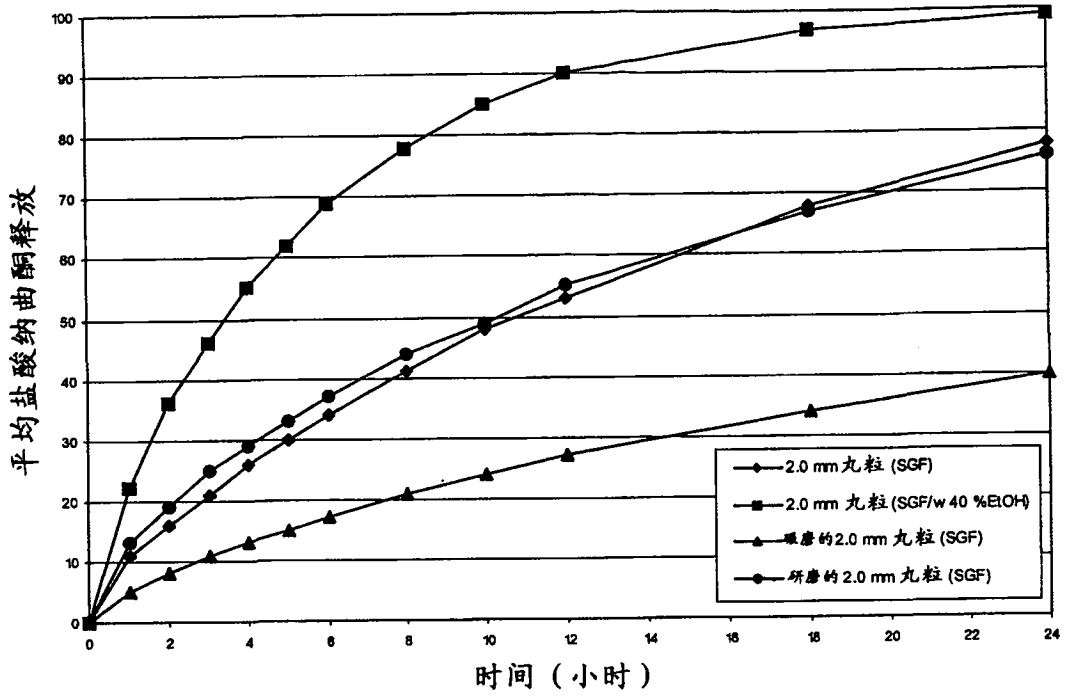


图 13-3

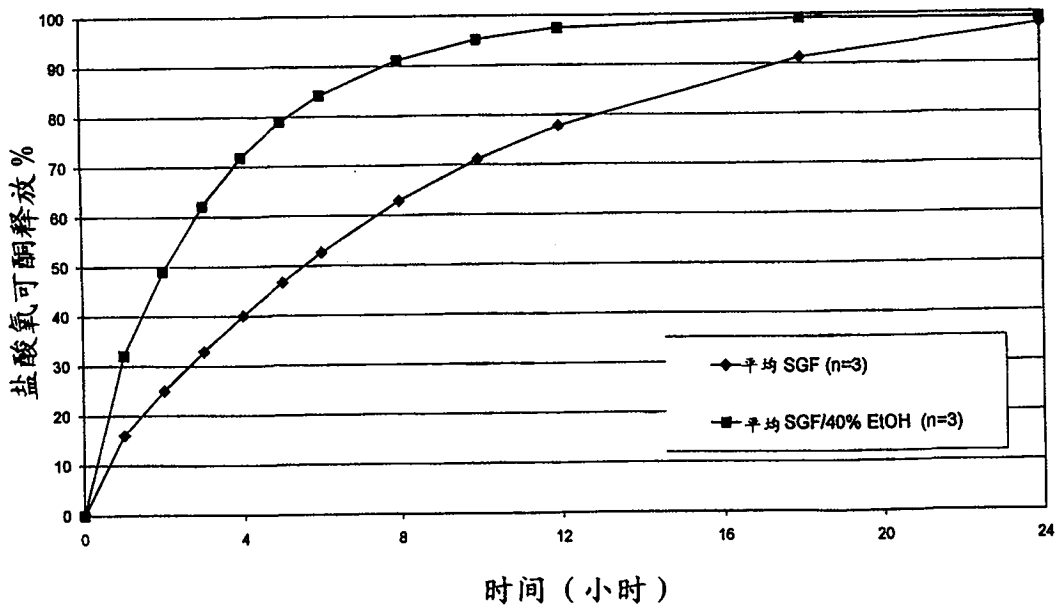


图 14-1a

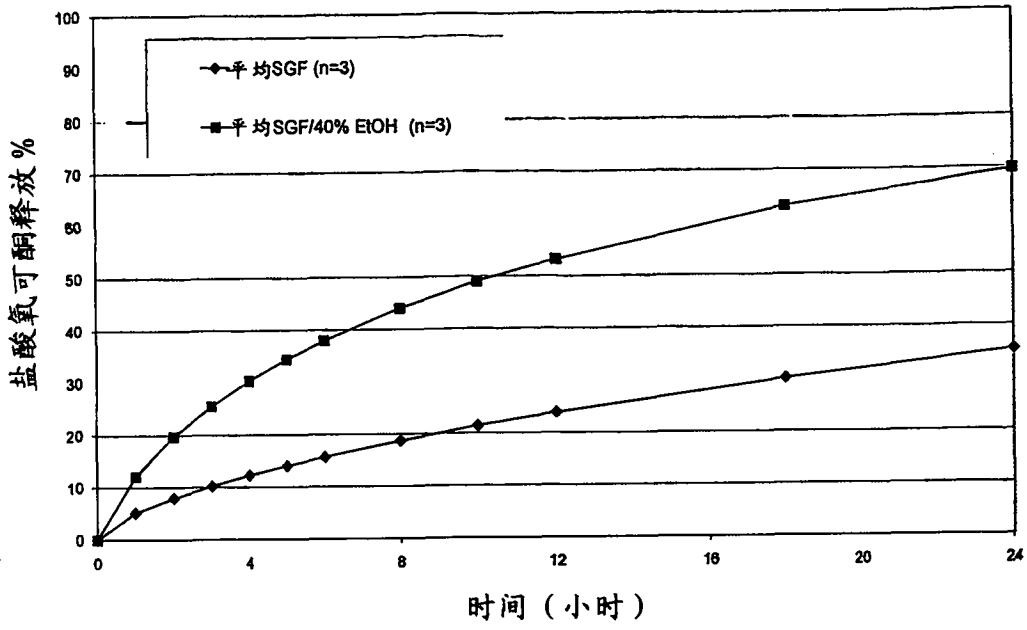


图 14-1b

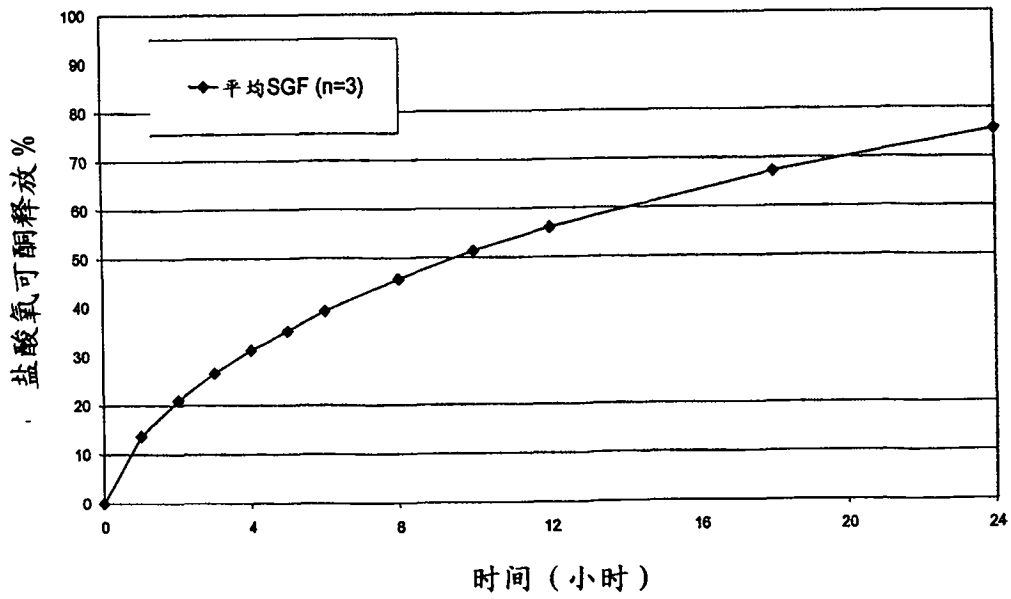


图 14-1c

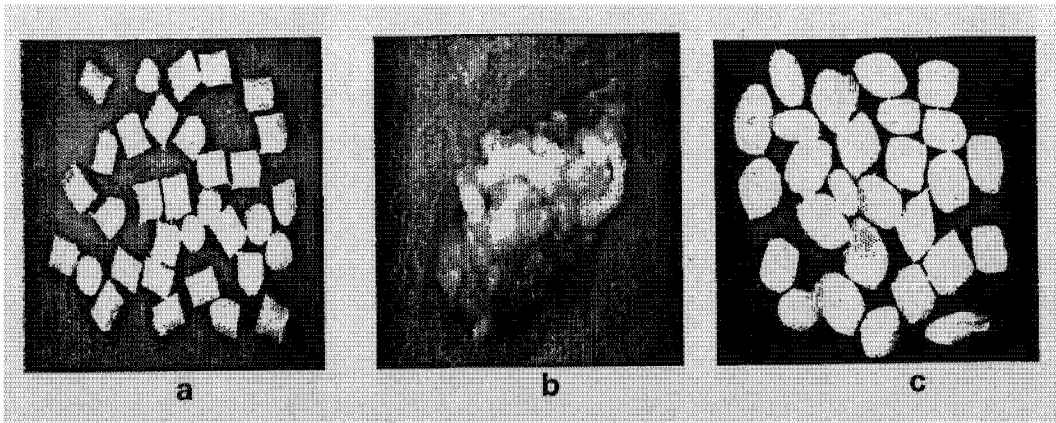


图 14-2

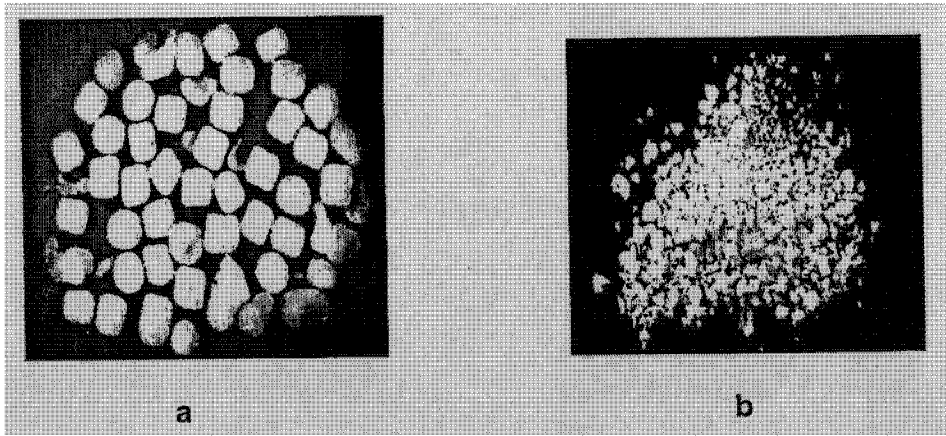


图 14-3