



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104144681 A

(43) 申请公布日 2014. 11. 12

(21) 申请号 201380012104. 8

A61K 9/20 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 03. 01

A61K 9/50 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/485 (2006. 01)

61/606, 156 2012. 03. 02 US

A61P 25/04 (2006. 01)

61/724, 141 2012. 11. 08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2013/000444 2013. 03. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/128276 EN 2013. 09. 06

(71) 申请人 罗德兹制药股份有限公司

地址 美国罗得岛

(72) 发明人 A · L · 阿德杰伊 陈四保

R · J · 库珀 V · 曼西奈里

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 唐伟杰

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

权利要求书7页 说明书47页 附图10页

(54) 发明名称

抗破坏性立即释放型制剂类

(57) 摘要

揭示的是, 一种立即释放型固体口服剂型, 其包含:(i) 活性剂, 及(ii) 对酸性 pH 敏感的材料。

1. 一种立即释放型固体口服剂型,其包含多个颗粒,各颗粒包含:

(i) 活性剂,及

(ii) 对酸性 pH 敏感的物质,

其中如通过在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

2. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中该多个颗粒分散于基材。

3. 权利要求 2 的立即释放型固体口服剂型,其中该基材包含胶凝剂。

4. 权利要求 2 或 3 的立即释放型固体口服剂型,其中该基材包含崩解剂。

5. 权利要求 2、3 或 4 的立即释放型固体口服剂型,其中该基材包含填料。

6. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中各颗粒包含 (I) 包含该活性剂的核心及层叠于该核心上的对酸性 pH 敏感的物质;或 (II) 包含第一活性剂的核心、包含层叠于该核心上的第二活性剂的涂层,及层叠于该涂层核心上的对酸性 pH 敏感的物质。

7. 权利要求 6 的立即释放型固体口服剂型,其中该核心包含与该活性剂层叠的惰性赋形剂。

8. 权利要求 6 的立即释放型固体口服剂型,其中该核心包含分散于医药上可接受的赋形剂中的该活性剂。

9. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中各颗粒包含:

(i) 包含惰性赋形剂的核心,及

(ii) 包含层叠于该核心上的该活性剂及对酸性 pH 敏感的物质涂层。

10. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中各颗粒包含分散于对酸性 pH 敏感的物质中的该活性剂。

11. 权利要求 10 的立即释放型固体口服剂型,其中该多个颗粒是呈颗粒形式。

12. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中该对酸性 pH 敏感的物质是聚合物。

13. 权利要求 12 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚合物在 pH 约 1 至约 5 是可溶的。

14. 权利要求 12 或 13 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚合物在 pH 约 6 至约 8.5 是不溶的。

15. 权利要求 12 的立即释放型固体口服剂型,其中与在 pH 范围约 1 至约 5 的情况相比,该聚合物在 pH 范围约 6 至约 8.5 是更不溶的。

16. 权利要求 12 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚合物是聚丙烯酸酯、多醣、离子交换树脂或它们的混合物。

17. 权利要求 16 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚合物是聚丙烯酸酯。

18. 权利要求 17 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚丙烯酸酯是包含甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯的共聚物。

19. 权利要求 17 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚丙烯酸酯是包含甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物。

20. 权利要求 16 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚合物是多醣。

21. 权利要求 20 的立即释放型固体口服剂型,其中该多醣是聚氨基葡萄糖。

22. 权利要求 16 的立即释放型固体口服剂型,其中该聚合物是离子交换树脂。

23. 权利要求 22 的立即释放型固体口服剂型,其中该离子交换树脂是聚克立林树脂、波尔阿克里林盐、聚苯乙烯磺酸钠、考来烯胺树脂或它们的混合物。

24. 权利要求 3 的立即释放型固体口服剂型,其中该胶凝剂是选自糖、糖衍生的醇、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、绿坡缕石、膨润土、糊精、海藻酸盐或酯、角叉菜胶、胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸铝镁、卡波姆、聚羧乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、二氧化硅、产碱杆菌多糖、红藻胶、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、聚氨基葡萄糖、表面活性剂、乳化剂和它们的混合物。

25. 权利要求 3 的立即释放型固体口服剂型,其中该胶凝剂是选自预糊化淀粉、羟乙基纤维素、瓜尔胶、黄原胶、藻酸盐或酯、角叉菜胶和它们的混合物。

26. 权利要求 3 的立即释放型固体口服剂型,其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止该活性剂被全身性吸收,或减少该活性剂被全身性吸收的能力。

27. 权利要求 3 的立即释放型固体口服剂型,其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,该固体口服剂型在压碎且与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合后的黏度防止该活性剂被全身性吸收,或减少该活性剂被全身性吸收的能力。

28. 权利要求 26 或 27 的立即释放型固体口服剂型,其中在与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合后,该黏度是约 10cP 至约 100cP。

29. 权利要求 26 或 27 的立即释放型固体口服剂型,其中在与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合后,该黏度是约 25cP 至约 75cP。

30. 权利要求 4 的立即释放型固体口服剂型,其中该崩解剂是选自交联羧基甲基纤维素钠、淀粉、淀粉乙醇酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和它们的混合物。

31. 权利要求 5 的立即释放型固体口服剂型,其中该填料是糖。

32. 权利要求 31 的立即释放型固体口服剂型,其中该糖是选自蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖、甘露醇、纤维素衍生物和它们的混合物。

33. 权利要求 31 的立即释放型固体口服剂型,其中该糖是乳糖或微晶纤维素。

34. 权利要求 1 或 2 的立即释放型固体口服剂型,其中采用屏障层层叠各颗粒。

35. 权利要求 34 的立即释放型固体口服剂型,其中该屏障层包含选自羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮和它们的混合物的物质。

36. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中该多个颗粒包含治疗有效量的该活性剂。

37. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中该活性剂是选自阿片样物质激动剂、镇静剂、CNS 抑制剂、CNS 刺激剂、镇静安眠药和它们的混合物。

38. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中该活性剂是阿片样物质激动剂。

39. 权利要求 38 的立即释放型固体口服剂型,其中该阿片样物质激动剂是选自可待因、吗啡、羟可酮、羟吗啡酮、氢可酮、氢吗啡酮、它们的医药上可接受的盐或上述物质的混合物。

40. 权利要求 6 的立即释放型固体口服剂型,其中该第一活性剂是非阿片样物质止痛剂且该第二活性剂是阿片样物质。

41. 权利要求 40 的立即释放型固体口服剂型,其中该非阿片样物质止痛剂是对乙酰氨基酚。

基酚、阿司匹林或布洛芬或其医药上可接受的盐。

42. 权利要求 1、2、37 及 38 中任一项的立即释放型固体口服剂型, 其还包含厌恶剂。

43. 权利要求 42 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂被包含于该多个颗粒及 / 或该基材中。

44. 权利要求 42 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是选自催吐剂、拮抗剂、苦味剂、刺激剂和它们的混合物。

45. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是选自下列的催吐剂: 甲基吐根酚碱、吐根酚碱、盐酸依米丁、吐根微碱、邻甲基吐根微碱、吐根胺、吐根碱、氢化吐根碱、吐根酸及它们的混合物。

46. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该催吐剂是吐根。

47. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是选自下列的拮抗剂: 纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、环佐辛、左洛啡烷、它们的医药上可接受的盐及上述物质的混合物。

48. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是选自下列的苦味剂: 调味油、调味芳香剂、油树脂、植物萃取物、树叶萃取物、花萃取物、水果萃取物、蔗糖衍生物、三氯蔗糖衍生物、硫酸奎宁、苯甲地那铵及它们的混合物。

49. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是选自下列的苦味剂: 留兰香油、薄荷油、桉树油、肉豆蔻油、多香果、多香果油、肉豆蔻干皮、肉豆蔻干皮油、苦杏仁油、薄荷醇及它们的混合物。

50. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是萃取自选自下列的水果的苦味剂: 柠檬、橘子、莱姆、葡萄柚及它们的混合物。

51. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是苯甲地那铵。

52. 权利要求 44 的立即释放型固体口服剂型, 其中该厌恶剂是刺激剂。

53. 权利要求 52 的立即释放型固体口服剂型, 其中该刺激剂是表面活性剂、辣椒辣素或辣椒辣素类似物。

54. 权利要求 53 的立即释放型固体口服剂型, 其中该辣椒辣素类似物是选自树脂毒素、亭牙毒素、庚酰基异丁基酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、异丁基酰胺、愈创木基酰胺、二氢辣椒辣素、高香草基辛基酯、壬酰基香草基酰胺和它们的混合物。

55. 权利要求 53 的立即释放型固体口服剂型, 其中该表面活性剂是选自泊洛沙姆、脱水山梨糖醇单酯、单油酸甘油酯、月桂基硫酸钠和它们的混合物。

56. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型, 其中如通过美国药典设备 2(桨式) 于 37°C 下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的, 该剂型于 45 分钟内释放至少约 85% 的该活性剂。

57. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型, 其中如通过美国药典设备 2(桨式) 于 37°C 下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的, 该剂型于 45 分钟内释放至少约 90% 的该活性剂。

58. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型, 其中如通过美国药典设备 2(桨式) 于 37°C 下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的, 该剂型于 60 分钟内释放至少约 85% 的该活性剂。

59. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型, 其中如通过美国药典设备 2(桨式) 于

37℃下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 60 分钟内释放至少约 90%的该活性剂。

60. 权利要求 1 的立即释放型固体口服剂型,其中如通过美国药典设备 2(桨式)于 37℃下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 60 分钟内释放至少约 95%的该活性剂。

61. 权利要求 3 的立即释放型固体口服剂型,其包含胶凝剂的量为该剂型的约 0.25%至约 50% (w/w)。

62. 权利要求 61 的立即释放型固体口服剂型,其包含胶凝剂的量为该剂型的约 0.25%至约 10% (w/w)。

63. 权利要求 4 的立即释放型固体口服剂型,其包含崩解剂的量为该剂型的约 2%至约 25% (w/w)。

64. 权利要求 63 的立即释放型固体口服剂型,其包含崩解剂的量为该剂型的约 2%至约 10% (w/w)。

65. 权利要求 5 的立即释放型固体口服剂型,其包含填料的量为该剂型的约 15%至约 95% (w/w)。

66. 权利要求 65 的立即释放型固体口服剂型,其包含填料的量为该剂型的约 25%至约 50% (w/w)。

67. 权利要求 2 的立即释放型固体口服剂型,其是呈压缩片剂形式。

68. 权利要求 1 或 2 的立即释放型固体口服剂型,其是包含于医药上可接受的胶囊中。

69. 一种立即释放型固体口服剂型,其包含多个颗粒,各颗粒包含:

(i) 阿片样物质激动剂,及

(ii) 对酸性 pH 敏感的物质,

其中该多个颗粒分散于基材中,该基材包含:

(i) 胶凝剂,及

(ii) 崩解剂,

其中如通过美国药典设备 2(桨式)于 37℃下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70%的阿片样物质激动剂,且

其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止该阿片样物质激动剂被全身性吸收,或减少该阿片样物质激动剂被全身性吸收的能力。

70. 一种用于制备立即释放型固体口服剂型的方法,该方法包含:

(i) 制备多个颗粒,各颗粒包含活性剂及对酸性 pH 敏感的物质,及

(ii) 分散该多个颗粒于基材中,

其中如通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70%的该活性剂。

71. 权利要求 70 的方法,其中该基材包含胶凝剂。

72. 权利要求 70 或 71 的方法,其中该基材包含崩解剂。

73. 权利要求 70、71 或 72 的方法,其中该基材包含填料。

74. 权利要求 70 的方法,其中该颗粒是通过以对酸性 pH 敏感的物质层叠于包含该活性

剂的核心制备。

75. 权利要求 74 的方法,其中该核心包含以该活性剂层叠的惰性赋形剂。

76. 权利要求 74 的方法,其中该核心包含分散于医药上可接受的赋形剂中的该活性剂。

77. 权利要求 70 的方法,其中该颗粒是通过以该活性剂及对酸性 pH 敏感的物质涂覆包含惰性赋形剂的核心制备。

78. 权利要求 70 的方法,其中该颗粒是通过分散该活性剂于对酸性 pH 敏感的物质制备。

79. 一种用于制备立即释放型固体口服剂型的方法,该方法包含:

(i) 使活性剂及对酸性 pH 敏感的物质颗粒化以获得颗粒,

(ii) 压缩该颗粒成为片剂或使该颗粒包含于胶囊中,

其中如通过在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

80. 权利要求 79 的方法,其中该颗粒及 / 或压缩片剂还包含胶凝剂、崩解剂、填料和它们的混合物。

81. 权利要求 80 的方法,其中该填料以包含该活性剂及对酸性 pH 敏感的物质溶液,经喷雾干燥以获得喷雾干燥组合物。

82. 权利要求 81 的方法,其中该喷雾干燥组合物是与胶凝剂及崩解剂形成颗粒。

83. 一种用于治疗疾病或病症的方法,包括将权利要求 1 至 70 中任一项的立即释放型固体口服剂型给予有此需要的患者。

84. 一种用于治疗疼痛的方法,包括将权利要求 38 至 41 及 79 中任一项的立即释放型固体口服剂型给予有此需要的患者。

85. 一种立即释放型固体口服剂型,其包含多个颗粒,各颗粒包含:

(i) 活性剂,及

(ii) 对酸性 pH 敏感的物质,

其中如通过在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

86. 一种立即释放型固体口服剂型,其包含多个颗粒,各颗粒包含:

(i) 阿片样物质激动剂,及

(ii) 对酸性 pH 敏感的物质,

其中该多个颗粒分散于基材,该基材包含:

(i) 胶凝剂,及任选的

(ii) 崩解剂,

其中如通过美国药典设备 2(桨式)于 37°C 下 500ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该阿片样物质激动剂,且

在与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合后,提供约 10cP 至约 100cP 或约 25cP 至约 75cP 的黏度。

87. 权利要求 86 的立即释放型固体口服剂型,其中该对酸性 pH 敏感的物质提供活性剂自该剂型在 500ml 蒸馏水中经 5 分钟后、优选经 10 分钟后的较少溶出,如通过美国药典桨

式设备于 50rpm 及 37℃ 下的体外溶出所测量的,所述该对酸性 pH 敏感的物质提供的活性剂的溶出少于该剂型在 900ml 1N HCl 中分别经 5 或 10 分钟后的溶出,所述经 5 或 10 分钟后的溶出如通过美国药典篮式设备于 50rpm 及 37℃ 下的体外溶出所测量。

88. 权利要求 87 的立即释放型固体口服剂型,其中释放于水中的量相较于释放于 0.1N HCl 中的量的比例是约 1:10 至小于 1:1、约 1:5 至约 9:10、约 3:10 至约 4:5、或约 2:5 至约 7:10 或约 1:2 至约 3:5,在其他实施方案中,该比例是约 1:10、约 9:10、约 3:10、约 9:10、约 1:2、约 9:10、约 7:10、约 9:10 或约 4:5 至约 9:10,在其他实施方案中,该比例是约 1:10、约 1:5、约 3:10、约 2:5、约 1:2、约 3:5、约 7:10、约 4:5 或约 9:10。

89. 权利要求 86 至 88 中任一项的立即释放型固体口服剂型,其中该对酸性 pH 敏感的物质是选自包含氨基及 / 或单烷基氨基及 / 或二烷基氨基基团的共聚物,优选为包含甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物。

90. 权利要求 86 至 89 中任一项的立即释放型固体口服剂型,其包含选自下列的胶凝剂:糖、糖衍生的醇、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物、绿坡缕石、膨润土、糊精、海藻酸盐或酯、角叉菜胶、胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸铝镁、卡波姆、聚羧乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、二氧化硅、产碱杆菌多糖、红藻胶、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、聚氨基葡萄糖、表面活性剂、混合的表面活性剂 / 润湿剂系统、乳化剂、其他聚合物物质和它们的混合物,优选为预糊化淀粉及黄原胶的混合物。

91. 权利要求 86 至 90 中任一项的立即释放型固体口服剂型,其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止该阿片样物质激动剂被全身性吸收,或减少该阿片样物质激动剂被全身性吸收的能力。

92. 权利要求 86 至 91 中任一项的立即释放型固体口服剂型,其中该活性剂易被滥用。

93. 权利要求 86 至 91 中任一项的立即释放型固体口服剂型,其中该活性剂是阿片样物质镇痛剂。

94. 权利要求 86 至 91 中任一项的立即释放型固体口服剂型,其中该活性剂是盐酸羟可酮。

95. 一种用于制备立即释放型固体口服剂型的方法,该方法包含:

- (i) 制备多个颗粒,各颗粒包含活性剂及对酸性 pH 敏感的物质,及
- (ii) 分散该多个颗粒于基材中,

其中如通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

96. 一种用于制备立即释放型固体口服剂型的方法,该方法包含:

- (i) 使活性剂及对酸性 pH 敏感的物质颗粒化以获得颗粒,
- (ii) 压缩该颗粒成为片剂或使该颗粒包含于胶囊中,

其中如通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出所测量的,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

97. 一种用于治疗疾病或病症的方法,包括将权利要求 85 至 91 中任一项的立即释放型固体口服剂型给予有此需要的患者。

98. 一种用于治疗疼痛的方法,包括将权利要求 86 至 91 中任一项的立即释放型固体口服剂型给予有此需要的患者。

99. 一种权利要求 86 至 91 中任一项的立即释放型固体口服剂型的用途,所述立即释放型固体口服剂型用于治疗疼痛的方法,所述方法包括将所述剂型给予有此需要的患者。

100. 一种对酸性 pH 敏感的聚合物的用途,该聚合物赋予立即释放型固体口服剂型抗破坏性。

101. 一种对酸性 pH 敏感的聚合物的用途,该聚合物赋予立即释放型固体口服剂型抗破坏性,其中该对酸性 pH 敏感的物质是选自包含氨基及 / 或单烷基氨基及 / 或二烷基氨基基团的丙烯酸共聚物。

102. 一种对酸性 pH 敏感的聚合物的用途,该聚合物与胶凝剂组合以赋予立即释放型固体口服剂型抗破坏性。

抗破坏性立即释放型制剂类

【技术领域】

[0001] 本发明涉及抗破坏 (tampering) 及抗滥用的医药剂型的领域。

【背景技术】

[0002] 医药产品有时成为滥用的对象。举例来说,特定剂量的阿片样物质激动剂当肠胃外给予时,比该相同剂量药物经口服给予时效力更高。有些制剂可被破坏以提供包含在其内的阿片样物质激动剂以供非法使用。意图用于口服用途的阿片样物质激动剂制剂,有时会被药物滥用者压碎或是用溶剂(例如乙醇)萃取以提供包含在其内的阿片样物质以供非法使用(如经鼻或肠胃外给予)。

[0003] 过去在该领域已企图控制与立即释放型阿片样物质止痛剂相关的滥用风险。例如,喷他佐辛(pentazocine)与纳洛酮(naloxone)的组合被应用于在美国销售的片剂,如Sanofi-Winthrop的**Talwin®** Nx。**Talwin®** Nx包含相当于50mg碱的喷他佐辛盐酸盐及相当于0.5mg碱的纳洛酮盐酸盐。**Talwin®** Nx适用于缓解中度至严重疼痛。在此组合中的纳洛酮的量,当经口服时具有低活性,且极少干预喷他佐辛的药理活性。然而,此量的纳洛酮若肠胃外给予则对麻醉性止痛剂产生显著拮抗作用。因此,包含纳洛酮是意图抑制当该剂型被溶解及注射时会发生的口服喷他佐辛的滥用形式。因此,此剂型比先前的口服喷他佐辛制剂具有较低的肠胃外滥用风险。包含替利定(tilidine)(50mg)与纳洛酮(4mg)的固定组合疗法自1978年即在德国上市,用于处理严重疼痛(**Valoron®** N, Goedecke)。组合这些药物的原理是有效疼痛缓解及经由纳洛酮诱导的吗啡受体拮抗以防止替利定成瘾。丁丙诺啡(buprenorphine)与纳洛酮的固定组合于1991年引进新西兰(**Temgesic®** Nx, Reckitt&Colman)以用于治疗疼痛。

[0004] 该领域仍然需要抗肠胃外及抗经鼻滥用的包含易于滥用的药物的立即释放型剂型。以阿片样物质止痛剂为例,仍然需要不光依赖在制剂中包含拮抗剂以阻止肠胃外及经鼻滥用的抗破坏性立即释放型制剂。

【发明内容】

[0005] 本发明的某些实施方案的目的为提供包含活性剂(如阿片样物质止痛剂)的立即释放型固体口服剂型,该剂型具有抗破坏性。

[0006] 本发明的某些实施方案的目的为提供包含活性剂(如阿片样物质止痛剂)的立即释放型固体口服剂型,该剂型比其他剂型更不易受肠胃外滥用。

[0007] 本发明的某些实施方案的目的为提供包含活性剂(如阿片样物质止痛剂)的立即释放型固体口服剂型,该剂型比其他剂型更不易受鼻内滥用。

[0008] 本发明的某些实施方案的其他目的为提供包含活性剂(如阿片样物质止痛剂)的立即释放型固体口服剂型,该剂型比其他剂型更不易受转用。

[0009] 本发明的某些实施方案的其他目的为通过给予本文公开的立即释放型固体口服

剂型给人患者,以治疗有此需求的患者的疾病或失调(如疼痛)。

[0010] 本发明的某些实施方案的其他目的为提供一种以包含阿片样物质止痛剂的立即释放型固体口服剂型治疗人患者的疼痛,同时减少该剂型的易于滥用的方法。

[0011] 本发明的某些实施方案的其他目的为提供一种制造如本文所揭示的活性剂(如阿片样物质止痛剂)的立即释放型固体口服剂型的方法。

[0012] 本发明的某些实施方案的其他目的为提供药物(如阿片样物质止痛剂)于制造用于治疗疾病状态(如疼痛)的本文公开的抗破坏性剂型的用途。

[0013] 本发明的上述目的及其他可通过本发明实现,其中某些实施方案关于包含多个颗粒的立即释放型固体口服剂型,各颗粒包含(i)活性剂,及(ii)对酸性pH敏感的材料,其中通过在37℃,在500ml 0.1N HCl中,在美国药典设备2(桨式)中,以50rpm进行体外溶出测量,该剂型于45分钟内释放至少约70%的该活性剂。

[0014] 在某些实施方案中,相较于pH范围约1至约5,该对酸性pH敏感的材料较不溶于pH范围约6至约8.5。

[0015] 在某些实施方案中,该多个颗粒是分散于基材及压缩成片剂或包含于医药上可接受的胶囊内。该基材可包含胶凝剂、崩解剂或填料的至少一种。

[0016] 在某些实施方案中,通过在37℃,在500ml 0.1N HCl中,在美国药典(USP)设备2(桨式)中,以50rpm进行体外溶出测量,本文公开的固体口服剂型于45分钟内释放至少约70重量%、或至少约75重量%、或至少约80重量%、或至少约85重量%、或至少约90重量%、或至少约95重量%的该药物(如阿片样物质激动剂)。

[0017] 在某些实施方案中,通过在37℃,在500ml 0.1N HCl中,在美国药典设备2(桨式)中,以50rpm进行体外溶出测量,本文公开的固体口服剂型于60分钟内释放至少约85重量%、至少约90重量%、或至少约95重量%、或至少约98重量%的该药物(如阿片样物质激动剂)。

[0018] 在其他实施方案中,当通过肠胃外或经鼻途径给予时,混合单位剂量的该剂型与约0.5至约10ml的蒸馏水所产生的黏度防止或减少该药物(如阿片样物质激动剂)被注射器抽起或被全身性吸收的能力。

[0019] 在包含第一及第二活性剂的实施方案中,当通过肠胃外或经鼻途径给予时,混合单位剂量的该剂型与约0.5至约10ml的蒸馏水所产生的黏度防止或减少该第一活性剂、该第二活性剂或二者被注射器抽起或被全身性吸收的能力。

[0020] 在某些实施方案中,本发明涉及包含多个颗粒的立即释放型固体口服剂型,各颗粒包含(i)阿片样物质激动剂,及(ii)对酸性pH敏感的材料,其中该多个颗粒是分散于基材,该基材包含(i)胶凝剂,及(ii)任选的崩解剂,其中通过在37℃,在500ml 0.1N HCl中,在美国药典设备2(桨式)中,以50rpm进行体外溶出测量,该剂型于45分钟内释放至少约70%的该阿片样物质激动剂,且其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,与约0.5至约10ml的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止或减少该阿片样物质激动剂被注射器抽起或被全身性吸收的能力。

[0021] 在某些实施方案中,本发明涉及包含超过一种活性剂的立即释放型固体口服剂型。举例说明,该立即释放型固体口服剂型可能包含多个颗粒,各颗粒包含(i)包含第一活性剂的核心,(ii)包含层叠于该核心上的第二活性剂的涂层,及(iii)层叠于该涂层核心

上的对酸性 pH 敏感的材料,其中通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该第一活性剂、该第二活性剂或该二种活性剂。考虑的活性剂组合包括但不限于阿片样物质止痛剂及非阿片样物质止痛剂。示范性组合包括羟可酮 (oxycodone) 或其医药上可接受的盐与对乙酰氨基酚;羟可酮或其医药上可接受的盐与阿司匹林 (aspirin);羟可酮或其医药上可接受的盐与布洛芬 (ibuprofen);氢可酮 (hydrocodone) 或其医药上可接受的盐与对乙酰氨基酚;及氢可酮或其医药上可接受的盐与布洛芬。

[0022] 在某些实施方案中,本发明涉及包含多个颗粒的固体口服剂型,各颗粒包含 (i) 阿片样物质激动剂,及 (ii) 对酸性 pH 敏感的材料,其中该多个颗粒是分散于基材,该基材包含胶凝剂及崩解剂,其中通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该阿片样物质激动剂,且其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止该阿片样物质激动剂被全身性吸收,或减少该阿片样物质激动剂被全身性吸收的能力。

[0023] 在某些实施方案中,本发明涉及包含多个颗粒的固体口服剂型,各颗粒包含 (i) 包含第一活性剂(例如非阿片样物质止痛剂,诸如对乙酰氨基酚、布洛芬或阿司匹林)的核心,(ii) 包含层叠于该核心上的第二活性剂(例如阿片样物质激动剂,比如羟可酮、氢可酮或它们的医药上可接受的盐)的涂层,及 (iii) 层叠于该涂层核心上的对酸性 pH 敏感的材料,其中该多个颗粒是分散于基材,该基材包含胶凝剂及崩解剂,其中通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该阿片样物质激动剂,且其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止该阿片样物质激动剂被全身性吸收,或减少该阿片样物质激动剂被全身性吸收的能力。

[0024] 在某些实施方案中,本发明涉及一种制备立即释放型固体口服剂型的方法,该方法包含 (i) 制备多个颗粒,各颗粒包含活性剂及对酸性 pH 敏感的材料,及 (ii) 分散该多个颗粒于基材中,其中通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

[0025] 在某些实施方案中,本发明涉及一种制备立即释放型固体口服剂型的方法,该方法包含 (i) 使活性剂及对酸性 pH 敏感的材料颗粒化以获得颗粒,及 (ii) 压缩该颗粒成为片剂或使该颗粒包含于胶囊中,其中通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该活性剂。

[0026] 在某些实施方案中,本发明涉及一种制备如本文公开的剂型的方法,当通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70 重量%、或至少约 75 重量%、或至少约 80 重量%、或至少约 85 重量%、或至少约 90 重量%、或至少约 95 重量% 的该药物(如阿片样物质激动剂)。

[0027] 在某些实施方案中,本发明涉及一种制备如本文公开的固体口服剂型的方法,当通过在 37℃,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 60 分钟内释放至少约 85 重量%、或至少约 90 重量%、或至少约 95 重量%、或至少约 98 重量% 的该药物(如阿片样物质激动剂)。

[0028] 在某些实施方案中,本发明涉及一种制备如本文公开的固体口服剂型的方法,该方法包含 (a) 制备多个颗粒,各颗粒包含 (i) 包含第一活性剂 (如非阿片样物质止痛剂) 的核心, (ii) 包含第二活性剂 (如阿片样物质止痛剂) 的涂层,及 (iii) 层叠于该涂层核心上的对酸性 pH 敏感的材料,其中通过在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2 (桨式) 中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 70% 的该第一活性剂、该第二活性剂或该二种活性剂。

[0029] 在其他实施方案中,本发明涉及一种制备如本文公开的剂型的方法,其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时,混合单位剂量的该剂型 (压碎或未压碎) 与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水所产生的黏度防止或减少该药物 (如阿片样物质激动剂) 被注射器抽起或被全身性吸收的能力。

[0030] 在说明本发明时,下列术语是如下述的使用。本文所使用的单数形式“一 (a, an)”及“该 (the)”包括复数引用,除非上下文另外清楚说明。因此,举例来说,提及“一活性剂”或“活性剂”包括单一活性剂及二或多种不同活性剂的混合物,提及“一胶凝剂”或“胶凝剂”包括单一胶凝剂及二或多种不同胶凝剂的混合物等类似情况。

[0031] 本文使用的术语“活性剂”、“活性成分”、“医药剂”及“药物”是指任何意图产生治疗性、预防性或其他期望效应的物质,不论是否经政府机构批准用于该目的。关于特定剂的这些术语包括该剂的所有医药活性形式,包括该剂的游离碱形式,及所有医药上可接受的盐、复合物、立体异构物、结晶形式、共结晶、醚、酯、水合物、溶剂合物及其混合物,其中该形式具医药活性。

[0032] 本文使用的术语“治疗有效”是指产生期望治疗结果所需的药物的量或药物给予速率。

[0033] 本文使用的术语“预防有效”是指产生期望预防结果所需的药物的量或药物给予速率。

[0034] 本文使用的术语“立体异构物”是个别分子的所有异构物的总称,这些异构物的差异只有它们的原子在空间中的方向性不同。其包括对映异构物及具有一或多个手性中心但互不为镜像的化合物的异构物 (非对映异构物)。

[0035] 术语“对映异构物”或“对映异构”是指不能与其镜像完全重迭因此具有光学活性的分子,其中该对映异构物在一方向上将平面偏振光转动某个角度,其镜像则在相反方向上将平面偏振光转动相同角度。

[0036] 术语“手性中心”是指连接四个不同基团的碳原子。

[0037] 术语“外消旋”是指对映异构物的混合物。

[0038] 术语“拆分”是指分离或浓缩或除尽分子的两个对映异构形式的一者。

[0039] 术语“患者”是指个体,特别是人,该个体呈现一个特定症状或多个特定症状的临床表征,这暗示需要治疗,该个体经预防性或防范性治疗某一病症,或该个体经诊断为具有欲治疗的病症。术语“个体”包含术语“患者”的定义,且不排除在各方面或在特定病症方面完全正常的个体。

[0040] 医药上可接受的盐包括但不限于无机酸盐 (诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐及其类似物)、有机酸盐 (诸如甲酸盐、醋酸盐、三氟乙酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐及其类似物)、磺酸盐 (诸如甲烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐及其类似物)、氨基酸盐

(诸如精胺酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐及其类似物)、金属盐(诸如钠盐、钾盐、铯盐及其类似物)、碱土金属(诸如钙盐、镁盐及其类似物)、有机胺盐(诸如三乙胺盐、吡啶盐、甲吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苯甲基乙二胺盐及其类似物)。

[0041] 本文使用的术语“ppm”是指“百万分之一”。以 14-羟基可待因酮为例,“ppm”代表 14-羟基可待因酮在特定样品产品中的百万分的份数。14-羟基可待因酮的量可通过该领域已知的任何方法测定,优选为利用 UV 检测的 HPLC 分析。

[0042] 术语“层叠”是指完全或部分覆盖至基质上(例如惰性核心)。

[0043] 术语“生物利用度”依本发明的目的是定义为药物(如羟可酮)自单位剂型被吸收的有关程度。生物利用度也指 AUC(即血浆浓度/时间曲线下面积)。

[0044] 术语“ $C_{\max}$ ”表示在给药间隔期间所获得的最高血浆浓度。

[0045] 术语“ $T_{\max}$ ”表示达到最高血浆浓度($C_{\max}$)的时间。

[0046] 术语“患者群体”或“个体群体”或“健康个体群体”是指该讨论(或主张)涉及至少二个患者、个体或健康个体;至少六个患者、个体或健康个体;或至少十二个患者、个体或健康个体的平均药物动力学参数。

[0047] 就本发明的目的而言,本文公开的制剂优选为与剂量成正比。在剂量正比制剂中,药物动力学参数(如 AUC 及 $C_{\max}$)及/或体外释放自一剂量强度线性增加至另一剂量强度。因此,特定剂量的药物动力学及体外参数可自该相同制剂的不同剂量的参数推导。

[0048] 【图式简单说明】

[0049] 图 1 为本发明的制剂的图形化说明。

[0050] 图 2 为本发明的制剂的另一图形化说明。

[0051] 图 3 为制备本发明的实施方案的方法的图形化说明。

[0052] 图 4 是实施例 5 的药物动力学结果的图形化说明。

[0053] 图 5 是实施例 8 的制剂 6B 的溶出数据的图形化说明。

[0054] 图 6 是实施例 8 的制剂 6C 的溶出数据的图形化说明。

[0055] 图 7 是实施例 8 的制剂 7 的溶出数据的图形化说明。

[0056] 图 8 是用于层叠第一活性剂与第二活性剂的制备方法的流程图。

[0057] 图 9 是制备方法的流程图,所述方法用于将对酸性 pH 敏感的物质层叠在根据本发明的实施方案的基质上。

[0058] 图 10 是制备方法的流程图,所述方法用于制备根据本发明的实施方案的片剂。

[0059] 图 11 是实施例 10 的溶出数据的图形化说明。

[0060] 发明详述

[0061] 【实施方式】

[0062] 活性剂的颗粒基制剂利用不同物质以控制该活性剂在经口给予后的释放。举例来说,聚合物基活性剂制剂可根据 pH 依赖性差别释放,经设计以在延长时期释放该活性剂,或在特定时间点释放该活性剂于胃肠道系统。

[0063] 此外,胶凝剂被考虑用于医药制剂,以防含有易于滥用的药物的剂型被滥用。滥用形式之一为压碎控制释放剂型以释放其内含的药物以供非法使用,比如肠胃外给予或经由黏膜表面吸收。当含有胶凝剂的剂型被压碎然后与溶液混合时,所产生的黏度可能抑制该药物被注射器吸起,由此防止肠胃外滥用。同样地,当该压碎剂型被施用至黏膜表面(如鼻

腔),该组合物接触到黏膜湿气时将胶化,由此抑制吸收。

[0064] 滥用药物的控制释放剂型受到高度关注以期发展抗破坏技术,因为压碎该剂型可能释放原本意图延长(如在12至24小时)释放的活性剂的量。

[0065] 立即释放剂型也可能被滥用,当经由非意图途径给予时成为公共安全议题。将聚合物及/或胶凝剂并入立即释放剂型所要克服的问题之一是控制释放特征,即当并入足以抑制破坏的量时,该剂可能赋予剂型的所述控制释放特征。

[0066] 在某些情况中,立即释放剂型可能不经压碎就被滥用,例如使该完整剂型与液体接触以溶解包含在其内的活性剂。以颗粒形式的完整立即释放剂型而言,这个问题可能特别严重,因为该剂型具有较大的表面积及增加的溶出。

[0067] 立即释放剂型在管理急性和慢性病症(例如阿片样物质止痛剂的疼痛管理)方面皆扮演重要角色。因此,重要的是,提供易于滥用的药物的抗破坏性剂型,以维持其立即释放特性。在某些实施方案中,该立即释放特性是,通过美国药典设备2(桨式)在37°C 500ml 0.1N HCl或模拟不含酶的胃液(SGF)中以50rpm进行体外溶出测量,该剂型于45分钟内释放至少约70%重量(w/w)比的该药物。在其他实施方案中,该立即释放特性是,通过美国药典设备1(篮式)在37°C 900ml蒸馏水中以50rpm进行体外溶出测量,该剂型于45分钟内释放至少约70%重量比的该药物。

[0068] 在某些实施方案中,本发明涉及包含多个颗粒的立即释放型固体口服剂型,各颗粒包含:(i)活性剂,及(ii)对酸性pH敏感的物质,其中通过美国药典设备2(桨式)在37°C 500ml模拟0.1N HCl或模拟不含酶的胃液(SGF)中以50rpm进行体外溶出测量,该剂型于45分钟内释放至少约70%的该活性剂。或者,通过美国药典设备1(篮式)在37°C 900ml蒸馏水中以50rpm进行体外溶出测量,该实施方案可以于45分钟内可释放至少约70% w/w的该药物。

[0069] 在某些实施方案中,本发明涉及包含多个颗粒的立即释放型固体口服剂型,各颗粒包含:(i)易于滥用的活性剂(如阿片样物质激动剂),及(ii)对酸性pH敏感的物质,其中该多个颗粒是分散于基材,该基材包含(i)胶凝剂,及(ii)任选的崩解剂,其中通过美国药典设备2(桨式)在37°C 500ml 0.1N HCl或模拟不含酶的胃液(SGF)中以50rpm进行体外溶出测量,该剂型于45分钟内释放至少约70%的该活性剂。或者,通过美国药典设备1(篮式)在37°C 900ml蒸馏水中以50rpm进行体外溶出测量,该实施方案于45分钟内可释放至少约70% w/w的该药物。

[0070] 在某些实施方案中,该活性剂(如阿片样物质激动剂)在水中的释放速率比在0.1N HCL中慢。举例来说,通过美国药典设备2(桨式)在37°C 500ml蒸馏水中以50rpm进行体外溶出测量,活性剂在选自5、10、15、30、45或60分钟的一或多个时间点释放的量,少于通过美国药典设备1(篮式)在37°C 900ml 0.1N HCl中以50rpm进行体外溶出测量所确定的、活性剂在相同时间点释放的量。在某些实施方案中,各时间点释放于水中的量相较于释放于0.1N HCl中的量的比例是约1:10至小于1:1、约1:5至约9:10、约3:10至约4:5、或约2:5至约7:10或约1:2至约3:5。在其他实施方案中,该比例是约1:10、约9:10、约3:10、约9:10、约1:2、约9:10、约7:10、约9:10或约4:5至约9:10。在其他实施方案中,该比例是约1:10、约1:5、约3:10、约2:5、约1:2、约3:5、约7:10、约4:5或约9:10。

[0071] 本发明的立即释放剂型的单位剂量可能包括但不限于约2至约75个颗粒、约10

至约 50 个颗粒,或约 15 至约 25 个颗粒。在其他实施方案中,本发明的立即释放剂型的单位剂量可能包括但不限于约 50 至约 500 个颗粒、约 75 至约 350 个颗粒、约 100 至约 300 个颗粒,或约 150 至约 250 个颗粒。

[0072] 本发明所使用的颗粒可能具有约 0.1mm 至约 10mm、约 0.5mm 至约 8mm、约 1mm 至约 6mm、或约 2mm 至约 4mm 的平均直径。

[0073] 在包含胶凝剂的某些实施方案中,当通过肠胃外或经鼻途径给予时,该剂型(压碎或完整)与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的黏度防止或减少该活性剂被注射器抽起或被全身性吸收的能力。

[0074] 在某些实施方案中,关于本发明的该多个颗粒,各颗粒包含(i)包含该活性剂的核心,及(ii)层叠于该核心上的对酸性 pH 敏感的物质。在该实施方案中,该核心可能包含(i)与该活性剂层叠的惰性赋形剂(如糖球)或(ii)分散于医药上可接受的赋形剂中的该活性剂。或者,该核心可包含该活性剂但不含赋形剂或包含极少赋形剂。

[0075] 在其他实施方案中,关于该多个颗粒,各颗粒包含(i)包含惰性赋形剂的核心,及(ii)包含层叠于该核心上的该活性剂及对酸性 pH 敏感的物质涂层。

[0076] 在其他实施方案中,关于该多个颗粒,各颗粒包含分散于对酸性 pH 敏感的物质中的该活性剂(例如呈混合或颗粒形式)。在该实施方案中,该颗粒可能具有任选的涂层,如膜涂层。

[0077] 在其他实施方案中,该多个颗粒的各核心可包含取代惰性赋形剂的另一活性剂,或在惰性赋形剂之外包含另一活性剂。例如,第一活性剂可被用来作为供涂覆第二活性剂于其上的基质。该第一活性剂可为实质上纯的活性医药成分,或可在经该第二活性剂涂覆之前,与医药上可接受的赋形剂混合。被用来作为基质的该第一活性剂可呈例如粉剂或颗粒的形式。该第二活性剂可通过任何方法如喷雾涂覆施用至该第一活性剂。

[0078] 在其他实施方案中,该核心可能包含层叠于惰性赋形剂上的第一活性剂,且该第二活性剂层叠于该核心上。或者,该第一活性剂可被分散于医药上可接受的赋形剂中以形成多个基质,且该第二活性剂可层叠于所述基质上。膜形成物质(如羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇)的任选内层可被层叠于该第一及第二活性剂之间。

[0079] 在其他实施方案中,该核心可包含与涂层层叠的惰性赋形剂,该涂层包含该第一活性剂与该第二活性剂的混合物。或者,该第一活性剂及该第二活性剂皆可被分散于医药上可接受的赋形剂中以形成多个基质,且该对酸性 pH 敏感的物质可层叠于所述基质上。

[0080] 本发明的对酸性 pH 敏感的物质可能是聚合物。在某些实施方案中,该聚合物在 pH 约 1 至约 5 是可溶的。在其他实施方案中,该聚合物在 pH 约 6 至约 8.5 是不溶的。在其他实施方案中,与在 pH 范围约 1 至约 5 的情况相比,该聚合物在 pH 范围约 6 至约 8.5 是更不溶的。

[0081] 在某些实施方案中,相较于给予后在胃系统中的溶出,对酸性 pH 敏感的物质提供,活性剂(如阿片样物质激动剂)在通常用于非法萃取的量的溶剂(如 0.5 至约 10ml 的水)中的更少溶出。这可通过美国药典设备 2(桨式)在 37°C 500ml 蒸馏水中以 50rpm 进行体外溶出被测试,及通过美国药典设备 1(篮式)在 37°C 900ml 0.1N HCl 中以 50rpm 进行体外溶出试验被测试。在选自 5、10、15、30、45 或 60 分钟的一或多个时间点释放于水中的量相较于释放于 0.1N HCl 中的量的比例是约 1:10 至小于 1:1、约 1:5 至约 9:10、约 3:10

至约 4:5、或约 2:5 至约 7:10 或约 1:2 至约 3:5。在其他实施方案中,该比例是约 1:10、约 9:10、约 3:10、约 9:10、约 1:2、约 9:10、约 7:10、约 9:10 或约 4:5 至约 9:10。在其他实施方案中,该比例是约 1:10、约 1:5、约 3:10、约 2:5、约 1:2、约 3:5、约 7:10、约 4:5 或约 9:10。

[0082] 使用于本发明的聚合物可为例如聚丙烯酸酯(或盐)、多醣、离子交换树脂或其混合物。

[0083] 可被用于本发明的聚丙烯酸酯(或盐)的实例是包含氨基及/或烷基氨基及/或二烷基氨基的共聚物,例如包含甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸二乙基氨基乙酯的共聚物,如可购自 BASF 的 Kollicoat Smartseal30 **D®**。另一实例为包含甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的共聚物,如可购自 Evonik 的 Eudragit E **100®** (颗粒)或 Eudragit E **PO®** (粉剂)。在某些实施方案中,该聚丙烯酸酯(或盐)是以提供重量增加约 10% (w/w) 至约 90% (w/w)、或约 20% (w/w) 至约 80% (w/w)、或约 30% (w/w) 至约 70% (w/w)、或约 40% (w/w) 至约 60% (w/w) 的量施用于该颗粒。

[0084] 可用于本发明的多醣的实例为聚氨基葡萄糖。

[0085] 可用于本发明的离子交换树脂的实例包括聚克立林树脂(polacrilex resin)、波尔阿克里林(polacrilin)盐、聚苯乙烯磺酸钠、考来烯胺树脂(cholestyramine resin)或其混合物。

[0086] 在该基材包含胶凝剂的实施方案中,该胶凝剂的量可为该剂型总量的约 0.25% 至约 50% (w/w) 或约 0.25% 至约 10% (w/w)。

[0087] 用于本发明的立即释放剂型中的胶凝剂可选自糖、糖衍生的醇(如甘露醇、山梨醇及类似物)、淀粉、淀粉衍生物、纤维素衍生物(如微晶纤维素、羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素及羟丙基甲基纤维素)、绿坡缕石(attapulgitite)、膨润土(bentonite)、糊精、海藻酸盐或酯、角叉菜胶、胶(如黄蓍胶、阿拉伯胶、瓜尔胶及黄原胶)、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸铝镁、卡波姆(carbomer)、聚羧乙烯(carbopol)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯醇、二氧化硅、产碱杆菌多糖(curdlan)、红藻胶(furcelleran)、蛋白粉、乳白蛋白、大豆蛋白、聚氨基葡萄糖、表面活性剂、混合的表面活性剂/润湿剂系统、乳化剂、其他高分子材料或其混合物。在某些实施方案中,该胶凝剂是黄原胶。在其他实施方案中,该胶凝剂是果胶。该果胶或果胶物质包括自例如苹果、柑橘或甜菜残余物的来源纯化或分离的果胶酸酯(或盐)及粗制天然果胶,若需要,所述来源是经酯化或去酯化(例如通过碱或酶)。果胶亦可衍生自柑橘水果,如莱姆(lime)、柠檬、葡萄柚及橘子。在特定实施方案中,该胶凝剂可选自预糊化淀粉(如购自 Asahi Kasei 的 **Swelstar®**)、羟乙基纤维素(如购自 Ashland Inc. 的 **Natrosol®**)、瓜尔胶(如购自 Ashland Inc. 的 **Supercol®**)、黄原胶、藻酸盐或酯、角叉菜胶、聚环氧乙烷或其混合物。

[0088] 优选将该胶凝剂包含于该剂型中,使得当通过肠胃外或经鼻途径给予时,该剂型(压碎或完整)与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的黏度防止或减少该活性剂(如阿片样物质激动剂)被注射器抽起或被全身性吸收的能力。该黏度可为例如约 10cP 至约 100cP、约 25cP 至约 75cP、至少约 20cP、至少约 40cP 或至少约 60cP。

[0089] 在某些实施方案中,本发明的立即释放剂型所包含的胶凝剂的重量不超过药物(如阿片样物质激动剂)的重量。在其他实施方案中,本发明的立即释放剂型所包含的胶凝剂的重量少于药物的重量。在其他实施方案中,本发明的立即释放剂型所包含的胶凝剂的重量超过药物的重量。

[0090] 在某些实施方案中,本发明的立即释放剂型包含胶凝剂与药物(如阿片样物质激动剂)的重量比约 10:1 至约 1:10、约 5:1 至约 1:5、约 3:1 至约 1:3、约 1:1 至约 1:1.5、约 1.5:1 至约 1:1、约 1:1.25、或约 1.25:1。

[0091] 在该基材包含崩解剂的实施方案中,该崩解剂的量可为该剂型总量的约 0.2% 至约 25% (w/w) 或约 1% 至约 10% (w/w)。

[0092] 该崩解剂可选自交联羧基甲基纤维素钠、淀粉、淀粉乙醇酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚维酮或其混合物。

[0093] 在该基材包含填料的实施方案中,该填料的量可为该剂型总量的约 15% 至约 95% (w/w) 或约 25% 至约 50% (w/w)。

[0094] 该填料可为糖,例如选自蔗糖、葡萄糖、乳糖、果糖、甘露醇、纤维素衍生物和其混合物。在特定实施方案中,该填料可为乳糖(如购自 Foremost Farms 的 Fast **Flo**[®])或微晶纤维素(如购自 FMC BioPolymer 的 **Avicel**[®])。

[0095] 在某些实施方案中,该剂型的颗粒可采用屏障层层叠。该屏障层可被包含,以例如提供稳定性或预防该活性剂移动至基材中。在采用屏障层的实施方案中,使用的物质及/或该物质的量优选实质上干扰该活性剂自该剂型的释放特性。该屏障层的物质可为例如丙烯酸聚合物、纤维素聚合物或乙烯聚合物。本发明的优选屏障层包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮或其混合物。在某些实施方案中,该屏障层是以提供重量增加约 1% (w/w) 至约 10% (w/w)、或约 4% (w/w) 至约 7% (w/w) 的量施用于该颗粒。

[0096] 本发明的剂型可包括厌恶剂 (aversive),以进一步防止非法使用包含于其内的活性剂。该厌恶剂可被包含于该多个颗粒、该基材或该剂型的该两种成分中。该厌恶剂可为例如催吐剂、拮抗剂、苦味剂 (bittering agent)、刺激剂或其混合物。

[0097] 该催吐剂可选自例如甲基吐根酚碱 (methyl cephaeline)、吐根酚碱 (cephaeline)、盐酸依米丁 (emetine hydrochloride)、吐根微碱 (psychotrine)、邻甲基吐根微碱 (O-methyl psychotrine)、吐根胺 (emetamine)、吐根碱 (ippecamine)、氢化吐根碱 (hydro-ippecamine)、吐根酸 (ippecacuanhic acid) 及其混合物。在特定实施方案中,该催吐剂是吐根。

[0098] 该拮抗剂可选自例如纳曲酮 (naltrexone)、纳洛酮 (naloxone)、纳美芬 (nalmefene)、环佐辛 (cyclazacine)、左洛啡烷 (levallorphan)、它们的医药上可接受的盐及上述物质的混合物。

[0099] 该苦味剂可选自例如调味油、调味芳香剂、油树脂、植物萃取物、树叶萃取物、花草萃取物、水果萃取物、蔗糖衍生物、三氯蔗糖 (chlorosucrose) 衍生物、硫酸奎宁、苯甲地那铵及其混合物。在某些实施方案中,该苦味剂是留兰香油、薄荷油、桉树油、肉豆蔻油、多香果、多香果油、肉豆蔻干皮 (mace)、肉豆蔻干皮油、苦杏仁油、薄荷醇及其混合物。在其他实施方案中,该苦味剂是萃取自选自柠檬、橘子、莱姆、葡萄柚及其混合物的水果。在特定实施方案中,该苦味剂是苯甲地那铵。

[0100] 该刺激剂可选自例如表面活性剂、辣椒辣素 (capsaicin) 或辣椒辣素类似物。辣椒辣素类似物可选自树脂毒素 (resiniferatoxin)、亭牙毒素 (tinyatoxin)、庚酰基异丁基酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、异丁基酰胺、愈创木基酰胺、二氢辣椒辣素、高香草基辛基酯、壬酰基香草基酰胺或其混合物。

[0101] 该表面活性剂可选自泊洛沙姆 (poloxamer)、脱水山梨糖醇单酯、单油酸甘油酯、月桂基硫酸钠或其混合物。

[0102] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 2(桨式)在 37°C 500ml 0.1N HCl 或不含酶的模拟胃液 (SGF) 中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型于 45 分钟内释放例如至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90% 或至少约 95% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂)。

[0103] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 2(桨式)在 37°C 500ml 0.1N HCl 或不含酶的模拟胃液 (SGF) 中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型于 60 分钟内释放例如至少约 85%、至少约 90%、至少约 95% 或至少约 98% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂)。

[0104] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 1(篮式)在 37°C 900ml 蒸馏水中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型于 45 分钟内释放例如至少约 70%、至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90% 或至少约 95% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂)。

[0105] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 1(篮式)在 37°C 900ml 蒸馏水中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型于 60 分钟内释放例如至少约 85%、至少约 90%、至少约 95% 或至少约 98% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂)。

[0106] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 2(桨式)在 37°C 500ml 蒸馏水中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型的释放为例如下列的一种或多种: (i) 于 15 分钟释放至少约 15%、至少约 25%、或至少约 35% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂),或 (ii) 于 30 分钟释放至少约 25%、至少约 35% 或至少约 45% 的该活性剂。

[0107] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 2(桨式)在 37°C 500ml 0.1N HCl 或不含酶的模拟胃液 (SGF) 中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型例如 (i) 于 15 分钟释放约 15% 至约 70% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂)、(ii) 于 30 分钟释放约 25% 至约 80% 的该活性剂,及于 45 分钟释放至少约 90% 的该活性剂。

[0108] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 1(篮式)在 37°C 900ml 蒸馏水中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型的释放为例如下列的一种或多种: (i) 于 15 分钟释放至少约 15%、至少约 25%、或至少约 35% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂),或 (ii) 于 30 分钟释放至少约 25%、至少约 35% 或至少约 45% 的该活性剂。

[0109] 在某些实施方案中,通过美国药典设备 1(篮式)在 37°C 900ml 蒸馏水中以 50rpm 进行体外溶出测量,本发明的立即释放型固体口服剂型例如 (i) 于 15 分钟释放约 15% 至约 70% 的该活性剂 (如阿片样物质激动剂)、(ii) 于 30 分钟释放约 25% 至约 80% 的该活性剂,及于 45 分钟释放至少约 90% 的该活性剂。

[0110] 本发明的立即释放剂型可呈压缩片剂形式或包含于医药上可接受的胶囊中。

[0111] 在如图 1 描述的特定实施方案中,本发明的立即释放剂型 (10) 可能包含多个颗粒

(11), 各颗粒包含 (i) 活性剂 (12) (例如阿片样物质激动剂), 及 (ii) 对酸性 pH 敏感的物质 (13) (如聚氨基葡萄糖、聚丙烯酸酯或离子交换树脂), 其中该多个颗粒是分散于基材 (14), 该基材包含 (i) 胶凝剂、(ii) 崩解剂及 (iii) 填料, 其中通过在 37°C, 在 500ml 0.1N HCl 中, 在美国药典设备 2 (桨式) 中, 以 50rpm 进行体外溶出测量, 该剂型于 45 分钟内释放至少约 85% 的该活性剂, 且其中当通过肠胃外或经鼻途径给予时, 与约 0.5 至约 10ml 的蒸馏水混合的该剂型的黏度防止或减少该活性剂被注射器抽起或被全身性吸收的能力。

[0112] 在某些实施方案中, 根据通过将该剂型混合或压碎及混合于 5mL 溶剂, 然后利用 27 1/2 号针吸取该形成溶液的通针性 (syringability) 测试, 该活性剂 (如阿片样物质激动剂) 的回收是例如少于约 10%、少于约 8%、少于约 6%、少于约 4%、少于约 2%、少于约 1%、少于约 0.8%、少于约 0.6%、少于约 0.4%、或少于约 0.2%。

[0113] 在通针性测试中使用的溶剂可为例如自来水、蒸馏水、无菌盐水、醋或 40% 乙醇。同样地, 在通针性测试中, 该溶剂 (在与该剂型混合之前或之后) 可利用任何热源加热, 例如使用丁烷打火机。

[0114] 在本发明的某些实施方案中, 根据通过将该剂型混合或压碎及混合于 5mL 溶剂, 然后利用 27 1/2 号针吸取该形成溶液的加热及非加热通针性测试, 该药物的回收是例如少于约 10%、少于约 8%、少于约 6%、少于约 4%、少于约 2%、少于约 1%、少于约 0.8%、少于约 0.6%、少于约 0.4%、或少于约 0.2%。

[0115] 在某些实施方案中, 萃取自未加热稳定性测试与加热稳定性测试的比例是约 1:5 至约 5:1、约 1:4 至约 4:1、约 1:3 至约 3:1、约 1:2 至约 2:1、约 1:1.5 至约 1.5:1、约 1:1.3 至约 1.3:1、或约 1:1.1 至约 1.1:1。

[0116] 活性剂

[0117] 在某些实施方案中, 用于本发明的固体口服剂型的活性剂是选自 ACE 抑制剂、腺垂体激素、肾上腺素能神经元阻断剂、肾上腺皮质类固醇、肾上腺皮质类固醇生物合成的抑制剂、 α -肾上腺能激动剂、 α -肾上腺能拮抗剂、选择性 α -2 肾上腺能激动剂、止痛剂、解热药、抗炎剂、雄激素、局部及全身性麻醉剂、抗成瘾剂、抗雄激素、抗心律不齐剂、抗哮喘药、抗胆碱能剂、抗胆碱酯酶剂、抗凝血剂、抗糖尿病剂、止泻剂、抗利尿剂、止吐剂、促胃肠动力药、抗癫痫药、抗雌激素剂、抗真菌剂、抗高血压剂、抗微生物剂、抗偏头痛剂、抗蕈毒碱剂、抗肿瘤剂、抗寄生虫剂、抗帕金森病剂、抗血小板剂、抗孕激素、抗精神分裂症剂、抗甲状腺素剂、止咳剂、抗病毒剂、非典型抗忧郁剂、氮螺环癸二酮、巴比妥酸盐或酯、苯二氮杂䓬、苯并噻二嗪、 β -肾上腺激动剂、 β -肾上腺拮抗剂、选择性 β -1 肾上腺拮抗剂、选择性 β -2 肾上腺激动剂、胆盐、影响体液体积及组成的药剂、丁酸酚酮、影响钙化的药剂、钙通道阻断剂、心血管药物、大麻素、儿茶酚胺及拟交感神经药、胆碱能激动剂、胆碱酯酶再活化剂、避孕药、皮肤科用药、二苯丁基哌啶、利尿剂、麦角生物碱、雌激素、神经节阻断剂、神经节刺激剂、乙内酰胺类、控制胃液酸度及治疗消化性溃疡的药剂、造血剂 (血液生成制剂)、组胺、组胺拮抗剂、激素、5-羟色胺拮抗剂、治疗高脂蛋白血症的药物、安眠药、镇静剂、免疫抑制剂、轻泻剂、甲基黄嘌呤、单胺氧化酶抑制剂、神经肌肉阻断剂、有机硝酸盐或酯、阿片样物质激动剂、阿片样物质拮抗剂、胰脏酶、吩噻嗪类、孕激素、前列腺素、治疗精神疾病的药剂、拟精神药物、类视色素、钠通道阻断剂、痉挛及急性肌肉痉挛用药、琥珀酰亚胺、睾酮、硫代黄嘌呤、血栓溶解剂、甲状腺剂、三环抗忧郁剂、有机化合物的小管运输抑制剂、影响子

宫运动性的药物、血管舒张剂、维生素或其混合物。

[0118] 在某些实施方案中,该活性剂易被滥用(例如阿片样物质止痛剂如阿片样物质激动剂)。在所述实施方案中,该阿片样物质止痛剂是选自阿芬太尼(alfentanil)、烯丙罗定(allylprodine)、安那度尔(alphaprodine)、阿尼利定(anileridine)、苄吗啡(benzylmorphine)、贝齐米特(bezitramide)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、氯尼他秦(clonitazene)、可待因(codeine)、地索吗啡(desomorphine)、右吗拉胺(dextromoramide)、地佐辛(dezocine)、地恩丙胺(diampromide)、二醋吗啡(diamorphine)、双氢可待因(dihydrocodeine)、双氢吗啡(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)、依他佐辛(eptazocine)、依索庚嗪(ethoheptazine)、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基吗啡(ethylmorphine)、依托尼秦(etonitazene)、芬太尼(fentanyl)、海洛因(heroin)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、羟哌替啶(hydroxypethidine)、异美沙酮(isomethadone)、凯托米酮(ketobemidone)、左啡诺(levorphanol)、左芬啡烷(levophenacylmorphan)、洛芬太尼(lofentanil)、哌替啶(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美他佐辛(metazocine)、美沙酮(methadone)、美托酮(metopon)、吗啡(morphine)、麦罗啡(myrophine)、纳布啡(nalbuphine)、那碎因(narceine)、尼可吗啡(nicomorphine)、去甲左啡诺(norlevorphanol)、去甲美沙酮(normethadone)、烯丙吗啡(nalorphine)、去甲吗啡(normorphine)、诺匹哌酮(norpipanone)、阿片样(opium)、羟可酮(Oxycodone)、羟吗啡酮(oxymorphine)、阿片全碱(papaveretum)、喷他佐辛(pentazocine)、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)、哌腈咪特(piritramide)、普罗庚嗪(proheptazine)、三甲利定(promedol)、丙哌利定(properidine)、丙吡兰(propiram)、右丙氧芬(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)、替利定(tilidine)、曲马多(tramadol)、它们的医药上可接受的盐及前述的物质的混合物。在某些实施方案中,该阿片样物质激动剂是选自可待因、芬太尼、氢吗啡酮、氢可酮、羟可酮、双氢可待因、双氢吗啡、吗啡、曲马多、羟吗啡酮、它们的医药上可接受的盐及前述的物质的混合物。

[0119] 在某些实施方案中,该阿片样物质激动剂是羟可酮或其医药上可接受的盐,其量为例如约 2.5mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg 或 30mg。

[0120] 在本发明的某些实施方案中,其中该活性剂是盐酸羟可酮,该使用的盐酸羟可酮具有低于约 25ppm、低于约 15ppm、低于约 10ppm、低于约 5ppm、低于约 2ppm、低于约 1ppm、低于约 0.5ppm 或低于约 0.25ppm 的 14-羟基可待因酮的量。

[0121] WO 2005/097801 A1、美国专利第 7,129,248 B2 号及 US2006/0173029 A1 皆以参照方式纳入本文,它们描述制备具有低含量的 14-羟基可待因酮的盐酸羟可酮的方法。

[0122] 在某些实施方案中,本发明的口服固体剂型包含是阿片样物质拮抗剂的活性剂(不论有无阿片样物质激动剂)。在所述实施方案中,该阿片样物质拮抗剂是选自阿米苯唑(amiphenazole)、纳曲酮(Naltrexone)、甲基纳曲酮、纳洛酮(naloxone)、纳布啡(nalbuphine)、烯丙吗啡(nalorphine)、烯丙吗啡二烟酸酯、纳美芬(nalmefene)、 β -烟碱酰胺腺嘌呤二核苷酸(nadide)、左洛啡烷(levallorphan)、环唑新(cyclozocine)、它们的

医药上可接受的盐及上述物质的混合物。

[0123] 在某些实施方案中,本发明的固体口服剂型包含是非阿片样物质止痛剂的活性剂。在所述实施方案中,该非阿片样物质止痛剂是对乙酰氨基酚或选自下列的非固醇抗炎药:阿司匹林 (aspirin)、塞来昔布 (celecoxib)、布洛芬 (ibuprofen)、双氯芬酸 (diclofenac)、萘普生 (naproxen)、苯噻洛芬 (benoxaprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、非诺洛芬 (fenoprofen)、氟布芬 (flubufen)、酮洛芬 (ketoprofen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、吡洛芬 (piroprofen)、卡洛芬 (carprofen)、奥沙普秦 (oxaprozin)、普拉洛芬 (pramoprofen)、咪洛芬 (muroprofen)、三恶洛芬 (trioxaprofen)、舒洛芬 (suprofen)、胺洛芬 (aminoprofen)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)、氟洛芬 (fluprofen)、布氯酸 (bucloxic acid)、吲哚美洛辛 (indomethacin)、舒林达酸 (sulindac)、托美丁 (tolmetin)、佐美酸 (zomepirac)、硫平酸 (tiopinac)、齐多美辛 (zidometacin)、阿西美辛 (acemetacin)、芬替酸 (fentiazac)、环氯茛酸 (clidanac)、奥孕酸 (oxpinac)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、氟芬那酸 (flufenamic acid)、尼氟酸 (niflumic acid)、托芬那酸 (tolfenamic acid)、二氟尼柳 (diflurisal)、氟苯柳 (flufenisal)、吡罗昔康 (piroxicam)、舒多昔康 (sudoxicam)、伊索昔康 (isoxicam)、它们的医药上可接受的盐及上述物质的混合物。

[0124] 在其他实施方案中,本发明涉及本文公开的药剂型,其使用诸如苯二氮、巴比妥酸盐或酯或安非他命、它们的拮抗剂或上述物质的组合的活性剂。

[0125] 欲在本发明中使用的苯二氮杂~~草~~可能选自阿普唑仑 (alprazolam)、溴西洋 (bromazepam)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、氯拉卓酸 (clorazepate)、地西洋 (diazepam)、艾司唑仑 (estazolam)、氟西洋 (flurazepam)、哈拉西洋 (halazepam)、凯他唑仑 (ketazolam)、劳拉西洋 (lorazepam)、硝西洋 (nitrazepam)、奥沙西洋 (oxazepam)、普拉西洋 (prazepam)、夸西洋 (quazepam)、替马西洋 (temazepam)、三唑仑 (triazolam) 及它们的医药上可接受的盐、水合物及溶剂合物及上述物质的混合物。可被用于本发明的苯二氮拮抗剂包括但不限于氟吗西尼 (flumazenil) 及其医药上可接受的盐、水合物及溶剂合物。

[0126] 欲在本发明中使用的巴比妥酸盐或酯包括但不限于异戊巴比妥 (amobarbital)、烯异丙巴比妥 (aprobarbital)、仲丁巴比妥 (butabarbital)、布他比妥 (butalbital)、美索比妥 (methohexital)、甲苯比妥 (mephobarbital)、美沙比妥 (metharbital)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、司可巴比妥 (secobarbital) 及其医药上可接受的盐、水合物及溶剂合物混合物。可被用于本发明的巴比妥酸盐拮抗剂包括但不限于安非他命及其医药上可接受的盐、水合物及溶剂合物。

[0127] 欲在本发明中使用的刺激剂包括但不限于安非他命,诸如安非他命、右旋安非他命树脂复合物、右旋安非他命、甲基苯丙胺、哌甲酯及它们的医药上可接受的盐、水合物及溶剂合物及上述物质的混合物。可被用于本发明的刺激剂拮抗剂包括但不限于苯二氮及如本文所述的医药上可接受的盐、水合物及溶剂合物。

[0128] 在包含如本文公开的第一活性剂及第二活性剂的实施方案中(例如该第一活性剂为用于使第二活性剂涂覆于其上的基质 (substrate)),该第一活性剂可为非阿片样物质止痛剂且该第二活性剂可为阿片样物质激动剂。或者,该第一活性剂可为阿片样物质激动剂且该第二活性剂可为非阿片样物质止痛剂。在特定实施方案中,该非阿片样物质止痛

剂是对乙酰氨基酚或非固醇类抗炎药（如布洛芬、阿司匹林或双氯芬酸）且该阿片样物质激动剂是羟可酮、氢可酮或它们的医药上可接受的盐（例如盐酸羟可酮或氢可酮酒石酸氢盐）。

[0129] 本发明的立即释放型固体口服剂型可能包含例如约 2.5mg 至约 10mg 的羟可酮或其医药上可接受的盐、约 2.5mg 至约 15mg 的氢可酮或其医药上可接受的盐、约 325mg 至约 650mg 的对乙酰氨基酚、约 100mg 至约 800mg 的布洛芬或约 325mg 至约 750mg 的阿司匹林。

[0130] 特定制剂可能包含约 2.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 650mg 对乙酰氨基酚；约 5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 对乙酰氨基酚；约 2.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 300mg 对乙酰氨基酚；约 5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 300mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 300mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚；约 2.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚；约 5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚；或者约 7.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚。

[0131] 其他制剂可能包含约 2.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 阿司匹林、约 5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 阿司匹林、约 7.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 阿司匹林、约 10mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 阿司匹林、约 2.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 阿司匹林、约 5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 阿司匹林、约 7.5mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 阿司匹林、约 10mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 阿司匹林。在某些实施方案中，该制剂包含约 4.8355mg 羟可酮或其医药上可接受的盐及 325mg 阿司匹林。

[0132] 其他制剂可能包含约 5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 660mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 750mg 对乙酰氨基酚；约 5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 325mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 650mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 750mg 对乙酰氨基酚；约 10mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 500mg 对乙酰氨基酚；约 5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚；约 7.5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚；或者约 10mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 400mg 对乙酰氨基酚。

[0133] 额外制剂可能包含约 2.5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 200mg 布洛芬、约 5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 200mg 布洛芬、约 7.5mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 200mg 布洛芬、或约 10mg 氢可酮或其医药上可接受的盐及约 200mg 布洛芬。

[0134] 药物动力学参数

[0135] 在优选的实施方案中，本发明的制剂包含阿片样物质激动剂（例如盐酸羟可酮）

且优选地提供约 0.5 小时至约 6 小时、或约 1 小时至约 5 小时、或约 2 小时至约 4 小时、或约 2 小时至约 3 小时、或约 1 小时至约 3 小时、或约 2.5 小时的 T_{max} 。

[0136] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 15mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 30ng/mL 至约 50ng/mL、或约 35ng/mL 至约 45ng/mL、或约 38 至约 42ng/mL 的 C_{max} ；或根据对个体群体给予约 15mg 的单一剂量，提供约 30ng/mL 至约 50ng/mL、或约 35ng/mL 至约 45ng/mL、或约 38 至约 38ng/mL 的平均 C_{max} 。

[0137] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 10mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 20ng/mL 至约 35ng/mL、或约 22ng/mL 至约 32ng/mL、或约 25 至约 30ng/mL 的 C_{max} ；或根据对个体群体给予约 10mg 的单一剂量，提供约 20ng/mL 至约 35ng/mL、或约 22ng/mL 至约 32ng/mL、或约 25 至约 30ng/mL 的平均 C_{max} 。

[0138] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 5mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 8ng/mL 至约 20ng/mL、或约 10ng/mL 至约 18ng/mL、或约 12 至约 16ng/mL 的 C_{max} ；或根据对个体群体给予约 5mg 的单一剂量，提供约 8ng/mL 至约 20ng/mL、或约 10ng/mL 至约 18ng/mL、或约 12 至约 16ng/mL 的平均 C_{max} 。

[0139] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 2.5mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 4ng/mL 至约 12ng/mL、或约 5ng/mL 至约 10ng/mL、或约 6 至约 8ng/mL 的 C_{max} ；或根据对个体群体给予约 2.5mg 的单一剂量，提供约 4ng/mL 至约 12ng/mL、或约 5ng/mL 至约 10ng/mL、或约 6 至约 8ng/mL 的平均 C_{max} 。

[0140] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 15mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 150ng*h/mL 至约 350ng*h/mL、或约 200ng*h/mL 至约 300ng*h/mL、或约 225ng*h/mL 至约 275ng*h/mL 的 AUC_{0-t} ；或根据对个体群体给予约 15mg 的单一剂量，提供约 150ng*h/mL 至约 350ng*h/mL、或约 200ng*h/mL 至约 300ng*h/mL、或约 225ng*h/mL 至约 275ng*h/mL 的平均 AUC_{0-t} 。

[0141] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 10mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 100ng*h/mL 至约 300ng*h/mL、或约 120ng*h/mL 至约 240ng*h/mL、或约 150ng*h/mL 至约 200ng*h/mL 的 AUC_{0-t} ；或根据对个体群体给予约 10mg 的单一剂量，提供约 100ng*h/mL 至约 300ng*h/mL、或约 120ng*h/mL 至约 240ng*h/mL、或约 150ng*h/mL 至约 200ng*h/mL 的平均 AUC_{0-t} 。

[0142] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 5mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 50ng*h/mL 至约 150ng*h/mL、或约 60ng*h/mL 至约 120ng*h/mL、或约 75ng*h/mL 至约 100ng*h/mL 的 AUC_{0-t} ；或根据对个体群体给予约 5mg 的单一剂量，提供约 50ng*h/mL 至约 150ng*h/mL、或约 60ng*h/mL 至约 120ng*h/mL、或约 75ng*h/mL 至约 100ng*h/mL 的平均 AUC_{0-t} 。

[0143] 在包含羟可酮或其医药上可接受的盐（如盐酸羟可酮）的实施方案中，根据对个体给予约 2.5mg 的单一剂量，该制剂优选地提供约 20ng*h/mL 至约 100ng*h/mL、或约 25ng*h/mL 至约 75ng*h/mL、或约 30ng*h/mL 至约 50ng*h/mL 的 AUC_{0-t} ；或根据对个体群体给予约 2.5mg 的单一剂量，提供约 20ng*h/mL 至约 100ng*h/mL、或约 25ng*h/mL 至约 75ng*h/mL、或约 30ng*h/mL 至约 50ng*h/mL 的平均 AUC_{0-t} 。

[0144] 制造方法

[0145] 本发明也涉及一种用于制备本文公开的立即释放型固体口服剂型的方法。在某些实施方案中,该方法包含 (i) 制备多个颗粒,各颗粒包含活性剂及对酸性 pH 敏感的物质,及 (ii) 分散该多个颗粒于基材中,其中通过在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,在美国药典设备 2(桨式)中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 85% 的该活性剂。

[0146] 在另一实施方案中,该方法包含分散多个颗粒于基材中,各颗粒包含活性剂及对酸性 pH 敏感的物质,其中通过美国药典设备 1(桨式)在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 85% 的该活性剂。

[0147] 在某些实施方案中,该基材可包含胶凝剂、崩解剂或填料的一种或多种。

[0148] 该颗粒可通过采用对酸性 pH 敏感的物质层叠于包含该活性剂的核心而制备。该核心可通过以活性剂层叠于惰性赋形剂(如微晶纤维素珠或糖球)或通过分散该活性剂于医药上可接受的赋形剂中制备。或者,活性剂(如对乙酰氨基酚)可被用于取代其上有额外的活性剂(如阿片样物质激动剂)层叠的该惰性赋形剂。

[0149] 在其他实施方案中,该颗粒可通过以包含该活性剂及对酸性 pH 敏感的物质涂层层叠于包含惰性赋形剂的核心而制备。在可供选择的实施方案中,该颗粒可通过分散该活性剂于对酸性 pH 敏感的物质而制备。

[0150] 在可供选择的实施方案中,本发明的立即释放型剂型可通过 (i) 使活性剂及对酸性 pH 敏感的物质颗粒化以获得颗粒,及 (ii) 压制该颗粒成为片剂或使该颗粒包含于胶囊中制备,其中通过美国药典设备 1(桨式)在 37°C,在 500ml 0.1N HCl 中,以 50rpm 进行体外溶出测量,该剂型于 45 分钟内释放至少约 85% 的该活性剂。

[0151] 此方法也可能并入胶凝剂、崩解剂或填料的一种或多种。可采用包含该活性剂及对酸性 pH 敏感的物质溶液喷雾干燥该填料以获得如图 2 及 3 所示的喷雾干燥组合物。该喷雾干燥颗粒接着可与该胶凝剂及该崩解剂及其他赋形剂形成颗粒,然后压制成为如图 2 及 3 进一步描述的单位剂型。

[0152] 治疗方法

[0153] 本发明另涉及一种治疗疾病或病症的方法,该方法包含对需要治疗的患者给予本文所述的任一种立即释放型固体口服剂型。在某些实施方案中,该患者是治疗针对疼痛、腹泻或便秘。

[0154] 可利用本发明的立即释放型固体口服剂型治疗的疼痛的种类包括由下列造成的疼痛:胰腺炎、肾结石、头痛、痛经、肌肉骨骼痛、扭伤、内脏痛、卵巢囊肿、前列腺炎、膀胱炎、间质性膀胱炎、炎性肠疾病、处置后(post-operative)疼痛、牙痛、术后(post-surgical)疼痛、偏头痛、三叉神经痛、烧烫伤及/或伤口疼痛、与外伤有关的疼痛、神经病性疼痛、疱疹后神经痛、与肌肉骨骼疾病有关的疼痛、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊椎炎、关节周病理学、肿瘤疼痛、骨转移疼痛、HIV 疼痛或心肌梗塞疼痛。在某些实施方案中,本发明的立即释放型固体口服剂型可被用于治疗“突破性痛(breakthrough pain)”(即突然发生的短时期疼痛,且用患者一般的疼痛管理无法缓解所述疼痛)。

[0155] 本发明的治疗方法可能包含给予本文所述的固体口服剂型与另一种医药组合物的组合。在某些实施方案中,该其他医药组合物是经给予以治疗该相同的病症或疾病。在其他实施方案中,该其他医药组合物是经给予以治疗不同的病症或疾病。

[0156] 在某些实施方案中,本发明的治疗方法另包含监测该患者代谢该活性剂的情况,

或该患者对该活性剂的反应。在某些实施方案中,该治疗方法另包含根据该监测改变该固体口服剂型的药剂量。在某些实施方案中,在对该患者给予该固体口服剂型之前,先对该患者进行某些基线测量。

[0157] 下列实施例的阐述是为了协助了解本发明,不应被视为对本文所述的本发明及申请专利范围的特定限制。本发明的所述变异包括取代所有现在已知或稍后发展的相等物(该取代在该领域的技术人员了解的范围内),及制剂的改变或实验设计的微小改变,将被认为属于并入本文的本发明的范围内。

[0158] 实施例 1

[0159] 制剂 1A 至 10 是胶化基材,其可被用于本发明以分散包含对酸性 pH 敏感的物质活性剂颗粒。该制剂是根据下列一般方法制备(该方法可利用本发明的颗粒取代纳洛酮以变化):

[0160] 方法:

[0161] 1. 使第 1 至 5 项(分别为纳洛酮、乳糖、微晶纤维素(MCC)、胶化聚合物及交联聚维酮)通过 20 网目筛网,装入 V 型搅拌器混合 10 分钟。

[0162] 2. 使第 6 项(硬脂酸镁)通过 30 网目筛网,装入上述 V 型搅拌器混合 3 分钟。

[0163] 3. 使用 Stokes、Fette 或 Killian 的回转式压片机,将上述步骤 2 的混合物压制成药片重量 500mg 及目标硬度 3 至 5kp 的片剂(圆形)。

[0164] 表 1A 至 10 分别显示实施例 1A 至 10 的制剂。

[0165] 表 1A

[0166]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物(Fast Flo 316)	232.58	69.77	46.515
3	MCC (Avicel pH 102)	232.58	69.77	46.515
4	N/A	0.00	0.00	0.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0167] 表 1B

[0168]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	230.08	69.02	46.015
3	MCC (Avicel pH 102)	230.08	69.02	46.015
4	羟乙基纤维素 (Natrosol -HHX)	5.00	1.50	1.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0169] 表 1C

[0170]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	220.08	66.02	44.015
3	MCC (Avicel pH 102)	220.08	66.02	44.015
4	羟乙基纤维素 (Natrosol -HHX)	25.00	7.50	5.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0171] 表 1D

[0172]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	215.08	64.52	43.015
3	MCC (Avicel pH 102)	215.08	64.52	43.015
4	羟乙基纤维素 (Natrosol -HHX)	35.00	10.50	7.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0173] 表 1E

[0174]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	207.58	62.27	41.515
3	MCC (Avicel pH 102)	207.58	62.27	41.515
4	羟乙基纤维素 (Natrosol -HHX)	50.00	15.00	10.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0175] 表 1F

[0176]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	182.58	54.77	36.515
3	MCC (Avicel pH 102)	182.58	54.77	36.515
4	羟乙基纤维素 (Natrosol -HHX)	100.00	30.00	20.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0177] 表 1G

[0178]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	226.33	67.90	45.265
3	MCC (Avicel pH 102)	226.33	67.90	45.265
4	瓜尔胶(Guar Gum) (Supercol U)	12.50	3.75	2.500
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0179] 表 1H

[0180]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	220.08	66.02	44.015
3	MCC (Avicel pH 102)	220.08	66.02	44.015
4	瓜尔胶 (Guar Gum) (Supercol U)	25.00	7.50	5.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0181] 表 1I

[0182]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	207.58	62.27	41.515
3	MCC (Avicel pH 102)	207.58	62.27	41.515
4	瓜尔胶 (Guar Gum) (Supercol U)	50.00	15.00	10.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0183] 表 1J

[0184]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	220.08	66.02	44.015
3	MCC (Avicel pH 102)	220.08	66.02	44.015
4	羟乙基纤维素 (Natrosol-HX)	25.00	7.50	5.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0185] 表 1K

[0186]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	207.58	62.27	41.515
3	MCC (Avicel pH 102)	207.58	62.27	41.515
4	羟乙基纤维素 (Natrosol-HX)	50.00	15.00	10.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0187] 表 1L

[0188]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	182.58	54.77	36.515
3	MCC (Avicel pH 102)	182.58	54.77	36.515
4	羟乙基纤维素 (Natrosol-HX)	100.00	30.00	20.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0189] 表 1M

[0190]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	230.08	69.02	46.015
3	MCC (Avicel pH 102)	230.08	69.02	46.015
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	5.00	1.50	1.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0191] 表 1N

[0192]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	226.33	67.90	45.265
3	MCC (Avicel pH 102)	226.33	67.90	45.265
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	12.50	3.75	2.500
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0193] 表 10

[0194]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	1.83	1.220
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	220.08	66.02	44.015
3	MCC (Avicel pH 102)	220.08	66.02	44.015
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	25.00	7.50	5.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	7.50	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	1.13	0.750
	总计	500	150	100.0

[0195] 实施例 2

[0196] 制剂 2A (弹丸剂) 及 2B (片剂) 是根据下列一般方法制备:

[0197] 制备 2A 及 2B 的方法:

[0198] 1. 添加第 2 项 (纳洛酮) 及第 5 项 (滑石) 至第 6 项 (水), 在混合容器如 V 型搅拌器中混合约 30 分钟。

[0199] 2. 在仍搅拌时, 添加第 3 项 (包含甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸二乙氨基乙酯的共聚物 (Kollicoat Smartseal 30D) 的水性分散液) 及第 4 项 (柠檬酸三乙酯) 至上述药物悬浮液, 继续搅拌至少 2 小时。均质化 5 分钟, 在喷雾前通过 200 网目筛网进行筛选。

[0200] 3. 将第 1 项 (微晶纤维素球) 装入喷雾干燥机 (GPCG-3 流体床干燥机)。设定该仪器, 以约 5-15g/ 分钟喷雾步骤 2 的涂层悬浮液。

[0201] 4. 在完成喷雾步骤后, 在约 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下继续干燥该形成的颗粒 (小珠) 或弹丸剂约 30 分钟。

[0202] 5. 在连续通过 40 网目及 100 网目筛网以移除团块细粉后, 收集实施例 2A 的经涂覆的颗粒。

[0203] 6. 混合该经涂覆的颗粒与实施例 2B 中的其他赋形剂 (乳糖、微晶纤维素、胶化聚合物、交联聚维酮及硬脂酸镁), 使用 Stokes、Fette 或 Killian 的回转式压片机压制成目标重量 500mg 及目标硬度 3 至 5kp 的片剂。

[0204] 表 2A 及 2B 分别显示实施例 2A 及 2B 的制剂。

[0205] 表 2A

[0206]

成分		液体(g)	固体(g)
1	MCC 球		1500
2	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)		52
3	Kollicoat Smartseal 30 D	1000	300
4	柠檬酸三乙酯	45	45
5	滑石		240
6	水	1663	
	总溶液	3000	
		总固体:	2137

[0207] 表 2B

[0208]

编号	成分	mg/ 片	%
1	实施例 2A 的药物层叠 MCC 弹丸剂	250.00	50.000
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	216.00	43.200
3	Avicel pH 102	0.00	0.000
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	5.00	1.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	0.750
	总计	500	100.0

[0209] 在下列条件下测量实施例 2B 的溶出：

[0210] 方法：美国药典设备 2（桨式）

[0211] 桨速度：75rpm

[0212] 介质：蒸馏水或 0.1N HCl

[0213] 体积：500 毫升

[0214] 取样间隔：5、10、15、30、45 及 60 分钟。

[0215] 表 2C 显示实施例 2B 于水及 0.1N HCl 中的溶出数据。

[0216] 表 2C

[0217]

时间 (分钟)	纳洛酮于介质中的溶出 (溶出的%) (n=3)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	86	54
10	91	91
15	95	100
30	98	101
45	100	102
60	101	110

[0218] 实施例 3

[0219] 制剂 3A (弹丸剂) 及 3B (片剂) 是根据下列一般方法制备:

[0220] 制备 3A 及 3B 的方法:

[0221] 1. 添加第 5 项 (滑石) 至第 6 项 (水), 在混合容器如 V 型搅拌器中混合约 30 分钟。

[0222] 2. 在搅拌时, 添加第 3 项 (包含甲基丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸二乙氨基乙酯的共聚物的水性分散液) 及第 4 项 (柠檬酸三乙酯) 至上述悬浮液。继续搅拌至少 2 小时。

[0223] 3. 将上述涂层悬浮液分成二部分 (第一部分 500ml, 第二部分 2500ml)。添加第 2 项 (纳洛酮) 至第一部分且继续搅拌。

[0224] 4. 均质化第一及第二部分涂层悬浮液约 5 分钟, 在喷雾前通过 200 网目筛网进行筛选。

[0225] 5. 将第 1 项 (微晶纤维素球) 装入喷雾干燥机 (GPCG-3 流体床干燥机), 设定该仪器的适当操作参数。以约 5-15g/ 分钟喷雾步骤 4 的涂层悬浮液, 先采用第一部分开始, 然后采用第二部分。

[0226] 6. 在完成喷雾操作后, 在约 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下继续干燥该弹丸剂约 30 分钟。

[0227] 7. 在分别通过 40 网目及 100 网目筛网进行筛选, 以移除团块细粉后, 收集实施例 3A 的涂覆颗粒。

[0228] 8. 混合该涂覆颗粒与实施例 3B 中的其他赋形剂 (乳糖、微晶纤维素、胶化聚合物、交联聚维酮及硬脂酸镁), 使用 Stokes、Fette 或 Killian 的回转式压片机压制成目标重量 500mg 及目标硬度约 3 至 5kp 的片剂。

[0229] 表 3A 及 3B 分别显示实施例 3A 及 3B 的制剂。

[0230] 表 3A

[0231]

成分		液体(g)	固体(g)
1	MCC 球		1000.0
2	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)		35.0
3	Kollicoat Smartseal 30 D	1000	300
4	柠檬酸三乙酯	45	45
5	滑石		240
6	水	1680	
	总溶液	3000	
		总固体:	1620

[0232] 表 3B

[0233]

编号	成分	mg/ 片	%	批次编号
1	实施例 3A 的药物层叠 MCC 弹丸剂	330.00	66.000	实施例 3A
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	136.00	27.200	851 1071661
3	Avicel pH 102	0.00	0.000	P211823096
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	5.00	1.000	9111
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	5.000	54752224U0
6	硬脂酸镁	3.75	0.750	C005160
	总计	500	100.0	

[0234] 在下列条件下进行实施例 3B 的溶出测试：

[0235] 方法：美国药典设备 2 (桨式)

[0236] 桨速度：75rpm

[0237] 介质：蒸馏水或 0.1N HCl

[0238] 体积：500 毫升

[0239] 取样间隔：5、10、15、30、45 及 60 分钟。

[0240] 表 3C 显示实施例 3B 于水及 0.1N HCl 中的溶出数据。

[0241] 表 3C

[0242]

时间 (分钟)	纳洛酮于不同介质中的溶出(溶出的%)(n=3)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	6	31
10	15	52
15	21	62
30	36	82
45	50	92
60	62	98

[0243] 实施例 4

[0244] 根据下列一般方法制备制剂 4A(药物层叠弹丸剂)、4B(含 Kollicoat Smartseal 30D 的丙烯酸涂覆弹丸剂)、4C(含 Eudragit E100 的丙烯酸涂覆弹丸剂)、4D(片剂)及 4E(片剂):

[0245] 制备 4A、4B、4C、4D 及 4E 的方法:

[0246] 4A:药物层涂层

[0247] 溶解第 3 项(聚维酮)至第 4 项(水)以制备结合剂溶液,添加第 2 项(纳洛酮)至该结合剂以制备涂层溶液。利用 GPCG-3 将上述涂层溶液喷雾至第 1 项(MCC 球)上。使用该药物层叠弹丸剂于下列实施例 4B 及 4C 以进一步涂覆。

[0248] 4B 及 4D:Kollicoat Smartseal 30D 顶部层叠弹丸剂及片剂

[0249] 1. 添加第 4 项(滑石)至第 5 项(水),混合约 30 分钟。

[0250] 2. 在搅拌时,添加第 2 项(Kollicoat Smartseal 30D)及第 3 项(柠檬酸三乙酯)至上述悬浮液,继续搅拌至少 2 小时。

[0251] 3. 均质化上述涂层悬浮液约 5 分钟,在喷雾前通过 200 网目筛网进行筛选。

[0252] 4. 将第 1 项药物层叠 MCC 球装入喷雾干燥机(GPCG-3 流体床干燥机)。以约 5 至 15g/分钟喷雾第 3 项的涂覆悬浮液。

[0253] 5. 在完成喷雾步骤后,在 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下继续干燥该弹丸剂约 30 分钟。

[0254] 6. 在依序通过 40 网目及 100 网目筛网以移除团块细粉后,收集实施例 4B 的涂覆颗粒。

[0255] 7. 混合该涂覆颗粒与实施例 4D 中的其他赋形剂(乳糖、微晶纤维素、胶化聚合物、交联聚维酮及硬脂酸镁),使用 Stokes、Fette 或 Killian 的回转式压片机压制成目标重量约 500mg 及目标硬度约 3 至 5kp 的片剂。

[0256] 4C 及 4E:Eudragit E 100 顶部层叠弹丸剂及片剂

[0257] 1. 混合第 3、4 及 5 项(IPA、丙酮及水)以制备该溶剂系统。

[0258] 2. 添加第 2 项 Eudragit E 100 入第 1 步骤的溶剂系统的一半。继续搅拌直到溶解。

[0259] 3. 添加第 6 及 7 项(柠檬酸三乙酯及滑石)至第 1 步骤的溶剂系统的另外一半,均质化约 10 分钟。

[0260] 4. 添加第 3 步骤的悬浮液至第 2 步骤溶液,继续搅拌。在喷雾前,使该悬浮液通过 0.5mm 筛网。

[0261] 5. 将第 1 项(药物层叠 MCC 球)装入喷雾干燥机(GPCG-3 流体床干燥机)。以约 5 至 15g/ 分钟喷雾第 4 步骤的涂覆悬浮液。

[0262] 6. 在完成喷雾步骤后,在 $40 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下继续干燥该颗粒约 30 分钟。

[0263] 7. 在连续使其通过 40 网目及 100 网目筛网以移除团块细粉后,收集实施例 4C 的涂覆颗粒。

[0264] 8. 混合该涂覆颗粒与实施例 4E 中的其他赋形剂(乳糖、微晶纤维素、胶化聚合物、交联聚维酮及硬脂酸镁),使用 Stokes、Fette 或 Killian 的回转式压片机压制成目标重量 500mg 及目标硬度约 3 至 5kp 的片剂。

[0265] 表 4A 至 4E 分别显示实施例 4A 至 4E 的制剂。

[0266] 表 4A

[0267]

成分		液体(g)	固体(g)
1	MCC 球		1500
2	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)		52
3	聚维酮 K29/30		60
4	水	2888	
	总溶液	3000	
		总固体:	1612

[0268] 表 4B

[0269]

成分		液体(g)	固体(g)
1	实施例 4A 的药物层叠 MCC 球		500
2	Kollicoat Smartseal 30 D	513	153.8
3	柠檬酸三乙酯	23.1	23.1
4	滑石		123
5	水	1003	
	总溶液	1538	
		总固体:	800

[0270] 表 4C

[0271]

成分		液体(g)	固体(g)
1	实施例 4A 的药物层叠 MCC 球		700
2	Eudragit E 100		176.4
3	IPA	1542.6	
4	丙酮	1028.7	
5	水	128.7	
6	柠檬酸三乙酯	35.4	35.4
7	滑石		88.2
	总溶液	3000	
		总固体:	1000

[0272] 表 4D

[0273]

编号	成分	mg/ 片	%
1	实施例 4B 的药物层叠 MCC 弹丸剂	300.00	60.000
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	166.00	33.200
3	MCC(Avicel pH 102)	0.00	0.000
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	5.00	1.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	0.750
	总计	500	100.0

[0274] 表 4E

[0275]

编号	成分	mg/ 片	%
1	实施例 4C 的药物层叠 MCC 弹丸剂	300.00	60.000
2	乳糖一水合物 (Fast Flo 316)	166.00	33.200
3	MCC(Avicel pH 102)	0.00	0.000
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	5.00	1.000
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	25.00	5.000
6	硬脂酸镁	3.75	0.750

	总计	500	100.0
--	----	-----	-------

[0276] 在下列条件下进行实施例 4D 及 4E 的溶出测试：

[0277] 方法：美国药典设备 2（桨式）

[0278] 桨速度：75rpm

[0279] 介质：蒸馏水或 0.1N HCl

[0280] 体积：500 毫升

[0281] 取样间隔：5、10、15、30、45 及 60 分钟。

[0282] 表 4F 显示实施例 4D 的溶出数据，表 4G 显示实施例 4E 的溶出数据。

[0283] 表 4F

[0284]

时间 (分钟)	纳洛酮于不同介质中的溶出 (溶出的%) (n=3)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	43	44
10	53	57
15	61	62
30	72	70
45	75	74
60	80	80

[0285] 表 4G

[0286]

时间 (分钟)	纳洛酮于不同介质中的溶出 (溶出的%) (n=3)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	3	21
10	9	47
15	14	64
30	26	81
45	35	82
60	40	85

[0287] 实施例 5A

[0288] 式 5A（盐酸羟可酮片剂 USP (5mg 及 10mg)）及 5B（盐酸羟可酮片剂 USP (20mg 及 30mg)）的制剂是根据下列一般方法制备：

[0289] 1：药物层：

[0290] 盐酸羟可酮及聚维酮 (PVP) 被溶解于 50 加仑不锈钢槽中的纯水, 使用顶置式搅拌器制备该药物层叠涂层溶液。利用配有 18 吋 Wurster 插入物的 GPCG-60, 将该溶液施加至 MCC 球。该形成的药物层叠颗粒利用装有 US 140 网目及 US 50 网目筛网的 Sweco 筛分机筛选。

[0291] 2: 聚合物涂覆:

[0292] 聚合物涂覆悬浮液 (Eudragit E PO、月桂基硫酸钠 (SLS)、硬脂酸及滑石) 在 100 加仑不锈钢槽中利用顶置式搅拌器制备, 使用配有 18 吋 Wurster 装置的 GPCG-60 将该悬浮液施加至盐酸羟可酮药物层叠颗粒。在聚合物涂覆完成后, 利用装有 US 140 网目及 US 40 网目筛网的 Sweco 筛分机筛选颗粒。

[0293] 3: 混合:

[0294] 聚合物涂覆颗粒及赋形剂 (乳糖一水合物、交联聚维酮、预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)、FD&C 黄色 6 号 (仅 20mg 及 30mg 剂量)) 通过 US 25 网目筛网进入 10 立方呎 V 型搅拌器, 搅拌 10 分钟。硬脂酸镁通过 US 30 网目筛网进入 V 型搅拌器, 润滑 3 分钟以形成最终混合物。

[0295] 4: 压制:

[0296] 该最终混合物利用 Manesty 700 回转式压片机压制成期望片剂强度。

[0297] 表 5A 及 5B 分别显示制剂 5A 及 5B 的配方。

[0298]

表 5A. 配方 5A: 盐酸羟可酮片剂, 美国药典 (5-15 mg)							
编号	成分	百分比 (%)	量/批 (kg)	量/片剂 (mg)			
				5 mg	7.5 mg	10 mg	15mg
1	盐酸羟可酮, USP	2.00	2.5	5	7.5	10	15
2	MCC 球 (100-200 um)	34.12	42.65	85.30	127.95	170.60	255.90
3	聚维酮 K29/32, USP	1.36	1.70	3.40	5.10	6.80	10.20
4	Eudragit E PO	9.64	12.05	24.10	36.15	48.20	72.30
5	月桂基硫酸钠	0.97	1.21	2.43	3.64	4.85	7.28
6	硬脂酸	1.45	1.81	3.63	5.44	7.25	10.88
7	滑石	4.81	6.01	12.03	18.04	24.05	36.08
8	乳糖一水合物	28.90	36.13	72.25	108.38	144.50	216.75
9	交联聚维酮 (Crospovidone)	15.00	18.75	37.50	56.25	75.00	112.50
10	Swelstar MX-1	1.00	1.25	2.50	3.75	5.00	7.50
11	硬脂酸镁, NF	0.75	0.94	1.88	2.81	3.75	5.63
总重		100	125	250	375	500	750

[0299]

表 5B. 配方 5B: 盐酸羟可酮片剂, 美国药典 (20-30 mg)					
编号	成分	百分比 (%)	量/批 (kg)	量/片剂 (mg)	
				20 mg	30 mg
1	盐酸羟可酮, USP	4.00	5.00	20	30
2	MCC 球(100-200 um)	32.14	40.18	160.70	241.05
3	聚维酮 K29/32, USP	1.29	1.61	6.45	9.68
4	Eudragit E PO	9.64	12.05	48.20	72.30
5	月桂基硫酸钠	0.97	1.21	4.85	7.28
6	硬脂酸	1.45	1.81	7.25	10.88
7	滑石	4.81	6.01	24.05	36.08
8	乳糖—水合物	28.90	36.13	144.50	216.75
9	交联聚维酮 (Crospovidone)	15.00	18.75	75.00	112.50
10	Swelstar MX-1	1.00	1.25	5.00	7.500
11	FD&C 黄色 6 号	0.05	0.06	0.25	0.38
12	硬脂酸镁, NF	0.75	0.94	3.75	5.63
总重		100	125	500	750

[0300] 实施例 5B

[0301] 在下列条件下测量制剂 5A(15mg 片剂) 的溶出:

[0302] 方法: 美国药典设备 2(桨式)

[0303] 桨速度: 50rpm

[0304] 介质: 0.1N HCl

[0305] 体积: 900 毫升

[0306] 取样间隔: 5、10、15、30、45 及 60 分钟。

[0307] 下表 5C 显示制剂 5A(15mg) 于 0.1N HCl 的溶出数据。

[0308] 表 5C

[0309]

样品说明	原型盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 在 0.1NHCl 中的溶出特性 溶出的盐酸羟可酮%					
	5	10	15	30	45	60
片剂 1	80	98	100	101	102	103
片剂 2	76	87	89	92	94	95
片剂 3	71	85	87	89	91	94
片剂 4	80	98	99	100	101	101
片剂 5	72	88	90	94	96	97
片剂 6	66	87	89	92	94	95
平均	74	91	92	95	96	98
相对标准偏差	7.4	6.5	6.1	5.1	4.5	3.8

[0310] 实施例 5C

[0311] 18 名健康个体 (8 名男性, 10 名女性) 参加研究, 经随机分组以接受制剂 5A (15mg), 17 名个体 (94.4%) 按计划完成研究。17 名个体 (94.4%) 接受他们的分配剂量的测试研究药物, 18 名个体 (100%) 接受他们的分配剂量的参照研究药物。18 名个体被包括于安全性群体, 17 名个体被包括于药物动力学 (PK) 群体。

[0312] 人口学: 个体代表健康成年男性及女性群体, 年龄分布为 18 至 43 岁。整体平均 (SD) 年龄为 29.6 (7.78) 岁, 平均 (SD) 身体质量指数 (BMI) 为 26.5 (2.64) kg/m²。种族组成为 10 名 (55.6%) 黑人及 8 名 (44.4%) 白人。

[0313] 方法学: 此研究为单一中心、随机、开放标签、单一剂量、二期、交叉研究, 是为了评估单一剂量的测试 (T) 制剂盐酸羟可酮立即释放型 (IR) 15mg 片剂 (式 5A) 及 **Roxicodone®** 15mg 片剂 (参照药物) (R) 于健康成年男性及女性个体在饱食条件下的药物动力学 (PK) 及相对生物利用度。每名个体根据在研究开始前制定的随机分组计划, 经随机分组至二个治疗序列 (T-R、R-T) 中的一者。

[0314] 每次单一剂量给予之间有 7 天停药期。个体皆在同一天被给药, 即在第 1 期的第 1 天被给药, 并且在同一天交换给予另一制剂, 即在第 2 期的第 8 天交换给予另一制剂。

[0315] 在第 1 及 2 期期间, 个体在接受每次研究药物剂量之前的 12 小时 (± 1 小时) 及 1 小时 (± 10 分钟), 以及每次研究药物给药之后的 12 小时 (± 30 分钟), 使用约 240mL 常温水接受单一剂量的纳曲酮 50mg。

[0316] 在至少 10 小时的隔夜禁食之后, 个体在服药前约 5 分钟内吃完高脂早餐。然后在大约早上 8 点 (± 1 小时), 个体使用约 240mL 常温水经口接受单一剂量的参照或测试制剂。

[0317] 用于测定羟可酮血浆浓度及 PK 分析的连续血液样品在第 1 天的时间 0 (在给药前的 90 分钟内) 及给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、16、24 及 36 小时获得。个体在接受他们的研究药物剂量之后约 36 小时, 自研究机构出院。在第 2 期, 即在 7 天停药期之后的第 8 天, 个体换成接受另一制剂, 进行相同研究程序。

[0318] 完成二个治疗期、无重大违反研究程序且提供血浆药物浓度数据的个体被包括于 PK 分析群体。血浆羟可酮浓度量利用描述统计学列示总结。血浆羟可酮的 PK 参数 (AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 及 K_{el}) 根据治疗列示总结。测试及参照制剂的相对生物利用度是根

据羟可酮的 AUC_{0-} 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 决定。经对数转换的 PK 参数 AUC_{0-} 、 AUC_{0-inf} 及 C_{max} 是利用变异数分析 (ANOVA) 进行分析, 包括序列、制剂及期间项目作为固定效应, 在序列内的个体为随机效应。显示算数平均数、几何平均数、几何平均数的比及测试与参照研究药物的比的 90% 置信区间 (CI)。

[0319] 各治疗组的血浆羟可酮的平均浓度水平与时间的图是显示于图 4 及下表 5D。

[0320] 表 5D

[0321]

参数	几何平均数		比例(T/R)	90%置信区间 (T/R)
	测试	参照		
C_{max} (ng /mL)	40.88	40.51	1.01	(92.14, 110.56)
AUC_{0-t} (ng*h /mL)	245.28	237.01	1.03	(99.04, 108.14)
AUC_{0-inf} (ng*h /mL)	246.32	238.16	1.03	(98.99, 108.06)

[0322] PK 群体的药物动力学参数的结果显示于下表 5E。

[0323] 表 5E

[0324]

参数(单位)	统计学	处理组	
		测试 N=17	参照 N=17
C_{max} (ng /mL)	平均值(SD)	41.7 (8.39)	42.4 (12.11)
AUC_{0-t} (ng*h /mL)	平均值(SD)	252 (53.4)	248 (74.0)
AUC_{0-inf} (ng*h/mL)	平均值(SD)	253 (53.9)	249 (74.5)
t_{max} (h)	中位数(范围)	2.50 (0.50-6.00)	2.00 (0.50-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	平均值(SD)	4.78 (0.580)	4.66 (0.647)
K_{el} (1/h)	平均值(SD)	0.147 (0.0184)	0.152 (0.0234)

[0325] 溶出及药物动力学结果显示该剂型的药物释放速率与参照药品相同。

[0326] 实施例 6

[0327] 制剂 6A (药物层叠颗粒)、6B (Eudragit E **PO**® 涂覆颗粒) 及 6C (片剂) 是根据下列一般方法制备:

[0328] 制备制剂 6A 的方法: 药物层涂层

[0329] 溶解第 3 项 (聚维酮) 至第 4 项 (水) 以制备结合剂溶液, 添加第 2 项 (纳洛酮) 至该结合剂溶液以制备涂层溶液。使用适当的喷雾干燥机如 Glatt Techniques 的 GPCG-3 型喷雾干燥机喷雾上述的涂层溶液至第 1 项 (对乙酰氨基酚 (APAP) 颗粒) 上。

[0330] 制备制剂 6B 的方法: 具 Eudragit E PO 顶部层叠的纳洛酮-APAP 颗粒 (45% 重量

增加)

[0331] 1. 使用 5A 所述的药物层叠 APAP 颗粒以供进一步涂覆。

[0332] 2. 添加第 3 及 4 项 (月桂基硫酸钠 (SLS) 及硬脂酸) 至第 6 项 (水), 继续搅拌直到溶解。

[0333] 3. 添加第 2 项 (Eudragit E PO) 至上述溶液中, 继续搅拌直到形成微黄色溶液。

[0334] 4. 添加第 5 项 (滑石) 至上述聚合物溶液, 继续搅拌至少 30 分钟。

[0335] 5. 将第 1 项 (药物层叠 APAP 颗粒) 装入 GPCG-3 流体床干燥机, 设定机器和喷雾步骤 3 (涂覆悬浮液) 为 5-15g/ 分钟。视需要收集样品。

[0336] 6. 在完成喷雾步骤后, 在约 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 下继续干燥该颗粒约 15 分钟。

[0337] 7. 在通过 40 网目及 140 网目筛网进行筛选, 以移除团块细粉后, 收集该涂覆颗粒。

[0338] 制备制剂 6C 的方法: 包含 Eudragit E PO 顶部层叠纳洛酮 -APAP 颗粒的片剂

[0339] 1. 使第 1 至 4 项 (经涂覆的纳洛酮 -APAP 颗粒、乳糖、预糊化淀粉及交联聚维酮) 通过 20 网目筛网, 混合 10 分钟。

[0340] 2. 使第 5 项 (硬脂酸镁) 通过 30 网目筛网进入上述混合物 (掺合物) 中, 混合约 3 分钟。

[0341] 3. 压制成目标重量约 750mg 及目标硬度约 5-10kp 的胶囊形片剂形片剂。

[0342] 表 6A 至 6C 分别显示制剂 6A 至 6C 的配方。表 6D 显示根据实施例 6C 制备的各种制剂中预糊化淀粉及交联聚维酮的量。

[0343] 表 6A

[0344]

成分		液体 (g)	固体 (g)
1	APAP (颗粒)		722.22
2	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)		12.2
3	聚维酮 K29/30		27.8
4	水	1390	
	总溶液	1430	
		总固体	762.22

[0345] 表 6B

[0346]

成分		批次	液体 (g)	固体 (g)
1	药物层叠 APAP	实施例 6A		381.11
2	Eudragit E PO			97.98
3	SLS			9.83
4	硬脂酸			14.75
5	滑石			48.93
6	水		971	
	总溶液		1143	
			总固体	552.6

[0347] 表 6C

[0348]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	Eudragit E PO 涂覆的纳洛酮 APAP 颗粒	552.75	11.055	73.7
2	乳糖-水合物 (Fast Flo 316)	41.625- 146.625	0.833-2.933	5.55-19.55
3	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	7.5-37.5	0.15-0.75	1-5
4	交联聚维酮 (Crospovidone)	37.5-112.5	0.75-2.25	5-15
5	硬脂酸镁	5.625	0.11	0.75
	总计	750	15	100.0

[0349] 表 6D

[0350]

参考编号	%预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	%交联聚维酮
1	0	5
2	1	5
3	1	15
4	2.5	5
5	2.5	15
6	5	5
7	5	15

[0351] 实施例 7

[0352] 制剂 7 是根据下列一般方法制备：

[0353] 方法：

[0354] 1. 使第 1 至 5 项（纳洛酮、APAP、乳糖、预糊化淀粉及交联聚维酮）通过 20 网目筛网，混合约 10 分钟。

[0355] 2. 使第 6 项（硬脂酸镁）通过 30 网目筛网进入上述混合物中，混合约 3 分钟。

[0356] 3. 压制成目标重量约 750mg 及目标硬度约 5-10kp 的胶囊形片剂形 (caplet) 片剂。

[0357] 表 7 显示制剂 7 的配方。表 7A 显示根据实施例 7 制备的各种制剂中预糊化淀粉及交联聚维酮的量。

[0358] 表 7

[0359]

编号	成分	mg/片	量/批 (g)	%
1	盐酸纳洛酮二水合物 (Naloxone HCl Dihydrate)	6.10	0.122	0.813
2	APAP (颗粒)	361.11	7.22	48.15
3	乳糖-水合物 (Fast Flo 316)	227.25-332.25	4.545-6.645	30.3-44.3
4	预糊化淀粉 (Swelstar MX-1)	7.5-37.5	0.15-0.75	1-5
5	交联聚维酮 (Crospovidone)	37.5-112.5	0.75-2.25	5-15
6	硬脂酸镁	5.625	0.11	0.75
	总计	750	15	100.0

[0360] 表 7A

[0361]

参考编号	预糊化淀粉% (Swelstar MX-1)	交联聚维酮%
8	0	5
9	1	5
10	1	15
11	2.5	5
12	2.5	15
13	5	5
14	5	15

[0362] 实施例 8

[0363] 在下列条件下测量制剂 6B、制剂 6C 及制剂 7 的溶出：

[0364] 方法：美国药典设备 2（桨式）

[0365] 桨速度：50rpm

[0366] 介质：蒸馏水或 0.1N HCl

[0367] 体积：900 毫升

[0368] 取样间隔：5、10、15、30 及 45 分钟。

[0369] 下表 8A、8B 及 8C（及图 5、6 及 7）显示制剂 6B、6C 及 7 于水及 0.1N HCl 中的溶出数据。

[0370] 表 8A（制剂 6B：Eudragit E PO 涂覆纳洛酮-APAP 颗粒）

[0371]

时间 (分钟)	纳洛酮-APAP 于不同介质中的溶出 (%) (n=1)	
	纳洛酮 (Naloxone)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	39	84
10	55	95
15	65	90
30	80	84
45	85	79

[0372] 聚合物 Eudragit E PO 涂层纳洛酮负载的 -APAP 颗粒 (制剂 6B) 显示纳洛酮在不同溶出介质中的 pH 依赖性溶出特性。溶出于 0.1N HCl 在 5 分钟内释放 >80% 的纳洛酮。纳洛酮于水中的溶出慢于在 0.1N HCl 中的溶出。

[0373] 表 8B (制剂 6C: 含 Eudragit E PO 涂覆纳洛酮 -APAP 颗粒、1% Swelstar 及 5% 交联聚维酮的制剂)

[0374]

时间 (分钟)	纳洛酮-APAP 于不同介质中的溶出 (%) (n=1)	
	纳洛酮 (Naloxone)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	1	43
10	2	61
15	4	71
30	7	88
45	9	94

[0375] 制剂 6C 是利用涂覆纳洛酮 -APAP 颗粒 (制剂 6B)、1% Swelstar、5% 交联聚维酮及其他赋形剂制备。溶出于 0.1N HCl 在 45 分钟内达到 94% 的纳洛酮。然而在水中, 该溶出试验显示在 45 分钟释放 9% 的纳洛酮。

[0376] 表 8C (制剂 7: 含非涂覆纳洛酮、APAP JSOU、5% Swelstar 及 5% 交联聚维酮的制剂)

[0377]

时间 (分钟)	纳洛酮-APAP 于不同介质中的溶出 (%) (n=1)	
	纳洛酮 (Naloxone)	
	水	0.1N HCl
0	0	0
5	22	15
10	76	23
15	98	29
30	108	90
45	109	95

[0378] 制剂 7 是利用非涂覆活性剂 (纳洛酮及 APAP)、5% Swelstar、5% 交联聚维酮及其他赋形剂制备。纳洛酮于 0.1N HCl 中的溶出比在水中慢, 显示仅胶化聚合物可能无法根据其优先溶出赋予该阿片样物质组合药物产品防滥用性质。

[0379] 实施例 9

[0380] 评估本发明的盐酸羟可酮防滥用立即释放型片剂 (实施例 5A) 与参照列名药物 (RLD) 产品 **Roxicodone®** 片剂 (15mg) 的通针性及萃取性。Roxicodone 是市售的盐酸羟可酮立即释放型片剂。

[0381] 物质及设备 :

[0382] 小秤重船

[0383] 5mL 注射器

[0384] 20mL 闪烁瓶

[0385] 棉花

[0386] 27¹/₂ 号针头

[0387] 干净玻璃研钵及研杵

[0388] 定时器

[0389] 方法 :

[0390] 利用下列方法磨碎 / 混合片剂 :

[0391] 1. 将 1 颗片剂或等于 1 颗片剂的粉剂混合物置于 2oz. 玻璃研钵中。

[0392] 2. 该片剂是利用玻璃研杵破碎或研磨或混合 6 至 7 次, 以将片剂或混合物破坏成小片,。

[0393] 3. 开始计时, 使用剧烈绕圆动作研磨碎片。

[0394] 4. 在研磨时, 通过以研钵轻敲台面, 使研钵侧边的物质落到底部。

[0395] 5. 继续研磨 1 分钟以形成均匀细粉。

[0396] 添加 5mL 的适当萃取溶剂至小瓶, 用手摇晃时开始计时 30 秒, 然后倒入包含碗豆大小的一片棉花的小秤重船。使用 27¹/₂ 号针头及 5mL 注射器, 尽可能用注射器经由棉花抽取液体, 记录在 5 分钟内抽取的体积 (T0 样品)。抽取样品进行测试。需加热 / 煮沸样品时, 遵照上述相同指示, 在摇晃时加热溶液直到它刚开始沸腾, 然后倒入包含棉花的秤重船。

[0397] 在 10 分钟时间点 (T10 样品):遵照上述相同方法,将样品加热煮沸。让样品在小瓶中静置 10 分钟,再进行抽取。

[0398] 使用的萃取溶剂是自来水、醋、0.9% 盐水及 40% 乙醇。

[0399] 结果:

[0400] 下表显示盐酸羟可酮片剂 15mg 于不同介质中的通针性及萃取试验结果。

[0401] 表 9A 盐酸羟可酮片剂于自来水中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0402]

样本	T0		T10	
	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	4.6	77.4	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	.4	8.44	3.60	28.57

[0403] 表 9B 盐酸羟可酮片剂于醋中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0404]

样本	T0		T10	
	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	4.5	80.0	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	0.15	4.42	3.10	46.83

[0405] 表 9C 盐酸羟可酮片剂于 40% 乙醇中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0406]

样本	T0		T10	
	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	3.6	59.7	未进行	未进行
实施例 5A, 15mg	0.20	3.36	3.15	38.04

[0407] 表 9D 盐酸羟可酮片剂于 0.9% 盐水中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0408]

样本	T0		T10	
	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积(ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	4.5	79.8	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	0.85	3.78	1.80	15.30

[0409] 在 T0 时间点,测试制剂(实施例 5A,15mg)相较于参照产品(盐酸羟可酮制剂(Roxicodone)15mg)显著改善通针性及萃取性。在不同介质中的萃取体积自约 3.6 至 4.6ml 减少至 0.15 至 1.4ml。羟可酮萃取物也自约 59.7-80.0%减少至 3.36-8.44%。

[0410] 实施例 10

[0411] 优化实验

[0412] 实施例 10A

[0413] 评估 15mg 盐酸纳洛酮混合物(含 1% Swelstar 及 0.5% 黄原胶的高剂量纳洛酮颗粒)的通针性及萃取性。该制剂是根据上述方法制备(以黄原胶取代一部分的 Swelstar),其配方如下表 10 所示。

[0414] 表 10

[0415]

表: 实施例 10A: 纳洛酮片剂 (15mg)				
编号	成分	百分比 (%)	量/批 (g)	量/片剂 (mg)
1	盐酸纳洛酮 (Naloxone HCl)	3.66	0.55	18.3
2	MCC 球(100-200 um)	35.18	5.28	175.90
3	聚维酮 K29/32, USP	1.41	0.21	7.05
4	Eudragit E PO	13.8	2.07	69
5	月桂基硫酸钠	1.38	0.21	6.9
6	硬脂酸	2.08	0.31	10.4
7	滑石	6.84	1.03	34.2
8	乳糖一水合物	18.35	2.75	91.75
9	交联聚维酮 (Crospovidone)	15.00	2.25	75
10	Swelstar MX-1	1.00	0.15	5
11	黄原胶	0.50	0.08	2.5
12	Cab-O-Sil	0.50	0.08	2.5
13	FD&C 黄色 6 号	0.05	0.01	0.25
14	硬脂酸镁, NF	0.25	0.04	1.25
总重		100	15	500

[0416] 结果示于下表 10A。

[0417] 表 10A 于 T0 盐酸纳洛酮片剂 (Eudragit EPO 重量增加 60% 及 0.5% 黄原胶)

[0418] 在不同介质中的通针性及萃取性 (n = 2)

[0419]

样品/介质	自来水		0.9% 盐水	
	萃取体积 (ml)	萃取的纳洛酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的纳洛酮 (%)
实施例 10A	0.7	5.5	1.6	11.2

[0420] 以纳洛酮作为此制剂中的替代品的溶出曲线是显示于图 11。溶出介质及条件是如下述: 500ml 介质, 美国药典设备 2 (桨式), 50RPM。药物负载约为片剂理论量的 90%。

[0421] 制剂产量结果显示, 相较于如下综述的其他制剂, 使用较高负载量 60% 的对酸敏

感的聚合物Eudragit EPO及包含0.5%黄原胶,加上标准1% Swelstar,大幅减少该阿片样品物质药物的萃取量且符合非常低的通针性结果。

[0422] 实施例 10B

[0423] 评估 20mg 盐酸羟可酮混合物(含不同浓度 Swelstar 的高剂量羟可酮颗粒)的通针性及萃取性。结果显示于下表 10B 至 10E。除了压制步骤之外,该混合物是根据实施例 5B 制备。

[0424] 表 10B 20mg 盐酸羟可酮混合物于自来水中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0425]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
羟可酮混合物 (1.0% Swelstar)	3.3	21.62	1.6	25.66
羟可酮混合物 (1.5% Swelstar)	2.0	10.58	1.3	16.32
羟可酮混合物 (2.0% Swelstar)	2.5	7.80	2.0	25.90

[0426] 表 10C 20mg 盐酸羟可酮混合物于醋中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0427]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
羟可酮混合物 (1.0% Swelstar)	0.2	3.47	1.0	22.16
羟可酮混合物 (1.5% Swelstar)	1.6	28.44	1.3	26.26
羟可酮混合物 (2.0% Swelstar)	1.1	21.5	0.6	13.10

[0428] 表 10D 20mg 盐酸羟可酮混合物于 40%乙醇中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0429]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
羟可酮混合物 (1.0% Swelstar)	2.3	37.19	1.3	23.51
羟可酮混合物 (1.5% Swelstar)	2.2	30.53	1.4	28.54
羟可酮混合物 (2.0% Swelstar)	1.2	15.80	1.5	27.30

[0430] 表 10E 20mg 盐酸羟可酮混合物于 0.9% 盐水中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0431]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
羟可酮混合物 (1.0% Swelstar)	2.3	5.10	2.3	21.2
羟可酮混合物 (1.5% Swelstar)	2.0	4.19	2.0	22.38
羟可酮混合物 (2.0% Swelstar)	2.3	5.50	2.3	27.20

[0432] 实施例 10C

[0433] 下表 (表 10F 至 10I) 显示盐酸羟可酮片剂于不同萃取介质中的通针性及萃取结果。所述片剂是根据实施例 5B 制备,但添加 0.5% 二氧化硅 (Cab-o-Sil®) 及相对减少的硬脂酸镁。

[0434] 表 10 盐酸羟可酮片剂于自来水中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0435]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	4.6	77.4	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	1.4	8.44	3.60	28.57
Oxecta 7.5mg	0.13	0.6	未进行	未进行

[0436] 表 10G 盐酸羟可酮片剂于醋中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0437]

样本	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	4.5	80.0	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值	不需进行; T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	0.15	4.42	3.10	46.83
Oxecta 7.5mg	0.1	0.7	未进行	未进行

[0438] 表 10H 盐酸羟可酮片剂于 40% 乙醇中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0439]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	3.6	59.7	不需进行, T0 超过规格中的 Q 值	不需进行, T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	0.20	3.36	3.15	38.04
Oxecta 7.5mg	0.1	0.1	N/A	N/A

[0440] 表 10I 盐酸羟可酮片剂于 0.9% 盐水中的通针性及萃取试验 (n = 2)

[0441]

样品	T0		T10	
	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)	萃取体积 (ml)	萃取的羟可酮 (%)
盐酸羟可酮制剂 15mg 片剂 (RLD)	4.5	79.8	不需进行, T0 超过规格中的 Q 值	不需进行, T0 超过规格中的 Q 值
实施例 5A, 15mg	0.85	3.78	1.80	15.30
Oxecta 7.5mg	0.1	0.4	N/A	N/A

[0442] 本发明的范围不限于实施例所揭示的特定实施方案, 所述实施例意图说明本发明的一些方面, 任何功能相等的实施方案皆属于本发明的范围。事实上, 除了在本文显示及说明的修改之外, 本发明的许多修改将为该领域的技术人员所显而易见且属于随附的权利要求的范围内。

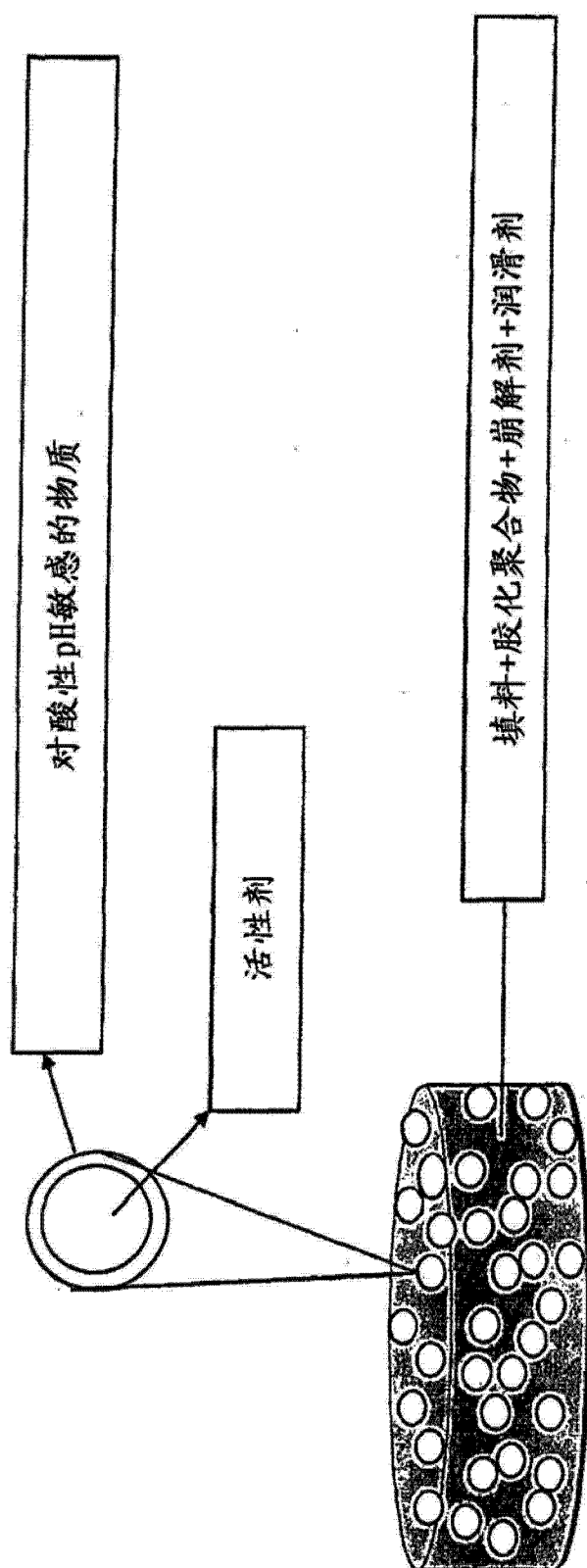


图 1

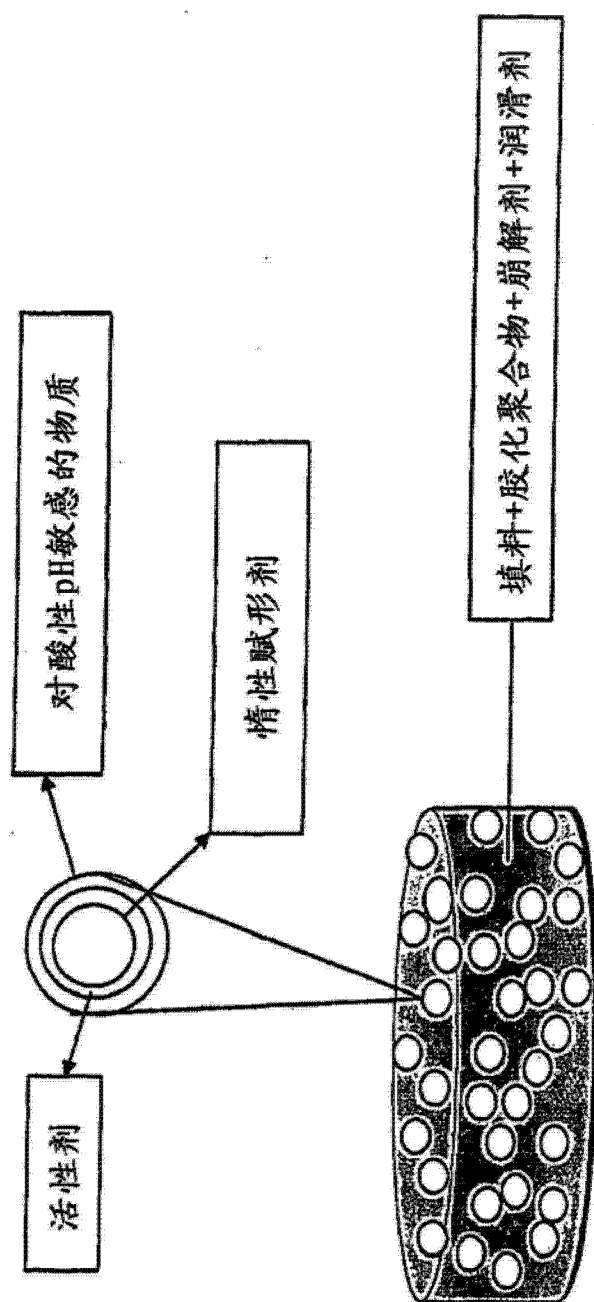


图 2

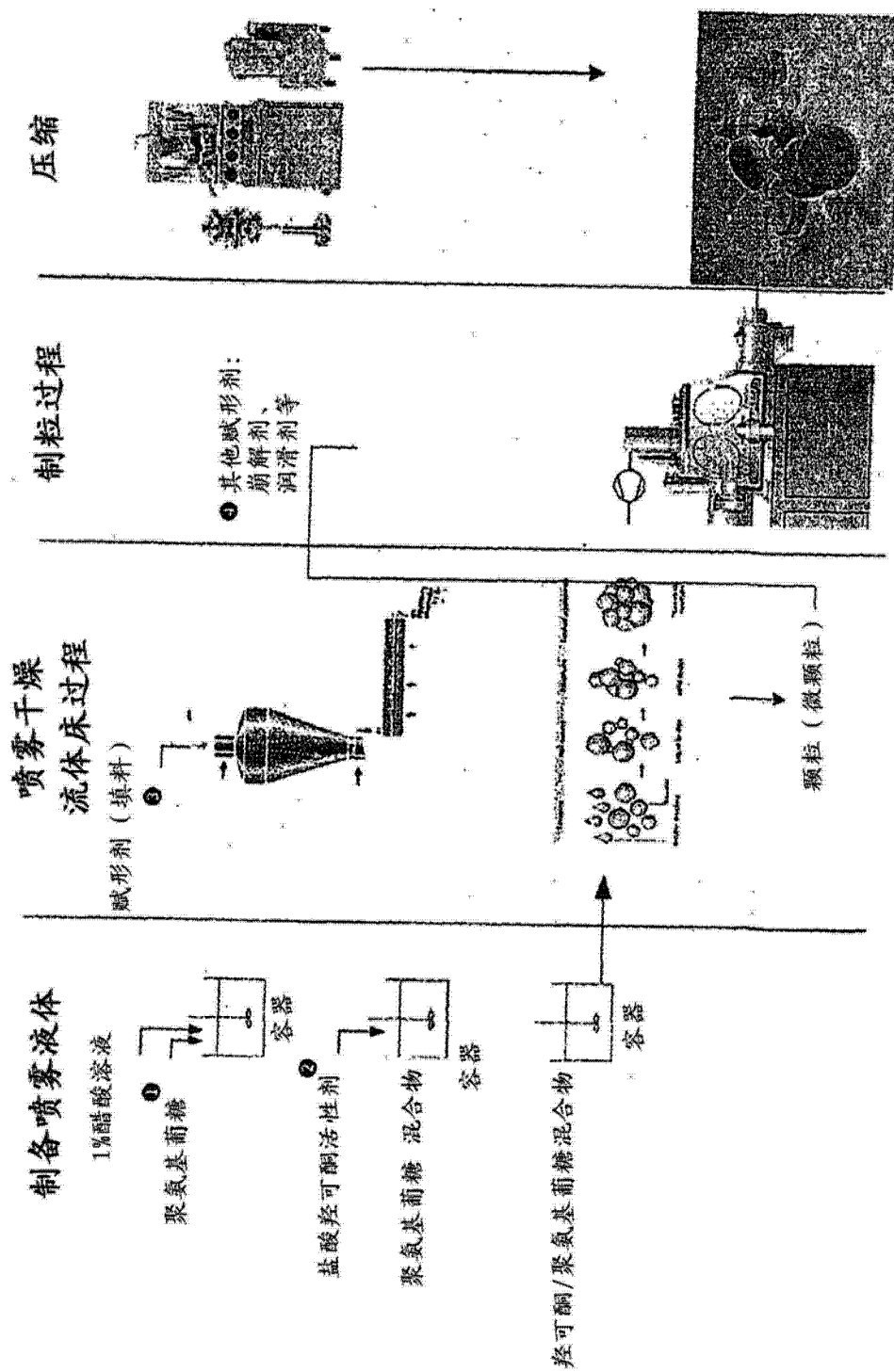


图 3

人生物利用度结果：平均 (SD) 血浆羟可酮浓度-时间曲线
(线性刻度) Fed PX概要 (E P0 vs RLD)

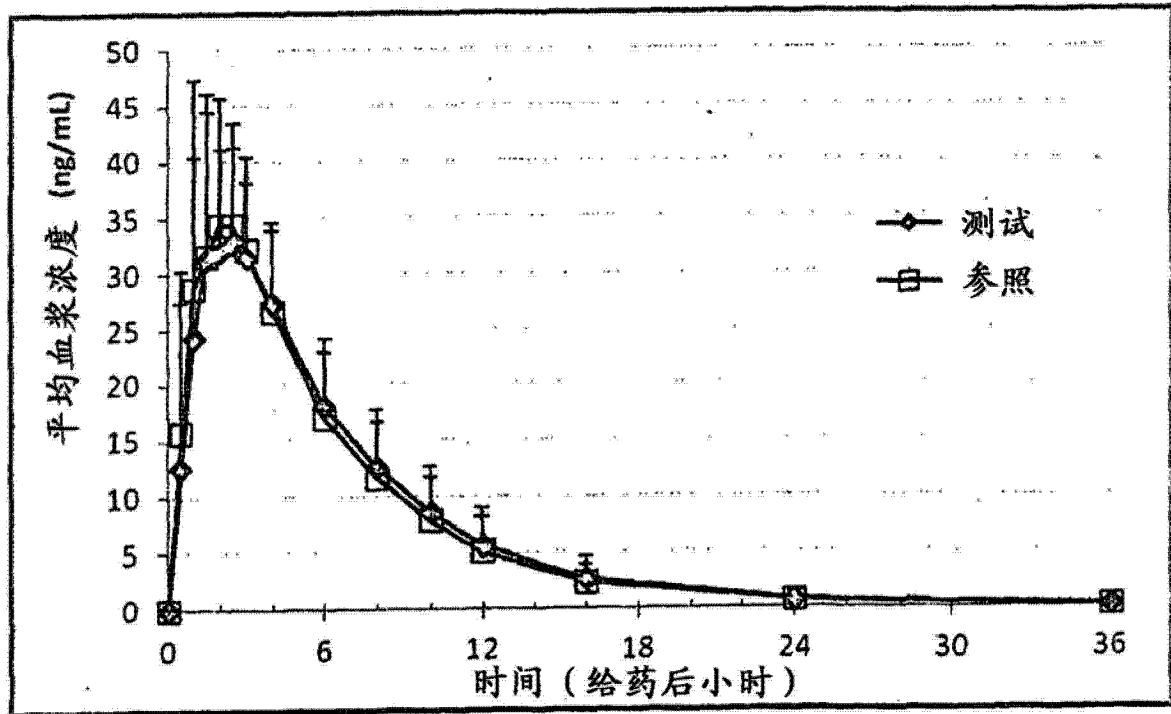


图 4

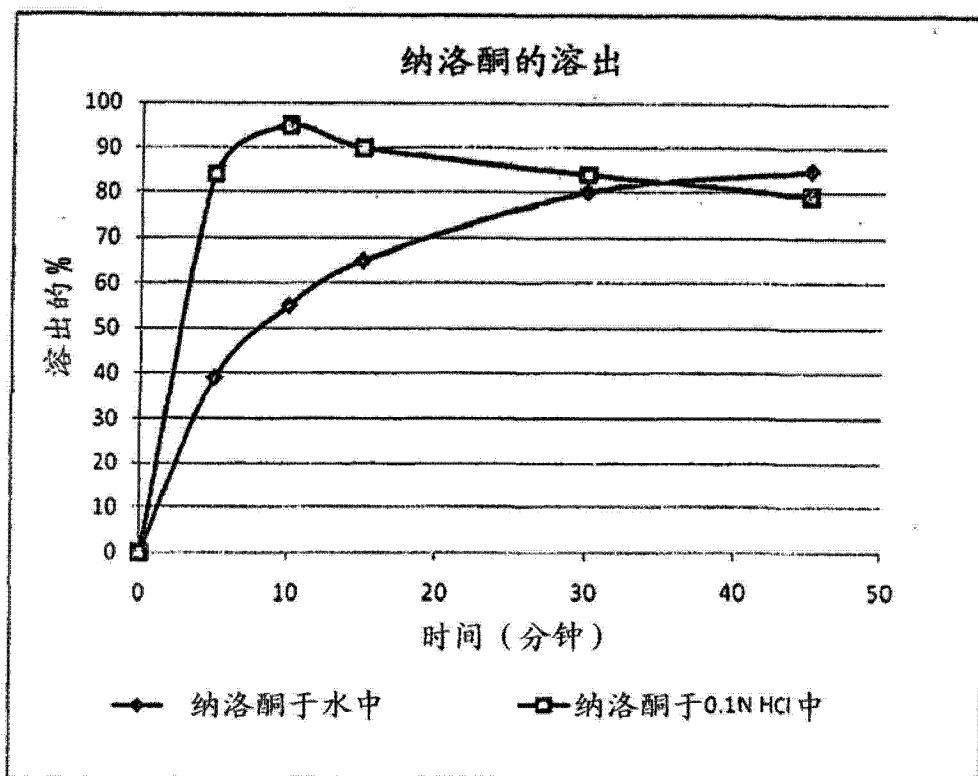


图 5

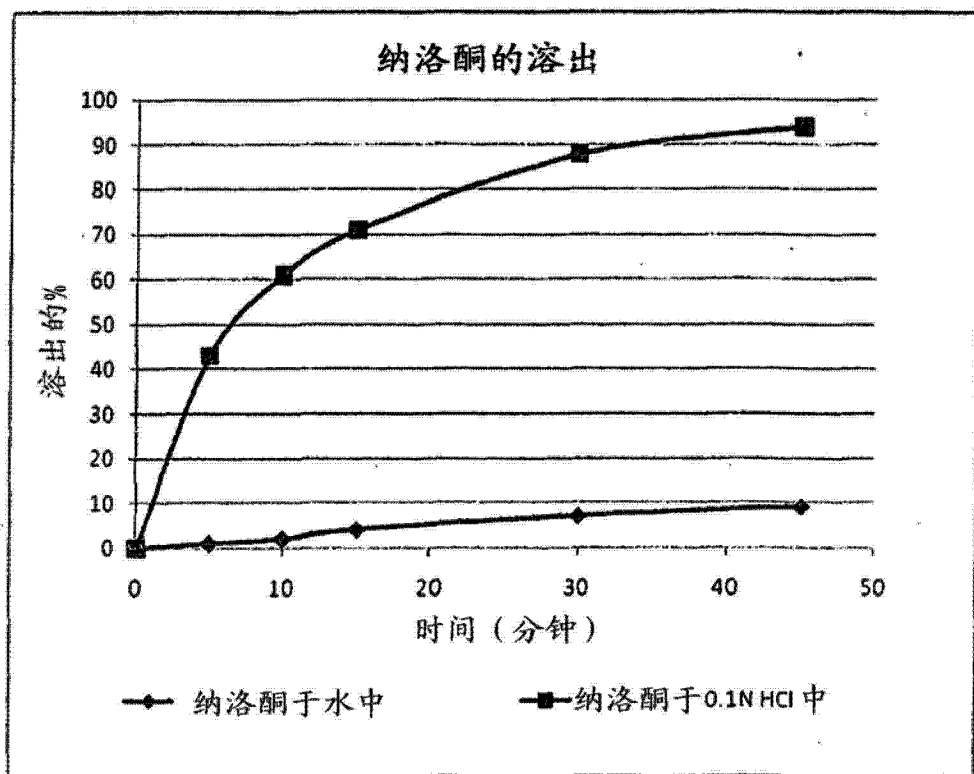


图 6

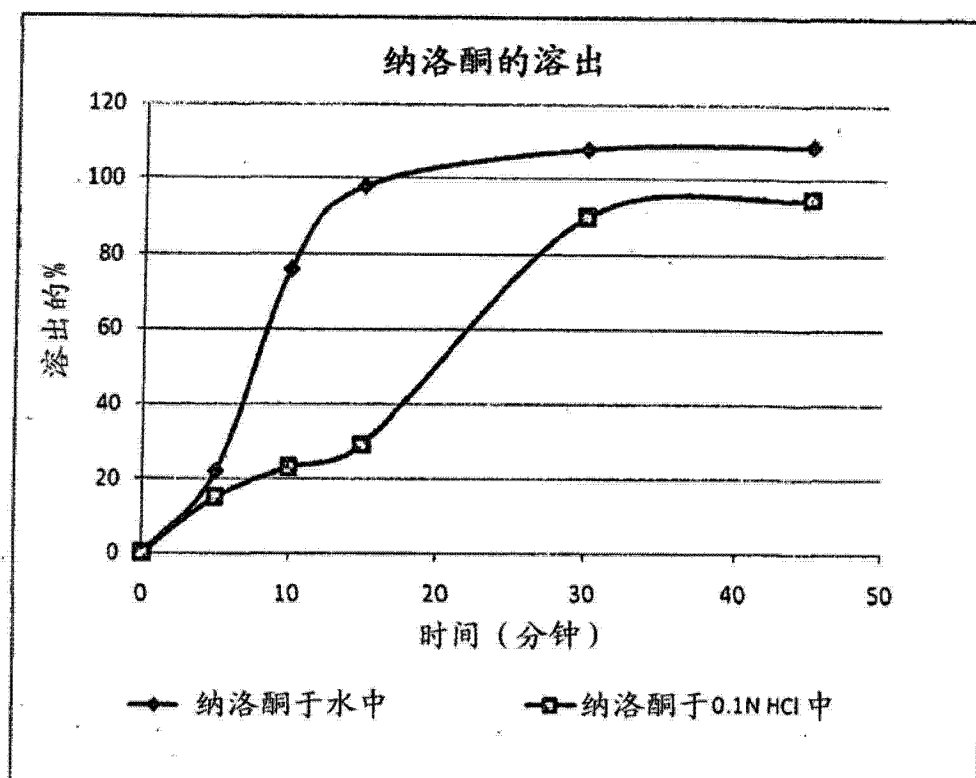


图 7

层叠纳洛酮于底物APAP颗粒上的阶段

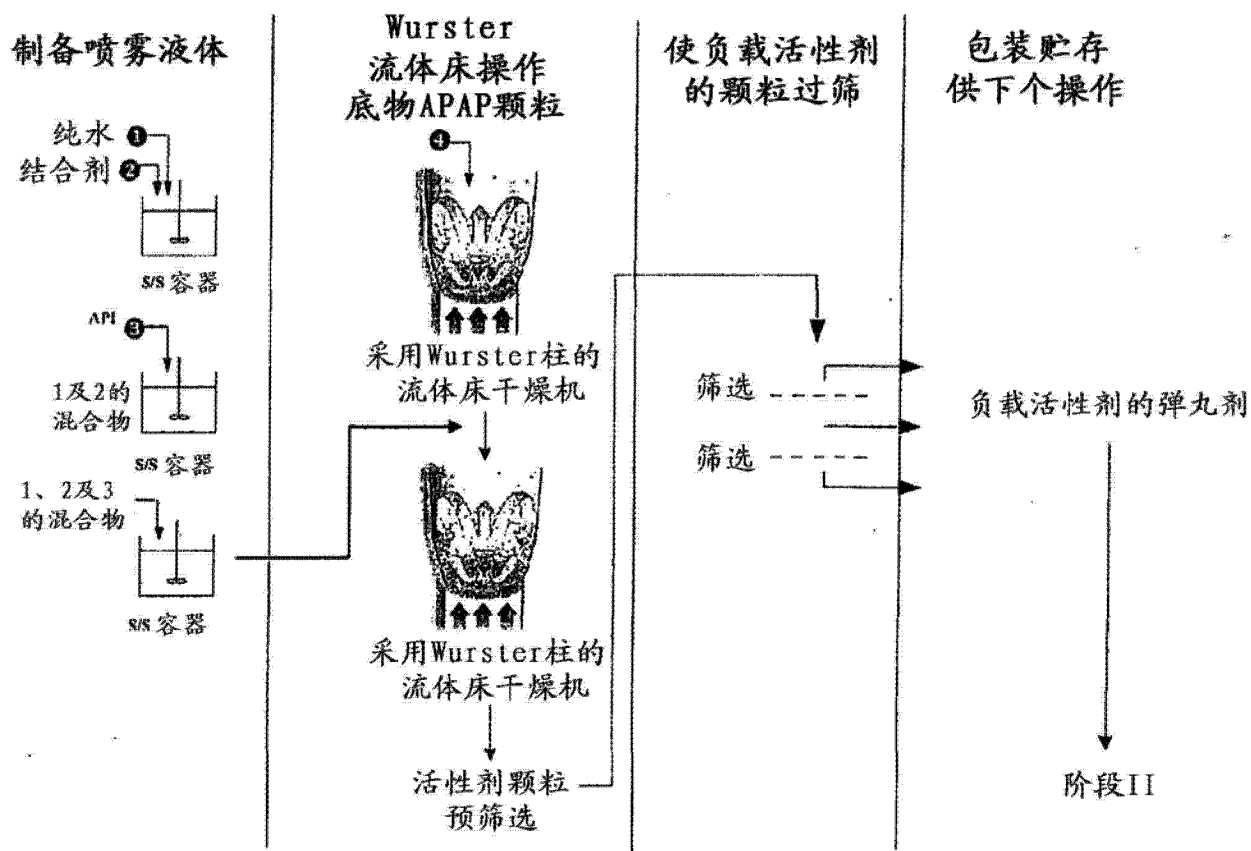


图 8

操作阶段II-制备负载纳洛酮的聚合物涂覆的弹丸剂

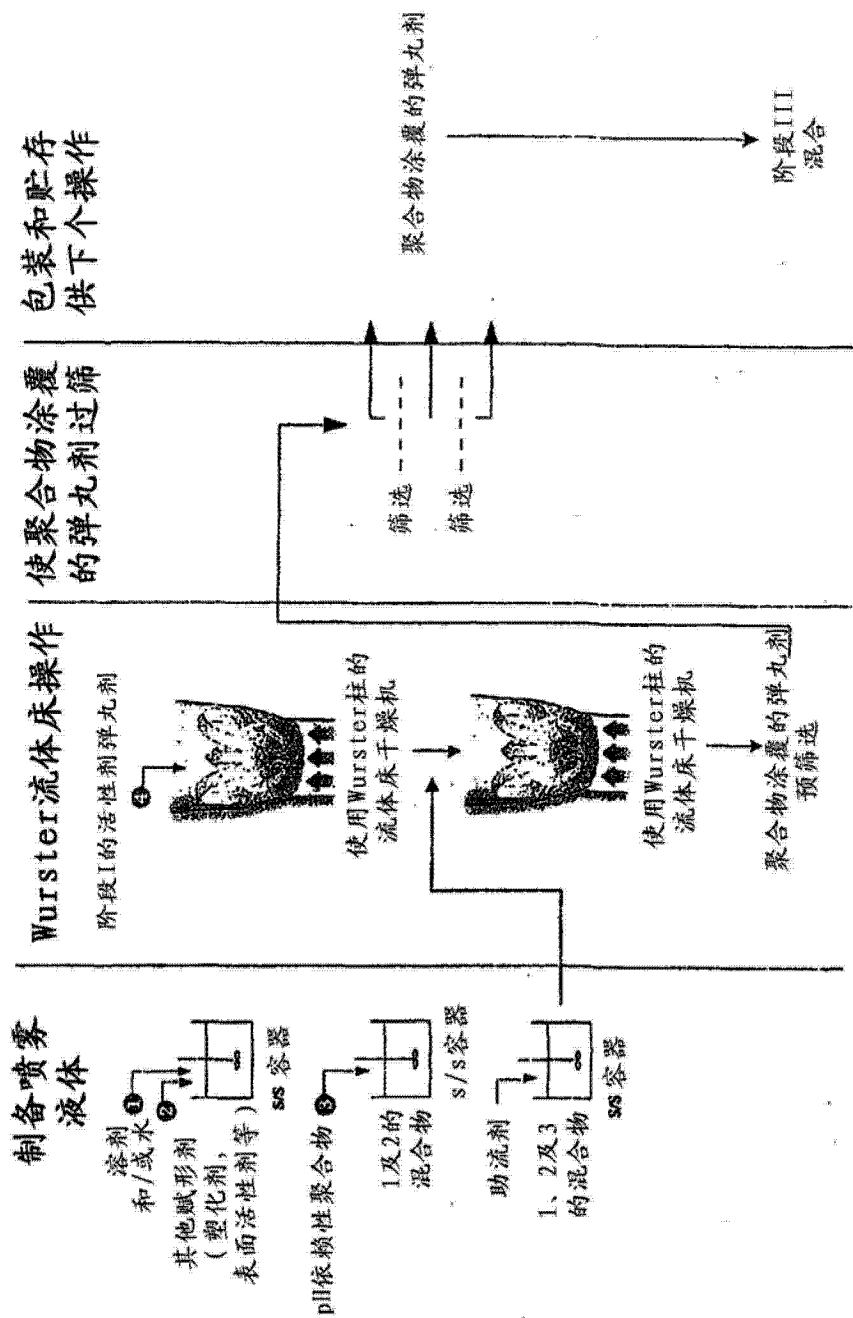


图 9

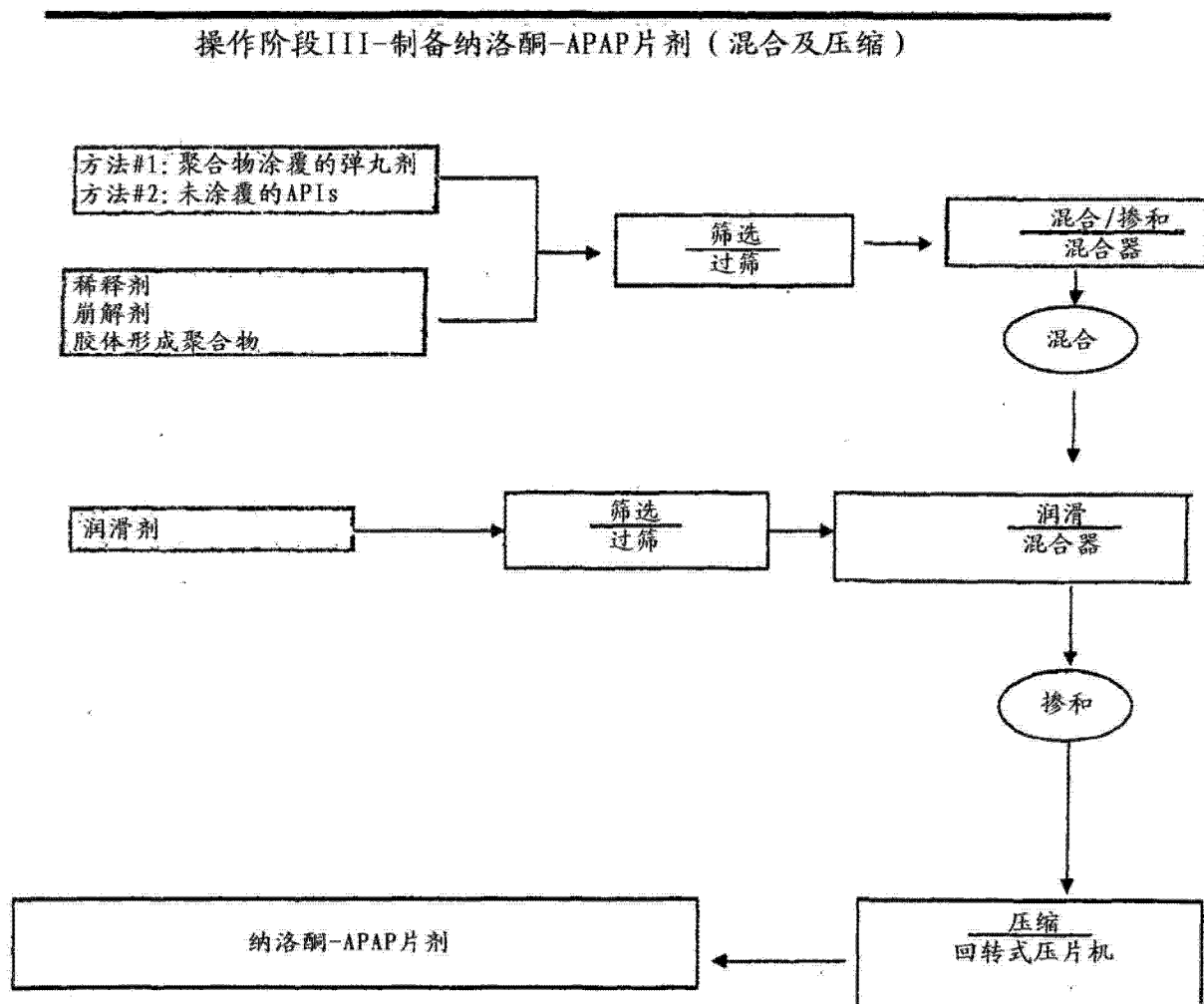


图 10

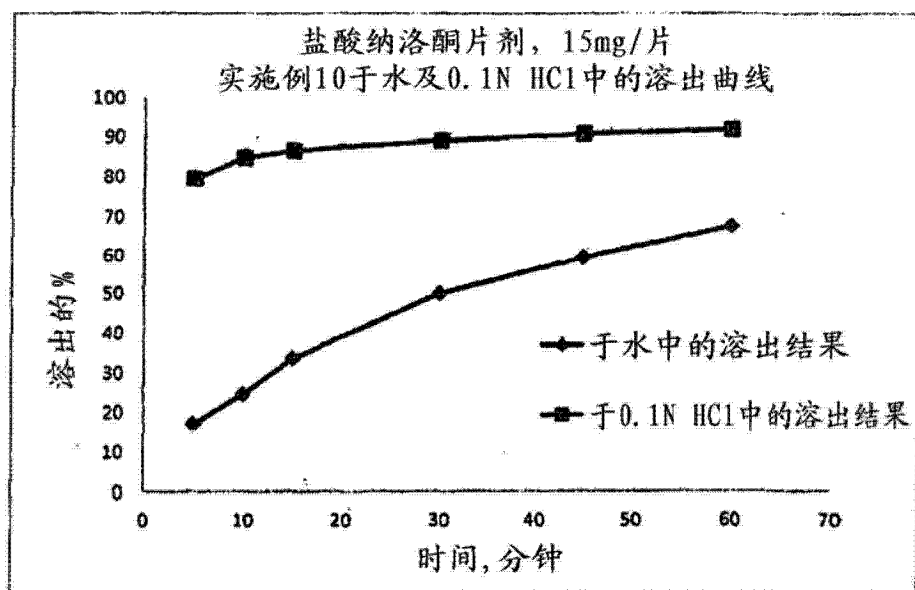


图 11