



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103547259 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 29

(21) 申请号 201280020303. 9 *A61K 47/34* (2006. 01)
(22) 申请日 2012. 03. 22 *A61K 47/10* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/485* (2006. 01)
61/467, 824 2011. 03. 25 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2013. 10. 25
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2012/000595 2012. 03. 22
(87) PCT国际申请的公布数据
W02012/131463 EN 2012. 10. 04
(71) 申请人 普渡制药公司
地址 美国康涅狄格州
(72) 发明人 黄海涌
(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 郑斌 彭鲲鹏
(51) Int. Cl.
A61K 9/20 (2006. 01)
A61K 9/28 (2006. 01)

权利要求书8页 说明书51页 附图4页

(54) 发明名称
控制释放药物剂型

(57) 摘要

本发明涉及提供基本上零级释放的药物多层剂型(例如涉及包含含有活性剂之第一层和不含所述活性剂之第二层的抗篡改剂型),及其制备方法、用途和治疗方法。

1. 包含多层延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂第一层的第一组合物,其包含:

(a) 基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷;和

(b) 至少一种活性剂;以及

(2) 形成所述延长释放基质制剂之无活性剂第二层的第二组合物,其包含至少一种聚环氧乙烷。

2. 根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述第二组合物包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷。

3. 根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述第二组合物包含基于流变学测量的近似分子量小于 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂选自阿片样镇痛剂。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述多层延长释放基质制剂为双层延长释放基质制剂。

6. 根据权利要求 5 所述的固体口服延长释放药物剂型,其中含活性剂层/无活性剂层的重量比为约 1 至约 5 或约 1.5 至约 3、或者为约 2 或为约 2.5。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述延长释放基质制剂被热成形或经受熟化步骤。

8. 根据权利要求 7 所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述延长释放基质制剂在至少约 60°C 的温度下经受熟化步骤至少约 1 分钟的时间。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述含活性剂层和所述无活性剂层包含的乳糖少于 25%。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述含活性剂层和所述无活性剂层基本上不包含乳糖。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述含活性剂层和所述无活性剂层基本上不包含氢化蓖麻油。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的固体延长释放药物剂型,其中所述含活性剂层和所述无活性剂层基本上不包含羟丙基甲基纤维素。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型提供这样的溶出速率:当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,基本上根据零级方式释放所述活性剂。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型提供这样的溶出速率:当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,每小时释放约 5%至约 15%(按重量计)活性剂。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型提供这样的溶出速率:当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,1 小时后释放约 5%至约 15%(按重量计)活性剂。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型,其中所述剂型

提供当这样的溶出速率：在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中测量时，2 小时后释放约 10% 至约 30%（按重量计）活性剂。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述剂型提供这样的溶出速率：当在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中测量时，4 小时后释放约 20% 至约 60%（按重量计）活性剂。

18. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述剂型提供这样的溶出速率：当在 USP 装置 1（篮）中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液（SGF）中测量时，8 小时后释放约 40% 至约 100%（按重量计）活性剂。

19. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述第一组合物包含至少约 60%（按重量计）、至少约 70%（按重量计）、至少约 80%（按重量计）、至少约 90%（按重量计）的所述聚环氧乙烷。

20. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛剂选自阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、罗芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪、普鲁米多、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物。

21. 根据权利要求 1 至 20 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛剂选自氢可酮和氢吗啡酮或其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物。

22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述阿片样镇痛剂为重酒石酸氢可酮或盐酸氢吗啡酮。

23. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述剂型包含约 5mg 至约 250mg 重酒石酸氢可酮或 1mg 至 100mg 盐酸氢吗啡酮。

24. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述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、60mg、或 80mg、90mg、100mg、120mg 或 160mg 重酒石酸氢可酮或者 2mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、32mg、或 64mg 盐酸氢吗啡酮。

25. 根据权利要求 22 至 24 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型，其中所述第一组合物包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少约 65%（按重量计）的聚环氧乙烷。

26. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型，所述延长释放基质制剂包含：

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂第一层的第一组合物，其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 65%（按重量计）的一种聚环氧乙烷；和

(2) 约 5mg 重酒石酸氢可酮。

27. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 5mg 重酒石酸氢可酮。

28. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 65% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 10mg 重酒石酸氢可酮。

29. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 65% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 15mg 或 20mg 重酒石酸氢可酮。

30. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 65% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 40mg 重酒石酸氢可酮。

31. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 65% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 60mg、80mg、100mg 或 120mg 重酒石酸氢可酮。

32. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 5mg 盐酸氢吗啡酮。

33. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷;和

(2) 约 6mg 或 7mg 盐酸氢吗啡酮。

34. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物,其包含基于流变

学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷 ; 和
(2) 8mg 或 10mg 盐酸氢吗啡酮。

35. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型, 所述延长释放基质制剂包含 :

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物, 其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷 ; 和
(2) 12mg 盐酸氢吗啡酮。

36. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型, 所述延长释放基质制剂包含 :

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物, 其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷 ; 和
(2) 约 15mg 或 20mg 盐酸氢吗啡酮。

37. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型, 所述延长释放基质制剂包含 :

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物, 其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷 ; 和
(2) 约 25mg 或 30mg 盐酸氢吗啡酮。

38. 包含延长释放基质制剂的根据权利要求 1 所述的固体口服延长释放药物剂型, 所述延长释放基质制剂包含 :

(1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一层的第一组合物, 其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少 90% (按重量计) 的一种聚环氧乙烷 ; 和
(2) 32mg 盐酸氢吗啡酮。

39. 根据权利要求 1 至 38 所述的固体口服延长释放药物剂型, 其包含形成所述药物剂型之无活性剂层第二层的第二组合物, 其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 之至少一种聚环氧乙烷,

其中所述第二组合物包含至少约 90% (按重量计) 的聚环氧乙烷。

40. 根据权利要求 1 至 39 所述的固体口服延长释放药物剂型, 其中当进行压痕试验时所述延长释放基质制剂具有至少约 110N 的开裂力。

41. 根据权利要求 1 至 40 所述的固体口服延长释放药物剂型, 其中当进行压痕试验时所述延长释放基质制剂具有至少约 1.0mm 的“破碎时刺入深度距离”。

42. 根据权利要求 40 所述的固体口服延长释放药物剂型, 其中所述延长释放基质制剂具有至少约 120N、至少约 130N 或至少约 140N 的开裂力, 和 / 或至少约 1.2mm、优选至少约 1.4mm、至少约 1.5mm 或至少约 1.6mm 的“破碎时刺入深度”距离。

43. 根据权利要求 1 至 42 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型, 其中所述延长释放基质制剂抵抗至少约 0.06J 的功而不开裂。

44. 根据前述权利要求中任一项所述的固体控制释放剂型, 其包含氢可酮或其可药用盐、水合物或溶剂合物、或者任何前述物质的混合物。

45. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型, 其在施用后提供约 0.40 至约 1.0 的氢可酮 C_{24}/C_{max} 比值。

46. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中所述 $C_{24}/C_{\max}$ 比值为约 0.40 至约 0.85。

47. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中所述 $C_{24}/C_{\max}$ 比值为约 0.40 至约 0.75。

48. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中所述 $C_{24}/C_{\max}$ 比值为约 0.45 至约 0.70。

49. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 4 至约 20 小时的氢可酮 $T_{\max}$ (h)。

50. 根据权利要求 49 所述的固体控制释放剂型,其中所述 $T_{\max}$ (h) 为约 6 至约 12 小时。

51. 根据权利要求 49 所述的固体控制释放剂型,其中所述 $T_{\max}$ (h) 为约 4 至约 10 小时。

52. 根据权利要求 44 至 51 中任一项所述的固体控制释放剂型,其中所述施用为单剂量施用。

53. 根据权利要求 44 至 51 中任一项所述的固体控制释放剂型,其中所述施用为稳态施用。

54. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其含有约 20mg 氢可酮或其可药用盐。

55. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其含有约 120mg 氢可酮或其可药用盐。

56. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 250 至 400 的平均 $AUC(ng \cdot h/mL)$ 。

57. 根据权利要求 54 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 250 至约 400 或约 270 至约 350 的平均 $AUC(ng \cdot h/mL)$ 。

58. 根据权利要求 55 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 1500 至约 2400、约 1700 至约 2200、约 1800 至约 2100 或约 1900 至约 2100 的平均 $AUC(ng \cdot h/mL)$ 。

59. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 10 至约 30 的平均 $C_{\max}(ng/mL)$ 。

60. 根据权利要求 54 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 10 至约 30、约 12 至约 25、约 14 至约 18 或约 12 至约 17 的平均 $C_{\max}(ng/mL)$ 。

61. 根据权利要求 55 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 60 至约 180 或约 80 至约 160 的平均 $C_{\max}(ng/mL)$ 。

62. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 5 至约 10、约 6 至约 9、约 7 或约 8 的平均 $T_{1/2}(h)$ 。

63. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其在施用后提供约 0.01 至约 0.2 的平均 $T_{lag}(h)$ 。

64. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中所述平均 $C_{24}/C_{\max}$ 比值为约 0.2 至约 0.8、约 0.3 至约 0.7 或约 0.4 至约 0.6。

65. 根据权利要求 56 至 64 中任一项所述的固体控制释放剂型,其中在禁食状态下进行所述施用。

66. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中在进食状态下施用后的平均 $AUC(ng \cdot h/mL)$ 比在禁食状态下施用后的 $AUC(ng \cdot h/mL)$ 高出不到 20%、高出不到 16%或高出不到 12%。

67. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中在进食状态下施用后的平均 $C_{\max}$ (ng/mL) 比在禁食状态下施用后的 $C_{\max}$ 高出不到 80%、高出不到 70%或高出不到 60%。

68. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中在进食状态下施用后的平均 $T_{\max}$ (h) 为在禁食状态下施用后的 $T_{\max}$ (h) 的 35%以内或 30%以内。

69. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中在进食状态下施用后的平均 $T_{1/2}$ (h) 为在禁食状态下施用后的 $T_{1/2}$ 的 15%以内。

70. 根据权利要求 44 所述的固体控制释放剂型,其中在进食状态下施用后的平均 T_{lag} (h) 比在禁食状态下施用后的 $T_{1/2}$ 高出不到 150%。

71. 制备根据权利要求 1 至 70 中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型的方法,其至少包括以下步骤:

(a) 合并下述成分以产生用于含活性剂层第一层的第一组合物:

(1) 至少一种活性剂,和

(2) 基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷;

(b) 提供包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 或小于 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷的第二组合物,以产生用于无活性剂层第二层的第二组合物;

(c) 使来自 (a) 和 (b) 的所述组合物成形以至少形成双层延长释放基质制剂;以及

(d) 对所述延长释放基质制剂进行熟化,其至少包括在至少是所述至少一种聚环氧乙烷软化温度的温度下进行的熟化步骤。

72. 制备根据权利要求 44 所述的固体口服延长释放药物剂型的方法,其中所述熟化步骤 (d) 进行至少约 1 分钟的时间。

73. 根据权利要求 71 所述的方法,其中所述熟化步骤 (d) 进行至少约 5 分钟的时间。

74. 根据权利要求 71 所述的方法,其中所述熟化步骤 (d) 进行至少约 15 分钟的时间。

75. 根据权利要求 71 至 74 所述的方法,其中在步骤 (c) 中使所述组合物成形以形成片剂形式的延长释放基质制剂。

76. 根据权利要求 71 至 75 所述的方法,其中通过直接压制使所述延长释放基质制剂成形。

77. 根据权利要求 71 至 76 中任一项所述的方法,其中步骤 (d) 中所述延长释放基质制剂经受至少约 60°C或至少约 62°C、优选至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C或至少约 75°C的温度。

78. 根据权利要求 71 至 77 中任一项所述的方法,其中所述延长释放基质制剂经受约 60°C至约 90°C、约 65°C至约 90°C或约 68°C至约 90°C的温度。

79. 根据权利要求 71 至 78 中任一项所述的方法,其中所述延长释放基质制剂经受至少约 62°C或至少约 68°C的温度约 1 分钟至约 5 小时或约 5 分钟至约 3 小时的时间。

80. 根据权利要求 71 至 79 中任一项所述的方法,其中所述延长释放基质制剂经受至少约 62°C或至少约 68°C的温度至少约 15 分钟的时间。

81. 根据权利要求 71 至 80 中任一项所述的方法,其中所述熟化步骤包括对所述延长释放基质制剂进行包衣的步骤。

82. 制备根据前述权利要求中任一项所述的固体口服延长释放药物剂型的方法,其中所述药物剂型为双层片剂,所述方法至少包括以下步骤:

(a) 合并下述成分以形成用于第一含活性剂层的第一组合物：

(1) 至少一种活性剂，和

(2) 基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷；

(b) 提供用于第二无活性剂层的第二组合物，其包含基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 或小于 1,000,000 的至少一种聚环氧乙烷；

(c) 通过直接压制使来自 (a) 和 (b) 的所述组合物成形以形成双层片剂；以及

(d) - 将所述片剂转移至包衣锅；

- 使所述片剂包衣至第一重量增长；

- 使所述片剂在约 62°C 至约 90°C 的温度下熟化至少约 1 分钟的时间；

- 冷却至低于约 50°C 的温度；和

- 使所述经熟化的片剂包衣至第二最终重量增长。

83. 根据权利要求 71 至 82 中任一项所述的方法，其中所述活性剂为阿片样镇痛剂。

84. 根据权利要求 83 所述的方法，其中所述阿片样镇痛剂选自阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、罗芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪、普鲁米多、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物。

85. 根据权利要求 84 所述的方法，其中所述阿片样镇痛剂选自氢可酮和氢吗啡酮或其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物。

86. 根据权利要求 84 所述的方法，其中所述阿片样镇痛剂为重酒石酸氢可酮或盐酸氢吗啡酮。

87. 根据权利要求 86 所述的方法，其中所述剂型包含约 0.5mg 至约 1250mg 重酒石酸氢可酮或约 1mg 至 100mg 盐酸氢吗啡酮。

88. 根据权利要求 87 所述的方法，其中所述剂型包含至少约 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、60mg、或 80mg、90mg、120mg 或 160mg 重酒石酸氢可酮。

89. 根据权利要求 87 所述的方法，其中所述剂型包含至少约 2mg、4mg、8mg、12mg、16mg、24mg、32mg、48mg 或 64mg 盐酸氢吗啡酮。

90. 根据权利要求 71 至 89 中任一项所述的方法，其中所述至少一种聚环氧乙烷具有基于流变学测量的 2,000,000 至 8,000,000 的近似分子量。

91. 根据权利要求 90 所述的方法，其中所述至少一种聚环氧乙烷具有基于流变学测量的 2,000,000、4,000,000、7,000,000 或 8,000,000 的近似分子量。

92. 可通过根据权利要求 71 至 91 中任一项所述的方法获得的固体口服延长释放药物剂型。

93. 治疗方法，其中向有此需要的患者施用根据权利要求 1 至 70 和 92 中任一项所述的

剂型用于治疗疼痛,其中所述剂型包含阿片样镇痛剂。

94. 根据权利要求 1 至 70 和 92 中任一项所述的剂型用于制备用于治疗疼痛的药物的用途,其中所述剂型包含阿片样镇痛剂。

95. 根据权利要求 1 至 70 和 92 中任一项所述的剂型用于治疗疼痛的用途,其中所述剂型包含阿片样镇痛剂。

控制释放药物剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及控制释放药物剂型,例如涉及基本上按照零级释放速率的包含阿片样镇痛剂 (opioid analgesic) 的抗篡改 (tamper resistant) 控制释放剂型。本发明还涉及制备这些剂型的方法、所述剂型的用途以及治疗方法。

背景技术

[0002] 控制释放制剂的目的在于实现在预先确定的时间点开始释放其中包含的活性剂并延续必要的时间,以在患者的血浆中提供优选浓度的活性剂并且实现长时间治疗作用。有这样的医疗条件,需要以恒速释放活性剂以维持所述活性剂在治疗范围中的血浆水平,从而避免常规施用剂型在多次给药方案中的血浆水平波动特征。因此,本领域需要基本上根据零级方式释放活性剂的口服药物剂型。这对于包含阿片样镇痛剂作为活性剂的某些剂型而言尤其真实。

[0003] 另外,药品(特别是包含阿片样镇痛剂的药品)有时是滥用的对象。例如,与口服施用相同剂量相比,当胃肠外施用时特定剂量的阿片样激动剂的效力可以更强。一些制剂可以被篡改以使其中包含的阿片样激动剂用于违法用途。控制释放阿片样激动剂制剂有时被药物滥用者压碎,或采用溶剂(例如乙醇)对其进行提取以提供其中包含的阿片样物质用于在口服或胃肠外施用后立即释放。

[0004] 控制释放阿片样激动剂剂型可在暴露于乙醇后释放一部分阿片样物质,如果患者无视使用说明书并同时使用乙醇和所述剂型,则还会导致患者比预期更迅速地接受剂量。

[0005] 本领域仍需要当与醇相接触后不显著改变释放特性和/或具有抗压碎性的并且基本上提供零级释放的包含活性剂(特别是阿片样镇痛剂)的口服药物剂型。

[0006] 发明目的和概述

[0007] 本发明的一个目的是提供包含活性剂的固体口服延长释放药物剂型,其中所述活性剂基本上按照零级方式被释放。

[0008] 本发明的另一个目的是提供抗篡改的包含活性剂如阿片样镇痛剂的固体口服延长释放药物剂型。

[0009] 本发明的另一个目的是提供抗压碎的包含活性剂如阿片样镇痛剂的固体口服延长释放药物剂型。

[0010] 本发明的另一个目的是提供包含活性剂如阿片样镇痛剂的固体口服延长释放药物剂型,当与醇同时使用或与醇相接触后,所述剂型抗醇提取并且抗剂量倾卸 (dose dumping)。

[0011] 凭借特别如通过下述涉及剂型及其各自制备方法和用途的实施方案所描述的本发明来实现上述目的和其他目的。

[0012] 在一个实施方案中,本发明涉及包含多层延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型,所述延长释放基质制剂包含:

[0013] (1) 形成所述延长释放基质制剂之第一含活性剂层的第一组合物,其包含:

- [0014] (a) 近似分子量为至少 1,000,000 (基于流变学测量) 的至少一种聚环氧乙烷;和
- [0015] (b) 至少一种活性剂;以及
- [0016] (2) 形成所述延长释放基质制剂之无活性剂第二层的第二组合物,其包含至少一种聚环氧乙烷。
- [0017] 在一个具体的实施方案中,所述第二组合物包含近似分子量为至少 1,000,000 (基于流变学测量) 的至少一种聚环氧乙烷。
- [0018] 在一个具体的实施方案中,所述第二组合物包含近似分子量小于 1,000,000 (基于流变学测量) 的至少一种聚环氧乙烷。
- [0019] 在一个具体的实施方案中,所述固体口服延长释放药物剂型中的活性剂选自阿片样镇痛剂。
- [0020] 在一个具体的实施方案中,所述多层延长释放基质制剂为双层制剂。
- [0021] 在一个具体的实施方案中,所述多层延长释放基质制剂被热成形或经受熟化(curing) 步骤。
- [0022] 附图简述
- [0023] 图 1 为多层结构的图解说明。
- [0024] 图 1A) 至 1E) 示出了包含至少三层的夹层型延长释放基质制剂和包含两层的半夹层型结构。
- [0025] 图 1F) 至 1G) 示出了本发明没有涵盖的结构。
- [0026] 图 2 为实施例 7 的治疗期的流程图。
- [0027] 图 3 示出了实施例 7 中在禁食状态施用实施例 1A、1B 和 1C 后相对于时间的平均血浆浓度。
- [0028] 图 4 示出了实施例 7 中在禁食状态施用实施例 2A、2B 和 2C 后相对于时间的平均血浆浓度。
- [0029] 图 5 示出了实施例 7 中在禁食和进食状态施用实施例 1B 后相对于时间的平均血浆浓度。
- [0030] 图 6 示出了实施例 7 中在禁食和进食状态施用实施例 2B 后相对于时间的平均血浆浓度。
- [0031] 发明详述
- [0032] 以下,将更详细地描述本发明。首先解释本文中使用的多个术语。
- [0033] 对于本发明的目的而言,术语“延长释放”被定义为是指包含活性剂的多层剂型,其被配制成使得活性剂在摄食后长时间可用,从而允许与含有活性剂的常规剂型(例如作为溶液或立即释放剂型)相比降低给药频率。
- [0034] 对于本发明的目的而言,术语“立即释放”被定义为是指含有活性剂的剂型,其被配制成允许活性剂在胃肠道中释放而不延迟或延长活性剂的溶出或吸收。
- [0035] 术语“零级释放速率”是指从剂型释放活性剂的速率,其不依赖于在剂型中剩余活性剂的量,使得该速率在一段时间内相对恒定。展现零级释放速率的剂型在释放活性剂百分比对该段时间的图示中展现出相对直的线。根据本发明,“基本上根据零级释放方式的释放速率”被定义为从剂型释放活性剂的速率,如通过在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中体外溶出所测量的,所述释放速率在 2 至 12 小时与

经过时间在 50%、40%或 30%内成比例。在一个实施方案中,释放速率在 2 至 12 小时与经过时间在 20%内成比例。在另一个实施方案中,释放在 2 至 18 小时与经过时间在 50%、40%或 30%内成比例。在另一个实施方案中,释放速率在 2 至 18 小时与经过时间在 20%内成比例。与经过时间(例如 2 至 12 小时)在某一%(例如 20%)内的比例意指在所述经过时间(例如 2 至 12 小时)期间使用释放速率所计算的与平均每小时释放速率的这样的某一%(例如 20%)差异是可接受的。

[0036] 术语“多层”意指本发明的延长释放制剂具有至少三层的夹层型结构或两层的半夹层型结构。

[0037] 在本发明的上下文中,术语“夹层型结构”指包含多于两层的任何三维结构(参见图 1, A) 和 B))。然而,“夹层型”结构不涉及其中层中的一层被另一些层中的一层或更多层完全覆盖、包封或围绕的那些(参见,例如,图 1G)。另外,具有由壳包封核芯的结构不在“夹层型结构”的含义内。

[0038] “半夹层型结构”是两层的布置(参见,例如,图 1C 至 E),前提条件是层中的一层没有被第二层完全覆盖或围绕(如图 1F 中所示)。另外,具有由壳包封核芯的结构不在“夹层型结构”的含义内。

[0039] 应注意,当在本发明的上下文中使用时,术语“层”不仅指基本上平面的形式,还包括任何形式或形状。图 1D 描述了关于彼此在非平面方向上的两层。

[0040] 术语“固体口服延长释放药物剂型”是指这样的药物施用形式,其包含:延长释放形式(如“延长释放基质制剂”)中单位剂量活性剂,以及任选地本领域中常规的一种或更多种其他赋形剂、辅料和/或添加剂(例如保护性包衣或胶囊等),以及任选地剂型中可用的任意其他另外的特性或组分。

[0041] 对于本发明的目的而言,术语“延长释放基质制剂”被定义为成形的固体形式,其包含分别至少形成第一层和第二层的第一组合物和第二组合物,其中一个或两个组合物至少包含高分子量聚环氧乙烷。

[0042] “多层延长释放基质制剂”包含含有至少一种活性剂的第一层(下文也称为“含活性剂层”或“活性层”)。第一层直接与至少另一层相接触,所述至少另一层是例如不含有所述第一层之至少一种活性剂的至少第二层(下文也称为“无活性剂层”或“阻断层”)。“含活性剂层”包含至少一种活性剂;“无活性剂层”不含所述至少一种活性剂。两层均可任选地包含一种或更多种其他活性剂、延迟剂和/或其他材料,包括但不限于低分子量聚环氧乙烷以及本领域常规的其他辅料和添加剂。除了被无活性剂层覆盖的表面区域,含活性剂层暴露于周围介质。当含活性剂层的表面被无活性剂层覆盖时,无活性剂层防止周围介质直接进入含活性剂层。仅仅当无活性剂层一经完全溶解,含活性剂层的整个表面区域将完全暴露于周围介质。活性剂可从暴露于周围介质之含活性剂层的表面溶出,并且无活性剂层一经水化,那么活性剂还可从无活性剂层的表面扩散通过所述层。

[0043] 除非另外指明,否则所有分子量数值以道尔顿计。

[0044] 对于本发明的目的而言,术语“高分子量聚环氧乙烷”被定义为所具有的近似分子量为至少 1,000,000。对于本发明的目的而言,近似分子量基于流变学测量。当利用 RVF 型布氏黏度计(Brookfield viscometer)和转子 No. 1 以 10rpm 在 25℃下测量的聚环氧乙烷的 2%(按重量计)水溶液的黏度范围为 400 至 800mpa·s(cP) 时,认为所述聚环氧乙烷

的近似分子量为 1,000,000。当利用 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 3 以 10rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 2%（按重量计）水溶液的黏度范围为 2000 至 4000mpa s(cP) 时,认为所述聚环氧乙烷的近似分子量为 2,000,000。当 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液的黏度范围为 1650 至 5500mpa s(cP) 时,认为所述聚环氧乙烷的近似分子量为 4,000,000。当 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液的黏度范围为 5500 至 7500mpa s(cP) 时,认为所述聚环氧乙烷的近似分子量为 5,000,000。当利用 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液的黏度范围为 7500 至 10,000mpa s(cP) 时,认为所述聚环氧乙烷的近似分子量为 7,000,000。当利用 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的聚环氧乙烷的 1%（按重量计）水溶液的黏度范围为 10,000 至 15,000mpa s(cP) 时,认为所述聚环氧乙烷的近似分子量为 8,000,000。

[0045] 对于较低分子量的聚环氧乙烷,当利用 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 1 以 50rpm 在 25℃ 下测量的所述聚环氧乙烷的 5%（按重量计）水溶液的黏度范围为 30 至 50mpa s(cP) 时,认为聚环氧乙烷的近似分子量为 100,000。当利用 RVF 型布氏黏度计和转子 No. 2 以 2rpm 在 25℃ 下测量的所述聚环氧乙烷的 5%（按重量计）水溶液的黏度范围为 8800 至 17,600mpa s(cP) 时,认为聚环氧乙烷的近似分子量为 900,000。

[0046] 对于本发明的目的而言,术语“低分子量聚环氧乙烷”被定义为所具有的基于上述流变学测量的近似分子量小于 1,000,000。

[0047] 对于本发明的目的而言,术语“熟化”或“温度熟化”被定义为其中在大气压力下将升高的温度施用至成形的延长释放基质制剂的方法步骤。

[0048] 对于本发明的目的而言,术语“热成形”被定义为是指其中在对延长释放基质制剂进行成形（例如在方法步骤（例如压片（例如通过使用加热制片工具）期间的挤出、注射制模或加热）期间同时施用压力和加热）之前和 / 或期间施用升高的温度的方法。

[0049] 对于本发明的目的而言,术语“直接压制”被定义为指其中通过包括干共混制剂组分和压制所述干共混物以形成制剂之步骤的方法（例如通过使用扩散共混和 / 或对流混合法）来制备片剂或任何其他压制剂型的制片方法（例如 Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum）。

[0050] 对于本发明的目的而言,术语“自由流动的片剂的床”被定义为是指例如在合适转速的包衣锅情况中或片剂流化床中保持彼此相对运动的一批片剂。自由流动的片剂的床优选地降低或防止片剂的彼此粘连。

[0051] 根据本发明在压扁片剂或其他剂型的情况中使用的术语“压扁”和相关术语意指例如通过向片剂的平表面施加压力使片剂或其他剂型受到从与剂型之最宽直径基本上垂直的方向上所施加的力。可利用 carver 型台式压机 (bench press)（除非另外指明）来施加实现目标压扁度 / 降低厚度所需程度的力。根据本发明的某些实施方案,压扁不导致片剂破碎成碎块;然而可能出现边缘裂缝和开裂。基于未被压扁片剂的厚度,可根据被压扁片剂的厚度与未被压扁片剂的厚度相比较来描述压扁度,以厚度%表示。除了片剂以外,压扁可施加于任何形状的固体口服剂型,其中,当所述形状不是球形时从与所述剂型的最宽直径基本上垂直的方向上施加力,当所述形状是球形时,从任何方向上施加力。之后,基于

未被压扁形状的厚度,可根据被压扁形状的厚度与未被压扁形状的厚度相比较来描述压扁度,以厚度%表示。可使用测厚仪(例如数字测厚仪或数字卡尺)测量厚度。

[0052] 在本发明的某些实施方案中,除了使用台式压机以外,还可使用锤子将片剂/剂型压扁。在这样的压扁方法中,可从与片剂之最宽直径基本上垂直的方向上手动地施加锤击。之后,基于未被压扁形状的厚度,可根据被压扁形状的厚度与未被压扁形状的厚度相比较来描述压扁度,以厚度%表示。使用测厚仪(例如数字测厚仪或数字卡尺)测量厚度。

[0053] 相比较而言,当使用 Schleuniger 设备按照 Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,1990年,第89章“Oral Solid Dosage Forms”第1633-1665页(在此通过引用并入本文)所述进行破碎强度(breaking strength)或片剂硬度测试时,将片剂/剂型置于平行放置的一对平板之间,利用平板挤压,使得从与片剂厚度基本上垂直并且与其直径基本上成一线的方向上施加力,从而减小该方向上的直径。基于进行破碎强度测试之前的片剂直径,以直径%的形式描述该减小的直径。破碎强度或片剂硬度定义为使所测试的片剂/剂型破碎时的力。不破碎但由于所施加的力而变形的片剂/剂型被认为在此特定力下是抗破碎的。

[0054] 定量片剂/剂型强度的另一种试验是利用质构仪(Texture Analyzer)(例如TA-XT2质构仪(Texture Technologies Corp.,18Fairview Road,scarsdale,NY10583))的压痕试验(indentation test)。在该方法中,将片剂/剂型置于具有轻微凹面的不锈钢支架顶部,随后通过质构仪的下行探针刺入,例如TA-8A的直径1/8英寸的不锈钢球形探针。开始测量之前,使片剂恰好对准在探针下,使得下行探针中心性地刺入片剂中(即刺入片剂的中央),并且使得从与所述片剂的直径基本上垂直并且与其厚度基本上成一线的方向上施加下行探针的力。首先,开始以试验前速度使质构仪的探针移向片剂样品。当探针与片剂表面接触时,达到所设定的触发力,探针继续以试验速度移动并且刺入片剂。对于探针的每个刺入深度而言(下文将称为“距离”),测量对应的力并采集数据。当探针已经达到所期望的最大刺入深度时,其改变方向并且以试验后速度往回移动,同时可进一步采集数据。开裂力(cracking force)定义为在相应的力/距离图中达到的第一局部最大力,并且例如利用质构仪软件“Texture Expert Exceed, Version2.64English”进行计算开裂力。不希望被任何理论束缚,认为此时片剂/剂型出现了开裂形式的一些结构损坏。然而,根据本发明的某些实施方案,所述破裂的片剂/剂型仍保持紧密结合,这通过对下行探针的持续抵抗而证实。第一局部最大值时所对应的距离在下文中称为“破碎时刺入深度(penetration depth to crack)”距离。

[0055] 对于本发明某些实施方案的目的而言,术语“破碎强度”是指可优选地使用 Schleuniger 设备测量的片剂/剂型的硬度,而术语“开裂力”反映了可优选地在压痕试验中使用质构仪测量的片剂/剂型的强度。

[0056] 可从上述压痕试验中得出的延长释放基质制剂的另一个参数是在上述压痕试验中对所述延长释放基质制剂所做的功。功值对应于力在距离上的积分。

[0057] 对于本发明某些实施方案的目的而言,术语“抗压碎”被定义为是指可采用上述台式压机至少将其压扁而不破碎的剂型。在某些实施方案中,所述剂型可被压扁为下述厚度而不破碎:不超过约60%、不超过约50%、不超过约40%、不超过约30%、不超过约20%、不超过约10%或不超过约5%。

[0058] 对于本发明某些实施方案的目的而言,当各剂型提供以下的体外溶出速率时,本发明的剂型被认为是“抗醇提取的”:当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃下于 900ml 包含 40%乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中体外溶出测量时,以在溶出 0.5 小时,或 0.5 和 0.75 小时,或 0.5、0.75 和 1 小时,或 0.5、0.75、1 和 1.5 小时,或 0.75、1、1.5 和 2 小时时所释放活性剂的百分量为特征,所述各剂型提供的体外溶出速率与在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃下于 900ml 不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中所测量的参照剂型的相应体外溶出速率相比在所述各个时间点的偏差不超过约 30%点、不超过约 20%点或不超过约 15%点。

[0059] 对于本发明的目的而言,术语“抗篡改”是指至少提供上述的抗压碎或抗醇提取性质或者这两种性质并且可进一步具有抗篡改特征的剂型。

[0060] 对于本发明的目的而言,术语“活性剂”被定义为可用于治疗目的的药物活性物质。在某些实施方案中,术语“活性剂”是指阿片样镇痛剂。

[0061] 出于本发明的目的,术语“阿片样镇痛剂”包括选自阿片样物质并且提供镇痛作用的单一化合物和化合物的组合,例如一种单一的阿片样激动剂或阿片样激动剂的组合,一种单一的混合阿片样激动-拮抗剂或混合阿片样激动-拮抗剂的组合,或者一种单一的部分阿片样激动剂或部分阿片样激动剂的组合,以及阿片样激动剂、混合阿片样激动-拮抗剂和部分阿片样激动剂与一种或更多种阿片样拮抗剂、其立体异构体、醚、酯、盐、水合物和溶剂合物的组合,任何前述物质的组合物等。

[0062] 本文中公开的本发明特别地意在涵盖所述活性剂如阿片样镇痛剂以其碱形式或以其任何可药用盐形式的用途。

[0063] 可药用盐包括但不限于无机酸盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等;磺酸盐例如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐例如精氨酸盐、天冬酰胺盐、谷氨酸盐等;金属盐例如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属例如钙盐、镁盐等;有机胺盐例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等。

[0064] 根据本发明使用的活性剂例如阿片样镇痛剂可包含一个或更多个不对称中心,并且可产生对映体、非对映体或其他立体异构形式。本发明意指涵盖使用所有此类可能的形式及它们的外消旋和拆分形式及其组合物。当所述活性剂含有烯族双键或其他几何不对称性中心时,其旨在包括 E 和 Z 型的几何异构体。所有的互变异构体也都旨在被本发明所涵盖。

[0065] 本文中使用的术语“立体异构体”是对仅原子空间取向不同的单个分子的所有异构体的通称。它包括对映体和具有超过一个手性中心的彼此不成镜像的化合物之异构体(非对映体)。

[0066] 术语“手性中心”是指与四个不同基团相连的碳原子。

[0067] 术语“对映体”或“对映体的”是指其镜像不可重叠并由此具有光学活性的分子,其中对映体使偏振光平面向一个方向旋转,而其镜像则使偏振光平面向相反的方向旋转。

[0068] 术语“外消旋”是指等份对映体的混合物,其没有光学活性。

[0069] 术语“拆分”指分离或浓缩或消耗分子的两种对映体形式中的一种。

[0070] 描述血浆药物浓度-时间曲线的药物代谢动力学参数如 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 AUC_t 、 $AUC_{\inf}$ 等可

在临床试验中获得,首先将活性剂例如羟考酮以单次剂量施用至多名受试人员如健康人对象。然后对每名受试人员的药物代谢动力学参数值取平均,各自获得例如平均AUC、平均 $C_{\max}$ 和平均 $T_{\max}$ 值。在本发明的情况中,除非另有明确所指,否则药物代谢动力学参数如AUC、 $C_{\max}$ 和 $T_{\max}$ 是指平均值。此外,在本发明的情况中,体内参数如AUC、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 值或镇痛效力是指以稳态或单次剂量施用至人对象之后所获得的参数或值。

[0071] $C_{\max}$ 值表示所观察到的活性剂的最大血浆浓度。 $T_{\max}$ 值表示达到 $C_{\max}$ 值时的时间点。换句话说, $T_{\max}$ 是所观察到的最大血浆浓度的时间点。

[0072] AUC(曲线下面积)值对应于血浆药物浓度-时间曲线的面积。AUC值与吸收到血液循环中的活性剂的总量成比例,因此是生物利用度的量度。

[0073] AUC_t 值对应于从施用时间至最后的可测量血浆药物浓度之间血浆药物浓度-时间曲线下的面积并通过线性上调/对数下调梯形法则(linear up/log down trapezoidal rule)进行计算。

[0074] AUC_{inf} 是外推至无穷大的血浆药物浓度-时间曲线下的面积并且使用以下公式进行计算:

$$[0075] \quad AUC_{\text{inf}} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

[0076] 其中 C_t 是最后可测量血浆浓度,且 λ_z 是表观末期速率常数。

[0077] λ_z 是表观末期速率常数,其中 λ_z 是末期期间对数浓度-时间曲线的线性回归的斜率的大小。

[0078] $t_{1/2z}$ 是表观血浆末期半衰期并且通常作为 $t_{1/2z} = (\ln 2) / \lambda_z$ 来测定。

[0079] 滞后时间 t_{lag} 被估计为在首次可测量的血浆药物浓度值之前即刻的时间点。

[0080] $C_{24}/C_{\max}$ 比值对应于在24小时时的血浆药物浓度与 $C_{\max}$ 之间的比值。

[0081] 术语“健康人对象”是指具有有关身高、体重和生理参数例如血压等的平均值的男性或女性。对于本发明的目的而言,根据基于并符合临床试验国际协调会议(International Conference for Harmonization of Clinical Trials, ICH)建议的纳入和排除标准选择健康人对象。

[0082] 因此,纳入标准包括年龄在18至50岁(包括端值)、体重在50至100kg(110至220磅(1b))和身体质量指数(BMI) ≥ 18 并且 ≤ 34 (kg/m^2) 的男性和女性,通过病史、体检、生命体征和心电图确定为健康并且无显著异常征象的对象,育龄女性必须采用合适且可靠的避孕方法(例如含有额外杀精剂泡沫或胶冻的屏障、宫内避孕器、激素避孕(单独的激素避孕是不接受的)),绝经女性必须已绝经 ≥ 1 年并且血清卵泡刺激素(FSH)升高,并且对象愿意食用在研究期间所提供的所有食物。

[0083] 其他纳入标准可以是在整个研究期间将限制剧烈运动以及将不开始新的运动计划也不参加任何显著剧烈体力运动的对象。

[0084] 排除标准包括:处于妊娠期(β 人绒毛膜促性腺激素检测为阳性)或哺乳期的女性,任何药物或酒精滥用史或者当前药物或酒精滥用5年,可干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的病史或任何当前病症,在过去的三十(30)天内使用含有阿片样物质的药物,已知对氢可酮、纳曲酮或相关化合物的过敏史,任何频繁恶心或呕吐(不管病因如何)的历史,任何伴有当前后遗症的癫痫发作(seizure)或头部外伤史,在本研究的初始给药之前三十

(30) 天内参加了临床药物研究,在本研究的初始给药之前三十 (30) 天内的任何明显疾病,在初始给药之前 7 天内使用任何药物包括甲状腺激素替代治疗 (激素避孕是允许的)、维生素、草药和 / 或矿物质补充剂,异常心脏情况,在施用所研究药物之前 10 小时以及施用之后 4 小时或在施用之后 4 小时拒绝戒绝食物以及在每个限制期 (confinement) 期间彻底拒绝戒绝咖啡因或黄嘌呤,在开始施用所研究药物 (第 1 天) 的四十八 (48) 小时内或开始施用所研究药物之后的任何时间消费酒精饮料,吸烟史或在施用所研究药物的 45 天内使用烟碱产品或尿可替宁 (cotinine) 测试为阳性,在施用所研究药物之前 60 天内或研究期间的任何时间以及研究完成后 30 天捐献血液或血液产品 (除了临床研究方案所需的以外),在施用所研究药物之前 14 天内或研究期间的任何时间捐献血浆 (除了研究所需的以外),每个阶段检查的尿药物筛查、酒精筛查以及乙型肝炎表面抗原 (HBsAg)、丙型肝炎抗体 (抗 HCV) 为阳性结果,纳洛酮 HCl 激发试验为阳性,存在吉尔伯特综合征 (Gilbert's syndrome) 或任何已知的肝胆异常以及研究人员认为由于上述未具体列举的原因而不适合的对象。

[0085] 将满足所有纳入标准并且不符合任何排除标准的对象随机化进入研究中。

[0086] 被招募的群体是签署知情同意的对象的组。

[0087] 随机化安全群体是被随机化的、接受所研究药物并且具有至少一次给药后安全性评价的对象的组。

[0088] PK 度量的全分析群体是被随机化的、接受所研究药物并且具有至少一次有效 PK 度量的对象的组。基于数据库锁定之前的 PK 曲线 (profile) 的目视检验,可排除给药后 24 小时内出现呕吐的对象。排除在分析集之外的对象和曲线 / 度量将记载在统计分析计划 (Statistical Analysis Plan) 中。

[0089] 对于纳洛酮 HCl 激发试验而言,在进行纳洛酮 HCl 激发试验之前获得生命体征和脉搏血氧定量 (oximetry) (SpO_2)。可静脉内或皮下施用纳洛酮 HCl 激发。对于静脉内途径而言,在施用期间针头或套管应当保留在臂中。通过静脉内注射施用 0.2mg 纳洛酮 HCl (0.5mL)。观察对象戒断体征或症状的证据 30 秒。然后通过静脉内注射施用 0.6mg 纳洛酮 HCl (1.5mL)。观察对象戒断体征和症状 20 分钟。对于皮下途径而言,施用 0.8mg 纳洛酮 HCl (2.0mL) 并观察对象戒断体征和症状 20 分钟。观察 20 分钟后,获得纳洛酮 HCl 激发试验之后的生命体征和 SpO_2 。

[0090] 生命体征包括收缩压、舒张压、脉搏率、呼吸速率和口腔温度。

[0091] 对于“你感觉如何” (How Do You Feel?, HDYF?) 的问卷而言,在每次生命体征测量时询问对象非诱导性的“你感觉如何”的问题,例如“自从筛查 / 自从你上次被询问以来你的健康状况是否有任何变化? ”。评价对象的应答以确定是否要报告不良事件。还鼓励对象主动报告在研究期间中的任何其他时间出现的不良事件。

[0092] 根据“Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies” (美国健康与人类服务部, 食品及药物管理局, 药品评价和研究中心, 2002 年 12 月), 接受食物治疗 (fed treatment) 的每名对象将消费标准的高脂肪含量膳食。所述膳食将在给药前 30 分钟时提供并在 25 分钟时间内以稳定速度进食使得在给药之前 5 分钟吃完。

[0093] 在临床研究进行的临床实验室评价包括生物化学 (禁食至少 10 小时)、血液学、

血清学、尿分析、药物滥用筛查、以及其他试验。

[0094] 生物化学评价（禁食至少 10 小时）包括测定白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶（丙氨酸转氨酶，ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（天冬氨酸转氨酶，AST）、钙、氯、肌酐、葡萄糖、无机磷酸盐、钾、钠、总胆红素、总蛋白质、尿素、乳酸脱氢酶（LDH）、直接胆红素和 CO₂。

[0095] 血液学评价包括测定血细胞比容、血红蛋白、血小板计数、红细胞计数、白细胞计数、白细胞分类计数（%和绝对值）：嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞。

[0096] 血清学评价包括测定乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎表面抗体（HBsAb）和丙型肝炎抗体（抗 HCV）。

[0097] 尿分析评价包括测定颜色、外观、pH、葡萄糖、酮、尿胆素原、亚硝酸盐、隐血、蛋白质、白细胞酯酶、显微评价和宏观评价、比重。

[0098] 药物滥用的筛查包括对有关阿片剂（opiate）、苯丙胺、大麻素类化合物、苯二氮革类、可卡因、可替宁、巴比妥类、苯环利定、美沙酮和丙氧芬的尿筛查以及酒精检查，例如血液酒精和呼吸酒精分析仪（breathalyzer）检查。

[0099] 对于女性而言的其他测试仅包括血清妊娠检查、尿妊娠检查以及血清卵泡刺激素（FSH）测试（仅对于自己报告的绝经女性而言）。

[0100] 现在将对本发明进行更详细地描述。

[0101] 在一个实施方案中，本发明涉及包含多层延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型，所述延长释放基质制剂包含

[0102] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂第一层的第一组合物，其包含：

[0103] (a) 近似分子量为至少 1,000,000（基于流变学测量）的至少一种聚环氧乙烷；和

[0104] (b) 至少一种活性剂；以及

[0105] (2) 形成所述延长释放基质制剂之无活性剂第二层的第二组合物，其包含至少一种聚环氧乙烷。

[0106] 在一个具体的实施方案中，所述第二组合物包含近似分子量为至少 1,000,000（基于流变学测量）的至少一种聚环氧乙烷。

[0107] 在一个具体的实施方案中，所述第二组合物包含近似分子量小于 1,000,000（基于流变学测量）的至少一种聚环氧乙烷。

[0108] 活性剂

[0109] 在一个具体的实施方案中，固体口服延长释放药物剂型中的活性剂选自阿片样镇痛剂。所述阿片样镇痛剂可包含一种或更多种阿片样激动剂或由其组成。

[0110] 可用于本发明的阿片样激动剂包括但不限于：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡（diamorphone）、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺（levorphanol）、左芬啡烷、罗芬太尼、哌替啶（meperidine）、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因（narceine）、尼可吗啡、去甲左啡诺（norlevorphanol）、去甲美沙酮、烯丙吗啡（nalorphine）、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片（opium）、羟考酮、羟吗

啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪 (propheptazine)、普鲁米多 (promedol)、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、及其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物等。

[0111] 可与上述阿片样激动剂组合使用的阿片样拮抗剂包括例如纳洛酮、纳曲酮和纳美芬 (nalmeperone) 及其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物等。

[0112] 在某些实施方案中,所述阿片样镇痛剂选自氢可酮、氢吗啡酮及其可药用盐、水合物和溶剂合物、任何前述物质的混合物等。

[0113] 在某些实施方案中,所述阿片样镇痛剂是氢吗啡酮、氢可酮或其可药用盐例如氢吗啡酮盐酸盐或氢可酮重酒石酸盐。所述剂型包含约 1mg 至约 100mg 盐酸氢吗啡酮,或约 0.5mg 至约 1250mg 重酒石酸氢可酮,或约 2mg 至约 200mg 重酒石酸氢可酮。如果使用其他盐、衍生物或形式,可使用等摩尔量的任何其他可药用盐或衍生物或形式,包括但不限于水合物和溶剂合物或游离碱。所述剂型可包含例如 5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、60mg、80mg、90mg、100mg、120 或 150mg 重酒石酸氢可酮或者等摩尔量的游离碱或任何其他可药用盐、衍生物或形式(包括但不限于其水合物和溶剂合物)。所述剂型包含例如 2mg、5mg、7.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、32mg 或 64mg 盐酸氢吗啡酮或者等摩尔量的游离碱或任何其他可药用盐、衍生物或形式(包括但不限于其水合物和溶剂合物)。

[0114] 在某些实施方案中,可选择其他活性剂作为单一活性剂或与阿片样镇痛剂组合用于根据本发明的应用。这样的其他活性剂的实例包括抗组胺药(例如茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸右氯苯那敏),非甾体抗炎药(例如萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、布洛芬、舒林酸、Cox-2 抑制剂)和对乙酰氨基酚,镇吐药(例如甲氧氯普胺、甲基纳曲酮),抗癫痫药(例如苯妥英、甲丙氨酯和硝西泮),血管扩张剂(例如硝苯地平、罂粟碱、地尔硫革和尼卡地平),镇咳药和祛痰药(例如磷酸可待因),平喘药(例如茶碱),抗酸药,解痉药(例如阿托品、东莨菪碱),抗糖尿病药(例如胰岛素),利尿药(例如依他尼酸、氟苄噻嗪(bendrofluthiazide)),抗低血压药(anti-hypotensive)(例如普萘洛尔、可乐定),抗高血压药(例如可乐定、甲基多巴),支气管扩张药(例如沙丁胺醇),类固醇类(例如氢化可的松、曲安西龙、泼尼松),抗生素(例如四环素),抗痔疮药,催眠药,抗精神病药,止泻药,黏液溶解剂,镇静药,解充血药(例如伪麻黄碱),泻药,维生素,兴奋药(包括食欲抑制剂例如苯丙醇胺)和大麻素类(cannabinoids),及其可药用盐、水合物和溶剂合物。

[0115] 在某些实施方案中,本发明涉及使用 Cox-2 抑制剂作为活性剂通过其本身或与阿片样镇痛剂相组合,例如使用 Cox-2 抑制剂如美国 No. 10/056,347 和 11/825,938(这两篇文献在此通过引用并入本文)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);美国 No. 10/056,348(在此通过引用并入本文)中公开的萘丁美酮(4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-丁酮);美国 No. 11/698,394(在此通过引用并入本文)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);美国 No. 10/057,630(在此通过引用并入本文)中公开的尼美舒利(N-(4-硝基-2-苯氧基苯基)甲磺酰胺)以及美国 No. 10/057,632(在此通过引用并入本文)中公开的 N-[3-(甲酰胺基)-4-氧代-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]甲磺酰胺(T-614)。

[0116] 本发明还涉及利用活性剂例如苯二氮~~革~~类、巴比妥类或苯丙胺类的剂型。

[0117] 术语“苯二氮~~革~~类”指能抑制中枢神经系统的作为苯二氮~~革~~衍生物的苯二氮~~革~~类和药物。苯二氮~~革~~类包括但不限于阿普唑仑、溴西洋、氯氮~~革~~、氯拉~~革~~酸 (clorazepate)、地西洋、艾司唑仑、氟西洋、哈拉西洋、凯他唑安、劳拉西洋、硝西洋、奥沙西洋、普拉西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑、哌甲酯 (methylphenidate) 及其可药用盐、水合物、溶剂合物、和混合物。可用于本发明的苯二氮~~革~~类拮抗剂包括但不限于氟马尼及其可药用盐、水合物、溶剂合物、和混合物。

[0118] 巴比妥类指源于巴比妥酸 (2,4,6-三氧代六氢嘧啶) 的镇静-催眠药。巴比妥类包括但不限于异戊巴比妥、阿普比妥 (aprobarbotal)、仲丁巴比妥、布他比妥、美索比妥、苯比妥、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥及其可药用盐、水合物、溶剂合物、和混合物。可用于本发明的巴比妥类拮抗剂包括但不限于苯丙胺类及其可药用盐、水合物、溶剂合物、和混合物。

[0119] 兴奋药包括但不限于苯丙胺类例如苯丙胺、右苯丙胺树脂复合物、右苯丙胺、甲基苯丙胺、哌甲酯及其可药用盐、水合物和溶剂合物、和混合物。可用于本发明的兴奋拮抗剂包括但不限于苯二氮~~革~~类及其可药用盐、水合物、溶剂合物、和混合物。

[0120] 半夹层型结构或夹层型结构

[0121] 除了图 1F 和 1G 所示的形状以外,本发明的多层延长释放基质制剂可具有任意物理形状,例如立方体型、矩型、椭圆型、球型等,前提条件是存在至少两个不同的层。这两个层可具有相同的体积尺寸 (以 Vol.-% 计) 或可具有不同体积尺寸。本发明考虑的物理形状的实例描述于图 1A) 至 E) 中。图 1F 和 1G 描述了本发明没有涵盖的物理形状。

[0122] 在本发明的某些实施方案中,含活性剂层和无活性剂层在视觉上彼此不可区分,因而存在滥用活性剂的障碍。为了评价含活性剂层和无活性剂层的视觉不可区分性,可使用的一种测量是通过 CIE L*A*B* 值确定两个层的颜色。优选地,两个层的 CIE L*A*B* 值在彼此的 10% 之内。用于评价颜色的另一种测量是使用 RYB 或 RGB 色轮 (color wheel), 其中两个层优选地对应于同一色调或临近色调。

[0123] 含活性剂层:无活性剂层或阻断路的重量比范围可为约 1 至约 5 或约 1.5 至约 3, 或者为约 2 或为约 2.5。

[0124] 组合物

[0125] 含活性剂层的组合物包含近似分子量为至少 1,000,000 (基于流变学测量) 的至少一种聚环氧乙烷和至少一种活性剂。

[0126] 无活性剂层的组合物不包含存在于含活性剂层中的任何活性剂。无活性剂层的组合物包含至少一种聚环氧乙烷。在某些实施方案中,聚环氧乙烷的基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000。在另一些实施方案中,聚环氧乙烷的基于流变学测量的近似分子量小于 1,000,000。

[0127] 在另一个具体的实施方案中,含活性剂层和无活性剂层各自的组合物包含的乳糖小于 25%。

[0128] 在另一个具体的实施方案中,含活性剂层和无活性剂层各自的组合物基本上不包

含乳糖。

[0129] 在另一个具体的实施方案中,含活性剂层和无活性剂层各自的组合物基本上不包含氢化蓖麻油。

[0130] 在另一个具体的实施方案中,延长释放基质制剂之含活性剂层和无活性剂层各自的组合物基本上不包含羟丙基甲基纤维素。

[0131] 在某些实施方案中,将抗氧化剂例如 BHT(丁羟甲苯)添加至组合物中。

[0132] 在另一个具体的实施方案中,(含活性剂层的)第一组合物包含至少约 60%(按重量计)或 70%(按重量计)或 80%(按重量计)或 90%(按重量计)聚环氧乙烷。

[0133] 在另一个具体的实施方案中,(无活性剂层的)第二组合物包含至少约 90%(按重量计)的聚乙烯。

[0134] 在上述实施方案的某些实施方案中,形成无活性剂层的组合物包含至少约 91%(按重量计)、至少约 92%(按重量计)、至少约 95%(按重量计)、至少约 97%(按重量计)或至少约 99%(按重量计)的聚环氧乙烷。

[0135] 根据某些实施方案,形成无活性剂层的组合物不包含任何活性剂。根据另一些实施方案,形成无活性剂层的组合物不包含任何阿片样拮抗剂、催吐剂或苦味物质。

[0136] 根据某些实施方案,多层/或双层剂型的层在宏观上是不可区分的,因而防止在其目视外观的基础上分开所述至少两个层。

[0137] 在某些实施方案中,多层/或双层剂型的层彼此强力地结合,因而防止容易地分开彼此的层并阻止滥用存在于剂型之含活性剂层中的阿片样镇痛剂。

[0138] 在本发明的某些实施方案中,组合物包含含活性剂层中的至少约 60%(按重量计)聚环氧乙烷和无活性剂层中的至少约 90%(按重量计)的聚环氧乙烷。

[0139] 在另一些具体的实施方案中,高分子量聚环氧乙烷的基于流变学测量的近似分子量为 2,000,000 至 8,000,000。

[0140] 在另一些具体的实施方案中,高分子量聚环氧乙烷的基于流变学测量的近似分子量为 2,000,000、4,000,000、7,000,000 或 8,000,000。

[0141] 在本发明的某些实施方案中,可采用聚环氧乙烷粉末层通过将围绕成层核芯的聚环氧乙烷粉末层施加到熟化或未熟化的制剂上而对本文中描述的成层延长释放基质剂型进行外包衣,并任选地如本文所述对粉末层包衣的制剂进行熟化。这样的聚环氧乙烷外层可提供活性剂开始释放前的滞后时间(lag time)和/或延缓了总体释放速率。这样的外层可以包含或不包含一定量的含活性剂层的活性剂。

[0142] 根据本发明的另一个方面,固体口服延长释放药物剂型(优选含有氢吗啡酮 HCl 或重酒石酸氢可酮作为活性剂的剂型)中延长释放基质制剂的密度等于或小于约 1.20g/cm³。优选地,所述密度等于或小于约 1.19g/cm³,等于或小于约 1.18g/cm³,或者等于或小于约 1.17g/cm³。例如,延长释放基质制剂的密度范围可以为约 1.10g/cm³至约 1.20g/cm³,或约 1.11g/cm³至约 1.20g/cm³,或约 1.11g/cm³至约 1.19g/cm³。优选地,其范围为约 1.12g/cm³至约 1.19g/cm³或约 1.13g/cm³至约 1.19g/cm³,更优选约 1.13g/cm³至约 1.18g/cm³。

[0143] 优选利用已知密度(ρ_0)的液体通过阿基米德原理(Archimedes Principle)测定延长释放基质制剂的密度。首先称量延长释放基质制剂在空气中的重量,然后将其浸没在液体中并称重。根据这两个重量,可通过以下公式测定延长释放基质制剂的密度 ρ :

$$[0144] \quad \rho = \frac{A}{A-B} \cdot \rho_0$$

[0145] 其中 ρ 是延长释放基质制剂的密度, A 是延长释放基质制剂在空气中的重量, B 是当浸没在液体中时延长释放基质制剂的重量, ρ_0 是所述液体在给定温度下的密度。已知密度 ρ_0 的合适液体是例如己烷。

[0146] 优选地, 利用顶部加样的 AB135-S/FACT 型 Mettler Toledo 天平 (序号 1127430072) 和密度测定试剂盒 33360 来测定延长释放基质制剂的密度。优选地, 己烷用作已知密度 ρ_0 的液体。

[0147] 本文通篇的密度值对应于室温下延长释放基质制剂的密度。

[0148] 在那些其中剂型包含采用美容性包衣进行包衣的延长释放基质制剂的实施方案中, 优选在进行包衣步骤之前测量延长释放基质制剂的密度, 或者通过除去包衣延长释放基质制剂的包衣并随后测量未包衣延长释放基质制剂的密度而测量延长释放基质制剂的密度。

[0149] 溶出曲线

[0150] 在一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放基质制剂提供了这样的溶出速率, 当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时, 基本上根据零级方式释放活性剂。

[0151] 在另一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放基质制剂提供了这样的溶出速率, 当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时, 1 小时后释放范围为约 5% 至约 15% (按重量计) 的活性剂并且还可基本上根据零级方式释放活性剂。

[0152] 在另一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放基质制剂提供了这样的溶出速率, 当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时, 2 小时后释放范围为约 10% 至约 30% (按重量计) 的活性剂并且还可基本上根据零级方式释放活性剂。

[0153] 在另一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放基质制剂提供了这样的溶出速率, 当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时, 4 小时后释放范围为约 20% 至约 60% (按重量计) 的活性剂并且还可基本上根据零级方式释放活性剂。

[0154] 在另一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放基质制剂提供了这样的溶出速率, 当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时, 8 小时后释放范围为约 40% 至约 100% (按重量计) 的活性剂并且还可基本上根据零级方式释放活性剂。

[0155] 在另一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放基质制剂提供了这样的溶出速率, 当在 USP 装置 1 (篮) 中以 100rpm 在 37°C 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时, 每小时释放范围为约 5% 至约 15% (按重量计) 的活性剂并且还可基本上根据零级方式释放活性剂。

[0156] 特定的氢可酮和氢吗啡酮组合物

[0157] 在另一个具体的实施方案中, 固体口服延长释放药物剂型包含阿片样镇痛剂重酒

石酸氢可酮或盐酸氢吗啡酮,并且第一组合物包含至少约5% (按重量计) 重酒石酸氢可酮或至少约2% (按重量计) 盐酸氢吗啡酮。

[0158] 在另一个具体的实施方案中,所述第一组合物包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少约65% (按重量计) 的聚环氧乙烷。

[0159] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0160] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少65% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0161] (2) 约5mg 重酒石酸氢可酮。

[0162] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0163] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少90% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0164] (2) 约5mg 重酒石酸氢可酮。

[0165] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0166] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少65% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0167] (2) 约10mg 重酒石酸氢可酮。

[0168] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0169] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少65% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0170] (2) 约15mg 或20mg 重酒石酸氢可酮。

[0171] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0172] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少65% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0173] (2) 约40mg 重酒石酸氢可酮。

[0174] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0175] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少65% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0176] (2) 约60mg、80mg、100mg 或120mg 重酒石酸氢可酮。

[0177] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0178] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少1,000,000 (基于流变学测量) 的至少90% (按重量计) 的至少一种聚环氧乙烷;和

[0179] (2) 约5mg 盐酸氢吗啡酮。

[0180] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0181] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一组合物,其包含近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少 90%(按重量计)的至少一种聚环氧乙烷;和

[0182] (2) 约 6mg 或 7mg 盐酸氢吗啡酮。

[0183] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0184] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少 90%(按重量计)的至少一种聚环氧乙烷;和

[0185] (2) 约 8mg 或 10mg 盐酸氢吗啡酮。

[0186] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0187] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层第一组合物,其包含近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少 90%(按重量计)的至少一种聚环氧乙烷;和

[0188] (2) 约 12mg 盐酸氢吗啡酮。

[0189] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0190] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少 90%(按重量计)的至少一种聚环氧乙烷;和

[0191] (2) 约 15mg 或 20mg 盐酸氢吗啡酮。

[0192] 在另一个具体的实施方案中,本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0193] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少 90%(按重量计)的至少一种聚环氧乙烷;和

[0194] (2) 约 25mg 或 30mg 盐酸氢吗啡酮。

[0195] 在另一个具体的实施方案中,根据本发明的固体口服延长释放药物剂型包含延长释放基质制剂,所述延长释放基质制剂包含:

[0196] (1) 形成所述延长释放基质制剂之含活性剂层的第一组合物,其包含近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少 90%(按重量计)的至少一种聚环氧乙烷;和

[0197] (2) 32mg 盐酸氢吗啡酮。

[0198] 热成形和熟化

[0199] 本部分描述了包含上述组合物之延长释放基质制剂的热成形或熟化。

[0200] 在本发明的某些实施方案中,延长释放基质制剂被热成形或经受温度熟化步骤。

[0201] 在另一个具体的实施方案中,使延长释放基质制剂在至少是制剂中所包含之至少一种聚环氧乙烷软化温度的温度下进行熟化。

[0202] 在另一个具体的实施方案中,使延长释放基质制剂在至少约 60°C 的温度下熟化至少约 1 分钟的时间。

[0203] 在另一个具体的实施方案中,使延长释放基质制剂根据关于本文中所述制备方法所描述的任何流程进行熟化。

[0204] 制备方法

[0205] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备包含根据任一前述实施方案之延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型的方法,其至少包括以下步骤:

[0206] (a) 合并至少下述成分以产生形成含活性剂层的第一组合物:

[0207] (1) 活性剂;和

[0208] (2) 近似分子量为至少 1,000,000(基于流变学测量)的至少一种聚环氧乙烷;

[0209] (b) 提供至少另一种组合物以产生形成至少一个无活性剂层的另一种组合物,所述至少另一种组合物包含近似分子量为至少 1,000,000 或小于 1,000,000(基于流变学测量)的至少一种聚环氧乙烷;

[0210] (c) 使来自(a)和(b)的组合物成形以至少形成双层延长释放制剂;以及

[0211] (d) 熟化所述延长释放基质制剂,其至少包括在至少是所述至少一种聚环氧乙烷软化温度的温度下的熟化步骤。

[0212] 熟化步骤通常在大气压力下进行。所述熟化步骤可在所述至少一种聚环氧乙烷的软化温度下进行例如适当的时间,例如进行至少约 1、约 2、约 3、约 4、约 5、约 6、约 7、约 8、约 9、约 10、约 11、约 12、约 13、约 14 或约 15 分钟。

[0213] 在另一个具体的实施方案中,所述熟化步骤进行至少约 5 分钟的时间。

[0214] 在另一个具体的实施方案中,所述熟化步骤进行至少约 15 分钟的时间。

[0215] 在任一前述实施方案之方法的另一些具体实施方案中,熟化步骤(d)在自由流动的延长释放基质制剂的床中进行。

[0216] 在任一前述实施方案之方法的另一些具体实施方案中,熟化步骤在包衣锅中进行。包衣锅使得能够进行有效的分批次熟化步骤,这使得能够在熟化前进行包衣步骤,随后可进行包衣步骤而不需要转移剂型(例如片剂)。

[0217] 在涉及上述之方法的另一个具体实施方案中,步骤(c)中的组合物以片剂形式成形。

[0218] 在涉及上述之方法的另一个具体实施方案中,步骤(a)至(c)通过直接压制提供了延长释放基质制剂。

[0219] 在任一前述实施方案之方法的另一些实施方案中,熟化步骤(d)包括包衣和熟化。最初使例如片剂形式的延长释放基质制剂包衣至第一目标重量增长,然后在约 60°C 至约 90°C 的温度下熟化至少约 1 分钟的时间,冷却至低于约 50°C 的温度,然后包衣至第二目标重量增长。熟化步骤(d)优选地在包衣锅中进行。在一些具体的实施方案中,第一目标重量增长为在第一包衣步骤中获得的重量增长,例如第一目标重量增长可以是最终片剂重量的至少 0.5%、至少 1.0% 或至少 1.5%。在第二目标重量增长步骤中,包衣导致最终目标重量增长为片剂重量的至少 2.0%、至少 2.5%、至少 3.0%、至少 3.5%、至少 4.0%、至少 4.5% 或至少 5.0%。

[0220] 在本发明之方法的另一些具体实施方案中,步骤(d)在至少约 60°C 或至少约 62°C 的温度下进行,优选至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C。

[0221] 在本发明之方法的另一些具体实施方案中,步骤(d)中的延长释放基质制剂经受约 60°C 至约 90°C、或约 65°C 至约 90°C、或约 68°C 至约 90°C 的熟化温度。

[0222] 在本发明之方法的另一些具体实施方案中,步骤(d)中的延长释放基质制剂经受

至少约 62℃或至少约 68℃的温度约 1 分钟至约 5 小时或约 5 分钟至约 3 小时的时间。

[0223] 在本发明之方法的另一些具体实施方案中,步骤(d)中的延长释放基质制剂经受至少约 62℃或至少约 68℃的熟化温度至少约 15 分钟的时间。

[0224] 在本发明之方法的另一些具体实施方案中,步骤(d)中的延长释放基质制剂经受至少约 60℃、或至少约 62℃、或至少约 68℃、或至少约 70℃、或至少约 72℃、或至少约 75℃、或者约 62℃至约 85℃的熟化温度至少约 15 分钟、至少约 30 分钟、至少约 60 分钟或至少约 90 分钟的时间。

[0225] 在任一前述实施方案之方法的另一些具体实施方案中,步骤(d)中的延长释放基质制剂经受至少约 60℃或至少约 62℃、但小于约 90℃或小于约 80℃的熟化温度。

[0226] 在本发明之上述方法的一些具体实施方案中,步骤 d) 中延长释放基质制剂的熟化至少包括这样的熟化步骤,其中延长释放基质制剂中的高分子量聚环氧乙烷至少部分熔化。例如,至少约 20%、或至少约 30%、或至少约 40%、或至少约 50%、或至少约 60%、或至少约 75%、或至少约 90%、或约 100%的高分子量聚环氧乙烷熔化。

[0227] 在另一些实施方案中,延长释放基质制剂的熟化至少包括这样的熟化步骤,其中延长释放基质制剂经受升高的温度一定的时间。在这样的实施方案中,熟化温度至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度一样高。不希望被任何理论束缚,认为在至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度一样高的温度下的熟化使得聚环氧乙烷颗粒至少彼此粘连或甚至熔融在一起。根据一些实施方案,熟化温度为至少约 60℃、或至少约 62℃,或者温度范围为约 62℃至约 90℃、或约 62℃至约 85℃、或约 62℃至约 80℃、或约 65℃至约 90℃、或约 65℃至约 85℃、或约 65℃至约 80℃。熟化温度的范围优选地为约 68℃至约 90℃、或约 68℃至约 85℃、或约 68℃至约 80℃、或约 70℃至约 90℃、或约 70℃至约 85℃、或约 70℃至约 80℃,或从约 72℃至约 90℃、或约 72℃至约 85℃、或约 72℃至约 80℃。熟化温度可以是至少约 60℃或至少约 62℃,但是小于约 90℃或小于约 80℃。优选地,其范围为约 62℃至约 72℃,特别是约 68℃至约 72℃。优选地,熟化温度至少与高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的下限一样高或至少约 62℃或至少约 68℃。更优选地,熟化温度在分子量聚环氧乙烷的软化温度范围内或至少约 70℃。甚至更优选地,熟化温度至少与分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的上限一样高或至少为约 72℃。在另一个实施方案中,熟化温度高于分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的上限,例如熟化温度是至少约 75℃或至少约 80℃。

[0228] 在那些其中延长释放基质制剂的熟化至少包括其中延长释放基质制剂经受升高的温度一定时间的熟化步骤的实施方案中,该段时间在下文中称为“熟化时间”。为了测量熟化时间,定义了熟化步骤的起始点和结束点。为了本发明的目的,熟化步骤的起始点定义为达到熟化温度时的时间点。

[0229] 在某些实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示熟化起始点和结束点之间为平台样形式(plateau-like form)。在这样的一些实施方案中,所述熟化步骤的结束点定义为当加热结束或至少降低(例如通过结束或降低加热和/或通过开始随后的冷却步骤)并且温度随后降至比熟化温度低超过约 10℃和/或降至分子量聚环氧乙烷的软化温度下限以下(例如低于约 62℃)时的时间点。当达到熟化温度并由此开始熟化步骤时,在熟化步骤过程中可出现熟化温度的偏差。只要这些偏差值不超过约 $\pm 10^{\circ}\text{C}$,优选不超过约 $\pm 6^{\circ}\text{C}$,并且更优选不超过约 $\pm 3^{\circ}\text{C}$,这些偏差值都是可以忍受的。例如,如果维持至少约 75℃的熟

化温度,则所测温度可以暂时升高至约 85℃、优选至约 81℃并且更优选至约 78℃的值,所测温度也可以暂时降低至约 65℃、优选至约 69℃并且更优选至约 72℃的值。在温度降低更大和/或在温度降低至高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围的下限以下(例如约 62℃以下)的情况下,熟化步骤可被中断,即达到结束点。可通过再次达到熟化温度而重新开始熟化。

[0230] 在另一些实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示熟化起始点和结束点之间为抛物线形或三角形。这意味着起始点(即达到熟化温度的时间点)之后温度进一步升高至达到最大值,然后下降。在这样的一些实施方案中,熟化步骤的结束点定义为温度降至熟化温度以下时的时间点。

[0231] 在本文中,必须指出取决于熟化所用的设备(下文中称为熟化装置),可测量熟化装置内的不同种类的温度以表征熟化温度。

[0232] 在某些实施方案中,可在烘箱中进行所述熟化步骤。在这样的一些实施方案中,测量烘箱内的温度。基于此,当熟化步骤在烘箱中发生时,熟化温度定义为烘箱内部的目标温度,熟化步骤的起始点定义为烘箱内部温度达到熟化温度时的时间点。熟化步骤的结束点定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止加热或至少降低加热并且随后烘箱内温度降至比熟化温度低超过约 10℃和/或降至高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围下限以下(例如约 62℃以下)时的时间点;或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,当烘箱内温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当烘箱内温度达到至少约 62℃、至少约 68℃或至少约 70℃、更优选至少约 72℃或至少约 75℃的熟化温度时开始熟化步骤。在一些优选的实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示平台样形式,其中熟化温度(即烘箱的内部温度)优选地为至少约 68℃、或约 70℃或约 72℃或约 73℃,或者处于约 70℃至约 75℃的范围内,并且熟化时间优选为约 30 分钟至约 20 小时,更优选为约 30 分钟至约 15 小时,或约 30 分钟至约 4 小时或约 30 分钟至约 2 小时。最优选地,熟化时间为约 30 分钟至约 90 分钟。

[0233] 在某些其他实施方案中,所述熟化发生在通过气流加热并且包含热空气供应(入口)和出口(exhaust)的熟化装置中,例如包衣锅或流化床。下文中将这样的熟化装置称为对流式熟化装置。在这样的熟化装置中,可测量进气温度(即进入所述对流式熟化装置中的加热空气的温度)和出气温度(即离开所述对流式熟化装置的空气的温度)。还可在熟化步骤中测量或至少估计对流式熟化装置内部的制剂温度,例如通过利用红外测温仪(例如 IR 枪)或利用置于所述熟化装置内部的位于延长释放基质制剂附近的温度探针测量温度。基于此,当熟化步骤发生在对流式熟化装置中时,可如下定义熟化温度和测量熟化时间。

[0234] 在一个其中根据方法 1 测量熟化时间的实施方案中,熟化温度定义为目标进气温度,熟化步骤的起始点定义为进气温度达到熟化温度时的时间点。熟化步骤的结束点定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止加热或至少降低加热并且随后进气温度降至比熟化温度低超过约 10℃或降至高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围下限以下(例如约 62℃以下)时的时间点;或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,当进气温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当进气温度达到至少约 62℃、至少约 68℃、至少约 70℃、至少约 72℃或至少约 75℃的熟化温度时开始方法 1 的熟化步骤。在一个优选实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示平台样形式,其中熟化温度(即目标进气温度)优选至少约 72℃,例如约

75℃,并且根据方法 1 测量的熟化时间优选为约 15 分钟至约 2 小时,例如约 30 分钟或约 1 小时。

[0235] 在另一个其中关于目标出气温度测量熟化时间的实施方案中,熟化温度被定义为目标出气温度,熟化步骤的起始点定义为出气温度达到熟化温度时的时间点。熟化步骤的结束点定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止加热或至少降低加热并且随后出气温度降至比熟化温度低超过约 10℃和/或降至高分子量聚环氧乙烷的软化温度下限以下(例如约 62℃以下)时的时间点或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,当出气温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当出气温度达到至少约 62℃、至少约 68℃、至少约 70℃、至少约 72℃或至少约 75℃的熟化温度时开始方法 2 的熟化步骤。在一些优选的实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示平台样形式,其中熟化温度(即目标出气温度)为至少约 68℃、至少约 70℃或至少约 72℃。例如目标出气温度优选为约 68℃、约 70℃、约 72℃、约 75℃或约 78℃,并且根据方法 2 测量的熟化时间优选为范围为约 1 分钟至约 2 小时或约 5 分钟至约 90 分钟。例如,熟化时间为约 5 分钟、约 10 分钟、约 15 分钟、约 30 分钟、约 60 分钟、约 70 分钟、约 75 分钟或约 90 分钟。在一个更优选的实施方案中,根据方法 2 测量的熟化时间为约 15 分钟至约 1 小时。

[0236] 在另一个其中根据方法 3 测量熟化时间的实施方案中,熟化温度定义为延长释放基质制剂的目标温度,熟化步骤的起始点定义为延长释放基质制剂温度(可例如通过 IR 枪测量)达到熟化温度时的时间点。熟化步骤的结束点定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止加热或至少降低加热并且随后延长释放基质制剂温度降至比熟化温度低超过约 10℃和/或降至高分子量聚环氧乙烷的软化温度下限以下(例如约 62℃以下)时的时间点或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,当延长释放基质制剂的温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当延长释放基质制剂的温度达到至少约 62℃、至少约 68℃、至少约 70℃、至少约 72℃或至少约 75℃的熟化温度时开始方法 3 的熟化步骤。

[0237] 在另一个其中根据方法 4 测量熟化时间的实施方案中,熟化温度定义为利用置于熟化装置内部的位于延长释放基质制剂附近的温度探针(例如金属线热电偶)测量的目标温度,熟化步骤的起始点定义为利用置于熟化装置内部的位于延长释放基质制剂附近的温度探针测量的温度达到熟化温度时的时间点。熟化步骤的结束点定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止加热或至少降低加热并且随后利用温度探针测量的温度降至比熟化温度低超过约 10℃和/或降至高分子量聚环氧乙烷的软化温度下限以下(例如约 62℃以下)时的时间点或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,当利用温度探针测量的温度降至熟化温度以下时的时间点。优选地,当利用置于熟化装置内部的位于延长释放基质制剂附近的温度探针测量的温度达到至少约 62℃、至少约 68℃、至少约 70℃、至少约 72℃或至少约 75℃的熟化温度时开始方法 4 的熟化步骤。在一个优选实施方案中,熟化步骤期间的温度曲线显示平台样形式,其中熟化温度(即利用置于熟化装置内部的位于延长释放基质制剂附近的温度探针测量的温度)优选为至少约 68℃,例如约 70℃,并且根据方法 4 测量的熟化时间优选为约 15 分钟至约 2 小时,例如熟化时间为约 60 分钟或约 90 分钟。

[0238] 如果熟化发生在对流式熟化装置中,则可利用方法 1、2、3 或 4 中的任何一种测量熟化时间。在一个优选实施方案中,根据方法 2 测量熟化时间。

[0239] 在某些实施方案中,熟化温度定义为目标温度范围,例如熟化温度定义为目标进

气温度范围或目标出气温度范围。在这样的一些实施方案中,熟化步骤的起始点定义为达到目标温度范围下限时的时间点,熟化步骤的结束点定义为当停止加热或至少降低加热并且随后温度降至比目标温度范围下限低超过约 10°C 和 / 或降至高分子量聚环氧乙烷的软化温度范围下限以下(例如约 62°C 以下)时的时间点。

[0240] 可例如根据上述方法 1、2、3 或 4 测量的熟化时间(即延长释放基质制剂经受熟化温度的时间段)为至少约 1 分钟或至少约 5 分钟。取决于具体的组合物和制剂以及熟化温度,熟化时间可为约 1 分钟至约 24 小时、或约 5 分钟至约 20 小时、或约 10 分钟至约 15 小时、或约 15 分钟至约 10 小时、或约 30 分钟至约 5 小时。选择组合物、熟化时间和熟化温度参数以实现本文所述的抗篡改。根据某些实施方案,熟化时间为约 15 分钟至约 30 分钟。根据其中熟化温度是至少约 60°C、至少约 62°C、至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C 或者从约 62°C 至约 85°C 或从约 65°C 至约 85°C 变化的另外的实施方案中,熟化时间优选为至少约 15 分钟、至少约 30 分钟、至少约 60 分钟、至少约 75 分钟、至少约 90 分钟或约 120 分钟。在其中熟化温度例如至少约 62°C、至少约 68°C、至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C 或者温度范围为约 62°C 至约 80°C、约 65°C 至约 80°C、约 68°C 至约 80°C、约 70°C 至约 80°C 或约 72°C 至约 80°C 的一些优选实施方案中,熟化时间优选为至少约 1 分钟或至少约 5 分钟。更优选地,熟化时间为至少约 10 分钟、至少约 15 分钟或至少约 30 分钟。在某些实施方案中,可选择熟化时间使得其尽可能短同时还实现所期望的抗篡改。例如,熟化时间优选不超过约 5 小时、或不超过约 3 小时、或不超过约 2 小时。优选地,熟化时间范围为约 1 分钟至约 5 小时、约 5 分钟至约 3 小时、约 15 分钟至约 2 小时或约 15 分钟至约 1 小时。本文中公开的熟化温度和熟化时间的任何组合均落在本发明的范围内。

[0241] 在某些实施方案中,组合物仅在延长释放基质制剂中存在的高分子量聚环氧乙烷已经达到其软化温度和 / 或至少部分熔化时才经受熟化温度。在某些这样的实施方案中,熟化时间可小于约 5 分钟,例如熟化时间可为约 0 分钟至约 3 小时、或约 1 分钟至约 2 小时、或约 2 分钟至约 1 小时。通过选择能将延长释放基质制剂中的高分子量聚环氧乙烷立即加热到至少其软化温度使得所述高分子量聚环氧乙烷至少部分熔化的熟化装置,可进行即时熟化。这样的熟化装置是例如微波炉、超声装置、光辐照设备(例如 UV 辐照装置)、超高频(UHF)场或本领域技术人员公知的任何方法。

[0242] 技术人员应当明了延长释放基质制剂的尺寸可决定实现所期望的抗篡改所需的熟化时间和熟化温度。不希望被任何理论束缚,认为在大的延长释放基质制剂(例如大的片剂)的情况下(与相应的尺寸较小的制剂的情况相比较而言)将需要较长的熟化时间将热量传到制剂内部。较高的温度提高了热传导速度,从而降低了所需的熟化时间。

[0243] 在某些实施方案中,可在熟化后对剂型进行包衣。可在对剂型进行包衣之后进行额外的熟化步骤,可如上所述进行所述额外的熟化步骤。在某些这样的实施方案中,所述额外的熟化步骤的熟化温度优选为至少约 70°C、至少约 72°C 或至少约 75°C,并且熟化时间范围优选为约 15 分钟至约 1 小时,例如约 30 分钟。

[0244] 在某些实施方案中,熟化步骤导致延长释放基质制剂的密度降低,使得熟化的延长释放基质制剂的密度低于进行熟化步骤之前延长释放基质制剂的密度。优选地,熟化的延长释放基质制剂的密度与未熟化的延长释放基质制剂的密度相比较而言降低至少约 0.5%。更优选地,熟化的延长释放基质制剂的密度与未熟化的延长释放基质制剂的密度相

比较而言降低至少约 0.7%、至少约 0.8%、至少约 1.0%、至少约 2.0%或至少约 2.5%。不希望被任何理论束缚,认为延长释放基质制剂在熟化步骤期间由于不存在升高的压力而膨胀,导致密度降低。

[0245] 根据本发明的另一个方面,固体口服延长释放药物剂型(优选含有氢吗啡酮 HCl 或重酒石酸氢可酮作为活性剂的剂型)中延长释放基质制剂的密度等于或小于约 1.20g/cm³。优选地,其等于或小于约 1.19g/cm³,等于或小于约 1.18g/cm³,或等于或小于约 1.17g/cm³。例如,延长释放基质制剂的密度范围为约 1.10g/cm³至约 1.20g/cm³,约 1.11g/cm³至约 1.20g/cm³,或约 1.11g/cm³至约 1.19g/cm³。优选地,其范围为约 1.12g/cm³至约 1.19g/cm³或约 1.13g/cm³至约 1.19g/cm³,更优选为约 1.13g/cm³至约 1.18g/cm³。

[0246] 优选地如上文的定义确定延长释放基质制剂的密度。

[0247] 在本发明的某些实施方案中,在压片机(例如,双层压片机)中进行延长释放基质制剂的成形。然而,可使用本领域中公知的任何其他制备片剂的方法。

[0248] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体口服延长释放药物剂型的方法,其中上述步骤(a)可包括在制粒机(例如高剪切制粒机)中活性剂和任选地其他第一组合物之药物添加剂或组分(例如微晶纤维素、羟丙基纤维素,但不是聚环氧乙烷)的湿法制粒。对这些组分进行湿法制粒之后,可使湿颗粒材料通过磨碎装置进行筛选。其后,可将筛过的材料例如使用流化床干燥器进行干燥。可任选地使干燥的颗粒产品通过磨碎装置进一步筛选。随后,使用常规共混机(例如“V”形共混机, Gemco2CU. FT.)使材料与第一组合物的至少一种聚环氧乙烷进行组合以产生第一组合物。其后,可将第一层组合物的其他添加剂(例如硬脂酸镁)添加至共混混合物中。

[0249] 在某些实施方案中,本发明还涉及制备固体口服延长释放药物剂型的方法,其中,另一种(在双层剂型的情况中,第二)组合物用于制备在本发明的上述方法中步骤(b)的多层或双层药物剂型的“无活性剂层”或“阻断层”。该步骤可包括聚环氧乙烷与任选的其他阻断层组分(例如硬脂酸镁)例如使用常规“V”形共混机(例如“V”形共混机, Gemco2CU. FT.)的共混方法。

[0250] 在某些实施方案中,本发明涉及制备固体口服延长释放药物剂型的方法,其中,分别组合步骤(a)和(b)中获得的组合物以形成多层或双层。可在压机例如压片机(例如 Karnavati 双层压片机)中压制组合物,其中可将分别形成活性层和阻断层的组合物装入料斗的各自位置,之后进行压制。随后,获得的片剂可包衣至第一目标重量增长,例如使用采用 **Opadry**[®] 包衣悬液的喷雾包衣。包衣至第一目标重量增长之后,片剂可例如使用包衣锅进行熟化。熟化后,使产品充分冷却用于例如在包衣锅中采用包衣悬液进行喷雾包衣以获得第二目标重量增长。

[0251] 在本发明之方法的上述实施方案中,可使用基于流变学测量的近似分子量为 2,000,000 至 15,000,000 或 2,000,000 至 8,000,000 的高分子量聚环氧乙烷。特别是,可使用基于流变学测量的近似分子量为 2,000,000、4,000,000、7,000,000 或 8,000,000 的聚环氧乙烷。特别是,可使用基于流变学测量的近似分子量为 7,000,000 或 4,000,000 的聚环氧乙烷。另外,还可使用基于流变学测量的近似分子量小于 1,000,000 的至少一种低分子量聚环氧乙烷,例如可使用基于流变学测量的近似分子量为 100,000 至 900,000 的聚环氧乙烷。加入这些低分子量的聚环氧乙烷可用于特异性地调节释放速度,例如提高另外对

于特定目的而言提供缓慢释放速度的制剂的释放速度。在这样的一些实施方案中,可使用至少一种基于流变学测量的近似分子量为 100,000 的聚环氧乙烷。例如,在本发明之方法的某些实施方案中,可制备这样的组合物,包含至少一种基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的聚环氧乙烷和至少一种基于流变学测量的近似分子量小于 1,000,000 的聚环氧乙烷,其中所述组合物包含至少约 10% (按重量计) 或至少约 20% (按重量计) 的基于流变学测量的近似分子量小于 1,000,000 的聚环氧乙烷。在某些这样的实施方案中,熟化温度小于约 80°C 或甚至小于约 77°C。

[0252] 在某些实施方案中,本发明的方法中所制备“含活性剂”第一层的组合物中聚环氧乙烷的总含量为至少约 60% (按重量计)。不希望被任何理论束缚,认为高含量的聚环氧乙烷提供本文中所述的抗篡改,例如高破碎强度和抗醇提取。根据某些这样的实施方案,活性剂为重酒石酸氢可酮或盐酸氢吗啡酮,并且组合物包含超过约 5% (按重量计) 的重酒石酸氢可酮或超过约 2% (按重量计) 的盐酸氢吗啡酮。

[0253] 在某些这样的实施方案中,在本发明的方法中制备的组合物中,“含活性剂”层中至少一种基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的聚环氧乙烷的含量为至少约 60% (按重量计)。在某些实施方案中,所述组合物中至少一种基于流变学测量的近似分子量为至少 1,000,000 的聚环氧乙烷的含量是至少约 65%、70%、75%、80%、85% 或至少约 90% (按重量计)。在这样的一些实施方案中,可使用基于流变学测量的近似分子量至少 4,000,000 或至少 7,000,000 的聚环氧乙烷。在某些这样的实施方案中,活性剂为重酒石酸氢可酮或盐酸氢吗啡酮,尽管根据本发明的这一方面还可使用其他活性剂,并且所述组合物包含超过约 5% (按重量计) 重酒石酸氢可酮或盐酸氢吗啡酮。

[0254] 在本发明的某些实施方案中,为了避免片剂粘连在一起,在熟化步骤期间或之后添加硬脂酸镁。在某些这样的实施方案中,于熟化工艺结束时在冷却片剂之前或期间添加硬脂酸镁。可使用的其他防粘剂 (anti-tacking agent) 是滑石粉、二氧化硅、煅制二氧化硅、胶体二氧化硅、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、长链脂肪醇和蜡,如硬脂酸和硬脂醇、矿物油、石蜡、微晶纤维素、甘油、丙二醇和聚乙二醇。作为替代或补充,可在高温下开始包衣以避免粘连。

[0255] 在其中熟化步骤在包衣锅中进行的某些实施方案中,可在熟化步骤期间或之后通过提高锅速而避免片剂粘连 (或使粘连的片剂分开),在后一种情况中是例如在冷却片剂之前或期间。可将锅速提高至其中所有片剂被分开或者不发生粘连的速度。

[0256] 在本发明的某些实施方案中,在如上所述进行熟化步骤 d 之前施加初始的薄膜衣或一部分薄膜衣。该薄膜衣为延长释放基质制剂或片剂提供“外包衣 (overcoat)”以起到抗粘剂作用,即为了避免制剂或片剂粘连在一起。在某些这样的实施方案中,在熟化步骤之前施加的薄膜衣是欧巴代 (Opadry) 薄膜衣。在熟化步骤 d) 之后,还可进行另外的薄膜包衣步骤。

[0257] 本发明还涵盖可通过根据如上所述任何方法的工艺获得的任何多层 / 或双层固体口服延长释放制剂。

[0258] 在本发明的另一些具体实施方案中,向有此需要的患者施用根据任一上述实施例的固体口服延长释放药物剂型用于治疗疼痛,所述剂型包含阿片样镇痛剂。

[0259] 在另一些具体的实施方案中,本发明涉及使用包含任何上述实施方案中所述延长

释放基质制剂之上文公开固体口服延长释放药物剂型的治疗方法。

[0260] 在另一个具体的实施方案中,本发明的延长释放基质制剂用于制备用于治疗疼痛的药物,其中所述延长释放基质制剂包含阿片样镇痛剂。

[0261] 抗篡改

[0262] 在某些具体实施方案中,本发明涉及包含本文中所述多层 / 或双层片剂形式的延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型,其中片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后片剂的厚度相当于被压扁前片剂厚度的不超过约 60%,并且其中当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时,以溶出 0.5 小时时所释放活性剂的百分量为特征,所述被压扁的片剂提供的体外溶出速率与未被压扁的参照片剂的相应体外溶出速率相比偏差不超过约 30% 点。

[0263] 在某些实施方案中,本发明涉及包含本文中所述多层 / 或双层片剂形式的延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型,其中片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后片剂的厚度相当于被压扁前片剂厚度的不超过约 60%,并且其中当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 含有 40% 乙醇但不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时,以溶出 0.5 小时时所释放活性剂的百分量为特征,被压扁或未被压扁的片剂提供的体外溶出速率与分别使用被压扁和未被压扁的参照片剂在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含乙醇且不含酶的模拟胃液 (SGF) 中所测量的相应体外溶出速率相比偏差不超过约 30% 点。

[0264] 在某些实施方案中,本发明涉及包含含有活性剂的延长释放基质制剂的固体口服延长释放药物剂型,所述剂型为多层或双层片剂形式,其中片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后片剂的厚度相当于被压扁前片剂厚度的不超过约 60%,并且其中当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时,以溶出 1、8 和 24 小时时所释放活性剂的百分量为特征,所述被压扁的片剂提供的体外溶出速率与未被压扁的参照片剂的相应体外溶出速率相比在所述各个时间点的偏差不超过约 30% 点。

[0265] 在某些这样的实施方案中,片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后片剂的厚度相当于被压扁前片剂厚度的不超过约 50%、或不超过约 40%、或不超过约 30%、或不超过约 20%、或不超过约 16%,并且其中当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时,以溶出 1、8 和 24 小时时所释放活性剂的百分量为特征,所述被压扁的片剂提供的体外溶出速率与未被压扁的相应参照片剂的体外溶出速率相比在所述各个时间点的偏差不超过约 30% 点、或不超过约 20% 点、或不超过约 15% 点、或不超过约 10% 点。

[0266] 在另一个实施方案中,当根据任何前述实施方案的固体口服延长释放基质制剂进行压痕试验时其开裂力为至少约 110N。

[0267] 在本发明的某些实施方案中,延长释放基质制剂的开裂力为至少约 110N,或优选至少约 120N,或至少约 130N,或至少约 140N,或至少约 150N,或至少约 160N,或至少约 170N,或至少约 180N,或至少约 190N,或至少约 200N。

[0268] 在另一个实施方案中,当固体口服延长释放基质制剂进行压痕试验时其“破碎时刺入深度距离”为至少约 1.0mm。

[0269] 在本发明的某些实施方案中,延长释放基质制剂的“破碎时刺入深度”距离为至少约 1.0mm,或至少约 1.2mm,或至少约 1.4mm,或至少约 1.5mm,或至少约 1.6mm,或至少约 1.8mm,或至少约 1.9mm,或至少约 2.0mm,或至少约 2.2mm,或至少约 2.4mm,或至少约 2.6mm。

[0270] 在另一个实施方案中,固体口服延长释放基质制剂的开裂力为至少约 120N,或至少约 130N,或至少约 140N,和 / 或其“破碎时刺入深度”距离为至少约 1.2mm,或至少约 1.4mm,或至少约 1.5mm,或至少约 1.6mm。

[0271] 在本发明的某些这样的实施方案中,延长释放基质制剂的开裂力为至少约 110N、或至少约 120N、或至少约 130N、或至少约 140N、或至少约 150N、或至少约 160N、或至少约 170N、或至少约 180N、或至少约 190N、或至少约 200N,和 / 或其“破碎时刺入深度”距离为至少约 1.0mm、或至少约 1.2mm、或至少约 1.4mm、或至少约 1.5mm、或至少约 1.6mm、或至少约 1.8mm、或至少约 1.9mm、或至少约 2.0mm、或至少约 2.2mm、或至少约 2.4mm、或至少约 2.6mm。上述开裂力和“破碎时刺入深度”距离的任何值的组合也包括在本发明的范围内。

[0272] 在另一个实施方案中,本发明的固体口服延长释放基质制剂耐受至少约 0.06J 的功而不开裂。

[0273] 在某些这样的实施方案中,当延长释放基质制剂进行压痕试验时其耐受以下的功而不开裂:至少约 0.06J,或至少约 0.08J,或至少约 0.09J,或至少约 0.11J,或至少约 0.13J,或至少约 0.15J,或至少约 0.17J,或至少约 0.19J,或至少约 0.21J,或至少约 0.23J,或至少约 0.25J。

[0274] 在上述压痕试验中可使用质构仪(例如 TA-XT2 质构仪(Texture Technologies Corp., 18Fairview Road, Scarsdale, NY10583))确定参数“开裂力”、“破碎时刺入深度距离”和“功”。可使用未包衣的或包衣的延长释放基质制剂测量开裂力和 / 或“破碎时刺入深度”距离。

[0275] 在某些实施方案中,延长释放基质制剂是多层或双层片剂或者多层或双层多颗粒形式,并且片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后所述片剂的厚度相当于被压扁前所述片剂或独立多颗粒厚度的不超过约 60%。优选地,所述片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后所述片剂的厚度相当于被压扁前所述片剂厚度的不超过约 50%,或不超过约 40%,或不超过约 30%,或不超过约 20%,或不超过约 16%。

[0276] 优选地,采用台式压机例如上述的 carver 式台式压机或采用锤子进行片剂的压扁。

[0277] 在某些这样的实施方案中,延长释放基质制剂是多层或双层片剂形式,并且所述片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后所述片剂的厚度相当于被压扁前所述片剂厚度的不超过约 60%,并且其中当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,以溶出 0.5 小时或 0.5 和 0.75 小时或者 0.5、0.75 和 1 小时或者 0.5、0.75、1 和 1.5 小时或者 0.5、0.75、1、1.5 和 2 小时时所释放活性剂的百分量为特征,所述被压扁的片剂提供的体外溶出速率与未被压扁的参比片剂的相应体外溶出速率相比在每个所述时间点偏差不超过约 30% 点。优选地,所述片剂可至少被压扁而不破碎,其特征在于被压扁后所述片剂的厚度相当于被压扁前所述片剂厚度的不超过约 50%、或不超过约 40%、或不超过约 30%、或不超过约 20%、或不超过约 16%,并且其中当在 USP 装置 1(篮)中以 100rpm 在 37℃ 下于 900ml 不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,以溶出 0.5 小时

或者 0.5 和 0.75 小时或者 0.5、0.75 和 1 小时或者 0.5、0.75、1 和 1.5 小时或者 0.5、0.75、1、1.5 和 2 小时时所释放活性剂的百分量为特征,所述被压扁的片剂提供的体外溶出速率与未被压扁的参比片剂的相应体外溶出速率相比在每个所述时间点偏差不超过约 30%点、或不超过约 20%点、或不超过约 15%点。

[0278] 优选地,在上述 Schleuniger 装置中进行用于测定延长释放基质制剂之破碎强度的片剂硬度测试。例如,使用 Schleuniger2E/106 设备并施加约 196N 的最大力或使用 Schleuniger6D 型设备并施加约 439N 的最大力来测定破碎强度。

[0279] 发现包含高分子量聚环氧乙烷的本发明之延长释放基质制剂可被压扁至厚度为未被压扁厚度的约 15%至约 18%;不考虑在溶出期间也发生的溶胀,被压扁的双层片剂在溶出期间部分恢复或基本上恢复其初始的未被压扁的形状或部分形状,即在溶出期间双层片剂的厚度提高并且直径显著降低。不希望被任何理论束缚,认为高分子量聚环氧乙烷具有提供在变形后恢复其初始形式或部分形式之能力的“形式记忆”,例如在被压扁后允许这种恢复的环境中(如溶出试验中所用的水性环境中)。认为该能力有助于本发明的剂型的抗篡改性,特别是抗醇性。

[0280] 临床研究

[0281] 包含氢可酮或其可药用盐、水合物或溶剂合物或者任何前述之混合物的根据本发明的固体口服延长释放药物剂型可提供下述体内参数。

[0282] 这样的固体口服延长释放药物剂型可在单剂量施用后或稳态施用后提供约 0.40 至约 1.0 的氢可酮的 C_{24}/C_{max} 比值。 C_{24}/C_{max} 比值可以是约 0.40 至约 0.85、或约 0.40 至约 0.75、或约 0.45 至约 0.70、或约 0.2 至约 0.8、约 0.3 至约 0.7、或约 0.4 至约 0.6。

[0283] 这样的固体口服延长释放药物剂型可在单剂量施用后或稳态施用后提供约 4 至约 20 小时、或约 6 至约 12 小时、或约 4 至约 10 小时的氢可酮的 T_{max} (h)。

[0284] 这样的固体口服延长释放药物剂型可在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 250 至 400 的平均 AUC(ng·h/mL),以及还可在施用后每 20mg 包含在所述剂型中的氢可酮提供约 10 至约 30 的平均 C_{max} (ng/mL)。

[0285] 如果这样的固体口服延长释放药物剂型包含约 20mg 氢可酮或其可药用盐,那么所述剂型可在施用后提供约 250 至约 400 或约 270 至约 350 的平均 AUC(ng·h/mL),和在施用后提供约 10 至约 30、约 12 至约 25、约 14 至约 18 或约 12 至约 17 的平均 C_{max} (ng/mL)。

[0286] 如果这种固体口服延长释放药物剂型包含约 120mg 氢可酮或其可药用盐,那么所述剂型可在施用后提供约 1500 至约 2400、约 1700 至约 2200、约 1800 至约 2100 或约 1900 至约 2100 的平均 AUC(ng·h/mL),和在施用后提供约 60 至约 180 或约 80 至约 160 的平均 C_{max} (ng/mL)。

[0287] 这样的固体口服延长释放药物剂型还可在施用后提供约 5 至约 10 小时、约 6 至约 9 小时、约 7 或约 8 小时的平均 $T_{1/2}$ (h),和在施用后提供约 0.01 至约 0.2 的平均 T_{lag} (h)。

[0288] 通常,在禁食状态下向对象患者施用本发明的固体口服延长释放药物剂型。在进食状态下施用后平均 AUC(ng·h/mL) 比在禁食状态下施用后 AUC(ng·h/mL) 优选地高出不到 20%、不到 16%或不到 12%。同样地,在进食状态下施用后平均 C_{max} (ng/mL) 比在禁食状态下施用后 C_{max} 优选地高出不到 80%、不到 70%或不到 60%。另外,在进食状态下施用后平均 T_{max} (h) 可以是在禁食状态下施用后 T_{max} (h) 的 35%以内或 30%以内;在进食状态下施用

后平均 $T_{1/2}$ (h) 可以是在禁食状态下施用后 $T_{1/2}$ 的 15% 以内 ; 以及在进食状态下施用后平均 T_{lag} (h) 可比在禁食状态下施用后的 $T_{1/2}$ 高出不到 150%。

[0289] 本发明还涵盖其中施用双层或多层剂型用于治疗需要治疗之患者的疾病或病症 (特别是疼痛) 的治疗方法以及根据本发明的多层 / 或双层剂型在制备用于治疗需要治疗之患者的疾病或某些病症 (特别是疼痛) 的药物中的用途。

[0290] 本发明还涵盖本发明的双层或多层剂型在制备用于治疗需要这种治疗之患者的疾病或病症的药物中的用途。在一个实施方案中, 所述病症是疼痛。

[0291] 实施例 1

[0292] 重酒石酸氢可酮双层片剂。

[0293] 制备了三种不同的包含 20mg 重酒石酸氢可酮的双层片剂, 每种具有 400mg 活性层以及每种分别具有 100 (实施例 1A)、200 (实施例 1B) 和 300mg (实施例 1C) 聚环氧乙烷阻断层。

[0294] 这些片剂的组成示于表 1 中:

[0295] 表 1

	实施例 1A	实施例 1B	实施例 1C		
组分	mg/片	mg/片	mg/片	功能	参照标准
活性层					
重酒石酸氢可酮	20.0	20.0	20.0	活性成分	USP
微晶纤维素	1.36	1.36	1.36	稀释剂	NF
羟丙基纤维素	1.36	1.36	1.36	黏合剂	NF
纯化水 ¹	N/A	N/A	N/A	溶剂	USP
聚环氧乙烷 (WSR-303)	375.28	375.28	375.28	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	润滑剂	NF
活性层小计	400.0	400.0	400.0		
阻断层					
聚环氧乙烷 (WSR-303)	99.5	199.0	298.5	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	0.5	1.0	1.5	润滑剂	NF
阻断层小计	100.0	200.0	300.0		
包衣					
Opadry® 白色 Y-5-18024-A	20.0	24.0	28.0	美容性包衣	HSE ²
纯化水 ¹	N/A	N/A	N/A	溶剂	USP
总计	520.0	624.0	728.0		

[0296] ¹ 纯化水用于制备重酒石酸氢可酮颗粒和包衣悬液。其不存在于终产品中。

[0297] ²HSE = 机构内部标准 (in-house standard)

[0298] 表 2A

按重量百分比计的活性层组分:			
	实施例 1A	实施例 1B	实施例 1C
组分	%(按重量计)	%(按重量计)	%(按重量计)
重酒石酸氢可酮	5.00	5.00	5.00
微晶纤维素	0.34	0.34	0.34
羟丙基纤维素	0.34	0.34	0.34
聚环氧乙烷 (WSR-303)	93.82	93.82	93.82
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50
总计	100.00	100.00	100.00

[0301] 表 2B

阻断层的百分比组成:			
	实施例 1A	实施例 1B	实施例 1C
组分	%(按重量计)	%(按重量计)	%(按重量计)
聚环氧乙烷 (WSR-303)	99.50	99.50	99.50
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50
总计	100.00	100.00	100.00

[0303] 表 2C

活性层/阻断层比值:			
	实施例 1A	实施例 1B	实施例 1C
重量比			
活性层/阻断层	4.00	2.00	1.33

[0305] 阻断层共混物的制备:

[0306] 1. 用聚环氧乙烷 WSR303 和硬脂酸镁填装具有增强杆 (intensifier bar) 的“V”形共混机 (Gemco “V” Blender — 2CU.FT.)。

[0307] 2. 在增强杆关闭的情况下使步骤 1 材料共混一分钟。

[0308] 3. 将步骤 2 共混物填装至干净、配衡的不锈钢或聚乙烯内衬容器中。活性层其混物的制备：

[0309] 4. 用重酒石酸氢可酮、微晶纤维素和羟丙基纤维素填装高剪切制粒机 (Collette75L)。

[0310] 5. 在桨 (propeller) 和切碎机 (chopper) 开启的情况下将水添加至混合物中。

[0311] 6. 使来自步骤 5 的湿颗粒通过 Quadro Comil 磨碎装置的粗筛。

[0312] 7. 将来自步骤 6 的筛过的颗粒在 Vector VFC-3 流化床干燥器中进行干燥。

[0313] 8. 使来自步骤 7 的干燥的颗粒通过 Quadro Comil 的细筛。

[0314] 9. 用聚环氧乙烷 WSR303 和来自步骤 8 的磨碎的颗粒填装具有增强杆的“V”形共混机 (Gemco2CU.FT.)。

[0315] 10. 在增强杆关闭的情况下使步骤 9 材料共混 7.5 分钟。

[0316] 11. 将硬脂酸镁添加至来自步骤 10 的混合物中。

[0317] 12. 在增强杆关闭的情况下使步骤 11 材料共混 1 分钟。

[0318] 13. 将步骤 12 共混物填装至干净、配衡的不锈钢或聚乙烯内衬容器中。

[0319] 双层片剂的制备：

[0320] 14. 采用 Karnavati 双层压片机 (Karnavati UNIK-I) 以 10rpm 的旋转速度将来自步骤 3 和步骤 13 的共混物同时压制成为双层椭圆形片剂。将活性共混物加载至一侧料斗 (hopper) 中并将活性层重量调节至目标 400mg。之后, 将阻断层共混物加载至两侧料斗中并将总片剂重量调节至目标。重量调节之后, 开始运行压制并以 10rpm 运行压机。

[0321] 15. 通过将 **Opadry**[®] 白色添加至涡流 (vortex) 中来制备水性 **Opadry**[®] 包衣悬液。**Opadry**[®] 一经并入纯化水中, 那么在使用之前持续混合约一小时。

[0322] 16. 称量来自步骤 14 的约 10kg 核心片剂 (core tablet) 并在多孔 24 英寸的 Compu-Lab 包衣锅 (COMP-U-LAB24) 中采用包衣悬液进行喷雾包衣至约 1.0% (按重量计) 的目标重量增长。通过将入口空气温度设定至 55℃ 来使片床升温。一旦排气口温度达到 39℃, 那么以 15rpm 的锅速和约 45mL/ 分钟的喷雾速率开始薄膜包衣。持续薄膜包衣直到实现目标重量增长 1%。

[0323] 17. 来自步骤 16 的经部分包衣的片剂在多孔包衣锅中熟化。将入口温度设定为 85℃, 锅速设定为约 10rpm。在 72℃ 的排气口温度下将片剂熟化约 30 分钟。

[0324] 18. 熟化后, 在旋转的锅中通过将入口温度设定为 22℃ 来使片剂冷却。持续冷却直到排气口温度低于 28℃。

[0325] 19. 在多孔包衣锅中以 15rpm 的锅速和约 50mL/ 分钟的喷雾速率将来自步骤 18 的经熟化的片剂采用包衣悬液喷雾包衣至 4.0% (按重量计) 的目标最终重量增长。

[0326] 20. 将膜包衣片剂转移到配衡的聚乙烯内衬滚筒中。

[0327] 实施例 2

[0328] 重酒石酸氢可酮薄膜包衣双层片剂, 120mg。

[0329] 在实施例 2 中, 制备了三种不同的包含 120mg 重酒石酸氢可酮的双层片剂, 每种具有 400mg 活性层并且每种分别具有 100mg (实施例 2A)、200mg (实施例 2B) 和 300mg (实施例 2C) 聚环氧乙烷阻断层。

[0330] 实施例 2A、2B 和 2C 的组成分别示于表 3 中。

[0331] 实施例 2A、2B 和 2C 的组成分别示于表 3 中。

[0332] 表 3

	实施例 2A	实施例 2B	实施例 2C		
组分	mg/片	mg/片	mg/片	功能	参照标准
活性层					
重酒石酸氢可酮	120.0	120.0	120.0	活性成分	USP
微晶纤维素	8.16	8.16	8.16	稀释剂	NF
羟丙基纤维素	8.16	8.16	8.16	黏合剂	NF
纯化水 ¹	N/A	N/A	N/A	溶剂	USP
聚环氧乙烷 (WSR-303)	261.68	261.68	261.68	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	润滑剂	NF
活性层小计	400.0	400.0	400.0		

阻断层					
聚环氧乙烷 (WSR-303)	99.5	199.0	298.5	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	0.5	1.0	1.5	润滑剂	NF
阻断层小计	100.0	200.0	300.0		
包衣					
Opadry®白色 Y-5-18024-A	20.0	24.0	28.0	美容性包衣	HSE ²
纯化水 ¹	N/A	N/A	N/A	溶剂	USP
总计	520.0	624.0	728.0		

[0333] ¹ 纯化水用于制备重酒石酸氢可酮制粒和包衣悬液。其不存在于终产品中。

[0334] ²HSE = 机构内部标准

[0335] 从实施例 2A、2B 和 2C 的整体组成可计算活性层（以重量百分比计）和阻断层（以重量百分比计）的组分的量以及活性层 / 阻断层的百分比。这分别示于表 3A、3B 和 3C 中。

[0336] 表 3A

[0337]

按重量百分比计的活性层组分			
	实施例 2A	实施例 2B	实施例 2C
组分	%(按重量计)	%(按重量计)	%(按重量计)
重酒石酸氢可酮	30.00	30.00	30.00
微晶纤维素	2.04	2.04	2.04
羟丙基纤维素	2.04	2.04	2.04
聚环氧乙烷 (WSR-303)	65.42	65.42	65.42
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50
总计	100.00	100.00	100.00

[0338] 表 3B

[0339]

按重量百分比计的阻断层组分			
	实施例 2A	实施例 2B	实施例 2C
组分	%(按重量计)	%(按重量计)	%(按重量计)
聚环氧乙烷 (WSR-303)	99.50	99.50	99.50
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50
总计	100.00	100.00	100.00

[0340]

[0341] 表 3C

[0342]

活性层/阻断层比值:			
	实施例 2A	实施例 2B	实施例 2C
重量比			
活性层/阻断层	4.00	2.00	1.33

[0343] 用于制备实施例 2A、2B 和 2C 中片剂的工艺步骤如下:

[0344] 批量大小

[0345] 2A:13kg, 25,000 片

[0346] 2B:15.6kg, 25,000 片

[0347] 2C:18.2kg, 25,000 片

[0348] 用于制备上述批次的工艺条件相当于实施例 1 中使用的那些。

[0349] 实施例 3

[0350] 盐酸氢吗啡酮薄膜包衣片剂 12mg。

[0351] 在实施例 3 中,制备了两种不同的包含 12mg 盐酸氢吗啡酮的双层片剂,每种分别具有 500mg(实施例 3A)和 400mg(实施例 3B)的活性层以及每种具有 200mg 聚环氧乙烷阻断层。

[0352] 实施例 3A 和 3B 中组合物的组成分别示于表 4 中。

[0353] 表 4

[0354]

	实施例 3A	实施例 3B		
组分	mg/ 片	mg/ 片	功能	参照标准

[0355]

活性层				
盐酸氢吗啡酮	12.0	12.0	活性成分	USP
聚环氧乙烷 (WSR-303)	485.5	386.0	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	2.5	2.0	润滑剂	NF
活性层小计	500.0	400.0		
阻断层				
聚环氧乙烷 (WSR-303)	199.0	199.0	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	1.0	1.0	润滑剂	NF
阻断层小计	200.0	200.0		
包衣				
Opadry II 米色 33G97231	28.0	24.0	美容性包衣	HSE ¹
纯化水 ²	N/A	N/A	溶剂	USP
总计	728.0	624.0		

[0356] ¹HSE- 机构内部标准;²未存在于终产品中

[0357] 从实施例 3A 和 3B 的整体组成可计算活性层和阻断层之组成的各自重量百分比以及活性层/阻断层的比值。这分别示于表 5A、5B 和 5C 中。

[0358] 表 5A

[0359]

按重量百分比计的活性层组成:		
	实施例 3A	实施例 3B
组分	%(按重量计)	%(按重量计)
盐酸氢吗啡酮	2.40	3.00
聚环氧乙烷 (WSR-303)	97.10	96.50
硬脂酸镁	0.50	0.50
总计	100.00	100.00

[0360] 表 5B

[0361]

按重量百分比计阻断层的组成:		
	实施例 3A	实施例 3B
组分	%(按重量计)	%(按重量计)

[0362]

聚环氧乙烷 (WSR-303)	99.50	99.50
硬脂酸镁	0.50	0.50
总计	100.00	100.00

[0363] 表 5C

[0364]

活性层/阻断层比值:		
	实施例 3A	实施例 3B
比率活性层/阻断层	2.50	2.00

[0365] 用于制备实施例 3A 和 3B 中片剂的工艺步骤分别如下:

[0366] 批量大小:

[0367] 3A :14.560kg, 20,000 片

[0368] 3B :13.728kg, 22,000 片

[0369] 阻断层共混物的制备:

[0370] 1. 用聚环氧乙烷 WSR303 和硬脂酸镁填装具有增强杆的 Gemco“V”形共混机 -2CU. FT.。

[0371] 2. 在增强杆关闭的情况下使步骤 1 材料共混一分钟。

[0372] 3. 将步骤 2 共混物填装至干净、配衡的不锈钢或聚乙烯内衬容器中。

[0373] 活性层共混物的制备:

[0374] 4. 用聚环氧乙烷 WSR303 和盐酸氢吗啡酮填装具有增强杆的 PK “V” 形共混

机-16QT。

[0375] 5. 在增强杆开启的情况下使步骤 4 材料共混 10 分钟。

[0376] 6. 将硬脂酸镁添加至来自步骤 5 的混合物中。

[0377] 7. 在增强杆关闭的情况下使步骤 6 材料共混一分钟。

[0378] 8. 将步骤 7 共混物填装至干净、配衡的不锈钢或聚乙烯内衬容器中。

[0379] 双层片剂的制备：

[0380] 9. 采用 Karnavati 双层压机 (Karnavati UNIK-I) 以 10rpm 的速度将来自步骤 3 和步骤 8 的共混物同时压制成双层椭圆形片剂。将活性共混物加载至一侧料斗中并将活性层重量调节至目标重量。之后，将阻断层共混物加载至两侧料斗中并将总片剂重量调节至目标重量。重量调节之后，开始运行压制并以 10rpm 运行压机。

[0381] 10. 通过将 **Opadry**[®] 米色添加至涡流中来制备水性 **Opadry**[®] 包衣悬液。**Opadry**[®] 一经并入纯化水中，那么在使用之前持续混合约一小时。

[0382] 11. 称量来自步骤 9 的约 10kg 核心片剂并在多孔 24 英寸的 Compu-Lab 包衣锅 (COMP-U-LAB24) 中采用包衣悬液进行喷雾包衣至约 1.0% (按重量计) 的目标重量增长。通过将入口空气温度设定至 55℃来使片床升温。一旦排气口温度达到 39℃,那么以 12rpm 的锅速和约 45mL/ 分钟的喷雾速率开始膜包衣。持续膜包衣直到实现目标重量增长 1%。

[0383] 12. 来自步骤 11 的经部分包衣的片剂在多孔包衣锅中熟化。将入口温度设定为 85℃,锅速设定为约 12rpm。在 72℃的排气口温度下将片剂熟化约 30 分钟。

[0384] 13. 熟化后,在旋转的锅中通过将入口温度设定为 22℃来使片剂冷却。持续冷却直到排气口温度低于 28℃。

[0385] 14. 在多孔包衣锅中以 12rpm 的锅速和约 45mL/ 分钟的喷雾速率将来自步骤 13 的经熟化的片剂采用包衣悬液喷雾包衣至 4.0% (按重量计) 的目标最终重量增长。

[0386] 15. 排出片剂。

[0387] 实施例 4

[0388] 盐酸氢吗啡酮薄膜包衣双层片剂,32mg。

[0389] 在实施例 4 中,制备了两种不同的包含 32mg 盐酸氢吗啡酮的双层片剂,每种分别具有 500mg 和 400mg 活性层以及每种具有 200mg 聚环氧乙烷阻断层。

[0390] 实施例 4A 和 4B 中片剂的组成分别示于表 6 中。

[0391] 表 6

[0392]

	实施例 4A	实施例 4B		
组分	mg/ 片	mg/ 片	功能	参照标准

[0393]

活性层				
盐酸氢吗啡酮	32.0	32.0	活性成分	USP

聚环氧乙烷 (WSR-303)	465.5	366.0	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	2.5	2.0	润滑剂	NF
活性层小计	500.0	400.0		
阻断层				
聚环氧乙烷 (WSR-303)	199.0	199.0	释放控制聚合物	NF
硬脂酸镁	1.0	1.0	润滑剂	NF
阻断层小计	200.0	200.0		
包衣				
Opadry II 米色 33G97430	28.0	24.0	美容性包衣	HSE ¹
纯化水 ²	N/A	N/A	溶剂	USP
总计	728.0	624.0		

[0394] ¹HSE- 机构内部标准；² 未存在于终产品中

[0395] 基于存在于表 6 中的信息，可计算按重量百分比计实施例 4A 和 4B 之活性层组合物和阻断层组合物的各个组分的量以及活性层 / 阻断层的比值。该信息分别示于表 7A、7B 和 7C 中。

[0396] 表 7A

按重量百分比计的活性层组分：		
	实施例 4A	实施例 4B
组分	%(按重量计)	%(按重量计)
盐酸氢吗啡酮	6.40	8.00
聚环氧乙烷 (WSR-303)	93.10	91.50
硬脂酸镁	0.50	0.50
总计	100.00	100.00

[0398] 表 7B

[0399]

按重量百分比计的阻断层组分：

[0400]

	实施例 4A	实施例 4B
组分	%(按重量计)	%(按重量计)
聚环氧乙烷 (WSR-303)	99.50	99.50
硬脂酸镁	0.50	0.50
总计	100.00	100.00

[0401] 表 7C

[0402]

活性层/阻断层比值:		
	实施例 4A	实施例 4B
比率活性层/阻断层	2.50	2.00

[0403] 用于制备片剂的工艺步骤如本文以下所述。

[0404] 实施例 4A 和 4B 的批量大小为：

[0405] 4A :14.560kg, 20,000 片

[0406] 4B :13.728kg, 22,000 片

[0407] 用于实施例 4A 和 4B 的工艺条件基本上类似于实施例 3 中使用的那些。

[0408] 实施例 5

[0409] 包含 20mg 或 120mg 重酒石酸氢可酮之双层片剂的溶出。

[0410] 使用具有 10 目篮的 USP 装置 I (例如来自 Hanson Research 的配置 USP10 目篮的溶出装置 I) 进行重酒石酸氢可酮片剂的溶出。将不锈钢弹簧 (例如, 经钝化的不锈钢弹簧, 外径 1cm 且长度为 2cm, Lee Spring Co. (P/N LC036G04S316)) 插入包含片剂的每个篮中。在维持 37°C 的温度下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中以 100rpm 旋转篮。通过反相高效液相色谱法 (HPLC ; 例如使用具有 2487UV-Vis 吸光度检测器或 996 光电二极管阵列 (PDA) 检测器的 Waters Alliance™2690/2695HPLC 系统) 使用由 31:69 的乙腈:10mM 十二烷基硫酸钠 (pH2.1) 和 20mM 磷酸二氢钠一水合物缓冲液组成的流动相、流量 1.0mL/ 分钟采用维持 60°C 的 Waters SymmetryShield RP18(4.6×100mm, 3.5 μm) 柱于 UV230nm 下检测来分析样本 (例如通过配置驻留采样探头并联机 MinisartCA, 28mm, 1.2 μm 过滤器 (P/N17593Q) 的自动溶出采样装置)。

[0411] 测试方法包括以下步骤：

[0412] 1. 组装溶出装置。将所有篮的高度调节至离每个溶出器皿的底部 25±2mm。

[0413] 2. 将 900ml 溶出介质转移至每个器皿中。将水浴加热, 使得所有器皿中溶出介质的温度在 37.0°C ±0.5°C 内。

[0414] 3. 在开始测试之前采用温度计检查每个器皿中溶出介质的温度。每个器皿中溶出介质的温度必须为 37.0±0.5°C。

[0415] 4. 将一片片剂放置到每个 USP10 目篮中并将不锈钢弹簧水平地插在篮的顶部。

[0416] 5. 使包含片剂的篮附于调节高度的杆。

[0417] 6. 以 100rpm 旋转杆并将杆降低至预先确定的高度,使得篮的底部离器皿底部 $25 \pm 2\text{mm}$ 。

[0418] 7. 在使用说明书中指定的时间或必要时,从每个器皿中收回并过滤足够量的样本。将约 1mL 样本转移至每个 HPLC 小瓶 (vial)。

[0419] 8. 对于所有溶液而言注射 $10 \mu\text{l}$ 。在标准溶液注射之间不应注射超过 12 个样本。

[0420] 9. 如下计算各片剂于每个时间点溶出的重酒石酸氢可酮%：

[0421]

$$\% \text{ 溶出的重酒石酸氢可酮} = \frac{A_U}{A_{STD}} \times C_{STD} \times \frac{900\text{mL}}{1 \text{ 片剂}} \times \frac{100}{LC}$$

[0422] 其中

[0423] A_U = 氢可酮峰在样本色谱图中的面积

[0424] A_{STD} = 氢可酮峰在标准色谱图中的面积

[0425] LC = 特定效力的标示量 (20 或 120mg)

[0426] C_{STD} = 针对纯度经校正的重酒石酸氢可酮在工作标准溶液中的浓度, mg/mL,

[0427] 当使用重酒石酸氢可酮 WRS 时：

$$[0428] \quad C_{STD} = \frac{W_{std}}{100\text{mL}} \times \frac{12\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{\%P_{WRS}}{100}$$

[0429] 当使用干燥重酒石酸氢可酮 USP RS 时：

$$[0430] \quad C_{STD} = \frac{W_{std}}{100\text{mL}} \times \frac{12\text{mL}}{100\text{mL}} \times \frac{\%P_{USP}}{100} \times 1.1002$$

[0431] W_{std} = 重酒石酸氢可酮 RS 的重量, 以 mg 计

[0432] $\% P_{WRS}$ = 重酒石酸氢可酮 $\cdot 21/2\text{H}_2\text{O}$ WRS 的百分纯度 (按原样)

[0433] $\% P_{USP}$ = 重酒石酸氢可酮无水 USP RS 的百分纯度 (在干燥的基础上)

[0434] 1.1002 = 从重酒石酸氢可酮至重酒石酸氢可酮 $\cdot 21/2\text{H}_2\text{O}$ 的转换因子

[0435] 当溶出运行期间从每个器皿取得总共超过 10mL 样本时,应在计算中施用体积校正。

[0436] 溶出测试的结果示于以下表 8A 和 8B (对于包含 20mg 重酒石酸氢可酮的片剂而言) 和表 9 (对于包含 120mg 重酒石酸氢可酮片剂而言) 中。

[0437] 对于实施例 1A ~ 1C 中以及实施例 2A ~ 2C 中产生的片剂而言示出了测量的时间和溶出百分比 (平均值以及最小值或最大值)。

[0438] 表 8A)

[0439]

时间 (小时)	实施例 1A 平均值 (最小值/最大值)
0.5	12 (12/13)
1.5	21 (21/22)
3.5	37 (36/38)
7.5	65 (63/68)
11.5	83 (80/88)
17.5	97 (94/103)
23.5	101 (92/109)

[0440]

时间 (小时)	实施例 1B 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	12 (11/13)		
2	20 (19/21)		
4	35 (33/37)	15	7.5 (第 2 至 4 小时)
8	59 (56/63)	24	6 (第 4 至 8 小时)
12	78 (74/82)	19	4.75(第 8 至 12 小时)
18	93 (87/98)		
24	100 (95/105)		
第 2 至 12 小时 之间平均每小 时的释放和相 应的零级范围			5.8 (30% = ± 1.7) 4.1 ~ 7.5

[0441] 表 8B)

[0442]

时间 (小时)	实施例 1C 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	12 (11/12)		
2	20 (19/20)		
4	33 (33/13)	13	6.5 (第 2 至 4 小时)
8	55 (54/56)	22	5.5 (第 4 至 8 小时)
12	72 (71/73)	17	4.25(第 8 至 12 小时)
18	88 (85/90)		
24	101 (98/103)		
第 2 至 12 小时 之间平均每小 时的释放和相			5.2 (30% = ± 1.6) 3.6 ~ 6.8

[0443]

应的零级范围			
--------	--	--	--

[0444]

表 9

[0445]

时间 (小时)	实施例 2A 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	13 (12/13)		
2	21 (21/22)		
4	37 (36/39)	16	8 (第 2 至 4 小时)
8	64 (63/67)	27	6.75 (第 4 至 8 小时)
12	82 (81/85)	18	4.5 (第 8 至 12 小时)
18	95 (93/96)		
24	98 (97/100)		
第 2 至 12 小时 之间平均每小 时的释放和相 应的零级范围			6.1 (40% = ± 2.4) 3.7 ~ 8.5

[0446]

时间 (小时)	实施例 2B 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	13 (13/15)		
2	22 (21/24)		
4	36 (34/38)	14	7 (第 2 至 4 小时)
8	59 (57/63)	23	5.75 (第 4 至 8 小时)
12	78 (75/82)	19	4.75 (第 8 至 12 小时)
18	94 (91/99)		
24	102 (98/107)		
第 2 至 12 小时			5.6

[0447]	之间平均每小时的释放和相应的零级范围		(30% = ± 1.7) 3.9 ~ 7.3
--------	--------------------	--	--

[0448]	时间 (小时)	实施例 2C 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
	1	13 (12/14)	13	
	2	21 (20/22)	8	
	4	34 (33/35)	13	7.5 (第 2 至 4 小时)
	8	55 (12/13)	21	5.25 (第 4 至 8 小时)
	12	71 (69/72)	16	4 (第 8 至 12 小时)
	18	86 (84/88)		
	24	94 (93/96)		
	第 2 至 12 小时之间平均每小时的释放和相应的零级范围			5 (50% = ± 2.5) 2.5 ~ 7.5

[0449] 实施例 6

[0450] 包含 12mg 和 32mg 氢吗啡酮 HCl 之双层片剂的溶出

[0451] 使用具有 10 目篮的改良 USP 装置 I (例如来自 Hanson Research 的配置 USP10 目篮的溶出装置 I) 进行盐酸氢吗啡酮片剂的溶出。对 USP 装置 I 的改良由在 USP10 目篮的顶部插入不锈钢弹簧所组成。将不锈钢弹簧 (例如, 经钝化的不锈钢弹簧, 外径为 1cm 且长度为 2cm, Lee Spring Co. (P/N LC036G04S316)) 插入包含片剂的每个篮中。之后在维持 37°C 的温度下于 900ml 不含酶的模拟胃液 (SGF) 中以 75rpm 旋转篮。通过反相高效液相色谱法 (HPLC; 例如使用具有 2487 或 2489UV-Vis 吸光度检测器或 996 光电二极管阵列 (PDA) 检测器的 Waters Alliance™2690/2695HPLC 系统) 使用由乙腈、十二烷基硫酸钠、磷酸二氢钠缓冲液和水之混合物组成的最终 pH 为 2.9 的流动相、流量 1.5mL/ 分钟采用保持 30°C 的 Waters Novapak C18、3.9×150mm、4 μm 柱于 UV220nm 下检测来分析样本 (例如通过配置驻留采样探头并联机 25mm 玻璃纤维 1.0 μm 过滤器 (Waters P/N WAT200818) 或 10 套管过滤器 (QLA P/N FIL010-01) 的自动溶出采样装置)。

[0452] 测试方法包括以下步骤：

- [0453] 1. 组装溶出装置。将所有篮的高度调节至离每个溶出器皿的底部 $25 \pm 2\text{mm}$ 。
- [0454] 2. 将 900ml 溶出介质转移至每个器皿中。将水浴加热,使得所有器皿中溶出介质的温度在 $37.0^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 内。
- [0455] 3. 在开始测试之前采用温度计检查每个器皿中溶出介质的温度。每个器皿中溶出介质的温度必须为 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。
- [0456] 4. 将一片片剂放置到每个 USP10 目篮中并将不锈钢弹簧水平地插在篮的顶部。
- [0457] 5. 使包含片剂的篮附于调节高度的杆。
- [0458] 6. 以 100rpm 旋转杆并将杆降低至预先确定的高度,使得篮的底部离器皿底部 $25 \pm 2\text{mm}$ 。
- [0459] 7. 在使用说明书中指定的时间或必要时,从每个器皿中收回并过滤足够量的样本。将约 1mL 样本转移至每个 HPLC 小瓶。在进行 HPLC 分析之前使小瓶盖上盖子。取样时,确保取样装置在样品收集之前进行至少 3mL 的预洗涤循环。
- [0460] 8. 对于所有溶液而言注射 $20 \mu\text{L}$ 。在标准溶液注射之间不应注射超过 12 个样本。
- [0461] 9. 如下计算各片剂于每个时间点溶出的盐酸氢吗啡酮%:
- [0462] 根据以下公式计算各片剂于每个时间点溶出的氢吗啡酮 HCl%:
- [0463]

$$\% \text{ 溶出的氢吗啡酮HCl} = \frac{A_U}{A_{STD}} \times C_{STD} \times \frac{900\text{mL}}{1 \text{ 片剂}} \times \frac{100}{LC}$$

[0464] 其中:

[0465] A_U = 氢吗啡酮峰在样本色谱图中的面积

[0466] A_{STD} = 氢吗啡酮峰在标准色谱图中的面积

[0467] LC = 特定效力的标示量 (12、16、24 或 32mg)

[0468] C_{STD} = 针对纯度经校正的重酒石酸氢可酮在工作标准溶液中的浓度, mg/mL

[0469]

$$C_{STD} = \frac{WtStd}{100\text{mL}} \times \frac{15\text{mL}}{200\text{mL}} \times \frac{\% \text{ 纯度}}{100}$$

[0470] 当从每个器皿取得总共超过 10mL 等量份时,对于计算应施用体积校正法。

[0471] 结果示于以下表 10 和 11 中。对于实施例 3A 和 3B 中产生的片剂而言以及实施例 4A 和 4B 中产生的片剂而言分别示出了测量的时间和溶出百分比 (平均值以及最小值或最大值)。

[0472] 表 10

[0473]

时间 (小时)	实施例 3A 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	8.46 (7.94/8.80)		
2	14.17 (13.53/14.90)		
4	24.12 (23.37/25.06)	10.0	5.0 (第 2 至 4 小时)
8	43.63 (43.03/44.24)	19.5	4.9 (第 4 至 8 小时)
12	60.93 (59.85/62.28)	17.3	4.3 (第 8 至 12 小时)
18	76.61 (78.09/81.43)		
24	90.75		

[0474]

	(88.60/92.69)		
36	98.40 (96.03/100.80)		
第 2 至 12 小时 之间平均每小 时的释放和相 应的零级范围			4.7 (20% = ± 0.9) 3.8 ~ 5.6

[0475]

时间 (小时)	实施例 3B 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	9.45 (8.93/9.77)		
2	16.22 (15.49/17.25)		
4	27.32 (25.56/28.82)	11.1	5.6 (第 2 至 4 小时)
8	47.53 (45.03/49.28)	20.2	5.1 (第 4 至 8 小时)
12	64.96 (62.76/67.21)	17.4	4.4 (第 8 至 12 小时)
18	82.51 (80.50/84.70)		
24	91.94 (88.98/94.54)		
36	97.54 (95.12/99.78)		
第 2 至 12 小时			4.9

[0476]

之间平均每小 时的释放和相 应的零级范围			(20% = ± 1) 3.9 ~ 5.9
----------------------------	--	--	-------------------------------

[0477] 表 11

[0478]

时间 (小时)	实施例 4A 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	9.00 (8.67/9.45)		
2	15.27 (14.72/15.73)		
4	26.13 (25.15/26.66)	10.9	5.6 (第 2 至 4 小时)
8	45.71 (44.73/46.49)	19.6	4.9 (第 4 至 8 小时)
12	63.47 (62.37/64.33)	17.8	4.6 (第 8 至 12 小时)
18	83.01 (82.16/84.25)		
24	94.37 (93.41/94.96)		
36	103.12 (101.99/104.69)		
第 2 至 12 小时 之间平均每小 时的释放和相 应的零级范围			4.8 (20% = ± 1) 3.8 ~ 5.8

[0479]

时间 (小时)	实施例 4B 平均值 (最小值/最大值)	非累积性释放	非累积性释放/小时 第 2 至 12 小时
1	10.03 (9.68/10.44)		
2	16.80 (16.35/17.61)		
4	28.07 (27.38/29.11)	11.3	5.7 (第 2 至 4 小时)

[0480]

8	48.10 (47.00/47.79)	20.0	5 (第 4 至 8 小时)
12	65.80 (65.00/67.83)	17.7	4.4 (第 8 至 12 小时)
18	84.17 83.14/86.08)(		
24	94.44 (93.06/96.67)		
36	101.09 (99.73/103.29)		
第 2 至 12 小时 之间平均每小 时的释放和相 应的零级范围			4.9 (20% = ± 1) 3.9 ~ 5.9

[0481] 实施例 7

[0482] 包含 20mg 和 120mg 重酒石酸氢可酮之双层片剂的药物代谢动力学

[0483] 在实施例 7 中,在健康成年男性和女性对象中进行随机、开放标签、单剂量、四种治疗、四阶段、交叉的研究以评价禁食状态(所有实施例)和进食状态(1B 和 2B)下六种氢可酮制剂(20mg 重酒石酸氢可酮,实施例 1A、1B 和 1C 的制剂;以及 120mg 重酒石酸氢可酮,实施例 2A、2B 和 2C 的制剂)的药物代谢动力学特征。

[0484] 在禁食或进食状态下采用 8 盎司(oz.) (240mL) 水分别单剂量口服施用制剂。

[0485] 因为该研究是在健康人对象中进行的,所以施用阿片样拮抗剂盐酸纳曲酮以将阿片样物质相关的不良事件降至最低。

[0486] 对象选择

[0487] 筛选流程

[0488] 在施用首次剂量之前 28 天内进行的筛选访视(screening visit)时对所有可能的对象进行下述筛选流程:

[0489] - 知情同意。

[0490] - 任选药物基因组采样的知情同意。

[0491] - 任选毛发采样的知情同意。

[0492] - 体重、身高、身体质量指数(BMI)和人口统计学数据。

[0493] - 纳入/排除标准的评价。

[0494] - 病史和用药史,包括伴随用药。

[0495] - 坐下约 5 分钟之后的生命体征(收缩压/舒张压、脉搏率、呼吸速率、口腔温度)和 SpO₂。

[0496] - 站立约 2 分钟之后的另一些生命体征(收缩压/舒张压和脉搏率)。

[0497] - HDYF? 在测量生命体征的同时进行询问。

[0498] - 常规体检。

- [0499] - 至少 4 小时禁食后的临床实验室评价（包括生物化学、血液学和尿分析）。
- [0500] -12 导联心电图 (ECG)。QTcF 不超过 450 毫秒 (msec)。
- [0501] - 肝炎筛查（包括乙型肝炎表面抗原 [HBsAg]、丙型肝炎抗体 [抗 HCV]）。
- [0502] - 酒精、可替宁和所选滥用药物的筛查。
- [0503] - 血清妊娠测试，仅女性对象；血清卵泡刺激素 (FSH)，仅绝经女性；
- [0504] - 血清妊娠测试（仅女性对象）。
- [0505] - 血清卵泡刺激素 (FSH) 测试（仅绝经女性）
- [0506] 纳入标准
- [0507] - 符合下述标准的对象被纳入到本研究中。
- [0508] - 提供书面知情同意。
- [0509] - 年龄在 18 至 50 岁（包括端值）的男性和女性。
- [0510] - 体重在 50 至 100kg (110 至 220 磅 (lb)) 并且 BMI 在 18 至 34 (kg/m²)（包括端值）。
- [0511] - 病史、体检、生命体征和 ECG 确认为健康并且无显著异常发现。
- [0512] - 育龄女性必须使用充分且可靠的避孕法（例如含有额外的杀精子泡沫剂或胶冻剂的屏障、宫内避孕器、激素避孕）。绝经女性必须已经绝经 ≥ 1 年并且具有升高的血清 FSH。
- [0513] - 在研究期间愿意食用提供的食物。
- [0514] - 在整个研究期间避免剧烈运动。对象将不开始新的运动计划或参与任何非常剧烈的强体力活动。
- [0515] 排除标准
- [0516] 下述标准将可能的对象排除在本研究之外。
- [0517] - 处于妊娠期（β 人绒毛膜促性腺激素测试为阳性）或哺乳期的女性。
- [0518] - 当前或最近（5 年内）药物或酒精滥用史。
- [0519] - 可能干扰药物吸收、分布、代谢或排泄的病史或任何当前病症。
- [0520] - 在本研究初始给药之前 30 天内使用含有阿片样物质的药物。
- [0521] - 已知对氢可酮、纳曲酮或相关化合物的过敏史。
- [0522] - 无论何种病因的任何频发恶心或呕吐的病史。
- [0523] - 伴有后遗症的任何癫痫发作或头部外伤病史。
- [0524] - 在本研究开始给药之前 30 天内参加了临床药物研究。
- [0525] - 在本研究开始给药之前 30 天内的任何重大疾病。
- [0526] - 在开始给药之前 7 天内使用任何药物，包括甲状腺激素治疗（激素避孕是允许的）、维生素、草药和 / 或矿物质补充剂。
- [0527] - 包括任何以下状况的异常心脏病症：
- [0528] ● 在筛查时 QTc 间期 ≥ 450 毫秒（使用 Fridericia 校正计算）。
- [0529] ● 在治疗期间 QTc 间期 ≥ 480 毫秒（使用 Fridericia 校正计算）。
- [0530] - 在施用所研究药物之前 10 小时和之后 4 小时拒绝戒除食物以及在每个限制期内拒绝完全戒除含有咖啡因或黄嘌呤的饮料。
- [0531] - 在开始施用所研究药物（第 1 天）之前 48 小时和在研究期间的任何时间拒绝戒

除消费酒精饮料。

[0532] - 吸烟史或在施用所研究药物 45 天内使用烟碱产品或尿可替宁测试为阳性。

[0533] - 在施用所研究药物之前 60 天内或本研究期间的任何时间以及完成本研究之后 30 天捐献血液或血液制品, 本方案所需的除外。

[0534] - 施用所研究药物之前 14 天内或本研究期间的任何时间捐献血浆, 本方案所需的除外。

[0535] - 尿药物筛查或酒精筛查为阳性结果。

[0536] - HBsAg、抗 HCV 为阳性结果。

[0537] - 纳洛酮 HCl 激发测试为阳性。

[0538] - 存在吉尔伯综合征或任何已知的肝胆异常。

[0539] - 仅对于本研究的任选毛发采样部分, 头发 (scalp hair) 量不足以提供足够的样本。

[0540] - 研究人员认为对象由于本排除标准中未具体指出的原因而不适合。

[0541] 将符合所有纳入标准并且无任何排除标准的对象随机化进入到本研究中。

[0542] 在筛查时为各对象分配独特的对象号码。对象号码的分配为升序并且没有号码遗漏。将对象号码用于所有研究文件。

[0543] 检入流程

[0544] 仅在阶段 1 的第 -1 天, 接纳对象到研究单元 (study unit) 并接受纳洛酮 HCl 激发测试。对于在本研究中继续的对象而言, 测试的结果必须为阴性。在接受纳洛酮 HCl 之前和之后测量生命体征和 SpO_2 。

[0545] 在每个阶段检入时还对所有对象进行以下流程:

[0546] - 核实纳入 / 排除标准, 包括核实遵从咖啡因和黄嘌呤限制标准的意愿。

[0547] - 生命体征 (坐下约 5 分钟之后) 和 SpO_2 。

[0548] - HDYF (你感觉如何)? 在测量生命体征的同时进行询问。

[0549] - 在测量生命体征和 SpO_2 之后收集临床实验室评价 (仅阶段 1 的第 -1 天), 包括生物化学 (禁食至少 4 小时)、血液学和尿分析; (附录 A)。

[0550] - 酒精 (通过尿或血液酒精或酒精检测仪检查)、可替宁和所选的滥用药物 (通过尿检) 筛查。参见附录 A。

[0551] - 尿妊娠测试 (对于所有女性对象; 附录 A)。

[0552] - 伴随用药的监测和记录。

[0553] - AE 监测和记录。

[0554] 对于继续参加本研究对象而言, 在给药之前, 药物筛选 (包括酒精和可替宁) 的结果必须可得到并且是阴性的。此外, 在检入时和整个本研究中对伴随用药和其他限制的持续顺从性进行核实并记录在适当的源文件 (source documentation) 中。

[0555] 治疗阶段流程

[0556] 对于每个迭代 (Iteration) 预先确定待研究的治疗。在迭代内, 随着数据变得可用, 治疗从队列 (cohort) 中撤出。撤出的治疗被其余治疗的重复所替换。

[0557] - 在阶段 1 的首次给药之前, 将对象随机化至治疗顺序。

[0558] - 在所研究药物给药之前 -12 小时, 对象用 240mL 水接受盐酸纳曲酮片剂 (50mg)。

[0559] - 在所研究药物施用之前（除了阶段 1），对对象进行化学（禁食至少 4 小时）、血液学和尿分析测试。

[0560] - 对象如下用 240mL 水施用所研究药物：

[0561] ●对于禁食治疗：

[0562] 10 小时过夜禁食之后，对象用 240mL 水施用所研究药物。接受禁食治疗的对象在给药后 4 小时继续禁食。

[0563] ●对于进食治疗：

[0564] 10 小时过夜禁食之后，对象在用 240mL 水施用所研究药物之前 30 分钟食用标准餐（FDA 高脂肪早餐，附录 E）。给药后至少 4 小时不允许进食。让对象很清楚，所有膳食都应在指定的时限内食用。

[0565] ●对象在站立或处于垂直式坐姿时接受所研究药物剂量。

[0566] ●非给药研究日不需要禁食。

[0567] - 在相对于每种所研究药物给药的第 -12、0、12、24 和 36 小时时，对象用 240mL 水接受盐酸纳曲酮 50mg 片剂。

[0568] - 对于接受 60mg 或更多的氢可酮剂量的对象，在开始给药之前和给药后持续整个 24 小时内连续监测 SpO₂。

[0569] - 对每个阶段而言，于给药前和给药后 1、2、4、6、8、12、24、36、48 和 72 小时获得生命体征（坐下约 5 分钟之后）和 SpO₂。

[0570] -HDYF（你感觉如何）？在测量生命体征的同时进行询问。

[0571] - 给药后 24 小时对对象进行生物化学（禁食至少 4 小时）、血液学和尿分析测试。

[0572] - 另外，给药前和给药后约 12、24 和 48 小时对每位对象进行 12 导联 ECG。如果 QTcF 超过 480 毫秒，则该对象因不良事件的原因而终止。

[0573] - 对每个阶段而言，于给药前和给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、14、18、24、36、48 和 72 小时从每位对象获得用于测定羟考酮血浆浓度的血液样品。

[0574] - 在给药之前一天，对象被限定在单元（从检入到单元）直到其 48 小时流程完成的时间。对象返回到单元进行 72 小时流程。

[0575] - 在研究期间，记录 AE 和伴随用药。

[0576] 另外，使对象知道，研究工作人员立即记录任何 / 全部呕吐发作是非常重要的并且该信息对试验的适当进行和结果是至关重要的。使对象知道，他们不会因报告呕吐的情况而以任何方式受处罚。指示研究工作人员仔细地记录任何 / 全部呕吐情况。

[0577] 该研究的治疗顺序如下：

[0578] 迭代 1：

[0579] ● HYD20mg，慢速释放片剂（实施例 1A），禁食状态

[0580] ● HYD20mg，中速释放片剂（实施例 1B），禁食状态

[0581] ● HYD20mg，快速释放片剂（实施例 1C），禁食状态

[0582] ● HYD20mg，中速释放片剂（实施例 1B），进食状态

[0583] 迭代 2：

[0584] ● HYD120mg，慢速释放片剂（实施例 2A），禁食状态

[0585] ● HYD120mg，中速释放片剂（实施例 2B），禁食状态

[0586] ● HYD120mg, 快速释放片剂 (实施例 2C), 禁食状态

[0587] ● HYD120mg, 中速释放片剂 (实施例 2B), 进食状态

[0588] 根据来自迭代 1 和 2 中队列 1 对象之药物代谢动力学数据的回顾, 确定每个迭代的队列 1 中所研究的四种治疗中的两种不应在队列 2 中被进一步研究: 中速释放, 进食和快速释放, 禁食。这些撤出的治疗被两种其余治疗的重复所替换: 慢速释放, 禁食和中速释放, 禁食。参见图 2。

[0589] 研究完成流程

[0590] 在研究结束 (研究完成) 时、接受他们所研究药物的最后剂量之后 7 至 10 天或在早期中止研究时在研究地点对所有对象均进行以下流程。

[0591] - 伴随用药评价。

[0592] - 生命体征 (坐下约 5 分钟之后) 和 SpO_2 。

[0593] - HDYF ? 在测量生命体征的同时进行询问。

[0594] - 体检。

[0595] - 12 导联 ECG。

[0596] - 临床实验室评价 (包括生物化学 [禁食至少 4 小时]、血液学和尿分析)。

[0597] - AE 评价。

[0598] - 血清妊娠测试 (仅对于女性对象而言)。

[0599] 该研究的药物代谢动力学结果示于表 12 以及图 3 至 6 中。

[0600] 表 12 : 初步血浆氢可酮药物代谢动力学参数的总结

[0601]

		迭代 1: 20 mg			迭代 2: 120 mg			20 mg	120 mg
		慢速 禁食	中速 禁食	快速 禁食	慢速 禁食	中速 禁食	快速 禁食	中速 进食	中速 进食
参数 (单位)	统计	(N=51)	(N=51)	(N=16)	(N=49)	(N=53)	(N=18)	(N=15)	(N=15)
AUC _t (ng·h/mL)	平均值	270	274	279	1762	1898	1962	312	2073
	SD	82	86	65	547	502	464	75	454
	最小值	73	66	183	705	781	1335	183	1398
	最大值	449	452	421	2950	3095	2748	460	2872
AUC _{inf} (ng·h/mL)	平均值	279	278	283	1773	1910	1971	316	2082
	SD	81	87	65	550	506	468	76	461
	最小值	76	70	186	711	783	1337	185	1398
	最大值	451	462	423	2968	3106	2784	467	2905
C _{max} (ng/mL)	平均值	12.2	12.8	14.9	82.6	90.0	95.8	18.8	120.2
	SD	3.7	3.9	4.1	22.1	22.9	24.8	4.6	26.0
	最小值	4.8	6.8	7.2	46.4	55.7	61.8	11.9	66.6
	最大值	22.3	23.4	23.4	158.0	168.0	162.0	26.9	150.0
T _{max} (h)	平均值	7.4	7.8	7.5	6.3	8.0	8.2	10.1	10.7
	SD	3.6	3.4	2.8	2.0	3.1	3.1	1.8	3.5
	最小值	2	4	5	3	5	5	6	5
	中值	6	6	7	6	8	8	10	10
	最大值	18	18	14	14	18	14	12	18
T _{1/2} (h)	平均值	9.7	7.7	7.6	8.4	8.1	8.1	8.8	8.9
	SD	6.3	2.5	2.3	3.3	2.8	3.4	4.5	3.5
	最小值	4.6	4.6	4.4	4.1	3.9	3.9	4.4	4.7
	最大值	46.1	15.5	10.9	19.9	15.5	15.9	17.2	14.6
T _{lag} (h)	平均值	0.04	0.04	0.19	0.00	0.03	0.00	0.20	0.07
	SD	0.13	0.13	0.40	0.00	0.11	0.00	0.25	0.17
	最小值	0	0	0	0	0	0	0	0
	最大值	0.5	0.5	1.5	0	0.5	0	0.5	0.5
C ₂₄ /C _{max}	平均值	0.49	0.45	0.38	0.45	0.46	0.44	ND	ND
	SD	0.20	0.21	0.17	0.20	0.19	0.14	ND	ND
	最小值	0.05	0.05	0.12	0.06	0.04	0.12	ND	ND
	最大值	0.92	0.82	0.65	0.81	0.92	0.63	ND	ND

[0602] ND = 未进行

[0603] 表 12 中的结果显示, 示例的制剂提供了如本文中描述和要求保护的药物代谢动力学特征。

[0604] 本实施例中公开的具体实施方案并不是限制本发明的范围,所述实施例旨在举例说明本发明的一些方面,并且功能上等价的任何实施方案均落在本发明的范围内。实际上,除了本文中所示和所述的以外,对本发明的多种改动对于本领域技术人员而言是显而易见,并且旨在落在所附权利要求的范围内。

[0605] 本文引用了多篇参考文献,对于所有目的而言,它们的全部公开内容通过引用并入本文。

[0606] 本申请要求 2011 年 3 月 25 日提交的序列号为 61/467,824 的美国临时申请的优先权,其公开内容通过引用并入本文。

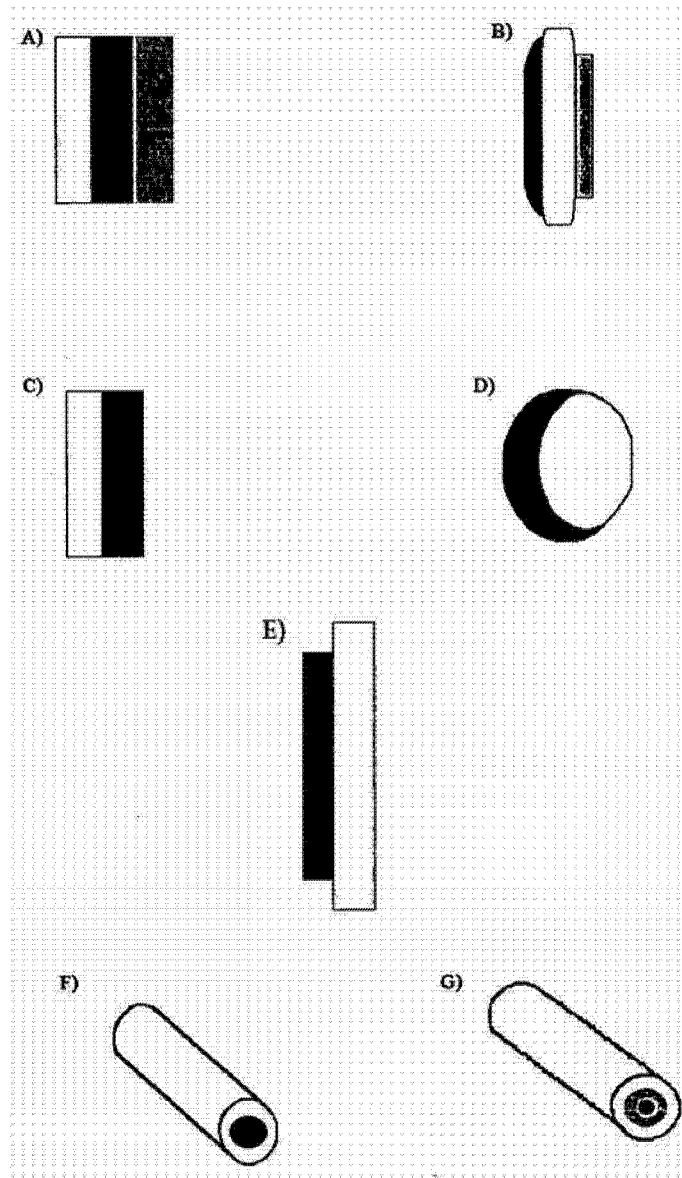


图 1

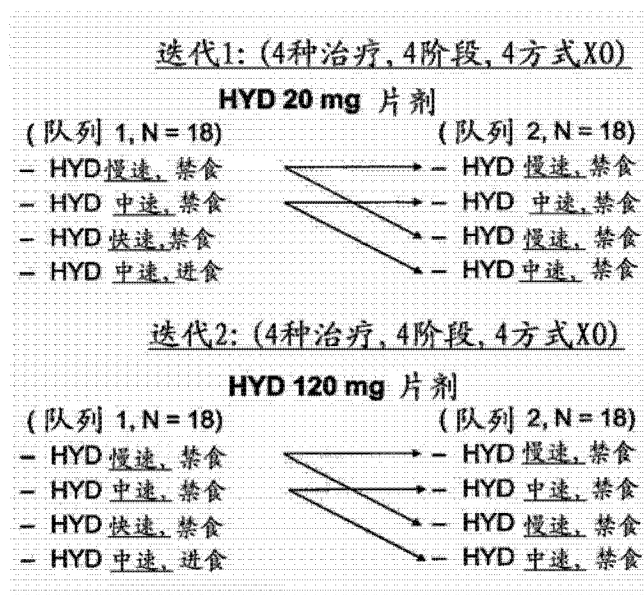


图 2

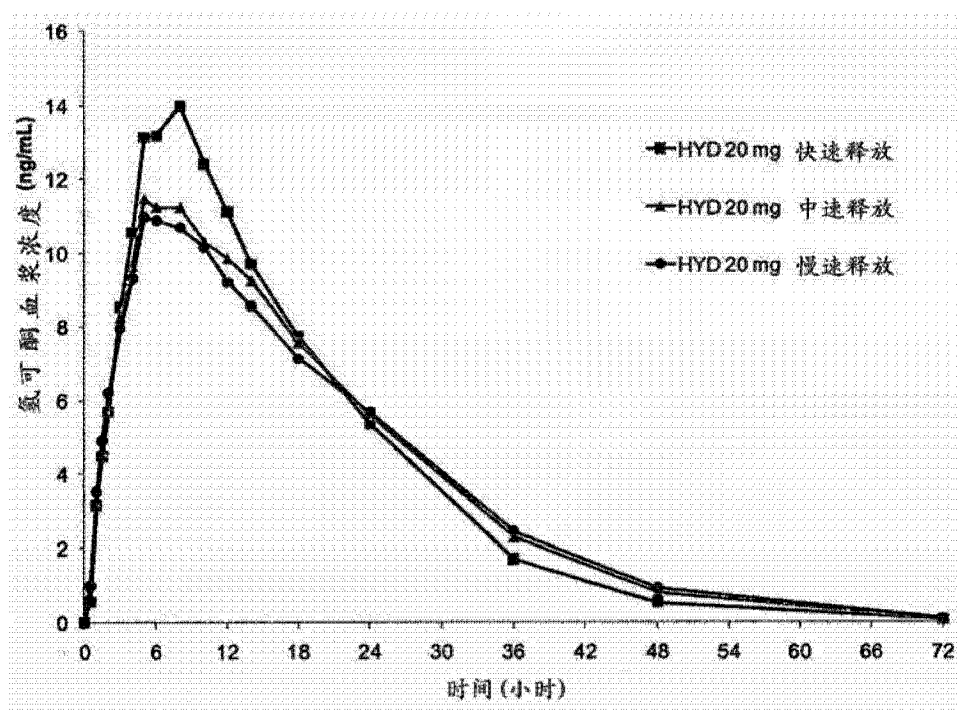


图 3

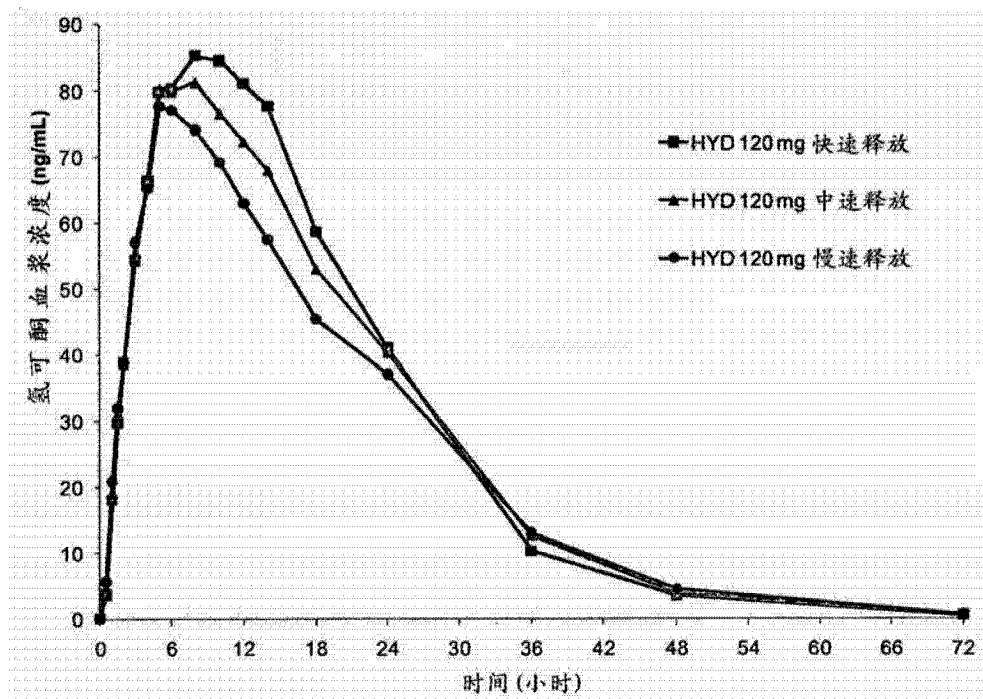


图 4

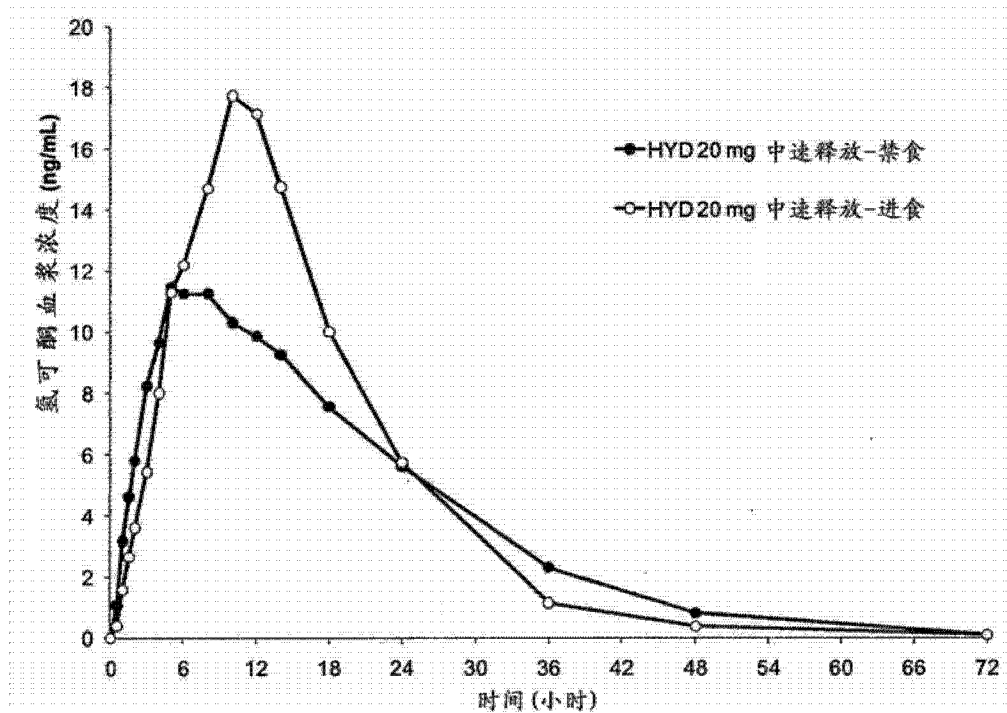


图 5

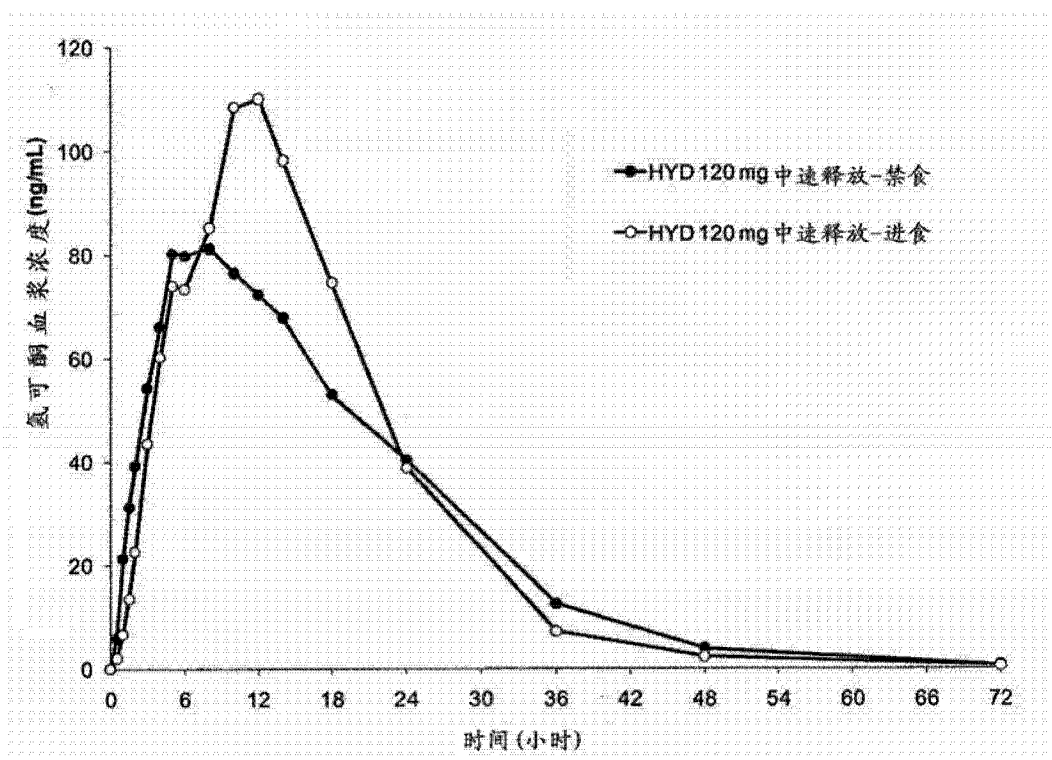


图 6