(19) 中华人民共和国国家知识产权局

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 107412173 A
(43) 申请公布日 2017.12.01

(21) 申请号 201610862409.3
(22) 申请日 2011.12.22
(51) Int.Cl.
A61K 31/485(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

(30) 优先权数据
61/426,903 2010.12.23 US
(62) 分案的申请数据
201180061573.X 2011.12.22

(71) 申请人 普度制药公司
地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 理查德・S・赛克勒

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司
代理人 郑斌 张福超

(54) 发明名称
抗癌改固体口服剂型

(57) 摘要
本申请涉及抗癌改固体口服剂型。在某些实施方案中公开了固体口服剂型，其包含：(a)活性抗癌改核心；和(b)包围所述核心的包衣，所述包衣包含活性剂。
1. 固体口服剂型，其包含：
(a) 惰性抗篡改心芯，其断裂强度为至少400牛顿；和
(b) 包围所述核心的包衣，所述包衣包含活性剂。

2. 根据权利要求1所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心抗分割、抗破碎、抗剪切、
抗研磨、抗咀嚼或其组合。

3. 根据权利要求2所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心抗分割。

4. 根据权利要求2所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心抗破碎。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心的断裂强度
为至少500牛顿、至少600牛顿、至少700牛顿、至少800牛顿或至少1千牛顿。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心包含金属氧化
物、碳化物、氯化物或其组合物。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的固体口服剂型，其中所述惰性抗篡改核心包含内
部组分和包围所述内部组分的外部组分。

8. 根据权利要求7所述的固体口服剂型，其中所述内部组分抗篡改，所述外部组分抗篡
改，或所述内部组分和外部组分二者都抗篡改。

9. 根据权利要求8所述的固体口服剂型，其中所述外部组分抗篡改。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的固体口服剂型，其中所述包衣提供所述活性剂
的立即释放。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的固体口服剂型，其中所述包衣提供所述活性剂
的控制释放。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的固体口服剂型，其中所述包衣还包含可药用赋
形剂。

13. 根据权利要求12所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂是立即释放赋形剂。

14. 根据权利要求13所述的固体口服剂型，其中所述立即释放赋形剂选自羟丙基甲基
纤维素、聚乙烯醇、及其组合。

15. 根据权利要求12所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂是控制释放赋形剂。

16. 根据权利要求15所述的固体口服剂型，其中所述控制释放赋形剂选自纤维素材料、
丙烯酸聚合物、及其组合。

17. 根据权利要求12至16中任一项所述的固体口服剂型，其中所述活性剂分散在所述
赋形剂中。

18. 根据权利要求12至16中任一项所述的固体口服剂型，其中所述活性剂成层在所述
核心上，并且所述赋形剂成层在所述活性剂上。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心包含可药用赋
形剂。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心包含苦味剂。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心包含刺激剂。

22. 根据权利要求19所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂包括选自以下的材料：聚环
氧烷、聚甲醇、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚
丙烯酸酯、其共聚物，及其混合物。
23. 根据权利要求22所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂包括聚环氧乙烷。
24. 根据权利要求1至23中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心是经固化的。
25. 根据权利要求1至24中任一项所述的固体口服剂型，其中对所述核心进行超声处理。
26. 根据权利要求1至25中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心是经挤出的和经压制的。
27. 根据权利要求1至26中任一项所述的固体口服剂型，其包含多种活性剂。
28. 根据权利要求27所述的固体口服剂型，其中所述多种活性剂被在同一惰性核心上。
29. 根据权利要求27所述的固体口服剂型，其中所述多种活性剂被在不同惰性核心上。
30. 根据权利要求1至29中任一项所述的固体口服剂型，其中至少一种活性剂可被滥用。
31. 根据权利要求30所述的固体口服剂型，其中所述至少一种活性剂选自阿片镇痛剂、安定剂、CNS抑制剂、CNS兴奋剂、镇静剂、催眠剂、兴奋剂和大麻素类。
32. 根据权利要求31所述的固体口服剂型，其中所述至少一种活性剂是阿片镇痛剂，其选自可待因、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、羟可酮、羟吗啡酮、曲马多，其可药用盐、配合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物，及其混合物。
33. 根据权利要求30所述的固体口服剂型，其中所述至少一种活性剂选自司可巴比妥、苯巴比妥、氯硝西泮、地西泮、艾司唑仑、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、替马西泮、氯氮䓬和阿普唑仑。
34. 根据权利要求1至29中任一项所述的固体口服剂型，其中至少一种活性剂选自硝酸甘油，地高辛、左旋甲状腺素和华法林。
35. 根据权利要求1至34中任一项所述的固体口服剂型，其包含多个惰性核心。
36. 根据权利要求35所述的固体口服剂型，其中至少一个惰性核心被有至少一种活性剂。
37. 根据权利要求35所述的固体口服剂型，其中每个惰性核心都包被有至少一种活性剂。
38. 根据权利要求35至37中任一项所述的固体口服剂型，其中所述多个经包被的核心包含在可药用胶囊中。
39. 根据权利要求1至38中任一项所述的固体口服剂型，其具有不对称形状。
40. 制备固体口服剂型的方法，其包括：
   用包含活性剂的包衣包围惰性抗篡改核心，所述核心的断裂强度为至少400牛顿。
41. 制备固体口服剂型的方法，其包括：
   (a) 制备惰性抗篡改核心，其断裂强度为至少400牛顿；和
   (b) 用包含活性剂的包衣包围所述核心。
42. 根据权利要求1至39中任一项所述的固体口服剂型在制备用于治疗患者的疾病或病症的药物中的用途。
43. 根据权利要求32所述的固体口服剂型在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。
44. 根据权利要求1至39中任一项所述的固体口服剂型在制备具有降低过量给药发生率的药物中的用途。

45. 根据权利要求1至39中任一项所述的固体口服剂型在制备具有降低给药不足发生率的药物中的用途。

46. 根据权利要求30所述的固体口服剂型在制备具有降低可被滥用之活性剂的滥用潜力的药物中的用途。

47. 可被滥用的活性剂在制备抗契约固体口服剂型中的用途，所述剂型包含：
   (a) 惰性抗契约剂，其断裂强度为至少400牛顿；和
   (b) 包围所述惰性的包衣，所述包衣包含所述活性剂。

48. 断裂强度为至少400牛顿的惰性抗契约在制备抗契约固体口服剂型中的用途，所述剂型包含：
   (a) 所述惰性抗契约剂，其断裂强度为至少400牛顿；和
   (b) 包围所述惰性的包衣，所述包衣包含至少一种可被滥用的活性剂。
抗篡改固体口服剂型

技术领域
本发明涉及抗篡改(tampering)（例如，分割、破碎、剪切、研磨或咀嚼）固体口服药物剂型领域。

背景技术
固体口服药物剂型（通常为片剂形式）是递送用于治疗或预防疾病或病症之活性剂的常用方式。出于多种原因，被开具出这些剂型的患者有时候试图将这些制剂分割或分割成多个单位。这些原因包括控制成本（cost containment），因为与相同量的一半强度之剂型相比，指定量的给定强度之剂型的价格通常低于前者价格的二倍（或价格相等）。这为患者提供了在其自身主动下或在其医疗服务人员（health care provider）的指导下分割其剂量的动机。美国多个州的医疗补助计划（Medicaid program）还有强制片剂分割的提议。

如果患者患有以下病症，那么片剂分割可能存在问题：认知障碍，其限制患者对片剂分割说明之理解和记忆的能力；或者关节炎或对手灵巧度的其他损伤；或者帕金森病或其他颤抖；或者视觉障碍。

片剂分割的另一问题是过量给药（overdosing）或给药不足（underdosing），因为对于每一碎片中所包含的剂量来说，通常难以以确定的程度来分割片剂。对于治疗窄窗的活性剂（例如，华法林、左旋甲状腺素和地高辛）来说，这可以是非同一般的问题，其中剂量的略微变化可导致治疗不足的（sub-therapeutic）或毒性血浆水平。

另外，分割某些控制释放剂型（例如，阿片样物质、茶碱、钙通道阻断剂）破坏了剂型的完整性，导致立即释放一定量的旨在经过较长时间释放的活性剂。这还可导致毒性血浆水平。


分割或破碎可被滥用之药物（例如，阿片样镇痛剂）的剂型还是滥用者获得用于非法使用活性剂之量的常用方法。例如，可分割或破碎立即释放阿片样物质制剂以提供可用于胃肠外或经鼻滥用的活性剂。

还可分割或破碎控制释放阿片样物质制剂以使得可从其中获得的活性剂（旨在长时间释放）可立即用于胃肠外、经鼻或口服施用。
发明内容

0012 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂（例如，阿片样镇痛剂）的抗篡改（例如，分割、破碎、剪切、研磨、咀嚼或其组合）固体口服剂型。

0013 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂的固体口服剂型，其较少发生由于将剂型分割成不均匀剂量而导致的过量给药。

0014 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含活性剂的固体口服剂型，其较少发生由于将剂型分割成不均匀剂量而导致的给药不足。

0015 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含可被滥用之活性剂（例如，阿片样镇痛剂）的固体口服剂型，其相比其他剂型较少被胃肠道滥用。

0016 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含可被滥用之活性剂的固体口服剂型，其与其他剂型相比较少被鼻内滥用。

0017 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含可被滥用之活性剂的固体口服剂型，其与其他剂型相比较少被口服滥用。

0018 本发明的某些实施方案的一个目的是提供包含可被滥用之活性剂的固体口服剂型，其与其他剂型相比较少被转移（diversion）。

0019 本发明的某些实施方案的另一目的是提供用包含阿片样镇痛剂的固体口服剂型治疗人患者中的疼痛同时降低剂型之滥用潜力的方法。

0020 本发明的某些实施方案的另一目的是通过向有此需要的患者施用本文公开的固体口服剂型来治疗疾病或病症（例如，疼痛）的方法。

0021 本发明的某些实施方案的另一目的是提供制备本文公开的活性剂（例如，阿片样镇痛剂）之口服剂型的方法。

0022 本发明的某些实施方案的另一目的是提供药物在制备本文公开的抗篡改（例如，分割、破碎、剪切、研磨、咀嚼或其组合）剂型中的用途。

0023 本发明的某些实施方案的另一目的是提供药物（例如，阿片样镇痛剂）在制备本文公开的用于治疗疾病状态（例如，疼痛）的剂型中的用途。

0024 这些以及其他目的通过本发明完成，其在某些实施方案中涉及这样的固体口服剂型，其包含：(a) 惰性抗篡改核心（inert tamper resistant core）；和(b) 包围所述核心的包衣（coating），所述包衣包含活性剂。

0025 在某些实施方案中，本发明涉及制备固体口服剂型的方法，其包括：用包含活性剂的包衣包围惰性抗篡改核心。

0026 在某些实施方案中，本发明涉及制备固体口服剂型的方法，其包括：(a) 制备惰性抗篡改核心；和 (b) 用包含活性剂的包衣包围所述核心。

0027 在某些实施方案中，本发明涉及治疗对象或患者的疾病或病症的方法，其包括向有此需要的对象或患者施用本文公开的固体口服剂型。治疗疾病或病症的方法包括单次给药或经一段时间间隔的多次给药。
在某些实施方案中，本发明涉及向对象或患者提供预防性治疗的方法，其包括向有此需要的对象或患者施用本文公开的固体口服剂型。所述预防方法包括单次给药或经一段时间间隔的重复给药。

在某些实施方案中，本发明涉及治疗疼痛的方法，其包括向有此需要的患者施用本文公开的包含阿片样镇痛剂的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及降低过量给药发生率的方法，其包括发放（dispense）本文公开的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及降低给药不足发生率的方法，其包括发放本文公开的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及降低可被滥用之活性剂的滥用潜力的方法，其包括发放本文公开的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及降低过量给药发生率的方法，其包括制备本文公开的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及降低给药不足发生率的方法，其包括制备本文公开的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及降低可被滥用之活性剂的滥用潜力的方法，其包括制备本文公开的固体口服剂型。

在某些实施方案中，本发明涉及药物在制备用于治疗或预防疾病之抗癌或固体口服剂型中的用途，所述剂型包含：（a）惰性抗篡改核心；和（b）包围所述核心的包衣，所述包衣包含活性炭。

在某些实施方案中，本发明涉及可被滥用的药物在制备抗癌或固体口服剂型中的用途，所述剂型包含：（a）惰性抗篡改核心；和（b）包围所述核心的包衣，所述包衣包含活性炭。

关于惰性核心的术语“惰性”是指核心中不包含活性剂。这不包括在制备过程期间或储存期间从包衣移到核心中的最少量的活性剂。术语“惰性”也不排除本发明的核心中的厌恶剂（aversive agent），例如阿片样拮抗剂。

对于本发明的目的而言，术语“持续释放”定义为药物以这样的速率释放，其血液（例如，血浆）浓度在至少12小时或更长或至少24小时或更长的一段时间中保持在治疗范围内，但低于毒性浓度。优选地，控制释放剂型可提供每日一次或每日两次给药。

术语“控制释放”涵盖“持续释放”、“延长释放”、“延迟释放”或任意其他改进（即，非立即）的释放。

对于本发明的目的而言，术语“聚环氧乙烷”定义为基于流变学测量的分子量至少25,000，优选地分子量至少为100,000之聚环氧乙烷的组合物。具有较低分子量的组合物通常称作聚乙二醇。

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

术语“患者”是指已经表现出表明需要治疗的特定症状之临床表现的对象、对病症
进行预防性治疗的对象，或被诊断患有待治疗病症的对象。

【0044】术语“对象”包括术语“患者”的定义，并不排除所有方面或对于特定病症来说完全正常的个体。

【0045】本文使用的术语“立体异构体”是单个分子仅在结构中空间定位上不同的全部异构体的通用术语。其包括对映体和具有不只有一个手性中心之化合物的彼此非镜像的异构体（非对映体）。

【0046】本文使用的抗分割、破碎、剪切、研磨和/或咀嚼由断裂强度（breaking strength）优选为至少400牛顿的剂型（或其任意部分）引起。

【0047】术语“手性中心”是指连接四个不同基团的碳原子。

【0048】术语“对映体”或“对映体的”是指不能与其镜像重合的分子，因此具有光学活性，其中对映体使偏振光的平面向一个方向旋转，其镜像使偏振光的平面向相反方向旋转。

【0049】术语“外消旋”是指对映体的混合物。

【0050】术语“拆分”是指分离或浓缩或消耗分子的两种对映体形式中的一种。

附图说明

【0051】图1是本发明的单个经包被核心实施方案的示意图。

【0052】图2是本发明的多颗粒实施方案的示意图。

【0053】图3是本发明的单一核心的示意图。

【0054】图4是本发明具有内部组分和外部组分之核心的示意图。

具体实施方式

【0055】在一些情况下，对于特定药物，医师容许甚至鼓励以片剂分割作为降低处方药之高成本的方法。但是，广泛地使用片剂分割而不考虑患者和特定剂型可能具有有害作用。

【0056】潜在的有害作用包括：(i) 与分割某些控制释放剂型（例如，控制释放的阿片样物质）相关的短期内药物释放量提高；(ii) 分割有臭味（foul tasting）或刺激胃的药剂（例如，环丙沙星，阿匹匹林）时的胃不适或患者口臭；(iii) 试图分割易碎剂型如硝酸甘油舌下片时无法使用的碎片；和(iv) 一半中的药物比另一半的不均匀给药，这对于每个个体患者需要窄治疗窗的药物剂型（例如，左旋甲状腺素，华法林和地高辛）来说是非同一般的问题。

【0057】分割和破碎还是药物滥用者为了从剂型中释放活性剂用于非法使用（例如，胃肠外、经鼻或口服滥用）而使用的方法。这对于包含可被滥用之药物（例如，阿片样镇痛剂或兴奋剂）的中止释放和控制释放剂型二者都是问题。

【0058】因此，本发明提供了抗篡改（例如，分割、破碎、剪切、研磨、咀嚼或其组合）固体口服剂型（否则可实施所述篡改从而释放其中所包含的活性剂），因此降低了这些相关有害作用的可能性。

【0059】参见图1，本发明的剂型可包含：惰性（即，没有活性剂）抗篡改核心（10）；和包围所述核心的包衣（11），所述包衣包含活性剂（12）。

【0060】所述剂型可以是如图1所示的单个经包被核心（例如，片剂形式），其包衣包含全部预期剂量，或可以是如图2所示的多颗粒形式，具有多个抗篡改经包被核心（20）。所述抗篡
改经包被核心具有包围每一核心的活性剂包衣，活性剂分入多个经包被核心中。所述多颗
粒可包含在任选的可药用胶囊(21)中。
【0061】 如图3所示，抗聚改核心可以是单一的(30)，其具有足够硬度以抗聚改，或如图4所
示，可具有内部组分(40)，其抗聚改或不抗聚改，包被有合适硬度的抗聚改的外部组分
(41)。
【0062】 惰性抗聚改核心上的包衣可具有合适量的活性剂以提供治疗作用。根据活性剂，
量可以为例如0.1mg至约1克，约1mg至约500mg，或约10mg至约100mg。通常，当施加于惰性
核心时，包衣的重量为剂型总重量的约1%至约25%，然而该值可根据治疗作用所需活性剂
的载量而更高或更低。
【0063】 本发明的抗聚改核心具有足够硬度以在试验使所述剂型碎裂时难以分割、破碎、
剪切。研磨或咀嚼最终的剂型。优选地，所述抗聚改核心的断裂强度为：至少约400牛顿、至
少约500牛顿、至少约600牛顿、至少约700牛顿、至少约800牛顿或至少约1千牛顿。
【0064】 本发明还提供了包含单个或多个本发明的固体口服剂型(例如片剂)的药用包装
(pharmaceutical package)。所述包装可以是例如泡罩包装、瓶、管、包、小瓶、盒、容器或任
何其他合适的包装材料。容器可容纳一定量的剂型，例如1至5000、1至1000、1至500、1至
120、1至100、1至90、1至60、1至50、1至30、1至28、1至21、1至14、1至7或1至5。包装材料中
包含的剂型的具体量包括：1（单剂量）、7（例如，每日一次给药1周）、14（例如，每日两次给药1
周）、21（例如，每日三次给药1周）、28（例如，每日四次给药1周）、30（例如，每日一次给药1个
月）、60（例如，每日二次给药1个月）、90（例如，每日三次给药1个月）、100（通常供应1至3个
月）或120（例如，每日四次给药1个月）。
【0065】 立即释放剂型
【0066】 本发明的固体口服剂型可以是用活性剂之立即释放包衣包被的惰性抗聚改核心
的形式。可被滥用之药物的立即释放剂型有时被分割或破碎以便容易地得到用于胃肠外或
经鼻滥用的药物。因此，本发明可通过抑制有效分割或破碎剂型之能力来阻止非使用立即
释放剂型。本发明的立即释放抗聚改剂型还阻止可导致其中包含的活性剂过量给药或给
药不足的剂型分割。
【0067】 可通过多种方法包被立即释放包衣，例如喷涂(spray coating)、浸渍(dipping)、
粉末成层(powder layering)或压制包衣(compression coating)。在其中活性剂不提供加工
立即释放包衣之必需量的实施方案中，可使用多种赋形剂以帮助加工。
【0068】 在喷涂剂型中，活性剂通常溶解在溶液中并且喷到单个形式或多颗粒形式的本发
明惰性核心上。加工包括将溶液的极细的雾化液喷到热加工空气流或其他合适气体流
中的惰性核心上。通过在溶液而非悬液中具有药物，可实现提高的包衣均匀度。溶液可以是
水性溶剂或有机溶剂，并且包含多种黏合剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、包含阿拉伯树胶的天然
或合成树脂、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、支链淀粉
(pullulan)、糊精、淀粉、聚乙烯醇等。
【0069】 在粉末成层中，可用黏合剂喷涂本发明的惰性抗聚改核心以提供黏着性。然后将
粉末形式的活性剂喷到包被有黏合剂的惰性核心上。包含活性剂的喷雾粉末还可包含另外
的赋形剂，包括助流剂、稀释剂、稳定剂、着色剂和另外的黏合剂。合适的助流剂包括例如胶
体二氧化硅和/或滑石粉。合适的稀释剂包括例如多糖、单糖、玉米淀粉等。
在压制包衣中，活性剂与合适的赋形剂（例如，助流剂、稀释剂）组合并且压制包衣
在本发明的惰性抗篡改核心上。在某些实施方案中，可使用Manesty Dry-Cote压力机（例
如，900型）。这种设备由两个并排相连通的压片机组成，其中内部控制在一个压力机上制
备，然后机械转移至下一压力机上进行压制包衣。每一压力机具有独立的粉末进料机构，所
以惰性核心共混物（blend）装载在一个机器上，而包衣共混物装载在另一机器。机械转移臂
在两个机器之间旋转以从核心压力机中移出核心并将其转移至涂料压力机。可用于制备本
发明剂型的其他压力机包括Elizabeth Hata HT-AP44-MSU-C, Killian RLUD, 以及Fette
PT 4090, 其各自具有用于包衣共混物和预制备核心的双重进料系统。

在上述立即释放包衣实施方案的任一个中，膜包衣（例如，用于味道、保护或化妆
目的）可外包衣（overcoat）在立即释放层上和/或用作惰性核心和活性剂层之间的底包
衣（undercoat）。这样的包衣的实例是Opadry®。

控制释放剂型

本发明的固体口服剂型可以是用活性剂之控制释放包衣包被的惰性抗篡改核心
的形式。分割控制释放剂型遇到与立即释放剂型相同的问题（例如，胃肠外或经鼻滥用，不
均匀碎片）。另外，当在用于长时间的药物量通过分割或破碎被释放用于立即非法使用
时，控制释放剂型受到口服滥用。因此，本发明的剂型阻止非法使用控制释放剂型。另外，如
果患者施用很多控制释放剂型的一半片剂（没有非法意图），通常破坏剂型的完整性并且可
释放毒性量的活性剂。本发明的控制释放抗篡改剂型还阻止可导致其中包含之活性剂的过
量给药或给药不足的剂型分割。

在某些实施方案中，将活性剂的立即释放包衣包被在本发明的惰性抗篡改核心上
（如上所公开），然后在活性层上包被控制释放包衣。在另一些实施方案中，活性剂可包含
（即，分散）在包衣中的控制释放赋形剂中而没有分开的活性剂层和控制释放层。可通过多
种方法（例如，如上讨论的喷涂和压制包衣）用赋形剂内容物包被控制释放包衣以提供期望
的释放速率。

可选择包含在本发明的控制释放层中的合适控制释放材料的非限制性清单包括
亲水性和疏水性材料，例如持续释放聚合物、树胶、丙烯酸树脂、蛋白质来源的材料、蜡、虫
胶、以及固体或半固体油（例如氢化蓖麻油和氢化植物油）。更具体地，控制释放材料可以是
例如烷基纤维素（例如乙基纤维素）、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物和共聚物、以及纤维素醚
（例如羟烷基纤维素（例如，羟丙基甲基纤维素）和羧烷基纤维素）。蜡包括例如，天然和合成
蜡、脂肪酸、脂肪醇、及其混合物（例如，蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸和硬脂醇）。某些实施方
案在核心的基质中使用两种或更多种前述控制释放材料的混合物。但是，可根据本发明使用
能够赋予活性剂之控制释放的任何可药用疏水或亲水控制释放材料。控制释放包衣还可包
含合适量的另外的赋形剂，例如，润滑剂、黏合剂、制粒助剂、稀释剂、着色剂、调味剂和助流
剂，其均是药学领域中常规的。

在控制释放包衣实施方案的任一个中，膜包衣（例如，用于味道、保护或化妆的目
的）可外包被在立即释放层上和/或用作惰性核心和活性剂层之间的底包衣。

其他抗篡改实施方案

在另一些实施方案中，抗分割、破碎等的惰性抗篡改剂型还可包含另外的药剂，其
对于剂型的口服、胃肠外和/或经鼻滥用是令人厌恶的。
说明书

在本发明的某些实施方案中，剂型在甜味剂、包衣或甜味剂和包衣二者中包含苦味剂（bittering agent），以借由所产生的使人不愉快的味道来阻止滥用者篡改剂型（例如，通过咀嚼、分割或破碎）然后吸入或吞下经篡改的剂型。可使用的多种苦味剂包括例如但不限于：天然、人造和合成的调味油和调味香料和/或来自植株，叶、花、果实等的油、油性树脂和提取物，及其组合。非限制性的代表性调味油包括薄荷油（peppermint oil）、薄荷油（eucalyptus oil）、肉豆蔻油（allspice）、肉豆蔻（mace）、苦杏仁油、薄荷醇等。可使用的苦味剂可以是人造、天然和合成的水果香料，例如柑橘油（citrus oil），（所述柑橘包括柠檬、橙子（orange）、酸橙（lime）、葡萄柚（grapefruit）），以及水果香精等。另外的苦味剂包括蔗糖衍生物（例如，蔗糖八乙酸酯）、氯代蔗糖衍生物、硫酸奎宁等。用于本发明的优选苦味剂是以名称Bitrex®（Macfarlan Smith Limited, Edinburgh, UK）出售的无水苯甲地那铵NF（Denatonium Benzoate NF-Anhydrous）。

在本发明的某些实施方案中，所述剂型在甜味剂、包衣或甜味剂和包衣二者中包含刺激剂（irritant），以借由在吸入、注射、和/或吞下所述篡改的剂型时对滥用者的灼烧或刺激作用来阻止滥用者篡改所述剂型（例如，通过咀嚼、分割或破碎）然后吸入或吞下经篡改的剂型。可使用的多种刺激剂包括例如但不限于辣椒素、与辣椒素具有类似种类之特性的辣椒素类似物等。一些辣椒素类似物或衍生物包括例如但不限于：树脂毒素（resiniferatoxin）、亭牙毒素（tinyatoxin）、庚酰基异丁酰胺（heptanoylisonobutylamide）、庚酰基愈创木基酰胺（heptanoyl guaiacylalamide）、其他异丁酰胺或愈创木基酰胺、二氢辣椒素、高香草基辛酯（homovanillyl octylester）、壬酰基香草基酰胺（nonanoyl vanillylalamide），或被称为香草酸（vanilloid）类的其他化合物。

在另一些实施方案中，在甜味剂、包衣或甜味剂和包衣二者中可包含凝胶剂，这样在剂型被篡改时，凝胶剂在液体（例如，提取溶剂或黏膜内）存在下优选地赋予所述篡改剂型凝胶样特性以阻碍注射或吸入活性剂的能力。可使用的多种凝胶剂，包括例如但不限于：糖或糖衍生的醇（例如甘露醇、山梨醇等）；淀粉和淀粉衍生物、纤维素衍生物（例如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素）；凹凸棒石（attapulgite）、膨润土、硅藻土、角叉菜胶、西黄蓍胶、阿拉伯胶、瓜尔豆胶、黄原胶、果胶、明胶、高岭土、卵磷脂、硅酸镁铝、卡波姆（carbomer）和卡波普（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、表面活性剂、混合的表面活性剂/润湿剂体系、乳化剂、其他聚合物材料，及其混合物。

在另一些实施方案中，可在本发明中使用阿片状拮抗剂以阻止非法使用。所述拮抗剂可以是例如纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、nalide、纳美酮、纳洛芬、纳洛芬二氢酸盐、环佐辛、左洛培嗪，其可药用盐，及其混合物。拮抗剂可以在包衣、惰性核心或包衣和惰性核心二者中。所述拮抗剂（以及其他厌恶剂）可被释放或隔离（sequester），从而该物质仅可在剂型被篡改时释放。可根据美国专利No.6,696,088配制隔离的剂型。

惰性抗篡改核心

合适的惰性核心材料的非限制性实例包括聚合物如聚环氧烷（例如，聚甲醇（polymethylene）、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷）、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、聚己内酯、聚甲基丙烯酸酯、其共聚物，及其混合物。
通过加热材料（即固化）至其熔（软化）点然后冷却材料，可加工合适的惰性核心材料以产生抗篡改核心。加热可通过使用温度传感器在所形成核心内部测量温度，来监控。在另一些实施例中，可对核心使用超声波（ultrasonic force）。可任选地连续或间断施加压制力以形成核心。可通过在加热后迅速冷却所形成的核心来加速产生根据本发明的抗篡改核心的方法。这可通过例如旋转所形成核心通过冷却室或将其放置在冷却介质（例如液化气体）中进行。参见，美国专利公开No.2007/0003616。

在本发明的一个方面中，形成具有至少400牛顿断裂强度的核心。在本发明的另一个方面，形成具有至少500牛顿、至少600牛顿、至少700牛顿、至少800牛顿或至少1 千牛顿断裂强度的核心。


为了实现根据本发明的核心断裂强度，所述核心可包含至少一种具有特定断裂强度的天然或合成的蜡。优选使用软化点为至少60℃的蜡，例如，巴西棕榈蜡和蜂蜡。所述蜡可与一种或更多种合适的 candles 聚合物一起使用。

还可通过用抗篡改材料如醋酸纤维素被包常规核心从而赋予核心篡改抗性来形成根据本发明的抗篡改核心。可使用上述包衣方法将抗篡改材料包被在核心上，然后可将活性剂包衣（立即释放或控制释放）包被在惰性核心的抗篡改包衣上。

当具有非对称形状时，剂型分割可能更困难。与较平的（flattish）、椭圆的或稍长的（longish）形状相比，如果剂型具有略圆的（roundish）或球形的形状，则分割还可能更困难。

可通过施加力（例如，大于或等于0.5千牛顿的力，优选1至100千牛顿的力）来完成片剂的成形。优选地借助具有成形滚筒（shaping roller）或装有滚筒的成形带（shaping belt）的压力机（优选压片机）来施加力。还可用借助挤出机挤出剂剂混合物以得到条（stream），其被切割成具有期望大小的成型制品（formed article）。

确定片剂核心的断裂强度的合适方法公开在欧洲药典1997，第143、144页，方法2.9.8中。
说明书

094] 活性剂

095] 本发明的固体口服剂型可包含可被并入到用于直接包被到抗絮凝剂上之包衣中的任何药物或药物的组合。本发明尤其适合于当施用于非包衣的固体剂型施用的药物。因此，本发明尤其适合于例如抗生素、阿片样物质、激素、抗精神病药、兴奋剂、血管扩张剂和镇静剂的药物。更具体的非限制例子包括控制释放的维拉帕米、延长释放的(extended-release)羟基酶、延长释放的吗啡、包衣的阿司匹林、硝酸甘油、地高辛、左旋甲状腺素和华法令。

096] 可使用活性抗絮凝剂来产生更难以滥用药物的根据本发明的固体口服剂型。药物使用者将发现更难以简单地切分或破碎根据本发明的固体口服剂型以产生适合经鼻或静脉使用的粉末。因此，本发明特别适合制备常被滥用之药物的口服剂型，所述药物例如阿片样物质、安定剂(tranquilizer)、CNS抑制剂、CNS兴奋剂、抗焦虑药(例如，苯二氮䓬类)、镇静剂、催眠剂、兴奋剂(包括苯丙胺、右旋苯丙胺、地诺前列酮、碳酸酯氨、莫达非尼、匹莫林和食欲抑制剂如苯丙醇胺)和大麻类等。

097] 可用于本发明的阿片样物质包括但不限于：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、冬眠阿片、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯化乙基、可待因、地塞吗啡、右旋吗啡、地佐辛、地恩丙胺、二乙酸吗啡(diamorphine)、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、卡美早酮、二甲酸、吗只好酸、地匹吗啡、依他佐辛、依美早酮、乙酸甲基、乙基吗啡、依他尼酮、地佐辛、地美沙朵、卡美早酮、地匹吗啡、依他佐辛、依美早酮和依他尼酮。其他适用于本发明的药物包括但不限于：阿片样物质、安定剂(tranquilizer)、CNS抑制剂、CNS兴奋剂、抗焦虑药(例如，苯二氮䓬类)、镇静剂、催眠剂、兴奋剂(包括苯丙胺、右旋苯丙胺、地诺前列酮、碳酸酯氨、莫达非尼、匹莫林和食欲抑制剂如苯丙醇胺)和大麻类等。

098] 在另一些实施方案中，活性剂可选自：巴比妥类、苯巴比妥、司可巴比妥、戊巴比妥、苯妥因、三唑仑、艾司唑仑、氯硝西泮、氯硝西泮、其可药用盐等；兴奋剂，例如γ-羟基丁酸、右旋苯丙胺、哌醋甲酯、西布曲明、亚甲基二氧基甲苯丙胺，其可药用盐等；其他药剂例如抗抑郁药(marinol)、甲丙氨酯和卡利普多；其全部的可药用盐、配合物、立体异构体、酯、酯、水合物、溶剂合物，及其混合物。

099] 在另一些实施方案中，活性剂可选自：抗精神病药，例如氨磺必利、阿立哌唑匹美苯、溴毗美利、氯氮平、氯丙嗪、氯哌噻吨、伊潘立酮(lorperidone)、奥氮平、唑硫平、氟奋乃静、富马酸盐、利培酮、氨哌噻吨、硫利达嗪、舒必利、齐拉西酮，其全部的可药用盐、配合物、立体异构体、酯、酯、水合物、溶剂合物，及其混合物。

100] 在另一些实施方案中，活性剂可选自：抗高血压剂，例如P肾上腺素能阻断剂(例如，普蔡洛尔、美托洛尔和噻吗洛尔)、钙通道阻断剂(L型和T型，例如，地尔硫䓬、维拉帕米、硝苯地平、氨氯地平和米贝地尔(mybefradiil))，利尿剂(例如，氯噻嗪、氯氯噻嗪、氯噻嗪、
氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、丙氯噻嗪、己氯噻嗪、泊利噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸替尼酸
(tricerylamine)、氯噻酮、呋塞米、吲索明(musolimine)、布美他尼、氨苯蝶啶
(triamterene)、阿米洛利、螺内酯)、肾素抑制剂、ACE抑制剂(例如,卡托普利、佐芬普利、
福辛普利、依那普利、尼非普利(Tianrinopril)、西拉普利、拉地普利、培托普利、喹那普利、雷
米普利、赖诺普利)、AT-1受体拮抗剂(例如,洛沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、AT受体拮抗剂(例
如,西他比坦、阿曲生坦(atrasentan)以及美国专利No.5,612,359和6,043,265中公开的化
合物)、ETAI双受体拮抗剂(例如,WO 00/01389中公开的化合物)、中性内肽酶(neutral
endopeptidase, NEP)抑制剂、血管肽酶(vasopeptidase)抑制剂(NEP-ACE双重抑制剂) (例
如,奥帕曲拉和格莫曲拉)、硝酸盐,及其可药用盐、配合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶
剂合物,及其混合物。

[0011] 在另一些实施方案中,可根据本发明使用另一些治疗活性剂。这样的治疗活性剂
的实例包括抗组胺剂(例如,茶苯海明、苯海拉明、马来酸氯苯那敏和马来酸右旋氯苯那
敏)、非甾体抗炎剂(例如,萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、布洛芬、舒林酸、Cox-2抑制剂)、对
乙酰氨基酚、止吐剂(例如,甲氧氯普胺、甲基纳曲酮)、抗癫痫剂(例如,苯妥英、甲丙氨酯和
硝西泮)、镇咳剂和祛痰剂、平喘剂(例如,茶碱)、抗酸剂,解痉剂(例如,阿托品、东莨菪碱)、
抗糖尿病剂(例如,胰岛素)、支气管扩张剂(例如,沙丁醇胺)、类固醇类(例如,氢化可的松、
曲安西龙、泼尼松)、抗生素(例如,四环素类,青霉素类,头孢菌素类,红霉素类)、激素(例
如,雌激素和孕激素)、抗痛风剂,精神药物,抗腹泻剂,黏液溶解剂,减轻充血剂(例如,伪麻
黄碱)、轻泻剂、维生素,其可药用盐、配合物、立体异构体,醚、酯、水合物,溶剂合物,及其混
合物。

[0012] 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、丙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等;磷酸盐,例如磷酸盐、苯
磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,例如精氨酸盐、天冬酰胺酸盐、谷氨酸盐等;金属盐,例
如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属盐,例如钙盐、镁盐等;和有机胺盐,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’-二苯基乙二胺盐等。

[0013] 抗凝改剂型可用于治疗需要药理学治疗的任何疾病或病症。这样的疾病状况包括
但不限于疼痛和抗精神病性障碍。

[0014] 疼痛综合征包括但不限于急性或慢性疼痛,其来源是伤害性的(例如,躯体或内
脏)或非伤害性的(精神或交感神经的)。在一些实施方案中,疼痛是伤害性疼痛,其包括但
不限于:外科手术疼痛;炎症性疼痛与炎性肠病(inflammatory bowel syndrome)或类风湿
性关节炎相关的疼痛,与癌症相关的疼痛,以及与骨关节炎相关的疼痛。在一些实施方案
中,疼痛是非伤害感受性疼痛(non-nociceptive pain),其包括但不限于神经性疼痛如疱
疹后神经痛、三叉神经痛、病灶周围神经损伤、感觉缺失(anesthesia clolorosa)、中
枢疼痛(例如,中风后中枢性疼痛、脊髓损伤引起的疼痛或与多发性硬化相关的疼痛)和周
围神经病(例如,糖尿病性神经病、遗传性神经病或其他获得性神经病)。

[0015] 精神病性障碍包括但不限于精神病性抑郁症,产后忧郁症,情感障碍,情感分裂性
障碍,精神分裂性障碍,精神分裂症,妄想性障碍,短暂精神病性障碍(brief psychotic
disorder)、精神分裂性精神病障碍(shared psychotic disorder)、边缘型人格障碍
(borderline personality disorder)、躁狂-抑郁性精神障碍(manic-depressive
disorder）、强迫症（obsessive-compulsive disorder）、亨廷顿病（Huntington’s disease）、图雷特综合症（Tourette’s syndrome）和抽动障碍（tic disorder）。

【0106】 给出以下实施例以帮助理解本发明，其不应当将被解释为具体限定本发明的描述和请求保护的范围。认为本发明的以下变化将落在本发明所包含的本发明的范围内，所述变化包括但不限于：目前未知的或以后开发的等同物的替换（其在本领域技术人员的内核范围内）、制剂的改变或实验条件的微小变化。

【0107】本申请要求于2010年12月23日提交的美国临时申请序列No.61/426,903的优先权，其公开内容通过引用并入本文。

【0108】实施例

【0109】提供以下实施例以举例说明但不是限制本发明。

【0110】预见性实施例1

【0111】可使用以下材料和方法构建片剂

【0112】核心

【0113】聚环氧乙烷 149mg

【0114】硬脂酸镁 1mg

【0115】总计 150mg

【0116】包衣

【0117】活性药物成分（active pharmaceutical ingredient, API） 5mg

【0118】HPMC 10mg

【0119】外包衣

【0120】HPMC 10mg

【0121】制备方法

【0122】1.将聚环氧乙烷与硬脂酸镁共混。

【0123】II.使用旋转压片机压制成约7mm的片剂核心，以实现150mg的目标重量。

【0124】III.在常规片剂包衣机中加热至72℃的排气温度（exhaust temperature）并保持15分钟以使核心固化。

【0125】IV.使片剂冷却，同时持续旋转片剂床。如果必要，加入粉化硬脂酸镁以阻止核心凝胶。

【0126】V.将活性包衣的活性成分和HPMC在水中分散至固体含量为10～15%。

【0127】VI.使用片剂包衣机向片剂核心上包被包含活性成分的包衣至目标增重为15mg/片剂。

【0128】VII.将HPMC（用于外包衣）在水中分散至固体含量为10～15%。

【0129】VIII.在片剂包衣机中向包被了活性成分的核心上包被外包衣至达到目标增重为10mg/片剂。

【0130】预见性实施例2

【0131】1.如前所述，使用200mg高分子量聚环氧乙烷（PEO 303-MW 7,000,000）制备惰性片剂。

【0132】II.为了制备核心，给单站（single station）Manesty Type F3压片机装配7.94mm圆形标准凹面平化工具（concave plain tooling），称出PEO的粉末状等份至目标重量
200mg，装入模具中，压制以形成所述惰性核心。

【0133】III.将如上制备的若干压制惰性片剂放置在托盘上，其放置在Hotpack 435304型烘箱中在72℃下30分钟以固化。

【0134】IV.之后，将经丙基甲基纤维素溶液中的20mg重酒石酸氢可酮喷涂到惰性核心上。

【0135】本发明不限于实施例中公开的具体实施方案的范围，所述实施例旨在举例说明本发明的一些方面，任何功能上等效的实施方案均在本发明的范围内。事实上，除了本文所示和所描述的之外的本发明的多种修改对于本领域技术人员将变得显而易见，并且旨在落入所附权利要求的范围内。

【0136】以下实施方案对应于原申请的权利要求书；

【0137】1.固体口服剂型，其包含：
【0138】(a)惰性抗篡改核心；和
【0139】(b)包围所述核心的包衣，所述包衣包含活性剂。

【0140】2.根据实施方案1所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心抗分割、抗破碎、抗剪切、抗研磨、抗咀嚼或其组合。

【0141】3.根据实施方案2所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心抗分割。

【0142】4.根据实施方案2所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心抗破碎。

【0143】5.根据实施方案1至4中任一项所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心的断裂强度为至少400牛顿、至少500牛顿、至少600牛顿、至少700牛顿、至少800牛顿或至少1千牛顿。

【0144】6.根据实施方案1至5中任一项所述的固体口服剂型，其中所述抗篡改核心包含金属氧化物、碳化物、氮化物或其组合物。

【0145】7.根据实施方案1至6中任一项所述的固体口服剂型，其中所述惰性抗篡改核心包含内部组分和包围所述内部组分的外部组分。

【0146】8.根据实施方案7所述的固体口服剂型，其中所述内部组分抗篡改，所述外部组分抗篡改，或所述内部组分和外部组分二者都抗篡改。

【0147】9.根据实施方案8所述的固体口服剂型，其中所述外部组分抗篡改。

【0148】10.根据实施方案1至9中任一项所述的固体口服剂型，其中所述包衣提供所述活性剂的立即释放。

【0149】11.根据实施方案1至9中任一项所述的固体口服剂型，其中所述包衣提供所述活性剂的控制释放。

【0150】12.根据实施方案1至11中任一项所述的固体口服剂型，其中所述包衣还包含可药用赋形剂。

【0151】13.根据实施方案12所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂是立即释放赋形剂。

【0152】14.根据实施方案13所述的固体口服剂型，其中所述立即释放赋形剂选自羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、及其组合。

【0153】15.根据实施方案12所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂是控制释放赋形剂。

【0154】16.根据实施方案15所述的固体口服剂型，其中所述控制释放赋形剂选自纤维素材料、丙烯酸聚合物、及其组合。

【0155】17.根据实施方案12至16中任一项所述的固体口服剂型，其中所述活性剂分散在
所述赋形剂中。

18.根据实施方案12至16中任一项所述的固体口服剂型，其中所述活性剂成分在所述核芯上，并且所述赋形剂成分在所述活性剂上。

19.根据实施方案1至18中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心包含可药用赋形剂。

20.根据实施方案1至19中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心包含苦味剂。

21.根据实施方案1至20中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心包含刺激剂。

22.根据实施方案17至19中任一项所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂包括选自以下的材料：聚环氧化烷、聚甲胺、聚环环氧烷、聚环氧丙烷、聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚丙烯酸酯、聚醚链、聚丙烯酸酯等，及其混合物。

23.根据实施方案22中任一项所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂包括聚环氧丙烷。

24.根据实施方案1至23中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心是经固化的。

25.根据实施方案1至24中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心是经超声处理的。

26.根据实施方案1至25中任一项所述的固体口服剂型，其中所述赋形剂是经挤出的和经压制的。

27.根据实施方案1至26中任一项所述的固体口服剂型，其中所述核心是包含多种活性剂。

28.根据实施方案27中任一项所述的固体口服剂型，其中所述多种活性剂包含在同一骨架核心上。

29.根据实施方案27中任一项所述的固体口服剂型，其中所述多种活性剂包含在不同骨架核心上。

30.根据实施方案27中任一项所述的固体口服剂型，其中至少一种活性剂可被滥用。

31.根据实施方案30中任一项所述的固体口服剂型，其中所述至少一种活性剂选自阿片样镇痛剂、安定剂、CNS抑制剂、CNS兴奋剂、镇静剂、催眠剂、兴奋剂和大麻素类。

32.根据实施方案31中任一项所述的固体口服剂型，其中所述至少一种活性剂选自阿片样镇痛剂，其选自可待因、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、羟可酮、羟吗啡酮、曲马多，其可药用盐、配合物、立体异构体、醚、酯、水合物、溶剂合物，及其混合物。

33.根据实施方案30中任一项所述的固体口服剂型，其中所述至少一种活性剂选自司可巴比妥、苯巴比妥、氯硝西泮、地西泮、艾司唑仑、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、替马西泮、氟氮平和阿普唑仑。

34.根据实施方案1至29中任一项所述的固体口服剂型，其中至少一种活性剂选自硝酸甘油、地高辛、左旋甲状腺素和华法林。

35.根据实施方案1至34中任一项所述的固体口服剂型，其包含多个惰性核心。

36.根据实施方案35中任一项所述的固体口服剂型，其中至少一个惰性核心包含至少一种活性剂。
37. 根据实施方案35所述的固体口服剂型，其中每个惰性核心都包被有至少一种活性剂。

38. 根据实施方案35至37中任一项所述的固体口服剂型，其中所述多个包被的惰性核心包含在可药用胶囊中。

39. 根据实施方案1至38中任一项所述的固体口服剂型，其具有不对称形状。

40. 制备固体口服剂型的方法，其包括：
   （a）制备惰性抗篡改核心；和
   （b）用包含活性剂的包衣包围所述核心。

41. 制备固体口服剂型的方法，其包括：
   （a）制备惰性抗篡改核心；和
   （b）用包含活性剂的包衣包围所述核心。

42. 治疗患者的疾病或病症的方法，其包括向有此需要的患者施用根据实施方案1至39中任一项所述的固体口服剂型。

43. 治疗疼痛的方法，其包括向有此需要的患者施用根据实施方案32所述的固体口服剂型。

44. 降低过量给药发生率的方法，其包括发放根据实施方案1至39中任一项所述的固体口服剂型。

45. 降低给药不足发生率的方法，其包括根据实施方案1至39中任一项所述的固体口服剂型。

46. 降低可被滥用之活性剂的滥用潜力的方法，其包括根据实施方案1至39中任一项所述的固体口服剂型。

47. 降低过量给药发生率的方法，其包括制备根据实施方案1至39中任一项所述的固体口服剂型。

48. 降低给药不足发生率的方法，其包括制备根据实施方案1至39中任一项所述的固体口服剂型。

49. 降低可被滥用之活性剂的滥用潜力的方法，其包括制备根据实施方案30所述的固体口服剂型。

50. 可被滥用的活性剂在制备抗篡改固体口服剂型中的用途，所述剂型包含：
   （a）惰性抗篡改核心；和
   （b）包围所述核心的包衣，所述包衣包含所述活性剂。

51. 惰性抗篡改核心在制备抗篡改固体口服剂型中的用途，所述剂型包含：
   （a）所述惰性抗篡改核心；和
   （b）包围所述核心的包衣，所述包衣包含至少一种可被滥用的活性剂。
图4