



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1809340 B

(45) 授权公告日 2013.07.10

(21) 申请号 200480017382.3

(22) 申请日 2004.04.19

(30) 优先权数据

60/464,323 2003.04.21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2005.12.21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/011933 2004.04.19

(87) PCT申请的公布数据

W02004/093801 EN 2004.11.04

(73) 专利权人 欧洲凯尔蒂克公司

地址 卢森堡卢森堡市

(72) 发明人 本杰明·奥斯拉克

格伦·范巴斯柯克 马克·蔡辛

黄华品 维杰伊·瓦什

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 赵仁临 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1284879 A, 2001.02.21, 全文.

US 5472943 A, 1995.12.05, 全文.

US 5266331 A, 1993.11.30, 全文.

审查员 张志聪

权利要求书6页 说明书57页 附图2页

(54) 发明名称

药物制剂

(57) 摘要

本发明在一些实施方案中公开一种含有多个挤出颗粒的剂型,该颗粒含有反作用剂或拮抗剂和布置在该颗粒周围的层。

1. 药物制剂,包括:

a) 多个挤出颗粒,每个颗粒含有反作用剂,所述反作用剂为分散于基质中的类鸦片拮抗剂,该基质含有第一疏水性材料;

b) 布置于挤出颗粒周围的层;该层含有第二疏水性材料;该基质与该层在完整剂型中隔离反作用剂;

该药物制剂还包括多个颗粒,所述颗粒含有分散在第三疏水性材料之内的类鸦片激动剂;

其中所述第一、第二和第三疏水性材料选自纤维素聚合物、丙烯酸类聚合物和共聚物、虫胶、玉米蛋白、氢化植物油,和上述任何的混合物。

2. 权利要求 1 的药物制剂,其中该类鸦片拮抗剂颗粒由下列步骤所形成:

a) 将该类鸦片拮抗剂与第一疏水性材料混合形成混合物;

b) 将该混合物加热到足以使该混合物至少软化的温度;

c) 将该混合物挤出形成条状物;和

d) 将该条状物切成颗粒。

3. 权利要求 2 的药物制剂,其中该类鸦片拮抗剂颗粒具有从 0.1 至 6.0 毫米的平均直径。

4. 权利要求 1 的药物制剂,其中该类鸦片激动剂颗粒由下列步骤所形成:

a) 将该类鸦片激动剂与第三疏水性材料混合形成混合物;

b) 将该混合物加热到足以使该混合物至少软化的温度;

c) 将该混合物挤出形成条状物;和

d) 将该条状物切成颗粒。

5. 权利要求 1 的药物制剂,其中该第一疏水性材料和该第二疏水性材料相同。

6. 权利要求 1 的药物制剂,其中该第一疏水性材料、该第二疏水性材料和该第三疏水性材料相同。

7. 权利要求 1 的药物制剂,其中该第一疏水性材料和该第三疏水性材料相同。

8. 权利要求 1 的药物制剂,其中该第二疏水性材料和该第三疏水性材料相同。

9. 权利要求 1 的药物制剂,其中在摄入经损坏的剂型后所释放出的类鸦片拮抗剂的量可有效地阻断该类鸦片激动剂的欣快效应。

10. 权利要求 1 的药物制剂,其中该多个颗粒具有从 0.1 至 3 毫米的平均直径。

11. 权利要求 1 的药物制剂,其中该类鸦片激动剂选自:阿芬太尼、烯丙罗锭、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、苯晴米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯硝胺咪、可待因、去氧吗啡、右吗拉米、地左辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹帕酮、依他佐辛、氢氮萘乙酯、甲乙噻丁、乙基吗啡、依托尼他秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼与其衍生物、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟基哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡烷、左旋苯酰甲吗喃、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他左辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗非、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡烷、去甲美沙酮、烯丙吗啡、萘布啡、去甲吗啡、诺匹帕酮、鸦片、羟可酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺非烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、氰苯双哌酰胺、普罗芬他辛、二甲哌替啶、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、它们的药学可接受盐以及前述任何的混合物。

12. 权利要求 1 的药物制剂,其中该类鸦片激动剂选自:氢可酮、吗啡、氢吗啡酮、羟考酮、可待因、左啡烷、哌替啶、美沙酮、羟吗啡酮、丁丙诺啡、芬太尼与其衍生物、地匹哌酮、海洛因、曲马多、埃托啡、二氢埃托啡、布托啡诺、左啡烷,其药学上可接受的盐类,上述任何的混合物。

13. 权利要求 1 的药物制剂,其中该类鸦片拮抗剂选自:纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、环左辛、烯丙左吗喃、其药学上可接受的盐类,上述任何的混合物。

14. 权利要求 1 的药物制剂,其中该类鸦片拮抗剂是纳曲酮或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 1 的药物制剂,其中该基质可以不经该层隔离该拮抗剂,且该层增强隔离作用。

16. 权利要求 1 的药物制剂,其中该层可以不经该基质隔离该拮抗剂,且该基质增强隔离作用。

17. 权利要求 1 的药物制剂,其中该基质不可以不经该层隔离该拮抗剂,该层不可以不经该基质隔离该拮抗剂,且该基质与该层一起可以隔离该拮抗剂。

18. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

多个挤出颗粒,各颗粒含有分散在基质内的类鸦片拮抗剂;与布置在该颗粒周围的层;该基质与该层将类鸦片拮抗剂隔离在剂型之内,使得在使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中以该剂型于 1 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的拮抗剂的量与从完整剂型释放出的拮抗剂的量的比例为 20 : 1 或更大;50 : 1 或更大;100 : 1 或更大;150 : 1 或更大;或 1000 : 1 或更大。

19. 权利要求 18 的药物制剂,其中在使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中,1 小时后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型在 2 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的拮抗剂的量与从完整剂型释放出的拮抗剂的量的比例为 20 : 1 或更大;50 : 1 或更大;100 : 1 或更大;150 : 1 或更大;或 1000 : 1 或更大。

20. 权利要求 18 的药物制剂,其中在使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中,1 小时后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型在 4 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的拮抗剂的量与从完整剂型释放出的拮抗剂的量的比例为 20 : 1 或更大;50 : 1 或更大;100 : 1 或更大;150 : 1 或更大;或 1000 : 1 或更大。

21. 权利要求 18 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中,1 小时后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型在 12 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的拮抗剂的量与从完整剂型释放出的拮抗剂的量的比例为 20 : 1 或更大;50 : 1 或更大;100 : 1 或更大;150 : 1 或更大;或 1000 : 1 或更大。

22. 权利要求 18 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中,1 小时后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型在 24 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的拮抗剂的量对从完整剂型释放出的拮抗剂的量的比例为 20 : 1 或更大;50 : 1 或更大;100 : 1 或更大;150 : 1 或更大;或 1000 : 1 或更大。

23. 权利要求 18 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中,1 小时后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型在 36 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的拮抗剂的量与从完整剂型释放出的拮抗剂的量的比例为 20 : 1 或更大;50 : 1 或更大;100 : 1 或更大;150 : 1 或更大;或 1000 : 1 或更大。

24. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

多个挤出颗粒,各颗粒含有分散在基质内的类鸦片拮抗剂;与布置在该颗粒周围的层;该基质与该层将类鸦片拮抗剂隔离在剂型内,使从完整剂型释放出的拮抗剂,以该剂型的溶出为基准,在 1 小时 1%或更小、在 2 小时 2%或更小、在 4 小时 2.2%或更小、在 12 小时 3.0%或更小、在 24 小时 4.8%或更小、在 36 小时 7.0%或更小,此数值是使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后转换到 900 毫升 SIF 中所测得的。

25. 权利要求 24 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,由完整剂型释放出的拮抗剂在 1 小时 0.5%或更小、在 2 小时 1.0%或更小、在 4 小时 1.5%或更小、在 12 小时 1.8%或更小、在 24 小时 2.5%或更小、在 36 小时 6.5%或更小。

26. 权利要求 24 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,由完整剂型释放出的拮抗剂在 1 小时 0.2%或更小、在 2 小时 0.5%或更小、在 4 小时 1.0%或更小、在 12 小时 1.25%或更小、在 24 小时 1.8%或更小、在第 36 小时 3.0%或更小。

27. 权利要求 24 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后转换到 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,由完整剂型释放出的拮抗剂在第 1 小时 0.1%或更小、在 2 小时 0.25%或更小、在 4 小时 0.75%或更小、在 12 小时 0.3%或更小、在 24 小时 0.4%或更小、在 36 小时 1.5%或更小。

28. 权利要求 1 的药物制剂,其中使用 USP II 型(桨型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,在 700 毫升 SGF 中,以该剂型在 1 小时的溶出为基准,从损坏后该剂型释放出的激动剂的重量百分比为小于 50 重量%;小于 40 重量%;或小于 35 重量%。

29. 权利要求 4 与 18-28 中任一项的药物制剂,其中类鸦片拮抗剂颗粒平均直径是 0.1 至 6.0 毫米。

30. 权利要求 18-28 中任一项的药物制剂,其中类鸦片拮抗剂颗粒由下述步骤形成:

- a) 混合类鸦片拮抗剂与第一疏水性疏水性材料以形成混合物;
- b) 加热该混合物到足以使该混合物至少软化的温度;
- c) 挤出此混合物至使形成条状物;
- d) 将此条状物切成颗粒。

31. 权利要求 30 的药物制剂,其中类鸦片拮抗剂颗粒平均直径为 0.1 至 6.0 毫米。

32. 权利要求 1 的药物制剂,包括多个颗粒,该颗粒含有类鸦片激动剂与布置于该类鸦片激动剂颗粒周围的层;与多个类鸦片拮抗剂颗粒与布置于该颗粒周围的层;其中该激动剂颗粒与该拮抗剂颗粒在选自外观、质地、气味、口味、硬度、形状、大小与或其组合特性上是相似的。

33. 权利要求 1 的药物制剂,包括多个颗粒,该颗粒含有类鸦片激动剂与布置于该类鸦片激动剂颗粒周围的层;与多个类鸦片拮抗剂颗粒与布置于该类鸦片拮抗剂颗粒周围的层,其中该激动剂颗粒与该拮抗剂颗粒在选自外观、质地、气味、口味、硬度、形状、大小与或其组合特性上事实上是无法区别的。

34. 制备权利要求 1 的药物制剂的方法,包括

制备多个含有类鸦片激动剂的颗粒，

制备多个含有类鸦片拮抗剂的颗粒，

于类鸦片激动剂颗粒与类鸦片拮抗剂颗粒上包覆一层材料以致此类鸦片激动剂颗粒与类鸦片拮抗剂颗粒有相似的外观。

35. 制备权利要求 1 的药物制剂的方法，包括：

制备多个含有类鸦片激动剂的颗粒，

制备多个含有类鸦片拮抗剂的颗粒，

于类鸦片激动剂颗粒与类鸦片拮抗剂颗粒上包覆一层材料以致实际上无法由外观区分此类鸦片激动剂颗粒与类鸦片拮抗剂颗粒。

36. 制备权利要求 1 的药物制剂的方法，包括：

a) 将类鸦片拮抗剂分散于第一疏水性材料中并挤出以形成颗粒；与

b) 将含有第二疏水性材料的层布置于每个颗粒周围，该第二疏水性材料含量为颗粒重量的 5% 至 30%。

37. 制备权利要求 1 的药物制剂的方法，包括：

a) 将类鸦片拮抗剂分散于第一疏水性材料中并挤出形成多个颗粒；与将含有第二疏水性材料的层布置于每个颗粒周围，第二疏水性材料含量为颗粒重量的 5% 至 30%；

b) 将类鸦片激动剂分散于第三疏水性材料中以形成多个颗粒；与

c) 将多个类鸦片激动剂颗粒和多个类鸦片拮抗剂颗粒包含于胶囊中。

38. 制备权利要求 1 的药物制剂的方法，包括：

将分散于基质中的类鸦片拮抗剂挤出以形成药学上可接受的多个颗粒，并于每个颗粒上布置一层材料，以致该基质与该层于完整剂型中隔离类鸦片拮抗剂。

39. 权利要求 1-33 中任一项的药物制剂，其中所述第一、第二和 / 或第三疏水性材料为氢化蓖麻油。

40. 权利要求 1 的药物制剂，其中所述丙烯酸类聚合物或共聚物为甲基丙烯酸聚合物或共聚物。

41. 权利要求 1 的药物制剂，其中由单剂量给药于患者群损坏剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 相对于单剂量给药于患者群完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 的比例为 20 : 1 或更大。

42. 权利要求 41 的药物制剂，其中以单剂量给药于患者群损坏剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 相对于单剂量给药于患者群完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 的比例为 100 : 1 或更大。

43. 权利要求 41 的药物制剂，其中以单剂量给药于患者群损坏剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 相对于单剂量给药于患者群完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 比例为 125 : 1 或更大。

44. 权利要求 41 的药物制剂，其中以单剂量给药于患者群损坏剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 相对于单剂量给药于患者群完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 C_{max} 比例为 150 : 1 或更大。

45. 权利要求 18-23、28、39-44 中任一项药物制剂，其中所述的损坏是指粉碎成粉末。

46. 权利要求 45 的药物制剂，其中所述的粉碎用研钵及杵。

47. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

多个挤出颗粒,其包括分散在基质内的 2 毫克的纳曲酮或其药学上可接受的盐;与布置在该颗粒周围的层;该基质与该层将纳曲酮或其盐隔离在剂型之内使得使用 USP II 型(浆型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,于 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后在 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,完整剂型于 36 小时释放出 0.065 毫克或更少的拮抗剂。

48. 权利要求 47 的药物制剂,其中使用 USP II 型(浆型)仪器在 37°C 下,以 50rpm,于 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后在 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,该完整剂型于 36 小时释放出 0.04 毫克或更少的拮抗剂。

49. 权利要求 1 的药物制剂,包括:多个挤出颗粒,其包括分散在基质内的 8 毫克的纳曲酮或其药学上可接受的盐;与布置在该颗粒周围的层;该基质与该层将纳曲酮或其盐隔离在剂型之内使得使用 USP II 型(浆型)仪器在 37°C 下,50rpm,于 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后在 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,该完整剂型于 36 小时释放出 0.08 毫克或更少的拮抗剂。

50. 权利要求 47 的药物制剂,其中使用 USP II 型(浆型)仪器在 37°C 下,50rpm,于 700 毫升 SGF 中 1 小时,然后在 900 毫升 SIF 中,以该剂型的溶出为基准,该完整剂型于 36 小时释放出 0.12 毫克或更少的拮抗剂。

51. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

a) 挤出颗粒,包括分散在第一疏水性材料内的纳曲酮盐酸盐,该第一疏水性材料选自丙烯酸类树脂、硬脂醇、硬脂酸和其混合物;与

b) 布置在该颗粒周围含有第二疏水性材料的层,该第二疏水性材料选自烷基纤维素、丙烯酸类树脂和其混合物。

52. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

a) 多个挤出颗粒,含有分散在第一疏水性材料内的盐酸纳曲酮,该第一疏水性材料选自丙烯酸类树脂、硬脂醇、硬脂酸和其混合物;与布置在各颗粒周围含有第二疏水性材料的层,该第二疏水性材料选自烷基纤维素、丙烯酸类树脂和其混合物;

b) 多个颗粒,含有分散在选自丙烯酸类树脂、硬脂醇、硬脂酸和其混合物的第三疏水性材料内的选自羟可酮、氢可酮、氢吗啡酮和其药学上可接受的盐的类鸦片激动剂;与

c) 含有该多个类鸦片激动剂颗粒和该多个盐酸纳曲酮颗粒的胶囊。

53. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

多个挤出颗粒,每个颗粒含有分散在选自丙烯酸类树脂、硬脂醇、硬脂酸和其混合物的疏水性材料基质内的盐酸纳曲酮;与含有布置在该颗粒周围的选自烷基纤维素、丙烯酸类树脂和其混合物的材料的层;该基质与该层在完整剂型之内隔离盐酸纳曲酮。

54. 权利要求 51-53 中任一项的药物制剂,其中盐酸纳曲酮的量为从 2 毫克至 12 毫克。

55. 权利要求 54 的药物制剂,其中盐酸纳曲酮的量为从 2 毫克至 8 毫克。

56. 权利要求 51-53 项中任一药物制剂,其中盐酸纳曲酮颗粒含有大于 90% 的疏水性材料。

57. 权利要求 56 的药物制剂,其中盐酸纳曲酮颗粒含有大于 95% 的疏水性材料。

58. 权利要求 51-53 中任一项的药物制剂,其中该层的量为盐酸纳曲酮颗粒重量的 5% 至 30%。

59. 权利要求 1 的药物制剂,包括:

多个挤出颗粒,各颗粒含有分散在基质内的类鸦片拮抗剂;与一布置在该颗粒周围的层;该基质与该层在完整剂型内隔离类鸦片拮抗剂,其中该层含有呈双层布置的丙烯酸类聚合物和纤维素聚合物。

60. 权利要求 59 的药物制剂,其中该丙烯酸类聚合物布置在该拮抗剂颗粒周围且该纤维素聚合物布置在该经丙烯酸类聚合物加层的拮抗剂颗粒的周围。

61. 权利要求 1 的药物制剂,其中该层不含拮抗剂。

62. 权利要求 1 的药物制剂,其中该剂型不含立即释放的拮抗剂。

63. 权利要求 46 的药物制剂,其中该粉碎系使用钵和杵进行 24 次捣击。

64. 权利要求 1 的药物制剂,其中以单剂量给药于患者群损坏的剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 相对于以单剂量给药于患者群完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 的比例为 5 : 1 或更大。

65. 权利要求 64 的药物制剂,其中于向患者群单剂量给药损坏的剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 相对于向患者群单剂量给药完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 的比例为 25 : 1 或更大。

66. 权利要求 64 的药物制剂,其中于向患者群单剂量给药损坏的剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 相对于向患者群单剂量给药完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 的比例为 75 : 1 或更大。

67. 权利要求 64 的药物制剂,其中于向患者群单剂量给药损坏的剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 相对于向患者群单剂量给药完整剂型之后所提供的拮抗剂的平均 AUC 之比例为 200 : 1 或更大。

68. 权利要求 1 的药物制剂在制备用于通过口服给药治疗疼痛的药物中的用途。

药物制剂

[0001] 发明背景

[0002] 药物制剂有时成为滥用的对象。例如,特定剂量的类鸦片激动剂的药效经胃肠外给药会比口服给药更强。某些药剂会被损坏以取出其中的类鸦片激动剂以供非法使用。控释的类鸦片激动剂有时会被吸毒者压碎以便在经口服或经胃肠外给药时立刻释放提供其中所含的类鸦片药物。

[0003] 类鸦片拮抗剂已经与一些类鸦片激动剂混合使用以防止经注射的类鸦片激动剂的滥用。在现有技术中,即时释放喷他佐辛与纳洛酮的联用药在美国已经以片剂的方式被使用,在市场上由 Sanofi-Winthrop 以 Talwin[®] Nx 得到。Talwin[®] Nx 含有相当于 50 毫克碱的立即释放喷他佐辛盐酸盐与相当于 0.5 毫克碱的盐酸纳洛酮。自 1978 年于德国有一种包括利用替利定 (50 毫克) 与纳洛酮 (4 毫克) 来控制疼痛的固定联合治疗方式 (Valoron N, Goedecke)。1991 年于新西兰引进一种丁丙诺啡 (buprenorphine) 与纳洛酮的固定联用药来治疗疼痛。

[0004] Purdue Pharma L. P. 以商品名为 OxyContin 目前销售含有 10、20、40 及 80 毫克羟可酮的缓释剂型。

[0005] 美国专利第 5,266,331、5,508,042、5,549,912 与 5,656,295 号揭示羟可酮的缓释制剂。

[0006] Crain 等人的美国专利第 5,472,943 号描述通过施予类鸦片激动剂与类鸦片拮抗剂以提高双峰态作用的类鸦片激动剂的止痛效果的方法。

[0007] Kaiko 等人的美国专利第 6,277,384、6,475,494 与 6,375,957 号;以及 Colucci 等人的美国专利第 6,228,863 号均是有关降低类鸦片止痛剂型滥用的潜在性。

[0008] PCT 公报 WO 01/58451, 标题为“Tamper Resistant Oral Opioid Agonist Formulation”涉及通过将隔离的类鸦片拮抗剂包含于鸦片激动剂剂型中以降低类鸦片止痛剂型滥用的潜在性。

[0009] 目前对于能降低类鸦片止痛剂型滥用潜在性的含有类鸦片激动剂的口服剂型仍有持续性的需求。

[0010] 所有此处提及的参考文献,包含前述的资料,此处以全文引用之。

[0011] 发明目的及概述

[0012] 本发明的目的在于提供实质上可防止类鸦片拮抗剂释放的含有类鸦片拮抗剂的口服剂型。

[0013] 本发明的某些实施方案的目的在于提供含有类鸦片拮抗剂的可应用于降低类鸦片激动剂制剂滥用的潜在性的口服剂型。

[0014] 本发明的某些实施方案的目的在于提供含有类鸦片拮抗剂的口服剂型,以应用于降低类鸦片激动剂制剂潜在的滥用且不影响类鸦片激动剂的止痛效果或不会导致禁药征候的产生。

[0015] 本发明的某些实施方案的目的在于提供含有效剂量的类鸦片激动剂与一定剂量的类鸦片拮抗剂的口服剂型,当该剂型完整口服给药时不会改变或基本上不会改变类鸦片

激动剂的止痛效果。然而,如果该剂型被损坏(tamper)时,类鸦片拮抗剂被大部分释放并通过干扰类鸦片激动剂来防止滥用。

[0016] 本发明的某些实施方案的目的在于提供含有效剂量的控释形式的类鸦片激动剂的口服控释剂型,当该剂型被损坏时不会释放出用于立即释放的全部类鸦片激动剂。

[0017] 本发明的某些实施方案的目的在于提供含有类鸦片激动剂颗粒与隔离的类鸦片拮抗剂颗粒的口服剂型,其中激动剂颗粒与拮抗剂颗粒在外观、质地、气味、口味、硬度、形状、大小与或其组合特性相似,或由这些特性中的一或多个实际上无法区别。

[0018] 本发明的某些实施方案的目的在于提供防止含有类鸦片激动剂口服剂型滥用的方法,通过含有隔离的类鸦片拮抗剂于完整给药时,例如当该剂型以完整给药时该拮抗剂不具生物可利用性,但当被损坏时(例如企图滥用该剂量的类鸦片激动剂),该拮抗剂即具生物可利用性。

[0019] 本发明的某些实施方案的目的在于提供治疗人患者疼痛的方法,包括经口服、胃肠外、鼻腔以及舌下途径给药具有降低泛用潜在性的类鸦片激动剂的口服剂型。

[0020] 上述目的与其它目的可由本发明实现,本发明部份涉及含有多个颗粒,例如挤出颗粒的剂型,每个颗粒包含分散于基质中的类鸦片拮抗剂和布置于每个颗粒周围的层;其中该基质与该层是在该剂型暴露于液体环境中时用以隔离该剂型中的类鸦片拮抗剂(即防止释放或大量释放)。

[0021] 本发明的某些实施方案中的基质包含疏水性材料。本发明的其它某些实施方案中所述层包含疏水性材料。

[0022] 本发明的某些实施方案中涉及药物口服剂型,包含 a) 颗粒,例如挤出颗粒,其中含有分散于第一疏水性材料中的类鸦片拮抗剂;b) 含有布置于颗粒周围的第二疏水性材料的层;该第二疏水性材料约占颗粒重量的2%至30%。或者,第二疏水性材料可占颗粒重量的约5%至约25%、约10%至约20%、约10%至约25%、约15%至约25%、约22%至约28%、约5%至约15%。

[0023] 本发明的某些实施方案中涉及药物口服剂型,包含 a) 多个颗粒,例如挤出颗粒,包含分散于第一疏水性材料中的类鸦片拮抗剂,和布置于每个颗粒周围的包含第二疏水性材料的层,该第二疏水性材料占颗粒重量的约2%至约30%;b) 多个颗粒,含有分散于第三疏水性材料中的类鸦片激动剂;c) 含有多个类鸦片激动剂颗粒和多个类鸦片拮抗剂颗粒的胶囊。或者,第二疏水性材料占颗粒重量的约5%至约25%、约10%至约20%、约10%至约25%、约15%至约25%、约22%至约28%,或约5%至约15%。

[0024] 本发明的某些实施方案中还涉及含多个颗粒的剂型,该颗粒包含第一种基质与类鸦片激动剂;多个颗粒(例如挤出颗粒),其中含有第二种基质与类鸦片拮抗剂,以及分散于含鸦片拮抗剂的每个颗粒周围的层,其中第二种基质与此层在暴露于液体环境中时用于隔离类鸦片拮抗剂。

[0025] 本发明的某些实施方案中,类鸦片拮抗剂的颗粒的基质中含有疏水性材料。本发明的某些实施方案中,类鸦片拮抗剂的颗粒上的层中含有疏水性材料。本发明的某些实施方案中,此基质与此层中均含有疏水性材料。

[0026] 本发明的某些实施方案中,层布置于含类鸦片激动剂的颗粒周围,从而使类鸦片激动剂颗粒在外观上与含类鸦片拮抗剂的颗粒相似或实际上无法区分,因此降低药物成瘾

者以物理性质上的不同分离含类鸦片拮抗剂颗粒与类鸦片激动剂的颗粒。激动剂层是功能层,目的在于控释或是强化控释。或者,该激动剂的一层可以是非功能层,如薄膜包衣,其没有控释能力。

[0027] 本发明的某些实施方案中涉及药物口服剂型,包含 (i) 多个含可释放的类鸦片激动剂的颗粒,和 (ii) 多个颗粒,例如挤出颗粒,其包含含有疏水性材料的基质,和分散在该基质中的类鸦片拮抗剂,和含有布置于颗粒周围的疏水性材料的层,以致当以完整剂型给药于病人时,此基质与此层可防止或基本上防止拮抗剂的释放。

[0028] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 和 50rpm 下,基于此剂型在 700 毫升的仿真胃液 (Simulated Gastric Fluid, SGF) 中 1 小时的溶解 (dissolution),被损坏后从剂型中释放的拮抗剂的量与从完整剂型释放的拮抗剂的量的比例为约 20 : 1 或更大;约 50 : 1 或更大;约 100 : 1 或更大;约 150 : 1 或更大;或约 1000 : 1 或更大。

[0029] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 和 50rpm 下,基于此剂型第一小时在 700 毫升的 SGF 中,此后转移至 900 毫升的仿真肠液 (Simulated Intestinal Fluid, SIF) 中在 2、4、12、24 和 / 或 36 小时的溶解,从此剂型被损坏释放出的拮抗剂的量与从完整剂型释放的拮抗剂的量为约 20 : 1 或更大;约 50 : 1 或更大;约 100 : 1 或更大;约 150 : 1 或更大;约 1000 : 1 或更大。

[0030] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 和 50rpm 下,基于此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时的溶解,完整剂型释放的拮抗剂的重量百分比为小于 1 重量%;小于 0.5 重量%;小于 0.2 重量%;小于重量 0.1%。

[0031] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 50rpm 下,基于将此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时,此后转移至 900 毫升的 SIF 中的 2 小时的溶解,从完整继续释放出的拮抗剂的重量百分比小于 2.0 重量%;小于 1.0 重量%;小于 0.5 重量%;小于 0.25 重量%。

[0032] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 50rpm 下,基于此剂型在 700 毫升的 SGF 中一小时后转移至 900 毫升的 SIF 中在 4 小时的溶解,从完整剂型中释放的拮抗剂的重量百分比小于 2.2 重量%;小于 1.5 重量%;小于 1.0 重量%;小于 0.75 重量%。

[0033] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 50rpm 下,基于此剂型溶于 700 毫升的 SGF 中 1 小时后转移至 900 毫升的 SIF 中在 12 小时的溶解,从完整剂型释放出的拮抗剂的重量比小于 3.0 重量%;小于 1.8 重量%;小于 1.25 重量%;小于 0.3 重量%。

[0034] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 50rpm 下,基于此剂型溶于 700 毫升的 SGF 中一小时后转移至 900 毫升的 SIF 中在 24 小时的溶解,从完整剂型释放出的拮抗剂的重量比为小于 4.8 重量%;小于 2.5 重量%;小于 1.8 重量%;小于 0.4 重量%。

[0035] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 和 50rpm 下,基于将此剂型溶于 700 毫升的 SGF 中 1 小时后转移至 900 毫升的 SIF 中在 36 小时的溶解,从完整剂型释放出的类鸦片拮抗剂的重量百分比小于 7.0 重量%;小于 6.5 重量%;小于 3.0 重

量% ;小于 1.5 重量%。

[0036] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C 50rpm 下,基于将此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时后转移至 900 毫升的 SIF 中的溶解,该完整剂型在 1 小时释放 1.0%或更小的拮抗剂、在 2 小时释放 2.0%或更小的拮抗剂、在 4 小时释放 2.2%或更小的拮抗剂、在 12 小时释放 3.0%的拮抗剂、在 24 小时释放 4.8%的拮抗剂、在 36 小时释放 7.0%或更小的拮抗剂。

[0037] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C和 50rpm 下,基于此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时后转移至 900 毫升的 SIF 中的溶解,该完整剂型在 1 时释放 0.5%或更小的拮抗剂、在 2 时释放 1.0%或更小的拮抗剂、在 4 小时释放 1.5%或更小的拮抗剂、在 12 小时释放 1.8%或更小的拮抗剂、在 24 小时释放 2.5%或更小的拮抗剂、在 36 小时释放 6.5%或更小的拮抗剂。

[0038] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C和 50rpm 下,基于此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时后转移至 900 毫升的 SIF 中的溶解,该完整剂型在 1 小时释放 0.2%或更小的拮抗剂、在 2 小时释放 0.5%或更小的拮抗剂、在 4 小时释放 1.0%或更小的拮抗剂、在 12 小时释放 1.25%或更小的拮抗剂、在 24 小时释放 1.8%或更小的拮抗剂、在 36 小时释放 3.0%或更小的拮抗剂。

[0039] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C和 50rpm 下,基于将此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时后转移至 900 毫升的 SIF 中的溶解,该完整剂型在 1 小时释放 0.1%或更小的拮抗剂、在 2 小时释放 0.25%或更小的拮抗剂、在 4 小时释放 0.75%或更小的拮抗剂、在 12 小时释放 0.3%或更小的拮抗剂、在 24 小时释放 0.4%或更小的拮抗剂、在 36 小时释放 1.5%或更小的拮抗剂。

[0040] 本发明的某些实施方案中,用 USP II 型(桨型)仪器于 37°C和 50rpm 下,基于此剂型在 700 毫升的 SGF 中 1 小时的溶解,在损坏后此剂型释放出的激动剂的重量百分比小于 50%,小于 40%,小于 35%。

[0041] 本发明的某些实施方案中,在以单剂量给药损坏的剂型于患者群后释放出的的拮抗剂的平均 C_{max} 与以单剂量给药完整剂型于病人群后释放出的拮抗剂的平均 C_{max} 的比例约 20 : 1 或更大、约 50 : 1 或更大、约 75 : 1 或更大、约 100 : 1 或更大、约 125 : 1 或更大、约 150 : 1 或约 1000 : 1 或更大。这些值优选于禁食状况下所测得。

[0042] 本发明的某些实施方案中,在以单剂量给药损坏的剂型于病人群后释放出的的拮抗剂的平均 C_{max} 与单剂量给药完整剂型于病人群后释放出的拮抗剂的平均 C_{max} 的比值为约 20 : 1 至约 1000 : 1 ;约 20 : 1 至约 150 : 1 ;约 20 : 1 至约 125 : 1 ;约 20 : 1 至约 100 : 1 ;约 20 : 1 至约 75 : 1 ;约 20 : 1 至约 50 : 1。本发明的某些实施方案中,其范围是约 125 : 1 至约 1000 : 1 ;或约 125 : 1 至约 1000 : 1 ;或约 150 : 1 至约 1000 : 1。这些值优选于禁食状况下所测得。

[0043] 本发明的某些实施方案中,在以单剂量给药损坏的剂型给病人群后释放出的的拮抗剂的平均 AUC 以与单剂量给药完整剂型于病人群后释放出的拮抗剂的平均 AUC 的比值是约 5 : 1 或更大 ;约 25 : 1 或更大 ;约 75 : 1 或更大 ;约 100 : 1 或更大 ;约 150 : 1 或更大 ;约 200 : 1 或更大或约 250 : 1 或更大。这些值优选于禁食状况下所测得。

[0044] 本发明的某些实施方案中,在以单剂量给药损坏的剂型于病人群后释放出的的拮

抗剂的平均 AUC 与以单剂量给药完整剂型给病人后释放出的拮抗剂的平均 AUC 的比值是约 5 : 1 至约 250 : 1 ; 5 : 1 至约 200 : 1 ; 5 : 1 至约 150 : 1 ; 5 : 1 至约 100 : 1 ; 5 : 1 至约 75 : 1 ; 或约 5 : 1 至约 25 : 1。在某些实施方案中,该范围是约 25 : 1 至约 250 : 1, 约 75 : 1 至约 250 : 1 ; 约 100 : 1 至约 250 : 1 ; 约 150 : 1 至约 250 : 1 ; 约 200 : 1 至约 250 : 1。。这些值优选于禁食状况下所测得。

[0045] 在某些实施方案中,本发明进一步涉及防止用本发明公开的剂型滥用类鸦片激动剂的方法,其中如果该剂型被损坏并且经口服、鼻内、非肠道或和 / 或舌下给药时,则类鸦片激动剂的效用基本上或完全被释放出的拮抗剂阻断。

[0046] 在某些实施方案中,本发明进一步涉及治疗疼痛的方法,通过例如口服给药本发明的含有镇痛剂的任一实施方案给需要的病人。

[0047] 在某些实施方案中,多个含有类鸦片激动剂的颗粒与多个含有类鸦片拮抗剂的颗粒相似,或实质上彼此无法区别的,颗粒的相似性或实质不可区分性可以归因于 (i) 功能或非功能的层, (ii) 相似的制备方法,该方法不一定需要所述的层, (iii) 不同的制备方法而其最终产物相似或几乎无法区别其不同, (iv) 不同的制备方法而得出的最终产物随后经过附加加工步骤 (例如层化) 得到相似性或实质不可区别性, (v) 或以任何其它方法得到想要的特性 (如外观、质地、气味、口味、硬度、形状、大小等)。

[0048] 在某些优选实施方案中,颗粒的平均直径是约 0.1 至约 12mm, 约 0.1 至约 2.5mm, 约 0.2 至约 6mm, 约 0.5 至约 3mm, 约 0.5 至约 2mm, 约 1 至约 2mm。

[0049] 在给药完整剂型后,若有释放时,其释放出的类鸦片拮抗剂的量仍能有效止痛。

[0050] 本发明的某些实施方案中,其类鸦片激动剂与经隔离的类鸦片拮抗剂的重量比是约 1 : 1 至约 50 : 1 ; 优选约 1 : 1 至约 20 : 1 ; 或约 15 : 1 至约 30 : 1。类鸦片激动剂与类鸦片拮抗剂的重量比是指活性成分的重量比。举例来说,类鸦片拮抗剂的重量是去除一起作为隔离类鸦片拮抗剂的基质与层的重量。某些优选实施方案中,类鸦片激动剂与经隔离的类鸦片拮抗剂的重量比为约 1 : 1 至约 10 : 1。

[0051] 本发明的口服剂型含有类鸦片激动剂和基本上不可释放形式的类鸦片拮抗剂,包括但不限于片剂或胶囊。本发明的口服剂型可包含任何本领域技术人员所熟知的所需药物赋形剂。此口服剂型可提供立即释放的类鸦片激动剂和 / 或控释的类鸦片激动剂。

[0052] 本发明的防止滥用的剂型可与一控释剂型联合使用,该控释剂型含有在长时间内释放的一定剂量的控释类鸦片激动剂。药物滥用者可能取此控释剂型并粉碎、研磨、萃取或其它破坏此剂型以释放该剂型的全部内容物供立即吸收。由于损坏本发明剂型将导致类鸦片拮抗剂的被利用吸收,由此本发明提供防止此类滥用的方法。

[0053] 本发明还涉及用本文所公开的剂型治疗疼痛的方法。所述的方法可包括提供这里公开的含有释放形式的类鸦片激动剂与隔离的类鸦片拮抗剂的口服剂型并且以口服方式将此完整口服剂型给药于需要这种治疗的哺乳动物 (如人类)。

[0054] 某些实施方案中,本发明进一步涉及制备此处所公开的口服剂型的方法。在某些实施方案中,本发明包括制备口服剂型的方法,该方法包括通过挤出制备多个包含分散于含有疏水性材料基质中的类鸦片拮抗剂的颗粒 ; 以及在挤出颗粒周围布置含有疏水性材料的层,其中当给药完整剂型时该基质与该层用于隔离拮抗剂。此法可以进一步包括以保持隔离拮抗剂完整性的方式将隔离拮抗剂与可释放形式 (如控释型) 的类鸦片激动剂混和。

本发明所有实施方案中,该基质的疏水性材料与该层的疏水性材料可以相同或不同。

[0055] 虽然本发明优选的实施方案包含可完全阻断类鸦片拮抗剂释放的剂型的类鸦片拮抗剂,本发明亦包含基本上非释放剂型的类鸦片拮抗剂。此处所述的术语“基本上不释放”与“基本上不可释放”是指可少量释放的拮抗剂,或者只要当此剂型经口给药于需要的病人时,其释放量不影响或不显著影响止痛效果。

[0056] 本发明中的隔离拮抗剂颗粒有几种可能性。第一:所述基质不经所述层可以隔离拮抗剂,而该层强化隔离效果。第二:该层不经该基质可以隔离拮抗剂,而该基质加强隔离效果。第三:该基质不可以不经该层隔离拮抗剂,而该层不可以不经该基质隔离拮抗剂,而该基质和该一起可以隔离拮抗剂(例如,该基质与该层各自可以提供拮抗剂的控释,但两者一起于同一剂型中隔离拮抗剂)。在第一与第二种可能性中,该基质和/或该层因各自可以提供拮抗剂而强化隔离效果。

[0057] 本发明某些优选的实施方案中,基本上非释放剂型的拮抗剂可对延迟通过结肠的通便剂(如矿物油)以及胃酸缺乏状况具有抵抗性。

[0058] 本发明优选的实施方案中,基本上非释放形式的类鸦片拮抗剂对于机械、热与/或化学方式的损坏是脆弱的,例如以粉碎、剪断、研磨、咀嚼与/或溶于溶剂与加热(如高于约45℃)该口服剂型的方式。此完整的基本上非释放的类鸦片拮抗剂剂型当被损坏时会释放,此类鸦片拮抗剂可用于立即释放。因而至少部分或优选基本阻断了类鸦片激动剂的作用。因此,如果含有类鸦片激动剂与类鸦片拮抗剂的口服剂型被咀嚼、粉碎、研磨或溶解和在溶剂中加热,并经口、鼻、非肠道和/或舌下方式给药,可降低或消除类鸦片的止痛或欣快效果。

[0059] 本发明更近一步涉及降低口服剂型中类鸦片激动剂被滥用的方法。此方法包括提供此处描述的类鸦片激动剂的口服剂型。

[0060] 术语“有效止痛”于本发明中定义为满意的减轻或消除疼痛及其所伴随的可容忍的副作用,这些由人病人所确定。

[0061] 此处所述的“基本上没有阻断类鸦片激动剂的止痛效果”于本发明中是指类鸦片拮抗剂无法以足够的程度阻断类鸦片激动剂的作用以使该剂型在治疗上无止痛效果。

[0062] 术语“损坏(tumpering)”是指以机械、热和/或化学方法改变完整剂型的物理性质以至至少释放出部分类鸦片激动剂供快速或立即释放的任何处理,或通过不适当的给药(如经由胃肠外给药)来获得类鸦片激动剂。完整剂型的损坏,如通过粉碎、切断、研磨、咀嚼、溶剂中溶解、加热(如大于45℃),或上述的任何组合以达到此目的。

[0063] 本发明某些实施方案中,剂型的损坏可以用研钵及杵粉碎成粉状。其它实施方案中,损坏可使用螺旋盖丸粒粉碎机或利用两支不锈钢汤匙。

[0064] 本发明某些实施方案中使用研钵及杵进行粉碎以模拟咀嚼。例如以杵敲击三次可以模拟轻度咀嚼,杵敲击六次可以模拟中度咀嚼,杵敲击十二次可以模拟完全咀嚼。某些实施方案中,研钵及杵被用以粉碎剂型成粉状,如以杵敲击24、50、500或600次。

[0065] 本发明某些实施方案中使用螺旋盖丸粒粉碎机,剂型置于粉碎机中旋紧螺旋盖以粉碎剂型。随后将螺旋盖旋松,于硬表面轻拍粉碎机并再重复粉碎步骤两次。

[0066] 本发明某些实施方案中使用不锈钢汤匙,剂型置于一个汤匙中,再将第二个汤匙置于第一个汤匙上方,以手的压力将剂型压碎。

[0067] 此处所述的“此层实质上没有拮抗剂”是指此层不含拮抗剂,除了少量可由挤出的成分中迁移的。

[0068] 术语“至少部分阻断类鸦片作用”于本发明中的定义是指类鸦片拮抗剂至少明显地阻断类鸦片激动剂的欣快作用。

[0069] 术语“控释”于本发明中用于类鸦片激动剂时定义为剂型的释放,该制剂是以比正常(即立即释放)制剂的单次给药作用时间更长的速率释放。例如,典型的立即释放口服制剂可在1小时内释放药物,与此对比控释口服制剂可在4-24小时内释放药物。

[0070] 术语“类鸦片激动剂”于本发明中的定义与“类鸦片”或“类鸦片止痛剂”相互交换并包括一种类鸦片激动剂或一种以上的类鸦片激动剂的组合,并且包括类鸦片的碱、混合激动剂-拮抗剂、部分激动剂、其药学上可接受盐、其立体异构体、其醚或其酯类以及任何前述的混合物应用。

[0071] 术语“类鸦片拮抗剂”于本发明中应包括一种拮抗剂和一种以上的拮抗剂的组合,并包括类鸦片的碱、其药学药学可接受盐、其立体异构体、其醚或其酯类以及任何前述的混合物的应用。

[0072] 本发明在此公开包括使用所述类鸦片激动剂与拮抗剂的药学药学可接受盐。所述药学可接受盐包含但并不限于金属盐类,如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属盐如钙盐、镁盐等;有机胺盐如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己基胺盐、N, N', -二苯甲基乙二胺盐等;无机酸盐类如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;有机酸盐类如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、顺丁烯二酸盐、酒石酸盐等;磺酸盐如甲烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐如精胺酸盐、天冬氨酸盐、谷胺酸盐等。

[0073] 本发明使用的某些类鸦片激动剂和拮抗剂可含有一个或多个不对称中心且可能产生对映异构体、非对映异构体、或其它立体异构体。本发明包含所有此类型式以及其它外消旋和拆分形式(resolved form)与其混合物的使用。当本文所述及的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称中心时,包含E与Z两种几何异构体。所有互变异构体亦包括于本发明中。

[0074] 术语“层”意指一布置于颗粒周围的材料(可包括自身与一种或多种任选的中间层如一封包衣),其可作为包衣来施用。该材料形成层可由本领域熟知的方法,例如施如喷涂、浸涂、或包衣进行。

[0075] 术语“布置于周围”是指将材料布置于颗粒周围且至少覆盖颗粒的一部分,有或无中间层介于颗粒与该层材料。某些实施方案中,该材料完全覆盖于颗粒上。

[0076] 本文中所使用的术语“立体异构”,是指各个分子的仅在其原子的空间取向上不相同的所有异构体的通称。它包括包括具有一个以上的手性中心的化合物的所有异构体,它们彼此是非镜像的(非对映异构体)。

[0077] 术语“手性中心”是指连接着四个不同的基的碳原子。

[0078] 术语“对映异构体”或“对映异构的”是指不能与其镜像重叠因而具旋光性的分子,其中该对映异构体沿一个方向旋转其偏振光的一面,其镜像旋转相反方向的偏光的一面。

[0079] 术语“外消旋”是指相同成分的对映异构体且不具旋光性的混合物。

[0080] 术语“拆分”是指分离或浓缩或去除分子的两个对映异构体中的一个。

[0081] 术语“颗粒重量的 X%”或是“增加 X%的重量”针对布置于本发明的颗粒上的疏水性材料,是指该疏水性材料占颗粒重量的%,而非整个加层的颗粒重量的%。例如,100 毫克未加层的颗粒后因加层而重量增加 10%,该层中含有 10 毫克疏水性材料。

[0082] 术语“直径”是指颗粒的横截面直径,主要取决于挤出过程所用的模孔的直径。

[0083] 术语“长度”是指挤出颗粒的长度,主要取决于经济出后的条状物切制的间隔。

[0084] 术语“药物制剂 (pharmaceutical product)”是指适合给药的剂型或剂型的成分。

[0085] 附图简述

[0086] 图 1 为完整盐酸纳曲酮(完整)、粉碎的盐酸纳曲酮(研磨)与实施例 1 的立即释放型的盐酸纳曲酮片剂(IR NTX)剂型的血浆浓度相对于时间的图示。

[0087] 图 2 为实施例 5 的纳曲酮浓度(pg/ml)相对于时间的曲线数据的图示。

[0088] 图 3 为实施例 13a 的纳曲酮浓度(pg/ml)相对于时间的曲线数据的图示。

[0089] 图 4 为实施例 13b 的纳曲酮浓度(pg/ml)相对于时间的曲线数据的图示。

[0090] 详细说明

[0091] 本发明基于下述观察:将包衣包覆在挤出的类鸦片拮抗剂颗粒可改进隔离的类鸦片拮抗剂颗粒,该包衣可以进一步在暴露于液体环境时减少拮抗剂从完整剂型‘泄漏’。根据本发明,当经隔离的类鸦片拮抗剂与类鸦片激动剂组合时,在规定的使用条件下,优选只有可忽略量的拮抗剂(即不会影响激动剂的止痛效果的量)释放出来。最优选在规定的使用条件下没有拮抗剂或没有可测量的拮抗剂释放出来。

[0092] 在某些实施方案中,本发明涉及口服剂型,该剂型包括多个含有口服治疗有效量的类鸦片激动剂的颗粒和多个经挤出的隔离的含有在该剂型被损坏时至少基本上阻断该类鸦片激动剂作用量的类鸦片拮抗剂的颗粒。优选,该多个含有类鸦片拮抗剂的药学可接受颗粒和多个含有类鸦片激动剂的药学上可接受的颗粒在外表上相似,最优选无法由外表区分。

[0093] 在某些实施方案中,类鸦片激动剂与类鸦片拮抗剂的比例使得在该口服剂型受损坏损及该包含类鸦片拮抗剂的颗粒的整体性又经口、非肠道、鼻及/或舌下给药于人患者时,释放该拮抗剂的量基本上降低或消除类鸦片激动剂的欣快效应。

[0094] 例如,于本发明的某些优选实施方案中,当该剂型经非肠道和/或舌下滥用时,该类鸦片激动剂的欣快效应会被类鸦片拮抗剂所基本上降低或消除。于某些实施方案中,当该剂型受到咀嚼、粉碎或在溶剂中加热,和经口、鼻、非肠道及/或舌下给药时,该类鸦片激动剂的止痛或欣快效应会因类鸦片拮抗剂的释放而基本上降低减小或消除。于某些其他实施方案中,该类鸦片药物的作用会被类鸦片拮抗剂基本上阻断。于某些其它实施方案中,类鸦片药物的作用会被类鸦片拮抗剂完全地阻断。

[0095] 由于本发明的完整口服剂型,当按照规定适当给药时,基本上不会释放出类鸦片拮抗剂,此类鸦片拮抗剂释放量的变化可能比此类鸦片拮抗剂在口服给药后于肠胃系统内释放更大。

[0096] 含类鸦片拮抗剂的隔离剂型包含多个经挤出的颗粒,其中含有分散于基质中的类鸦片拮抗剂,并有布置于每个颗粒周围的层;其中该基质与该层使拮抗剂成为实际上非释放的。在一实施方案中,该层含有药学可接受的疏水性材料。在另一实施方案中,该基质含有药学可接受的疏水性材料。在另一实施方案中,该基质与该层均含有药学可接受的疏水

性材料。两者的疏水性材料可以是相同或是不同。优选该疏水性材料量不使拮抗剂释放或基本上不会由包覆的基质中释放,由此当该口服剂型经过肠胃系统运输时不会或基本上不会被吸收。

[0097] 本发明某些优选实施方案中,该类鸦片拮抗剂是经熔体挤出分散于基质中,该基质包含一种或多种药学可接受的疏水性材料。

[0098] 本发明某些实施方案中,含有类鸦片拮抗剂的颗粒为经挤出的控释型基质多微粒。于某些实施方案中,发现当该经济出的控释型基质多微粒被损坏以使该类鸦片激动剂立即释放供使用时,只有部分的类鸦片激动剂会释放出供立即使用。在某些实施方案中,于损坏后由挤出的剂型释放出的激动剂的重量百分比小于 50%;小于 40%;或小于 35%,使用 USP II 型(浆型)仪器于 37°C 下,以 50rpm 在 700 毫升 SGF 中,剂型于一小时的溶解为基准。

[0099] 由于在损坏下只有部分的类鸦片拮抗剂会由基质多颗粒中立即释放出来,因而可以含有较高载量的类鸦片拮抗剂以确保在受到损坏时达到本发明预期目标所需的量。例如,如果本发明实施方案于损坏下释放 50%的拮抗剂,且如果在损坏时需释放出 2 毫克的拮抗剂,则该剂型可以用 4 毫克装载量的拮抗剂配制。本发明口服剂型在完整剂型给药后不会或基本上不会释放出拮抗剂,所以高载量的拮抗剂不会导致从完整剂型中释放出干扰激动剂的止痛效果量的拮抗剂。

[0100] 在本发明经济出基质中所用的材料包括,但并不限于以下的材料:亲水性及/或疏水性材料,如树胶类、纤维素醚类、丙烯酸类树脂、蛋白质衍生材料;可消化的长链(C₈-C₅₀,尤其 C₃₂-C₄₀),经取代或未经取代的烃类,如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油基酯类,矿物油和植物油与蜡类(天然与合成的),及硬脂醇;以及聚亚烷基二醇类。该材料可包含 1%与 8%(重量)的至少一种亲水性材料或优选至少一疏水性材料。

[0101] 当挤出基质包含疏水性材料时,该疏水性材料为适用于此目的的任何疏水性材料,但优选选自烷基纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物或共聚物、虫胶、玉米蛋白、氢化蓖麻油、氢化植物油以及上述任何的混合物。于本发明优选实施方案中,该疏水性材料是药学可接受的丙烯酸类聚合物,包括但并不限于以下的材料:丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物,甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物,甲基丙烯酸乙氧基乙基酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物,聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基胺共聚物,聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚(甲基丙烯酸酐)与甲基丙烯酸甘油酯共聚物。

[0102] 用于本发明中的丙烯酸类聚合物包括但不限于:包含丙烯酸与甲基丙烯酸酯合成的共聚物(如丙烯酸低级烷基酯与甲基丙烯酸低级烷基酯的共聚物)的丙烯酸树脂,其中包含所使用的每摩尔丙烯酸与甲基丙烯酸单体 0.02 至 0.03 摩尔的三(低级烷基)铵基。适当的丙烯酸树脂例子是由 Rohm PharmaGmbH 制造并以商标 Eudragit[®] RS 销售的聚合物。优选 Eudragit[®] RS30D。Eudragit[®] RS 为不溶于水的丙烯酸乙酯(EA)、甲基丙烯酸甲酯(MM)与氯化甲基丙烯酸三甲铵基乙基酯(TAM)的共聚物,其中 TAM 对其他成份(EE 与 MM)的摩尔比例为 1:40。丙烯酸类树脂如 Eudragit[®] RS 可以水状悬浮液形式使用。

[0103] 在其它实施方案中,该疏水性材质选自一种或多种烷基纤维素的材料,如烃

基丙基甲基纤维素。

[0104] 在某些实施方案中,用于本发明中的疏水性材质的熔点为约 30℃至约 200℃,或优选约 45 至约 90℃。

[0105] 在某些实施方案中,该疏水性材质包括天然或合成蜡,脂肪醇类(如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡醇或鲸蜡硬脂醇),脂肪酸类,包括但不限于脂肪酸酯类、脂肪酸甘油酯类(甘油一-、二-与三-脂肪酸甘油酯类)、氢化脂肪类、烃类、普通蜡类、硬脂酸、硬脂醇和具有烃骨架的疏水性材料与亲水性材料。适当的蜡类包含如蜂蜡、糖蜡、蓖麻蜡和巴西棕榈蜡。本发明中,蜡状材料的定义为在室温下通常为固体且熔点介于约 30℃至约 100℃的任何材料。

[0106] 在某些实施方案中,该疏水性材质包括选自下列的纤维素聚合物,选自乙基纤维素、纤维素乙酸酯、纤维素丙酸酯(低、中或高分子量)、纤维素乙酸丙酸酯、纤维素乙酸丁酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯和纤维素三乙酸酯。乙基纤维素的例子为具有 44-55%乙氧基含量乙基纤维素。乙基纤维素可以醇溶液的形式使用。于某些其它实施方案中,疏水性材质包括聚乳酸、聚乙醇酸或聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物。

[0107] 在某些实施方案中,该疏水性材质包括选自下列的纤维素聚合物:纤维素醚、纤维素酯、纤维素酯醚和纤维素。于某些实施方案中,该纤维素聚合物于葡萄糖单元上有一定程度的取代度(D.S.),大于 0 且最多为 3。”取代度”是指纤维素聚合物的葡萄糖单元上被取代基所取代的羟基的平均数。代表性材料包括选自下列聚合物:纤维素酰化物、纤维素二酰化物、纤维素三酰化物、纤维素乙酸酯、纤维素二乙酸酯、纤维素三乙酸酯、一-、二-三-纤维素烷基化物(alkanylate)、一-、二-与三-纤维素芳酰基化物以及一-、二-与三-纤维素烯基化合物。聚合物的实例包括具有至多 1 的 D.S. 且乙酰基含量至多 21%的纤维素乙酸酯;具有至多 32 至 39.8%的乙酰基含量的纤维素乙酸酯;具有 1 至 2 的 D.S. 且乙酰基含量 21 至 35%的纤维素乙酸酯;与具有 2 到 3 的 D.S. 且乙酰基含量为 35 至 44.8%的纤维素乙酸酯。

[0108] 具体的纤维素聚合物包括具有 1.8D.S.、含 39.2 至 45%的丙基与 2.8 至 5.4%羟基的纤维素丙酸酯;具有 1.8D.S.、含 13 至 15%的乙酰基与 34 至 39%丁酰基的纤维素乙酸丁酸酯;含 2 至 29%的乙酰基与 17 至 53%丁酰基与 0.4 至 4.7%羟基的纤维素乙酸丁酸酯;具有 2.9 至 3D.S. 的纤维素三酰化物,如纤维素三乙酸酯、纤维素三戊酸酯、纤维素三月桂酸酯、纤维素三棕榈酸酯、纤维素三丁二酸酯和纤维素三辛酸酯;具有 2.2 至 2.6D.S. 的纤维素二酰化物,如纤维素二丁二酸酯、纤维素二棕榈酸酯、纤维素二辛酸酯、纤维素二戊酸酯;与纤维素共酯类如纤维素乙酸丁酸酯、纤维素乙酸辛酸丁酸酯和纤维素乙酸丙酸酯。

[0109] 其它的纤维素聚合物包括乙醛二甲基纤维素乙酸酯、纤维素乙酸乙基氨基甲酸酯、纤维素乙酸甲基氨基甲酸酯、和纤维素乙酸酯二甲氨基纤维乙酸酯。

[0110] 在某些实施方案中,该药学可接受疏水性材料包括可生物分解的聚合物,包括乳酸和乙醇酸的共聚物(“PLGA”)、聚丙胶酯、聚乙胶酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚己内酯、聚磷酸、多糖、蛋白质聚合物、聚酯、聚二氧杂环己酮、聚葡萄糖酸、聚乳酸-聚氧化乙烯共聚物、聚(烷基丁酸酯)、聚磷酸酯或任何前述混合物或共混物。

[0111] 在某些实施方案中,该可生物分解的聚合物包括分子量 2,000 至 500,000 道尔顿的 PLGA。其乳酸和乙醇酸的比从 100 : 0 至约 25 : 75,其中优选乳酸和乙醇酸的比为

63 : 35。

[0112] PLGA可依照Ludwig等人的美国专利4, 293, 539号给出的方法制备,该专利所揭示内容以全文方式于本文中引用。简单说,Ludwig通过在易于除去的聚合催化剂(如强酸型离子交换树脂,如Dowex HCR-W2-H)的存在下缩合乳酸和乙醇酸以制备共聚物。催化剂的量对于该聚合并非非常重要,但一般催化剂的量占乳酸和乙醇酸总重的约0.01至约20份。该聚合反应可于无溶剂的状况下于约100°C至约250进行约48到约96小时,优选于减压下进行以便于除去水分与副产物。然后PLGA通过过滤该有机溶剂(如二氯甲烷或丙酮)中的反应混合物来回收,再过滤去除催化剂。

[0113] 在某些优选实施方案中,挤出的基质中含有两种或更多种的疏水性材料的组合物。若含有两种或更多种的疏水性材料,至少一疏水性材料优选选自天然或合成蜡、脂肪酸、脂肪醇、或其混合物。例子包含但不限于蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸与硬脂醇。

[0114] 当此疏水性材料为烃类时,该烃类熔点优选是约25至90°C间。长链的烃类材料中,优选脂肪(脂族)醇。该基质可含有高达60重量%的至少一种可消化长链烃类。

[0115] 在某些优选实施方案中,该挤出的基质含有高达60重量%的至少一种聚亚烷基二醇(polyalkylene glycol)。

[0116] 一种适当的挤出基质含有至少一种水溶性羟烷基纤维素、至少一 C_{12} - C_{36} ,优选 C_{14} - C_{22} 脂肪醇,与任选地至少一种聚亚烷基二醇类。该羟烷基纤维素优选是羟基(C_1 - C_6)烷基纤维素,如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羟乙基纤维素。该羟烷基纤维素于口服剂型中的含量应特别通过所需活性成分释放的精确速率来决定。该脂肪醇可为如月桂醇、肉豆蔻醇、或硬酯醇。在特别优选的实施方案中脂肪醇是鲸蜡醇或鲸蜡硬脂醇。脂族醇于口服剂型中的含量应特别通过所需活性成分释放的精确速率决定。也可依据该口服剂型是否含有聚亚烷基二醇而变化。在没有聚亚烷基二醇的状况下,该口服剂型优选含有约20-约50重量%的脂族醇。当该口服剂型中含有至少一种聚亚烷基二醇时,脂族醇与该聚亚烷基二醇的重量之和占总剂型的20-50重量%。

[0117] 在一个实施方案中,羟烷基纤维素或丙烯酸类树脂与脂族醇/聚亚烷基二醇的比例在相当程度上决定着由此制剂释放出的活性剂的速率。优选羟烷基纤维素与脂族醇/聚亚烷基二醇之比为1:2-1:4,特别优选1:3-1:4。

[0118] 聚亚烷基二醇可以是如聚丙二醇或聚乙二醇。优选,该聚亚烷基二醇的平均分子量是约1,000-约15,000,特别是约1,500-约12,000。

[0119] 另一种适当挤出基质包括烷基纤维素(尤指乙基纤维素), C_{12} - C_{36} 脂肪醇与任选聚亚烷基二醇。

[0120] 另一种适当的挤出基质包括丙烯酸类聚合物(特别是Eudragit® RSP0), C_{12} - C_{36} 脂肪醇与任选地聚亚烷基二醇。

[0121] 在某些优选实施方案中,该基质包括至少两种药学上可接受的疏水性材料组合物。

[0122] 如前所述,多个经挤出的颗粒包含药学上可接受的基质,该基质中除基质材料以外含有被一或多疏水性材料覆被的类鸦片拮抗剂;该疏水性材料可供隔离类鸦片拮抗剂之用。包衣的疏水性材料可以选自前述任一种。于某些优选实施方案中,疏水性材料是纤维素材料或聚合物、丙烯酸类聚合物、或其组合。术语“第一疏水性材料”、“第二疏水性材料”

与“第三疏水性材料”是指分别包括一种或多种至少部分分散或层状布置的疏水性材料。该第一、第二和第三疏水性材料可相同或不同。于某些实施方案中,该第一和第二疏水性材料可为相同;该第一和第三疏水性材料可相同;该第二和第三疏水性材料可相同;或该第一、第二和第三疏水性材料可相同。

[0123] 在该层中具有一种以上疏水性材料的实施方案中,该疏水性材料可相互分散或部分相互分散。或者,该疏水性材料可为层状布置。例如,占颗粒重量 25% 的层可含有占该颗粒重量 15% 的乙基纤维素层和占该颗粒重量 10% 丙烯酸类聚合物层。

[0124] 该包覆组合物可经由使用任何已知技术的喷覆设备以喷覆于多个挤出颗粒上。例如,可使用 Wurster 流化床系列,其中由底下注入空气射流将包覆材料流化并可使喷覆上的包衣干燥。包衣的厚度取决于所用具体包覆组合物的特性。

[0125] 适用于本发明挤出颗粒覆层的疏水性材料包括纤维素材料和聚合物包括烷基纤维素。一种优选的烷基纤维素聚合物为乙基纤维素,虽然其它纤维素及 / 或烷基纤维素聚合物单独或组合使用,均可作为本发明全部或部分的疏水性包衣。

[0126] 一种市售的乙基纤维素含水分散体为 **Aquacoat®** (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.), 其制备是将乙基纤维素溶解于水不溶混的有机溶剂中,之后于表面活性剂与稳定剂的存在下乳化于水中。在均匀后产生次微米的液滴,经真空蒸发有机溶剂而形成假乳胶。

[0127] 另一种市售的乙基纤维素含水分散体为 **Surelease®** (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U. S. A.)。此产品的制备是经由在制备过程中向分散体内加入增塑剂而成。将聚合物、增塑剂(癸二酸二丁酯)和稳定剂(油酸)的热溶物制备成均匀混合物,而后以碱性溶液稀释成可直接包覆于多个颗粒上的含水分散体。

[0128] 本发明的某些优选实施方案中,该层的疏水性材料为医药学上可接受的丙烯酸类聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙基酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基脂共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸甘油基酯共聚物,与上述任何的组合。

[0129] 某些优选实施方案中,该丙烯酸类聚合物由一种或多种铵基甲基丙烯酸酯共聚物所构成。铵基甲基丙烯酸酯共聚物于现有技术中所熟知的,且于 NF XVII 中所述是完全聚合的具有低含量季铵基团的丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯的共聚物。

[0130] 某些优选实施方案中,可能需要掺入二或更多种具有不同物理性质的铵基甲基丙烯酸酯共聚物,例如具有不同的季铵基团与中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比例的。

[0131] 在某些实施方案中,该丙烯酸类树脂层包括两种丙烯酸类树脂清漆的混合物,它们可购自 Rohm Pharma (Darmstadt, Germany) 分别以商品名 **Eudrgit® RL30D** 和 **Budrgit® RS30D** 得到。**Eudrgit® RL30D** 和 **Eudrgit® RS30D** 都是具有低含量的季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物,季铵基团与其余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比例在 **Eudrgit® RL30D** 中 1:20,在 **Eudrgit® Rs30D** 中为 1:40。其平均分子量为约 150,000。代码 RL(高渗透率)与 RS(低渗透率)是指这些试剂的渗透性能。于某些实施方案中,本发明中的 **Eudrgit® RS** 选自 **Eudrgit® RSPM**、**Eudrgit® RSP0**、**Eudrgit® RS100**、**Eudrgit® RS12.5** 和

其混合物。代码“Eudrgit® RSPM”代表一般未经研磨的Eudrgit® RS粉末,代码“Eudrgit® RSP0”代表经精细研磨的Eudrgit® RS粉末,代码“Eudrgit® RS100”代表Eudrgit® RS颗粒,而代码“Eudrgit® RS 12.5”代表Eudrgit® RS溶液产品,其中Eudrgit® RS溶解在有机溶剂内。在某些实施方案中,用于本发明中的Eudrgit® RL选自Eudrgit® RLPM、Eudrgit® RLPO、Eudrgit® RL100、Eudrgit® RL12.5、和其混合物。代码“PM”、“PO”、“100”和“12.5”都与上面所述对Eudrgit® RS所定义的相同。Eudrgit® RS系列和Eudrgit® RL系列以任何比例的混合物也用作本发明的铵基甲基丙烯酸酯共聚物。

[0132] 本发明中的Eudrgit® RS/Eudrgit® RL的分散体可以用任何希望比例混合以最后得到具有所需溶解性能的经隔离。例如,可以用从100%Eudrgit® RL、50%Eudrgit® RL和50%Eudrgit® RS,及10%Eudrgit® RL:90%Eudrgit® RS衍生的包衣料得到适宜的制剂。当然,本领域技术人员懂得其他丙烯酸类聚合物,例如Eudrgit® L也可以使用。

[0133] 该层可以以有机或水性溶液或分散体的形式包覆。可经包覆该层使含有类鸦片拮抗剂的多个药学上可接受颗粒达到从约2至约25%的重量增量,从而获得所需隔离作用。由水性分散体分散体衍生出的包衣详细记载于美国专利5,273,760和5,286,493号之中。可以根据本发明使用的包衣的其它例子包括美国专利5,324,351;5,356,467和5,472,712中。

[0134] 在本发明的实施方案中,含有类鸦片拮抗剂的多个挤出颗粒以疏水性材料水分散体覆层,该疏水性材料水分散体优选包括有效量的增塑剂。

[0135] 在本发明的实施方案中,当该包衣从疏水性材料的水分散体制备时,在该水分散体中含有有效量的增塑剂可以进一步改进该层的物理性质。例如,乙基纤维素具有相当高的玻璃转变温度且在一般包覆条件之下不会形成挠性膜(flexible film),所以优选在乙基纤维素包覆溶液中掺入增塑剂。通常,包含在溶液中的增塑剂的量是以成膜剂的浓度为基准,例如最常见为该成膜剂重量的约1至约50%。

[0136] 用于乙基纤维素的适当增塑剂的例子包括非水溶性增塑剂,例如癸二酸二丁酯、苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁基酯、和甘油三乙酸酯,不过也可以使用其它的非水溶性增塑剂(例如乙酰基化甘油一酸酯、苯二甲酸酯类、蓖麻油等)。柠檬酸三乙酯为乙基纤维素水分散体特别优选的增塑剂。

[0137] 用于本发明丙烯酸类聚合物的潜在适当增塑剂的例子包括,但是不限制于,柠檬酸酯类例如柠檬酸三乙酯NF XVI,柠檬酸三丁酯,苯二甲酸二丁酯,和丙二醇。业经证明适合于用来增强从丙烯酸类例如Eudragit® RL/RS清漆溶液所形成的膜弹性的其它增塑剂包括聚乙二醇、苯二甲酸二乙酯、蓖麻油、和甘油三乙酸酯。柠檬酸三乙酯为丙烯酸类聚合物水分散体特别优选的增塑剂。

[0138] 经增塑的疏水性材料可用任何已知技术用喷覆设备进行喷覆而包覆到多个药学上可接受的包含类鸦片拮抗剂的颗粒。在优选方法中,使用Wurster流化床系统,其中从底下注射的空气射流将核心材料流化且在喷覆上包衣的同时进行干燥。

[0139] 本发明包覆溶液除了疏水性材料、增塑剂和溶剂系统(例如,水)之外,还可包括着色剂以提供精美性和产品个性。适当的着色剂包括基于醇或丙二醇的有色分散体,经研磨的铝色淀与遮光剂例如二氯化钛和氧化铁等颜料。着色剂可在包覆程序中添加到疏水性

材料分散体内。或者,可以采用可提供着色给本发明的制剂的其它适当方法。例如,可以在该药学上可接受的经包覆颗粒上施加有色包衣例如Opadry®。

[0140] 在本发明的实施方案中,可以使用少量的滑石以降低在加工中水分散体粘滞的倾向,及/或作为抛光剂。

[0141] 该多个药学上可接受的颗粒可包含分散在控释基质内的类鸦片激动剂,该基质可于一段期间内,例如经摄入且暴露于胃液,然后暴露于肠液时,以控制方式缓慢释放类鸦片激动剂。该颗粒的基质优选在约 8 至 24 小时的时期内,优选从约 12 至 24 小时的期间提供该激动剂的控释。用于包含类鸦片激动剂的颗粒内的控释性基质可包含上文中针对亲水性及/或疏水性材料所述及的材料(例如,树胶类,纤维素醚类、丙烯酸类树脂,蛋白质衍生材料;可消化的长链(C₈-C₅₀,尤其是C₁₂-C₄₀),经取代或未经取代的烃类,例如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油基酯类,矿物油和植物油与蜡类(天然与合成的),及硬脂醇;以及聚亚烷基二醇类。

[0142] 在本发明的实施方案中,包含类鸦片激动剂的颗粒可包含布置于其表面上的控释性层的立即释放性基质。该控释性层可包括一种或多种前述的疏水性材料。

[0143] 在某些实施方案中,多个包含类鸦片激动剂的药学上可接受的颗粒任选地使用一种或多种适合于下列的材料予以覆层:(i) 调节该类鸦片激动剂的释放的;(ii) 用以保护制剂的;或(iii) 提供与包含拮抗剂的经包覆的颗粒的包衣几乎不能区别的包衣;或(i)、(ii)或(iii)的组合。例如,在一个实施方案中,包覆包衣以允许pH依赖性或非pH依赖性释放,如当暴露于肠胃液中时。PH依赖性包衣是用来将类鸦片释放在肠胃道的需要的部位,例如胃或小肠,使得提供吸收性能,其能够提供患者至少约8小时且优选约12小时至最多约24小时的止痛作用。在需要非pH依赖性层时,该层设计为在环境液体,例如肠胃道中,类鸦片的释放与pH的变化无关。也可以将组合物配制成为在肠胃道的需要的部位,例如胃中释放出部分剂量,并于肠胃道的另一部位例如小肠中释放出其余的剂量。

[0144] 在某些实施方案中,将多个含有类鸦片激动剂或类鸦片拮抗剂的药学上可接受的颗粒进行处理(cured)。优选将该颗粒处理直至达到多个药学可接受颗粒提供稳定的溶解(或不溶解)的终点。该处理终点可以通过对比该剂型处理后即时的稳定溶解性能(曲线)和该剂型暴露于促进的储存条件后的溶解性能(曲线)来测定,所述的促进的储存条件例如是在温度40°C和75%的相对湿度下至少一个月。处理的制剂在例如美国专利5,273,760、5,286,493、5,500,227、5,580,578、5,639,476号(1980)中有说明。

[0145] 在某些实施方案中,该多个含有类鸦片激动剂的药学上可接受的颗粒与/或多个含有类鸦片拮抗剂的药学上可接受的颗粒包覆对类鸦片激动剂和/或类鸦片拮抗剂从该药学可接受颗粒的释放基本上没有影响物质的薄膜,。在某些实施方案中,将薄膜包衣如Opadry®用于该多个药学上可接受的颗粒上。提供此薄膜包衣优选基本上减少这些颗粒的聚集或使含有激动剂和拮抗剂的颗粒彼此无法区分。优选,本发明的薄膜包衣能够提供强韧且无间断的薄膜,其为平滑且精致的、能够保持色素与其它包衣添加剂,是无毒性,惰性的且不粘的。

[0146] 除上述的成分外,两种中任一种或两种含有类鸦片激动剂的颗粒与/或含有类鸦片拮抗剂的该颗粒也可含有适量的其它材料,例如:稀释剂、润滑剂、粘合剂、制粒助剂、球化剂、着色剂、香料与助流剂等医药领域通用的材料。

[0147] 润滑剂的例子包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂酸钙、油酸镁、油酸、油酸钾、辛酸、硬脂酰反丁烯二酸钠，与棕榈酸镁。

[0148] 适当的粘合剂如低粘度、水溶性聚合物将为制药领域技术熟练人员所熟知。然而优选溶于水的羟基低级烷基纤维素，例如羟丙基纤维素。

[0149] 着色剂可包含二氧化钛与/或食用色素如为人熟知的F. D. & C. 色素 (dyes)，与天然着色剂如葡萄皮萃取物、甜菜红粉末、β 胡萝卜素、胭脂树橙、洋红、姜黄、辣椒红色素，与前述任何混合物。

[0150] 混入组合物中的香料可选自：合成香料油与调味的香料与/或，由植物叶子、花、果实萃取的天然油，与前述任何的混合物。

[0151] 药学上可接受的载体、稀释剂、制粒助剂、助流剂以及其它赋形剂可可用于配制口服剂型，其具体实例均描述于1986年 American Pharmaceutical Association 所出版的 Handbook of Pharmaceutical Excipients 中。

[0152] 可以使用许多方法制备本发明的剂型，只要使用的方法不会破坏隔离的结抗剂的完整性（如当将该拮抗剂颗粒与该激动剂颗粒混和时）。当隔离的结抗剂的完整性被破坏时，会导致在给药完整剂型时释放的类鸦片拮抗剂的量削弱了激动剂的功效。

[0153] 制备本发明颗粒的优选方法是由熔体挤出或熔体制粒技术。通常，熔体制粒技术包括熔化或软化常规状况下为固体的疏水性材料如蜡类并且掺入粉状药物。某些实施方案中，将附加的疏水性材料如乙基纤维素或不溶于水的丙烯酸类聚合物可加入熔化或软化的疏水性材料中。

[0154] 其它的疏水性材料可包括一种或多种蜡样热塑性物质。于某些实施方案中，此制剂中各蜡样物质应当在初始释放期内基本上不被降解且不溶于肠胃液中。可用的蜡状物质可以是水溶解度小于约 1 : 50,000 (w/w) 的那些。

[0155] 某些实施方案中，制备本发明中的适当的熔体挤出的基质可包括混合类鸦片激动剂或类鸦片拮抗剂，与至少一种或多种的疏水性材料以得到均匀的混合物。随后该均匀混合物被加热至足够至少软化混合物的温度以进行挤出该混合物的步骤。该均匀混合物经挤出，如形成长条状物。该挤出物优选被冷却并且通过任何本领域已知的方法切割成多个散粒（如多个颗粒）。优选该挤出物的平均直径水约 0.1 至约 12mm、从约 0.1 至约 2.5mm、约 0.2 至约 6mm、约 0.5 至约 3mm、约 0.5 至约 2mm 或约 1 至约 2mm。

[0156] 用于制备熔体挤出基质的适当的疏水性材料包括但不限于丙烯酸类聚合物、纤维素聚合物与上述的脂肪醇。

[0157] 本发明中制备熔体挤出物的一种可选择方法包含直接将疏水性材料、治疗活性剂和任选粘合剂计量后加到挤出机中；混合并加热上述成分以形成均匀混合物；挤出该均匀混合物以形成长条状物；冷却含有均匀混合物的条状物；将该条状物切割成大小约 0.1- 约 12mm 的颗粒。在本发明这个方面，实现了一种相对连续的制备方法。

[0158] 可以调整挤出机的口径或出口部分的直径以改变挤出条状物的厚度。此外，挤出机的挤出口部分不必要为圆形，可以是长圆形、或方形等等。挤出的条状物可用热线切割机、截断机等制成颗粒。

[0159] 该熔体挤出基质依据挤出机的出口部分可以是如粒状、圆球状或丸状。本发明中，术语“熔体挤出基质”、“熔体挤出系统”、“熔体挤出多颗粒”与“熔体挤出颗粒”都是指多个

单元,优选相似的大小与 / 或形状并含有一种或多种活性剂与一种或多种赋形剂,优选含有本文所提及的疏水性材料。关于这一点,熔体挤出基质的直径或长度的大小为约 0.1 至约 12mm、约 0.1 至约 2.5mm、约 0.2 至约 6mm、约 0.5 至约 3mm、约 0.5 至约 2mm 或约 1 至 2mm。除此之外,应理解熔体挤出基质可以是任何此范围内的几何形状。在某些实施方案中,该挤出物可被切割成所需的长度并分成类鸦片拮抗剂或类鸦片激动剂的单位剂量,而无须球状化的步骤。

[0160] 本发明的其它实施方案中,该熔体挤出物质的制备不用含有类鸦片激动剂与 / 或类鸦片拮抗剂于其中,可在挤出后加入挤出物中。此种制剂通常会使药物与熔体挤出材料混合,之后混合物可以本领域熟知的技术制成多个颗粒。当制剂中的类鸦片激动剂或类鸦片拮抗剂对软化一或多疏水性材料的加热温度敏感时此制剂是有利的。

[0161] 本发明的一些实施方案中,一种制备多个药学上可接受的颗粒的方法是挤出 / 球化方法。此方法中,将类鸦片激动剂或类鸦片拮抗剂用粘合剂润湿成团,挤压通过多孔盘或模头,并置于一转盘上。该挤出物优选被分成数块,此块状挤出物随后于转盘上被制成球形、类球形或圆棒形。此方法的优选方法和组合包括使用水润湿成团该混和物,该混和物含有例如约 20% 至 75% 的纤维素衍生物与例如约 80% 至 25% 的类鸦片激动剂或类鸦片拮抗剂混合物。

[0162] 本发明的某些实施方案中,一种制备多个药学上可接受的颗粒的方法包括使用有机溶剂以辅助类鸦片拮抗剂或激动剂与基质材料混合。当希望使用具有不适当的高熔点的基质材料时可采用这种技术,如果该基质材料以熔融状态使用,将引起药物和基质材料的分解,或者导致不可接受的熔体粘度,由此阻止药物(如类鸦片拮抗剂或激动剂)与基质材料混合。该药剂与基质材料可混合适量的溶剂而形成糊状,然后迫使其通过筛形成颗粒,去除溶剂。另一方面,将药物与基质材料与足够的溶剂混合使基质材料完全溶解,将此溶液(可能含有药物颗粒)通过喷雾干燥以制成多个药学上可接受的颗粒。当基质材料为高分子量的合成聚合物如纤维素醚或纤维素酯时此方法优选。此方法所应用的溶剂包含丙酮、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯或其混合物。

[0163] 如前述,该多个含类鸦片拮抗剂的经济出颗粒有覆层,该层优选含有疏水性材料布置于每个颗粒周围。优选,该含有类鸦片拮抗剂的包覆的颗粒可显著降低或阻断类鸦片激动剂的释放;而该含有类鸦片激动剂的药学上可接受的颗粒优选控释类鸦片激动剂,控释时间为约 8 至约 24 小时或更长,最优选约 12 至约 24 小时。

[0164] 在优选的实施方案中,布置于含拮抗剂基质的层对于拮抗剂是不渗透的或基本上不渗透的,且不溶于或基本上不溶于胃肠道系统。优选当本发明的完整剂型经口服给药于人时,该类鸦片拮抗剂基本上不会释放,所以不被人体吸收。因此,该类鸦片拮抗剂虽然存在于此剂型中,实质上不会阻断类鸦片激动剂的止痛效果。然而,当本发明的口服剂型被损坏时,其所含的类鸦片拮抗剂会释放出来,从而至少部分阻断类鸦片激动剂的作用。本发明的这个方面可减小类鸦片激动剂口服剂型被滥用或转移的潜在性。例如,有人想滥用本发明口服剂型中的药剂,通过咀嚼、粉碎、研磨或加热下(大于约 45°C 至约 50°C)溶于溶剂,此层与基质会被破坏且不用于隔离类鸦片拮抗剂。当给药损坏剂型,类鸦片拮抗剂会释放且优选基本上阻断类鸦片激动剂的欣快效应。

[0165] 本发明的多个药学上可接受的颗粒(即经覆层的类鸦片拮抗剂挤出颗粒与类鸦

片激动剂的颗粒),可进一步任选与本领域已知的赋形剂加入口服剂型中。

[0166] 在一优选的实施方案中,该口服剂型是由有效量的含类鸦片激动剂的颗粒与含类鸦片拮抗剂的颗粒包含在胶囊中而制成。例如,可以将多个药学上可接受的颗粒以足够在摄取时提供有效缓释剂量的量置于明胶胶囊中。该胶囊可被密封或不密封以让人可随意分配颗粒。

[0167] 在其它实施方案中,适量的覆层的含拮抗剂颗粒与含类鸦片激动剂颗粒混合并压制成药片剂,实质上不会破坏该多个药学上可接受的颗粒的完整性。

[0168] 在其它实施方案中,将适量的覆层的含拮抗剂的颗粒与类鸦片制剂(如缓释颗粒)混合并压制成药片剂,其中含拮抗剂的颗粒包埋于激动剂的基质中,不会破坏该多个药学上可接受的颗粒的完整性。

[0169] 制备片剂(压制与模制)、胶囊(硬和软明胶)以及丸剂的技术与组合物在1980年 Arthur Osol 编辑的 Remington's Pharmaceutical Sciences 中描述。

[0170] 在某些实施方案中,该口服剂型也可以包括促进治疗效果量的立即释放性类鸦片激动剂。在某些实施方案中,可以加入立即释放性类鸦片激动剂,例如作为个别的丸剂形式装在明胶胶囊之内,或可在剂型制备之后包覆在含类鸦片激动剂颗粒的表面之上。

[0171] 本发明控释性制剂优选缓慢释放出该类鸦片激动剂,例如当摄入且暴露于胃液,并且随后暴露于肠液之时。本发明制剂的控释性能可通过例如改变阻滞剂即疏水性材料的用量,改变增塑剂相对于疏水性材料的用量,含有附加成分或赋形剂或通过改变制备方法等来变化。

[0172] 在优选实施方案中,可用于本发明中的类鸦片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、苯胍米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他嗪、可待因、脱氧吗啡、右吗拉米、地左辛、地恩丙胺、二乙酰吗啡(diamorphone)、二氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹帕酮、依他佐辛、氢氯~~革~~乙酯、甲乙噻丁、乙基吗啡、依托尼他秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼与其衍生物、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟基哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左吗烷、左旋苯酰甲吗喃、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他左辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡烷、去甲美沙酮、烯丙吗啡、萘布啡(nalbuphene)、去甲吗啡、诺匹帕酮、鸦片、羟可酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺非烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、氰苯双哌酰胺、普罗芬他辛(propheptazine)、二甲哌替啶、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多、其药学上可接受的盐,与上述的任何混合物。在某些实施方案中,该类鸦片激动剂在该剂型中的量可为约75ng-750mg。

[0173] 在优选实施方案中,本发明类鸦片拮抗剂选自:纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、塞拉左辛(cyclazacine)、烯丙左吗喃、其药学上可接受的盐,与上述的任何混合物。在某些优选实施方案中,该类鸦片拮抗剂为纳曲酮或其药学上可接受的盐(例如,盐酸纳曲酮)。在某些实施方案中,以基本上非释放形式存在的类鸦片拮抗剂的量可以是约0.5mg至约50mg,约1mg至约25mg,约2mg至约20mg,约5mg至约15mg,约2mg至约10mg,或约4mg至约10mg,或约6mg至约8mg。

[0174] 纳洛酮为几乎没有激动剂效应的类鸦片拮抗剂。高达12毫克纳洛酮的皮下剂量不会产生可辨别的主观效应,且24毫克纳洛酮只会造成轻微的倦睡(drowsiness)。小剂量

(0.4-0.8mg) 纳洛酮经由肌肉内或静脉内给人给药可防止或促进逆转吗啡样的鸦片激动剂的效应。曾有报导 1mg 静脉内注射的纳洛酮可完全阻断 25mg 海洛因的效应。纳洛酮的效应在静脉内给药后几乎立即可见。该药物在经口服给药后就被吸收,但有报导指出在其第一次经过肝脏时会被快速代谢为无活性的形式,以致有报导其效能明显低于其非肠道给药时的效果。有报导超过 1mg 的口服剂量会在短于 24 小时之内就几乎完全代谢掉。也有报导经舌下给药的纳洛酮有 25% 会被吸收。Weinberg 等., Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, Clin Pharmacol Ther. (1988) ;44 :335-340.

[0175] 其它类鸦片拮抗剂,如环佐辛与纳洛酮,两者在氮上均有环丙基甲基取代,使它们通过口途径维持其高的功效并且其作用时间更长,达到口服后 24 小时。

[0176] 在本发明优选实施方案中,该类鸦片激动剂包括:羟可酮、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、羟吗啡酮、可待因、或其药学上可接受的盐类,而类鸦片拮抗剂包括:纳曲酮或其药学上可接受的盐,并且量为约 2mg 至约 15mg,约 5mg 至约 10mg 或约 6mg 至约 8mg。

[0177] 在一些实施方案中,类鸦片激动剂包括氢可酮 (Hydrocodone) 或其药学上可接受的盐类,缓释的口服剂型的每剂量单位可以含有约 8mg 至约 50mg 止痛剂量的氢可酮或其盐。在其中氢吗啡酮或其药学上可接受的盐是治疗活性类鸦片的缓释口服剂型中,其含有氢吗啡酮或其盐约 2mg 毫克至约 64mg。本发明的另一实施方案中,该类鸦片激动剂包括吗啡或其药学上可接受的盐类,并且本发明的控释口服剂型包含约 2.5mg 至约 800mg 的吗啡或其盐。在另一个实施方案中,该类鸦片激动剂包括羟可酮或其药学上可接受的盐类,并且此控释口服剂型包含约 2.5mg 至约 800mg 的羟可酮或其盐。在某些优选实施方案中,该缓释的口服剂型包含 5mg、10mg 克、20mg、40mg、60mg、80mg、160mg 克或 320mg 的羟可酮盐酸盐。控释羟可酮制剂是本领域已知的。在某些实施方案中,该类鸦片激动剂含有曲马多或其药学上可接受的盐,并且此控释口服剂型每剂量单位包含约 25mg 至约 800mg 的曲马多。当与单一激动剂产品所达到的疗效对比时,这种剂型可含有一种以上的类鸦片激动剂以提供等效的治疗效果。或者,该剂型可包含摩尔当量的可用于本发明中的类鸦片激动剂的其它盐。

[0178] 在某些实施方案中,在剂型中也包括稳定剂以防止类鸦片激动剂的降解。在某些实施方案中,用于剂型中的稳定剂包括例如但不限制于,有机酸类、羧酸类、氨基酸的酸盐类(例如,半胱氨酸、L-半胱氨酸、半胱氨酸盐酸盐、甘氨酸盐酸盐或胱氨酸二盐酸盐)、偏亚硫酸氢钠、抗坏血酸和其衍生物、苹果酸、异抗坏血酸、柠檬酸、酒石酸、棕榈酸、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、磷酸氢钙、二氧化硫、亚硫酸钠,硫酸氢钠、生育酚、以及其水溶性或脂溶性衍生物,例如托可索仑或生育酚乙酸酯、亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐和亚硫酸氢盐类、或碱金属、碱土金属和其它金属、PHB 酯类、没食子酸酯类、丁基化羟基甲苯醚 (BHA) 或丁基化羟基甲苯 (BHT),与 2,6-二-叔丁基- α -二甲氨基-对-甲酚、叔丁基氢醌、二-叔戊基氢醌、二-叔丁基氢醌、丁基羟基甲苯、丁基羟基甲苯醚、邻苯二酚、邻苯三酚、没食子酸丙酯、和去甲二氢愈创木酸、以及低级脂肪酸、果酸、磷酸、山梨酸和苯甲酸及其盐类、酯类、衍生物和异构性化合物,抗坏血酸棕榈酸酯、卵磷脂类、一和多羟基苯衍生物、乙二胺四乙酸和其盐、柠康酸、铁杉脂酚 (conidendrine)、碳酸二乙酯、亚甲二氧基苯酚、脑磷脂、 β, β' -二硫代丙酸、联苯和其它苯基衍生物,其药学上可接受的盐类,与其混合物。

[0179] 本发明口服剂型,除了类鸦片激动剂和拮抗剂之外,还可包括与可能或不可能有协同作用的一种或多种药物。例如,在某些具体实施方式中,除了类鸦片拮抗剂之外,可在

剂型中包括两种类鸦片激动剂的组合。例如,该剂型可包括两种具有不同的性质,例如半衰期、溶解度、功效与任何前述的组合的类鸦片激动剂。在另外的实施方案中,除了类鸦片拮抗剂之外,包括一种或多种类鸦片激动剂与其他非类鸦片药物。该非类鸦片的药物优选提供附加的止痛作用,且包括,例如,阿司匹林、乙酰氨基酚;非类固醇抗炎性药物(“NSAID”),例如,布洛芬、酮洛芬等;N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂,例如,吗啡喃例如右甲吗啡喃或右啡烷,或氯胺酮;环加氧酶-II抑制剂(“COX-II抑制剂”);和/或甘氨酸受体拮抗剂。该另外的药物可包括在与第一激动剂相同的颗粒内,或在不同的颗粒内。

[0180] 在本发明某些优选实施方案中,本发明可通过包括包含另外的非类鸦片激动剂,例如NSAID或COX-2抑制剂,而允许使用较低剂量的类鸦片止痛剂。通过给药较低剂量的两种药物中任一药物或两种药物,可以减小伴随着人体内有效疼痛控制的副作用。

[0181] 适当的非类固醇抗炎性药物包括布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯恶洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、皮罗普芬、卡洛芬、恶丙嗪、pramoprofen、妙洛普芬(muroprofen)、trioxaprofen、舒洛芬、氨基普芬(aminoprofen)、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、消炎痛、舒林酸、托美丁(tolmetin)、佐美酸、噻庚乙酸、叠氮吲哚酸、阿西美辛、芬替酸、环氯萘酸、oxpinac、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟灭酸、托芬那酸、diflurisal、flufenisal、吡罗昔康、苏度昔康或伊索昔康,其药学上可接受的盐类,与其混合物,等等。上述药物的可用剂量都是本领域技术人员所熟知的。

[0182] N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂都是本领域技术人员熟知的,且包括,例如吗啡喃,例如右甲吗啡喃或右啡烷,氯胺酮,d-美沙酮或其药学上可接受的盐类。本发明中,术语“NMDA拮抗剂”也视为包括阻断NMDA受体活化的主要细胞内后果的药物,例如神经节苷脂(ganglioside)例如GM1或GM1b,一种吩噻嗪(例如三氟拉嗪;或萘磺酰胺例如N-(6-氨基己基)-5-氯-1-萘磺酰胺。此药物据称可抑制易上瘾的药物,例如,麻醉性止痛剂,例如吗啡、可待因等的耐受性及/或依赖性的发展,如在美国专利5,321,012和5,556,838(两者都属于Mayer等)中所述,及可治疗慢性疼痛,如在美国专利5,502,058(Mayer等)中所述。

[0183] 使用甘氨酸受体拮抗剂治疗慢性疼痛与此类药物的鉴定都在美国专利5,514,680(Weber等)有所说明。

[0184] COX-2抑制剂已经在该领域中报导且有许多化学构造已知可产生对环加氧酶-2(cyclooxygenase-2)的抑制作用。COX-2抑制剂公开在,例如美国专利5,616,601;5,604,260;5,593,994;5,550,142;5,536,752;5,521,213;5,475,995;5,639,780;5,604,253;5,552,422;5,510,368;5,436,265;5,409,265;5,409,944;和5,130,311中。某些优选的COX-2抑制剂包括塞来昔布(celecoxib)(SC-58635)、DUP-697、氟舒利(flusullide)(CGP-28238)、美洛昔康(meloxicam)、6-甲氧基-2-萘基乙酸(6-MNA)、MK-966(也称为Vioxx)、萘丁美酮(6-MNA的前药)、尼美舒利、NS-398、SC-5766、SC-58215、T-614,其药学上可接受的盐,和其组合。COX-2抑制剂与类鸦片止痛药联用的治疗有效剂量水平相当于每天每千克体重约0.005mg至140mg。另一方面,与类鸦片止痛药联合给药,每个患者每天约0.25mg至约7mg COX-2抑制剂。类鸦片激动剂与COX-2抑制剂联用在WO 99/13799中公开。

[0185] 在另一实施方案中,可包括非类鸦片药以提供止痛之外所需要的效用,例如:止咳剂、祛痰剂、止吐剂、鼻塞药、抗组织胺药物、局部麻醉剂等。

[0186] 本发明还涉及所公开的剂型使用不同的活性剂/拮抗剂组合(即非类鸦片)以防止活性剂的滥用。例如在苯并二氮杂庚因作为本发明中该剂型的活性剂时,隔离的苯并二氮杂庚因拮抗剂可配制在该剂型中。当巴比妥酸盐作为本发明中该剂型的活性剂时,隔离的巴比妥酸盐拮抗剂可配制在该剂型中。当安非他明作为本发明中该剂型的活性剂,隔离的安非他明拮抗剂可配制在该剂型。

[0187] 术语“苯并二氮杂庚因”是指苯并二氮杂庚因与其衍生物药物,该类药物能够抑制中枢神经系统。苯并二氮杂庚因类药物包括但不限于:阿普唑仑、溴西洋、利眠宁、利眼宁、安定、舒乐安定、福拉西洋、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、哌醋甲酯与其混合物。

[0188] 可以用于本发明中的苯并二氮杂庚因拮抗剂包括但是不限制于氟马西尼。

[0189] 巴比妥酸盐指的是衍生自巴比妥酸(2,4,6-三氧化六氢嘧啶)的镇静-催眠药物。巴比妥酸盐包括,但是不限制于,异戊巴比妥、阿普比妥、布塔巴比妥、布他巴比妥、美索比妥、甲苯比妥、美沙比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥和其混合物。

[0190] 可以用于本发明中的巴比妥酸盐拮抗剂包括但是不限制于如本文中所述的安非他明。

[0191] 兴奋剂指的是刺激中枢神经系统的药物。兴奋剂包括但是不限制于安非他明类,例如安非他明、右苯丙胺树脂复合物、右苯丙胺、脱氧麻黄碱、哌醋甲酯和其混合物。

[0192] 可以用于本发明中的兴奋剂拮抗剂包括但是不限制于如本文中所述的苯并二氮杂庚因类。

[0193] 本发明也涉及本文中所述利用除拮抗剂以外的反作用剂(adverseagents)以阻止活性剂的滥用。术语“反作用剂”是指在以非隔离形式给药时可产生不愉快效果的任何药物。除拮抗剂以外的反作用剂的例子包括呕吐剂、刺激剂和苦味剂。

[0194] 呕吐剂包括,但是不限制于吐根和阿朴吗啡。

[0195] 刺激剂包括但是不限制于辣椒素、辣椒素类似物,与其混合物。辣椒素类似物包括resiniferatoxin、停牙毒素(tinyatoxin)、庚酰基异丁基酰胺、庚酰基愈创木基酰胺、其它异丁基酰胺类或愈创木基酰胺类、二氢辣椒素、高香草基辛基酯、壬酰基香草基酰胺,与其混合物。

[0196] 苦味剂包括但是不限制于调味油类,调味香料,油树脂类,从植物、叶子、花衍生的萃取物,水果调味料,蔗糖衍生物,氯蔗糖衍生物,奎宁硫酸盐,苯甲酸地那铵,与其组合。

[0197] 至此本发明参考所附的实施例进行更全面的说明。然而,应该理解下面的说明仅是举例说明而不以任何方式限制本发明。

[0198] 实施例 1

[0199] 盐酸纳曲酮 2 毫克胶囊

[0200] 此为类鸦片拮抗剂盐酸纳曲酮的比较实施例,其被配制为熔体挤出多粒状物(后文中称为“MEMs”)以制备隔离的产品。基于所选的聚合物和赋形剂,该 MEM 药丸(pellet)以完整形式分析时,释放出非常少的纳曲酮,不过在受损坏(粉碎)之后,释放出大量的纳曲酮。该实施例在此引入作为参比例,以显示如何在实施例 1 后的实施例中包衣,所述包衣

可以增强隔离性质。下表 1 中列出实施例 1 的盐酸纳曲酮制剂。

[0201] 表 1A 配方

[0202]

成分	量/单位(毫克)	量/批(千克)
盐酸纳曲酮	2.0	0.10
Eudragit RSPO	88.0	4.40
硬脂醇	15.0	0.75
硬脂酸	15.0	0.75
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1.0	0.05
#2 硬质明胶胶囊	61.0	3.05
合计	182.0	9.10

[0203] 实施例 1 的盐酸纳曲酮制剂采用下列方法制备：

[0204] 方法

[0205] 1. 研磨：使硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0206] 2. 混合：将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0207] 3. 挤出：将由步骤 2 得到的经混合材料以从 1.7kg/hr 至 2.6kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内并收集挤出物。于 75°C -100°C 的料筒温度下将混合物挤出成为直径约为 1mm 的条状物。将挤出的条状物收集在输送机之上。

[0208] 4. 冷却：将条状物于输送机上冷却。

[0209] 5. 造粒：使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 1mm 的药丸。

[0210] 6. 筛选：使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0211] 7. 包胶：将筛选出的药丸装入硬质明胶胶囊中至最终的重量 (targetweight) 为 121 毫克。

[0212] 体外溶解：

[0213] 使根据实施例 1 制备的制剂进行下列方法的体外溶解测试，得到表 1B 的结果。

[0214] 方法：

[0215] 1. 仪器：USP II 型（桨式），于 75rpm 和 37°C 下

[0216] 2. 采样时间：1、2、4、8、12、24、36 小时

[0217] 3. 介质：700 毫升 SGF 1 小时后，转换成 900 毫升 SIF

[0218] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0219] 结果：

[0220] 表 1B

[0221]

时间 (h)	1	2	4	8	12	24	36
平均溶解%	1.3	2.6	2.9	3.6	4.0	5.2	6.2

[0222] 模拟损坏和溶解：

[0223] 根据实施例 1 制备的制剂在接受模拟损坏后,进行下面的体外溶解试验方法。表 1C 列出 1 小时的溶解结果。在损坏中,该溶解研究用粉末是用钵和杵 (600 击 (stroke)) 研磨的纳曲酮药丸。

[0224] 溶解方法 :同上

[0225] 结果 :

[0226] 表 1C

[0227]

时间 (h)	1
平均溶解%	33.5

[0228] 粉碎与完整的比值

[0229] 粉碎与完整的比例为经粉碎的药丸在 1 小时的溶解百分比和完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。

[0230] 粉碎与完整的比例结果 : $33.5\% / 6.2\% = 5.4 : 1$

[0231] 人体内药代动力学 / 生物利用度研究

[0232] 将使用上述方法和配方制备的胶囊 (MEMs) 用于临床研究中,以测定相对于立即释放性纳曲酮片剂的药代动力学 / 生物利用度。给人类对象给药完整的盐酸纳曲酮 MEMs (整个的)、粉碎的盐酸纳曲酮 MEMs (经研磨的) 或立即释放性盐酸纳曲酮片剂 (IR NTX) 剂型。结果如图 1 中所示。相对于立即释放性纳曲酮 (IR NTX),完整 (整个) 与粉碎 (经研磨) 样品的暴露 (AUC_t) 的剂量调整 (到 1 毫克 IR NTX 片剂) 程度,与 IR NTX、粉碎 (研磨) 与完整 (整个) 样品的剂量调整 C_{max} 都列于下面的表 1D 中。

[0233] 表 1D

配方	参数	IR NTX	粉碎的 MEMs (经研磨的)	完整(整个的) MEMs
[0234] A	平均 AUC _t (pg/ml. h)	564.4	373.4	84.7
	平均 C _{max} (pg/ml)	142.1	43.1	5.3

[0235] 剂量调整的血浆浓度显示,当完整使用时,从 MEMs 剂型有少量的纳曲酮释放。当 MEMs 经粉碎 (研磨) 后使用时,纳曲酮的水平增高。基于平均 C_{max},粉碎的 MEMs/ 完整的 MEMs 的比例为约 8。类似地,基于平均 AUC_t,粉碎的 MEMs/ 完整的 MEMs 的比例为约 4.4。此

结果指出在粉碎后总量以及峰暴露的比值都明显增加。

[0236] 实施例 2

[0237] 乙基纤维素包衣的盐酸纳曲酮 2 毫克药丸

[0238] 在实施例 2 中,类似于实施例 1 制备纳曲酮 MEMs 后,用乙基纤维素 (Surelease) 包覆到不同的水平 (5%、10%、15% 和 20% 重量增量)。下表 2A 列出未包覆的盐酸纳曲酮配方。

[0239] 表 2A 药丸配方

[0240]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮	2.0	0.10
Eudragit RSPO	88.0	4.40
硬脂醇	15.0	0.75
硬脂酸	15.0	0.75
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1.0	0.05
合计	121.0	6.05

[0241] 实施例 2 的未包衣盐酸纳曲酮制剂采用下面的方法制备：

[0242] 方法

[0243] 1. 研磨 :使硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛网的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0244] 2. 混合 :将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0245] 3. 挤出 :将由步骤 2 得到的经混合材料以从 2.9kg/hr 至 4.8kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。于 95°C -105°C 的料筒温度下将混合物挤出成为直径约为 1mm 的条状物。将挤出的条状物收集在输送机上。

[0246] 4. 冷却 :将条状物于输送机上冷却。

[0247] 5. 造粒 :使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 1mm 的药丸。

[0248] 6. 筛选 :使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上的材料作为所需产品。

[0249] 体外溶解：

[0250] 使根据实施例 2 制备的未包覆制剂进行下面的体外溶解试验方法,得到下表 2B 中所列的结果：

[0251] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式), 于 50rpm 和 37°C 下

[0252] 2. 采样时间 :1、2、4、8、12、18、24、36 小时

[0253] 3. 介质 :700 毫升 SGF1 小时后,转换成 900 毫升 SIF

[0254] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0255] 结果 :

[0256] 表 2B

[0257]

时间 (h)	1	2	4	8	12	18	24	36
平均溶解 %	2.1	2.6	2.9	3.2	3.8	4.2	4.7	5.3

[0258] 模拟损坏和溶解 :

[0259] 根据实施例 2 制备的制剂接受模拟损坏后,施以进行下面的溶解试验方法。表 2C 列出 45 分钟的溶解结果。在损坏中,该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 研磨纳曲酮药丸 :

[0260] 溶解方法 :

[0261] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式),在 50rpm 和 37°C

[0262] 2. 采样时间 :45 分钟

[0263] 3. 介质 :700 毫升 SGF

[0264] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0265] 结果 :

[0266] 表 2C

[0267]

时间 (分)	45
平均溶解 %	31

[0268] 粉碎与完整的比值

[0269] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分率比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的的比值。

[0270] 粉碎与完整的比值结果 : $31\% / 5.3\% = 5.8 : 1$

[0271] 对根据实施例 2 制备的且列于表 2A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用疏水性包衣 (Surelease) 包覆到 5%、10%、15% 和 20% 的重量增量 ;并用疏水性包衣 (Surelease) 和有色包衣 (Opadry) 包覆到 20% 的重量增量。下表中列出具有 20% 重量增量的包衣和有色包衣的配方的实例实例。

[0272] 表 2D

[0273] 20% 重量增量的有色包衣

[0274]

成分	量 / 单位	量 / 批
	(毫克)	(千克)
盐酸纳曲酮 2 毫克药丸	121.0	0.50

Surelease (固体)	24.2	0.10
Opadry Pink	6.05	0.025
硬脂酸	151.25	0.625

[0275] 实施例 2 的盐酸纳曲酮包衣制剂是采用下列方法制备：

[0276] 方法

[0277] 1. 功能包衣分散体：将 Surelease 悬浮液通过与水混合而稀释到 15% w/w 固体。

[0278] 2. 有色包衣分散体：将 Opadry 与水混合而得 10% w/w 分散体。

[0279] 3. 功能包衣：使用流化床处理机 (GPCG-1) 以下面的参数作为指导，将 Surelease 分散体喷射到 700 克规模的所制纳曲酮药丸：

[0280] • 空气速度：7.0 至 9.0 米 / 秒

[0281] • 输入空气温度：40-50°C

[0282] • 分散体喷射速率：8-11g/分

[0283] 当分散体的理论量被喷射为 5%、10%、15% 和 20% 重量增量时采样。

[0284] 4. 有色包衣：当功能包衣完成时，使用下面的参数作为指导，将 opadry 喷射到经包覆的药丸上：

[0285] • 空气速度：7.0 米 / 秒

[0286] • 输入空气温度：50°C

[0287] • 分散体喷射速率：8.5g/分

[0288] 5. 筛分：使该药丸通过 14US 目筛与 20US 目筛。收集保留在 20US 目筛上面的材料为所需产品。

[0289] 6. 固化：将筛过的药丸和样品置于 45°C 烘箱内 24 小时。

[0290] 根据上面的 20% 配方和方法，按照每单位使用 6.05、12.1 和 18.15 毫克 Surelease 制备了包覆 5%、10% 和 15% 重量增量的药丸。

[0291] 体外溶解

[0292] 使根据实施例 2 制备的包覆制剂进行下面的体外溶解试验方法时，得到下表 2E 中所列的结果。

[0293] 方法：

[0294] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37°C

[0295] 2. 采样时间：1、2、4、8、12、18、24、36 小时

[0296] 3. 介质：700 毫升 SGF 一小时后，转换成 900 毫升 SIF

[0297] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0298] 结果：

[0299] 表 2E

时间(h)		1	2	4	8	12	18	24	36
[0300] 平均 溶解 %	未包衣	2.1	2.6	2.9	3.2	3.8	4.2	4.7	5.3
	5%	0.0	0.6	0.9	1.4	1.8	2.2	2.4	3.2
	10%	0.0	0.7	0.6	1.0	1.2	1.6	1.8	2.3
	15%	0.0	0.0	0.5	0.8	1.1	1.4	1.6	2.1
	20%	0.0	0.0	0.0	0.7	0.9	1.3	1.5	2.0
	20%								
	w/Opadry	0.0	0.0	0.7	1.0	1.2	1.5	1.6	2.0

[0301] 如从溶解结果可以看出,纳曲酮药丸的溶解通常会随着聚合物包覆水平的增加而降低。

[0302] 模拟损坏和溶解:

[0303] 使根据实施例 2 制备的制剂进行模拟损坏后,进行下面的溶解试验方法。表 2F 列出 45 分钟的溶解结果。在损坏中,该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 分别研磨未包覆和经包覆的纳曲酮药丸:

[0304] 溶解方法:

[0305] 1. 仪器:USP II 型(桨式),在 50rpm 和 37°C

[0306] 2. 采样时间:45 分钟

[0307] 3. 介质:700 毫升 SGF

[0308] 4. 分析方法:高效液体色谱

[0309] 结果:

[0310] 表 2F

[0311]

时间 (分)		45
平均溶解 %	未包衣	31
	5%	19
	10%	21
	15%	21
	20%	21
	20%	
	w/Opadry	20

[0312] 粉碎与完整的比值

[0313] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。粉碎与完整的比值结果列于表 2G 中。

[0314] 粉碎与完整的比值结果:

[0315] 表 2G

[0316]

粉碎与完整的比值	
未包覆	5.8
5%	5.9
10%	9.1
15%	10.0
20%	10.5
20% w/Opadry	10.0

[0317] 如从溶解结果可以看出,随着包覆水平的增加,粉碎:完整的比值增加。

[0318] 与实施例 1 相比较实施例 2 的结果

[0319] 因此,通过将实施例 1 未包覆 MEMs 制剂相同的实施例 2 的 MEMs 包衣,在 36 小时的药物释放率从超过 5% 降低到约 2%。其结果,通过使用功能包衣,也可以明显地降低从实施例 1 的未包覆 MEMs 中拮抗剂的“泄露”。粉碎与完整的比值可由 5 : 1 增至 10 : 1。

[0320] 实施例 3

[0321] 乙基纤维素包衣的盐酸纳曲酮 8 毫克药丸

[0322] 在实施例 3 中,制备含纳曲酮 8mg 毫克药丸后,用乙基纤维素 (Surelease) 包覆到不同的水平 (5%、10%、15%、20%、25% 和 30% 重量增量)。实施例 3 中未经包覆的纳曲酮 HCl 制剂列于下表。

[0323] 表 3A

[0324] 药丸配方

[0325]

成分	量/单位(毫克)	量/批(千克)
盐酸纳曲酮	8.0	0.397
Eudragit RSPO	84.0	4.165
硬脂醇	14.0	0.694
硬脂酸	14.0	0.694
丁基化羟基甲苯(BHT)	1.0	0.05
合计	121.0	6.00

[0326] 实施例 3 中未包衣的盐酸纳曲酮制剂如下所述进行制备:

[0327] 方法

[0328] 1. 研磨:将硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0329] 2. 混合:将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0330] 3. 挤出 : 将由步骤 2 得到的经混合材料以 3.9kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。于 95°C 至 100°C 之间的料筒温度将混合物挤出成为直径约为 1mm 的条状物。将挤出的条状物收集在输送机之上。

[0331] 4. 冷却 : 将条状物于输送机上冷却。

[0332] 5. 造粒 : 使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 1mm 的药丸。

[0333] 6. 筛选 : 使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为合意的产品。

[0334] 体外溶解

[0335] 使根据实施例 3 制备的未包衣制剂进行下面的体外溶解试验方法时, 得到下表 3B 中所列的结果。

[0336] 溶解方法 :

[0337] 1. 仪器 : USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37°C

[0338] 2. 采样时间 : 1, 6, 12, 24, 36 小时

[0339] 3. 介质 : 700 毫升 SGF 一小时后, 转换成 900 毫升 SIF

[0340] 4. 分析方法 : 高效液体色谱

[0341] 结果 :

[0342] 表 3B

[0343]

时间 (h)	1	6	12	24	36
平均溶解 %	4.2	8.6	11.4	15.5	18.7

[0344] 模拟损坏和溶解 :

[0345] 使根据实施例 3 制备的制剂进行模拟损坏后, 进行下面的溶解试验方法。表 3C 列出 45 分钟的结果。在损坏中, 该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 研磨未包衣的纳曲酮药丸。

[0346] 溶解方法 :

[0347] 1. 仪器 : USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37°C

[0348] 2. 采样时间 : 45 分钟

[0349] 3. 介质 : 700 毫升 SGF

[0350] 4. 分析方法 : 高效液体色谱

[0351] 结果 :

[0352] 表 3C

[0353]

时间 (分)	45
平均溶解 %	57

[0354] 粉碎与完整的比值

[0355] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解 % 对完整九粒在 36 小时的溶解 % 的比值。

[0356] 粉碎与完整的比值结果 : $57\% / 18.7\% = 3.0$

[0357] 将根据实施例 3 制备的且列于表 3A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用疏水性包衣 (Surelease) 包覆到 5%、10%、15%、20% 和 25% 的重量增量;并用疏水性包衣 (Suroloase) 和有色包衣 (Opadry) 包覆到 30%。下表中列出具有 30% 重量增量的疏水包衣和有色包衣的制剂的实例。

[0358] 表 3D

[0359] 30%重量增量的包衣药丸配方

[0360]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸	121.0	0.50
Surelease(固体)	36.3	0.15
Opadry Pink	6.1	0.025
总计	163.4	0.675

[0361] 实施例 3 中经包覆的盐酸纳曲酮制备方式如下:

[0362] 方法

[0363] 1. 功能包衣分散体:将 Surelease 悬浮液通过与水混合稀释到 15% w/w 固体。

[0364] 2. 有色包衣分散体:将 Opadry 与水混合而得 10% w/w 分散体。

[0365] 3. 功能包覆:使用流化床处理机 (GPCG-1) 以下面的参数作为指导,将 Surelease 分散体喷射到 700 克规模的所制纳曲酮药丸:

[0366] • 空气速度:8.6 至 9.6 米 / 秒

[0367] • 输入空气温度:40-50°C

[0368] • 分散体喷射速率:9-14.8 克 / 分

[0369] 当分散体的理论量被喷射到 5%、10%、15%、20%、25% 和 30% 重量增量 (每单位约 6.05, 12.1, 18.15, 24.2, 30.25 毫克 Surelease) 时采样。

[0370] 4. 有色包覆:在功能包覆完成时,使用下面的参数作为指导,将 opadry 喷射到经包覆的药丸上:

[0371] • 空气速度:8.6-9.0 米 / 秒

[0372] • 输入空气温度:47 度

[0373] • 分散体喷射速率:9.0g/ 分

[0374] 5. 筛分:使该药丸筛过 14US 目筛与 20US 目筛。收集保留在 20US 目筛上面的材料为所需产品。

[0375] 6. 固化:将筛过的药丸和样品置于 45°C 烘箱内 24 小时。

[0376] 体外溶解:

[0377] 使根据实施例 3 制备的包覆着疏水性包衣 (Surelease) 和有色包衣 (Opadry) 的制剂在接受下面的体外溶解试验方法时,得到下表 3E 中所列的结果。

[0378] 方法：

[0379] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37℃

[0380] 2. 采样时间：1、6、12、24、36 小时

[0381] 3. 介质：700 毫升仿真胃液一小时后，转换成 900 毫升仿真肠液

[0382] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0383] 结果：

[0384] 表 3E

时间(h)		1	6	12	24	36
[0385] 平均溶解 %	未包覆	4.2	8.6	11.4	15.5	18.7
	5%	0.3	1.9	3.1	4.7	5.9
	10%	0.2	0.7	1.1	1.9	2.6
	15%	0.2	0.5	0.8	1.4	1.9
	20%	0.2	0.4	0.6	1.1	1.5
	25%	0.1	0.4	0.6	1.1	1.5
	30% w/Opadry	0.1	0.4	0.7	1.0	1.4

[0386] 如从溶解结果可以看出，纳曲酮药丸的溶解通常会随着聚合物包覆水平的增加而降低。

[0387] 模拟损坏和溶解：

[0388] 使根据实施例 3 制备的制剂接受模拟损坏后，进行下面的溶解试验方法。表 3F 列出 45 分钟的溶解结果。在损坏中，该溶解研究用粉末是使用钵和杵（24 击）分别研磨未包衣和经包衣的纳曲酮药丸而成。

[0389] 溶解方法：

[0390] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37℃

[0391] 2. 采样时间：45 分钟

[0392] 3. 介质：700 毫升 SGF

[0393] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0394] 结果：

[0395] 表 3F

[0396]

时间 (分)		45
平均溶解 %	未包衣	57
	5%	60
	10%	56
	15%	49
	20%	48
	25%	56
	30% w/Opadry	52

[0397] 粉碎与完整的比值

[0398] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值结果列于下面的表 3G 之中。

[0399] 粉碎与完整的比值结果：

[0400] 表 3G

[0401]

粉碎与完整的比值	
未包衣	3.0
5%	10.2
10%	21.5
15%	25.8
20%	32.0
25%	37.3
30% w/Opadry	37.1

[0402] 如从溶解结果可以看出, 纳曲酮药丸的释放量通常会随着聚合物包衣水平的增加而降低 (在 36 小时由超过 18% 至小于 2%), 然而, 当在粉碎状况下, 近 50% 的拮抗剂被释放出且粉碎与完整的比值显著增加。

[0403] 在包衣后, 相对于未包衣的完整药丸, 8mg 完整药丸释放的纳曲酮显著降低。然而, 粉碎的 8mg 经包衣的药丸较 2mg 未经包衣的药丸释放出更多的纳曲酮。

[0404] 实施例 4

[0405] 甲基丙烯酸共聚物包衣的盐酸纳曲酮 8mg 药丸

[0406] 在实施例 4 中, 将按照实施例 3 制备含纳曲酮 8 毫克的药丸, 用甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit RS 30D) 包衣到不同的水平 (5%、10%、15%、20% 和 25% 重量增量)。实施例 4 中未经包衣的盐酸纳曲酮制剂列于表 4A:

[0407] 表 4A

[0408] 药丸配方

[0409]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮	8.0	0.397
Eudragit RSPO	84.0	4.165
硬脂醇	14.0	0.649
硬脂酸	14.0	0.649
丁基化羟基甲苯 (BHT)	1.0	0.05
合计	121.0	6.00

[0410] 实施例 4 中未经包衣的盐酸纳曲酮制剂如下所述进行制备：

[0411] 方法

[0412] 1. 研磨 : 将硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0413] 2. 混合 : 将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0414] 3. 挤出 : 将由步骤 2 得到的经混合材料以 3.9kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。于 95°C 至 100°C 之间的料筒温度将混合物挤出成为直径约为 1mm 的条状物。将挤出的条状物收集在输送机之上。

[0415] 4. 冷却 : 将条状物于输送机上冷却。

[0416] 5. 造粒 : 使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 1mm 的药丸。

[0417] 6. 筛选 : 使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0418] 体外溶解：

[0419] 根据实施例 4 制备的未包衣制剂在接受下面的体外溶解试验方法时得到下表 4B 中所列的结果。

[0420] 方法：

[0421] 1. 仪器 : USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37°C

[0422] 2. 采样时间 : 1、6、12、24、36 小时

[0423] 3. 介质 : 700 毫升 SGF 一小时后, 转换成 900 毫升 SIF

[0424] 4. 分析方法 : 高效液体色谱

[0425] 结果：

[0426] 表 4B

[0427]

时间 (h)	1	6	12	24	36
平均溶解%	4.2	8.6	11.4	15.5	18.7

[0428] 模拟损坏和溶解：

[0429] 根据实施例 4 制备的制剂在接受模拟损坏后,进行下面的溶解试验方法。表 4C 列出 45 分钟的结果。在损坏中,该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 研磨未包衣纳曲酮药丸。

[0430] 溶解方法：

[0431] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式),在 50rpm 和 37°C

[0432] 2. 采样时间 :45 分钟

[0433] 3. 介质 :700 毫升 SGF

[0434] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0435] 结果：

[0436] 表 4C

[0437]

时间 (分)	45
平均溶解%	57

[0438] 粉碎与完整的比值

[0439] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。

[0440] 粉碎与完整的比值结果 : $57\% / 18.7\% = 3.0$

[0441] 对根据实施例 4 制备的且列于表 4A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用疏水性包衣 (基于 Eudragit) 包覆到 5%、10%、15% 和 20% 的重量增量 ;及用疏水性包衣 (基于 Eudragit) 和有色包衣 (Opadry) 包覆到 25%。下表中列出具有 25% 重量增量的疏水包衣和有色包衣的制剂的实例。

[0442] 表 4D

[0443] 25% 重量增量的经包衣药丸配方

[0444]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸	121.0	0.50
Eudragit RS30D (固体)	30.25	0.125
柠檬酸三乙酯	6.05	0.025
Cab-0-Sil	1.5	0.0062

Opadry Pink	6.0	0.025
总计	164.8	0.68

[0445] 实施例 4 中经包衣的盐酸纳曲酮制备方式如下：

[0446] 方法

[0447] 1. 功能包衣分散体：将 Eudragit RS30D 与柠檬酸三乙酯混合 15 分钟以进行增塑。将 Cab-0-Sil 分散在足量的水中获得总共 20% w/w 的固体分散体。将该 Cab-0-Sil 分散体添加到该 Eudragit 混合物内。

[0448] 2. 有色包衣分散体：将 Opadry 与水混合而得 10% w/w 分散体。

[0449] 3. 功能包衣：使用流化床处理机 (GPCG-1) 以下面的参数作为指导，将 Eudragit 分散体喷射到 700 克规模的所制纳曲酮药丸：

[0450] • 空气速度：8.5 至 9.5 米 / 秒

[0451] • 输入空气温度：35°C

[0452] • 分散体喷射速率：14g/分

[0453] 当分散体的理论量被喷射到 5%、10%、15%、20% 和 25% 重量增量时采样。

[0454] 4. 有色包衣：在功能包衣完成时，使用下面的参数作为指导，将 Opadry 喷射到经包衣的药丸上：

[0455] • 空气速度：8.5 米 / 秒

[0456] • 输入空气温度：35-45°C

[0457] • 分散体喷射速率：8.5g/分

[0458] 5. 筛分：该药丸筛过 14US 目筛与 20US 目筛。收集保留在 20US 目筛上面的材料为所需产品。

[0459] 6. 固化：将筛过的药丸和样品置于 45°C 烘箱内 24 小时。

[0460] 根据上面的 20% 配方和程序，分别使用每单位 6.05、12.1、18.15 和 24.2 毫克 Eudragit RS30D，制备包衣了 5%、10%、15% 和 20% 重量增量的药丸。

[0461] 体外溶解：

[0462] 根据实施例 4 制备的包覆着疏水性包衣的制剂进行下面的体外溶解试验方法时，得到下表 4E 中所列的结果。

[0463] 方法：

[0464] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37°C

[0465] 2. 采样时间：1、6、12、24、36 小时

[0466] 3. 介质：700 毫升 SGF 一小时后，转换成 900 毫升 SIF

[0467] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0468] 结果

[0469] 表 4E

[0470]

时间(h)		1	6	12	24	36
平均溶解 %	未包衣	4.2	8.6	11.4	15.5	18.7
	5%	0.3	1.4	2.5	4.6	6.6
	10%	0.1	0.5	0.7	1.0	1.4
	15%	0.1	0.4	0.6	0.8	1.0
	20%	0.1	0.3	0.4	0.5	0.6
	25% w/Opadry	0.0	0.1	0.2	0.2	0.3

[0471] 如从溶解结果可以看出,纳曲酮药丸的溶解通常会随着聚合物包衣水平的增加而降低。

[0472] 模拟损坏和溶解:

[0473] 根据实施例 4 制备的制剂在接受模拟损坏后,进行下面的溶解试验方法。表 4F 列出 45 分钟的溶解结果。在损坏中,该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 分别研磨未包衣和经包衣的纳曲酮药丸。

[0474] 溶解方法:

[0475] 1. 仪器:USP II 型(桨式),在 50rpm 和 37°C

[0476] 2. 采样时间:45 分钟

[0477] 3. 介质:700 毫升 SGF

[0478] 4. 分析方法:高效液体色谱

[0479] 结果:

[0480] 表 4F

[0481]

时间(小时)		45
平均溶解 %	未包衣	57
	5%	55
	10%	55
	15%	61
	20%	49
	25% w/Opadry	47

[0482] 粉碎与完整的比值

[0483] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。粉碎与完整的比值结果列于表 4G 之中。

[0484] 结果:

[0485] 表 4G

粉碎与完整的比值	
未包衣	3.0
5%	8.3
10%	39.3
15%	61.0
20%	81.7
25% w/Opadry	156.7

[0486]

[0487] 如从溶解结果可以看出,纳曲酮药丸的释放量通常会随着聚合物包衣水平的增加而降低(在 36 小时由超过 18%至约 1%),然而,当在粉碎状况下,除释放接近 50%的拮抗剂,并且粉碎与完整的比值显著增加。

[0488] 该产品显示出在包衣后由完整药丸溶解的纳曲酮显著减少,但是还保持有由粉碎药丸释放相当量的拮抗剂的能力。

[0489] 实施例 5

[0490] 在实施例 5 中,在 GMP 条件下以先导试验规模重复实施例 4 中的制剂并用于体内评估。

[0491] 向如实施例 4 制备的含纳曲酮 8 毫克药丸包覆疏水性包衣到 15%重量增量(基于 Eudragit RS 30D)。随后将这些颗粒包胶于 #2 胶囊。实施例 5 中未经包衣的盐酸纳曲酮制剂列于下表。

[0492] 表 5A

[0493]

成分	量/单位(毫克)	量/批(千克)
盐酸纳曲酮	8.0	2.40
Eudragit RSPO	84.0	25.20
硬脂醇	14.0	4.20
硬脂酸	14.0	4.20
丁基化羟基甲苯(BHT)	1.0	0.30
合计	121.0	36.30

[0494] 实施例 5 中未经包衣的盐酸纳曲酮配制如下:

[0495] 方法

[0496] 1. 研磨:将硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0497] 2. 混合 :将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0498] 3. 挤出 :将由步骤 2 得到的经混合材料以从 4.0 至 4.8kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。于 80°C 至 100°C 之间的料筒温度将混合物挤出成为直径约为 0.8-1.2mm 的条状物。将挤出的条状物收集在输送机之上。

[0499] 4. 冷却 :将条状物于输送机上冷却。

[0500] 5. 造粒 :使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 0.8-1.4mm 的药丸。

[0501] 6. 筛选 :使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛,通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0502] 对根据实施例 5 制备的且列于表 5A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用疏水性包衣 (基于 Eudragit RS 30D) 包覆到 15% 的重量增量。下表中列出疏水包衣制剂的实例。

[0503] 表 5B

[0504] 15% 重量增量的囊化经包衣药丸的配方

[0505]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸	121.0	10.00
Eudragit RS30D(固体)	18.2	1.50
柠檬酸三乙酯	3.6	0.30
Cab-0-Sil	0.9	0.07
Opadry Pink	6.05	0.50
总计	149.7	12.37

[0506] 方法

[0507] 1. 功能包衣分散体 :将 Eudragit RS30D 与柠檬酸三乙酯混合 15 分钟以进行增塑。将 Cab-0-Sil 分散在足量的水中得到总共 20% w/w 的固体分散体。将该 Cab-0-Sil 分散体添加到该 Eudragit 混合物内。

[0508] 2. 有色包衣分散体 :将 Opadry 与水混合而得 10% w/w 分散体。

[0509] 3. 功能包衣 :使用流化床处理机 (GPCG-15) 以下面的参数作为指导,将 Eudragit 分散体喷射到 9kg 规模的上面所制的纳曲酮药丸上 :

[0510] • 空气速度 :700-780CFM

[0511] • 输入空气温度 :35°C

[0512] • 分散体喷射速率 :115-135 克 / 分

[0513] 4. 有色包衣 :在功能包衣完成时,使用下面的参数作为指导,将 Opadry 喷射到经包衣的药丸上 :

[0514] • 空气速度 :750-760CFM

[0515] • 输入空气温度 :35-45℃

[0516] • 分散体喷射速率 :75-95 克 / 分

[0517] 5. 筛分 :该药丸筛过 14TBC 目筛与 26TBC 目筛。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0518] 6. 包胶 :将筛选出的药丸装入硬质明胶胶囊中至终重为 149.7 毫克。

[0519] 体外溶解 (完整药丸) :

[0520] 将在实施例 5 中所制备的包覆疏水材料的大药丸 (bulk pellete) 与胶囊药丸进行下面的体外溶解方法而得表 5C 的结果。

[0521] 方法 :

[0522] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37℃

[0523] 2. 采样时间 :1、2、4、8、12、24、36 小时

[0524] 3. 介质 :700 毫升 SGF 一小时后, 转换成 900 毫升 SIF

[0525] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0526] 结果 :

[0527] 表 5C

时间 (h)		1	2	4	8	12	24	36
[0528] 平均溶解 %	大药丸	0.0	0.0	0.1	0.4	0.4	0.7	0.8
	胶囊药丸	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	1.0

[0529] 模拟损坏和溶解 (粉碎的药丸) :

[0530] 根据实施例 5 制备的制剂在接受模拟损坏后, 进行下面的溶解试验方法。在损坏中, 该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 分别研磨经包衣的纳曲酮药丸。

[0531] 溶解方法 :

[0532] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37℃

[0533] 2. 采样时间 :45 分钟

[0534] 3. 介质 :700 毫升 SGF

[0535] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0536] 结果 :

[0537] 表 5D

[0538]

时间 (分)	45
平均溶解 %	46.4

[0539] 粉碎与完整的比值

[0540] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。结果如下 :

[0541] 粉碎与完整的比值结果 : $46.4/0.8 = 58.0$

[0542] 体内药物动力学 / 生物利用度研究

[0543] 将使用上述方法和配方制备的胶囊用于临床研究中,以测定 MEMs 制剂的药物动力学/生物利用度,然后与立即释放性纳曲酮片剂的药代动力学/生物利用度相比较。给人类对象给药完整盐酸纳曲酮 MEMs 胶囊(1至5个胶囊-于禁食状态下);粉碎盐酸纳曲酮 MEMs(经研磨的一个胶囊内容物-于禁食状态下);立即释放性盐酸纳曲酮的片剂剂型-于禁食状态下;或在喂食状态下的一个完整的 MEMs 胶囊。本研究是标签公开的、单剂量、5向、交叉研究,其中采用 15 个健康对象,两次处理之间停滞 14 天。其治疗方式设计如下:

[0544] A. 1×8mg 纳曲酮 MEM 胶囊,完整的,禁食状态下

[0545] B. 1×8mg 纳曲酮 MEM 胶囊,胶囊的粉碎内容物,禁食状态下

[0546] C. 1×8mg 纳曲酮 MEM 胶囊,完整的,喂食状态下

[0547] D. 5×8mg(40mg) 纳曲酮 MEM 胶囊,完整的,禁食状态下

[0548] E. 2×0.5mg(1mg) 立即释放型纳曲酮片剂,禁食状态下

[0549] 当完整给药纳曲酮药丸后,血浆浓度显示仅有少量纳曲酮释放。图 2 描述纳曲酮浓度(pg/ml)相对于时间的曲线数据。当禁食状态下给药一颗粉碎/研磨的纳曲酮药丸时,血浆纳曲酮浓度有明显升高。粉碎的纳曲酮胶囊(N=14)的平均 C_{max}/完整的纳曲酮胶囊(N=15)的平均 C_{max}为 112.34。相似地,粉碎的纳曲酮胶囊(N=14)的平均 AUC_t/完整的纳曲酮 MEM 胶囊(N=15)的平均 AUC_t比为 31.55。

[0550] 实施例 1 的未包衣 MEMs 和实施例 5 的包衣 MEMs 的体外和体内比较列于表 5E 与 5F:

[0551] 表 5E

制剂		实施例一, 2 毫克, 未包衣	实施例五, 8 毫克, w/15% Eudragit	
体外	完整, 36 小时胶囊释放	0.124 毫克	0.08 毫克	
	粉碎	0.670 毫克	37.1 毫克	
	粉碎: 完整	5.4	46.4	
体内	AUC (pg/ml*hr)	完整	84.7	132.38*
		粉碎	373.4	4177.3*
	C _{max} (pg/ml)	完整	5.3	4.44*
		粉碎	43.1	498.8*

[0553] * 由 5*8mg 数据进行标准化

[0554] 表 5F

[0555]

	完整胶囊	粉碎胶囊	完整胶囊	完整胶囊	立即释放片剂
	8 毫克	8 毫克	8 毫克	5×8 毫克	2×0.5 毫克
	禁食	禁食	喂食	禁食	禁食
	N = 15	14	14	15	6
C _{max} (pg/ml)	3.6	498.8	7.2	22.2	140.5
AUC (pg. hr/ 毫升)	51.9	4177.3	123.8	661.9	424.5

[0556] 实施例 6

[0557] 甲基丙烯酸共聚物包衣的 2 毫克盐酸纳曲酮 MEM' s

[0558] 实施例 6 的未包衣的盐酸纳曲酮制剂列于表 6A :

[0559] 表 6A

[0560] 药丸配方

[0561]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮	2.0	0.10
Eudragit RSPO	88.0	4.40
硬脂醇	15.0	0.75
硬脂酸	15.0	0.75
丁基化羟基 甲苯 (BHT)	1.0	0.05
合计	121.0	6.05

[0562] 实施例 6 中盐酸纳曲酮制剂制备如下 :

[0563] 流程

[0564] 1. 研磨 : 将硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0565] 2. 混合 : 将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0566] 3. 挤出 : 将由步骤 2 得到的经混合材料以从 2.9-4.8kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。在 95°C 至 105°C 之间的料筒温度将混合物挤出成为直径约为 1mm 的条状物。将挤出的条状物收集在一输送机之上。

[0567] 4. 冷却 :将条状物于输送机上冷却。

[0568] 5. 造粒 :使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 1mm 的药丸。

[0569] 6. 筛选 :使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0570] 体外溶解 (完整药丸) :

[0571] 根据实施例 6 制备的制剂在接受下面的体外溶解试验方法时得到下表 6B 中所列的结果。

[0572] 方法 :

[0573] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37°C

[0574] 2. 采样时间 :1、2、4、8、12、18、24、36 小时

[0575] 3. 介质 :700 毫升 SGF 一小时后 /900 毫升 SIF

[0576] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0577] 结果 :

[0578] 表 6B

[0579]

时间 (h)	1	2	4	8	12	18	24	36
平均溶解%	2.1	2.6	2.9	3.2	3.8	4.2	4.7	5.3

[0580] 模拟损坏和溶解 (粉碎的药丸) :

[0581] 根据实施例 6 制备的制剂于接受模拟损坏后, 进行下面的溶解试验方法。表 6C 列出溶解 1 小时的结果。在模拟损坏中, 该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 分别研磨经包衣的纳曲酮药丸。

[0582] 溶解方法 :

[0583] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37°C

[0584] 2. 采样时间 :45 分钟

[0585] 3. 介质 :700 毫升 SGF

[0586] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0587] 结果 :

[0588] 表 6C

[0589]

时间 (分)	45
平均溶解%	31

[0590] 粉碎与完整的比值

[0591] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。结果如下 :

[0592] 粉碎与完整的比值结果 : $31\% / 5.3\% = 5.8 : 1$

[0593] 对根据实施例 6 制备的且列于表 6A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用疏水性包衣 (基于 EudragitRS30D) 包覆到 15% 重量增量。下表中列出

具有 15% 重量增量的制剂：

[0594] 表 6D

[0595] 15% 重量增量的经包衣药丸配方

[0596]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 2 毫克药丸	121.0	0.500
Eudragit RS30D (固体)	18.2	0.075
柠檬酸三乙酯	3.6	0.015
Cab-O-Sil	0.9	0.004
总计	143.7	0.594

[0597] 实施例 6 中经包衣的盐酸纳曲酮制剂制备如下：

[0598] 方法

[0599] 1. 功能包衣分散体：将 Eudragit RS30D 与柠檬酸三乙酯混合 15 分钟以进行增塑。将 Cab-O-Sil 分散在足量的水中得到总共 20% w/w 的固体分散体。将该 Cab-O-Sil 分散体添加到该 Eudragit 混合物内。

[0600] 2. 功能包衣：使用流化床处理机 (GPCG-1) 以下面的参数作为指导，将 Eudragit 分散体喷射到 700 克规模的上部所制纳曲酮药丸上：

[0601] • 空气速度：9.0 米 / 秒

[0602] • 输入空气温度：35°C

[0603] • 分散体喷射速率：8.8g / 分

[0604] 3. 筛分：该药丸筛过 14US 目筛与 20US 目筛。收集保留在 20US 目筛上面的材料为所需产品。

[0605] 体外溶解（完整药丸）：

[0606] 根据实施例 6 制备的制剂在接受下面的体外溶解试验方法时得到下表 6E 中所列的结果。

[0607] 方法：

[0608] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37°C

[0609] 2. 采样时间：1、2、4、8、12、24、36 小时

[0610] 3. 介质：700 毫升 SGF 一小时后，转换成 900 毫升 SIF

[0611] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0612] 结果：

[0613] 表 6E

[0614]

时间 (h)	1	2	4	8	12	24	36
平均溶解%	< 0.6*	< 0.6	< 0.6	< 0.6	< 0.6	< 0.6	< 0.6

[0615] * 检测限为 0.6%

[0616] 模拟损坏和溶解 (粉碎的药丸):

[0617] 根据实施例 6 制备的制剂在接受模拟损坏后,施以下面的溶解试验方法。表 6F 出溶解 1 小时的结果。在模拟损坏中,该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 分别研磨纳曲酮药丸。

[0618] 溶解方法:同前

[0619] 结果:

[0620] 表 6F

[0621]

时间 (h)	1
平均溶解%	7

[0622] 粉碎:完整的比值

[0623] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 1 小时的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。

[0624] 粉碎与完整的比值结果: $7\% / 0.6\% = 12$ (注:因为从完整的药丸检测不到纳曲酮量,粉碎/完整的比值应大于 12)

[0625] 实施例 7

[0626] 先由甲基丙烯酸共聚物再由 Surelease 包衣的 8 毫克盐酸纳曲酮 MEM' s

[0627] 实施例 7 中,采用两个阶段顺序包覆 MEMs 的方式,首先用 Eudragit RS30D 包覆到 15% 重量增量,然后用 Surelease 包覆到另外的 10% 重量增量 (基于未包衣的挤出药丸)。将如实施例 5 制备的含有 8 毫克纳曲酮的药丸用甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit RS 30D) 包覆到 15% 重量增量,接着用乙基纤维素 (Surelease) 包覆 10% 的重量增量。此产品在从完整药丸的纳曲酮释放上显示出明显的降低,而从粉碎药丸则有较高的释放。下表 7A 中列出实施例 7 的未包衣盐酸纳曲酮制剂。

[0628] 表 7A

[0629] 药丸配方

[0630]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮	8.0	2.40

Eudragit RSPO	84.0	25.20
硬脂醇	14.0	4.20
硬脂酸	14.0	4.20
丁基化羟基 甲苯 (BHT)	1.0	0.30
合计	121.0	36.30

[0631] 实施例 7 中经包衣的盐酸纳曲酮制剂制备如下：

[0632] 方法

[0633] 1. 研磨：将硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0634] 2. 混合：将盐酸纳曲酮、Eudragit RSPO、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0635] 3. 挤出：将由步骤 2 得到的经混合材料以 4.0-4.8kg/hr 的速率连续地注入到双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。于 85°C 至 90°C 之间的料筒温度将混合物挤出成为直径约为 0.8-1.2mm 的条状物。将挤出的条状物收集在一输送机之上。

[0636] 4. 冷却：将条状物于输送机上冷却。

[0637] 5. 造粒：使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 0.8-1.4mm 的药丸。

[0638] 6. 筛选：使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0639] 对根据实施例 7 制备的且列于表 7A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用甲基丙烯酸共聚物包覆 15% 重量增量，接着用乙基纤维素包覆 10% 重量增量（基于未包衣药丸）。下表中列出包衣药丸。

[0640] 表 7B

[0641] 先用甲基丙烯酸共聚物包覆 15% 重量增量

[0642] 再用乙基纤维素包覆 10% 重量增量的经包衣药丸配方

[0643]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸 (批号 955-25)	121.0	0.500
Eudragit RS30D(固体)	18.2	0.075
柠檬酸三乙酯	3.6	0.015

Cab-0-Sil	0.9	0.004
Surelease	12.1	0.050
Opadry Pink	6.05	0.025
总计	161.85	0.669

[0644] 经包衣的盐酸纳曲酮制剂是采用下列方法制备

[0645] 1. 甲基丙烯酸包衣分散体 :将Eudragit RS 30D与柠檬酸三乙酯混合15分钟以进行增塑。将Cab-0-Sil分散在足量的水中得到总共20% w/w的固体分散体。将该Cab-0-Sil分散体添加到该Eudragit混合物内。

[0646] 2. 乙基纤维素包衣分散体 :将Sureleas与足量水混合而得总计15% w/w的固体分散体。

[0647] 3. 有色包衣分散体 :将Opadry与水混合以得到10% w/w分散体。

[0648] 4. 甲基丙烯酸包衣 :使用流化床处理机(GPCG-1)以下面的参数作为指导,将Eudragit分散体喷射到700克规模的上所制纳曲酮药丸上 :

[0649] • 空气速度 :8.8至9.0米/秒

[0650] • 输入空气温度 :35℃

[0651] • 分散体喷射速率 :9.6g/分

[0652] 5. 乙基纤维素包衣 :于完成Eudragit包衣之后,使用下面的参数作为指导,将Sureleas分散体喷射到经包衣的药丸 :

[0653] • 空气速度 :9.0米/秒

[0654] • 输入空气温度 :40至45℃

[0655] • 分散体喷射速率 :9.2至9.6克/分

[0656] 6. 有色包衣 :在功能包衣完成时,使用下面的参数作为指导,将Opadry喷射到经包衣的药丸上 :

[0657] • 空气速度 :8.8至9.0米/秒

[0658] • 输入空气温度 :50℃

[0659] • 分散体喷射速率 :9.3克/分

[0660] 7. 筛分 :该药丸筛过14US目筛与20US目筛。收集保留在20US目筛上面的材料为所需产品。

[0661] 体外溶解(完整药丸) :

[0662] 根据实施例7制备的包覆着疏水性包衣(甲基丙烯酸共聚物包衣与乙基纤维素包衣)的制剂在接受下面的体外溶解试验方法时得到下表7C中所列的结果。

[0663] 方法 :

[0664] 1. 仪器 :USP II型(桨式),在50rpm和37℃

[0665] 2. 采样时间 :1、2、4、8、12、24、36小时

[0666] 3. 介质 :700毫升SGF一小时后,转换成900毫升SIF

[0667] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0668] 结果：

[0669] 表 7C

[0670]

时间 (h)	1	2	4	8	12	24	36
平均溶解%	< 0.15*	< 0.15	< 0.15	< 0.15	< 0.15	0.2	0.4

[0671] * 在可检测的浓度之下 (0.15%)

[0672] 模拟损坏和溶解 (粉碎的药丸)：

[0673] 根据实施例 7 制备的制剂在接受模拟损坏后,进行下面的溶解试验方法。在损坏中该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 研磨经包衣的纳曲酮药丸。表 7D 列出溶解结果。

[0674] 溶解方法：

[0675] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式), 在 50rpm 和 37°C

[0676] 2. 采样时间 :45 分钟

[0677] 3. 介质 :700 毫升 SGF

[0678] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0679] 结果：

[0680] 表 7D

[0681]

时间 (分)	45
平均溶解%	37

[0682] 粉碎与完整的比值

[0683] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解%对完整药丸在 36 小时的溶解%的比值。

[0684] 粉碎 :完整比例 :92.5

[0685] 实施例 8

[0686] Surelease 包衣后再用甲基丙烯酸共聚物包衣的 8 毫克盐酸纳曲酮 MEM' s

[0687] 按照实施例 5,用乙基纤维素 (Surelease) 包覆到 10%重量增量,接着用甲基丙烯酸共聚物 (Eudragit RS 30D) 包覆了 15%重量增量 (基于未包衣的药丸),以制备含有 8 毫克纳曲酮的药丸。此产品显示,从完整药丸释放的纳曲酮明显降低,而从粉碎药丸释放的纳曲酮明显增加。

[0688] 下表 8A 中列出实施例 8 的未包衣盐酸纳曲酮制剂。

[0689] 表 8A

[0690]

成分	量 / 单位	量 / 批
	(毫克)	(千克)
盐酸纳曲酮	8.0	2.40

Eudragit RSP0	84.0	25.20
硬脂醇	14.0	4.20
硬脂酸	14.0	4.20
丁基化羟基 甲苯 (BHT)	1.0	0.30
合计	121.0	36.30

[0691] 实施例 8 中未包衣的盐酸纳曲酮制剂制备如下：

[0692] 方法

[0693] 1. 研磨：将硬脂醇薄片通过装配有 16 目筛的往复式磨机以得到容易混合的粉末。

[0694] 2. 混合：将盐酸纳曲酮、Eudragit RSP0、经研磨的硬脂醇、硬脂酸和 BHT 置于双筒混合机内混合。

[0695] 3. 挤出：将由步骤 2 得到的经混合材料以 4.0-4.8kg/hr 的速率连续地注入到一双螺杆挤出机 (Leistritz ZSE-27) 内。于 85°C 至 90°C 之间的料筒温度将混合物挤出成为直径约为 0.8-1.2mm 的条状物。将挤出的条状物收集在一输送机之上。

[0696] 4. 冷却：将条状物于输送机上冷却。

[0697] 5. 造粒：使用造粒机将冷却后的条状物切成长度约 0.8-1.4mm 的药丸。

[0698] 6. 筛选：使用 16TBC 目筛与 26TBC 目筛通过振动分离机筛分该药丸。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0699] 对根据实施例 8 制备的且列于表 8A 中的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。将药丸用乙基纤维素包覆到 10% 重量增量，接着用甲基丙烯酸共聚物包覆 15% 重量增量（基于未包衣药丸）。下面的表中列出包衣药丸。

[0700] 表 8B

[0701] 先用乙基纤维素包衣 10% 重量增量、接着用甲基丙烯酸共聚物包衣 15% 重量增量的经包衣药丸制剂

[0702]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸	121.0	0.500
Surelease	12.1	0.050
Eudragit RS30D(固体)	18.2	0.075
柠檬酸三乙酯	3.6	0.015
Cab-O-Sil	0.9	0.004

Opadry Pink	6.05	0.025
总计	161.85	0.669

[0703] 实施例 8 中经包衣的盐酸纳曲酮制剂制备如下：

[0704] 方法

[0705] 1. 乙基纤维素包衣分散体：将 Surelease 与足量水混合而得总计 15% w/w 的固体分散体。

[0706] 2. 甲基丙烯酸包衣分散体：将 Eudragit RS30D 与柠檬酸三乙酯混合 15 分钟以进行增塑。将 Cab-O-Sil 分散在足量的水中得到总共 20% w/w 的固体分散体。将该 Cab-O-Sil 分散体添加到该 Eudragit 混合物内。

[0707] 3. 有色包衣分散体：将 Opadry 与水混合以得到 10% w/w 分散体。

[0708] 4. 乙基纤维素包衣：使用下面的参数作为指导，使用流化床处理机 (GPCG-1) 将 Surelease 分散体喷射到 700 克经包衣的药丸上：

[0709] • 空气速度：9.0 至 9.2 米 / 秒

[0710] • 输入空气温度：50°C

[0711] • 分散体喷射速率：10 克 / 分

[0712] 5. 甲基丙烯酸包衣：于完成 Surelease 包衣之后，使用流化床以下面的参数作为指导，将 Eudragit 分散体喷射到的上面所制纳曲酮药丸上：

[0713] • 空气速度：9.0 米 / 秒

[0714] • 输入空气温度：35°C

[0715] • 分散体喷射速率：10.7g/分

[0716] 6. 有色包衣：在功能包衣完成时，使用下面的参数作为指导，将 Opadry 喷射到经包衣的药丸上：

[0717] • 空气速度：750-760CFM

[0718] • 输入空气温度：50°C

[0719] • 分散体喷射速率：9.2g/分

[0720] 7. 筛分：该药丸筛过 14US 目筛与 20US 目筛。收集保留在 20US 目筛上面的材料为所需产品。

[0721] 8. 固化：将筛过的药丸置于 45°C 烘箱内，于 24 小时移出部分，于 48 小时移出其余部分。

[0722] 体外溶解（完整药丸）：

[0723] 根据实施例 8 制备的包覆着疏水性包衣（乙基纤维素和甲基丙烯酸共聚物包衣）的制剂，在接受下面的体外溶解方法时得到下表 8C 中所列的结果。

[0724] 方法：

[0725] 5. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37°C

[0726] 6. 采样时间：1、2、4、8、12、24、36 小时

[0727] 7. 介质：700 毫升 SGF 一小时后，转换成 900 毫升 SIF

[0728] 8. 分析方法：高效液体色谱

[0729] 结果：

[0730] 表 8C

[0731]

时间 (h)	1	2	4	8	12	24	36
平均溶解%	0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.5	0.7

[0732] 模拟损坏和溶解 (粉碎药丸):

[0733] 根据实施例 8 制备的制剂在接受模拟损坏后,进行下面的溶解试验方法。在损坏中,该溶解研究用粉末是使用研钵和杵 (24 击) 分别研磨未包衣和经包衣的纳曲酮药丸。表 8D 列出溶解结果。

[0734] 溶解方法:

[0735] 1. 仪器:USP II 型 (桨式),在 50rpm 和 37°C

[0736] 2. 采样时间:45 分钟

[0737] 3. 介质:700 毫升 SGF

[0738] 4. 分析方法:高效液体色谱

[0739] 结果:

[0740] 表 8D

[0741]

时间 (分)	45
平均溶解%	30

[0742] 粉碎与完整的比值

[0743] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解百分比对完整药丸在 36 小时的溶解百分比的比值。结果如下所示。

[0744] 粉碎:完整的比例:42.9

[0745] 三种 25%包衣的药丸的比较

[0746] 在实施例 4、7 和 8 中,纳曲酮 MEM 药丸是用不同的包衣物质或顺序包覆了总计 25%的包衣。其粉碎与完整的比值经比较如下:

[0747] 表 8F

[0748]

	25% Eudragit RS	15% Eudragit RS 后 10% Surelease	10% Surelease 后 15% Eudragit RS
粉碎药丸 的溶解%	4.7	37	43
完整药丸 的溶解%	0.3	0.3	0.7

粉碎:完整比例	157	93	43
---------	-----	----	----

[0749] 根据粉碎和完整 MEM 药丸的体外溶解数据,25% Eudragit RS 包衣显然比组合包衣略好。

[0750] 实施例 9

[0751] 在此预测性实施例中,按照下述方法可以制备控释性羟考酮盐酸盐 10 毫克的片剂。将有机制备的羟考酮盐酸盐 (10mg/片) 与经喷雾干燥的乳糖 (71.25mg/片) 转移到恰当尺寸的混合器内并混合约 6 分钟。将 **Edragit®** RSPM 粉末 (6mg/片) 分散在乙醇中。在混合粉末的同时,粉末用该分散体制粒且持续混和直至形成湿润的颗粒物团为止。在需要时,加入额外的乙醇以达到造粒终点。将造粒转移到流化床干燥机中并在 30°C 下干燥,然后通过 12 目筛。将剩余的 **Edragit®** RSPM (9mg/片) 分散在 90 份乙醇和 10 份纯水的溶剂内;并在流化床造粒机/干燥机内于 30°C 下喷雾成为颗粒。其后,使其通过 12 目筛。将硬脂醇 (25mg/片) 于约 60-70°C 下融化。将温热的颗粒送回混合机。混合的同时,加入熔融的硬脂醇。从混合机取出经包衣的颗粒且使其冷却。其后,使其通过 12 目筛。接着,将颗粒与实施例 5 的纳曲酮颗粒以及药学上需要的片剂赋形剂,例如滑石和硬脂酸镁,在适当的混合器内混合成为片剂。

[0752] 实施例 10

[0753] 治疗疼痛的方法

[0754] 本发明的口服剂型可以给药于病患以缓解疼痛。该口服剂型可以包括口服有效量的类鸦片激动剂与被赋予基本上不可释放性的类鸦片拮抗剂。含拮抗剂颗粒的包衣可以用来有益地降低拮抗剂从完整含拮抗剂颗粒的泄漏。

[0755] 在该口服剂型给需要疼痛治疗的患者经口服给药并输送到其胃肠道内时,类鸦片激动剂会在正常消化之中从剂型释放出,提供病患止痛作用。而类鸦片拮抗剂,因为已经被赋予基本上不可释放性,所以在其通过胃肠道之中基本上不会释放出来。优选地,基本上不可释放形式的拮抗剂可抵抗用于控制延迟结肠通过的通便剂(矿油)或盐酸缺乏状态。按照指示使用而不是损坏(例如,通过机械搅动、加热、或在溶剂内溶解)该口服剂型的患者,将在给药该制剂的过程中的任何时间间隔之内不会对该类鸦片拮抗剂有足量的吸收,此吸收可能导致类鸦片激动剂产生的对止痛效用性的降低。换言之,从完整(当口服时)剂型释放出且从胃肠道吸收并蓄积在患者体内的类鸦片拮抗剂的量,应当不会上升到会明显影响或改变剂型中所包括的类鸦片激动剂剂量的止痛效力的水平。

[0756] 实施例 11

[0757] 防止滥用类鸦片激动剂的方法

[0758] 根据本发明的口服剂型可以用来防止其中所含类鸦片激动剂的滥用潜在性。该口服剂型包括鸦片激动剂与鸦片拮抗剂的组合,该鸦片拮抗剂是以在消化中基本上非可释放性的形式存在。因此,当该口服剂型经口服输送到胃肠道时,在没有将其损坏的情况下,可以基本上防止该拮抗剂释放到肠胃系统内。不过如果将该口服剂型损坏时,例如机械搅动(例如粉碎、剪切、研磨)、加热(例如,大于 45°C 的温度,优选在 45 到 50°C 之间)、或将该剂型溶解在溶剂内(有或无加热),则该类鸦片拮抗剂会钝化类鸦片的作用。因此,当该剂型受到损坏,然后经口、经鼻内、注射或经舌下给药时,则该类鸦片激动剂的作用会被该类鸦

片拮抗剂至少部分阻断。

[0759] 实施例 12

[0760] 可以按照下述方法在此预测性实施例中制备具有盐酸纳曲酮药丸的盐酸二氢吗啡酮控释性胶囊。下面的表 12A 列出该制剂：

[0761] 表 12A

[0762]

成分	量 / 单位 (毫克)
盐酸二氢吗啡酮	12.0
Eudragit RSP0	76.5
乙基纤维素	4.5
硬脂醇	27.0
Opadry Pink	6.0
盐酸纳曲酮药丸 (实施例 5)	149.7
合计	275.7
硬质明胶胶囊	√

[0763] 实施例 5 的胶囊利用下述方法制备：

[0764] 1. 研磨 : 将硬脂醇薄片通过冲击微粉碎机。

[0765] 2. 混合 : 将二氢吗啡酮 HCl、Eudragit、乙基纤维素、和经研磨的硬脂醇置于双壳混合机内混合。

[0766] 3. 挤出 : 将经混合材料添加到双螺杆挤出机, 且将所得条状物收集在输送机之上。

[0767] 4. 冷却 : 使条状物在输送机上冷却。

[0768] 5. 造粒 : 使用造粒机将冷却的条状物切成药丸。

[0769] 6. 筛分 : 筛分该药丸且收集所需筛分部分。

[0770] 7. 膜包衣 : 将 Opadry Pink 水分散体喷射到在流化床中的类鸦片药丸上。

[0771] 8. 包胶 : 将已经包衣的挤出盐酸二氢吗啡酮药丸 126 毫克与盐酸纳曲酮药丸 (实施例 5) 149.7 毫克填充在硬质明胶胶囊之内。

[0772] 本发明的变化对于本领域技术人员来说是显而易见的并且属于后面所附的权利要求的范围之内。

[0773] 实施例 13

[0774] 实施例 13a

[0775] 在实施例 13a 中, 将根据实施例 5 制备的且在表 5A 中所列的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。该药丸用疏水性包衣包覆到 25% 的重量增量 (以 Eudragit® RS

30D 为基准)。该经包衣药丸如下表中所列。

[0776] 表 13A

[0777] 25%重量增量的包胶的经包衣药丸配方

成分	量/单位 (毫克)	量/批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸	121.0	7.00
Eudragit RS30D(固体)	30.25	1.75
柠檬酸三乙酯	6.05	0.35
Cab-O-Sil	1.51	0.09
Opadry White Y-5-18024A	6.05	0.35
总计	164.86	9.54

[0779] 实施例 13A 的药丸采用下列方法制备：

[0780] 方法

[0781] 1. 功能包衣分散体：将 Eudragit RS30D 与柠檬酸三乙酯混合以增塑 15 分钟。将 Cab-O-Sil 分散在足量的水中得到总共 20% w/w 的固体分散体。将该 Cab-O-Sil 分散体添加到该 Eudragit 混合物内。

[0782] 2. 有色包衣分散体：将 Opadry 与水混合以得到 10% w/w 分散体。

[0783] 3. 功能包衣：使用流化床处理机 (GPCG-15) 以下面的参数作为指导，将 Eudragit 分散体喷射到 9kg 规模的上所制纳曲酮药丸上：

[0784] ■空气速度：400 至 450CFM

[0785] ■输入空气温度：40℃

[0786] ■分散体喷射速率：75 至 90g/分

[0787] 4. 有色包衣：在功能包衣完成时，使用下面的参数作为指导，将 Opadry 分散体喷射到经包衣的药丸上：

[0788] ■空气速度：400 至 450CFM

[0789] ■输入空气温度：50-55℃

[0790] ■分散体喷射速率：60 至 70g/分

[0791] 5. 筛分 :将该药丸使用 14TBC 目筛与 26TBC 目筛筛过振动分离机。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0792] 6. 包胶 :将筛过的药丸以 164.86mg 的目标重量填充在硬质明胶胶囊之内。

[0793] 体外溶解 (完整药丸) :

[0794] 实施例 13a 中以散装药丸和包胶药丸形式的、包覆着疏水性包衣的制剂,在进行下面的体外溶解试验方法时得到下表 13B 中所列的结果。

[0795] 溶解方法 :

[0796] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式),50rpm 和 37°C 下

[0797] 2. 采样时间 :1、2、4、8、12、24、36 小时

[0798] 3. 介质 :700 毫升仿真胃液 1 小时后,转换成 900 毫升仿真肠液

[0799] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0800] 结果 :

[0801] 表 13B

时间 (h)		1	2	4	8	12	24	36
[0802] 平均溶解 %	散装药丸	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.3	0.3
	胶囊药丸	0.0	0.0	0.1	0.2	0.4	0.4	0.5

[0803] 模拟损坏和溶解 (粉碎的药丸) :

[0804] 根据实施例 13a 制备的制剂在接受模拟损坏后,进行下面的溶解试验方法。在损坏中,该溶解研究用粉末是使用钵和杵 (24 击) 研磨经包衣的纳曲酮药丸。

[0805] 溶解方法 :

[0806] 1. 仪器 :USP II 型 (桨式),在 50rpm 和 37°C

[0807] 2. 采样时间 :45 分钟

[0808] 3. 介质 :700 毫升 SGF

[0809] 4. 分析方法 :高效液体色谱

[0810] 结果 :

[0811] 表 13C

[0812]

时间 (分)	45
平均溶解 %	27

[0813] 粉碎与完整的比值

[0814] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解 % 对完整九粒在 36 小时的溶解 % 的比值。

[0815] 粉碎与完整的比值结果 : $27.0/0.5 = 54$

[0816] 实施例 13b

[0817] 在实施例 13b 中,将根据实施例 5 制备的且在表 5A 中所列的盐酸纳曲酮药丸进一步用疏水性包衣予以包覆。该药丸用疏水性包衣包覆到 30% 的重量增量(基于 Surelease E-7-10901)。该经包覆药丸如下表所列。

[0818] 表 13D

[0819] 30% 重量增量的包胶经包衣药丸配方

[0820]

成分	量 / 单位 (毫克)	量 / 批 (千克)
盐酸纳曲酮 8 毫克药丸	121.0	7.00
Surelease(固体)	36.3	2.10
Opadry White Y-5-18024A	6.05	0.35
合计	163.35	9.45

[0821] 实施例 13A 的药丸采用下列方法制备。

[0822] 流程

[0823] 1. 功能包衣分散体 :将 Eudragit RS30D 与柠檬酸三乙酯混合 15 分钟以进行增塑。将 Cab-0-Sil 分散在足量的水中得到总共 20% w/w 的固体分散体。将该 Cab-0-Sil 分散体添加到该 Eudragit 混合物内。

[0824] 2. 有色包衣分散体 :将 Opadry 与水混合以达到 10% w/w 分散体。

[0825] 3. 功能包衣 :使用流化床处理机 (GPCG-5) 以下面的参数作为指导,将 Eudragit 分散体喷射到 9 千克规模的上所制纳曲酮药丸上 :

[0826] • 空气速度 :400 至 450CFM

[0827] • 输入空气温度 :40°C

[0828] • 分散体喷射速率 :75 至 90 克 / 分

[0829] 4. 有色包衣 :在功能包衣完成时,使用下面的参数作为指导,将 Opadry 分散体喷射到经包衣的药丸上 :

[0830] • 空气速度 :400 至 450CFM

[0831] • 输入空气温度 :50-55°C

[0832] • 分散体喷射速率 :60-70 克 / 分

[0833] 5. 筛分 :将该药丸使用 14TBC 目筛与 26TBC 目筛筛过振动分离机。收集保留在 26TBC 目筛上面的材料为所需产品。

[0834] 6. 包胶 :将筛过的药丸以 164.86 毫克的目标重量填充在硬质明胶胶囊之内

[0835] 体外溶解 (完整药丸) :

[0836] 根据实施例 13b 制备的包覆着疏水性包衣呈散装药丸与包胶药丸形式的制剂,进

行下面的体外溶解试验方法时得到下表 13E 中所列的结果。

[0837] 方法：

[0838] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37℃

[0839] 2. 采样时间：1、2、4、8、12、24、36 小时

[0840] 3. 介质：700 毫升 SGF 一小时后，转换成 900 毫升 SIF

[0841] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0842] 结果：

[0843] 表 13E

时间 (h)		1	2	4	8	12	24	36
[0844]	平均溶解 %	0.3	0.3	0.4	0.7	0.9	1.4	1.7
	散装药丸	0.3	0.3	0.4	0.7	0.9	1.4	1.7
	解 %	0.4	0.5	0.6	0.7	0.9	1.3	1.6
	胶囊药丸	0.4	0.5	0.6	0.7	0.9	1.3	1.6

[0845] 模拟损坏和溶解（粉碎的药丸）：

[0846] 根据实施例 13b 制备的制剂在接受模拟损坏后，进行下面的溶解试验方法。在损坏中，该溶解研究用粉末是使用钵和杵（24 击）研磨经包衣的纳曲酮药丸。

[0847] 溶解方法：

[0848] 1. 仪器：USP II 型（桨式），在 50rpm 和 37℃

[0849] 2. 采样时间：45 分钟

[0850] 3. 介质：700 毫升 SGF

[0851] 4. 分析方法：高效液体色谱

[0852] 结果

[0853] 表 13F

[0854]

时间（分）	45
平均溶解 %	26

[0855] 粉碎与完整的比值

[0856] 粉碎与完整的比值为经粉碎的药丸在 45 分钟的溶解 % 对完整九粒在 36 小时的溶解 % 的比值。

[0857] 粉碎与完整的比值结果： $26.0/1.6 = 16.3$

[0858] 体内药代动力学 / 生物利用度研究

[0859] 将使用上述实施例 13a 和 b 方法制备的胶囊用于两个独立的临床研究中，以测定在不同条件下 MEMs 制剂的药代动力学 / 生物利用度，并且相对于立即释放性纳曲酮片剂的药代动力学 / 生物利用度进行比较。给人类对象给药完整盐酸纳曲酮 MEMs（禁食后 1 个胶囊或禁食后 5 个胶囊）；粉碎的盐酸纳曲酮 MEMs（禁食后 1 个胶囊的研磨内容物）；禁食后立即释放性盐酸纳曲酮剂型 - 片剂；或于喂食后的 1 个 MEM 完整胶囊。该研究是在健康对象中进行的标签公开的、单剂量、5 向、交叉研究。处理设计如下：

[0860] A. 1×8 毫克纳曲酮 MEM 胶囊，完整，于禁食状态。

[0861] B. 1×8 毫克纳曲酮 MEM 胶囊, 胶囊的内容物被粉碎, 于禁食状态。

[0862] C. 1×8 毫克纳曲酮 MEM 胶囊, 完整, 于喂食状态。

[0863] D. 5×8 毫克 (40 毫克) 纳曲酮 MEM 胶囊, 完整, 于禁食状态。

[0864] E. 1×1 毫克纳曲酮立即释放性片剂, 于禁食状态。

[0865] 初步所得的血浆浓度显示, 当纳曲酮 MEM 药丸完整给药时出现可忽略的纳曲酮释放量。图 3 和 4 表示纳曲酮浓度 (pg/ml) 相对于时间的曲线数据。当纳曲酮药丸以粉碎 / 研磨的形式在禁食状态经口服给药时纳曲酮血浆水平显著增加。粉碎的 MEMs 的平均 Cmax / 完整的 MEMs 胶囊的平均 Cmax 对于 25% Eudragit 包衣和 30% Surelease 包衣时分别是 187.91 和 71.98。类似地, 粉碎的 MEMs 的平均 AUCt / 完整的 MEMs 胶囊的平均 AUCt 对于 25% Eudragit 包衣和 30% Surelease 包衣时分别为 66.07 和 39.27。

[0866] 实施例 13a 和 13b 的包衣 MEMs 的体外与体内对比列于下表 13G 中。

[0867] 表 13G

制剂		实施例 13a 8 毫克, w/25% Eudragit	实施例 13b 8 毫克 w/30% Surelese	
[0868] 体外	完整 36 小时胶囊释放量	0.5%	1.6%	
	经粉碎	27%	26%	
	粉碎: 完整比例	54	16.3	
活体内	AUC(pg/ml*h)	完整*	55.78	85.15
		粉碎	3685.37	3344.09
	Cmax(pg/ml)	完整*	1.73	6.74
		粉碎	325.1	485.15

[0869] * 从 5*8 毫克数据化者

[0870] 表 13H

[0871]

	完整 Cap	粉碎 Cap	完整 Cap	完整 Cap	IR 片剂
	8 毫克	8 毫克	8 毫克	5×8 毫克	1×1 毫克
	禁食	禁食	喂食	禁食	禁食
	N = 20	20	19	19	20
Cmax (pg/ml)	1.52	325.10	1.74	8.63	218.03
实施例 13a					

AUC (pg. h/ml) 实施例 13a	27.61	3685.37	21.41	278.9	578.92
C _{max} (pg/ml) 实施例 13b	7.28	485.15	8.48	33.68	292.23
AUC (pg. h/ml) 实施例 13b	22.11	3344.09	65.56	425.76	543.59

[0872] 虽然本发明通过具体实例与其应用进行说明,但本领域技术人员可以在不违背本发明的旨意与范围下进行许多改进和变化。此改进应理解为属于所附权利要求的范围之内。

剂量调节的血浆纳曲酮浓度与时间的关系
(实施例1)

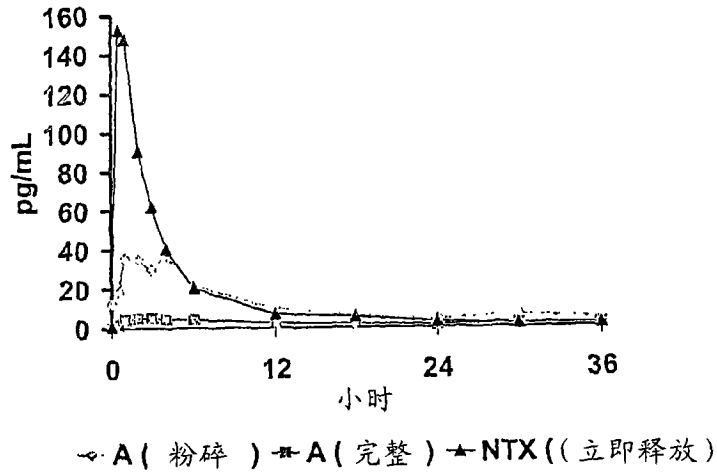


图 1

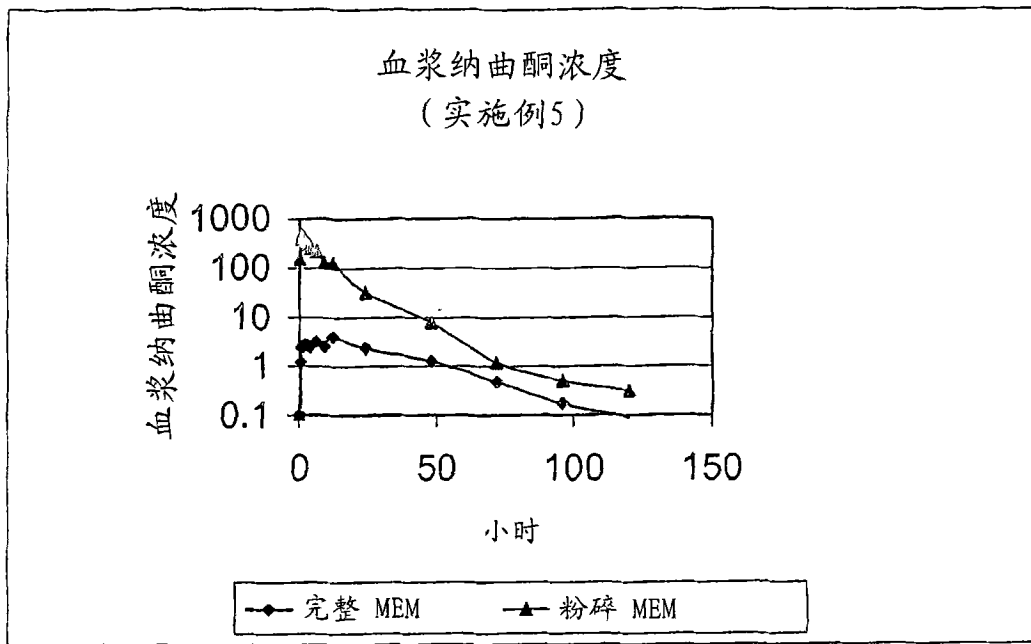


图 2

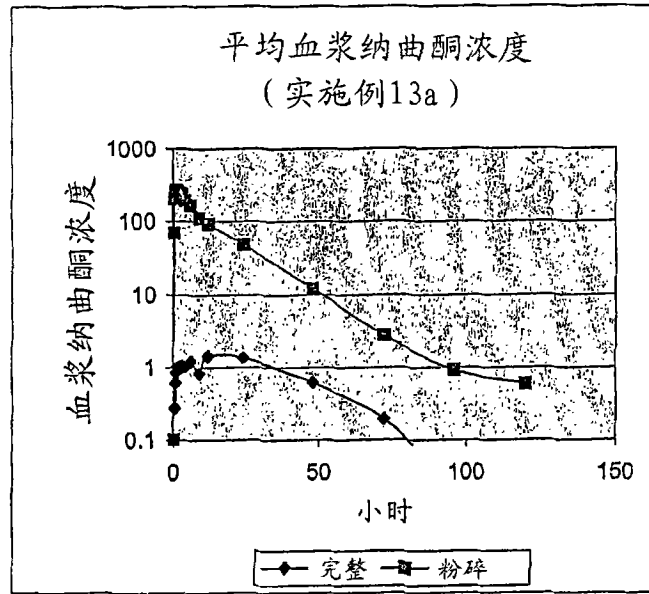


图 3

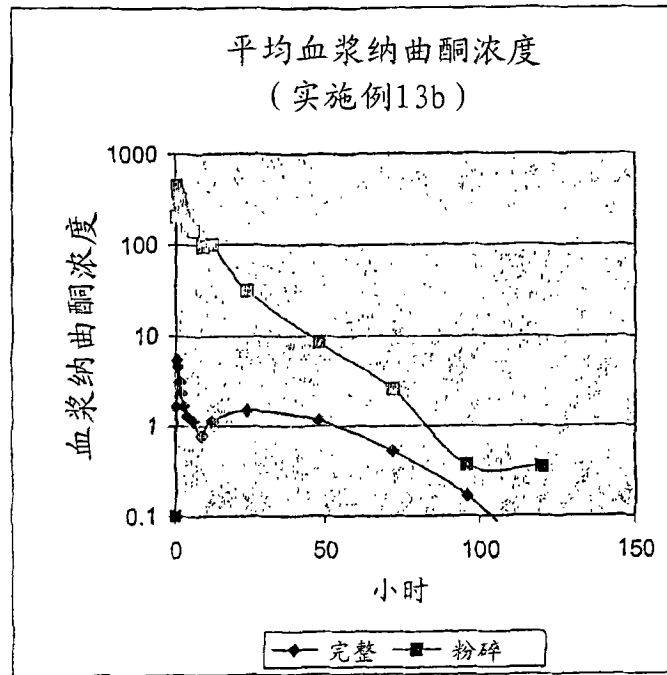


图 4