

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 9/22



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03807177.0

[43] 公开日 2005 年 7 月 20 日

[11] 公开号 CN 1642529A

[22] 申请日 2003.4.4 [21] 申请号 03807177.0

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

[30] 优先权

代理人 封新琴 巫肖南

[32] 2002. 4. 5 [33] DE [31] 10215131.8

[32] 2002. 4. 5 [33] DE [31] 10215067.2

[86] 国际申请 PCT/EP2003/003541 2003.4.4

[87] 国际公布 WO2003/084504 英 2003.10.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.27

[71] 申请人 欧洲凯尔蒂克公司

地址 卢森堡卢森堡市

[72] 发明人 比安卡·布罗格曼 西尔克·米劳
克里斯托弗·斯皮茨利

权利要求书 4 页 说明书 38 页 附图 19 页

[54] 发明名称 用于持续、不变且独立释放活性化合物的基质

[57] 摘要

本发明涉及储存稳定的药学制剂，其在不可膨胀的扩散基质中优选含有两种活性化合物，从而该化合物是以持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的方式从基质中释出，并且该基质的本质释放特性是由乙基纤维素及至少一种脂肪醇所确定。同时本发明也涉及一种制造此类药学制剂的方法。

1. 储存稳定的药学制剂，其在扩散基质中包含至少一种药学活性化合物，其特征为该基质的本质释放特性是由乙基纤维素或基于乙基纤维素的聚合物及至少一种脂肪醇确定的，且该活性化合物以持续、不变且，如果存在数种化合物时，独立的方式从基本上不可膨胀的扩散基质中释出。
5
2. 如权利要求1的药学制剂，其特征为该脂肪醇包括月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡基硬脂醇、二十六烷基醇和/或鲸蜡醇，优选为硬脂醇。
3. 如权利要求1或2的药学制剂，其特征为该制剂包含乙基纤维
10 素。
4. 如上述权利要求中任一项的药学制剂，其特征为该制剂没有包含相当量的碱和/或水可膨胀物质，特别是丙烯酸和/或羟烷基纤维素的衍生物。
5. 如上述权利要求中任一项的药学制剂，其特征为该制剂包含常用的赋形剂，特别是填充剂、润滑剂、流动剂和/或增塑剂。
15
6. 如权利要求5的药学制剂，其特征为该填充剂选自糖类，优选为乳糖、葡萄糖和/或蔗糖、淀粉类及其水解产物，优选为微晶纤维素和/或乳糖一水合物与纤维素的混合物类、糖醇类，优选为山梨糖醇和/或甘露醇、微溶性钙盐，优选为磷酸氢钙、磷酸二钙或磷酸三钙和/或聚乙烯吡咯烷酮。
20
7. 如权利要求5的药学制剂，其特征为其包含硬脂酸镁、硬脂酸钙和/或月桂酸钙和/或脂肪酸，优选为作为润滑剂的硬脂酸。
8. 如权利要求5的药学制剂，其特征为其包含高分散性二氧化硅，优选为作为流动剂的 Acerosil®、滑石、玉米淀粉、氧化镁、硬脂酸镁和/或硬脂酸钙。
25
9. 如权利要求5的药学制剂，其特征为其包含作为增塑剂的癸二酸二丁酯。
10. 如上述权利要求中任一项的药学制剂，其特征为该制剂根据许可准测在标准条件(60%相对湿度，25°C)下可储存至少超过两年的期限。
11. 如上述权利要求中任一项的药学制剂，其特征为其包含作为药学活性化合物的鸦片类止痛剂和/或鸦片类拮抗剂，所述鸦片类止痛剂选自吗啡、羟考酮、氢吗啡酮、丙氧芬、烟碱酰吗啡、二氢可待因、海洛因、罂
30

粟滕、可待因、乙基吗啡、苯基哌啶及其衍生物、美沙酮、右旋丙氧芬、丁丙诺啡叔丁啡、喷他佐辛、痛立定、曲马朵及二氢可待因酮，所述鸦片类拮抗剂选自纳曲酮、纳洛酮、纳美芬、烯丙吗啡、纳布啡、纳洛酮阿自能、甲基纳曲酮、羧基环佐辛、原毕纳施啡敏、纳屈吲哚、6- β -纳洛醇及 6- β -纳曲醇。

12. 如权利要求 11 的药学制剂，其特征为该鸦片类止痛剂和/或拮抗剂是以药学上可接受的及相同活性的衍生物形态存在，例如游离碱、盐类等，优选为氢氯酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、富马酸盐或琥珀酸盐。

13. 如权利要求 11 或 12 的药学制剂，其特征为该制剂包含至少两种活性化合物，其为羟考酮与纳洛酮，且其中每单位剂量中存在 10 至 150 毫克，优选 10 至 80 毫克量的羟考酮，1 至 50 毫克量的纳洛酮。

14. 如权利要求 13 的药学制剂，其特征为其包含有重量比最大为 25:1，优选最大为 20:1、15:1，更优选 5:1、4:1、3:1、2:1 及 1:1 的羟考酮与纳洛酮。

15. 如权利要求 11 或 12 的药学制剂，其特征为其包含羟考酮及纳洛酮，且其中存在 10 至 150 毫克，优选地 10 至 80 毫克量的羟考酮，1 至 50 毫克量的纳洛酮。

20 16. 如上述权利要求中任一项的药学制剂，其特征为该制剂是片剂，优选为多层膜片剂、胶囊、糖衣丸、颗粒和/或粉末。

17. 如权利要求 16 的药学制剂，其特征为该药学制剂适于经口服方式、经鼻方式和/或经直肠方式施用。

25 18. 如上述权利要求中任一项的药学制剂，其特征为该制剂是通过积聚和/或分散的粒化作用，优选地由喷雾粒化而制备。

19. 如权利要求 1-17 中任一项的药学制剂，其特征为该制剂是通过挤出而制备的。

20 20. 储存稳定的药学制剂，其在持续释放的基质中包含至少一种活性化合物，其特征为该基质是基本上不可膨胀的扩散基质，其释放特性是由作为基质组分的乙基纤维素或基于乙基纤维素的聚合物及至少一种脂肪醇的量确定的，并且通过挤出该基质物质与活性化合物或使它们粒化，形成

含活性化合物的基质。

21. 如权利要求 20 的储存稳定的药学制剂，其中该扩散基质是基本上不腐蚀的基质。

5 22. 如权利要求 20 或 21 的储存稳定的药学制剂，其中该基质物质含有乙基纤维素。

23. 如权利要求 20-22 中任一项的储存稳定的药学制剂，其中该基质是通过挤出，优选为通过熔融挤出而形成。

10 24. 储存稳定的药学制剂，其在基本上不可膨胀的且不腐蚀的扩散基质中含有有效量的鸦片类激动剂和/或鸦片类拮抗剂，它们的释放特性是由乙基纤维素或基于乙基纤维素的聚合物及至少一种脂肪醇的量来确定的。

25. 如权利要求 24 的储存稳定的药学制剂，其含有有效量的羟考酮和/或纳洛酮，且其中每单位剂量中存在 10 至 150 毫克，优选地 10 至 80 毫克量的羟考酮，1 至 50 毫克量的纳洛酮。

15 26. 如权利要求 24 或 25 的储存稳定的药学制剂，其含有有效量的羟考酮和/或纳洛酮，且其中羟考酮与纳洛酮的重量比最大为 25:1，优选地最大为 20:1、15:1，更优选地 5:1、4:1、3:1、2:1 及 1:1。

27. 如权利要求 1-26 中任一项的制剂的制造方法，其特征为使用粒化，优选为积聚和/或分散的粒化作用，更优选为喷雾粒化。

20 28. 如权利要求 1-26 中任一项的制剂的制造方法，其是挤出方法，其中使用具有/不具有捏合元件的反向旋转或同向旋转的单个或多个螺杆挤出机。

29. 如权利要求 28 的方法，其是挤出方法，其中使用优选不具有捏合元件的反向旋转的双螺杆挤出机。

30 30. 如权利要求 28 或 29 的方法，其特征为该挤出机中加热区的温度是在 20-120℃，优选地 50-100℃，更优选地 50-90℃，甚至更优选地 50-70℃。

31. 如权利要求 28-30 中任一项的方法，其特征为该挤出机上的喷嘴直径是为 1 至 10 毫米，优选地 2 至 8 毫米，更优选地 3 至 5 毫米。

32. 如权利要求 28-31 中任一项的方法，其特征为在该挤出机中得到的温度并不影响活性化合物的稳定性。

30 33. 用于治疗鸦片类诱发副作用的药学剂形的制造方法，其特征为该药学剂形包含如权利要求 1-10 中任一项的药学制剂。

34. 如权利要求 33 的方法，其特征为该制剂用来治疗鸦片类诱发的顽固性便秘，优选地可用于治疗鸦片类诱发的瘙痒症。

35. 用于治疗自发综合症的药学剂形的制造方法，其特征为该药学剂形包含如权利要求 1-10 中任一项的药学制剂。

5 36. 如权利要求 35 的方法，其特征为该制剂可用来治疗过敏性大肠综合症，优选地可用于治疗自发瘙痒症或因胆汁郁积和/或肾功能失调所致的瘙痒症。

10 37. 如权利要求 33 至 36 中任一项的方法，其特征为该基质是基本上不可膨胀的扩散基质，其释放特性是由乙基纤维素或以基于乙基纤维素的聚合物及至少一种脂肪醇的量确定的。

38. 如权利要求 33 至 37 中任一项的方法，其特征为该制剂包含约 1 至 50 毫克的纳洛酮，优选地约 5 至 30 毫克的纳洛酮，及甚至更优选地约 5 至 20 毫克的纳洛酮。

15 39. 如权利要求 33 至 38 中任一项的方法，其特征为纳洛酮是以它的药学上可接受的及相同活性的衍生物形态存在，例如游离碱、盐类等，优选地有氢氯酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、富马酸盐或琥珀酸盐。

20 40. 如权利要求 33 至 39 中任一项的方法，其特征为该基质是通过挤出而制造。

用于持续，不变且独立释放活性化合物的基质

5 技术领域

本发明涉及一种储存稳定的药学制剂，其在基本上不可膨胀的扩散基质中含有至少一种药学活性化合物，其中该化合物是以持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的方式从基质中释出。至于它的本质释放特性，该基质是由多种乙基纤维素及至少一种脂肪醇形成。

10 本发明也涉及储存稳定的药学制剂的制造方法，该药学制剂在不可膨胀的扩散基质中含有至少一种药学活性化合物，其中所述至少一种化合物是以持续且不变的方式从基质中释出，若有数种化合物存在时也以独立的方式从基质中释出。

15 背景技术

药学制剂的持续释放型制剂在改良治疗的发展中占有重要角色。所有持续释放型制剂的目的是在给药之后可提供比快速释放的剂型的给药后普遍经历的时间有更长期限的药理学反应。持续释放型药学制剂含有相当大量的药学活性化合物，且可以以控制的且调节的方式在较长时间(一般2-16小时)内释放化合物，进而确使患者服药的频率减少，并可使患者达到较高的顺应性。

持续释放型药学制剂可确保活性化合物有较长的释放期限及伴随的延长效果，而且可提供很多治疗利益，这是对应的短效果、且立即释放的制剂所无法达成的。通过使用持续释放型药学制剂，可延续治疗，例如可整夜无需中断患者的睡眠。例如，在癫痫患者治疗中，这起了作用，因而可防止夜间发作的发生。以此相同的方式，承受慢性疼痛的患者也可有不受干扰的睡眠。

从医学药理学观点来看，持续释放型制剂的优点之一是血液中有非常均一的活性化合物浓度，进而产生持久效果并减少副作用。例如，在使用鸦片类治疗疼痛的过程中，减低副作用起了决定性的作用。在其他鸦片类诱发的副作用中包括发展成上瘾的危险。因为对活性化合物的上瘾潜在

性并非由该活性化合物本身来定义，而由给药方式及依此产生的药理动力学(例如，脑部遇到活性化合物的速率)所致，所以鸦片类止痛剂的持续释放可减少对这类活性化合物的上瘾潜在性(Nolte, T.: STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie, 2001, vol. 2)。

5 由于持续释放型制剂允许在血液中有均一高的活性化合物浓度，所以活性化合物的生物药效率会提高。很多因素都对活性化合物的生物药效率有贡献。这些因素包括各自的生理学液体(如血液中)的活性化合物浓度、活性化合物通过膜的可吸收性(例如，在胃肠系统中的再吸收)、以及活性化合物在所需组织位置中的有效性。

10 为了被吸收，例如为了被肠内系统吸收，活性化合物必须是溶液方式。单位剂量的药学制剂中给定比例的活性化合物溶解在各自的生理学液体中所需的时间表示为溶解时间，也可表示为释放时间或释放速率。活性化合物的溶解时间是基于标准化的条件下所进行的试验方法，在指定的时间内从单位剂型中释放活性化合物的比例来确定的。在其内确定活性化合物的
15 溶解时间的生理学液体可为例如，胃肠系统的液体。本领域的认知可满足用于测量药物组合物的溶解时间(相应为活性化合物的释放速率)的试验过程，而这些试验过程描述在全世界的正式纲要中。

影响药物组合物的溶解时间，及依此的活性化合物释放速率的各种因素包括易受溶解溶剂介质影响的药物组合物的表面积、溶解溶剂介质的 pH 值、活性化合物在溶解溶剂介质中的溶解度、以及溶解物质在溶解溶剂介质中的饱和浓度。
20

尽管有不同因素影响活性化合物在溶解介质中的溶解及活性化合物的吸收，但是已经在所测量的药学制剂的体外溶解时间与活性化合物的体内生物药效率之间建立了强相关性。该相关性得到了良好的建立，以致于可
25 认为溶解时间(活性化合物的释放速率)是药学制剂中活性化合物的生物药效率的一般公认的标准。考虑到该相关性，因此对药物组合物中活性化合物所测定的释放速率是评估持续释放型制剂时必需考虑的重要基本特性之一，这一点将很清楚。

现有技术中已经知道不同的方法来配制持续释放型药学制剂。这些方法的共同之处是活性化合物将与添加剂组合而形成实体，如片剂或糖衣丸，而添加剂形成了活性化合物释放或溶解的障壁(barrier)。取决于释放障壁的
30

特性，可区别不同的持续释放方法。例如，包括有渗透系统、通过包衣而获得延迟的系统、或活性化合物包埋在蜡、聚甲基丙烯酸酯、凝胶形成剂或硅酸内的系统。此外，还有所谓基质形式，其在配制持续释放型药学制剂时十分重要。基质是指成形实体，其含有与尽可能为惰性的添加剂结合的活性化合物。取决于基质的类型，可分为可膨胀的或不可膨胀的基质。

并且，取决于活性化合物是通过纯扩散还是通过基质的腐蚀来释放的，基质各不相同(U. Schöeffling, Arzneiformenlehre, 1998, 3rd edition, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart)。

用来制备持续释放型药学制剂的添加剂经常会引起有关药学制剂长久储存后稳定性的问题。例如对蜡而言，已显示其会经过改变，因此为了防止储存期间的改变，甚至在制造时就必须采取广泛的预防步骤。若由水性分散液制得的聚合物所形成的膜包衣用于延迟，则这些药学制剂也常会显出储存稳定的问题。

现有技术已揭示了持续释放型药学制剂，其具有所谓药学活性化合物控制释放，也就是不仅可延长活性化合物的释放，还可调整至预定的释放速率。取决于那些用来制备，例如基于基质的且具有控制释放的持续释放型药学制剂的聚合物(羟烷基纤维素、聚甲基丙烯酸酯或烷基纤维素)，各药学活性化合物的释放行为可不同，但活性化合物的释放行为经常却很难预测。

一般而言，即使药学制剂中包含不同绝对量的活性化合物，也应确保具有给定药学制剂的药学制剂能以可再现的等量释放速率或释放分布(release profile)释放各种化合物。然而，因为造成持续释放的组分引起了稳定的问题，所以这无法受到保证。

有很多用于不同治疗应用的持续释放型药学制剂，它们经常只包含一种活性化合物。例如，用于疼痛治疗的 Oxygesic®药剂只含有羟考酮(oxycodone)作为唯一的止痛活性化合物。Kapanol®药剂也是用于疼痛治疗上，其包含吗啡硫酸盐作为止痛活性化合物。

由于长期应用鸦片类止痛剂，如羟考酮，会发展成诸如呼吸抑郁及顽固性便秘的副作用，所以给患者服用会特定地抵消鸦片类诱发的副作用的鸦片类拮抗剂的共同治疗(co-treatment)是必需的。若以含有鸦片类止痛剂的制剂来治疗寻求减缓疼痛的患者时，需要用含有诸如纳曲酮(naltrexone)或纳

洛酮(naloxone)的拮抗剂的制剂来同时治疗，以抵消上述的副作用。如果含鸦片类的制剂是持续释放型制剂，则拮抗剂制剂应也提供持续释放，否则不能有效地抑制副作用的发展。然而，只含有例如，纳洛酮的持续释放型配制剂并不能从市场上购买。

5 因此，在治疗不同的症状时，为了抵消活性化合物所引起的副作用，共同的策略是通过同时给药选择性地减少这些副作用的另一化合物。如果，例如鸦片类止痛剂是用于疼痛治疗，则除了形成已提及的依赖性及上瘾的危险外，还会发生如顽固性便秘及呼吸抑郁的副作用。因此，通过同时给药可抵消鸦片类止痛剂的拮抗剂，已经进行了各种尝试，来消除或至少显著地减少鸦片类止痛剂的上瘾及成瘾潜在性以及其他副作用。
10

考虑到此类组合制剂的显著优点，以及前述的持续释放型药学制剂的总优点，所以极其需要此类组合制剂的持续释放型配制剂。此类组合制剂的持续释放型配制剂应以理想方式结合，不同活性化合物的积极、协同效果使其具有持久释放及相对增长时间的效益。

15 以持续方式释放数种化合物的组合制剂的实例之一是获自 Göedecke公司的 Valoron®，其含有痛立定(tilidine)作为止痛活性化合物及纳洛酮作为拮抗剂。

然而，组合制剂经常发生的问题之一是不同化学结构及物理特性的活性化合物需组合在一个基质内。该组合通常导致两种化合物具有不同的释放分布。然而，从医学观点来看，极其需要具有相同释放分布的两种化合物的释放。而且，优选两种化合物由相同基质释放，这是因为以这种方式，可制造能分开的片剂。该片剂适于单独的剂量给药，且可显著简化相应制剂的制备方法。另一方面，当数种不同结构的化合物存在时，在较长的储存期限中这些化合物在基质内的稳定性会各有不同。此外，在此类组合制剂中一种化合物量的变化可能使其他化合物的释放分布无法预料地改变，因而导致具有不同量的活性化合物的制剂在制造上的花费相当大，这是因为无法从一种制剂的释放行为中推断出另一制剂的释放行为。
20
25

30 通常，必须以活性化合物在标准储存条件下尽可能长时间稳定的方式来配制药剂。也必须以长时间储存中活性化合物预计的释放分布不会改变的方式来配制药剂。

同时需确保的是，给定的持续释放型配制剂中一种活性化合物的释放

分布不应随活性化合物的量而变化。这适用于药学制剂中存在单一化合物或同时数种化合物情况。

此外(也是在活性化合物组合物的情况下), 每种单一化合物的释放分布应是根据需要可选择的。为了获得该目的所采用的措施不应防止或甚至妨碍到其他活性化合物的释放分布, 例如在具有不同活性化合物的组合物情况下(其也可根据需要来选择)。因此, 释放分布之间不应有任何相互依赖性。

在各种治疗应用中, 对组合制剂的需求很大。特别是对疼痛治疗而言, 要求组合制剂由鸦片类止痛剂及相应的拮抗剂组成, 其中各自的药学制剂是以持续方式释出两种化合物并且同时拥有前述的特性。但从现有技术中 10 并无法得知这样的基质制剂, 这种基质可确使通常活性化合物及鸦片类止痛剂和特别是拮抗剂的持续释放, 并拥有前述特性。

德国专利申请 DE 4325465A1 涉及在疼痛治疗过程中, 通过由鸦片类止痛剂及拮抗剂组成的制剂治疗副作用。该申请公开的内容的特征在于: 拮抗剂不一定必须以持续方式释出, 而鸦片类激动剂以持续方式释出。

15 国际专利申请 WO 99/32120 也涉及由鸦片类止痛剂及拮抗剂组成的制剂。根据该申请公开的内容, 两种化合物应以持续方式释出。然而, 化合物的储存稳定及释放分布的相互依赖性并非该申请的主题。

前文所述的疼痛减轻药剂 Valoron® 是痛立定/纳洛酮的组合物。根据制造商的数据, 其是两种活性化合物皆以持续方式释出的制剂。因为所用的基质包括相当部分的水可膨胀物质(羟丙基甲基纤维素(HPMC)), 所以可视为可膨胀的(可能有部分腐蚀)扩散基质。该已知制剂的缺点是: 如果在某一 pH 值下测量释放时, 具有给定的相同质量比但不同绝对量的痛立定及纳洛酮将表现出不同的释放分布。激动剂及拮抗剂的释放速率并不互相独立, 此可能是所用的持续释放型制剂所致。因此, 即使医师没有改变痛立定与纳洛酮的质量比, 如果他想增加每个单个患者的剂量, 他必需进行广泛的滴定实验, 这是因为医师并无法确保两种组分的释放分布将保持不变。因此, 医师可利用的止痛剂在治疗上可用的量的范围将受到限制。

发明内容

30 本发明的目的之一是提供药学制剂的制剂, 其可确使制剂的活性化合物以持续方式释出, 在长储存时间下稳定, 且即使使用不同量的活性化

合物，化合物之一的释放也不会改变。本发明的另一目的是提供表现上述特征且活性化合物的释放分布没有相互依赖性的药学制剂的配制剂。

本发明的另一目的是提供制造含有至少一种药学活性化合物的药学制剂的方法，其中该化合物是以持续、再现且不变的方式释放，若存在有数种化合物时以独立方式释放。即使在较长的储存时间后，此类制剂也会保持稳定。

本发明的特定目的是提供含有鸦片类拮抗剂纳洛酮的药学制剂的配制剂，其中该活性化合物具有长时间的储存稳定性并且是以持续及再现且不变的方式从该制剂中释出。现有技术中并无从得知可获得此目的的制剂。

本发明的另一目的是提供含有至少一种鸦片类止痛剂及至少一种抵消鸦片类止痛剂的拮抗剂的疼痛治疗用药物制剂的配制剂，其中该制剂具有长时间的储存稳定性，并且该活性化合物是以持续及再现且不变的方式各自独立地从该制剂中释出。

独立权利要求的特征可用来获得这些特点和本发明下述说明所记录的其他目的。从属权利要求由本发明的优选实施方案限定。

根据本发明，这些目的可通过提供药学制剂而获得，所述药学制剂在基本上不可膨胀的扩散基质中含有至少一种药学活性化合物，其中至于它的本质释放特性，该基质是由乙基纤维素及至少一种脂肪醇形成。

预料不到地发现只有基于乙基纤维素及至少一种脂肪醇的、具有(基本上)不可膨胀的扩散基质的制剂才能确使活性化合物持续、不变且独立地(若有数种活性化合物存在时)释放活性化合物。

本发明具有长时间的储存稳定性的基质制剂可持久地确使活性化合物总是以预定的百分比释放，且释放速率不会互相影响。对含有，例如鸦片类止痛剂及各自的拮抗剂的组合制剂而言，应防止滥用一些药剂，这些药剂预示可从制剂中选择性地萃取激动剂。

不管所选择的激动剂和拮抗剂的绝对量及相对量，本发明的制剂即使在没有相应量的拮抗剂，也不能从制剂中选择性萃取激动剂。再者，此类制剂可减少鸦片类应用期限经常发生的副作用。由于活性化合物是从相同的基质中释出的，这使得简化且更有效率的制备方法成为可能。这也适用于含有其他化合物而非鸦片类止痛剂或其拮抗剂的组合制剂。

而且，本发明的药剂制剂确使在同一相对量条件下，活性化合物表

现相同的释放分布，不管活性化合物存在的绝对量是多少。该独立释放行为为医师提供了更广泛的可使用的活性化合物绝对量的范围，其中最佳的化合物比率(例如，鸦片类激动剂/拮抗剂比率)是已知的。因此，通过逐渐增加剂量，或需要时通过逐渐减低剂量，有可能适合地为各个单独的患者
5 调整剂量。

本发明的配制剂也允许以相同释放分布释出具有不同结构的活性化合物的药学制剂的制造。

由于活性化合物从本发明的配制剂中可预定的释放不因该化合物的量及数目而有所改变，并可在相同基质内进行，所以一旦建立活性化合物的
10 组合后，无需显著的技术努力便可制造出具有不同量的活性化合物的制剂，并且也可提供用于不同治疗上相关领域的相应制剂。

本发明的特征是该化合物是从不可膨胀的(至少不到与释放相关的程度)扩散基质中以持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的方式释放的，其中该基质是以它的本质释放特性是由乙基纤维素及至少一种脂肪醇，以及保持长时间储存稳定性的化合物来确定的。
15

根据本发明，“持续”或“控制的持续释放”或“延迟”是表示药学活性化合物在较长的时间内从药剂中释放，而不是已知的立即释放型配制剂。优选地，释放可进行2至24小时或2至20小时，优选地2至16小时或2至12小时，且其规格满足合法的要求。

20 在本发明的上下文中，“持续释放”并不表示活性化合物是以依赖于pH的方式从配制剂或药剂中释放。根据本发明，“持续释放”是指为在延长长时间内，活性化合物从药剂中释放。这并非意味着指定位置下的控制释放；所以也并不是表示活性化合物只在胃中或是只在肠中释放。相应地，活性化合物从本发明的配制剂中的释放优选为以不依赖于pH的方式发生。

25 (当然，在指定位置的依赖于pH的释放可通过药剂的肠涂覆来达成，但目前看来，这似乎并无优势)。

根据本发明，“独立释放”是指：在存在至少两种活性化合物的条件下，其中一种化合物的绝对量的变化并不会影响另一化合物的释放分布，因此另一化合物的释放分布也不会改变。对本发明的配制剂而言，该独立释放行为不依赖于测量释放时的pH或制造方法。此pH独立性可特别适用于酸性范围，如pH值小于7。释放分布(释放行为)定义为活性化合物从配制剂
30

中的释放随时间、随释放的各种活性化合物量(占全部活性化合物的百分比)而变化。释放行为可通过已知试验确定。

具体地，举例说明，这是指：如果具有相同制剂的相应制剂含有 12 毫克羟考酮及 6 毫克纳洛酮，则当观察含有 12 毫克羟考酮及 4 毫克纳洛酮的羟考酮/纳洛酮组合物时，羟考酮释放分布并不改变。

该独立释放特性优选为指比较具有基本上相同组分的制剂的释放分布的情况。基本上相同组分的制剂可具有不同量的活性化合物，但在其他方面，本质上影响释放行为的组合物组分基本上相同。

如果比较上述两种制剂(第一种制剂含有 12 毫克羟考酮及 4 毫克纳洛酮，而第二种制剂含有 12 毫克羟考酮及 6 毫克纳洛酮)，在这两种制剂具有相同总重量的条件下，且如果纳洛酮量的差异是以制剂中一般不会影响释放行为的组分来代替时，则羟考酮及纳洛酮可提供相同的释放分布。如实施例部分所示，纳洛酮量的差异可由典型的药学惰性填充剂如乳糖来代替，而不改变释放分布。

本领域的普通技术人员清楚地知道，如果两种制剂中活性化合物量的差异被对制剂的释放行为有本质上影响的物质如乙基纤维素或脂肪醇代替，则释放行为的差异就会发生。因此，独立的释放特性优选地适用于那些具有不同活性化合物量的，但其他方面对本质上影响释放行为的组分而言是相同的或至少高度类似的制剂(条件是比较的制剂的总重量相同)。

根据本发明，定义了“不变的释放行为”或“不变的释放分布”使得每时间单位内释出的各种活性化合物的绝对量的百分比在绝对量改变时，也并不会显著地改变并维持十分恒定(因而不会实质地变化)。十分恒定的百分比是指每时间单位内释出的百分比的误差不大于 20%，优选地不大于 15%，更优选不大于 10% 的平均值。该平均值是从六个释放分布的测量中计算得到的。当然，每时间单位内所释放的量必须满足合法及调节的需求。

具体地，举例说明，这是指在含有 12 毫克羟考酮及 4 毫克纳洛酮的羟考酮/纳洛酮组合物的条件下，在第一个 4 小时期限内可释放 25% 纤维素及 20% 纳洛酮。如果羟考酮/纳洛酮组合物更换为含有 24 毫克羟考酮及 8 毫克纳洛酮时，在第一个 4 小时期限内也将可释放 25% 纤维素及 20% 纳洛酮。在这二种情况下，误差将不大于平均值的 20%(在 25% 纤维素及 20% 纳洛酮的情况下)。

如独立释放行为所概括，不变的释放特性也优选为指比较具有基本上相同组分的制剂的情况。此类制剂的活性化合物的量各不同，但对影响释放的制剂组分而言，具有相同或至少高度类似的组分。典型地，活性化合物量的差异可由不会实质影响制剂的释放的药学惰性赋形剂的量来补充。

5 该药学赋形剂可为乳糖，其是药学制剂中典型的填充剂。本领域的普通技术人员清楚地知道，不变的释放特性不适用于以下的制剂，该制剂中活性化合物量的差异是由已知会本质上影响制剂的释放行为的物质，如乙基纤维素或脂肪醇来替代。

在实施例部分指出，如果含有 20 毫克羟考酮及 1 毫克纳洛酮或是 20 10 毫克羟考酮及 10 毫克纳洛酮的制剂，其中纳洛酮的差异由乳糖替代时，两种具有相同重量的制剂提供相同的释放分布，因而它们表现出了持续、不变且独立的释放行为。

根据本发明，“储存稳定”或“具有储存稳定性”是指在标准条件下(在室温及通常湿度下至少 2 年)储存时，药剂配制剂中活性化合物量偏离其初始量不会大于通用药典的规格或准则中给定的值。根据本发明，具有储存稳定性也是指如本发明所制得的制剂在供应市场需求时可于标准条件(60% 相对湿度，25°C)下储存。

根据本发明，“储存稳定”或“时间稳定”也是指在标准条件下储存后，该活性化合物表现出如同没有储存而立即使用的释放分布。根据本发明，20 释放分布可允许的波动，其特征是每时间单位释放的量相对于平均值不大于 20%，优选地不大于 15%，更优选地不大于 10%。该平均值是由六个释放分布的测量中计算得到的。

术语“储存稳定”是用于活性化合物，以及本发明配制剂内的其他组分，因此也可用于整个配制剂。

25 优选地，活性化合物从持续释放型配制剂中的释放是根据 USP 的 Basket 方法在 pH 为 1.2 或 pH 为 6.5 下用 HPLC 测量的。

储存稳定性优选地由根据 USP 的 Basket 方法在 pH 为 1.2 下用 HPLC 测量。

根据本发明，术语“配制剂”是指以能使活性化合物的活性在各个应用中有最佳释放、分布及发展为目的的、具有药学活性物质与添加剂(配制辅助剂)的制剂。

根据本发明，“不可膨胀的”或“基本上不可膨胀的”的扩散基质是其中活性化合物的释放不会受基质的膨胀(特别是在患者身体内相关目标位置的生理学液体中)而影响(或至少不会有相当程度的影响)的基质制剂。

根据本发明，“基本上不可膨胀的” 的扩散基质也是指在水溶液中(特别是在患者身体内相关目标位置的生理学液体中)其体积将增加约 300%、优选地约 200%，更优选地约 100%，约 75%或约 50%，甚至更优选地约 30% 或约 20%，最优选地约 15%、约 10%，约 5%或约 1%的基质。

目前，预料不到地发现，具有基本上不可膨胀的扩散基质的药剂制剂，当其扩散基质包含乙基纤维素作为基质骨架形成物质 (matrix-scaffold-forming substance)时可使活性化合物以持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的方式释出，而且和本质释放特性有关的基质是由乙基纤维素和/或至少一种脂肪醇确定的。此外，此类制剂的特征为具有良好的储存稳定。依据目前的认知，具有此扩散基质的制剂主要可让活性化合物依前述的本发明方式释放。具有(基本上)可膨胀的扩散基质或腐蚀性基质目前并不认为可适用于此。

因此，水可膨胀的物质及特别是水溶性聚合物通常并不用作制造本发明的制剂的基质的骨架形成物质。特定地，常用的基质形成聚合物，如聚乙烯基吡咯酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、聚(乙烯醇)、藻酸酯(algicates)、水合羟烷基纤维素及羟丙基甲基纤维素醚目前并不认为可适用于制造本发明的制剂。

如果可形成不可膨胀的扩散基质的骨架形成物质能提供本发明的活性化合物的释放行为，即持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的释出，以及提供制剂的储存稳定，则它们可用来制造本发明的制剂。常用于制造基于基质的持续释放型药学制剂的水不溶性聚合物也不能直接地用来制造本发明的制剂。常用的骨架形成物质，如丙烯酸与甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯共聚物、甲基丙烯酸氯基乙酯、甲基丙烯酸氨基乙酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯胺或藻酸目前并不认为可适用于制造本发明的制剂。

基于聚甲基丙烯酸酯(如 Eudragit® RD30D 及 Eudragit® RL30D)的基质，或含有相当量的水可膨胀物质(特别是如 HPMC 的羟烷基纤维素)的基

质，目前不适合用在本发明。

目前，烷基纤维素通常也并不认为可用来制造本发明的配制剂。例如，丙基纤维素太具亲脂性而无法制得具有本发明的释放特性的基质。甲基纤维素也不适于本发明的配制剂。

5 根据本发明，以这样的方式选择确使活性化合物持续释放的基质，即活性化合物的释放是以持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的方式进行，同时该配制剂储存稳定。优选地，此类基质包含基于乙基纤维素的聚合物，乙基纤维素为更优选的聚合物。特别优选的是那些含有商标为 Surelease® 的市场上可购买的聚合物的基质。更优选为使用 Surelease®
10 E-7-7050。

其他延迟方法，如可确保持续释放的薄膜包衣目前并不认为适于制造根据本发明可提供活性化合物的持续释放的配制剂。再者。它们也不认为适于制造确保具有储存稳定性的配制剂。

15 对含有基于乙基纤维素的不可膨胀的扩散基质的配制剂而言，该基质中乙基纤维素(Surelease® E-7-7050)的量将在 1-15%，优选地 3-12%，更优选地 5-9%，甚至更优选地 6-8% 之间变化。百分比表示乙基纤维素(Surelease®)的量相对于制剂的总重量。

20 制剂调配的配制剂优选地包含脂肪醇作为除乙基纤维素之外的第二个具有持续释放效果的组分。脂肪醇可包括月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡基硬脂醇、二十六烷基醇和/或鲸蜡醇。优选地使用硬脂醇和/或鲸蜡醇。脂肪醇在基质中的量是为 5-30%，优选地 10-25%，更优选地 15-20%。更优选地，脂肪醇的量应基本上为 20%(如果基质是以喷雾粒化方式制造的)，或基本上应为 18%(如果基质是以挤出方式制造时)。所有百分不表示脂肪醇的量相对于制剂的总重量。

25 具有本发明的释放行为的配制剂具体包含基质，该基质包括乙基纤维素及至少一种脂肪醇作为本质上影响基质的释放特性的组分。乙基纤维素及至少一种脂肪醇的量可显著变化，可获得具有不同释放分布的制剂。即使本发明制剂经常含有前述二种组分。在一些情况下，该制剂优选地只含有乙基纤维素或脂肪醇作为决定释放的组分。

30 若需要时，本发明的配制剂可进一步含有具有持续释放效果的组分。然而，必须确认的是，活性化合物从配制剂中的释放及配制剂的储存稳定

是如本发明所说明，且没有负面影响。此类具有持续释放效果的额外组分包括聚亚烷基二醇，且优选地为聚乙二醇。

根据本发明，可对本发明的活性化合物提供释放的配制剂除含有基质形成聚合物之外，还可包含填充剂及额外的物质，如粒化辅助剂、润滑剂、
5 染料、流动剂及增塑剂。

乳糖、葡萄糖或蔗糖、淀粉及其水解产物、微晶纤维素、乳糖一水合物与纤维素的混合物类(cellactose)、糖醇类如山梨糖醇或甘露醇、微溶性钙盐如磷酸氢钙、磷酸二钙、或磷酸三钙都可用作填充剂。

聚乙烯吡咯烷酮(povidone)可用作为粒化辅助剂。

10 优选地，高分散性二氧化硅(Acerosil®)、滑石、玉米淀粉、氧化镁以及硬脂酸镁和/或硬脂酸钙都可用作为流动剂或润滑剂。

硬脂酸镁和/或硬脂酸钙优选地也可用作润滑剂。也可以优选地使用如硬脂酸的脂肪酸，或是氯化蓖麻油的脂。

15 也可以使用聚乙二醇和/或如鲸蜡醇和/或硬脂醇和/或鲸蜡基硬脂醇作为影响延迟作用的额外物质。

如果配制剂仍需提供本发明的持续行为，即持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的释放时，本领域中已知的其他药学上可接受的赋形剂，例如表面活性剂、保存剂、稀释剂、粒化辅助剂、着色剂、芳族化合物、清洁剂、缓冲剂和/或抗粘性剂也都可包括于持续释放型基质中。该制剂也
20 必须提供基质内活性化合物的良好储存稳定性。

如果使用填充剂及额外物质如染料以及上述的滑润剂、流动剂及增塑剂，则需注意的是，根据本发明只有使用此类物质与基质形成物质的组合物和/或基质形成物质才可确保本发明的活性化合物的释放分布。

所有这些配制剂的额外组分将依下列方式，即释放基质是获得基本上
25 无水或无缓冲物-可膨胀且无腐蚀性的扩散基质的特性的方式来选择。

根据本发明，特别优选的配制剂是含有乙基纤维素或 Surelease® E-7-7050 作为基质建筑物质、硬脂醇作为脂肪醇、硬脂酸镁为润滑剂、乳糖为填充剂以及聚乙烯吡咯烷酮作为粒化辅助剂的配制剂。

本发明的基质可用来制造以持续、独立且不变的方式释放活性化合物，
30 并且每时间单位内可释放相同量的活性化合物的制剂。具体地，这是指，含有 12 毫克羟考酮及 4 毫克纳洛酮的羟考酮/纳洛酮组合物的情况而言，在

第一个 4 小时内会释放 25% 毫克羟考酮及 25% 纳洛酮。相应地，对含有 24 毫克羟考酮及 8 毫克纳洛酮的羟考酮/纳洛酮组合物的情况而言，在第一个 4 小时内会释放 25% 毫克羟考酮及 25% 纳洛酮，而在二种情况中误差是不大于平均值(在此情况中是 25% 羟考酮或纳洛酮)的 20%。

5 在医学方面，要求这两种活性化合物具有相同的释放行为。

本发明的优选实施方案涉及在 15 分钟后可释放 1% 至 40%，优选地 5% 至 35%，更优选地 10% 至 30%，甚至更优选地 15% 至 25% 羟考酮和/或纳洛酮的制剂。在本发明的其他优选实施方案中，15 分钟后可释放 15% 至 20%、20% 至 25%、约 15%、约 20% 或约 25% 羟考酮和/或纳洛酮。

10 本发明的其他优选实施方案涉及一种在 1 小时后可释放 25% 至 65%，优选地 30% 至 60%，更优选地 35% 至 55%，甚至更优选地 40% 至 50% 羟考酮和/或纳洛酮的制剂。本发明的其他优选实施方案也涉及在 1 小时后可释放 40% 至 45%、45% 至 50%、约 40%、约 45% 或约 50% 的羟考酮和/或纳洛酮的制剂。

15 本发明另一些优选实施方案涉及在 2 小时后可释放 40% 至 85%，优选地 45% 至 80%，更优选地 45% 至 75%，甚至更优选地 45% 至 55%、50% 至 55%、55% 至 65%、65% 至 75% 或 75% 至 85% 羟考酮和/或纳洛酮的制剂。同时，其他优选实施方案也包括在 2 小时后可释放约 45%、约 50%、约 55%、约 60%、约 65%、约 70%、约 75%、约 80% 或约 85% 的羟考酮和/或纳洛酮的制剂。

20 本发明的优选实施方案之一涉及在 4 小时后可释放 60% 至 100%，优选地 75% 至 95%，更优选地 80% 至 95%，甚至更优选地 80% 至 90% 羟考酮和/或纳洛酮的制剂。本发明的其他优选实施方案也涉及在 4 小时后可释放 80% 至 85%、85% 至 90%、约 80%、约 85% 或约 90% 的羟考酮和/或纳洛酮的制剂。

25 本发明的优选实施方案之一也涉及在 7 小时后可释放 65% 至 100%，优选地 75% 至 100%，更优选地 80% 至 95%，甚至更优选地 80% 至 85%、85% 至 90% 或 90% 至 95% 羟考酮和/或纳洛酮的制剂。本发明的其他优选实施方案也涉及在 7 小时后可释放约 80%、约 85%、约 90% 或约 90% 的羟考酮和/或纳洛酮的制剂。

30 本发明另一些优选实施方案涉及在 12 小时后可释放 85% 至 100%，优

选地 90%至 100%，更优选地 95%至 100%，甚至更优选地约 95%至 100% 羟考酮和/或纳洛酮的制剂。

本发明的制剂可依原理上适于延迟制剂且可确使活性化合物以本发明的方式释放的所有常用的应用形态来制造。特别合适的是片剂、多层膜
5 片剂及胶囊。也可使用其他的应用形态，如颗粒或粉末，但只有那些提供本发明的充分的延迟作用及释放行为的应用形态可接受。

药学制剂也可包括薄膜包衣。然而，应确使该薄膜包衣不会负面影响活性化合物从基质中的释放及活性化合物在基质内的储存稳定。若需要时，此类薄膜包衣可经着色或可包含起始剂量的活性化合物。此起始剂量
10 的活性化合物将立刻地释放，如此就可快速地达到治疗上有效的血浆值。必须确保的是，通过包覆本发明的制剂，并不会对活性化合物的释放行为产生负面影响。

本发明的配制剂中包含的活性化合物，同时是以持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的方式从本发明的基质中释出，并且在基质内也具有
15 储存稳定性的活性化合物并不受限于某一特殊种类的化合物。

因此，本发明的药学活性化合物包括退热剂、止痛剂及抗炎药如消炎痛、阿斯匹灵、二克氯吩、布洛劳抗炎药，抗溃疡药如舒宁，冠状血管舒张药如利心平，周围血管舒张药如酒石酸苄哌酚胺，抗生素剂如氯比西林、氯霉素或红霉素，合成的抗菌剂如萘啶酸，止痉挛药如溴化普鲁本辛，镇
20 咳药及平喘药如茶碱或氨茶碱，支气管扩张药如二羟丙基茶碱，利尿剂如速尿灵，肌肉迟缓剂如氯吩尼辛(chlorophenesin)、氨基甲酸酯、大脑代谢促进剂如氢氯酸氯酯醒，未成年的镇定剂如 哒仑、稳定、氯西洋，成年的镇定剂如， β -阻滞剂如心得静，抗心律失常药如氢氯酸普鲁卡因酰胺，抗凝血剂如氢氯酸氯苄噻哌啶，抗癫痫药如苯妥因，抗组胺剂如马来酸氯屈米，
25 止吐药如氢氯酸地芬尼多，抗高血压药如氢氯酸二甲胺基乙基利血比林(reserpilinate)，拟交感神经药如甲基磺酸二氢麦角胺，除痰剂如氢氯酸溴苄环己胺，口服抗糖尿病药如优降糖，心血管系统药物如癸烯醍，铁制剂如硫酸铁，非类固醇抗炎药物如维他命。特别优选的是含有鸦片剂及鸦片类的止痛剂如羟考酮、吗啡、二氢可待因、氧化吗啡、丁丙诺啡叔丁啡
30 (buprenorphine)或曲马朵(tramadol)。也优选止痛性拮抗剂如纳曲酮或纳洛酮。例如，其他鸦片类激动剂及拮抗剂可于国际公告申请 WO 99/32119 中

发现。

本发明的更优选的制剂含有鸦片类止痛剂(鸦片类激动剂)和/或鸦片类拮抗剂作为药学活性化合物。

根据本发明，鸦片类止痛剂或鸦片类激动剂是包括根据 WHO 的 ATC 分类的所有属于 NO2A 等级鸦片类止痛剂的化合物，且该化合物一旦根据本发明应用时即会表现止痛效果。优选地，鸦片类激动剂是选自于吗啡、羟考酮、氢吗啡酮、丙氧芬(propoxyphene)、烟碱酰吗啡(nicomorphine)、二氢可待因、海洛因、罂粟藤(papaveretum)、可待因、乙基吗啡、苯基哌啶及其衍生物、美沙酮(methadone)、右旋丙氧芬、丁丙诺啡叔丁啡、喷他佐辛(pentazocin)、痛立定、曲马朵、二氢可待因酮。可用于本发明的有效止痛剂的另外实例有哌替啶、氧化吗啡酮、阿法普鲁汀、安尼勒立汀、右旋吗拉密特、甲基二氢吗啡酮、左吗喃、吩那唑新、依施嘿他嗪(etoheptazine)、丙吡胺、普费多(profadol)、非那丙胺、噻吩丁烯(thiambutene)、福可定、可待因、二氢可待因酮、吩太尼、3-反式-二甲胺基-4-苯基-4-反式-乙酯基-A'-环己烯、3-二甲胺基-0-(4-甲氧苯基-氨基甲酰基)-丙酰苯酮肟、(-)β-2'-羟基-2,9-二甲基-5-苯基-6,7-苯骈吗泛、(-)2'-羟基-2-(3-甲基-2-丁烯基)-9-甲基-5-苯基-6,7-苯骈吗泛、批林硝酰胺(pirinitramide)、(-)α-5,9-二乙基-2'-羟基-2-甲基-6,7-苯骈吗泛、1-(2-二甲胺基乙基)-4,5,6,7-四氢-3-甲基-4-氧化-6-苯基-吲哚-2-羧酸乙酯、1-苯甲酰甲基-2,3-二甲基-3-(间-羟基-苯基)-哌啶、N-烯丙基-7α(1-R-羟基-1-甲基丁基)-6,14-内-乙醇四氢原奥瑞沛芬(ethanotetrahydronororipavine)、(-)2'-羟基-2-甲基-6,7-苯骈吗泛、原酰基美沙多、吩诺配立汀、α-d1-美沙多、α-1-美沙多、β-d1-乙酰基美沙多、α-1-乙酰基美沙多及 β-1-乙基基美沙多。应理解，这些列举并非穷尽性的。

特别优选的止痛有效的鸦片类激动剂是羟考酮、氢可酮、吗啡、可待因、二氢可待因、美沙酮、氧化吗啡酮、芬太尼及苏芬太尼。更特别地，鸦片类激动剂是羟考酮。

根据本发明，拮抗剂包含可抵消鸦片类激动剂(如上所述的)的化合物。此类化合物也可于 WHO 的 ATC 分类中发现。根据本发明，优选的化合物是根据本发明的应用，能减少副作用，即因鸦片类激动剂所引起的成瘾效应及上瘾潜在性的化合物。拮抗剂包括有纳曲酮、纳洛酮、纳美芬(nalmefene)、烯丙吗啡(nalorphine)、纳布啡(nalbuphine)、纳洛酮阿自能

(naloxonazinene)、甲基纳曲酮、游羰基环佐辛 (ketylcyclazocine)、原毕纳施啡敏(norbinaltorphimine)、纳屈吲哚(naltrindol)、6-β-纳洛醇(naloxol)及 6-β-纳曲醇(naltrexol)。

更优选的拮抗剂包括纳曲酮、纳美芬及纳洛酮。特别优选的拮抗剂是
5 纳洛酮。

根据本发明，以羟考酮为激动剂及纳洛酮为拮抗剂的组合的制剂为特别优选。过量的激动剂的定义是以组合制剂中拮抗剂的单位剂量的规定为基础。鸦片类激动剂的过量范围通常以激动剂对拮抗剂的重量比来表示。

在羟考酮及纳洛酮的情况下，激动剂对拮抗剂的优选重量比最大为
10 25:1，更优选为 15:1、10:1、5:1、4:1、3:1、2:1 及 1:1。

所用的激动剂及拮抗剂的绝对量取决于所选择的活性化合物。根据本发明，需注意的是，激动剂及拮抗剂只能以独立且不变方式从已配制成持续释放型药学制剂中释出。

如果使用羟考酮与纳洛酮作为组合制剂时，则优选地每单位剂量使用
15 10 至 150 毫克，更优选地 10 至 80 毫克羟考酮(典型的使用量)，以及优选地 1 至 50 毫克纳洛酮。

在本发明的另一些优选实施方案中，制剂可包含 5 至 50 毫克羟考酮，
10 至 40 毫克羟考酮，10 至 30 毫克羟考酮或约 20 毫克羟考酮。本发明的
20 优选实施方案也可包括每单位剂量具有 1 至 40 毫克纳洛酮，1 至 30 毫克纳洛酮，1 至 20 毫克纳洛酮或 1 至 10 毫克纳洛酮的制剂。

根据本发明，羟考酮与纳洛酮之间的比率必须依如下方式选择，即须保证本发明的这两种活性物质的释放分布，并且激动剂仍能表现止痛效益的方式选择；而拮抗剂的量是以可减低或消除成瘾-促进或上瘾-促进效应及激动剂的副作用，但却不会(实质地)影响激动剂的止痛效果的方式来选择。根据本发明，成瘾及上瘾的发展以及顽固性便秘和呼吸抑郁被视为是
25 止痛上有效的鸦片类激动剂的副作用。

即使可能不易清楚表达，“激动剂”或“拮抗剂”通常包括药学上可接受的及相同作用的衍生物、盐类等。例如，如果提及羟考酮或纳洛酮，这也包括除了游离碱之外的氢氯酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、酒石酸氢盐、磷酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐等。

根据本发明，激动剂与拮抗剂是以如下方式配制的，即它们是以持续、独立且不变的方式从制得的药学制剂中释出的方式来配制。但这并不表示拮抗剂比激动剂过量。相反地，在表现出本发明的释放分布的、含有激动剂/拮抗剂组合的配制剂中，优选激动剂比拮抗剂过量。

5 根据本发明制得的制剂可依口服方式、经鼻方式、经直肠方式和/或吸入方式以用于疼痛治疗。根据本发明，并不建议非肠道方式。特别优选为以口服方式施用的配制剂。

本发明的配制剂可通过例如，熔化、喷雾冰冻、喷雾干燥、粒化、直接压片和/或挤出等方式将活性化合物包埋入基质中而制得。

10 本发明的药学制剂或它们初步阶段可通过积聚或分散的粒化作用而制造。优选的实施方案是通过喷雾粒化，随后再干燥这些颗粒而制得。另一优选实施方案是通过鼓内或粒化盘上进行积聚粒化作用而制得颗粒。然后，经由使用适当的其他物质及步骤将该颗粒压成片剂。

15 本领域的普通技术人员熟悉可应用于药学技术的粒化技术。实施方案(如下所述)将说明本发明的具体实例。然而，本领域的普通技术人员为了达成特定目的而改编的方法参数将属于本发明范围内。

本发明的药学配制剂或它们的前驱物可通过挤出(以替代粒化作用)而有效益地制造，因可省略数个步骤(如在喷雾粒化过程中的颗粒干燥)，所以本发明的配制剂可有效地并以较少的成本制得。

20 由于本发明的配制剂的挤出制造是连续方法，其可省略数个步骤(当与其他制造方法，如喷雾粒化比较时)，进而产生更有效用的制造。

可通过挤出 Surelease®以制造本发明的配制剂。

无需使用含有癸二酸二丁酯作为增塑剂及额外其他组分的 E-7-7050 而直接使用乙基纤维素，如此即可产生较便宜又更有效率的制造方法。

25 通过挤出技术来制造本发明的药学制剂或它们的初步阶段是特别有利的。在优选实施方案之一中，药学制剂或它们的初步阶段是通过包含两个螺杆的同向-或反向旋转的挤出机进行熔融挤出而制得。另一优选实施方案是通过含有一或多个螺杆的挤出机的挤出来制得。这些挤出机也可包含捏合元件。

30 在药学技术中，挤出是已经良好建立的生产方法，且为本领域的普通技术人员所熟知。本领域的普通技术人员清楚地知道，在挤出过程中可以

改变各种参数如进料速率、螺杆速度、不同挤出机区域(如果可用的话)的加热温度、水含量等，以生产具有所需特征的产物。实施例部分提供了多个通过挤出制造的本发明的制剂实例。

前述的参数将取决于所用的挤出机的具体类型。对本发明的配制剂的
5 制造而言，可使用一或多个反向旋转或同向旋转的螺杆的螺旋挤出机来进行挤出。组分的进料速率取决于具体的挤出机类型。

前述的参数将取决于所用的挤出机的具体类型。在挤出过程，熔化本发明配制剂的组分的加热区的温度可为 40 至 120℃，优选地 50 至 100℃，更优选地 50 至 90℃，甚至更优选地 50 至 70℃，最优选地 50 至 65℃，特
10 别是使用反向旋转双螺杆挤出机(如 Leistritz Micro 18 GGL)时。本领域的普通技术人员清楚地知道，并非每个加热区都需加热。特别是在进料器后面混合组分之处只需在 25℃左右冷却。螺旋速度可在 100 至 500 转每分钟(rpm)之间变化，优选地 100 至 250rpm，更优选地 100 至 200rpm，最优选地约 150rpm，特别是使用反向旋转双螺杆挤出机(如 Leistritz Micro 18 GGL)时。
15 喷嘴的形状及直径可随需要而选择。常用挤出机的喷嘴直径典型地是 1 至 10 毫米，优选地 2 至 8 毫米，最优选地 3 至 5 毫米。不同的挤出机将因其装备而有所不同，并可包括捏合元件。可用来制备本发明制剂的挤出机地螺杆长度与直径比典型地是约 40:1。

可通过挤出以制备本发明的配制剂的典型螺杆轮廓示于图 1A 及 1B。
20 本领域地普通技术人员清楚地知道用来制造可显示持续释放型药学制剂的挤出步骤。

在优选实施方案中，使用反向旋转双螺杆挤出机以制备本发明的配制剂。例如，其可为 Micro 18GGL 类型(Leistriz AG 公司，Nuernberg，德国)的挤出机。对该优选实施方案而言，挤出机并没有捏合元件(可同时参阅图
25 1A)。制备本发明配制剂时，组分的进料速率是 1-3 公斤/小时，优选地 1-2 公斤/小时，更优选为 1.5 公斤/小时。加热区的温度为 40-120℃，50-100℃，优选地 50-90℃，更优选地 50-70℃。特别优选的是 50-65℃。此挤出机提供有 10 个加热区。在第一个加热区中组分通常是在约 25℃下冷却。然后，其他加热区的温度优选为约 50-65℃，且随着每一加热区而变化。螺旋速度将在 1-500rpm 之间，优选地 1-250rpm，更优选地 120-200rpm，甚至更优选地约 150rpm。喷嘴直径是 1-10 毫米，优选地 2-8 毫米，或 3-5 毫米之间。在
30

本发明特别优选的实施方案中，喷嘴直径是约 3 毫米。

一般而言，选择加热区的温度，使得没有任何温度会发展而破坏药学活性化合物。选择进料速率及螺旋速度，以使药学活性化合物能以持续、独立且不变的方式从该通过挤出所制得的制剂中释出，并能在基质中具有储存稳定性。如果进料速率增加，则螺旋速度也必需相应地增加以确保相同的延迟。

本领域的普通技术人员清楚地知道，所有前述的参数取决于具体的制造条件(挤出机形式、螺杆形式、组分数目等)，并且可以更改，以使通过挤出生产的制剂可提供持续、独立且不变的释放以及前述的储存稳定。本领域的普通技术人员知道如何正确地调整前述的参数。

本领域的普通技术人员可从实施例(如下所示)中推断，通过改变挤出过程的参数及改变可实质响应制剂的释放行为的化合物的组成，便可获得具有不同释放分布的制剂。因此，本发明可允许在片剂制造过程通过改变脂肪酸或基质形成聚合物乙基纤维素的量，以及制造参数如温度、螺旋速度(挤出过程)或压力，优先制造具有所需的羟考酮与纳洛酮释放分布或单独是纳洛酮释放分布的制剂。

一旦获得具有所需释放分布的制剂，本发明的制剂就可使本领域的普通技术人员如上文所述来改变制剂中活性化合物的量。然而，含有不同量的活性化合物，但另方面具有实质相同组合物的制剂将可提供持续、不变且独立释放的特性。

因此，实施例部分披露了多个实施例，它们显示出通过改变乙基纤维素的量即可获得具有不同释放分布的制剂。其他实例则显示，一旦具有所需释放分布的制剂完成，如果活性化合物量的差异是以药学上惰性赋形剂如乳糖来替代时，则纳洛酮量的改变将不会影响此类制剂的释放行为。

如果配制剂是含有鸦片类止痛剂及鸦片类拮抗剂作为活性化合物，则通过挤出来制备本发明的配制剂是优选的。更优选为制备本发明的含有羟考酮及纳洛酮的配制剂，其中激动剂与拮抗剂的优选重量比最大为 25:1 的范围内，优选地 20:1、15:1、10:1、5:1、2:1 及 1:1。

本发明的优选实施方案涉及含有本发明基质及作为药学活性化合物的纳洛酮的制剂。此类制剂可有利地用于各种不同的适应症中。

本发明的含有鸦片类拮抗剂如纳洛酮作为药学活性化合物的制剂可用

来完全或部分处理鸦片类诱发的副作用。此种副作用包括头昏眼花、呼吸抑制、鸦片烂用、容忍度及上瘾的发展，特别是顽固性便秘。

本发明的含有纳洛酮作为药学活性化合物的制剂优选地可用来治疗鸦片类诱发的顽固性便秘。几乎 90% 的病患在鸦片类治疗下会显现顽固性便秘症状，而这是造成其他病征，如不适感、紧张及腹部疼痛、反胃及呕吐、厌食、痔疾、肛裂、大便失禁、矛盾性腹泻、尿停滞、肠内假性阻塞，以及会引起穿孔的结肠憩室的原因(Neuenschanderet. Al.(2002) Palliativmedizin auf einen Blick, Schweizerische Krebsliga)。

目前鸦片类诱发的顽固性便秘已可通过施用轻泻药而获得治疗。然而，
10 典型的轻泻药的施用并不能同时治疗其他鸦片类诱发的副作用。

使用本发明的含有纳洛酮的制剂的优点是可使拮抗剂纳洛酮持续释放。若疼痛的患者同时以鸦片类止痛剂治疗，则施用此类含有纳洛酮的制剂将可允许长时间治疗包括顽固性便秘的鸦片类诱发的副作用。具体地，
15 施用纳洛酮作为持续释放型制剂应可有效地治疗鸦片类诱发的顽固性便秘。同时也可确信的是，若同时服用，就不会有助于鸦片类止痛剂的容忍性发展。而且，使用纳洛酮，在水和电解质代谢中并不会引起任何干扰，
也不会诱发结肠刺激。

供应含有纳洛酮作为唯一的药学活性剂化合物的持续释放型制剂也会有如下优点，即以鸦片类止痛剂治疗的患者可接收到剂量的纳洛酮，该
20 剂量足以抵消鸦片类诱发的副作用且不会显著减少痛觉缺失。本发明制剂可含有不同量的纳洛酮，因而变得很有效，可行性之一是能特定地治疗需要不同量鸦片类激动剂的疼痛治疗的患者，或是以不同鸦片类激动剂来治疗的患者。

本发明的另一优选实施方案涉及使用本发明的含有纳洛酮的制剂来治疗鸦片类诱发的瘙痒症。鸦片类诱发的瘙痒症是患者经历到的极度不愉悦的副作用之一。
25

在本发明的另一实施方案中，含有纳洛酮的制剂也可用来治疗自发综合症 (idiopathic syndrome)，如自发瘙痒症 (pruritus) 或因胆汁郁积和/或肾功能失调所致的瘙痒症。这些制剂也可用于治疗慢性自发顽固性便秘或
30 急躁性肠综合症。因此，本发明的含有纳洛酮作为药学活性化合物的制剂可用于众多的治疗指示及目的上(不管是鸦片类诱发的或不是)。本发明制剂

可提供持续及再现且不变的释放行为，它们也可对上述的综合症提供充分的治疗。

在本发明的优选实施方案中，含有纳洛酮作为活性化合物的制剂在 90 分钟后可释放 30% 至 60%，优选地 35% 至 55%，更优选地 40% 至 50%，甚至更优选地 40% 至 45% 或 45% 至 50% 的纳洛酮。在本发明的另一优选实施方案中，含有纳洛酮的制剂在 90 分钟后可释放约 40%，约 45%，或约 50% 的活性化合物。
5

在另一优选实施方案中，本发明的含有纳洛酮的制剂在 120 分钟后可释放 30% 至 70%，优选地 35% 至 65%，更优选地 40% 至 60% 的纳洛酮。在 10 本发明的另一实施方案中，含有纳洛酮的制剂在 120 分钟后优选地可释放 35% 至 40%，40% 至 45% 及 45% 至 50% 的纳洛酮。在本发明的另一实施方案中，含有纳洛酮的制剂在 120 分钟后优选地可释放约 35%，约 40%，约 45%，约 50% 或约 55% 的纳洛酮。

在另一优选实施方案中，本发明的含有纳洛酮的制剂在 420 分钟后可 15 释放 55%-90%，优选地 60% 至 80%，更优选地 65% 至 75%，甚至更优选地 65% 至 70% 或 70% 至 75% 的纳洛酮。在本发明的另一实施方案中，含有纳洛酮的制剂在 420 分钟后优选地可释放约 65%，约 70% 或约 75% 的纳洛酮。

在另一优选实施方案中，本发明的含有纳洛酮的制剂在 600 分钟后可 20 释放 60% 至 90%，优选地 65% 至 85%，更优选地 70% 至 80%，甚至更优选地 75% 至 80% 的纳洛酮。在本发明的另一实施方案中，含有纳洛酮的制剂在 600 分钟后可释放约 75%，约 80% 或约 85% 的纳洛酮。

附图说明

图 1A 和 1B 表示制备本发明的配制剂的典型螺杆轮廓。

25 图 2 表示实施例 3 中的羟考酮/纳洛酮片剂的释放分布。

图 3A 和图 3B 表示实施例 4 中的羟考酮/纳洛酮片剂的释放分布。

图 4A 和 4B 表示实施例 5 中的 Valoron® 片剂的释放行为。

图 5A 表示在 25 倍方法倍率下 Ox/Nal-10 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 2 毫米。

30 图 5B 表示在 200 倍方法倍率下 Ox/Nal-10 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 200 μm 。

图 6A 表示在 40 倍方法倍率下 Oxy/Nal-Extr 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 700 μm 。

图 6B 表示在 200 倍方法倍率下 Oxy/Nal-Extr 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 300 μm 。

5 图 7A 表示在 25 倍方法倍率下 Valoron® 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 2 毫米。

图 7B 表示在 100 倍方法倍率下 Valoron® 片剂的表面，其具有结晶（痛立定，在左下图）。电压是 10kV，比例尺相当于 500 μm 。

图 8A 和 8B 表示实施例 9 中的纳洛酮片剂的释放分布。

10 图 9 表示实施例 10 中的纳洛酮片剂的释放分布。

图 10A 表示在 25 倍方法倍率下 Nal-5-Eud 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 2 毫米。

图 10B 表示在 100 倍方法倍率下 Nal-5-Eud 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 200 μm 。

15 图 11A 表示在 25 倍方法倍率下 Nal-Extr 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 2 毫米。

图 11B 表示在 100 倍方法倍率下 Nal-Extr 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 200 μm 。

20 图 12A 表示在 30 倍方法倍率下 Nal-10-Sure 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 1 毫米。

图 12B 表示在 200 倍方法倍率下 Nal-10-Sure 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 100 μm 。

图 13A 表示在 30 倍方法倍率下 Nal-Extr 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 1 毫米。

25 图 13B 表示在 200 倍方法倍率下 Nal-Extr 片剂的表面。电压是 10kV，比例尺相当于 100 μm 。

图 14A 和 14B 表示实施例 13 中的基质的纳洛酮片剂的储存稳定。

具体实施方式

30 表现极其有利的本发明实施方案的实施例如下文所示。这些实施例同时也显示了本发明的具有持续释放的配制剂在结构上的主要不同，并可通

过通用的骨架形成聚合物(scaffold-forming polymer)而制得。只有根据本发明所制得的配制剂可提供持续、不变且独立(若有数种化合物存在时)的释放活性化合物，并且具有储存稳定性。这些实施例不应解释为用来限制本发明的可行实施方案。

5 实施例 1-通过喷雾粒化以制造在不可膨胀的扩散基质中具有不同的羟考酮/纳洛酮量的片剂

下列组分的量可用来制造本发明的羟考酮/纳洛酮片剂。

制剂(名称)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
羟考酮 HCl	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克
纳洛酮 HCl	-	5.0 毫克	10.0 毫克
乳糖 Flow Lac100	59.25 毫克	54.25 毫克	49.25 毫克
Povidone 30	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克
Surelease®	10.0 毫克 固体物质	10.0 毫克 固体物质	10.0 毫克 固体物质
硬脂醇	25.0 毫克	25.0 毫克	25.0 毫克
滑石	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克
硬脂酸镁	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克

所用的 Surelease® E-7-7050 聚合物混合物具有下列组分。

Surelease®
乙基纤维素 20 cps
癸二酸二丁酯
氢氧化铵
油酸
二氧化硅
水

10

关于片剂的制备，将羟考酮 HCl、纳洛酮 HCl、Povidone 30 及乳糖 Flow Lac100 混合在转鼓混合器(Bohle)内，随后在流体槽粒化装置(GPCG3)中以 Surelease® 进行喷雾粒化。在 Comill 1.4 毫米筛子上过筛此物质。在高切削

混合物(Collette)内以熔化的脂肪醇进行额外的粒化步骤。所有由此步骤所制的片剂核心具有 123 毫克，基于干物质的重量。

实施例 2-通过挤出以制造在不可膨胀的扩散基质中具有羟考酮及纳洛酮量的片剂

5 下列组分的量可用来制造本发明的羟考酮/纳洛酮片剂。

制剂(名称)	Oxy/Nal-Extr
羟考酮 HCl	20 毫克
纳洛酮 HCl	10 毫克
Kollidone 30	6 毫克
乳糖 Flow Lac 100	49.25 毫克
乙基纤维素 45cpi	10 毫克
硬脂醇	24 毫克
滑石	2.5 毫克
硬脂酸镁	1.25 毫克

在转鼓混合器(Bohle)内混合上述量的羟考酮 HCl、纳洛酮 HCl、乙基纤维素 45cpi、Kollidone 30、硬脂醇及乳糖 Flow Lac100。随后以型号为 Micro 18GGL 的反向旋转双螺杆挤出机(Leistritz AG 公司, Nuernberg, 德国)挤出该物质。加热区 1 的温度是 25°C, 加热区 2 为 50°C, 加热区 3 至 5 为 60 °C, 加热区 6 至 8 为 55°C, 加热区 9 是 60°C, 而加热区 10 是 65°C。螺旋转速是 150 转每分钟(rpm), 所得的熔化温度为 87°C, 进料速率是 1.5 公斤/小时, 喷嘴开口的直径是 3 毫米。用 Frewitt 0.68 × 1.00 毫米的筛子过筛该挤出的物质。然后, 将该磨碎的挤出物与已用 1 毫米手筛筛过的滑石及硬脂酸镁混合, 最后再将之压成片剂。如图 1A 所述般, 该挤出机具有螺旋形状。

与通过喷雾粒化制造且同时具有基于 Surelease®的不可膨胀的扩张基质的羟考酮/纳洛酮片剂(可参考实施例 1)比较时, 经挤出的制剂含有较少的组分。

20 实施例 3-取自实施例 1 的羟考酮/纳洛酮片剂的释放分布:

在 pH1.2 下使用 HPLC 并应用 USP 的 Basket 方法, 在 12 小时期限内测量活性化合物的释放。试验片剂 Ox/Nal-0、Ox/Nal-5 或 Ox/Nal-10。

从图 2 及表中所列的值可得知，在基于 Surelease®的不可膨胀的扩张基质的情况下，不管纳洛酮量为何，不同量的羟考酮的释放速率可维持相同。相应地，在不同的羟考酮量下可观察到纳洛酮的不变的释放分布。

时间 (分钟)	Ox/ Nal-0	Ox/ Nal-5-O	Ox/ Nal-5-N	Ox/ Nal-10-O	Ox/ Nal-10-N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	Nal
	0	0	0	0	0
15	26.1	24.9	23.5	22.8	24.1
120	62.1	63	61	57.5	60.2
420	91.7	94.5	91.9	89.4	93.5
720	98.1	99.6	96.6	95.7	100.6

5

释放值是指羟考酮或纳洛酮(第 2 行)并以百分比表示。在 420 分钟时纳洛酮的释放平均值是 92.7%。在 420 分钟时最大误差值为 1%。Oxy 及 Nal 代表羟考酮及纳洛酮并表示为待测量的活性化合物。

实施例 4-不同 pH 值下取自实施例 2 的羟考酮/纳洛酮片剂的释放分布：

10 在 pH1.2 下，在 12 小时期限内或在 pH1.2 下在 1 小时期限内，及随后在 pH6.5 下在 11 小时期限内测量活性化合物从片剂中的释放。释放速率是通过使用 HPLC 并根据 USP 的 Basket 方法来测量。

下列释放速率是在 pH1.2 下在 12 小时内测量的：

时间(分钟)	Ox/Nal-Extr-1,2-O	Ox/Nal-Extr-1,2-N
	Oxy	Nal
0	0	0
15	24.1	24.0
120	62.9	63.5
420	92.9	93.9
720	96.9	98.1

15

下列释放速率是在 pH1.2 下在 1 小时内及在 pH6.5 下在 11 小时内测量：

时间(分钟)	Ox/Nal-Extr-6,5-O	Ox/Nal-Extr-6,5-N
	Oxy	Nal
0	0	0
60	48.1	49.2
120	65.0	64.7
240	83.3	81.8
420	94.1	92.3

释放速率是指羟考酮及纳洛酮(第 2 行)并以百分比表示。Oxy 及 Nal 代表羟考酮及纳洛酮并表示为待测量的活性化合物。

5 比较实施例 4 表中的值与实施例 3 表中的值可清楚看出，不管制造方法为何，活性化合物是以相同量从制剂中释出。例如，在 420 分钟时从喷雾粒化片剂(Oxy/Nal-10-ax 片剂，实施例 3)中可释放 89.4% 羟考酮，而在 420 分钟时从挤出的片剂(Oxy/Nal-Extr-1.2-O，实施例 4)中可释放 92.9%。因此，挤出的片剂的羟考酮释放与喷雾粒化的片剂的羟考酮释放平均值(在 420 分钟时 91.9%)，其误差是 1.1%。在 420 分钟时从喷雾粒化的片剂(Oxy/Nal-10 片剂，实施例 3)中可释放 93.5% 的纳洛酮，而在 420 分钟时从挤出的片剂(Oxy/Nal-Extr-1.2-O，实施例 4)中可释放 93.3%，因此，挤出的片剂中释放的纳洛酮与喷雾粒化的片剂的纳洛酮释放平均值(在 420 分钟时 92.7%)相比，其误差是 1.31%。

10 15 而且，从实施例 4 表格内的值与图 3A 及 3B 比较时可推断，不管测量释放速率时的 pH 为何，羟考酮及纳洛酮的释放皆维持相同且不变。

实施例 5-比较例：Valoron® 片剂的释放行为

在 7 小时期限内监测活性化合物从片剂中的释放。根据 USP 的 Basket 方法，在 pH1.2 下在 1 小时内，然后在 pH6.5 下以另外 6 小时试验含有 50 毫克痛立定及 4 毫克纳洛酮(Ti/Nal-50-4)或 150 毫克痛立定及 12 毫克纳洛酮(Ti/Nal-150-12)的 Valoron® 片剂。

从图 4A 及 4B 及表中所列的值可得知，在可膨胀(且可能具腐蚀性)且具有相当量的 HPMC 的扩散基质的情况下，不同量痛立定的释放会显著变化，且对不同量的纳洛酮而言，也非不变的。这也适用于纳洛酮。这是指，

在该 pH 下活性化合物的释放并非互相独立。

时间 (分钟)	Ti/Nal-50/ 4-T	Ti/Nal-50/ 4-N	Ti/Nal-100/ /8-T	Ti/Nal-100/ /8-N	Ti/Nal-150/ /12-T	Ti/Nal-150/ /12-N
	Ti1	Na1	Ti1	Na1	Ti1	Na1
	0	0	0	0	0	0
60	37.2	27.6	33.9	27.3	29.9	23.3
120	47.6	31.7	46.5	33.4	41.5	28.5
180	54.7	37.4	55	41.2	48.2	35
240	59.7	44	68.2	59.5	54.5	40.1
300	65.2	50.6	82.6	72.9	60.5	47.5
360	70.3	58	85.7	82.7	67.2	56.4
420	74.2	60.8	93.1	90.9	84.9	78.9

5 释放值表示痛立定或纳洛酮(第 2 行)并以百分比表示。在 420 分钟时纳洛酮的释放平均值是 78.87%。在 420 分钟时最大误差值为 20.4%。Ti1 及 Na1 代表痛立定及纳洛酮并表示为待试验的活性化合物。

实施例 6-通过电子显微镜方法对实施例 1 及 2 与 Valoron® 片剂做结构比较

在电子显微镜法中，所用的片剂是含有 20 毫克羟考酮及 10 毫克纳洛酮且依实施例 1 的喷雾粒化而制造者(Ox/Na1-10)，或通过实施例 2 的挤出物(Oxy/Na1-Extr)。此外，还使用含有 100 毫克痛立定及 8 毫克纳洛酮的 Valoron® 片剂。图 5A 及 5B 是显示含有本发明的通过喷雾粒化而制得的制剂的 Ox/Na1-10 片剂，其在不同放大倍率下的扫描电子显微图。图 6A 及 6B 是显示含有本发明的制剂的 Oxy/Na1-Extr 片剂，其在不同放大倍率下的扫描电子显微图。图 7A 及 7B 是显示 Valoron® N 片剂的扫描电子显微图。

15 比较附图，清楚得知，含有本发明的制剂的片剂，不管是由喷雾粒化或挤出所制得的片剂，其表面皆有相当精细且更均分的结构，并且显现出比 Valoron® N 片剂还少的裂缝。结构上的差异可能是不同制剂有不同的释放行为的原因。

实施例 7-通过喷雾粒化以制造含有不同量的纳洛酮及不同基质的片剂

下列组分的量可用来制造纳洛酮片剂：

制剂(名称)	Nal-5-Eud	Nal-5-Sure	Nal-10-Sure
纳洛酮 HCl	5.0 毫克	5.0 毫克	10.0 毫克
乳糖 FlowLac 100	74.25 毫克	74.25 毫克	69.25 毫克
Povidone 30	5.0 毫克	5.0 毫克	5.0 毫克
EUDRAGIT®RS 30D	10.0 毫克 固体物质	-	-
Surelease®	-	10.0 毫克 固体物质	10.0 毫克 固体物质
甘油三醋酸酯	2.0 毫克	-	-
硬脂醇	25.0 毫克	25.0 毫克	25.0 毫克
滑石	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克
硬脂酸镁	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克

EUDRAGIT®RS 30D 可从 Roehm GmbH 公司， Darmstadt 购得。

5 Surelease®则可从 Colorcon Ltd.公司， Idstein 购得。 EUDRAGIT® RS 30D 或 Surelease®-聚合物混合物具有下列组成份：

EUDRAGIT®RS30D	Surelease®
胺甲基丙烯酸酯共聚物 B	乙基纤维素 20cps
山梨酸	癸二酸二丁酯
氢氧化钠	氢氧化铵
水	油酸
	二氧化硅
	水

关于片剂的制备，将纳洛酮 HCl、Povidone 30 及乳糖 Flow Lac100 混合在转鼓混合器(Bohle)内，随后在流化槽粒化装置(GPCG3)中以 EUDRAGIT® RS 30D 或 Surelease®进行喷雾粒化。在高切削混合器(Collette)

内以熔化的脂肪醇进行额外的粒化步骤。所有由此步骤所制的药剂核心具有 125 毫克，基于干物质的重量。

实施例 8-通过挤出以制造在不可膨胀的扩散基质中含有纳洛酮的片剂
下列组分的量可用来制造本发明的纳洛酮片剂。

制剂(名称)	Nal-Extr
纳洛酮 HCl	10 毫克
乳糖 Flow Lac100	70.25 毫克
Kollidone 30	5 毫克
乙基纤维素 45cpi	8 毫克
硬脂醇	26.0 毫克
滑石	2.5 毫克
硬脂酸镁	1.25 毫克

5

在转鼓混合器(Bohle)内混合上述量的纳洛酮 HCl、乙基纤维素 45cpi、Kollidone 30、硬脂醇及乳糖 Flow Lac100。随后以型号为 Micro 18GGL 的反向旋转双螺杆挤出机(Leistritz AG 公司, Nuernberg, 德国)挤出该混合物。加热区 1 的温度是 25°C, 加热区 2 为 50°C, 加热区 3 至 10 是 55°C。螺旋 10 转速是 140rpm, 所得的熔化温度为 65°C, 进料速率是 1.25 公斤/小时, 而喷嘴开口的直径是 3 毫米。用 Frewitt 0.68 × 1.00 毫米的筛子过筛该挤出的物质。然后, 将该磨碎的挤出物与已用 1 毫米手筛筛过的滑石及硬脂酸镁混合, 最后再将之压成片剂。如图 1A 所述般, 该挤出机具有螺旋形状。

与通过喷雾粒化制造且同时具有 Surelease® 为基的不可膨胀的扩散基质的羟考酮/纳洛酮片剂(可参考实施例 7)比较时, 经挤出的制剂含有较少的组分。

实施例 9-取自实施例 7 的纳洛酮片剂的释放分布:

在 pH1.2 下使用 HPLC 并用 USP 的 Basket 方法, 在 16 小时期限内测量活性化合物的释放。检测 Nal-5-Eud、Nal-5-Sure 及两 Nal-10-Sure 的两种片剂(名称为 A 及 B)。

从图 8A 及 8B 以及表中所列的值可得知, 在基于 Surelease® 的不可膨胀的扩散基质的情况下, 不管纳洛酮的绝对量为何, 其释放速率有再现性地不改变, 并且可维持几乎完全相同(不变的)。这并不适用于基于

EUDRAGIT® RS 30D 的基质中的纳洛酮释放。

时间 (分钟)	Nal-5- Eud-A	Nal-5- Eud-B	Nal-5- Sure-A	Nal-5- Sure-B	Nal-10- Sure-A	Nal-10- Sure-B
0	0	0	0	0	0	0
15	18.48	18.23	23.86	21.97	20.65	22.25
90	40.46	26.15	46.74	47.33	45.18	45.98
240	62.43	53.47	70.48	69.49	69.13	68.76
420	82.9	72.27	91.04	88.69	88.06	87.5
720	97.46	85.74	100.62	99.1	96.05	95.74
960	107.6	96.26	102.26	102.33	97.91	97.43

5 释放值是指纳洛酮并以百分比表示。在 Nal-Sure 片剂的情况下，90 分钟时纳洛酮的释放平均值是 46.3%。在 90 分钟时最大误差值为 2.2%。而 Nal-Eud 片剂在此时间的平均值是 33.3%，而误差值为 21.5%。

实施例 10-取自实施例 8 的纳洛酮片剂的释放分布：

在 pH1.2 下使用 HPLC 并应用 USP 的 Basket 方法在 12 小时期限内来测量不同片剂中活性化合物的释放。

10 从图 9 及表中所列的值可得知，不管制造方法为何，当片剂已通过挤压制得时，纳洛酮的释放再现性地不改变

时间(分钟)	Nal-Extr-A	Nal-Extr-B	Nal-Extr-C
0	0	0	0
15	15	15	14.3
120	40.7	41.9	40.1
420	72	75.2	73.6
720	90.1	92.4	91.2

释放值是指纳洛酮并以百分比表示。在 Nal-Extr 片剂的情况下，120 分钟时纳洛酮的释放平均值是 40.9%。在 120 分钟时最大误差值为 2.4%。

实施例 11-实施例 7 及 8 的纳洛酮片剂的结构比较

在电子显微镜法中，显示实施例 7 的含有 5 毫克的 Nal-Eud 片剂
15 (Nal-5-Eud)及实施例 8 的 Nal-Extr 片剂。

图 10A 及 10B 是显示 Nal-5-Eud 片剂在不同放大倍率下的扫描电子显微图。图 11A 及 11B 是显示具有本发明的配制剂的 Nal-Extr 片剂，其在不同放大倍率下的扫描电子显微图。

比较附图，清楚得知，本发明的配制剂其表面具有相当精细且更均分的结构。在图 10A 及 10B 中可看到纳洛酮散开(blooms)，但在图 11A 及 11B 中并没有。此结构上的差异可能是导致不同制剂有不同的释放行为的原因。

实施例 12-实施例 7 及 8 的纳洛酮颗粒的结构比较

在电子显微镜法中，所用的颗粒是用来制造实施例 7 的含有 10 毫克纳洛酮的 Nal-Sure 片剂(Nal-10-Sure)，及实施例 8 的 Nal-Extr 片剂。

图 12A 及 12B 是显示 Nal-10-Sure 颗粒在不同放大倍率下的扫描电子显微图。图 13A 及 13B 是显示含有本发明的配制剂的 Nal-Extr 片剂其在不同放大倍率下的扫描电子显微图。

从中可清晰看出，不管制造方法为何，带有本发明的配制剂的颗粒有着均匀结构的表面且没有较大的裂缝或散开。若不欲于受科学理论所限制，可假定为此表面特征是造成本发明的配制剂的释放行为的原因。

实施例 13-取决于所用的基质的纳洛酮片剂的储存稳定

如实施例 1 所述般制备多个含有 EUDRAGIT® RS 30D 或 Surelease® 及 5 毫克纳洛酮的片剂。将这些片剂储存在 25°C 及 60% 相对湿度下。在不同的时间点，如实施例 4 所述般试验其释放行为。

从图 14A 及 14B 以及片剂中可得知，以 EUDRAGIT® RS 30D 配制的纳洛酮片剂其释放行为在短时间储存后就不一致。相反地，用 Surelease® 配制的片剂的释放行为，即使在 15 个月的储存后也几乎不变。

储存时间(月)	0	1	3,5
制剂(名称)	Nal-5-Eud-0	Nal-5-Eud-1	Nal-5-Eud-3,5
时间(分钟)			
15	16.46	12.66	15.06
90	30.29	28.78	30.6
240	52.94	43.85	47.5
480	71.07	57.37	62.86
720	83.29	66.68	73.58
1020	91.61	73.03	80.97

储存时间(月)	0	3	6	15
制剂(名称)	Nal-5-Sure-0	Nal-5-Sure-3	Nal-5-Sure-6	Nal-5-Sure-15
时间(分钟)				
15	21.58	22.52	16.04	24.36
120	49.94	49.05	51.93	55.59
420	79.83	86.32	87.99	88.49
720	91.74	97.55	100.27	97.09

在表中，释放速率是以百分比表示。每个例子试验纳洛酮的释放。

实施例 14-通过挤出以制造在不可膨胀的扩散基质中具有不同的羟考酮/纳洛酮量的片剂

5 下列组分的量可用来制造本发明的羟考酮/纳洛酮片剂。

制剂(名称)	OxN20/1-Extr-A	OxN20/1-Extr-B	OxN20/1-Extr-C	OxN20/10-Extr-A
羟考酮 HCl	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克
纳洛酮 HCl	1 毫克	1 毫克	1 毫克	1 毫克
乳糖 Flow Lac100	58.25 毫克	58.25 毫克	58.25 毫克	49.25 毫克
Kollidone®30	6 毫克	6 毫克	6 毫克	6 毫克
乙基纤维素	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克
硬脂醇	24 毫克	24 毫克	24 毫克	24 毫克
滑石	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克
硬脂酸镁	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克

依上文所述(实施例 2)，并以下列参数进行挤出：

OxN20/1-Extr-A: 温度: 55-63 °C

rpm(螺旋): 150rpm

10 进料速率: 1.5kg/h

OxN20/1-Extr-B: 温度: 55-63 °C

rpm(螺旋): 155rpm
 进料速率: 1.5kg/h
 OxN20/1-Extr-C 温度: 55-63 °C
 rpm(螺旋): 150rpm
 5 进料速率: 1.5kg/h
 OxN20/10-Extr-A 温度: 55-63 °C
 rpm(螺旋): 160rpm
 进料速率: 1.75kg/h

通用的压片装置并依下列参数来进行片剂的制造:

10 OxN20/1-Extr-A: rpm: 40rpm
 压力: 9kN
 OxN20/1-Extr-B: rpm: 42rpm
 压力: 8.9kN
 OxN20/1-Extr-C: rpm: 36rpm
 15 压力: 9kN
 OxN20/10-Extr-A: rpm: 36rpm
 压力: 7.5kN

在 pH1.2 下藉使用 HPLC 并应用 USP 的 Basket 方法在 12 小时期限内来测量活性化合物的释放。试验片剂 OxN20/1-Extr-A、OxN20/1-Extr-B、
 20 OxN20/1-Extr-C 及 OxN20/10-Extr-A。

从表中所列的值可得知，在以乙基纤维素为基的不可膨胀的扩散基质的情况下，不管羟考酮的量为何，不同量的纳洛酮其释放速率可维持几乎完全相同。相应地，该制剂可提供活性化合物有独立且不变的释放。

时间 (分钟)	OxN20/ 1-Extr-A		OxN20/ 1-Extr-B		OxN20/ 1-Extr-C		OxN20/ 10-Extr-A	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21.2	25.8	21.7	21.1	19.7	19.3	23.3	24.3
120	56.6	53.8	58.8	57.3	57.7	56.2	64.5	66.9
420	87.2	84.5	94.2	92.6	93.7	91.5	92.7	96.3
720	99.7	96.8	100.1	98	100.6	97.5	93.6	97.4

释放值是指羟考酮或纳洛酮(第 2 行)并是以百分比表示。在 420 分钟时纳洛酮的释放平均值是 92.3%。在 420 分钟时最大误差值为 7.4%。Oxy 及 Nal 代表羟考酮及纳洛酮并表示为待试验的活性化合物。

因此，一旦开发出具有所需的释放分布的制剂，改变活性化合物的量 5 时，也不会显著地改变该活性化合物的释放分布。含有不同量的活性化合物的制剂仍可提供该活性化合物有持续、独立且不变的释放。

实施例 15-通过挤出以制造在不可膨胀的扩散基质中具有羟考酮/纳洛酮的片剂

10 在下列实施例中可说明，使用本发明的配制剂，即可获得具有特殊释放行为的含羟考酮与纳洛酮的制剂。

下列组分的量可用来制造本发明的羟考酮/纳洛酮片剂。

制剂 (名称)	OxN20/ 1-Extr-D	OxN20/ 1-Extr-E	OxN20/ 10-Extr-B	OxN20/ 10-Extr-C	OxN20/ 10-Extr-D	OxN20/ 10-Extr-E
羟考酮 HCl	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克	20.0 毫克
纳洛酮 HCl	1 毫克	1 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克	10 毫克
乳糖 Flow Lac100	56.25 毫克	56.25 毫克	54.25 毫克	65.25 毫克	60.25 毫克	55.25 毫克
Kollidone®30	7 毫克	6 毫克	6 毫克	7.25 毫克	7.25 毫克	7.25 毫克
乙基纤维素	11 毫克	12 毫克	10 毫克	12 毫克	12 毫克	12 毫克
硬脂醇	24 毫克	24 毫克	24 毫克	28.75 毫 克	28.75 毫 克	28.75 毫 克
滑石	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克	1.25 毫克
硬脂酸镁	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克	2.5 毫克

依上文所述(实施例 2)，并以下列参数进行挤出：

15 OxN20/1-Extr-D: 温度: 55-63 °C

rpm(螺旋): 150rpm

进料速率: 1.5kg/h

OxN20/1-Extr-E: 温度: 55-63 °C

rpm(螺旋): 150rpm

		进料速率:	1.5kg/h
	OxN20/10-Extr-B:	温度:	55-63 °C
		rpm(螺旋):	160rpm
		进料速率:	1.75kg/h
5	OxN20/10-Extr-C:	温度:	55-63 °C
		rpm(螺旋):	160rpm
		进料速率:	1.75kg/h
	OxN20/10-Extr-D:	温度:	55-63 °C
		rpm(螺旋):	150rpm
10		进料速率:	1.5kg/h
	OxN20/10-Extr-E:	温度:	55-63 °C
		rpm(螺旋):	150rpm
		进料速率:	1.5kg/h

通用的压片装置并依下列参数来进行片剂的制造:

15	OxN20/1-Extr-D:	rpm:	39rpm
		压力:	11kN
	OxN20/1-Extr-E:	rpm:	39rpm
		压力:	10.5kN
	OxN20/10-Extr-B:	rpm:	36rpm
20		压力:	9.5kN
	OxN20/10-Extr-C:	rpm:	36rpm
		压力:	7.8kN
	OxN20/10-Extr-D:	rpm:	39rpm
		压力:	9kN
25	OxN20/10-Extr-E:	rpm:	39rpm
		压力:	7.5kN

在 pH1.2 下使用 HPLC 并应用 USP 的 Basket 方法以 12 小时期限内来测量活性化合物的释放。同时试验片剂 OxN20/1-Extr-D、OxN20/1-Extr-E、OxN20/10-Extr-B、OxN20/10-Extr-C、OxN20/10-Extr-D 及 OxN20/10-Extr-E。

时间 (分钟)	OxN20/ 1-Extr-D		OxN20/ 1-Extr-E		OxN20/ 10-Extr-B		OxN20/ 10-Extr-C		OxN20/ 10-Extr-D		OxN20/ 10-Extr-E	
	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal	Oxy	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16.6	16.2	17.4	17.2	26.1	26.8	21.8	21.9	18.5	18.2	18.4	18.2
120	47.6	46.9	49.6	49.7	71.1	73.0	61.2	61.8	52.8	52.8	53.3	53.3
420	82.7	84.5	84.6	85.7	94.3	96.6	93.2	94.7	86.3	86.3	87.2	88.2
720	95	97	95.2	95.8	94.9	97.9	96.4	97.9	94.8	94.8	95.7	96.5

释放值是指羟考酮或纳洛酮(第2行)并是以百分比表示。Oxy及Nal代表羟考酮及纳洛酮并表示为待试验的活性化合物。

此实施例显示出，若是使用乙基纤维素及脂肪醇作为可实质影响制剂的释放特性的基质组分，则可制得具有特殊释放分布的制剂。一旦获得具有所需释放特性的制剂时，就可改变活性化合物的量。彼等制剂仍可提供持续、独立且不变的释放行为(参考实施例14)。

实施例 16-通过挤出以制造在不可膨胀的扩散基质中含有纳洛酮的片剂

10 下列组分的量可用来制造本发明的纳洛酮片剂。

制剂(名称)	N10-Extr- 1	N10-Extr- 2	N10-Extr- 3	N10-Extr- 4	N10-Extr- 5	N10-Extr- 6
纳洛酮 HCl	10 毫克					
乳糖 Flow Lac100	69.25 毫 克					
Povidone 30	5.0 毫克					
乙基纤维素	10 毫克					
硬脂醇	25 毫克					
滑石	1.25 毫克					
硬脂酸镁	2.5 毫克					

依上文所述并以下列参数进行挤出：

N10-Extr-1: 温度: 55-63 °C
 rpm(螺旋): 120rpm
 进料速率: 1.5kg/h

N10-Extr-2: 温度: 55-63 °C
 5 rpm(螺旋): 140rpm
 进料速率: 1.5kg/h

N10-Extr-3: 温度: 55-63 °C
 rpm(螺旋): 160rpm
 进料速率: 1.75kg/h

10 N10-Extr-4: 温度: 55 °C
 rpm(螺旋): 120rpm
 进料速率: 1.75kg/h

N10-Extr-5: 温度: 55-63 °C
 rpm(螺旋): 140rpm
 15 进料速率: 1.5kg/h

N10-Extr-6: 温度: 55 °C
 rpm(螺旋): 160rpm
 进料速率: 1.5kg/h

通用的压片装置并依下列参数来进行片剂的制造:

20 N10-Extr-1: rpm: 39rpm
 压力: 11.6kN

N10-Extr-2: rpm: 39rpm
 压力: 12.5kN

N10-Extr-3: rpm: 39rpm
 25 压力: 11.6kN

N10-Extr-4: rpm: 36rpm
 压力: 14.5kN

N10-Extr-5: rpm: 36rpm
 压力: 15.0kN

30 N10-Extr-6: rpm: 36rpm
 压力: 15.0kN

在 pH1.2 下使用 HPLC 并应用 USP 的 Basket 方法在 12 小时期限内来测量活性化合物的释放。同时试验片剂 N10-Extr-A、N10-Extr-B、N10-Extr-C、N10-Extr-D、N10-Extr-E 及 N10-Extr-F。

5 从表中所列的值可得知，在以乙基纤维素及脂肪醇为基的不可膨胀的扩散基质的情况下，纳洛酮的释放速率可维持几乎完全相同(不变的)。

时间 (分钟)	N10- Extr-1	N10- Extr-2	N10- Extr-3	N10- Extr-4	N10- Extr-5	N10- Extr-6
0	0	0	0	0	0	0
15	13.0	12.9	13.0	13.2	13.3	13.5
120	37.4	37.6	37.9	37.6	37.9	38.7
420	67	67.3	67.9	67.5	67.4	69.5
600	78.1	78.5	78.7	78.4	78.3	80.5

10 释放值是指纳洛酮并是以百分比表示。在 420 分钟时纳洛酮的释放平均值是 67.8%。在 420 分钟时最大误差值为 2.5%。

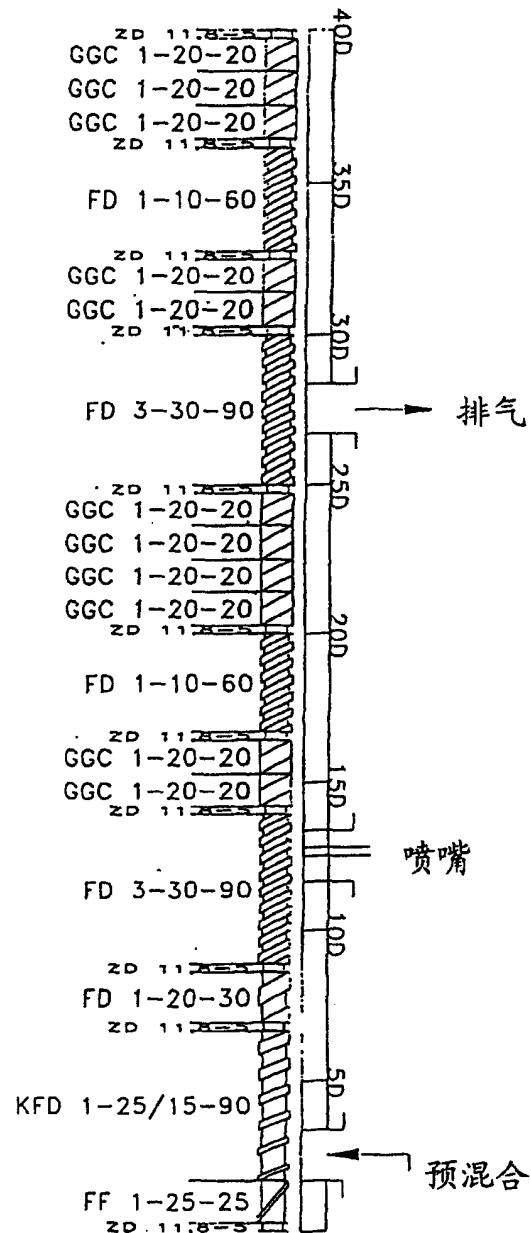


图 1A

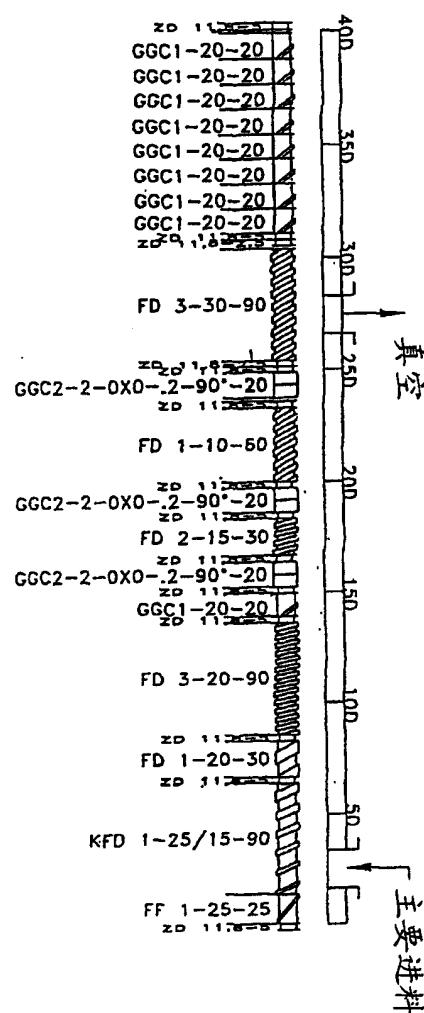


图 1B

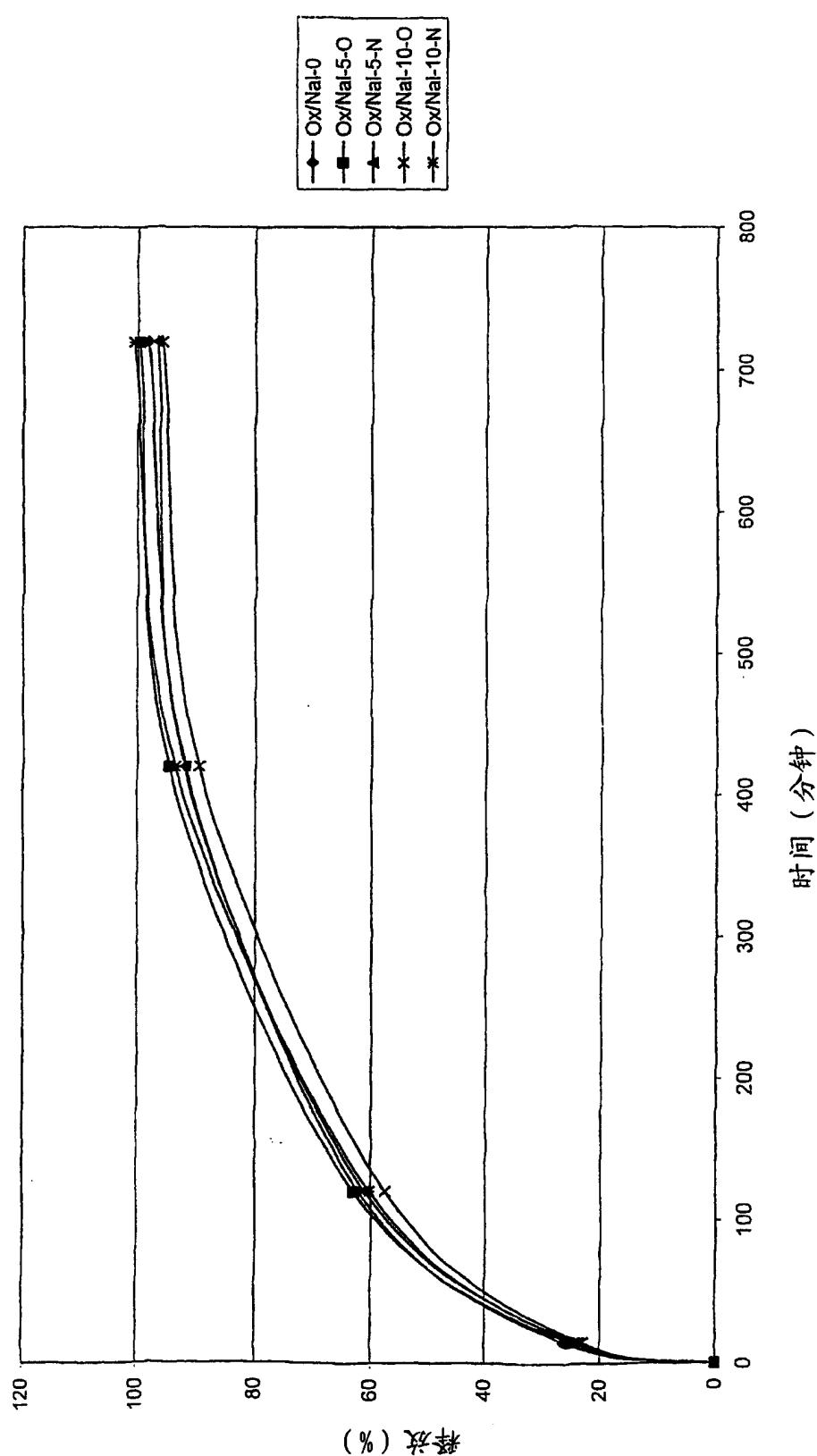


图 2

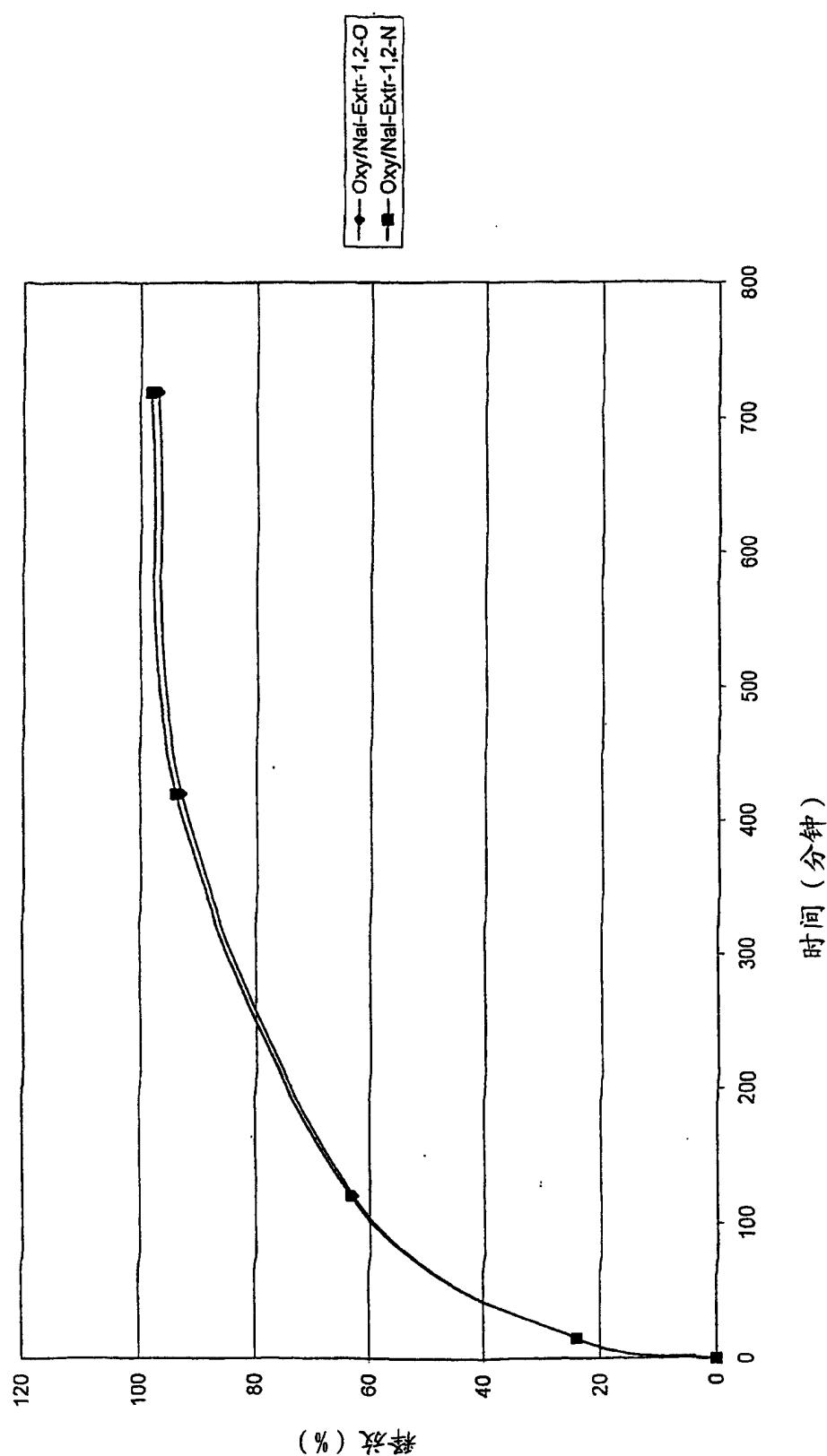


图 3A

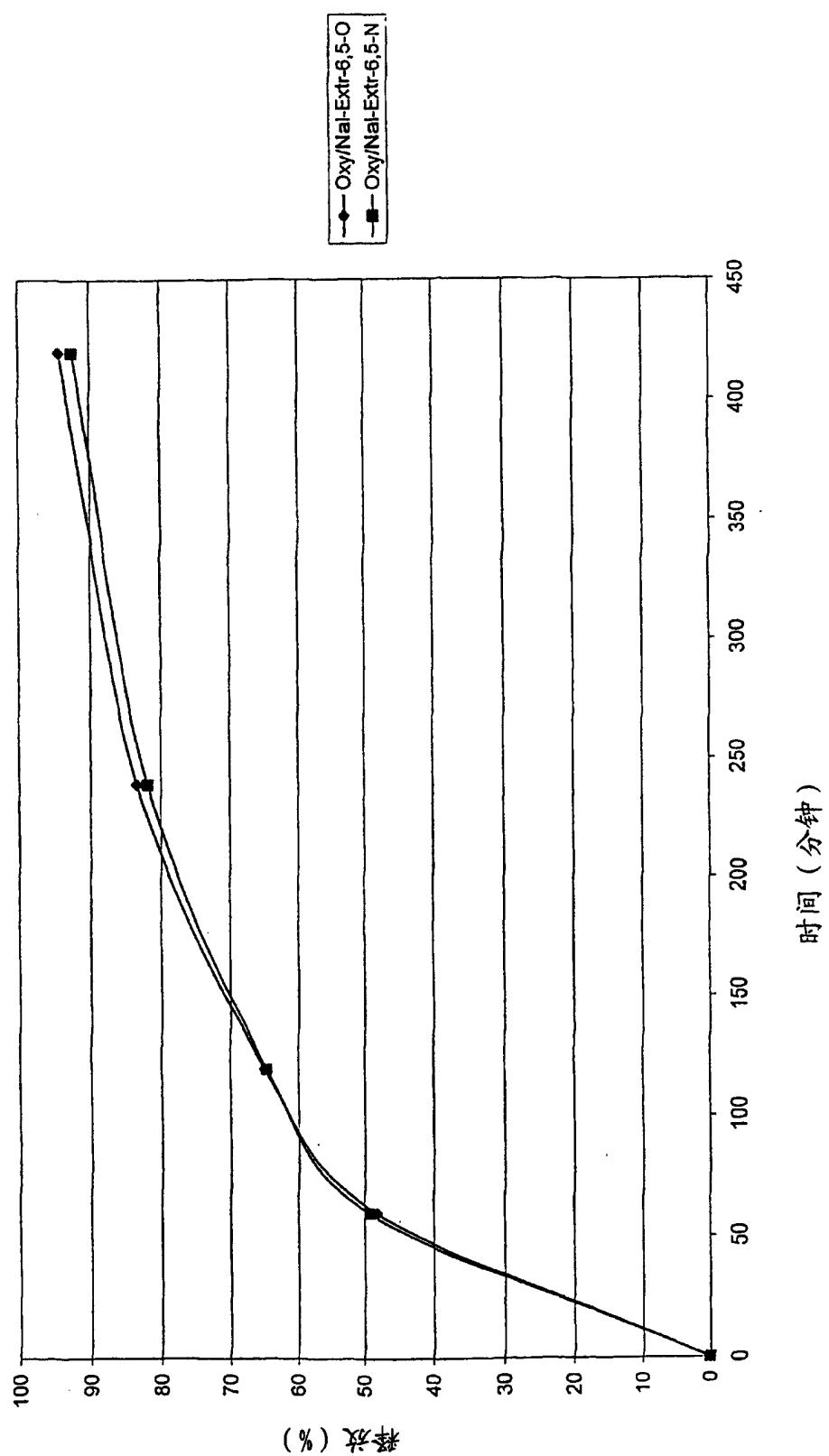


图 3B

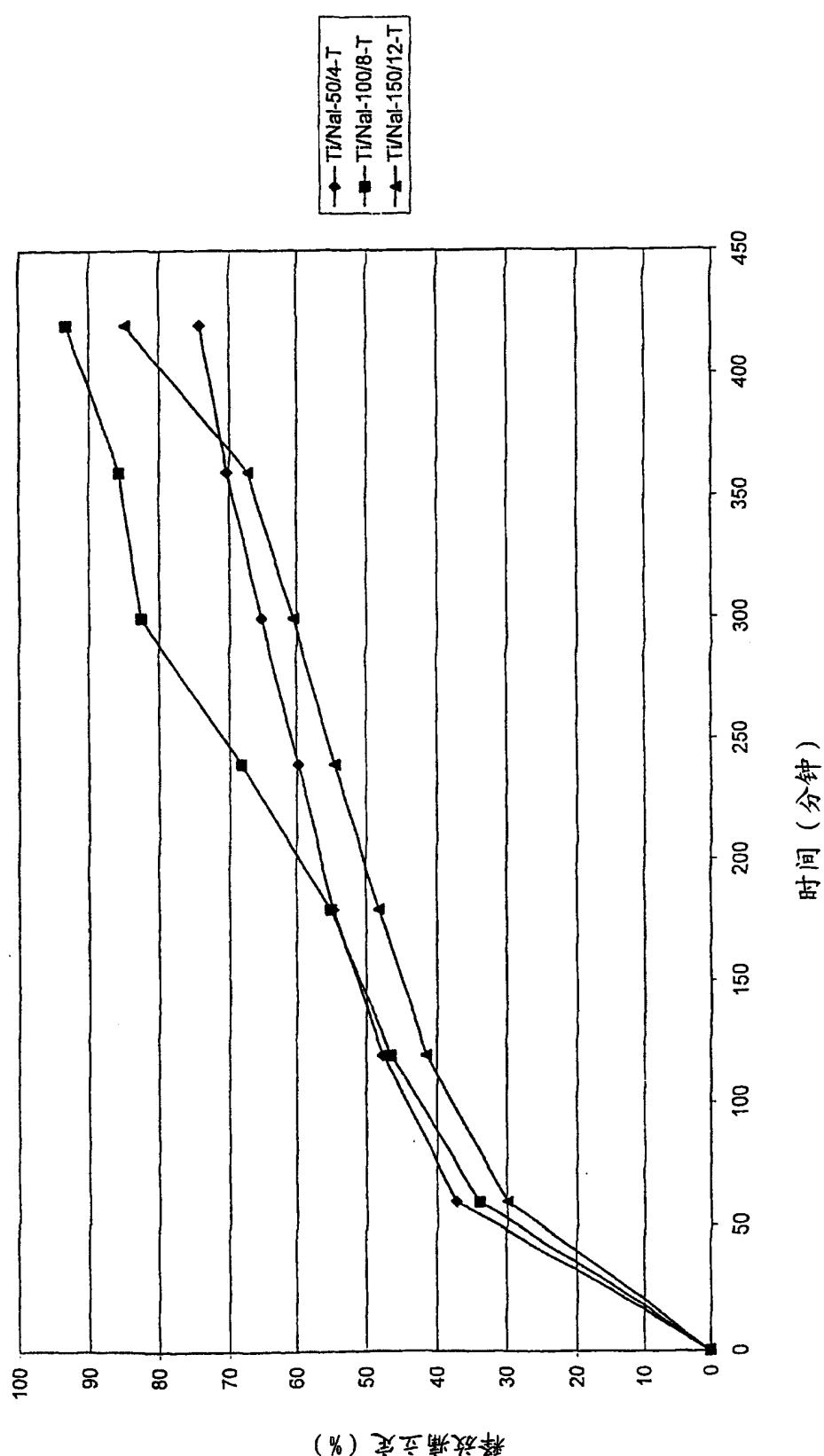


图 4A

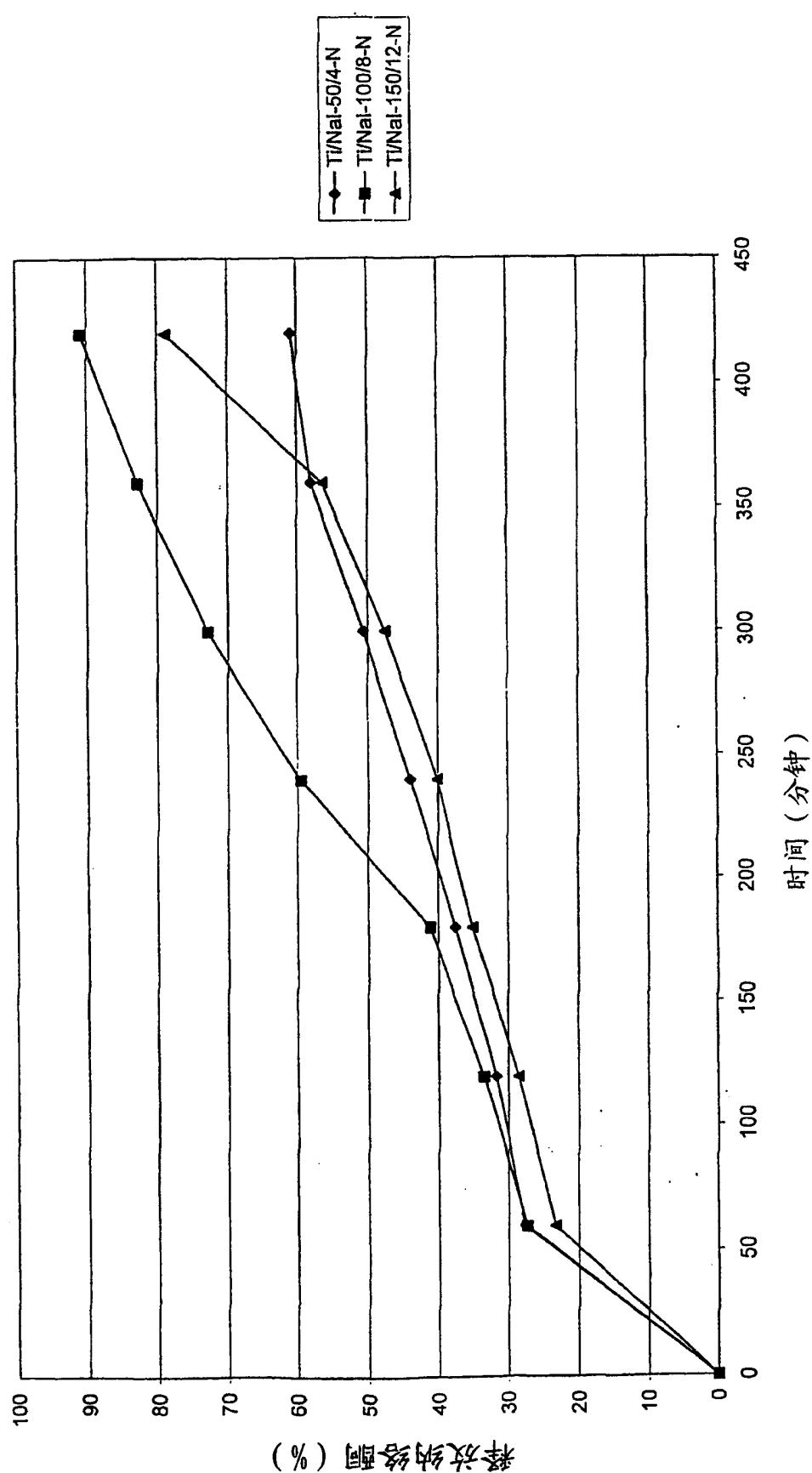


图 4B



图 5A: 在25倍方法倍率下0x/NaI-10片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于2毫米。

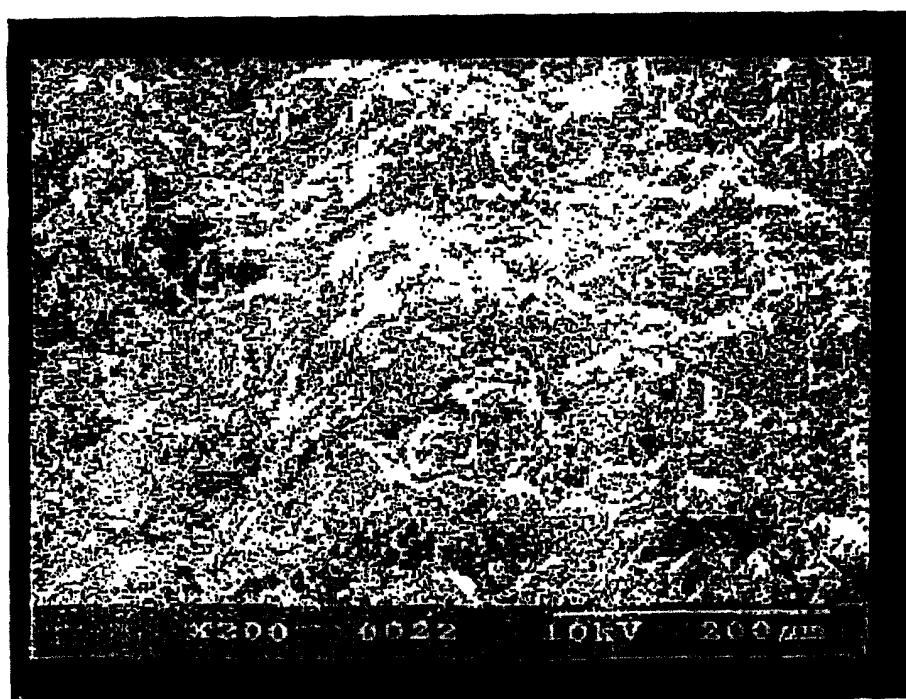


图 5B: 在200倍方法倍率下0x/NaI-10片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于200 μm。



图 6A: 在40倍方法倍率下Oxy/Na1-Extr片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于 $700\text{ }\mu\text{m}$ 。

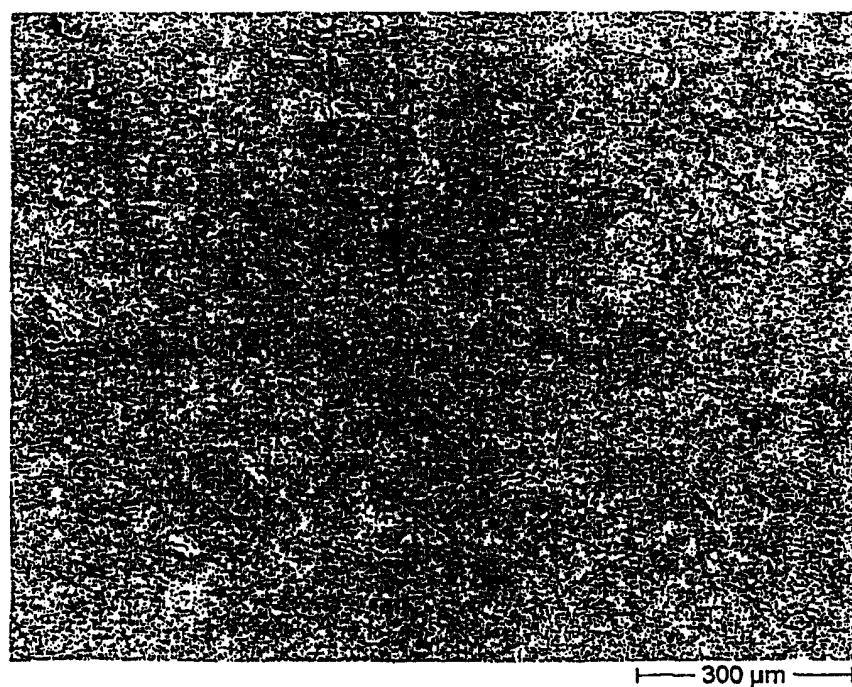


图 6B: 在200倍方法倍率下Oxy/Na1-Extr片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于 $300\text{ }\mu\text{m}$ 。

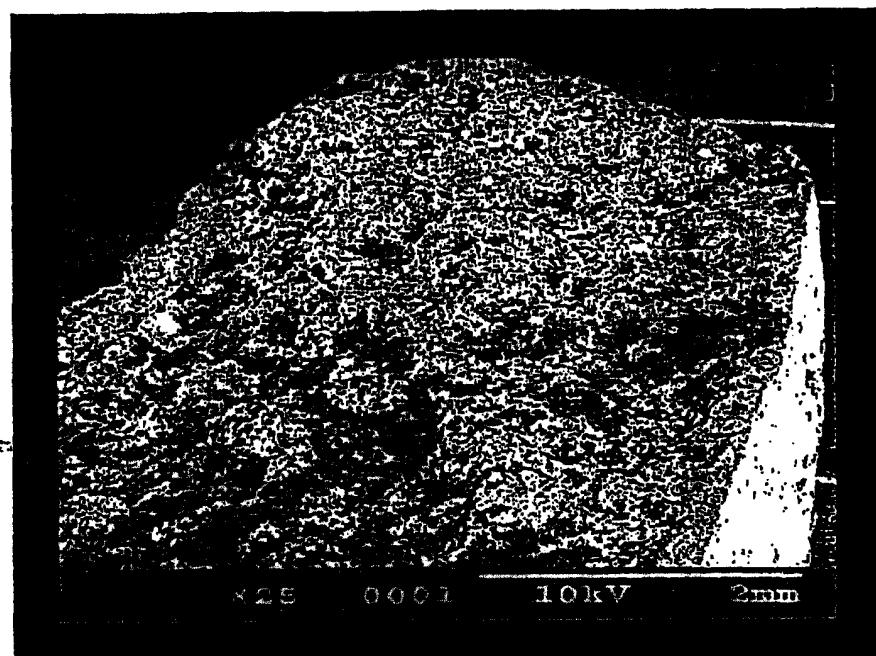


图 7A: 在25倍方法倍率下 Valoron® 片剂的表面。电压是10kV, 比例尺相当于2毫米。

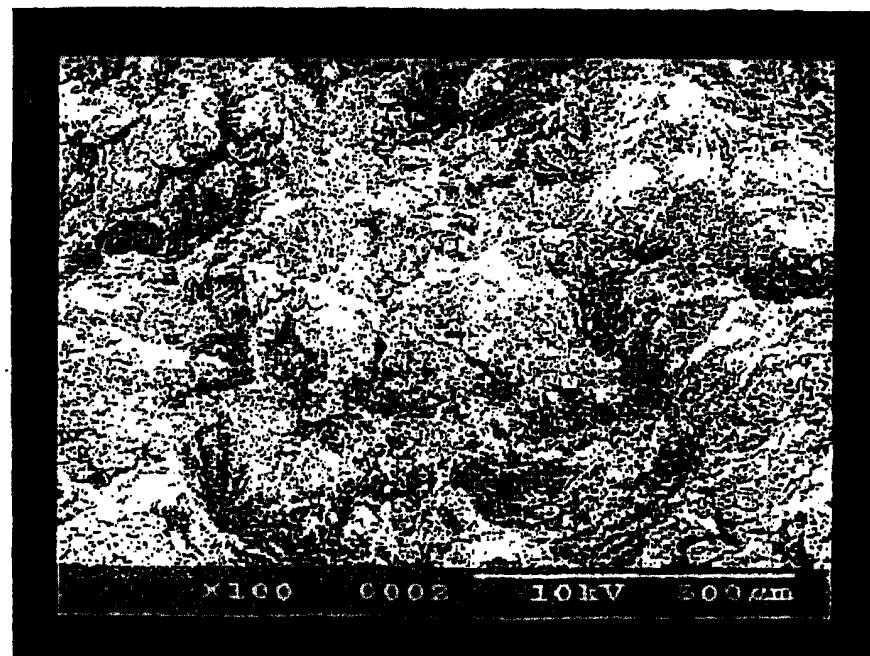


图 7B: 在100倍方法倍率下 Valoron® 片剂的表面。其具有结晶（痛立定，在左下图）。电压是10kV, 比例尺相当于 $500\mu\text{m}$ 。

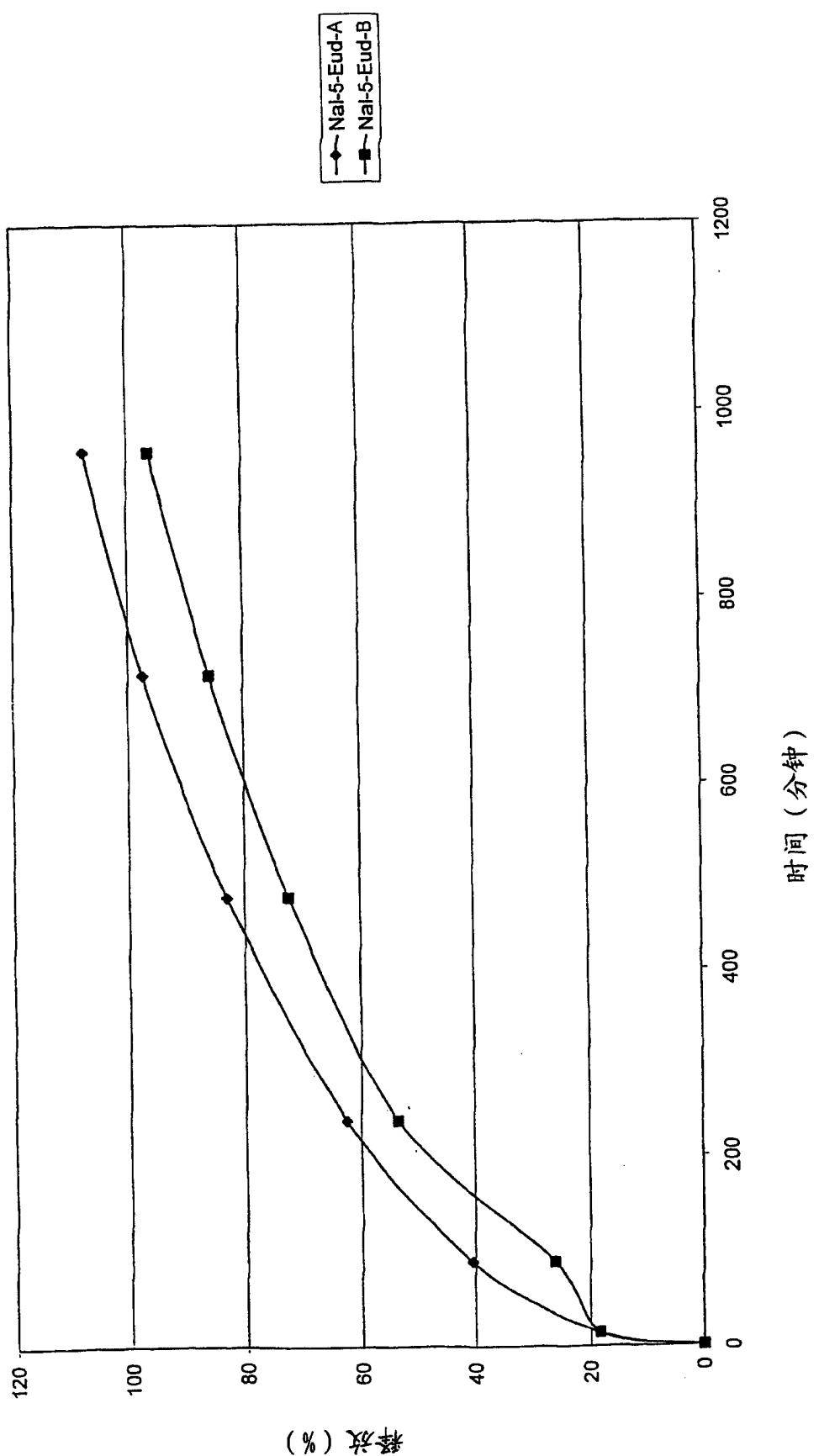


图 8A

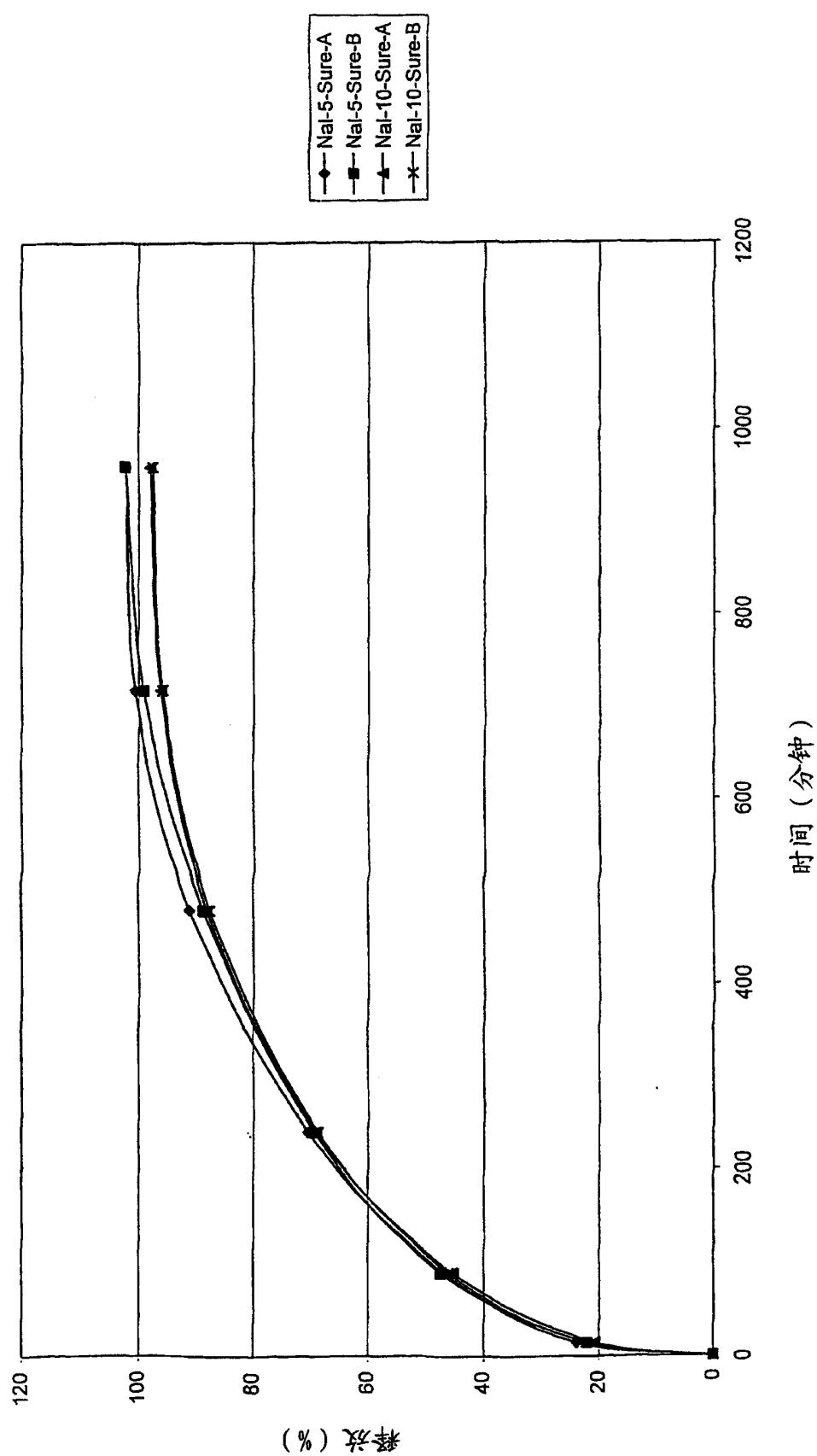


图 8B

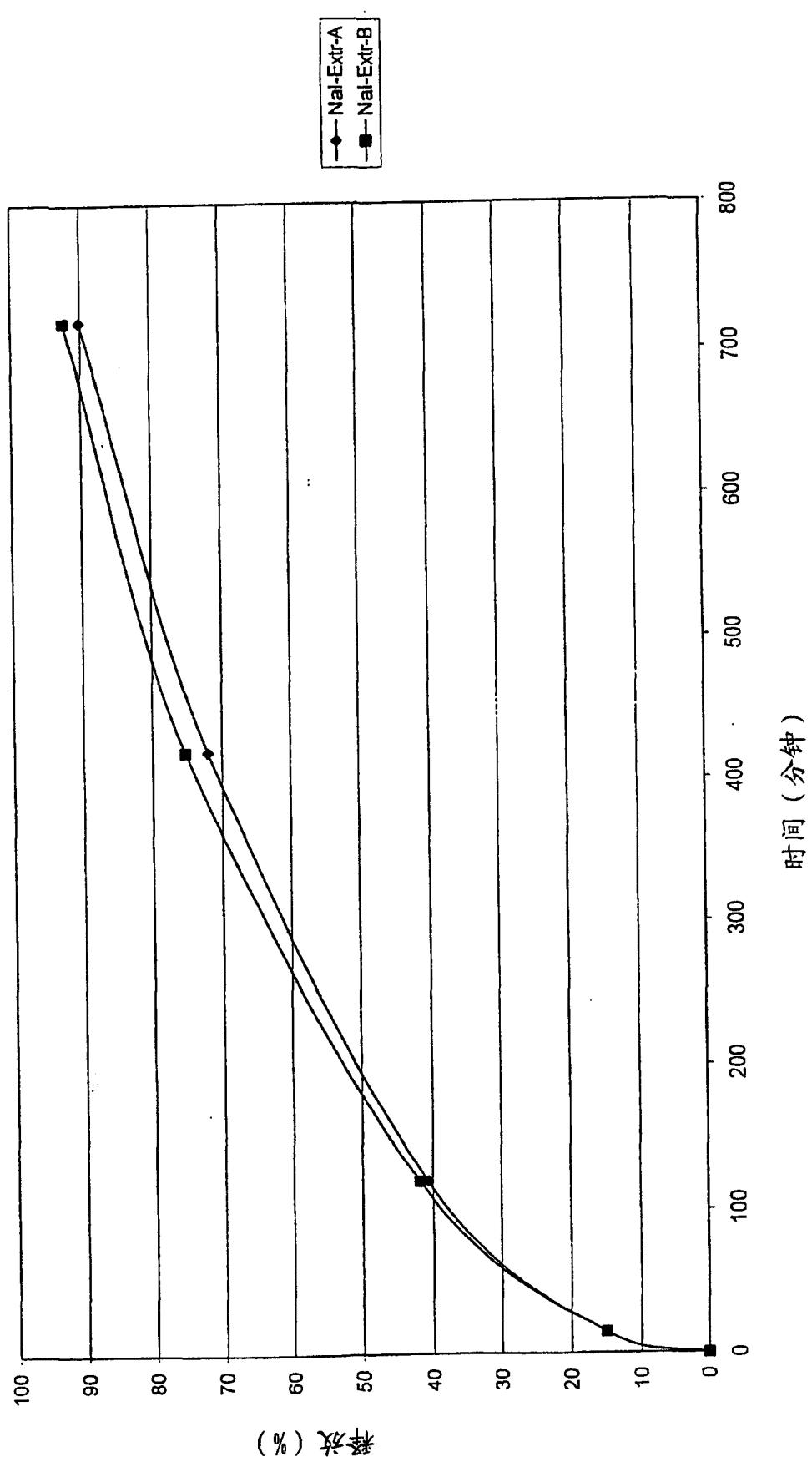


图 9



图 10A: 在25倍方法倍率下Na1-5-Eud片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于2毫米。



图 10B: 在200倍方法倍率下Na1-5-Eud片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于 $200\mu\text{m}$ 。

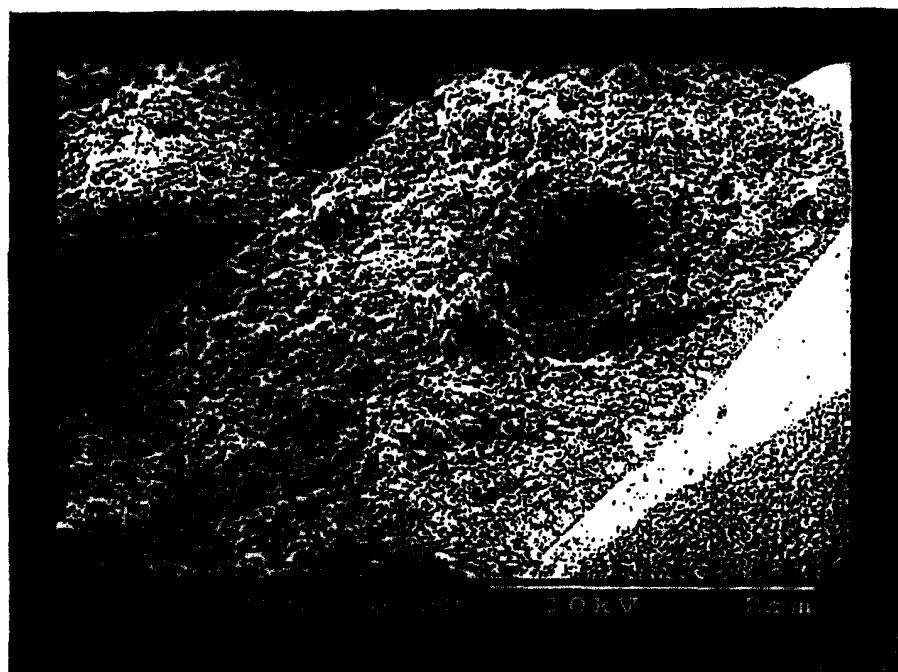


图 11A: 在25倍方法倍率下Na1-Extr片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于2毫米。

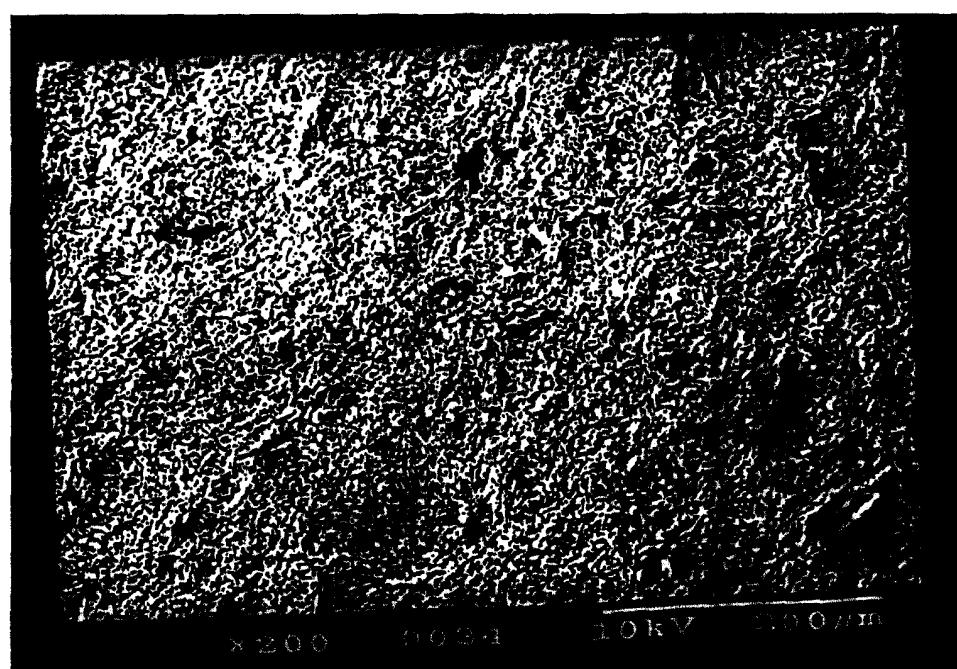


图 11B: 在200倍方法倍率下Na1-Extr片剂的表面。电压是10kV,
比例尺相当于200 μ m。



图 12A: 在30倍方法倍率下NaI-10-Sure颗粒的表面。电压是10kV,
比例尺相当于1毫米。



图 12B: 在200倍方法倍率下NaI-10-Sure颗粒的表面。电压是10kV,
比例尺相当于100 μm。

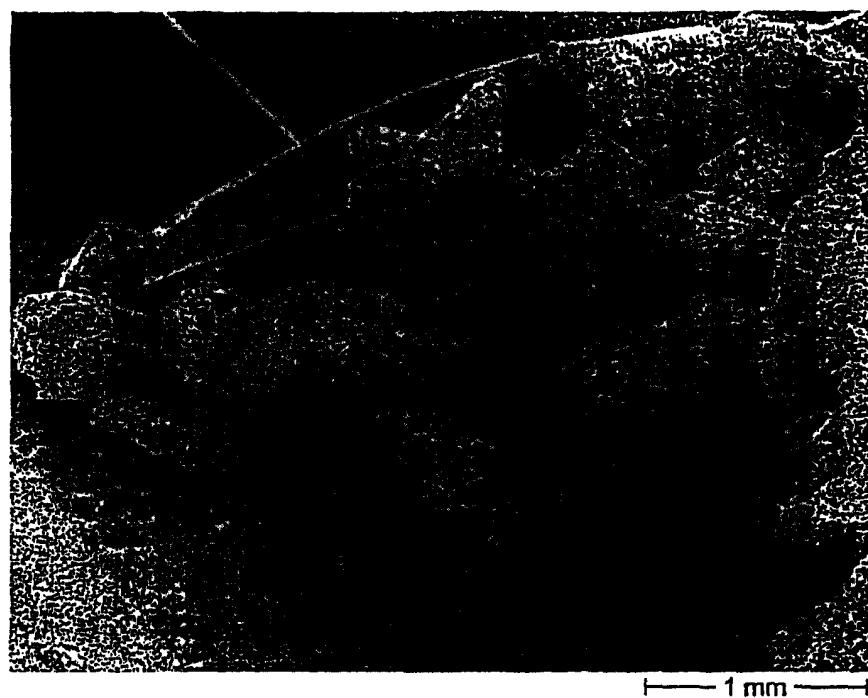


图 13A: 在30倍方法倍率下Na1-Extr颗粒的表面。电压是10kV,
比例尺相当于1毫米。

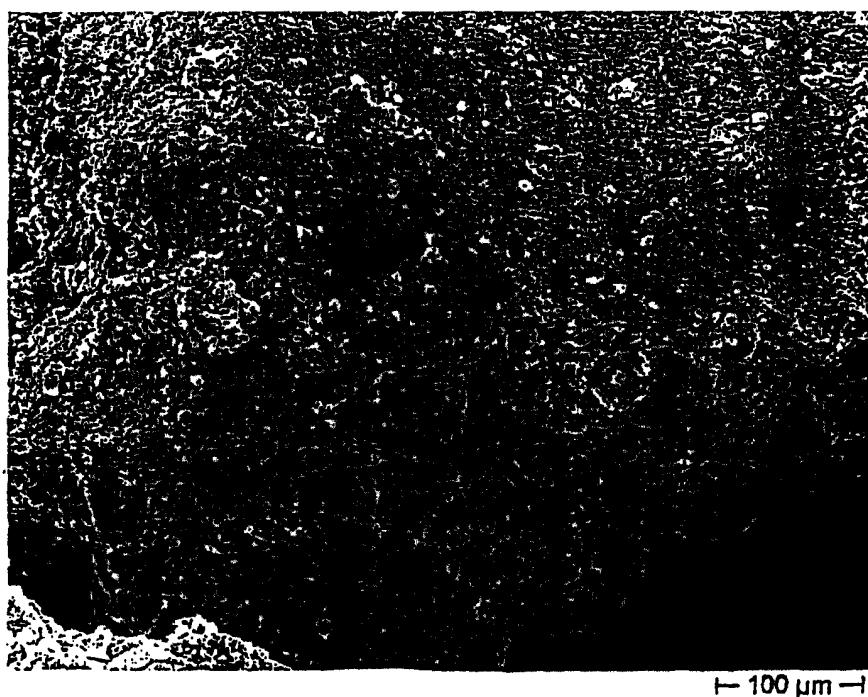


图 13B: 在200倍方法倍率下Na1-Extr颗粒的表面。电压是10kV,
比例尺相当于100 μm。

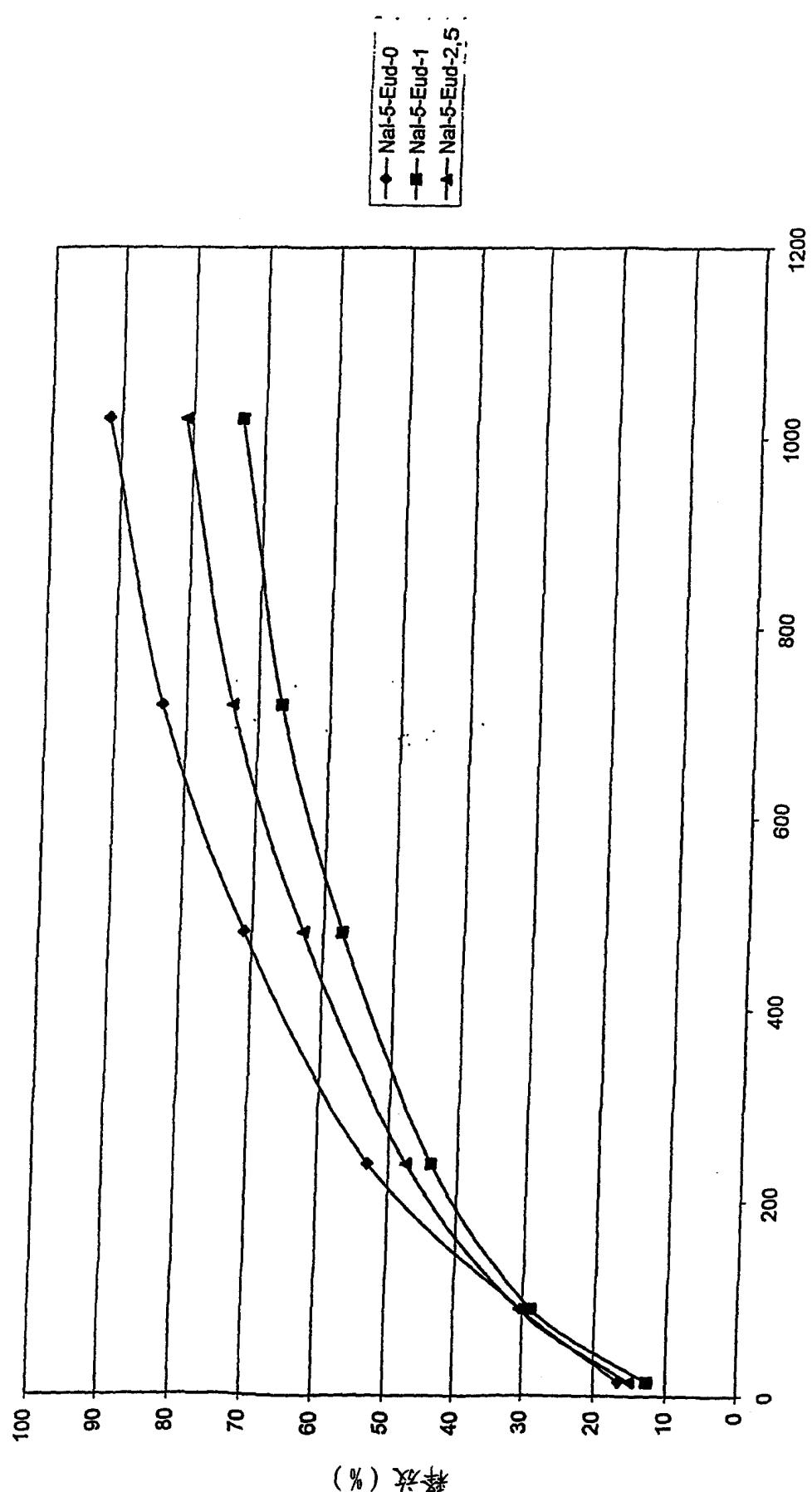


图 14A

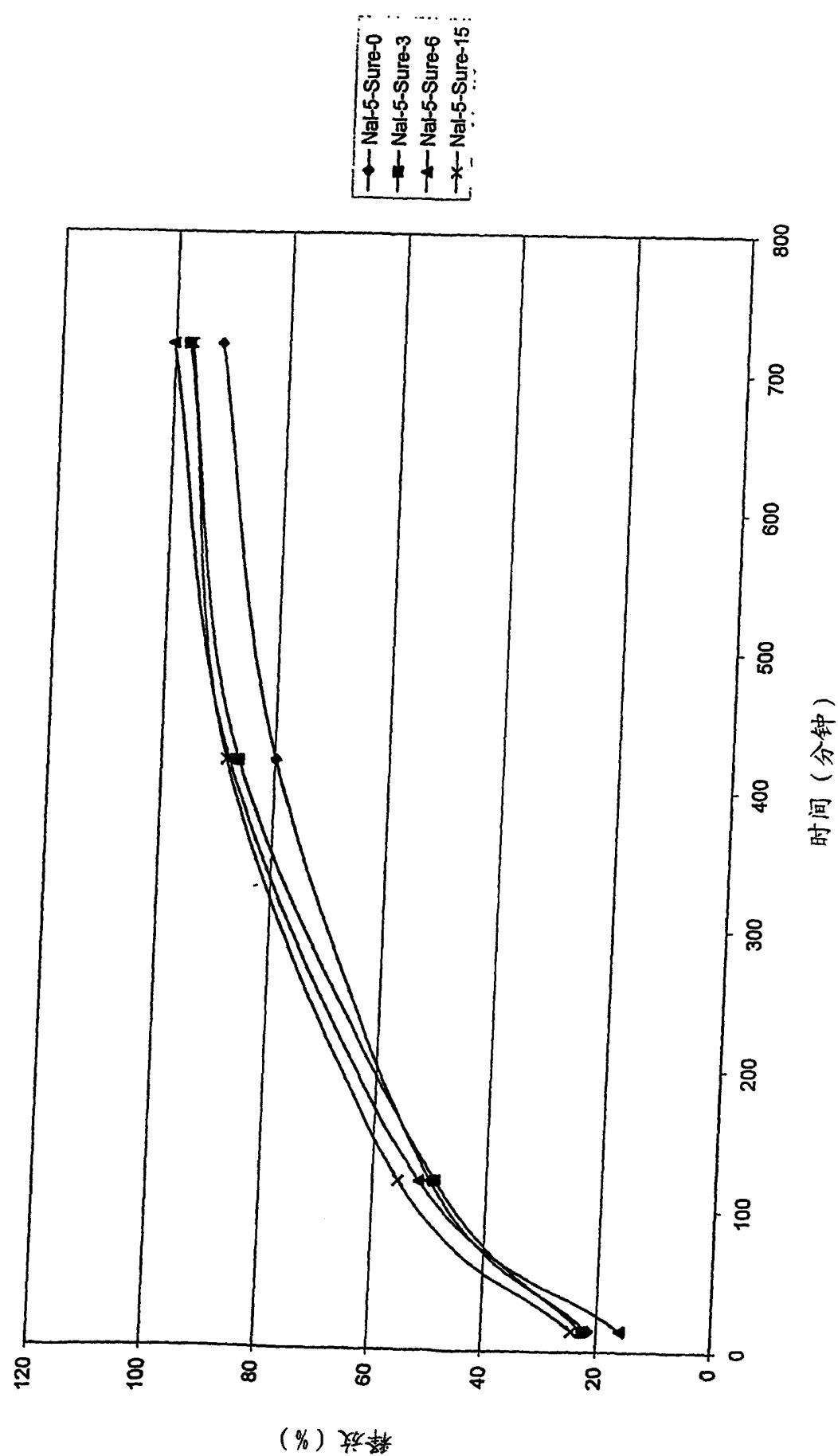


图 14B