



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192723.7

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/14

[43]公开日 1996年9月4日

[22]申请日 94.11.22

[30]优先权

[32]93.11.23[33]US[31]08 / 156,468

[86]国际申请 PCT / US94 / 13606 94.11.22

[87]国际公布 WO95 / 14460 英 95.6.1

[85]进入国家阶段日期 96.1.12

[71]申请人 欧罗赛铁克股份有限公司

地址 卢森堡彼特罗茜

[72]发明人 理查·萨特勒 保尔·哥登汉姆

罗伯特·凯库

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书 4 页 说明书 42 页 附图页数 14 页

[54]发明名称 口服能使病人初期血药浓度迅速提高的
24 小时缓释型阿片类剂型缓解疼痛的方法

[57]摘要

给病人口服 24 小时缓释型阿片类制剂, 用药后, 能使阿片类在初期快速吸收, 这样就可更快达到阿片类止痛的最低有效浓度。这些缓释型阿片类剂型包括至少一种有效量的阻滞剂, 使病人口服后阿片类止痛药以这样一种速度释放而能维持的止痛效果, 这种剂型的吸收半衰期为 1—8 小时。同时也揭示了使用这种缓释型阿片类剂型的病人调整剂量的方法。

权 利 要 求 书

1. 一种口服缓释型阿片类剂型,其特征在于包括一种阿片类止痛药和至少一种有效量的阻滞剂,使这种阿片类止痛药以有效速率释放,产生的止痛作用在病人服药后至少持续约 24 小时;病人服用这种剂型时,初期阿片类血浆浓度快速上升,在空腹状态下吸收半衰期为 1—8 小时左右。

2. 根据权利要求 1 所述的缓释剂型,其所说的口服缓释其吸收半衰期为 1—6 小时左右。

3. 根据权利要求 1 所述的缓释剂型,其所说的口服缓释其吸收半衰期为 1—3 小时左右。

4. 根据权利要求 1—3 所述的缓释剂型,其所说的阿片类止痛药选自下列药物:氢吗啡酮、羟考酮、双氢可待因、可待因、双氢吗啡、吗啡、丁丙吗啡、上述任何药物的盐,上述任何化合物的混合物。

5. 根据权利要求 1—3 之一所述的缓释制剂,其所说的阿片类止痛药选自下列药物:阿芬他尼、烯丙罗定、阿法罗定(安依痛)、阿尼利定、苜基吗啡、苜腓米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、地索吗啡、左吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、(美沙醇)、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、并美沙酮、凯托朱酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因(narceine)、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛(镇痛新)、苜吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苜哌利定、匹米诺定(去痛定)、哌腓米特、普罗庚嗪

(propheptazine)、普罗麦多(promedol)、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马朵、替利定、它们的盐类及其混合物。

6. 根据权利要求 1—3 之下所述的缓释剂型,其所说的阿片类是吗啡,以 30mg 剂量的硫酸吗啡为基准,它的最大血浆浓度为 2—14ng/ml 左右。

7. 根据权利要求 1—3 之下所述的缓释剂型,其所说的阿片类是吗啡,以 30mg 剂量的硫酸吗啡为基准,它的最大血浆浓度为 3—8ng/ml 左右。

8. 根据权利要求 1—3 之下所述的缓释剂型,其所说的阿片类止痛药由约 2—64mg 的氢吗啡酮组成。

9. 根据权利要求 1—3 之下所述的缓释剂型,其所说的阿片类止痛药由约 5—800mg 的吗啡组成。

10. 根据权利要求 1—3 之下所述的缓释剂型,其所说的阿片类止痛药由约 5—400mg 的羟考酮组成。

11. 根据权利要求 1—10 之一所述的缓释剂型,其所说的阿片类在体内的血浆峰浓度出现在给药后约 2—10 小时。

12. 根据权利要求 1—11 之一所述缓释剂型,其所说的阻滞剂选自下列材料:丙烯酸聚合物、烷基纤维素、虫胶、玉米醇溶蛋白、氢化植物油、氢化蓖麻油、上述材料的混合物。

13. 根据权利要求 1—12 的缓释剂型,它由含有阿片类的多种基质组成,每种基质的直径约为 0.5—2mm。

14. 根据权利要求 13 的缓释剂型,其中阻滞剂被包衣在所说的基质的表面。

15. 根据权利要求 13 的缓释剂型,其基质由用阿片类止痛药包衣的惰性珠粒组成,这种基质进一步包有一层使所述制剂缓释的含有阻滞剂的外包衣。

16. 根据权利要求 13 所述制剂型,其基质由一种阿片类止痛药

和阻滞剂的实际上均匀的混合物的骨架组成。

17. 根据权利要求 1—16 的缓释处方,其一部分剂量的阿片类以速释型制剂包括在该剂型中。

18. 根据权利要求 1—17 的缓释剂型,其阿片类的体内血浆浓度的峰值出现在用药后约 2—10 小时。

19. 用口服缓释阿片类剂型对病人进行剂量调整的方法,其特征在于:

- 1) 给病人每天用药一次单位剂量的口服缓释剂型,该剂型包括某一剂量的一种阿片类止痛药和至少一种有效量的阻滞剂以有效速率释放,产生的镇痛作用至少持续约 24 小时;这种使阿片类剂型用于人体时,阿片类血浆浓度在初期快速上升,在空腹状态下的吸收半衰期为 1—8 小时左右;
- 2) 在病人身上监测这种剂型产生的药动学和药效学参数,确定这种药动学和/或药效学参数对于该患者重复用药是否适当;
- 3) 如果该药动学和/或药效学参数并不满意,则通过给病人服用含有不同量阿片类止痛药的该缓释阿片类止痛药剂型单位剂量;如果药动学和/或药效学参数认为是合适的,则保持原来给予的数量的该阿片类止痛药单位剂量,这种对病人进行该阿片类止痛药的剂量调整;
- 4) 通过调整阿片类止痛药的剂量,继续步骤(3)的调整过程,直到在病人身上得到合适的稳态药动学/药效学参数;和
- 5) 在日服 1 次的基础上继续使用这种口服缓释剂型,给予该剂量的阿片类止痛药直至治疗结束。

20. 日服 1 次的口服缓释型阿片类剂型的制备方法,该剂型包括阿片类止痛药的剂量以及至少一种有效量的阻滞剂,使该阿片类以有效的速率释放而使人体口服后能产生至少约 24 小时的镇痛作

用,其特征在于该制剂的制法能使该阿片类的血浆浓度在初期迅速上升,在患者空腹服用后吸收半衰期约为1—8小时。

21. 根据权利要求19或20所述的方法,其中口服缓释剂型的吸收半衰期为1—6小时左右。

22. 根据权利要求19或20所述的方法,其中口服缓释剂型的吸收半衰期为1—3小时左右。

23. 使用可被生物利用的缓释阿片类止痛药日服1次的剂型治疗病人的方法,它包括制备许多包含单位剂量的阿片类止痛药的基质,每一所述基质直径约0.1—3mm,所述基质制成缓释剂型,能使阿片类止痛剂药剂的治疗有效血药水平保持约24小时或更长,病人使用单位剂量能缓解中度至严重疼痛约24小时或更长。

24. 根据权利要求23所述的方法,包括制备下述基质:球粒、珠粒、微球、种子核、小孔、离子交换树脂珠、颗粒和它们的混合物。

25. 根据权利要求23所述的方法,包括用阿片类止痛药包被惰性珠粒来制备基质,其后再用下列水性材料之一包衣:丙烯的酸聚合物、烷基纤维素、虫胶、玉米醇溶蛋白、氢化植物油、氢化蓖麻油及上述材料的混合物。

26. 根据权利要求23所述的方法,包括所述基质制成实际上均匀的阿片类止痛药和疏水性材料的混合物的骨架。

说 明 书

口服能使病人初期血药浓度迅速提高的 24 小时 缓释型阿片类剂型缓解疼痛的方法

本发明涉及能被生物利用的缓释止痛药剂尤其是阿片类止痛药,其口服后能提供很长的作用时间。

所有缓释制剂,其目的都是为了在用药后能达到比速释剂型更长的药理作用时间。这种较长的作用时间提供相应的速释制剂所不能达到的多种固有治疗作用。在治疗癌症患者或其它需要缓解中至重度疼痛的病人时,情况更是这样,此时阿片类止痛药的血药浓度必须维持在治疗有效水平来缓解疼痛。除非精心地多次给予速效药物来维持稳态的有效血药浓度,否则活性药物的血浓度就会出现峰和谷,这是由于此化合物吸收迅速、全身排泄以及代谢失活所致,因此,维持止痛效果就存在特殊问题。

以前的制剂工艺教学以及使用的一些成份使活性化合物从载体中缓释主要与活性物质释放到消化道的生理液中有关。可是,现在一般认为活性成份仅在胃肠液中存在并不能保证其生物利用度。

为了使之被吸收,活性药物必须存在于溶液中。单位剂型中一定比例的某一活性物质所需的溶出时间,是在标准条件下进行试验时根据在中从单位剂型释放的活性药物的量的比例来测定的。胃肠道的生理液是测定溶出时间的介质。目前的技术状况已承认许多令人满意的试验程序可以测定药物成分的溶出时间,这些试验程序在世界上一些药典中都有收载。

控制慢性疼痛时,指导阿片类止痛药使用的主要原则是剂量个体化,以满足每个个体之间和单个个体对阿片类的不同的和改变着

的需要量。疼痛控制的权威人士强调这种剂量调整的重量性,由于不同病人对一定剂量的阿片类的反应存在很大的个体间差异,对特定患者调整到适当剂量就显得十分必要。在多种因素造成对阿片类止痛药的反应的很大个体间差异,其中一个重要因素起因于个体之间在代谢和药物动力学方面的广泛差异。

与半衰期较长(12—72小时)和半衰期可变的止痛药(如美沙酮,左啡诺)相比,剂量能最有效地进行调整的阿片类是那些消除半衰期相对较短的(3—5小时)药物如吗啡、氢吗啡酮、氧考酮。半衰期较短的药物在一天左右时间内达到稳态浓度,而不是在几天甚至一个星期以上达到。只有在稳态时,人们才可能指望使用一种特定的用药方案使药效和副作用之间的平衡能持续保持。确信病人在初次给药后在一天左右达到近似稳态,就可快速评价这一剂量是否适合于那个个体。

在技术上早就开发出每天口服一次的剂型,并已有市售。可是现在市场上并买不到24小时缓释的阿片类止痛药制剂;但是制备12小时缓释制剂的经验使得医药行业对下列这点有了普遍的了解。即为了对接受阿片类止痛药治疗的病人调整剂量,有必要使用一种速释的阿片类止痛药剂型,例如胃肠外的剂型,速释溶液或片剂等等。只有在使用速释阿片类制剂使病人达到适当的稳态水平之后,他才可能改用缓释的口服阿片类制剂。

由此可见,医师十分希望能够有一种缓释阿片类止痛药制剂,以提供适当的药物动力学参数(如吸收特点)和在病人身上随之而产生的药效反应(如止痛)。这样同一种剂型就既可用于在接受阿片类止痛药治疗的病人身上调整剂量,也可在调整剂量完成后,用于长期维持治疗。这样就可避免像上面所说的那样在病人预先接受速释阿片类剂型调整剂量后,才能使病人转用缓释型剂进行长期治疗。缓释制剂最好能使作用时间持续大约12小时以上,以便病人可以每天仅用

一次。该缓释剂型最好不仅可使疼痛有效地缓释达 12 小时左右,而且能提供药物动力学和药效学特点,可用于使接受阿片类止痛药治疗的病人调整剂量,并可使用同一缓释剂型长期治疗。

现在许多市售的口服阿片类止痛制剂必须每天每隔 2—6 小时用药一次;12 小时给药 1 次的制剂屈指可数。

也需要研制一种药物剂型,其吸收特点既可用于接受阿片类止痛药治疗的患者调整剂量,又可使阿片类止痛药缓慢释放产生至少 12 小时左右的止痛效果。这将使病人不必预先接受速释的阿片类止痛药剂型(如胃肠道外给药,口服、直肠给药)调整剂量,然后再使病人改用阿片类止痛药缓释剂型。

吗啡这种典型的阿片类止痛药,已被配制成每日用药 2 次的控释剂型,如 MS Contin[®] 片(可从 Purdue Frederick 公司购得);Kaspand[®](可从 F. H. Faulding and Company 购得);以及 Oramorph[®] SR,(从前曾称 Roxanol[®] SR,可从 Roxane 购得)。

十分希望得到一种口服给药的阿片类制剂,它既能延长止痛作用时间,而不良作用发生率又不高。这种阿片类止痛药的口服缓释剂型口服后生物利用度高并能产生有效的稳态血药水平(如血浆水平),就能取得长达 24 小时或更长的止痛作用。

本发明的目的是提供一种以适于每天用药一次的阿片类止痛药的口服剂型、治疗患者的中至重度疼痛的方法。

本发明的另外一个目的是提供一种每日服用阿片类止痛药剂型一次来治疗病人的方法,其止痛效果比被人偏爱的每 12 小时一次的止痛治疗疗效更大。

本发明进一步的目的是提供一种阿片类止痛药剂型,它可使阿片类持续释放,也可用于使接受阿片类止痛药治疗的病人调整剂量。

根据以上目的,本发明部分地与下列意外发现有关,即为了提供阿片类止痛药的 24 小时剂型,关键是将一种缓释止痛处方与在初期

能迅速释放的止痛药制剂制成配方,从而对用药时疼痛即使不显著但可以测量的许多病人能迅速达到最低有效止痛浓度。根据本发明剂型的独特释放特点,可能使用一种剂型依据本发明对接受阿片类止痛药治疗的病人调整剂量,同时使阿片类止痛药缓慢释放。每天用药一次的口服缓释阿片类剂型,包含一种阿片类止痛药和至少一种有效量的阻滞材料使病人口服后至少 24 小时内能让阿片类止痛药以有效的速度释放而产生止痛作用。

本发明的剂型用于人体时,能使阿片类药物的血浆浓度在初期就迅速上升,其吸收半衰期为 1.5 小时至约 8 小时。在较好的实施例中,发明的每日口服一次的缓释剂型的吸收半衰期在 2—4 小时之间。

本发明也致力于用于口服缓释型阿片类制剂的病人的调整剂量的方法。方法的第一步包括在每天一次的基础上,对病人使用单位剂量如上叙述并在下列段落中讨论的本发明的口服一次的口服缓释型阿片类剂型。然后监测这种剂型在该病人身上得出的药动学和药效学参数,以确定多次给药治疗该病人时这种药动学和/或药效学参数是否合适。如果确定这种药动学和/或药效学参数不满意,即给予含有不同剂量阿片类止痛药的缓释阿片类剂型单位剂量,或在这种药动学和/或药效学参数适当时把阿片类止痛药剂量维持在以前的给药量单位剂量,病人的阿片类止痛药剂量。可进一步调整阿片类止痛药的剂量,直到在病人身上获得适当的稳态药动学药效学参数。此后,可继续在每天一次的基础上给予该剂量的阿片类止痛的口且缓释剂型,直到治疗结束。

对本发明来说“生物利用度”一词的定义为药物(如阿片类止痛药)从单位剂型中被吸收的程度。

对本发明来说“缓释”一词的定义为药物(如阿片类止痛药)以这样的速度释放使血药(如血浆)浓度在约 24 小时或更长时间内维持

在治疗范围但低于毒性水平。

对本发明来说,阿片类血浆浓度“上升速度快”定义为该制剂的 $T_{1/2}$ (吸收)或吸收半衰期为约 1.5 小时到约 8 小时。

对本发明来说 $T_{1/2}$ (吸收)定义为可吸收的阿片类剂量的一半转入血浆所需的时间。这个值以“真”值计算(把消除过程的影响考虑进去),而不时“表现”吸收半衰期。

“稳态”的意思是某一药物已达到某一血浆水平,而此后多次给予该药能维持该水平,这个水平相当于或高于该药的最低有效治疗水平而低于最低毒性血浆水平。对于阿片类止痛药来说,最低有效治疗水平,部分是由特定病人达到疼痛缓解所需的量来确定。精通医学专业的人士会很好地理解,疼痛的量度带有高度主观性,在病人之间会产生极大的个体差异。

对本发明来说“维持治疗”和“长期治疗”的定义为当病人用阿片类止痛药调整剂量到如上定义的稳态之后,对病人进行的药物治疗。

下列附图举例说明了本发明的实例,但并不限制权利要求所说明的本发明的范围。

图 1:实施例 1 的平均镇静作用对时间的曲线(空腹);

图 2:实施例 2 的平均镇静作用对时间的曲线(空腹);

图 3:实施例 1 平均呼吸率对时间的曲线(空腹);

图 4:实施例 2 平均呼吸率对时间的曲线(空腹);

图 5:实施例 1 瞳孔平均大小对时间的曲线(空腹);

图 6:实施例 2 瞳孔平均大小对时间的曲线(空腹);

图 7:实施例 1 问题调查表平均得分对时间的曲线(空腹);

图 8:实施例 2 问题调查表平均得分对时间的曲线(空腹);

图 9:与实施例 1(非空腹和空腹)和实施例 2(空腹)的胶囊相比,对照实例(MS Contin 30mg,空腹)得到的平均血浆吗啡浓度一时间曲线。

图 10:与实施例 3(非空腹和空腹)的胶囊相比,对照实例(MS Contin, 30mg,空腹)得到的平均血浆吗啡浓度-时间曲线。

图 11:实施例 3 的平均镇静作用对时间的曲线(空腹);

图 12:实施例 3 的平均呼吸率对时间的曲线(空腹);

图 13:实施例 3 的瞳孔平均大小对时间的曲线(空腹);

图 14:实施例 2 改良的具体药物作用问题调查表平均得分对时间的曲线(空腹)。

在阿片类止痛药以稳态给药时,大多数病人仍存在可量度或者明显的疼痛。控释阿片类治疗的最新方法是提供显示零级药动学的制剂,并在重复用药时阿片类的水平仅具有极小的峰谷波动。这种零级释放使阿片类吸收十分缓慢,得到一条非常平坦的血清浓度-时间曲线。平坦的血药浓度曲线一般认为是比较理想的,因为它在疗效方面模拟一个稳态水平,能够发挥药效而一般阿片类止痛药所具有的副作用却降到最小。可是以这种方式来配制缓释阿片类,发现病人在下次口服该阿片类的前后常常会经历相当大的不适。

现在已惊奇地发现,24 小时口服阿片剂型,这些剂型事实上并不表现出平坦的血药浓度曲线,但是初期能更快释放阿片类而在许多用药时疼痛并不明显但可测量的病人中可更快达到最低有效止痛浓度,并更快更大地产生止痛效果。甚至在使用稳态剂量的口服阿片类止痛药时,也发现大多数病人仍有可测量或者明显的疼痛,他们可从这里揭示的口服阿片类治疗的新方法中大大得益。并且令人惊奇和意想不到的,是在本发明的方法得到更快更大的止痛效果的同时,在较高的血药峰浓度出现时通常预期会出现的副作用的较高发生率并未出现。

确定血浆中阿片类(如吗啡)有效止痛水平是很复杂的。可是,对一种特定的阿片类通常有一个血浆“最低有效止痛浓度”(MEAC),低于它时不会产生止痛作用。而在如血浆吗啡水平与止痛效果之间

存在着间接关系,较高的血浆浓度一般与疼痛的较好缓解相关。在阿片类最高血药浓度和最大药效出现的时间之间有一个滞后时间或滞后现象。一般来说,用阿片类止痛药治疗疼痛时都有这种情况。

本发明的每天一次的缓释剂型具有这样的特征,即当这种口服缓释制剂在空腹(即未进食)状态使用时,吸收半衰期为1—8小时的阿片类的血药浓度在用药初期快速上升。在某些实施例中,吸收半衰期较好的为1—6小时,更好地是1—3小时。

本发明的制剂还有进一步的特征,即达到峰血药浓度(即 t_{max}),令人惊奇的快。本发明的缓释制剂的 t_{max} 可以在2—10小时之间。在某种较好的实施例中,这些制剂所得出的 t_{max} 可在4—9小时之间。

根据本发明,口服24小时,阿片类缓释剂型,在血药浓度曲线的较早阶段(即口服后4—8小时)在每一次治疗(即口服)后的一系列时间中即表现出较强程度的某些药效学作用,如镇静作用、呼吸率、瞳孔大小和/或病例调查表中报告的阿片类作用的总评分。根据目前提出的方法,止痛作用的其它指标如疼痛强度差异之和(SPID)及疼痛缓解总量(TOTPAR)都一致得到较高分数,对许多病例副作用也较少(一般来说,主要是轻至中度嗜眠,恶心和/或头晕)。

可用于本发明的阿片类止痛化合物包括:阿芬他尼、烯丙罗定、阿法罗定(安依痛)、阿尼利定、苜基吗啡、苯腈米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他素、可待因、环佐辛、地索吗啡、左吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美纱朵、地美庚醇(美沙醇)、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因(narceine)、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛(镇痛新)、苯吗

庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定(去痛定)、哌肟米特、普罗庚嗪(propheptazine)、普罗麦多(promedol)、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马朵、替利定,它们的盐类及其混和物、混合 μ -激动剂/拮抗剂、 μ -拮抗剂复方等。阿片类止痛药可以是游离碱、盐、复合物等的形式。在某些较好的实施例中,阿片类止痛药选自氢吗啡酮,羟考酮、双氢可待因、可待因、双氢吗啡、吗啡、丁丙诺啡、它们的盐或混合物。

在较好的实施例中,本发明阿片类口服缓释剂型包括氢吗啡酮作为治疗活性成份,剂量为4—64mg 盐酸氢吗啡酮。在另外一个较好的实施例中,阿片类止痛药为吗啡,本发明的口服缓释剂型含吗啡约5—800mg。本剂型也可含等摩尔数的其它氢吗啡酮或吗啡的盐或者其碱。在某些较好的实施例中,阿片类是吗啡,以30mg剂量的硫酸吗啡为基准,最高血药浓度是2—14ng/ml,最好的是3—8ng/ml。在另外一个较好的实施例中,阿片类止痛药为羟考酮,本发明的口服缓释剂型包括约5—400mg 羟考酮。在其他较好的实施例中,本剂型包括适当数量的另外一些阿片类止痛药,以达到实际上相同的治疗效果。

本发明的缓释剂型通常可达到和维持治疗水平,而同时出现的副作用如恶心、呕吐或倦睡,其强度和/或程度则并未明显增加,而这些副作用常由高血浓度的阿片类止痛药所引起。还有证据提示使用目前这种剂型能降低药物的成瘾性。而且本发明的缓释剂型能以一定速率释放阿片类止痛药而与pH无关,如pH可为1.6—7.2。换句话说,本发明的剂型可避免口服时的“剂量损失(dose dumping)。

本发明中,口服阿片类止痛药的制剂能使止痛作用持续时间延长而可以,每天用药一次。使人吃惊的是,这些制剂使用与常规速释药物相当的日剂量时,药物不良反应的发生率和严重性下降,并可以比常规口服药物更低的日剂量给药而维持疼痛缓解。

本发明的缓释剂型中所用的阻滞剂可以是专业领域中熟知的,包括但不限于丙烯酸聚合物、烷基纤维素、虫胶、玉米醇溶蛋白,氢化植物油、氢化蓖麻油和上述物质的混合物。

在本发明的某些较好实施例中,缓释阿片类止痛剂型包括许多含有活性成分的基质,这些基质由含阻滞剂的缓释包衣包被。本发明的包衣处方应能产生一种高强度的连续膜,它必须光滑、美观,能支承色素和其它包衣添加剂,无毒,惰性和无缝。

为了使具治疗活性的药物理想地缓释,本发明的缓释剂型可以和任何多粒子系统一起使用,如珠粒、球粒、微球、种子核、小丸、离子交换树脂珠和其它多粒子系统。根据本发明制备的珠粒、颗粒、球粒或小丸等可装入胶囊或任何其它合适的单位剂型。

当本发明的基质是惰性药珠时,这种惰性药珠可在8—50目之间。在某些较好的实施例中,珠粒可以是如 nu pariel 18/20 珠粒。

在本发明的较好实施例中,阿片类缓释剂型包含许多含活性成分的基质,它们由缓释包衣包衣。本发明的包衣配方应可形成一层光、滑、美观、高强度的连续膜、它并可支承色素及其它包衣添加剂,无毒,惰性和无缝。

为了使阿片类释放得足够慢而产生本发明提出的更长的止痛效果,含有治疗活性物质的基质可用足够量的疏水性物质包衣使重量增加幅度达2—30%左右,虽然根据使用的特定阿片类止痛化合物的物理特性和所希望的释放速率,包衣更多会产生更大的缓释作用。

为了使阿片类释放得足够慢而产生本发明提出的更长的止痛效果,含有治疗活性物质的基质可用足够量的阻滞剂包衣,使重量增加幅度达2—30%左右,虽然根据使用的特定阿片类止痛化合物的物理特性和所希望的释放速率,包衣更多会产生更大的缓释作用。

用于典型的疏水性物质的阻滞剂的溶剂可以是药学上可接受的溶剂,包括水、甲醇、乙醇、三氯甲烷及其混合物。可是包衣最好是以

疏水性物质的水分散体为主。

在本发明的较好的实施例中，组成缓释包衣的疏水性聚合物是药学上可接受的丙烯酸聚合物，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酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸酐)、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酯共聚物和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

在较好的实施例中，丙烯酸聚合物由一种或多种氨溶甲基丙烯酸共聚物组成。氨溶甲基丙烯酸共聚物在专业领域是众所周知的，在 NFXV II 中被描述为带少量季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的完全聚合的共聚物。

在一个较好的实施例中，丙烯酸包衣是一种丙烯酸树脂漆，使用其水分散体，如从 Rohm Parma 公司购得的商品名为 Eudragit 的树脂漆。在另一些较好的实施例中，丙烯酸包衣含有 2 种商品名分别为 Eudragit[®] RL30D 和 Eudragit[®] RS 30D 的丙烯酸树脂漆的混合物，它们均可从 Rohm pharma 公司购得。Eudragit RL30D 和 Eudragit RS30D 是带有少量季铵基的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物，其中铵基与其余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比率在 Eudragit RL 30D 中是 1 : 20，在 Eudragit RS 30D 中是 1 : 40。其平均分子量约为 150,000。标号 RL(高渗透性)和 RS(低渗透性)指的是这些物质的通透性质。Eudragit RL/RS 混合物在水和消化液中不溶。可是其形成的包衣在水溶液和消化液中却会溶胀和具渗透性。

本发明的 Eudragit RL/RS 分散体可以任何所需比率混和，而使最终得到的缓释制剂能产生所需的溶出特点。例如可用 100% Eudragit RL，50% Eudradig RL 和 50% Eudragit RS，10% Eudragit

RL 和 90%Eudragit RS 组成阻滞包衣,制成理想的缓释剂型。当然精通此专业的人士将会理解也可使用其它丙烯酸聚合物,如 Eudragit L。

在另外一些较好的实施例中,用于包被本发明的基质的疏水性聚合物是疏水的烷基纤维素材料如乙基纤维素。精通本专业的人士会了解也可使用其它纤维素类聚合物,包括其它烷基纤维素聚合物可替代本发明的疏水性聚合物包衣中的部分或全部乙基纤维素。一种市售的乙基纤维素水分散体是 Aquacoat (FMC Corp, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.)。它是通过把乙基纤维素溶解于一种与水不相混溶的有机溶剂,然后在一种表面活性剂和一种稳定剂的存在下,使其在水中乳化而制备的。在匀浆产生亚微液滴后,有机溶剂在真空下蒸发而形成一种假胶乳。在制造过程中增塑剂并不混合入假胶乳。因此在将它作为包衣之前,必须把 Aquacoat 和合适的增塑剂充分混合。

另外一种乙基纤维素分散体是市售的 Surelease (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U. S. A.)。这种产品在制造过程中把增塑剂混入分散体。聚合物的热熔化物、增塑剂(癸二酸二丁酯)和稳定剂(油酸)被制成均匀的混合物,然后用碱溶液稀释,得到可直接包在基质上的水分散体。

本发明的实施例中有些包衣由疏水性聚合物的水分散体组成,在水分散体中加入有效量的增塑剂,将进一步改善膜的物理性质。例如由于乙基纤维素的玻璃化转变温度相对较高,在正常包衣条件下并不能形成柔韧的膜,有必要在把它用作包衣材料之前,对乙基纤维素进行增塑。一般来说,包衣液中增塑剂的量是根据成膜剂的浓度来确定的,如大多数为成膜剂重量的 1—50%。可是增塑剂的浓度只能在对特定的包衣液和使用的方法经仔细实验之后才可能严格确定。

乙基纤维素的合适的增塑剂的例子包括不溶于水增塑剂,如癸

二酸二丁酯, 酞酸二乙酯, 柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和甘油三乙酸酯, 虽然其他水不溶性增塑剂(如乙酰化单酸甘油酯、邻苯二甲酸酯类、蓖麻油等)也可使用。但柠檬酸三乙酯特别好些。

本发明的丙烯酸聚合物的合适的增塑剂包括柠檬酸酯如柠檬酸三乙酯 NF XVI, 柠檬酸三丁酯, 邻苯二甲酸二丁基酯, 可能还有 1,2 丙二醇, 聚乙二醇, 丙二醇, 邻苯二甲酸二乙酯, 蓖麻油、甘油三乙酸酯, 虽然其它一些水不溶性增塑性也可使用(如乙酰化单酸甘油酯, 邻苯二甲酸酯类、蓖麻油等)。柠檬酸三乙酯是最好的。

本发明的制剂的缓释特点可以改变, 例如通过改变疏水性包衣的厚度, 改变所用的特定疏水性物质, 或者改变不同的丙烯酸树脂漆的相对量, 改变增塑剂加入的方式(如在缓释包衣由疏水性聚合物的水分散体制得时), 改变增塑剂相对于疏水性聚合物的量, 加入其他成份或赋形剂, 改变制造方法等。

包有一种阿片类的缓释球粒或珠粒可这样制得, 即把阿片类止痛药溶解于水, 然后把此溶液喷在基质上, 如使用 Warster 装置的中央室制备的 nu parietl 18/20 珠粒上。为了帮助阿片类结合在基质上和/或使溶液着色, 也可在给珠粒包衣之前随意加入其他成份。例如包含羟丙基甲基纤维素基、且含或不含着色剂的产品可加入溶液, 或在将其包裹珠粒之前(如约 1 小时)进行混和的溶液。所得的已包衣的基质, 在这个例子中是珠粒, 然后随意用阻隔剂再次包衣, 使治疗活性成份和疏水性缓释包衣隔离开来。一个合适的阻隔剂的例子由羟丙基甲基纤维素组成。可是本专业熟悉的所有成膜剂均可使用。阻隔剂最好不影响最终产品的溶出度。

以阿片类、HPMC 保护(可进行选择)的珠粒, 可再用疏水性聚合物包衣, 最好使用有效量的增塑剂。

本发明的包衣溶液, 除成膜剂, 增塑剂和溶剂系统(如水)外, 最好含有能增加美观和使产品容易区分的着色剂。除了疏水性聚合物

的水分散体之外,色素可加入治疗活性成份溶液中。

增塑后的疏水性聚合物水分散体可使用专业上所了解的任何适当的喷雾设备喷到会有治疗活性物质的基质上。较好的方法是使用 Wurster 流化床系统,由下而上的空气喷嘴使核心材料变成流体,并在丙烯酸聚合物包衣喷在上面时使之干燥。考虑到治疗活性物质的物理特性、增塑剂加入的方式等,最好采用足够量的疏水性聚合物的水分散体,以便已包衣的基质暴露于水溶液如消化液时,能使治疗活性成份按预定要求。在疏水性聚合物包衣之后,可随意用成膜剂如 Opadry 在珠粒上进一步包衣。这主要是为了减少珠粒结块。

接下去为了使治疗活性物质具有稳定的释放速率,已包衣的珠粒要进行熟化处理。

当包衣由乙基纤维素水分散体组成时,被包衣的基质最好是在高于包衣溶液(如乙基纤维素)玻璃化转变温度的某一温度、相对湿度 60—100%的条件下进行熟化,直至达到熟化终点,如美国专利 No. 5,273,760 所述,温度约 60℃、相对湿度 60—100%,时间控制在 48—72 小时,这里列出仅供参考。

在本发明针对丙烯酸包衣的较好实例中,使已包衣的基质送入烘箱熟化所需时间,温度高于增塑的丙烯酸聚合物的 T_g ,这样可得到稳定的产品,对特定配方其最佳温度和时间可通过实验确定。在本发明的某些实施例中,稳定的产品是这样得来的,即于约 45℃烘箱熟化约 24—48 小时或更长时间,如美国专利 No. 5,286,493 所述,这里列出供参考。

治疗活性物质从本发明的缓释剂型中释放可能受下列因素进一步影响,即调整到理想的释放速率,如加入一种或几种释放修饰剂或提供一个或几个通过包衣层的通道。疏水性聚合物和水溶性材料的比率,除其他因素外,由所需的释放速率和所选材料的溶解度特点确定。

用作致孔剂的释放修饰剂可以是有机物或无机物,包括在使用环境中,可被溶解或从包衣中被提取或浸提的物质。致孔剂可含一种或几种亲水性聚合物如羟丙甲基纤维素。本发明的缓释包衣也可包括侵蚀促进剂如淀粉和树胶。本发明的缓释包衣也可包括对在使用环境中形成微孔层有用的物质,如由碳酸线型聚酯构成的聚碳酸酯,在聚合物链中其中的碳酸酯基重复出现。释放修饰剂也可由半通透性的聚合物组成。在较好的实施例中,释放修饰剂为羟丙甲基纤维素、乳糖、硬酯酸金属盐或它们的任何混合物。本发明的缓释包衣也可包括由至少一个通道、小孔等组成的出口。通道可按下列美国专利所述方法形成:No3,845,770;3,916,889;4,063,064 和 4,088,864 (以上列出供参考)。通道可有任何形状,如圆形、三角形、正方形、椭圆形、不规则形等。

本发明的另外一些实施例中,本发明可使用多粒子缓释骨架。缓释骨架中包含的合适物质是:

- a. 亲水性聚合物。如树胶、纤维素醚、丙烯酸树脂和由蛋白衍生的物质。在这些聚合物中纤维素醚尤其是羟烷基纤维素和羧烷基纤维素是最好的。该口服剂型可包括 1—80%(重量)的至少一种亲水性或疏水性聚合物。
- b. 可消化的取代或未取代的长链碳氢化合物($C_8—C_{50}$, 尤其是 $C_{12}—C_{40}$)。如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、矿物和植物油以及蜡,熔点在 25—90°C 之间的碳氢化合物最好。在这些长链碳氢化合物中,脂肪醇最好。该口服剂型可含有高达 60%(重量)的至少一种可消化的长链碳氢化合物。
- c. 聚二醇。该口服剂型可含高达 60%(重量)的至少一种聚二醇。

例如,合适的骨架可包括至少一种水溶性羟烷基纤维素,至少一种 $C_{12}—C_{36}$, 最好是 $C_{14}—C_{22}$ 的脂肪醇,也可随意加入至少一种聚二

醇。这种至少一种羟烷基纤维素最好是羟基(C₁—C₆)烷基纤维素如羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素特别是羟乙基纤维素。在本发明的口服剂型中的至少一种羟烷基纤维素的量完全由所要求的阿片类释放的准确速率来确定。这至少一种脂肪醇可以是月桂醇、肉豆蔻醇或十八烷醇。在较好的实施例中,这至少一种脂肪醇是十六烷醇或鲸蜡十八醇。至少一种脂肪醇的量也和上面一样可由所要求的阿片类的准确释放速率来确定。这也取决于口服剂型中是否存在至少一种聚二醇。如果没有,则口服剂型最好含有20—50%(重量)的至少一种脂肪醇。如果口服剂型中有至少一种聚二醇,则至少一种聚二醇和至少一种脂肪醇的总含量可达总剂型的20—50%(重量)。

在一个实施例中,例如,至少一种羟烷基纤维素或丙烯酸树脂与至少一种脂肪醇/聚二醇的配比,在相当程度上决定了阿片类的释放速率。至少一种羟烷基纤维素与至少一种脂肪醇/聚二醇的比最好在1:2—1:4,特别好的是在1:3—1:4。

至少一种聚二醇例如可以是聚丙二醇或最好是聚乙二醇。至少一种聚二醇的平均分子量最好在1,000—15,000,尤其是1500—12,000。

另一种合适的缓释骨架包括一种烷基纤维素(尤其是乙基纤维素);一种C₁₂—C₃₆脂肪醇以及随意加的一种聚二醇。

除了上述成分之外,缓释骨架也可包括适当数量的其它材料,如稀释剂、润滑剂、粘合剂、制粒辅料、着色剂、调味剂和助流剂,它们是制药工艺常规使用的。

这些缓释骨架例如可由下列步骤制备:

- a. 形成包含至少一种水溶性羟烷基纤维素和阿片类或阿片类的盐的颗粒;
- b. 将含有羟烷基纤维素的颗粒用至少一种C₁₂—C₃₆脂肪醇混合。

- c. 可随意对颗粒加压使之成形。较好的是使羟烷基纤维素/阿片类与水以湿粒法形成颗粒。在湿法成粒一步加入的水量可以是阿片类干重的 1.5—5 倍,最好是 1.75—3.5 倍。

在另外可供选择的实施例中,一种成球剂与活性成分一起团成球状形成球粒,最好是用微晶纤维素,虽然对由粉末涂层技术制备硫酸吗啡缓释制剂,最好使用细得不能觉察的水合乳糖。例如,适当的微晶纤维素有以 Avicel pH 101(FMC 公司的商品名)出售的材料。在这些实施例中,除了活性成分和成球剂以外,球粒也可含粘合剂。合适的粘合剂如低粘度水溶性聚合物是药专业人士所熟知的。然而最好是水溶性羟基低级烷基纤维素如羟丙基纤维素。另外(或者)球粒可含一种不溶于水的聚合物,尤其是丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物,如甲基丙烯酸—丙烯酸乙酯共聚物或者乙基纤维素。在这样的实施例中,缓释包衣一般包括一种不溶于水的材料如:(a)蜡,单独或与脂肪醇混合;或(b)虫胶或玉米醇溶蛋白。

本发明的基质也可通过熔融压片技术来制备。在这种情况下,粉状的阿片类与一种粘合剂(也是颗粒状)和其它可供选择的惰性成分混合,然后进行压片,例如在多剪切混合机中对混合物机械加工形成小丸(颗粒、球粒)。把小丸(颗粒、球粒)过筛以得到所需大小的小丸。粘合剂最好呈颗粒状,熔点大于 40℃。合适的粘合剂包括例如氢化蓖麻油,氢化植物油,其它氢化脂肪、脂肪醇、脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯等。

在本发明一些较好的实施例中,在服用的 24 小时缓释的单位剂量的阿片类剂型中含有速释型的有效量的阿片类。包括的速释型阿片类的量能有效地缩短达到血中阿片类最大浓度的时间。在这些实施例中有效量的速释型阿片类可在本发明的基质外包衣。例如,在阿片类自制剂中缓释是由于控释包衣所致的场合,速释层被包在控释包衣之上。另一方面,速释层可包在基质表面,而阿片类则混入控释

骨架。在许多含有有效的单位剂量的阿片类的缓释基质(如多粒子系统包括小丸、球粒、珠粒等)装入硬明胶胶囊的场合,阿片类的速释部分可以通过在胶囊内装入足够量的速释阿片类的粉末或颗粒被包括在明胶胶囊中。或者明胶胶囊本身也可用该阿片类速释层包衣。专业人士也可找出其它可替代的方式把速释的阿片类部分包括在单位剂型中。这些替代方法在所附的权利要求中会提到。现已发现,把这种有效量的速释的阿片类包括入单位剂型,病人相对较大的疼痛感会显著减轻。

制备与上述方法之一一致的剂型或通过药专业人士共知的其它方法可以得到这种剂型。

除上述剂型以外,阿片类缓释剂型也可做成片剂。在这些场合,片剂除含阿片类和阻滞剂以外,还可含有适量药学上常用的其它物质如稀释剂,润滑剂、粘合剂、制粒辅料、着色剂、调味剂和助流剂,总量可达颗粒重量的约50%。口服剂型处方中可用的药学上可接受的载体和赋形剂的具体例子在美国药学会(1986)所编的《制剂赋形剂手册》中有叙述,这里列出供参考。用于制造固体口服剂型的技术和成分在《药物剂型:片剂》中有叙述(Lieberman, Lachman 及 Schwartz, 编),第二版由 Marcel Dekker, Inc, 出版,这里列出供参考。制造片剂(压片和模压)和胶囊(硬、软明胶)、丸剂的技术和成分在《Remington's pharmaceutical Sciences》也有叙述(Arthar Osol 编),1553—1593(1980),在此列出供参考。

为了用本发明的缓释阿片类剂型调整病人的剂量,可在用药间隔期间采集病人的多个血样。然后检测所得样品确定阿片类止痛药的血药水平及其任何活性代谢物。获得的值可用于确定其它一些药动学参数。然后才可作病人是否通过所述剂型达到了足够的药效反应的结论,如,对照预先确定的血药水平,比较对病人所做的主观疼痛试验结果,患者的药物不良反应特点等。然后可以决定是否有必要

向上或向下调整剂量。

缓释单位剂型在该单位剂量的给药间隔之后持续给药,以便用缓释剂型维持充分的药效反应。充分的药效反应最好延续12—24小时,尤其是约24小时或24小时以上。

如有必要,上面的步骤可重复直至确定用缓释单位剂型产生了足够的药效反应。

根据以上方法,病人可用缓释型阿片类止痛药剂型来进行剂量调整。可用同一缓释剂型进行进一步的维持治疗。

下面的实施例描述了本发明的各个方面。但它们并不以任何方式限制权利要求。

实施例 1—2

在实施例 1 中,制备了带由 Eudragit[®] RS 构成的 5%(w/w)缓释包衣的硫酸吗啡缓释珠粒,包括 10%速释的硫酸吗啡外包衣。在实施例 2 中制备了带由 Eudragit[®] RS 构成的 8%(w/w)缓释包衣的硫酸吗啡缓释珠粒,包括 10%速释的硫酸吗啡外包衣。

硫酸吗啡珠粒先用旋转加工技术制备。再由缓释包衣包被,硫酸吗啡珠粒的处方如下面表 1 所示:

表 1

成 分	单位剂型中的量 (mg)	百分率 (%)
硫酸吗啡粉末	30mg	14.3%
极细的水合乳糖	42.5mg	20.2%
聚乙烯吡咯烷酮	2.5mg	1.2%
糖粒 18/20	125mg	59.4%
纯水	qs mg	—
Opadry 红 YS-1-1841	10.5mg	4.9%
总量	210.5mg	100.0%

然后用缓释包衣包被硫酸吗啡珠粒。实施例 1 和实施例 2 中缓释包衣的处方见表 2。

表 2				
成 分	实施例 1		实施例 2	
	(mg)	%	(mg)	%
吗啡珠粒	189.45mg	86.7%	189.5mg	83.0%
缓释包衣				
Eudragit RS 30D	9.5mg	4.3%	15.2mg	6.7%
柠檬酸三乙酯	1.9mg	0.9%	3.0mg	1.3%
滑石粉	3.8mg	1.7%	6.1mg	2.7%
纯水	qs	—	qs	—
外包衣				
硫酸吗啡粉末	3.0mg	1.4%	3.0mg	1.3%
Opadry 红 YS-1-1841	10.8mg	5.0%	11.4mg	5.0%
纯水	qs	—	qs	—
总量	218.45mg	100.0%	228.2mg	100.0%

缓释包衣按下法制备。Eudragit RS30D 用柠檬酸三乙酯和滑石粉增塑处理约 30 分钟。把硫酸吗啡珠粒放进装有 1.2mm 喷嘴的 Glatt 公司 Wurster 装置的中央室,珠粒包衣到重量增加 5%(实施例 1)和 8%(实施例 2)。然后在 Wurster 装置的中央室中,将最外层的保护性 Opadry 分散体外包衣面包好。包衣结束后,珠粒在 45℃ 的干燥烘箱中熟化 2 天。经熟化的珠粒以 30mg 剂量装入明胶胶囊。

对明胶胶囊的溶出试验用美国药典装置 II (浆法)进行。胶囊放入 700ml 的模拟胃液(不含酶)中,以 100r/min 于 37℃ 试验 1 小时,1 小时后放入 900ml 模拟胃液(不含酶)中。实施例 1、2 中硫酸吗啡不同时间的溶出百分率结果列于表 3。

表 3

时间(小时)	硫酸吗啡溶出百分率	
	实施例 1	实施例 2
1	11.9%	10.2%
2	15.4%	11.3%
4	28.1%	12.8%
8	58.3%	16.4%
12	79.2%	29.6%
18	92.0%	58.1%
24	96.6%	73.2%

实施例 1、2 的临床评价

用 10 名正常的健康男子作试验对象,进行 4 种形式的随机单剂量交叉药动/药效学研究使用血浆吗啡浓度和药效学参数,和空腹使用同一产品以及吗啡 CR30mg 比剂(MS contin[®])作比较。确定食物对实施例 1 的药动学 1 药效学特点的影响。实施例 2 与 30mg 吗啡控释片(Ms contin[®])也作了对比。用血浆吗啡浓度来计算的药物动力学参数,包括(a)吸收和消除速率;(b)曲线下面积(AUC);

(c)最大血浆浓度(C_{max});(d)达到最高血浆浓度的时间(T_{max});(e) $T_{1/2}$ (消除)。与血浆吗啡浓度对照的药效作用可用下列药效学参数得出的数据进行描述:情绪、镇静作用、呼吸率、瞳孔测量值和辅助的调查表。

临床实验室评价

收集血样测定研究前后 72 小时(即给药 4 次后的 72 小时)的血液学(血红蛋白、血细胞比容、红细胞计数、白细胞计数及分类、血小板计数),和血液化学分析参数(钙、无机磷酸盐、尿酸、总蛋白、白蛋白、胆固醇、碱性磷酸酯酶、乳酸脱氢酶(LDH)、总胆红素、血清谷草转氨酶(SGOT)、血清谷丙转氨酶(SGPT)、空腹血糖、血尿素氮

(BUN)、血清肌酸酐。收集尿样进行研究前后(72小时)的尿液分析(比重、葡萄糖、白蛋白、胆汁、pH、酮体、显微镜检查)。在筛选过程中应进行不正当药物的研究前尿液分析,并在每次(第一天的第1次—第4次)研究用药即将给予之前进行分析。

血浆吗啡浓度是在每次服药时对服药之前(0小时)和服药后0.5,1,2,2.5,3,3.5,4,5,6,8,10,12,18,24,36,48和72小时抽取的血料进行测定的。每次约10ml的血样抽入装有抗凝剂乙二胺四乙酸(EDTA)溶液的试管中。离心后把血浆吸移入2个做过标记的5ml聚丙烯试管中,于-20℃冷冻。一组样品送到指定的分析实验室用于冰冷冻2天,另一组样品冷冻留存于研究场所备用。

药效学评价

下列药效学参数的测量在每次取血样之前(给药前30分钟内)进行并以此为基准,然后在每次给药后0.5,1,2,2.5,3,3.5,4,5,6,8,10,12,18,24,36,48和72小时测量。

情绪(通过直观类比尺度法(VAS)记录在试验对象日记纸上)——于采血前10分钟进行。VAS一端固定于最坏的情绪,另一端固定于最好的情绪。

镇静作用(通过直观类比尺度法(VAS)记录在试验对象日记纸上)——于采血前10分钟进行。VAS的一端固定于熟睡,另一端固定于清醒。

呼吸率(每分呼吸次数)于采血5分钟之内进行,(数据记录在试验对象日记纸上。)

瞳孔大小——通过瞳孔测量法测定——于采血5分钟之内进行,在所有时间均只测左眼。(数据记录在试验对象日记纸上。)

图1表示实施例1平均镇静作用对时间的曲线(空腹)。

图2表示实施例2平均镇静作用对时间的曲线(空腹)。

图3表示实施例1的平均呼吸率对时间的曲线(空腹)。

图 4 表示实施例 2 的平均呼吸率对时间的曲线(空腹)。

血浆吗啡浓度由高效液相色谱法测定。 C_{max} , T_{max} , AUC, 半衰期的算术平均值由各例的血浆吗啡浓度对时间的曲线算出, 口服生物利用度数据在表 4 及 5 中列出:

表 4

药动学参数	MS Contin®	实施例 2		实施例 1
	(空腹)	(空腹)	(空腹)	(非空腹)
C_{max} (ng/ml)	13.05	3.95*	5.42*	5.87*
T_{max} (h)	2.45	15.05*	5.85	6.90
AUC(0,72) (h-ng/ml)	101.11	136.10*	109.37	111.33
AUC(0,∞) (h-ng/ml)	101.31	155.44*	117.77	114.45
$T_{1/2}$ (消除;h)	2.81	89.68*	19.02	10.34
$T_{1/2}$ (吸收;h)	1.20	3.96	2.51	3.48

表 5

(A=MS Contin; B=实施例 2, 空腹; C=实施例 1, 非空腹; D=实施例 1, 空腹)

药动学参数	F_o (%)	F_o (%)	F_o (%)	F_o (%)
	90%置信限 (B对A)	90%置信限 (C对A)	90%置信限 (D对A)	90%置信限 (D对C)
C_{max} (ng/ml)	32.24 (15.7-48.7)	39.88 (23.3-56.5)	42.50 (26.0-59.0)	106.57 (65.2-148.0)
T_{max} (h)	608.27 (435.6-780.9)	232.33 (58.8-405.8)	290.48 (117.9-463.11)	125.03 (50.7-199.3)
AUC(0,72) (h-ng/ml)	134.53 (111.1-158.0)	105.02 (81.5-128.6)	106.04 (82.6-129.5)	100.97 (78.6-123.3)

AUC(0,∞)	151.04	112.91	108.09	95.73
(h·ng/ml)	(112.6—189.4)	(81.8—144.0)	(77.1—139.0)	(68.3—123.1)
T _{1/2}	3076.7	689.41	374.01	54.25
(消除;h)	(2256.7—3896.7)	(24.9—1353.9)	(-286.8—1034.9)	(-41.6—150.1)
T _{1/2}	281.21	167.18	239.86	143.48
(吸收;h)	(-123.1—685.5)	(-11.7—346.0)	(62.4—417.3)	(37.2—249.8)

* 与 MS Contin[®] 比较, 统计学显著 ($p < 0.0500$) (根据未变换的数据) $F_0\%$ 口服生物剂角度 (试验组最小均方/参比组最小均方)。

表 6 是给予 MS Contin[®] 及实施例 1, 2 之后的平均 (±S. D.) 血浆吗啡浓度 (ng/ml)。

表 6
给予 MS Contin[®] 及吗啡珠粒各种剂型后的
平均 (±S. D.) 血浆吗啡浓度 (ng/ml)

时间 (小时)	MS Contin [®] 30mg(空腹)	实施例 2 (空腹)	实施例 1 (空腹)	实施例 1 (非空腹)
0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
0.50	3.04±2.07	2.22±1.09	1.82±1.35	0.51±0.79
1.00	6.78±4.19	1.89±0.54	2.09±1.07	1.46±0.95
2.00	11.43±5.70	1.0±0.69	2.33±0.98	2.46±0.91
2.50	10.30±6.46	1.78±1.16	2.22±0.88	2.51±0.88
3.00	9.40±5.41	1.54±0.97	2.61±1.12	3.47±1.77
3.50	8.09±4.48	1.34±0.98	2.82±1.39	3.03±1.26
4.00	7.11±3.78	1.06±0.49	3.60±2.50	3.41±1.82
5.00	7.25±4.71	1.54±1.21	4.09±2.24	3.06±1.29
6.00	5.27±3.31	1.20±0.77	4.11±1.74	4.23±1.68
8.00	33.19±1.99	1.58±1.00	3.80±1.46	4.46±1.51
10.0	1.87±1.00	2.62±1.05	3.57±1.44	4.16±1.37

12.0	1.70±0.76	3.10±1.64	2.83±0.64	4.33±2.20
18.0	1.23±0.67	3.04±1.11	2.40±1.13	1.85±1.12
36.0	0.85±0.64	2.58±1.04	1.35±0.70	1.19±0.40
48.0	0.22±0.47	1.48±0.48	0.69±1.08	0.73±0.56
72.0	0.05±0.16	0.54±0.66	0.16±0.33	0.22±0.46

表 7 是给予 MS Contin[®] 和实施例 1,2 之后的平均(±S. D.)药动学参数。

表 7

给予 MS Contin[®] 及吗啡珠粒各种剂型后的
平均(±S. D.)药动学参数

参数	MS Contin [®]	实施例 2	实施例 1	实施例 1
(小时)	30mg(空腹)	(空腹)	(空腹)	(非空腹)
C _{max} (ng/ml)	13.05±5.22	3.95±1.55	5.42±2.26	5.87±2.07
T _{max} (h)	2.45±0.86	15.05±9.51	5.85±1.92	6.90±3.18
AUC(0,72) (h-ng/ml)	101.11±41.91	136.10±34.58	109.37±43.06	111.33±36.2
	3			1

比较实施例 1(空腹)和 MS Contin[®](空腹),它们的 C_{max} 值存在统计学显著差异。两组的 T_{max}, AUC(0,72), AUC(0,∞)和 T_{1/2}(消除)或 T_{1/2}(吸收)则并无统计学显著差异。所有药动学参数的 90% 可信区间在 80—120% 的限度之外。

比较实施例 1(非空腹)和 MS Contin[®](空腹),它们的 C_{max} 值存在统计学显著差异。两组的 T_{max}, AUC(0,72), AUC(0,∞)和 T_{1/2}(消除)或 T_{1/2}(吸收)并无统计学显著差异。所有药动学参数的 90% 可信区间在 80—120% 的限度之外。

比较实施例 1(非空腹)和 MS Contin[®](空腹),它们的 C_{max} 值存

在统计学显著差异。两组的 T_{\max} 、 $AUC(0,72)$ 、 $AUC(0,\infty)$ 和 $T_{1/2}$ (消除) 或 $T_{1/2}$ (吸收) 并无统计学显著差异。所有药动学参数的 90% 可信区间在 80—120% 的限度之外。

进食对实施例 1 吸收的影响在于 C_{\max} 较大, T_{\max} 及 $T_{1/2}$ (吸收) 较长。可是在非空腹和空腹状态下其吸收程度(根据 AUC) 的差异小于 3%。

比较实施例 2 (空腹) 和 MS Contin[®] (空腹), 它们的 C_{\max} 、 T_{\max} 、 $AUC(0,72)$ 、 $AUC(0,\infty)$ 和 $T_{1/2}$ (消除) 存在统计学显著差异。而两组的 $T_{1/2}$ (吸收) 并无统计学显著差异。所有药动学参数的 90% 可信区间在 80—120% 的限度之外。

根据 90% 可信区间分析、实施例 1 (空腹或非空腹条件) 和实施例 2 均与 MS Contin[®] 片剂不等价。可是, 实验的控释吗啡剂型均不与 MS Contin[®] 生物等效, 两实施例均表现出相对较低的 C_{\max} , 较长的 T_{\max} 和表现 $T_{1/2}$ (消除) 值。

对每个试验对象和每种疗法的每种药效学参数与经过对数变换后的浓度进行线性回归, 得到的 240 个回归中有 48 个 (48/240; 20%) 其 R^2 值为 20% 或以上, 其中 8 个回归 R^2 值为 50% 或以上。如果仅按治疗法进行分析, 则所有 R^2 值均低于 10%。这些数值表明药效学测定值与浓度对数之间并无显著的线性关系。

考察平均滞后曲线, 揭示出瞳孔大小和吗啡浓度之间可能存在着关系。对 MS Contin[®] 和实施例 1 来说, 瞳孔大小随着吗啡浓度升高而有变小的倾向, 然后随吗啡浓度下降而变大。图 5 表示实施例 1 瞳孔平均大小对时间的曲线(空腹)。图 6 表示实施例 2 瞳孔平均大小对时间的曲线(空腹)。未观察到吗啡浓度与其它任何参数之间存在着关系。

试验对象在接受 MS Contin[®] 时, 有 2 个 (20%) 报道有 6 次不良反应。在接受控释吗啡珠粒(例 1; 空腹) 3 个对象 (30%) 报告有 6

次不良反应。在下列治疗组中每组有一个对象报告有一次不良反应：实施例 1(非空腹)和实施例 2(空腹)。在本研究中体格检查或心电图结果,临床实验室检查值或生活征(脉搏、呼吸及体温)测量值均未发现临床上显著的变化。

经改良的具体药效调查表

调查表是采用的 22 项调查表的改良。为 Jasinski D. R. (1977) 对吗啡类药品滥用可能性的评价〔药物成瘾性 I(Martin W. R. 编) pp197—258. Springer—Verlag, New York;〕以及 Preston K, L., Jasinski D. R. 和 Testa M. (1991), 对曲马多和吗啡的滥用可能性及药理学的比较〔药物和乙醇的依赖性 27:7-12〕所采用。该调查表包括试验对象和观察者评分各 10 项。这些项目与阿片激动剂的特征有关,具体如下:

对试验对象提的问题:

1. 你感到药物有作用吗?
2. 你皮肤发痒吗?
3. 你感到安宁吗?
4. 你想睡吗?
5. 你兴奋吗?
6. 你紧张吗?
7. 你精力充沛吗?
8. 你需要与人闲聊吗?
9. 你胃不舒服吗?
10. 你头晕吗?

试验对象通过在一端表示“完全没有”和另一端表示“极大”的 100mm VAC 上移动垂直标记来对每个问题进行评分。

观察者的问题

1. 试验对象表现出药物的作用吗?

2. 对象搔痒吗?
3. 对象安宁吗?
4. 对象兴奋吗?
5. 对象紧张吗?
6. 对象谈话吗?
7. 对象呕吐吗?
8. 对象慌乱吗?
9. 对象不安静吗?
10. 对象出汗吗?

观察者通过同样方法对每个问题进行评分,图 7 表示实施例 1 (空腹)对象调查表平均得分对时间的曲线。

图 8 表示实施例 2(空腹)对象调查表平均得分对时间的曲线。
副反应的发生

副反应的发生,无论是自发报告的还是直接提问时谈起的,都记录下来,必要时由主要调查人员立刻进行评价来确定其严重性、持续时间并及时采取纠正措施。应注意对象,直到其恢复基线状态。

分析

血浆吗啡的分析使用高效液相色谱法(HPLC)进行。检测极限是 0.5ng/ml。

统计学和药学计量方法、参数

从每个对象和疗法收集的一系列血浆吗啡值,通过从这一系列值中减去 0 小时的值进行 0 小时值校正。

任何系列数据,如 0 小时值大于上述最低检测灵敏度时,即认为其对数据分析是不能采用的。下列参数是使用经过基线校正的血浆浓度来对每个对象和疗法进行评价的。

C_{max} (ng/ml)观察到的最大血浆吗啡值

T_{max} (小时)相对于给药时间 C_{max} 出现的时间

$T_{1/2}$ (消除,小时)根据 $T_{1/2}(\text{消除})=0.693/k_e$ 算出的血浆吗啡消除的表观半衰期。

这里 K_e 是通过 SAS Release 6.07(SAS mstitute, cary,NC) 中的 PROC NLIN 算出的终末一级表观消除速常数。

$T_{1/2}$ (吸收,小时)根据 $T_{1/2}(\text{吸收})=0.693/K_a$ 算出的表观吸收半衰期。

图 9 表示血浆吗啡限度平均值对时间的曲线,系实施例 1(非空腹和空腹)以及实施例 2(空腹)与对照药

(MS Contin[®] 30mg)(空腹)的对比。

从以上结果可看出,实施例 1 剂型 C_{max} 更大,出现更早,但是吗啡吸收程度比实施例 2 剂型稍低。通过对每种治疗有关镇静作用、呼吸率、瞳孔大小和对象在一系列时间报告的阿片类作用调查表中的总评分等的时间反应数据进行目测,发现时间反应曲线前段(例如 4—8 小时)每个药效指标强度较高。

实施例 3

通过在 Glatt 公司的旋转加工机上使用粉末涂层技术生产高负荷的硫酸吗啡珠体。高负荷珠体的配方见表 8。

缓释包衣由丙烯酸聚合物(如 Eudagit[®] RL)组成。在 Eudragit 层和吗啡速释层之间包括有 HPMC 保护性包衣来进一步增强稳定性。实施例 3 的缓释包衣的处方如表 9:

表 9

成 分	每单位剂量中的含量 (mg)	百分率 (%)
吗啡(高负荷)珠粒	42.63mg	78.8%
缓释包衣		
Eudragit RS 30D	2.1mg	3.9%
Eudragit RL 30D	0.05mg	0.1mg

柠檬酸三乙酯	0.45mg	0.8mg
滑石粉	0.85mg	1.6mg
外包衣		
Opadry 蓝 YS-1-10542A	2.45mg	4.5%
纯水	qs	—
硫酸吗啡粉末	3.0mg	5.5%
Opadry 蓝 YS-1-10542A	2.55mg	4.8%
纯水	qs	—
总量	54.08mg	100.0%

缓释和速释包衣制作如下：Eudragit RL30D 由柠檬酸三乙酯和滑石粉增塑处理 30 分钟左右。硫酸吗啡珠粒装入附有 1.2mm 喷嘴的 Glatt 公司的 Wurster 装置的中央室，使珠粒包衣至增重 5%。在 Wurster 装置的中央室中包上外层 Opadry 分散体保护性外包衣。包衣结束，珠粒在 45℃ 烘箱中熟化 2 天。再把它装入 30mg 剂量的明胶胶囊。

胶囊进行溶出试验。用 USP 装置 II (桨法) 进行溶出试验。胶囊放入 700ml 模拟胃液(无酶)中，以 100r/min 于 37℃ 试验 1 小时后，再改用 900ml 模拟胃液(无酶)。溶出试验结果如表 10：

表 10

时间(小时)	硫酸吗啡的溶出百分率
1	11.7%
2	12.1%
4	22.0%
8	45.3%
12	63.7%
18	81.8%
24	92.5%

实施例 3 的临床评价

13 个正常健康男子作为试验对象进行 5 种方式的交叉、随机、标签公开的研究,评价食物对实施例 3 30mg 单剂量(胶囊)的药动学和药效学的影响。缓释剂型对那些非空腹和空腹对象的药动学和药效学作用结果也与空腹对象服用 MS Contin[®] 30mg 片剂进行了比较。吗啡血药水平用于计算下列药动学参数:(a)表观吸收和消除速率;(b)曲线下面积(AUC);(c)最大血药浓度(C_{max});(d)达到最大血药浓度的时间(T_{max});(e) $T_{1/2}$ (吸收)和(f) $T_{1/2}$ (消除)。

根据情绪、镇静作用、呼吸率、瞳孔测量和患者的辅助调查表来评价药效作用。

吗啡血药浓度由药效液相色谱法进行测定。所有对象均完成该研究,并进入生物药剂学分析。由各患者的血浆吗啡浓度对时间的数据算出的 C_{max} 、 T_{max} 、AUC、 $T_{1/2}$ 的算术平均值,和口服生物利用度数据列于表 11、12:

表 11

药动学参数	实施例 3 (非空腹)	实施例 3 (空腹)	MS Con- tin [®] (空腹)
C_{max} (ng/ml)	5.45	4.03	11.65
T_{max} (h)	8.04	12.92	2.77
AUC(0,72) (h-ng/ml)	118.12	140.79	114.05
AUC(0,∞) (h-ng/ml)	137.67	166.19	114.05
$T_{1/2}$ (消除;h)	21.19	54.51	1.26
$T_{1/2}$ (吸收;h)	3.12	2.44	3.34

表 12

药动学参数	F_0 (%) 90%置信限 (实施例 3 非空腹对空腹)	实施例 3 对 MS Contin [®] (均为空腹)
C_{max} (ng/ml)	164.36 (113.1—215.6)	29.54 (14.3—44.7)
T_{max} (h)	53.49 (13.3—93.7)	514.28 (306.8—721.7)
AUC(0,72) (h—ng/ml)	89.93 (64.8—115.1)	119.35 (89.2—149.5)
AUC(0,∞) (h—ng/ml)	86.56 (62.5—110.6)	143.48 (108.6—178.1)
$T_{1/2}$ (消除;h)	34.53 (7.4—61.7)	1609.0 (1170—2048)
$T_{1/2}$ (吸收;h)	135.27 (83.5—187.0)	191.45 (92.0—290.9)

F_0 = 口服生物利用度(试验剂型平均值/参比剂型平均值)

表 13 列出口服 MS Contin[®] 和实施例 3 之后的平均(±S. D.) 血浆吗啡浓度(ng/ml)。

表 13

给药后的平均血浆吗啡浓度±标准偏差

时间 (小时)	实施例 3 30mg(非空腹)	实施例 3 30mg(空腹)	MS Contin [®] 30mg(空腹)
0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
0.50	0.20±0.447	2.00±1.48	3.42±1.82
1.00	0.331±0.479	2.27±0.799	6.09±2.03

2.00	1.65±1.53	2.19±0.936	8.82±2.61
2.50	3.06±1.04	2.20±0.798	9.12±2.97
3.00	3.53±1.82	2.24±1.05	9.91±5.32
3.50	3.06±1.16	2.87±1.94	8.83±3.58
4.00	3.23±1.04	2.33±1.13	8.12±3.26
5.00	4.01±1.50	2.91±0.933	7.79±3.47
6.00	4.00±2.09	2.96±1.24	6.07±3.69
8.00	4.03±1.90	2.58±1.24	4.68±3.88
10.0	3.95±1.89	1.95±0.965	2.61±1.43
12.0	3.20±1.47	2.18±0.983	1.58±0.815
18.0	2.06±1.02	2.75±1.53	1.46±0.745
36.0	1.66±1.05	2.65±1.18	1.08±0.971
48.0	0.872±0.681	1.53±0.851	0.528±0.831
72.0	0.300±0.529	0.468±0.650	0.00±0.00

表 14 列出服用 MS Contin[®] 和实施例 3 之后的药动学参数的平均值(±S. D.)。

表 14

给予每一剂型后的平均药动学参数±标准偏差

参数	实施例 3 30mg(非空腹)	实施例 3 30mg(空腹)	MS Contin [®] 30mg(空腹)
C _{max} (ng/ml)	5.45±1.68	4.03±1.55	11.65±4.82
T _{max} (h)	8.04±8.31	12.92±14.66	2.77±0.927
AUC(0,72) (h-ng/ml)	118.12±36.77	140.79±51.23	114.05±42.42

实施例 3 的 30mg 胶囊在非空腹和空腹状态下的 AUC 的最小均方的比值,表明非空腹状态的 AUC 值是空腹状态下的 AUC±

20%。非空腹状态的 C_{max} 值要大 64%。非空腹状态 T_{max} 值约为空腹状态的 50%。非空腹状态下的表观吸收速率约大 35%，而非空腹状态的表观消除速率大约是空腹给药的 35%，表的吗啡的吸收速率在食物存在时下降了，而消除速率却变大了。

实施例 3 的 30mg 胶囊和 MS Contin[®] 30mg 片剂 AUC 的最小均方的比值表明实施例 3 的 AUC(0,72) 值是 MS Contin[®] $\pm 20\%$ ，而实施例 3 的 AUC(0, ∞) 值则大 44%。实施例 3 的 C_{max} 值是 MS Contin[®] 的 29.5%，非空腹状态的 T_{max} 是实施例 3 的 5 倍以上。实施例 3 的表观吸收速率约大 91%，而实施例 3 的表观消除速率是 MS Contin[®] 的 16 倍以上，表明实施例 3 中吗啡的吸收和消除较慢。

每个试验对象和每种治疗的每一药效学参数对浓度对数值的线性回归，/315 个回归中 74 个 R^2 值为 20% 或以上，12/315 (4%) R^2 值 $\geq 50\%$ 。当仅对治疗方法分析时， R^2 值大于 10% 的一个也没有。改良的患者具体药效调查表 (MSDEQ) 的评分与浓度对数的回归 63 个中有 21 个 R^2 值 $> 20\%$ ，(33%)，7/63 (11%) 大于 50%。这些数值表明在浓度对数和 MSDEQ 的评分之间可能存在着线性关系。考虑平均滞后曲线也表明吗啡浓度和患者的 MSDEQ 评分之间可能存在着某种关系。对每种制剂处方，患者的 MSDEQ 评分随吗啡浓度增大而上升，随后随吗啡浓度下降而下降。在吗啡浓度与其它药效参数之间未见有关。

图 10 表示实施例 3 的胶囊 (非空腹和空腹) 与对照样品 (MS Contin[®] 30mg) (空腹) 比较，得出的平均血浆吗啡浓度-时间曲线。图 11 表示实施例 3 的平均镇静作用-时间曲线 (空腹)，图 12 表示实施例 3 (空腹) 的平均呼吸率对时间的曲线。图 13 表示实施例 3 (空腹) 的平均瞳孔大小对时间的曲线。图 14 表示实施例 3 (空腹) 的对象平均 MSDEQ 评分对时间的曲线。

实施例 4

通过粉末涂层技术在 Glatt 公司的旋转加工机上制备高负荷的硫酸吗啡珠粒。高负荷珠粒的处方如表 15。

表 15

成 分	每单位剂量中的 高负荷珠粒(mg)	百分率 (%)
硫酸吗啡粉末	60.0mg	56.4%
乳糖	12.0mg	11.3mg
Eudragit RS 30D	4.16mg	3.9%
Povidone C-30	8.31mg	7.8%
糖球	16.80mg	15.8%
Opadry	5.06mg	4.8%
纯水	qs	—
总量	106.33mg	100%

这些速释的珠粒系使用粉尘涂层技术在 Glatt 公司的旋转加工机上制备。

缓释包衣由乙基纤维素丙烯酸聚合物(即 Aquacoat ECD30)组成。在 Aquacoat 之外又包括有一个 HPMC 保护性外衣以进一步增强稳定性。实施例 4 的缓释包衣处方列于表 16。

表 16

成 分	单位剂量中的 mg 数	百分率(%)
吗啡(高负荷)珠粒	106.33mg	73.1%
缓释包衣		
Aquacoat ECD 30	23.13mg	15.9%
Methocel E5 Premium	3.46mg	2.4mg
柠檬酸三乙酯	5.32mg	3.6mg
纯水	qs	—
最外层包衣		

Opadry 蓝 YS-1-10542A	7.28mg	5.0%
纯水	qs	—
总量	54.08mg	100.0%

缓释包衣和外包衣按如下方法包衣：

Aquacoat ECD 30 和 Methocel E5(Premium 的混合物用柠檬酸三乙酯增塑处理 30 分钟左右。硫酸吗啡珠粒放入 Glatt 公司附有 1.2mm 喷嘴的 Wurster 装置的中心室,包衣至增重 25%。完成包衣后,珠粒在温度/湿度为 60℃80%RH 的烘箱中熟化处理 3 天。经熟化的珠粒在 60℃的干燥箱中干燥 1 天。经熟化的干燥珠粒装入 Glatt 公司附有 1.2mm 喷嘴的 Wurster 装置的中心室,包上保护性 Opadry 分散体外包衣。已做好的缓释珠粒与低负荷速释硫酸吗啡珠粒按总重 60mg 分别装入同一个明胶胶囊。缓释珠粒占 90%或 54mg,而速释珠粒占 10%或 6mg。

胶囊然后进行溶出试验。用 USP 装置 II (浆法)对最终产品进行溶出试验。胶囊放入 700ml 模拟胃液(无酶)中先用 100r/min, 37℃ 试验 1 小时,然后入 900ml 模拟肠液(无酶)中继续试验。溶出试验结果列于表 17。

表 17

时间(小时)	硫酸吗啡的溶出百分率
1	10.4%
2	11.4%
4	17.5%
8	31.8%
12	54.0%
18	88.6%
24	102.3%

实施例 5

通过粉末涂层技术在 Glatt 公司的旋转加工机上制备高负荷的

硫酸吗啡珠粒。高负荷珠粒的处方如表 18。

缓释包衣由丙烯酸聚合物(即 Eudragit RS/RL)组成。在 Eudragit 层之外又包括有一个 HPMC 保护性外衣以进一步增强稳定性。实施例 5 的缓释包衣处方列于表 18。

表 18

成 分	每单位剂量的 mg 数	百分率(%)
吗啡珠粒(高负荷)	106.33mg	87.96%
缓释包衣		
Eudragit RS 30D	5.05mg	4.18%
Eudragit RL 30D	0.27mg	0.22%
柠檬酸三乙酯	1.06mg	0.88%
滑石粉	2.13mg	1.76%
外层包衣		
Opadry 蓝 YS-1-10542A	6.04mg	5.0%
纯水	qs	—
总量	120.88mg	100.0%

缓释包衣和外包衣按如下方法包衣。Eudragit RS/RL 30D 用柠檬酸三乙酯和滑石粉增塑处理 30 分钟左右。硫酸吗啡珠粒放入 Glatt 公司附有 1.2mm 喷嘴的 Wurster 装置的中心室,包衣至增重 5%。然后在 Wurater 装置的中心室中包上最后的保护性 Opadry 分散体外包衣。完成包衣后珠粒在 45℃ 的干燥箱中熟化处理 2 天。经熟化的珠粒按 60mg 装入明胶胶囊。

胶囊然后进行溶出试验。用 USP 装置 II (桨法)对最终产品进行溶出试验。胶囊放入 700ml 模拟胃液(无酶)中先用 100r/min、37℃ 试验 1 小时,然后放入 900ml 模拟肠液(无酶)中继续试验。溶出试验结果列于表 19。

表 19

时间(小时)	硫酸吗啡的溶出百分率
1	10.4%
2	11.4%
4	17.5%
8	31.8%
12	54.0%
18	88.6%
24	102.3%

实施例 6 骨架珠粒

使用粉末涂层技术在 Glatt 公司的旋转加工机上生产较高负荷的硫酸吗啡骨架珠粒。高负荷骨架珠粒的处方见表 20。

表 20

成 分	高负荷珠粒 每单位剂量 mg 数	百分率(%)
硫酸吗啡粉	60.0mg	46.0%
乳糖	12.0mg	9.2%
Eudragit RS30D	29.10mg	22.4%
Povidone C-30	5.80mg	4.5%
糖珠	16.80mg	12.9%
Opadry	6.50mg	5.0%
纯水	qs	--
总量	130.20mg	100%

骨架成分由乙基纤维素聚合物(即 Aquacoat ECD30)组成。在 Aquacoat 层包衣后为增强稳定性,再用 HPMC 保护性包衣包被。

骨架珠粒制备如下。Aquacoat ECD30 用柠檬酸三丁酯增塑处理 30 分钟。硫酸吗啡粉末和乳糖在 hobart 混和器中混合约 5 分钟。

将糖粒加入附有 1.2mm 喷嘴/粉末进料装置的 Galtt 公司加工机的旋转中央室中。精密粉末补料机定位于喷嘴/粉末进料装置之上,再加入硫酸吗啡/乳糖混合物。硫酸吗啡/乳糖混合物用经增塑的疏水性聚合物分散体(即 Aquacoat ECD30 和柠檬酸三丁酯)作粘合剂涂于糖粒上。涂过程完成后,再包上最外层保护性的 Opadry 分散体外包衣。珠粒在 60℃ 的烘箱中干燥 1 天。进行熟化经熟化的珠粒再按 60mg 剂量装入明胶胶囊。

胶囊然后进行溶出试验。成品用 USP 装置 II (浆法)进行溶出试验。胶囊放入 700ml 模拟胃液(无酶)中以 100r/min 于 37℃ 溶出 1 小时,然后放入 900ml 模拟肠液(无酶)中。溶出试验结果列于表 21。

表 21

时间(小时)	硫酸吗啡的溶出百分率
1	32.4%
2	44.8%
4	59.6%
8	76.6%
12	88.0%
18	97.6%
24	102.2%

实施例 4、5、6 的临床评价

14 名正常健康的试验对象进行 6 种形式的交叉,随机、标签公开的研究,以评价食物对实施例 4、5、6 中单一剂量的药动学和药效学的影响。分析血样得到其吗啡浓度,算得下列药动学结果(见表 22)。

表 22

给 60mg 剂量一次的药动学参数

实施例 编号	AUC (ng/ml. h)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)
4 空腹	120	6.1	5.5
4 非空腹	131	8.3	8.8
5 空腹	149	11.3	6.7
5 非空腹	159	11.5	6.4
6 空腹	154	14.3	1.8
6 非空腹	154	12.7	2.8

实施例 7

盐酸氢吗啡酮 8mg 的日服 1 次的胶囊药物的承载

用水溶解盐酸氢吗啡酮,加入 Opadry Y-5-1442,并混合约 1 小时,得到 20%(w/w)混悬液,制备氢吗啡酮珠粒。该混悬液使用 Wurster 装置中央室把它喷洒在 Nu-Pareil18/20 目的珠粒上。

第一次包衣

使用 Wurster 装置的中央室,对已承载氢吗啡酮的珠粒用 Opadry Light Pink 包衣,使之增重 5%(w/w)。该包衣为保护性包衣。

缓释包衣

第一次包衣后,氢吗啡酮珠粒再用缓释包衣混和物进行包衣,使之增重 5%(w/w)。这种混合物是 Eudragit RS30D 和 Eudragit RL30D 以 90:10 组成。在 Eudragit 混悬液中加入柠檬酸三乙酯基(增塑剂)和滑石粉(防粘剂)。用 Wurster 装置的中央室,以包衣溶液包衣。

第二次包衣

缓释包衣完成后,在 Wurster 装置的中央室中使用 Opadry Light Pink 对氢吗啡酮珠体作最外层包衣,使之增重 5%。这种包衣也用作保护性包衣。

熟化处理

最外层包衣完成后,氢吗啡酮珠粒在 45℃ 的烤箱中熟化 2 天。

填充胶囊

用手工把含 8mg 盐酸氢吗啡酮的珠粒装填到 2 号透明明胶胶囊中。

实施例 7 制剂的处方见表 23。

表 23	
日服 1 次的 8mg 盐酸氢吗啡酮	
成 分	mg/胶囊
药物的承载	
盐酸氢吗啡酮	8.00
Opadry Light Pink (Y-5-1442)	4.00
纯 水	q. s.
18/20 目的糖球	148.00
外包衣	
Opadry Light Pink (Y-5-1442)	8.40
纯 水	q. s.
缓释包衣	
Eudragit RS 30D ²	7.60
Eudragit RL 30D ²	0.80
柠檬酸三乙酯	1.68
滑石粉	3.36

纯 水	q. s.
第二次包衣	
Opadry Light Pink (Y-5-1442)	9.60
纯 水	q. s.
胶囊填充	
2号透明硬明胶胶囊	n/a
总填充量	191.44mg
¹ -在加工时使用,仅作为残留水分留下	
² -干重	

溶出试验

用 USP 方法进行上述胶囊的溶出试验,结果如下:

时间(小时)	溶出百分率
1	17.2
2	48.4
4	77.4
8	93.3
12	97.2
18	98.8
24	98.8

以 8mg 的上述控释型盐酸氢吗啡酮胶囊和 2 片 4mg 速释片剂 (Dilaudid®) 在非空腹和空腹状态下作对照,进行单剂量、随机、交叉的生物利用度研究。取血样测定氢吗啡酮水平,计算下列药动学参

数。结果见表 24:

表 24

组	AUC (pg/ml/h)	为 IR 的%	T _{max} (h)	C _{max} (pg/ml)	T _{1/2} (吸收)
CR 空腹	21059	101	4.9	1259	2.56
CR 非空腹*	25833	106	4.6	1721	3.92
IR 空腹**	20903	100	0.85	3816	0.18
IR 非空腹**	24460	100	1.15	3766	0.32
* CR = 实施例 7					
* * IR = Dilaudid					

上面的实例并不意味着对本专利进行限制。本发明的许多其它改变对专业人员来说是显而易见的,也认为它们包括在所列的权利要求范围之内。

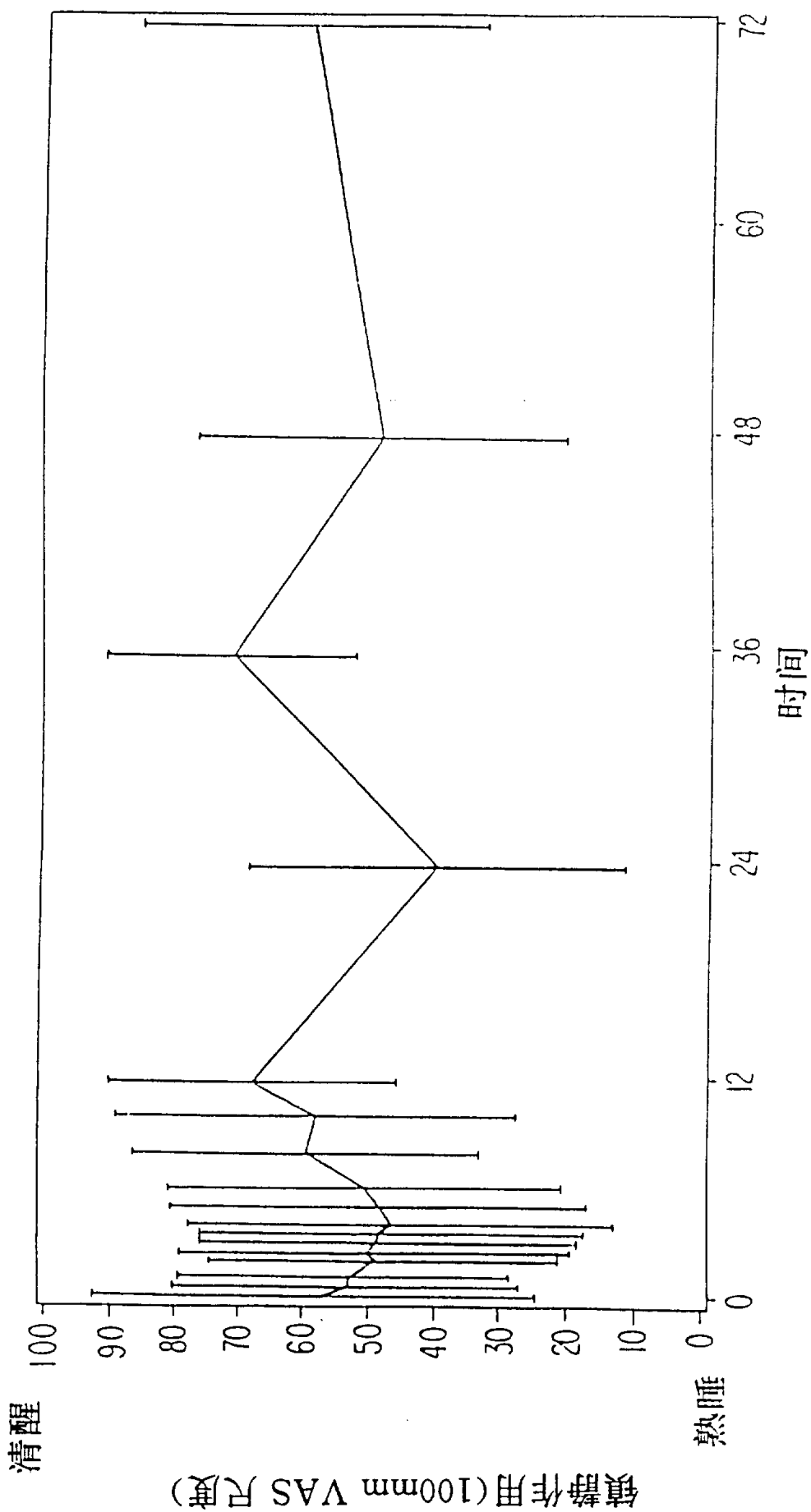
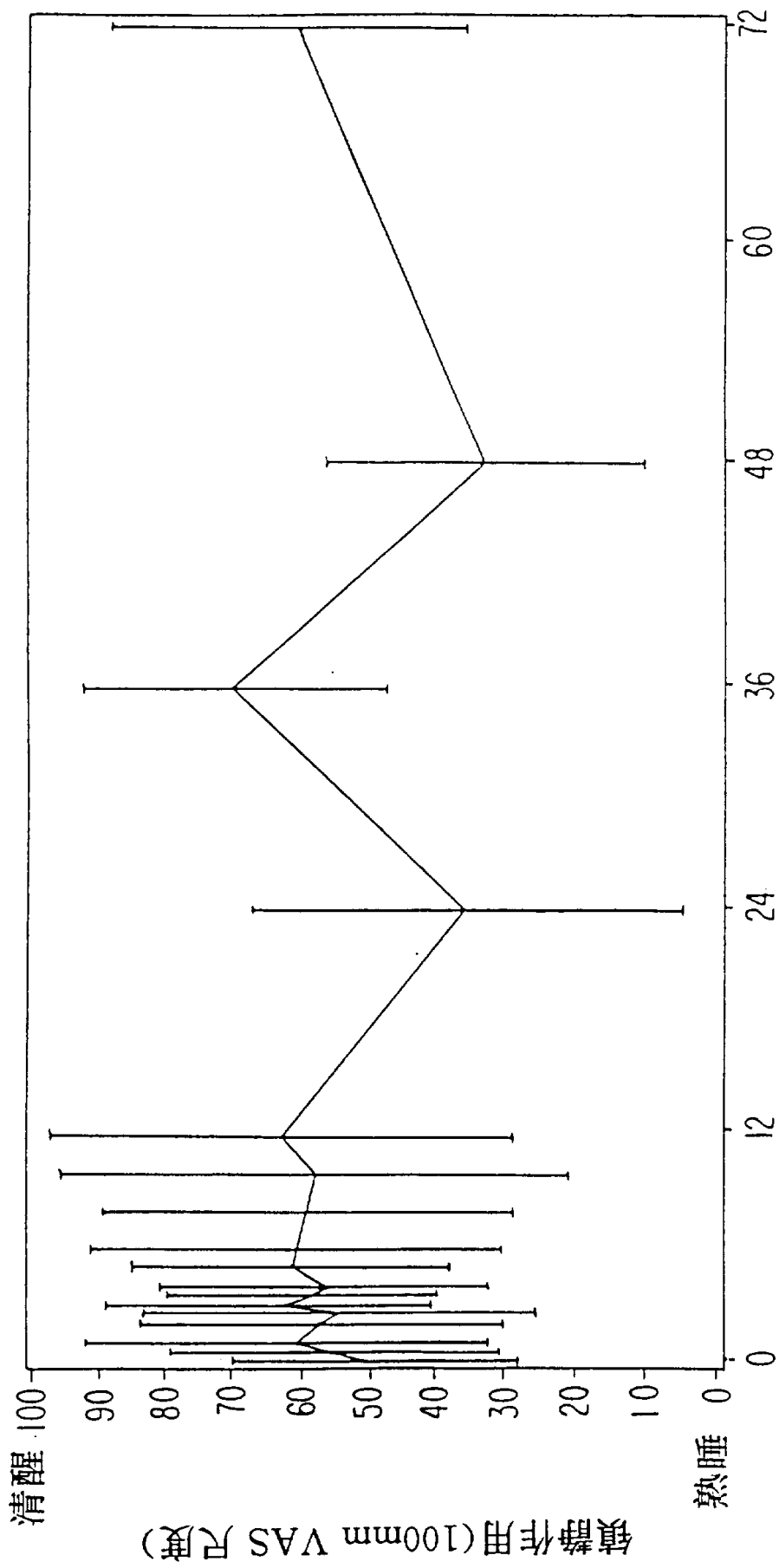


图 1



时间

图 2

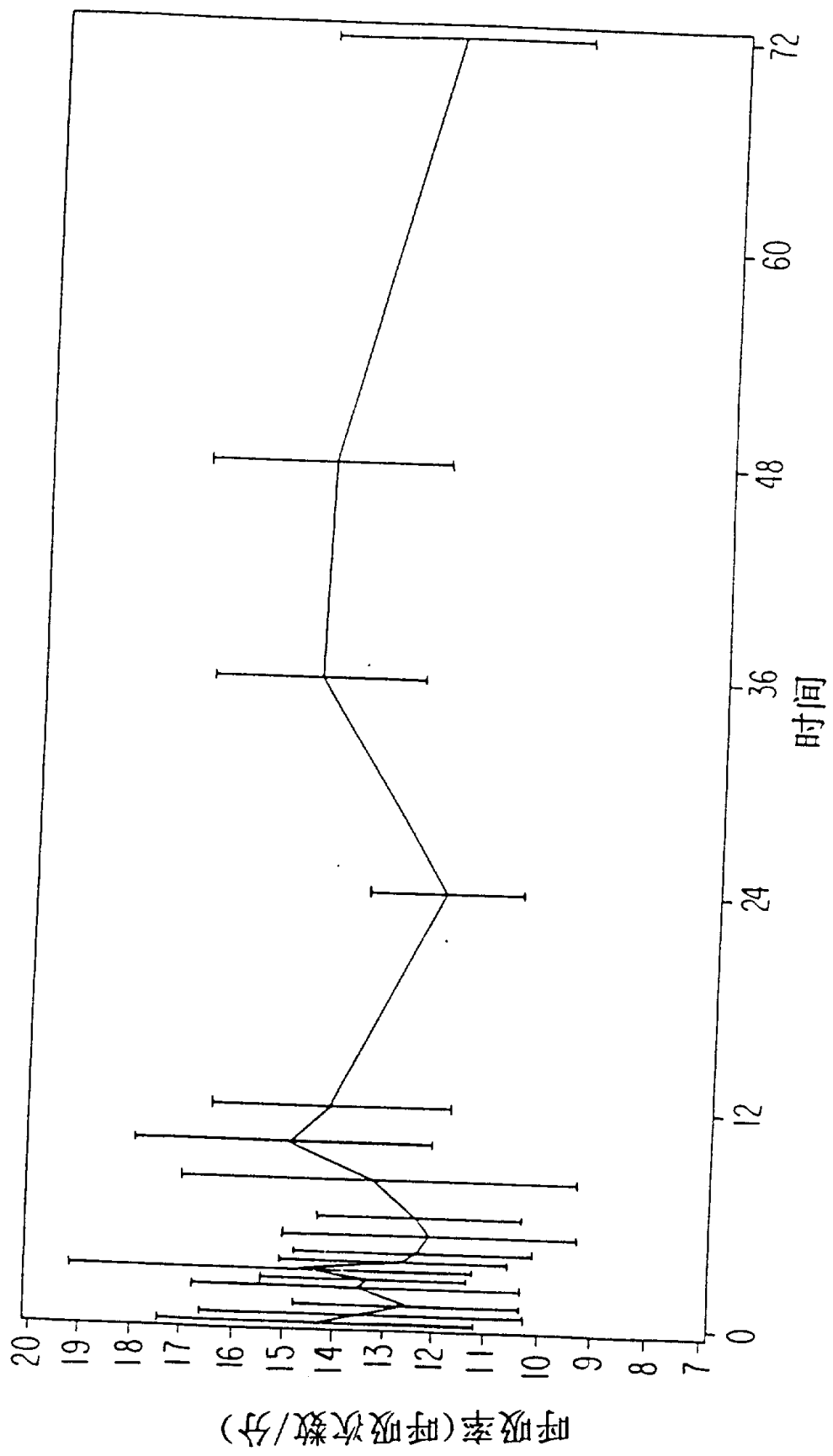
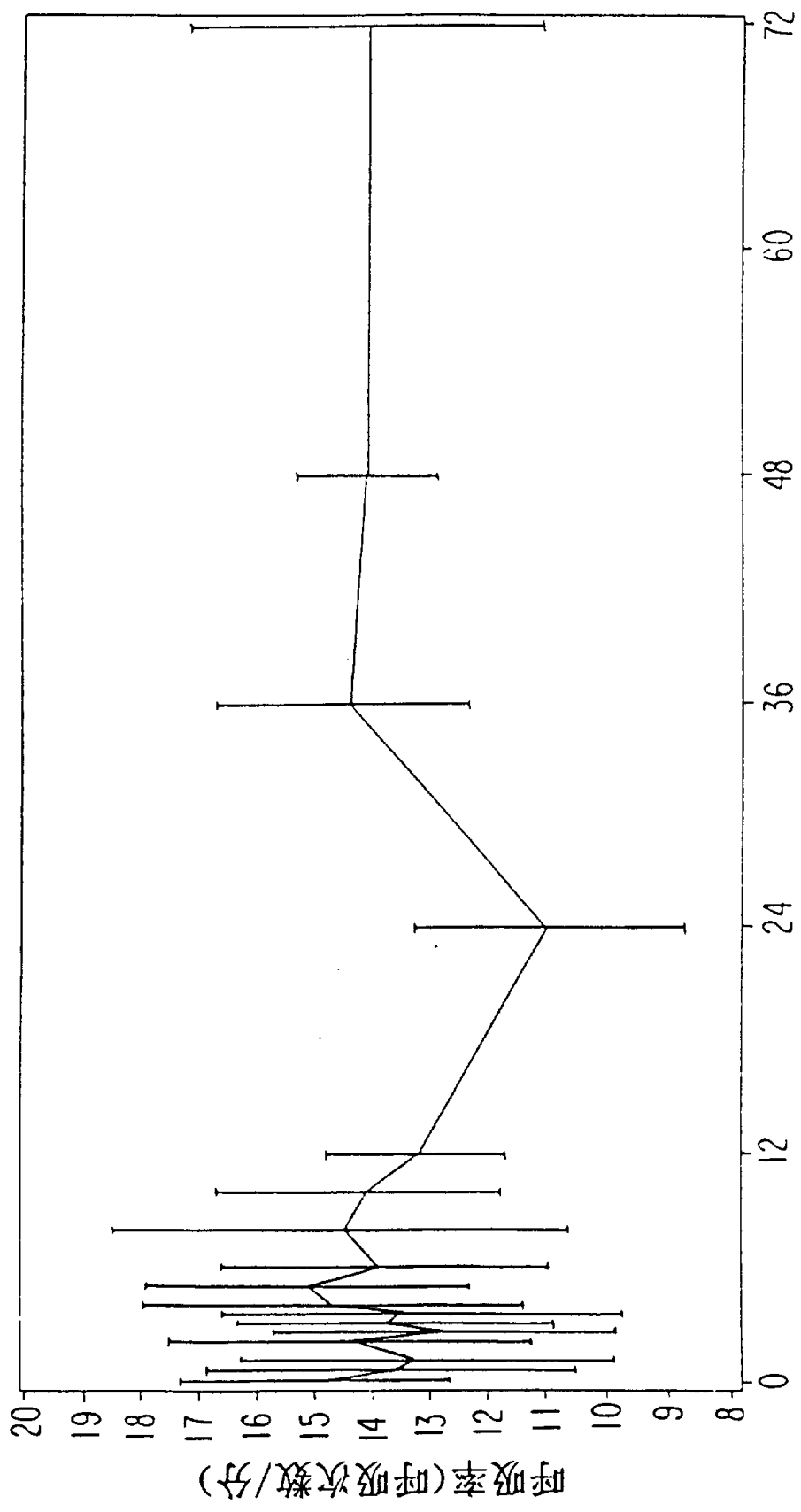
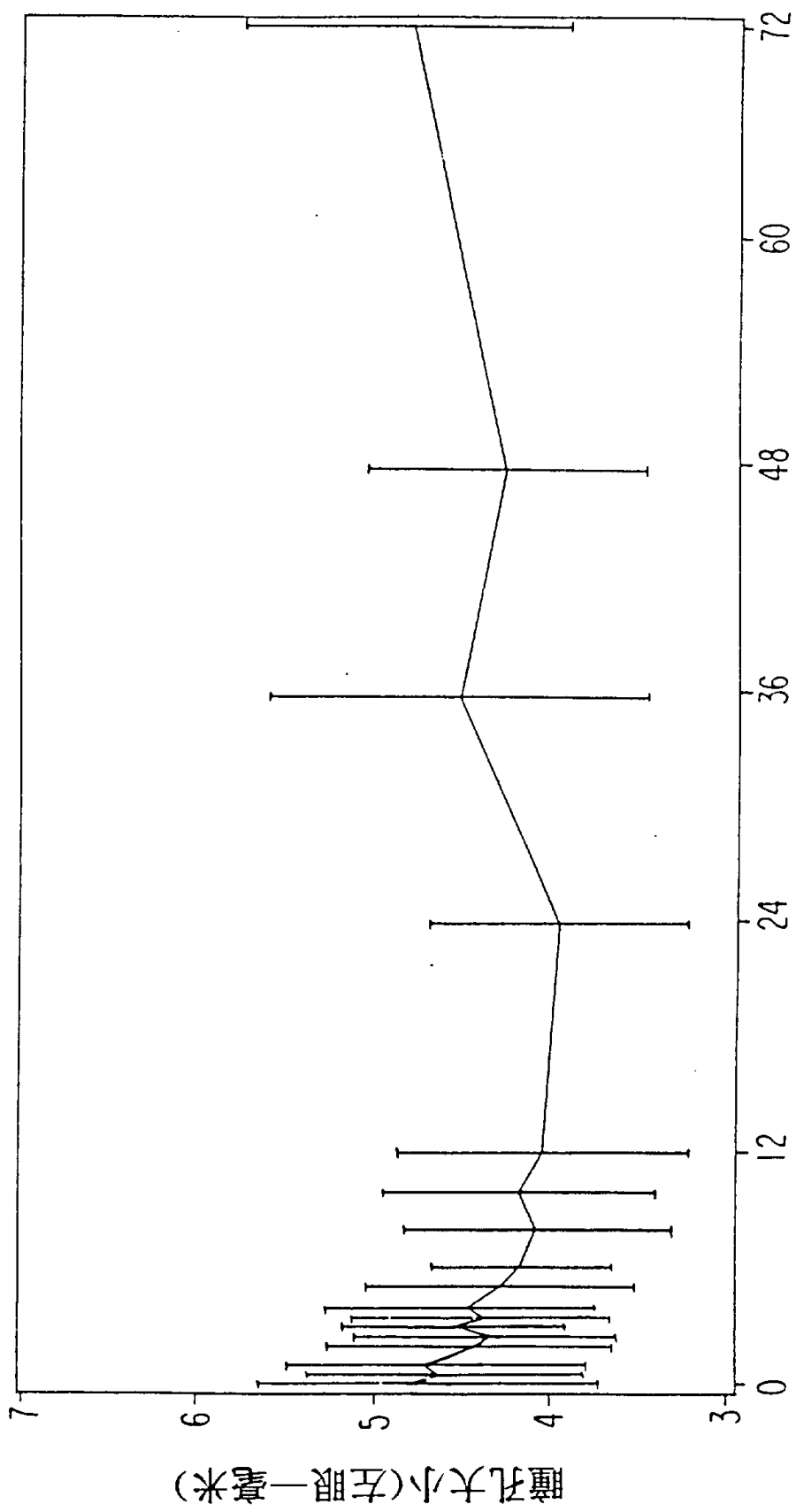


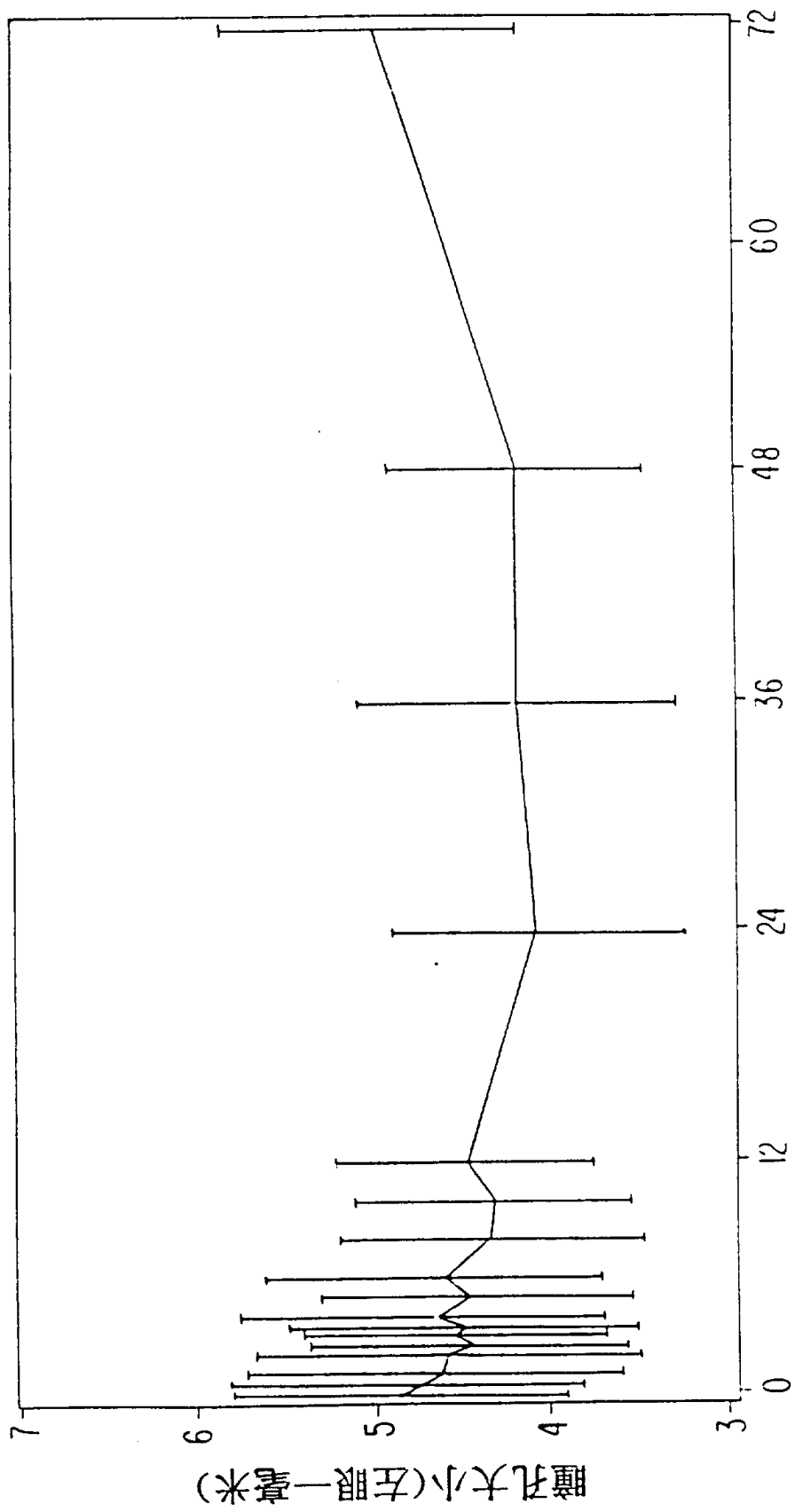
图 3



时间
图 4



时间 图 5



时间
图 6

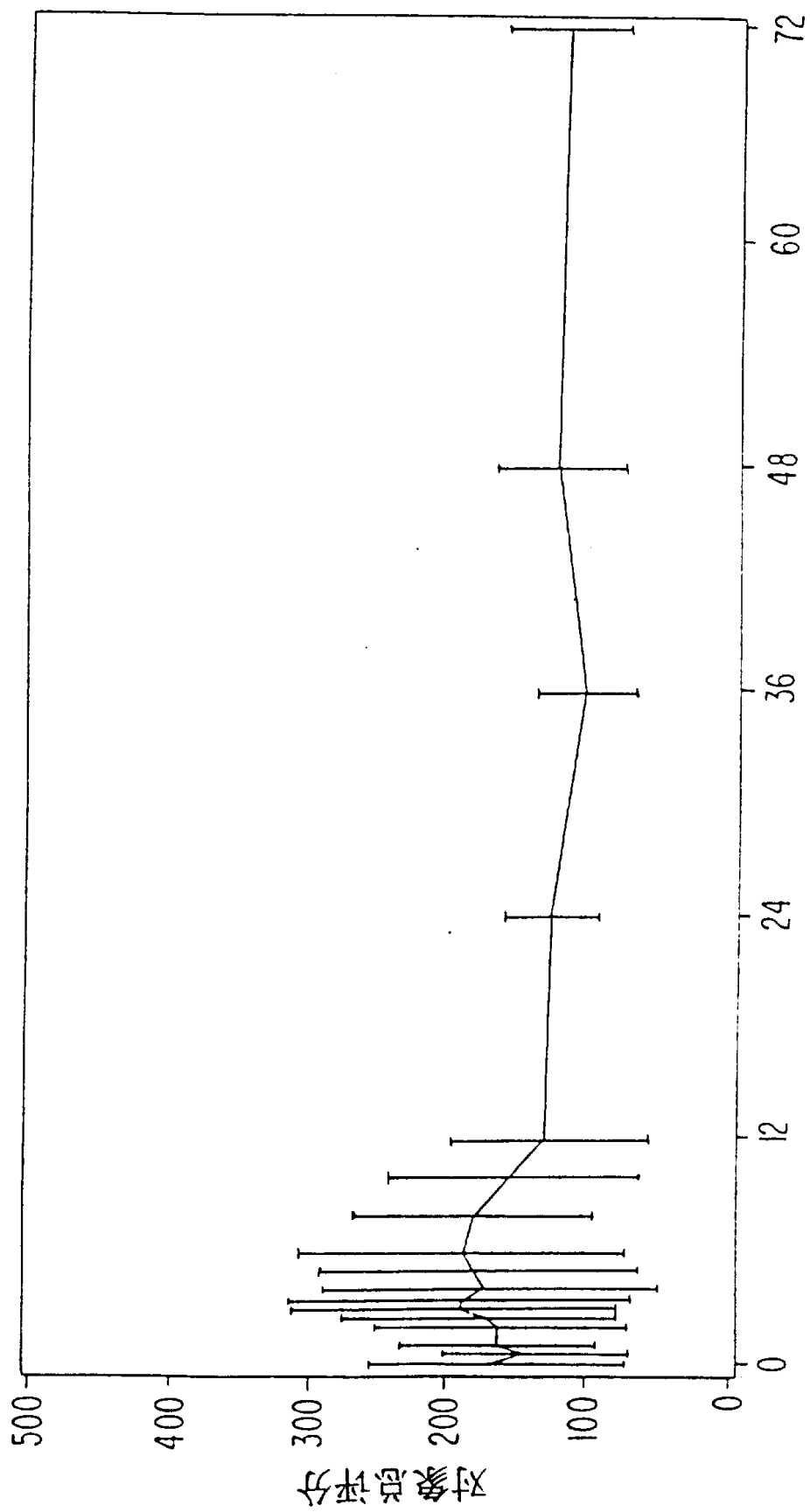


图 7

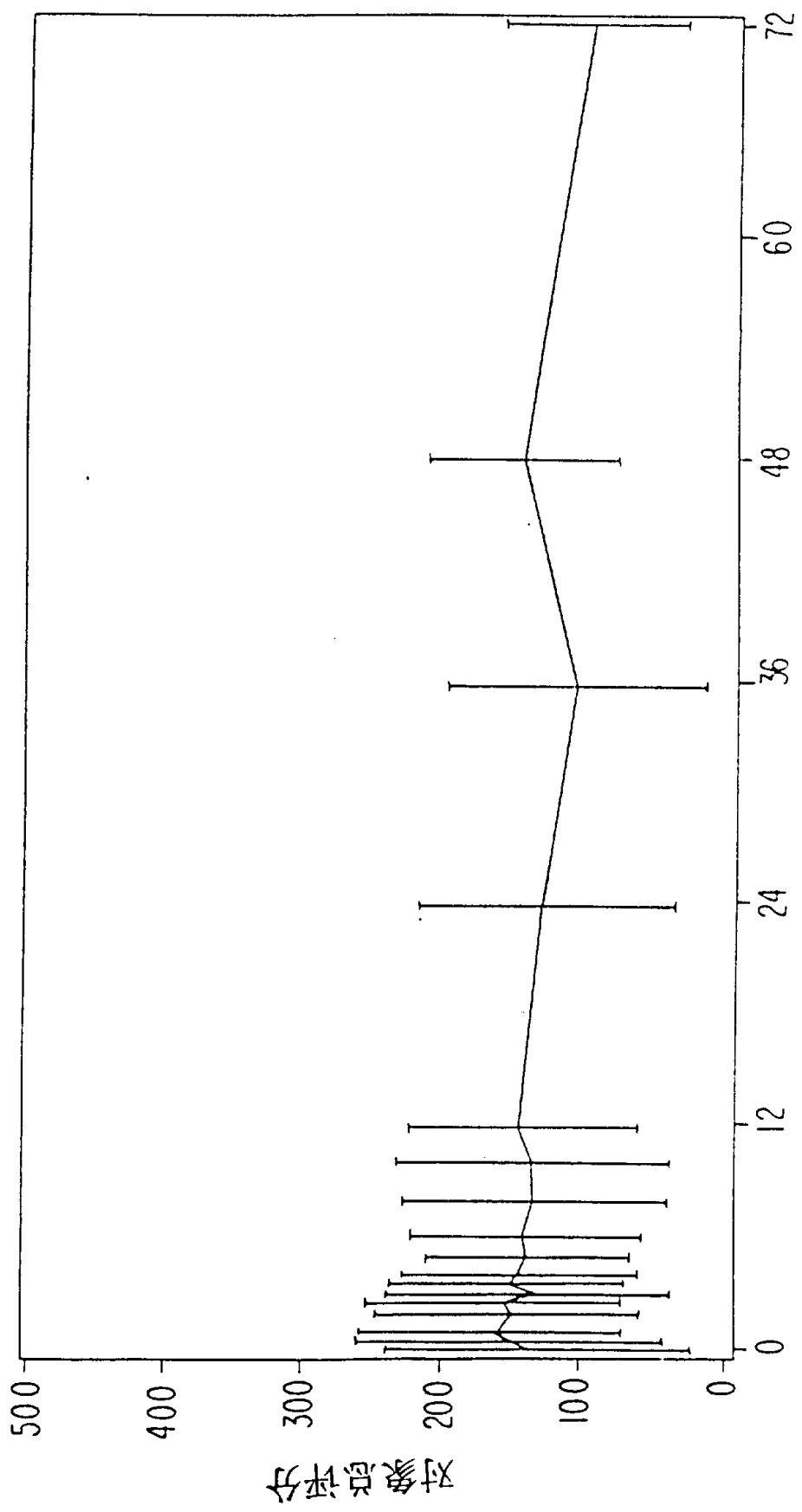
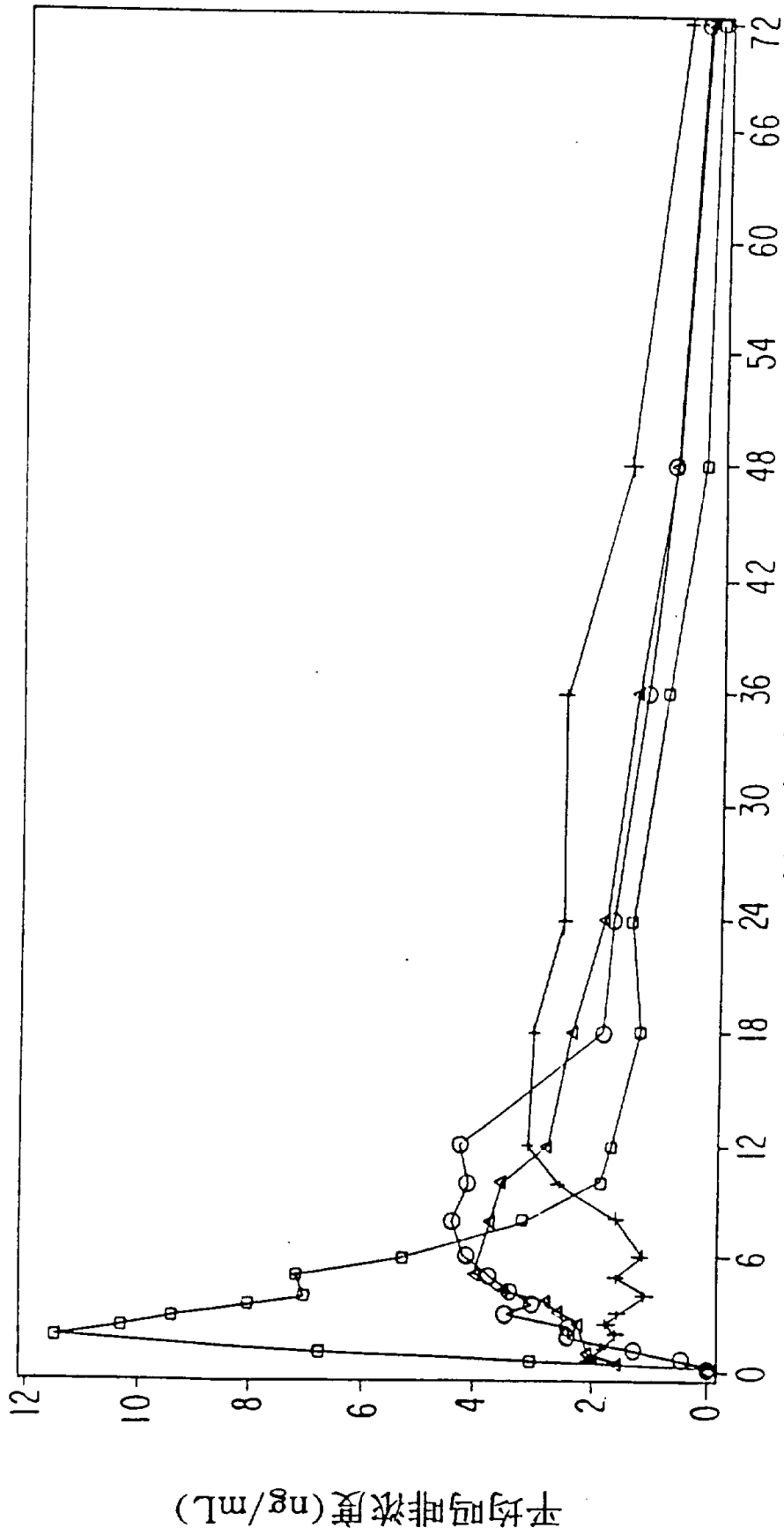


图 8
时间



治疗法:

□-□-□- TRT A:MS CONTIN - 空腹

○-○-○- TRT D:CB23-30 - 非空腹

△-△-△- TRT C:CB23-30 - 空腹

+--+--+ TRT B:CB23-32 - 空腹

图 9

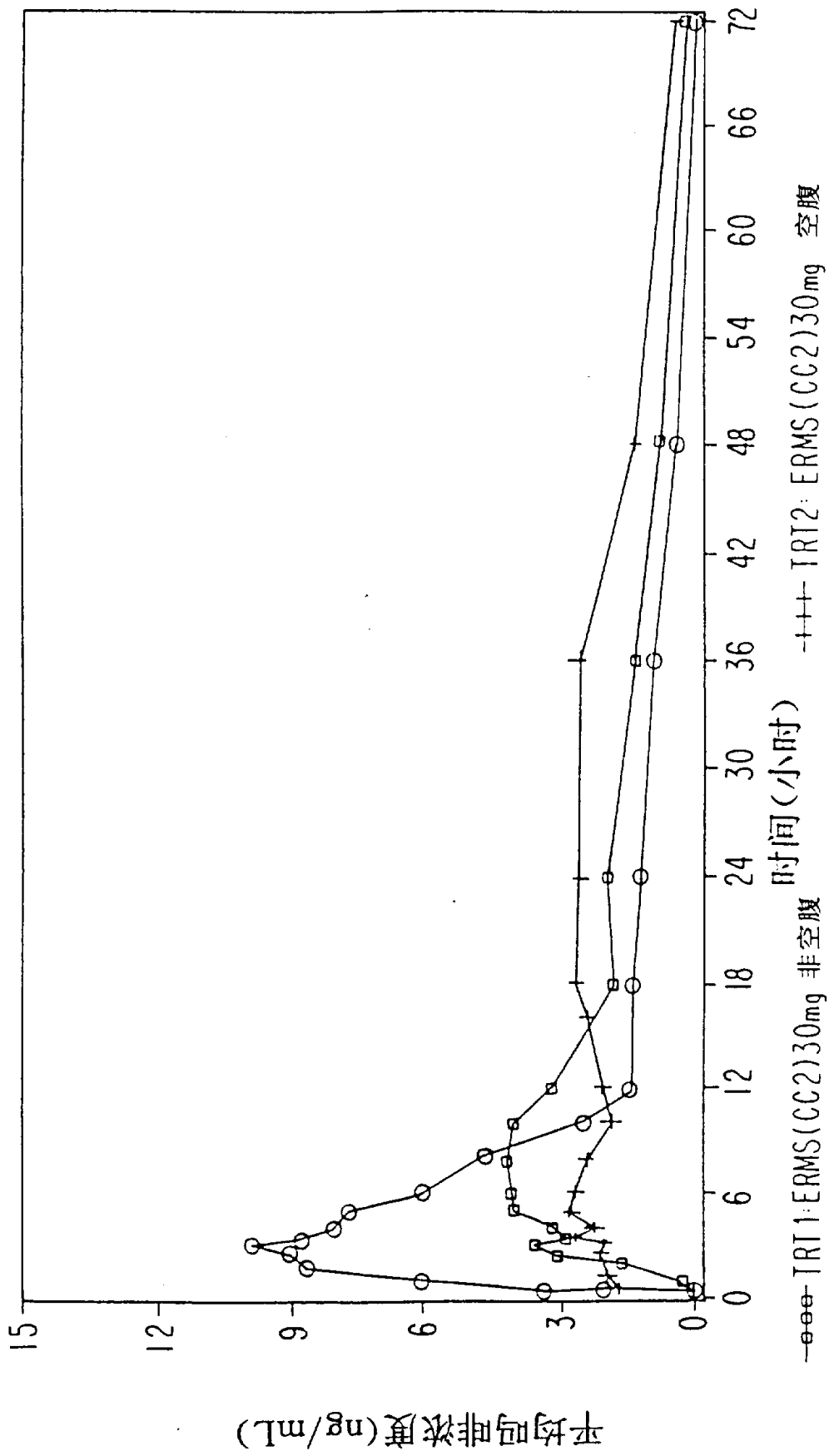
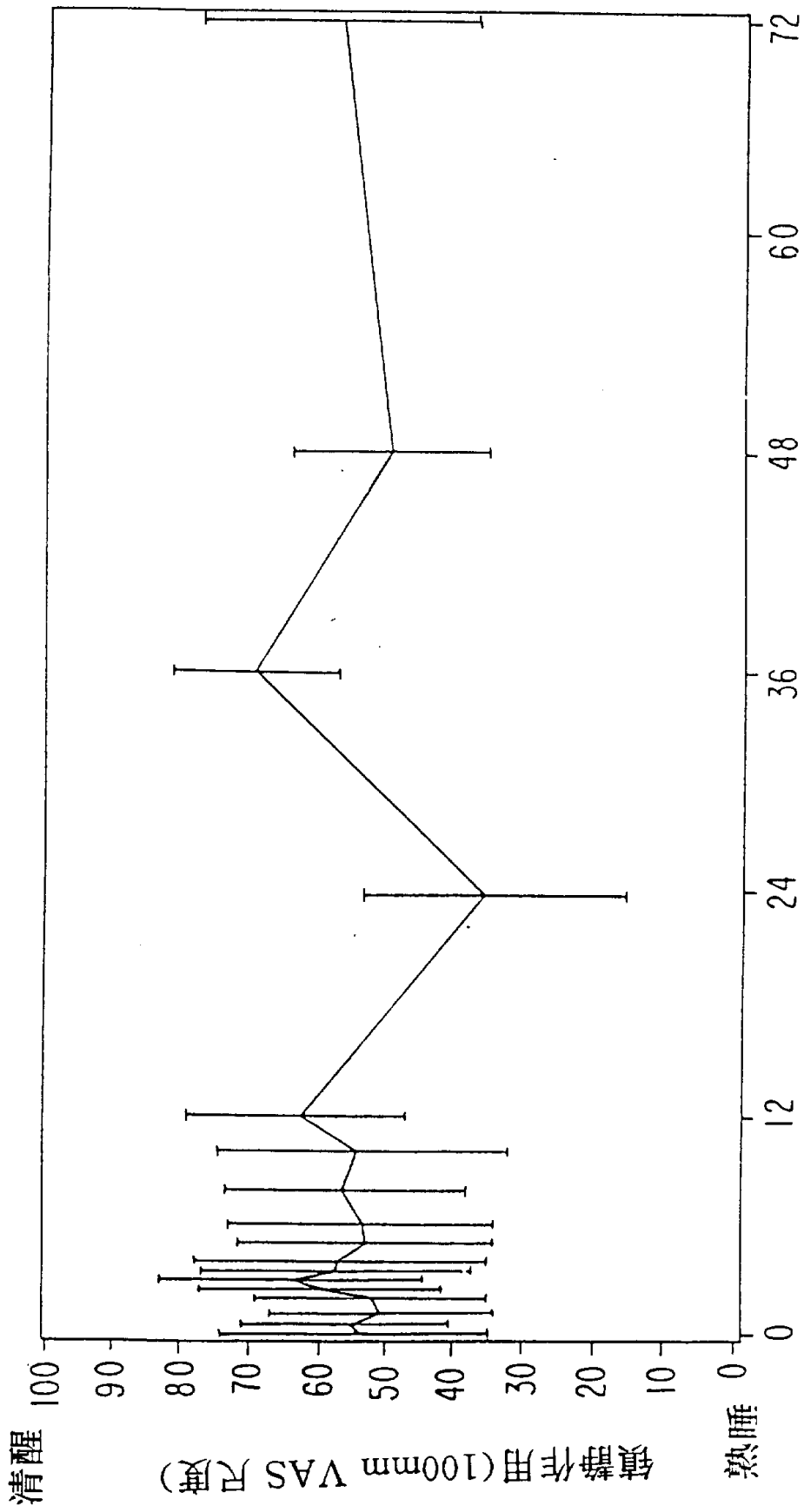


图 10



时间 图 11

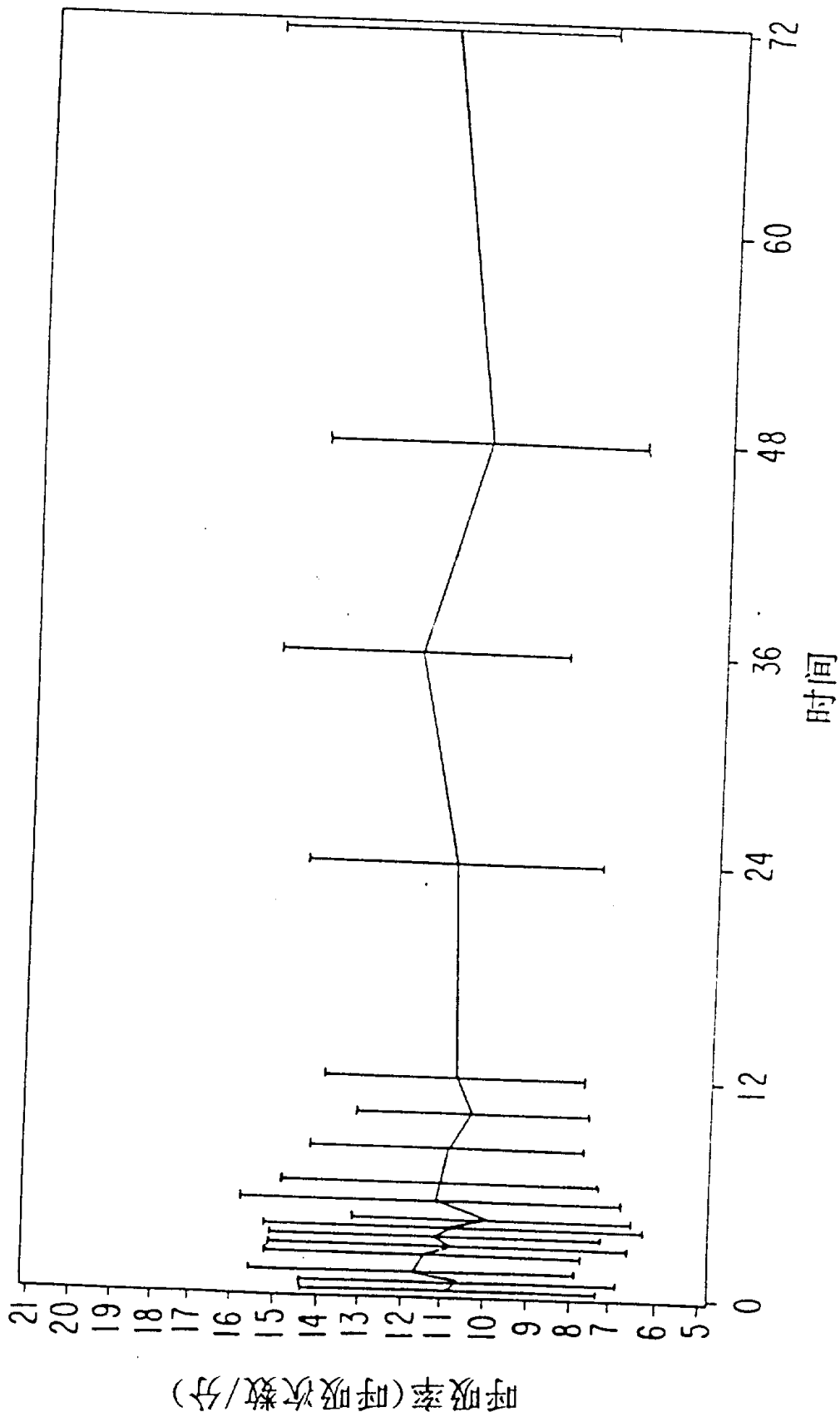


图 12

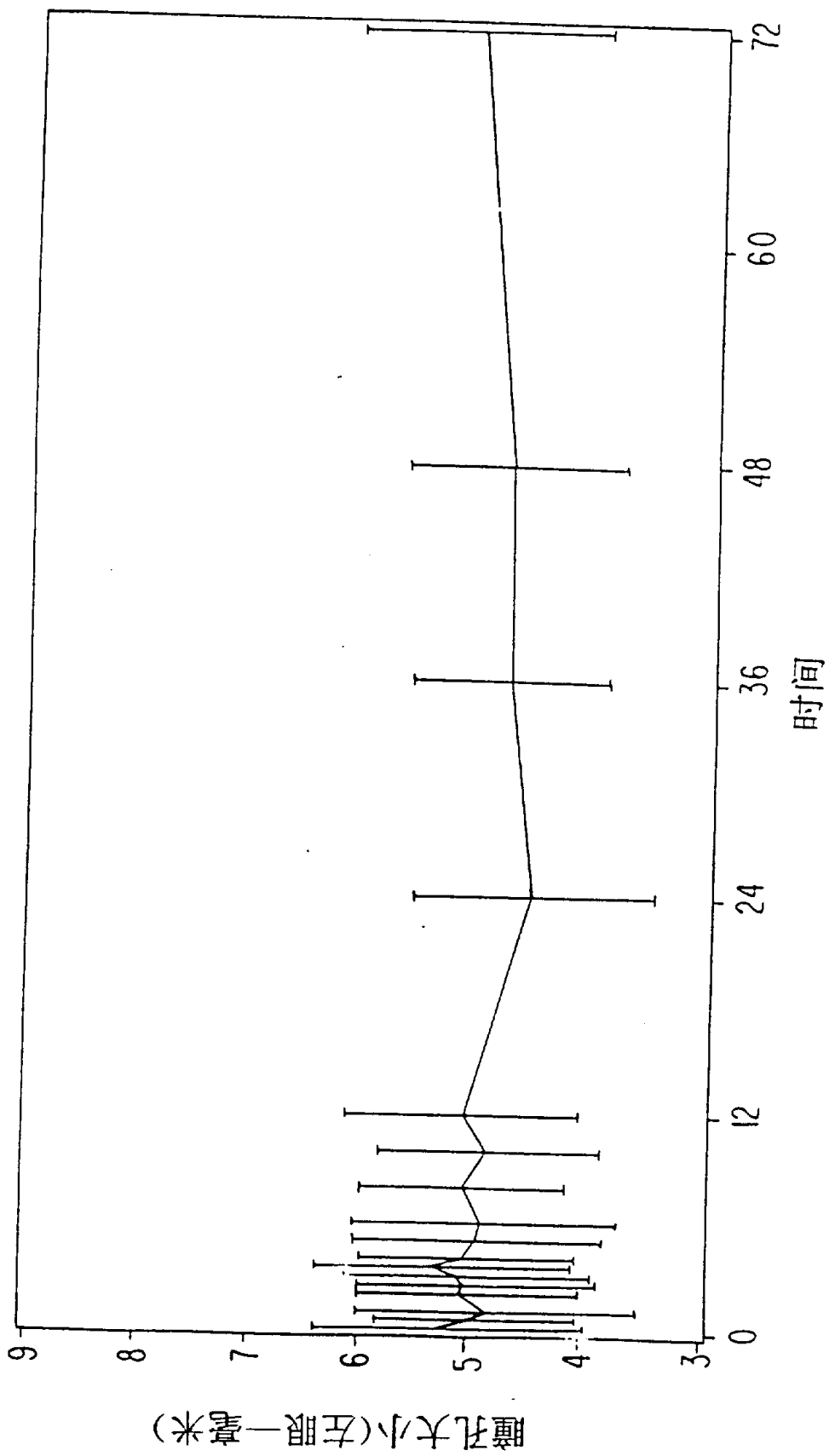


图 13

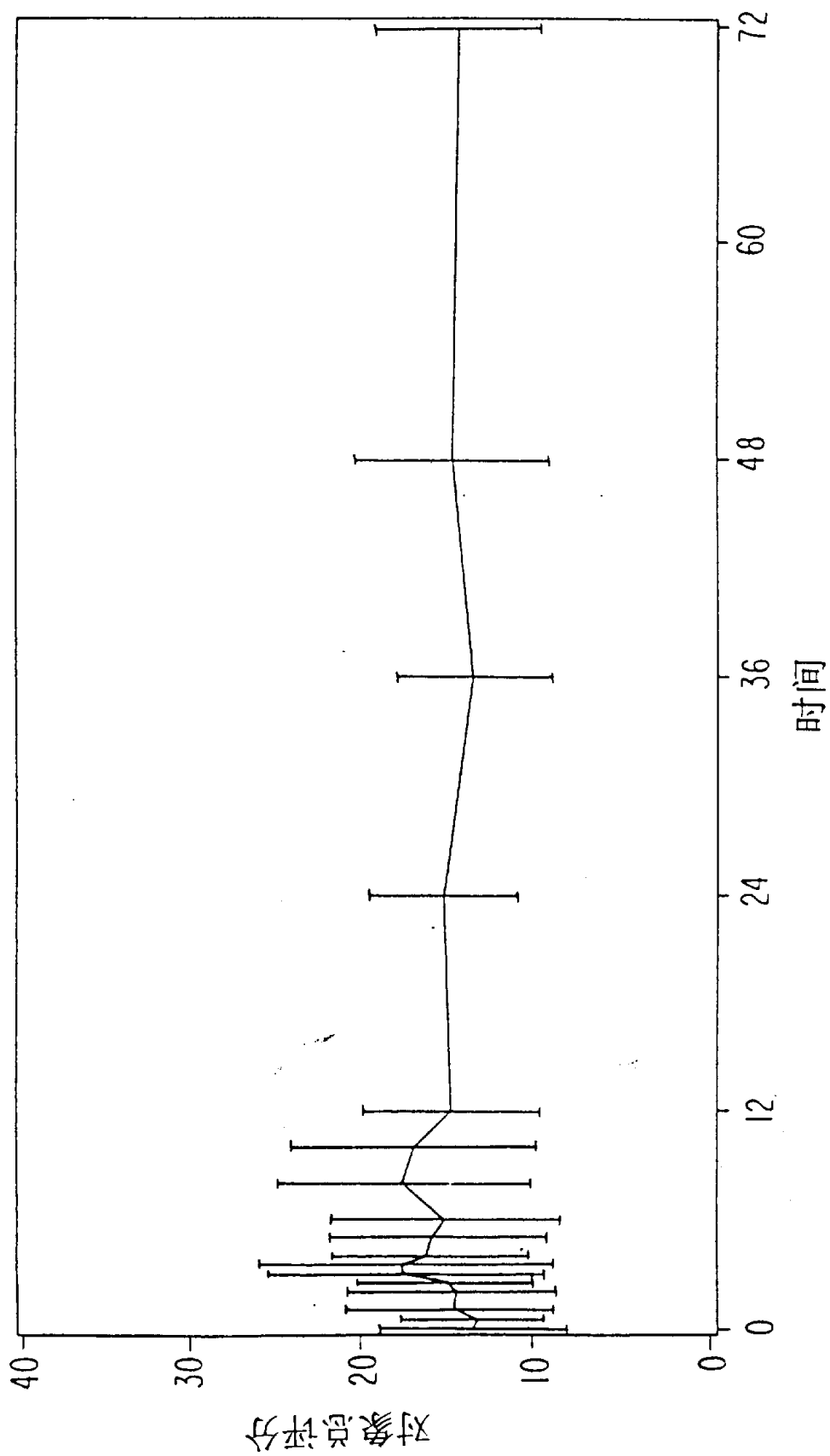


图 14