



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201521769 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：103109571

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.：

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61K9/52 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/15 美國

61/801,110

(71)申請人：杜瑞克公司(美國) DURECT CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：亞姆 蘇 YUM, SU IL (US)；喬 溫蒂 CHAO, WENDY (US)；蘇惠清 SU, HUEY-CHING (US)；傅 羅傑 FU, ROGER (US)；山姆魯 麥克 ZAMLOOT, MICHAEL S. (US)；布雷霆 卡爾 BRATIN, KARL (US)；萱可 拉維 SHANKER, RAVI M. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：43 共 282 頁

(54)名稱

具有流變改質劑以減少溶解變異性之組成物

COMPOSITIONS WITH A RHEOLOGICAL MODIFIER TO REDUCE DISSOLUTION VARIABILITY

(57)摘要

本發明提供一種組成物(例如延長釋放組成物)，其展現合乎需要的活性劑之藥物動力學概況同時提供減少之溶解樣品變異性，例如呈減少之膠囊間變異性及/或活性劑自該組成物之平均釋放的儲存-時間依賴性變化減少之形式。亦提供製造及投與所揭示之組成物的相關方法。

The present disclosure provides compositions (e.g., extended release compositions) which exhibit a desirable pharmacokinetic profile of an active agent while providing reduced dissolution sample variability, e.g., in the form of reduced inter-capsule variability and/or a reduction in storage-time dependent change in mean release of the active agent from the composition. Related methods of making and administering the disclosed compositions are also provided.

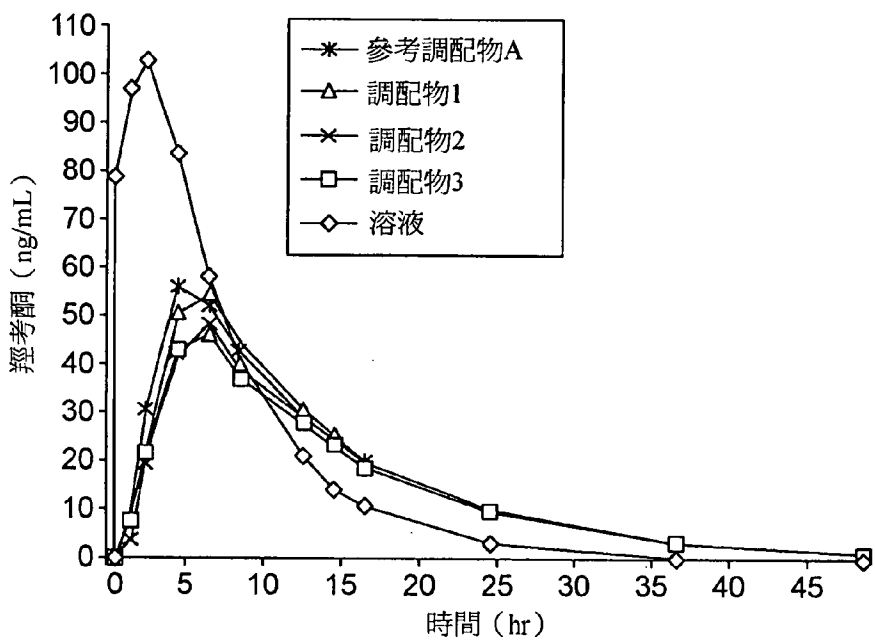


圖3

發明摘要

※申請案號：103109571

※申請日：103 年 03 月 14 日

※IPC 分類：

A61K47/56 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61K9/52 (2006.01)

A61P5/4 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

具有流變改質劑以減少溶解變異性之組成物

Compositions with a rheological modifier to reduce dissolution variability

【中文】

本發明提供一種組成物（例如延長釋放組成物），其展現合乎需要的活性劑之藥物動力學概況同時提供減少之溶解樣品變異性，例如呈減少之膠囊間變異性及/或活性劑自該組成物之平均釋放的儲存-時間依賴性變化減少之形式。亦提供製造及投與所揭示之組成物的相關方法。

【英文】

The present disclosure provides compositions (e.g., extended release compositions) which exhibit a desirable pharmacokinetic profile of an active agent while providing reduced dissolution sample variability, e.g., in the form of reduced inter-capsule variability and/or a reduction in storage-time dependent change in mean release of the active agent from the composition. Related methods of making and administering the disclosed compositions are also provided.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(3)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

具有流變改質劑以減少溶解變異性之組成物

Compositions with a rheological modifier to reduce dissolution variability

[相關申請案之交叉引用]

[0001] 本申請案主張 2013 年 3 月 15 日申請之美國臨時專利申請案第 61/801,110 號之權益，其全部揭示內容在此以引用方式明確併入本文中。

【技術領域】

[0002] 本發明關於一種組成物（例如延長釋放組成物），其展現合乎需要的活性劑之藥物動力學概況同時提供減少之溶解樣品變異性。

【先前技術】

[0003] 延長釋放醫藥組成物（包括延長釋放羥考酮（oxycodone）組成物）可包括多種有助於組成物中活性劑之所需藥物動力學參數的醫藥學惰性組分。此類組成物亦可包括有助於組成物之一或多種濫用制止特徵之醫藥學惰性組分。在一些此類情況中，可提供延長釋放醫藥組成物，其本質上為黏彈性，具有親水性及疏水性組分之組合。除了活性劑於組成物中的溶解度之外，可藉由使組成

物之黏彈性、親水性及/或疏水性平衡來至少部分地控制活性劑之釋放。然而，在一些情況下，組成物之黏彈性、親水性及/或疏水性亦可能在活性劑自組成物溶解的期間促成不良的樣品變異性。這種不良樣品變異性可由特定時間點的膠囊間變異性及/或活性劑自組成物之平均釋放的儲存-時間依賴性變化（老化）得到證明。本發明處理此等問題且提供相關優點。

【發明內容】

[0004] 本發明提供一種組成物（例如延長釋放組成物），其展現合乎需要的活性劑之藥物動力學概況同時提供減少之溶解樣品變異性，例如呈減少之膠囊間變異性及/或活性劑自該組成物之平均釋放的儲存-時間依賴性變化減少之形式。亦提供製造及投與所揭示之組成物的相關方法。

【圖式簡單說明】

[0005] 圖 1A 為顯示經考酮自參考組成物（參考調配物 A（具有 BHT））之釋放的儲存-時間依賴性變化的圖。

[0006] 圖 1B 提供顯示在明膠(小組 A)與 HPMC(小組 B)膠囊中調配參考調配物 A 之作用的圖。

[0007] 圖 1C 提供顯示在明膠與 HPMC 膠囊中之調配物 A（無 BHT）的比較圖。其中顯示兩項獨立測試之結

果。

[0008] 圖 1D 提供顯示使用類型 3 溶解之明膠及 HPMC 批次之變化的圖。其中顯示兩項獨立測試之結果。

[0009] 圖 2 顯示例示性組成物之製備及封裝方法之流程圖。

[0010] 圖 3 為顯示參考調配物 A（無 BHT）及調配物 1-3 之投藥後平均血漿羥考酮濃度概況的圖。

[0011] 圖 4 為顯示參考調配物 A（無 BHT）以及調配物 4-7 及調配物 5^a 之投藥後平均血漿羥考酮濃度概況的圖。

[0012] 圖 5 為顯示參考調配物 A（無 BHT）以及調配物 8 及 9 之投藥後平均血漿羥考酮濃度概況的圖。

[0013] 圖 6 提供顯示參考調配物 A（具有 BHT）（小組 A）以及調配物 10（小組 B）及 11（小組 C）之活體外溶解實驗的結果圖。

[0014] 圖 7 提供顯示參考調配物 A（具有 BHT）（小組 A）以及調配物 12（小組 B）及 13（小組 C）之活體外溶解實驗的結果圖。

[0015] 圖 8 提供顯示 IPM（小組 A）及 SiO₂（小組 B）對羥考酮相對於參考調配物 A（具有 BHT）之平均釋放的作用的圖。

[0016] 圖 9 為顯示 SiO₂ 對羥考酮平均釋放概況之作用的圖。其中顯示調配物 1 以及調配物 14 及 15 之結果。

[0017] 圖 10 提供顯示遞增量之 SiO₂ 對溶解期間膠囊

間變異性之作用的圖。其中顯示調配物 1（小組 A）以及調配物 14（小組 B）及 15（小組 C）之結果。

[0018] 圖 11 為顯示調配物 1、14 及 15 之複合黏度概況之圖。使 SiO_2 濃度增加超過約 2%使複合黏度增加，其可在溶解測試期間導致可再現變形的減少且因此導致低膠囊間變異性。

[0019] 圖 12 為顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，經考酮自調配物 1 之平均釋放的圖。

[0020] 圖 13 提供顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，在調配物 1 之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0021] 圖 14 為顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，經考酮自調配物 14 之平均釋放的圖。

[0022] 圖 15 提供顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，在調配物 14 之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0023] 圖 16 為顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，經考酮自調配物 15 之平均釋放的圖。

[0024] 圖 17 提供顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，在調配物 15 之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0025] 圖 18 為顯示經考酮自調配物 16、17 及 18 之平均釋放的圖。

[0026] 圖 19 提供顯示在調配物 16（小組 A）、調配物 17（小組 B）及調配物 18（小組 C）之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0027] 圖 20 為顯示在 25°C 或 40°C 下儲存 1 個月後，

經考酮自調配物 16 之平均釋放的圖。

[0028] 圖 21 提供顯示在 25℃ 或 40℃ 下儲存 1 個月後，在調配物 16 之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0029] 圖 22 為顯示在 25℃ 或 40℃ 下儲存 1 個月後，經考酮自調配物 17 之平均釋放的圖。

[0030] 圖 23 提供顯示在 25℃ 或 40℃ 下儲存 1 個月後，在調配物 17 之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0031] 圖 24 為顯示在 25℃ 或 40℃ 下儲存 1 個月後，經考酮自調配物 18 之平均釋放的圖。

[0032] 圖 25 提供顯示在 25℃ 或 40℃ 下儲存 1 個月後，在調配物 18 之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0033] 圖 26 為顯示在不同含量之 SiO_2 及 5 mg 經考酮下，經考酮自調配物 5、7、9、19 及 20 之平均釋放的圖。

[0034] 圖 27 提供顯示在不同含量之 SiO_2 及 5 mg 經考酮下，在調配物 5（小組 A）、7（小組 E）、9（小組 C）、19（小組 B）及 20（小組 D）之溶解測試期間之膠囊間變異性的圖。

[0035] 圖 28 為顯示在不同含量之 SiO_2 及 40 mg 經考酮下，經考酮自調配物 5、7、9、19 及 20 之平均釋放的圖。

[0036] 圖 29 提供顯示在不同含量之 SiO_2 及 40 mg 經考酮下，在調配物 5（小組 A）、7（小組 E）、9（小組 C）、19（小組 B）及 20（小組 D）之溶解測試期間之膠

囊間變異性的圖。

[0037] 圖 30 為顯示參考調配物 A 及調配物 5、7、9、19 及 20 之複合黏度與溫度之函數關係的圖。

[0038] 圖 31 為另一個顯示參考調配物 A 及調配物 5、7、9、19 及 20 之複合黏度與溫度之函數關係的圖。圖 31 中之圖提供與圖 30 不同的溫標。

[0039] 圖 32 為顯示參考調配物 A 及調配物 5、7、9、19 及 20 之儲存模數 (G') 與溫度之函數關係的圖。

[0040] 圖 33 為顯示參考調配物 A 及調配物 5、7、9、19 及 20 之損耗模數 (G'') 與溫度之函數關係的圖。

[0041] 圖 34 為顯示參考調配物 A 及調配物 5、7、9、19 及 20 之阻尼因數 (G''/G') 與溫度之函數關係的圖。

[0042] 圖 35 提供顯示基於調配物 5、7、9、19 及 20 之結果，在介於約 50°C 與 70°C 之間的溫度下，複合黏度（小組 A）及儲存模數（小組 B）與 SiO_2 含量之函數關係的圖。

[0043] 圖 36 提供顯示基於調配物 5、7、9、19 及 20 之結果，在介於約 50°C 與 70°C 之間的溫度下，損耗模數（小組 A）及阻尼因數（小組 B）與 SiO_2 含量之函數關係的圖。

[0044] 圖 37 為顯示在 25°C /60%相對濕度 (RH) 及 40°C /75% RH 下儲存長達 6 個月後，調配物 5 (40 mg) 之平均釋放的圖。

[0045] 圖 38 為顯示在 40℃ /75% RH 下儲存 1 個月或在 25℃ /60% RH 下儲存 2 個月後，調配物 8 (40 mg) 之平均釋放的圖。

[0046] 圖 39 為顯示在 40℃ /75% RH 下儲存 1 個月或在 25℃ /60% RH 下儲存 2 個月後，調配物 9 (40 mg) 之平均釋放的圖。

[0047] 圖 40 為顯示在 40℃ /75% RH 下儲存 1 個月或在 25℃ /60% RH 或 40℃ /75% RH 下儲存 3 個月後，調配物 7 (40 mg) 之平均釋放的圖。

[0048] 圖 41 為顯示所選調配物隨時間推移之氫嗎啡酮鹽酸鹽之累積釋放的圖。

[0049] 圖 42 為顯示在濫用萃取條件下，隨時間推移而釋放之氫嗎啡酮鹽酸鹽之累積量%的圖。

[0050] 圖 43 為提供用於製備所選氫嗎啡酮鹽酸鹽組成物之材料及方法的流程圖。

【實施方式】

定義

[0051] 如本文中可互換使用的，術語「活性劑」、「藥理學活性劑」及「助益劑」是指除食物以外的任何意欲用於診斷、治癒、緩解、治療或預防任何疾病、病症或病狀或意欲影響身體之結構或功能的物質。其可包括任何本身具有生物學活性或用於改變動物生理學之助益劑或物質。

[0052] 如本文中所用，術語「高黏度液體載劑材料（HVLCM）」是指非聚合型、非水可溶性液體材料，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶。

[0053] 如本文中所用，術語「流變改質劑」是指同時具有疏水性及親水性部分之物質。適用於本發明組成物及方法中之流變改質劑之辛醇-水分配係數之對數（「LogP」）通常介於約 -7 與 +15 之間，例如介於 -5 與 +10 之間，例如介於 -1 與 +7 之間。

[0054] 如本文中所用，術語「網狀物形成劑」是指在引入液體介質（諸如 HVLCM）中時形成網狀結構之材料或化合物。

[0055] 如本文中所用，術語「親水性試劑」意謂對水性系統具有天然親和性之化合物或材料。就本發明之目的而言，若一材料顯示介於約 10% 至 100%（w/w）之間的吸水性，則該材料可視為親水性試劑。親水性試劑會具有低 LogP 值，例如小於 +1 的 LogP。

[0056] 如本文中所用，術語「親水性溶劑」意謂滿足上述親水性試劑之定義的溶劑。

[0057] 如本文中所用，術語「溶劑」是指任何溶解另一種物質（溶質）之物質。

[0058] 如本文中所用，術語「治療」疼痛是指暫時或永久性、部分或完全消除、降低、壓制或改善疼痛之臨床症狀、表現或進程。或者或另外，如本文中關於所描述之

方法使用之術語「治療」是指暫時或永久性、部分或完全抑制、延緩、壓制、降低、消除或改善疼痛。在一些實施例中，與治療之前進行之症狀、病徵及/或病狀之基線量測相比，治療可使個體中之疼痛之症狀、病徵及/或病狀有效降低達至少約 10%（包括例如 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%）。在一些實施例中，與在治療之前進行之基線評估相比，治療可有效改良用於診斷個體中之疼痛的評估。如本文中所提供之此類治療無需完全有效。

[0059] 如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」意指保留中性活性劑之生物有效性及性質且在醫藥學用途上不會在其他方面不可接受的鹽。

[0060] 如本文中所用，術語「增黏劑」是指可添加至延長釋放組成物中以增加所得組成物之黏度的化合物或材料。

[0061] 如本文中所用，術語「穩定劑」是指任何用於抑制或降低與穩定劑混合之其他物質之降解（例如化學性）的物質。

[0062] 術語「%w/w」及「w%」在本文中可互換地使用，其是指重量/重量百分比。

[0063] 在進一步描述本發明之前，應理解的是，本發明不局限於所描述之特定實施例，因此當然可以變化。亦應理解的是，本文中所使用之術語僅供描述特定實施例之

目的而非意欲造成任何限制，因為本發明之範疇將僅由隨附之申請專利範圍所限制。

[0064] 當提供數值範圍時，應理解的是，所述範圍之上限與下限之間的各居中值（除非上下文另有明確指示，否則精確至所述下限單位之小數點後第一位）及所述範圍中之任何其他所述或居中值均涵蓋於本發明內。除了所述範圍中之任何特定排除的限值之外，此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於所述較小範圍中，且亦涵蓋於本發明內。當所述範圍包括限值之一者或兩者時，排除該等所包括之限值中之任一者或兩者之範圍亦包括於本發明中。

[0065] 除非另有定義，否則本文中使用的技術及科學術語具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者一般所理解之相同含義。雖然也可使用與本文中所描述類似或等效之方法及材料來實施或測試本發明，但現將說明例示性方法及材料。本文中提及之所有公開文件均在此以引用方式併入本文中以揭示及描述與所引用之公開文件有關的方法及/或材料。

[0066] 必須注意的是，除非上下文明確指示，否則如本文及隨附申請專利範圍中所用單數形式「一」及「所述」係包括複數個指示物。因此，舉例而言，「一種組成物」之用語包括複數種該等組成物且「所述膠囊」之用語包括一或多種膠囊及熟習此項技術者已知的其等效物。此外應注意的是，申請專利範圍可經設計以排除任何要素，例如任何視情況選用之要素。因此，本聲明係用作關於列

舉請求要素所使用之諸如「單獨」、「僅」等獨佔性術語或「負面」限制的前提基礎。

[0067] 當本文中任何術語之定義或使用與以引用方式併入本文中之申請案或參考文獻中之術語的定義或使用相衝突時，以本申請案為準。

[0068] 本文中所討論之公開文件僅係因為其在本申請案之申請日期之前的揭示內容而提供。在此不應解釋為認可本發明無權因較早之發明而佔先於此類公開文件。此外，所提供之公開日期可能與實際出版日期不同，實際出版日期可能需要獨立確認。

[0069] 如熟習此項技術者在閱讀本揭示內容後將顯而易見的，本文中所描述及說明之個別實施例中的每一者均各具有各自獨立區別的組分及特徵，它們可在不偏離本發明之範圍或精神的情況下容易地與其他若干實施例中之任一者之特徵區分或組合。任何所述方法可以所述事件之次序進行或以任何其他邏輯上可能的次序進行。此意欲提供對所有所述組合之支持。

詳細說明

[0070] 如本文中先前所論述的，醫藥組成物之黏彈性、親水性及/或疏水性可在活性劑自組成物溶解期間促成不良的樣品變異性。此不良樣品變異性可由特定時間點的膠囊間變異性及/或活性劑自組成物之平均釋放的儲存-時間依賴性變化得到證明。

[0071] 本發明提供組成物（例如延長釋放組成物），其展現合乎需要的活性劑之藥物動力學概況同時提供減少之溶解樣品變異性，例如呈減少之活體外膠囊間變異性及/或活性劑自該組成物之平均活體外釋放的儲存-時間依賴性變化減少之形式。亦提供製造及投與所揭示之組成物的相關方法。本發明組成物通常包括藥理學活性劑、高黏度液體載劑材料（HVLCM）及溶劑。在一些實施例中，該等組成物亦包括流變改質劑、網狀物形成劑、親水性試劑、增黏劑及穩定劑中之一或多者。

[0072] 在一些實施例中，組成物中包含在指定濃度範圍內之增黏劑（例如礦物質粒子，諸如二氧化矽）出乎意料地提供減少之活性劑自組成物溶解概況的變異性，例如由膠囊間溶解概況變異性的相對減少，及同時保持不顯著干擾組成物可加工性之可接受程度的剛性及/或黏度所證明者。溶解變異性與可加工性之間的這種出乎預料的有利平衡可藉由包括以組成物之總重量計約 2.4 至約 5.4 重量百分比之增黏劑（例如礦物質粒子，諸如二氧化矽）來達成。

[0073] 如本發明所示，醫藥組成物中的流變改質劑（諸如十四碳酸異丙酯（IPM））之濃度亦可對樣品變異性具有顯著作用，例如由膠囊間溶解概況變異性所證明者。本發明出乎預料地發現提供相對低濃度範圍之流變改質劑（諸如 IPM），例如以組成物之總重量計約 2 重量%至約 10 重量%，有助於理想的藥物動力學概況，同時減

少膠囊間溶解概況變異性。

[0074] 本發明亦提供改良之組成物，其展現活性劑自組成物之平均活體外釋放之儲存-時間依賴性變化的減少。不欲受任何特定理論約束，據信減少本發明組成物可獲得之水量可將此等效應極小化。舉例而言，藉由利用 HPMC 膠囊（約 2-6% w/w 水，例如約 4-6% w/w 水）替代明膠膠囊（約 13-16% w/w 水），可減少組成物可獲得之水量。因此，在一些實施例中，本發明之組成物係特定封裝於與明膠膠囊相比具有較低水含量之膠囊內。因此，在一些實施例中，本發明之組成物為具有相對低水含量之組成物。舉例而言，在一些實施例中，以組成物之總重量計，本發明之組成物不包括超過約 5 重量%的水。

[0075] 此外，本發明顯示組成物中 HVLCM（諸如乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB））對溶劑（諸如三乙酸甘油酯）及流變改質劑（諸如 IPM）之數量的指定比率範圍有助於改良的樣品變異性程度，例如由組成物之活體外釋放概況之減少的時間-依賴變化所證明者。因此，在一些實施例中，本發明之組成物特定地包括 HVLCM、溶劑及流變改質劑，其中 HVLCM、溶劑及流變改質劑以約 1.3:1.0:0.3 至約 1.0:1.0:0.05 之比率存在於組成物中。

藥理學活性劑

[0076] 可包括於本發明組成物中之藥理學活性劑可包括任何類型之生物學活性化合物或組合物，其在投與有機

體（人類或動物個體）時藉由局部及/或全身性作用誘導所需的藥理學及/或生理學效應。

[0077] 適用於在此所揭示之組成物中的此類生物學活性化合物或組合物之實例包括（但不限於）類鴉片、CNS 鎮靜劑及興奮劑。

[0078] 類鴉片為一種有效麻醉藥，包括例如嗎啡、可待因（codeine）、經考酮及芬太尼（fentanyl）以及相關藥物。嗎啡通常用於緩解嚴重疼痛。可待因用於較輕度的疼痛。可開處方以緩解疼痛之類鴉片的其他實例包括經考酮（例如 OxyContin®，一種該藥物之口服、控制釋放劑型）；丙氧吩（propoxyphene）（例如 Darvon™）；氫可酮（hydrocodone）（例如 Vicodin™）；氫嗎啡酮（hydromorphone）（例如 Dilaudid™）；及美配西丁（meperidine）（例如 Demerol™）。

[0079] 除止痛外，類鴉片亦可產生快感，且當以大劑量使用時，可引起可致命的嚴重呼吸抑制。

[0080] CNS 鎮靜劑藉由提高 GABA 活性來減緩正常腦功能，藉此產生昏睡或鎮定作用。在較高劑量下，一些 CNS 鎮靜劑可變為全身麻醉藥，且在極高劑量下可引起呼吸衰竭及死亡。CNS 鎮靜劑常被濫用，且 CNS 鎮靜劑之濫用常與另一種物質或藥物（諸如酒精或古柯鹼）之濫用結合發生。每年因這種藥物濫用而發生多起死亡。CNS 鎮靜劑可基於其化學作用及藥理學而分成兩類：（1）巴比妥酸鹽，諸如甲苯巴比妥（mephobarbital）（例如

Mebaral™) 及戊巴比妥鈉 (pentobarbital sodium) (例如 Nembutal™) , 其用於治療焦慮、緊張及睡眠障礙 ;
 (2) 苯二氮呋 , 諸如二氮平 (diazepam) (例如 Valium™) 、氯二氮平鹽酸鹽 (chlordiazepoxide HCl) (例如 Librium™) 及三氮二氮平 (alprazolam) (例如 Xanax™) , 其可開處方以治療焦慮、急性壓力反應及恐慌發作。具有更強鎮靜作用之苯二氮呋 (諸如三唑侖 (triazolam) (例如 Halcion™) 及艾司唑侖 (estazolam) (例如 ProSom™)) 可開處方用於睡眠障礙之短期治療。

[0081] 興奮劑為一種增強腦活動之藥物 - 其引起警覺、注意力及能量的增加 , 並伴隨血壓、心跳速率及呼吸的提高。興奮劑通常開處方用於治療發作性睡病、注意力不足過動症 (ADHD) 及抑鬱症。興奮劑亦可用於肥胖症之短期治療 , 及用於氣喘患者。興奮劑諸如右旋安非他命 (Dexedrine™) 及哌甲酯 (methylphenidate) (Ritalin™) 具有與稱為單胺之關鍵腦神經傳遞物 (其包括去甲腎上腺素及多巴胺) 類似的化學結構。興奮劑增加大腦及身體中此等化學物之含量。這從而提高血壓及心跳速率、收縮血管、增加血糖及打開呼吸系統通道。此外 , 多巴胺的增加與可伴隨此等藥物之使用而獲得之快感有關。

[0082] 使用高劑量之興奮劑可引起心律不整、危險的體溫過高及 / 或可能發生心血管衰竭或致死性癲癇發作。

短期內反覆使用高劑量之一些興奮劑可在一些個體中導致妄想症的敵意或情緒。

[0083] 可包括於本發明組成物中的其中一類生物學活性化合物為類鴉片類，其包括阿芬太尼（alfentanil）、丙烯普魯汀（allylprodine）、阿法羅定（alphaprodine）、安那里丁（anileridine）、阿樸嗎啡（apomorphine）、阿樸可待因（apocodeine）、下嗎啡（benzylmorphine）、苯腓米特（bezitramide）、丁丙諾啡（buprenorphine）、布托啡諾（butorphanol）、克羅尼他淨（clonitazene）、可待因、環佐辛（cyclazocine）、環奧芬（cyclophen）、環丙諾啡（cyprenorphine）、二氫脫氧嗎啡（desomorphine）、右旋嗎拉邁得（dextromoramide）、右甲嗎喃（dextromethorphan）、地佐辛（dezocine）、地恩丙胺（diampromide）、二氫可待因（dihydrocodeine）、二氫嗎啡（dihydromorphine）、地美沙多（dimenoxadol）、美沙醇（dimepheptanol）、二甲噻丁（dimethylthiambutene）、丁酸二氧艾他（dioxyaphetyl butyrate）、地匹哌酮（dipipanone）、依他佐辛（eptazocine）、愛庚吡（ethoheptazine）、甲乙胺二吩丁烯（ethylmethylthiambutene）、乙基嗎啡（ethylmorphine）、依託尼秦（etonitazene）、芬太尼、海洛因（heroin）、氫可酮、羥基甲基嗎啡喃（hydroxymethylmorphinan）、氫嗎啡酮、羥基陪替丁（hydroxypethidine）、異美沙酮（isomethadone）、凱托米酮（ketobemidone）、萊

瓦洛芬 (levallorphan)、利富吩 (levorphanol)、左芬嗎啡烷 (levophenacymorphan)、左美沙芬 (levomethorphan)、洛芬太尼 (lofentanil)、美配西丁、美普他酚 (meptazinol)、美他佐辛 (metazocine)、美沙酮 (methadone)、甲基嗎啡 (methylmorphine)、甲基二氫嗎啡酮 (metopon)、嗎啡、麥羅啡 (myrophine)、納布啡 (nalbuphine)、那碎因 (narceine)、尼可嗎啡 (nicomorphine)、左旋原嗎泛 (norlevorphanol)、去甲美沙酮 (normethadone)、納洛芬 (nalorphine)、降嗎啡 (normorphine)、原匹潘濃 (norpipanone)、奧美芬尼 (ohmefentanyl)、鴉片、羥考酮、氧嗎啡酮 (oxymorphone)、阿片全鹼 (papaveretum)、戊唑星 (pentazocine)、苯嗎庚酮 (phenadoxone)、非諾嗎烷 (phenomorphan)、非那佐辛 (phenazocine)、苯阿柏尼丁 (phenoperidine)、福柯定 (pholcodine)、去痛定 (piminodine)、匹立屈密特 (piritramide)、普菲他吡 (propheptazine)、二甲度冷丁 (promedol)、普羅法多 (profadol)、異丙哌替啶 (properidine)、丙吡胺 (propiram)、丙氧吩 (propoxyphene)、瑞芬太尼 (remifentanyl)、舒芬太尼 (sufentanyl)、曲馬多 (tramadol)、痛立定 (tilidine)、納曲酮 (naltrexone)、納洛酮 (naloxone)、納美芬 (nalmefene)、甲基納曲酮 (methylnaltrexone)、甲碘化納洛酮 (naloxone methiodide)、納洛芬 (nalorphine)、納洛肼 (

naloxonazine)、納利的(nalide)、戊烯二氫嗎啡酮(nalmexone)、納布啡(nalbuphine)、二菸鹼酸納洛芬(nalorphine dinicotinate)、納曲唛啉(naltrindole; NTI)、異硫氰酸納曲唛啉(naltrindole isothiocyanate; NTII)、納曲本(naltriben; NTB)、正必那托命(nor-binaltorphimine; nor-BNI)、他噴他多(tapentadol)、β-福納曲命(beta-funaltrexamine; b-FNA)、7-苯亞甲基納曲酮(7-Benzylidenenaltrexone; BNTX)、西普地米(cyprodime)、N,N-二烯丙基-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu (ICI-174,864)、3-[1-(3-羥基-3-苯丙基)-3,4-二甲基哌啶-4-基]酚(LY117413)、[(-)-(1R,5R,9R)-5,9-二乙基-2-(3-呋喃基甲基)-2'-羥基-6,7-苯并嗎啡烷](MR2266)、埃托啡(etorphine)、[D-Ala², NMe-Phe⁴, Gly-ol⁵]-腦啡肽(DAMGO)、CTOP (CAS 編號:103429-31-8)、二丙喹啡(diprenorphine)、納洛酮苯甲醯基脞、布馬佐辛(bremazocine)、乙基酮基環唑新(ethylketocyclazocine)、(U50,488)、(U69,593)、螺朵林(spiradoline)、[D-Pen^{2,5}]腦啡肽(DPDPE)、[D-Ala²,Glu⁴]德托菲([D-Ala²,Glu⁴]deltorphin)、[D-Ser², Leu⁵, Thr⁶]-腦啡肽(DSLET)、Met-腦啡肽、Leu-腦啡肽、β-內啡肽、強啡肽A、強啡肽B、α-新內啡肽(α-neoendorphin)、或具有與納美芬、納曲酮、丁丙諾啡、利富吩、美普他酚、戊唑星、地佐辛相同之五環核心的類鴉片，或其藥理學有效之酯或鹽。

[0084] 在一些實施例中，用於本發明組成物中之類鴉片是選自嗎啡、氫可酮、羥考酮、可待因、芬太尼（及其相關物）、氫嗎啡酮、美配西丁、美沙酮、氧嗎啡酮、丙氧吩或曲馬多或其混合物。在一些實施例中，用於本發明組成物中之類鴉片是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮。在一些實施例中，用於本發明組成物中之類鴉片可經微粒化。對於類鴉片羥考酮，有利的是提供具有減少之過氧化物降解產物（諸如 $\alpha\beta$ 不飽和酮（ABUK））含量之組成物。在這種情況中，可根據已知方法對本發明組成物施以過氧化物污染物減少及/或移除技術。

[0085] 其他適用於所揭示之組成物中的藥理學活性化合物或組合物包括乙二磺酸普氯苯噻吡（prochlorperazine edisylate）、硫酸亞鐵、胺基己酸、氯化鉀、梅坎米胺（mecamylamine）、普魯卡因醯胺（procainamide）、安非他命（amphetamine）（包括右旋苯丙胺（dexamphetamine）、右旋安非他命（dextroamphetamine）、d-S-安非他命及左旋安非他命（levoamphetamine）之所有形式）、苯非他命、異丙腎上腺素（isoproterenol）、甲基安非他命（methamphetamine）、脫甲安非他命（dexmethamphetamine）、苯甲嗎啉（phenmetrazine）、氨甲醯甲膽鹼、乙醯甲膽鹼、毛果芸香素（pilocarpine）、阿托品（atropine）、甲普拉明（methascopolamine）、異丙胺、曲地銨（tridihexethyl）、苯乙雙胍（phenformin）、哌甲酯（methylphenidate）（包括德克莫西特（

dexmethylphenidate) 、d-硫哌甲酯及外消旋硫哌甲酯之所有形式) 、氧烯洛爾 (oxprenolol) 、美托洛爾 (metoprolol) 、西咪替丁 (cimetidine) 、二苯哌啉丁醇 (diphenidol) 、美其敏 (meclizine) 、普氯拉吡 (prochlorperazine) 、苯氧苯甲胺 (phenoxybenzamine) 、硫乙哌丙吡 (thiethylperazine) 、甲氧苯二酮 (anisindone) 、赤蘚醇基二苯茛酮 (diphenadione erythrityl) 、地高辛 (digoxin) 、異福洛特 (isofurophate) 、利血平 (reserpine) 、乙醯唑胺 (acetazolamide) 、美舍唑咪 (methazolamide) 、苯氟噻吡 (bendroflumethiazide) 、氯磺丙脲 (chlorpropamide) 、甲磺氮卓脲 (tolazamide) 、氯地孕酮 (chlormadinone) 、非那二醇 (phenaglycodol) 、安樂普利諾 (allopurinol) 、乙醯水楊酸鋁 (aluminum aspirin) 、甲胺喋呤 (methotrexate) 、磺胺乙醯異噁唑 (acetyl sulfisoxazole) 、紅黴素 (erythromycin) 、孕酮 (progestins) 、雌激素普洛特斯 (estrogenic progestational) 、皮質類固醇、氫化可的松、乙酸氫皮質酮 (hydrocorticosterone acetate) 、乙酸可的松 (cortisone acetate) 、曲安西龍 (triamcinolone) 、甲基睾酮 (methyltestosterone) 、17 β -雌二醇 (17 beta-estradiol) 、炔雌醇 (ethinyl estradiol) 、炔雌醇 3-甲基醚、潑尼松龍 (prednisolone) 、乙酸 17-羥孕酮 (17-hydroxyprogesterone acetate) 、19-正孕酮、炔諾孕酮 (norgestrel) 、奧瑞欣酮 (orethindone) 、諾瑞德

酮 (norethiderone)、孕酮、諾格斯酮 (norgestrone)、
 羥炔諾酮 (norethynodrel)、阿斯匹林 (aspirin)、吲哚
 美辛 (indomethacin)、萘普生 (naproxen)、非諾洛芬
 (fenoprofen)、舒林酸 (sulindac)、雙氯芬酸 (diclofenac)、
 吲哚洛芬 (indoprofen)、硝化甘油 (nitroglycerin)、普萘洛爾 (propranolol)、美托洛爾 (metoprolol)、
 丙戊酸鈉 (sodium valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、紫杉烷 (taxanes) (諸如太平洋紫杉醇 (paclitaxel))、
 喜樹鹼 (camptothecins) (諸如 9-胺基喜樹鹼)、氧烯洛爾 (oxprenolol)、地莫洛爾 (timolol)、
 阿替洛爾 (atenolol)、心得舒 (alprenolol)、西咪替丁 (cimetidine)、可樂寧 (clonidine)、丙咪吡 (imipramine)、
 左旋多巴 (levodopa)、氯丙吡 (chloropropmazine)、瑞普里尼 (resperine)、甲基多巴 (methyldopa)、
 二羥苯丙胺酸、鹽酸 α -甲基多巴之特戊醯氧乙基酯、茶鹼 (theophylline)、葡萄糖酸鈣乳酸亞鐵、
 酮洛芬 (ketoprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、頭孢力新 (cephalexin)、魯派瑞多 (haloperidol)、佐美酸 (zomepirac)、
 長春胺 (vincamine)、二氮平、苯氧苯甲胺 (phenoxybenzamine)、 β -阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑 (諸如硝苯地平 (nifedipine))、
 地爾硫卓 (diltiazem)、維拉帕米 (verapamil)、賴諾普利 (lisinopril)、卡托普利 (captopril)、雷米普利 (ramipril)、
 福斯普利 (fosimopril)、貝那普利 (benazepril)、賴苯普利 (

libenzapril)、西拉普利(cilazapril)、西拉普利拉(cilazaprilat)、培哚普利(perindopril)、佐芬普利(zofenopril)、依那普利(enalapril)、因達普利(indalapril)、曲瑪普利(qumapril)及其類似物。

[0086] 活性劑可以中性形式、游離鹼形式或醫藥學上可接受之鹽形式存在於本發明組成物中。醫藥學上可接受之鹽包括酸性或鹼性基團之鹽，該等基團可存在於活性劑中。本質上為鹼性之活性劑能夠與各種無機及有機酸形成多種鹽。本文中適用之鹼性活性劑的醫藥學上可接受之酸加成鹽為形成酸加成鹽者，亦即包括藥理學上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽（亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)）。除以上所提及之酸之外，包括胺基部分之活性劑可與各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。適合的鹼式鹽可由形成無毒鹽之鹼形成，例如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及二乙醇胺鹽。參見例如 Berge 等人 (1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19，其揭示內容在此以引用方式併入本文中。

[0087] 在本發明之組成物中，藥理學活性劑將（完全

或部分) 溶解於組成物之一或多個組分中或分散於組成物之一或多個組分中。片語「溶解或分散」意欲涵蓋所有使標的組成物中存在活性劑之方法且包括溶解、分散、部分溶解及分散、及/或懸浮及類似方法。此外，在本發明之其中活性劑以固體顆粒形式懸浮於組成物之一或多個其他組分內之某些實施例中，活性劑顆粒可用微粒化程序預先處理，諸如美國申請公開案第 2009/0215808 號中所描述者，其揭示內容在此以引用方式併入本文中，以提供具有實質上均勻粒度（其大部分屬於微米（ μm ）範圍內）之粒子群。

[0088] 取決於活性劑之特性、需要用於劑型之所需劑量及其所欲用途，以組成物之總重量計（重量%），藥理學活性劑（其可包括一或多種合適活性劑）可以如下含量存在於所揭示之組成物中：約 50 至約 0.1 重量百分比，例如約 40 至約 0.1 重量%、約 30 至約 0.1 重量%、約 20 至約 0.1 重量%、約 10 至約 0.1 重量%、約 9 至約 0.1 重量%、約 8 至約 0.1 重量%、約 7 至約 0.1 重量%、約 6 至約 0.1 重量%、約 5 至約 0.1 重量%、約 4 至約 0.1 重量%、約 3 至約 0.1 重量%、約 2 至約 0.1 重量%或約 1 至約 0.1 重量%。

[0089] 在一些實施例中，取決於活性劑之特性、需要用於劑型之所需劑量及其所欲用途，藥理學活性劑可以如下含量存在於所揭示之組成物中：約 0.1 至約 5 重量%、約 5 至約 10 重量%、約 10 至約 20 重量%、約 20 至約 30

重量%、約 30 至約 40 重量%或約 40 至約 50 重量%。

[0090] 在一些實施例中，活性劑以約 1 至約 10 重量%之量存在於組成物中，且因此可裝載於合適劑型中以提供以下範圍之單劑量：約 0.01 mg 至約 1000 mg，或約 0.1 mg 至約 500 mg，或約 2 mg 至約 250 mg，或約 2 mg 至約 250 mg，或約 2 mg 至約 150 mg，或約 5 mg 至約 100 mg，或約 5 mg 至約 80 mg。舉例而言，在一些實施例中，活性劑以如下含量存在於組成物中：約 2 重量%至約 9 重量%，約 3 重量%至約 8 重量%，約 4 重量%至約 7 重量%，或約 5 重量%至約 6 重量%。在一些實施例中，活性劑以如下含量存在於組成物中：約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%或約 10 重量%。

[0091] 對於包括類鴉片活性劑之一些實施例，例示性單劑量包括（但不限於）約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg 及約 160 mg。

[0092] 在包括 CNS 鎮靜劑或 CNS 興奮劑之其他實施例中，例示性單劑量包括（但不限於）約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 11 mg、

約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 21 mg、約 22 mg、約 23 mg、約 24 mg、約 25 mg、約 26 mg、約 27 mg、約 28 mg、約 29 mg、約 30 mg、約 31 mg、約 32 mg、約 33 mg、約 34 mg、約 35 mg、約 36 mg、約 37 mg、約 38 mg、約 39 mg、約 40 mg、約 41 mg、約 42 mg、約 43 mg、約 44 mg、約 45 mg、約 46 mg、約 47 mg、約 48 mg、約 49 mg、約 50 mg、約 51 mg、約 52 mg、約 53 mg、約 54 mg、約 55 mg、約 56 mg、約 57 mg、約 58 mg、約 59 mg、約 60 mg、約 61 mg、約 62 mg、約 63 mg、約 64 mg、約 65 mg、約 66 mg、約 67 mg、約 68 mg、約 69 mg、約 70 mg、約 71 mg、約 72 mg、約 73 mg、約 74 mg、約 75 mg、約 76 mg、約 77 mg、約 78 mg、約 79 mg、約 80 mg、約 81 mg、約 82 mg、約 83 mg、約 84 mg、約 85 mg、約 86 mg、約 87 mg、約 88 mg、約 89 mg、約 90 mg、約 91 mg、約 92 mg、約 93 mg、約 94 mg、約 95 mg、約 96 mg、約 97 mg、約 98 mg、約 99 mg 及約 100 mg。

[0093] 在其中活性劑包括羥考酮游離鹼的一些實施例中，以組成物之總重量計（重量%），活性劑以如下含量存在於組成物中：約 50 至約 0.1 重量百分比，例如約 40 至約 0.1 重量%、約 30 至約 0.1 重量%、約 20 至約 0.1 重量%、約 10 至約 0.1 重量%、約 9 至約 0.1 重量%、約 8 至約 0.1 重量%、約 7 至約 0.1 重量%、約 6 至約 0.1 重量

%、約 5 至約 0.1 重量%、約 4 至約 0.1 重量%、約 3 至約 0.1 重量%、約 2 至約 0.1 重量%或約 1 至約 0.1 重量%。

[0094] 在其中活性劑包括羥考酮游離鹼的一些實施例中，活性劑可以如下含量存在於所揭示之組成物中：約 0.1 至約 5 重量%、約 5 至約 10 重量%、約 10 至約 20 重量%、約 20 至約 30 重量%、約 30 至約 40 重量%或約 40 至約 50 重量%。

[0095] 在其中活性劑包含羥考酮游離鹼的一些實施例中，活性劑以約 1 至約 10 重量%之量存在於組成物中，且因此可裝載於合適劑型中以提供以下範圍內之單劑量：約 0.01 mg 至約 1000 mg，或約 0.1 mg 至約 500 mg，或約 2 mg 至約 250 mg，或約 2 mg 至約 250 mg，或約 2 mg 至約 150 mg，或約 5 mg 至約 100 mg，或約 5 mg 至約 80 mg。舉例而言，在一些實施例中，當活性劑包含羥考酮游離鹼時，活性劑以如下含量存在於組成物中：約 2 重量%至約 9 重量%、約 3 重量%至約 8 重量%、約 4 重量%至約 7 重量%或約 5 重量%至約 6 重量%。在一些實施例中，當活性劑包含羥考酮游離鹼時，活性劑以如下含量存在於組成物中：約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%或約 10 重量%。

[0096] 對於一些實施例，當活性劑包含羥考酮游離鹼時，例示性單劑量包括（但不限於）約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20

mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg 及約 160 mg。

[0097] 在一些實施例中，當活性劑為羥考酮游離鹼時，活性劑以約 1 至約 10 重量%之量存在於組成物中，且因此可裝載於合適劑型中以提供以下範圍之單劑量：約 0.01 mg 至約 1000 mg，或約 0.1 mg 至約 500 mg，或約 2 mg 至約 250 mg，或約 2 mg 至約 250 mg，或約 2 mg 至約 150 mg，或約 5 mg 至約 100 mg，或約 5 mg 至約 80 mg。舉例而言，在一些實施例中，羥考酮游離鹼以如下含量存在於組成物中：約 2 重量%至約 9 重量%，約 3 重量%至約 8 重量%，約 4 重量%至約 7 重量%，或約 5 重量%至約 6 重量%。

在一些實施例中，羥考酮游離鹼以如下含量存在於組成物中：約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%或約 10 重量%。

[0098] 所需活性劑之精確量可由藥理學技術中熟知的常規方法確定，且將取決於試劑類型以及該試劑之藥物動力學及藥效學。

高黏度液體載劑材料 (HVLCM)

[0099] HVLCM 為非聚合型、非水可溶性液體材料，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶。術語「非水可溶性」是指材料在 25°C 及 1 個大氣壓下可溶於水的程度小於一重量百分比。術語「非聚合型」是指在酯之酸部分中基本上不含重複單元的酯或混合酯，以及具有酸部分且其中該酸部分中之官能單元重複少數次之酯或混合酯（亦即寡聚物）。通常，在酯之酸部分中具有超過五個相同且相鄰重複單元或重複體之材料係排除在本文中所用之術語「非聚合型」之外，但含有二聚體、三聚體、四聚體或五聚體之材料係包括於此術語之範疇內。當該酯由可進一步酯化之含有羥基的羧酸部分（諸如乳酸或乙醇酸）所形成時，重複單元之數目是基於乳酸交酯或乙醇酸交酯部分之數目而非乳酸或乙醇酸部分之數目來計算，其中乳酸交酯重複單元含有兩個由其各別的羥基及羧基部分所酯化之乳酸部分，且其中乙醇酸交酯重複單元含有兩個由其各別的羥基及羧基部分所酯化之乙醇酸部分。在其醇部分中具有 1 至約 20 個醚化多元醇或在其醇部分具有 1 至約 10 個甘油部分之酯類視為如本文中所使用之該術語非聚合型。HVLCM 可為以碳水化合物為基礎者，且可包括與一或多種羧酸以化學方式結合之一或多種環狀碳水化合物。其中當酯含有醇部分（例如甘油）時，HVLCM 亦包括一或多種羧酸之非聚合型酯或混合酯，其在 37°C 下之黏度為至少 5,000 cP，且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶。該酯可例如包括約 2 至約 20

個羥基酸部分。可用於且包括於所揭示之組成物中之各種 HVLCM 係述於美國專利第 5,747,058 號；第 5,968,542 號；及第 6,413,536 號中；其中各者之揭示內容在此以引用方式併入本文中。本發明之組成物可使用此等專利案中所述之任何 HVLCM，但不限於任何特定描述之材料。

[0100] 以組成物之總重量計，HVLCM 可以約 35 重量%至約 45 重量%存在於組成物中。舉例而言，以組成物之總重量計，HVLCM 可以如下含量存在於組成物中：約 36 重量%至約 45 重量%、約 37 重量%至約 45 重量%、約 38 重量%至約 45 重量%、約 39 重量%至約 45 重量%、約 40 重量%至約 45 重量%、約 41 重量%至約 45 重量%、約 42 重量%至約 45 重量%、約 43 重量%至約 45 重量%或約 44 重量%至約 45 重量%。在一些實施例中，以組成物之總重量計，HVLCM 可以如下含量存在於組成物中：約 35 重量%至約 37 重量%、約 37 重量%至約 39 重量%、約 39 重量%至約 41 重量%、約 41 重量%至約 43 重量%或約 43 重量%至約 45 重量%。在一些實施例中，以組成物之總重量計，HVLCM 可以如下含量存在於組成物中：約 35 重量%、約 36 重量%、約 37 重量%、約 38 重量%、約 39 重量%、約 40 重量%、約 41 重量%、約 42 重量%、約 43 重量%、約 44 重量%或約 45 重量%。

[0101] 在一些實施例中，係以相對於組成物中溶劑之量來提供組成物中 HVLCM 之量。舉例而言，HVLCM 與溶劑可以約 1.3:1 至約 1:1，例如約 1.20:1 至約 1:1、約

1.15:1 至約 1:1、約 1.10:1 至約 1:1 或約 1:1 之比率提供於組成物中。舉例而言，在一些實施例中，HVLCM 與溶劑可以約 1.30:1.0、約 1.25:1.0、約 1.20:1.0、約 1.15:1.0 或約 1.0:1.0 之比率提供於組成物中。在一些實施例中，HVLCM 與溶劑可以約 0.6:1 至約 1.6:1，例如約 0.8:1 至約 1.5:1 或約 0.9:1 至約 1.5:1 之比率提供於組成物中。舉例而言，在一些實施例中，HVLCM 與溶劑（例如三乙酸甘油酯）可以約 0.6:1.0、約 0.7:1.0、約 0.8:1.0、約 0.9:1.0、約 1.0:1.0、約 1.1:1.0、約 1.2:1.0、約 1.3:1.0、約 1.4:1.0、約 1.5:1.0 或約 1.6:1.0 之比率提供於組成物中。

[0102] 在一些實施例中，組成物中可包括乙酸異丁酸蔗糖酯（「SAIB」）作為 HVLCM 或是 HVLCM 可包括 SAIB。SAIB 在 -80℃ 至超過 100℃ 範圍內之溫度下為非聚合型高黏性液體，其為在六個異丁酸酯對兩個乙酸酯之標稱比率下的完全酯化蔗糖衍生物。SAIB 之化學結構係提供於美國申請公開案第 2009/0215808 號中，其揭示內容在此以引用方式併入本文中。SAIB 材料可自多種商業來源獲得，包括 Eastman Chemical Company，其中其可以不結晶但呈極高黏性液體形式之混合酯獲得。其為疏水性、非晶質、低分子量分子，其不溶於水且具有隨溫度而改變之黏度。舉例而言，純 SAIB 在環境溫度（RT）下展現約 2,000,000 厘泊（cP）之黏度且在 80℃ 下展現約 600 cP 之黏度。SAIB 材料具有獨特的溶液-黏度關係，即在多種有

機溶劑中所形成之 SAIB 溶液與純 SAIB 材料相比具有顯著較低的黏度值，因此 SAIB-有機溶劑溶液使其本身能夠使用常規設備（諸如混合器、液泵及膠囊產生器）來加工。SAIB 亦應用於藥物的調配及遞送，例如在美國專利第 5,747,058 號；第 5,968,542 號；第 6,413,536 號；及第 6,498,153 號中所者述，其揭示內容在此以引用方式併入本文中。

[0103] 在本發明之組成物中，SAIB 可以組成物之總重量計約 35 重量%至約 45 重量%來用作 HVLCM 或包括於 HVLCM 中。舉例而言，以組成物之總重量計，SAIB 可以如下含量存在於組成物中：約 36 重量%至約 45 重量%、約 37 重量%至約 45 重量%、約 38 重量%至約 45 重量%、約 39 重量%至約 45 重量%、約 40 重量%至約 45 重量%、約 41 重量%至約 45 重量%、約 42 重量%至約 45 重量%、約 43 重量%至約 45 重量%或約 44 重量%至約 45 重量%。在一些實施例中，以組成物之總重量計，SAIB 可以如下含量存在於組成物中：約 35 重量%至約 37 重量%、約 37 重量%至約 39 重量%、約 39 重量%至約 41 重量%、約 41 重量%至約 43 重量%或約 43 重量%至約 45 重量%。在一些實施例中，以組成物之總重量計，SAIB 可以如下含量存在於組成物中：約 35 重量%、約 36 重量%、約 37 重量%、約 38 重量%、約 39 重量%、約 40 重量%、約 41 重量%、約 42 重量%、約 43 重量%、約 44 重量%或約 45 重量%。

[0104] 在一些實施例中，係以相對於組成物中溶劑（例如三乙酸甘油酯）之量來提供組成物中 SAIB 之量。舉例而言，SAIB 與溶劑可以約 1.3:1 至約 1:1，例如約 1.20:1 至約 1:1、約 1.15:1 至約 1:1、約 1.10:1 至約 1:1 或約 1:1 之比率提供於組成物中。舉例而言，在一些實施例中，SAIB 與溶劑可以約 1.30:1.0、約 1.25:1.0、約 1.20:1.0、約 1.15:1.0 或約 1.0:1.0 之比率提供於組成物中。在一些實施例中，SAIB 與溶劑可以約 0.6:1 至約 1.6:1，例如約 0.8:1 至約 1.5:1 或約 0.9:1 至約 1.5:1 之比率提供於組成物中。舉例而言，在一些實施例中，SAIB 與溶劑（例如三乙酸甘油酯）可以約 0.6:1.0、約 0.7:1.0、約 0.8:1.0、約 0.9:1.0、約 1.0:1.0、約 1.1:1.0、約 1.2:1.0、約 1.3:1.0、約 1.4:1.0、約 1.5:1.0 或約 1.6:1.0 之比率提供於組成物中。

[0105] 在一些實施例中，有利的是提供具有較低過氧化物含量之 SAIB 載劑材料以避免組成物及/或活性劑之各種組分的基於過氧化物之降解。參見例如美國專利申請公開案第 US 2007/0027105 號，「Peroxide Removal From Drug Delivery Vehicle」，其揭示內容在此以引用方式併入本文中。

溶劑

[0106] 本發明之組成物中可使用溶劑以溶解以下成分中之一或多者：HVCLM；活性劑；網狀物形成劑；流變

改質劑；增黏劑；親水性試劑；及穩定劑。在一些實施例中，溶劑可溶解 HVLCM 及網狀物形成劑。在本發明組成物的一些實施例中，組成物可同時包括親水性溶劑及疏水性溶劑。適用於與本發明之組成物一起使用之有機溶劑包括（但不限於）：經取代之雜環化合物，諸如 N-甲基-2-吡咯啉酮（NMP）及 2-吡咯啉酮（2-pyrrol）；三乙酸甘油酯；碳酸與烷基醇之酯，諸如碳酸仲丙酯、碳酸仲乙酯及碳酸二甲酯；脂肪酸，諸如乙酸、乳酸及庚酸；單羧酸、二羧酸及三羧酸之烷基酯，諸如乙酸 2-乙氧基乙酯、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乳酸乙酯、丁酸乙酯、丙二酸二乙酯、葡萄糖酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、丁二酸二乙酯、三丁酸甘油酯、己二酸二甲酯、丁二酸二甲酯、草酸二甲酯、檸檬酸二甲酯、檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三丁酯、三乙酸甘油酯；烷基酮，諸如丙酮及甲基乙基酮；醚醇，諸如 2-乙氧基乙醇、乙二醇二甲醚、四氫呋喃聚乙二醇醚（glycofurol）及環亞甲基甘油醚；醇，諸如苯甲醇、乙醇及丙醇；多羥基醇，諸如丙二醇、聚乙二醇（PEG）、甘油（丙三醇）、1,3-丁二醇及異亞丙基二醇（2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊二烯酮-4-甲醇）；丙酮縮甘油（Solketal）；二烷基醯胺，諸如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺；二甲亞砜（DMSO）及二甲砜；四氫呋喃；內酯，諸如 ϵ -己內酯及丁內酯；環狀烷基醯胺，諸如己內醯胺；芳族醯胺，諸如 N,N-二甲基-間甲苯醯胺及 1-十二烷基氮雜環庚-2-酮；及類似物；以及其混合物及組合。

[0107] 在一些實施例中，溶劑包括或是選自三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、二甲亞砜、乳酸乙酯、碳酸仲丙酯及四氫呋喃聚乙二醇醚。在一些實施例中，溶劑為三乙酸甘油酯，其為親水性溶劑。在一些實施例中，該親水性三乙酸甘油酯溶劑可與疏水性溶劑組合以提供組成物內之疏水性/親水性溶劑系統。

[0108] 以組成物之總重量計，溶劑（其可包括一或多種合適的溶劑物質）可以約 31 重量%至約 45 重量%存在於組成物中。舉例而言，以組成物之總重量計，溶劑可以如下含量存在於組成物中：約 32 重量%至約 45 重量%、約 33 重量%至約 45 重量%、約 34 重量%至約 45 重量%、約 35 重量%至約 45 重量%、約 36 重量%至約 45 重量%、約 37 重量%至約 45 重量%、約 38 重量%至約 45 重量%、約 39 重量%至約 45 重量%、約 40 重量%至約 45 重量%、約 41 重量%至約 45 重量%、約 42 重量%至約 45 重量%、約 43 重量%至約 45 重量%或約 44 重量%至約 45 重量%。在一些實施例中，以組成物之總重量計，溶劑可以如下含量存在於組成物中：約 31 重量%至約 33 重量%、約 33 重量%至約 35 重量%、約 35 重量%至約 37 重量%、約 37 重量%至約 39 重量%、約 39 重量%至約 41 重量%、約 41 重量%至約 43 重量%、約 43 重量%至約 45 重量%。在一些實施例中，以組成物之總重量計，溶劑可以如下含量存在於組成物中：約 31 重量%、約 32 重量%、約 33 重量%、約 34 重量%、約 35 重量%、約 36 重量%、約 37 重量%、

約 38 重量%、約 39 重量%、約 40 重量%、約 41 重量%、約 42 重量%、約 43 重量%、約 44 重量%或約 45 重量%。

流變改質劑

[0109] 流變是指液體之變形及/或流動之性質，且流變改質劑是用於修正液體組成物之黏度及流動。可用於本發明組成物中之流變改質劑包括例如辛酸/癸酸三酸甘油酯（例如 Miglyol® 810 或 Miglyol® 812）、十四烷酸異丙酯（IM 或 IPM）、油酸乙酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯及苯甲酸苯甲酯。

[0110] 在一些實施例中，流變改質劑為或包括 IPM。以組成物之總重量計（重量%），流變改質劑（其可包括一或多種合適的流變改質劑物質）可以約 2 至約 10 重量百分比存在於組成物中，例如約 2 至約 8 重量%、約 2 至約 6 重量%或約 2 至約 4 重量%。在一些實施例中，流變改質劑以如下含量存在於組成物中：約 2 至約 4 重量%、約 4 至約 6 重量%、約 6 至約 8 重量%或約 8 至約 10 重量%。舉例而言，在一些實施例中，流變改質劑（例如 IPM）以約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%或約 10 重量%存在於組成物中。

[0111] 在一些實施例中，流變改質劑以相對於組成物中溶劑量之量存在於本發明組成物中。舉例而言，在一些實施例中，溶劑與流變改質劑以約 1:0.3 至約 1.0:0.05，

例如約 1:0.2 至約 1:0.06、約 1:0.1 至約 1:0.07 或約 1:0.09 至約 1:0.08 之比率存在於組成物中。舉例而言，在一些實施例中，溶劑與流變改質劑以約 1.0:0.3、約 1.0:0.2、約 1.0:0.1、約 1.0:0.09、約 1.0:0.08、約 1.0:0.07、約 1.0:0.06 或約 1.0:0.05 之比率存在於組成物中。在其中溶劑為三乙酸甘油酯且流變改質劑為 IPM 的一些實施例中，溶劑與流變改質劑以約 1.0:0.3、約 1.0:0.2、約 1.0:0.1、約 1.0:0.09、約 1.0:0.08、約 1.0:0.07、約 1.0:0.06 或約 1.0:0.05 之比率存在於組成物中。

網狀物形成劑

[0112] 可將網狀物形成劑添加至組成物中使得在曝露於水性環境時，其形成組成物內之三維網狀物。儘管不意欲受任何特定理論所約束，咸信該網狀物形成劑在曝露於水性環境時可形成組成物內之微網狀物。此微網狀物的形成似乎至少部分係由於網狀物形成劑之相轉換（例如玻璃轉移溫度 T_g 之改變）所致。結果咸信為在組成物與腸胃道的水性環境之間的界面上沈澱之網狀物形成劑之皮膚或表面層，以及組成物內沈澱之網狀物形成劑之三維微網狀物之形成。網狀物形成劑係經選擇以在經選擇用於組成物之溶劑中具有優良溶解度，例如介於約 0.1 與 20 重量 % 之間的溶解度。此外，優良網狀物形成劑之 LogP 將典型地在約 -1 與 7 之間。合適的網狀物形成劑包括例如乙酸丁酸纖維素（「CAB」）、碳水化合物聚合物、碳水化合物聚

合物與其他聚合物之有機酸、水溶膠、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、Pluronic®（非離子性三嵌段共聚物）、Eudragit®（聚甲基丙烯酸酯）、Carbomer™（聚丙烯酸）、羥基丙基甲基纖維素、其他乙酸纖維素（諸如三乙酸纖維素）、聚（甲基丙烯酸甲酯）（PMMA）以及任何其他能夠在水性環境中締合、排列或凝結以形成三維網狀物之材料。

[0113] 在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其數量平均分子量在約 50,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓範圍內，例如約 60,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓、約 70,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓、約 80,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓或約 90,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其數量平均分子量在約 60,000 道爾頓至約 90,000 道爾頓或約 70,000 道爾頓至約 80,000 道爾頓範圍內。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其數量平均分子量為約 50,000 道爾頓、約 55,000 道爾頓、約 60,000 道爾頓、約 65,000 道爾頓、約 70,000 道爾頓、約 75,000 道爾頓、約 80,000 道爾頓、約 85,000 道爾頓、約 90,000 道爾頓、約 95,000 道爾頓或約 100,000 道爾頓。

[0114] 在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其具有至少一種選自以下之特徵：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在

約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。在一些其他實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其包含以下中之至少兩者：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。在其他實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其包含所有以下三者：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

[0115] 因此，在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內且乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內且羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內且羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。在其他實施例中，本發明組成物中使用之網

狀物形成劑為或包括 CAB，其丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內且羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。在其他實施例中，除上述丁醯基含量、乙醯基含量及/或羥基含量之特徵中之一者外，CAB 之數量平均分子量亦在約 50,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓範圍內，例如約 60,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓、約 70,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓、約 80,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓或約 90,000 道爾頓至約 100,000 道爾頓。在其他實施例中，除上述丁醯基含量、乙醯基含量及/或羥基含量之特徵中之一者外，CAB 之數量平均分子量亦在約 60,000 道爾頓至約 90,000 或約 70,000 道爾頓至約 80,000 道爾頓範圍內。在其他實施例中，除上述丁醯基含量、乙醯基含量及/或羥基含量之特徵中之一者外，CAB 之數量平均分子量亦為約 50,000 道爾頓、約 55,000 道爾頓、約 60,000 道爾頓、約 65,000 道爾頓、約 70,000 道爾頓、約 75,000 道爾頓、約 80,000 道爾頓、約 85,000 道爾頓、約 90,000 道爾頓、約 95,000 道爾頓或約 100,000 道爾頓。

[0116] 在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 381-20BP 級乙酸丁酸纖維素（可自 Eastman Chemicals 獲得之「CAB 381-20BP」）。在一些實施例中，本發明組成物中使用之網狀物形成劑為或包括 CAB，其中該 CAB 為非生物可降解之聚合物材料，其具有以下化學及物理特徵：丁醯基含量為約 36 重量%、乙

醯基含量為約 15.5 重量%、羥基含量為約 0.8%、熔點為約 185°C -196°C、玻璃轉移溫度為約 128°C 及數量平均為約 66,000 至 83,000，例如約 70,000。在一些實施例中，若組成物中使用 CAB 材料，則其可在添加至組成物之前經歷乙醇洗滌步驟（及後續之乾燥步驟）以移除其中的潛在污染物。

[0117] 在一些實施例中，本發明之網狀物形成劑特定地排除具有以下條件之網狀物形成劑：乙醯基含量為約 2.0%、丁醯基含量為約 46.0%、羥基含量為 4.8%、熔點為約 150°C -160°C、玻璃轉移溫度為約 136°C 及數量平均分子量為約 20,000，例如可自 Eastman Chemicals 獲得之 CAB-553-0.4。

[0118] 在一些實施例中，本發明之網狀物形成劑特定地排除可溶於乙醇中之網狀物形成劑，例如 CAB。

[0119] 以組成物之總重量計（重量%），網狀物形成劑（其可包括一或多種的合適網狀物形成劑材料）可以約 0.1 至約 20 重量百分比存在於組成物中，例如約 1 至約 18 重量%、約 2 至約 10 重量%、約 4 至約 6 重量%或約 5 重量%。在一些實施例中，網狀物形成劑以約 0.1 至約 1 重量%、約 1 至約 5 重量%、約 5 至約 10 重量%、約 10 至約 15 重量%或約 15 至約 20 重量%存在於本發明之組成物中。在一些實施例中，網狀物形成劑以約 0.1 重量%、約 0.5 重量%、約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重

量%、約 9 重量%、約 10 重量%、約 11 重量%、約 12 重量%、約 13 重量%、約 14 重量%、約 15 重量%、約 16 重量%、約 17 重量%、約 18 重量%、約 19 重量%或約 20 重量%存在於本發明之組成物中。

親水性試劑

[0120] 可用作本發明組成物中之「親水性試劑」之材料包括對水性系統具有天然親和性之材料。就本發明目的而言，若一材料顯示介於約 10%至約 100% (w/w) 之間的吸水性，則該材料可視為親水性試劑。親水性試劑將具有低 LogP 值，例如 LogP 小於+1。如上文所論述的，有多種可用於產生本發明之組成物的成分可分類為親水性材料（例如親水性溶劑），或至少是一種具有親水性部分之材料（例如流變改質劑）。因為組成物中使用之 HVLCM 材料為疏水性的，所以有用的是組成物中包括其他親水性材料以提供經平衡而同時具有疏水性及親水性特性的載劑系統。舉例而言，據信本發明組成物中包含一或多種親水性試劑可參與活性劑自組成物擴散的控制。因此，合適的親水性試劑包括（但不限於）糖，諸如山梨糖醇、乳糖、甘露醇、果糖、蔗糖及右旋糖；鹽，諸如氯化鈉及碳酸鈉；澱粉；玻尿酸；甘胺酸；纖維蛋白；膠原蛋白；聚合物，諸如羥基丙基纖維素（「HPC」）、羧甲基纖維素、羥基乙基纖維素（「HEC」）；聚乙二醇及聚乙烯吡咯酮及類似物。在一些實施例中，提供包括 HEC 作為親水性試

劑或親水性試劑之組分的控制釋放載劑系統。

[0121] 以組成物之總重量計（重量％），親水性試劑（其可包括一或多種合適的親水性試劑材料，例如 HEC）可以如下含量存在於組成物中：約 0.1 至約 10 重量百分比，例如約 1 至約 8 重量％、約 2 至約 7 重量％、約 3 至約 6 重量％或約 4 至約 5 重量％。在一些實施例中，親水性試劑以約 0.1 重量％至約 0.5 重量％、約 0.5 重量％至約 1 重量％、約 1 重量％至約 5 重量％或約 5 重量％至約 10 重量％存在於本發明組成物中。在一些實施例中，親水性試劑以約 0.1 重量％、約 0.5 重量％、約 1 重量％、約 2 重量％、約 3 重量％、約 4 重量％、約 5 重量％、約 6 重量％、約 7 重量％、約 8 重量％、約 9 重量％或約 10 重量％存在於本發明組成物中。

增黏劑

[0122] 可選擇增黏劑以具有良好氫鍵結能力，諸如每分子鍵結能力大於或等於一。在某些情況下，增黏劑在組成物中具有極低至無顯著溶解度。若該試劑為可溶性的，則在一些實施例中，溶解度小於 50 重量％。對於無機或礦物質增黏劑而言，該材料之比表面積較佳為大於或等於約 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 。合適的增黏劑包括生物可降解及非生物可降解之聚合物材料。合適的生物可降解聚合物及寡聚物之非限制性實例包括：聚(乳酸交酯)、聚(乳酸交酯-共聚-乙醇酸交酯)、聚(乙醇酸交酯)、聚(己內酯)、聚醯胺、聚酸

酐、聚胺基酸、聚原酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚(磷吡)、聚(磷酸酯)、聚酯醯胺、聚二氧環己酮、聚縮醛、聚縮酮、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、可降解聚胺基甲酸酯、聚羥基丁酸酯、聚羥基戊酸酯、聚草酸伸烷基酯、聚丁二酸伸烷基酯、聚(蘋果酸)、甲殼素、聚葡萄糖胺糖以及上述材料的共聚物、三元共聚物、氧化纖維素、羥基乙基纖維素或組合或混合物。合適的非生物可降解聚合物包括：聚丙烯酸酯、乙烯-乙酸乙烯酯聚合物、纖維素及纖維素衍生物、經醯基取代之乙酸纖維素及其衍生物（包括乙酸丁酸纖維素（CAB），其在本文中亦用作網狀物形成劑）、不易侵蝕的聚胺基甲酸酯、聚苯乙烯、聚氯乙烯、聚氟乙烯、聚乙烯(咪唑)、氯磺酸化聚烯烴、聚環氧乙烷及聚乙烯。

[0123] 其他合適的增黏材料包括礦物質粒子，諸如黏土混合物，包括滑石、皂土及高嶺土；金屬氧化物，包括二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣；及發煙矽石，試劑級矽、沈澱矽石、非晶矽石、膠態二氧化矽、熔融矽石、矽膠及石英。在本發明之一些實施例中，組成物中使用膠態二氧化矽（例如 Cab-O-Sil® M-5P，其為符合美國藥典/官定處方書（U.S. Pharmacopeia/National Formulary）中之藥典專論「Colloidal Silicon Dioxide」的未經處理之發煙矽石）作為增黏劑。

[0124] 以組成物之總重量計（重量%），增黏劑（例如礦物質粒子，其可包括一或多種合適的增黏材料）可以

約 2.4 至約 6.0 重量百分比存在於組成物中，例如約 2.5 至約 6.0 重量%、約 2.6 至約 6.0 重量%、約 2.7 至約 6.0 重量%、約 2.8 至約 6.0 重量%、約 2.9 至約 6.0 重量%、約 3.0 至約 6.0 重量%、約 3.1 至約 6.0 重量%、約 3.2 至約 6.0 重量%、約 3.3 至約 6.0 重量%、約 3.4 至約 6.0 重量%、約 3.5 至約 6.0 重量%、約 3.6 至約 6.0 重量%、約 3.7 至約 6.0 重量%、約 3.8 至約 6.0 重量%、約 3.9 至約 6.0 重量%、約 4.0 至約 6.0 重量%、約 4.1 至約 6.0 重量%、約 4.2 至約 6.0 重量%、約 4.3 至約 6.0 重量%、約 4.4 至約 6.0 重量%、約 4.5 至約 6.0 重量%、約 4.6 至約 6.0 重量%、約 4.7 至約 6.0 重量%、約 4.8 至約 6.0 重量%、約 4.9 至約 6.0 重量%、約 5.0 至約 6.0 重量%、約 5.1 至約 6.0 重量%、約 5.2 至約 6.0 重量%、約 5.3 至約 6.0 重量%、約 5.4 至約 6.0 重量%、約 5.5 至約 6.0 重量%、約 5.6 至約 6.0 重量%、約 5.7 至約 6.0 重量%、約 5.8 至約 6.0 重量%或約 5.9 至約 6.0 重量%。

[0125] 在一些實施例中，本發明之組成物包括增黏劑，例如礦物質粒子，其含量為約 2.4 至約 2.6 重量%、約 2.6 重量%至約 2.8 重量%、約 2.8 重量%至約 3.0 重量%、約 3.0 重量%至約 3.2 重量%、約 3.2 重量%至約 3.4 重量%、約 3.4 重量%至約 3.6 重量%、約 3.6 重量%至約 3.8 重量%、約 3.8 重量%至約 4.0 重量%、約 4.0 重量%至約 4.2 重量%、約 4.2 重量%至約 4.4 重量%、約 4.4 重量%至約 4.6 重量%、約 4.6 重量%至約 4.8 重量%、約 4.8

重量%至約 5.0 重量%、約 5.0 重量%至約 5.2 重量%、約 5.2 重量%至約 5.4 重量%、約 5.4 重量%至約 5.6 重量%、約 5.6 重量%至約 5.8 重量%或約 5.8 重量%至約 6.0 重量%。

[0126] 在一些實施例中，本發明之組成物包括增黏劑，例如礦物質粒子（例如二氧化矽），其含量為約 2.4 重量%、約 2.5 重量%、約 2.6 重量%、約 2.7 重量%、約 2.8 重量%、約 2.9 重量%、約 3.0 重量%、約 3.1 重量%、約 3.2 重量%、約 3.3 重量%、約 3.4 重量%、約 3.5 重量%、約 3.6 重量%、約 3.7 重量%、約 3.8 重量%、約 3.9 重量%、約 4.0 重量%、4.1 重量%、4.2 重量%、4.3 重量%、4.4 重量%、4.5 重量%、4.6 重量%、4.7 重量%、4.8 重量%、4.9 重量%、5.0 重量%、5.1 重量%、5.2 重量%、5.3 重量%、5.4 重量%、5.5 重量%、5.6 重量%、5.7 重量%、5.8 重量%、5.9 重量%或 6.0 重量%。

[0127] 如後文實例中所論述的，提供其量在上述指定之一或多種範圍以外的增黏劑（例如礦物質粒子，諸如二氧化矽）可能產生不想要的組成物特徵。舉例而言，可在相對低的二氧化矽含量下發現活性劑自組成物之溶解概況的變異性，例如由增加的膠囊間變異性所顯示的。另一方面，可在相對高的二氧化矽含量下發現可加工性降低，因為組成物之剛性及/或黏度增加。因此，在一些實施例中，本發明組成物特定地排除其量在上述指定之一或多種範圍以外的增黏劑(例如礦物質粒子)。

[0128] 在一些實施例中，以組成物之總重量計（重量％），溶解變異性與可加工性之間出乎意料、有益的平衡可由包括以下含量之增黏劑（例如礦物質粒子，諸如二氧化矽）實現：約 2.4 至約 5.4 重量百分比，例如約 2.4 至約 2.6 重量％、約 2.6 至約 2.8 重量％、約 2.8 至約 3.0 重量％、約 3.0 至約 3.2 重量％、約 3.2 至約 3.4 重量％、約 3.4 至約 3.6 重量％、約 3.6 至約 3.8 重量％、約 3.8 至約 4.0 重量％、約 4.0 至約 4.2 重量％、約 4.2 至約 4.4 重量％、約 4.4 至約 4.6 重量％、約 4.6 至約 4.8 重量％、約 4.8 至約 5.0 重量％、約 5.0 至約 5.2 重量％或約 5.2 至約 5.4 重量％。同樣的，溶解變異性與可加工性之間的有益平衡可由包括以下含量之增黏劑（例如礦物質粒子，諸如二氧化矽）實現：約 2.6 至約 5.4 重量％，例如約 2.8 至約 5.4 重量％、約 3.0 至約 5.4 重量％、約 3.2 至約 5.4 重量％、約 3.4 至約 5.4 重量％、約 3.6 至約 5.4 重量％、約 3.8 至約 5.4 重量％、約 4.0 至約 5.4 重量％、約 4.2 至約 5.4 重量％、約 4.4 至約 5.4 重量％、約 4.6 至約 5.4 重量％、約 4.8 至約 5.4 重量％、約 5.0 至約 5.4 重量％或約 5.2 至約 5.4 重量％。

[0129] 如上文所論述的，當以特定濃度範圍包括於本發明之組成物中時，增黏劑（例如礦物質粒子，諸如二氧化矽）可減少組成物之溶解變異性，例如膠囊間溶解變異性，如使用 USP Apparatus 2 溶解測試器及後文實例中所述之方法測定者。亦請參見 *USP-NF, Dissolution <711>*.

Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention; 2008，其揭示內容在此以引用方式併入本文中。

穩定劑

[0130] 可用作本發明組成物中之穩定劑的材料包括任何可抑制或減少組成物中與穩定劑混合之其他物質之降解（例如因化學反應所致者）的材料或物質。例示性穩定劑典型地為防止氧化損害及降解之抗氧化劑，例如檸檬酸鈉、抗壞血酸棕櫚酸酯、維生素 A 及沒食子酸丙酯及/或還原劑。其他實例包括抗壞血酸、維生素 E、亞硫酸氫鈉、丁基羥基甲苯（BHT）、BHA、乙醯半胱氨酸、單硫甘油、苯基- α -萘基胺、卵磷脂及 EDTA。以組成物之總重量計（重量%），此等穩定材料（其可包括一或多種此類合適材料）可以如下含量存在於組成物中：約 0.001 至約 2 重量百分比，例如約 0.01 至約 0.1 重量%或約 0.01 至約 0.02 重量%。在一些實施例中，本發明組成物特定地排除穩定劑，諸如以上列舉之穩定劑。

界面活性劑

[0131] 在一些實施例中，本發明之組成物可包括一或多種界面活性劑。可用作本發明之實施中的界面活性劑的材料包括中性及/或陰離子性/陽離子性賦形劑。因此，合適的帶電脂質包括（但不限於）磷脂醯膽鹼(卵磷脂)及其類似物。清潔劑將典型地為非離子性、陰離子性、陽離子

性或兩性界面活性劑。合適的界面活性劑之實例包括例如 Tergitol® 及 Triton® 界面活性劑（Union Carbide Chemicals and Plastics 產製）；聚氧伸乙基山梨醇酐，例如 TWEEN® 界面活性劑（Atlas Chemical Industries 產製）；聚山梨醇酯；聚氧伸乙基醚，例如 Brij；醫藥學上可接受之脂肪酸酯，例如硫酸十二烷基酯及其鹽；兩親性界面活性劑（甘油酯等）；Gelucire®（飽和聚二醇化甘油酯（例如 Gattefosse 品牌產品））；及類似材料。以組成物之總重量計（重量%），界面活性劑（其可包括一或多種合適的界面活性劑材料）可以如下含量存在於本發明之組成物中：約 0.01 至約 5 重量百分比，例如約 0.1 至約 5 重量%或約 0.1 至約 3 重量%。在一些實施例中，界面活性劑以約 0.1 重量%、約 0.5 重量%、約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%或約 5 重量%存在於本發明組成物中。

[0132] 在一些實施例中，用於併入本發明組成物中之合適界面活性劑包括一或多種 Gelucire®（飽和聚二醇化甘油酯）。合適的 Gelucire® 包括例如 Gelucire® 44/14（十二醯基聚氧甘油酯）及 Gelucire® 50/13（硬脂醯基聚氧甘油酯）。因此，在一些實施例中，以組成物之總重量計（重量%），Gelucire®，例如 Gelucire® 44/14、Gelucire® 50/13，或其組合以約 0.01 至約 5 重量百分比存在於本發明之組成物中，例如約 0.1 至約 5 重量%，或約 0.1 至約 3 重量%。在一些實施例中，Gelucire®，例如

Gelucire® 44/14、Gelucire® 50/13，或其組合以約 0.1 重量%、約 0.5 重量%、約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%或約 5 重量%存在於本發明之組成物中。

例示性組成物

[0133] 參考上述各種組分，現將描述例示性組成物。

[0134] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括藥理學活性劑；以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0135] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括藥理學活性劑；以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；及以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0136] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素（CAB），其中 HVLCM 與溶劑以約 1.3:1 至約 1:1 之比率存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0137] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素（CAB），其中 HVLCM、溶劑及流變改質劑以約 1.3:1.0:0.3 至約 1.0:1.0:0.05 之比率存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0138] 在一些實施例中，提供一種組成物，其與參考組成物（例如後文之實例 1 中所述之參考調配物 A）相比提供特定優點。因此，在一些實施例中，提供一種組成物，其包括藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；流變改質劑；及乙

酸丁酸纖維素（CAB），其中當在經改良以具有 20 目籃來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，HVLCM、溶劑及流變改質劑以足以增加釋放再現性之比率存在於組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0139] 在一些實施例中，釋放再現性增加可指組成物之活體外釋放概況之儲存時間-依賴性變化減少或減小。在這種實施例中，可相對於參考調配物 A 測定組成物之釋放再現性，參考調配物 A 在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間時，與其初始釋放概況相比展現超過 10%的平均藥物釋放減少，相似因數（ f_2 ）小於 50。

[0140] 如本文中所用之「相似因數」（ f_2 ）是指一加上測試產物與參考產物之間溶解藥物百分比之均方（平均平方和）差的對數反平方根變換。換言之，相似因數（ f_2 ）為所有時間點上測試產物 T_t 與參考產物 R_t 之間的差之誤差平方和的對數變換。其表示兩種相比較之組成物的相似性。根據 US FDA，通常 50-100 範圍內之相似因數為可接受的。 f_2 可計算如下： $f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100 \}$ ，其中 R_t 及 T_t 分別為參考產物及測試產物在所選 n 個時間點中之每一者時的累積溶解百分數。

[0141] 在一些實施例中，釋放再現性增加可指在特定時間點的膠囊間變異性減少或減小。在這種實施例中，膠

囊間變異性減少可由在特定時間點（例如 $t = 2$ 小時或 $t = 3$ 小時）的 %RSD 小於約 15%，例如小於約 10% 或小於約 5% 來證明。 %RSD 可計算如下： $\%RSD = ((SD(\text{標準差}) / \text{平均值}) \times 100)$ 。 在一些實施例中，膠囊間變異性減少可由 %RSD 為約 15% 至約 1%。 例如約 10% 至約 1% 或約 5% 至約 1% 來證明。

[0142] 用於測定組成物（例如含有羥考酮或氫可酮之組成物）之活體外釋放概況之時間依賴性變化或組成物之膠囊間變異性的合適活體外溶解測試條件如下：利用經改良以包括 20 目篩網懸籃以固持測試物件之 USP Apparatus 2 溶解測試器及含有 1000 ml 0.1 N HCl（具有 0.5%（w/w）SDS）之溶解介質。在 24 小時溶解測試過程中，溶解介質在 100 rpm 葉輪速度攪拌下保持在 37°C 下。所用標準取樣時間點為 0.5、2、3、6、12 及 24 小時。在各時間點獲取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下分析，其中移動相包括含 0.35%（w/v）SDS/0.7%（v/v）乙酸/44%（v/v）乙腈之水。當使用溶解測試測定組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化時，組成物可在測試之前儲存一段合適的時間，例如組成物可在 25°C /60% 相對濕度（RH）下儲存 1 至 6 個月或在 40°C /75% RH 下儲存 1 至 6 個月。所測試之每種組成物的適當膠囊數目可為例如 12 個膠囊。

[0143] 對於包括安非他命之組成物，可利用以下溶解測試方案：在 USP Apparatus 2 中利用雙相溶解介質。將

膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沈降器中用於溶解測試。溶解參數如下：溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，其中添加 200 ml 0.19 M 磷酸鹽緩衝液以使最終 pH 值為 6.0；葉輪速度：50 rpm；容器溫度：37°C。取樣時間點：0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、9、12 及 24 小時。取樣體積：1 mL。合適的 HPLC 參數如下：移動相 A：5 mM 1-癸烷磺酸、鈉鹽、5 mM 磷酸二氫鈉，pH 2.5；移動相 B：100%乙腈；移動相：67%移動相 A 及 33%移動相 B；210 nm 波長。所測試之每種組成物的適當膠囊數目可為例如 6 個膠囊。

[0144] 對於包括哌甲酯之組成物，可利用以下溶解測試方案：在 USP Apparatus 2 中利用雙相溶解介質。將膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沈降器中用於溶解測試。溶解參數如下：溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，其中添加 200 ml 0.19 M 磷酸鹽緩衝液以使最終 pH 值為 6.0；葉輪速度：50 rpm；容器溫度：37°C。取樣時間點：0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、9、12 及 24 小時。取樣體積：1 mL。合適的 HPLC 參數如下：移動相 A：5 mM 1-癸烷磺酸、鈉鹽、5 mM 磷酸二氫鈉，pH 2.5；移動相 B：100%乙腈；移動相：71%移動相 A 及 29%移動相 B；210 nm 波長。

[0145] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下

純淨結晶；溶劑；流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素，其中組成物係封裝於羥基丙基甲基纖維素膠囊內，且其中以膠囊內組成物之總重量計，膠囊內之組成物包括低於 5 重量 % 的水。

[0146] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；及用於減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況的儲存時間-依賴性變化之構件。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量 % 之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量 %，例如低於約 5 重量 % 之 HPMC 膠囊。

[0147] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量 % 之羥考酮；及用於減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況的儲存時間-依賴性變化的構件。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量 % 之膠囊內，例如水含量小低於約 10 重量 %，例如低於約 5 重量 % 之 HPMC 膠囊。

[0148] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；網狀物形成劑；及礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，礦物質粒子以約 2.4 重量 % 至約 5.4 重量 % 之量存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量 % 之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量 %，例如低於約 5 重量 % 之 HPMC 膠囊。

[0149] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：類鴉片；乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；三乙酸甘油酯；十四烷酸異丙酯（IPM）；乙酸丁酸纖維素（CAB）；羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中以組成物之總重量計，二氧化矽以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0150] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：羥考酮；以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之二氧化矽。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0151] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：羥考酮；以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之

總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0152] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41%重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0153] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；以組成物之總重量計，約 40 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 39 重量%之三乙酸甘油酯；以

組成物之總重量計，約 2.5 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4.5 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5.5 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.9 重量%之二氧化矽。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0154] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；以組成物之總重量計，約 40 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 39 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2.5 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4.5 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5.5 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.9 重量%之二氧化矽，其中該組成物係封裝於羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

[0155] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；網狀物形成劑；及礦物質粒子，其中 HVLCM、溶劑、網狀物形成劑及礦物質粒子以足以減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況之儲存時間-依賴性變化的比率存在。該組成物可隨意地提供於水含

量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0156] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；網狀物形成劑；及礦物質粒子，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，HVLCM、溶劑、網狀物形成劑及礦物質粒子係以足以減少組成物活體外釋放概況之膠囊間變異性的比率存在。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0157] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；網狀物形成劑；及礦物質粒子，其中 HVLCM、溶劑、網狀物形成劑及礦物質粒子以足以提供具有下述特徵之活體外釋放概況的比率存在：在 $t = 2$ 小時時具有小於或等於 10% 之 %RSD 的膠囊間變異性（如藉由使用經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器的活體外溶解分析法所測定者）。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5

重量%之 HPMC 膠囊。

[0158] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；三乙酸甘油酯；十四烷酸異丙酯（IPM）；乙酸丁酸纖維素（CAB）；羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）、三乙酸甘油酯、十四烷酸異丙酯（IPM）、乙酸丁酸纖維素（CAB）、羥基乙基纖維素（HEC）及二氧化矽以足以減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況的儲存時間-依賴性變化的比率存在。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0159] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；三乙酸甘油酯；十四烷酸異丙酯（IPM）；乙酸丁酸纖維素（CAB）；羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與調配物 A 相比，乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）、三乙酸甘油酯、十四烷酸異丙酯（IPM）、乙酸丁酸纖維素（CAB）、羥基乙基纖維素（HEC）及二氧化矽係以足以減少膠囊間變異性的比率存在。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0160] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；三乙酸甘油酯；十四烷酸異丙酯（IPM）；乙酸丁酸纖維素（CAB）；羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）、三乙酸甘油酯、十四烷酸異丙酯（IPM）、乙酸丁酸纖維素（CAB）、羥基乙基纖維素（HEC）及二氧化矽以足以提供具有下述特徵之活體外釋放概況的比率存在：在 $t = 2$ 小時時具有小於 10%之%RSD 的膠囊間變異性（如藉由使用經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器的活體外溶解分析法所測定者）。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0161] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；及組合量之高黏度液體載劑材料（HVLCM）（其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶）、溶劑、流變改質劑、二氧化矽及乙酸丁酸纖維素，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，所述組合量係足以增加有關膠囊間變異性的釋放再現性。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0162] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；及組合量之高黏度液體載劑材料（HVLCM）（其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶）、溶劑、流變改質劑、二氧化矽及乙酸丁酸纖維素，其中所述組合量係足以提供具有下述特徵之活體外釋放概況：在 $t = 2$ 小時時具有小於 10% 之 %RSD 的膠囊間變異性，如藉由使用經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器的活體外溶解分析法所測定者。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0163] 在一些實施例中，提供一種組成物，其包括：藥理學活性劑；及組合量之高黏度液體載劑材料（HVLCM）（其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶）、溶劑、流變改質劑、二氧化矽及乙酸丁酸纖維素，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，所述組合量係足以增加有關儲存時間的釋放再現性。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

製備、封裝及投藥方法

[0164] 在已選定用於製備本發明組成物（例如延長釋

放組成物)的成分後,可藉由簡單混合例如 HVLCM、流變改質劑、網狀物形成劑、活性劑、溶劑及任何其他添加劑來製備液體醫藥組成物。本發明之組成物是製備為液體混合物,且具有呈最終組成物內之溶液、懸浮液或部分溶液形式之多種賦形劑成分。適用於混配或製造該等組成物之方法利用典型的醫藥/化學混合及操作裝置和技術。由於本發明之液體組成物係由多種高黏性液體及固體所形成,因此其可具有高的最終黏度。因此,可選擇用於製造此類組成物之特定設備及技術以滿足此類材料需求。尤其,可將各種賦形劑(諸如網狀物形成劑)以固體或半固體狀態添加至組成物混合物中,且因此其在添加至組成物混合裝置之前可經篩選或以其他方式減小尺寸。其他固體賦形劑可能需要在添加至液體混合物之前熔融。HVLCM材料為極高黏度液體材料,然而其在熱量增加時容易呈現顯著的黏度降低,因此可加熱混合裝置以配合 HVLCM 材料或其他類似材料之添加。然而,混合及加工條件應考慮到組成物之最終完整性且因此可選擇混合條件以對組成物具有較低剪切作用,及/或避免任何擴展或顯著的偏移至高或低的熱量條件。在適當組合了組成物後,可將適當量之所得液體混合物置放於合適膠囊中,諸如明膠或 HPMC 膠囊,以提供口服醫藥劑型。其他的液體組成物可包括將混合物於水中乳化,及將此乳液引入膠囊中。

[0165] 另一種例示性的組成物製備及封裝流程提供於圖 2 中。

[0166] 在一些實施例中，提供一種口服劑型，其由在外殼或膠囊（例如生物可降解外殼或膠囊，諸如膠囊或明膠膠囊（「gelcap」））內之含有活性劑及任何其他組分之液體組成物所組成，其中該膠囊是由當曝露於哺乳動物之胃腸道中所存在之條件時降解或解離之物質所製成。膠囊及明膠膠囊係在藥物遞送技術中所熟知者且熟習此項技術者會選擇適於遞送特定活性劑之膠囊。在膠囊溶解或自組成物解離後，所揭示之組成物通常保持完整，尤其是疏水性組成物，而且在無乳化或斷裂情況下穿過腸胃道。

[0167] 可用於所揭示組成物的合適膠囊包括（但不限於）硬殼膠囊、軟殼膠囊及嵌合膠囊(interlocking capsule)。

[0168] 在一些實施例中，合適的膠囊包括明膠或合成聚合物，諸如羥基乙基纖維素及/或羥基丙基甲基纖維素。明膠膠囊可為硬型或軟型，包括例如基於多醣或乙酸丁二酸羥丙甲纖維素之膠囊（例如 Vegicaps 品牌，可自 Catalent 獲得）。膠囊亦可塗有腸溶衣材料（諸如 AQIAT（Shin-Etsu））以延緩釋放。

[0169] 如後文實例中所述，已觀察參考調配物 A 之藥物釋放效能的某些時間-依賴性變化。不欲受任何特定理論約束，咸信減少本發明組成物中之水量可最小化此類效應。舉例而言，藉由利用 HPMC 膠囊（約 2%-6% w/w 水，例如約 4%-6% w/w 水）替代明膠膠囊（約 13%-16% w/w 水），可減少組成物可獲得之水量。因此，在一些實

施例中，本發明之組成物特定地封裝於水含量低於明膠膠囊之膠囊內，例如水含量低於約 15% w/w、低於約 14% w/w、低於約 13% w/w、低於約 12% w/w、低於約 11% w/w、低於 10% w/w、低於約 9% w/w、低於約 8% w/w、低於約 7% w/w、低於約 6% w/w、低於約 5% w/w、低於約 4% w/w、低於約 3% w/w、低於約 2% w/w 或低於約 1% w/w。在一些實施例中，本發明之組成物係封裝於具有以下水含量之膠囊內：約 1% w/w 至約 10% w/w，例如約 1% w/w 至約 9% w/w、約 1% w/w 至約 8% w/w、約 1% w/w 至約 7% w/w、約 1% w/w 至約 6% w/w、約 1% w/w 至約 5% w/w、約 1% w/w 至約 4% w/w、約 1% w/w 至約 3% w/w 或約 1% w/w 至約 2% w/w。在一些實施例中，本發明之組成物係封裝於具有低於約 1% w/w 水含量之膠囊中，包括例如約 0.1% w/w 至約 1% w/w、約 0.2% w/w 至約 0.8% w/w、約 0.4% w/w 至約 0.8% w/w 或約 0.6% w/w 至約 0.8% w/w。合適的 HPMC 膠囊可包括例如 V-caps™、V-caps plus™、Quali-V™、VegiCaps™、Embo Caps-Vg™，及由 Baotou Capstech Co., Ltd 及 Zhejiang LinFeng Capsules Co. Ltd 提供之 HPMC 膠囊。

[0170] 當提供於如本發明中所描述之膠囊內時，膠囊、組成物或組成物與膠囊之組合中的水含量可藉由如 USP <921> 方法 1C 中所述之卡爾費雪滴定法 (Karl Fischer titration method) 來測定。在一些實施例中，AquaStar C3000 卡爾費雪庫倫滴定器 (Karl Fischer

Coulometric Titrator)可與所揭示之滴定法結合使用。

[0171] 在一些實施例中，本發明之組成物為具有相對低水含量之組成物。舉例而言，在一些實施例中，以組成物之總重量計，本發明之組成物不包括超過約 5 重量% 水。舉例而言，以組成物之總重量計，該組成物可包括低於約 5 重量%、低於約 4 重量%、低於約 3 重量%或低於約 2 重量%之水。在一些實施例中，以組成物之總重量計，本發明之組成物包括約 1.0 至約 5.0 重量%之水，例如約 1.0 至約 4.5 重量%、約 1.0 至約 3.0 重量%、約 1.0 至約 2.5 重量%、約 1.0 至約 2.0 重量%或約 1.0 至約 1.5 重量%，以組成物之總重量計。在一些實施例中，以組成物之總重量計，本發明之組成物包括約 1.0 重量%、約 1.5 重量%、約 2 重量%、約 2.5 重量%、約 3 重量%、約 3.5 重量%、約 4 重量%、約 4.5 重量%或約 5 重量%之水。在上述實施例中，以上組成物中之每一者可為已封裝於水含量低於約 15% w/w（例如低於約 10% w/w 或低於約 5% w/w）之膠囊（例如 HPMC 膠囊）內且在 25°C 及 60%相對濕度（RH）、30°C 及 65% RH 或 40°C 及 75% RH 下儲存一段時間（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個月）之組成物。

[0172] 本發明中所述之組成物的水含量可藉由如 USP <921>方法 1C 中所述之卡爾費雪滴定法來測定。在一些實施例中，AquaStar C3000 卡爾費雪庫倫滴定器可與所揭示之滴定法結合使用。

[0173] 在一些實施例中，以組成物及組合之膠囊之總重量計，組成物及組合之膠囊之水含量低於約 5 重量%，例如以組成物及組合之膠囊之總重量計低於約 4 重量%、低於約 3 重量%或低於約 2 重量%。在一些實施例中，以組成物及組合之膠囊之總重量計，組成物及組合之膠囊之水含量為約 5 重量%至約 4 重量%、約 4 重量%至約 3 重量%、約 3 重量%至約 2 重量%或約 2 重量%至約 1 重量%。在一些實施例中，以組成物及組合之膠囊之總重量計，組成物及組合之膠囊之水含量為約 1.0 重量%、約 1.5 重量%、約 2 重量%、約 2.5 重量%、約 3 重量%、約 3.5 重量%、約 4 重量%、約 4.5 重量%或約 5 重量%。本發明中所述之組成物及組合之膠囊的水含量可藉由如 USP <921>方法 1C 中所述之卡爾費雪滴定法來測定。在一些實施例中，AquaStar C3000 卡爾費雪庫倫滴定器可與所揭示之滴定法結合使用。

[0174] 釋放效能之時間-依賴性變化亦可藉由以用於口服劑型之特定濃度範圍及/或特定比率調配組成物之各種組分來解決。因此，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：減少組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化及經口投與該組成物，其中減少時間-依賴性變化是藉由調配除藥理學活性劑外亦包括以下物質之組成物來實現：以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；以

組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0175] 在一些實施例中，本發明提供減少藥理學活性劑自組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化的方法，其中該方法包括調配藥理學活性劑與（a）高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，（b）溶劑，（c）流變改質劑及（d）乙酸丁酸纖維素，使得該組成物包括以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0176] 在一些實施例中，本發明提供以下物質之用途：（a）高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，（b）溶劑，（c）流變改質劑及（d）乙酸丁酸纖維素，它們係用於減少藥理學活性劑自組成物之活體外釋放

概況之時間-依賴性變化，其中所述用途包括調配該藥理學活性劑與（a）高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，（b）溶劑，（c）流變改質劑及（d）乙酸丁酸纖維素，從而提供包括以下物質之組成物：以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0177] 在一些實施例中，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：減少組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化及經口投與該組成物，其中減少時間-依賴性變化是藉由調配除藥理學活性劑外亦包括以下物質之組成物來實現：高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素（CAB），其中 HVLCM 及溶劑以約 1.3:1.0 至約 1.0:1.0 之比率存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約

5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0178] 在一些實施例中，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：減少組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化及經口投與該組成物，其中減少時間-依賴性變化是藉由調配除藥理學活性劑外亦包括以下物質之組成物來實現：高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素（CAB），其中 HVLCM、溶劑及流變改質劑以約 1.3:1.0:0.3 至約 1.0:1.0:0.05 之比率存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0179] 在一些實施例中，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：減少組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化及經口投與該組成物，其中減少時間-依賴性變化是藉由調配除藥理學活性劑外亦包括以下物質之組成物來實現：高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；流變改質劑；及乙酸丁酸纖維素（CAB），其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，HVLCM、溶劑及流變改質劑以足以增加釋放再現性之比率存在於該組成物中。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量

%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0180] 在一些實施例中，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：減少組成物之釋放概況之儲存時間-依賴性變化，其是藉由調配除藥理學活性劑之外亦包括用於與參考調配物 A 相比減少組成物釋放概況之儲存時間-依賴性變化之構件的組成物來實現。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0181] 在一些實施例中，本發明提供治療個體之疼痛的方法，該方法包括：經口投與該個體包括以下物質之組成物：類鴉片；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；網狀物形成劑；及二氧化矽，其中以組成物之總重量計，二氧化矽以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中，其中該組成物係經調配用於經口投與，且與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0182] 在一些實施例中，本發明提供治療個體之疼痛的方法，該方法包括：經口投與個體組成物，該組成物包括類鴉片；乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；三乙酸甘油酯；十四烷酸異丙酯（IPM）；乙酸丁酸纖維素（CAB）；羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中

以組成物之總重量計，二氧化矽以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中，其中組成物係經調配用於經口投與，且與個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0183] 在一些實施例中，本發明提供治療個體之疼痛的方法，該方法包括：經口投與個體組成物，該組成物包括羧考酮；以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之二氧化矽，其中與個體之疼痛相關的一或多種症狀或病徵得到緩解。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0184] 在一些實施例中，本發明提供治療個體之疼痛的方法，該方法包括：經口投與個體組成物，該組成物包括羧考酮；以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量

計，約 38 重量%至約 41 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽，其中與個體之疼痛相關的一或多種症狀或病徵得到緩解。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0185] 在一些實施例中，本發明提供治療個體之疼痛的方法，該方法包括：經口投與個體組成物，該組成物包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽，其中與個體之疼痛相關的一或多種症狀或病徵得到緩解。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠

囊。

[0186] 在一些實施例中，本發明提供治療個體之疼痛的方法，該方法包括：經口投與個體組成物，該組成物包括：以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；以組成物之總重量計，約 40 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；以組成物之總重量計，約 39 重量%之三乙酸甘油酯；以組成物之總重量計，約 2.5 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；以組成物之總重量計，約 4.5 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；以組成物之總重量計，約 5.5 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中以組成物之總重量計，該組成物中含有約 2.9 重量%之二氧化矽，其中組成物係經調配用於經口投與，及與個體之疼痛相關的一或多種症狀或病徵得到緩解。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0187] 在一些實施例中，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：藉由在組成物中包括約 2.4 重量%至約 5.4 重量%（以組成物之總重量計）礦物質粒子來改良組成物之活體外釋放概況的再現性及經口投與該組成物，其中該組成物亦包括藥理學活性劑、高黏度液體載劑材料（HVLCM）（其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶）、溶劑及網狀物形成劑。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之

HPMC 膠囊。

[0188] 在一些實施例中，本發明提供經口投與組成物之方法，其包括：減少組成物之活體外釋放概況的變異性及經口投與該組成物，其中減少變異性是藉由在組成物中包括約 2.4 重量%至約 5.4 重量%（以組成物之總重量計）之礦物質粒子來實現，其中該組成物亦包括藥理學活性劑、高黏度液體載劑材料（HVLCM）（其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶）、溶劑及網狀物形成劑。該組成物可隨意地提供於水含量低於約 10 重量%之膠囊內，例如水含量低於約 10 重量%，例如低於約 5 重量%之 HPMC 膠囊。

[0189] 在一些實施例中，本發明提供經口投與封裝組成物之方法，其包括：形成包括以下物質之組成物：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；溶劑；網狀物形成劑；及礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中；藉由將該組成物封裝於包括羥基丙基甲基纖維素之膠囊內以形成封裝組成物來改良該組成物之活體外釋放概況；及經口投與該封裝組成物。

[0190] 在一些實施例中，本發明提供經口投與封裝組成物之方法，其包括：形成組成物，其包括：藥理學活性劑；高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；網狀物形成劑；及礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中；藉由將該組成物封裝於包括羥基丙基甲基纖維素之膠囊內以形成封裝組成物來減少組成物對水之曝露；及經口投與該封裝組成物。

[0191] 在某些實施例中，本發明之組成物可經調配以產生在特定週期內活性劑的特定受控血漿含量，例如保持血漿含量在適當治療範圍內。適當治療範圍將取決於活性劑而變化，但在所需時間週期內可在毫微微克/毫升含量至微克/毫升含量範圍內。舉例而言，本文中揭示之單劑量組成物可導致在超過 8 小時週期內保持血漿含量大於 5 ng/mL。在其他實施例中，使用單劑量獲得之血漿含量可在超過約 10 小時、超過約 12 小時、超過約 14 小時、超過約 16 小時、超過約 18 小時或超過約 20 小時週期內大於約 5 ng/mL。在其他實施例中，使用單劑量獲得之血漿含量可在約 4、約 8、約 10、約 12、約 14、約 16、約 18、約 20 或約 24 小時週期內大於約 5 ng/mL、大於約 10 ng/mL、大於約 15 ng/mL、大於約 20 ng/mL、大於約 30 ng/mL、大於約 40 ng/mL 或大於約 50 ng/mL。可在投藥後約 0.1 小時至約 24 小時，或約 0.25 小時至約 10 小時，或約 0.25 小時至約 8 小時，或約 0.5 小時至約 6 小時，或約 0.5 小時至約 4 小時，或約 0.5 小時至約 2 小時，或約 0.5 小時至約 1 小時之間的時間達到活性劑之最大血漿濃度。可藉由如本文中教示調節控制釋放載劑系統之各種組

分來調節達到最大血漿濃度之時間。

[0192] 可藉由調節活性劑之劑量及/或藉由調節組成物之組分來調節所得血漿含量，且所需血漿含量將取決於任何特定活性劑之治療性範圍或其指數。熟習此項技術者可容易地測定所需治療指數。

[0193] 活性劑自組成物釋放的速率可取決於所用試劑及所需劑量而變化。釋放速率在腸胃道之不同部分可能不同，可在通過腸胃道之時間（約 8-24 小時）內將釋放速率加以平均化。典型的平均釋放速率可能會有實質上的變化。對於許多活性劑而言，其可在約 0.01 至約 500 毫克/小時範圍內，例如約 0.5 至約 250 毫克/小時、約 0.75 至約 100 毫克/小時、約 1 至約 100 毫克/小時、約 2 至約 100 毫克/小時、約 5 至約 100 毫克/小時、約 10 至約 100 毫克/小時、約 10 至約 80 毫克/小時、約 20 至約 50 毫克/小時或約 20 至約 40 毫克/小時。

[0194] 相關特定活性劑之給藥方案可由醫師根據標準實務來決定。可使用每天一次（QD）或每天兩次（BID）給藥以保持足夠的臨床作用，例如保持疼痛緩解。

本發明之例示性非限制性態樣

[0195] 本發明包括一種組成物，其包含：類鴉片（例如以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 50 重量%之選自下列的類鴉片：經考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式）；乙酸異丁

酸蔗糖酯（SAIB）；三乙酸甘油酯；十四烷酸異丙酯（IPM）；乙酸丁酸纖維素（CAB），其中 CAB 之數量平均分子量在 66,000 道爾頓至 83,000 道爾頓範圍內，且其中 CAB 具有至少一種選自以下之特徵：丁醯基含量在約 17%至約 38%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.8%至約 1.7%範圍內；羥基乙基纖維素（HEC）；及二氧化矽，其中以組成物之總重量計，二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於組成物中。在一些實施例中，以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%水。舉例而言，以組成物之總重量計，該組成物可包含約 1.0 至約 2.5 重量%（例如約 1.0 至約 2.0 重量%）的水。在一些實施例中，該組成物係包含於膠囊（例如羥基甲基纖維素膠囊）內。

[0196] 上述本發明標的物之態樣（包括實施例）可有利的呈單獨或與一或多種其他態樣或實施例組合之形式。在不限制上述說明的情況下，以下提供某些本發明編號 1-604 之非限制性態樣。如熟習此項技術者在閱讀本發明後將顯而易見的，每一個各別編號之態樣均可與在其之前或之後的各別編號之態樣中之任一者一起使用或組合。此係為提供對態樣之所有此類組合之支持而非受限於下文明確提供之態樣組合。

1. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之溶劑；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素。

2. 如 1 之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

3. 如 1 或 2 之組成物，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中。

4. 如 1 至 3 中任一項之組成物，其中該溶劑為親水性溶劑。

5. 如 1 至 4 中任一項之組成物，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

6. 如 1 至 5 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

7. 如 1 至 6 中任一項之組成物，其包含礦物質粒子。

8. 如 7 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

9. 如 7 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

10. 如 7 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

11. 如 1 至 10 中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

12. 如 11 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

13. 如 11 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

14. 如 11 之組成物，其中該藥理學活性劑為羥考酮。

15. 如 1 至 14 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

16. 如 15 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

17. 如 1 至 16 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

18. 如 17 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

19. 如 17 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

20. 如 1 至 15 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

21. 如 20 之組成物，其中以組成物之總重量計，該

組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

22. 如 21 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

23. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；及

以組成物之總重量計，約 4%至約 6%乙酸丁酸纖維素（CAB）。

24. 如 23 之組成物，其中該乙酸丁酸纖維素包含數量平均分子量在 50,000 道爾頓至 100,000 道爾頓範圍內之 CAB。

25. 如 23 或 24 之組成物，其中該乙酸丁酸纖維素包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

26. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

以組成物之總重量計，至少 35 重量%之高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP

且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素（CAB），其中該 HVLCM 與該溶劑以約 1.3:1 至約 1:1 之比率存在於該組成物中。

27. 如 26 之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

28. 如 26 或 27 之組成物，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中。

29. 如 26 至 28 中任一項之組成物，其中該溶劑為親水性溶劑。

30. 如 26 至 29 中任一項之組成物，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

31. 如 26 至 30 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

32. 如 26 至 31 中任一項之組成物，其包含礦物質粒子。

33. 如 32 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

34. 如 32 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

35. 如 32 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化

砂。

36. 如 26 至 35 中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

37. 如 36 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

38. 如 36 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

39. 如 36 之組成物，其中該藥理學活性劑為羥考酮。

40. 如 26 至 39 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

41. 如 40 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

42. 如 26 至 41 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

43. 如 42 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

44. 如 42 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

45. 如 26 至 41 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

46. 如 45 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

47. 如 45 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

48. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

以組成物之總重量計，至少 35 重量%之高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素（CAB），其中該 HVLCM、溶劑及流變改質劑以約 1.3:1.0:0.3 至約 1.0:1.0:0.05 之比率存在於該組成物中。

49. 如 48 之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

50. 如 48 或 49 之組成物，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中。

51. 如 48 至 50 中任一項之組成物，其中該溶劑為親水性溶劑。

52. 如 48 至 51 中任一項之組成物，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

53. 如 48 至 52 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

54. 如 48 至 53 中任一項之組成物，其包含礦物質粒

子。

55. 如 54 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

56. 如 54 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

57. 如 54 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

58. 如 48 至 57 中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

59. 如 58 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

60. 如 58 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自羶考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

61. 如 58 之組成物，其中該藥理學活性劑為羶考酮。

62. 如 48 至 61 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

63. 如 62 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

64. 如 48 至 63 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

65. 如 64 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

66. 如 64 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

67. 如 48 至 63 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

68. 如 67 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

69. 如 68 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

70. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素（CAB），其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，該 HVLCM、溶劑及流變改質劑以足以增加釋放再現性之比率存在於該組成物中。

71. 如 70 之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

72. 如 70 至 71 中任一項之組成物，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中。

73. 如 70 至 72 中任一項之組成物，其中該溶劑為親水性溶劑。

74. 如 70 至 73 中任一項之組成物，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

75. 如 70 至 74 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

76. 如 70 至 75 中任一項之組成物，其包含礦物質粒子。

77. 如 76 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

78. 如 76 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

79. 如 76 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

80. 如 70 至 79 中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

81. 如 80 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

82. 如 80 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

83. 如 80 之組成物，其中該藥理學活性劑為羥考酮。

84. 如 70 至 83 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

85. 如 84 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

86. 如 70 至 85 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

87. 如 86 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

88. 如 86 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

89. 如 70 至 85 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

90. 如 89 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

91. 如 90 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

92. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素，

其中該組成物係封裝於羥基丙基甲基纖維素膠囊內，
及

其中以膠囊內組成物之總重量計，該膠囊內之組成物

包含低於 5 重量 % 之水。

93. 如 92 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含低於 2 重量 % 之水。

94. 如 92 之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯 (SAIB)。

95. 如 92 至 94 中任一項之組成物，其中該溶劑為親水性溶劑。

96. 如 92 至 95 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯 (SAIB)，該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯 (IPM)。

97. 如 92 至 96 中任一項之組成物，其包含礦物質粒子。

98. 如 97 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

99. 如 97 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

100. 如 97 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

101. 如 92 至 100 中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

102. 如 101 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

103. 如 101 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自經考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式

或其醫藥學上可接受之鹽形式。

104. 如 101 之組成物，其中該藥理學活性劑為羧考酮。

105. 如 92 至 104 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

106. 如 105 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

107. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；及

用於減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況之儲存時間-依賴性變化的構件。

108. 如 107 之組成物，其中該釋放概況之儲存時間-依賴性變化在 25°C 及 60% RH 下儲存 12 個月後發生。

109. 如 107 之組成物，其中參考調配物 A 當在 40°C /75% RH 下儲存一個月時，與其初始釋放概況相比展現超過 10% 之平均藥物釋放減少，相似係數 (f_2) 小於 50。

110. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 10 重量%之羧考酮；及

用於減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況之儲存時間-依賴性變化的構件。

111. 如 110 之組成物，其中該釋放概況之儲存時間-依賴性變化在 25°C 及 60% RH 下儲存 12 個月後發生。

112. 如 110 之組成物，其中參考調配物 A 當在 40°C

/75% RH 下儲存一個月時，與其初始釋放概況相比展現超過 10% 之平均藥物釋放減少，相似係數 (f_2) 小於 50。

113. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由調配組成物以除藥理學活性劑之外亦包括以下物質來減少組成物之活體外釋放概況的時間-依賴性變化：

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之高黏度液體載劑材料 (HVLCM)，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之溶劑；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑，及

乙酸丁酸纖維素；及

經口投與該組成物。

114. 如 113 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 50。

115. 如 113 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 60。

116. 如 113 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 70。

117. 如 113 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存

一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 80。

118. 如 113 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 90。

119. 如 113 之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

120. 如 113 或 119 之方法，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中。

121. 如 113 至 120 中任一項之方法，其中該溶劑為親水性溶劑。

122. 如 113 至 121 中任一項之方法，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

123. 如 113 至 122 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

124. 如 113 至 123 中任一項之方法，其中該組成物包含礦物質粒子。

125. 如 124 之方法，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

126. 如 124 之方法，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

127. 如 124 之方法，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

128. 如 113 至 127 中任一項之方法，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

129. 如 128 之方法，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

130. 如 128 之方法，其中該藥理學活性劑是選自羧考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

131. 如 128 之方法，其中該藥理學活性劑為羧考酮。

132. 如 113 至 131 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

133. 如 132 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

134. 如 132 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

135. 如 113 至 131 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

136. 如 135 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

137. 如 136 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

138. 一種減少藥理學活性劑自組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化的方法，其中該方法包含調配該藥理學活性劑與 (a) 高黏度液體載劑材料 (HVLCM)，

其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，(b) 溶劑，(c) 流變改質劑及 (d) 乙酸丁酸纖維素，使得該組成物包含：以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45%重量%之該高黏度液體載劑材料 (HVLCM)，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該流變改質劑，及該乙酸丁酸纖維素。

139. 如 138 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 50。

140. 如 138 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 60。

141. 如 138 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 70。

142. 如 138 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 80。

143. 如 138 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 90。

144. 一種以下材料之用途：（a）高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，（b）溶劑，（c）流變改質劑及（d）乙酸丁酸纖維素，其是用於減少藥理學活性劑自組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化，其中該用途包含調配藥理學活性劑與（a）該高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，（b）該溶劑，（c）該流變改質劑及（d）乙酸丁酸纖維素，從而提供包含以下物質之組成物：以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑；以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該流變改質劑，及該乙酸丁酸纖維素。

145. 如 144 之用途，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 50。

146. 如 144 之用途，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 60。

147. 如 144 之用途，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 70。

148. 如 144 之用途，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 80。

149. 如 144 之用途，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 90。

150. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由調配組成物以除藥理學活性劑之外亦包括以下物質來減少該組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化：

至少約 35 重量%之高黏度液體載劑材料 (HVLCM)，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑，及

乙酸丁酸纖維素 (CAB)，其中該 HVLCM 與溶劑以約 1.3:1.0 至約 1.0:1.0 之比率存在於該組成物中；及

經口投與該組成物。

151. 如 150 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 50。

152. 如 150 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之

活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 60。

153. 如 150 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 70。

154. 如 150 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 80。

155. 如 150 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 90。

156. 如 150 至 155 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

157. 如 150 至 156 中任一項之方法，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中

158. 如 150 至 157 中任一項之方法，其中該溶劑為親水性溶劑。

159. 如 150 至 158 中任一項之方法，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

160. 如 150 至 159 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

161. 如 150 至 160 中任一項之方法，其中該組成物包含礦物質粒子。

162. 如 161 之方法，其中該礦物質粒子是選自滑

石、皂土及高嶺土。

163. 如 161 之方法，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

164. 如 161 之方法，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

165. 如 150 至 164 中任一項之方法，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

166. 如 165 之方法，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

167. 如 165 之方法，其中該藥理學活性劑是選自羶考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

168. 如 165 之方法，其中該藥理學活性劑為羶考酮。

169. 如 150 至 168 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

170. 如 169 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

171. 如 169 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

172. 如 150 至 168 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

173. 如 172 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

174. 如 173 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

175. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由調配組成物以除藥理學活性劑之外亦包括以下物質來減少該組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化：

至少約 35 重量%之高黏度液體載劑材料 (HVLCM)；其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素 (CAB)，其中該 HVLCM、溶劑及流變改質劑以約 1.3:1.0:0.3 至約 1.0:1.0:0.05 之比率存在於該組成物中；及

經口投與該組成物。

176. 如 175 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 50。

177. 如 175 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 60。

178. 如 175 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數 (f_2) 大於 70。

179. 如 175 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 80。

180. 如 175 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 90。

181. 如 175 至 180 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

182. 如 175 至 181 中任一項之方法，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中

183. 如 175 至 182 中任一項之方法，其中該溶劑為親水性溶劑。

184. 如 175 至 183 中任一項之方法，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

185. 如 175 至 184 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

186. 如 175 至 185 中任一項之方法，其中該組成物包含礦物質粒子。

187. 如 186 之方法，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

188. 如 186 之方法，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

189. 如 186 之方法，其中該礦物質粒子包含二氧化

砂。

190. 如 175 至 189 中任一項之方法，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

191. 如 190 之方法，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

192. 如 190 之方法，其中該藥理學活性劑是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

193. 如 190 之方法，其中該藥理學活性劑為羥考酮。

194. 如 175 至 193 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

195. 如 194 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

196. 如 194 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

197. 如 175 至 193 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

198. 如 197 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

199. 如 198 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

200. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由調配組成物以除藥理學活性劑之外亦包括以下物

質來減少該組成物之活體外釋放概況之時間-依賴性變化：

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；
溶劑；

流變改質劑；及

乙酸丁酸纖維素（CAB），其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，該 HVLCM、溶劑及流變改質劑以足以增加釋放再現性之比率存在於該組成物中；及
經口投與該組成物。

201. 如 200 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 50。

202. 如 200 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 60。

203. 如 200 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 70。

204. 如 200 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 80。

205. 如 200 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存

一個月的時間週期時，與初始釋放概況相比，該組成物之活體外釋放概況結果保持類似，相似係數（ f_2 ）大於 90。

206. 如 200 至 205 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

207. 如 200 至 206 中任一項之方法，其中該組成物係在水含量低於 10%之膠囊中

208. 如 200 至 207 中任一項之方法，其中該溶劑為親水性溶劑。

209. 如 200 至 208 中任一項之方法，其中該組成物係在羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊內。

210. 如 200 至 209 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB），該溶劑為三乙酸甘油酯且該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

211. 如 200 至 210 中任一項之方法，其中該組成物包含礦物質粒子。

212. 如 211 之方法，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

213. 如 211 之方法，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

214. 如 211 之方法，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

215. 如 200 至 214 中任一項之方法，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

216. 如 215 之方法，其中該藥理學活性劑為類鴉

片。

217. 如 200 之方法，其中該藥理學活性劑是選自羧考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

218. 如 200 之方法，其中該藥理學活性劑為羧考酮。

219. 如 200 至 218 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

220. 如 219 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

221. 如 219 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

222. 如 200 至 218 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

223. 如 222 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

224. 如 223 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

225. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由調配組成物以除藥理學活性劑之外亦包括用於減少與參考調配物 A 相比之組成物釋放概況的儲存時間-依賴性變化之構件，來減少該組成物之釋放概況的儲存時間-依賴性變化。

226. 如 225 之方法，其中該釋放概況之儲存時間-依

賴性變化係在 25°C 及 60% RH 下儲存 12 個月後發生。

227. 如 225 之方法，其中當在 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，參考調配物 A 與其初始釋放概況相比展現超過 10%之平均藥物釋放減少，相似係數 (f_2) 小於 50。

228. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料 (HVLCM)，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

網狀物形成劑；及

礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中。

229. 如 228 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

230. 如 228 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

231. 如 228 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

232. 如 228 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

233. 如 228 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

234. 如 228 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自

脛考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

235. 如 228 之組成物，其中該藥理學活性劑為脛考酮。

236. 如 228 至 235 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

237. 如 228 至 236 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量% 之該 HVLCM。

238. 如 228 至 237 中任一項之組成物，其中該溶劑是選自三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、二甲亞砷、乳酸乙酯、碳酸伸丙酯及四氫呋喃聚乙二醇醚。

239. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑包含三乙酸甘油酯。

240. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑包含 N-甲基-2-吡咯啉酮。

241. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑包含 2-吡咯啉酮。

242. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑包含二甲亞砷。

243. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑包含乳酸乙酯。

244. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑

包含碳酸伸丙酯。

245. 如 228 至 238 中任一項之組成物，其中該溶劑包含四氫呋喃聚乙二醇醚。

246. 如 228 至 245 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑。

247. 如 246 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之該溶劑。

248. 如 228 至 247 中任一項之組成物，其進一步包含流變改質劑。

249. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑是選自十四烷酸異丙酯（IPM）、辛酸/癸酸三酸甘油酯、油酸乙酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯及苯甲酸苯甲酯。

250. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑為 IPM。

251. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑為辛酸/癸酸三酸甘油酯。

252. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑為油酸乙酯。

253. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑為檸檬酸三乙酯。

254. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑為鄰苯二甲酸二甲酯。

255. 如 248 之組成物，其中該流變改質劑為苯甲酸苯甲酯。

256. 如 248 至 255 中任一項之組成物，其包含以組

成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該流變改質劑。

257. 如 228 至 256 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑是選自乙酸丁酸纖維素（CAB）、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及三乙酸纖維素。

258. 如 228 至 257 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含乙酸丁酸纖維素（CAB）。

259. 如 228 至 258 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含數量平均分子量在 50,000 道爾頓至 100,000 道爾頓範圍內之 CAB。

260. 如 228 至 259 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

261. 如 228 至 260 中任一項之組成物，其進一步包含親水性試劑。

262. 如 261 之組成物，其中該親水性試劑是選自羥基乙基纖維素（HEC）、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉酮。

263. 如 261 之組成物，其中該親水性試劑包含 HEC。

264. 如 228 至 263 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 4.0 重

量%之量存在於該組成物中。

265. 如 228 至 264 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.5 重量%之量存在於該組成物中。

266. 如 228 至 265 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

267. 如 228 至 266 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

268. 如 228 至 267 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%之量存在於該組成物中。

269. 如 228 至 268 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

270. 如 228 至 269 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

271. 如 228 至 270 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

272. 如 228 至 271 中任一項之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.6:1 至 1.6:1。

273. 如 272 之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.8:1 至 1.5:1。

274. 如 273 之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.9:1 至 1.5:1。

275. 如 228 至 272 中任一項之組成物，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該網狀物形成劑。

276. 如 275 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 0.1 重量%至約 8 重量%之流變改質劑。

277. 如 275 至 276 之組成物，其包含約 2 重量%至約 10 重量%之親水性試劑。

278. 如 228 至 277 中任一項之組成物，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 40 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之該網狀物形成劑。

279. 如 228 至 278 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之流變改質劑。

280. 如 228 至 279 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之親水性試劑。

281. 如 228 至 280 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為 SAIB，該溶劑為三乙酸甘油酯且該網狀物形成劑為 CAB。

282. 如 281 之組成物，其包含 IPM。

283. 如 281 或 282 之組成物，其包含 HEC。

284. 如 228 至 283 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該藥理學活性劑以約 2 重量%至約 50 重量%存在於該組成物中。

285. 如 228 至 284 中任一項之組成物，其中該組成物包含於膠囊內。

286. 如 228 至 285 中任一項之組成物，其中該組成物包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

287. 如 228 至 286 中任一項之組成物，其中該組成物包含於硬膠囊內，該硬膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

288. 如 228 至 287 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

289. 如 288 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

290. 如 228 至 289 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

291. 如 290 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

292. 如 290 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

293. 如 228 至 289 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

294. 如 293 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

295. 如 294 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

296. 一種組成物，其包含：

類鴉片；

乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

三乙酸甘油酯；

十四烷酸異丙酯（IPM）；

乙酸丁酸纖維素（CAB）；

羥基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中。

297. 如 296 之組成物，其中以組成物之總重量計，SAIB 以約 35 重量%至約 45 重量%之量存在於該組成物

中，以組成物之總重量計，該三乙酸甘油酯以約 31 重量%至約 45 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該 IPM 以約 2 重量%至約 10 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該 CAB 以約 4 重量%至約 6 重量%存在於該組成物中，及以組成物之總重量計，該 HEC 以約 5 重量%至約 6 重量%之量存在於該組成物中。

298. 如 296 或 297 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之該三乙酸甘油酯。

299. 如 296 至 298 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之該 IPM。

300. 如 296 至 299 中任一項之組成物，其中該 CAB 之數量平均分子量在 66,000 道爾頓至 83,000 道爾頓範圍內。

301. 如 296 至 300 中任一項之組成物，其中該 CAB 具有至少一種選自以下之特徵：丁醯基含量在約 17%至約 38%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.8%至約 1.7%範圍內。

302. 如 296 至 301 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.5 重量%之量存在於該組成物中。

303. 如 296 至 302 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

304. 如 296 至 303 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

305. 如 296 至 304 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%之量存在於該組成物中。

306. 如 296 至 305 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

307. 如 296 至 306 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

308. 如 296 至 307 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

309. 如 296 至 308 中任一項之組成物，其中該類鴉片是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

310. 如 296 至 309 中任一項之組成物，其中該類鴉片為羥考酮。

311. 如 296 至 310 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該類鴉片以約 5 重量%存在於該組成物中。

312. 如 296 至 311 中任一項之組成物，其中以組成

物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

313. 如 312 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

314. 如 312 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

315. 如 296 至 311 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

316. 如 315 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

317. 如 316 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

318. 一種組成物，其包含：

羥考酮；

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之
二氧化矽。

319. 一種組成物，其包含：

羥考酮；

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之
乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之
三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十
四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙
酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥
基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之
二氧化矽。

320. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之
乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之
三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十
四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽。

321. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；

以組成物之總重量計，約 40 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 39 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4.5 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5.5 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.9 重量%之二氧化矽。

322. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；

以組成物之總重量計，約 40 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 39 重量%之三乙酸甘油

酯；

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4.5 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5.5 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.9 重量%之二氧化矽，其中該組成物係封裝於羥基丙基甲基纖維素（HPMC）膠囊中。

323. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

網狀物形成劑；及

礦物質粒子，其中該 HVLCM、溶劑、網狀物形成劑及礦物質粒子以足以減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況之儲存時間-依賴性變化之比率存在。

324. 如 323 之組成物，其中當在 40°C / 75% RH 下儲存一個月的時間週期時，參考調配物 A 與其初始釋放概況相比展現超過 10% 之平均藥物釋放減少，相似係數（ f_2 ）小於 50。

325. 如 323 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑

石、皂土及高嶺土。

326. 如 323 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

327. 如 323 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

328. 如 323 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

329. 如 323 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

330. 如 323 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自經考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

331. 如 323 之組成物，其中該藥理學活性劑為經考酮。

332. 如 323 至 331 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

333. 如 323 至 332 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該 HVLCM。

334. 如 323 至 333 中任一項之組成物，其中該溶劑是選自三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、二甲亞碲、乳酸乙酯、碳酸伸丙酯及四氫呋喃聚乙二醇醚。

335. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑

包含三乙酸甘油酯。

336. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑包含 N-甲基-2-吡咯啉酮。

337. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑包含 2-吡咯啉酮。

338. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑包含二甲亞碲。

339. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑包含乳酸乙酯。

340. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑包含碳酸仲丙酯。

341. 如 323 至 334 中任一項之組成物，其中該溶劑包含四氫呋喃聚乙二醇醚。

342. 如 323 至 341 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑。

343. 如 342 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之該溶劑。

344. 如 323 至 343 中任一項之組成物，其進一步包含流變改質劑。

345. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑是選自十四烷酸異丙酯（IPM）、辛酸/癸酸三酸甘油酯、油酸乙酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯及苯甲酸苯甲酯。

346. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑為 IPM。

347. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑為辛酸/癸

酸三酸甘油酯。

348. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑為油酸乙酯。

349. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑為檸檬酸三乙酯。

350. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑為鄰苯二甲酸二甲酯。

351. 如 344 之組成物，其中該流變改質劑為苯甲酸苯甲酯。

352. 如 344 至 351 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之流變改質劑。

353. 如 323 至 351 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑是選自乙酸丁酸纖維素（CAB）、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及三乙酸纖維素。

354. 如 323 至 353 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含乙酸丁酸纖維素（CAB）。

355. 如 323 至 354 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含數量平均分子量在 50,000 道爾頓至 100,000 道爾頓範圍內之 CAB。

356. 如 323 至 355 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至

約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

357. 如 323 至 356 中任一項之組成物，其進一步包含親水性試劑。

358. 如 357 之組成物，其中該親水性試劑是選自羥基乙基纖維素（HEC）、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉酮。

359. 如 357 之組成物，其中該親水性試劑包含 HEC。

360. 如 323 至 359 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 4.0 重量%之量存在於該組成物中。

361. 如 323 至 360 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.5 重量%之量存在於該組成物中。

362. 如 323 至 361 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

363. 如 323 至 362 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

364. 如 323 至 363 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%之量存在於該組成物中。

365. 如 323 至 364 中任一項之組成物，其中該組成

物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

366. 如 323 至 365 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

367. 如 323 至 366 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

368. 如 323 至 367 中任一項之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.6:1 至 1.6:1。

369. 如 368 之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.8:1 至 1.5:1。

370. 如 369 之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.9:1 至 1.5:1。

371. 如 323 至 370 中任一項之組成物，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該網狀物形成劑。

372. 如 371 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 0.1 重量%至約 8 重量%之流變改質劑。

373. 如 371 或 372 之組成物，其包含約 2 重量%至約 10 重量%之親水性試劑。

374. 如 323 至 373 中任一項之組成物，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 40 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之該網狀物形成劑。

375. 如 323 至 374 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之流變改質劑。

376. 如 323 至 375 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之親水性試劑。

377. 如 323 至 376 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為 SAIB，該溶劑為三乙酸甘油酯且該網狀物形成劑為 CAB。

378. 如 377 之組成物，其包含 IPM。

379. 如 377 或 378 之組成物，其包含 HEC。

380. 如 323 至 379 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該藥理學活性劑以約 2 重量%至約 50 重量%存在於該組成物中。

381. 如 323 至 380 中任一項之組成物，其中該組成物係包含於膠囊內。

382. 如 323 至 381 中任一項之組成物，其中該組成物係包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

383. 如 323 至 382 中任一項之組成物，其中該組成物係包含於硬膠囊內，該硬膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

384. 如 296 至 310 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該類鴉片以約 5 重量%存在於該組成物中。

385. 如 396 至 311 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

386. 如 312 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

387. 如 312 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

388. 如 296 至 311 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

389. 如 315 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

390. 如 316 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

391. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；
溶劑；

網狀物形成劑；及

礦物質粒子，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，該 HVLCM、溶劑、網狀物形成劑及礦物質粒子以足以減少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況之膠囊間變異性的比率存在。

392. 如 391 之組成物，其中該膠囊間變異性的減少係由 $t = 2$ 小時之 %RSD 小於 10% 證明。

393. 如 391 之組成物，其中該膠囊間變異性的減少係由 $t = 6$ 小時之 %RSD 小於 10% 證明。

394. 如 391 之組成物，其中該礦物質粒子是選自滑石、皂土及高嶺土。

395. 如 391 之組成物，其中該礦物質粒子是選自二氧化矽、氧化鋅、氧化鎂、氧化鈦及氧化鈣。

396. 如 391 之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

397. 如 391 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

398. 如 391 之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

399. 如 391 之組成物，其中該藥理學活性劑是選自
 羧考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式
 或其醫藥學上可接受之鹽形式。

400. 如 391 之組成物，其中該藥理學活性劑為羧考
 酮。

401. 如 391 至 400 中任一項之組成物，其中該
 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

402. 如 391 至 401 中任一項之組成物，其包含以組
 成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該
 HVLCM。

403. 如 391 至 402 中任一項之組成物，其中該溶劑
 是選自三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、
 二甲亞碲、乳酸乙酯、碳酸伸丙酯及四氫呋喃聚乙二醇
 醚。

404. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑
 包含三乙酸甘油酯。

405. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑
 包含 N-甲基-2-吡咯啉酮。

406. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑
 包含 N-甲基-2-吡咯啉酮。

407. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑
 包含二甲亞碲。

408. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑
 包含乳酸乙酯。

409. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑包含碳酸仲丙酯。

410. 如 391 至 403 中任一項之組成物，其中該溶劑包含四氫呋喃聚乙二醇醚。

411. 如 391 至 410 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑。

412. 如 411 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之該溶劑。

413. 如 391 至 412 中任一項之組成物，其進一步包含流變改質劑。

414. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑是選自十四烷酸異丙酯（IPM）、辛酸/癸酸三酸甘油酯、油酸乙酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯及苯甲酸苯甲酯。

415. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑為 IPM。

416. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑為辛酸/癸酸三酸甘油酯。

417. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑為油酸乙酯。

418. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑為檸檬酸三乙酯。

419. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑為鄰苯二甲酸二甲酯。

420. 如 413 之組成物，其中該流變改質劑為苯甲酸苯甲酯。

421. 如 413 至 420 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該流變改質劑。

422. 如 391 至 420 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑是選自乙酸丁酸纖維素（CAB）、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及三乙酸纖維素。

423. 如 391 至 422 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含乙酸丁酸纖維素（CAB）。

424. 如 391 至 423 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含數量平均分子量在 50,000 道爾頓至 100,000 道爾頓範圍內之 CAB。

425. 如 391 至 424 中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

426. 如 391 至 425 中任一項之組成物，其進一步包含親水性試劑。

427. 如 426 之組成物，其中該親水性試劑是選自羥基乙基纖維素（HEC）、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉酮。

428. 如 426 之組成物，其中該親水性試劑包含 HEC。

429. 如 391 至 428 中任一項之組成物，其中以組成

物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 4.0 重量%之量存在於該組成物中。

430. 如 391 至 429 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.5 重量%之量存在於該組成物中。

431. 如 391 至 430 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

432. 如 391 至 431 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

433. 如 391 至 432 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%之量存在於該組成物中。

434. 如 391 至 433 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

435. 如 391 至 434 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

436. 如 391 至 435 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

437. 如 391 至 436 中任一項之組成物，其中該組成

物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.6:1 至 1.6:1。

438. 如 437 之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.8:1 至 1.5:1。

439. 如 438 之組成物，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.9:1 至 1.5:1。

440. 如 391 至 439 中任一項之組成物，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量% 之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該網狀物形成劑。

441. 如 440 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 0.1 重量%至約 8 重量%之流變改質劑。

442. 如 440 或 441 之組成物，其包含約 2 重量%至約 10 重量%之親水性試劑。

443. 如 391 至 442 中任一項之組成物，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 40 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之該

網狀物形成劑。

444. 如 391 至 443 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之流變改質劑。

445. 如 391 至 444 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之親水性試劑。

446. 如 391 至 445 中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為 SAIB，該溶劑為三乙酸甘油酯且該網狀物形成劑為 CAB。

447. 如 446 之組成物，其包含 IPM。

448. 如 446 或 447 之組成物，其包含 HEC。

449. 如 391 至 448 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該藥理學活性劑以約 2 重量%至約 50 重量%存在於該組成物中。

450. 如 391 至 449 中任一項之組成物，其中該組成物係包含於膠囊內。

451. 如 391 至 450 中任一項之組成物，其中該組成物係包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

452. 如 391 至 451 中任一項之組成物，其中該組成物係包含於硬膠囊內，該硬膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

453. 如 391 至 452 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

454. 如 453 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

455. 如 453 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

456. 如 391 至 452 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

457. 如 456 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

458. 如 457 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

459. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

網狀物形成劑；及

礦物質粒子，其中該 HVLCM、溶劑、網狀物形成劑及礦物質粒子以足以提供具有下述特徵之活體外釋放概況的比率存在：在 $t = 2$ 小時時具有小於 10%之 %RSD 的膠囊間變異性(如藉由使用經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器的活體外溶解分析法所測定者)。

460. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 10 重量%之羧
考酮；

乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

三乙酸甘油酯；

十四烷酸異丙酯（IPM）；

乙酸丁酸纖維素（CAB）；

羧基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中該乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）、三
乙酸甘油酯、十四烷酸異丙酯（IPM）、乙酸丁酸纖維素
（CAB）、羧基乙基纖維素（HEC）及二氧化矽以足以減
少與參考調配物 A 相比之組成物活體外釋放概況之儲存時
間-依賴性變化的比率存在。

461. 如 460 之組成物，其中當在 40°C /75% RH 下儲
存一個月的時間週期時，參考調配物 A 與其初始釋放概況
相比展現超過 10%之平均藥物釋放減少，相似係數（ f_2 ）
小於 50。

462. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 10 重量%之羧
考酮；

乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

三乙酸甘油酯；

十四烷酸異丙酯（IPM）；

乙酸丁酸纖維素（CAB）；

羧基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，該乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）、三乙酸甘油酯、十四烷酸異丙酯（IPM）、乙酸丁酸纖維素（CAB）、羥基乙基纖維素（HEC）及二氧化矽以足以減少與調配物 A 相比之膠囊間變異性的比率存在。

463. 如 462 之組成物，其中該膠囊間變異性之減少係由 $t = 2$ 小時之 %RSD 小於 10% 證明。

464. 如 462 之組成物，其中該膠囊間變異性之減少係由 $t = 6$ 小時之 %RSD 小於 10% 證明。

465. 一種組成物，其包含：

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 10 重量%之羥考酮；

乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

三乙酸甘油酯；

十四烷酸異丙酯（IPM）；

乙酸丁酸纖維素（CAB）；

羥基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中該乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）、三乙酸甘油酯、十四烷酸異丙酯（IPM）、乙酸丁酸纖維素（CAB）、羥基乙基纖維素（HEC）及二氧化矽以足以提供具有下述特徵之活體外釋放概況的比率存在：在 $t = 2$ 小時時具有小於 10% 之 %RSD 的膠囊間變異性（如藉由使用經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus

2 溶解測試器的活體外溶解分析法所測定者)。

466. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；及

組合量之高黏度液體載劑材料 (HVLCM) (其在 37 °C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶)、溶劑、流變改質劑、二氧化矽及乙酸丁酸纖維素，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，該組合量係足以增加有關膠囊間變異性的釋放再現性。

467. 如 466 之組成物，其中該釋放再現性之增加係由 $t = 2$ 小時之 %RSD 小於 10% 證明。

468. 如 466 之組成物，其中該釋放再現性之增加係由 $t = 6$ 小時之 %RSD 小於 10% 證明。

469. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；及

組合量之高黏度液體載劑材料 (HVLCM) (其在 37 °C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶)、溶劑、流變改質劑、二氧化矽及乙酸丁酸纖維素，其中該組合量係足以提供具有下述特徵之活體外釋放概況：在 $t = 2$ 小時時具有小於 10% 之 %RSD 的膠囊間變異性(如藉由使用經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器的活體外溶解分析法所測定者)。

470. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；及

組合量之高黏度液體載劑材料（HVLCM）（其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶）、溶劑、流變改質劑、二氧化矽及乙酸丁酸纖維素，其中當在經改良以具有 20 目籃子來盛裝組成物之 USP Apparatus 2 溶解測試器中分析時，與參考調配物 A 相比，該組合量係足以增加有關儲存時間的釋放再現性。

471. 如 470 之組成物，其中當在 40℃ /75% RH 下儲存一個月的時間週期時，參考調配物 A 與其初始釋放概況相比展現超過 10% 之平均藥物釋放減少，相似係數（ f_2 ）小於 50。

472. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含：

經口投與該個體組成物，該組成物包含

類鴉片；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37℃ 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25℃ 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

網狀物形成劑；及

二氧化矽，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中，其中該組成物係經調配以用於經口投與，且與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

473. 如 472 之方法，其中該類鴉片是選自羥考酮、

氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

474. 如 472 或 473 之方法，其中該類鴉片為經考酮。

475. 如 472 至 474 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

476. 如 472 至 475 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 35 重量%至約 45 重量%之該 HVLCM。

477. 如 472 至 475 中任一項之方法，其中該溶劑是選自三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、二甲亞砜、乳酸乙酯、碳酸伸丙酯及四氫呋喃聚乙二醇醚。

478. 如 472 至 477 中任一項之方法，其中該溶劑包含三乙酸甘油酯。

479. 如 472 至 478 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑。

480. 如 479 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 38 重量%至約 41 重量%之該溶劑。

481. 如 472 至 480 中任一項之方法，其中該組成物進一步包含流變改質劑。

482. 如 481 之方法，其中該流變改質劑是選自十四烷酸異丙酯（IPM）、辛酸/癸酸三酸甘油酯、油酸乙酯、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯及苯甲酸苯甲酯。

483. 如 472 至 480 中任一項之方法，其中該組成物進一步包含 IPM。

484. 如 483 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 2 重量%至約 10 重量%之該 IPM。

485. 如 472 至 482 中任一項之方法，其中該網狀物形成劑是選自乙酸丁酸纖維素（CAB）、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素及三乙酸纖維素。

486. 如 472 至 485 中任一項之方法，其中該網狀物形成劑包含 CAB。

487. 如 472 至 486 中任一項之方法，其中該網狀物形成劑包含數量平均分子量在 66,000 道爾頓至 83,000 道爾頓範圍內之 CAB。

488. 如 472 至 487 中任一項之方法，其中該網狀物形成劑包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 38%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.8%至約 1.7%範圍內。

489. 如 472 至 488 中任一項之方法，其中該組成物進一步包含親水性試劑。

490. 如 489 之方法，其中該親水性試劑是選自羥基乙基纖維素（HEC）、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉酮。

491. 如 472 至 490 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.5 重量%之

量存在於該組成物中。

492. 如 472 至 491 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

493. 如 472 至 492 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

494. 如 472 至 493 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%存在於該組成物中。

495. 如 472 至 494 中任一項之方法，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

496. 如 472 至 495 中任一項之方法，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

497. 如 472 至 496 中任一項之方法，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

498. 如 472 至 497 中任一項之方法，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.6:1 至 1.6:1。

499. 如 498 之方法，其中該組成物中之該 HVLCM 對溶劑之比率為約 0.8:1 至 1.5:1。

500. 如 499 之方法，其中該組成物中之該 HVLCM

對溶劑之比率為約 0.9:1 至 1.5:1。

501. 如 472 至 500 中任一項之方法，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該網狀物形成劑。

502. 如 501 之方法，其包含以組成物之總重量計，約 0.1 重量%至約 8 重量%之流變改質劑。

503. 如 501 或 502 之方法，其包含約 2 重量%至約 10 重量%之親水性試劑。

504. 如 472 至 503 中任一項之方法，其中該組成物包含：

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之該 HVLCM；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 40 重量%之該溶劑；及

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之該網狀物形成劑。

505. 如 472 至 504 中任一項之方法，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之流變改質劑。

506. 如 472 至 505 中任一項之方法，其中以組成物

之總重量計，該組成物包含約 5 重量%至約 6 重量%之親水性試劑。

507. 如 472 至 506 中任一項之方法，其中該 HVLCM 為 SAIB，該溶劑為三乙酸甘油酯且該網狀物形成劑為 CAB。

508. 如 507 之方法，其中該組成物包含 IPM。

509. 如 507 或 508 之方法，其中該組成物包含 HEC。

510. 如 472 至 509 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該藥理學活性劑以約 2 重量%至約 50 重量%存在於該組成物中。

511. 如 472 至 510 中任一項之方法，其中該組成物係包含於膠囊內。

512. 如 472 至 511 中任一項之方法，其中該組成物係包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

513. 如 472 至 512 中任一項之方法，其中該組成物係包含於硬膠囊內，該硬膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

514. 如 472 至 513 中任一項之方法，其中該組成物在 24 小時週期內投與不超過兩次。

515. 如 472 至 514 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

516. 如 515 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

517. 如 515 之方法，其中以組成物之總重量計，該

組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

518. 如 472 至 514 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

519. 如 518 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

520. 如 519 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

521. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含：

經口投與該個體組成物，該組成物包含

類鴉片；

乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

三乙酸甘油酯；

十四烷酸異丙酯（IPM）；

乙酸丁酸纖維素（CAB）；

羥基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中，其中該組成物係經調配以用於經口投與，且與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

522. 如 521 之方法，其中以組成物之總重量計，該 SAIB 以約 35 重量%至約 45 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該三乙酸甘油酯以約 31 重量%至約 45 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該 IPM 以約 2 重量%至約 10 重量%之量存在於該

組成物中，以組成物之總重量計，該 CAB 以約 4 重量%至約 6 重量%存在於該組成物中，及以組成物之總重量計，該 HEC 以約 5 重量%至約 6 重量%之量存在於該組成物中。

523. 如 521 或 522 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 38 重量%至約 41 重量%之該三乙酸甘油酯。

524. 如 521 至 523 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 2 重量%至約 3 重量%之該 IPM。

525. 如 521 至 524 中任一項之方法，其中該 CAB 之數量平均分子量在 66,000 道爾頓至 83,000 道爾頓範圍內。

526. 如 521 至 525 中任一項之方法，其中該網狀物形成劑包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 38%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.8%至約 1.7%範圍內。

527. 如 521 至 526 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

528. 如 521 至 527 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

529. 如 521 至 528 中任一項之方法，其中以組成物

之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

530. 如 521 至 529 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%之量存在於該組成物中。

531. 如 105 至 530 中任一項之方法，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

532. 如 105 至 531 中任一項之方法，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

533. 如 105 至 532 中任一項之方法，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

534. 如 521 至 533 中任一項之方法，其中該類鴉片是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

535. 如 521 至 534 中任一項之方法，其中該類鴉片為羥考酮。

536. 如 521 至 535 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該類鴉片以約 5 重量%存在於該組成物中。

537. 如 521 至 536 中任一項之方法，其中該組成物係經封裝以用於經口投與。

538. 如 521 至 537 中任一項之方法，其中該組成物

係包含於膠囊內。

539. 如 521 至 538 中任一項之方法，其中該組成物係包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

540. 如 521 至 539 中任一項之方法，其中該組成物係包含於硬膠囊內，該硬膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

541. 如 521 至 537 中任一項之方法，其中該組成物在 24 小時週期內投與不超過兩次。

542. 如 521 至 541 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

543. 如 542 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

544. 如 542 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

545. 如 521 至 541 中任一項之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

546. 如 545 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

547. 如 546 之方法，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

548. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含：

經口投與該個體組成物，該組成物包含

羥考酮；

以組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之二氧化矽，其中與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

549. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含：

經口投與該個體組成物，該組成物包含
羥考酮；

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽，其中與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

550. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含：

經口投與該個體組成物，該組成物包含

以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；

以組成物之總重量計，約 39 重量%至約 41 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4 重量%至約 6 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5 重量%至約 6 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之二氧化矽，其中與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

551. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含：

經口投與該個體組成物，該組成物包含

以組成物之總重量計，約 5 重量%之羥考酮；

以組成物之總重量計，約 40 重量%之乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

以組成物之總重量計，約 39 重量%之三乙酸甘油酯；

以組成物之總重量計，約 2.5 重量%之十四烷酸異丙酯（IPM）；

以組成物之總重量計，約 4.5 重量%或 4.7 重量%之乙酸丁酸纖維素（CAB）；

以組成物之總重量計，約 5.5 重量%之羥基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.9 重量%存在於該組成物中，其中該組成物係經調配以用於經口投與，其中與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

552. 如 550 之方法，其中該組成物係包含於膠囊內。

553. 如 550 或 552 之方法，其中該組成物係包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

554. 如 550 至 553 中任一項之方法，其中該組成物係包含於硬膠囊內，該硬膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

555. 如 550 至 554 中任一項之方法，其中該組成物在 24 小時週期內投與不超過兩次。

556. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由在組成物中包括以組成物之總重量計約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之礦物質粒子來改良該組成物之活體外釋放概況的再現性，其中該組成物亦包括藥理學活性劑、

高黏度液體載劑材料 (HVLCM) (其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶)、溶劑及網狀物形成劑；及

經口投與該組成物。

557. 一種經口投與組成物之方法，其包含：

藉由在組成物中包括以組成物之總重量計約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之礦物質粒子來減少該組成物之活體外釋放概況的變異性，其中該組成物亦包括藥理學活性劑、高黏度液體載劑材料 (HVLCM) (其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶)、溶劑及網狀物形成劑；及

經口投與該組成物。

558. 一種經口投與經封裝組成物之方法，其包含：

形成組成物，該組成物包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料 (HVLCM)，其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，
溶劑，

網狀物形成劑，及

礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中；

藉由將該組成物封裝於包含羥基丙基甲基纖維素之膠囊中以形成經封裝組成物來改良該組成物之活體外釋放概況；及

經口投與該經封裝組成物。

559. 一種經口投與經封裝組成物之方法，其包含：

形成組成物，該組成物包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶，
溶劑，

網狀物形成劑，及

礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中；

藉由將該組成物封裝於包含羥基丙基甲基纖維素之膠囊中以形成經封裝組成物來減少該組成物對水之曝露；及
經口投與該經封裝組成物。

560. 如 1 至 112 及 228 至 471 中任一項之組成物，其中該溶劑是選自三乙酸甘油酯、N-甲基-2-吡咯啉酮、2-吡咯啉酮、二甲亞砷、乳酸乙酯、碳酸仲丙酯及四氫呋喃聚乙二醇醚及其混合物。

561. 如 560 之組成物，其中該溶劑包含三乙酸甘油酯。

562. 如 561 之組成物，其中該溶劑為三乙酸甘油酯。

563. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 562 中任一項之組成物，其中該流變改質劑是選自十四烷酸異丙酯（IPM）、辛酸/癸酸三酸甘油酯、油酸乙酯、檸檬酸三乙

酯、鄰苯二甲酸二甲酯及苯甲酸苯甲酯。

564. 如 563 之組成物，其中該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

565. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 564 中任一項之組成物，其中該乙酸丁酸纖維素為數量平均分子量在 50,000 道爾頓至 100,000 道爾頓範圍內之 CAB。

566. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 565 中任一項之組成物，其中該乙酸丁酸纖維素具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

567. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 566 中任一項之組成物，其包含界面活性劑。

568. 如 567 之組成物，其中該界面活性劑為飽和聚二醇化甘油酯。

569. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 568 中任一項之組成物，其包含親水性試劑。

570. 如 569 之組成物，其中該親水性試劑是選自羥基乙基纖維素（HEC）、羥基丙基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉酮。

571. 如 569 至 570 中任一項之組成物，其中該親水性試劑包含 HEC。

572. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 571 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約

300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變及 1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

573. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 572 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變及 1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

574. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 573 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變及 1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

575. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 574 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該藥理學活性劑以約 0.1 重量%至約 30 重量%之量存在於該組成物中。

576. 如 575 之組成物，其中以組成物之總重量計，該藥理學活性劑以約 1 重量%至約 10 重量%之量存在於該組成物中。

577. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 576 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中。

578. 如 577 之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 4.0 重量%之量存在於該組成物中。

579. 如 577 之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.5 重量%之量存在於該

組成物中。

580. 如 577 之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.2 重量%之量存在於該組成物中。

581. 如 577 之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

582. 如 577 之組成物，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 2.9 重量%之量存在於該組成物中。

583. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 582 中任一項中所定義之組成物，其是用作藥劑。

584. 如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 582 中任一項中所定義之組成物，其是用於治療疼痛之方法，其中該組成物包含類鴉片。

585. 一種如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 582 中任一項中所定義之組成物之用途，其是用於製造供治療疼痛之藥劑，其中該組成物包含類鴉片。

586. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含投與該個體如 1 至 112、228 至 471 及 560 至 582 中任一項中所定義之組成物，其中該組成物包含類鴉片且其中與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩和。

587. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；及

乙酸丁酸纖維素，

其中該組成物係封裝於羥基丙基甲基纖維素膠囊內，及

其中以膠囊內組成物之總重量計，該膠囊內之該組成物包含低於 5 重量%之水。

588. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；網狀物形成劑；及

礦物質粒子，其中以組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

589. 一種組成物，其包含：

類鴉片；

乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）；

三乙酸甘油酯；

十四烷酸異丙酯（IPM）；

乙酸丁酸纖維素（CAB），其中該 CAB 之數量平均分子量在 66,000 道爾頓至 83,000 道爾頓範圍內，且其中該 CAB 具有至少一種選自以下之特徵：丁醯基含量在約 17%至約 38%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍

內及羥基含量在約 0.8%至約 1.7%範圍內；

羥基乙基纖維素（HEC）；及

二氧化矽，其中以組成物之總重量計，該二氧化矽以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

590. 如 589 之組成物，其中以組成物之總重量計，該 SAIB 以約 35 重量%至約 45 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該三乙酸甘油酯以約 31 重量%至約 45 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該 IPM 以約 2 重量%至約 10 重量%之量存在於該組成物中，以組成物之總重量計，該 CAB 以約 4 重量%至約 6 重量%存在於該組成物中，及以組成物之總重量計，該 HEC 以約 5 重量%至約 6 重量%之量存在於該組成物中。

591. 如 589 或 590 之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 38 重量%至約 41 重量%之該三乙酸甘油酯。

592. 如 589 至 591 中任一項之組成物，其包含以組成物之總重量計，約 2 重量%至約 3 重量%之該 IPM。

593. 如 589 至 592 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 100 Pa·s 至約 300 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

594. 如 589 至 593 中任一項之組成物，其中該組成物之複合黏度為約 120 Pa·s 至約 250 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25℃ 溫度下測定。

595. 如 589 至 594 中任一項之組成物，其中該組成

物之複合黏度為約 140 Pa·s 至約 200 Pa·s，其中該複合黏度是在 0.5%等應變、1 Hz 頻率及 25°C 溫度下測定。

596. 如 589 至 595 中任一項之組成物，其中該類鴉片是選自羥考酮、氧嗎啡酮、氫可酮及氫嗎啡酮，其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

597. 如 589 至 596 中任一項之組成物，其中該類鴉片為羥考酮。

598. 如 589 至 597 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該類鴉片以約 5 重量%存在於該組成物中。

599. 如 589 至 598 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 5 重量%之水。

600. 如 599 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.5 重量%之水。

601. 如 599 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

602. 如 589 至 601 中任一項之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.5 重量%之水。

603. 如 602 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量%之水。

604. 如 603 之組成物，其中以組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 1.5 重量%之水。

實例

[0197] 提出以下實例以提供所屬技術領域中具有通常知識者如何實施及使用本發明之完整揭示內容及說明，但它們並非用以限制發明人所認定之本發明範圍且亦非用以表示後文所述之實驗為所完成之全部或僅有的實驗。已努力確保所用數字（例如數量、溫度等）之精確度，但應考慮一些實驗誤差及偏差。除非另有說明，否則份數為重量份，分子量為重量平均分子量，溫度為攝氏度數且壓力為或約為一個大氣壓。可使用標準縮寫，例如 s 或 sec 表示秒；min 表示分鐘；h 或 hr 表示小時；及類似縮寫。

實例 1：參考調配物之藥物釋放效能的時間依賴性變化

[0198] 參考調配物 A 為膠囊產物，其提供口服經考酮之延長釋放。該產物係經調配以對抗干擾及濫用。雖然該產物為半固體基質，但組成物是藉由標準液體填充製造方法製造。將活性醫藥成分（active pharmaceutical ingredient, API）、膠態二氧化矽（CSD）及羥基乙基纖維素（HEC）懸浮於乙酸丁酸纖維素（CAB）/乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）/三乙酸甘油酯（TA）/十四烷酸異丙酯（IPM）/丁基化羥基甲苯（BHT）溶液中之普通黏性組成物填充至一系列的膠囊尺寸中以容納各種劑量強度。

[0199] 參考調配物 A 之組成提供於以下表 1A 中。

表 1A

組分	功能	% w/w
微粒 化羧考酮鹼	活性醫藥成分	5.13
乙酸異丁酸蔗糖酯 (SAIB)	酯化蔗糖衍生物，其為高黏度、疏水性載劑分子，其為延長釋放基質中之基礎組分	40.98
三乙酸甘油酯 (TA)	親水性溶劑，其參與延長釋放基質中其他組分之溶解或懸浮	27.32
十四烷酸異丙酯 (IPM)	流變改質劑，其參與藥物自延長釋放基質擴散之控制	14.23
乙酸丁酸纖維素 (CAB)	聚合物添加劑，用於制止濫用及延長釋放	4.74
羧基乙基纖維素 (HEC)	非離子性、水可溶聚合物，其參與藥物自延長釋放基質擴散之控制	5.69
膠態二氧化矽 (CSD)	懸浮劑、黏度改質劑	1.90
丁基化羧基甲苯 (BHT)	抗氧化劑	0.02
硬殼膠囊	劑型封裝	明膠

[0200] 參考調配物 A 之活體外分析顯示其可展現藥物釋放效能之時間-依賴性變化。此顯示在例如圖 1A 中，其中在 25℃ /60% RH 下儲存 22 個月之參考調配物 A（具有 BHT）展現羧考酮之平均釋放概況的減少。

實例 2A：明膠對比 HPMC 膠囊

[0201] 假設相不互溶性是造成所觀測到的參考調配物 A 之藥物釋放效能之時間依賴性變化的原因。進一步假設藉由將膠囊外殼由明膠（約 13%-16% w/w 水）變為 HPMC（約 4%-6% w/w 水）來減少可得水量可以將此等效應極小化。

材料及方法

[0202] 對於在 25℃ /60% RH、30℃ /65% RH 及 40℃



/75% RH 下儲存 12 個月之明膠或 HPMC 膠囊中之參考調配物 A 利用 Apparatus 2 方法（描述於下文中）所得之溶解資料顯示於圖 1B，小組 A 及 B 中。

[0203] 用 USP Apparatus 2 測試由各調配物製成之十二種膠囊以評估對膠囊間溶解變異性的效應。使用 USP Apparatus 2 溶解測試器測定羧考酮鹼之釋放速率。將含有 1000 ml 0.1 N HCl（具有 0.5%（w/w）SDS）之溶解介質在 24 小時溶解測試期間保持在 37°C 及 100 rpm 葉輪速度下。加裝 20 目篩網懸籃以固持測試物件且將葉輪速度設定為 100 rpm。標準取樣時間點為 0.5、2、3、6、12 及 24 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35%（w/v）SDS/0.7%（v/v）乙酸/44%（v/v）乙腈之水。

[0204] 另外測定新近製備之明膠及 HPMC 膠囊中參考調配物 A 之調配物的總水含量。測試各調配物之兩種製劑。藉由卡爾費雪庫倫裝置（Karl Fischer Coulometric Apparatus）測定水（或水分）%且各製劑利用 5 個膠囊。

結果

[0205] 溶解實驗之結果提供於圖 1B，小組 A 及 B 中。如小組 A 中所示，與初始釋放概況相比，明膠膠囊中之參考調配物 A 在 25°C 下儲存 12 個月、在 30°C 下儲存 6 個月、在 40°C 下儲存 6 個月及在 40°C 下儲存 3 個月後展現平均釋放概況的減少。相較之下，除 40°C 儲存條件

外，HPMC 膠囊中之參考調配物 A 在上述條件下的儲存後展現更穩定的溶解概況。在上述測試條件下，與明膠中之調配物 A 相比，HPMC 中之調配物 A 的膠囊間溶解變異性未顯著減少。

[0206] 發現明膠及 HPMC 膠囊中參考調配物 A 之總平均水含量分別為 2.2% w/w 及 1.4% w/w。

實例 2B：明膠對比 HPMC 膠囊

[0207] 此研究比較在無 BHT 下且以相同主體物質填充至 00 號尺寸 Licaps®（明膠）（批次 1）及 Vcaps® Plus（HPMC）膠囊（批次 2）中製備之兩批調配物 A（40 mg）。測試這些批次之活體外溶解及黏彈性參數。此外，藉由卡爾費雪滴定評估膠囊外殼之潛在性質變化。

材料及方法

溶解測試

[0208] 在這些批次於 25°C /60% RH 下儲存約 12 個月後進行這兩個批次之兩個獨立測試。使用 USP Apparatus 3 溶解測試器測定羧考酮鹼之釋放速率。將含有 250 ml 0.1 N HCl（具有 0.02%（w/w）SDS）之溶解介質在 24 小時溶解測試期間保持在 37°C 下 45 dpm（每分鐘滴數）。加裝有兩個末端以 20 目 SS316 覆蓋之玻璃內部採樣管以固持測試物件。標準取樣時間點為 0.5、2、3、6、12 及 24 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在

240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

[0209] 溶解測試實驗之結果提供於以下表 1B-1D 及圖 1C 及 1D 中。

流變學測試

[0210] 使用 Anton Paar MCR301 流變計在 25°C 下於平行板 (PP25) 中進行流變學測試。將樣品曝露於恆定角頻率 (10 s^{-1}) 之遞增動態應變 (0.1%至 100%)。

由卡爾費雪滴定測定水含量

[0211] 使用 AquaStar C3000 卡爾費雪庫倫滴定器評估這兩個批次之膠囊外殼之水含量。在此實驗中，調配物自膠囊完全流出。將膠囊外殼切割成小塊且置放於透明樣品小瓶內。用金屬密封蓋將小瓶加蓋。在用作空白樣品之第二個小瓶中，將足量無水甲醇轉移至小瓶中，且小瓶用金屬密封蓋加蓋。將約 1.2 mL 之無水甲醇自第二小瓶添加至樣品小瓶中且記錄引入之甲醇重量。將樣品小瓶置放於機械振盪器中，在 300 rpm 下混合約 60 分鐘。由重量增益測定樣品中之水含量百分比且對比甲醇標準計算。

結果

溶解測試結果

[0212] 溶解測試之結果提供於以下表 1B-1D 以及圖

1C 及 1D 中。

表 1B

測試 1 溶解結果，明膠膠囊中之批次 1 (n=6)						
時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	24
1	21	39	46	62	76	85
2	29	52	59	72	83	89
3	23	45	53	69	81	86
4	21	40	48	65	83	88
5	19	36	43	57	76	85
6	19	43	54	70	81	85
平均值	22	43	51	66	80	86
SD	4	6	6	6	3	2
%RSD	18	14	12	9	4	2
測試 2 溶解結果，明膠膠囊中之批次 1 (n=12)						
時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	24
1	27	49	57	72	84	88
2	29	51	60	74	86	91
3	24	45	52	68	78	84
4	22	39	45	60	75	85
5	24	41	49	63	81	89
6	24	43	50	65	82	90
7	22	46	53	66	78	85
8	21	38	43	56	70	83
9	31	54	62	74	85	89
10	30	51	58	72	85	91
11	24	50	58	70	82	89
12	22	39	45	58	74	88
平均值	25	45	53	66	80	88
SD	4	6	6	6	5	3
%RSD	16	13	13	9	6	3

表 1C

測試 1 溶解結果，HPMC 膠囊中之批次 2 (n=6)						
時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	24
1	17	45	55	73	85	88
2	18	53	65	82	90	90
3	20	35	41	53	70	83
4	14	34	45	63	78	85
5	18	38	46	63	80	86
6	19	45	53	67	81	88
平均值	18	42	51	67	81	87
SD	2	7	9	10	7	3
%RSD	11	17	18	15	9	3



表 1D

測試 2 溶解結果，HPMC 膠囊中之批次 2 (n=12)						
時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	24
1	18	48	61	80	88	91
2	18	30	34	43	60	78
3	10	29	37	54	73	87
4	18	42	51	69	84	90
5	18	33	43	60	81	88
6	16	37	47	68	83	89
7	21	45	55	77	90	94
8	20	42	53	73	86	91
9	19	39	49	71	88	92
10	20	50	60	74	84	89
11	22	58	70	85	93	93
12	29	54	65	79	90	93
平均值	19	42	52	69	83	90
SD	4	9	11	12	9	4
%RSD	21	21	21	17	11	4

[0213] 圖 1C 說明表 1B 及 1C 中提供之資料的溶解概況。明膠及 HPMC 批次之溶解概況在兩個測試之間極類似。然而，HPMC 批次中之變化一般較高（圖 1D）。在第一次測試期間，在第 30 分鐘及第 20 小時進行目測及照相取證。在第 30 分鐘，HPMC 批次保持呈單片而明膠批次裂解成片段。然而，在稍晚的時間（第 20 小時），發現 HPMC 批次成為尺寸更小的片狀物。不意欲受任何特定理論約束，可能 HPMC 批次在曝露於水性介質後更傾向於裂解且裂解速率之變異性比明膠膠囊更高。

流變學測試結果

[0214] 表 1E 總結線性黏彈性（LVE）範圍下批次 1 及 2 之黏彈性輸出。HPMC 批次之黏度 η^* 、儲存模數 G'

及損耗模數 G'' 之絕對差分別比明膠批次低 7 Pa.s、43 Pa 及 56 Pa。膠囊類型之間的黏度差大於分析方法的差異，分析方法差異的 η^* 、 G' 及 G'' 之估計標準差分別為約±2 Pa.s、8 Pa 及 14 Pa。雖然儲存於明膠膠囊中之調配物 A（無 BHT）與儲存於 HPMC 膠囊中之調配物相比具有較高黏度值，但此差異似乎不影響其溶解概況。

表 1E

樣品	LVE 範圍下之所有數值				屈服應力 ¹ (Pa)
	複合黏度 η^* (Pa.s)	儲存模數 G' (Pa)	損耗模數 G'' (Pa)	阻尼因數 $\tan \delta$	
批次 1 (Licaps)	63	308	553	1.80	55.3
批次 2 (Vcaps Plus)	56	265	497	1.87	58.7
絕對差	7	43	56	-0.07	-3.4

¹ 在儲存模數 G' 之 5%耐受性下

水含量結果

[0215] 卡爾費雪滴定之結果總結於以下表 1F 及 1G 中。發現完整的未使用膠囊外殼之水含量與預期相符，亦即明膠外殼為 15%且 HPMC 外殼為 5.9%。與各別完整膠囊相比，經曝露於調配物 A（無 BHT）之膠囊外殼的水含量為明膠批次（11.5%）低 3.5%且 HPMC 批次（4.3%）低 1.6%。調配物 A（無 BHT）明膠膠囊外殼比調配物 A（無 BHT）HPMC 膠囊外殼損失較多的水。不意欲受任何特定理論約束，明膠批次之較大的水含量減少可能是發生在外殼與主體物質之間。

表 1F

由卡爾費雪滴定測定批次 1（明膠）之水含量

樣品 ID	膠囊重量 (g)	水含量 (%)	變化 (%)
完整的空 Licaps	0.120	15.0	—
1 號 (Licaps)	0.098	11.2	-3.8
2 號 (Licaps)	0.116	11.3	-3.7
3 號 (Licaps)	0.118	12.0	-3.0
平均值	0.111	11.5	-3.5
標準差	0.011	0.4	0.4
%CV	9.5	3.7	-12.2

表 1G

藉由卡爾費雪滴定測定批次 2（HPMC）之水含量

樣品 ID	膠囊重量 (g)	水含量 (%)	變化 (%)
完整的空 Vcaps Plus	0.119	5.9	—
1 號 (Vcaps Plus)	0.115	4.2	-1.7
2 號 (Vcaps Plus)	0.126	4.4	-1.6
3 號 (Vcaps Plus)	0.129	4.3	-1.6
平均值	0.123	4.3	-1.6
標準差	0.007	0.1	0.1
%CV	6.1	1.8	-4.8

實例 3：製備用於 PK 及 BA 分析之延長釋放經考酮組成物

[0216] 按照例如下述方式製備組成物以提供表 2（見下文）中所示之組成物。將乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）在高溫（50℃）下轉移至 Ross 混合器中且溶解於三乙酸甘油酯（TA）及十四烷酸異丙酯（IPM）中並予均勻混合。當丁基化羥基甲苯（BHT）存在於組成物中時，將其在與 TA 及 IPM 均勻混合之前添加。在 Ross 混合器中將膠態二氧化矽（CSD）粒子添加至 SAIB 溶液中且予均勻分散。篩濾乙酸丁酸纖維素（CAB）粒子且饋入 Ross 混

合器中且在高溫下分散及溶解於混合器之內含物中。將羥考酮粒子引入 Ross 混合器中且分散於混合器之內含物中，保持相同程序溫度。接著將羥基乙基纖維素（HEC）添加至該 Ross 混合器中且予分散。為確保所有粒子（羥考酮、 SiO_2 、HEC）之完全分散，可在將所述固體粒子引入 Ross 混合器中之後在預定期間內使用高剪切混合器（分配器及乳化器）。

[0217] 對於膠囊之填充操作，係將組成物自 Ross 混合器經由溫度控制（或絕緣）（在 50°C - 60°C 下）泵及軟管轉移至膠囊填充設備。在膠囊填充操作期間，將組成物之溫度保持為 50°C - 60°C 。

[0218] 將個別組成物封裝於 4 號尺寸（5 mg 劑量）或 00 號尺寸（40 mg 劑量）之明膠或 HPMC 膠囊中。使用 Capsugel CFS 1000™ 裝置實施封裝。發現提高組成物及填充泵之溫度（例如從約 60°C 至約 75°C ），降低了組成物之絲黏性，從而促進組成物自噴嘴分離至膠囊外殼中以及可以乾淨地移動至下一個膠囊台。降低組成物之絲黏性亦允許馬達速度設定（填充率）增加，例如達到約 50% 至約 60%（每小時 500-600 個膠囊）之馬達速度設定點範圍。使用例如 1.8 mm 填充噴嘴成功填充 00 號尺寸膠囊。使用例如 2.0-2.2 mm 噴嘴成功填充 4 號尺寸膠囊。例示性的組成物製備及封裝方法以圖解方式描繪於圖 2 中。

[0219] 製備表 2（見下文）中所示之組成物以用於以下實例 4-6 中。如上文所述摻合組成物組分及將個別組成

物封裝於明膠或 HPMC 膠囊內。

表 2

組成物	各調配物之組分-% w/w									
調配物 鑑別	明膠中 之參考 調配物 (無 BHT)	1 (HPMC 中 之參考調 配物 A (無 BHT))	2	3	4	5	6	7	8	9
微粒 化 羥考酮 鹼	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13
乙酸異 丁酸蔗糖 酯 (SAIB)	40.99	40.99	46.69	48.11	40.98	40.98	36.74	38.98	40.38	39.98
三乙酸 甘油酯 (TA)	27.32	27.32	27.32	27.31	32.55	39.08	37.56	39.08	39.08	39.08
十四烷 酸異丙 酯(IPM)	14.23	14.23	14.23	7.12	9.00	2.48	8.25	2.48	2.48	2.48
乙酸丁 酸纖維 素 (CAB)	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74
羥基乙 基纖維 素 (HEC)	5.69	5.69	0.00	5.69	5.69	5.69	5.69	5.69	5.69	5.69
膠態二 氧化矽 (CSD)	1.90	1.90	1.90	1.90	1.90	1.90	1.90	3.90	2.50	2.90
膠囊外 殼	明膠	HPMC	HPMC	HPMC	HPMC	HPMC	HPMC	HPMC	HPMC	HPMC

實例 4：延長釋放羥考酮組成物（參考調配物 A 以及調配物 2、3 及 4）之 PK 分析

材料及方法

[0220] 此研究為對健康志願者在飽食狀態下投與 40 mg 劑量之四種延長釋放羥考酮組成物及羥考酮溶液後，羥考酮之藥物動力學及生物可用性之開放標記、單劑量、隨機化、交叉研究。

[0221] 此研究意欲評估參考調配物 A 之若干種變體（主要為 HEC、IPM 及 SAIB）的活體內效能及膠囊外殼由明膠變為羥基丙基甲基纖維素（HPMC）之效應。

[0222] 此研究係在 16 名健康成年人志願者中以開放標記、單劑量、5 通道交叉研究形式進行。在納曲酮（naltrexone）阻斷下及攝取中等量早餐（約 450 卡路里）後投與治療（參考調配物 A，三種經修飾之羥考酮組成物調配物 1（HPMC 中之參考調配物 A）、調配物 2 及調配物 3，以及口服羥考酮溶液；參見表 3）。主要目標為在單次口服 40 mg 劑量之三種經修飾之組成物後，與參考調配物 A 相比估計羥考酮之藥物動力學及生物可用性。包括口服溶液之目的係在於探究活體外/活體內相關性分析。

表 3

參考調配物 A (無 BHT)	明膠膠囊外殼，40 mg 經考酮	參考
調配物 1 (HPMC 中之參考調配物 A)	HPMC 膠囊外殼，40 mg 經考酮	測試
調配物 2	無 HEC 之 HPMC 膠囊外殼，40 mg 經考酮	測試
調配物 3	具有減少 50%之 IPM 含量及 SAIB 增加之 HPMC 膠囊外殼，40 mg 經考酮	測試
口服溶液	40 mg 經考酮之口服溶液	口服溶液

結果

[0223] 平均血漿經考酮濃度概況示於圖 3 中。經考酮 PK 參數之平均 (CV%) 值以及各測試組成物與參考調配物 A 相比之幾何平均比及 90%信賴區間總結於以下表 4 中。與口服溶液之快速口服吸收特徵相比，參考調配物 A 及 3 種經修飾之經考酮組成物顯示與參考調配物 A 之延長釋放一致的藥物遞送特徵。結果表明基於 C_{max} 及 AUC 之幾何平均比，膠囊外殼由明膠變為 HPMC 不會顯著影響組成物之控制釋放特徵。相較之下，測試調配物 2 及 3 (其涉及賦形劑之顯著改變：移除 HEC (調配物 2) 或 IPM 減少 50%及 SAIB 相應增加 (調配物 3)，SAIB 為參考調配物 A 之關鍵疏水性成分) 之 C_{max} 及 AUC 值在 C_{max} 上一般比參考調配物 A 略低 (低約 15%-20%)，即使與口服溶液相比，其控制釋放特徵得到保持 (表 4)。然而，AUC 點估計與參考調配物 A 類似 (在參考調配物 A 之約 90%-100%內)。

表 4

PK 總結					
參數 (單位)	參考調配物 A (無 BHT) (N=14)	調配物 1 (N=16)	調配物 2 (N=14)	調配物 3 (N=13)	口服溶液 (N=14)
C _{MAX} (NG/ML)	62.8 (34)	58.5 (26)	51.1 (26)	55.0 (36)	116 (20)
T _{MAX} (HR)	5.0 (2.0-6.0)	6.0 (2.0-6.0)	6.0 (4.0-6.1)	4.0 (2.0-8.0)	2.0 (0.5-6.0)
AUC _{LAST} (NG*HR/ML)	752 (12)	745 (21)	691 (27)	676 (24)	817 (17)
AUC _{INF} (NG*HR/ML)	772 (13)	764 (22)	712 (28)	708 (23)	818 (17)
T _{1/2} (HR)	7.88 (3.01)	8.01 (3.03)	8.56 (2.66)	9.72 (3.86)	5.83 (0.58)
AUC、C _{MAX} 之幾何平均值 (%CV)；T _{MAX} 之中值 (範圍)；t _{1/2} 之算術平均值 (±SD)。					
BA 評估					
參數	與調配物 A 相比之生物可用性 (%)				
	[90%信賴區間]				
	調配物 1	調配物 2	調配物 3		
C _{MAX}	92.8 [77.5, 111.0]	80.1 [66.5, 96.4]	87.5 [72.5, 105.6]		
AUC _{INF}	100.5 [91.4, 110.5]	92.1 [83.5, 101.5]	91.6 [83.0, 101.1]		

實例 5：延長釋放羥考酮組成物（參考調配物 A 及調配物 4、5、6、7 及 5^A）之 PK 及 BA 分析

材料及方法

[0224] 此研究意欲評估參考調配物 A 之若干變異體（主要變化在於 TA 及 IPM 之相對含量）之活體內效能。此外，評估調配物 5 之略微變異體調配物 7-a（僅在二氧化矽（CSD）含量方面不同）作為附加治療方式以完成研究。類似地，在使用參考調配物 A、4、5 及 6 之研究的初始 4 通道交叉部分後，完成 40 mg 測試調配物 5 之 5 mg 劑量的藥物動力學及劑量比例性。HPMC 膠囊外殼用於各經修飾之羥考酮組成物，而明膠膠囊外殼用於參考調配物 A。

[0225] 此為健康成年（18-55 歲）男性及女性志願者之開放標記、單劑量、隨機化交叉研究。登記二十名

(N=20) 符合研究合格性標準之個體。研究分三個部分。在部分 I 中，使用標準單劑量、4 週期、交叉研究設計來將三種經修飾之羥考酮組成物（調配物 4、5 及 6）與參考調配物 A 作比較，其中各劑量之間存在至少一週清除期。在部分 I 完成後，檢視藥物動力學結果且選擇具有與參考調配物 A 最接近之 PK 概況的測試組成物用於部分 II（週期 5）以評估 5 mg 強度之劑量比例性。在部分 II 完成後，修正方案以在相同研究群體中評估另一種組成物（調配物 7）之相對生物可用性作為附加的固定序列研究設計之一部分（部分 III，週期 6）。

[0226] 所有組成物均在納曲酮阻斷下及攝取中等量早餐（約 450 卡路里）後投與。

結果

[0227] 此研究中所測試之各組成物之單次口服劑量後，羥考酮 PK 參數之平均血漿羥考酮濃度概況及總結統計分別示於圖 4 及表 5 中。初始研究結果顯示在活體內效能方面，調配物 5 具有與參考調配物 A 最接近的羥考酮 PK 及 BA 特徵。因此，選擇調配物 5 來建立 5 mg 與 40 mg 劑量強度之間的劑量-比例性關係。調配物 4、5、6 及 7 對比參考調配物 A 之相對生物可用性及 5 mg 劑型（調配物 5）之劑量比例性關係的統計分析結果亦展示於表 5 中。

表 5

PK 總結						
參數 (單位)	參考調配物 A (無 BHT) (N=19)	調配物 4 (N=20)	調配物 5 (N=20)	調配物 6 (N=20)	調配物 7 (N=18)	調配物 5 ^a (N=19)
劑量	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	5 mg
C _{max} (ng/mL)	41.3 (41)	32.6 (29)	46.4 (39)	52.1 (35)	35.5 (37)	4.88 (29)
T _{max} (hr)	4.0 (2.0-8.0)	6.0 (4.0-12.0)	6.0 (4.0-8.0)	4.0 (2.0-12.0)	6.0 (4.0-14.0)	4.0 (2.0-8.0)
AUC _{last} (ng*hr/mL)	581 (23)	523 (25)	592 (22)	587 (19)	571 (19)	62.8 (27)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	605 (23)	544 (24)	600 (22)	596 (19)	580 (19)	66.4 (26)
t _{1/2} (hr)	9.20 + 2.91	8.95 + 2.83	6.70 + 1.14	7.07 + 1.81	6.36 + 1.74	8.65 + 2.74
AUC、C _{max} 之幾何平均值 (%CV)；T _{max} 之中值 (範圍)；t _{1/2} 之算術平均值 (±SD)。						
a.除藥物含量 (5 mg) 外，與調配物 5 在組成方面類似						
BA 評估						
參數	與調配物 A 相比之生物可用性 (%) [90%信賴區間]					
調配物	4	5	6	7	5 ^b	
劑量	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	5 mg	
C _{max}	79.5 [68.6, 92.1]	113.3 [97.7, 131.3]	127.2 [109.7, 147.3]	85.1 [73.4, 98.6]	84.1 [72.0, 98.2]	
AUC _{inf}	89.2 [84.4, 94.2]	98.4 [93.1, 104.0]	97.8 [92.6, 103.3]	93.5 [87.2, 100.2]	88.7 [81.1, 97.1]	

b.相對於調配物 5 之劑量校正比較

[0228] 上述結果顯示所測試之各經修飾組成物呈現與參考調配物 A 類似的控制釋放組成物行為，其中中間 T_{max} 值介於 4 與 6 小時之間（與 1 小時（當經考酮作為立即釋放組成物投與時）相比；資料未顯示）。此研究亦顯示改變參考調配物 A 中之某些賦形劑之比率可導致經考酮 C_{max} 之不同程度的變化（約 -21%至 +27%）及生物可用性之類似程度的變化。

[0229] 在三種測試組成物中，C_{max} 比率為約 113%且 90% CI 為 97.7%-131.3%的調配物 5 被視為與參考調配物 A 最接近，因此選擇其用於部分 II 中 5 mg 劑量之評估以



估計劑量比例性關係。一般而言，如表 5 中所示，經考酮 $C_{\max}$ (4.9 ng/mL 對比 46.4 ng/mL) 及 AUC_{inf} (66.4 ng · h/mL 對比 600 ng · h/mL) 中存在有劑量相關的增加。

[0230] 在完成參考調配物 A 以及調配物 4、5 及 6 之 PK 評估後，在研究中添加其他治療方式以測定調配物 7 (調配物 5 之略微變異體，其 CSD 含量增加) 之生物可用性。此研究之結果顯示與參考調配物 A 相比，組成物中之 CSD 自 1.9% 增加至 3.9% 可使 $C_{\max}$ 潛在減少約 15% 而不實質上影響吸收程度。

實例 6：延長釋放經考酮組成物 (參考調配物 A 以及調配物 8 及 9) 之 PK 分析

材料及方法

[0231] 此研究為開放標記、單劑量、隨機化交叉研究，其評估 40 mg 劑量之經口投藥後，經考酮之藥物動力學及相對生物可用性。

[0232] 此研究中之測試組成物是基於以上實例 5 之結果製備，其顯示對 CSD 含量進行中等調節 (亦即相對於調配物 5 中之 1.9% CSD 含量及調配物 7 中之 3.9% CSD 含量) 可能提供與參考調配物 A 類似的經修飾之經考酮組成物之活體內藥物遞送特徵。此研究經設計以評估與參考調配物 A 相比，單次口服 40 mg 劑量之經修飾組成物 (調配物 8 及 9) 的 PK 及生物可用性。

[0233] 此為健康志願者中之隨機化、開放標記、單劑

量、4 治療、4 週期、交叉研究。登記十八（18）名符合包含及排除標準之 18-55 歲個體。在飽食條件下評估兩種測試經修飾經考酮組成物（亦即調配物 8 及 9）以及參考調配物 A。

[0234] 所有個體在以下時間經口投與 50 mg 納曲酮鹽酸鹽：研究藥物投藥前 12 小時、前 30 分鐘及後 12 小時，以最小化類鴉片相關 AE 之風險。結果顯示於下文

中。

結果

[0235] 研究中所測試之各組成物之單次口服劑量後，經考酮 PK 參數之平均血漿經考酮濃度概況示於圖 5 中。總結統計及統計分析提供於以下表 6 中。

表 6

PK 總結			
參數（單位）	參考調配物 A（無 BHT）	調配物 8	調配物 9
N	18	18	18
C _{max} (ng/mL)	31.2 (50)	32.8 (36)	34.8 (34)
T _{max} (hr)	4.0 (4.0-8.0)	6.0 (4.0-16.0)	6.0 (4.0-12.0)
AUC _{last} (ng*hr/mL)	396 (37)	454 (29)	447 (28)
AUC _{inf} (ng*hr/mL)	403 (37)	461 (29)	453 (28)
t _{1/2} (hr)	7.4 ± 1.7	7.1 ± 1.4	6.7 ± 1.9
AUC、C _{max} 之幾何平均值（%CV）；T _{max} 之中值（範圍）；t _{1/2} 之算術平均值（±SD）。			
BA 評估			
參數	與調配物 A 相比之生物可用性（%） [90%信賴區間]		
調配物	8	9	
C _{max}	105.2 [87.6，126.3]	111.7 [93.0，134.1]	
AUC _{inf}	114.5 [104.6，125.4]	112.4 [102.7，123.1]	

[0236] 相對 BA 研究之結果顯示兩種經修飾經考酮組

成物（調配物 8 及 9）在羥考酮吸收之速率及程度方面具有類似活體內特徵。各測試組成物具有定性上類似之 PK 概況及生物可用性值，與經修飾羥考酮組成物之所需控制釋放特徵一致。與參考調配物 A 相比，調配物 8 及 9 之 C_{max} 及 AUC 比率均略微較高，參考調配物 A 在羥考酮曝露參數（ C_{max} 及 AUC）方面似乎略微較差。然而，在此研究中使用之調配物 8（2.5%）及調配物 9（2.9%）之 CSD 含量下，基於測試/參考比率之相似點估計及重疊之 90%信賴區間，在羥考酮生物可用性（ C_{max} 或 AUC）方面沒有明顯差異。整體而言，初步研究結果顯示在 PK 及生物可用性方面，調配物 8 及 9 沒有明顯的區分特徵。

實例 7：參考調配物 A 及調配物 1-6 之溶解效能

材料及方法

[0237] 對在促進條件（40°C /75% RH）及長期儲存條件（25°C /60% RH）下儲存達 12 個月之參考調配物 A（無 BHT）及調配物 1 至 3 以及儲存達 6 個月之調配物 4 至 6 利用 Apparatus 2 方法（描述於下文）之溶解資料示於表 7 及表 8 中。

[0238] 用 USP Apparatus 2 測試由各組成物製成之十二種膠囊以評估對膠囊間溶解變異性的效應。使用 USP Apparatus 2 溶解測試器測定羥考酮鹼之釋放速率。將含有 1000 ml 0.1 N HCl（具有 0.5%（w/w）SDS）之溶解介質在 24 小時溶解測試期間保持在 37°C 及 100 rpm 葉輪速

度下。加裝 20 目篩網懸籃以固持測試物件且將葉輪速度設定為 100 rpm。標準取樣時間點為 0.5、2、3、6、12 及 24 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

[0239] 活體外溶解分析之結果示於以下表 7 及表 8 中。

表 7

儲存條件	檢驗點	參考調配物 A			調配物 1			調配物 2			調配物 3		
		小時	平均值 (%)	範圍 (%)	小時	平均值 (%)	範圍 (%)	小時	平均值 (%)	範圍 (%)	小時	平均值 (%)	範圍 (%)
初始	0	2	23	20-31	2	22	18-31	2	24	18-30	2	18	15-27
		6	48	42-56	6	43	33-58	6	38	28-48	6	34	28-46
		24	96	86-104	24	87	68-100	24	59	46-74	24	64	50-80
25°C/60 % RH	3 個月	2	22	17-28	2	27	22-30	2	18	15-21	2	17	12-24
		6	44	37-52	6	48	37-55	6	31	25-37	6	29	23-41
		24	94	85-100	24	86	75-94	24	56	44-69	24	56	42-71
	6 個月	2	21	16-28	2	24	19-28	2	21	17-24	2	18	13-25
		6	42	36-54	6	44	36-49	6	39	34-42	6	32	25-43
		24	94	80-101	24	93	90-108	24	66	58-72	24	60	53-72
	12 個月	2	21	17-25	2	27	21-30	2	25	19-32	2	20	16-25
		6	45	38-53	6	54	44-63	6	40	30-52	6	35	29-45
		24	87	79-92	24	92	84-97	24	60	45-75	24	64	51-72
40°C/75 % RH	1 個月	2	18	14-28	2	21	17-25	未評估					
		6	37	29-50	6	44	36-52						
		24	81	71-92	24	84	78-92						
	3 個月	2	14	11-16	2	22	19-26						
		6	31	27-36	6	47	41-54						
		24	81	68-90	24	96	90-102						
	6 個月	2	16	12-24	2	23	19-30						
		6	37	29-48	6	51	45-58						
		24	87	75-98	24	98	95-103						

表 8

儲存條件	檢驗點	調配物 4			調配物 5			調配物 6		
		小時	平均值 (%)	範圍 (%)	小時	平均值 (%)	範圍 (%)	小時	平均值 (%)	範圍 (%)
初始	0	2	25	18-31	2	29	23-35	2	28	24-32
		6	48	37-59	6	61	53-74	6	55	50-63
		24	85	72-95	24	98	93-103	24	95	90-102
25°C/60% RH	3 個月	2	24	19-33	2	29	24-37	2	29	26-38
		6	47	34-62	6	63	56-74	6	60	53-72
		24	86	57-98	24	103	95-108	24	103	95-106
	6 個月	2	25	18-29	2	28	22-34	2	30	26-37
		6	51	36-63	6	60	50-74	6	60	53-71
		24	85	66-97	24	94	90-100	24	96	90-102
40°C/75% RH	1 個月	2	21	18-26	2	22	18-28	2	28	26-32
		6	45	34-54	6	54	45-63	6	57	51-65
		24	89	74-99	24	100	95-106	24	88	85-91
	3 個月	2	23	18-29	2	27	23-32	2	32	26-37
		6	45	29-58	6	60	52-68	6	64	55-75
		24	84	61-95	24	100	93-106	24	103	99-110
	6 個月	2	25	21-32	2	32	28-37	2	33	27-41
		6	52	42-67	6	63	55-69	6	63	46-76
		24	86	74-100	24	95	91-98	24	98	93-102

[0240] 所有組成物顯示延長釋放。調配物 2 及 3 與其他組成物相比顯示不完全溶解釋放。當在促進或長期儲存條件下儲存 6 個月時，與初始資料相比，未觀測到調配物 1、4、5 及 6 之平均溶解效能的顯著變化。與參考調配物 A 相比，調配物 1、4、5 及 6 之膠囊間溶解變異性未顯著減少。

[0241] 調配物 1、4、5 及 6 在不同時間週期及條件下儲存後，平均溶解效能未顯著變化之觀測結果支持以下結論，即如調配物 4、5 及 6 所示調節組成物組分及使膠囊外殼變為 HPMC 可減少或消除在所見參考調配物 A 之藥物釋放效能上的時間依賴性變化。

實例 8：延長釋放羧考酮組成物（參考調配物 A 及調配物 10-13）之製備及分析

[0242] 製備具有不同濃度之十四烷酸異丙酯（IPM）及二氧化矽（SiO₂）之其他組成物（調配物 10-13）且與參考調配物 A（具有 BHT）比較以如下文所示測定此等組分對膠囊間溶解變異性及流變學之效應。

材料及方法

[0243] 如上文實例 3 所描述製備組成物以提供表 9（見下文）中所示之組成物。

表 9

ID	媒劑組成物（% w/w）							（mg）
	SAIB	TA	IPM	CAB	HEC	SiO ₂	BHT	羧考酮
參考調配物 A	43	29	15	5	6	2	0.02	40
調配物 10	47	32	8	5	6	2	0.02	40
調配物 11	52	35	0	5	6	2	0.02	40
調配物 12	44	29	15	5	6	1	0.02	40
調配物 13	44	30	15	5	6	0	0.02	40

溶解測試

[0244] 利用 USP Apparatus 2 測試由各組成物製成之四種膠囊以評估對膠囊間溶解變異性的效應。使用 USP Apparatus 2 溶解測試器測定羧考酮鹼之釋放速率。將含有 1000 ml 0.1 N HCl（具有 0.5%（w/w）SDS）之溶解介質在 24 小時溶解測試期間保持在 37℃ 下。加裝 20 目篩網懸籃以固持測試物件且將葉輪速度設定為 100 rpm。標準取樣時間點為 0.5、2、3、6、12、18 及 24 小時。在各



時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

流變學測試

[0245] 使用 Anton Paar MCR301 流變計分析上述組成物 (表 9) 之樣品的流變性質。將該等樣品在 25°C 及恆定角頻率 (10 s^{-1}) 下曝露於遞增動態應變 (0.1% 至 100%)。

結果

溶解測試結果

[0246] 溶解實驗之結果示於圖 6 及 7 中。活體外溶解結果顯示在組成物中 IPM 之濃度減少下，膠囊間溶解變異性之減少 (參見圖 6，小組 A-C)。當組成物中之 SiO_2 含量低於 2% 時，樣品變異性顯著，如圖 7，小組 A-C 中所示。調節 IPM 及 SiO_2 之濃度對組成物之溶解概況的效應分別示於圖 8，小組 A 及 B 中，其中 0% IPM 組成物在較晚時間點展現增加之平均釋放，且 0% SiO_2 組成物在較早時間點展現增加之平均釋放。

流變學測試結果

[0247] 表 10 (見下文) 總結流變學分析之線性黏彈性範圍下的黏彈性輸出。

表 10

ID	說明	複合黏度 (Pa.s)	儲存模數 (G') (Pa)	損耗模數 (G'') (Pa)	阻尼因數 (G''/G')
參考調配物 A	(15% IPM , 2% SiO ₂)	53.3	239	476	1.99
調配物 10	(8% IPM)	90.3	473	769	1.63
調配物 11	(0% IPM)	158	993	1230	1.24
調配物 12	(1% SiO ₂)	51.8	229	464	2.02
調配物 13	(0% SiO ₂)	41.1	173	373	2.16

[0248] 具有較低 % IPM (與參考調配物 A 相比) 之組成物具有較高複合黏度及較高彈性 (較高之 G'及較低之 G''/G')。不意欲受任何特定理論約束，此等性質可能導致了所觀測之膠囊間溶解變異性的減少。與參考調配物 A 類似，具有較低 SiO₂ 濃度之組成物具有較低黏度及較低彈性 (較低之 G'及高 G''/G')。不意欲受任何特定理論約束，較低彈性可能與因溶解介質中之流體動力所引起之組成物結構變形的增加有關。

實例 9：延長釋放羥考酮組成物 (調配物 14 及 15) 之製備及分析

[0249] 製備其他組成物 (調配物 14 及 15) 及調配物 1 (HPMC 膠囊中之參考調配物 A (無 BHT)) 且如下文所示在膠囊間溶解變異性、流變學及濫用制止特徵方面進行特徵化。

材料及方法

[0250] 製備組成物以提供表 11（見下文）中所示之組成物。如上文所述摻合組成物組分及封裝個別組成物，但使用 HPMC 膠囊取代明膠膠囊。

表 11

組成 (% w/w)	調配物 1	調配物 14	調配物 15
SAIB	40.99	40.42	39.85
TA	27.32	26.94	26.56
IPM	14.23	14.23	14.23
CAB	4.74	4.74	4.74
HEC	5.69	5.69	5.69
膠態 SiO ₂	1.90	2.85	3.79
微粒化羥考酮鹼	5.13	5.13	5.13
膠囊外殼	HPMC	HPMC	HPMC

溶解測試

[0251] 根據上述測試條件測試由各組成物批次製成之六種膠囊以評估對平均釋放及膠囊間溶解變異性之效應。

流變學測試

[0252] 對各組成物之一式三份樣品進行如上文所述之流變學測試。

濫用制止

[0253] 測試由各組成物製成之四種膠囊之濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定羥考酮鹼之釋放速率。膠囊在劇烈振動下經歷 60 mL 之酸化的純

度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將該樣品瓶置放於保持在 25°C 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試結果

[0254] 溶解實驗之結果提供於圖 9；圖 10，小組 A-C；及表 12（見下文）中。結果顯示 a）12 小時之前的平均釋放隨著 SiO₂ 濃度增加而減少，如圖 9 中所示，及 b）膠囊間溶解變異性隨著 SiO₂ 濃度增加而減少，如圖 10，小組 A-C 及表 12 中所示。

表 12

ID	SiO ₂ (% w/w)	樣品數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp*
調配物 1	1.90	6	平均值	14	42	53	72	88	96	99	7
			SD	5	8	9	9	8	5	3	
調配物 14	2.85	6	平均值	11	30	38	59	81	91	97	5
			SD	3	5	6	7	6	4	3	
調配物 15	3.79	6	平均值	7	25	34	59	86	96	101	3
			SD	1	3	4	4	3	3	3	

* 在此所用之 Sp=合併標準偏差，其如下文所示計算：

$$s_p = \left(\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots (n_k - 1)s_k^2}{n_1 + n_2 + \dots n_k - k} \right)^{1/2}$$



其中， n = 樣品數且下標 1、2、...、 k 是指不同量測系列。

流變學測試結果

[0255] 表 13（見下文）總結在 10s^{-1} 之角頻率下量測之結果。角頻率掃描下之複合黏度概況示於圖 11 中。

表 13

ID	SAIB (% w/w)	TA (% w/w)	IPM (% w/w)	SiO ₂ (% w/w)	複合黏度 (Pa.s)	儲存模數 (Pa) (G')	損耗模數 (Pa) (G'')	阻尼因數 (G''/G')
調配物 1	40.98	27.32	14.23	1.90	49.53	245.00	474.33	1.93
調配物 14	40.41	26.64	14.23	2.85	61.63	311.00	586.67	1.89
調配物 15	39.85	26.56	14.23	3.79	95.50	540.67	874.67	1.62

[0256] 如所示，使 SiO_2 濃度增加超過約 2%可使複合黏度增加，其可在溶解測試期間導致基質變形減少且因此導致低的膠囊間變異性。除損耗模數增加外，令人驚訝的是儲存模數（ G' ）之增加程度甚至更高，其導致調配物 14 及 15 與調配物 1（HPMC 膠囊中之參考調配物 A（無 BHT））相比之較低阻尼因數（ G''/G' ）。換言之， SiO_2 增加不僅增加黏度且亦增加彈性。不意欲受任何特定理論約束，較低阻尼因數可表示更穩定的微結構，其可導致更穩定的溶解穩定性。

濫用制止結果

[0257] 由逆相高效液相層析法測定之在取樣時間點 0.5、1 及 3 小時自各組成物釋放之羥考酮%提供於以下表 14 中。

表 14

ID	SiO ₂ (%)	樣品編號	時間點 (小時)	0.5	1	3
調配物 1	1.9	4	平均值	22	29	46
			SD	3	3	5
調配物 14	2.85	4	平均值	18	25	41
			SD	3	4	5
調配物 15	3.79	4	平均值	17	23	36
			SD	3	4	7

[0258] 如上所示，隨著 SiO₂ 濃度增加，各時間點之羥考酮釋放%減少，顯示在測試範圍中隨著 SiO₂ 增加之濫用制止特徵上的改善。

實例 10：延長釋放羥考酮組成物（調配物 14 及 15）之一個月穩定性分析

材料及方法

[0259] 將調配物 1（HPMC 膠囊中之參考調配物 A（無 BHT））以及調配物 14 及 15 在 25℃/60% RH 或 40℃/75% RH 下儲存一個月的時間。根據上述測試條件測試由各組成物批次製成之六種膠囊以評估對平均釋放及膠囊間溶解變異性之效應。

結果

[0260] 調配物 1 之結果提供於圖 12；圖 13，小組 A-



C；及以下表 15 中。與 T = 0 樣品相比，調配物 1 之儲存膠囊樣品的平均釋放減少，如圖 12 中所示。調配物 1 之儲存樣品與 T = 0 樣品之膠囊間變化類似，如圖 13，小組 A-C 及表 15 中所示。

表 15

ID	SiO ₂ (%)	時間點 (月數)	儲存條件	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配 物 1	1.90	0	NA	6	平均值	14	42	53	72	88	96	99	7
					SD	5	8	9	9	8	5	3	
		1	25°C/60% RH	6	平均值	10	34	44	62	79	88	93	5
					SD	3	5	6	7	6	5	4	
			40°C/75% RH	6	平均值	8	29	37	53	70	79	84	6
					SD	1	3	3	5	7	8	8	

[0261] 調配物 14 之結果提供於圖 14；圖 15，小組 A-C；及以下表 16 中。與 T = 0 樣品相比，調配物 14 樣品之平均釋放未顯著變化，如圖 14 中所示。與 T = 0 樣品相比，在 40°C /75% RH 下儲存之調配物 14 樣品之樣品變化減少，如圖 15，小組 A-C 及表 16 中所示。

表 16

ID	SiO ₂ (%)	時間點 (月數)	儲存條件	樣品數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配 物 14	2.85	0	NA	6	平均值	11	30	38	59	81	91	97	5
					SD	3	5	6	7	6	4	3	
		1	25°C/60% RH	6	平均值	9	29	38	59	80	90	95	8
					SD	3	7	9	11	10	7	6	
			40°C/75% RH	6	平均值	5	21	31	54	78	90	97	2
					SD	1	2	3	3	2	2	2	

[0262] 調配物 15 之結果提供於圖 16；圖 17，小組

A-C；及以下表 17 中。與 T = 0 樣品相比，調配物 15 之平均釋放未顯著變化，如圖 16 中所示。與 T = 0 樣品相比，在 25°C /60% RH 及 40°C /75% RH 下儲存之調配物 15 樣品之樣品變化較低且類似，如圖 17，小組 A-C 及表 17 中所示。

表 17

ID	SiO ₂ (%)	時間點 (月數)	儲存條件	樣品數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配物 15	3.79	0	NA	6	平均值	7	25	34	59	86	96	101	3
					SD	1	3	4	4	3	3	3	
		1	25°C/60% RH	6	平均值	7	24	32	55	80	93	99	2
					SD	0	1	1	2	3	2	2	
			40°C/75% RH	6	平均值	7	25	35	57	80	91	97	2
					SD	1	2	2	3	2	2	2	

實例 11：延長釋放脛考酮組成物（調配物 16-18）之製備及分析

[0263] 如以下所示製備其他組成物（調配物 16-18）且對膠囊間溶解變異性及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0264] 製備組成物以提供表 18（見下文）中所示之組成物。如上文所述摻合組成物組分及將個別組成物封裝於 HPMC 膠囊中。



表 18

低 IPM 組成物			
組成 (% w/w)	調配物 16	調配物 17	調配物 18
SAIB	42.93	42.42	41.92
TA	37.14	36.7	36.26
IPM	2.47	2.47	2.47
CAB	4.74	4.74	4.74
HEC	5.69	5.69	5.69
膠態 SiO ₂	1.90	2.85	3.79
微粒化羥考酮鹼	5.13	5.13	5.13
膠囊外殼	HPMC	HPMC	HPMC

溶解測試

[0265] 根據上述測試條件測試由各組成物批次製成之六種膠囊以評估對膠囊間溶解變異性之效應。

濫用制止

[0266] 測試由各組成物製成之四種膠囊之濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定羥考酮鹼之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 mL 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將該樣品瓶置放於保持在 25°C 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試結果

[0267] 溶解實驗之結果提供於圖 18；圖 19，小組 A-C；及表 19（見下文）中。結果顯示 a）平均釋放隨著 SiO₂ 濃度增加而減少，如圖 18 中所示，及 b）膠囊間溶解變異性隨著 SiO₂ 濃度增加而減少，如圖 19，小組 A-C 及表 19 中所示。

表 19

ID	SiO ₂ (% w/w)	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配物 16	1.90	6	平均值	10	45	61	83	96	99	101	4
			SD	2	7	6	5	3	2	2	
調配物 17	2.85	6	平均值	7	26	37	59	81	92	97	2
			SD	1	1	2	3	3	2	2	
調配物 18	3.79	6	平均值	N/A	26	36	55	77	90	97	2
			SD	N/A	2	3	3	2	2	1	

濫用制止結果

[0268] 以逆相高效液相層析法測定之在取樣時間點 0.5、1 及 3 小時自各組成物釋放之羥考酮%提供於以下表 20 中。

表 20

ID	SiO ₂ (%)	樣品數	時間點 (小時)	0.5	1	3
調配物 16	1.9	4	平均值	26	35	60
			SD	5	6	8
調配物 17	2.85	4	平均值	28	40	64
			SD	3	3	3
調配物 18	3.79	4	平均值	14	22	40
			SD	2	3	4



[0269] 如上所示，與 1.9% 及 2.85% SiO_2 組成物相比，3.79% SiO_2 組成物的羥考酮釋放%減少，顯示與 1.9% 及 2.85% SiO_2 相比，此濫用制止特徵在 3.79% SiO_2 下得到改善。

實例 12：延長釋放羥考酮組成物（調配物 16-18）之一個月穩定性分析

材料及方法

[0270] 將調配物 16、17 及 18 在 25°C /60% RH 或 40°C /75% RH 下儲存一個月的時間。根據上述測試條件測試由各組成物批次製成之六種膠囊以評估對平均釋放及膠囊間溶解變異性之效應。

結果

[0271] 調配物 16 之結果提供於圖 20；圖 21，小組 A-C；及以下表 21 中。與 $T = 0$ 樣品相比，調配物 16 之儲存樣品的平均釋放隨著儲存溫度升高而減少，如圖 20 中所示。調配物 16 之儲存樣品與 $T = 0$ 樣品之膠囊間變異類似，如圖 21，小組 A-C 及表 21 中所示。

表 21

ID	SiO ₂ (% w/w)	時間點 (月數)	儲存條件	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配 物 16	1.90	0	NA	6	平均值	10	45	61	83	96	99	101	4
					SD	2	7	6	5	3	2	2	
		1	25°C/60% RH	6	平均值	8	38	49	65	79	85	88	4
					SD	1	5	4	3	3	4	4	
			40°C/75% RH	6	平均值	9	31	40	54	65	71	74	3
					SD	2	3	4	3	4	3	4	

[0272] 調配物 17 之結果提供於圖 22；圖 23，小組 A-C；及以下表 22 中。與 T = 0 樣品相比，在 40°C /75% RH 下儲存之調配物 17 樣品之平均釋放減少，如圖 22 中所示。與 T = 0 樣品相比，在 25°C /60% RH 下儲存之調配物 17 樣品之樣品變異增加，如圖 23，小組 A-C 及表 22 中所示。

表 22

ID	SiO ₂ (% w/w)	時間點 (月數)	儲存條件	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配 物 17	3	0	NA	6	平均值	7	26	37	59	81	92	97	2
					SD	1	1	2	3	3	2	2	
		1	25°C/60% RH	6	平均值	7	31	42	63	83	93	98	5
					SD	1	4	5	7	6	4	2	
			40°C/75% RH	6	平均值	5	21	29	47	70	84	93	2
					SD	0	1	1	2	3	3	3	

[0273] 調配物 18 之結果提供於圖 24；圖 25，小組 A-C；及以下表 23 中。與 T = 0 樣品相比，調配物 18 之儲存樣品的平均釋放類似，如圖 24 中所示。調配物 18 之儲存樣品的樣品變異類似，如圖 25，小組 A-C 及表 23 中所示。

表 23

ID	SiO ₂ (% w/w)	時間點 (月數)	儲存條件	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配物 18	3.79	0	NA	6	平均值	N/A	26	36	55	77	90	97	2
					SD	N/A	2	3	3	2	2	1	
		1	25°C/60% RH	6	平均值	5	23	34	55	78	91	98	4
					SD	0	3	4	6	5	4	2	
			40°C/75% RH	6	平均值	5	22	32	53	76	89	97	4
					SD	0	3	5	6	6	4	3	

實例 13：延長釋放經考酮組成物（調配物 5、7、9、19 及 20）之製備及分析

[0274] 如下文所示製備調配物 5、7、9 及其他組成物（調配物 19 及 20）且對膠囊間溶解變異性及流變學進行特徵化。

材料及方法

[0275] 製備組成物以提供表 24（見下文）中所示之組成物。混合調配物 5 及 7 之主體組成以製造調配物 9、19 及 20。如上文關於實例 8 所述封裝個別組成物，但使用 HPMC 膠囊取代明膠膠囊。

表 24

組成物 (% w/w)	調配物 5	調配物 19	調配物 9	調配物 20	調配物 7
三乙酸甘油酯 (TA)	39.08	39.08	39.08	39.08	39.08
十四烷酸異丙酯 (IPM)	2.48	2.48	2.48	2.48	2.48
乙酸異丁酸蔗糖酯 (SAIB)	40.98	40.48	39.98	39.48	38.98
經基乙基纖維素 (HEC)	5.69	5.69	5.69	5.69	5.69
乙酸丁酸纖維素 (CAB)	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74
膠態二氧化矽 (Cab-o-sil®M-5P)	1.90	2.40	2.90	3.40	3.90
經考酮	5.13	5.13	5.13	5.13	5.13

溶解測試

[0276] 利用 USP Apparatus 2 測試由各組成物製成之十二種膠囊以評估對膠囊間溶解變異性的效應。使用 USP Apparatus 2 溶解測試器測定經考酮鹼之釋放速率。將含有 1000 ml 0.1 N HCl (具有 0.5% (w/w) SDS) 之溶解介質在 24 小時溶解測試期間保持在 37°C 及 100 rpm 葉輪速度下。加裝 20 篩網懸籃以固持測試物件且將葉輪速度設定為 100 rpm。標準取樣時間點為 0.5、2、3、6、12、18 及 24 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

流變學測試

[0277] 使用配備有平行板 (25 mm 直徑) 及 1 mm 間隙設置之 Anton Paar MCR301 流變計分析上述組成物之樣品的流變性質。將該等樣品在恆定 (0.5%) 應變 (振盪模式) 及 1 Hz 頻率下曝露於遞增溫度 (20°C 至 80°C) (2°C/分鐘)。將此等組成物之流變性質與參考調配物 A 及參考調配物 B 之流變性質作比較, 其中參考調配物 B 之媒劑組成如下: SAIB (39.98% w/w)、三乙酸甘油酯 (29.62% w/w)、IPM (16.00% w/w)、CAB 380-20BP (5.50% w/w)、HEC (5.00% w/w)、Cab-O-Sil®M-5P (2.40% w/w) 及 Gelucire® 44/14 (1.50% w/w)。

結果

溶解測試結果

[0278] 5 mg 經考酮組成物之溶解實驗結果示於圖 26；圖 27，小組 A-E；及以下表 25 中。活體外溶解結果顯示在較早時間點之平均釋放隨著組成物中 SiO₂ 之濃度含量增加而增加（圖 26）。與調配物 5（1.9% SiO₂）相比，調配物 19、9、20 及 7（分別為 2.4%、2.9%、3.4%及 3.9%之 SiO₂）顯示減少的樣品變異性，其中調配物 20（3.4% SiO₂）顯示最小量之樣品變異性（圖 27，小組 A-E）。

表 25

ID	SiO ₂ (% w/w)	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配物 5	1.9	12	平均值	17	46	56	75	91	96	98	5
			SD	3	7	8	7	5	3	2	
調配物 19	2.4	12	平均值	18	47	60	82	97	100	103	3
			SD	3	5	5	4	2	1	1	
調配物 9	2.9	12	平均值	15	47	61	84	96	98	98	4
			SD	2	6	7	5	2	2	2	
調配物 20	3.4	12	平均值	14	43	58	83	98	101	102	2
			SD	1	3	3	3	2	2	2	
調配物 7	3.9	12	平均值	17	54	68	89	98	100	100	4
			SD	2	5	5	3	3	3	3	

[0279] 40 mg 經考酮組成物之溶解實驗結果示於圖 28；圖 29，小組 A-E；及以下表 26 中。該活體外溶解結果顯示樣品變異性隨著 SiO₂ 濃度增加而減少（圖 29，小組 A-E）。

表 26

ID	SiO ₂ (%)	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配物 5	1.9	12	平均值	8	29	39	58	78	88	94	7
			SD	2	7	8	10	8	5	3	
調配物 19	2.4	12	平均值	7	23	31	51	73	86	94	4
			SD	1	4	5	6	5	4	3	
調配物 9	2.9	12	平均值	7	28	39	60	81	93	99	4
			SD	1	3	4	5	5	3	2	
調配物 20	3.4	12	平均值	6	23	32	52	75	89	97	3
			SD	1	3	4	5	4	3	2	
調配物 7	3.9	12	平均值	6	30	41	61	82	93	99	3
			SD	1	3	4	4	3	3	2	

流變學測試結果

[0280] 流變學測試實驗之黏彈性輸出提供於表 27-30（見下文）及圖 26-32 中。如表 27 以及圖 30 及 31 中所示，測試組成物之複合黏度範圍隨著溫度增加而變窄。此外，複合黏度隨著調配物 5、7、9、19 及 20 中遞增的 SiO₂ 濃度而增加，如圖 30、31 及 35（小組 A）中所示。

表 27

複合黏度					
溫度 (°C)	調配物 5	調配物 19	調配物 9	調配物 20	調配物 7
50	17	25	28	32	33
55	11	17	19	22	23
61	8	11	13	15	17
65	6	8	10	11	13
70	4	6	7	8	10



表 28

損耗模數 (G'')					
溫度 (°C)	調配物 5	調配物 19	調配物 9	調配物 20	調配物 7
50	103	152	174	196	201
55	71	103	118	135	143
61	49	71	82	94	103
65	35	52	60	70	78
70	25	37	43	50	58

表 29

阻尼因數 (G''/G')					
溫度 (°C)	調配物 5	調配物 19	調配物 9	調配物 20	調配物 7
50	5.9	4.7	4.4	3.9	3.6
55	7.6	5.8	5.3	4.6	4.0
61	9.6	7.0	6.2	5.2	4.2
65	11.5	7.9	6.8	5.5	4.2
70	13.2	8.5	7.2	5.5	4.0

表 30

儲存模數 (G')					
溫度 (°C)	調配物 5	調配物 19	調配物 9	調配物 20	調配物 7
50	17	32	40	50	55
55	9	18	23	30	36
61	5	10	13	19	25
65	3	7	9	13	19
70	2	4	6	9	15

[0281] 在 SiO₂ 濃度增加情況下（與調配物 5 相比），調配物 19、9、20 及 7 展現較高彈性（較低之 G''/G'），如表 27-30 及圖 32-36 中所示。不意欲受任何特定理論約束，此較高彈性可能導致了圖 27 及 29 中所示之較低膠囊間溶解變異性。

實例 14：經儲存之延長釋放經考酮組成物（調配物 5、8、9 及 7）之穩定性分析

[0282] 在儲存多種時間週期後分析調配物 5、8、9 及 7 以測定對藥物釋放及膠囊間溶解變異性之效應。

材料及方法

[0283] 將調配物 5、8、9 及 7（40 mg 經考酮）分別在 25°C /60% RH 及/或 40°C /75% RH 下儲存總共 6 個月、2 個月、2 個月及 3 個月。根據上述測試條件測試由各組成物批次製成之十二種膠囊以評估對平均釋放及膠囊間溶解變異性之效應。

結果

[0284] 調配物 5 之結果提供於圖 37 及表 31（見下文）中。調配物 5 儲存達 6 個月之結果，未發現平均釋放之顯著變化。與由調配物 9 及 7 所見（論述於下文中）相比，調配物 5 的測試導致相對較高程度之溶解樣品變異。

表 31

時間點 (月數)	儲存條件	樣品 數	時間點 (小時)	0.5	2	6	12	24	Sp
0	N/A	12	平均值	7	29	61	83	98	5
			SD	1	4	7	6	3	
1	40°C/75% RH	12	平均值	6	22	54	81	100	3
			SD	1	3	5	4	3	
3	25°C/60% RH	12	平均值	7	29	63	86	103	4
			SD	1	3	5	6	4	
	40°C/75% RH	12	平均值	6	27	60	84	100	4
			SD	1	3	6	6	4	
6	25°C/60% RH	12	平均值	7	28	60	81	95	4
			SD	1	3	6	6	3	
	40°C/75% RH	12	平均值	7	32	63	83	95	3
			SD	1	3	5	4	2	



[0285] 調配物 8 之結果提供於圖 38 及以下表 32 中。
調配物 8 儲存達 2 個月之結果，未發現平均釋放之顯著變化。與由調配物 9 及 7 所見（論述於下文中）相比，調配物 8 的測試導致相對較高程度之變異。

表 32

時間點 (月數)	儲存條件	樣品數	時間點 (小時)	0.5	2	6	12	24	Sp
0	N/A	12	平均值	6	23	55	77	93	5
			SD	1	5	8	6	4	
1	40°C/75% RH	12	平均值	5	24	54	75	91	4
			SD	1	3	5	5	3	
2	25°C/60% RH	12	平均值	5	24	55	77	95	4
			SD	1	4	6	5	3	

[0286] 調配物 9 之結果提供於圖 39 及以下表 33 中。
調配物 9 儲存達 2 個月之結果，未發現平均釋放之顯著變化。此外，在儲存 1 個月期間後，調配物 9 顯示相對低程度之膠囊間溶解變異性。

表 33

時間點(月數)	儲存條件	樣品數	時間點(小時)	0.5	2	6	12	24	Sp
0	N/A	12	平均值	5	22	53	75	93	2
			SD	1	1	2	2	2	
1	40°C/75% RH	12	平均值	5	22	52	74	92	2
			SD	0	1	2	2	1	
2	25°C/60% RH	12	平均值	5	23	53	75	93	1
			SD	1	1	2	2	1	

[0287] 調配物 7 之結果提供於圖 40 及以下表 34 中。
調配物 7 儲存達 3 個月之結果，未發現平均釋放之顯著變

化。此外，在儲存達三個月後，調配物 7 顯示相對低程度之膠囊間溶解變異性。

表 34

時間點(月數)	儲存條件	樣品數	時間點(小時)	0.5	2	6	12	24	Sp
0	N/A	12	平均值	5	28	59	82	99	2
			SD	1	1	2	3	3	
1	40°C/75% RH	12	平均值	6	30	61	83	100	2
			SD	1	2	2	2	2	
3	25°C/60% RH	12	平均值	6	32	64	85	98	2
			SD	0	1	2	3	3	
	40°C/75% RH	12	平均值	6	33	65	86	98	2
			SD	0	1	2	2	3	

[0288] 使用來自表 31-34 之初始 T = 0 溶解資料計算調配物 5、8、9 及 7 之 %RSD ((SD/平均值) × 100)。結果提供於以下表 35 中。如下文所示，調配物 9 及 7 在 2 及 6 小時時間點展現 5%或更低的 %RSD，而調配物 5 在 2 及 6 小時時間點展現低於 15%之 %RSD。調配物 8 在 2 及 6 小時時間點展現低於 25%之 %RSD。

表 35

ID	SiO ₂ (%)	樣品數	時間點 (小時)	0.5	2	6	12	24
5	1.90	12	平均值	7	29	61	83	98
			SD	1	4	7	6	3
			%RSD	14	14	11	7	3
8	2.50	12	平均值	6	23	55	77	93
			SD	1	5	8	6	4
			%RSD	17	22	15	8	4
9	2.90	12	平均值	5	22	53	75	93
			SD	1	1	2	2	2
			%RSD	20	5	4	3	2
7	3.90	12	平均值	5	28	59	82	99
			SD	1	1	2	3	3
			%RSD	20	4	3	4	3

實例 15：延長釋放氫可酮組成物（調配物 21-26）之製備及分析

[0289] 如以下所示製備氫可酮組成物（調配物 21-26）且對膠囊間溶解變異性進行特徵化。

材料及方法

[0290] 製備組成物以提供表 36（見下文）中所示之組成物。如上文所述摻合組成物組分及將個別組成物封裝於明膠（Licaps®（GC））或 HPMC（Vcaps®（VC））膠囊中。

表 36

組成 (除非另有說明，否則為% w/w)	調配物 21	調配物 22	調配物 23	調配物 24	調配物 25	調配物 26
氫可酮酒石酸氫鹽	13.64	13.64	13.64	10.00	10.00	10.00
SAIB	36.64	35.99	35.61	38.50	37.84	37.45
三乙酸甘油酯	34.89	34.94	34.92	36.67	36.73	36.72
IPM	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
CAB	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74
HEC	5.69	5.69	5.69	5.69	5.69	5.69
Cab-O-Sil®M-5P	1.90	2.50	2.90	1.90	2.50	2.90
膠囊外殼	GC, VC	GC, VC	GC, VC	VC	VC	VC

[0291] 根據上述測試條件測試由各組成物批次製成之六種膠囊以評估對膠囊間溶解變異性之效應。

結果

[0292] 溶解實驗之結果提供於表 37（見下文）中。

未發現關於膠囊間溶解變異性與 SiO₂ 濃度之明顯趨勢。然而，與明膠膠囊相比，當在 HPMC 膠囊中調配時，各組成物之膠囊間溶解變異性均減少。具有 2.9% SiO₂ 之調配物 23 顯示最小量之膠囊間溶解變異性。

表 37

調配物 ID	SiO ₂ (% w/w)	膠囊外殼	樣品數	時間點 (小時)	0.5	2	3	6	12	18	24	Sp
調配物 21	1.90	GC	6	平均值	15	60	75	95	101	102	102	6
				SD	4	9	9	5	4	4	4	
		VC	6	平均值	13	59	74	95	102	102	102	4
				SD	2	6	6	3	2	2	2	
調配物 22	2.50	GC	6	平均值	15	52	66	90	100	102	102	9
				SD	4	12	12	8	7	7	7	
		VC	6	平均值	11	45	69	94	103	104	105	5
				SD	2	5	7	6	4	4	4	
調配物 23	2.90	GC	6	平均值	16	52	67	91	101	103	103	5
				SD	5	8	7	3	3	3	3	
		VC	6	平均值	10	50	66	92	101	101	102	2
				SD	2	4	4	1	2	1	1	
調配物 24	1.90	VC	6	平均值	5	42	58	84	99	100	101	4
				SD	1	3	4	4	5	4	4	
調配物 25	2.50	VC	6	平均值	9	45	59	84	100	103	103	4
				SD	2	5	5	3	3	3	3	
調配物 26	2.90	VC	6	平均值	13	53	66	88	101	103	103	5
				SD	3	7	7	6	4	4	4	

實例 16：延長釋放安非他命組成物（調配物 27-30）之製備及分析

[0293] 如以下所示製備安非他命組成物（調配物 27-30）且對膠囊間溶解變異性進行特徵化。

材料及方法

[0294] 製備組成物以提供表 38（見下文）中所示之



組成物。如上文所述摻合組成物組分及將個別組成物封裝於 HPMC (Vcaps® (VC)) 膠囊中。

[0295] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解實驗。將膠囊置放於不鏽鋼 (316SS) 螺旋線膠囊沈降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：

[0296] 溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，添加 200 ml 0.19 M 磷酸鹽緩衝液達到 6.0 的最終 pH 值；葉輪速度：50 rpm；容器溫度：37℃。取樣時間點：0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、9、12 及 24 小時。取樣體積：1 mL。

[0297] HPLC 參數如下：移動相 A：5 mM 1-癸烷磺酸，鈉鹽，5 mM 磷酸二氫鈉，pH 2.5；移動相 B：100% 乙腈；移動相：67%移動相 A 及 33%移動相 B；210 nm 波長。

表 38

組成 (% w/w)	調配物 27	調配物 28	調配物 29	調配物 30
D-苯丙胺硫酸鹽	10.00	10.00	10.00	10.00
SAIB	38.50	37.84	37.45	36.59
三乙酸甘油酯	36.67	36.73	36.72	36.59
IPM	2.50	2.50	2.50	2.50
CAB	4.74	4.74	4.74	4.74
HEC	5.69	5.69	5.69	5.69
Cab-O-Sil®M-5P	1.90	2.50	2.90	3.90
膠囊外殼	VC	VC	VC	VC

結果

[0298] 溶解實驗之結果提供於表 39 (見下文) 中。

表 39

調配物 ID	SiO ₂ (%)	膠囊外殼	樣品數	時間點 (小時)	0.25	0.5	1	1.5	2	3	6	9	12	24	Sp
調配物 27	1.90	VC	6	平均值	4	11	22	30	38	50	76	94	100	106	4
				SD	0	1	2	2	3	4	4	5	2	3	
調配物 28	2.50	VC	6	平均值	4	12	23	33	41	52	79	93	100	104	3
				SD	1	1	1	1	1	2	2	2	2	5	
調配物 29	2.90	VC	6	平均值	4	12	25	36	46	58	84	99	105	108	2
				SD	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2	
調配物 30	3.90	VC	6	平均值	5	14	28	39	48	61	88	101	106	108	5
				SD	1	2	3	3	4	4	4	3	4	4	

實例 17：延長釋放哌甲酯組成物（調配物 31-34）之製備及分析

[0299] 如以下所示製備哌甲酯組成物（調配物 31-34）且對膠囊間溶解變異性進行特徵化。

材料及方法

[0300] 製備組成物以提供表 40（見下文）中所示之組成物。如上文所述摻合組成物組分及將個別組成物封裝於 HPMC（Vcaps® (VC)）膠囊內。

[0301] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解實驗。將膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沉降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：

[0302] 溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，添加 200 ml 0.19 M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.0 的最終 pH 值；葉輪速度：50 rpm；容器溫度：37°C。取樣時間點：0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、9、12 及 24 小時。取樣體

積：1 mL。

[0303] HPLC 參數如下：移動相 A：5 mM 1-癸烷磺酸，鈉鹽，5 mM 磷酸二氫鈉，pH 2.5；移動相 B：100% 乙腈；移動相：71%移動相 A 及 29%移動相 B；210 nm 波長。

表 40

組成 (% w/w)	調配物 31	調配物 32	調配物 33	調配物 34
哌甲酯鹽酸鹽	20.00	20.00	20.00	20.00
SAIB	33.38	32.76	32.40	31.59
三乙酸甘油酯	31.79	31.81	31.77	31.59
IPM	2.50	2.50	2.50	2.50
CAB	4.74	4.74	4.74	4.74
HEC	5.69	5.69	5.69	5.69
Cab-O-Sil®M-5P	1.90	2.50	2.90	3.90
膠囊外殼	VC	VC	VC	VC

結果

[0304] 溶解實驗之結果提供於表 41（見下文）中。

表 41

調配物 ID	SiO ₂ (%)	膠囊外殼	樣品數	時間點 (小時)	0.25	0.5	1	1.5	2	3	6	9	12	24	Sp
調配物 31	1:90	VC	6	平均值	3	11	24	34	42	55	82	95	100	103	2
				SD	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	
調配物 32	2.50	VC	6	平均值	4	12	27	38	48	61	89	100	102	104	2
				SD	1	1	2	2	2	2	2	1	1	1	
調配物 33	2.90	VC	6	平均值	4	14	29	41	51	65	92	101	104	105	2
				SD	1	2	1	1	1	1	1	2	2	3	
調配物 34	3.90	VC	6	平均值	4	14	30	42	52	66	92	99	102	103	2
				SD	1	2	2	2	1	1	2	2	2	2	

實例 18：延長釋放氫嗎啡酮鹽酸鹽組成物（調配物 35-

45) 之製備及分析

[0305] 如以下所示製備氫嗎啡酮組成物且對溶解概況、膠囊間溶解變異性及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0306] 製備組成物以提供表 42 (見下文) 中所示之組成物。除非另有說明，否則組成物組分量為相對於在封裝之前包括氫嗎啡酮鹽酸鹽之調配物之總重量的 % w/w。

[0307] 以 100 g 規模製備調配物。調配物之混配溫度保持為 $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 且混合速度保持為 1500 rpm。將乙酸異丁酸蔗糖酯 (SAIB) 轉移至玻璃容器中。將經篩濾之乙酸丁酸纖維素 (CAB) 添加至瓶子中同時進行混合。在混合約 5 分鐘後，添加三乙酸甘油酯 (TA) 且混合直至物質變澄清。先將丁基化羥基甲苯 (BHT) 溶解於十四烷酸異丙酯 (IPM) 中且在混合下添加至瓶子中。將羥基乙基纖維素 (HEC) 添加至瓶子中且充分混合。此外，在此添加含有 Labrafil M2125CS 及/或十二烷基硫酸鈉 (SDS) 之調配物且充分混合。最後將膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®M-5P) 添加至瓶子中且混合以完成調配物。將氫嗎啡酮鹽酸鹽添加至安慰劑調配物中且充分分散。接著將活性調配物填充至 0 號尺寸之明膠膠囊中。

[0308] 對於所有調配物，以安慰劑之總重量 (亦即除氫嗎啡酮鹽酸鹽以外的所有組分之總重量) 計，包括 0.02% w/w 濃度之 BHT。以下表 42 中提供之 % w/w 計算

值未計入 BHT 之濃度。

表 42

調配物 ID	SAIB/TA (比率)	SAIB	三乙酸甘油酯	IPM	CAB	SDS	Labrafil	氫嗎啡酮鹽酸鹽	HEC	SiO ₂
35	1.8	41.78	23.21	16.95	3.77	0.94	2.83	5.82	1.88	2.83
36	1.2	34.60	28.83	10.72	3.57	0.89	2.68	10.67	7.15	0.89
37*	1.8	41.78	23.21	11.30	7.53	0	0	5.82	7.53	2.83
38	1.2	32.65	27.21	16.08	3.57	0	0.00	10.67	7.15	2.68
39*	1.2	33.39	27.83	11.30	7.53	0.94	2.83	5.82	7.53	2.83
40	1.8	43.64	24.25	10.72	3.57	0	2.68	10.67	1.79	2.68
41*	1.2	33.13	27.61	16.08	7.15	0.89	0	10.67	1.79	2.68
42	1.2	41.61	34.68	11.30	3.77	0	0.00	5.82	1.88	0.94
43*	1.6	41.15	25.72	11.30	5.65	0	0.00	5.82	7.53	2.83
44*	1.2	34.42	28.68	11.30	5.65	0.94	2.83	5.82	7.53	2.83
45	1.2	34.11	28.42	16.08	5.36	0.89	0.00	10.67	1.79	2.68

* 由於高黏度，未製備最終調配物

溶解測試

[0309] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解實驗。將膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沈降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：

[0310] 溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，添加 250 ml 0.2 M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.8 的最終 pH 值；葉輪速度：100 rpm；容器溫度：37℃。取樣時間點：0.25、0.5、1、2、3、6、10、12、18 及 24 小時。取樣體積：1 mL。

[0311] HPLC 參數如下：移動相 A：0.5%十二烷基硫酸鈉、1%冰乙酸、20%乙腈；移動相 B：100%乙腈；移動相：65%移動相 A 及 35%移動相 B；240 nm 波長。膠囊數=每次測試 2-4 個膠囊。



濫用制止

[0312] 測試由各組成物製成之膠囊的濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定氫嗎啡酮鹽酸鹽之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 MI 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將該樣品瓶置放於保持在 25°C 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1、2 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試結果

[0313] 溶解實驗之結果提供於圖 41 及以下表 43-44 中。

表 43

調配
物 35

溶解	HMH (mg)	累積釋放藥物 (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	29.00	0.44	0.66	0.88	1.35	1.62	2.59	3.45	4.10	5.25	6.62
#2	28.80	0.44	0.58	0.85	1.32	1.64	2.53	3.64	4.28	5.57	7.78
#3	28.43	0.77	0.95	1.33	1.85	2.12	3.04	4.21	4.91	6.30	7.56
#4	28.95	0.89	1.05	1.45	2.00	2.40	3.40	4.83	5.41	7.38	9.18
平均 值 標準 差	28.80	0.6	0.8	1.1	1.6	1.9	2.9	4.0	4.7	6.1	7.8
	0.26	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.6	0.6	0.9	1.1
%RSD	0.89	36.2	28.0	26.9	21.5	19.6	14.1	15.4	12.9	15.5	13.6

調配
物 36

溶解	HMH (mg)	累積釋放藥物 (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	28.00	3.28	5.32	10.02	20.39	29.00	47.70	62.22	67.60	80.14	88.41
#2	28.29	4.24	7.11	13.27	26.37	36.62	56.93	74.39	80.92	94.43	100.02
#3	28.95	3.41	5.52	9.87	20.30	28.18	45.12	59.34	65.09	79.34	88.73
#4	28.19	2.70	4.15	7.86	16.46	24.46	42.29	57.86	64.18	79.15	89.89
平均 值 標準 差	28.36	3.4	5.5	10.3	20.9	29.6	48.0	63.5	69.4	83.3	91.8
	0.41	0.6	1.2	2.2	4.1	5.1	6.3	7.5	7.8	7.5	5.5
%RSD	1.45	18.6	22.0	21.8	19.6	17.2	13.2	11.8	11.2	9.0	6.0

調配
物 38

溶解	HMH (mg)	累積釋放藥物 (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	28.49	1.27	1.85	2.95	5.38	7.40	16.07	29.88	36.12	51.86	64.22
#2	28.02	1.20	1.80	3.06	5.83	8.28	17.56	31.03	37.41	53.85	67.02
#3	27.17	1.19	1.66	2.83	5.55	8.10	18.67	35.00	42.26	59.55	72.15
#4	27.74	1.00	1.62	2.75	5.35	7.62	16.19	29.23	35.11	50.34	62.61
平均 值 標準 差	27.85	1.2	1.7	2.9	5.5	7.9	17.1	31.3	37.7	53.9	66.5
	0.55	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	1.2	2.6	3.2	4.0	4.2
%RSD	1.99	9.7	6.1	4.6	4.0	5.2	7.2	8.3	8.4	7.5	6.3

調配
物 40

溶解	HMH (mg)	累積釋放藥物 (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	28.99	0.47	0.63	0.82	1.21	1.81	3.02	4.96	5.94	9.47	13.25
#2	28.61	0.89	1.15	1.52	2.23	2.82	5.06	8.36	10.33	16.28	22.85
#3	28.80	0.55	0.67	0.88	1.33	1.78	3.19	5.42	6.81	10.95	14.97
#4	28.70	0.89	1.01	1.40	2.14	2.81	4.64	7.21	8.77	13.54	18.32
平均值	28.78	0.7	0.9	1.2	1.7	2.3	4.0	6.5	8.0	12.6	17.3
標準差	0.16	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	1.0	1.6	2.0	3.0	4.2
%RSD	0.56	31.8	29.7	30.7	30.6	25.6	25.7	24.4	24.8	23.9	24.4

調配
物 42

溶解	HMH (mg)	累積釋放藥物 (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	29.34	3.04	3.58	4.41	5.69	6.71	9.34	12.58	13.91	18.05	21.79
#2	29.18	4.73	7.09	10.25	14.34	16.89	21.08	25.28	26.97	31.32	35.43
#3	29.23	4.00	6.01	8.64	11.70	13.84	18.14	22.12	23.63	27.02	29.94
#4	29.65	2.91	3.72	4.72	6.17	7.38	10.16	13.18	14.33	17.33	19.98
平均值	29.35	3.7	5.1	7.0	9.5	11.2	14.7	18.3	19.7	23.4	26.8
標準差	0.21	0.9	1.7	2.9	4.2	5.0	5.8	6.4	6.6	6.9	7.2
%RSD	0.71	23.4	34.0	41.4	44.7	44.3	39.7	34.9	33.5	29.3	26.9

表 44

調配物
45

溶解	氫嗎啡 酮 (mg)	累積釋放藥物 (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	26.92	2.43	3.28	4.98	8.26	11.01	19.59	31.00	36.15	49.11	59.43
#2	26.92	1.69	2.73	4.35	7.70	10.51	19.50	30.94	36.08	49.25	59.65
#3	27.86	1.46	2.24	3.66	6.86	9.58	18.59	30.55	36.06	49.52	59.63
#4	28.33	1.71	2.48	3.97	7.29	10.17	19.51	32.01	37.51	52.10	63.88
平均值	27.51	1.8	2.7	4.2	7.5	10.3	19.3	31.1	36.4	50.0	60.6
標準差	0.71	0.4	0.4	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6	0.7	1.4	2.2
%RSD	2.58	23.2	16.6	13.4	7.9	5.8	2.4	2.0	1.9	2.8	3.6

濫用制止結果



[0314] 濫用制止實驗之結果提供於圖 42 及以下表 45 中。

表 45

調配物 ID	累積釋放藥物量%
調配物 35	7.8
調配物 36	34.1
調配物 38	26.6
調配物 40	3.9
調配物 42	39.7
調配物 45	28.6

實例 19：其他延長釋放氫嗎啡酮鹽酸鹽組成物（調配物 46-49）之製備及分析

[0315] 如以下所示製備其他氫嗎啡酮組成物且對溶解概況及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0316] 製備組成物以提供以下表 46 中所示之組成物。除非另有說明，否則組成物組分量為相對於在封裝之前包括氫嗎啡酮鹽酸鹽之調配物之總重量的 % w/w。亦有標明 SAIB/三乙酸甘油酯之比率。

[0317] 以 150 g 規模製備安慰劑調配物。在開始混配程序前製備三種儲備溶液：SAIB/TA（1.50）、SAIB/TA（1.35）及含 0.6% w/v BHT 之 IPM。在開始製備前，將一瓶 Gelucire® 44/14 在 70℃ 下加熱且在 9600 rpm 下均質化。程序溫度保持為 60℃ ±5℃。將 SAIB/TA 儲備溶液添加至一瓶子中，且接著添加經預先加熱之 Gelucire® 44/14

溶液。將該混合物置放於水浴中且在 500 rpm 下混合。將 0.6% BHT/IPM 儲備溶液轉移至小瓶中，接著用剩餘 IPM 沖洗小瓶且添加至調配物中。混合溶液以確保均勻性。接著添加 Cab-O-Sil®M-5P 且在 500 rpm 下混合。混合至少 30 分鐘後，將該混合物在 9600 rpm 下均質化 5 分鐘。接著將經篩濾之 CAB 添加至混合物中且在 500 rpm 之初始速率下混合，接著在 1500 rpm 下混合共約 30 分鐘或直至所有 CAB 粒子完全溶解。接著最後添加 HEC，且在 1500 rpm 下混合。將一部分此安慰劑調配物轉移至獨立的瓶子中且將氫嗎啡酮鹽酸鹽引入該混合物中且充分分散以產生 100 g 活性調配物。接著將活性調配物填充至 0 號尺寸明膠膠囊中。

[0318] 對於所有調配物，以安慰劑之總重量（亦即除氫嗎啡酮鹽酸鹽以外的所有組分之總重量）計，包括 0.02% w/w 濃度之 BHT。以下表 46 中提供之 % w/w 計算值未計入 BHT 之濃度。

表 46

調配物 ID	劑量 (mg) / 填充重量 (mg) /濃度	調配物組成							
		SAIB/TA	SAIB	三乙酸甘油酯(TA)	IPM	CAB	HEC	Cab-O-Sil®M-5P	Gelucire® 44/14
46	32/550/5.82%	1.5	39.87	26.58	14.1	5.64	5.64	2.35	0
47	32/550/5.82%	1.5	39.588	26.392	14.1	5.64	5.64	2.35	0.47
48	32/550/5.82%	1.35	38.0654	28.1966	14.1	5.64	5.64	2.35	0.188
49	32/550/5.82%	1.35	37.8494	28.0366	14.1	5.64	5.64	2.35	0.564

溶解測試

[0319] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解



實驗。將膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沉降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：

[0320] 溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，添加 250 ml 0.2 M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.8 的最終 pH 值；葉輪速度：100 rpm；容器溫度：37°C。取樣時間點：0.25、0.5、1、2、3、6、10、12、18 及 24 小時。取樣體積：1 mL。

[0321] HPLC 參數如下：移動相 A：0.5%十二烷基硫酸鈉、1%冰乙酸、20%乙腈；移動相 B：100%乙腈；移動相：65%移動相 A 及 35%移動相 B；240 nm 波長。膠囊數=每次測試 2-4 個膠囊。

濫用制止

[0322] 測試由各組成物製成之膠囊的濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定氫嗎啡酮鹽酸鹽之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 mL 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將樣品瓶置放於保持在 25°C 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1、2 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試及濫用制止結果

[0323] 溶解及濫用制止實驗之結果提供於以下表 47 中。

表 47

調配物 ID	溶解結果（累積釋放藥物%）										3 小時萃取後之累積釋放%
	0.25 hr	1.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
46	0.0	0.0	0.4	1.3	1.8	3.1	4.9	6.0	9.4	13.5	7.0
47	0.0	0.7	1.4	2.7	3.8	7.2	11.8	14.3	21.6	28.9	7.0
48	0.0	0.0	0.0	0.6	0.8	4.2	6.6	7.9	12.2	16.8	5.0
49	0.0	0.2	1.9	4.0	5.8	12.7	23.0	27.8	40.4	50.6	8.0

實例 20：其他延長釋放氫嗎啡酮鹽酸鹽組成物（調配物 50-81）之製備及分析

[0324] 如以下所示製備其他氫嗎啡酮組成物且對溶解概況及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0325] 製備組成物以提供表 48-50（見下文）中所示之組成物。除非另有說明，否則組分量為相對於在封裝之前包括氫嗎啡酮鹽酸鹽之調配物之總重量的 % w/w。適用於製備此等調配物之材料及方法提供於圖 43 中。將活性調配物填充至 2 號尺寸 HPMC 膠囊中。



表 48

調配 物 ID	氫嗎啡酮 鹽酸鹽	SAIB	三乙酸 甘油酯	CAB	IPM	HEC	Cab-O- Sil®M-5P	Gelucire® 44/14
50	5.82%	45.16%	32.26%	5.65%	1.88%	5.65%	2.83%	0.75%
51	5.82%	46.04%	32.88%	5.65%	1.88%	5.65%	1.88%	0.19%
52	5.82%	42.41%	30.29%	5.65%	7.53%	5.65%	1.88%	0.75%
53	5.82%	45.05%	32.18%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
54	5.82%	47.91%	34.22%	5.65%	1.88%	1.88%	1.88%	0.75%
55	5.82%	42.19%	30.14%	5.65%	7.53%	5.65%	2.83%	0.19%
56	5.82%	44.06%	31.47%	5.65%	7.53%	1.88%	2.83%	0.75%
57	5.82%	44.94%	32.10%	5.65%	7.53%	1.88%	1.88%	0.19%
58	5.82%	47.69%	34.06%	5.65%	1.88%	1.88%	2.83%	0.19%

表 49

調配 物 ID	氫嗎啡酮 鹽酸鹽	SAIB	三乙酸 甘油酯	CAB	IPM	HEC	Cab-O- Sil®M-5P	Gelucire® 44/14
59	5.82%	41.34%	41.34%	5.65%	1.88%	1.88%	1.88%	0.19%
60	5.82%	38.05%	38.05%	5.65%	7.53%	1.88%	2.83%	0.19%
61	5.82%	38.24%	38.24%	5.65%	7.53%	1.88%	1.88%	0.75%
62	5.82%	38.61%	38.61%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
63	5.82%	36.64%	36.64%	5.65%	7.53%	5.65%	1.88%	0.19%
64	5.82%	38.99%	38.99%	5.65%	1.88%	5.65%	2.83%	0.19%
65	5.82%	39.18%	39.18%	5.65%	1.88%	5.65%	1.88%	0.75%
66	5.82%	40.59%	40.59%	5.65%	1.88%	1.88%	2.83%	0.75%
67	5.82%	35.88%	35.88%	5.65%	7.53%	5.65%	2.83%	0.75%

表 50

調配物 ID	氫嗎啡酮 鹽酸鹽	SAIB	三乙酸 甘油酯	CAB	IPM	HEC	Cab-O- Sil®M-5P	Gelucire® 44/14
68	5.82%	42.38%	35.32%	5.65%	4.71%	3.77%	1.88%	0.47%
69	5.82%	42.12%	35.10%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
70	5.82%	42.12%	35.10%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
71	5.82%	41.10%	34.25%	5.65%	4.71%	5.65%	2.35%	0.47%
72	5.82%	43.67%	36.39%	5.65%	1.88%	3.77%	2.35%	0.47%
73	5.82%	40.58%	33.82%	5.65%	7.53%	3.77%	2.35%	0.47%
74	5.82%	42.12%	35.10%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
75	5.82%	42.12%	35.10%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
76	5.82%	41.87%	34.89%	5.65%	4.71%	3.77%	2.83%	0.47%
77	5.82%	41.97%	34.97%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.75%
78	5.82%	42.12%	35.10%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
79	5.82%	42.12%	35.10%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.47%
80	5.82%	42.28%	35.23%	5.65%	4.71%	3.77%	2.35%	0.19%
81	5.82%	43.15%	35.96%	5.65%	4.71%	1.88%	2.35%	0.47%

溶解測試

[0326] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解實驗。將膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沉降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：

[0327] 溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl，添加 250 ml 0.2 M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.8 的最終 pH 值；葉輪速度：100 rpm；容器溫度：37°C。取樣時間點：0.25、0.5、1、2、3、6、10、12、18 及 24 小時。取樣體積：1 mL。

[0328] HPLC 參數如下：移動相 A：0.5%十二烷基硫酸鈉、1%冰乙酸、20%乙腈；移動相 B：100%乙腈；移動相：65%移動相 A 及 35%移動相 B；240 nm 波長。膠囊數=每次測試 2-4 個膠囊。

濫用制止

[0329] 測試由各組成物製成之膠囊之濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定氫嗎啡酮鹽酸鹽之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 mL 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將樣品瓶置放於保持在 25°C 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1、2 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v)

SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試及濫用制止結果

[0330] 溶解及濫用制止實驗之結果提供於以下表 51 中。

表 51

調配 物 ID	t=0	雙相溶解										3 小時下濫 用%
		% , 0.25 hr	% , 0.5 hr	% , 1 hr	% , 2 hr	% , 3 hr	% , 6 hr	% , 10 hr	% , 12 hr	% , 18 hr	% , 24 hr	
50	平均值	1	2	3	4	6	14	25	30	42	52	13
	SD	1	1	1	2	2	5	8	10	11	12	
51	平均值	0	1	1	2	2	2	3	3	4	5	15
	SD	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	
52	平均值	2	4	6	9	12	20	28	31	40	47	21
	SD	1	1	1	1	1	2	4	4	5	7	
53	平均值	0	1	1	1	2	2	3	3	4	5	16
	SD	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	
54	平均值	1	3	4	7	10	19	31	36	50	61	17
	SD	0	1	1	2	3	4	6	6	8	8	
55	平均值	2	2	3	4	6	8	9	9	11	13	10
	SD	0	1	0	1	2	1	1	2	2	3	
56	平均值	2	3	3	4	8	11	15	17	24	29	9
	SD	0	1	0	1	2	2	3	3	5	7	
57	平均值	2	2	2	3	4	5	5	6	6	6	5
	SD	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	
58	平均值	2	2	2	2	4	5	5	5	5	5	19
	SD	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
59	平均值	0	1	1	1	1	2	2	2	2	3	14
	SD	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	
60	平均值	0	1	1	2	2	3	4	4	5	6	7
	SD	1	0	1	1	0	1	1	1	2	2	
61	平均值	1	3	4	7	9	18	28	32	44	54	14
	SD	1	1	1	1	2	3	4	5	6	7	
62	平均值	0	0	1	2	2	3	5	6	8	10	15
	SD	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	
63	平均值	0	1	1	2	3	4	5	6	7	9	11
	SD	0	0	0	1	1	1	1	1	2	1	
64	平均值	0	1	2	3	3	5	6	7	10	13	34
	SD	0	0	0	1	1	1	2	2	2	3	
65	平均值	1	5	10	18	25	45	62	68	83	93	30
	SD	1	1	2	3	3	4	3	3	2	2	
66	平均值	0	1	2	2	3	6	11	14	23	32	19
	SD	0	1	1	1	1	2	3	4	5	6	
67	平均值	0	2	5	8	11	21	31	35	46	54	13
	SD	0	1	1	2	3	4	6	6	7	7	
68	平均值	0	0	1	1	2	3	5	6	9	12	10
	SD	0	0	1	1	0	0	1	1	1	2	
69	平均值	0	0	1	2	2	4	5	6	8	10	12
	SD	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
70	平均值	1	1	2	2	3	4	5	6	9	12	10
	SD	1	0	1	1	0	1	1	1	1	2	
71	平均值	0	0	2	2	3	5	7	8	12	16	14
	SD	0	0	1	1	0	1	1	2	1	2	
72	平均值	0	0	1	2	2	3	4	5	6	8	18
	SD	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	
73	平均值	0	1	1	2	2	4	6	7	10	12	9
	SD	0	1	0	1	1	1	2	2	2	3	
74	平均值	0	1	1	2	2	3	5	5	7	9	13
	SD	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
75	平均值	1	1	1	2	2	3	5	5	8	9	12
	SD	1	0	1	1	1	1	2	2	2	2	
76	平均值	1	1	2	3	4	5	7	7	10	12	13
	SD	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	
77	平均值	1	2	3	4	6	13	23	27	38	46	15
	SD	0	1	1	1	2	4	6	7	7	8	
78	平均值	0	0	1	2	2	4	5	5	8	10	11
	SD	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	
79	平均值	0	0	1	1	2	2	4	4	6	7	15
	SD	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	
80	平均值	0	1	1	1	2	3	4	4	6	7	12
	SD	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2	
81	平均值	0	0	1	1	1	2	3	3	4	5	13
	SD	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	



[0331] 未觀測到上述調配物之明顯相分離。在溶解特徵方面，調配物 50、52、54、56、61、66、67 及 77 中之每一者均展現與目標概況之初始釋放範圍類似的溶解概況。

[0332] 在濫用制止方面，除調配物 64 及 65 外，所有調配物均顯示對 40%乙醇萃取之優良抗性，調配物 64 及 65 則在 3 小時後呈現藥物萃取 $\geq 30\%$ 。

實例 21：延長釋放氫可酮酒石酸氫鹽組成物（調配物 82-95）之製備及分析

[0333] 如以下所示製備氫可酮酒石酸氫鹽組成物且對溶解概況及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0334] 製備組成物以提供以下表 52 中所示之組成物。除非另有說明，否則組分量為相對於在封裝之前包括氫可酮酒石酸氫鹽之調配物之總重量的 % w/w。亦有標明 SAIB/三乙酸甘油酯之比率。

[0335] 以 300 g 規模製備安慰劑調配物。調配物製備如下：在開始混配程序前，製備若干儲備溶液：不同比率之 SAIB/TA 及含 0.6% w/v BHT 之 IPM。製備過程在 $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 水浴中進行，且在製備期間保持溫度為 $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 。將 SAIB/TA 儲備溶液轉移至一瓶子中，且將含 0.6% BHT 之 IPM 溶液及剩餘 IPM 添加至該瓶子中同時在 500 rpm

下混合。接著均勻混合此組合。添加 Cab-O-Sil®M-5P 且混合此組合至少 2 小時。將混合物在 9600 rpm 下均質化 5 分鐘。接著將經篩選之 CAB 添加至該瓶子中且以提高之速度溶解於瓶子之內含物中。接著將 HEC 添加至瓶子中且予分散。將一部分安慰劑轉移至獨立的瓶子中且將氫可酮酒石酸氫鹽引入該混合物中且予充分分散以產生 100 g 活性調配物。接著將該等活性調配物填充至 0 號尺寸明膠膠囊中。

表 52

調配物 ID	劑量 (mg) / 填充重量 (mg) / 濃度	調配物 (含有 0.02% BHT)							
		SAIB/TA	SAIB	三乙酸甘油酯 (TA)	IPM	CAB	Cab-O-Sil®M-5P	HEC	Gelucire® 50/13
82	75/550/13.64%	1.5	37.05	24.70	11.23	4.75	3.45	5.18	0
83	75/550/13.64%	1.5	38.08	25.39	11.23	3.02	3.45	5.18	0
84	75/550/13.64%	1.5	35.49	23.66	13.82	4.75	3.45	5.18	0
85	75/550/13.64%	1.3	34.66	26.66	13.82	3.45	2.59	5.18	0
86	75/550/13.64%	1.3	36.61	28.16	11.23	5.18	2.59	0	2.59
87	75/550/13.64%	1.3	35.14	27.03	11.23	5.18	2.59	5.18	0
88	75/550/13.64%	1.3	33.68	25.91	13.82	5.18	2.59	5.18	0
89	75/550/13.64%	1.5	38.34	25.56	13.82	3.45	2.59	0	2.59
90	75/550/13.64%	1.5	38.86	25.91	11.23	5.18	2.59	0	2.59
91	75/550/13.64%	1.3	36.61	28.16	11.23	3.45	1.73	5.18	0
92	75/550/13.64%	1.5	39.90	26.60	11.23	3.45	2.59	0	2.59
93	75/550/13.64%	1.3	37.10	28.54	11.23	5.18	1.73	0	2.59
94	75/550/13.64%	1.5	38.34	25.56	11.23	3.45	2.59	5.18	0
95	75/550/13.64%	1.4	36.77	26.27	12.52	4.32	2.59	2.59	1.30

溶解測試

[0336] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解實驗。將膠囊置放於不鏽鋼 (316SS) 螺旋線膠囊沉降器



中以用於溶解測試。溶解參數如下：溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl；添加 250 ml 0.2 M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.8 的最終 pH 值；葉輪速度：100 rpm；容器溫度：37°C。取樣時間點：0.5、2、3、6、12、18 及 24 小時。取樣體積：1 mL。

[0337] HPLC 參數如下：移動相 A：0.5%十二烷基硫酸鈉、1%冰乙酸、20%乙腈；移動相 B：100%乙腈；移動相：65%移動相 A 及 35%移動相 B；240 nm 波長。膠囊數=每次測試 2-4 個膠囊。

濫用制止

[0338] 測試由各組成物製成之膠囊的濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定氫可酮之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 mL 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將樣品瓶置放於保持在 25°C 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/47% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試及濫用制止結果

[0339] 溶解及濫用制止實驗之結果提供於以下表 53 中。

表 53

調配物 ID	溶解結果 (累積釋放藥物%), RM-07-059							3 小時萃取後之累積釋放%
	0.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	12 hr	18 hr	24 hr	
82	1	3	3	4	7.8	11	14	15
83	1	3	4	6	10	15	19	20
84	1	2	3	5	9.8	15	21	9
85	0	3	4	7	16	24	30	18
86	27	54	62	78	94	97	98	38
87	0	3	3	6	11	17	20	12
88	0	3	4	7	15	23	31	11
89	25	43	51	70	91	97	99	49
90	22	46	55	71	90	96	98	34
91	2	4	4	8	16	23	30	17
92	24	45	53	70	87	93	95	38
93	22	48	57	71	87	92	95	65
94	1	3	4	7	14	19	22	15
95	18	42	49	63	81	89	93	37

實例 22：延長釋放安非他命組成物（調配物 96-100）之製備及分析

[0340] 如以下所示製備安非他命組成物且對溶解概況及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0341] 製備組成物以提供表 54（見下文）中所示之組成物。除非另有說明，否則組分量為相對於在封裝之前包括苯丙胺硫酸鹽之調配物之總重量的 % w/w。

[0342] 以 150 g 規模製備安慰劑調配物。調配物製備



如下：在開始混配程序前，製備儲備溶液：不同比率之 SAIB/TA 及含 0.6% w/v BHT 之 IPM。製備過程在 60℃ ±5℃ 水浴中進行，且在製備期間保持溫度為 60℃ ±5℃。將 SAIB/TA 儲備溶液轉移至一瓶子中。接著將經篩選之 CAB 添加至該瓶子中且以提高之速度分散及溶解於溶液中。將含 0.6% BHT 之 IPM 及 IPM 添加至該瓶子中且均勻混合。將 Gelucire® 50/13 添加至該瓶中之內含物中且均勻混合。添加 Cab-O-Sil® M-5P 且予混合以均勻分散。將一部分安慰劑轉移至獨立的瓶子中且將苯丙胺硫酸鹽引入該混合物中且予充分分散以產生 100 g 活性調配物。接著將該等活性調配物填充至 0 號尺寸明膠膠囊中。

表 54

調配物 ID	API	D-苯丙胺硫酸鹽濃度 %	調配物（含有 0.02% BHT）							
			SAIB/三乙酸甘油酯	SAIB %	三乙酸甘油酯 %	IPM %	CAB %	HEC %	Cab-O-Sil® M-5P %	Gelucire® 50/13, %
96	D-苯丙胺硫酸鹽	5.45	1.35	38.97	28.87	9.46	4.96	5.67	1.89	4.73
97	D-苯丙胺硫酸鹽	5.45	1.35	38.43	28.47	9.46	5.91	5.67	1.89	4.73
98	D-苯丙胺硫酸鹽	5.45	1.35	42.77	31.68	9.46	5.91	0.00	0.00	4.73
99	D-苯丙胺硫酸鹽	5.45	1.35	38.16	28.26	16.07	4.96	0.00	2.36	4.73
100	D-苯丙胺硫酸鹽	5.45	1.35	37.89	28.06	16.07	4.96	0.00	2.84	4.73

溶解測試

[0343] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相溶解介質。將

膠囊置放於不鏽鋼（316SS）螺旋線膠囊沈降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：溶解介質：最初 2 小時為 750 ml 0.1 N HCl；接著添加 200 ml 0.19M M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.0 的最終 pH 值；葉輪速度：50 rpm；容器溫度：37℃。取樣時間點：0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、9、12 及 24 小時。取樣體積：1 mL。HPLC 參數如下：移動相 A：5 mM 1-癸烷磺酸、鈉鹽，5 mM 磷酸二氫鈉，pH 2.5；移動相 B：100%乙腈；移動相：67%移動相 A 及 33%移動相 B；210 nm 波長。膠囊數=每次測試 4 個膠囊。

濫用制止

[0344] 測試由各組成物製成之膠囊的濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定右旋安非他命之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 mL 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將樣品瓶置放於保持在 25℃ 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 210 nm 波長下予以分析。移動相包括含 33% (v/v) 乙腈之 67% (v/v) 5 mM 1-癸烷磺酸、鈉鹽，5 mM 磷酸鈉，pH 2.5。

結果

溶解測試及濫用制止結果

[0345] 溶解及濫用制止實驗之結果分別提供於以下表 55-59 及 60 中。

表 55

調配物 96

溶解	D-苯丙胺 硫酸鹽 (mg)	累積釋放藥物% (%)								
		1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	15.18	44.45	63.27	73.77	90.63	96.43	99.14	100.27	100.65	100.71
#2	14.91	42.75	59.03	67.82	84.87	91.81	95.78	97.92	98.54	98.79
#3	15.89	46.80	64.48	73.97	91.33	97.95	101.67	103.18	104.06	103.87
#4	15.34	44.40	60.43	70.29	87.97	94.09	98.12	99.82	100.64	101.14
平均值	15.3	44.6	61.8	71.5	88.7	95.1	98.7	100.3	101.0	101.1
標準差	0.4	1.7	2.5	3.0	2.9	2.7	2.4	2.2	2.3	2.1
%RSD	2.7	3.7	4.1	4.1	3.3	2.8	2.5	2.2	2.3	2.1

表 56

調配物 97

溶解	D-苯丙胺 硫酸鹽 (mg)	累積釋放藥物% (%)								
		1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	14.68	39.40	55.03	64.15	81.19	88.38	92.48	94.74	96.19	97.32
#2	15.99	42.85	59.48	69.28	86.95	94.59	98.55	101.07	102.71	103.71
#3	15.88	39.95	57.18	67.37	85.81	93.44	97.85	100.81	102.57	103.57
#4	15.82	35.45	51.68	61.80	80.80	88.94	94.23	98.01	101.78	102.59
平均值	15.6	39.4	55.8	65.6	83.7	91.3	95.8	98.7	100.8	101.8
標準差	0.6	3.0	3.3	3.3	3.1	3.1	2.9	3.0	3.1	3.0
%RSD	3.9	7.7	5.9	5.1	3.8	3.4	3.0	3.0	3.1	3.0

表 57

調配物 98

溶解	D-苯丙胺 硫酸鹽 (mg)	累積釋放藥物% (%)								
		1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	8 hr	10 hr	12 hr	18 hr	24 hr
#1	14.73	0.00	2.35	2.97	4.87	6.00	7.20	8.65	13.36	17.88
#2	14.78	0.00	0.00	2.53	4.11	5.87	7.07	7.57	10.97	14.74
#3	14.73	0.00	3.05	3.23	4.68	5.94	7.01	8.33	12.11	15.75
#4	14.84	0.00	0.00	2.78	4.67	6.06	7.70	9.40	14.43	19.33
平均值	14.8	0.0	1.3	2.9	4.6	6.0	7.2	8.5	12.7	16.9
標準差	0.1	0.0	1.6	0.3	0.3	0.1	0.3	0.8	1.5	2.1
%RSD	0.4	NA	117.4	10.3	7.2	1.4	4.3	8.9	11.8	12.2

表 58

調配物 99

溶解	D-苯丙胺 硫酸鹽 (mg)	累積釋放藥物% (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr
#1	14.62	20.00	33.13	50.74	63.09	71.94	82.41	94.37	96.06	96.63	97.99
#2	15.00	19.40	34.33	50.89	61.84	70.15	80.64	94.93	97.44	97.88	99.05
#3	15.44	21.60	38.23	55.18	66.19	74.39	84.95	98.67	100.81	101.37	102.42
#4	14.84	23.45	38.28	54.24	64.65	72.35	82.30	95.33	97.65	98.03	99.39
平均值	15.0	20.3	35.2	52.3	63.7	72.2	82.7	96.0	98.1	98.6	99.8
標準差	0.3	1.1	2.7	2.5	2.2	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.3
%RSD	2.3	5.6	7.6	4.8	3.5	3.0	2.6	2.4	2.5	2.5	2.3

表 59

調配物 100

溶解	D-苯丙胺 硫酸鹽 (mg)	累積釋放藥物% (%)									
		0.25 hr	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	6 hr	9 hr	12 hr	24 hr
#1	14.68	18.75	34.93	51.33	62.09	69.55	79.51	93.86	96.62	97.44	99.11
#2	15.34	20.50	38.18	56.28	67.53	75.64	85.33	97.92	100.06	100.94	102.23
#3	14.79	21.50	35.08	51.39	62.15	70.55	80.21	94.43	96.82	97.26	98.93
#4	14.36	18.80	32.08	49.34	60.74	69.05	78.49	91.27	93.28	93.78	95.39
平均值	14.8	20.3	36.1	53.0	63.9	71.9	81.7	95.4	97.8	98.5	100.1
標準差	0.4	1.4	1.8	2.8	3.1	3.3	3.2	2.2	1.9	2.1	1.9
%RSD	2.8	6.9	5.1	5.4	4.9	4.5	3.9	2.3	2.0	2.1	1.9

表 60

調配物 ID	3 小時萃取後之累積釋放%
96	55
97	55
98	44
99	54
100	52

實例 23：其他延長釋放脛考酮組成物（調配物 101-104）之製備及分析

[0346] 如以下所示製備脛考酮組成物且對其外觀特徵

化。

材料及方法

[0347] 製備組成物以提供表 61（見下文）中所示之組成物。調配物 103 製備如下：製備 SAIB/IPM/乳酸乙酯（EL）= 65/3/27 之儲備溶液。稱重約 19 g 之 SAIB/IPM/EL 溶液且與 0.1 g Tween 20 及 1 g SiO₂ 混合以產生安慰劑調配物 103。將 1.147 g 羥考酮鹼添加至安慰劑調配物 103 中以產生 54.06 mg/g 調配物 103。接著將調配物 103 以約 780 mg 填充重量填充至 00 號尺寸硬明膠膠囊中以用於測試。

[0348] 製備儲備溶液 C（SAIB/IPM = 65/3）以產生調配物 104。藉由稱重約 260 公克 SAIB 且與 12 公克 IPM 混合來製備儲備溶液 C。為製作調配物 104(CA/SAIB/IPM/SiO₂ : 5/65/3/2.5)，分別製備安慰劑 101（無羥考酮之調配物 101）及安慰劑 102（無羥考酮之調配物 102）。藉由混合 13.6 公克儲備溶液 C 與 2 公克 SiO₂ 來製備安慰劑 101 且藉由混合 13.6 公克儲備溶液 C 與 2 公克乙酸纖維素（CA）來製備安慰劑 102。將 3.16 公克安慰劑 101（SiO₂/SAIB/IPM : 5/65/3）與 3.16 公克安慰劑 102（CA/SAIB/IPM : 10/65/3）以 50:50 比率混合以產生安慰劑 104。將 0.351 公克之羥考酮鹼添加至安慰劑 104 中以產生 52.29 mg/g 調配物 104。接著將調配物以約 780 mg 填充重量填充至 00 號尺寸明膠膠囊中並觀測外

觀。

結果

[0349] 有關外觀之結果提供於以下表 61 中。

表 61

調配物 ID	聚合物	溶劑	SAIB	流變改質劑	其他賦形劑	溶劑 1 中之聚合物 (或初始混合物) 的外觀	添加 SAIB (及流變改質劑) 後 (或最終混合物) 之外觀	在 EtOH/水中物質之外觀
101	6.85% Cabosil M-5	-	89.04 %	4.11% IPM	經考酮	NA	黏膠->混配後懸浮	3.5 小時後乳狀溶液中 之油狀液滴 及砂狀粒子
102	12.82% CA-398-10NF	-	83.33 %	3.85% IPM	經考酮	NA	黏性懸浮液	3.5 小時後乳狀溶液中 之油狀液滴 及砂狀粒子
103	4.98% Cabosil M-5	26.87 % EL	64.68 %	2.99% IPM	0.5% Tween-20 + 經考酮	在所有溶劑/SAIB 中之經考酮->懸浮液	添加 Cabosil -> 黏性糊狀物	3.5 小時後不透明溶液中 之油狀液滴
104	3.42% Cabosil/ 3.42% CA-398-10NF	-	89.04 %	4.11% IPM	經考酮	混合安慰劑 101 及 102->黏性懸浮液	添加經考酮 ->黏性蒼白色懸浮液	3.5 小時後不透明溶液中 之油狀液滴

實例 24：其他延長釋放經考酮組成物（調配物 105）之製備及分析

[0350] 如以下所示製備經考酮組成物且對溶解及濫用制止特徵進行特徵化。

材料及方法

[0351] 製備組成物以提供以下表 62 中所示之組成物。除非另有說明，否則組分量為相對於在封裝之前包括經考酮鹼之調配物之總重量的 % w/w。

[0352] 以 500 g 規模製備安慰劑調配物。在開始混配程序前製備儲備溶液 SAIB/TA (1.35)。製備過程在 60°C ±5°C 水浴中進行。將 SAIB/TA (1.35) 轉移至一瓶子中，且將 BHT 添加至該溶液中同時在 500 rpm 下混合。接著將 CAB 添加至該溶液中，且在 1500 RPM 下混合直至所有粒子溶解。將 IPM 添加至混合物中且均勻分散，且接著將 HEC 添加至該瓶子中且混合 30 分鐘。將 Cab-O-Sil®M-5P 粒子添加至該混合物中且予均勻分散。將一部分安慰劑調配物轉移至獨立的瓶子中且將經考酮鹼引入混合物中且充分分散以產生 100 g 活性調配物。將活性調配物填充至 00 號尺寸明膠膠囊中。

表 62

調配物 ID 編號	劑量/填充重量 (mg/mg)	調配物組成 (具有 0.02% BHT)							
		SAIB/TA 比率	經考酮 %	SAIB %	三乙酸甘油 酯 (TA) %	IPM %	CAB %	HEC %	Cab-O-Sil®M-5P %
105	80/780	1.35	10.26	35.44	26.26	15.26	4.71	5.38	2.69

溶解測試

[0353] 在 USP Apparatus 2 中使用雙相介質進行溶解實驗。將膠囊置放於不鏽鋼 (316SS) 螺旋線膠囊沉降器中以用於溶解測試。溶解參數如下：溶解介質：最初 2 小



時為 750 ml 0.1 N HCl，添加 250 ml 0.2 M 磷酸鹽緩衝液以達到 6.8 的最終 pH 值，葉輪速度：100 rpm，容器溫度：37℃。取樣時間點：0.25、0.5、1、2、3、6、10、12、18 及 24 小時。取樣體積：1 mL。

[0354] HPLC 參數如下：移動相 A：0.5%十二烷基硫酸鈉、1%冰乙酸、20%乙腈；移動相 B：100%乙腈；移動相：65%移動相 A 及 35%移動相 B；240 nm 波長。膠囊數=每次測試 2-4 個膠囊。

濫用制止

[0355] 測試由各組成物製成之膠囊的濫用制止特徵。使用等強度 HPLC 方法在所定義的時間點測定羥考酮之釋放速率。膠囊在劇烈振盪下經歷 60 mL 之酸化的純度 80-proof 乙醇。將各膠囊置放於含有 36 mL 0.1 N HCl 及 24 mL 純度 200-proof 乙醇之廣口圓形瓶中。將樣品瓶置放於保持在 25℃ 及 240 rpm 振動速度下的振動培育箱中經歷 3 小時萃取測試時程。取樣時間點為 0.5、1 及 3 小時。在各時間點採取 1 mL 樣品且使用逆相 HPLC 在 240 nm 波長下予以分析。移動相包括含 0.35% (w/v) SDS/0.7% (v/v) 乙酸/44% (v/v) 乙腈之水。

結果

溶解測試及濫用制止結果

[0356] 溶解及濫用制止實驗之結果提供於以下表 63

中。

表 63

調配 物 ID 編號	劑量/填充 重量 (mg/mg)	溶解 (TM-254B)						3 小時萃取後之累積 釋放% (TM-256)
		% 0.5 hr	% 3 hr	% 6 hr	% 10 hr	% 12 hr	% 24 hr	
105	80/780	7	24	40	68	85	95	44



申請專利範圍

1. 一種組成物，其包含：

藥理學活性劑；

高黏度液體載劑材料（HVLCM），其在 37°C 下之黏度為至少 5000 cP 且不在 25°C 及 1 個大氣壓下純淨結晶；

溶劑；

網狀物形成劑；及

礦物質粒子，其中以該組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.4 重量%至約 5.4 重量%之量存在於該組成物中。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該礦物質粒子包含二氧化矽。

3. 如申請專利範圍第 1 項及第 2 項中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自類鴉片、興奮劑及鎮靜劑。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑為類鴉片。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑是選自羥考酮（oxycodone）、氧嗎啡酮（oxymorphone）、氫可酮（hydrocodone）及氫嗎啡酮（hydromorphone），其呈游離鹼形式或其醫藥學上可接受之鹽形式。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之組成物，其中該藥理學活性劑為羥考酮。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之組成物，其中該 HVLCM 為乙酸異丁酸蔗糖酯（SAIB）。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之組成物，其包含以該組成物之總重量計，約 35 重量%至約 45 重量%之該 HVLCM。

9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之組成物，其中該溶劑包含三乙酸甘油酯。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之組成物，其包含以該組成物之總重量計，約 31 重量%至約 45 重量%之該溶劑。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之組成物，其進一步包含流變改質劑。

12. 如申請專利範圍第 11 項之組成物，其中該流變改質劑為十四烷酸異丙酯（IPM）。

13. 如申請專利範圍第 11 項及第 12 項中任一項之組成物，其包含以該組成物之總重量計，約 2 重量%至約 10 重量%之該流變改質劑。

14. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含乙酸丁酸纖維素（CAB）。

15. 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之組成物，其中該網狀物形成劑包含數量平均分子量在 50,000 道爾頓至 100,000 道爾頓範圍內之 CAB。

16. 如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之組

成物，其中該網狀物形成劑包含具有至少一種選自以下之特徵之 CAB：丁醯基含量在約 17%至約 41%範圍內、乙醯基含量在約 13%至約 30%範圍內及羥基含量在約 0.5%至約 1.7%範圍內。

17. 如申請專利範圍第 1 項至第 16 項中任一項之組成物，其進一步包含親水性試劑。

18. 如申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該親水性試劑包含 HEC。

19. 如申請專利範圍第 1 項至第 18 項中任一項之組成物，其中以該組成物之總重量計，該礦物質粒子以約 2.5 重量%至約 3.0 重量%之量存在於該組成物中。

20. 如申請專利範圍第 1 項至第 19 項中任一項之組成物，其中該組成物係包含於膠囊內。

21. 如申請專利範圍第 1 項至第 20 項中任一項之組成物，其中該組成物係包含於具有低於約 10 重量%之水含量的膠囊內。

22. 如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之組成物，其中該組成物係包含於膠囊內，該膠囊包含羥基丙基甲基纖維素。

23. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項之組成物，其中以該組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量%之水。

24. 如申請專利範圍第 1 項至第 23 項中任一項之組成物，其中以該組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0

至約 2.0 重量 % 之水。

25. 如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之組成物，其中在該組成物在 25℃ 及 60% 相對濕度下儲存 12 個月後，以該組成物之總重量計，該組成物不包含超過 2.0 重量 % 之水。

26. 如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之組成物，其中在該組成物在 25℃ 及 60% 相對濕度下儲存 12 個月後，以該組成物之總重量計，該組成物包含約 1.0 至約 2.0 重量 % 之水。

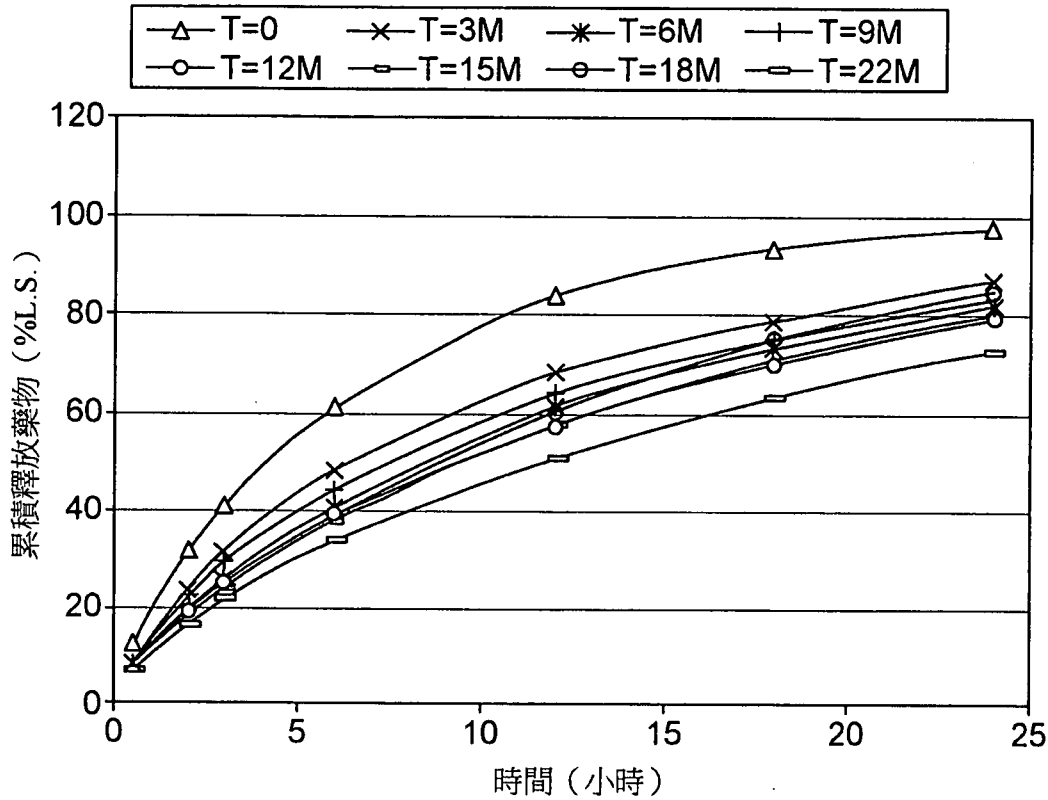
27. 如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之組成物，其是用作藥劑。

28. 如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之組成物，其是用於治療疼痛之方法中，其中該組成物包含類鴉片。

29. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之組成物之用途，其是用於製造供治療疼痛之藥劑，其中該組成物包含類鴉片。

30. 一種治療個體之疼痛的方法，該方法包含經口投與該個體如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之組成物，其中該組成物包含類鴉片，且其中與該個體之疼痛相關之一或多種症狀或病徵得到緩解。

圖式



M=月數
L.S.=標記強度

圖1A

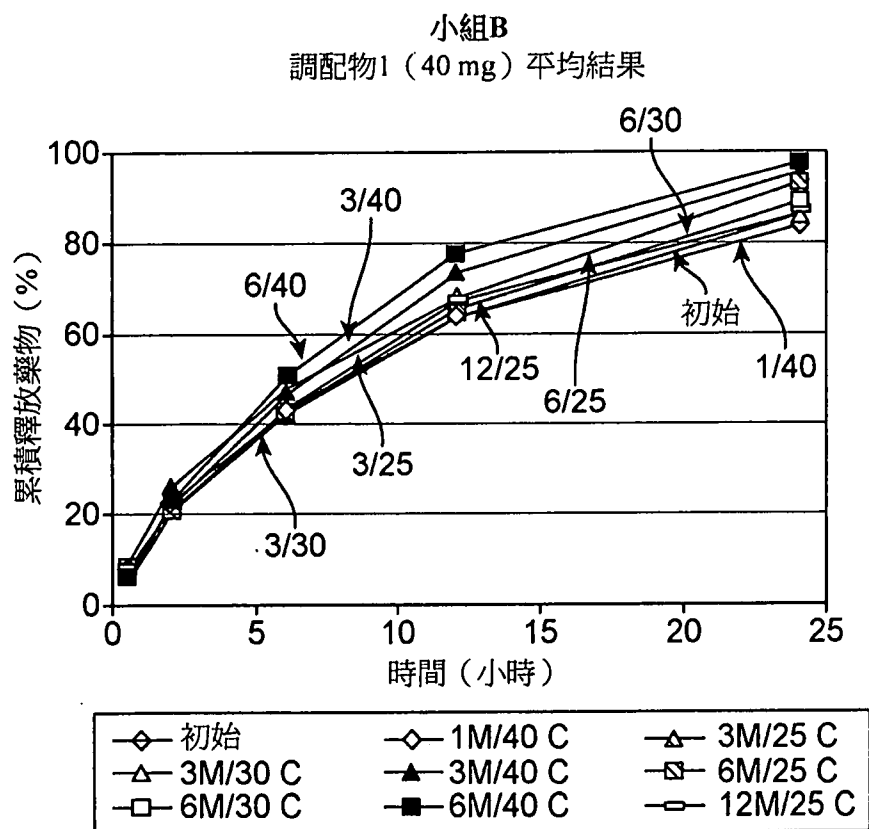
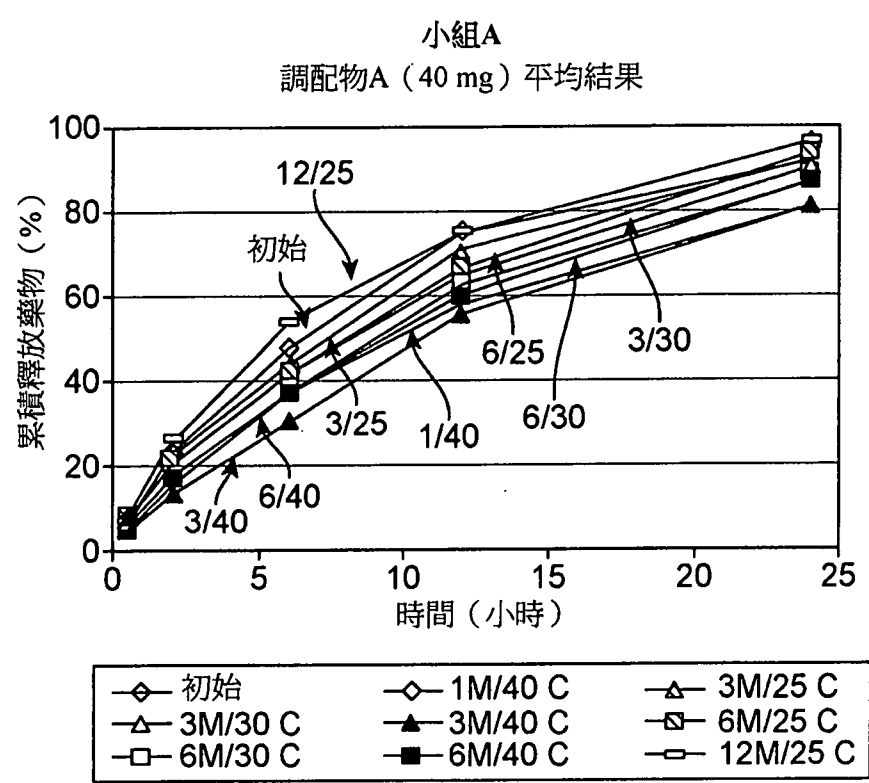


圖1B

使用類型3溶解之明膠（批次1）及HPMC（批次2）之比較曲線

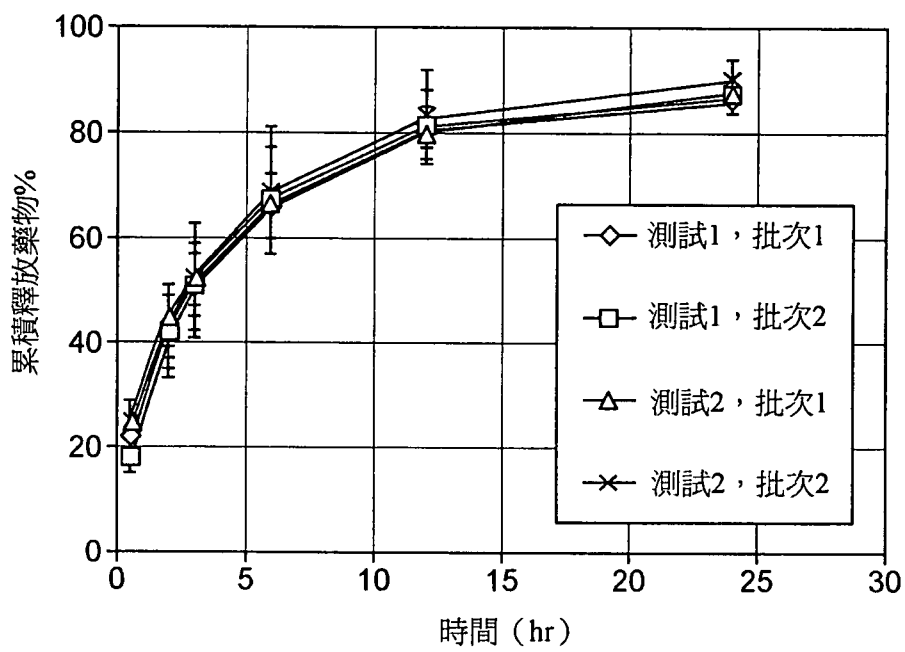


圖1C

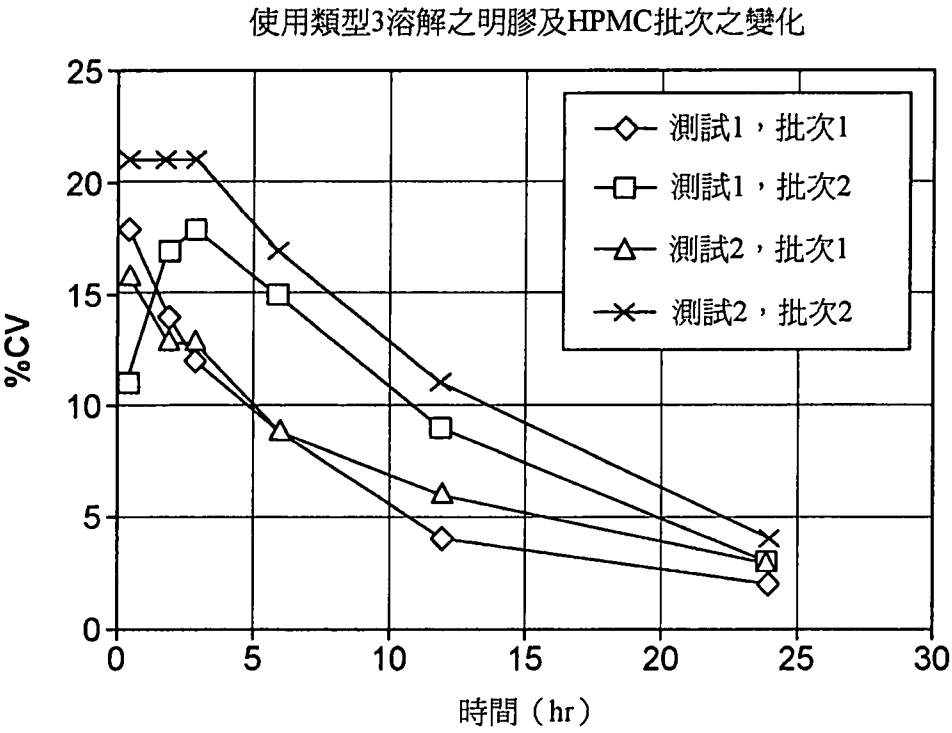


圖1D

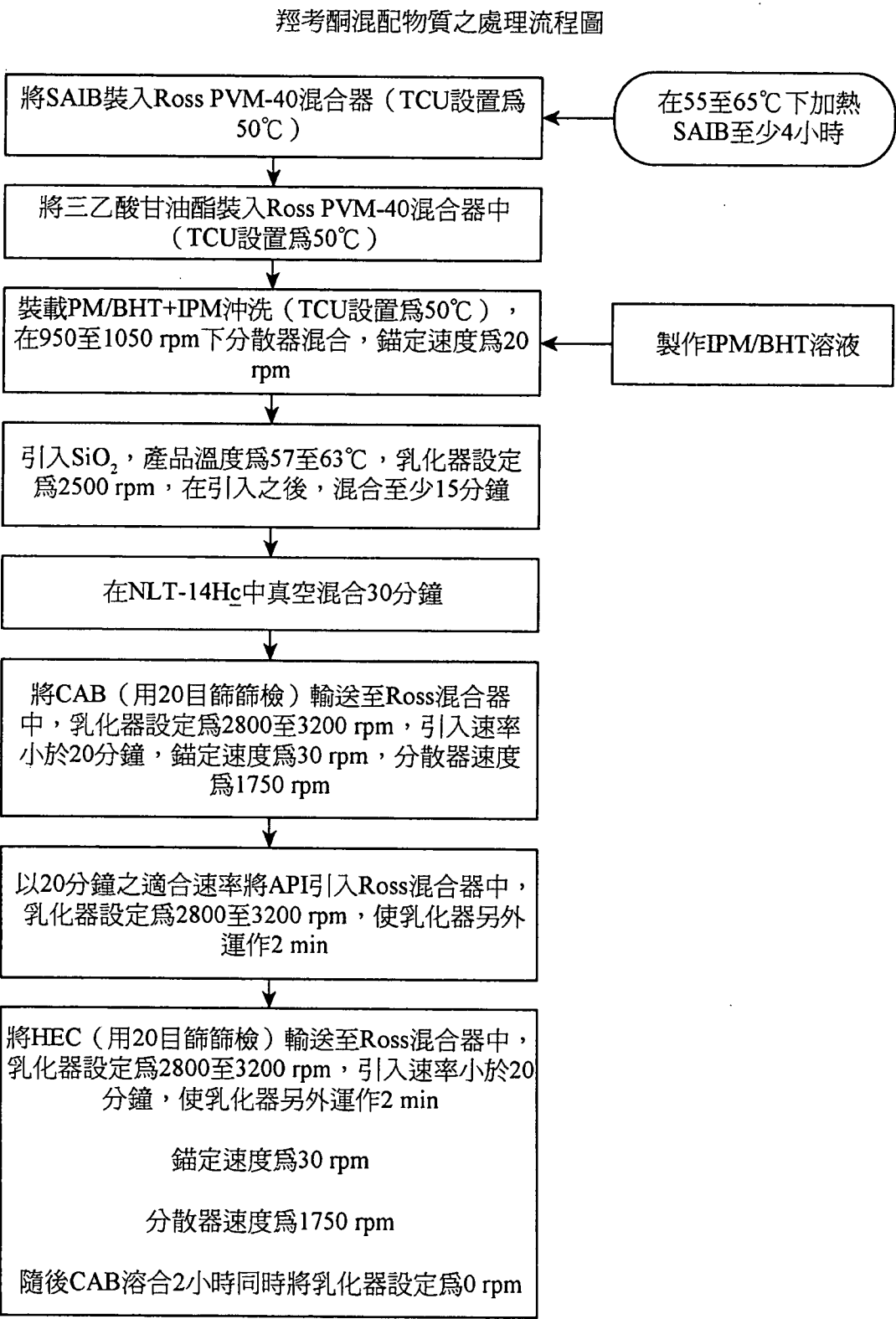


圖2

封裝之處理流程圖

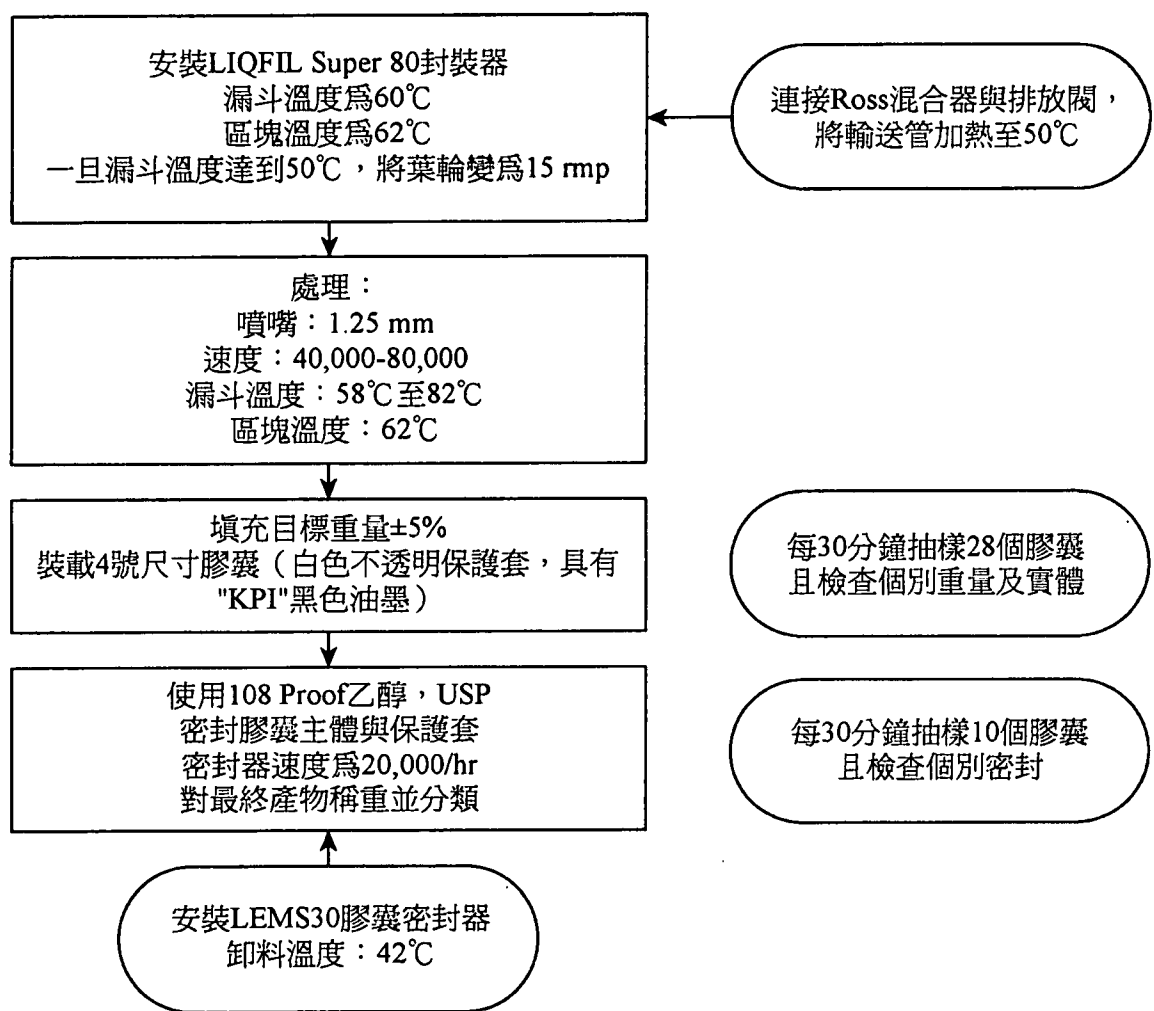


圖2（續）

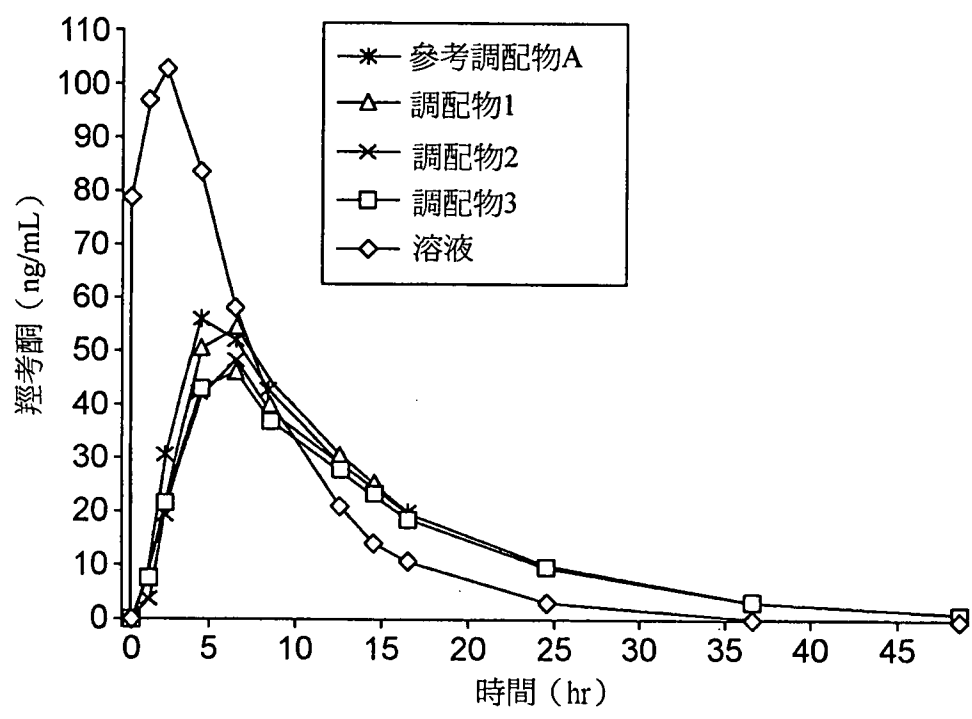


圖3

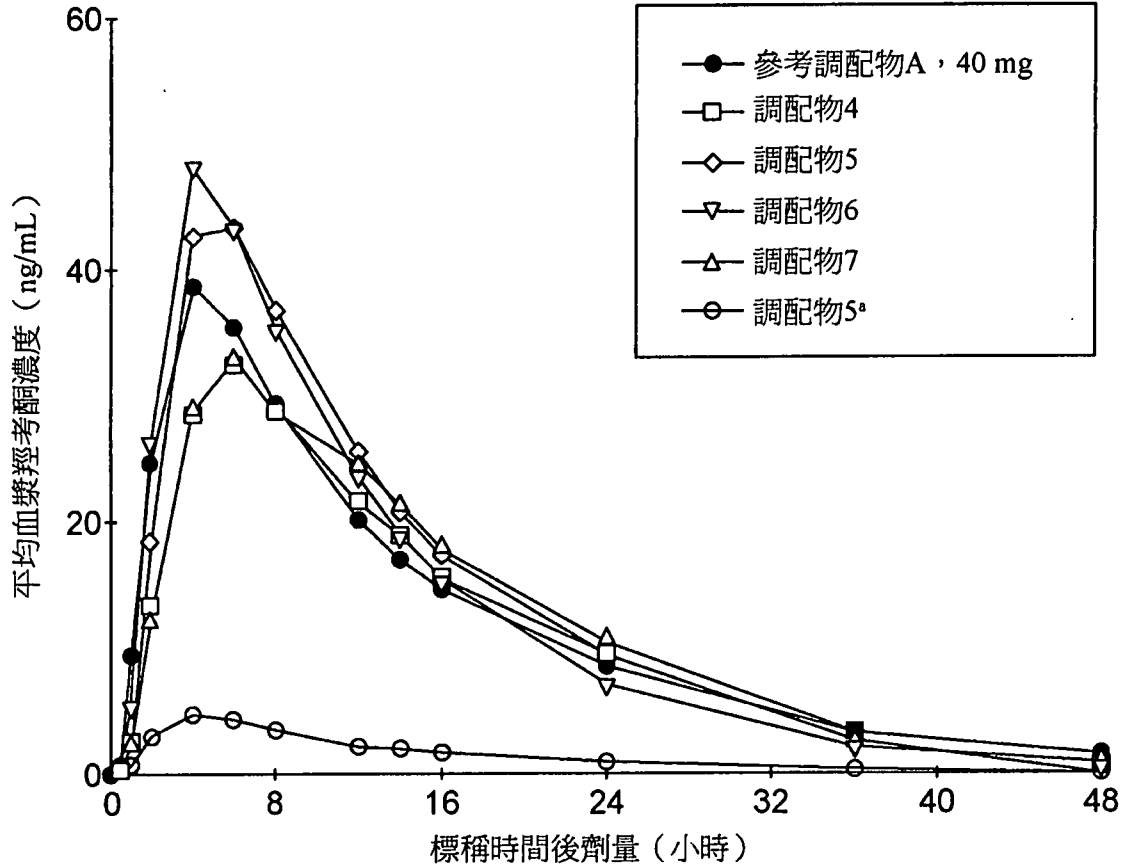


圖4

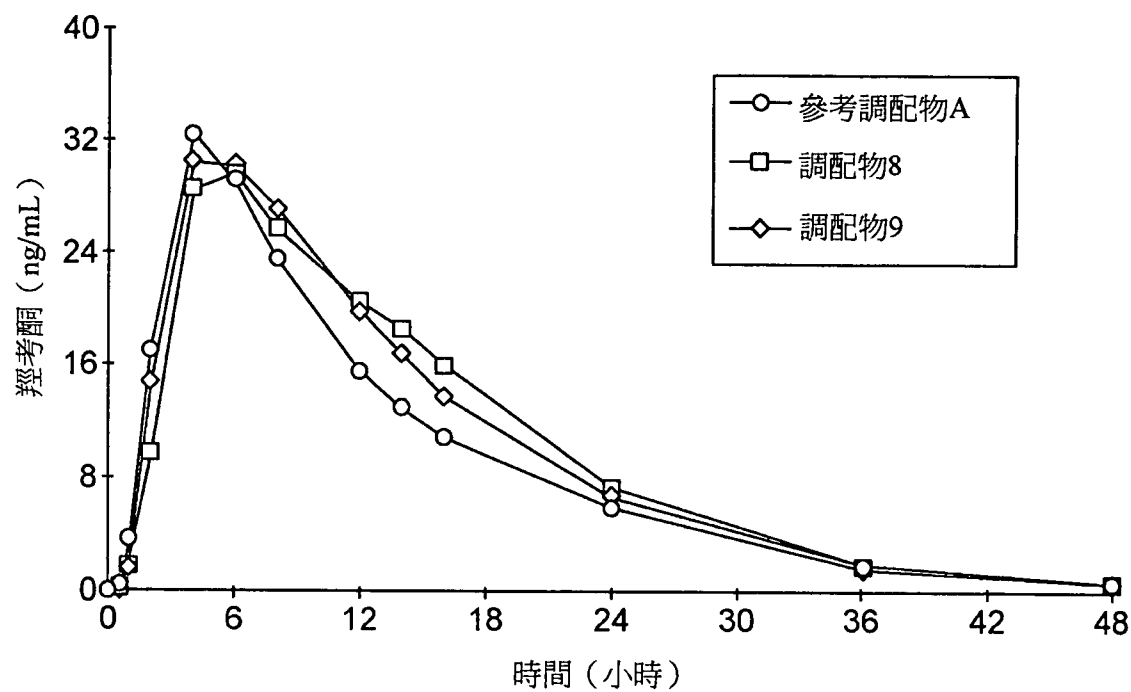


圖5

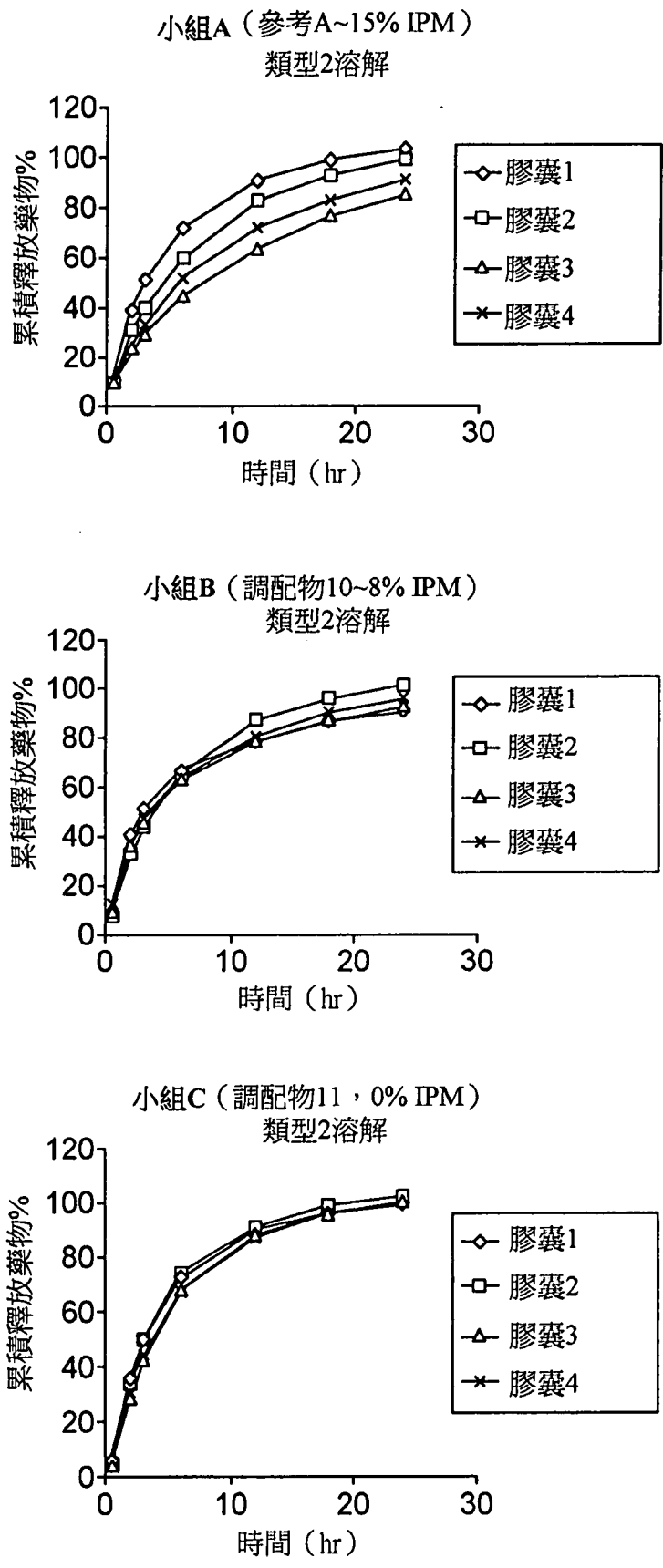


圖6

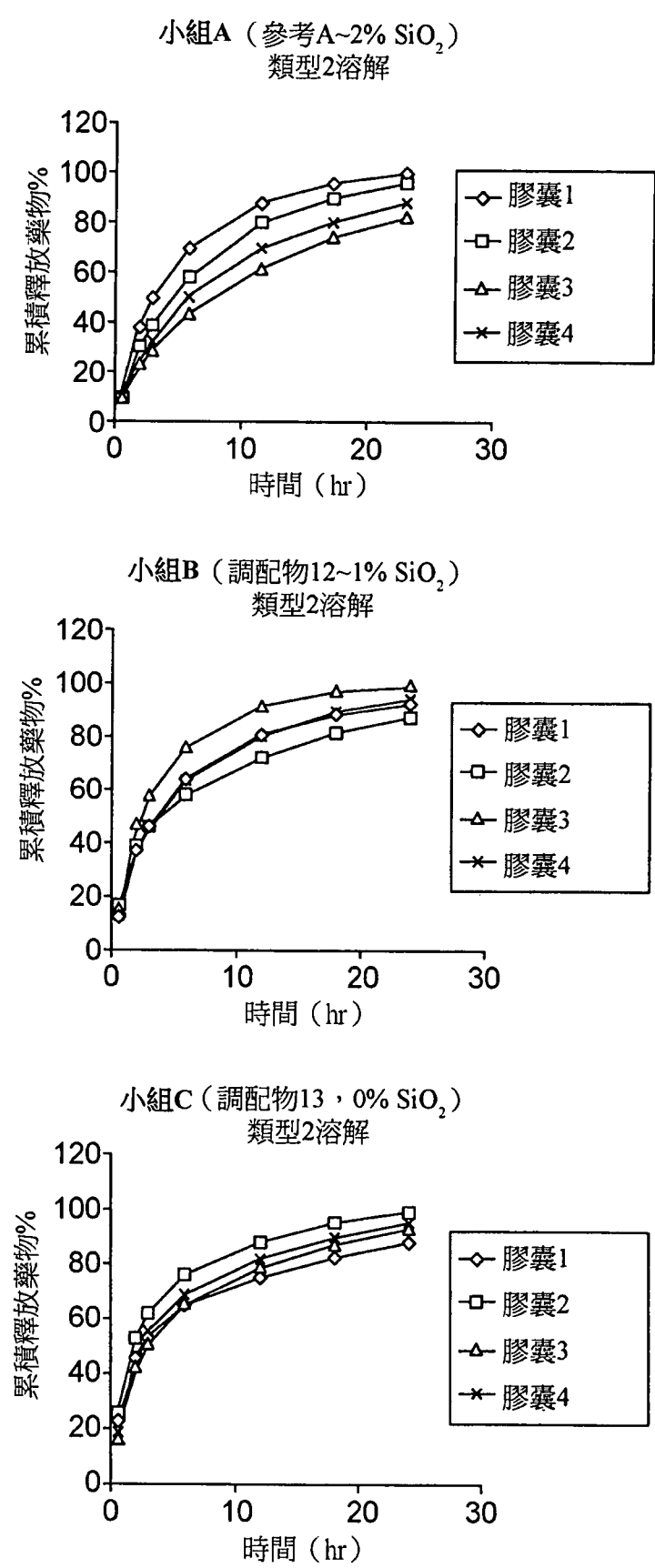


圖7

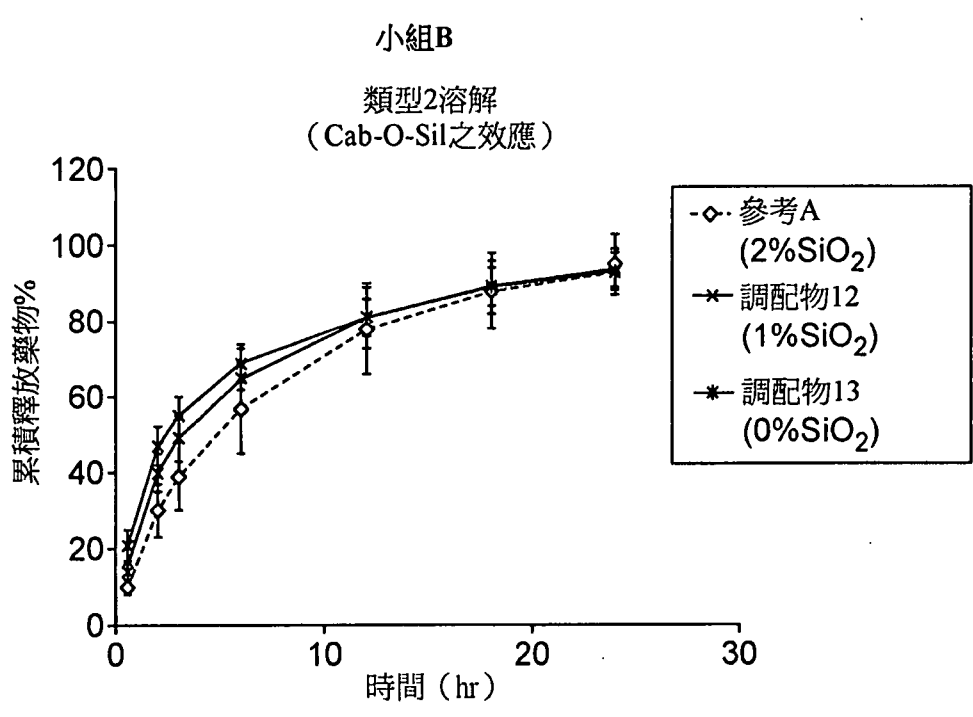
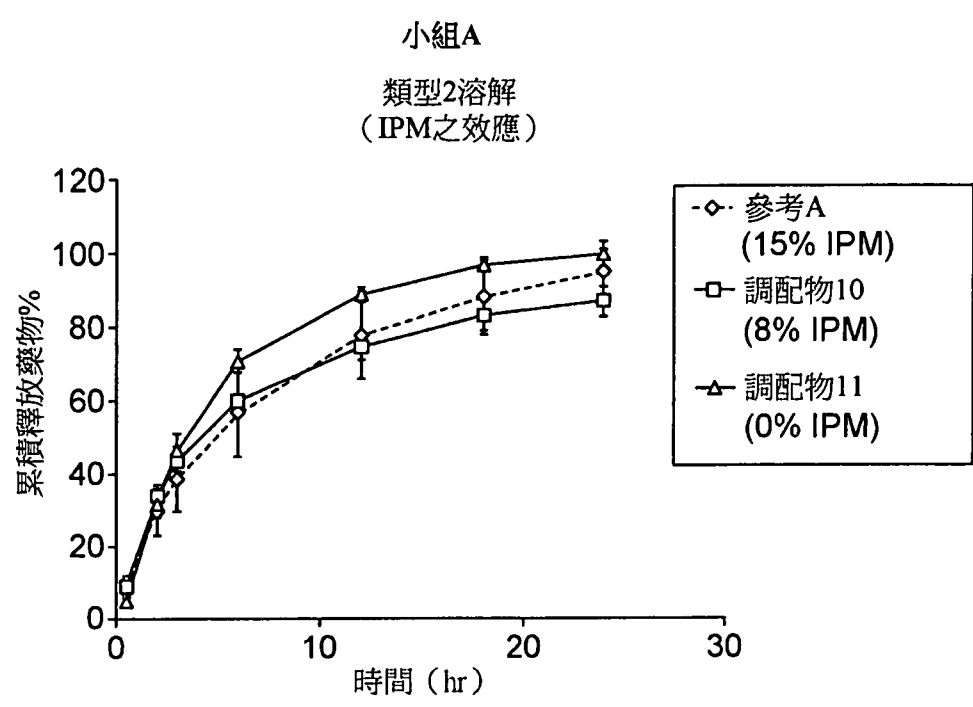


圖8

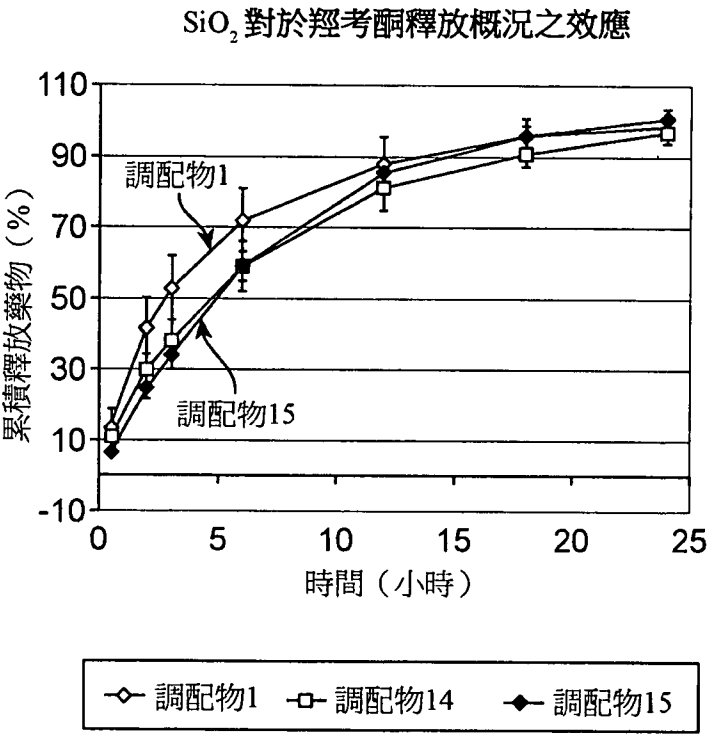


圖9

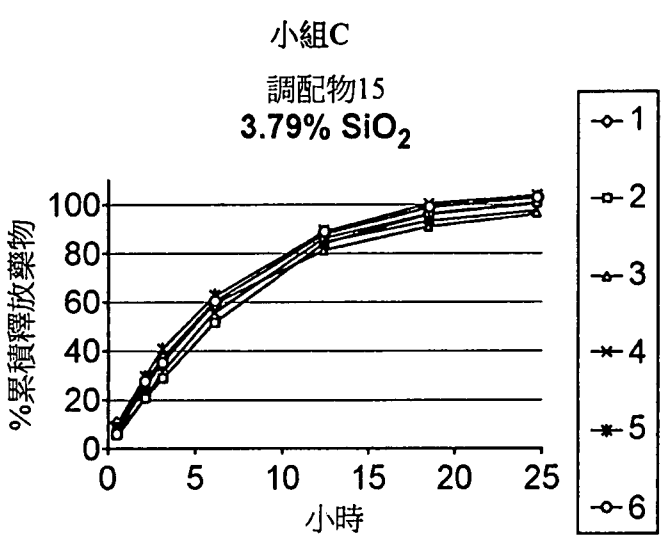
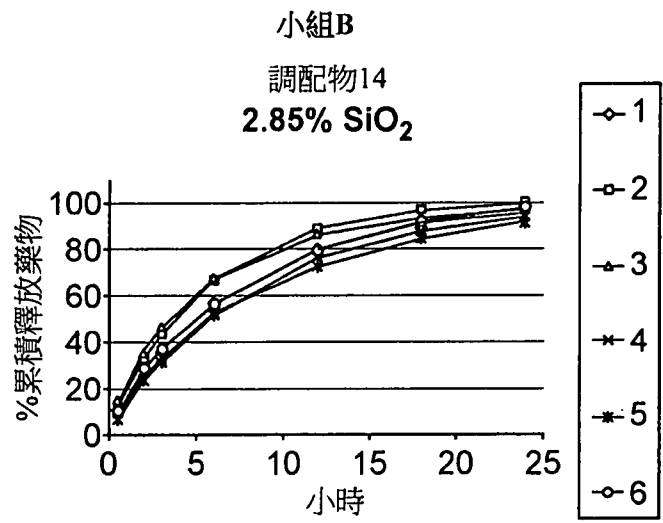
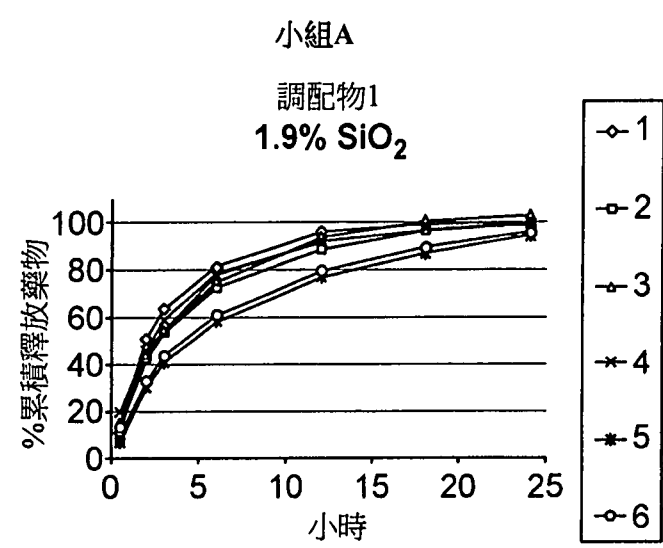


圖10

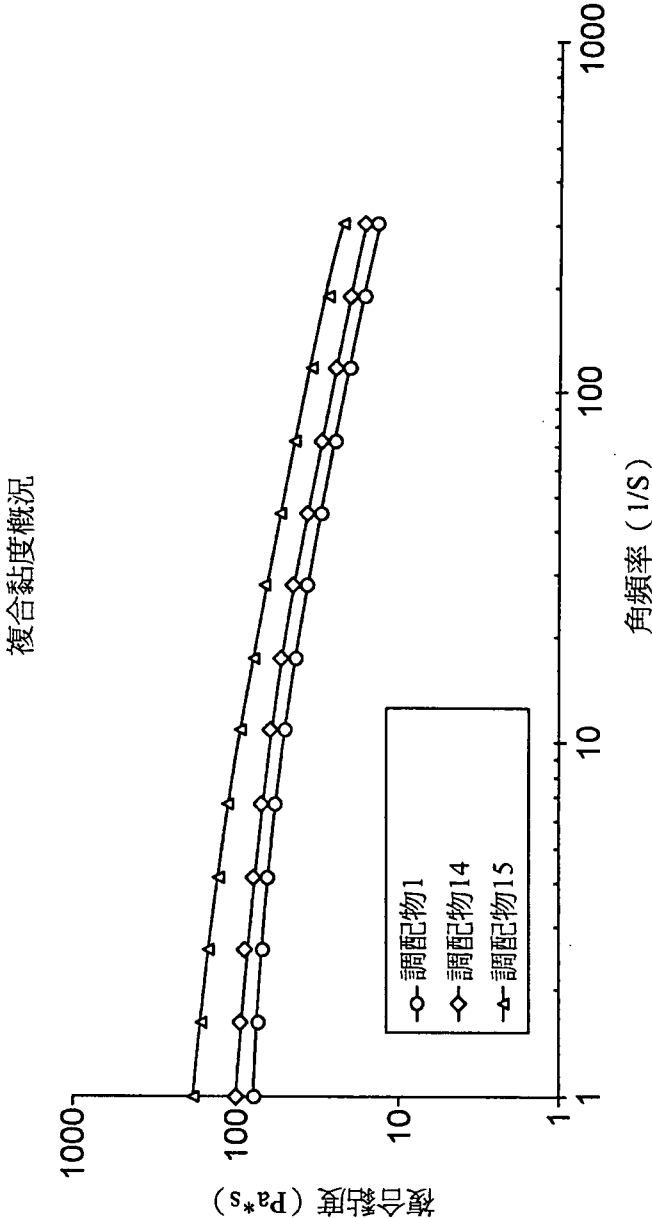


圖11

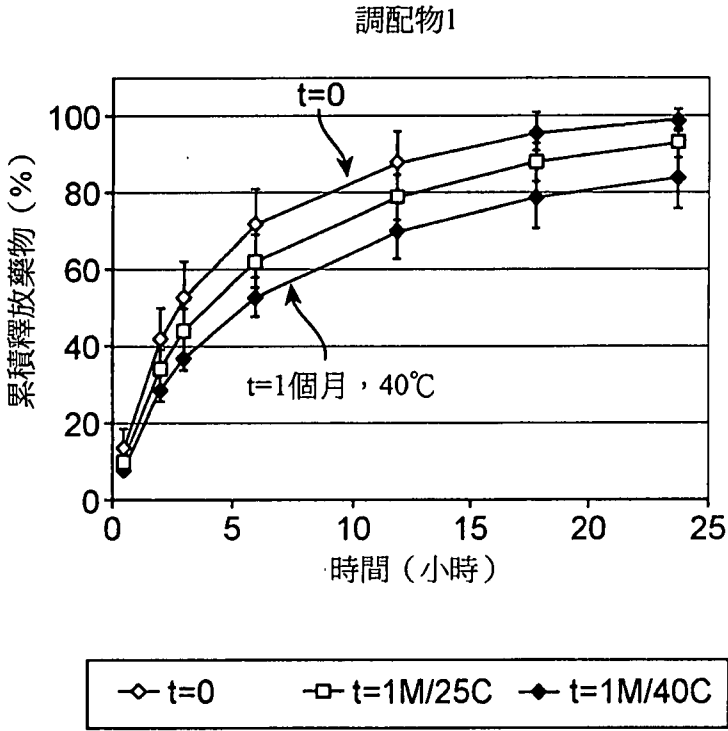


圖12

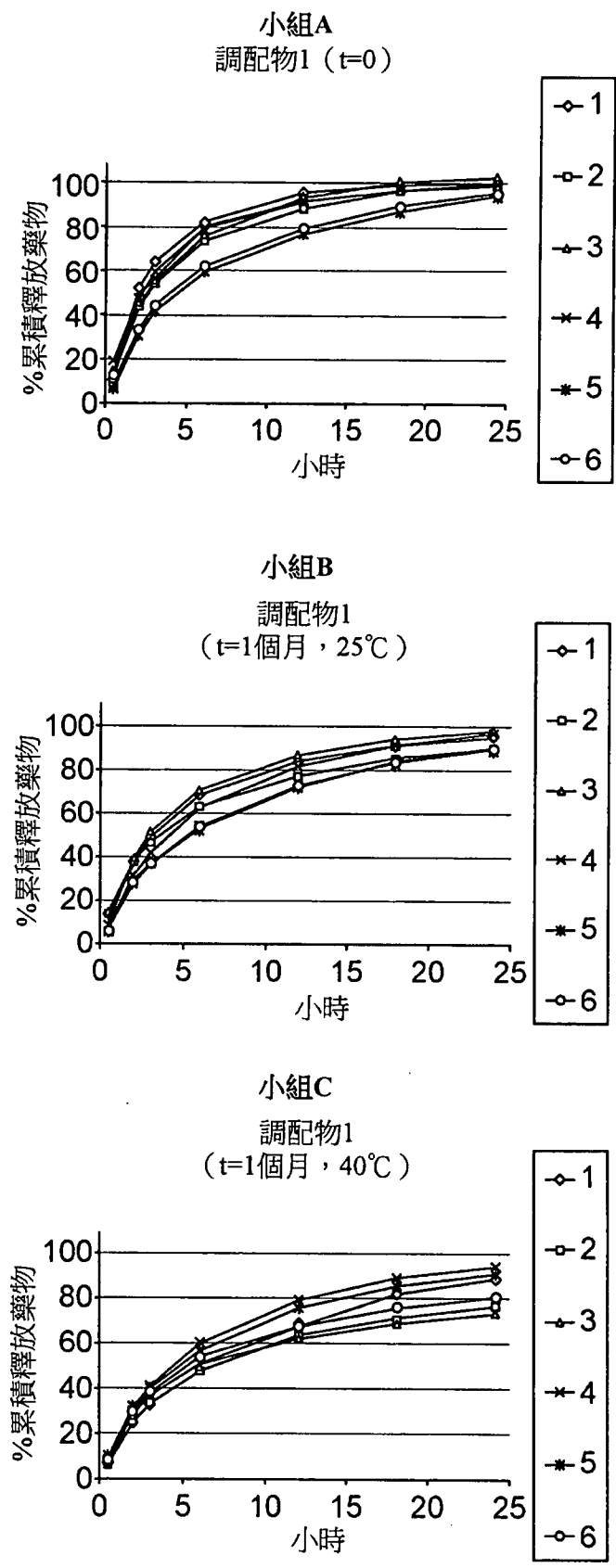


圖13

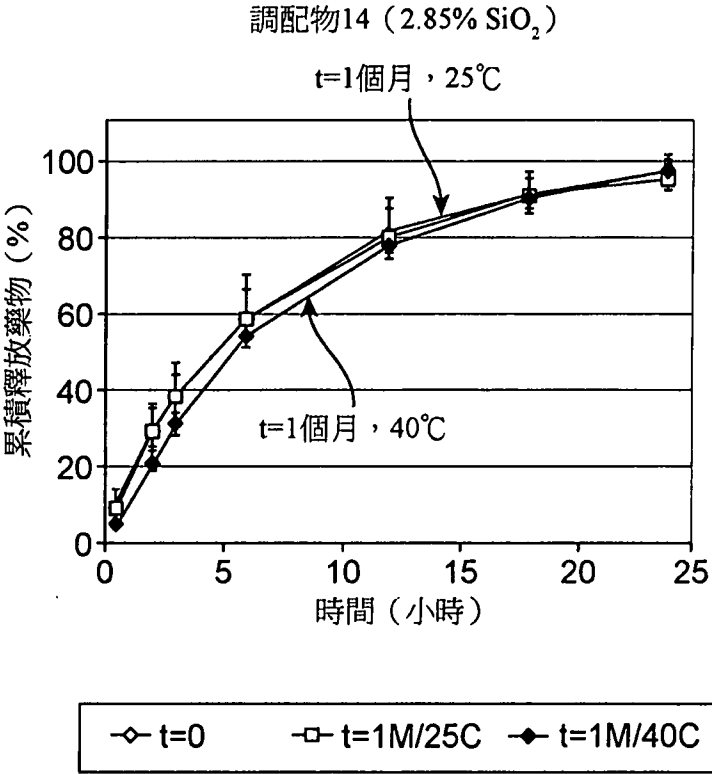


圖14

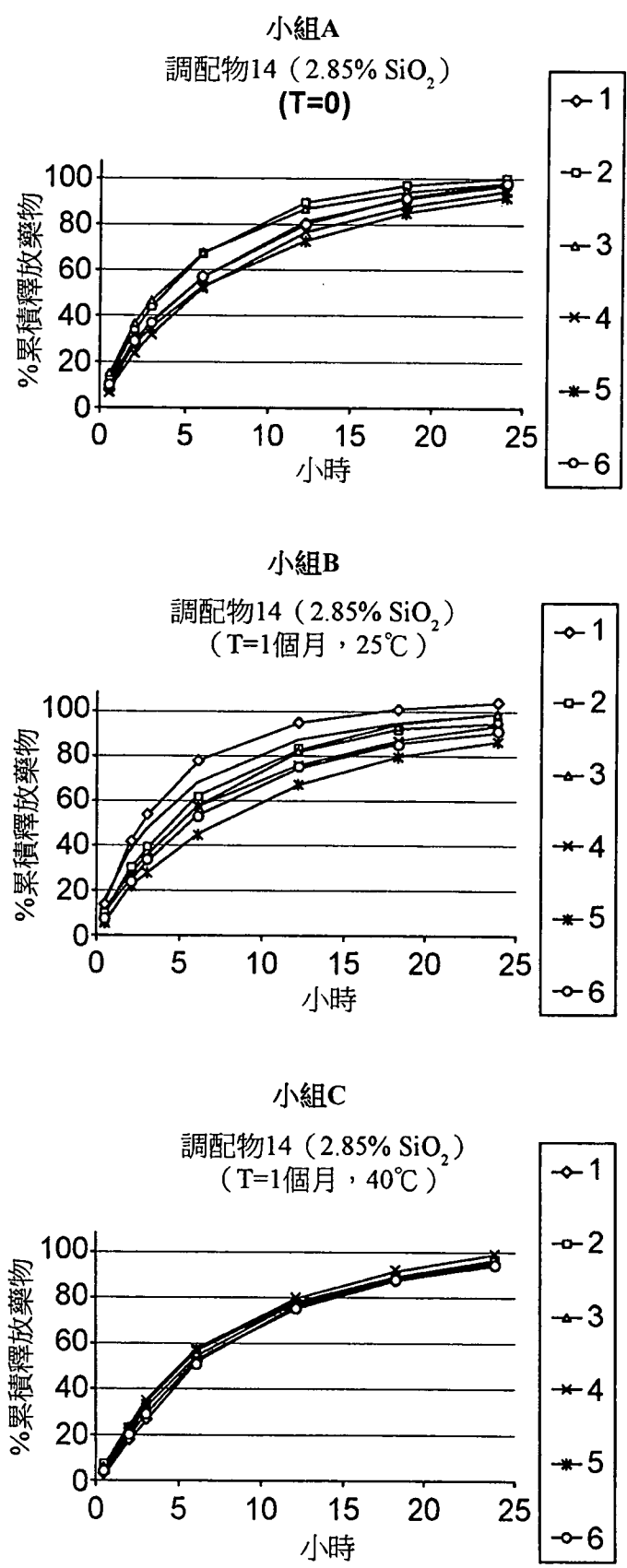


圖15

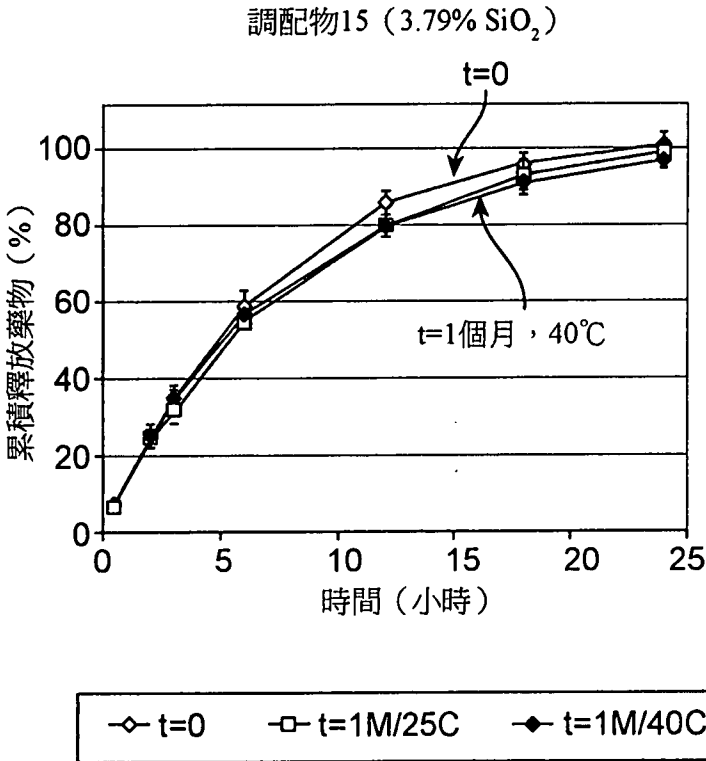


圖16

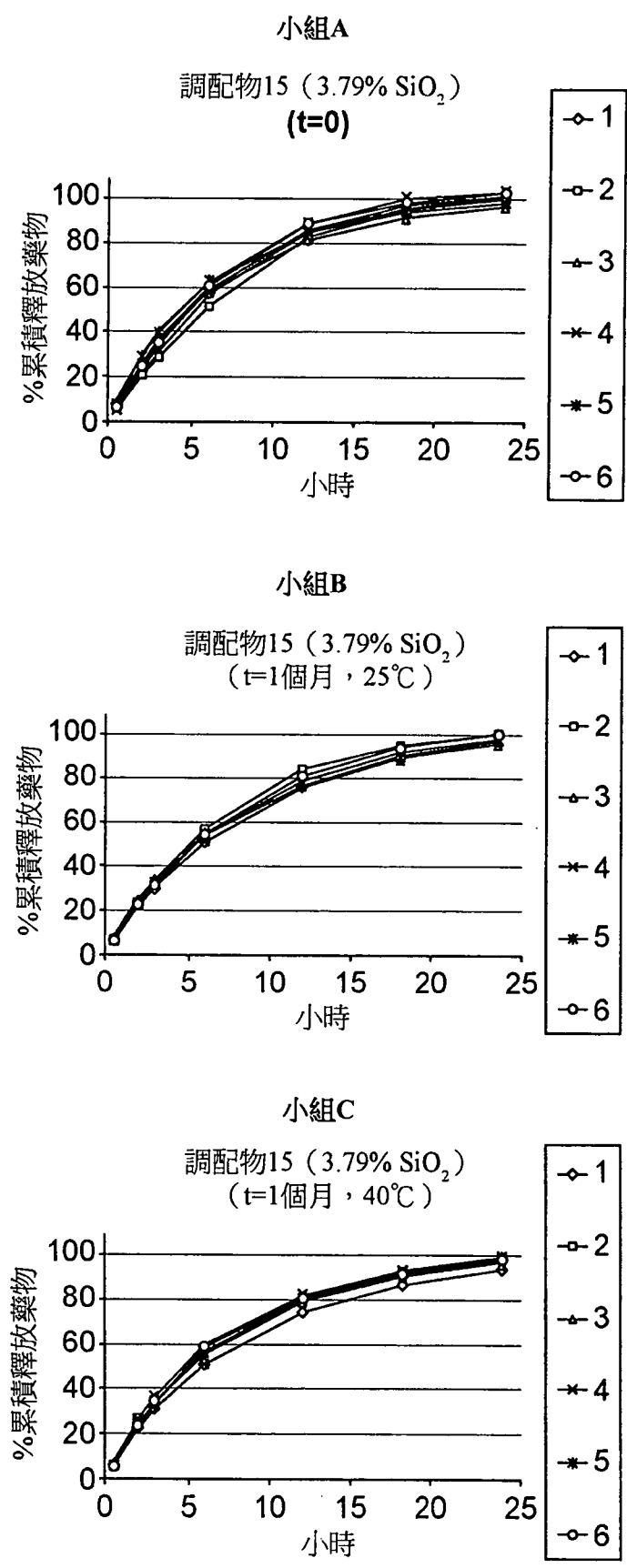


圖17

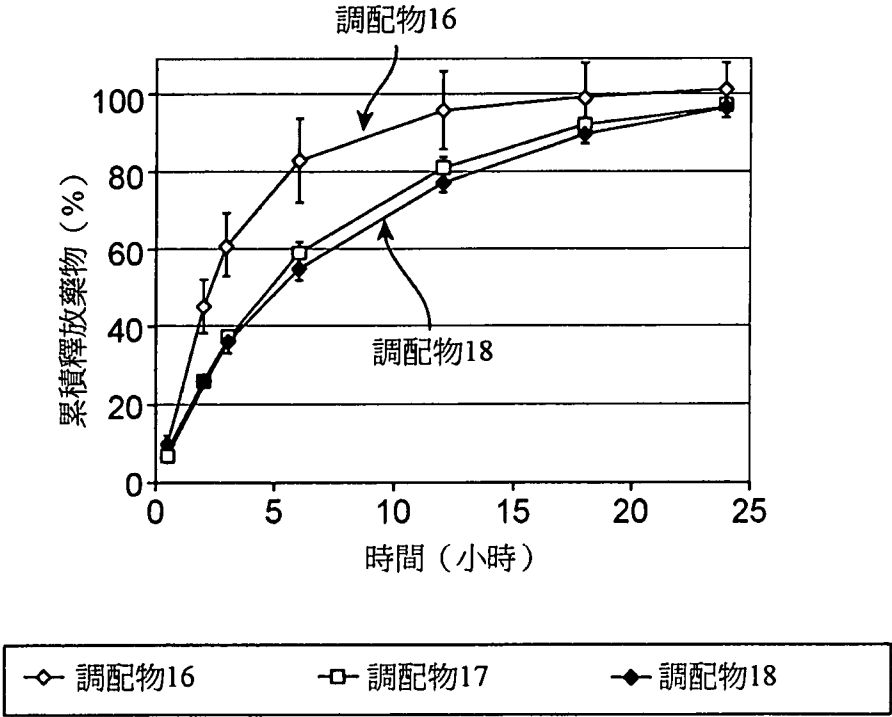


圖18

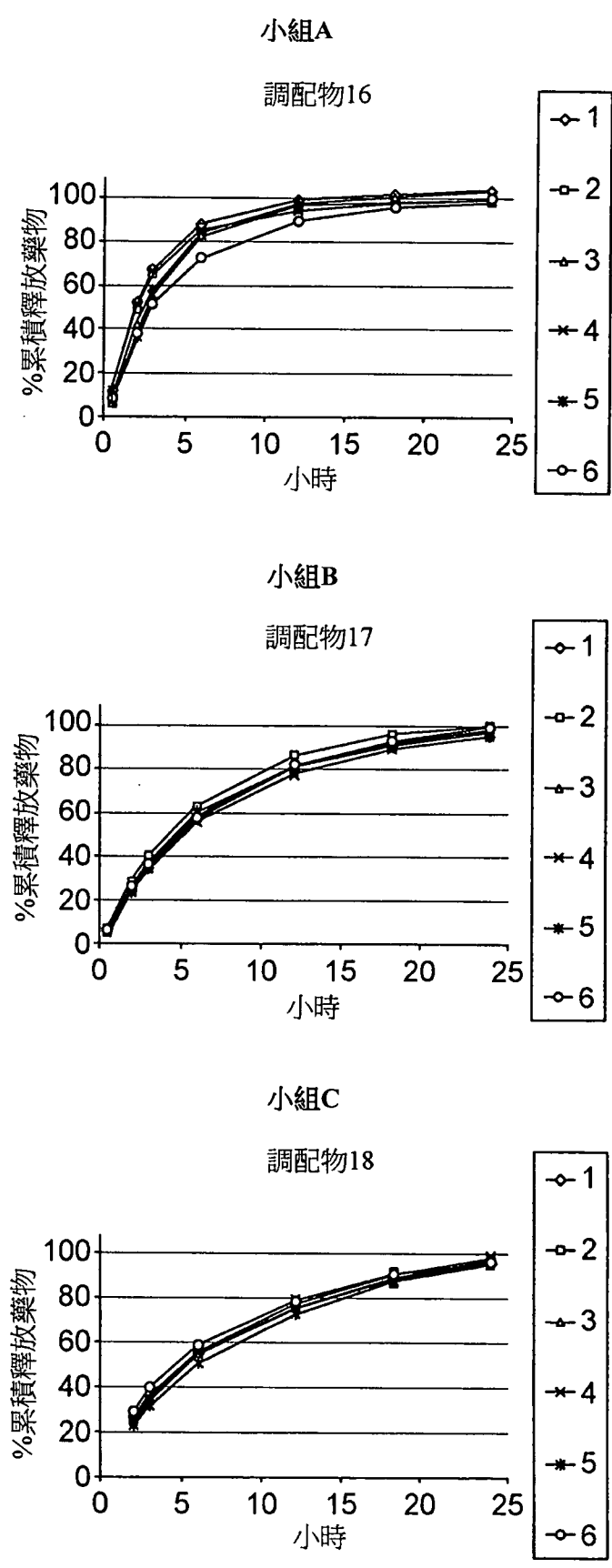


圖19

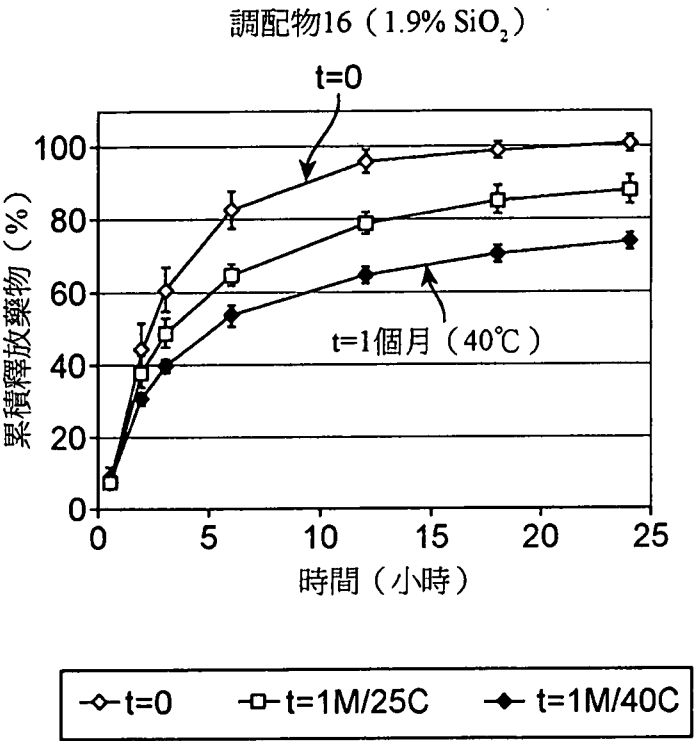


圖20

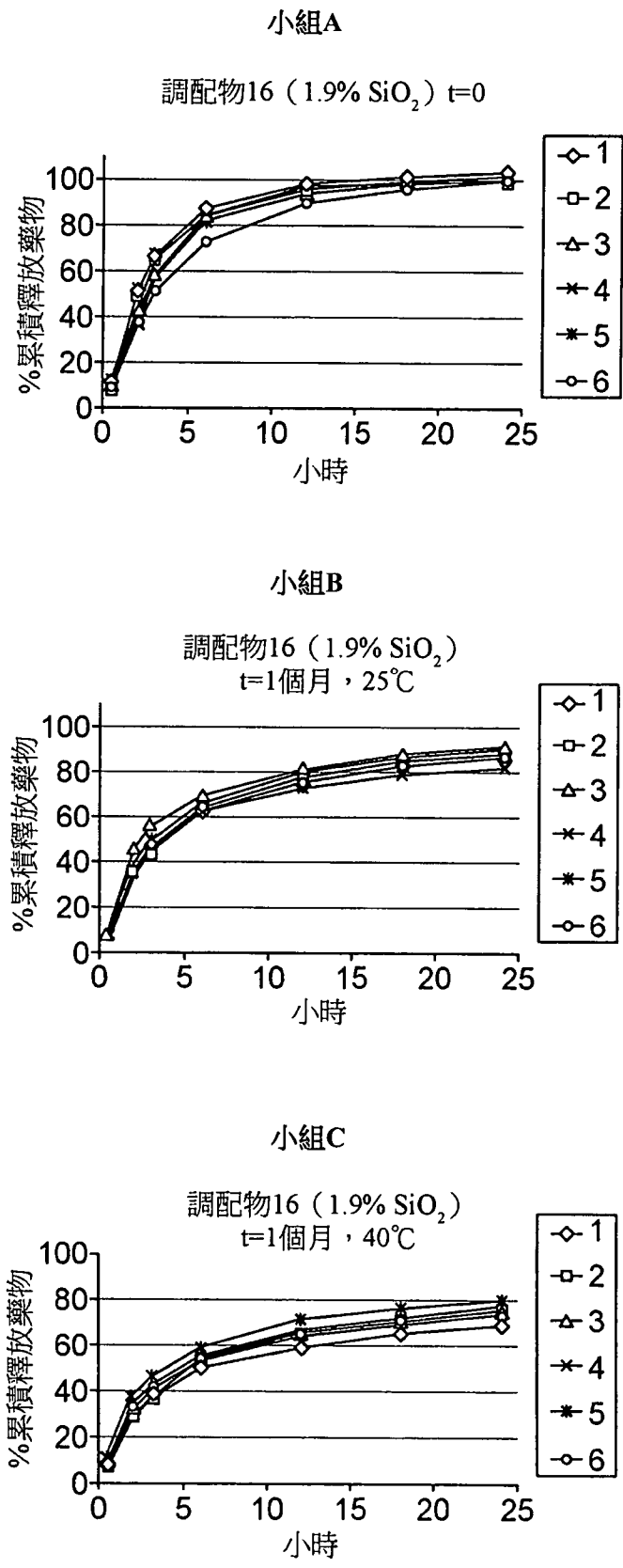


圖21

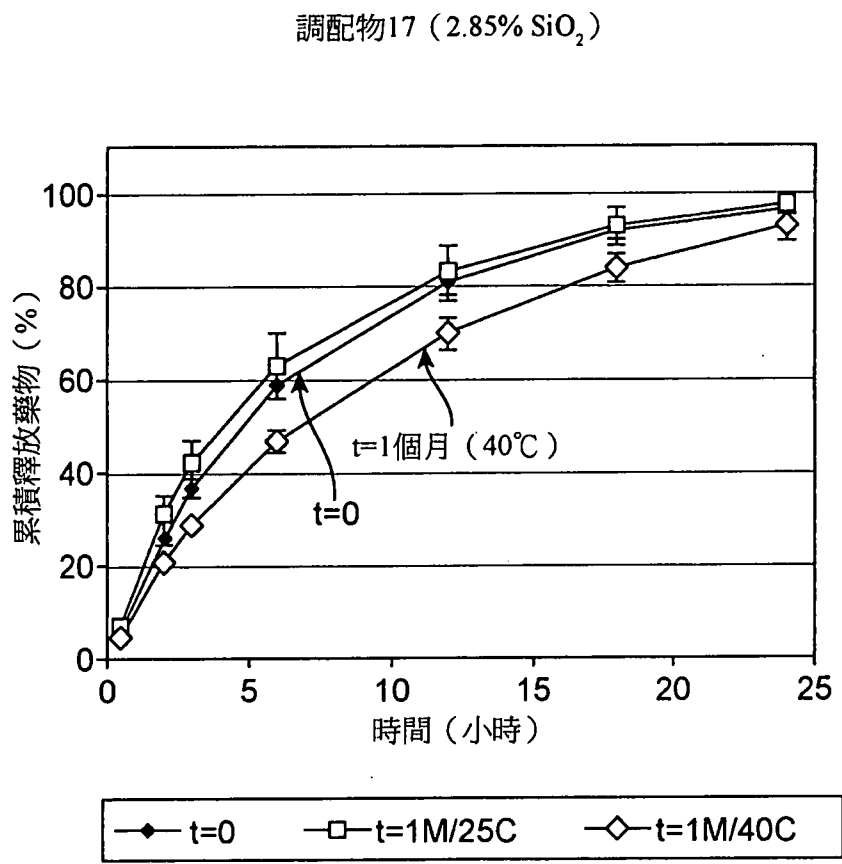


圖22

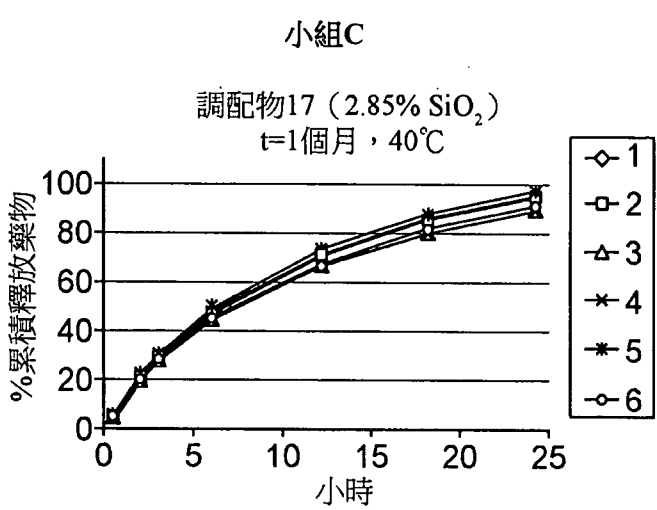
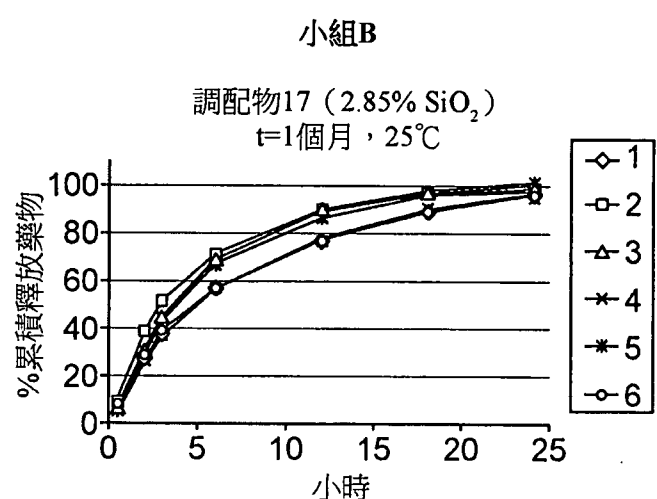
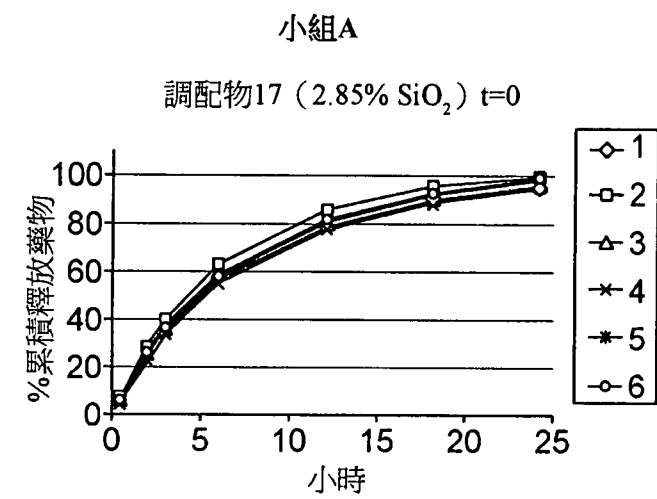


圖23

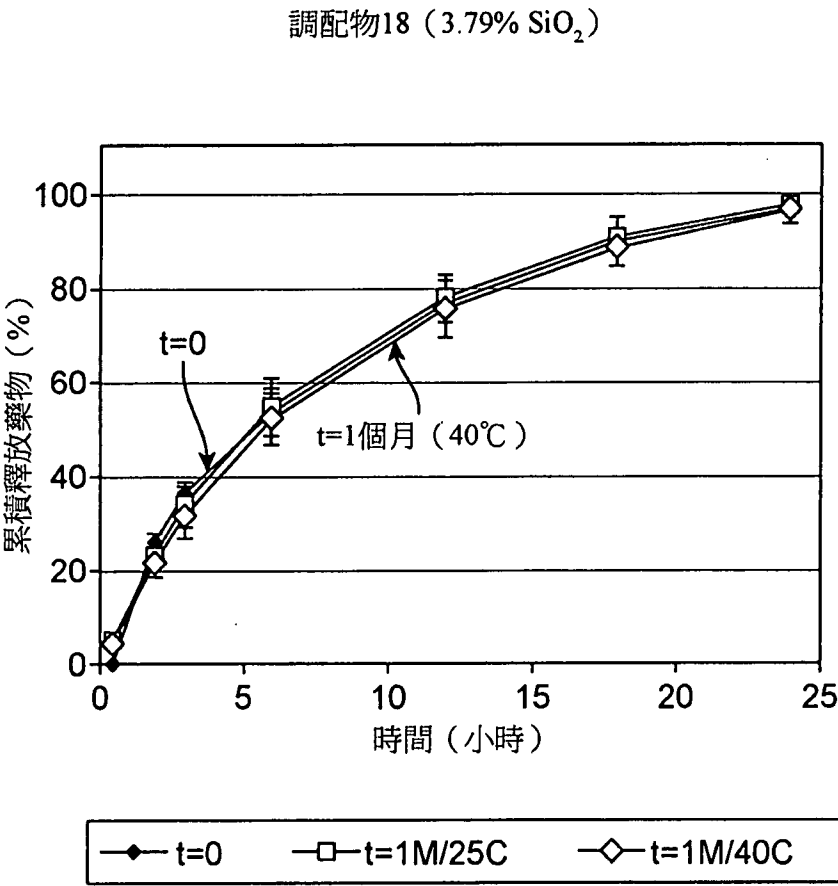


圖24

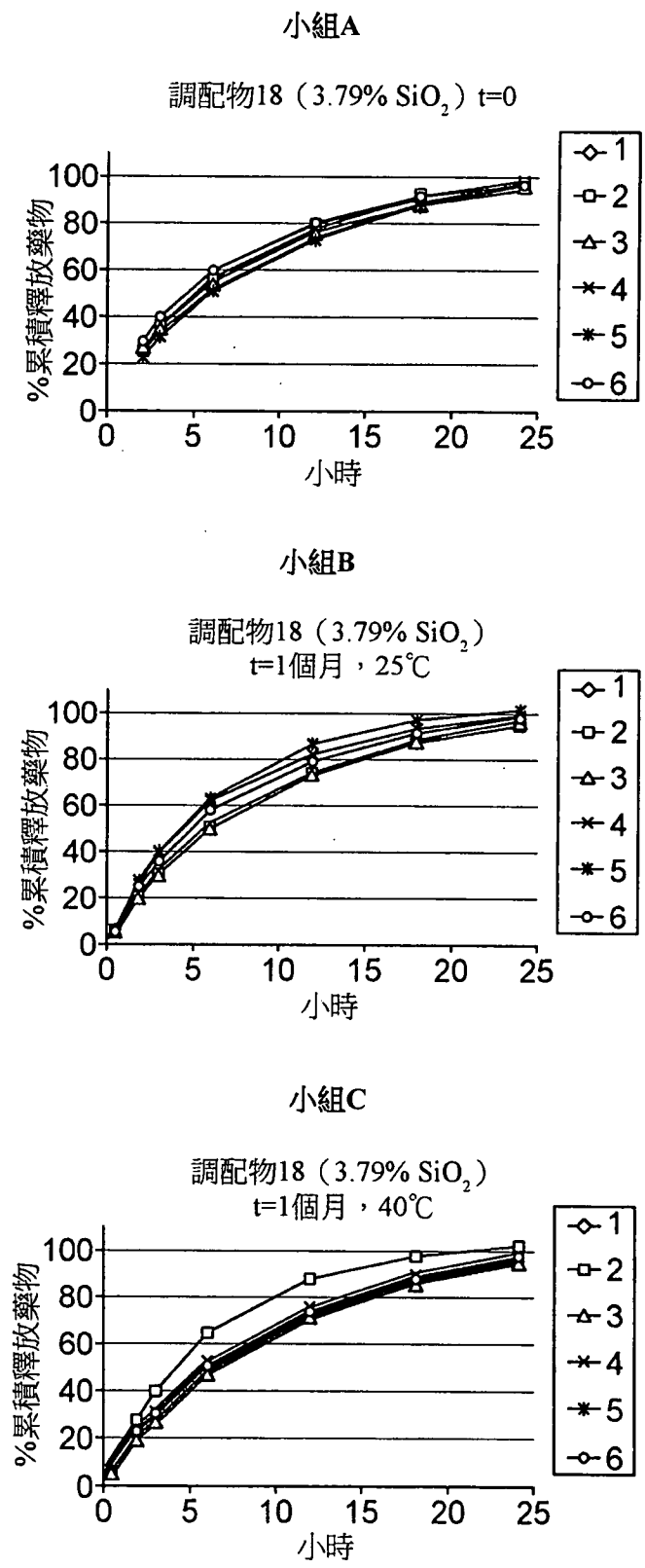


圖25

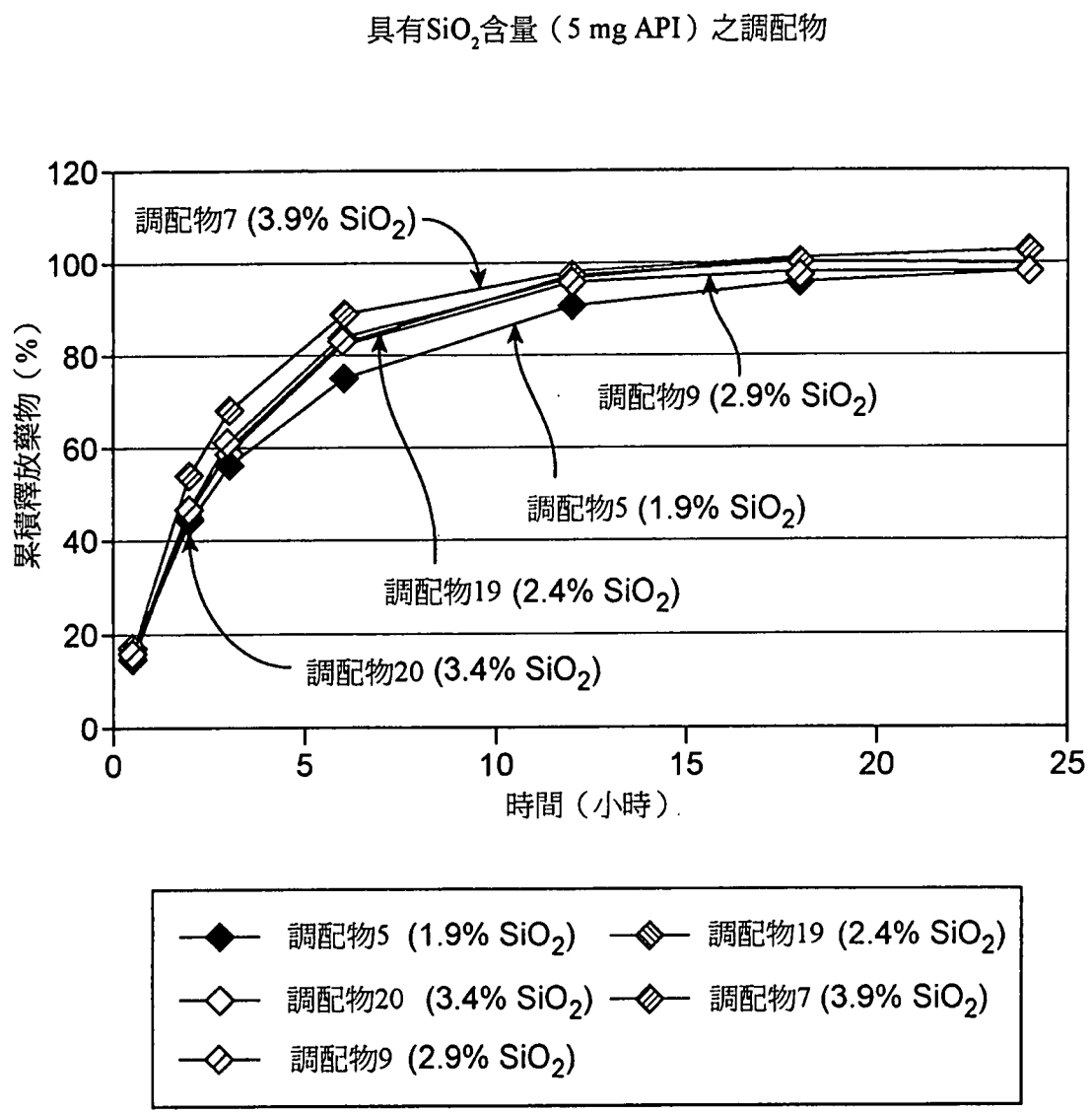


圖26

5 mg 經考酮調配物隨SiO₂增加之樣品變化

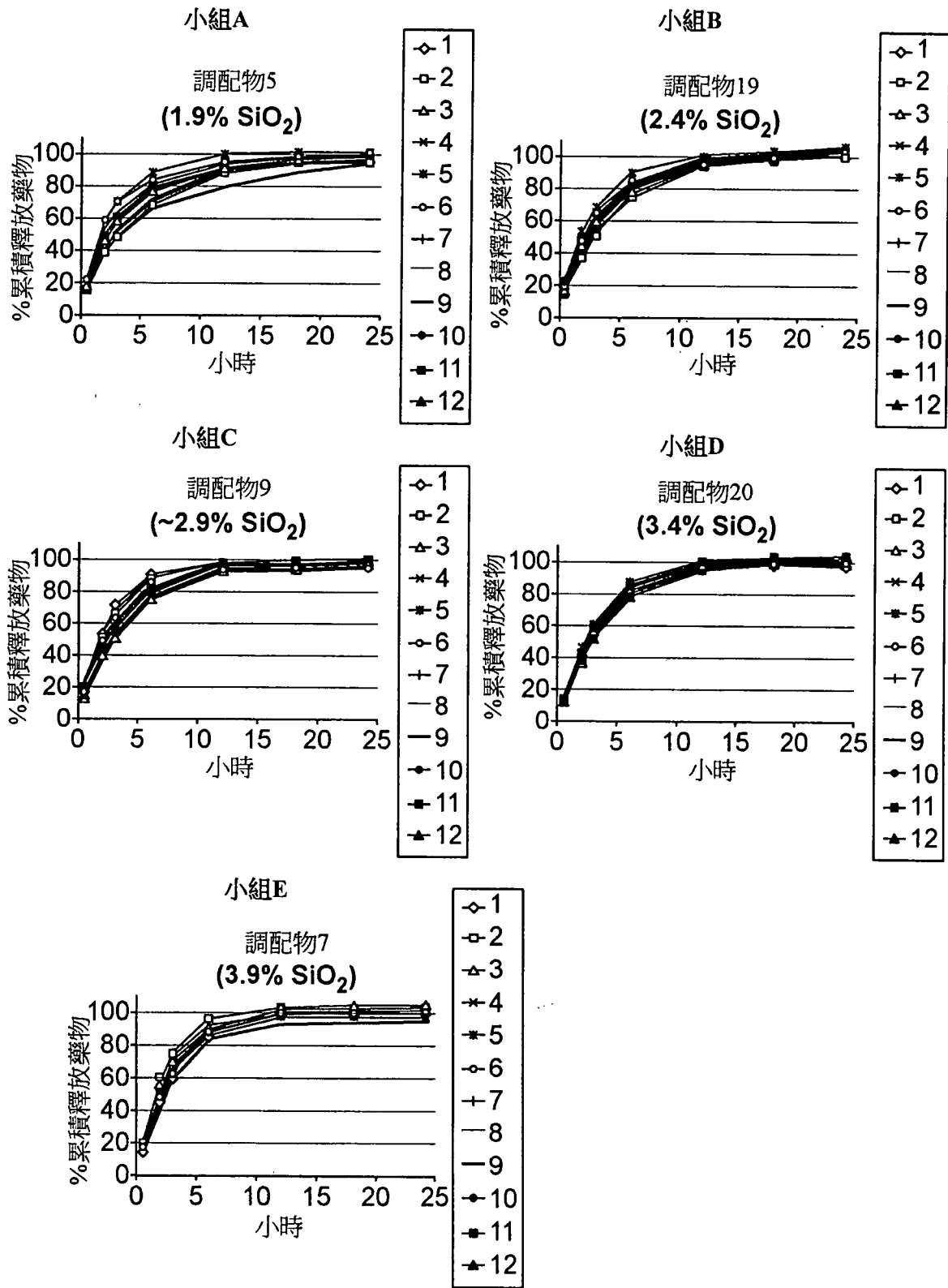


圖27

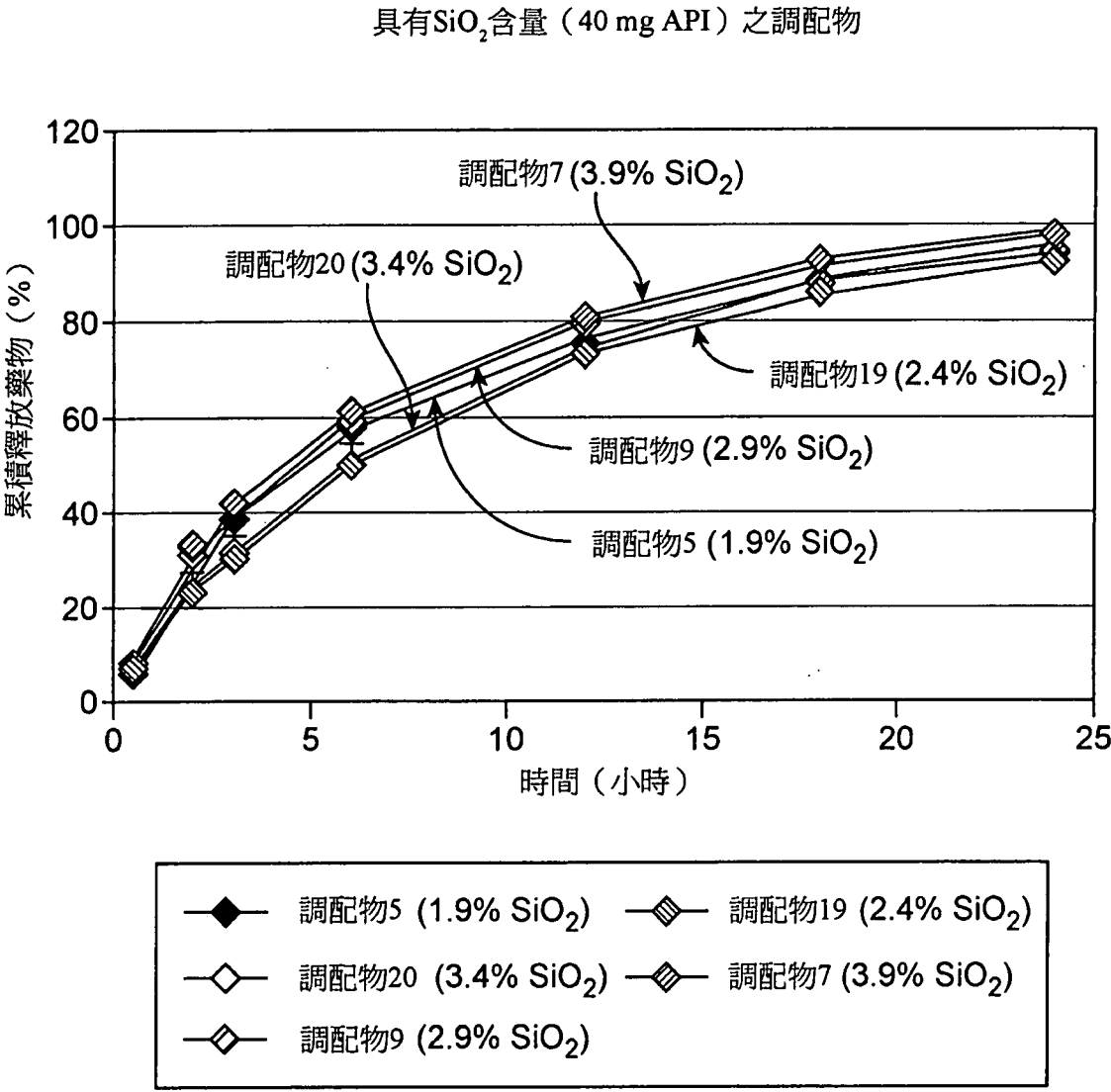


圖28

40 mg 經考酮調配物隨SiO₂增加之樣品變化

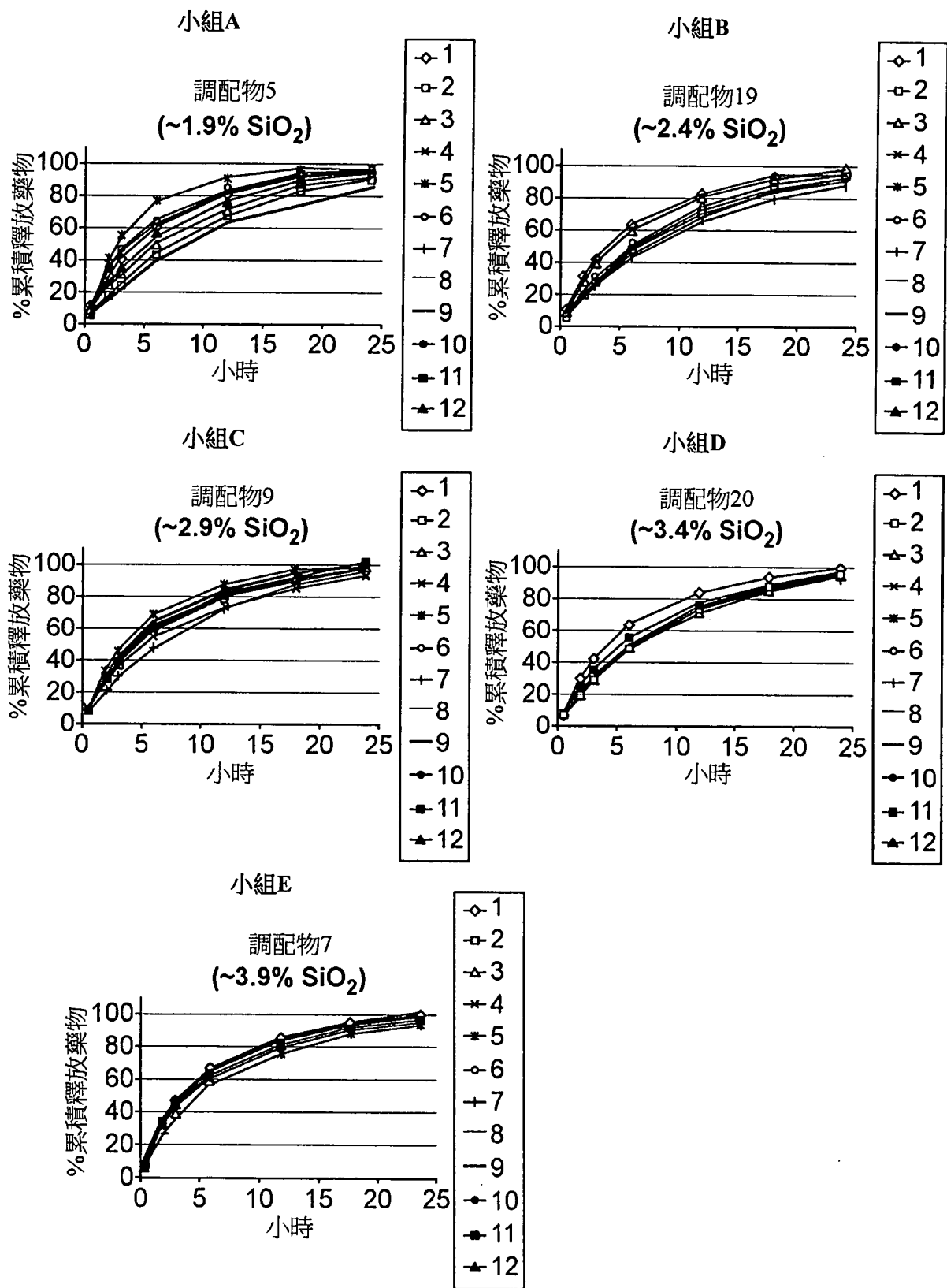


圖29

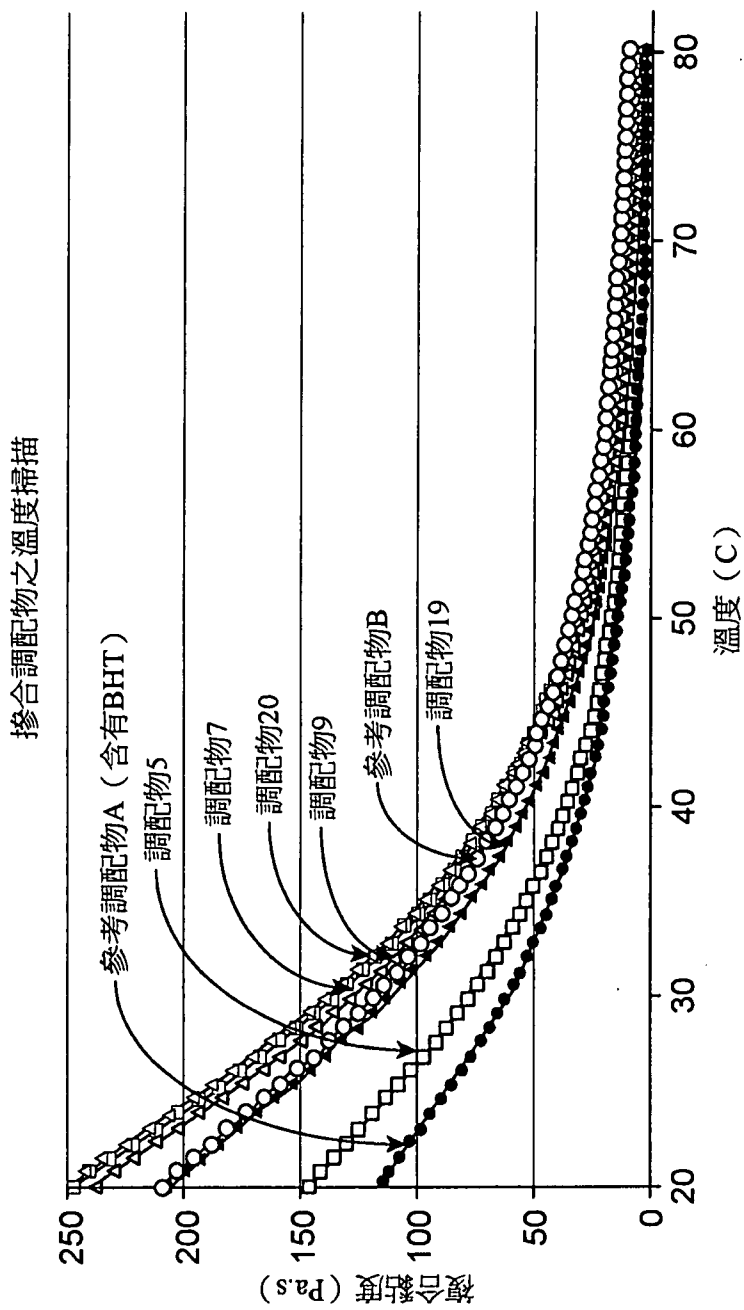


圖30

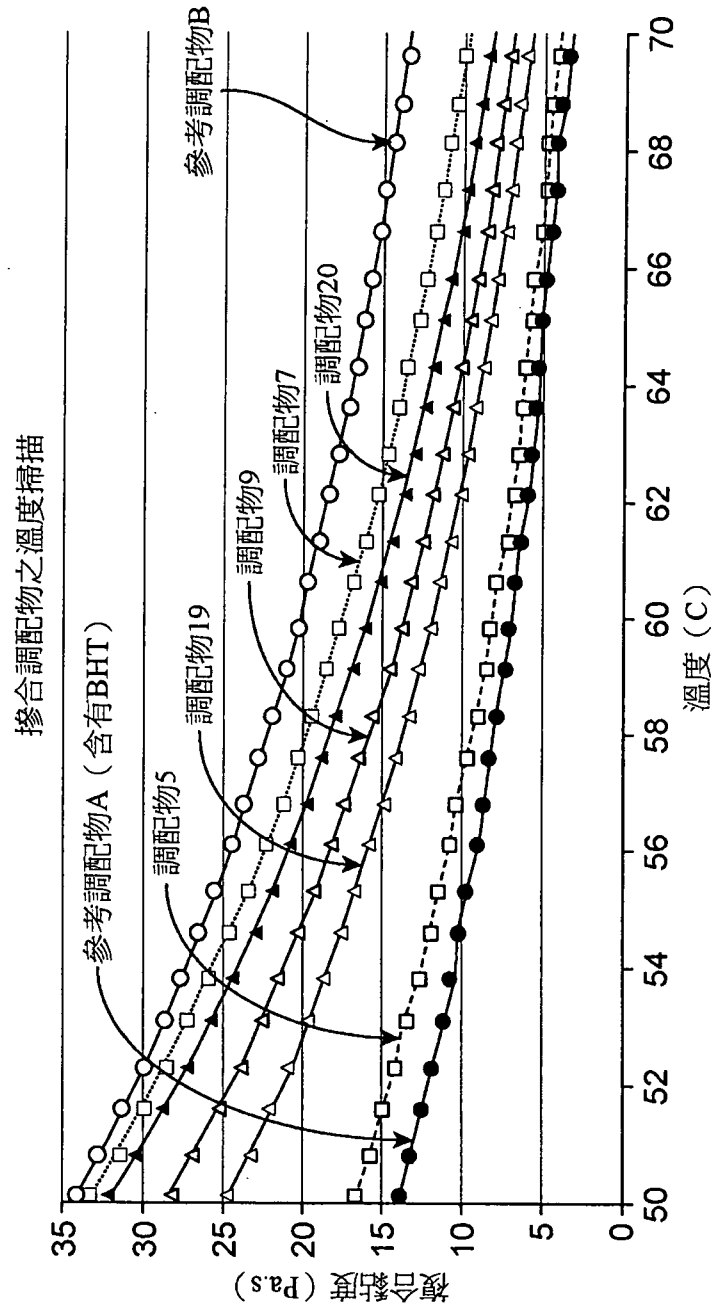


圖31

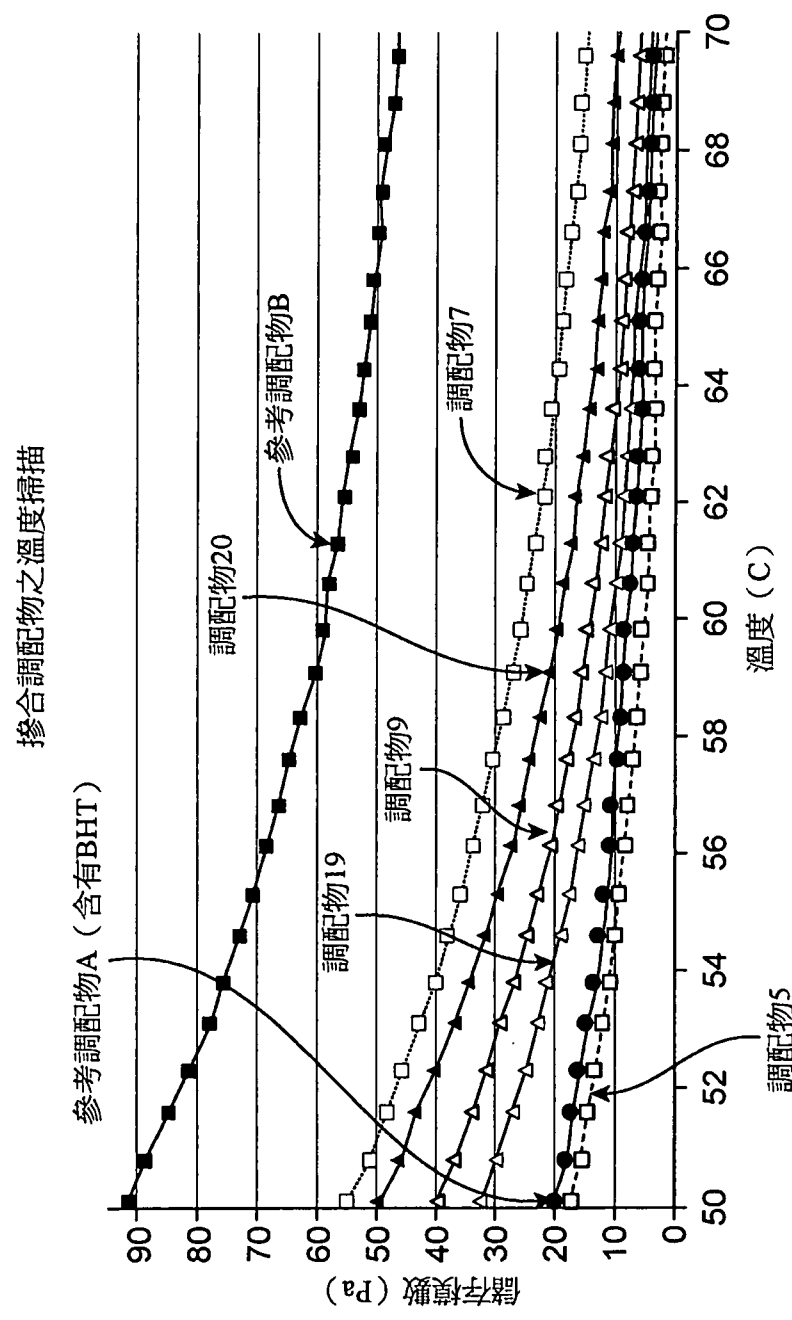


圖32

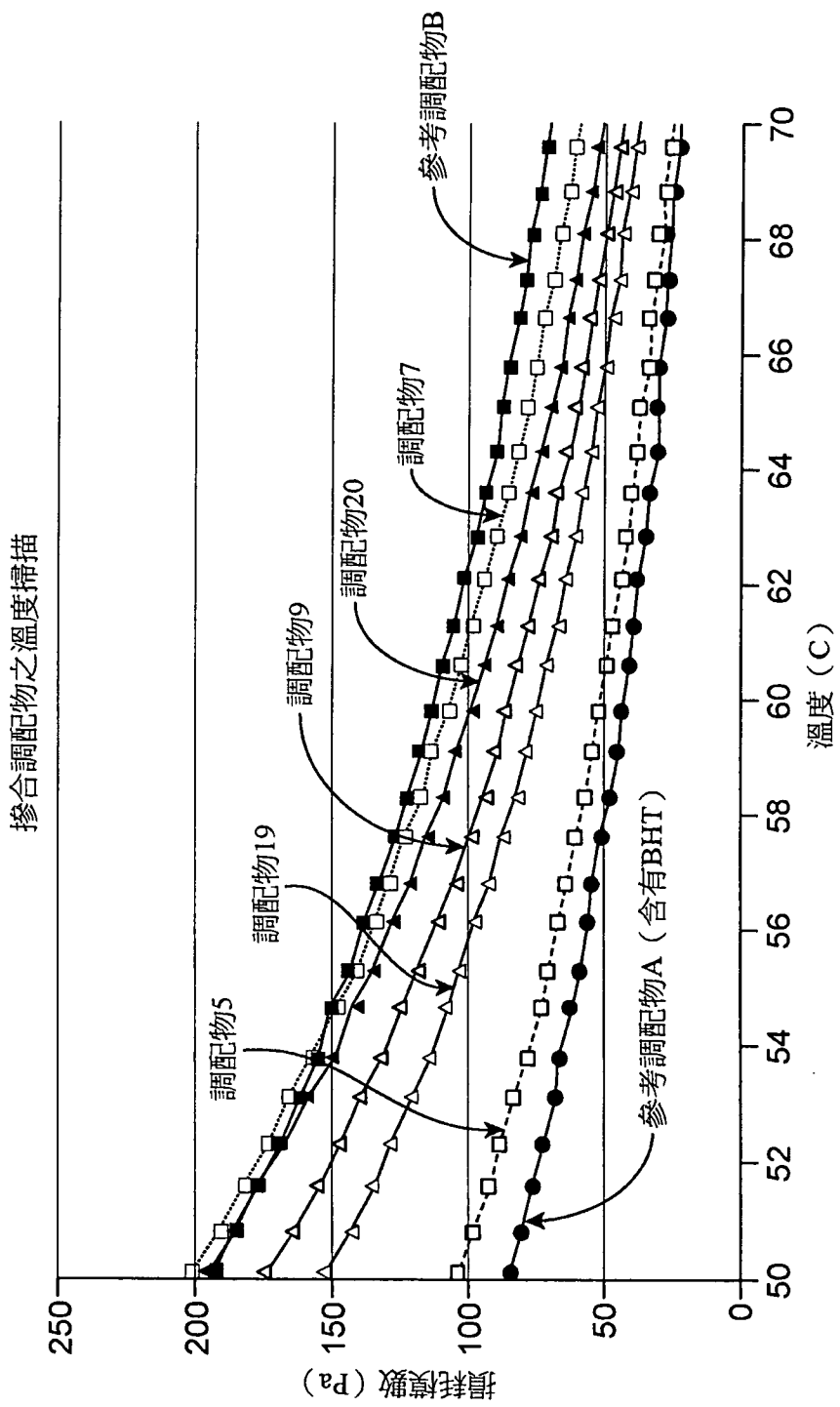


圖33

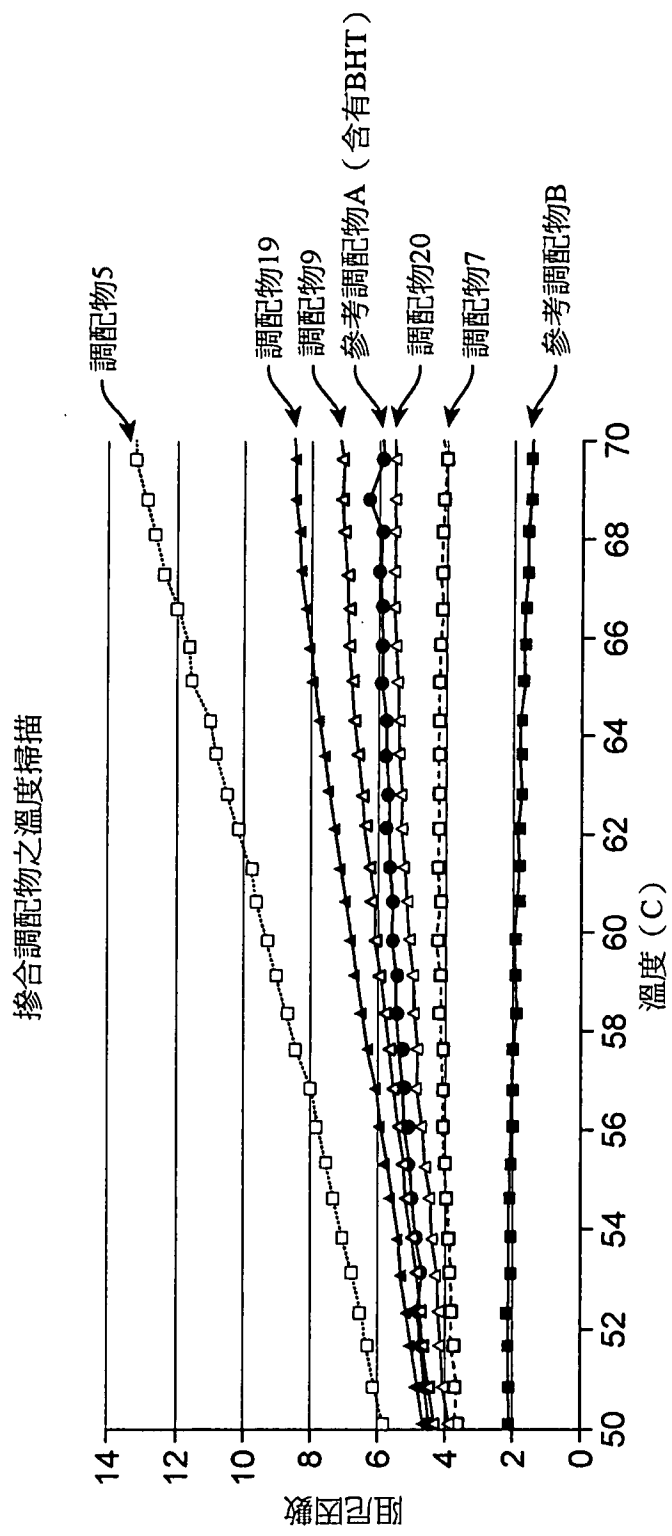


圖34

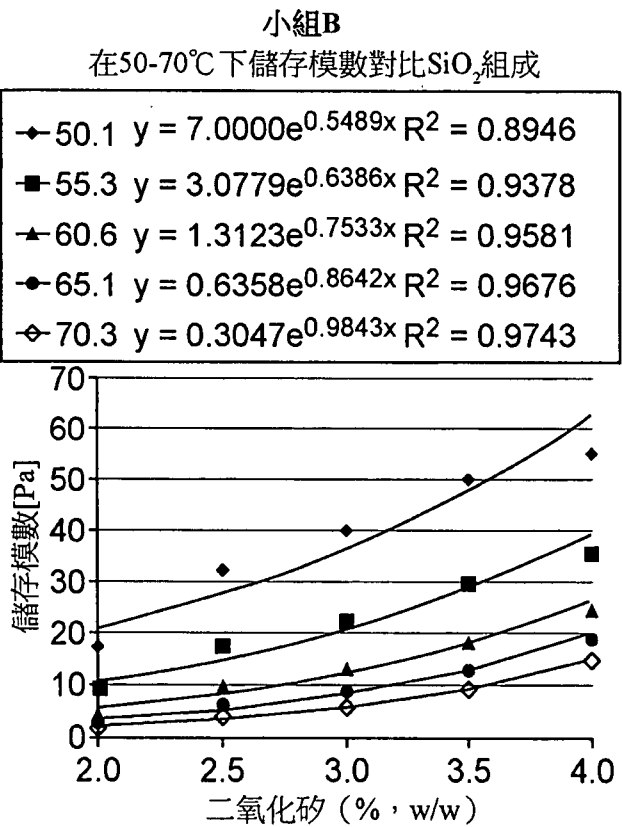
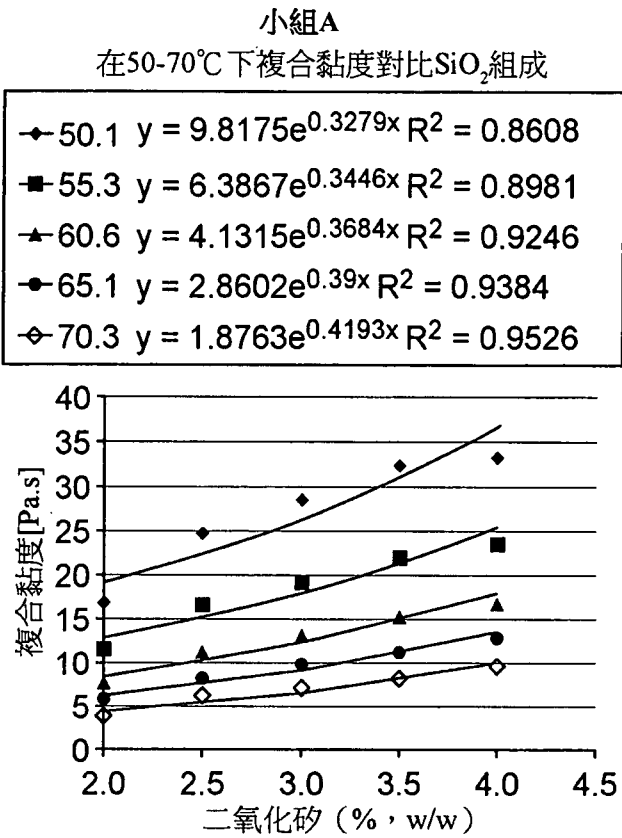


圖35

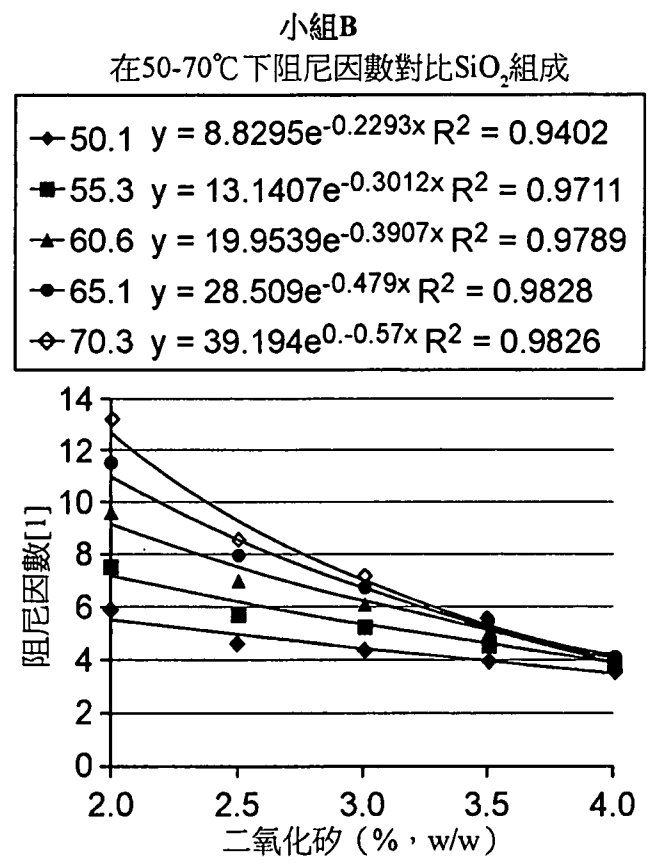
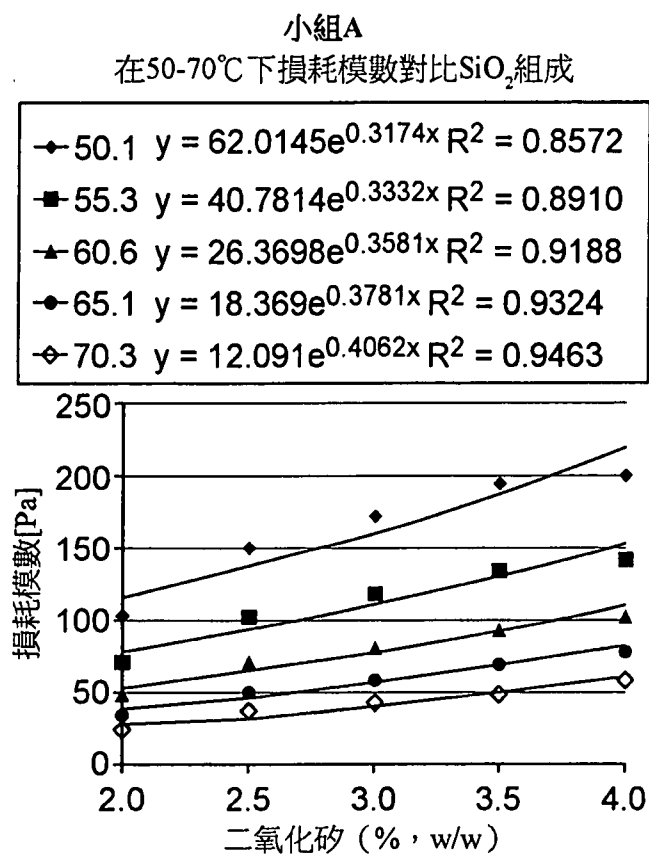


圖36

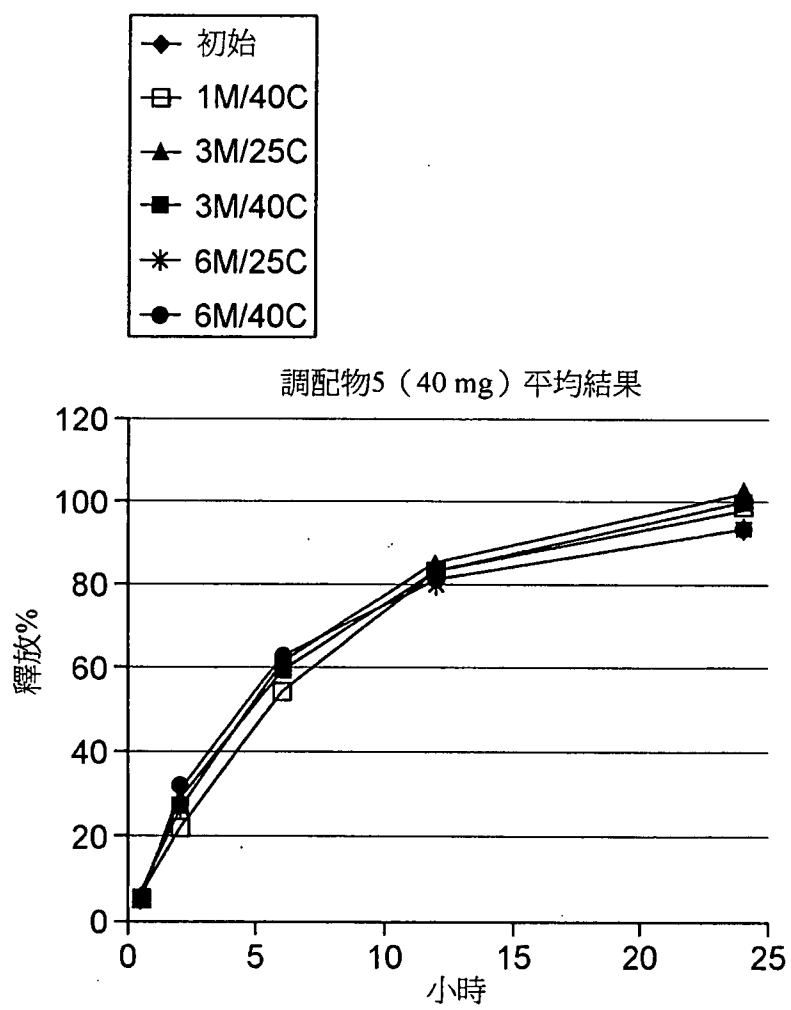


圖37

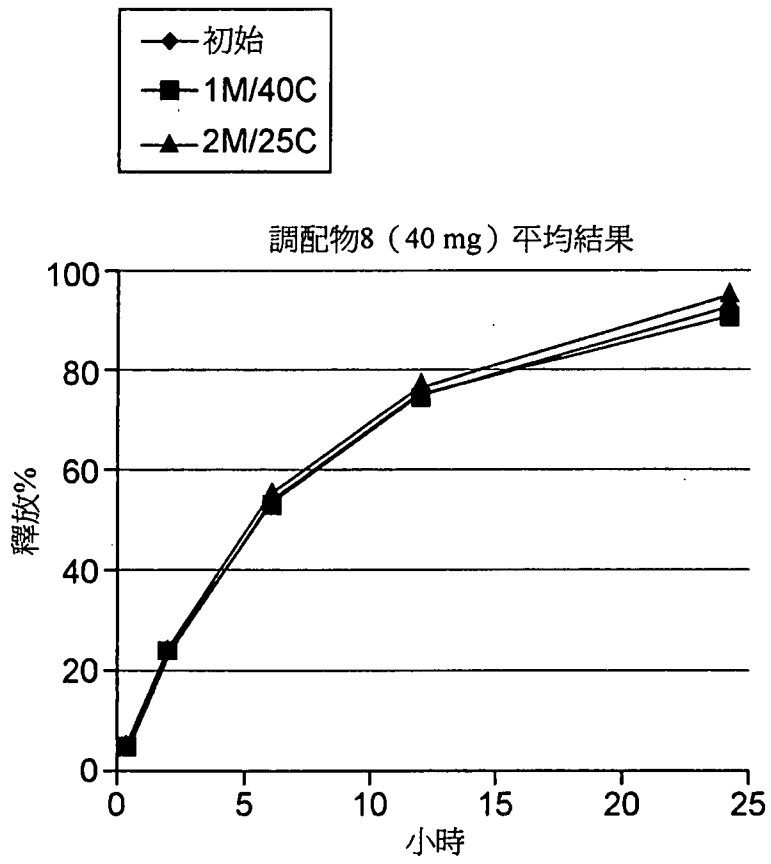


圖38

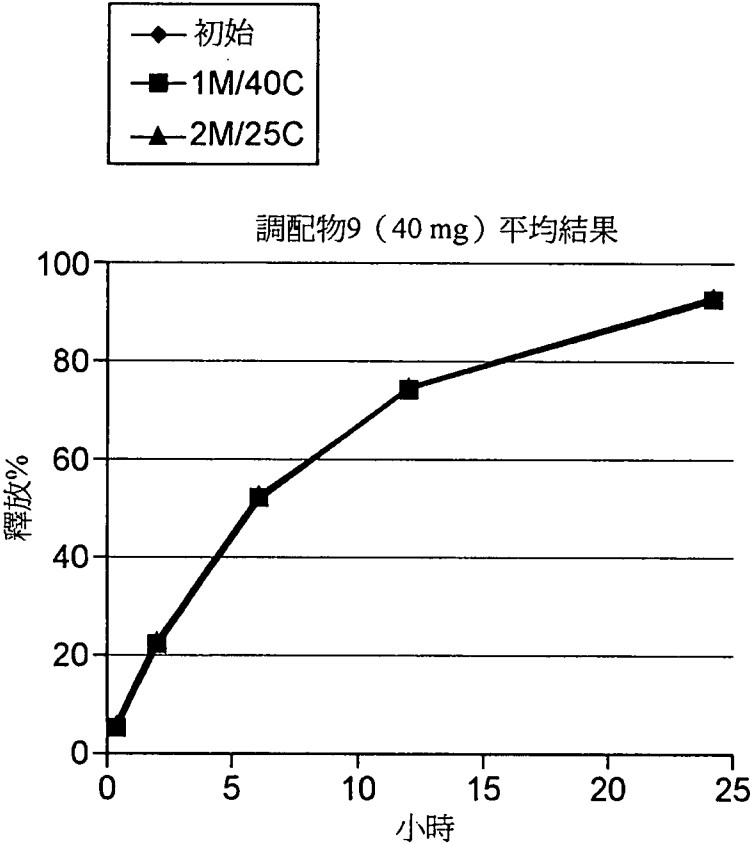


圖39

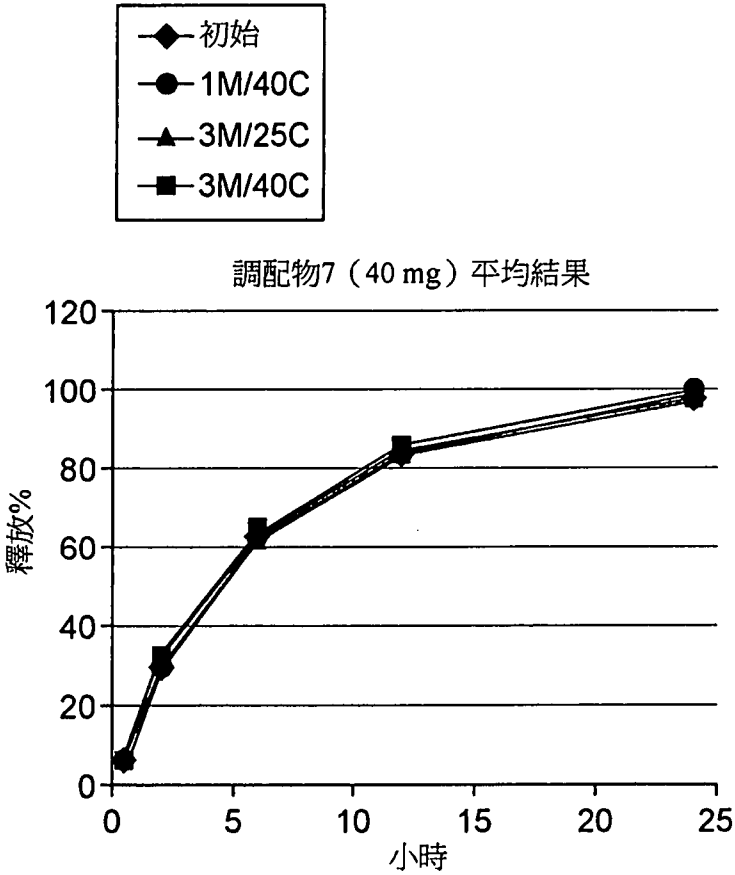


圖40

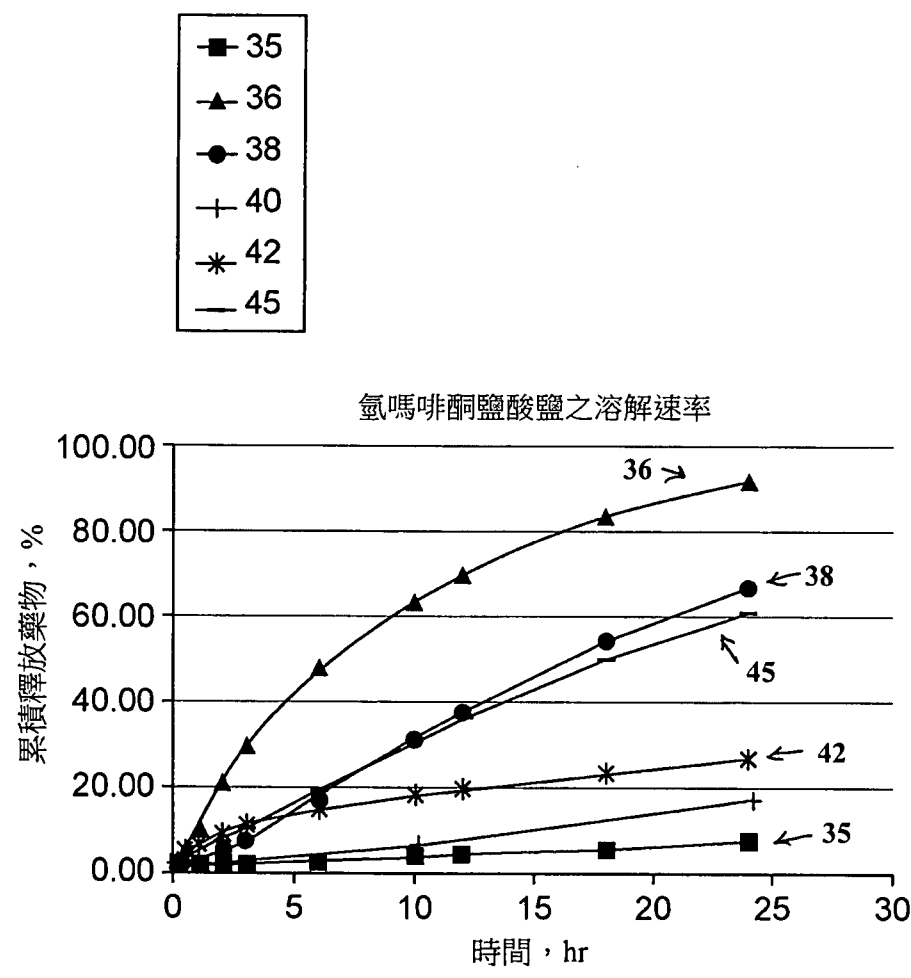


圖41

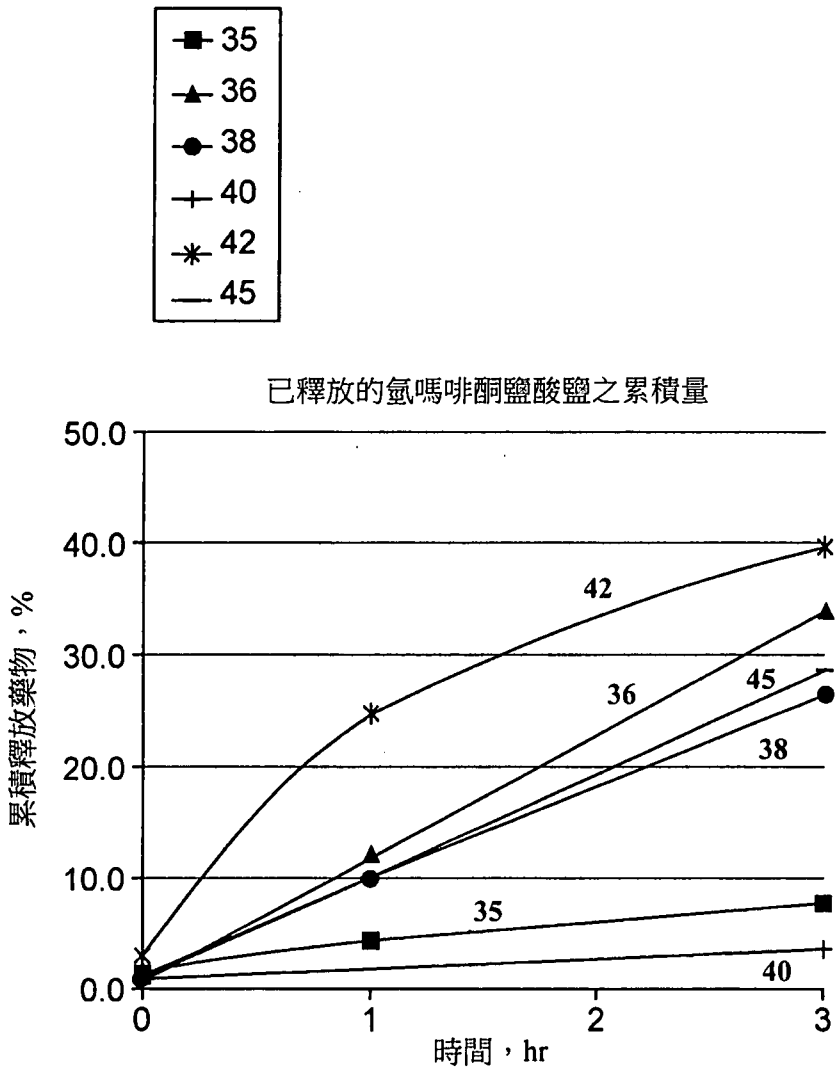


圖42

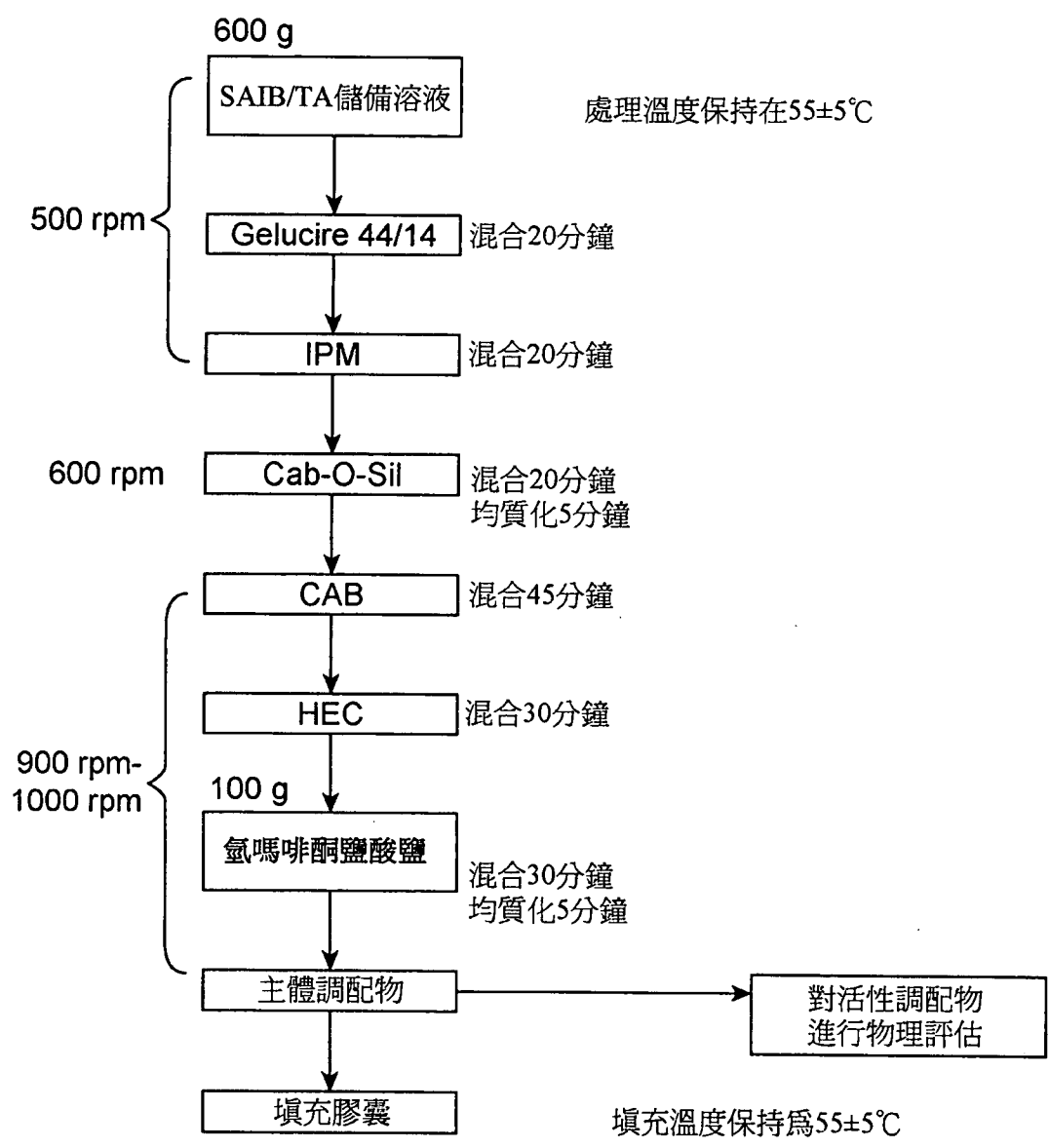


圖43