



(21) 申请号 201880076435.0

(22) 申请日 2018.12.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111465396 A

(43) 申请公布日 2020.07.28

(30) 优先权数据
62/607,991 2017.12.20 US
62/687,914 2018.06.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/066165 2018.12.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/126125 EN 2019.06.27

(73) 专利权人 普渡制药公司
地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 黄海涌

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
专利代理师 郑斌 刘振佳

(51) Int.Cl.

A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2017065527 A1,2017.03.09
US 5593695 A,1997.01.14
US 2013261144 A1,2013.10.03

Saeed Shojaee等.An Investigation on the Effect of Polyethylene Oxide Concentration and Particle Size in Modulating Theophylline Release from Tablet Matrices.《AAPS PharmSciTech》.2015, 第16卷(第6期),1281-1289.

Saeed Shojaee等.An Investigation on the Effect of Polyethylene Oxide Concentration and Particle Size in Modulating Theophylline Release from Tablet Matrices.《AAPS PharmSciTech》.2015, 第16卷(第6期),1281-1289.

审查员 左丽

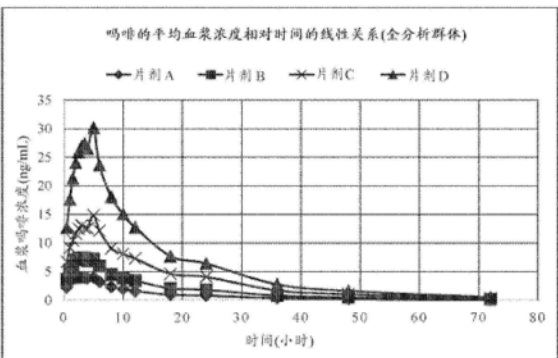
权利要求书3页 说明书202页 附图72页

(54) 发明名称

防滥用硫酸吗啡剂型

(57) 摘要

本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:-治疗有效量的硫酸吗啡,和-聚环氧乙烷。本发明还涉及制备所述剂型的方法以及通过施用所述剂型治疗疼痛的方法。



1. 一种包含固化的缓释基质制剂的呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

- 治疗有效量的硫酸吗啡,和
- 平均分子量为1,000,000至2,000,000的聚环氧乙烷;

其中用于制备所述缓释基质制剂的聚环氧乙烷呈聚环氧乙烷颗粒的形式,其中90%或更多的所述聚环氧乙烷颗粒的粒度小于0.250mm;并且

其中所述缓释基质制剂包含按重量计64%至87%的聚环氧乙烷和按重量计12%至33%的分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡形式的硫酸吗啡。

2. 一种包含固化的缓释基质制剂的呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

- 治疗有效量的硫酸吗啡,和
- 聚环氧乙烷

并且可至少通过以下步骤获得:

(a) 将至少硫酸吗啡与平均分子量为1,000,000至2,000,000的聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

(b) 使步骤(a)的所述组合物成形以形成所述缓释基质制剂,以及

(c) 使步骤(b)的所述缓释基质制剂固化;

其中90%或更多的步骤(a)中使用的所述聚环氧乙烷颗粒的粒度小于0.250mm;

并且其中所述缓释基质制剂包含按重量计64%至87%的聚环氧乙烷和按重量计12%至33%的分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡形式的硫酸吗啡。

3. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂的固化在72°C至78°C的温度下进行。

4. 如权利要求3所述的固体口服缓释药物剂型,其中将所述缓释基质制剂的固化进行30分钟至60分钟的时间段。

5. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其中将所述硫酸吗啡以2.5mg至300mg的量以分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡的形式包含在所述缓释基质制剂中。

6. 如权利要求5所述的固体口服缓释药物剂型,其中将所述硫酸吗啡以5mg、10mg、15mg、30mg、60mg、100mg或200mg的量以分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡的形式包含在所述缓释基质制剂中。

7. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其呈具有椭圆形或矩圆形形状的片剂形式。

8. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少200N的破碎强度。

9. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少150N的开裂力。

10. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少1.25mm的开裂时刺入深度。

11. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少400N的抗压碎性。

12. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂以按所述缓释基质制剂的重量计0.1%至5%的量包含润滑剂。

13. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂以按所述缓释基质制剂的重量计0.1%至2.5%的量包含助流剂。

14. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供3ng/mL至9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡。

15. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供30ng*hr/mL至100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 每15mg分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡。

16. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供30ng*hr/mL至100ng*hr/mL施用后的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡。

17. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型在禁食状态下施用后提供2小时至5小时的 $T_{\max}$ 。

18. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其中当在37°C下在USP装置1转篮法中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

0.5小时后释放11%至31%;

1小时后释放18%至46%;

2小时后释放31%至65%;

3小时后释放43%至69%;

4小时后释放54%至87%;

6小时后释放70%至99%;

8小时后释放大于80%;

9小时后释放大于85%;和/或

12小时后释放大于90%。

19. 如权利要求1或2所述的固体口服缓释药物剂型,其中当在37°C下在USP装置1转篮法中以100rpm于900ml包含4%、10%、20%或40%乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供硫酸吗啡的体外溶出速率,所述硫酸吗啡的体外溶出速率的特征在于0.5小时后及1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与当在37°C下在USP装置1转篮法中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后及1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过20%-点。

20. 一种缓释基质制剂,所述缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

(a) 将至少治疗有效量的硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,以及

(b) 使步骤(a)的所述组合物成形以形成呈片剂形式的所述缓释基质制剂,

其中在步骤(a)中用作所述聚环氧乙烷颗粒的所述聚环氧乙烷的平均分子量为1,000,000至2,000,000;其中步骤(a)中使用的90%或更多的所述聚环氧乙烷颗粒的粒度小于0.250mm;

并且其中所述缓释基质制剂包含按重量计64%至87%的聚环氧乙烷和按重量计12%

至33%的分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡形式的硫酸吗啡。

21. 根据权利要求1至20中任一项的固体口服缓释药物剂型在制备用于在治疗有需要的受试者的疼痛的方法中使用的药物中的用途,所述方法包括向所述受试者施用所述药物。

22. 如权利要求21所述的用途,所述方法包括每天两次向所述受试者施用所述药物。

23. 一种制备包含固化的缓释基质制剂的呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型的方法,其中所述缓释基质制剂包含:

- 治疗有效量的硫酸吗啡,和
- 聚环氧乙烷,

所述方法包括至少以下步骤:

- (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,
- (b) 使步骤(a)的所述组合物成形以形成呈片剂形式的所述缓释基质制剂,以及
- (c) 使步骤(b)的所述缓释基质制剂固化,

其中在步骤(a)中用作所述聚环氧乙烷颗粒的所述聚环氧乙烷的平均分子量为1,000,000至2,000,000;其中步骤(a)中使用的90%或更多的所述聚环氧乙烷颗粒的粒度小于0.250mm;

并且其中所述缓释基质制剂包含按重量计64%至87%的聚环氧乙烷和按重量计12%至33%的分子量为758.8g/mol的半(五水硫酸)吗啡形式的硫酸吗啡。

24. 如权利要求23所述的方法,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受72°C至78°C的温度25分钟至60分钟的时间段。

25. 如权利要求23所述的方法,其中在步骤(b)中使所述组合物成形以形成呈片剂形式的缓释基质制剂,所述片剂具有椭圆形或矩圆形形状。

防滥用硫酸吗啡剂型

技术领域

[0001] 本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型。所述剂型包含聚环氧乙烷,其提供硫酸吗啡的缓释以及改善的防滥用性质。在某些实施方案中,本发明的剂型提供改善的特性,诸如降低的物理操作潜力(包括压碎、碾磨、溶剂提取、注射、吸入),从而降低了滥用可能性。本发明还涉及包含硫酸吗啡和聚环氧乙烷的缓释基质制剂,以及制备固体口服缓释药物剂型的方法。本发明还涉及治疗疼痛的方法,以及聚环氧乙烷用于增加固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的方法以及用途。

[0002] 发明背景

[0003] 含有阿片类药物(诸如吗啡)的药物剂型是强效镇痛药,可为遭受疼痛的患者提供生活质量的重要改善。然而,它们有时可能成为滥用对象。

[0004] 已经开发了阿片类药物的缓释制剂,以提供缓慢、连续的阿片类药物释放,以延长疼痛缓解时间和减少给药频率,因为它们可以在稳态条件下帮助将血浆浓度水平维持在治疗范围内。这例如对于慢性疼痛患者或老年患者是有益且方便的。然而,已被操作的缓释制剂可能是滥用的目标,因为它们可能包含比速释形式更高量的活性药物成分(API)。

[0005] 药物剂型的滥用可包括物理操作,诸如压碎、锤击、切割/切片、磨碎、研磨和碾磨。然后可将所得粉末直接溶解并吞咽,鼻内服用或吸烟。另外,可在各种溶剂(包括乙醇)中从完整或压碎/碾磨的片剂中提取API,然后注射或口服。

[0006] 已经开发了防滥用的技术,使阿片类药物剂型的操作更加困难,并减少了与滥用相关的潜在回报。

[0007] 已公开的美国专利申请2009/0081290(对应于国际申请W0 2008/023261)公开了包括阿片类镇痛药的防篡改剂型。在某些实施方案中,这些剂型是固体、口服缓释药物剂型,其包含含有聚环氧乙烷和阿片类镇痛药的缓释基质。本文中公开了当与酒精一起使用或与酒精接触时抗酒精提取和剂量突释(dose dumping)的片剂或多颗粒。另外,片剂或多颗粒可被压扁而不破裂,其特征在于压扁后所述片剂或单个多颗粒的厚度对应于不超过压扁前所述片剂或单个多颗粒厚度的约60%,并且其中其中所述压扁的剂型在如本文所述的不含或含有乙醇的模拟胃液(SGF)中提供与未压扁的参考剂型的相应体外溶出速率仅偏差极低程度的体外溶出度速率。

[0008] 硫酸吗啡剂型目前由Purdue Pharma L.P.作为控释口服片剂(强度为15mg、30mg、60mg、100mg和200mg)在美国以商品名MS Contin[®]出售。然而,在本领域中需要含有硫酸吗啡的缓释制剂,该制剂具有改善的防滥用性质。

[0009] 因此,本发明的目的是提供用于治疗疼痛的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其优选具有与目前的商业产品MS Contin[®]相似的生物利用度,但不太容易能够被滥用。

[0010] 因此,本发明的另外的目的是提供用于治疗疼痛的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其优选具有与目前的商业产品MS Contin[®]相似的生物利用度,但被物理操作或篡改的可能性降低。

[0011] 因此,本发明的另外的目的是提供用于治疗疼痛的硫酸吗啡的固体口服缓释药物

剂型,其优选具有与目前的商业产品MS Contin[®]相似的生物利用度,但硬度增加(如通过本文所述的破碎强度、开裂力和/或抗压碎性所反映的)。

[0012] 因此,本发明的另外的目的是提供用于治疗疼痛的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其优选具有与目前的商业产品MS Contin[®]相似的生物利用度,但在常用溶剂诸如水、盐水、乙醇或甲醇中的可提取性降低。

[0013] 因此,本发明的另外的目的是提供用于治疗疼痛的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其优选具有与目前的商业产品MS Contin[®]相似的生物利用度,但可注射性降低。

[0014] 因此,本发明的另外的目的是提供用于治疗疼痛的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其优选具有与目前的商业产品MS Contin[®]相似的生物利用度,但药物成瘾的水平较低,特别是当鼻内施用。

发明内容

[0015] 上述目的通过本文描述和要求保护的本发明的实施方案实现。

[0016] 在其最一般的方面,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0017] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0018] -聚环氧乙烷。

[0019] 本发明通常还涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

[0020] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0021] -聚环氧乙烷

[0022] 并且可至少通过以下步骤获得:

[0023] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0024] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0025] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[0026] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0027] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0028] -近似分子量为约600,000至约3,000,000的聚环氧乙烷。

[0029] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含固化的缓释基质制剂,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

[0030] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0031] -聚环氧乙烷

[0032] 并且可至少通过以下步骤获得:

[0033] (a) 将少硫酸吗啡与近似分子量为约600,000至约3,000,000的聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0034] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0035] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[0036] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0037] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0038] -聚环氧乙烷,

[0039] 其中所述固化的缓释基质制剂可通过至少以下步骤获得:

[0040] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0041] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0042] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化;

[0043] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子;并且其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[0044] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0045] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0046] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0047] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[0048] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0049] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0050] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0051] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。

[0052] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0053] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0054] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0055] 所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。

[0056] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0057] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0058] -聚环氧乙烷;

[0059] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[0060] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[0061] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0062] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0063] -聚环氧乙烷;

[0064] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 每15mg半

(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[0065] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。

[0066] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0067] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0068] -聚环氧乙烷;

[0069] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[0070] 所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。

[0071] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0072] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0073] -聚环氧乙烷;

[0074] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[0075] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[0076] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0077] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0078] -聚环氧乙烷;

[0079] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[0080] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。

[0081] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0082] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0083] -聚环氧乙烷;

[0084] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[0085] 所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。

[0086] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®是生物等效的,并且其中所

述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[0087] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,其中参考片剂包含:

- [0088] a) 硫酸吗啡:15mg/片剂
- [0089] b) 乳糖(喷雾干燥的):85mg/片剂
- [0090] c) 鲸蜡硬脂醇:35mg/片剂
- [0091] d) 羟基乙基纤维素:10mg/片剂
- [0092] e) 滑石:3mg/片剂
- [0093] f) 硬脂酸镁:2mg/片剂
- [0094] g) Opadry® 包衣:5mg/片剂。

[0095] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[0096] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,其中参考片剂包含:

- [0097] a) 硫酸吗啡:30mg/片剂
- [0098] b) 乳糖(喷雾干燥的):70mg/片剂
- [0099] c) 鲸蜡硬脂醇:35mg/片剂
- [0100] d) 羟基乙基纤维素:10mg/片剂
- [0101] e) 滑石:3mg/片剂
- [0102] f) 硬脂酸镁:2mg/片剂
- [0103] g) Opadry® 包衣:5mg/片剂。

[0104] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎

性。

[0105] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,其中参考片剂包含:

- [0106] a) 硫酸吗啡:60mg/片剂
- [0107] b) 乳糖(喷雾干燥的):42.2mg/片剂
- [0108] c) 鲸蜡硬脂醇:32.8mg/片剂
- [0109] d) 羟基乙基纤维素:10mg/片剂
- [0110] e) 滑石:3mg/片剂
- [0111] f) 硬脂酸镁:2mg/片剂
- [0112] g) Opadry[®]包衣:5mg/片剂。

[0113] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[0114] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,其中参考片剂包含:

- [0115] a) 硫酸吗啡:100mg/片剂
- [0116] b) 鲸蜡硬脂醇:35mg/片剂
- [0117] c) 羟基乙基纤维素:10mg/片剂
- [0118] d) 滑石:3mg/片剂
- [0119] e) 硬脂酸镁:2mg/片剂
- [0120] f) Opadry[®]包衣:5mg/片剂。

[0121] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[0122] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂

型是包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,其中参考片剂包含:

[0123] a) 硫酸吗啡:200mg/片剂

[0124] b) 鲸蜡硬脂醇:70mg/片剂

[0125] c) 羟基乙基纤维素:20mg/片剂

[0126] d) 滑石:6mg/片剂

[0127] e) 硬脂酸镁:4mg/片剂

[0128] f) Opadry® 包衣:10mg/片剂。

[0129] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0130] 约5mg(对应于按所述缓释基质制剂的重量计约5%至7%)半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0131] 按所述缓释基质制剂的重量计约93%至95%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0132] 按所述缓释基质制剂的重量计最多约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0133] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0134] 约10mg(对应于按所述缓释基质制剂的重量计约8%)半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0135] 按所述缓释基质制剂的重量计约91%至92%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0136] 按所述缓释基质制剂的重量计最多约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0137] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0138] 约15mg(对应于按所述缓释基质制剂的重量计约12%)半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0139] 按所述缓释基质制剂的重量计约87%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0140] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0141] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0142] 约30mg(对应于按所述缓释基质制剂的重量计约17%)半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0143] 按所述缓释基质制剂的重量计约82%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0144] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0145] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0146] 约60mg (对应于按所述缓释基质制剂的重量计约18%) 半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0147] 按所述缓释基质制剂的重量计约81%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0148] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0149] 在某些其它实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0150] 约100mg (对应于按所述缓释基质制剂的重量计约30%) 半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0151] 按所述缓释基质制剂的重量计约68%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0152] 按所述缓释基质制剂的重量计约0.5%的助流剂,优选为胶体二氧化硅,和

[0153] 按所述缓释基质制剂的重量计约1.5%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0154] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0155] 约200mg (对应于按所述缓释基质制剂的重量计约33%) 半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0156] 按所述缓释基质制剂的重量计65%的近似分子量为约1,000,000的聚环氧乙烷;

[0157] 按所述缓释基质制剂的重量计约0.5%的助流剂,优选为胶体二氧化硅;和

[0158] 按所述缓释基质制剂的重量计约1.5%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0159] 在另外的方面,本发明涉及可通过以下步骤获得的缓释基质制剂:

[0160] (a) 将至少治疗有效量的硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物;以及

[0161] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂。

[0162] 在另外的方面,本发明涉及一种治疗有需要的受试者的疼痛的方法,该方法包括向受试者施用根据本发明的固体口服缓释药物剂型。

[0163] 在另外的方面,本发明涉及制备包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的方法,所述缓释基质制剂包含:

[0164] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0165] -聚环氧乙烷,

[0166] 该方法至少包括以下步骤:

[0167] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0168] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0169] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[0170] 在某些实施方案中,本发明涉及制备包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的方法,所述缓释基质制剂包含:

[0171] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0172] -聚环氧乙烷,

[0173] 该方法至少包括以下步骤：

[0174] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物，

[0175] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂，以及

[0176] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化，

[0177] 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[0178] 在另外的方面，本发明涉及增加包含缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的方法，所述缓释基质制剂包含：

[0179] -治疗有效量的吗啡或其药学上可接受的盐，和

[0180] -聚环氧乙烷，

[0181] 其中所述剂型可通过至少以下步骤获得：

[0182] (a) 将至少吗啡或其药学上可接受的盐与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物，以及

[0183] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂，

[0184] 该方法的特征在于：步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的约50%或更多通过25目(0.707mm;707微米)的筛子，优选步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的约90%或更多通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0185] 在另外的方面，本发明涉及聚环氧乙烷颗粒用于增加包含缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的用途，所述缓释基质制剂包含：

[0186] -治疗有效量的吗啡或其药学上可接受的盐，和

[0187] -聚环氧乙烷，

[0188] 其中所述剂型可通过至少以下步骤获得：

[0189] (a) 将至少吗啡或其药学上可接受的盐与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物，以及

[0190] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂，

[0191] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子，优选约90%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0192] 在某些实施方案中，本发明涉及通过使剂型溶于水或盐水中并将所得溶液吸入针中来阻止或减少从含硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型中回收硫酸吗啡的方法，该方法在剂型的制备中包括以下步骤：

[0193] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物，

[0194] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂，以及

[0195] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化以形成剂型。

[0196] 在某些实施方案中，本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型，所述缓释基质制剂包含：

[0197] -治疗有效量的硫酸吗啡，和

[0198] -聚环氧乙烷，

[0199] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半

(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0200] 在某些实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0201] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0202] -聚环氧乙烷,

[0203] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t和/或剂量调整的AUC_{inf}每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0204] 在某些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,

[0205] 所述剂型在施用后提供:

[0206] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的C_{max},和/或

[0207] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t,和/或

[0208] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_{inf}

[0209] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物,并且

[0210] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[0211] 在某些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,

[0212] 所述剂型在施用后提供项:

[0213] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的C_{max},和/或

[0214] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t,和/或

[0215] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_{inf}

[0216] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物,并且

[0217] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。

[0218] 在某些实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,

[0219] 所述剂型在施用后提供:

[0220] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的C_{max},和/或

[0221] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t,和/或

[0222] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_{inf}

[0223] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物,并且

[0224] 所述剂型具有至少约500N的抗压碎性。

[0225] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0226] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0227] -聚环氧乙烷,

[0228] 其中当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0229] 0.5小时后释放约5%至约35%;

[0230] 1小时后释放约18%至约50%;

[0231] 2小时后释放约29%至约70%;

[0232] 3小时后释放约40%至约85%;

[0233] 4小时后释放约49%至约95%;

[0234] 6小时后释放大于约65%;

[0235] 8小时后释放大于约70%;

[0236] 9小时后释放大于约75%;和/或

[0237] 12小时后释放大于约85%。

[0238] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0239] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0240] -聚环氧乙烷,

[0241] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0242] 0.5小时后释放约18%至约21%;

[0243] 1小时后释放约29%至约33%;

[0244] 2小时后释放约48%至约53%;

[0245] 3小时后释放约65%至约69%;

[0246] 4小时后释放约77%至约83%;

[0247] 6小时后释放约90%至约97%;和/或

[0248] 9小时后释放大于约98%。

[0249] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0250] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0251] -聚环氧乙烷,

[0252] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0253] 0.5小时后释放约14%至约17%;

[0254] 1小时后释放约25%至约28%;

[0255] 2小时后释放约41%至约46%;

[0256] 3小时后释放约56%至约61%;

[0257] 4小时后释放约70%至约75%;

[0258] 6小时后释放约87%至约92%;和/或

[0259] 9小时后释放大于约98%。

[0260] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0261] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0262] -聚环氧乙烷,

[0263] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0264] 0.5小时后释放约13%至约16%;

[0265] 1小时后释放约22%至约25%;

[0266] 2小时后释放约36%至约41%;

[0267] 3小时后释放约50%至约55%;

[0268] 4小时后释放约60%至约68%;

[0269] 6小时后释放约80%至约87%;和/或

[0270] 9小时后释放大于约98%。

[0271] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0272] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0273] -聚环氧乙烷,

[0274] 当在USP装置1(篮)中以100rpm在37°C下于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0275] 0.5小时后释放约15%至约19%;

[0276] 1小时后释放约25%至约29%;

[0277] 2小时后释放约40%至约46%;

[0278] 3小时后释放约56%至约61%;

[0279] 4小时后释放约68%至约73%;

[0280] 6小时后释放约87%至约92%;和/或

[0281] 9小时后释放大于约98%。

[0282] 在某些实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0283] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0284] -聚环氧乙烷,

[0285] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0286] 0.5小时后释放约10%至约18%;

[0287] 1小时后释放约16%至约25%;

[0288] 2小时后释放约30%至约42%;

[0289] 3小时后释放约42%至约53%;

[0290] 4小时后释放约52%至约65%;

[0291] 6小时后释放约70%至约85%;和/或

[0292] 9小时后释放大于约97%。

附图说明

- [0293] 图1:片剂A (15mg) 在SGF和乙醇介质中的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0294] 图2:片剂B (30mg) 在SGF和乙醇介质中的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0295] 图3:片剂C (60mg) 在SGF和乙醇介质中的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0296] 图4:片剂D (100mg) 在SGF和乙醇介质中的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0297] 图5:片剂E (200mg) 在SGF和乙醇介质中的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0298] 图6:MS **Contin**[®] 00mg片剂在SGF和乙醇介质中的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0299] 图7:片剂F、G、H和参考片剂MS **Contin**[®] 15mg (表2.1) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0300] 图8:片剂O、P和参考片剂MS **Contin**[®] 100mg (表2.2) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0301] 图9:片剂R、S、T和参考片剂MS **Contin**[®] 100mg (表2.3) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0302] 图10:片剂T至Y (表2.4) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0303] 图11:片剂I、J、W和参考片剂MS **Contin**[®] 15mg和MS **Contin**[®] 100ng (表2.5) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0304] 图12:片剂Z、AF和参考片剂MS **Contin**[®] 200mg (表2.6) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0305] 图13:片剂K至N、W、AA和AB (表2.7) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0306] 图14:各种片剂形状 (表2.8) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0307] 图15:完整、二等分、四等分、切片和碾磨的片剂B (30mg) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0308] 图16:完整、二等分、四等分、切片和碾磨的片剂D (100mg) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0309] 图17:完整、二等分、四等分、切片和碾磨的片剂E (200mg) 的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0310] 图18:完整和压碎的100mg MS **Contin**[®] 片剂的溶出曲线 (随时间释放的硫酸吗啡%)。
- [0311] 图19:在RT下于水中完整片剂的提取
- [0312] 图20:在RT下于盐水中完整片剂的提取
- [0313] 图21:在RT下于醋中完整片剂的提取
- [0314] 图22:在RT下于可口可乐中完整片剂的提取
- [0315] 图23:在95℃下于水中完整片剂的提取
- [0316] 图24:在95℃下于盐水中完整片剂的提取
- [0317] 图25:在95℃下于醋中完整片剂的提取
- [0318] 图26:在95℃下于可口可乐中完整片剂的提取

- [0319] 图27:在RT下于水中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0320] 图28:在RT下于盐水中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0321] 图29:在RT下于醋水中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0322] 图30:在RT下于可口可乐中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0323] 图31:在95℃下于水中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0324] 图32:在95℃下于盐水中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0325] 图33:在95℃下于醋中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0326] 图34:在95℃下于可口可乐中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0327] 图35:在RT下于甲醇中完整片剂的提取
- [0328] 图36:在RT下在40%乙醇中完整片剂的提取
- [0329] 图37:在RT下于95%乙醇中完整片剂的提取
- [0330] 图38:在50℃下于甲醇中完整片剂的提取
- [0331] 图39:在50℃下于40%乙醇中完整片剂的提取
- [0332] 图40:在50℃下于95%乙醇中完整片剂的提取
- [0333] 图41:在RT下于甲醇中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0334] 图42:在RT下于40%乙醇中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0335] 图43:在RT下于95%乙醇中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0336] 图44:在50℃下于甲醇中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0337] 图45:在50℃下于40%乙醇中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0338] 图46:在50℃下于95%乙醇中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0339] 图47:在RT下于pH 1缓冲液中完整片剂的提取
- [0340] 图48:在RT下于pH 3缓冲液中完整片剂的提取
- [0341] 图49:在RT下于pH 8缓冲液中完整片剂的提取
- [0342] 图50:在RT下于pH 10缓冲液中完整片剂的提取
- [0343] 图51:在95℃下于pH 1缓冲液中完整片剂的提取
- [0344] 图52:在95℃下于pH 3缓冲液中完整片剂的提取
- [0345] 图53:在95℃下于pH 8缓冲液中完整片剂的提取
- [0346] 图54:在95℃下于pH 10缓冲液中完整片剂的提取
- [0347] 图55:在RT下于pH 1缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0348] 图56:在RT下于pH 3缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0349] 图57:在RT下于pH 8缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0350] 图58:在RT下于pH 10缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取
- [0351] 图59:在95℃下于pH 1缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®] 片剂的提取

- [0352] 图60:在95℃下于pH 3缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®]片剂的提取
- [0353] 图61:在95℃下于pH 8缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®]片剂的提取
- [0354] 图62:在95℃下于pH 10缓冲液中碾磨的片剂和压碎的MS **Contin**[®]片剂的提取
- [0355] 图63:可注射性测试:24小时后从RT水中的完整样品中回收的吗啡
- [0356] 图64:可注射性测试:24小时后从RT水中的完整样品中回收的吗啡
- [0357] 图65:可注射性测试:24小时后从90℃水中的完整样品中回收的吗啡
- [0358] 图66:可注射性测试:24小时后从90℃盐水中的完整样品中回收的吗啡
- [0359] 图67:可注射性测试:30分钟后从RT水中的切片的样品中回收的吗啡
- [0360] 图68:可注射性测试:30分钟后从RT盐水中的切片的样品中回收的吗啡
- [0361] 图69:可注射性测试:30分钟后从90℃水中的切片的样品中回收的吗啡
- [0362] 图70:可注射性测试:30分钟后从90℃盐水中的切片的样品中回收的吗啡
- [0363] 图71:可注射性测试:30分钟时从RT水中的碾磨的样品中回收的吗啡
- [0364] 图72:可注射性测试:30分钟时从RT盐水中的碾磨的样品中回收的吗啡
- [0365] 图73:可注射性测试:30分钟时从90℃水中的碾磨的样品中回收的吗啡
- [0366] 图74:可注射性测试:30分钟时从90℃盐水中的碾磨的样品中回收的吗啡
- [0367] 图75:在有机相中分离出的吗啡的百分比回收率(液-液萃取)
- [0368] 图76:无碱化的模拟吸烟实验的结果
- [0369] 图77:具有碱化的模拟吸烟实验的结果
- [0370] 图78a、b:使用汤匙- **Winco**[®], 18/0不锈钢茶匙进行操作
- [0371] 图79a、b:使用药丸压碎机-Life Brand进行操作
- [0372] 图80a、b:使用研钵/研杵- **CoorsTek**[®], 瓷质陶瓷研钵和研杵#60319进行操作
- [0373] 图81a、b:使用锤子- **Tekton**[®], 16盎司木爪锤进行操作
- [0374] 图82a、b:使用脚镗-Ultra Pedi工具进行操作
- [0375] 图83a、b:使用食物切碎机- **Microplane**[®], 5100506、18/8规格不锈钢刀片进行操作
- [0376] 图84a、b:使用剃须刀- **GEM**[®] Stainless Steel Uncoated Single Edge Industrial进行操作
- [0377] 图85a、b:使用香料粉碎机- **Waring**[®] Commercial, Model WSG30进行操作
- [0378] 图86a、b:使用咖啡研磨机 **Krups**[®]进行操作
- [0379] 图87a、b:使用碾磨机- **IKA**[®]A11 Basic进行操作
- [0380] 图88:片剂形状
- [0381] 图89:片剂尺度
- [0382] 图90:3D片剂表示
- [0383] 图91:片剂横截面
- [0384] 图92:带弹簧的USP筐1的示意图
- [0385] 图93:用于模拟吸烟测试的装置

- [0386] 图94:沉淀后吗啡碱的回收
- [0387] 图95a、b:片剂A、B、C和D的吗啡相相对时间的平均血浆浓度(线性和对数标度)
- [0388] 图96:体内药代动力学研究的研究设计示意图(实施例3)
- [0389] 图97:治疗阶段的药物成瘾VAS的平均曲线(实施例17)
- [0390] 图98a、b:可注射性决策树(示例13)
- [0391] 图99:1小时后从室温水中的完整样品中回收的吗啡
- [0392] 图100:1小时后从90°C自来水中的完整样品中回收的吗啡
- [0393] 图101:搅拌1小时后,在10mL 40%醇中完整片剂中所回收的吗啡的平均百分比
- [0394] 图102:搅拌1小时后,在10mL 95%乙醇中的完整片剂中所回收的吗啡的平均百分比
- [0395] 图103:搅拌30分钟后,在10mL 40%乙醇中的碾磨的片剂中所回收的吗啡的平均百分比
- [0396] 图104:搅拌30分钟后,在10mL 95%乙醇中的碾磨的片剂中所回收的吗啡的平均百分比
- [0397] 图105:1小时后未搅拌的10mL室温自来水中的完整片剂的排出级分中回收的吗啡的平均百分比
- [0398] 图106:搅拌5分钟后,10mL室温自来水中的碾磨的片剂的排出级分中回收的吗啡的平均百分比
- [0399] 图107:搅拌5分钟后,10mL室温自来水中的切片的片剂的排出级分中回收的吗啡的平均百分比
- [0400] 图108:1小时后未搅拌的2mL室温自来水中的完整片剂的排出级分中回收的吗啡的平均百分比
- [0401] 图109:搅拌5分钟后,2mL室温自来水中的碾磨的片剂的排出级分中回收的吗啡的平均百分比
- [0402] 图110:搅拌5分钟后,2mL室温自来水中的切片的片剂的排出级分中回收的吗啡的平均百分比
- [0403] 定义
- [0404] 在描述本发明时,以下术语将按以下定义使用。
- [0405] 如本文中所用,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个/种(a)”、“一个/种(an)”和“该(the)”包括复数的指代物。
- [0406] 如本文中所用,与测量量结合的术语“约”是指如本领域普通人员在进行测量和行使与测量的目标和测量设备的精度相称的关注水平时所期望的该测量量的正常变化。
- [0407] 与测量量结合的术语“约”是指如本领域普通人员在进行测量和行使与测量的目标和测量设备的精度相称的护理水平时所期望的,测量量的正常变化以及高于该测量量的任何量。
- [0408] 除非本文另外指出,否则本文引用的数值范围意欲用作单独指示落入各自范围内的每个独立数值的速记方法,并且每个独立数值都包含在该说明书内,就如同其被单独在本文中描述的一样。除非本文另外指出或与上下文明显矛盾,否则本文描述的所有方法可以以任何合适的顺序执行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使

用仅出于说明本发明的说明性目的,并不代表对所要求保护的题目的任何限制。

[0409] 就本发明的目的而言,术语“缓释”被定义为指这样的产品,所述产品经配制使得药物在摄入后延长的时间内可利用,从而允许与常规剂型(例如,作为溶液或立即释放剂型)所呈递的药物相比减少给药频率。术语“缓释”在本文中旨在具有与术语“控释”相同的含义,并因此在本文中可互换使用。

[0410] 就本发明的目的而言,术语“立即释放”被定义为指这样的产品,所述产品经配制而允许药物溶解在胃肠道内容物中而无意延迟或延长药物的溶解或吸收。

[0411] 术语“固体口服缓释药物剂型”(在本文中也简称为“剂型”)是指意欲用于口服施用的呈缓释形式(诸如“缓释基质制剂”)的单位剂量的硫酸吗啡的形式。固体口服缓释药物剂型包含缓释特征,并且任选地包含本领域中常规的其它佐剂和添加剂,包括一种或多种包衣。除非特别指出,否则术语“固体口服缓释药物剂型”是指呈完整形式的所述剂型,即在任何篡改之前。固体口服缓释药物剂型优选是包含缓释基质制剂的片剂,但也可以是包含呈多颗粒形式的缓释基质制剂的胶囊。

[0412] 就本发明的目的而言,术语“缓释基质制剂”被定义为组合物的成形固体形式,所述组合物包含至少治疗有效量的硫酸吗啡作为活性剂和至少聚环氧乙烷作为缓释特征。该组合物可以任选地包含不止这两种化合物,即包含其它活性剂和另外的阻滞剂和/或其它材料,包括但不限于本领域中常规的药学上可接受的赋形剂。此类赋形剂包括但不限于例如加工助剂,诸如润滑剂或助流剂(也称为流动增强剂)。

[0413] 在根据本发明的缓释基质制剂中,硫酸吗啡和聚环氧乙烷以及任选的其它佐剂和添加剂可以作为紧密混合物(intimate mixture)诸如分散体或作为固溶体存在。口服施用剂型后,硫酸吗啡从基质中释放出来,从而从剂型中释放出来。

[0414] 在本发明的上下文中,术语“口服”意指口服,即通常通过完整剂型的吞咽施用所述剂型。

[0415] 在本发明的上下文中,术语“固体”意指剂型具有确定的、有形的形状,诸如片剂或胶囊,并且不是自由流动的粉末或液体。

[0416] 就本发明的目的而言,术语“片剂”被定义为固体、成形的剂型,其可以是整体式的或可包含层或核-壳结构,其中所述核被壳完全或部分覆盖。核和/或壳可包含活性剂。片剂可由被本文所述的一种或多种包衣覆盖的压制的缓释基质制剂组成。片剂可具有任何形状,例如其可以是圆形、椭圆形或矩圆形,优选地如下文所述。优选地,根据本发明的片剂是整体式片剂。其可以任选地涂覆有涂层,例如如下文所述。

[0417] 就本发明的目的而言,术语“囊片(caplet)”被定义为指具有基本上椭圆形或矩圆形的形状的片剂(参见图88和89(b)和(c)),其中片剂(1)的长度大于片剂的宽度(w)。相反,“圆形片剂”是指其中片剂的长度(1)等于片剂的宽度(w)(见图89(a)),并且等于片剂正面的直径,或为片剂正面的半径2倍的片剂。在本文所述的所有片剂形状中,长度(1)和宽度(w)大于厚度(t)(另见图89)。

[0418] 在本发明的上下文中,术语片剂的“正面”是指由片剂的长度(1)和宽度(w)限定的片剂的侧面或区域(参见图88和89)。如果没有另外特别说明,则片剂正面的整个表面,如果不是平面或平坦的,通常是略微凸出的(见图91(a))。药片的厚度通常在中心(在圆形片剂的情况)或沿中心轴(在囊片的情况下)处最大,参见图91(a)。如果本文提及的剂型(特别是

实施例中说明的剂型)是囊片,则它们的整个正面优选是略微凸出的。

[0419] 在片剂或囊片的上下文中,就本发明的目的而言,术语“锭剂”用于指如图90和图91(b)所示的片剂。在“锭剂”片剂或囊片中,片剂在中心或沿中心轴处的厚度(在图91(b)中表示为“ t_2 ”)小于片剂或囊片在围绕中心或中心轴的区域中的最大厚度(在图91(b)中表示为“ t_1 ”)。换句话说,在“锭剂”片剂或囊片中,片剂或囊片正面的表面具有凸出和凹陷部分,其中凹陷部分位于片剂或囊片的中心或沿其中心轴。

[0420] 本文所用的术语“模拟胃液”或“SGF”是指在体外溶出测试中用于模拟胃部条件的水溶液,例如不含酶的0.1N HCl溶液。当在本文中特别指出时,SGF中可包含一定量(诸如4体积%、10体积%、20体积%或40体积%)的乙醇(“具有乙醇的SGF”)。

[0421] 术语“USP装置1(篮)”是指在美国药典39(2016)(特别地,参见第<711>节溶出度)(其通过引用并入本文)中描述的装置1(篮装置)。此外,说明书中的所有其它参考文献均等地通过引用并入本文。术语“USP装置1(篮)中的体外溶出度测试”是指使用如美国药典39(2016)中所述的装置1(篮)的相应方法。

[0422] 然而,就本发明的目的而言,通过用固定弹簧(安装在筐上部)装配USP装置1(篮)(以在溶出度测试过程中减少或避免将含聚环氧乙烷的片剂粘在筐顶部或轴底部的固体底面(参见图92)),以稍加改进的形式使用“USP装置1(篮)中的体外溶出度测试”。例如,可使用外径为1.5-cm、长度为2-cm的钝化不锈钢316弹簧。

[0423] “平均体外溶出速率”是指基于多个(即至少两个)单独测量确定的体外溶出速率的平均值。

[0424] 在本发明的上下文中,术语“聚环氧乙烷”(“PEO”)在本发明的说明书中通常被定义为具有按照本领域常规方法测量的,优选基于下文中进一步描述的流变学测量方法测量的至少25,000的近似分子量,优选地具有按照所述方法测量的至少100,000的近似分子量。具有较低近似分子量的组合物通常称为聚乙二醇。

[0425] 就本发明的目的而言,基于流变学测量方法来测定聚环氧乙烷的近似分子量。在下文中描述了流变学测量方法。

[0426] 聚环氧乙烷是具有一定分子量分布的多分散聚合物。因此,本文所述的聚环氧乙烷的近似分子量(基于流变学测量方法测定的)始终是平均分子量(即,分子量的平均值)。

[0427] 以下聚环氧乙烷等级可从Dow Chemical Company以商品名 POLYOX[®]水溶性树脂NF商购获得,并且通常适用于本发明:

[0428] 表PEO I:

[0429]	PEO 级	近似分子量(基于本文中指定的流变学测量)
	POLYOX [®] WSR N-10 NF	100,000
	POLYOX [®] WSR N-80 NF	200,000
	POLYOX [®] WSR N-750 NF	300,000
	POLYOX [®] WSR-205 NF	600,000
	POLYOX [®] WSR-1105 NF	900,000
	POLYOX [®] WSR N-12K NF	1,000,000
	POLYOX [®] WSR N-60K NF	2,000,000
	POLYOX [®] WSR-301 NF	4,000,000
	POLYOX [®] WSR 凝结剂 NF	5,000,000
	POLYOX [®] WSR-303 NF	7,000,000
	POLYOX [®] WSR-308 NF	8,000,000

[0430] 如下基于流变学测量方法测定在发明的固体口服缓释药物剂型、特别是上文所列的 POLYOX[®] 级的制备中使用的聚环氧乙烷颗粒的近似分子量 (即, 在缓释基质制剂的制备中与硫酸吗啡组合的聚环氧乙烷颗粒的近似分子量):

[0431] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、1 号转子在 50rpm 下测量的 5% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 30 至 50mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 100,000 的近似分子量;

[0432] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、1 号转子在 50rpm 下测量的 5% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 55 至 90mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 200,000 的近似分子量;

[0433] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、1 号转子在 10rpm 下测量的 5% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 600 至 1,200mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 300,000 的近似分子量;

[0434] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、2 号转子在 2rpm 下测量的 5% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 4,500 至 8,800mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 600,000 的近似分子量;

[0435] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、2 号转子在 2rpm 下测量的 5% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 8,800 至 17,600mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 900,000 的近似分子量;

[0436] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、1 号转子在 10rpm 下测量的 2% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 400 至 800mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 1,000,000 的近似分子量;

[0437] - 当在 25°C 下使用 RVF 型 Brookfield 粘度计、3 号转子在 10rpm 下测量的 2% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液显示在 2,000 至 4,000mPa s (cP) 的范围内的粘度时, 所述聚环氧乙烷被认为具有 2,000,000 的近似分子量;

[0438] - 当聚环氧乙烷显示出的粘度高于针对定义为近似分子量为 2,000,000 的聚环氧乙烷所规定的范围 (见上文), 但低于针对被定义为近似分子量为 4,000,000 的聚环氧乙烷所规定的范围 (见下文) 时, 所述聚环氧乙烷被认为具有为 3,000,000 的近似分子量;

[0439] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测量的1% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液显示在1,650至5,500mPa s(cP)的范围内的粘度时,所述聚环氧乙烷被认为具有4,000,000的近似分子量;

[0440] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测量的1% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液显示在5,500至7,500mPa s(cP)的范围内的粘度时,所述聚环氧乙烷被认为具有5,000,000的近似分子量;

[0441] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测量的1% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液显示在7,500至10,000mPa s(cP)的范围内的粘度时,所述聚环氧乙烷被认为具有7,000,000的近似分子量;

[0442] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测量的1% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液显示在10,000至15,000mPa s(cP)的范围内的粘度时,所述所述聚环氧乙烷被认为具有8,000,000的近似分子量。

[0443] 就本发明的目的而言,并且根据以上定义,基于流变学测量的近似分子量在约600,000至约3,000,000的范围内的聚环氧乙烷因此被定义为显示出在这样的范围内的粘度,所述范围在其低端由上文中归因于近似分子量为600,000的聚环氧乙烷的粘度的最低值定义并且在其高端由(但不包括)与上文中近似分子量为4,000,000的聚环氧乙烷相关的粘度的最低值。因此,约600,000至约3,000,000的近似分子量的范围排除了如上定义的近似分子量为4,000,000的聚环氧乙烷。

[0444] 在某些实施方案中,存在于本发明的固体口服缓释药物剂型中的聚环氧乙烷可通过以下方式得到:包含单一(例如商购可得的)等级的聚环氧乙烷(例如POLYOX®水溶性树脂)并在根据本发明的缓释基质制剂的制备中将其与硫酸吗啡组合。

[0445] 在其它实施方案中,存在于本发明的固体口服缓释药物剂型中的聚环氧乙烷可通过以下方式得到:包含两种或更多种(例如商购可得的)等级的聚环氧乙烷(例如POLYOX®水溶性树脂)并在根据本发明的缓释基质制剂的制备中将其与硫酸吗啡组合。

[0446] 就本发明的目的而言,可将两种或更多种聚环氧乙烷等级用作“共混物”或“混合物”。当在本文中与聚环氧乙烷结合使用时,这些术语是可互换的,并且是指两种或更多种聚环氧乙烷材料或等级的组合。

[0447] 聚环氧乙烷“等级”是一种或一类聚环氧乙烷材料或产品,其可商购获得,并且被指定了近似分子量或近似分子量范围。在上文表PE01中提供了(商购可得的)聚环氧乙烷等级的非限制性实例。

[0448] 近似分子量可以表征存在于本发明的固体口服缓释药物剂型中的聚环氧乙烷,和/或可表征用于制备(通过将聚环氧乙烷(颗粒)与硫酸吗啡混合)本发明的固体口服缓释药物剂型的聚环氧乙烷(颗粒)。

[0449] 在某些实施方案中,存在于本发明的固体口服缓释药物剂型中的聚环氧乙烷(无论源自单一等级还是两种或更多种等级的组合)的近似分子量为约600,000至约4,000,000、优选约600,000至约3,000,000、更优选约900,000至约2,000,000、更优选约1,000,000至约2,000,000、最优选约1,000,000或约2,000,000。在该情况下,存在于剂型中的聚环氧乙烷的总体近似分子量在这些范围内,而与存在于剂型中的聚环氧乙烷是否来自剂型制备过程中使用的一种或多种单独的(等级的)聚环氧乙烷无关。

[0450] 在某些实施方案中,在固体口服缓释药物剂型的制备中,特别是在缓释基质制剂的制备(根据本发明的制备固体口服缓释药物剂型的方法的步骤(a))中,可将聚环氧乙烷与硫酸吗啡组合,其中所用的聚环氧乙烷的总近似分子量为约600,000至约4,000,000、优选约600,000至约3,000,000、更优选约900,000至约2,000,000、更优选约1,000,000至约2,000,000、最优选约1,000,000或约2,000,000。

[0451] 具体而言,在制备固体口服缓释药物剂型中,特别是在制备缓释基质制剂中(根据本发明的制备固体口服缓释药物剂型的方法的步骤(a)),优选地,可使用以下聚环氧乙烷等级中的一种或两种或更多种的任意组合:近似分子量为约900,000的聚环氧乙烷、近似分子量为约1,000,000的聚环氧乙烷和近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷(均基于本文定义的流变学测量方法测定的)。

[0452] 在某些实施方案中,优选将一种或多种以下材料在缓释基质制剂(包括这些等级中的两种或全部的混合物,或这些等级中的任何一种与未在此处专门列出的其它聚环氧乙烷的混合物)的制备中用作聚环氧乙烷颗粒:

[0453] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测定5%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时,聚环氧乙烷显示出在8,800至17,600mPa·s(cP)的范围内的粘度(对应于900,000的近似分子量);

[0454] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、1号转子在10rpm下测定2%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时,聚环氧乙烷显示出在400至800mPa·s(cP)的范围内的粘度(对应于1,000,000的近似分子量);以及

[0455] -当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、3号转子在10rpm下测定2%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时,聚环氧乙烷显示出在2,000至4,000mPa·s(cP)的范围内的粘度(对应于2,000,000的近似分子量)。

[0456] 具体而言,在某些实施方案中,以下三种等级之一可缓释基质制剂的制备中并因此在本发明的固体口服缓释剂型的制备中单独用作聚环氧乙烷(颗粒);或可使用以下三种等级中的任何两种或全部彼此的混合物或共混物,或与下表中未包含的其它聚环氧乙烷等级的混合物或共混物:

[0457] 表PEO II:

[0458]	PEO 级 POLYOX[®] WSR-1105 NF POLYOX[®] WSR N-12K NF POLYOX[®] WSR N-60K NF	近似分子量(基于上文中指定的流变学测量方法) 900,000 1,000,000 2,000,000
--------	--	--

[0459] 可从Dow Chemical Company获得的所有以上列出的POLYOX[®]水溶性树脂都是适用于在本发明中使用的聚环氧乙烷等级的例证,但是本发明不限于这些等级。其它商购可得的聚环氧乙烷等级,包括但不限于Sumitomo Seika Chemicals Co.,Ltd.的PEO[®]水溶性热塑性树脂,只要它们满足基于上文中解释的流变学测量方法测定的近似分子量(或近似分子量范围)的定义,可等同地用于本发明。同样地,如上文中关于POLYOX[®]水溶性树脂提供的相同定义和解释加以必要修改也适用于此类其它(例如,商购可得的)聚环氧乙

烷等级。

[0460] 可能出现这样的情况,即使用上述流变测试条件测得的聚环氧乙烷(单一等级或等级组合)的粘度落入本文“未定义的”粘度范围内,本文中未给所述粘度范围指定特定的近似分子量。例如,聚环氧乙烷可能显示出粘度,所述粘度超出了本文中为1,000,000的近似分子量指定的粘度范围(在上述指定的各个测试条件以下),并且在另一方面,低于本文中为2,000,000的近似分子量指定的粘度范围(在上述指定的测试条件以下)。就本发明的目的而言,本文中将这种聚环氧乙烷定义为具有与最接近所测量的粘度的粘度范围相关的近似分子量。为了避免疑问,这不适用于近似分子量为3,000,000的聚环氧乙烷,因为这种聚环氧乙烷在上文中进行了具体定义。

[0461] 在某些实施方案中,用于制备固体口服缓释药物剂型(具体而言,在用于制备缓释基质制剂的步骤(a)中)的用于本发明目的的聚环氧乙烷具有某一确定的粒度分布。因此,根据本发明用于在如本文所述的步骤(a)中制备缓释基质制剂的聚环氧乙烷在本文中被称为“聚环氧乙烷颗粒”。就本发明的目的而言,通过筛分确定本发明中使用的聚环氧乙烷颗粒的粒度。在优选实施方案中,用于本发明目的的聚环氧乙烷的特征在于约50%或更多、优选约70%或更多、更优选约90%或更多、最优选约96%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。在更优选实施方案中,约50%或更多、优选约70%或更多、更优选约90%或更多、最优选约96%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。在更优选实施方案中,约50%或更多、优选约70%或更多、更优选约90%或更多、最优选约96%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。在本发明的上下文中,术语“筛子”或“滤网”在用于确定粒度时可互换使用。出于确定粒度(分布)的目的,本文列举的所有百分比均指重量-%(按重量计的%)。因此,优选地,约50重量%或更多、优选约70重量%或更多、更优选约90重量%或更多、最优选约96重量%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0462] Dow Chemical Company的可药用的POLYOX®水溶性树脂等级由NF(国家处方集(National Formulary))分类指定。Dow Chemical Company提供两种粒度的NF级,有常规级和微细颗粒(FP)级可供选择。特别地,以下等级可用作FP级(也用于本发明的某些实例):

[0463] 表PEO III:

[0464]	PEO 级	近似分子量(基于上文中指定的流变学测量方法)
	POLYOX® WSR N-12K FP, NF	1,000,000
	POLYOX® WSR N-60K FP, NF	2,000,000

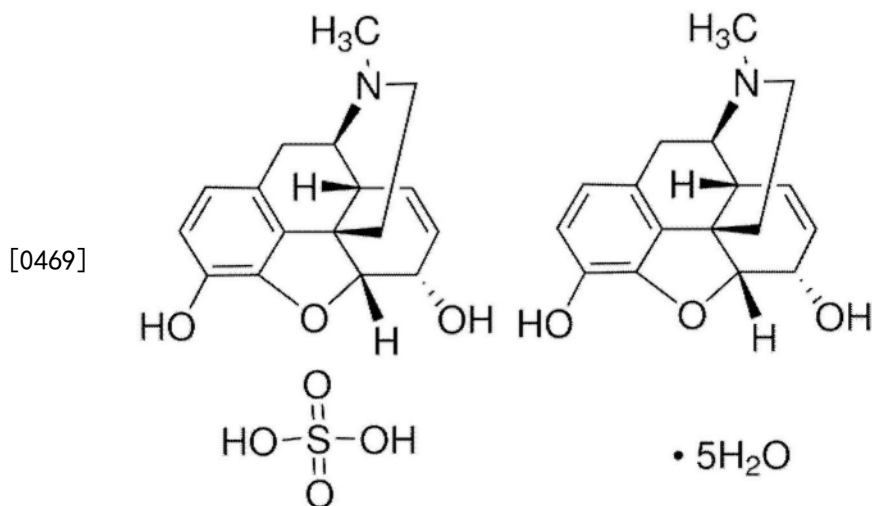
[0465] 根据说明书,96%到100%的这些FP级的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。就本发明的目的而言,优选使用上文鉴定的各聚环氧乙烷等级的FP级(或FP级的组合)。在某些实施方案中,还可使用一种或多种FP级和一种或多种常规NF级的组合。优选地,整个组合的聚环氧乙烷材料满足关于如本文所定义的粒度的要求。

[0466] 根据上文显而易见的是,如本文中所用,术语“一种或多种颗粒”无意于在关于所使用的任何物质(优选聚环氧乙烷)的“颗粒”类型方面限制本发明。具体而言,术语“颗粒”并不意味着颗粒已经通过任何特定方法成形,和/或它们具有特定的(定义的)形状。相反,

如本文中所用,术语“颗粒”以其如在本文中使用的最一般的含义表示物质的任何(小)部分,其通常呈固态,例如呈粉尘或粉末形式,呈小丸、颗粒剂或颗粒形式或呈任何其它固体形式。通常,“颗粒”可以具有任何尺寸,尽管在本发明中如本文中针对某些物质,特别是针对聚环氧乙烷所描述的,可使用特定的粒度或特定粒度是优选的,如也如本文中所公开的。因此,特别是在聚环氧乙烷的上下文中,如上文中所定义的,术语“颗粒”只是用来能够指用于制备剂型的颗粒的粒度(或尺寸分布)。换句话说,本发明中使用的聚环氧乙烷材料是商购可得的等级或可用作商购可得的等级(即,无需进一步对“颗粒”成形就可商购可得以及-如果商购可得的等级具有所需的粒度分布-也无需进一步筛分等)。因此,在本发明中用于制备缓释基质制剂和从而制备本发明的固体口服缓释药物剂型的聚环氧乙烷颗粒优选除了聚环氧乙烷本身以外不包含任何其它物质(除制造商已经添加的,从而已存在于所使用的商业聚环氧乙烷等级中的少量的抗氧化剂、稳定剂等外)。优选地,本发明中使用的聚环氧乙烷用作如上所述的FP(微细颗粒)级。

[0467] 因此,根据上文可以明显看出,本发明并不主要针对所谓的多颗粒剂型,其中特殊成形的颗粒(例如,除了某些赋形剂以外,还含有活性剂)被包埋在例如控释赋形剂的基质中(尽管通常也不从本公开中排除此类多颗粒剂型)。相反,在根据本发明的固体口服缓释药物剂型中,硫酸吗啡优选地(基本上)均匀地分散在聚环氧乙烷(和下文中所解释的任选的其它药学上可接受的赋形剂)中,这种(基本上)均匀的混合物形成缓释基质制剂,使所述缓释基质制剂成形(例如压制成片剂)并固化以形成根据本发明的固体口服缓释药物剂型。

[0468] 就本发明的目的而言,术语“硫酸吗啡”是指硫酸吗啡的无溶剂形式(诸如无水形式)或溶剂化形式(诸如水合形式)以及前述形式的混合物。优选地,在本发明中以水合形式,最优选以具有758.8g/mol的分子量和如下所示的 $C_{34}H_{50}N_2O_{15}S$ (或 $C_{34}H_{40}N_2O_{10}S \cdot 5H_2O$; CAS注册号6211-15-0)的化学式的半(五水硫酸)吗啡(有时也称为“五水硫酸吗啡(盐)”)形式使用硫酸吗啡:



[0470] 在某些实施方案中,在本发明中,还可使用硫酸吗啡的其它药学上可接受的溶剂化物或水合物。然而,除非另有说明,否则每当在本发明中在特定的量、比率或(例如重量)百分比的上下文中提及硫酸吗啡或半(五水硫酸)吗啡时,基于在其制备过程中(即当将吗啡半(五水硫酸)吗啡与聚环氧乙烷组合以制备缓释基质制剂时)包含在本发明的固体口服缓释药物剂型中的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的量计算该量、比率或百分比。

在本发明的某些实施方案中,可使用等摩尔(在本文中可与“相等的”互换使用)量的除半(五水硫酸)吗啡的外的硫酸吗啡的另一种药学上可接受的溶剂化物或水合物,而不使用相应量、比率或百分比的半(五水硫酸)吗啡。

[0471] 为了说明上述内容,如果在根据本发明的某种剂型中,例如包括10mg半(五水硫酸)吗啡,则该量对应于大约7.5mg吗啡(游离碱)。因此,如果在根据本发明的某种剂型中包含5mg、15mg、30mg、60mg、100mg或200mg半(五水硫酸)吗啡,则这分别对应于大约3.7mg、11mg、22.5mg、45mg、75mg和150mg的吗啡游离碱。

[0472] 就本发明的目的而言,术语“滥用”被定义为药物产品或物质的有意的非治疗性使用(甚至一次),以获得想要的心理或生理效果。

[0473] 就本发明的目的而言,术语“防滥用特性”或“防篡改特性”被定义为经显示有效地阻止滥用的那些特性,即使它们不能完全防止滥用。结合药物剂型,这些术语意指此类剂型对例如压碎、咀嚼、切割、磨碎或研磨所述剂型、使用常见溶剂(例如,水、模拟生物介质、酒精或有机溶剂)从所述剂型提取阿片类药物、吸食、抽吸到注射器中并注射或其任意组合提供至少一定的物理和/或化学屏障(诸如防止或抵抗)。剂型可包括激动剂/拮抗剂组合,以干扰、减少或消除与滥用相关的欣快感。

[0474] 如本文中所用,术语“治疗上有效的”是指在施用后产生所需治疗结果所需的药物或活性剂的量。

[0475] 如本文中所用,术语“镇痛有效量”是指足以提供镇痛作用的药物或活性剂的量。

[0476] 术语“疼痛”意指恶性和非恶性来源的中度至重度、急性和/或慢性疼痛,特别是恶性和非恶性来源的中度至重度、急性和慢性疼痛,包括但不限于感受伤害的疼痛、神经性疼痛和内脏痛。实例包括但不限于由诸如癌症、风湿病和关节炎等的疾病引起的严重疼痛。其它实例是术后疼痛、丛集性头痛、牙痛、手术疼痛、严重烧伤引起的疼痛、三度烧伤引起的疼痛、背部疼痛、下背痛、疱疹神经痛、幻肢痛、中枢性疼痛、骨损伤性疼痛和分娩过程中的疼痛。

[0477] 术语“患者”意指受试者,诸如哺乳动物,特别是人,其表现出表明需要治疗的一个或多个特定症状的临床表现,进行了疾患的防止性或预防性治疗或已经被诊断患有待治疗的疾患。术语“受试者”包括术语“患者”的定义,并且不排除在所有方面或就特定疾患而言完全正常的个体。

[0478] 术语“患者群体”、“受试者群体”和“健康受试者群体”是指至少两个患者、受试者或健康受试者;优选至少六个患者、受试者或健康受试者;更优选至少十二名患者、受试者或健康受试者的平均药代动力学参数。

[0479] 术语“生物利用度”意指从剂型吸收药物所达到的相关程度。生物利用度也通过AUC(即,血浆浓度/时间曲线下面积)来反映。

[0480] 就本发明的目的而言,术语“生物等效的/生物等效性”被定义为指提供吗啡的 C_{max} 、 AUC_t 和 AUC_{inf} 的几何平均值的剂型,其中针对所述比率(试验/参考)所估计的90%置信区间(90%CI)落在80.00%至125.00%,优选90.00%至110.00%的范围内。

[0481] 用于确定生物等效性的参考产品是商业产品MS Contin[®],其具有15mg、30mg、60mg、100mg和200mg硫酸吗啡的强度。MS Contin[®] 15mg、30mg、60mg和100mg剂型可呈圆形片

剂形式,MS **Contin**[®] 200mg剂型可呈囊片形式。MS **Contin**[®] 剂型具有如实施例中表VIII中所示的组成(如于2017年在美国商购可得的制剂)。类似产品在其他国家以不同的商品名(包括例如在英国为MS **Continus**[®])销售。

[0482] 为了本发明的某些实施例的目的,在 $C_{\max}$ 值的上下文中,术语“下”和“上”是指 $C_{\max}$ 比率值的90%置信区间范围。

[0483] 术语“ $C_{\max}$ ”表示在给药间隔期间观察到的吗啡的最大血浆浓度。除非另有说明,否则 $C_{\max}$ 的单位为ng/mL。

[0484] 术语“ $C_{\max}$ 比率”表示针对根据本发明的某种测试剂型确定的 $C_{\max}$ 值与针对相应的参考剂型确定(在相同的体内药代动力学研究中)的 $C_{\max}$ 值的比率。例如, $C_{\max}$ 比率可由针对100mg根据本发明的硫酸吗啡片剂确定的 $C_{\max}$ 值除以在相同体内药代动力学研究中针对100mg硫酸吗啡MS **Contin**[®]参考片剂确定的 $C_{\max}$ 值形成。 $C_{\max}$ 比是如上文所解释的生物等效性的量度。

[0485] 术语“ $T_{\max}$ ”表示达到最大血浆浓度($C_{\max}$)时的时间。除非另有说明,否则 $T_{\max}$ 的单位是小时(在本文中也称为h或hr)。 $C_{\max}/T_{\max}$ 比值对应于施用之间血浆浓度的增加与 $T_{\max}$ 的平均比率。

[0486] “AUC”(曲线下面积)值对应于血浆药物浓度对时间的曲线的面积。AUC值与吸收到受试者血液循环中的活性剂总量成正比,因此是生物利用度的量度。除非另有说明,否则AUC(AUC_t 和 $AUC_{\inf}$)的单位为ng*h/mL(有时也称为“ng*hr/mL”)。

[0487] AUC_t 值对应于从施用时间至最后的可测量血浆药物浓度之间的血浆药物浓度相对时间的曲线下面积,并通过线性/对数梯形法(linear up/log down trapezoidal rule)计算。

[0488] $AUC_{\inf}$ 是外推至无穷大的血浆药物浓度相对时间的曲线下面积并且利用以下公式计算:

$$[0489] \quad AUC_{\inf} = AUC_t + C_t \lambda_z$$

[0490] 其中 C_t 是最后的可测量血浆浓度,而 λ_z 是表观末期速率常数。

[0491] 术语“ AUC_t 比率”或“ $AUC_{\inf}$ 比率”表示针对根据本发明的某一测试剂型确定的 AUC_t 或 $AUC_{\inf}$ 值分别与与上文中针对 $C_{\max}$ 比率所定义的方式相同的方式针对相应的参考剂型确定(在相同的体内药代动力学研究中)的 AUC_t 或 $AUC_{\inf}$ 值的比率。 AUC_t 比率和 $AUC_{\inf}$ 比率也是如上所解释的生物等效性的量度。

[0492] $t_{1/2z}$ (在本文中也称为 $t_{1/2}$)是表观血浆末期半衰期,通常确定为 $t_{1/2z} = (\ln 2) / \lambda_z$ 。除非另有说明,否则 $t_{1/2z}$ 的单位是小时(在本文中也称为h或hr)。

[0493] 滞后时间 t_{lag} (以小时为单位)被估计为紧接在第一可测量血浆浓度值之前的时间点。

[0494] 本文所述的 $C_{\max}$ 、 AUC_t 、 $AUC_{\inf}$ 和 $T_{\max}$ 的任何药代动力学值是在首次向人受试者群体施用后获得的平均值,即使这在本文中未明确提及。

[0495] 为了本公开的目的,本文公开的某些制剂可以是“剂量成比例”的。在剂量比例制剂中,药代动力学参数(例如, AUC_t 、 $AUC_{\inf}$ 和/或 $C_{\max}$ 值或值的范围)从一个剂量强度线性增加到另一个剂量强度,因此与本文所述的剂型中包含的活性剂的量(以mg为单位)成比例。

[0496] 在向受试者施用药物的上下文中,术语“稳态施用”是指药物的总体摄入与其消除处于动态平衡中。

[0497] 术语“ $E_{\max}$ ”表示(“此刻”)药物成瘾视觉模拟量表(VAS)或总体药物成瘾(ODL)VAS或再次服药(TDA)VAS的最大作用或峰值评分。

[0498] 如果在本文中像这样使用术语“药物成瘾VAS”,即没有任何更详细的名称,则其总是指如实施例17所定义的“此刻”药物成瘾VAS。

[0499] 术语“ $E_{\min}$ ”表示(“此刻”)药物成瘾视觉模拟量表(VAS)或总体药物成瘾(ODL)VAS或再次服药(TDA)VAS的最小作用。

[0500] 术语“IQR”表示与对照和/或安慰剂相比的药物的特定药效学参数(例如,平均 $E_{\max}$)之间的四分位数间距(inter-quartile range)或中位值差异。

[0501] 就本发明的目的而言,术语“直接压制”被定义为指这样的压片方法,其中通过包括将化合物干燥共混(例如,通过使用扩散共混和/或对流混合方法(例如,Guidance for Industry,SUPAC-IR/MR:Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms,Manufacturing Equipment Addendum))以形成组合物,以及通过压制所述组合物以获得成形的固体形式的步骤的方法,制备片剂或任何其它压制成形的固体形式(诸如,例如,如本文所述的核-壳结构的核和/或壳)。例如,根据本发明,可将至少如上定义的硫酸吗啡和聚环氧乙烷颗粒结合并干混以形成组合物,然后例如通过直接压制使该组合物成形,以形成缓释基质制剂。

[0502] 术语“固化”是指在剂型制备期间或之后将升高的温度施加(即加热)于成形的缓释基质制剂或片剂,持续一定的时间段。

[0503] 在下文中将成形的缓释基质制剂经受升高的温度的时间段称为固化时间。在下文中将成形的缓释基质制剂所经受的温度或温度范围称为固化温度。优选地,固化温度是目标温度或目标温度范围。为了测量固化时间,定义了固化步骤的起始点和结束点。就本发明的目的而言,将固化步骤的起始点定义为达到固化温度的时间点。

[0504] 在某些实施方案中,固化步骤期间的温度曲线在固化的起始点与结束点之间显示出平台样形式。在此类实施方案中,将固化步骤的结束点定义为例通过终止或减少加热和/或开始随后的冷却步骤停止加热或至少减少加热,随后温度随后降至低于固化温度约 10°C 以上和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于 62°C)时的时间点。

[0505] 当达到固化温度并由此开始固化步骤时,在固化步骤的过程中可发生与固化温度的偏差。只要此类偏差不超过约 $\pm 10^{\circ}\text{C}$,优选约 $\pm 6^{\circ}\text{C}$,更优选约 $\pm 3^{\circ}\text{C}$,其是可容忍的。例如,如果将要维持至少约 75°C 的固化温度,则测得的温度可暂时升高至约 85°C 、约 81°C 或约 78°C 的值,并且测得的温度也可暂时下降至约 65°C 、 69°C 或约 72°C 。在温度下降较大的情况下和/或在温度下降到聚环氧乙烷软化温度范围的下限以下(例如低于约 62°C)的情况下,固化步骤将中断,即达到结束点。通过再次达到固化温度可以重新开始固化。

[0506] 在其它实施方案中,固化步骤期间的温度曲线在固化的起始点与结束点之间显示出抛物线形或三角形形式。这意味着在起始点(即达到固化温度时的时间点)之后,温度进一步升高以达到最大值,然后降低。在此类实施方案中,将固化步骤的结束点定义为温度降至固化温度以下时的时间点。

[0507] 取决于用于固化的设备(即,固化装置),可以测量固化装置内的不同温度以表征

固化温度。

[0508] 在某些实施方案中,可以在烘箱中进行固化步骤。在此类实施方案中,测量烘箱内部的温度。当固化步骤在烘箱中进行时,固化温度被定义为烘箱的目标内部温度,固化步骤的起始点被定义为烘箱的内部温度达到固化温度时的时间点。固化步骤的结束点被定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止或至少降低加热,并且随后烘箱内部的温度降至低于固化温度超过约10°C和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于约62°C)时的时间点,或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,当烘箱内部温度降至低于固化温度时的时间点。

[0509] 在某些其它实施方案中,固化发生在通过气流加热,并且包括热空气供应(入口)和排气口的固化装置中,例如包衣锅或流化床。此类固化装置在下文中被称为对流固化装置。在此类固化装置中,可测量入口空气温度,即进入对流固化装置的加热气体的温度和/或排气口空气的温度(即离开对流固化装置的气体的温度)。还可以在固化步骤期间,例如,通过使用红外温度测量仪器(诸如IR枪)或通过使用温度探头(其被放置在靠近制剂的固化装置内)测量温度来测定或至少估计对流固化装置内部的制剂温度。当在对流固化装置中进行固化步骤时,可定义固化温度,并且可如下测量固化时间。

[0510] 在一个实施方案(方法1)中,固化温度被定义为目标入口空气温度,固化步骤的起始点被定义为入口空气温度达到固化温度时的时间点。固化步骤的结束点被定义为(1)在平台样温度曲线中,停止或至少降低加热并且随后入口空气温度降至低于固化温度超过约10°C和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于约62°C)时的时间点,或者(2)在抛物线形或三角形温度曲线中入口空气温度降至低于固化温度时的时间点。

[0511] 在另一个实施方案(方法2)中,固化温度被定义为目标排气口空气温度,固化步骤的起始点被定义为排气口空气温度达到固化温度时的时间点。固化步骤的结束点被定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止或至少降低加热并且随后排气口空气温度降至低于固化温度超过约10°C和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于约62°C)时的时间点,或(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,排气口空气温度降至低于固化温度时的时间点。

[0512] 在另外的实施方案(方法3)中,固化温度被定义为目标制剂温度,固化步骤的起始点被定义为可以例如通过IR枪测量的制剂温度达到固化温度时的时间点。固化步骤的结束点被定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止或至少减少加热,随后制剂的温度降至低于固化温度超过约10°C和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于约62°C)时的时间点,或(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,制剂温度降至低于固化温度时的时间点。

[0513] 在又一另外的实施方案(方法4)中,固化温度被定义为使用温度探头(诸如金属线热电偶,其被放置在靠近制剂的固化装置内部)测量的目标温度,固化步骤的起始点被定义为使用温度探头测得的温度达到固化温度时的时间点。固化步骤的结束点被定义为(1)在平台样温度曲线中,当停止或至少减少加热并且随后制剂的温度降至低于固化温度超过约10°C和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于约62°C)时的时间点,或(2)在抛物线形或三角形温度曲线中,使用温度探头测量的温度降至低于固化温度时的时间点。

[0514] 如果固化在对流固化装置中进行,则固化时间可通过上述任何方法来测量。优选地,本文的固化时间通过上述方法2来测定,其中将固化温度定义为目标排气口空气温度。

[0515] 在某些实施例中,将固化温度定义为目标温度范围,例如,将固化温度定义为目标入口空气温度范围或优选地目标排气口空气温度范围。在此类实施方案中,将固化步骤的起始点定义为达到目标温度范围的下限时的时间点,并且将固化步骤的结束点定义为当停止加热或至少减少加热,并且随后温度降至低于目标温度范围的下限超过约10°C和/或低于聚环氧乙烷的软化温度范围的下限(例如低于约62°C)时的时间点。

[0516] 如在根据本发明的压扁片剂或其它剂型的上下文中所用,术语“压扁”和相关术语意指使片剂经受从与例如片剂的直径基本上垂直并且与其厚度基本上成一直线的方向施加的力。可用Carver型台式压力机(除非另有明确提示)施加力至达到目标扁度/减小的厚度所必需的程度。根据本发明的某些实施方案,压扁不会导致片剂破裂成碎片,然而,可导致边缘裂缝和开裂。与以厚度% (基于非压扁的片剂的厚度的) 表示的未压扁的片剂的厚度相比,以压扁的片剂的厚度描述扁度。除了片剂以外,还可将压扁施加到任何形状的剂型,其中当所述形状不是球形时从与所述形状的最小直径(即厚度)基本上成一线的方向上施加力,当所述形状是球形时,从任何方向上施加力。然后扁度被描述为,基于未压扁形状的厚度/最小直径(当初始形状不是球形时)或基于未压扁直径的厚度% (当初始形状是球形时),将所述被压扁形状的厚度/最小直径与未被压扁形状的厚度/最小直径相比较,以厚度%表示。使用测厚仪(例如,数字测厚仪或数字卡尺)测量厚度。

[0517] 当利用Schleuniger设备按照Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,1990,第89章“Oral Solid Dosage Forms”,第1633-1665页(其通过引用并入本文)所述进行剂型的破碎强度测试(其有时也被称为“硬度测试”,因为其提供了有关所测试和剂型的硬度的信息)时,将片剂/剂型置于平行布置的一对平板之间,利用所述平板按压,使得从与所述片剂厚度基本上垂直并且与其直径基本上成一线的方向上施加力。在本发明的说明书中为所进行的破碎强度测量而预设的力为438N(44.7Kp)。可在进行破碎强度测试之前,基于片剂/剂型的直径,以直径%来描述减小的直径。装置指示的破碎强度值是在测量结束点记录的力。结束点可以是片剂/剂型破裂或由于另一事件(诸如片剂/剂型的另一物理变化(弯曲、变形等))而停止测量时的点。如果达到了438N(44.7Kp)的最大测量力而未中断或停止,这意味着片剂可以抵抗该力的破坏。仅在该力下变形但未破裂的片剂被认为在该力下具有抗破裂性。

[0518] 就本发明的目的而言,如本文中所用,术语“破碎强度”因此是指使用本文所述的Schleuniger装置测量的片剂/剂型的硬度。

[0519] 定量片剂/剂型的强度的另外的测试是使用质构仪诸如TA-XT2质构仪(Texture Technologies Corp.,18 Fairview Road,Scarsdale,NY 10583)进行的压痕试验。在该方法中,将片剂/剂型置于具有轻微凹形表面的不锈钢支架顶部,然后通过质构仪的下行探头(诸如TA-8A 1/8英寸直径的不锈钢球探头)刺入。在开始测量之前,使片剂直接对准在探头下方,使得下行探头将中心性地(即在剂型的中央)刺入片剂中,并且使得从与片剂的直径基本上垂直并且与其厚度基本上成一直线的方向上施加下行探头的力。首先,质构仪的探头开始以预测试速度移向片剂样品。当探头接触片剂表面并达到设定的触发力时,探头以测试速度继续其运动并刺入片剂。对于探头的每个刺入深度(其在下文中在该测量的上下文中将被称为“距离”),测量对应的力,并收集数据。当探头已达到所期望的最大刺入深度时,其改变方向并以测试后速度往回移动,同时可以收集更多的数据。“开裂力”在本文中被

定义为在相应的力/距离图中达到的第一局部最大的力,并且使用例如质构仪软件“Texture Expert Exceed,2.64英文版”进行计算。不受任何理论的束缚,据信在这一点上,片剂/剂型的一些(内部)结构破坏可能以开裂的形式发生。然而,根据本发明某些实施方案的如此开裂的片剂/剂型可以保持内聚性,如对下行探头的持续抵抗所证明的。在第一局部最大值处的相应距离在本文中被称为“开裂时刺入深度”距离。

[0520] 就本发明的目的而言,如本文中所用,术语“开裂力”因此是如本文所述使用质构仪在压痕试验中测量的片剂/剂型的强度。

[0521] 根据欧洲药典(EP,2.9.8 Resistance to Crushing of Tablets),通过Instron仪测定片剂/剂型的抗压碎性。从该测试获得的结果在下文中被称为“抗压碎性”。如下进行测试:将片剂放置在下部压盘上,以使载荷垂直于片剂/剂型的厚度并与其直径成一直线。在囊片的情况下,使用镊子以将囊片直立固定在下压板上。降低上压板,使其位于药片/剂型末端的正上方;上压板不应接触片剂/剂型的末端。因此,必须针对所测试的片剂/剂型的长度来调整上压板位置的高度。预测试速度设置为5mm/min,最大力为1N。然后将用于降低上压板的十字头(上压板)测试速度设置为60mm/min,上压力上限为500N(51Kp)。(在囊片的情况下,在将囊片固定在两个压板之间后,即可将镊子移开)。测试结束时(在上压板再次升起后),将片剂/剂型取出。

[0522] 就本发明的目的而言,如本文中所用,术语“抗压碎性”因此是指如通过本文所述的Instron仪测量的片剂/剂型的抗压碎性。

[0523] 为了本发明的某些实施方案的目的,术语“%RSD”是指百分比相对标准偏差。术语“LS”代表“最小二乘法”。

[0524] “毫升”在本文中缩写为“ml”或“mL”。

具体实施方式

[0525] 在其最一般的方面,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0526] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0527] -聚环氧乙烷。

[0528] 具体而言,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0529] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0530] -近似分子量为约600,000至约3,000,000的聚环氧乙烷。

[0531] 本发明通常还涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

[0532] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0533] -聚环氧乙烷

[0534] 并且可至少通过以下步骤获得:

[0535] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0536] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0537] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[0538] 本发明具体而言涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

[0539] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0540] -聚环氧乙烷

[0541] 并且可至少通过以下步骤获得:

[0542] (a) 将至少硫酸吗啡与近似分子量为约600,000至约3,000,000的聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0543] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0544] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[0545] 在另一个方面,本发明涉及可通过以下步骤获得的缓释基质制剂:

[0546] (a) 将至少治疗有效量的硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,以及

[0547] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂。

[0548] 本发明具体而言涉及可通过以下步骤获得的缓释基质制剂:

[0549] (a) 将至少治疗有效量的硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,以及

[0550] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,

[0551] 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[0552] 活性剂(硫酸吗啡)

[0553] 本发明的固体口服缓释药物剂型含有呈硫酸吗啡形式的吗啡。根据本发明,将硫酸吗啡与聚环氧乙烷(颗粒)组合以形成组合物,然后将其成形以形成缓释基质制剂。随后使缓释基质制剂固化并任选地包衣以形成固体口服缓释药物剂型。

[0554] 在某些实施方案中,将硫酸吗啡以如上文“定义”部分中所定义的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式包含在所述缓释基质制剂中。

[0555] 在某些实施方案中,以按所述缓释基质制剂的重量计约2.5%至约40%、按所述缓释基质制剂的重量计约5%至约40%的量,优选以按所述缓释基质制剂的重量计约8%至约35%的量,更优选以按所述缓释基质制剂的重量计约10%至约20%的量或以按所述缓释基质制剂的重量计约25%至约35%的量,或以按所述缓释基质制剂的重量计约12%至约33%的量,将硫酸吗啡以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式包含在所述缓释基质制剂中。还可将等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物而非半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)掺入缓释基质制剂中。

[0556] 在某些实施方案中,将硫酸吗啡以约2.5mg至约300mg的量,优选以约5mg至约250mg的量,更优选以约10mg至约250mg的量,更优选以约15mg至约200mg的量,特别地以约5mg、约10mg、约15mg、约30mg、约60mg、约100mg或约200mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[0557] 在某些实施方案中,吗啡或其药学上可接受的盐,特别是本文所用的硫酸吗啡,可具有如通过Malvern法(光散射)所测量的约50 μ m至约70 μ m、优选约55 μ m至约65 μ m或约20 μ m至约40 μ m、优选约25 μ m至约35 μ m、或约8 μ m至约20 μ m、优选约10 μ m至约18 μ m的D90粒度。

[0558] 在某些实施方案中,本发明的剂型可以包含与硫酸吗啡组合的其它活性剂。

[0559] 在某些实施方案中,本发明的剂型除了硫酸吗啡以外,还可包含一种或多种吗啡的其它药学上可接受的盐,包括但不限于无机酸盐,例如盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐等;有机酸盐,诸如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等;磺酸盐,诸如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等;氨基酸盐,诸如精氨酸盐、天冬酰胺盐、谷氨酸盐等;以及金属盐,诸如钠盐、钾盐、铯盐等;碱土金属盐,诸如钙盐、镁盐等;有机胺盐,诸如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-双苄基乙二胺盐等,包括前述盐的任何水合物或其它溶剂化物。据信本发明的原理在细节上作必要的修改后同样可适用于吗啡的这些其它药学上可接受的盐中的任一种。

[0560] 在某些实施方案中,本发明的剂型除了硫酸吗啡以外还可包含一种或多种其它阿片类激动剂。可与硫酸吗啡组合用于本发明剂型的阿片类激动剂包括但不限于阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、二氢埃托啡、芬太尼及衍生物、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、麦罗啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、纳布啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片全碱、喷他佐辛、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪、普鲁米多、丙哌利定、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马多以及其药学上可接受的盐、其水合物和溶剂化物、前述任一种的混合物等。

[0561] 在某些实施方案中,本发明的剂型除了硫酸吗啡以外还可包含一种或多种其它阿片类药物拮抗剂。与硫酸吗啡或上述另外的阿片类激动剂组合使用的阿片类拮抗剂包括但不限于纳洛酮、纳曲酮和纳美芬,以及它们的药学上可接受的盐及其水合物和溶剂化物,以及前述任何一种的混合物,等等。

[0562] 在某些实施方案中,本发明的剂型除了硫酸吗啡以外,还可包括一种或多种其它活性剂,包括但不限于抗组胺药(例如,茶苯海明、苯海拉明、氯苯那敏和马来酸右氯苯那敏),非甾体抗炎药(例如,萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、布洛芬、舒林酸、Cox-2抑制剂)和对乙酰氨基酚、抗呕吐药(例如,甲氧氯普胺、甲基纳曲酮)、抗癫痫药(例如,苯妥英、甲丙氨脂和硝西洋)、血管扩张剂(例如,硝苯地平、罂粟碱、地尔硫革和尼卡地平),镇咳药和祛痰药(例如磷酸可待因),平喘药(例如茶碱)、抗酸剂、抗痉挛药(例如阿托品、东莨菪碱)、抗糖尿病药(例如胰岛素)、利尿药(例如,依地尼酸、氟苄噻嗪(bendrofluthiazide)),抗低血压药(anti-hypotensive)(例如,普萘洛尔、氯压定)、抗高血压药(例如氯压定、甲基多巴)、支气管扩张药(例如,沙丁胺醇),类固醇(例如,氢化可的松、曲安西龙、强的松),抗生素(例如,四环素)、抗痔疮药、催眠药、抗精神病药、止泻药、痰液溶解剂、镇静剂、解充血药(例如伪麻黄碱)、轻泻药、维生素、兴奋剂(包括食欲抑制剂诸如苯丙醇胺)、巴比妥酸盐类、中枢神经系统抑制剂(例如苯二氮_草类)和大麻素,以及它们的药学上可接受的盐及其水合物和溶剂化物。

[0563] 聚环氧乙烷

[0564] 本发明的固体口服缓释药物剂型包含聚环氧乙烷。聚环氧乙烷以聚环氧乙烷颗粒的形式包含在剂型中,将其与硫酸吗啡组合形成组合物,然后将所述组合物成形以形成缓

释基质制剂。随后使所述缓释基质制剂固化并任选地涂覆以形成本发明的固体口服缓释药物剂型。

[0565] 存在于最终剂型中的聚环氧乙烷以及包含在所述缓释基质制剂中的聚环氧乙烷颗粒(即,在剂型制备过程中与硫酸吗啡组合的聚环氧乙烷颗粒)的特征可在于一定的近似分子量,或可落在一定的近似分子量范围内。基于如本文所定义的(在“定义”部分中)流变学测量测定和定义所述近似分子量。

[0566] 在某些实施方案中,存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约4,000,000、优选约600,000至约3,000,000、更优选约900,000至约2,000,000、更优选约1,000,000至约2,000,000,最优选为约1,000,000或约2,000,000。存在于剂型中的聚环氧乙烷可源自单一(例如,商购可得的)等级的聚环氧乙烷,或者源自两种或更多种(例如,商购可得的)等级的组合。如果源自两种或更多种(例如,商购可得的)聚环氧乙烷,则存在于剂型中的总体聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约4,000,000、优选约600,000至约3,000,000、更优选约900,000至约2,000,000、更优选约1,000,000至约2,000,000,最优选为约1,000,000或约2,000,000。

[0567] 在某些实施方案中,包含在所述缓释基质制剂中的聚环氧乙烷(即,在剂型制备过程中包与硫酸吗啡组合的聚环氧乙烷颗粒)的近似分子量为约600,000至约4,000,000、优选约600,000至约3,000,000、更优选约900,000至约2,000,000、更优选约1,000,000至约2,000,000,最优选为约1,000,000或约2,000,000。包含在所述缓释基质制剂中的聚环氧乙烷可源自单一(例如,商购可得的)等级的聚环氧乙烷,或者两种或更多种(例如,商购可得的)等级的组合(例如,共混物或混合物)。如果将两种或更多种(例如,商购可得的)聚环氧乙烷等级包含至缓释基质制剂中,则所包含的总体聚环氧乙烷的近似分子量优选为约600,000至约4,000,000、优选约600,000至约3,000,000、更优选约900,000至约2,000,000、更优选约1,000,000至约2,000,000,最优选为约1,000,000或约2,000,000。

[0568] 在某些实施方案中,当制备本发明的固体口服缓释药物剂型时,将一种或多种以下聚环氧乙烷等级在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒(即,当制备缓释基质制剂时,将聚环氧乙烷颗粒与硫酸吗啡结合组合):

[0569] -近似分子量为约900,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测定5%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时,显示出在8,800至17,600mPa·s(cP)的范围内的粘度的聚环氧乙烷;例如可从Dow Chemical Company商购可得的POLYOX®WSR-1105 NF级;

[0570] -近似分子量为约1,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、1号转子在10rpm下测定2%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时,显示出在400至800mPa·s(cP)的范围内的粘度的聚环氧乙烷;例如可从Dow Chemical Company商购可得的POLYOX®WSR-N-12K NF级;和

[0571] -近似分子量为约2,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、3号转子在10rpm下测定2%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时,显示出在2,000至4,000mPa·s(cP)的范围内的粘度的聚环氧乙烷;例如可从Dow Chemical Company商购可得的POLYOX®WSR-N-60K NF级。

[0572] 不希望受到任何理论的束缚,据信聚环氧乙烷的近似分子量与其它因素(包括但

不限于掺入剂型中的聚环氧乙烷的量(或硫酸吗啡与聚环氧乙烷的比率))结合决定剂型的体外以及体内释放特征。特别地,据信将近似分子量相对较低(诸如,在约600,000至约3,000,000的范围内)的聚环氧乙烷掺入剂型中,与掺入近似分子量相对较高(诸如,约4,000,000及以上)的聚环氧乙烷相比,可在体外和体内相对较快地释放硫酸吗啡。

[0573] 在某些实施方案中,通过将具有在本文定义的范围内的近似分子量,特别是近似分子量为约1,000,000或约2,000,000的聚环氧乙烷与硫酸吗啡组合而制备的根据本发明的剂型,与具有与如本文所定义的强度(参见例如表VIII和“定义”部分)相同的强度的商购可得的参考片剂MS Contin[®]是生物等效的(如本文所定义的)。

[0574] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型的特征在于,存在于剂型中的聚环氧乙烷以按缓释基质制剂的重量计约55%至约95%的量,优选以按缓释基质制剂的重量计约60%至约90%的量,更优选以按缓释基质制剂的重量计约78%至约90%的量,或以按缓释基质制剂的重量计约60%至约70%的量,或以按缓释基质制剂的重量约64%至约87%的量包含在所述缓释基质制剂中。在特别优选实施方案中,将按重量计约55%至约90%的聚环氧乙烷和按重量计约5%至约40%的硫酸吗啡包含至缓释基质制剂中。在甚至更优选实施方案中,将按重量计约64%至约87%的聚环氧乙烷和按重量计约12%至约33%的硫酸吗啡包含至缓释基质制剂中。

[0575] 在某一实施方案中,将按重量计约4%至约8%的硫酸吗啡和按重量计约92%至约96%的聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。在该实施方案中,所述缓释基质制剂优选包含约5mg硫酸吗啡。

[0576] 在另一个实施方案中,将按重量计约6%至约10%的硫酸吗啡和按重量计约88%至约93%的聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。在该实施方案中,所述缓释基质制剂优选包含约10mg硫酸吗啡。

[0577] 在另一个实施方案中,将按重量计约10%至约15%的硫酸吗啡和按重量计约84%至约91%的聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。在该实施方案中,所述缓释基质制剂优选包含约15mg硫酸吗啡。

[0578] 在另一个实施方案中,将按重量计约15%至约20%的硫酸吗啡和按重量计约78%至约86%的聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。在该实施方案中,所述缓释基质制剂优选包含约30mg或约60mg硫酸吗啡。

[0579] 在另一个实施方案中,将按重量计约27%至约36%的硫酸吗啡和按重量计约60%至约70%的聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。在该实施方案中,所述缓释基质制剂优选包含约100mg或约200mg的硫酸吗啡。

[0580] 在上述实施方案中,并且在本发明的整个公开中,以各自的指定量将硫酸吗啡以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或将各自的等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[0581] 在某些实施方案中,以基于包含在缓释制剂中的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的量和聚环氧乙烷的量计算的约1:100至约1:1或约1:25至约1:1或约1:20至约1:1.25或约1:10至约1.17的重量比,将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[0582] 在某些实施方案中,在缓释基质制剂的制备中(即,在步骤(a)中)使用和包含的聚

环氧乙烷颗粒具有如本文所定义的特定粒度分布(在“定义”部分中)。优选地,可使用微细颗粒(FP)级或微细颗粒级和常规级的聚环氧乙烷颗粒的任何组合。最优选地,所使用的聚环氧乙烷颗粒(无论是一种或多种单独的微细颗粒级还是一种或多种常规颗粒级和一种或多种微细颗粒级的一种或多种组合)表现出如下指定的粒度分布:

[0583] 在某些实施方案中,聚环氧乙烷颗粒的特征在于,基本上所有颗粒或至少一部分颗粒通过如上文“定义”部分中所定义的至少25目、优选至少35目、更优选至少45目、更优选至少50目、更优选至少60目的筛子。

[0584] 在某些实施方案中,聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多、优选约70%或更多、更优选约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[0585] 在某些实施方案中,聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多、优选约70%或更多、更优选约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。

[0586] 在某些实施方案中,聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多、优选约70%或更多、更优选约90%或更多、最优选约96%或更多聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0587] 本文上文中针对粒度分布所列举的所有百分比均指按重量计的百分比。因此,在某些实施方案中,最优选地,包含在所述缓释基质制剂中的按重量计约96%的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0588] 在某些实施方案中,适合于制备缓释基质制剂的聚环氧乙烷颗粒是Dow Chemical Company的POLYOX®水溶性树脂级,其可用作常规级和微细颗粒(FP)级,优选用作微细颗粒级。在特定的实施方案中,使用了POLYOX®WSR N-12K FP,NF(具有如本文所定义的约1,000,000的近似分子量)和POLYOX®WSR N-60K FP,NF(具有如本文所定义的约2,000,000的近似分子量)根据说明书,约96%至约100%的这些FP级的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0589] 在某些实施方案中,一个或多个微细颗粒级和一个或多个常规粒度级的聚环氧乙烷的组合可用于制备缓释基质制剂,从而制备本发明的固体口服缓释药物剂型。优选地,用于本发明的完整组合的聚环氧乙烷材料的粒度在上文参考各种目数的筛子所述的粒度范围内。最优选地90%或更多、最优选约96%或更多的用于制备缓释基质制剂的全部聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[0590] 据信,在不希望受任何理论束缚的情况下,通过在制备本发明的缓释基质制剂中使用如上定义的聚环氧乙烷细颗粒,包含固化的缓释基质制剂的所得剂型,当与包含使用具有相似近似分子量的相应聚环氧乙烷常规尺寸的颗粒制备的缓释基质组合物的相似剂型相比时,具有如例如通过提高的破碎强度、提高的开裂力和/或提高的抗压碎性表示的提高了的硬度。本发明的剂型与如本文所定义的商业产品MS Contin®的参考剂型(具有相同强度的)相比,还具有如例如通过增加的破碎强度表示的提高了的硬度(参见实施例7)。

[0591] 再次地不希望受到任何理论的束缚,还认为用于制备缓释基质制剂和从而用于本发明的剂型的分子量相对较低的聚环氧乙烷(诸如近似分子量在约600,000至3,000,000的范围内或在上文中鉴定的优选范围内的聚环氧乙烷(参见,例如,下表I中鉴定的根据本发明的片剂A至E)-与具有约4,000,000及以上的相对较高的近似分子量的聚环氧乙烷(参见,

例如,下表II中鉴定的参考片剂F、G和J以及下表III中鉴定的参考片剂O、P和Q相反))在某些情况下可降低包含与硫酸吗啡组合的此类相对低的分子量的聚环氧乙烷的剂型的硬度或物理强度。已发现,可通过使用具有如本文所定义的粒度分布的所述近似分子量(范围)的一种或多种聚环氧乙烷,即,通过使用各自的聚环氧乙烷的一种或多种微细颗粒级来抵消这种降低硬度的作用。通过使用具有如本文所定义的粒度分布的聚环氧乙烷等级,即使聚环氧乙烷的近似分子量相对较低,即在上述指定范围内,也可以提高最终剂型的硬度。

[0592] 由于与商购可得的参考产品MS **Contin**[®]相比它们具有提高的硬度(如例如通过如本文所定义的提高的破碎强度、提高的开裂力和/或提高的抗压碎性所表现的),因此当与具有相同强度的MS **Contin**[®]剂型相比时,剂型,特别是本发明的片剂显示降低的用于物理操作(诸如通过在汤匙之间压碎或通过使用研钵和研杵或如实施例12中举例说明的其它工具,特别地参见实施例12)的潜能,这有助于防止根据本发明的剂型的滥用或降低所述剂型滥用的可能性。

[0593] 除了聚环氧乙烷以外,本发明的固体口服缓释药物剂型可包含也可提供控释的其它材料,包括但不限于烷基纤维素、纤维素醚、丙烯酸类聚合物、其它聚环氧乙烷、聚碳酸酯、脂肪醇、聚乙二醇、淀粉、树胶或这些物质的任意混合物。

[0594] 其它赋形剂

[0595] 本发明的固体口服缓释药物剂型可包含一种或多种本领域普通技术人员已知的药学可接受的添加剂或赋形剂。合适的添加剂或赋形剂包括但不限于润滑剂、助流剂(在本领域中也称为流动增强剂)、粘合剂、崩解剂、缓冲剂、增塑剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂(诸如丁基化羟基甲苯,BHT)、表面活性剂、稀释剂、稳定剂、防腐剂和厌恶剂(诸如催吐剂、拮抗剂、刺激物,例如鼻刺激物、苦味剂等)。

[0596] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型可包含润滑剂,可以以按所述缓释基质制剂的重量计约0.1至约5%的量、优选以按重量计约0.5%至约3%的量、更优选以按所述缓释基质制剂的重量计约0.75%至约2%的量包含所述润滑剂。在某些实施方案中,润滑剂可以是硬脂酸镁或可包含硬脂酸镁。润滑剂(在本领域中有时也称为“抗粘剂”)的存在可以在制造过程中避免或降低固体压制剂型成膜以及粘附于模具或冲头的倾向。

[0597] 其它合适的润滑剂包括但不限于山嵛酸甘油酯(Compritol[™] 888)、其它金属硬脂酸酯(例如,硬脂酸钙和硬脂酸钠)、硬脂酸、氢化植物油(例如,Sterotex[™])、滑石、蜡(诸如蜂蜡)和巴西棕榈蜡、二氧化硅、气相法二氧化硅、胶体二氧化硅、硬脂酸钙、长链脂肪醇、硼酸、苯甲酸钠和乙酸钠、氯化钠、DL-亮氨酸、聚乙二醇(例如,Carbowax[™] 4000和Carbowax[™] 6000)、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠(Pruv[™])、十二烷基硫酸镁、硬脂酸、硬脂醇、矿物油、石蜡、微晶纤维素、甘油、丙二醇及其组合。

[0598] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型可包含助流剂(也称为“流动增强剂”)。助流剂用于在制造过程中改善呈粉末形式的制剂的流动特性。可以以按所述缓释基质制剂的重量计约0.1%至约2.5%的量,优选以按本发明的缓释基质制剂的重量计约0.4%至约0.6%的量包含助流剂。在某些实施方案中,助流剂可以是或可以包含二氧化硅,优选胶态二氧化硅。示例性助流剂是胶体二氧化硅(CARB-O-SIL[®])。

[0599] 优选地,如果在根据本发明的固体口服缓释药物剂型的制备中使用任何添加剂或赋形剂(换言之,除吗啡硫酸盐和聚环氧乙烷外的任何成分),则优选地单独使用此类添加剂或赋形剂中的每一种,或将所有此类添加剂或赋形剂一起使用,并且所述此类添加剂或赋形剂优选以小于按重量计5%、优选以小于按重量计3%、最优选以小于按重量计2%的量存在于最终剂型中。

[0600] 特别地,如果在所述剂型的制备中确实要使用任何一种或多种增塑剂,例如一种或多种泊洛沙姆或本领域已知的一种或多种其它增塑剂,优选地使用它们,并且它们以小于按重量计5%、优选小于按重量计3%、更优选小于按重量计2%的量存在于最终剂型中。最优选地,根据本发明的固体口服缓释药物剂型不含或基本上不含增塑剂。

[0601] 此外,如果在所述剂型的制备中完全使用任何类型的任何一种或多种表面活性剂,诸如一种或多种阴离子型、阳离子型或非离子型表面活性剂,特别是包含环氧乙烷和环氧丙烷的合成共聚物或由环氧乙烷和环氧丙烷的合成共聚物制成的一种或多种非离子型表面活性剂,则优选使用一种或多种此类表面活性剂,并且所述表面活性剂以小于按重量计5%、优选小于按重量计3%、更优选小于按重量计2%、甚至更优选小于按重量计1%的量存在于最终的剂型中。最优选地,根据本发明的固体口服缓释药物剂型不含或基本上不含任何表面活性剂。

[0602] 如果需要,抗氧化剂可以以低量存在于根据本发明的固体口服缓释药物剂型中。一种示例性的合适的抗氧化剂是丁基化羟基甲苯(BHT)。商业级的聚环氧乙烷可以已经包含一定量的抗氧化剂,诸如BHT。可以在剂型的制备过程中添加另外的抗氧化剂,并且所述抗氧化剂可以以不超过按最终剂型的重量计2%、优选不超过按最终剂型的重量计1%、更优选地不超过按最终剂型的重量计0.5%的量存在于最终剂型中。最优选地,根据本发明的固体口服缓释药物剂型基本上不含任何另外的抗氧化剂。在使用(即,除了如上所述的聚环氧乙烷以外)任何粘合剂(诸如聚(乙烯基吡咯烷酮)或本领域已知的其它粘合剂)制备根据本发明的固体口服缓释药物剂型的情况下,优选使用此类粘合剂,或所述粘合剂以小于按重量计7%、优选小于按重量计5%、更优选小于按重量计2.5%、甚至更优选小于按重量计1%的量存在于最终剂型中。最优选地,根据本发明的固体口服缓释药物剂型不含或基本上不含此类粘合剂(除聚环氧乙烷外)。

[0603] 制备过程

[0604] 本发明在另一个方面还涉及制备包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的方法,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

[0605] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0606] -聚环氧乙烷,

[0607] 所述方法包括至少以下步骤:

[0608] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0609] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0610] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[0611] 本发明具体而言涉及制备包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的方法,所述缓释基质制剂包含:

[0612] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0613] -聚环氧乙烷,

[0614] 所述方法包括至少以下步骤:

[0615] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0616] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0617] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化,

[0618] 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[0619] 组合物的制备和成型:

[0620] 在步骤(a)中,将硫酸吗啡(具体而言,如本文所定义的半(五水硫酸)吗啡或硫酸吗啡的另一种水合物或溶剂化物形式)与聚环氧乙烷组合。聚环氧乙烷以颗粒形式使用,优选具有如本文所定义的一定粒度分布。在某些实施方案中,在利用或不利用I形条的情况下将硫酸吗啡和聚环氧乙烷例如在V形混合器中干燥混合或干燥共混,所述V形混合器优选装配有筛器,诸如具有7目、8目、10目、12目或20目筛网的离心筛器,组分在加载到混合器中时通过所述筛网。可将所有组分同时加载到混合器中(在这种情况下,组分可任选地已被预先混合),或者可一种接一种地加载。在某些实施方案中,为了获得最佳混合,首先可将一定部分的聚环氧乙烷加载到混合器中,然后加载一定部分或全部硫酸吗啡,然后再加载另一部分的聚环氧乙烷,依此类推(如果需要的话)。将组分共混一定的时间段,诸如约5分钟至约60分钟,直至达到令人满意的混合程度。

[0621] 在某些实施方案中,可在硫酸吗啡和聚环氧乙烷(和任选的润滑剂)混合期间或之后加入如上定义的助流剂(例如,胶体二氧化硅)。助流剂可以与硫酸吗啡(的第一部分)同时加入。

[0622] 同样,在某些实施方案中,可在硫酸吗啡和聚环氧乙烷(和任选的助流剂)混合期间或之后加入如上定义的润滑剂(例如,硬脂酸镁),以避免组分结块和粘着。

[0623] 然后将所得的硫酸吗啡、聚环氧乙烷、任选的润滑剂和任选的助流剂的组合物共混一定的时间段,诸如约30秒至约10分钟,直至达到令人满意的混合程度。此外,在某些实施方案中,可以以相同方式添加如上所列的其它成分或赋形剂。

[0624] 在步骤(b)中,将步骤(a)的硫酸吗啡、聚环氧乙烷、润滑剂、助流剂和任选的其它组分的最终组合物成形以形成缓释基质制剂。优选地,为了成形,使用直接(即,干式)压片步骤。然而,同样地可使用本领域已知的用于制造片剂的任何其它方法,包括但不限于湿法制粒和随后的压片或3D打印。在某些实施方案中,缓释基质制剂是片剂,所述片剂优选具有一定的目标重量。在某些实施方案中,本发明的成形的(未固化和未包衣的)缓释基质制剂的目标重量为约50mg至约700mg,优选约100mg至约650mg,更优选约125mg至约630mg;最优选约125mg、约175mg、约330mg或约600mg。片剂可以具有不同的形状,如下文进一步描述的。

[0625] 可在压片机(例如,旋转压片机、Carver压片机等)上施加一定的压迫力来完成干式压片。压迫力可优选为约1kN至约26kN,更优选为约2kN至约14kN。在某些特定实施方案中,目标压迫力可为约2kN,约4kN至约5kN,约7kN至约8kN、约9kN、约10kN至约11kN、约12kN或约14kN。适用的压迫力除其它以外取决于片剂的总重量和大小。

[0626] 在替代实施方案中,包含硫酸吗啡、聚环氧乙烷和上述赋形剂的组合物可呈多颗粒的形式。例如,硫酸吗啡可涂覆有聚环氧乙烷以形成颗粒或多颗粒。在另外的实施方式

中,可将硫酸吗啡作为活性剂涂覆在惰性颗粒或珠芯上以形成活性剂层,并且可将聚环氧乙烷涂覆在活性剂层上以形成缓释层以形成多颗粒。在某些实施方式中,代替惰性颗粒或珠芯,剂型的芯可由(另一种)控释材料、厌恶剂、另一种活性剂、任何其它赋形剂或其任意组合形成。硫酸吗啡可存在于多颗粒的任何一层或多层中。

[0627] 在另外的替代实施方案中,本发明的缓释基质组合物以及从而固体口服缓释药物剂型可呈挤出物的形式。

[0628] 固化:

[0629] 成形的缓释制剂(本发明方法的步骤(b)的)的固化为固体口服缓释药物剂型提供了增加的硬度,所述固化包括在本发明方法的步骤(c)中。硬度可以例如通过本文所述的破碎强度、开裂力和/或抗压碎性来表示。如本文所公开的,选择固化时间和温度以实现对物理操作的抵抗力(以及从而防滥用可能性)。技术人员知道,缓释基质制剂的大小/尺寸和重量可以决定实现所述对物理操作的抵抗力所需的固化时间和温度。不受任何理论的束缚,据信在大的缓释基质制剂诸如大的片剂的情况下,与在具有较小尺寸的相应缓释基质制剂(即,较小的片剂)的情况下相比,需要更长的固化时间才能将热量传导到制剂的内部。较高的温度提高了导热率,从而减少了达到所需的硬度/对物理操作的抵抗力所需的固化时间。影响达到对物理操作的一定的所需抵抗力所需的固化时间和温度的一个因素是剂型中包含的硫酸吗啡的量(大量的硫酸吗啡据信也需要较长的固化时间和/或较高的温度)以及聚环氧乙烷的粒度。

[0630] 在其中步骤(c)中的缓释基质制剂的固化至少包括其中将缓释基质制剂经受一定升高的温度(或升高的温度范围)一定时间段的固化步骤的那些实施方案中,该时间段在下文中被称为固化时间,并且该升高的温度(或升高的温度范围)在下文中被称为固化温度。为了测量固化时间,如本文中(在“定义”部分中)所定义的,定义了固化步骤的起始点和结束点。

[0631] 在某些实施方案中,步骤(c)中的缓释基质制剂的固化至少包括固化步骤,其中缓释基质制剂中的聚环氧乙烷至少部分熔化。例如,缓释基质制剂中的至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约75%或至少约90%的聚环氧乙烷融化。在优选实施方案中,约100%的聚环氧乙烷熔化。

[0632] 在某些实施方案中,固化温度至少与存在于缓释基质制剂中的聚环氧乙烷的软化温度一样高。优选地,固化温度至少与聚环氧乙烷的软化温度范围的下限一样高或为至少约62°C,优选为至少约68°C。更优选地,固化温度在聚环氧乙烷的软化温度范围内或为至少约70°C。甚至更优选地,固化温度至少与聚环氧乙烷的软化温度范围的上限一样高或为至少约72°C。在替代实施方案中,固化温度高于聚环氧乙烷的软化温度范围的上限,例如,固化温度为至少约75°C或至少约80°C。不希望受任何理论的束缚,据信在至少与聚环氧乙烷的软化温度一样高的温度下的固化导致聚环氧乙烷颗粒至少彼此粘附或甚至融合。

[0633] 在某些实施方案中,固化温度为至少约60°C,优选至少约65°C,更优选至少约70°C,最优选至少约72°C,或至少约75°C。在某些实施方案中,固化温度低于约90°C,优选低于约85°C,更优选低于约80°C,最优选低于约78°C。具体而言,在某些实施方案中,固化温度可以为约65°C至约85°C,优选约70°C至约80°C,更优选约72°C至约78°C,最优选约72°C或约75°C。

[0634] 在某些实施方案中,固化时间段为至少约15分钟,优选至少约20分钟,更优选至少约25分钟,最优选至少约30分钟。在某些实施方案中,固化时间段少于约2小时,优选少于约1.5小时,更优选少于约1小时,最优选少于约50分钟。具体而言,在某些实施方案中,固化时间段为约15分钟至约2小时,优选为约20分钟至约75分钟,更优选为约30分钟至约1小时,最优选为约30分钟至约45分钟。具体而言,在某些实施方案中,固化时间可以为约30分钟或约45分钟。

[0635] 在某些具体实施方案中,将成形的缓释基质制剂在步骤(c)中经受约65°C至约85°C的固化温度约15分钟至约2小时的时间段,优选经受约70°C至约80°C的固化温度约20分钟至约1小时的时间段,更优选经受约72°C到约78°C的固化温度约20分钟至约60分钟的时间段,或经受约74°C至约78°C至少40分钟。

[0636] 可在适合于将缓释基质制剂加热至期望的固化温度达期望的时间段的任何器皿或容器中进行成形的缓释基质制剂的固化。在某些实施方案中,可在旋转片剂床中的包衣锅中进行固化,以确保未固化的片剂均匀加热。具体而言,在此类实施方案中,加热旋转片剂床直至达到如本文(在“定义”部分中)所定义的目标排气口空气温度,并且在目标排气口空气温度下持续固化,持续期望的固化时间段。在固化结束时,将片剂冷却,任选地包衣,然后包装。

[0637] 不希望受到任何理论的束缚,据信在指定的固化温度(范围)和指定的固化时间段内固化成形的缓释基质制剂有助于实现最终固体口服缓释药物剂型的所需硬度,如通过破碎强度、开裂力和/或抗压碎性的某些值,以及通过对如下文和实施例中所所述的物理操作的一定的所需抵抗力所表示的。

[0638] 包衣

[0639] 在某些实施方案中,固体口服缓释药物剂量还可以通过用一种或多种包衣涂覆固化的缓释基质制剂来获得。换句话说,本发明的固体口服缓释药物剂型可包含一种或多种包衣,诸如一种或多种薄膜包衣。在某些实施方案中,可在缓释基质制剂已经固化之后将包衣施用于剂型。还可在固化之前将包衣施用于缓释基质制剂。在某些实施方案中,可在固化之前将一定量的包衣(称为“底包衣”、“预包衣”或“初始包衣”)施加到缓释基质制剂上,以避免或减少压制的缓释基质制剂片剂在固化过程中相互粘贴或粘附的倾向。这种初始包衣可导致压制的缓释基质制剂的重量增加约0.5%至1.5%。在固化完成之后,可施加剩余量的包衣。

[0640] 在某些实施方案中,固体口服缓释药物剂型的包衣按重量计占完整固体口服缓释药物剂型的约5%或更少,优选按重量计占约1%至约4.5%,更优选按重量计占约2%至约4%。

[0641] 在某些实施方案中,包衣包含羟基丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石、色素或其两种或更多种的任意混合物。用于该目的的合适的包衣是化妆品薄膜包衣,诸如例如Opadry[®]包衣。

[0642] 包衣可用于对剂型进行颜色编码和/或增加剂型的储存稳定性(延长保质期)。同样地,包衣可用于使剂型易于吞咽。

[0643] 剂型的形状

[0644] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式。优选地,片剂的

长度大于片剂的宽度和厚度,并且片剂的厚度小于或等于片剂的宽度。此类片剂在本文中也称为“囊片”。优选地,长度是片剂的宽度和/或厚度的至少约1.5倍,并且宽度是片剂的厚度的至少两倍。更优选地,片剂的长度是片剂的宽度的至少约两倍,更优选至少约三倍,并且为片剂的厚度的约四倍。图89(a)、图89(b)和图89(c)中示出了各种片剂形状的片剂尺寸长度(l)、宽度(w)和厚度(t)。

[0645] 在某些实施方案中,如图88中示例性显示的(非限定的),固体口服缓释药物剂型为圆形、矩圆形或椭圆形片剂的形式。具有这些形状中的任何形状的药片都被定义为具有片剂的所谓“正面”,所述正面由药片的长度和宽度来定义,如图88和图89中所举例说明的。

[0646] 在某些实施方案中,片剂的一个或两个正面的表面是凸出的或具有凸出部分;或片剂的一个或两个正面的表面具有凸出和凹陷部分。

[0647] 在某些实施方案中,固体口服缓释药物剂型呈具有凸出和凹陷部分的片剂形式,其中在囊片的情况下,凹陷部分沿着由片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。在圆形药片的情况下,凹陷部分在片剂的中央。圆形片剂和囊片中的凹陷部分被凸出部分包围。出于说明目的,参见图90(a)、图90(b)和图90(c)。如刚刚描述的并且具有沿着由片剂的一半宽度所限定的片剂的中心轴线延伸的凹陷部分的囊片,在本文中也称为“锭剂”或“锭剂囊片”。在这种锭剂片剂或囊片中,如图91(b)所示,凹陷部分中片剂的最小厚度(t_2)小于凸出部分中片剂的厚度(t_1)。然而,优选地,凹陷部分中的厚度(t_2)不小于片剂最大厚度(即凸出部分中的最大厚度(t_1))的0.25倍。

[0648] 不希望受到任何理论的束缚,据信剂型的形状有助于定义体外以及体内释放分布,即体外溶出分布以及本文所定义的生物利用度。再次地,不希望受任何理论的束缚,据信由于“锭剂囊片”形状的片剂的整体表面较大,因此该片剂比常规囊片形状的片剂(即,在其正面的表面上没有任何凹陷部分的片剂)提供更快的硫酸吗啡释放。与常规圆形片剂(同样地,其表面上没有任何凹陷部分)相比,作为刚刚提及的常规囊片又能提供更快的硫酸吗啡释放。参见实施例2,表2.8。

[0649] 在本发明的某些实施方案中,固体口服缓释剂型的优选形状是囊片。在本发明的其它实施方案中,固体口服缓释剂型的优选形状是锭剂囊片。相比之下,商购可得的参考产品MSContin[®]在哟度为15mg、30mg、60mg和100mg的情况下为圆形片剂,在强度为200mg的情况下为囊片。

[0650] 优选剂型

[0651] 根据本发明的优选的固体口服缓释药物剂型包含固化的缓释基质制剂,所述缓释基质制剂包含:

[0652] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0653] -聚环氧乙烷,

[0654] 其中所述固化的缓释基质制剂可通过至少以下步骤获得:

[0655] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0656] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0657] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化;

[0658] 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[0659] 根据本发明的另外的优选固体口服缓释药物剂型包含固化的缓释基质制剂,所述缓释基质制剂包含:

[0660] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0661] -聚环氧乙烷,

[0662] 其中所述固化的缓释基质制剂可通过至少以下步骤获得:

[0663] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0664] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0665] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化;

[0666] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子;并且其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[0667] 根据本发明的特别优选的固体口服缓释药物剂型是呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0668] 按所述缓释基质制剂的重量计约12%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0669] 按所述缓释基质制剂的重量计约87%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0670] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0671] 在该优选剂型中,缓释基质制剂优选可通过组合以下物质获得:

[0672] 约15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0673] 约109mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0674] 约1mg的润滑剂,优选硬脂酸镁。

[0675] 具体而言,在该优选剂型中,所述缓释基质制剂优选可通过以下步骤获得:

[0676] (a) 将半(五水硫酸)吗啡或硫酸吗啡的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0677] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0678] (c) 优选通过使步骤(b)的缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段来使其固化,

[0679] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[0680] 该优选固体口服缓释药物剂型优选地具有约130mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约125mg),具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,并且呈椭圆形或矩圆形片剂形式,其中所述片剂的正面具有凸出表面。另外,该优选剂型可优选地在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[0681] 在实施例的表I中通过片剂A举例说明了根据本发明的该优选的15mg硫酸吗啡剂型。

[0682] 根据本发明的另一种特别优选的固体口服缓释药物剂型是呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0683] 按所述缓释基质制剂的重量计约17%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0684] 按所述缓释基质制剂的重量计约82%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0685] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0686] 在这种优选剂型中,所述缓释基质制剂优选可通过组合以下物质获得:

[0687] 30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0688] 约143mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0689] 约2mg的润滑剂,优选硬脂酸镁。

[0690] 具体而言,在该优选剂型中,所述缓释基质制剂优选可通过以下步骤获得:

[0691] (a) 将半(五水硫酸)吗啡或硫酸吗啡的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0692] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0693] (c) 优选通过使步骤(b)的缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段来使其固化,

[0694] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[0695] 该优选固体口服缓释药物剂型优选地具有约182mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约175mg),具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,并且呈椭圆形或矩圆形片剂形式,其中所述片剂的正面具有凸出表面。另外,该优选剂型可优选地在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[0696] 在实施例的表I中通过片剂B举例说明了根据本发明的该优选的30mg硫酸吗啡剂型。

[0697] 根据本发明的另一种特别优选的固体口服缓释药物剂型是呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0698] 按所述缓释基质制剂的重量计约18%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0699] 按所述缓释基质制剂的重量计约81%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[0700] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0701] 在该优选剂型中,缓释基质制剂优选可通过组合以下物质获得:

[0702] 约60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

- [0703] 约267mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和
- [0704] 约3mg的润滑剂,优选为硬脂酸镁。
- [0705] 具体而言,在该优选剂型中,所述缓释基质制剂优选可通过以下步骤获得:
- [0706] (a) 将半(五水硫酸)吗啡或硫酸吗啡的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,
- [0707] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及
- [0708] (c) 优选通过使步骤(b)的缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段来使其固化,
- [0709] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。
- [0710] 该优选固体口服缓释药物剂型优选地具有约343mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约330mg),具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,并且呈椭圆形或矩圆形片剂形式,其中所述片剂的正面具有凸出和凹陷部分,其中凹陷部分沿着由片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。另外,该优选剂型可优选地在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。
- [0711] 在实施例的表I中通过片剂C举例说明了根据本发明的该优选的60mg硫酸吗啡剂型。
- [0712] 根据本发明的另一种特别优选的固体口服缓释药物剂型是呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:
- [0713] 按所述缓释基质制剂的重量计约30%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;
- [0714] 按所述缓释基质制剂的重量计约68%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;
- [0715] 按所述缓释基质制剂的重量计约0.5%的助流剂,优选为胶体二氧化硅,和
- [0716] 按所述缓释基质制剂的重量计约1.5%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。
- [0717] 在该优选剂型中,缓释基质制剂优选可通过组合以下物质获得:
- [0718] 约100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;
- [0719] 约224mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;
- [0720] 约1.5mg助流剂,优选为胶体二氧化硅,和
- [0721] 约4mg的润滑剂,优选为硬脂酸镁。
- [0722] 具体而言,在这种优选剂型中,缓释基质制剂优选可通过以下步骤获得:
- [0723] (a) 将半(五水硫酸)吗啡或硫酸吗啡的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,
- [0724] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及
- [0725] (c) 优选地通过使步骤(b)的缓释基质制剂经受约74°C至约78°C的温度约40分钟的时间段来使其固化,

[0726] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[0727] 该优选固体口服缓释药物剂型优选地具有约343mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约330mg),具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,并且呈椭圆形或矩圆形片剂形式,其中所述片剂的正面具有凸出和凹陷部分,其中凹陷部分沿着由片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。另外,该优选剂型可优选地在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[0728] 通过实施例的表I中的片剂D举例说明了根据本发明的该优选的100mg硫酸吗啡剂型。

[0729] 根据本发明的另一种特别优选的固体口服缓释药物剂型呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0730] 按所述缓释基质制剂的重量计约33%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0731] 按所述缓释基质制剂的重量计约65%的近似分子量为约1,000,000的聚环氧乙烷;

[0732] 按所述缓释基质制剂的重量计约0.5%的助流剂,优选为胶体二氧化硅,和

[0733] 按所述缓释基质制剂的重量计约1.5%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0734] 在该优选剂型中,缓释基质制剂优选可通过组合以下物质获得:

[0735] 约200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0736] 约388mg近似分子量为约1,000,000的聚环氧乙烷;

[0737] 约3mg助流剂,优选为胶体二氧化硅,和

[0738] 约9mg润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0739] 具体而言,在该优选剂型中,缓释基质制剂优选可通过以下步骤获得:

[0740] (a) 将吗半(五水硫酸)吗啡或吗啡硫酸的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0741] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0742] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化,优选地通过使其经受约74°C至约78°C的温度至少约40分钟的时间,

[0743] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[0744] 该优选固体口服缓释药物剂型优选地具有约624mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约600mg),具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,并且呈椭圆形或矩圆形片剂形式,其中所述片剂的正面具有凸出表面。另外,该优选剂型可优选地在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[0745] 通过实施例的表I中的片剂E举例说明了根据本发明的该优选的200mg硫酸吗啡剂

型。

[0746] 根据本发明的另一种特别优选的固体口服缓释药物剂型是呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0747] 按所述缓释基质制剂的重量计约5%至7%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0748] 按所述缓释基质制剂的重量计约93%至95%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0749] 按所述缓释基质制剂的重量计最多约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0750] 在该优选剂型中,所述缓释基质制剂可优选地通过组合以下物质获得:

[0751] 约5mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0752] 约118至119mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0753] 约1至2mg的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0754] 该优选的5mg硫酸吗啡固体口服缓释药物剂型优选具有约130mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约125mg),并且呈圆形、椭圆形或矩圆形片剂形式,其中片剂的正面具有凸出表面。在实施例的表IX中通过片剂AK举例说明了根据本发明的该优选的5mg硫酸吗啡剂型。

[0755] 在另一种优选剂型的制备中,所述缓释基质制剂可优选地通过组合以下物质获得:

[0756] 约5mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0757] 约94至95mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0758] 最多约1mg的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0759] 该优选的5mg硫酸吗啡固体口服缓释药物剂型优选具有约105mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约100mg),并且呈圆形、椭圆形或矩圆形片剂形式,其中片剂的正面具有凸出表面。在实施例的表IX中通过片剂AL举例说明了根据本发明的该优选的5mg硫酸吗啡剂型。

[0760] 根据本发明的另一种特别优选的固体口服缓释药物剂型是呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[0761] 按所述缓释基质制剂的重量计约8%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0762] 按所述缓释基质制剂的重量计约91%至约92%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0763] 按所述缓释基质制剂的重量计最多约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0764] 在该优选剂型中,所述缓释基质制剂可优选地通过组合以下物质获得:

[0765] 约10mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[0766] 约113至114mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷和/或近似分子量为约4,000,000的聚环氧乙烷;和

[0767] 最多约1mg的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[0768] 这种优选的10mg硫酸吗啡固体口服缓释药物剂型优选具有约130mg的总重量(包括包衣;不含包衣的情况下重量为约125mg),并且呈圆形、椭圆形或矩圆形片剂形式,其中片剂的正面具有凸出表面。在实施例的表IX中通过片剂AM和AN举例说明了根据本发明的优选的10mg硫酸吗啡剂型。

[0769] 具体而言,在上述优选的5mg和10mg硫酸吗啡剂型中,所述缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

[0770] (a) 以上文指定的量将半(五水硫酸)吗啡或硫酸吗啡的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[0771] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[0772] (c) 优选通过使步骤(b)的缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段来使其固化,

[0773] 其中优选地步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[0774] 优选地,当在比较临床研究中测试时,本发明的任何以上公开的优选剂型与在美国销售的含有等待摩尔量的硫酸吗啡的相应商业产品MSContin®(或在另一个国家在不同商品名下销售的类似产品)是生物等效的。

[0775] 体外溶出

[0776] 本发明的固体口服缓释药物剂型,当在37.0(±0.5)°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行体外溶出测试时,表现出某一体外溶出分布,参见实施2。

[0777] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型,当在37.0(±0.5)°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行体外溶出测试时,提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的溶出速率:

[0778] 0.5小时后释放约5%至约35%;

[0779] 1小时后释放约18%至约50%;

[0780] 2小时后释放约29%至约70%;

[0781] 3小时后释放约40%至约85%;

[0782] 4小时后释放约49%至约95%;

[0783] 6小时后释放大于约65%;

[0784] 8小时后释放大于约70%;

[0785] 9小时后释放大于约75%;和/或

[0786] 12小时后释放大于约85%。

[0787] 在某些优选实施方案中,本文所述的固体口服缓释药物剂型,当在37.0(±0.5)°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行体外溶出测试时,提

供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的溶出速率：

[0788] 0.5小时后释放约11%至约31%；

[0789] 1小时后释放约18%至约46%；

[0790] 2小时后释放约31%至约65%；

[0791] 3小时后释放约43%至约69%；

[0792] 4小时后释放约54%至约87%；

[0793] 6小时后释放约70%至约99%；

[0794] 8小时后释放大于约80%；

[0795] 9小时后释放大于约85%；和/或

[0796] 12小时后释放大于约90%。

[0797] 在某些更优选实施方案中，本文所述的固体口服缓释药物剂型，当在37.0 (±0.5) °C下在USP装置1 (篮) 中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液 (SGF) 中进行体外溶出测试时，提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的溶出速率：

[0798] 0.5小时后释放约13%至约21%；

[0799] 1小时后释放约21%至约34%；

[0800] 2小时后释放约34%至约53%；

[0801] 3小时后释放约46%至约67%；

[0802] 4小时后释放约57%至约81%；

[0803] 6小时后释放约74%至约98%；

[0804] 8小时后释放大于约89%；

[0805] 9小时后释放大于约89%；和/或

[0806] 12小时后释放大于约94%。在优选实施方案中，本文所述的本发明的任何固体口服缓释药物剂型在1至6小时，优选1至4小时的时段内，最优选4小时后表现出上文中定义的体外溶出速率 (该段落的以及另外的上述段落中的任一段落的) 的体外溶出速率。

[0807] 在具体实施方案中，本发明涉及固体口服缓释药物剂型，其包含：

[0808] -治疗有效量的硫酸吗啡，和

[0809] -聚环氧乙烷，

[0810] 当在37°C下在USP装置1 (篮) 中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时，所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率：

[0811] 0.5小时后释放约18%至约21%；

[0812] 1小时后释放约29%至约33%；

[0813] 2小时后释放约48%至约53%；

[0814] 3小时后释放约65%至约69%；

[0815] 4小时后释放约77%至约83%；

[0816] 6小时后释放约90%至约97%；和/或

[0817] 9小时后释放大于约98%。

[0818] 在该实施方案中，当在37°C下在USP装置1 (篮) 中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液 (SGF) 中测量时，所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的

硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0819] 0.5小时后释放约19%至约20%;

[0820] 1小时后释放约30%至约32%;

[0821] 2小时后释放约49%至约52%;

[0822] 3小时后释放约66%至约68%;

[0823] 4小时后释放约78%至约82%;和/或

[0824] 6小时后释放约91%至约95%。

[0825] 最优选地,在该实施方案中,所述剂型含有15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0826] 在另一个具体实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0827] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0828] -聚环氧乙烷,

[0829] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0830] 0.5小时后释放约14%至约17%;

[0831] 1小时后释放约25%至约28%;

[0832] 2小时后释放约41%至约46%;

[0833] 3小时后释放约56%至约61%;

[0834] 4小时后释放约70%至约75%;

[0835] 6小时后释放约87%至约92%;和/或

[0836] 9小时后释放大于约98%。

[0837] 在该实施方案中,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型优选地提供了特征在于从所述剂型释放的硫酸吗啡的量的硫酸吗啡的体外溶出速率,所述体外溶出速率为:

[0838] 0.5小时后释放约15%至约16%;

[0839] 1小时后释放约26%至约27%;

[0840] 2小时后释放约42%至约45%;

[0841] 3小时后释放约57%至约60%;

[0842] 4小时后释放约71%至约74%;和/或

[0843] 6小时后释放约89%至约91%

[0844] 最优选地,在该实施方案中,剂型包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0845] 在另一个具体实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0846] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0847] -聚环氧乙烷,

[0848] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供特征在于从所述剂型释放的硫酸吗啡的量的硫酸吗啡的体外溶出速率,所述体外溶出速率为:

- [0849] 0.5小时后释放约13%至约16%；
- [0850] 1小时后释放约22%至约25%；
- [0851] 2小时后释放约36%至约41%；
- [0852] 3小时后释放约50%至约55%；
- [0853] 4小时后释放约60%至约68%；
- [0854] 6小时后释放约80%至约87%；和/或
- [0855] 9小时后释放大于约98%。
- [0856] 在该实施方案中,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [0857] 0.5小时后释放约14%至约15%；
- [0858] 1小时后释放约23%至约24%；
- [0859] 2小时后释放约37%至约39%；
- [0860] 3小时后释放约52%至约54%；
- [0861] 4小时后释放约64%至约66%；和/或
- [0862] 6小时后释放约82%至约86%。
- [0863] 最优选地,在该实施方案中,剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [0864] 在另一个具体实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:
- [0865] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [0866] -聚环氧乙烷,
- [0867] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [0868] 0.5小时后释放约15%至约19%；
- [0869] 1小时后释放约25%至约29%；
- [0870] 2小时后释放约40%至约46%；
- [0871] 3小时后释放约56%至约61%；
- [0872] 4小时后释放约68%至约73%；
- [0873] 6小时后释放约87%至约92%；和/或
- [0874] 9小时后释放大于约98%。
- [0875] 在该实施方案中,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [0876] 0.5小时后释放约16%至约18%；
- [0877] 1小时后释放约26%至约28%；
- [0878] 2小时后释放约41%至约45%；
- [0879] 3小时后释放约57%至约60%；
- [0880] 4小时后释放约69%至约72%；和/或

[0881] 6小时后释放约88%至约91%。

[0882] 最优选地,在该实施方案中,剂型包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0883] 在另一个具体实施方案中,本发明涉及固体口服缓释药物剂型,其包含:

[0884] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0885] -聚环氧乙烷,

[0886] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0887] 0.5小时后释放约10%至约18%;

[0888] 1小时后释放约16%至约25%;

[0889] 2小时后释放约30%至约42%;

[0890] 3小时后释放约42%至约53%;

[0891] 4小时后释放约52%至约65%;

[0892] 6小时后释放约70%至约85%;和/或

[0893] 9小时后释放大于约97%。

[0894] 在该实施方案中,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[0895] 0.5小时后释放约11%至约16%;

[0896] 1小时后释放约18%至约25%;

[0897] 2小时后释放约31%至约40%;

[0898] 3小时后释放约43%至约50%;

[0899] 4小时后释放约54%至约60%;和/或

[0900] 6小时后释放约72%至约80%。

[0901] 更优选,在该实施方案中,剂型包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0902] 已观察到,当在包括剂型的包装(例如塑料瓶或容器)中的吸氧包存在和不存在的条件下,在室温或升高的温度(诸如40°C)下以60%或75%相对湿度贮存时,本发明的固体口服缓释药物剂型是贮存稳定的。特别地,当在吸氧剂不存在的条件下储存时,本发明的剂型未显示出降解物形成的显著增加。因此,可以将或不将本发明的剂型与吸氧剂包装在一起。

[0903] 在某些实施方案中,当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,如本文所述的固体口服缓释药物剂型在25°C和60%相对湿度下储存6个月后,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时显示出小于约5%,优选小于约2%的硫酸吗啡的平均体外溶出速率的降低。

[0904] 在某些实施方案中,当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,如本文所述的固体口服缓释药

物剂型在40℃和75%相对湿度下储存6个月后,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点显示出小于约5%、优选小于约2%的硫酸吗啡的平均体外溶出速率的降低。

[0905] 在某些实施方案中,当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,如本文所述的固体口服缓释药物剂型在25℃和60%相对湿度下储存6个月后,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点显示出小于约5%、优选小于约2%的硫酸吗啡的平均体外溶出速率的增加。

[0906] 在某些实施方案中,当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,如本文所述的固体口服缓释药物剂型在40℃和75%相对湿度下储存6个月后,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点显示出小于约10%、优选小于约5%的硫酸吗啡的平均体外溶出速率的增加。

[0907] 已经观察到,与不含乙醇的SGF相比,在乙醇介质中,即在具有4%、10%、20%和40%乙醇的SGF中,硫酸吗啡的释放速率降低。释放速率与SGF中添加的乙醇量相关。含各种量的乙醇的SGF在一定程度上模拟了含酒精饮料(诸如啤酒、葡萄酒、混合饮料或酒)与含硫酸吗啡的片剂共同服用后胃中的状况和潜在的酒精浓度。根据体外溶出数据(参见本文的实施例1),在各种浓度的乙醇存在的情况下,没有酒精诱导的硫酸吗啡的剂量倾泻(dose dumping)。进一步观察到,最初(即,0.5和/或1小时后)在具有酒精的SGF中释放的硫酸吗啡的量不会大幅度偏离硫酸吗啡在不含酒精的SGF中的相应溶出速率。

[0908] 具体而言,在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型提供硫酸吗啡的体外溶出速率,当在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml包含4%、10%、20%或40%乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述体外溶出速率的特征在于0.5小时后从所述剂型中释放出的硫酸吗啡的量与当在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不得超过20%-点,优选不得超过10%-点。

[0909] 更具体而言,在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型提供硫酸吗啡的体外溶出速率,当在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml包含4%、10%、20%或40%乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述体外溶出速率的特征在于0.5小时后和1小时后从所述剂型中释放出的硫酸吗啡的量与当在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后和1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不得超过20%-点,优选不得超过10%-点。

[0910] 已观察到,在热处理之后,来自本发明的(完整)剂型的硫酸吗啡的体外溶出速率可以在一定程度上增加。可以例如在烘箱中,在至少约90℃(对于各种暴露时间段,诸如对于约30分钟至约480分钟)以及达到高至约190℃、约210℃或甚至约230℃(对于较短的暴露时间段,诸如约10分钟或约30分钟)的升高的温度下(即,在与上文指定的固化温度不同且明显高于所述固化温度的温度下)进行热处理。然而,本发明剂型的控释性质不会受到热处理的显著影响。据信在释放速率上观察到的任何变化都表明本发明的剂型中所包含的聚环氧乙烷的物理性质的变化。最后,已观察到微波处理不会明显改变本发明的剂型的体外溶

出速率。

[0911] 体内药代动力学

[0912] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型的生物利用度与掺入剂型中的活性剂(硫酸吗啡)的量成剂量比例。具体而言,在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型显示出与包含在如下文中进一步指定的剂型中的硫酸吗啡(呈如本文中定义的具有758.8g/mol的分子量的半(五水硫酸)吗啡的形式)的量成比例的 $C_{\max}$ 、 $AUC_{\inf}$ 和 $AUC_{\inf}$ 值。

[0913] 具体而言,在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL每15mg、优选约4ng/mL至约7ng/mL、更优选约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0914] 具体而言,在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL每15mg、优选约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0915] 具体而言,在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL每15mg、优选约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 $AUC_{\inf}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[0916] 在优选实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型(其中将硫酸吗啡以约15mg的量以半(五水硫酸)吗啡(具有758.8g/mol的分子量)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中)在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL、优选约4ng/mL至约7ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$,约30ng*hr/mL至约70ng*hr/mL、优选约40ng*hr/mL至约60ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t ,约35ng*hr/mL至约70ng*hr/mL、优选约40ng*hr/mL至约65ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$,和/或在禁食状态下施用后约1小时至4.5小时、优选约1.5小时至约4小时、更优选约2小时至3.5小时的 $T_{\max}$ 或在进食状态下施用后约2小时至约6小时、优选约3小时至约5小时的 $T_{\max}$ 。

[0917] 在另一个优选实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型(其中将硫酸吗啡以约30mg的量以半(五水硫酸)吗啡(具有758.8g/mol的分子量)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中)在施用后提供约8ng/mL至约18ng/mL、优选约9ng/mL至约17ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$,约90ng*hr/mL至约180ng*hr/mL、优选约105ng*hr/mL至约165ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t ,约110ng*hr/mL至约230ng*hr/mL、优选约120ng*hr/mL至约210ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$,和/或施用后约1小时至6小时、优选约1.5小时至约4.5小时、更优选在禁食状态下施用后约2小时至约4小时的 $T_{\max}$ 。

[0918] 在另一个优选实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型(其中将硫酸吗啡以约60mg的量以半(五水硫酸)吗啡(具有758.8g/mol的分子量)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中)在施用后提供约14ng/mL至约36ng/mL、优选约17ng/mL至约30ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$,约175ng*hr/mL至约325ng*hr/mL、优选约195ng*hr/mL至约305ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t ,约190ng*hr/mL至约340ng*hr/mL、优选

约210ng*hr/mL至约320ng*hr/mL的吗啡的 AUC_{inf} ,和/或施用后约1小时至6小时的 T_{max} ,优选在禁食状态下施用后约2小时至约5小时的 T_{max} 。

[0919] 在另一个优选实施方案中,在禁食状态下或在进食状态下,优选在禁食状态下,本发明的固体口服缓释药物剂型(其中将硫酸吗啡以约100mg的量以半(五水硫酸)吗啡(具有758.8g/mol的分子量)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中)在施用后提供约26ng/mL至约60ng/mL、优选约30ng/mL至约50ng/mL的吗啡的 C_{max} ,约360ng*hr/mL至约640ng*hr/mL、优选约390ng*hr/mL至约610ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t ,约370ng*hr/mL至约650ng*hr/mL、优选约395ng*hr/mL至约620ng*hr/mL的吗啡的 AUC_{inf} 。在这些实施方案中,在禁食状态下施用后, T_{max} 为约0.5小时至约5小时、优选约3小时至约5小时、更优选约2小时至约4.5小时,和/或在进食状态下施用后,为约2小时至约8小时、优选约4小时至约7小时、更优选约3小时至约6小时。

[0920] 在另一个优选实施方案中,在禁食状态下或在进食状态下,优选在禁食状态下,本发明的固体口服缓释药物剂型(其中将硫酸吗啡以约200mg的量以半(五水硫酸)吗啡(具有758.8g/mol的分子量)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中)在施用后提供约52ng/mL至约120ng/mL、优选约60ng/mL至约105ng/mL的吗啡的 C_{max} ,约700ng*hr/mL至约1350ng*hr/mL、优选约800ng*hr/mL至约1250ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t ,约750ng*hr/mL至约1400ng*hr/mL、优选约850ng*hr/mL至约1300ng*hr/mL的吗啡的 AUC_{inf} 。在这些实施方案中,在禁食状态下施用后, T_{max} 为约1小时至约6小时、优选约2小时至约5小时,和/或在进食状态下施用后,为约5小时至约10小时、优选约6小时至约8小时。

[0921] 本文上文和其它地方提到的吗啡的 C_{max} 、 AUC_{inf} 和/或 AUC_{inf} 的值或范围是在禁食状态下或在进食状态下,优选在禁食状态下向健康人受试者群体单剂施用剂型后测定的平均值。本文下文的实施例3和4中进一步举例说明了体内研究。

[0922] 在某些实施方案中,当在比较临床研究中测试时,包含一定量(例如5mg、10mg、15mg、30mg、60mg、100mg或200mg)的呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一溶剂化物或水合物的固体口服缓释药物剂型,与包含等摩尔量的硫酸吗啡的如本文定义(参见下表VIII和“定义”部分)的商业参考产品MSContin®是生物等效的。

[0923] 硬度

[0924] 剂型的硬度:

[0925] 根据本发明的固体口服缓释药物剂型表现出足够的硬度以避免或减少物理操作,诸如压碎、破碎、碾磨或研磨等。剂型的硬度可由各种参数表示,包括如通过本文定义的Schleuniger测试测定的破碎强度、如通过使用本文定义的质构仪的压痕试验法测定的开裂力以及通过本文定义的Instron仪测定的抗压碎性(参见上文“定义”部分)。

[0926] 如本文实施例5至9中所示,本发明的剂型表现出提高的硬度(即提高的破碎强度、开裂力和/或抗压碎性)。与包含聚环氧乙烷的其它(例如商业)防篡改固体口服缓释药物剂型相比,在本发明的剂型中包含具有相对较低的近似分子量(在本文上文中指定的范围内,诸如约600,000至约3,000,000,更具体地约1,000,000至约2,000,000)的聚环氧乙烷,这更加令人惊讶。本领域普通技术人员可以预期,使用具有这样的相对较低的近似分子量的聚

环氧乙烷降低所得剂型的硬度。然而,出乎意料的是,本发明的剂型表现出提高的硬度,如通过本文报告的破碎强度、开裂力和/或抗压碎性所表示的。

[0927] 如上所述,通过使用具有特定粒度分布的聚环氧乙烷颗粒,优选通过使用如上定义的微细颗粒级聚环氧乙烷,来制备本发明的剂型,可以提高硬度。

[0928] 此外,还在一定的也如上定义的固化温度下(或在一定的固化温度范围内)使成形的缓释基质制剂固化一定的时间,这进一步促成最终剂型的硬度提高。

[0929] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型具有至少约200N,优选至少约250N、更优选至少约300N、更优选至少约350N、最优选至少约400N的破碎强度(如通过本文所述的Schleuniger装置所测量的)。

[0930] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型具有至少约150N、优选至少约170N、更优选至少约200N、最优选至少约230N的开裂力(如通过使用本文所述的质构仪的压痕试验法所测定的)。

[0931] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型具有至少约1.25mm、优选至少约1.5mm、更优选至少约1.75mm、最优选至少约2mm的开裂时刺入深度(也如通过使用本文所述的质构仪的压痕试验法所测定的)。

[0932] 在某些实施方案中,本发明的固体口服缓释药物剂型具有至少约400N、优选至少约500N的抗压碎性(如通过使用本文所述的Instron仪所测定的)。

[0933] 在某些实施方案中,本发明还涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0934] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0935] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0936] 所述剂型具有至少约200N、或至少约300N、或至少约400N的破碎强度。

[0937] 在某些实施方案中,本发明还涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0938] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0939] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0940] 所述剂型具有至少约150N、或至少约200N、或至少约230N的开裂力。

[0941] 在某些实施方案中,本发明还涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0942] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0943] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[0944] 所述剂型具有至少约400N、或至少约500N的抗压碎性。

[0945] 在特定的实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[0946] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[0947] -聚环氧乙烷;

[0948] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL每15mg、优选约4ng/mL至约7ng/mL、更优选约5ng/mL至约7ng/mL的咖啡因的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,

- [0949] 并且所述剂型具有至少约200N、优选至少约300N、最优选至少约400N的破碎强度。
- [0950] 在另一个特定的实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:
- [0951] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [0952] -聚环氧乙烷;
- [0953] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL每15mg、优选约4ng/mL至约7ng/mL、更优选约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,
- [0954] 并且所述剂型具有至少约150N、优选至少约200N、最优选至少约230N的开裂力。
- [0955] 在另一个特定的实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:
- [0956] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [0957] -聚环氧乙烷;
- [0958] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL每15mg、优选约4ng/mL至约7ng/mL、更优选约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,
- [0959] 并且所述剂型具有至少约400N、优选至少约500N的抗压碎性。
- [0960] 在另一个特定的实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:
- [0961] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [0962] -聚环氧乙烷;
- [0963] 所述剂型在施用后提供约30ng/mL至约100ng/mL每15mg、优选约40ng/mL至约80ng/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且所述剂型具有至少约200N、优选至少约300N、更优选至少约400N的破碎强度。
- [0964] 在另一个特定的实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:
- [0965] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [0966] -聚环氧乙烷;
- [0967] 所述剂型在施用后提供约30ng/mL至约100ng/mL每15mg、优选约40ng/mL至约80ng/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且所述剂型具有至少约150N、优选至少约200N、更优选至少约230N的破碎强度。
- [0968] 在另一个特定的实施方案中,本发明涉及包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:
- [0969] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [0970] -聚环氧乙烷;
- [0971] 所述剂型在施用后提供约30ng/mL至约100ng/mL每15mg、优选约40ng/mL至约80ng/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子

量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且所述剂型具有至少约400N、优选至少约500N的抗压碎性。

[0972] 在另外的实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,

[0973] 所述剂型在施用后提供:

[0974] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 和/或

[0975] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或

[0976] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}

[0977] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物,并且

[0978] 所述剂型具有至少约200N、优选至少约300N、最优选至少约400N的破碎强度。

[0979] 在又一另外的实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,

[0980] 所述剂型在施用后提供:

[0981] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 和/或

[0982] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或

[0983] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}

[0984] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物,并且

[0985] 所述剂型具有至少约150N、优选至少约200N、最优选至少约230N的开裂力。

[0986] 在又一另外的实施方案中,本发明涉及包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,

[0987] 所述剂型在施用后提供:

[0988] -约3ng/nL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 和/或

[0989] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或

[0990] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}

[0991] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物,并且

[0992] 具有至少约500N的抗压碎性的剂型。

[0993] 在前述三个实施方案的任一个中,所述剂型在施用后优选提供:

[0994] -约4ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} 和/或

[0995] -约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或

[0996] -约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}

[0997] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物。

[0998] 在某些实施方案中,含有一定量硫酸吗啡(优选为本文定义的分子量为758.8g/mol的吗啡半(硫酸盐五水合物)形式的本发明的固体口服缓释药物剂型)是生物等效的。具有相同强度的商品MSContin®,但是与相同强度的商品MSContin®相比,在破碎强度,断裂力和/或抗压碎性方面表现出更高的硬度。因此,有利地,本发明提供了具有改善的防滥用

性质,从而使其比目前的商业产品MSContin[®]更加难以物理操作,但是优选具有与MSContin[®]相同的生物利用度的剂型。因此,与现有的用于治疗疼痛的包含硫酸吗啡的固体口服药物剂型相比,本发明在个体患者的健康以及公共健康方面都提供了改善。下表VIII中列出了各种强度的商业MSContin[®]的组成。

[0999] 因此,在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型可以是在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MSContin[®]或与所述商业产品MSContin[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1000] 因此,在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,其中参考片剂包含:硫酸吗啡:15mg/片剂,乳糖(喷雾干燥的):85mg/片剂,鲸蜡硬脂醇:35mg/片剂,羟基乙基纤维素:10mg/片剂,滑石:3mg/片剂,硬脂酸镁:2mg/片剂,Opadry[®]包衣:5mg/片剂。

[1001] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MSContin[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约300N的破碎强度和/或至少约230N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1002] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约300N的破碎强度和/或至少约230N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,其中参考片剂包含:硫酸吗啡:30mg/片剂,乳糖(喷雾干燥的):70mg/片剂,鲸蜡硬脂醇:35mg/片剂,羟基乙基纤维素:10mg/片剂,滑石:3mg/片剂,硬脂酸镁:2mg/片剂,Opadry[®]包衣:5mg/片剂。

[1003] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂

型是包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS**Contin**[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约320N的破碎强度和/或至少约230N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1004] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约320N的破碎强度和/或至少约230N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,其中参考片剂包含:硫酸吗啡:60mg/片剂,乳糖(喷雾干燥的):42.2mg/片剂,鲸蜡硬脂醇:32.8mg/片剂,羟基乙基纤维素:10mg/片剂,滑石:3mg/片剂,硬脂酸镁:2mg/片剂,Opadry[®]包衣:5mg/片剂。

[1005] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型可与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS **Contin**[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约250N的破碎强度和/或至少约190N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1006] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型可与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约250N的破碎强度和/或至少约190N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,其中参考片剂包含:硫酸吗啡:100mg/片剂,鲸蜡硬脂醇:35mg/片剂,羟基乙基纤维素:10mg/片剂,滑石:3mg/片剂,硬脂酸镁:2mg/片剂,Opadry[®]包衣:5mg/片剂。

[1007] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS **Contin**[®]是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约400N的破碎强度和/或至少约210N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1008] 在某些实施方案中,本发明涉及硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂

型是包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,优选至少约400N的破碎强度和/或至少约210N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性,其中参考片剂包含:硫酸吗啡:200mg/片剂,鲸蜡硬脂醇:70mg/片剂,羟乙基纤维素:20mg/片剂,滑石:6mg/片剂,硬脂酸镁:4mg/片剂,Opadry®包衣:10mg/片剂。

[1009] 优选地,在本文的所有前述实施方案中,固体口服缓释药物剂型中包含的聚环氧乙烷的近似分子量、粒度分布和量的优选范围是如本文上文的“聚环氧乙烷”部分中所述指定的。

[1010] 缓释基质制剂的硬度:

[1011] 同样地,本发明的(未固化的)成形的缓释基质制剂(其在本发明的固体口服缓释药物剂型的制备中可被视为“中间体”)具有如通过破碎强度、开裂力和/或抗压碎性所表示的提高了的硬度。

[1012] 具体而言,在某些实施方案中,本发明提供了缓释基质制剂,其以约15mg包含在所述缓释基质制剂中的量包含呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡,或包含等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,所述缓释基质制剂具有至少约70N的破碎强度和/或至少约140N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度,优选至少约90N的破碎强度和/或至少约150N的开裂力和/或至少约1.2mm的开裂时刺入深度,更优选至少约100N的破碎强度和/或至少约160N的破碎力和/或至少约1.3mm的开裂时刺入深度。

[1013] 具体而言,在某些实施方案中,本发明提供了缓释基质制剂,其以约30mg包含在所述缓释基质制剂中的量包含呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡,或包含等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,所述缓释基质制剂具有至少约80N的破碎强度和/或至少约110N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度,优选至少约100N的破碎强度和/或至少约120N的开裂力和/或至少约1.2mm的开裂时刺入深度,更优选至少约120N的破碎强度和/或至少约130N的开裂力和/或至少约1.3mm的开裂时刺入深度。

[1014] 具体而言,在某些实施方案中,本发明提供了缓释基质制剂,其以约60mg包含在所述缓释基质制剂中的量包含呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡,或包含等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,所述缓释基质制剂具有至少约100N的破碎强度和/或至少约130N的开裂力和/或至少约1.0mm的开裂时刺入深度,优选至少约120N的破碎强度和/或至少约140N的开裂力和/或至少约1.05mm的开裂时刺入深度,更优选至少约135N的破碎强度和/或至少约150N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度。

[1015] 具体而言,在某些实施方案中,本发明提供了缓释基质制剂,其以约100mg包含在所述缓释基质制剂中的量包含呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡,或包含等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,所述缓释基质制剂具有至少约80N的破碎强度和/或至少约100N的开裂力和/或至少约0.7mm的开裂时刺入深度,优选至少约100N的破碎强度和/或至少约105N的开裂力和/或至少约0.75mm的开裂时刺入深度,更

优选至少约120N的破碎强度和/或至少约110N的开裂力和/或至少约0.8mm的开裂时刺入深度。

[1016] 具体而言,在某些实施方案中,本发明提供了缓释基质制剂,其以约200mg包含在所述缓释基质制剂中的量包含呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡,或包含等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,所述缓释基质制剂具有至少约110N的破碎强度和/或至少约100N的开裂力和/或至少约0.9mm的开裂时刺入深度,优选至少约125N的破碎强度和/或至少约115N的开裂力和/或至少约1.0mm的开裂时刺入深度,更优选至少约140N的破碎强度和/或至少约130N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度。

[1017] 增加硬度的方法

[1018] 本发明此外还涉及增加包含缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的方法,所述缓释基质制剂包含:

[1019] -治疗有效量的吗啡或其药学上可接受的盐(优选硫酸吗啡),和

[1020] -聚环氧乙烷,

[1021] 其中所述剂型可通过至少以下步骤获得:

[1022] (a) 将至少吗啡或其药学上可接受的盐与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1023] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,

[1024] (c) 以及任选地使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[1025] 所述方法的特征在于约50%或更多的在步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[1026] 本发明还涉及聚环氧乙烷颗粒用于增加包含缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的用途,所述缓释基质制剂包含:

[1027] -治疗有效量的吗啡或其药学上可接受的盐,优选硫酸吗啡,和

[1028] -聚环氧乙烷,

[1029] 其中所述剂型可通过至少以下步骤获得:

[1030] (a) 将至少吗啡或其药学上可接受的盐与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物;以及

[1031] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)筛子;以及任选地

[1032] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[1033] 在上述方法和用途的优选实施方案中,使用上文中针对聚环氧乙烷的粒度分布和/或近似分子量所指定的相同优选值或范围。此外,优选地,在上述方法和用途的步骤(c)中,将缓释基质制剂经受约65°C至约85°C的温度约15分钟至约2小时的时间段,更优选经受约70°C至约80°C的温度约20分钟至约1小时的时间段,最优选经受约72°C至约78°C的温度约30分钟至约45分钟的时间段。

[1034] 在某些实施方案中,通过上述方法和用途,使破碎强度增加至至少约200N和/或使开裂力增加至至少约150N和/或使抗压碎性增加至至少约400N。优选地,使破碎强度增加至至少约250N和/或使开裂力增加至至少约170N和/或使抗压增加至至少约500N。更优选地,

使破碎强度增加至至少约300N和/或使开裂力增加至至少约200N。甚至更优选地,使破碎强度增加到至少约350N和/或使开裂力增加到至少约215N。最优选地,使破碎强度增加至至少约400N和/或使开裂力增加到至少约230N。据信增加硬度(如通过破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性所表示的)的方法以及本发明的相应用途原则上同样可以与其它活性剂,特别是其它阿片类药物和阿片类药物的其它盐,特别是其它阿片类药物和阿片类药物的其它盐(包括吗啡的其它盐)结合使用。

[1035] 物理操作

[1036] 物理操作含阿片类药物的片剂以获得粉剂通常是制备用于滥用(诸如用于吸入或溶解并注射,这可允许通过增加表面积来立即获得活性成分)的片剂的第一步。操作片剂的常用工具是家用工具,诸如汤匙、刀、切割器、磨碎器、切片机和研磨机。

[1037] 观察到,由于如上解释的和实施例中所举例说明的它们的改善的硬度,本发明的固体口服缓释药物剂型不太可能被物理操纵,因为它们更难以用常见且易于获得的(例如,家用的)工具压碎、破裂、磨碎、研磨或碾碎。与商购可得的参考产品(例如MS Contin[®])相比,本发明的剂型更难以操作,因此将需要更多的时间和精力例如来制备微细粉末。同样,当例如通过研磨或碾磨来从本发明的剂型制备粉末时,通常所得的颗粒仍比相应的参考产品MS Contin[®]更粗(即,总体粒度更大)。参见下文中的实施例12。

[1038] 在某些实施方案中,本发明涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中将所述剂型在两把汤匙之间压碎或用研钵和研杵压碎,导致小于约10%,优选小于约5%,更优选小于约2.5%的所得颗粒具有小于1000 μ m的粒度。在这些实施方案中,压碎可以进行长达约5分钟。在压碎之前,可以已例如通过在烘箱中加热或通过微波处理对剂型进行了热处理。可以在至少约50 $^{\circ}$ C、至少约90 $^{\circ}$ C、至少约200 $^{\circ}$ C或至少约230 $^{\circ}$ C的温度下进行热处理。热处理可以持续至少约2小时、至少约3小时或至少约4小时。

[1039] 在某些实施方案中,在热预处理(例如,在如上指定的90 $^{\circ}$ C或230 $^{\circ}$ C下在烘箱中持续延长的时间段)后,根据本发明的剂型可变得更硬,使得当例如用研钵和研杵操作这样预处理的剂型5分钟时,仅发生少量破裂。另外,冷冻和微波预处理条件都不会改变或促进本发明剂型的操作。

[1040] 在某些实施方案中,由于其提高的硬度,本发明的剂型可被压扁至一定程度(即,达到如与它们在压扁前的原始厚度相比(以例如通过测厚仪测量的厚度%表示的)的一定厚度的压平的剂型)而不会破裂。可用Carver型台式压力机或另一种仪器(诸如锤子)施加力。在使用锤子的情况下,可从基本垂直于剂型直径(或宽度)的方向手动施加锤击。在某些情况下,压扁可能不会导致将剂型(例如,片剂)破裂成碎片;然而,可能会发生边缘裂开和裂纹。

[1041] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,其可以至少被压扁而不会破裂,其特征在于压扁后的片剂厚度对应于不超过压扁前片剂厚度的约60%,优选不超过压扁前片剂厚度的约40%,更优选不超过压扁前片剂厚度的约20%。

[1042] 在某些特定的实施方案中,在0.5小时后从压扁至不超过压扁前剂型厚度的约60%的本发明的固体口服缓释药物剂型中释放的硫酸吗啡的量与如通过在0.5小时后在USP装置1(篮)中以100rpm在37 $^{\circ}$ C下于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行的体外溶出所测量的从相应的未压扁的剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约20%-点,优选不超过

10% - 点。

[1043] 优选地,在0.5小时后和1小时后从这种压扁的剂型中释放出的硫酸吗啡的量与如通过在0.5小时后和1小时后在USP装置1(篮)中以100rpm在37°C下于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行的体外溶出所测量的未压扁的剂型偏差不超过约20% - 点,优选不超过约10% - 点。

[1044] 已观察到硫酸吗啡的体外释放速率与粒度直接相关。当对本发明的剂型进行物理操作,即切成各种尺寸的片(诸如二等分或四等分)或切片时,这种粒度的减小增加了剂型的表面积,因此,溶出速率增加。还已经观察到,在碾磨的情况下,即使碾磨的颗粒小于切割或切片的颗粒,但对于碾磨的颗粒而言溶出速度仍然较慢。不希望受到任何理论的束缚,据信这与本发明剂型中包含的聚环氧乙烷的水凝胶性质相关。随着粒度的进一步减小,胶凝作用变得更加明显,从而降低了溶出速率。参见下文中的实施例10。然而重要的是,由于物理操作后粒度减小而引起的溶出速率的任何增加均不会显著影响缓释放/控释性质。即使在操作后,对于本发明的剂型仍保持一定程度的控释。

[1045] 常见溶剂的体外溶出速率

[1046] 已经观察到,硫酸吗啡在水或SGF中从本发明的剂型中溶出的速率与温度和物理操作的程度(以及由物理操作剂型(诸如通过切片、研磨或碾磨等)产生的粒度)相关。这也适用于其它(常见)溶剂,诸如家用溶剂,各种有机溶剂或缓冲溶液。相应的体外溶出研究示于下文的实施例11中。用完整和碾磨的剂型研究了从根据本发明的某些剂型中提取硫酸吗啡的方法,并在多种溶剂中和在室温以及如实施例11中所述的升高的温度(90°C)下将其与完整的和经研磨的参考产品商购可得的MS Contin[®]进行了比较。

[1047] 胶凝化/可注射性

[1048] 对本发明的完整、切片和碾磨的剂型进行一系列全面的体外测试,以评其对注射滥用的抵抗力。对于完整、切片和碾磨的片剂,该测试包括三种体积(2mL、5mL、10mL),总共四种可注射溶剂(水、盐溶液、40%乙醇和95%乙醇),在室温(即,25°C)和升高的温度(60°C或90°C)下,在以200RPM搅拌和不搅拌的情况下。在一些测试中,在可注射性测试之前,通过在烘箱中加热或通过微波对剂型进行预处理。在一些条件下,将本发明的剂型与呈完整、切片和磨碎形式的商购可得的参考剂型MS Contin[®]进行比较。通常使用迭代过程(通过可注射性决策树举例说明的,请参见图98(a)和图98(b))进行注射能力测试,由此首先尝试将提取介质吸入小针规格(27规)中。如果可将≤10%的初始提取介质吸入注射器,则随后应尝试更大的针(25规、22规和18规)。当≥10%是可注射的时,记录体积并通过分析测试分析可注射液体中的硫酸吗啡含量。然而,在采用热或微波预处理的可注射性测试中,仅使用18规针。在使用40%或95%乙醇作为提取介质的可注射性测试中,使用了27规和18规针。该方法的细节连同结果示于下文的实施例13中。

[1049] 可观察到,参考产品MS Contin[®](完整以及切片和研磨的)可以容易快速地从少量溶剂中提取,并且可以容易地吸入小的27规针中。与室温相比,将样品加热至90°C甚至进一步增加了硫酸吗啡的释放。相反,含有聚环氧乙烷的本发明的经测试的剂型很难在实验室条件下制备用于注射。在大多数情况下,即使使用相对较大体积(10mL)的溶剂,实验也无法产生足够的可注射材料进行粘度分析。将温度升高至90°C对于根据本发明的剂型也增加了

硫酸吗啡的释放,但所回收的吗啡的量仍大大低于比较剂MS Contin[®]。在这些测试中通过切片或碾磨操作的根据本发明的片剂形成凝胶状材料,所述凝胶状材料通常需要较大的针规,但仍然导致可注射液体的低回收率。

[1050] 利用根据本发明的完整剂型在10mL的40%或95%乙醇中进行1小时的提取尝试导致非常少量的吗啡回收,特别地在室温下提取时不超过2%的吗啡回收率,以及即使在60°C下提取时,也无法回收超过7%的吗啡(见图101和102)。在室温下或60°C下放置30分钟后,在10mL的40%乙醇中利用根据本发明的碾磨的剂型进行的提取尝试(图103)中,根本无法回收吗啡。在60°C下放置30分钟后,由于溶液在该温度下的粘度增加,只能从10mL的95%乙醇中回收很少量的吗啡。在室温下放置30分钟后,从10mL的95%乙醇中的提取更高(参见图104)。然而,潜在的滥用者通常不进行乙醇注射,更不用说大体积(诸如10mL)了。

[1051] 根据本发明的剂型的热预处理(诸如在烘箱中在例如170°C或230°C的温度下加热数几分钟或在微波中处理)仅对从完整片剂中回收的吗啡量有较小影响,并且在于室温自来水中提取1小时时,在经切片的片剂的情况下,仅稍微增加了吗啡的回收量(见图105、图107)。对于碾磨的剂型(参见图106、图109),可观察到在这种热预处理之后回收量的增加,但即使使用大的18规针,总的回收量仍然很低。这适用于小(2mL)以及大(10mL)提取体积的室温水。当使用接近沸点温度(90°C)的水进行提取时,也可观察到关于热或微波预处理对提取性的影响的相同趋势。

[1052] 不希望受到任何理论的束缚,据信来自根据本发明的剂型的可用于静脉内注射的回收吗啡的量一方面取决于含有聚环氧乙烷作为基质材料的剂型的胶凝特性(影响可吸入针中的体积),另一方面取决于硫酸吗啡本身在被选择用于提取的相应溶剂中的溶解度(决定回收的吗啡量)。这些因素还受到提取过程中施加的条件(温度、孵育时间、搅拌)的影响。

[1053] 总体而言,与MS Contin[®]相比,根据本发明的片剂B、D和E对提取的准备具有很高的抵抗力,并且通常需要使用大口径针(例如,18规)来抽吸溶液。与MS Contin[®]相比,在广泛的测试条件下,经受此处所示的可注射性测试的所有三种剂量强度的根据本发明的剂型中的硫酸吗啡的回收率始终较低。

[1054] 相对于未预处理的样品,170°C和230°C下的热预处理或微波预处理通常会增加能够被注射的硫酸吗啡的量。然而,对静脉滥用提取的明显抵抗得以保留,并且在滥用者通常偏爱的低提取体积(即,2mL)下,可用的硫酸吗啡的量相对较低(不超过相应片剂所含剂量的10-30%)。

[1055] 总体而言,这些数据表明,根据本发明的剂型难以准备通过注射滥用。首先,由于它们相对于参考MS Contin[®]具有更高的硬度,因此它们更难以操作(减少成小颗粒)。另外,当被操作并溶解在小体积的可注射溶剂中时,包含聚环氧乙烷的根据本发明的剂型形成粘稠的凝胶状材料,使得难以通过针(因此需要更大的针),或在许多情况下甚至不可能。此外,当分析可注射液体的硫酸吗啡的含量时,观察到本发明的剂型仅释放少量的硫酸吗啡。此外,即使在将这些小体积的提取物长时间加热至接近沸腾温度时,根据本发明的剂型也显示出对注射用提取的实质性抵抗。

[1056] 因此,据信在尝试将剂型溶解在液体诸如水、盐水或其它家用溶剂中时,本发明的剂型中以本文指定的量存在的聚环氧乙烷可增加剂型的胶凝。与不包含任何聚环氧乙烷的

商购可得的参考产品相比,这种胶凝作用导致在此类溶剂中从本发明的剂型中提取吗啡(硫酸盐)的提取性普遍较低,以及本文所述的注射性降低。该作用进一步有助于防止或减少滥用根据本发明的剂型的可能性。

[1057] 因此,本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约20%、优选小于约10%、更优选小于约5%,由此在室温下在不搅拌或搅拌的情况下将一种完整剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行溶出1小时或24小时,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1058] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约65%,优选小于约40%,更优选小于约30%,更优选小于约25%,最优选小于约20%,由此在90°C下在不搅拌或搅拌的情况下将一种完整剂型在2ml、5ml或10ml水中进行提取1小时或24小时,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1059] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约30%,优选小于约20%,更优选小于约15%,由此在90°C下在不搅拌或搅拌的情况下将一种完整剂型在2ml、5ml或10ml盐水中进行提取24小时,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1060] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约15%,优选小于约10%,更优选小于约5%,由此在室温下在不搅拌或搅拌的情况下将一种切片的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1061] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约50%,优选小于约35%,更优选小于约20%,由此在90°C下在不搅拌或搅拌的情况下将一种切片的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1062] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约20%,优选小于约10%,更优选小于约5%,由此在室温下在不搅拌或搅拌的情况下将一种碾磨的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1063] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约30%,优选小于约20%,更优选小于约10%,由此在90°C下在不搅拌或搅拌的情况下将一种碾磨的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1064] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约5%,优选小于约3%,更优选为约2%或更小,由此在室温下在搅拌的情况下将一种完整剂型于10mL的40%或95%乙醇中进行溶出1小时,并用18规针抽吸所得溶液。

[1065] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约15%,优选小于约10%,更优选为约7%或更小,由此在60℃下在搅拌的情况下将一种完整剂型于10mL的40%或95%乙醇中进行溶出1小时,并用18规针抽吸所得溶液。

[1066] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约3%,优选小于约2%,更优选为约1%或更小,由此在室温或60℃下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL的40%乙醇中进行溶出30分钟,并用27规针或18规针抽吸所得溶液。

[1067] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约35%,优选小于约25%,更优选为约10%,甚至更优选小于约7%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL的95%乙醇中进行溶出30分钟,并用27规针或18规针抽吸所得溶液。

[1068] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约7.5%,优选小于约5%,更优选为约3%或更小,由此在60℃下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL的95%乙醇中进行溶出30分钟,并用27规针或18规针抽吸所得溶液。

[1069] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约10%,优选为约8%或更小,更优选为约6%或更小,由此在室温下在搅拌的情况下将一种完整剂型于10mL水中进行溶出1小时,并用18规针抽吸所得溶液,其中在将所述完整剂型进行溶出之前,已任选地使所述完整剂型在约170℃或约230℃下经受热处理或使其经受微波处理。

[1070] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约6%,优选为约4%或更小,更优选为约3%或更小,由此在室温下在搅拌的情况下将一种完整剂型于2mL水中进行溶出1小时,并用18规针抽吸所得溶液,其中在将所述完整剂型进行溶出之前,已任选地使所述完整剂型在约170℃或约230℃下经受热处理或使其经受微波处理。

[1071] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约40%,优选小于约30%,更优选为约20%或更小,由此在室温下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中在将所述完整剂型进行溶出之前,已任选地使所述完整剂型在约170℃或约230℃下经受热处理或使其经受微波处理。

[1072] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约10%,优选小于约7%,更优选小于约5%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于2mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中在将所述完整剂型进行溶出之前,已任选地使所述完整剂型在约170℃或约230℃下经受热处理或使

其经受微波处理。

[1073] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约15%,优选为约10%或更小,更优选为约7%或更小,由此在室温下在搅拌的情况下将一种切片的剂型于10mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中在将所述切片的剂型进行溶出之前,已任选地使所述切片的剂型在约170°C或约230°C下经受热处理或使其经受微波处理。

[1074] 本发明还涉及本文所述的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约11%,优选为约7%或更小,更优选为约5%或更小,由此在室温下在搅拌的情况下将一种切片的剂型于2mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中在将所述切片的剂型进行溶出之前,已任选地使所述切片的剂型在约170°C或约230°C下经受热处理或使其经受微波处理。

[1075] 在所有上述涉及基于可注射性试验的硫酸吗啡的回收率的实施方案中,如果在使剂型溶解之前进行热处理,则这种热处理可在约230°C下进行长达约10分钟,优选约3至约10分钟,更优选约4至约8分钟的时间段。最优选地,在切片或碾磨的剂型的情况下,在约230°C的温度下进行约4分钟或约5分钟的时间段,在完整剂型的情况下,进行约5分钟至约8分钟的时间段。在约170°C下,对于完整、切片和碾磨的剂型,热处理可以进行长达一小时的时间,优选约20至约50分钟的时间段,最优选约30至约40分钟的时间段。通常可以(例如以30秒为增量)进行微波处理,直至剂型变成金棕色。

[1076] 本发明还涉及通过使剂型溶于水或盐水中并将所得溶液吸入针中来阻止或减少从含硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型中回收硫酸吗啡的方法,该方法在剂型的制备中包括以下步骤:

[1077] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1078] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[1079] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化以形成剂型。

[1080] 而且,在该方法中,针优选为27规或更小规格(较大直径)的针,更优选为27规、25规、22规或18规针,例如参见图98中的可注射性决策树。实施例13中详细描述了可注射性测试。

[1081] 药物成瘾

[1082] 在体内研究过程中观察到(参见下文实施例17),在某些实施方案中,本发明剂型的物理化学性质提供了防止滥用的有效屏障,特别是它们提供了低的鼻内滥用可能性。

[1083] 在该研究中观察到,根据本发明的经操纵的(通过研钵和研杵研磨成粉末)剂型(特别是含有60mg硫酸吗啡的片剂;本文的片剂C,参见表I)的鼻内施用产生了短暂厌恶性鼻效应,以及与也含有60mg硫酸吗啡的经操作的参考产品MS Contin[®]的鼻内施用相比药物成瘾的峰值积极主观量度(例如,诸如药物成瘾VAS $E_{\max}$ 、ODL $E_{\max}$ 和TDA $E_{\max}$ 等的主要测量)的显著降低。鼻内施用经操作的片剂C后,吗啡暴露的速率和程度($C_{\max}$ 、AUC_{last}和AUC_{inf})最低。综上所述,研究结果表明,片剂的理化性质提供了与参考产品MS Contin[®]相比降低本发明的剂型的鼻内滥用可能性的障碍。实施例17给出了该研究的更多细节。

[1084] 包含硫酸吗啡和聚环氧乙烷的本发明的固体口服缓释药物剂型因此阻止或至少

降低了鼻内滥用的可能性。这是由于药物成瘾的减弱以及鼻腔吹入时的短暂厌恶效应(例如鼻塞、需要擤鼻涕、鼻腔刺激)。

[1085] 因此,在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约45至约75、优选约57至约63的平均“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)。

[1086] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比所述剂型的完整口服施用具有约1至约20、优选约12至约16的平均“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1087] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约9、优选约0至约3的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1088] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与完整剂型的口服施用相比所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-17至约0、优选约-10至约-5的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1089] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比,所述剂型的完整口服施用具有约-33至约-8、优选约-25至约-15的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1090] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-49至约-12、优选约-30至约-20的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1091] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约100、优选约40至约60的平均ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)。

[1092] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,所述剂型的完整口服施用具有约0至约26、优选约10至约18的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1093] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂

化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比的所述剂型的鼻内施用具有约-4至约10、优选约0至约5的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1094] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比的作为细碎粉末的所述剂型的鼻内施用具有约-26至约0、优选约-15至约-8的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1095] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比,所述剂型的完整口服施用具有约-32至约-1、优选约-18至约-10的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1096] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-50至约-7、优选约-35至约-20的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1097] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约10至约75、优选约35至约55的平均TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)。

[1098] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,剂型完好的口服施用具有约1至约25、优选约12至约16的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1099] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-40至约11、优选约-5至约5的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1100] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与所述剂型的完整口服施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-47至约0、优选约-25至约-15的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1101] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比,所述剂型的完整口服施用具有约-33至约0、优选约-27至约-20的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1102] 在某些实施方案中,本发明涉及如本文所述的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂

化物或水合物,其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MSContin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-50至约-22、优选约-40至约-30的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1103] 治疗方法

[1104] 本发明还涉及治疗有需要的受试者的疼痛的方法,该方法包括向受试者施用如本文所定义的根据本发明的固体口服缓释药物剂型。同样,本发明还涉及如本文所定义的根据本发明的固体口服缓释药物剂型用于制造用于治疗受试者的疼痛的药剂方面的用途。

[1105] 优选地,所述受试者是患者,更优选地是哺乳动物,最优选是人患者。

[1106] 本发明的固体口服缓释药物剂型可用于治疗或预防急性或慢性疼痛。例如,剂型可用于治疗或预防疼痛,包括但不限于癌症疼痛、中枢性疼痛、劳动疼痛、心肌梗塞疼痛、胰腺疼痛、绞痛、术后疼痛、头痛、肌肉疼痛以及与重症监护相关的疼痛。本发明的固体口服缓释药物剂型还可用于治疗或预防受试者的与炎症或炎性疾病相关的疼痛。在身体组织发炎的部位会发生炎症或炎性疾病,这可以是局部炎症反应和/或全身性炎症。

[1107] 在某些实施方案中,所述方法包括每天两次或每12小时一次向受试者施用固体口服缓释剂型。在该实施方案中,镇痛作用优选持续至少约12小时。

[1108] 在镇痛作用优选持续至少约8小时的情况下,还可每天3次或每8小时一次向受试者施用本发明的固体口服缓释剂型。

[1109] 在某些实施方案中,特别是在慢性疼痛或例如癌症疼痛的治疗中,可将本发明的剂型与包含相同或另一种镇痛药(诸如另一种阿片类药物)作为治疗爆发性疼痛的急救药物的立即释放剂型组合施用。

[1110] 另外的实施方案

[1111] 鉴于上述情况,本发明的某些实施例涉及以下项:

[1112] 1.一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[1113] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1114] -聚环氧乙烷。

[1115] 2.一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂包含:

[1116] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1117] -聚环氧乙烷

[1118] 并且可至少通过以下步骤获得:

[1119] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1120] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[1121] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。

[1122] 3.实施方案2的固体口服缓释药物剂型,其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[1123] 4.实施方案3的固体口服缓释药物剂型,其中约70%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[1124] 5.实施方案4的固体口服缓释药物剂型,其中约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通

过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[1125] 6.实施方案2至5中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。

[1126] 7.实施方案6的固体口服缓释药物剂型,其中约70%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。

[1127] 8.实施方案7的固体口服缓释药物剂型,其中约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。

[1128] 9.实施方案2至8中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1129] 10.实施方案9的固体口服缓释药物剂型,其中约70%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1130] 11.实施方案10的固体口服缓释药物剂型,其中约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1131] 12.实施方案11的固体口服缓释药物剂型,其中约96%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1132] 13.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[1133] 14.实施方案13的固体口服缓释药物剂型,其中存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[1134] 15.实施方案14的固体口服缓释药物剂型,其中存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。

[1135] 16.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。

[1136] 17.实施方案2至16中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[1137] 18.实施方案17的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[1138] 19.实施方案18的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000,或约1,000,000或约2,000,000。

[1139] 20.实施方案2至19中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒源自单一等级的聚环氧乙烷或源自两种或更多种等级的聚环氧乙烷的组合。

[1140] 21.实施方案20的固体口服缓释药物剂型,其中将以下聚环氧乙烷等级中的一种或多种在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒:

[1141] 一种聚环氧乙烷,其近似分子量为约900,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测定5%(按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在8,800至17,600mPas(cP)的范围内的粘度;

[1142] 一种聚环氧乙烷,其近似分子量为约1,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、1号转子在10rpm下测定2% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在400至800mPas (cP)的范围内的粘度;和

[1143] 一种聚环氧乙烷,其近似分子量为约2,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、3号转子在10rpm下测定2% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在2,000至4,000mPas (cP)的范围内的粘度。

[1144] 22.一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[1145] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1146] -聚环氧乙烷,

[1147] 其中所述固化的缓释基质制剂可通过至少以下步骤获得:

[1148] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1149] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[1150] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化;

[1151] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子;并且其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[1152] 23.实施方案2至22中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中步骤(b)包括将所述组合物的干式压制。

[1153] 24.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂的固化在至少聚环氧乙烷的软化点的温度下进行。

[1154] 25.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂的固化在约65℃至约85℃的温度下进行。

[1155] 26.实施方案25的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂的固化在约72℃至约78℃的温度下进行。

[1156] 27.实施方案26的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂的固化在约72℃、约75℃或约78℃的温度下进行。

[1157] 28.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中将缓释基质制剂的固化进行至少约20分钟的时间段。

[1158] 29.实施方案28的固体口服缓释药物剂型,其中将缓释基质制剂的固化进行至少约30分钟的时间段。

[1159] 30.实施方案28的固体口服缓释药物剂型,其中将缓释基质制剂的固化进行至少约20分钟至约75分钟的时间段。

[1160] 31.实施方案29的固体口服缓释药物剂型,其中将缓释基质制剂的固化进行至少约30分钟至约60分钟的时间段。

[1161] 32.实施方案31的固体口服缓释药物剂型,其中将缓释基质制剂的固化进行至少约30分钟至约45分钟的时间段。

[1162] 33.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中用薄膜包衣涂覆缓释基质制剂。

[1163] 34. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中以按缓释基质制剂的重量计约55%至约95%的量将聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1164] 35. 实施方案34的固体口服缓释药物剂型, 其中以按缓释基质制剂的重量计约60%至约90%的量将聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1165] 36. 实施方案35的固体口服缓释药物剂型, 其中以按缓释基质制剂的重量计约78%至约90%的量将聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1166] 37. 实施方案35的固体口服缓释药物剂型, 其中以按缓释基质制剂的重量计约60%至约70%的量将聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1167] 38. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中将存在于剂型中的硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约5%至约40%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1168] 39. 实施方案38的固体口服缓释药物剂型, 其中将存在于剂型中的硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约8%至约35%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1169] 40. 实施方案39的固体口服缓释药物剂型, 其中将存在于剂型中的硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约10%至约20%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1170] 41. 实施方案39的固体口服缓释药物剂型, 其中将存在于剂型中的硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约25%至约35%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1171] 42. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中以基于半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的量和包含在所述缓释基质制剂中的聚环氧乙烷的量计算的约1:100至约1:1的重量比, 将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1172] 43. 实施方案42的固体口服缓释药物剂型, 其中以1:20至约1:1.25的重量比将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1173] 44. 实施方案43的固体口服缓释药物剂型, 其中以1:10至约1:1.7的重量比将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1174] 45. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以约10mg至约250mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1175] 46. 实施方案45的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以约15mg至约200mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1176] 47. 实施方案46的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以约15mg、约30mg、约60mg、约100mg或约200mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩

尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1177] 48. 实施方案2至47中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中剂型还可通过以下步骤获得:

[1178] (d) 用一种或多种包衣涂覆步骤(c)的固化的缓释基质制剂。

[1179] 49. 实施方案1或实施方案48的固体口服缓释药物剂型,其中剂型包含至少一种包衣,其为薄膜衣。

[1180] 50. 实施方案48或49的固体口服缓释药物剂型,其中所述一种或多种包衣按重量计占整个固体口服缓释药物剂型的约5%或更少。

[1181] 51. 实施方案49或50的固体口服缓释药物剂型,其中所述膜衣包含羟基丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石、色素或其两种或更多种的任意混合物。

[1182] 52. 一种呈片剂形式的前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型。

[1183] 53. 一种呈片剂形式的实施方案52的固体口服缓释药物剂型,其中片剂的长度大于片剂的宽度和厚度,并且片剂的厚度小于或等于片剂的宽度。

[1184] 54. 实施方案53的固体口服缓释药物剂型,其中片剂的长度为片剂的宽度和/或厚度的至少约1.5倍,并且宽度为片剂的厚度的至少2倍。

[1185] 55. 实施方案54的固体口服缓释药物剂型,其中片剂的长度为片剂的宽度的至少约2倍以及为厚度的约4倍。

[1186] 56. 实施方案55的固体口服缓释药物剂型,其中片剂的宽度为片剂的厚度的至少约3倍。

[1187] 57. 实施方案53至56中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中剂型为椭圆形或矩形片剂。

[1188] 58. 实施方案53至57中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中所述片剂的一个或两个正面的表面是凸出的或具有凸出的部分。

[1189] 59. 实施方案53至57中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中所述片剂的一个或两个正面的表面具有凸出或凹陷的部分。

[1190] 60. 实施方案59的固体口服缓释药物剂型,其中凹陷部分沿着由片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。

[1191] 61. 实施方案59或60的固体口服缓释药物剂型,其中片剂在凹陷部分的最小厚度不小于片剂的最小厚度的0.25倍。

[1192] 62. 前述实施方案中任一项的的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[1193] 63. 实施方案62的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约250N的破碎强度。

[1194] 64. 实施方案63的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约300N的破碎强度。

[1195] 65. 实施方案64的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约350N的破碎强度。

[1196] 66. 实施方案65的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约400N的破碎强度。

[1197] 67. 前述实施方案中任一项的的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约150N的开裂力。

[1198] 68. 实施方案67的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约170N的开裂力。

[1199] 69. 实施方案68的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约200N的开裂力。

- [1200] 70. 实施方案69的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约230N的开裂力。
- [1201] 71. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约1.25mm的开裂时刺入深度。
- [1202] 72. 实施方案71的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约1.5mm的开裂时刺入深度。
- [1203] 73. 实施方案72的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约1.75mm的开裂时刺入深度。
- [1204] 74. 实施方案73的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约2mm的开裂时刺入深度。
- [1205] 75. 前述实施方案中任一项的的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。
- [1206] 76. 实施方案75的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约500N的抗压碎性。
- [1207] 77. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂包含一种或两种药学上可接受的赋形剂。
- [1208] 78. 实施方案77的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂包含润滑剂。
- [1209] 79. 实施方案78的固体口服缓释药物剂型,其中以按所述缓释基质制剂的重量计约0.1%至约5%的量包含润滑剂。
- [1210] 80. 实施方案79的固体口服缓释药物剂型,其中以按所述缓释基质制剂的重量计约0.75%至约2%的量包含润滑剂。
- [1211] 81. 实施方案78至80中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中润滑剂为硬脂酸镁或包含硬脂酸镁。
- [1212] 82. 实施方案77至81的固体口服缓释药物剂型,其中缓释基质制剂包含助流剂。
- [1213] 83. 实施方案82的固体口服缓释药物剂型,其中以按所述缓释基质制剂的重量计约0.1%至约2.5%的量包含助流剂。
- [1214] 84. 实施方案83的固体口服缓释药物剂型,其中以按所述缓释基质制剂的重量计约0.4%至约0.6%的量包含助流剂。
- [1215] 85. 实施方案82至84中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中助流剂为胶体二氧化硅或包含胶体二氧化硅。
- [1216] 86. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1217] 87. 实施方案86的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1218] 88. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1219] 89. 实施方案88的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/

mol) 或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1220] 90. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $30\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $100\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf} 每 15mg 半(五水硫酸)吗啡(分子量为 $758.8\text{g}/\text{mol}$) 或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1221] 91. 实施方案90的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $40\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $80\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf} 每 15mg 半(五水硫酸)吗啡(分子量为 $758.8\text{g}/\text{mol}$) 或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1222] 92. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以约 15mg 的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为 $758.8\text{g}/\text{mol}$) 的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中, 所述剂型在施用后提供约 $3\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $9\text{ng}/\text{mL}$ 的吗啡的 C_{max} 。

[1223] 93. 实施方案92的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $4\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $7\text{ng}/\text{mL}$ 的施用后吗啡的 C_{max} 。

[1224] 94. 实施方案92或93的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $30\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $70\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_t 。

[1225] 95. 实施方案94的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $40\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $60\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_t 。

[1226] 96. 实施方案92至95中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $35\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $70\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_{inf} 。

[1227] 97. 实施方案96的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $40\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $65\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_{inf} 。

[1228] 98. 实施方案92至97中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在禁食状态下施用后提供约1小时至约4.5小时或约2小时至约3.5小时的 T_{max} 。

[1229] 99. 实施方案98的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在禁食状态下施用后提供约2小时至约6小时或约3小时至约5小时的 T_{max} 。

[1230] 100. 实施方案1至91中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以约 30mg 的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为 $758.8\text{g}/\text{mol}$) 的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中, 所述剂型在施用后提供约 $8\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $18\text{ng}/\text{mL}$ 的吗啡的 C_{max} 。

[1231] 101. 实施方案100的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $9\text{ng}/\text{mL}$ 至约 $17\text{ng}/\text{mL}$ 的吗啡的 C_{max} 。

[1232] 102. 实施方案100或101的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $90\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $180\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_t 。

[1233] 103. 实施方案102的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $105\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $165\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_t 。

[1234] 104. 实施方案100至103中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $110\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $230\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_{inf} 。

[1235] 105. 实施方案104的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约 $120\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 至约 $210\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 的吗啡的 AUC_{inf} 。

- [1236] 106. 实施方案100至105中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在禁食状态下施用后提供约1小时至约6小时的 $T_{\max}$ 。
- [1237] 107. 实施方案106的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在禁食状态下施用后提供约2小时至约4小时的 $T_{\max}$ 。
- [1238] 108. 实施方案1至91中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中将硫酸吗啡以约60mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中,所述剂型在施用后提供约14ng/mL至约36ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$ 。
- [1239] 109. 实施方案108的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约17ng/mL至约30ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$ 。
- [1240] 110. 实施方案108或109的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约175ng*hr/mL至约325ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t 。
- [1241] 111. 实施方案110的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约195ng*hr/mL至约305ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t 。
- [1242] 112. 实施方案108的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约190ng*hr/mL至约340ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$ 。
- [1243] 113. 实施方案112的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约210ng*hr/mL至约320ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$ 。
- [1244] 114. 实施方案108至113中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在禁食状态下施用后提供约1小时至约6小时的 $T_{\max}$ 。
- [1245] 115. 实施方案114的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在禁食状态下提供约2小时至约5小时的 $T_{\max}$ 。
- [1246] 116. 实施方案1至91中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中将硫酸吗啡以约100mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中,所述剂型在施用后提供约26ng/mL至约60ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$ 。
- [1247] 117. 实施方案116的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约30ng/mL至约50ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$ 。
- [1248] 118. 实施方案116或117的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约360ng*hr/mL至约640ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t 。
- [1249] 119. 实施方案118的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约390ng*hr/mL至约610ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t 。
- [1250] 120. 实施方案116至119中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约370ng*hr/mL至约650ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$ 。
- [1251] 121. 实施方案120的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约395ng*hr/mL至约620ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$ 。
- [1252] 122. 实施方案116至121中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在禁食状态下施用后提供约0.5小时至约5小时或约2小时至约4.5小时的 $T_{\max}$ 。
- [1253] 123. 实施方案116至121中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在禁食状态

下施用后提供约2小时至约8小时或约4小时至约7小时的 $T_{\max}$ 。

[1254] 124. 实施方案1至91中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以约200mg的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中, 所述剂型在施用后提供约52ng/mL至约120ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$ 。

[1255] 125. 实施方案124的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约60ng/mL至约105ng/mL的吗啡的 $C_{\max}$ 。

[1256] 126. 实施方案124或125的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约700ng*hr/mL至约1350ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t 。

[1257] 127. 实施方案126的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约800ng*hr/mL至约1250ng*hr/mL的吗啡的 AUC_t 。

[1258] 128. 实施方案124至127中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约750ng*hr/mL至约1400ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$ 。

[1259] 129. 实施方案128的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约850ng*hr/mL至约1300ng*hr/mL的吗啡的 $AUC_{\inf}$ 。

[1260] 130. 实施方案124至129中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在禁食状态下施用后提供约1小时至约6小时或约2小时至约5小时的 $T_{\max}$ 。

[1261] 131. 实施方案124至129中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在禁食状态下施用后提供约5小时至约10小时或约6小时至约8小时的 $T_{\max}$ 。

[1262] 132. 实施方案86至121和124至129中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中在向处于禁食或进食状态的健康人受试者单剂量施用所述剂型后测定吗啡的 $C_{\max}$ 、 AUC_t 和/或 $AUC_{\inf}$ 。

[1263] 133. 实施方案86至121和124至129中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中吗啡的 $C_{\max}$ 、 AUC_t 和/或 $AUC_{\inf}$ 是在向处于禁食或进食状态的健康人受试者单剂量施用所述剂型后测定的一个或多个平均值。

[1264] 134. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:

[1265] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和

[1266] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[1267] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[1268] 135. 实施方案134的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约300N的破碎强度。

[1269] 136. 实施方案135的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约400N的破碎强度。

[1270] 137. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:

[1271] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和

[1272] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;

[1273] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。

- [1274] 138. 实施方案137的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约200N的开裂力。
- [1275] 139. 实施方案138的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约230N的开裂力。
- [1276] 140. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:
- [1277] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和
- [1278] -近似分子量为约900,000至约2,000,000的聚环氧乙烷;
- [1279] 所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。
- [1280] 141. 实施方案140的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约500N的抗压碎性。
- [1281] 142. 实施方案134至141中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中所述聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。
- [1282] 143. 实施方案142的固体口服缓释药物剂型, 其中所述聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。
- [1283] 144. 实施方案134至143中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中用于制备剂型的聚环氧乙烷的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。
- [1284] 145. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:
- [1285] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和
- [1286] -聚环氧乙烷;
- [1287] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且
- [1288] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。
- [1289] 146. 实施方案145的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且所述剂型具有至少约300N的破碎强度。
- [1290] 147. 实施方案146的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约400N的破碎强度。
- [1291] 148. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:
- [1292] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和
- [1293] -聚环氧乙烷;
- [1294] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且
- [1295] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。
- [1296] 149. 实施方案148的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约5ng/mL至

约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且所述剂型具有至少约200N的开裂力。

[1297] 150. 实施方案149的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约230N的开裂力。

[1298] 151. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[1299] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1300] -聚环氧乙烷;

[1301] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[1302] 所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。

[1303] 152. 实施方案151的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且所述剂型具有至少约500N的抗压碎性。

[1304] 153. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[1305] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1306] -聚环氧乙烷;

[1307] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[1308] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。

[1309] 154. 实施方案153的固体口服缓释药物剂型,所述剂型在施用后提供约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[1310] 所述剂型具有至少约300N的破碎强度。

[1311] 155. 实施方案154的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约400N的破碎强度。

[1312] 156. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型,所述缓释基质制剂包含:

[1313] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1314] -聚环氧乙烷;

[1315] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且

[1316] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。

[1317] 157. 实施方案156的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t和/或剂量调整的AUC_{inf}每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且

[1318] 所述剂型具有至少约200N的开裂力。

[1319] 158. 实施方案157的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约230N的开裂力。

[1320] 159. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:

[1321] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和

[1322] -聚环氧乙烷;

[1323] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t和/或剂量调整的AUC_{inf}每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且

[1324] 所述剂型具有至少约400N的抗压碎性。

[1325] 160. 实施方案159的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的AUC_t和/或剂量调整的AUC_{inf}每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且

[1326] 所述剂型具有至少约500N的抗压碎性。

[1327] 161. 实施方案160的固体口服缓释药物剂型, 其中已使用特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子的聚环氧乙烷颗粒制备了所述剂型。

[1328] 162. 实施方案134至161中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[1329] 163. 实施方案162的固体口服缓释药物剂型, 其中存在于剂型中的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。

[1330] 164. 实施方案163的固体口服缓释药物剂型, 其中所述聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。

[1331] 165. 实施方案134至164中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中以按缓释基质制剂的重量计约55%至约95%的量将聚环氧乙烷包含在缓释基质制剂。

[1332] 166. 实施方案165的固体口服缓释药物剂型, 其中以按缓释基质制剂的重量计约64%至约87%的量将聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1333] 167. 实施方案134至166中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约5%至约40%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1334] 168. 实施方案166的固体口服缓释药物剂型, 其中将硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约12%至约33%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1335] 169. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS **Contin**[®]是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[1336] 170. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,

[1337] 其中所述参考片剂包含:

[1338] a) 硫酸吗啡: 15mg/片剂

[1339] b) 乳糖(喷雾干燥的): 85mg/片剂

[1340] c) 鲸蜡硬脂醇: 35mg/片剂

[1341] d) 羟基乙基纤维素: 10mg/片剂

[1342] e) 滑石: 3mg/片剂

[1343] f) 硬脂酸镁: 2mg/片剂

[1344] g) **Opadry**[®]包衣: 5mg/片剂。

[1345] 171. 实施方案169或实施方案170的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1346] 172. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS **Contin**[®]是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[1347] 173. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,

[1348] 其中所述参考片剂包含:

[1349] a) 硫酸吗啡: 30mg/片剂

[1350] b) 乳糖(喷雾干燥的): 70mg/片剂

[1351] c) 鲸蜡硬脂醇: 35mg/片剂

[1352] d) 羟基乙基纤维素: 10mg/片剂

[1353] e) 滑石: 3mg/片剂

[1354] f) 硬脂酸镁: 2mg/片剂

[1355] g) **Opadry**[®]包衣: 5mg/片剂。

[1356] 174. 实施方案172或实施方案173的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约300N的破碎强度和/或至少约230N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1357] 175. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[1358] 176. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,

[1359] 其中所述参考片剂包含:

[1360] a) 硫酸吗啡: 60mg/片剂

[1361] b) 乳糖(喷雾干燥的): 42.2mg/片剂

[1362] c) 鲸蜡硬脂醇: 32.8mg/片剂

[1363] d) 羟基乙基纤维素: 10mg/片剂

[1364] e) 滑石: 3mg/片剂

[1365] f) 硬脂酸镁: 2mg/片剂

[1366] g) Opadry[®]包衣: 5mg/片剂。

[1367] 177. 实施方案175或实施方案176的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型具有至少约320N的破碎强度和/或至少约230N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1368] 178. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[1369] 179. 一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型是包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂, 其中在比较临床研究中测试时, 所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的, 并且其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,

[1370] 其中参考片剂包含:

[1371] a) 硫酸吗啡: 100mg/片剂

[1372] b) 鲸蜡硬脂醇: 35mg/片剂

[1373] c) 羟基乙基纤维素: 10mg/片剂

[1374] d) 滑石: 3mg/片剂

[1375] e) 硬脂酸镁: 2mg/片剂

[1376] f) Opadry®包衣:5mg/片剂。

[1377] 180.实施方案178或实施方案179的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约190N的裂解力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1378] 181.一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性。

[1379] 182.一种硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型是包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述缓释基质制剂中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的片剂,其中在比较临床研究中测试时,所述剂型与在基质制剂中包含等摩尔量的硫酸吗啡的参考片剂是生物等效的,并且其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约400N的抗压碎性,

[1380] 其中参考片剂包含:

[1381] a) 硫酸吗啡:200mg/片剂

[1382] b) 鲸蜡硬脂醇:70mg/片剂

[1383] c) 羟基乙基纤维素:20mg/片剂

[1384] d) 滑石:6mg/片剂

[1385] e) 硬脂酸镁:4mg/片剂

[1386] f) Opadry®包衣:10mg/片剂。

[1387] 183.实施方案181或实施方案182的硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有至少约400N的破碎强度和/或至少约210N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1388] 184.一种呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1389] 按所述缓释基质制剂的重量计约12%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1390] 按所述缓释基质制剂的重量计约87%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[1391] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[1392] 185.实施方案184的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1393] 约15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1394] 约109mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[1395] 约1mg润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[1396] 186.实施方案185的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

[1397] (a) 将半(五水硫酸)吗啡或吗啡硫酸的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以

形成组合物,

[1398] (b)使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[1399] (c)使步骤(b)的缓释基质制剂固化,

[1400] 其中步骤(a)中使用的聚乙烯颗粒的特征在于约90%或更多的聚乙烯颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[1401] 187.实施方案186的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段。

[1402] 188.实施方案187的固体口服缓释药物剂型,所述剂型具有约130mg的总重量。

[1403] 189.实施方案188的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型具有至少约230N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1404] 190.实施方案189的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型呈椭圆形或矩圆形片剂的形式,其中所述片剂的正面具有凸出表面。

[1405] 191.实施方案190的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[1406] 192.一种呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1407] 按所述缓释基质制剂的重量计约17%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1408] 按所述缓释基质制剂的重量计约82%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;和

[1409] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[1410] 193.实施方案192的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1411] 约30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1412] 约143mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;

[1413] 约2mg润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[1414] 194.实施方案193的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

[1415] (a)将半(五水硫酸)吗啡或吗啡硫酸的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1416] (b)使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[1417] (c)使步骤(b)的缓释基质制剂固化,

[1418] 其中步骤(a)中使用的聚乙烯颗粒的特征在于约90%或更多的聚乙烯颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[1419] 195.实施方案194的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段。

[1420] 196.实施方案195的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型具有约182mg的总重量。

[1421] 197. 实施方案196的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型具有至少约250N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1422] 198. 实施方案197的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型呈椭圆形或矩圆形片剂的形式, 其中所述片剂的正面具有凸出表面。

[1423] 199. 实施方案198的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型在缓释基质制剂上包含薄膜包衣, 其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[1424] 200. 一种呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含固化的缓释基质制剂, 其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1425] 按所述缓释基质制剂的重量计约18%的半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1426] 按所述缓释基质制剂的重量计约81%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷; 和

[1427] 按所述缓释基质制剂的重量计约1%的润滑剂, 优选为硬脂酸镁。

[1428] 201. 实施方案200的固体口服缓释药物剂型, 其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1429] 约60mg半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1430] 约267mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷; 和

[1431] 约3mg润滑剂, 优选为硬脂酸镁。

[1432] 202. 实施方案201的固体口服缓释药物剂型, 其中所述固化的缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

[1433] (a) 将半(五水硫酸) 吗啡或吗啡硫酸的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1434] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂, 以及

[1435] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化,

[1436] 其中步骤(a)中使用的聚乙烯颗粒的特征在于约90%或更多的聚乙烯颗粒通过60目的筛子(0.250mm; 250微米)。

[1437] 203. 实施方案202的固体口服缓释药物剂型, 其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约70°C至约78°C的温度约20分钟至约60分钟的时间段。

[1438] 204. 实施方案203的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型具有约343mg的总重量。

[1439] 205. 实施方案204的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型具有至少约280N的破碎强度和/或至少约200N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1440] 206. 实施方案205的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型呈椭圆形或矩圆形片剂的形式, 其中片剂的正面具有凸出和凹陷部分, 其中所述凹陷部分沿着由片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。

[1441] 207. 实施方案206的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型在缓释基质制剂上包含薄膜包衣, 其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[1442] 208. 一种呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含固化的缓释基质制

剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1443] 按所述缓释基质制剂的重量计约30%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1444] 按所述缓释基质制剂的重量计约68%的近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;

[1445] 按所述缓释基质制剂的重量计约0.5%的助流剂,优选为胶体二氧化硅,和

[1446] 按所述缓释基质制剂的重量计约1.5%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[1447] 209.实施方案208的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1448] 约100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1449] 约224mg近似分子量为约2,000,000的聚环氧乙烷;

[1450] 约1.5mg助流剂,优选为胶体二氧化硅,和

[1451] 约4mg润滑剂,优选为硬脂酸镁。

[1452] 210.实施方案209的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

[1453] (a)将半(五水硫酸)吗啡或吗啡硫酸的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1454] (b)使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

[1455] (c)使步骤(b)的缓释基质制剂固化,

[1456] 其中步骤(a)中使用的聚乙烯颗粒的特征在于约90%或更多的聚乙烯颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。

[1457] 211.实施方案210的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约74°C至约78°C的温度至少约40分钟。

[1458] 212.实施方案211的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型具有约343mg的总重量。

[1459] 213.实施方案212的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型具有至少约200N的破碎强度和/或至少约170N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。

[1460] 214.实施方案213的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型呈椭圆形或矩圆形片剂的形式,其中片剂的正面具有凸出和凹陷部分,其中所述凹陷部分沿着由片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。

[1461] 215.实施方案214的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。

[1462] 216.一种呈片剂形式的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含固化的缓释基质制剂,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:

[1463] 按所述缓释基质制剂的重量计约33%的半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;

[1464] 按所述缓释基质制剂的重量计约65%的近似分子量为约1,000,000的聚环氧乙烷;

- [1465] 按所述缓释基质制剂的重量计约0.5%的助流剂,优选为胶体二氧化硅,和
- [1466] 按所述缓释基质制剂的重量计约1.5%的润滑剂,优选为硬脂酸镁。
- [1467] 217.实施方案216的固体口服缓释药物剂型,其中所述缓释基质制剂可通过组合以下物质获得:
- [1468] 约200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物;
- [1469] 约388mg近似分子量为约1,000,000的聚环氧乙烷;
- [1470] 约3mg助流剂,优选为胶体二氧化硅;和
- [1471] 约9mg润滑剂,优选为硬脂酸镁。
- [1472] 218.实施方案217的固体口服缓释药物剂型,其中所述固化的缓释基质制剂可通过以下步骤获得:
- [1473] (a) 将半(五水硫酸)吗啡或吗啡硫酸的另一种溶剂化物与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,
- [1474] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及
- [1475] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化,
- [1476] 其中步骤(a)中使用的聚乙烯颗粒的特征在于约90%或更多的聚乙烯颗粒通过60目的筛子(0.250mm;250微米)。
- [1477] 219.实施方案218的固体口服缓释药物剂型,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约74°C至约78°C的温度至少约40分钟。
- [1478] 220.实施方案219的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型具有约624mg的总重量。
- [1479] 221.实施方案220的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型具有至少约350N的破碎强度和/或至少约180N的开裂力和/或至少约500N的抗压碎性。
- [1480] 222.实施方案221的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型呈椭圆形或矩圆形片剂的形式,其中所述片剂的正面具有凸出表面。
- [1481] 223.实施方案222的固体口服缓释药物剂型,所述固体口服缓释药物剂型在缓释基质制剂上包含薄膜包衣,其中所述薄膜包衣按重量计占整个剂型的约4%。
- [1482] 224.前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1483] 0.5小时后释放约5%至约35%;
- [1484] 1小时后释放约18%至约50%;
- [1485] 2小时后释放约29%至约70%;
- [1486] 3小时后释放约40%至约85%;
- [1487] 4小时后释放约49%至约95%;
- [1488] 6小时后释放大于约65%;
- [1489] 8小时后释放大于约70%;
- [1490] 9小时后释放大于约75%;和/或
- [1491] 12小时后释放大于约85%。

[1492] 225. 实施方案224的固体口服缓释药物剂型,其中当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1493] 0.5小时后释放约11%至约31%;

[1494] 1小时后释放约18%至约46%;

[1495] 2小时后释放约31%至约65%;

[1496] 3小时后释放约43%至约69%;

[1497] 4小时后释放约54%至约87%;

[1498] 6小时后释放约70%至约99%;

[1499] 8小时后释放大于约80%;

[1500] 9小时后释放大于约85%;和/或

[1501] 12小时后释放大于约90%。

[1502] 226. 实施方案225的固体口服缓释药物剂型,其中当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1503] 0.5小时后释放约13%至约21%;

[1504] 1小时后释放约21%至约34%;

[1505] 2小时后释放约34%至约53%;

[1506] 3小时后释放约46%至约67%;

[1507] 4小时后释放约57%至约81%;

[1508] 6小时后释放约74%至约98%;

[1509] 8小时后释放大于约89%;

[1510] 9小时后释放大于约89%;和/或

[1511] 12小时后释放大于约94%。

[1512] 227. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于25°C和60%相对湿度下储存6个月后下降不超过约5%。

[1513] 228. 实施方案227的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于25°C和60%相对湿度下储存6个月后下降不超过约2%。

[1514] 229. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于40°C和75%相对湿度下储存6个月后下降不超过约5%。

[1515] 230. 实施方案229的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于40℃、75%相对湿度下储存6个月后下降不超过约2%。

[1516] 231. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于25℃和60%相对湿度下储存6个月后下降不超过约5%。

[1517] 232. 实施方案231的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于25℃和60%相对湿度下储存6个月后下降不超过约2%。

[1518] 233. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于40℃和75%相对湿度下储存6个月后下降不超过约10%。

[1519] 234. 实施方案233的固体口服缓释药物剂型,其中当在添加或不添加吸氧剂的情况下,在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,在选自1小时、2小时、6小时和12小时或选自1小时、3小时、9小时和12小时的一个或多个时间点时,硫酸吗啡的平均体外溶出速率在于40℃和75%相对湿度下储存6个月后下降不超过约5%。

[1520] 235. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型可被压扁而不会破裂,其中压扁之后的剂型厚度对应于不超过压扁之前的剂型厚度的约60%。

[1521] 236. 实施方案235的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型可被压扁而不会破裂,其中压扁之后的剂型厚度对应于不超过压扁之前的剂型厚度的约40%。

[1522] 237. 实施方案236的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型可被压扁而不会破裂,其中压扁之后的剂型厚度对应于不超过压扁之前的剂型厚度的约20%。

[1523] 238. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中0.5小时后从被压扁至不超过压扁前的剂型厚度的约60%的剂型释放的硫酸吗啡的量与如通过在0.5小时后在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行的体外溶出所测量的从相应的未压扁的剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约20%-点。

[1524] 239. 实施方案238的固体口服缓释药物剂型,其中0.5小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与如通过在0.5小时后在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行的体外溶出所测量的从相应的未压扁的剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约10%-点。

[1525] 240. 实施方案239的固体口服缓释药物剂型,其中0.5小时后和1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与如通过在0.5小时后和1小时后在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行的体外溶出所测量的未压扁的剂型偏差不超过约20%-点。

[1526] 241. 实施方案240的固体口服缓释药物剂型,其中0.5小时后和1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与如通过在0.5小时后和1小时后在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中进行的体外溶出所测量的从相应的未压扁的剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约10%-点。

[1527] 242. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml包含4%、10%、20%或40%乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供硫酸吗啡的体外溶出速率,所述硫酸吗啡的体外溶出速率的特征在于0.5小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过20%-点。

[1528] 243. 实施方案242的固体口服缓释药物剂型,其中0.5小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约10%-点。

[1529] 244. 实施方案242的固体口服缓释药物剂型,其中0.5小时后和1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后和1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约20%-点。

[1530] 245. 实施方案244的固体口服缓释药物剂型,其中在0.5小时和1小时从所述剂型释放的硫酸吗啡的量与当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含乙醇的不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时0.5小时后和1小时后从所述剂型释放的硫酸吗啡的量偏差不超过约10%-点。

[1531] 246. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中将所述剂型在两把汤匙之间压碎或通过研钵和研杵压碎导致少于约10%的所得颗粒具有小于1000 μ m的粒度。

[1532] 247. 实施方案246的固体口服缓释药物剂型,其中将所述剂型在两把汤匙之间压碎或通过研钵和研杵压碎导致少于约5%的所得颗粒具有小于1000 μ m的粒度。

[1533] 248. 实施方案247的固体口服缓释药物剂型,其中将所述剂型在两把汤匙之间压碎或通过研钵和研杵压碎导致少于约2.5%的所得颗粒具有小于1000 μ m的粒度。

[1534] 249. 实施方案246至248中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中进行压碎达到约5分钟。

[1535] 250. 实施方案246至249中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中在压碎之前,已经通过加热或冷冻对剂型进行了热处理。

[1536] 251. 实施方案250的固体口服缓释药物剂型,其中热处理包括在烘箱或微波处理中加热。

[1537] 252. 实施方案251的固体口服缓释药物剂型,其中已在至少约50°C下对所述剂型进行了热处理。

[1538] 253. 实施方案252的固体口服缓释药物剂型,其中已在至少约90℃下对所述剂型进行了热处理。

[1539] 254. 实施方案253的固体口服缓释药物剂型,其中已在至少约200℃下对所述剂型进行了热处理。

[1540] 255. 实施方案254的固体口服缓释药物剂型,其中已在至少约230℃下对所述剂型进行了热处理。

[1541] 256. 实施方案250至255中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中已对所述剂型热处理至少约2小时的时间段。

[1542] 257. 实施方案256的固体口服缓释药物剂型,其中已对所述剂型热处理至少约3小时的时间段。

[1543] 258. 实施方案257的固体口服缓释药物剂型,其中已对所述剂型热处理至少约4小时的时间段。

[1544] 259. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约20%,由此在室温下在搅拌或不搅拌的情况下将一种完整剂型于2ml、5ml或10ml水或盐水中进行溶出1小时或24小时,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1545] 260. 实施方案258的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约10%。

[1546] 261. 实施方案260的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约5%。

[1547] 262. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约65%,由此在90℃下在搅拌或不搅拌的情况下将一种完整剂型在2ml、5ml或10ml水中进行提取1小时或24小时,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1548] 263. 实施方案262的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约40%。

[1549] 264. 实施方案263的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约25%。

[1550] 265. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约30%,由此在90℃下在搅拌或不搅拌的情况下将一种完整剂型在2ml、5ml或10ml盐水中进行提取24小时,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1551] 266. 实施方案265的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约20%。

[1552] 267. 实施方案266的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约15%。

[1553] 268. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约15%,由此在室温下在搅拌或不搅拌的情况下将一种切片的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。

[1554] 269. 实施方案268的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约10%。

- [1555] 270. 实施方案269的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约5%。
- [1556] 271. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约50%,由此在90°C下在搅拌或不搅拌的情况下将一种切片的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。
- [1557] 272. 实施方案271的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约35%。
- [1558] 273. 实施方案272的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约20%。
- [1559] 274. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约20%,由此在室温下在搅拌或不搅拌的情况下将一种碾磨的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。
- [1560] 275. 实施方案274的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约10%。
- [1561] 276. 实施方案275的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约5%。
- [1562] 277. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约30%,由此在90°C下在搅拌或不搅拌的情况下将一种碾磨的剂型在2ml、5ml或10ml水或盐水中进行提取30分钟,通过迭代过程以27规针开始且随后在小于10%的提取体积可被加载到相应的较大规格(较小直径)的针中的情况下使用25规、22规和18规针抽吸所得溶液。
- [1563] 278. 实施方案277的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约20%。
- [1564] 279. 实施方案278的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约10%。
- [1565] 280. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约45至约75的平均“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)。
- [1566] 281. 实施方案280的固体口服缓释药物剂型,其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内给施用具有约57至约63的平均“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)。
- [1567] 282. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,所述剂型的完整口服施用具有约1至约20的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。
- [1568] 283. 实施方案282的固体口服缓释药物剂型,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,所述剂型的完整口服施用具有约12至约16的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。
- [1569] 284. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约9的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。
- [1570] 285. 实施方案284的固体口服缓释药物剂型,其中与所述剂型的完整口服施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约3的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差

异 (IQR)。

[1571] 286. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-17至约0的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1572] 287. 实施方案286的固体口服缓释药物剂型, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-10至约-5的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1573] 288. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约-33至约-8的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1574] 289. 实施方案288的固体口服缓释药物剂型, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约-25至约-15的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1575] 290. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-49至约-12的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1576] 291. 实施方案290的固体口服缓释药物剂型, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-30至约-20的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1577] 292. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约100的平均ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)。

[1578] 293. 实施方案292的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内给施用具有约40至约60的平均ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)。

[1579] 294. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约0至约26的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1580] 295. 实施方案294的固体口服缓释药物剂型, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约10至约18的ODL(总体药物成瘾)($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1581] 296. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-4至约10

的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1582] 297. 实施方案296的固体口服缓释药物剂型, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约5的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1583] 298. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-26至约0的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1584] 299. 实施方案298的固体口服缓释药物剂型, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-15至约-8的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1585] 300. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MSContin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约-32至约-1的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1586] 301. 实施方案300的固体口服缓释药物剂型, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MSContin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约-18至约-10的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1587] 302. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-50至约-7的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1588] 303. 实施方案302的固体口服缓释药物剂型, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MSContin[®]以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型细碎粉末进行的口服施用具有约-35至约-20的ODL(总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1589] 304. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约10至约75的平均TDA(再次服药) 效果 ($E_{\max}$)。

[1590] 305. 实施方案304的固体口服缓释药物剂型, 其中所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约35至约55的平均TDA(再次服药) 效果 ($E_{\max}$)。

[1591] 306. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸) 吗啡(分子量为758.8g/mol) 或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约1至约25的TDA(再次服药) 效果 ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1592] 307. 实施方案306的固体口服缓释药物剂型, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约12至约16的TDA(再次服药) 效果 ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1593] 308. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-40至约11的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1594] 309. 实施方案308的固体口服缓释药物剂型, 其中与完整安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-5至约5的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1595] 310. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-47至约0的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1596] 311. 实施方案310的固体口服缓释药物剂型, 其中与所述剂型的完整口服施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-25至约-15的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1597] 312. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约-33至约0的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1598] 313. 实施方案312的固体口服缓释药物剂型, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型的完整口服施用具有约-27至约-20的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1599] 314. 前述实施方案中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-50至约-22的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1600] 315. 实施方案314的固体口服缓释药物剂型, 其中与含有等摩尔量的硫酸吗啡的商业产品MS Contin®以细碎粉末进行的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约-40至约-30的TDA(再次服药)效果($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1601] 316. 一种缓释基质制剂, 所述缓释基质制剂可通过以下步骤获得:

[1602] (a) 将至少治疗有效量的硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物, 以及

[1603] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂。

[1604] 317. 实施方案316的缓释基质制剂, 其用于通过固化步骤(b)的成形的缓释基质制剂来制备固体口服缓释药物剂型。

[1605] 318. 实施方案316或317的缓释基质制剂, 其中约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。

[1606] 319. 实施方案319的缓释基质制剂, 其中约70%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。

[1607] 320. 实施方案319的缓释基质制剂, 其中约90%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。

[1608] 321. 实施方案316至320中任一项的缓释基质制剂, 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[1609] 322. 实施方案321的缓释基质制剂, 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[1610] 323. 实施方案322的缓释基质制剂, 其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。

[1611] 324. 实施方案316至323中任一项的缓释基质制剂, 其中将以下聚环氧乙烷等级中的一种或多种在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒:

[1612] 一种聚环氧乙烷, 其近似分子量为约900,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测定5% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在8,800至17,600mPas (cP) 的范围内的粘度;

[1613] 一种聚环氧乙烷, 其近似分子量为约1,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、1号转子在10rpm下测定2% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在400至800mPas (cP) 的范围内的粘度; 和

[1614] 一种聚环氧乙烷, 其近似分子量为约2,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、3号转子在10rpm下测定2% (按重量计) 的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在2,000至4,000mPas (cP) 的范围内的粘度。

[1615] 325. 实施方案316至324中任一项的缓释基质制剂, 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒源自单一等级的聚环氧乙烷。

[1616] 326. 实施方案316至324中任一项的缓释基质制剂, 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒源自两种或更多种等级的聚环氧乙烷的组合。

[1617] 327. 实施方案316至326中任一项的缓释基质制剂, 其中步骤(b)包括所述组合物的干式压制。

[1618] 328. 实施方案327的缓释基质制剂, 其中施加的压制力为约2至约14kN。

[1619] 329. 实施方案316至328中任一项的缓释基质制剂, 其包含以约15mg的量包含到缓释基质制剂中的呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且具有至少约70N的破碎强度和/或至少约140N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度。

[1620] 330. 实施方案329的缓释基质制剂, 其具有至少约90N的破碎强度和/或至少约150N的开裂力和/或至少约1.2mm的开裂时刺入深度。

[1621] 331. 实施方案330的缓释基质制剂, 其具有至少约100N的破碎强度和/或至少约160N的开裂力和/或至少约1.3mm的开裂时刺入深度。

[1622] 332. 实施方案316至328中任一项的缓释基质制剂, 其包含以约30mg的量包含到缓释基质制剂中的呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物, 并且具有至少约80N的破碎强度和/或至少约110N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度。

[1623] 333. 实施方案332的缓释基质制剂, 其具有至少约100N的破碎强度和/或至少约

120N的开裂力和/或至少约1.2mm的开裂时刺入深度。

[1624] 334.实施方案333的缓释基质制剂,其具有至少约120N的破碎强度和/或至少约130N的开裂力和/或至少约1.3mm的开裂时刺入深度。

[1625] 335.实施方案316至328中任一项的缓释基质制剂,其包含以约60mg的量包含到缓释基质制剂中的呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且具有至少约100N的破碎强度和/或至少约130N的开裂力和/或至少约1.0mm的开裂时刺入深度。

[1626] 336.实施方案335的缓释基质制剂,具有至少约120N的破碎强度和/或至少约140N的开裂力和/或至少约1.05mm的开裂时刺入深度。

[1627] 337.实施方案336的缓释基质制剂,具有至少约135N的破碎强度和/或至少约150N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度。

[1628] 338.实施方案316至328中任一项的缓释基质制剂,其包含以约100mg的量包含到缓释基质制剂中的呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且具有至少约80N的破碎强度和/或至少约100N的开裂力和/或至少约0.7mm的开裂时刺入深度。

[1629] 339.实施方案338的缓释基质制剂,具有至少约100N的破碎强度和/或至少约105N的开裂力和/或至少约0.75mm的开裂时刺入深度。

[1630] 340.实施方案339的缓释基质制剂,具有至少约120N的破碎强度和/或至少约110N的开裂力和/或至少约0.8mm的开裂时刺入深度。

[1631] 341.实施方案316至328中任一项的缓释基质制剂,其包含以约200mg的量包含到缓释基质制剂中的呈半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)形式的硫酸吗啡或等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物,并且具有至少约110N的破碎强度和/或至少约100N的开裂力和/或至少约0.9mm的开裂时刺入深度。

[1632] 342.实施方案341的缓释基质制剂,其具有至少约125N的破碎强度和/或至少约115N的开裂力和/或至少约1.0mm的开裂时刺入深度。

[1633] 343.实施方案342的缓释基质制剂,其具有至少约140N的破碎强度和/或至少约130N的开裂力和/或至少约1.1mm的开裂时刺入深度。

[1634] 344.一种治疗有需要的受试者的疼痛的方法,所述方法包括向受试者施用根据实施方案1至315中任一项的固体口服缓释药物剂型。

[1635] 345.实施方案344的治疗疼痛的方法,所述方法包括每天两次或每12小时向受试者施用固体口服缓释剂型。

[1636] 346.实施方案345的治疗疼痛的方法,所述方法包括每天三次或每8小时向受试者施用固体口服缓释剂型。

[1637] 347.实施方案344至346中任一项的治疗疼痛的方法,其中止痛作用持续至少约8小时。

[1638] 348.实施方案344、345至347中任一项的治疗疼痛的方法,其中止痛作用持续至少约12小时。

[1639] 349.一种制备包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的方法,其中所述缓释基质制剂包含:

- [1640] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [1641] -聚环氧乙烷,
- [1642] 所述方法包括至少以下步骤:
- [1643] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,
- [1644] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及
- [1645] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化。
- [1646] 350.实施方案349的方法,其中约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。
- [1647] 351.实施方案350的方法,其中约70%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。
- [1648] 352.实施方案351的方法,其中约90%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。
- [1649] 353.实施方案349至352中任一项的方法,其中约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。
- [1650] 354.实施方案353的方法,其中约70%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。
- [1651] 355.实施方案354的方法,其中约90%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。
- [1652] 356.实施方案349至355中任一项的方法,其中约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。
- [1653] 357.实施方案356的方法,其中约70%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。
- [1654] 358.实施方案357的方法,其中约90%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。
- [1655] 359.实施方案358的方法,其中约96%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。
- [1656] 360.实施方案349至359中任一项的方法,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。
- [1657] 361.实施方案360的方法,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。
- [1658] 362.实施方案361的方法,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。
- [1659] 363.实施方案349至362中任一项的方法,其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒源自单一等级的聚环氧乙烷或源自两种或更多种等级的聚环氧乙烷的组合。
- [1660] 364.实施方案363的方法,其中将以下聚环氧乙烷等级中的一种或多种在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒:
- [1661] 一种聚环氧乙烷,其近似分子量为约900,000和/或当在25°C下使用RVF型Brookfield粘度计、2号转子在2rpm下测定5% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在8,800至17,600mPas (cP)的范围内的粘度;

[1662] 一种聚环氧乙烷,其近似分子量为约1,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、1号转子在10rpm下测定2% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在400至800mPas (cP)的范围内的粘度;和

[1663] 一种聚环氧乙烷,其近似分子量为约2,000,000和/或当在25℃下使用RVF型Brookfield粘度计、3号转子在10rpm下测定2% (按重量计)的所述聚环氧乙烷水溶液的粘度时显示出在2,000至4,000mPas (cP)的范围内的粘度。

[1664] 365.实施方案349至364中任一项的方法,其中步骤(c)包括使缓释基质制剂经受至少为聚环氧乙烷的软化温度的温度。

[1665] 366.实施方案349至365中任一项的方法,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约65℃至约85℃的温度约15分钟至约2小时的时间段。

[1666] 367.实施方案366的方法,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约70℃至约80℃的温度约20分钟至约1小时的时间段。

[1667] 368.实施方案367的方法,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约72℃至约78℃的温度约25分钟至约60分钟的时间段。

[1668] 369.实施方案365至368中任一项的方法,其中在步骤(c)中,至少约20%的聚环氧乙烷熔化。

[1669] 370.实施方案369的方法,其中至少约40%的聚环氧乙烷熔化。

[1670] 371.实施方案370的方法,其中至少约75%的聚环氧乙烷熔化。

[1671] 372.实施方案371的方法,其中至少约100%的聚环氧乙烷熔化。

[1672] 373.实施方案349至372中任一项的方法,其中在步骤(b)中,通过干式压制使所述组合物成形。

[1673] 374.实施方案373的方法,其中在步骤(b)中,使组合物成形以形成呈片剂形式的缓释基质制剂。

[1674] 375.实施方案374的方法,其中所述片剂的长度大于所述片剂的宽度和厚度,并且所述片剂的厚度小于或等于所述片剂的宽度。

[1675] 376.实施方案375的方法,其中所述片剂的长度为所述片剂的宽度的至少约2倍以及为其厚度的约4倍。

[1676] 377.实施方案376的方法,其中所述片剂的长度为所述片剂的厚度的至少约3倍。

[1677] 378.实施方案374至377中任一项的方法,其中所述片剂为椭圆形或矩圆形片剂。

[1678] 379.实施方案374至378中任一项的方法,其中所述片剂的一个或两个正面的表面是凸出的或具有凸出的部分。

[1679] 380.实施方案378或379的方法,其中所述片剂的一个或两个正面的表面具有凸出或凹陷的部分。

[1680] 381.实施方案380的方法,其中所述凹陷部分沿着由所述片剂的一半宽度限定的片剂的中心轴延伸。

[1681] 382.实施方案380或381的方法,其中所述片剂在凹陷部分的最小厚度不小于所述片剂的最小厚度的0.25倍。

[1682] 383.实施方案349至382中任一项的方法,所述方法包括用一种或多种包衣涂覆步骤(c)的固化的缓释基质制剂的进一步步骤(d)。

[1683] 384. 实施方案349至383中任一项的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约55%至约95%的量将所述聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1684] 385. 实施方案384的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约60%至约90%的量将所述聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1685] 386. 实施方案385的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约78%至约90%的量将所述聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1686] 387. 实施方案385的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约60%至约70%的量将所述聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1687] 388. 实施方案349至387中任一项的方法,其中将硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约5%至约40%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1688] 389. 实施方案388的方法,其中将硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约8%至约35%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1689] 390. 实施方案389的方法,其中将硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约10%至约20%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1690] 391. 实施方案389的方法,其中将硫酸吗啡以按所述缓释基质制剂的重量计约25%至约35%的量以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的形式或以等摩尔量的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物包含在所述缓释基质制剂中。

[1691] 392. 实施方案349至391中任一项的方法,其中以基于半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)的量和包含在所述缓释基质制剂中的聚环氧乙烷的量计算的约1:100至约1:1的重量比,将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1692] 393. 实施方案392的方法,其中以1:20至约1:1.25的重量比将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1693] 394. 实施方案393的方法,其中以1:10至约1:1.7的重量比将硫酸吗啡和聚环氧乙烷包含在所述缓释基质制剂中。

[1694] 395. 实施方案383的方法,其中步骤(d)中的一种或多种包衣是薄膜包衣。

[1695] 396. 实施方案383或395的方法,其中步骤(d)中的所述一种或多种包衣按重量计占整个固体口服缓释药物剂型的约5%或更少。

[1696] 397. 实施方案395或396的方法,其中所述薄膜包衣包含羟基丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石、色素或其两种或更多种的任意混合物。

[1697] 398. 实施方案349至397中任一项的方法,其中在步骤(a)中将一种或多种药学上可接受的赋形剂与硫酸吗啡和聚环氧乙烷组合。

[1698] 399. 实施方案398的方法,其中在步骤(a)中添加润滑剂。

[1699] 400. 实施方案399的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约0.1%至约5%的量将所述润滑剂包含在所述缓释基质制剂中。

[1700] 401. 实施方案400的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约0.5%至约3%的量将所述润滑剂包含在所述缓释基质制剂中。

[1701] 402.实施方案401的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约0.75%至约2%的量将所述润滑剂包含在所述缓释基质制剂中。

[1702] 403.实施方案399至402中任一项的方法,其中所述润滑剂为硬脂酸镁或包含硬脂酸镁。

[1703] 404.实施方案398至403中任一项的方法,其中在步骤(a)中添加助流剂。

[1704] 405.实施方案404的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约0.1%至约2.5%的量将所述助流剂包含在所述缓释基质制剂中。

[1705] 406.实施方案405的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约0.25%至约1%的量将所述助流剂包含在所述缓释基质制剂中。

[1706] 407.实施方案406的方法,其中以按缓释基质制剂的重量计约0.4%至约0.6%的量将所述助流剂包含在所述缓释基质制剂中。

[1707] 408.实施方案404至407中任一项的方法,其中所述助流剂为胶体二氧化硅或包含胶体二氧化硅。

[1708] 409.一种增加包含缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的方法,所述缓释基质制剂包含:

[1709] -治疗有效量的吗啡或其药学上可接受的盐,和

[1710] -聚环氧乙烷,

[1711] 其中所述剂型可通过至少以下步骤获得:

[1712] (a) 将至少吗啡或其药学上可接受的盐与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,以及

[1713] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,

[1714] 所述方法的特征在于约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[1715] 410.聚环氧乙烷颗粒用于增加包含缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型的破碎强度和/或开裂力和/或抗压碎性的用途,所述缓释基质制剂包含:

[1716] -治疗有效量的吗啡或其药学上可接受的盐,和

[1717] -聚环氧乙烷,

[1718] 其中所述剂型可通过至少以下步骤获得:

[1719] (a) 将至少吗啡或其药学上可接受的盐与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,以及

[1720] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,

[1721] 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的所述聚环氧乙烷颗粒通过25目(0.707mm;707微米)的筛子。

[1722] 411.实施方案409的方法或实施方案410的用途,其中约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过35目(0.500mm;500微米)的筛子。

[1723] 412.实施方案409的方法或实施方案410的用途,其中约50%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1724] 413.实施方案412的方法或用途,其中约70%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1725] 414.实施方案413的方法或用途,其中约90%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1726] 415.实施方案414的方法或用途,其中约96%或更多的步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm;250微米)的筛子。

[1727] 416.实施方案409和411至415中任一项的方法或实施方案410至415中任一项的用途,其中将破碎强度增加至至少约200N和/或将开裂力增加至至少约150N和/或将抗压碎性提高到至少约400N。

[1728] 417.实施方案416的方法或用途,其中将破碎强度增加至至少约250N和/或将开裂力增加至至少约170N和/或将抗压碎性提高到至少约500N。

[1729] 418.实施方案417的方法或用途,其中将破碎强度增加到至少约300N和/或将开裂力增加至至少约200N。

[1730] 419.实施方案418的方法或用途,其中将破碎强度增加到至少约350N和/或将开裂力增加至至少约215N。

[1731] 420.实施方案419的方法或用途,其中将破碎强度增加到至少约400N和/或将开裂力增加至至少约230N。

[1732] 421.实施方案409和411至420中任一项的方法或实施方案410至420中任一项的用途,其中所述缓释基质制剂包含硫酸吗啡。

[1733] 422.实施方案421的方法或用途,其中将硫酸吗啡以半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物的形式包含在所述缓释基质制剂中。

[1734] 423.实施方案409和410至422中任一项的方法或实施方案410至422中任一项的用途,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约600,000至约3,000,000。

[1735] 424.实施方案423的方法或用途,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约900,000至约2,000,000。

[1736] 425.实施方案424的方法或用途,其中在步骤(a)中用作聚环氧乙烷颗粒的聚环氧乙烷的近似分子量为约1,000,000至约2,000,000。

[1737] 426.实施方案409和411至425中任一项的方法或实施方案410至425中任一项的用途,其中所述剂型可另外地通过以下步骤获得:(c)使所述缓释基质制剂固化。

[1738] 427.实施方案426的方法或用途,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约65℃至约85℃的温度约15分钟至约2小时的时间段。

[1739] 428.实施方案427的方法或用途,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约70℃至约80℃的温度约25分钟至约1小时的时间段。

[1740] 429.实施方案428的方法或用途,其中在步骤(c)中使所述缓释基质制剂经受约72℃至约78℃的温度约30分钟至约45分钟的时间段。

[1741] 430.一种通过使剂型溶于水或盐水中并将所得溶液吸入针中来阻止或减少从含硫酸吗啡的固体口服缓释药物剂型中回收硫酸吗啡的方法,所述方法在剂型的制备中包括以下步骤:

[1742] (a) 将至少硫酸吗啡与聚环氧乙烷颗粒组合以形成组合物,

[1743] (b) 使步骤(a)的组合物成形以形成缓释基质制剂,以及

- [1744] (c) 使步骤(b)的缓释基质制剂固化以形成剂型。
- [1745] 431. 实施方案430的方法, 其中所述针是27规或更小规格(较大直径)的针。
- [1746] 432. 实施方案431的方法, 其中所述针是27规、25规、22规或18规针。
- [1747] 433. 实施方案430至432中任一项的方法, 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约50%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。
- [1748] 434. 实施方案433的方法, 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约70%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。
- [1749] 435. 实施方案434的方法, 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约90%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。
- [1750] 436. 实施方案435的方法, 其中步骤(a)中使用的聚环氧乙烷颗粒的特征在于约96%或更多的聚环氧乙烷颗粒通过60目(0.250mm; 250微米)的筛子。
- [1751] 437. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:
- [1752] - 治疗有效量的硫酸吗啡, 和
- [1753] - 聚环氧乙烷,
- [1754] 所述剂型在施用后提供约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1755] 438. 实施方案437的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$ 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1756] 439. 一种包含固化的缓释基质制剂的固体口服缓释药物剂型, 所述缓释基质制剂包含:
- [1757] - 治疗有效量的硫酸吗啡, 和
- [1758] - 聚环氧乙烷,
- [1759] 所述剂型在施用后提供约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1760] 440. 实施方案439的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t 和/或剂量调整的 AUC_{inf} 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1761] 441. 一种包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,
- [1762] 所述剂型在施用后提供:
- [1763] - 约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 $C_{\max}$, 和/或
- [1764] - 约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t , 和/或
- [1765] - 约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}
- [1766] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物, 并且

- [1767] 所述剂型具有至少约200N的破碎强度。
- [1768] 442. 实施方案441的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型具有至少约300N的破碎强度。
- [1769] 443. 实施方案442的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型具有至少约400N的破碎强度。
- [1770] 444. 一种包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,
- [1771] 所述剂型在施用后提供:
- [1772] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} , 和/或
- [1773] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t , 和/或
- [1774] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}
- [1775] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物, 并且
- [1776] 所述剂型具有至少约150N的开裂力。
- [1777] 445. 实施方案444的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型具有至少约200N的开裂力。
- [1778] 446. 实施方案445的固体口服缓释药物剂型, 所述固体口服缓释药物剂型具有至少约230N的开裂力。
- [1779] 447. 一种包含治疗有效量的吗啡的固体口服缓释药物剂型,
- [1780] 所述剂型在施用后提供:
- [1781] -约3ng/mL至约9ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} , 和/或
- [1782] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t , 和/或
- [1783] -约30ng*hr/mL至约100ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}
- [1784] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物, 并且
- [1785] 所述剂型具有至少约500N的抗压碎性。
- [1786] 448. 实施方案441至447中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型在施用后提供:
- [1787] -约5ng/mL至约7ng/mL的吗啡的剂量调整的 C_{max} , 和/或
- [1788] -约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_t , 和/或
- [1789] -约40ng*hr/mL至约80ng*hr/mL的吗啡的剂量调整的 AUC_{inf}
- [1790] 每15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的另一种药学上可接受的吗啡盐或其溶剂化物或水合物。
- [1791] 449. 一种包含以下物质的固体口服缓释药物剂型:
- [1792] -治疗有效量的硫酸吗啡, 和
- [1793] -聚环氧乙烷,
- [1794] 其中当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时, 所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1795] 0.5小时后释放约5%至约35%;

- [1796] 1小时后释放约18%至约50%；
- [1797] 2小时后释放约29%至约70%；
- [1798] 3小时后释放约40%至约85%；
- [1799] 4小时后释放约49%至约95%；
- [1800] 6小时后释放大于约65%；
- [1801] 8小时后释放大于约70%；
- [1802] 9小时后释放大于约75%；和/或
- [1803] 12小时后释放大于约85%。
- [1804] 450.一种固体口服缓释药物剂型,其包含:
- [1805] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [1806] -聚环氧乙烷,
- [1807] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1808] 0.5小时后释放约18%至约21%；
- [1809] 1小时后释放约29%至约33%；
- [1810] 2小时后释放约48%至约53%；
- [1811] 3小时后释放约65%至约69%；
- [1812] 4小时后释放约77%至约83%；
- [1813] 6小时后释放约90%至约97%；和/或
- [1814] 9小时后释放大于约98%。
- [1815] 451.实施方案1至315或实施方案449中任一项的固体口服缓释药物剂型,
- [1816] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1817] 0.5小时后释放约18%至约21%；
- [1818] 1小时后释放约29%至约33%；
- [1819] 2小时后释放约48%至约53%；
- [1820] 3小时后释放约65%至约69%；
- [1821] 4小时后释放约77%至约83%；
- [1822] 6小时后释放约90%至约97%；和/或
- [1823] 9小时后释放大于约98%。
- [1824] 452.实施方案450或451的固体口服缓释药物剂型,
- [1825] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1826] 0.5小时后释放约19%至约20%；
- [1827] 1小时后释放约30%至约32%；
- [1828] 2小时后释放约49%至约52%；

- [1829] 3小时后释放约66%至约68%；
- [1830] 4小时后释放约78%至约82%；和/或
- [1831] 6小时后释放约91%至约95%。
- [1832] 453.实施方案中450至452中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含15mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。
- [1833] 454.一种固体口服缓释药物剂型,其包含:
- [1834] -治疗有效量的硫酸吗啡,和
- [1835] -聚环氧乙烷,
- [1836] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1837] 0.5小时后释放约14%至约17%；
- [1838] 1小时后释放约25%至约28%；
- [1839] 2小时后释放约41%至约46%；
- [1840] 3小时后释放约56%至约61%；
- [1841] 4小时后释放约70%至约75%；
- [1842] 6小时后释放约87%至约92%；和/或
- [1843] 9小时后释放大于约98%。
- [1844] 455.实施方案1至315或实施方案449中任一项的固体口服缓释药物剂型,
- [1845] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1846] 0.5小时后释放约14%至约17%；
- [1847] 1小时后释放约25%至约28%；
- [1848] 2小时后释放约41%至约46%；
- [1849] 3小时后释放约56%至约61%；
- [1850] 4小时后释放约70%至约75%；
- [1851] 6小时后释放约87%至约92%；和/或
- [1852] 9小时后释放大于约98%。
- [1853] 456.实施方案454或455的固体口服缓释药物剂型,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:
- [1854] 0.5小时后释放约15%至约16%；
- [1855] 1小时后释放约26%至约27%；
- [1856] 2小时后释放约42%至约45%；
- [1857] 3小时后释放约57%至约60%；
- [1858] 4小时后释放约71%至约74%；和/或
- [1859] 6小时后释放约89%至约91%。

[1860] 457. 实施方案中454至456中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含30mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1861] 458. 一种固体口服缓释药物剂型,其包含:

[1862] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1863] -聚环氧乙烷,

[1864] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了具有以下项的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1865] 0.5小时后释放约13%至约16%;

[1866] 1小时后释放约22%至约25%;

[1867] 2小时后释放约36%至约41%;

[1868] 3小时后释放约50%至约55%;

[1869] 4小时后释放约60%至约68%;

[1870] 6小时后释放约80%至约87%;和/或

[1871] 9小时后释放大于约98%。

[1872] 459. 实施方案1或315或实施方案449中任一项的固体口服缓释药物剂型,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1873] 0.5小时后释放约13%至约16%;

[1874] 1小时后释放约22%至约25%;

[1875] 2小时后释放约36%至约41%;

[1876] 3小时后释放约50%至约55%;

[1877] 4小时后释放约60%至约68%;

[1878] 6小时后释放约80%至约87%;和/或

[1879] 9小时后释放大于约98%。

[1880] 460. 实施方案458或459的固体口服缓释药物剂型,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1881] 0.5小时后释放约14%至约15%;

[1882] 1小时后释放约23%至约24%;

[1883] 2小时后释放约37%至约39%;

[1884] 3小时后释放约52%至约54%;

[1885] 4小时后释放约64%至约66%;和/或

[1886] 6小时后释放约82%至约86%。

[1887] 461. 实施方案中458至460中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含60mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1888] 462. 一种固体口服缓释药物剂型,其包含:

[1889] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1890] -聚环氧乙烷,

[1891] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中在测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1892] 0.5小时后释放约15%至约19%;

[1893] 1小时后释放约25%至约29%;

[1894] 2小时后释放约40%至约46%;

[1895] 3小时后释放约56%至约61%;

[1896] 4小时后释放约68%至约73%;

[1897] 6小时后释放约87%至约92%;和/或

[1898] 9小时后释放大于约98%。

[1899] 463.实施方案1或315或实施方案449中任一项的固体口服缓释药物剂型,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1900] 0.5小时后释放约15%至约19%;

[1901] 1小时后释放约25%至约29%;

[1902] 2小时后释放约40%至约46%;

[1903] 3小时后释放约56%至约61%;

[1904] 4小时后释放约68%至约73%;

[1905] 6小时后释放约87%至约92%;和/或

[1906] 9小时后释放大于约98%。

[1907] 464.实施方案462或463的固体口服缓释药物剂型,当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1908] 0.5小时后释放约16%至约18%;

[1909] 1小时后释放约26%至约28%;

[1910] 2小时后释放约41%至约45%;

[1911] 3小时后释放约57%至约60%;

[1912] 4小时后释放约69%至约72%;和/或

[1913] 6小时后释放约88%至约91%。

[1914] 465.实施方案中462至464中任一项的固体口服缓释药物剂型,所述剂型包含100mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1915] 466.一种固体口服缓释药物剂型,其包含:

[1916] -治疗有效量的硫酸吗啡,和

[1917] -聚环氧乙烷,

[1918] 当在37°C下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中在测量时,所述剂型提供了以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外

溶出速率:

[1919] 0.5小时后释放约10%至约18%;

[1920] 1小时后释放约16%至约25%;

[1921] 2小时后释放约30%至约42%;

[1922] 3小时后释放约42%至约53%;

[1923] 4小时后释放约52%至约65%;

[1924] 6小时后释放约70%至约85%;和/或

[1925] 9小时后释放大于约97%。

[1926] 467. 实施方案1或315或实施方案449中任一项的固体口服缓释药物剂型, 当在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时, 所述剂型提供以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1927] 0.5小时后释放约10%至约18%;

[1928] 1小时后释放约16%至约25%;

[1929] 2小时后释放约30%至约42%;

[1930] 3小时后释放约42%至约53%;

[1931] 4小时后释放约52%至约65%;

[1932] 6小时后释放约70%至约85%;和/或

[1933] 9小时后释放大于约97%。

[1934] 468. 实施方案466或467的固体口服缓释药物剂型, 当在37℃下在USP装置1(篮)中以100rpm于900ml不含酶的模拟胃液(SGF)中测量时, 所述剂型提供以下的以从所述剂型释放的硫酸吗啡的量为特征的硫酸吗啡的体外溶出速率:

[1935] 0.5小时后释放约11%至约16%;

[1936] 1小时后释放约18%至约25%;

[1937] 2小时后释放约31%至约40%;

[1938] 3小时后释放约43%至约50%;

[1939] 4小时后释放约54%至约60%;和/或

[1940] 6小时后释放约72%至约80%。

[1941] 469. 实施方案中466至468中任一项的固体口服缓释药物剂型, 所述剂型包含200mg半(五水硫酸)吗啡(分子量为758.8g/mol)或等摩尔量的包含在所述剂型中的硫酸吗啡的另一种溶剂化物或水合物。

[1942] 470. 实施方案1至315或437至469中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中基于可注射性测试, 硫酸吗啡的回收率小于约5%, 由此在室温下在搅拌的情况下将一种完整剂型于10mL的40%或95%乙醇中进行溶出1小时, 并用18规针抽吸所得溶液。

[1943] 471. 实施方案470的固体口服缓释药物剂型, 其中硫酸吗啡的回收率小于约3%。

[1944] 472. 实施方案471的固体口服缓释药物剂型, 其中硫酸吗啡的回收率为约2%或更少。

[1945] 473. 实施方案1至315或437至472中任一项的固体口服缓释药物剂型, 其中基于可注射性测试, 硫酸吗啡的回收率小于约15%, 由此在60℃下在搅拌的情况下将一种完整剂型溶10mL的40%或95%乙醇中进行溶出1小时, 并用18规针抽吸所得溶液。

- [1946] 474. 实施方案473的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约10%。
- [1947] 475. 实施方案474的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约7%或更少。
- [1948] 476. 实施方案1至315或437至475中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约3%,由此在60°C下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL的40%乙醇中进行溶出30分钟,并用27规针或18规针抽吸所得溶液。
- [1949] 477. 实施方案476的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约2%。
- [1950] 478. 实施方案477的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约1%或更少。
- [1951] 479. 实施方案1至315或437至478中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约35%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL的95%乙醇中进行溶出30分钟,并用27规针或18规针抽吸所得溶液。
- [1952] 480. 实施方案479的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约25%。
- [1953] 481. 实施方案480的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约10%。
- [1954] 482. 实施方案481的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约7%。
- [1955] 483. 实施方案1至315或437至482中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约7.5%,由此在60°C下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于10mL的95%乙醇中进行溶出30分钟,并用27规针或18规针抽吸所得溶液。
- [1956] 484. 实施方案483的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约5%。
- [1957] 485. 实施方案484的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约3%或更少。
- [1958] 486. 实施方案1至315或437至485中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约10%,由此在室温下在不搅拌的情况下将一种完整剂型于10mL水中进行溶出1小时,并用18规针抽吸所得溶液,其中任选地在使将述完整剂型溶出之前使其在约170°C或约230°C下经受热处理或经受微波处理。
- [1959] 487. 实施方案486的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约8%或更少。
- [1960] 488. 实施方案487的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约6%或更少。
- [1961] 489. 实施方案1至315或437至488中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约6%,由此在室温下在不搅拌的情况下将一种完整剂型于2mL水中进行溶出1小时,并用18规针抽吸所得溶液,其中任选地在使将述完整剂型溶出之前使其在约170°C或约230°C下经受热处理或经受微波处理。
- [1962] 490. 实施方案489的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约4%或更少。
- [1963] 491. 实施方案490的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约3%或更少。
- [1964] 492. 实施方案1至315或437至491中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约40%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种碾磨的

剂型于10mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中任选地在使将述碾磨的剂型溶出之前使其在约170°C或约230°C下经受热处理或经受微波处理。

[1965] 493.实施方案492的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约30%。

[1966] 494.实施方案493的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约20%或更少。

[1967] 495.实施方案1至315或437至494中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约10%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种碾磨的剂型于2mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中任选地在使将述碾磨的剂型溶出之前使其在约170°C或约230°C下经受热处理或经受微波处理。

[1968] 496.实施方案495的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约7%。

[1969] 497.实施方案496的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率小于约5%。

[1970] 498.实施方案1至315或437至497中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约15%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种切片的剂型于10mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中任选地在使将述切片的剂型溶出之前使其在约170°C或约230°C下经受热处理或经受微波处理。

[1971] 499.实施方案498的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约10%或更少。

[1972] 500.实施方案499的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约7%或更少。

[1973] 501.实施方案1至315或437至500中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中基于可注射性测试,硫酸吗啡的回收率小于约11%,由此在室温下在搅拌的情况下将一种切片的剂型于2mL水中进行溶出5分钟,并用18规针抽吸所得溶液,其中任选地在使将述切片的剂型溶出之前使其在约170°C或约230°C下经受热处理或经受微波处理。

[1974] 502.实施方案501的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约7%或更少。

[1975] 503.实施方案502的固体口服缓释药物剂型,其中硫酸吗啡的回收率为约5%或更少。

[1976] 504.实施方案486至503中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中所述热处理在约230°C下进行约3分钟至约10分钟的时间段,或在约170°C下进行约20分钟至约50分钟的时间段。

[1977] 505.实施方案504的固体口服缓释药物剂型,其中所述热处理在约230°C下进行约4分钟至约8分钟的时间段,或在约170°C下进行约30分钟至约40分钟的时间段。

[1978] 506.实施方案486至503中任一项的固体口服缓释药物剂型,其中进行所述微波处理直至所述剂型已转变成金棕色。

[1979] 507.一种治疗有需要的受试者的疼痛的方法,所述方法包括向受试者施用根据实施方案437至506中任一项的固体口服缓释药物剂型。

[1980] 508.实施方案284的固体口服缓释药物剂型,其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比,所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约3的“此刻”药物成瘾($E_{\max}$)的中位差异(IQR)。

[1981] 509. 实施方案296的固体口服缓释药物剂型, 其中与安慰剂粉末的鼻内施用相比, 所述剂型以细碎粉末进行的鼻内施用具有约0至约5的ODL (总体药物成瘾) ($E_{\max}$) 的中位差异 (IQR)。

[1982] 实施例

[1983] 包括以下实施例以说明如权利要求书中所述的本发明的某些方面和实施方案。然而, 本领域技术人员应理解, 这些实施例仅是示例性的, 不应以任何方式限制本发明。

[1984] 材料和配方

[1985] 下表中提供了用于实施例的体内和体外测试的组合物的概述。

[1986]

表 I: 用于例如临床和防篡改测试的 15、30、60、100 和 200 mg 硫酸吗啡制剂

	A		B		C		D	
	mg/单位	15 mg %/单位	mg/单位	30 mg %/单位	mg/单位	60 mg %/单位	mg/单位	100 m %/单位
片剂强度								
硫酸吗啡 (mg)	15	12.0%	30	17.1%	60	18.2%	100	
POLYOX N60K FP (微细 颗粒) Mw 2,000,000	108.7	87.0%	143.2	81.8%	266.7	80.8%	224.3	
POLYOX N12K FP (微细 颗粒) Mw 1,000,000	0		0		0		0	
胶体二氧化硅	0	0%	0	0%	0	0.0%	1.5	
硬脂酸镁	1.3	1.0%	1.8	1.0%	3.3	1.0%	4.2	
核心片剂重量 (=单位)	125	100%	175	100%	330	100%	330	
Opadry II Blue 85F90631	5.0	4.0%	0.0		0.0		0.0	
Opadry II Purple 85F100018	0.0		7.0	4.0%	0.0		0.0	
Opadry II Orange 85F93439	0.0		0.0		13.0	3.9%	0.0	
Opadry II Gray 85F17670	0.0		0.0		0		13.0	
Opadry II White 85F18422	0.0		0.0		0.0		0	
薄膜包衣的片剂重量 (=单位)	130		182		343		343	
片剂形状	囊片, (10.20 x 4.20 mm)		囊片, (11.33 x 5.36 mm)		锭剂囊片, (16.13 x 6.35 mm)		锭剂囊片, (16.13 x 6.3	
固化时间 (分钟)	30		30		30		45	
固化温度 (°C)	72		72		72		75	

[1987]

表 II: 用于例如体外溶出测试和体内 PK 研究的含有 15 mg、30 mg 和 60 mg 硫酸吗啡的制剂

	F	G	H	I	J	K	L
片剂强度	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	30 mg
成分 (mg/单位)							
硫酸吗啡 (mg)	15	15	15	15	15	15	30
POLYOX 301 (MW 4,000,000)	58.875	83.5	157.375				
POLYOX 1105 (MW 900,000)							
POLYOX N12K (MW 1,000,000)							
POLYOX N60K (MW 2,000,000)				108.7	148.4	108.7	93
胶体二氧化硅	0.375	0.5	0.875				
硬脂酸镁	0.75	1	1.75	1.3	1.6	1.3	1.1
总计 (未包衣的) (mg)	75 ²	100 ²	175 ²	125	165	125	12
片剂形状	圆形 1/4 (6.35 mm)	圆形 9/32 (7.14mm)	圆形 9/32 (7.14mm)	囊片 (10.21 x 4.19 mm)	囊片 (11.33 x 5.36 mm)	囊片 (10.21 x 4.19 mm)	Cap (10.2 x 4.19 mm)
固化时间 (分钟)	15	15	15	15	15	30	30
固化温度 (°C)	72	72	72	72	72	72	72
压制力 (kN)	n/a	n/a	n/a	4.8930	4.8930	4.8930	4.8930 (3)

[1988] ¹所示数值代表所制备的并用于体外溶出度研究的单位剂量片剂。括号中的值代表所制备的并用于体内测试的片剂。²对最终片剂进行了薄膜包衣。

[1989] 表III: 用于例如体外溶出测试和体内PK研究的含有100mg硫酸吗啡的制剂

[1990]

	O	P	Q	R	S	T	U	V	W
片剂强度	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
成分 (mg/单位)									
硫酸吗啡	100	100	100	100	100	100	100	100	100
POLYOX 301 (MW 4,000,000)	187,292	220,125	244,75						
POLYOX 1105 (MW 900,000)				197					
POLYOX N12K (MW 1,000,000)					197				
POLYOX N60K (MW 2,000,000)						197	207	217	227
胶体 二氧化硅	1.458	1.625	1.75						
硬脂酸镁	2.916	3.25	3.5	3	3	3	3	3	3
总计 (未包衣的) (mg)	291.666 ¹	325 ¹	350 ¹	300	300	300	310	320	
片剂形状	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	锭剂 (16.13 x 6.35 mm)	T (16.13 x 6.35 mm)
固化温度 (°C)	72	72	72			(72) ²	72	72	
固化时间 (分钟)	30	30	30			(30) ²	30	30	

[1991]

¹ 对最终片剂进行了薄膜包衣。² 在 72℃下烘箱固化 30 分钟，以进行体外溶出测试。

表 IV：含 200 mg 硫酸吗啡的制剂以及具有各种片剂形状的制剂

	Z	AA	AB	AC	AI
片剂强度	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
成分 (mg/单位)					
硫酸吗啡	200	200	200	200	200
POLYOX 205 (MW 600,000)	394				
POLYOX N12K (MW 1,000,000)			394	391	394
POLYOX N60K (MW 2,000,000)		394			
硬脂酸镁	6	6	6	9	6
总计 (未包衣的) (mg)	600	600	600	600	600
片剂形状	锭剂 (19 x 7.62 mm)	锭剂 (19 x 7.62 mm)	锭剂 (19 x 7.62 mm)	囊片 (17.27 x 8.13 mm)	圆形 mm
固化时间 (分钟)	30	45	45	45	n/e
固化温度 (°C)	72	75	75	75	n/e
压制力 (kN)	4.8930	8.8964	8.8964	n/a	n/e

[1992]

表 V：双层片剂制剂

[1993]

	AF
成分 (mg/单位)	
硫酸吗啡	167
POLYOX N750 (MW 900,000)	328
硬脂酸镁	5

小计 (mg)	500
硫酸吗啡	33
POLYOX N60K (MW 2,000,000)	66
硬脂酸镁	1
小计 (mg)	100
总计 (未包衣的) (mg)	600
片剂形状	锭剂 (0.780x0.300 in)
固化时间 (分钟)	30
固化温度 (°C)	72
压制力 (kN)	4.8930

[1994] 表VI: 用于证明粒度影响的制剂

成分	AG mg/单位	AH mg/单位
硫酸吗啡	100	100
POLYOX N60K (常规级) 2,000,000.	224.3	
POLYOX N60K FP (=微细颗粒级) (MW 2,000,000)		224.3
胶体二氧化硅	1.5	1.5
硬脂酸镁	4.2	4.2
总计(未包衣的) (mg)	330	330

[1996] 表VII: 用于研究实验稳定性的制剂

片剂	AI	AJ
强度	15 mg	100 mg
成分(mg/单位)		
硫酸吗啡	15	100

[1997]

POLYOX 301 FP (MW 4,000,000)	163.2	185.65
胶体二氧化硅	0.9	1.45
硬脂酸镁	0.9	2.9
总计(未包衣的) (mg)	180	290

[1998]

[1999] 表VIII:商业MS **Contin**[®]制剂(参考)

[2000]	强度	15mg	30mg	60mg	100mg	200mg
	成分 (mg/单位)					
	硫酸吗啡	15	30	60	100	200
	乳糖,喷雾干燥的	85	70	42.2		
	鲸蜡硬脂醇	35	35	32.8	35	70
	羟基乙基纤维素	10	10	10	10	20
	滑石	3	3	3	3	6
	硬脂酸镁	2	2	2	2	4
	Opadry包衣	5	5	5	5	10
	总计 (mg)	155	155	155	155	310
	形状	圆形	圆形	圆形	圆形	囊片

[2001] 表IX:含5mg和10mg硫酸吗啡的预知配方

	预知片剂	AK		AL		AM		AN	
	强度	5 mg		5 mg		10 mg		10 mg	
	成分	mg/ 单位	%/ 单位	mg/ 单位	%/ 单位	mg/ 单位	%/ 单位	mg/ 单位	%/ 单位
	硫酸吗啡	5	6.4	5	5	10	8	10	8
[2002]	POLYOX N60K FP (MW 2,000,000)	118.7	95	94.5	94.5	113.7	91	114	91.2
	硬脂酸镁	1.3	1	0.5	0.5	1.3	1	1	0.8
	总计(未包衣的)	125	100	100	100	125	100	125	100

[2003] 在本文所述和在实施例中所使用的制剂和片剂中,每当将“硫酸吗啡”作为制剂或片剂中的成分时,硫酸吗啡总是以半(五水硫酸)吗啡的形式使用(具有如上“定义”中所定义的758.8g/mol的分子量),即使没有明确地这样指出。

[2004] 通用生产工艺

[2005] 片剂生产中的加工步骤如下:将硫酸吗啡、聚环氧乙烷、胶体二氧化硅(如果存在的话)和硬脂酸镁在V型混合器中干燥混合,然后在旋转压片机上压制成目标重量。将片剂固化并在多孔包衣锅中进行薄膜包衣。在开始固化过程之前,将片剂用Opadry II(与纯水混合的)薄膜包衣,使其增重0.5-1.5%,以消除片剂在固化过程中的粘着。在完成该初始薄膜包衣后,开始固化过程。加热旋转片床直至达到目标排气口空气温度(参见上文“定义”中所述的方法2),并在目标排气口空气温度下继续固化,持续批次记录中指定的时间。在固化过程结束时,将片床冷却并继续包衣直至达到目标增重。

[2006] 体外溶出测试

[2007] 实施例1

[2008] 在实施例1中,将完整的片剂A至E和100mg MSContin[®]作为参考片剂,在 37 ± 0.5 °C下使用USP仪器1(篮)(其中将不锈钢弹簧插入篮子的顶部,如图92所示)以100rpm于900mL溶出介质中进行体外溶出测试。测试的溶出介质为不含酶的模拟胃液(SGF)、含4%乙醇的SGF、含10%乙醇的SGF、含20%乙醇的SGF和含40%乙醇的SGF。覆盖溶出器皿以防止溶剂蒸发。

[2009] 使用以下方案通过反相高效液相色谱(HPLC)分析溶出样品:

[2010]	设备	条件
	流动相	乙酸铵/己磺酸缓冲液 pH 4.36/乙腈— 90:10(v/v)
	流速	1.0 mL/分钟
	柱	Waters XBridge Shield RP18, 4.6 X 100 mm, 3.5 μ m
[2011]	柱温	45 °C
	注射体积	10 μ L (含 40%乙醇的 SGF 为 5 μ L)
	检测器	UV 设定为 240 nm
	运行时间	约 5 分钟

[2012] 在表1.1中给出了在USP装置1中对片剂A(15mg硫酸吗啡)进行的以上体外溶出测试的结果(溶出速率为释放的硫酸吗啡%;平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图1中。

[2013] 表1.1

[2014]	分钟	SGF	4%乙醇	10%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
	15	11	11	10	9	7
	30	19	18	16	15	11
	45	25	24	21	20	15
	60	30	29	26	25	19
	120	50	49	43	41	31
	180	67	65	59	56	43
	240	81	78	72	68	54
	360	97	94	90	86	72
	720	104	101	103	103	97

[2015] 在表1.2中给出了在USP装置1中对片剂B(30mg硫酸吗啡)进行的以上体外溶出测试的结果(溶出速率为释放的硫酸吗啡%;平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图2中。

[2016] 表1.2

[2017]	分钟	SGF	4%乙醇	10%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
	15	10	8	8	7	6

30	16	14	13	12	9
45	21	18	17	15	12
60	26	22	21	19	15
120	43	38	35	31	25
180	58	52	48	43	35
240	72	64	60	54	45
360	90	83	79	72	61
720	100	99	99	97	90

[2018] 在表1.3中给出了在USP装置1中对片剂C (60mg硫酸吗啡) 进行的以上体外溶出测试的结果 (溶出速率为释放的硫酸吗啡 % ; 平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图3中。

[2019] 表1.3

[2020]

分钟	SGF	4%乙醇	10%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
15	9	8	8	7	5
30	15	13	13	11	9
45	20	17	17	15	12
60	24	21	21	18	14
120	39	35	34	29	24
180	53	48	46	40	33
240	66	60	58	51	42
360	85	79	77	69	57
720	100	98	100	98	87

[2021] 在表1.4中给出了在USP装置1中对片剂D (100mg硫酸吗啡) 进行的以上体外溶出测试的结果 (溶出速率为释放的硫酸吗啡 % ; 平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图4中。

[2022] 表1.4

[2023]

分钟	SGF	4%乙醇	10%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
15	10	9	9	8	6
30	16	14	14	13	9
45	21	18	18	16	12
60	26	22	22	20	15
120	42	37	37	33	24
180	58	52	50	45	34
240	71	65	63	56	42
360	91	86	83	76	59
720	102	102	102	100	90

[2024] 在表1.5中给出了在USP装置1中对片剂E (200mg硫酸吗啡) 进行的以上体外溶出测试的结果 (溶出速率为释放的硫酸吗啡 % ; 平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图5中。

试的结果(溶出速率为释放的硫酸吗啡%;平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图5中。

[2025] 表1.5

[2026]

分钟	SGF	4%乙醇	10%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
15	7	7	6	5	4
30	11	11	10	9	7
45	15	14	13	12	9
60	18	18	16	15	11
120	31	30	27	25	19
180	43	41	38	34	27
240	54	51	47	43	34
360	73	70	65	60	49
720	100	101	100	97	85

[2027] 作为参考实例,表1.6中给出了商购可得的100mg MS **Contin**[®] 片剂的体外溶出研究结果(溶出速率为释放的硫酸吗啡%;平均为12个单位)。这些结果以图形方式显示在图6中。

[2028] 表1.6

[2029]

分钟	SGF	4%乙醇	10%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
15	15	14	13	11	10
30	24	22	21	18	17
45	30	29	27	24	22
60	37	35	33	29	27
120	54	52	49	44	42
180	68	65	61	56	54
240	77	75	70	65	64
360	91	89	84	78	76
720	103	103	101	101	95

[2030] 所获得的结果表明,与SGF相比,在各种量的乙醇存在的情况下,没有快速的药物溶出或出乎意料的高度释放。因此,体外数据表明在各种浓度的乙醇存在的情况下均未发生硫酸吗啡的剂量倾泻。五种不同强度的片剂A至E和参考MS **Contin**[®] 片剂均显示出相似的趋势和分布。与对照(即不含乙醇的SGF)相比,溶出介质中乙醇浓度的增加导致硫酸吗啡从片剂A至E的释放速率降低。溶出速率按4%、10%、20%和40%的SGF中所含乙醇的顺序降低。

[2031] 实施例2

[2032] 在实施例2中,在USP装置(装有弹簧的篮1,见图92)中在100rpm下在37°C的900mL SGF(无酒精)中,用完整片剂进行另外的体外溶出测试。溶出容器始终处于覆盖状态,以最

大程度地减少蒸发作用。通常如实施例1中所述或通过等效HPLC方法进行溶解样品的HPLC分析。

[2033] 对于每个测试,测试了12个单位(片剂)。表2.1显示了参考实施例,其中测试了含有POLYOX 301 (MW 4,000,000)和15mg硫酸吗啡的片剂F、G和H(溶出速率为释放出的吗啡%)。这些结果以图形方式显示在图7中。

[2034] 表2.1

参考实例	2.1	2.2	2.3	2.4
片剂	F	G	H	MS Contin [®] 15 mg
时间(小时)				
0.5	20	19	15	29
1	32	31	24	44
2	53	50	39	63
3	69	65	51	-
4	81	77	62	85
6	94	91	78	96
8	98	97	88	100
10	100	99	94	100
12	100	100	97	100

[2036] 表2.2中显示了对片剂O和P(还含有POLYOX 301;MW 4,000,000)进行的体外溶出测试的结果,所述片剂各自含有100mg硫酸吗啡。使用商购可得的100mg MS Contin[®]片剂作为参考(溶出速率为释放出的硫酸吗啡%)。这些结果以图形方式显示在图8中。

[2037] 表2.2

参考实例	2.5	2.6	2.10
片剂	O	P	MS Contin [®] 100 mg
时间(小时)			
0.5	17	15	23
1	27	24	36
2	44	39	54
3	60	52	66
4	72	63	76
6	88	80	90
8	95	90	99
9	97	93	101
12	100	98	103

[2040] 还对实验性单个单位剂量片剂R、S和T(在临床部位配混以进行体内PK研究,参见下文实施例3,尤其是在表3.3中)进行了体外溶出试验,每粒片剂含100mg硫酸吗啡,以证明本发明制剂中聚环氧乙烷分子量的影响。然而,对于片剂R,用于制备用于本体外溶出研究的实验性单位剂量片剂的制剂与上述表III中示的略有不同:即,用于单个实验性单位剂量片剂R的制剂包含195.5mg聚环氧乙烷(Polyox 1105)而不是197mg,从而导致片剂总重量为298.5mg(而不是300mg)。使用商购可得的100mg MS Contin[®]片剂作为参考实例。这些利用

实验性单位剂量片剂的溶出测试的最终结果显示在表2.3中(溶出速率为释放的硫酸吗啡% ;对于片剂R至T,平均为6个单位,对于MS Contin[®],平均为12个单位)。用这些配方获得的结果以图形方式显示在图9中。

[2041] 表2.3

实例	2.7	2.8	2.9	参考实例 2.10
片剂	R	S	T	MS Contin [®] 100 mg
时间(小时)				
0.5	21	19	19	23
1	33	29	30	35
2	54	48	48	54
3	73	66	63	66
6	96	93	93	90
9	96	94	101	101
12	96	94	102	103

[2043] 另外,使用单站Carver压机,利用各种含量的聚环氧乙烷(即,硫酸吗啡与聚环氧乙烷的各种重量比)分别制备了数份100mg硫酸吗啡制剂,以便研究和证明聚乙烯含量(或硫酸吗啡与聚环氧乙烷的重量比)对药物释放的影响。因此,片剂T、U、V、W、X和Y均含有100mg硫酸吗啡,但聚环氧乙烷(PEO N60K;MW 2,000,000)的量递增,参见上表III。表2.4中给出了利用这些特定制剂进行的体外溶出测试的数据。这些结果以图形方式显示在图10中。

[2044] 表2.4

实例	2.11	2.12	2.13	2.14	2.15	2.16
片剂	T	U	V	W	X	Y
时间(h)						
0.5	19.5	19.5	19.3	18	17.8	17
1	30.3	29.5	29.7	28.3	27.5	26.8
2	48.8	47.3	46.5	45	43.8	42.3
3	64.3	62.5	61	60	58.3	56.3
4	77	74.5	72.5	72	70.5	68.3
6	92.3	89.8	88.7	88.5	88	86
9	99.3	97.8	97.8	99	99.5	99
12	100.2	99.3	99.5	100.8	101.5	101.3

[2046] 还使用100mg硫酸吗啡片剂(W)和100mg MSContin[®]参考片剂以及两种15mg片剂制剂(I、J)和15mg MSContin[®]参考片剂进行了体外溶出测试。所有片剂均含有POLYOX N60K(MW 2,000,000)。这些测试的结果在表2.5中给出。这些结果以图形方式显示在图11中。

[2047] 表2.5

[2048]

实例	2.17	2.18	参考实例 2.19	2.20	参考实例 2.21
硫酸吗啡质量 (mg)	15	15	15	100	100
片剂	I	J	MS Contin [®] 15 mg	W	MS Contin [®] 100 mg
时间(小时)					
0.5	20	19	29	18	23
1	32	29	44	28	36
2	51	47	63	45	54
3	67	63	-	60	66
4	79	76	85	72	76
6	93	92	96	88	90
8	98	100	100	97	99
9	99	101	100	99	101

[2049]

12	100	103	100	101	103
----	-----	-----	-----	-----	-----

[2050] 进行测试以评估两种不同的200mg片剂制剂,一种是整体片剂,另一种是双层片剂(片剂z和AF,分别见表IV和V)。使用200mg MS Contin[®]作为参考。体外溶出测试的结果在表2.6中给出。这些结果以图形方式显示在图12中。

[2051] 表2.6

[2052]

实例	2.22	2.23	参考实例 2.24
硫酸吗啡(mg)	200	200	200
片剂	Z	AF	MS Contin [®]
时间(小时)			
0.5	13	14	19
1	22	23	31
2	37	39	47
3	52	54	59
4	67	70	69
6	90	93	82
9	98	94	96
12	98	94	100

[2053] 表2.7中给出了对均包含POLYOX N12K(MW 1,000,000)或POLYOX N60K(MW 2,000,000)的片剂K、L、M、N、W、AA和AB进行的体外溶出测试的结果。这些结果以图形方式显示在图13中。

[2054] 表2.7

[2055]	实例	2.26	2.27	2.28	2.29	2.30	2.31	2.32
	片剂	K	L	M	N	W	AA	AB
	硫酸吗啡 (mg)	15	30	30	60	100	200	200
	时间(小时)							
	0.5	20	17	16	14	18	14	16
	1	32	29	27	23	28	23	25
	2	51	48	44	38	45	36	40
	3	67	66	59	53	60	47	53
	4	79	-	72	-	72	57	65
	6	93	95	89	85	88	74	85

[2056]	8	-	-	-	-	97	-	-
	9	99	100	98	98	99	89	97
	12	100	101	100	102	101	96	98

[2057] 在下文中,显示了各种片剂形状及其体外溶出分布。根据实施例2.1(上文)中所述的程序,在USP装置(篮1)中进行体外溶出测试。所进行的体外溶出测试的结果在表2.8中给出。这些结果以图形方式显示在图14中。

[2058] 表2.8

[2059]		平均释放百分比		
	实例	2.33	2.34	2.35
	片剂	AC	AD	AE
	形状	囊片(0.680 x 0.320 inch)	圆形(11.5 mm)	锭剂(0.780 x 0.300 inch)
	时间(h)			
	0.5	13	11	15
	1	21	18	24
	2	34	29	38
	3	46	39	51
	4	57	49	61

	6	75	66	80
	9	94	86	96
	12	98	96	98

[2060] 表2.8中的结果表明,与锭剂形片剂相比,囊片形片剂制剂将片剂的体外释放速率降低了约10%。圆形片剂的形状提供了甚至更慢的体外释放。

[2061] 体内药代动力学研究

[2062] 实施例3

[2063] 如下进行了实施例3的临床研究。

[2064] 临床研究程序

[2065] 这是在健康成年男性和女性受试者中进行的随机开放标签交叉初步研究。该研究

由最多6次迭代组成,每次迭代中在最多5个周期中研究了多达8种治疗方法。迭代是每次用经历一组预定治疗的独特的一组受试者组重复研究设计的过程。迭代可以并行或顺序运行。总共完成了6次迭代。

[2066] 每次迭代最多对24个受试者进行研究。

[2067] 诊断和纳入的主要标准:

[2068] 研究者认为年龄为18至50岁(包括端值),无临床明显病史的健康男性和女性受试者适合参与这项临床研究。

[2069] 研究药物和施用方式:

[2070] 在该初步研究中测试了片剂F至T、W、Z、AA、AB和AF,并将其与MSContin[®]参考片剂进行了比较。

[2071] 用240mL口服施用单个剂量(一粒片剂)。取决于迭代方法,在禁食状态下施用治疗。实施例3的治疗方案图示意图在图96中给出。研究药物施用之间的最短清除期(wash-out period)为5天。

[2072] 伴随用药:

[2073] 在每次试验前均进行了盐酸纳洛酮激发测试(在第一剂纳曲酮之前)。对于本申请的片剂或MSContin[®],从给药前12小时至给药后36小时q12h(即,每12小时)施用50mg盐酸纳曲酮片(Mallinckrodt, Inc;批号1170U82358),以便使阿片类药物相关不良事件(AE)减少至最少。盐酸纳洛酮和盐酸纳曲酮是方案指定的药物,与研究药物不同。除非需要治疗AE,否则不鼓励在此试验期间使用其它伴随用物。在可能的情况下,应事先由资助者(或指派者)批准使用其他伴随用物。

[2074] 治疗持续时间:

[2075] 在阶段1的检入之前不超过28天对受试者进行筛查。每次迭代中最多有5个治疗周期。按照研究随机化进度表,在每个阶段内施用研究药物。研究药物施用之间有最少5天的清除期。从检入(第-1天)至研究结束(EOS)探访,将受试者限制在研究单位内,否则他们可能在清除期期间离开了临床单位。

[2076] 在最后一剂本申请中的片剂或MSContin[®]后3天(72小时)进行EOS程序;或者提前中止研究。在最后一次研究药物施用后7至10天,进行了随访电话呼叫以询问AE和伴随用药。

[2077] 每次迭代的总研究持续时间长达82天。

[2078] 研究程序:

[2079] 随机化前阶段:

[2080] 筛查:在检入(第-1天)的28天内对受试者进行筛查。筛查活动包括人口统计、药物、酒精和可替宁筛查、体格检查、12导联心电图(ECG)、生命体征(收缩/舒张血压、脉搏率、呼吸率和口腔温度)、脉搏血氧测定(SpO₂)、病史和用药史、临床实验室测试、血清妊娠测试(仅限女性)、血清卵泡刺激素测试(仅限绝经后妇女),以及评估纳入/排除标准。

[2081] 检入:在第-1天,将受试者检入单位并保持限制直至EOS访问,或者在每个阶段给药的前一天,将他们检入到临床单位中,仅在阶段1,受试者接受了盐酸纳洛酮激发测试。进行血清化学、血液学和尿检。进行尿液妊娠测试(针对所有女性受试者)、生命体征、SpO₂、12

导联ECG、酒精、可替宁和尿液药物筛查,并验证纳入/排除标准。

[2082] 治疗阶段:对于在每次迭代的所有阶段,均向受试者服用研究药物和盐酸纳曲酮片(50mg)。在预先指定的时间获取12导联ECG、生命体征(包括SpO₂)测量和用于药物浓度测量的血液样品。在整个研究过程中记录了不良事件和伴随用药。

[2083] 研究结束访问:EOS程序包括体格检查、12导联ECG、生命体征测量、SpO₂、女性受试者的血清妊娠测试以及临床实验室测试。

[2084] 治疗后阶段:最后一次研究药物施用后7至10天有随访电话呼叫。

[2085] 药代动力学:

[2086] 在每个治疗阶段期间,在以下时间点从每名受试者获得血液样品用于测定吗啡血浆浓度:

[2087] 根据本发明的测试表:给药前和在研究药物施用后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、18、24、36、48和72小时。

[2088] 通过验证的液相色谱串联质谱法对血浆吗啡浓度进行定量。

[2089] 安全性变量:

[2090] 使用记录的AE、临床实验室测试结果、生命体征、SpO₂、体格检查和12导联ECG评估安全性。

[2091] 统计方法:

[2092] 分析群体

[2093] 被招募的群体由签署知情同意书的受试者组成。随机安全性群体是被随机化、接受至少1个剂量的研究药物并进行了至少1次给药后安全性评估的受试者的组。

[2094] 药代动力学全分析群体(The full analysis for pharmacokinetics population) (FAP) 是被随机化、接受至少1个剂量的研究药物并且具有至少一个有效的药代动力学(PK)量度的受试者的组。可以从PK分析中排除在用MS Contin[®]或本申请中的片剂给药后12小时内经历呕吐的受试者。可以从PK分析中排除在达到硫酸吗啡口服IR溶液的最大观察血浆浓度(T_{max})的中位时间的2倍时或之前经历呕吐的受试者。

[2095] 未从分析集中排除受试者或个人档案/量度,并且没有影响PK量度的呕吐事件。

[2096] 药代动力学:

[2097] 对于随机安全性群体的每次迭代,通过在每个时间点的处理汇总了血浆浓度。吗啡的个体血浆浓度列表和数字均基于随机安全性群体。对于随机安全性群体,通过对吗啡进行迭代,在线性和半对数标度上以数字呈现平均血浆浓度相对时间的曲线。

[2098] 分析吗啡血浆浓度,以通过非房室PK分析来确定以下PK量度:0小时至最后的可测量血浆浓度的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_t)、外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{inf})、最大观察血浆浓度(C_{max})、T_{max}和表观末期半衰期(t_{1/2})。

[2099] 药代动力学分析和汇总基于FAP(药代动力学全分析群体)。

[2100] 结果

[2101] 15mg参考制剂:

[2102] 表3.1显示了片剂F、G、H的参考PK研究(在禁食状态下)的结果,所述片剂为基于POLYOX 301(MW 4,000,000)的制剂,与15mg MS Contin[®]相比,其含有15mg硫酸吗啡。

[2103] 表3.1

参考实例		C _{max}	AUC _t	T _{max}	C _{max} 比率	C _{max} 下限	C _{max} 上限	AUC _t 比率
3.1	F	5.35	66	2.5	76.9	68.5	86.4	100.8
3.2	G	5.64	65	2.5	79.5	70.8	89.3	98.0
3.3	H	3.93	67	2	55.2	49.2	62	102.1
3.4	MS Contin [®] 15 mg	7.14	65	1.5				

[2105] 体内结果表明,从C_{max}比率可以明显看出,基于POLYOX 301 (MW 4,000,000)的15mg制剂F、G和H与15mg MS Contin[®]没有生物等效性。

[2106] 100mg参考制剂:

[2107] 表3.2中列出了100mg片剂制剂O和P (也含有POLYOX 301;MW 4,000,000)的另一项参考PK研究(在禁食状态下)的结果。

[2108] 表3.2

参考实例		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	T _{max}	C _{max} 比率	C _{max} 下限	C _{max} 上限	AUC _t 比率
3.5	O	34.8	434	456	3.5	87.1	78	97.3	92.5
3.6	P	35.3	456	473	3.75	88.4	79.3	98.7	97.5
3.7	MS Contin [®] 100 mg	39.8	471	491	2.5				

[2110] 该体内数据表明,100mg制剂的C_{max}和AUC_t低于MS Contin[®] 参考的相应值。

[2111] 评估PEO的不同粘度等级

[2112] 表3.3中给出了100mg片剂制剂R、S和T以及作为参考的100mg MS Contin[®] (在禁食状态下)的PK研究结果。这项研究表明了 在保持片剂重量恒定的同时使用三种不同等级的具有不同近似分子量 (MW 900,000;MW 1,000,000和MW 2,000,000) 的聚环氧乙烷的效果。

[2113] 表3.3

实例		C _{max}	AUC _t	T _{max}	C _{max} 比率	C _{max} 下限	C _{max} 上限	AUC _t 比率
3.8	R	45.7	420	3	128.1	117.5	139.8	106.3
3.9	S	44.1	402	3	124.0	113.7	135.3	102.6
3.10	T	39.6	408	3	109.5	100.5	119.5	103.7
参考实例 3.11	MS Contin [®] 100 mg	35.9	396	2.5				

[2115] 评估具有330mg片剂重量的100mg片剂和15mg片剂制剂

[2116] 表3.4中显示了片剂W (其包含100mg硫酸吗啡,并且总重量为330mg) 与100mg MS Contin[®] (作为参考的) 之间的比较结果。表3.4中还详细列出了与15mg MS Contin[®] (作为参考) 相比具有不同总重量的含有15mg硫酸吗啡的片剂 (片剂I和J)。

[2117] 表3.4

实例		C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	T_{max}	C_{max} 比率	C_{max} 下限	C_{max} 上限	AUC_t 比率
3.12	I	5.4	57	59	2.5	81.6	74.5	89.3	100.3
3.14	J	4.8	57	59	2.5	74.5	68.0	81.6	98.8
[2118] 参考实例 3.14	MS Contin [®] 15 mg	6.5	57	59	1.5				
3.15	W	39.2	488	495	3.5	98.7	90.6	107.6	100.7
[2118] 参考实例 3.16	MS Contin [®] 100 mg	39.9	484	490	2.5				

[2119] 这些结果表明,片剂重量为330mg的100mg制剂(W)的平均达到98.7%的 C_{max} 比率,因此与MS Contin[®] 100mg是生物等效的。

[2120] 整体和双层200mg片剂:

[2121] 与200mg MS Contin[®] (作为参考)相比,对两种不同的200mg片剂制剂(即整体片剂(Z)和双层片剂(AF))进行药代动力学研究(在禁食状态下)。

[2122] 表3.5

[2123]	实例		片剂	C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	T _{max}	C _{max} 比率	C _{max} 下限	C _{max} 上限	AU C _t 比率
	3.17	单层	Z	105.1	1128	1173	3	130.4	119.8	141.9	100.1
	3.18	双层	AF	116.6	1101	1128	3.25	146.8	134.9	159.8	98.2

[2124]	3.19	MS Contin [®] 200 mg								
			79.1	1117	1141	2.25				

[2125] 含有POLYOX N12K (MW 1,000,000)和POLYOX N60K (MW 2,000,000)的片剂的体内研究:

[2126] 表3.6中给出了评估分别含有200mg硫酸吗啡以及POLYOX N12K (MW 1,000,000)和POLYOX N60K (MW 2,000,000)的片剂AB和AA的体内性能(见上表IV)的PK研究的结果。此外,表3.6包含片剂L、N、M和K的体内PK数据,所述片剂均含有POLYOX N60K (MW 2,000,000)。

[2127] 表3.6

实例		C _{max}	AUC _t	AUC _{inf}	T _{max}	C _{max} 比率	C _{max} 下限	C _{max} 上限	AUC _t 比率	
[2128]	MS Contin [®] 200 mg	85.4	1007	1036	3					
	3.21	AA	73.8	1073	1100	3.29	88.2	79.2	98.2	103.0
	3.22	AB	90	1043	1064	3	109.6	98.3	122.3	111.1
	3.23	L	16.3	134		3				
	3.24	N	23.5	243	260	3.5				
	3.25	M	13.3	133	165	2.5				
	3.26	K	5.75	45.1	49	2				

[2129] 表3.6中根据本发明的15 (K)、30 (M) 和60 (N)mg片剂的C_{max}和AUC结果线性增加,因此证明了在这些强度间的剂量比例性,以及相对于100mg片剂(W)的剂量比例性(关于片剂W的PK数据,参见上面的表3.4)。

[2130] 实施例4

[2131] 实施例4.1:表明剂量比例性的禁食状态下利用片剂A、B、C和D的体内PK研究

[2132] 研究设计(方法学):

[2133] 这是在健康成年男性和女性受试者中进行的单中心、随机、开放标签、单剂量、4种治疗、4阶段交叉研究。治疗之间间隔最少7天的清除期。

[2134] 受试者数量(计划的和分析的):

[2135] 给定受试者内变异系数(CV)的估计值等于20%并且斜率的真实值在1.012与1.248之间,在4向完全区组设计中完成48位受试者的55份的样本量将具有至少95%的统计功效来测试剂量比例性。

[2136] 在这项研究中,将57名受试者(36名男性受试者和21名女性受试者)随机分配给治疗顺序。51名受试者完成了该研究。57名受试者被纳入随机安全性群体和药物动力学全分析群体(FAP)。2名受试者(3.5%)因不良事件(AE)而中止研究,1名受试者(1.8%)因管理原因而中止,2名受试者(3.5%)因受试者的选择(受试者退出)而中止,1名受试者(1.8%)失访。

[2137] 诊断和纳入的主要标准:

[2138] 研究者认为年龄为18至55岁,无临床明显病史的健康男性和女性受试者适合参与这项临床研究。

[2139] 研究药物、剂量以及施用方式、批号:

[2140] 根据禁食状态下的随机化进度表,用240mL水分别以单剂量口服施用片剂A、B、C和D。研究药物施用之间有最少7天的清除期。

[2141] 伴随用药:

[2142] 在第一剂盐酸纳曲酮之前,进行了盐酸纳洛酮(HC1)激发测试。如实施例3中所述施用盐酸纳曲酮。

[2143] 治疗持续时间:

[2144] 在阶段1的检入之前不超过28天对受试者进行筛查。按照研究随机化进度表,在每

个阶段内施用研究药物。在每个阶段期间,在研究药物施用的前一天和研究药物施用后的72小时内将受试者限制在该单位内。在最后一剂研究药物后3天(72小时)或在提前中止研究后,受试者进行了研究结束(EOS)程序。在最后一次研究药物施用后7至10天,进行了随访电话呼叫以询问AE(不良事件)和伴随用药。

[2145] 研究的总持续时间长达约61天。

[2146] 以与实施例3类似的方式进行研究程序。

[2147] 统计方法:

[2148] 分析群体

[2149] 被招募的群体由所有签署知情同意书的受试者组成。随机安全性群体包括由所有被随机化并接受至少1个剂量的研究药物的受试者组成。

[2150] 药代动力学全分析群体(FAP)由所有被随机化、接受研究药物以及具有至少1个有效药代动力学(PK)量度的受试者组成。可从PK分析中排除吗啡给药后12小时内出现呕吐的受试者。

[2151] 药代动力学:

[2152] 如实施例3中所述,采集并分析血液样品以确定吗啡血浆浓度。

[2153] 分析吗啡血浆浓度,以确定每次治疗的以下PK量度:0小时至最后的可测量血浆浓度的血浆浓度对时间的曲线下面积(AUC) (AUC_t)、外推至无穷大的AUC (AUC_{inf})、最大观察血浆浓度(C_{max})、达到最大血浆浓度时的时间(T_{max})和表观末期半衰期($t_{1/2}$)。

[2154] 使用FAP在每个时间点针对每粒片剂剂量水平汇总血浆吗啡浓度。个体血浆浓度的列表和数字均基于随机安全性群体。药代动力学量度分析、汇总和平均血浆浓度的数字均基于FAP。

[2155] 对于所有血浆浓度和PK量度,按照片剂剂量水平(适用时)将描述性统计数据(包括平均值、标准偏差、CV、中位值、最小值、最大值和几何平均值)制成表格。呈现了 C_{max} 和AUC对剂量的图形显示。

[2156] 功率模型方法仅用于评估吗啡的剂量比例性。

[2157] 对于吗啡的 C_{max} 、 AUC_t 和 AUC_{inf} ,使用混合模型方法来评估斜率(β)的大小并得出斜率附近的置信区间(CI)。当每个PK量度的斜率的90%CI完全落在(0.88,1.12)以内时,使用公式($1+\ln(0.8)/\ln(r)$, $1+\ln(1.25)/\ln(r)$)计算剂量比例性,其中 r 被定义为(最高剂量/最低剂量)的比率。

[2158] 表4.1中列出了禁食状态下针对片剂A、B、C和D(15mg、30mg、60mg和100mg)获得的体内PK数据(关于该数据的图形表示,参见图95a和图95b)。

[2159] 表4.1

	片剂	A	B	C	D
受试者数量		51	53	52	54
AUC _t (h•ng/mL)	平均值	57.53	119.57	249.85	450.85
	SD	18.09	36.04	79.62	132.86
AUC _{inf} (h•ng/mL)	平均值	61.88 ^a	124.35	256.84	462.01
	SD	17.89 ^a	36.55	81.3	136.82
C _{max} (ng/mL)	平均值	5.21	9.28	17.34	35.67
	SD	1.73	3.18	5.82	11.63
T _{max} (h)	中位值	3	3	4	4
	最小值, 最大值	1.00, 8	1.00, 6	0.50, 24	0.50, 6.22
t _{1/2} (h)	平均值	13.67	13.43	12.78	12.69
	SD	5.32	3.52	3.3	3.44

[2161] ^aN=49缩写:N=群体中的受试者人数;SD=标准偏差。

[2162] 口服施用单剂量的片剂A、B、C和D后,平均吗啡总暴露量(AUC_t和AUC_{inf}) 在15mg至100mg剂量范围(AUC_t范围:57.5至450.9h•ng/mL;AUC_{inf}范围:61.9至462.0h•ng/mL) 内随着剂量增加而增加。吗啡的平均C_{max}也在15mg至100mg剂量范围(C_{max}范围:5.2至35.7ng/mL) 内随着剂量增加而增加。在15mg至100mg剂量范围内,吗啡的中位T_{max}的范围为3.0小时至4.0小时,而吗啡的消除t_{1/2}的范围为12.7小时至13.7小时。

[2163] 下表4.2中给出了吗啡剂量比例性的统计分析:

[2164] 表4.2

参数	估计斜率	标准误差	90%置信区间的下限	90%置信区间的上限
AUC _t (h•ng/mL)	1.088	0.012	1.068	1.108
AUC _{inf} (h•ng/mL)	1.066	0.012	1.047	1.086
C _{max} (ng/mL)	0.994	0.021	0.959	1.028

[2166] 统计功效模型被用作灵敏性工具。AUC_t、AUC_{inf}和C_{max}斜率的90%CI包含在0.88至1.12的范围内,这表明在口服施用范围为15mg至100mg的片剂后,峰值和总暴露量均随剂量比例增加。

[2167] 实施例4.2:在禁食状态下以片剂D和100mg MS**Contin**[®](作为参考)进行的体内生物等效性研究

[2168] 研究设计(方法学):

[2169] 这是在健康受试者中进行的随机、开放标签、单中心、单剂量、2种治疗、2阶段、2向、交叉研究。治疗之间间隔最少7天的清除期。

[2170] 受试者数量(计划的和分析的):计划将多达约80名健康受试者随机化以确保约72名受试者完成研究。

[2171] 在这项研究中,将78名受试者(44名男性受试者和34名女性受试者)随机分配给治疗顺序。75名受试者完成了该研究。78名受试者被纳入随机安全性群体,76名受试者被纳入

药代动力学全分析群体 (FAP)。1名受试者因不良事件 (AE) 而中止,2名受试者因受试者的选择而 (受试者退出) 中止。

[2172] 诊断和纳入的主要标准:研究者认为年龄为18至55岁,无临床明显病史的健康男性和女性受试者适合参与这项临床研究。

[2173] 研究药物、剂量和施用方式:

[2174] 根据禁食状态下的随机化进度表,用240mL水分别以单剂量口服施用片剂D (1 × 100mg) 和MS Contin[®] (1x100mg)。

[2175] 伴随用药:

[2176] 在第一剂盐酸纳曲酮之前,进行了盐酸纳洛酮 (HC1) 激发测试,如实施例3中所述施用所述盐酸纳洛酮。

[2177] 治疗持续时间:

[2178] 在阶段1的检入之前不超过28天对受试者进行筛查。有2个治疗阶段。按照研究随机化进度表,在每个阶段内施用研究药物。研究药物施用之间有最少7天的清除期。在每个阶段期间,在研究药物施用的前一天 (检入) 和研究药物施用后的72小时内将受试者限制在该研究单位内。在最后一剂研究药物后3天 (72小时) 或在提前中止研究后,受试者进行了研究结束 (EOS) 程序。在最后一次研究药物施用后7至10天,进行了随访电话呼叫以询问AE和伴随用药。

[2179] 总的研究持续时间长达约50天。

[2180] 研究程序:

[2181] 随机化前阶段:

[2182] 筛查:在阶段1的检入 (第-1天) 的28天内对受试者进行筛查。筛查活动包括以下:人口统计、药物、酒精和可替宁筛查、体格检查、12导联心电图 (ECG)、生命体征 (收缩/舒张血压、脉搏率、呼吸率和口腔温度)、脉搏血氧测定 (SpO₂)、病史和用药史、临床实验室测试、尿妊娠测试 (仅限女性受试者)、卵泡刺激素测试 (仅限自我报告的绝经后妇女),以及纳入/排除标准评价。

[2183] 治疗阶段:

[2184] 检入:在每个阶段的给药前一天 (第-1天,阶段1;第7天,阶段2),受试者检入研究单位。仅在阶段1的检入中,受试者接受了盐酸纳洛酮激发测试,并进行了化学、血液学和尿液分析测试。对有生育能力的妇女的妊娠测试包括血清妊娠测试 (阶段1) 和尿妊娠测试 (阶段2)。对于这两个阶段在检入时均进行了生命体征、SpO₂、12导联ECG以及酒精,可替宁和尿液药物筛查。

[2185] 阶段1和阶段2:在第1天施用研究药物。从研究药物施用前约12小时至研究药物施用后36小时,每12小时用240mL水施用盐酸纳曲酮片 (50mg)。

[2186] 在预先指定的时间获取生命体征测量 (包括SpO₂) 和用于药物浓度测量的血液样品。在整个研究过程中记录了不良事件和伴随用药。

[2187] 任选的药物基因组学:参加研究的任选探索性PG部分的受试者仅在阶段1的给药前 (或在检入时) 和给药后72小时收集样品。

[2188] 研究结束访问:EOS程序包括体格检查、12导联ECG、生命体征、SpO₂、女性受试者的血清妊娠测试以及临床实验室测试。

[2189] 治疗后阶段:最后一次研究药物施用后7至10天有随访电话呼叫。

[2190] 统计方法:

[2191] 分析群体

[2192] 被招募的群体由签署知情同意书的受试者组成。随机安全性群体是被随机化并接受至少1个剂量的研究药物的受试者的组。PK量度的全分析群体 (FAP) 是被随机化、接受研究药物以及具有至少1个有效药代动力学 (PK) 量度的受试者的组。仅在受影响的阶段从PK分析中排除吗啡给药后12小时内出现呕吐的受试者。

[2193] 药代动力学:

[2194] 如实施例3中所述,采集并分析血液样品以用于确定吗啡血浆浓度。通过对FAP的治疗在每个时间点汇总了吗啡血浆浓度。个体血浆浓度曲线基于随机安全性群体。平均血浆浓度曲线基于FAP。

[2195] 分析吗啡血浆浓度,以通过非房室PK分析来确定以下PK量度:0小时至最后的可测量血浆浓度的血浆浓度对时间的曲线下面积 (AUC_t)、外推至无穷大的血浆浓度对时间的曲线下面积 (AUC_{inf})、最大观察血浆浓度 (C_{max})、达到最大血浆浓度时的时间 (T_{max}) 和表观末期半衰期 ($t_{1/2}$)。

[2196] 对于所有血浆浓度和PK量度,按照治疗和分析物将描述性统计数据 (n、平均值、标准偏差、CV、中位值、最小值、最大值和几何平均值) 制成表格。

[2197] 对于吗啡的 AUC_t 、 AUC_{inf} 和 C_{max} ,使用混合模型方差分析 (SAS PROC MIXED),利用顺序、治疗 and 阶段的固定效应以及嵌套在顺序内的受试者 (作为随机效应) 比较来自测试与参考治疗的对数转换的 (底数为e) 值。针对指数化最小二乘 (LS) 均值的群体几何均值的比率 (测试/参考),估计了90%置信区间 (CI)。如果90%CI落在80%至125%的范围内,则建立了生物等效性。还计算了受试者间的可变性、受试者内的可变性和受试者内的可变性CV。目标比较是在禁食状态下的片剂D (100mg) (测试) 对比禁食状态下的MS Contin[®] 100mg (参考)。

[2198] 体内数据列于表4.3中。

[2199] 表4.3

[2200]

	片剂	D	MS Contin [®] 100 mg
受试者数量		75	75
AUC_t	平均值	466.38	466.2
	SD	136.68	130.22
AUC_{inf}	平均值	475.49	476.35
	SD	139	132.8
C_{max}	平均值	39.51	40.08
	SD	14.59	15.89
T_{max}	中位值	4	2.5
	最小值, 最大值	0.5, 8.0	0.5, 5.68
t_{1/2}	平均值	12.53	12.6
	SD	3.21	3.02

[2201] 片剂D的平均吗啡总暴露量 (AUC_t) 为466.4ng*hr/mL, MS Contin[®]的为466.2, 片剂D和MS Contin[®]的AUC_{inf}分别为475.5和476.4ng*hr/mL。吗啡的平均C_{max}为39.5和40.1ng/mL, 片剂D和MS Contin[®]的中位T_{max}分别为约4.0小时和2.5小时。片剂D和MS Contin[®]的平均吗啡消除t_{1/2}分别为12.5小时和12.6小时。表4.4中列出了吗啡的生物等效性的统计分析。

[2202] 表4.4

[2203]

	N	片剂 D(100-mg)	N	MS Contin [®] 100 mg	LS 平均比率 (片剂 D 100 mg/MS Contin [®] 100 mg 片剂)	LS 的 90%CI N 平均比率
AUC_t (h•ng/mL)	75	421.06	75	419.22	100.44	(97.93, 103.01)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	75	430.73	75	429.96	100.18	(97.67, 102.75)
C_{max} (ng/mL)	75	32.87	75	32.56 1	100.94	(96.23, 105.88)

[2204] AUC_t、AUC_{inf}和C_{max}的几何LS(=最小二乘)平均比率的90%CI在80%至125%的预定生物等效性接受限度内, 表明了禁食状态下片剂D(100mg)与MS Contin[®] 100mg之间的生物等效性。

[2205] 实施例4.3: 在进食状态下以片剂D和100mg MS Contin[®]进行的体内生物等效性研究

[2206] 研究设计(方法学):

[2207] 这是在健康受试者中进行的随机、开放标签、单中心、单剂量、2种治疗、2阶段、2向交叉研究。治疗之间间隔最少7天的清除期。该研究有一个任选的探索性药物基因组学(PG)采样部分。

[2208] 受试者数量 (计划的和分析的) :

[2209] 计划将多达约80名健康受试者随机化以确保约72名受试者完成研究。

[2210] 该初步研究的结果表明, 药代动力学 (PK) 受试者内变异系数不应超过20%。以此可变量性估计为基础, 并假设进食的片剂D (100mg) 与MS Contin[®] 100mg之间的治疗差异不会超过±12%, 预计在2向交叉研究中72名受试者将生成至少90%的统计功效值。

[2211] 在这项研究中, 将83名受试者 (41名男性受试者和42名女性受试者) 随机分配给治疗顺序。71名受试者完成了该研究。83名受试者被纳入随机安全性群体, 81名受试者被纳入药代动力学全分析群体 (FAP)。2名受试者因不良事件 (AE) 而中止, 4名受试者因受试者的选择 (受试者退出) 而中止, 6名受试者因管理原因而中止。

[2212] 诊断和纳入的主要标准:

[2213] 研究者认为年龄为18至55岁, 无临床明显病史的健康男性和女性受试者适合参与这项临床研究。

[2214] 研究药物、剂量和施用方式:

[2215] 根据进食状态下的随机化进度表, 用240mL水分别以单剂量口服施用片剂D (1 × 100mg) 和MS Contin[®] (1x100mg)。

[2216] 伴随用药:

[2217] 在第一剂盐酸纳曲酮之前, 进行了盐酸纳洛酮 (HC1) 激发测试。如实施例3中所述进行该测试。

[2218] 治疗持续时间:

[2219] 在阶段1的检入之前不超过28天对受试者进行筛查。有2个治疗阶段。按照研究随机化进度表, 在每个阶段内施用研究药物。研究药物施用之间有最少7天的清除期。在每个阶段期间, 在研究药物施用的前一天 (检入) 和研究药物施用后的72小时内将受试者限制在该研究单位内。在最后一剂研究药物后3天 (72小时) 或在提前中止研究后, 受试者进行了研究结束 (EOS) 程序。在最后一次研究药物施用后7至10天, 进行了随访电话呼叫以询问AE和伴随用药。

[2220] 总的研究持续时间长达约47天。

[2221] 研究程序:

[2222] 预随机化阶段:

[2223] 筛查: 在阶段1的检入 (第-1天) 的28天内对受试者进行筛查。筛查活动包括人口统计、药物、酒精和可替宁筛查、体格检查、12导联心电图 (ECG)、生命体征 (收缩/舒张血压、脉搏率、呼吸率和口腔温度)、脉搏血氧测定 (SpO2)、病史和用药史、临床实验室测试、尿妊娠测试 (仅限女性受试者)、卵泡刺激素测试 (仅限自我报告的绝经后妇女), 以及纳入/排除标准评价。

[2224] 治疗阶段:

[2225] 检入: 在每个阶段开始给药前一天, 受试者检入研究单位。仅在阶段1的检入中, 受试者接受了盐酸纳洛酮激发测试, 并进行了化学、血液学和尿液分析测试。对有生育能力的妇女的妊娠测试包括血清妊娠测试 (阶段1) 和尿妊娠测试 (阶段2)。对于两个阶段在检入时均进行了生命体征和SpO2测量、12导联ECG以及酒精、可替宁和尿液药物筛查。

[2226] 在第1天施用研究药物。

[2227] 从研究药物施用前约12小时至研究药物施用后36小时,每12小时用240mL水施用盐酸纳曲酮片(50mg)。

[2228] 在预先指定的时间获取生命体征测量(包括SpO₂)和用于药物浓度测量的血液样品。在整个研究过程中记录了不良事件和伴随用药。

[2229] 对于进食给药,受试者禁食(不包括水)过夜至少10小时(其中在给药前3小时开始断水)。在给药之前30分钟,受试者开始标准化的高脂肪早餐。早餐后5分钟施用每个剂量,其中在25分钟的时间间隔内食用早餐。给药后4小时内不允许进食,给药后2小时内不允许进水。

[2230] 药代动力学:

[2231] 如实施例3中所述,采集并分析血液样品以用于确定吗啡血浆浓度。

[2232] 安全性:

[2233] 使用记录的AE、临床实验室测试结果、生命体征和SpO₂、体格检查和12导联ECG评估安全性。

[2234] 统计方法:

[2235] 分析群体

[2236] 被招募的群体由所有签署知情同意书的受试者组成。随机安全性群体由被随机化并接受至少1个剂量的研究药物的受试者的组组成。

[2237] 没有受试者被排除在随机安全性群体之外。

[2238] PK量度全分析群体由被随机化分组、接受至少1个剂量的研究药物并且具有至少一个有效PK量度的受试者的组组成。可从PK分析中排除吗啡给药后12小时内经历呕吐的受试者。

[2239] 药代动力学:

[2240] 通过非房室PK分析来分析吗啡血浆浓度,以确定以下PK量度:0小时至最后的可测量血浆浓度的血浆浓度对时间的曲线下面积(AUC_t)、外推至无穷大的血浆浓度对时间的曲线下面积(AUC_{inf})、最大观察血浆浓度(C_{max})、达到最大血浆浓度时的时间(T_{max})和表观末期半衰期(t_{1/2})。

[2241] 通过对FAP的治疗在每个时间点汇总了吗啡血浆浓度。个体血浆浓度的列表和数字均基于随机安全性群体。药代动力学量度分析和汇总均基于FAP。

[2242] 对于所有血浆浓度和PK量度,按照治疗(适用时)将描述性统计数据(n、平均值、标准偏差、变异系数、中位值、最小值、最大值和几何平均值)制成表格。

[2243] 对于吗啡的AUC_t、AUC_{inf}和C_{max},使用混合模型方差分析(SAS PROC MIXED),利用顺序、治疗和阶段的固定效应以及嵌套在顺序内的受试者的(作为随机效应)比较(测试对比参考)来自测试与参考治疗的对数转换的(底数为e)值。针对指数化最小二乘(LS)均值的群体几何均值的比率(测试/参考),估计了90%置信区间(CI)。如果90%CI落在80%至125%的范围内,则建立了生物等效性(测试对比参考)。还计算了受试者间的可变性、受试者内的可变性和受试者内的可变性变异系数。目标比较是片剂D(100mg)(在进食状态下,测试)对比MSContin[®] 100mg(在进食状态下,参考)。

[2244] 体内数据列于表4.5中。

[2245] 表4.5

[2246]

	片剂	D	MS Contin [®] 100 mg
受试者数量		73	76
AUC_t	平均值	491.14	510.5
	SD	130.51	131.87
AUC_{inf}	平均值	501.83	520.27
	SD	133.79	135.08
C_{max}	平均值	43.11	56.49
	SD	14.67	19.1
T_{max}	中位值	6	3
	最小值, 最大值	1.5, 10.42	1.0, 10.0
t_{1/2}	平均值	12.52	12.63
	SD	3.96	4.06

[2247] 对于片剂D(100mg)和100mg MS Contin[®]片剂,平均吗啡总暴露量分别为491.1和510.5ng*hr/mL(就AUC_t而言),以及分别为501.8和520.3ng*hr/mL(就AUC_{inf}而言)。对于片剂D(100mg)和MS Contin[®] 100mg片剂,吗啡的平均C_{max}分别为43.1和56.5ng/mL,并且中位T_{max}分别为约6.0小时和3.0小时。对于片剂D(100mg)和100mg MS Contin[®]片剂,平均吗啡消除t_{1/2}分别为12.5小时和12.6小时。

[2248] 下表4.6中给出了吗啡血浆动力学量度的统计分析:

[2249] 表4.6

[2250]

参数	N	片剂 D	N	MS Contin [®] 100 mg	LS 平均比率(片剂 D 100-mg/MS Contin [®] 100-mg 片剂)	LS 平均比率 的 90%CI
AUC _t	73	467.648	76	484.243	96.573	(94.377,

[2251]

(h•ng/mL)						98.820)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	73	478.397	76	493.855	96.87	(94.575, 99.220)
C _{max} (ng/mL)	73	39.75	76	52.027	76.402	(71.479, 81.664)

[2252] AUC_t和AUC_{inf}的几何LS平均比率(90%CI)分别为96.573(94.377, 98.820)和96.870(94.575, 99.220)。C_{max}的几何LS平均比率(90%CI)为76.402(71.479, 81.664)。

[2253] 在进食状态下口服施用后,对于AUC_t和AUC_{inf},建立了片剂D与100mg MS Contin[®]片剂之间的生物等效性。

[2254] 实施例4.4:在禁食状态下以片剂E和200mg MS Contin[®]进行的体内生物等效性研究

[2255] 研究设计(方法学):

[2256] 这是在健康成年男性和女性受试者中进行的单中心、随机、开放标签、2-阶段、2-顺序、单剂量、2向交叉研究。治疗之间间隔最少7天的清除期。

[2257] 受试者数量(计划的和分析的):

[2258] 计划将多达约80名健康受试者随机化以确保约72名受试者完成研究。

[2259] 该初步研究的结果表明,药代动力学(PK)受试者内变异系数不应超过20%。以此可变性估计为基础,并假设禁食的片剂E(200mg)与MS Contin[®] 200mg之间的治疗差异不会超过±12%,预计在2向交叉研究中72名受试者将生成至少90%的统计功效值。

[2260] 在这项研究中,将82名受试者(39名男性受试者和43名女性受试者)随机分配给治疗顺序。75名受试者(91.5%)完成了该研究。82名受试者被纳入随机安全性群体,82名受试者被纳入PK量度全分析群体(FAP)。1名受试者(1.2%)因医疗紧急不良事件(TEAE)而中止研究,5名受试者(6.1%)因管理原因而中止,1名受试者(1.2%)因受试者的选择(受试者退出)而中止。

[2261] 诊断和纳入的主要标准:

[2262] 研究者认为年龄为18至55岁,无临床明显病史的健康男性和女性受试者适合参与这项临床研究。

[2263] 研究药物、剂量和施用方式:

[2264] 根据禁食状态下的随机化进度表,用240mL水分别以单剂量口服片剂E(1x200mg)和MS Contin[®] (1x200mg)。

[2265] 伴随用药:

[2266] 在第一剂盐酸纳曲酮之前,进行了盐酸纳洛酮(HC1)激发测试。如实施例3中所述施用盐酸纳曲酮。

[2267] 治疗持续时间:

[2268] 在阶段1的检入之前不超过28天对受试者进行筛查。有2个治疗阶段。按照研究随机化进度表,在每个阶段内施用研究药物。研究药物施用之间有最少7天的清除期。在每个阶段期间,在研究药物施用的前一天(检入)和研究药物施用后的72小时内将受试者限制在该研究单位内。在最后一剂研究药物后3天(72小时)或在提前中止研究后,受试者进行了研究结束(EOS)程序。在最后一次研究药物施用后7至10天,进行了随访电话呼叫以询问AE和伴随用药。

[2269] 总的研究持续时间长达约46天。

[2270] 随机化前阶段:

[2271] 筛查:在阶段1的检入(第-1天)的28天内对受试者进行筛查。筛查活动包括人口统计、药物、酒精和可替宁筛查、体格检查、12导联心电图(ECG)、生命体征(收缩/舒张血压、脉搏率、呼吸率和口腔温度)、脉搏血氧测定(SpO₂)、病史和用药史、临床实验室测试、尿妊娠测试(仅限女性受试者)、卵泡刺激素测试(仅限自我报告的绝经后妇女),以及纳入/排除标准评价。

[2272] 治疗阶段:

[2273] 检入:

[2274] 在每个阶段开始给药前一天,受试者检入研究单位。仅在阶段1的检入中,受试者

接受了盐酸纳洛酮激发测试,并进行了化学、血液学和尿液分析测试。对有生育能力的妇女的妊娠测试包括血清妊娠测试(阶段1)和尿妊娠测试(阶段2)。对于两个阶段在检入时均进行了生命体征和SpO₂测量、12导联ECG以及酒精、可替宁和尿液药物筛查。

[2275] 阶段1和阶段2:在第1天施用研究药物。从研究药物施用前约12小时至研究药物施用后36小时,每12小时用240mL水施用盐酸纳曲酮片(50mg)。

[2276] 在预先指定的时间获取生命体征测量(包括SpO₂)和用于药物浓度测量的血液样品。在整个研究过程中记录了不良事件和伴随用药。

[2277] 研究结束访问:

[2278] EOS程序包括体格检查、12导联ECG、生命体征测量和SpO₂测量、女性受试者的血清妊娠测试以及临床实验室测试。

[2279] 治疗后阶段

[2280] 最后一次研究药物施用后7至10天进行随访电话呼叫。

[2281] 药代动力学:

[2282] 如实施例3中所述,采集并分析血液样品以用于确定吗啡血浆浓度。

[2283] 统计方法:

[2284] 分析群体

[2285] 被招募的群体由签署知情同意书的受试者组成。

[2286] 随机安全性群体由被随机化并接受至少1个剂量的研究药物的受试者的组组成。在审查数据之后,没有受试者被排除在随机安全性群体之外。

[2287] PK量度全分析群体由被随机化分组、接受研究药物,并且具有至少1个有效PK量度的受试者的组组成。吗啡给药后12小时内出现呕吐的受试者被排除在PK分析之外。

[2288] 表4.7中列出了禁食状态下的片剂E(200mg硫酸吗啡,测试)和MSContin®(200mg,参考)的体内数据。

[2289] 表4.7

	片剂	E	MS Contin® 200 mg
受试者数量		79	76
AUC _t (h•ng/mL)	平均值	1011.84	1002.92
	SD	268.83	281.07
AUC _{inf} (h•ng/mL)	平均值	1031.06	1027.35 ^a
	SD	273.13	291.98 ^a
C _{max} (ng/mL)	平均值	76.07	73.56
	SD	26.97	24.62
T _{max} (h)	中位值	4	3
	最小值, 最大值	0.5, 10.0	0.5, 8.0
t _{1/2} (h)	平均值	12.01	12.38 ^a
	SD	2.85	3.22 ^a

[2290] ^a N=75

[2292] 在禁食状态下单剂口服施用片剂E(200mg)或MSContin®200mg后,片剂E(200mg)和MSContin®的平均吗啡总暴露量(AUC_t)分别为1011.8和1002.9h•ng/mL。片剂E和MS

Contin®的平均吗啡AUC_{inf}分别为1031.1和1027.4h·ng/mL。对于片剂E (200mg) 和MS **Contin®**, 吗啡的平均C_{max}分别为76.1和73.6ng/mL, 中位T_{max}分别为4.0小时和3.0小时。两种治疗的平均吗啡消除t_{1/2}为约12小时。

[2293] 表4.8中给出了吗啡血浆动力学量度的统计分析。

[2294] 表4.8

参数	N	片剂 E	N	MS Contin® 200 mg	LS 平均比率(片剂 E, 200-mg/MS Contin® 200-mg 片剂)	LS 平均比 率的 90% CI
[2295] AUC _t (h·ng/mL)	79	1004.719	76	992.456	101.236	(98.558, 103.986)
AUC _{inf} (h·ng/mL)	79	1027.848	75	1021.23	100.648	(97.996, 103.372)
C _{max} (ng/mL)	79	73.119	76	71.767	101.883	(97.421, 106.551)

[2296] AUC_t、AUC_{inf}和C_{max}的几何LS(=最小二乘)平均比率的90%CI在80%至125%的预定范围内,表明了禁食状态下片剂E与MS **Contin®** 200mg之间的生物等效性。

[2297] 实施例4.5:在进食状态下以片剂E和200mg MS **Contin®**进行的体内生物等效性研究

[2298] 研究设计(方法学):

[2299] 这是在健康成年男性和女性受试者中进行的随机、开放标签、单中心、单剂量、2种治疗、2阶段、2向交叉研究。治疗之间间隔最少7天的清除期。该研究有一个任选的探索性药物基因组学(PG)采样部分。

[2300] 受试者数量(计划的和分析的):

[2301] 将多达约80名受试者随机化以确保约72名受试者完成研究。该初步研究的结果表明,药代动力学(PK)受试者内变异系数(CV)不超过20%。以此可变性估计为基础,并假设进食的片剂E(200mg)与MS **Contin®** 200mg之间的治疗差异不会超过±12%,预计在2向交叉研究中72名受试者将生成至少90%的统计功效值。

[2302] 在这项研究中,将80名受试者(44名男性受试者和36名女性受试者)随机化至治疗顺序。73名受试者完成了该研究。80名受试者被纳入随机安全性群体和药物动力学全分析群体(FAP)。6名受试者(7.5%)由于管理原因而中止,1名受试者(1.25%)由于受试者的选择(受试者退出)而中止。

[2303] 研究药物、剂量和施用方式:

[2304] 根据进食状态下的随机化进度表,用240mL水分别以单剂量口服施用片剂E(1×200mg)和MS **Contin®** (1x200mg)。

[2305] 伴随用药:

[2306] 在第一剂盐酸纳曲酮之前,如实施例3中所述进行了盐酸纳洛酮(HC1)激发测试。

如实施例3中所述施用盐酸纳曲酮。

[2307] 治疗持续时间:

[2308] 在阶段1的检入之前不超过28天对受试者进行筛查。按照研究随机化进度表,在每个阶段内施用研究药物。研究药物施用之间有最少7天的清除期。在每个阶段期间,在研究药物施用的前一天和研究药物施用后的72小时内将受试者限制在该单位内。在最后一剂研究药物后3天(72小时)或在提前中止研究后,受试者进行了研究结束(EOS)程序。在最后一次研究药物施用后7至10天,进行了随访电话呼叫以询问AE和伴随用药。

[2309] 研究的总持续时间长达约46天。

[2310] 研究程序:

[2311] 预随机化阶段:

[2312] 筛查:在检入(第1阶段)的28天内进行筛查。筛查活动包括人口统计、药物、酒精和可替宁筛查、体格检查、12导联心电图(ECG)、生命体征(收缩/舒张血压、脉搏率、呼吸率和口腔温度)、脉搏血氧测定(SpO_2)、病史和用药史、临床实验室测试、尿妊娠测试(仅限女性受试者)、卵泡刺激素测试(仅限自我报告的绝经后妇女),以及纳入/排除标准评价。

[2313] 治疗阶段:

[2314] 检入:在开始给药前一天,受试者检入研究单位。仅在阶段1的检入中,受试者接受了盐酸纳洛酮激发测试,并进行了化学、血液学和尿液分析测试。

[2315] 对于所有阶段:对有生育能力的妇女的妊娠测试包括血清妊娠测试(阶段1)和尿妊娠测试(阶段2);收集生命体征、 SpO_2 和12导联ECG测量值;在检入时进行酒精、可替宁和尿液药物筛查。

[2316] 对于所有阶段,均向受试者施用研究药物和盐酸纳曲酮片(50mg)。在预先指定的时间获取生命体征测量(包括 SpO_2)和用于药物浓度测量的血液样品。在整个研究过程中记录了不良事件和伴随用药。

[2317] 对于进食给药,受试者禁食(不包括水)过夜至少10小时(其中在给药前3小时开始断水)。在给药之前30分钟,受试者开始标准化的高脂肪早餐。早餐后5分钟施用每个剂量,其中在25分钟的时间间隔内食用早餐。给药后4小时内不允许进食,给药后2小时内不允许进水。

[2318] 药代动力学:

[2319] 如实施例3中所述,采集并分析血液样品以用于确定吗啡血浆浓度。

[2320] 安全性:

[2321] 使用记录的AE、临床实验室测试结果、生命体征、 SpO_2 、体格检查和12导联ECG评估安全性。

[2322] 统计方法:

[2323] 分析群体

[2324] 被招募的群体由所有签署知情同意书的受试者组成。

[2325] 随机安全性群体包括由所有被随机化并接受至少1个剂量的研究药物的受试者组成。药代动力学全分析群体(FAP)由所有被随机化、接受研究药物以及具有至少1个有效PK量度的受试者组成。可从PK分析中排除吗啡给药后12小时内经历呕吐的受试者。

[2326] 如统计分析计划2中所记录的,在审查数据后,没有受试者被排除在FAP之外。

[2327] 药代动力学:

[2328] 分析吗啡血浆浓度,以确定每次治疗的以下PK量度:0小时至最后的可测量血浆浓度的血浆浓度对时间的曲线下面积(AUC) (AUC_t)、外推至无穷大的AUC (AUC_{inf})、最大观察血浆浓度(C_{max})、达到最大血浆浓度时的时间(T_{max})和表观末期半衰期($t_{1/2}$)。

[2329] 使用FAP在每个时间点汇总每次治疗的血浆吗啡浓度。个体血浆浓度的列表和数字均基于随机安全性群体。药代动力学量度分析、汇总和平均血浆浓度的数字均基于FAP。

[2330] 对于所有血浆浓度和PK量度,按照治疗(适用时)将描述性统计数据(包括n、平均值、标准偏差、CV、中位值、最小值、最大值和几何平均值)制成表格。

[2331] 在进食状态下评估了片剂E (200mg) 与MS **Contin**[®] 200mg片剂(参考)的生物等效性。对于吗啡的 AUC_t 、 AUC_{inf} 和 C_{max} ,使用混合模型方差分析(SAS PROC MIXED),利用顺序、治疗和阶段的固定效应以及嵌套在顺序内的受试者的随机效应来比较(测试对比参考)来自测试与参考治疗的对数转换的(底数为e)值。针对指数化最小二乘(LS)均值的群体几何均值的比率(测试/参考),估计了90%置信区间(CI)。如果90%CI落在80%至125%的范围内,则建立了生物等效性(测试对比参考)。

[2332] 目标比较是在进食状态下的片剂E (200mg) 对比MS **Contin**[®] 200mg片剂(在进食状态下)。

[2333] 表4.9中列出了进食状态下的片剂E (200mg硫酸吗啡,测试) 和MS **Contin**[®] (200mg, 参考)的PK值。

[2334] 表4.9

[2335]

	片剂	E	MS Contin [®] 200 mg
受试者数量		74	76
AUC_t	平均值	1002.52	1060.52
	SD	218.66	225.11
AUC_{inf}	平均值	1016.14	1076.29
	SD	221.64	229.43
C_{max}	平均值	84.83	112.4
	SD	31.33	40.81
T_{max}	中位值	8	4
	最小值, 最大值	1.5, 12.0	1.0, 12.0
t_{1/2}	平均值	11.65	12.39
	SD	2.87	3.81

[2336] 在禁食状态下单剂量口服施用片剂E (200mg) 或MS **Contin**[®] 200mg后,片剂E和MS **Contin**[®]的平均吗啡总暴露量(AUC_t)分别为1002.5和1060.5ng*hr/mL。片剂E (200mg) 和MS **Contin**[®]的平均吗啡 AUC_{inf} 分别为1016.1和1076.3ng*hr/mL。对于片剂E和MS **Contin**[®],吗啡的平均 C_{max} 分别为84.8和112.4ng/mL,中位 T_{max} 分别为8.0小时和4.0小时。片剂E (200mg) 和MS **Contin**[®]的平均吗啡消除 $t_{1/2}$ 分别为11.7小时和12.4小时。

[2337] 表4.10中给出了吗啡血浆动力学量度的统计分析。

[2338] 表4.10

参数	N	进食状态 下的片剂 E	N	MS Contin [®] 200 mg	LS 平均比率(片 剂 E, 200-mg/MS Contin [®] 200-mg 片剂)	LS 平均比 率的 90%CI
AUC _t (h•ng/mL)	74	978.48	76	1014.63	96.44	(94.15, 98.78)
AUC _{inf} (h•ng/mL)	74	994.14	76	1031.68	96.36	(94.09, 98.69)
C _{max} (ng/mL)	74	81.41	76	104.99	77.55	(73.30, 82.04)

[2340] AUC_t和AUC_{inf}的几何LS平均比率(90%CI)分别为96.44(94.15,98.78)和96.36(94.09,98.69)。C_{max}的几何LS平均比率(90%CI)为77.55(73.30,82.04)。

[2341] 因此,在进食状态下口服施用后,针对AUC_t和AUC_{inf},建立了片剂E与200mg MS Contin[®]之间的生物等效性。

[2342] 破碎强度测试(SCHLEUNIGER)

[2343] 实施例5

[2344] 生产了两个中试规模的批次,以证明聚环氧乙烷粒度(常规级对比微细颗粒级)和固化变量(时间和温度)对成品片剂硬度(确定为通过如本文定义部分中所述的Schleuniger仪器测定的破碎强度)的影响。表VI中提供了根据本发明的以及在本实施例中测试的片剂的组成。如表5.1所述,某些制造条件(诸如固化时间和温度)发生了变化。对于每个批次,将散装片剂分成两部分以用于固化和包衣;一部分在75°C下进行固化,另一部分在78°C下进行固化。

[2345] 表5.1还规定在制造的两个批次(标识为片剂AG和AH)中使用了不同粒度级的POLYOX树脂。为了仅比较粒度的影响,对于两个批次使用了相同批次的硫酸吗啡和相同的处理步骤。具体而言,与微细颗粒POLYOX N60K(FP)相比,使用常规POLYOX N60K级。根据制造商的说明书,在POLYOX N60K FP中,96%至100%的颗粒通过60目(250微米;0.250mm)筛网。

[2346] 如本文上文“定义”中所述进行破碎强度测试。

[2347] 破碎强度测试的结果也提供在下表5.1中。

[2348] 表5.1(下面)中的片剂硬度结果表明,与POLYOX常规级(10.8Kp/105.84N)相比,POLYOX微细颗粒级提供了更硬的片芯片剂(16.0Kp/156.8N)。这表明当使用微细颗粒材料时,实现了颗粒的更强的物理结合。对于这两个批次,将未固化的片剂与固化的片剂的硬度数据进行比较表明,固化增加了破碎强度,并且与常规级POLYOX相比,POLYOX微细颗粒级提供了更硬的固化片剂。在每个批次中,两种固化温度(75°或78°C)均提供了相当相似的固化片剂硬度值。

[2349] 对于用POLYOX常规级生产的批次,通过用研钵和研杵研磨,可在约20-30秒内将固化的片剂容易地还原成较小的颗粒。

[2350] 对于用POLYOX FP级生产的批次,将施加压力1分钟并用研钵和研棒进行研磨运动后,固化的片剂被压扁并且仍保持完整。

[2351] 因此证明了,结合使用FP级聚环氧乙烷,75℃的固化温度和45分钟的固化时间是优选的,并且为根据本发明的100mg硫酸吗啡和200mg硫酸吗啡片剂提供了足够的破碎强度。然而,固化时间和温度取决于片剂制剂中硫酸吗啡的浓度。因此,72℃的固化温度和30分钟的固化时间是优选的,并且为根据本发明的较低强度的片剂(即15mg、30mg和60mg片剂)提供了足够的破碎强度。

[2352] 表5.1:粒度、固化时间和温度对片剂破碎强度的影响

实例	5.1, 片剂 AG						5.2, 片剂 AH					
POLYOX 级	常规						微细颗粒					
压制力 (KN)	12						12					
未固化的片剂(核心):												
重量(mg)	331						331					
厚度(mm)	3.76						3.76					
破碎强度 (Kp)	10.8						16					
破碎强度 (N)	105.84						156.8					
固化温度	75℃			78℃			75℃			78℃		
固化时间(分钟)	起始	45	60	起始	45	60	起始	45	60	起始	45	
片剂												
重量(mg)	334	330	331	327	329	331	325	325	326	327	327	
厚度(mm)	4.02	3.95	3.89	3.97	3.95	3.89	3.98	3.92	3.91	3.96	3.9	
破碎强度 (Kp)	18.2	20.9	23.5	18.2	21	23	25	27.4	27.8	26.2	28.4	
破碎强度 (N) ¹	178.4	205.0	230.5	178.5	205.4	225.6	245.2	268.7	272.6	256.9	278.5	

[2354] ¹使用1Kp=9.807N的转换系数。

[2355] 实施例6

[2356] 表6.1中显示了对含有15mg和60mg硫酸吗啡并且总质量为175mg的片剂进行的破碎强度测试的结果。

[2357] 表6.1

[2358]

参考片剂										
硫酸吗啡/mg	15					60				
POLYOX 301 FP² (Mw 4,000,000)/mg	157.26					112.26				
硬脂酸镁/mg	0.87					0.87				
胶体二氧化 硅/mg	0.87					0.87				
总片剂质量 /mg	174					174				
硫酸吗啡/ 聚氧乙烯重 量比	0.086					0.34				
片剂形状	锭剂/囊片					锭剂/囊片				
固化时间/分 钟	30					30				
温度/°C	72					72				
破碎强度/kp	OL ¹	25.2	22.8	25.3	OL ¹	14.7	16	16.4	16.9	17.3
破碎强度/N	OL ¹	247.1	223.6	248.1	OL ¹	144.2	156.9	160.8	165.7	169.7

[2359] ¹OL=LOADCELL过载 (机器达到其最高水平)

[2360] ²通过60目的筛网筛分POLYOX 301以获得用于共混的FP材料。

[2361] 表6.1中的结果比较了聚环氧乙烷的含量 (或硫酸吗啡与聚环氧乙烷的重量比) 对破碎强度的影响: 较高的药物载量 (并因此较低的聚环氧乙烷含量) 导致片剂具有较低的破碎强度值。

[2362] 实施例7

[2363] 在实施例7中, 测试了固化的和未固化的片剂A、B、C和D (15mg、30mg、60mg和100mg) 的破碎强度。

[2364] 如实施例5中所述进行破碎强度测试, 并且确定在形成缓释基质制剂的干式压制过程中所施加的压制力对 (未固化的) 片剂的破碎强度的影响。下表7.1中列出了这些结果。

[2365] 这些结果表明, 在固化步骤之后, 片剂的破碎强度增加。对于所有固化片剂A-E, 均达到了超过200N的破碎强度。

[2366] 作为比较, 下表7.2显示了具有各种强度的商业MS Contin[®] 片剂的破碎强度的示例性值。

[2367] 显然, 所有MS Contin[®] 片剂的破碎强度甚至明显低于对于根据本发明的未固化片剂所测得的最低破碎强度值。这证明了本发明的硫酸吗啡剂型的防滥用性质。

[2368]

表 7.1

	实例	7.1	7.2	7.3	
	片剂	A ¹	B ¹	C ¹	
	强度	15 mg	30 mg	60 mg	100
	压制				
	力(KN)	2	4	7	12
	片剂(核心)				
	重量(mg)	127	176	331	331
	破碎强度				
	(Kp)	9	11	14.2	16
	破碎强度				
	(N)	88.3	107.9	139.3	156.9
	厚度(mm)	3.65	3.71	3.93	3.76
未固化的 (核心片剂)	重量(mg)	130	182	343	343
	破碎强度(Kp)	OL ²	OL ²	33.8	27.2
	破碎强度(N)	OL ²	OL ²	331.48	266.75

用相同的组合物制备批次，但施加不同的压制力。

[2369]

²OL = LOADCELL 过载(机器达到其最高水平)

表 7.2 - MS Contin® 片剂 - 平均片剂重量和破碎强度:

强度 (每种测试 三个批次)	重量(mg)		样本量	破碎强度(Kp)		B s
	平均值	范围		平均值	范围	
15 mg	149.8	146.7 – 153.2	260	4.7	1.8 – 5.6	
	149.6	144.4 – 155.1	320	4	3.0 – 4.6	
	150.6	146.8 – 154.5	240	5.6	3.9 – 6.6	
30 mg	150.3	147.1 – 153.2	260	5.2	1.9 – 6.1	
	150.5	145.4 – 154.8	280	4.6	1.8 – 5.4	
	149.8	146.1 – 152.8	260	5.2	3.9 – 6.9	
60 mg	149.9	145.6 – 154.0	260	5.5	3.3 – 6.4	
	149.9	146.6 – 152.9	240	5.4	3.0 – 6.2	
	149.5	145.9 – 152.9	280	5.9	4.9 – 7.2	
100 mg	150.4	146.7 – 155.0	360	6.8	4.5 – 7.7	
	151	147.3 – 156.4	360	6.3	3.7 – 7.6	
	149.8	146.8 – 152.1	240	7.4	5.4 – 8.9	
200 mg	300.5	290.9 – 305.6	140	6.8	5.8 – 7.3	
	299.3	293.4 – 305.2	120	6.4	6.0 – 6.8	
	300.6	293.8 – 305.5	120	7	6.1 – 7.4	

- [2370] INSTRON(抗压碎性)
- [2371] 实施例8
- [2372] 在实施例8中,测试了片剂A-E的抗压碎性。这使用最大负载为1KN的Instron单柱台式测试仪(型号4443)来进行,该测试仪配备了上压板T512-21-2和下压板T489-73。按照上文“定义”中所述,利用下文“Instron测试方法”中指定的特定设置执行测量方法。
- [2373] Instron测试方法

[2374] 1. 将片剂放置在下压板上, 并使用镊子将其固定在下压板上, 使片剂长度垂直于下压板, 并且使载荷垂直于片剂的厚度并与片剂的直径成一直线。

[2375] 2. 降低上压板, 使其正好位于片剂末端上方, 并确保上压板不接触片剂末端。(由于每种片剂强度具有不同的长度, 因此针对每种片剂强度调整上压板位置的高度)。

[2376] 3. 确保测试方法具有以下设置:

[2377]	预测试速度:	在1N的最大力下5mm/分钟
	上压板测试速度:	60mm/分钟
	力的上限:	500N

[2378] 4. 开始测试(然后上压板开始下降)。

[2379] 5. 在将片剂固定在两个压板之间后, 即可将镊子移开。

[2380] 6. 测试结束时(在上压板升起后), 将片剂取出。

[2381] 7. 对于每种强度, 对10粒片剂进行测试。

[2382] 被认为在特定载荷下抗压碎/破裂的片剂不仅包括未破裂的那些片剂, 而且还包括在力的作用下可能已遭受塑性变形的片剂。表8.1至8.5中列出了Instron测试的抗压碎性结果。

[2383] 表8.1: 片剂A(15mg)、固化/包衣的片剂的抗压碎性测试结果

	片剂	重量(mg)	厚度(mm)	长度(mm)	最大压制载荷(N)	最大压制载荷下的压缩延伸(mm)
	1	129.3	3.68	10	500	6.837
	2	129.8	3.7	10.01	504	7.736
	3	130.2	3.72	9.99	508	6.918
	4	129.1	3.68	9.97	502	7.681
	5	127.7	3.65	9.99	503	6.966
[2384]	6	128.2	3.67	9.99	514	7.706
	7	130.5	3.7	9.99	505	6.925
	8	127.8	3.67	10.01	503	7.057
	9	130.2	3.68	10.02	514	7.659
	10	128.9	3.7	9.97	508	7.762
	平均值	129.1	3.68	10	504	6.941
	标准偏差	1.3	0	0	2.9	0.1
	最小值	127.7	3.65	9.99	500	6.837
	最大值	130.5	3.72	10.01	508	7.057

[2385] 注意: 最终的计算中不包括片剂2、4、6、9和10, 因为这些片剂在测试过程中受到损害。

[2386] 表8.2: 片剂B(30mg)、固化/包衣的片剂的抗压碎性测试结果

[2387]

片剂	重量(mg)	厚度(mm)	长度(mm)	最大压制载荷(N)	最大压制载荷下的压缩延伸(mm)
1	181.3	3.8	11.1	516	8.485
2	178.5	3.77	11.12	522	8.566
3	182.7	3.83	11.11	519	8.526
4	181.2	3.8	11.11	512	8.491
5	182.1	3.82	11.1	506	7.107
6	181.1	3.82	11.13	504	7.159
7	181.3	3.8	11.1	505	7.281
8	180	3.79	11.1	500	7.272
9	182.1	3.81	11.12	504	6.999
10	178.5	3.79	11.1	163	1.354
平均值	181.3	3.81	11.11	504	7.164
标准偏差	0.9	0	0	2.3	0.1
最小值	180	3.79	11.1	500	6.999

[2388]

最大值	182.1	3.82	11.13	506	7.281
-----	-------	------	-------	-----	-------

[2389]

注意:最终的计算中不包括片剂1、2、3、4和10,因为这些片剂在测试过程中受到损害。

[2390]

表8.3:片剂C(60mg)、固化/包衣的片剂的抗压碎性测试结果

[2391]

片剂	重量(mg)	厚度(mm)	长度(mm)	最大压制载荷(N)	最大压制载荷下的压缩延伸(mm)
1	343.9	4.06	15.82	507	11.151
2	345.2	4.05	15.84	502	12.109
3	345.3	4.06	15.84	506	10.813
4	344.3	4.09	15.82	513	12.724
5	345.6	4.07	15.87	505	12.092
6	336	4.01	15.83	500	11.668
7	339.4	4.04	15.81	506	10.781
8	346.6	4.09	15.82	503	10.879
9	340	4.05	15.84	501	11.989
10	341.7	4.03	15.84	508	12.168
11	342.5	4.04	15.83	508	12.049
12	339.3	4.03	15.84	502	12.025
平均值	342.3	4.05	15.83	504	11.611
标准偏差	3.3	0	0	2.9	0.6
最小值	336	4.01	15.81	500	10.781
最大值	346.6	4.09	15.87	508	12.168

[2392]

注意:最终的计算中不包括片剂4,因为所述片剂在测试过程中受到损害。

[2393]

表8.4:片剂E(100mg)、固化/包衣的片剂的抗压碎性测试结果

[2394]

片剂	重量(mg)	厚度(mm)	长度(mm)	最大压制载荷(N)	最大压制载荷下的压缩延伸(mm)
1	344.5	3.92	15.99	501	12.858
2	342.8	3.91	16	506	13.042
3	341	3.9	16	505	12.207
4	347.4	3.93	16.02	503	12.833
5	345	3.92	16.01	502	12.493
6	341.2	3.89	16.01	510	13.009
7	343.7	3.89	16.03	507	12.243
8	338.5	3.88	16	503	12.262
9	340.4	3.9	16	517	12.974
10	341	3.91	15.99	507	13.096
11	343	3.91	16.01	504	10.891
12	345.1	3.94	16	503	11.162
平均值	342.1	3.9	16.01	504	12.301
标准偏差	2.9	0	0	2.2	0.1

[2395]

最小值	338.5	3.88	16	502	12.207
最大值	345	3.92	16.03	507	12.493

[2396] 注意:最终的计算中不包括片剂1、2、4、6、9、10、11和12,因为这些片剂在测试过程中受到损害。

[2397] 表8.5:片剂E(200mg)、固化/包衣的片剂的抗压碎性测试结果

[2398]

片剂	重量(mg)	厚度(mm)	长度(mm)	最大压制载荷(N)	最大压制载荷下的压缩延伸(mm)
1	622.8	5.32	17.17	503	13.218
2	624.9	5.34	17.18	508	13.983
3	618.9	5.28	17.19	503	13.544
4	634.3	5.4	17.21	501	9.924
5	634.3	5.4	17.21	518	13.53
6	622.1	5.31	17.18	507	12.927
7	621.6	5.32	17.2	502	12.983
8	633	5.38	17.2	506	12.652
9	622.6	5.33	17.18	500	10.722
10	618.2	5.29	17.2	500	13.754
11	625	5.32	17.21	506	13.229
12	615.4	5.29	17.16	503	10.871
平均值	624.5	5.33	17.19	506	13.313
标准偏差	5.7	0	0	5.2	0.4
最小值	618.2	5.28	17.17	500	12.652
最大值	634.3	5.4	17.21	518	13.983
注意:最终的计算中不包括片剂4、9和12,因为这些片剂在测试过程中用镊子固定了更长时间。					

[2399] 开裂力测试(质构仪)

[2400] 实施例9

[2401] 在实施例9中,使用压痕试验测试了片剂A-E的抗压碎性。这是使用上文“定义”中所述的质构仪,利用下文所述的特定设置进行的。

[2402] 质构仪方法:

[2403] 1.使用1/8英寸直径的不锈钢球探头(TA-8A)设置质构仪。

[2404] 2.将探头高度校准到片剂支架上方6mm。

[2405] 3.使用以下设置来设置测试方法:

[2406]	测试前速度:	0.5mm/秒	自动触发力:	10g
	测试速度:	0.5mm/秒	测试后速度:	1.0mm/秒
	测试距离	3.0mm		

[2407] 4.记录片剂的重量和厚度。

[2408] 5.将片剂放在支架上(片剂正面朝上),使得片剂与支架尖端的形状对齐(即,片剂不垂直于支架尖端的长度)。

[2409] 6.将支架与片剂放置在球形探头下方,使得球形探头在片剂正面上方居中。

[2410] 7.探头高度已通过以下设置校准:

[2411] 返回距离:2mm/返回速度:10mm/秒/接触力:0.5g

[2412] 点击‘OK’按钮,并且随着探头下降至片剂表面上观察探头。如果探头在片剂正面上方居中,则执行下一步骤。如果探头未在片剂正面上方居中,则调整支架位置,然后再次校准探头高度,以检查探头是否在片剂正面上方居中。继续调整支架的位置,并继续校准探头的高度,直至探头在片剂正面上方居中。

[2413] 8.点击“运行测试”按钮,然后点击“开始测试”按钮。观察到探头下降至片剂正面上。如果探头未在片剂上方居中,则测试新的片剂。

[2414] 9.记录开裂力(CF)和开裂距离(CD)。

[2415] 开裂时刺入深度(PC)=从片剂表面至第一局部最大值的距离。

[2416] 对于该测试,压片后,将片剂固化并在包衣锅中进行薄膜包衣。在开始固化过程之前,用Opadry II对片剂进行薄膜包衣,使其增重0.5-1.5%,以消除片剂在固化过程中的粘着。在完成该初始薄膜包衣后,开始固化过程。加热旋转片床直至达到目标排气口空气温度,并在目标排气口空气温度下继续固化,持续批次记录中指定的时间。在固化过程结束时,将片床冷却并继续包衣直至达到目标增重。

[2417] 片剂A、B和C的固化条件为:72°C30分钟。

[2418] 片剂A、B和C的固化条件为:72°C持续45分钟。

[2419] 表9.1中给出了片剂A(未固化和固化的片剂)的压痕试验结果。

[2420] 表9.1

A	未固化的				固化的			
	1	2	3	平均值	1	2	3	平均值
重量(mg)	126.5	124.8	125.2		129.1	127.8	129.3	
厚度(mm)	3.57	3.54	3.55		3.69	3.68	3.69	
开裂力(N)	160.4	162.8	146	156.4	222.3	196.8	196.8	205.3
开裂时刺入深度(mm)	1.18	1.39	1.33	1.3	2.14	1.70	1.71	1.85

[2422] 表9.2中给出了片剂B(未固化和固化的片剂)的压痕试验结果。

[2423] 表9.2

B	未固化的				固化的			
	1	2	3	平均值	1	2	3	平均值
重量(mg)	172.1	174.8	172.7		181	184	182.2	
厚度(mm)	3.67	3.7	3.69		3.82	3.84	3.84	
开裂力(N)	119.0	139.7	133.4	130.7	230.6	229.2	231.4	230.4
开裂时刺入深度(mm)	1.17	1.31	1.22	1.23	2.04	1.94	2.09	2.02

[2425] 表9.3中给出了片剂C(未固化和固化的片剂)的压痕试验结果。

[2426] 表9.3

C	未固化的				固化的			
	1	2	3	平均值	1	2	3	平均值
重量(mg)	326.9	329.5	328		344.3	343	341.7	
厚度(mm)	3.88	3.91	3.89		4.06	4.06	4.02	
开裂力(N)	157.8	154.4	148.9	153.7	237.2	232.5	228.3	232.7
开裂时刺入深度(mm)	1.12	1.13	1.07	1.11	1.89	1.9	1.96	1.92

[2429] 表9.4中给出了片剂D(未固化和固化的片剂)的压痕试验结果。

[2430] 表9.4

D	未固化的				固化的			
	1	2	3	平均值	1	2	3	平均值
重量(mg)	328.6	330.9	330.8		345.2	343.2	342.7	
厚度(mm)	3.82	3.84	3.84		3.92	3.92	3.91	
开裂力(N)	107.3	113.2	102.8	107.8	175.7	178.2	175.4	176.4
开裂时刺入深度(mm)	0.8	0.74	0.73	0.76	1.32	1.4	1.26	1.33

[2432] 表9.5中给出了片剂E(未固化和固化的片剂)的压痕试验结果。

[2433] 表9.5

E	未固化的				固化的			
	1	2	3	平均值	1	2	3	平均值
实例								
重量(mg)	602.1	595.4	599.3		617.6	621.4	624.5	
厚度(mm)	5.46	5.46	5.47		5.29	5.3	5.3	
开裂力(N)	130.7	126.3	107.7	121.57	237.8	230.5	218.4	228.9
开裂时刺入深度(mm)	1.08	1.05	0.95	1.03	1.63	1.5	1.53	1.55

[2435] 上面显示的所有固化片剂都可以承受至少170N的开裂力,而片剂B、C和E可以承受大于200N的开裂力以及一些甚至大于约230N的开裂力。

[2436] 物理操作后溶出

[2437] 实施例10

[2438] 在实施例10中,研究了物理操作的片剂的溶出。对完整、二等分、四等分、切片和研磨的片剂B、D和E以及100mg MS Contin[®] (作为参考)进行测试。使用切片机(tablet cutter) (LGS Corp.) /剃须刀对片剂B、D和E进行切割和切片。用IKA研磨机进行研磨。如下文实施例13中所述,使用玻璃研钵和研杵将MS Contin[®] 100mg片剂压碎/研磨。按照以下详述步骤进行操作:

[2439] 研磨机的启动(每种剂量强度使用一个专用研磨机):

[2440] 1. 称取5个(n=5)片剂的重量。

[2441] 2. 将片剂放在IKA研磨机中。将研磨机上的罐拧紧。通过在研磨机上按下并保持住研磨机上的“on”按钮30秒钟即可启动研磨机,然后将其暂停5秒钟,然后再继续研磨30秒钟。

[2442] 保持研磨罐并在研磨的同时在两个方向上连续倾斜以获得均匀的颗粒共混物。

[2443] 3. 使微细颗粒沉降1分钟。

[2444] 4. 拧开研磨罐,并用刷子将所有研磨的材料从研磨罐和刀片组件中收集到皮重称量皿(tared weigh boat)中。计算重量百分比回收率。不使用启动样品。

[2445] 片剂的研磨程序:

[2446] 1. 称取20个(n=20)片剂的重量。确定了平均片剂重量(ATW)。

[2447] 2. 将片剂放在已启动的IKA研磨机中。将罐拧紧在研磨机上:通过在研磨机上按下并保持住研磨机上的“on”按钮30秒钟即可启动研磨机,然后将其暂停5秒钟,然后再继续研磨30秒钟。保持研磨罐并在研磨的同时在两个方向上连续倾斜以获得均匀的颗粒共混物。

[2448] 3. 使微细颗粒沉降1分钟。

[2449] 4. 拧开研磨罐,并用刷子将所有研磨的材料从研磨罐和刀片组件中收集到皮重称量皿中。计算重量百分比回收率。如果未达到97.0%的重量百分比回收率,则重复研磨程序。

[2450] 5. 对于溶出度测试,将研磨的材料称重到称量皿或适当的容器中,称量至一个剂量单位(ATW±3%)。将称量皿标记为1。对于另外的5个样品重复相同的程序,分别将称量皿标记为2到6。

[2451] 当执行此研磨程序以准备用于以下实施例13.2和13.3中的可注射性测试的样品

时,碾磨程序的步骤5如下:将等份的碾磨的材料(等于 $ATW \pm 3.0\%$)转移到20mL皮重小瓶中,并将重量记录在实验工作表上以获取相应的样品ID。每种碾磨条件下总共可使用15等份的碾磨的材料。

[2452] 二等分、四等分和切片的片剂的制备:

[2453] 二等分:

[2454] 1.对一粒片剂进行称重,并用剃须刀砧板上切成两半。

[2455] 2.将两片切开的片剂收集到标有1的称量皿中。

[2456] 3.对于另外的5粒片剂重复相同的程序,分别将称量皿标记为2到6。

[2457] 四等分:

[2458] 1.对一粒片剂进行称重,并用剃须刀在砧板上切成两半。

[2459] 2.将每个一半切成两片。将四片切开的片剂收集到标有1的称量皿中。

[2460] 3.对于另外的5粒片剂重复相同的程序,分别将称量皿标记为2到6。

[2461] 切片:

[2462] 1.对一粒片剂进行称重,并将其平放在砧板上。

[2463] 2.在用镊子固定片剂的同时使用剃须刀片将片剂切成两半。

[2464] 3.将切片的片剂的每一半扁平面(flat-side)朝下放置并切成两半,以产生4个四分之一片剂。将每个四分之一片剂切成5片。这些片中的每一个均沿最长轴切割两次。得到约40片片剂。注意:对于30mg片剂,由于片剂尺寸而得到20粒片剂片。

[2465] 4.将所有切片的片剂片(约20或40粒片剂片)收集到称量皿中并标记为1。

[2466] 5.对于另外的5粒片剂重复相同的程序,分别将称量皿标记为2到6。

[2467] 整片制剂的制备:

[2468] 将一粒片剂称重至称量皿中并标记为1。将这重复5次,标记为2-6。

[2469] 将样品转移至溶出篮

[2470] 注意:切片、碾碎和压碎的材料可溢出10目的篮;在这种情况下,使用了40目的篮。

[2471] 1.设置溶出装置。

[2472] 2.将一个样品置于每个干燥的篮中,然后将不锈钢弹簧水平插入篮的顶部(类似于图92),然后将篮连接到轴上。

[2473] 3.仅对于碾碎和压碎的样品,从每个器皿中取出约10毫升的溶出介质并放在一旁。

[2474] 4.将先前称重的样品转移到各个溶出篮中。对于一些材料通过篮的筛网掉落的情况,在相应的溶出器皿上方执行该步骤。

[2475] 5.仅对于碾碎和压碎的样品,将每个称量皿用10毫升预先放在一旁的溶出介质漂洗至相应的器皿中。将所有漂洗介质收集到器皿中。进行该步骤以确保样品的完全转移。

[2476] 注意:尝试快速执行步骤5至7,并且在转移材料后立即开始溶出浴。时间安排对于这个实验至关重要。

[2477] 6.将篮的转速设定为100rpm,并且将旋转的篮缓慢地浸入预热的溶出介质中。

[2478] 7.按照表1中指定的采样时间点进行采样。

[2479] 8.在标准溶液注射之间最多注射12份样品溶液。

[2480] 9.过滤后的样品溶液稳定4天。

[2481] 使用实施例2中描述的USP装置1(篮)方法分析片剂。将40目的篮用于碾碎、切片和压碎的片剂,以避免溢出。

[2482] 对于片剂B(30mg硫酸吗啡),在表10.1中给出这些测试的结果。这些结果以图形方式显示在图15中。

[2483] 表10.1

物理操作	以时间/分钟表示的释放的硫酸吗啡%	15	30	45	60	120	180	240	360	720
完整的	平均值(n=6)	10	17	22	28	45	61	74	91	101
	最小值	10	16	21	26	43	59	71	89	98
	最大值	11	18	23	29	47	63	75	93	103
	%RSD	3.2	3.88	4.18	4.11	3.27	2.49	2.16	2.01	2.12
二等分	平均值(n=6)	13	21	28	34	54	71	82	94	98
	最小值	12	20	26	32	52	68	79	91	95
	最大值	14	22	29	35	56	72	85	96	100
	%RSD	4.54	3.52	3.54	3.65	2.93	2.54	2.45	2.1	1.96
四等分	平均值(n=6)	18	29	39	47	74	89	97	100	101
	最小值	16	27	36	44	68	83	90	96	97
	最大值	20	32	42	52	81	96	103	105	106
	%RSD	6.72	6.48	6.36	6.3	5.95	5.03	4.34	3.12	3.05
切片的	平均值(n=6)	31	51	65	75	92	97	98	99	98
	最小值	30	48	62	72	90	95	96	96	95
	最大值	33	54	69	80	96	100	101	102	101
	%RSD	4.08	4.04	3.84	3.71	2.58	2.24	2.14	2.4	2.3
研磨的	平均值(n=6)	52	66	71	75	81	85	86	88	89
	最小值	21	54	64	68	75	80	83	86	87
	最大值	70	81	85	86	87	89	89	91	92
	%RSD	31.8	14.0	11.06	9.52	5.92	3.68	2.55	2.03	2.16

[2486] 对于片剂D(100mg硫酸吗啡),在表10.2中给出了溶出测试的结果。这些结果以图形方式显示在图16中。

[2487] 表10.2

[2488]

物理操作	以时间/分钟 表示的释放 的硫酸吗啡 %	15	30	45	60	120	180	240	360	720
完整的	平均值(n=6)	10	16	22	26	42	57	71	90	103
	最小值	10	15	20	24	39	54	67	88	102
	最大值	11	17	22	27	44	59	73	92	104
	%RSD	3.1	4.56	4.91	4.81	4.57	3.7	3.03	1.71	0.91
二等分	平均值(n=6)	11	18	23	28	46	61	73	90	102
	最小值	11	17	23	27	43	57	68	84	101
	最大值	12	19	25	30	49	65	78	95	104
	%RSD	3.09	3.06	3.61	3.96	4.26	4.41	4.74	4.4	1.1
四等分	平均值(n=6)	16	25	33	40	63	80	91	99	101
	最小值	14	23	30	36	58	73	82	90	92
	最大值	17	27	35	43	68	86	96	103	104
	%RSD	5.25	6.36	6.79	7.05	6.48	5.98	5.4	4.73	4.58
切片的	平均值(n=6)	37	57	72	81	97	100	101	101	101
	最小值	35	56	70	80	95	98	99	99	99
	最大值	38	60	74	83	99	102	103	103	103
	%RSD	2.7	2.35	2.07	1.64	1.54	1.47	1.5	1.45	1.37

[2489]

研磨的	平均值(n=6)	36	42	47	51	64	72	78	87	94
	最小值	29	34	38	42	54	63	70	81	93
	最大值	48	60	67	73	86	91	93	94	96
	%RSD	19.2 8	21.1 9	21.6 7	21.4 4	18.5 1	14.2 1	10.4 8	5.62	1.32

[2490] 对于片剂E (200mg硫酸吗啡), 在表10.3中给出了溶出测试的结果。这些结果以图形方式显示在图17中。

[2491] 表10.3

[2492]

物理操作	以时间/分钟 表示的释放的 硫酸吗啡%	15	30	45	60	120	180	240	360	720
完整的	平均值(n=6)	7	11	15	19	32	44	56	76	101
	最小值	7	11	14	18	30	41	53	74	100
	最大值	7	12	16	20	33	45	57	77	103
	%RSD	2.86	3.64	3.8	3.95	3.81	3.48	2.64	1.82	1.01
二等分	平均值(n=6)	8	13	18	21	36	49	62	83	100
	最小值	7	12	16	19	32	44	56	77	98
	最大值	8	14	19	23	38	51	65	87	102
	%RSD	6.25	6.85	6.44	6.9	6.11	5.69	5.5	4.04	1.56
四等分	平均值(n=6)	12	19	26	32	52	70	84	99	102
	最小值	11	18	24	29	48	65	78	95	100
	最大值	12	20	27	33	54	73	86	103	105
	%RSD	3.81	4.21	4.18	4.23	4.31	4.07	3.55	2.62	1.93
切片的	平均值(n=6)	29	47	61	71	91	98	100	100	102
	最小值	27	45	59	68	88	95	97	97	99
	最大值	30	48	63	74	95	102	104	104	106
	%RSD	3.03	3.13	3.05	3.13	2.78	2.33	2.4	2.71	2.41
研磨的	平均值(n=6)	31	38	42	46	58	68	75	86	96
	最小值	25	32	37	40	50	60	67	81	93
	最大值	40	45	49	52	63	72	80	89	100
	%RSD	16.72	13.3 9	11.67	10.3 4	8.04	6.68	5.7	3.64	2.16

[2493] 表10.4中给出了对于作为参考的商业MS **Contin**[®] (100mg硫酸吗啡)的这些测试的结果。这些结果以图形方式显示在图18中。

[2494] 表10.4

[2495]

物理操	以时间/	15	30	45	60	120	180	240	360	720
-----	------	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----

[2496]

作	分钟表示 的释放的 硫酸吗啡 %									
完整	平均值	15	24	31	37	55	67	77	91	103
	最小值	14	23	30	35	53	67	76	90	101
	最大值	15	24	31	38	56	68	78	92	104
	%RSD	2.33	2.08	1.77	2.19	1.33	0.93	0.88	0.8	0.85
压碎的	平均值	96	99	100	100	100	100	100	100	100
	最小值	92	97	98	98	98	99	99	98	99
	最大值	98	101	101	102	101	102	102	102	101
	%RSD	1.95	1.47	1.11	1.38	1.07	1.15	1.1	1.64	0.96

[2497] 根据本发明的片剂B、D和E是坚硬的并且需要大量的时间和精力来操作。硫酸吗啡

的释放速率与硫酸吗啡的粒度直接相关。当将片剂二等分、四等分、切片和碾碎时,片剂的粒度相应减小。这种减小增加了片剂的表面积;因此,溶出度增加,参见图15至18。获得的结果表明,对于所有根据本发明的片剂B、D和E,完整片剂的溶出速率最低。按照完整、二等分、四等分和切片的顺序,随着粒度减小,溶出速率增加。碾磨的片剂颗粒小于切片的颗粒;然而,碾磨的片剂的溶出速率慢于切片的片剂。这是由于本发明片剂中的聚环氧乙烷的胶凝性能导致的。随着粒度进一步减小,片剂的胶凝性能增强,并且该胶凝作用降低了溶出速率。

[2498] 然而,通过操作减小粒度后,对于所有本发明的片剂观察到的溶出速率的增加不影响控释性质。所有本发明的经操作的样品都保持一定程度的控释性质。

[2499] 相比之下,MS Contin[®]压碎的片剂的溶出显示了在15分钟内释放出96%的硫酸吗啡的剂量倾泻(参见图18)。

[2500] 最后,根据本发明的片剂的烘箱预处理产生了增加的溶出速率,特别是在较高温度下。在90℃下,溶出速率几乎没有变化,在190℃、210℃和230℃下变化最大。缩短片剂D(100mg硫酸吗啡)释放≥80%的吗啡的溶出时间的烘箱预处理条件(温度/持续时间)概述于表10.5(不包括不改变释放≥80%的硫酸吗啡的时间的条件)中。

[2501] 表10.5 MSR-(100mg)片剂D释放≥80%的硫酸吗啡的平均溶出时间

烘箱预处理	硫酸吗啡释放≥80%时的溶出时间, 释放百分比
未处理的	360 分钟, 90%
130℃/240 分钟	240 分钟, 81%
130℃/360 分钟	240 分钟, 82%
130℃/480 分钟	240 分钟, 87%
140℃/240 分钟	240 分钟, 87%
140℃/360 分钟	240 分钟, 93%
150℃/120 分钟	240 分钟, 84%
[2502] 150℃/240 分钟	180 分钟, 82%
170℃/30 分钟	240 分钟, 81%
170℃/60 分钟	240 分钟, 93%
170℃/120 分钟	180 分钟, 89%
190℃/30 分钟	240 分钟, 94%
190℃/60 分钟	180 分钟, 85%
210℃/10 分钟	240 分钟, 91%
210℃/30 分钟	240 分钟, 90%
230℃/10 分钟	240 分钟, 91%
230℃/30 分钟	180 分钟, 83%

[2503] 尽管硫酸吗啡的受控释放继续明显,但在升高的高温(≥130℃)下对片剂D进行烘箱预处理可以使释放速率比未处理的片剂有所提高。其它剂量强度(特别是片剂B和E)的溶出分布图类似地受到烘箱预处理的影响。微波预处理似乎没有改变任何根据本发明的剂型的释放速率。

[2504] 常见溶剂的体外释放性质

[2505] (大量提取)

[2506] 实施例11

[2507] 实施例11公开了进行来以证明本发明的剂型(与MS Contin[®]相比)在多种提取溶剂中的释放性质的提取研究的结果。

[2508] 对片剂B(30mg)、D(100mg)、E(200mg)和100mg MSContin[®] 100mg(作为参考)进行提取研究。根据下述提取程序,在室温(RT,意指25°C)和升高的温度(50°C和95°C,取决于下文中指定的溶剂)下,在100mL溶剂中,对完整和碾磨的(在MS Contin[®]的情况下研磨的)片剂进行提取。

[2509] 碾磨程序:

[2510] 以与上文实施例10中所述相同的方式进行碾磨。如在下文实施例13中所述,使用玻璃研钵和研杵将MS Contin[®]压碎(即,研磨)。

[2511] 提取程序:

[2512] 1.将碾磨的材料充分混合,以确保颗粒的均匀共混,因为较小的颗粒往往会与较大的颗粒分离。

[2513] 2.对于升高的温度条件,将浴设定为所需温度。允许足够的时间使水浴平衡至达到所需温度。在开始之前,还要将溶剂预温热至50°C或95°C。

[2514] 3.称量样品(碾碎或压碎的材料)的重量使其等于ATW $\pm$ 3%,然后转移到玻璃(样品)罐中。分析整个(完整)片剂时,选择一粒片剂,称重,然后转移到样品罐中。制备一式三份的样品(下表中报告的值是三个样品的平均值)。

[2515] 4.向每个样品罐中添加100mL溶剂,并将罐盖上盖子。

[2516] 5.将样品罐置于摇床上。

[2517] 6.以150的速度设置启动摇床。使用已校准的计时器,立即开始提取。

[2518] 7.在每个时间点,首先停止摇动,取出样品罐,将1.0mL样品溶液移液到25mL容量瓶中。

[2519] 8.将样品罐放回摇床中,并继续摇动。继续提取直至最后一个时间点。

[2520] 9.用SGF将移液管(来自步骤7)漂洗两次至容量瓶中。用SGF将所有样品溶液稀释至一定体积,并充分混合。

[2521] 10.使用25mm玻璃纤维1.0 μ m过滤器将步骤9的部分溶液过滤到HPLC小瓶中进行分析。

[2522] 如表11.1所述,使用HPLC分析提取结果。

[2523] 表11.1

[2524]

设备	条件
流动相	乙酸铵/己磺酸缓冲液pH 4.36/乙腈-90:10(v/v)
流速	1.0ml/分钟
柱子	Waters XBridge Shield RP18,4.6X100mm,3.5 μ m
柱温	45°C
注射体积	10 μ L
检测器	UV设定为240nm

运行时间	约5分钟
------	------

[2525] 针对每个时间点计算溶解的硫酸吗啡的量的百分比标签申明。

[2526] 在25℃下对多种家用溶剂进行了提取测试。表11.2中给出了在水、盐水、醋和可口可乐中从完整片剂B、D和E以及100mg MSContin®提取硫酸吗啡的平均百分比回收率结果(分别参见图19、图20、图21和图11、图22)。

[2527] 表11.2在室温(25℃)下在家用溶剂中从完整片剂中提取硫酸吗啡

[2528]

片剂	溶剂	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	360 分钟 (6 小时)	1440 分钟 (24 小时)
25℃					

[2529]

MS Contin® 100 mg	水	14.3	24.8	60.3	97.1
	盐水	14	25.6	64.3	98.4
	醋	11.7	24.7	70.7	100.6
	可口可乐	9.8	19.5	54.5	102.6
B	水	5.2	11.6	46.1	95.5
	盐水	5.6	11.4	40.1	93.4
	醋	8.2	16.1	52.5	93.8
	可口可乐	8.1	16.7	55.3	99.9
D	水	6	11.4	39.1	88.8
	盐水	5.8	11.2	37.6	88.4
	醋	7.3	13.8	46.0	93.8
	可口可乐	6.5	12.2	30.6	89
E	水	4.7	9.4	36.8	90.6
	盐水	4.1	7.9	28.9	81
	醋	4.4	9.3	33.3	91.1
	可口可乐	4.4	8.5	29.3	81.4

[2530] 表11.3中给出了在升高的温度(95℃)下于水、盐水、醋和可口可乐中从完整片剂B、D和E和MSContin®中提取硫酸吗啡的平均百分比回收率结果(分别参见图23、图24、图25和图26)。

[2531] 表11.3在95℃下于家用溶剂中从完整片剂中提取硫酸吗啡

[2532]

片剂	溶剂	10 分钟	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	360 分钟 (6 小时)	1440 分钟 (24 小时)
95℃						
MS Contin [®] 100 mg	水	NA	61.6	91.4	87.4	83.3
	盐水	NA	59.8	96.5	98.1	126.9
	醋	NA	70	96.2	97.6	101.7
	可口可乐	NA	59.2	99.4	97.7	95.3
B	水	24.9	35.6	63.9	79.4	65.6
	盐水	18	31.4	63.6	90.7	110
	醋	26.2	40.7	69.7	98	92.2
	可口可乐	17.8	32.4	65.8	96.1	94.1
D	水	26	36.7	66.2	88.8	82.3
	盐水	21.4	35.1	68.7	94.6	123.9
	醋	28.0	40.7	74.7	95.5	96.5
	可口可乐	19.1	34.6	70.2	97	93.1

[2533]

E	水	16.3	23.1	43.3	91.3	91
	盐水	13.9	21.9	44.7	102	124.4
	醋	18.4	25.3	46.9	98.1	102.1
	可口可乐	13.8	22.6	45.3	97.7	100.5

[2534] 表11.4中给出了在室温(25℃)下于水、盐水、醋和可口可乐中从碾磨的片剂B、D和E和压碎的100mg MS Contin[®]片剂中提取硫酸吗啡的平均百分比回收率(分别参见图27、图28、图29和图30)。

[2535] 表11.4在室温下于家用溶剂中从碾磨的和压碎的片剂中提取硫酸吗啡

[2536]

样品	溶剂	5 分钟	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	180 分钟 (3 小时)	360 分钟 (6 小时)
25℃						
MS Contin [®] 100 mg	水	73.2	80.1	85	92.6	NA
	盐水	69.4	77.9	83.5	92.8	NA
	醋	90.2	91.1	92	92.2	NA
	可口可乐	91.4	96.8	97.3	97.6	NA
B	水	45.3	63	73.3	76.9	76.1
	盐水	46.6	66	77.4	80.7	80.9
	醋	63.6	75	80	79.3	80.9
	可口可乐	60.9	79.4	85.7	87.1	86.1
D	水	53.8	70.9	73.6	75.2	75.4
	盐水	54.5	66.6	71.5	74.7	77
	醋	60.3	73.9	81.9	88.8	92.0
	可口可乐	61.5	77.1	82.6	85.3	84.7
E	水	54.6	74.2	83.1	85.8	87.6
	盐水	66.4	79.5	83.2	83.8	86.3
	醋	63.7	82.6	92.3	96.8	97.8
	可口可乐	58	82.2	90.9	95.3	94.8

[2537] 表11.5中给出了在升高的温度(95℃)下于水、盐水、醋和可口可乐中从碾磨的片剂B、D和E和压碎的100mg MS Contin[®]片剂中提取硫酸吗啡的平均百分比回收率(分别参见图31、图32、图33和图34)。

[2538] 表11.5在95℃下在家用溶剂中从碾磨的和压碎的片剂中提取硫酸吗啡

[2539]

样品	溶剂	5 分钟	10 分钟	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	180 分钟 (3 小时)
95℃						
MS Contin [®] 100 mg	水	92.3	NA	92.7	92.8	92.2
	盐水	93.1	NA	94.4	93.4	94.8
	醋	91.8	NA	90.7	89.5	91.8
	可口可乐	97.2	NA	97.6	97.6	99.3
B	水	78.1	78.4	75.8	78.9	NA
	盐水	75.6	79.3	NA	83.3	NA
	醋	81.8	NA	82.2	81.8	NA
	可口可乐	85.7	NA	88.3	87.5	NA
D	水	71.3	71.1	72.2	71.5	NA
	盐水	46.7	71.8	NA	78.9	NA
	醋	89.8	NA	89.5	89.7	NA
	可口可乐	72.6	NA	79.6	87.3	NA
E	水	75.5	77.3	83.8	85.2	NA
	盐水	60.9	78.2	NA	87.4	NA
	醋	91.1	NA	96.7	96.9	NA
	可口可乐	78.6	NA	91.9	101.3	NA

[2540] 在25℃下对多种有机溶剂进行了提取测试。表11.6中给出了在甲醇、40%乙醇和95%乙醇中从B、D和E以及100mg MS Contin[®] 完整片剂中提取硫酸吗啡的平均百分比回收率结果(分别参见图35、图36和图37)。

[2541] 表11.6在室温(25℃)下在有机溶剂中从完整片剂中提取硫酸吗啡

[2542]

片剂	溶剂	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	360 分钟 (6 小时)	1440 分钟 (24 小时)
25℃					
MS Contin [®] 100 mg	甲醇	5.9	8.4	33.1	77.1
	40%乙醇	0.6	8.7	29.3	60.9
	95%乙醇	5.1	14.7	90.4	98.6
B	甲醇	NA	8.3	29.6	50.9
	40%乙醇	NA	5.8	22	68.3
	95%乙醇	NA	1.4	8.9	22.2

[2543]

D	甲醇	NA	5.3	19.3	34.9
	40%乙醇	NA	5.6	22.9	71.4
	95%乙醇	NA	1	5.4	15
E	甲醇	NA	2.4	12.6	24.5
	40%乙醇	NA	4.3	18.9	72.3
	95%乙醇	NA	0.4	3	9.1

[2544] 表11.7中给出了在50℃下于甲醇、40%乙醇和95%乙醇中利用B、D和E以及100mg

MS Contin[®]完整片剂进行的测试的结果(分别参见图38、图39和图40)。

[2545] 表11.7在50℃下于有机溶剂中从完整片剂中提取硫酸吗啡

片剂	缓冲液	20 分钟	60 分钟	360 分钟	1440 分钟
			(1 小时)	(6 小时)	(24 小时)
50℃					
MS Contin [®] 100 mg	甲醇	11.1	20.5	59.2	101.9
	40%乙醇	77.3	97.8	97.9	99.3
	95%乙醇	70.4	93.8	97.4	101.5
B	甲醇	9.2	23.9	87.7	101.2
	40%乙醇	6.7	14.4	59.5	99.4
	95%乙醇	3.2	10.8	49.2	97.6
D	甲醇	6.0	15.0	70.2	102
	40%乙醇	6.8	14.3	55.4	97.5
	95%乙醇	1.9	6.8	30.5	96.7
E	甲醇	2.4	8.5	72.7	106.1
	40%乙醇	5.5	11.6	51.6	100.2
	95%乙醇	0.6	3.2	38.1	93.6

[2547] 表11.8中给出了在室温(25℃)下于有机溶剂中从碾磨的片剂B、D和E和压碎的100mg MS Contin[®]片剂中提取硫酸吗啡的平均百分比回收率(分别参见图41、图42和图43)。

[2548] 表11.8在室温下于有机溶剂中从碾磨的和压碎的片剂中提取硫酸吗啡

样品	溶剂	5 分钟	20 分钟	60 分钟	180 分钟	360 分钟	1440 分钟
				(1 小时)	(3 小时)	(6 小时)	(24 小时)
25℃							
MS Contin [®] 100 mg	甲醇	80	90.5	93.5	98.0	NA	NA
	40%乙醇	73.9	92.3	96.3	98.1	NA	NA
	95%乙醇	32	68.5	76.5	93.5	NA	NA
B	甲醇	67.2	74.5	79.2	NA	83.5	84.7
	40%乙醇	42.2	65.5	81.3	NA	87.7	88.2
	95%乙醇	39.5	55.9	68.2	NA	80.9	85.1
D	甲醇	83.5	85.6	87.6	NA	88.3	89
	40%乙醇	25.8	45.2	60.5	NA	84.9	90.7
	95%乙醇	47.1	75.1	83	NA	88.8	90.6
E	甲醇	59.5	76.2	88	NA	93.8	94.7
	40%乙醇	16.1	31.9	47.3	NA	72.1	85.2
	95%乙醇	50.7	65.9	77	NA	80.7	82.8

[2551] 表11.9中给出了在50℃下于有机溶剂中从碾磨的片剂B、D和E和压碎的100mg MS Contin[®]片剂中提取硫酸吗啡的平均百分比回收率(分别参见图44、图45和图46)。

[2552] 表11.9在50℃下于有机溶剂中从碾磨的和压碎的片剂中提取硫酸吗啡

样品	溶剂	5 分钟	20 分钟	60 分钟	180 分钟	360 分钟	1440 分钟
50℃				(1 小时)	(3 小时)	(6 小时)	(24 小时)
MS Contin [®] 100 mg	甲醇	77.7	85.3	92.6	97.3	NA	NA
	40%乙醇	95.2	97.7	97.8	98.6	NA	NA
	95%乙醇	66.6	92.5	97.1	98.9	NA	NA
B	甲醇	66.2	74.3	79.1	NA	80.4	112.2
	40%乙醇	59.5	80	82.7	NA	84.6	95.5
	95%乙醇	40.1	64.2	75.2	NA	79.8	93.7
D	甲醇	62.3	65.1	71.5	NA	76.0	97.9
	40%乙醇	61.6	78.3	84.1	NA	85.3	101.3
	95%乙醇	42.3	55.1	63.9	NA	71.8	83.6
E	甲醇	70.4	75.7	81.7	NA	92.4	121.7
	40%乙醇	54.5	79.9	87.5	NA	90.8	110.9
	95%乙醇	43.2	47.9	51.7	NA	69.2	98.4

[2554] 在25℃下,使用0.1N HCl (pH 1)和pH 3、8和10缓冲液(根据USP)在pH 1、3、8和10的缓冲液中利用完整片剂进行提取测试。

[2555] 表11.10中给出了片剂B、D和E以及100mg MS Contin[®]完整片剂在缓冲溶液中的平均百分比回收率结果(分别参见图47、图48、图49和图50)。

[2556] 表11.10在室温下于有机溶剂中从完整片剂中提取硫酸吗啡

样品	缓冲液 pH	20 分钟	60 分钟	360 分钟	1440 分钟
25℃			(1 小时)	(6 小时)	(24 小时)
MS Contin [®] 100 mg	1	20.2	32.7	79.3	97.7
	3	12.2	25.2	66.2	103.4
	8	10.8	21.6	54.7	87.6
	10	3.1	5.8	29.1	59.2
B	1	10.3	16.9	54.7	96.4
	3	7.5	15.2	54.9	100.9
	8	6.1	11.4	44.5	96.4
	10	2.9	5.7	34.7	99.4
D	1	8.9	14	42.2	90.6
	3	6	12	42.8	93
	8	5.8	10.7	39.2	86.4
	10	2.2	5.3	32.6	92.4
E	1	6.6	10.8	36.6	92.6
	3	5	10.4	40.3	97.3
	8	3.4	6.9	27.4	79.8
	10	1.3	3.5	30.3	80.8

[2558] 在相同的pH 1、3、8和10的缓冲液中在95℃下用完整片剂进行提取试验。表11.11中给出了片剂B、D和E以及100mg MS Contin®完整片剂在这些缓冲溶液中的平均百分比回收率结果(分别参见图51、图52、图53和图54)。

[2559] 表11.11在95℃下于缓冲液中从完整片剂中提取硫酸吗啡

样品	缓冲液 pH	10 分钟	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	360 分钟 (6 小时)	1440 分钟 (24 小时)
	95℃					
[2560] MS Contin® 100 mg	1	NA	91.8	94.9	98	101
	3	NA	83.3	97.7	99.6	101.5
	8	NA	72.7	96.6	93.9	79.6
	10	NA	36.6	94	74.1	35.9
[2561]	B	1	23.2	38.3	66.7	98.7
		3	24.4	38.4	69.5	96.6
		8	NA	28	56.3	92.3
		10	NA	23.4	47.9	84.5
	D	1	32	43.5	78.3	97.4
		3	24.7	38.5	72.8	96.6
		8	NA	31.9	64.1	92.5
		10	NA	22.3	44.1	80.8
	E	1	18.1	29.1	53.9	96.4
		3	16.1	25.5	48.3	96.7
		8	NA	20.2	41	88
		10	NA	15	28.8	65.6
		1	18.1	29.1	53.9	96.4
		3	16.1	25.5	48.3	96.7
		8	NA	20.2	41	88
		10	NA	15	28.8	65.6

[2562] 在25℃(室温)下于pH 1、3、8和10的相同缓冲液中用碾磨的片剂和压碎的100mg MS Contin®片剂进行提取测试。表11.12中给出了碾磨的片剂B、D和E以及压碎的MS Contin®片剂的平均百分比回收率结果(分别参见图55、图56、图57和图58)。

[2563] 表11.12在室温下于缓冲溶液中从碾磨的和压碎的片剂中提取硫酸吗啡

[2564]

样品	缓冲液 pH	5 分钟	20 分钟	60 分钟	180 分钟	360 分钟	1440 分钟
25℃				(1 小时)	(3 小时)	(6 小时)	(24 小时)
MS Contin [®] 100 毫克	1	74.8	80.5	87.1	94.1	NA	NA
	3	94	94.2	94.5	101.7	NA	NA
	8	96.1	100.5	99.1	102.2	NA	NA
	10	60.2	110.3	74	88.8	NA	NA
B	1	51.4	67.8	76	75.5	76.6	NA
	3	57.3	75.1	79.2	81.1	82.8	NA
	8	NA	67.9	81.2	NA	87.1	85.8
	10	NA	46.9	70.7	NA	84.5	85.1
D	1	61.2	69.9	72.1	71.9	74.6	NA
	3	66.7	79.2	80.8	84.1	84	NA
	8	NA	65.2	69.9	NA	69.5	66
	10	NA	44.2	61.4	NA	71.1	75.2
E	1	63.1	78.9	85.9	91.5	92.7	NA
	3	67	86.2	92.9	106.7	99.2	NA
	8	NA	72.7	76.6	NA	67.4	68.9
	10	NA	57.2	72.6	NA	81.2	87.5

[2565] 在95℃下利用碾磨的片剂和压碎的100mg MS Contin[®]片剂在pH 1、3、8和10的缓冲液中进行提取测试。表11.13中给出了碾磨的片剂B、D和E以及压碎的100mg MS Contin[®]片剂的平均百分比回收率结果(分别参见图59、图60、图61和图62)。

[2566] 表11.13在95℃下于缓冲溶液中从碾磨的和压碎的片剂中提取硫酸吗啡

样品	缓冲液 pH	5 分钟	20 分钟	60 分钟 (1 小时)	180 分钟 (3 小时)
95℃					
MS Contin [®] 100 mg	1	93.8	90.9	92.3	94.6
	3	93.3	104	91.8	93.3
	8	95	96.1	96.3	96.3
	10	93.7	93	90.6	81.4
B	1	79	79.7	80.8	NA
	3	78.6	79.6	80.8	NA
	8	72	81.8	82.4	NA
	10	61.8	79	80	NA
D	1	72.5	73.8	74.4	NA
	3	85.6	84.8	86	NA
	8	84.6	88.8	88.8	NA
	10	53.6	67.9	92.4	NA
E	1	87.8	90.6	92	NA
	3	82.1	90.5	90.9	NA
	8	89.6	93.4	93.2	NA
	10	88.8	91.8	91.7	NA

[2567] 该提取研究表明,在所有溶剂中硫酸吗啡的提取速率与粒度和温度相关。在两种温度条件(25℃和95℃)下使用多种溶剂对完整片剂B、D和E的提取结果表明,根据本发明的片剂具有防止滥用的性质。在两个温度条件下,完整的MS Contin[®]均通常显示出比完整片剂B、D和E更快的提取速度。例如,在升高的温度下在酒精溶剂中(诸如在40%乙醇中)所述效果特别明显,参见图39和40。可以看出,MS Contin[®]非常快地释放活性剂,并且不再显示出受控释放。相反,根据本发明的片剂即使在升高温度的条件下和被操作后仍保持控释特性。

[2569] 可使用研钵和研杵将MS Contin[®]片剂容易地压碎成微细粉末。然而,根据本发明的片剂难以压碎;因此需要使用电动碾磨机(咖啡碾磨机、香料碾磨机或碾磨机)将这些片剂还原为粉末。将片剂压碎或碾磨成粉末如所预期地提高了提取速率。这是由于碾磨的片剂的表面积增加,导致更多地暴露于溶剂。

[2570] 如所预期的那样,较高的温度显示压碎/碾磨的片剂的提取速率进一步提高。与压碎的100mg MS Contin[®]参考片剂相比,本发明的碾磨的片剂的提取速率慢。

[2571] 物理操作测试

[2572] 实施例12

[2573] 使用汤匙、碎丸机、食物磨碎器、脚锉、剃须刀、研钵/杵、锤子、香料碾磨机、咖啡碾磨机和碾磨机,评估与100mg MS Contin[®]片剂相比的硫酸吗啡片剂B、D和E的物理操作。表12.1中详细列出了每个测试中使用的条件。

[2574] 表12.1:装置及测试条件

设备和品牌	条件
汤匙 - Winco®, 18/0 不锈钢茶匙	将片剂置于两个汤匙之间, 压碎长达 5 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。
碎丸机 - Life Brand	打开破碎机杯, 将片剂放在里面。更换破碎机杯, 并在不损坏破碎机的情况下尽可能地旋转破碎机杯。打开破碎机杯, 收集破碎的片剂。
食物磨碎器-Microplane®, 不锈钢刀片, 5100506, 18/8 规格	将片剂磨碎长达 5 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。
脚锉 - Ultra Pedi 工具	将片剂磨碎长达 5 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。
剃须刀-GEM®不锈钢无涂层单刃工业品 (GEM® stainless steel uncoated single edge industrial)	将片剂切割长达 5 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。
研钵/研杵 - CoorsTek®, 瓷	将片剂研磨长达 5 分钟, 或者直至获得相当细的
质陶瓷研钵和研杵# 60319	粉末为止, 以先达者为准。
锤子-Tekton®, 16 盎司木爪锤	将片剂锤 1 分钟(20 或更多次击打), 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。
香料研磨机-Waring®商用型号 WSG30	将片剂研磨长达 1 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。研磨机以 15 秒的间隔启动, 并停息 10 秒钟。
咖啡研磨机-Krups®	将片剂研磨 1 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。研磨机以 15 秒的间隔启动, 并停息 10 秒钟。
碾磨机 - IKA® A11 Basic	将片剂碾磨 1 分钟, 或者直至获得相当细的粉末为止, 以先达者为准。碾磨机以 15 秒的间隔启动, 并停息 10 秒钟。

[2577] 这些测试的结果示于图78至图87中。

[2578] 将片剂还原成碎片或粉末所需的时间和精力取决于所使用的设备。电动碾磨机是唯一可以高效减小片剂B、D和E的粒度的设备。片剂的预处理无助于片剂的操作。本申请中的片剂难以操作, 因此需要更多的精力和时间来操作。相反, MS Contin®易于转化为粉末。用两把汤匙将药片压碎, 即可容易地获得微细粉末。

[2579] 根据本发明的片剂B、D和E的物理操作比MS Contin®片剂的物理操作困难得多。表12.1中提及的所有设备均可有效减小MS Contin®片剂的粒度。简单的家用工具对于产生MS Contin®的微细粉末非常有效, 例如, 通过将片剂压在两把汤匙之间5分钟即可制得90%的粒度分布 $\leq 425\mu\text{m}$ 的微细粉末(参见图78)。同样, 对于MS Contin®, 通过使用研钵和研杵研磨5分钟可获得100%的粒度分布 $\leq 1000\mu\text{m}$ 。相反, 本发明的片剂难以压碎或碾磨, 并且所得的颗粒通常不如MS Contin®颗粒小。

[2580] 总之,与MS **Contin**[®]片剂相比,本申请的片剂B、D和E更耐压碎。然而,如果可以使用上表12.1中所示的碾磨机和研磨机将片剂B、D和E还原成微细粉末,则这些粉末中所含的聚环氧乙烷的水凝胶性质可使从片剂B、D和E的粉状制剂中提取硫酸吗啡比破碎的MS **Contin**[®]更难。

[2581] 操作之前的热处理(例如在烘箱中于90°C或230°C进行240分钟)或微波处理(例如持续300秒)不会显著改变根据本发明的片剂的防滥用性质。在该应用中,通过加热、冷冻或微波对片剂进行预处理不会促进片剂的粒度减小。相反,加热虽然也可能使片剂变色和变黑,但通常会使片剂变得更硬。冷冻对减小粒度没有影响。

[2582] 总之,使用容易获得的家用工具(诸如汤匙、碎丸机、食物磨碎器、脚铰和锤子)对根据本发明的片剂B、D和E进行物理操作是不易实现的。剃须刀、研钵和研杵、香料研磨机、咖啡研磨机和碾磨机在减小这些片剂的粒度方面是有效的,但只有使用电动碾磨机(香料研磨机、咖啡研磨机和碾磨机)才能实现粒度的显著减小。相比之下,使用两把汤匙可以更容易地将MS **Contin**[®]压碎成微细粉末。

[2583] 可注射性测试

[2584] 对片剂E、D和B进行了一系列全面的体外测试,以评估通过注射滥用的可能性。在这些测试中,首先在各种条件下对完整或经操作的片剂进行提取,然后尝试将所得溶液抽吸到针中。从吸出的体积中确定在各种测试运行中从原始剂型中回收的吗啡的量。该测试对于完整、切片和碾磨的片剂,对于各种孵育时间,总共包括三种体积(2mL、5mL、10mL)、四种可注射溶剂(水、盐溶液、40%乙醇和95%乙醇),在室温(即,25°C)和升高的温度(60°C或90°C)下,在以200RPM搅拌和不搅拌的情况下。在某些测试中,在提取之前,将片剂另外进行热预处理或通过微波进行预处理。在如下文中指定的某些条件下,参考药物MS **Contin**[®] 100mg被评估为非防滥用比较剂。

[2585] 在一些情况下,如下所述,使用迭代过程(参见图98)执行可注射性测试,其中首先尝试将提取介质抽吸至小直径针(27规)中。如果可将 $\leq 10\%$ 的初始提取介质抽吸至注射器中,则反复尝试更大的针(25规、22规和18规)。当 $\geq 10\%$ 是可注射的时,记录体积并通过分析测试分析可注射液体中的硫酸吗啡含量。可测试完整的或切片的或碾磨的片剂(在MS **Contin**[®]的情况下,将其压碎/研磨)。制备待进行可注射性实验的经操作的片剂的操作步骤如下:

[2586] 碾磨程序-片剂B、D和E:

[2587] 如上文实施例10中所述,根据“片剂的碾磨程序”进行片剂B、D和E的碾磨,其中步骤5中也略有变化。

[2588] 研磨程序-MS **Contin**[®] 100mg片剂:

[2589] 下文中概括了所使用的研磨程序:

[2590] a) 对20个完整片剂进行称重,并将重量记录在碾磨和研磨工作表。

[2591] b) 计算平均片剂重量(ATW)并将其记录在碾磨和研磨工作表上。

[2592] c) 将所有20粒片剂在玻璃研钵和研杵中研磨4分钟。

[2593] d) 使用专用于MS **Contin**[®] 100mg片剂并针对其进行了标记的刷子,将研磨的片剂

材料转移到干净的200mL皮重玻璃烧杯中。

[2594] e) 将压碎的片剂的总重量和计算的回收率%记录在碾磨和研磨工作表上。

[2595] f) 用干净的刮刀将压碎的片剂充分混合,以确保混合物均匀,并将相当于ATW $\pm$ 3%的重量的样品转移到标记的20mL闪烁瓶中。每日将转移材料的重量记录在工作表上。

[2596] g) 重复步骤f) 最多15个样品(5组一式三份)。

[2597] h) 处置剩余的未使用的研磨的材料部分。

[2598] 片剂B、D、E和MS **Contin®**的切片程序:

[2599] 使用7.25英寸的厨师刀和砧板进行切片过程。

[2600] 下文中概括了所使用的切片程序:

[2601] a) 将单粒片剂的重量记录在实验工作表上。

[2602] b) 将片剂置于砧板中央,切成两半(如果适用,纵向切成两半)。将两半切成与第一切口纵向/平行的一半。

[2603] c) 将每个四分之一切成与第一和第二切口纵向/平行的一半。

[2604] d) 将所有8个切片对齐在一起,并垂直于先前的切口切割4次,使得将每个切片切成5个独立的部分,总共40片。

[2605] e) 使用专用于特定片剂并有其标记的刷子将切片的片剂材料转移到标有样品ID的20mL皮重闪烁瓶中,并每日将剂量和重量记录在工作表上。

[2606] 可注射性-样品制备(所有样品)

[2607] 如下进行用于进行可注射性测试的样品的制备(下文中提供了更多细节):

[2608] a. 所有一式三份设置均由1名科学家进行。

[2609] b. 用实验工作表上的样品ID核实装有切片、碾碎或研磨的材料的标记的20mL闪烁瓶上的所有样品ID。对于完整片剂,在实验时用适当的样品ID标记20mL闪烁瓶

[2610] c. 对具有相同样品ID号的加盖的20mL闪烁瓶进行称重,并记录在实验工作表上(排出瓶)。

[2611] d. 如上所述制备每种片剂,并将其用作(任选地,在如针对相应的单独测试所示的热处理或微波处理之后):

[2612] i. 完整片剂

[2613] ii. 切片的片剂

[2614] iii. 碾碎或研磨的片剂

[2615] e. 在其实验温度下将适当体积的提取溶剂添加到提取小瓶中(对于60°C和90°C,使用预热的溶剂)。

[2616] f. 将小瓶盖好。

[2617] g. 为确保仅对经搅拌的样品的充分研磨、碾碎或切片的材料进行适当地湿润,在添加溶剂后将提取小瓶剧烈涡旋3秒钟。

[2618] h. 对于非搅拌的室温样品,将溶液在工作台上进行孵育,而无需进一步搅拌。

[2619] i. 对于非搅拌的加热的样品,将样品在水浴振荡器中于适当温度(60°C和90°C)下孵育,无需进一步搅拌。对于非搅拌的样品,将样品在水浴振荡器(设置至200RPM)中于适当温度(RT(即,25°C)、60°C和90°C)下孵育。

[2620] 可注射性评估(例如下文中的示例13.1)

- [2621] a. 在提取持续时间结束时,如下尝试抽吸/注射注射用溶液(排入收集器皿):
- [2622] b. 注射器筒(3cc、5cc或10cc)配备有27规针(针测试顺序的第一个针规尺寸 $27 > 25 > 22 > 18$)。
- [2623] i. 在实施例13.1的情况下,关于连续针规评估的细节以及每个针规的合格或不合格标准,参考可注射性决策树(图98)。对于实施例13.2和13.3,在下文中在相应的实施例中提供了所用针规的更多细节。
- [2624] ii 使用了以下筒:3cc注射器用于2mL提取,5cc注射器用于5mL提取,10cc注射器用于10mL提取。
- [2625] c. 将针尖小心地插入棉签棉头的一个末端。
- [2626] i. 当在一只手中通过垂直放置的柄握住棉签时,将针尖置于上棉头的基部,并将其沿柄向上推入棉头中。
- [2627] ii 将针与棉签柄保持平行,以免被材料堵塞。
- [2628] iii. 针尖没有从棉头的顶部伸出。将其正好保持在棉花表面下面。
- [2629] d. 将附着有棉签的针尖引入提取物中,并使其在提取物中浸泡5秒钟。
- [2630] e. 尝试将溶液加载到注射器中,持续最多2分钟(使用了计时器)
- [2631] f. 如果27规针在抽取 $\geq 10\%$ 的提取体积(所用液体的体积)时不成功,则记录抽出的体积,然后将其排回到提取小瓶中,再用25号针抽取并重复。再次地,关于在实施例13.1中使用不同针规抽吸提取体积的迭代过程的更多细节,参考图98中的可注射性决策树。在各自实施例中提供了关于在实施例13.2和13.3中使用的针规的更多细节。
- [2632] i. 根据需要完成循环,停在最后的18号针头处。
- [2633] g. 在成功地注射器抽注后(≥ 10 的抽取的提取体积),将注射器中的所有空气排出,不排出任何液体,并记录注射器中溶液的体积(使用注射器刻度)。
- [2634] i. 如果要抽取的成功体积是存在于注射器刻度之间的体积,则使用下一个最高刻度进行确定。例如,如果成功的体积为0.5mL,但刻度以200 μ L/0.2mL为增量,则将600 μ L/0.6mL用作合格标准。
- [2635] h. 对于加热的提取,在排出之前,通过触摸判断将注射器中的内容物冷却至环境温度。冷却时间长达30分钟。
- [2636] i. 压缩柱塞,直至所有材料通过针排出(最多2分钟),然后将排出的材料收集在每个样品的各自标记的预先称重的排出小瓶中。
- [2637] j. 测量每个具有排出的材料的加盖的20mL排出瓶的总重量。
- [2638] k. 通过液相色谱/紫外检测法测定排出溶液中的吗啡浓度、排出的总药物量和百分比吗啡回收率。将所有样品在适当的带标记的玻璃管/小瓶中用SGF稀释。假设片剂剂量强度100%回收,则进行稀释,使得最终浓度低于为280 μ g/mL的测定的ULOQ(定量的上限)。
- [2639] l. 对于LC-UV结果高于测定的ULOQ的样品,将进行额外的稀释以使稀释度低于ULOQ。记录每个样品的所有稀释度。
- [2640] m. 使用粘度计测量每组一式三份样品之一。
- [2641] i. 取出等分试样(用于稀释以进行LC-UV分析)(20 μ L、25 μ L或50 μ L等分试样)后的剩余体积必须 ≥ 0.8 mL(对于粘度,最小体积为1mL),才能使用粘度计测量粘度。
- [2642] 计算

[2643] 由于根据本发明的片剂和比较剂MS Contin[®]片剂均含有五水硫酸吗啡,并且对照吗啡游离碱校准曲线分析了样品,因此将校正因子应用于测定值以计算与所测定的游离碱的量相当的五水硫酸吗啡。应用以下方程来将回收的吗啡碱的量计算为以毫克为单位的五水硫酸吗啡:

$$[2644] \quad \text{五水硫酸吗啡回收率} = \frac{\text{观察到的浓度} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right) \times \text{所使用的溶剂体积}(\text{ml}) \times \text{稀释因子}}{1,000,000 \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mg}} \right)} \times \frac{MW(\text{盐})}{MW(\text{游离碱})}$$

[2645] 用于该特定计算的五水硫酸吗啡和吗啡碱的分子量分别为379.43和285.34。

[2646] 如通过以下公式所示,根据回收的量和剂量标称含量计算从切片、碾碎和研磨的片剂材料中回收API(活性药物成分,即五水硫酸吗啡)的百分比回收率:

$$[2647] \quad \text{API回收率}\% = \frac{\text{观察到API的重量}(\text{mg})}{\text{经研磨的材料的质量}(\text{mg})} \times \frac{\text{平均片剂质量}(\text{mg})}{\text{片剂剂量}(\text{mg})} \times 100$$

[2648] 假设100%的API释放到溶液中,则使用以下方程式计算预期的API回收率(以mg为单位):

$$[2649] \quad \text{排出级分中的预期API} = \frac{\left(\frac{\text{经研磨的材料的质量}(\text{mg})}{\text{平均片剂质量}(\text{mg})} \times \text{片剂剂量}(\text{mg}) \right)}{\text{提取体积}(\text{mL})} \times \text{排出的体积}(\text{g})$$

[2650] 实施例13.1在水和盐水中提取后的可注射性

[2651] 在每种条件下,于1小时和/或24小时时评估了从完整片剂中注射硫酸吗啡的能力。不论是时间、温度还是体积,完整的100mg MS Contin[®]参考片剂的所有可注射性实验都可以通过小的27规针来容易地进行。相反,在24小时的时间点时以及在摇动的可注射性实验中,完整片剂E、D和B通常会溶胀或形成高粘性材料,通常需要使用更大的针才能获得任何可注射的液体。

[2652] 在所有测试条件下,完整的MS Contin[®] 100mg片剂相对于本发明的片剂B、D和E释放出显著更高的量的硫酸吗啡。在室温下,从完整片剂B、D和E释放的硫酸吗啡的最大量在室温下于1小时时间点时为4%,在24小时时间点时为14%。比较剂MS Contin[®]在室温下1小时内释放高达29%,在24小时内释放几乎60%。如对于所有片剂所预期的,相对于在接近沸腾温度(90°C)下的提取,室温提取产生较低量的可注射硫酸吗啡。

[2653] 在室温(25°C)或90°C下,在搅拌或不搅拌的情况下,还使用2mL、5mL或10mL水或盐水在30秒、5分钟和30分钟时评估了注射器操作的片剂的能力。将切片和研磨的MS Contin[®]片剂与被切片或碾磨的片剂B、D和E的每种强度进行比较。与完整片剂一致,将切片和研磨的MS Contin[®]片剂通过最小规格的针容易地抽入注射器中。

[2654] 当在小体积的可注射溶剂中操作和溶解时,根据本发明的片剂形成凝胶状材料,使得在许多情况下难以或不可能穿过针;通常需要使用大的18规针来注射提取介质,以便将任何物质抽吸至筒中。当分析可注射液体的硫酸吗啡含量时,根据本发明的片剂B、D和E

释放的硫酸吗啡比比较剂MSContin[®]少得多。此外,即使将这些小体积的提取物长时间加热至接近沸腾温度(这在非实验室环境中不太可能被滥用者重复),片剂B、D和E相对于MSContin[®]显示出对注射提取的实质性抵抗力。

[2655] 对应于实施例13.1的可注射性测试结果的最终数据在图63至图74以及图99和100中给出。

[2656] 实施例13.2在乙醇中提取后的可注射性

[2657] 这一系列的测试与片剂B、D和E在乙醇中提取后的可注射性相关。在室温(即,25℃)和60℃(不对片剂进行任何热处理或微波预处理)下,在40%和95%乙醇中提取完整和碾磨的片剂。在图101至104所示的测试中,在搅拌(200rpm)下进行从完整片剂的提取(使用10mL提取溶剂)一小时,以及也在搅拌(200rpm)下进行从碾磨的片剂的提取(也使用10mL提取溶剂)30分钟。在这些测试中,通常使用18规针抽吸提取溶液。仅对于碾磨的片剂,如果通过这些大规格针中的3种中的2种抽取了≥10%的提取体积,则还尝试通过27规针来抽吸提取体积(如图103和图104所示)。在任何其它方面,与上文针对实施例13.1所述的相同的方式进行可注射性测试。

[2658] 图101显示了在室温和60℃下经过一小时(在搅拌下)后,在10mL 40%乙醇中使用完整片剂进行的可注射性测试的汇总结果。即使使用10mL 40%乙醇和18规针,与用水进行的类似测试相比,提取的并可用于注射的吗啡的百分比也相对较低(关于室温下的比较,参见图99;在90℃下,参见图100)。

[2659] 图102显示了在室温和60℃下经过一小时(在搅拌下)后,在10mL 95%乙醇中使用完整片剂进行的可注射性测试的汇总结果。即使使用10mL体积和18规针,吗啡的回收率也非常低。

[2660] 图103显示了在室温和60℃下经过30分钟(在搅拌下)后,在10mL 40%乙醇中使用碾磨的片剂进行的可注射性测试的汇总结果。从图103可以明显看出,在这些研究中使用40%乙醇提取吗啡并不像用水进行类似的研究那样有效。在室温下甚至在60℃下搅拌30分钟后,从10mL 40%乙醇中根本无法回收吗啡。

[2661] 图104显示了在室温和60℃下经过30分钟(在搅拌下)后,在10mL 95%乙醇中使用碾磨的片剂进行的可注射性测试的汇总结果。显示了使用18规针以及27规针获得的结果。95%乙醇不是提取吗啡的高效溶剂。然而,即使使用大的针和相对较高的10mL的提取体积,数据也显示,在这些条件下,与在60℃下相比,在室温下于可注射性测试中可回收更多的吗啡。

[2662] 实施例13.3利用预先热处理的提取后的可注射性

[2663] 在这些测试中,在进行提取之前将根据本发明的完整、切片或碾磨的剂型另外进行所谓的“脆化”,即热预处理或微波预处理。将在可注射性测试后吗啡从这些预处理的片剂的回收率与在可注射性测试后吗啡从相应的未处理的根据本发明的片剂的回收率进行了比较。

[2664] 在下表13.3a和13.3b中概括了该实施例中在可注射性测试之前用于预处理某些片剂B、D和E的烘箱中在170℃和230℃下的预处理时间。以30秒的间隔进行微波预处理,直至片剂变成金棕色。在进行热预处理或微波预处理的情况下,这种预处理在任何物理操作

(即,切片或碾磨)之后进行。

[2665] 表13.3a:在170°C下的烘箱预处理时间

烘箱(170°C)预处理时间(分钟)			
片剂	B	D	E
完整	40	40	40
切片的	30	30	30
磨碎的	30	40	40

[2667] 表13.3b:在230°C下的烘箱预处理时间

烘箱(230°C)预处理时间(分钟)			
片剂	B	D	E
完整	5	7	8
切片的	4	4	5
碾磨的	4	4	5

[2669] 烘箱预处理程序:

[2670] A. 将烘箱预热至所需温度(170°C或230°C)。

[2671] B. 对于完整和切片的实验,将完整片剂或切片的片剂置于20mL玻璃小瓶的中心。对于碾磨的实验,将相当于碾磨的材料平均片剂重量(ATW) $\pm 3.0\%$ 的一粒片剂转移到20mL玻璃小瓶中,以确保材料沿底部均匀分布。

[2672] C. 如上表13.3a和13.3b所示,将材料在烘箱中孵育适当的时间/温度。

[2673] D. 孵育后,在进行可注射性程序之前使材料冷却至室温,并记录材料的任何物理变化。

[2674] 微波预处理程序:

[2675] A. 对于完整和切片的实验,将完整片剂或切片的片剂置于20mL玻璃小瓶的中心。对于碾磨的实验,将相当于碾磨的材料ATW $\pm 3.0\%$ 的一粒片剂转移到20mL玻璃小瓶中,以确保材料沿底部均匀分布。

[2676] B. 将装有样品的20mL玻璃小瓶放在微波中心,并加热至少两分钟。

[2677] C. 然后将样品以30秒为增量进行微波处理,直至片剂/经操作的材料呈现金棕色。

[2678] D. 在继续进行可注射性程序之前,使材料冷却至室温。

[2679] 图105至110概述了可注射性测试,所述可注射性测试已被进行来确定热(在烘箱中170°C或230°C下)处理或微波预处理对在2mL或10mL的室温自来水中从完整、切片和碾磨的片剂中回收(对于完整的片剂,在不搅拌的情况下放置1小时后,对于切片和碾磨的片剂,在搅拌5分钟后)的咖啡的量所产生的影响。图105至110所示的回收的咖啡的平均百分数是在仅使用18规针抽吸提取体积时所获得的量。在任何其它方面,与上文针对实施例13.1所述的相同的方式进行可注射性测试。

[2680] 与未预处理的片剂相比,从经热预处理或微波预处理的完整片剂中回收的咖啡量仅有极小增加,而在切片的片剂的情况下仅略有增加(关于完整片剂参见图105和108,关于切片的片剂参见图107和110)。在10mL提取体积对比2mL提取体积(水)的情况下,咖啡的回

收率几乎没有差异。

[2681] 对于碾磨的片剂,与未进行热预处理或微波预处理相比,在热预处理或微波预处理(如图106中针对利用10mL室温水搅拌5分钟后的提取所示)后,回收的吗啡量增加。对于利用2mL室温水在搅拌5分钟后从碾磨的片剂进行的提取(参见图109),与未进行预处理相比,在热预处理或微波预处理后,仅对片剂B(30mg)观察到吗啡回收量的增加,而在所有测试条件下,来自片剂D和E(分别为100mg和200mg)的吗啡回收率通常较低,甚至为零。

[2682] 通常,从这些测试中可以得出,热预处理在某种程度上增加了回收的吗啡量,而各个预处理方法之间几乎没有区别。然而,在本说明书中,必须牢记,打算通过静脉注射提取液的潜在滥用者倾向于选择低提取体积(2mL或甚至1mL)。对于这些体积,即使应用热预处理或微波预处理,从本发明剂型中提取吗啡的提取性也很低。

[2683] 模拟吸烟测试

[2684] 实施例14

[2685] 这些实验的目的是通过模拟用图93中所示的改良冷指在装置中加热剂型后吸入挥发的吗啡来评估与100mg MSContin[®]参考片剂相比,吸食片剂B、D和E的可行性。

[2686] 因此,进行了一系列实验以鉴定用于挥发吗啡碱的最佳时间和温度。确定了300°C下15分钟的模拟吸烟时间是使吗啡挥发同时使降解降至至少的最佳时间。纯化的半(五水硫酸)吗啡(活性药物成分;API)很难挥发,因此需要额外的步骤(即通过添加NaOH进行碱化)来在最佳的时间和温度下获得可测量量的挥发的API。作为实际比较,还使用Sterno[™]燃烧器加热样品。

[2687] 如下进行用于第一步(原位碱化)的样品制备:

[2688] a.对于每次制备,测定一张空白纸的皮重。

[2689] b.以与上文中针对可注射性实验所述的相同的方式(参见实施例13)研磨或碾磨每粒片剂。

[2690] c.将经过操作的材料转移到称重纸上,并将重量记录在实验工作表上。

[2691] d.将所述材料转移到反应烧瓶(125mL真空烧瓶)中,确保将材料沉积在烧瓶底部,并且将最少的粉末沉积在侧壁上。

[2692] e.将1mL的0.1N NaOH的乙醇溶液添加至反应烧瓶中的研磨的材料中,并搅拌20秒。

[2693] f.用一小块Whatman[™] pH纸测量pH值,并添加少量(0.5mL)的0.1N NaOH,直至根据pH纸的色卡获得为9的pH值为止。

[2694] g.将pH调整的溶液搅拌20秒,然后在氮气流下干燥至完全。

[2695] h.将具有冷指(20x150mm试管)的橡胶塞连接至烧瓶上,并用Parafilm[®]密封。

[2696] i.然后继续下面描述的模拟吸烟程序、提取和分析步骤。

[2697] 使用图93所示的装置,如下进行模拟吸烟程序:

[2698] a.通过将热板设定至指定的温度并插入温度探头(使其居中放置在其中将放置滤瓶的沙中)来加热沙浴。

[2699] b.用温度探头验证热源,并将温度记录在工作表上(不包括使用Sterno燃烧器进行的火炬评估)。

[2700] c.将橡胶塞和冷指(20x150mm试管)组件(参见图93)连接,并用Parafilm[®]密封。

- [2701] d. 将20-30mL去离子水等分试样加入到蒸气收集器中。
- [2702] e. 一旦沙浴保持稳定的所需温度,就移开温度探头,然后将干冰添加到冷指上。
- [2703] f. 一旦将滤瓶置于沙浴中,就将砂子小心地压回烧瓶周围。
- [2704] g. 将蒸气收集器软管连接到滤瓶的侧端口。
- [2705] h. 使用可追踪温度计在指定的温度下加热每个样品。
- [2706] i. 实验结束时,将真空管从滤瓶中取出,同时注意避免将蒸汽收集器溶剂反冲洗到反应室中。
- [2707] j. 从沙浴中取出滤瓶组件,避免搅拌,以免干扰在冷指上的任何沉积。
- [2708] 如下进行提取和分析程序:
- [2709] a. 将冷指从加热装置的反应室中取出,以免干扰任何沉积的材料。
- [2710] b. 将冷指置于充满200mL的0.1N HCl并用石蜡膜密封的干净的200mL锥形瓶中。将烧瓶涡旋以溶解升华至冷指的任何物质(冷指洗涤)。
- [2711] c. 通过用石蜡膜密封滤瓶的侧面端口,然后将滤瓶倒入装有300mL 0.1N HCl的烧杯中,通过侧壁洗涤收集来自滤瓶侧壁的残留物。从将空气滤瓶内抽空,以沿滤瓶侧壁吸取0.1N HCl,注意不要让洗涤干扰滤瓶底部上的残留物(侧壁洗液)。
- [2712] d. 洗涤滤瓶的侧壁后,将50mL的0.1N HCl添加到滤瓶中,并在室温下以100RPM摇动1小时,以溶解滤瓶底部上的残留物(残留物洗涤)。
- [2713] e. 取1mL的冷洗手液、侧壁洗液和残留洗液的等分试样,并在标记的试管中以1:50稀释于DI水中(20 μ L等分试样对980 μ L SGF)以用于LC-UV分析。
- [2714] f. 对其中LC-UV结果高于测定的ULOQ的样品进行额外的稀释以使结果低于ULOQ。记录每个样品的所有稀释度。
- [2715] 计算
- [2716] 由于根据本发明的片剂和比较剂MSContin®片剂均含有五水硫酸吗啡,并且对照吗啡游离碱校准曲线分析了样品,因此将校正因子应用于测定值以计算与所测定的游离碱的量相当的五水硫酸吗啡。应用以下方程来将回收的吗啡碱的量计算为以毫克为单位的五水硫酸吗啡:

$$\begin{aligned}
 & \text{回收的五水硫酸吗啡} \\
 & \text{观察到的浓度} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right) * \text{所使用的溶剂体积}(\text{ml}) * \text{稀释因子} \\
 [2717] \quad & = \frac{\quad}{1,000 \left(\mu \frac{\text{g}}{\text{mg}} \right)} \\
 & \times \frac{\text{MW}(\text{盐})}{\text{MW}(\text{游离碱})}
 \end{aligned}$$

- [2718] 用于该特定计算的五水硫酸吗啡和吗啡碱的分子量分别为379.43和285.34。
- [2719] 如通过以下方程所示,根据回收的量和剂量标称含量计算从碾碎和研磨的片剂材料中回收五水硫酸吗啡的百分比回收率:

$$[2720] \quad \text{API回收率}\% = \frac{\text{观察到API的重量}(\text{mg})}{\text{经研磨的材料的质量}(\text{mg})} \times \frac{\text{平均片剂质量}(\text{mg})}{\text{片剂剂量}(\text{mg})} \times 100$$

- [2721] 针对纯吗啡碱验证了吸烟模拟技术,在300°C和320°C下加热15分钟产生了最高的

挥发回收率(表14.2和14.3中未显示)。五水硫酸吗啡(API)不易挥发,最大挥发回收率低于1%。当通过简单添加过量摩尔浓度的NaOH碱化API时,当用Sterno燃烧器加热15分钟时,约21%的API挥发。这被认为是应用于剂型的优化技术,特别是因为通过沉淀从API分离纯吗啡是不可行的。

[2722]

表 14.2 在无碱化作用的情况下从吸烟模拟中挥发和残留的五水硫酸吗啡的平均百分比回收率(参见图 76)。

从吸烟Si中挥发和残留的五水硫酸吗啡的平均百分比回收率												
加热15分钟												
温度	B				D			E			MS Contin® 10	
	挥发	残留	总计	挥发	残留	总计	挥发	残留	总计	挥发	残留	总计
	n/a	31.70%	31.70%	n/a	64.00%	64.00%	0.98%	65.30%	66.30%	3.23%	70.40%	73.63%
280	n/a	31.70%	31.70%	n/a	64.00%	64.00%	0.98%	65.30%	66.30%	3.23%	70.40%	73.63%
300	3.57%	27.40%	31.00%	0.66%	56.70%	57.30%	2.22%	32.90%	35.20%	3.90%	31.70%	35.60%
320	5.25%	19.80%	25.00%	2.53%	8.63%	11.20%	2.24%	9.66%	11.90%	2.45%	16.10%	18.55%
Sterno	1.38%	1.56%	2.42%	2.40%	6.89%	9.29%	0.89%	39.70%	40.60%	4.51%	10.40%	14.91%

表 14.3 在无碱化作用的情况下从吸烟模拟中挥发和残留的五水硫酸吗啡的平均百分比回收率(参见图 77)。

[2723]

从吸烟S中挥发和残留的五水硫酸吗啡的平均百分比回收率												
加热15分钟												
温度	B			D			E			MS Contin® 100 mg		
	挥发	残留	总计	挥发	残留	总计	挥发	残留	总计	挥发	残留	总计
280	2.95%	18.1%	21.0%	n/a	15.3%	15.3%	7.81%	31.3%	39.1%	19.9%	45.6%	65.6%
300	5.79%	13.1%	18.9%	0.473%	10.4%	10.9%	8.37%	11.6%	20.0%	23.7%	17.1%	40.8%
320	7.99%	14.1%	22.1%	0.893%	6.33%	7.22%	11.4%	9.35%	20.8%	21.2%	2.61%	22.9%
Sterno	n/a	5.60%	3.73%	n/a	2.21%	0.74%	12.5%	23.94%	36.5%	17.7%	n/a	17.7%

[2724] 当将经操作的片剂原样(不用碱化作用)进行模拟吸烟实验时,只有约5%或更少的吗啡含量从任何片剂(包括MSContin®)挥发,参见表14.2和图76。然而,当将优化技术(利用碱化作用)应用于经操作的片剂时,MSContin®更易吸食,其中挥发了约18%至24%的吗啡。片剂E(200mg)中仅约8-13%的吗啡含量可挥发,而可从片剂D和B(分别为100mg和30mg)中挥发掉的吗啡含量少于10%,参见表14.3和图77。数据表明,与MSContin®相比,根据本发明的片剂的每种强度对于吸烟的尝试的抵抗力更强。

[2725] 液/液提取

[2726] 实施例15

[2727] 为了研究通过液/液提取从片剂B、D和E以及比较剂MSContin®100mg片剂中分离

吗啡游离碱的方法,进行了以下提取实验:

- [2728] a.所有实验均以一式三份进行。
- [2729] b.为了优化实验,使用了相当于100mg五水硫酸吗啡的片剂剂量。
- [2730] c.对于每种片剂制剂,如实施例13所述进行操作(碾磨/研磨)。
- [2731] d.将皮重称量纸和经操作的材料重量记录在实验工作表上。
- [2732] e.将经操作的材料转移到标有样品标识的分液漏斗中。
- [2733] f.向分液漏斗中加入50mL提取溶剂(0.1N HCl)。
- [2734] g.插入玻璃塞,剧烈摇动分液漏斗以溶解所有药品。
- [2735] h.溶出后,用少量20-50 μ L等分试样的12N NaOH将pH调整至pH 10。
- [2736] i.调整pH后,将50mL二氯甲烷:异丙醇(80:20)添加到分液漏斗中(添加1)。
- [2737] j.将该漏斗摇动10分钟,然后静置20分钟以使有机相和水相分离。
- [2738] k.将较低层的有机相(添加1)收集到125mL标有样品标识的锥形瓶中,并将1mL等分试样的有机相转移到标有样品标识的试管中,并在氮气流下蒸发至干。
- [2739] l.向剩余在分液漏斗中的水相中添加50mL二氯甲烷:异丙醇(80:20)的第二次添加(添加2)。
- [2740] m.将该漏斗摇动10分钟,然后静置以使有机相和水相分离。
- [2741] n.将较低层的有机相(添加2)收集到125mL标有样品标识的锥形瓶中,并将1mL等分试样的有机相转移到标有样品标识的试管中,并在氮气流下蒸发至干。
- [2742] o.用1mL的0.1N HCl复原干燥的有机相(添加1和2)。
- [2743] p.通过将100 μ L提取物稀释到900 μ L模拟胃液中,以1:10的比率稀释等分试样的复原的有机残留物和水相。
- [2744] q.将稀释的样品用1 μ m玻璃纤维注射器过滤器过滤到2mL LC小瓶中,并在HPLC-UV上运行以进行分析。
- [2745] 计算

[2746] 由于根据本发明的片剂和比较剂MSContin[®]片剂均含有五水硫酸吗啡,并且对照吗啡游离碱-校准曲线分析了样品,因此将校正因子应用于测定值以计算与所测定的游离碱的量相当的五水硫酸吗啡。应用以下方程来将回收的吗啡碱的量计算为以毫克为单位的五水硫酸吗啡:

$$\begin{aligned}
 & \text{回收的五水硫酸吗啡} \\
 & \text{观察到的浓度} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right) * \text{所使用的溶剂体积(ml)} * \text{稀释因子} \\
 [2747] \quad & = \frac{\quad}{1,000 \left(\mu \frac{\text{g}}{\text{mg}} \right)} \\
 & \times \frac{MW(\text{盐})}{MW(\text{游离碱})}
 \end{aligned}$$

[2748] 用于该特定计算的五水硫酸吗啡和吗啡碱的分子量分别为379.43和285.34。

[2749] 如通过以下方程所示,根据回收的量和剂量标称含量计算从碾碎和研磨的片剂材料中回收五水硫酸吗啡的百分比回收率:

$$[2750] \quad \text{API回收率}\% = \frac{\text{观察到API的重量 (mg)}}{\text{经研磨的材料的质量 (mg)}} \times \frac{\text{平均片剂质量 (mg)}}{\text{片剂剂量 (mg)}} \times 100$$

[2751] 液-液提取试验的结果提供在表15.1中,并在图75中以图形方式显示。

[2752] 表15.1

	使用纯化合物进行优化		剂型的液/液提取实验			
	75 mg 吗啡碱 相当于 100 mg 五水硫酸吗啡	五水硫酸吗啡 100 mg	MS Contin [®] 100 mg 片剂	E 片 剂	D 片 剂	B 片 剂
[2753] 有机相的 平均 API 回收率%	44.7	73.8	59.7	46.9	52.2	18

[2754] MS Contin[®] 100mg片剂的合并有机相中平均百分比API最高,为59.7%。片剂E、D和B(分别包含200mg、100mg和30mg的硫酸吗啡)在合并的有机相中的平均API百分比回收分别为46.9%、52.2%和18.0%。B片剂显示的API回收率低于D和E片剂。这些数据表明,相对于MS Contin[®] 100mg,此应用中片剂的每种强度对提取的抵抗力更强。

[2755] 吗啡碱的沉淀

[2756] 实施例16

[2757] 为了研究通过沉淀从片剂B、D和E以及比较剂MS Contin[®] 100mg片剂中分离吗啡游离碱的方法,进行了以下提取实验:

[2758] a. 所有实验均以一式三份进行。

[2759] b. 为了优化实验,使用了相当于100mg五水硫酸吗啡的片剂剂量。

[2760] c. 对于每种片剂制剂,按照上文实施例13中所述的方法进行操作。

[2761] d. 将皮重称量纸和经操作的材料的重量记录在实验工作表上。

[2762] e. 将经操作的材料转移到标有样品标识的125mL锥形瓶中。

[2763] f. 向烧瓶中加入30mL提取溶剂(0.1N HCl)。

[2764] g. 插入玻璃塞,剧烈摇动烧瓶以溶解所有药品。

[2765] h. 溶出后,用少量20-50μL等分试样的12N NaOH将pH调整至pH 10。

[2766] i. 将pH调整后的溶液在室温下于水浴振荡器中以200RPM摇动10分钟。

[2767] j. 在以200RPM摇动后,将溶液置于冰箱中持续20分钟。

[2768] k. 在冰箱中孵育后,添加5mL丙酮,并将溶液充分混合。

[2769] l. 然后将溶液从锥形瓶倾倒入配备有0.45μm过滤器的布氏漏斗中,所述过滤器已预先用pH 10缓冲液润湿。

[2770] m. 用10mL pH 10缓冲液漂洗锥形瓶,并将其转移至布氏漏斗中。

[2771] n. 在真空下过滤溶液,直至所有溶液都被过滤并且将滤纸干燥。

[2772] o. 将收集在滤纸上的沉淀物转移到皮重称量纸上,并记录收集的沉淀物的质量。

[2773] p. 然后将沉淀物转移到干净的标有样品标识的125mL锥形瓶中,并用50mL的0.1N HCl复原。

[2774] q. 将滤纸转移到50mL的塑料容器中,并用30mL的0.1N HCl复原。

[2775] r. 通过将100 μ L提取物稀释到900 μ L模拟胃液中,以1:10的比率稀释等分试样的复原的沉淀物溶液、复原的过滤溶液和滤液。

[2776] s. 将稀释的样品用1 μ m玻璃纤维注射式过滤器过滤到2mL LC小瓶中,并在HPLC-UV上运行以进行分析。

[2777] 计算

[2778] 由于根据本发明的片剂和比较剂MS Contin[®]片剂均含有五水硫酸吗啡,并且对照吗啡游离碱-校准曲线分析了样品,因此将校正因子应用于测定值以计算与所测定的游离碱的量相当的五水硫酸吗啡。应用以下方程来将回收的吗啡碱的量计算为以毫克为单位的五水硫酸吗啡:

$$[2779] \quad \frac{\text{回收的五水硫酸吗啡}}{\text{观察到的浓度} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} \right) * \text{所使用的溶剂体积}(\text{ml}) * \text{稀释因子}} = \frac{1,000 \left(\mu \frac{\text{g}}{\text{mg}} \right)}{\times \frac{\text{MW}(\text{盐})}{\text{MW}(\text{游离碱})}}$$

[2780] 用于该特定计算的五水硫酸吗啡和吗啡碱的分子量分别为379.43和285.34。

[2781] 如通过以下方程所示,根据回收的量和剂量标称含量计算从碾碎和研磨的片剂材料中回收五水硫酸吗啡的百分比回收率:

$$[2782] \quad \text{API回收率}\% = \frac{\text{观察到API的重量}(\text{mg})}{\text{经研磨的材料的质量}(\text{mg})} \times \frac{\text{平均片剂质量}(\text{mg})}{\text{片剂剂量}(\text{mg})} \times 100$$

[2783] 表16.1中给出了上文中针对100mg MS Contin[®]和片剂B、D和E所述的测试结果。

[2784] 表16.1

利用纯化合物进行优化		利用剂型进行的沉淀实验				
[2785]	75 mg 吗啡碱 相当于 100 mg 硫酸吗啡五水合物	硫酸吗啡五水合物 100 mg	MS Contin [®] 100 mg 片剂	表 E	表 D	表 B
	作为沉淀的平均 API 回收率%	51.5	66.5	45	n/a	n/a

[2786] 即使在真空下3小时后,也不能过滤出根据本发明的片剂的所有三种剂量强度。利用根据本发明的片剂不可能纯化API。MS Contin[®]在真空下约1小时后可过滤,并以沉淀的形式回收了45%的标记剂量强度。

[2787] 药物成瘾/鼻内施用

[2788] 实施例17

[2789] 这项体内研究的目的是评估有鼻内滥用史的休闲阿片类药物使用者中,与经操作

的MS **Contin**[®]片剂和安慰剂相比,当鼻内施用是经操作的本发明的剂型的滥用可能性和药效学(PD)效应。

[2790] 方法

[2791] 这是在有鼻内滥用史的健康男性和女性休闲阿片类药物使用者中进行的单中心、随机、双盲、安慰剂和阳性对照交叉研究。这项研究评估了与经操作的(碾磨的)60mg MS **Contin**[®]和安慰剂相比的经鼻内施用操作的根据本发明的片剂C(60mg硫酸吗啡)的滥用可能性、药效学(PD)、药代动力学(PK)和安全性特征。还评估了以完整片剂形式口服施用的片剂的滥用可能性、PK分布和安全性。

[2792] 该研究分为2个部分进行。第1部分基本上由剂量探索研究(dose finding study)组成。参加第1部分的受试者将完成筛查访问、剂量选择阶段和随访电话呼叫。第2部分包含实际治疗阶段。参加第2部分的受试者将完成筛查访问、鉴定阶段、治疗阶段(只有在鉴定之后才被随机分配治疗)和随访电话呼叫。参加第1部分的受试者不符合参加该研究第2部分的资格。所有受试者均接受相同的筛查、研究结束(EOS;仅在剂量选择阶段和治疗阶段进行)和随访程序。所有受试者均接受纳洛酮激发,以确保受试者在身体上不依赖阿片类药物也如实施例3中所述)。在研究的第1部分中,将60mg硫酸吗啡(片剂C)鉴定为在第2部分的鉴定和治疗阶段中使用的适当剂量:

[2793] 鉴定阶段

[2794] 鉴定阶段包括纳洛酮激发,以确保受试者不依赖阿片类药物。符合条件的受试者在随机、双盲、2阶段交叉治疗中接受了以下鼻内施用的治疗:

[2795] • MS **Contin**[®]60mg片剂,经操作的

[2796] • 乳糖安慰剂粉末

[2797] 处理之间的清除期至少为24小时。在最后一次施用研究药物后约24小时,让受试者出院。鉴定阶段的总持续时间长达约3天。第2部分的受试者必须证明在参加治疗阶段之前,在鉴定阶段能够区分活性药物与安慰剂的能力。

[2798] 治疗阶段

[2799] 鉴定阶段与治疗阶段之间的清除期至少为72小时。在治疗阶段,受试者在随机、双盲、双模拟、4阶段交叉试验中,每个阶段接受1次口服和1次鼻内治疗:

[2800] • 安慰剂片剂,完整口服+片剂C,经鼻内操作

[2801] • 安慰剂片剂,完整口服+MS **Contin**[®]60mg片剂,经鼻内操作

[2802] • 安慰剂片剂,完整口服+安慰剂乳糖粉末,鼻内

[2803] • 片剂C,完整口服+安慰剂乳糖粉末,鼻内

[2804] 在每个治疗阶段,受试者按照随机顺序以双盲、双模拟、4阶段交叉方式接受治疗。受试者首先接受口服治疗,然后立即进行鼻内治疗。

[2805] 对于口服治疗:受试者利用240mL水接受完整的片剂C或匹配的安慰剂片剂。要求受试者在约1分钟的时间内摄入片剂。

[2806] 对于鼻内治疗:受试者接受用于鼻内施用的经操作的片剂C、经操作的MS **Contin**[®]60mg片剂或安慰剂粉末。使用研钵和研杵通过标准方法(如实施例13中所述)将MS **Contin**[®]

60mg片剂压碎和研磨。用Krupps咖啡研磨机研磨片剂C。在碾磨之前,用剃须刀将片剂切成八片。用于经鼻施用的单位剂量安慰剂粉末样品由 $180 \pm 5\text{mg}$ 乳糖一水合物组成。受试者尽可能快地(最多5分钟)吹入准备好的治疗。向受试者提供了药物用具(即,吸管)以协助药物施用。在每个给药阶段应使用一个鼻孔施用;然而,在给药阶段之间可改变所使用的鼻孔。给药后1小时内不允许受试者擤其鼻子。还指示受试者在给药后至少5分钟内不吐痰。

[2807] 上述每种组合治疗之间的清除期至少为4天。在研究药物施用的前一天和最后一次研究药物施用后约72小时内将受试者限制在临床研究单位内。对于所有受试者,包括那些提前中止的受试者,在出院前都要进行研究结束程序。出院后或提前退出研究后约5至8天进行随访电话呼叫。

[2808] 使符合以下所有纳入标准的受试者进入研究:

[2809] 1. 提供书面知情同意书。

[2810] 2. 18至55岁(含18岁和55岁)的男性或女性受试者。

[2811] 3. 体重指数(BMI)在 18.0 至 34.0kg/m^2 (含)范围内,筛查时的最低体重至少为 50.0kg 。

[2812] 4. 满足以下标准的有适度经验的阿片类药物使用者:1) 在过去一年中至少10次出于非治疗目的(即,用于精神活性作用)使用阿片类药物以及2) 在筛查之前的12周内至少3次使用了阿片类药物。

[2813] 5. 在过去的12个月中,必须经历过至少3次出于娱乐性滥用/误用目的鼻内使用阿片类药物。

[2814] 6. 在过去一年中,至少有一次必须报告曾服用(通过任何施用途径)相当于 30mg 硫酸吗啡或更高的剂量的阿片类药物。

[2815] 7. 有生育能力的异性恋活跃的女性在研究期间以及最后一次研究用药物施用后至少30天必须使用适当且可靠的避孕方法。绝经后未使用批准的避孕措施的异性恋活跃的女性必须是绝经后 ≥ 1 年且具有升高的血清卵泡刺激素(FSH)水平(即, $\geq 50\text{mIU/mL}$)。

[2816] 8. 女性受试者在筛查和/或入院时必须已接受了阴性妊娠试验。

[2817] 9. 能够说、阅读和理解英语,足以理解研究的性质,提供书面知情同意并允许完成所有研究评估。

[2818] 10. 必须愿意并且能够遵守所有学习要求和限制。

[2819] 如果符合任何以下所使用的标准,则受试者不符合纳入本研究的条件:

[2820] 1. 研究者或指定人员在筛查时判断出的体格检查、病史、12导联心电图(ECG)、生命体征或实验室值的临床显著的异常。

[2821] 2. 自我报告的药物或酒精依赖史(过去2年中)或曾经处于药物康复计划(除戒烟治疗或根据逐个具体情况而定外;例如,作为对仅使用大麻来减少禁闭或代替禁闭的要求)或如由Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)所定义的目前的药物或酒精依赖(在过去12个月内;尼古丁或咖啡因除外)中的受试者。

[2822] 3. 研究者认为会危害受试者的安全性或研究结果的有效性的任何临床上显著的疾病(例如,心血管疾病、肺疾病、肝疾病、肾疾病、血液疾病、胃肠道疾病、内分泌疾病、免疫疾病、皮肤病疾病、神经系统疾病、肿瘤疾病、肌肉骨骼疾病或精神病)或任何其它疾患的病史或存在。

- [2823] 4. 根据研究者或指定人员的判断被判定为临床上显著的低血压的病史或存在。
- [2824] 5. 使用违禁药物 (即, 非处方药、处方药、草药或天然保健品)。
- [2825] 6. 在研究期间或在最后一次研究药物施用后30天内怀孕或哺乳的或计划怀孕的女性受试者。
- [2826] 7. 临床上显著的肝或肾功能不全的证据, 包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天冬氨酸氨基转移酶 (AST) $> 1.5 \times$ 正常值的上限 (ULN) 或血清总胆红素高于ULN超过10%。
- [2827] 8. 对任何食物、药物或蜂螫伤或既往哮喘状态的严重变应性反应 (包括过敏反应) 史。
- [2828] 9. 对硫酸吗啡、纳洛酮或相关药物 (例如, 其它阿片类药物或阿片类拮抗剂) 或任何药物赋形剂或其它药品成分的过敏或超敏反应史。
- [2829] 10. 乳糖过敏史。
- [2830] 11. 乙型肝炎、丙型肝炎呈阳性。
- [2831] 12. 除如本方案所要求的外, 在进入剂量选择或鉴定阶段之前56天内或贯穿整个EOS访问中, 以及在EOS访问完成后的30天内捐献的全血。
- [2832] 13. 除如本方案所要求的外, 在进入剂量选择或鉴定阶段之前14天内或贯穿整个EOS访问中捐献的血浆。
- [2833] 14. 静脉通路困难或不适合或不愿进行导管插入。
- [2834] 15. 在纳洛酮激发首次药物施用之前的30天内, 用任何研究用药物进行治疗。
- [2835] 16. 在筛查之前的一个月中, 平均每天消费超过20支香烟, 或者不能在至少18小时中戒除吸烟 (或使用任何含尼古丁的物质)。
- [2836] 17. 筛查和/或入院时尿液药物筛查呈阳性。可由研究者酌情决定阳性结果已重复和/或重新安排受试者的时间。根据逐个具体情况而定, 由研究者酌情决定, 对于由执业医师检查 (全面或简单的体格检查) 和接诊以确认他们不在大麻素的影响下的受试者对于正四氢大麻酚 (THC) 是可以接受的。
- [2837] 18. 鼻腔内临床上显著的异常 (包括鼻中隔偏曲、鼻中隔穿孔、鼻漏或过度打喷嚏)。
- [2838] 19. 研究者认为可能干扰研究程序或数据完整性或损害受试者安全性的任何医疗状况。
- [2839] 20. 参加第1部分剂量选择阶段的受试者不符合第2部分鉴定/治疗阶段的条件。
- [2840] 21. 研究者或指定人员认为由于任何其它原因而被认为不合适或不太可能遵守研究方案的受试者。
- [2841] 研究的第2部分的研究分析群体如下:
- [2842] ■ 鉴定随机化安全性群体: 包括随机化至鉴定阶段并接受至少1个剂量的研究药物的所有98名受试者。
- [2843] ■ 治疗随机化安全性群体: 包括随机化至治疗阶段并接受至少1个剂量的研究药物的所有40名受试者。
- [2844] ■ PD的治疗全面分析群体: 包括被随机化至治疗阶段并在治疗阶段完成所有治疗的37名受试者。
- [2845] ■ PK的治疗全面分析群体: 包括被随机化至治疗阶段, 接受了研究药物, 并且对于

该治疗具有至少1个有效PK量度的39名受试者。

[2846] 药效学终点

[2847] 主要量度是鼻内药物施用后的“此刻”药物成瘾视觉模拟量表 (VAS)、药物成瘾 (ODL) VAS和再次服药 (TDA) VAS。关于相对滥用可能性的结论考虑了对如下所述的所有主要和次要量度的反应：

[2848] 效果平衡：

[2849] ■ 药物成瘾的VAS (“此刻”) (最大效果 $E_{\max}$ 、最小效果 $E_{\min}$ 、给药后0小时至12小时的效应曲线下面积 AUE_{0-12} 、给药后0小时至24小时的AUE AUE_{0-24} 、效应曲线下时间平均面积 TA_AUE)，

[2850] ■ ODL VAS ($E_{\max}, E_{\min}$)

[2851] ■ TDA VAS ($E_{\max}$)

[2852] ■ 主观药物值 (SDV; $E_{\max}$)

[2853] ■ 良好效果和不良效果VAS ($E_{\max}, AUE_{0-12}, AUE_{0-24}, TA_AUE$)，

[2854] 药物成瘾VAS和ODL VAS评估了物成瘾的略有不同的方面。药物成瘾VAS评估了被问到该问题的受试者“此刻”对药物的喜欢程度，被认为不太可能发生回忆偏差，并且对于理解效果的时程是有用的。ODL VAS被认为是评估“整体”药物效果 (即，在整个经验过程中的主观效果，包括任何残留效果)，并且具有额外的有利方面，即受试者在评估时通常是清醒的 (即，12个小时或第二天)。其它VAS项目测量了正面、负面和其它主观效果，以评估对研究药物的药理反应。TDAVAS表示受试者愿意再次服用药物。瞳孔测量法被用作客观的生理性PD量度，因为其中枢阿片类药物作用的灵敏量度，并且似乎对反复施用产生的耐受性产生抵抗力。

[2855] 该研究中其它目标效果如下：

[2856] 积极效果：

[2857] ■ 高VAS，

[2858] ■ 良好效果VAS ($E_{\max}, AUE_{0-12}, AUE_{0-24}, TA_AUE$)。

[2859] 负面主观效果：

[2860] ■ 不良效果VAS ($E_{\max}, AUE_{0-12}, AUE_{0-24}, TA_AUE$)，

[2861] ■ 感觉恶心VAS ($E_{\max}, AUE_{0-12}, AUE_{0-24}, TA_AUE$)

[2862] ■ 鼻内刺激的受试者评定 (SRAII) (烧伤、需要擤鼻涕、流鼻涕/流涕、面部疼痛/压力、鼻充血和鼻腔刺激的 $E_{\max}$)

[2863] 镇静效果：

[2864] ■ 嗜睡/警觉度VAS ($E_{\min}, AUE_{0-12}, AUE_{0-24}, TA_AUE$)

[2865] 其它效果：

[2866] ■ 任何效果VAS ($E_{\max}, AUE_{0-12}, AUE_{0-24}, TA_AUE$)

[2867] ■ 嗅吸容易性VAS (给药后0.25小时)，

[2868] ■ 开放式反馈问题。

[2869] 客观量度：

[2870] ■ 瞳孔测量法 (最大瞳孔收缩 $[MPC]$ 、给药后0至24小时的曲线上的瞳孔测量面积 $(PAOC_{0-24})$ 、时间平均 $PAOC[TA_PAOC]$)，

[2871] ■进行对两个鼻孔的鼻腔检查以及鼻内刺激量度 (ORAI, 鼻充血、刺激和流涕的 $E_{\max}$) 的观察者评定。

[2872] 每个PD测试周期都包括客观和主观量度。受试者对他们目前对其主观状态和药物作用的理解进行了评分。使用计算机专用软件 (PsychometRx™, 先前排定的测量系统 [SMS]; INC Research Toronto, Inc.) 对主观PD量度进行管理并以电子方式捕获数据。将观察者对鼻腔刺激的评定、开放式反馈问题和瞳孔测量结果记录在原始文献中。PD评估的测试条件应在每个治疗期间尽可能保持一致。仔细监测受试者以确保他们正确完成了PD评估。

[2873] 为了确定主观药物效果, 将每个VAS评分为0至100的整数, 并使用诸如“完全不” (评分=0) 至“完全地 (Extremely)” (评分=100) 的锚点。给药前不对专门提及药效 (即, 良好药效、不良药效、良好和不良药效以及任何药效) 的量表进行管理。在适当的情况下, 将VAS作为两极量度 (bipolar measures) 进行管理, 这意味着中性点等于50 (例如, 药物成瘾、ODL和警觉度/嗜睡)。中性点还标有锚点, 诸如“既不喜欢也不讨厌”。将其它VAS作为其中中性点等于0的两极量度 (例如, 良好效果、不良效果和任何效果) 进行管理。

[2874] 药代动力学终点

[2875] PK终点包括以下项:

[2876] ■ AUC_{last} : 0小时至最后的可测量血浆浓度的血浆浓度-时间曲线下面积。该参数在统计分析计划 (SAP) 中也称为 AUC_{0-t} 。

[2877] ■ AUC_{inf} : 外推至无穷大的血浆浓度-时间曲线下面积。

[2878] ■ C_{max} : 最大观察血浆浓度

[2879] ■ T_{max} : 达到最大血浆浓度时的时间

[2880] ■ $t_{1/2}$: 表观末期半衰期

[2881] ■ C_{max}/T_{max} 比率: 给药之间的血浆浓度的平均增加速率和 T_{max} 。

[2882] 收集系列PK血液样品并进行分析, 以在有阿片类药物经历的非依赖性休闲使用者中比较经操作的根据本发明的片剂与鼻内施用的MS Contin® 片剂之间的吗啡的暴露。

[2883] 安全性终点

[2884] 安全性终点包括以下项:

[2885] ■ AE的类型、发生率和严重程度

[2886] ■ 生命体征包括脉搏血氧测定

[2887] ■ 临床实验室测试

[2888] ■ 12导联ECG

[2889] ■ 体格检查

[2890] 治疗阶段的结果

[2891] 图97中通过时间点和治疗以图形方式描绘了药物成瘾VAS的平均评分。经操作的MS Contin® 的鼻内施用产生最高的平均药物成瘾VAS评分, 其次是口服完整片剂C。经鼻内操作的片剂C的平均评分接近中性 (50点), 与鼻内安慰剂的平均评分相似。

[2892] 下表17.1中列出了治疗阶段的“此刻”药物成瘾VAS的PD参数的汇总统计数据。经操作的MS Contin® 的鼻内施用产生最高的平均药物成瘾VAS评分, 其次是口服完整片剂C。

经鼻内操作的片剂C的平均评分接近中性 (50点) ,与鼻内安慰剂的平均评分相似。

[2893] 经鼻内操作的MS**Contin**[®]的平均和中位药物成瘾VAS $E_{\max}$ 最高,其次是口服完整片剂C、经鼻内操作的片剂C和鼻内安慰剂。经鼻内操作的MS**Contin**[®]的中位 $E_{\max}$ 比安慰剂的中位 $E_{\max}$ 高37点,比经鼻内操作的片剂C高36点,比口服完整片剂C高21点。经鼻内操作的片剂C与安慰剂相比具有相似的中位 $E_{\max}$ 评分 (分别为51对比50) ,与口服完整片剂相比具有较低的评分 (分别为51对比66) 。经鼻内操作的MS**Contin**[®]和经鼻内操作的片剂C的达到峰值效果的中位时间 ($TE_{\max}$) 为1.5小时,并且早于口服完整片剂C (中位为3小时) 。

[2894] 与 $E_{\max}$ 评分一致,与另外的治疗相比,鼻内操作的MS**Contin**[®] 的平均和中位药物成瘾 AUE_{0-12} 、 AUE_{0-24} 和TA_AUE更大,而鼻内操作的片剂C与安慰剂之间的值相似。

[2895] 在所有治疗中,平均 $E_{\min}$ 和中位 $E_{\min}$ 为中性或略低于中性。

[2896] 表17.1-治疗阶段的“此刻” 药物成瘾VAS的药效学参数

[2897]

参数	统计	安慰剂， 鼻内	经操作的 MS Contin [®] 60 mg ，鼻内	片剂 C (60 mg)，完整， 口服	经操作的片剂 C (60 mg)，鼻 内
----	----	------------	---	---------------------------	----------------------------

[2898]

		(N=37)	(N=37)	(N=37)	(N=37)
E_{max}	平均(SD)	53.4 (8.42)	86.6 (14.68)	66.9 (16.25)	58.89 (13.82)
	中位值	50	87	66	51
	范围	50-84	51-100	50-100	50-100
	95% CI	50.6, 56.2	81.7, 91.5	61.4, 72.3	54.3, 63.6
TE_{max} (h)	中位值	0.25	1.5	3	1.5
	范围	0.25-4.00	0.25-10.00	0.25-16.00	0.25-24.00
E_{min}	平均(SD)	41.4 (18.3)	44.1 (17.62)	47.0 (10.17)	36.8 (18.24)
	中位值	50	50	50	46
	范围	0-50	0-100	3-63	0-50
	95% CI	35.2, 47.5	38.2, 49.9	43.6, 50.4	30.7, 42.9
TE_{min} (h)	中位值	0.25	4	0.25	0.5
	范围	0.25-16.00	0.25-24.00	0.23-24.00	0.25-16.00
AUE₀₋₁₂	平均值 (SD)	578.5 (74.34)	762.9 (177.43)	681.1 (138.29)	587.3 (161.84)
	中位值	588	750	630	588
	范围	240-770	348-1175	535-1150	101-1168
	95% CI	553.7, 603.3	703.8, 822.1	635.0, 727.2	533.3, 641.3
AUE₀₋₂₄	平均(SD)	1180.1 (78.41)	1432.2 (287.76)	1324.8 (270.88)	1178.4 (271.00)
	中位值	1188	1356	1230	1188
	范围	832-1404	957-2375	1000-2350	301-2368
	95% CI	1154.0, 1206.3	1336.2, 1528.1	1234.5, 1415.1	1088.0, 1268.8
TA_AUE	平均值 (SD)	49.68 (3.304)	60.30 (12.116)	55.78 (11.412)	49.61 (11.404)
	中位值	50	57.1	51.8	50
	范围	35.0-59.1	40.3-100.0	42.1-99.0	12.7-99.7
	95% CI	48.57, 50.78	56.26, 64.34	51.98, 59.59	45.81, 53.41

[2899] AUE₀₋₁₂=给药后0至12小时的效应曲线下面积;AUE₀₋₂₄=给药后0至24小时的效应曲线下面积;CI=置信区间;E_{max}=最大效果;E_{min}=最小效果;N=治疗组中的受试者数量;PD=药效学;SD=标准偏差;TA_AUE=效应曲线下时间平均面积;TE_{max}=达到峰值效果时的时间;TE_{min}=达到最小效果时的时间;VAS=从0(强烈不喜欢)至50(既不喜欢也不讨厌)至100(强烈喜欢)的视觉模拟量表响应范围。

[2900] 下表17.2中列出了药物成瘾VAS的推论统计分析结果。对于E_{max}、AUE₀₋₁₂、AUE₀₋₂₄和TA_AUE,总体治疗效果是显著的(对于每个参数P<0.001)。

[2901] 与安慰剂相比,MS Contin®的药物成瘾VAS E_{max}结果显著更高(P<0.001),从而确证了研究的有效性。

[2902] 对于药物成瘾VAS E_{max},在所有配对治疗比较中均观察到中位E_{max}值的显著差异(P

≤ 0.041)。经鼻内操作的片剂C的中位 $E_{\max}$ 值显著低于经鼻内操作的MS **Contin**[®] ($P < 0.001$)和口服完整片剂C ($P = 0.006$)。经鼻内操作的片剂C与安慰剂之间的中位 $E_{\max}$ 的差异为零,但在统计上显著 ($P = 0.041$)。对于口服完整片剂C,中位药物成瘾VAS $E_{\max}$ 值相对于安慰剂显著更大 ($P < 0.001$),而相对于经鼻内操作的MS **Contin**[®]则显著更低 ($P < 0.001$)。

[2903] 对于药物成瘾VAS AUE_{0-12} 、 AUE_{0-24} 和TA_AUE参数,在所有配对治疗比较中,除经鼻内操作的片剂C对比安慰剂(在所有3个参数中 $P \geq 0.627$)外,均观察到显著差异 ($P < 0.001$)。

[2904] 对于药物成瘾VAS $E_{\min}$,总体治疗效果具有统计学意义 ($P = 0.001$)。对于经鼻内操作的片剂C对比口服完整片剂C观察到 $E_{\min}$ 的显著 ($P = 0.001$)更低的差异。尽管中位差异为0,但口服完整片剂C对比安慰剂的比较结果也很显著 ($P = 0.024$)。其它比较均无统计学意义 ($P \geq 0.078$)。

[2908] 经鼻内操作的MS **Contin**[®]的中位ODL VAS $E_{\max}$ 最大,其次是口服完整片剂C,以及经鼻内操作的片剂C和安慰剂(后两种治疗的等效中位 $E_{\max}$ 值为50.0或中性)。对于ODL VAS,经鼻内操作的MS **Contin**[®]的中位 $E_{\max}$ 比经鼻内操作的片剂C和安慰剂大38点,比口服完整片剂C大24点。

[2909] 中位ODL VAS $E_{\min}$ 为中性或朝向所有治疗的可接受的中性范围的较高的一端(即59.0),经鼻内操作的MS **Contin**[®](值为74.0)除外。

[2910] 表17.3:治疗阶段的总体药物成瘾(ODL)VAS的汇总药效学参数

参数	统计	安慰剂, 鼻内 (N=37)	MS Contin [®] 60 mg, 经处理的, 鼻内 (N=37)	片剂 C (60 mg), 完整, 口服 (N=37)	片剂 C (60 mg), 经操作的, 鼻内 (N=37)
$E_{\max}$	平均值 (SD)	49.2 (17.68)	80.4 (24.37)	66.7 (17.25)	50.9 (22.01)
	中位值	50	88	64	50
	范围	0-100	0-100	27-100	0-100
	95% CI	43.3, 55.1	72.3, 88.5	61.0, 72.5	43.5, 58.2
$E_{\min}$	平均值 (SD)	48.3 (17.58)	69.8 (27.19)	59.2 (18.06)	38.9 (24.30)
	中位值	50	74	59	50
	范围	0-100	0-100	3-100	0-99
	95% CI	42.4, 54.2	60.7, 78.8	53.2, 65.3	30.8, 47.0

[2912] CI=置信区间; $E_{\max}$ =最大效果; $E_{\min}$ =最小效果;N=治疗组中的受试者数量;PD=药效学;SD=标准偏差;VAS=从0(强烈不喜欢)至50(既不喜欢也不讨厌)至100(强烈喜欢)的视觉模拟量表响应范围。

[2913] 下表17.4中列出了ODL VAS的推论统计分析结果。对于 $E_{\max}$ 和 $E_{\min}$,总体治疗效果显著(对于每个参数, $P<0.001$)。

[2914] 与安慰剂相比,MS **Contin**[®]的总体药物成瘾VAS $E_{\max}$ 结果显著更高($P<0.001$),从而确证了研究的有效性。

[2915] 对于ODL VAS $E_{\max}$,除经鼻内操作的片剂C对比安慰剂($P=0.879$)外,在所有配对治疗比较中均观察到中位 $E_{\max}$ 值的显著差异($P<0.001$)。经鼻内操作的片剂C对比经鼻内操作的MS **Contin**[®]和口服完整片剂C的中位 $E_{\max}$ 值显著更低。对于口服完整片剂C,其对比安慰剂的中位ODL $E_{\max}$ 显著更大,而其对比经鼻内操作的MS **Contin**[®]的中位ODL $E_{\max}$ 显著更低。

[2916] 对于ODL VAS $E_{\min}$,在所有治疗比较中均观察到中位 $E_{\min}$ 值的显著差异($P\leq 0.037$)。经鼻内操作的片剂CF比其它所有治疗的中位 $E_{\min}$ 值显著更低。口服完整片剂C显示出对比安慰剂的中位 $E_{\min}$ 的显著更大的差异($P=0.002$),以及对比经鼻内操作的MS **Contin**[®]的显著更低的差异($P=0.019$)。

[2917]

表 17.4: 治疗阶段的总体药物成瘾(ODL) VAS、E_{max} 和 E_{min} 的推论统计结果

总体药物成瘾 VAS	E _{max}		
	中位差异 (IQR)	P 值	中位差异 (IQR)
总体治疗效果		<0.001	
MS Contin [®] 对比安慰剂	38		24
MS Contin [®] 60 mg, 经操作的, 鼻内对比安慰剂, 鼻内	(15.0, 50.0)	<0.001	(4.0, 41.0)
片剂C对比安慰剂			
片剂C (60 mg), 完整, 口服对比安慰剂, 鼻内	14	<0.001	9
片剂C (60 mg), 经操作的, 鼻内对比安慰剂, 鼻内	(0.0, 26.0)		(0.0, 16.0)
	0	0.879	-2
片剂C对比MS Contin [®]	(-4.0, 10.0)		(-35.0, 0.0)
片剂C (60 mg), 完整, 口服对比MS Contin [®] 60 mg, 经操作的, 鼻内	-15	<0.001	-17
	(-32.0, -1.0)		(-30.0, 1.0)
片剂C (60 mg), 经操作的, 鼻内对比MS Contin [®] 60 mg, 经操作的, 鼻内	-31	<0.001	-31
	(-50.0, -7.0)		(-50.0, -14.0)
经操作的片剂C对比完整			
片剂C (60 mg), 经操作的, 鼻内对比	-12	<0.001	-15
片剂C (60 mg), 完整, 口服	(-26.0, 0.0)		(-37.0, 0.0)

[2918] E_{max} = 最大效果; E_{min} = 最小效果; IQR = 四分位间距; PD = 药效学; VAS = 视觉模拟量表。使用弗里德曼氏检验评估总体治疗效果。使用Wilcoxon符号秩检验针对受试者内差异评估配对治疗比较。

[2919] 下表17.5列出了“再次服药 (TDA) VAS E_{max}”的汇总统计。与对于ODL VAS观察到的结果相似, 经鼻内操作的MS Contin[®]的中位E_{max}最大, 其次是口服完整片剂C, 以及经鼻内操

作的片剂C和安慰剂(后两种治疗的等效中位 $E_{\max}$ 值为50.0或中性)。MS Contin[®]的中位 $E_{\max}$ 比经鼻内操作的片剂C和安慰剂大44点,比口服完整片剂C大28占

[2920] 表17.5:治疗阶段的再次服药(TDA)VAS的汇总药效学参数 $E_{\max}$

参数	统计	安慰剂, 鼻内	MS Contin [®] 60 mg, 经操作的, 鼻内	片剂 C (60 mg), 完整, 口服	片剂 C (60 mg), 经操作的, 鼻内
		(N=37)	(N=37)	(N=37)	(N=37)
[2921] $E_{\max}$	平均值 (SD)	46.5 (21.02)	81.8 (25.46)	65.8 (22.22)	42.7 (29.44)
	中位值	50	94	66	50
	范围	0-100	0-100	0-100	0-100
	95% CI	39.5, 53.5	73.3, 90.3	58.3, 73.2	32.9, 52.5

[2922] CI=置信区间; $E_{\max}$ =最大效果;N=治疗组中的受试者数量;PD=药效学;SD=标准偏差;VAS=从0(明确地不是这样)至50(中性)至100(明确地是这样)的视觉模拟量表响应范围。

[2923] 下表17.6中列出了TDA VAS的推论统计分析结果。

[2924] 对于 $E_{\max}$,总体治疗效果显著($P<0.001$)。与安慰剂相比,MS Contin[®]的再次服药VAS $E_{\max}$ 结果显著更高($P<0.001$),从而确证了研究的有效性。

[2925] 除经鼻内操作的片剂C对比安慰剂($P=0.552$)外,对于所有配对治疗比较均观察到中位TDA VAS $E_{\max}$ 值的显著差异($P<0.001$)。经鼻内操作的片剂C对比经鼻内操作的MS Contin[®]和口服完整片剂C的中位 $E_{\max}$ 值显著更低。对于口服完整片剂C,其对比安慰剂的中位TDA VAS $E_{\max}$ 显著更大,而其对比经鼻内操作的MS Contin[®]的中位TDA VAS $E_{\max}$ 显著更低。

[2926] 表17.6:治疗阶段的再次服药(TDA)VAS、 $E_{\max}$ 的推论统计结果

[2927]

	E_{max}	
再次服药 VAS	中位差异(IQR)	P 值
总体治疗效果		<0.001
MS Contin[®]对比安慰剂		
MS Contin [®] 60 mg, 经操作的, 鼻内对比安慰剂, 鼻内	47	<0.001
	(20.0, 50.0)	
片剂 C (60 mg)对比安慰剂		
片剂 C (60 mg), 完整, 口服对比 安慰剂, 鼻内	14	<0.001
	(1.0, 25.0)	
片剂 C (60 mg), 经操作的, 鼻 内对比安慰剂, 鼻内	0	0.552
	(-40.0, 11.0)	
片剂 C (60 mg)对比 MS Contin[®]		
片剂 C(60 mg), 完整, 口服对比 MS Contin [®] 60 mg, 经操作的, 鼻内	-24	<0.001
	(-33.0, 0.0)	
片剂 C(60 mg), 经操作的, 鼻内 对比 MS Contin [®] 60 mg, 经操作 的, 鼻内	-39	<0.001
	(-50.0, -22.0)	
片剂 C (60 mg), 经操作的对比 完整		
片剂 C(60 mg), 经操作的, 鼻内 对比片剂 C(60 mg), 完整, 口服	-19	<0.001
	(-47.0, 0.0)	

[2928] E_{max} = 最大效果; IQR = 四分位间距; PD = 药效学;

[2929] VAS = 视觉模拟量表。使用弗里德曼氏检验评估总体治疗效果。使用Wilcoxon符号秩检验针对受试者内差异评估配对治疗比较。

[2930] 结果概述:

[2931] 与鼻内安慰剂相比, 经鼻内操作的MS Contin[®] 60mg的药物成瘾VAS E_{max}、ODL VAS E_{max}和TDA VAS E_{max} (主要量度) 显著更高 (对于每个参数, P<0.001), 从而证实了研究的有效性。

[2932] 经操作的片剂C (60mg) 的鼻内施用导致与经操作的MS Contin[®] 60mg相比的主观和客观效果的统计上显著的差异。与经操作的MS Contin[®] 60mg相比, 在经鼻内操作的片剂C施用后, 对于大多数平衡的量度 (包括主要量度 (即, 药物成瘾的VAS、ODL VAS和TDAVAS)) 以及积极和客观 (瞳孔测定) 效果, 观察到显著更低的峰值 (E_{max}) 和TA_AUE值。

[2933] 与鼻内安慰剂相比, 鼻内施用经操作的片剂C导致药物成瘾VAS、高VAS和良好效果VAS E_{max}值的统计学上显著的差异; 然而, ODLVAS E_{max}和TDA VAS E_{max}的差异在统计学上不

显著。与鼻内安慰剂相比,经鼻内操作的片剂C的镇静作用和负面作用不存在统计上显著的差异。

[2934] 与完整片剂C的口服施用相比,鼻内施用经操作的片剂C导致大多数平衡量度(包括药物成瘾VAS、ODL VAS和TDA VAS)以及积极作用和瞳孔测定(仅MPC)的统计上显著的差异(减小)。

[2935] 与经鼻内操作的MS **Contin**[®] 60mg相比,对于经鼻内操作的片剂C(60mg),37名受试者中有29名(78%)显示出药物成瘾VAS E_{max} 的至少30%的降低,以及至少73%的至少50%的降低,且降低是统计显著的(分别为 $P < 0.001$ 和 $P = 0.003$)。另外,与口服完整片剂相比,对于经鼻内操作的片剂C,37名受试者中有22名(59%)显示出药物成瘾VAS E_{max} 的至少30%的降低,以及至少57%的至少50%的降低;然而,该结果在统计上不显著(分别为 $P = 0.125$ 和 0.206)。

[2936] 吸入的中位百分比剂量在经鼻内操作的MS **Contin**[®] 60mg与经鼻内操作的片剂C(60mg)是相似的,分别为98%和99%;然而,与经操作的MS **Contin**[®] 60mg相比,对于经操作的片剂C,更多数量的受试者具有较低的百分比吸入值,如通过平均值显示的(分别为84%对比96%)。

[2937] 对于需要擤鼻涕、鼻充血和鼻刺激,与经操作的MS **Contin**[®] 60mg相比,对于经鼻内操作的片剂C观察到显著($P \leq 0.018$)更大的受试者评定的鼻刺激峰效果。总体而言,与经操作的MS **Contin**[®] 60mg相比,受试者在吸入经操作的片剂C的剂量方面具有更大的困难,并且通常描述更加负面的经历(经操作的片剂C的中位嗅吸容易性VAS评分为70[接近100=“非常困难”])对比经操作的MS **Contin**[®] 60mg和安慰剂分别为2和0[接近0或为0=“非常容易”])

[2938] 与安慰剂相比,口服施用完整片剂C导致几乎所有主观和客观(瞳孔测定)效果的统计学上显著的差异(增加);负面效果(不良效果VAS和感觉恶心VAS)和嗜睡/警觉度VAS评分峰值的差异在统计上不显著。对于所有主观和客观(瞳孔测定)效果的量度,与鼻内施用MS **Contin**[®] 60mg相比,对于口服完整片剂C观察到统计学上显著的降低。

[2939] 吗啡的药代动力学

[2940] 表17.7:治疗阶段的吗啡药代动力学参数的概述

[2941]

参数	统计	MS Contin [®] 60 mg, 经操 作的, 鼻内	片剂 C (60 mg), 完整, 口服	片剂 C(60 mg), 经操作的, 鼻内
N		39	37	38
C_{max} (ng/mL)	n, 丢失	0	0	0
	平均值(SD)	50.08 (23.553)	14.51 (4.097)	12.27 (6.540)
	中位值	43.9	14.5	11.35
	范围	13.0 – 121.0	8.7 – 24.4	2.3 – 26.4
	几何平均值 (Geo%CV)	45.44 (47.03)	13.95 (28.99)	10.57 (62.55)
T_{max} (h)	n, 丢失	0	0	0
	中位值	1.08	2.58	2.58
	范围	0.17 – 2.58	1.08 – 8.08	0.17 – 10.08
AUC_{last} (h•ng/mL)	n, 丢失	0	0	0
	平均值(SD)	247.2 (71.46)	200.9 (40.17)	161.7 (114.70)

[2942]

	中位值	229.9	197.3	112.6
	范围	60 – 449	133 – 320	8 – 438
	几何平均值 (Geo%CV)	235.8 (34.4)	197.2 (19.5)	120.8 (104.1)
AUC_{inf} (h•ng/mL)	n, 丢失	1	2	2
	平均值(SD)	257.9 (79.32)	216.9 (45.22)	170.7 (117.21)
	中位值	239.9	214	121
	范围	62 – 528	134 – 325	8 – 446
	几何平均值 (Geo%CV)	245.0 (35.6)	212.5 (20.8)	130.1 (99.0)
t_{1/2} (h)	n, 丢失	2	2	2
	中位值	15.2	17.46	9.35
	范围	6.8 – 36.9	5.7 – 31.3	2.8 – 25.2
C_{max}/T_{max} 比率	n, 丢失	0	0	0
(ng/mL/h)	平均值(SD)	76.37 (68.462)	5.513 (2.6941)	6.154 (4.1341)
	中位值	49.81	5.519	5.074
	范围	12.1 – 325.9	1.24 – 12.28	0.98 – 15.51
	几何平均值 (Geo%CV)	55.28 (94.72)	4.835 (59.608)	4.812 (85.975)

[2943] AUC_{inf} = 外推至无穷大的血浆浓度相对时间的曲线下面积; AUC_{last} = 时间0至最后的可定量浓度的血浆浓度相对时间的曲线下面积; C_{max} = 最大血浆浓度; CV = 变异系数; Geo = 几何的; n = 观察数; N = 治疗组中的受试者数量; PK = 药代动力学; SD = 标准偏差; $t_{1/2}$ = 末期消除半衰期; T_{max} = 达到最大血浆浓度时的时间

[2944] 表17.7显示,鼻内施用经操作的MS **Contin**[®] 60mg后吗啡吸收的平均速率和程度(C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf})最高(分别为50.08ng/mL、247.2h·ng/mL和257.9h·ng/mL);而鼻内施用经操作的片剂C后所述 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 最低,分别为12.27ng/mL、161.7h·ng/mL和170.7h·ng/mL。口服施用完整片剂C后吗啡的平均 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 分别为14.51ng/mL、200.9h·ng/mL和216.9h·ng/mL。

[2945] 与分别地口服和鼻内施用完整的和经操作的片剂C之后在2.58小时内达到峰值吗啡血浆水平(中值)相反,在鼻内施用经操作的MS **Contin**[®] 60mg后1.08小时内非常迅速地达到了峰值吗啡血浆水平。

[2946] 与鼻内施用经操作的片剂C相比,口服施用完整片剂C后,吗啡的 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 略高。

[2947] 口服施用完整片剂C后末期消除半衰期最高(17.46小时);其次是鼻内施用经操作的MS **Contin**[®] 60mg和片剂C,末期消除半衰期分别为15.20小时和9.35小时(中位值)。

[2948] 与口服完整片剂C(分别为5.513ng/mL/h和5.519ng/mL/h)和经鼻内操作的片剂C(分别为6.154ng/mL/h和5.074ng/mL/h)相比,经鼻内操作的MS **Contin**[®] 60mg施用后, C_{max}/T_{max} 比率的平均值和中位值均为最高(分别为76.37ng/mL/h和49.81ng/mL/h)。

[2949] 结论

[2950] 这项研究表明,与鼻内施用经操作的MS **Contin**[®] 60mg相比,鼻内施用的经操作的片剂C产生了暂时的厌恶性鼻效应,以及药物成瘾的峰值积极阳性主观量度(例如,主要量度药物成瘾VAS E_{max} 、ODLE E_{max} 和TDA E_{max})的统计上显著的降低。鼻内施用经操作的片剂C后,吗啡暴露的速率和程度(C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf})最低,这可能部分归因于一些受试者在吸入经操作的片剂C的剂量方面经历的更大困难(与经操作的MS **Contin**[®]和安慰剂粉末相比)。TEAE的发生率与阿片类药物的已知作用相一致,并且与经鼻内操作的片剂C和口服完整片剂C相比,在鼻内施用经操作的MS **Contin**[®]后更高。综上所述,研究结果表明,与MS **Contin**[®]相比,本申请所述的片剂的理化性质提供了降低本申请的片剂的鼻内滥用可能性的屏障。

[2951] 储存稳定性

[2952] 实施例18

[2953] 对片剂AI和AJ上进行了实验稳定性研究。实验稳定性包装配置由以下组成:HDPE 120cc厚壁瓶中的100粒片剂,带有和不带有吸氧剂包装;和感应密封盖。每种包装配置的研究持续时间和条件为在25°C/60%RH和40°C/75%RH(“RH”表示“残余湿度”)下持续6个月。表18.1至18.4中列出了实验稳定性结果(在这些条件下储存之前/之后硫酸吗啡的体外溶出速率)。在这些表中,“25/60”和“40/75”分别表示“25°C/60%RH”和“40°C/75%RH”。

[2954] 表18.1:实验稳定性片剂AI(15mg,无吸氧剂)

		初始体外溶出	6 个月后体外溶出	
			25/60	40/75
[2955]	测定(%LC)	93.5	94.6	94.9
	平均值	1 小时	23 (23-24)	24 (23-25)
	溶解的%	2 小时	36 (35-37)	37 (36-39)
	(最小值-最大值)	6 小时	70 (67-72)	72 (70-74)
		12 小时	89 (87-92)	92 (87-95)
	MNO (%)	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	PDM (%)	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	总度数(%)	< LOQ	< LOQ	0.1

[2956] LOQ=0.05%

[2957] 表18.2:实验稳定性片剂AI (15mg,具有一种吸氧剂)

		初始体外溶出	6 个月后体外溶出	
			25/60	40/75
[2958]	测定(%LC)	93.5	95.1	94.8
	平均值	1 小时	23 (23-24)	24 (22-25)
	溶解的%	2 小时	36 (35-37)	37 (35-39)
	(最小值-最大值)	6 小时	70 (67-72)	71 (67-74)
		12 小时	89 (87-92)	90 (85-94)
	MNO (%)	< LOQ	< LOQ	< LOQ
[2959]	PDM (%)	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	总度数(%)	< LOQ	< LOQ	< LOQ

[2960] LOQ=0.05%

[2961] 表18.3:实验稳定性片剂AJ (100mg,无吸氧剂)

		初始体外 溶出	6 个月后体外溶出	
			25/60	40/75
[2962]	测定(%LC)	95.2	94.1	94.7
	平均值	1 小时	22 (20-23)	22 (22-23)
	溶解的%	3 小时	46 (45-48)	47 (44-48)
	(最小值-最大值)	9 小时	86 (85-87)	87 (86-87)
		12 小时	92 (91-92)	94 (93-96)
	MNO (%)	ND	< LOQ	< LOQ
	PDM (%)	< LOQ	< LOQ	< LOQ
	MPN (%)	ND	< LOQ	< LOQ
	总度数(%)	< LOQ	< LOQ	0.1

[2963] ND=未检测到, LOQ=0.05 %

[2964] 表18.4: 实验稳定性片剂AJ (100mg, 具有一种吸氧剂)

		初始体外 溶出	6 个月后体外溶出	
			25/60	40/75
[2965]	测定(%LC)	95.2	95	94.8
	平均值	(1 小时)	22 (20-23)	23 (22-23)
	溶解的%	3 小时	46 (45-48)	49 (47-49)
	(最小值-最大值)	(9 小时)	86 (85-87)	87 (85-89)
		(12 小时)	92 (91-92)	94 (92-95)
	MNO (%)	ND	< LOQ	< LOQ
	PDM (%)	< LOQ	< LOQ	ND
	MPN (%)	ND	< LOQ	< LOQ
	总度数(%)	< LOQ	< LOQ	0.1

[2966] ND=未检测到, LOQ=0.05 %

[2967] 对于不具有吸氧剂和具有一种吸氧剂的容器在两种条件下的降解数据之间的比较表明, 降解物的形成没有明显增加。每种强度和每种包装配置的6个月溶出度数据均略有增加。

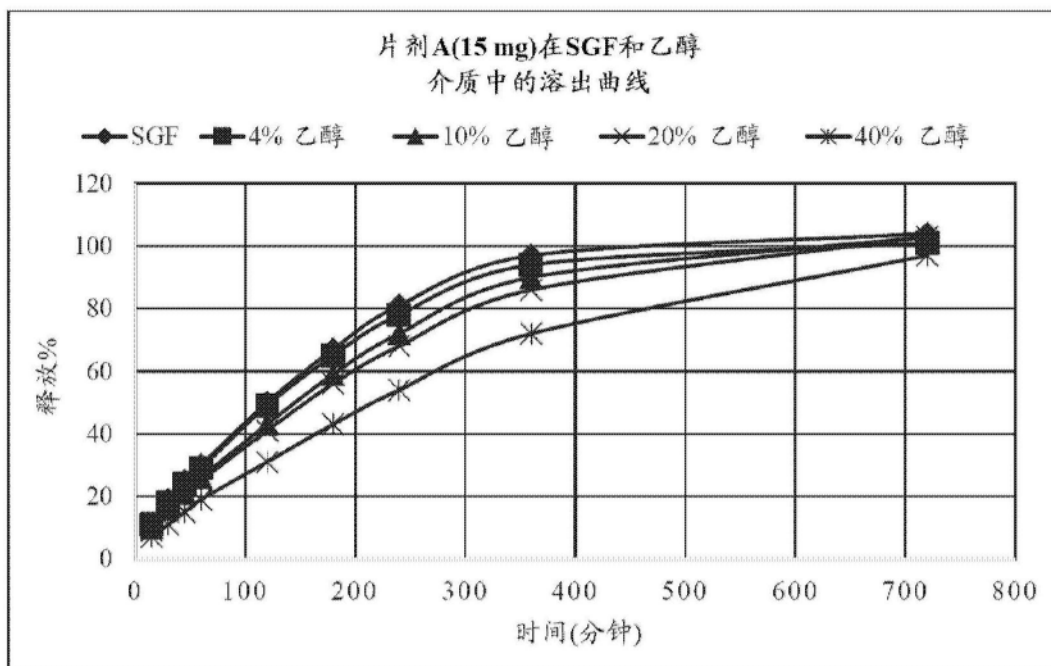


图1

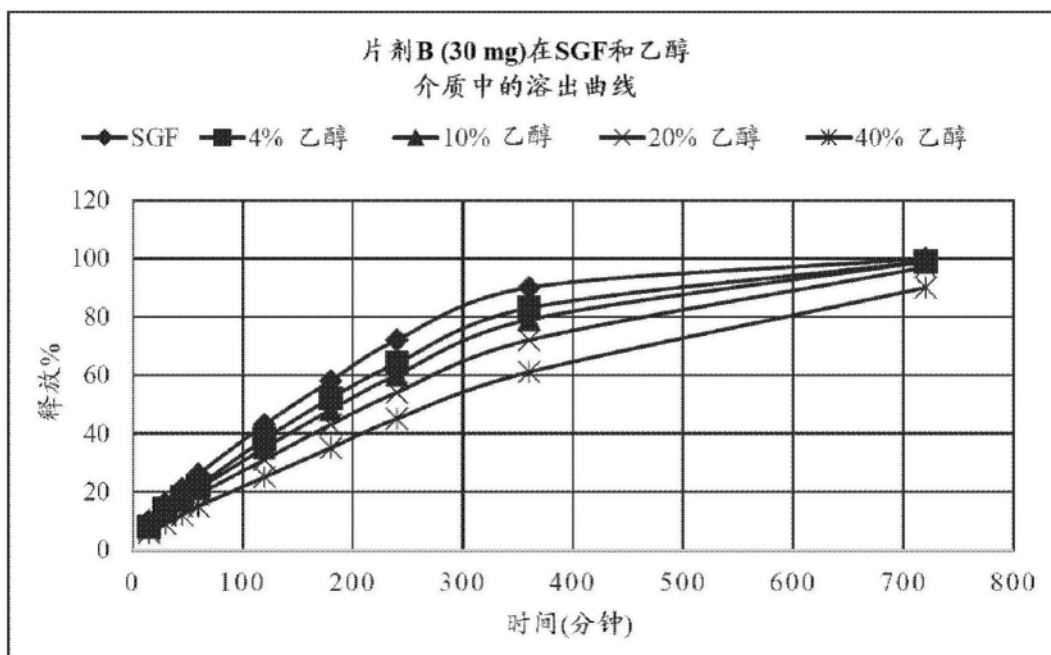


图2

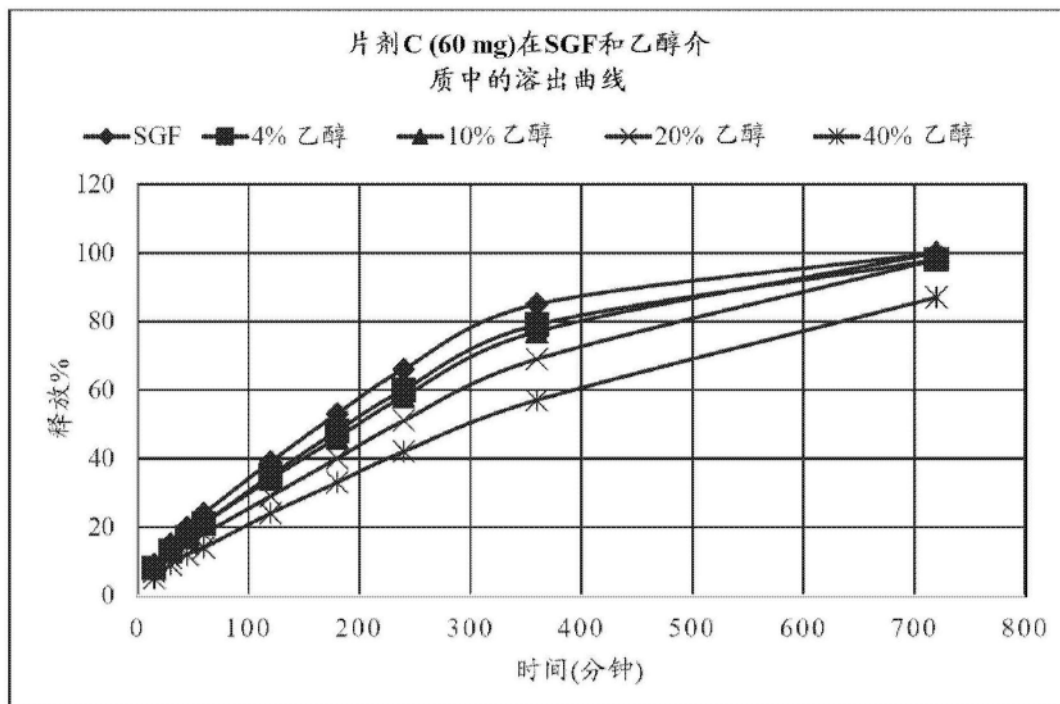


图3

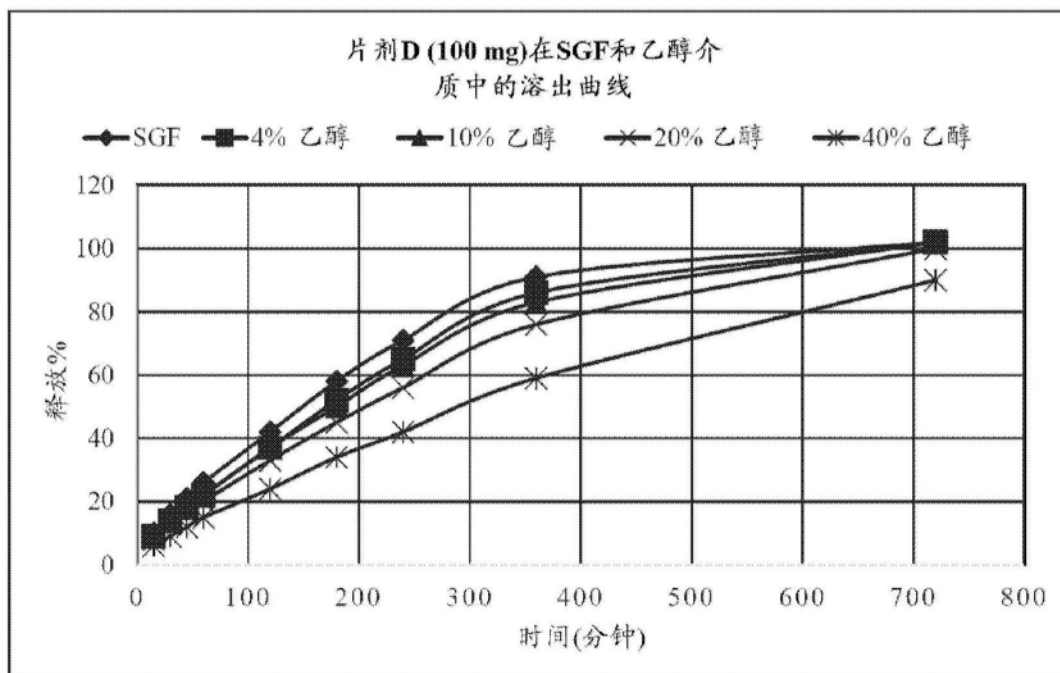


图4

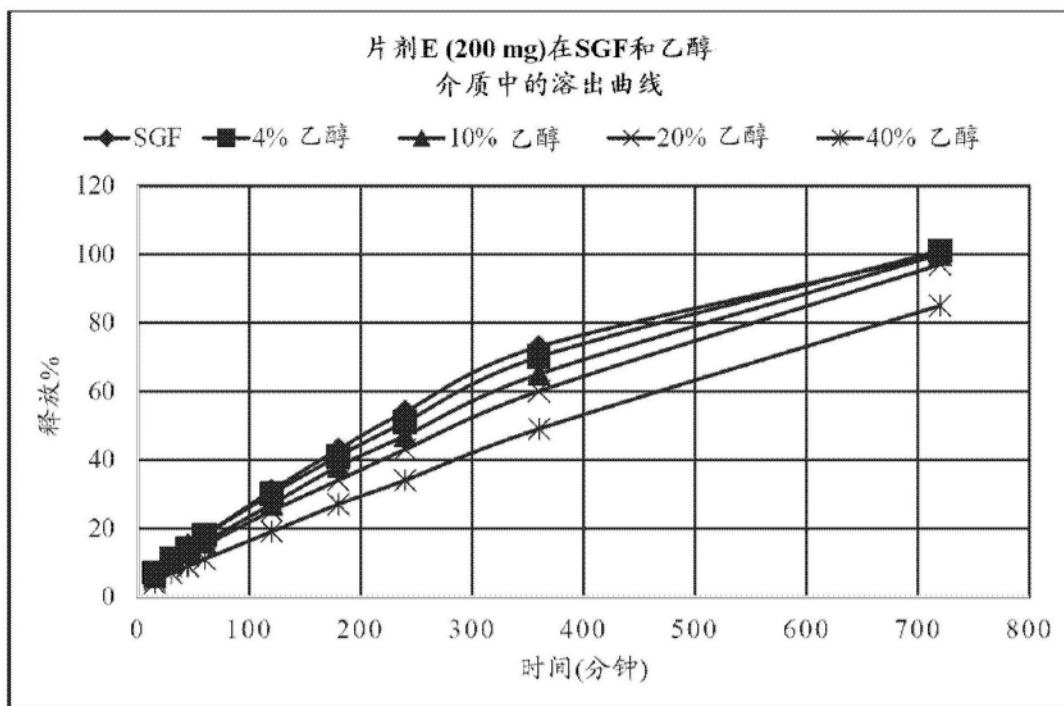


图5

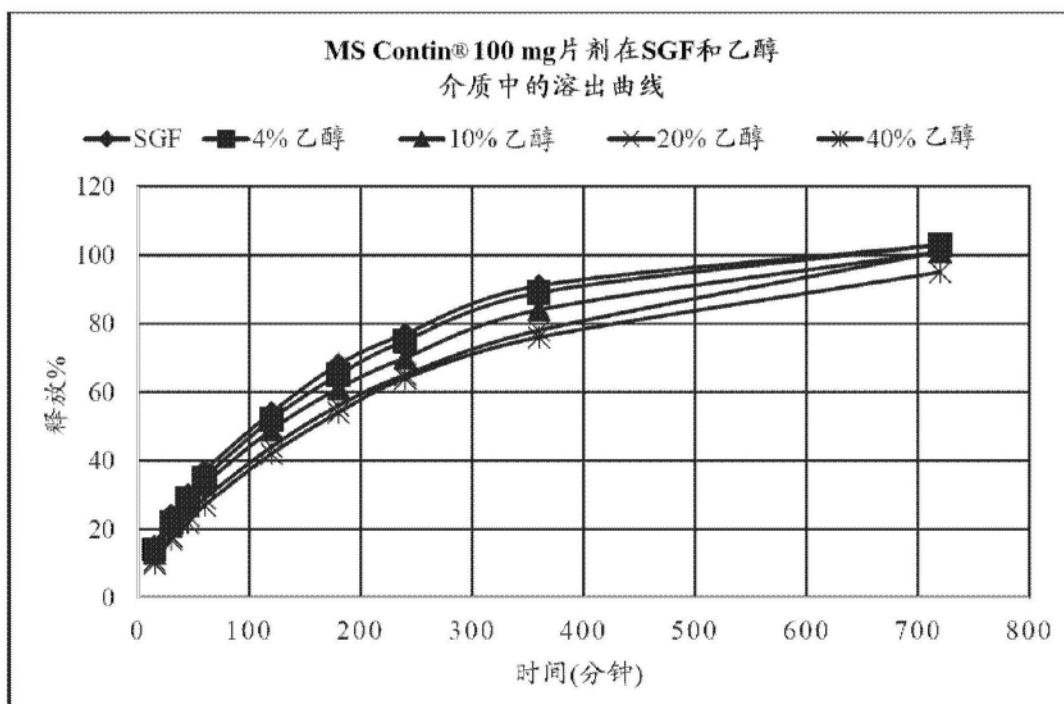


图6

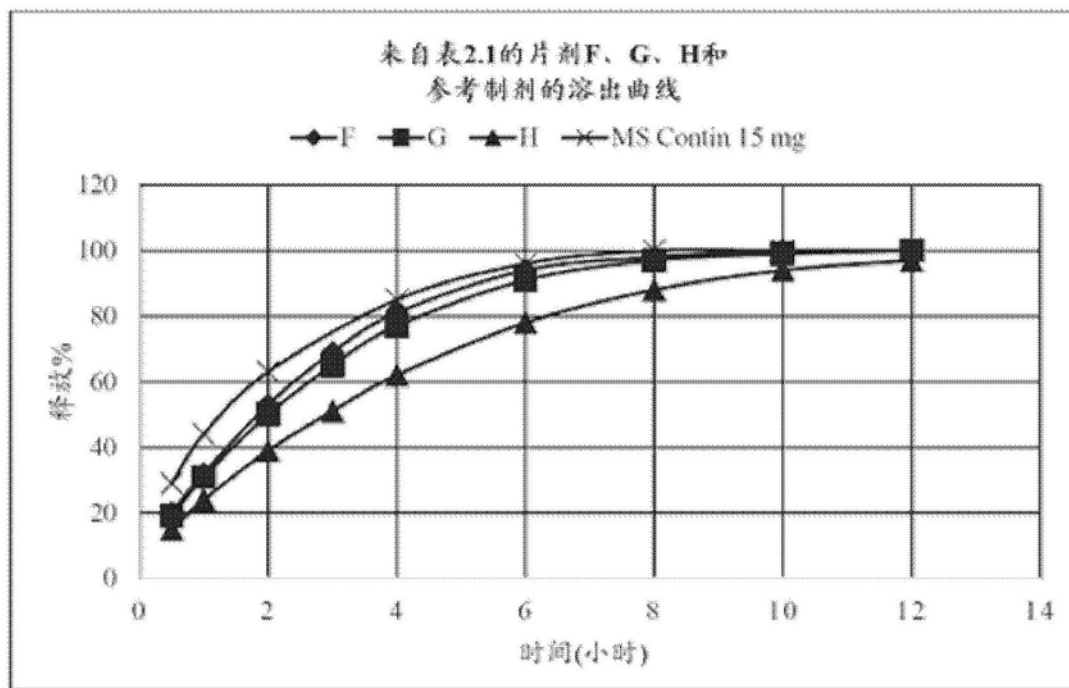


图7

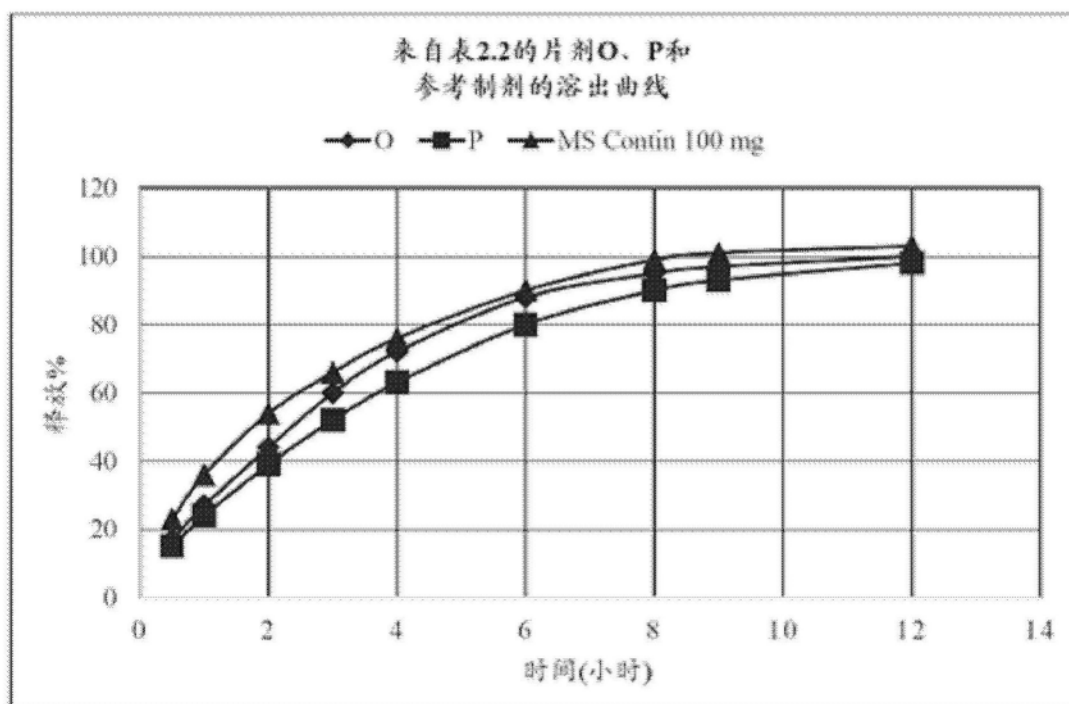


图8

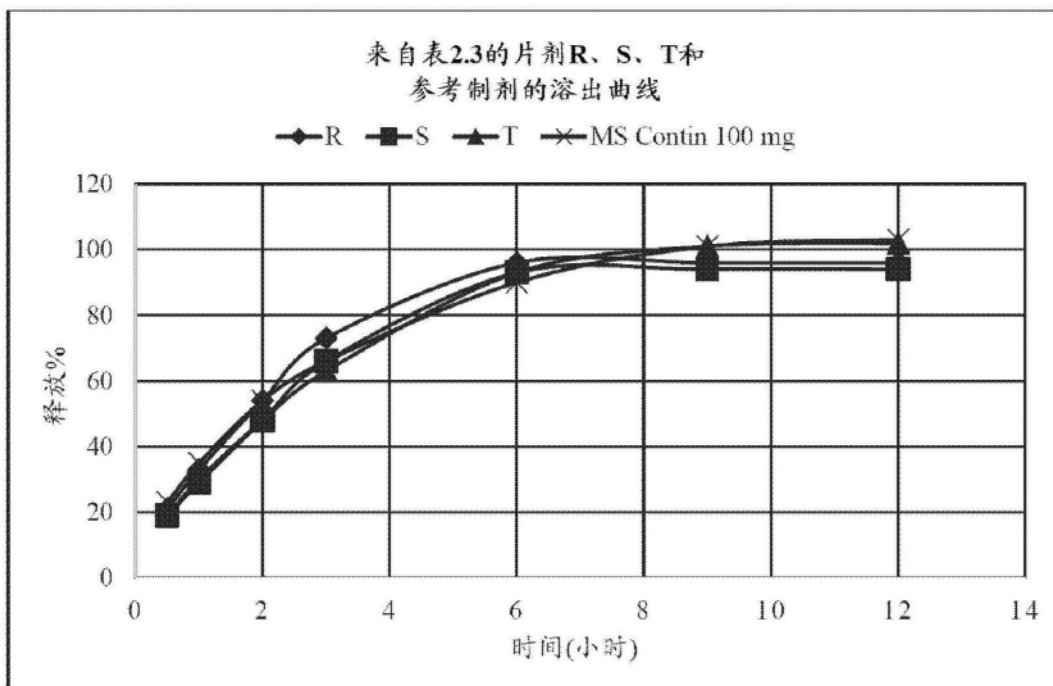


图9

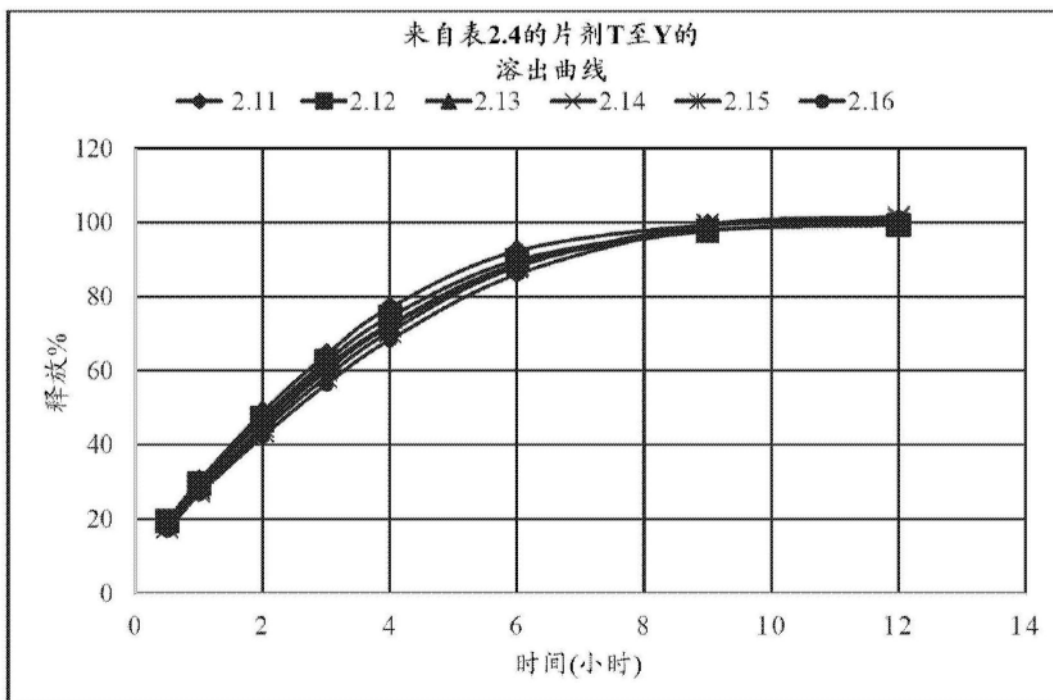


图10

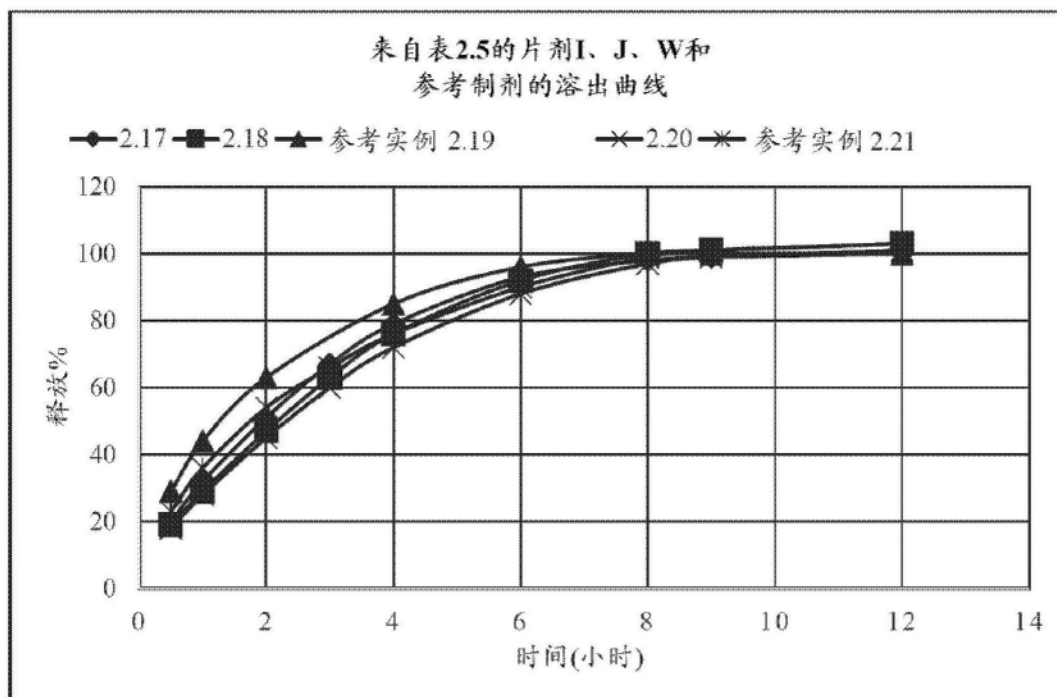


图11

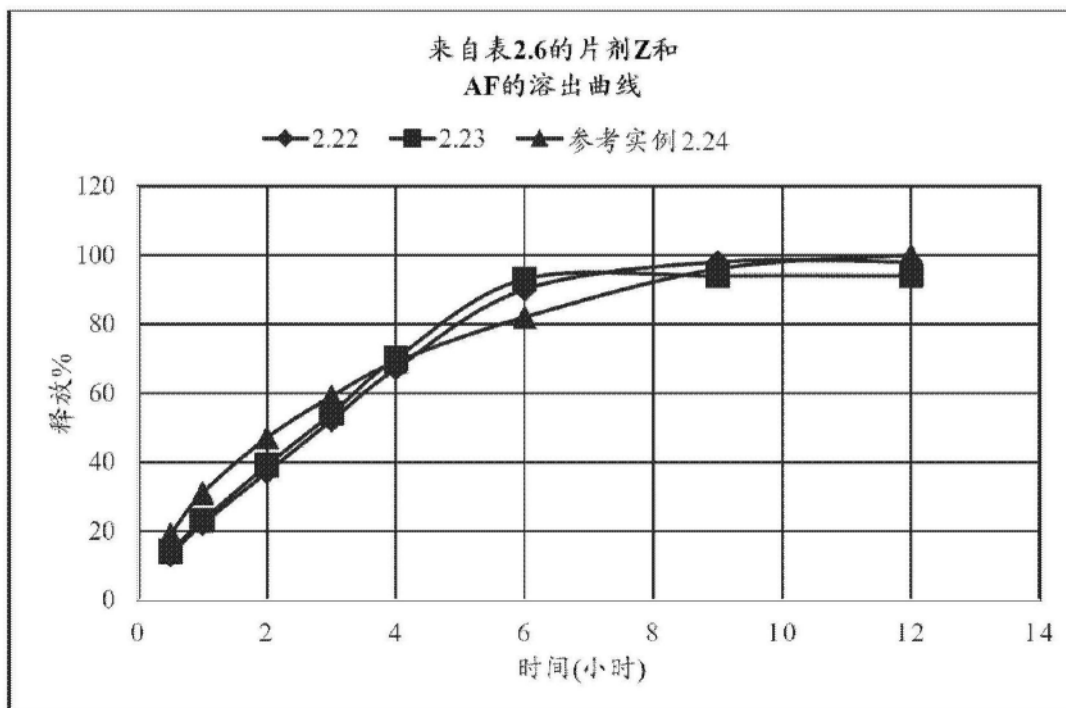


图12

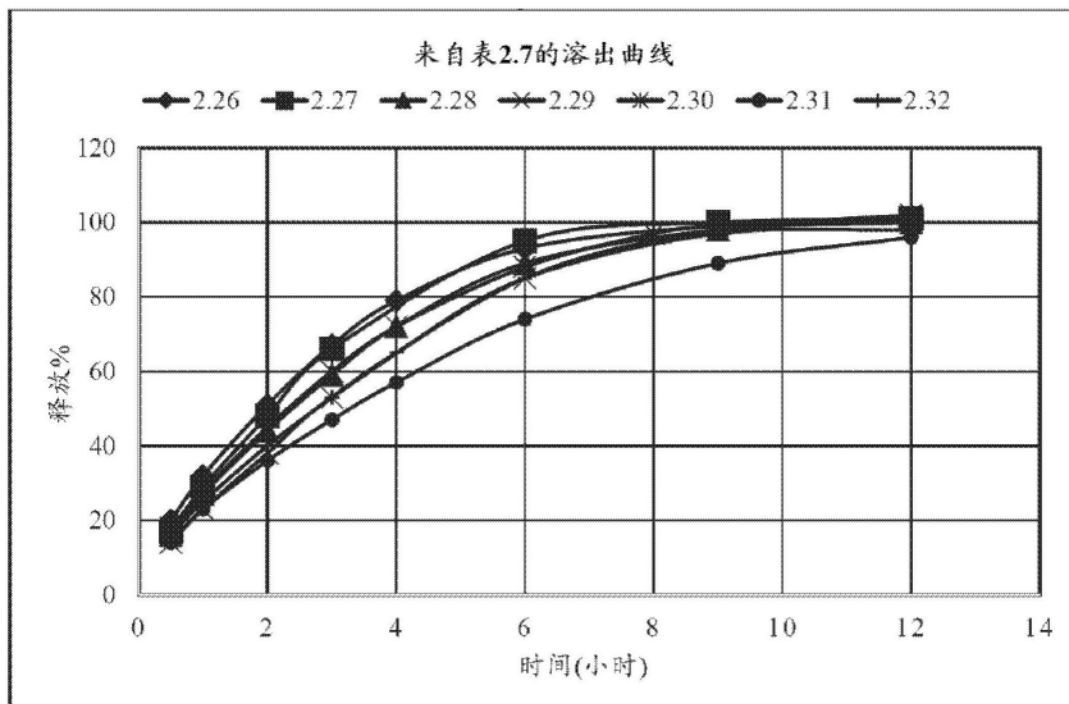


图13

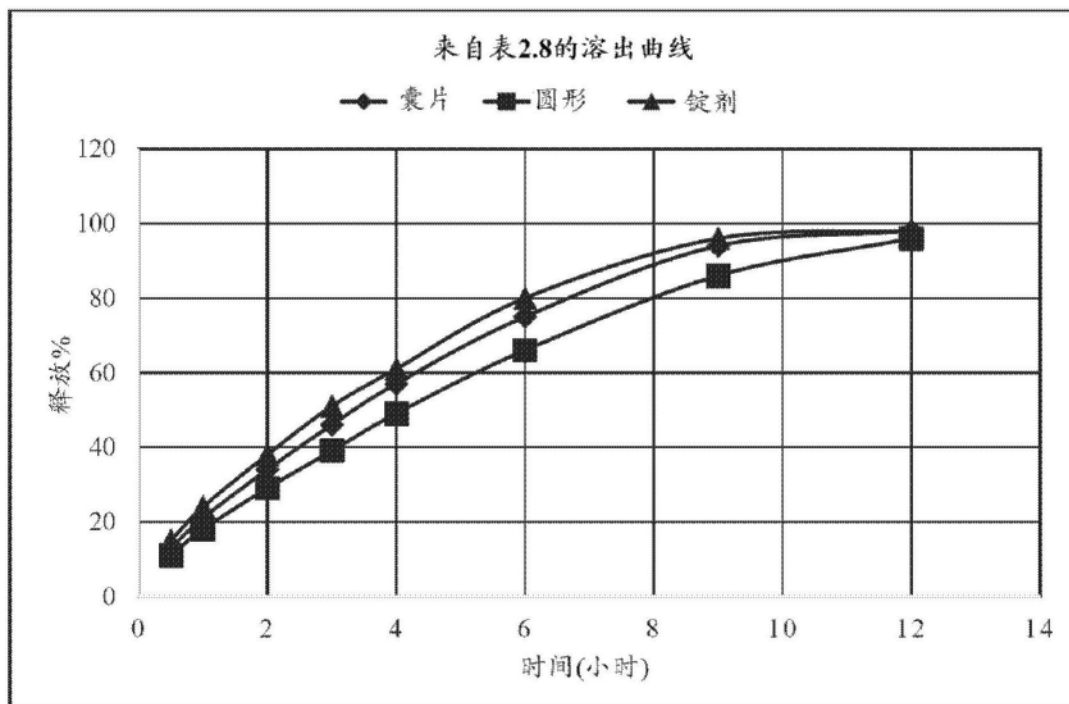


图14

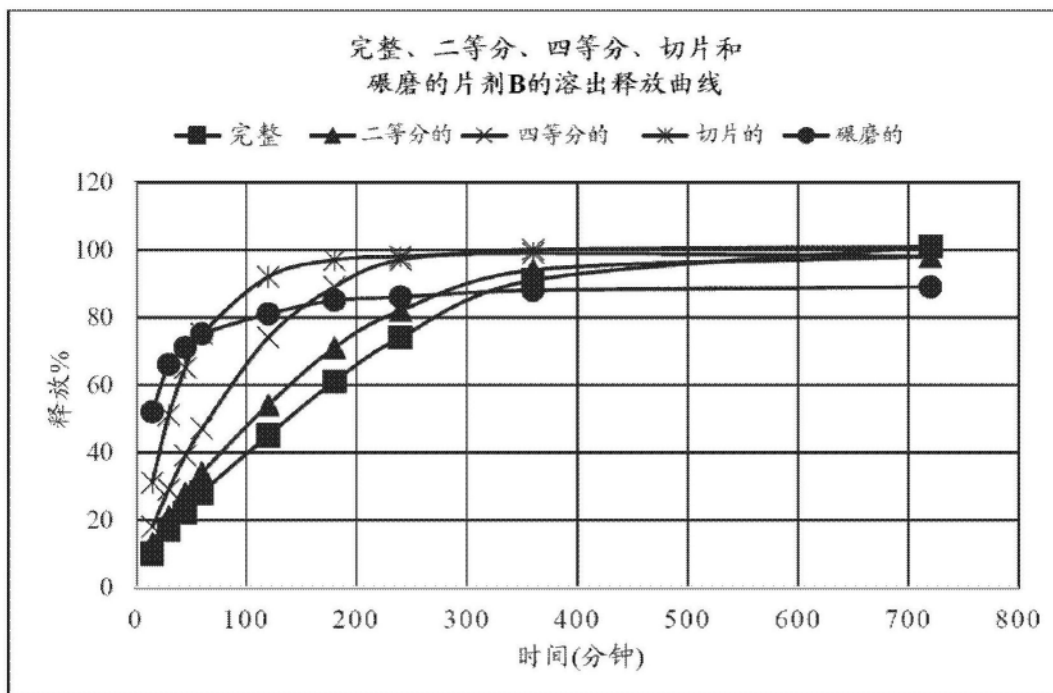


图15

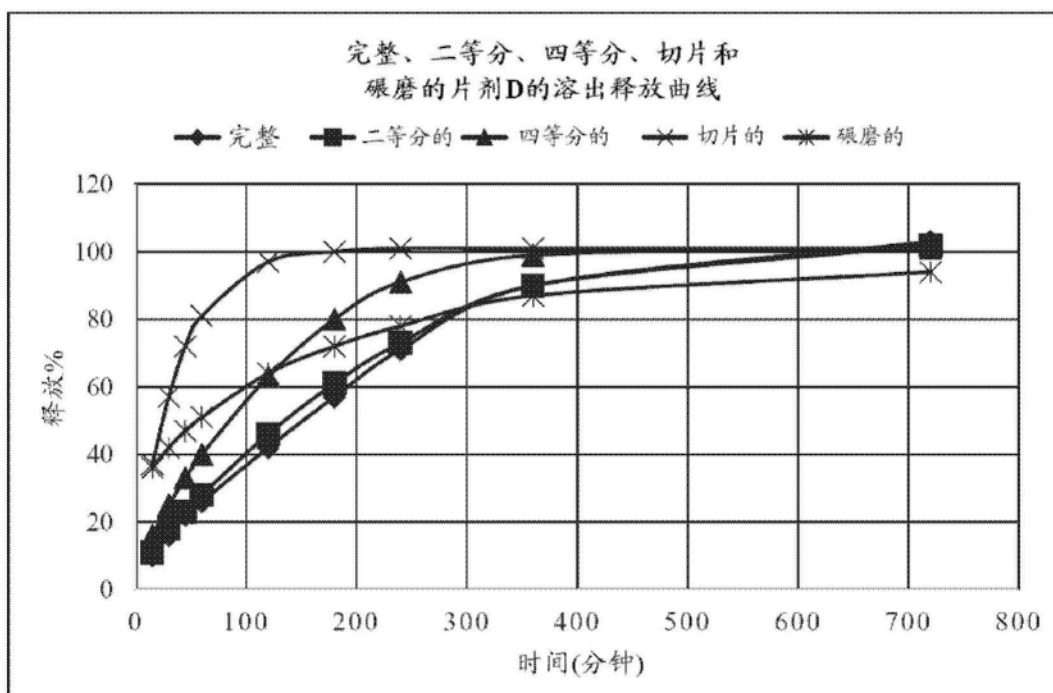


图16

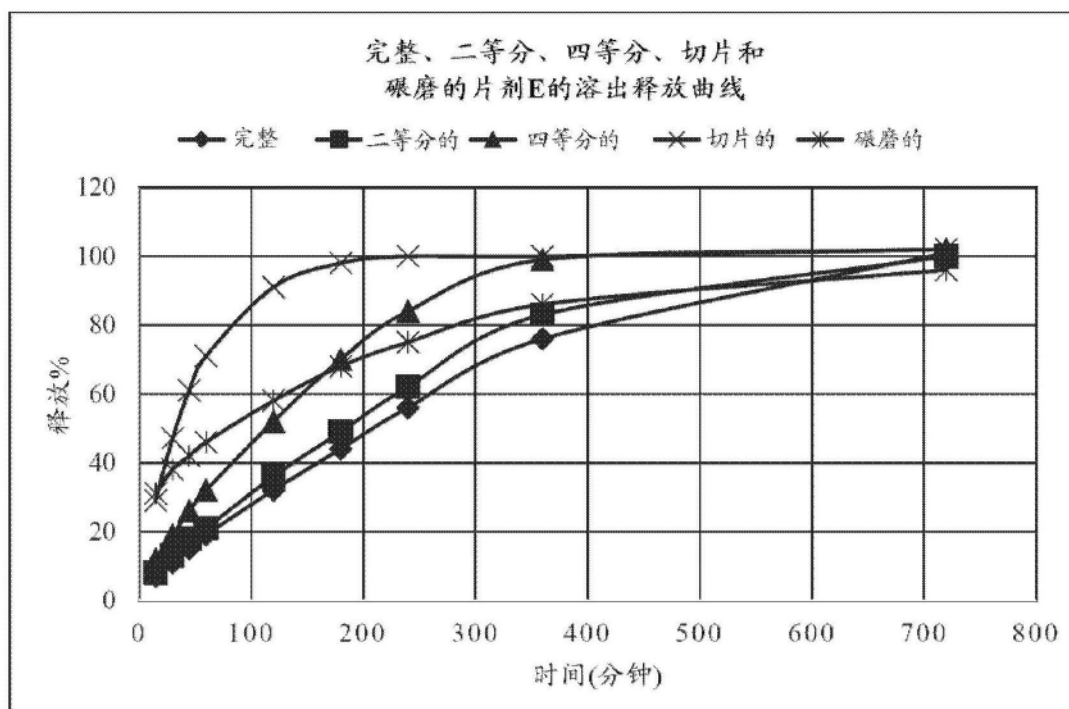


图17

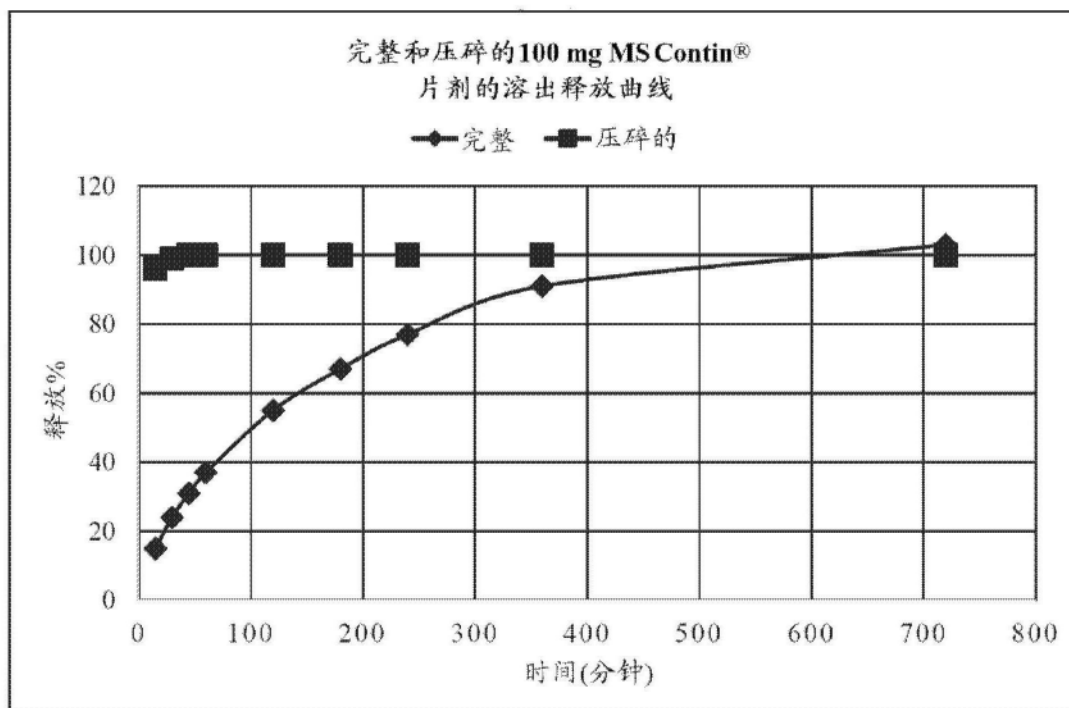


图18

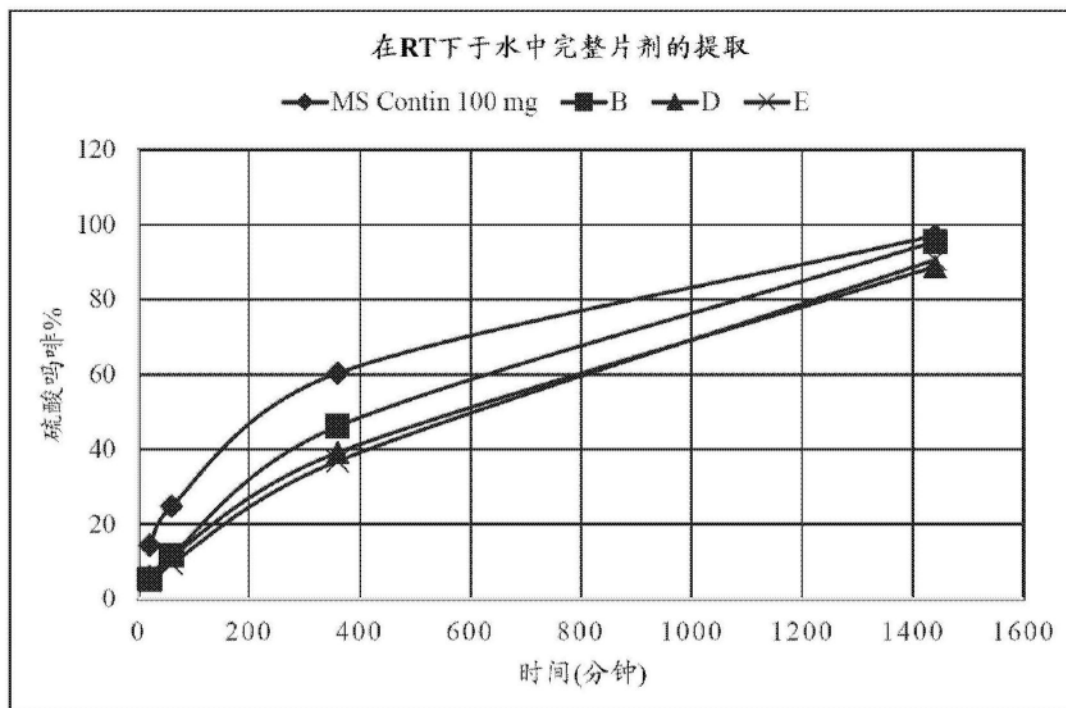


图19

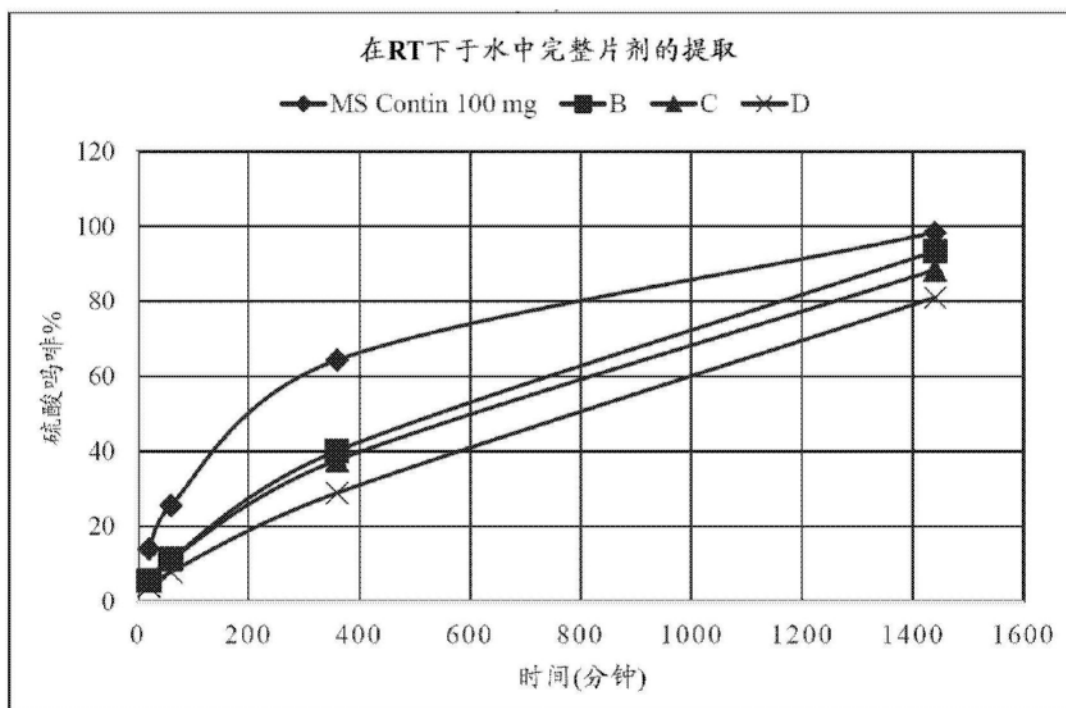


图20

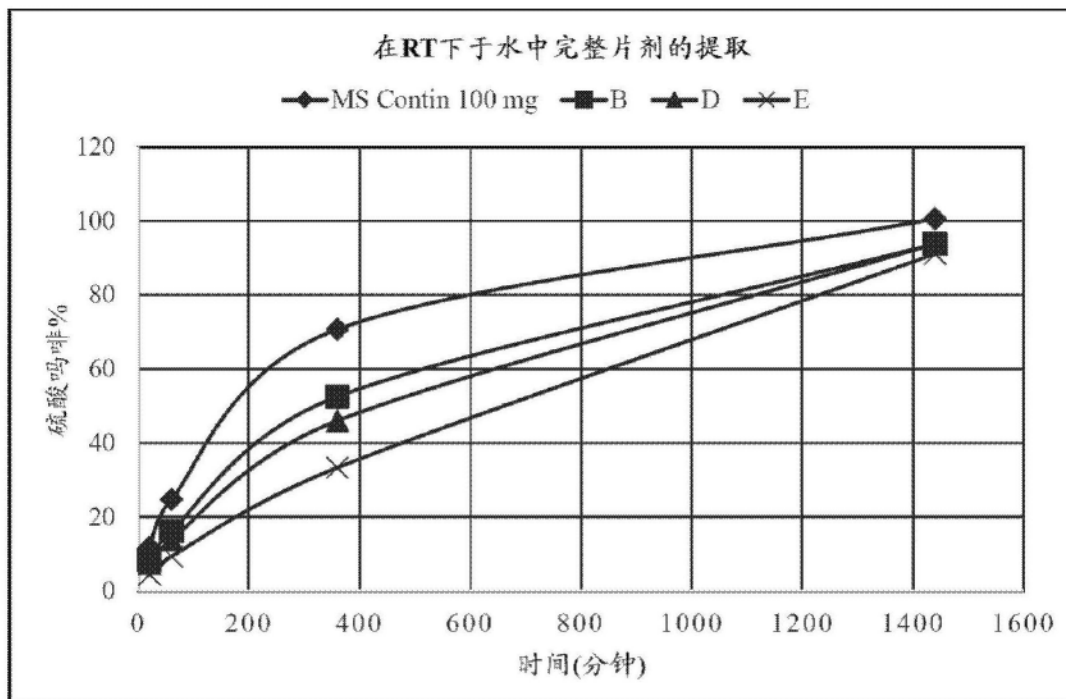


图21

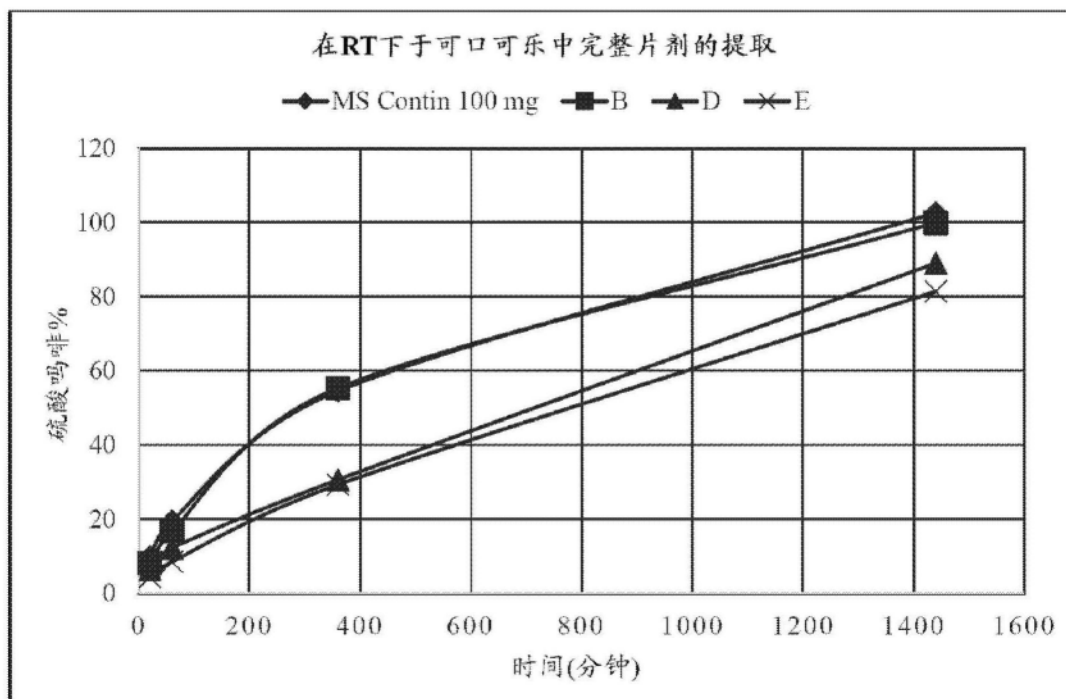


图22

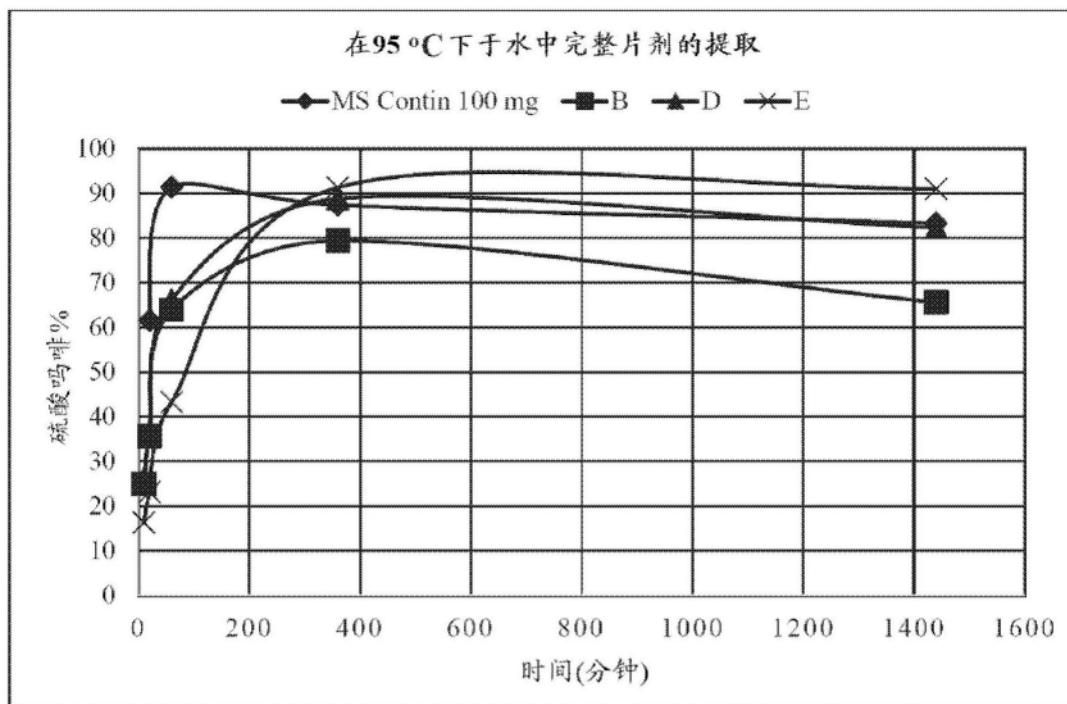


图23

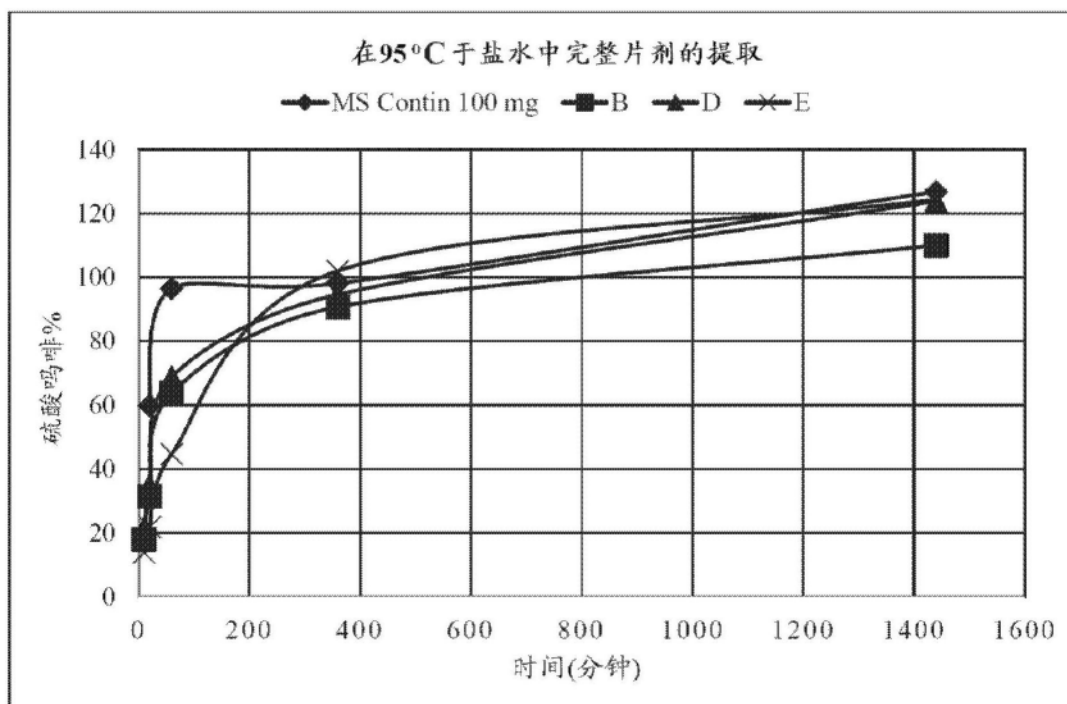


图24

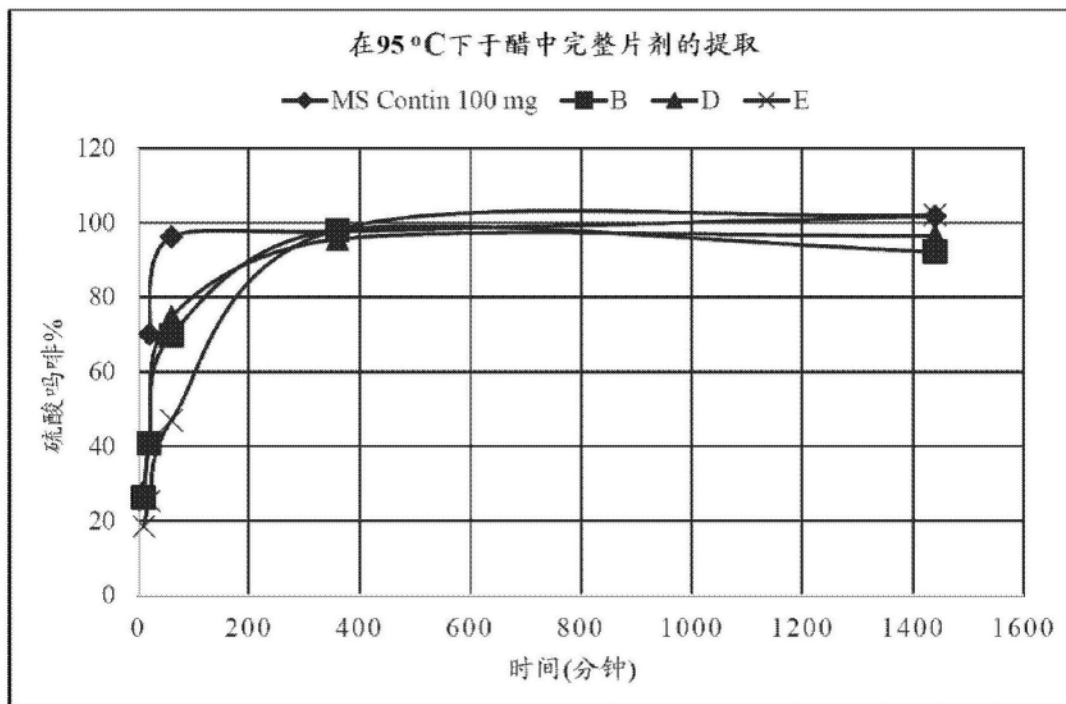


图25

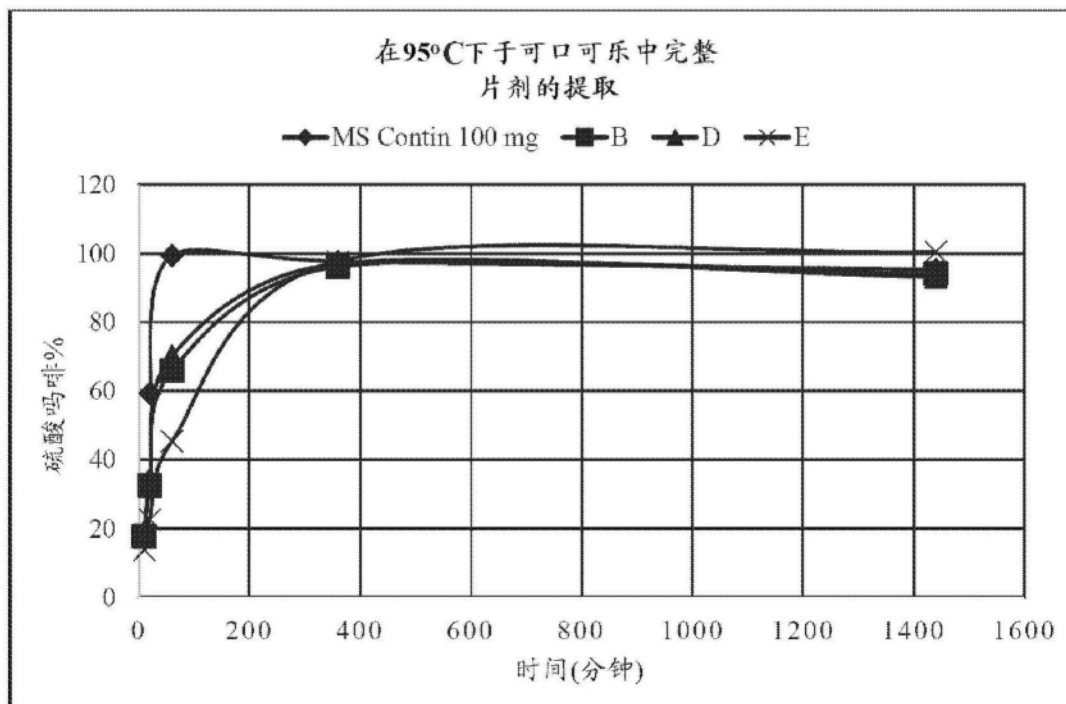


图26

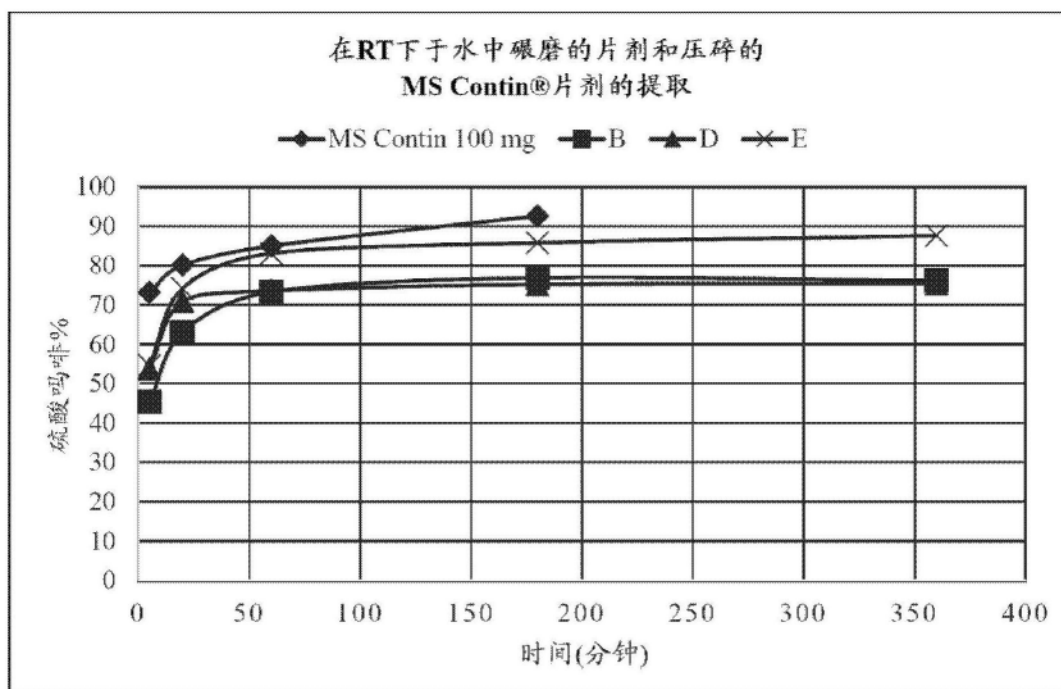


图27

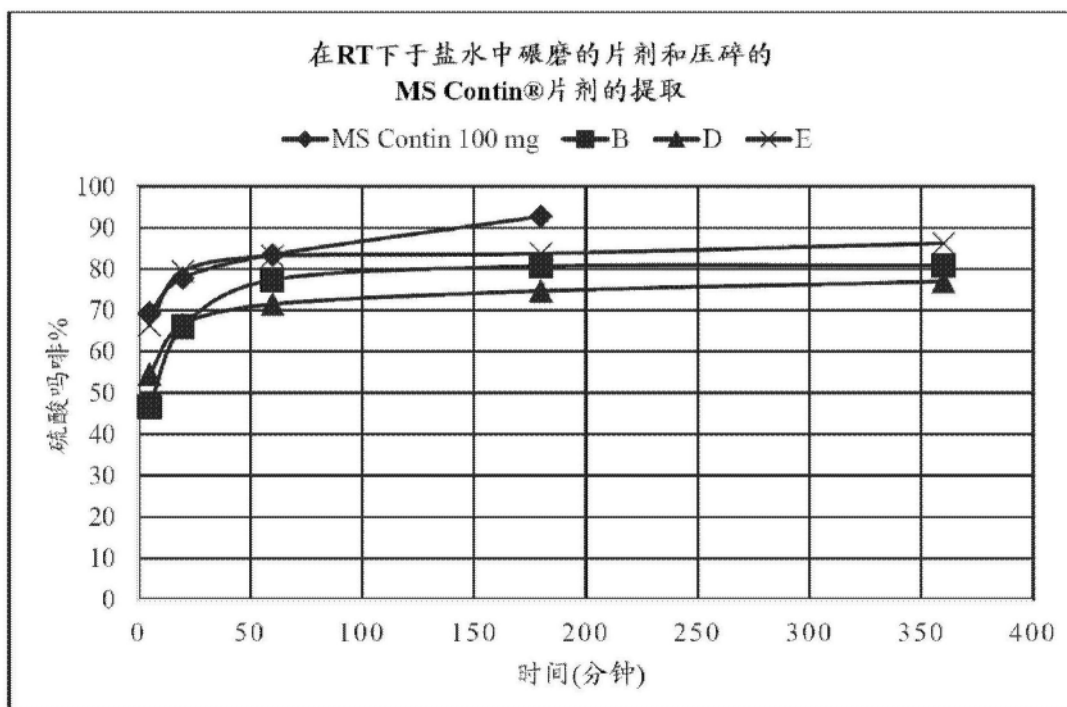


图28

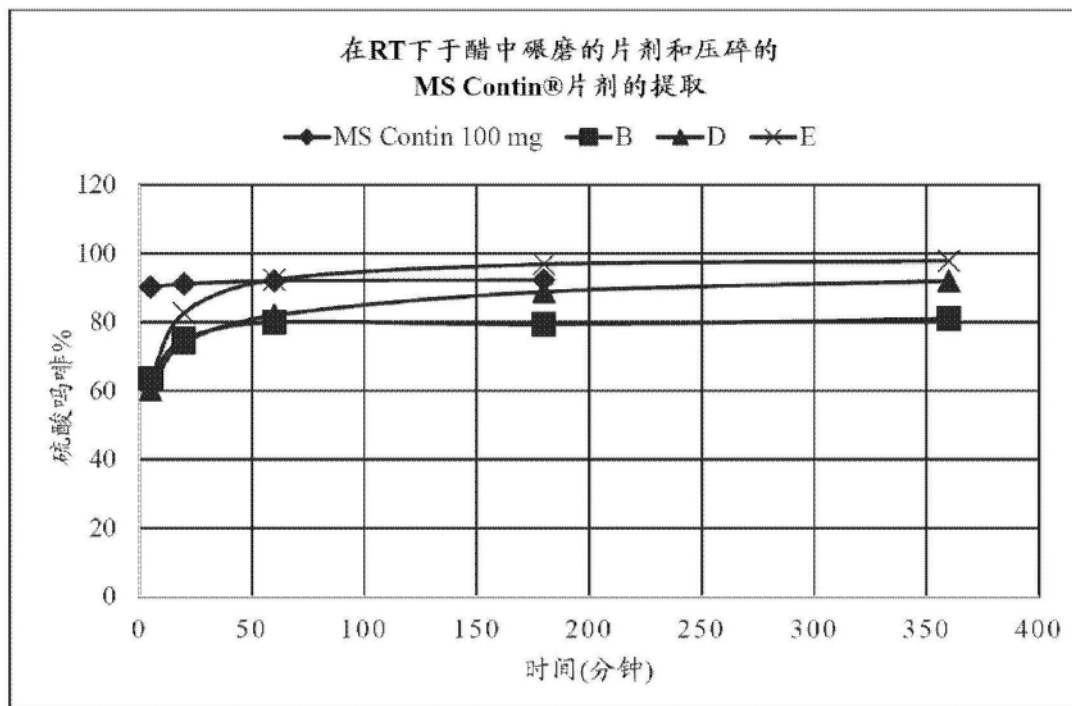


图29

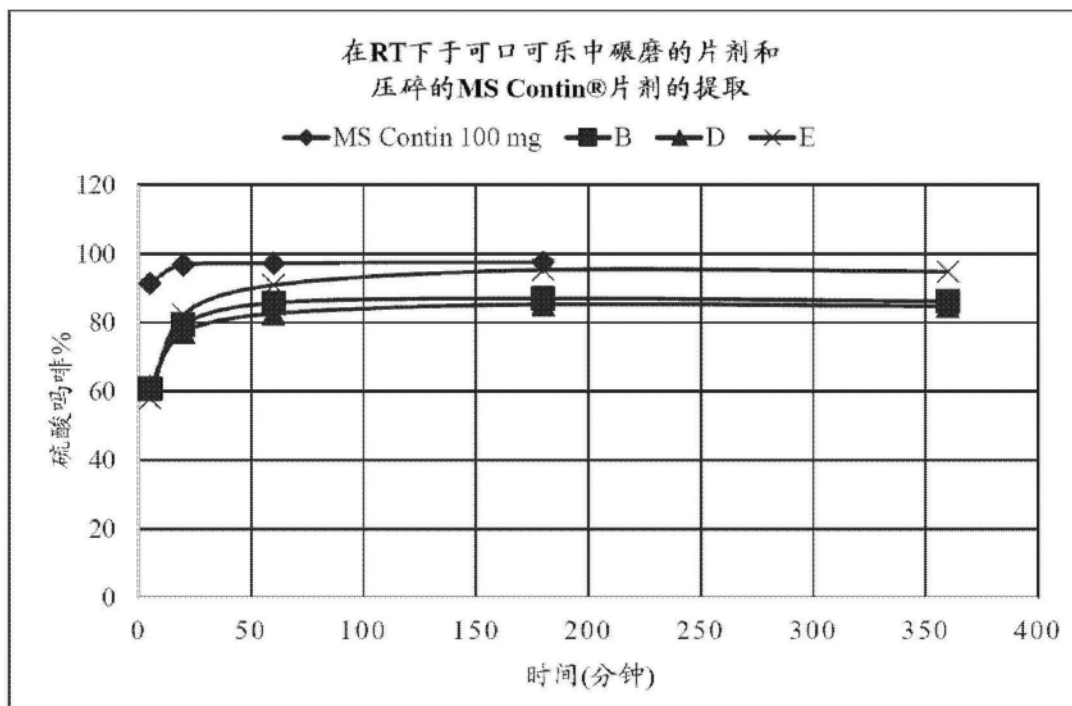


图30

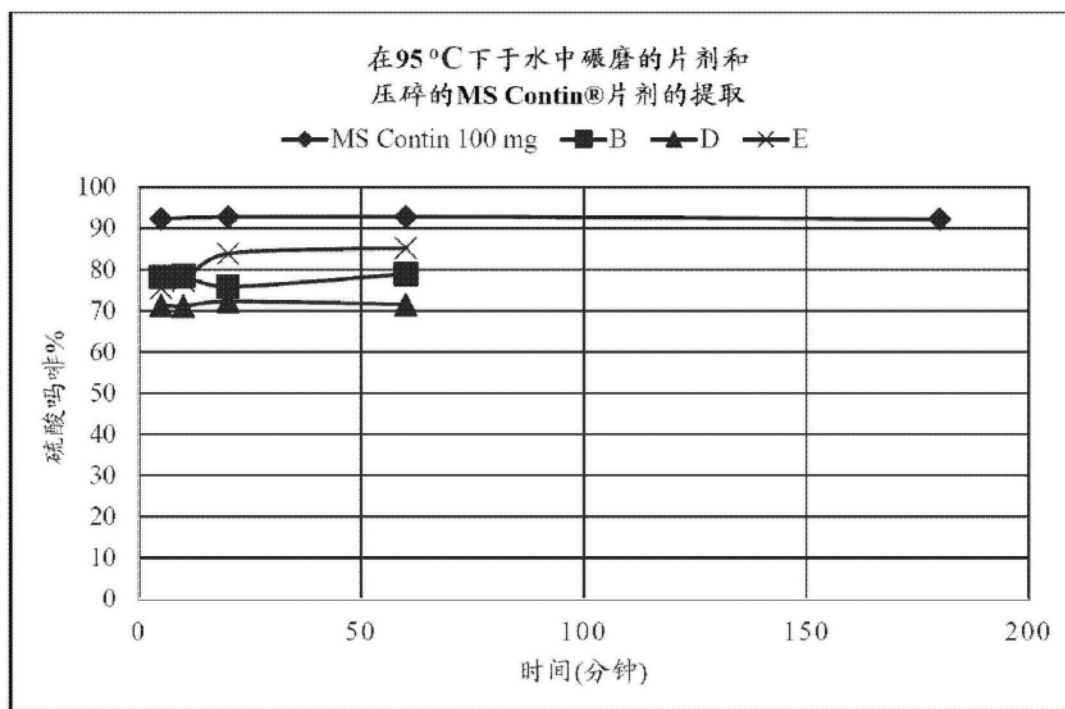


图31

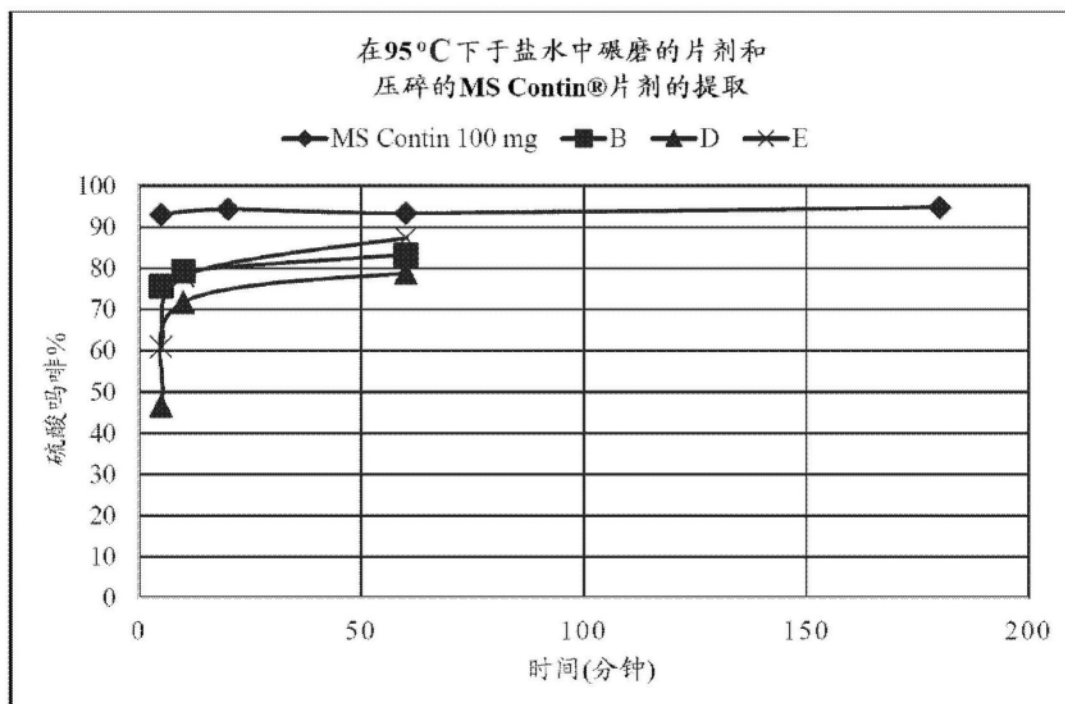


图32

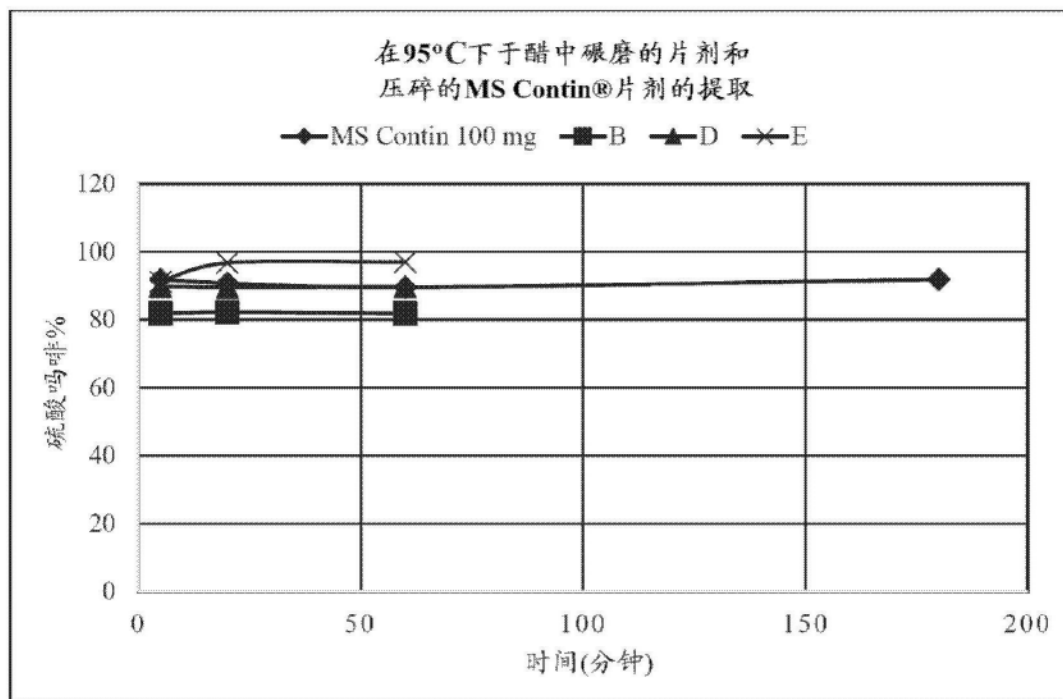


图33

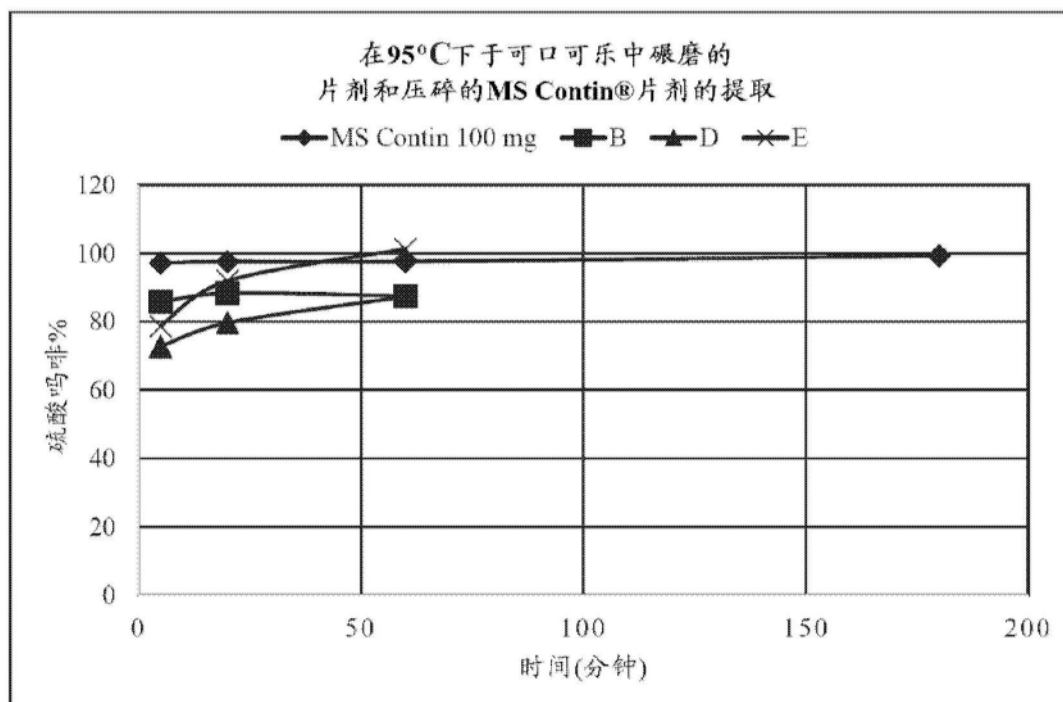


图34

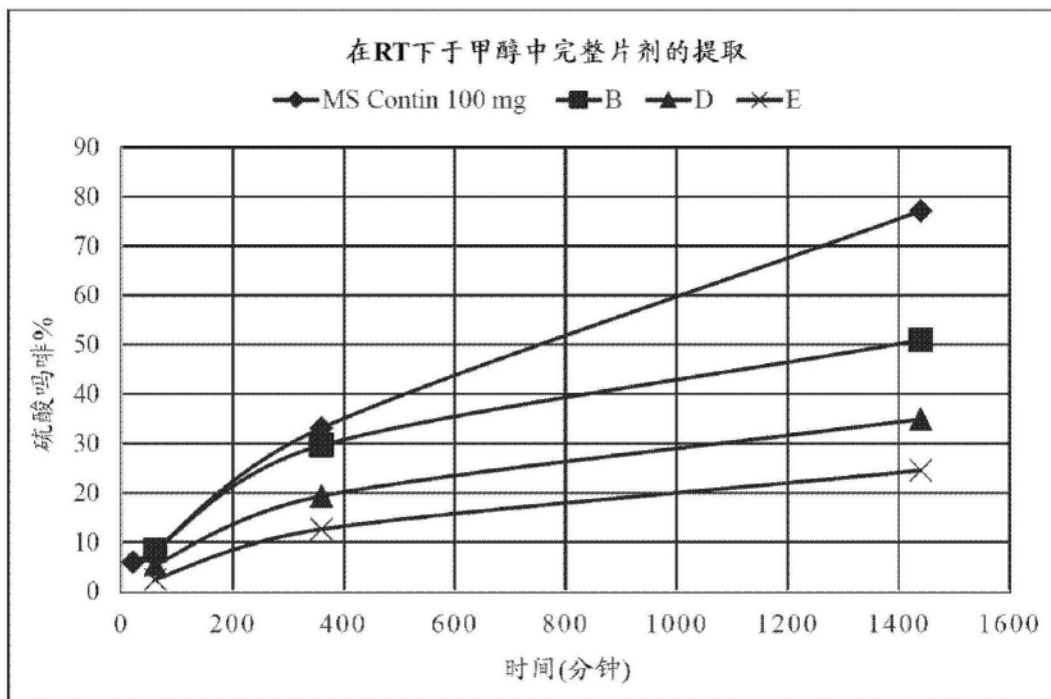


图35

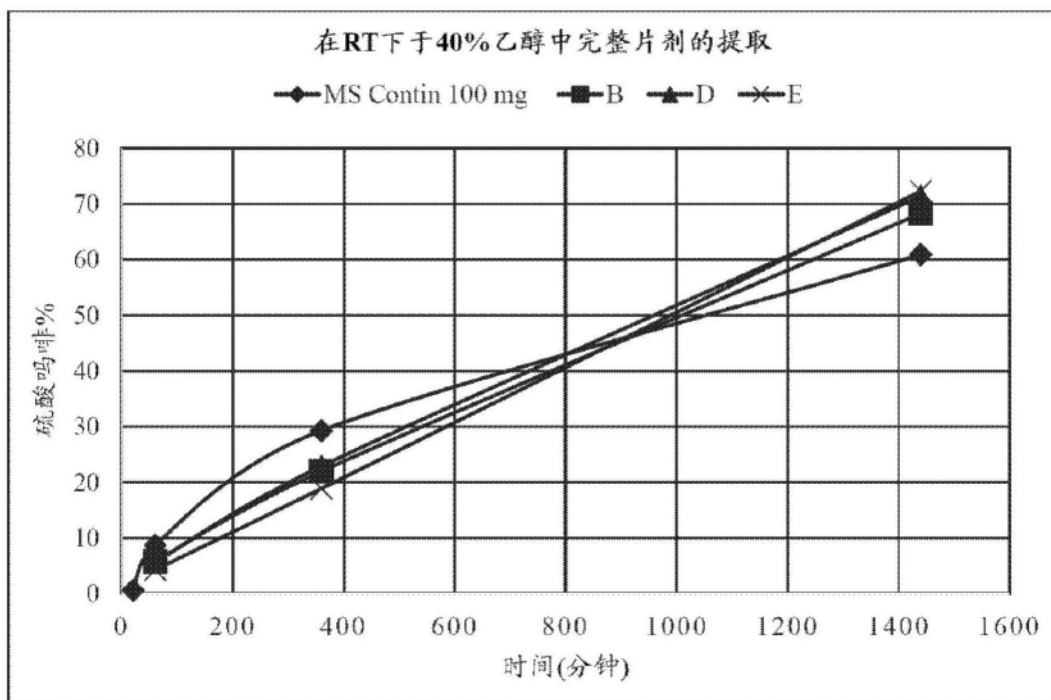


图36

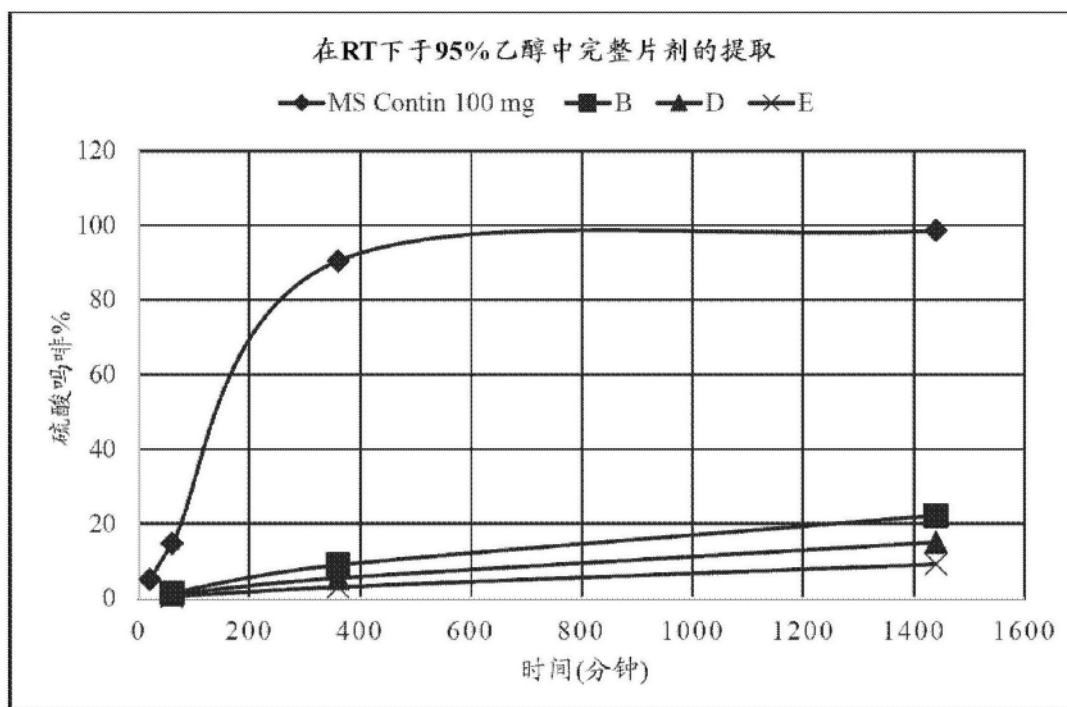


图37

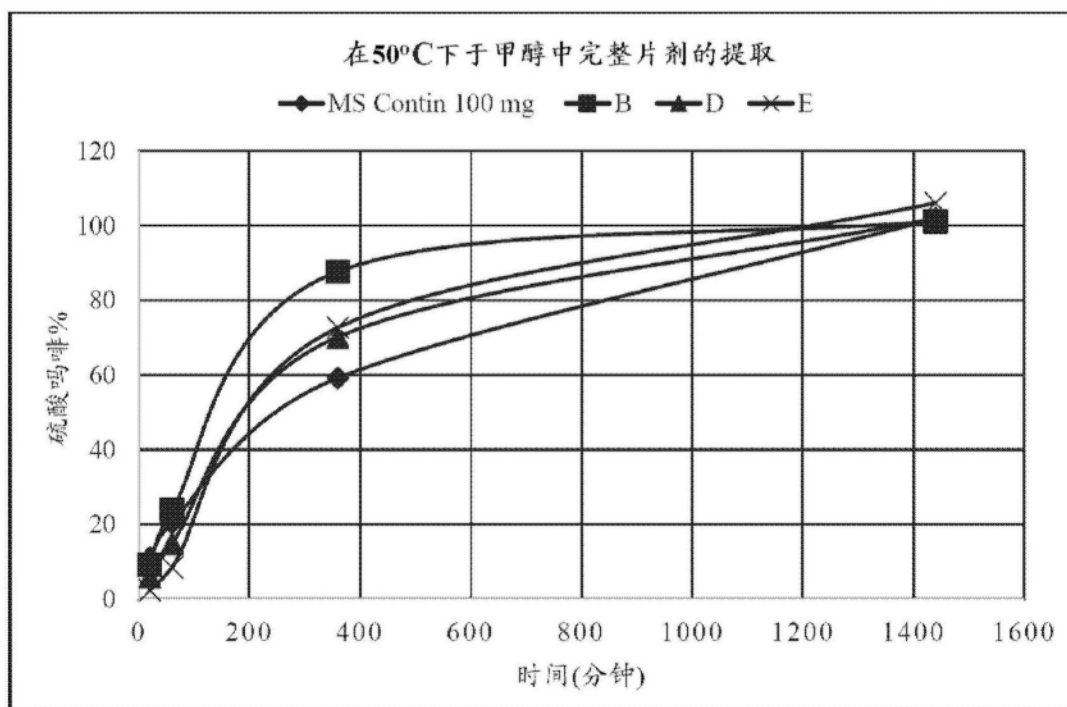


图38

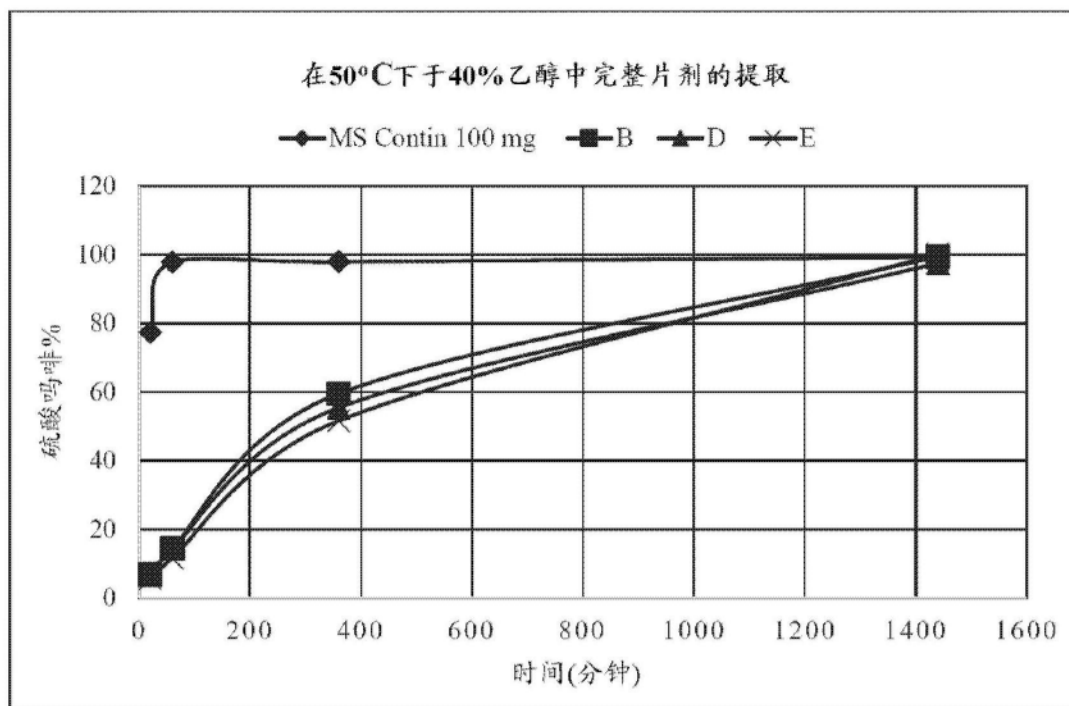


图39

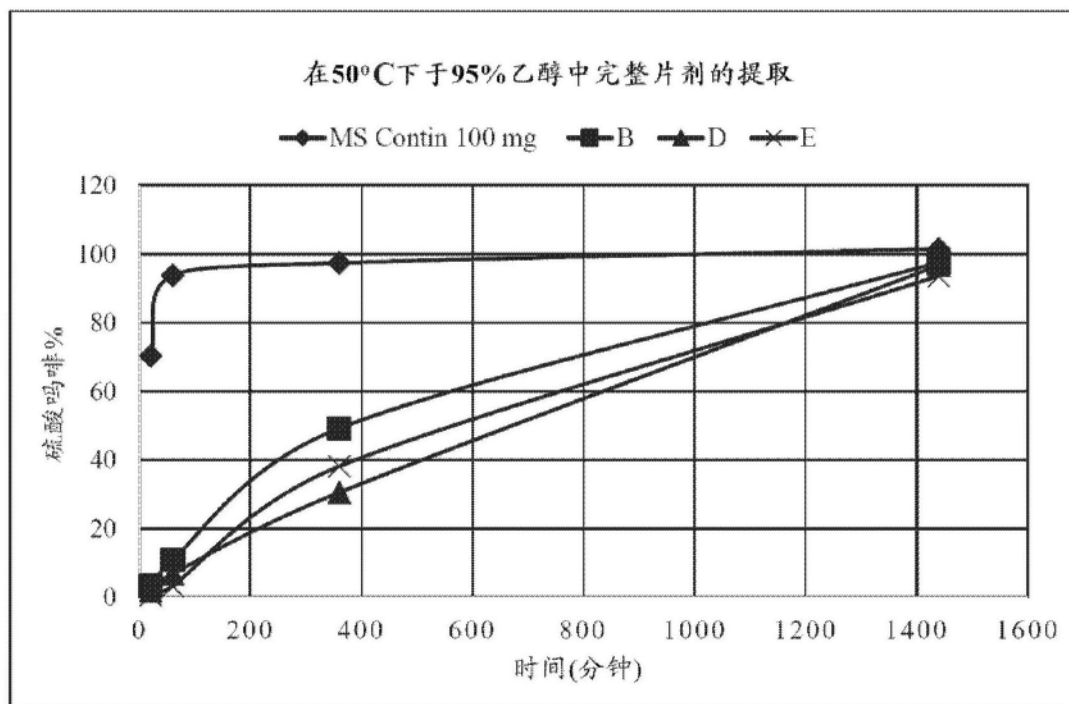


图40

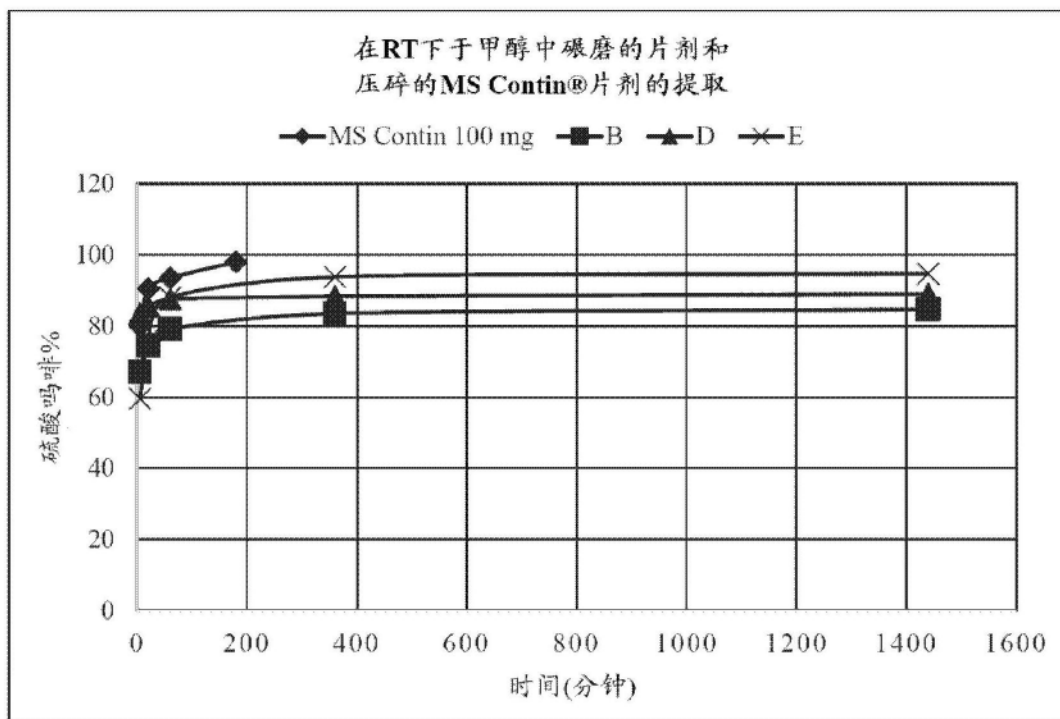


图41

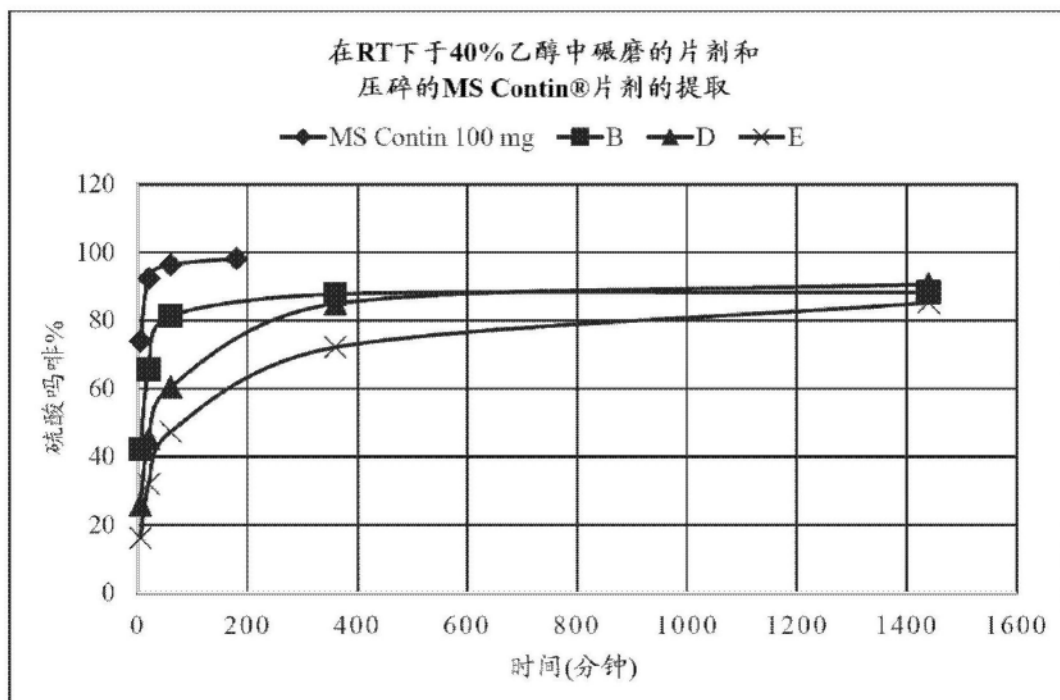


图42

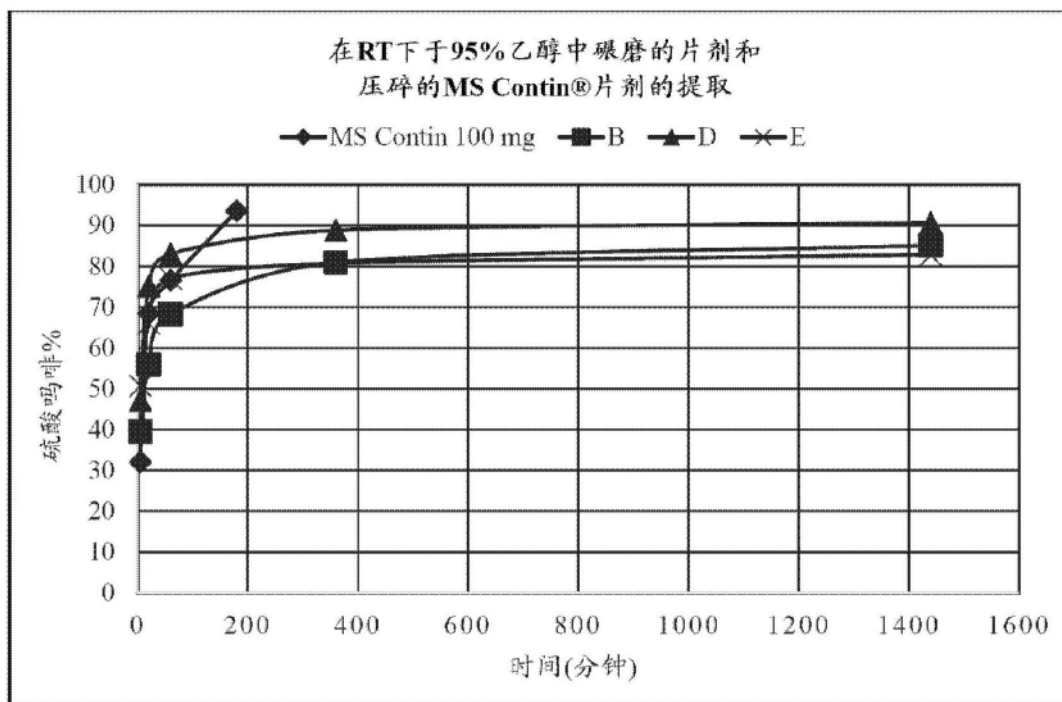


图43

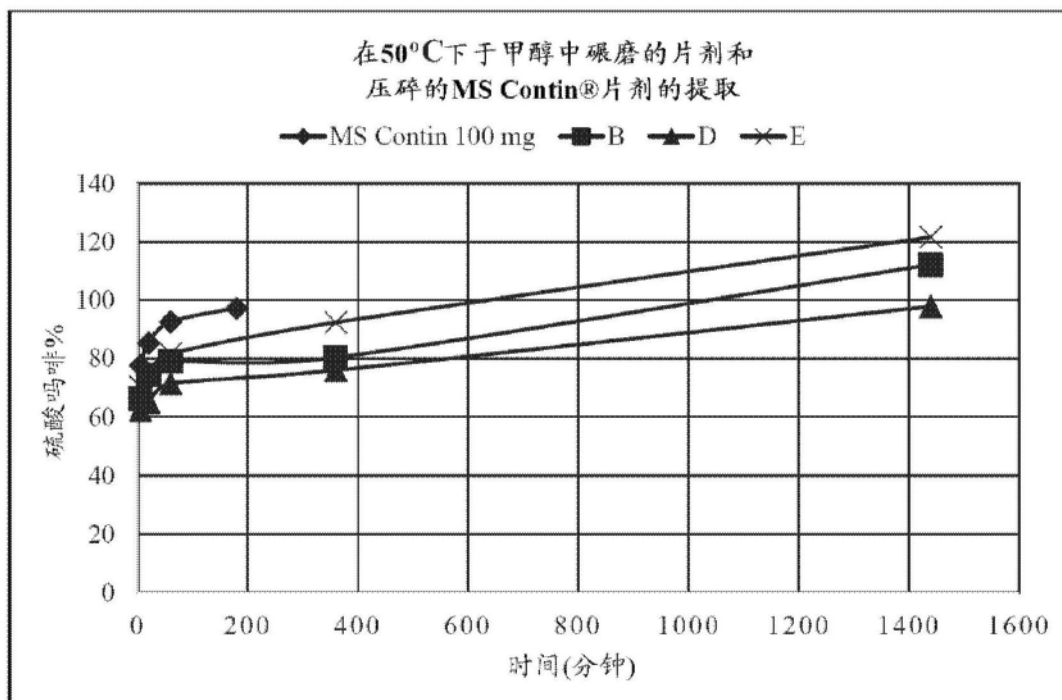


图44

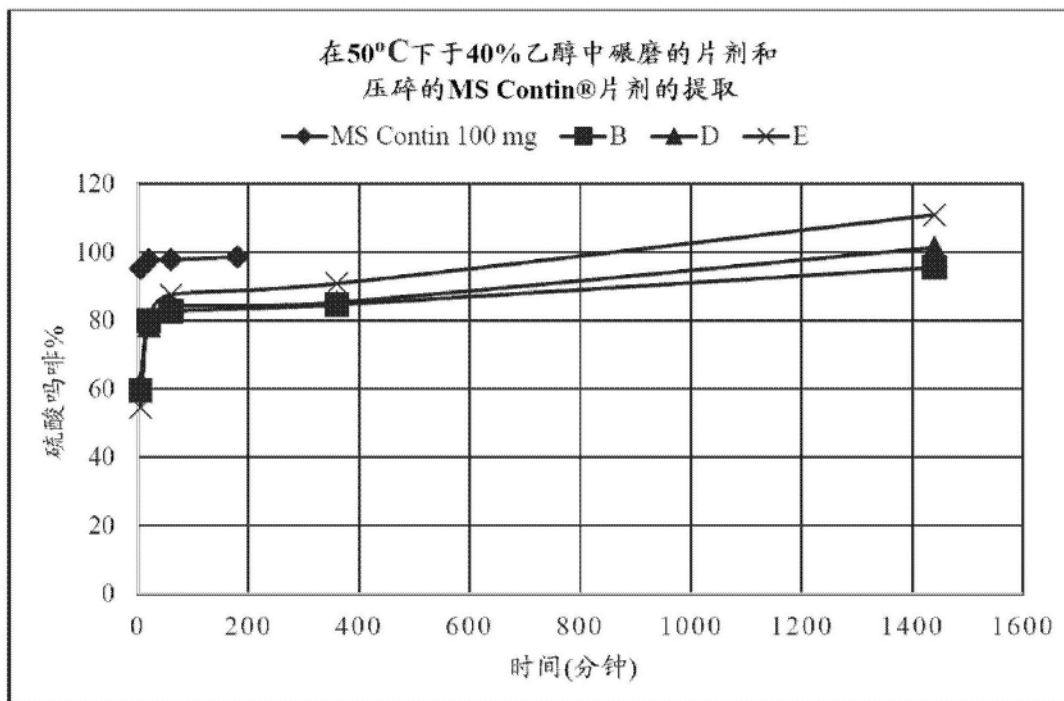


图45

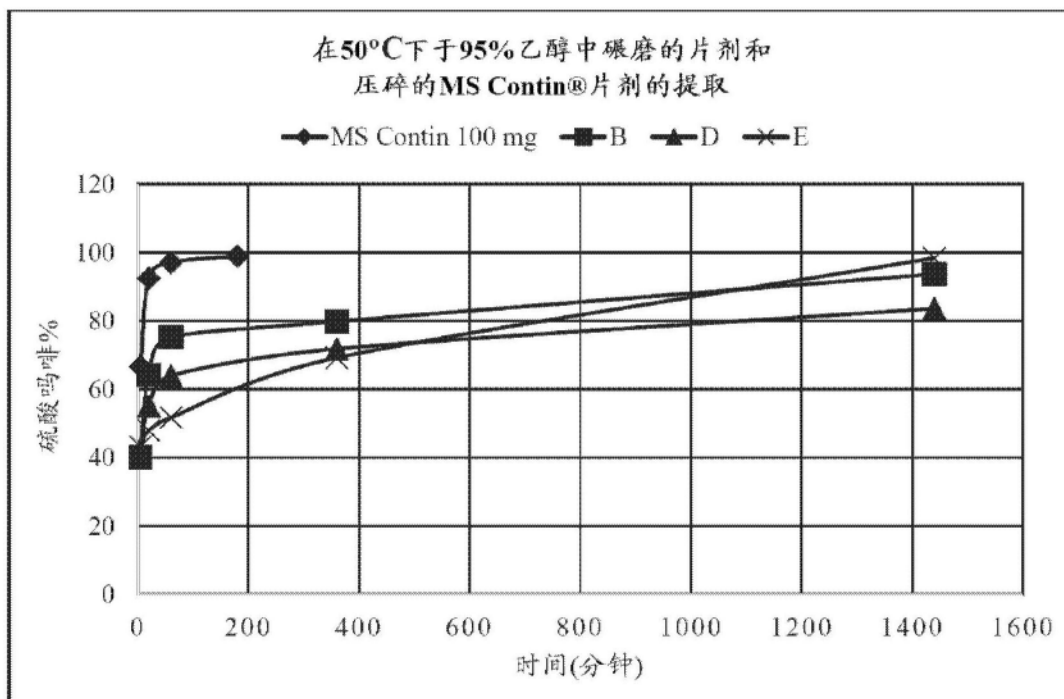


图46

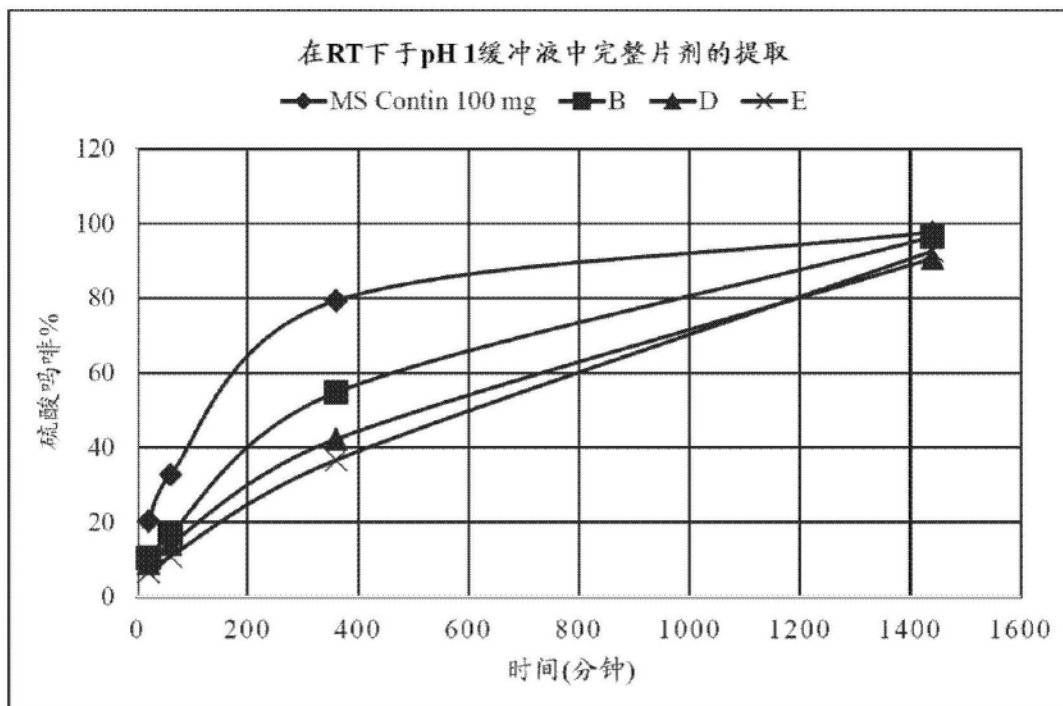


图47

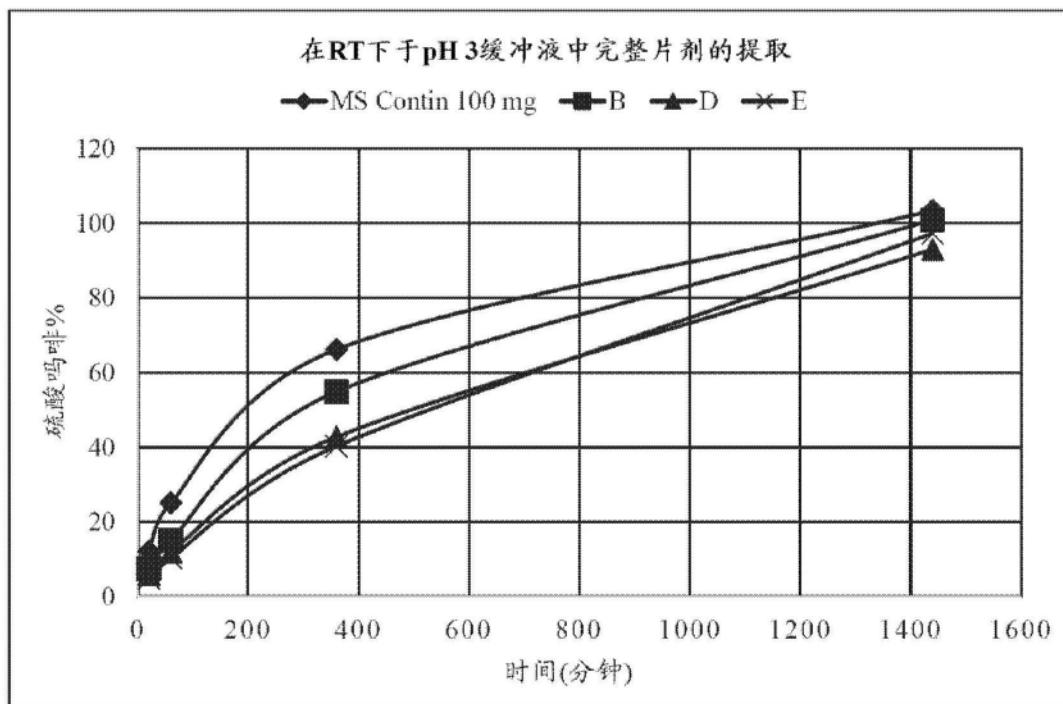


图48

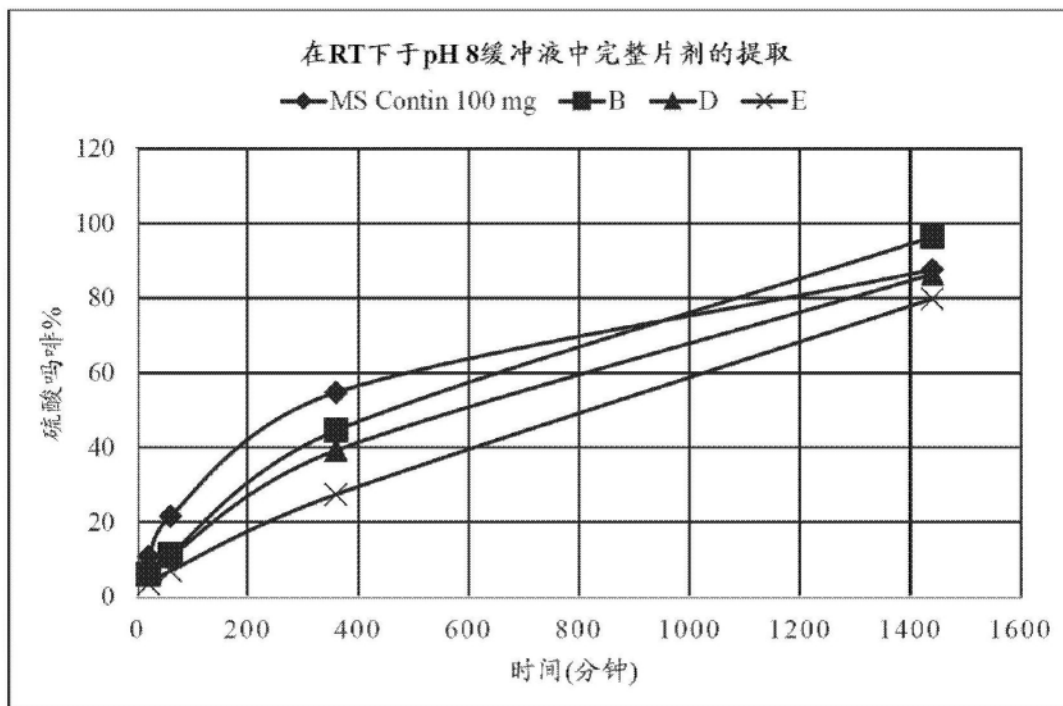


图49

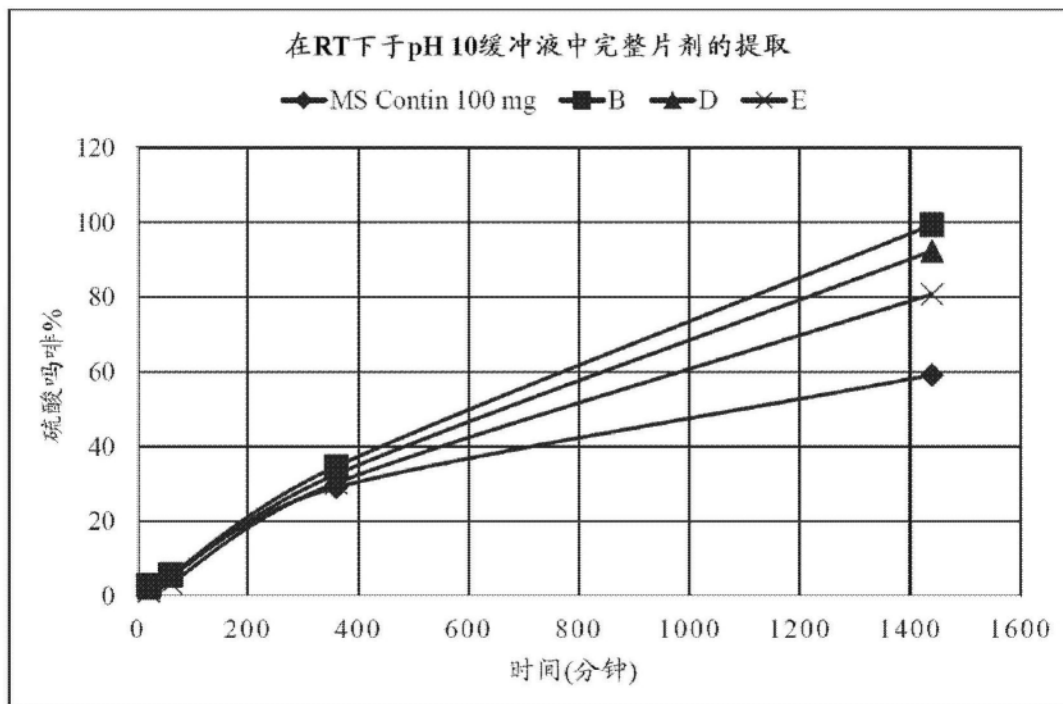


图50

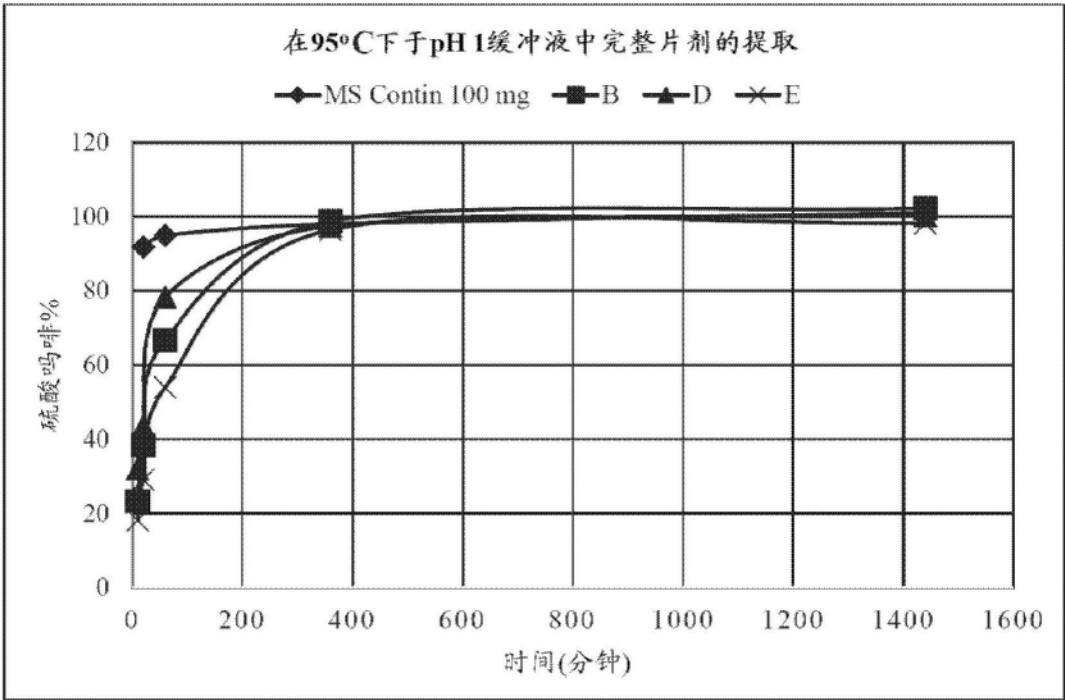


图51

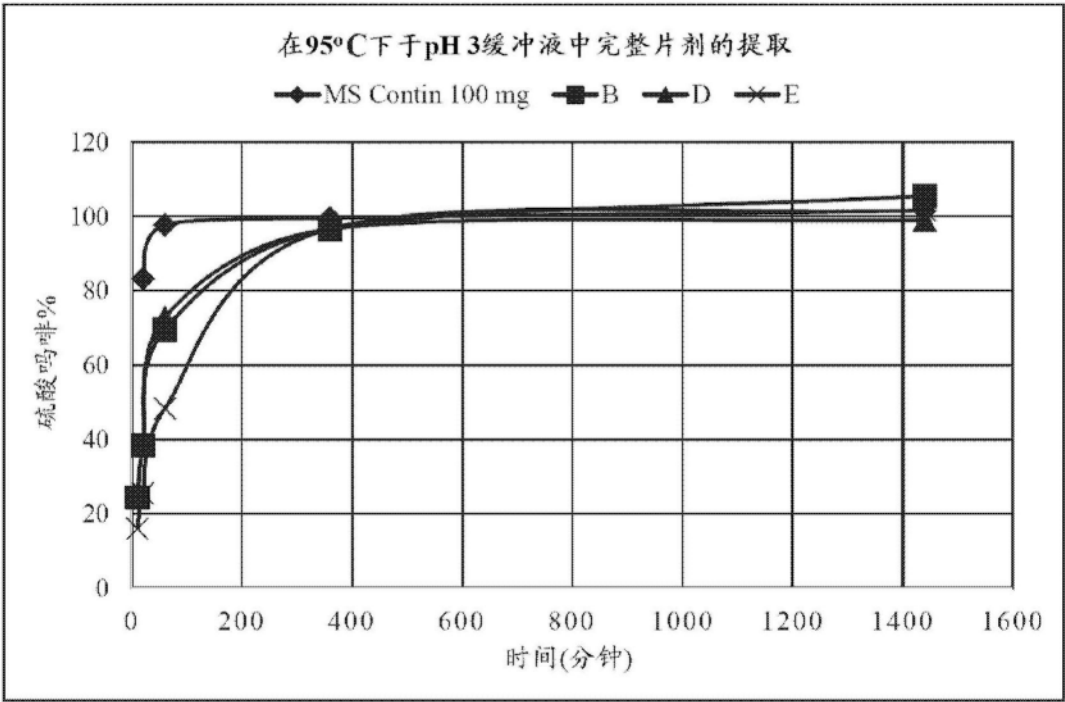


图52

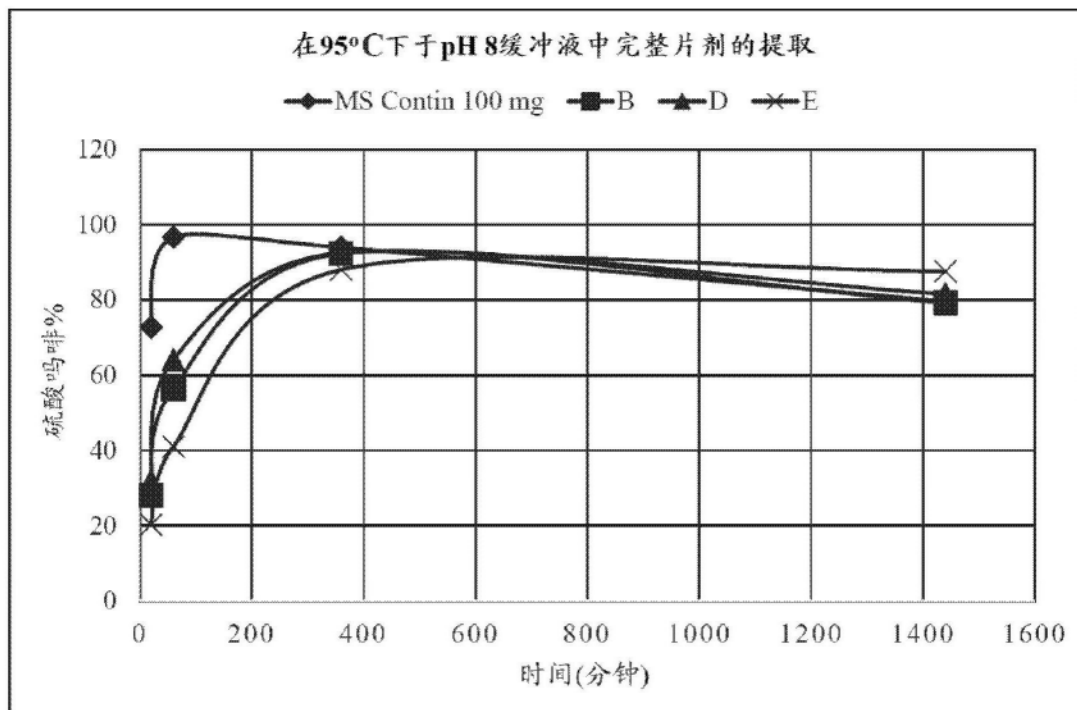


图53

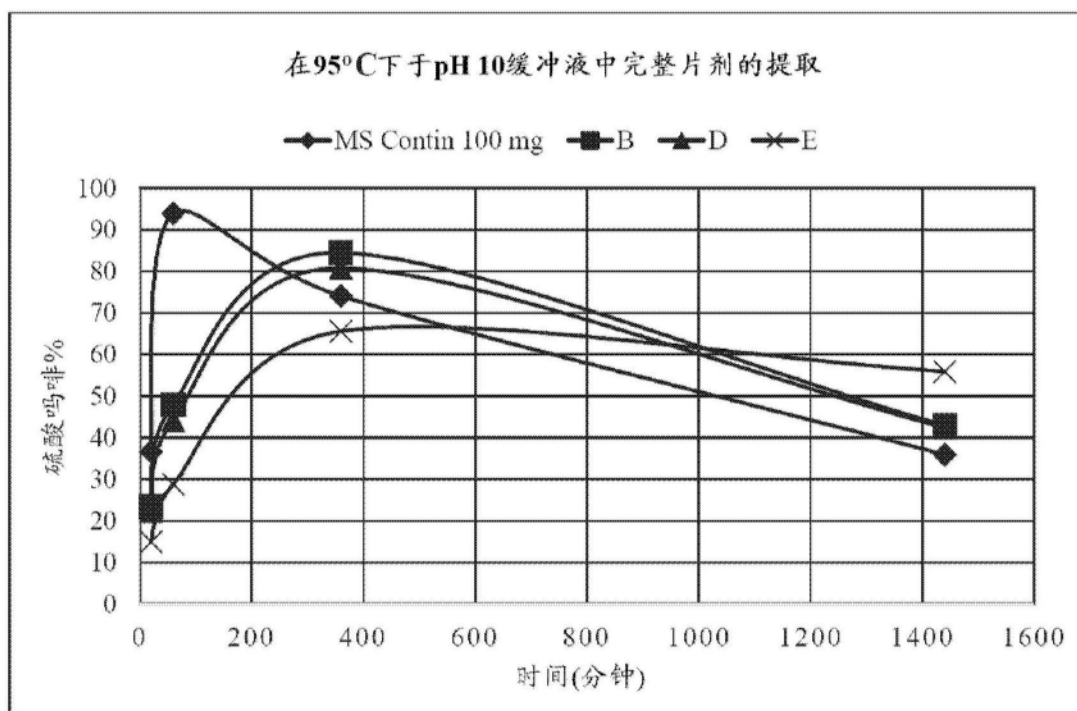


图54

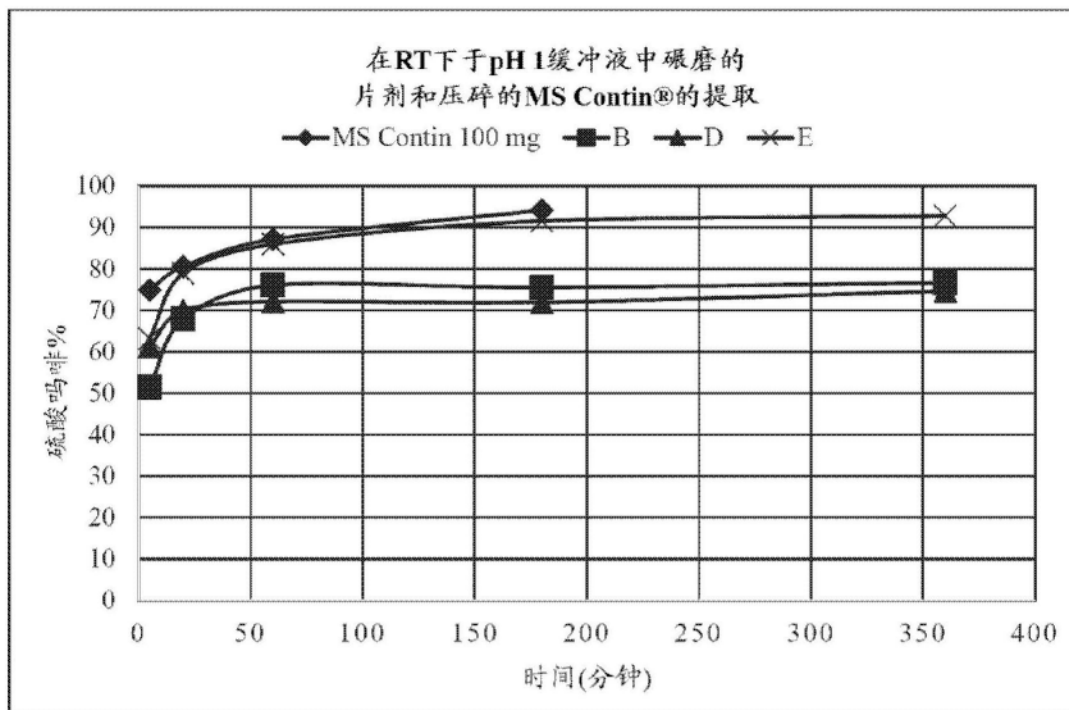


图55

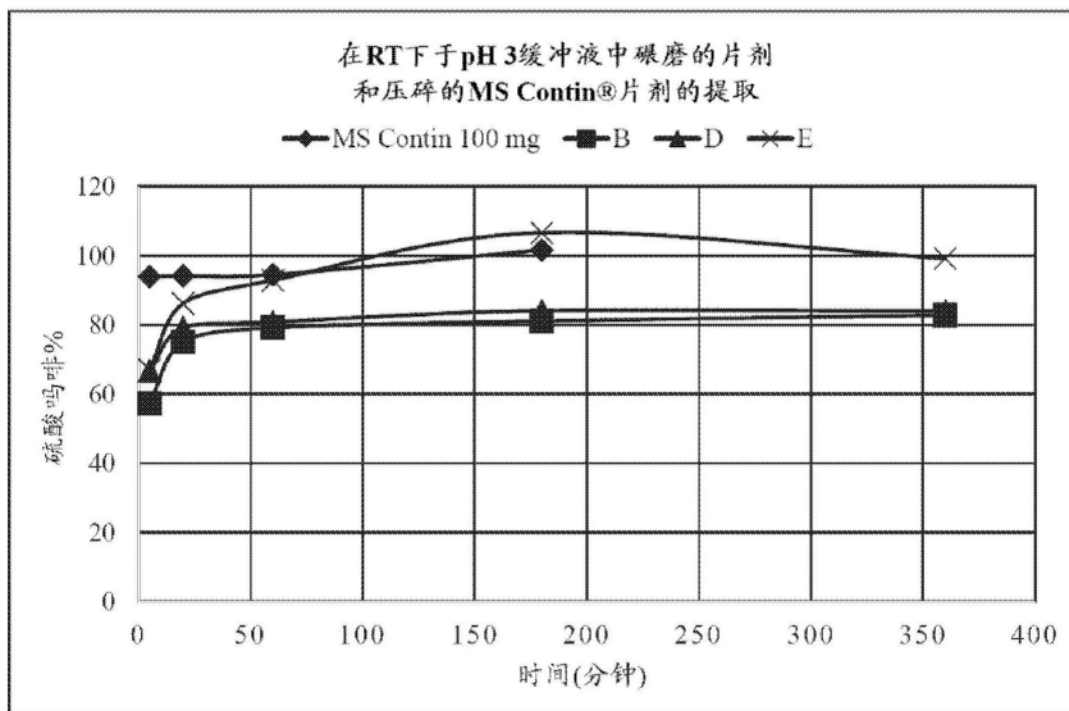


图56

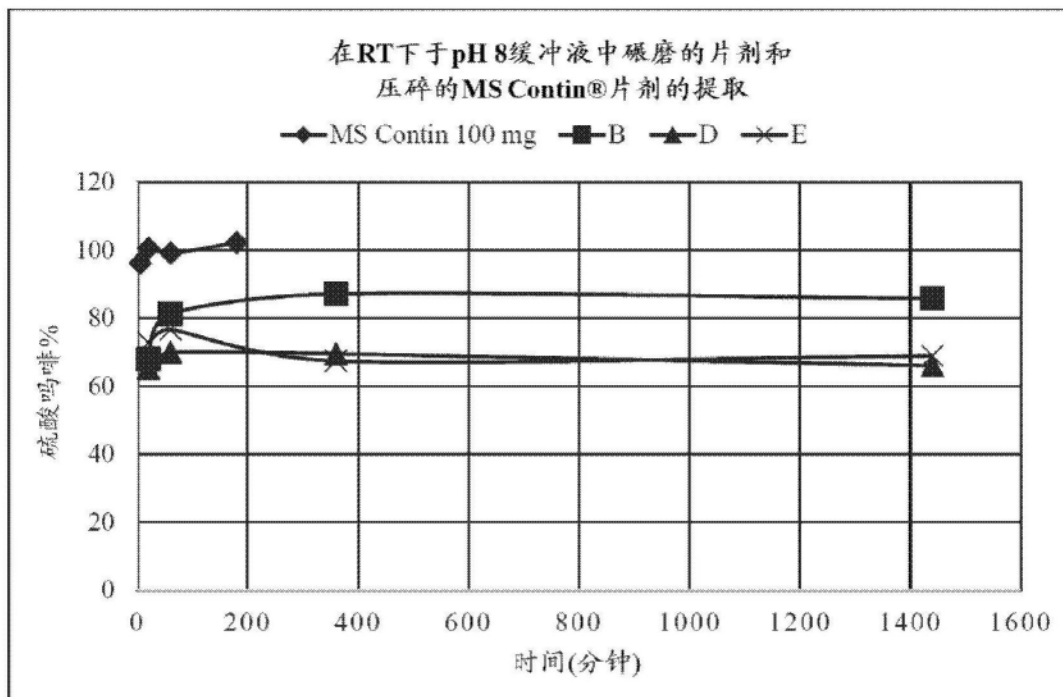


图57

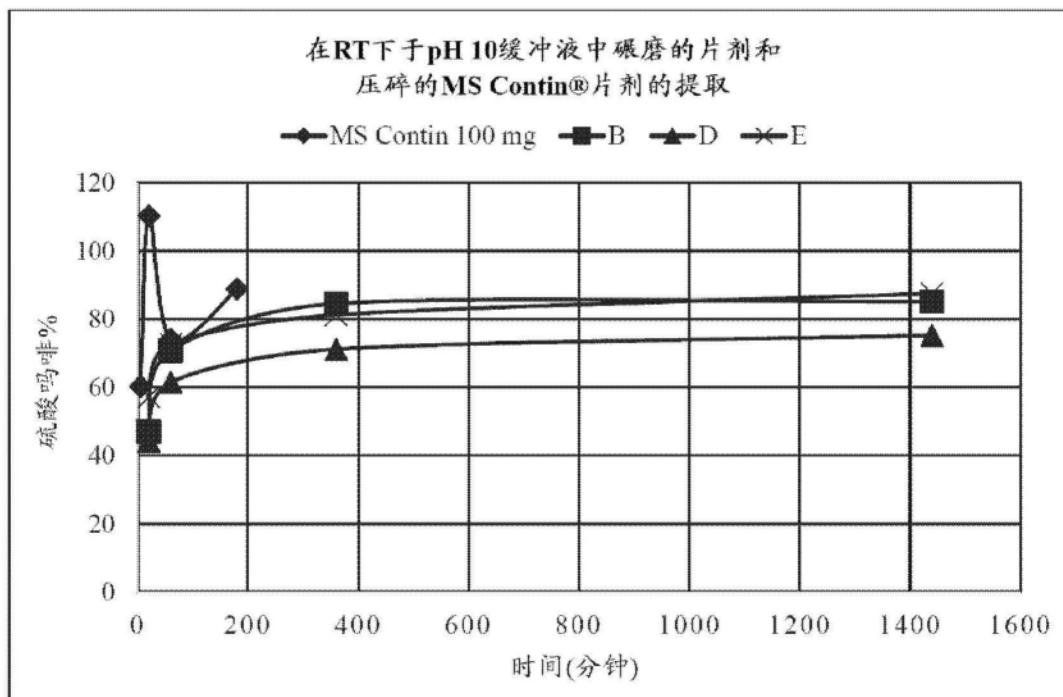


图58

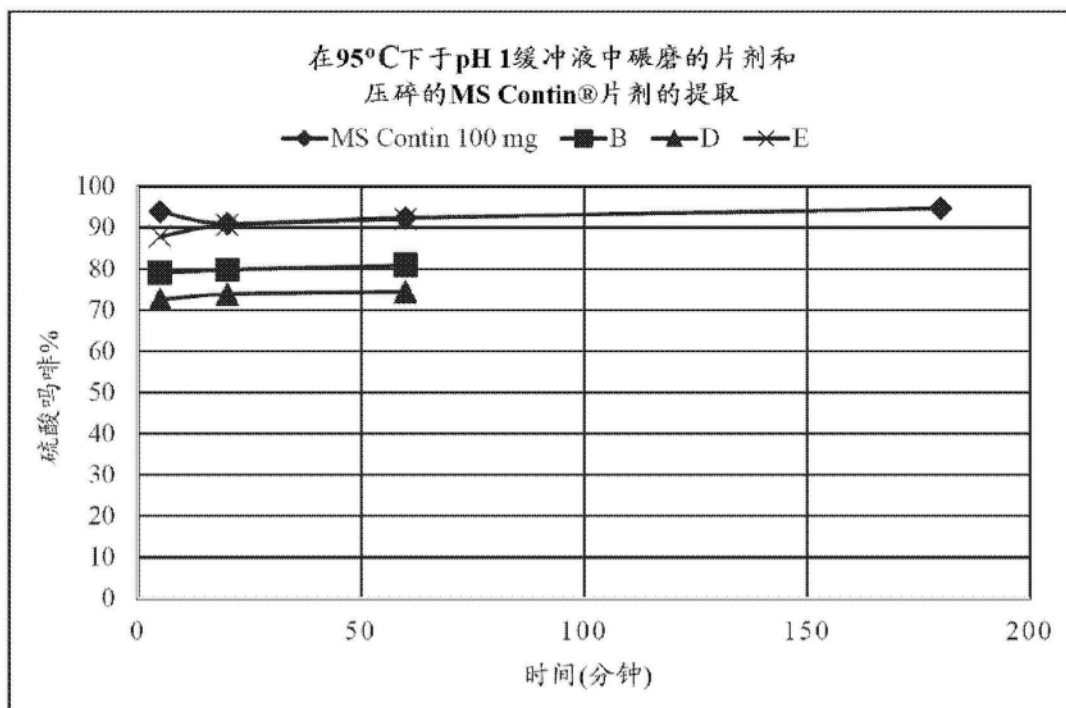


图59

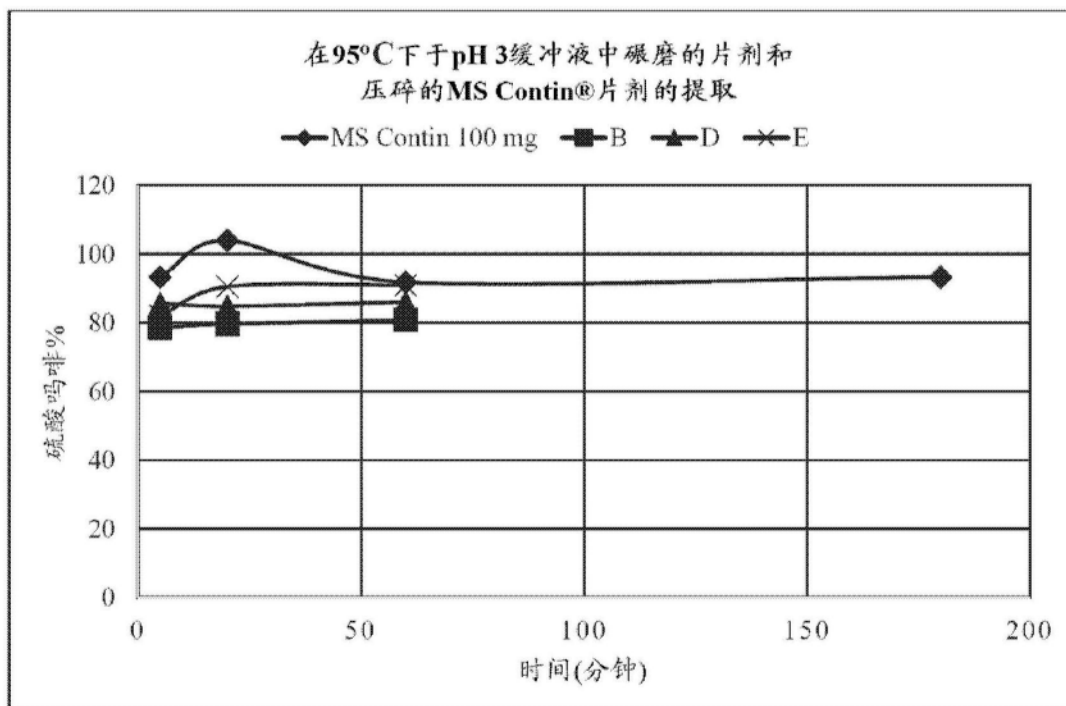


图60

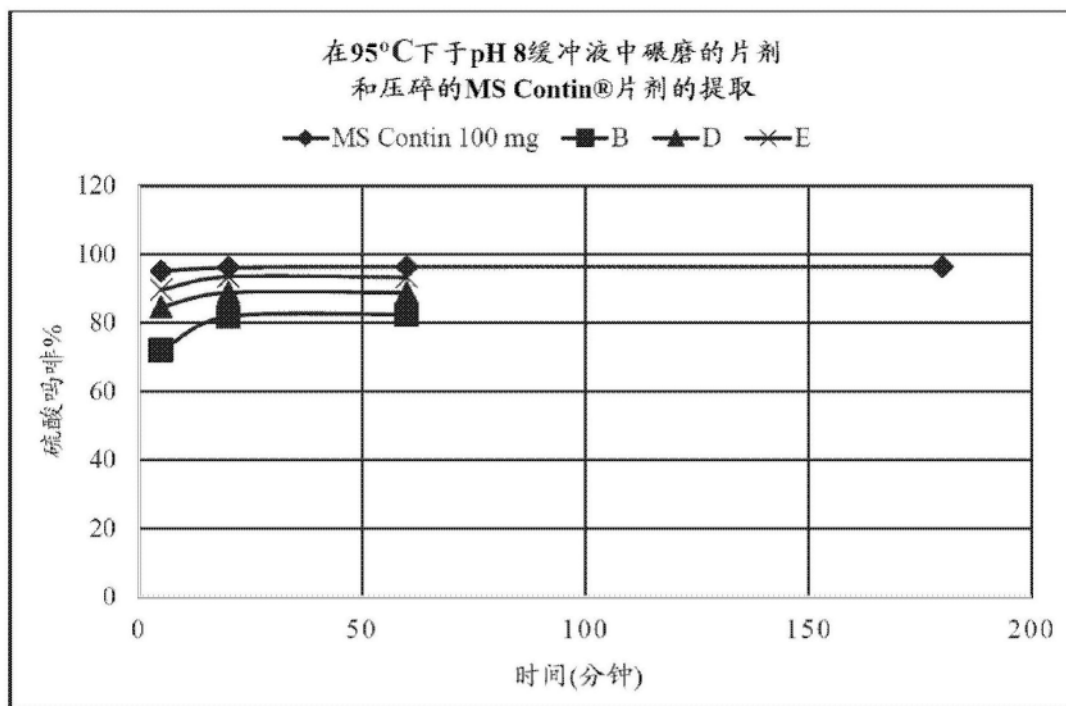


图61

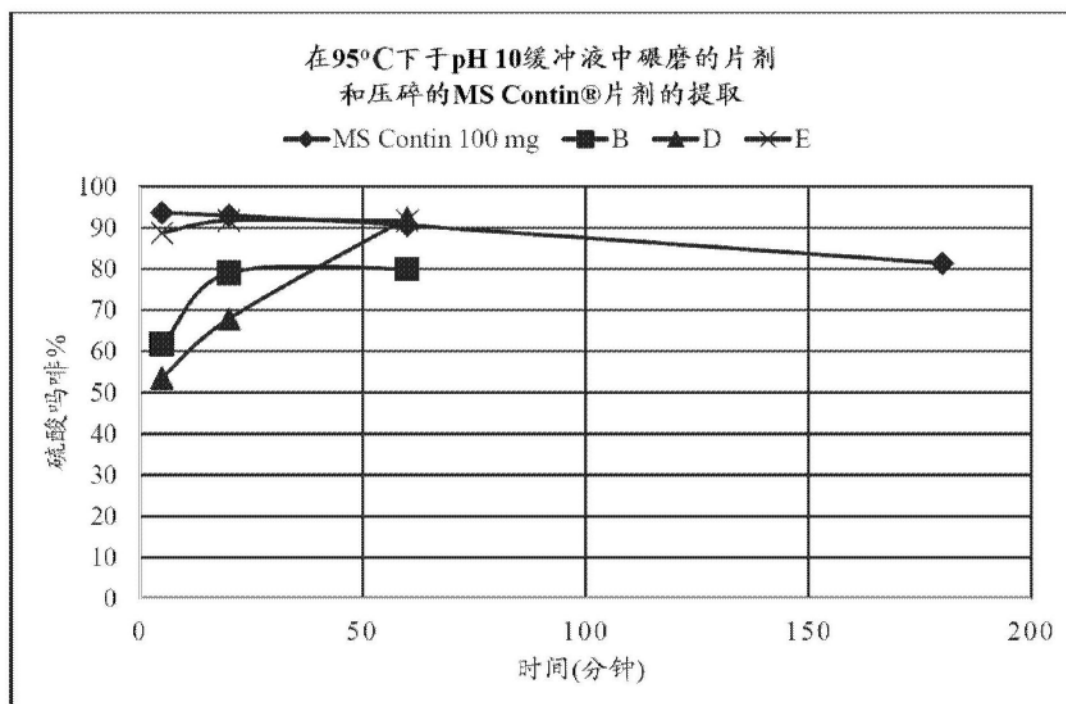


图62

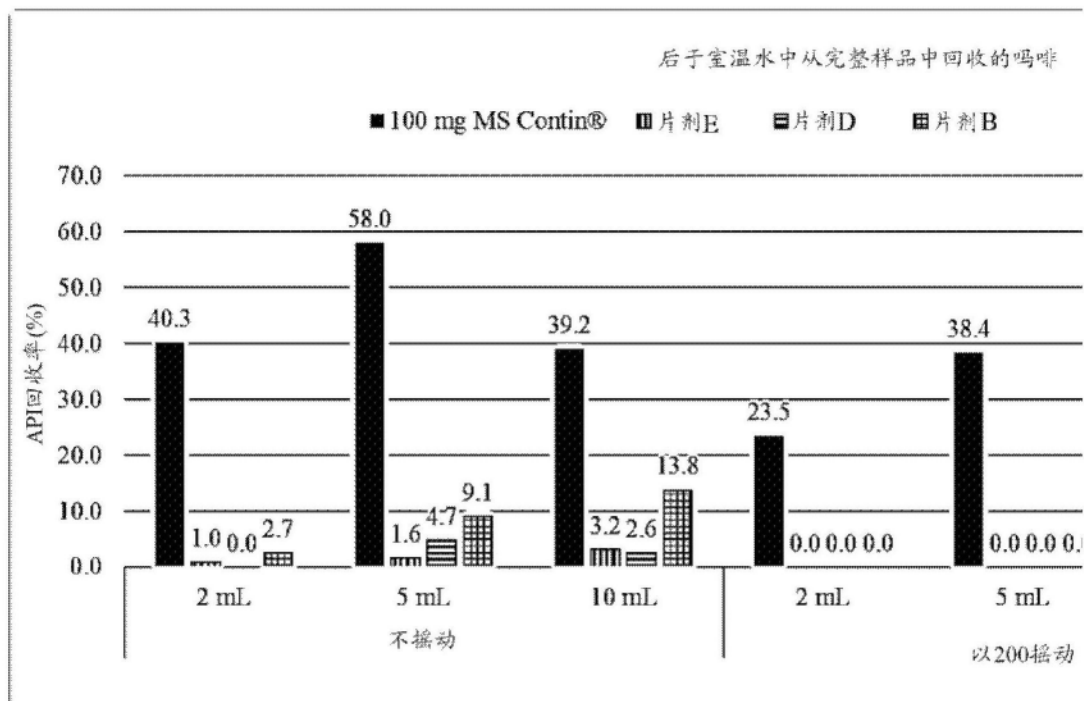


图63

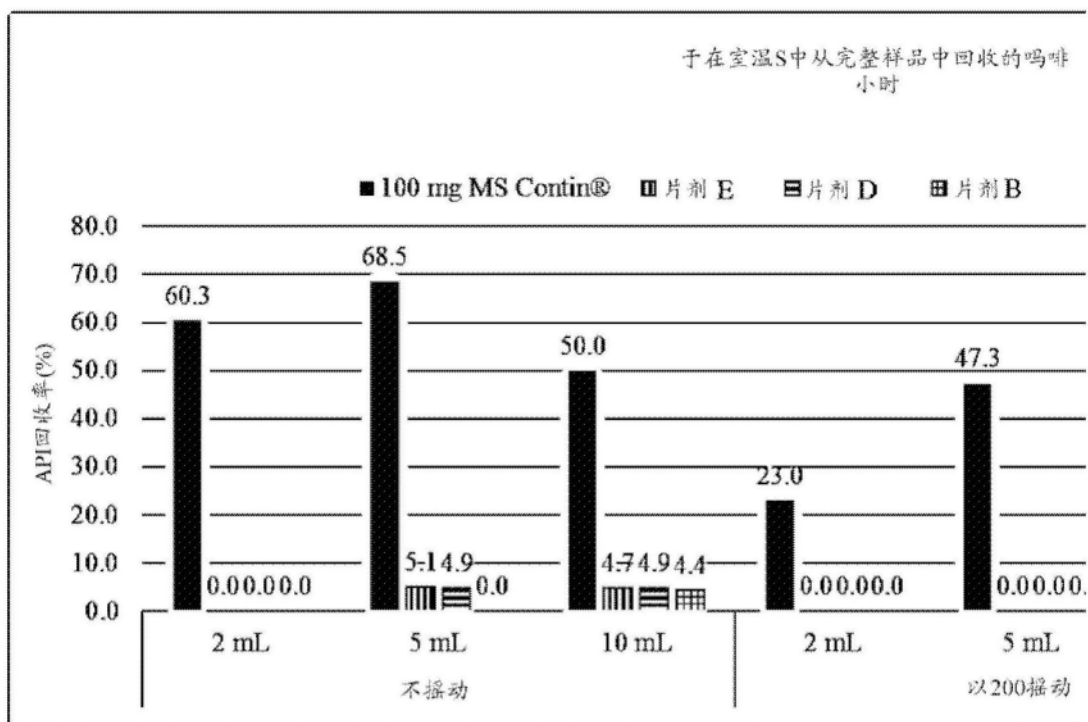


图64

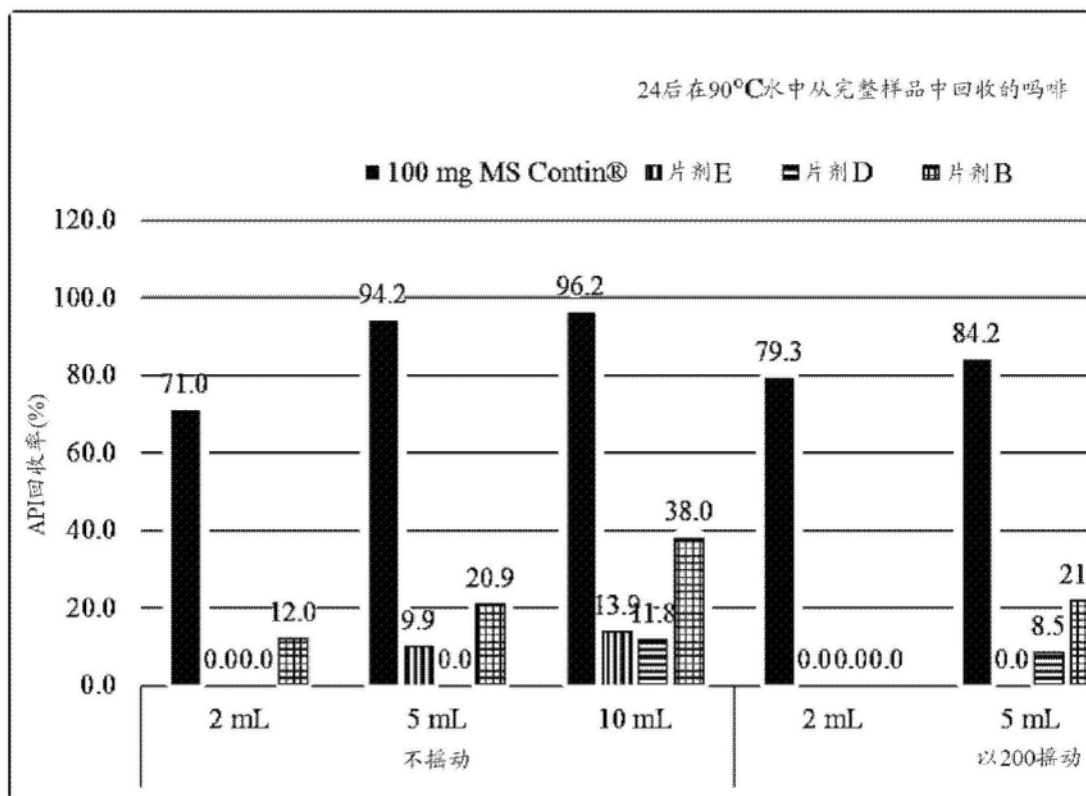


图65

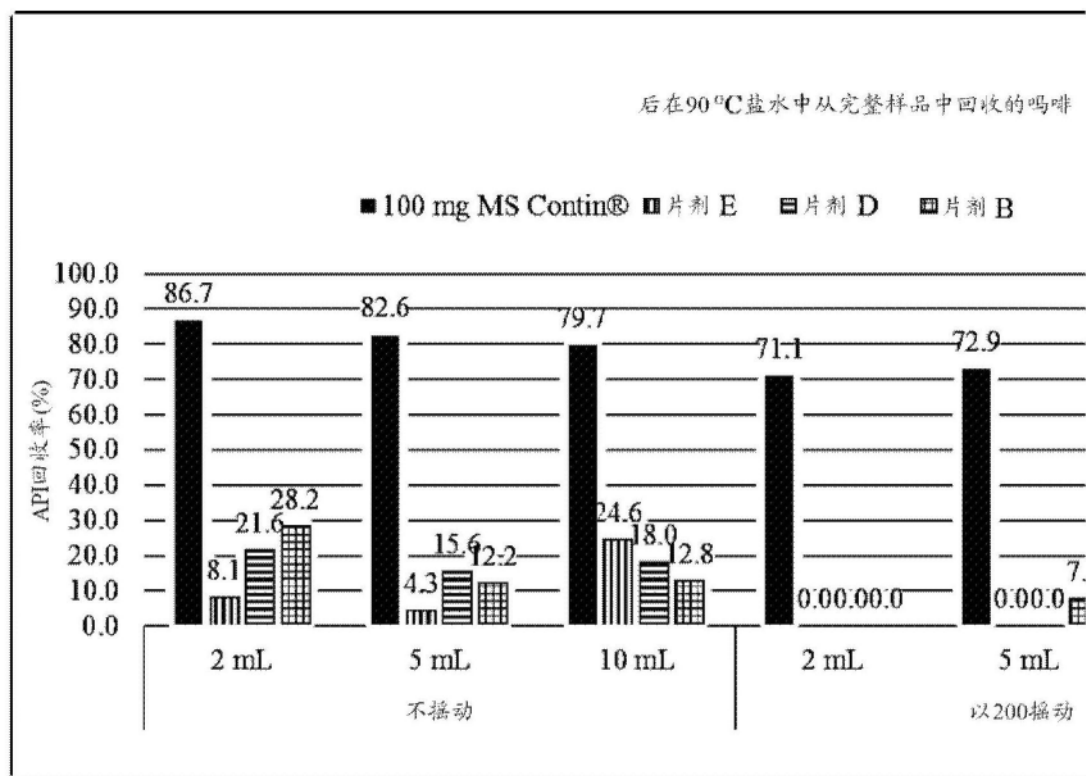


图66

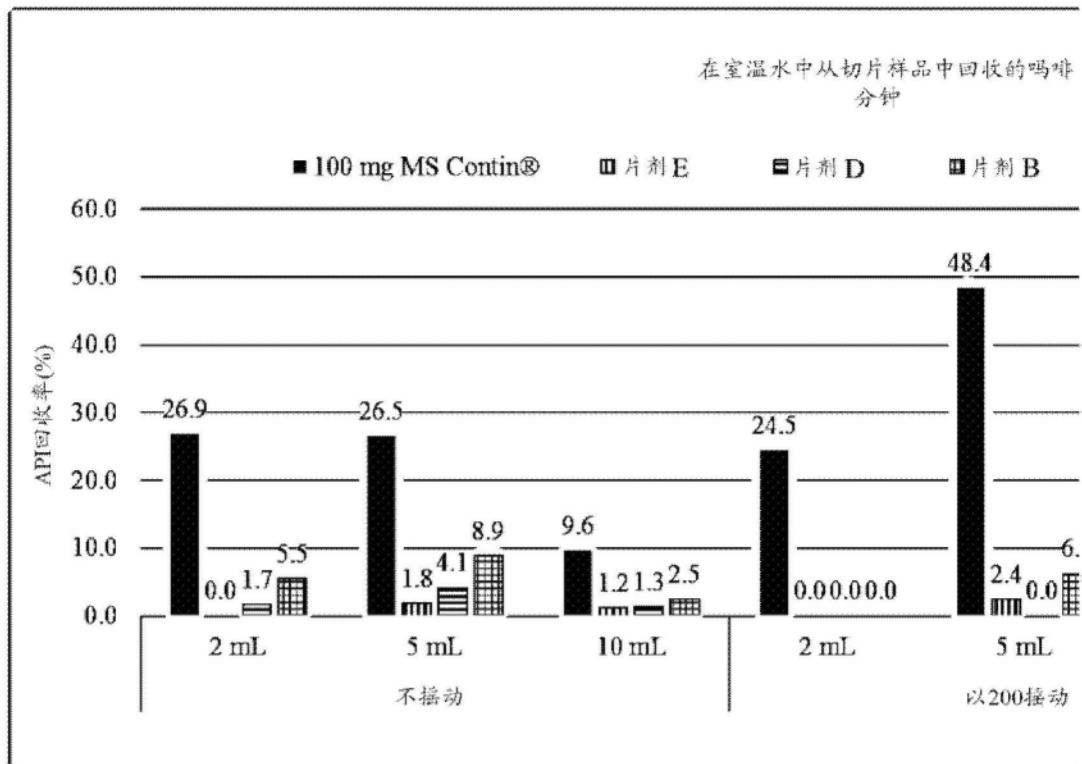


图67

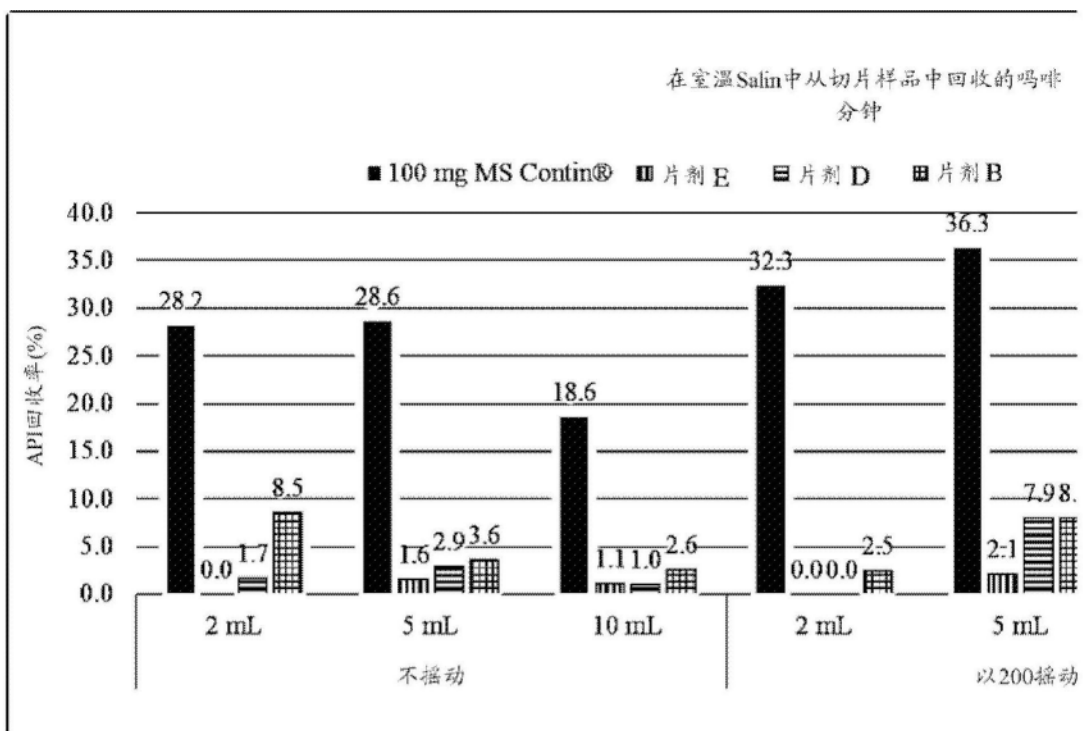


图68

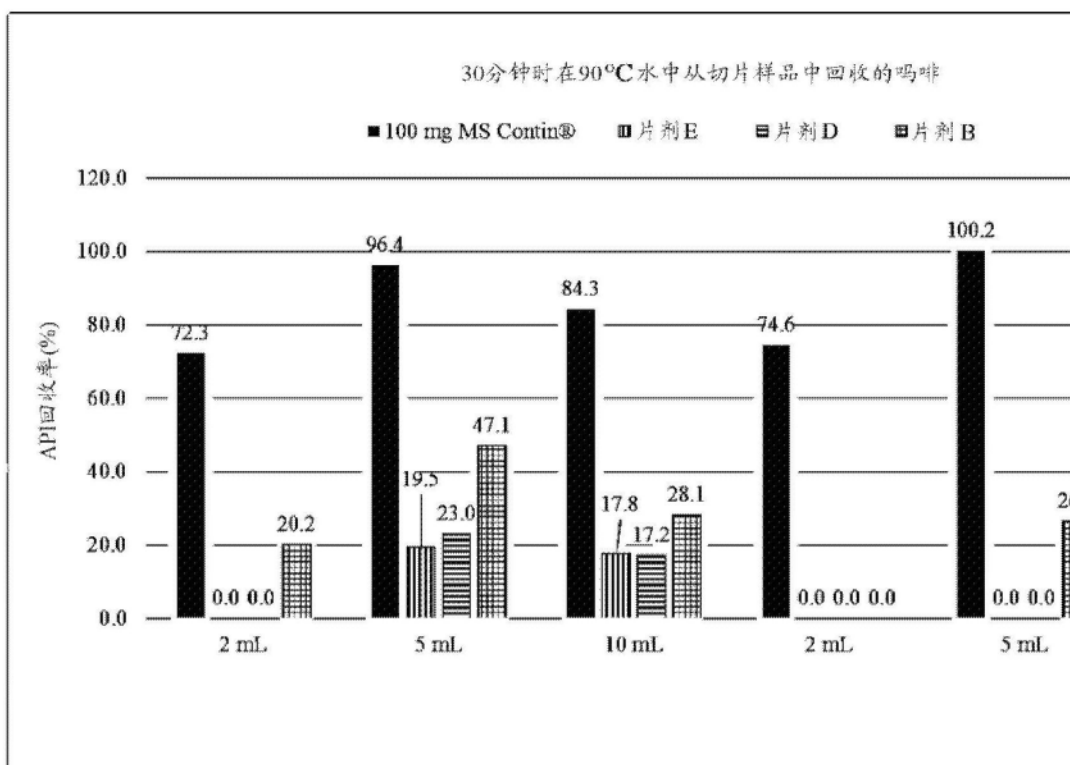


图69

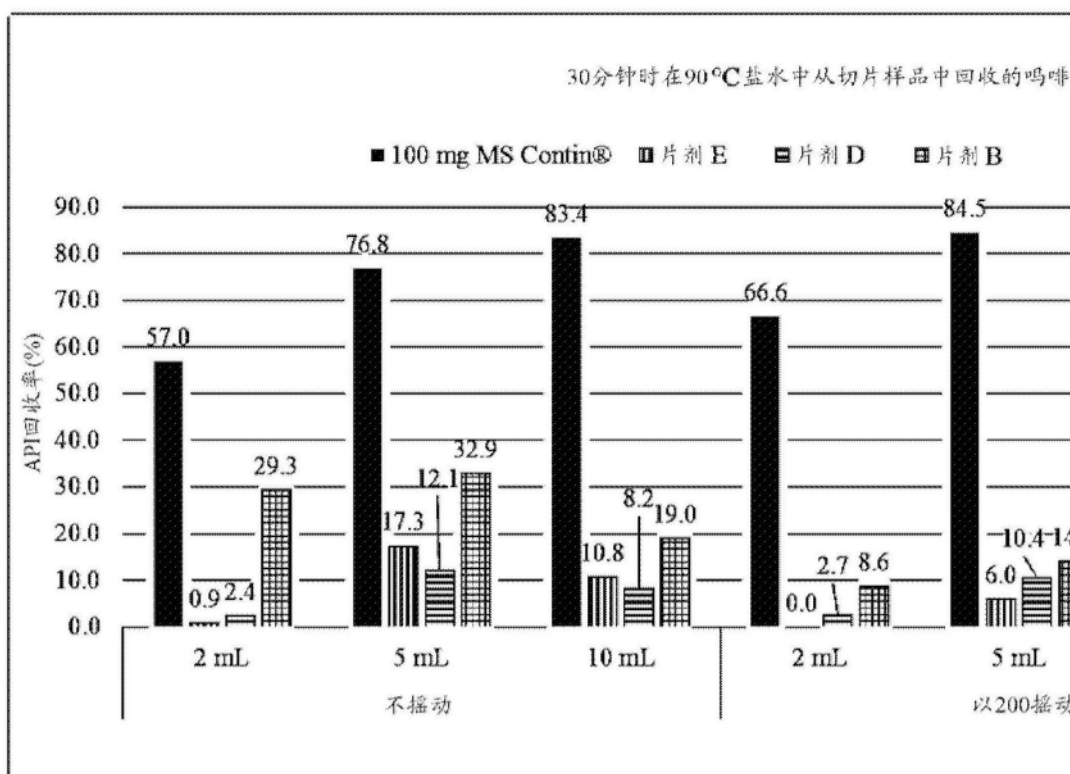


图70

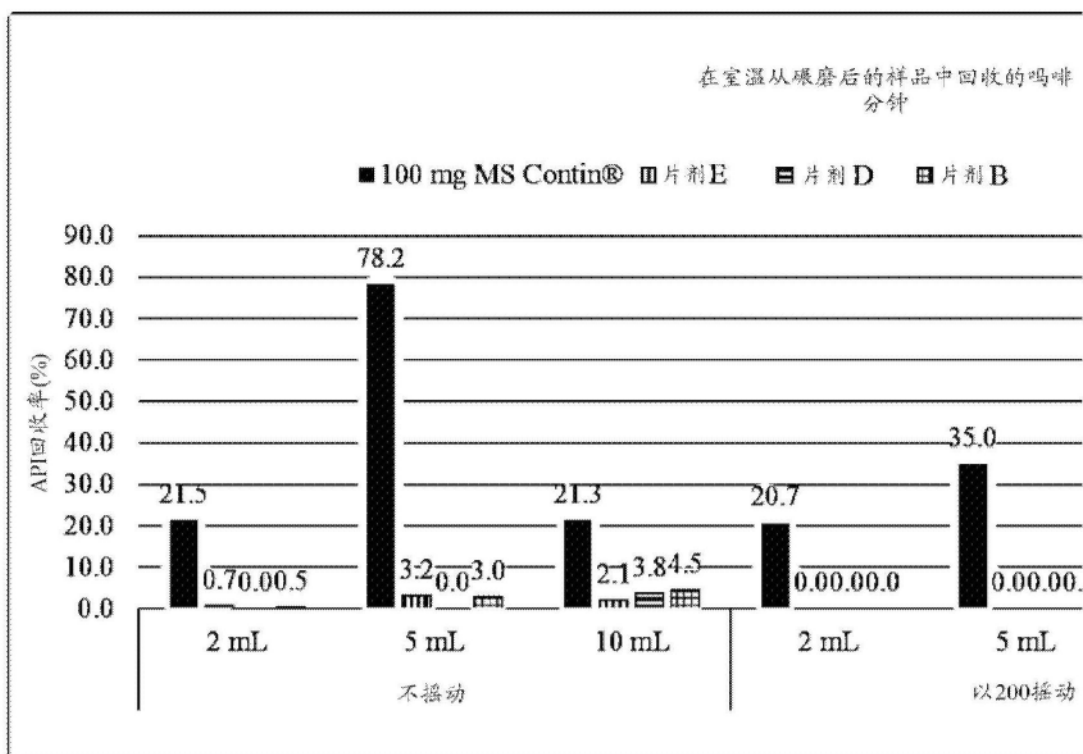


图71

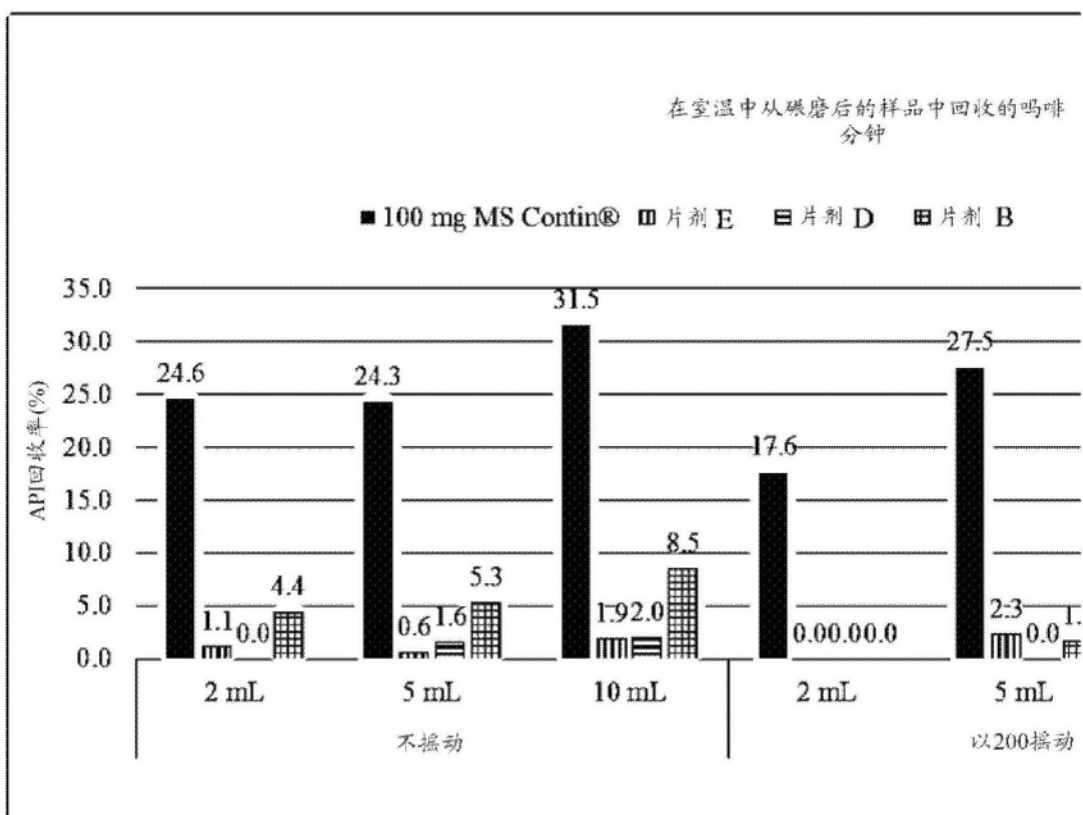


图72

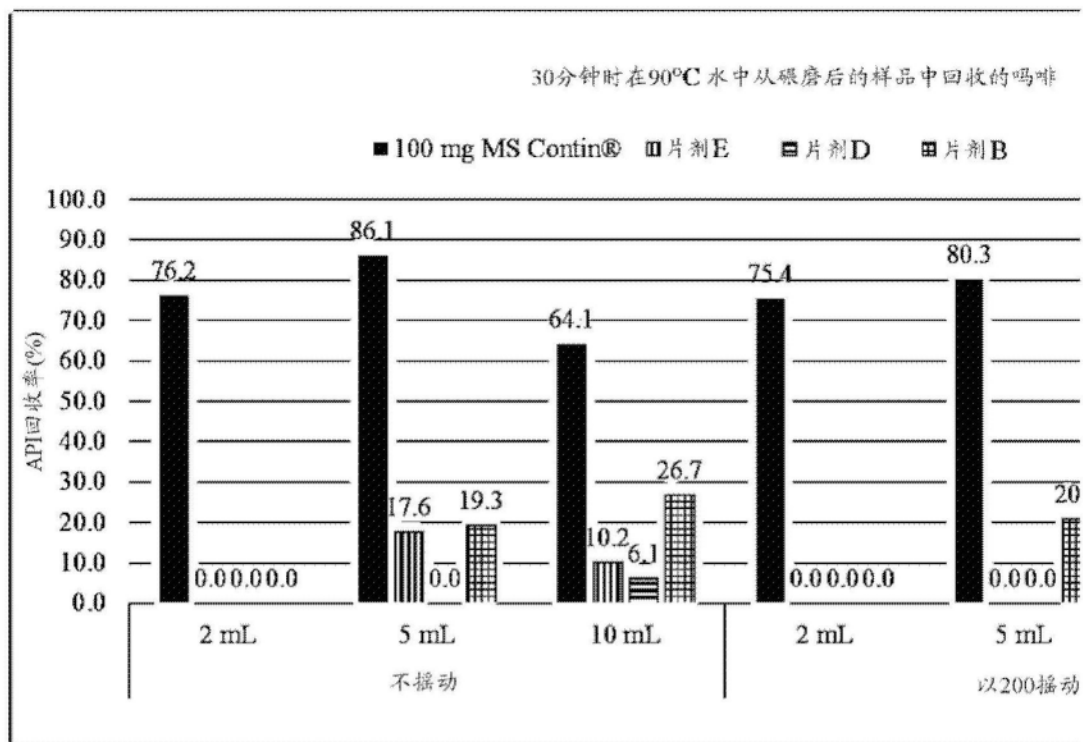


图73

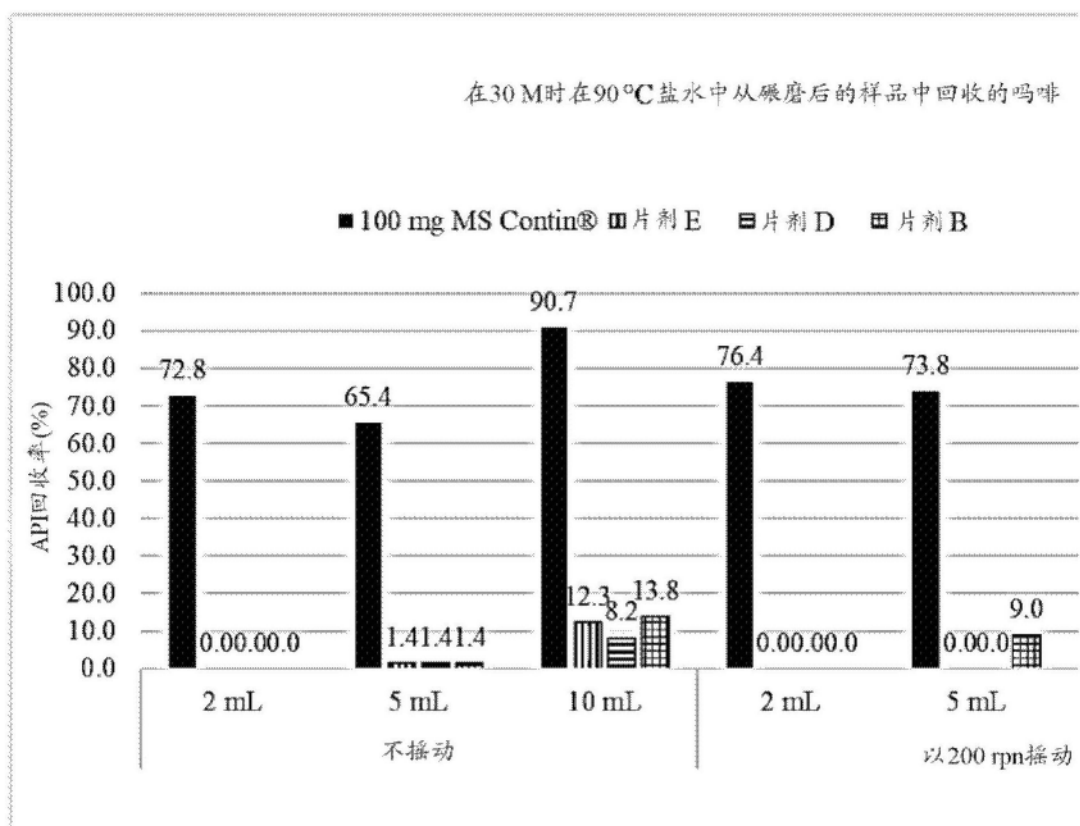


图74

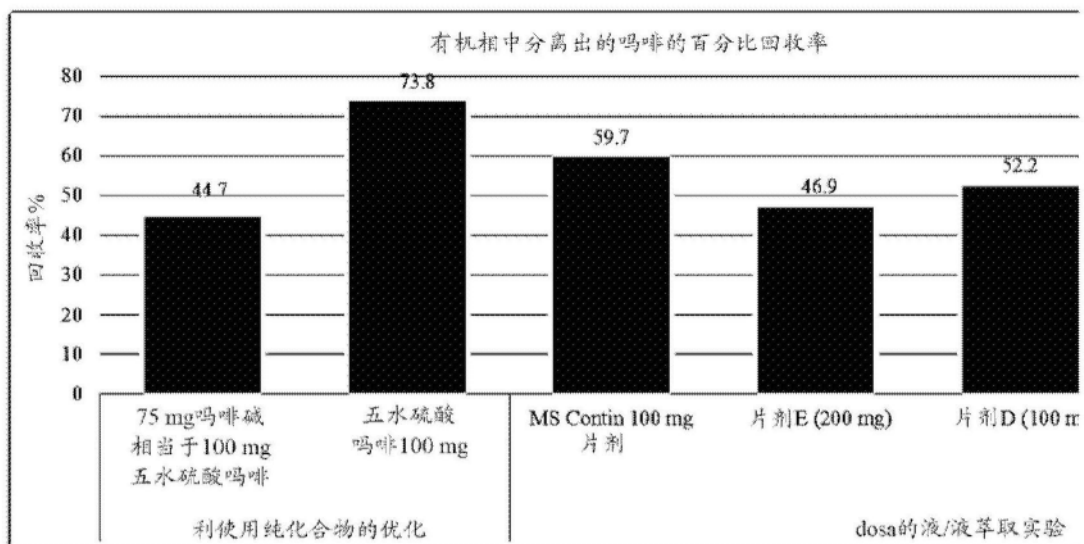


图75

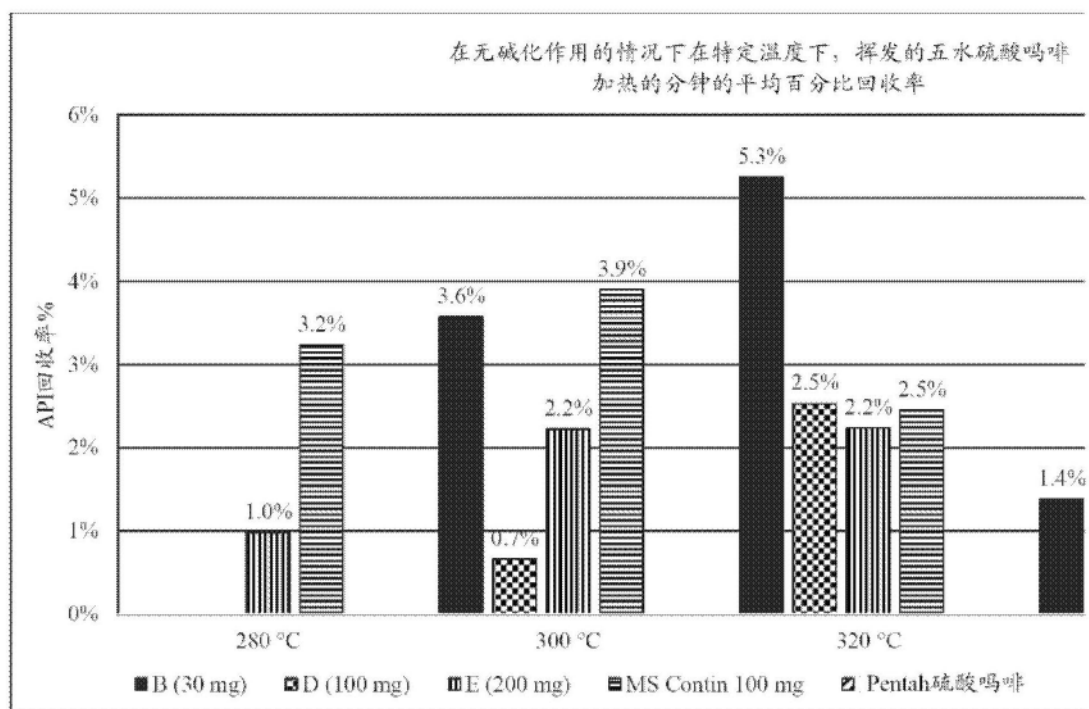


图76

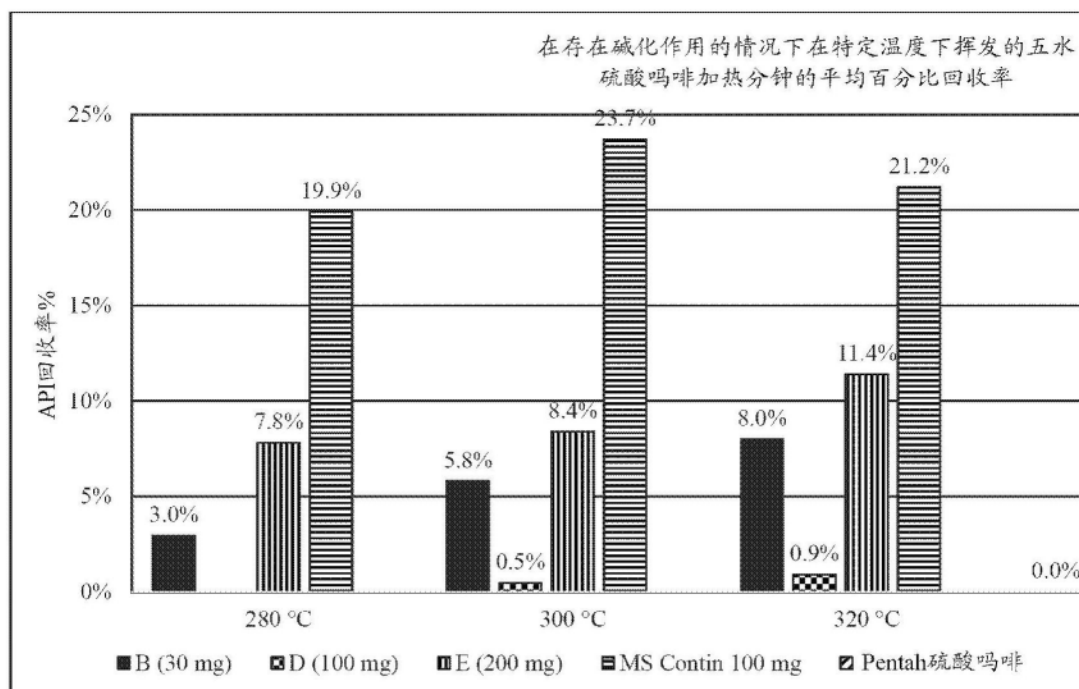


图77

设备：汤匙—Winco®，18/0不锈钢茶匙

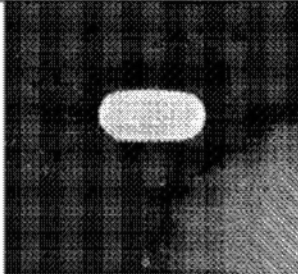
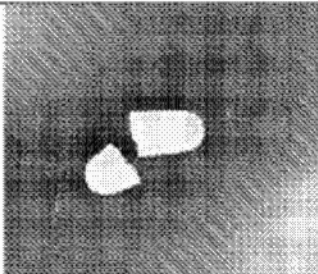
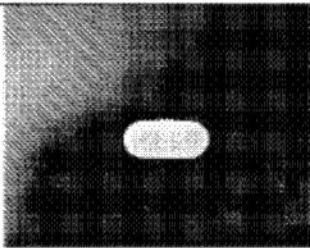
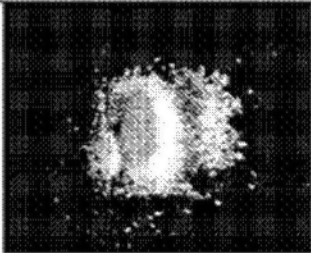
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量 %)
5	B	99.9%	 无变化	不适用
5	D	99.9%	 分为两片	不适用
5	E	100%	 中间开裂的	不适用
5	MS Contin 100mg	97.9%	 容易碎成微细颗粒	(1) 参见 图 78(b)

图78(a)

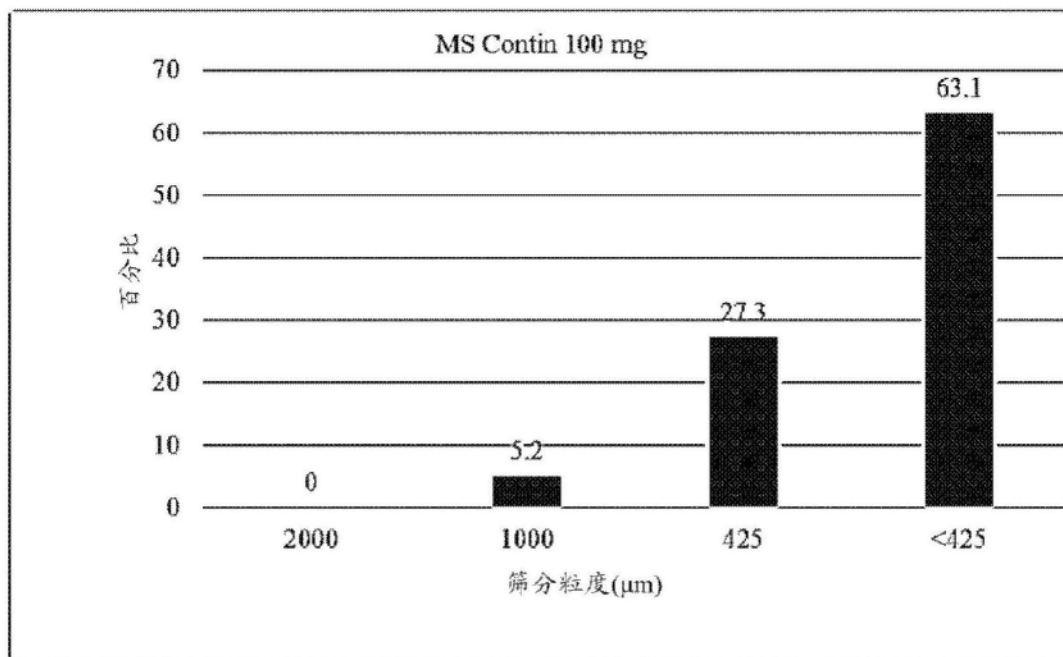


图78(b)

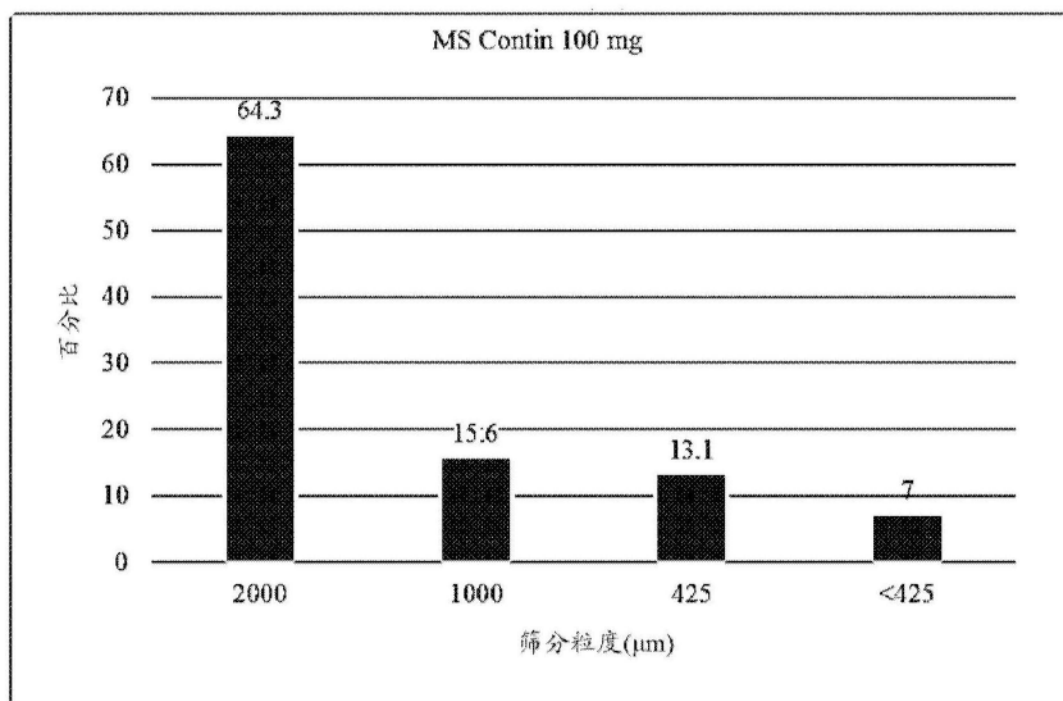


图79(b)

设备：碎丸机—Life Brand

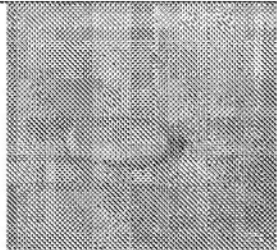
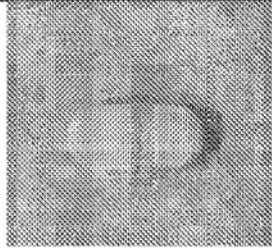
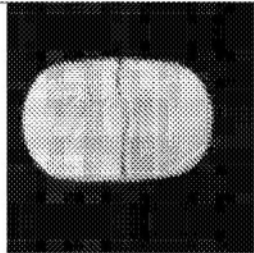
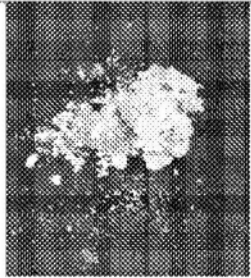
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留 重量%)
5	B	100%	 无变化	不适用
5	D	100%	 中间开裂	不适用
5	E	100%	 中间开裂	不适用
5	MS Contin 100mg	95.0%	 碎成颗粒	(1) 参见图 79(b)

图79(a)

设备：研钵/研杵-CoorsTek®，瓷质陶瓷研钵和研杵 # 60319

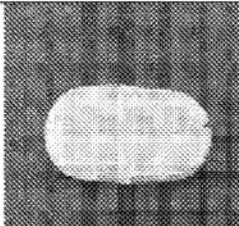
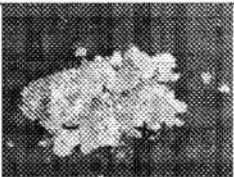
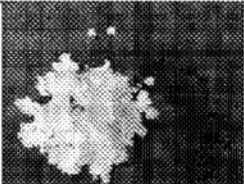
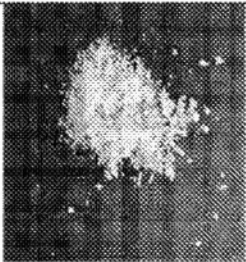
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量%)
5	B	99.7%	 极难研磨。 片剂上的裂缝	不适用
5	D	98.6%	 研磨成碎片	(1)参见图80(b)
5	E	98.6%	 难以研磨， 粘在一起并 研磨成碎片	(2)参见图80(b)
5	MS Conti n 100m g	65.0%	 非常容易研磨成 微细颗粒	(3)参见图80(b)

图80(a)

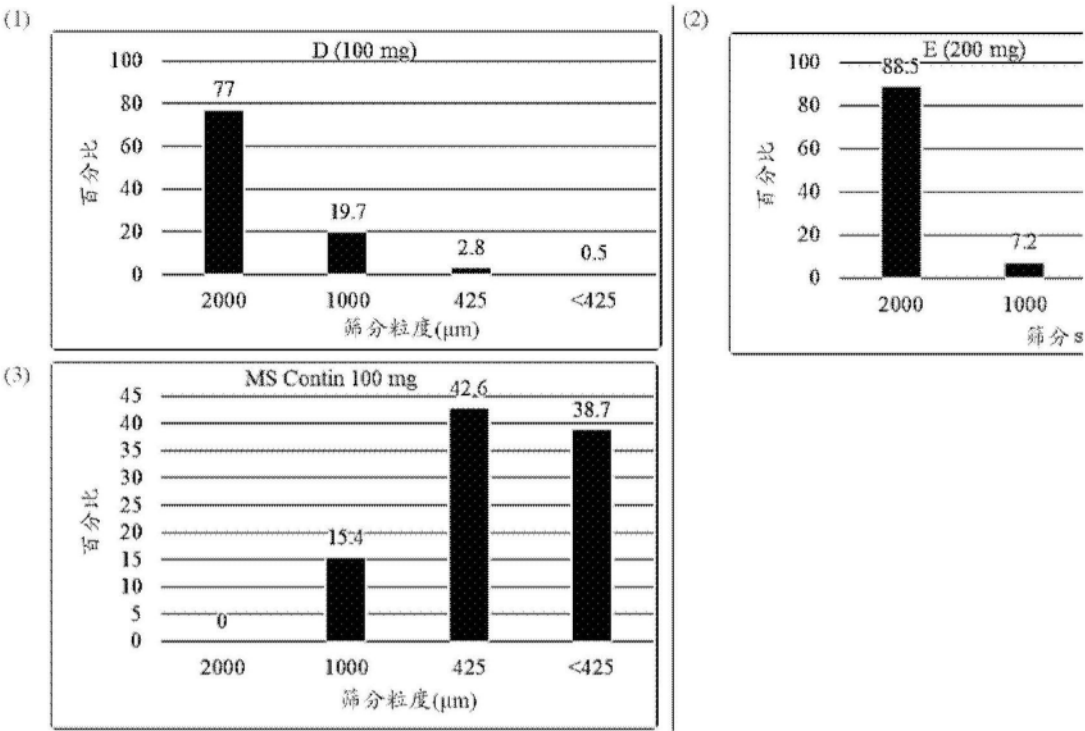


图80(b)

设备：锤子-Tekton®，16盎司木羊角锤

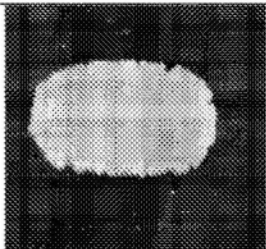
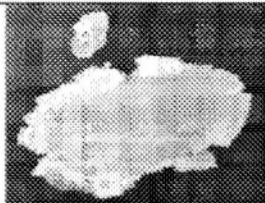
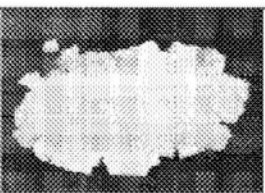
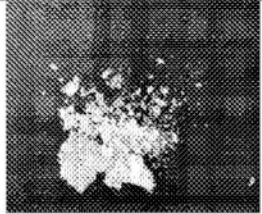
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度(残留 重量%)
1	B	97.2%	 不难得到扁平的， 彩色包衣	不适用
1	D	98.5%	 获得扁平的小块不难	不适用
1	E	98.9%	 获得带有2个小颗粒的 扁平小块并不难	(1)参见图81(b)
1	MS Contin 100mg	97.7%	 片剂非常容易 破碎成小块， 有些块会卡在锤子上	(2)参见图81(b)

图81(a)

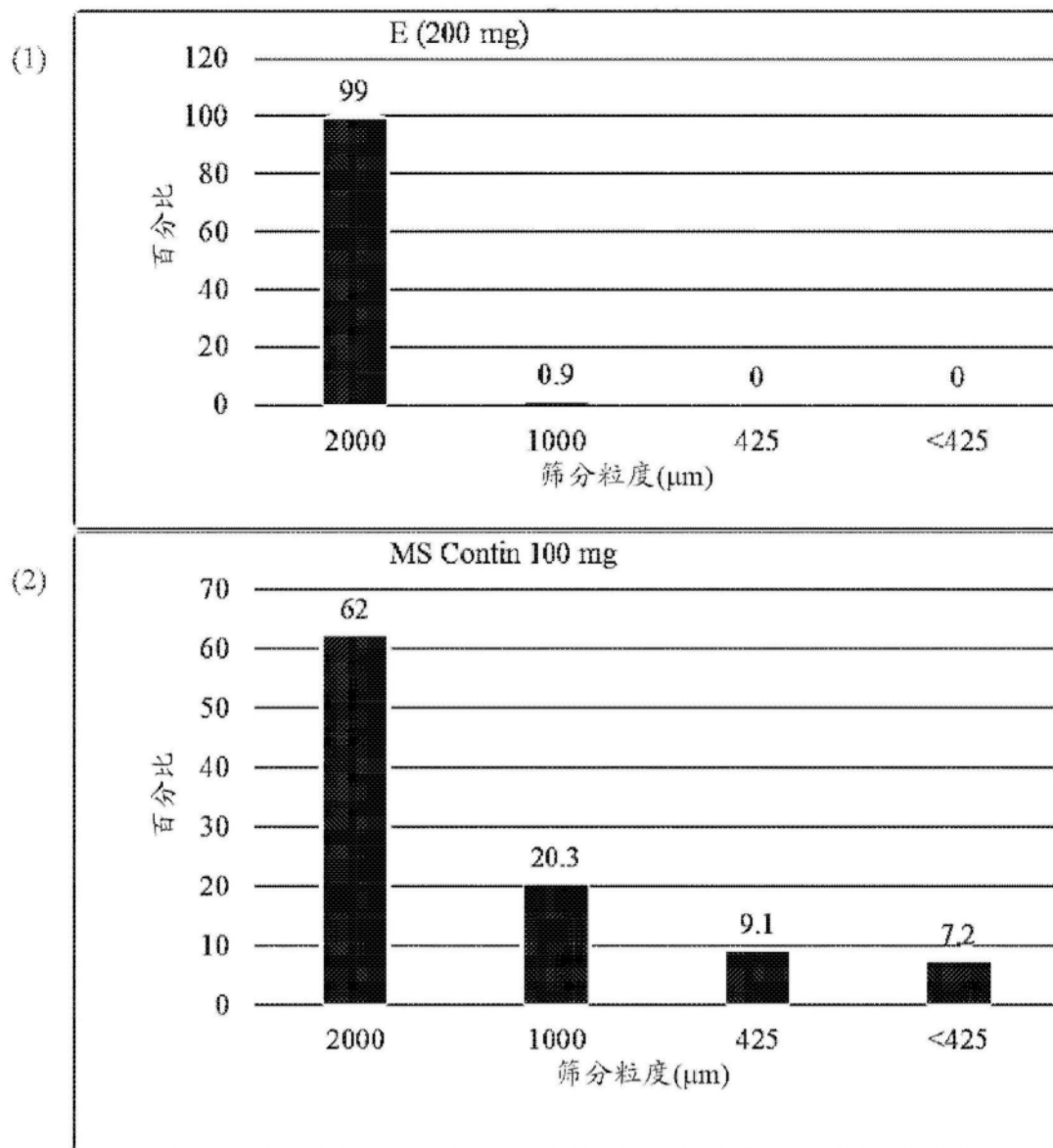


图81(b)

设备：脚铰—Ultra Pedi工具

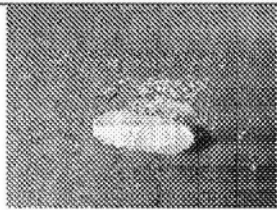
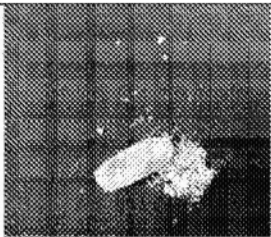
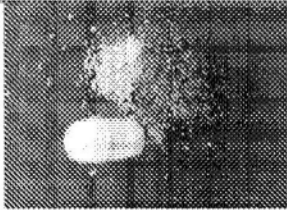
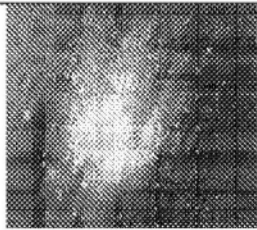
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量%)
5	B	98.7%	 难以磨碎	(1)参见图82(b)
5	D	95.8%	 难以磨碎	(2)参见图82(b)
5	E	98.3%	 难以磨碎	(3)参见图82(b)
5	MS Contin 100mg	93.7%	 非常容易磨碎	(4)参见图82(b)

图82(a)

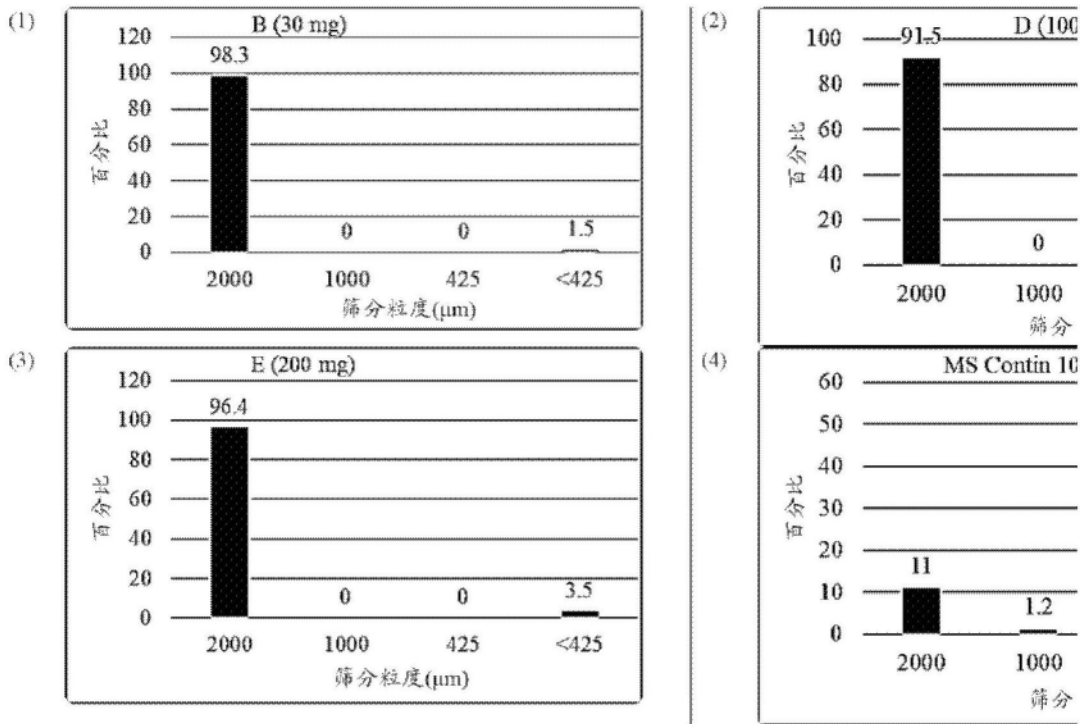


图82(b)

设备：食物磨碎机 - Microplane®, 5100506, 18/8规不锈钢刀片

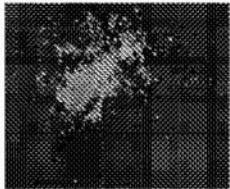
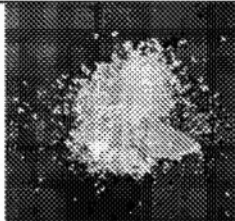
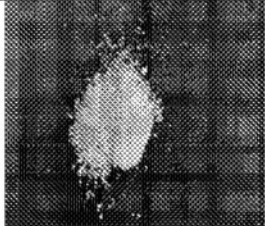
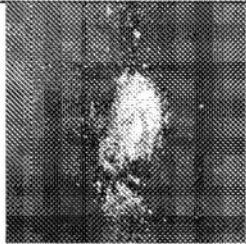
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量%)
5	B	99.1%	 难以磨碎并 保持片剂	(1)参见图83(b)
5	D	98.7%	 难以磨碎	(2)参见图83(b)
5	E	99.0%	 难以磨碎	(3)参见图83(b)
5	MS Contin 100mg	98.0%	 容易磨碎但 难以保持片剂	(4)参见图83(b)

图83(a)

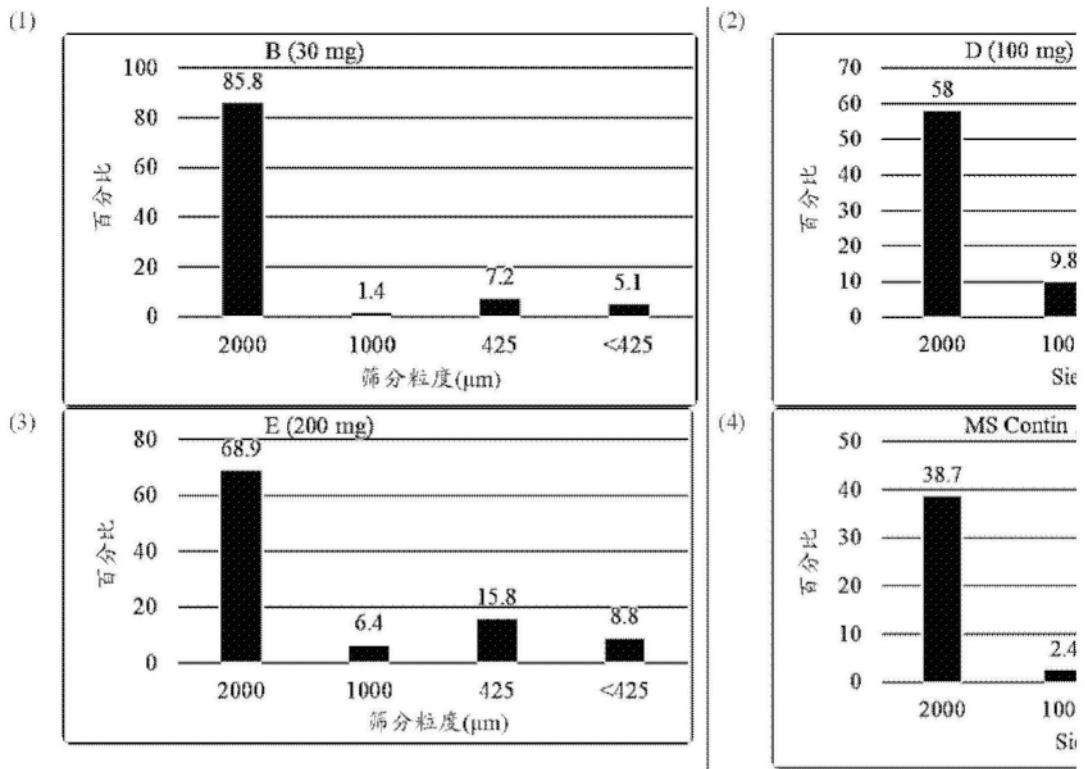


图83(b)

设备: 剃须刀-GEM®, 不锈钢无涂层单刃工业品

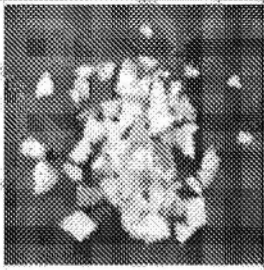
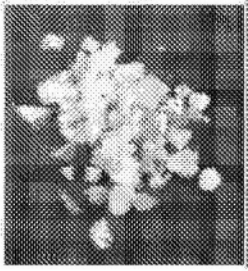
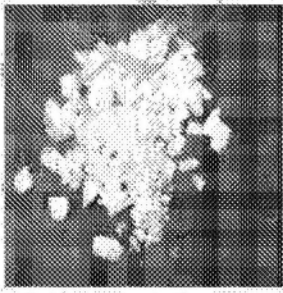
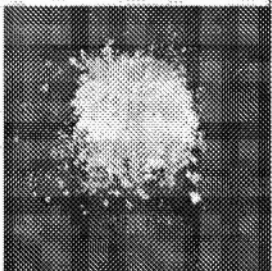
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量%)
5	B	99.5%	 能够切成碎片	(1)参见图 84(b)
5	D	99.4%	 能够切成碎片	(2)参见图 84(b)
5	E	100%	 能够切成碎片	(3)参见图 84(b)
5	MS Contin 100mg	98.2%	 非常容易切成小颗粒	(4)参见图 84(b)

图84(a)

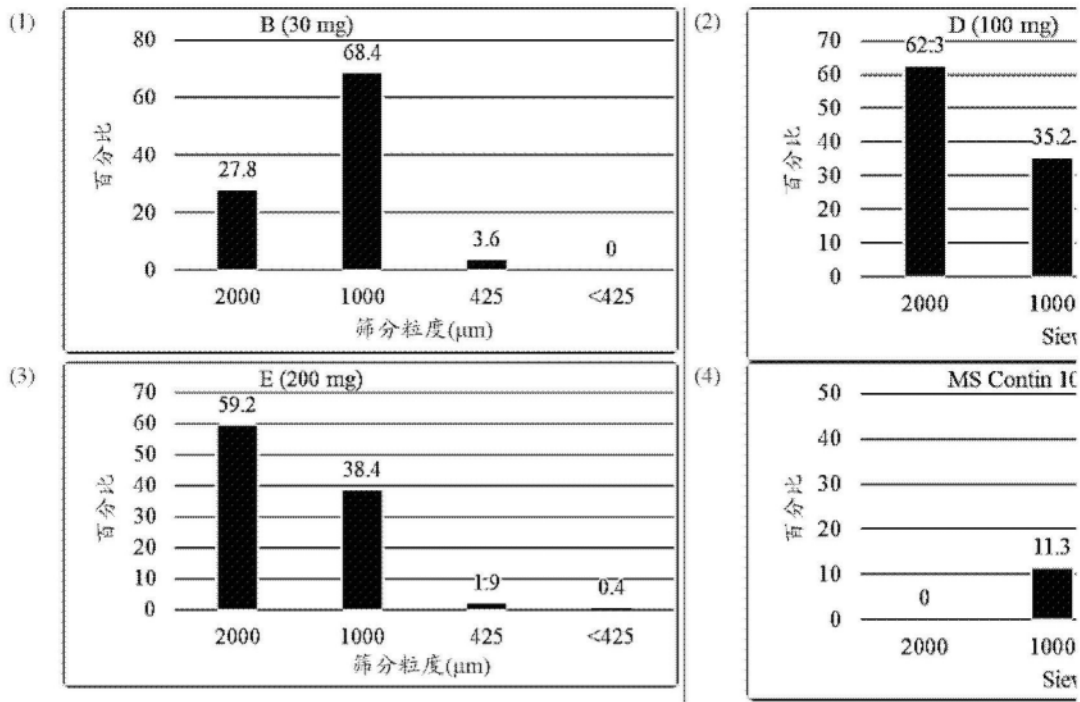


图84(b)

装置：香料研磨机-Waring® 商用型号WSG30

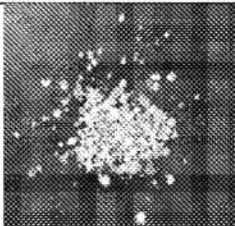
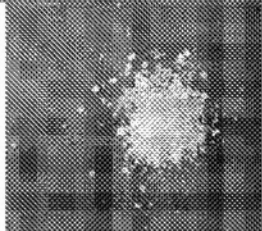
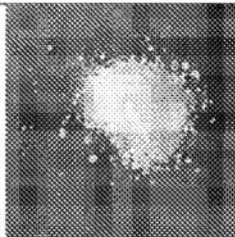
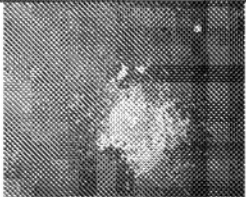
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量%)
1	B	90.7%	 容易研磨成微细颗粒	(1) 参见图85(b)
1	D	92.4%	 容易研磨成微细颗粒	(2) 参见图85(b)
1	E	91.4%	 容易研磨成微细颗粒	(3) 参见图85(b)
1	MS Contin 100mg	79.2%	 容易研磨成微细颗粒	(4) 参见图85(b)

图85(a)

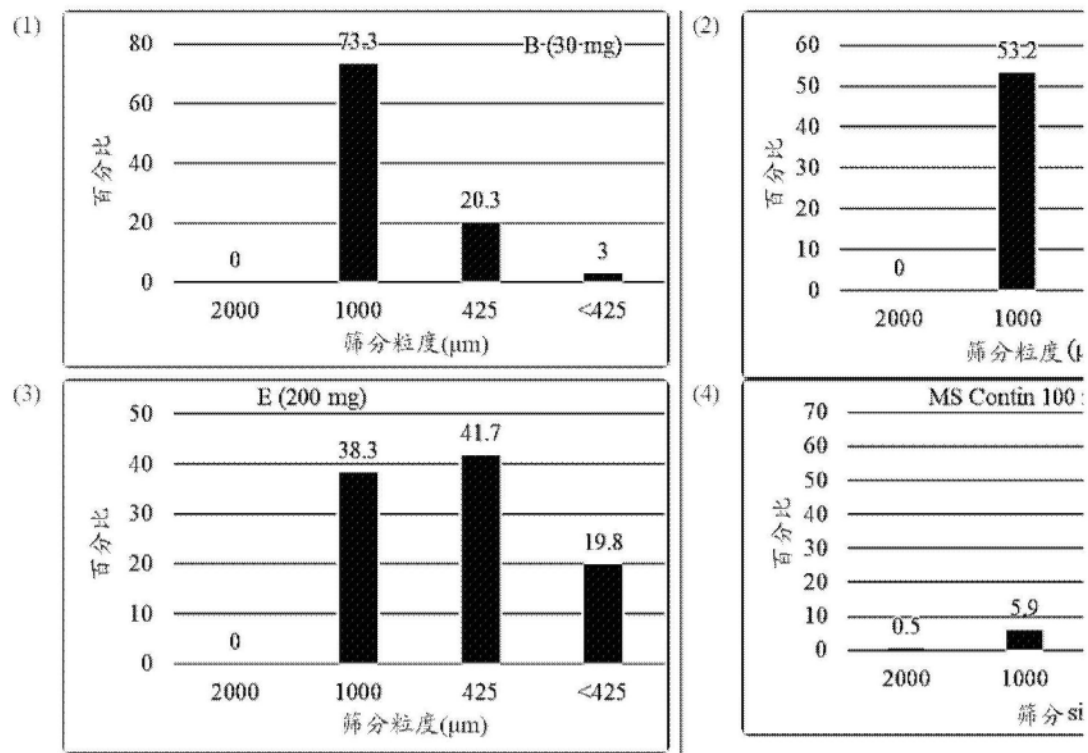


图85(b)

设备: 咖啡研磨机 Krups®

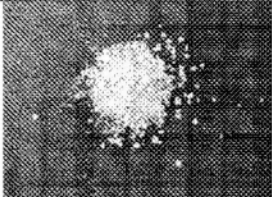
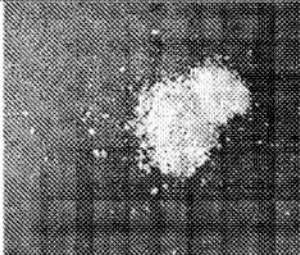
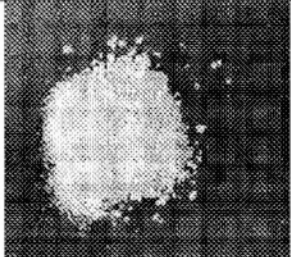
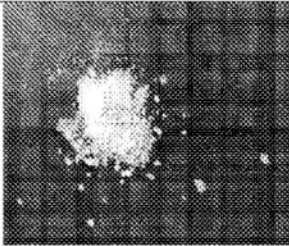
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度 (残留重量%)
1	B	89.8%	 容易研磨	(1) 参见图86(b)
1	D	91.3%	 容易研磨	(2) 参见图86(b)
1	E	91.4%	 容易研磨	(3) 参见图86(b)
1	MS Contin 100mg	83.8%	 非常容易研磨	(4) 参见图86(b)

图86(a)

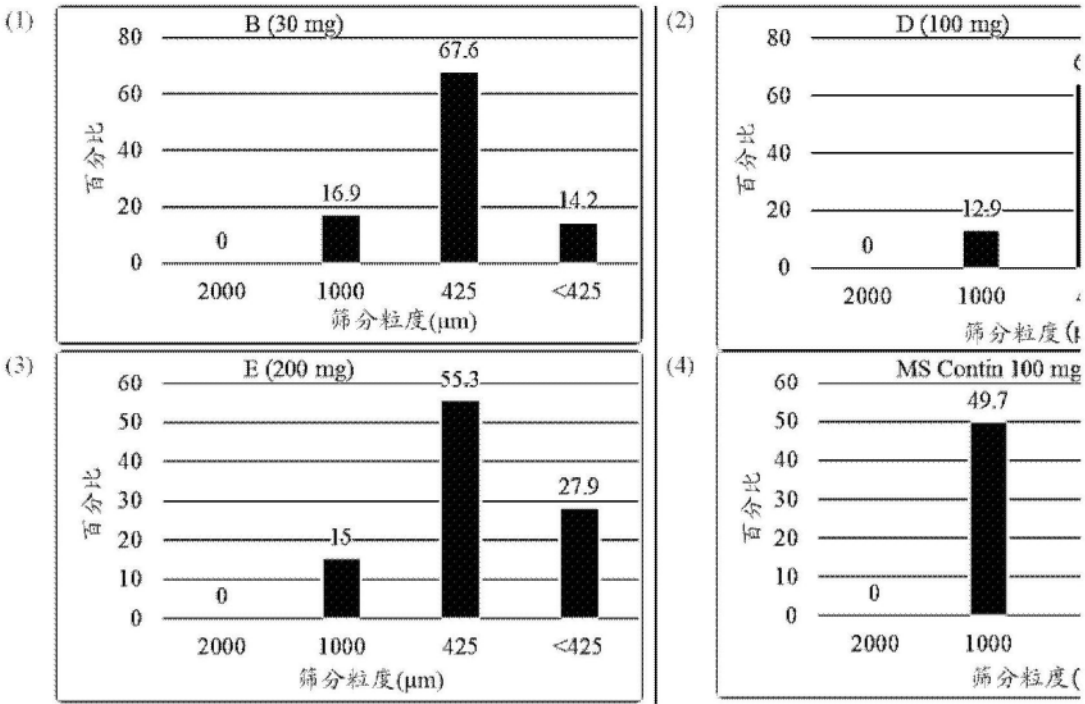


图86(b)

设备：碾磨机-IKA® A11 basic

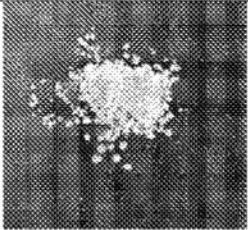
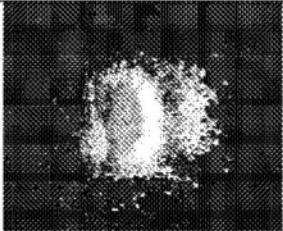
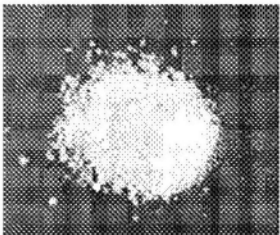
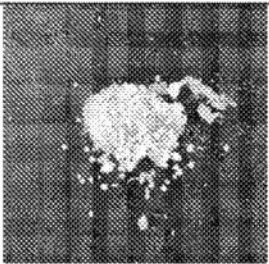
时间 (分钟)	片剂	回收率% (总重量)	结果	粒度(残留 重量%)
1	B	90.0%	 被研磨成较小的颗粒	(1)参见图87(b)
1	D	91.8%	 被研磨成较小的颗粒	(2)参见图87(b)
1	E	93.2%	 被研磨成较小的颗粒	(3)参见图87(b)
1	MS Contin 100mg	86.4%	 被研磨成较小的颗粒	(4)参见图87(b)

图87(a)

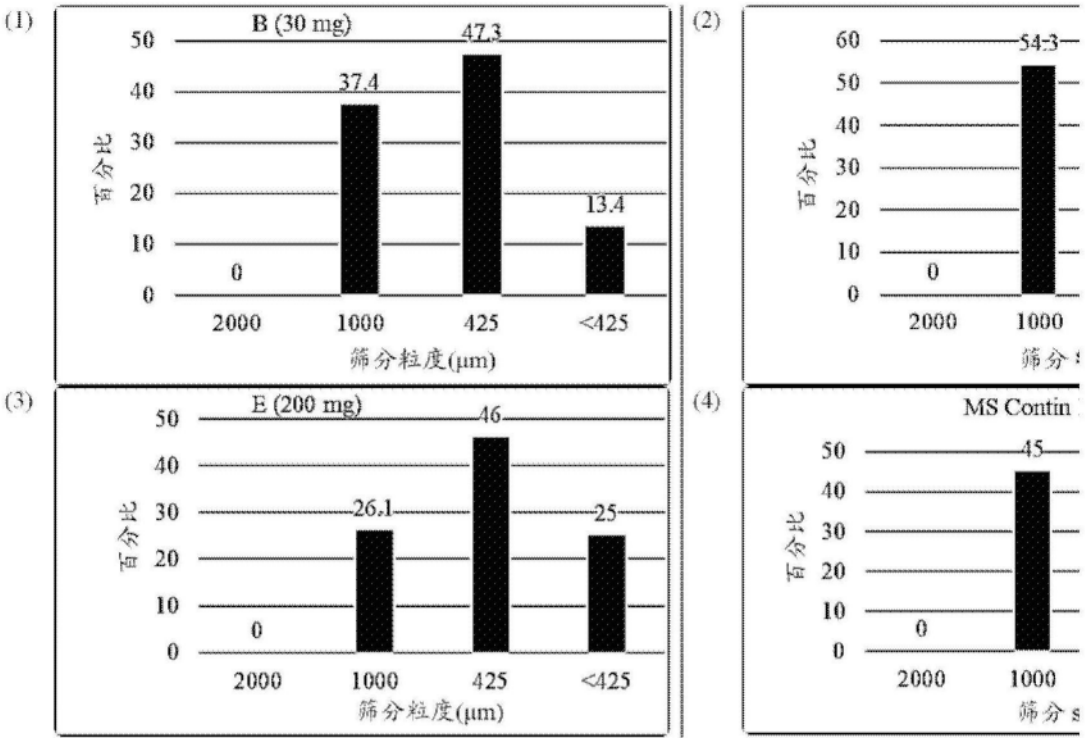


图87(b)

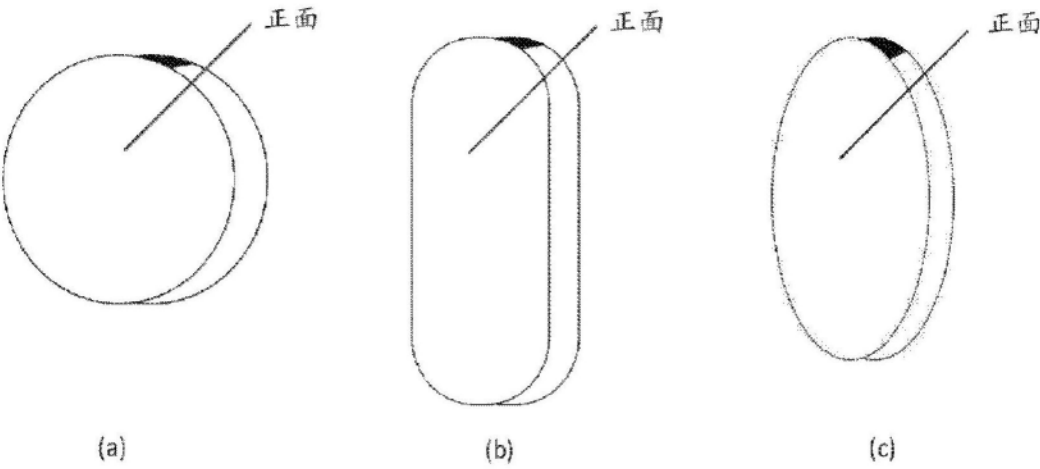


图88

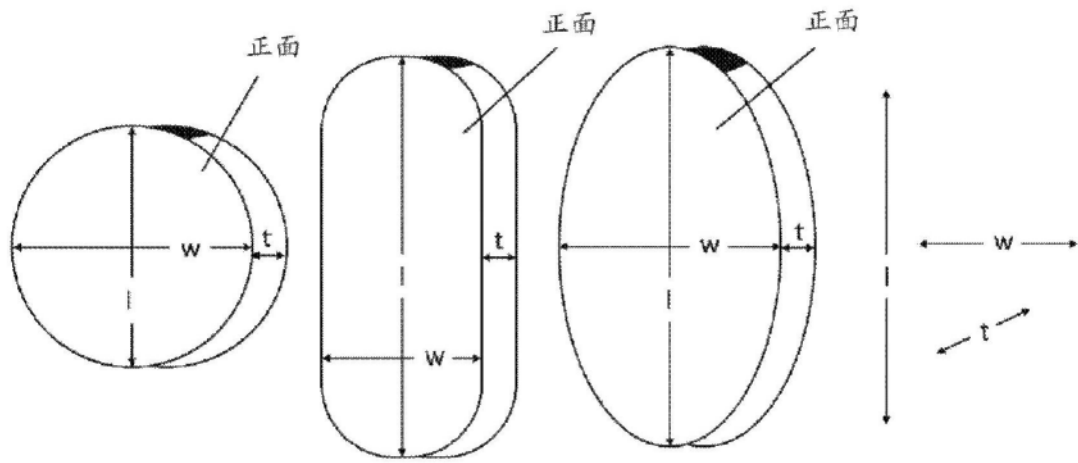


图89

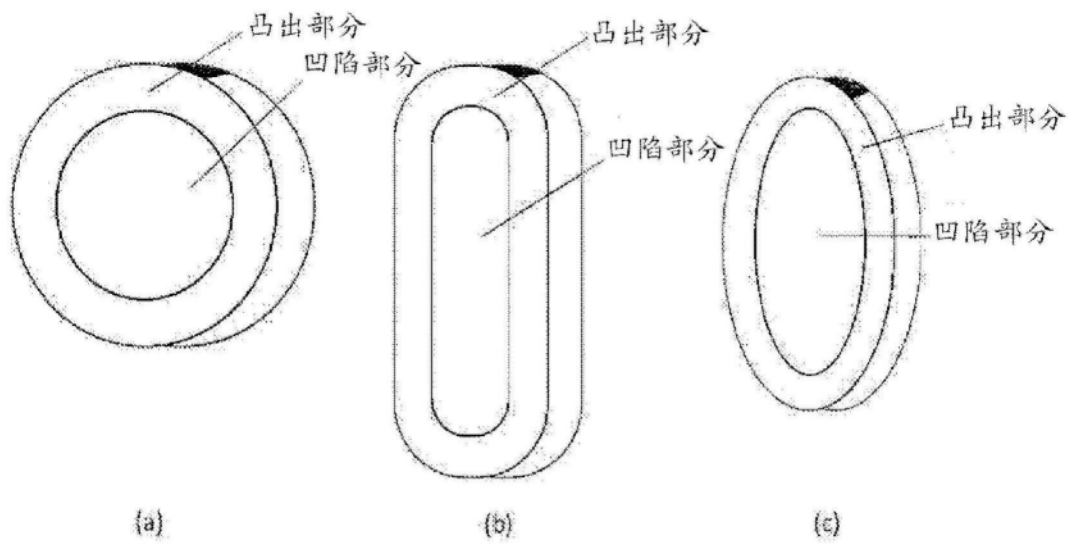


图90

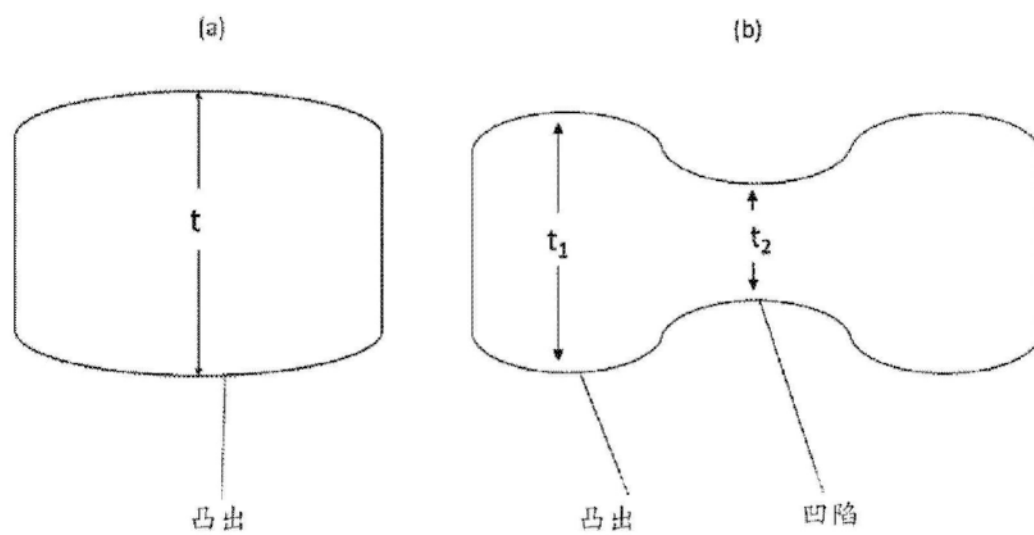


图91

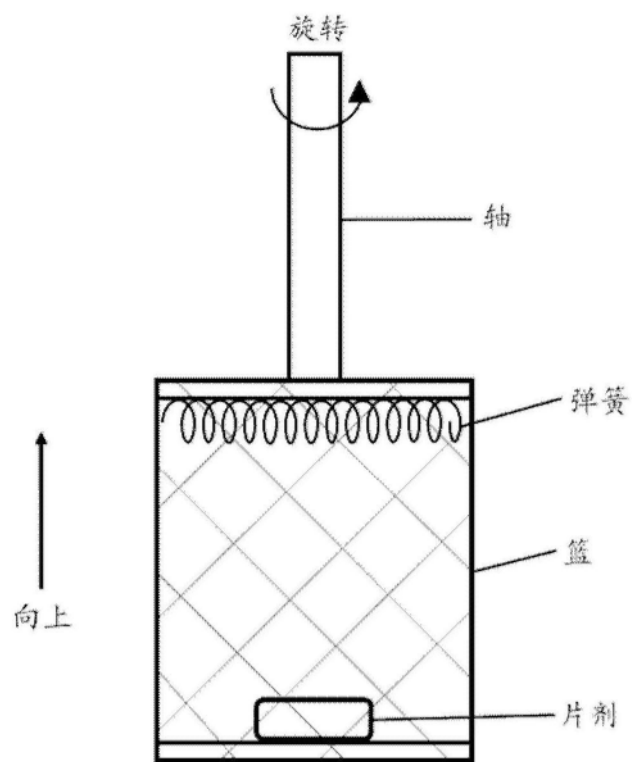


图92

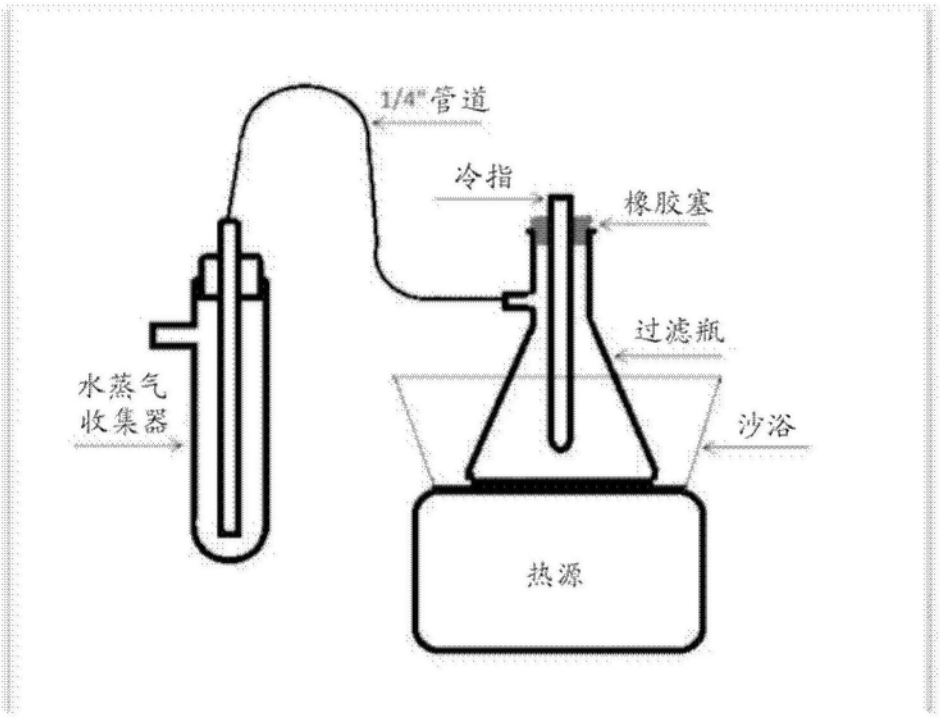


图93

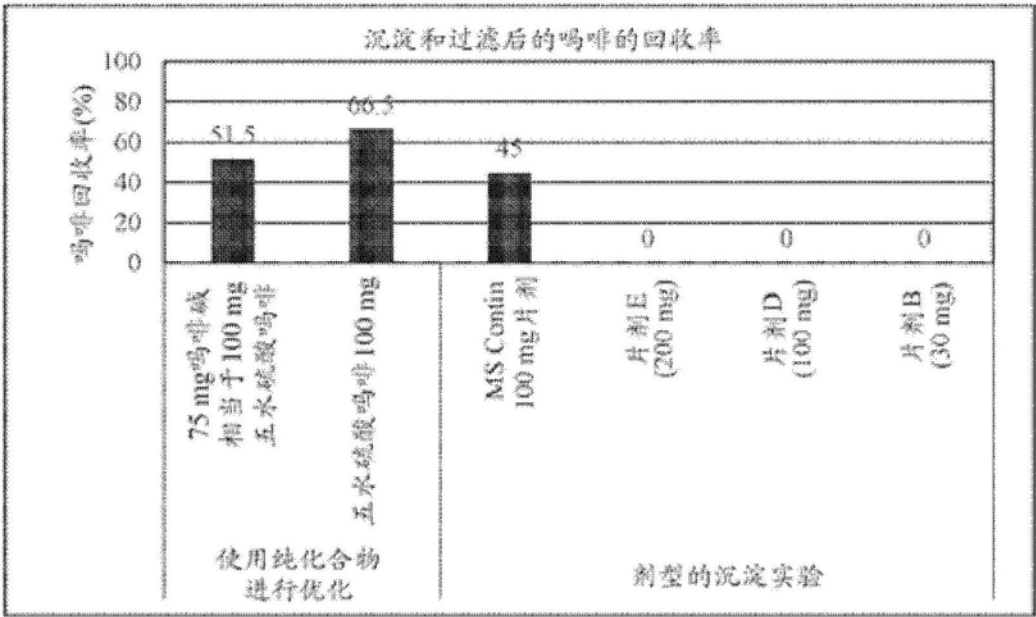


图94

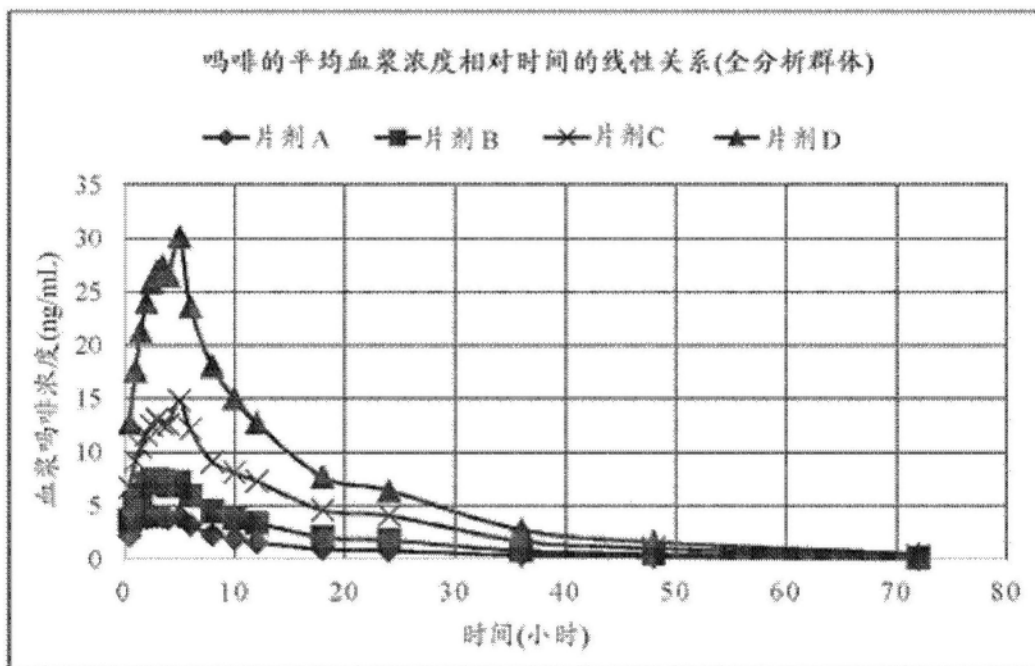


图95a

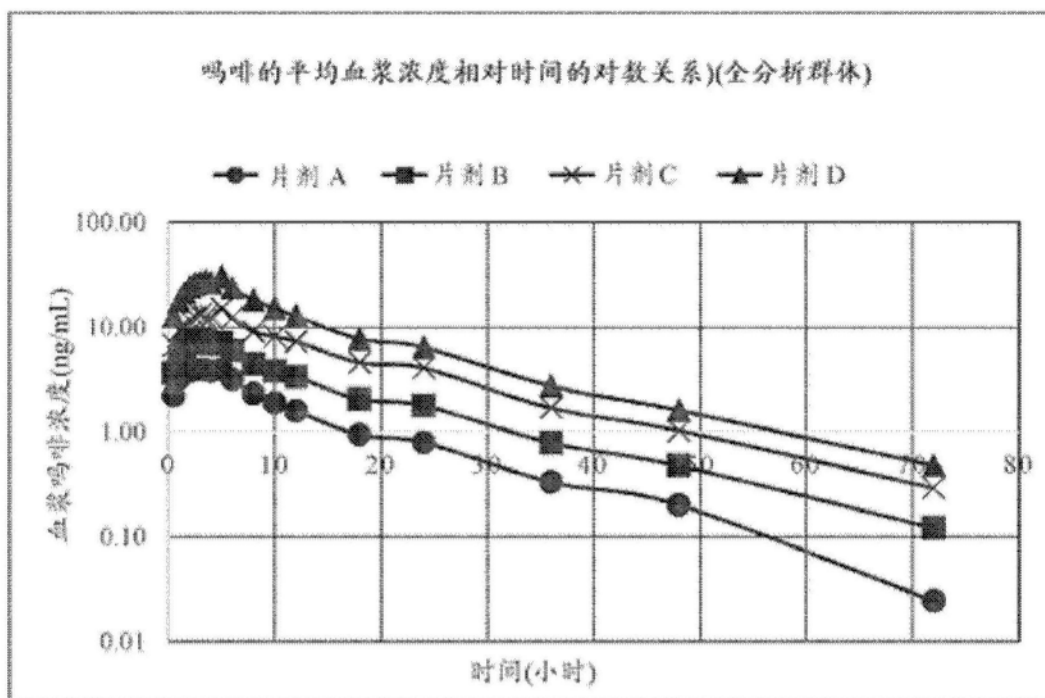
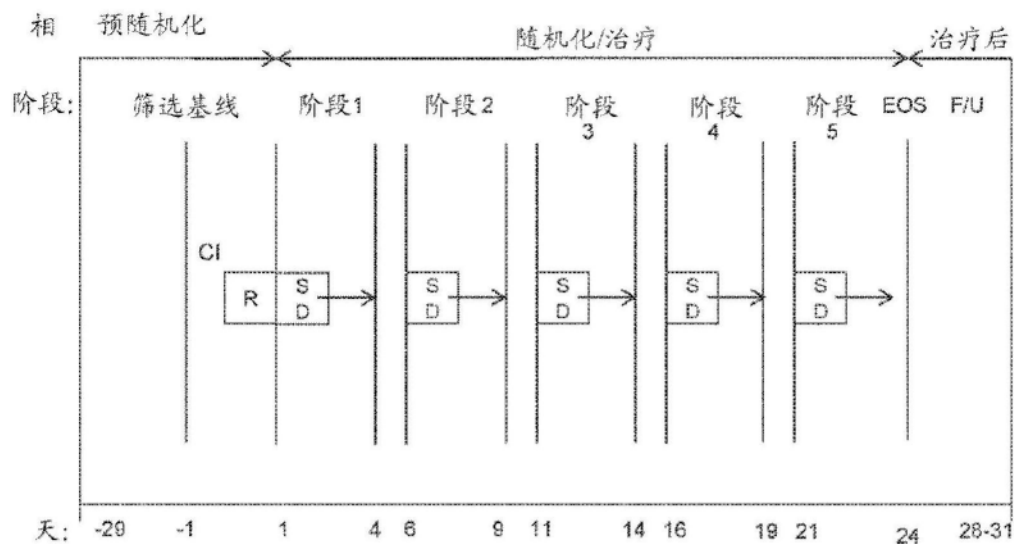


图95b



研究药物施用之间的至少5天清除期。CI=检入只在阶段1进行，但如果受试者在阶段之间(在他们的清除期期间)离开单位，则他们将需要在每个阶段进行检入。R=随机化(仅时段1)。SD=研究药物施用 EOS=研究结束：本次访问将在本次应用中最后一次给药后或MS Contin®给药后3天(72小时)；最后一次用硫酸吗啡口服溶液(IR)给药后1天(24小时)进行；或提早中止研究。

图96

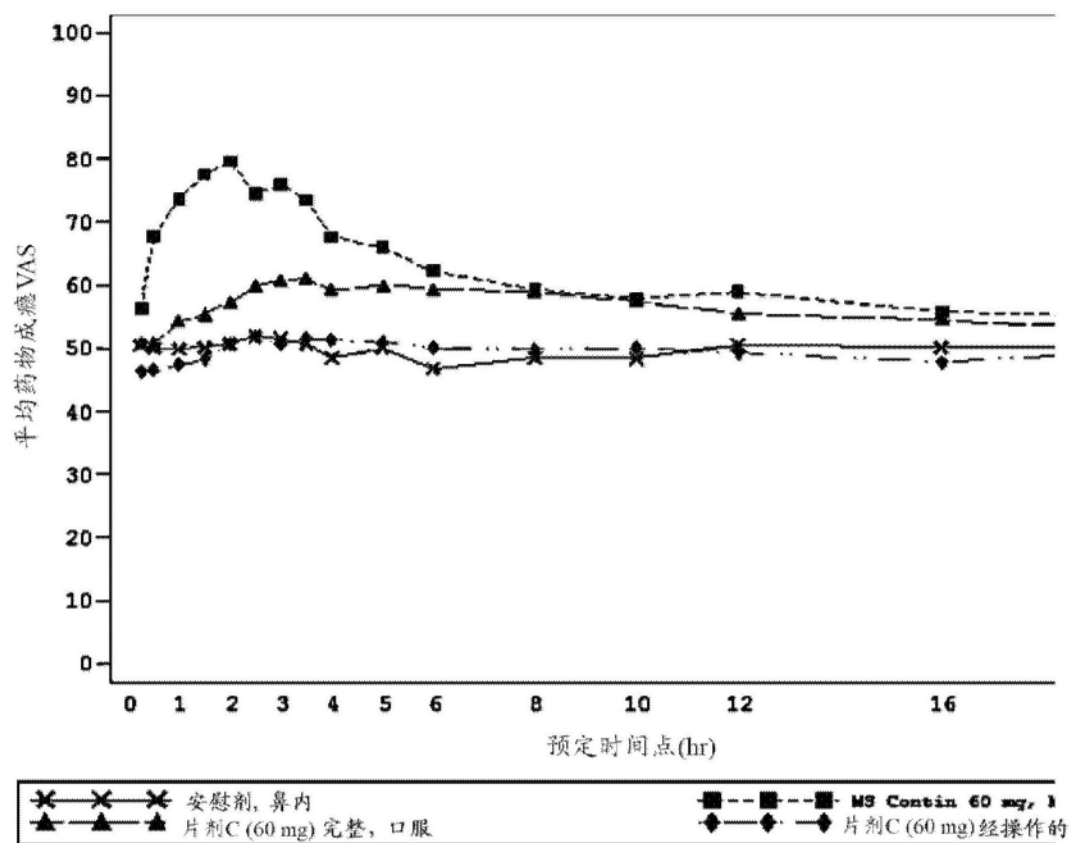


图97

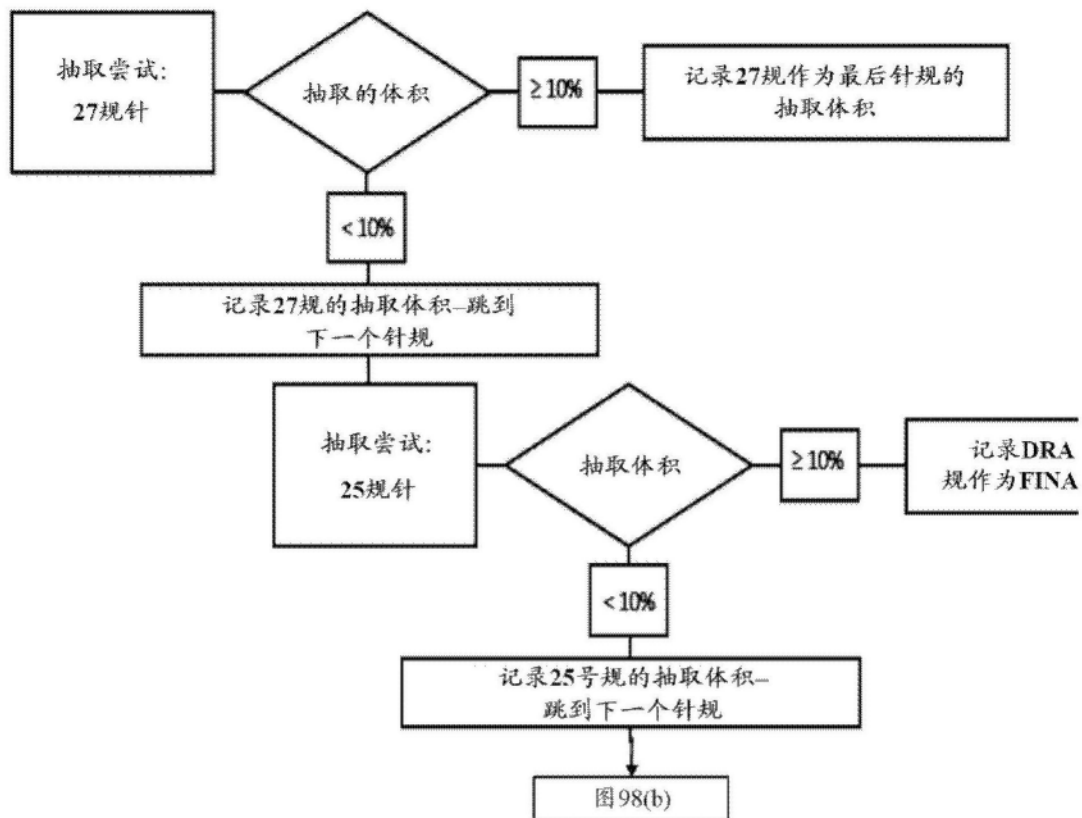


图98(a)

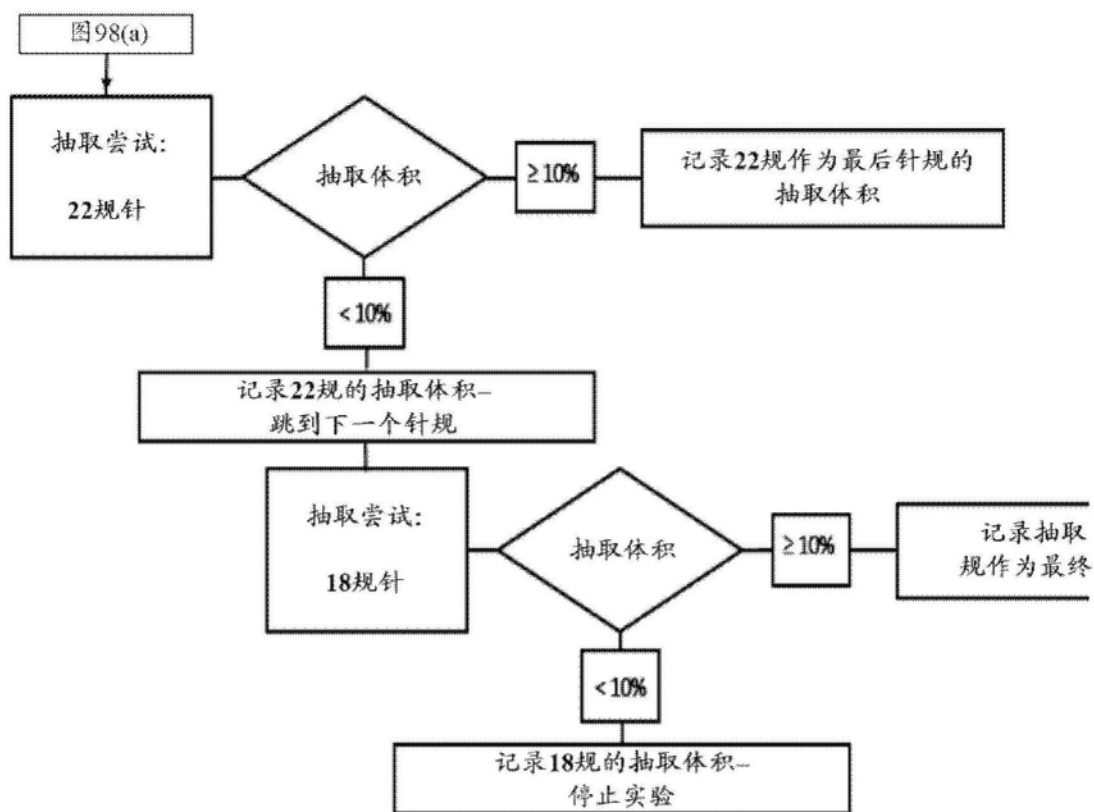


图98(b)

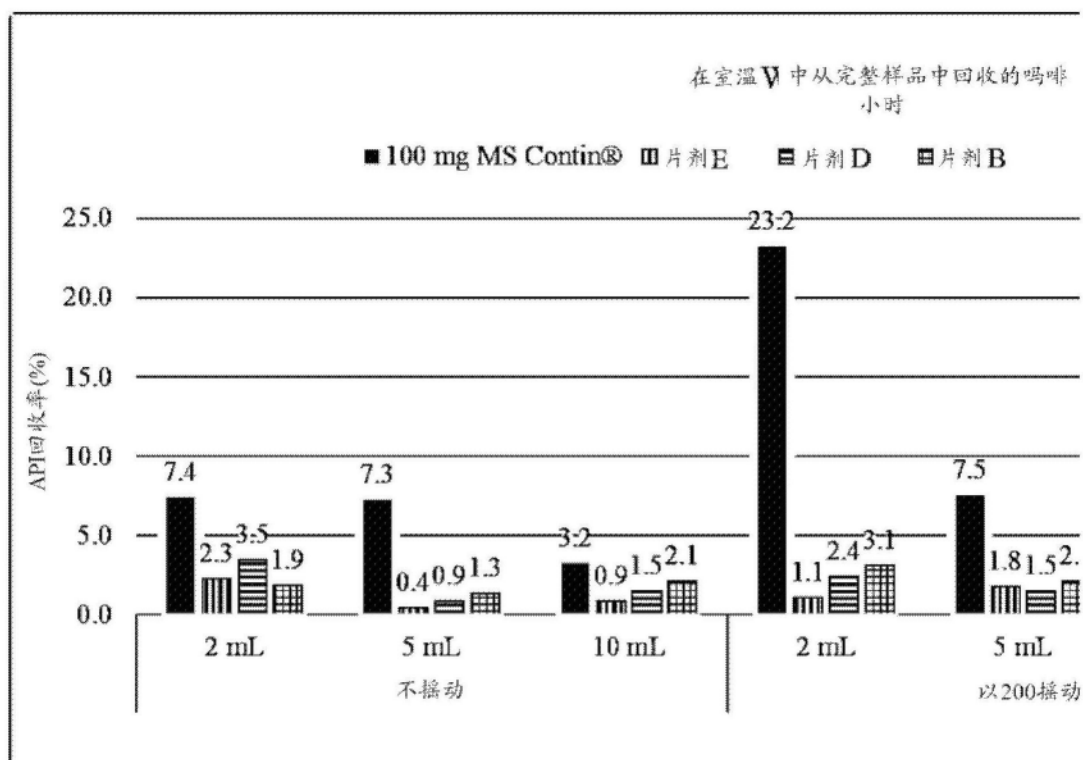


图99

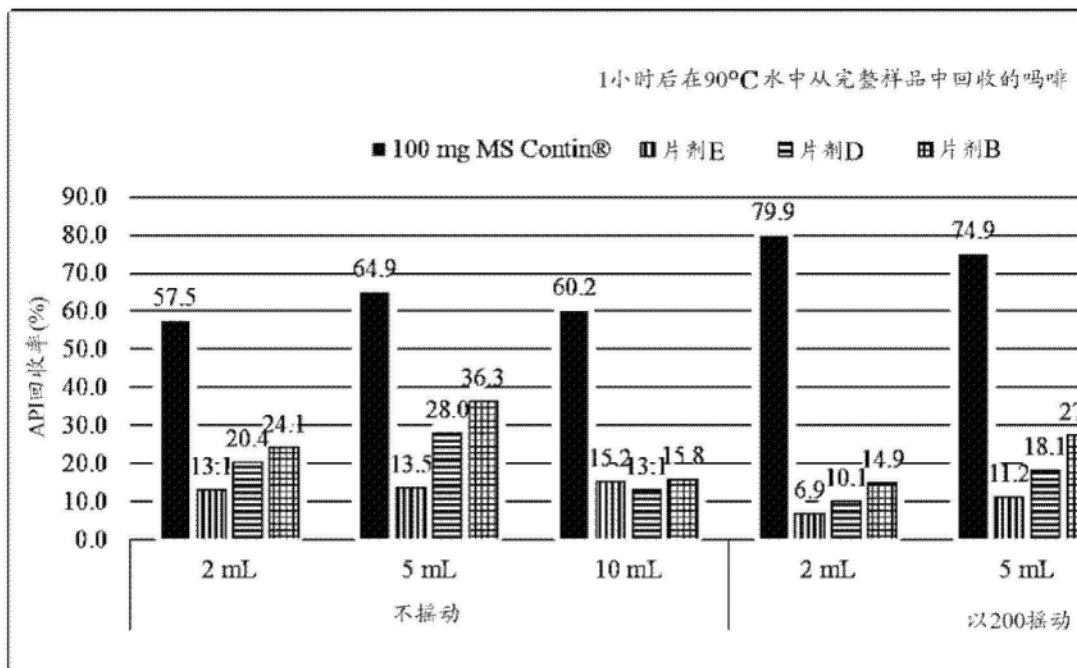


图100

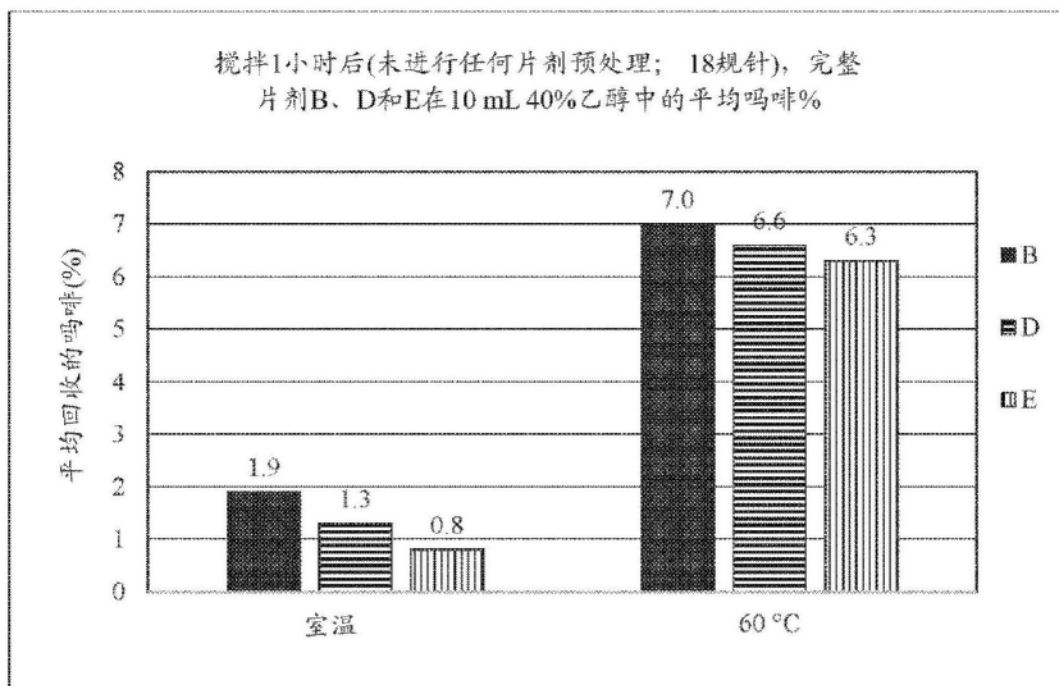


图101

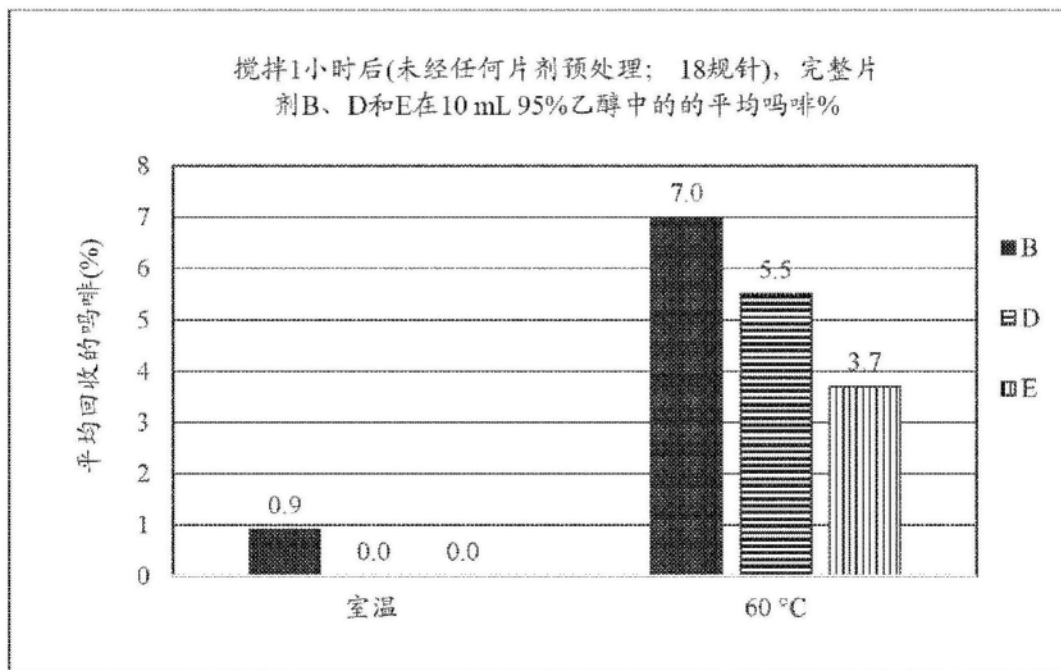


图102

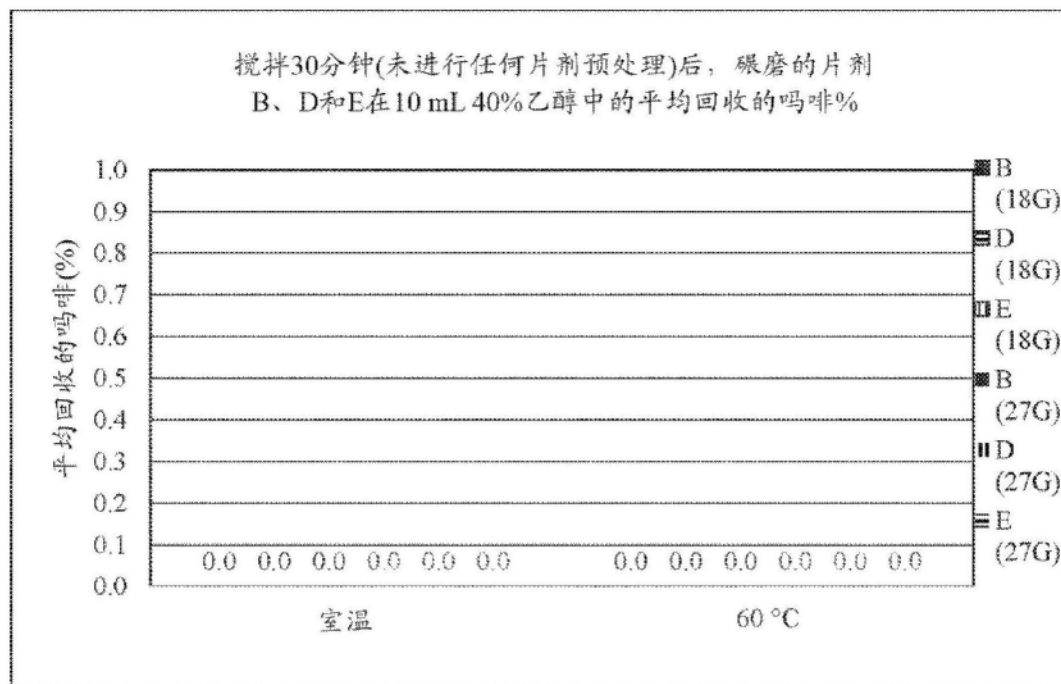


图103

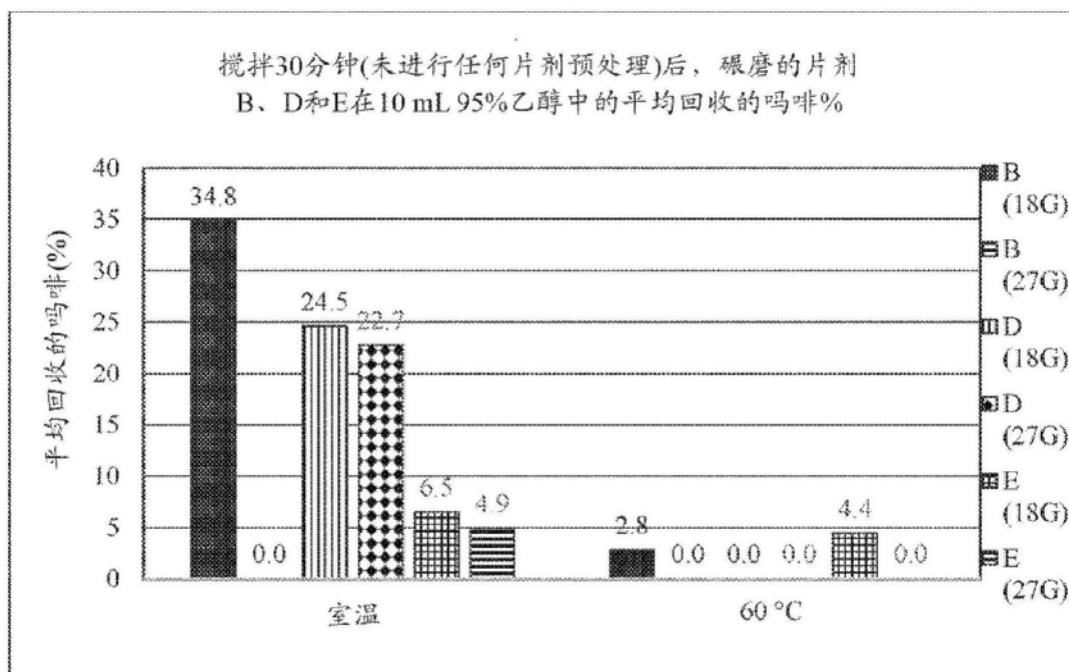


图104

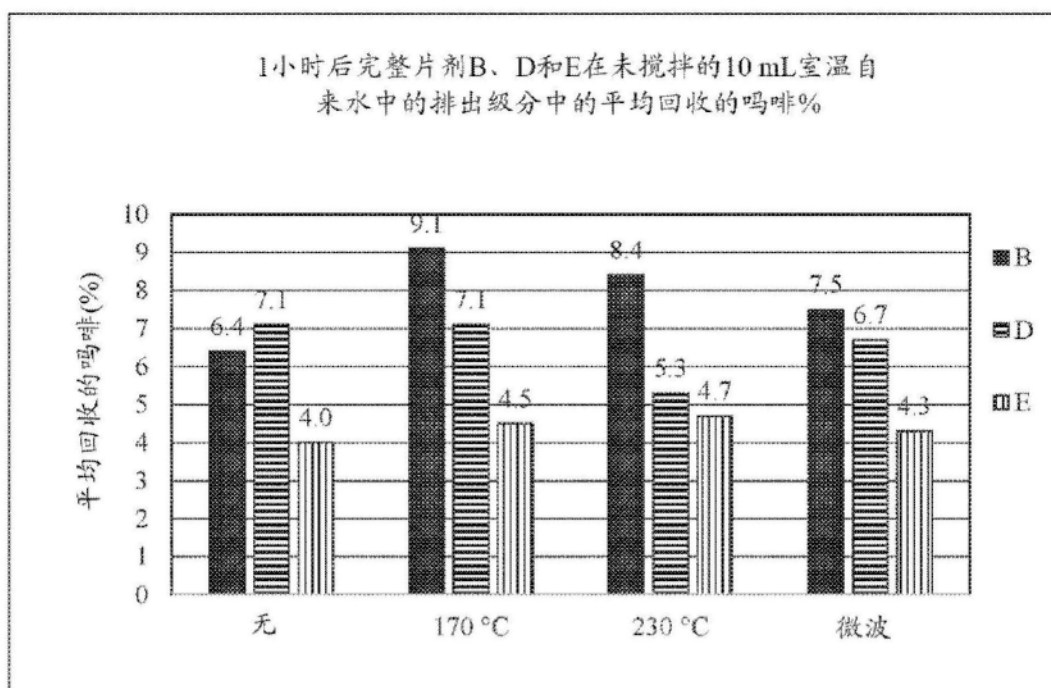


图105

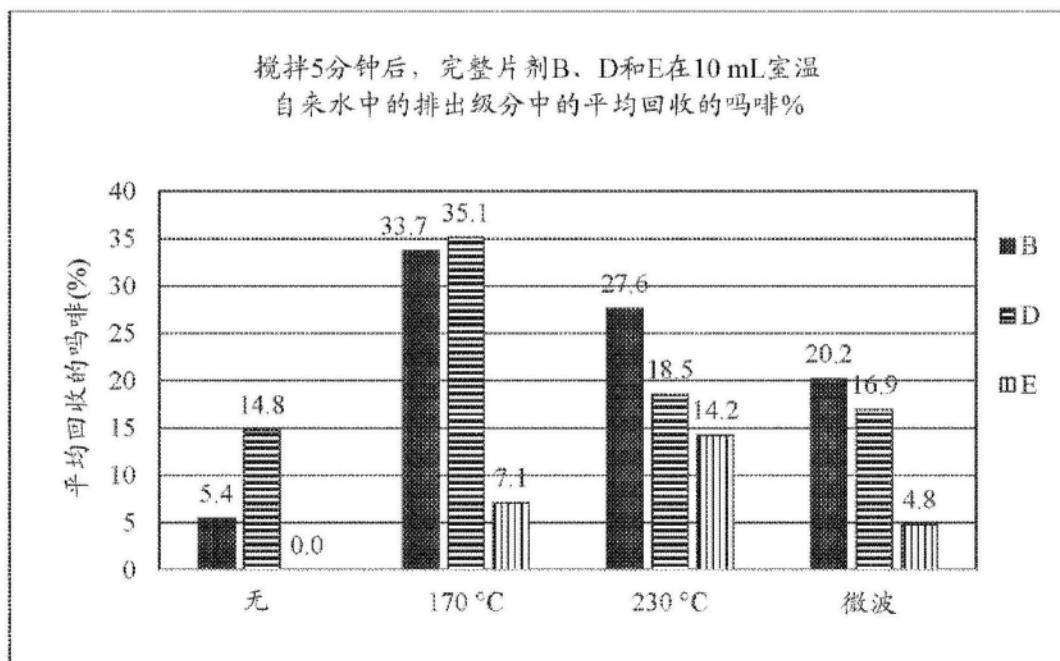


图106

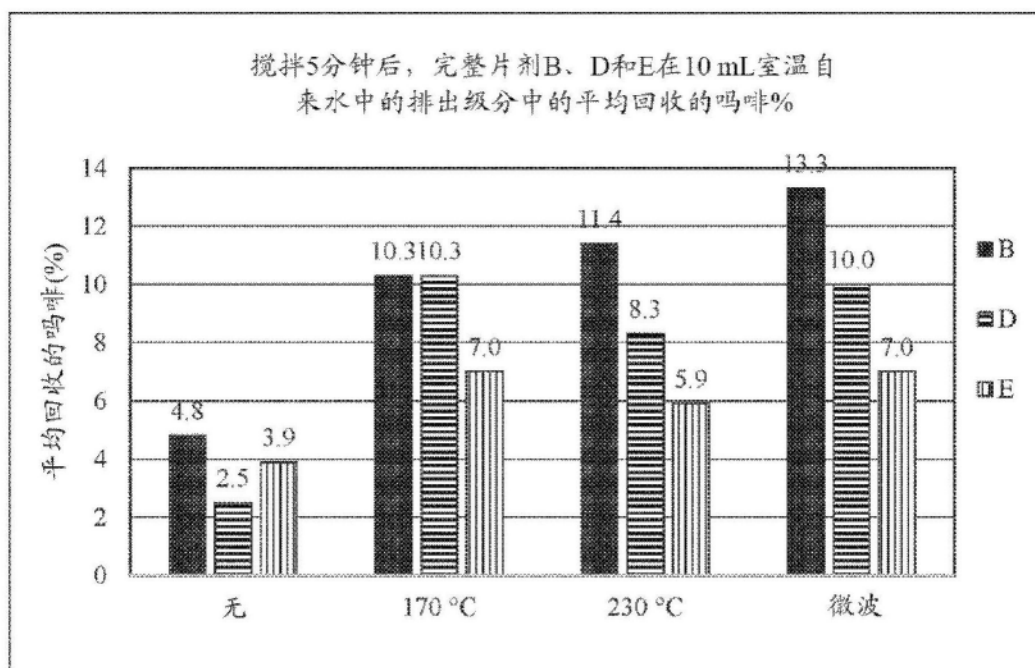


图107

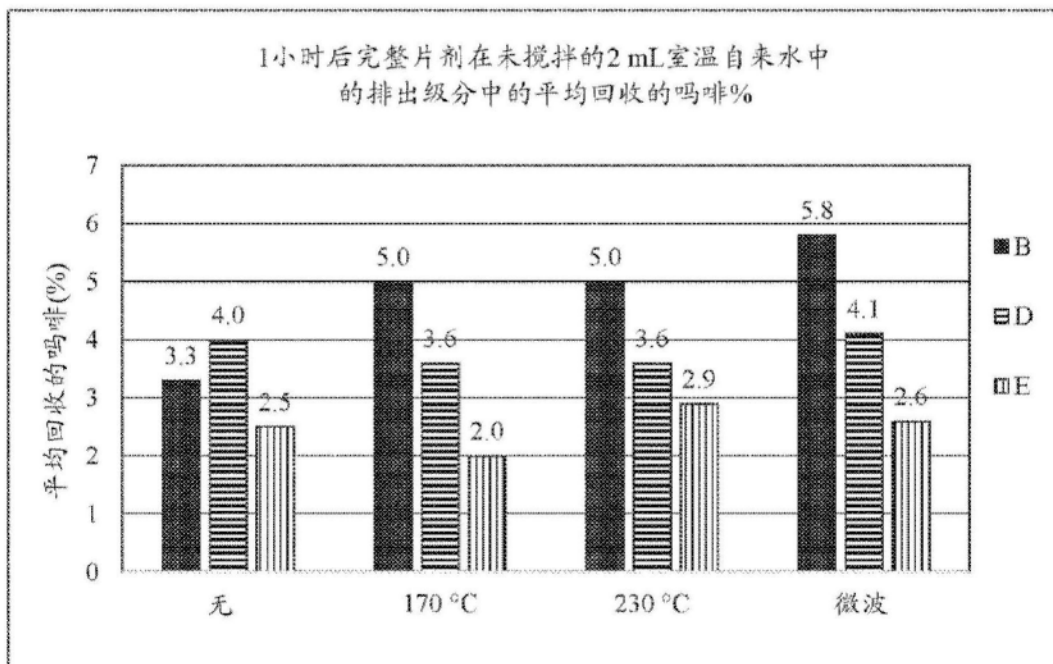


图108

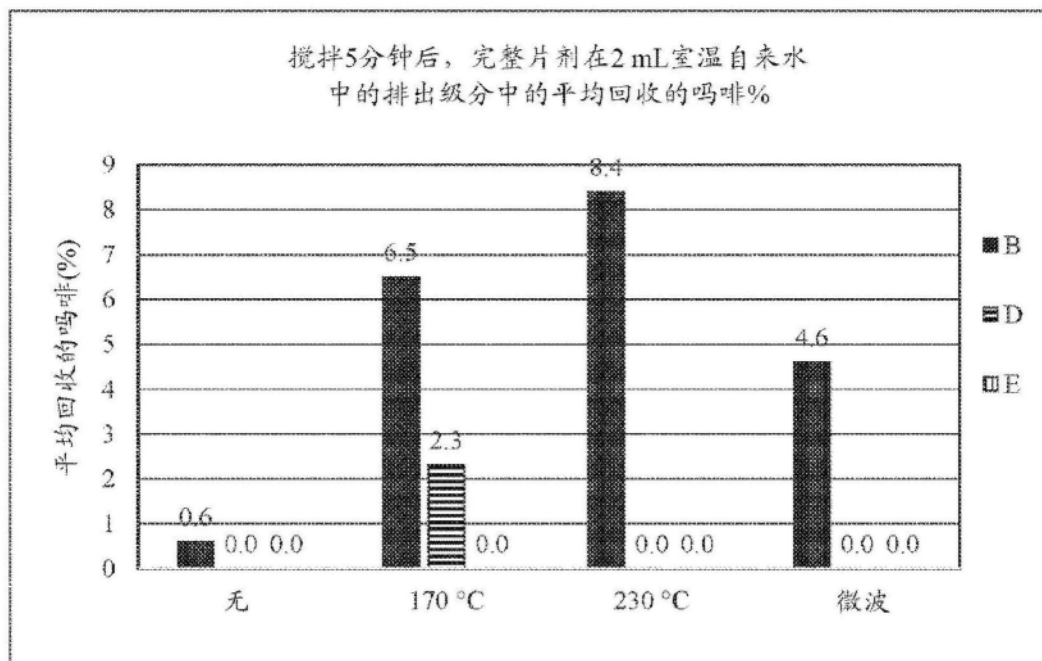


图109

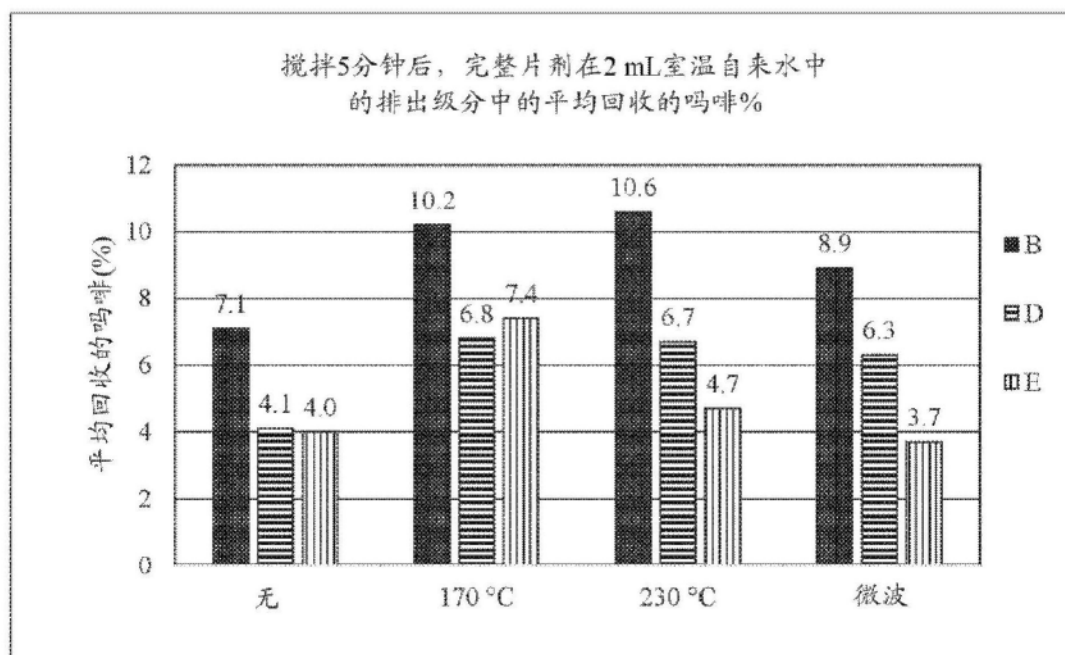


图110