



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201503913 A

(43) 公開日：中華民國 104 (2015) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：103137424

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 10 日

(51) Int. Cl. :

*A61K9/22 (2006.01)**A61K31/485 (2006.01)*

(30) 優先權：2010/05/10

歐洲專利局

10162428.6

(71) 申請人：歐 賽提克股份有限公司 (盧森堡) EURO-CELTIQUE S. A. (LU)

盧森堡

(72) 發明人：戴那荷 海倫 DANAGHER, HELEN KATHLEEN (GB)；懷特豪斯 強納松
 WHITEHOUSE, JONATHON OLIVER (GB)；穆罕默德 哈森 MOHAMMAD,
 HASSAN (GB)；沃登 梅爾寇 WALDEN, MALCOLM (GB)；海雅斯 傑佛瑞
 HAYES, GEOFFREY GERARD (GB)；克里斯納摩西 席那亞 KRISHNAMURTHY,
 THINNAYAM NAGANATHAN (CA)；瑞康 瑞卡多 RINCON, RICARDO
 ALBERTO VARGAS (CA)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：2 共 166 頁

(54) 名稱

含有氫嗎啡酮 (h y d r o m o r p h o n e) 和納洛酮 (n a l o x o n e) 之藥學組成物
 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING HYDROMORPHONE AND NALOXONE

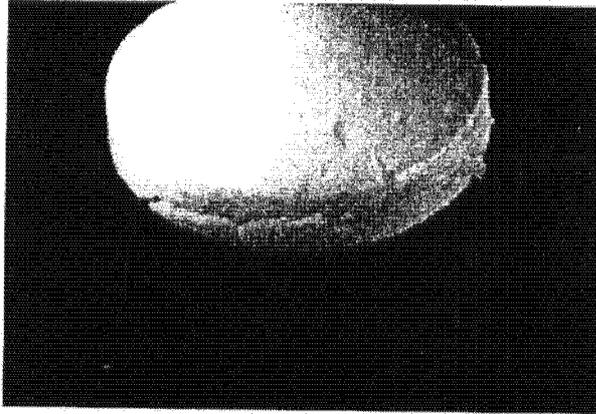
(57) 摘要

本發明係有關緩釋藥學劑型、其製造以及彼等投藥至人類之用途。

The present invention relates to prolonged release pharmaceutical dosage forms, the manufacture thereof as well as their use for administration to human beings.

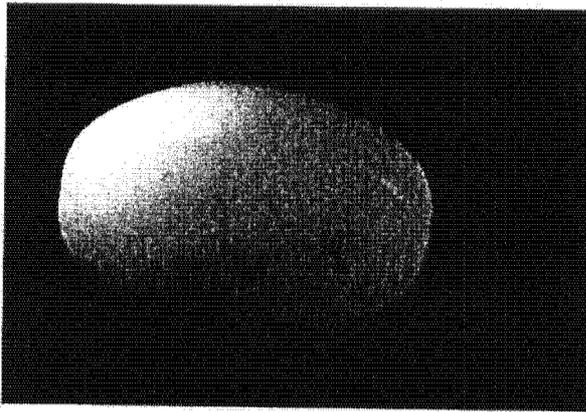
圖 1

a)



未經處理之錠劑核心

b)



於55°C經歷30分鐘的熱處理之錠劑核心

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】（中文/英文）

含有氫嗎啡酮(hydromorphone)和納洛酮(naloxone)之藥學組成物

Pharmaceutical compositions comprising hydromorphone and naloxone

【技術領域】

本發明係有關含有氫嗎啡酮（hydromorphone）或其藥學上可接受的鹽和納洛酮（naloxone）或其藥學上可接受的鹽之緩釋藥學劑型，其製備方法以及彼等投藥至人類之用途。

【先前技術】

緩釋藥學劑型為治療疾病用之醫生武器廠中的重要工具。相對於立即釋放藥學劑型，緩釋藥學劑型的一般好處之一包括因減少用藥頻率而增加患者的依從性。

有各種可用於獲得緩釋劑型之技術。緩釋性質可藉由所謂緩釋基質系統、緩釋塗層、滲透劑型、多層劑型、等等傳達。

當開發緩釋調配物時，一般需要針對有關討論中的藥學活性劑之物理化學和生理性質選擇相應的調配技術。此意謂調配專家之實質工作量。此在例如理論上會被濫用（即不使用於藥用目的）之類鴉片激動劑的藥學活性劑之

劑型的情形更是如此。

因此，對提供緩釋性質且考量類鴉片被濫用之可能性的包含類鴉片止痛劑作為藥學活性劑之藥學劑型持續感到興趣。

【發明內容】

〔發明總論〕

本發明之一目的為提供緩釋藥學劑型及其製備方法。

從隨後的說明將顯而易知這些和其他目標係藉由獨立項申請專利範圍之標的達到。一些較佳體系被稱為依附項申請專利範圍。

某種程度上，本發明係根據可製備結合各種有利觀點之含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之緩釋藥學劑型的發現。這些包括穩定性、耐醇性、抗破壞性（tamper resistance）等等。

在第一觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c) 該藥學組成物提供耐醇性。

在第二觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以約2：1至約1：3，較佳約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

在此第二觀點之一體系中，該組成物可包含緩釋基質及/或緩釋塗料。

在第三觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在第四觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於2.0%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/

或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

在第五觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該緩釋藥學組成物係經熱處理。

在此第五觀點之第一個變化中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，

c) 其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質；及

d) 其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。

在此第五觀點之第二個變化中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；

c) 其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽

或衍生物以形成緩釋基質；

d) 其中該緩釋藥學組成物係經熱處理；

e) 其中至少一種緩釋材料係以配置在緩釋基質上的緩釋塗料之形式施加；及

f) 其中該組成物係隨意地固化。

如果緩釋基質被製造成多粒子諸如顆粒的形式，則緩釋塗料可配置在每個緩釋基質上，或如果例如緩釋基質多粒子諸如顆粒壓縮成錠片，則緩釋塗料可配置在含有緩釋基質之調配物上。塗料則將配置在單塊（monolithic）調配物上。

在本發明此第五觀點之第一個體系和其第一個和第二個變化中，氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以約2：1，約1：1、約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

除了或替代此第一個體系，在本發明此第五觀點之第二個體系和其第一個和第二個變化中，該藥學組成物可為耐醇性。

除了或替代此第一個或第二個體系，在本發明此第五觀點之第三個體系和其第一個和第二個變化中，該藥學組成物可在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

除了或替代此第一個、第二個或第三個體系，在本發明此第五觀點之第四個體系和其第一個和第二個變化中，該藥學組成物可在應力條件下儲存之後具有小於3%之有

關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

本發明也關於一種製造口服緩釋藥學組成物之方法，其至少包含下列步驟：

a) 製備含有至少一種緩釋材料、至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之顆粒，

b) 隨意地選擇實質上均勻大小之步驟a)的顆粒；

c) 隨意地壓縮該步驟a)或步驟b)之顆粒以獲得錠劑形式之口服緩釋藥學組成物；

d) 隨意地熱處理該步驟c)之壓縮顆粒；

e) 隨意地將緩釋塗料配置在已經熱處理的步驟b)之顆粒或已經熱處理的步驟c)之壓縮顆粒上；

f) 隨隨意地固化該組成物。

在一體系中，步驟a)的顆粒係藉由濕式或乾式製粒製造。在另一體系中，該等顆粒係藉由濕式或熔融擠壓獲得。

在一體系中，該等顆粒係隨意地篩選以便選擇實質上均勻大小之顆粒。例如，可選擇顆粒以具有在約100微米至約2毫米之範圍，更佳在約100微米至約1毫米之範圍的平均大小。

本發明之另一觀點係關於可藉由根據本發明方法獲得之緩釋藥學組成物。

如下所述該等藥學組成物可為耐醇性。它們也可提供

物理和化學穩定性。

該藥學組成物可用於治療中度至重度疼痛，尤其是癌症疼痛、神經病性疼痛、內臟痛或骨痛。當使用於治療這些類型的疼痛時，該藥學組成物可有利的影響只使用氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物時可能出現的副作用諸如便秘、尿滯留、呼吸抑制和腸功能。

[發明之詳細說明]

如說明性地描述於下文中之本發明可在無本文中沒有具體揭示之任何要素或要素等、限制或限制等下適當實施。

將描述本發明關於特定體系和參考某些特徵，但本發明不限於其而只由申請專利範圍限制。如後所述之術語一般了解在它們的常識範圍內，除非另有說明。

在術語“含有”使用於本說明和申請專利範圍之情形，其並不排除其他要素。就本發明目的而言，術語“由...組成”被認為是術語“含有”之較佳體系。如果後文基團被定義為含有至少某些數目之體系，此也應了解為揭示較佳只由這些體系組成之群組。

在使用不定冠詞或定冠詞之情形，當指示單數名詞時，例如“一（a）”、“一（an）”或“該（the）”，此包括該名詞的複數，除非另有明確指示。

在本發明之情況下，術語“約”或“大約”表示熟習該項技術者將了解確保討論中的特徵之技術效果的準確間隔。

術語通常指示偏離所指示之數值的10%，且較佳5%。

術語“活體外釋放”和其文法變體以及類似的詞句係指當根據如歐洲藥典2.9.3 6版中所述之歐洲藥典藉由槳式法測試活體外釋放率時，從該藥學組成物釋放藥學活性劑（例如氫嗎啡酮HCl）之釋放率。在具有pH 1.2之500毫升或900毫升模擬胃液（SGF）溶解介質中槳速度通常設定於75或100 rpm。在各個時間點取回溶解介質之等分試樣且以具有C18管柱，用30 mM磷酸鹽緩衝劑在乙腈（70：70；pH 2.9）及1.0毫升/分鐘之流速溶析和於220奈米檢測之HPLC分析。其明確表示如果在本發明之情況下活體外釋放率係使用不同測試方法（諸如SGF與40%(v/v)之乙醇）測定。

溶解液的量和槳裝置之旋轉速度可視所測試之活性劑的量而定。例如，含有至多16毫克氫嗎啡酮HCl之藥學組成物可在500毫升溶解液中以75 rpm測試，而較高劑量濃度可在900毫升溶解液中以100rpm測試。

術語“模擬胃液（pH 1.2）”係指0.1 N HCl，pH 1.2。

在本發明之情況下，術語“立即釋放”或“習用釋放”係指顯示活性物質之釋放不是故意以特定調配物設計及/或製造方法改良的藥學組成物。關於口服劑型此表示活性物質之溶解變化曲線（profile）基本上視彼（彼等）固有性質而定。通常，術語“立即釋放”或“習用釋放”係指藥學組成物於45分鐘其活體外釋放>75%（以重量計）的藥學活性劑。

在本發明之情況下，術語“緩釋”和“控釋”可互換使用且係指藥學組成物顯示活性劑之釋放低於以相同路徑投予之習用釋放藥學組成物。緩釋或控釋係藉由特定調配物設計及/或製造方法達成。通常，術語“緩釋”和“控釋”係指於45分鐘期間活體外釋放 $\leq 75\%$ （以重量計）之藥學活性劑的藥學組成物。

緩釋性質可藉由不同方式獲得，諸如藉由設計成緩釋塗料之塗料、藉由設計成緩釋基質之基質或例如藉由該藥學組成物之滲透結構。

爲了獲得“緩釋或控釋”性質，通常使用已知延長從含有例如緩釋基質及/或緩釋塗料之劑型的釋放之材料。該類“緩釋或控釋材料”之典型例子爲疏水性聚合物諸如乙基纖維素、親水性聚合物諸如羥丙基纖維素等等。“緩釋或控釋材料”之性質可視釋放性質是否藉由“緩釋基質”或“緩釋塗料”達成而定。術語“緩釋材料”因此描述二種類型之材料。術語“緩釋基質材料”指示材料係用於獲得緩釋基質。同樣地，術語“緩釋塗料”指示材料係用於獲得緩釋塗料。

術語“緩釋基質調配物”或“控釋基質調配物”係指包括至少一種緩釋材料或控釋材料、和至少一種氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之藥學組成物。術語“緩釋材料”和“控釋材料”可交替使用。在“緩釋塗料調配物”或“控釋塗料調配物”中，該“緩釋材料”或“控釋材料”係與藥學活性劑混合以形成一種藥學活性劑經歷長時間，諸

如例如 8、10、12、14、16、18、20、22 或 24 小時從該其釋放之混合物。

應了解：如果相較於立即釋放或習用釋放調配物，藥學活性劑之溶解變化曲線被減緩則材料將被視為作為緩釋或控釋材料。如果緩釋或控釋材料可使用於製造緩釋或控釋塗料，則其將被認為是緩釋或控釋塗料。

用於將已經緩釋或控釋的情況調整至特定變化曲線之藥學上可接受的賦形劑不一定被認為是緩釋或控釋材料。

應了解緩釋基質或控釋基質不一定只由藥學活性劑和緩釋或控釋材料組成。緩釋或控釋基質可另外包含藥學上可接受的賦形劑諸如填充劑、潤滑劑、助流劑、等等。

術語“緩釋塗料調配物”或“控釋塗料調配物”係指一種包括至少一種緩釋材料或控釋材料和至少一種氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之藥學組成物。術語“緩釋材料”和“控釋材料”可交替使用。在“緩釋塗料調配物”或“控釋塗料調配物”中，該“緩釋材料”或“控釋材料”係配置在藥學活性劑上以形成擴散障壁。除了在緩釋基質調配物中，活性物不與緩釋材料緊密地混合且緩釋塗料不形構成內含有活性物之三維結構。顧名思義，緩釋材料在活性物上形成一層。藥學活性劑係經歷長時間，諸如例如 8、10、12、14、16、18、20、22 或 24 小時從緩釋塗料調配物釋放。

應了解：如果相較於立即釋放或習用釋放調配物，藥學活性劑之溶解變化曲線被減緩時，則該材料將被視為作

為緩釋或控釋材料。如果緩釋或控釋材料可使用於製造緩釋或控釋塗料，則其將被認為是緩釋或控釋塗料。

用以於將已經緩釋或控釋的情況調整至特定變化曲線之藥學上可接受的賦形劑不一定被認為是緩釋或控釋材料。

當提及緩釋塗料被配置在藥學活性劑上時，此不解釋為該類塗料將一定會直接在藥學活性劑上形成一層。當然，如果藥學活性劑在諸如 non pareil 珠粒的載體上形成一層，該塗料可直接配置在其上。然而，藥學活性劑也可先埋置在聚合物層或例如緩釋基質中。隨後緩釋塗料可被配置在例如含有緩釋基質之顆粒上或在藉由例如壓縮由該等顆粒製造之錠劑上。

具控釋或緩釋塗料之藥學組成物可藉由混合藥學活性劑與諸如 non pareil 珠粒的載體並在該混合物上配置緩釋塗料而獲得。

該塗料可由聚合物諸如纖維素醚類（且乙基纖維素為較佳）、丙烯酸樹脂、其他聚合物及其混合物製造。該控釋或緩釋塗料可含有另外的賦形劑諸如孔形成劑、黏合劑等等。

另外應了解。術語“緩釋基質調配物”或“控釋基質調配物”不排除已將緩釋或控釋基質和另外的緩釋或控釋塗料配置在基質上之藥學組成物。同樣術語“緩釋塗料調配物”或“控釋塗料調配物”不排除具有配置在緩釋基質或控釋基質上之緩釋或控釋塗料的藥學組成物。

事實上，本發明在各種體系中認為緩釋基質調配物也包含緩釋塗料。

術語“緩釋劑型”和“控釋劑型”可交替使用，且係指含有至少一種緩釋形式之藥學活性劑於例如“緩釋基質調配物”、“緩釋塗料調配物”、其組合或其他緩釋調配物諸如滲透調配物之形式的本發明藥學組成物之投予形式。如果緩釋劑型基本上由緩釋基質調配物所組成，則術語“緩釋基質調配物”和“緩釋劑型”可交替使用。此表示緩釋劑型除了緩釋基質外可亦包含例如美容塗料和藥學上可接受的賦形劑如填充劑、潤滑劑、等等。

對於一些體系而言，術語“緩釋基質劑型”可指示劑型含有緩釋基質作為負責延長釋放之唯一結構。然而，這不排除如後文所述之可包含立即釋放部分的劑型。

對於一些體系而言，術語“緩釋塗料劑型”可指示劑型含有緩釋塗料作為負責延長釋放之唯一結構。然而，這不排除如後文所述之可包含立即釋放部分的劑型。

所指示之釋放率總是指調配物諸如單塊錠劑或多粒子。將選擇釋放率以使藥學組成物可以例如一天兩次或一天一次的基礎投予，即每12小時或每24小時。通常，釋放會藉由擴散通過緩釋或控釋基質及/或塗料、緩釋或控制基質及/或塗料的侵蝕或其組合而發生。

口服固體劑型可採取錠劑、顆粒、多粒子、迷你錠劑等等的形式。迷你錠劑為含有在隨意地具有緩釋塗料配置其上之緩釋基質中的藥學活性劑之劑型。它們為具有約1

至約5毫米之厚度和約1至5毫米之直徑的圓形。約1至約4毫米，約1至約3毫米和約2毫米於之厚度和直徑也被考慮。可裝入例如膠囊之多粒子及/或迷你錠劑係埋置在其他賦形劑中以形成例如錠劑或裝入膠囊。

在較佳體系中，根據本發明之劑型包含具有控釋塗料之緩釋基質。

術語“熱處理”係使用於熱處理緩釋基質調配物之情況下。術語“固化”係使用於熱處理緩釋塗料調配物之情況下且關於熱對塗料之凝聚的作用。如果組成物含有緩釋基質和緩釋塗料，術語“熱處理”或“經熱處理”表示已在施用緩釋塗料之前將緩釋基質熱處理。

根據本發明之藥學組成物，且特別是該等口服劑型，可為耐醇性。

術語“耐醇性”和其文法變體係指相較於使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）與至多0%乙醇中測試之活體外釋放率，使用歐洲藥典漿式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）與至多40%乙醇中測試活體外釋放率，本發明藥學組成物活體外釋放約相同或較小量的藥學活性劑之性質。溶解液的量和漿裝置之旋轉速度可視所測試之活性劑的量而定。例如，含有至多16毫克氫嗎啡酮HCl之藥學組成物可在500毫升溶解液中以75 rpm測試，而較高劑量濃度可在900毫升溶解液中以100rpm測試。

耐醇性萃取可例如藉由使調配物受到模擬胃液

(SGF) (pH 1.2) 與 40%乙醇進行測試。爲了獲得“500 毫升的模擬胃液 (SGF) (pH 1.2) 與 40%乙醇”之典型方法爲藉由混合 600 毫升的 SGF 與 420 毫升的 95%乙醇/水 (其提供 400 毫升的 100%乙醇) 並取 500 毫升的該混合物。來自 95%乙醇之另外 20 毫升的水在 500 毫升混合物中對 SGF 和乙醇的百分比的影響將微乎其微。

爲了獲得 900 毫升的模擬胃液 (SGF) (pH 1.2) 與 40%乙醇”之典型方法爲藉由混合 600 毫升的 SGF 與 420 毫升的 95%乙醇/水 (其提供 400 毫升的 100%乙醇) 並取 900 毫升的該混合物。來自 95%乙醇之另外 20 毫升的水在 100 毫升混合物中對 SGF 和乙醇的百分比的影響將微乎其微。

在某些體系中，本發明本發明係關於一種緩釋藥學組成物，其至少含有二種藥學活性劑，即氫嗎啡酮和納洛酮或彼等之藥學上可接受的鹽或衍生物，和至少一種緩釋材料，將其混合而形成緩釋基質；其中使用歐洲藥典槳式法於 37°C 以 75 或 100 rpm 在 500 或 900 毫升的模擬胃液 (pH 1.2) 與至多 40%乙醇中之劑型的活體外溶解在 0.5、1 或 2 小時後所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量，相對於使用歐洲藥典槳式法於 37°C 以 75 或 100 rpm 在 500 或 900 毫升的模擬胃液 (pH 1.2) 與 0%乙醇中之劑型的活體外溶解在 0.5、1 或 2 小時後所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物釋放的量之比爲約 2 : 1 或更小，約 1.5 : 1 或更小，約 1 : 1 或更小，約 1 : 1.2 或更小，約 1 : 1.4 或更小，約 1 : 1.6 或更小，約 1 : 1.8 或更小，約

1 : 2或更小，約1 : 2.5或更小，約1 : 3或更小、或約1 : 5或更小，且其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量，相對於使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量之比為約2 : 1或更小，約1.5 : 1或更小，約1 : 1或更小，約1 : 1.2或更小，約1 : 1.4或更小，約1 : 1.6或更小，約1 : 1.8或更小，約1 : 2或更小，約1 : 2.5或更小，約1 : 3或更小、或約1 : 5或更小。較佳地，氫嗎啡酮及/或納洛酮之比為約1 : 1或更小，諸如1 : 1.5或1 : 2。

如本文中所揭示之本發明關於所有觀點和體系意指包含氫嗎啡酮和納洛酮之任何藥學上可接受的鹽或衍生物的使用。任何有關氫嗎啡酮和納洛酮之本發明體系，除非另外指明，也意指其鹽類，較佳指其鹽酸鹽。

藥學上可接受的鹽包括但不限於無機酸鹽類諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等等；有機酸鹽類諸如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽等等；磺酸鹽類諸如甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、等等；胺基酸鹽類諸如精胺酸鹽、天冬醯胺酸鹽、麩胺酸鹽等等、和金屬鹽類諸如鈉鹽、鉀鹽、銻鹽等等；鹼土金屬類諸如鈣鹽、鎂鹽等等；有機胺鹽類諸如三乙胺鹽、吡

啖鹽、甲基吡啖鹽、乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、二環己胺鹽鹽、N,N'-二苯甲基乙二胺鹽等等。

氫嗎啡酮和納洛酮之藥學上可接受的衍生物包括其酯以及改質形式諸如氫嗎啡酮和納洛酮之糖基化、聚乙二醇化或苯磺酸化（bhesylated）形式。

如果在下文中引用藥學活性劑諸如氫嗎啡酮，此也總是包括引用此藥學活性劑之游離鹼的藥學上可接受的鹽或衍生物，除非另有明確指示所引用之藥學活性劑諸如術語“氫嗎啡酮”的使用應只指游離鹼。

氫嗎啡酮和納洛酮二者之鹽酸鹽的使用可為較佳。

在較佳體系中，該藥學劑型含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物作為唯一藥學活性劑。

該藥學組成物可包含約1至約64毫克諸如約1毫克、約2毫克、約4毫克、約8毫克、約12毫克、約16毫克、約24毫克、約32毫克、約40毫克、約48毫克、或約64毫克氫嗎啡酮鹽酸鹽或等莫耳量之任何其他藥學上可接受的鹽或衍生物，包括但不限制於水合物和溶劑合物或游離鹼之形式。凡提到了氫嗎啡酮鹽酸鹽此係關於無水氫嗎啡酮鹽酸鹽的量。如果使用氫嗎啡酮鹽酸鹽之水合形式，此將使用於相當於上述無水氫嗎啡酮鹽酸鹽之量的量。

該藥學組成物可包含約1至約256毫克，諸如約1毫克、約2毫克、約4毫克、約8毫克、約12毫克、約16毫克、約24毫克、約32毫克、約48毫克、約64毫克、約96毫

克、約128毫克、或約256毫克的納洛酮鹽酸鹽或等莫耳量之任何其他藥學上可接受的鹽、衍生物或包括但不限制於水合物和溶劑合物或游離鹼之形式。凡提到了納洛酮鹽酸鹽的量，此係關於無水納洛酮鹽酸鹽。如果使用納洛酮鹽酸鹽之水合形式，此將使用於相當於上述無水納洛酮鹽酸鹽之量的量。

在一些體系中，本發明本發明係關於一種緩釋藥學組成物，其至少含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少一種緩釋材料，而此緩釋材料較佳與這些藥學活性劑混合而形成緩釋基質；其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量為：

- 在1小時期間：25至55重量%之藥學活性劑，
- 在2小時期間：45至75重量%之藥學活性劑，
- 在3小時期間：55至85重量%之藥學活性劑，
- 在4小時期間：60至90重量%之藥學活性劑，
- 在6小時期間：70至100重量%之藥學活性劑，
- 在8小時期間：大於85重量%之藥學活性劑，
- 在10小時期間：大於90重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比的這些活性物。如下所

述，組成物可為耐醇性。

在一些體系中，本發明本發明係關於一種緩釋藥學組成物，其至少含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少一種緩釋材料，而此緩釋材料較佳與這些藥學活性劑混合而形成緩釋基質；其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量為：

- 在1小時期間：30至50重量%之藥學活性劑，
- 在2小時期間：50至70重量%之藥學活性劑，
- 在3小時期間：60至80重量%之藥學活性劑，
- 在4小時期間：65至85重量%之藥學活性劑，
- 在6小時期間：75至95重量%之藥學活性劑，
- 在8小時期間：大於90重量%之藥學活性劑，
- 在10小時期間：大於95重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

在一些體系中，本發明本發明係關於一種緩釋藥學組成物，其至少含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少一種緩釋材料，而此緩釋材料較佳與這些藥學活性劑混合而形成

緩釋基質；其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量為：

- 在1小時期間：10至30重量%之藥學活性劑，
- 在2小時期間：34至54重量%之藥學活性劑，
- 在3小時期間：53至73重量%之藥學活性劑，
- 在4小時期間：65至85重量%之藥學活性劑，
- 在6小時期間：75至95重量%之藥學活性劑，
- 在8小時期間：80至100重量%之藥學活性劑，
- 在10小時期間：大於90重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

在一些體系中，本發明本發明係關於一種緩釋藥學組成物，其至少含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少一種緩釋材料，而此緩釋材料較佳與這些藥學活性劑混合而形成緩釋基質；其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量為：

- 在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，
在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，
在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，
在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，
在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，
在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3的重量比之這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

較佳地，使用歐洲藥典漿式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之藥學活性劑的量為：

在1小時期間：8至42重量%之藥學活性劑，
在2小時期間：18至52重量%之藥學活性劑，
在3小時期間：33至67重量%之藥學活性劑，
在4小時期間：38至72重量%之藥學活性劑，
在6小時期間：43至77重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：53至87重量%之藥學活性劑，
在10小時期間：63至97重量%之藥學活性劑，
在12小時期間：73至100重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約2：1，約

1 : 1，約 1 : 2、或約 1 : 3 之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

更佳地，使用歐洲藥典漿式法於 37°C 以 100 rpm 在 500 或 900 毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之藥學活性劑的量為：

在 1 小時期間：15 至 37 重量% 之藥學活性劑，
在 2 小時期間：25 至 47 重量% 之藥學活性劑，
在 3 小時期間：38 至 62 重量% 之藥學活性劑，
在 4 小時期間：42 至 66 重量% 之藥學活性劑，
在 6 小時期間：50 至 74 重量% 之藥學活性劑，
在 8 小時期間：60 至 84 重量% 之藥學活性劑，
在 10 小時期間：68 至 92 重量% 之藥學活性劑，
在 12 小時期間：78 至 100 重量% 之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮 HCl，且納洛酮 HCl 為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約 2 : 1，約 1 : 1，約 1 : 2、或約 1 : 3 之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

甚更佳地，使用歐洲藥典漿式法於 37°C 以 100 rpm 在 500 或 900 毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之藥學活性劑的量為：

在 1 小時期間：19 至 33 重量% 之藥學活性劑，
在 2 小時期間：29 至 43 重量% 之藥學活性劑，
在 3 小時期間：43 至 47 重量% 之藥學活性劑，
在 4 小時期間：47 至 61 重量% 之藥學活性劑，

在6小時期間：55至69重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：65至79重量%之藥學活性劑，
在10小時期間：73至87重量%之藥學活性劑，
在12小時期間：83至100重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可含有如上所述的量和約2：1約1：1，約1：2、或約1：3之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

如上所述，在第一觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c) 該藥學組成物提供耐醇性。

以下描述可如何製造提供耐醇性和上述釋放性質之氫嗎啡酮和納洛酮的緩釋藥學組成物。

在第二觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以在約2：1至約1：3，較佳約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3的範圍內之

重量比存在於藥學組成物中。

如上所述，在第三觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或藥學上可接受的鹽或其衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在本發明之情況下在應力條件下儲存是指一種藥學組成物經歷長時間之增加的溫度及/或相對濕度（RH）。例如，典型應力條件係指在25°C和60%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五、六、十二或十八個月。其他應力條件係指在30°C和65%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五、六或十二個月。其他應力條件係指在40°C和75%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五或六個月。

該等應力儲存條件係用以測定藥學組成物是否具有足以在一般病人家中的條件下長時間儲存而對其安全性和療效沒有負作用之貯存壽命。該等負作用可包括活體外釋放率隨時間之改變而致使當投藥之後釋放不同量的活性物時，影響組成物之效力。同樣地，負作用也可由藥學活性劑的降解引起，該降解會降低官能藥學活性劑之總量或導致形成有毒副產物。

如果在應力條件下儲存之後觀察活體外釋放變化曲線

或關於藥學組成物之活性劑的量之改變，此可能為穩定性問題的指示。反之亦然，如果沒有觀察到該等改變，此表示該藥學組成物為儲存穩定的。

上述應力儲存條件可用以評估藥學劑量是否將具有至少約12個月、至少約18個月、至少約24個月或至少約36個月之貯存壽命。通常18個月或以上之貯存壽命可能是理想的，因為就製造目的而言，此通常與例如賦形劑、活性物等等之供應更好相容。如果藥學組成物是儲存穩定的，即在25°C和60%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五或更多個月之後具有實質上相同的釋放率，則此將通常指示至少約12個月的貯存壽命。如果藥學組成物是儲存穩定的，即在30°C和65%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五或更多個月之後具有實質上相同的釋放率，則此將通常指示至少約18個月的貯存壽命。如果藥學組成物是儲存穩定的，即在40°C和75%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五或更多個月之後具有實質上相同的釋放率，則此將通常指示至少約24個月諸如36個月的貯存壽命。

術語“實質上相同釋放率”係指已受到應力條件之藥學組成物的活體外釋放率相較於參考組成物之情況。參考組成物為相同藥學組成物，然而，其沒有受到應力條件。如果受到應力條件之組成物的活體外釋放變化曲線不偏離參考組成物之活體外釋放變化曲線大於約20%、較佳不大於約15%、更佳不大於10%和甚至更佳不大於約5%，則該活體外釋放率被認為是實質上相同。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在25°C下於60%相對濕度儲存至少一個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在25°C下於60%相對濕度儲存至少二個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋基質材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在25°C下於60%相對濕度儲存至少五個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在 30°C 下於 65% 相對濕度儲存至少一個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在 30°C 下於 65% 相對濕度儲存至少二個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋基質材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在 30°C 下於 65% 相對濕度儲存至少五個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在40°C下於75%相對濕度儲存至少一個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在40°C下於75%相對濕度儲存至少二個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在此第三觀點之一體系中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在40°C下於75%相對濕度儲存至少五個月之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

在第四觀點中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件（較佳在25°C於60%相對濕度）下儲存至少五個月之後，具有小於約4.0%諸如小於約3.0%，較佳小於約2.0%和更佳小於約1%，小於約0.5%或甚至小於約0.2%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

應力條件係與上述相同。

術語“有關氫嗎啡酮及/或納洛酮的物質”或類似者係指由氫嗎啡酮或納洛酮、其藥學上可接受的鹽或衍生物之化學反應諸如例如降解產生之物質。這些物質可區分為其中已知物質的特性和其來源之已知有關氫嗎啡酮的物質、其中已知物質的特性和其來源之已知有關納洛酮的物質，和未知物質。關於未知物質，其特性為未知。然而，假設它們由氫嗎啡酮及/或納洛酮、其藥學上可接受的鹽或衍生物產生。應了解術語“有關氫嗎啡酮和納洛酮的物質”包括已知有關氫嗎啡酮的物質、已知相關納洛酮的物質和未知物質的總和，且因此相當於術語“有關氫嗎啡酮和納洛酮的全部物質”。

術語像“小於約4%之有關氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學

上可接受的鹽或衍生物的物質”或”小於約3%之有關氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的物質”等等指示在前段所述之全部物質的量，以較低量的活性成分（即氫嗎啡酮或納洛酮）或藥學組成物中較低量之藥學上可接受的鹽或衍生物之總量計，係小於例如4重量%或3重量%。因此，如果藥學組成物含有於1：2重量比之氫嗎啡酮HCl和納洛酮HCl，全部物質的量從已知有關氫嗎啡酮HCl的物質、已知有關納洛酮HCl的物質和未知物質之總量計算，係指氫嗎啡酮HCl的量。如果藥學組成物含有於2：1重量比之氫嗎啡酮HCl和納洛酮HCl，全部物質的量從已知有關氫嗎啡酮HCl的物質、已知有關納洛酮HCl的物質和未知物質之總量計算，係指納洛酮HCl的量。

“已知有關氫嗎啡酮的物質”包括氫嗎啡酮n-氧化物、去甲羥嗎啡酮（noroxymorphone）、假氫嗎啡酮（pseudohydromorphone）。

“已知有關納洛酮的物質”包括去甲羥嗎啡酮（noroxymorphon）、10a-羥納洛酮（hydroxynaloxon）、7,8-二去氫納洛酮（didehydronaloxon）、假納洛酮（pseudonaloxon）、3-鄰-烯丙基納洛酮（allylnaloxon）。

術語像“小於4%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質”或“小於3%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質”等等指示已知有關氫嗎啡酮的物質之量以組成物中之氫嗎啡酮或其藥學上可

接受的鹽或衍生物之總量計係小於例如4重量%或3重量%之已知有關氫嗎啡酮的物質。

術語像“小於4%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質”或“小於3%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質”等等指示已知有關納洛酮的物質之量以組成物中之納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之總量計係小於例如4重量%或3重量%之已知有關納洛酮的物質。

爲了評估穩定性，可使藥學組成物經歷如上所述之應力條件，並測定有關氫嗎啡酮及/或納洛酮的全部物質之量。然後測定沒有受到應力條件的相同藥學組成物之有關氫嗎啡酮及/或納洛酮的全部物質之量。此組成物被認爲是參考組成物。“有關氫嗎啡酮及/或納洛酮的全部物質”之檢測通常是藉由使用例如CAT管柱之HPLC分析實施。包括未知物質之量的物質之量則藉由層析圖中各個峰下的面積計算而確定。物質特性可藉由用已知參考物質進行相同分析而確定。在本發明另一觀點中旨在提供在應力條件下儲存之後具有小於4%、小於3%、小於2%、小於1%、小於0.5%、小於0.2%或甚至小於0.1%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質之藥學組成物。

在本發明另一觀點中旨在提供在應力條件下儲存之後具有小於1%諸如小於0.5%、小於0.4%、小於0.3%、小於0.2%、小於0.1%或甚至小於0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥

學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於1%諸如小於0.5%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質之藥學組成物。

應力儲存條件可與上述相同。因此，典型的應力條件可指在25°C和60%RH下、在30°C和65%RH下或在40°C和75%RH下儲存經歷至少一、二、三、四、五或六個月。

因此藥學組成物如果受到應力條件之後，其具有不大於約4%，諸如不大於約3%，較佳不大於約2%，更佳不大於約1%和甚至更佳不大於約0.5%之有關氫嗎啡酮及/或納洛酮的物質時，則其被認為是穩定的。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c) 該藥學組成物在25°C和60%相對濕度下儲存至少一個月之後具有小於約4.0%諸如小於約3.0%，較佳小於約2.0%和更佳小於約1%、小於約0.5%或甚至小於約0.2%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

在此第四觀點之另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和

納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 25°C 和 60% 相對濕度下儲存至少二個月之後具有小於約 4.0% 諸如小於約 3.0%，較佳小於約 2.0% 和更佳小於約 1%，小於約 0.5% 或甚至小於約 0.2% 之有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及 / 或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之又另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 25°C 和 60% 相對濕度下儲存至少五個月之後具有小於約 4.0% 諸如小於約 3.0%，較佳小於約 2.0% 和更佳小於約 1%、小於約 0.5% 或甚至小於約 0.2% 之有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及 / 或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 30°C 和 65% 相對濕度下儲存至少一個月之後具有小於約 4.0% 諸如小於約 3.0%，較佳小於約 2.0% 和更佳小於約 1%，小於約 0.5% 或甚至小於約 0.2% 之

有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在30°C和65%相對濕度下儲存至少二個月之後具有小於約4.0%諸如小於約3.0%，較佳小於約2.0%和更佳小於約1%，小於約0.5%或甚至小於約0.2%之有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之又另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在30°C和65%相對濕度下儲存至少五個月之後具有小於約4.0%諸如小於約3.0%，較佳小於約2.0%和更佳小於約1%，小於約0.5%或甚至小於約0.2%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之進一步體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 40°C 和 70% 相對濕度下儲存至少一個月之後具有小於約 4.0% 諸如小於約 3.0%，較佳小於約 2.0% 和更佳小於約 1%，小於約 0.5% 或甚至小於約 0.2% 之有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及 / 或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 40°C 和 70% 相對濕度下儲存至少二個月之後具有小於約 4.0% 諸如小於約 3.0%，較佳小於約 2.0% 和更佳小於約 1%、小於約 0.5% 或甚至小於約 0.2% 之有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及 / 或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 40°C 和 70% 相對濕度下儲存至少

五個月之後具有小於約4.0%諸如小於約3.0%，較佳小於約2.0%和更佳小於約1%，小於約0.5%或甚至小於約0.2%之有關質氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的全部物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a. 至少一種緩釋材料；
- b. 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c. 該藥學組成物在25°C和60%相對濕度下儲存至少一個月之後具有小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%的有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c) 該藥學組成物在25°C和60%相對濕度下儲存至少二個月之後具有小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約1%諸

如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1% 或甚至小於約 0.05% 之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之又另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 25°C 和 60% 相對濕度下儲存至少五個月之後具有小於約 1% 諸如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1% 或甚至小於約 0.05% 之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約 1% 諸如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1% 或甚至小於約 0.05% 之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在 30°C 和 65% 相對濕度下儲存至少一個月之後具有小於約 1% 諸如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1% 或甚至小於約 0.05% 之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約 1% 諸

如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在30°C和65%相對濕度下儲存至少二個月之後具有小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之又另一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在30°C和65%相對濕度下儲存至少五個月之後具有小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約1%諸

如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約 0.05%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之進一步體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c) 該藥學組成物在 40°C 和 70%相對濕度下儲存至少一個月之後具有小於約 1%諸如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約 0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約 1%諸如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約 0.05%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中
- c) 該藥學組成物在 40°C 和 70%相對濕度下儲存至少二個月之後具有小於約 1%諸如小於約 0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約 0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約 1%諸

如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

在此第四觀點之一體系中，本發明係有關一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物在40°C和70%相對濕度下儲存至少五個月之後具有小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質和小於約1%諸如小於約0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或甚至小於約0.05%之有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的已知物質。

下文將描述可如何製造穩定之氫嗎啡酮和納洛酮緩釋的緩釋藥學組成物。從說明此顯然可知：無水稀釋劑之選擇和潤滑劑之選擇可為一種正向影響穩定性的手段。熱處理可改善物理穩定性諸如韌性和硬度。

如上所述，在此第五觀點中本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該緩釋藥學組成物係經熱處理。

在此第五觀點之第一個變化中本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，

c) 其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質；及

d) 其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。

在此第五觀點之第二個變化中，本發明係關於一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；

c) 其中混合該至少一種緩釋材料、氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質；

d) 其中該緩釋基質係經熱處理；

e) 其中至少一種緩釋材料係以配置在緩釋基質上的緩釋塗料之形式施加；及

f) 其中該組成物係隨意地固化。

如果緩釋基質係製造成多粒子諸如顆粒之形式，則緩釋塗料可配置於各緩釋基質上，或如果緩釋基質多粒子諸

如顆粒被壓縮成錠，則緩釋塗料可配置在含有緩釋基質之調配物上。塗料然後將配置在單塊調配物上。

上述經熱處理之藥學組成物較佳可以填充於膠囊的多粒子或迷你錠劑之形式提供。

熱處理以使經熱處理的該藥學組成物之硬度/裂斷強度相對於非熱處理組成物被增加之方式進行。藉由根據本發明熱處理之藥學組成物，可因此獲得與錠劑重量、大小和形狀成正比地改善之組成物的硬度/裂斷強度。熱處理可改良物理穩定性諸如韌性和硬度，且在一些雖然並非所有的情形中也對化學穩定性產生正向影響。如顯示於下文者，熱處理可對活體外釋放性質具有影響。因此，相較於非熱處理之組成物，熱處理可進一步減少活體外釋放。然而，在熱處理經歷相當短時間（例如30分鐘在55°C下）之後，進一步熱處理亦不會對活體外釋放率有任何進一步的改變，即保持實質上相同。進一步觀察到該等經熱處理之組成物當受到應力條件時，將具有與沒有受到應力條件的相同熱處理之組成物實質上相同的活體外釋放率。同樣地該等經熱處理之組成物在應力條件下儲存時將具有小於約4%之有關氫嗎啡酮及/或納洛酮的全部物質，和小於約1%之已知有關氫嗎啡酮的物質或已知納洛酮的物質。

熱處理將正向影響物理穩定性，例如可減少例如龜裂之發生和改良調配物的完整性。此應有助於確保釋放特性的再現，以及例如因為龜裂而發生之表面的改變所造成之活體內設定的變化將會最小化。此外，在緩釋基質調配物

於通常約3至約7 kP諸如約6 kP至約10至約15 kP諸如約11 kP的總值之情形下，熱處理通常改良調配物之硬度。硬度通常使用機械強度測試器諸如Holland C50錠劑硬度測試器測試。在壓縮操作期間每15-20分鐘測試10個錠劑以提供平均值。

術語“熱處理”係指在增加之溫度和長時間之任一者或二者的條件下進行的熱處理。通常，熱處理在約30°C至約95°C之範圍的溫度發生並經歷約10分鐘至約3小時之時間。通常熱處理條件因此可在約至少30°C下，在約至少40°C下，在至少50°C下，在約至少60°C下或在約至少80°C下，於周圍濕度下處理至少約15分鐘，至少約30分鐘，至少約45分鐘，至少約60分鐘，至少約75分鐘，至少約90分鐘，至少約120分鐘，至少約150分鐘，至少約180分鐘或至少約240分鐘。熱處理條件可根據欲使用之特定緩釋基質材料而選擇。一般該溫度將為欲使用之緩釋基質材料的熔化及/或軟化溫度左右。該等條件因此可確保緩釋基質材料足夠的軟而可移動和填充緩釋基質及/或例如壓縮顆粒之孔。在調配物使用例如疏水性聚合物諸如乙基纖維素和脂肪醇諸如硬脂醇或鯨蠟硬脂醇之情況下，約55°C之溫度可為適當的。通常，在55°C下熱處理至少30分鐘可足以確保物理穩定性。

熱處理可在對流烘箱中、在開放式烘箱中、在真空下、在使用傳統加熱、微波和任何其他熱源之塗料鼓進行。在塗料鼓中之熱處理可為較佳。如果該藥學組成物包

含緩釋塗料單獨或與控釋基質混合，該等緩釋塗料之熱處理也指定為固化，其有助於例如聚合物塗料之凝聚。

根據本發明一些觀點之緩釋藥學組成物可含有一種確保活性成分之緩釋的緩釋基質及/或塗料及/或它們或者可依賴塗料而賦予控釋性質。在緩釋塗料之情況中，活性物可配置在珠粒狀結構諸如 non pareil 珠粒或顆粒上，或它們可併入本身不提供緩釋之擠製顆粒或球體中。然後在其上形成一層緩釋塗料。

如果使用緩釋塗料，則其可在各個緩釋基質諸如顆粒或迷你錠劑上形成一層，或其可在單塊調配物諸如藉由壓縮緩釋基質顆粒獲得之錠劑或迷你錠劑上形成一層。

如果使用緩釋塗料，則緩釋組成物可隨意地固化，以便增強塗料之凝聚且因此改良塗料之穩定性和完整性。固化條件可與上文對於塗料所述者相同。固化可進一步減緩釋酸性質。在約 50° 至 100° 下約 20 分鐘至 30 分鐘之固化步驟可足以減緩釋放，這樣，其在應力條件下儲存之後，將不會實質上改變，因為塗料的性質將不再實質上改變。

根據本發明之藥學組成物也可含有其上具有一或多種緩釋塗料之緩釋基質。

此外含有緩釋基質或緩釋塗料之緩釋組成物可含有例如於立即釋放形式之至少一種或二種藥學活性劑的一部分。含有至多 30% 之欲存在於組成物之藥學活性劑的總量之該立即釋放相可確保早期開始治療的效力。

根據本發明之緩釋組成物可調配成不同劑型。例如，

緩釋組成物可採取錠劑或迷你錠劑之形式。錠劑可為含有例如連續緩釋基質之單塊錠劑。然而，錠劑或迷你錠劑也可從縮壓成錠劑之多粒子製造。該等多粒子可例如含有隨意地具有立即釋放相之緩釋基質，或其上具有緩釋塗料和隨意地立即釋放相之活性負載的珠粒。劑型也可採取該等多粒子之形式，例如可填充於膠囊中之顆粒或迷你錠劑。

將選擇緩釋藥學組成物之活體外釋放率以使達成活體內治療效力經歷較佳至少十二小時，和在一些例子中甚至高達二十四小時。該等組成物當它們可以該方案投藥時可描述為“一天兩次”或“一天一次”調配物。

如上所述之所有體系和觀點之較佳體系（特別是本發明第一、第二、第三、第四和第五觀點之體系），該藥學組成物可含有緩釋基質和緩釋塗料。這些根據第一至第五觀點之藥學組成物可含有於上述比例和量之氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物。在上述本發明觀點之體系中，氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物因此可與緩釋材料混合以使形成緩釋基質，然後在其上配置緩釋塗料。緩釋塗料可配置在個別緩釋基質調配物上以使獲得多粒子調配物。這些多粒子可直接裝入膠囊或與其他賦形劑摻合以獲得劑型。在其他體系中，緩釋基質調配物可採取例如壓縮成迷你錠劑之顆粒的形式或單塊劑型諸如錠劑，然後在其上配置緩釋塗料。緩釋基質之製造較佳可使用如下所述之無水方法進行。以無水方法製造緩釋基質將對化學穩定性

產生有利的影響，表示為例如在應力條件下儲存之後實質上相同的活體外釋放變化曲線。熱處理將有利地影響物理穩定性。多粒子性質在投予時可具有正向的食品效果。

緩釋材料可為任何已知當調配成緩釋基質時能夠賦予活性劑控釋性質的材料。

該等材料可為親水性及/或疏水性材料諸如膠、纖維素醚類、丙烯酸聚合物、蛋白質衍生之材料、等等。

緩釋材料也可包括脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、聚乙二醇、礦物和油和蠟。脂肪酸和脂肪醇較佳為該等具有 C_{10} 至 C_{30} 鏈，較佳具有 C_{12} 至 C_{24} 鏈和更佳具有 C_{14} 至 C_{20} 鏈或 C_{16} 至 C_{20} 鏈者。材料諸如硬脂醇、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、肉豆蔻醇和聚烷二醇可為較佳。蠟可選自天然和合成蠟諸如蜂蠟、棕櫚蠟。油可為植物油且包括例如蓖麻油。

在本發明之情況下可考慮的緩釋基質材料也可選自纖維素醚類。

術語“纖維素醚類”包含以至少烷基及/或羥烷基基團衍生的纖維素衍生聚合物，其可為親水性或疏水性。

例如，緩釋基質材料可為親水性羥烷基纖維素諸如羥(C_1 - C_6)烷基纖維素類諸如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素，和特佳為羥乙基纖維素。

疏水性纖維素醚類之例子包括例如乙基纖維素。乙基纖維素之使用可為較佳。疏水性纖維素醚類諸如乙基纖維素可特別適合於賦予藥學組成物耐醇性。

特別適合用於根據本發明之緩釋基質調配物的材料可選自丙烯酸樹脂之群組。該等丙烯酸樹脂可從（甲基）丙烯酸（共）聚合物製造。

有各種類型之可利用的（甲基）丙烯酸（共）聚合物，其可以根據彼等之殘基的性質而具有不同特徵，諸如中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物、具有陰離子性殘基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物，或具有陽離子殘基之（甲基）丙烯酸酯共聚物。

中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物包括具有95至100重量%的具有中性殘基之聚合單體的聚合物。具有中性殘基之單體可為丙烯酸或甲基丙烯酸之C₁-C₄烷酯，諸如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。例如，中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物可包含20至40重量%丙烯酸乙酯和60至80重量%甲基丙烯酸甲酯。該等聚合物例如可以商標名Eudragit[®] NE獲得，其為30重量%丙烯酸乙酯和70重量%甲基丙烯酸甲酯之共聚物。此聚合物通常以30%或40%水性分散液之形式提供（Eudragit[®] NE 30 D、Eudragit[®] NE 40 D或Eudragit[®] NM 30 D）。

具有官能陰離子性殘基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物可為具有25至95重量%自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸之C₁至C₄烷酯和5至75重量%的烷基殘基中具有陰離子基團之甲基丙烯酸酯單體的（甲基）丙烯酸（共）聚合物。丙烯酸或甲基丙烯酸之C₁至C₄烷酯再次為甲基丙烯酸



甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。烷基殘基中具有陰離子基團之（甲基）丙烯酸酯單體可為例如丙烯酸和較佳甲基丙烯酸。該等具有陰離子性官能基之甲基丙烯酸共聚物可包含例如40至60重量%甲基丙烯酸和60至40重量%甲基丙烯酸甲酯或60至40重量%丙烯酸乙酯。這些類型之聚合物分別可以Eudragit[®] L100 / Eudragit[®] L 12.5或Eudragit[®] L 100-55 / Eudragit[®] L 30 D-55獲得。

例如，Eudragit[®] L 100為50重量%甲基丙烯酸甲酯和50重量%甲基丙烯酸之共聚物。其也以12.5%溶液（Eudragit[®] L 12.5）提供。Eudragit[®] L 100-55為50重量%丙烯酸乙酯和50重量%甲基丙烯酸之共聚物。其也以30%分散液（Eudragit[®] L 30 D-55）提供。

具有陰離子性官能基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物也可包含20至40重量%甲基丙烯酸和80至60重量%甲基丙烯酸甲酯。這些類型之聚合物可以商標名Eudragit[®] S獲得。其也以12.5%溶液（Eudragit[®] S 12.5）提供。另一類型的具有陰離子性官能基之甲基丙烯酸共聚物係以商標名Eudragit[®] FS獲得，其通常包含10至30重量%甲基丙烯酸甲酯、50至70重量%丙烯酸甲酯和5至15重量%甲基丙烯酸。因此，Eudragit[®] FS可為25重量%甲基丙烯酸甲酯、65重量%丙烯酸甲酯和10重量%甲基丙烯酸之聚合物。其通常以30%分散液（Eudragit[®] FS 30 D）提供。

具有官能性陽離子基團之（甲基）丙烯酸（共）聚合

物可為具有三級胺基之甲基丙烯酸共聚物。該等聚合物可包含30%至80重量%之自由基聚合的丙烯酸或甲基丙烯酸之C₁-C₄烷酯和70至20重量%之烷基中具有三級胺基之甲基丙烯酸酯單體。

具有三級胺基之適當單體係揭示於例如 US 4,705,695，第3欄第64行至第4欄第13行。它們包括例如丙烯酸二甲胺基乙酯、丙烯酸2-二甲胺基丙酯、甲基丙烯酸二甲胺基丙酯、丙烯酸二甲胺基苯甲酯、甲基丙烯酸二甲胺基苯甲酯、丙烯酸（3-二甲胺基-2,2-二甲基）丙酯、甲基丙烯酸二甲胺基-2,2-二甲基丙酯、丙烯酸（3-二乙胺基-2,2-二甲基）丙酯和甲基丙烯酸二乙胺基-2,2-二甲基丙酯。特別適合的是甲基丙烯酸二甲胺基乙酯。共聚物中具有三級胺基之單體的量可在20至70%之間，在40至60%之間變化。丙烯酸或甲基丙烯酸之C₁至C₄烷酯的量可在70至30重量%之範圍。丙烯酸或甲基丙烯酸之C₁至C₄醇酯包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯和丙烯酸丁酯。常見具有三級胺基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物可包含20至30重量%甲基丙烯酸甲酯、20至30重量%甲基丙烯酸丁酯和60至40重量%甲基丙烯酸二甲胺基乙酯。例如商業上可得之Eudragit[®] E 100包含25重量%甲基丙烯酸甲酯、25重量%甲基丙烯酸丁酯和50重量%甲基丙烯酸二甲胺基乙酯。另一常見的商業上可得之聚合物，Eudragit[®] E PO包含甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯和甲基丙烯酸二甲胺基乙酯於25：25：50

之比的共聚物。

另一類型的具有官能陽離子基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物為具有四級胺基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物。此類型的（甲基）丙烯酸（共）聚合物通常包含50至70%的自由基聚合之甲基丙烯酸甲酯、20至40重量%之丙烯酸乙酯和12至2重量%之甲基丙烯酸2-三甲銨乙酯氯化物。該等聚合物例如可以商標名 Eudragit®RS 或 Eudragit®RL獲得。

例如，Eudragit®RS包含65重量%甲基丙烯酸甲酯、30重量%丙烯酸乙酯和5重量%甲基丙烯酸2-三甲銨乙酯氯化物之自由基聚合單元。Eudragit®RL包含60重量%甲基丙烯酸甲酯、30重量%丙烯酸乙酯和10重量%甲基丙烯酸2-三甲銨乙酯氯化物之自由基聚合單元。

特別適合於本發明之緩釋基質材料為例如中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物或具有陰離子官能基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物。例如可使用這些類型之聚合物的混合物。

例如，可使用 Eudragit®NE 作為中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物和使用 Eudragit®RSPO 作為具有陰離子官能基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物。也可使用這些類型之聚合物的混合物。

然而，也可使用（甲基）丙烯酸（共）聚合物和其他緩釋基質材料諸如纖維素醚類之混合物。例如，可使用中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物和疏水性纖維素醚之混合

物。一特別適合的例子為Eudragit[®]NE與乙基纖維素之組合。可使用於本發明之另一緩釋材料可為聚合物諸如聚環氧乙烷。

關於聚環氧乙烷，可使用特別是該等具有在 1×10^5 - 5×10^5 之範圍的分子量之聚環氧乙烷。

特別適合於本發明的緩釋材料為例如中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物或具有陰離子性官能基之（甲基）丙烯酸（共）聚合物。可使用例如這些類型之聚合物的混合物。

例如，可使用Eudragit[®]NE作為中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物和使用Eudragit[®]RSPO作為具有陰離子官能基的（甲基）丙烯酸（共）聚合物。也可使用這些類型之聚合物的混合物。

（甲基）丙烯酸（共）聚合物之使用可特別適合於增加熱處理時的硬度/裂斷強度。

然而，也可使用（甲基）丙烯酸（共）聚合物和其他緩釋基質材料諸如纖維素醚類之混合物。例如，可使用中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物和疏水性纖維素醚之混合物。特別適合的例子為Eudragit[®]NE與乙基纖維素之組合，另一例子為纖維素醚諸如疏水性纖維素醚類（例如乙基纖維素）與脂肪醇（例如硬脂醇）之混合物。（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物（例如Eudragit[®]NE）和纖維素醚類諸如疏水性纖維素醚類（例如乙基纖維素）之混合物也可包含脂肪醇（諸如

硬脂醇或鯨蠟硬脂醇)作為另外的緩釋基質材料。該等混合物可允許組合有利特性，諸如耐醇性和增加熱處理時的硬度/裂斷強度。

緩釋材料在緩釋調配物中的量以藥學組成物之重量計可為約5至90重量%、約10至70重量%、約20至60重量%、約20%至約55重量%、約25%至約50重量%、約25%至約45重量%和較佳約30至約40重量%。併入組成物之緩釋材料的量可為調整緩釋性質之一方式。例如。如果增加緩釋材料的量，則釋放可為進一步延長。上述量係指藥學組成物中之緩釋材料的總含量。這些量因此可指各種緩釋材料諸如中性(甲基)丙烯酸(共)聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇之混合物。

如果纖維素醚在緩釋材料之中，則其以藥學組成物之重量計通常將以約5%至約50重量%、約5%至約45重量%、約5%至約40重量%、約5%至約35重量%、約5%至約30重量%、約5%至約25重量%、約5%至約20重量%，諸如約5重量%、約7重量%、約10重量%、約15重量%、約18重量%或約20重量%的量存在。

如果脂肪醇在緩釋材料之中，則其以藥學組成物之重量計通常將以約5%至約50重量%、約5%至約45重量%、約5%至約40重量%、約5%至約35重量%、約10%至約30重量%、約10%至約25重量%，諸如約10重量%、約15重量%、約20重量%、或約25重量%的量存在。

如果(甲基)丙烯酸(共)聚合物在緩釋材料之中，

其以藥學組成物之重量計通常將以約5%至約50重量%、約5%至約45重量%、約5%至約40重量%、約5%至約35重量%、約10%至約30重量%、約10%至約25重量%，諸如約10重量%、約15重量%、約20重量%、或約25重量%的量存在。

根據本發明之該藥學組成物也可包括藥學上可接受的賦形劑諸如填充劑、潤滑劑、黏合劑、釋放率改良劑、抗黏劑、等等。

也可指定為稀釋劑之填充劑可包括例如乳糖，較佳無水乳糖、葡萄糖或蔗糖、澱粉、彼等之水解產物、微晶型纖維素、cellatose、糖醇諸如山梨醇或甘露醇、可溶性多鹼式（polysoluble）鈣鹽類像磷酸氫鈣、磷酸二鈣或三鈣，和上述填充劑之二或多種的組合。

據觀察：氫嗎啡酮和納洛酮之組合可對水分敏感，特別是如果使用纖維素醚類作為緩釋材料。鑑於此情況，較佳者可為使用不輸入水分例如於水的形式之填充劑。在較佳體系中，因此可使用無水填充劑諸如無水乳糖。

潤滑劑可包括高分散性矽石、滑石、玉米澱粉、氧化鎂、和硬脂酸鎂或鈣、脂肪像水合蓖麻油、硬脂醯反丁烯二酸鈉、和上述潤滑劑之二或多種的組合。

較佳者可為使用硬脂酸鎂和滑石之組合作為潤滑劑。頃發現：如果選擇適當量之這些潤滑劑，可例如改良用於壓縮的顆粒之流動性質。

因此較佳為使用以藥學組成物之重量計約0.5%至約4

重量%、約0.7%至約3重量%、約1%至約2重量%，諸如約1.0重量%、約1.1重量%、約1.2重量%、約1.3重量%、約1.4重量%、約1.5重量%、約1.6重量%、約1.7重量%、約1.8重量%、約1.9重量%或約2.0重量%之潤滑劑。以藥學組成物之重量計約0.75%至約1.25重量%的量可為較佳，特別是如果使用硬脂酸鎂和滑石。上述量係指組成物中所有潤滑劑（即包括混合物）之量。

黏合劑可包括羥丙基纖維素（HPC）、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮、卡波姆（carbopol）、及其組合。

較佳者可為使用HPC作為黏合劑，因為此可對錠劑的硬度產生正向影響。

因此較佳為使用以藥學組成物之重量計約1%至約10重量%、約2%至約9重量%、約3%至約7重量%、約3%至約6重量%、約4%至約5重量%，諸如約4.0重量%、約4.1重量%、約4.2重量%、約4.3重量%、約4.4重量%、約4.5重量%、約4.6重量%、約4.7重量%、約4.8重量%、約4.9重量%或約5.0重量%之黏合劑。以藥學組成物之重量計約4.4%至約5.0重量%的量可為較佳，特別是使用HPC作為黏合劑。上述量係指組成物中所有黏合劑（即包括混合物）之量。

較佳者可為不使用聚維酮（povidone）作為黏合劑。

釋放率改良劑為可用於調整釋放之藥學上可接受的賦形劑，例加速釋放或進一步將其減緩，不然的話將使用緩釋材料以調整釋放。該等釋放改良劑可為親水性物質諸如

聚乙二醇、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素等等，或疏水性物質諸如油、蠟等等。其他釋放改良劑可包括一些上述的（甲基）丙烯酸（共）聚合物，諸如Eudragit® RLPO類型之聚合物，或諸如三仙膠的膠。

釋放率改良劑諸如Eudragit/®RLPO類型之聚合物、低分子量羥丙基甲基纖維素諸如羥丙甲纖維素K100M、或三仙膠可為較佳。

該等釋放率改良劑可以藥學組成物之重量計以約1%至約20重量%、約2%至約19重量%、約3%至約18重量%、約4%至約17重量%、約5%至約15重量%，諸如約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%或約15重量%的量存在。上述量係指組成物中所有釋放率改良劑（即包括混合物）之量。

應了解：藥學上可接受的賦形劑之功能可重疊。例如，球化劑諸如微晶型纖維素也可用作填充劑，如果選擇適當的量。且，HPMC不僅可作為釋放率改良劑，也用作黏合劑，如果例如以塗料使用於緩釋調配物。

緩釋塗料可從該技藝中常見的材料製造。

彼等因此可選自例如緩釋材料，該緩釋材料係選自例如（i）烷基纖維素；（ii）丙烯酸聚合物；（iii）聚乙烯醇或（iv）其混合物。上述基團之疏水性代表可為較佳。

塗料可以有機或水性溶液或分散液之形式施用。

在一些體系中，控釋塗料係衍生自疏水性控釋材料之

水性分散液。經塗佈組成物然後可被固化。

在較佳體系中，控釋塗料包括塑化劑諸如以下所述者。

在某些體系中，爲了充份延長調配物之釋放，可用足以獲得從約2至約20%、例如約2至約15%和較佳約5至約10%，諸如6%、7%、8%或9%之增量程度的塗料塗佈。

纖維素材料和聚合物（包括烷基纖維素類）爲非常適合於塗佈根據本發明之基質（例如，珠粒、顆粒、錠劑、等等）之緩釋材料。單以例舉方式，一較佳烷基纖維素聚合物爲乙基纖維素。

一商業上可得之乙基纖維素的水性分散液爲Aquacoat®，諸如Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.)。Aquacoat係藉由將乙基纖維素溶解在水不混溶性有機溶劑中接著在界活性劑或穩定劑存在下將其在水中乳化而製得。在均質化以產生小於微米的液滴，在真空下蒸發有機溶劑以形成假乳膠。

另一乙基纖維素之水性分散液爲市售Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.)。此產物係藉由在製造方法期間將塑化劑併入分散液製備。聚合物、塑化劑（癸二酸二丁酯）和穩定劑（油酸）之熱熔體系製備成均勻混合物，其然後用鹼溶液稀釋以獲得可直接施用在基材上之水性分散液。

在其他本發明中，緩釋塗料爲藥學上可接受的丙烯酸聚合物，包括但不限於，丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲

基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚甲基丙烯酸酯、聚（甲基丙烯酸甲酯）共聚物、聚丙烯醯胺、甲基丙烯酸胺烷酯共聚物、聚（甲基丙烯酸酐）和甲基丙烯酸環氧丙酯共聚物。

在某些較佳體系中，丙烯酸聚合物係由一或多種甲基丙烯酸鈹共聚物組成。甲基丙烯酸鈹共聚物在該技藝中為熟知者，且描述為具有低含量之四級鈹基的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯之完全聚合的共聚物。典型的例子包括 Eudragit® RS30D（其為低滲透性甲基丙烯酸鈹聚合物），和 Eudragit® RL30D（其為高滲透性甲基丙烯酸鈹聚合物）。Eudragit RL和 Eudragit RS為水膨脹性，且這些聚合物所吸收之水量為pH依賴性的，然而，用 Eudragit RL和RS塗佈之劑型為非pH依賴性的。

丙烯酸塗料可包含二種丙烯酸樹脂漆的混合物，商標名分別為 Eudragit® RL30D和 Eudragit® RS30D，商業上得自 Rohm Pharma。本發明之 Eudragit® RL/RS分散液可以任何所要之配量混合在一起，以便最終獲得具有所要溶解變化曲線之緩釋調配物。

可用作緩釋塗料之其他聚合物，如果它們以足夠量施用，則為例如親水性聚合物諸如羥丙基甲基纖維素。

上述塗料也可組合施用。此外可能藉由增加塗料之量，因此塗料之厚度影響劑型之釋放性質。

在其中塗料包含疏水性控釋材料之水性分散液的本發明體系中，疏水性材料之水性分散液中納入有效量的塑化劑可進一步改良緩釋塗料之物理性質。例如，因為乙基纖維素具有較高玻璃轉移溫度且可在正常塗佈條件下無法形成撓性薄膜，較佳者可為在將其使用作為塗料之前將塑化劑併入包含緩釋塗料之乙基纖維素塗料。通常，包括在塗料溶液中的塑化劑之量以薄膜形成劑之濃度計（例如）最常從約1至約50重量%之薄膜形成劑。

用於乙基纖維素之適當塑化劑的例子包括水不溶性塑化劑，諸如癸二酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯和甘油三乙酸酯，然而亦可能使用其他水不溶塑化劑（諸如乙醯化單甘酯、鄰苯二甲酸酯、蓖麻油、等等）。檸檬酸三乙酯為用於本發明之乙基纖維素的水性分散液之尤佳的塑化劑。

用於本發明丙烯酸聚合物之適當塑化劑的例子包括但不限於檸檬酸酯諸如檸檬酸三乙酯NF XVI、檸檬酸三丁酯、鄰苯二甲酸二丁酯和可能1,2-丙二醇。其他已被證明是適合於提高由丙烯酸薄膜（諸如Eudragit® RL/RS漆溶液）形成之薄膜的彈性之塑化劑包括聚乙二醇類、丙二醇、鄰苯二甲酸二乙酯、蓖麻油和甘油三乙酸酯。

在下文中描述如何和組成可用於本發明所有觀點和變化之緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第一個選項是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit® NE 作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第二個選項是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第三個選項是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以

形成緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第四個選項是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit® NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第五個選項是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit® NE，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第六個選項（其可為特佳者）是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含

有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

因此認為本發明之所有其觀點和變化的第七個選項是一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit® NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

緩釋材料可以如所述的量使用。

在第一個至第七個選項之第一個體系中，該藥學組成物係如上所述經熱處理。

除了或替代第一個至第七個選項之此第一個體系，該藥學組成物可含有無水填充劑諸如無水乳糖。

除了或替代第一個至第七個選項之此第一個和第二個體系，該藥學組成物可含有如上所述的量之硬脂酸鎂及/或滑石。

除了或替代第一個至第七個選項之此第一個、第二個和第三個體系，該藥學組成物可含有如上所述的量之HPC。

除了或替代第一個至第七個選項之此第一個、第二個、第三個和第四個體系，該藥學組成物可含有如上所述的量之HPC。

除了或替代第一個至第七個選項之此第一個、第二個、第三個、第四個和第五個體系，該藥學組成物可含有另外緩釋塗料。該類塗料可較佳含有乙基纖維素作為緩釋塗料。

這些根據第一個至第七個選項之藥學組成物可含有如上所述的比例和量之氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物。如上所述，它們可進一步提供上述活體外釋放數據和耐醇性。此外，這些組成物可提供儲存穩定性。它們也可具有多粒子性質。它們可進一步提供如本文中所述之藥物動力學參數。

一種實現特定的活體外釋放率的嘗試，可使用上述措施的組合。例如，如果從基質釋放被認為是過快，則可另外施用一緩釋塗料。此外或另一選擇地，可將另外的緩釋基質材料諸如疏水性聚合物（且乙基纖維素為較佳）及/或脂肪醇添加至已經包含緩釋基質的顆粒，且然後將這些

顆粒與另外緩釋基質材料一起壓縮成例如錠劑。在較佳體系中，該等緩釋基質調配物係以該等緩釋基質調配物塗佈且然後以多粒子調配物使用。

本文中所述之根據本發明之該藥學組成物可調配成提供每毫克氫嗎啡酮之投藥量約 1162 h*pg/ml 至約 2241 h*pg/ml 和較佳約 1328 至約 2075 h*pg/ml 之平均 AUCt，和每毫克氫嗎啡酮之投藥量 122 pg/ml 至約 234 pg/ml 和較佳約 139 至約 218 pg/ml 之平均 Cmax，和約 1 小時至約 4.5 小時，較佳約 1.5 小時至約 4 小時和更佳約 1.5 小時至約 3 小時之平均 tmax。這些值較佳係指投藥於健康受試者之單一劑量。較佳地，在空腹狀態下投藥。Cmax、AUCt 和 tmax 之平均值係指幾何平均值。

“Cmax 值”指示活性劑氫嗎啡酮之最大血漿濃度。

“tmax 值”指示達到 Cmax 值之時間點。換句話說，tmax 是觀察到最大的血漿濃度之時間點。

“AUC（曲線下面積）”值對應於濃度曲線之面積。AUC 值與吸收到血液循環中的活性劑之量的總和成正比，且因此為生物利用性之測量。

“AUCt 值”為從投藥之時間至最後可測濃度之血漿濃度-時間曲線下的面積之值。AUCt 值通常使用線性梯形法計算。

如果測量健康受試者（其可為健康人類）之藥動學參數諸如平均 t_{max}、C_{max} 和 AUCt，它們通常藉由測量大約 16 至 24 位健康人類受試者的測試人口之血漿值隨時間發展而

獲得。監管機構諸如歐洲藥品管理局（EMA）或是食品和藥物管理局（FDA）通常將會接受從例如16或24位測試者獲得的數據。然而，涉及更少的人參與諸如8至16位參與者之初步測試也是可以接受的。

術語“健康”受試者在上下文中係指通具有平均值的身高、體重和生理參數諸如血壓等等之平常白人血統的典型男性或女性。就本發明目的而言之健康人類受試者係根據基於和根據國際臨床測試協調會議（International Conference for Harmonization of Clinical Trials）（ICH）的建議之納入和排除標準選擇。就本發明目的而言，健康受試者可根據實例7中所概述之納入和排除標準確定。

因此，納入標準包含例如介於 ≥ 18 且 ≤ 45 歲之年齡；在19-29公斤/米²範圍內之BMI，和在60-100公斤範圍內之男性和55-90公斤範圍內之女性；女性必須為非護理人員、非孕婦和在接受研究藥物前24小時內的尿液 β -hCG懷孕測試為陰性者；一般身體健康、在病史、物理檢查、臨床實驗室測試、生命徵象（vital signs）和ECG等方面沒有顯著異常的發現。

排除標準包含例如研究藥物的第一個劑之前3個月內接觸到任何研究藥物或安慰劑；在研究藥物的第一個劑之前30天內有任何顯著患病；在醫療歷史、物理檢查或實驗室分析之研究前篩選確定有任何臨床上顯著異常；21天內使用任何處方藥（絕經後女性的HRT和避孕藥物除外）；或研究藥物的第一個劑之前的7天內有包括制酸劑、維生

素、草藥產品及/或礦物質補充劑的非配方藥物（over-the-counter medication）；已知干擾胃腸藥物吸收（例如胃排空延遲、吸收不良徵狀）、分佈（例如肥胖）、代謝或排泄（例如肝炎，腎小球腎炎）之並發的醫療狀況；研究者認為會損害受試者安全地完成研究的能力之醫療狀況的歷史或並發醫療狀況；受試者需要藥物治療之癲癇史；目前每天吸煙多於5支香煙的歷史；具有根據DSM-IV標準之物質或酒精濫用的現行或過去歷史之受試者；在第一個劑研究藥物之前3個月經常每天喝2或多瓶的酒精飲料或在篩選時具有血液酒精含量 $\geq 0.5\%$ 、捐贈大於500毫升的血液或血製品或其他大失血之受試者；在篩選時所收集之尿檢體的乙醇、鴉片劑、巴比妥酸鹽、安非他命、古柯鹼代謝物、美沙酮、丙氧芬（propoxyphene）、苯環己哌啶、苯二氮平和大麻的研究前篩選有任何陽性結果之受試者；已知對氫嗎啡酮，納洛酮或相關化合物等等過敏之受試者。上述藥動學數據較佳可以緩釋藥學組成物獲得，其至少含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少一種緩釋材料，而其較佳與這些藥學活性劑混合而形成緩釋基質；其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量為：

在1小時期間：25至55重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：45至75重量%之藥學活性劑，
在3小時期間：55至85重量%之藥學活性劑，
在4小時期間：60至90重量%之藥學活性劑，
在6小時期間：70至100重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：大於85重量%之藥學活性劑，
在10小時期間：大於90重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可包含如上所述的量和約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

上述藥代動力學數據甚至更佳可用緩釋藥學組成物獲得，該緩釋藥學組成物至少含有氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少一種緩釋材料，而其較佳與這些藥學活性劑混合而形成緩釋基質；其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以100 rpm在500或900毫升的模擬胃液（pH 1.2）中活體外所釋放之氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物的量為：

在1小時期間：30至50重量%之藥學活性劑，
在2小時期間：50至70重量%之藥學活性劑，
在3小時期間：60至80重量%之藥學活性劑，
在4小時期間：65至85重量%之藥學活性劑，
在6小時期間：75至95重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：大於90重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：大於100重量%之藥學活性劑。

藥學活性劑較佳可為氫嗎啡酮HCl，且納洛酮HCl為較佳。緩釋藥學組成物可包含如上所述的量和約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比的這些活性物。如下所述，組成物可為耐醇性。

如下所述緩釋藥學組成物可使用一種至少包含下列步驟之方法製造：

a) 製備含有至少一種緩釋材料、至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之顆粒，

b) 隨意地選擇實質上均勻大小之步驟a)的顆粒；

c) 隨意地添加另外的緩釋材料；

d) 隨意地壓縮該步驟a)、步驟b)或步驟c)之顆粒以獲得錠劑形式之口服緩釋藥學組成物；

e) 隨意地熱處理該步驟d)之壓縮顆粒；

f) 隨意地將緩釋塗料配置在步驟a)、b)或c)之顆粒上或在步驟d)或e)中所獲得之單塊型組成物；

g) 隨意地固化所獲得之組成物。

應了解至少壓縮步驟c)產生一種含有緩釋基質的錠劑形式之口服緩釋藥學組成物。然而，步驟a)中所獲得之顆粒也可已經含有緩釋基質。

緩釋藥學組成物如下所述也可使用一種至少包含下列步驟之製造方法獲得：

a) 製備含有至少一種緩釋材料、至少氫嗎啡酮或其

藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之顆粒，

- b) 隨意地選擇實質上均勻大小之步驟a)的顆粒；
- c) 隨意地熱處理該步驟a)或步驟b)之顆粒；
- d) 隨意地將緩釋塗料配置在步驟a)、b)或c)之顆粒上；
- e) 隨意地固化所獲得之組成物。

熟習該項技術者知悉製備根據步驟a)之顆粒的不同手段和方法。

在一體系中，該等顆粒可藉由濕式或乾式製粒製備。因此，對於製備顆粒而言，步驟a)可包含下列步驟：

aa) 摻合緩釋材料與至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和隨意地與藥學上可接受的賦形劑，

ab) 濕式或乾式製粒該步驟aa)之摻合物以獲得顆粒，和隨意地將彼等球化，

ac) 乾燥該步驟ab)之顆粒。

藥學上可接受的賦形劑可包括如上所述之填充劑、黏合劑、潤滑劑、釋放率改良劑、球化劑、抗黏劑、等等。然而，一些這些賦形劑諸如例如潤滑劑可能在稍後的階段添加（參見下文）。

不同的技術可用來獲取該等顆粒。可使用例如鼓製粒或流體化床製粒。

替代及/或另外地根據步驟a)之顆粒可以包含下列步

驟製備：

aa) 摻合緩釋材料與至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和隨意地與藥學上可接受的賦形劑，

ab) 擠壓該步驟aa)之摻合物以獲得顆粒，

ac) 乾燥該步驟ab)之顆粒。

藥學上可接受的賦形劑可包括如上所述之填充劑、黏合劑、潤滑劑、釋放率改良劑、球化劑、抗黏劑、等等。然而，一些這些賦形劑諸如例如潤滑劑可能在稍後的階段添加（參見下文）。

不同擠壓機技術可用以獲得擠壓顆粒。例如，可用單螺桿或雙螺桿擠壓機。關於雙螺桿擠壓機，可使用隨意地具有槳裝置之反向旋轉或同向旋轉螺桿。

如上所述，以濕式製粒擠壓產生之顆粒可在與至少一種藥學活性劑混合之前乾燥。

通常，乾燥發生於約0.5%至約5.0%之範圍的濕度在約20°C至約90°C之範圍的溫度並經歷約10分鐘至約3小時之時間。乾燥於周圍濕度下在約40°C至約90°C之範圍的溫度並經歷約15分鐘至約2小時之時間可為較佳。

爲了選擇實質上均勻大小之顆粒，顆粒然後可隨意地被篩選。在壓縮顆粒之前選擇實質上均勻大小之顆粒可改良作爲活性物的最終緩釋藥學組成物之緩釋性質，且顆粒則假設更均勻分佈，其可防止釋放分佈的不規則性。至少約70%、較佳至少約80%、更佳至少約90%具有約相同平

均大小之顆粒通常將認為是具有實質上均勻大小。

較佳地，選擇具有平均大小在約100微米至約2毫米之範圍，更佳約100微米至約1毫米在之範圍和甚更佳約100微米至約600微米在之範圍的顆粒。選擇可使用具有適當篩孔大小的篩子進行。

在一些體系中顆粒可在選擇其大小之前研磨。研磨可同時增加選擇步驟的產量和改善接續壓縮步驟之顆粒的適用性。關於研磨，可使用例如旋轉錘磨機或上/下驅動式錐形球磨機。

即使顆粒可藉由濕式製粒製備，無水製造步驟和方法諸如無水擠壓可為較佳，至少在氫嗎啡酮和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物要包含在緩釋基質中之情形。當製造緩釋基質時，無水製造步驟和方法為較佳，因其對氫嗎啡酮或納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之化學穩定性產生有利的影響時。一旦活性劑已包含在該緩釋基質中，例如緩釋塗料之隨意額外施用不一定為無水方式。應了解術語“無水製造”指示導致緩釋基質可在無實質量的水存在下進行該方法。此並不意味著所使用的成分不包括分子結合水。因此，即使是方法以無水方式進行諸如擠壓，納洛酮鹽酸鹽例如可以二水合物提供，和填充劑諸如乳糖可以乳糖單水合物提供，雖然無水乳糖可為較佳。為了壓縮藥學活性劑與顆粒，可使用典型之製錠設備諸如例如Fette或Kilian壓機。

當壓縮顆粒和活性物時，也可包括該技藝中常用的藥

學上可接受的賦形劑。例如，可添加潤滑劑、抗黏劑、黏合劑、等等。關於潤滑劑，使用如上所述的量之硬脂酸鎂及/或滑石可具有優勢。

如上所述，根據本發明之緩釋藥學劑型可另外進行如上文已述之熱處理步驟。

緩釋塗料可藉由該技藝中常用的方法諸如流體化床噴灑製備。

如上所述，在一些體系中本發明係有關含有重量比在約2：1至約1：3，較佳約2：1、1：1、1：2或1：3之範圍內的氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之口服緩釋藥學組成物。應了解特別是關於這些體系，氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物可包含在不同的藥學組成物中，其然後可同時或順序地投藥以提供所述固定比例的好處。

現在用具體實例說明本發明。然而，這些實例不被解釋為限制。

【圖式簡單說明】

圖1顯示未經處理和經處理之錠劑PN3450的外觀。

圖2顯示得自調配物A和調配物B之控釋珠粒劑型之結果。

【實施方式】

擠壓機類型	雙螺桿
加熱區1(進料區)	25°C
加熱區2	50-55°C
加熱區3	73-83°C
加熱區5-10	70-80°C
模頭	50-55°C

進料器速率為10-15公斤/小時。螺桿轉速設定於150-250 rpm。模板設計允許多股擠壓。壓縮空氣係用以冷卻傳送帶上的擠壓條。

隨後，粉碎該擠壓條以獲得顆粒。為了粉碎，使用具有1.25毫米篩子之Retsch粉碎機。此產生主要在100至600微米範圍的顆粒之實質上單峰大小分佈。

然後將顆粒與包括作為潤滑劑之硬脂醯反丁烯二酸鈉摻合。此外，包括羥丙甲纖維素K100M作為釋放改良劑。將這些成分摻合額外5分鐘。然後使用Kilian壓機將顆粒壓縮成錠劑。

然後使用歐洲藥典漿式法在500毫升模擬胃液(SGF)溶解介質(具有pH 1.2之0.1N HCl)中以75 rpm分析錠劑F880/99、F880/105和F893/31有關活體外釋放特性。在各個時間點取回溶解介質之等分試樣且以HPLC於220nm分析。

在活體外釋放係表示為表2中之百分比(以測試活性之標記含量計)。

鐘。

隨後使用加熱雙螺桿擠壓機將摻合物熔融擠壓。

擠壓機的溫度變化曲線如下：

擠壓機類型	雙螺桿
加熱區1(進料區)	25°C
加熱區2	50-55°C
加熱區3	73-83°C
加熱區5-10	70-80°C
模頭	50-55°C

進料器速率為10-15公斤/小時。螺桿轉速設定於150-250 rpm。模板設計允許多股擠壓。壓縮空氣係用以冷卻傳送帶上的擠壓條。

隨後，粉碎該擠壓條以獲得顆粒。為了粉碎，使用具有1.25毫米篩子之Retsch粉碎機。此產生主要在100至600微米範圍的顆粒之實質上單峰大小分佈。

然後將顆粒與包括作為潤滑劑之硬脂酸反丁烯二酸鈉摻合。此外，包括羥丙甲纖維素K100M作為釋放改良劑。將這些成分摻合額外5分鐘。然後使用Kilian壓機將顆粒壓縮成錠劑。

然後使用歐洲藥典漿式法在500毫升模擬胃液(SGF)溶解介質(具有pH 1.2之0.1N HCl)中以75 rpm分析錠劑F880/77、F880/83和F880/89有關活體外釋放特性。在各個時間點取回溶解介質之等分試樣且以HPLC於

將這些成分在雙錐混合機中摻合10分鐘。

隨後使用加熱雙螺桿擠壓機將摻合物熔融擠壓。

擠壓機的溫度變化曲線如下：

擠壓機類型	雙螺桿
加熱區1(進料區)	25°C
加熱區2	50-55°C
加熱區3	73-83°C
加熱區5-10	70-80°C
模頭	50-55°C

進料器速率為10-15公斤/小時。螺桿轉速設定於150-250rpm。模板設計允許多股擠壓。壓縮空氣係用以冷卻傳送帶上的擠壓條。

在轉鼓混合機中將顆粒粉碎並將粉碎之顆粒與硬脂酸鎂和滑石摻合。隨後將摻合顆粒壓縮成錠劑並55°C下熱處理30分鐘。

圖1顯示例如在PN3450之情形下，緩釋基質之熱處理改良調配物之物理穩定性，例如龜裂之外觀減少及錠劑之完整性被改良。對本文中所述之其他熱處理之錠劑進行似的觀察。此對調配物之活體外釋放性質具有正向影響，特別是在活體內設定為由於錠劑之表面突然的改變，龜裂會以不可預測的方式例如影響釋放性質。再者，錠劑之硬度通常6kP增加至10至11kP。

然後使用歐洲藥典漿式法在500毫升模擬胃液

摻合。隨後，將摻合之顆粒壓縮成錠劑。

將錠劑 F923/16 在 55°C 下熱處理 15 分鐘。將經熱處理之錠劑標記為 F922/58A。

將錠劑 F923/16 在 55°C 下熱處理 30 分鐘。將經熱處理之錠劑標記為 F922/58B。

將錠劑 F923/16 在 55°C 下熱處理 45 分鐘。將經熱處理之錠劑標記為 F922/58C。

然後使用歐洲藥典漿式法在 500 毫升模擬胃液 (SGF) 溶解介質 (具有 pH 1.2 之 0.1N HCl) 中以 75 rpm 分析錠劑 F923/16 以及彼等經熱處理之對應體有關活體外釋放特性。在各個時間點取回溶解介質之等分試樣且以 HPLC 於 220nm 分析。

活體外釋放數據係表示為表 12 中之百分比 (以測試活性之標記含量計)。

料，調整噴嘴以產生均勻噴霧圖案且位於離錠劑床約15厘米。

霧化空氣壓力	1.8 巴
風扇寬度空氣壓力	2.0巴
進氣溫度	52°C
出氣溫度	40-45°C
氣流	350米 ³ /小時
鼓速率	20 rpm
噴霧率約	6-10克/分鐘
箱低氣壓	-50
矽管壁厚	1.6毫米
矽管孔	4.8毫米

然後使用歐洲藥典漿式法在500毫升模擬胃液（SGF）溶解介質（具有pH 1.2之0.1N HCl）中以75 rpm分析錠劑PN3642、PN3643、PN 3644和PN3645有關活體外釋放特性。在各個時間點取回溶解介質之等分試樣且以HPLC於220nm分析。

活體外釋放數據係表示為表36中之百分比（以測試活性之標記含量計）。

限或小於定量極限。

實例 17

對應於 PN3462 之錠劑的錠劑係試在開放標籤單劑量研究中以 15 個禁食狀態之健康個體進行測試。平均 AUC_t/h*pg/ml 為 7675.9，平均 C_{max}(pg/ml) 為 664.6，平均 t_{max} 為 1.9h。

實例 18

製備具有緩釋塗料之具有表 39 組成物的調配物。

表 39

調配物	A	B
成分	每膠囊量(毫克)	每膠囊量(毫克)
微晶型纖維素(MCC)球體	44.89	44.83
氫嗎啡酮鹽酸鹽	3.00	3.00
納洛酮鹽酸鹽二水合物	1.65	1.65
羥丙基甲基纖維素,聚乙二醇薄膜塗料濃縮物(Opadry YS-1-7006,透明)HS	1.63	1.68
水性乙基纖維素分散液(Surelease)	4.66	6.04
聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(Kollicoat IR)HS	0.34	0.45
二氧化矽 NF(Syloid 244FP)NF	0.00	0.29
純水USP	q.s.	q.s.
總計	~56	~58

關於調配物 A，從溶解在水中之氫嗎啡酮和納洛酮 (Opadry Clear® YS-1-7006) 製備溶液。然後在具有 Wurster 管柱之流體化床乾燥機中將此溶液噴在微晶型纖

維素 (MXX) 珠粒上。此產生立即釋放 (IR) 珠粒。然後在具有 Wurster 管柱之流體化床乾燥機中用 Surelease 分散液和 Kollicoat IR 噴灑 IR 珠粒，因此形成緩釋珠粒。然後用 Opadry Clear® YS-1-7006 水溶液噴灑緩釋珠粒。Opadry 防止珠粒凝聚。然後將珠粒封入膠囊。

關於調配物 B，從溶解在水中之氫嗎啡酮和納洛酮 (Opadry Clear® YS-1-7006) 製備溶液。然後在具有 Wurster 管柱之流體化床乾燥機中將此溶液噴在微晶型纖維素 (MXX) 珠粒上。此產生立即釋放 (IR) 珠粒。然後在具有 Wurster 管柱之流體化床乾燥機中用 Surelease 分散液和 Kollicoat IR 噴灑 IR 珠粒，因此形成緩釋珠粒。然後用 Opadry Clear® YS-1-7006 水溶液噴灑緩釋珠粒。Opadry 防止珠粒凝聚。然後將珠粒在流體化床乾燥機中於 60°C 出口溫度與水噴霧固化 2 小時。然後將固化珠粒用 Opadry 透明塗料塗佈並在封入膠囊之前與二氧化矽混合。

然後使用 USP 籃法在 1000 毫升模擬胃液 (SGF) 溶解介質 (具有 pH 1.2 之 0.1N HCl) 中無酵素下以 100 rpm 分析調配物 A 和 B 有關活體外釋放特性。在各個時間點取回溶解介質之等分試樣並以 HPLC/UV 分析。

活體外釋放數據係表示為表 40 中之百分比 (以測試活性之標記含量計)。括弧中之值表示當測量六個錠劑時所觀察之範圍。

該等量係指氫嗎啡酮HCl和納洛酮HCl。

爲了獲得錠劑，使用Apex錐形摻合機將顆粒與氫嗎啡酮HCl、或納洛酮HCl和硬脂酸鎂摻合。藉由使用Kilian旋轉壓錠機以至多50,000錠劑/小時之錠速壓縮摻合物而獲得錠劑。

將錠劑F888/72在對流烘箱中於60°C下固化1小時。將固化錠劑標記F892/15。

將錠劑F888/83在60°C下固化1小時。將固化錠劑標記F892/16。

進一步將錠劑F892/15和F892/16在ICH應力條件下進行長期儲存，即在25°C/60%RH下經歷7個月。

關於F892/15，全部有關物質的量爲0.28%。氫嗎啡酮N-氧化物的量爲0.18%。

關於F892/16，全部有關物質的量爲0.56%。氫嗎啡酮N-氧化物的量爲0.14%。去甲羥嗎啡酮的量爲0.10%。納洛酮N-氧化物的量爲0.06%。

本發明之一些體系係有關：

1. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：
 - a) 至少一種緩釋材料；
 - b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，及
 - c) 其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。
2. 根據第1項之藥學組成物，其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛

酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以使形成緩釋基質。

3. 根據第1或2項之藥學組成物，其中緩釋塗料係配置在活性成分氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物上。

4. 根據第1、2或3項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

5. 根據第1、2、3或4項之藥學組成物，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

6. 根據第5項之藥學組成物，其中該緩釋材料為纖維素醚、（甲基）丙烯酸基（共）聚合物及/或脂肪醇。

7. 根據第6項之藥學組成物，其中緩釋材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

8. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

9. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

10. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

11. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如

Eudragit®NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

12. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

13. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛

酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

14. 根據第1、2、3、4、5、6或7項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素、和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

15. 根據第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑。

16. 根據第15項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

17. 根據第15或16項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

18. 根據第15、16或17項之藥學組成物，其中羥丙基

纖維素係用作黏合劑。

19. 根據第15、16、17或18項之藥學組成物，其中羧丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit RSPO及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

20. 根據第15、16、17、18或19項之藥學組成物，其中微晶型纖維素係用作球化劑。

21. 根據第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20項中任一項之藥學組成物，其中熱處理在約30°C至約95°C之範圍的溫度進行，並經歷約10分鐘至約3小時之時間。

22. 根據第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21項中任一項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典槳式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，

在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，

在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，

在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，

在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，

在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

23. 根據第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22項中任一項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，約1：3或更小、或約1：5或更小。

24. 根據第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

25. 根據第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於3%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

26. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以在約2：1至約1：3，較佳約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之範圍的重量比存在於藥學組成物中。

27. 根據第26項之藥學組成物，其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。

28. 根據第26或27項之藥學組成物，其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質。

29. 根據第26、27或28項之藥學組成物，其中緩釋塗料係配置在活性成分氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物上。

30. 根據第26、27、28或29項之藥學組成物，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材

料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

31. 根據第30項之藥學組成物，其中該緩釋材料為纖維素醚、（甲基）丙烯酸基（共）聚合物及/或脂肪醇。

32. 根據第31項之藥學組成物，其中緩釋材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

33. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

34. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛

酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

35. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

36. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

37. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至

少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

38. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

39. 根據第26、27、28、29、30、31或32項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素、和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和

納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

40. 根據第26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38或39項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑。

41. 根據第40項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

42. 根據第40或41項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

43. 根據第40、41或42項之藥學組成物，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

44. 根據第40、41、42或43項之藥學組成物，其中羥丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit RSPO及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

45. 根據第40、41、42、43或44項之藥學組成物，其中微晶型纖維素係用作球化劑。

46. 根據第26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、38、39、40、41、42、43、44或45項中任一項之藥學組成物，其中熱處理在約30°C至約95°C之範圍的溫度進行，並經歷約10分鐘至約3小時之時間。

47. 根據第26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、38、39、40、41、42、43、44、45或46項中任一項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典漿式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，

在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，

在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，

在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，

在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，

在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

48. 根據第26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46或47項中任一項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，

約 1 : 3 或更小、或約 1 : 5 或更小。

49. 根據第 26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47 或 48 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

50. 根據第 26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48 或 49 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於 3% 之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及 / 或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

51. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上

可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質。

52. 根據第51項之藥學組成物，其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。

53. 根據第51或52項之藥學組成物，其中緩釋塗料係配置在活性成分氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物上。

54. 根據第51、52或53項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

55. 根據第51、52、53或54項之藥學組成物，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

56. 根據第55項之藥學組成物，其中該緩釋材料為纖維素醚、（甲基）丙烯酸基（共）聚合物及/或脂肪醇。

57. 根據第56項之藥學組成物，其中緩釋材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

58. 根據第51、52、53、54、55、56或57項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如

Eudragit®NE作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

59. 根據第 51、52、53、54、55、56、57或58項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

60. 根據第 51、52、53、54、55、56、57或58項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

61. 根據第 51、52、53、54、55、56、57或58項中任

一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

62. 根據第 51、52、53、54、55、56、57 或 58 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

63. 根據第 49、50、51、52、53、54 或 55 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

64. 根據第51、52、53、54、55、56、57或58項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素、和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

65. 根據第51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63或64項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑。

66. 根據第65項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

67. 根據第 65 或 66 項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

68. 根據第 65、66 或 67 項之藥學組成物，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

69. 根據第 65、66、67 或 68 項之藥學組成物，其中羥丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit RSPO 及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

70. 根據第 65、66、67、68、68 或 69 項之藥學組成物，其中微晶型纖維素係用作球化劑。

71. 根據第 51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69 或 70 項中任一項之藥學組成物，其中熱處理在約 30°C 至約 95°C 之範圍的溫度進行，並經歷約 10 分鐘至約 3 小時之時間。

72. 根據第 51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70 或 71 項中任一項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典槳式法在 500 或 900 毫升模擬胃液中於 37°C 以 75 或 100 rpm 測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在 1 小時期間：5 至 45 重量%之藥學活性劑，

在 2 小時期間：15 至 55 重量%之藥學活性劑，

在 3 小時期間：30 至 70 重量%之藥學活性劑，

在 4 小時期間：35 至 75 重量%之藥學活性劑，

在 6 小時期間：40 至 80 重量%之藥學活性劑，

在 8 小時期間：50 至 90 重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，

在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

73. 根據第51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或72項中任一項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，約1：3或更小、或約1：5或更小。

74. 根據第51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72或73項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

75. 根據第51、52、53、54、55、56、57、58、59、

60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73或74項中任一項之藥學組成物，組成物至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中

c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於3%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

76. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，且其中

c) 該藥學組成物提供耐醇性。

77. 根據第76項之藥學組成物，其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。

78. 根據第76或77項之藥學組成物，其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以使形成緩釋基質。

79. 根據第76、77或78項之藥學組成物，其中緩釋塗料係配置在活性成分氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物上。

80. 根據第76、77、78或79項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學

上可接受的鹽或衍生物係以約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

81. 根據第76、77、78、79或80項之藥學組成物其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

82. 根據第81項之藥學組成物，其中該緩釋材料為纖維素醚、（甲基）丙烯酸基（共）聚合物及/或脂肪醇。

83. 根據第82項之藥學組成物，其中緩釋材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

84. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或藥學上可接受的鹽或其衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

85. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

86. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

87. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛

酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

88. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

89. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

90. 根據第76、77、78、79、80、81、82或83項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至

少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素、和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

91. 根據第76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89或90項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑。

92. 根據第91項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

93. 根據第91或92項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

94. 根據第91、92或93項之藥學組成物，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

95. 根據第91、92、93或94項之藥學組成物，其中羥丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit RSPO及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

96. 根據第91、92、93、94或95項之藥學組成物，其

中微晶型纖維素係用作球化劑。

97. 根據第76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95或96項中任一項之藥學組成物，其中熱處理在約30°C至約95°C之範圍的溫度進行，並經歷約10分鐘至約3小時之時間。

98. 根據第76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96或97項中任一項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典漿式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，

在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，

在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，

在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，

在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，

在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

99. 根據第76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97或98項中任一項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典漿式法於37°C以

75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，約1：3或更小、或約1：5或更小。

100. 根據第76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

101. 根據第76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於3%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有

關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

102. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中該

c) 藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

103. 根據第102項之藥學組成物，其中該緩釋藥學組成物係經熱處理。

104. 根據第102或103項之藥學組成物，其中混合該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質。

105. 根據第102、103或104項之藥學組成物，其中緩釋塗料係配置在活性成分氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物上。

106. 根據第102、103、104或105項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

107. 根據第102、103、104、105或106項之藥學組成物，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳

水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

108. 根據第107項之藥學組成物，其中該緩釋材料為纖維素醚、（甲基）丙烯酸基（共）聚合物及/或脂肪醇。

109. 根據第108項之藥學組成物，其中緩釋材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

110. 根據第102、103、104、105、106、107、108或109項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

111. 根據第102、103、104、105、106、107、108或109項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

112. 根據第102、103、104、105、106、107、108或109項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

113. 根據第102、103、104、105、106、107、108或109項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

114. 根據第102、103、104、105、106、107、108或109項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或其衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

115. 根據第 102、103、104、105、106、107、108 或 109 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

116. 根據第 102、103、104、105、106、107、108 或 109 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素、和至少一種脂肪醇作為緩釋基質材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與緩釋材料混合以形成緩釋基質。

117. 根據第102、103、104、105、106、107、108、109、111、112、113、114、115或116項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑。

118. 根據第117項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

119. 根據第117或118項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

120. 根據第117、118或119項之藥學組成物，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

121. 根據第117、118、119或120項之藥學組成物，其中羥丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit RSPO及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

122. 根據第117、118、119、120或121項之藥學組成物，其中微晶型纖維素係用作球化劑。

123. 根據第102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、

119、120、121或122項中任一項之藥學組成物，其中熱處理在約30°C至約95°C之範圍的溫度進行，並經歷約10分鐘至約3小時之時間。

124. 根據第102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122或123項中任一項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典漿式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，

在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，

在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，

在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，

在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，

在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

125. 根據第102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123或124項中任一項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900

毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，約1：3或更小、或約1：5或更小。

126. 根據第102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124或125項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於3%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

127. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中
- c) 該藥學組成物在應力條件下儲存之後具有小於3%之有關氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物及/或有關納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之全部物質。

128. 根據第127項之藥學組成物，其中該緩釋藥學組

成物係經熱處理。

129. 根據第127或128項之藥學組成物，其中混合該至少一種緩釋基質材料和氫嗎啡酮或該至少一種緩釋材料和氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物以形成緩釋基質。

130. 根據第127、128或129項之藥學組成物，其中緩釋塗料係配置在活性成分氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物上。

131. 根據第127、128、129或130項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係以約2：1，約1：1，約1：2、或約1：3之重量比存在於藥學組成物中。

132. 根據第127、128、129、130或131項之藥學組成物，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

133. 根據第132項之藥學組成物，其中該緩釋材料為纖維素醚、（甲基）丙烯酸基（共）聚合物及/或脂肪醇。

134. 根據第133項之藥學組成物，其中緩釋材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

135. 根據第127、128、129、130、131、132、133或

134項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如 Eudragit®NE 作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

136. 根據第 127、128、129、130、131、132、133 或 134 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

137. 根據第 127、128、129、130、131、132、133 或 134 項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛

酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該緩釋材料混合以形成緩釋基質。

138. 根據第127、128、129、130、131、132、133或134項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE，和至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

139. 根據第127、128、129、130、131、132、133或134項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

140. 根據第127、128、129、130、131、132、133或

134項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素，和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

141. 根據第127、128、129、130、131、132、133或134項中任一項之藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種（甲基）丙烯酸（共）聚合物，較佳至少一種中性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit®NE、至少一種纖維素醚，較佳至少一種疏水性纖維素醚諸如乙基纖維素、和至少一種脂肪醇作為緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物，其中

c) 氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物係與該等緩釋材料混合以形成緩釋基質。

142. 根據第127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140或141項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率

改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑。

143. 根據第142項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

144. 根據第142或143項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

145. 根據第142、143或144項之藥學組成物，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

146. 根據第142、143、144或145項之藥學組成物，其中羥丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit RSPO及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

147. 根據第142、143、144、145或146項之藥學組成物，其中微晶型纖維素係用作球化劑。

148. 根據第127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146或147項中任一項之藥學組成物，其中熱處理在約30°C至約95°C之範圍的溫度進行，並經歷約10分鐘至約3小時之時間。

149. 根據第127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147或148項中任一項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典漿式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，
在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，
在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，
在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，
在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，
在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，
在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

150. 根據第127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148或149項中任一項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，約1：3或更小、或約1：5或更小。

151. 根據第127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149或150項中任一項之藥學

組成物，其至少含有：

- a) 至少一種緩釋材料；
- b) 至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物；且其中該
- c) 藥學組成物在應力條件下儲存之後以與藥學組成物受到應力條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

152. 根據第1至151項中任一項之藥學劑型，其中使用氫嗎啡酮鹽酸鹽和納洛酮鹽酸鹽。

153. 根據第1至152項中任一項之藥學劑型，其中使用約1毫克、約2毫克、約4毫克、約8毫克、約12毫克、約16毫克、約24毫克、約32毫克、約40毫克、約48毫克、或約64毫克氫嗎啡酮鹽酸鹽。

154. 根據第1至153項中任一項之藥學劑型，其中使用約1毫克、約2毫克、約4毫克、約8毫克、約12毫克、約16毫克、約24毫克、約32毫克、約48毫克、約64毫克、約96毫克、約128毫克、或約256毫克的納洛酮鹽酸鹽。

155. 一種製造根據第1至154項中任一項之口服緩釋藥學組成物之方法，其至少包含下列步驟：

- a) 製備含有至少一種緩釋材料、至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物之顆粒，
- b) 隨意地選擇實質上均勻大小之步驟a)的顆粒；
- c) 隨意地添加另外的緩釋材料，

d) 壓縮該步驟 a) 、 b) 或 c) 之顆粒以獲得錠劑形式之口服緩釋藥學組成物；

e) 隨意地熱處理該等壓縮顆粒；

f) 隨意地將緩釋塗料配置在步驟 a) 、 b) 或 c) 之顆粒上或在步驟 d) 或 e) 中所獲得之單塊型組成物上；

g) 隨意地固化所獲得之組成物。

156. 根據第 155 項之方法，其中步驟 a) 包含下列步驟：

aa) 摻合緩釋材料與至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和隨意的填充劑、潤滑劑、黏合劑、釋放率改良劑、球化劑及/或抗黏劑；

ab) 濕式或乾式製粒該步驟 aa) 之摻合物以獲得顆粒；

ac) 乾燥該步驟 ab) 之顆粒。

157. 根據第 156 項之方法，其中至少步驟 ab) 係藉由轉盤式製粒或流體化床製粒進行。

158. 根據第 155 項之方法，其中步驟 a) 包含下列步驟：

aa) 摻合緩釋材料與至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽或衍生物和隨意的球化劑、填充劑、潤滑劑、黏合劑、釋放率改良劑及/或抗黏劑；

ab) 擠壓該步驟 aa) 之摻合物以獲得顆粒；及隨意地

將該步驟 ab) 之顆粒球化；

ac) 乾燥該步驟 ab) 之顆粒。

159. 根據第 155 至 158 項中任一項之方法，其中步驟 ac) 中之乾燥係發生於約 0.5% 至約 5.0% 之範圍的濕度、在約 20°C 至約 90°C 之範圍的溫度下且經歷約 10 分鐘至約 3 小時之時間。

160. 根據第 155 至 159 項中任一項之方法，其中在步驟 b) 中選擇在約 100 微米至約 2 毫米之範圍的平均大小之顆粒。

161. 根據第 155 至 160 項中任一項之方法，其中熱處理在約 30°C 至約 95°C 之範圍的溫度進行，並經歷約 10 分鐘至約 3 小時之時間。

162. 根據第 155 至 160 項中任一項之方法，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和蠟。

163. 根據第 162 項之方法，其中該緩釋材料為纖維素醚、(甲基)丙烯酸基(共)聚合物及/或脂肪醇。

164. 根據第 163 項之方法，其中緩釋材料為中性(甲基)丙烯酸基(共)聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

165. 根據第 155 至 164 項中任一項之方法，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑

和至少一種抗黏劑。

166. 根據第155至165項中任一項之方法，其中該填充劑為無水乳糖。

167. 根據第155至166項中任一項之方法，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

168. 根據第155至167項中任一項之方法，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

169. 根據第155至168項中任一項之方法，其中羥丙基甲基纖維素、陰離子性（甲基）丙烯酸（共）聚合物諸如Eudragit RSPO及/或三仙膠係用作釋放率改良劑。

170. 根據第155至169項中任一項之方法，其中微晶型纖維素係用作球化劑。

171. 根據第155至170項中任一項之方法，其中當使用歐洲藥典槳式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：5至45重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：15至55重量%之藥學活性劑，

在3小時期間：30至70重量%之藥學活性劑，

在4小時期間：35至75重量%之藥學活性劑，

在6小時期間：40至80重量%之藥學活性劑，

在8小時期間：50至90重量%之藥學活性劑，

在10小時期間：60至100重量%之藥學活性劑，

在12小時期間：65至100重量%之藥學活性劑。

172. 根據第155至171項中任一項之方法，其中使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典槳式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為約2：1或更小，為約1.5：1或更小，為約1：1或更小，約1：1.2或更小，約1：1.4或更小，約1：1.6或更小，約1：1.8或更小，約1：2或更小，約1：2.5或更小，約1：3或更小、或約1：5或更小。

173. 根據第155至172項中任一項之方法，其中使用氫嗎啡酮鹽酸鹽和納洛酮鹽酸鹽。

174. 根據第155至172項中任一項之方法，其中使用約1毫克、約2毫克、約4毫克、約8毫克、約12毫克、約16毫克、約24毫克、約32毫克、約40毫克、約48毫克、或約64毫克氫嗎啡酮鹽酸鹽。

175. 根據第155至172項中任一項之方法，其中使用約1毫克、約2毫克、約4毫克、約8毫克、約12毫克、約16毫克、約24毫克、約32毫克、約48毫克、約64毫克、約96毫克、約128毫克、或約256毫克的納洛酮鹽酸鹽。

176. 一種由根據第155至175項中任一項之方法獲得之藥學組成物。

201503913

發明摘要

※申請案號：103137424 (由100116427分割)

※申請日：100年05月10日

※IPC分類：A61K9/32 (2006.01)
A61K31/485 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

含有氫嗎啡酮(hydromorphone)和納洛酮(naloxone)之
藥學組成物

Pharmaceutical compositions comprising hydromorphone and naloxone

【中文】

本發明係有關緩釋藥學劑型、其製造以及彼等投藥至
人類之用途。

【英文】

The present invention relates to prolonged release pharmaceutical dosage forms, the
manufacture thereof as well as their use for administration to human beings.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

申請專利範圍

1. 一種口服緩釋藥學組成物，其至少含有：

a) 至少一種緩釋材料；

b) 至少氫嗎啡酮 (hydromorphone) 或其藥學上可接受的鹽和納洛酮 (naloxone) 或其藥學上可接受的鹽，且氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽和納洛酮或其藥學上可接受的鹽係以 2 : 1 至 1 : 3 之重量比範圍存在於藥學組成物中；

其中該緩釋材料與氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽和納洛酮或其藥學上可接受的鹽混合以形成緩釋基質，及

其中該藥學組成物包括在該緩釋基質上之緩釋塗料。

2. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽和納洛酮或其藥學上可接受的鹽係以 2 : 1、1 : 1、1 : 2、或 1 : 3 之重量比存在於藥學組成物中。

3. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該緩釋材料係選自疏水性或親水性聚合物、蛋白質衍生之材料、膠、經取代或未經取代之烴、可消化的碳水化合物、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸之甘油酯、天然及合成油和天然及合成蠟。

4. 根據申請專利範圍第3項之藥學組成物，其中該緩釋材料係纖維素醚、(甲基)丙烯酸基(共)聚合物及/或脂肪醇。

5. 根據申請專利範圍第4項之藥學組成物，其中緩釋

材料為中性（甲基）丙烯酸基（共）聚合物、疏水性纖維素醚及/或脂肪醇。

6. 根據申請專利範圍第1、2、3、4或5項中任一項之藥學組成物，其中該藥學組成物另外含有至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑（spheronising agent）及/或至少一種抗黏劑。

7. 根據申請專利範圍第6項之藥學組成物，其中該填充劑為無水乳糖。

8. 根據申請專利範圍第6項之藥學組成物，其中硬脂酸鎂及/或滑石係用作潤滑劑。

9. 根據申請專利範圍第6項之藥學組成物，其中羥丙基纖維素係用作黏合劑。

10. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該緩釋基質係經熱處理。

11. 根據申請專利範圍第10項之藥學組成物，其中熱處理在30°C至95°C之範圍的溫度發生，並經歷10分鐘至3小時之時間。

12. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中當使用歐洲藥典漿式法在500或900毫升模擬胃液中於37°C以75或100 rpm測量時，該組成物以下列活體外釋放率釋放藥學活性劑：

在1小時期間：25至55重量%之藥學活性劑，

在2小時期間：45至75重量%之藥學活性劑，

在3小時期間：55至85重量%之藥學活性劑，
在4小時期間：60至90重量%之藥學活性劑，
在6小時期間：70至100重量%之藥學活性劑，
在8小時期間：大於85重量%之藥學活性劑，
在10小時期間：大於90重量%之藥學活性劑。

13. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與至多40%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之藥學活性劑的量，相對於使用歐洲藥典漿式法於37°C以75或100 rpm在500或900毫升的模擬胃液與0%乙醇中之劑型的活體外溶解在0.5、1或2小時後所釋放之活性劑的量之比為2：1或更小。

14. 根據申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該比為1.5：1或更小。

15. 根據申請專利範圍第13項之藥學組成物，其中該比為1：1或更小。

16. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學組成物在苛酷(stressed)條件下儲存之後以與藥學組成物受到苛酷條件之前實質上相同的釋放率釋放藥學活性劑。

17. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中在苛酷條件下儲存之後，該藥學組成物中之與氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽及/或納洛酮或其藥學上可接受的鹽相關之全部物質的量小於4%。

18. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該藥學組成物為多粒子調配物。

19. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中使用氫嗎啡酮鹽酸鹽和納洛酮鹽酸鹽。

20. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中氫嗎啡酮鹽酸鹽係以相當於1毫克、2毫克、4毫克、8毫克、12毫克、16毫克、24毫克、32毫克、40毫克、48毫克、或64毫克的無水氫嗎啡酮鹽酸鹽的量使用。

21. 根據申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中納洛酮鹽酸鹽係以相當於1毫克、2毫克、4毫克、8毫克、12毫克、16毫克、24毫克、32毫克、48毫克、64毫克、96毫克、128毫克、或256毫克的無水納洛酮鹽酸鹽的量使用。

22. 一種製造根據申請專利範圍第1至21項中任一項之口服緩釋藥學組成物之方法，其至少包含下列步驟：

a) 製備含有至少一種緩釋材料、至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽之顆粒，

b) 隨意地選擇實質上均勻大小之步驟a)的顆粒；

c) 隨意地添加另外的緩釋材料；

d) 隨意地壓縮該步驟a)、b)或c)之顆粒以獲得錠劑形式之口服緩釋藥學組成物；

e) 隨意地熱處理該步驟a)、b)、c)或d)之壓縮顆粒；

f) 隨意地用緩釋塗料塗佈；

g) 隨意地固化該組成物。

23. 根據申請專利範圍第22項之方法，其中步驟a) 包含下列步驟：

aa) 摻合緩釋材料與至少氫嗎啡酮或其藥學上可接受的鹽和至少納洛酮或其藥學上可接受的鹽和隨意地與至少一種填充劑、至少一種潤滑劑、至少一種黏合劑、至少一種釋放率改良劑、至少一種球化劑及/或至少一種抗黏劑；

ab) 乾式製粒或擠壓該步驟aa)之摻合物以獲得顆粒；

ac) 隨意地乾燥該步驟ab)之顆粒。

24. 根據申請專利範圍第22或23項中任一項之方法，其中熱處理係發生於周圍濕度、在40°C至90°C之範圍的溫度和經歷15分鐘至90分鐘的時間。

25. 一種由根據申請專利範圍第22至24項中任一項之方法獲得的口服緩釋藥學組成物。

圖 2

氫嗎啡酮之
結果的總結
N = 11

參數	測試-1 (A) N = 11			測試-2 (B) N = 10			參考物 (Hydromorpha Contia) N = 11		
	平均	SD	CV (%)	平均	SD	CV (%)	平均	SD	CV (%)
AUC ₀₋₁ (pg·h/mL)	6027.10	1602.27	26.58	5721.45	1850.89	32.35	5905.86	1749.06	29.62
AUC ₀₋₂₄ (pg·h/mL)	7762.05	2923.79	37.67	7440.21	2831.42	38.06	7131.66	1723.95	24.17
AUC ₀₋₂₄ (%)	81.49	14.83	18.20	80.08	15.39	19.22	82.63	10.76	13.02
AUC _{0-12h} (pg·h/mL)	2808.57	654.85	23.32	2818.37	1056.88	37.50	2782.87	1018.48	36.60
AUC ₀₋₂₄ (%)	38.72	9.74	25.16	39.36	9.31	23.65	38.72	8.09	20.89
C _{max} (pg/mL)	454.34	159.24	35.05	568.34	257.83	45.36	392.47	124.09	31.62
T _{max} (h)	4.23	1.91	45.26	1.66	0.34	20.24	5.27	2.53	48.00
T _{max} (h)	5.00	2.49	-	1.51	0.50	-	5.00	0.99	-
K _{el} (h ⁻¹)	0.0594	0.0262	44.06	0.0530	0.0205	38.70	0.0587	0.0218	37.11
T _{1/2} (h)	14.92	9.60	64.37	16.78	12.41	73.93	13.60	5.73	42.11

* 中位數和四分位數間距存在