



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1957909 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 11

(21) 申请号 200610143171. 5

(22) 申请日 2006. 09. 18

(30) 优先权数据

60/731, 995 2005. 10. 31 US

60/802, 017 2006. 05. 18 US

60/837, 049 2006. 08. 11 US

(73) 专利权人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·萨斯延 N·达瓦 J·哈斯特德

L·波斯 G·卡萨德瓦尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 王颖煜 刘玥

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 9/48(2006. 01)

A61K 45/06(2006. 01)

A61P 25/36(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5968551 A, 1999. 10. 19, 全文.

US 6306438 B1, 2001. 10. 23, 全文.

US 5968551 A, 1999. 10. 19, 全文.

EP 1348429 A2, 2003. 10. 01, 全文.

US 4844909, 1989. 07. 04, 全文.

US 20030099704 A1, 2003. 05. 29, 全文.

US 6627635 B2, 2003. 09. 30, 全文.

审查员 李晓林

权利要求书4页 说明书41页 附图11页

(54) 发明名称

降低鸦片样物质持续释放口服剂型的由醇诱导的剂量突然释放的方法

(57) 摘要

降低鸦片样物质持续释放口服剂型的由醇诱导的剂量突然释放的方法。本发明公开了持续释放给药鸦片样物质(包括但不限于氢吗啡酮和羟考酮)的方法,其显示了改进了的与醇水溶液联合给药时的性质。

1. 持续释放口服剂型在制备用于减轻口服接受该剂型的患者中与醇诱导的剂量突然释放有关的副作用的药物中的应用,所述口服剂型含鸦片样物质和持续释放剂量结构,其中 (a) 在存在醇溶液的情况下,所述持续释放剂量结构从所述持续释放剂型中释放出所述鸦片样物质,其中醇溶液含大于或等于约 20% 体积 / 体积浓度的醇,而且其中,在所述鸦片样物质持续释放剂型和所述醇溶液向个体联合给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度同所述鸦片样物质持续释放剂型不和所述醇溶液联合给药而单独向个体给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 1.8 : 1;和 (b) 所述鸦片样物质选自吗啡、可待因、二甲基吗啡、二乙酰吗啡、氧可酮、二氢可待因酮、二氢可待因、二氢吗啡酮、氧吗啡酮、尼克吗啡、美沙酮、盐酸左旋美沙酮乙酯、哌替啶、酮羟基哌替啶、丙氧芬、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、苯托酰胺、piritramide、戊唑辛、苯唑星及其药学上可接受的盐,其中所述持续释放口服剂型是渗透持续释放剂型。

2. 根据权利要求 1 的应用,其中所述比率等于或小于约 1.6 : 1。

3. 持续释放口服剂型在制备用于减轻口服接受该剂型的患者中与醇诱导的剂量突然释放有关的副作用的药物中的应用,所述口服剂型含鸦片样物质和持续释放剂量结构,其中 (a) 在存在醇溶液的情况下,所述持续释放剂量结构从所述持续释放剂型中释放出所述鸦片样物质,其中醇溶液含大于或等于约 20% 体积 / 体积浓度的醇,而且其中,在所述鸦片样物质持续释放剂型和醇溶液向个体联合给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度同所述鸦片样物质持续释放剂型不和醇溶液联合给药而单独向个体给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 5 : 1;和 (b) 所述鸦片样物质选自吗啡、可待因、二甲基吗啡、二乙酰吗啡、氧可酮、二氢可待因酮、二氢可待因、二氢吗啡酮、氧吗啡酮、尼克吗啡、美沙酮、盐酸左旋美沙酮乙酯、哌替啶、酮羟基哌替啶、丙氧芬、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、苯托酰胺、piritramide、戊唑辛、苯唑星及其药学上可接受的盐,其中所述持续释放口服剂型是渗透持续释放剂型。

4. 根据权利要求 3 的应用,其中所述比率等于或小于约 4 : 1。

5. 持续释放口服剂型在制备用于减轻口服接受该剂型的患者中与醇诱导的剂量突然释放有关的副作用的药物中的应用,所述口服剂型含鸦片样物质和持续释放剂量结构,其中 (i) 在存在醇溶液的情况下,所述持续释放剂量结构从所述持续释放剂型中释放出所述鸦片样物质,其中醇溶液含大于或等于约 20% 体积 / 体积浓度的醇,而且其中,所述鸦片样物质持续释放剂型从所述鸦片样物质持续释放剂型中释放小于或等于约 80 重量百分比的鸦片样物质剂量,其以如下方式测得:(a) 利用含测试介质的体外测试方法和 (b) 在体外测试方法起始后约 2 小时内;(ii) 所述测试介质含大于或等于约 20% 体积 / 体积浓度的醇溶液;和 (iii) 所述鸦片样物质选自吗啡、可待因、二甲基吗啡、二乙酰吗啡、氧可酮、二氢可待因酮、二氢可待因、二氢吗啡酮、氧吗啡酮、尼克吗啡、美沙酮、盐酸左旋美沙酮乙酯、哌替啶、酮羟基哌替啶、丙氧芬、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、苯托酰胺、piritramide、戊唑辛、苯唑星及其药学上可接受的盐,其中所述持续释放口服剂型是渗透持续释放剂型。

6. 根据权利要求 5 的应用,其中所述释放小于或等于约 50 重量百分比的鸦片样物质剂量。

7. 持续释放口服剂型在制备用于减轻口服接受该剂型的患者中与醇诱导的剂量突然释放有关的副作用的药物中的应用,所述口服剂型含鸦片样物质和持续释放剂量结构,其

中 (a) 在存在醇溶液的情况下,所述持续释放剂量结构从所述持续释放剂型中释放出所述鸦片样物质,其中醇溶液含大于或等于约 20% 体积 / 体积浓度的醇,而且其中,在所述鸦片样物质持续释放剂型和所述醇溶液向个体联合给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数同所述持续释放剂型不和所述醇溶液联合给药而单独向个体给药时所达到的最大血浆浓度的时间中位数之间的比率处于约 0.5 至约 1.0 之间;和 (b) 所述鸦片样物质选自吗啡、可待因、二甲基吗啡、二乙酰吗啡、氧可酮、二氢可待因酮、二氢可待因、二氢吗啡酮、氧吗啡酮、尼克吗啡、美沙酮、盐酸左旋美沙酮乙酯、哌替啶、酮羟基哌替啶、丙氧芬、右旋丙氧芬、右旋吗酰胺、苯托酰胺、piritramide、戊唑辛、苯唑星及其药学上可接受的盐,其中所述持续释放口服剂型是渗透持续释放剂型。

8. 根据权利要求 1 至 7 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型提供每天一次或每天两次用药。

9. 根据权利要求 1 至 8 之任一的应用,其中所述醇溶液等于或大于约 40% 体积 / 体积。

10. 根据权利要求 1 至 9 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型进一步含鸦片样物质拮抗剂。

11. 根据权利要求 1 至 9 之任一的应用,其中所述鸦片样物质拮抗剂选自纳曲酮烯丙左吗喃、纳洛酮、纳曲酮、buprenorphine、环丁甲羟氢吗啡、纳洛芬、nalmefene、diprenorphine、环唑辛、etazocine、metazocine 或纳洛酮。

12. 根据权利要求 1 至 11 之任一的应用,其中所述口服剂型含所述鸦片样物质的量的范围为约 1mg 至约 50mg。

13. 根据权利要求 1 至 12 之任一的应用,其中所述渗透剂型包括由半透膜至少部分形成的小室。

14. 根据权利要求 13 的应用,其中所述半透膜用聚乙烯醇包裹。

15. 根据权利要求 13 或 14 的应用,其中所述持续释放口服剂型包含混悬剂、悬浮剂或溶液形式的药物组合物、小出口和可扩展层。

16. 根据权利要求 15 的应用,其中所述药物层带有与半透膜连接的辅助层或退火包裹层。

17. 根据权利要求 13 至 16 之任一的应用,其中所述渗透持续释放剂型包含肠衣或无肠衣。

18. 根据权利要求 17 的应用,其中所述肠衣含选自 CAP、HMPCP 和 PVAP 的材料。

19. 根据权利要求 1 至 12 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型为基本渗透泵剂型的形式,其含包围并环绕的半透膜和含药物层的内部小室,其含所述药物并混合有一种或多种赋形剂,所述赋形剂适于提供渗透活性梯度并通过形成吸取流体而形成可递送的复合制剂。

20. 根据权利要求 19 的应用,其中所述赋形剂包括合适的药物载体、粘合剂、润滑剂、和渗透剂。

21. 根据权利要求 19 或 20 的应用,其中所述半透膜含选自均聚物和共聚物的聚合物。

22. 根据权利要求 21 的应用,其中所述聚合物选自纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚。

23. 根据权利要求 19 至 24 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型进一步含流量调

节剂。

24. 根据权利要求 23 的应用,其中所述流量选自多羟基醇、聚亚烷基二醇、聚烯二醇、亚烷基二醇的聚酯。

25. 根据权利要求 1 至 12 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型为渗透持续释放剂型的形式,其含有含渗透活性成分的第一药物层、和含比第一药物层更多药物的第二药物层、并任选可扩展层。

26. 根据权利要求 25 的应用,其中渗透活性成分选自渗透剂、和吸取流体时显示出胀溶的相对小分子量的一种或多种渗透聚合物。

27. 根据权利要求 26 的应用,其中所述渗透剂是盐。

28. 根据权利要求 25 或 27 的应用,其中第一药物层进一步包括赋形剂。

29. 根据权利要求 28 的应用,其中所述赋形剂选自粘合剂、润滑剂、抗氧化剂和着色剂。

30. 根据权利要求 25 至 29 之任一的应用,其中所述第二药物层含鸦片样物质并混合有适于提供渗透活性梯度的选择的赋形剂。

31. 根据权利要求 30 的应用,其中所述赋形剂是合适的药物载体。

32. 根据权利要求 30 的应用,其中第二药物层无渗透活性剂。

33. 根据权利要求 25 至 32 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型进一步包括出口。

34. 根据权利要求 25 至 30 之任一的应用,其中第一和第二药物层进一步包括亲水聚合物载体。

35. 根据权利要求 34 的应用,其中所述亲水聚合物载体是在肠环境中腐蚀的载体。

36. 根据权利要求 25 至 35 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型进一步含半透膜。

37. 根据权利要求 36 的应用,其中所述半透膜包含纤维素酯、纤维素醚、和纤维素酯-醚。

38. 根据权利要求 25 至 37 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型进一步含流量调节剂。

39. 根据权利要求 38 的应用,其中所述流量调节剂选自多羟基醇、聚亚烷基二醇、聚烯二醇、亚烷基二醇的聚酯。

40. 根据权利要求 25 至 39 之任一的应用,其中可扩展层含有含渗透聚合物或渗透剂的水活性层。

41. 根据权利要求 1 至 12 之任一的持续应用,其中所述持续释放口服剂型为软胶囊或硬胶囊的形式。

42. 根据权利要求 41 的应用,其中所述持续释放口服剂型形式为封闭构型的包裹本文药物制剂的一片软胶囊。

43. 根据权利要求 41 或 42 的应用,其中所述软胶囊包裹有非对称水活化层作为可扩展层和出口。

44. 根据权利要求 41 至 43 之任一的应用,其中所述软胶囊进一步包含障碍层。

45. 根据权利要求 41 至 44 之任一的应用,其中可扩展层由不完全覆盖障碍层包裹的胶

囊的离散部分来形成。

46. 根据权利要求 41 的应用,其形式为由盖和主体两部分组成的两片硬胶囊。

47. 根据权利要求 46 的应用,其中所述胶囊用半透薄片包裹成胶囊。

48. 根据权利要求 46 或 47 的应用,其中所述硬胶囊用带有匹配的锁环的每个部分来制造,所述锁环在它们的开放末端附近并能整合并锁住重叠的盖和注入制剂后的主体。

49. 根据权利要求 41 至 48 之任一的应用,其中所述胶囊进一步包含半透膜。

50. 根据权利要求 49 的应用,其中所述半透膜含流量调节剂。

51. 根据权利要求 48 至 50 之任一的应用,其中所述半透膜包围并形成小室,所述小室含一或多层,其中之一层是可扩展层。

52. 根据权利要求 51 的应用,其中所述可扩展层含渗透剂。

53. 根据权利要求 41 至 52 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型进一步含障碍层。

54. 根据权利要求 53 的应用,其中所述障碍层配有增塑剂。

55. 根据权利要求 1 至 12 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型为圆柱状基质的形式,其含有鸦片样物质,其中,基质末端是圆形和凸的形状,并且带状物环绕圆柱状基质,所述带状物由相对不溶于水溶液环境的材料形成。

56. 根据权利要求 1 至 12 之任一的应用,其中所述持续释放口服剂型为渗透丸的形式,其含有极上品的有足够渗透活性的品种或其他物质,其用大包裹厚度分布宽的半透薄膜或不半透于水的薄膜包裹。

57. 根据权利要求 56 的应用,其中胶囊中存在所述渗透丸。

58. 根据权利要求 1 至 57 之任一的应用,其中所述鸦片样物质选自如下组成的组:盐酸二氢吗啡酮、盐酸氧可酮、硫酸吗啡、盐酸氧吗啡酮和酸式酒石酸二氢可待因酮。

降低鸦片样物质持续释放口服剂型的由醇诱导的剂量突然释放的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及鸦片样物质（包括但不限于氢吗啡酮和羟考酮）持续释放给药的方法，其在与醇水溶液联合给药时表现出改进的性质。

背景技术

[0002] 乙醇诱导的鸦片样物质持续释放口服剂型的剂量突然释放对于服用这种口服剂型的患者来说是一个严重的问题。

[0003] 鸦片样物质持续释放口服剂型被设计在延续的时期内向患者递送鸦片样物质。经常用一剂鸦片样物质持续释放口服剂型来代替多剂鸦片样物质瞬时释放口服剂型。例如，存在对于每天一次（qd）和每天两次（bid）施用鸦片样物质持续释放口服剂型的巨大需求来减轻患者整天的痛苦。

[0004] 因此，这种剂型（尤其是每天一次的鸦片样物质持续释放口服剂型）所含的鸦片样物质的量显著高于传统上在瞬时释放鸦片样物质口服剂型中所包含的量。引起这种鸦片样物质持续释放口服剂型的剂量突然释放的任何情况可导致鸦片样物质药物过量，造成呼吸衰弱并甚至可能死亡。

[0005] 本发明人认识到一种造成剂量突然释放（即，瞬时释放）的方式是通过鸦片样物质持续释放口服剂型与醇水溶液（尤其是乙醇水溶液）联合给药造成的递送率的加快。各种醇能增加鸦片样物质从鸦片样物质持续释放口服剂型中以不希望的高速率释放，甚至导致剂量突然释放 / 瞬时释放。

[0006] 因此，希望能开发鸦片样物质持续释放口服剂型和相关方法，其不具有现有技术涉及的醇诱导的剂量突然释放（尤其是乙醇诱导的剂量突然释放）的问题。甚至更希望那些鸦片样物质持续释放口服剂型和相关方法是每天用一次或每天用两次的鸦片样物质持续释放口服剂型和相关方法。

发明内容

[0007] 在一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供每天用一次的含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放口服剂型和能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构；向患者联合给药每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液；从每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型中释放出氢吗啡酮；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的平均单剂最大血浆氢吗啡酮浓度同在每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的平均单剂最大血浆氢吗啡酮浓度之间的比率等于或小于约 1.8 : 1。

[0008] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供每天用一次的含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放口服剂型和能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构；向患者联合给药

每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液；从每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型中释放出氢吗啡酮；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单个患者单剂最大血浆氢吗啡酮浓度同在每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单个患者单剂最大血浆氢吗啡酮浓度之间的比率等于或小于约 5 : 1。

[0009] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供每天用一次的含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放口服剂型和能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构；向患者联合给药每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液；从每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型中释放出氢吗啡酮；其中，每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型释放小于或等于约 80 重量百分比的氢吗啡酮的剂量，所述氢吗啡酮的剂量从每天用一次的氢吗啡酮持续释放口服剂型以如下方式测得：(a) 利用含测试介质的体外测试方法和 (b) 在体外测试方法起始后约 2 小时内；而且其中，测试介质含醇水溶液，所述醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇。

[0010] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放口服剂型和一种持续释放剂量结构；向患者联合给药氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液；从氢吗啡酮持续释放口服剂型中释放出氢吗啡酮；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在该剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的平均单剂最大血浆氢吗啡酮浓度同在该剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的平均单剂最大血浆氢吗啡酮浓度之间的比率等于或小于约 1.8 : 1。

[0011] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放口服剂型和一种持续释放剂量结构；向患者联合给药氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液；从氢吗啡酮持续释放口服剂型中释放出氢吗啡酮；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在该剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单个患者单剂最大血浆氢吗啡酮浓度同在该剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单个患者单剂最大血浆氢吗啡酮浓度之间的比率等于或小于约 5 : 1。

[0012] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放口服剂型和一种持续释放剂量结构；向患者联合给药氢吗啡酮持续释放口服剂型和醇水溶液；从氢吗啡酮持续释放口服剂型中释放出氢吗啡酮；其中，氢吗啡酮持续释放口服剂型释放小于约 80 重量百分比的氢吗啡酮的剂量，所述氢吗啡酮的剂量以如下方式测得：(a) 利用含测试介质的体外测试方法和 (b) 在体外测试方法起始后约 2 小时内；而且其中，测试介质含醇水溶液，所述醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇。

[0013] 在一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供每天用一次的含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放口服剂型和一种能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构；向患者联合给药每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液；从每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度同在每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度之

间的比率等于或小于约 1.8 : 1。

[0014] 在另一个方面,本发明涉及一种方法,其包括:提供每天用一次的含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构;向患者联合给药每天用一次的鸦片样物质持续释放口服剂型和醇水溶液;从每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质;其中,醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇;而且其中,在每天用一次的鸦片样物质持续释放口服剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度同在每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 5 : 1。

[0015] 在另一个方面,本发明涉及一种方法,其包括:提供每天用一次的含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构;向患者联合给药每天用一次的鸦片样物质持续释放口服剂型和醇水溶液;从每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质;其中,每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型释放小于或等于约 80 重量百分比的鸦片样物质的剂量,从每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型释放的所述鸦片样物质的剂量以如下方式测得:(a) 利用含测试介质的体外测试方法和 (b) 在体外测试方法起始后约 2 小时内;而且其中,测试介质含醇水溶液,所述醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇。

[0016] 在另一个方面,本发明涉及一种方法,其包括:提供含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种持续释放剂量结构;向患者联合给药鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液;从鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质;其中,醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇;而且其中,在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度同在剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 1.8 : 1。

[0017] 在另一个方面,本发明涉及一种方法,其包括:提供含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种持续释放剂量结构;向患者联合给药鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液;从鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质;其中,醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇;而且其中,在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度同在剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 5 : 1。

[0018] 在另一个方面,本发明涉及一种方法,其包括:提供含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种持续释放剂量结构;向患者联合给药鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液;从鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质;其中,鸦片样物质持续释放剂型释放小于约 80 重量百分比的鸦片样物质的剂量,从鸦片样物质持续释放剂型释放的所述鸦片样物质的剂量以如下方式测得:(a) 利用含测试介质的体外测试方法和 (b) 在体外测试方法起始后约 2 小时内;而且其中,测试介质含醇水溶液,所述醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇。

[0019] 在另一个方面,本发明涉及一种方法,其包括:提供每天用一次的含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放剂型和一种能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构;向患者联合给药每天用一次的氢吗啡酮持续释放剂型和醇水溶液;从每天用一次的氢吗啡酮持续释放剂型

中释放出氢吗啡酮；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数同在每天用一次的氢吗啡酮持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数之间的比率为约 0.5 至约 1.0。

[0020] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供含氢吗啡酮的氢吗啡酮持续释放剂型和一种持续释放剂量结构；向患者联合给药氢吗啡酮持续释放剂型和醇水溶液；从氢吗啡酮持续释放剂型中释放出氢吗啡酮；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数同在氢吗啡酮持续释放口服剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数之间的比率为约 0.5 至约 1.0。

[0021] 在一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供每天用一次的含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种能提供每天用一次剂量的持续释放剂量结构；向患者联合给药每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液；从每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数同在每天用一次的鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数之间的比率为约 0.5 至约 1.0。

[0022] 在另一个方面，本发明涉及一种方法，其包括：提供含鸦片样物质的鸦片样物质持续释放剂型和一种持续释放剂量结构；向患者联合给药鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液；从鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质；其中，醇水溶液含等于或大于约 20% 体积 / 体积浓度的醇；而且其中，在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数同在鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数之间的比率为约 0.5 至约 1.0。

附图说明

[0023] 图 1 显示了示例性的根据本发明的渗透泵剂型。

[0024] 图 2 显示了本发明的持续释放剂型的实例。

[0025] 图 3 显示了另一个示例性的剂型。

[0026] 图 4 显示了另一个示例性的剂型。

[0027] 图 5A-5C 显示了另一个示例性的剂型。

[0028] 图 6 显示了在乙醇水溶液中根据本发明的盐酸氢吗啡酮的 16mg 片剂的体外累计释放曲线。

[0029] 图 7 显示了在乙醇水溶液中根据本发明的盐酸氢吗啡酮 16mg 和 PalladoneXL 32mg 之间的溶解曲线的比较。

[0030] 图 8 显示了平均（和 SD）氢吗啡酮血浆浓度曲线。

[0031] 图 9 显示了平均（和 SD）氢吗啡酮血浆浓度曲线。

[0032] 图 10 显示了单个 C_{max} 比率；组 1 醇研究和相同剂量研究。

[0033] 图 11 显示了单个 C_{max} 比率；组 2 醇研究和相同剂量研究。

[0034] 图 12 显示了盐酸羟考酮从有或无硬脂醇的制剂中的释放。

[0035] 图 13 显示了盐酸氢吗啡酮从有或无硬脂醇的制剂中的释放。

[0036] 图 14 显示了 Eudragit® RS PO 对盐酸羟考酮药物释放的作用。

[0037] 图 15 显示了 Eudragit® RS PO 对盐酸氢吗啡酮药物释放的作用。

[0038] 图 16 显示了硬脂醇、巴西棕榈蜡和氢化多羟基 60 蓖麻油对盐酸羟考酮释放功能的作用。

[0039] 图 17 显示了 OxyContin® 片剂的体外溶解曲线。

[0040] 1. 所述的鸦片样物质持续释放口服剂型

[0041] 在认识到上述现有技术中的问题后,本发明人出人意料地发现了发明方案,其可提供针对醇诱导的剂量突然释放(尤其是乙醇诱导的剂量突然释放)的解决方案。

[0042] 在本发现中要提到的是现有技术中没有认识到利用本发明的方法和相关持续释放剂型解决醇诱导(尤其是乙醇诱导)引起的剂量突然释放的问题。与本文中披露的那些相似的剂型是针对其防止滥用的性质而应用的,而现有技术中不存在教导或提示认为这些结构可用于解决与醇诱导(尤其是乙醇诱导)的剂量突然释放相关的问题。如, Maloney 等的美国公开的专利申请 2005163856 披露了一种精细的颗粒大小的阳离子交换树脂,其含在羟考酮剂型中,能改善剂型体外提取的表现,可由潜在的滥用者使用。可是 Maloney 等没有教导或提示该性质可用于解决本发明人着眼的醇水溶液诱导(尤其是乙醇水溶液诱导)的体内剂量突然释放的问题。那个教导或提示是由本发明人提供的。

[0043] 本发明不存在于先于本发明的技术中的其他证据是如下:开发持续释放鸦片样物质剂型技术的其他人实际上受困于醇诱导(尤其是乙醇诱导)的剂量突然释放。如, Palladone® 延期释放氢吗啡酮(Purdue Pharma LP)、Kadian® (Alpharma US Pharms) 和 Avinza® (Ligand Pharmaceuticals) 都被报道有涉及醇诱导(尤其是乙醇诱导)的剂量突然释放的问题。尽管伴随有醇诱导(尤其是乙醇诱导)的剂量突然释放的风险,但這些产品已被商用的事实证明了,本文中提供的问题和解决方案不包括在本发明的现有技术中。

[0044] 在认识到问题和其解决方案后,本发明人考察了许多本发明的实施方案。在某些实施方案中,可能提供剂型包衣来进行降低或防止醇水溶液诱导的剂量突然释放。在另外的实施方案中,可选择某些疏水和/或亲水成分来进行降低或防止醇水溶液诱导的剂量突然释放。在保护性的剂型包衣方案中,选择的包衣可用于修正释放时间,如肠溶性包衣,或者可防止在醇中溶胀或溶解,如半透膜包衣或某些非肠溶性包衣。

[0045] 在选择疏水成分来降低或防止醇水溶液诱导的剂量突然释放的方案中,优选相对不溶于水并最低程度地溶胀于醇水溶液的材料。如,可选疏水聚合物,其相对不溶于水并最低程度地溶胀于水,而且在醇水溶液中显示出等量或更少的溶胀和/或溶解性。在包括非聚合疏水成分的方案中(包括但不限于蜡或像硬脂醇那样的脂肪酸醇),优选在醇水溶液中比在水中更少溶解/溶胀性的那些。在选择亲水成分来降低或防止醇水溶液诱导的剂量突然释放的方案中,优选相对于水更不溶并较少倾向于溶胀于醇水溶液的材料。如,可选亲水聚合物,其相对于水显示出等量或更少的在醇水溶液中的溶胀和/或溶解性。在包括非聚合亲水成分的方案中,优选在醇水溶液中比在水中更少溶解/溶胀性的那些。

[0046] 用于本发明实践中来实现所期望的包衣、和疏水和疏水成分的一项技术是对审议

中的材料塑膜并测试这些材料在醇水溶液存在时的溶胀性。大量筛选技术可用于该膜测试,从而提供大量的合适材料。相似的技术可用于评估期望用于本发明实践中的材料的溶解性。发现用于本发明实践中的材料的工作实施例可在本文其它部分中找到。

[0047] 如以下实施例(尤其是实施例5)所披露的发明方案所示,可能在与醇水溶液联合给药时控制从鸦片样物质持续释放口服剂型中释放鸦片样物质的量。在下述方案中,醇水溶液(如乙醇水溶液)不造成鸦片样物质从本发明方法所实践的剂型方案中失控、瞬时释放。如,在实施例5中,当以固定状态给药治疗时,观察到氢吗啡酮释放率依赖于乙醇浓度增加,造成C_{max}的轻微增加和中值T_{max}的减少(相对于用0%乙醇的6h,用醇则T_{max}最小值为4小时,而相对于0%乙醇,用40%乙醇处理,观察到任何个体中C_{max}最大增加2.5倍)。可是,会导致潜在致命缺陷的严重剂量突然释放没有出现。

[0048] 在实施例5中,在服药后2小时的第一个时间点,血浆鸦片样物质(在本例中为氢吗啡酮)浓度接近于定量极限;之后,在所有喂药和固定组的4种处理方式中,血浆浓度缓慢升高。T_{max}中位数介于12和16小时,而T_{max}范围在各组处理方式之间是相似的。这些数据提示示例剂型的受控释放性质在乙醇存在下也得以保持,没有“剂量突然释放”。受控释放性质的保持与本发明方案的体外结果一致,其在实施例1和2中披露了在持续暴露于乙醇超过24小时下也不显示出剂量突然释放。

[0049] 本发明氢吗啡酮剂型的这些数据与称为Palladone®(得自Purdue Pharma)的氢吗啡酮常规制剂所报道的结果相反。对于那个产品,可见到在体内和体外都有大量“剂量突然释放”。在体外,如实施例2所示,在乙醇中约90%药物在1小时内释放。在个体受试者体内,对于4%、20%和40%乙醇来说,相对于0%乙醇,C_{max}增加的最大倍数数据报道分别为约2.0、5.7和15.7,而对于4%、20%和40%乙醇来说,相对于0%乙醇,对于所有受试者的平均增加值C_{max}的增加最大倍数数据报道分别为约1.1、2.1和5.8。

[0050] 用于本发明实践的材料在本发明内容中有描述,尤其是在实施例1-3和7-11中。公开了许多用于实践本发明的材料。令人感兴趣的是OxyContin®,可得自Purdue Pharma LP的延长释放羟考酮产品,如实施例12所测试的,在存在醇水溶液时会显示出剂量突然释放的最轻微现象。作为本发明的一部分,已经发现赋形剂硬脂醇可造成OxyContin®能抗醇诱导的剂量突然释放。该发现是本发明出人意料的性质的证据。OxyContin®已经用了多年,但其抗醇诱导的剂量突然释放的性质和该抗性潜在机制的发现直到本文描述了该发现才知道。可在本文其它部分找到除了包括硬脂醇的其他制剂策略,其可用于开放持续释放剂型及相关方法来提供对醇水溶液诱导的剂量突然释放的抵抗性。某些这类实施方案如实施例7-11所示。

[0051] 现在,以下将更详细地描述本发明。

[0052] II. 定义

[0053] 除了有另外说明,所有百分比均为重量百分比。

[0054] 本文中应用的所有公开文献全文都纳入本文参考,就好像它们在本文中复述过一样。

[0055] 本发明可通过参考本文提供的以下定义、附图和示例内容来进行最好的理解。

[0056] “给药”或“用药”意思是给患者以药学上有效的方式提供药物。

[0057] “醇”指有机化合物,其具有从 1 至约 5 个碳原子,其中羟基(-OH)与碳原子相连,所述碳原子依次还连有其它氢和/或碳原子。在优选的实施方案中,醇包括乙醇。

[0058] “表观终止半衰期”(t_{1/2}) 算作 0.693/k,其中“k”指表观排除率常数,可通过在终止对数-线性排除阶段中的对数转换血浆浓度的线性衰减来估计。

[0059] “醇水溶液”指含水和醇的组合物。在醇水溶液中存在有可变数量的醇。优选醇水溶液中,醇水溶液含约 1 体积/体积百分比(v/v%,即醇体积/醇水溶液总体积,以百分比表示)至约 100v/v%醇,更优选醇水溶液含醇浓度等于或大于约 20v/v%,更优选醇水溶液含醇浓度等于或大于约 25v/v%,并更优选醇水溶液含醇浓度等于或大于约 40v/v%。

[0060] “曲线下面积”或“AUC”是在血浆药物浓度曲线下所测得的面积。通常,AUC 专用于指血浆药物浓度曲线所经过的时间间隔的和,如 AUC 开始-终止。因此 AUC₀₋₄₈ 指 0 至 48 小时所加得的血浆药物浓度曲线的 AUC,其中 0 通常是向患者给药药物或含药物的剂型的时间。AUC_t 指 0 小时至最终在时间 t 检测得到浓度时的血浆药物浓度曲线下面积,其通过梯形法则算得。AUC_{inf} 指外推到无限处的 AUC 值,其算作 AUC_t 和外推到无限处的面积的和,其可通过时间 t(C_t) 浓度除以 k 而算得。(如果无法评估个体的 t_{1/2} 值,则将该治疗的平均 t_{1/2} 值用于计算 AUC_{inf}。)。“平均、单剂、血浆药物浓度曲线下面积 AUC_{inf}”指平均 AUC_{inf},其根据在不同情况下几个患者或向相同患者多次给药而获得,能足够清除给药影响,从而在向每个患者单次给药剂型之后使药物水平回归于给药前水平。

[0061] “C”指患者血浆、或血清中的药物浓度,通常用每单位体积的质量来表示,典型的有纳克每毫升。通常,该浓度可指本文中的“药物血浆浓度”、“血浆药物浓度”或“血浆浓度”。给药后任何时间的血浆药物浓度被称作 C 时间,如 C_{9h} 或 C_{24h} 等。给药剂型后不插值而直接从试验数据中得到的最大血浆浓度被称作 C_{max},在所指出的时间内得到的平均血浆浓度被称为 C_{avg} 或 C 平均。“平均、单剂、最大血浆浓度”指平均 C_{max},其根据在不同情况下几个患者或向相同患者多次给药而获得,能足够清除给药影响,从而在向每个患者单次给药剂型之后使药物水平回归于给药前水平。“患者个体、单剂、最大血浆浓度”指平均 C_{max},其根据在单个患者单次给药而获得,能足够清除给药影响,从而在向每个患者单次给药剂型之后使药物水平回归于给药前水平。

[0062] 在实施方案中,本发明方法包括,从鸦片样物质持续释放剂型(优选每天用一次或每天用两次的鸦片样物质持续释放剂型)中释放出鸦片样物质(诸如但不限于氢吗啡酮和羟考酮),其中,在鸦片样物质持续释放剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度同在鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的平均单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 1.8 : 1,更优选等于或小于约 1.6 : 1,并甚至更优选等于或小于约 1.4 : 1。

[0063] 在实施方案中,本发明方法包括,从鸦片样物质持续释放剂型中释放出鸦片样物质(诸如但不限于氢吗啡酮和羟考酮),其中,在鸦片样物质持续释放剂型(优选每天用一次或每天用两次的鸦片样物质持续释放剂型)和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度同在鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单个患者单剂最大血浆鸦片样物质浓度之间的比率等于或小于约 5 : 1,优选等于或小于约 4 : 1,更优选等于或小于约 3 : 1。

[0064] “共给药”、“共用药”和“联合给药”都指向患者在有限时间内给药两种或更多种物

质,优选在 180 分钟内,更优选在 60 分钟内,甚至更优选在 45 分钟内,更优选在 30 分钟内,并更优选在 15 分钟内。

[0065] “剂型”指处在介质、载体、媒介或设备中的适合向患者给药的鸦片样物质。“口服剂型”指适合口服给药的剂型。在实施方案中,本发明的剂型可包含用于持续释放鸦片样物质的持续释放剂量结构,并任选用于瞬时释放鸦片样物质的瞬时释放成分。在实施方案中,本发明的剂型可包括或不包括,鸦片样物质拮抗剂,如纳曲酮、纳洛酮、或其他常规鸦片样物质拮抗剂。

[0066] “剂量”指药物单位。通常,以剂型来确定剂量。根据各种用药方案可向患者以剂量给药。一般用药方案包括每天一次(qd)、每天两次(bid)和每天三次(tid)。用于本发明实践中的鸦片样物质剂量介于约 0.001mg 至约 5000mg,优选约 0.01mg 至约 1000mg,更优选约 0.1mg 至约 750mg,优选约 0.5mg 至约 500mg,更优选约 0.5mg 至约 250mg,更优选约 1mg 至约 100mg,并最优选约 1mg 至约 50mg。

[0067] “瞬时释放剂型”指向患者给药剂型后小于或等于约 45 分钟内释放等于或大于约 75% 的药物的剂型。

[0068] “每天一次”(即 qd)或“每天两次”(即 bid)指根据本发明方法的用药频率。如,每天一次用药一般指每 24 小时内用药一次,如 qd。

[0069] “鸦片样物质”指与鸦片样物质受体结合的试剂,所述鸦片样物质受体理论上在中枢神经系统和胃肠道中被发现,而且其选自罂粟碱和半合成或全合成的鸦片样物质。罂粟碱的实例包括吗啡、可待因和二甲基吗啡。半合成鸦片样物质的实例包括二乙酰吗啡(海洛因)、羟考酮、氢可酮、二氢可待因、氢吗啡酮、氧吗啡酮和尼克吗啡。全合成的鸦片样物质的实例包括美沙酮、盐酸左旋美沙酮乙酯(LAAM)、哌替啶(度冷丁)、凯托米酮、丙氧芬、右丙氧芬、右吗拉胺、贝齐米特、哌替米特、喷他佐辛和非那佐辛。其他鸦片样物质是本领域技术人员所知的。本发明实践中优选的鸦片样物质包括口服生物相容的鸦片样物质。更优选的鸦片样物质包括吗啡、氢吗啡酮、氢可酮、氧吗啡酮和羟考酮。鸦片样物质包括药学上可接受的盐、和游离碱或游离酸形式的本发明鸦片样物质。在实施方案中,本发明的鸦片样物质持续释放口服剂型包括约 0.01mg 至约 1000mg 鸦片样物质,优选约 0.1mg 至约 500mg 鸦片样物质,更优选约 0.25mg 至约 300mg 鸦片样物质,更优选约 1mg 至约 100mg 鸦片样物质。应注意到,本发明鸦片样物质在水和/或醇水溶液中的溶解度会有显著不同。在实施方案中,持续释放剂型中的鸦片样物质的量和/或该鸦片样物质醇水溶液溶解性可正面或负面影响本发明持续释放剂型和/或相关方法在醇水溶液中的剂量突然释放表现。如,在某些实施方案中,大量高醇水溶液不溶性的鸦片样物质和/或鸦片样物质形式可增加醇水溶液诱导的剂量突然释放的可能性。相反,在某些实施方案中,大量高醇水溶液溶解性的鸦片样物质和/或鸦片样物质形式可降低醇水溶液诱导的剂量突然释放的可能性。

[0070] “口服持续释放剂量结构”指适合向患者口服给药的结构,其包含一种或多种药物,其中该结构能持续释放药物。“渗透性口服持续释放剂量结构”指口服持续释放剂量结构,其中该结构通过渗透机制来持续释放药物。

[0071] “患者”指需要治疗干预的动物,优选哺乳动物,更优选人。

[0072] “药学上可接受的盐”指任何盐,其阴离子不显著造成盐的毒性或药理学活性,而且例如,它们是药物碱的药物等价体。合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,如其可通过

药物化合物同合适的药理学上可接受的酸反应生成,所述酸如盐酸、硫酸、延胡索酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。

[0073] 所以,有代表性的药理学上可接受的盐包括但不限于以下:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙依地酸盐、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙二醇基阿散酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐、海巴明盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、mucate、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、双羟萘酸盐(双羟萘酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。有代表性的药理学上可接受的鸦片样物质盐包括但不限于盐酸氢吗啡酮、盐酸羟考酮、硫酸吗啡、盐酸氧吗啡酮和酒石酸氢氢可酮。

[0074] “血浆药物浓度曲线”或“药物血浆浓度曲线”或“血浆浓度曲线”或“血浆曲线”或“血浆浓度曲线”指通过对血浆药物浓度或药物血浆浓度或血浆浓度与时间绘图而获得的曲线。通常,习惯上在时间范围上的0点(通常在x轴上)是向患者给药药物或含药物的剂型的时间。

[0075] “延长的时间期”指大于约2小时的连续时间期,优选大于约4小时,更优选大于约8小时,更优选大于约10小时,更优选大于约14小时,最优选大于约14小时并至多约24小时。

[0076] “释放的速率”或“释放率”指每单位时间从剂型中释放的药物的量,如每小时释放的药物的毫克数(mg/hr)。剂型的药物释放率可以是体外测得的药物释放率,即在合适的条件下并以合适的测试介质测得的每单位时间从剂型中释放的药物的量。

[0077] 在优选的实施方案中,可以通过将剂型置于去离子水、金属圈或金属框形样品支架中测试来确定本文中所述的释放率,所述支架与USP VII型温浴分度器相连,测试在37°C的恒温水浴中进行。以预先设置的间隔收集释放速率溶液等分部分,然后注入适合与紫外线或折射指数检测仪一起使用的色谱系统来定量测试间隔期间释放的药物的量。在其他实施方案中,其他常见和体外应用的释放率测试也可以用于本发明的实践中,如使用USP II型设备,如DistekPremiere® 5100。

[0078] 在实施方案中,利用体外测试方法,本发明的鸦片样物质持续释放剂型从鸦片样物质持续释放剂型中释放少于或等于约80重量百分比的、优选少于或等于约70重量百分比的、更优选少于或等于约60重量百分比的、更优选少于或等于约50重量百分比的、更优选少于或等于约40重量百分比的、最优选少于或等于约25重量百分比的鸦片样物质剂量。在优选的实施方案中,体外测试方法,如本文中公开的体外测试方法,或其他常规的体外测试方法,包括了测试媒介,鸦片样物质持续释放剂型在测试期间被置于该媒介中。在实施方案中,测定从本发明鸦片样物质持续释放剂型中释放的鸦片样物质的量一段时间,优选在开始体外测试方法后约24小时的时间,更优选在开始体外测试方法后约12小时的时间,并更优选在开始体外测试方法后约2小时的时间。

[0079] 在实施方案中,测试媒介包括含醇的醇水溶液。在优选的实施方案中,测试媒介包

括含醇浓度等于或大于约 20% 体积 / 体积 (醇体积 / 测试媒介总体积) 的醇水溶液, 优选等于或大于约 25% 体积 / 体积, 更优选等于或大于约 30% 体积 / 体积, 更优选等于或大于约 35% 体积 / 体积, 最优选等于或大于约 40% 体积 / 体积。

[0080] “持续释放”或“持续的释放”指在长时间内连续释放或连续地释放药物或药物剂量。

[0081] “持续释放剂量结构”指一种或多种物理部件, 其提供持续释放药物或药物剂量。

[0082] “持续释放剂型”指一种剂型类型, 其提供持续释放药物或药物剂量。

[0083] “中位、单剂、达到最大血浆浓度的时间 T_{max} ”指中位数, 其根据几个患者或向相同患者多次给药而获得, 能足够清除给药影响, 从而在向每个患者单次给药之后, 经过从向患者给药含药物的剂型到该药物达到 C_{max} 的时期, 使药物水平回归于给药前水平, 其不进行插值而直接从试验数据中获得。在实施方案中, 在剂型和醇水溶液向患者联合给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数同在鸦片样物质持续释放剂型不和醇水溶液联合给药而单独向患者给药时所达到的单剂最大血浆浓度的时间中位数之间的比率为约 0.5 至约 1.0, 优选约 0.6 至约 1.0, 更优选约 0.7 至约 1.0, 最优选约 0.75 至约 1.0。

[0084] “治疗有效量”指药物的量, 其能在研究者、兽医、药师或其他临床医师所寻找的组织系统、动物或人中得到生物或药物应答, 包括改善要治疗的疾病或病症的症状。

[0085] III. 剂型

[0086] 在实施方案中, 本发明的持续释放剂型配制成可向需要的患者给药的剂型。现在将描述持续释放剂型和利用持续释放剂型的治疗方法。可以理解, 下述持续释放剂型仅仅是示例性的。

[0087] 各种持续释放剂型适合于本发明。在某些实施方案中, 剂型是口服给药的, 其大小和形状如同常规的片剂或胶囊, 口服剂型可根据各种不同方法之一来制造。如 *Pharmaceutical Sciences*, Remington, 第 18 版, pp. 1676-1686 (1990), Mack 出版公司; *The Pharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics*, 第 3 版, pp. 1-28 (1984), Lea 和 Febreger, Philadelphia 所述, 如, 剂型可制备成分散体系, 如贮存体或模床体, 溶解系统, 如胶囊溶解体 (包括如, “少时药丸”和颗粒) 和模床溶解体, 及联合扩散 / 溶解体和离子交换树脂体。

[0088] 渗透剂型一般利用渗透压来产生驱动力, 如果存在, 通过允许流体自由分散而不允许药物或渗透剂分散的半透膜, 将液体吸入形成 (至少部分) 的小室。渗透系统的显著优点是不依赖于 pH 操作并因而在长时间中以渗透决定的速率持续释放, 甚至剂型转移到胃肠道要面对显著不同 pH 值的差异微环境。这类剂型的综述可在 Santus 和 Baker, “Osmotic drug delivery: a review of the patent literature”, *Journal of Controlled Release* 35 (1995) 1-21 中找到, 其纳入本文参考。美国专利 No. 3845770、3916899、3995631、4008719、4111202、4160020、4327725、4578075、4681583、5019397 和 5156850 披露了用于持续分配活性剂的渗透体。

[0089] 如美国专利 No. 5633011、5190765、5252338、5620705、4931285、5006346、5024842 和 5160743 所述, 渗透持续释放剂型中药物组合物通过扩展层的作用以浆液、悬浮液或溶液从小出口递送, 其纳入本文参考。典型的系统包括可扩展的推进层和由半透膜包衣的药物层。在某些情况下, 药物层带有内层来延缓药物组合物释放到使用环境中或形成与半透

膜结合的退火包衣。在实施方案中,对于渗透持续释放剂型,可用肠溶衣来进一步防止剂量突然释放,优选一种不溶于醇水溶液并且不在醇水溶液和肠 pH 下溶胀的肠溶衣。为保护半透膜,用亲水薄膜(如聚乙烯醇)或疏水材料包衣半透膜。如果该层使较少的乙醇接触半透膜,则可避免或最小化半透膜的溶胀。

[0090] 图 1 显示了示例性的剂型,在现有技术中被称为基本渗透泵剂型。剂型 20,如横截面所示,也被称为基本渗透泵(EOP),包括围绕和包衣内部小室 24 的半透膜 22。内部小室包含本文中被称为药物层 26 的单成分层,包括与选择的赋形剂混合的本发明的物质 28。赋形剂适于提供一种渗透活性梯度,吸收外环境的液体通过膜 22 并形成可递送的复合制剂来吸取液体。赋形剂可包括合适的本文中也称其为药物载体 30 的悬浮剂、粘合剂 32、润滑剂 34 和被称作渗透剂 36 的渗透活性剂。用于这些成分的示例性材料可在本申请内容中找到。

[0091] 渗透剂型的半透膜 22 对于外部液体是可渗透的,该液体如水和生物液体,但基本对内部小室中的成分是不可渗透的。在剂型存在期间,用于成膜的材料基本上是不可侵蚀的而且基本不溶于生物液中。用于形成半透膜的有代表性的聚合物包括均聚物和共聚物,如纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚。流量调节剂可与成膜材料混合来形成膜的液体渗透性。如,对液体(如水)产生显著渗透性增加的试剂通常基本是亲水的,而对水产生显著渗透性降低的那些通常基本是疏水的。示例性的流量调节剂包括多羟基醇、聚烷二醇、聚烯二醇(polyalkylenediols)、烷二醇的聚酯等。

[0092] 操作中,由于存在渗透活性剂而造成的跨膜 22 渗透梯度导致肠液透过膜,药物层胀溶并在内部小室中形成可递送的复合制剂(如,溶液、悬浮液、浆液或其他流体组合物)。本发明可递送的制剂从出口 38 释放出来,液体继续进入内部小室。即使药物制剂从剂型中释放出来,流体持续吸入内部小室,从而驱动持续的释放。以该方式,本发明的物质以持续和连续的方式长时间释放。

[0093] 图 2 显示了本发明持续释放剂型的实施方案。该类型剂型在美国专利 No. 4612008、5082668 和 5091190 中有描述,及进一步如下所述。

[0094] 图 2 显示了一类持续释放剂型(即渗透持续释放剂型)的实施方案。第一药物层 30 包括渗透活性成分,和比第二药物层 40 更少量的鸦片样物质。第一药物成分层中的渗透活性成分包含渗透剂(如盐)和一种或多种渗透聚合物,其具有相对小的分子量,显示出胀溶性,与药物层 40 相似,吸入液体使通过出口 60 出现这些渗透聚合物的释放。其他赋形剂,如粘合剂、润滑剂、抗氧化剂和着色剂也可包含在第一药物层 30 中。

[0095] 第二药物层 40 包含鸦片样物质并混合有选择的赋形剂,其适于提供一种渗透活性梯度,驱动外环境的液体通过膜 20 并形成可递送的药物制剂来吸取液体。赋形剂可包括合适的悬浮剂,本文也称为药物载体,但无渗透活性剂,“渗透剂”,如盐,氯化钠。已经发现,省略来自该第二药物层的盐(其在剂型中占较多的整体药物比例)以及第一药物层的盐,可提供增强的释放上升率,产生较长的上升率持续时间。

[0096] 药物层 40 相对于药物层 30 有更高的鸦片样物质浓度。第一药物层 30 中的鸦片样物质浓度和第二药物层 40 中的鸦片样物质浓度比率优选保持在少于 1,并优选少于或等于约 0.43 以提供所需的基本上升的释放率。

[0097] 药物层 40 也可含其他赋形剂,如粘合剂、润滑剂等。

[0098] 药物层 40, 如药物层 30, 可进一步包含亲水聚合物载体。亲水聚合物使鸦片样物质受控递送。这些聚合物的有代表性的实例有 100000 至 750000 数均分子量的聚(环氧化物), 包括聚(环氧乙烷)、聚(甲醛)、聚(环氧丁烷)、聚(环氧己烷); 和有 40000 至 400000 平均分子量的聚(羧甲基纤维素), 代表性的有聚(羧甲基纤维素碱)、聚(羧甲基纤维素钠)、聚(羧甲基纤维素钾)和聚(羧甲基纤维素锂)。药物层 40 可进一步包含有 9200 至 125000 数均分子量的羟丙基烷基纤维素, 来增强剂型的递送性质, 代表性的有羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素; 以及有 7000 至 75000 数均分子量的聚(乙烯吡咯烷酮), 来增强剂型的流体性质。这些聚合物中优选有 100000 至 300000 数均分子量的聚(环氧乙烷)。尤其优选在肠道环境中会腐蚀的载体, 即生物腐蚀性载体。

[0099] 其他可以整合进药物层 40 和 / 或药物层 30 的载体包括碳水化合物, 其显示出足够的渗透活性, 可单独或与其它渗透剂一起使用。该碳水化合物包含单糖、二糖和多糖, 代表性的例子包括麦芽糖糊精(即通过水解玉米淀粉产生的葡萄糖聚合物)和含乳糖、葡萄糖、棉子糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇等的糖。优选麦芽糖糊精, 其具有 20 个或更少的葡萄糖等价体(DE), 优选 DE 介于约 4 至约 20, 并通常为 9-20。发现具有 9-12 个 DE 的麦芽糖糊精是有效的。

[0100] 药物层 40 和药物层 30 通常是基本干的、水重量 < 1% 的、通过将载体、鸦片样物质和其他赋形剂压成一层而形成的组合物。

[0101] 根据本发明的模式和方式, 药物层 40 可通过粉碎成颗粒来制成, 粉碎产生适用于制造药物层的药物尺寸和伴随的聚合物尺寸, 典型地作为含化合物的核芯。产生颗粒的方式包括造粒、喷雾干燥、过筛、冻干、压碎、研磨、喷气碾磨、微粉化和切割, 以产生所要的微米级颗粒大小。

[0102] 通过减小尺寸的设备来进行该过程, 如微型研磨磨、流体能量研磨磨、旋转磨、槌磨、磨擦磨、螺纹梳刀磨(chasermill)、球磨、振球磨、碰撞研磨磨、离心研磨磨、粗粒轧碎机和精细轧碎机。颗粒大小可通过筛选来确定, 包括栅筛筛选、平板筛选、震荡筛选、旋转筛选、摇动筛选、振动筛选和往复筛选。制备药物和载体颗粒的过程和设备公开在 *Pharmaceutical Sciences, Reminton*, 第 17 版, pp. 1585-1594(1985); *Chemical Engineers Handbook, Perry*, 第 6 版, pp. 21-13 至 21-19(1984); *Journal of Pharmaceutical Sciences, Parrot*, 第 61 卷, 6 期, pp. 813-829(1974); 和 *Chemical Engineer, Hixon*, pp. 94-103(1990)。

[0103] 第一药物层 30 包括活性剂并混有选择的赋形剂, 其适于提供一种渗透活性梯度, 驱动外环境的液体通过膜 20 并形成可递送的药物制剂来吸取液体。赋形剂可包括合适的悬浮剂, 本文也称为药物载体, 和渗透活性剂, 即“渗透剂”, 如盐。也可含其他赋形剂, 如粘合剂、润滑剂等。出人意料地发现了, 当第一成分药物层 30 包含渗透活性成分, 而且比第二成分药物层 40 中的活性药物的量更少时, 则可产生增强升高的释放率, 提供升高率的更长的持续时间。

[0104] 第一成分药物层中的渗透活性成分通常包含渗透剂和一种或多种渗透聚合物, 其具有相对小的分子量, 显示出胀溶性, 与药物层 40 相似, 吸入液体使通过出口 60 出现这些渗透聚合物的释放。

[0105] 第一药物层和第二药物层间的鸦片样物质浓度比率改变了释放率曲线。释放率曲线被计算为最大释放率和在起始后第一时间点（如在 6 小时）获得的释放率的差，除以两个数据点间的平均释放率。

[0106] 药物层 30 和药物层 40 任选在两个药物层中包含表面活性剂和崩解剂。表面活性剂的实例是具有约 10-25HLB 值的那些，如聚乙二醇 400 单硬脂酸酯、聚环氧乙烷-4-山梨聚糖单月桂酸酯、聚环氧乙烷-20-山梨聚糖单油酸酯、聚环氧乙烷-20-山梨聚糖单棕榈酸酯、聚环氧乙烷-20-单月桂酸酯、聚环氧乙烷-40-硬脂酸酯、油酸钠等。

[0107] 崩解剂选自淀粉、粘土、纤维素、褐藻酸和胶和交联淀粉、纤维素和聚合物。有代表性的崩解剂包括玉米淀粉、土豆淀粉、交联羧甲基纤维素 (croscarmellose)、交联聚乙烯吡咯烷酮 (crospovidone)、淀粉乙醇酸钠、VeegumHV、甲基纤维素、琼脂、膨润土、羧甲基纤维素、褐藻酸、瓜尔豆胶等。

[0108] 形成的膜 20 对于外部流体（如水和生物流体）是可渗透过的，而对于 paliperidone、渗透剂、渗透聚合物等是不可渗透过的。如此，其是半渗透的，在剂型存续期间，用于成膜 20 的选择性半透组合物基本是不可腐蚀的并且基本在生物流体中不溶。

[0109] 有代表性的形成膜 20 的聚合物包括半透均聚物、半透共聚物等。在当前一个优选的方案中，组合物可包括纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚。纤维素聚合物对于其脱水葡萄糖单位形式，通常具有大于 0 至多 3 的取代度“D. S.”。取代度指在原始脱水葡萄糖单位中的平均羟基数，其可由取代基替换，或转化成其他基团。脱水葡萄糖单位可用如下基团部分或全部取代：酰基、烷酰基、烯酰基、芳酰基、烷基、烷氧基、卤素、碳烷基、烷基氨基甲酸酯、烷基碳酸酯、烷基磺酸酯、烷基氨基磺酸酯、半透聚合物形成基团等。半透组合物通常包括选自如下的组中的成员：酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素、三醋酸纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、单-、双-、和三-纤维素烷烃酯、单-、双-、三-烯酯和单-、双-、三-芳酰基酯等。

[0110] 示例的聚合物包括如，具有 1.8 至 2.3D. S. 并含有 32 至 39.9% 乙酰基含量的醋酸纤维素；具有 1 至 2D. S. 并含有 21 至 35% 乙酰基含量的二醋酸纤维素；具有 2 至 3D. S. 并含有 34 至 44.8% 乙酰基的三醋酸纤维素等。更具体的纤维素聚合物包括具有 1.8D. S. 并含有 38.5% 丙酰基含量的丙酸纤维素；含有 1.5 至 7% 乙酰基的并含有 39 至 42% 乙酰基的醋酸丙酸纤维素；含有 2.5 至 3% 乙酰基的、平均含有 39.2 至 45% 丙酰基的并含有 2.8 至 5.4% 羟基的醋酸丙酸纤维素；具有 1.8D. S.、含有 13 至 15% 乙酰基的并含有 34 至 39% 丁酰基的醋酸丁酸纤维素；含有 2 至 29% 乙酰基的、含有 17 至 53% 丁酰基的并含有 0.5 至 4.7% 羟基的醋酸丁酸纤维素；具有 2.6 至 3D. S. 的三酰基纤维素，如三戊酸纤维素、三拉玛酸 (trilamate) 纤维素、三棕榈酸纤维素、三辛酸纤维素和三丙酸纤维素；具有 2.2 至 2.6D. S. 的纤维素二酯，如二琥珀酸纤维素、二棕榈酸纤维素、二辛酸纤维素和二 carpylate 纤维素等；混合的纤维素酯，如醋酸戊酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、丙酸琥珀酸纤维素、辛酸醋酸纤维素、棕榈酸戊酸纤维素、醋酸庚酸纤维素等。半透聚合物在美国专利 No. 4077407 中公开，它们可以通过如 Interscience Publishers, Inc, 纽约出版的 Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 第 3 卷, 325-354 页, 1964 中所述的方法来合成。

[0111] 其它形成半透膜的半透聚合物可包括如，乙醛二甲基醋酸纤维素；乙基氨基甲酸醋酸纤维素；甲基氨基甲酸醋酸纤维素；二甲氨基醋酸纤维素；半透聚酰胺；半透聚氨酯；半

透磺化聚苯乙烯；如美国专利 No. 3173876、3276586、3541005、3541006 和 3546142 所公开的共沉淀聚阴离子和聚阳离子所形成的交联的选择性半透聚合物；如美国专利 No. 3133132 所公开的半透聚合物；半透聚苯乙烯衍生物；半透聚（苯乙烯磺酸钠）；半透聚（乙烯基苄基三甲基氯化铵）；半透聚合物，其显示出 10^{-5} 至 10^{-2} (cc. Mil/cm hr. atm) 的流体渗透性，其用穿过半透膜的流体静力学或渗透压的差的每个大气压来表示。聚合物在以下文献中是已知的：美国专利 No. 3845770、3916899 和 4160020；和 CRC Press, Cleveland, Ohio 出版的、Scott, J. R 和 Roff, W. J. 1971 的 Handbook of Common Polymers。

[0112] 膜 20 也可含流量调节剂。流量调节剂是添加的化合物，其帮助调节流体渗透性或穿过膜 20 的流量。流量调节剂是流量增强剂或减少剂。可预选该试剂以增加或减少液体流量。对流体（如水）产生显著增加渗透性的试剂通常基本是亲水的，而对流体（如水）产生显著降低渗透性的试剂基本是疏水的。纳入本文的膜 20 中的调节剂的量通常从约 0.01% 至 20% 重量或更多。在一个实施方案中增加流量的流量调节剂包括如，多元醇、聚烷二醇、聚烯烃二醇、烷二醇的聚酯等。典型的流量增强剂包括聚乙二醇 300、400、600、1500、4000、6000、聚（乙二醇-共-乙二醇）等；低分子量二醇，如聚丙二醇、聚丁二醇和聚戊二醇；聚烷二醇，如聚（1,3-丙二醇）、聚（1,4-丁二醇）、聚（1,6-己二醇）等；脂肪族二醇，如 1,3-丁二醇、1,4-五亚甲基二醇、1,4-六亚甲基二醇等；烯三醇，如丙三醇、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇、1,3,6-己三醇等；酯，如乙二醇二丙酯、乙二醇丁酯、丁二醇二丙酯、醋酸丙三醇酯等。代表性的流量降低剂包括如，邻苯二甲酸酯，其用烷基或烷氧基或用烷基和烷氧基取代，如二乙基邻苯二甲酸酯、二甲氧基乙基邻苯二甲酸酯、二甲基邻苯二甲酸酯和 [二(2-乙基己基)邻苯二甲酸酯]、芳基邻苯二甲酸酯，如三苯基邻苯二甲酸酯，和丁基苄基邻苯二甲酸酯；不溶性盐，如硫酸钙、硫酸钡、磷酸钙等；不溶性氧化物，如氧化钛；粉状、颗粒状等形式的聚合物，如聚苯乙烯、聚甲基甲基丙烯酸酯、聚碳酸酯和聚砜；酯，如用长链烷基酯化的柠檬酸酯；惰性和基本不透水的填料；与基于纤维素膜形成材料相容的树脂等。

[0113] 其它可用于成膜 20 的材料用于使壁具有可弯曲性和延长性，并用于制备非膜不易碎体来提供拉扯强度，其包括如，邻苯二甲酸酯增塑剂，如二苄基邻苯二甲酸酯、二己基邻苯二甲酸酯、丁辛基邻苯二甲酸酯、6 至 11 个碳的直链邻苯二甲酸酯、二-异壬基邻苯二甲酸酯、二-异癸基邻苯二甲酸酯等。增塑剂包括非邻苯二甲酸酯，如三醋精、二辛基壬二酸酯、环氧化妥尔油脂肪酸酯、偏苯三酸三异辛基酯、偏苯三酸三异壬基酯、蔗糖醋酸异丁酯、环氧大豆油等。纳入本文的膜中增塑剂的量为约 0.01% 至 20% 重量或更多。

[0114] 如图 2 所示，推进层 50 包含可扩展的层，其与第二药物层 40 接触成层状排列。推进层 50 包含聚合物，其吸收水或生物流体并膨胀以推动药物组合物穿过器件出口。

[0115] 在一个具体实例中，可扩展的层包含由水激活的组合物，其在水存在下膨胀，如在肠液中。通常，它含有含渗透溶质的渗透组合物，沿半透膜显示出渗透压梯度，对抗所用的环境中存在的外部液体。在另一个具体实例中，由水激活的层包含水凝胶，其通过外半透膜将流体吸取和/或吸收进入层中。半透膜是无毒的。它在操作中保持其理化完整性并基本不与可扩展的层相互作用。

[0116] 在一个优选的具体实例中，可扩展的层包括含亲水聚合物的水活化层，也称为渗透聚合物。渗透聚合物显示流体吸收性质。渗透聚合物是可膨胀的、亲水的聚合物，该渗透聚合物与水和生物水溶液相互作用，膨胀或扩大到平衡状态。渗透聚合物有能力显示出在

水和生物流体中膨胀并在聚合物结构中保留可观部分的吸收了的液体。渗透聚合物膨胀或扩大到非常高的程度,同层显示出 2 至 50 倍体积的增加。渗透聚合物是非交联或交联的。在一个具体实例中,可膨胀、亲水的聚合物膨胀后轻度交联,该交联通过共价或离子键或残余晶体区域来形成。渗透聚合物可来自植物、动物或合成物。

[0117] 渗透聚合物是亲水聚合物。适合本目的的亲水聚合物包括具有 30000 至 5000000 分子量的聚(羟基-烷基甲基丙烯酸酯);具有 10000 至 360000 分子量的聚(乙烯吡咯烷酮);阴离子和阳离子水凝胶;聚电解复合物;聚(乙烯醇),其具有低的醋酸残基、与乙二醛、甲醛或戊二醛交联,并具有 200 至 30000 的聚合度;甲基纤维素、交联的琼脂和羧甲基纤维素的混合物;羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物,羟丙基乙基纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物,羧甲基纤维素钠和甲基纤维素的混合物,羧甲基纤维素钠;羧甲基纤维素钾;不溶于水的、水中膨胀的共聚物,其由细分的马来酐共聚物和苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的分散体形成,其每个共聚物每摩尔马来酐交联有 0.001 至约 0.5 摩尔饱和交联剂;水可膨胀聚合物 N- 乙烯内酰胺;聚环氧乙烷-聚氧丙烯胶;角豆树胶;聚丙烯酰胺;聚酯胶;polyuria 胶;聚醚胶;聚酰胺胶;聚纤维素胶;聚树胶;最初干的水凝胶,其吸取和吸收水,其透过玻璃质的水凝胶并降低玻璃温度;等等。

[0118] 其它渗透聚合物的代表是形成水凝胶的聚合物,如 Carbopol™。酸性羧基聚合物,与聚烯丙基蔗糖交联的丙烯酸聚合物,也称作羧聚亚甲基,以及具有 250000 至 4000000 分子量的羧乙烯基聚合物;Cyanamer™ 聚丙烯酰胺;交联的水胀溶性茛马来酐聚合物;具有 80000 至 200000 分子量的 Good-rite™ 聚丙烯酸;具有 100000 至 5000000 分子量且更高的 Polyox™ 聚环氧乙烷聚合物;淀粉接枝共聚物;Aqua-Keeps™ 丙烯酸酯聚合物多糖,其含缩合蔗糖单位,如二酯交联的聚 gluran;等等。代表的形成水凝胶的聚合物在以下现有技术中是已知的:美国专利 No. 3865108、No. 4002173、No. 4207893;和 Chemical RubberCo., Cleveland, Ohio 出版的 Scott 和 Roff 的 Handbook of Common Polymers。含水活化层的渗透聚合物的量为约 5% 至 100%。

[0119] 其它制品中的可扩展的层可包括有效渗透化合物,其包含无机或有机化合物,显示出沿半透膜的渗透压梯度,能抗外部流体。有效渗透化合物,如渗透聚合物,将流体吸入渗透系统,因而使可用的流体向后推内壁,即在一些具体实例中,软或硬胶囊的屏障层和/或膜从剂型中推动活性剂。有效渗透化合物也称作有效渗透溶质,且也为渗透剂。有用的有效渗透溶质包括硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂、磷酸钾、甘露醇、尿素、肌糖、琥珀酸镁、酒石酸、碳水化合物,如棉子糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨醇及其混合物。渗透剂的量为层重量的约 5% 至 100%。可扩展的层任选包含渗透聚合物和渗透剂,渗透聚合物和渗透剂的总量等于 100%。有效渗透溶质是现有已知的,如在美国专利 No. 4783337 中所述的。

[0120] 保护性内层、内壁 90 可透过流体,使之进入膜 20 限定的小室。壁 90 提供润滑功能,利于第一药物层 30、第二药物层 40 和推进层 50 向出口 60 的移动。壁 90 可由亲水材料和赋形剂形成。壁 90 促进药物组合物从小室中释放并在递送结束时,尤其在分散期间分散的浆液、悬浮剂和溶剂很粘的时候,减少保留在小室中的残留药物组合物的量。在有疏水剂并无内壁的剂型中,在完成递送后,观察到了大量残余的药物留在器件中。在一些情况下,在释放率测试了 24 小时后,20% 或更大的量留在剂型中。尤其在活性化合物成本高的情况下,该改进带来实质的经济上优势,由于其不必在药物层装载大量药物以保证所需递送的

最小药物量。内膜 90 可形成为压缩核芯外的包衣。

[0121] 壁 90 通常 0.01 至 5mm 厚,更通常 0.5 至 5mm 厚,其包括选自如下的成员:水凝胶、明胶、低分子量聚环氧乙烷,如少于 100000MW,羟烷基纤维素,如羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基异丙基纤维素、羟基丁基纤维素和羟基苯基纤维素,和羟烷基烷基纤维素,如羟基丙基甲基纤维素,及其混合物。羟烷基纤维素含数均分子量为 9500 至 1250000 的聚合物。如,数均分子量为 80000 至 850000 的羟基丙基纤维素是有用的。壁 90 通过上述材料在水溶剂或惰性有机溶剂中形成的常规溶液或悬浮液来制备。

[0122] 优选的壁 90 材料包括羟基丙基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、聚维酮 [聚(乙烯吡咯烷酮)]、聚乙二醇及其混合物。

[0123] 最优选的是羟基丙基纤维素和聚维酮的混合物(其在有机溶剂中制备,尤其是有机极性溶剂,如有 1-8 个碳原子的低级醇,优选乙醇)、羟基乙基纤维素和羟基丙基甲基纤维素的混合物(其在水溶液中制备)、和羟基乙基纤维素和聚乙二醇的混合物(其在水溶液中制备)。最优选,壁 90 包括在乙醇中制备的羟基丙基纤维素和聚维酮的混合物。

[0124] 优选壁 90 包括约 50%至约 90%的平均分子量为约 80000 的羟基丙基纤维素(其被定义为 EF)和约 10%至约 50%的聚乙烯吡咯烷酮(其被称作 K29-32)。

[0125] 通常,用在压缩核芯上的壁 90 的重量与壁 90 的厚度和残留在如本文所述的释放率测试中的剂型中药物相关。如在生产操作中,壁 90 的厚度通过控制包衣操作中所添加的壁 90 的重量来控制。

[0126] 当壁 90 形成为子层,即包衣在包括第一药物层、第二药物层和推进层之一或全部的成片的组合物上,壁 90 可通过压片过程而填充入核芯上形成的不规则表面中。在分散药物期间,得到的光滑外表面使包衣的组合物核芯和半透膜之间容易滑动,使得在完成用药时器件中残留较少数量的药物组合物。当壁 90 由胶形成材料制成时,在应用环境中与水的接触容易形成胶或胶样内层,其粘性可促进并增强膜 20 和药物层 30 和药物层 40 之间的滑动性。

[0127] 除了出口之外,锅包衣可方便地用于提供完整的剂型。在锅包衣系统中,也可以通过将合适膜组合物连续喷在压缩的含药物层、任选的屏障层和推进层的三层或多层核芯上,接着在旋转锅中旋转,由此来根据情况沉积用于壁或膜的壁形成组合物。因为其可在商业规模上使用,所以可使用锅包衣器。可用其他技术来包衣压缩的核芯。一旦包衣好,在强迫通风炉中或在控温湿炉中干燥膜,去除剂型中的生产用溶剂。通常根据可用的设备、周围条件、溶剂、包衣物、包衣厚度等来选择干燥条件。

[0128] 也可用其他包衣技术。如,利用空气悬浮过程技术来形成剂型的膜或壁。该过程包括在气流中悬起并翻动压缩核芯和半透膜形成组合物,直到膜涂到核芯上。空气悬浮过程适于独立形成剂型的膜。空气悬浮过程在美国专利 No. 2799241 ;J. Am. Pharm. Assoc., 第 48 卷, pp. 451-459(1959);及,同上,第 49 卷, pp. 82-84(1960) 中有描述。也可用 Wurster[®] 空气悬浮包衣器来包衣剂型,如利用氯仿甲醇作为共溶剂来制备膜形成材料。可用 Aeromatic[®] 空气悬浮包衣器来使用共溶剂。

[0129] 在具体实例中,如图 2 所示,本发明持续释放剂型带有至少一个出口 60。出口 60 与压缩核芯一起操作来从剂型中统一释放药物。在制备剂型期间或在应用流体环境中由剂型递送药物期间可提供出口。

[0130] 在剂型药物层末端钻一个或多个出口,并可任选水溶性外层,其可着色

[0131] (如, Opadry 着色层)或澄清(如 Opadry Clear[®]),其包衣在剂型上以提供成型剂型。

[0132] 出口 60 可包括由物质或聚合物形成或成型的开口,所述物质或聚合物可由外膜腐蚀、溶解或裂解,从而形成出口。物质或聚合物可包括如,半透壁中的可腐蚀的聚(乙醇)酸或聚(乳)酸;凝胶状丝;可用水去除的聚(乙烯醇);可裂解的化合物,如可用流体去除的孔形成物,其选自无机和有机盐、氧化物和碳水化合物。

[0133] 通过裂解选自以下的物质来形成一个出口、或多个出口来提供统一释放尺度的孔-出口:山梨醇、乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、塔罗糖、氯化钠、氯化钾、柠檬酸钠和甘露醇。

[0134] 为从剂型中统一计量释放药剂,出口可以是任何形状,如圆形、三角形、方形、椭圆形等。持续释放剂型可在持续释放剂型的空间分离的环境中或一个或多个表面上构建有一个或多个出口。

[0135] 钻,包括机械和激光钻,钻透半透膜来形成出口。该出口和用于形成该出口的设备在以下文献中有公开:Theeuwes 和 Higuchi 的美国专利 No. 3916899 和 Theeuwes 等的美国专利 No. 4088864。目前优选使用两个等直径的出口。在优选的具体实例中,如存在,则出口 60 穿透子层 90 到药物层 30。

[0136] 通过标准方法制备据图 1 所示实例的剂型。如,通过湿法造粒技术制备剂型。在湿法造粒技术,用有机溶剂(如变性无水乙醇)混合药物和载体,来作为造粒流体。剩余成分可溶于造粒流体中,如上述溶剂,该后者制备的湿混合物缓慢加到药物中,在混合器中持续混合。加入造粒流体直到产生湿混合物,然后将该湿混合物通过预先确定的筛子加到炉托盘上。在 24°C 至 35°C 在加压空气炉中干燥混合物 18 至 24 小时。然后过筛干燥的颗粒。

[0137] 接着,硬脂酸镁或其他合适的润滑剂加到药物颗粒中,并将颗粒放入罐形球磨机中并在罐形球磨机上混合 10 分钟。如在 Manesty[®] 挤压器或 Korsch LCT 挤压器中,将组合物压成层。对于三层核芯,药物层组合物和推进层组合物的颗粒或粉顺序被加到合适大小的模具中,对每个头两层进行中间压缩步骤,接着在将最后一层加入模具后进行最后压缩步骤,以形成三层核芯。中间压缩通常在约 50-100 牛顿的力下进行。最终阶段压缩通常在 3500 牛顿或更大的力下进行,通常为 3500-5000 牛顿。将压缩的核芯加到干燥压力包衣机(coater press)中,如 Kilian[®] 干燥压力包衣机,接着用上述膜材料包衣。

[0138] 在另一个具体实例中,混合药物和含药物层的其他成分,并压在固体层中。该层具有的尺寸对应于剂型中占有的层内部面积尺寸,该尺寸也包括对应于推进层的尺寸,以形成其中的接触排列。药物和其他成分也可用溶剂混合,并通过常规方法混在固体或半固体形式中,如通过球磨、研光、搅拌或旋转研磨,然后压成预选的形状。如果包括的话,则接着将渗透聚合物层以相似方式与药物层接触。药物制剂和渗透聚合物层的成层可通过常规两层压制技术来完成。类似过程可接着用于制备三层核芯。然后压缩核芯可用上述壁材料和半透膜材料包衣。

[0139] 可用的另外的制造过程包括在流化床造粒器中混合每层的粉状成分。在造粒器中干混粉状成分后,造粒流体(如在水中的聚(乙烯吡咯烷酮))喷在粉末上。然后在造粒器

中干燥包衣的粉末。加入造粒流体同时,该方法使所有出现在其中的成分形成颗粒。干燥颗粒后,用混合器,如 V-混合器或手提混合器,将润滑剂(如硬脂酸或硬脂酸镁)混入颗粒。然后以上述方式压颗粒。

[0140] 适于制造剂型成分的示例性的溶剂包括含水的或惰性的有机溶剂,其不损害系统中所用的材料。溶剂广泛包括:含水溶剂、醇、酮、酯、醚、脂肪族碳水化合物、卤化溶剂、环脂肪族、芳香族、杂环溶剂及其混合物。典型的溶剂包括,丙酮、二丙酮醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、甲基丙基酮、正己烷、正庚烷、乙二醇单乙基醚、乙二醇单乙基乙酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、四氯化碳硝基乙烷、硝基丙烷四氯乙烷、乙醚、异丙基醚、环己烷、环辛烷、苯、甲苯、石脑油、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、水、含无机盐,如氯化钠、氯化钙等的含水溶剂,及其混合物,如丙酮和水、丙酮和甲醇、丙酮和乙醇、二氯甲烷和甲醇、和二氯乙烷和甲醇。

[0141] 本发明实践中的一个重要考量是要通过剂型递送的鸦片样物质的物理状态。在某些具体实例中,鸦片样物质成糊状或呈液态。在这种情况下,固体剂型不适用于本发明的实践。应该替换使用能用于递送物质的糊状或呈液态的剂型。

[0142] 本发明提供物质的液体制剂,其和口服渗透装置一起使用。递送液体制剂的口服渗透装置和使用其的方法是现有已知的,如以下 ALZA 公司拥有的美国专利 6419952、6174547、6551613、5324280、4111201 和 6174547 所描述和要求保护的。利用口服渗透装置以上升的释放率递送治疗剂的方法可在国际申请 W098/06380、W098/23263、和 W099/62496 中找到。

[0143] 用于本发明的示例性的液体载体包括亲脂溶剂(如油和脂)、表面活性剂和亲水溶剂。如,示例性的亲脂溶剂包括但不限于 Capmul PG-8, CaprolMPG0, Capryol 90, Plurol Oleique CC 497, Capmul MCM, Labrafac PG, N-癸醇, Caprol 10G100, 油酸, 维生素 E, Maisine 35-1, Gelucire 33/01, Gelucire 44/14, 月桂醇, Captex 355EP, Captex 500, Capylic/Caplic 甘油三酯, Peceol, CaprolET, Labrafil M2125CS, Labrafac CC, Labrafil M 1944 CS, Captex 8277, Myvacet 9-45, 异丙基 Nyrystate, Caprol PGE 860, 橄榄油, Plurol Oleique, 花生油, Captex 300Low C6, 和羊蜡酸。

[0144] 如,示例性的表面活性剂包括但不限于维生素 E TPGS, Cremophor (EL, EL-P 和 RH40 级), Labrasol, 吐温 (20、60、80 级), Pluronic (L-31, L-35, L-42, L-64 和 L-121 级), Acconon S-35, Solutol HS-15 和 Span (20 和 80 级)。如,示例性的亲水溶剂包括但不限于异山梨醇、二甲醚、聚乙二醇 (300、400、600、3000、4000、6000 和 8000 级 PEG) 和丙二醇 (PG)。

[0145] 熟练技术人员会明白,本发明中可使用任何含足够溶于液体载体中的鸦片样物质剂的制剂,用于向患者给药并用在渗透体中。在本发明一个示例性的具体实例中,液体载体是 PG, Solutol, Cremophor EL 或其组合。

[0146] 根据本发明的液体制剂也可包括如额外的赋形剂,如抗氧化剂、渗透增强剂等。抗氧化剂用于减慢或有效停止任何胶囊中存在的材料自然氧化的速率。有代表性的抗氧化剂包括:抗坏血酸; α 生育酚;抗坏血酸棕榈酸酯;抗坏血酸盐;异抗坏血酸盐;丁基羟基茴香醚;丁基羟基甲苯;nordihydroguaiaretic 酸;大蒜酸的酯,其含至少 3 个碳原子,含选自如下的成员:丙基没食子酸酯、辛基没食子酸酯、癸基没食子酸酯、癸基没食子酸;6-乙氧

基-2,2,4-三甲基-1,2-二氢-guinoine ;N-乙酰-2,6-二-叔-丁基-对-氨基苯酚 ;丁基酪氨酸 ;3-叔丁基-4-羟基茴香醚 ;2-叔丁基-4-羟基茴香醚 ;4-氯-2,6-二叔丁基苯酚 ;2,6-二叔丁基对-甲氧基苯酚 ;2,6-二叔丁基对-甲酚 ;聚抗氧化剂 ;抗坏血酸、异抗坏血酸和抗坏血酸乙酯的三羟基丁内-苯基酮生理上可接受的盐 ;抗坏血酸钙 ;抗坏血酸钠 ;亚硫酸氢钠 ;等等。如,用于本发明的抗氧化剂的量为腔中存在组合物总重量的约 0.001%至 25%。抗氧化剂在现有技术美国专利 No. 2707154、3573936、3637772、4038434、4186465 和 4559237 中是已知的,每篇文献全文均纳入本文参考。

[0147] 本发明液体制剂包括渗透增强剂,使药物在应用环境中容易吸收。如,这种增强剂能打开胃肠道中的所谓“紧密节点”或修改细胞成分的效应,如 p-糖蛋白等。合适的增强剂包括如下酸的碱金属盐:水杨酸,如水杨酸钠,辛酸或癸酸,如辛酸钠或癸酸钠,等。增强剂包括如胆汁盐,如去氧胆酸钠。各种 p-糖蛋白调节剂在美国专利 No. 5112817 和 5643909 中有描述。各种其他吸收增强化合物和材料在美国专利 No. 5824638 中有描述。增强剂可单独或与其他增强剂混合使用。

[0148] 在某些具体实例中,本发明的物质以自乳化制剂来给药。像其他液体载体,表面活性剂用于防止凝聚,减少成分间的表面张力,增强成分的自由流动,并降低成分滞留在剂型中的可能性。本发明的乳剂包含能进行乳化的表面活性剂。除了以上列出的表面活性剂,示例性的表面活性剂也包括:含 9 至 15 摩尔的环氧乙烷的聚环氧乙烷化的蓖麻油,含 20 摩尔的环氧乙烷的聚环氧乙烷化的山梨聚糖单棕榈酸酯、单和三硬脂酸酯,含 4 摩尔的环氧乙烷的聚环氧乙烷化的山梨聚糖单硬脂酸酯,含 20 摩尔的环氧乙烷的聚环氧乙烷化的山梨聚糖三油酸酯,聚环氧乙烷月桂醚,含 40 至 50 摩尔的环氧乙烷的聚环氧乙烷化的硬脂酸,含 2 摩尔的环氧乙烷的聚环氧乙烷化的硬脂醇和含 2 摩尔环氧乙烷的聚环氧乙烷化油醇。表面活性剂可得自 Atlas Chemical Industries。

[0149] 本发明的药物乳化制剂最初可包含油和非离子表面活性剂。乳剂的油相包含任何药理学上可接受的油,其不与水混合。油可以是可食用的液体,如不饱和脂肪酸的非极性酯,这些酯的衍生物,或这些酯的混合物。油可以是植物、矿物、动物或来自海洋的油。除了以上列出的表面活性剂,无毒油也可包括:花生油,棉子油,芝麻油,玉米油,杏仁油,矿物油,蓖麻油,椰子油,棕榈油,可可油,红花染料,16 至 18 个碳的甘油单和二酯的混合物,不饱和脂肪酸,椰子油中分馏的甘油三酯,从短链 10 至 15 个碳原子的脂肪酸中分馏的甘油三酯液体,乙酰化的甘油单酯,乙酰化的甘油二酯,乙酰化的甘油三酯,油酸甘油酯(也称为三油酸甘油酯),甘油棕榈酸酯(也称为甘油三棕榈酸酯),硬脂酸甘油酯(也称为三硬脂酸甘油酯),月桂酸己酯,油酸油醇酯,天然油的醚醇解的乙氧化甘油,带有 13 个分子的环氧乙烷的支化脂肪酸,以及油酸癸酯。乳化制剂中的油或油衍生物的浓度为约 1wt%至约 40wt%,乳化制剂中的所有成分的 wt%等于 100wt%。油公开于 Mark Publishing Co. 出版的 Remington 的 Pharmaceutical Sciences,17 版, pp. 403-405(1985), Van Nostrand Reinhold Co, 出版的 Van Nostrand Reinhold 的 Encyclopedia of Chemistry,4 版, pp. 644-645(1984),以及美国专利 No. 4259323 中。

[0150] 根据治疗情况和所需给药周期,如每 12 小时,每 24 小时等,纳入本发明剂型中的鸦片样物质的量一般为组合物重量的约 10%至约 90%。根据所需给药的鸦片样物质的剂量,可给药一种或多种剂型。

[0151] 本发明渗透剂型有两种不同形式,软胶囊形式(如图3所示)和硬胶囊形式(如图4所示)。本发明所用的软胶囊优选其最终形式包含一片体。一片体胶囊是密封成的,将本文的药物制剂包在胶囊中。胶囊可由多种方法制成,包括平板方法、旋转模具方法、往复模具方法、和连续方法。平板方法的实例如下。平板过程是用一套模具。制备胶囊的薄层形成材料的保暖薄片放置在较低的模具上,制剂浇在其上。薄层形成材料的第二薄片放置在顶层模具下的制剂之上。在加热或不加热的条件下,模具置于压力下并施压,形成单位胶囊。用溶剂洗胶囊,从胶囊外去除多余制剂,用半透壁将空气干燥的胶囊制成胶囊。旋转模具过程用两个连续的胶囊薄层形成材料的薄膜,在一对旋转模具和注射楔之间使之收拢。在双重同时操作中,该方法进行填充并封成胶囊。在该方法中。胶囊薄层形成材料的薄膜绕在导向辊上,然后在注射楔和旋转模具间下降。

[0152] 重力使胶囊化的制剂流入正向配置泵中。泵通过注射楔量度制剂并进入旋转模具间的薄层中。楔底部包括小开口,沿着旋转模具的模具袋排列。对泵送的制剂施压,使薄片进入模具袋,这时胶囊大概是半封闭的,其中胶囊同时填充、成形、密封并从薄层形成材料的薄片上切下。通过在旋转模具上用机械压并通过加热楔边薄层形成材料的薄片,由此来密封胶囊。制备后,填充制剂的胶囊在加压空气中干燥,就囊化形成半渗透的薄膜。

[0153] 往复模具方法通过在一套垂直模具间两个形成胶囊薄层材料的薄膜来制造胶囊。模具关闭、开启、和关闭作为连续的垂直平板沿着薄膜形成一排一排的囊。用本发明的制剂填充该囊并当该囊移过模具时,对它们密封、成型,并从移动薄膜上切下,成为充满制剂的胶囊。将半透胶囊形成薄层涂在其上以产生胶囊。该连续过程是一种制造系统,其也可使用旋转模具,而且除了将液体包成胶囊,还具有额外的特征,即该过程可向软胶囊中持续注入干粉状的活性试剂。连续过程注满的胶囊用半透多聚材料包成胶囊,产生胶囊。生产软胶囊的过程在美国专利 No. 4627850 和美国专利 No. 6419952 中有描述。

[0154] 本发明的剂型也可由可注塑组合物通过注塑技术制备。提供用于注塑入半透膜的可注塑组合物包括热塑聚合物、或该组合物含热塑聚合物和任选的注塑组分的混合物。用于本目的的热塑聚合物含具有低软化点的聚合物,如低于 200 摄氏度,优选在 40 摄氏度至 180 摄氏度的范围内。聚合物优选是合成树脂、加成多聚化的树脂,如聚酰胺,得自二环氧氧化物和初级链烷醇酰胺的树脂、甘油和邻苯二甲酸酐的树脂、聚甲烷、聚乙烯树脂、末端带有游离或酯化的羧基或羧基酰胺基团的聚合物树脂,如带有丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸酯、聚己内酯及其与二丙交酯、二乙交酯、戊内酯和癸内酯的共聚物,树脂组合物,其含有聚己内酯和聚环氧化物,以及树脂组合物,其含有聚己内酯、聚烷氧化物,如聚环氧乙烷、聚(纤维素),如聚(羟基丙基甲基纤维素)、聚(羟基乙基甲基纤维素)和聚(羟基丙基纤维素)。膜形成组合物包括任选的膜形成成分,如聚乙二醇、滑石粉、聚乙烯醇、乳糖、或聚丙烯吡咯烷酮。用于形成注塑聚合物组合物的组合物可含 100% 热塑聚合物。在另一个实施方案中,组合物含 10% 至 99% 热塑聚合物和 1% 至 90% 不同的聚合物,总和等于 100%。本发明也提供热塑聚合物组合物,其含 1% 至 98% 第一热塑聚合物、1% 至 90% 不同的第二聚合物和 1% 至 90% 不同的第三聚合物,总和等于 100%。

[0155] 有代表性的组合物含 20% 至 90% 热塑聚己内酯和 10% 至 80% 聚(环氧化物);组合物含 20% 至 90% 聚己内酯和 10% 至 60% 聚(环氧乙烷),成分之和等于 100%;组合物含 10% 至 97% 聚己内酯、10% 至 97% 聚(环氧化物)和 1% 至 97% 聚(环氧乙烷),所

有成分之和等于 100% ;组合物含 20%至 90%聚己内酯和 10%至 80%聚(羟基丙基纤维素),所有成分之和等于 100% ;以及组合物含 1%至 90%聚己内酯、1%至 90%聚(环氧乙烷)、1%至 90%聚(羟基丙基纤维素)和 1%至 90%聚(环氧乙烷),所有成分之和等于 100%。所述百分数是重量百分数 wt%。

[0156] 在本发明的另一个实施方案中,通过在常规的混合器中,如 Moriyama™ 混合器,在 65 摄氏度至 95 摄氏度下混合组合物,其含有 63wt% 聚己内酯、27wt% 聚环氧乙烷和 10wt% 聚乙二醇,由此可以来制备注塑以提供膜的组合物,其中各成分以如下添加顺序加入混合器,聚己内酯、聚环氧乙烷和聚乙二醇。在一个实施方案中,在旋转器中以 10 至 20rpm 的速度混合所有成分 135 分钟。接着,在 80 摄氏度至 90 摄氏度下将混合物加入 Baker Perkins Kneader™ 挤压机中,泵速 10rpm 而转动速度 22rpm,然后冷却至 10 摄氏度至 12 摄氏度,达到一致的温度。然后,冷却挤压过的组合物加入 Albe 制粒机中,在 250 摄氏度制成长度为 5mm 的球。接着在 200 华氏度至 350 摄氏度(93 摄氏度至 177 摄氏度)下将球装入注塑机 Arburg Allrounder™ 中,加热至熔融聚合组合物,以高压和高速将液体聚合组合物加入模具腔中,直到注满模具,含聚合物的组合物以预选的形状固化。注塑参数包括筒的 1 区至 5 区的带温度为 195 华氏度(91 摄氏度)至 375 华氏度(191 摄氏度)、注塑压为 1818bar、速度为 55cm³/s、以及模压温度为 75 摄氏度。注塑组合物和注塑方法在美国专利 No. 5614578 中有描述。

[0157] 或者可将胶囊方便地制成两部分,其中一部分(“盖”)滑过并盖在另一部分(“主体”)上,只要胶囊受到可扩展层的力可变形,并密封以防止液体、活性试剂从主体和盖压缩部分之间泄漏。两部分完全围绕包衣含液体、活性制剂的内腔,其可含有用的添加剂。在主体注入预选的制剂后,两部分可合在一起。通过滑动或将盖层压在主体层上,密封盖和主体,由此进行组装,从而完全围绕和包衣活性试剂制剂。

[0158] 软胶囊的壁厚度通常大于硬胶囊的壁厚度。如,软胶囊的厚度在 10-40 密耳的数量级上,通常是约 20 密耳,而硬胶囊的厚度在 2-6 密耳的数量级上,通常是约 4 密耳。

[0159] 在剂量系统的一个实施方案中,软胶囊可以是单个单位构型并可围绕有作为可扩展层的非对称水活化层。可扩展层一般是非对称的,较厚的部分远离出口。水活化层吸取和/或吸收外部流体时,其膨胀并向胶囊壁和任选的屏障层施加推进压力并从出口挤出活性制剂。非对称层的存在能确保从剂型中递送最大剂量的试剂,远离出入口的较厚的层部分膨胀并向出口移动。

[0160] 在另一个构型中,可以不连续部分的形式形成可扩展层,使之不完全包围任选的屏障层包衣的胶囊。可扩展层可以是单个元件,其形成以适合胶囊在接触面时的形状。通过成片以形成凹表面,其互补于屏障层包衣的胶囊的外表面,由此可方便地制造可扩展层。

[0161] 合适的工具,如产生常规成片压力的凸冲压机,可为可扩展层提供必要的互补形状。在该情况下,可扩展层被造粒并压缩,而不是形成包衣。可扩展层通过成片成形的的方法是公知的,如在美国专利 No. 4915949、5126142、5660861、5633011、5190765、5252338、5620705、4931285、5006346、5024842 和 5160743 中有描述。

[0162] 在一些实施方案中,可首先将屏障层涂在胶囊上,然后成片,可扩展层通过生物相容的粘合剂连于涂有障碍的胶囊上。合适的粘合剂包括如,淀粉糊、含水明胶溶液、含水明胶/甘油溶液、基于丙烯酸-乙烯醋酸的粘合剂,如 Duro-Tak 粘合剂(National Starch and

Chemical Company)、水溶性亲水聚合物的水溶液,如羟基丙基甲基纤维素、羟基甲基纤维素、羟基乙基纤维素等。然后用半透层包衣中间剂型。开口开在胶囊的边上或末端,对着可扩展层部分。但当扩展层吸流体时,其会膨胀。由于有半透层约束,膨胀时它会压缩包有障碍的胶囊并从胶囊内向应用环境挤出液体、活性制剂。

[0163] 硬胶囊通常由两部分组成,盖和主体,在较大的主体注入预选的合适制剂后,其可以合在一起。可通过滑动或将盖层压在主体层上实现,从而完全围绕包衣有用的试剂制剂。如,通过将不锈钢压模浸渍在含胶囊薄片形成材料的溶液的浴中,用该材料包衣模具,由此制备硬胶囊。然后在气流中回收、冷却并干燥模具。从模具上剥下胶囊并剪裁以产生带有内腔的薄片元件。密封盖在带有制剂的主体上的接合盖以相似方式制造。然后用半透薄片将封闭并注满的胶囊制成胶囊。半透薄片可应用于部分前或后的胶囊部分,并整合入最终的胶囊。在另一个实施方案中,硬胶囊可制造为每个部分在其开放的末端带有匹配的锁环,其能整合在一起并锁住重叠的盖和注入制剂后的主体。在该实施方案中,一对匹配的锁环形成盖部分和主体部分,这些环提供了将胶囊安全容纳在一起的锁闭方式。胶囊可用手工注入制剂,或它们可用机器注入制剂。在最终的生产中,用半透薄片,其可透过流体而基本不透过有用的试剂,来将硬胶囊制成胶囊。形成硬盖剂型的方法在美国专利 No. 6174547、美国专利 No. 6596314, 6419952 和 6174547 中有描述。

[0164] 硬和软胶囊可含有如,明胶;具有 15 至 30 毫泊的粘度和至多 150 克的毛坯强度的明胶;具有 160 至 250 毛坯值的明胶;含有明胶、甘油、水和二氧化钛的组合物;含有明胶、真曙红、氧化铁和二氧化钛的组合物;含有明胶、甘油、山梨醇、山梨酸钾和二氧化钛的组合物;含有明胶、阿拉伯树胶甘油和水的组合物;等等。用于形成胶囊膜的材料公开于美国专利 No. 4627850 和 4663148 中。或者,胶囊可由除了明胶之外的材料制成(如参见, BioProges plc 制造的产品)。

[0165] 例如,胶囊的大小通常为约 3 至约 22 量滴(1 量滴等于 0.0616ml),其形状为椭圆、长方形或其他。它们可以是标准的形状和各种标准的大小,通常命名为 (000)、(00)、(0)、(1)、(2)、(3)、(4) 和 (5)。最大的数值对应于最小的尺寸。也可用非标准的形状。对于软胶囊或硬胶囊,如果需要特定的应用,可使用非常规形状。

[0166] 本发明的渗透体可包含半透膜,其可透过外部生物流体并基本不透过鸦片样物质制剂。用于成膜的选择性渗透组合物基本上是不可腐蚀的,并在渗透系统存续期间不溶于生物流体。半透膜包含不伤害宿主、鸦片样物质制剂、渗透聚合物、渗透剂等的组合物。用作形成半透膜的材料在本文其它部分有披露。

[0167] 半透膜也可包含流量调节剂。用于流量调节剂的材料在本文其它部分有披露。可用于形成半透膜从而为半透膜带来可弯曲和可延伸性质的材料也在本文其它部分有披露。

[0168] 半透膜围绕并形成了一个室,含有一或多层,其中之一是可扩展层,在一些实施方案中,其可含有渗透试剂。该可扩展层的组合物在本文其它部分有披露。

[0169] 在某些固体和液体的实施方案中,剂型可进一步包含屏障层。在一些实施方案中,并在递送活性制剂期间,屏障层可受可扩展层施力而变形,而且将会不透过(或少透过)存在于可扩展层、液体活性制剂和应用环境中的流体和材料。如果不损害活性制剂的递送率,则可允许某种程度的屏障层渗透性。可是优选在递送活性制剂期间,屏障层完全不能通过它传送剂型和应用环境中的流体和材料。屏障层受可扩展层施力而变形,从而压缩胶囊从

出口挤出液体、活性制剂。在一些实施方案中,屏障层变形到一种程度,使之将可扩展层和半透层间形成出口的区域密封。在该方式中,屏障层变形或流变到有限的程度来密封最初形成开口时可扩展层和半透层暴露的区域,如通过钻等,或在最初操作阶段。密封时,液体渗透进可扩展层的唯一路径是穿过半透层,而且没有回流液体通过开口进入可扩展层。

[0170] 形成屏障层的合适材料包括如,聚乙烯、聚苯乙烯、乙烯-醋酸乙烯共聚物、聚己内酯和 Hytrel™ 聚酯合成橡胶(杜邦)、醋酸纤维素、醋酸纤维素仿橡胶(如美国专利 No. 5024842 所述)、醋酸纤维素丙酯、醋酸纤维素丁酯、乙基纤维素、乙基纤维素仿橡胶(如 10Colorcon, West Point, Pa 所供应的 Surelease™ 或 FMC 公司,费城, Pa. 所供应的 Aquacoat™)、硝基纤维素、聚乳酸、聚-乙醇酸、聚乳酸乙醇酸共聚物、胶原、聚乙烯醇、聚醋酸乙烯酯、聚乙烯烯基醋酸酯、聚乙烯对苯二甲酸、聚丁二烯苯乙烯、聚异丁烯、聚异丁烯异丙烯共聚物、聚乙烯氯、聚亚乙烯基氯-乙烯氯共聚物、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基异丁烯酸酯和乙基丙烯酸酯的共聚物、丙烯酸酯橡胶(如 RohmPharma, Darmstadt, 德国所供应的 Eudragit™)、聚丙烯、环氧丙烷和环氧乙烷的共聚物、环氧丙烷环氧乙烷嵌段共聚物、乙烯乙醇共聚物、聚砜、乙烯乙醇共聚物、聚亚二甲苯、聚烷氧基硅烷、聚二甲基硅氧烷、聚乙二醇-硅酮合成橡胶、电磁辐射交联的丙烯酸、硅酮、或聚酯、热交联的丙烯酸、硅酮、或聚酯、丁二烯苯乙烯橡胶、及以上混合物。

[0171] 优选的材料可包括,醋酸纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基甲基丙烯酸酯和乙基丙烯酸酯的共聚物和丙烯酸酯橡胶。优选的共聚物包括聚(丁基甲基丙烯酸酯)、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯)1:2:1,150000,其以商标 EUDRAGIT E 销售;聚(丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸甲酯)2:1,800000,其以商标 EUDRAGIT NE 30D 销售;聚(甲基丙烯酸,甲基甲基丙烯酸甲酯)1:1,135000,其以商标 EUDRAGIT L 销售;聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯)1:1250000,以商品名 EUDRAGITL 销售;聚(甲基丙烯酸,甲基丙烯酸甲酯)1:2135000,以商品名 EUDRAGITS 销售;聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、三甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯氯化物)1:2:0.2,150,000,以商品名 EUDRAGIT RL 销售;聚(丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸甲酯,三甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯氯化物)1:2:0.1,150000,其以商标 EUDRAGIT RS 销售。在每个情况下,比率 x:y:z 表示单体单位的摩尔比例,而最后数字是聚合物的平均分子量数字。特别优选含增塑剂的醋酸纤维素,如乙酰三丁基柠檬酸酯和乙基丙烯酸酯甲基甲基丙烯酸酯共聚物,如 EudragitNE。

[0172] 用作屏障层的前述材料可配以增塑剂,来使屏障层适宜变形,从而可扩展层施加的力将压塌屏障层所形成的小室来分配液体、活性制剂。典型的增塑剂例子如下:多羟基醇、三醋精、聚乙二醇、甘油、丙二醇、醋酸酯、甘油三醋酸酯、三乙基柠檬酸酯、乙酰三乙基柠檬酸酯、甘油酯、乙酰化的单甘油酯、油、矿物油、蓖麻油等。根据材料的重量,以 10-50 重量百分比将增塑剂混入材料中。

[0173] 可通过常规包衣方法,如美国专利 No. 5324280 所述的,来使用各种形成屏障层、可扩展层和半透层的层。尽管示例和描述的屏障层、可扩展层和半透层适合作为单层,但这些层的每一个都可以由多层组成。如为了特别的应用,希望用第一层材料包衣胶囊,从而使具有屏障层渗透性质的第二层更容易包衣。在该情况下,第一和第二层含屏障层。相似考虑可应用于半透层和可扩展层。

[0174] 通过机械钻、激光钻、腐蚀可腐蚀的元件、提取、溶解、破裂、或从组合物壁中流出

通道,均可形成出口。如美国专利 No. 4200098 所述,出口可以是孔,其通过从膜或层中流掉山梨醇、乳糖等来形成。该专利公开了孔径大小受控的孔,其通过溶解、提取、或从壁中流出材料(如从醋酸纤维素中流出山梨醇)来形成。激光钻的优选形式为应用脉冲激光,从组合物膜中加速去除材料,直至所需深度,从而形成出口。

[0175] 图 5A-5C 显示另一个示例性的剂型,其是现有已知的并在美国专利 No. 5534263、5667804 和 6020000 中有描述。简而言之,图 5A 显示了在胃肠道中消化前的剂型 80 的剖面图。剂型包括含本发明物质的圆柱状基质 82。基质 82 的末端 84、86 优选是圆的和凸的形状,以此保证容易消化。带 88、90 和 92 环绕圆柱状基质,其由相对不溶于水环境中的材料形成。合适材料在上述专利和本文其他部分中有描述。

[0176] 如图 5B 所示,剂型 80 消化后,带 88、90、92 之间的基质 82 区域开始腐蚀。基质的腐蚀使本发明物质释放到胃肠道的流体环境中。如图 5C 所示,剂型连续穿过胃肠道时,基质持续腐蚀。这里,腐蚀基质到一定程度,剂型破成 3 片 94、96、98。腐蚀持续到每片基质部分完全腐蚀。之后从胃肠道中排出带 94、96、98。

[0177] 其它从口服剂型中实现持续释放药物的方法是现有已知的。例如,已知有分散系统,如贮体和基质体,溶解系统,如胶囊溶解系统(包括如,“少时丸”)和基质溶解系统,分散/溶解组合系统和离子交换树脂系统,其在 Remington 的 *Pharmaceutical Sciences*, 1990 版, pp. 1682-1685 中有描述。根据这些其他方法制得的剂型包括在本文公开的如下程度范围内:本文以及在权利要求中限定的药物释放特征和/或血浆浓度特征从文字上或等价地描述了这些剂型。

[0178] 在本发明方法其它具体实例中,通过使用肠溶衣,限定的持续释放剂型可防止胃肠道中乙醇的作用。醇,尤其是乙醇,倾向于在上胃肠道(尤其是胃)中被吸收。因此,通过阻止药物最初在上胃肠道中释放,肠溶衣的应用可缓和联合给药的醇对发明的持续释放剂型的影响。

[0179] 在优选的具体实例中,肠溶衣含肠聚合物。优选肠聚合物不迅速溶于乙醇,但可以非常慢地膨胀或溶解。其他聚合物或材料可同肠聚合物混合,只要添加它们不减弱肠溶衣在乙醇中的表现。在某些具体实例中,选择可同肠聚合物混合的聚合物或材料来增强肠聚合物在醇水溶液中的性能。如,在具体实例中,在醇水溶液中几乎无或无溶胀/溶解性的聚合物或材料同肠聚合物可很好地混合。需要增塑剂,如 1-20%水平的 PEG6000,来防脆性。适合用于本发明的肠聚合物包含醋酸邻苯二甲酸纤维素,如那些由 Eastman Chemical 制造的。在某些具体实例中,通过溶剂系统,如丙酮或丙酮/乙醇混合物,或通过水分散作用,可制备肠聚合物。在一些情况下,利用压缩压模技术来制备肠溶衣。

[0180] 在本发明的其它具体实例中,非肠聚合物可用于包衣持续释放剂型,并因而降低醇诱导的剂量突然释放的可能性,特别是乙醇诱导的剂量的突然释放。在具体实例中,可用 Eudragit® RS 100 和 Eudragit® RL100。这些聚合物据报道不溶于水,并缓慢溶于乙醇/水混合物。据报道,它们分别带来低和适度的水渗透性。为了用于持续释放片基质,这些会是在水和在乙醇/水混合物中合理有效的限制速率的薄膜。这种结构可根据可控分散释放原理来运行。这些薄膜通常通过水分散作用制造并配有增塑剂,如柠檬酸三乙酯,和抗黏附剂,如滑石粉。在另一具体实例中,可用含有 24-28%乙酰基的醋酸纤维素。该材料据报道溶于水并较不溶于乙醇/水混合物,因而在剂型和醇(尤其是乙醇)联合给药的时候,可

降低醇诱导的剂量突然释放的可能性。非肠聚合物可以是溶液,其利用压缩压模技术包衣或应用。

[0181] 在具体实例中,本发明方法的持续释放剂型可以是基质剂型。基质剂型通常包含胶成分、控制最初破裂的疏水赋形剂、药物、和稀释剂。通常,根据剂型总干重,胶成分为20-60wt%而且疏水赋形剂为5-20wt%。这些剂型可通过造粒或混合干燥并压成片来制备。或者,将制剂热熔压成可切割的条状并注入胶囊,由此产生本发明的剂型。

[0182] 合适的胶成分包括:

[0183] 1. 为获得理想的胀溶和粘性的不同级别的HPMC(K4M, K100, E5)的混合物。HPMC不溶于乙醇,因而可预计在醇/水中比在水中释放得更慢。可加入HPC(来自Hercules-Aqualon的Klucel®)来阻止水合率。

[0184] 2. 不同级别的聚环氧乙烷(可得自Dow Chemical的Polyox®)的混合物。Polyox在醇/水中比在水中溶胀少得多。建议的级别为POLYOX WSR-205NF, WSR-1105 NF, WSR N-12K NF, WSR N-60K NF, WSR-301 NF, WSR-303 NF, WSR 凝结剂NF。这些通常含有20-55%的制剂。

[0185] 3. NaCMC(羧甲基纤维素钠)不溶于乙醇,因而可能较不容易在乙醇/水混合物中发生剂量突然释放。

[0186] 4. 褐藻酸不溶于乙醇,在水中溶胀,因而可预计在乙醇/水中溶胀得较少。

[0187] 5. 黄原胶和瓜耳胶基质

[0188] 6. 聚乙烯醇据报道溶于水,但不溶于乙醇。

[0189] 由于低乙醇溶解性,以下用于控制破裂的疏水赋形剂在乙醇/水混合物中等效或更有效;

[0190] 1. MC(得自Dow Chemical的甲基纤维素, Methocel-A Premium®)

[0191] 2. 棕榈酰硬脂酸甘油酯(Precirol® AT0-5, Gattefosse)

[0192] 3. 山嵛酸甘油酯(Compritol® 888-AT0, Gattefosse)

[0193] 4. 硬脂酸钙

[0194] 5. 蜡

[0195] 6. 植物和矿物油

[0196] 7. 脂肪族醇

[0197] 8. 聚己内酯

[0198] 9. PLGA

[0199] 10. 松香

[0200] 在具体实例中,疏水赋形剂包含疏水赋形剂,其熔点大于或等于约55摄氏度。该疏水赋形剂包括但不限于,白石蜡、硬脂醇、蜂蜡、Lubritab®(植物油)、松香、巴西棕榈蜡、和氢化蓖麻油。

[0201] 用于基质制剂中的稀释剂或填充料通常不显著影响释放曲线。可是,在存在醇的情况下小心选择这些赋形剂,稀释剂可显著影响受控释放基质中的起始和释放曲线。在具体实例中,选择有益的稀释剂,其在醇水溶液中比在水中有更低的溶解度,从而使核芯水化,因此在醇水溶液环境中限制药物溶解。在优选的具体实例中,有用的稀释剂包括甘露

醇。

[0202] 较不优选以下疏水赋形剂用于本发明中：

[0203] 1. EC(来自Dow Chemical的乙基纤维素)通常被使用,但其溶于乙醇。

[0204] 2. 氢化聚氧 60 蓖麻油。

[0205] 美国专利 No. 5871778 和 5656299 披露持续微球制剂在向患者给药时具有几乎为零级的活性成分释放率。美国专利 No. 5654008、5650173、5770231、6077843、6368632 和 5965168 披露持续释放微粒组合物及其用于活性试剂的可控递送。

[0206] 在另一个具体实例中,渗透颗粒可用于本发明的实践中。将鸦片样物质 Wurster-包衣在极上品的有足够渗透活性的种子或其他物质上。然后,通过另一个 Wurster-包衣过程将半透膜包上去。对于后者,在包衣的不同时间或阶段去除产品,从而获得一系列包衣厚度。水化时,将系统放入水中,由于渗透压作用而破裂释放出药物。每个颗粒上的破裂时间与膜厚度成比例。这些颗粒可任选包括一些而没有任何能作为瞬时释放成分的半透涂层,这些颗粒可装入胶囊以形成本发明的持续释放剂型的具体实例。

[0207] 如果利用渗透颗粒装载的药物太有限,则然后可用挤压-团成球状技术产生颗粒。该方法的优点是更多药物可整合进颗粒,有一个较少的包衣过程。优选的用于挤压-团成球状技术的载体可包括但不限于,PLGA R208、松香、和其他高分子量材料。也可用其他生产颗粒技术,如包衣不含药物的核芯。含药物的颗粒可选地可用不对水呈现半透性的薄膜包衣,并通过联合分散和渗透来控制释放。在具体实例中,硬化剂和/或疏水材料可整合进持续释放剂结构中,来防止醇诱导的剂量突然释放。优选硬化剂和/或疏水材料包括但不限于,脂肪醇、蜡、油和生物可降解材料;更优选这种材料包括但不限于,硬酯醇、巴西棕榈蜡、蓖麻蜡、和松香。

[0208] 在具体实例中,也可使用胃滞留系统。常规胃滞留系统根据其大小(即大于幽门口)和密度(轻于GI内容物而使之浮起)而实现胃滞留。系统可利用的聚合物包括但不限于,聚环氧乙烷(Polyox)、HPC、HPMC、聚维酮、CMC 钠、乙基纤维素等。疏水材料或蜡的加入可增进这些材料(其倾向于在醇水溶液中形成较弱的胶,因而可造成不令人满意的表现)的性能。可是,疏水材料可显著增加该胃滞留系统从胃进一步进入下游的风险。

[0209] 其他类型的胃滞留系统包括黏附的坚固框架和/或整体控制的释放部分。这些框架和/或整体控制的释放部分优选由对醇水溶液相对不敏感的材料组成,从而保持胃滞留和控制释放的性质。

[0210] 应认识到,本文中所述的剂型和制剂策略仅仅列举了大量要实现本发明物质给药的剂型。药学领域技术人员能鉴别出其他合适的制剂策略,尤其因为并非所有制剂策略都能用于所有鸦片样物质。本发明的实践中也可在普通技术人员的技术范围内进行优化。

[0211] IV. 实施例

[0212] 实施例 1:氢吗啡酮片剂,双层 16mg 系统

[0213] 发明的氢吗啡酮持续释放剂型被调节、设计并形成成为渗透药物递送体,其如下制备:首先,制备药物组合物。8.98kg 盐酸氢吗啡酮、2.2kg 被称为 K29-32 的聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)和 67.06kg 平均分子量 200000 的聚环氧乙烷加入到流体床造粒器的盆中。然后,6.0kg 被称为 K29-32 的并具有 40000 平均分子量的聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)溶于 54.0kg 水中以制备粘合剂溶液。通过喷雾 18.0kg 粘合剂溶液对干燥原料进行流化床造粒。

接着,在造粒机中干燥湿颗粒直到可接受的水含量,并用适合 7- 网孔筛的磨定径。然后将颗粒传到混合物中,与 16g 作为抗氧化剂的丁基化的羟基甲苯混合,并用 0.20kg 硬脂酸镁润滑。

[0214] 接着,如下制备推进组合物:24.0kg 氯化钠和 0.32kg 黑氧化铁利用带有 21- 网孔筛的 Quadro Comil 定径。筛出的材料、1.6kg 被称为 2910 的羟基丙基甲基纤维素和 51.44kg 平均分子量约 7000000 的聚环氧乙烷加入到流体床造粒器的盆中。然后,制备粘合剂溶液。然后,6.0kg 被称为 2910 的并具有 5cps 平均粘度的羟基丙基甲基纤维素溶于 54.0kg 水中以制备粘合剂溶液。通过喷雾 24.0kg 粘合剂溶液来将干燥的原料进行流化床造粒。接着,在造粒机中干燥湿颗粒直到可接受的水含量,并用适合 0.094 英寸的筛的磨来定径。然后将颗粒传到混合物中,与 40g 丁基化的羟基甲苯混合,并用 0.20kg 硬脂酸镁润滑。

[0215] 接着,氢吗啡酮药物组合物和推进组合物压进两层核芯中。首先,150mg 氢吗啡酮药物组合物加到模具腔中并进行预压,然后加入 130mg 推进组合物并将该层压进直径 11/32” 的、标准凹面的、双层排列中。

[0216] 双层排列用半透壁包衣。壁形成材料含 99% 被称为 398-10 的并具有 39.8% 平均乙酰基含量的醋酸纤维素、和 1% 被称为 3350 的并具有 3350 平均分子量的聚乙二醇。壁形成组合物溶于 96% 丙酮和 4% 水的混合物中,制成 6% 固体溶液。在平底锅涂布机中将壁形成组合物喷在双层排列之上和周围,直到每片用上了约 30mg 膜。

[0217] 穿过半透壁用激光钻出一个 0.64mm 的出口通道,使药物层与剂系统外部连通。在 45°C 和 45% 相对湿度下干燥 72 小时以去除残余的溶液。干燥后,在 45°C 和适宜湿度下干燥片剂 4 小时。

[0218] 实施例 2:体外释放研究 -16mg 氢吗啡酮

[0219] 用实施例 1 的氢吗啡酮片剂进行一系列溶解试验来评估醇对本发明的含 16mg 氢吗啡酮(为盐酸氢吗啡酮)的氢吗啡酮持续释放剂型的体外释放特征的影响。在含 0、4、20 和 40% 体积乙醇的水溶液中用 VII 型溶解浴测定 24 小时内盐酸氢吗啡酮的释放。

[0220] 实施例 1 的盐酸氢吗啡酮 16mg 片剂用来确定 0%、4%、20% 和 40% 乙醇中的释放率和积累释放曲线。从 0 月稳定时间点开始释放率结果用于 0% 乙醇(水)条件。利用从 0 月稳定延伸点开始的其他样品来产生 4%、20% 和 40% 乙醇条件的释放率。释放率条件如下:设备:USPVII 型;介质:含 0%、4%、20% 和 40% 体积乙醇的水溶液;体积:50mL;温度:37±0.5 摄氏度;时间点:2、4、6、8、10、12、14、16、18 和 24 小时。

[0221] 注意:小心操作使释放率介质蒸发最小化。对于前 6 个间隔和最后间隔(2-12 小时和 24 小时),在每次间隔前约 30 分钟加入释放率介质,并在每次间隔完成后立刻从释放率浴中取出释放率试管。对于间隔 14、16 和 18,同时将介质至于浴中,使释放率试管在浴中保持约 6 个半小时。

[0222] 介质制备如下:

[0223] 4% 体积乙醇:将 140mL 体积的纯乙醇(Sigma-Aldrich, 200 验证)加入到 3360mL 水中并混合均匀。

[0224] 20% 体积乙醇:将 700mL 体积的纯乙醇加入到 2800mL 水中并混合均匀。

[0225] 40% 体积乙醇:将 1400mL 体积的纯乙醇加入到 2100mL 水中并混合均匀。

[0226] 如下制备样品:混合后注射 4% 和 20% 乙醇中的样品溶液。进行快速研究以确证

该方法的准确度。用 20% 和 40% 乙醇稀释成两种在水中以不同浓度制备的标准品,并分别通过 HPLC 分析,评估 % 恢复和峰形状。由于在存在 40% 乙醇的条件下观察到样品的分离峰,而在其他样品溶液中没有观察到,40% 乙醇中的样品溶液需要进一步处理,而 4% 和 20% 乙醇中的样品溶液就如此注射。

[0227] 为避免分离峰,如下制备 40% 乙醇中的样品溶液:冷却至室温后,释放率试管中的溶液用 40% 乙醇水溶液调回 50ml 并混合均匀。然后将 2mL 体积的样品溶液加入到闪烁瓶中。用蒸发器 (SPD SpeedVac, SPD131DDA, RVT4104 Refrigerated Vapor Trap, OFP-400, Thermo Sawant) 在 45 摄氏度干燥蒸发样品溶液。2mL 体积的水加回闪烁瓶中并混合均匀。然后将样品溶液注射到 HPLC 上。

[0228] HPLC 条件

[0229] 柱:Varian Inertsil Phenyl-3, 5mm, 4.6×150mm

[0230] 流动相:35% 甲醇 65% 缓冲液 (0.1% 磷酸钠, 0.2% 辛烷磺酸, 钠盐, pH = 2.2)

[0231] 流速:1.5mL/ 分钟

[0232] 温度:45 摄氏度

[0233] 注射体积:50mL

[0234] 波长:280nm

[0235] 运行时间:7 分钟

[0236] 该测试结果如图 6 所示。对于本发明的氢吗啡酮持续释放剂型,各种乙醇水溶液不造成剂量突然释放或不可控的释放。可是,观察到,随着溶解介质中乙醇浓度的增加,释放率有增加的趋势。相对于 0% 对照 (6% 标记物 /hr), 平均释放率在 40% 乙醇介质中最大 (约 10% 标记物 /hr), 在 4% 乙醇介质中无影响 (约 6% 标记物 /hr)。相应地,如图 1 所示,相对于对照,递送 90% 药物的时间 (T90) 在 4% 介质中无影响,在 40% 介质影响最大。即使对于 40% 乙醇条件, T90 为 12h。另外,对片剂的 2 小时积累释放时间间隔 (起始时间) 只有最小的影响,反映出对所有评估的乙醇浓度来说没有剂量突然释放。

[0237] 表 1:氢吗啡酮 16mg 片剂针对乙醇水溶液的体外释放特性总结

氢吗啡酮	乙醇/水溶液组合物 (%v/v)			
	0% (对照)	4%	20%	40%
T90(hr)	18	18	15	12
2 小时处释放的累积% (%标记物)	<1	<1	<1	4
平均释放率	6	6	7	10
相对于 0% 乙醇的平均释放率 (%)	参照	100	116	160

[0238] 实施例 3:体外释放比较研究

[0239] 作为比较,利用 II 型溶解浴在伏特加酒 (Vodka) (27% v/v 乙醇) 和水中评估从 Palladone XL[®] 32mg 胶囊中释放的盐酸氢吗啡酮,来比较实施例 1 的氢吗啡酮片剂。

[0240] 溶解参数如下:溶解设备:Varian VK7010 溶解单元和 VK8000 自动取样器;介质:分别为水和伏特加酒(Pavlova, 40% 体积乙醇);体积:900mL;搅拌速度:50rpm;吸取体积:5mL;温度:37±0.5 摄氏度;时间点:T = 1、2、4、6、10、14、18 和 24 小时。注意:测试结果显示 Pavlova 的醇浓度仅为 27%。

[0241] 由于伏特加酒的颜色干扰,分析前蒸发伏特加酒中的样品溶液,具体过程如下:用自动取样器将 5mL 体积样品溶液装入试管。冷却至室温后,将 2mL 体积的样品溶液加入到闪烁瓶中。用蒸发器 (SPD SpeedVac, SPD131DDA, RVT4104 冷 Refrigerated Vapor Trap, OFP-400, Thermo Savant) 在 45 摄氏度干燥蒸发样品溶液。2mL 体积的水加回闪烁瓶中并混合均匀。然后将样品溶液注射到 HPLC 上。水中的样品溶液冷却至室温并注射到 HPLC 上。

[0242] 水中的样品溶液就如此注射,而伏特加酒中的样品溶液进行蒸发并用水补回,由此制备样品。进行简单的准确性研究,表明两种样品制品没有差异。对于水中的样品溶液,蒸发干燥标准品达到 100.04 和 180.07mg/mL,分别补 2mL 水,混匀后进行 HPLC 分析。对于伏特加酒中的样品溶液,250.13mg/mL 的标准品用伏特加酒稀释到 50.03mg/mL,重复三次,蒸发干燥,补 2mL 水,混匀后进行 HPLC 分析。在两样品制品之间评估等效恢复性。

[0243] 24 小时后测定水和伏特加酒的样品溶液体积,通过如下基于线性蒸发的公式来计算蒸发率:对于 8 个时间点每次吸取,蒸发率 = (900 - 最终体积 - 8×5) / 24 小时 8×5 = 5mL。以溶解曲线计算校正蒸发。用水和伏特加酒的实验分别三次测量确定样品吸取体积。

[0244] HPLC 条件如下:

[0245] 柱:可 Varian Znersil Phenyl-3, 5mm, 4.6×150mm

[0246] 流动相:35% 甲醇 65% 缓冲液 (0.1% 磷酸钠, 0.2% 辛酸磺酸, 钠盐, pH = 2.2)

[0247] 流速:1.5mL/ 分钟

[0248] 温度:45 摄氏度

[0249] 注射体积:100mL

[0250] 波长:280nm

[0251] 运行时间:6.5 分钟

[0252] 由于在较早的时间点样品溶液浓度低,注射体积增加到了 100mL。暴露于 27% 乙醇时,如表 2 所列和图 7 所示,相对于水中的 21% 标记物, Palladone XL 在两小时内递送了 100% 标记物。

[0253] 表 2: Palladone XL 32mg 胶囊针对基于乙醇的溶液的体外释放特性总结

Palladone XL	乙醇/水溶液组合物 (%v/v)	
	0% (对照)	27%
T90(hr)	>24	1
2 小时处释放的累积% (标记物)	21	100

[0254] 实施例 4: 氢吗啡酮片剂, 双层 16mg 系统

[0255] 发明的氢吗啡酮持续释放剂型被调节、设计并形成成为渗透药物递送体, 其如下制备: 首先, 制备药物组合物。8.98kg 盐酸氢吗啡酮、2.2kg 被称为 K29-32 的聚维酮 (聚

乙烯吡咯烷酮)和 67.06kg 平均分子量 200000 的聚环氧乙烷加入到流体床造粒器的盆中。然后,6.0kg 被称为 K29-32 的并具有 40000 平均分子量的聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)溶于 54.0kg 水中以制备粘合剂溶液。通过喷雾 18.0kg 粘合剂溶液对干燥原料在流化床中造粒。接着,在造粒机中干燥湿颗粒直到可接受的水含量,并用装有 7-网孔筛的磨定径。然后将颗粒传到混合器中,与 16g 作为抗氧化剂的丁基化的羟基甲苯混合,并用 0.20kg 硬脂酸镁润滑。

[0256] 接着,如下制备推进组合物:24.0kg 氯化钠和 0.32kg 黑氧化铁利用带有 21-网孔筛的 Quadro Comil 定径。筛出的材料、1.6kg 被称为 2910 的羟基丙基甲基纤维素和 51.44kg 平均分子量约 7000000 的聚环氧乙烷加入到流体床造粒器的盆中。然后,制备粘合剂溶液。然后,6.0kg 被称为 2910 的并具有 5cps 平均粘度的羟基丙基甲基纤维素溶于 54.0kg 水中以制备粘合剂溶液。通过喷雾 24.0kg 粘合剂溶液在流化床中对干燥原料造粒。接着,在造粒机中干燥湿颗粒直到可接受的水含量,并用装有 0.094 英寸的筛的磨来定径。然后将颗粒传到混合器中,与 40g 丁基化的羟基甲苯混合,并用 0.20kg 硬脂酸镁润滑。接着,氢吗啡酮药物组合物和推进组合物压进两层核芯中。首先,150mg 氢吗啡酮药物组合物加到模具腔中并进行预压,然后加入 130mg 推进组合物并将该层压进直径 11/32”的、标准凹面的、双层排列中。

[0257] 双层排列用半透壁包衣。壁形成材料含 99%被称为 398-10 的并具有 39.8%平均乙酰基含量的醋酸纤维素、和 1%被称为 3350 的并具有 3350 平均分子量的聚乙二醇。壁形成材料溶于 96%丙酮和 4%水的混合物中,制成 6%固体溶液。在平底锅涂布机中将壁形成材料喷在双层排列之上和周围,直到每片用上了约 33mg 膜。穿过半透壁用激光钻出一个 0.64mm 的出口通道,使药物层与剂系统外部连通。在 45°C 和 45%相对湿度下干燥 72 小时以去除残余的溶液。干燥后,在 45°C 和适宜湿度下干燥片剂 4 小时。

[0258] 然后用有色和澄清涂层包衣干燥的片剂。黄色 Opadry II 有色涂层被称为 Y-30-12863-A。14.4kg 黄色 Opadry II 色混入 105.6kg 水中,形成着色悬浮液。在平底锅涂布机中将着色悬浮液喷到干片剂之上和周围,直到每片用上了约 18mg。然后,通过将 2.4kg 被称为 YS-1-19025 的 Opadry 澄清剂混入 45.6kg 水中,来制备澄清涂层溶液。在平底锅涂布机中将澄清溶液喷到干片剂之上和周围,直到每片用上了约 1.5mg。

[0259] 着色并澄清包衣后,用被称为 NS-78-17715 的 Opacode 水基黑墨水将 HM16 印在每片上。在斜面印刷机上进行印刷。

[0260] 实施例 5:体内研究

[0261] 进行阶段 I 的研究,评估健康受试者的禁食和进食情况下醇对实施例 3 的氢吗啡酮片剂药物动力学的影响。

[0262] 研究中参与的是两组 24 位健康、成年男女,年龄 21-45 岁(含),体重至少 70kg 并在身高体形所确定的正常体重的波动 25%以内。在两组受试者中,研究是单中心、单剂、公开标记、四次处理、四个时期、四种顺序交叉的研究。

[0263] 组 1 中,每个受试者在禁食状态下接受以下处理:

[0264] 处理 A-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 橙汁

[0265] 处理 B-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 含 4% v/v 醇的橙汁

[0266] 处理 C-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 含 20% v/v 醇的橙汁

- [0267] 处理 D-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 含 40% v/v 醇的橙汁
- [0268] 组 2 中, 每个受试者正常早餐后接受以下处理:
- [0269] 处理 E-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 橙汁
- [0270] 处理 F-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 含 4% v/v 醇的橙汁
- [0271] 处理 G-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 含 20% v/v 醇的橙汁
- [0272] 处理 H-16mg 实施例 3 的氢吗啡酮片剂和 240mL 含 40% v/v 醇的橙汁
- [0273] 处理 B、C、D、F、G、和 H 中的醇用橙汁稀释, 通常在约 30 分钟内喝完而不一口气喝下。对每次处理, 从用药之前约 14 小时开始, 受试者接受约 50mg 作为鸦片样物质拮抗剂的纳曲酮, 用药期间每天两次, 用药后持续约 48 小时。在处理期之间有约 6 至 14 天的清除期, 用药后约 24 小时开始清除期。
- [0274] 在每次处理期间, 在用药后约 0 (用药前)、2、4、6、8、10、12、16、20、24、27、30、36、42、和 48 小时, 从每个受试者上收集血样, 测量血浆氢吗啡酮浓度。
- [0275] 用 CEDRA 公司开发校正的液相色谱-质谱连用 (LC/MS/MS) 方法分析血浆样品。用乙酸乙酯/己烷溶液提取含氢吗啡酮的人血浆和内标氢吗啡酮-D₃, 去除有机层并再次提取, 然后蒸发干燥。重构提取物, 每等分注射进装有 HPLC 柱的 SCIEX API 4000 LC/MS/MS 中。以多反应检测 (MRM) 模式来检测阳离子。
- [0276] 该方法有效的最小可定量的氢吗啡酮浓度是 0.05ng/mL。在有效期间, 通过绘出分析物: 内标率对已知的分析物浓度, 画出分析物的校准曲线。通过应用 $1/\text{浓度}^2$ 、线性重量衰减算法, 用校准标准的峰面积率 (PAR) 勾画出校准曲线。氢吗啡酮的校准曲线在 0.05 至 10.0ng/mL 的范围内呈线性。
- [0277] 基于血浆氢吗啡酮浓度确定以下药物动力学参数:
- [0278] C_{max}- 最大观察到的血浆浓度
- [0279] T_{max}- 最大浓度时的时间
- [0280] k- 表观衰减率常数, 其通过在末段对数-线性减少阶段中的线性衰减转化的血浆浓度的对数值来评估。
- [0281] T_{1/2}- 表观半衰期 (t_{1/2}) 值, 其算作 0.693/k。
- [0282] AUC_t- 从 0 小时至最后可检测到浓度的时间 t 内血浆浓度时间曲线下的面积, 其通过线性梯形法则确定。
- [0283] AUC_{inf}- 外推到无限处的 AUC 值, 其算作 AUC_t 及外推到无限处的面积的和, 其可通过时间 t (C_t) 浓度除以 k 而算得。
- [0284] 在禁食和进食组中, 在用药后 2 小时的第一个时间点上, 血浆浓度接近于定量的极限; 之后, 在所有 4 种处理方法中, 血浆浓度缓慢上升。每组有一些受试者对一些处理出现无浓度值 (弃去) 或无法临床解释的低值; 从分析中排除掉这些低值受试者。T_{max} 中位数介于 12 至 16 小时。在禁食情况下, 3 组醇处理中的 C_{max} 值轻微高于 0% 醇处理中的值, 在 4、20 和 40% 醇处理中的比率分别为 117、131 和 128%。在进食情况下, 4 种处理中血浆氢吗啡酮浓度曲线相似, 造成相对于禁食情况更低的 C_{max} 比率。C_{max} 比率未显示出任何与醇百分比 (相对于 0% 醇处理, 4、20、和 40% 醇处理中分别为 114、114、和 110%) 的相关性。
- [0285] 在禁食和进食组中 3 种醇处理相对于 0% 醇处理的 AUC 值在置信区间中都达到了

80 至 125% 的生物等价性。图 8 显示 4 种在禁食情况中给药（组 1）处理后的平均浓度曲线。表 3 概述了药物动力学参数。图 9 显示组 2 中 4 种组中处理后的平均浓度曲线，其中所有处理都是在标准早餐后给药的。表 4 总结了 PK 参数。

[0286]

表3 平均 (SD) 氢吗啡酮药物动力学参数-组 1 禁食

	0%醇	4%醇	20%醇	40%醇
C _{max} (ng/mL)	1.37(0.32)	1.56(0.39)	1.90(0.66)	1.89(0.85)
T _{max} (h)[中位数 (范围)]	16(6-27)	12(6-27)	12(4-16)	12(6-24)
T _{1/2} (h)	12.4(5.1)	12.6(6.5)	12.4(7.2)	11.1(3.0)
AUC _{inf}	40.6(11.0)	39.9(14.1)	43.7(12.1)	42.2(13.2)
比率-算术平均 (范围)				
C _{max}	参照	1.19(0.8-1.7)	1.35(0.7-2.4)	1.37(0.7-2.5)
比率-%几何平均 (90%CI)				
C _{max}	参照	116.70(104.48-130.36)	131.16(117.01-147.02)	128.31(114.18-144.17)
AUC _{inf}	参照	96.83(87.48-107.19)	103.21(92.93-114.62)	101.65(91.32-113.13)

表4 平均 (SD) 氢吗啡酮药物动力学参数-组 2 用药

	0%醇	4%醇	20%醇	40%醇
C _{max} (ng/mL)	1.42(0.50)	1.64(0.60)	1.52(0.32)	1.56(0.56)
T _{max} (h)[中位数 (范围)]	16(6-27)	12(8-24)	12(6-24)	16(6-27)
T _{1/2} (h)	11.6(5.1)	11.6(4.9)	10.4(3.9)	10.8(4.8)
AUC _{inf}	37.1(8.6)	36.7(10.5)	36.6(9.7)	34.8(11.9)
比率-算术平均 (范围)				
C _{max}	参照	1.20(0.7-1.8)	1.20(0.8-1.9)	1.14(0.6-2.0)
比率-%几何平均 (90%CI)				
C _{max}	参照	113.72(99.97-129.36)	114.36(100.14-130.61)	110.34(97.08-125.41)
AUC _{inf}	参照	94.72(86.44-103.79)	106.21(96.63-116.73)	94.09(85.91-103.04)

[0287] 实施例 6 :单一比率比较 :醇研究对重复用药研究

[0288] 进行研究以评估在两个不同地点生产的批次 (批次 A 对批次 B) 的生物等效性。它

是四个时期、重复研究的设计,其中在两个不同时刻给药两批次的每一个,其间在处理之间进行清除,从而表征受试者内和之间可变的健康受试者用药药物动力可变性。

[0289] 一般根据实施例 1 和 2 所述的方法和技术,批次 A 和批次 B 的药品制成本发明的口服渗透持续释放剂型。每个受试者在随机安排确定的四个时期顺序中接受以下处理两次之一:

[0290] 处理 A :批次 A,用盐酸纳曲酮 50mg

[0291] 处理 B :批次 B,用盐酸纳曲酮 50mg

[0292] 本发明氢吗啡酮剂型给药前 12 小时和给药时给药盐酸纳曲酮 50mg。如果需要,在给药氢吗啡酮后 12 和 24 小时,再给药另外的 50mg 剂量纳曲酮。用药之间有最少七天的清除期。

[0293] 测试药物给药后定时收集的血液样品中的血浆中的氢吗啡酮浓度,确定 C_{max} 、 T_{max} 、最终半衰期 ($t_{1/2}$)、和浓度 - 时间曲线下的面积 (AUC_{0-72} 和 AUC_{0-inf})。

[0294] 在每次取样时,将十毫升静脉血样品装入含抗凝剂的样品试管中。收集 1 小时内离心样品并存于 -40 摄氏度,直至测试。在每次用本发明氢吗啡酮剂型后 0 (用药前)、2、4、6、8、10、12、16、20、24、36、42、48、56、64 和 72 小时的每次用药期间取血样。用 CEDRA 公司开发的校正的液相色谱 - 质谱连用 (LC/MS/MS) 方法分析血浆样品。

[0295] 该重复给药中的 C_{max} 比率表示个体间的可变性。该研究中,为每个个体评估 C_{max} 值比率 (高值 / 低值) 并与以前的实施例中 C_{max} 值比率 (醇 / 无醇处理) 作比较。图 10 和 11 分别表示实施例 5 中的组 1 和 2 的比较。如这些图中所示,有醇对无醇处理所观察到的 C_{max} 比率范围有相同的比率范围,其代表个体间可变性。

[0296] 实施例 7 :硬化剂和丙烯酸树脂对水中和 40/60 (% 体积) 乙醇 / 水中羟考酮释放的影响的研究

[0297] 10 克有或没有硬脂醇的每种制剂通过湿法造粒技术来制备。取所需量的盐酸羟考酮、乳糖和 Eudragit® RS PO,混合于合适的容器中混合 5 分钟。用水对粉状混合物造粒直至产生湿块。然后把湿块通过 16 网孔尺寸的筛,并在合适条件下使之干燥过夜。在小容器中,在水浴中将所需量的硬脂醇熔化。保持熔化的硬脂醇在水浴中,加入所需量的干燥颗粒并混合,直到颗粒被熔化的硬脂醇完全包衣。从水浴中取出混合物,使之在合适条件下冷却,然后通过 16 网孔筛定径。滑石粉和硬脂酸镁加到包衣的颗粒中并用合适的混合器混合。然后用合适压片机,如 Carver 压力器,将颗粒压成 375mg 片剂。对于未包衣硬脂醇的颗粒,将颗粒压成 300mg 片剂。

表 5: 有硬脂醇的盐酸羟考酮 30mg 片剂制剂	
剂量=30mg/片; 片=375mg ea.	
物质	Wt%
盐酸羟考酮	8.02
乳糖	56.72
Eudragit RS PO	11.97
硬脂醇	20.29
滑石粉	1.99
硬脂酸镁	1.00

表 6: 无硬脂醇的盐酸羟考酮 30mg 片剂制剂	
剂量=30mg/片; 片=300mg ea.	
物质	Wt%
盐酸羟考酮	10.09
乳糖	71.13
Eudragit RS PO	14.99
滑石粉	2.49
硬脂酸镁	1.30

[0298] 实施例 8 :有或无硬脂醇的盐酸氢吗啡酮片剂制剂

[0299] 用与实施例 7 相同的生产方法,其中用盐酸氢吗啡酮替换盐酸羟考酮。

[0300]

表 7: 有硬脂醇的盐酸氢吗啡酮 30mg 片剂制剂	
剂量=30mg/片; 片=375mg ea.	
物质	Wt%
盐酸羟考酮	8.02
乳糖	56.72
Eudragit RS PO	11.97
硬脂醇	20.29
滑石粉	1.99
硬脂酸镁	1.00

表 8: 无硬脂醇的盐酸氢吗啡酮 30mg 片剂制剂	
剂量=30mg/片; 片=300mg ea.	
物质	Wt%
盐酸羟考酮	10.09
乳糖	71.13
Eudragit RS PO	14.99
滑石粉	2.49
硬脂酸镁	1.30

[0301] 实施例 9 :有或无硬脂醇的制剂中的鸦片样物质的释放功能

[0302] 该测试的样品来自实施例 7 和 8。片剂通过 USP VII 型来测试释放。所用的释放介质如下 :乙醇数据 :乙醇 = 40% EtOH/ 水 = 0-4 小时, 然后水 = 4-24 小时 ;水数据 :水用作所有间隔的介质。在分析实验室中通过 HPLC 法 (LAR007411, AAM1. 773v1, AAM1. 585v50) 进行药物测试。

[0303] 结果 :如图 12 和 13 所示,硬脂醇减弱了乙醇对鸦片样物质功能的影响。

[0304] 实施例 10 :Eudragit ® RS PO 对鸦片样物质功能的影响

[0305] 接着用与实施例 1 所详述的相同湿法造粒法制粒。可是,粉状混合物中省略掉 Eudragit RS PO。调节片剂重量使每片中有 30mg 鸦片样物质。制剂如表 9 和 10 所示。

[0306]

表 9: 无 Eudragit RS 的盐酸羟考酮 25mg 片剂制剂	
剂量=25mg/片; 片=310mg ea.	
物质	Wt%
盐酸羟考酮	8.05
乳糖	69.04
硬脂醇	19.92
滑石粉	1.99
硬脂酸镁	1.00

表 10: 无 Eudragit RS 的盐酸氢吗啡酮 25mg 片剂制剂	
剂量=25mg/片; 片=310mg ea.	
物质	Wt%
盐酸羟考酮	7.99
乳糖	69.03
硬脂醇	19.98
滑石粉	2.00
硬脂酸镁	1.00

[0307] 结果:如图 14 所示,制剂中缺少 Eudragit[®] RS P0 对水中或水/乙醇介质中的盐酸羟考酮功能无影响。如图 15 所示,制剂中缺少 Eudragit[®] RS P0 对水中或水/乙醇介质中的盐酸氢吗啡酮功能无影响。

[0308] 实施例 11:硬脂醇、氢化的聚氧 60 蓖麻油和巴西棕榈蜡对盐酸羟考酮功能的相对影响

[0309] 接着用与实施例 7 所详述的相同湿法造粒法制粒。可是,硬脂醇用氢化的聚氧 60 蓖麻油或巴西棕榈蜡代替。片剂重量保持在 375mg 使每片中有 30mg 鸦片样物质。制剂如表 11 所示。片剂在以下介质中释放:乙醇数据:40% EtOH/水=0-4 小时,水=4-24 小时,水数据:水用作所有间隔的介质。

[0310]

表 11: 盐酸羟考酮 30mg 片剂制剂			
总量%			
物质	硬脂醇	氢化的聚氧 蓖麻油	巴西棕榈蜡
盐酸羟考酮	8.02	8.06	8.08
乳糖	56.72	57.00	57.13
Eudragit RS PO	11.97	12.03	12.06
硬脂醇	20.29	19.92	19.76
滑石粉	1.99	1.98	1.98
硬脂酸镁	1.00	0.99	0.99

[0311] 结果:如图 16 所示,巴西棕榈蜡可用于代替硬脂醇,而不是氢化的聚氧蓖麻油。

[0312] 实施例 12:测试 OxyContin[®] 剂型

[0313] 基本在以下条件下进行 OxyContin[®] 剂型体外溶解测试:

[0314] 溶解条件:

[0315] 设备:USPII 型

[0316] 搅拌速度:50rpm

[0317] 体积:900mL

[0318] 浴温度:37±0.5℃

[0319] 样品体积:5ml

[0320] 溶解介质:分别是分析级的水和 40%乙醇(每介质 n = 6 片)

[0321] 取样间隔:T = 0.5、1、2、4、6、8、10 和 12 小时

[0322] 用 C18 柱分析样品溶液并在 286nm 波长处 UV 检测。用 1.05-100.53 μg/mL 范围内的线性曲线进行定量以提供样品浓度。该特定分析的具体 HPLC 条件基本如下:

[0323] HPLC 条件:

[0324] 柱:ZorbaxExtended C18, 5 μ, 50×4.6mm

[0325] 流动相:THF : 乙腈 : 34mM 磷酸缓冲液 (3 : 25 : 72, v/v/v)

[0326] 流速:1.2mL/分钟

[0327] 检测器波长:286nm

[0328] 注射体积:30 μL

[0329] 柱温度:50 摄氏度

[0330] 运行时间:4 分钟

[0331] 结果如图 17 所示。

[0332] 实施例 13:16mg 氢吗啡酮基质

[0333] 100 克混合物,其含 6g 盐酸氢吗啡酮、25gHPMCK100M、15gHPMCK3、5g PVP K29-32、2g 硬脂酸镁和 47g 微晶纤维素,该混合物在旋转磨中干燥混合 3 分钟。称重 267mg 样品,然

后在 Carver 压力器上用 11/32”标准圆工具和 1/2 吨压力压缩,从而产生延迟释放的片剂。

[0334] 实施例 14 :40mg 羟考酮基质

[0335] 100 克混合物,其含 15g 盐酸羟考酮、25gHPMC K100M、15gHPMCK3、5g PVP K29-32、2g 硬脂酸镁和 38g 微晶纤维素,该混合物在旋转磨中干燥混合 3 分钟。称重 267mg 样品,然后在 Carver 压力器上用 11/32”标准圆工具和 1/2 吨压力压缩,从而产生延迟释放的片剂。

[0336] 实施例 15 :90mg 硫酸吗啡基质

[0337] 100 克混合物,其含 18g 硫酸吗啡、25gHPMCK100M、15gHPMCK3、5gPVP K29-32、2g 硬脂酸镁和 40g 微晶纤维素,该混合物在旋转磨中干燥混合 3 分钟。称重 500mg 样品,然后在 Carver 压力器上用 13/32”标准圆工具和 3/4 吨压力压缩,从而产生延迟释放的片剂。

[0338] 实施例 16 :40mg 氧吗啡酮 HCl 基质

[0339] 100 克混合物,其含 15g 氧吗啡酮 HCl、25gHPMCK100M、15gHPMCK3、5g PVP K29-32、2g 硬脂酸镁和 38g 微晶纤维素,该混合物在旋转磨中干燥混合 3 分钟。称重 267mg 样品,然后在 Carver 压力器上用 11/32”标准圆工具和 1/2 吨压力压缩,从而产生延迟释放的片剂。

[0340] 实施例 17 :40mg 酸式酒石酸氢可酮基质

[0341] 100 克混合物,其含 15g 酸式酒石酸氢可酮、25gHPMC K100M、15gHPMCK3、5g PVP K29-32、2g 硬脂酸镁和 38g 微晶纤维素,该混合物在旋转磨中干燥混合 3 分钟。称重 267mg 样品,然后在 Carver 压力器上用 11/32”标准圆工具和 1/2 吨压力压缩,从而产生延迟释放的片剂。

[0342] 实施例 18 :OROS[®] 羟考酮 40mg 系统

[0343] 首先,通过干燥混合以下材料来制备药物组合物:135.6g 聚环氧乙烷 N-150、54g 盐酸羟考酮、和 8g 聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。在厨房辅助轨道式混合器中混合,缓慢加入 70g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料装回混合器并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0344] 接着,在厨房辅助轨道式混合器中通过干燥混合以下材料来制备推进组合物:147.5g 平均分子量为 7000K 的聚环氧乙烷、40g 氯化钠粉末、8g 聚维酮 K29-32、和 2g 绿氧化铁。混合时,缓慢加入 100g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料置于混合器中并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0345] 接着,羟考酮组合物和推进组合物压进双层核芯。首先,将 148mg 羟考酮组合物加入到模具腔中并预先压缩,然后加入 123mg 推进组合物并将该层压进直径 11/32”的、标准凹面的、双层排列中。

[0346] 双层排列用半透壁包衣。壁形成材料含 99%被称为 398-10 的并具有 39.8%平均乙酰基含量的醋酸纤维素、和 1%被称为 3350 的并具有 3350 平均分子量的聚乙二醇。壁形成材料溶于 96%丙酮和 4%水的混合物中,制成 6%固体溶液。在平底锅包衣机中将壁形成材料喷在双层排列之上和周围,直到每片用上了约 43mg 膜。

[0347] 穿过半透壁钻出一个 1.0mm 的出口通道,使药物层与剂系统外部连通。在 45°C 和 45%相对湿度下干燥 72 小时以去除残余的溶剂。干燥后,在 45°C 和适宜湿度下干燥片剂 4 小时。

[0348] 实施例 19 :90mg OROS[®] 硫酸吗啡

[0349] 首先,通过干燥混合以下材料来制备药物组合物:135.6g 聚环氧乙烷 N-80、54g 硫酸吗啡、和 8g 聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。在厨房辅助轨道式混合器中混合,缓慢加入 70g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料装回混合器并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0350] 接着,在厨房辅助轨道式混合器中通过干燥混合以下材料来制备推进组合物:147.5g 平均分子量为 7000K 的聚环氧乙烷、40g 氯化钠粉末、8g 聚维酮 K29-32、和 2g 绿氧化铁。混合时,缓慢加入 100g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料置于混合器中并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0351] 接着,硫酸吗啡组合物和推进组合物压进双层核芯。首先,将 333mg 硫酸吗啡组合物加入到模具腔中并预先压缩,然后加入 280mg 推进组合物并将该层压进直径 7/16”的、标准凹面的、双层排列中。

[0352] 双层排列用半透壁包衣。壁形成材料含 95% 被称为 398-10 的并具有 39.8% 平均乙酰基含量的醋酸纤维素、和 5% 被称为 3350 的并具有 3350 平均分子量的聚乙二醇。壁形成材料溶于 96% 丙酮和 4% 水的混合物中,制成 6% 固体溶液。在平底锅包衣机中将壁形成材料喷在双层排列之上和周围,直到每片用上了约 33mg 膜。

[0353] 穿过半透壁钻出一个 1.0mm 的出口通道,使药物层与剂系统外部连通。在 45°C 和 45% 相对湿度下干燥 72 小时以去除残余的溶液。干燥后,在 45°C 和适宜湿度下干燥片剂 4 小时。

[0354] 实施例 20 :40mg OROS[®] 盐酸氧吗啡酮

[0355] 首先,通过干燥混合以下材料来制备药物组合物:135.6g 聚环氧乙烷 N-80、54g 盐酸氧吗啡酮、和 8g 聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。在厨房辅助轨道式混合器中混合,缓慢加入 70g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛制粒,移入平底锅中,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次制粒。最后,将材料装回混合器并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0356] 接着,在厨房辅助轨道式混合器中通过干燥混合以下材料来制备推进组合物:147.5g 平均分子量为 7000K 的聚环氧乙烷、40g 氯化钠粉末、8g 聚维酮 K29-32、和 2g 绿氧化铁。混合时,缓慢加入 100g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料置于混合器中并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0357] 接着,盐酸氧吗啡酮组合物和推进组合物压进双层核芯。首先,将 148mg 氧吗啡酮组合物加入到模具腔中并预先压缩,然后加入 123mg 推进组合物并将该层压进直径 11/32”的、标准凹面的、双层排列中。

[0358] 双层排列用半透壁包衣。壁形成材料含 99% 被称为 398-10 的并具有 39.8% 平均乙酰基含量的醋酸纤维素、和 1% 被称为 3350 的并具有 3350 平均分子量的聚乙二醇。壁形成材料溶于 96% 丙酮和 4% 水的混合物中,制成 6% 固体溶液。在平底锅包衣机中将壁形成材料喷在双层排列之上和周围,直到每片用上了约 43mg 膜。

[0359] 穿过半透壁钻出一个 1.0mm 的出口通道,使药物层与剂系统外部连通。在 45°C 和 45% 相对湿度下干燥 72 小时以去除残余的溶液。干燥后,在 45°C 和适宜湿度下干燥片剂 4 小时。

[0360] 实施例 21 :40mg OROS[®] 酸式酒石酸氢可酮

[0361] 首先,通过干燥混合以下材料来制备药物组合物:135.6g 聚环氧乙烷 N-80、54g 酸式酒石酸氢可酮、和 8g 聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。在厨房辅助轨道式混合器中混合,缓慢加入 70g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料装回混合器并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0362] 接着,在厨房辅助轨道式混合器中通过干燥混合以下材料来制备推进组合物:147.5g 平均分子量为 7000K 的聚环氧乙烷、40g 氯化钠粉末、8g 聚维酮 K29-32、和 2g 绿氧化铁。混合时,缓慢加入 100g 乙醇。产生的湿颗粒通过 16 网孔箱式筛定径,在平底锅中展开,室温空气中干燥,然后通过 16 网孔箱式筛二次定径。最后,将材料置于混合器中并混入 0.5g 硬脂酸镁混合 1 分钟。

[0363] 接着,酸式酒石酸氢可酮组合物和推进组合物压进双层核芯。首先,将 148mg 酸式酒石酸氢可酮组合物加入到模具腔中并预先压缩,然后加入 123mg 推进组合物并将该层压进直径 11/32”的、标准凹面的、双层排列中。

[0364] 双层排列用半透壁包衣。壁形成材料含 99% 被称为 398-10 的并具有 39.8% 平均乙酰基含量的醋酸纤维素、和 1% 被称为 3350 的并具有 3350 平均分子量的聚乙二醇。壁形成材料溶于 96% 丙酮和 4% 水的混合物中,制成 6% 固体溶液。在平底锅包衣机中将壁形成材料喷在双层排列之上和周围,直到每片用上了约 43mg 膜。

[0365] 穿过半透壁钻出一个 1.0mm 的出口通道,使药物层与剂系统外部连通。在 45°C 和 45% 相对湿度下干燥 72 小时以去除残余的溶液。干燥后,在 45°C 和适宜湿度下干燥片剂 4 小时。

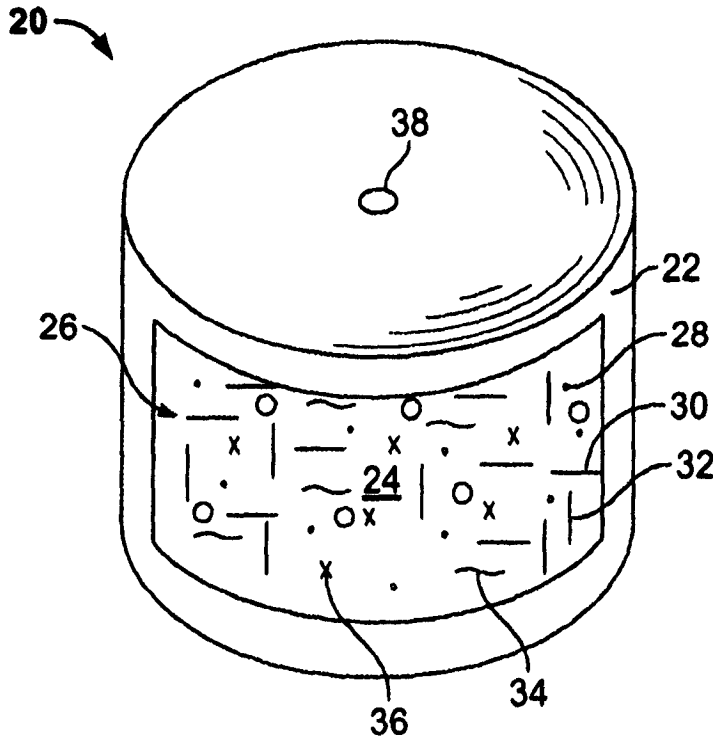


图 1

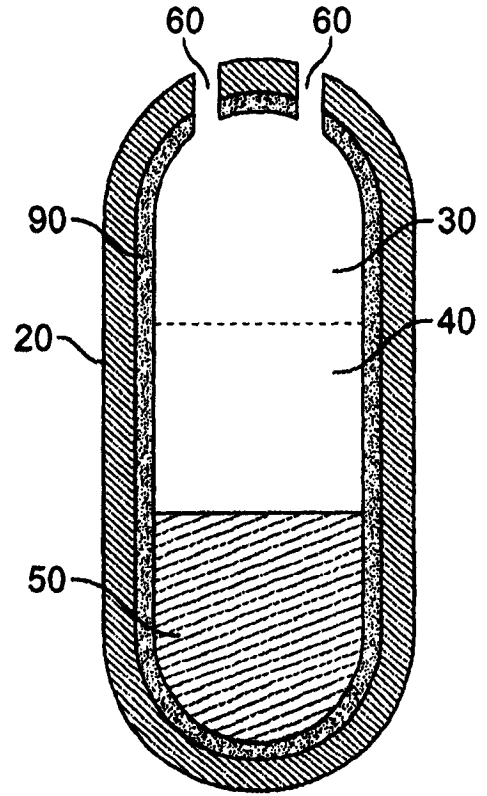


图 2

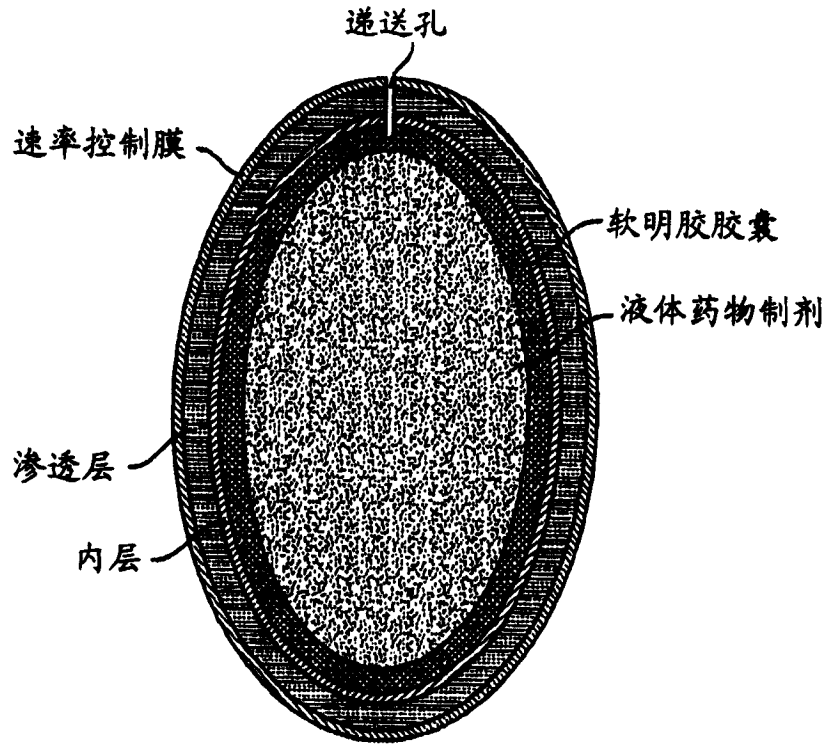


图 3

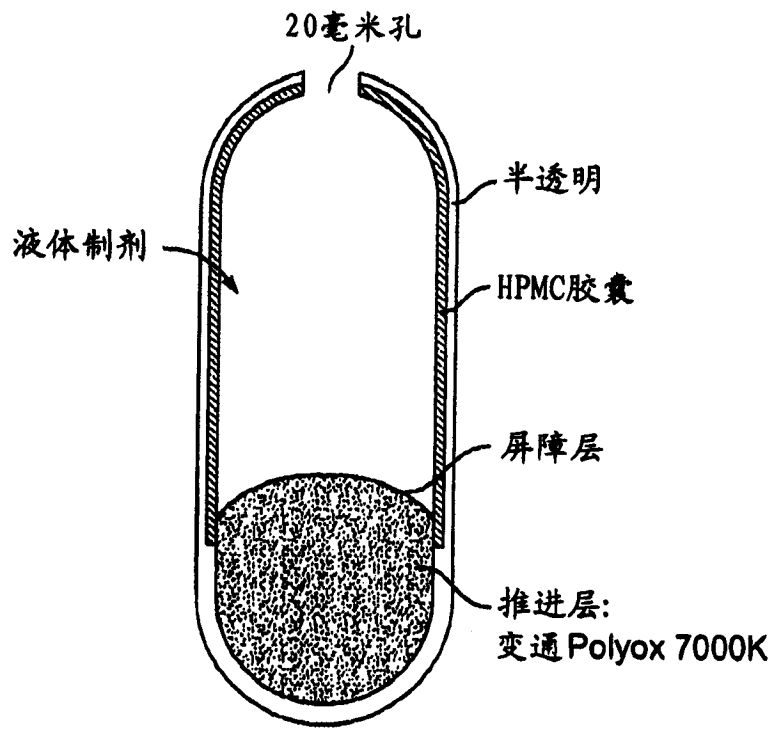


图 4

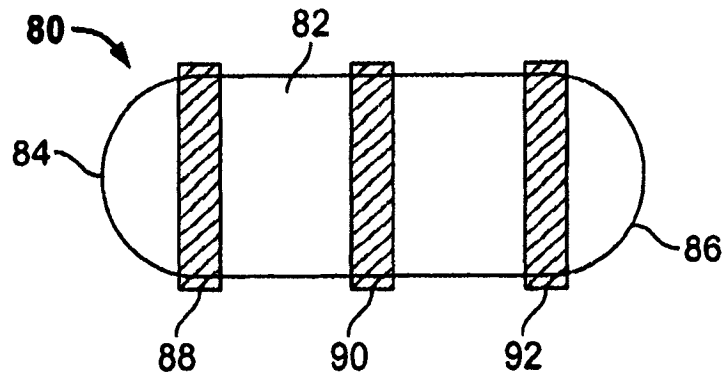


图 5A

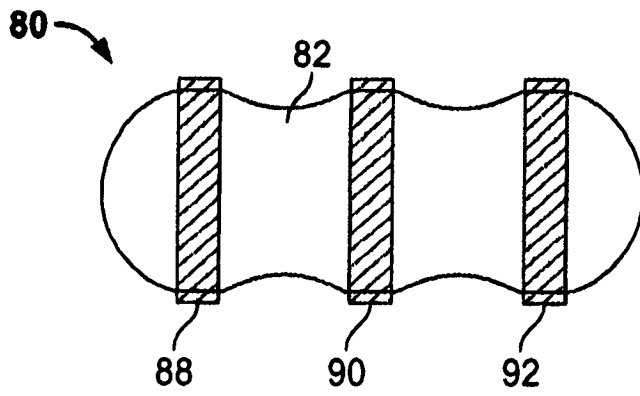


图 5B

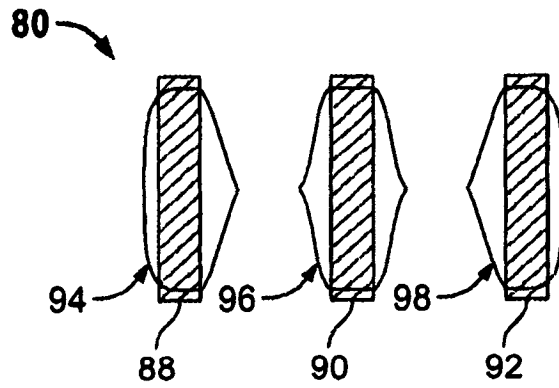


图 5C

乙醇溶液中(实施例1的)氢吗啡酮盐酸盐

16mg片剂的体外累计释放图

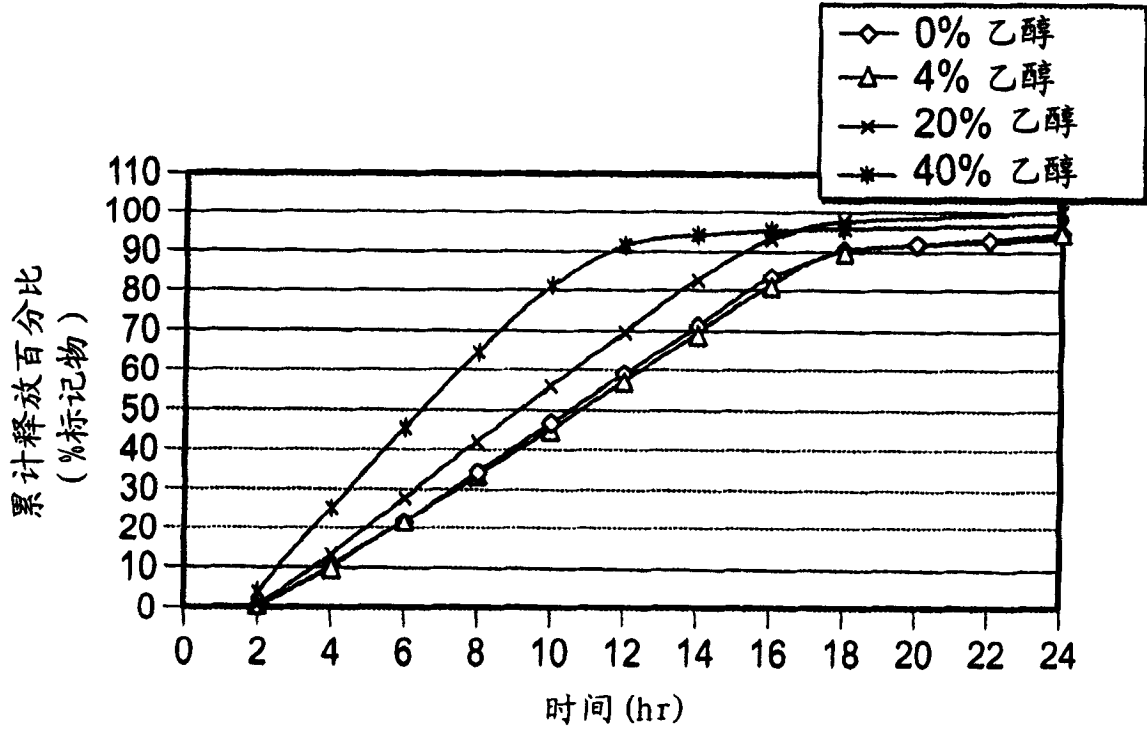


图 6

存在水和醇的情况下, (实施例1的) 氢吗啡酮16mg和
Palladone XL 32mg间的溶解曲线的比较

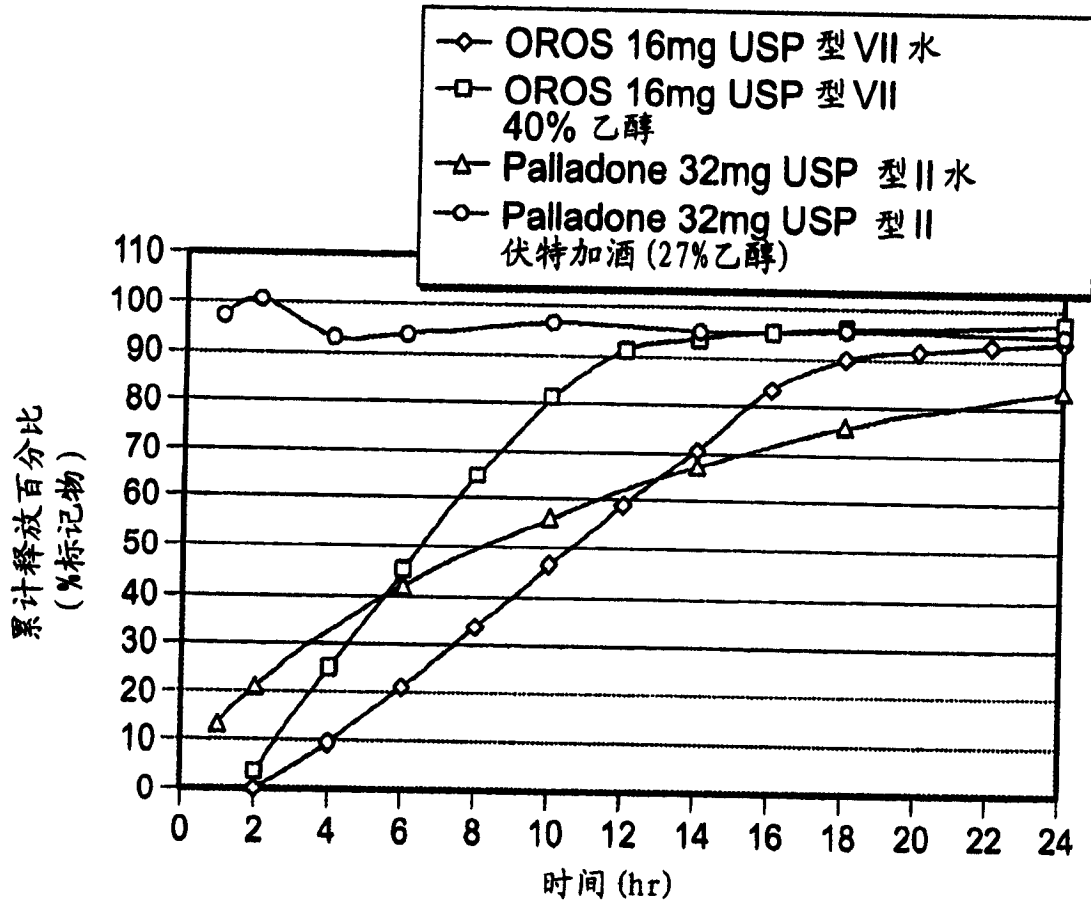


图 7

平均(SD)氢吗啡酮血浆浓度图-组1固定

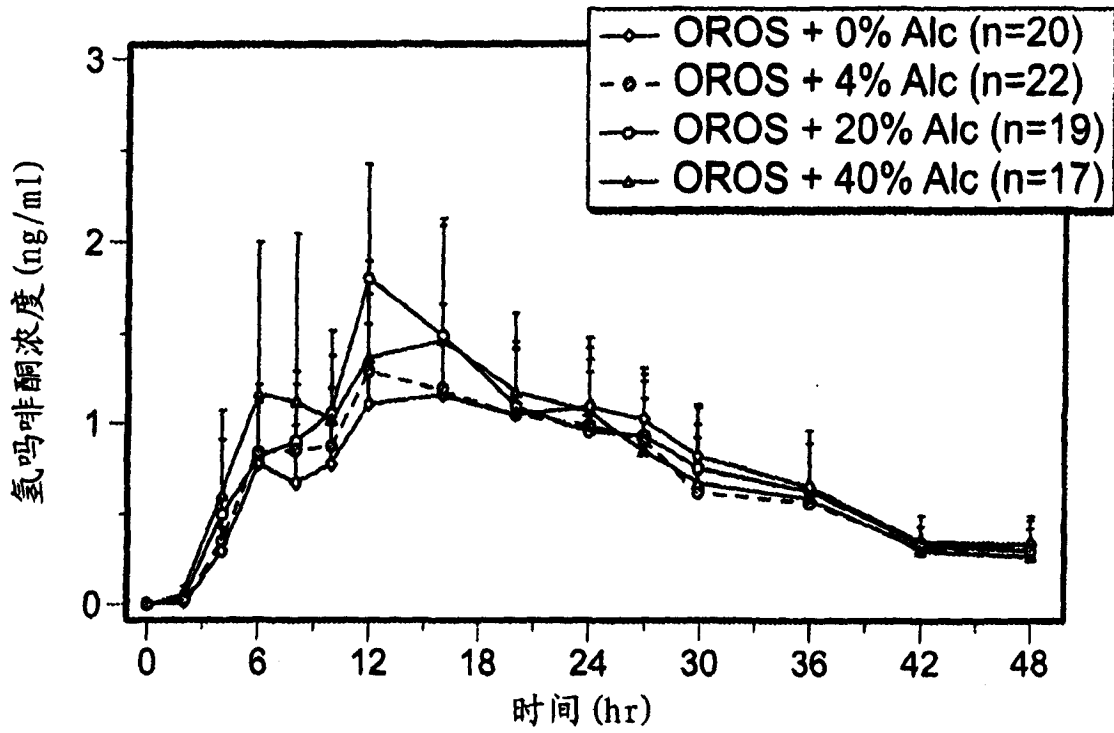


图 8

平均(SD)氢吗啡酮血浆浓度图-组1用药

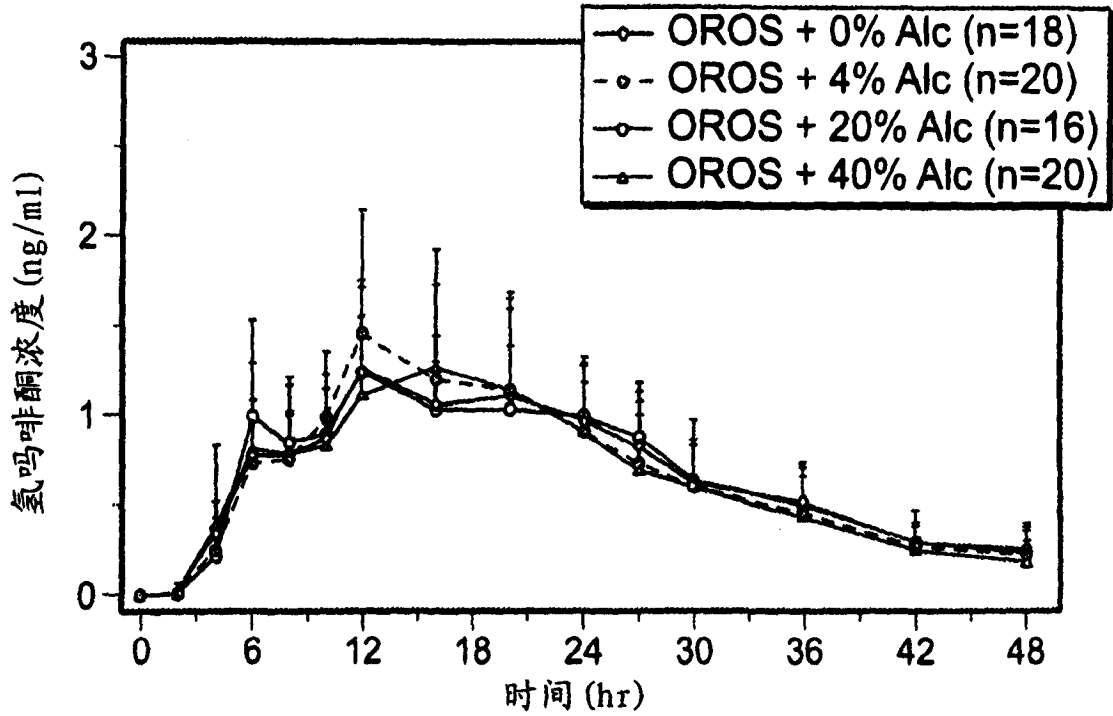


图 9

单个Cmax比率: 组1醇研究对相同剂量研究

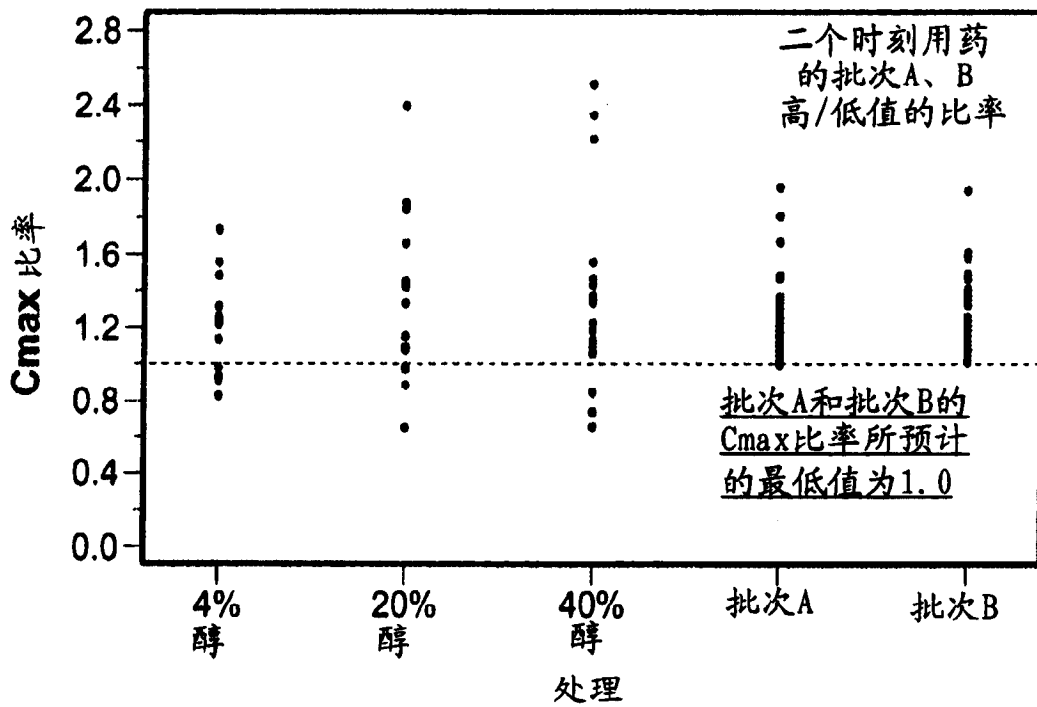


图 10

单个Cmax比率: 组2醇研究对相同剂量研究

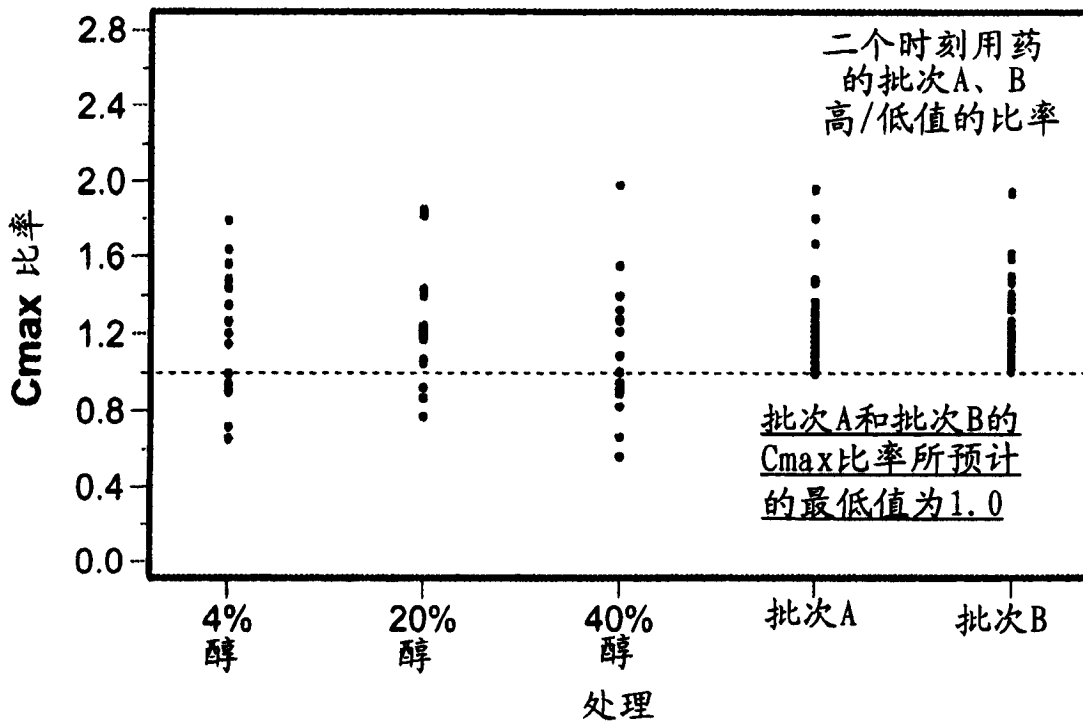


图 11

有和无硬脂醇的条件下, 从制剂中释放的羟考酮盐酸盐

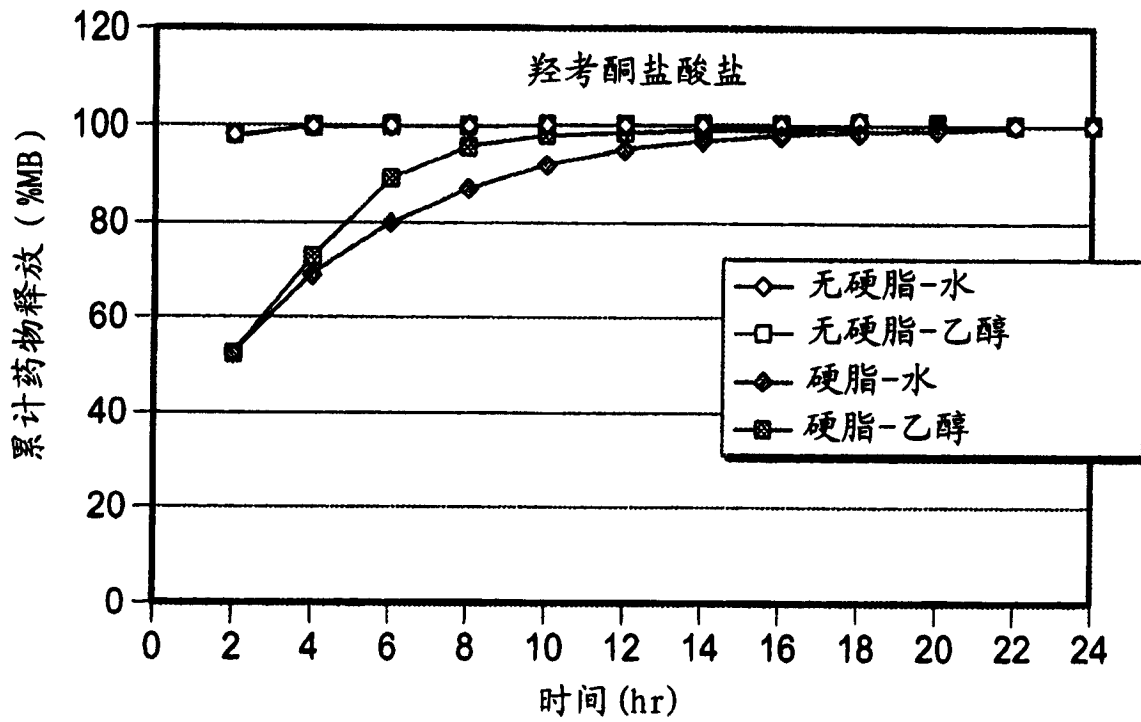


图 12

有和无硬脂醇的条件下,从制剂中释放的氢吗啡酮盐酸盐

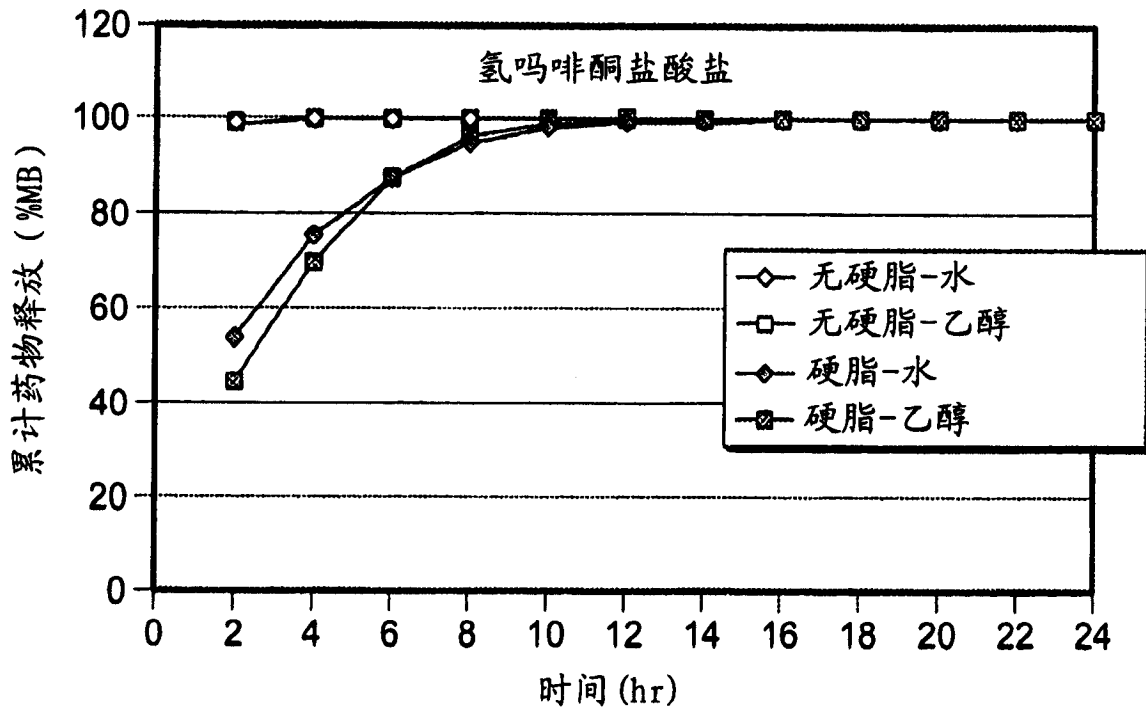


图 13

Eudragit® RS PO
对羟考酮盐酸盐药物释放的影响

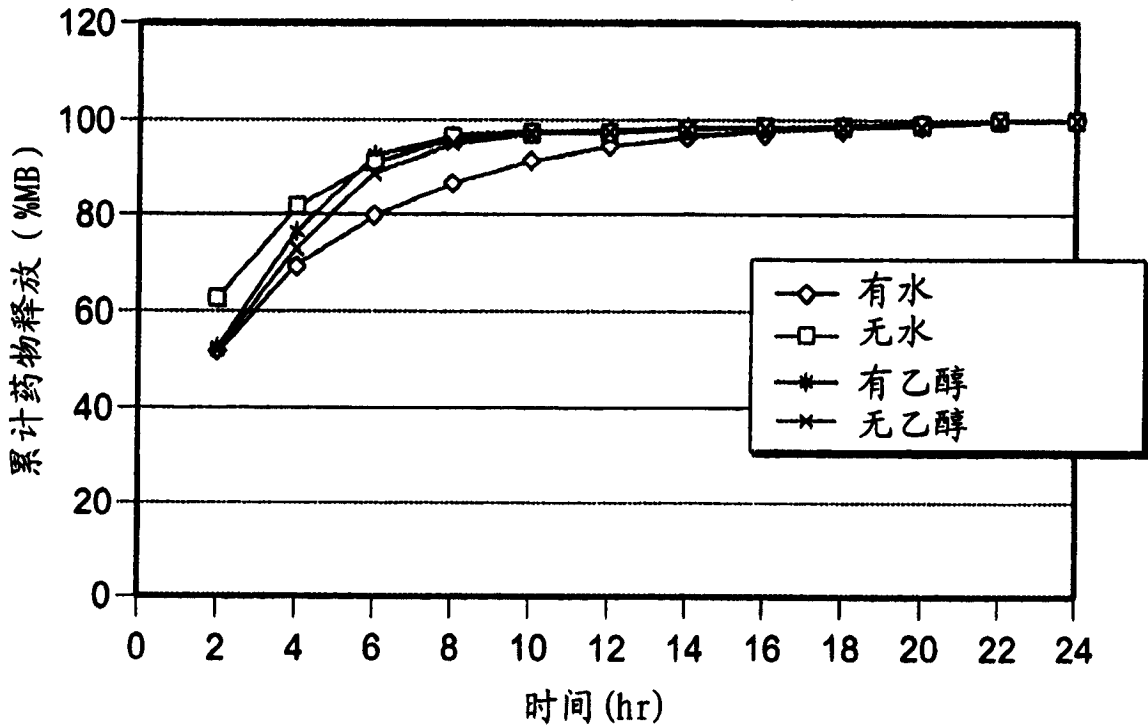


图 14

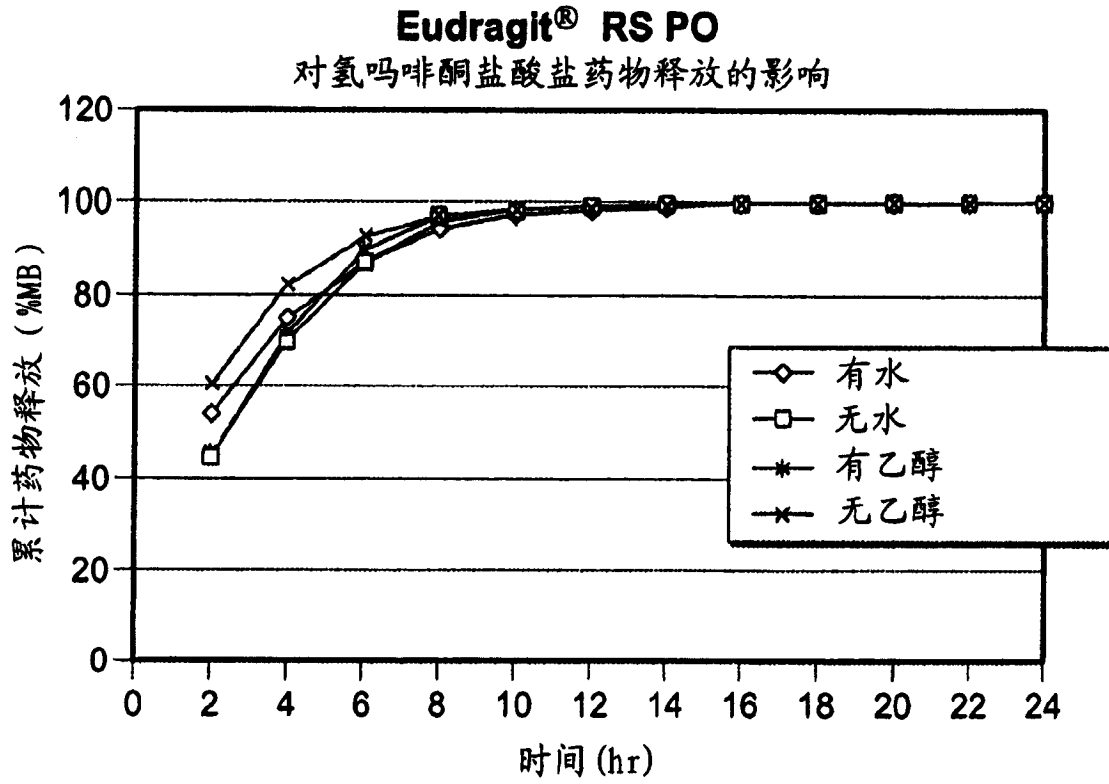


图 15

硬脂醇、巴西棕榈蜡和氢化多羟基蓖麻油对
对羟考酮盐酸盐释放功能的相对影响

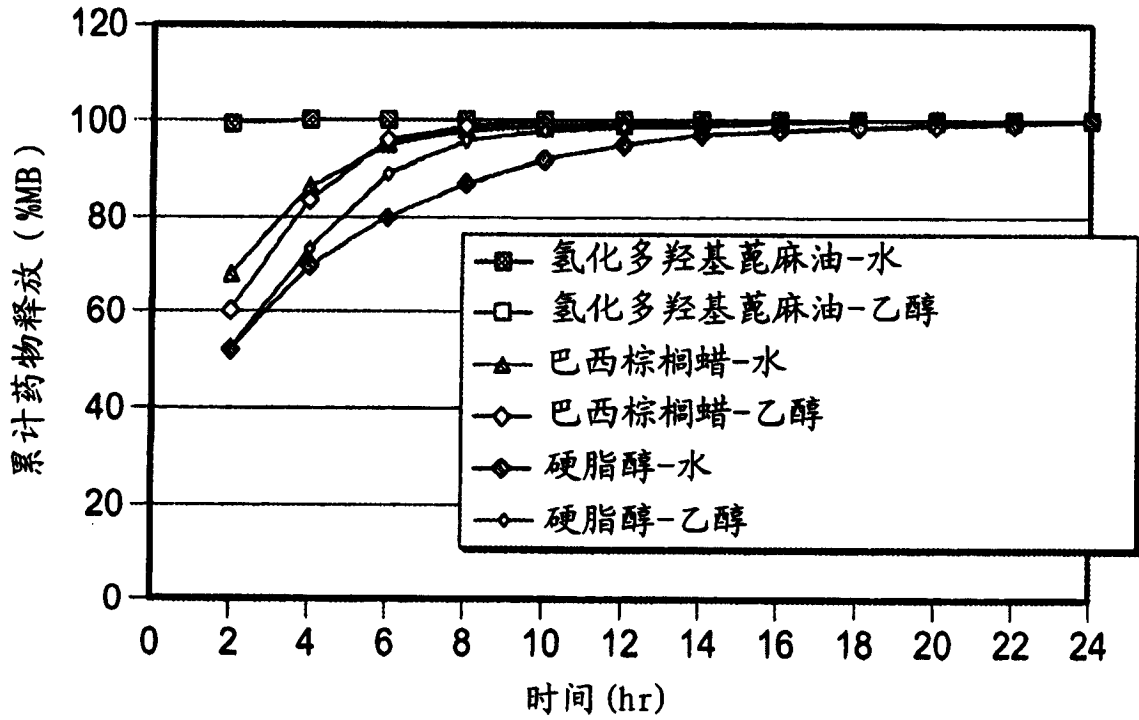


图 16

OxyContin® 片的体外溶解图

在水和40%乙醇- OxyContin®
40mg的体外溶解图

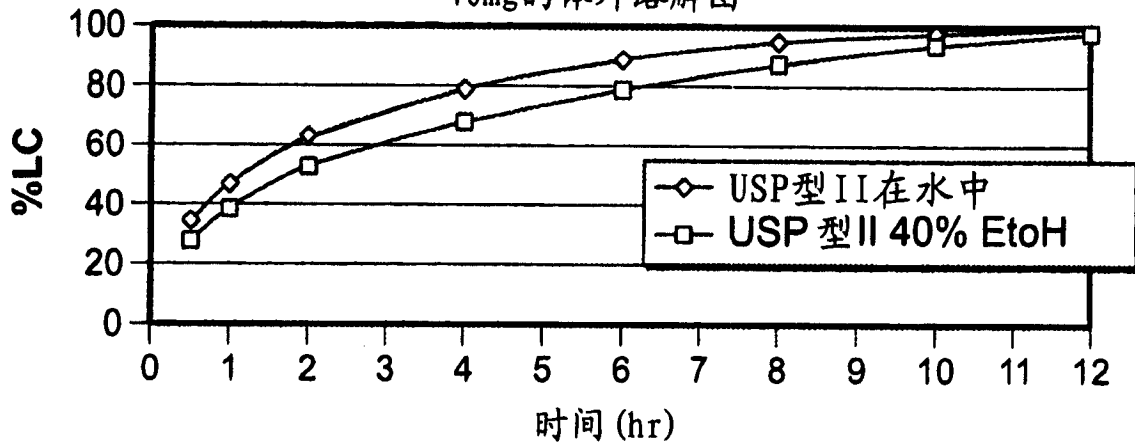


图 17