

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680056052.4

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009年11月11日

[11] 公开号 CN 101578095A

[22] 申请日 2006.10.10

[21] 申请号 200680056052.4

[86] 国际申请 PCT/US2006/039767 2006.10.10

[87] 国际公布 WO2008/045046 英 2008.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.8

[71] 申请人 潘威斯脱药物公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 A·R·拜奇沃 K·菲茨莫里斯

S·拉布齐斯基

M·霍华德-斯帕克斯 W·海因

A·雷赫特曼

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 陶家蓉

权利要求书4页 说明书46页

[54] 发明名称

稳健的缓释制剂

[57] 摘要

本发明提供了稳健的缓释制剂，包含稳健的缓释制剂的固体剂型，以及这些制剂和固体剂型的制备和使用方法。缓释制剂的稳健性与亲水胶的粒度有关。与酒精一起摄取时该缓释制剂耐剂量倾泻。该制剂适用于治疗受诸如疼痛等症状困扰的患者。制剂包含至少一种药物。在一个实施方式中，药物是阿片样物质，如羟吗啡酮。

1. 一种缓释羟吗啡酮制剂,其包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮,其中,与约 200-300 毫升约 4-40%的乙醇同时单剂量口服给予患者后,给药后约 12 小时制剂提供羟吗啡酮血药浓度次级峰,并且给药后制剂向患者提供至少约 12 小时痛觉缺失。

2. 如权利要求 1 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮。

3. 如权利要求 2 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮。

4. 一种固体剂型,其包含如权利要求 1、2 或 3 中任一项所述的制剂。

5. 如权利要求 4 所述的固体剂型,其特征在于,所述固体剂型选自:粉末剂、颗粒剂、片剂和胶囊。

6. 如权利要求 5 所述的固体剂型,其特征在于,所述固体剂型是片剂。

7. 一种缓释羟吗啡酮制剂,所述制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮,其中,给患者单剂量口服给药后,与约 200-300 毫升最高达约 40%乙醇一起摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度不到无乙醇摄取时的约 5 倍,给药后制剂向患者提供至少约 12 小时痛觉缺失。

8. 如权利要求 7 所述的制剂,其特征在于,与约 200-300 毫升最高达约 40%的乙醇一起摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度不到无乙醇摄取时的约 2.5 倍。

9. 如权利要求 7 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮。

10. 如权利要求 9 所述的制剂,其特征在于,所述制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮。

11. 一种缓释羟吗啡酮制剂,其包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮,其中,给患者单剂量口服给药后,制剂与约 200-300 毫升约 40%的乙醇一起摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度与无乙醇高脂饮食后摄取制剂时羟吗啡酮的最大血药浓度的比率约为 0.5-2,给药后制剂向患者提供至少约 12 小时痛觉

缺失。

12. 如权利要求 11 所述的制剂, 其特征在于, 与约 200-300 毫升约 40% 的乙醇一起摄取时吗啡酮的最大血药浓度与无乙醇高脂饮食后摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度的比率约为 0.8-1.5。

13. 如权利要求 11 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮。

14. 如权利要求 13 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮。

15. 一种缓释羟吗啡酮制剂, 所述制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮, 其中, 与约 200-300 毫升约 4-40% 的乙醇一起单剂量口服给予患者后, 羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.1-15 纳克/毫升, 给药后制剂向患者提供至少约 12 小时痛觉缺失。

16. 如权利要求 15 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-7.5 纳克/毫升。

17. 如权利要求 16 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-4 纳克/毫升。

18. 如权利要求 15 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂包含约 10-20 毫克羟吗啡酮, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.3-3.2 纳克/毫升。

19. 如权利要求 18 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.4-2.8 纳克/毫升。

20. 如权利要求 18 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂包含约 10 毫克羟吗啡酮, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.3-1.8 纳克/毫升。

21. 如权利要求 20 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-1.5 纳克/毫升。

22. 如权利要求 15 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂包含约 20-40 毫克羟吗啡酮, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-7 纳克/毫升。

23. 如权利要求 22 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.9-6 纳克/毫升。

24. 如权利要求 22 所述的制剂, 其特征在于, 所述制剂包含约 20 毫克羟

吗啡酮，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-3.2 纳克/毫升。

25. 如权利要求 24 所述的制剂，其特征在于，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.75-2.8 纳克/毫升。

26. 如权利要求 15 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 40-80 毫克羟吗啡酮，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-15 纳克/毫升。

27. 如权利要求 26 所述的制剂，其特征在于，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1.9-12 纳克/毫升。

28. 如权利要求 26 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-7 纳克/毫升。

29. 如权利要求 28 所述的制剂，其特征在于，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1.4-5 纳克/毫升。

30. 如权利要求 26 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 80 毫克羟吗啡酮，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 3.5-15 纳克/毫升。

31. 如权利要求 30 所述的制剂，其特征在于，所述制剂提供羟吗啡酮的最大血药浓度约为 4-13 纳克/毫升。

32. 一种缓释羟吗啡酮制剂，所述制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，其中，与约 200-300 毫升约 4-40%的乙醇一起单剂量口服给予患者后，约 12 小时处制剂提供羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.013 纳克/毫升，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时痛觉缺失。

33. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 5 毫克羟吗啡酮。

34. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 10 毫克羟吗啡酮。

35. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 20 毫克羟吗啡酮。

36. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮。

37. 如权利要求 32 所述的制剂，其特征在于，所述制剂包含约 80 毫克羟吗啡酮。

38. 如权利要求 33 所述的制剂，其特征在于，所述羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.07 纳克/毫升。

39. 如权利要求 34 所述的制剂，其特征在于，所述羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.15 纳克/毫升。

40. 如权利要求 35 所述的制剂，其特征在于，所述羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.3 纳克/毫升。

41. 如权利要求 36 所述的制剂，其特征在于，所述羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.6 纳克/毫升。

42. 如权利要求 37 所述的制剂，其特征在于，所述羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 1.2 纳克/毫升。

43. 一种固体剂型，其包含如权利要求 7-42 中任一项所述的制剂。

44. 如权利要求 43 所述的固体剂型，其特征在于，所述固体剂型选自：片剂、胶囊、颗粒剂和粉末剂。

45. 如权利要求 44 所述的固体剂型，其特征在于，所述固体剂型是片剂。

## 稳健的缓释制剂

### 1. 发明领域

本发明提供了稳健(robust)的缓释药物制剂以及制备和使用方法。本发明的制剂饱和至少一种药物以及缓释递送系统。

### 2. 发明背景

缓释药物制剂常常比速释制剂包含更多药物。缓释制剂的功能和安全性是基于在给药后延长的持续时间内(例如 8-24 小时)内, 药物从制剂释放的已知的受控速率。制剂药物释放曲线常常取决于缓释制剂的化学环境, 例如 pH、离子强度以及溶剂如乙醇的存在。

在一些情况下, 如果制剂中药物的释放比指定受控释放速率更快, 缓释制剂中存在的相对大量的药物可能对患者有害。如果制剂在低于指定受控速率下释放药物, 则药物的治疗效力降低。

在大多数情况下, 缓释制剂的失效导致药物快速释放进入血流。快速释放通常比药物从制剂的指定缓释更快, 有时称为“剂量倾泻(dose dumping)”。

剂量倾泻可导致严重结果, 包括永久性伤害, 甚至死亡。例如通过剂量倾泻引起的超过治疗有益剂量时可能致死的药物的例子包括镇痛药, 例如阿片类镇痛药。

口服剂型常常与常规饮料, 例如水、果汁、碳酸饮料或者有时是含乙醇饮料一起服用。含乙醇饮料常常称为酒精饮品, 酒精饮料或简称为酒。如本文所用, “酒”是指乙醇、或含乙醇(“含酒精”)饮料, 如啤酒、葡萄酒和烈性酒如伏特加酒、朗姆酒或威士忌酒。乙醇存在下的剂量倾泻产生安全性问题, 因为存在患者将含酒精饮料与制剂一起服用的可能。当药物与酒精相互作用时可能加重这种作用。另一个安全性问题是在用制剂中的药物对患者进行治疗的同时患者摄取含酒精饮料, 即使制剂和含酒精饮料不是同时摄取的。

渴望过度使用药物(例如产生欣快作用的药物)的患者可能希望故意诱发

剂量倾泻以放大药物的欣快作用。而且，渴望过度使用药物的人可能已经存在酗酒问题，使得缓释制剂中的药物与含酒精饮料同时摄取或服用的可能增加。

2005 年，因为乙醇对药物缓释制剂的影响，一些药物或是退出市场或是更多地贴上警告标签。

例如，美国食品药品监督管理局(FDA)要求普杜制药公司(Purdue Pharma)的 Palladone®(盐酸氢化吗啡酮)缓释胶囊下架，因为研究表明当 Palladone 与酒精一起服用时，其缓释制剂受损且可能导致剂量倾泻(参见 2005 年 7 月 13 日的 FDA 公报)。FDA 还警告与单一含酒精饮品一起服用 Palladone®时可能导致患者死亡结局。

Alpharma 的通讯稿报道，FDA 已要求该公司在 KADIAN®的标签上扩大关于酒精的警告信息(参见 2005 年 7 月 22 日的 Alpharma 通讯稿)。强化警告是体外研究的结果，该研究表明酒精的存在导致 KADIAN®的缓释特征受损。

发现当 AVINZA® (硫酸吗啡缓释)与乙醇一起服用时，剂量倾泻的风险增加。FDA 进行的体外研究表明，当 30 毫克 AVINZA 与 900 毫升含乙醇的缓冲溶液(20%和 40%)混合时，释放的吗啡的剂量是醇浓度依赖性的，导致吗啡更快释放，体内可能导致潜在致死剂量吗啡的吸收。结果，2005 年 10 月期间或 10 月左右，配体制药有限公司(Ligand Pharmaceuticals Inc.)修改了一部分 AVINZA®的处方信息，突出和强调患者不应与酒精一起服用 AVINZA®的警告。此外，对于接受 AVINZA®治疗的患者警告其不能使用含酒精的处方或非处方药物。

FDA 还指出，对于未来的缓释产品，建议将酒精诱导的缓释特征的削弱的体外测试作为常规特征测试。而且，FDA 的立场是，对于某些药物(例如治疗指数窄的药物或者存在高  $C_{max}$  或低  $C_{min}$  的极端结果的药物)，不应批准醇敏感的缓释制剂。FDA 偏向于设计上乙醇耐受的制剂，而不是通过体外研究简单地证明不会发生剂量倾泻(参见 2005 年 10 月 26 日药物科学咨询委员会会议(Pharmaceutical Sciences Advisory Committee Meeting)上提交的 FDA 对醇诱导剂量倾泻的立场的综述)。

根据 FDA 的立场，体内醇耐受性试验不是优选的方法，因为该试验可能对人体造成潜在的有害结果。根据 FDA，优选的方法是在 40%乙醇存在下的

体外溶出试验。该方法可能是优选的，因为大多数常用“烈性酒”的强度约为 80 标准强度，或含有约 40%乙醇。FDA 提出将制剂分成三类：牢固(rugged)、易碎和不确定。在 2005 年 10 月 26 日的药物科学咨询委员会会议上，CDER(药物评价与研究中心)的 OPS(药物科学办公室)工作人员提出数据，表明在易碎制剂中，较高浓度的乙醇(如，40%)比较低浓度的乙醇(如，20%或 4%)可能更快启动药物释放。在 FDA 的牢固制剂的例子中，溶解在 40%乙醇中的制剂的药物释放实际上比溶解在无乙醇介质中的对照制剂稍慢(但类似)。(2005 年 10 月 26 日药物科学咨询委员会会议的陈述)。

产品标签的改变(即增加与酒精一起服用药物的危险性警告)不仅作用有限，而且不能阻止故意滥用药物的患者。

疼痛是最常报道的症状，是临床医师面临的普遍临床问题。数以百万的美国人患有长期治疗不足或不当处理导致的严重疼痛。对阿片样物质镇痛性质的临床有用性已认可几百年，吗啡及其衍生物已在许多临床疼痛状态的镇痛治疗中广泛应用几十年。

盐酸羟吗啡酮(14-羟基二氢吗啡盐酸盐)是半合成菲衍生的阿片类激动剂，易于急性和慢性疼痛的治疗，镇痛效果相当于其他阿片类镇痛药。羟吗啡酮是目前市售的用于肌内、皮下和静脉内给药的注射剂(1 毫克/毫升，1 ml 安瓿)。曾经销售过盐酸羟吗啡酮的 10 毫克的口服速释片制剂。盐酸羟吗啡酮主要在肝中代谢，与葡糖醛酸偶联并还原成 6- $\alpha$  和 6- $\beta$  羟基差向异构体。

镇痛治疗的一个重要目的是实现慢性疼痛的连续缓解。镇痛药的常规给药通常要求确保在前一剂量的作用消失之前给予下一剂量。阿片样物质的顺应性随给药频率的降低而增加。顺应性差导致未达最佳标准的疼痛控制和生活质量较差。目前的指导方针建议在慢性非恶性疼痛的治疗应用中，按计划而不是“按需”给予阿片样物质。不幸地，过去临床试验的证据和临床经验提示，速释羟吗啡酮的作用持续时间短，可能需要每 4 小时进行给药以维持镇痛药在慢性疼痛患者中的最佳水平。而且，因为羟吗啡酮在肝中广泛代谢，导致速释羟吗啡酮的口服生物利用度低。

因为当缓释制剂失效时，许多药物(如阿片样物质，如羟吗啡酮)可能导致严重的副作用或者甚至导致患者死亡，本领域需要与目前可获得缓释制剂相



比, 更稳健或牢固, 因而更安全的药物制剂。

美国专利 5,399,358 报道了一些缓释制剂, 其内容被纳入本文作为参考。现在意外地发现, 亲水胶(如黄原胶)的粒度影响缓释制剂的稳健性和溶出性质。

本申请第 2 部分中的引用并不是认可这些参考文献是现有技术。

### 3. 发明概述

本发明提供了缓释药物制剂以及包含缓释制剂的固体剂型。本发明还提供了用缓释制剂治疗患者的方法以及防止剂量倾泻的方法, 例如, 该方法包括向患者提供治疗有效量的缓释药物制剂。与常规缓释制剂相比, 本文所述的药物制剂发生剂量倾泻的可能性较低, 它们更牢固、更安全且适用于许多类型的药物。

本发明还提供了耐乙醇的药物制剂, 以及提高药物安全性和降低药物滥用可能的方法。这可通过提供、处方和/或给予患者有效量的耐乙醇的药物制剂来实现。与市售制剂相比, 耐乙醇的药物制剂更安全且滥用可能较低, 因为它在水性溶液或含乙醇溶液中的缓释溶出分布图基本相同。在一个实施方式中, 耐乙醇的制剂中药物包括阿片类化合物或其衍生物。

本发明还提供了耐乙醇的药物制剂以及防止剂量倾泻的方法。这可通过提供、处方和/或给予患者有效量的耐乙醇的药物制剂来实现。本文所述的耐乙醇的药物制剂在浓乙醇饮料的存在下不会发生剂量倾泻。在一个实施方式中, 耐乙醇的制剂中的药物包括阿片类化合物、阿片类化合物药学上可接受的盐或其衍生物。

在一个方面, 本发明提供了一种缓释制剂, 其包含: 药物; 和缓释递送系统, 该系统包含亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂, 其中, 至少约 30%用于制备缓释制剂的亲水胶可通过#270 网筛, 与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后缓释制剂在 2 小时内释放的药物小于约 70%。

在另一方面, 本发明提供了一种缓释制剂, 其包含: 药物; 和缓释递送系统, 该系统包含亲水胶、选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子交联化合物以及药用稀释剂, 其中, 至少约 30%用于制备缓释制剂的亲水胶可通过#270 网筛, 与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后缓释制剂在 2 小时内释放的药物小于

约 70%。

在一些实施方式中，亲水胶是杂多糖胶。在一些实施方式中，亲水胶是黄原胶。

在一个实施方式中，缓释递送系统还包含选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子交联化合物。在一个实施方式中，阳离子交联剂是钠盐。

在又一方面，本发明提供了一种缓释制剂，其包含：药物；和缓释递送系统，该系统包含亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂，其中，至少约 30%用于制备缓释制剂的亲水胶颗粒的直径小于 53 微米，与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后缓释制剂在 2 小时内释放的药物小于约 70%。

在另一方面，本发明提供了一种缓释制剂，其包含：药物；和缓释递送系统，该系统包含亲水胶、选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子交联化合物以及药用稀释剂，其中，至少约 30%用于制备缓释制剂的亲水胶颗粒的直径小于约 53 微米，与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后缓释制剂在 2 小时内释放的药物小于约 70%。在一些实施方式中，缓释递送系统还包含疏水聚合物。在一些实施方式中，缓释制剂还包含外衣。在一些实施方式中，外衣包含疏水聚合物和/或增塑剂。

在一些实施方式中，药物是水溶性药物。在一些实施方式中，药物是抗抑郁药、用于治疗双相型障碍、惊恐性障碍、癫痫症、偏头痛和/或伴多动的注意缺陷障碍的药物。在一些实施方式中，药物选自：阿普唑仑、碳酸锂、双丙戊酸钠、右旋安非他明和安非他明与安非他明蔗糖盐的右旋异构体和 d,l-安非他明天冬氨酸一水合物的中性硫酸盐、盐酸曲马多、以及活性药物成分的其他药学上可接受的盐。

在一些实施方式中，药物是阿片样物质，例如，阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苜基吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、乙氧硝唑、芬太尼、海洛英、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布

啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、6-羟基羟吗啡酮、阿片全碱、镇痛新、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌替米特、普罗庚嗪(propheptazine)、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、替利定、其立体异构体、其代谢物、其醚、其酯、以及其衍生物和药学上可接受的盐。此外，本发明还提供了制备缓释药物制剂和包含缓释制剂的固体剂型的方法。

在一个方面，本发明提供了制备缓释制剂的方法，该制剂包含：药物；和缓释递送系统，其中所述缓释递送系统包含亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂，所述方法包括：提供亲水胶，至少一部分颗粒的直径小于约 53 微米；对亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂进行造粒以形成颗粒；将该颗粒与药物混合以形成颗粒化组合物；和对颗粒化组合物施加压力以制备制剂。

在另一方面，本发明提供了制备缓释制剂的方法，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，其中，所述缓释递送系统包含亲水胶、选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子交联化合物以及药用稀释剂，所述方法包括：提供亲水胶，至少一部分颗粒的直径小于约 53 微米；对亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂进行造粒以形成颗粒；将该颗粒与药物混合以形成颗粒化组合物；和对颗粒化组合物施加压力以制备制剂。

在一些实施方式中，提供步骤包括接受、制造和/或加工亲水胶。在一些实施方式中，加工步骤包括测定至少一部分亲水胶颗粒的粒度和/或使至少一部分亲水胶通过筛。在一些实施方式中，筛是#270 网筛。

在一些实施方式中，制备缓释制剂和固体剂型的方法还包括在至少一部分缓释制剂上施加外衣。

在一些实施方式中，造粒步骤包括将各成分与含水溶液混合。在其它实施方式中，造粒步骤包括将各成分与醇溶液，例如含乙醇的溶液混合。

在一个方面，本发明提供了制备缓释制剂的方法，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，其中，所述缓释递送系统包含亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂，所述方法包括：将中值和/或平均(average and/or mean)粒度大于约 53 微米的亲水胶、同多糖胶和药用稀释剂与含水溶液混合以形成颗粒；将该颗粒与药

物混合以形成颗粒化组合物；和对颗粒化组合物施加压力以制备制剂。

在另一方面，本发明提供了制备缓释制剂的方法，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，其中，所述缓释递送系统包含亲水胶、选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子交联化合物以及药用稀释剂，所述方法包括：将中值和/或平均粒度大于约 53 微米的亲水胶、阳离子交联化合物和药用稀释剂与含水溶液混合以形成颗粒；将该颗粒与药物混合以形成颗粒化组合物；和对颗粒化组合物施加压力以制备制剂。

在一个实施方式中，提供了制备缓释制剂的方法，该方法还包括记录缓释制剂或包含缓释制剂的固体剂型在含乙醇溶液中的溶出分布图。

在一个实施方式中，本发明提供了缓解疼痛的方法，该方法包括给予患者治疗有效量本文所述的缓释制剂或包含缓释制剂的固体剂型。

在另一实施方式中，本发明提供了患有病症的患者的方法，该方法包括给予患者治疗有效量本文所述的缓释制剂或包含缓释制剂的固体剂型。在另一方面，本发明提供了减少缓释药物制剂发生剂量倾泻的方法，该方法包括向患者提供本文所述的缓释制剂。

在又一方面，本发明提供了包含本文所述的缓释制剂的固体剂型。在一些实施方式中，固体剂型是粉末剂、颗粒剂、片剂或胶囊。

在一个方面，缓释制剂包含约 5-80 毫克盐酸羟吗啡酮和约 80-360 毫克的缓释递送系统；其中所述缓释递送系统包含：约 8.3-41.7 重量%刺槐豆胶、约 8.3-41.7 重量%黄原胶，其中至少约 30%的黄原胶颗粒能够通过#270 网筛，约 20-55 重量%右旋糖，约 5-20 重量%硫酸钙二水合物和约 2-10%乙基纤维素，与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后所述缓释制剂释放在 2 小时内释放的药物小于 70%。

在一个方面，缓释制剂包含约 5-80 毫克盐酸羟吗啡酮和约 300-420 毫克的缓释递送系统；其中所述缓释递送系统包含：约 8.3-41.7 重量%刺槐豆胶、约 8.3-41.7 重量%黄原胶，至少约 30%黄原胶颗粒的直径小于约 53 微米；约 20-55 重量%右旋糖，约 5-20 重量%硫酸钙二水合物和约 2-10%乙基纤维素，与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后所述缓释制剂释放在 2 小时内释放的药物小于 70%。

在一个实施方式中，缓释制剂包含约 20 毫克盐酸羟吗啡酮。在另一实施方式中，缓释制剂包含约 160 毫克缓释递送系统。在又一实施方式中，缓释制剂包含约 360 毫克缓释递送系统。在另一个实施方式中，缓释递送系统包含约 25%刺槐豆胶，约 25%黄原胶，约 35%右旋糖，约 10% 硫酸钙二水合物和约 5%乙基纤维素。

在另一方面，本发明提供了防止在乙醇的存在下发生药物剂量倾泻的方法，该方法包括：向进行药物治疗时可能摄入乙醇的患者提供有效量耐乙醇的缓释制剂形式的药物，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，该递送系统包含至少一种亲水胶、至少一种同多糖胶和至少一种药用稀释剂，其中，至少约 30%用于制备缓释制剂的亲水胶能够通过#270 网筛，与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后缓释制剂在 2 小时内释放的药物小于约 70%。

在一个方面，本发明提供了防止在乙醇存在下发生药物剂量倾泻的方法，该方法包括：向进行药物治疗时可能摄入乙醇的患者提供有效量耐乙醇的缓释制剂形式的药物，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，所述递送系统包含至少一种亲水胶、至少一种选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子剂量化合物以及至少一种药用稀释剂，其中，至少约 30%用于制备缓释制剂的亲水胶能够通过#270 网筛，与无乙醇或含乙醇饮料一起摄取后缓释制剂在 2 小时内释放的药物小于约 70%。

在另一方面，本发明提供了提高药物制剂安全性的方法，该方法包括：向进行药物治疗时可能摄入乙醇的患者提供有效量耐乙醇的缓释制剂形式的药物，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，所述缓释递送系统包含至少一种亲水胶、至少一种同多糖胶和至少一种药用稀释剂，其中所述安全性的提高是受控的亲水胶粒度和制剂耐乙醇的缓释性质的结果。

在另一方面，本发明提供了提高药物制剂安全性的方法，该方法包括：向进行药物治疗时可能摄入乙醇的患者提供有效量耐乙醇的缓释制剂形式的药物，所述制剂包含：药物；和缓释递送系统，所述递送系统包含至少一种亲水胶、至少一种选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子剂量化合物以及至少一种药用稀释剂，其中所述安全性的提高是受控的亲水胶粒度和制剂耐乙醇的缓释性质的结果。

在一个方面，本发明提供了一种缓释羟吗啡酮制剂，其包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，其中，与约 200-300 毫升约 4-40%的乙醇同时单剂量口服给予患者后，并且给药后约 12 小时制剂提供羟吗啡酮血药浓度次级峰，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一些实施方式中，制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮或约 40 毫克羟吗啡酮。在一个实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、颗粒剂、胶囊或粉末剂。

在另一方面，本发明提供了一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，其中，患者单剂量口服给药后，与约 200-300 毫升最高达约 40%乙醇一起摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度不到无乙醇摄取时的约 5 倍，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一个实施方式中，与约 200-300 毫升最高达约 40%的乙醇一起摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度不到无乙醇摄取时的约 2.5 倍。

在一些实施方式中，制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮或约 40 毫克羟吗啡酮。在一个实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、颗粒剂、胶囊或粉末剂。

在又一个实施方式中，本发明提供了一种缓释羟吗啡酮制剂，其包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，其中，患者单剂量口服给药后，与约 200-300 毫升约 40%的乙醇一起摄取制剂时羟吗啡酮的最大血药浓度与无乙醇高脂饮食后摄取制剂时羟吗啡酮的最大血药浓度的比率约为 0.5-2，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一个实施方式中，与约 200-300 毫升约 40%的乙醇一起摄取制剂时羟吗啡酮的最大血药浓度与无乙醇高脂饮食后摄取制剂时羟吗啡酮的最大血药浓度的比率约为 0.8-1.5。

在一些实施方式中，制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮或约 40 毫克羟吗啡酮。在一个实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、颗粒剂、胶囊或粉末剂。

在一个方面，本发明提供了一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，其中，与约 200-300 毫升约 4-40%的乙醇一起单剂量口服给予患者后，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.1-15 纳克/毫升，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一些实施方式中，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-7.5 纳克/毫升或约

1-4 纳克/毫升。

在一个实施方式中，制剂包含约 10-20 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.3-3.2 纳克/毫升或约 0.4-2.8 纳克/毫升。

在一些实施方式中，制剂包含约 10 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.3-1.8 纳克/毫升或约 0.5-1.5 纳克/毫升。

在另一实施方式中，制剂包含约 20-40 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-7 纳克/毫升或约 0.9-6 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 20 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-3.2 纳克/毫升或约 0.75-2.8 纳克/毫升。

在一个实施方式中，制剂包含约 40-80 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-15 纳克/毫升或约 1.9-12 纳克/毫升。

在另一实施方式中，制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-7 纳克/毫升或约 1.4-5 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 80 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 3.5-15 纳克/毫升或约 4-13 纳克/毫升。

在一个方面，本发明提供了一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，与约 200-300 毫升约 4-40%的乙醇一起单剂量口服给予患者后，约 12 小时处制剂提供羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.013 纳克/毫升，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一个实施方式中，制剂包含约 5 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.07 纳克/毫升。

在另一实施方式中，制剂包含约 10 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.15 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 20 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.3 纳克/毫升。

在一个实施方式中，制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.6 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 80 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 1.2 纳克/毫升。

在一些实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、胶囊、颗粒剂或粉末剂。

在一个方面，本发明提供了一种缓解疼痛的方法，该方法包括给予患者一种缓释羟吗啡酮制剂，所述制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，与 200-300 毫升约 4-40%的乙醇一起单剂量口服给予患者后，给药后约 12 小时提供羟吗啡酮血药浓度次级峰，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一些实施方式中，制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮或约 40 毫克羟吗啡酮。在一个实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、颗粒剂、胶囊或粉末剂。

在另一方面，本发明提供了缓解疼痛的方法，该方法包括给予患者一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，单剂量口服给予患者后，与 200-300 毫升最高达约 40%的乙醇一起摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度不到无乙醇摄取时的约 5 倍，给药后所述制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一个实施方式中，摄取约 200-300 毫升最高达约 40%乙醇时羟吗啡酮的最大血药浓度不到无乙醇摄取时的约 2.5 倍。

在一些实施方式中，制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮或约 40 毫克羟吗啡酮。在一个实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、颗粒剂、胶囊或粉末剂。

在另一方面，本发明提供了缓解疼痛的方法，该方法包括给予患者一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，单剂量口服给予患者后，与约 200-300 毫升约 40%的乙醇一起摄取时吗啡酮的最大血药浓度与无乙醇高脂饮食后摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度的比率约为 0.5-2，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一个实施方式中，与约 200-300 毫升约 40%的乙醇一起摄取时吗啡酮的最大血药浓度与无乙醇高脂饮食后摄取时羟吗啡酮的最大血药浓度的比率约为 0.8-1.5。

在一些实施方式中，制剂包含约 20-60 毫克羟吗啡酮或约 40 毫克羟吗啡酮。在一个实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、颗粒剂、胶囊或粉末剂。

在一个方面，本发明提供了缓解疼痛的方法，该方法包括给予患者一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，与 200-300



毫升约 4-40%的乙醇一起单剂量口服给予患者后，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.1-15 纳克/毫升，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一些实施方式中，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-7.5 纳克/毫升或约 1-4 纳克/毫升。

在一个实施方式中，制剂包含约 10-20 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.3-3.2 纳克/毫升或约 0.4-2.8 纳克/毫升。

在一些实施方式中，制剂包含约 10 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.3-1.8 纳克/毫升或约 0.5-1.5 纳克/毫升。

在另一实施方式中，制剂包含约 20-40 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-7 纳克/毫升或约 0.9-6 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 20 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 0.5-3.2 纳克/毫升或约 0.75-2.8 纳克/毫升。

在一个实施方式中，制剂包含约 40-80 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-15 纳克/毫升或约 1.9-12 纳克/毫升。

在另一实施方式中，制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 1-7 纳克/毫升或约 1.4-5 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 80 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最大血药浓度约为 3.5-15 纳克/毫升或约 4-13 纳克/毫升。

在另一方面，本发明提供了缓解疼痛的方法，该方法包括给予患者一种缓释羟吗啡酮制剂，该制剂包含缓释递送系统和约 5-80 毫克羟吗啡酮，与 200-300 毫升约 4-40%的乙醇一起单剂量口服给予患者后，约 12 小时时羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.013 纳克/毫升，给药后制剂向患者提供至少约 12 小时的痛觉缺失。

在一个实施方式中，制剂包含约 5 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.07 纳克/毫升。

在另一实施方式中，制剂包含约 10 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.15 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 20 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.3 纳克/毫升。

在一个实施方式中，制剂包含约 40 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 0.6 纳克/毫升。

在又一实施方式中，制剂包含约 80 毫克羟吗啡酮，羟吗啡酮的最小血药浓度至少约为 1.2 纳克/毫升。本文所述的缓释制剂可以在治疗中应用。而且，本文所述的缓释制剂可用于制造治疗病症的药物。在一个实施方式中，

本文所述的缓释制剂可用于制造缓解疼痛的药物。

在一些实施方式中，制剂是固体剂型，例如片剂、胶囊、颗粒剂或粉末剂。本文将详细描述本发明的这些和其他方面以及实施方式。

## 4. 发明详述

### 4.1. 定义

如本文所述，除非另有说明，连接词“或”表示“和/或”的包含性涵义，而不是“或者/或”的排他性涵义。

如本文所述，术语“稳健”表示缓释制剂的性质使其溶出分布图不太可能发生显著改变、受损或失效。缓释制剂发生失效的一个例子是剂量倾泻。“稳健”和“牢固”是同义词。

如本文所用，术语“精细”表示直径小于约 53 微米，或者粒子能够通过#270 网筛的聚合物的粒度。

如本文所用，术语“剂量倾泻”是指药物或活性成分从缓释制剂快速释放进入血流。这种快速释放通常比药物从制剂缓释更快。剂量倾泻也表示药物在血浆中的峰浓度比药物指定缓释的峰浓度高的释放。在一些情况下，剂量倾泻可能发生危险的超剂量，导致死亡结局。

如本文所用，术语“缓释”表示药物以受控速率从制剂释放，从而在延长的持续时间内维持药物的治疗有益水平(但低于毒性水平)。

如本文所用，术语“缓释”、“延迟释放”和“控释”是同义词，即具有相同的涵义。

如本文所用，术语“速释”表示给予制剂后药物在短时间内从制剂释放，例如约 4 小时内。

如本文所用，术语“AUC”表示浓度-时间曲线下面积。

如本文所用，术语“ $C_{max}$ ”表示最大观测浓度。

如本文所用，术语“RSD”表示相对标准偏差。

如本文所用，术语“CI”表示置信区间。

如本文所用，术语“高脂饮食”表示约 50%总的含热量来自脂肪的饮食。高脂饮食的例子是两个黄油煎蛋、两片熏肉、两片烤面包加黄油、四盎司碎褐土豆和八盎司全脂奶。

如本文所用，术语“液体”包括例如，胃肠液、水性溶液(如用于体外溶出试验的那些)和粘液(如，口腔、鼻腔、肺部和食道等的粘液)。

如本文所用，术语“耐乙醇的”表示根据 USP 药物释放规程 USP23, 在 0.1N HCl 和 40%乙醇溶液中进行溶出分布图测定时，1 小时内释放的活性成分不到 50%。

如本文所用，术语“药物”包括用于缓解症状、治疗或预防病症的任何药理学活性化合物或生物化合物及其药学上可接受的盐。

适用于本文所述的稳健的缓释制剂的药物包括但不限于：阿普唑仑(XANAX XR®)，碳酸锂(LITHOBID®)，双丙戊酸钠(DEPAKOTE®)，右旋安非他明和安非他明与安非他明蔗糖盐的右旋异构体和 d,l-安非他明天冬氨酸一水合物的中性硫酸盐(ADDERALL XR®)，盐酸曲马多(TRAMADOL ER®)和阿片样物质如吗啡(AVINZA®和 KADIAN®)和羟考酮(OXYCONTIN®)。

如本文所用，术语“阿片类”包括其立体异构体、代谢物、盐、醚、酯和/或其衍生物(如，药学上可接受的盐)。阿片类可以是  $\mu$ -拮抗剂和/或混合的  $\mu$ -激动剂/拮抗剂。示例性的阿片样物质包括：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、阿尼利定、苄基吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、地素吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、乙氧硝唑、芬太尼、海洛英、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、那碎因、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、6-羟基羟吗啡酮、阿片全碱、镇痛新、苯吗庚酮、非诺啡

烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌肟米特、普罗庚嗪、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、替利定、它们的立体异构体、代谢物、醚、酯、和/或它们的衍生物。在一些实施方式中，阿片样物质是吗啡、可待因、氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、二氢可待因、二氢吗啡、羟吗啡酮、6-羟基羟吗啡酮(包括 6- $\alpha$ -羟基羟吗啡酮和/或 6- $\beta$ -羟基羟吗啡酮)或曲马多。

如本文所用，术语“羟吗啡酮”包括羟吗啡酮、其代谢物及其衍生物。羟吗啡酮的代谢物包括例如，6-羟基羟吗啡酮(如，6- $\alpha$ -羟基羟吗啡酮和/或 6- $\beta$ -羟基羟吗啡酮)。

如本文所用，术语“病症”包括需要用药物进行治疗的任何疾病或症状的集合。示例性的病症包括：惊恐性障碍(伴有或不伴有广场恐怖)、双相型障碍(躁狂抑郁症)、与双相型障碍有关的急性躁狂或混合型发作、癫痫症、偏头痛、伴多动的注意缺陷障碍(ADHD)、抑郁和疼痛。

疼痛可以是轻度到中度，或中度到重度。疼痛可以是急性或慢性的。疼痛也可能持久并要求在延长时间范围内的连续无休止缓解。疼痛可能与(例如)癌症、自身免疫病、感染、手术外伤或意外外伤有关。患者可以是动物、哺乳动物或人。

药物可以是本领域已知的任何药学上可接受的盐的形式。示例性的药学上可接受的盐包括：盐酸盐、硫酸盐、硝酸银、磷酸盐、氢溴酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、扑酸盐、月桂酸盐、硬脂酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂基硫酸盐、萘磺酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐等。

给予稳健的药物缓释制剂，给药量足以在例如约 8-24 小时，或约 12-24 小时的延长的持续时间内缓解症状、治疗或预防病症。本文所述稳健的缓释口服固体剂型制剂可每天四次，每天三次，每天两次或每天一次给药。

给予阿片样物质的缓释制剂，给药量足以在例如约 8-24 小时，或约 12-24 小时的延长的持续时间内缓解疼痛。本文所述的阿片样物质的缓释口服固体剂型制剂可每天四次、每天三次、每天两次或每天由此给药。

药物的治疗有效量是足以消除或缓解疾病症状的量(例如与给予阿片类缓释制剂之前存在的疼痛相比降低疼痛)。

组合物中的药物含量可约为 0.5-1000 毫克, 约 1-800 毫克, 约 1-200 毫克, 或约 1-100 毫克。

#### 4.2. 粒度对缓释制剂稳健性的影响

意外地发现, 亲水胶, 如黄原胶, 的粒度影响缓释制剂和包含缓释制剂的固体剂型的溶出性质, 从而影响其稳健性。迄今为止尚不了解这种质量-设计原则及其如何应用于药物(例如阿片样物质)的缓释制剂的溶出分布图。

具体说, 发现亲水胶的粒度将影响乙醇/乙基纤维素颗粒化制剂的稳健性。例如, 当直径小于 53 微米的粒子分数等于或大于约 30%时, 包含黄原胶作为亲水胶的乙醇/乙基纤维素颗粒化制剂是稳健的。对于其他亲水胶, 该分数可更高或更低, 例如约为 20-80%, 约 40-60%, 或约 50%。而且, 如果亲水胶粒子能够筛分通过不同的网筛过滤器, 则产生稳健的缓释制剂所要求的亲水胶的粒径分布可不同。本文所述缓释制剂的稳健性可能是亲水胶的选择和粒度分布的组合。通常, 亲水胶越粗糙, 则稳健制剂所要求的小颗粒的分数越大。类似地, 亲水胶越精细, 稳健制剂所要求的小颗粒的分数越小。在一些情况下, 可能希望制剂中亲水胶的百分含量大于使制剂稳健所需的量。如果亲水胶是黄原胶, 制剂可包含超过 30%小于 53 微米的黄原胶颗粒, 例如约 40%, 约 50%, 或约 60%。

不希望受任何理论的限制, 某些亲水胶(如, 黄原胶)的亲水性有助于缓释制剂和固体剂型的最初水合, 在一个实施方式中, 所述制剂或剂型包含药物、一种或多种杂多糖胶以及一种或多种同多糖胶, 在另一个实施方式中, 所述制剂或剂型包含药物、一种或多种杂多糖胶以及一种或多种选自单价阳离子、多价阳离子或盐的阳离子交联化合物。

发现包含亲水胶(如黄原胶)的缓释制剂的完整性对包含黄原胶颗粒的制剂的造粒方法敏感。

如果选择用非水溶剂, 如醇、甘油、丙二醇或其他非水溶剂进行湿法造粒的造粒方法, 则黄原胶的粒度对颗粒化缓释制剂和固体剂型的水合作用和完整性具有显著性影响。

黄原胶在冷水中快速水合有助于本文所述非水颗粒化缓释制剂和最终的

固体剂型的完整性。发现黄原胶的水合速率取决于黄原胶的粒度。小直径的黄原胶颗粒比大直径的黄原胶颗粒更快水合。因此，与包含平均直径较大的黄原胶的颗粒化缓释制剂和固体剂型相比，包含平均直径较小的黄原胶的非水颗粒化缓释制剂和固体剂型将更快水合且更稳健。

在一些实施方式中，非水溶剂湿法造粒包括接触环境流体时能够有效减慢制剂水合的一定量的一种或多种疏水材料(例如，烷基纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物、蜡、紫胶、玉米醇溶蛋白、氢化植物油以及任意上述物质的混合物)的分散体。

例如，如果选择的造粒方法是用乙醇和乙基纤维素湿法造粒，黄原胶颗粒的大小将影响颗粒化缓释制剂和固体剂型的水合限制和完整性。

当选择的造粒方法是用水或任何其他水性溶液湿法造粒时，利用来自水性溶液的水实现水合，黄原胶的粒径对固体剂型水合作用的影响较小、可忽略或者甚至不存在。由于它们在冷水中的溶解度差，预计某些同多糖胶(例如刺槐豆胶)对缓释制剂和固体剂型的初始水合没有促进作用。因此，这些同多糖胶的平均粒度不会影响缓释制剂和固体剂型的水性限制和完整性。粒度可采用本领域已知的任何合适的方法进行测定。可能最常用的测定粒度的方法包括使颗粒筛分通过网筛。其他示例性的方法包括光学方法，例如激光衍射测定、光学显微镜检查、表面积测定(例如，汞孔隙率测定、氮气吸附、氦气吸附)。也可采用其他物理测量方法来计算粒度。可采用一些即使，例如溶出分布图测定来确定固体剂型(例如片剂、胶囊、颗粒剂和粉末剂)的稳健性和完整性。示例性的溶出分布图测定包括采用 USP I 型、II 型、III 型或 IV 型溶出装置进行药物释放测定。

#### 4.3. 乙醇对缓释制剂稳健性的影响

已发现，本文所述的缓释制剂在乙醇的存在下保留其缓释溶出性制。

不希望受到任何理论的束缚，用交联剂(例如刺槐豆胶)交联的亲水化合物(例如黄原胶)的物理化学性质使得它们一起形成在乙醇中不溶解或基本上不溶解的树胶或类似树胶的基质。制剂的这种溶解度性质有助于缓释递送系统的亲水性，在一个实施方式中，所述递送系统包含一种或多种亲水胶以及一种或多

种同多糖胶, 在另一个实施方式中, 所述递送系统包含一种或多种亲水胶以及一种或多种单价阳离子、多价阳离子和/或盐。少量疏水试剂(例如, 疏水聚合物如乙基纤维素)不会对制剂在乙醇中的溶出性质造成显著影响, 可能是因为缓释递送系统保留了亲水特征。药物性质不太可能影响基质的树胶或类似树胶的性质, 使得本文所述的制剂适合和/或适应各种药物。

相信以下一些因素会影响乙醇存在下药物从制剂的释放: 药物在乙醇中的溶解度, 制剂的构成材料(例如亲水化合物比疏水化合物更耐受乙醇)以及制剂的剂型(例如, 片剂比胶囊更耐受乙醇)。

详细其他因素也会影响乙醇存在下药物从制剂的释放: 剂型的压缩程度(例如, 较硬的片剂比较软的片剂更耐受乙醇), 片剂组成(例如, 单片组合物的乙醇耐受性不如包裹在明胶胶囊内的多粒子颗粒单位剂型), 以及耐受乙醇溶出的类似胶凝的包衣的存在(例如, 某些纤维素)。

因此, 本文所述缓释制剂可用于防止或显著降低乙醇对药物从制剂释放的不良影响。示例性的不良影响包括剂量倾泻和缓释溶出分布图的改变。

缓释曲线的改变可表现在(例如)药物生物利用度曲线中, 例如与含乙醇饮料一起给予或单独给予后血浆浓度时间曲线的改变。常规测定的参数是药物浓度峰值( $C_{max}$ ),  $C_{max}$  的升高可能提高药物的安全性风险; 治疗阶段结束时的浓度( $C_{min}$ ),  $C_{min}$  的减小可能降低药物疗效。与 0%酒精相比, 与 40%酒精一起摄取时本文所述的缓释制剂的  $C_{max}$  平均升高约 1.7 倍。认为这是可以接受的, 因为进食(标准高脂饮食)个体与禁食个体给药后的  $C_{max}$  比率可在约 0.7 到约 3.5 之间变化, 平均  $C_{max}$  比率约为 1.5。因此, 与 40%乙醇一起摄取药物与高脂饮食后服药具有相似的作用。与 20%或 4%乙醇一起摄取药物与高脂饮食相比对  $C_{max}$  的影响较小, 表现为平均  $C_{max}$  比率分别约为 1.2 和约 1.1。

在示例性的情况下, 乙醇改变缓释曲线的制剂可能(例如)在给药后(例如 0-6 小时内)释放较大量的药物, 导致  $C_{max}$  比指定  $C_{max}$  更高。如果药物有毒, 比指定  $C_{max}$  更高的  $C_{max}$  可能导致患者毒副作用, 包括死亡。这种快速释放的结果是, 后续释放药物较少, 导致治疗阶段结束时(即刚好在给予后续剂量之前)的  $C_{min}$  比指定  $C_{min}$  低。 $C_{min}$  比指定  $C_{min}$  低可导致疗效降低, 或者甚至导致药物失效, 引起患者疾病复发。

高于指定药物峰浓度的  $C_{\max}$  可以例如是比指定  $C_{\max}$  高四倍的浓度。低于指定  $C_{\min}$  的浓度可以例如是比指定  $C_{\min}$  的三分之一更低的浓度。

在 2005 年 10 月 26 日药物科学咨询委员会会议上, FDA 的工作人员给出了已知药物的批准后体内试验结果。该试验表明, 与含 40%酒精的饮料一起摄取药物可导致  $C_{\max}$  升高 5 倍, 与含 20%酒精的饮料一起摄取药物可导致  $C_{\max}$  加倍。与含 5%酒精的饮料一起摄取药物导致的平均效应较小, 但至少一个对象的  $C_{\max}$  加倍。

因此, 可利用本文所述的缓释制剂来提高具有潜在有害作用的药物在高浓度下的安全性并减少产生欣快作用的药物(例如阿片样物质)的滥用。在药物水平降低(例如低于治疗有益水平)可能对患者健康造成不良影响的情况下, 本文所述的制剂也可用于降低或防止对患者的伤害。本文所述的制剂可用于配制有效浓度较窄的药物, 有时称为治疗指数较窄的药物。

如果本文所述的制剂与含酒精饮料一起摄取, 或者在饮用含酒精饮料之前或之后摄取, 该制剂基本上保留其缓释性质, 并且药物将从所得亲水凝胶基质缓慢释放。

因为本文所述的制剂在乙醇的存在下不会发生剂量倾泻, 它们可用于与乙醇一起摄取时存在风险的药物制剂, 例如滥用可能的药物和开具给酒精和/或药物滥用者的药物, 或过量时将产生有害或致死副作用的药物。这些药物的例子包括阿片样物质。

此外, 与一般人群相比, 患有惊恐性障碍(伴有或不伴有广场恐怖)、双相型障碍(躁狂抑郁症)、与双相型障碍有关的急性躁狂或混合型发作、癫痫症、偏头痛、伴多动的注意缺陷障碍(ADHD)、抑郁和/或疼痛疾病的患者饮酒的可能性更高。这就导致患者渴望通过醉酒产生欣快感和/或消除或缓解疾病(例如疼痛)症状。

由于药物从本文所述制剂的缓慢释放, 口服吸入/摄取或与含酒精饮料一起口服摄取时患者(例如药物成瘾者)不会感觉滥用常规制剂(例如阿片类制剂)时立即产生的欣快感。因此, 本文所述的药物制剂不会被患者滥用或者滥用可能显著降低(例如, 与常规阿片类制剂相比)。

例如, 本文所述的缓释制剂能够抵抗制剂中药物的提取, 该提取过程包括



将固体剂型研磨成粉末，倒入 95%乙醇中，用水将所得溶液稀释成饮料强度的乙醇，过滤通过咖啡滤纸或其他滤纸以去除未溶解物质。烈性酒中的乙醇含量通常为 40-45%。认为该提取过程可能被药物成瘾者利用，希望从缓释制剂提取药物(例如阿片样物质)后滥用，用从制剂提取的药物进行注射。

此外，因为在延长的持续时间内药物从缓释制剂缓慢释放，许多缓释制剂包含较高含量的药物。与通常含有较少量药物的速释制剂相比，失效时含有大量药物的缓释制剂可能对患者更加有害。因此，本文所述的药物制剂能够提高在高于治疗有益水平时有害和/或致死的药物的安全性。

#### 4.4. 缓释递送系统

缓释递送系统包含至少一种亲水化合物。在一些实施方式中，亲水化合物是树胶，例如杂多糖胶，形成接触液体时以持续速率释放药物的凝胶基质。

药物从凝胶基质的释放速率取决于药物在凝胶基质组件与胃肠道水相之间的分配系数。在本文所述的组合物，药物与亲水化合物的重量比通常约为 1:0.5 到约 1:25，或者约为 1:0.5 到约 1:20。缓释递送系统中亲水化合物的含量通常约为 20-80 重量%，约为 20-60 重量%，约为 40-60 重量%，或约 50 重量%。

亲水化合物可以是任何本领域已知的化合物。亲水化合物的例子包括树胶、纤维素醚、丙烯酸树脂、聚乙烯吡咯烷酮、蛋白衍生的化合物以及它们的混合物。示例性的树胶包括杂多糖胶和同多糖胶，例如黄原胶、黄蓍胶、果胶、阿拉伯胶、刺梧桐树胶、藻酸胶、琼脂、瓜耳胶、羟丙基瓜耳胶、角叉菜胶、刺槐豆胶和胶凝糖胶。示例性的纤维素醚包括羟烷基纤维素和羧烷基纤维素，例如羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素以及它们的混合物。示例性的丙烯酸树脂包括丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸甲酯的聚合物和共聚物。在一些实施方式中，亲水化合物是树胶，例如杂多糖胶，例如黄原胶或其衍生物。黄原胶的衍生物包括例如，脱乙酰黄原胶、黄原胶的羧甲基酯和黄原胶的丙二醇酯。

在另一个实施方式中，缓释递送系统还包含至少一种交联剂。所述交联剂可以是能使亲水化合物在液体存在下交联形成凝胶基质的化合物。缓释递送系

统中交联剂的含量通常约为 0.5-80 重量%，约为 2-54 重量%，约为 20-30 重量%，或约 25 重量%。

示例性的交联剂包括同多糖。示例性同多糖包括半乳甘露聚糖胶，例如瓜耳胶、羟丙基瓜耳胶和刺槐豆胶。在一些实施方式中，交联剂是刺槐豆胶、瓜耳胶或它们的衍生物。在其他实施方式中，交联剂是藻酸衍生物或水胶体。

当缓释递送系统包含至少一种亲水化合物和至少一种交联剂时，亲水化合物与交联剂的比率通常约为 1:9 到约 9:1，或约 1:3 到约 3:1。在一些实施方式中，缓释递送系统还包含一种或多种阳离子交联化合物。

在一些实施方式中，可使用阳离子交联化合物代替交联剂或与交联剂联用。阳离子交联化合物的用量能使亲水化合物在液体存在下交联形成凝胶基质。阳离子交联剂在缓释递送系统中的用量约为 0.5-30 重量%，或约 5-20 重量%。

示例性的阳离子交联化合物包括单价金属阳离子、多价金属阳离子和无机盐，包括碱金属和/或碱土金属硫酸盐、氯化物、硼酸盐、溴化物、柠檬酸盐、醋酸盐、乳酸盐以及它们的混合物。例如，阳离子交联混合物可以是以下一种或多种：硫酸钙、氯化钠、硫酸钾、碳酸钠、氯化锂、磷酸三钾、硼酸钠、溴化钾、氟化钾、碳酸氢钠、氯化钙、氯化镁、柠檬酸钠、醋酸钠、乳酸钙、硫酸镁、氟化钠或它们的混合物。

当缓释递送系统包含至少一种亲水化合物和至少一种阳离子交联化合物时，亲水化合物与阳离子交联化合物的比率通常约为 1:9 到约 9:1，或约 1:3 到约 3:1。

接触液体形成凝胶基质的两种性质的化合物(例如至少一种亲水化合物和至少一种交联剂，或至少一种亲水化合物和至少一种阳离子交联化合物)能使化合物/交联剂快速水合，形成具有高凝胶强度的凝胶基质。实现缓释凝胶基质所需的这两种性质根据化合物的具体组合最大化(例如至少一种亲水化合物和至少一种交联剂，或至少一种亲水化合物和至少一种阳离子交联化合物)。例如，亲水化合物(例如黄原胶)具有快速水合的优异的水分芯吸性质。亲水化合物与能使亲水化合物的刚性螺旋有序结构发生交联的材料(例如交联剂和/或阳离子交联化合物)联用将产生协同作用以提高比预期粘度更高的凝胶基质。

在一些实施方式中,缓释递送系统还包含一种或多种本领域已知的药用稀释剂。示例性的药用稀释剂包括单糖、双糖、多羟基醇以及它们的组合,例如淀粉、乳糖、右旋糖、蔗糖、微晶纤维素、山梨糖醇、木糖醇、果糖以及它们的混合物。在其他实施方式中,药用稀释剂是水溶性的,例如乳糖、右旋糖、蔗糖或它们的混合物。药用稀释剂与亲水化合物的比率通常约为 1:8 到约 8:1,或约 1:3 到约 3:1。缓释递送系统通常包含含量约为 20-80 重量%,例如约 35 重量%的一种或多种药用稀释剂。在其他实施方式中,缓释递送系统包含含量约为 40-80 重量%的一种或多种药用稀释剂。

在一些实施方式中,缓释递送系统还包含一种或多种疏水聚合物。疏水聚合物的用量应足以减缓亲水化合物的水合而不会破坏它。例如,缓释递送系统中疏水聚合物的含量通常约为 0.5-20 重量%,约为 2-10 重量%,约为 3-7 重量%,或约 5 重量%。

示例性的疏水聚合物包括:烷基纤维素(例如, C<sub>1-6</sub> 烷基纤维素、羧甲基纤维素),其他疏水纤维素材料或化合物(例如,醋酸-邻苯二甲酸纤维素酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素酯),聚醋酸乙烯酯聚合物(例如,聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯),丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的聚合物或共聚物,玉米醇溶蛋白,蜡,紫胶,氢化植物油以及它们的混合物。疏水聚合物例如可以是甲基纤维素、乙基纤维素或丙基纤维素。

本文所述的组合物可进一步与一种或多种润湿剂(例如聚乙氧基化蓖麻油、聚乙氧基化氢化蓖麻油、源自蓖麻油的聚乙氧基化脂肪酸、源自氢化蓖麻油的聚乙氧基脂肪酸),一种或多种润滑剂(例如硬脂酸镁),一种或多种缓冲剂,一种或多种着色剂,和/或其他常规成分进行混合。

在一些实施方式中,包含药物的稳健的缓释制剂是固体制剂,例如口服固体制剂,例如片剂、包含许多颗粒的胶囊、舌下片、粉末剂、颗粒剂、片剂或胶囊或颗粒。在一些实施方式中,口服固体制剂是片剂。片剂任选地包含肠衣或疏水包衣。

#### 4.5. 包含羟吗啡酮的稳健的缓释制剂

在一个实施方式中,本文所述的稳健的缓释制剂包含镇痛有效量的羟吗啡酮或其药学上可接受的盐。

羟吗啡酮的给予常常受到羟吗啡酮口服速释制剂生物利用度非常低的限制，需要每 4 小时进行频繁给药。本文所述稳健的缓释制剂的生物利用度足够高，使得稳健的缓释制剂可用于治疗疼痛患者，每天仅需给药一次或两次。

稳健的羟吗啡酮缓释制剂的给药量足以在例如约 8-24 小时，或约 12-24 小时的延长的持续时间内缓解疼痛。

本文所述羟吗啡酮缓释口服固体剂型制剂可每天四次，每天三次，每天两次或每天一次给药。

在某些实施方式中，包含羟吗啡酮的稳健的缓释制剂口服摄取后，制剂与胃肠液相接触，稳健的缓释制剂发生溶胀和胶凝而形成亲水凝胶基质，羟吗啡酮从该亲水凝胶基质释放。凝胶基质的溶胀导致制剂堆密度降低，提供使凝胶基质漂浮在胃内容物上以实现羟吗啡酮缓慢释放所需的浮力。亲水基质的尺寸取决于原始制剂的尺寸，可显著溶胀而在幽门入口附近形成阻塞。因为羟吗啡酮分散在整个制剂(因而分散在整个凝胶基质)中，由于亲水凝胶基质的分散或溶蚀，每单位时间体内释放恒定量的羟吗啡酮。凝胶基质保持漂浮在胃中，上述过程继续发生直到羟吗啡酮全部释放。

在某些实施方式中，制剂中某些组分，例如亲水化合物(例如黄原胶)的化学性质使得该组分被视作自缓冲剂，对羟吗啡酮的溶解度以及沿胃肠道路径的 pH 变化基本上不敏感。而且，认为该组分的化学性质类似于某些已知的粘膜粘附物质，例如聚卡波非。粘膜粘附性质是口服递送系统所需要的。因此，稳健的缓释制剂可与胃肠道中的粘蛋白发生松散的相互作用，从而提供实现羟吗啡酮恒定递送速率的另一种模式。

在一个实施方式中，根据 USP 药物释放规程 USP23(其内容被纳入本文作为参考)，本文所述稳健的缓释制剂的体外溶出速率为 1 小时后溶出约 15-50 重量%羟吗啡酮，4 小时后溶出约 45-80 重量%羟吗啡酮，10 小时后溶出至少约 80 重量%羟吗啡酮。本文所述稳健的缓释制剂的体外和体内释放特征可利用一种或多种不同的不溶于水的和/或水溶性化合物，利用不同的增塑剂，改变缓释薄膜的厚度，包括在包衣中提供调节释放的化合物，和/或提供通过包衣的通路来进行调节。

一些实施方式提供包含约 1-200 毫克盐酸羟吗啡酮，或约 5-80 毫克盐酸

羟吗啡酮；和约 80-200 毫克缓释递送系统，或约 120-200 毫克缓释递送系统，或约 160 毫克缓释递送系统的稳健的缓释固体剂型制剂；其中，所述缓释递送系统包含约 8.3-41.7%刺槐豆胶，或约 25%刺槐豆胶；至少约 30%颗粒的直径小于约 53 微米的约 8.3-41.7%黄原胶，或至少约 30%颗粒的直径小于约 53 微米的约 25%黄原胶；约 20-55%右旋糖，或约 35%右旋糖；约 5-20%硫酸钙二水合物，或约 10%硫酸钙二水合物；和约 2-10%乙基纤维素，或约 5%乙基纤维素。

其他实施方式提供包含约 1-200 毫克盐酸羟吗啡酮，或约 5-80 毫克盐酸羟吗啡酮；和约 80-200 毫克缓释递送系统，或约 120-200 毫克缓释递送系统，或约 160 毫克缓释递送系统的稳健的缓释固体剂型制剂；其中，所述缓释递送系统包含约 8.3-41.7%刺槐豆胶，或约 25%刺槐豆胶；至少约 30%的黄原胶颗粒能够通过#270 网筛的约 25-41.7%黄原胶，或者至少约 30%的颗粒能够通过#270 网筛的约 25%黄原胶；约 20-55%右旋糖，或约 35%右旋糖；约 5-20%硫酸钙二水合物，或约 10%硫酸钙二水合物；和约 2-10%乙基纤维素，或约 5%乙基纤维素。

一些实施方式提供包含约 1-200 毫克盐酸羟吗啡酮，或约 5-80 毫克盐酸羟吗啡酮；和约 200-420 毫克缓释递送系统，或约 300-420 毫克缓释递送系统，或约 360 毫克缓释递送系统的稳健的缓释固体剂型制剂；其中，所述缓释递送系统包含约 8.3-41.7%刺槐豆胶，或约 25%刺槐豆胶；至少约 30%颗粒的直径小于约 53 微米的约 8.3-41.7%黄原胶，或者至少约 30%颗粒的直径小于约 53 微米的约 25%黄原胶；约 20-55%右旋糖，或约 35%右旋糖；约 5-20%硫酸钙二水合物，或约 10%硫酸钙二水合物；和约 2-10%乙基纤维素，或约 5%乙基纤维素。

其他实施方式提供包含约 1-200 毫克盐酸羟吗啡酮，或约 5-80 毫克盐酸羟吗啡酮；和约 200-420 毫克缓释递送系统，或约 300-420 毫克缓释递送系统，或约 360 毫克缓释递送系统的稳健的缓释固体剂型制剂；其中，所述缓释递送系统包含约 8.3-41.7%刺槐豆胶，或约 25%刺槐豆胶；至少约 30%的黄原胶颗粒能够通过#270 网筛的约 8.3-41.7%黄原胶，或者至少约 30%的颗粒能够通过#270 网筛的约 25%黄原胶；约 20-55%右旋糖，或约 35%右旋糖；约 5-20%硫

酸钙二水合物，或约 10%硫酸钙二水合物；和约 2-10%乙基纤维素，或约 5%乙基纤维素。

口服给予时，患者本文所述的稳健的缓释制剂具有以下体内特征：(a)给药后约 2-6 小时内出现羟吗啡酮的血浆峰浓度；(b)羟吗啡酮镇痛效果的持续时间约为 8-24 小时；和(c)与口服给药的羟吗啡酮的水性溶液相比，羟吗啡酮的相对生物利用度约为 0.5-1.5。

虽然本文所述的羟吗啡酮组合物可以在本文所述的方法中以单一活性药物化合物的形式给予，它们也可与已知对抗疼痛治疗有效的一种或多种化合物联用。

在一个实施方式中，提供了药盒，药盒包括一个或多个容器，容器中装有一种或多种本文所述的稳健的缓释羟吗啡酮制剂。药盒还可包括本领域中已知对抗疼痛治疗有效的其他药物化合物，以及使用说明。

#### 4.6. 稳健的缓释制剂的制备

本文所述的稳健的缓释制剂可通过湿造粒法进行制备。本文所述的固体剂型可通过直接压制或湿造粒法进行制备。

在一些实施方式中，缓释制剂可通过湿造粒技术进行制备。在湿造粒技术中，将各组分(例如亲水化合物(如黄原胶)、交联剂、药用稀释剂、阳离子交联化合物、疏水聚合物等)混合在一起，然后用一种或多种液体(例如水、丙二醇、甘油、酒精)润湿以制备润湿物料，然后再干燥。用常规设备将干燥的物料研磨成缓释递送系统的颗粒。然后，将缓释递送系统以所需用量与药物，任选的一种或多种润湿剂，一种或多种润滑剂，一种或多种缓冲剂，一种或多种着色剂，或其他常规成分混合以制备颗粒化组合物。可用高速剪切混合机混合缓释递送系统和药物。药物可精细且均匀地分散在缓释递送系统中。将足以制备均匀批量片剂的一定量的颗粒化组合物在常规制备规模的压片机中以普通压制力(即 2,000-16,000 psi.)进行压片。不应将混合物压制成后续接触液体时难以水合的程度。制备缓释递送系统的示例性方法可参见美国专利 4,994,276, 5,128,143, 5,135,757, 5,455,046, 5,512,297 和 5,554,387，其内容被纳入本文作为参考。

意外地发现，用非水溶液(例如乙醇/乙基纤维素悬浮液)湿造粒法制备缓释

递送系统时，亲水化合物(例如黄原胶)的粒度影响制剂和固体剂型的稳健性和完整性。

具体说，小颗粒亲水化合物(例如黄原胶)(例如，直径小于 53 微米)的分数影响用非水溶剂湿造粒方法制备的缓释制剂和固体剂型的稳健性和完整性。例如，如果用于制备制剂的黄原胶包含的小颗粒黄原胶低于某一分数(例如约 30%)，则缓释制剂易于失效。当用于制备制剂的小颗粒黄原胶的分数达到或超过某一阈值，制剂稳健而不易失效。例如，如果达到或超过约 30%的黄原胶颗粒制剂小于 53 微米的分数阈值，则制剂和固体剂型的稳健性和完整性无变化(参见表 4)。

本领域技术人员应理解，也可采用黄原胶颗粒大小与阈值分数的其他组合来制造本文所述稳健的缓释制剂。例如，当阈值分数小于约 30%，例如约为 5-25%，或约 10-20%时，包含直径小于 45、38、32、25 或 20 微米的黄原胶颗粒的制剂是稳健的。当阈值分数大于约 30%，例如约为 30-100%，或约 50-90%时，包含直径小于 63、75、90、106、125 或 150 微米的黄原胶颗粒的制剂是稳健的。用非水溶液造粒的缓释制剂和固体剂型的稳健性和完整性可通过控制亲水化合物(例如黄原胶)的粒度分布来进行控制。亲水化合物的粒度分布的控制可通过以下方式实现，例如由网筛(例如#270 网筛)筛选亲水化合物(例如黄原胶)的粒度，使粒度小于某一标准(例如直径 53 微米)的颗粒通过网筛。具有所需分数的所需大小的批量、批次及其组合可用于与其他组分混合以制备稳健的缓释制剂。

或者，可制备具有所需粒度分布的亲水化合物(例如黄原胶)，在这种情况下无需筛选或其他加工过程。而且，具有所需粒度分布的亲水化合物(例如，平均粒度、最小粒度、最大粒度或其组合物)可通过外界获得，例如从生产商或经销商购买。

用水或任何其他水性溶液湿造粒法制备缓释递送系统时，亲水化合物(例如黄原胶)的粒度不会对缓释制剂和固体剂型的稳健性和完整性造成影响(参见表 5)。

压片之前药物制剂的平均粒度约为 50-400 微米，或约 185-265 微米。药物制剂的平均密度约为 0.3-0.8 g/ml，或约 0.5-0.7 g/ml。通常由药物制剂形成

的片剂的硬度约为 6-8kg。

在制备固体剂型的过程中利用湿造粒法而不是直接压片法来执行压片步骤时，亲水化合物(例如黄原胶)的粒度不会对固体剂型的稳健性和溶出性质造成影响。

在一些实施方式中，内芯上的缓释包衣包含至少一种药物。例如，可用缓释薄膜包裹含药内芯，一旦接触液体将以持续速率从内芯释放药物。

在一个实施方式中，缓释包衣包含至少一种不溶于水的化合物。不溶于水的化合物可以是疏水聚合物。疏水聚合物可与缓释递送系统中采用的疏水聚合物相同或不同。示例性的疏水聚合物包括：烷基纤维素(例如，C<sub>1-6</sub> 烷基纤维素、羧甲基纤维素)，其他疏水纤维素材料或化合物(例如，醋酸-邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素)，聚醋酸乙烯酯聚合物(例如，聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯)，丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的聚合物或共聚物，玉米醇溶蛋白，蜡(单独使用或与脂肪醇联用)，紫胶，氢化植物油以及它们的混合物。疏水聚合物例如可以是甲基纤维素、乙基纤维素或丙基纤维素。可用不溶于水的化合物包裹稳健的缓释制剂，重量增加约 1-20 重量%。

缓释包衣还可包含至少一种增塑剂，例如柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、丙二醇、聚乙二醇或它们的混合物。

缓释包衣还可包含至少一种水溶性化合物，例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素或它们的混合物。缓释递送系统可包含至少一种水溶性化合物，含量约为 1-6 重量%，例如约 3 重量%。

可通过将不溶于水的化合物的水性分散体喷洒到药芯上而将缓释包衣施加到药芯上。药芯可以通过混合的药物粉末与至少一种粘合剂的干或湿造粒法制备的颗粒化组合物，通过用药物和至少一种粘合剂包裹惰性珠粒，或者通过将混合的药物粉末与至少一种球体化试剂进行球体化得到的颗粒化组合物。示例性的粘合剂包括羟丙基甲基纤维素。示例性的球体化试剂包括微晶纤维素。内芯可以通过压制颗粒或通过压制含药粉末制备的片剂。

在其他实施方式中，可用本文所述的缓释包衣包裹本文所述包含至少一种药物和缓释递送系统的组合物。在其他实施方式中，可用本文所述的疏水聚合物包裹本文所述包含至少一种药物和缓释递送系统的组合物。在另一些实施方



式中，可用肠衣，例如醋酸-邻苯二甲酸纤维素酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、紫胶、琥珀酸羟丙基甲基纤维素酯、醋酸-偏苯三酸纤维素酯或它们的混合物包裹本文所述含有至少一种药物和缓释递送系统的组合物。在其他实施方式中，可用本文所述的疏水聚合物包裹，用本文所述的肠衣进一步包裹本文所述包含至少一种药物和缓释递送系统的组合物。在任意本文所述的实施方式中，可任选地用亲水包衣包裹本文所述包含药物和缓释递送系统的组合物，该亲水包衣可施加在缓释膜上面或下面，在疏水包衣上面或下面，和/或在肠衣上面或下面。示例性的亲水包衣包括羟丙基甲基纤维素。

不受本发明任何理论的限制，口服摄取缓释药物制剂后，制剂与胃肠液接触，缓释制剂溶胀并胶凝而形成亲水凝胶基质，药物从亲水凝胶基质释放。凝胶基质的溶胀导致制剂堆密度降低，提供使凝胶基质漂浮在胃内容物上以实现药物缓慢释放所需的浮力。亲水基质的尺寸取决于原始制剂的尺寸，可显著溶胀而在幽门入口附近形成阻塞。因为药物分散在整个制剂(因而分散在整个凝胶基质)中，由于亲水凝胶基质的分散或溶蚀，可在每单位时间内体内释放恒定量的药物。该现象被称为零级释放曲线或零级动力学。凝胶基质保持漂浮在胃中，上述过程继续发生直到药物全部释放。

不希望受本发明任何理论的束缚，制剂中某些组分，例如亲水化合物(例如黄原胶)的化学性质使得该组分被视作自缓冲剂，对药物的溶解度以及沿胃肠道路径的 pH 变化基本上不敏感。而且，认为该组分的化学性质类似于某些已知的粘膜粘附物质，例如聚卡波非。粘膜粘附性质是口服递送系统所需要的。因此，缓释制剂潜在地与胃肠道中的粘蛋白发生松散的相互作用，从而提供实现药物恒定递送速率的另一种模式。

上述两种现象(亲水凝胶基质和粘膜粘附限制)是本文所述稳健的缓释制剂与胃肠道中的粘蛋白和流体相互作用并提供恒定的药物递送速率的可能机制。

#### 4.7. 稳健的缓释制剂的用途

本文所述稳健的缓释制剂和固体剂型可用于配制制剂失效时对患者造成危险的药物。本文所述的制剂和包含制剂的固体剂型可用于提供制剂失效时对

患者造成危险的(例如处方、给予)药物。这种药物的例子包括例如阿片样物质,例如羟吗啡酮。

本文所述稳健的缓释制剂和固体剂型可用于治疗疾病(例如疼痛),通过对用药物进行治疗的同时服用乙醇的患者处方和/或给予治疗有效量的稳健的缓释药物制剂(例如,阿片样物质如羟吗啡酮)。治疗有效量是足以消除或缓解病症的量(即,与给予稳健的缓释制剂之前存在的症状相比减轻症状)。

虽然本文所述的制剂和固体剂型可以在本文所述的方法中以单一活性药物组合物的形式给予,它们也可与已知对抗疾病的治疗有效的一种或多种化合物和/或组合物联用。

提供了药盒,药盒包括一种或多种本文所述的药物制剂。药盒例如可包含一个或多个容器,容器中装有一种或多种本文所述的稳健的缓释制剂和/或固体剂型。药盒还可包括本领域中已知对抗疾病的治疗有效的其他药物化合物,以及使用说明。

## 5. 实施例

下面的实施例仅仅是为了阐述的目的,而不是为了限制所附权利要求书的范围。

一些实验用硫酸沙丁胺醇进行,硫酸沙丁胺醇的剂量、溶解度和其他物理化学性质类似于阿片样物质,例如羟吗啡酮和羟考酮。

### 实施例 1

用乙醇/乙基纤维素造粒液制备 TIMERx-N®缓释递送系统

根据美国专利 4,994,276、5,128,143 和 5,554,387(这些专利的内容被纳入本文作为参考)中所鉴别方法的相关方法制备多批 TIMERx-N®缓释递送系统。

利用一系列网筛对多批黄原胶(澳大利亚普文的占布莱公司(Jungbunzlauer, Perhoven, Austria)或伊利诺斯州芝加哥的 CPK 公司 CP Kelco, Chicago, IL))进行粒度测试。这些网筛包括#270 网筛,其允许直径小于 53 微米的粒子通过(细粒)。测定通过网筛的黄原胶颗粒的重量分数(即黄原胶细粒的分数)。然后制备黄原胶细粒重量分数已知的批料。将必需量的黄原胶、刺槐豆胶、硫酸钙和右旋糖

在高速混合机/造粒机中干掺混 3 分钟以制备 TIMERx-N®。将乙基纤维素溶解在乙醇中制备疏水聚合物(乙基纤维素)浆液。将该浆液加入上述干掺混混合物中,然后在切碎机/叶轮运行的同时对该材料进行造粒 4 分钟。在流化床干燥器中将造粒液干燥至 LOD(干燥损失)小于 9 重量%(例如,通常 LOD 约为 3-5%)。然后用 1.0 mm (0.040")筛子研磨颗粒。缓释赋形剂成分如表 1 所示:

表 1

TIMERx-N®组合物	
组分	%
1. 黄原胶	25
2. 刺槐豆胶	25
3. 硫酸钙	10
4. 右旋糖	35
5. 乙基纤维素	5
6. 乙醇	约 20*

\*加工过程中去除

## 实施例 2

用水造粒液制备 TIMERx-M50A®缓释递送系统

根据美国专利 5,399,358(该专利的内容被纳入本文作为参考)中所鉴别方法的相关方法制备多批 TIMERx-M50A®缓释递送系统。

根据实施例 1 制备细粒分数已知的黄原胶批料。将必需量的黄原胶、刺槐豆胶、硫酸钙和甘露醇在高速混合机/造粒机中干掺混 3 分钟以制备 TIMERx-M50A®。在切碎机/叶轮运行的同时,将水加入干掺混混合物中,将混合物再进行造粒 3 分钟。然后在流化床干燥器中将造粒液干燥至干燥损失 (LOD)小于约 6 重量%。通常 LOD 约为 3-5%。然后用 0.065"筛子研磨颗粒。该缓释递送系统的成分如表 2 所示:

表 2

TIMERx-M50A®组合物	
组分	%
黄原胶	20
刺槐豆胶	30
甘露醇	40
硫酸钙	10
水	约 30-40*

\*加工过程中去除

### 实施例 3

用可变量的黄原胶细粒制备缓释制剂和固体剂型

使硫酸沙丁胺醇、ProSolv SMCC® 90 (硅化微晶纤维素, 纽约州帕特森的 JRS 制药公司(JRS Pharma LP, Patterson, New York)) 和 TIMERx-N® 或 TIMERx-M50A®分别筛分通过#20 目网筛以制备缓释制剂。将硫酸沙丁胺醇、ProSolv SMCC® 90 和分别根据实施例 1 和 2 制备的 TIMERx-N®或 TIMERx-M50A®在帕特森-凯里(Patterson-Kelley)P/K Blendmaster V-混合机中混合 11 分钟。将 Pruv™ (硬脂酰延胡索酸钠, NF, 纽约州帕特森的 JRS 制药公司(JRS Pharma LP, Patterson, New York))加入该混合物中, 将混合物混合 5 分钟。在压片机上用 5/16"圆形标准凹面斜边装置将掺混的造粒液压制成 224.0 毫克、硬度约为 11Kp 的片剂。所得片剂的组成如表 3 所示。

表 3

片剂组成		
组分	%	毫克/片
硫酸沙丁胺醇	17.9	40.0
TIMERx-N®或 TIMERx-M50A®	71.4	160.0
Prosolv SMCC™® 90	8.9	20.0
Pruv™	1.8	4.0

### 实施例 4

用可变量的黄原胶细粒制备的固体剂型的溶出分布图测定

根据实施例 3 所述制备 TIMERx-N®和 TIMERx-M50A®缓释递送系统的硫酸沙丁胺醇片剂。采用 USP 装置 2 溶出测试, 在 900 毫升 50 mM 的磷酸钾缓冲液(pH 4.5)中评价片剂的溶出分布图。溶液在 50 r.p.m.下进行搅拌。在预定的时间间隔取样, 取样体积约为 1.5 毫升, 一直持续约 14 小时。

采用 Waters Symmetry® C18 柱(4.6×250 mm)(或等价形式)及该柱之前的 Phenomenex® SecurityGuard™ C18 (4×3.0 mm)保护柱, 通过 RP-HPLC 监测所有片剂的药物释放。测定波长设定为 226nm。流动相由体积比为 85:10:5 的乙腈:甲醇缓冲液构成。缓冲液由在 1 升水中的 1 毫升三乙胺和 1 毫升三氟乙酸构成。柱温为 30℃, 流速设定为 1.5 毫升/分钟。为了测定在各个时间点药物释放

百分比，将各个时间段获取样品的浓度与标准溶液浓度进行比较。标准溶液的制备包括：将 45 毫克流速沙丁胺醇溶解在 100 毫升 50 mM 的磷酸钾缓冲液(pH 4.5)中，然后取 5 毫升溶液并用更多 50 mM 的磷酸钾缓冲液(pH 4.5)稀释至 50 毫升。

表 4 显示了用包含不同粒度分布的黄原胶的乙醇/乙基纤维素造粒的 TIMERx-N®制备的片剂的溶出实验结果。

表 4

缓释递送系统	硫酸沙丁胺醇释放百分比 TIMERx-N®(乙醇/乙基纤维素-造粒)						
	13.7%	27.9%	31.6%	42.0%	48.5%	85.2%	88.8%
黄原胶细粒分数							
时间							
0.5 小时	102.3	94.2	17.2	17.7	16.8	19.0	18.9
1 小时	102.7	96.9	28.7	27.9	27.6	29.3	29.0
2 小时			45.2	43.4	44.3	44.9	44.5
3 小时			57.8	55.5	57.1	56.8	56.7
4 小时			68.0	65.9	67.0	66.3	66.7
6 小时			82.6	79.9	80.8	79.5	80.8
8 小时			91.7	88.6	89.2	88.1	89.8
10 小时			97.2	93.7	94.0	93.1	94.5
12 小时			100.5	96.6	96.9	96.3	97.2
14 小时			102.7	97.9	98.4	98.2	98.7

在乙醇/乙基纤维素中造粒的 TIMERx-N®的包含 13.7%和 27.9%黄原胶细粒的片剂几乎立即释放接近全部药物质量。这是不希望剂量倾泻的一个例子。含 31.6%及以上黄原胶细粒的片剂以预期的缓释方式溶出。表 4 的数据表明，含有约 31.6%和约 88.8%黄原胶细粒的制剂的溶出分布图无显著性差异。

表 5 显示了用包含不同粒度分布的黄原胶的水造粒的 TIMERx-M50A®制备的片剂的溶出实验结果。

表 5

缓释递送系统	硫酸沙丁胺醇释放百分比 TIMERx-M50A®(水-造粒)	
黄原胶粒度	<#80 网筛 (<180 微米)	<#200 网筛 (<75 微米)
时间		
0.5 小时	17.5	19.8
1 小时	29.5	29.9
2 小时	47.6	45.4
3 小时	62.6	58.1
4 小时	74.2	68.6
6 小时	88.4	83.0
8 小时	96.8	91.6
10 小时	101.0	96.5
12 小时	103.4	99.0
14 小时	104.8	99.9

包含黄原胶的水-造粒 TIMERx-M50A®制剂的直接压制片对黄原胶粒度不敏感。表 5 的数据表明，在制剂的制备过程中用水对黄原胶进行造粒时，用粒度小于 180 微米和粒度小于 75 微米的黄原胶制备的片剂的溶出分布图之间无显著性差异。

表 6 显示了直接压制法制备的片剂和用不同分数的#270(细粒)目黄原胶颗粒的乙醇/乙基纤维素-造粒的缓释制剂的溶出分布图。

表 6

缓释递送系统	硫酸沙丁胺醇释放百分比 TIMERx-N®(乙醇/乙基纤维素-造粒)			
黄原胶 细粒分数	27.9% (直接压制法 制备的片剂)	27.9% (湿造粒法 制备的片剂)	34.8% (直接压制法 制备的片剂)	42.0% (直接压制法 制备的片剂)
时间				
0.5 小时	80.1	17.3	17.2	17.9
1 小时	92.8	25.6	28.7	29.0
2 小时		39.2	45.2	46.3
3 小时		50.7	57.8	59.7
4 小时		59.6	68.0	70.5
6 小时		72.5	82.6	83.9
8 小时		81.2	91.7	92.1
10 小时		88.1	97.2	97.2
12 小时		91.9	100.5	99.2
14 小时			102.7	99.7

在压片步骤中用直接压制法或湿造粒法制备的包含 TIMERx-N®的片剂的

溶出分布图的比较表明,通过直接压制法制备片剂时片剂的稳健性似乎对黄原胶的粒度敏感,而通过湿造粒法制备的片剂对粒度不敏感。用湿造粒法制备片剂时,用含 27.9%细粒的乙醇/乙基纤维素造粒的 TIMERx-N®制备的片剂具有所需的溶出分布图,而用直接压制法制备的片剂没有这种结果。当黄原胶细粒分数超过约 30%时,乙醇/乙基纤维素-造粒的制剂的直接压制产生具有所需溶出分布图的片剂。

### 实施例 5

用可变量的黄原胶细粒制备的固体剂型的耐乙醇性

根据实施例 3 所述制备硫酸沙丁胺醇的 TIMERx-N®制剂的片剂。根据实施例 4 所述测定每种制剂的溶出分布图。采用 40%乙醇和 60% 0.1 M HCl 的介质作为乙醇存在下的溶出模型。选择 0.1M HCl 模拟上消化道/胃部的生物环境,缓释制剂在这些部位开始释放药物。

根据上文所述采用 USP II 型溶出装置进行溶出实验。表 7 显示了用包含不同粒度分布的黄原胶的醇/乙基纤维素造粒的 TIMERx-N®制备的片剂的溶出实验结果。

表 7

缓释 递送系统	硫酸沙丁胺醇释放百分比 TIMERx-N®(乙醇/乙基纤维素-造粒)							
	缓冲液 中 28%	40%乙醇 中 28%	缓冲液 中 35%	乙醇中 35%	缓冲液 中 42%	乙醇中 42%	缓冲液 中 86%	40%乙 醇中 86%
溶出介质中 黄原胶细粒 的分数 时间								
0.5 小时	98.5	100.0	15.7	28.8	18.7	16.1	17.8	15.8
1 小时	99.9	101.2	26.8	38.1	29.6	25.5	27.5	24.1
2 小时	99.8	99.5	45.2	51.5	46.9	40.3	45.1	34.9
3 小时	99.8	99.5	58.7	63.6	60.2	53.0	57.9	44.6
4 小时	99.8	99.5	69.6	76.9	70.9	63.7	67.7	52.5
6 小时	99.8	99.5	86.5	92.8	85.4	78.0	81.5	66.0
8 小时	99.8	99.5	96.8	99.0	94.2	87.6	89.4	74.2
10 小时	99.8	99.5	103.3	101.7	98.9	96.6	94.3	80.9
12 小时	99.8	99.5	105.9	103.5	101.7	103.1	96.9	85.5
14 小时	99.8	99.5	108.0	105.0	103.7	106.5	98.1	88.9

在乙醇/乙基纤维素中造粒的 TIMERx-N®的包含 28%黄原胶细粒的片剂几乎立即释放接近全部药物质量。这是不希望的剂量倾泻的一个例子。含 35%

及以上黄原胶细粒的片剂以预期的缓释方式溶出。表 7 中的数据表明, 含有约 35-86%黄原胶细粒的制剂的溶出分布图之间无显著性差异, 虽然含 86%黄原胶细粒的制剂在 40%乙醇中的溶出比在标准缓冲液中稍慢。

因此, 含 30%及以上黄原胶细粒的制剂具有稳健的溶出性质, 不论是否存在饮料强度的乙醇都能以持续释放的方式溶出。

### 实施例 6

#### 稳健的缓释羟吗啡酮制剂和固体剂型的制备

将黄原胶、刺槐豆胶、硫酸钙二水合物和右旋糖在高速混合机/造粒机中干掺混几分钟以制备控释递送系统。将乙基纤维素与乙醇混合以制备浆液。在切碎机/叶轮运行的同时, 将上述浆液加入干掺混混合物中, 并进行造粒几分钟。然后将造粒液干燥至 LOD(干燥损失)小于约 10 重量%。然后用筛子研磨颗粒。用于制备缓释递送系统的各成分的相对用量如表 8A 所示。

表 8A

赋形剂	占制剂百分比
刺槐豆胶, FCC	25.0
黄原胶, NF	25.0
右旋糖, USP	35.0
硫酸钙二水合物, NF	10.0
乙基纤维素, NF	5.0
醇, SD3A(无水)	(10)
总量	100.0

利用表 8A 所示的控释递送系统制备含 40 毫克盐酸羟吗啡酮的片剂。每个片剂中各成分的含量如表 8B 所示。

表 8B

组分	每个片剂中的量[mg]
盐酸羟吗啡酮, USP(mg)	40
TIMERx-N®缓释递送系统	160
硅化微晶纤维素, N.F.	20
硬脂酰富马酸钠, N.F.	2
未包衣药品总的理论重量	222
尼泊金甲酯	0.08140
欧巴代(有色)	8.88
欧巴代(透明)	1.11
最终药品总的理论重量(包衣)	232.07



## 实施例 7

### 粉末化缓释羟吗啡酮片剂的耐提取性

测试含 40 毫克羟吗啡酮的 TIMERx-N®缓释制剂的片剂经静脉内途径给药的滥用可能。试图滥用制剂的药物成瘾者等患者可能尝试从片剂提取阿片物质并注射所得溶液。

根据实施例的方法制备含 40 毫克羟吗啡酮的 TIMERx-N®缓释制剂的片剂并将其研磨成粉末。在水提取试验中，将所得粉末分散在 30 毫升水中并搅拌 5 秒。在 95%乙醇/水提取试验中，将所得粉末分散到 15 毫升 95%乙醇中，搅拌 5 秒中，然后用另外的 15 毫升水进行稀释。在 95%乙醇提取试验中，将所得粉末分散到 30 毫升 95 的乙醇中并搅拌 5 秒。在各种试验中，使所得溶液静置 15 分钟，然后用滤纸过滤。采用 HPLC，在 40℃、利用 Zorbax® XDB-C18 柱和 UV 检测器，在 230 nm 测定从滤液回收的羟吗啡酮。各个试验中羟吗啡酮的回收率如表 9 所示。

表 9

片剂	在以下溶液中提取后回收的剂量百分率		
	水	95%乙醇/水	95%乙醇
1	3.3	14.8	87.3
2	3.8	13.3	85.3
3	3.3	11.3	82.5
平均	3.5	13.0	85.0

用至少 30%颗粒能够通过#270 网筛的黄原胶制备的 TIMERx-N®配制含 40 毫克羟吗啡酮的缓释片，将该缓释片研磨成粉末并用水提取，15 分钟后约 3-4%羟吗啡酮释放到水中。为模拟滥用，将片剂滴加到 95%乙醇中，然后稀释至可摄取浓度，粉末化的片剂首先悬浮在 95%乙醇中保持 5 秒，然后用水稀释以提供 47.5%的乙醇溶液。在该试验中，15 分钟后约 11-15%羟吗啡酮释放到水/乙醇溶液中。因此，用至少 30%颗粒能够通过#270 网筛的黄原胶配制的 40 毫克粉末化的缓释羟吗啡酮片剂在一种以上潜在的滥用情况下耐提取。

## 实施例 8

### 饮料强度乙醇的存在下缓释羟吗啡酮片的溶出分布图

根据实施例 6 所述制备 40 毫克羟吗啡酮缓释片。分别将 12 个片剂放入 500 毫升 0.1N HCl 和乙醇浓度为 4%、20%和 40%的乙醇/0.1N HCl 溶液中，进行溶出试验。如上所述，通过 HPLC 测定羟吗啡酮的释放。

片剂在整个溶出试验过程中在所有介质中保持完整。释放的羟吗啡酮的平均浓度如表 10A 所示。用标准方法计算乙醇溶出介质与 0.1N HCl 介质的相似系数( $f_2$ )，结果表明，药物释放速率与溶出介质中的乙醇含量逆相关。溶出介质中乙醇含量的增加适度地降低药物释放速率。

溶出试验结果如表 10A 所示。

表 10A

介质	释放的羟吗啡酮的平均百分比(n=12)						
	0 小时	0.5 小时	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时
0.1N HCl	0	22	33	49	70	97	102
RSD%*	0	3.2	2.7	1.8	1.0	0.6	0.6
范围	0	21-23	32-35	48-50	69-71	96-97	101-102
4%乙醇	0	22	33	49	69	96	102
RSD%*	0	3.3	3.0	2.5	2.0	1.6	1.8
范围	0	21-23	31-34	46-50	66-70	93-99	99-106
20%乙醇	0	18	28	42	61	89	100
RSD%*	0	2.1	2.4	2.5	2.9	2.0	1.9
范围	0	17-18	27-29	40-45	59-66	86-93	97-103
40%乙醇	0	15	24	37	54	78	94
RSD%*	0	6.0	2.2	1.8	1.9	2.3	3.2
范围	0	14-18	23-25	35-38	52-56	74-81	90-101

\* RSD = 相对标准偏差

最高 40%乙醇的存在不会显著性影响 40 毫克羟吗啡酮缓释片的溶出分布图。与无乙醇存在下的溶出分布图相比，4%乙醇的存在对 40 毫克羟吗啡酮缓释片的溶出分布图具有显著性影响。羟吗啡酮的释放与溶出介质中的乙醇含量逆相关。溶出介质中 20%和 40%乙醇的存在使得羟吗啡酮的释放减缓，但仍以受控方式释放。乙醇浓度在 0%到 40%之间未观察到剂量倾泻。因此，本文所述缓释制剂配制的片剂在最高至少 40%乙醇的存在下能够以受控的方式释放羟吗啡酮。

表 10B

40 毫克羟吗啡酮缓释片在 0.1N HCl 和乙醇溶液中的 溶出分布图的相似系数( $f_2$ )			
介质	4%乙醇	20%乙醇	40%乙醇
相对于 0.1N HCl	97	60	45

对于 4%、20%和 40%的乙醇溶液而言，含乙醇介质相对于 0.1 N HCl 介质(乙醇含量为 0%)的相似系数分别为 97、60 和 45。因此，羟吗啡酮片耐饮料强度浓度的乙醇，最高至少 40%乙醇的存在下不会发生剂量倾泻。

### 实施例 9

#### 乙醇对羟吗啡酮缓释片中羟吗啡酮的生物利用度的影响

本试验采用健康志愿者来评价与 240 毫升 40%、20%、4%和 0%(水)乙醇并行给予时 40 毫克羟吗啡酮缓释片的药代动力学性质。

实验设计是在 28 位志愿者中进行随机、开放标签的单剂量四阶段交叉试验。为阻断羟吗啡酮的阿片类作用，在每次羟吗啡酮给药之前约 12 和 2 小时及给药后 12 小时，给予盐酸纳曲酮(50 毫克)。给药前志愿者禁食过夜至少 8 小时。除了在给药前 1 小时到给药后 1 小时之外，自由进水。给药后 4 小时和 10 小时给予标准化饮食。

在四个不同的时期，用 240 毫升 A)40%乙醇，B)20%乙醇，C)4%乙醇，或 D)0%乙醇给予 40 毫克羟吗啡酮缓释片。给药后 0-48 小时获取一系列血样。分析血浆样品中的羟吗啡酮。用数据分析的无房室法确定羟吗啡酮的药代动力学参数。用最小二乘平均(LS 平均)计算自然对数转化的  $C_{max}$ ， $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  的点估计和 90%置信区间(CI)。将给药间隔期间(0-12 小时)对象发生呕吐的任何处理结果排除在初级药代动力学分析之外。

试验招募 30 位志愿者。25 位志愿者完成试验，即这些志愿者完成所有四种处理。将给药间隔(0-12 小时)内发生呕吐的对象的处理结果排除在药代动力学分析之外。处理 A(40%乙醇)0-12 小时之间有 10 位志愿者发生呕吐，处理 B(20%乙醇)0-12 小时之间有 5 位发生呕吐。处理 C(4%乙醇)或 D(0%乙醇)无对象发生呕吐。剔除对象发生呕吐的处理所得数据，每种处理的平均血药浓度-时间数据在表 11 中示出。

表 11

羟吗啡酮平均血浆浓度(排除发生呕吐的对象) [pg/ml]				
时间(小时)	0%乙醇 (N=25)	4%乙醇 (N=25)	20%乙醇 (N=20)	40%乙醇 (N=15)
0 小时	0.000	4.200	1.115	0.000
0.25 小时	316.248	269.400	255.910	686.880
0.5 小时	1218.988	1067.048	1307.611	1968.407
0.75 小时	1572.360	1469.992	2067.158	2520.593
1 小时	1716.480	1556.372	2135.500	2630.867
1.5 小时	1726.720	1785.560	2352.500	2746.200
2 小时	1930.840	1944.920	2442.000	2466.000
3 小时	1694.800	1854.040	2179.750	2556.667
4 小时	1450.800	1754.880	1838.400	2416.000
5 小时	1800.600	2002.400	1768.700	2402.533
6 小时	1681.080	1877.440	1591.350	1944.933
8 小时	1262.880	1517.480	1359.550	1061.200
10 小时	1002.800	1187.000	1162.000	889.200
12 小时	1429.316	1489.280	1420.050	1223.667
16 小时	876.800	872.760	958.400	854.067
24 小时	443.872	451.920	403.305	407.933
36 小时	254.988	238.020	241.980	261.647
48 小时	95.180	99.976	85.675	116.207

药代动力学参数的统计学分析在表 12 中示出。

表 12

药代动力学参数 (SD)	羟吗啡酮处理结果(剔除发生呕吐的对象)			
	40%乙醇	20%乙醇	4%乙醇	0%乙醇
$C_{max}$ , pg/ml	3917 (1672)	3089 (1150)	2564 (1037)	2373 (870)
$T_{max}$ , h	1.50 (0.75-6.0)	1.50 (0.75-8.0)	3.0 (1.0-12.0)	2.0 (0.5-12.0)
$AUC_{0-t}$ , pg·h/mL	36385 (12441)	35389 (11495)	35146 (12534)	33350 (11864)
$AUC_{0-inf}$ , pg·h/mL	39973 <sup>a</sup> (13595)	36889 (12356)	37551 <sup>b</sup> (13452)	36034 <sup>b</sup> (11388)
$t_{1/2}$ , h	11.3 <sup>a</sup> (3.5)	9.9 (3.2)	10.4 <sup>b</sup> (4.1)	10.7 <sup>b</sup> (4.7)
N	15	20	25	25
$T_{max}$ 的中位值和范围				
<sup>a</sup> n=13				
<sup>b</sup> n=24				

对象完成试验而不会在 0-12 小时之间发生呕吐的处理结果的几何平均比率(GMR)和 90% CI 在表 13 中示出。

表 13

药代动力学参数	羟吗啡酮处理					
	40%乙醇/0%乙醇		20%乙醇/0%乙醇		4%乙醇/0%乙醇	
	比率	90% CI	比率	90% CI	比率	90% CI
$C_{max}$	1.703	1.476,1.966	1.309	1.151,1.488	1.073	0.952,1.209
$AUC_{0-t}$	1.129	1.03,1.24	1.040	0.95,1.13	1.055	0.97,1.14
$AUC_{0-inf}$	1.127	1.03,1.24	1.010	0.93,1.09	1.022	0.95,1.10

表 11 的平均血浆浓度-时间数据表明, 在最初的 4-6 小时内 40%和 20%乙醇处理比 0%乙醇处理产生的血浆浓度更高。4%乙醇处理的平均血浆浓度类似于 0%乙醇处理时的浓度。给药后 16-48 小时所有数据相当。4%和 0%乙醇处理在 5 小时处观察到次级峰, 所有四种处理在 12 小时处均观察到次级峰。虽然在 0.5-6 小时内 40%乙醇处理的平均血浆浓度比 0%、4%或 20%乙醇处理更高, 但其浓度随后下降并在 8-12 小时处低于其他三种处理结果。 $C_{max}$  似乎是与乙醇处理直接相关的唯一一种药代动力学参数(表 12)。由表 13 所示的比率可知, 与 0%乙醇处理相比, 40%乙醇、20%乙醇和 4%乙醇处理导致  $C_{max}$  分别升高 70%、31%和 7%。与 0%乙醇相比, 乙醇处理导致  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  的变化在 1%到 13%之间(表 13)。除  $C_{max}$  之外, 各组处理间未观察到药代动力学参数显著性差异。

表 14 和 15 示出了所有对象的分析结果(不论他们是否呕吐)。每种处理的平均血浆浓度-时间数据(包括发生呕吐的对象)在表 14 中示出。

表 14

时间(小时)	羟吗啡酮平均血浆浓度(包括发生呕吐的对象) [pg/ml]			
	0%乙醇 (N=25)	4%乙醇 (N=25)	20%乙醇 (N=20)	40%乙醇 (N=15)
0 小时	0.000	4.200	0.892	0.000
0.25 小时	316.248	269.400	205.892	544.828
0.5 小时	1218.988	1067.048	1090.458	1775.428
0.75 小时	1572.360	1469.992	1718.917	2641.636
1 小时	1716.480	1556.372	1860.552	2640.640
1.5 小时	1726.720	1785.560	2045.680	2481.396
2 小时	1930.840	1944.920	2138.240	2208.060
3 小时	1694.800	1854.040	1981.320	2166.160
4 小时	1450.800	1754.880	1720.920	2152.960
5 小时	1800.600	2002.400	1695.680	2635.628
6 小时	1681.080	1877.440	1481.040	2311.740
8 小时	1262.880	1517.480	1226.040	1259.644
10 小时	1002.800	1187.000	1024.568	866.844
12 小时	1429.316	1489.280	1250.080	981.016
16 小时	876.800	872.760	844.264	692.216
24 小时	443.872	451.920	359.224	338.700
	254.988	238.020	227.056	233.728
	95.180	99.976	80.784	97.752

包括发生呕吐的对象的处理结果的平均血浆浓度-时间曲线(n=25)表明(表 14), 40%乙醇处理在 5 小时处具有次级峰, 这在表 11 中并不明显, 表 11 仅总结了 15 位对象的结果。20%乙醇处理(n=25)的结果与表 11 类似, 表 11 中总结了 20 位对象的结果。4%和 0%乙醇处理得到与表 11 相同的结果。如表 12 所示,  $C_{max}$  似乎是与乙醇处理直接相关的唯一一种药代动力学参数(表 15)。

表 15

药代动力学参数 (SD)	羟吗啡酮处理结果(包括发生呕吐的对象, N=25)			
	40%乙醇	20%乙醇	4%乙醇	0%乙醇
$C_{max}$ , pg/ml	4124 (2251)	2815 (1227)	2564 (1037)	2373 (870)
$T_{max}$ , h	1.50 (0.75-6.0)	2.0 (0.75-8.0)	3.0 (1.0-12.0)	2.0 (0.5-12.0)
$AUC_{0-t}$ , pg·h/mL	33677 (13772)	31815 (13456)	35146 (12533)	33350 (11864)
$AUC_{0-inf}$ , pg·h/mL	37128 <sup>a</sup> (14803)	34677 <sup>b</sup> (13432)	37551 <sup>b</sup> (13452)	36034 <sup>b</sup> (11388)
$t_{1/2}$ , h	11.7 <sup>a</sup> (4.5)	9.9 <sup>b</sup> (3.1)	10.4 <sup>b</sup> (4.1)	10.7 <sup>b</sup> (4.7)
N	25	25	25	25

<sup>a</sup>n=22  
<sup>b</sup>n=23

由表 16 所示的 GMR 数据可知, 与 0%乙醇处理相比, 40%乙醇、20%乙醇和 4%乙醇处理导致  $C_{max}$  分别升高 62%、15%和 8%。与 0%乙醇相比, 乙醇处理导致  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  的变化在-10%到 7%之间(表 16)。包括发生呕吐的对象时, 40%和 20%乙醇处理对象的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  增加。

表 16

参数	羟吗啡酮处理结果(包括发生呕吐的对象, N=25)					
	40%乙醇/0%乙醇		20%乙醇/0%乙醇		4%乙醇/0%乙醇	
	比率	90%CI	比率	90%CI	比率	90%CI
$C_{max}$	1.623	1.365,1.931	1.145	0.963,1.362	1.077	0.905,1.281
$AUC_{0-t}$	0.961	0.79,1.18	0.897	0.73,1.10	1.070	0.87,1.31
$AUC_{0-inf}$	0.953	0.78,1.16	0.920	0.75,1.12	1.034	0.85,1.26

### 实施例 10

食物对 40 毫克羟吗啡酮缓释片和 4×10 毫克羟吗啡酮速释片的生物利用度的影响

在健康志愿者中进行试验, 评价食物对 40 毫克羟吗啡酮缓释片和羟吗啡酮速释片(4×10 毫克)的生物利用度的影响。实验设计是在 28 位志愿者中进行随机、开放标签的单剂量四阶段交叉试验。在进食和禁食状态下评价 40 毫克

羟吗啡酮缓释片和 4×10 毫克羟吗啡酮速释片。为阻断羟吗啡酮的阿片类作用，在每次羟吗啡酮给药之前约 12 小时，给予盐酸纳曲酮(50 毫克)。给药前志愿者禁食过夜至少 8 小时。向进食处理对象提供高脂早餐并在吃完早餐后 10 分钟给药。每剂量用 240 毫升水给予。不允许对象摄取任何其他食品直至给药后 4 小时。给药后 0-72 小时获取一系列血样。分析血浆样品中的羟吗啡酮。用无房室法确定羟吗啡酮的药代动力学参数。用 LS 平均计算自然对数转化的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  的点估计和 90%置信区间(CI)。

25 位对象完成试验。禁食和进食处理条件下缓释片的平均血浆浓度-时间数据在表 17 中示出。

表 17

时间(小时)	40 毫克羟吗啡酮缓释片的平均羟吗啡酮血浆浓度[ng/ml]	
	禁食	进食
0 小时	0.00	0.00
0.25 小时	0.47	0.22
0.5 小时	1.68	0.97
0.75 小时	1.92	1.90
1 小时	2.09	2.61
1.5 小时	2.18	3.48
2 小时	2.18	3.65
3 小时	2.00	2.86
4 小时	1.78	2.45
5 小时	1.86	2.37
6 小时	1.67	2.02
8 小时	1.25	1.46
10 小时	1.11	1.17
12 小时	1.34	1.21
24 小时	0.55	0.47
36 小时	0.21	0.20
48 小时	0.06	0.05
60 小时	0.03	0.01
72 小时	0.00	0.00

如表 17 所示，最初的 8 小时过程中进食处理比禁食处理产生更高的羟吗啡酮血浆浓度。给药后 10-18 小时内两种处理方式的平均血浆浓度类似。禁食处理在 5 小时处观察到次级峰，两种处理在 12 小时处均观察到次级峰。禁食和进食处理条件下速释片的平均羟吗啡酮血浆浓度-时间数据在表 18 中示出。



最初的 10 小时过程中进食处理比禁食处理产生更高的羟吗啡酮血浆浓度。给药后 12-18 小时内两种处理方式的平均血浆浓度类似。禁食和进食处理组在 12 小时处均可见次级峰。

禁食和进食处理条件下羟吗啡酮速释片(4×10 毫克)的平均羟吗啡酮血浆浓度-时间分布图在表 18 中示出。

表 18

时间(小时)	4×10 毫克羟吗啡酮速释片的平均羟吗啡酮血浆浓度[ng/ml]	
	禁食	进食
0 小时	0.00	0.00
0.25 小时	3.34	1.79
0.5 小时	7.28	6.59
0.75 小时	6.60	9.49
1 小时	6.03	9.91
1.5 小时	4.67	8.76
2 小时	3.68	7.29
3 小时	2.34	4.93
4 小时	1.65	3.11
5 小时	1.48	2.19
6 小时	1.28	1.71
8 小时	0.92	1.28
10 小时	0.78	1.09
12 小时	1.04	1.24
24 小时	0.40	0.44
36 小时	0.16	0.18
48 小时	0.04	0.05
60 小时	0.01	0.01
72 小时	0.00	0.00

最初的 10 小时过程中进食处理的 4×10 毫克羟吗啡酮速释片比禁食处理产生更高的羟吗啡酮血浆浓度。给药后 12-48 小时内两种处理方式的平均血浆浓度类似。禁食处理和进食处理组在 12 小时处均可见次级峰。对于缓释片和速释片来说, 食物的存在均导致  $C_{max}$  升高, 速释片中食物的存在导致 AUC 升高(表 19)。由 GMR 数据(表 20)可见, 与禁食状态下给药相比, 食物导致缓释片和速释片的  $C_{max}$  分别升高 51%和 38%。对于速释片来说, 食物导致  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  分别升高 43%和 38%。对于与食物一起给予的缓释片来说,  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  增加不到 10%, 90%CI 为 80-125%。

表 19

羟吗啡酮处理结果(包括发生呕吐的对象, N=25)				
药代动力学参数 (SD)	40 毫克缓释片		4×10 毫克速释片	
	进食	禁食	进食	禁食
$C_{max}$ , pg/ml	4250 (1210)	2790 (840)	12090 (5420)	9070 (4090)
$T_{max}$ , h	2.00 (0.5-5.0)	1.00 (0.5-12.0)	1.00 (0.25-3.0)	0.50 (0.25-2.0)
$AUC_{0-t}$ , pg·h/mL	38200 (11040)	35700 (10580)	51350 (20200)	36000 (12520)
$AUC_{0-inf}$ , pg·h/mL	41170 (10460)	40620 (11380)	54100 (20260)	39040 (12440)
$t_{1/2}$ , h	10.5 (5.5)	12.2 (7.6)	9.6 (3.6)	11.7 (6.2)
$T_{max}$ 的中位值和范围				

表 20

羟吗啡酮处理结果				
药代动力学参数	40 毫克缓释片		4×10 毫克速释片	
	比率(进食/禁食)	90%CI	比率(进食/禁食)	90%CI
$C_{max}$	1.507	1.3777,1.6970	1.376	1.156,1.637
$AUC_{0-t}$	1.07	0.94,1.22	1.43	1.32,1.55
$AUC_{0-inf}$	1.02	0.91,1.15	1.38	1.28,1.41

由 GMR 数据(表 20)可见, 与禁食状态下给药相比, 食物导致缓释片和速释片的  $C_{max}$  分别升高 51%和 38%。对于速释片来说, 食物导致  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  分别升高 43%和 38%。对于缓释片来说, 与食物一起给予导致  $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-inf}$  的增加较小, 90%CI 为 80-125%。

体外研究(实施例 8)表明, 40%乙醇不会增加 40 毫克羟吗啡酮缓释片的溶出速率。数据表明, 在饮料强度的乙醇浓度不会损害药物释放机制, 不会发生接触浓度最高达 40%的乙醇时羟吗啡酮在体内的过早释放。然而, 人体乙醇试验的数据表明, 同时给予 240 毫升 40%乙醇直到较低浓度 20%乙醇能导致 40 毫克羟吗啡酮缓释片的羟吗啡酮  $C_{max}$  升高, 而对 AUC 没有显著影响(表 12 和 13)。体外和体内结果表明, 饮料强度的乙醇不会直接影响制剂的完整性, 但可能产生其他作用, 导致羟吗啡酮吸收速率的明显增加。

有趣的是, 高脂饮食后给予 40 毫克羟吗啡酮缓释片时, 也观察到羟吗啡

酮吸收速率的增加(表 19 和 20)。在高脂饮食后或与乙醇一起给予用 TIMERx-N®配制的羟吗啡酮片时,增加的幅度和血浆浓度-时间曲线类似。该观察结果表明,导致  $C_{ma}$  提高的食物与乙醇之间可能存在共同的机制。高脂饮食后,羟吗啡酮速释片后口服溶液剂给药后测定的药代动力学参数也受到影响(表 19 和 20)。除了  $C_{max}$  增加之外,速释片的 AUC 也增加,这与缓释片的结果不同,摄取乙醇或食物后缓释片的 AUC 没有显著改变。这些差异提示,乙醇的存在不会导致缓释片以加速速率释放羟吗啡酮,只是溶解在胃肠道中的羟吗啡酮的水平受到食物或乙醇的影响。

体外结果表明,羟吗啡酮缓释制剂与乙醇之间不存在相互作用。生物利用度研究的结果表明,与 240 毫克 40%乙醇(表示乙醇摄取过量)一起服用 40 毫克羟吗啡酮缓释片时存在药代动力学相互作用,所得血药浓度峰值的增加与标准高脂饮食后给予羟吗啡酮缓释片时观察到的结果类似。这种现象可能的机制目前尚未清楚。

基于体外评价以及较早的体内数据的结果,相信观察到的  $C_{max}$  的增加不是缓释递送系统的崩解导致羟吗啡酮较早释放引起的(即剂量倾泻),而是与制剂无关的吸收速率的显著增加的结果。

预计用其他药物将获得类似的结果,因为缓释系统的性质对制剂溶出性质的影响比制剂中药物的性质对溶出性质的影响明显更高。考虑将乙醇溶出试验作为新型缓释产品开放过程中的标准方法。

本文引用的专利、专利申请和出版物的内容被纳入本文作为参考。

由上述内容,除了本文所述内容之外的本发明的各种改进形式也是本领域技术人员所理解的。这些改进形式也落在所附权利要求书的范围内。