

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 97194338.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年4月8日

[11] 授权公告号 CN 100475210C

[22] 申请日 1997.3.7 [21] 申请号 97194338.9

[30] 优先权

[32] 1996.3.8 [33] DK [31] 0278/96

[32] 1996.12.20 [33] DK [31] 1466/96

[86] 国际申请 PCT/DK1997/000101 1997.3.7

[87] 国际公布 WO1997/032573 英 1997.9.12

[85] 进入国家阶段日期 1998.11.2

[73] 专利权人 尼科梅德丹麦有限公司

地址 丹麦罗斯基勒

[72] 发明人 A·斯金豪

[56] 参考文献

GB2170210A 1986.7.30

EP0282698A 1988.9.21

EP0605174A1 1994.7.6

WO9514460A 1995.6.1

WO8806893A 1988.9.22

EP282698A 1988.9.21

EP0606173A 1994.7.6

WO9514460A1 1995.6.1

审查员 孟晋东

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

权利要求书6页 说明书96页 附图26页

[54] 发明名称

改进释放的多单位剂量组合物

[57] 摘要

用于镇痛有效量的类鸦片给药的口服药用改进释放的多剂量单位组合物。所述组合物含有至少两部分，其中含有类鸦片的独立的单位用缓释包衣材料进行包衣。第一部分释放相对较快，而第二部分为缓慢释放。此种组合物可相对快速的出现镇痛效果并相对较长的时间维持镇痛的活性血浆浓度。本发明进一步涉及制备本发明的组合物的方法。

1. 一种用于口服给予镇痛有效量的类鸦片的药用改进释放的多单位组合物，以便获得相对快速的起始镇痛作用和维持至少 12 小时的镇痛有效的血浆浓度，所述组合物的单位剂量含有以下多单位的至少两个部分：

包含包衣材料的相对地快速释放的包衣多单位的第一部分，该部分在体内相对快速地释放类鸦片以便在相对短的时间内获得治疗活性的血浆浓度，

其中所述包衣材料选自乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、戊酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、丙烯聚合物、乙烯聚合物、硅聚合物、胶体硅、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酯、coumarone-indene 聚合物和聚丁二烯，和

用于延缓释放的包衣多单位的第二部分，该部分在体内延缓释放类鸦片以便维持镇痛活性的血浆浓度至少 12 小时，

其中用于延缓释放包衣多单位的第二部分的包衣材料选自乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、戊酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、丙烯聚合物、乙烯聚合物、硅聚合物、胶体硅、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酯、coumarone-indene 聚合物和聚丁二烯，和

在所述组合物中，改进释放的多单位的第一部分与第二部分的比例在 1:20-1:2 的范围，根据所述部分的重量计算，

其中改进释放是通过用不同包衣量包覆多单位的第一和第二部分而得到的；和

根据所述改进释放和所述单位剂量中第一和第二部分的比率调整由第一和第二部分组成的制剂以获得：

i) 从相对地快速释放的多单位的第一部分在体外相对快速地释放类鸦片，如用装有浆的 USP/Ph. Eur. 溶出设备以旋转速率 100rpm 以及 0.1N HCl 溶出介质的溶出方法所检测，

ii) 相对于类鸦片的第一部分的体外释放而言, 从延缓释放多单位的第二部分在体外延缓释放类鸦片, 如上所述的溶出方法所检测,

对体外速释和缓释进行调整, 使当第二部分开始释放时, 第一部分已基本释放, 这相当于当第二部分中含有的类鸦片有 10% 释放时, 第一部分含有的类鸦片至少有 50% 释放, 如上所述的溶出方法所测定。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述改进释放的多单位的第一部分的体外溶出特征是提供在 0.5 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的释放至少 30% 的类鸦片。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述改进释放的多单位的第一部分的体外溶出特征是提供在 1 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的释放至少 50% 的类鸦片。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中所述改进释放的多单位的第二部分的体外溶出特征是提供在 1 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的释放 0% - 30% 范围的类鸦片。

5. 权利要求 1 的组合物, 其中所述改进释放的多单位的第二部分的体外溶出特征是提供在 3 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的释放 10% - 70% 范围的类鸦片。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中所述改进释放多单位的第二部分的体外溶出特征是提供在 6 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的释放 35% - 95% 范围的类鸦片。

7. 权利要求 1 的组合物, 其中所述改进释放多单位的第二部分的体外溶出特征是提供在 9 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的释放 50% - 100% 范围的类鸦片。

8. 权利要求 1 的组合物, 其中调整第一和第二部分的体外溶出特征, 以便当第二部分开始释放时, 所述第一部分已基本释放, 这相当于当第二部分中 5% 的类鸦片释放时, 第一部分含有的类鸦片至少有 50% 释放, 如权利要求 1 的溶出方法所检测。

9. 权利要求 1 的组合物，其中调整第一和第二部分的体外溶出特征，以便使当第二部分开始释放时，第一部分已基本释放，这相当于当第二部分中的类鸦片有 10% 释放时，第一部分含有的类鸦片至少有 70% 释放，如权利要求 1 的溶出方法所检测。

10. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的体外溶出特征是提供在 1 小时内第一和第二部分释放 5% - 50% 范围的类鸦片，如权利要求 1 的溶出方法所测定。

11. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的体外溶出特征是在 3 小时内提供如权利要求 1 的溶出方法所定义的 20% - 80% 范围的释放。

12. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的体外溶出特征是提供在 6 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的 40% - 98% 范围的释放。

13. 权利要求 1 的组合物，其中所述组合物的体外溶出特征是提供在 9 小时内如权利要求 1 的溶出方法所定义的 50% - 100% 范围的释放。

14. 权利要求 1 的组合物，其中所述多单位为包衣截面基本均一的微丸。

15. 权利要求 1 的组合物，其中所述第一部分的单独单位与第二部分的单独的单位具有基本相同的大小和重量。

16. 权利要求 1 的组合物，其中所述第一部分产生的类鸦片的血浆峰浓度基本与第二部分产生的血浆峰浓度相同。

17. 权利要求 1 的组合物，其中所述第一部分产生的类鸦片的血浆峰浓度比第二部分产生的血浆峰浓度高。

18. 权利要求 1 的组合物，其中所述第一部分产生的类鸦片的血浆峰浓度比第二部分产生的血浆峰浓度低。

19. 权利要求 1 的组合物，其中所述第一部分产生治疗活性类鸦片血浆浓度直到改进释放多单位的第二部分延缓释放类鸦片以利于

维持治疗活性类鸦片的血浆浓度。

20. 权利要求 1 的组合物, 其中每一部分的包衣含有基本相同的包衣组分。

21. 权利要求 20 的组合物, 其中根据包衣的干重计算的第一部分的包衣的量存在的范围相当于根据第二部分的包衣的干重量的 10% 至 80%。

22. 权利要求 1 的组合物, 其中所述部分的包衣是基本上不溶于水的, 但却是水可扩散且基本是 pH 非依赖性的。

23. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量含有 10mg 类鸦片。

24. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量含有 20mg 类鸦片。

25. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量含有 30mg 类鸦片。

26. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量含有 50mg 类鸦片。

27. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量含有 60mg 类鸦片。

28. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量含有 100mg 类鸦片。

29. 权利要求 1 的组合物, 含有每日两次给予镇痛有效量的类鸦片的单位剂量。

30. 权利要求 1 的组合物, 含有每日一次给予镇痛有效量的类鸦片的单位剂量。

31. 权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物的单位剂量为胶囊形式。

32. 权利要求 1 的组合物, 其中所述类鸦片为吗啡或其药学上可接受的盐。

33. 权利要求 1 的组合物, 其中所述类鸦片为硫酸吗啡。

34. 权利要求 1 的组合物, 其中所述类鸦片为曲马朵或其药学上可接受的盐。

35. 制备权利要求 1 的口服药用改进释放多单位组合物的单位剂量的方法, 所述方法包括将如下的包衣多单位的至少两个部分掺入所述单位剂量中:

相对地快速释放的包衣多单位的第一部分, 该部分在体内相对快速地释放类鸦片以便在相对短的时间内获得治疗活性的血浆浓度, 其中所述多单位包含包衣材料, 所述包衣材料选自乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、戊酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、丙烯聚合物、乙烯聚合物、硅聚合物、胶体硅、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酯、coumarone-indene 聚合物和聚丁二烯, 和

用于延缓释放的包衣多单位的第二部分, 该部分在体内延缓释放类鸦片以便维持镇痛活性的血浆浓度至少 12 小时, 其中在组合物中, 改进释放的多单位的第一部分与第二部分的比例在 1:20-1:2 的范围, 根据所述部分的重量计算,

其中所述多单位包含包衣材料, 所述包衣材料选自乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、戊酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、丙烯聚合物、乙烯聚合物、硅聚合物、胶体硅、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚酯、coumarone-indene 聚合物和聚丁二烯,

根据所述改进释放和所述单位剂量中第一和第二部分的比例调整由第一和第二部分组成的制剂以便获得:

i) 从相对地快速释放的多单位的第一部分在体外相对快速地释放类鸦片, 如权利要求 1 的溶出方法所检测,

ii) 相对于所述类鸦片的第一部分的体外释放而言, 从延缓释放的多单位的第二部分体外延缓释放类鸦片, 如权利要求 1 的溶出方法所检测,

对体外速释和缓释进行调整, 使当第二部分开始释放时, 第一部

分已基本释放，这相当于当第二部分中的类鸦片 10% 释放时，第一部分含有的类鸦片至少有 50% 释放，如权利要求 1 的溶出方法所检测。

改进释放的多单位剂量组合物

本发明涉及口服的药用改进释放(modified release)的多单位剂量的组合物,用于给予镇痛有效量的类鸦片以获得相对快速的镇痛效果并维持相对较长时间的镇痛有效的血浆浓度。改进释放的多单位剂量组合物含有至少两部分,用设计的缓释包衣物质对含有类鸦片的单独的单位进行包衣,以下列方式释放药物即获得相对快速的镇痛效果并维持相对较长时间的镇痛有效的血浆浓度,因此,所述组合物每天给药一次或两次。

技术背景

通过给予较大剂量的常规剂型可以较长时间的维持药物水平在治疗血浆浓度的较低的水平以上。然而,增加剂量的途径是不适宜的,因为这样的剂量可能产生毒性和不需要的高的药物水平。另一种给药的途径是间隔给药,导致波动的药物水平,即所谓的峰和谷效应。该途径一般与数种潜在的问题有关,例如较大的峰(毒性作用)和谷(非有效药物水平),缺少病人的依从性导致药物治疗无效或失败。然而,如果用常规的片剂经常保持血浆浓度在治疗水平以上,那么如果不是时常给予类鸦片的话将需要不能接受的高的日剂量。

已知设计控释制剂以快速释放总的药物剂量的一部分。此种负荷剂量为这样一种药物的量,它可以根据药物的生物药理学性质尽快提供所需的药理反应。此种最初大量释放治疗药物然后以基本恒定的速率释放药物的制剂在 WO 95/14460 (1995年6月1日公开)中有描述。在那里描述的组合物涉及缓释的类鸦片制剂,它含有在缓释基质中或用含有延缓物质的缓释包衣物质包衣的活性组分的数种基质。所述缓释粒珠用速释形式的类鸦片包衣,或者在所述组合物为明胶胶囊的情况下,通过将充分量的速释类鸦片以胶囊中的粉或颗粒的形式将原料

类鸦片掺入明胶胶囊。在另一选择中，用类鸦片的速释层对明胶胶囊本身进行包衣。

上述制剂的重要的缺点为在明胶胶囊中掺入原料类鸦片而没有保护类鸦片的包衣物质可能很容易导致无法控制准确剂量，特别是如果胶囊漏时或病人破坏了胶囊时。此外，不可能改进与缓释部分相关的释放，避免毒性血浆浓度或控制峰血浆浓度的唯一的可能为减少速释部分的类鸦片的准确的量。

上面提到的控释制剂作用时间很长并可以以缓释的方式释放药物。然而，制剂的这些类型可能产生不需要的降低的生物利用度，可能是由于活性组分没有在按时释放。

根据本发明多单位制剂技术目标在于以预定的方式改进活性物质的释放以减少并延缓峰血浆浓度而不影响药物利用度的程度。不需要的副作用的频率降低，并且由于到达峰血浆浓度时间的延缓和治疗有效的血浆浓度的时间的延长，可以减少给药的频率至每天仅二次甚或一次。这样也可以提高病人的依从性。改进释放的多单位剂型的另一优点为避免了胃肠系统中活性物质的高的局部浓度，这是由于所述单位自由穿过胃肠道分布而不依赖于排空。

而且，经常受慢性疼痛折磨的病人需要高的镇痛剂量，如约100mg的吗啡。如果每天一次给予如此高的类鸦片剂量，那么从剂型中的释放必须是安全的。由于偶然的破坏例如包衣或高剂量形式的胶囊产生的速释可能导致不必要的高的血浆浓度，即所谓的剂量倾泻(dose dumping)，这会起病人的死亡，因此制剂也应该是储存非常稳定的。通过使用包衣的多单位剂型，由于例如包衣的破坏导致的剂量倾泻的危险降低，因为在每一包衣的单位中活性组分的量是忽略的。

然而，在本领域中每天一次治疗的主要缺点可能为在一天结束时低的峰血浆浓度并因此缺乏对疼痛的缓解。由于对疼痛的治疗为一方面疼痛的缓解而另一方面是副作用的危险(如由于药物的蓄积作用)的平衡，因此通常计算剂量的间隔以使所述药物的浓度在服用下一剂

量时已基本降低。因此，在下一剂量的药物浓度达到治疗水平前病人常常忍受加剧的疼痛。此外，应该注意在疼痛治疗中，相对高的剂量，及相应于相对高的峰浓度在疼痛间断时也是需要的。因此，同能够维持疼痛缓解状态的血浆浓度相比，需要相对高的初始血浆浓度的镇痛剂。

由于慢性疼痛的治疗常常涉及终生的治疗，并因此涉及到高的花费，因此每天一次的剂量不应该意味着昂贵和复杂的生产方法，因为同常规的产品成本相比这样一个产品的高的花费将确实干扰所述药物的成功。

然而，还没有公开口服镇痛药物组合物，同时它又可以容易、便宜和可靠地生产，并且它可以提供适当的活性物质的释放模式，产生延长时间的作用以使疼痛在给药后既快速缓解又避免约 12 至 24 小时。

因此，需要含有类鸦片物质的制剂，使大量给药同小量给药一样好，以安全和可靠的方式每天给予日剂量一次或两次，并容易生产，优选包括常规的生产方法和尽量少的生产步骤。每天给药的类鸦片制剂包括活性组分以这样一种方式即所述制剂具有可靠的溶出速率释放是重要的，因为类鸦片的意料之外的快速溶出对病人是危险的。

本发明的简单的公开

本发明的目的是提供口服改进释放的多单位剂型用于以仅需每天最多给药两次，优选每天一次的类鸦片的日剂量的给药，并且它克服了到目前为止表明的缓释制剂的制剂的缺点，即所述剂型提供了由改进剂型多单位的第一部分的大量快速的释放和从类鸦片改进剂型多单位的第二部分的延缓和扩展的释放，因此在给药后短时间内即可获得疼痛的缓解并维持至少 12 小时，优选给药后 24 小时。

本发明的另一方面是提供制备口服药用改进释放的多单位剂型组合物的方法，并用根据本发明的组合物治疗病人的方法，每次给药的间隔时间增加至约 24 小时。

因此，本发明涉及含有类鸦片作为活性物质的口服药用改进释放的多单位制剂，所述制剂含有剂量单位，它含有至少两个独立部分的具有改进的释放性质的多单位，就改进的释放而言其中每一部分的构成和组分之间的比例是采用可以获得

(i)相对较短的吸收部分类鸦片的时间以使在相对较短的时间内产生镇痛有效的血浆浓度并从多单位的一个部分中衍生，

(ii)降低和延缓的峰血浆浓度产生维持镇痛有效的血浆浓度相对较长的时间并衍生自多单位的另一部分。

本发明的改进释放的多单位剂型达到并维持治疗的水平，同时限制伴随的副作用，例如恶心、呕吐或眩晕，认为这些症状与类鸦片镇痛剂的高的血液水平有关。也认为应用本发明的剂型同常规的治疗方法相比可减少药物成瘾的危险。而且，本发明的改进释放的多单位剂型优选以不依赖 pH 的速率释放类鸦片镇痛剂，而 pH-依赖“剂量倾泻”应在口服给药时予以避免。

因为根据本发明制剂的第一相对快速的组分含有包衣形式的类鸦片，所以可以改进所述组分的释放为所需的释放模式，这对于药物的安全是很重要的。首先，应该避免胶囊中或包衣上的“游离的类鸦片”，它可能降解或从制剂中漏出。

由于每一组分的包衣可以用基本相同的方法和物质进行，因此可以将生产成本保持于低水平。

本发明的详细公开

因此，本发明涉及口服药用改进释放的多单位组合物用于镇痛有效量的类鸦片的给药以获得相对快速的镇痛作用的起效和维持相对长时间的镇痛有效的血浆浓度，组合物的单位剂量含有至少两个如下的多单位部分：

包衣改进释放的多单位的第一部分在体内相对快速的释放类鸦片以在相对较短的时间内达到治疗有效的血浆浓度，

包衣改进释放的多单位的第二部分在体内延迟释放类鸦片以维

持镇痛有效的血浆浓度至少 12 小时,

第一和第二部分的制剂, 就改进的释放和单位剂量中第一和第二部分的比例而言是用以获得:

- i) 如在下面“材料与方法”中所述的溶出方法 III 测定, 体外从改进释放的多单位的第一部分中相对快速地释放类鸦片,
- ii) 如在说明书中所述的溶出方法 III 测定, 与体外类鸦片的第一部分的释放比较, 体外从改进释放的多单位的第二部分的延缓释放。

采用体外相对快速的释放和延缓的释放以便当从第二部分的释放开始时第一部分已基本释放, 即根据所述的溶出方法 III 测定当 10 % 的第二部分释放时相应地至少有 50 % 的第一部分释放。

在一个实施方案中, 所述组合物可以含有改进释放的多单位, 其中在 0.5 小时内改进释放的多单位的第一部分的体外溶出性质提供至少 30 %, 例如至少 40 %, 优选至少 50 %, 更优选至少 60 %, 甚至更优选 70 %, 最优选 90 % 的如本文所述的溶出方法 III 所定义的释放。

此外, 所述组合物可以含有改进释放的多单位, 其中在 1 小时内改进释放的多单位的第一部分的体外溶出性质提供至少 50 %, 例如至少 60 %, 优选至少 70 %, 更优选至少 80 %, 甚至更优选 90 %, 最优选 95 % 的如本文所述的溶出方法 III 所定义的释放。

体外改进释放的多单位的第二部分的溶出性质在一个实施方案中 1 小时内提供如本文所述的溶出方法 III 所定义的释放, 其释放范围为 0 % - 30 %, 例如 0 % - 20 %, 优选范围为 0 % - 10 %, 更优选约 5 %。

而且, 体外改进释放的多单位的第二部分的溶出性质在 3 小时内可以提供如本文所述的溶出方法 III 所定义的释放, 其释放范围为 10 % - 70 %, 例如 15 % - 60 %, 优选范围为 20 % - 50 %, 更优选约 25 % - 45 %, 最优选约 35 %。

在 6 小时内, 体外改进释放的多单位的第二部分的溶出性质可以

提供如本文所述的溶出方法 III 所定义的释放, 其释放范围为 35 % - 95 %, 例如 50 % - 90 %, 优选范围为 60 % - 80 %, 更优选约 65 % - 75 %, 最优选约 70 %。

另外, 在 9 小时内, 体外改进释放的多单位的第二部分的溶出性质可以提供如本文所述的溶出方法 III 所定义的释放, 其释放范围为 50 % - 100 %, 例如 60 % - 98 %, 优选范围为 70 % - 95 %, 更优选 80 % - 90 %, 最优选约 85 %。

为保证第二部分释放具有相对滞后于第一部分的所需的释放时间, 在一个实施方案中第一和第二部分的体外溶出性质采用使当从第二部分的释放开始时第一部分已基本释放, 相应于当 5 % 的第二部分释放时至少有 50 % 的第一部分释放, 如根据本文所述的溶出方法 III 测定。此外, 在如上所述的同一个或第二个实施方案中第一和第二部分的体外溶出性质采用使当从第二部分的释放开始时第一部分已基本释放, 相应于当 10 % 的第二部分释放时至少有 70 % 的第一部分释放, 如根据本文所述的溶出方法 III 测定。

就改进的从每个部分的释放和两个部分的比例而言, 可以选择改进的多单位的两个部分使在 1 小时内组合物的体外溶出性质提供第一和第二部分类鸦片的释放范围为 5 % - 50 %, 例如 5 % - 45 %, 优选在范围 15 % - 40 % 内, 最优选 20 % - 35 %, 例如约 27 %, 如本文所述的溶出方法 V 所定义。

此外, 就改进的从每个部分的释放和两个部分的比例而言, 可以选择改进的多单位的两个部分使在 3 小时内组合物的体外溶出性质提供如本文所述的溶出方法 V 所定义的释放, 其范围为 20 % - 80 %, 例如 25 % - 70 %, 优选范围为 30 % - 60 %, 最优选的范围为 35 % - 55 %, 例如约 50 %。

另外, 就改进的从每个部分的释放和两个部分的比例而言, 可以选择改进的多单位的两个部分使在 6 小时内组合物的体外溶出性质提供如本文所述的溶出方法 V 所定义的释放, 其范围为 40 % - 98 %, 例如约 50 %。

例如 50 % - 95 %，优选范围为 60 % - 90 %，更优选的范围为 65 % - 85 %，最优选的范围为 70 % - 83 %，例如约 80 %。

而且，就改进的从每个部分的释放和两个部分的比例而言，可以选择改进的多单位的两个部分使在 9 小时内组合物的体外溶出性质提供如本文所述的溶出方法 V 所定义的释放，其范围为 50 % - 100 %，例如 60 % - 99 %，优选在 70 % - 98 % 范围内，更优选在 75 % - 97 % 范围内，最优选在 80 % - 95 % 范围内，例如在 85 % - 96 % 的范围，例如约 95 %。

在优选的实施方案中，就提到的整个时间段中所述组合物的溶出性质而言，所述组合物符合上述标准。

在根据本发明的组合物中改进释放的多单位的第一和第二部分的比例可以在 1:20-1:2 范围内，例如范围 1:10-1:3，优选范围 1:8-1:3，更优选范围 1:7-1:3.5，甚至更优选范围 1:3.5-1:4.5，最优选范围 1:4。

在优选的实施方案中，对多单位进行包衣，横断面基本均一的小丸。

根据改进释放性质不同，第一和第二部分的每一单位也不同，例如，应用于每一部分的每一多单位的包衣量。然而，两部分的每一单位应优选为基本上同样大小。

优选第一部分的改进释放多单位产生与第二部分基本上相同的类鸦片血浆峰浓度。将第二部分的血浆峰浓度加以调整以使由于在此所述的该组分的溶出特性使得该峰具有延缓的特性，优选该第二部分的峰基本上代表了治疗血浆浓度的较低水平。在该优选的实施方案中，血浆峰浓度应处于类鸦片不会过量的大小。

因为与组合物中总类鸦片量相比，第一部分中含有的类鸦片总量实际上相对是小的(如约 20%)，所以由第一部分所产生的类鸦片的水浆峰浓度(它高于第二部分所产生的峰浓度)实际上并不表示类鸦片的浪费。

然而，除非病人遭受严重剧烈的疼痛(此时血浆浓度较维持缓解疼

痛的血浆浓度高似乎是需要的), 第一部分的峰在较长的时间内不应超过第二部分的峰。

即使在优选第一部分的峰高于第二部分的峰的情况下, 第一部分不适当的高血浆峰浓度(在中毒水平中)也由于改进释放而较容易避免。

在另一实施方案中, 例如, 在病人采用根据本发明的剂量组合物每天给药一或二次而得到很好的治疗的情况下, 第一部分应加以调整以使得它所产生的类鸦片血浆峰浓度低于第二部分所产生的峰浓度。这将不会产生剧烈疼痛, 因为由前面剂量给药所产生的保留在血浆中的类鸦片会保持足够高的血浆浓度直到组合物中第二部分被释放。在其它方案中, 日剂量可以在每天的适当时间时给药, 在该时间时, 病人较少需要镇痛, 如临睡前。

因此, 本发明重要的方面在于其实施方案, 其中第一部分产生治疗有效的类鸦片血浆浓度直至改进释放的多单位的第二部分中的类鸦片延缓释放以维持治疗有效的类鸦片血浆浓度。

优选每一部分的改进释放包衣包括基本上同样的包衣成分。根据第一部分的改进缓释包衣可以获得与第一部分相关的第二部分的释放的滞后时间, 其中以第二部分改进释放包衣的干重计算, 第一部分的重量应在约 10 % 到约 80 % 的范围内。

也优选该部分的改进释放包衣基本上是不溶于水的, 但却是水可分散的和基本上 pH 非依赖性的, 所以其吸收不依赖于胃内食物的存在。

本发明的改进释放的多单位组合物中类鸦片的量根据相应吗啡的量来选择, 如约相当于吗啡 5mg、10mg、20mg、30mg、50mg、60mg、100mg、200mg 或 300mg, 所有的剂量均为本领域众所周知。然而, 根据本发明的组合物优选含有类鸦片的量为类鸦片的日镇痛有效量。

一般来讲, 对于含有普通类鸦片的常规剂型如片剂, 由于片剂大小的不同而使得活性成分的负荷不同, 当同时给予不同的剂量时, 并

不是总能得到相同的释放模式。所以 100mg 单次剂量给药的释放模式不同于 100mg 分为 5 次剂量每次含有 20mg 给药释放曲线。即使对于得自商业的改进释放剂型，不同剂量间基本相同的释放模式也并非总能观察到。

对于本发明的组合物，给予不同的剂量可得到相同的释放模式，只要用相同种类和相同比例的由第一和第二部分组成的包衣多单位制备根据本发明的每一改进释放的多单位组合物，每一种剂型可以同时给药以获得任何希望的总量而不会改变来自总剂量的整体的释放模式。因此，在给药之间的全部时间段中，可以获得可靠的和可预测的血浆浓度，并且它不依赖于总剂量。

所以，与本发明相关的组合物的另一个优点是该组合物可以以不同系列的剂型，如 10mg、30mg 等生产，由于第一和第二部分改进释放的设计以及两部分的的比例不同导致每一系列具有不同的性质。任何希望的总剂量可以自每一系列相关的剂型中进行选择。

优选本发明的剂型为胶囊形式。胶囊的大小根据组合物中类鸦片的量来调整。

上述建议的剂量不应视为对本发明范围的限制，因为技术人员很清楚，任何希望的类鸦片量都可以应用，只受限于组合物的大小。

本发明的整体目标是提供一个单位剂量，即每天只需给药一次就可以给予镇痛有效量的类鸦片。然而，因为某些人仍然需要或希望接受每天给药两次，所以只要每一单位剂量组合物满足上述溶出的标准，本发明并不限于一天一次的单位剂量组合物。

另外，本发明涉及上述口服药物的改进释放的多单位组合物的单位剂量的制备过程，在实施例 1 中，该过程包括将下述包衣多单位的至少两部分合并成单位剂量：

包衣改进释放的多单位的第一部分在体内相对快速地释放出类鸦片，从而在相对短的时间内以获得有治疗有效的血浆浓度，包衣改进释放的多单位的第二部分在体内缓慢地释放出类鸦片，从而在至少

12 小时的期间内维持镇痛有效的血浆浓度。

第一和第二部分的制剂，考虑到改进释放的部位和单位剂量中第一和第二部分的比例，应调整以获得：

i) 类鸦片自改进释放的多单位的第一部分中于体外的相对快速的释放，按说明书所述溶出方法 III 进行测定，

ii) 与类鸦片自与第一部分体外释放相关的改进释放的多单位的第二部分中的体外缓慢释放，按说明书所述溶出方法 III 进行测定，

在体外采用快速释放和延缓释放使当第二部分开始释放时，第一部分已基本释放，相当于当第二部分释放 10 % 时，第一部分至少释放 50 %，用在此所述的溶出方法 III 测定。

在此所用术语“改进的多单位组合物”定义为所述药物以这样一种速率释放，即血浆浓度尽可能长时间维持在治疗(镇痛有效的)水平之上，但在毒性水平之下。

在此所用术语多单位的“部分”指剂量单位的多单位的部分。所述部分一般与剂量多单位的另一部分不同。尽管定义了两种部分，但在一个剂量单位中具有多于两个部分也包括在本发明范围内。因此，根据本发明的所述剂量单位包括至少两个不同的部分。

在此所用术语“剂量单位”指一个单一单位例如，胶囊。剂量单位代表根据本领域的一般状况可能为胶囊、片剂和小药囊等的多个独立单位。

在此所用术语“类鸦片”指其性质为类鸦片样或吗啡样(程度变化的)的一组药物。该术语包括天然的和合成的类鸦片以及活性代谢物，如吗啡-6-葡萄糖醛酸化物 and 吗啡-3-葡萄糖醛酸化物以及类鸦片的混合物。药学上可接受的盐和/或类鸦片的复合物也在类鸦片定义的范围之内。

类鸦片的另外的相关的实例包括下列药物或它们的盐、它们的混合物、混合的 μ -兴奋剂/拮抗剂， μ -和/或 κ -拮抗剂、它们的组合等：芬大尼、烯丙苯哌啶、阿法罗定、氨苄度冷丁、苄基吗啡、苯腈米特、

丁丙诺啡、布托啡诺、氟尼他秦、可待因、环佐辛、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、二氢可待因、二氢吗啡、地美沙朵、美沙醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地匹哌酮、依他佐辛、依索庚嗪、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、芬太尼、海洛因、hydrocondone、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、右旋丙氧吩、凯托米酮、左洛啡烷、左吗啡、左旋苯酰甲吗喃、洛芬太尼、哌替啶、meptazinol、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡诺、mormethadone、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、鸦片、羟考酮、羟吗啡酮、阿片金碱、喷他佐辛、非那酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、匹米诺定、哌肟米特、氟苯双哌酰胺、 γ -二甲哌替啶、丙哌利定、丙吡兰、丙氧芬、舒芬太尼、替利定、曲马朵等。

本发明的改进释放类鸦片口服剂型优选包括吗啡作为治疗有效组分，以相当于5 - 约800mg 硫酸吗啡(重量)存在。或者，所述剂型可以含有摩尔相当的吗啡盐。在其它优选的实施方案中，当类鸦片镇痛剂不是吗啡时，所述剂型含有适当量以得到基本等价的治疗作用。

一般而言，口服后，类鸦片很容易从胃肠道吸收。许多类鸦片(包括吗啡)首先在肝脏经历代谢作用。在癌症病人中，令人满意的镇痛作用与非常广泛的16-364ng/ml 的血浆中吗啡的稳定状态的浓度有关(Goodman 和 Gilman's; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版 1990; 第496页)。吗啡的半衰期为约1.5-2小时，然而，吗啡可以代谢为活性产物如吗啡-6-葡萄糖醛酸化物，该物质具有较长的半衰期。10mg 口服、肌注或皮下第一单一剂量吗啡的平均作用时间约为4 - 5小时。提供与10mg 吗啡大致相同的镇痛作用的其它类鸦片镇痛剂的剂量的实例是本领域熟知的(见如 Goodman 和 Gilman's; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版 1990; 第497页)。

术语“生物利用度”指从改进释放的多单位组合中吸收药物的程度。

在本发明说明书中，术语“至少12(24)小时的治疗有效血浆浓度”

包括这样一种状态，其中给予的类鸦片已代谢为在所述时间内产生镇痛作用的活性产物。因此，给予的准确的类鸦片不能直接以在血浆中检测的量认为是镇痛有效的水平。

对每一病人的日剂量一般是根据假定口服(p.n)(= 当需要时)数天的累计剂量计算的。因此，如果在48小时内，需要特定的类鸦片120mg，那么日剂量为60mg 不管给药是否反映特定的类型，如在白天需要较高的剂量。

在本发明的一个实施方案中，多单位的第一部分包括相当于约25%至约17%(1/4至1/6)日剂量的类鸦片的量。在用常规的非缓释制剂4天剂量获得令人满意治疗的病人中，在一实例中第一部分可以含有相对于25%日剂量的类鸦片量。那么第二部分含有其余的75%的日剂量。

然而，优选的第一部分的量可以含有20%的日剂量，第二部分含有80%的日剂量。

在本发明的另一实施方案中，多单位的第一部分含有的类鸦片的量相当于获得镇痛效果的常规非缓释制剂的类鸦片的第一次单一口服剂量所必需的鸦片量。

根据本发明多单位制剂的单独的单位一般为具有粒子大小(平均直径)约0.1-2mm的微丸或珠粒。最优选的微丸的大小为0.5-0.8mm。所述微丸或珠粒含有活性物质类鸦片和赋性剂的组合。当微丸或珠粒不是包衣的时候，活性物质和赋性剂的组合指丸芯。

在本发明中，术语“截断基本均一的丸芯”指丸芯中的活性物质不是限于丸芯的外层，换句话说正常的丸芯(在整个截面上)含有基本相同类型的含有活性物质的微小颗粒的组合物，这与含有将活性物质涂于其表面的赋性剂体的非-pareil型丸芯不同。由该定义，可以理解截面基本均一的丸芯正常含有活性物质和赋性剂的混合物，该混合物不必在丸芯的整个截面面积上是质或量均一的，但是可以显示，例如类鸦片物质的浓度梯度或它们可以主要含有类鸦片。在下列说明书和权

利要求中,为简洁起见,将截面基本均一的丸芯常常简单指为“丸芯”。

认为包含基本均一形式的类鸦片物质的丸芯比例如活性组分形成包衣的部分的颗粒可以提供重显性更好的活性组分的释放。

优选单独单位丸芯的释放模式相对于包衣微丸的所需的释放而言是基本不受限制的,例如丸芯本身在1小时内提供约100%的释放,优选在45分钟内(根据实施例所述的体外溶出试验测定)。然而,显示活性物质缓慢释放的微丸丸芯仍然在本发明的范围内。

根据本发明的口服药用改进释放的多单位制剂一般为含有多个单位,一般多于100个单位的胶囊,或含有多个单位,一般多于1000个单位的小药囊,或者由多个单位,一般多于100个单位的片剂,以这样一种方式制成的片剂,即所述片剂在胃内基本立即崩解为多个单独的单位,它们可以自由分布在整个胃肠道中。

在本发明中,术语“每天一次”指为获得适当的治疗和/或预防作用,每天仅需要给予药用组合物一次;然而,任何给药可以包括多于一个剂量单位(例如2-4个剂量单位)的共同给予,如果所需的活性物质的量可以配制成在一个组合物单位中或如果优选小体积的组合物的话。

与上述“每天一次”的定义相一致,“每天两次”指为在病人中获得适当的治疗和/或预防作用,每天仅需要给予药用组合物最多两次。

从这方面而言,根据本发明组合物的基本的优点为每个剂量单位的释放模式是恒定的,而不管剂量单位中活性组分的总量,只要基本相同的微丸的“快速”和“缓慢”释放比例是恒定的。

不管上述定义的每日“一次”还是“两次”,优选设计每天仅给药一次后即传递活性组分的剂量单位。然而,由于个体的情况部分病人可以在例如12或18小时后需要新的剂量,如果病人如吸收异常或肠道通过时间缓慢。如果个体具有相对较快的肠道通过时间,那么部分活性物质可以在所有剂量释放前即已排泄或可以在结肠释放,而在

此吸收降低。

根据本发明的多单位药用制剂优选形成为单位剂型，口服后可以崩解为多个独立单位。剂量单位形式优选为固体剂型，例如像胶囊或小药囊，特别是胶囊。

根据本发明在药用制剂中类鸦片的实际量，即根据微丸的总量计算的类鸦片的 % w/w 比例可以根据在制剂中使用的特定的类鸦片而定。当在两个部分的独立的微丸中类鸦片的量和一个含有例如 10mg 吗啡的剂量单位中两个部分的比例与另一个含有例如 100mg 的剂量单位相同时，那么每一剂量的释放模式是相同的。因而，可以将相关的剂量单位如选自 10、30 和 100mg 类鸦片联合给予病人独立的总剂量，而不改变给予的类鸦片总量的总的释放模式。

优选，根据本发明的药用制剂微丸包括微丸总量的约 10 % w/w 或更多的类鸦片。

可以用本领域已知的常规的方法制备上述制剂。本发明也涉及制备口服药用改进释放的多单位制剂的方法。制备单位剂量的口服药用改进释放的多单位组合物的方法包括根据下述将至少两个包衣的多单位部分掺入单位剂型中：

在体内类鸦片的相对速释的包衣的改进释放的多单位第一部分以在相对短的时间内获得治疗有效的血浆浓度，在体内类鸦片的缓释的包衣的改进释放的多单位的第二部分以维持镇痛有效的血浆浓度至少 12 小时，

就改进释放的第一和第二部分的制剂和单位剂量中第一和第二部分的比例而言，可用来获得：

- i) 体外从改进释放的多单位第一部分中相对快速的释放类鸦片，如说明书中所述的溶出方法 III 测定，
- ii) 体外从改进释放的多单位第二部分中相对于体外类鸦片的第一部分的释放缓慢的释放类鸦片，如说明书中所述的溶出方法 III 测定。

采用体外速释和缓释以使当第二部分开始释放时，第一部分已基本释放，相对于当10%的第二部分中的类鸦片开始释放时，第一部分含有的类鸦片至少有50%释放，如说明书中所述的溶出方法III测定。

在另一个实施方案中，本发明涉及制备口服药用改进释放的多单位制剂的方法，包括

a) 用含有膜形成物质的内膜包衣混合物对含有活性物质的独立单位进行包衣，用一定量(根据干重计算)的包衣物质对剂型的独立单位的第一部分包衣，相对于约10%至约90%包衣的量，根据剂型的独立单位中第二部分包衣的干重计算，

b) 给如此包衣的单位任选提供含有膜包衣形成剂的外膜层，

c) 将第一和第二部分的独立单位混合物以两个组分所需的比例配制成剂型。

可以选择步骤b)的膜形成剂以阻止在升高的温度下单位间的粘附，任何将包衣的单位加热至40℃以上的温度，优选不超过65-75℃，因此内膜层在与膜形成物质均一混合中形成连续的相。在某些情况下，可以在涂外包衣前进行该硬化过程。

如上所述，用改进释放的包衣对含有用于根据本发明药用制剂的类鸦片微丸进行包衣。将改进释放的包衣以溶液和/或悬浮液，优选水溶液溶剂用于微丸，但也可以使用有机包衣组合物。

根据本发明适合用作膜形成剂的实例为选自下列的材料：纤维素衍生物如像乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、戊酸纤维素、乙酸丙酸纤维素；丙烯酸类聚合物例如像聚甲基丙烯酸酯；乙烯聚合物，例如像聚乙烯乙酸酯、聚乙烯醇缩甲醛、聚乙烯醇缩丁醛、乙烯基氯-乙酸乙烯酯共聚物、亚乙基-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯基氯-亚丙基-乙酸乙烯酯共聚物；硅氧烷聚合物，例如像倍半硅氧烷的梯形共聚物和胶体二氧化硅；聚碳酸酯；聚苯乙烯；聚酯；苯并咪唑-茛共聚物；聚丁二烯和其它高分子合成共聚物。

在优选的实施方案中，丙烯基共聚物由一种或多种异丁烯酸铵共

聚物组成。异丁烯酸铵共聚物是本领域熟知的，在 NF XVII 中描述为完全聚合的丙烯酸共聚物和与低含量的季铵基团聚合异丁烯酸酯。

在优选的实施方案中，丙烯酸包衣物质为以水分散形式使用的丙烯酸树脂漆，例如在商标 Eudragit® 下由 Rohm Pharma 购得。在另一优选实施方案中，含有两种丙烯酸树脂漆的混合物的丙烯酸包衣物质分别在商标 Eudragit® RL 30D 和 Eudragit® RS 30D 下由 Rohm Pharma 购得。Eudragit® RL 30D 和 Eudragit® RS 30D 为丙烯酸和异丁烯酸酯与低含量的季铵基团的共聚物，铵基团与残留中性异丁烯酸酯的比例在 Eudragit® RL 30D 中为 1:20，在 Eudragit® RS 30D 中为 1:40。Eudragit® RL/RS 混合物在水和消化液中不溶。然而，由相同的物质形成的包衣在水溶液和消化液中可以溶胀并可渗透。可以将 Eudragit® RL/RS 分散液以任何所需的比例混合以最终获得具有需要的溶出模式的改进释放制剂。最优的改进释放制剂可以由基于 Eudragit® NE 30D(为分子量 800000 的中性树脂)的阻滞剂包衣获得。

采用包衣的适当量以获得组合物部分的预定的溶出性质。在独立的微丸中改进释放包衣的重量百分比(提供延长类鸦片物质作用的组分)最大平均为约 15%，例如 12% w/w，优选最大平均约 10%，更优选平均在约 6% 至 9% w/w 范围内(基于未包衣的独立的微丸的重量)。所用包衣的量取决于特定的丸芯组合物的预定的溶出性质和组分的所需的释放模式。对于提供类鸦片物质速释的组分而言，包衣的量最大平均为约 8%，例如最大约 6% w/w，优选最大平均为约 5% w/w，优选最大平均为约 4%，例如约 3.5% w/w，优选最大平均为约 3% w/w(基于未包衣的独立的微丸的重量)。

然而，采用适当的包衣量使无破裂问题。

包衣物质可以与各种赋性剂例如增塑剂、抗粘附剂例如胶体二氧化硅、惰性填充剂和颜料以已知的方法混合。

水-分散膜形成物质的粘附可以通过简单地在包衣物质中掺入抗粘附剂克服。抗粘附剂优选为精细分的、基本不溶的在包衣中具有

抗粘附性能的药学上可接受的非-润湿粉末。抗粘附剂的实例为金属硬脂酸盐如硬脂酸镁、硬脂酸钙、微晶纤维素或矿物质例如方解石，基本不溶于水的磷酸钙或基本不溶于水的硫酸钙、胶体硅、二氧化钛、硫酸钡、氯化硅酸铝、含水硅酸钾铝和滑石。优选的抗粘附剂为滑石。抗粘附剂或抗粘附剂混合物中优选以约0.1-70%的重量，特别是约1-60%的重量，优选约8-50%重量的内膜层的量掺入包衣中。通过选择小粒径的滑石，可以获得较大的表面积；从而具有高的抗粘附作用使其能够掺入少量的特定抗粘附剂。

独立改进释放包衣的多单位可以进一步包括第二包衣。可以采用该包衣以稳定控释包衣的多单位并阻止每一包衣单位的不需要的释放曲线的改变。因此，第二种漆或包衣可以有助于剂量单位释放的稳定性。

令人吃惊地发现如果将钙加至第二包衣中，如以硫酸钙的形式，那么可以观察到储存稳定性提高。

因此，多单位可以进一步包括外膜层。

另一方面，所述第二外膜层包括基于水的膜形成剂，它可以阻止在高温下单位之间的粘附并对单位的流动性有影响，基于水的膜形成剂在约40℃温度以上时，特别是在约50℃温度以上，例如在约60℃至约120℃温度时为抗粘附的，可选自扩散包衣物质，例如乙基纤维素或肠包衣材料例如阴离子聚异丁烯酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯巴豆酸共聚酯(copolymerisates)或它们的混合物，或水溶性的包衣材料例如水溶性的纤维素衍生物，例如羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、丙基纤维素、羟基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基羟基纤维素、羟甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

用于本发明的增塑剂的实例包括甘油三乙酸酯、酰化的甘油一酯、菜油、橄榄油、芝麻油、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三

乙酯、甘油酯、山梨醇、草酸二乙酯、苹果酸二乙酯、马来酸二乙酯、富马酸二乙酯、琥珀酸二乙酯、丙二酸二乙酯、邻苯二甲酸二癸酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、三丁酸甘油酯、聚乙二醇、丙二醇及它们的混合物。增塑剂根据包衣组合物的干物质含量计算，一般以少于10%重量的量掺入。

除包衣微丸形式的活性物质外，本发明的药用组合物可进一步包括药学上可接受的赋性剂。

在本发明中，术语“药学上可接受的赋性剂”指任何惰性的物质，它本身基本无任何治疗和/或预防作用。药学上可接受的赋性剂可以加至活性物质中使可能获得具有可接受的技术性能的药用制剂。尽管药学上可接受的赋性剂可能对活性药物的释放有部分影响，但是用于获得改进释放的物质不包括在该定义中。

可以掺入填充剂/稀释剂/粘合剂，例如蔗糖、山梨醇、甘露醇、乳糖(如喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose[®]、各种级别的Pharmatose[®]、Microtose[®]或Fast-Floc[®])、微晶纤维素(如各种级别的Avicel[®]，例如Avicel[®] PH 101、Avicel[®] PH 102或Avicel[®] PH 105、Elcema[®]P100、Emcocel[®]、Vivacel、Ming Tai[®]和Solka-Floc[®])、L-羟丙基纤维素(低取代)(如L-HPC-CH 31和L-HPC-LH 11)、糊精、麦芽糊精(如Lodex[®] 5和Lodex[®] 10)、淀粉或改进的淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和米淀粉)、氯化钠、磷酸钠、磷酸钙(碱性磷酸钙)、硫酸钙、碳酸钙。在本发明的药用制剂中特别是微晶纤维素、L-羟丙基纤维素、糊精、麦芽糊精、淀粉和改进的淀粉证明特别适合。

可以使用崩解剂例如纤维素衍生物，包括微晶纤维素；淀粉，包括马铃薯淀粉；croscarmellose钠(即交联羧甲基纤维素钠盐，如Ac-Di-Sol[®])；藻酸或藻酸盐；不溶性聚乙烯吡咯烷酮(如Polyvidon[®] CL, Polyvidon[®] CL -M, Kollidon[®] CL, Polyplasdne[®] XL, Polyplasdne[®] XL - 10)；羧甲基淀粉钠(如Primogel[®]和Explotab[®])。

其它适宜的药学上可接受的赋形剂可包括着色剂、矫味剂、表面活性剂、及缓冲剂。

在下列实施例中，进一步公开本发明。

对图的简要描述

图 1 显示根据实施例 1 制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 2 显示根据实施例 2 制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 3 显示根据实施例 3 制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 4 显示根据实施例 19 制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 5 显示根据实施例 22 第 1 批制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 6 显示根据实施例 22 第 2 批制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 7 显示根据实施例 22 第 3 批制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 8 显示根据实施例 22 第 4 批制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 9 显示根据实施例 22 第 5 批制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 10 显示根据实施例 23 制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 11 显示根据实施例 24 制备的改进释放的包衣丸芯的释放模式。

图 12 显示给予相同总量的吗啡后任意浓度单位的吗啡(吗啡硫酸盐)的血浆浓度。两种制剂中的第二部分具有基本相同的缓释。用小白正方形说明的制剂包括 10 % 普通硫酸吗啡(未改进的)。用实正方形说明的另一制剂包括根据本发明的改进释放的多单位组分形式的小量的吗啡。图形是基于—室开放模型的假设，其中吗啡的清除速率常数(K_e)

为 0.5；吗啡的吸收速率常数(K_a)为 10；第二部分的缓慢改进释放的多单位吸收率常数为 0.2；第一部分的快速改进释放多单位为 0.8。该模型用于说明与非改进释放相比含有改进释放的多单位的第一部分的作用。

图 13 与图 12 相似，但是每种制剂的第一和第二部分的比率为 2/10。用十字说明含有 20% 普通吗啡的制剂，用星号说明含有相同量的第一改进释放的多单位部分制剂。制剂的第二部分是相同的。

图 14 与图 12 相似，但是每种制剂的组分的比率为 5/10，用星号说明含有普通吗啡的制剂，用实方框说明含有第一改进释放的多单位组分的制剂。

图 15 说明三种制剂，其中两种组分的比率为 2/10。用十字说明的模式在速释部分含有吗啡，星号说明的模式用吸收率常数 0.8 的改进释放的多单位作为速释部分，实三角形说明的模式包括吸收率常数 2 的较快的改进释放的多单位部分。所有三种制剂的第二部分的改进释放的多单位吸收率常数为 0.2。该第二部分的时间滞后为 3 小时，与图 12、13 和 14 说明的制剂相似。

图 16 说明在给予三种不同吗啡组合物后的吗啡血浆浓度模式。详见试验 1。

图 17 分别说明 Repro-Dose[®]吗啡体内和体外溶出模式，参见试验 1。

图 18 说明 Repro-Dose[®]吗啡体内和体外相关性，参见试验 1。

图 19 说明 Repro-Dose[®]吗啡 Levy 图，参见试验 1。

图 20 说明估计的吗啡血浆水平，详见试验 1。

图 21 说明给予单剂量的根据实施例 12 制备的改进释放的多单位胶囊后吗啡血浆水平图，指在无食物(禁食)和有食物(进食)时给予 Repro-Dose[®]吗啡(RDM)和 MST Continus[®] (MST)。详见试验 2。

图 22 说明相当于在图 21 说明的图形，除显示吗啡 - 6-葡萄糖醛酸化物血浆浓度外。

图 23 说明相当于在图 21 说明的图形, 除显示吗啡 - 3-葡萄糖醛酸化物血浆浓度外。

图 24 说明给予两种不同的吗啡组合物后吗啡血浆浓度图形, 参见试验 3。

图 25 说明平均疼痛强度图形; 详见试验 3。

图 26 说明治疗首选作用评价; 见试验 3。

材料和方法

在下列给出在本发明调查中用于制剂的材料。当给出的参考为官方药典时, 参考最新版国家药典。

使用下列缩写:

Ph. Eur.: 欧洲药典

BP: 英国药典

USP: 美国药典

NF: 国家药剂方

赋性剂	质量标准	生产商
硫酸吗啡	BP	Macfarlan
藻酸钠 LF 200S	Ph. Eur.	Portan Biopolymer
Aspartame	NF	Holland Sweetner Company
Maydis	Ph. Eur.	Cerestar
柠檬酸钠	Ph. Eur.	Kirsch
钠 hydrogenocarbonas	Ph. Eur.	Solvay
二氧化钛	Ph. Eur.	Bayer
酒石酸	Ph. Eur.	Vinerl
柠檬汁矫味剂		Givaudan Dübendorf
柠檬矫味剂		Givaudan Dübendorf
Polyvidonum K 30	Ph. Eur.	ISP 和 BASF
微晶纤维素	Ph. Eur.	FMC
羧甲基纤维素		

钠	Ph. Eur.	Henkel
乳酸一水化物	Ph. Eur.	Hollandse Melks-virkerfabrik 和 DMV
纯净水	Ph. Eur.	
甲基羟丙基纤维素 (Pharma Coat 606)	Ph. Eur.	Shin-etsu
甲基羟丙基纤维素 (Methocel E 5 Premium)	Ph. Eur.	Dow
硬脂酸镁	Ph. Eur.	Akcros Chemicals
滑石	Ph. Eur.	Whittaker, Clark 和 Daniels
Simethicone 乳液 Eudragit NE 30 D	USP	Dow Corning 由 Röhm Pharma GmbH, Darmstadt, BRD 提供
硫酸钙	NF	Giulini Chemie
司盘 20	Ph. Eur.	Hefti
Syloid 244	Ph. Eur.	Grace
Tabletose	Ph. Eur.	Meggle
预凝胶化的淀粉	NF	Colorcon

类鸦片(硫酸吗啡)溶出方法 I

(吗啡单位)

设备:	USP/Ph. Eur. 溶出设备 + PERKIN ELMER 全 自动溶出系统 + PEDS PC-程序
玻璃纤维滤纸:	Whatman GF/D
溶出介质	900.0 ml 0.1N HCl
旋转速率:	100 rpm
搅拌器:	桨
取样时间:	从片剂上出现

检测波长: $\lambda = 284 \text{ nm}$
 检测设备: UV-分光光度计, 1 cm 比色皿
 溶出介质的温度: $37.0 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$

试剂的制备:

溶出介质 0.1N HCl: 将 83.0ml 浓盐酸(37%)用纯净水稀释至 10.00L。

标准储存液 S(制备两份溶液): 将 100mg(= q, mg)硫酸吗啡 R 溶于 50.00ml 0.1N HCl 中。

2 个标准对照: 将 3.00ml S 用 0.1N HCl 稀释至 200.00 ml(b)。

空白样品: 0.1N HCl (c)。

检测: 在最大约 284nm 处, 测量溶液 b 和 c (k_1). Ph. Eur. V. 6. 19 之间的吸收度的差异。

计算: 对于每个 k_1 -测定值, 用下式计算其应答值(用 3 个显著的数据)

$$R_1 = K_{1.1}/q_1 \quad R_2 = K_{1.2}/q_2$$

R_1 和 R_2 之间的差异不应超过 2 %。

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 的测定:

将储备液 1 和 2 以 1:1 的比例混合。用 0.1N HCl 将该溶液 4.00ml 稀释至 200.00ml。将标准溶液和空白样品(0.1N HCl)加热至 37 °C。当两种溶液温度达到 37 °C 时, 将空白(0.1N HCl)抽吸至测定池中。抽吸至所有可能的气泡从测定池除去。

进行基底校正, 将标准溶液抽吸至测定池中。

测定标准的吸收并计算 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$:

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = \frac{\text{abs}_{\text{st}} \times 50 \times 200 \times 10}{q_x \times 4}$$

abs_{st} = 所用的标准的吸收

q_x = 称于两个标准溶液中硫酸吗啡 R 的平均重量(mg)

将计算的 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 输入 PEDS PC-程序。

PEDS -程序设计按照 PERKIN ELMER 手册。

步骤: 将 900.0ml 溶出介质 0.1N HCl 加至每一所需数目的加热至 37.0 °C ± 0.5 °C 7 个容器中。将 7 个容器中的溶出介质抽吸至 UV-分光光度计的测定池中, 进行基底校正。将 6 个硫酸吗啡单位和安慰剂单位分别称于 25ml 杯中。在过程中将安慰剂用作空白样品。

制备和转移单位的步骤:

1. 充分混合杯内容物。
2. 将 10.0ml 自来水倾至测定玻璃杯中。将水倾至杯中, 搅拌至混合物均一。1 分钟后使用混合物。
3. 在转移至 USP 容器中之前立即搅拌混合物。将制备的 7 单位转移至独立的容器中。用容器中的溶出介质洗涤每个杯子使所有的混合物转移至容器内。
4. 将所有的单位转移至容器后立即开始溶出过程。

类鸦片(硫酸吗啡)溶出方法 II

(吗啡胶囊 10mg, 30mg 和 60mg)

设备:	USP/Ph. Eur. 溶出设备 + 自动样品仪 (ISCO/Sotax 溶液样品仪)或 PERKIN ELMER 全自动溶出系统
玻璃纤维滤器:	如方法 I 所述
溶出介质	如方法 I 所述
旋转速率:	如方法 I 所述
搅拌器:	如方法 I 所述
样品时间:	如方法 I 所述
样品	自动, 约 9.00ml (v), 无去除液体的替代(通过 计算校正) PERKIN ELMER 全自动溶出系统: 在 16 小时测定中每 10 分钟进行 UV-测定
检测波长:	如方法 I 所述
检测设备:	如方法 I 所述

溶出介质的温度: 如方法 I 所述

试剂的制备:

溶出介质 0.1N HCl: 如方法 I 所述

标准储存液 S(制备两份溶液): 如方法 I 所述

稀释标准的溶液

10mg

将 1 个 5 号透明胶囊溶于 900.0 ml 0.1N HCl 中。

30mg

将 1 个 3 号透明胶囊溶于 900.0 ml 0.1N HCl 中。

60mg

将 1 个 1 号透明胶囊溶于 900.0 ml 0.1N HCl 中。

这三种溶液可用于稀释标准并用作空白样品。

标准溶液:

10mg: 将 5.00ml S 用 0.1N HCl 稀释至 50.00 ml。 10.00ml 用 0.1N HCl 稀释至 100.00 ml(b)。

30mg: 将 3.00ml S 用 0.1N HCl 稀释至 200.00 ml(b)。

60mg: 将 3.00ml S 用 0.1N HCl 稀释至 100.00 ml(b)。

测试溶液: 测定未稀释的样品(a)。

测定: 在最大约 284nm 处, 测定溶液 b 和 c (k_1)之间和溶液 a 和 c (k_2)之间的差异。 Ph. Eur. V. 6. 19。

计算: 如方法 I 所述

人工计算:

$$\text{GSR} = \frac{1}{2} (R_1 + R_2)$$

用下列公式计算硫酸吗啡(y)的释放量(mg):

10 mg:

1h:

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 5 \times 10}{GSR \times 100 \times 50 \times 50 \times 100} \quad (\text{硫酸吗啡释放量}) \text{ (mg)}$$

3h:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 5 \times 10}{GSR \times 100 \times 50 \times 50 \times 100}$$

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6h:

$$z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 5 \times 10}{GSR \times 100 \times 50 \times 50 \times 100} \quad y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9h:

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3 \times v) \times 5 \times 10}{GSR \times 100 \times 50 \times 50 \times 100}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

30 mg:

1h:

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 200} \quad (\text{硫酸吗啡释放量}) \text{ (mg)}$$

3h:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 200} \quad 6h:$$

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900} \quad z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 200} \quad y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9h:

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3 \times v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 200}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

60 mg:

1h:

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad (\text{硫酸吗啡释放量}) \quad (\text{mg})$$

3h:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6h:

$$z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2 \times v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9h:

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3 \times v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v}$$

n = 硫酸吗啡标准品的纯度百分比

v = 样品的 ml 数

结果 % = (y x 100) / x

x = 标示量(10、30 或 60)

步骤: 将 900.0 ml 溶出介质 0.1N HCl 装入每一所需数目的容器内, 如 6 个加热至 37.0 °C ± 0.5 °C 容器。将一个胶囊转移至每一容器内。

自动样品仪的校正: 根据设备的使用说明。

全自动设备的溶出方法

设备: USP / Ph. Eur. 溶出设备 + PERKIN ELMER 溶出系统 (PEDS) + PEDS PC-程序。

2 个标准对照: 如方法 I 所述

测定: 如方法 I 所述

计算: 如方法 I 所述

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 的测定: 如方法 I 所述

步骤: 将 900.0ml 溶出介质 0.1N HCl 加至每一加热至 37.0 °C ± 0.5 °C 7 个容器中。将 7 个容器中的溶出介质抽吸至 UV-分光光度计的测定池中, 进行基底校正。将胶囊转移至 6 个容器的每一个内。向第 7 个容器内加入相关的澄清的胶囊并在操作中用作空白样品。

10mg: 5 号澄清胶囊 1 个。

30mg: 3 号澄清胶囊 1 个。

60mg: 1 号澄清胶囊 1 个。

类鸦片改进释放多单位(硫酸吗啡)溶出方法 III

(硫酸吗啡)

设备:	与方法 II 相同
玻璃纤维滤器:	如方法 I 所述
溶出介质	如方法 I 所述
旋转速率:	如方法 I 所述
搅拌器:	如方法 I 所述
样品时间:	USP / Ph. Eur. 溶出系统 + 自动样品仪: 缓慢改进释放的多单位: 1、3、6、9 小时; 快速

改进释放多单位: 1/2, 1 小时; 缓慢和快速
 改进释放多单位混合物: 1、3、6、9 小时
 样品 如方法 II 所述, 如方法 II 所述的 PERKIN
 ELMER 全自动溶出系统
 检测波长: 如方法 I 所述
 检测设备: 如方法 I 所述
 溶出介质的温度: 如方法 I 所述
 试剂的制备: 如方法 I 所述
 标准储存液 S(制备两种溶液): 如方法 I 所述
 标准的溶液: 用 0.1N HCl 将 3.00ml S 稀释至 100.00ml (b).
 测试溶液: 测定未稀释的样品(a)。空白样品: 0.1N HCl(c).
 测定: 如方法 I 所述
 计算: 如方法 I 所述
 人工计算:

$$GSR = \frac{1}{2}(R_1 + R_2)$$

用下列公式计算硫酸吗啡(y)的释放的量:

缓慢改进释放的多单位

1h:

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \text{ (硫酸吗啡释放量) (mg)}$$

3h:

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6h:

$$z_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v}$$

9h:

$$z_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900-v} + y_6 \times \frac{v}{900-2v}$$

快速改进释放多单位

½h:

$$y_{1/2} = \frac{k_2 \times n \times 900 \times v \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad (\text{硫酸吗啡释放量}) \text{ (mg)}$$

1h:

$$z_1 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times v \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad \begin{array}{l} n = \text{硫酸吗啡标准品的纯度百分比} \\ v = \text{样品的 ml 数} \end{array}$$

$y_1 = z_1 + y_{1/2} \times \frac{v}{900}$ 步骤: 将 900.0 ml 溶出介质 0.1N HCl 装入加热至 37.5 °C ± 0.5 °C 的 6 个容器的每一个中。将相当于 60mg 硫酸吗啡的改进释放的多单位的量 (= p, mg) 转移至每个容器中。

自动样品仪的校正: 根据设备的使用说明。

全自动设备的溶出方法

设备

USP /Ph. Eur. 溶出设备 + PERKIN ELMER 溶出系统(PEDS) + PEDS PC-程序。

2 个标准对照: 如方法 I 所述

步骤: 将 900.0ml 溶出介质 0.1N HCl 加至 6 个加热至 37.0 °C ± 0.5 °C 容器中。将相当于 60mg 硫酸吗啡的改进释放的多单位的量 (= p, mg) 转移至 6 个容器的每一个中。在容器 7 中加入相当于 0.07 mg/ml (60mg / 900ml) 的标准溶液。

PEDS-程序的运行按 PERKIN ELMER 手册。

类鸦片(硫酸吗啡)溶出方法 IV

(40mg 吗啡片剂和片剂改进释放的多单位)

设备: 如方法 I 所述
 玻璃纤维滤器: 如方法 I 所述
 溶出介质 如方法 I 所述
 旋转速率: 如方法 I 所述
 搅拌器: 如方法 I 所述
 取样时间: 从表中出现
 溶出介质的温度: 如方法 I 所述

试剂的制备:

溶出介质 0.1N HCl: 如方法 I 所述
 标准储存液 S(制备两种溶液): 如方法 I 所述
 2 个标准对照: 如方法 I 所述
 测定: 如方法 I 所述
 计算: 如方法 I 所述
 $E_{1cm}^{1\%}$ 的测定: 如方法 I 所述

步骤: 将 900ml 溶出介质 0.1N HCl 加至每一所需数目的加热至 37.0 °C ± 0.5 °C 的容器中。

片剂:

将一个片剂转移至每一容器内。

改进释放的多单位:

将相当于 40mg 硫酸吗啡的量转移至每一容器内。

类鸦片(硫酸吗啡)溶出方法 V

(吗啡胶囊 10mg, 20mg, 30mg, 50mg, 60mg 和 100mg)

设备: USP / Ph. Eur. 溶出设备 + 自动样品仪(ISCO /Sotax)
 玻璃纤维滤器: Whatman GF / F
 溶出介质 如方法 I 所述
 旋转速率: 如方法 I 所述
 搅拌器: 如方法 I 所述

- 样品时间: 从表中出现
- 样品: 如方法 II 所述
- 溶出介质的温度: 如方法 I 所述
- 试剂的制备:
- 溶出介质 0.1N HCl: 如方法 I 所述
- 步骤: 如方法 II 所述
- 标准储存液 S(制备两个溶液): 如方法 I 所述
- 标准模式: 用溶出介质稀释两个标准储存液(溶液 S)以得到三个浓度水平的标准溶液:

水平, 标准模式	浓度
1	约 18 % 的预计量
2	约 60 % 的预计量
3	约 105 % 的预计量

测定:

标准和受试溶液的测定用 HPLC 进行

- 柱: Supersher RP 18 100, 250 x 4.6 mm
- 检测器: UV-吸收检测器, $\lambda = 287 \text{ nm}$
- 流动相: 将 11.54 g 十二烷基硫酸钠, 15.60 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于 500ml HPLC 级别的水中, 加入 500ml 乙腈和 5.00 ml 三乙胺并充分混合。然后用磷酸(浓)将 pH 调至 3.6 ± 0.05 (约 3ml)。通过 Whatman GF / A 滤器真空过滤
- 流速: 1.0ml / min
- 循环: 50、60 和 100mg 胶囊用 20 μl 。
10、20 和 30mg 胶囊用 100 μl 。

受试-和标准溶液的色谱时间: 约为 $1.75 * t_{r, \text{咖啡因}}$ [分钟] (=约 10 分钟)。

注意:

分析前, 用于样品的 HPLC 测定的受试溶液样本(= 受试溶液)和用于标准模式的溶液应通过 Whatman GF/F 滤器的过滤。受试溶液不用稀释。

计算: 在注射样品前, 分析“标准模式”中所述的六种溶液, 并用相应值对浓度进行线性回归。将斜率(斜率_{标准模式})和截距(截距_{标准模式})用于计算。

截距的 95% 置信区间一定包括原点。

通过下列式子, 计算每一胶囊中硫酸吗啡的溶出量(y_1, y_3, y_6, y_9)为标示量的百分数:

1h:

$$y_1 = \frac{(A_2 - \text{截距}_{\text{标准曲线}}) \times n \times 900 \times 100}{\text{斜率}_{\text{标准曲线}} \times 100 \times x}$$

3h:

$$z_3 = \frac{(A_2 - \text{截距}_{\text{标准曲线}}) \times n \times (900 - v) \times 100}{\text{斜率}_{\text{标准曲线}} \times 100 \times x}$$

$$y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

6h:

$$z_6 = \frac{(A_2 - \text{截距}_{\text{标准曲线}}) \times n \times (900 - 2 \times v) \times 100}{\text{斜率}_{\text{标准曲线}} \times 100 \times x}$$

$$y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900-v}$$

9h:

$$z_9 = \frac{(A_2 - \text{截距}_{\text{标准曲线}}) \times n \times (900 - 3 \times v) \times 100}{\text{斜率}_{\text{标准曲线}} \times 100 \times x}$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900-v} + y_6 \times \frac{v}{900-2 \times v}$$

A_2 =测试溶液色谱中吗啡峰的面积

n =硫酸吗啡标准品的百分比

v =样品 ml 数

x =胶囊的标示量

实施例 1

通过生产丸芯和随后用 13.5% 的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 1 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

通过挤压/球化技术制备丸芯。所用成分列于表 1。将上述成分于 Diosna 高切混合机中混合和湿润, 其中将水用喷嘴加入(口径为 4.0mm 的压力喷嘴型 Delevan CJ)。

表 1

成分	重量(kg)
硫酸吗啡	8.10
微晶纤维素	7.26
乳糖	29.16
羧甲基纤维素钠	0.45
纯净水	12.6

将湿材通过筛径为 0.6mm 的 Nica E 140 挤压机进行挤压。挤压物在 Fuji-Paudal Marumerizer 中球化 4 分钟。将所制成的丸芯置于盘

中于 40 °C 干燥 13 小时。

将干燥的丸芯用装备有 0.500mm 下层筛和 0.790mm 上层筛的 Sweco 设备进行分配。

在喷嘴为 1.8mm 的 Glatt WSG 30 流化床中，将 27.9kg 的上述丸芯包上内层、中层和外层衣，包内层衣时喷雾压力为 3 bars,包中层和外层衣为 3.5 bars。包衣物的组成如表 2 所示。

表 2

成分	重量(kg)
	内层衣
羟丙基甲基纤维素	0.163
硬脂酸镁	0.034
滑石粉	0.304
二甲基硅油乳液	0.025
Eudragit NE 30 D	10.800
纯净水	13.674
合计	25.000
	中层衣
硫酸钙	1.817
羟丙基甲基纤维素	0.230
二甲基硅油乳液	0.012
司盘 20	0.017
Eudragit NE 30 D	2.428
纯净水	6.941
合计	11.500

外层衣	
羟丙基甲基纤维素	0.360
滑石粉	0.360
纯净水	8.280
合计	9.000

在包衣的过程中应用下述量的内、中和外层包衣物。以丸芯重量的百分数计算的干燥物的量也如下所示。

- 内层衣: 15.82kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 8.5%)
- 中层衣: 4.59kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 3.49kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温基本上维持在 19.5 °C 到 20.9 °C 之间。进气温度保持在约 43 °C。包衣完成后, 将包衣的丸芯于约 70 °C 床温处理 30 分钟, 然后将包衣丸芯冷却至床温低于 35 °C。

理想的溶出(指标)模式和溶出速率的上下限如下所示:

	目标	下限	上限
1h	5.0%	0%	21.0%
3h	33.0%	11.0%	55.0%
6h	68.0%	52.0%	84.0%
9h	84.0%	73.0%	-

包衣后, 将包衣丸芯过 1.2mm 的筛。弃除未通过筛物质。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 3 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 3

1h	2.1%
2h	9.9%
3h	19.9%
4h	31.3%
5h	42.8%
6h	53.4%
7h	62.6%
8h	70.3%
9h	76.2%
10h	80.7%
12h	86.8%
16h	92.5%

实施例 2

通过生产丸芯和随后用 11.5% 的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 2 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 1 所述制备丸芯并进行包衣, 但在实施例 2 中对 30kg 丸芯进行包衣的内、中和外层包衣的量如下所示:

内层衣: 13.01kg 包衣液

(干燥物: 丸芯重的 6.5%)

中层衣: 4.94kg 包衣液

(干燥物: 丸芯重的 4.0%)

外层衣: 3.75kg 包衣液

(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温基本上维持在 19.0 °C 到 20.8 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 4 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 4

1h	18.2%
2h	37.4%
3h	53.3%
4h	65.8%
5h	75.3%
6h	82.1%
7h	86.8%
8h	90.1%
9h	92.4%
10h	94.0%
12h	95.9%
16h	97.5%

实施例 3

通过生产丸芯和随后用 8.0% 的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 3 中硫酸吗啡改进释放的包衣丸芯。

如实施例 1 所述制备丸芯并包衣, 但在实施例 3 中, 对 30kg 丸芯进行包衣的内、中和外层包衣物的量如下所示:

- 内层衣: 6.00kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 3.0%)
- 中层衣: 4.94kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 3.75kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

期望的溶出模式(目标)和溶出速率的上下限如下所示:

目标	下限	上限
0.5h 67.0%	47.0%	95.0%
1.0h 91.0%	71.0%	

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 19.3 °C 到 20.5 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 5 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 5

10min	49.0%
20min	77.6%
30min	89.5%
40min	94.6%

50min	97.2%
60min	98.4%

实施例 4

通过生产丸芯和随后用 12.5%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 4 中硫酸吗啡改进释放的包衣丸芯。

如实施例 1 所述制备丸芯并包衣, 但在实施例 4 中, 在 Diosna 混合机中进行润湿时使用的液体添加物为 12.83kg, 对 30kg 丸芯进行包衣的内、中和外层包衣物的量如下所示:

内层衣: 15.01kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 7.5%)

中层衣: 4.94kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)

外层衣: 3.75kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温基本维持在 18.0 °C 到 19.6 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 6 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 6

1h	10.3%
2h	24.9%
3h	40.2%
4h	54.4%
5h	66.7%
6h	76.1%
7h	83.1%
8h	88.1%
9h	91.6%
10h	94.1%
12h	97.3%
16h	100.15%

实施例 5

通过生产丸芯和随后用 13.5%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 5 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 4 所述制备丸芯并包衣, 但在实施例 5 中, 对 30kg 丸芯进行包衣的内、中和外层包衣物的量如下所示:

- 内层衣: 17.01kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 8.5%)
- 中层衣: 4.94kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 3.75kg 包衣液

(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 18.3 °C 到 19.8 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 7 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 7

1h	3.4%
2h	10.1%
3h	19.8%
4h	31.3%
5h	43.5%
6h	54.9%
7h	64.9%
8h	72.9%
9h	79.1%
10h	83.7%
12h	90.0%
16h	95.8%

实施例 6

通过生产丸芯和随后用 8.0% 的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 6 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 4 所述制备丸芯并包衣, 但应具有如实施例 3 中所述的期望的溶出模式。另外可选择与实施例 4 不同之处如下: 在实施例 6

中，用内、中和外层包衣物对 30kg 丸芯进行包衣的量如下：

- 内层衣： 6.0kg 包衣液
 (干燥物：丸芯重的 3.0%)
- 中层衣： 4.94kg 包衣液
 (干燥物：丸芯重的 4.0%)
- 外层衣： 3.75kg 包衣液
 (干燥物：丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中，通过调节水流速度将床温实际上维持在 18.2 ℃ 到 19.8 ℃ 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 8 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定)：

表 8

10min	51.0%
20min	79.1%
30min	90.5%
40min	95.5%
50min	98.0%
60min	99.2%

实施例 7

通过生产丸芯和随后用 13.0% 的量(丸芯重量的%)进行包衣，制备实施例 8 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 1 所述制备丸芯并包衣，但在实施例 7 中，在 Diosna 混

合机中润湿时，液体添加剂为 12.38kg，并用内、中和外层包衣物对 30kg 丸芯进行包衣所需的量如下所示：

- 内层衣： 16.01kg 包衣液
(干燥物：丸芯重的 8.0%)
- 中层衣： 4.94kg 包衣液
(干燥物：丸芯重的 4.0%)
- 外层衣： 3.75kg 包衣液
(干燥物：丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中，通过调节水流速度将床温实际上维持在 20.5 °C 到 22.5 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 9 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定)：

表 9

1h	4.3%
2h	12.3%
3h	24.3%
4h	38.6%
5h	52.6%
6h	64.4%
7h	73.6%
8h	80.5%
9h	85.4%
10h	88.9%
12h	93.4%

16h	97.4%
-----	-------

实施例 8

通过生产丸芯和随后用 8.0% 的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 8 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 7 所述制备丸芯并包衣, 但应具有如实施例 3 中所述的理想的溶出模式。另外在实施例 8 中, 用内、中和外层包衣物对 30kg 丸芯进行包衣所需的量如下:

内层衣: 6.0kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 3.0%)

中层衣: 4.94kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)

外层衣: 3.75kg 包衣液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 20.0 °C 到 22.2 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 10 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 10

10min	41.1%
20min	70.7%
30min	84.9%
40min	92.2%

50min	96.0%
60min	98.1%

实施例 9

通过生产丸芯和随后用 12.20%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 9 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 7 所述生产丸芯, 但在实施例 9 中, 用内、中和外层包衣物对 30kg 丸芯进行包衣所需的量如下:

- 内层衣: 14.41kg 包衣液/悬浮液
(干燥物: 丸芯重的 7.2%)
- 中层衣: 4.94kg 包衣液/悬浮液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 3.75kg 包衣液/悬浮液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 20.0 °C 到 22.2 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 11 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 11

1h	12.2%
2h	28.7%
3h	44.6%
4h	59.1%
5h	70.5%

6h	78.6%
7h	84.2%
8h	88.1%
9h	90.5%
10h	92.3%
12h	94.7%
16h	96.4%

实施例 10

通过生产丸芯和随后用 13.5%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 10 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

通过挤压/球化技术制备丸芯。所用成分列于表 12。将上述成分于 Diosna 高切混合机中混合和湿润, 其中将水用喷嘴加入(口径为 2.5mm 的 Delevan CJ 压力喷嘴)。

表 12

成分	重量(kg)
硫酸吗啡	7.20
微晶纤维素	6.48
乳糖	25.92
羧甲基纤维素钠	0.40
纯净水	10.6

将湿材通过筛径为 0.6mm 的 Nica E 140 挤压机进行挤压。挤压物在 Fuji-Paudal Elanco Marumerizer 中球化 3.5 分钟。将所制成的丸芯置于盘中于 40 °C 干燥约 7 小时。

将干燥的丸芯用装备有 0.500mm 下层筛和 0.790mm 上层筛的 Sweco 设备进行分配。

在喷嘴为 1.8mm 的 Glatt WSG 30 流化床中，将 28.0kg 的上述丸芯包上内层、中层和外层衣，包内层衣时喷雾压力为 3 bars, 中层和外层衣为 3.5 bars。包衣物的组成如表 13 所示。

表 13

成分	重量(kg)
	内层衣
羟丙基甲基纤维素	0.104
硬脂酸镁	0.022
滑石粉	0.194
二甲基硅油乳液	0.016
Eudragit NE 30 D	6.912
纯净水	8.752
合计	16.000
	中层衣
硫酸钙	0.790
羟丙基甲基纤维素	0.100
二甲基硅油乳液	0.005
司盘 20	0.0075
Eudragit NE 30 D	1.055
纯净水	3.0425

合计	5.000
	外层衣
羟丙基甲基纤维素	0.160
滑石粉	0.160
纯净水	3.680
合计	4.000

在包衣的过程中应用下述量的内、中和外层包衣物。

- 内层衣: 15.88kg 包衣液/悬浮液
(干燥物: 丸芯重的 8.5%)
- 中层衣: 4.61kg 包衣液/悬浮液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 3.50kg 包衣液/悬浮液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 18.0 °C 到 20.5 °C 之间。进气温度保持在约为 30 °C。包衣完成后, 将包衣的丸芯于约 70 °C 床温处理 30 分钟, 然后将包衣丸芯冷却至床温低于 35 °C。

包衣后, 将包衣丸芯过 1.0mm 的筛。弃除未通过筛物质。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 14 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 14

1h	5.4%
----	------

2h	15.6%
3h	29.1%
4h	43.6%
5h	57.4%
6h	68.6%
7h	77.2%
8h	83.6%
9h	88.1%
10h	91.3%
12h	95.4%
16h	99.0%

实施例 11

通过用 8.0% 的量(丸芯重量的%)对丸芯进行包衣, 制备实施例 11 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 10 所述制备丸芯, 但用下述内、中和外层包衣物的量对该丸芯进行包衣:

- 内层衣: 5.60kg 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 3.0%)
- 中层衣: 4.61kg 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 3.50kg 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 18.5 °C

到 22.0 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 15 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 15

10min	38.5%
20min	70.2%
30min	86.6%
40min	94.0%
50min	97.8%
60min	99.6%

实施例 12

在实施例 12 中, 将得自实施例 10 和实施例 11 的包衣丸芯于鼓式混合机中混合 5 分钟。上述混合比例为:

实施例 10: 20.09kg

实施例 11: 4.73kg

上述比例计算依据如下: 混合物中 80.0% 的硫酸吗啡以实施例 10 所制备的包衣丸芯的形式存在, 混合物中 20.0% 的硫酸吗啡以实施例 11 所制备的包衣丸芯的形式存在。

丸芯混合物与 0.186kg 的滑石粉在鼓式混合机中混合 5 分钟。

如此制备的包衣丸芯混合物的溶出数据如表 16 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 16

1h	24.0%
----	-------

2h	31.8%
3h	41.7%
4h	52.7%
5h	63.5%
6h	73.1%
7h	80.1%
8h	85.6%
9h	89.8%
10h	92.8%
12h	96.8%
16h	100.5%

通过应用 Zanaso AZ 40 胶囊填充机, 将包衣丸芯混合物填充入胶囊。胶囊的性质列于表 17(依照上述溶出方法 II 测定):

表 17

胶囊大小	5	3	1
包衣丸芯重量(mg)	62.5	187.4	374.8
硫酸吗啡剂量(mg)	10	30	60
1hr 溶出(%)	23.1	22.1	22.9
3hr 溶出(%)	41.3	40.0	40.8
6hr 溶出(%)	72.9	71.8	72.4
9hr 溶出(%)	91.3	88.9	89.8

实施例 13

通过生产丸芯和随后用 12.5%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 13 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 10 所述制备丸芯，但用内、中和外层包衣物的量对该丸芯进行包衣如下：

- 内层衣： 14.0kg 包衣液/悬浮液
(干燥物：丸芯重的 7.5%)
- 中层衣： 4.61kg 包衣液/悬浮液
(干燥物：丸芯重的 4.0%)
- 外层衣： 3.50kg 包衣液/悬浮液
(干燥物：丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中，通过调节水流速度将床温实际上维持在 18.0 °C 到 22.0 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 18 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定)：

表 18

1h	10.5%
2h	26.5%
3h	42.0%
4h	55.9%
5h	67.5%
6h	76.8%
7h	83.7%
8h	88.4%
9h	91.8%
10h	94.5%
12h	97.4%

16h	99.9%
-----	-------

实施例 14

通过生产丸芯和随后用 14.5%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 14 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

如实施例 10 所述生产上述丸芯, 但用内、中和外层包衣物的量对该丸芯进行包衣如下:

内层衣: 17.75kg 包衣液/悬浮液

(干燥物: 丸芯重的 9.5%)

中层衣: 4.61kg 包衣液/悬浮液

(干燥物: 丸芯重的 4.0%)

外层衣: 3.50kg 包衣液/悬浮液

(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 通过调节水流速度将床温实际上维持在 18.0 °C 到 22.2 °C 之间。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 19 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 19

1h	3.3%
2h	9.4%
3h	18.3%
4h	30.4%
5h	43.7%
6h	56.8%

7h	67.1%
8h	75.4%
9h	81.7%
10h	86.6%
12h	92.6%
16h	98.0%

实施例 15

通过生产丸芯和随后用 15.0% 的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备实施例 15 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

通过挤压/球化技术制备丸芯。所用成分列于表 20。将上述成分于 Fielder 高切混合机中混合和湿润。

表 20

成分	重量(kg)
硫酸吗啡	0.900
微晶纤维素	1.200
玉米淀粉	1.800
乳糖	1.980
聚维酮	0.120
纯净水	2.550

将湿材通过筛径为 0.6mm 的 Nica E 140 挤压机进行挤压。挤压物在实验室设备中球化 1.75 分钟。将所制成的丸芯置于盘中于 40 °C 干燥约 5 小时。

将干燥的丸芯用装备有 0.500mm 下层筛和 0.800mm 上层筛的 Retsch 设备进行分配。

在喷嘴为 0.7mm 和喷雾压力为 0.6 bar 的实验室流化床中，将 100kg 的上述丸芯包上内层、中层和外层衣。包衣物的组成如表 21 所示。

表 21

成分	重量(g)
	内层衣
羟丙基甲基纤维素	6.50
硬脂酸镁	1.35
滑石粉	12.15
二甲基硅油乳液	1.00
Eudragit NE 30 D	432.00
纯净水	547.004
合计	1000.00
	中层衣
硫酸钙	79.00
羟丙基甲基纤维素	10.00
二甲基硅油乳液	0.50
司盘 20	0.75
Eudragit NE 30 D	105.50
纯净水	304.25
合计	500.00

	外层衣
羟丙基甲基纤维素	10.00
滑石粉	10.00
纯净水	230.00
合计	250.00

在包衣的过程中,应用下述量的内、中和外层包衣物。

- 内层衣: 66.70g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 10.0%)
- 中层衣: 16.50g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 4.0%)
- 外层衣: 12.50g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中,进气温度保持在约为 40 °C,出气温度约为 30 °C。包衣完成后,将包衣的丸芯于为 70 °C 床温处理 30 分钟,然后将包衣丸芯冷却至床温低于 35 °C。

包衣后,将包衣丸芯过 1.0mm 的筛。弃除未通过筛物质。

将 45.0g 上述制备的包衣丸芯和 35g 表 22 所示组分的混合物填装入药囊,每一药囊中填装 230mg 包衣丸芯和 171mg 表 22 所示混合物。

表 22

	(mg)
柠檬酸钠	41.00
碳酸氢钠	77.80
二氧化钛	51.10

酒石酸	45.00
柠檬汁调味剂	4.10
柠檬调味剂	4.10
天冬甜素	4.10
藻酸钠 LF 200S	122.80

将柠檬酸、碳酸氢钠和二氧化钛置于装备有 0.2mm 筛的 Fritzh 实验室磨中研磨。酒石酸也于 Fritzh 设备中研磨。

药囊中包衣丸芯和粉末的混合物的溶出数据如表 23 所示(根据上述溶出方法 I 进行测定):

表 23

1h	5.4%
2h	17.5%
3h	32.8%
4h	47.1%
5h	58.8%
6h	68.3%
7h	75.1%
8h	80.7%
9h	84.2%
12h	91.1%
16h	95.5%

实施例 16

通过生产丸芯和随后用 11%的量(丸芯重量的%)进行包衣, 制备

实施例 16 中硫酸吗啡改进释放小药囊。

如实施例 15 所述制备药囊，但用内、中和外层包衣物的量对该丸芯进行包衣如下：

- 内层衣： 40g 包衣液/混悬液
(干燥物：丸芯重的 6.0%)
- 中层衣： 16.5kg 包衣液/混悬液
(干燥物：丸芯重的 4.0%)
- 外层衣： 12.5kg 包衣液/混悬液
(干燥物：丸芯重的 1.0%)

药囊中包衣丸芯和粉末的混合物的溶出数据如表 24 所示(根据上述溶出方法 I 进行测定)：

表 24

0.5h	19.6%
1h	47.2%
1.5h	66.4%
3h	91.5%
6h	101.1%

实施例 17

在实施例 17 中，通过生产丸芯和随后用 7.0%、9.0%、11.0% 或 13.0% 的量(丸芯重量的%)进行包衣，制备 4 批硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。

通过挤压/球化技术制备丸芯。所用成分列于表 25。将上述成分

于 Kenwood Majou 实验室混合机中混合和湿润。

表 25

成分	重量(g)
硫酸吗啡	75.00
微晶纤维素	85.00
乳糖	340.00
纯净水	180.00

将湿材通过筛径为 0.6mm 的 Nica E 140 挤压机进行挤压。挤压物在实验室设备中球化 2 分钟。将所制成的丸芯置于实验室规模的流化床中于 40 °C 干燥约 8 分钟。

将干燥的丸芯用装备有 0.500mm 下层筛和 0.800mm 上层筛的 Retsch 设备进行分配。

在喷嘴为 0.7mm 和喷雾压力为 0.6 bar 的实验室流化床中, 将 100g 的上述丸芯包上内层和外层衣。包衣物的组成如表 26 所示。

表 26

成分	重量(g)
	内层衣
羟丙基甲基纤维素	1.30
硬脂酸镁	0.27
滑石粉	2.43
二甲基硅油乳液	0.20
Eudragit NE 30 D	86.40
纯净水	109.4
合计	200.00

	外层衣
羟丙基甲基纤维素	4.00
滑石粉	4.00
纯净水	92.00

应用下述量的内层和外层包衣物。

I

- 内层衣: 39.84g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 6.0%)
外层衣: 12.50g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

II

- 内层衣: 53.12g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 8.0%)
外层衣: 12.50g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

III

- 内层衣: 66.40g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 10.0%)
外层衣: 12.50g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

IV

- 内层衣: 79.70g 包衣液/混悬液
(干燥物: 丸芯重的 12.0%)
外层衣: 12.50g 包衣液/混悬液

(干燥物: 丸芯重的 1.0%)

在包衣过程中, 进气温度保持在约为 40 °C, 出气温度约为 33 °C。包衣完成后, 将包衣的丸芯于床温约为 70 °C 处理 30 分钟, 然后将包衣丸芯冷却至床温低于 35 °C。

包衣后, 将包衣丸芯过 1.0mm 的筛。弃除未通过筛物质。

如此制备的包衣丸芯的溶出数据如表 27 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 27

	I	II	III	IV
	(%)	(%)	(%)	(%)
1h	15.4	8.9	7.4	2.7
2h	29.4	15.9	11.9	4.8
3h	43.1	23.7	15.6	7.1
4h	55.9	33.9	21.6	10.8
6h	75.1	55.6	41.7	26.9
9h	88.7	77.2	67.7	56.2
10h	90.9	81.5	73.6	63.4
11h	92.3	84.5	77.8	69.2
12h	93.8	87.5	81.9	74.0
16h	96.2	92.8	90.0	85.3

实施例 18

在实施例 18 中, 通过生产丸芯和随后用 13.0% 的量(丸芯重量的 %) 进行包衣, 制备硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。将如此获得的丸芯压

入片剂。

通过挤压/球化技术制备丸芯。所用成分列于表 28。将上述成分于 Kenwood Major 实验室混合机中混合和湿润。

表 28

成分	重量(g)
硫酸吗啡	37.50
微晶纤维素	42.50
乳糖	170.00
纯净水	90.00

将湿材通过筛径为 0.6mm 的 Nica E 140 挤压机进行挤压。挤压物在实验室设备中球化 2 分钟。将所制成的丸芯置于实验室规模的流化床中于 40 °C 干燥约 10 分钟。

将干燥的丸芯用装备有 0.500mm 下层筛和 0.800mm 上层筛的 Retsch 设备进行分配。

根据实施例 17 所述方法,用下列量的内包衣和外包衣组分对 100g 该丸芯进行包衣:

内包衣: 79.70g 包衣液/悬浮液
(干物质: 12.0%丸芯重)

外包衣: 12.50g 包衣液/悬浮液
(干物质: 1.0%丸芯重)

在立方型混合器中,将这些包衣的丸芯与根据实施例 17 所述制备的两批约 100g 包衣的丸芯混合(使用 12.0 % +1.0 % 干燥物质),得到总共约 300g 包衣的丸芯。

将这些包衣的丸芯用于干法制粒。这种颗粒的组合物如表 29 所示:

表 29

成分	重量(g)
吗啡, 包衣丸芯	67.50
Starch 1500	6.03
微晶纤维素	12.06
Tabletose	1.53
syloid	1.08
硬脂酸镁	0.18
滑石粉	1.62

用本领域众所周知的方法在立方混合机中混合。颗粒干燥得到总量为 180g 的颗粒。

使用 Fette exacta 压片机将上述颗粒制备成片剂。使用的压力约为 17kN(设计 1)或约为 9kN(设计 2), 片重约为 400mg。

如此制备的片剂的溶出数据如表 30 所示(根据上述溶出方法 IV 进行测定)。相应的包衣丸芯的释放数据如表 31 所示(根据上述溶出方法 IV 进行测定):

表 30

	(1) (%)	(2) (%)
1h	35.2	32.1
3h	60.9	57.1
6h	77.6	75.4
9h	87.2	87.3
12h	94.0	94.4
15h	-	100.4
16	97.2	-

表 31

1h	8.9%
3h	18.8%
6h	38.7%
9h	59.5%
12h	74.3%
15h	82.9%

实施例 19

在实施例 19 中, 将得自实施例 1、2 和 3 的包衣丸芯于鼓式混合机中混合 5 分钟。上述混合比例为:

实施例 1: 29.5kg

实施例 2: 20.5kg

实施例 3: 12.1kg

上述比例计算的依据是使得混合物中硫酸吗啡的 80% 的量来自实施例 1 和实施例 2 配方中吗啡, 混合物中 20% 的硫酸吗啡来自实施例 3 配方中的吗啡。

实施例 1 和实施例 2 配方的量的选择的依据是为了使得该混合物的溶出尽可能接近实施例 1 所述的指标。

将上述丸芯的全部混合物与 0.466kg 的滑石粉在鼓式混合机中一起混合 5 分钟。

如此制备的包衣丸芯混合物的溶出数据如表 32 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 32

1h	29.7%
2h	41.2%
3h	52.2%
4h	62.3%
5h	71.2%
6h	78.5%
7h	84.8%
8h	88.9%
9h	92.2%
10h	94.8%
12h	98.1%

通过应用 Zanası AZ 40 胶囊填充机, 将包衣丸芯混合物填充入胶囊。该胶囊的性质列于表 33 (依照上述溶出方法 V 测定):

表 33

胶囊大小	3	1
包衣丸芯重量(mg)	125.8	377.5
硫酸吗啡剂量(mg)	20	60
1hr 溶出	30.3	29.6
3hr 溶出	53.7	52.2
6hr 溶出	80.3	79.7
9hr 溶出	94.4	94.5

实施例 20

在实施例 20 中, 将得自实施例 4、5 和 6 的包衣丸芯于鼓式混合机中混合 5 分钟。上述混合比例为:

实施例 4: 31.2kg

实施例 5: 30.1kg

实施例 6: 14.5kg

上述比例计算的依据是使得混合物中硫酸吗啡的 80% 的量来自实施例 4 和实施例 5 配方中吗啡, 混合物中 20% 的硫酸吗啡来自实施例 5 配方中的吗啡。

实施例 4 和实施例 5 配方的量的选择的依据是为了使得该混合物的溶出尽可能接近实施例 1 所述的指标。

将上述丸芯的全部混合物与 0.569kg 的滑石粉在鼓式混合机中一起混合 5 分钟。

如此制备的包衣丸芯混合物的溶出数据如表 34 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 34

1h	23.3%
2h	33.4%
3h	44.3%
4h	55.2%
5h	65.3%
6h	73.2%
7h	80.2%
8h	85.1%
9h	88.8%

10h	91.3%
12h	94.9%
16h	98.0%

通过应用 Zanasi AZ 40 胶囊填充机, 将包衣丸芯混合物填充入胶囊。该胶囊的性质列于表 35 (依照上述溶出方法 V 测定):

表 35

胶囊大小	00
包衣丸芯重量(mg)	629.1
硫酸吗啡剂量(mg)	100
1hr 溶出(%)	26.5
3hr 溶出(%)	48.0
6hr 溶出(%)	77.5
9hr 溶出(%)	93.5

实施例 21

在实施例 21 中, 将得自实施例 7、8 和 9 的包衣丸芯于鼓式混合机中混合 5 分钟。上述混合比例为:

实施例 7: 32.2kg

实施例 8: 13.3kg

实施例 9: 25.0kg

上述比例计算的依据是使得混合物中硫酸吗啡的 80% 的量来自实施例 7 和实施例 9 配方中的吗啡, 混合物中 20% 的硫酸吗啡来自实施例 8 配方中的吗啡。

实施例 7 和实施例 8 配方的量的选择的依据是为了使得该混合物

的溶出尽可能接近实施例 1 所述的指标。

将上述丸芯的全部混合物与 0.530kg 的滑石粉在鼓式混合机中一起混合 5 分钟。

如此制备的包衣丸芯混合物的溶出数据如表 36 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定):

表 36

1h	24.7%
2h	36.2%
3h	47.2%
4h	59.3%
5h	69.3%
6h	77.1%
7h	83.1%
8h	86.9%
9h	89.7%
10h	91.8%
12h	94.4%
16h	96.6%

通过应用 Zanasi AZ 40 胶囊填充机, 将包衣丸芯混合物填充入胶囊。该胶囊的性质列于表 37 (依照上述溶出方法 V 测定):

表 37

胶囊大小	4	3	1
包衣丸芯重量(mg)	62.9	188.7	314.6

硫酸吗啡剂量(mg)	10	30	50
1hr 溶出(%)	23.9	25.4	23.8
3hr 溶出(%)	44.6	47.5	47.6
6hr 溶出(%)	76.2	79.3	78.6
9hr 溶出(%)	90.2	92.5	92.9

实施例 22

如实施例 1 所述制备并随后包衣生产实施例 22 中硫酸吗啡改进释放包衣丸芯。包衣丸芯和所使用的内层包衣物的量以及测定硫酸吗啡释放的溶出数据和方法(依照上述溶出方法 III 测定)见下表 38:

表 38

批号	1	3
包衣丸芯重量(kg)	125.8	377.5
内层衣(丸芯的%)	7.5	8.9
包衣产物的温度(约℃)	19.0-21.8	19.4-21.6
1hr 溶出(%)	9.9	3.9
2hr 溶出(%)	25.9	10.8
3hr 溶出(%)	41.7	21.5
4hr 溶出(%)	56.7	34.6
5hr 溶出(%)	69.0	48.9
6hr 溶出(%)	78.3	61.0
9hr 溶出(%)	92.3	83.7
10hr 溶出(%)	94.6	87.7
14hr 溶出(%)	-	95.8
16hr 溶出(%)	99.7	-
批号	4	5

包衣丸芯重量(kg)	27.7	27.9
内层衣(丸芯的%)	8.0	8.4
包衣产物的温度(约℃)	18.8-22.0	19.5-21.6
1hr 溶出(%)	6.3	4.7
2hr 溶出(%)	18.0	11.7
3hr 溶出(%)	32.4	22.2
4hr 溶出(%)	47.6	35.5
5hr 溶出(%)	61.2	49.4
6hr 溶出(%)	72.0	61.7
7hr 溶出(%)	-	71.4
9hr 溶出(%)	89.9	84.2
10hr 溶出(%)	92.8	87.8
15hr 溶出(%)	99.3	-
16hr 溶出(%)	-	97.2
批号	2	
包衣丸芯重量(kg)	27.7	
内层衣(丸芯的%)	3.0	
包衣产物的温度(约℃)	19.0-21.9	
10min 溶出(%)	50.9	
20min 溶出(%)	78.9	
30min 溶出(%)	91.0	
40min 溶出(%)	96.2	
50min 溶出(%)	98.7	
60min 溶出(%)	100.1	

实施例 23

在实施例 23，将得自实施例 22 批号为 1、2 和 3 的包衣丸芯于鼓式混合机中混合 5 分钟。上述混合比例为：

实施例 22 批号 1： 27.3kg

实施例 22 批号 2： 13.2kg

实施例 22 批号 3： 28.4kg

上述比例计算的依据是使得混合物中硫酸吗啡的 80% 的量来自实施例 22 批号 1 和实施例 22 批号 3 配方中的吗啡，混合物中 20% 的硫酸吗啡来自实施例 22 批号 2 配方中的吗啡。

实施例 22 批号 1 和实施例 22 批号 3 配方的量的选择的依据是为了使得该混合物的溶出尽可能接近实施例 1 所述的指标。

将上述丸芯的全部混合物与 0.520kg 的滑石粉在鼓式混合机中一起混合 5 分钟。

如此制备的包衣丸芯混合物的溶出数据如表 39 所示(根据上述溶出方法 III 进行测定)：

表 39

1h	23.0%
2h	32.2%
3h	43.1%
4h	54.6%
5h	65.0%
6h	73.6%
7h	79.9%
8h	84.6%
9h	87.9%
10h	90.3%
12h	93.3%

16h 96.0%

通过应用 Zanasi AZ 40 胶囊填充机, 将包衣丸芯混合物填充入胶囊。该胶囊的性质列于表 40 (依照上述溶出方法 V 测定):

表 40

胶囊大小	00
包衣丸芯重量(mg)	629.1
硫酸吗啡剂量(mg)	100
1hr 溶出(%)	25.1
3hr 溶出(%)	45.6
6hr 溶出(%)	76.1
9hr 溶出(%)	90.4

实施例 24

在实施例 24 中, 将由实施例 22 第 2、4 和 5 批号获得的包衣片芯在鼓式混合机中混合 5 分钟。混合的比例为:

实施例 22 第 2 批号: 12.1kg
 实施例 22 第 4 批号: 29.0kg
 实施例 22 第 5 批号: 21.9kg

该比例根据使在所述混合物中硫酸吗啡的 80.0% 为实施例 22 第 4 批号和实施例 22 第 5 批号配方的形式, 混合物中硫酸吗啡的 20.0% 为实施例 22 第 2 批号配方的形式进行计算的。

选择实施例 22 第 4 批号和实施例 22 第 5 批号配方的量使该混合物的溶出尽可能接近实施例 1 所述的目标。

将片芯包衣物与 0.470kg 滑石粉在鼓式混合机中混合 5 分钟。

如此制备的包衣丸芯混合物的溶出数据如表 39 所示(根据上述溶

出方法 III 进行测定):

表 41

1h	21.8%
2h	30.7%
3h	40.3%
4h	51.2%
5h	61.3%
6h	70.3%
7h	77.3%
8h	81.9%
9h	85.4%
10h	88.1%
12h	91.9%
16h	94.6%

通过应用 Zanasi AZ 40 胶囊填充机, 将包衣丸芯混合物填充入胶囊。该胶囊的性质列于表 42 (依照上述溶出方法 V 测定):

表 42

胶囊大小	4	0
包衣丸芯重量(mg)	6.29	377.9
硫酸吗啡剂量(mg)	10	60
1hr 溶出(%)	22.7	25.0
3hr 溶出(%)	40.9	44.1
6hr 溶出(%)	71.7	73.8
9hr 溶出(%)	88.4	89.2

临床研究

在下列实验中，依照实施例 12 制备的改进释放胶囊以 Repro-Dose[®] Morphine 作为参照。

实验 1(代号 PDMO-012)

通过在健康志愿者中进行对照的、单剂量的、开放的、随机的、三阶段的、交叉研究，评价两种改进释放制剂: Repro-Dose[®] Morphine (RDM) 和 Kapanol[®](KAP) 对普通吗啡片剂 Morfin DAK[®] (MOR) 的生物利用度。

实验中心: Daw Park Repatriation Hospital, Daws Road, Daw Park, Adelaide, South Australia 5014

实验目的:

本研究的目的是: i)通过研究 Repro-Dose[®] Morphine、Kapanol[®] 和 Morfin DAK[®] 中吗啡的单剂量药物动力学模式以便于比较三种制剂的单剂量的吸收的速度和程度以及其体内释放特性。ii)研究体外/体内相关性和评价实验期间所报道的副作用事件。

设计和志愿者数目:

本研究是在 24 名健康志愿者中进行的单剂量的、开放的、随机的、三方向(three-way)的、交叉研究。所有的中途退出者和停止服药者都被替换。

志愿者:

任一性别、18-45 岁的健康志愿者，体重为根据年龄、身高和体形的理想体重的 $\pm 10\%$ ，并已递交了签署的同意书。志愿者中不包括下列情况: 服用其它药物者，滥用药物者和药物成瘾者，研究前 3 个月中捐血者，前 3 个月中参加过实验者，具有情感不稳定和精神紊乱史者，不愿意遵守协议者，实验前 6 个月中服用过任何鸦片类(不包括可待因)药物者和试验前 1 个月服用过可待因药物者，乙醇消耗量超过 40g 乙醇(4 种标准乙醇饮料)的男人和 20g 乙醇(2 种标准乙醇饮料)的女人，乙型肝炎和/或丙型肝炎表面抗原或 HIV 阳性者，对本化合物

过敏或不能耐受者，具有急性或慢性疾病影响志愿者健康或实验结果者，参加与临床相关的非正常实验室实验者以及妊娠或授乳者。

实验药物：

Repro-Dose[®] Morphine 改进释放胶囊 30mg, Kapanol[®] 改进释放胶囊 20mg 或 Morfin DAK[®] 片剂 30mg。

用 240ml 水服用单剂量 60mg 的 Repro-Dose Morphine[®] 和 Kapanol[®] 及 30mg 的 Morfin DAK[®]。

第一可变参数：

生物利用度的第一实验参数为从 0 到 36 小时吗啡的血浆浓度-时间模式下的面积(AUC⁰⁻³⁶)(RDM 和 KAP)和 0-16 小时的模式下面积(AUC⁰⁻¹⁶)(MOR)。

第二可变参数：

其它衍生的药物动力学可变参数为第二实验可变参数：(AUC⁰⁻³⁶ (M-6-G, M-3-G), AUC⁰⁻¹⁶, C_{max}, T_{max}, T_{lag}, MRT, HVD, T_{z75%}, C_{max}, k_e)。

安全性参数：

志愿者应向研究者报告正常健康情况的任何变化。志愿者应在 GRFs 中记录事件、起始和结束的日期和时间、频率、严重性、后果、因果关系、分类和任何采取的措施。

实验指导：

每一志愿者在实验药物第一次剂量给药前 4 周内应通过预实验筛选。该筛选包括用药史、体检和实验室检查。

给药前的晚上 18:00 志愿者到 Daw Park Repatriation Hospital 报到并被确认其合格性。另外经尿样筛选以防药物滥用。

给药的当日早晨，女性志愿者应通过妊娠实验，必须是阴性。

给药前和 Kapanol[®]或 Repro-Dose[®] 吗啡给药后的 2、4、6、8、10、12、16、23 和 36 小时以及 Morfin DAK[®]给药前，给药后

的 0.5、1、1.5、2、3、4、6、10 和 16 小时,应对志愿者进行生理监测(脉搏、血压、呼吸频率和波动的血氧定量测定法)。给药后,志愿者应在 Daw Park Repatriation Hospital 停留 36 小时。志愿者应在前一晚上 10pm 餐后直到取样后 4 小时禁食。给药前 1 小时和直到给药后 4 小时饮用的液体应是标准化的。第一个 24 小时中食物应是标准化的。在两种改进释放制剂给药期间,血样采取应在即将给药前和给药后的 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、16、23、27、31 和 36 小时进行。接受普通吗啡片剂的志愿者,血样采取应在给药前和给药后的 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12 和 16 小时进行。在 Sweden 的 PMC 对血样进行分析。

在实验之间,志愿者应有一周的清除期。

在上次实验结束后的 3-10 天的排泄期中,志愿者应通过后实验筛选包括实验室检查。

生物利用度实验的结果:

本实验总共包括 26 名志愿者。2 名志愿者在第一阶段(RDM 和 KAP)中途退出并被替换。总共 24 名志愿者完成了实验。完成实验的 24 名志愿者为 15 名男性和 9 名女性。他们的年龄范围为 18-38 岁,平均年龄为 24.1 ± 5.3 岁。体重范围为 50-82kg,平均体重为 66.1 ± 9.1 kg。

吗啡的血浆浓度-时间模式如图 16 所示。吗啡的平均 \pm SD AUC₀₋₃₆(nmol/lx hr)测定为 467 ± 191 (RDM)和 445 ± 175 (KAP),AUC₀₋₁₆测定为 201 ± 64 (MOR 30mg)和 402 ± 128 (MOR 正常化至 60mg)。

RDM/KAP 的比例(%)和 90%的置信限为 104.1% [97.1;111.6], RDM/MOR(60)的比例为 113.0% [105.4; 121.1]。RDM 与 KAP 的吸收程度相同并略高于 MOR,然而两者的置信限都在生物利用度限度 80-125%内。

吗啡的平均 \pm SD C_{max}(nmol/l)测定为 29.8 ± 12.3 (RDM),

34.4±20.6(KAP)、84.4±35.0(MOR 30mg)和168.8±69.9(MOR 正常化至60mg)。RDM和KAP与MOR治疗比较,降低的最大浓度会导致较平稳的血浆浓度时间模式。

吗啡的中间值(范围) T_{max} 测定为: RDM为5:00(1:00-8:00)、KAP为8:00(1:00-12:00)、MOR为0:45(0:15-1:30)。与RDM相比,KAP的最大浓度可见到明显的滞后时间,与MOR相比,以上二者都明显滞后。

与RDM相比,KAP的吸收中 T_{lag} 的结果也显示略为滞后。

由于测定的三种制剂的MRT、HVD和 $T_{\geq 75\%C_{max}}$ 的不同,确证了与MOR相比,RDM和KAP的延缓释放模式。

吗啡代谢物的药物动力学模式和从三种制剂中吗啡的水平中的预测相同。

完成实验的24名志愿者中16名志愿者报告了38种副作用(AEs)。

KAP用药期间志愿者报告的副作用明显多于RDM用药期间($P<0.014$)。

在所有的三种治疗中报告的AEs大多数为轻度的,少数为中度的,只有2例为严重的。可能与RDM、KAP和MOR有关的AEs都是吗啡给药后常见的和众所周知的AEs;如呕吐、恶心、头痛和眩晕。

单个志愿者的药物动力学模式无一例显示由于任何治疗所导致的剂量蓄积。

没有严重的AEs和未预料的AEs发生。

结论:

当在禁食状态下给予同等的单剂量时,RDM中吗啡的吸收量测定为约为KAP中吗啡的吸收量的104%(90%置信区间为97.1-111.6%)。所以,在这些条件下,上述制剂可以认为是等效的(90%置信区间为80-125%)。

与 MOR 的记录相比, RDM 和 KAP 给药后吗啡的血浆模式证明了其延缓的吸收和较平稳的血浆浓度-时间模式。

RDM 的峰浓度出现较 KAP 早, RDM 具有较 KAP 更缓慢的趋势。

使用 RDM 的志愿者副作用的发生少于使用 KAP 者。

本研究中报道的药物动力学和副作用的数值表明 RDM 可能为每天给药一次的更有价值的制剂, 它可能提供较 KAP 更好的临床效果。

体外-体内相关性的结果:

当使用反卷积技术比较 RDM 和 KAP 与 MOR 的血浆数值和口服溶液的数据(内部数据), 获得体内容出模式(图 17)。该模式与 Level A 的体外溶出数值相关良好。

$$\text{体内释放}\% = b \times \text{体外释放}\% + a$$

制备	b	a	R ²	N
RDM	0.9535	-1.0058	0.9926	19
KAP	0.6635	-3.7095	0.953	5

这些数据表明 RDM 制剂(图 18)的体外和体内容出模式之间具有很好的相关性, 而 KAP 制剂的相关性较差。

当根据下式应用 Levy plots(图 19)方法时: $T_{\text{体内}} = b \times T_{\text{体外}} + a$, 相关性为:

制备	b	a	R ²	N
RDM	1.092	0.2149	0.9844	11
KAP	1.6085	0.336	0.9966	11

两种制剂的截距(a)都接近 0, RDM 的斜率(b)接近 1, 两种制剂

的相关系数都非常高，意味着其体外和体内溶出模式非常相似并且其相关性接近 1:1。

当使用卷积法分析体外溶出时，可以估测血浆水平的上下限的特殊值，对 RDM 而言，与获得的血浆模式吻合良好(图 20)。

实验 2 (代号 PDMO-013)

健康志愿者中单剂量、开放式、随机性、四方向-交叉研究，评价有或无食物时 Repro-Dose[®] Morphine 和 MST Continus[®]的生物利用度。

实验中心：Leicester Clinical Research Centre Limited, 72 Hospital Close, Evington, Leicester, LE5 4WW, United Kingdom

实验目的：

本实验的目的为：i) 在健康志愿者中，比较 Repro-Dose[®] Morphine 对 MST Continus[®]的生物利用度。ii) 研究食物对 Repro-Dose[®] Morphine 和 MST Continus[®]的吸收的影响，并评价实验期间报告的副作用。

设计和志愿者数目：

本研究为在 16 名志愿者中进行的单剂量、开放式、随机性、四方向、交叉实验。所有的中途退出者和停止服药者都被替换。

志愿者：

任一性别、18-50 岁的健康志愿者，体重为 55-110kg，并已递交了签署的同意书。志愿者中不包括下列情况：服用其它药物者，滥用药物者和药物成瘾者，研究前 3 个月中捐血者，前 3 个月中参加过实验者，具有情感不稳定和精神紊乱史者，不愿意遵守协议者，实验前 1 年中服用过任何鸦片类药物者，使用乙醇过量者，乙型肝炎表面抗原或 HIV 阳性者，对本化合物过敏或不能耐受者，具有急性或慢性疾病影响志愿者健康或实验结果者，参加与临床相关的非正常实验室实验者以及妊娠或授乳者。

实验药物:

Repro-Dose[®] Morphine 改进释放胶囊 30mg 改进释放或 MST
Continus 片剂 30mg。

有或无标准化早餐时, 60mg 单剂量给药。

第一可变参数:

生物利用度的第一实验可变参数为从 0 到 36 小时吗啡的血浆浓度-时间模式下的面积(AUC⁰⁻³⁶)。

第二可变参数:

其它衍生的药物动力学可变参数为第二实验可变参数: (AUC⁰⁻³⁶
(M-6-G, M-3-G), AUC^{0-∞}, C_{max}, T_{max}, T_{lag}, MRT, HVD, T_{275%}, C_{max}, k_e)。

安全性参数:

志愿者应向研究者报告正常健康情况的任何变化。志愿者应在 GRFs 中记录事件、起始和结束的日期和时间、频率、严重性、后果、因果关系、分类和任何采取的措施。

实验指导:

每一志愿者在实验药物第一次剂量给药前 3 周内应通过预实验筛选。该筛选包括用药史、体检和实验室检查。

给药前的晚上 19.00 小时志愿者到 LCRC 报到并被确认其合格性。另外经尿样筛选以防药物滥用。

给药的当日早晨, 女性志愿者应通过妊娠实验, 必须是阴性。

给药前和给药后的 2、8、24 和 48 小时, 应对志愿者进行生理监测(脉搏、血压、呼吸频率)。另外, 给药后的第一个 24 小时中的睡眠期间, 志愿者应随身携带波动血氧计。给药后, 志愿者应在 LCRC 停留 48 小时。志愿者应在前一晚上餐后 10pm 直到取样后 4 小时禁食。

研究期间,应在早晨服药(与200ml水一起服用)前20分钟内给予标准化早餐。给药前1小时和直到给药后3小时饮用的液体应是标准化的。第一个24小时中食物应是标准化的。血样采取应在将给药前(约半小时)和给药后的0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、10、12、16、20、24、28和36小时进行。在Sweden的PMC对血样进行分析。

在实验之间,志愿者应有一周的清除期。

在上次实验结束后的3-10天的排泄期中,志愿者应通过后实验筛选包括实验室检查。

结果:

本实验包括总共17名志愿者。给药前一名志愿者中途退出并被替换。总共16名志愿者完成了实验。完成实验的16名志愿者为9名男性和7名女性。他们的年龄范围为19-49岁,平均年龄为 28.2 ± 8.7 岁。体重范围为54.6-89kg,平均体重为 70.8 ± 9.9 kg。

吗啡的血浆浓度-时间模式如图21所示。吗啡的平均 \pm SD AUC₀₋₃₆(nmol/lx hr)测定为 426 ± 127 (RDM 禁食)、 416 ± 116 (RDM 进食)、 473 ± 138 (MST 禁食)和 483 ± 126 (MST 进食)。RDM/MST的比率(%)和90%的置信限为 89.6% [84.1;95.5](禁食)、 86.1% [80.8;91.7](进食)。RDM 进食/禁食比较的比例为 98.5% [92.5;105.0]。根据置信限判断,RDM与MST的吸收程度相同,两者的置信限都在生物利用度限度80-125%内。

吗啡的平均 \pm SD C_{max}(nmol/l)测定为 34.2 ± 12.2 (RDM 禁食)、 33.0 ± 11.7 (RDM 进食)、 82.8 ± 35.5 (MST 禁食)和 68.3 ± 26.6 (MST 进食)。给予RDM治疗后,降低的最大浓度会导致较平稳的血浆浓度时间模式。

吗啡的中间值(范围)T_{max}(小时:分)测定为: RDM 禁食为1:48(1:00-6:00)、RDM 进食为2:30(1:00-8:00)、MST 禁食为

1:30(0:30-2:30)、MST 进食为 2:30(1:00-5:00)。当 RDM 和 MST 与食物同时服用时, 最大浓度未见到明显的滞后时间。

当进食高脂肪早餐时, RDM 的吸收中 T_{lag} 的结果也显示略为滞后。

由于测定的二种制剂的 MRT、HVD 和 $T_{\geq 75\%C_{max}}$ 的不同, 确证了与 MST 相比, RDM 的延缓释放模式。

未见到食物对 RDM 中吗啡或其两种代谢物有明显的影响。

吗啡代谢物的药物动力学模式如从二种制剂中吗啡的水平中的预测相同。

完成实验的 16 名志愿者中 12 名志愿者报告了 83 种副作用 (AEs)。在进食和禁食两种状态下, MST 用药期间志愿者报告的副作用明显多于 RDM 用药期间 ($P < 0.046$), 但在 RDM 给药期间, 无论进食还是禁食, 副作用的发生无差别。

在所有的四种治疗中报告的 AEs 大多数为轻度的, 少数为中度的, 只有 3 例为严重的。可能与 RDM 和 MST 有关的 AEs 都是吗啡给药后常见的和众所周知的 AEs; 如呕吐、恶心、头痛和眩晕。与 MST 治疗相比, 观察到 RDM 具有较低的与药物相关的 AEs 发生率的趋势。

单个志愿者的药物动力学模式无一例显示由于任何治疗所导致的剂量蓄积。

没有严重的 AEs 和未预料的 AEs 发生。

结论:

当在禁食状态下给予两种制剂的同等的单剂量时, RDM 中吗啡的吸收量测定约为 MST 中吗啡的吸收量的 90% (90% 置信区间为 84.1-95.5%)。所以, 在此条件下, 上述制剂可以认为是等效的 (90% 置信区间为 80-125%)。

与 MST 的记录相比, RDM 给药后吗啡的血浆模式证明了其延缓的吸收和较平稳的血浆浓度-时间模式。

食物对 RDM 的生物利用度无影响。

使用 RDM 的志愿者副作用的发生少于使用 MST 者。

本研究中报道的药物动力学和副作用的数值表明 RDM 可能为每天给药一次的更有价值的制剂，它可能提供较 MST 更好的临床效果。

实验 3 (代号 PDMO-018)

在健康志愿者中进行的开放式、随机性、二方向-交叉研究，评价稳态时每天一次的 Repro-Dose[®] Morphine 和每天二次的 MST Continus[®] 的生物利用度。

实验中心: Leicester Clinical Research Centre Limited, 72 Hospital Close, Evington, Leicester, LE5 4WW, United Kingdom

实验目的:

本实验的目的为: i) 在健康志愿者中, 比较稳态时每天一次的 Repro-Dose[®] Morphine 对每天二次的 MST Continus[®] 的生物利用度。
ii) 评价实验期间报告的副作用。

设计和志愿者数目:

本研究为在 16 健康名志愿者中进行的多剂量、开放式、随机性、二方向、交叉研究。所有的中途退出者和停止服药者都被替换。

志愿者:

任一性别、18-50 岁的健康志愿者, 体重为 55-110kg, 并已递交了签署的同意书。志愿者中不包括下列情况: 服用其它药物者, 滥用药物者和药物成瘾者, 研究前 3 个月中捐血者, 前 3 个月中参加过实验者, 具有情感不稳定和精神紊乱史者, 不愿意遵守协议者, 实验前 1 年中服用过任何鸦片类药物者, 使用乙醇过量者, 乙型或丙型肝炎表面抗原或 HIV 阳性者, 对本化合物过敏或不能耐受者, 具有急性或慢性疾病影响志愿者健康或实验结果者, 参加与临床相关的非正常实验室实验者以及妊娠或授乳者。

实验药物:

Repro-Dose[®] Morphine 改进释放胶囊 30mg 或 MST Continus[®] 改进释放片剂 30mg。

每天早晨 60mg Repro-Dose[®] Morphine 单剂量给药, 连续 5 天。

每天早晨和晚上 30mg MST Continus[®] 单剂量给药, 连续 5 天。

第一可变参数:

生物利用度的第一实验可变参数为从 0 到 24 小时吗啡的血浆浓度-时间模式下的面积(AUC₀₋₂₄)。

第二可变参数:

其它衍生的药物动力学可变参数为第二实验可变参数: (AUC⁰⁻²⁴

(M-6-G, M-3-G), AUC⁰⁻¹², AUC¹²⁻²⁴, C_{max}, C_{min}, C_{trough}, C_{av}, % PTF, T_{max}, HVD, T_{z75% Cmax}).

安全性参数:

志愿者应向研究者报告正常健康情况的任何变化。志愿者应在 GRFs 中记录事件、起始和结束的日期和时间、频率、严重性、后果、因果关系、分类和任何采取的措施。

实验指导:

每一志愿者在实验药物第一次剂量给药前 3 周内应通过预实验筛选。该筛选包括用药史、体检和实验室检查。

在第一次吗啡给药前的 26 小时, 所有的志愿者应到 Leicester Clinical Research Centre 报道并被确认其合格性。另外经尿样筛选以防药物滥用, 女性志愿者应进行妊娠实验。若药物滥用和妊娠实验为阴性, 志愿者在第一阶段只接受直接 i.v 注射 0.5ml 的 0.4mg/ml 纳洛酮 (Narcan[®])。如果给药至少 15-20 分钟后无副作用发生, 在第一次吗啡

给药前约 24 小时口服 2 片纳洛酮片剂(100mg)。

给药前和第 1 天早晨给药后的 2 和 8 小以及第 2-5 天早晨给药后的 4 小时, 应对志愿者进行生理监测(脉搏、血压、呼吸频率)。另外, 每天夜里睡眠期间直到最后一个早晨给药后的 24 小时的每一个时间段, 志愿者应随身携带波动血氧计。最后一个早晨给药后, 志愿者应在 LCRC 停留 48 小时。Repro-Dose[®] Morphine 于早晨给药, MST Continus 于早晨和晚上给药(第 5 天在 12 小时取样点后)。在吗啡给药的 24 小时内和最后一次吗啡给药后 24 小时时给予纳曲酮。纳曲酮和吗啡给药的间隔至少为 60 分钟。志愿者应在取样(第 5 天)前一晚上晚餐后 10pm(第 4 天)直到完成给药后 4 小时取样时禁食。志愿者应从 10 小时到 16 小时取样期间禁食, 只供给小点心。24 小时取样点后供给第二天早晨的早餐。在全部二个实验期间, 食物都是标准化的。在第 5 天, 早晨给药前 1 小时和给药后 1 小时以及晚上给药前 1 小时和给药后 1 小时, 不允许饮用液体, 但必须与吗啡给药时同服 240ml 水。在每一研究期间的第 3 和第 4 天, 早晨给药前应立即采取血样。在第 5 天, 血样采取应在即将给药前(0 小时)和早晨给药后的 1、2、4、6、8、10、12、13、14、16、18、20、22 和 24 小时进行。在 Department of Drug Disposition, Linz 对血样进行分析。

在实验之间, 志愿者应有二周的清除期。

在上次实验结束后的 3-10 天的排泄期中, 志愿者应通过后实验筛选包括实验室检查。

结果:

本实验包括 19 名志愿者。3 名志愿者中途退出, 1 名在给予纳曲酮/纳洛酮后但在给予实验药物前, 2 名在给予 MST 期间。全部三名志愿者都被替换。总共 16 名志愿者完成了实验。完成实验的 16 名志愿者为 9 名男性和 7 名女性。他们的年龄范围为 22-46 岁, 平均年龄为 31.4 ± 7.2 岁。体重范围为 55.0-88.6kg, 平均体重 68.4 ± 10.1 kg。

第 3-5 天的平均谷浓度 C 谷表明两种给药期间均达到了稳态水

平。

吗啡的血浆浓度-时间模式如图 24 所示。两种制剂的的吗啡的平均 AUC^{0-24} 为 657nmol/lx hr 。配对比较测定的比例为 101%，置信限为 92%-111%。其代谢物的 AUC^{0-24} 也是相同的(90%的置信区间在 80-125%内)。

对于全部三种分析物,与 MST 相比, RDM 具有较高的 AUC^{0-12} 。相反,在 12-24 小时区间, MST 的模式下面积较大。

RDM 和 MST 的 C_{\max} 分别为 50 ± 20 和 $62\pm 30\text{ nmol/l}$ 。该参数是不等值的。MST 的代谢物也具有较高的血浆峰浓度。

在 RDM 阶段,中位值 T_{\max} 发生于 1.5 小时后。MST 达峰水平为中位值 2 小时后。

在 RDM 和 MST 给药期间,吗啡的波动分别为 135%和 184%。在 MST 期间, M-6-G 和 M-3-G 的波动也较显著。

RDM 的的吗啡 HVD(14.1 小时)为 MST 的 HVD(7.3 小时)的 2 倍。吗啡的 $T_{\geq 75\%C_{\max}}$ 的辅助数据分别为 6.5 小时(RDM)和 3.3 小时(MST)。其代谢物的这些参数的结果与吗啡的结果是一致的。

参加实验的 19 名志愿者中 14 名志愿者报告了 44 种副作用 (AEs); 13 AEs(RDM), 14 AEs(MST), 13 AEs(纳曲酮)和 4 AEs(实验前或后)。

在 RDM 和 MST 治疗之间,报告 AEs 的志愿者人数无明显差别。

报告的 AEs 绝大多数为轻度的,大多数为吗啡副作用的特点,尤其是 GI-系统紊乱。MST 治疗的安全性与 RDM 中观察到的似无区别,尽管报告的 RDM 的 AEs 较少。与 MST 阶段相比,在 RDM 阶段中无精神紊乱的报告。另外,在 MST 阶段中报告的呕吐的病例较多。单个志愿者的药物动力学模式无一例显示由于任何治疗所导致的剂量蓄积。

没有严重的 AEs 和未预料的 AEs 发生。

结论:

实验证明：RDM 每日一次长期和MST 每日二次的多剂量给药达稳态时，吗啡及其代谢物(M-6-G 和 M-3-G)的 AUC₀₋₂₄ 是相等的。尽管 RDM 治疗的 C_{max} 较低并且较 MST 的 C_{max} 出现较晚，但 RDM 制剂的初始血浆浓度与 MST 期间的浓度是可比的。然而，RDM 制剂延缓了吗啡的释放，所以产生了较平稳的和较延长的血浆模式。另外，与 MST 相比，RDM 制剂成功的减小了 24 小时给药间隔期间的波动。这些特点表明：RDM 可以提供超过 MST 的显著的临床优点，使得每天给药一次的方案成为可行。

在本研究中，使用纳曲酮对抗长期吗啡治疗的可能的副作用。该治疗使得志愿者的研究更安全。报告无严重和未预料的 AEs。两种治疗期间的安全性无差别。

实验 4 (代号 PDMO-001)

采用随机、双盲、交叉实验以评价 Repro-Dose[®] Morphine 和 MST Continus[®] 治疗慢性疼痛患者在稳态时的疗效和生物利用度。

实验中心：King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, United Kingdom, St. Christopher's Hospice, 51-59 Lawrie Park Road, Sydenham, London SE 26, United Kingdom 和 St. Francis' Hospice, The ,Broxhill Road, Havering-atte-Bower, Romford, Essex, United Kingdom.

实验目的：

本研究的目的是：i) 研究在稳定的用类鸦片治疗有效的慢性疼痛患者中，与 MST Continus[®] 比较，Repro-Dose[®] Morphine 的镇痛效果和药物副作用模式。ii) 与 MST Continus[®] 比较，研究 Repro-Dose[®] Morphine 的药物动力学模式。

设计和患者的数目：

本研究为交叉实验，经 5 天的筛选期后，将 40 名患者随机的分

到下列的治疗组之一。中途退出者和停药者被替换。

组 A: MST Continus[®] 用药 5 天, 随后 Repro-Dose[®] Morphine 用药 5 天。

组 B: Repro-Dose[®] Morphine 用药 5 天, 随后 MST Continus 用药 5 天。

两种治疗每天的剂量为: 20、40、60、90 或 120mg。

在本研究的药物动力学部分, 应包括 10 名以上的患者日吗啡量要求为 40、60、90 或 120mg。

患者:

本实验的患者包括门诊和住院病人, 患有癌症后的疼痛、严重的血管疾病或其它需要长期吗啡治疗的慢性疼痛。他们为至少 18 岁的男性和女性患者, 药物动力学部分的患者体重在 40-90kg 之间。入选前, 在 5-天的筛选期间, 他们应接受稳定量的 MST Continus[®]。在实验期间, 其吗啡接受量为每天 20、40、60、90 或 120mg。患者可服用其它药物以缓解疼痛(如: NSAIDs、皮质类固醇药、抗惊厥药、三环抗抑郁药), 但这些药物在筛选期和实验期应以稳定量服用。不应同时采用其它伴随的治疗(如放疗、化疗)。患有胃肠道疾病或肝和/或肾功能降低的患者应从本研究中排除, 因为它可能为影响药物的吸收、代谢和/或排泄。妊娠或授乳的女性不包括在本实验中。

实验药物:

Repro-Dose[®] Morphine 改进释放胶囊, 每天一次, 每天剂量为 20、40、60、90 或 120mg, 对照药 MST Continus[®] 改进释放片以上述日剂量每天二次。然而, MST Continus 每天二次, 每次剂量为 10、20、30、45 或 60mg。

两种制剂都装入红色明胶胶囊, 口服给药。

脱逸(escape)药物为 5mg 的 Palfium(右吗拉胺)片。

第一疗效可变参数:

本实验的第一可变参数为治疗失败的数目。与 MST Continus[®] 治

疗期间的后三天比较，如果一个患者在 Repro-Dose[®] Morphine 实验期的后三天服用了较多的脱逸药物，则该患者的治疗是失败的。

第二疗效可变参数:

待评价的第二可变参数为：每一期间最后三天中每一次给药(早、晚)后到第一次服用脱逸药物的时间，每一期间最后三天的平均疼痛强度分级，患者对每一治疗的整体评价，患者对两种治疗期间的选择。

安全参数:

实验者应每晚向患者询问他们是否体验和注意到任何副作用。如果回答是肯定的，实验者应记录：类型、严重程度、持续时间、结果、相关的治疗，记录副作用的形式与实验药物的联系。

实验指导:

在入选前 5 天，患者应进行实验的筛选，书面和口头告知其实验有关的内容。筛选结束后，如果患者愿意参加实验，他/她应签署协议。在筛选过程中，应记录患者的统计学数据、治疗史、合并治疗、并发症、疼痛部位和取血样后肝和肾功能的测定结果。

在 5 天的筛选期间中，实验者应监测患者的疼痛强度和治疗，如果其维持稳定，则患者可合格的参加实验。

自患者参加实验的第 0 天起，连续 5 天给予实验药物和脱逸药物 (Palfuum 片)。

在第 5 天，患者应转到相对的治疗并交还前 5 天剩下的全部药物 (包括脱逸药物)。

在整个实验期间，患者在服用实验药物前和在晚上应每天二次评价其疼痛强度，并在日记中记录其是否体验到副作用。

在每一治疗期间的结束，患者应对治疗进行整体的评价，在实验结束时，如果可能，他们应在两种治疗中选择一种。

在第 10 天(实验结束时)，应测定患者的整体胆红素和 s-肌酸酐浓度，用以评价在实验期间患者的肝肾功能是否稳定。

在第 4-5 天和第 9-10 天的 24 小时期间，应对参加本研究的药物

动力学部分的患者采取血样。另外，也要收集以上 24 小时期间的尿样。

结果 - 临床部分:

本实验自 1994 年 2 月 19 日开始到 1996 年 2 月 8 日结束。总共 55 名患者参加筛选，47 名患者被选入。在意向治疗(intent-to-treat, ITT) 总体中评价了 40 个病人，在每个计划中评价 31 个病人。在 ITT 组包括 19 个男性和 21 个女性；30 个癌症病人和 10 个非癌症病人；平均年龄为 68.3 岁(范围为 42.5-86.3)，平均体重为 63.9kg (± 12.1)。有 7 个病人退出或撤出该研究，包括 3 个由于 AEs 而退出，1 个由于无效，2 个由于实验药物的问题，1 个由于并发症。对所有剂量水平获得的数据作为来自单一中心的数据进行分析。

与 MST 阶段相比，在 RDM 阶段 14(35%)的病人消耗较少的 Palfium，而有 15 个(38%)的病人在两个阶段消耗相同的量。共有 29 个(72.5%)的病人(95%置信区间，56.1-85.4%)治疗成功。就是说同 MST 阶段相比，在 RDM 阶段至少 56%的病人不需要任何逃逸药物或需要较少或相同量的逃逸药物，并可以认为治疗成功(97.5%的可信限)。

在 RDM 阶段的后 3 天有 25(63%)个病人服用逃逸药物，在 MST 阶段有 27 个(68%)的病人服用。在两个治疗阶段服用逃逸药物的病人的百分比的差异不显著。

在 RDM 阶段的后 3 天第一次服用逃逸药物的时间为 22 至 25 小时。在 MST 阶段的后 3 天第一次服用逃逸药物的时间为在夜间间隔 10 至 13 小时，在全天间隔为 13 小时。

在治疗的后 3 天平均疼痛强度(数据等级)和 90 % 置信区间在 RDM 阶段为 2.7 (2.2-3.2)，而在 MST 阶段为 2.5 (2.0-3.1) (图 25)。在两个治疗阶段平均疼痛强度无显著性差异。

平均总评估 \pm 标准差在 RDM 阶段为 3.2 ± 0.9 ，在 MST 阶段为 3.0 ± 0.9 。治疗的病人总评估无差异。

有 18(45%)个病人首选 RDM 治疗阶段, 9(22.5%)个病人首选 MST 阶段, 13(32.5%)个病人无首选(图 26)。首选 RDM 治疗的病人加上无首选病人的百分比显著高于首选 MST 治疗的病人的百分比($p = 0.0003$)。

在该研究中没有观察到各种剂量水平的剂量效应。

47 个中的 38 个总共报道有 158 次不良反应(AEs), 其中 42 次是退出的病人报告的。所有 116 次 AEs 是由意向治疗组中的 31 个病人报告的, 包括 RDM 阶段 24 个病人报告的 56AEs, 在 MST 阶段 26 个病人报告的 60AEs。

在实验阶段无 SAEs 发生。在 RDM 跟踪治疗中有两次 SAEs 发生; 均与药物无关。

病人报告的 AEs 均是熟知类鸦片或疾病相关的事件。认为报告的 AEs 中相当大的比例似乎与实验药物无关。所述 AEs 主要是温和的或中度的, 极少严重的。所述 AEs 均匀分布于治疗中。最普通的 AEs 是恶心和呕吐。

结论 - 临床部分:

上述结果表明每日一次给予 RDM 与分成两个相同剂量给予的 MST 相比同样有效和同样可以耐受。

与每日两次的 MST 相比更多的病人优选每日一次 RDM。

在该研究中获得的数据的一致性表明使用的设计方案对于该类型的有效性研究是可靠的并具有相当的效力。在所用的评价有效性的相关的参数之间有良好的相关性。

RDM 的安全模式与 MST 的相同。

在吗啡治疗中已经描述过与药物有关的所有 AEs。在实验阶段没有观察到 SAEs。在 RDM 的跟踪治疗中观察到两次 SAEs, 而它们均与药物无关。

结果 - 药代动力学部分:

第一个病人于 1 月 28 日收入, 该研究仍在进行。包括于数据表

中的最后一个病人是1996年5月22日完成的。在临时的临床实验中包括5个病人，其中4个完成了该研究。完成的病人中有一个病人的样品还没有分析。包括的所有病人均为男性，年龄55 - 72岁(p 8)，体重50-68kg。一个病人因为停止服用实验药物而退出。

所有的病人的RDM和MST的总评估相同。一个病人优选RDM，其他病人无优选。

对病人137、140和155计算的下列比例(RDM/MST)分别为 AUC^{0-24} (0.86, 0.85, 0.84), AUC^{0-12} (1.22, 1.51, 1.18), AUC^{12-24} (0.47, 0.47, 0.58), C_{max} (0.83, 0.72, 0.60), C_{min} (0.89, 1.98, 0.57), $C_{波谷}$ (0.78, 1.38, 0.62), 波动指数(0.95, 0.72, 0.72), 且 $X_{u总}$ (1.63, 0.83, 0.68)。

计算病人137、140和155的小时(RDM-MST)的差异分别为: T_{max} (0, -3, -2), HVD (5.45, -0.63, 1.93)和 $T_{\geq 75\%C_{max}}$ (3.53, -1.88, -5.03)。

有4个病人报告23次不良事件(AEs)。完成该研究中有3个病人报告20次AEs，包括在RDM阶段有2个病人报告10次AEs，在MST阶段有3个病人报告10次AEs。

在该部分的研究中无SAEs发生。

实验5(代号PDMO-009):

在稳定状态下，用随机、双盲、三方向、交叉研究评价Repro-Dose[®]吗啡和Dontalgin[®]治疗慢性疼痛病人的效力和生物利用度。

实验中心: Geriatric 治疗中心, Tranehaven, Schioldannsvej 31, DK-2920 Charlottenlund, 丹麦

实验目标:

本研究的目标为 i) 调查在稳定的用类鸦片治疗有效的慢性疼痛病人中，同每日给予Dontalgin[®]两次相比，每日给予Repro-Dose[®]吗啡一次或两次的镇痛效力和药物副作用，和 ii) 调查所述剂量下，同Dontalgin[®]相比，给予Repro-Dose[®]吗啡的药代动力学分布。

实验设计和病人数目:

本研究为三方向交叉研究，在5天筛选后，将42个病人随机分

至下列治疗顺序中的一个。替换退出或撤出者。

在 5 天阶段给予每种所述治疗:

A-B-C

A-C-B

B-A-C

B-C-A

C-A-B

C-B-A

治疗 A: Contalgin[®]。在清晨给予一半剂量的吗啡, 在晚上给予一半剂量的吗啡。

治疗 B: Repro-Dose[®]吗啡(每日一次)。清晨给予安慰剂胶囊, 而晚上给予全部日剂量的吗啡。

治疗 C: Repro-Dose[®]吗啡(每日二次)。在清晨给予一半剂量的吗啡, 在晚上给予一半剂量的吗啡。

三种治疗的日剂量为: 20、40、60、80 或 120mg。

吗啡日需要量为 60、80 或 120mg 的病人中的 18 个将包括在本研究的药代动力学研究中。

病人:

包括在 该实验中的病人为由骨关节炎、类风湿性关节炎和前列腺癌引发的需要吗啡的慢性疼痛的门诊和住院病人。他们为至少 18 岁的男性和女性, 包括在药代动力学部分的病人的体重为 40 - 100kg。在收入前 5 天筛选阶段, 他们接受稳定剂量的 Doltard[®]或 Contalgin[®]。在实验阶段, 他们的吗啡的需要量为每日 20、40、60、80 或 120mg。允许病人接受不是类鸦片的药物以获得疼痛缓解(如 NSAIDs、皮质类固醇、抗惊厥剂、三环类抗抑郁剂)和疾病调节剂(DMRDs include. 皮质类固醇), 但是在筛选阶段和实验阶段, 应该以稳定的剂量服用该药物。其他伴随的治疗(如放疗、化疗)是不允许的。患胃肠疾病或具有减退的肝和/或肾功能的病人排除在该研究外, 因为

可能影响所述药物的吸收、代谢和/或排泄。

实验药物:

将每日剂量为 20、40、60、80 或 120mg(每日一次或每日两次)的 Repro-Dose[®]吗啡缓释胶囊同与上述日剂量每日两次的 Contalgin[®]缓释片剂比较。然而, Contalgin[®]定量 10、20、30、40 或 60mg, 每日两天。两种制剂均装入红色明胶胶囊, 每日口服给药。以 Palfium (右吗拉胺)片剂 5mg 作为逃逸药物给予。

一级效力可变参数:

Repro-Dose[®]吗啡(每日一次)的一级效力可变参数为治疗失败的数目。如果他/她在实验阶段 Repro-Dose[®]吗啡(每日一次)的后三天消耗的逃逸药物比在 Contalgin[®]阶段的后三天消耗的多, 那么认为该病人治疗失败。

Repro-Dose[®]吗啡(每日二次)的一级效力可变参数为 Repro-Dose[®]吗啡(每日二次)阶段的后三天逃逸药物的消耗与在 Contalgin[®]阶段的后三天逃逸药物的消耗相比较。

二级效力可变参数:

评价的二级变数为: 在每个阶段的后三天, 每次剂量(清晨, 晚上)后至首次服用逃逸药物的时间, 每个阶段的后三天平均疼痛强度分级, 病人和调查者对每个治疗的总的评价和病人与调查者对治疗阶段的首选, 如果可能的话。

安全参数:

调查者每天清晨要问病人是否经历和注意到不良事件。如果回答是阳性的, 那么该调查者应记录该事件、严重程度、持续时间、后果、强度并记录实验药物与不良事件形式的关系。

实验进行:

在收入前 5 天, 对病人进行筛选以进行实验, 并给予病人有关实验的书面和口头信息。如果病人希望包括于该实验中, 那么要求他/

她给出书面认可。在该筛选实验中，记录访问病人的统计学数据、医疗史、共同服用的药物、吗啡治疗的理由和每次血样后进行的肝和肾功能的测定。

在5天筛选阶段，由调查者监测病人疼痛的强度和药物，如果其仍保持稳定的话，那么该病人有资格进行该研究。

在第0天，病人包括在该研究中，给予实验药物和逃逸药物(Palfium片剂)连续5天。

在第5天和第10天，将病人转向所述顺序中的下一个治疗并收回前5天所有剩余药物(包括逃逸药物)。

在整个研究阶段，在服用实验药物前和在晚上，每日两次评价病人疼痛强度，在他们的日记中记录他们是否经历了不良事件。

在每一治疗阶段的最后，病人和调查者评价他们对该治疗的总的观点，在该实验结束时，如果可能，给出他们对所述三种治疗的选择。

在第15天(在该研究结束时)测定病人总胆红素和肌酸酐浓度以评价病人肝和肾功能在该研究阶段是否稳定。

也参加该研究的药代动力学部分的病人在第4-5天、9-10天和14-15天的24小时阶段取血样。并收集这些24小时内的尿样。

Repro-Dose[®]吗啡 - 总结论

临床结果表明与MST Continus[®]相比，Repro-Dose[®]吗啡具有延长的血浆模式，在相同的时间提供早期血浆浓度以保证临床效果。在慢性疼痛病人中每日一次Repro-Dose[®]吗啡与每日两次的MST Continus[®]相比表明两种治疗方案的效力和安全性。然而，更多的病人优选Repro-Dose[®]阶段，尽管它为双盲研究，给药两次(在清晨给予安慰剂)。当每日给予一次时，更多的病人可能优选Repro-Dose[®]吗啡，因为在治疗方案中更方便，可能得到更好的依从性。

与Kapanol[®]相比，Repro-Dose[®]吗啡表明血浆模式同样延长，但是峰浓度出现更早，这可能为优点以避免疼痛中药物间断。

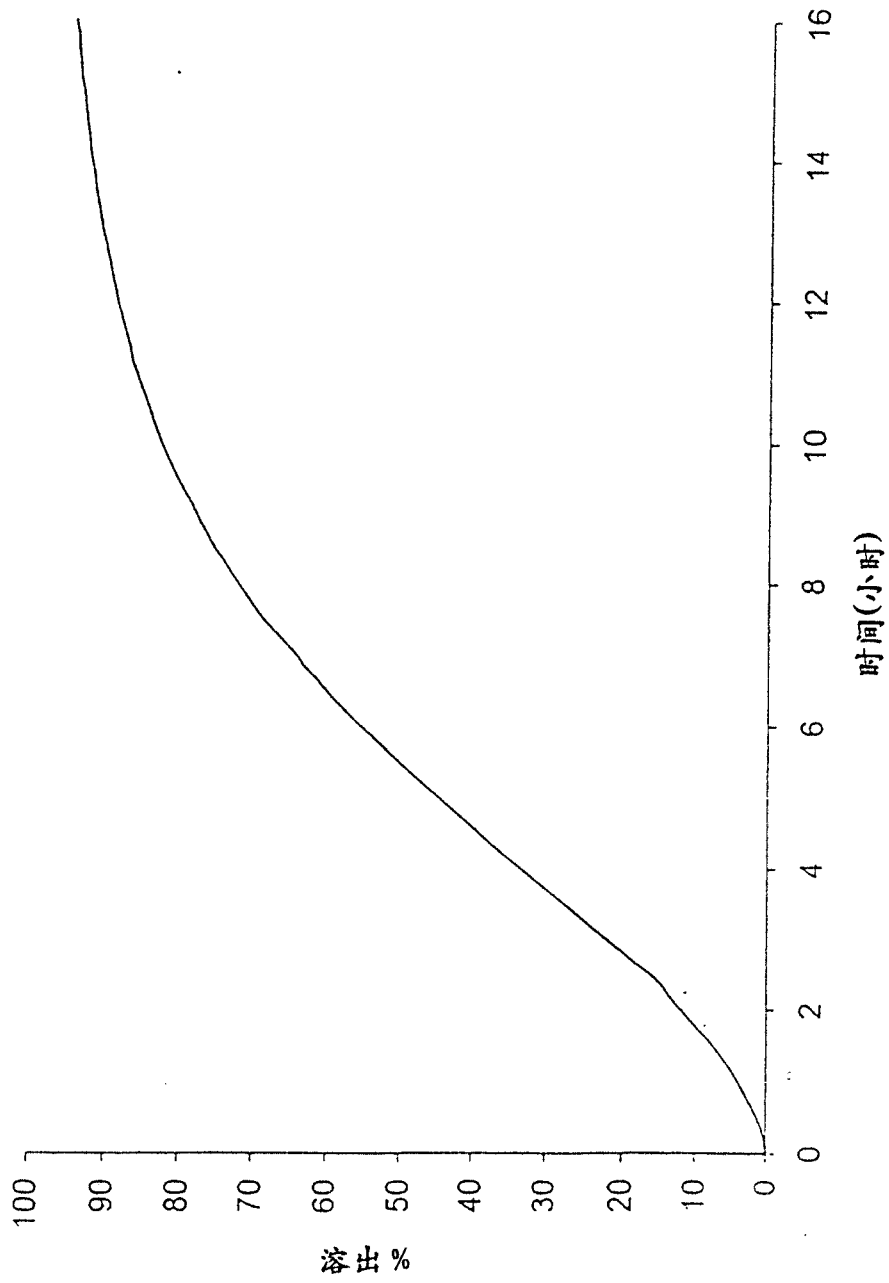


图. 1

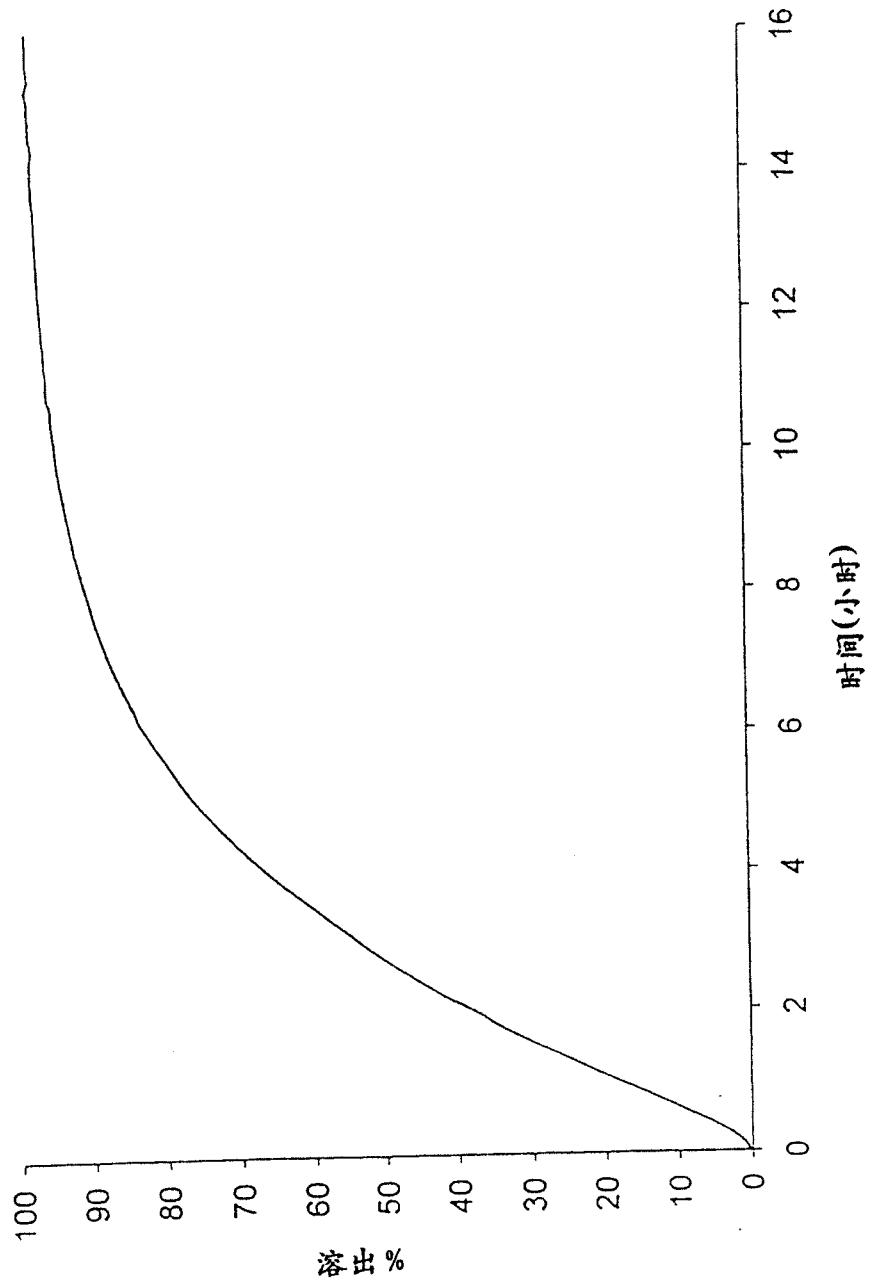


图. 2

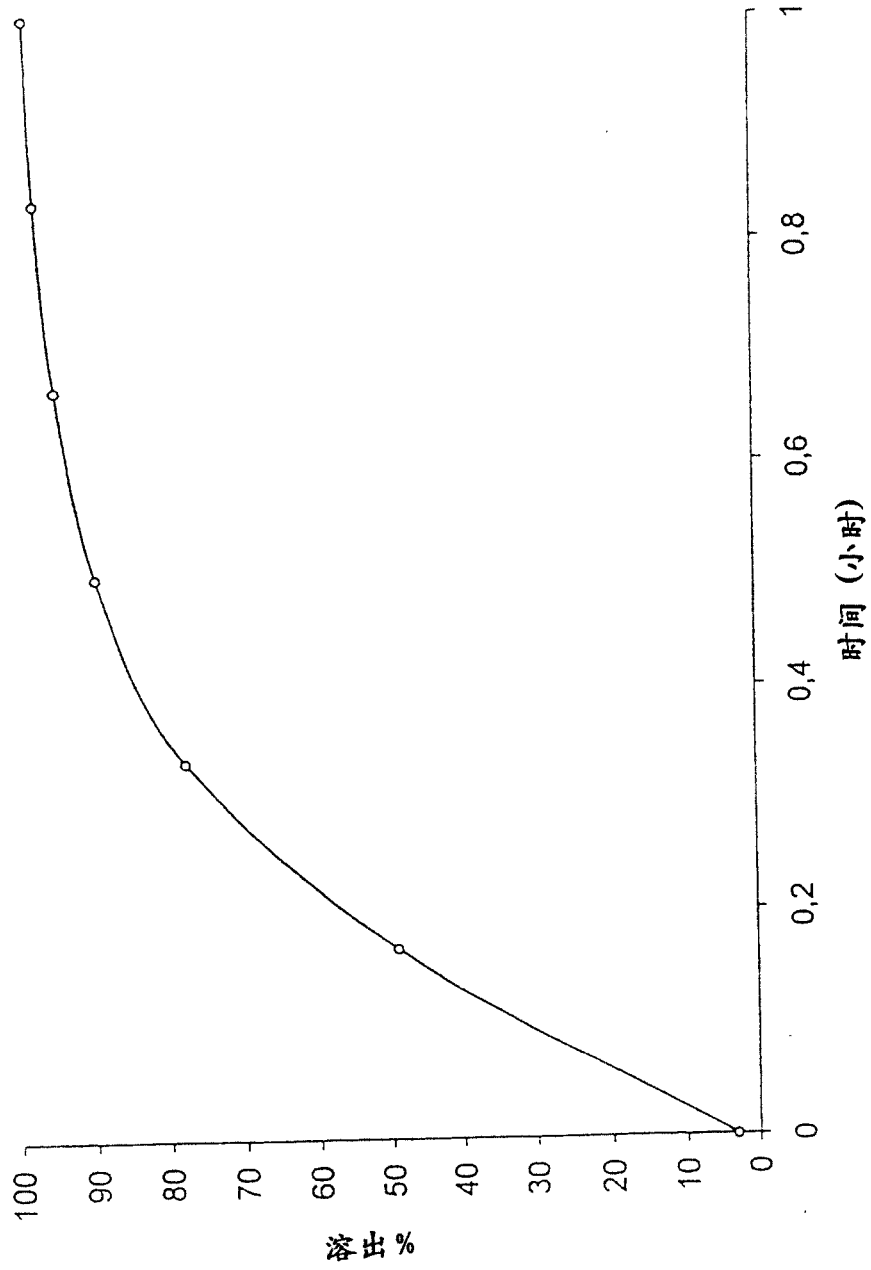


图. 3

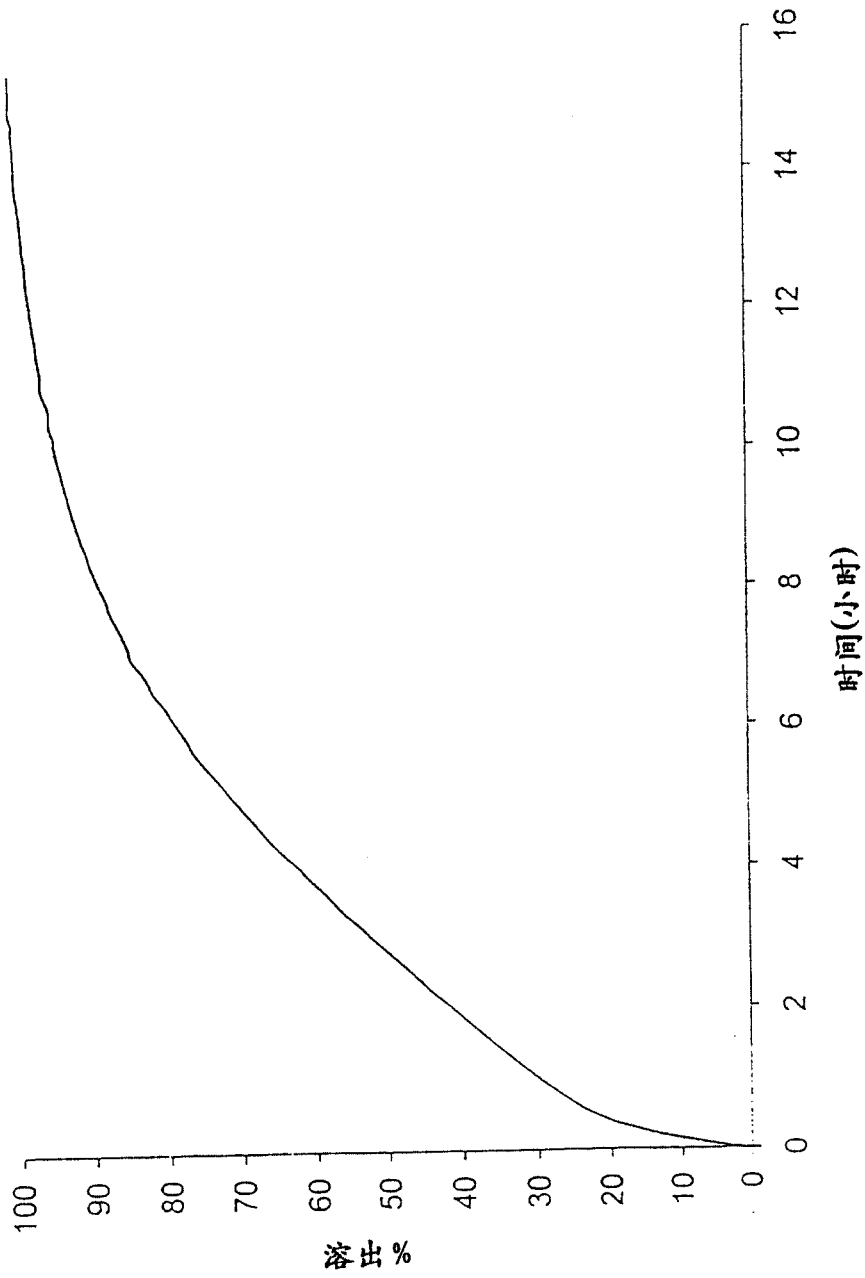


图. 4

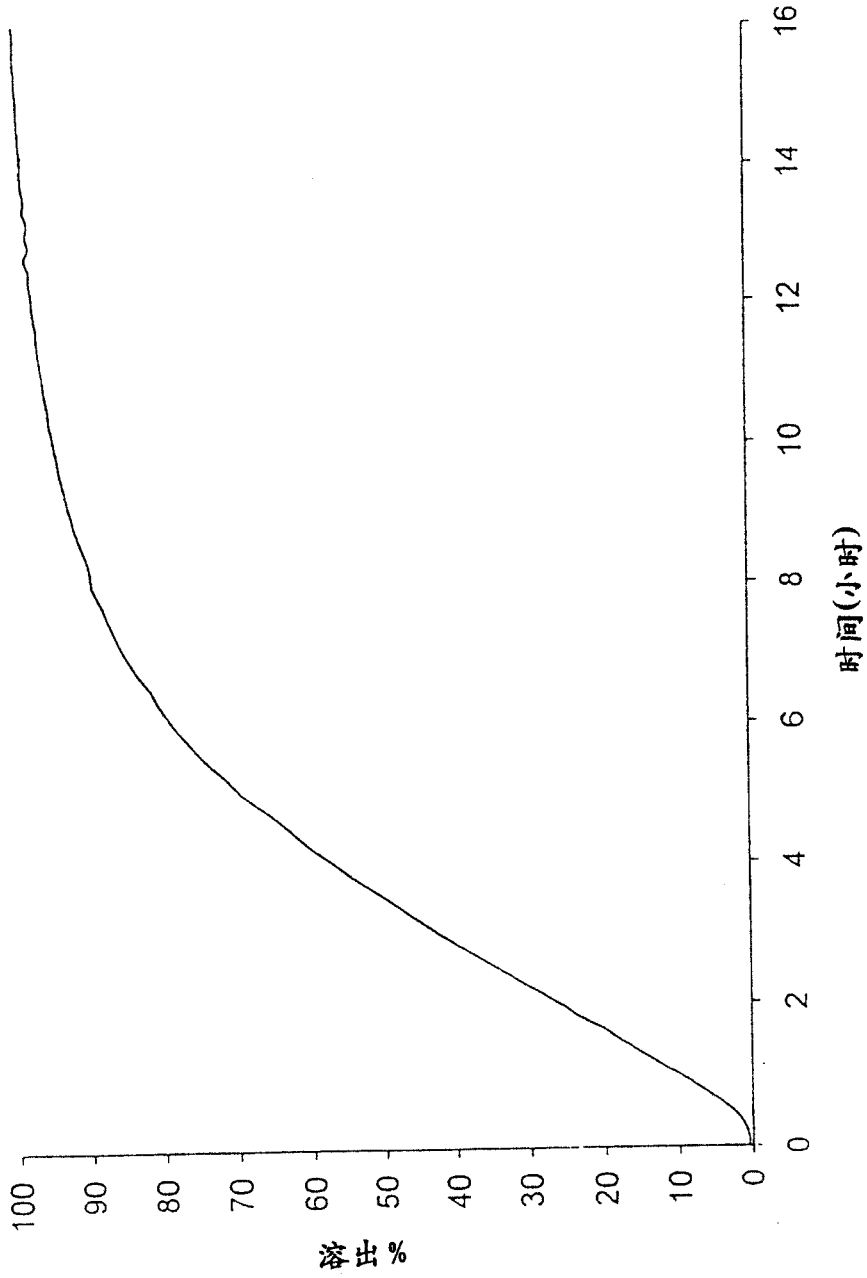


图. 5

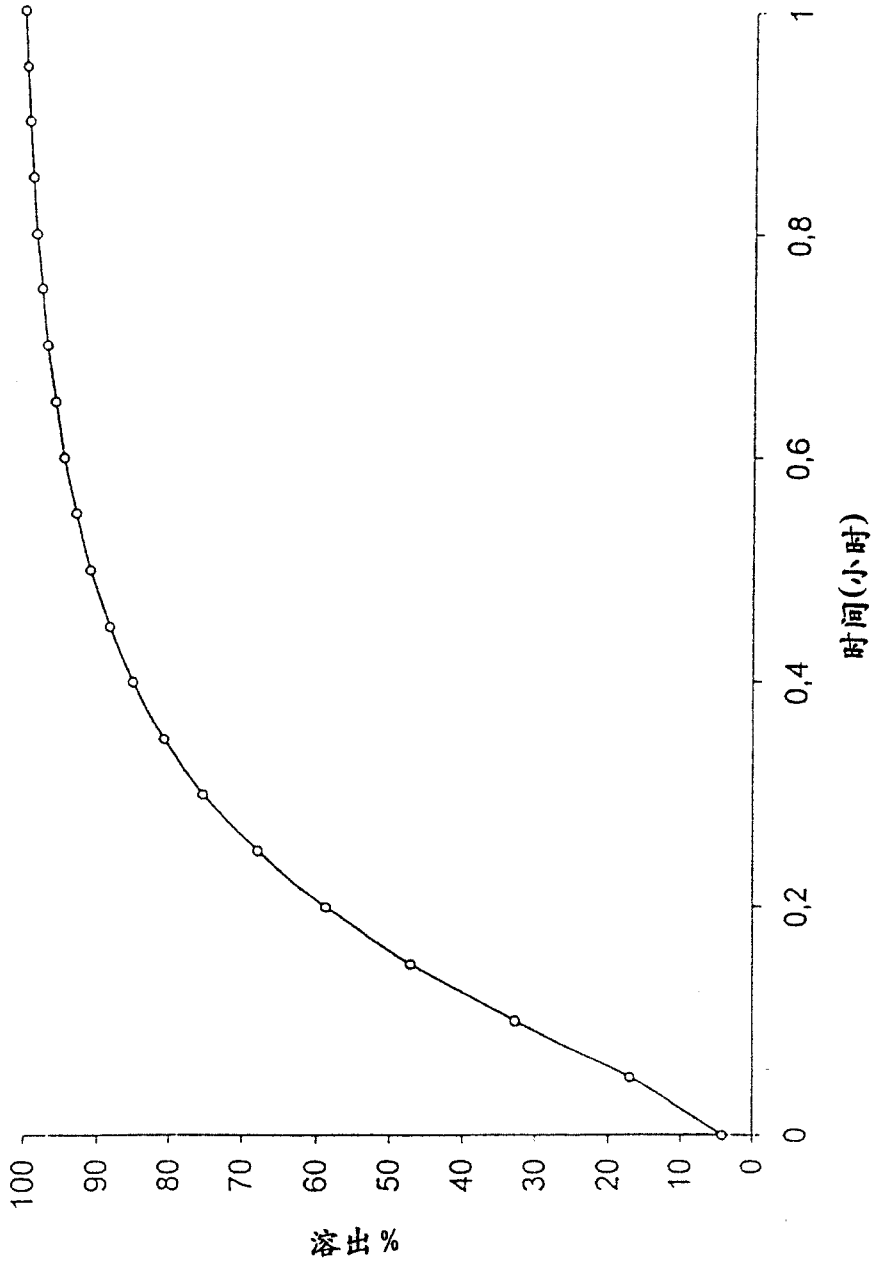


图. 6

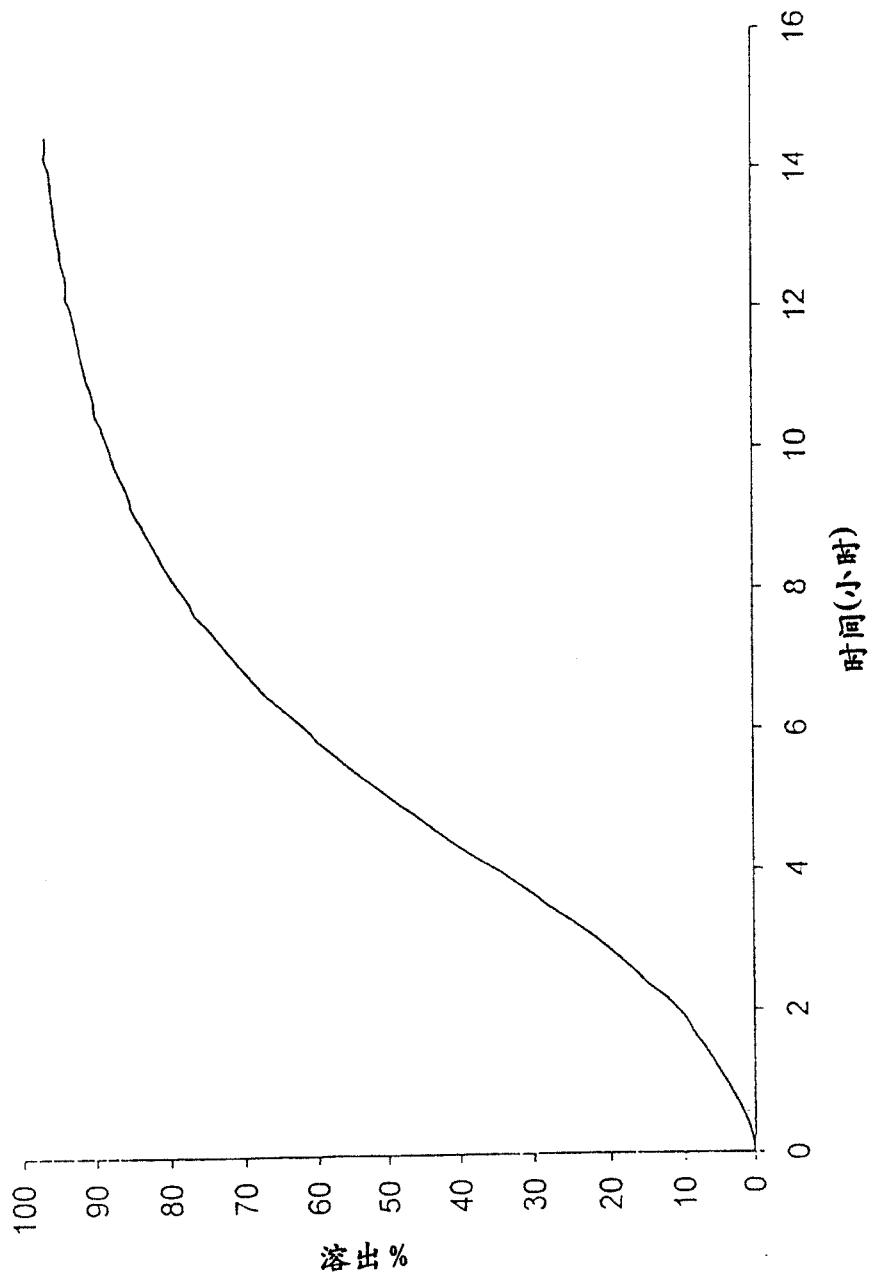


图. 7

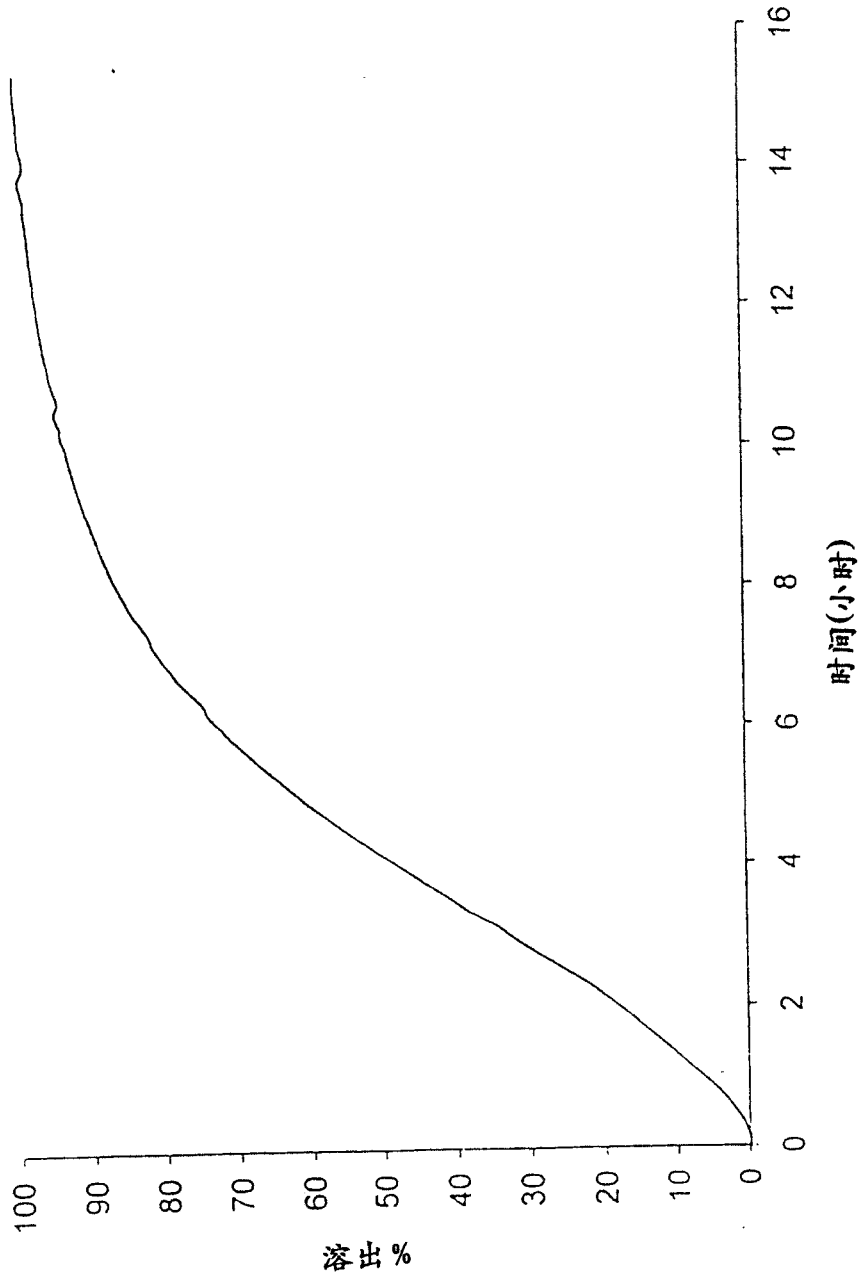


图. 8

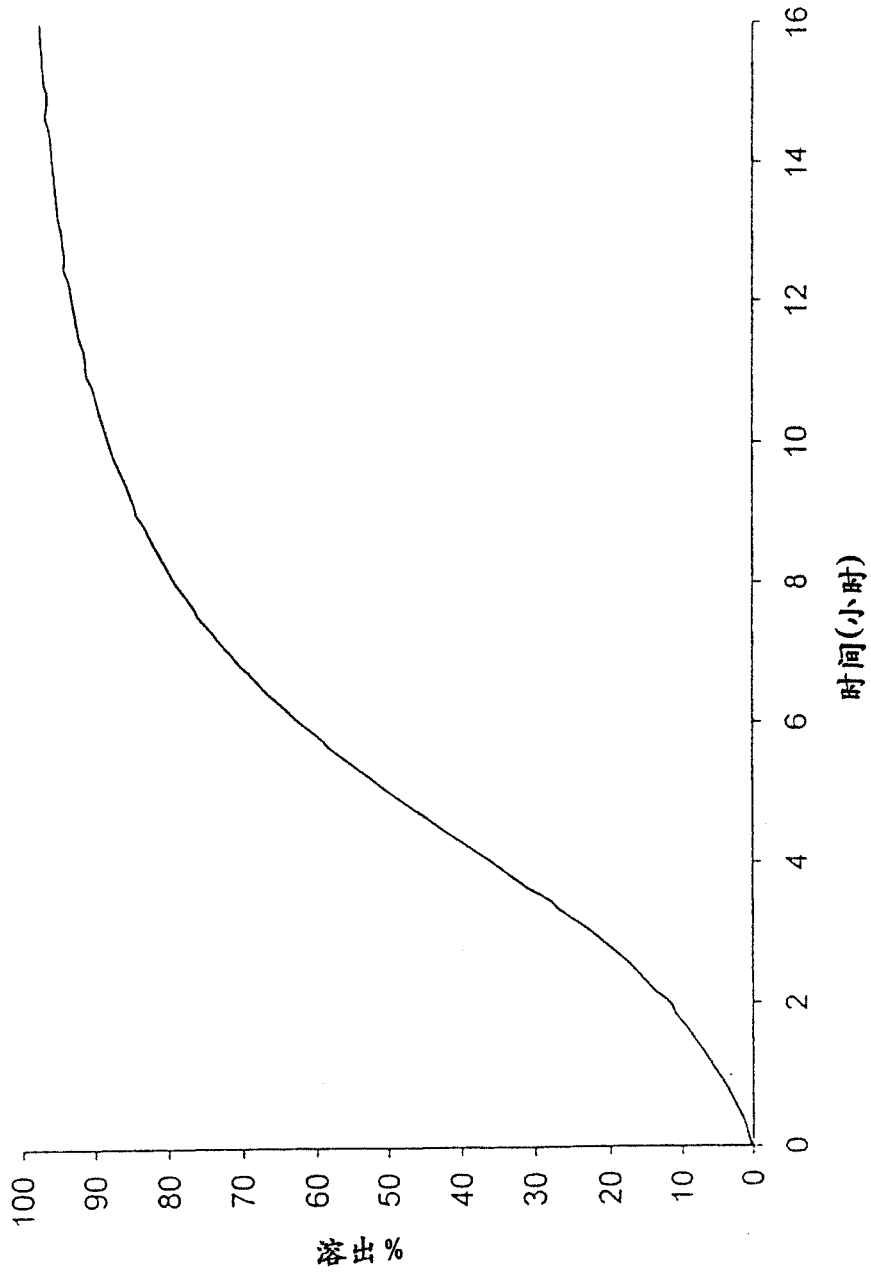


图. 9

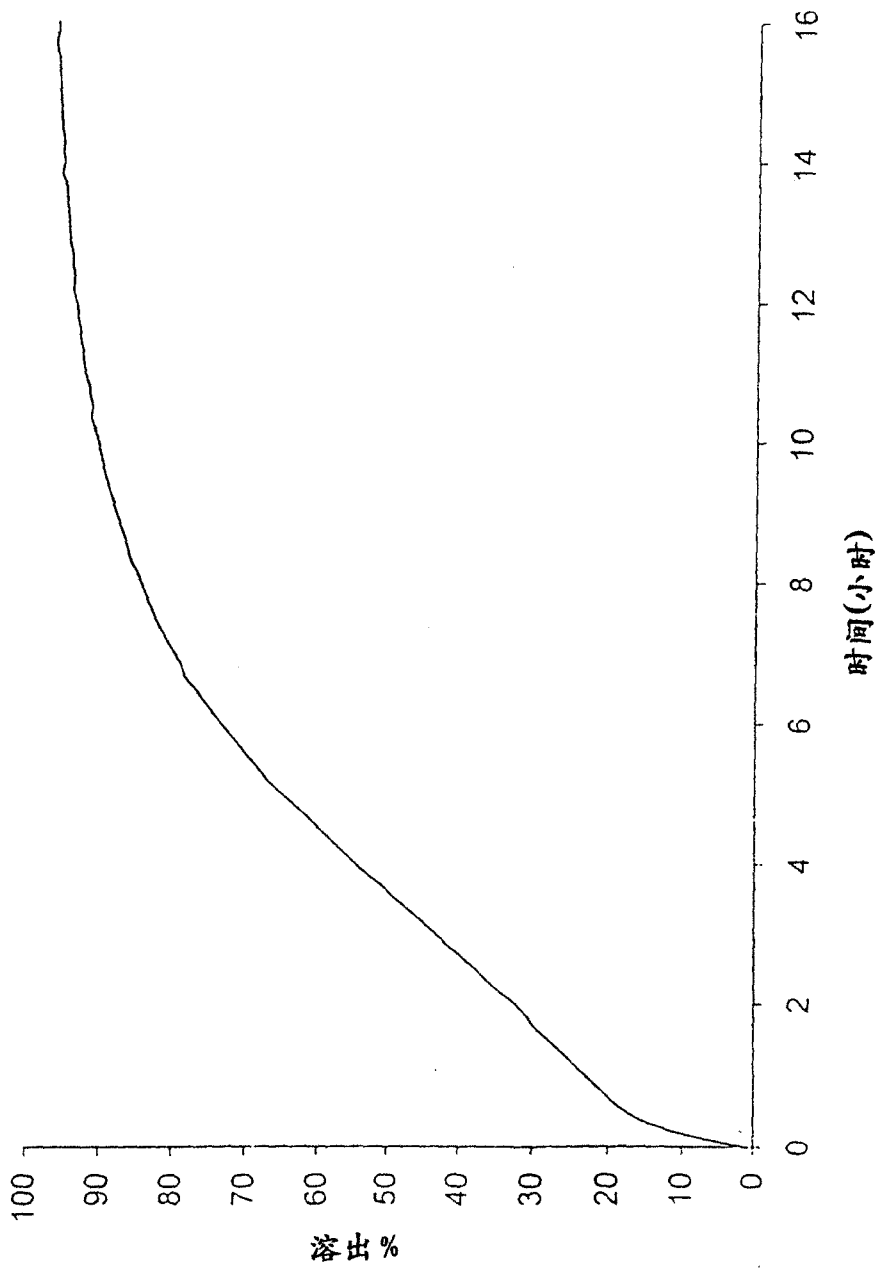


图. 10

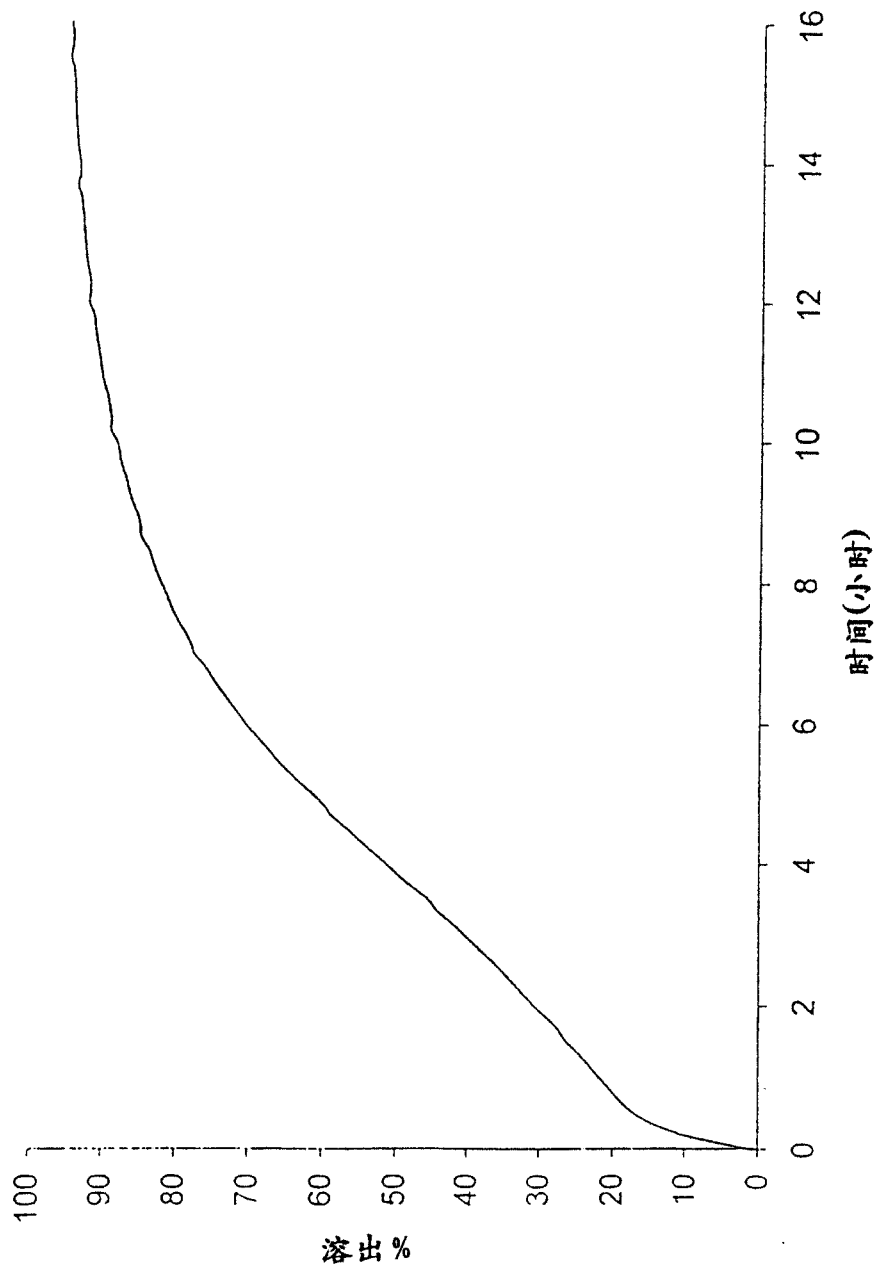


图. 11

吗啡的浓度

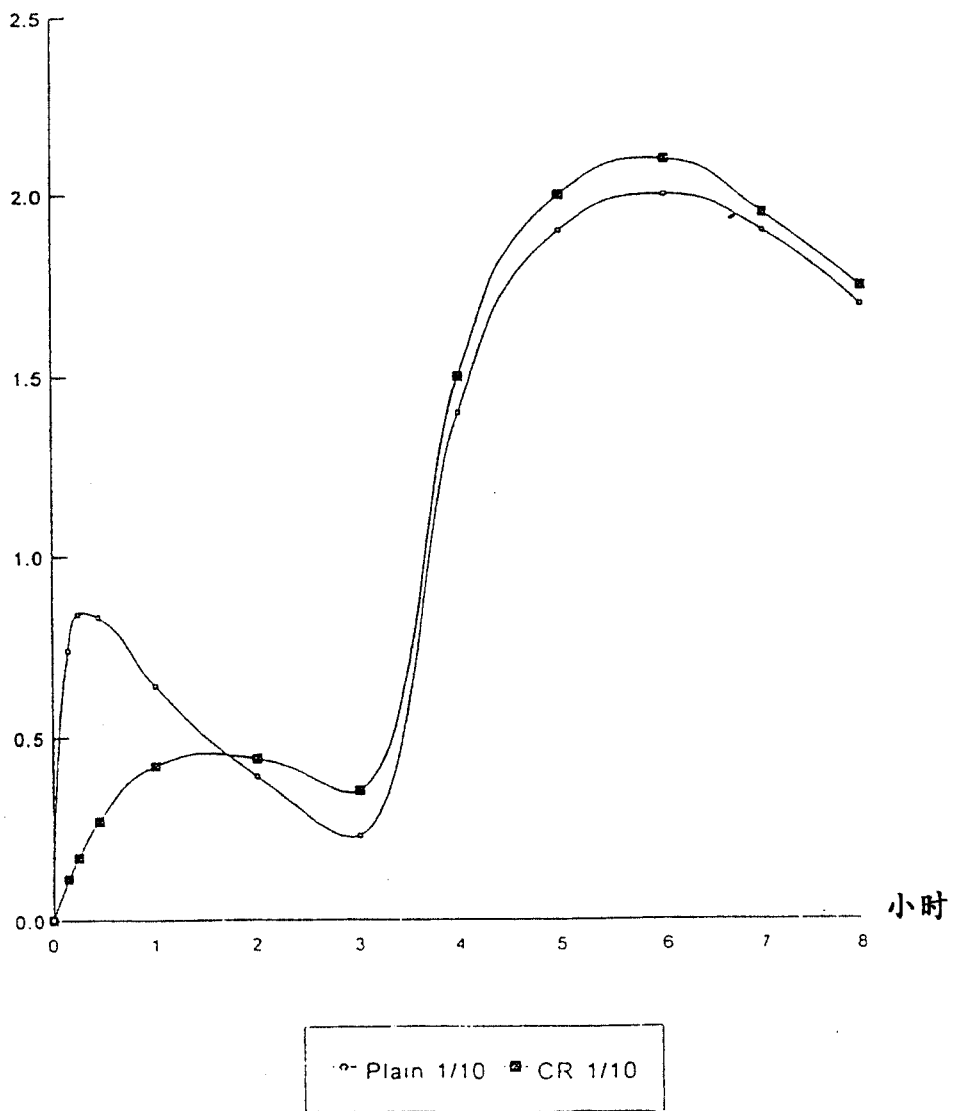


图. 12

吗啡的浓度

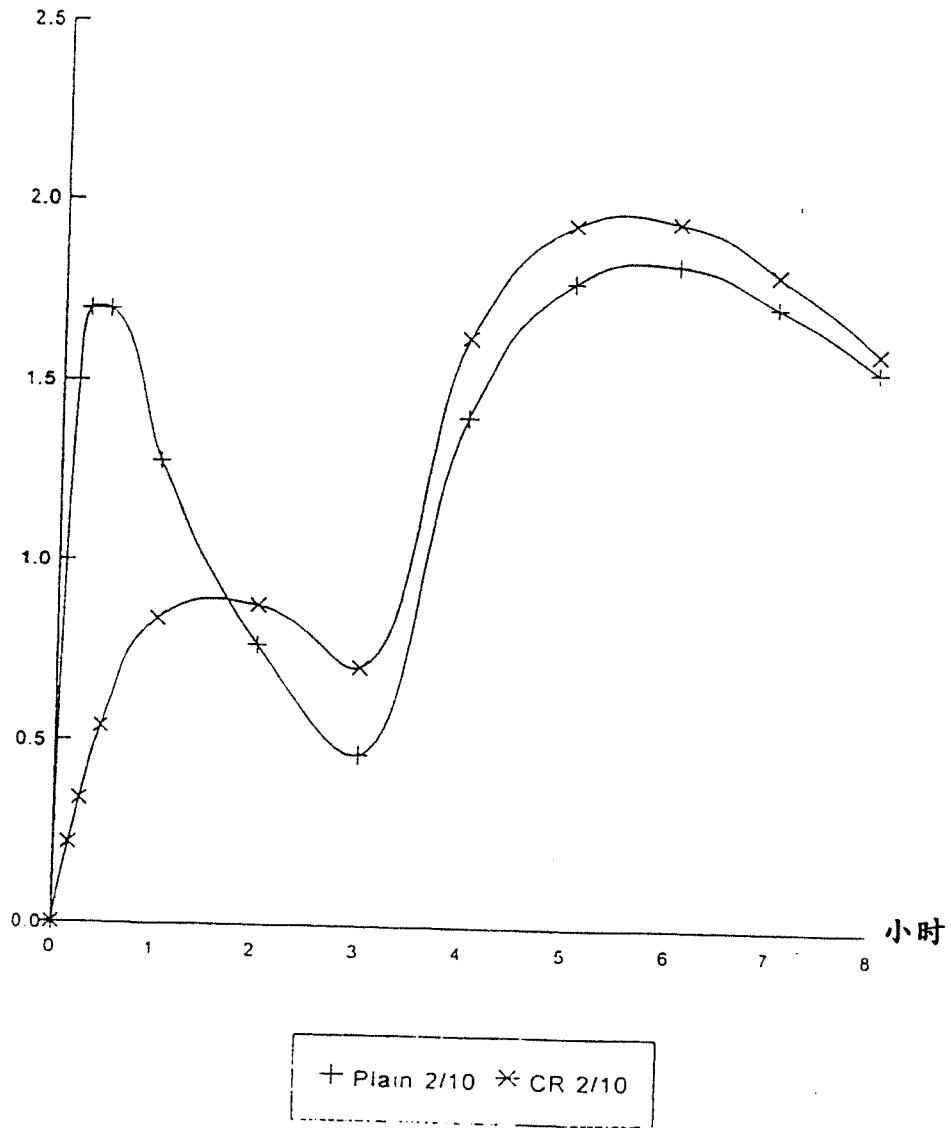


图. 13

吗啡的浓度

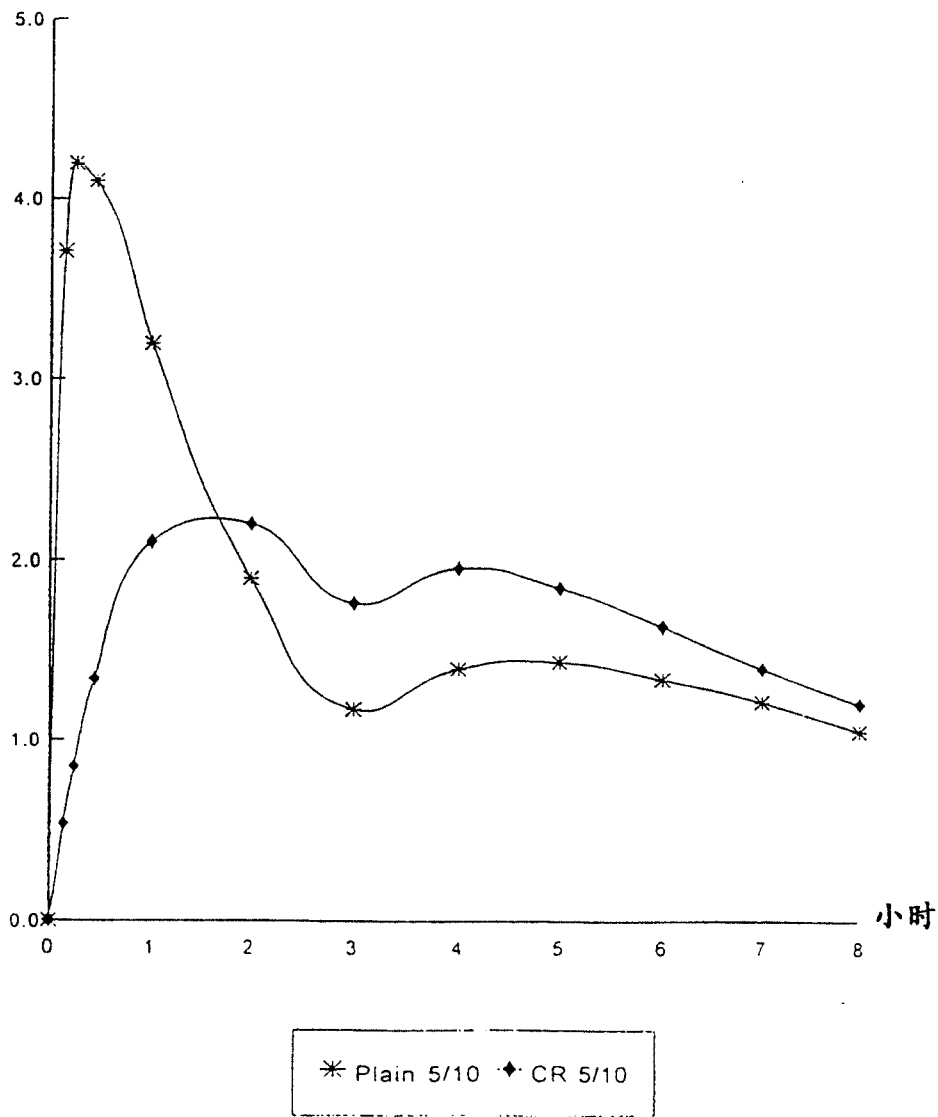


图. 14

吗啡的浓度

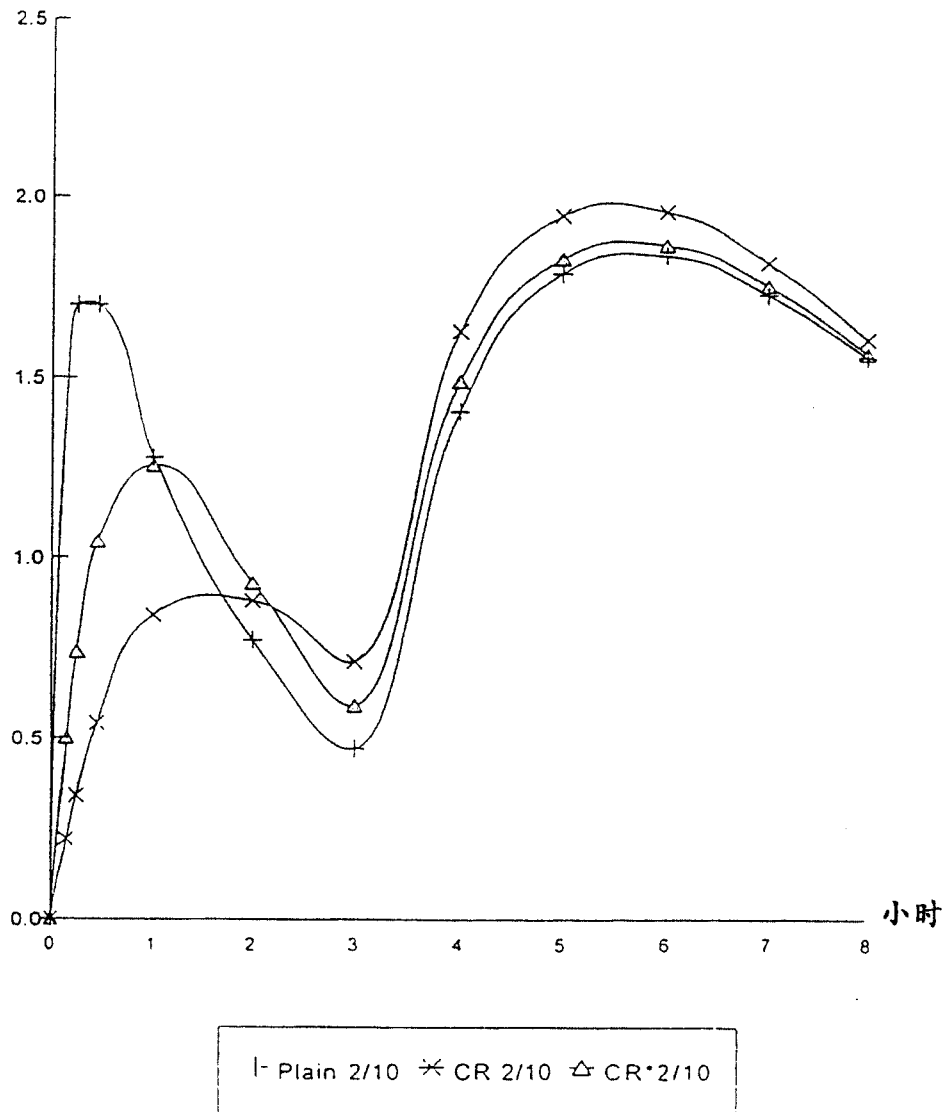


图. 15

吗啡血浆浓度
PDMO-012 (n=24)

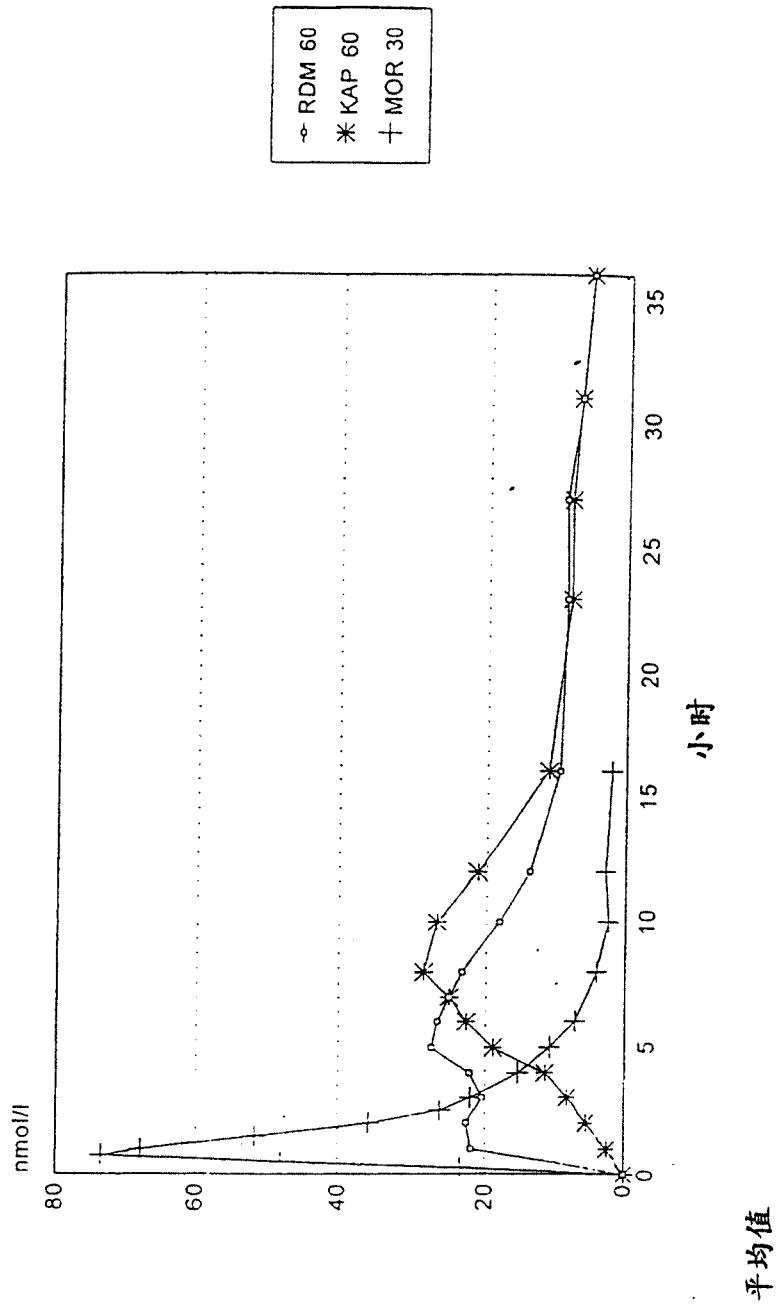


图. 16

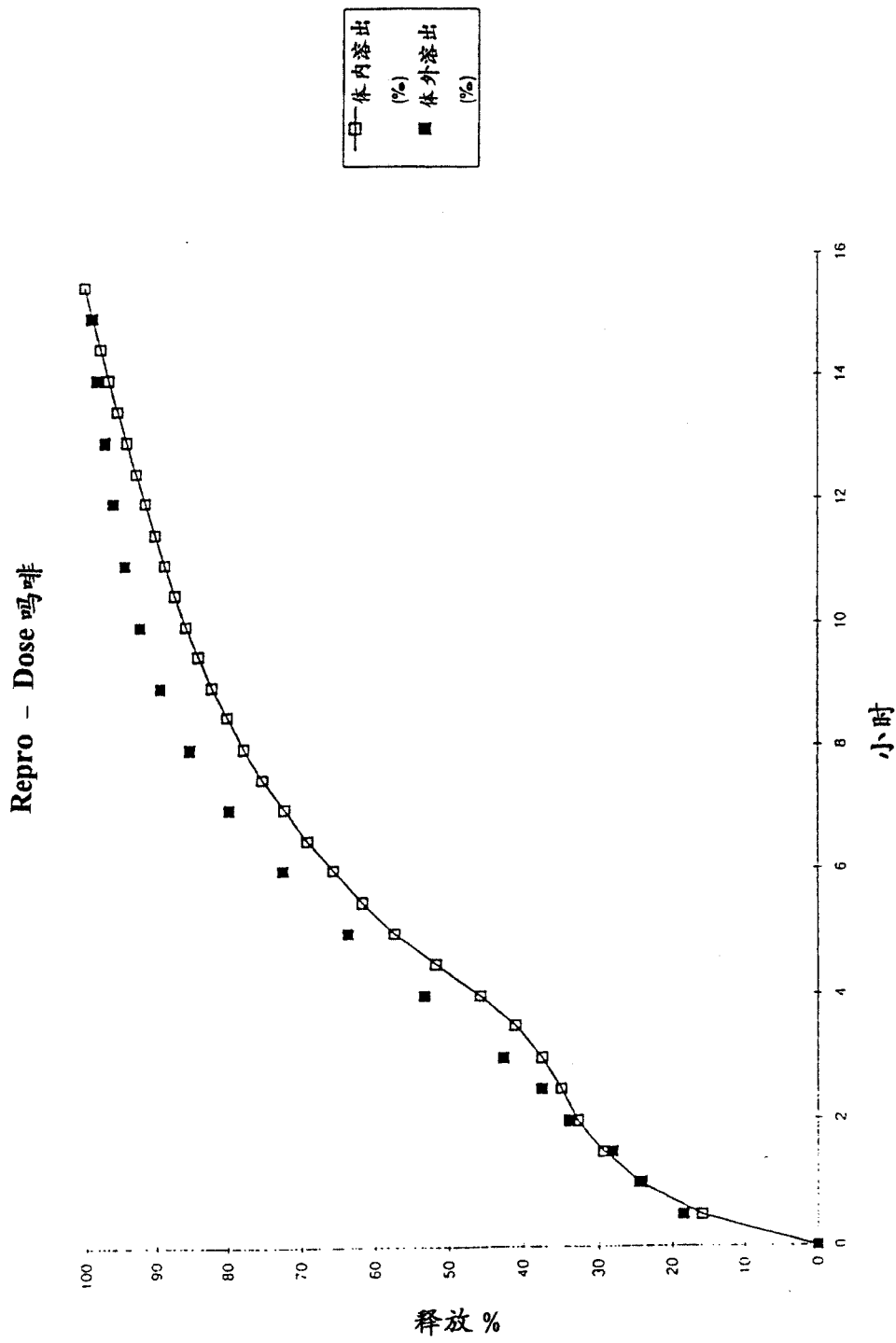


Fig. 17

图. 17

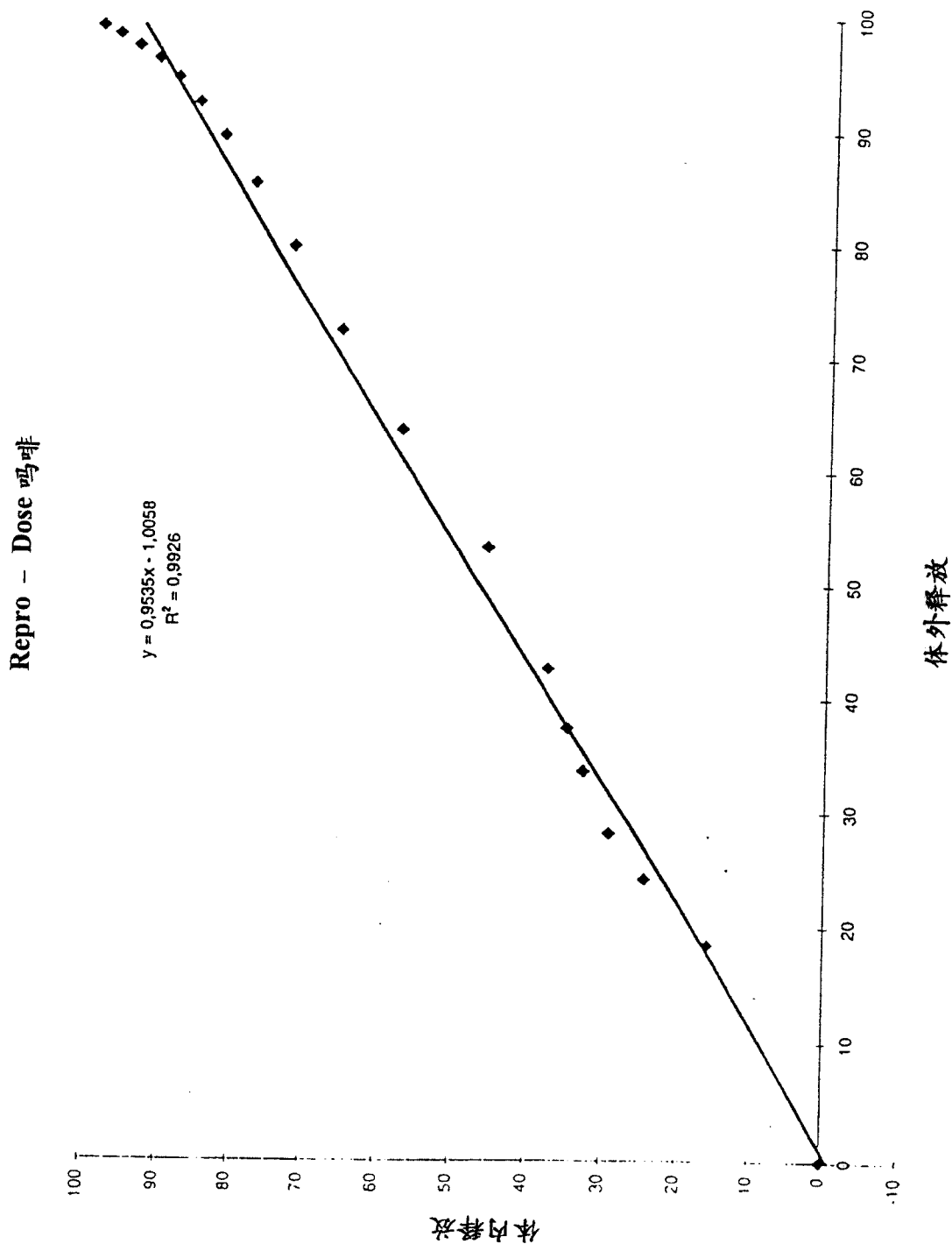


图. 18

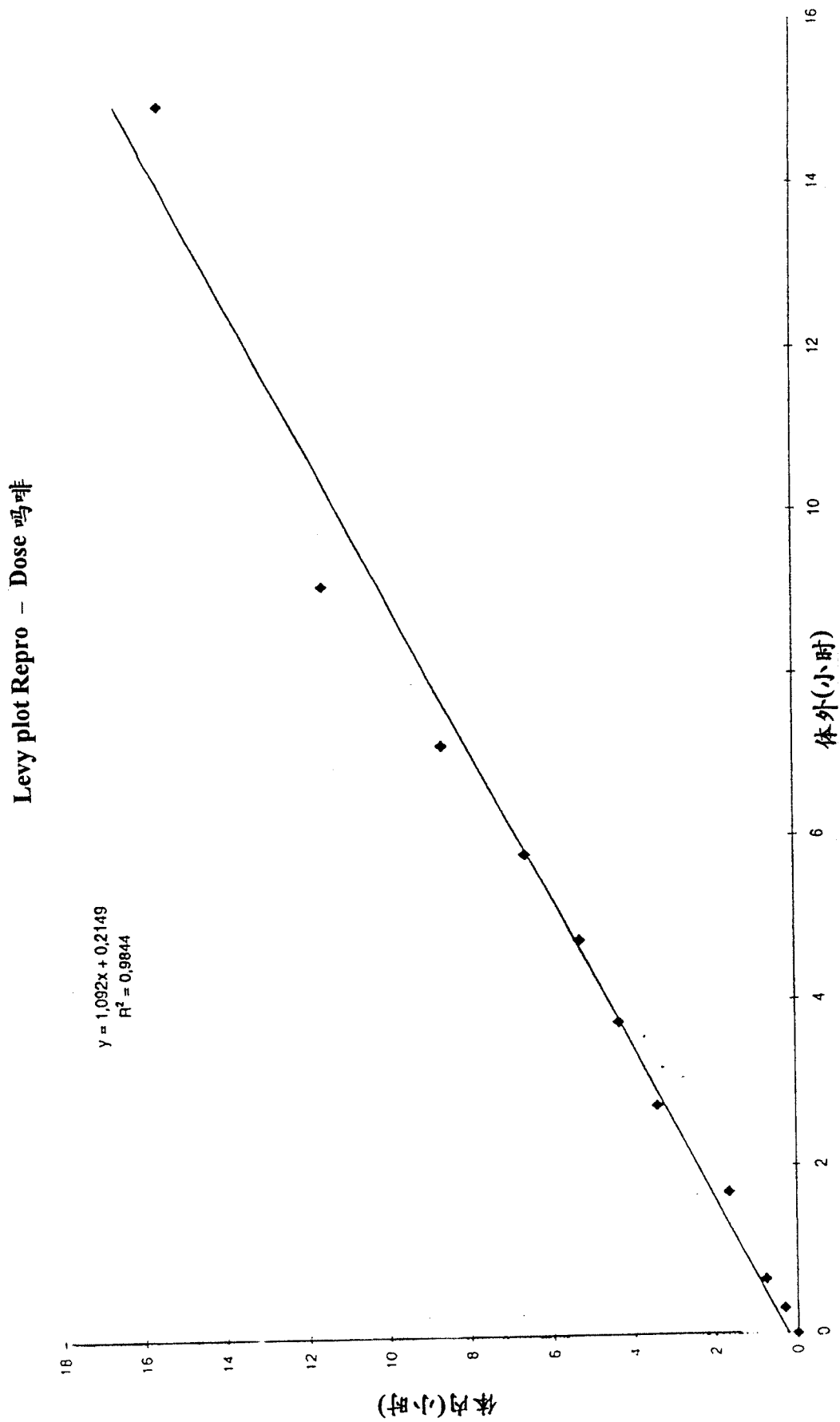


图. 19

图. 19

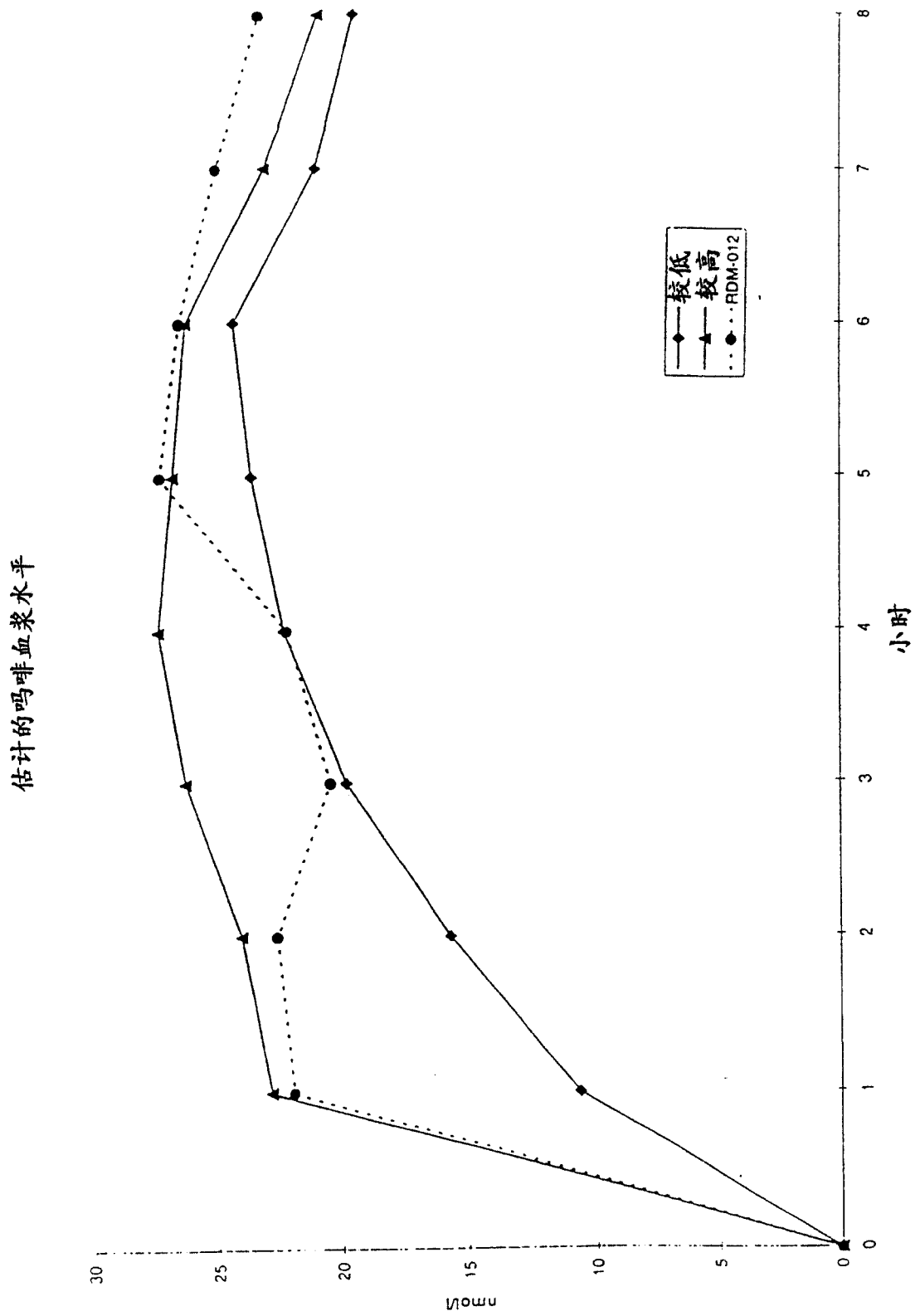


图. 20

吗啡血浆浓度
PDMO-013

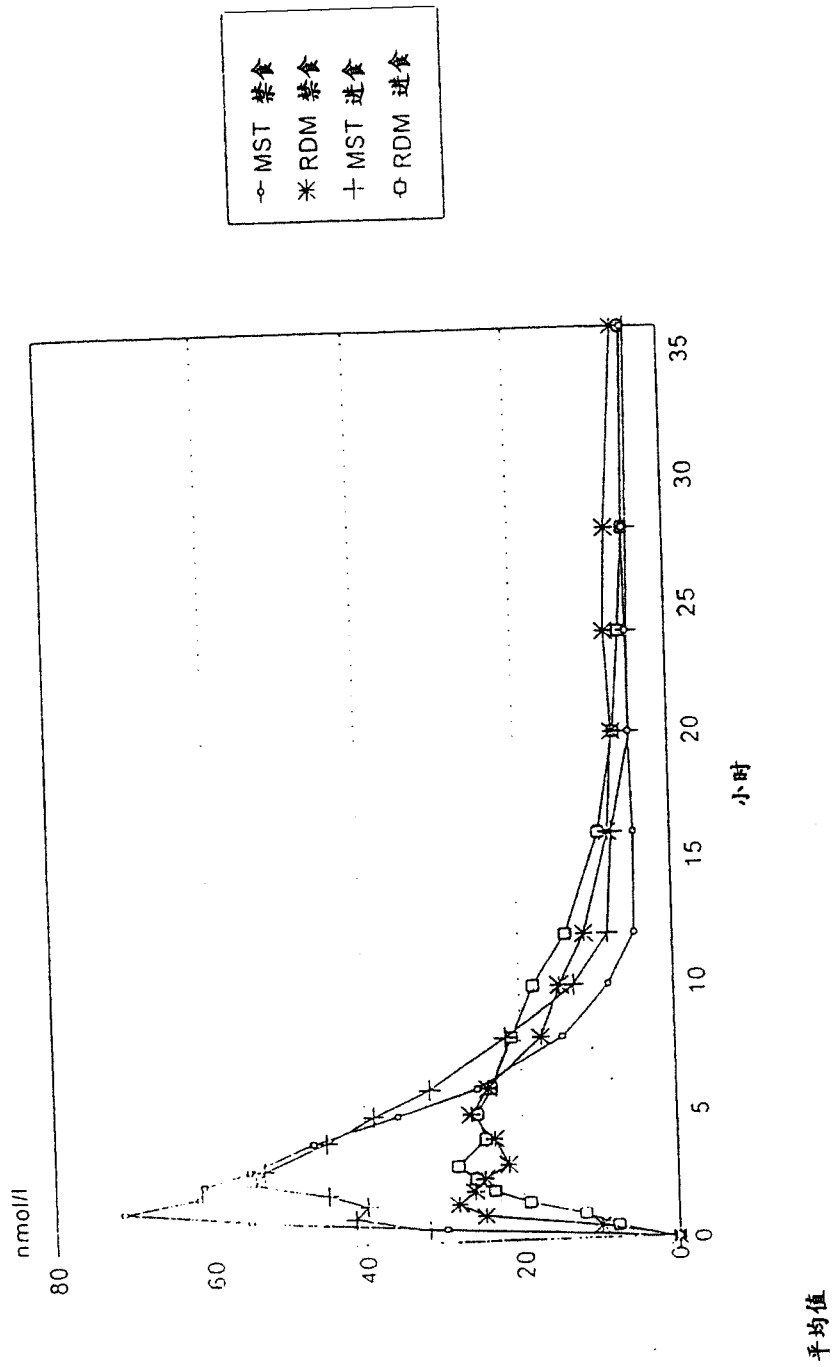


图. 21

吗啡-6-葡萄糖醛酸血浆浓度
PDMO-013

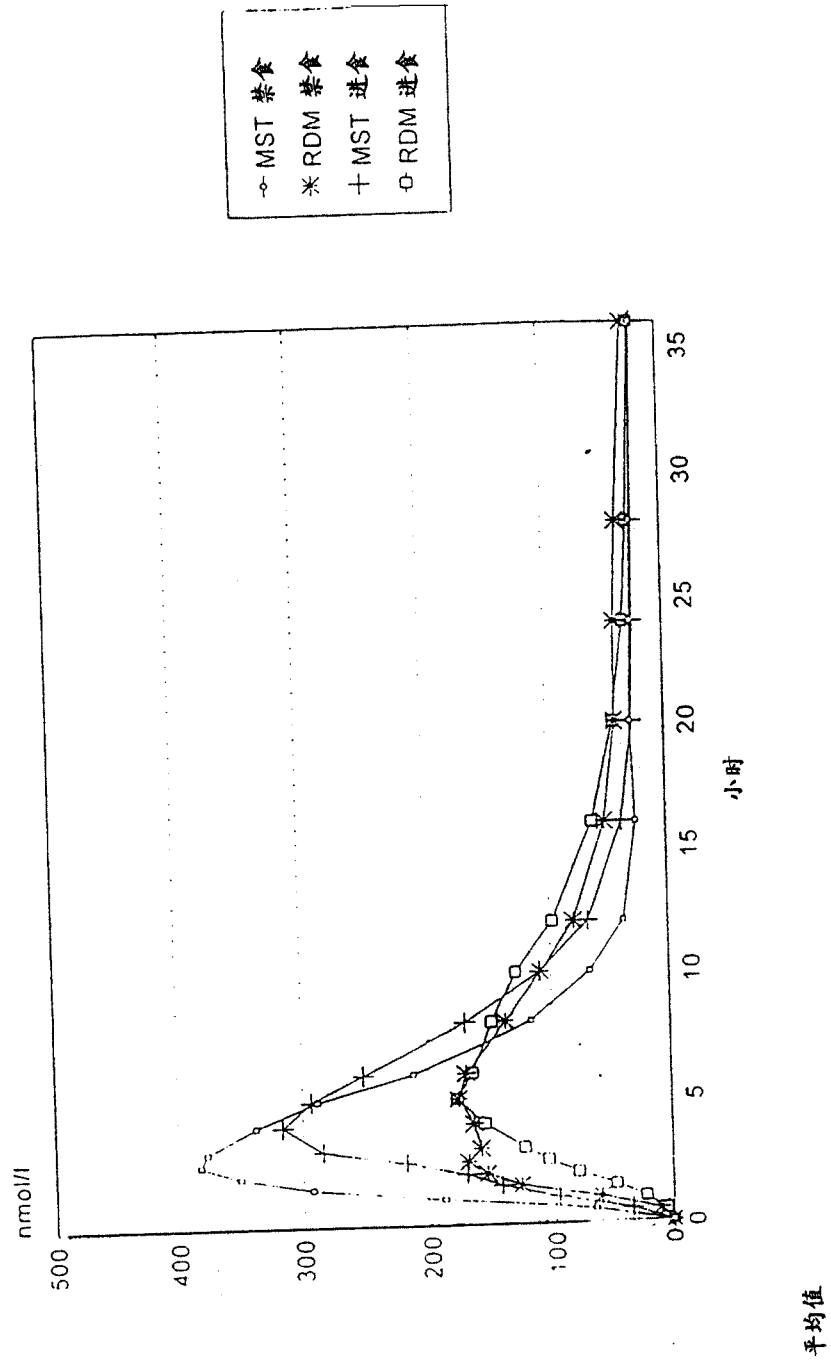


图. 22

吗啡-3-葡萄糖醛酸血浆浓度
PDMO-013

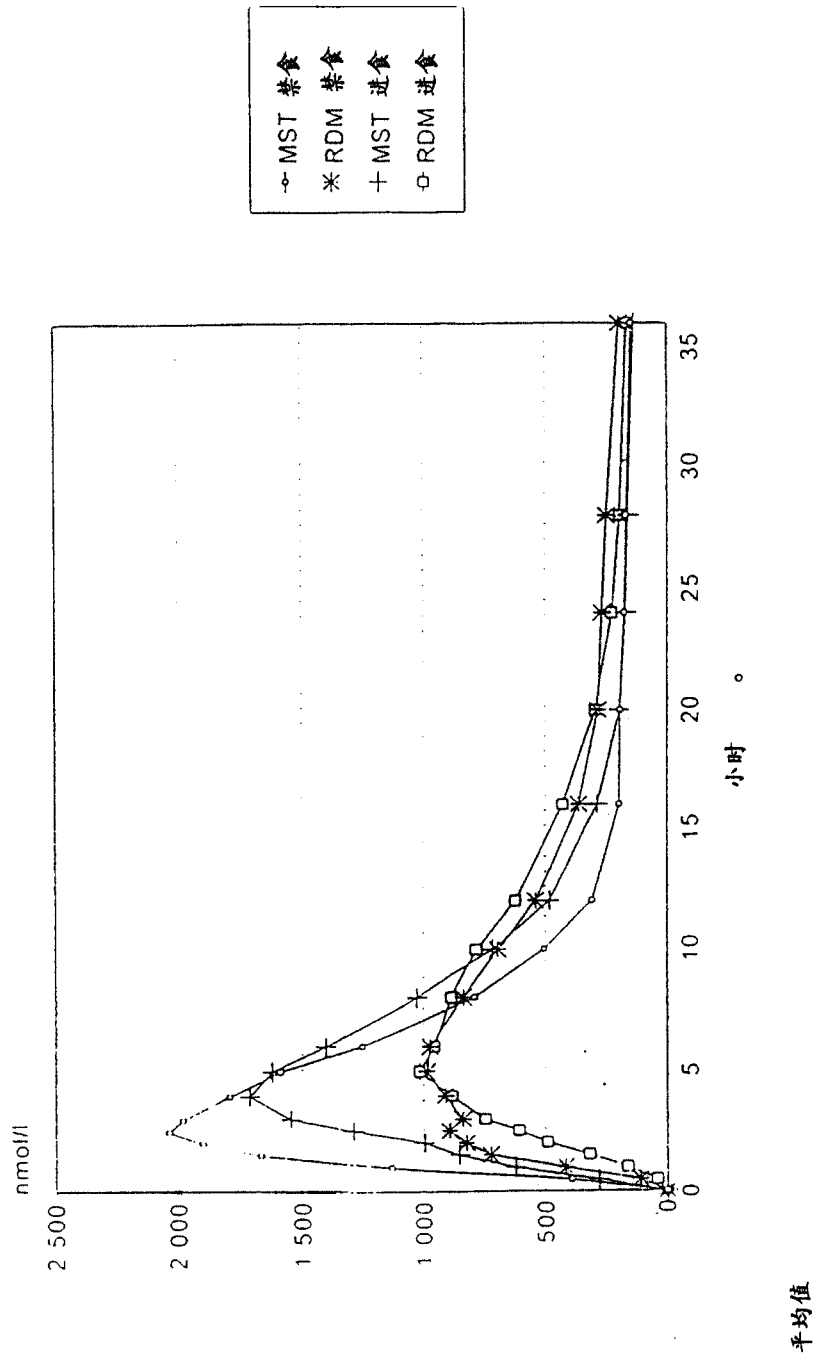
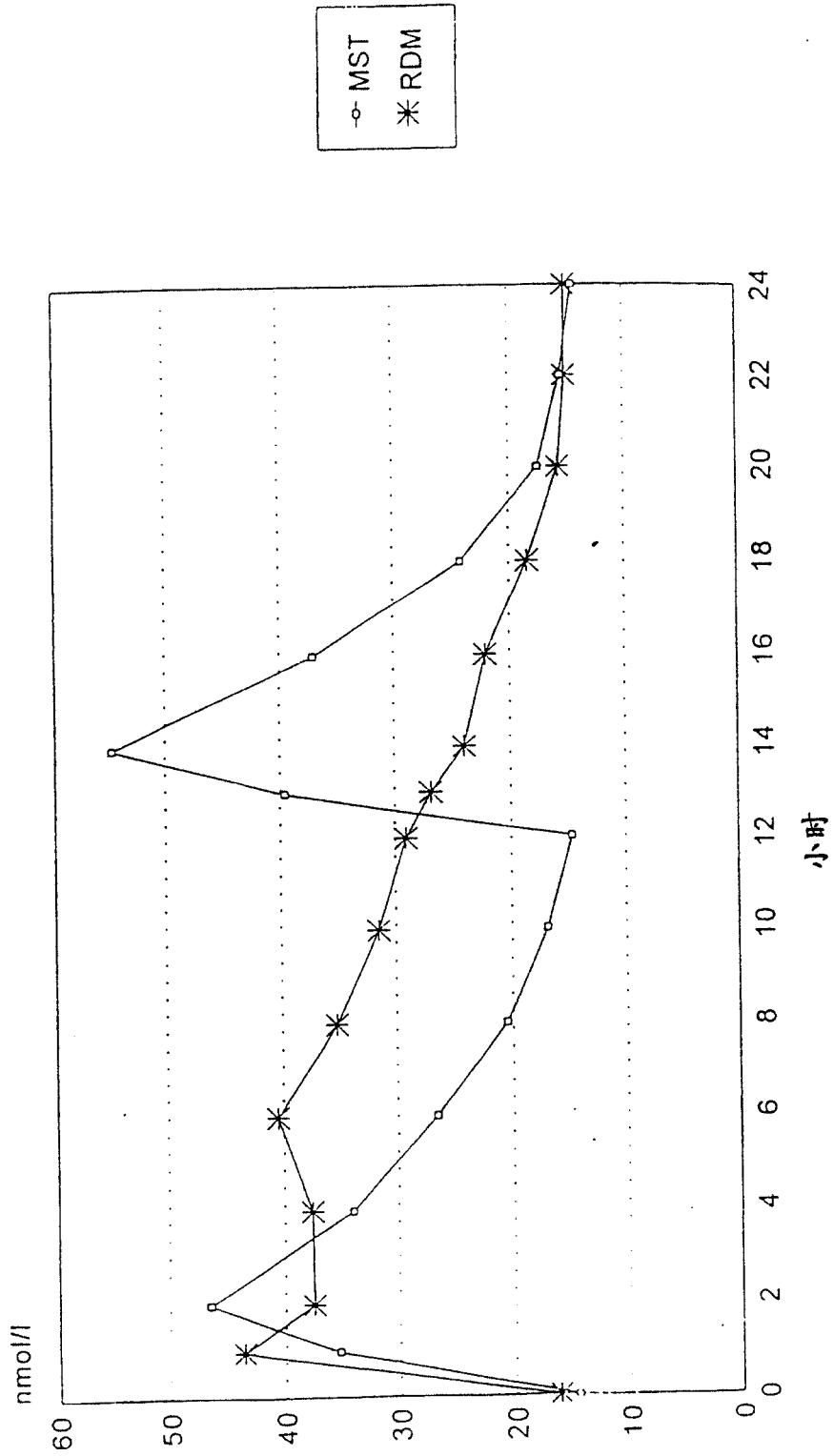


图. 23

吗啡血浆浓度
PDMO-018 (n=16)



平均值

图. 24

慢性疼痛病人中有效性和安全性研究
每日一次 Repro-Dose®与每日二次的 MST Continus®比较

后三天(NRS)的平均疼痛强度(PI)
意向治疗组

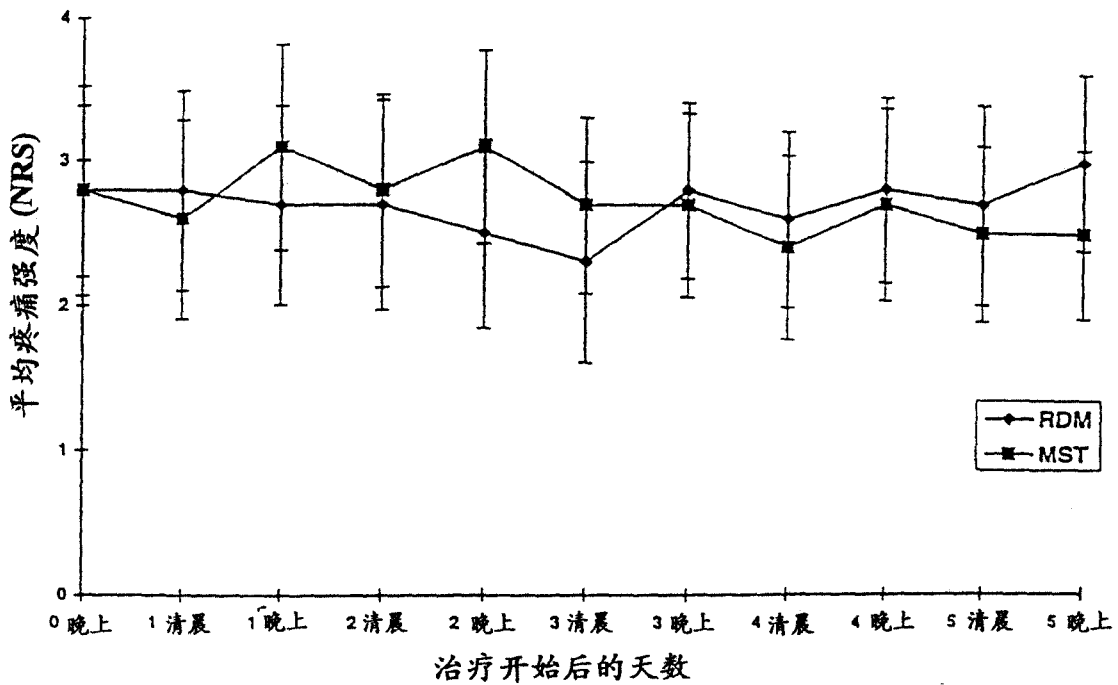


图. 25

效果评价, 病人治疗首选
意向治疗组

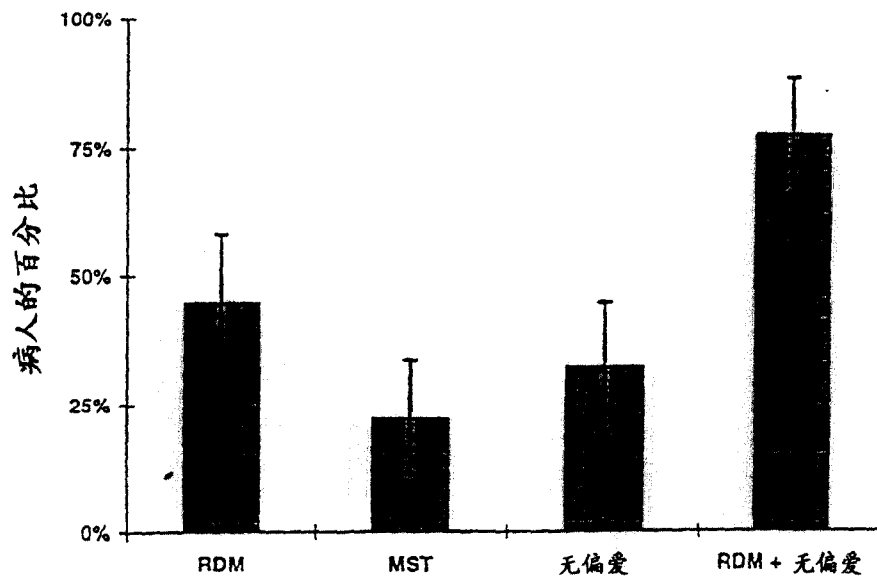


图. 26