

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/20



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 45/06 A61K 31/485
//(A61K31/485,31:485)

[21] 申请号 02809737.8

[43] 公开日 2005年3月9日

[11] 公开号 CN 1592609A

[22] 申请日 2002.5.10 [21] 申请号 02809737.8

[30] 优先权

[32] 2001.5.11 [33] US [31] 60/290,438

[86] 国际申请 PCT/US2002/015021 2002.5.10

[87] 国际公布 WO2002/092059 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.11

[71] 申请人 恩德制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 郭怀翊 曾娅娣

M·霍华德-斯巴克斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 8 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 抗滥用阿片样物质剂型

[57] 摘要

本发明涉及包括阿片样物质激动剂和一种或多种阿片样物质拮抗剂的药物剂型，阿片样物质拮抗剂含在与阿片样物质激动剂分开的基质中。阿片样物质拮抗剂的分离基质实现了阿片样物质和阿片样物质拮抗剂的独立释放速率。当口服片剂时，拮抗剂可缓慢被释放或完全被包含。粉粹片剂可使拮抗剂完全释放，阻止滥用。阻止滥用拮抗剂可以是阿片样物质拮抗剂，刺激剂，其它合适的拮抗剂，或其联合。本发明也可变化释放阿片样物质和拮抗剂。

ISSN 1008-4274

1. 一种抗滥用口服药物剂型，含有：
含有第一阿片样物质拮抗剂的第一基质；
含有阿片样物质激动剂的第二基质；
含有第二阿片样物质拮抗剂的包衣；
其中，当完整时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，所述的片剂适合在第一个小时内释放至少约 30% 的全部阿片样物质拮抗剂。
2. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中当该片剂适合释放时，在被粉碎时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，在第一个小时内释放至少约 75% 的全部阿片样物质拮抗剂。
3. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中该第二阿片样物质拮抗剂不同于所述的第一阿片样物质拮抗剂。
4. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一和第二阿片样物质拮抗剂相同。
5. 权利要求 3 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一阿片样物质拮抗剂是纳曲酮且该第二阿片样物质拮抗剂是纳络酮。
6. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中该片剂适合在第一个小时内释放至少约 50% 的全部拮抗剂。
7. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一基质分散在所述的第二基质中。

8. 权利要求 7 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一基质被包衣以防止该第一阿片样物质拮抗剂的释放。

9. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中该阿片样物质激动剂选自可待因、二氢可待因、氢可酮、二氢吗啡酮、羟甲左吗喃、度冷丁、丁丙诺啡、芬太尼、芬太尼衍生物、二苯哌己酮、海洛因、曲马多、埃托啡、二氢埃托啡、布托菲诺、美沙酮、吗啡、和丙氧芬以及它们的药学可接受盐。

10. 权利要求 9 的抗滥用口服药物剂型，其中该阿片样物质激动剂选自羟考酮、羟氢吗啡酮或吗啡。

11. 权利要求 10 的抗滥用口服药物剂型，其中至少一种所述阿片样物质拮抗剂选自纳络酮或纳曲酮。

12. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中所述的包衣包括附加的阿片样物质拮抗剂。

13. 权利要求 1 的抗滥用口服药物剂型，其中当完整时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，该片剂适合在第一个小时内释放至少约 30% 的全部阿片样物质拮抗剂，并且在 12 小时内不超过约 75%。

14. 一种抗滥用口服药物剂型含有：

含有第一阿片样物质拮抗剂的第一基质；

含有阿片样物质激动剂的第二基质；

含有第二阿片样物质拮抗剂的第三基质；

其中，当完整时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用

0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，所述的片剂适合在第一个小时内释放至少约 30% 的全部阿片样物质拮抗剂。

15. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一基质分散在该第二基质内。

16. 权利要求 15 的抗滥用药物剂型，其中该第一基质被包衣以防止该第一阿片样物质拮抗剂的释放。

17. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型，其中当该片剂适合释放时，在被粉碎时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，该片剂适合在第一个小时内释放至少约 75% 的全部阿片样物质拮抗剂。

18. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一和第二阿片样物质拮抗剂相同。

19. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一阿片样物质拮抗剂是纳曲酮且该第二阿片样物质拮抗剂是纳络酮。

20. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型，其中该阿片样物质激动剂选自羟考酮、羟氢吗啡酮或吗啡。

21. 权利要求 20 的抗滥用口服药物剂型，其中至少一种所述阿片样物质拮抗剂选自纳络酮或纳曲酮。

22. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣含有附加的阿片样物质拮抗剂。

23. 权利要求 14 的抗滥用口服药物剂型, 其中当完整时, 基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用, 该片剂适合在第一个小时内释放至少约 30% 的全部阿片样物质拮抗剂, 并且在 12 小时内不超过约 75%。

24. 一种抗滥用口服药物剂型含有:

含有第一阿片样物质拮抗剂的第一基质;

含有阿片样物质激动剂的第二基质;

含有第二阿片样物质拮抗剂的包衣;

其中, 当完整时, 基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用, 所述的片剂适合在第一个小时内释放至少约 0.3mg 的第二阿片样物质拮抗剂。

25. 权利要求 24 的抗滥用口服药物剂型, 其中当该片剂适合释放时, 在被粉碎时, 基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用, 该片剂适合在第一个小时内释放至少约 75% 的全部阿片样物质拮抗剂。

26. 权利要求 24 的抗滥用口服药物剂型, 其中该第一和第二阿片样物质拮抗剂相同。

27. 权利要求 24 的抗滥用口服药物剂型, 其中该阿片样物质激动剂选自羟考酮、羟氢吗啡酮或吗啡。

28. 权利要求 24 的抗滥用口服药物剂型, 其中至少一种的所述阿片样物质拮抗剂选自纳络酮或纳曲酮。

29. 权利要求 24 的抗滥用口服药物剂型, 其中该包衣含有附加的阿片样物质拮抗剂。

30. 权利要求 26 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣含有附加的阿片样物质拮抗剂。

31. 一种抗滥用口服药物剂型含有：

含有第一阿片样物质拮抗剂的第一基质；

含有阿片样物质激动剂的第二基质；

含有第二阿片样物质拮抗剂的第三基质；

其中，当完整时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，所述的片剂适合在第一个小时内释放至少约 0.3mg 的第二阿片样物质拮抗剂。

32. 权利要求 31 的抗滥用口服药物剂型，其中当该片剂适合释放时，在被粉碎时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，该片剂适合在第一个小时内释放至少约 75% 的全部阿片样物质拮抗剂。

33. 权利要求 31 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一和第二阿片样物质拮抗剂相同。

34. 权利要求 31 的抗滥用口服药物剂型，其中该阿片样物质激动剂选自可待因、二氢可待因、氢可酮、二氢吗啡酮、羟甲左吗喃、度冷丁、丁丙诺啡、芬太尼、芬太尼衍生物、二苯哌己酮、海洛因、曲马多、埃托啡、二氢埃托啡、布托菲诺、美沙酮、吗啡和丙氧芬以及它们的药学可接受盐。

35. 权利要求 34 的抗滥用口服药物剂型，其中该阿片样物质激动剂选自羟考酮、羟氢吗啡酮或吗啡。

36. 权利要求 31 的抗滥用口服药物剂型，其中至少一种所述阿片样物质拮抗剂选自纳络酮、纳曲酮、烯丙吗啡、环丙羟丙吗啡、烯丙左吗啡、镇痛新、间唑辛、环唑辛、乙唑辛、N-环丙基甲基-7,8-二氢-14-羟基去甲吗啡，或 21-环丙基 z, -(1-羟基-1-甲基乙基)-6,14-内-桥亚乙基-四氢去甲蒂巴因（或 diphenorphone）。

37. 权利要求 31 的抗滥用口服药物剂型，其中至少一种所述阿片样物质拮抗剂选自纳络酮或纳曲酮。

38. 权利要求 31 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣含有附加的阿片样物质拮抗剂。

39. 权利要求 33 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣含有附加的阿片样物质拮抗剂。

40. 一种含有阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂的抗滥用口服药物剂型，其中，当完整时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，所述的片剂适合在第一个小时内释放至少约 30% 的全部阿片样物质拮抗剂，并且在 12 小时内不超过约 75%。

41. 权利要求 40 的抗滥用口服药物剂型，其中当完整时该片剂适合在第一个小时内释放至少约 40% 的全部阿片样物质拮抗剂，并且在 12 小时内不超过 65%。

42. 权利要求 40 的抗滥用口服药物剂型，其中当该片剂适合释放时，在被粉碎时，基于用 USP XXIV 装置 I、篮式法在 100rpm 下用 0.1N HCl 作为溶解介质在 37.5°C 下的溶出作用，该片剂适合在第一个小时内释放至少约 75% 的全部阿片样物质拮抗剂。

43. 权利要求 40 的抗滥用口服药物剂型，其中该片剂含有两种阿片样物质拮抗剂。

44. 权利要求 40 的抗滥用口服药物剂型，其中该阿片样物质激动剂选自羟考酮、羟氢吗啡酮或吗啡。

45. 权利要求 43 的抗滥用口服药物剂型，其中至少一种该阿片样物质拮抗剂选自纳络酮或纳曲酮。

46. 一种含有包括第一阿片样物质拮抗剂的第一基质、包括阿片样物质激动剂的第二基质和包括第二阿片样物质拮抗剂的包衣的抗滥用口服药物剂型。

47. 权利要求 46 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一和第二阿片样物质相同。

48. 权利要求 46 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣包括两种不同的阿片样物质拮抗剂。

49. 权利要求 47 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣包括两种不同的阿片样物质拮抗剂。

50. 权利要求 48 的抗滥用口服药物剂型，其中该拮抗剂选自纳络酮、纳曲酮、烯丙吗啡、环丙羟丙吗啡、烯丙左吗啡、镇痛新、间唑辛、环唑辛、乙唑辛、N-环丙基甲基-7,8-二氢-14-羟基去甲吗啡，或 21-环丙基 N, -(1-羟基-1-甲基乙基)-6,14-内-桥亚乙基-四氢去甲蒂巴因（或 diphenorphone）。

51. 权利要求 50 的抗滥用口服药物剂型，其中该拮抗剂是纳络酮和纳曲酮。

52. 一种含有包括第一阿片样物质拮抗剂的第一基质、包括阿片样物质激动剂的第二基质和包括第二阿片样物质拮抗剂的第三基质的抗滥用口服药物剂型。

53. 权利要求 52 的抗滥用口服药物剂型，其中该第一和第二阿片样物质相同。

54. 权利要求 52 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣包括两种不同的阿片样物质拮抗剂。

55. 权利要求 53 的抗滥用口服药物剂型，其中该包衣包括两种不同的阿片样物质拮抗剂。

56. 权利要求 54 的抗滥用口服药物剂型，其中该拮抗剂选自纳络酮、纳曲酮、烯丙吗啡、环丙羟丙吗啡、烯丙左吗啡、镇痛新、间唑辛、环唑辛、乙唑辛、N-环丙基甲基-7,8-二氢-14-羟基去甲吗啡，或 21-环丙基 z, -(1-羟基-1-甲基乙基)-6,14-内-桥亚乙基-四氢去甲蒂巴因（或 diphenorphine）。

57. 权利要求 56 的抗滥用口服药物剂型，其中该拮抗剂是纳络酮和纳曲酮。

抗滥用阿片样物质剂型

发明领域

本发明涉及抗滥用阿片样物质组合物。

相关的技术背景

吗啡，一种阿片样物质，已经成为非常有效的镇痛化合物使用了许多年。而多年来人们也了解其成为滥用靶向的潜在性。吗啡和其他阿片样物质和衍生物在药物工业中用作麻醉性镇痛药、安眠药、镇静药、抗腹泻药和镇咳药。最经常地，将它们用作强效镇痛药。公知阿片样物质具有成瘾作用。尽管存在成瘾和滥用的潜在性，但阿片样物质由于其优异、有效的镇痛性质而被广泛使用。所述阿片样物质包括可待因、二氢可待因、氢可酮、二氢吗啡酮、羟甲左吗喃、度冷丁、丁丙诺啡、芬太尼、芬太尼衍生物、二苯哌己酮、海洛因、曲马多、埃托啡、二氢埃托啡、布托菲诺、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟氢吗啡酮，和丙氧芬。过去，阿片样物质的滥用一般局限于在非法实验室中制造的违法药品。药用阿片样物质的滥用相当有限。因此，过去药用阿片样物质的制造者的行为对阿片样物质的非法滥用很少或没有影响。

然而，目前趋势有所改变。药用阿片样物质的滥用已经增多。长效释放阿片样物质剂型的情况中尤为确凿。长效释放阿片样物质剂型减少给药次数。所以，各种片剂必须含有数片即时释放片剂中所含的阿片样物质的量。由此造成含有极大增加量的阿片样物质剂型的生产。一片长效释放片剂可以给潜在瘾君子提供比低剂量、即时释放剂型更多的阿片样物质。从控释片剂给瘾君子带来比从即时释放片剂那里更强或者更高的欣快感。由此使瘾君子更加希望获得这样的片剂。

以往对于口服给药的抗滥用阿片样物质组合物的尝试包括具有重要口服活性并且在注射给药时具有活性的阿片样物质，与口服不如注射有效的阿片样物质拮抗剂联合。这有助于预防滥用，包括粉碎和溶

剂组合物随后注射。许多处方阿片样物质镇痛药物组合物是设计为口服给药的片剂。所以具有极低口服生物利用度的阿片样物质拮抗剂在以非肠道有效量口服摄取时没有作用。因此，当片剂按照意愿摄取时所述的拮抗剂没有作用，但如果片剂经非肠道滥用时却具有大大增强的作用。

所述的阿片样物质拮抗剂在直接进入血液时具有非常高的效应。所以，通过粉碎片剂、将其溶解，并且注射或吸入（鼻内给药）来滥用阿片样物质，将使拮抗剂产生其完全作用，尤其是阻断阿片样物质受体，阻止滥用者享受阿片样物质效果，并且诱发阿片样物质依赖性个体中的戒断。

此外，过去，片剂相对低剂量，并且含有比现在使用的长效释放片剂更低水平的阿片样物质，而且滥用者需要更多的片剂。所以，口服滥用较为困难且不常见。随着长效释放阿片样物质组合物的口服滥用的增多，应当开发使口服滥用更加困难、不为人希望且使滥用者憎恶的片剂。一篇描述解决阿片样物质控释的滥用问题的专利申请是 Euroceltique, S.A. 的 PCT 专利申请公报 WO 01/58451。该公报讨论了具有可释放形式的阿片样物质激动剂，和在剂型完整给药时基本上不释放的整合阿片样物质拮抗剂的耐损口服阿片样物质激动剂制剂。由该剂型在破损后释放出的阿片样物质拮抗剂的量与由完整剂型释放出的该拮抗剂的量的比例为 4:1 或更高。然而，这可能有助于阻止滥用者粉碎片剂，但仍然需要抗滥用阿片样物质制剂。本发明设计这样的片剂。

发明概述

本发明涉及在一片中含有阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂的控释药物剂型。该拮抗剂同时为即时和控释形式。一部分的拮抗剂可以存在于激动剂的同一基质内和与激动剂分开的基质内。

本发明还涉及一种控释药物剂型，其中在一种基质内含有阿片样物质激动剂并且在独立于该阿片样物质激动剂基质的基质和片剂的包衣

内含有阿片样物质拮抗剂。拮抗剂的单独基质允许非依赖性释放速率来获得阿片样物质激动剂和拮抗剂，而当所述片剂被摄取时包衣或即时释放层内的拮抗剂能够立刻释放一些拮抗剂。拮抗剂可以非常缓慢地释放，或者当经口服摄取片剂时可以部分含存，并且部分释放。粉碎判决造成阿片样物质拮抗剂的完全释放，防止或阻碍滥用。此外，由于不是所有的阿片样物质拮抗剂都被整合，所以溶解该片剂也将释放出足够的阿片样物质拮抗剂来阻碍非肠道滥用。然而，正常给药应不释放足够拮抗剂来影响激动剂的整体性质。

优选实施方式的详述

本发明基于某些物质在经口服或非肠道滥用阿片样物质时所不希望的原理。阿片样物质拮抗剂无论如何给药都可以阻断反应，但一些在经非肠道给药时比经口服给药时更有效。所以，如果蓄意滥用者将任何足够量的拮抗剂与阿片样物质一起引入，该拮抗剂可以阻断预期的欣快效果并可以诱发戒断，这取决于所给的剂量。如果将所述的拮抗剂引入到药物片剂中，一旦滥用者判断该片剂无法产生欣快效果，并且可能诱发戒断，滥用者可能停止滥用该片剂，因为它无助于他们达到其获得欣快效果的目的。如果该片剂在成瘾者中诱发戒断，成瘾者将回避这种片剂，因为戒断的诱发是一种特别烦扰的事情。阿片样物质成瘾者的被诱发的戒断本身存在症状包括恶心、呕吐、冷汗、寒战、焦虑、妄想狂、疼痛、抽筋、肌肉痉挛，和物质的其他不适症状。诱发戒断的片剂是成瘾者所不希望的。所以，此类片剂或其他剂型的生产将克服滥用。显然，同时，所述的片剂必须对于摄取该片剂或其他剂型的患者来说有效产生其治疗镇痛作用。虽然在此参考“片剂”，所属领域技术人员将认识到本发明可以等同地应用于胶囊或其他剂型。

本发明的片剂是口服给药的镇痛阿片样物质药物剂型。该剂型，以某些方式，类似于那些已经生产和应用于缓解个体中的轻度至严重疼痛的剂型。通常，目前上市的片剂用来缓解癌症患者和其他经历严重疼痛的患者中的疼痛。然而，本发明的片剂由于其阻止滥用的机理而

不同于现有技术的片剂。所述的拮抗剂可以存在于提供低释放速率的基质中，或者存在于当经口服摄取该片剂时非常少地或不释放药物的基质内。因此该拮抗剂被螯合。加入附加拮抗剂来与阿片样物质即时释放。附加拮抗剂可以与第一拮抗剂相同或不同。

现有技术的片剂的一个问题在于，小心溶解片剂无需粉碎（例如将片剂置于水中过夜）将可以提取出没有拮抗剂的阿片样物质，由此允许滥用，该问题甚至存在于含螯合拮抗剂的那些片剂中。成瘾者令人惊奇地处心积虑地来设计滥用的方法。所以，应当关闭这样的滥用途径。

所以，本发明包括阿片样物质激动剂和两种不同部分的阿片样物质拮抗剂。第一基质含有阿片样物质拮抗剂并且或者是控释基质，或以能够螯合和减慢或防止拮抗剂完全释放的方式制备。第一基质可以是微粒的形式，均匀分散在整个第二基质中，或者可以采取另一形式。第二基质一般构成片剂的主体并且含有阿片样物质激动剂。第二基质是预期类型片剂的标准基质（或者是长效片剂的控释，或者普通（4小时）片剂的即时释放）。当第一基质是另一种形式时，例如，它可以形成片剂的固体核且第二基质包围在其四周，或者可以在多层片中形成一个层。当第一基质是小颗粒的形式时，或者它形成片剂的核芯时，包衣可以用来减慢阿片样物质拮抗剂从第一基质的释放。在其他情况中，重要的是粉碎该片剂将释放出第一基质中的阿片样物质，但是无法缓慢溶解片剂（当患者摄取片剂时出现）。其他拮抗剂是以即时释放形式提供以防止片剂被小心溶解和滥用。

如上所述，片剂包括第二剂量的阿片样物质拮抗剂。具体而言，所述的片剂包括即时释放形式的拮抗剂。这种拮抗剂在患者摄取该片剂时释放。优选地，这种拮抗剂以低水平引入片剂，由此当以常规方式摄取该片剂时将不会拮抗阿片样物质的镇痛性质。然而，如果滥用者将该片剂缓慢溶解并将得到的上清液经非肠道给药时，该拮抗剂将拮抗阿片样物质并可以诱发依赖性个体的戒断。这种处理阻止了片剂的小心溶解和滥用。即时释放拮抗剂可以含在包衣中或者含在独立的即

时释放基质层中。即时释放形式中使用的拮抗剂可以是任何适度的拮抗剂，包括纳络酮、纳曲酮、烯丙吗啡、环丙羟丙吗啡、烯丙左吗啡、镇痛新、间唑辛、环唑辛、乙唑辛、N-环丙基甲基-7,8-二氢-14-羟基去甲吗啡，或21-环丙基z，-(1-羟基-1-甲基乙基)-6,14-内-桥亚乙基(ethano)-四氢去甲蒂巴因(或diphenorphine)。

在一个优选实施方式中，在第一基质中使用了一种不同于在第三基质或包衣中的阿片样物质拮抗剂。具体而言，优选在第三基质或包衣中使用纳络酮。纳络酮具有非常高的口服：非肠道比。当经口服给药时纳络酮表现出极其低的生物利用度，而当经非肠道给药时表现出高生物利用度和有效性。所以，在第三基质或包衣中含有纳络酮将允许患者使用片剂来经口服接受纳络酮。因其低生物利用度，纳络酮对患者具有很小或没有作用。然而，滥用者缓慢溶解该片剂并将得到的溶液经非肠道给药，纳络酮将具有完全拮抗活性。在此使用的术语“非肠道”是指包括任何阿片样物质不是经消化道吸收的给药。这包括，不限于，静脉内、舌下和鼻内给药。

在这种实施方式中，在第一基质中优选使用阿片样物质拮抗剂而不是纳络酮。第一基质优选的拮抗剂包括纳曲酮、nalmefene、烯丙左吗啡、环唑辛，或其混合物。当经口服给药时这些拮抗剂表现出良好的拮抗作用。因此，所述的拮抗剂将对咀嚼或粉碎片剂并经口服给药的滥用者产生不期望的影响。或者，可以含有附加纳络酮来克服低口服生物利用度，但如果经非肠道给药将导致意外增高的作用。

所述的第三基质应当含有足够的拮抗剂来防止滥用。这个量可以随片剂强度而改变，但一般地，片剂的第三基质中应当使用至少约0.2mg，优选至少约1mg。更优选至少2mg，首选至少约10mg的拮抗剂。第三基质应当含有足够的拮抗剂来预防非肠道滥用，但不足以对口服使用者产生影响。

首先，整合，含有本发明片剂中的拮抗剂的基质总体上防止了在正常环境下拮抗剂的释放(例如当经口服摄取完整片剂时)。所以，所述的片剂可以负载足够剂量的拮抗剂，尽管降低了拮抗剂的口服效价，

当片剂被粉碎或咀嚼并经口服摄取，拮抗剂的剂量应足以防止欣快阿片样效应并且还可以诱发戒断。所以，本发明的片剂还将防止口服给药控释片剂的口服滥用，这种滥用变得更加普遍。对于口服滥用，滥用者咀嚼或粉碎控释阿片样物质片剂以将片剂转化为即时释放从而获得欣快或高兴。在这种情况下，如果片剂被溶解和注射，阿片样物质拮抗剂将防止滥用者获得欣快高潮并且还可以在阿片样物质依赖个体中诱发戒断，由此阻止滥用。所以本发明的片剂将预防通过以任何不同形式的片剂给药的滥用，无论是粉碎或溶解，并且无论是吞咽、喷吸或注射。此外，这种片剂与其他抗滥用药物或体系相容。

本发明的片剂可以与宽范围的阿片样物质一起使用。具体而言，本发明的片剂首选与具有高滥用潜在性的阿片样物质一起使用。本发明所用的阿片样物质激动剂可以是任何一般用作镇痛剂的激动剂，包括但不限于可待因、二氢可待因、氢可酮、二氢吗啡酮、羟甲左吗喃、度冷丁、丁丙诺啡、芬太尼、芬太尼衍生物、二苯哌己酮、海洛因、曲马多、埃托啡、二氢埃托啡、布托菲诺、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟氢吗啡酮，和丙氧芬以及它们的药学可接受盐。具体地，任何在口服片剂形式中成瘾的阿片样物质均是本发明的靶向。特别是，控释羟考酮目前是滥用的靶向并因此成为本发明采用的良好候选物。然而，虽然控释片剂目前成为一个特殊问题，但本发明的片剂可以用于即时释放片剂以及控释形式的片剂。

在本发明的片剂中，阿片样物质拮抗剂含在与阿片样物质激动剂分开的基质中。该独立基质可以以许多不同的方式形成。一种适当的构型是均匀控释基质并且阿片样物质拮抗剂粉碎在其中。控释基质配制且制粒成为极小的颗粒。这些颗粒随后掺混在片剂的主基质中。以这种方式，拮抗剂含在构成整个片剂的组成部分的独立控释基质内。所述的颗粒还可以被包衣以进一步在掺混到片剂中之前整合拮抗剂。在消化时，与（基质可以/可以不溶解）阿片样物质激动剂一起，应溶解出阿片样物质拮抗剂的低的、口服无效剂量。这种溶解足以释放阿片样物质激动剂和少量释放或非释放基质中含有口服有效剂量的阿片样

物质拮抗剂的颗粒。含拮抗剂颗粒随后穿过并排出机体，仅仅释放出少量的治疗无效量的阿片样物质拮抗剂，或者完全不释放。

本发明片剂的片剂的另一种可能构型是将阿片样物质拮抗剂掺混在即时释放基质中。该基质可以随后制粒并用非释放包衣（例如丙烯酸聚合物）涂层。所述的颗粒随后掺混在即时释放或控释阿片样物质片剂中。该片剂进而用拮抗剂包衣。在给药时，所述的片剂以预定速率释放拮抗剂和阿片样物质，但包衣颗粒不释放拮抗剂。合适地，所述的颗粒穿过消化道并从患者中消除。以这种方式，包衣颗粒发挥赋形剂的作用并且，在正常情况下，没有药理学作用。任何适当的控释或即时释放基质可以用来整合阿片样物质拮抗剂，只要一起使用适当的非释放包衣并且基质与药物相容。

或者，利用即时释放基质可以生成低释放速率颗粒并用低释放速率包衣包围生成的颗粒，虽然本发明的说明书在一个实施方式中描述了“非释放”基质，但在说明“非释放”处可以发生阿片样物质拮抗剂的某种渗漏。这是可接受的，只要释放速率非常低（低于产生显著药理学作用所必需的速率）。当拮抗剂具有高口服生物利用度并且如果片剂释放时可以影响治疗作用时特别重要。所以，在此使用的“非释放”的定义，应当包括任何在正常的口服给药条件下减少释放的基质，显然。在此所述的“非释放”基质无一用于完全包封阿片样物质拮抗剂或其他药物，从而防止片剂被粉碎或注射时释放。此外，适当的非释放包衣可以利用若干已知包衣共同形成在含阿片样物质拮抗剂的粒状基质上。例如，含激动剂颗粒可以被只能够在 pH 小于 5（或 3）释放材料的包衣覆盖，其随后被只能够在 pH 大于 5（或 7 或 9）释放材料的包衣覆盖。通过这种方式，当该片剂被摄取，外包衣防止激动剂的释放同时颗粒残留在胃中，并且一旦该片剂穿过胃进入肠道内包衣防止材料的释放，其中 pH 升高到足以溶解外包衣。所属领域技术人员能够配制适合本发明片剂的适当基质。

所述片剂中的拮抗剂的用量将随着阿片样物质激动剂的用量（即随着片剂强度）而变化，拮抗剂的治疗剂量，和给药途径被阻断。在注

射或鼻内给药的情况中，只需要约 0.2-0.4mg 纳络酮来防止滥用。然而，由于纳络酮在口服摄取时效价降低，所以当用纳络酮作为螯合拮抗剂时需要非常大的量来防止口服滥用。因此，应当每片至少约 0.1mg，优选至少 1.0mg，更优选至少约 5.0mg，和首选至少约 20mg 来防止口服滥用。可以使用少量的具有较高口服生物利用度的拮抗剂。每片中纳络酮的量将随着片剂强度变化，因为片剂中的大量阿片样物质可能需要较大量的拮抗剂来抗衡，而且还由于，利用更高强度的片剂，滥用者可以将片剂分为若干小剂量，并且特别希望能够保证各剂中具有足够的拮抗剂来预防滥用。所以，160mg 的羟考酮片应当含有比 10 或 20mg 羟考酮片更多的阿片样物质拮抗剂。阿片样物质：阿片样物质拮抗剂的比例可以在 1: 3 至 2: 1 之间变化，因为纳络酮用在低释放速率基质中，或者用在非释放基质中，允许大量的纳络酮掺混在片剂内。由此，片剂应在非释放骨架中掺混 100mg 或更多纳络酮。

关于阿片样物质拮抗剂，上面描述了纳络酮，但本发明包括使用任何适当的已知阿片样物质拮抗剂，包括，但不限于：纳络酮、纳曲酮、烯丙吗啡、环丙羟丙吗啡、烯丙左吗啡、镇痛新、间唑辛、环唑辛、乙唑辛、N-环丙基甲基-7,8-二氢-14-羟基去甲吗啡，或 21-环丙基 z, -(1-羟基-1-甲基乙基)-6,14-内-桥亚乙基(ethano)-四氢去甲蒂巴因(或 diphenorphone)及其药学可接受酸加成盐。优选地，所述的拮抗剂是类似于纳络酮的一种，当经注射给药时具有比经口服给药更高的有效性。

在本发明的另一实施方式中，阿片样物质拮抗剂没有被包封且粉碎在片剂整体内，但含在片剂的中心并被控释基质包围。外围的基质含有阿片样物质激动剂。当片剂被整个吞咽时，外长基质以受控速率释放阿片样物质。或者，可以用附加层进一步控制阿片样物质的释放。例如，最外层可以释放大剂量的阿片样物质，来提供速效镇痛，随后缓慢释放产生持续的镇痛足以。所述的多层释放阿片样物质激动剂和阿片样物质拮抗剂。例如，片剂分层来产生阿片样物质的缓慢释放，随后快速大量释放拮抗剂，此后缓慢释放阿片样物质且进而快速大量

释放拮抗剂。通过这种方式，阿片样物质的缓慢释放将首先占据受体而拮抗剂的大量释放将无法达到充分量并且采取更快速机制，由此不影响阿片样物质的作用。如果片剂被粉碎，大团的拮抗剂将被释放，干扰激动剂的作用，阻止进一步滥用。

下列实施例举例说明本发明，不以任何方式限定本发明。

实施例 1

制剂 A: 10mg 羟考酮 HCl/20mg 纳络酮 HCl

纳络酮 NR 颗粒 A	
组分	含量/单位 (mg)
纳络酮 HCl	10.00
微晶纤维素	18.66
Eudragit RS30D	22.93
surelease	6.91
次总量	58.50
片剂 A - NR 层	
纳络酮 NR 颗粒 A	58.50
羟考酮 HCl	10.00
微晶纤维素	30.88
Eudragit RSPO	28.98
十二烷基硫酸钠	2.86
氢氧化镁	0.21
吡咯烷酮	5.36
Cab-O-Sil	1.43
硬脂酸	0.89
硬脂酸镁	0.89
纳络酮 IR 包衣	
纳络酮 HCl	10.00
Opadry 粉红	15.00
水	N/A
总量	165.00

方法:**纳络酮 NR 颗粒 A:**

1. 混和纳络酮和微晶纤维素。
2. 在流化床干燥器中将 Eudragit RS 30D (30% 混悬液) 喷雾在粉末时。在 60℃ 下干燥
3. 在流化床干燥器中将 Surrelease (15% 混悬液) 喷雾到颗粒上。在 60℃ 下干燥。

片剂 A

1. 将 NR 层的除硬脂酸和硬脂酸镁以外的所有赋形剂混和
2. 将硬脂酸和硬脂酸镁与颗粒混和
3. 压缩成片

即时释放纳络酮包衣

1. 溶解纳络酮 HCl 在 Opadry 粉红混悬液 (15%) 中
2. 喷雾到片剂 A

溶解

按照 USP XXIV 装置 II (浆式法) 以 75rpm 利用 0.1N HCl 作为溶解介质进行溶解。浴温设定在 37.5℃。HPLC 参数设定如下: 柱 - Inertsil ODS 3.50mm x 4.6mm, 3μm 粒度。流动相: 80% 30mM 己磺酸钠 pH 3.0+/- 1, 20% 乙腈。注射体积是 75μL。柱温度微 35℃, 流速设定在 1.0mL/分钟。波长设定在 225nm。运行时间为 5.5 分钟。

结果和讨论:

制剂 A		
片剂 A 未压碎		
时间	% 溶解的羟考酮	% 溶解的纳络酮
0	0.0	0.0
1	34.7	72.3
2	49.4	73.1
3	59.5	74.3
4	66.7	75.8
8	85.9	82.9
12	97.2	90.5

实施例 2

制剂 B: 10mg 羟考酮 HCl/10mg 纳络酮 HCl

纳络酮 NR 颗粒 B	
组分	含量/单位 (mg)
纳络酮 HCl	7.0
磷酸钙	52.0
Eudragit L30D-55	20.7
Eudragit RS30D	12.4
次总量	92.1
片剂 B-NR 层	
纳络酮 NR 颗粒 B	92.1
羟考酮 HCl	10.0
微晶纤维素	22.5
Eudragit RSPO	119.3
吡咯烷酮 29/32	13.3
Cab-O-Sil	5.3
硬脂酸镁	2.7
总量	265.0
片剂 B-IR 层	
纳络酮 HCl	3.0
微晶纤维素	58.1
吡咯烷酮 29/32	2.0
Cab-O-Sil	1.3
硬脂酸镁	0.7
总量	65.0
总片剂重量	330.0

方法:

纳络酮 NR 颗粒 B

1. 混和纳络酮和磷酸二钙。
2. 在流化床干燥器中将 Eudragit L30D-55 (30% 混悬液) 喷雾在粉末

时。在 60℃ 下干燥

3. 在流化床干燥器中将 Eudragit R30D (30% 混悬液) 喷雾到颗粒上。
在 60℃ 下干燥。

片剂 B - NR 层

1. 将 NR 层的除硬脂酸镁以外的所有赋形剂混和
2. 将硬脂酸镁与颗粒混和
3. 压缩成片

片剂 B - IR/NR 双层

1. 混和 IR 层除硬脂酸镁以外的所有赋形剂
2. 将硬脂酸镁加入到 IR 混合物内
3. 将即时释放层压缩到片剂 B - NR 层的顶层形成双层片剂
4. 在 80℃ 下固化片剂 12 小时

溶解:

通过 USP XXIV 装置 II (篮法) 以 100rpm 利用刺激胃液在 pH 1.2 下 (0.1N HCl 氯化钠) 在第一个小时中没有酶并且在 2-12 小时内 pH 6.8 下用刺激肠道液作为溶解介质进行溶解。浴温设定在 37.5℃。HPLC 参数设定如下: 柱 - Inertsil ODS 3.50mm x 4.6mm, 3μm 粒度。流动相: 80% 30mM 己磺酸钠 pH 3.0+/- 1, 20% 乙腈。注射体积是 75μL。柱温度微 35℃, 流速设定在 1.0mL/分钟。波长设定在 225nm。运行时间为 5.5 分钟。

制剂 B		
片剂 B 未压碎		
时间	% 溶解的羟考酮	% 溶解的纳络酮
0	0.0	0.0
1	33.4	49.7
2	48.6	60.7
3	57.7	67.3
4	63.9	72.0
8	78.9	83.2
10	82.9	86.2