(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111658624 A
(43)申请公布日 2020.09.15

(21)申请号 202010471359.2

(22)申请日 2014.02.28

(30)优先权数据
13/832694 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据
201480015698.2 2014.02.28

(71)申请人 强生消费者公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 D-Y.李 C.杰罗特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 黄登高

(51)Int.Cl.
A61K 31/137(2006.01)
A61K 47/58(2017.01)
A61K 9/50(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 31/167(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 11/14(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61P 31/16(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 11/02(2006.01)
A61P 11/10(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)

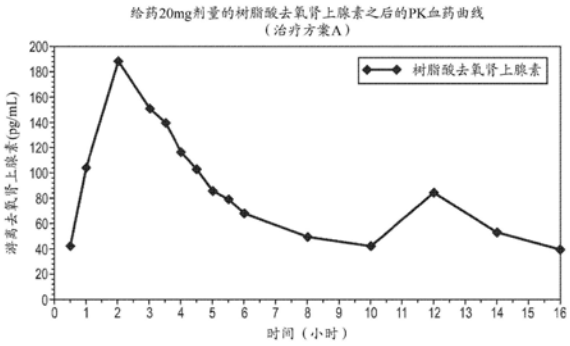
权利要求书2页 说明书25页 附图11页

(54)发明名称

树脂酸去氧肾上腺素颗粒

(57)摘要

本发明涉及树脂酸去氧肾上腺素颗粒。具体而言,本发明涉及包含去氧肾上腺素和聚苯乙烯磺酸钠的药物-树脂复合物在制备用于缓解鼻充血至少8小时的药物制剂中的用途;包含去氧肾上腺素和阳离子聚苯乙烯磺酸盐的药物-树脂复合物在制备用于治疗对其有需要的受检者的感冒、流行性感冒、过敏反应或非过敏性鼻炎症状的药物制剂中的用途;包含去氧肾上腺素和阳离子聚苯乙烯磺酸盐的药物-树脂复合物在制备用于保持去氧肾上腺素在受检者体内的持续的生物利用度的药物制剂中的用途。



CN 111658624 A

1.包含去氧肾上腺素和聚苯乙烯磺酸钠的药物-树脂复合物在制备用于缓解鼻充血至少8小时的药物制剂中的用途,其中所述聚苯乙烯磺酸钠在与所述去氧肾上腺素结合之前包括74μm至177μm的粒度,其中至少90%的颗粒具有74μm至177μm的粒度,其中所述药物-树脂复合物包覆有包衣,其中与被包覆的药物-树脂复合物相比包衣的量为35%重量,其中所述包衣由乙酸纤维素和羟丙基纤维素组成,其中按重量计,乙酸纤维素和羟丙基纤维素的量的比率是3:1乙酸纤维素:羟丙基纤维素。

2.包含去氧肾上腺素和聚苯乙烯磺酸钠的药物-树脂复合物在制备用于缓解鼻充血至少8小时的药物制剂中的用途,其中所述聚苯乙烯磺酸钠在与所述去氧肾上腺素结合之前包括74μm至177μm的粒度,其中至少90%的颗粒具有74μm至177μm的粒度,其中所述药物-树脂复合物包覆有包衣,其中与被包覆的药物-树脂复合物相比包衣的量为40%重量,其中所述包衣由乙酸纤维素和羟丙基纤维素组成,其中按重量计,乙酸纤维素和羟丙基纤维素的量的比率是3:1乙酸纤维素:羟丙基纤维素。

3.包含去氧肾上腺素和阳离子聚苯乙烯磺酸盐的药物-树脂复合物在制备用于治疗对其有需要的受检者的感冒、流行性感冒、过敏反应或非过敏性鼻炎症状的药物制剂中的用途,其中所述阳离子聚苯乙烯磺酸盐包括约74μm至约177μm的粒度,其中所述药物-树脂复合物包覆有包衣,其中与被包覆的药物-树脂复合物相比包衣的量为35%重量,其中所述包衣由乙酸纤维素和羟丙基纤维素组成,其中按重量计,乙酸纤维素和羟丙基纤维素的量的比率是3:1乙酸纤维素:羟丙基纤维素。

4.包含去氧肾上腺素和阳离子聚苯乙烯磺酸盐的药物-树脂复合物在制备用于治疗对其有需要的受检者的感冒、流行性感冒、过敏反应或非过敏性鼻炎症状的药物制剂中的用途,其中所述阳离子聚苯乙烯磺酸盐包括约74μm至约177μm的粒度,其中所述药物-树脂复合物包覆有包衣,其中与被包覆的药物-树脂复合物相比包衣的量为40%重量,其中所述包衣由乙酸纤维素和羟丙基纤维素组成,其中按重量计,乙酸纤维素和羟丙基纤维素的量的比率是3:1乙酸纤维素:羟丙基纤维素。

5.根据权利要求1或2所述的用途,其中每6、8、12、16、20或24小时施用所述药物制剂。

6.根据权利要求5所述的用途,其中每12小时施用所述药物制剂。

7.根据权利要求5所述的用途,其中每8小时施用所述药物制剂。

8.包含去氧肾上腺素和阳离子聚苯乙烯磺酸盐的药物-树脂复合物在制备用于保持去氧肾上腺素在受检者体内的持续的生物利用度的药物制剂中的用途,其中所述阳离子聚苯乙烯磺酸盐包括约74μm至约177μm的粒度,其中所述受检者血浆中的去氧肾上腺素的浓度在摄入之后约6、约8、约12、约16、约20或约24小时时为至少约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180或约200pg/mL,其中所述药物-树脂复合物包覆有包衣,其中与被包覆的药物-树脂复合物相比包衣的量为35%重量,其中所述包衣由乙酸纤维素和羟丙基纤维素组成,其中按重量计,乙酸纤维素和羟丙基纤维素的量的比率是3:1乙酸纤维素:羟丙基纤维素。

9.包含去氧肾上腺素和阳离子聚苯乙烯磺酸盐的药物-树脂复合物在制备用于保持去氧肾上腺素在受检者体内的持续的生物利用度的药物制剂中的用途,其中所述阳离子聚苯乙烯磺酸盐包括约74μm至约177μm的粒度,其中所述受检者血浆中的去氧肾上腺素的浓度在摄入之后约6、约8、约12、约16、约20或约24小时时为至少约20、约40、约60、约80、约100、

约120、约140、约160、约180或约200pg/mL，其中所述药物-树脂复合物包覆有包衣，其中与被包覆的药物-树脂复合物相比包衣的量为40%重量，其中所述包衣由乙酸纤维素和羟丙基纤维素组成，其中按重量计，乙酸纤维素和羟丙基纤维素的量的比率是3:1乙酸纤维素:羟丙基纤维素。

10.根据权利要求1或2所述的用途，其中小于10%的颗粒具有小于约44μm的粒度。

11.根据权利要求5所述的用途，其中每24小时施用所述药物制剂。

12.根据权利要求1或2所述的用途，其中所述药物制剂包含选自以下的治疗剂:抗组胺药、减充血剂、止痛药、抗炎剂、退热药、止咳剂和祛痰药。

13.根据权利要求12所述的用途，其中所述治疗剂是对乙酰氨基酚。

14.根据权利要求12所述的用途，其中所述治疗剂选自溴苯那敏、氯环嗪、右溴苯那敏、溴己新、苯茚胺、非尼拉敏、美吡拉敏、松齐拉敏、pripolidine、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丙醇胺、扑尔敏、右美沙芬、苯海拉明、多西拉敏、阿司咪唑、特非那丁、非索非那丁、萘甲唑林、羟甲唑啉、孟鲁斯特、丙已君、苯丙烯啶、克立马丁、阿伐斯汀、普鲁米近、奥索马嗪、美喹他嗪、布克力嗪、溴已新、酮替芬、特非那丁、依巴斯汀、苯咪唑嗪、赛洛唑啉、氯雷他定、脱羧氯雷他定以及西替利嗪;它们的异构体;以及它们的药学上可接受的盐和酯。

15.根据权利要求12所述的用途，其中所述治疗剂选自布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、氟洛芬、比丙芬、卡洛芬、噁丙嗪、普拉洛芬和舒洛芬、塞来考昔、对乙酰氨基酚、乙酰水杨酸、吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸、托美丁、甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、二氟尼柳、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康和美洛昔康;它们的异构体;以及它们的药学上可接受的盐和前药。

16.根据权利要求12所述的用途，其中所述治疗剂选自苯海拉明、右美沙芬、诺斯卡品、氯苯达诺、薄荷醇、苯佐那酯、乙基吗啡、可待因、乙酰半胱氨酸、羧甲半胱胺酸、氨溴索、颠茄生物碱、索布瑞醇、愈疮木酚和愈创木酚甘油醚;它们的异构体;以及它们的药学上可接受的盐和前药。

树脂酸去氧肾上腺素颗粒

[0001] 本申请是申请日为2014年2月28日，申请号为201480015698.2，发明名称为“树脂酸去氧肾上腺素颗粒”的发明专利的分案申请。

技术领域

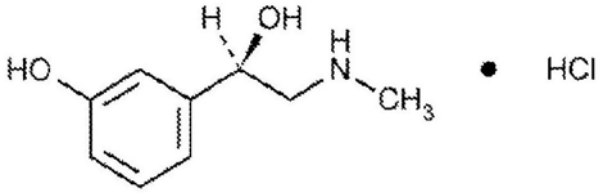
[0002] 本发明涉及适用于固体、半固体或液体剂型的去氧肾上腺素颗粒。可被包覆的去氧肾上腺素颗粒可以在延长的时间段内提供药学上合适的血药浓度的速率来释放去氧肾上腺素。本发明还涉及用于制备包括去氧肾上腺素颗粒的剂型的方法并且涉及用于利用口服给药的剂型减轻人类受检者的鼻腔和呼吸道充血的方法。该剂型还可包括一种或多种附加的治疗活性剂，该附加的治疗活性剂选自抗组胺药、减充血剂、止痛药、抗炎剂、退热药、止咳剂和祛痰药中的一种或多种。

背景技术

[0003] 去氧肾上腺素为强效血管收缩药，具有直接拟交感神经效应和间接拟交感神经效应[Hoffman 2001]。显性效应和直接效应激动α1-肾上腺素受体。刺激位于鼻粘膜的容量血管(毛细血管后微静脉)的α1-肾上腺素受体导致血管收缩、血容量减小、鼻粘膜的体积减小(鼻腔减轻充血)[Johnson1993]。缩小的血管允许少量液体进行鼻部、咽部和窦内衬，这就导致鼻膜炎症减小以及减少粘液产生[Johnson 1993]。因此，通过收缩血管(主要位于鼻腔通道中的那些)，去氧肾上腺素使得鼻腔充血减轻[Hoffman 2001、Empey 1981]。

[0004] 去氧肾上腺素为第一类(公认安全和有效(GRASE))非处方(OTC)口服鼻腔减充血剂。就全球而言，去氧肾上腺素早在二十世纪六十年代就已得到，并且自1996年之后，去氧肾上腺素在美国已广泛使用。广泛用于OTC成人和小儿咳嗽和感冒药剂的盐酸去氧肾上腺素表明对于成人和儿童可用于暂时缓解由于普通感冒、枯草热、其它上呼吸道过敏(过敏性鼻炎)引起的鼻腔充血。用于成人的口服给药的10mg片剂可商购获得。给药方案为每四小时一次10mg剂量的去氧肾上腺素，在24小时内不超过60mg(六次剂量)。完整的信息在标志用于批准的药品的OTC专著中获得。

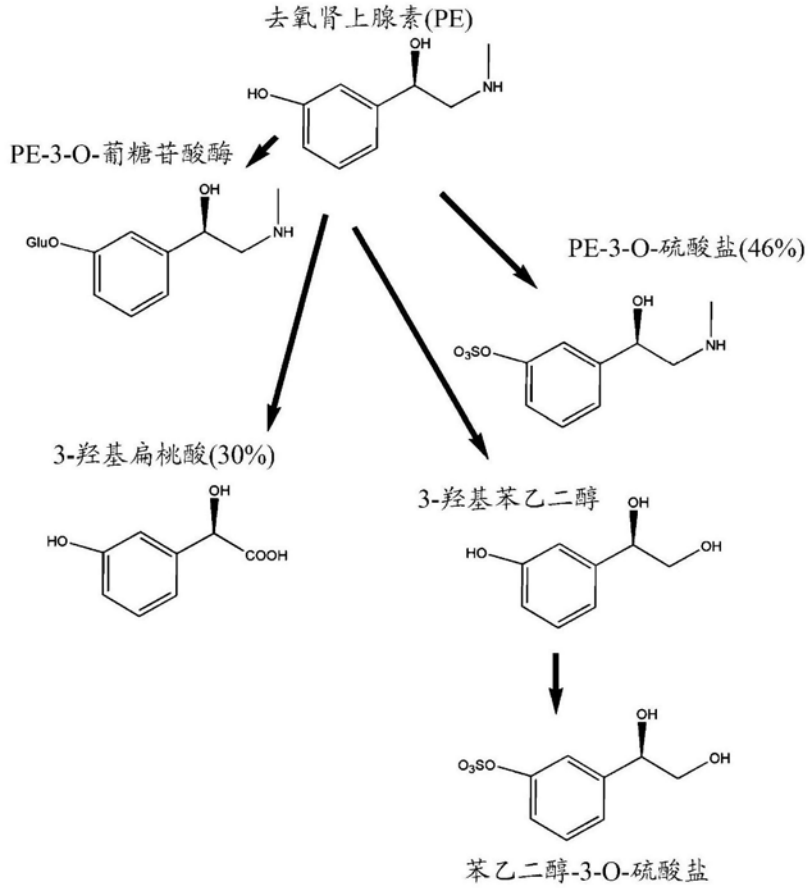
[0005] 去氧肾上腺素，化学名(R)-1-(3-羟基苯基)-2-甲基乙醇胺可以盐酸盐商购获得。化学式为C9H13NO2·HCl并且分子量为203.67。该化合物为白色至灰白色结晶性粉末，其具有以下化学结构：

[0006] 

[0007] 去氧肾上腺素的主要代谢途径为通过A型和B型单胺氧化酶进行硫酸盐缀合(主要在肠壁中)和氧化脱氨[Suzuki 1979]。葡萄苷酸化也发生，但程度较小。在一项研究中，在口服给药30mg剂量超过八小时之后[Ibrahim 1983]，去氧肾上腺素分别被代谢成去氧肾上腺素-硫酸盐(剂量的47％)、m-羟基扁桃酸(剂量的30％)、去氧肾上腺素-葡糖苷酸酶(剂量

的12%)和m-羟基-苯乙二醇-硫酸盐(剂量的6%)。脱氨为静脉注射去氧肾上腺素的主要代谢途径[Hengstmann 1982],而硫酸盐缀合为口服给药的主要途径。去氧肾上腺素在人体中的I相和II相代谢物在下文中示出。示意图中的百分比值是指口服剂量的百分比,如Ibrahim所报告的。

[0008]



[0009] 即释去氧肾上腺素用于成人的临床试验的疗效数据表明去氧肾上腺素为有效鼻腔减充血剂。

[0010] 对乙酰氨基酚为具有止痛和退热活性的对氨基苯酚衍生物。其用于暂时减轻与普通感冒、背痛、头痛、牙痛、月经疼痛相关联的轻微疼痛;肌肉酸痛;以及用于暂时减轻关节炎的轻微疼痛,并且用于退热。在美国,对乙酰氨基酚的成人剂量为每4至6小时1000mg,其中在24小时内最大剂量为4000mg。延释对乙酰氨基酚的成人剂量为每8小时1300mg,其中在24小时内最大剂量为3900mg。

[0011] 对乙酰氨基酚主要通过肝脏经由三个主要平行途径代谢:葡萄苷酸化、硫酸盐化和氧化[Miners 1983;Slattery 1989;Lee 1992;Miners 1992]。葡糖苷酸化和氧化均遵守一级速率过程,这是指所代谢的对乙酰氨基酚的浓度随肝脏中浓度的增大而增大。硫酸盐途径遵守米氏动力学,这是指一旦肝脏中的浓度超过饱和水平,所代谢的对乙酰氨基酚的浓度就保持恒定。

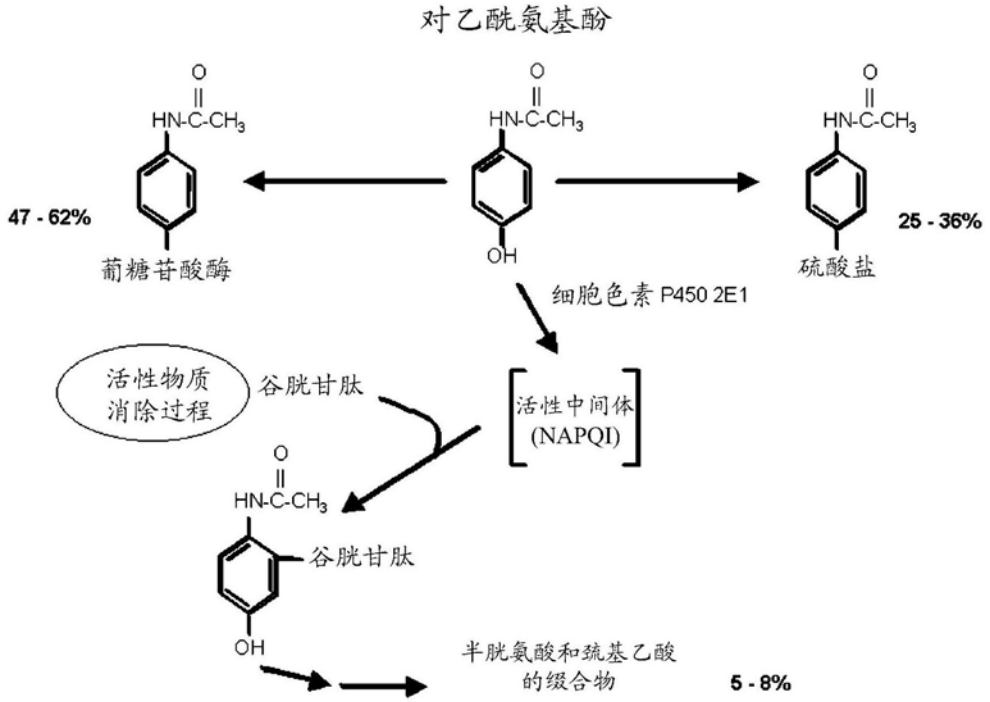
[0012] 对乙酰氨基酚代谢的示意图在下文示出。小于9%的治疗剂量经尿原型排泄[Miners 1992]。主要代谢途径为葡萄苷酸化,其中47%至62%剂量的对乙酰氨基酚与葡糖苷酸酶缀合。这些葡糖苷酸酶缀合物为无活性的和无毒性的[Koch-Weser 1976],并且在胆汁中分泌且经尿消除。葡糖苷酸酶缀合主要通过葡糖基转移酶(UGT1A6)的同种型之一来催

化[Court 2001],其中尿苷5'-二磷酸葡醛酸作为原发性辅因子。

[0013] 对乙酰氨基酚代谢的第二主要途径为硫酸盐化,其中25%至36%剂量的对乙酰氨基酚与硫酸盐缀合。这些硫酸盐酯缀合物也为无活性的和无毒性的[Koch-Weser 1976],并且易于经尿排泄。硫酸盐化由磺基转移酶介导,该磺基转移酶为异质细胞溶酶,并且3'-磷酸腺苷5'-磷酸盐为辅因子。对乙酰氨基酚硫酸盐化的速率控制因素是磺基转移酶的活性而非硫酸盐的消耗[Blackledge 1991]。

[0014] 第三途径为氧化,其中5%至8%剂量的对乙酰氨基酚通过细胞色素P-450酶系统代谢。主要响应对乙酰氨基酚代谢的细胞色素P-450同工酶为CYP2E1[Manyike 2000]。当对乙酰氨基酚通过CYP2E1代谢时,其形成高活性的中间体,N-乙酰基对苯醌亚胺(NAPQI)。由于NAPQI为高活性的,因此其不能在肝脏外测量也不可积聚。该中间体由存储于肝脏细胞中的谷胱甘肽迅速灭活,以形成无活性和无毒的半胱氨酸和代谢物的缀合物[Koch-Weser 1976]。这些缀合物经尿排泄[Mitchell 1974]。

[0015]



[0016] 去氧肾上腺素需要低频率给药。低频率给药产生改善的患者顺从性。此外,相比于在给予多剂量常规即释制剂时所见的波动的血药水平,活性组分的恒定治疗血药水平可更有效并且甚至更能产生预期效果。持续的有效水平可降低在高峰值血药水平情况下所见的副作用的严重性和频率。因此,需要可给药频率低的去氧肾上腺素的制剂,例如,每6、8、12、16、20或24小时给药一次。

[0017] 还需要利用以下活性物质来匹配去氧肾上腺素的持续时间,该活性物质提供比即释去氧肾上腺素长的持续时间。

[0018] Schering-Plough Corporation的美国已公布的专利申请20070281020公开了包含30mg去氧肾上腺素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、Kollidon CL-M、胶态二氧化硅和硬脂酸镁的缓释片对于人类受检者的给药方法以及缓释片与三次10mg剂量的即释去氧肾上腺素的比较。

[0019] McNeil-PPC,Inc.的美国专利8,282,957公开了包含盐酸去氧肾上腺素、改性淀粉

和Eudragit NE30D™的带包衣的去氧肾上腺素颗粒及其在包括包含对乙酰氨基酚的剂型的药物剂型中的用途，该带包衣的去氧肾上腺素颗粒包覆有包含Eudragit RS PO、乙酰柠檬酸三丁酯和硬脂酸镁的第一包衣层以及包含Eudragit NE30D™、Eudragit FS30D™、硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和西甲硅油的第二包衣层。

[0020] Warner Lambert Company的美国专利6,001,392公开了包含包覆和未包覆与二乙烯基苯交联的Amberlite™IR69的混合物的药物/树脂复合物。

[0021] Schering-Plough Corporation的美国已公布的专利申请20100068280公开了包含呈缓释形式的去氧肾上腺素的药物剂型。根据实施例，在生物等效性研究中，单剂量的包含30mg去氧肾上腺素、乳糖一水合物、Methocel K100M CR、Klucel EXF和硬脂酸镁的片剂中的去氧肾上腺素相比于间隔4小时两次10mg的去氧肾上腺素即释片剂。

[0022] Sovereign Pharmaceuticals的美国已公布的专利申请20050266032和20060057205公开了包含去氧肾上腺素的药物剂型。根据实施例，使用如聚苯乙烯磺酸钠将去氧肾上腺素结合到离子交换树脂复合物内，并且利用迟释聚合物，如Eudragit® L 100、Kollidon® MAE和Aquacoat® cPD包覆包衣。该实施例的配方包含45mg缓释去氧肾上腺素和15mg即释去氧肾上腺素。

[0023] Tris Pharma,Inc.的美国专利8,062,667公开了带包衣的药物-离子交换树脂复合物。根据实施例，使用聚苯乙烯磺酸钠将去氧肾上腺素结合到离子交换树脂复合物内，并且利用KOLLICOAT™ SR-30D、甘油三乙酸酯和水进行包覆。

[0024] McNeil-PPC,Inc.的美国专利8,394,415公开了包含即释布洛芬和包覆有第一和第二包衣层(包含特定成分)的延释去氧肾上腺素-特定离子交换树脂复合物的液体制剂。

[0025] McNeil-PPC,Inc.的美国专利申请11/761,698公开了包含布洛芬(IR)和包覆有包含乙基纤维素的第一包衣层和包含保护性包衣的第二包衣层的去氧肾上腺素的固体组合物。

[0026] Schering-Plough Healthcare Products,Inc.的美国专利申请20100068280公开了比较经由Enterion™胶囊、10mg Sudafed PE™衍生的10mg盐酸去氧肾上腺素和经由Enterion™胶囊衍生的30mg盐酸去氧肾上腺素的生物利用度研究。

[0027] Coating Place,Inc.的美国专利申请2007014239公开了用于将一种或多种药物加载到离子交换树脂颗粒以形成载药树脂颗粒的方法和组合物。

[0028] 继续需要具有上述属性的去氧肾上腺素产品。

发明内容

[0029] 本发明涉及将去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐递送到对其有需要的受检者，以便在摄入之后提供如下去氧肾上腺素的峰值血药浓度:约0.1至约16小时，优选约0.5至约5小时，更优选约1至约4.5小时，并且在摄入之后保持去氧肾上腺素的水平大于约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180或约200pg/mL持续至少约6、约8、约12、约16、约20和/或约24小时。

[0030] 根据优选的实施例，本发明涉及带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒，该带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒将去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐递送到对其有需要的受

检者，以便在摄入之后提供如下去氧肾上腺素的峰值血药浓度：约0.1至约16小时，优选约0.5至约5小时，更优选约1至约4.5小时，并且在摄入之后保持去氧肾上腺素的水平大于约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180或约200pg/mL持续至少约6、约8、约12、约16、约20和/或约24小时。

[0031] 本发明还涉及包含去氧肾上腺素颗粒的药物剂型，该去氧肾上腺素颗粒将去氧肾上腺素或其药学上可接受的盐递送到对其有需要的受检者，以便在摄入之后提供如下去氧肾上腺素的峰值血药浓度：约0.1至约16小时，优选约0.5至约5小时，更优选约1至约4.5小时，并且在摄入之后保持去氧肾上腺素的水平大于约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180或约200pg/mL持续至少约6、约8、约12、约16、约20和/或约24小时。

[0032] 在另一个实施例中，将提供延释的去氧肾上腺素的去氧肾上腺素颗粒与呈即释形式的去氧肾上腺素混合。

[0033] 在另一个实施例中，将去氧肾上腺素颗粒与一种或多种附加的治疗剂(一种或多种)混合，以用于即释或缓释。将这种药剂或多种药剂配制成摄入时即释、在结肠中伴随至少一部分去氧肾上腺素持续释放，或它们的任何组合。在一个实施例中，附加的治疗剂未包覆。在另一个实施例中，附加的治疗剂被包覆。

[0034] 附加的治疗剂可为抗组胺剂、减充血剂、止痛药、抗炎剂、退热药、镇咳剂、祛痰剂，或任何其它治疗剂；或者可为用于减轻感冒、季节性过敏和其它过敏、枯草热、或窦问题的症状的药剂；可减轻可引起鼻涕增多的症状的药剂。优选地，一种或多种附加的治疗剂为对乙酰氨基酚。

[0035] 抗组胺药和减充血剂的示例包括但不限于溴苯那敏、氯环嗪、右溴苯那敏、溴己新、苯茚胺、非尼拉敏、美吡拉敏、松齐拉敏、pripolidine、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丙醇胺、扑尔敏、右美沙芬、苯海拉明、多西拉敏、阿司咪唑、特非那丁、非索非那丁、萘甲唑林、羟甲唑啉、孟鲁斯特、丙己君、苯丙烯啶、克立马丁、阿伐斯汀、普鲁米近、奥索马嗪、美喹他嗪、布克力嗪、溴己新、酮替芬、特非那丁、依巴斯汀、苯咪唑嗪、赛洛唑啉、氯雷他定、脱羧氯雷他定以及西替利嗪；它们的异构体；以及它们的药学上可接受的盐和酯。

[0036] 合适的止痛剂、抗炎剂和解热剂的示例包括但不限于：非甾体抗炎药(NSAID)，如丙酸衍生物(例如，布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、芬布芬、非诺洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、氟洛芬、比丙芬、卡洛芬、噁丙嗪、普拉洛芬和舒洛芬)和COX抑制剂，如塞来考昔；对乙酰氨基酚；乙酰水杨酸；乙酸衍生物，如吲哚美辛、双氯芬酸、舒林酸和托美丁；芬那酸衍生物，如甲芬那酸、甲氯芬那酸和氟芬那酸；联苯羧酸衍生物，如二氟尼柳和氟苯柳；和昔康类，如吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康和美洛昔康；它们的异构体；以及它们的药学上可接受的盐和前药。

[0037] 止咳剂和祛痰剂的示例包括但不限于：苯海拉明、右美沙芬、诺斯卡品、氯苯达诺、薄荷醇、苯佐那酯、乙基吗啡、可待因、乙酰半胱氨酸、羧甲半胱胺酸、氨溴索、颠茄生物碱、索布瑞醇、愈疮木酚和愈创木酚甘油醚；它们的异构体；以及它们的药学上可接受的盐和前药。

[0038] 本发明的另一方面为治疗对其有需要的受检者的感冒、流行性感冒、过敏、或非过敏性鼻炎的症状的方法，该方法包括施用本发明的去氧肾上腺素颗粒。在某些实施例中，去氧肾上腺素颗粒每约6、8、12、16、20或24小时进行给药。在一个优选的实施例中，去氧肾上

腺素颗粒每约12小时进行给药。在另一个优选的实施例中，树脂酸去氧肾上腺素颗粒每约8小时进行给药。

[0039] 本发明的某些实施例为保持去氧肾上腺素在受检者体内具有持续的生物利用度的方法，该方法包括对受检者口服施用去氧肾上腺素颗粒，其中去氧肾上腺素的至少一部分在结肠吸收，并且其中在施用该组合物之后6小时时去氧肾上腺素在受检者血浆中的浓度为至少约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180或约200pg/mL。在特定实施例中，在施用该组合物之后约8小时时去氧肾上腺素在受检者血浆中的浓度为至少约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180、约200pg/mL。在特定实施例中，在施用该组合物之后12小时时去氧肾上腺素在受检者血浆中的浓度为至少约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180、约200pg/mL。在特定实施例中，在施用该组合物之后20小时时去氧肾上腺素在受检者血浆中的浓度为至少约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180、约200pg/mL。在特定实施例中，在施用该组合物之后20小时时去氧肾上腺素在受检者血浆中的浓度为至少约24、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180、约200pg/mL。本发明的某些其它实施例为将去氧肾上腺素施用给受检者的方法，该方法包括口服去氧肾上腺素颗粒，该组合物将至少一些去氧肾上腺素递送到结肠，这样去氧肾上腺素在结肠中释放并且由结肠吸收。

[0040] 参考下文的附图、具体实施方式和实例可更全面理解本发明。

附图说明

[0041] 图1示出了在施用包含20mg去氧肾上腺素的带包衣的延释(ER)树脂酸去氧肾上腺素颗粒时去氧肾上腺素的平均血药浓度曲线。参见图1，y轴表示游离的去氧肾上腺素在血浆中的浓度(单位为皮克(pg)每毫升(mL))。x轴表示时间(单位为小时)。图1示出了在2小时时去氧肾上腺素达到峰值(Cmax)的平均浓度。图1还示出了在约12小时时的第二峰值。

[0042] 图2示出了在施用包含20mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒时去氧肾上腺素的个体血药浓度曲线。参见图2，个体之间的波动有利于调释去氧肾上腺素。Cmax的范围在约1小时至约4.5小时产生。在约12小时时观察到全部受检者的第二峰值。

[0043] 图3示出了在施用包含20mg去氧肾上腺素的带包衣的ER盐酸去氧肾上腺素颗粒时去氧肾上腺素的个体血药浓度曲线。参见图3，虚线为来自图1的曲线，以用于比较目的。观察到去氧肾上腺素颗粒具有稍高的Cmax。在约12小时时，观察到两个曲线的第二峰值。这可能是因为由于颗粒沿胃肠道的快速移动而少量去氧肾上腺素通过肠壁被前系统代谢。去氧肾上腺素在结肠的释放将导致在稍后时间具有较高吸收。

[0044] 图4示出了在施用包含20mg去氧肾上腺素的带包衣的ER盐酸去氧肾上腺素颗粒时去氧肾上腺素的个体血药浓度曲线。

[0045] 图5示出了在施用包含15mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含5mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素(“ER-IR共混物”)之后的去氧肾上腺素的平均血药浓度曲线。参见图5，实线表示ER-IR共混物。同样，该治疗方案的曲线与针对树脂酸和盐酸制剂所见的曲线一致。对于ER-IR共混物而言，在最初的2小时内存在两个峰值；一个主要来自IR剂量并且另一个来自IR和ER剂量的积聚。Cmax更快到达并且保持较长的时间段。因此，ER-IR共混物看起来有益之处在于起效的期限。

[0046] 图6示出了在施用包含15mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含5mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素之后的去氧肾上腺素的个体血药浓度曲线。

[0047] 图7示出了在施用包含20mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素颗粒时去氧肾上腺素的个体血药浓度曲线。参见图7,实线表示当前市场上的IR液体产品,并且虚线为来自图5的曲线以用于比较。ER-IR共混物的Cmax低于IR形式的Cmax。

[0048] 图8示出了在施用包含20mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素时去氧肾上腺素的个体血药浓度曲线。

[0049] 图9示出了在施用包含22.5mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含7.5mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素(“ER-IR共混物”)时与施用包含20mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素时进行比较的去氧肾上腺素的平均血药浓度曲线。

[0050] 图10A和10B示出了比较以下去氧肾上腺素的平均血药浓度曲线,即(1)在施用包含15mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含5mg去甲肾上腺素的液体IR盐酸去甲肾上腺素时(图10A)和(2)在施用包含22.5mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含7.5mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素时(图10B)与(3)包含20mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素的比较。

[0051] 图11比较了以下去氧肾上腺素的平均血药浓度曲线,即在施用(1)包含15mg的去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含5mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素时与在施用(2)(a)包含15mg去氧肾上腺素的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒、(b)包含5mg去氧肾上腺素的液体IR盐酸去氧肾上腺素和(c)1300mg ER对乙酰氨基酚的组合时的比较。

具体实施方式

[0052] 据信,本领域技术人员可在本文描述的基础上充分利用本发明。下面的具体实施例应该理解为仅仅是示例性的,并且无论如何都不会以任何方式限制本公开的其余部分。

[0053] 除非另有规定,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属技术领域公知的相同含义。此外,将本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献以引用方式并入本文中。除非另外指明,否则本文所用的所有百分比均按重量计。此外,本文示出的所有范围旨在包括两个端点之间的值(包含端点在内)的任意组合。

[0054] 定义

[0055] 如本文所用,去氧肾上腺素的药学上可接受的盐包括但不限于去氧肾上腺素盐酸盐、去氧肾上腺素酒石酸氢盐、去氧肾上腺素鞣酸盐等。在一个优选的实施例中,去氧肾上腺素的药学上可接受的盐为去氧肾上腺素盐酸盐。

[0056] 如本文所用,对于任何指定药物而言,“AUC”意指得自通过梯形规则计算的药物的给药剂量或活性相对于时间点的“浓度时间曲线下面积”。AUC为示出药物随时间变化的累积血药浓度的参数,并且指示出药物在血浆中的总量和利用度。

[0057] 如本文所用,“Cmax”意指在药物已施用之后并且在施用第二剂量之前药物在测试区域中达到的最大(或峰值)浓度。

[0058] 如本文所用，“晶体形式”意指非无定形形式的活性成分，使得其显示出晶体样性质，包括但不限于衍射可见光的能力。晶体还可用于描述处于其纯化形式的活性成分，即(例如)没有其他赋形剂加入至其中。

[0059] 提及“迟释”，其意指在施用后，至少一段时间活性成分不从剂型释放，即活性成分的释放不是在口服给药后立即发生。

[0060] 如本文所用，“溶出介质”意指任何合适的液体环境，在该环境中本发明的混悬剂型可以溶解，例如，用于测定产品的体外溶出介质或胃肠液。用于测定一种或多种活性成分从本发明混悬剂型溶出的合适体外溶出介质包括美国药典所描述的那些。

[0061] 如本文所用，“剂量”、“剂型”或“用量”意指包含治疗活性剂(一种或多种)的药物组合物在给药时的量。“剂量”、“剂型”或“用量”包括一个或多个药物组合物同时给药时的给药量。在一个实施例中，剂型为片剂。在一个实施例中，剂型为多层片剂。在包括多层片剂的实施例中，一层可包含即释部分并且另一层可包含延释部分。在包括多层片剂的实施例中，一层可包括树脂酸去氧肾上腺素颗粒，并且另一层可包括即释形式的去氧肾上腺素和/或第二活性成分。在一个实施例中，包含树脂酸去氧肾上腺素颗粒的剂型为液体填充的软凝胶。

[0062] 如本文所用，“药物-树脂复合物”意指活性成分(包括但不限于药物活性成分)与离子交换树脂的结合形式。药物-树脂复合物在本领域中还被称为“树脂酸盐(resinate)”。可根据本发明使用的离子交换树脂为Amberlite™IRP 69(The Dow Chemical Company)，具有不溶性、强酸性，其为衍生自苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物的钠型阳离子交换树脂。可运动或可交换的阳离子为钠，其可有许多种类的阳离子(碱性)交换或替换，该阳离子包括如铜、锌、铁、钙、锶、镁和锂。将药物吸附到离子交换树脂颗粒上以形成药物/树脂复合物为熟知的技术，如美国专利2,990,332和4,221,778所示。通常，将药物与树脂的含水混悬液混合，并且随后洗涤并且干燥该复合物。可通过测量反应介质的pH改变，或通过测量钠或药物的浓度改变，对药物吸附至树脂上进行检测。可收集所形成的药物/树脂复合物并且利用乙醇和/或水洗涤，以确保去除任何未结合的药物。通常将复合物在托盘中在室温或高温下风干。药物/树脂复合物中的去氧肾上腺素相对于树脂的比率为约0.25:1至约0.65:1，优选约0.30:1至约0.55:1，优选约0.35:1至约0.45:1。

[0063] “肠溶”意指能在大于约5.0或大于约5.5或大于约6.0或存在于肠道中的pH下溶解。

[0064] 提及“延释”，其意指在施用后，活性成分以基本上连续的、受控的方式从剂型释放出来，并且活性成分从该剂型释放完成(即耗尽)的时间比与相同成分的即时释放剂型相关的该时间更长。延释的类型包括控制释放、持续释放、延长释放、零级释放、一级释放、脉冲式释放等等。

[0065] 如本文所用，“速释”意指至少一种活性成分的溶出特征符合含有该活性成分的速释型片剂的USP规定。具有即释性质的活性成分可溶解于胃肠内容物中，无意延迟或延长活性成分的溶出。

[0066] “液体剂型”可非排他性地包括混悬剂或酏剂，其中一种或多种活性成分被溶解、部分溶解或处于未溶解或悬浮的状态。

[0067] 如本文所用，“调释”应适用于活性成分在溶出介质(例如胃肠液)中释放或溶出改

变。调释的类型包括:1)延释;或2)迟释。通常,配制调释剂型来使得活性成分(一种或多种)在摄取后在延长的时间周期内可以利用,这因而使得相对于常规剂型中相同活性成分的施用,给药频率减少。调释剂型还使得能使用其中一种活性成分的持续时间可与另一活性成分的持续时间不同的活性成分的组合。

[0068] 如本文所用,"药效动力学"或"PD"为作用部位的药物浓度和所得效应之间关系的研究。

[0069] 如本文所用,"药代动力学"或"PK"为药物吸收、分布、代谢和排泄的时间过程。

[0070] 如本文所用,术语"去氧肾上腺素"指苯炔甲醇3-羟基-α-[(甲基氨基)甲基],并且包括但不限于其药学上可接受的盐、酯、异构体或衍生物。

[0071] 如本文所用,药物"释放速率"指每单位时间药物从剂型释放的量,如每小时所释放的药物的毫克数(mg/hr)。药物释放速率是在本领域已知的体外剂型溶解试验条件下计算。如本文所用,在"给药后"规定时间获得的药物释放速率是指在合适的溶出试验(如USP 24(United States Pharmacopeia 24,United States Pharmacopeia Convention,Inc.,Rockville,MD)中列出的那些)开始后,在规定时间获得的体外药物释放速率。

[0072] 如本文所用,"半渗透性"意指在膜与合适的溶出介质(如胃肠液或体外溶出介质)接触时,水可以穿透,而其他分子(包括本文所描述的盐和活性成分)能够缓慢扩散透过该膜。

[0073] "半固体剂型"意指高粘性的且具有液体的某些性质的剂型,这些性质包括但不限于:(1)具有基本上适形于施加压力至其上的物体的能力;和(2)缺少与液体一样易于流动的能力。半固体剂型还具有固体的某些性质,包括但不限于具有较高密度和确定的形状。半固体剂型可非排他性的包括:凝胶剂、耐嚼剂型、果胶基耐嚼剂型、糖果型耐嚼剂型、可模压的明胶类型的剂型。

[0074] "固体剂型"意指在室温下基本上为固体且具有至少约0.5g/cc的密度的剂型。固体剂型可非排他性地包括:附聚的片剂、胶囊状药剂、粉末或粒子充填的胶囊剂、散剂或粒子充填的囊剂、压制片剂、包衣片剂、可咀嚼剂型和速溶剂型。

[0075] 如本文所用,关于颗粒的"基本上带包衣的"意指少于约20%,如少于约15%,或少于约1.0%的颗粒表面是暴露的,如没有用所需的包衣覆盖。如本文所用,当用于所需包衣时,术语"基本上覆盖"或"基本上连续的"意指包衣大致是连续的并且大致覆盖芯或底层的整个表面,使得极少至没有活性成分或底层暴露。施加到颗粒的包衣可进行层积,其中每个层在含水(水基)系统或有机溶剂系统中制备并相续添加,直到达到所需的包衣水平。

[0076] 如本文所用,"疗效"意指旨在诊断、治疗、治愈、缓和或预防疾病或影响身体的结构或任何功能的活性成分的任何效果或作用。

[0077] 本发明的具体实施例通过以下实例来展示。本发明并不受限于在这些实例中所示出的具体限定。

[0078] 实例

[0079] 将去氧肾上腺素延释颗粒制备成形,以便配制到液体剂型和固体剂型中。去氧肾上腺素延释颗粒可与其他活性物质(尤其是疼痛活性物质)一起用于匹配持续时间,所述活性物质可提供比去氧肾上腺素长的持续时间。此类活性物质包括但不限于对乙酰氨基酚、布洛芬和萘普生,以及它们的盐和衍生物。

[0080] 实例1:包含带包衣的去氧肾上腺素延释颗粒的制剂的制备

[0081] 制备包含包覆有聚合物包衣的去氧肾上腺素颗粒的制剂。已证明提供去氧肾上腺素随延长的时间段释放的制剂在25℃于相对湿度60%的条件下放置24个月以及在40℃于相对湿度75%的条件下放置3个月保持稳定。去氧肾上腺素的许多颗粒化制剂随时间推移而不稳定并且发生显著降解。

[0082] 按照表1中的配方制备一批带包衣的去氧肾上腺素颗粒(3.203g)。定量和批配方分别在表1中示出。

[0083] 表1:带包衣的延释去氧肾上腺素颗粒[1]

[0084]

组分	重量/单位剂量(mg)	重量%(w/w)	重量/批(kg)
USP 级盐酸去氧肾上腺素	20.00	5.30	0.1699
NF 级预胶化改性淀粉	91.22	24.17	0.7739
NF 级丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体(Eudragit® NE 30D)	134.66	35.68[2]	1.1427
NF 级乙基纤维素(Ethocel® Standard Premium 10)	45.33	12.01	0.3846
NF 级柠檬酸乙酰三丁基酯	9.06	2.40	0.0769
NF 级硬脂酸镁	9.06	2.40	0.0769
NF 级乙基纤维素含水分散体(Aquacoat ECD®)[3]	66.27	17.56[2]	0.5625
NF 级胶态二氧化硅	1.77	0.47	0.0150
USP 级纯化水[4]	---	---	---
NF 级丙酮[4]	---	---	---
NF 级异丙醇[4]	---	---	---
总计		100.00	3.203

[0085] [1].包含20mg盐酸去氧肾上腺素的颗粒的单位剂量为约377.4mg。实际重量取决于颗粒中盐酸去氧肾上腺素的测定量。

[0086] [2].固体重量。

[0087] [3].包含乙基纤维素、鲸蜡醇和月桂基硫酸钠。

[0088] [4].在处理期间去除纯化水、丙酮、异丙醇。

[0089] 颗粒的层合:

[0090] 1.将USP级纯化水添加到合适尺寸的不锈钢容器。

[0091] 2.在轻微的搅拌下添加NF级丙烯酸乙酯和NF级甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体(Eudragit® NE 30D)。

[0092] 3.添加盐酸去氧肾上腺素,同时在搅拌下混合,并且形成混合物。

[0093] 4.使用步骤3的混合物来包覆(层合)NF级预交化改性淀粉。

[0094] 干燥和筛选:

[0095] 5.干燥得自步骤4的层合的盐酸去氧肾上腺素/预交化改性淀粉并且通过20号筛进行筛选。

[0096] 利用乙基纤维素包覆溶液对层合的颗粒进行包覆:

[0097] 6.按照下列物质所列的顺序将它们在轻微的搅拌下依次添加到合适尺寸的容器:USP级并丙醇,之后是NF级丙酮,之后是NF级柠檬酸乙酰三丁基酯。

[0098] 7.在搅拌下添加NF级乙基纤维素(Ethocel® Standard Premium 10)并且混合,直

到形成澄清溶液。

[0099] 8.在搅拌下将硬脂酸镁添加至该溶液。

[0100] 9.利用得自步骤8的溶液使用具有Wurster插入件的合适的流化床包覆单元来包覆得自步骤5的筛选的层合的去氧肾上腺素/预交化改性淀粉颗粒。

[0101] 固化：

[0102] 10.将得自步骤9的颗粒在烘箱中进行固化。

[0103] 利用Eudragit® NE30D和Aquacoat ECD®对Ethocel®带包衣的颗粒进行包覆：

[0104] 11.将Eudragit® NE30D添加至合适尺寸的容器，之后添加USP级纯化水和乙基纤维素含水分散体NF(Aquacoat ECD®)并且在轻微搅拌下混合。

[0105] 12.利用包覆溶液使用配有Wurster插入件的合适的流化床包覆单元来包覆得自步骤10的Ethocel®带包衣的层合颗粒。

[0106] 13.将得自步骤12的带包衣的颗粒与NF级胶态二氧化硅混合。

[0107] 固化：

[0108] 14.将得自步骤13的颗粒在烘箱中进行固化。

[0109] 溶出度分析

[0110] 通过以下方式分析得自步骤14的带包衣的去氧肾上腺素颗粒的0至14小时的溶出度：使用美国药典＜通则＜711＞溶出度＞所述的仪器，仪器II，旋转桨叶，在274nm下使用UV检测。在第一小时溶出介质为750mL的0.1N的HCl，并且随后在第二小时至第十四小时溶出介质为1000mL的0.05M的磷酸钠缓冲液。温度为37℃并且旋转速度为50rpm。溶出度表明，该制剂中所释放的去氧肾上腺素相对于标准制备的含量为100％的去氧肾上腺素的百分数如下：在1小时内小于或等于50％，在3小时内大于或等于30％，并且在8小时内大于或等于50％。所用方法如下并且结果在下表2中示出。

[0111] 溶出方法，USP仪器(2个桨叶，50rpm)

[0112] 1.验证溶出介质温度已达到目标值(37℃)。

[0113] 2.称取相当于45mg盐酸去氧肾上腺素的样品。将样品添加到(介质溶液的表面上)包含750mL的0.1N的盐酸的容器并且开始溶出度测试，其中桨叶速度为50rpm。在0.1N盐酸中操作1小时之后，完成1小时时间点的测量。立即通过添加250mL的0.20M的磷酸三钠进行缓冲液阶段。缓冲介质的pH应为6.8±0.05。

[0114] 3.通过使用具有直线探针的LEAP纤维光学系统(在274nm下进行UV测量)测量在介质中释放的盐酸去氧肾上腺素的UV吸光度。

[0115] 4.使用在274nm的波长下被测试的样品溶液的UV吸光度与标准溶液的吸光度的比较结果来测定所溶出的盐酸去氧肾上腺素的量。所溶出的盐酸去氧肾上腺素的量也可使用下述方法来测定。

[0116] 表2

[0117]

时间(小时)	溶出度％
1	10％-30％
2	30％-50％

3	50%-70%
4	60%-80%
6	75%-95%
8	85%-100%
10	90%-100%
12	90%-100%
14	90%-100%

[0118] 分析方法

[0119] 样品制备

[0120] 1.精确称取约1600mg的盐酸去氧肾上腺素颗粒并且转移到200mL容量瓶中。(推荐添加1mL的1%乙酸/水溶液,以润湿颗粒,从而避免形成固体块)。

[0121] 2.添加70mL的1%乙酸/乙腈溶液;在平台振荡器上低速振荡1小时。注意:周期性地旋动烧瓶,以消除溶剂水平上聚集的颗粒。

[0122] 3.将约50mL的1%乙酸/水溶液添加到烧瓶并且连续低速振荡1小时。

[0123] 4.用1%乙酸/水溶液稀释至刻度并充分混合。

[0124] 5.使用0.45μm微孔滤膜聚偏氟乙烯过滤器过滤等分试样。在收集滤液之前首先排出1-2mL的滤液,以用于进一步稀释。

[0125] 6.使用吸移管将6mL的滤液转移到50mL容量瓶中,用于1%乙酸/水溶液稀释至刻度并且充分混合。

[0126] 去氧肾上腺素的分析

[0127] 在类似于下文所提出的那些条件下,将标准品(1%乙酸/水中的0.05mg/mL盐酸去氧肾上腺素)和样品注入到合适的HPLC系统上。参数可修改以优化色谱法。使用被测试的样品溶液的峰面积与标准溶液的峰面积的比较结果来测定盐酸去氧肾上腺素的含量。

[0128] HPLC色谱分离条件

[0129]

色谱柱	Phenomenex Luna SCX，长度：100mm，内径：4.6mm，粒径：5μm，孔径：100Å
流动相	25mM 的三水合乙酸钠缓冲液(pH 4.6)： 乙腈(65:35, v/v)
流动相程序	等度
检测器	UV, 214nm
流速	2.0mL/min
注入体积	100μL
柱温	环境温度
建议运行时间	7 分钟
大约保留时间	PHE 5 min

[0130] 降解产品方法

[0131] 样品制备

[0132] 2.精确称取约1600mg的盐酸去氧肾上腺素颗粒并且转移到200mL容量瓶中。(推荐添加1mL的1%乙酸/水溶液,以润湿颗粒,从而避免形成固体块)。

[0133] 2.添加70mL的1%乙酸/乙腈溶液;在平台振荡器上低速振荡1小时。注意:周期性地旋动烧瓶,以消除溶剂水平上聚集的颗粒。

[0134] 3.将约50mL的1％乙酸/水溶液添加到烧瓶并且连续低速振荡1小时。

[0135] 4.用1％乙酸/水溶液稀释至刻度并充分混合。

[0136] 5.使用0.45μm微孔滤膜聚偏氟乙烯过滤器过滤等分试样。在收集滤液之前首先排出1-2mL的滤液，以用于进一步稀释。

[0137] 6.使用吸移管将6mL的滤液转移到50mL容量瓶中，用于1％乙酸/水溶液稀释至刻度并且充分混合。

[0138] 去氧肾上腺素的分析

[0139] 在类似于下文所提出的那些条件下，将标准品(1％乙酸/水中的0.00025mg/mL盐酸去氧肾上腺素)和样品注入到合适的HPLC系统上。参数可修改以优化色谱法使用被测试的样品溶液的峰面积与标准溶液的峰面积的比较结果来确定盐酸去氧肾上腺素的降解产物的量。

[0140] HPLC色谱分离条件

[0141]

色谱柱	Supelco Ascentis 反相酰胺色谱柱，长度：250mm，内径：4.6mm，粒径：5μm，孔径：100Å
流动相	A：[100mM 甲酸铵缓冲液（pH 为 2.9）：乙腈(99:1)] B：[100mM 甲酸铵缓冲液（pH 为 2.9）：乙腈(50:50)]
流动相程序	线性梯度程序

流速	时间（分钟）	A (%体积)	B (%体积)
1.0	0	100	0
1.0	10	100	0
1.0	13	91	9
1.0	21	45	55
1.0	38	25	75
1.0	43	0	100
1.0	44	100	0
1.0	50	100	0

检测器	UV, 270nm	
注入体积	100μL	
柱温	环境温度	
建议运行时间	50 分钟	
大约保留时间	4,6-ISOQUIN	5.4 min
	4,8-ISOQUIN	6.7 min
	PHE-ONE	9.4 min
	3HOBA	25.7 min

[0142] 实例2:带包衣的树脂酸去氧肾上腺素延释颗粒的制备

[0143] 制备包含去氧肾上腺素和阳离子交换树脂的颗粒并且利用半渗透膜进一步包覆。包衣成分的量的比率可在一定程度变化，如乙酸纤维素:羟丙基纤维素可为2:1、3:1、4:1或5:1。可在一定程度上做出改变的包衣水平按带包衣的颗粒的重量计可为如50％、45％、40％、35％、30％、25％或20％。起始阳离子交换树脂中的颗粒的最大粒度在约74μm和约177μm(微米)之间。

[0144] 已证明提供去氧肾上腺素随延长的时间段释放的树脂酸去氧肾上腺素颗粒25℃于相对湿度60的条件下放置24个月以及在40℃于相对湿度75％的条件下放置3个月保持稳定。去氧肾上腺素的许多颗粒化制剂随时间推移而不稳定并且发生显著降解。

[0145] 按照表3中的配方制备一批带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒(3.846kg)。定量配

方和批配方分别示于表3和表4中。

[0146] 表3:带包衣的树脂酸去氧肾上腺素的定量配方

[0147]

组分	配方 A[1] mg/单位	配方 B[1] mg/单位	重量% (w/w)
USP 级盐酸去氧肾上腺素	20.00	15.00	19.50[2]
USP 级聚苯乙烯磺酸钠（最大颗粒的粒度为约 74μm 至约 177μm）	38.32	28.76	45.50
NF 级乙酸纤维素	22.10	16.59	26.25
NF 级羟丙基纤维素	7.37	5.53	8.75
NF 级丙酮[3]	--	--	--
USP 级纯化水[3]	--	--	--

[0148] [1].包含20mg(A)和15mg(B)盐酸去氧肾上腺素的颗粒的单位剂量分别为约84.2mg和63.2mg。实际重量取决于测得的颗粒中的盐酸去氧肾上腺素的量。

[0149] [2].数量表示游离型的(1mg的盐酸去氧肾上腺素相当于0.821mg的游离型的去氧肾上腺素)。

[0150] [3].在处理过程中去除丙酮和纯化水。

[0151] 表4:带包衣的树脂酸去氧肾上腺素批配方

[0152]

组分	重量(kg)/批	重量%(w/w)
游离型去氧肾上腺素[1]	0.750	19.5
USP级聚苯乙烯磺酸钠(粒度为约74μm至约177μm)	1.750	45.5
NF级乙酸纤维素	1.0095	26.25
NF级羟丙基纤维素	0.3365	8.75
NF级丙酮[3]	--	--
USP级纯化水[3]	--	--
总计	3.846	100.0

[0153] [1]. 1g的盐酸去氧肾上腺素相当于0.821g的游离型去氧肾上腺素。

[0154] [2].在处理过程中去除丙酮和纯化水。

[0155] 使用如下工序来制备带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒：

[0156] 筛选：

[0157] 1.将具有期望粒度的USP级聚苯乙烯磺酸钠穿过170目筛网并且收集筛网上剩余的部分。

[0158] 洗涤：

[0159] 2.将得自步骤1的USP级聚苯乙烯磺酸钠分散在纯化水中并且搅拌。

[0160] 3.当搅拌时,过滤得自步骤2的一部分浆液并且利用USP级纯化水洗涤。连续过滤,直到大部分水被去除。

[0161] 4.将树脂转移到容器中。

[0162] 5.重复步骤3和步骤4,直到全部浆液被去除。

[0163] 药物加载：

[0164] 6.将USP级纯化水添加到合适尺寸的不锈钢容器中。

[0165] 7.当搅拌时,将盐酸去氧肾上腺素添加到容器并且搅拌直到溶解。

[0166] 8.在连续搅拌下添加得自步骤5的洗涤的树脂并且搅拌成浆液。

[0167] 9.当搅拌时,取出得自步骤8的一部分浆液并且利用USP级纯化水洗涤。连续过滤,直到大部分水被去除。

[0168] 10.将得自步骤9的洗涤的过滤后的树脂酸去氧肾上腺素转移到容器内。

[0169] 11.重复步骤9和步骤10,直到全部浆液被过滤。

[0170] 干燥:

[0171] 12.干燥树脂酸去氧肾上腺素。

[0172] 包覆溶液的制备:

[0173] 13.将USP级纯化水和NF级丙酮添加到合适尺寸的不锈钢容器。

[0174] 14.将NF级羟丙基纤维素缓慢地添加到容器并且搅拌直到溶解。缓慢地添加NF级乙酸纤维素并且搅拌直到溶解。

[0175] 15.添加NF级丙酮直到该溶液达到所需重量。

[0176] 包覆:

[0177] 16.在配有Wurster柱的合适的流化床包覆设备中,利用得自步骤15的包覆溶液来包覆得自步骤12的树脂酸去氧肾上腺素。

[0178] 17.将带包衣的树脂酸去氧肾上腺素排到容器内。

[0179] 干燥:

[0180] 18.干燥带包衣的树脂酸去氧肾上腺素。

[0181] 筛选:

[0182] 19.通过美国标准的40目筛网筛选干燥的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素并且收集穿过筛网的部分。

[0183] 溶出度分析

[0184] 通过以下方式分析得自步骤19的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒的0至14小时的溶出度:使用美国药典＜通则＜711＞溶出度＞所述的仪器,仪器II,旋转桨叶,在274nm下使用UV检测。在第一小时溶出介质为750mL的0.1N的HCl,并且在第二小时至第十四小时溶出介质为1000mL的0.05M的磷酸钠缓冲液(pH为6.8)。速度为37℃并且旋转速度为50rpm。溶出度表明,该制剂中所释放的去氧肾上腺素相对于标准制备的含量为100％的去氧肾上腺素的百分数如下:在1小时内小于或等于50％,在3小时内大于或等于30％,并且在8小时内大于或等于50％。所用方法如下并且结果在下表5中示出。

[0185] 溶出度方法,USP仪器2(桨叶),50rpm

[0186] 1.验证溶出介质温度已达到目标值。

[0187] 2.将样品添加到(介质溶液的表面上)包含750mL的0.1N的盐酸的容器并且开始溶出度测试,其中桨叶速度为50rpm。在0.1N盐酸操作1小时之后,取出1小时的样品,并且立即通过添加250mL的0.20M的磷酸三钠进入缓冲剂阶段。介质的pH应为6.8±0.05。

[0188] 3.分别在1小时、3小时、6小时(任选)、和8小时之后,从每个容器中取出10mL的溶出度样品溶液。通过瓦里安完全流出过滤器(10μm)过滤样品溶液。

[0189] 4.可通过在274nm的波长下比较所溶出的去氧肾上腺素的UV吸光度与标准溶液的UV吸光度来测定所溶出的去氧肾上腺素的量。所溶出的去氧肾上腺素的量也可使用去氧肾上腺素分析方法来测定。

[0190] 5.通过在3、6、和8小时的点位处添加取出的量来校正在每个时间点所溶出的量。针对中间取样，使用DISSL程序(或等同形式)或者手动校正。

[0191] 表5

[0192]

时间(小时)	溶出度%
1	20%-40%
2	40%-60%
3	50%-70%
4	60%-80%
6	75%-95%
8	80%-100%
10	90%-100%
12	90%-100%
14	90%-100%

[0193] 实例3:粒度分布分析

[0194] 分析若干批树脂和基于树脂的颗粒的粒度分布。样品包括:(1)可从陶氏化学公司商购获得的Amberlite™,(2)具有所选择的粒度的未加载的树脂(如分别通过工序A和工序B制备的),和(3)加载的树脂颗粒(即,包含去氧肾上腺素)。每样品使用约75克在FMC Syntron筛析仪(FMC Technologies,Houston,TX)分析粒度分布,其中设定为90伏,持续11分钟。利用轻微粉化的硬脂酸镁来处理筛网,以防止在操作期间产生粘性。结果在表6和7中示出。

[0195] 可使用如ATM L3P声波筛分机(Advantech Manufacturing,New Berlin,WI)分析较小标度的粒度分布,该ATM L3P声波筛分机通过使用声波脉冲,结合机械搅拌,以提供有效的颗粒分离。

[0196] 表6:未加载的树脂的粒度分析(其中为“原型”并且选择工序A和B)

[0197]

筛网	尺寸	AL IRP69 第1批[1]	AL IRP69 第2批[1]	第1批 工序A[2]	第2批 工序A[2]	第3批 工序B[3]	第4批 工序B[3]
80	177μm	0.1%	0.2%	0.1%	0.1%	0.2%	0.0%
100	149μm	0.2%	0.3%	0.4%	0.4%	2.0%	0.2%
120	125μm	0.8%	0.9%	3.4%	3.4%	19.8%	14.5%
140	105μm	1.8%	1.7%	13.3%	15.1%	35.0%	34.1%
200	74μm	23.2%	18.2%	80.9%	79.4%	41.7%	50.4%
325	44μm	38.1%	37.4%	1.7%	1.5%	1.3%	0.8%
盘	0μm	35.8%	41.4%	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%
	>149μm	0.4%	0.5%	0.6%	0.5%	2.2%	0.2%
	<74μm	73.9%	78.7%	1.8%	1.5%	1.3%	0.8%
	>44μm	64.2%	58.6%	99.9%	100.0%	100.0%	100.0%
	74-177μm	26.0%	21.1%	98.1%	98.4%	98.6%	99.1%
	74-125μm	24.9%	19.9%	94.2%	94.6%	76.8%	84.5%
	$D_{10}(\mu m)^4$	7.7	7.0	76.7	76.8	79.6	78.9
	$D_{50}(\mu m)^4$	53.4	49.6	91.1	91.6	108.7	104.1
	$D_{90}(\mu m)^4$	94.4	91.9	115.5	116.6	139.0	132.4
	平均值(μm)	54.8	51.5	94.4	94.6	108.8	105.0

[0198] [1].Amberlite™IRP69“原型”可商购获得

[0199] [2].“工序A”选择粒度之后的Amberlite™IRP69

[0200] [3].“工序B”选择粒度之后的Amberlite™IRP69

[0201] [4].使用GRADISTAT,Blott,S.J.and Pye,K.(2001)GRADISTAT:用于分析松散的沉淀物的晶粒尺寸分布和统计的软件包,来测定D_{10}、D_{50}和D_{90}。Earth Surface Processes and Landforms 26,1237-1248。

[0202] 表7:加载树脂的粒度分析(其中选择工序A和B)

[0203]

筛网	尺寸	第1批工序A[1]	第2批工序A[1]	第3批工序B[2]	第4.1批工序B[2]	第4.2批工序B[2]	第4.3批工序B[2]	第4.4批工序B[2]
80	177μm	0.2%	0.2%	0.7%	0.1%	0.0%	0.1%	0.1%
100	149μm	1.1%	1.2%	6.0%	1.0%	1.0%	1.1%	1.5%
120	125μm	7.5%	8.1%	34.4%	33.8%	33.1%	34.9%	36.6%
140	105μm	24.5%	32.3%	36.5%	36.7%	38.1%	36.1%	33.2%
200	74μm	65.8%	53.1%	22.1%	27.7%	27.2%	26.8%	25.4%
325	44μm	0.9%	4.2%	0.2%	0.8%	0.6%	1.0%	2.6%
盘	0μm	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	0.7%

[0204]

	>149μm	1.3%	1.4%	6.7%	1.1%	1.0%	1.1%	1.5%
	<74μm	0.9%	5.1%	0.2%	0.8%	0.7%	1.1%	3.3%
	>44μm	100.0%	99.0%	100.0%	100.0%	100.0%	99.9%	99.3%
	74-177μm	98.9%	94.6%	99.1%	99.2%	99.3%	98.8%	96.7%
	74-125μm	90.3%	85.3%	58.6%	64.3%	65.3%	62.9%	58.6%
	$D_{10}(\mu m)^3$	77.7	76.4	86.4	83.2	83.5	83.1	81.2
	$D_{50}(\mu m)^3$	96.1	99.5	119.8	116.3	116.2	116.8	117.4
	$D_{90}(\mu m)^3$	123.9	124.7	146.5	142.3	142.1	142.5	143.1
	平均值(μm)	99.8	99.9	120.2	115.3	115.3	115.5	114.7

[0205] [1].“工序A”选择粒度之后的Amberlite™IRP69

[0206] [2].“工序B”选择粒度之后的Amberlite™IRP69

[0207] [3].使用GRADISTAT,Blott,S.J.and Pye,K.(2001)GRADISTAT:用于分析松散的沉淀物的晶粒尺寸分布和统计的软件包,来测定D_{10}、D_{50}和D_{90}。Earth Surface Processes and Landforms 26,1237-1248。

[0208] 观察药物-树脂比率对所加载药物的效率的影响。结果示于下表8和9中。

[0209] 表8:针对代表性药物加载批次的药物-树脂比率对药物加载过程的影响

[0210]

批	粒度范围	树脂(kg)	混合时间（小时）	药物-树脂比率（浆液）	树脂酸盐中游离型去氧肾上腺素(%w/w)	树脂酸盐的加载效率(%)	药物-树脂比率(树脂酸盐）
第4批工序B(表6)	75-150	10.000	4.5	0.90:1	33.46	67.8%	0.50:1
第3批工序B(表6)	75-150	8.798	3.0	0.75:1	31.19	73.8%	0.45:1
第4批工序B(表6)	75-150	10.000	3.0	0.55:1	27.39	83.8%	0.38:1
第4批工序B(表6)	75-150	10.000	3.0	0.55:1	26.99	82.1%	0.37:1
第4批工序B(表6)	75-150	10.000	3.0	0.55:1	28.03	86.5%	0.39:1
第4批工序B(表6)	75-150	9.000	3.0	0.55:1	27.62	84.8%	0.38:1
第4批工序B(表6)	75-150	9.000	3.0	0.55:1	27.74	85.3%	0.38:1

[0211]

较大粒度	212-420	0.500	3.0	0.69:1	30.36	76.7%	0.44:1
较大粒度	212-420	4.551	3.0	0.55:1	27.80	85.5%	0.39:1
较大粒度	212-420	4.750	3.0	0.55:1	27.97	86.2%	0.39:1

[0212] 表9:药物-树脂比率对药物加载工序的概述

[0213]

粒度范围	混合时间（小时）	药物-树脂比率(浆液)[1]	树脂酸盐中游离型去氧肾上腺素（%）	树脂酸的加载效率(%)	药物-树脂比率(树脂酸盐）	注释
75-150	3.0	0.55:1	27.55	84.5%	0.38:1	5批的平均值
	3.0	0.75:1	31.19	73.8%	0.45:1	
	4.5	0.90:1	33.46	67.8%	0.50:1	
212-420	3.0	0.55:1	27.89	85.8%	0.39:1	2批的平均值
	3.0	0.69:1	30.36	76.7%	0.44:1	

[0214] 1.基于浆液中的盐酸去氧肾上腺素计。

[0215] 2.基于游离型去氧肾上腺素计。

[0216] 去氧肾上腺素分析方法-针对表8和9的测量

[0217] 样品制备

[0218] 1.精确称取适量带包衣的树脂酸去氧肾上腺素样品(包含相当于25mg的盐酸去氧肾上腺素)并且将称取的样品转移到500mL容量瓶中。

[0219] 2.添加400mL稀释剂(1N HCl);在平台振荡器上低速振荡不小于2小时。

[0220] 3.为了确保颗粒不聚集在溶剂水平上方,利用稀释剂将颗粒冲洗到溶液内。

[0221] 4.利用稀释剂稀释至刻度并且充分混合。.

[0222] 5.使用0.45μm微孔滤膜聚偏氟乙烯注射器过滤器或等同形式过滤等分试样。在将剩余部分收集到用于分析的HPLC小瓶之前,约首先排出5mL滤液。

[0223] 去氧肾上腺素的分析

[0224] 在类似于下文所提出的那些条件下,将标准品(1N HCl中的0.05mg/mL盐酸去氧肾上腺素)和样品注入到合适的HPLC系统上。参数可修改以优化色谱法。如果满足系统适用性规范,则分析结果为有效的。

[0225] HPLC色谱分离条件

[0226]

色谱柱	Phenomenex Luna SCX，长度：100mm，内径：4.6mm，粒径：5μm，孔径：100Å
流动相	25mM 的三水合乙酸钠缓冲液(pH 为 4.6)：乙腈(65:35, v/v)
流动相程序	等度
检测器	UV, 214nm
流速	2.0mL/min
注入体积	100μL
柱温	环境温度
建议运行时间	7 分钟
大约保留时间	PHE 5 min

[0227] 样品4-药代动力学研究物质的溶出度分析

[0228] 使用实例2所述的方法,分析用于实例5的第一药代动力学、第二药代动力学和药效动力学的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒的0至8小时的溶出度。结果示于下表10A中。

[0229] 表10A:溶出度分析(50rpm)

[0230]

时间点	得自药代动力学研究 1 和药代动力学研究 2 的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素 35%包衣水平 3:1 NF 级乙酸纤维素 NF 级羟丙基纤维素 (n = 6) 释放百分数	得自药效动力学的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素样品 40%包衣水平 3:1 NF 级乙酸纤维素 NF 级羟丙基纤维素 (N=6) 释放百分数
1 小时	20-40%	20-40%
3 小时	50-70%	50-70%
6 小时	75-95%	75-95%
8 小时	80-100%	80-100%

[0231] 使用下文所述的方法,同样分析用于实例5的第一药代动力学、第二药代动力学和药效动力学的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒的0至8小时的溶出度。结果示于下表10B中。

[0232] 溶出度方法,USP仪器2(桨叶),75rpm

[0233] 1.验证溶出介质温度已达到目标值。

[0234] 2.将样品添加到(使用合适的管直接添加到介质溶液内介质溶液的表面上)包含750mL的0.1N的盐酸的容器并且开始溶出度测试,其中桨叶速度为75rpm。在0.1N盐酸操作1小时之后,取出1小时的样品,并且立即通过添加250mL的0.20M的磷酸三钠进入缓冲剂阶段。介质的pH应为6.8±0.05。

[0235] 3.分别在1小时、3小时、6小时(任选)和8小时之后,从每个容器中取出10mL的溶出度样品溶液。通过瓦里安完全流出过滤器(10μm)过滤样品溶液。

[0236] 4.在274nm的波长下比较所溶出的去氧肾上腺素的UV吸光度与标准溶液的UV吸光度来测定所溶出的去氧肾上腺素的量。

[0237] 所溶出的去氧肾上腺素的量也可使用去氧肾上腺素分析方法来测定。

[0238] 5.通过在3、6和8小时的点位处添加取出的量来校正在每个时间点所溶出的量。针对中间取样，使用DISSL程序(或等同形式)或者手动校正。

[0239] 表10B:溶出度分析(75rpm)

[0240]

时间点	得自药代动力学研究1和药代动力学研究2的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素 35%包衣水平 3:1 NF级乙酸纤维素 NF级羟丙基纤维素 (n=6) 释放百分数	得自药效动力学的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素样品 40%包衣水平 3:1 NF级乙酸纤维素 NF级羟丙基纤维素 (n=6) 释放百分数
1小时	20-40%	20-40%
3小时	70-90%	65-85%
6小时	80-100%	80-100%
8小时	90-100%	90-100%

[0241] 稳定性分析

[0242] 针对用于实例5的第一药代动力学研究和第二药代动力学研究的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒，分析其在25℃和60％的相对湿度的条件下放置1个月并且在40℃和75％的相对湿度的条件下放置1个月之后的稳定性。对于全部样品而言，3-羟基苯甲醛的含量小于或等于0.5％；去氧肾上腺素4,6异构体(盐酸N-甲基-4,6-二羟基-1,2,3,4-四羟基异喹啉酮)和去氧肾上腺素4,8异构体(N-甲基-4,8-二羟基-1,2,3,4-四羟基异喹啉酮)小于或等于2.0％。在各种环境下放置1个月，测得与去氧肾上腺素相关的总降解产物的量小于或等于2.0％。

[0243] 降解产品方法

[0244] 用于降解产品方法的样品制各

[0245] 1.精确称取适量带包衣的树脂酸去氧肾上腺素样品(包含相当于25mg的盐酸去氧肾上腺素)并且将称取的样品转移到500mL容量瓶中。

[0246] 2.添加400mL稀释剂(1N HCl)；在平台振荡器上低速振荡不小于2小时。

[0247] 3.为了确保颗粒不聚集在溶剂水平上方，利用稀释剂将颗粒冲洗到溶液内。

[0248] 4.用稀释剂稀释至刻度并且充分混合。

[0249] 5.使用0.45μm微孔滤膜聚偏氟乙烯注射器过滤器或等同形式过滤等分部分。在将剩余部分收集到用于分析的HPLC小瓶之前，约排出前5mL滤液。

[0250] 用于降解产品方法的去氧肾上腺素的分析

[0251] 在类似于下文所提出的那些条件下，将标准品(1N HCl中的0.00025mg/mL盐酸去氧肾上腺素)和样品注入到合适的HPLC系统上。参数可修改以优化色谱法。如果满足系统适用性规范，则分析结果为有效的。

[0252] HPLC色谱分离条件

[0253]

色谱柱	Supelco Ascentis 反相酰胺色谱柱，长度：250mm，内径：4.6mm， 粒度：5μm， 孔径：100Å
流动相	A：[100mM 的甲酸铵缓冲液（pH 为 2.9）：乙腈(99:1)] B：[100mM 的甲酸铵缓冲液（pH 为 2.9）：乙腈(50:50)]
流动相程序	线性梯度程序

流速	时间（分钟）	A(%体积)	B(%体积)
1.0	0	100	0
1.0	10	100	0
1.0	13	91	9
1.0	21	45	55
1.0	38	25	75
1.0	43	0	100
1.0	44	100	0
1.0	50	100	0

检测器	UV, 270nm	
注入体积	100μL	
柱温	环境温度	
建议运行时间	50 分钟	
大约保留时间	4,6-ISOQUIN	5.4 min
	4,8-ISOQUIN	6.7 min
	PHE-ONE	9.4 min
	3HOBA	25.7 min

[0254] 实例5:临床研究

[0255] 进行两次药代动力学(PK)研究和一次药效动力学(PD)研究。

[0256] A.第一药代动力学研究

[0257] 对16个受检者进行实验性研究,以确定得自实例1的带包衣的延释去氧肾上腺素颗粒和得自实例2的带包衣的延释树脂酸去氧肾上腺素颗粒的药代动力学曲线、生物利用度和代谢。指定受检者在整夜禁食之后接收四次治疗。4周期之间的消除需要七天。在两种情况下,将相当于20mg剂量的盐酸去氧肾上腺素的带包衣的颗粒置于苹果沙司施用给健康受检者。此外,评价得自实例2的延释树脂酸去氧肾上腺素颗粒和商购的即释液体的组合。在组合治疗方案中,将相当于15mg盐酸去氧肾上腺素的带包衣的树脂酸去氧肾上腺素颗粒置于苹果沙司中施用,并且通过口腔注射器施用相当于5mg盐酸去氧肾上腺素的10mL液体。

[0258] 将得自实例1的带包衣的延释去氧肾上腺素颗粒和得自实例2的带包衣的延释树脂酸去氧肾上腺素颗粒与McNeil-PPC,Inc.的Non-Drowsy Children的Sudafed PE® 鼻腔减充血剂液体(盐酸去氧肾上腺素为2.5mg/5mL)进行比较。表11汇总了第一药代动力学研究中的治疗方案。

[0259] 表11

[0260]

治疗组	总剂量超过 8 小时
A (试验)	包含 20mg 去氧肾上腺素的带包衣的 ER 树脂酸去氧肾上腺素颗粒
B (试验)	包含 20mg 去氧肾上腺素的带包衣的 ER 盐酸去氧肾上腺素颗粒
C (试验)	包含 15mg 去氧肾上腺素的带包衣的 ER 树脂酸去氧肾上腺素颗粒和包含 5mg 去氧肾上腺素的液体 IR 盐酸去氧肾上腺素
D (参考)	包含 10mg 去氧肾上腺素的液体 IR 盐酸去氧肾上腺素

[0261] 仅在服药之前，将测得的量的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒和ER盐酸去氧肾上腺素颗粒折合到具有苹果沙司4盎司杯子中，然后口服给药。用240mL水吞服这些单剂量，而非咀嚼。使用口腔注射器口服给药盐酸去氧肾上腺素液体。为了标准化参考治疗方案给药的条件，首先用具有苹果沙司的4盎司的杯子和240mL的水两次口服10mg剂量的液体。

[0262] 在服药之后8或16小时之后的特定时间点处，将一系列血液样本收集到K3-EDTA管中。

[0263] B.第二药代动力学研究

[0264] 进行第二实验性研究：(i)测定30mg去氧肾上腺素是否可达到类似于间隔4小时给予两次10mg剂量的即释去氧肾上腺素的最大药物浓度；和(ii)评价20mg去氧肾上腺素和1300mg对乙酰氨基酚的ER PK分布和生物利用度。

[0265] 针对20个受检者进行第二实验性研究，以测定以下物质的药代动力学曲线、生物利用度和代谢：(1)(a)相当于15mg盐酸去氧肾上腺素的得自实例2的带包衣的延释树脂酸去氧肾上腺素颗粒、(b)相当于5mg去氧肾上腺素的10mL去氧肾上腺素液体和(c)1300mg延释对乙酰氨基酚的组合；(2)(a)相当于22.55mg盐酸去氧肾上腺素的得自实例2的带包衣的延释树脂酸去氧肾上腺素颗粒和(b)相当于7.5mg盐酸去氧肾上腺素的去氧肾上腺素液体的组合；(3)(a)相当于20mg盐酸去氧肾上腺素的去氧肾上腺素液体和(b)1300mg延释对乙酰氨基酚的组合；以及(4)相当于20mg盐酸去氧肾上腺素的去氧肾上腺素液体。表12汇总了第二药代动力学研究中的治疗方案。

[0266] 表12

[0267]

治疗组	总剂量超过 8 小时
A (试验)	包含 15mg 去氧肾上腺素的带包衣的 ER 树脂酸去氧肾上腺素和包含 5mg 去氧肾上腺素和 1300mgER 对乙酰氨基酚的液体 IR 盐酸去氧肾上腺素
B (试验)	包含 22.5mg 去氧肾上腺素的带包衣的 ER 树脂酸去氧肾上腺素和包含 7.5mg 去氧肾上腺素的液体 IR 盐酸去氧肾上腺素
C (参考)	包含 20mg 去氧肾上腺素和 1300mgER 对乙酰氨基酚的液体 IR 盐酸去氧肾上腺素
D (参考)	包含 20mg 去氧肾上腺素的液体 IR 盐酸去氧肾上腺素

[0268] 在12或20小时之后的特定时间点处，将一系列血液样本收集到K3-EDTA管中。

[0269] 结果

[0270] PK研究的结果示于图1-11和下表13中。

[0271] 表13-第一药代动力学研究的平均参数的比较

[0272]

	A (20mg PE 树脂酸盐)	B (20mg PE HCl)	C (5 IR + 15mg ER 树脂酸盐)	D (10mg IR Q4H ×2 次剂量)
AUC* (pg-hr/mL)	1241.7	1162.6	1237.8	1162.5
Cmax (pg/mL)	208.4	219.4	230.8	458
Tmax (hr)	2.5	2.8	1.97	Tmax 1 = 0.36

[0273]

				Tmax 2 = 4.54

[0274] 注意:治疗方案A、B和C=超过16小时的AUC。治疗方案D=超过8小时的AUC

[0275] 数字被四舍五入

[0276] 总之,结果显示:

[0277] 包含20mg去氧肾上腺素的ER-IR共混物的Cmax为10mg剂量IR的50%,并且其AUCinf大于两次10mg剂量IR的15%(20mg)。

[0278] 包含30mg去氧肾上腺素的ER-IR共混物的Cmax为10mg剂量IR的85%,并且其AUCinf大于两次10mg剂量IR的61%(20mg)。

[0279] 包含20mg去氧肾上腺素和1300mg对乙酰氨基酚的ER-IR共混物的Cmax为10mg剂量去氧肾上腺素IR的80%,并且其AUCinf大于两次10mg剂量IR的22%(20mg)。

[0280] 结果表明:本发明的制剂的功效超过了延长的时间段。

[0281] 这些结果还表明:本发明的制剂能够匹配延释对乙酰氨基酚的时间。

[0282] 结果还标明:当去氧肾上腺素与对乙酰氨基酚结合时,去氧肾上腺素暴露增大并且去氧肾上腺素的PK曲线相对于10mg即释剂量的去氧肾上腺素有所改善。这可能是因为竞争肠壁代谢而导致去氧肾上腺素的较大吸收并且不影响对乙酰氨基酚;并且延释制剂提供去氧肾上腺素的较大吸收,因为避免了下部胃肠道中的肠壁代谢。

[0283] C.药效动力性研究

[0284] 进行随机、双盲、安慰剂对照研究,以测定去氧肾上腺素和去氧肾上腺素-对乙酰氨基酚延释制剂对带有因上呼吸道感染而导致的充血和疼痛症状的受检者的功效。评价

30mg剂量的ER、45mg剂量的ER以及与1300mg的对乙酰氨基酚共同施用的30mg剂量的ER，并且与安慰剂比较。在每个实例中，使用本发明的带包衣的ER树脂酸去氧肾上腺素颗粒。在严重程度评分((1)不透气/充血的鼻部；(2)窦压力/压痛；和(3)1天中头部充血阻塞0至12小时)中相对于安慰剂分别执行30mg剂量的ER、45mg剂量的ER以及与1300mg去氧肾上腺素共同施用的30mg剂量的ER。

[0285] 上述实例并非旨在限制本发明的范围，本发明的范围可在权利要求书中给出。具体地讲，根据上述公开内容本领域技术人员将会认识到多种等同形式和替代形式，并且这些也都处于本发明的范围之内。

[0286] 参考文献

[0287] Blackledge HM,O'Farrell J,Minton NA等人,The effect of therapeutic doses of paracetamol on sulphur metabolism in man.Hum Exp Toxicol 1991年5月;10(3):159-65。

[0288] Court MH,Duan SX,Von Moltke LL等人,Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes:Identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms.J Pharmacol Exp Ther 2001;299(3):998-1006。

[0289] Empey DW和Medder KT,Nasal Decongestants.Drugs 1981;21:438-443。

[0290] Hengstmann JH,Goronzy J,Pharmacokinetics of 3H-phenylephrine in man.Eur J Clin Pharmacol 1982;21:335-341。

[0291] Hoffman BB,第10章:Catecholamines,Sympathomimetic Drugs,and Adrenergic Receptor Antagonists.载于:Goodman&Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics-第10版,Hardman JG和Limbird LE编辑,McGraw-Hill,Medical Publishing Division,USA,2001。

[0292] Ibrahim KE,Midgley JM,Crowley IR和Willaims CM,The mammalian metabolism of R-(-)-m-synephrine.J Pharm Pharmacol.1983;35:144-147。

[0293] Johnson DA,Hricik JG,The pharmacology of a-adrenergic decongestants.Pharmacother 1993;13:110S-115S。

[0294] Koch-Weser J.Medical Intelligence:Drug Therapy.N Engl J Med 1976年12月2日;295(23):1297-1300。

[0295] Manyike PT,Kharasch ED,Kalhorn TF等人,Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation.Clin Pharmacol Ther 2000年3月;67(3):275-282。

[0296] Miners JO,Atwood J,Birkett DJ,Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism.Br J Clin Pharmacol 1983;16:503-509。

[0297] Miners JO,Osborne NJ,Tonkin AL等人,Perturbation of paracetamol urinary metabolic ratios by urine flow rate.Br J Clin Pharmacol 1992;34:359-362。

[0298] Mitchell JR,Thorgeirsson SS,Potter WZ等人,Acetaminophen-induced injury:Protective role of glutathione in man and rationale for therapy.Clin

Pharmacol Ther 1974;16:676-684。

[0299] Slattery JT,McRorie TI,Reynolds R等人,Lack of effect of cimetidine on acetaminophen disposition in humans.Clin Pharmacol Ther 1989年11月;46(5):591-597。

[0300] Suzuki O.Matsumoto T.Oya M,Katsumata Y,Oxidation of synephrine by type A and type B monoamine oxidase.Experientia 1979;35:1283-1284。

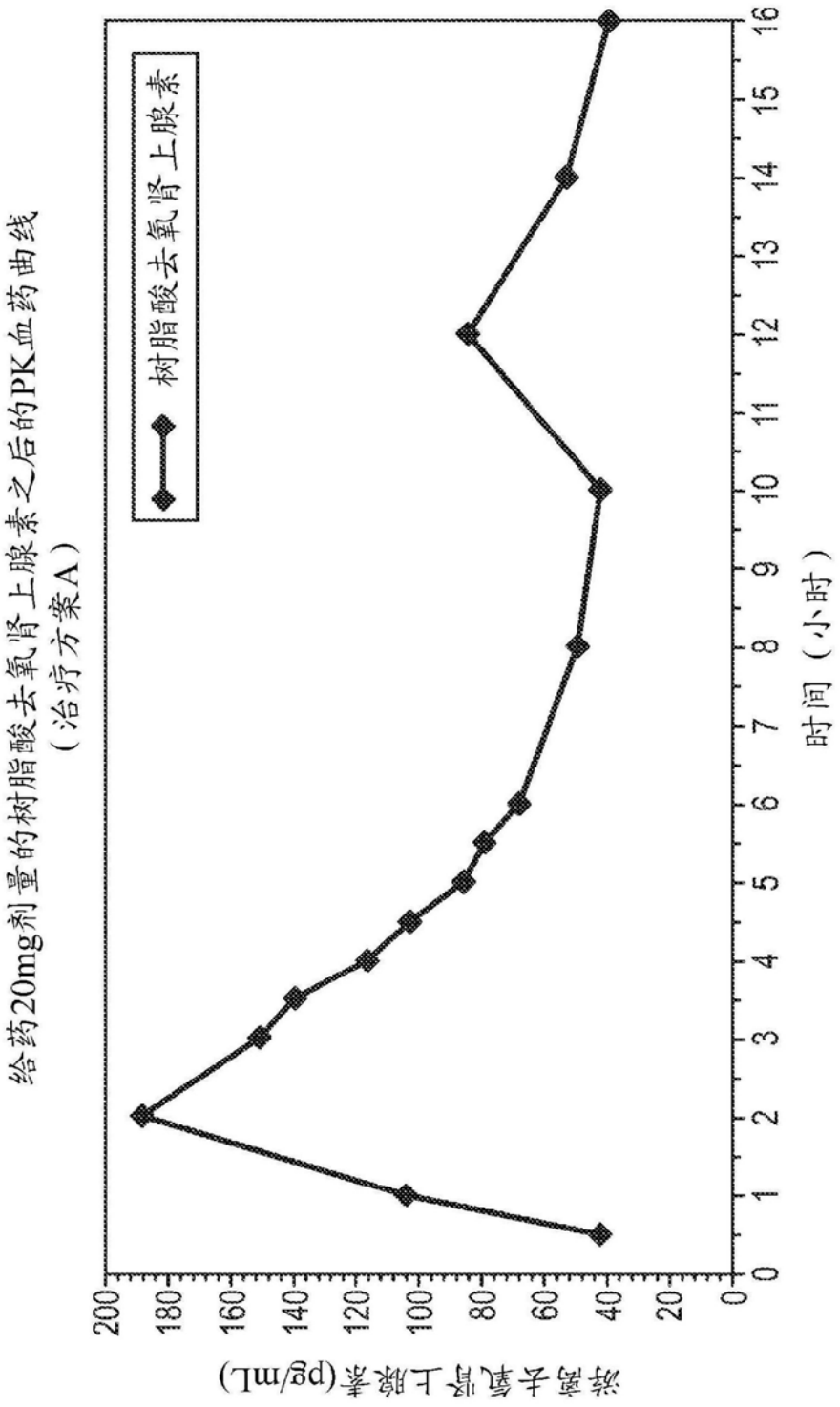

给药20mg剂量的树脂酸去氧肾上腺素之后的PK血药曲线
（治疗方案A）
树脂酸去氧肾上腺素
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图1

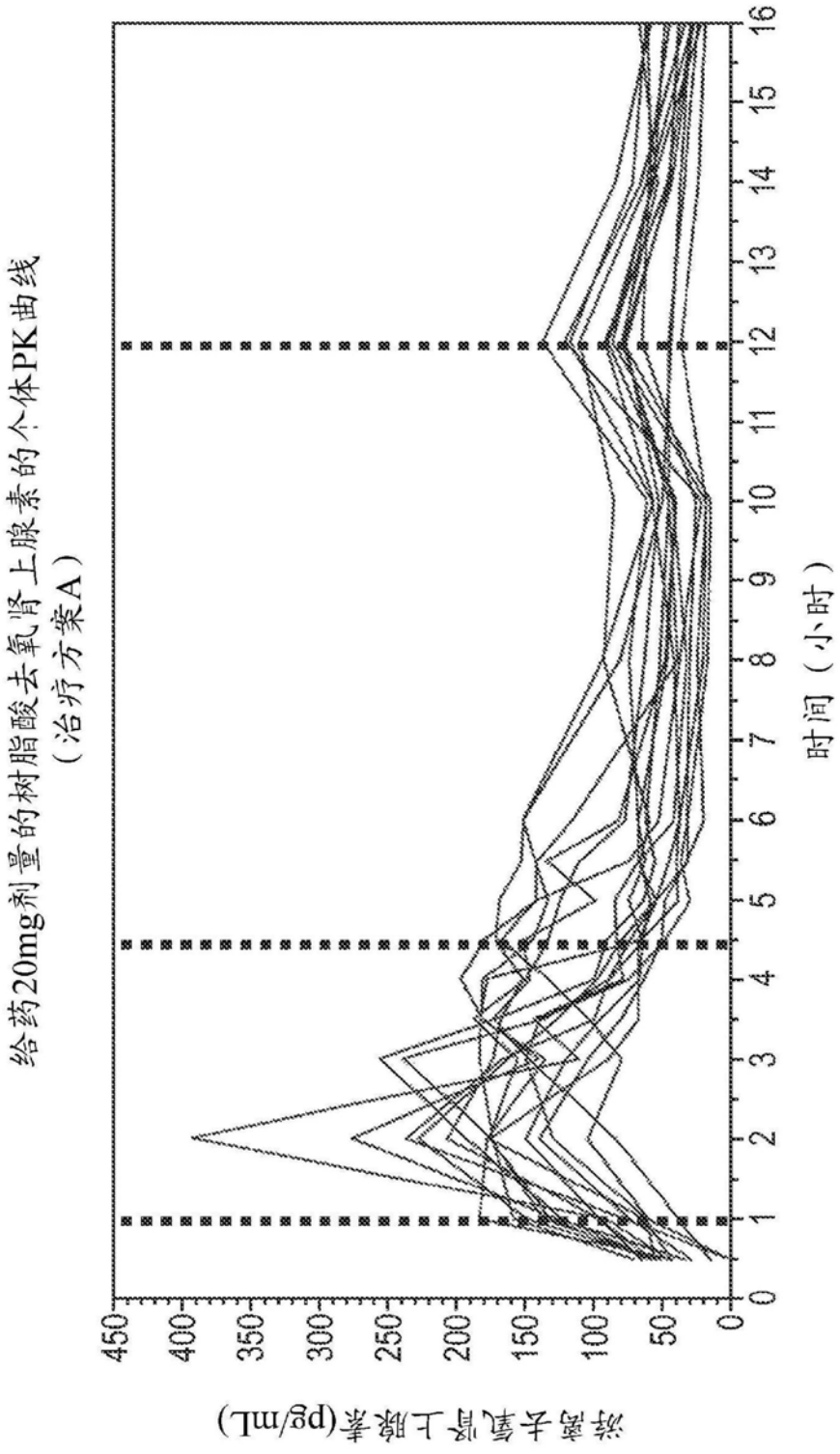

给药20mg剂量的树脂酸去氧肾上腺素的个体PK曲线
（治疗方案A）
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图2

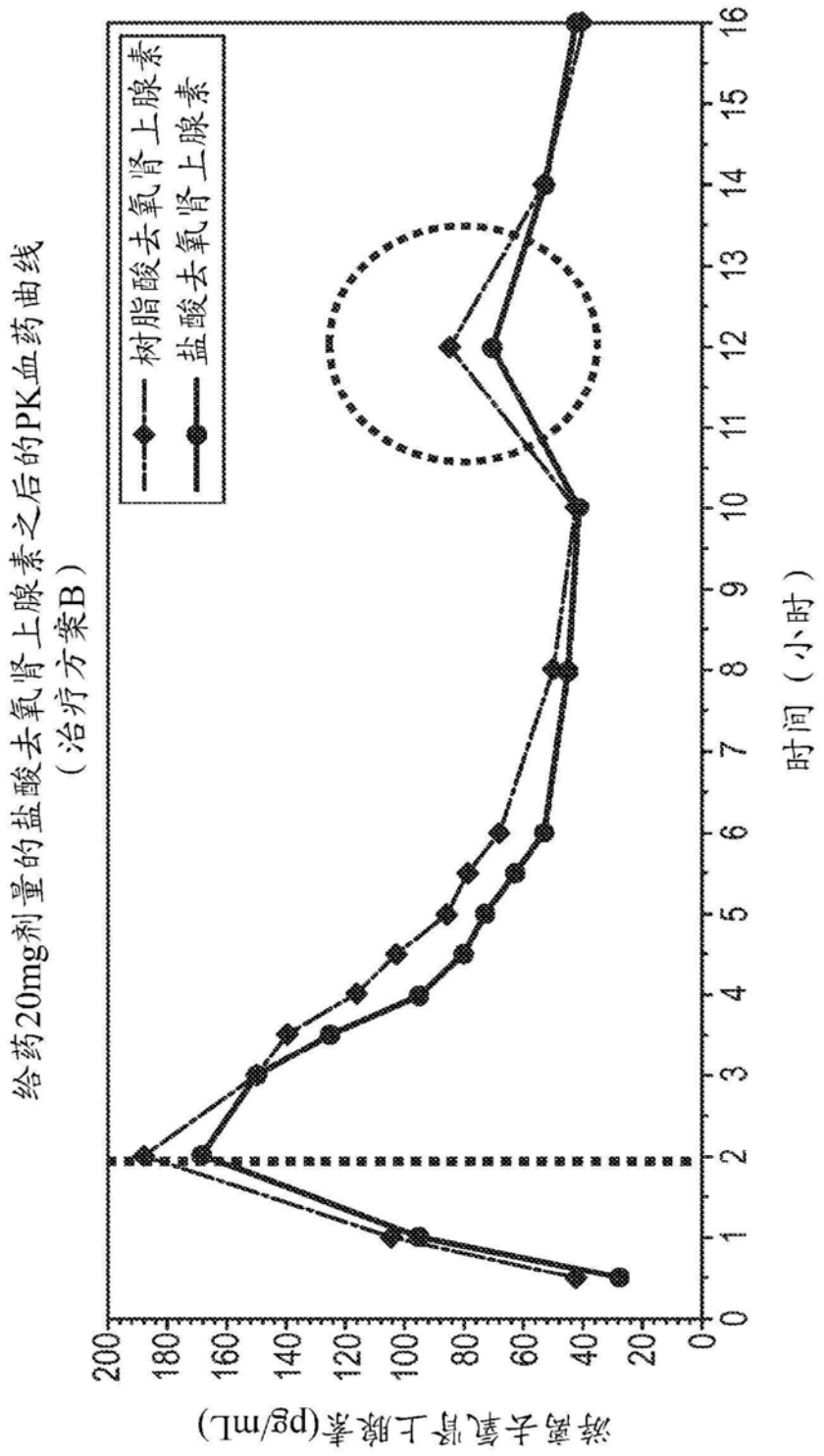

给药20mg剂量的盐酸去氧肾上腺素之后的PK血药曲线
（治疗方案B）
树脂酸去氧肾上腺素
盐酸去氧肾上腺素
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图3

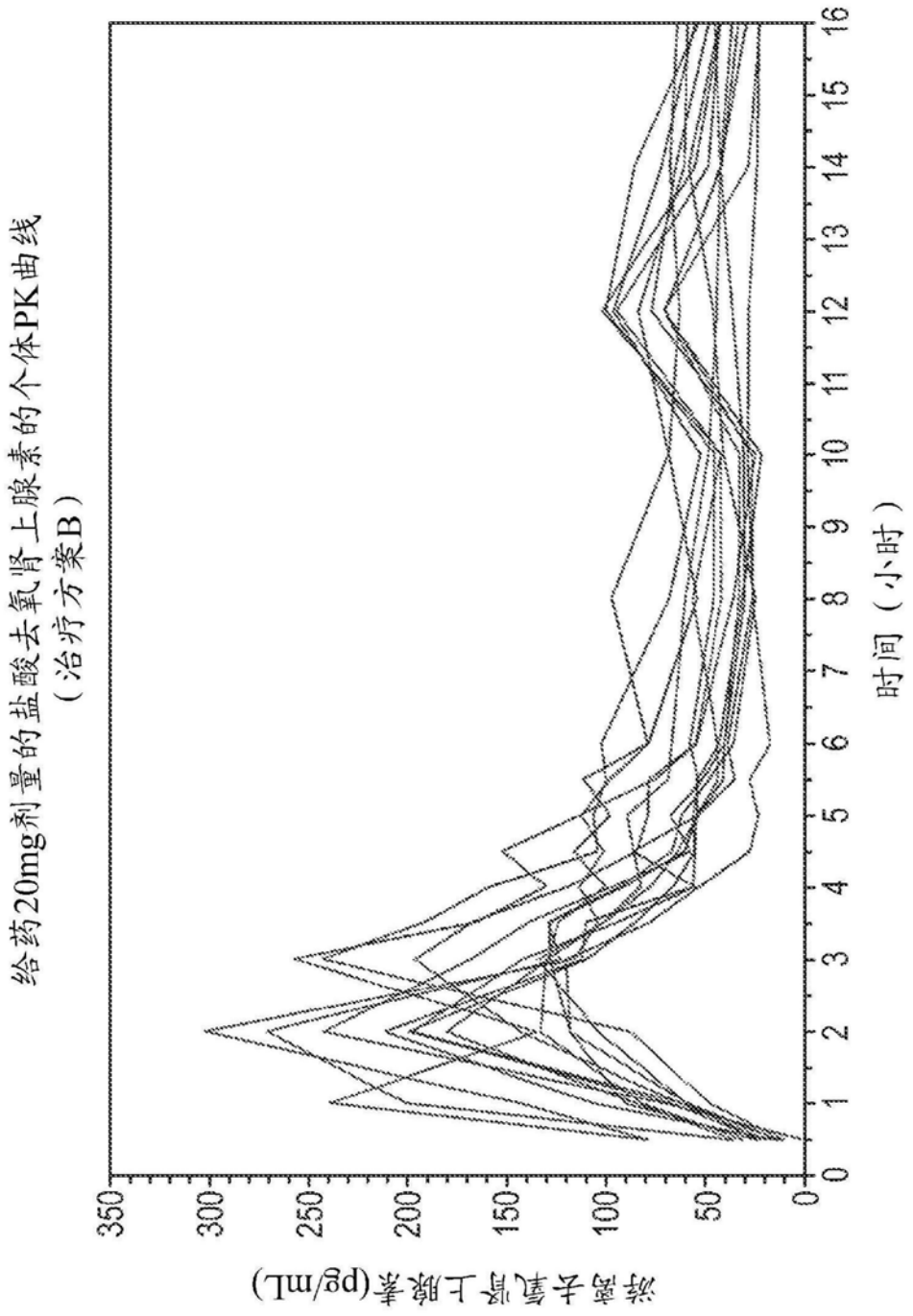

给药20mg剂量的盐酸去氧肾上腺素的个体PK曲线
（治疗方案B）
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
50
100
150
200
250
300
350
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图4

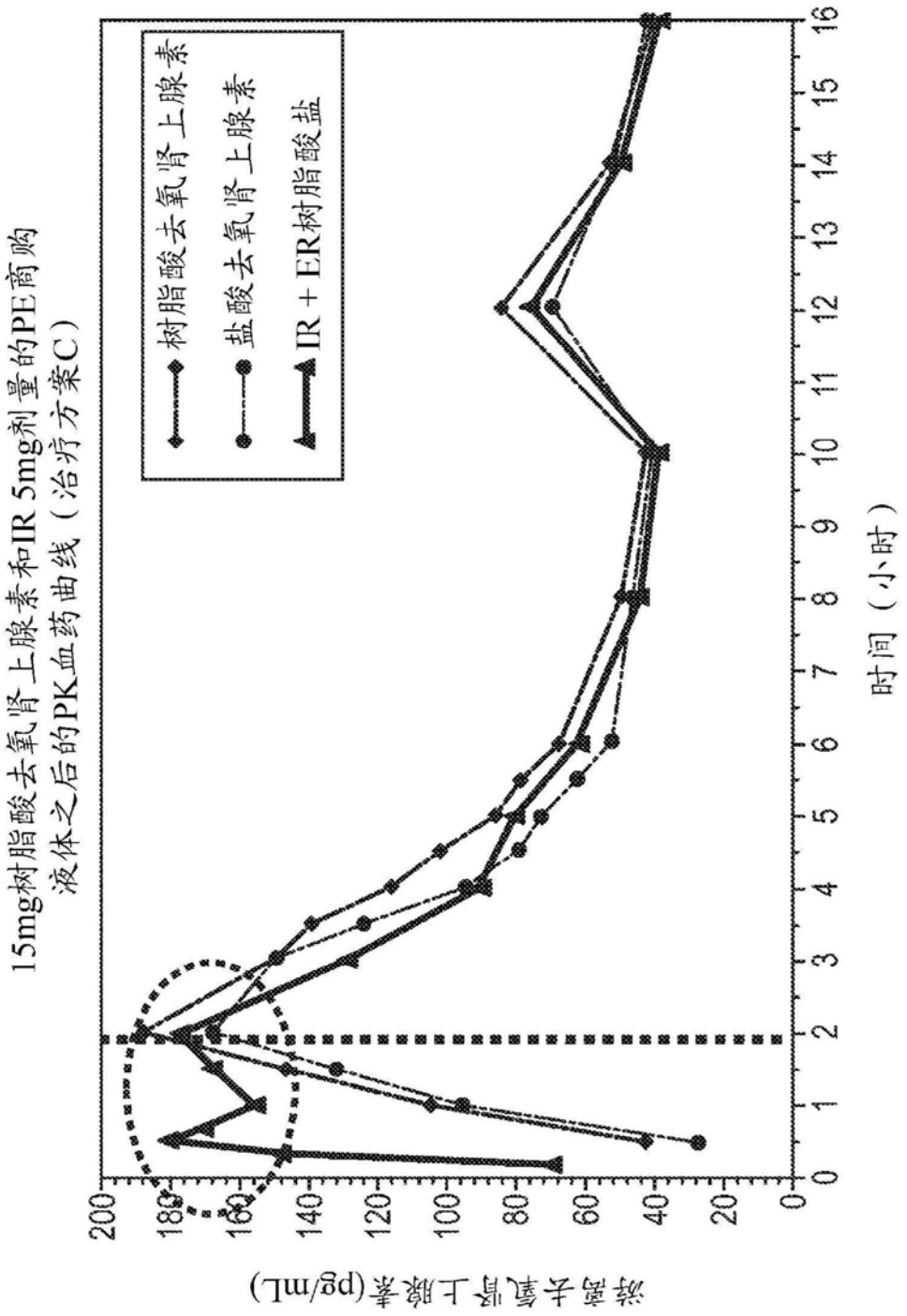

15mg树脂酸去氧肾上腺素和IR 5mg剂量的PE商购
液体之后的PK血药曲线（治疗方案C）
树脂酸去氧肾上腺素
盐酸去氧肾上腺素
IR + ER树脂酸盐
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图5

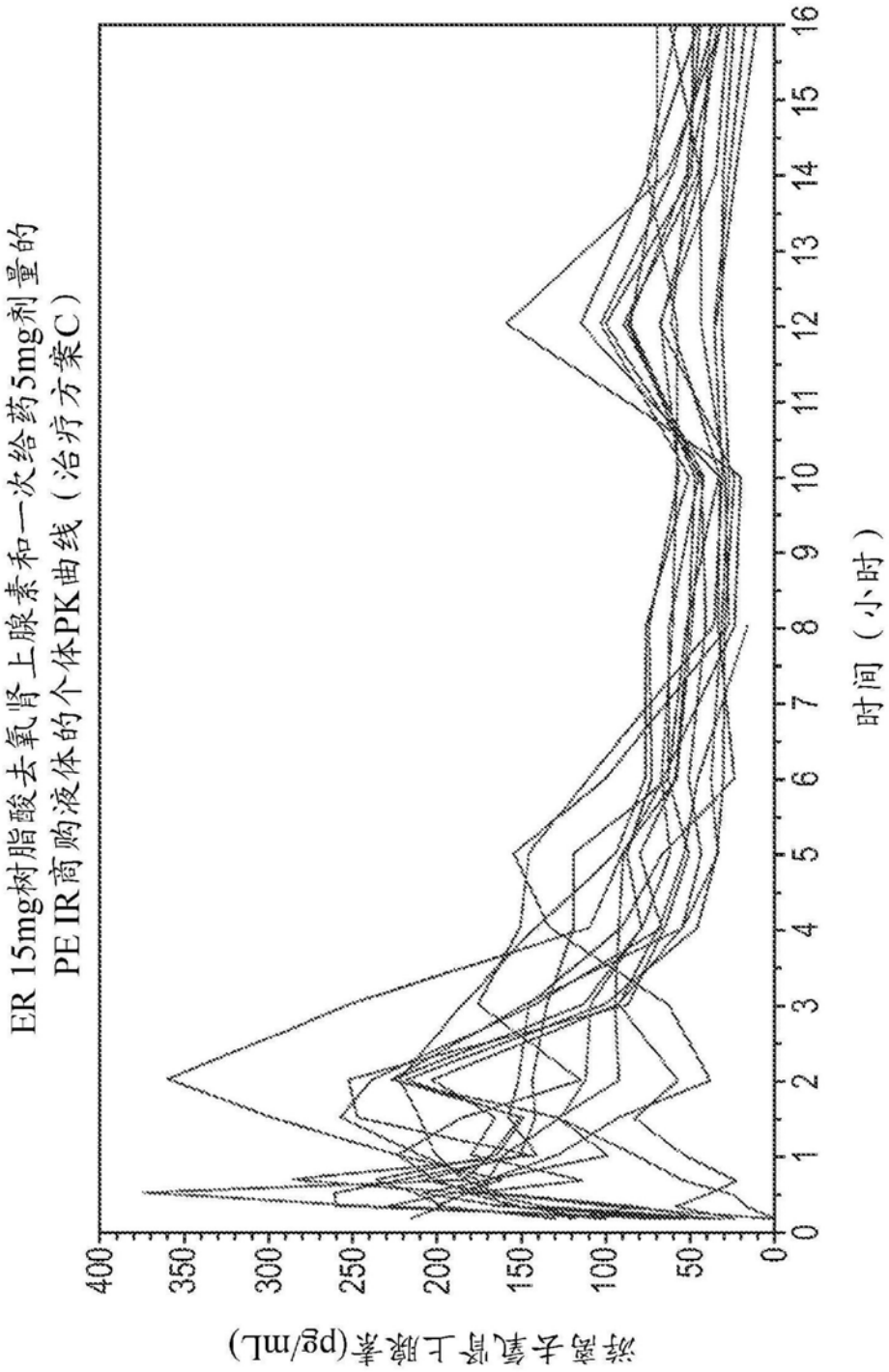

ER 15mg树脂酸去氧肾上腺素和一次给药5mg剂量的
PE IR商购液体的个体PK曲线（治疗方案C）
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
50
100
150
200
250
300
350
400
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图6

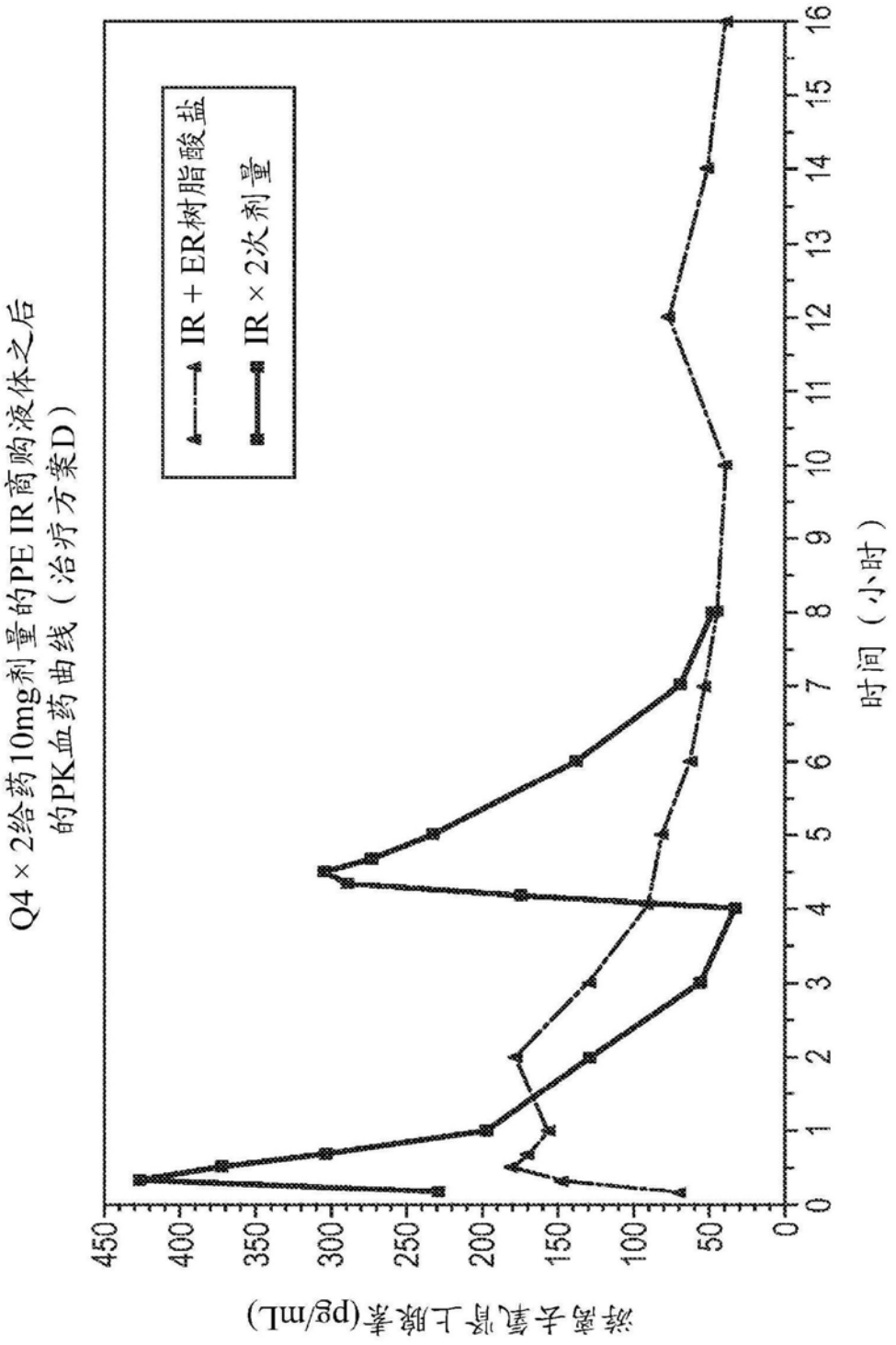

Q4 × 2给药10mg剂量的PE IR商购液体之后
的PK血药曲线（治疗方案D）
IR + ER树脂酸盐
IR × 2次剂量
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

图7

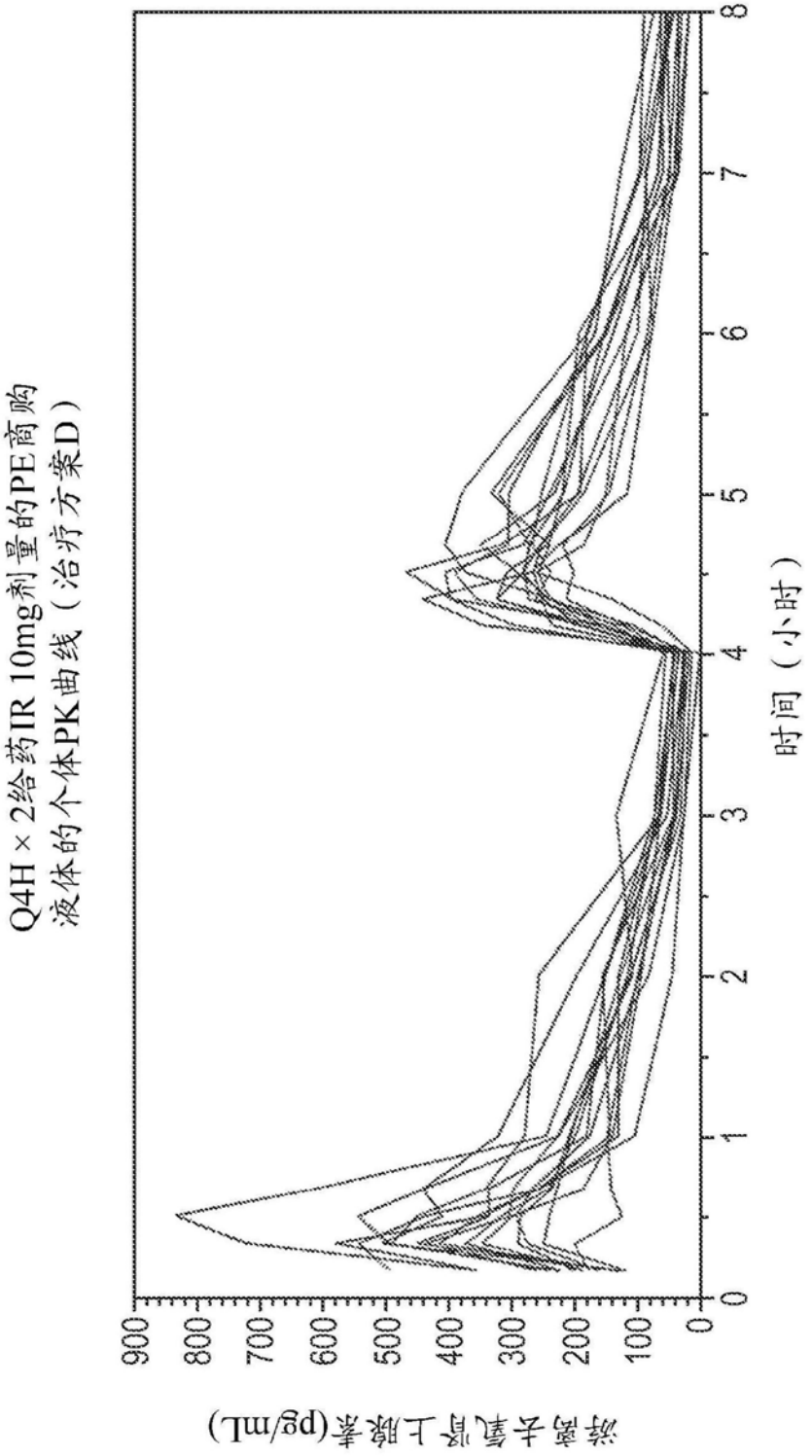

Q4H × 2给药IR 10mg剂量的PE商购
液体的个体PK曲线（治疗方案D）
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间（小时）

图8

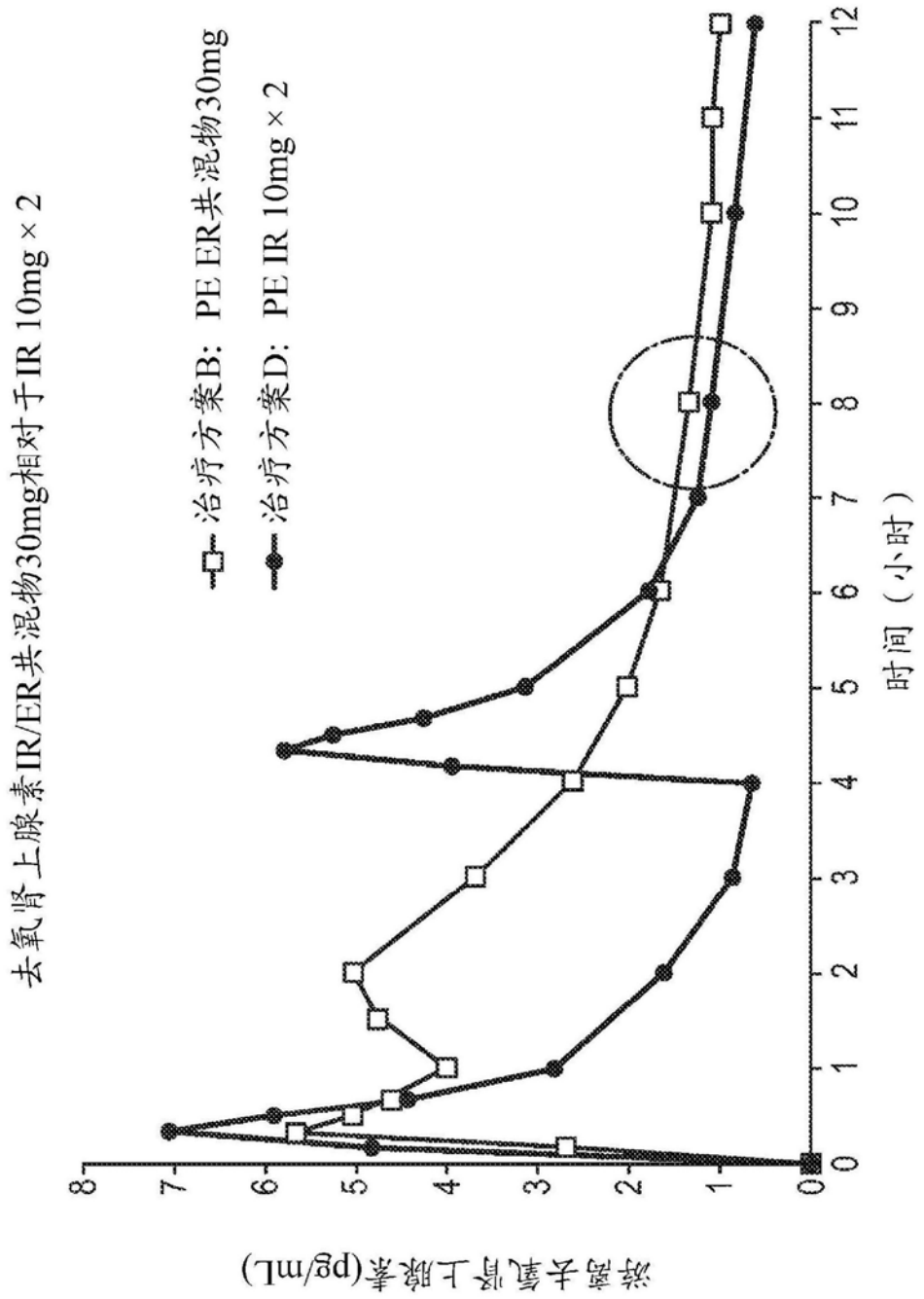

去氧肾上腺素IR/ER共混物30mg相对于IR 10mg × 2
治疗方案B: PE ER共混物30mg
治疗方案D: PE IR 10mg × 2
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

图9

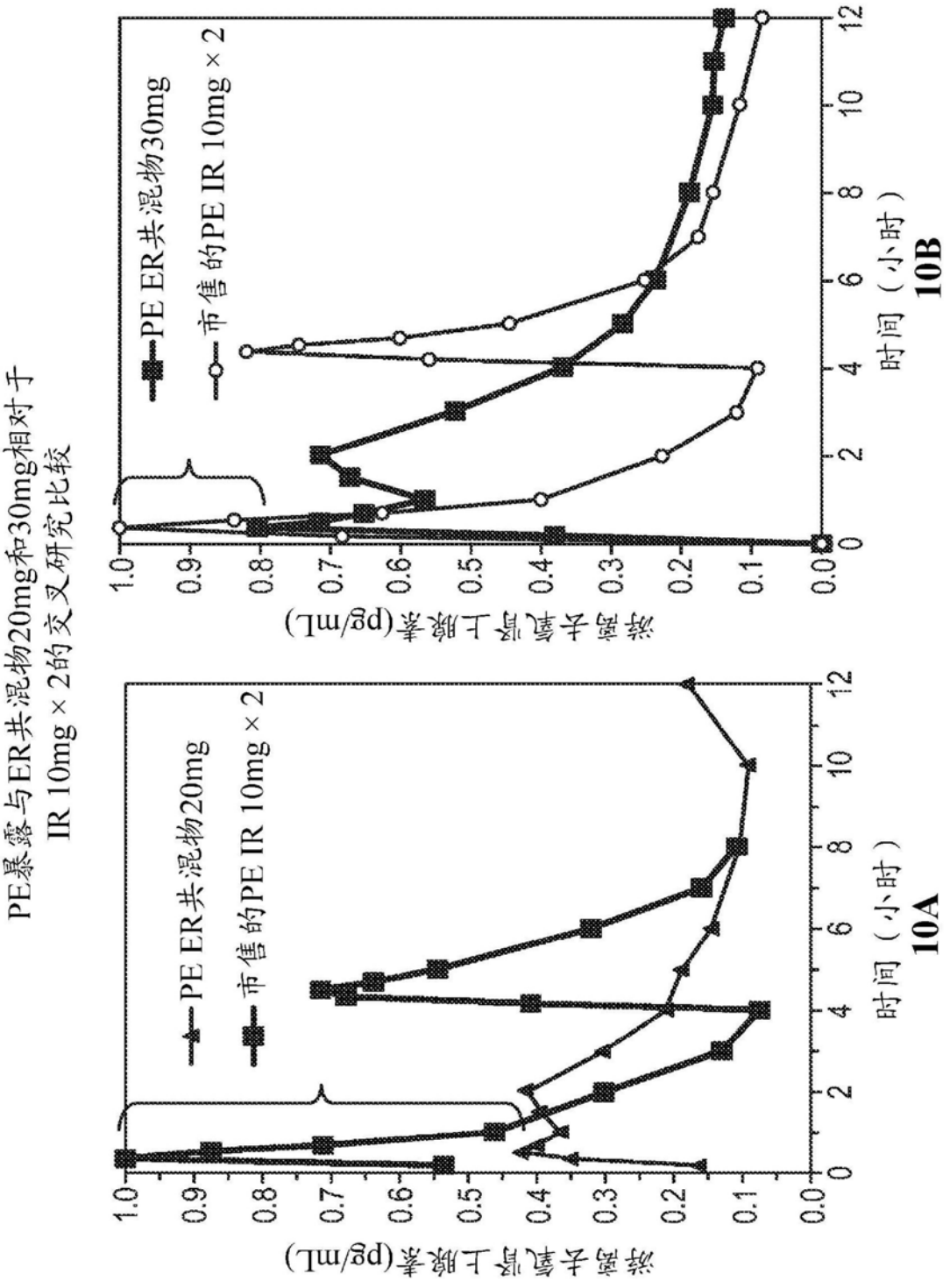

PE暴露与ER共混物20mg和30mg相对于
IR 10mg × 2的交叉研究比较
PE ER共混物20mg
市售的PE IR 10mg × 2
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
10A
PE ER共混物30mg
市售的PE IR 10mg × 2
游离去氧肾上腺素(pg/mL)
时间（小时）
10B

图10

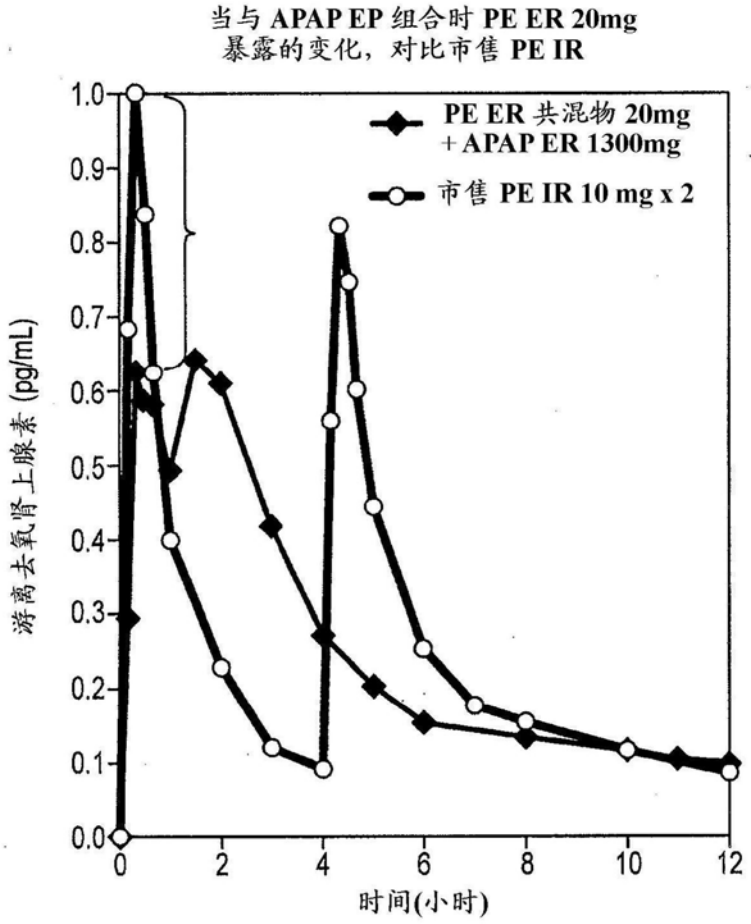

当与 APAP EP 组合时 PE ER 20mg
暴露的变化，对比市售 PE IR
PE ER 共混物 20mg
+APAP ER 1300mg
市售 PE IR 10 mg x 2
游离去氧肾上腺素 (pg/mL)
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
2
4
6
8
10
12
时间(小时)

图11