

(21)申請案號：099114102

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/30 (2006.01)* *A61K47/30 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/01 美國 61/174,788
2009/05/01 美國 61/174,780

(71)申請人：優倫公司 (美國) EURAND, INC. (US)
美國

(72)發明人：范卡泰希 高皮M VENKATESH, GOPI M. (US)；克萊文格 詹姆士 CLEVenger, JAMES (US)；高斯林 麥可 GOSSELIN, MICHAEL (US)；賴錦翁 LAI, JIN-WANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：4 共 91 頁

(54)名稱

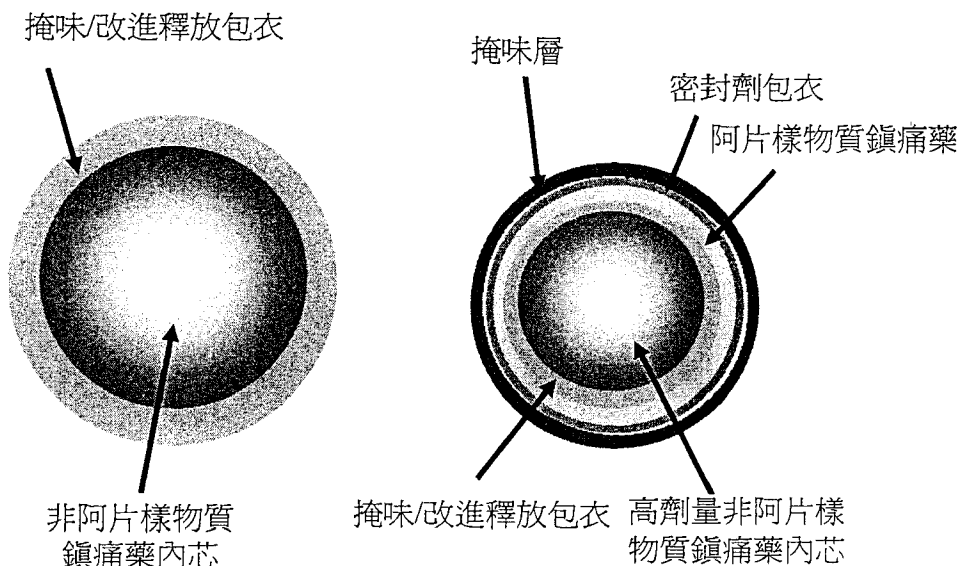
包含非類鴉片及類鴉片止痛劑之結合的口服崩解錠劑組合物

ORALLY DISINTEGRATING TABLET COMPOSITIONS COMPRISING COMBINATIONS OF NON-OPIOID AND OPIOID ANALGESICS

(57)摘要

本發明係針對包括多個掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的藥物組合物、包括此類藥物組合物的劑型(如一口服崩解錠劑)、以及製備本發明的藥物組合物和劑型的方法。包括本發明的藥物組合物的劑型係非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的改進的均勻共混物，它們提供了藥物組合的更加方便並且更適口的給藥，例如用於治療疼痛。

一種高劑量/低劑量藥物組合體的截面



(21)申請案號：099114102

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 03 日

(51)Int. Cl. : *A61K9/30 (2006.01)* *A61K47/30 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/01 美國 61/174,788
2009/05/01 美國 61/174,780

(71)申請人：優倫公司 (美國) EURAND, INC. (US)
美國

(72)發明人：范卡泰希 高皮M VENKATESH, GOPI M. (US)；克萊文格 詹姆士 CLEVenger, JAMES (US)；高斯林 麥可 GOSSELIN, MICHAEL (US)；賴錦翁 LAI, JIN-WANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：66 項 圖式數：4 共 91 頁

(54)名稱

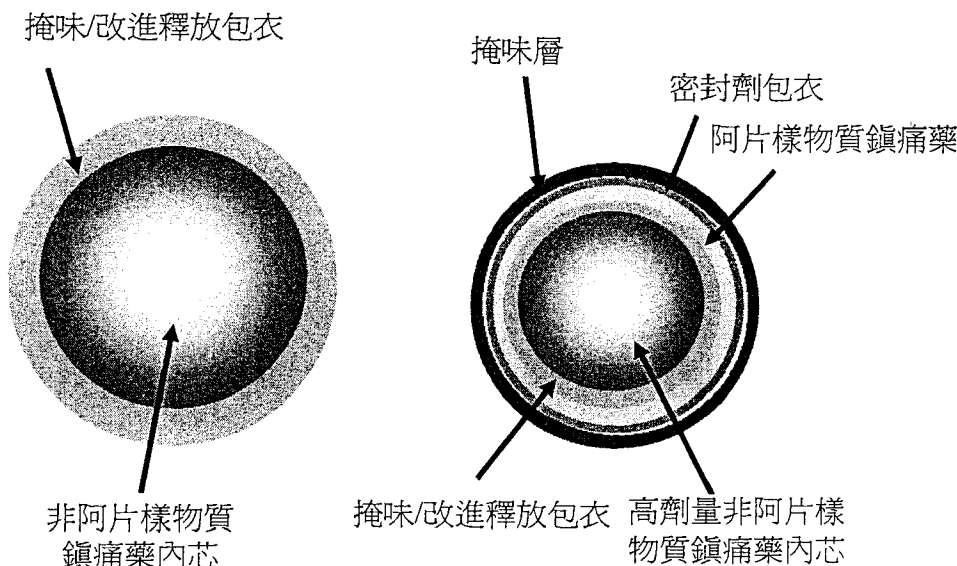
包含非類鴉片及類鴉片止痛劑之結合的口服崩解錠劑組合物

ORALLY DISINTEGRATING TABLET COMPOSITIONS COMPRISING COMBINATIONS OF NON-OPIOID AND OPIOID ANALGESICS

(57)摘要

本發明係針對包括多個掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的藥物組合物、包括此類藥物組合物的劑型(如一口服崩解錠劑)、以及製備本發明的藥物組合物和劑型的方法。包括本發明的藥物組合物的劑型係非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的改進的均勻共混物，它們提供了藥物組合的更加方便並且更適口的給藥，例如用於治療疼痛。

一種高劑量/低劑量藥物組合體的截面



六、發明說明：

本發明要求均於2009年5月1日提交的美國臨時申請號61/174,780和61/174,788的優先權。

【先前技術】

中度至嚴重的疼痛可以用類鴉片物質止痛劑如氫可酮進行有效地治療。然而，因為許多類鴉片物質係易成癮的，濫用帶來的風險可以藉由將類鴉片物質與一種非類鴉片物質止痛劑(如對乙醯氨基酚或一NSAID，如阿司匹林、布洛芬、等)相結合而緩和，從而允許以更低的類鴉片物質止痛劑的劑量對疼痛進行有效的處理。然而，對給予多種劑型的需要可以導致以下問題，例如患者的依從性問題或劑量失誤。

防止此類問題的一種方法係將多種止痛劑類(例如非類鴉片物質和類鴉片物質止痛劑的組合)組合成一個單一劑型以便將所給予的不同劑型的數目最小化，並且確保止痛劑類組合係以正確的相關劑型來給予的。例如，Vicodin[®]係含有5 mg重酒石酸氫可酮(hydrocodone bitartrate)和500 mg對乙醯氨基酚的一立即釋放(IR)的錠劑，它旨在用於治療嚴重的疼痛。然而，很難以所要求的1:100的重量比來可重現性地製備氫可酮與對乙醯氨基酚的均勻共混物(例如，具有6%或更小的RSD的含量均一性，正如全世界的監管機構所要求的)。因此，對於均一地並且可重現地將一高劑量非類鴉片物質止痛劑與一低劑量類鴉片物質止痛劑組合在一個單一劑型中的方法存在著一種需要。

使用最為廣泛的兩種類型的口服劑型係錠劑和膠囊。然而，此類劑型具有幾處缺點。例如，據估計50%的人群具有吞咽錠劑的問題(參見Seager, Journal of Pharmacol. and Pharm. 50, pages 375-382, 1998)。對於老年人和兒童而言吞咽錠劑或膠囊係尤其困難的，或者對於難以治療不能或不願意吞咽錠劑或膠囊的用藥醫治的患者也是困難的。此外，常規的錠劑或膠囊通常必須用水給藥，這不總是可能或方便的。這就導致使用這種治療依從性欠佳或甚至不依從，其結果係對這種治療的療效具有消極作用。口服崩解錠劑(ODT)劑型已經被引入來著手解決此類問題，因為ODT在口腔中快即溶出或崩解，並且所得到的這種藥物的漿料或懸浮液更容易被患者吞咽。此類劑型也是更加方便的，因為它們不需要用水給藥。

因為ODT劑型在患者口腔中崩解，所以崩解的ODT必須是適口的。例如，若在ODT中的一或多種止痛劑是苦的，則包括該ODT的含有藥物的顆粒必須是掩味的，例如藉由將該等含有藥物的顆粒用一聚合物膜進行包被以防止該藥物在口腔中釋放。然而，掩味的主要缺點在於這種或該等藥物從被有效掩味的微顆粒中更為緩慢的溶出。藥物越苦，所要求的掩蔽包衣越厚，並且因此該藥物從被掩味的含有藥物的顆粒中的釋放越緩慢。因此，這種對含有藥物的顆粒進行有效掩味的方法導致了一種實質上更加緩慢的藥物釋放，所伴隨的是該藥物在胃腸道內更加緩慢的全身吸收。

在一些情況下，較緩慢的藥物釋放係對ODT劑型而言的一特殊問題，該等劑型旨在與這種藥物的一參比列出的立即釋放(IR)劑型係生物等效的，例如與常規錠劑或具有小於1小時的 T_{max} 、並且作用快速起始的基於泡騰錠的IR劑型係生物等效的。對於此類生物等效的立即釋放ODT產品，必不可少的是掩味層不應該實質性地降低這種藥物的釋放速率。對於含有兩種或多種止痛劑的組合的ODT組合物(例如，一種非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑配製品)，這一問題尤其嚴重，這係因為這種組合ODT的不同的止痛劑組分可能要求不同水平的掩味，這取決於該等藥物的苦味程度(即，低苦味水平的止痛劑可能要求很少的掩味或不掩味，而高苦味的止痛劑可能要求實質性的掩味層)。加上另外的複雜因素，掩味層將可溶性差的藥物的釋放速率比對於更可溶的止痛劑降低得更多。在某些情況下，包括掩味的類鴉片物質止痛劑顆粒與持續釋放包被的非類鴉片物質止痛劑顆粒相結合的ODT組合物可能是更令人希望的。

此外，ODT在口腔中與唾液相接觸時必須快速崩解，同時還提供足夠的足以在包裝、儲存、運輸、分配、以及最終使用的過程中經受磨損的錠劑硬度和強度，並且還提供可接受的感官特性(例如，正如以上說明係適口的，並且呈現出一種平滑的(無沙礫的)口感)、以及可接受的藥物代謝動力學特性(即，與該等參比列出的藥物相類似的快速起始、 C_{max} 、AUC特性)。實現所有該等特性經常是非常困

難的，這係因為對於更可溶和/或更苦的藥物進行充分掩味可能要求更厚的掩味層，這可能使得難以獲得所要求的快速的藥物釋放。

因此，包括至少一種非類鴉片物質和一種類鴉片物質的臨床有效的藥物組合物(特別是處於一ODT的形式)的製備係非常困難的，並且要求對多種不同的並且經常是競爭性的要求進行平衡。

【發明內容】

在一實施方式中，本發明係針對一種藥物組合物的，該藥物組合物包括多個改進釋放包衣的、含有高劑量非類鴉片/低劑量類鴉片止痛劑的微顆粒，其中該等含有藥物的微顆粒包括：

- (a) 一內芯，該內芯包括一高劑量的非類鴉片物質止痛劑；
- (b) 一種置於該內芯上的第一包衣，該第一包衣包括一種類鴉片物質止痛劑；以及
- (c) 一種置於該內芯上的第二包衣，包括一種改進釋放包衣(例如，一掩味或持續釋放包衣，以實現掩味和/或延長/持續釋放的特性)，該包衣包括一不溶於水的聚合物。

在另一實施方式中，本發明係針對一種藥物組合物的，該藥物組合物包括多個掩味的、含有非類鴉片物質止痛劑/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，其中該等含有藥物的微顆粒包括：

- (a) 一內芯，該內芯包括一高劑量一種非類鴉片物質止痛劑，如對乙醯氨基酚；
- (b) 置於該含有高劑量的類鴉片物質止痛劑的內芯上的一第一層，該第一層包括一低劑量的類鴉片物質止痛劑，如氫可酮；以及
- (c) 置於該含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的內芯上的至少一個改進釋放包衣層(例如，一掩味或持續釋放包衣層)，其中該至少一個改進釋放包衣層(例如一掩味或持續釋放包衣層以實現掩味和/或延長和/或持續釋放的特性)包括一不溶於水的聚合物、或一不溶於水的聚合物與一水溶性聚合物、一種腸聚合物、或一種可溶於胃的成孔物的組合。

在仍又另一實施方式中，本發明係針對一種藥物組合物的，該藥物組合物含有改進釋放包衣的非類鴉片物質止痛劑/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，該等微顆粒與含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒相結合，其中該等含有改進釋放包衣的高劑量非類鴉片物質/低劑量類鴉片物質的藥物的微顆粒包括：

- (a) 一內芯，該內芯包括一非類鴉片物質止痛劑；
- (b) 一種置於該含有高劑量藥物的內芯上的可任選的密封劑包衣(sealant coat)；
- (c) 一種置於該含有非類鴉片物質止痛劑內芯上的持續釋放包衣層；
- (d) 一種置於該持續釋放包衣層上的類鴉片物質止痛劑

層；

(e) 一個任選的置於類鴉片物質止痛劑層上的密封劑包衣；以及

(f) 一個置於該密封劑包衣上的掩味層；

其中該持續釋放包衣層包括一不溶於水的聚合物，該聚合物可任選地與一水溶性聚合物或腸聚合物相結合；由此將掩味的和/或持續釋放的特性賦予該等含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒；並且置於該密封劑包衣上的掩味層包括一不溶於水的聚合物，該聚合物可任選地與一可溶於胃的成孔物相結合。

在又另一實施方式中，本發明係針對一種藥物組合物的，該藥物組合物包括多個改進釋放包被的非類鴉片物質止痛劑顆粒結合含有改進釋放包被的非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，其中該等含有改進釋放包被的非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒包括：

(a) 一內芯，該內芯包括一種非類鴉片物質止痛劑；

(b) 一種置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上的可任選的密封劑包衣；

(c) 一個置於該密封劑包衣層上的掩味包衣層；

(d) 一個置於該掩味包衣層上的類鴉片物質止痛劑層；

(e) 一個置於該低劑量藥物層上的類鴉片物質止痛劑層；

以及

(f) 一個置於該密封劑包衣上的調味劑層。

在仍又另一實施方式中，本發明係針對一ODT劑型的，

該劑型包括以下各項的組合：本發明的藥物組合物之一、快速分散的微粒料、以及可任選地的一第二群組(population)的含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒，該等顆粒包括包被著一改進釋放包衣層的一含有非類鴉片物質止痛劑的內芯。

在一進一步的實施方式中，本發明係針對用於製備在此揭露的藥物組合物的一種方法，該方法包括：

- (1) 製備多個內芯，該等內芯包括一種非類鴉片物質止痛劑；
- (2) 用一類鴉片物質止痛劑層來包被步驟(1)的含有類鴉片物質止痛劑層的內芯，由此形成含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒；並且
- (3) 用包括一不溶於水的聚合物的一包衣層來包被步驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或步驟(2)的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，由此形成掩味的和/或持續釋放的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。

在一進一步的實施方式中，本發明係針對用於製備在此揭露的ODT藥物組合物的一種方法，該方法進一步包括：

- (1) 製備快速分散的微粒料，該等微粒料包括平均粒徑不超過30 μm 的一種糖醇、一種糖類化合物(saccharide)、或它們的一混合物，以及一超級崩解劑；
- (2) 用含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒以及快速分散的微粒料製備一混物，該混物含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒；

(3) 將該共混物壓製成口服崩解錠劑。

在一仍有進一步的實施方式中，本發明係針對治療患者疼痛的一種方法，該方法包括將本發明的一治療有效量的含有非類鴉片物質止痛劑和類鴉片物質止痛劑層的組合物給予需要它的一位元患者。

發明詳細說明

在此引用的所有文獻都是對於全部目的藉由引用以其全文進行結合。任何檔的引用都不應被解釋為承認它相對於本發明而言是現有技術。

本發明係針對如在此所述的藥物組合物的，該等藥物組合物包括多個改進釋放包被的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。本發明的組合物提供了組合的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的口服劑型，該等劑型滿足以下規格中的一或多個：

- 改進釋放的(即：掩味的和/或持續釋放)包被的微顆粒(其中將該類鴉片物質止痛劑在含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒上形成層)，該等微顆粒具有滿足美國藥典要求的一共混物均勻性；
- 有效掩味的微顆粒，而不考慮溶解性上的差異以及該等非類鴉片物質和類鴉片物質止痛劑的苦味；
- 在一些實施方式中本發明的組合物進一步包括快速分散的粒料，從而提供一ODT劑型，該劑型在口腔中與唾液相接觸而快速崩解，並且形成了一種平滑的、易於吞咽的、含有掩味的止痛劑顆粒的懸浮液；

- 具有平均顆粒直徑不超過約400 μm 的含有止痛劑的顆粒，以提供一種不留餘味(即，很小或最小的藥物釋放，具有無沙礫的和非粉的味道)的平滑的口感直到咽下；
- 在到達胃中時，提供該劑量從立即釋放的、含止痛劑的藥物顆粒中快速的、實質性完全的釋放，由此增強與對應的一或多種立即釋放的參比列出的產品生物等效的可能性或提供適合於一種每日一次或兩次的劑量方案的非類鴉片物質止痛劑的目標釋放曲線；並且
- 提供呈現出可接受的錠劑硬度和脆性的堅牢的錠劑配製品，該等配製品適合於包裝在HDPE瓶中，和/或批量地運輸或作為包裝過的錠劑用於商業分配和最終使用。

如在此所使用，術語「藥物」、「活性」或「活性藥物成分」包括一種藥學上可接受的並且治療有效的化合物、藥學上可接受的鹽類、立體異構體、以及立體異構體的混合物、溶劑化物(包括水合物)、多晶型物、和/或它們的酯類。當在本發明的不同實施方式的說明中提及一種藥物時，該提及涵蓋了基底藥物、藥學上可接受的鹽類、立體異構體以及立體異構體的混合物、溶劑化物(包括水合物)、多晶型物、和/或它們的酯類，除非另有指明。

術語「止痛劑」係指具有止痛或緩痛特性的一種藥物。

如在此所使用，術語「層」或「包衣」係同義的。例如，術語密封劑層、藥物層、等等係與密封劑包衣、藥物

包衣、等等同義的。

術語「口服崩解錠劑」或「ODT」係指一種錠劑，該錠劑在給藥之後在患者的口腔中快速崩解而無需咀嚼。崩解的速度可以發生變化，但卻比常規固體劑型(例如，錠劑或膠囊)的崩解速度更快，該等常規固體劑型旨在於給藥之後立即被吞咽、或者是可咀嚼的固體劑型。本發明的口服崩解組合物可以含有多種藥學上可接受的成分，該等成分膨脹、溶出、或以其他方式促進ODT組合物的崩解或溶出。此類成分可以包括一藥物崩解劑，如交聚維酮、一水溶性的糖醇如甘露醇、一種糖類化合物如乳糖、或它們的一混合物，一水溶性黏合劑如聚維酮，一可熔融的固體(例如，一疏水蠟，如聚乙二醇、山喻酸甘油酯、硬脂酸、等等)，它們可以在進入胃時釋放這一或多種藥物。本發明的口服崩解組合物可以處於以下形式：一錠劑、一迷你錠劑、一膠囊、或一單劑量的小藥囊、或一種用於重建的乾粉末。

如在此用於指一數位量時，術語「約」包括「確切地」。例如，「約60秒」包括60秒，確切地，連同接近60秒的多個值(例如，50秒、55秒、59秒、61秒、65秒、70秒、等等)。

除非另外指明，在此說明的不同的包衣或層的量(「包衣重量」)被表達為相對於包被之前該等顆粒或珠粒的初始重量，藉由乾燥包被所提供的該等顆粒或珠粒的重量增加百分比。因此，10%的包衣重量係指將一顆粒的重量增

加10%的一種乾燥包衣。

如在此所使用，術語「立即釋放」或IR係指在將該劑型進行給藥之後，在約2小時之內、更特別地在約1小時之內該藥物的大於或等於約50%、或大於約75%、或大於約90%、或大於約95%的釋放。

術語「實質性地崩解」係指崩解的水平總計為該ODT組合物的至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、或約100%的崩解。

如在此所使用，術語「改進釋放」包衣涵蓋了以下包衣，該等包衣延緩釋放、持續釋放、延長釋放、阻止釋放、和/或以其他方式使止痛劑的釋放延長，這係相對於缺少此類包衣的配製品而言的，該等配製品相對快速地釋放該止痛劑(即，「立即釋放」組合物)。術語「控制釋放」涵蓋了「持續釋放」、「延長釋放」、「延緩釋放」、以及「定時的脈衝釋放」。術語「滯後時間」包衣係指一種特定類型的「控制釋放」包衣，其中在給藥之後該滯後時間包衣延緩了一藥物的釋放。術語「控制釋放」還可以與「改進釋放」互換使用。術語「控制釋放顆粒」係指顯示出一或多種控制釋放特性的一種顆粒，如以上所說明。術語「控制釋放顆粒」還指用一或多種控制釋放包衣包被的一含有藥物的顆粒，如以上所說明。

提及IR顆粒的掩味層(當存在時)，術語「實質性地掩避了這種味」係指該掩味層在患者的口腔中實質性地阻止一種苦味止痛劑的釋放的能力。一「實質性地掩蔽」這種止

痛劑的味道的掩味層在患者的口腔中典型地釋放小於約10%的止痛劑，在其他實施方式中，小於該止痛劑的約5%、小於約1%、小於約0.5%、小於約0.1%、小於約0.05%、小於約0.03%、小於約0.01%。本發明的該等組合物的掩味層的掩味特性可以在體內進行測量(例如，使用在本領域中已知的常規的感官測試方法)或在體外進行測量(例如，使用如在此所說明的溶出試驗)。熟練的行家將認識到，與「實質性地掩蔽」一藥物味道的一掩味層相關聯的止痛劑釋放的量不限於在此清楚地揭露的範圍，並且可以發生變化，這取決於其他因素，例如所認識到的這種止痛劑的苦味以及在該組合物中其他調味劑的存在。

提及一個層時，術語「實質性地改進釋放」係指該層提供以下改進釋放特性的能力，即：延遲釋放、持續釋放、延長釋放、阻止釋放、和/或以其他方式使一止痛劑的釋放延長，這係相對於缺少此類包衣的配製品而言的，該等配製品相對快速地釋放一種藥物(即，「立即釋放」組合物)，如在此所說明。

如在此所使用，術語「持續釋放」(SR)係指一種藥物從一種含有止痛劑的內芯顆粒中緩慢釋放、而沒有可感知的滯後時間的特性。術語「持續釋放包衣」或「SR包衣」係指一種顯示出持續釋放特性的包衣。術語「持續釋放顆粒」係指一種顯示出持續釋放特性的含有止痛劑的顆粒。在一實施方式中，一持續釋放包衣包括一不溶於水的聚合物以及可任選的一水溶性聚合物或一疏水的蠟。一SR包衣

可以可任選地含有一增塑劑或不干擾該包衣的「持續釋放」特性的其他成分。

如在此所使用，術語「定時的脈衝釋放」(TPR)係指在一預先確定的滯後時間之後一種藥物的改進釋放的特性。術語「定時的脈衝釋放包衣」或「TPR包衣」係指一種顯示出定時的脈衝釋放特性的包衣。術語「定時的脈衝釋放顆粒」係指一種顯示出定時的脈衝釋放特性的、含有止痛劑的顆粒。在一些實施方式中，從至少約2至約10小時的滯後時間係藉由將該顆粒用(例如)至少一不溶於水的聚合物與至少一種腸聚合物的一組合(例如，乙基纖維素與羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯的一組合)進行包被來實現的。一TPR包衣可以可任選地含有一增塑劑或不干擾該包衣的「定時的脈衝釋放」特性的其他成分。

術語「改進釋放包被的含有藥物的微顆粒」總體上係指含有藥物的微顆粒(例如，藉由受控滾圓所生產的晶體、粒料、小粒，或藥物成層(drug layered)的顆粒/珠粒)，該等微顆粒包被著一或多種官能聚合物以提供有效的掩味和/或延長/持續釋放特性。相對於含有高劑量非類鴉片物質/低劑量類鴉片物質止痛劑的微顆粒，這一術語係指如在此所說明的改進釋放包被的、含有高劑量非類鴉片物質/低劑量類鴉片物質止痛劑的微顆粒。

術語「血漿濃度-時間曲線」、「 C_{max} 」、「AUC」、「 T_{max} 」、以及「消除半衰期」具有它們普遍接受的正如在FDA的行業指南(FDA Guidance to Industry)中所定義的

意義：生物等效性。

除非另有指明，所有百分比和比值都是按基於總組合物的重量計來計算的。

術語「置於在...上」係指將一第二材料放置在一第一材料上，其中該第二材料可以與或可以沒有與該第一材料進行直接的物理接觸。因此，可能的(但並非必需的)係位於該第一和第二材料之間的一介入材料。

聯合藥物療法在治療疼痛中越來越有用，該等疾病或病症有利地藉由給予兩種或多種藥物進行治療。例如，疼痛治療受益於將低劑量的類鴉片物質止痛劑與相對高劑量的非類鴉片物質止痛劑(例如，一NSAID)聯合給藥，這有效地治療了中度至嚴重的疼痛，而且還降低了所給予的潛在地易成癮的類鴉片物質藥物的量。然而，給予多種劑型(每種均含有一種類鴉片物質或非類鴉片物質止痛劑)的需要可以導致以下問題，例如降低的患者依從性、或在給予適當劑量的每種藥物時的失誤、等等。所以，在此類情形下有益的是製備將這兩種(或多種)止痛劑相結合的一種單一劑型，由此允許給予一種單一劑型而非兩種(或多種)劑型。然而，當該等止痛劑(例如一種非類鴉片物質止痛劑)之一與其他止痛劑(例如一種類鴉片物質止痛劑)中的一或多種相比係以一相對高的濃度存在時，製備此類組合止痛劑配製品可能是困難的；作為一實際問題，難以獲得一高劑量止痛劑與一低劑止痛劑的一均一混合物，這樣使得該高劑量止痛劑和該低劑量止痛劑均以它們相應的正確劑量

可重現地得以提供。

本發明係針對藥物組合物的，該等藥物組合物包括多個掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，每個微顆粒含有這種或該等高劑量止痛劑(例如一或多種非類鴉片物質止痛劑)以及這種或該等低劑量止痛劑(例如一或多種非類鴉片物質止痛劑)。該等掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的內芯包括該非類鴉片物質止痛劑，並且該類鴉片物質止痛劑係以置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上的一個類鴉片物質止痛劑層來提供的。

合適的內芯組合物包括非類鴉片物質止痛劑其本身的顆粒(例如，藉由非類鴉片物質止痛劑從溶液中再結晶或沉澱、或藉由將該非類鴉片物質止痛劑研磨或篩分、等等而形成，這樣就獲得了一種具有令人希望的粒徑和粒徑分佈的、含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒)。可替代地，該內芯可以包括一種粒料，該粒料包括該非類鴉片物質止痛劑的顆粒與一或多種藥學上可接受的賦形劑(例如，乳糖、甘露醇、微晶纖維素、等等)以及一可任選的黏合劑的結合，它係藉由濕法製粒或乾法製粒來製備的。在仍又其他的實施方式中，該內芯可以包括擠出並滾圓的顆粒，該等顆粒包括該非類鴉片物質止痛劑(例如，與如在此所說明的合適的藥學上可接受的賦形劑相結合)或非類鴉片物質止痛劑小粒，它們係藉由一台在來自 Vector Corporation 的 Granurex VEC-35 或 VEC-40 中藉由受控滾圓而生產的，並

且該等小粒係用聚合物或聚合物共混物進行包被的，從而提供適合於每日一次或兩次的劑量方案的目標藥物釋放曲線。在又其他實施方式中，該內芯包括藥物成層的珠粒-即，一惰性內芯(例如，糖球、微晶纖維素、甘露醇-微晶纖維素、二氧化矽、等等)，該內芯用該非類鴉片物質止痛劑和一可任選的黏合劑形成層。在進一步的實施方式中，該內芯可以包括這種高劑量的藥物，該藥物與藥學上可接受的賦形劑相結合，它們被壓製成具有顆粒直徑在約2-5 mm的範圍內的「迷你片」。在一具體的實施方式中，該內芯包括該非類鴉片物質止痛劑的顆粒。在多個實施方式中，該內芯具有小於約500 μm 、或小於約400 μm 、或小於約300 μm 、或小於約200 μm 的平均粒徑。

與該組合物的非類鴉片物質止痛劑和/或其他組分相容的任何藥學上可接受的聚合物黏合劑都可以用於製備該等含有非類鴉片物質止痛劑的內芯(例如，用於形成一粒料、用於形成藥物成層的珠粒、等等的一黏合劑)。合適的聚合物黏合劑包括(例如)選自下組的聚合物，該組的構成為：羥丙基纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧烷基纖維素、聚氧化乙烯、多糖、阿拉伯膠、海藻酸、瓊脂、角叉菜膠鈣、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素、糊精、乙基纖維素、明膠、液體葡萄糖、瓜爾膠、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、果膠、PEG、聚維酮、預膠凝澱粉、等等。

該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯可以用這種含有類鴉

片物質止痛劑層直接進行包被、或可以首先用一密封劑層進行包被。合適的密封劑層包括一種親水的水溶性聚合物。合適的親水聚合物的非限制性例子包括親水性羥丙基纖維素(例如, Klucel[®] LF)、羥丙基甲基纖維素或羥丙甲纖維素(例如, Opadry[®] Clear或Pharmacoat[™] 603)、乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如, 來自BASF的Kollidon[®] VA 64)、以及乙基纖維素, 例如低黏度的乙基纖維素。在多個實施方式中, 特別是在該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯包括具有非類鴉片物質止痛劑的顆粒時, 本發明的組合物不要求一直接包被在該內芯上的密封劑層。

該密封劑層能夠以約1%至約10%的包衣重量進行施用, 例如約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、包括其間的所有範圍和子範圍。

在一些實施方式中, 本發明的組合物旨在當給藥時在患者的口腔中崩解(例如, 在此所說明的ODT劑型)。在此類實施方式中, 當該非類鴉片物質止痛劑和/或類鴉片物質止痛劑具有令人不悅的感覺特性(例如, 是苦味的)時, 這種含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或這種含有類鴉片物質止痛劑的層被掩味以便阻止患者嘗出該非類鴉片物質和/或類鴉片物質止痛劑, 例如藉由將這種含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或這種含有類鴉片物質止痛劑的層用一掩味層進行包被。例如, 本發明的組合物可以包括如在此所說明的置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯與該含有類鴉片物質止痛劑的層之間的一個單一的掩味層、在

此所說明的置於該含有類鴉片物質止痛劑的層上的一個單一的掩味層、或對應地置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯與該含有類鴉片物質止痛劑的層之間以及在該含有類鴉片物質止痛劑的層上的兩個掩味層。該掩味層可以被直接包被在這種含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或這種含有類鴉片物質止痛劑的層上，或者該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或含有類鴉片物質止痛劑的層可以首先用一密封劑層進行包被(例如，如在此所說明)，例如，以便將靜電電荷和/或顆粒磨損最小化或將其阻止，之後跟隨這種掩味聚合物包衣。當本發明的組合物包括兩個或多個掩味層時，該等掩味層可以獨立地選自在此所說明的掩味層組合物中的任何組合物。

合適的掩味層可以包括一不溶於水的聚合物或一不溶於水的聚合物與一可溶於胃的成孔物(例如，可溶於胃的並且藥學上可接受的有機的、無機的、或聚合性的材料)的組合。

該掩味層可以藉由任何適合的方法(例如，流化床包衣法或凝聚法)包被到這種含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或含有類鴉片物質止痛劑的層上。例如，該掩味聚合物包衣可以被放置在該內芯中以提供以下的重量增加(在包被並乾燥之後)：從約3%至約50%，包括約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、約20%、約22%、約25%、約27%、約30%、約35%、約40%、約45%、或約50%，包括其間的所有範圍和子範圍。

合適的不溶於水的聚合物的非限制性例子包括乙基纖維素、醋酸纖維素、纖維素三乙酸酯、纖維素乙酸丁酸酯、聚乙酸乙烯酯、中性的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如，Eudragit RL、RS、以及NE30D、等等)。在一實施方式中，該不溶於水的聚合物包括乙基纖維素。在另一實施方式中，該不溶於水的聚合物包括以下乙基纖維素，該乙基纖維素在甲苯/乙醇為80/20的一種5%的溶液中具有10 cps(例如，Ethocel Standard 10 Premium)或約100 cps(Ethocel Standard 100 Premium)的平均黏度，這係使用烏氏黏度計在25°C下測量的。

如在此所說明，在一些實施方式中，這個或該等掩味層獨立地包括一不溶於水的聚合物(如在此所說明)結合一可溶於胃的成孔物的組合。該等成孔物包括聚合性的以及非聚合性的藥學上可接受的可溶於胃的物質。非聚合性的可溶於胃的成孔物的非限制性例子包括藥學上可接受的無機物質，例如，碳酸鈣、碳酸鎂、磷酸鈣、氫氧化鐵、磷酸鐵、氫氧化鎂、磷酸鎂等；藥學上可接受的非聚合性的有機物質，例如，糖化鈣、琥珀酸鈣、酒石酸鈣、檸檬酸鎂、乙酸鐵、等等；藥學上可接受的可溶於胃的聚合物，包括麥特靈(maltrin)、以商標名Eudragit[®](E100或EPO類型)可獲得的甲基丙烯酸氫烷基酯共聚物、聚乙烯乙縮醛二乙氨基乙酯，例如可以從Sankyo Company Limited, Tokyo (Japan) 獲得的AEA[®]、以及類似物；以及它們的混合物。在一實施方式中，這種可溶於胃的聚合物係一種基

於甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯、以及甲基丙烯酸甲酯的三聚物。在另一實施方式中，該三聚物具有150,000的平均分子量，並且該等單體之比係甲基丙烯酸甲酯、N,N-甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、以及甲基丙烯酸丁酯為1:2:1，以及它們的混合物。

不溶於水的聚合物與可溶於胃的成孔物之比係從約95/5至約50/50的範圍內，包括約90/10、約85/15、約80/20、約75/25、約70/30、約65/35、約60/40、或約55/45。

包括一不溶於水的聚合物以及一可溶於胃的成孔物的掩味層的包衣重量，其範圍係從約5%至約30%、或約5%-25%、約5%-20%、約5%-15%、約5%-10%、約10%-30%、約10%-25%、約10%-20%、約10%-15%、約15%-30%、約50%-25%、約15%-20%、約20%-30%、約20%-25%、或約25%-30%。

該不溶於水的聚合物與該可溶於胃的聚合物之比的範圍係從約9/1至約1/1，包括6/3至約2/1的範圍。在其他實施方式中，不溶於水的聚合物與可溶於胃的聚合物之比係約95/5、約90/10、約85/15、約80/20、約75/25、約70/30、約65/35、約60/40、約55/45、或約50/50，包括其間的所有值、範圍、以及子範圍。

在一些實施方式中，包括一不溶於水的聚合物以及可溶於胃的聚合物的組合的掩味層具有以下包衣重量：按重量計約10%至約40%，包括從約12%至約30%、約15%至約25%的範圍，並且從約20%至約30%。在其他實施方式

中，包括不溶於水的聚合物與可溶於胃的聚合物的一組合的掩味層的包衣重量係約10%、約12.5%、約13%、約15%、約17%、約18%、約20%、約22%、約24%、約25%、約27%、約30%、約35%、或約40%，包括其間的所有範圍和子範圍。

在不同的實施方式中，令人希望的是在該等含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上提供一延長釋放包衣層，以改進這種非類鴉片物質止痛劑的釋放。置於該等含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上的延長釋放包衣可以包括一不溶於水的聚合物，由此提供一持續釋放(SR)包衣；一不溶於水的聚合物，該聚合物與一腸或水溶性的聚合物相結合，由此提供一定時的脈衝釋放(TPR)包衣。在仍又其他實施方式中，該延長釋放包衣包括置於該含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒上的一腸聚合物，由此提供一延緩釋放(DR)包衣。

在其他實施方式中，該延長釋放包衣提供了多種合適的特性(例如，延長釋放特性、機械特性、以及包被特性)而無需增塑劑。例如，沒有增塑劑的乙基纖維素藉由溶劑凝聚法經由相分離用於包被含有藥物的內芯來用於掩味，和/或可以被施用於(例如)從一合適的溶劑來提供持續釋放的特性。還可以施用包括聚乙酸乙烯酯(PVA)、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯類的中性的以及陽離子的共聚物(例如，NE30D和EPO)、蠟類、等等的包衣而沒有增塑劑。

合適的腸聚合物的非限制性例子包括乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維

素乙酸丁二酸酯、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯、pH敏感的甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如, Eudragit[®] L、S以及FS聚合物)、蟲膠、以及它們的混合物。在某些實施方式中, 非聚合性的腸物質(如非聚合性的蠟類以及脂肪酸組合物)可以代替腸聚合物使用, 條件係它們具有與腸聚合物相關聯的pH敏感的溶解度。該等腸聚合物可以在一溶劑混合物作為一溶液或一水性分散體中來使用。一些可以使用的可商購的材料係由 Rohm Pharma 製造的以 Eudragit(L100, S100, L30D)的商標出售的甲基丙烯酸共聚物、來自 Eastman Chemical Co.的 Cellacefate(乙酸鄰苯二甲酸纖維素)、來自 FMC Corp.的 Aquateric(乙酸鄰苯二甲酸纖維素水性分散體)、以及來自 Shin Etsu K.K的 Aqoat(羥丙基甲基纖維素乙酸丁二酸酯水性分散體)。

包括一不溶於水的聚合物與一腸聚合物的組合的延長釋放包衣的包衣重量係在從約10%至約60%的範圍內, 更特別是從約30%至約60%, 包括約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、或約40%、約45%、約50%、或約55%, 包括其間的所有範圍和子範圍。不溶於水的聚合物與腸聚合物之比可以從約10:1至約1:2發生變化, 更特別是從約2:1至1:1, 包括約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、約2:1、或約1:1。

在其他實施方式中, 該延長釋放層包括以下組合, 該組合為一不溶於水的聚合物(如在此所說明)與一水溶性聚合物相結合。合適的水溶性聚合物的非限制性例子包括聚乙

烯吡咯烷酮(例如，聚維酮K-25)、聚乙二醇(例如，PEG 400)、羥丙基甲基纖維素、以及羥丙基纖維素。

這種不溶於水的聚合物與這種水溶性聚合物之比係在從約 95/5 至約 50/50 的範圍內，包括約 95/5、約 90/10、約 85/15、約 80/20、約 75/25、約 70/30、約 65/35、約 60/40、約 55/45、或約 50/50 的比值，包括其間的所有範圍和子範圍。在其他實施方式中，包括一不溶於水的聚合物和一水溶性聚合物的組合的掩味層可以被放置在該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上，其包衣重量為按重量計約 3%、約 5%、約 7%、約 10%、約 12%、約 15%、約 17%、約 20%、約 22%、約 25%、約 27%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、以及約 50%，包括其間的所有值、範圍和子範圍。

在一些其他實施方式中，本發明涉及一藥物組合物，該藥物組合物包括改進釋放包被的非類鴉片物質止痛劑的內芯，該等內芯包括至少一種治療劑或一藥學上可接受的鹽、溶劑化物、和/或它的酯；一不溶於水的聚合物(例如，乙基纖維素)，一種置於該第一包衣上的第二可任選的包衣，該第二可任選的包衣包括一腸聚合物以及可任選的一不溶於水的聚合物(例如，乙基纖維素與羥丙基纖維素鄰苯二甲酸酯，其比值係從約 9:1 至約 5:5)。

該改進釋放層或掩味層可以是未增塑的或增塑的。例如，含有藥物的顆粒可以用乙基纖維素藉由溶劑凝聚法經由相分離來進行掩味而不需求增塑劑、或來自使用一流化床包衣機的合適的藥學上可接受的溶劑。包括不同聚合物

(如 Eudragit NE30D 或不同的疏水性蠟)的改進釋放包衣在一流化床包衣機中典型地不要求有增塑劑。

當使用一增塑劑係令人希望的或方便之時，合適的增塑劑的非限制性例子包括：甘油及它的酯類(例如，乙醯化的甘油單酯類或甘油二酯類，包括可商購的 Myvacet® 9-45)、單硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油酯、鄰苯二甲酸酯類(例如，鄰苯二甲酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯、鄰苯二甲酸二辛酯、等等)、乙醯基檸檬酸三丁基酯、乙醯基檸檬酸三乙基酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸三乙酯、三丁酸甘油酯；癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、己二酸二丁酯類、壬二酸二丁酯類、苯甲酸二丁酯類、三氯叔丁醇、聚乙二醇類、植物油類、富馬酸二乙酯、蘋果酸二乙酯、草酸二乙酯、琥珀酸二丁酯、丁酸二丁酯、鯨蠟醇酯類、丙二酸酯類(例如，丙二酸二乙酯、等等)、蓖麻油類、聚山梨醇酯、N-丁基苯磺醯胺、N-甲基吡咯烷酮、以及它們的混合物。在一些實施方式中，令人希望的是使用一種非鄰苯二甲酸的增塑劑。在本發明的不同實施方式中，在該掩味層中增塑劑的量相對於不溶於水的聚合物的量按重量計在從約3%到約30%的範圍內。在另一實施方式中，增塑劑的量按重量計在該不溶於水的聚合物的從約10%至約25%的範圍內。在仍又其他實施方式中，增塑劑的量相對於該不溶於水的聚合的重量物係約3%、約5%、約7%、約10%、約12%、約15%、約17%、約20%、約22%、約

25%、約 27%、以及約 30%，包括其間的所有範圍以及子範圍。熟習該項技術者會知道基於這種或該等聚合物以及該包衣系統的性質(例如，水性的或基於溶劑的、基於溶液或分散體的、以及全為固體)來選擇增塑劑的類型。在一具體的實施方式中，該增塑劑係蓖麻油。

在一些實施方式中，該掩味層可以進一步包括一抗黏劑以降低該等掩味顆粒的聚結。合適的抗黏劑包括滑石和/或硬脂酸鎂。

在一實施方式中，該掩味聚合物包衣包括一增塑的不溶於水的聚合物，如乙基纖維素(EC-10)，其包衣重量係按重量計約 5-50%。

在本發明的某些實施方式中，該含有低劑量類鴉片物質止痛劑/高劑量非類鴉片物質止痛劑的微顆粒不包括一低劑量類鴉片物質止痛劑，該低劑量類鴉片物質止痛劑層制到包括微囊化的非類鴉片物質止痛劑微顆粒的核上。此類顆粒的掩味係由一個雙重的包衣提供的，該雙重包衣包括置於該微囊化的含有高劑量非類鴉片物質止痛劑微顆粒核上的一內保護包衣以及置於低劑量類鴉片物質止痛劑層上的一外保護包衣。該內保護包衣包括羥丙基纖維素並且該外包衣包括一增甜劑，如三氯蔗糖，包被至約 15%或約 10%的總重量增加。該雙重包衣的內層和外層的包衣重量之比的範圍可以從約 1:1 至 1:2。

在一些實施方式中，將該改進釋放的(持續釋放和/或掩味的)、含有非類鴉片物質止痛劑的內芯用一密封劑層進

行包被(例如)以便將該等掩味的內芯的磨損或附聚最小化、或可替代地用來阻止在該內芯中的非類鴉片物質止痛劑與(例如)在該類鴉片物質止痛劑層中的類鴉片物質止痛劑之間的接觸。該密封劑層的組成和包衣重量係如在此所說明。

該類鴉片物質止痛劑被直接置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上、或置於一密封劑包被的內芯上、和/或一掩味的內芯上。可以藉由任何適合的方法將該類鴉片物質止痛劑包被至該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上，例如，使用該類鴉片物質止痛劑的溶液(在一藥學上可接受的溶劑中)的鍋包衣法或流化床包衣法，可任選地與如在此所說明的一聚合物黏合劑相結合。例如，該類鴉片物質止痛劑包衣溶液可以包括一合適的溶劑(例如，水、一藥學上可接受的有機溶劑，如丙酮或酒精、或水性的有機溶劑)，其中溶解了該類鴉片物質止痛劑以及可任選的一黏合劑(例如，羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、等等)。

然後，可以將得到的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒用一額外的密封劑層(如在此所說明)和/或一掩味層(同樣如在此所說明)進行包被(若需要)。因此，在一些實施方式中，這種最終的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒包括一個含有非類鴉片物質止痛劑的內芯(如在此所說明)，該內芯用以下各項進行包被：一可任選的密封劑包衣、一掩味層(例如，包括一不溶於水的聚合物或一不溶於水的聚合物，該聚合物與一水溶性的或

可溶於胃的聚合物相結合)、一類鴉片物質的藥物層、一第二任選的密封劑層、以及一第二掩味層(例如,包括一不溶於水的聚合物或一不溶於水的聚合物,該聚合物與一水溶性的或可溶於胃的聚合物相結合)。

該含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒可以可任選地包括一或多個密封劑層,其中該等密封劑層可以具有相同的構成或不同的構成,並且能夠以相同的包衣重量或不同的包衣重量進行包被。類似地,若該等含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒包括兩個掩味層,則這兩個掩味層可以具有相同的構成或不同的構成和/或相同的包衣重量或不同的包衣重量。例如,這種內部的掩味層可以包括一不溶於水的聚合物,並且這種外部的掩味層可以包括一不溶於水的聚合物與一水溶性聚合物和/或一可溶於胃的聚合物的組合。

在其他實施方式中,可以將一調味劑包衣層(它可以包括如在此所說明的一增甜劑和/或一調味劑)置於該含有類鴉片物質止痛劑的層上(例如,代替一掩味層),這樣使得該等含有非類鴉片物質止痛劑/類鴉片物質止痛劑的微顆粒包括(例如)一個含有非類鴉片物質止痛劑的內芯(如在此所說明),該內芯用以下各項進行包被:一可任選的密封劑包衣、一掩味層(例如,包括一不溶於水的聚合物或一不溶於水的聚合物,該聚合物與一水溶性或可溶於胃的聚合物相結合)、一個類鴉片物質止痛劑層、一第二可任選的密封劑層、以及該調味劑包衣層。

該調味劑包衣層包括一調味劑與一黏合劑的一組合。合適的黏合劑包括在此所說明的那些。這種調味劑包括水溶性的增甜劑，如三氯蔗糖、糖精、阿司帕坦、紐甜(neotame)、乙醯舒泛K、糖精鈉鹽、新橙皮糖、乳糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、以及它們的混合物、或者可替代的調味劑類，如草莓櫻桃、薄荷、草莓、以及它們的混合物。在一實施方式中，該黏合劑係羥丙基纖維素，並且該調味劑係三氯蔗糖。

該調味劑包衣層的包衣重量按重量計可以在從約1%至約10%的範圍內，包括以下範圍：該包被內芯的重量的從約3.0%至約8%、約5%至約7.5%、並且從約5%至約10%，或者約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、包括其間的所有範圍和子範圍。

如在此所說明，該等掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒除了該掩味層(例如，可任選的密封劑層、等等)之外還可以包括不同的層。因此，可以將這種掩味層直接置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上，或者可以將一密封劑層插入該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯與一掩味層之間。在其他實施方式中，這種含有類鴉片物質止痛劑的層係用一掩味層包被的，該掩味層包括一不溶於水的聚合物，該聚合物與一可溶於胃的聚合物(例如，一種陽離子性的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物)相結合。在另一實施方式中，置於該含有類鴉片物質止痛劑層上的掩味層包括一不溶於水的聚合物並且沒有水溶性的

或可溶於胃的聚合物。在一可替代的實施方式中，包括一水溶性增甜劑的一調味劑層(例如，其包衣重量為約1%至約10%)被直接置於該類鴉片物質止痛劑層上，或置於一密封劑層上(例如，羥丙基纖維素，其包衣重量為約1%至約10%)，該密封劑層被置於該類鴉片物質止痛劑層上。當使用 USP 裝置 1(籃法 @ 100 RPM)或 USP 裝置 2(槳法 @ 50 RPM)在37°C 下在900 mL的介質(pH 1.2、pH 5.8、pH 6.8、或pH 7(水))中對溶出進行測試時，本發明的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒提供了該等非類鴉片物質和類鴉片物質止痛劑的快即溶出。

如在此所說明的，包括本發明的改進釋放包被的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的藥物組合物提供了根據USP的要求的共混物均勻性連同劑量單位均一性，這係難以藉由其他方法實現的(例如，藉由將包括該非類鴉片物質止痛劑的顆粒與一第二群組的包括該類鴉片物質止痛劑的顆粒進行共混)，特別是當該非類鴉片物質止痛劑與該類鴉片物質止痛劑之比係約20/1或更高時(例如，約20/1、約25/1、約30/1、約35/1、約40/1、約45/1、約50/1、約60/1、約70/1、約80/1、約90/1、約100/1、等等)。

該非類鴉片物質止痛劑和該類鴉片物質止痛劑可以包括旨在結合使用以治療患者體內的病症或疾病的任何藥物。例如，本發明的藥物組合物可以包括非類鴉片物質和類鴉片物質止痛劑的組合，如非類鴉片物質止痛劑(例如，對

乙醯氨基酚和非甾體抗炎藥，如阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、雙氯芬酸鉀、依託度酸、舒林酸、吲哚美辛、塞來考昔、等等)，該等止痛劑與一或多種類鴉片物質止痛劑(重酒石酸氫可酮、羥嗎啡酮、丁丙諾啡、芬太尼、氫嗎啡酮)相結合，用於治療中度至嚴重的疼痛。在一具體的實施方式中，該類鴉片物質止痛劑係一治療有效量的重酒石酸氫可酮，並且該非類鴉片物質止痛劑係一治療有效量的對乙醯氨基酚，用於治療疼痛。

本發明的藥物組合物包括多個含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。在一可替代的實施方式中，本發明的藥物組合物可以進一步包括一第二群組的含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒。該等含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒包括(例如)一個含有非類鴉片物質止痛劑的內芯(如在此所說明)，該內芯包被著一不溶於水的聚合物，例如其包衣重量為約15%至約35%，從而提供了持續釋放(SR)的含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒。這種含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與SR含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒的組合呈現出快速的類鴉片物質止痛劑釋放曲線以及延長的非類鴉片物質止痛劑釋放(改進釋放)曲線。

本發明的藥物組合物可以用來製備口服劑型，如錠劑、膠囊、以及ODT。錠劑可以藉由以下方式進行製備：將本發明的藥物組合物與合適的藥學上可接受的賦形劑相結合、並接著對得到的混合物進行壓製而形成錠劑。可替代地，膠囊可以用本發明的藥物組合物(以及可任選的賦形

劑)進行填充。

在一具體的實施方式中，本發明的藥物組合物可以與快速分散的微粒料相結合來形成口服崩解錠劑(ODT)。ODT係一錠劑，它被設計為在給藥後(不咀嚼)在與唾液(即，在口腔中)或與模擬的唾液流體(例如，根據USP <701>崩解試驗所測試)接觸後在約60秒之內實質性地崩解。在具體的實施方式中，該ODT在約30秒之內實質性地崩解。ODT在患者的口腔中的崩解提供了一平滑的、易於吞咽的懸浮液，該懸浮液具有無沙礫的口感或餘味，同時仍然對包含在ODT中的藥物(該等藥物與對應的參比列出的藥物(RLD)係生物等效的)提供了藥物代謝動力學曲線(例如，血漿濃度對比時間的曲線)。

本發明的ODT包括本發明的藥物組合物與快速分散的微粒料相結合。快速分散的微粒料可以如在美國公開號2006/0078614、2006/0105038、2005/0232988或2003/0215500(它們各自處於所有目的藉由引用以其全文結合在此)中所說明的、藉由將一崩解劑與一種糖醇和/或糖類化合物(具有不超過約30 μm 的平均粒徑)進行製粒來製備。這種製粒作用可以(例如)在一台高剪切製粒機中用大約20-25%的水作為製粒流體來進行，並且若需要，進行濕法研磨並且乾燥以生產快速分散的微粒料，例如，具有不超過300 μm (例如，約175-300 μm)的平均粒徑。

在該等快速分散的微粒料中該崩解劑與該糖醇、糖類化合物、或它們的混合物之比係在從約90/10至約99/01的範

圍內，例如約90/10、約91/9、約92/8、約93/7、約94/6、約95/5、約96/4、約97/3、約98/2、約99/1，包括其間的所有值、範圍和子範圍。

該等快速分散的微粒料與掩味的含有止痛劑的顆粒之比係在從約5/1至約1/1的範圍內，包括約5/1、4/1、3/1、2/1、1/1，包括其間的所有值、範圍、以及子範圍。

摻入到這種ODT劑型中的掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒還應該具有一足夠小的粒徑，這樣使得當ODT在患者口腔中崩解之後得到一平滑的、易於吞咽的懸浮液。在其中本發明的藥物組合物作為一ODT劑型來提供的大多數實施方式中，該等掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的平均粒徑不超過約400 μm ，或者在一些實施方式中不超過約300 μm 。

如在此所說明的，這種ODT劑型還可以包括典型地在崩解錠劑劑配製品中使用的藥學上可接受的賦形劑，如微晶纖維素和噴霧乾燥的甘露醇(可壓縮的稀釋劑)、交聯羧甲基纖維素鈉、或交聚維酮(超級崩解劑)、著色劑、以及可任選地硬脂酸鎂或硬脂醯醇富馬酸鈉(粒內混合的或在外部使用來潤滑沖模和沖頭表面的潤滑劑)。

包括本發明的藥物組合物的錠劑劑型(包括ODT劑型)具有一低的脆性，例如小於約1%(例如，小於約0.9%、小於約0.8%、小於約0.7%、小於約0.6%、小於約0.5%、小於約0.4%、小於約0.3%、等等，包括其間的所有範圍和子範圍)，以便具有足夠的耐久性來經受處理、運送、和/或在

可推開泡罩包裝中的包裝。

對於該等快速分散的微粒料而言合適的崩解劑的非限制性清單包括交聚維酮(交聯的PVP)、澱粉乙醇酸鈉、交聯的羧甲基纖維素鈉、矽酸鈣、以及低取代的羥丙基纖維素。在這種ODT中崩解劑的量典型地是在以下範圍內：按重量計約1%至約10%，包括約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、或約10%，包括其間的所有範圍和子範圍。在一具體的實施方式中，用於該等快速分散的微粒料的崩解劑係選自下組，其構成為：交聚維酮、交聯的羧甲基纖維素鈉、以及低取代的羥丙基纖維素。在一更加具體的實施方式中，用於該等快速分散的微粒料的崩解劑係交聚維酮。

合適的糖醇的一個非限制性清單包括甘露醇、山梨糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、阿糖醇、核糖醇、衛矛醇、艾杜糖醇、異麥芽糖、乳糖醇、赤蘚糖醇以及它們的組合。在一具體的實施方式中，該糖醇係甘露醇。合適的糖類化合物的一個非限制性清單包括乳糖、蔗糖、麥芽糖、以及它們的組合。在一具體的實施方式中，該糖類化合物係乳糖。在這種ODT中糖醇和/或糖類化合物的量典型地按重量計係在從約30%至約70%的範圍內，包括例如約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、或約70%，包括其間的所有範圍和子範圍。

藥學上可接受的賦形劑包括填充劑類、稀釋劑類、助流劑類、崩解劑類、黏合劑類、潤滑劑類等。其他藥學上可

接受的賦形劑包括酸化劑類、鹼化劑類、防腐劑類、抗氧化劑類、緩衝劑類、螯合劑類、著色劑類、絡合劑類、乳化和/或增溶劑類、調味劑類和香料類、保濕劑類、增甜劑類、濕潤劑類等。

合適的填充劑、稀釋劑和/或黏合劑的例子包括乳糖(例如，噴霧乾燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose[®]、不同等級的Pharmatose[®]、Microtose[®]或Fast-Flo[®])、微晶纖維素(不同等級的Avicel[®]、Ceolus[®]、Elcema[®]、Vivacel[®]、Ming Tai[®]或Solka-Floc[®])、羥丙基纖維素、L-羥丙基纖維素(低取代的)、低分子量的羥丙基纖維素(HPMC)(例如，來自Dow Chemical的Methocel E、F和K、來自Shin-Etsu, Ltd的Metolose SH)、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基羥乙基纖維素、以及其他纖維素衍生物、蔗糖、瓊脂糖、山梨糖醇、甘露醇、糊精、麥芽糊精、澱粉、或改性澱粉(包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、以及米澱粉)、磷酸鈣(例如，城式磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸二鈣水合物)、硫酸鈣、碳酸鈣、海藻酸鈉、膠原、等等。

合適的稀釋劑的例子包括例如碳酸鈣、二城式磷酸鈣、三城式磷酸鈣、硫酸鈣、微晶纖維素、粉末纖維素、葡聚糖、糊精、右旋糖、果糖、白陶土、乳糖、甘露醇、山梨糖醇、澱粉、預凝膠澱粉、蔗糖、糖、等。

合適的崩解劑的例子包括例如海藻酸或藻酸鹽、微晶纖維素、羥丙基纖維素以及其他纖維素衍生物、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮、波爾阿克裡林(polacrillin)鉀鹽、澱

粉乙醇酸鈉、澱粉、預凝膠澱粉、羧甲基澱粉(例如 Primogel[®]和 Explotab[®])等等。

助流劑類和潤滑劑類的具體例子包括硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、或其他金屬硬脂酸鹽類、滑石、蠟類以及甘油酯類、輕質礦物油、PEG、山嶺酸甘油酯、膠體二氧化矽、氫化植物油、玉米澱粉、硬脂醯醇富馬酸鈉、聚乙二醇類、烷基硫酸鹽類、苯甲酸鈉、乙酸鈉等等。

其他賦形劑包括例如調味劑類、著色劑類、掩味劑類、pH調節劑類、緩衝劑類、防腐劑類、穩定劑類、抗氧化劑類、濕潤劑類、濕度調節劑類、表面活性劑類、懸浮劑類、吸收增強劑類、用於改進釋放的試劑類等等。

本發明還針對製備在此所說明的藥物組合物和劑型的方法。在一實施方式中，該等含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒係藉由以下一種方法製備的，該方法包括：

- (a) 製備一內芯，該內芯包括如在此所說明的一種非類鴉片物質止痛劑(例如，一種非類鴉片物質止痛劑，如對乙醯氨基酚、雙氯芬酸鉀、等等)；
- (b) 在這種含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上包被一個類鴉片物質止痛劑層(例如，包括在此所說明的一種類鴉片物質止痛劑，如重酒石酸氫可酮)；
- (c) 用至少一個掩味和/或改進釋放包衣層來包被步驟(a)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯，並且用至少一個掩味層或增甜劑或調味劑層來包被步驟(b)的含有非類鴉

片物質/類鴉片物質止痛劑的顆粒。

製備這種內芯的步驟(a)可以藉由在本領域中所已知的方法中的任何一種來實現；例如，用一溶液對一個惰性珠粒(例如，糖、微晶纖維素、甘露醇-微晶纖維素、二氧化矽、等等)形成層，該溶液包括該非類鴉片物質止痛劑以及可任選的一聚合物黏合劑(例如，藉由流化床或鍋包衣)。可替代地，這種內芯可以包括具有令人希望的粒徑(例如，約50-500 μm ，包括100-250 μm)的非類鴉片物質止痛劑晶體，該等藥物晶體係藉由將該非類鴉片物質止痛劑從一合適的溶液中結晶、或者藉由將該等非類鴉片物質止痛劑晶體研磨至一令人希望的粒徑來製備的。在仍又其他實施方式中，該內芯可以包括一藉由受控滾圓而製備的小粒。

在一具體的實施方式中，包括一種非類鴉片物質止痛劑的該等微粒料可以藉由一常規的高剪切或行星式製粒法來製備，或者含有非類鴉片物質止痛劑的小粒可以藉由一常規的製粒-擠出-滾圓法來製備，該等小粒包括例如對乙酰氨基酚、一聚合物黏合劑、以及一或多種填充劑/稀釋劑。

步驟(b)包括用該低劑量的藥物、使用如在此所說明的一藥物成層的溶液(例如，包括該類鴉片物質止痛劑與可任選的一黏合劑的溶液)來包被具有該類鴉片物質止痛劑的這一掩味的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯。該類鴉片物質止痛劑層可以使用任何合適的方法(例如，流化床

法、鍋包衣法、凝聚法、等等)進行施用。

步驟(c)包括用一掩味層來包被這個含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或這個含有類鴉片物質止痛劑的層。在一些實施方式中，一掩味層可以被直接置於該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上，或者在用該含有類鴉片物質止痛劑的層和/或一掩味層進行包被之前將一密封劑層包被到該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上。同樣，一密封劑層可以在用如以上說明的一掩味層或一調味劑層(例如，包括一增甜劑和/或調味劑以及一可任選的聚合物黏合劑，如羥丙基纖維素，作為一溶液或懸浮液來施用)進行包被之前包被到該含有類鴉片物質止痛劑的層上。該掩味層包括一不溶於水的聚合物或一不溶於水的聚合物，該聚合物與以下物質相結合：一水溶性聚合物或可溶於胃的聚合物(並且可任選的一黏合劑)，例如，在此說明的組合物中任何一種，如乙基纖維素(Ethocel Standard 100 Premium，其包衣重量係約10%)、或乙基纖維素與一可溶於胃的聚合物(例如，Eudragit E100)的一組合，其包衣重量為約25%。

在放置該類鴉片物質止痛劑層之後，可以可任選地將得到的顆粒用一密封劑包衣(如在此所說明)進行包被，並接著用一掩味層或調味劑層(如在此所說明)進行包被。例如，施用在這個類鴉片物質止痛劑層上(或在放置於該類鴉片物質止痛劑層上的一密封劑包衣上)的掩味層可以包括一不溶於水的聚合物(例如，乙基纖維素)、或一不溶於水的聚合物與一水溶性聚合物或可溶於胃的聚合物的一組

合(例如，乙基纖維素與Eudragit E100相結合)。可替代地，代替一掩味層，可以將一調味劑包衣施用在該類鴉片物質止痛劑層上、或在施用於該類鴉片物質止痛劑層上的一密封劑層上。

在具體的實施方式中，該方法包括藉由溶劑凝聚法將一掩味層直接包被到該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上或者放置於這種含有非類鴉片物質止痛劑的內芯上的一密封劑層上，其中該掩味層包括不溶於水的乙基纖維素(Ethocel Standard 100 Premium)，其包衣重量為約6%。在其他實施方式中，該方法包括藉由流化床包衣法來包被不溶於水的乙基纖維素(Ethocel Standard 10 Premium)，該乙基纖維素與水溶性羥丙基纖維素相結合(以7:3的比值)或者與可溶於胃的Eudragit E100相結合(以8:7的比值)，其包衣重量為約20%。

在另一具體的實施方式中，該方法包括藉由溶劑凝聚法將一掩味層直接包被到該含有類鴉片物質止痛劑的層上或者在置於該含有類鴉片物質止痛劑的層上的一密封劑層上，例如使用不溶於水的乙基纖維素(Ethocel Standard 100 Premium)，其包衣重量為約6%。在其他實施方式中，該方法包括藉由流化床包衣法基於該等包被顆粒的總重量按重量計以大約20%的水平來包被不溶於水的乙基纖維素(Ethocel Standard 10 Premium)，該乙基纖維素與水溶性羥丙基纖維素相結合(以7:3的比值)或與可溶於胃的Eudragit E100相結合(以8:7的比值)。掩味包衣可以如在例如美國專

利公開號2006/0078614和2006/0105039中所說明的進行製備和施用。

在仍又另一具體的實施方式中，該方法包括用一密封劑層來包被這個含有類鴉片物質止痛劑的層，該密封劑層包括親水性羥丙基纖維素，其包衣重量為約5%，然後用一掩味層(包括一增甜劑，如三氯蔗糖)進行包被，其包衣重量為按重量計約5%。

然後，可以將包括本發明的掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的最終劑型藉由在藥物領域中已知的不同方法進行製備，例如，將一適當量的掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒填充到(例如)一適合於儲存懸浮液、小藥囊、等等的凝膠膠囊或容器中。在其他實施方式中，本發明的該等掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與適合的藥學上可接受的賦形劑相結合並且被壓製以形成一錠劑。包括本發明的藥物組合物的錠劑可以含有一內部潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)，或者可以使用一外部潤滑法將其壓製成錠劑，其中將該潤滑劑噴霧至該沖模的表面和沖頭的表面，而不是摻入該壓製共混物中。可以用來製備包括本發明的藥物組合物的口服劑型(例如，錠劑，ODT)的外部潤滑和壓製方法說明於例如U.S. 5,996,902和U.S. 6,776,361。

當最終劑型係一ODT時，該方法進一步包括製備快速分散的微粒料，該等微粒料包括一崩解劑以及一種糖醇、一種糖類化合物或它們的混合物，其中該崩解劑、糖醇和/

或糖類化合物各自具有不超過30 μm 的平均粒徑；然後將該等快速分散的微粒料與該等掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微粒料以及可任選地其他藥學上可接受的賦形劑相結合，例如在一台混合機中或V-摻混機中；並且最後將快速分散的微粒料與掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微粒料的這種共混物壓製成一ODT，例如，使用一外部潤滑的壓錠機來提供具有令人希望的壓錠特徵(例如，足夠的硬度、脆性小於0.6%、低崩解時間、以及快即溶出)的ODT。快速分散的微粒料可以遵循在美國專利公開號2006/0078614、2006/0105038、US 20050232988和20030215500(它們各自在此藉由以其全文引用結合在此用於所有目的)中所揭露的操作進行製備。

在具體的實施方式中，該等快速分散的微粒料以及掩味的含有止痛劑的微顆粒可以按約4/1至2/1的比值來存在以實現一種平滑的口感。快速分散的微粒料可以藉由如在此所說明的進行生產：將一崩解劑(如交聚維酮XL-10)與一種糖醇或一種糖類化合物、或它們的組合(各自具有不超過約30 μm 的平均粒徑)進行製粒，這係使用水或一種醇-水混合物在一台常規的或高剪切的製粒機中進行的並且在一台流化床設備或一台託盤式乾燥烘箱中進行乾燥以生產具有不超過約400 μm 的平均粒徑(優選不超過約300 μm)的粒料。

該等最終劑型可以包括本發明的一個單一群組的掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒、該

等微顆粒與多種賦形劑、快速分散的微粒料、等等相結合，或者可以包括以下組合，該組合為該等掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒相結合，或者可替代地，兩個或多個群組的不同的、掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。不同群組的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒、或含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒以及含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒的比值可以發生變化，以提供合適劑量的非類鴉片物質和類鴉片物質止痛劑。

可替代地，該等最終劑型可以包括本發明的一個單一群組的掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒、該等微顆粒與多種賦形劑、快速分散的微粒料、等等相結合，或者可以包括以下組合，該組合為該等掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與改進釋放(例如，掩味或持續釋放)包被的含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒相結合，或者可替代地，兩個或多個群組的不同的、掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，其中該含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒的持續釋放包衣包括一水溶性聚合物，該聚合物可任選地例如在施用該類鴉片物質止痛劑的層之前與一水溶性或腸聚合物相結合。不同群組的含有改進釋放包衣層非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與掩味的或持續釋放包被的含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒的比值可以發生變化，以提

供合適劑量的高劑量非類鴉片物質和低劑量類鴉片物質止痛劑。

本發明的口服劑型(藉由在此所說明的方法來製備)提供了模擬RLD的體內血漿濃度和釋放曲線。根據某些實施方式，本發明的藥物組合物包括微粒料或擠出的/滾圓的小粒，該等小粒包括對乙醯氨基酚、一聚合性黏合劑(它將回彈特性賦予了經乾燥的微粒料/小粒)、一親水性填充劑/稀釋劑、以及可任選的一調味劑、一增甜劑和/或一崩解劑。

在某些實施方式中，本發明係針對以下組合物，該等組合物包括至少一個群組的含有非類鴉片物質止痛劑/類鴉片物質止痛劑的微顆粒、結合著含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒，其藥物釋放特性適合於每日兩次或一次的給藥方案，其中該等含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒群組的一或多個群組包括具有一或多個包衣層的含有非類鴉片物質止痛劑的微顆粒，該等包衣層包括一不溶於水的聚合物、一腸聚合物、或一腸聚合物，該聚合物與一不溶於水的聚合物相結合。

在大多數的實施方式中，本發明的該等掩味的藥物組合物呈現出以下特性：

- 1) 當這種組合物被置於口腔中3分鐘、更特別地2分鐘、並且在某些實施方式中60秒、並且仍又其他實施方式中直至被咽下時，可接受的掩味而不留餘味；

- 2) 根據美國藥典的要求，可接受的共混物的均勻性；
以及
- 3) 在進入胃時該劑量的快速的實質性完全釋放，即，
當使用美國藥典裝置1(籃法@ 100 rpm)或裝置2(漿法
@ 50 rpm，在900 mL的溶解介質中在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下)對
溶出進行測試時，在30分鐘內釋放總劑量的不少於
75%。

根據本發明的某些實施方式所製備的一ODT可以呈現出
以下特性：

- 1) 呈現出如在美國藥典中所定義的可接受的劑型均一
性；
- 2) 在口腔中與唾液接觸時崩解，形成了包括掩味的微
顆粒的一平滑的、易於吞咽的懸浮液；
- 3) 在吞咽之後不留餘味(無沙礫的或粉樣的口感)；
- 4) 在進入胃時，提供總劑量的快速的實質性完全釋
放；或者
- 5) 當使用美國藥典裝置1(籃法@ 100 rpm)或裝置2(漿法
@ 50 rpm)在900 mL緩衝液中對溶出進行測定時，
ODT在約30分鐘內釋放不少於總劑量的75%。

在另一具體的實施方式中，本發明的藥物組合物包括對
乙醯氨基酚作為非類鴉片物質止痛劑並且重酒石酸氫可酮
作為類鴉片物質止痛劑。在口服給藥之後，對乙醯氨基酚
從胃腸道中被快速地並且幾乎完全地吸收。在30-60分鐘
內獲得血漿濃度峰值(在正常的治療劑量之後對血清蛋白

的結合係約25%)，並且在正常的健康患者中血漿半衰期係在1-2.5小時之間。在約8小時之後，僅有痕量的藥物係可檢測的。

本發明的藥物組合物(包括有效量的掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒)在治療不同的疾病或病症中係有效的。例如，本發明的以下藥物組合物對於緩解急性的、慢性的輕度至中度的疼痛、或術後疼痛、或者臨終狀態(如癌症)的失能性疼痛係有效的，該等藥物組合物包括有效量的一種非甾體抗炎藥，如阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、雙氯芬酸鉀、依託度酸、舒林酸、吲哚美辛(indomethacin)、塞來考昔、或它們的混合物，該抗炎藥與以下一種類鴉片物質止痛劑相結合，如重酒石酸氫可酮、羥嗎啡酮、丁丙諾啡、芬太尼、氫嗎啡酮、或它們的混合物(例如，對乙醯氨基酚與氫可酮的一組合)。

在一具體的實施方式中，本發明的藥物組合物包括治療有效量的對乙醯氨基酚，該對乙醯氨基酚與治療有效量的氫可酮或它的鹽類(例如重酒石酸氫可酮)相結合。在一具體的實施方式中，本發明的藥物組合物包括500 mg的對乙醯氨基酚和5 mg的重酒石酸氫可酮，或300 mg的對乙醯氨基酚和100 mg的重酒石酸氫可酮。本發明的含有對乙醯氨基酚/氫可酮的組合物係與已知的對乙醯氨基酚/氫可酮組合物(如Vicodin®、Panadol®、以及Xodol®)生物等效的。本發明的組合物(包括500 mg的對乙醯氨基酚/5 mg的重酒

石酸氫可酮)具有 6115 ng/mL 的 80-125% 的對乙醯氨基酚 C_{max} 、20.14 ng/mL 的 80-125% 的重酒石酸氫可酮 C_{max} 、19920 ng·hr/mL 的 80-125% 的對乙醯氨基酚 AUC、以及 141 ng·hr/mL 的 80-125% 的重酒石酸氫可酮 AUC。本發明的組合物(包括 300 mg 的對乙醯氨基酚/10 mg 的重酒石酸氫可酮)具有 3915 ng/mL 的 80-125% 的對乙醯氨基酚 C_{max} 、40.53 ng/mL 的 80-125% 的重酒石酸氫可酮 C_{max} 、12794 ng·hr/mL 的 80-125% 的對乙醯氨基酚 AUC、以及 280 ng·hr/mL 的 80-125% 的重酒石酸氫可酮 AUC。

【實施方式】

實例 1

1.A IR 珠粒(載藥量：大約 5% 的重酒石酸氫可酮)

將重酒石酸氫可酮(81.1 g)緩慢加入到羥丙基纖維素(8.1 g 的 Nisso HPC-L-FP)的一種丙酮/水(1453/782)溶液中並且充分混合以便溶解。將 60-80 目的糖球(1500 g)用這種藥物成層的配製品在一台 Glatt 流化床包衣機中(Glatt GPCG 3, 配有一個 7" 底噴 Wurster 外掛程序, 7 13/16" 的柱、25 mm 柱高度、'C' 空氣分佈板、以及 200 目的產品保留濾網)在以下條件下進行包被-入口氣體溫度: $70 \pm 5^\circ\text{C}$; 產品溫度: $45 \pm 5^\circ\text{C}$; 霧化空氣壓力: 2.43 巴; 埠(port)尺寸: 1.0 mm; 流速: 2 g/min, 分步增加至 15 g/min; 空氣流動: 25% 翻板(flap)。在該藥物形成層之後, 將一種羥丙基纖維素的密封劑包衣溶液(32.4 g 在 457/51 的丙酮/水中)噴霧至該等藥物成層的珠粒上, 其包衣重量為 2%。將經乾燥的

立即釋放(IR)珠粒篩分通過50和80目的篩網，得到88.4%的可用的總產率。

1.B 掩味的珠粒(載藥量：大約3.5%的重酒石酸氫可酮)

將來自以上實例1.A的IR珠粒(140 g)藉由溶劑凝聚法用乙基纖維素(來自Dow Chemicals的Ethocel Standard Premium 100)進行包被，其包衣重量為30%。將乙基纖維素(60 g)以及聚乙烯(來自Eastman Chemicals的40 g Epolene C-10)以300 RPM的攪拌速度溶解/懸浮在2000 g的環己烷中。將這個罐加熱至80°C以便使乙基纖維素溶解，並且此後，將該罐冷卻至30°C以下，以獲得掩味的重酒石酸氫可酮微膠囊。將該等微膠囊藉由傾析進行分離，然後過濾並且用新鮮的環己烷洗滌並在通風櫥中進行空氣乾燥。

1.C 藉由流化床包衣法得到的掩味的微顆粒：

將以上如在實例1A中所說明而製備的IR珠粒(1001.3 g)用一溶液進行包被，該溶液為乙基纖維素(Ethocel Standard Premium 10 cps，以下稱為EC-10)/Eudragit E100(每個188.6 g)(用二乙醯甘油單酯(Myvacet 9-45; 30.0 g)進行增塑)以及符合猶太教規的(kosher)硬脂酸鎂(30.0 g)溶解於80/20丙酮(3086 g)/水(771 g)中，達到包衣重量為30%。在包被過程中將樣品在包衣重量為約10%、15%、20%、以及25%時取出，並且對溶出進行測試以評估包被水平對溶出和感官特性的作用。將該等包被的珠粒在60°C下在Glatt GPCG 3中乾燥/固化10分鐘並且進行篩分以去除團聚物。

1.D 標準對乙醯氨基酚微膠囊(PE004)

使用來自 Covidien 的對乙醯氨基酚粒料(粒徑：45-80 目或 177-350 μm)來工業規模生產對乙醯氨基酚微膠囊係使用與以上在實例 1B 中所說明的相類似的方法進行包被的，使用一個 200-加侖、500-加侖或 1000-加侖的系統，並且對於該過程使用一電腦化的配方(例如，對於 200-加侖的系統以 10% 包衣的量-對乙醯氨基酚：94.1 kg；Ethocel 100：10.5 kg，Epolene：2.1 kg，並且環己烷：146.0 加侖或 547.5 L)。在受控冷卻至 $<30^{\circ}\text{C}$ 時，使該微膠囊床經受真空過濾並且用環己烷漂洗以洗掉殘餘的聚乙烯。將該等微膠囊轉移至一台流化床乾燥機中、經受一乾燥操作、並且乾燥 4-6 小時的時段，以便將環己烷的水平降低至不超過 1000 ppm。

1.E 快速分散的微粒料：

快速分散的微粒料包括一種糖醇(如甘露醇)和/或一種糖類化合物(如乳糖)以及一崩解劑(如交聚維酮)。該糖醇和/或糖類化合物以及崩解劑將典型地以從約 99:1 至約 90:10(糖醇和/或糖類化合物:崩解劑)的比值在快速分散的微粒料中存在。例如，用於在根據本發明在不同實例中揭露的 ODT 配製品的快速分散的微粒料係藉由將以下方式產生的：將 95 份具有平均粒徑為約 15 μm 的 D-甘露醇、以及 5 份交聚維酮(交聚維酮 XL-10)在一台高剪切混合器(例如，來自 Vector Corporation 的 GMX 600)中用水作為製粒流體進行製粒，將該濕塊在一台流化床乾燥機(例如，Glatt

GPCG 200或Fluid Air FA0300)中進行乾燥，並且進行篩分/研磨以獲得平均粒徑小於400 μm 的粒料。可替代地，將該等濕法研磨的粒料在一台託盤式乾燥烘箱中乾燥，使乾燥值的損失達到按重量計小於1%。

1.F 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT，5 mg/500 mg：

將以上如在實例1.B中所製備的珠粒(172.4 g)(30%的包衣重量)、以上在實例1D中產生的標準對乙醯氨基酚微膠囊(PE004, 531.9 g)、以及來自以上實例1E的快速分散的微粒料(803.4 g)在使用一台Carver壓錠機以1公噸的壓製力壓製成重量為大約1600 mg的5 mg/500 mg的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚口服崩解錠劑(直徑為19 mm)之前與一預共混物進行共混，該預共混物包括：交聚維酮(XL-10, 80.0 g)、蔗糖(5.6 g)、以及草莓調味劑(6.7 g)。

實例2：

2.A 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微膠囊(載藥量：3%)：

將重酒石酸氫可酮(47.5 g)緩慢加入到羥丙基纖維素(5.3 g的Nisso HPC-L-FP)的一種50/50的丙酮/水溶液中(每份452 g)並且充分混合以便溶解。將來自實例1.D的具有6%EC-100包衣(1500.0 g)的對乙醯氨基酚微膠囊(PE004)用這種藥物成層的配製品在一台Glatt流化床包衣機Glatt GPCG 3中進行包被。在藥物形成層之後，將一種羥丙基纖維素的密封劑包衣溶液(31.7 g在447/50丙酮/水中)噴霧

至該等藥物成層的珠粒上，其包衣重量為2%。將經乾燥的IR珠粒篩分通過35和80目的篩網，得到99.0%的可用的總產率。

2.B 掩味的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒：

將以上如在實例2A中所說明而製備的IR顆粒(1100.0 g)用一溶液進行包被，該溶液為乙基纖維素(EC-10; 43%)/Eudragit E100(43%)(用二乙醯甘油單酯(7%的Myvacet 9-45)進行增塑)以及符合猶太教規的硬脂酸鎂(7%)溶解於80/20的丙酮(3294 g)/水(848 g)中，達到30%的重量增加。在包被過程中將樣品在包衣重量為5%、10%、15%、20%、以及25%時取出，並且對溶出進行測試以評估包被水平對溶出連同感官特性的作用。將該等包被的珠粒在相同溫度設定下在Glatt GPCG 3中進行乾燥並且篩分以去除團聚物，得到的總可用產率為98.9%。

2.C 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT，10 mg/300 mg：

將來自以上實例2.B的20% EC-10/E100包被的10.01%的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚珠粒(以15%的重酒石酸氫可酮載藥量)、來自以上實例1.D的標準對乙醯氨基酚微膠囊(PE004, 35.46%)、以及來自以上實例1.E的快速分散的微粒料(48.76%)在使用一台Carver壓錠機以1公噸的壓製力壓製成重量為大約900 mg的10 mg/300 mg重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚口服崩解錠劑(直徑為15 mm)之前與一預共混物進行共混，該預共混物包括：交聚維酮(XL-10,

5.0%)、三氯蔗糖(0.35%)、以及草莓調味劑(0.42%)。

2.D 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT, 5 mg/500 mg :

將來自以上實例 2.B 的 30% 包被的珠粒(10.78%)、來自以上實例 1.D 的標準對乙醯氨基酚微膠囊(PE004, 33.24%)、以及來自以上實例 1.E 的快速分散的微粒料(37.71%)在使用一台旋轉式 Hata 壓錠機(配有一外部潤滑系統(Matsui Ex-Lub System)以便在每次壓製之前藉由噴霧硬脂酸鎂來潤滑沖模/沖頭表面)壓製成重量為大約 1600 mg 的 5 mg/500 mg 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚口服崩解錠劑(直徑為 17 mm)之前與一預共混物進行共混, 該預共混物包括: 微晶纖維素(Avicel PH101, 12.5%)、交聚維酮(XL-10, 5.0%)、三氯蔗糖(0.35%)、以及草莓調味劑(0.42%)。

實例 3 :

3.A 掩味的對乙醯氨基酚微顆粒 :

將對乙醯氨基酚(來自 Covidien (A100)的粒料等級; 2000.0 g)在一台 Glatt GPCG 3 中(埠尺寸為 1.00 mm 的 7" 底噴 Wurster 外掛程序和噴嘴)用一溶液進行包被, 該溶液為乙基纖維素(10 cps; 114.3 g)/Eudragit E100(100.0 g)(用聚乙二醇(PEG 400; 42.9 g)進行增塑)以及符合猶太教規的硬脂酸鎂(28.6 g)均勻地懸浮在丙酮(1359.5 g)/異丙醇(672.7 g)/水(770.8 g)中, 達到 12.5% 的重量增加。將該等乾燥的 IR 顆粒用 35 和 80 目的篩網進行篩分, 以去除團聚物/細粉(可用的產率: 93.6%)。

3.B 低效力的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚：

將重酒石酸氫可酮藉由在一台 Glatt GPCG 3 流化床包衣機中對該等藥物成層的配製品(參見表 1-組合物的低效力)進行噴霧而在對乙醯氨基酚(粒料 A100)上形成層。在這種藥物形成層之後，將密封劑包衣溶液噴霧至該等藥物成層的顆粒上，其包衣重量為 2%，之後跟隨使用在以上實例 3.A 中揭露的方法具有比值為 40/35/15/10 的 EC-10/E100/PEG 400/硬脂酸鎂的一掩味包衣，其包衣重量達到 22%。

3.C 高效力的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚：

將重酒石酸氫可酮藉由在一台 Glatt GPCG 3 流化床包衣機中對這種藥物成層的配製品(參見表 1-組合物的高效力)進行噴霧而在對乙醯氨基酚(粒料 A100)上形成層。在這種藥物形成層之後，將密封劑包衣溶液噴霧至該等藥物成層的顆粒上，其包衣重量為 2%，之後跟隨具有比值為 40/35/15/10 的 EC-10/E100/PEG 400/硬脂酸鎂的一掩味包衣，其包衣重量達到 27%。

表 1：掩味的低效力 (PE382)/高效力 (PE384) 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 (A100)

成分	百分比		要求的量(g)		
掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚-PE382 (LP)/PE384 (HP) 或對乙醯氨基酚 PE380	低效力	高效力	PE380	低效力	高效力
在對乙醯氨基酚(A100)上的 LP/HP HCB					
對乙醯氨基酚粒料(A100)	96.06	90.22		2500.0	2000.0
重酒石酸氫可酮, NF	1.75	7.00		45.5	155.2
羥丙基纖維素, NF(Klucel LF)	0.196	0.78		5.1	17.2
丙酮, NF				432.7	1474.1
純淨水, USP				432.7	1474.1
羥丙基纖維素(Klucel® LF)	1.70	1.70		44.2	37.7
硬脂酸鎂 NF	0.30	0.30		7.8	6.7
丙酮, NF*				611.6	520.9
純淨水, USP*				203.9	173.6
總計	100.0	100.0		2602.6	2216.8
掩味包衣-(5%固體)					
LP/HP 氫可酮成層的對乙醯氨基酚	78.00	73.00		2000.0	1500.0
對乙醯氨基酚粒料(A100)			2000.0		
乙基纖維素 NF(Ethocel® Standard 10 Premium)	8.80	10.80	114.3	225.6	221.9
甲基丙烯酸氫烷基酯共聚物 E(Eudragit® E 100)	7.70	9.48	100.0	197.4	194.2
聚乙二醇(Carbowax® 400)	3.30	4.05	42.9	84.6	83.2
硬脂酸鎂 NF	2.20	2.70	28.6	56.4	55.5
丙酮, NF*	痕量	痕量	1359.5	2684.1	2639.8
異丙醇, USP*	痕量	痕量	672.7	1328.2	1306.3
純淨水, USP*	痕量	痕量	770.8	1521.9	1496.8
總計	100.0	100.0	2285.8	2564.0	2054.8

3.D 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT, 5 mg/500 mg :

將來自以上實例 3A 的 12.5% 包被的對乙醯氨基酚、來自

以上實例3B的22%包被的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚、來自以上實例1.E的快速分散的微粒料在使用一台旋轉式Hata壓錠機(配有一外部潤滑系統(Matsui Ex-Lub System)以便在以18至24 kN的壓製力每次進行壓製之前來潤滑該沖模/沖頭表面)壓製成重量為大約1600 mg的5 mg/500 mg重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚口服崩解錠劑(直徑為17 mm)之前與一預共混物進行共混，該預共混物包括：微晶纖維素(Avicel PH101)、甘露醇(Parteck M200)、交聚維酮、三氯蔗糖、以及草莓調味劑。

3.E 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT，10 mg/300 mg：

將來自以上實例3.A的12.5%包被的對乙醯氨基酚、來自以上實例3.C的27%包被的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚、以及來自以上實例1.E的快速分散的微粒料在使用一台旋轉式Hata壓錠機(配有一外部潤滑系統(Matsui Ex-Lub System)以便在以10至15 kN的壓製力每次進行壓製之前來潤滑該模口/衝壓表面)壓製成重量為大約1000 mg的5 mg/500 mg重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚口服崩解錠劑(直徑為17 mm)之前與一預共混物進行共混，該預共混物包括：微晶纖維素(Avicel PH101)、甘露醇(Parteck M200)、交聚維酮、三氯蔗糖、以及草莓調味劑(細節參見表2)。

表 2：重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT，5 mg/500 mg 以及 10 mg/300 mg

條目	成分	重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT			
		PF401 (5 mg/500 mg)		PF402 (10 mg/300 mg)	
		%/錠	g/批次	%/錠	g/批次
1	低效力的掩味重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚(PE382)	22.89	572.25		
2	高效力的掩味氫可酮/對乙醯氨基酚(PE384)			15.66	391.5
3	對乙醯氨基酚微膠囊(PE380)	16.11	402.75	15.60	390.0
4	快速分散的粒料	40.15	1003.75	49.70	1242.5
5	甘露醇，USP (Pardeck® M200)	4.25	106.25	5.00	125.0
6	微晶纖維素，NF	10.00	250.0	10.00	250.0
7	交聚維酮，NF (XL-10)	5.25	131.25	5.26	131.3
8	三氯蔗糖，NF	0.35	8.75	0.35	8.8
9	人工草莓調味劑	1.00	25.00	1.00	25.0
10	硬脂酸鎂	痕量	痕量	痕量	痕量
	總計	100.0	2500.0	100.0	2500.0
	錠劑重量(mg)	1600.0		1250.0	

實例 4

4.A 先導 PK 試驗供應：

重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT 的兩種錠劑強度 (strength) 為 5 mg/500 mg 和 10 mg/300 mg，並且在這兩種強度之間使用了三種不同的掩味顆粒構成：1) 對乙醯氨基酚晶體 (A100-標準粒徑，即 177-350 μm)，具有一掩味包衣構成，在兩種 ODT 配製品中均使用；2) 對乙醯氨基酚晶體 (標準粒徑)，具有一個 1.75% 重量/重量的重酒石酸氫可酮藥物層以及一隨後的掩味包衣，在 5 mg/500 mg 強度中使用；以及 3) 對乙醯氨基酚晶體 (標準粒徑)，具有一個 7% 重量/重量的重酒石酸氫可酮藥物層以及一隨後的掩味包

衣，在 10 mg/300 mg 強度中使用。這種掩味包衣在構成上對於所有顆粒都係相同的，但是在重量/重量的基礎上包衣的量從在 5 mg/500 mg ODT(PF401)中所使用的對乙醯氨基酚為 12.5%(PE380)、在 1.75% 的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚(PF382)中為 22% 至在 10 mg/300 mg ODT(PF402)中所使用的 7% 的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚(PE384)為 27% 而發生變化。將該壓製共混物使用一台 Elizabeth Hata 壓錠機(配有使用硬脂酸鎂作為一外部潤滑劑的 Matsui Ex-Lub 潤滑系統)壓製成重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT。該等劑量各自具有一獨特的共混物，並且是使用不同的壓錠參數製備的(細節參見表 3)。如在實例 3.A 至 3.E 中所說明來製備該等 ODT 批次(構成參見表 1 和表 2)。將中間產物和最終產品使用定量的分析測試法進行測試，並且用於健康志願受試者的先導 PK 研究。

表 3：重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT 的壓錠參數：

參數	5 mg/500 mg ODT	10 mg/300 mg ODT
工具加工-圓形、平面、刀口半徑	17 mm	15 mm
目標錠劑重量(mg)	1600	1250
較低的目標錠劑重量× 0.985 (mg)	1576	1231
目標錠劑重量× 1.015 (mg)	1624	1269
帶有範圍的回轉台速度(rpm)	15 (10-20)	15 (10-20)
填充深度(mm)	10.94-10.98	5.11
主要位置(mm)	10.6-11.1	4.44
預位置(mm)	6.2-6.4	4.61
進料靴上的刻度	2 (0 – 4)	2 (0 – 4)
錠劑重量 (mg)	1597	1248.6
帶有範圍的硬度(n)	6.80	6.92-6.95
帶有範圍的厚度(mm)	47-49	40-42
帶有範圍的脆性(%)	0.25-0.31	0.24-0.31

4.B 先導PK(藥物代謝動力學)研究：

在一個4組的先導PK(藥物代謝動力學)研究中(每組涉及16位健康受試者)將重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT(5 mg/500 mg以及10 mg/300 mg的劑型)與對應的RLD、Abbott的VICODIN® 5 mg/500 mg、Mikart的Xodol® 10 mg/300 mg進行比較。對於該等ODT，對乙醯氨基酚和重酒石酸氫可酮的血漿濃度對比時間曲線在圖2和圖3中示出。

表4：重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT的PK參數：

試驗# ODT	RLD IR	活性	試驗# ODT	RLD	比值	
5/500 mg	Vicodin	對乙醯氨基酚	C_{max} (ng/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			5013.86	6115.49	81.99	67.79-99.15
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.hr/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			19205.98	19917.76	96.43	79.17-117.4
10/300 mg	Xodol	對乙醯氨基酚	C_{max} (ng/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			3159.55	3914.16	80.72	67.80-96.10
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.hr/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			12196.49	12794.85	95.32	79.55-114.2
5/500 mg	Vicodin	氫可酮	C_{max} (ng/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			19.708	20.139	97.86	90.44-105.9
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.hr/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			141.36	141.40	99.97	93.56-106.8
10/300 mg	Xodol	氫可酮	C_{max} (ng/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			38.719	40.530	95.53	88.87-102.7
			$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng.hr/mL)		試驗/RLD	Min-Max
			286.33	279.06	102.6	96.25-109.4

圖4示出了在另一個3組先導PK研究(每組涉及24位健康

受試者)中所觀察的對乙醯氨基酚的血漿濃度-時間曲線，其中將500 mg對乙醯氨基酚ODT(有水或無水)給予禁食的健康志願受試者，與對應的RLD、GSK的Panadol® 500 mg進行比較。將具有較小的53-177 μm 的粒徑分佈的半細粉等級(A137)的對乙醯氨基酚藉由使用Ethocel Standard Premium 100 cps的溶劑凝聚法進行掩味，達到包衣厚度為10%-12%。為了生產口服崩解錠劑，將該等微膠囊與快速分散的微粒料(如在以上實例1.E中所揭露的從以95/5的甘露醇25/交聚維酮中製備的PE378)、交聚維酮、微晶纖維素、阿司帕坦(增甜劑)以及草莓調味劑在一台V-摻混機中共混，並接著一台旋轉式壓錠機(配有一外部潤滑系統)上進行壓製。當使用USP裝置2(漿法@ 75 rpm，在pH 5.8的緩衝液中)測試時，在15分鐘內該等錠劑(構成參見表5)釋放不少於85%(溶出資料參見表6)。

表5：對乙醯氨基酚ODT的構成

成分	%/ 錠	ODT(mg/ 錠)		量(kg)/批次
		250 mg	500 mg	250 mg/ 500 mg
掩味的(10%-12%)對乙醯氨基酚(A137)	39.68	277.8	555.5	63.5
快速分散的粒料(PE375)	42.12	294.8	589.7	67.4
微晶纖維素(Avicel PH101)	10.00	70.0	140.0	8.0
交聚維酮NF (XL-10)	5.00	35.0	70.0	16.0
三氯蔗糖NF	1.60	11.2	22.4	2.56
草莓調味劑	1.60	11.2	22.4	2.56
總計	100.0	700.0	1400.0	160.0

對乙醯氨基酚ODT的PK參數與Panadol®的相比在以下給出：

方案 T1：對乙醯氨基酚(P-300) ODT，有水

方案 T2：對乙醯氨基酚(P-300) ODT，無水

方案 3：參比錠劑(Panadol®)，用水吞咽

PK 參數	試驗 1(ODT)	試驗 2(ODT)	90% 置信區間	90% 置信區間
	有水	W/O 水	試驗 T1 對比 RLD	試驗 T2 對比 RLD
C _{max} (ng/mL)	7.240	7.635	90.94-110.25	94.04-114.01
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	21.44	21.00	99.61-106.19	98.06-104.53
AUC _{0-INF} (ng.hr/mL)	22.43	21.69	99.41-106.33	96.82-103.57

以上結果證實，試驗產品對乙醯氨基酚 ODT(500 mg)當用水和不用水進行給藥時與參比產品 Panadol®(500 mg)用水吞咽係生物等效的。多速度(50、75和100 rpm)和多 pH 的體外溶出(水，pH 1.2、4.5、5.8、6.8)資料係在實例 3 和 4 的 5 mg/500 mg 和 10 mg/300 mg ODT 錠劑的批次上以及實例 4 的 250 mg 和 500 mg ODT 錠劑上產生的，並且在表 6 中示出了對比資料組。由於不同等級的藥物物質(如對乙醯氨基酚粒料和對乙醯氨基酚半細粉)被對應地用來製造多個批次的 5 mg/500 mg-10 mg/300 mg 以及 250 mg-500 mg 的 ODT 錠劑，對幾個批次的藥物物質以及對應批次的微膠囊的粒徑分佈進行了確定。表 7 示出了平均粒徑分佈的資料。

表 6：氫可酮/對乙醯氨基酚 IR 錠劑和 ODT 以及對乙醯氨基酚 ODT 的溶出資料

時間	PF401EA	PF402EA	Vicodin*	Xodol	PF407EA	PF408EA
(min)	5 mg/500 mg	10 mg/300 mg	5/500 mg	10/300 mg	250 mg	500 mg
0	0	0	0	0	0	0
5	23	28	49	40		
10	53	60	65		87	75
15	75	87	71	84	95	88
30	101	103	76	93		
* → Vicodin 由 USP 測試 2 釋放，它係 0.1N HCl 介質						

表 7：對乙醯氨基酚藥物物質和微膠囊的粒徑分佈

對乙醯氨基酚藥物物質		微膠囊		
等級	保留的顆粒%	包衣	保留的顆粒%	%測定(STD)
粒料				
(多個批次的平均值)	>80% <425-180 μm >	6% (500/1000 加侖)	95% <425-180 μm >	93 $\pm$ 1.37
半細粉				
多個批次的平均值	90% <150-53 μm >	12% (5加侖)	87% <250-74 μm >	87.9
A13709532	89.5% <150-53 μm >	12% (500-加侖)	90% <250-74 μm >	86.8
A13709533	86.2% <150-53 μm >	10% (500-加侖)	89.5% <250-74 目	89.7

對乙醯氨基酚 / 氫可酮 ODT 錠劑 (5 mg/500 mg 或 10 mg/300 mg ODT) 含有三種類型的微膠囊化的對乙醯氨基酚藥物顆粒中的兩種-粒料等級的對乙醯氨基酚以及粒料等級的對乙醯氨基酚藥物顆粒(用氫可酮以低或高的載藥量形成層)，所有都用一種乙基纖維素/Eudragit EPO包衣進行掩味。為了改進對於RLD的溶出和生物等效性並且為了改進氫可酮當被在對乙醯氨基酚顆粒上直接形成層時的穩定性，已決定使用在錠劑配製品中具有更小的粒徑分佈的藥物(例如，對乙醯氨基酚半細粉)以製造「更小的對乙醯氨基酚微膠囊」。

在對施用至包括重酒石酸氫可酮的微顆粒上的不同的掩味包衣評估它們賦予可接受的感官特性的能力的過程中，發現了一包衣(包括一增甜劑)，該包衣與一密封劑包衣(包括羥丙基纖維素(Klucel LF))相結合，對於掩蔽重酒石酸氫可酮的苦味係有效的。

實例 5：

5.A 掩味的對乙醯氨基酚微顆粒(6%)：

對乙醯氨基酚(來自 Covidien 的半細粉等級，其粒徑為 80-270 目或 53-177 μm (A137)；1800.0 g)在一個 5-加侖的系統中藉由溶劑凝聚法進行掩味。將用 10,000 g 的環己烷填充的 5-加侖的系統裝有乙基纖維素(來自 Dow Chemicals 的 Ethocel Standard Premium 100；114.9 g)、聚乙烯(Epolene C-10；50 g)、以及該藥物。使該系統經受一受控的加熱循環來達到 80°C 的溫度以便使乙基纖維素溶解，同時以 300 RPM 的速度攪拌內容物。此後，使該系統經受一電腦控制的冷卻循環以便在不少於 45 分鐘之內達到小於 28°C 來將該等具有一光滑的包衣的藥物晶體(其包衣重量為 6%)進行裝膠囊，並且避免團聚物形成。將該等微膠囊藉由傾析進行分離，用新鮮的環己烷洗滌並且在通風櫥中乾燥。收集尺寸小於 35 目的微膠囊用於掩味(可用的產率：98.0%)。

5.B 掩味的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微膠囊：

將重酒石酸氫可酮(57.4 g)、對乙醯氨基酚(半細粉等級 A137；1742.6 g)、乙基纖維素(156.5 g)、聚乙烯(50.0 g)在 5 加侖的系統中懸浮於環己烷中，並且遵循實例 5.A 中的操作將 HCB/對乙醯氨基酚微囊化的顆粒以按重量計 8% 的 EC-100 包衣進行生產。將重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微囊化的顆粒(1518.8 g)用 Klucel LF(288.6 g)/硬脂酸鎂(15.2 g)在 Glatt GPCG 3 中進行密封劑包被，並且進一步配有一第二掩味膜，該膜包括比值為 286.6/253.5/31.8/35.7 的乙基纖維素(EC-10) /Eudragit E100/Myvacet/硬脂酸鎂，達到包衣

重量為25%，如實例3中所說明。

5.C 掩味的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微膠囊：

將重酒石酸氫可酮(60.0 g以及6.7 g的Klucel LF)在Glatt GPCG 3中在對乙醯氨基酚微膠囊上(來自實例5.A的具有6%的EC-100包衣重量的半細粉A137；1205.3 g)形成層，達到包衣重量為8%，如實例3中所說明。在這種藥物形成層之後，將一具有Klucel LF(28.0 g)的密封劑包衣溶液噴霧至該等氫可酮成層的顆粒上，之後跟隨一具有EC-10/E100/PEG 400/硬脂酸鎂9-45(其比值為40/35/15/10)的掩味包衣，達到35%的包衣重量。

5.D 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT：

將來自以上實例5.B的一壓製共混物(包括掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒)或者來自以上實例5.C的掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒與來自以上1.E的快速分散的微粒料以及一預共混物(包括微晶纖維素、交聚維酮、三氯蔗糖、以及草莓調味劑)相結合，並且使用一台Elizabeth Hata壓錠機(配有一使用硬脂酸鎂作為外部潤滑劑的Matsui Ex-Lub潤滑系統)將其壓製成5 mg/500 mg和10 mg/300 mg的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT(構成參見表8)。

表 8：對乙醯氨基酚 ODT 的構成

成分(mg/錠)	ODT, 5 mg/500 mg		ODT 10 mg/300 mg	
	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087
掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚(實例5.B)	287.4		344.8	
掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚(實例5.C)		172.4		344.8
對乙醯氨基酚微膠囊(PE378)	378.4	445.4	123.3	123.3
快速分散的粒料	496.9	544.9	445.5	445.5
微晶纖維素 (Avicel PH101)	140.0	140.0	110.0	110.0
交聚維酮NF (XL-10)	70.0	70.0	55.0	55.0
三氯蔗糖NF	4.9	4.9	3.85	3.85
草莓調味劑	22.4	22.4	17.6	17.6
總計	1400.0	1400.0	1100.0	1100.0

表 9 示出了來自 ODT 的重酒石酸氫可酮以及對乙醯氨基酚的溶出曲線。藉由凝聚法(EC-100)得到的對乙醯氨基酚藥物顆粒上的一稍微更厚的包衣或一更厚的流化床包衣(EC-10/E100)顯示出對藥物溶出速率具有很小的影響。

表 9：重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT 的溶出數據：

時間 (分鐘)	釋放的重酒石酸氫可酮(%)				釋放的對乙醯氨基酚(%)			
	ODT (10 mg/300 mg)		ODT (5 mg/500 mg)		ODT (10 mg/300 mg)		ODT (5 mg/500 mg)	
	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088	1300-085	1300-087	1300-086	1300-088
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	101	87	98	54	49	47	51
10	94	104	91	101	91	80	81	81
15	94	104	92	101	102	95	93	92
30	95	104	93	102	105	103	98	98

實例 6

6.A 對乙醯氨基酚的微膠囊化：

向 200-加侖的溶劑凝聚系統(146 kg)中裝入對乙醯氨基酚(半細粉等級 A137；75.5 kg)、乙基纖維素(EC-100；4.8 kg)、2.1 kg 的 Epolene，並且將對乙醯氨基酚藉由溶劑凝聚法在一個 200-加侖的系統中進行掩味，同時在 80 ± 5 RPM

下攪拌。使用一電腦控制的「加熱至80℃並且保持」的循環來達到80℃的溫度以便在該凝聚系統中使乙基纖維素溶解。此後，使該系統經受一冷卻循環以便在不少於45分鐘內達到小於28°來將該等具有一光滑包衣的對乙醯氨基酚晶體(按重量計具有6%的包衣重量)進行裝膠囊，並且避免團聚物的形成。將該等微膠囊進行真空過濾、用環己烷洗滌、並且在一台流化床乾燥機中使用3-步溫度(例如25℃、35℃、99℃)乾燥4至6小時，以達到小於1000 ppm的殘餘環己烷水平。將該等微膠囊篩分通過一個US 35目的篩。遵循相同的操作，在200-加侖的系統中以6%的包衣重量製備幾個批次的微膠囊(批次大小：80 kg)。

6.B 掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒：

將重酒石酸氫可酮(構成和批次的量參見表10)在來自以上實例6.A的對乙醯氨基酚微膠囊(6%的EC-100包衣；3375.0 g)上形成層，這係藉由將包括羥丙基纖維素(10%的固體)的藥物成層的配製品在一台Glatt GPCG 5(9" Wurster，25 mm分配空隙、200目的產品保留網、1.0 mm的噴嘴尖端直徑、‘C’底部空氣分佈板；產品溫度 $37\pm 3^{\circ}\text{C}$ ；入口風量40-45 CFM；噴霧速度8-24 ml/min)中來進行的，達到9.0%的重酒石酸氫可酮載藥量。將一種羥丙基的密封劑包衣溶液(5.0%或73.68 g溶解於50/50的丙酮/水中，10%的固體)在Glatt GPCG 3中噴霧至該等藥物成層的顆粒上(1400 g)，達到包衣重量為5%，之後跟隨具有三氯蔗糖(5.0%)、溶解於一種羥丙基纖維素的水性溶液中(1.24%；以80/20的三氯蔗糖/HPC之比)的一掩味包衣，使

用了以下工藝條件：入口溫度：57±2℃；產品溫度：37±2℃；噴霧速率：8 mL/min；入口風量：6 CFM。

6.C 掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒：

將重酒石酸氫可酮(構成和批次的量參見表10)在來自以上實例6.A的對乙醯氨基酚微膠囊(6%的EC-100包衣；3733.3 g)上形成層，這係藉由在一台Glatt GPCG 5中噴霧一種包括羥丙基纖維素(10%的固體)的藥物成層的配置品來進行的，如以上實例6.B中所說明。在包被之後，將該等微顆粒用羥丙基纖維素以相同單元的5%進行密封劑包被，乾燥5分鐘以降低殘餘的水分並且篩分通過30和80目的篩網以去除尺寸過大的顆粒和細粉。

表10：5.0%的蔗糖/5.0%的HPC/重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒：

成分	百分比		要求的量(g)	
	化學式A	化學式B	化學式A	化學式B
5.0%的蔗糖/5.0%的HPC包被的氫可酮/對乙醯氨基酚微膠囊				
藥物成層(10%的固體)				
微囊劑APAP (A137)(6%的包衣)	80.16	84.24	3375.0	3733.3
重酒石酸氫可酮，NF	8.02	5.41	337.5	240.0
羥丙基纖維素，NF(Klucel LF)	0.89	0.60	37.5	26.7
丙酮，NF	痕量	痕量		2400.0
純淨水，USP	痕量	痕量	3375.0	2400.0
HPC掩味劑包衣(6%的固體)				
重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚微膠囊	89.07	90.25	1400.0	4000.0
羥丙基纖維素，NF(Klucel LF)	4.69	4.75	73.68	210.5
丙酮，NF	痕量	痕量	614.0	1649.1
純淨水，USP	痕量	痕量	614.0	1649.1
三氯蔗糖包衣(15%的固體)				
HPC包被的氫可酮/對乙醯氨基酚	93.76	95.00	1300.0	3400.0
三氯蔗糖，NF	5.00	5.00	69.33	179.0
羥丙基纖維素，NF(Klucel LF)	1.24		17.19	
純淨水，USP	痕量	痕量	490.27	1014.0
總計	100.0	100.0	1386.52	3578.9

6.D 氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT：

將來自以上實例 6.B 的一壓製共混物(包括掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒)或者來自以上實例 6.C 的掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒與來自以上 1.E 的快速分散的微粒料以及一預共混物(包括微晶纖維素、交聚維酮、三氯蔗糖、以及草莓調味劑)的壓製共混物相結合，並且使用一台 Elizabeth Hata 壓錠機將其壓製成 10 mg/300 mg 和 5 mg/500 mg 的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT(構成參見表 11)。使用硬脂酸鎂作為一外部潤滑劑對 ODT lot# 1334-JMC-142 進行壓製時，同時使用硬脂醯醇富馬酸鈉 (PRUV[®]) 作為一內部潤滑劑對 ODT lot# 1198-JMC-046 和 1198-JMC-062 進行壓製。壓錠特性列於表 12 中。

表 11：重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT，5 mg/500 mg 以及 10 mg/300 mg

條目	成分(mg/錠)	重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT		
		10 mg/300 mg	10 mg/300 mg	5 mg/500 mg
		1334-JMC-142	1198-JMC-062	1198-046
		mg/錠	mg/錠	mg/錠
1	三氯蔗糖/HPC/9%的氫可酮/對乙醯氨基酚(來自實例 6.B)	123.11		
	三氯蔗糖/HPC/5.7%的氫可酮/對乙醯氨基酚(來自實例 6.C)		184.50	92.25
2	對乙醯氨基酚微膠囊(10%)	225.88	172.33	476.35
3	快速分散的粒料	542.01	443.97	454.10
4	微晶纖維素，NF	110.00	110.00	140.00
5	甘露醇，USP (Pardeck [®] M200)		110.00	140.00
6	交聚維酮	55.00		
	交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)		33.00	42.00
7	三氯蔗糖，NF	13.75	18.70	23.80
8	人工櫻桃調味劑	19.25	16.50	17.50
9	檸檬酸	11.00		
	硬脂酸鎂(外部)	痕量		
	硬脂醯醇富馬酸鈉(PRUV)		11.00	14.00
	總計	1100.0	1100.0	1400.0

表 12：重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚 ODT 的壓錠參數：

Lot#	壓製力	重量	厚度	硬度	脆性
ODT 10-mg/300-mg					
1334-142	13 kN	1102 mg	6.12 mm	41.3 N	0.51%
	14 kN	1101 mg	6.03 mm	46.4 N	0.37%
1198-062	12.5 kN	1099 mg	6.09mm	46.0 N	0.20%
ODT 5-mg/500-mg					
1198-046	18 kN	1402 mg	6.11 mm	53 N	0.18%
	20 kN	1394 mg	6.03 mm	61 N	0.05%
	22 kN	1390 mg	5.97 mm	67 N	0.17%

實例 7

7.A 對乙醯氨基酚(PE420)的微囊化

向一個 200-加侖的溶劑凝聚系統中裝填對乙醯氨基酚 (94.1 kg 的 A137(半細粉等級))、乙基纖維素(10.5 kg 的 Ethocel Premium 100)、Epolene(相誘導劑，2.1 kg)以及環己烷(142加侖)，同時以 60 ± 5 RPM 進行攪拌。藉由溶劑凝聚法將對乙醯氨基酚進行掩味。使用一電腦控制的「加熱至 80°C 並且保持」的循環(其中攪拌速度設定為 107 ± 5 RPM)來實現 80°C 的溫度以溶解在該凝聚系統中的乙基纖維素。此後使該系統經受一冷卻循環在不少於 45 分鐘內至 $<28^\circ$ ，以將該等對乙醯氨基酚晶體用一光滑的包衣來裝膠囊，達到按重量計 10% 的包衣重量，並且避免團聚物形成。將該等微膠囊進行真空過濾、用環己烷洗滌、並且在一流化床乾燥器中使用 3-步溫度(例如 25°C 、 35°C 、 99°C)乾燥 6 小時，以實現小於 1000 ppm 的殘餘環己烷水平。將該等微膠囊篩分通過一個 US 35 目的篩。遵循相同的程序，在 200 加侖的系統中製備若干批的微膠囊(批次大小：105 kg)，達到 10% 的包衣重量。

7.B 掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒(PE408)

將重酒石酸氫可酮(3.6 kg)緩慢加入36 kg淨化的水中並且進行攪拌，直至溶解，之後是0.4 kg的Klucel LF，將其攪拌直至溶解。藉由在一Fluid Air FA0300中噴霧藥物成層配製品(10%固體)(Fluid Air FA0300配有一個18"的底噴Wurster外掛程序，50 mm的分配空隙、200目的產品保留篩網、3.0 mm的噴嘴尖端直徑，在下列工藝條件下：產品溫度 $33\pm 3^{\circ}\text{C}$ ，入口風量500 CFM，噴霧速度16-26%斜升；霧化壓力30 psi)將來自以上實例6.A的對乙醯氨基酚微膠囊(6%的EC-100包衣；56.0 kg)用氫可酮包被。將羥丙基纖維素(3.2 kg，溶解的)和硬脂醯醇富馬酸鈉(0.5 kg，懸浮的)在110.9 kg的丙酮/12.3 kg水中的一保護性密封劑包衣溶液噴霧至藥物成層的顆粒上(3.3 kg)，達到5%的包衣重量，之後是使用以下工藝條件用溶解在59.4 kg丙酮/6.6 kg水中的三氯蔗糖進行掩味包被，該等工藝條件為：入口溫度： $53\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；產品溫度 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；噴灑速度：19-25%斜升；入口風量：500 CFM，乾燥5分鐘以減少殘餘水分並且篩分通過30和80目的篩，以去除尺寸過大顆粒和細粉。

7.C 重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT，5 mg/500 mg

包括掩味的對乙醯氨基酚微顆粒(50.81 kg的來自以上實例7.A的PE420)、掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒(9.98 kg來自以上實例7.B的PE408)、快速分散的微粒料(來自Ex 1.E的50.41 kg並且噴霧乾燥的甘露醇(15 kg的Parreck M200)、以及其他賦形劑(構成如下的預共混物：微晶纖維素(15 kg的Avicel PH101)、交聯羧甲基纖維素鈉(1.5 kg的

Ac-Di-Sol)、三氯蔗糖(2.55 kg))的壓製共混物PF427(氫可酮/對乙醯氨基酚5 mg/500 mg)係藉由將該等成分在一台10 cu-ft的V-摻混機(批次大小:150 kg)共混20分鐘、之後加入硬脂醯醇富馬酸鈉(1.5 kg)並且共混5分鐘而製備的。使用一台Elizabeth Hata壓錠機將這一壓製共混物壓製成5 mg/500 mg的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT,在壓製條件下的Matsui's ExLub系統列於表13中。遵循相同的程序,將包括掩味的對乙醯氨基酚微顆粒(23.29 kg的來自以上實例7.A的PE420)、掩味的氫可酮/對乙醯氨基酚微顆粒(25.39 kg來自以上實例7.B的PE408)、快速分散的微粒料(63.52 kg的來自Ex 1.E並且噴霧乾燥的甘露醇(15 kg的Parateck M200)、預共混物(其構成為:微晶纖維素(15 kg的Avicel PH101)、交聯羧甲基纖維素鈉(1.5 kg的Ac-Di-Sol)、三氯蔗糖(2.55 kg)、以及硬脂醯醇富馬酸鈉(1.5 kg))製備一壓製共混物PF427並且壓縮成5 mg/500 mg的重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT(參數見表13)。

表13: PF427和PF428的壓錠參數

產品	重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚ODT	
	5 mg/500 mg; PF427*	10 mg/300 mg; PF428**
壓錠參數		
回轉台速度(RPM)	25	25
主要壓製力	24 kN	20 kN
預壓製力 4.3 kN	5.0 kN	4.3 kN
壓迫送料器	90%	90%
錠劑重量 (mg)	1400	1100
錠劑硬度(N)	75	70
脆性(%)	NMT 0.4%	NMT 0.4%

* 17 mm, 平面刃口半徑, 一側有商標並且另一側係5/500

** 15 mm, 平面刃口半徑, 一側有商標並且另一側係10/300

實例 8

8.A 藉由受控滾圓得到的對乙醯氨基酚微顆粒

將聚維酮(PVP K-30 ; 50 g)緩慢加入到純淨水(500 g)中，同時不斷攪拌以製備一固體為10%重量/重量的聚合物黏合劑溶液。將來自Covidien的對乙醯氨基酚粉末(2000 g)與10 g膠體二氧化矽(一流動助劑，來自Cabot Corporation的Cab-O-Sil M-5P)以及聚維酮(50 g)在一台V-摻混機中共混，並且將其裝入來自Vector Corporation (Iowa, USA)的Granurex GX-35產品罩中。將這種10%的PVP黏合劑溶液以一受控的速率噴霧至旋轉的物料床中。在小粒的形成過程中最優化的工藝參數—工藝空氣的溫度：大概19°C-20°C；產品溫度：16±2°C；旋轉速度：425 RPM；外部空氣供應：150 L/min；噴霧速度：15 RPM (大概8 mL/min)；跨越縫隙(slit)的壓力降：在水中1.3-11 mm。在小粒的乾燥過程中最優化的工藝參數—工藝風量：30 CFM；工藝空氣的溫度：~60°C；產品溫度：35°C(以停止乾燥)；旋轉速度：180 RPM；縫隙風量：10 CFM；處理時間：40 min。由此製備的小粒中有約65%具有範圍在40-80目內的尺寸。

8.B SR包被的對乙醯氨基酚微顆粒

將OPADRY® Clear(30.6 g)加入淨化的水中，同時攪拌以便溶解。將一台Glatt GPCG 3(配有一個6"底噴Wurster外掛程序，8"高的柱、25 mm柱高度、離'B'底部空氣分佈板的分離柱間隙為15 mm，該空氣分佈板覆蓋有一個200目的產品保留濾網(1.0 mm的埠噴嘴))用來自以上實例8.A的

對乙醯氨基酚微顆粒(1500 g)裝填並且用保護性密封劑包被溶液(10 wt.%固體)以4 mL/min(斜升至約8 mL/min)來包被。工藝條件--產品溫度：38-42℃；工藝風量：約150 CFM。在一不銹鋼容器中將乙基纖維素(153 g Ethocel Standard 10 Premium)緩慢加入丙酮中(2185 g)以便溶解，同時不斷攪拌。然後將淨化的水(244 g)加入該乙基纖維素溶液中，同時不斷攪拌，隨後加入增塑劑，即：檸檬酸三乙酯(17 g)以溶解。將密封劑包被的對乙醯氨基酚微顆粒在同一單元中用這種溶液進行噴霧包被，達到10%的重量增加。將該等樣品在按重量計5.0%和7.5%的包衣時取出用於藥物釋放測試。將該等乾燥的顆粒使用30和60目的篩進行篩分，以去除團聚物/細粉。還施用了一含有Klucel LF的2%的密封劑包衣以避免在該聚合物/增塑劑與類鴉片物質止痛劑(例如，氫可酮)之間潛在的相互作用。

8.C 重酒石酸氫可酮包被的對乙醯氨基酚微顆粒：

在Glatt GPCG 3中將重酒石酸氫可酮在來自以上實例8.B的密封劑包被的SR微膠囊上形成層，達到4%的重量增加，如以上實例1.C中所說明。在該等藥物形成層之後，將按重量計5%的一Klucel LF的密封劑包衣噴霧至該等氫可酮成層的顆粒上，之後跟隨如在之前的實例中揭露的達到5%的重量增加的三氯蔗糖掩味包衣。在包被之後，將該等微顆粒乾燥5分鐘，以減少濕氣，擯棄給篩分通過30和60目的篩以去除尺寸過大的顆粒和細粉。

8.D 氫可酮/對乙醯氨基酚SR ODT：

將來自以上實例8.C的氫可酮/對乙醯氨基酚SR微顆粒、

來自以上步驟1.E的快速分散的微粒料、以及一預共混物(包括微晶纖維素、三氯蔗糖、草莓調味劑、以及交聚維酮)在一台V-摻混機中共混到一起，並且使用一台Elizabeth Hata壓錠機(配有一Matsui Ex-Lub潤滑系統，該系統使用硬脂酸鎂作為一外部潤滑劑以便在壓製之前潤滑沖頭和沖模表面)壓製成2.5-mg/325-mg、5-mg/500-mg、以及10-mg/300-mg的氫可酮/對乙醯氨基酚SR ODT。

該等實例證明，包括含有高劑量的持續釋放的對乙醯氨基酚/低劑量的掩味的氫可酮的微顆粒的ODT配製品呈現出可接受的壓錠特性(例如，硬度、脆性、劑型的均一性、低的體內/體外崩解時間、氫可酮的快速溶出、對於對乙醯氨基酚9-12的持續釋放曲線以及顯著改進了患者的依從性的可接受的感官特性)。

熟習該項技術者可以在結構以及在此說明的不同的組分和元件中、或在此說明的製造方法的步驟或多個步驟的順序方面做出改變，而不偏離在此說明的本發明的精神和範圍。

【圖式簡單說明】

圖1示出了包括一含有高劑量藥物的內芯的一種改進釋放(掩味的和/或持續釋放包被的)、含有高劑量非類鴉片物質止痛劑的微顆粒或一種改進釋放包被的、低劑量類鴉片物質/高劑量非類鴉片物質止痛劑的微顆粒的一實施方式的示意圖。

圖2示出了在先導PK(藥物代謝動力學)研究中觀察到的對於重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚錠劑的對乙醯氨基酚

的血漿濃度-時間曲線。

圖3示出了在先導PK(藥物代謝動力學)研究中觀察到的對於重酒石酸氫可酮/對乙醯氨基酚錠劑的重酒石酸氫可酮的血漿濃度-時間曲線。

圖4示出了在先導PK(藥物代謝動力學)研究中觀察到的對於對乙醯氨基酚ODT對比Panadol®的對乙醯氨基酚的血漿濃度-時間曲線。

發明專利說明書

99年8月18日

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99114102 A61k^{9/30} (2006.01)
 ※ 申請日：※IPC 99.5.3 分類：A61K^{47/30} (2006.01)
 一、發明名稱：(中文/英文) A61P^{29/00} (2006.01)

包含非類鴉片及類鴉片止痛劑之結合的口服崩解錠劑組合物

ORALLY DISINTEGRATING TABLET COMPOSITIONS
 COMPRISING COMBINATIONS OF NON-OPIOID AND OPIOID
 ANALGESICS

二、中文發明摘要：

本發明係針對包括多個掩味的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒的藥物組合物、包括此類藥物組合物的劑型(如一口服崩解錠劑)、以及製備本發明的藥物組合物和劑型的方法。包括本發明的藥物組合物的劑型係非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的改進的均勻共混物，它們提供了藥物組合的更加方便並且更適口的給藥，例如用於治療疼痛。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to pharmaceutical compositions comprising a plurality of taste-masked non-opioid analgesic/opioid analgesic drug-containing microparticles, dosage forms comprising such pharmaceutical compositions (such as an orally disintegrating tablet), and methods of making the pharmaceutical compositions and dosage forms of the present invention. Dosage forms comprising the pharmaceutical compositions of the present invention are improved homogeneous blends of non-opioid and opioid analgesics which provide for more convenient and palatable administration of drug combinations, for example for treating pain.

七、申請專利範圍：

1. 一種藥物組合物，包括多個含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒，其中該等含有藥物的微顆粒包括：
 - (a) 一內芯，該內芯包括一種非類鴉片物質止痛劑；
 - (b) 置於該內芯上的一第一包衣，該第一包衣包括一種類鴉片物質止痛劑；以及
 - (c) 置於該內芯上的一第二包衣，該第二包衣包括一不溶於水的聚合物。
2. 如請求項1之藥物組合物，其中在該藥物組合物中的非類鴉片物質止痛劑與止痛劑的重量比係至少約20:1。
3. 如請求項1之藥物組合物，其中該含有非類鴉片物質止痛劑的內芯包括該非類鴉片物質止痛劑的顆粒。
4. 如請求項1之藥物組合物，其中該類鴉片物質止痛劑包衣進一步包括一黏合劑。
5. 如請求項4之藥物組合物，其中該黏合劑係一藥學上可接受的水溶性聚合物。
6. 如請求項1之藥物組合物，其中該黏合劑係選自下組的一藥學上可接受的水溶性聚合物，該組的構成為：羥丙基纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧烷基纖維素、聚氧化乙烯、多糖、以及它們的混合物。
7. 如請求項1之藥物組合物，其中該第二包衣進一步包括一增塑劑。
8. 如請求項7之藥物組合物，其中該增塑劑不含鄰苯二甲

酸酯類。

9. 如請求項7之藥物組合物，其中該增塑劑係選自下組，其構成為：甘油、甘油酯類、乙醯化的甘油單酯類或甘油二酯類、單硬脂酸甘油酯、三乙酸甘油酯、三丁酸甘油酯、鄰苯二甲酸酯類、鄰苯二甲酸二丁酯、鄰苯二甲酸二乙酯、鄰苯二甲酸二甲酯、鄰苯二甲酸二辛酯、檸檬酸酯類、乙醯基檸檬酸三丁基酯、乙醯基檸檬酸三乙基酯、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、檸檬酸三乙酯、三丁酸甘油酯、癸二酸酯類、癸二酸二乙酯、癸二酸二丁酯、己二酸酯類、壬二酸酯類、苯甲酸酯類、三氯叔丁醇、聚乙二醇類、植物油類、富馬酸酯類、富馬酸二乙酯、蘋果酸酯類、蘋果酸二乙酯、草酸酯類、草酸二乙酯、琥珀酸酯類、琥珀酸二丁酯、丁酸酯類、鯨蠟醇酯類、丙二酸酯類、丙二酸二乙酯、蓖麻油、以及它們的組合。
10. 如請求項1之藥物組合物，其中該第二包衣實質性地掩蔽了該非類鴉片物質止痛劑和/或該類鴉片物質止痛劑的味道。
11. 如請求項10之藥物組合物，其中該第二包衣被置於該內芯上。
12. 如請求項10之藥物組合物，其中該第二包衣進一步包括一可溶於胃的聚合物或一可溶於胃的成孔物。
13. 如請求項11之藥物組合物，其中該第二包衣進一步包括一可溶於胃的成孔物。

14. 如請求項12之藥物組合物，其中該不溶於水的聚合物係選自下組，其構成為：不溶於水的纖維素醚類、乙基纖維素、不溶於水的纖維素酯類、醋酸纖維素、纖維素三乙酸酯、纖維素乙酸丁酸酯、聚乙酸乙烯酯、中性的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、以及它們的混合物；並且該可溶於胃的成孔物係選自下組，其構成為：麥特靈，甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物，Eudragit® E100 Eudragit® EPO，聚乙烯乙縮醛二乙氨基乙酯，AEA®，基於甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯、以及甲基丙烯酸甲酯的三聚物，碳酸鈣，磷酸鈣，糖化鈣，琥珀酸鈣，酒石酸鈣，乙酸鐵，氫氧化鐵，磷酸鐵，碳酸鎂，檸檬酸鎂，氫氧化鎂，磷酸鎂，以及它們的混合物。
15. 如請求項1之藥物組合物，其中該第二包衣實質性地改進了該非類鴉片物質止痛劑的釋放。
16. 如請求項15之藥物組合物，其中該第二包衣進一步包括一水溶性聚合物或一腸聚合物。
17. 如請求項16之藥物組合物，其中該不溶於水的聚合物係選自下組，其構成為：不溶於水的纖維素醚類、乙基纖維素、不溶於水的纖維素酯類、醋酸纖維素、纖維素三乙酸酯、纖維素乙酸丁酸酯、聚乙酸乙烯酯、中性的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、以及它們的混合物；並且該水溶性聚合物係選自下組，其構成為：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羥丙基甲基纖維素、以及羥丙基纖

維素；並且該腸聚合物係選自下組，其構成為：乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯、pH敏感的甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、蟲膠、以及它們的混合物。

18. 如請求項15之藥物組合物，其中該第二包衣被置於該內芯與該第一包衣之間。
19. 如請求項18之藥物組合物，進一步包括置於該第一包衣上的一第三包衣，其中該第三包衣包括一不溶於水的聚合物，該不溶於水的聚合物與該第二包衣的不溶於水的聚合物相同或不同。
20. 如請求項20之藥物組合物，其中該第三包衣實質性地掩蔽了該類鴉片物質止痛劑的味道。
21. 如請求項11之藥物組合物，進一步包括置於該內芯與該第一包衣之間的一層第三包衣，其中該第三包衣包括一不溶於水的聚合物，該不溶於水的聚合物與該第二包衣的不溶於水的聚合物相同或不同。
22. 如請求項21之藥物組合物，其中該第三包衣實質性地掩蔽了該非類鴉片物質止痛劑的味道。
23. 如請求項22之藥物組合物，其中該第三包衣進一步包括一可溶於胃的聚合物或一可溶於胃的成孔物。
24. 如請求項1之藥物組合物，進一步包括被置於該第一包衣上的一調味劑包衣，其中該調味劑包衣包括一增甜劑。

25. 如請求項24之藥物組合物，其中該增甜劑係選自下組，其構成為：三氯蔗糖、乳糖醇、麥芽糖醇、山梨糖醇、以及它們的組合。
26. 如請求項24之藥物組合物，其中該第二包衣被置於該內芯與該第一包衣之間。
27. 如請求項26之藥物組合物，其中該第二包衣實質性地改進了該非類鴉片物質止痛劑的釋放。
28. 如請求項1之藥物組合物，其中該第二包衣被置於該內芯與該第一包衣之間，並且該第二包衣實質性地改進了該非類鴉片物質止痛劑的釋放。
29. 如請求項28之藥物組合物，進一步包括置於該第一包衣上的一第三包衣，其中該第三包衣包括一不溶於水的聚合物，該不溶於水的聚合物與該第二包衣的不溶於水的聚合物相同或不同，或者該第三包衣包括含有一增甜劑一調味劑包衣；並且該第三包衣實質性地掩蔽了該類鴉片物質止痛劑的味道。
30. 如請求項1之藥物組合物，其中該非類鴉片物質止痛劑係一種非甾體抗炎藥，並且該類鴉片物質止痛劑係一種類鴉片物質止痛劑物。
31. 如請求項30之藥物組合物，其中該非類鴉片物質止痛劑係選自下組，其構成為：對乙醯氨基酚、阿司匹林、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、雙氯芬酸鉀、依託度酸、舒林酸、吲哚美辛、以及塞來考昔；並且該類鴉片物質止痛劑係選自下組，其構成為：氫可酮、羥嗎啡酮、丁丙

諾啡、芬太尼、以及氫嗎啡酮。

32. 如請求項31之藥物組合物，其中該非類鴉片物質止痛劑進一步包括對乙醯氨基酚，並且該類鴉片物質止痛劑包括氫可酮。
33. 如請求項32之藥物組合物，進一步包括被置於該第一包衣上的一調味劑包衣，該調味劑包衣包括一增甜劑，其中該第二包衣被置於該內芯與該第一包衣之間。
34. 如請求項33之藥物組合物，其中該第二包衣包括乙基纖維素，並且該第三包衣包括三氯蔗糖以及一可任選的黏合劑。
35. 如請求項1之藥物組合物，進一步包括一第二群組的含有非類鴉片物質止痛劑的顆粒，其中該第二群組的含有藥物的顆粒包括：
- (i) 一第二內芯，該第二內芯包括該非類鴉片物質止痛劑；以及
 - (ii) 一第四包衣，該第四包衣包括置於該第二內芯上的一不溶於水的聚合物，其中該第四包衣的不溶於水的聚合物與該第二包衣的不溶於水的聚合物相同或不同。
36. 如請求項35之藥物組合物，其中該第四包衣進一步包括一水溶性聚合物或一腸聚合物。
37. 如請求項36之藥物組合物，其中該第四包衣的不溶於水的聚合物係選自下組，其構成為：不溶於水的纖維素醚類、乙基纖維素、不溶於水的纖維素酯類、醋酸纖維

素、纖維素三乙酸酯、纖維素乙酸丁酸酯、聚乙酸乙烯酯、中性的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、以及它們的混合物；該水溶性聚合物係選自下組，其構成為：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羥丙基甲基纖維素、以及羥丙基纖維素；並且該腸聚合物係選自下組，其構成為：乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸琥珀酸酯、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、pH敏感的甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、蟲膠、以及它們的混合物。

38. 如請求項35之藥物組合物，其中該第四包衣進一步包括一可溶於胃的成孔物。

39. 如請求項38之藥物組合物，其中該不溶於水的聚合物係選自下組，其構成為：不溶於水的纖維素醚類、乙基纖維素、不溶於水的纖維素酯類、醋酸纖維素、纖維素三乙酸酯、纖維素乙酸丁酸酯、聚乙酸乙烯酯、中性的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、以及它們的混合物；並且該可溶於胃的成孔物係選自下組，其構成為：麥特靈，甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物，Eudragit® E100 Eudragit® EPO，聚乙烯乙縮醛二乙氨基乙酯，AEA®，基於甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸丁酯、以及甲基丙烯酸甲酯的三聚物，碳酸鈣，磷酸鈣，糖化鈣，琥珀酸鈣，酒石酸鈣，乙酸鐵，氫氧化鐵，磷酸鐵，碳酸鎂，檸檬酸鎂，氫氧化鎂，磷酸鎂，以及它們的混合物。

40. 一種劑型，包括如請求項1之組合物以及一或多種藥學上可接受的賦形劑。
41. 一種劑型，包括如請求項30之組合物以及一或多種藥學上可接受的賦形劑。
42. 一種劑型，包括如請求項35之組合物以及一或多種藥學上可接受的賦形劑。
43. 如請求項40至42中任一項之劑型，其中該劑型進一步包括快速分散的粒料，該等粒料包括一崩解劑以及一種糖醇和/或糖類化合物；其中該劑型係一ODT。
44. 如請求項43之劑型，其中快速分散的粒料與含有藥物的微顆粒的重量比係從約5/1至約1/1的範圍內。
45. 如請求項43之劑型，其中，當根據該USP <701>崩解試驗進行測試時，該ODT在約30秒之內實質性地崩解。
46. 如請求項43之劑型，其中，當使用USP裝置1(籃法 @ 100 rpm)或裝置2(漿法 @ 50 rpm)在900 mL的pH 1.2的緩衝液中進行溶出試驗時，該ODT在30分鐘內釋放了該非類鴉片物質止痛劑總量的至少約75%以及該類鴉片物質止痛劑的至少約75%。
47. 如請求項43之處於一ODT形式的劑型，包括500 mg的對乙醯氨基酚以及5 mg的重酒石酸氫可酮，其中該ODT具有6115 ng/mL的80%-125%的對乙醯氨基酚 C_{max} 、20.14 ng/mL的80%-125%的重酒石酸氫可酮 C_{max} 、19920 ng·hr/mL的80%-125%的對乙醯氨基酚 AUC、以及141 ng·hr/mL的80%-125%的重酒石酸氫可酮 AUC。

48. 如請求項43之處於一ODT形式的劑型，包括300 mg的對乙醯氨基酚以及10 mg的重酒石酸氫可酮，其中該ODT具有3915 ng/mL的80%-125%的對乙醯氨基酚 $C_{\max}$ 、40.53 ng/mL的80%-125%的重酒石酸氫可酮 $C_{\max}$ 、12794 ng•hr/mL的80%-125%的對乙醯氨基酚 AUC、以及280 ng•hr/mL的80%-125%的重酒石酸氫可酮 AUC。
49. 如請求項43之劑型，其中所述崩解劑係選自下組，其構成為：交聚維酮、澱粉乙醇酸鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、低取代的羥丙基纖維素以及它們的混合物，並且該糖醇或糖類化合物係選自下組，其構成為：甘露醇、木糖醇、麥芽酚、麥芽糖醇、山梨糖醇、乳糖、三氯蔗糖、麥芽糖、以及它們的組合。
50. 如請求項43之劑型，其中該含有高劑量/類鴉片物質止痛劑的微顆粒具有小於約400 μm 的平均粒徑，該快速分散的粒料具有小於約300 μm 的平均粒徑，並且該崩解劑以及該糖醇和/或糖類化合物具有小於約30 μm 的平均粒徑。
51. 一種用於製備如請求項1之藥物組合物的方法，包括：
- (1) 製備多個內芯，該等內芯包括一種非類鴉片物質止痛劑；
 - (2) 用一種類鴉片物質止痛劑層來包被步驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯，由此形成含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒；並且
 - (3) 用包括一不溶於水的聚合物的一第二包衣來包被步

驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或步驟(2)的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。

52. 如請求項51之方法，其中所述包被步驟(3)包括用包含一不溶於水的聚合物的一掩味層來包被步驟(2)的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。

53. 如請求項51之方法，其中所述包被步驟(3)包括用包含一不溶於水的聚合物的一持續釋放包衣來包被步驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯。

54. 如請求項51之方法，其中所述步驟(1)包括：將該非類鴉片物質止痛劑的顆粒進行研磨並且可任選地進行篩分；將該非類鴉片物質止痛劑的顆粒用至少一種藥學上可接受的賦形劑進行製粒；將該非類鴉片物質止痛劑在一惰性內芯上形成層；或者將該非類鴉片物質止痛劑以及至少一種藥學上可接受的賦形劑進行擠出和滾圓。

55. 如請求項51之方法，其中所述包被步驟(2)包括用一種類鴉片物質止痛劑的溶液進行包被，該溶液包含該類鴉片物質止痛劑、一藥學上可接受的溶劑、以及一可任選的黏合劑。

56. 如請求項55之方法，其中所述包衣步驟(2)係在一台流化床包衣機中進行的。

57. 如請求項51之方法，其中所述包被步驟(3)包括用一聚合物溶液進行包被，該聚合物溶液包含一不溶於水的聚合物以及一藥學上可接受的溶劑。

58. 如請求項57之方法，其中所述包被步驟(3)係在一台流化床包衣機中或藉由凝聚法進行的。
59. 如請求項51之方法，進一步包括用一密封劑包衣來包被步驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯和/或步驟(2)的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。
60. 如請求項52之方法，進一步包括用包含一不溶於水的聚合物的一第二掩味層來包被步驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯，其中每個掩味層的不溶於水的聚合物係相同的或不同的。
61. 如請求項53之方法，進一步包括用包含一增甜劑的一調味劑包衣來包被步驟(2)的含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒。
62. 一種製備如請求項40之劑型的方法，該方法包括：
- (1) 製備多個內芯，該等內芯包括該非類鴉片物質止痛劑；
 - (2) 用一持續釋放包衣來包被步驟(1)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯，該持續釋放包衣包括一不溶於水的聚合物、一藥學上可接受的溶劑、以及一可任選的增塑劑；
 - (3) 用該類鴉片物質止痛劑、一藥學上可接受的溶劑、以及一可任選的黏合劑來包被步驟(2)的持續釋放包衣的、含有非類鴉片物質止痛劑的內芯，由此形成含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒；
 - (4) 用一掩味包衣來包被步驟(3)的含有非類鴉片物質/

類鴉片物質止痛劑的微顆粒，該掩味包衣包括一不溶於水的聚合物以及一藥學上可接受的溶劑；或者用一調味劑包衣來包被該等微顆粒，該調味劑包衣包括一增甜劑、一藥學上可接受的溶劑、以及一可任選的黏合劑；

- (5) 將步驟(4)的掩味的或調味劑包被的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與至少一種藥學上可接受的賦形劑進行混合；並且
- (6) 形成一錠劑或一膠囊。

63. 如請求項62之方法，進一步包括：

- (i) 製備一第二群組的內芯，該等內芯包括該非類鴉片物質止痛劑，其中步驟(1)和(i)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯係相同的或不同的；
- (ii) 用一掩味層來包被步驟(i)的第二群組的含有非類鴉片物質止痛劑內芯，由此形成多個掩味的、含有非類鴉片物質止痛劑的內芯；

其中：

步驟(5)進一步包括將步驟(4)的掩味的或調味劑包被的、含有高劑量/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與步驟(ii)的掩味的、含有非類鴉片物質止痛劑的內芯進行混合。

64. 如請求項62之方法，進一步包括：

- (i) 將各自具有小於約30 μm 的平均粒徑的一崩解劑以及一種糖醇和/或糖類化合物進行製粒，由此形成具

有小於300 μm 的平均粒徑的、快速分散的微粒料；

其中：

步驟(5)進一步包括將步驟(4)的掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與步驟(i)的快速分散的微粒料進行混合；並且

步驟(6)包括將步驟(5)的混合物進行壓製，由此形成一ODT。

65. 如請求項64之方法，進一步包括：

(a) 製備一第二群組的內芯，該等內芯包括該非類鴉片物質止痛劑，其中步驟(1)和(a)的含有非類鴉片物質止痛劑的內芯係相同的或不同的；

(b) 用一掩味層來包被步驟(a)的第二群組的內芯，由此形成多個掩味的、含有非類鴉片物質止痛劑的內芯；

其中：

步驟(5)包括將步驟(4)的掩味的、含有非類鴉片物質/類鴉片物質止痛劑的微顆粒與步驟(a)的快速分散的微粒料進行混合；並且

步驟(6)包括將步驟(5)的混合物進行壓製，由此形成一ODT。

66. 一種如請求項31之藥物組合物的用途，其係用於製備治療疼痛的藥劑。

八、圖式：

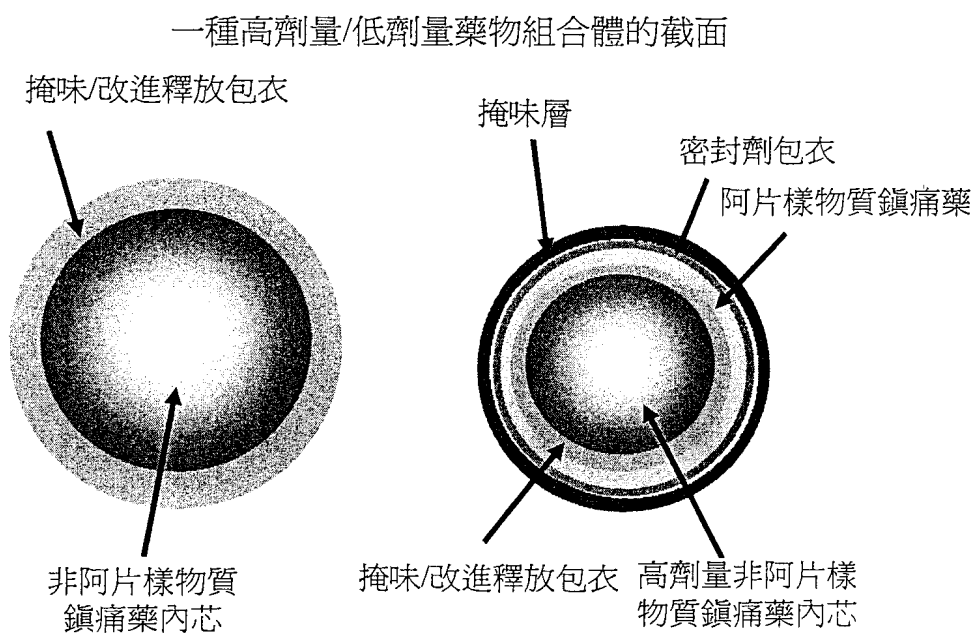


圖 1

對乙醯氨基酚的濃度對比時間

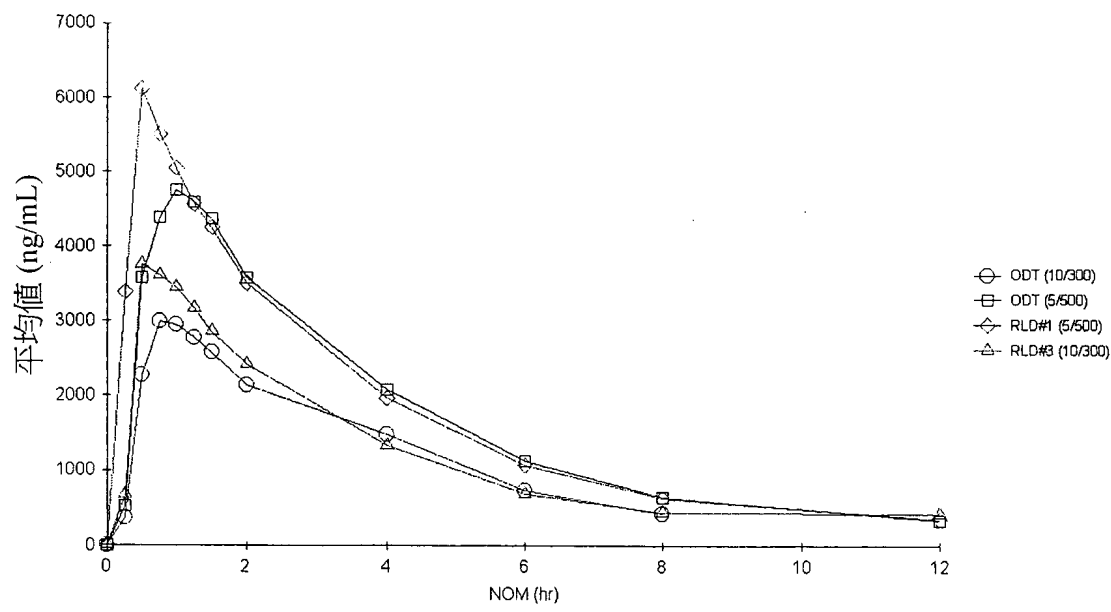


圖 2

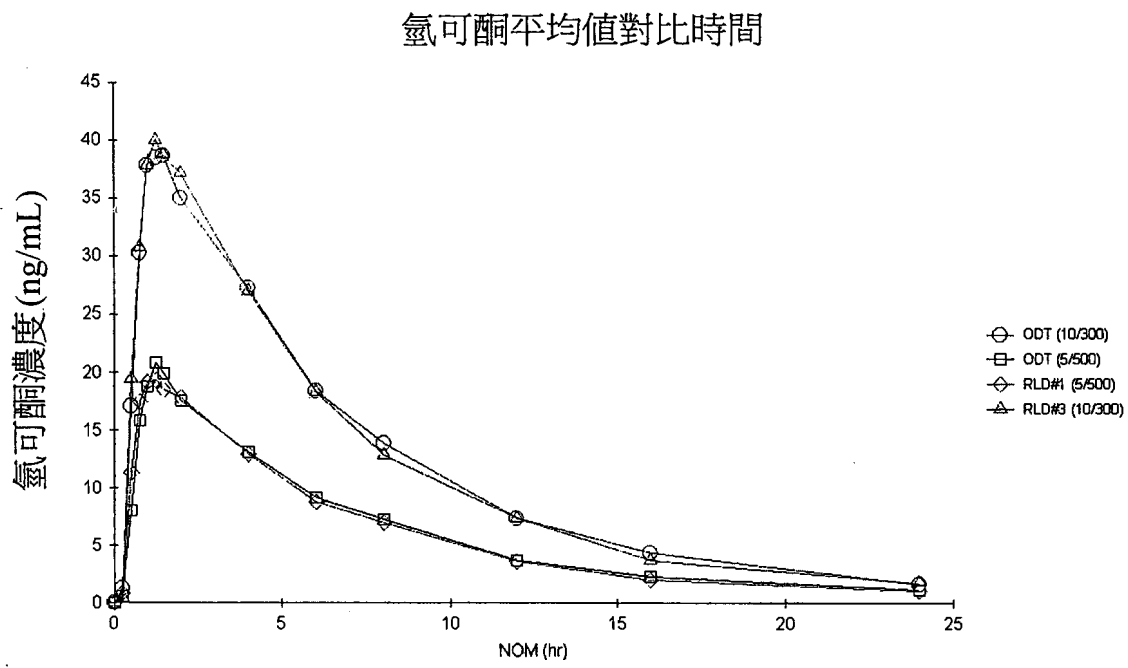


圖 3

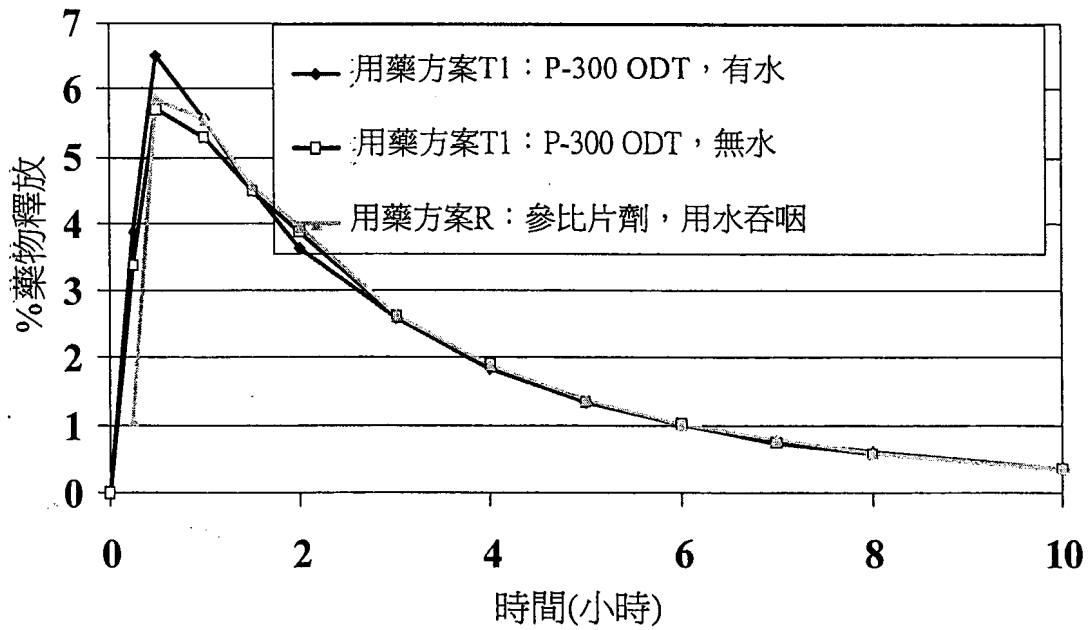


圖 4

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)