



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201306881 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：101116070

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K9/24 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/06 美國

61/483,320

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：布恩 卡拉 BUAN, CARLA VALENTI (US)；劉東舟 LIU, DONGZHOU (US)；梅
帕拉 坎吉 MEGHPARA, KANJI (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：6 共 82 頁

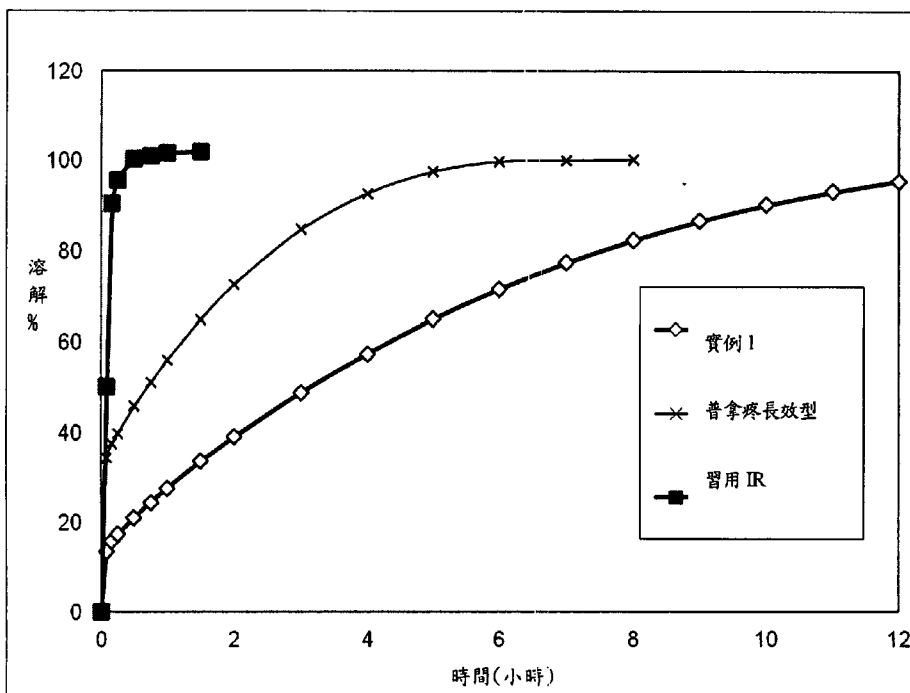
(54)名稱

緩釋對乙醯胺基酚調配物

SUSTAINED RELEASE PARACETAMOL FORMULATIONS

(57)摘要

本發明係關於具有對乙醯胺基酚速釋相及對乙醯胺基酚緩釋相之對乙醯胺基酚每日二次緩釋醫藥組成物，該組成物具有獨特及有利藥物動力特性，且醫藥組成物僅包含具有獨特及有利藥物動力特性之對乙醯胺基酚緩釋相。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201306881 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：101116070

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K9/24 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2011/05/06 美國

61/483,320

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：布恩 卡拉 BUAN, CARLA VALENTI (US)；劉東舟 LIU, DONGZHOU (US)；梅
帕拉 坎吉 MEGHPARA, KANJI (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：6 共 82 頁

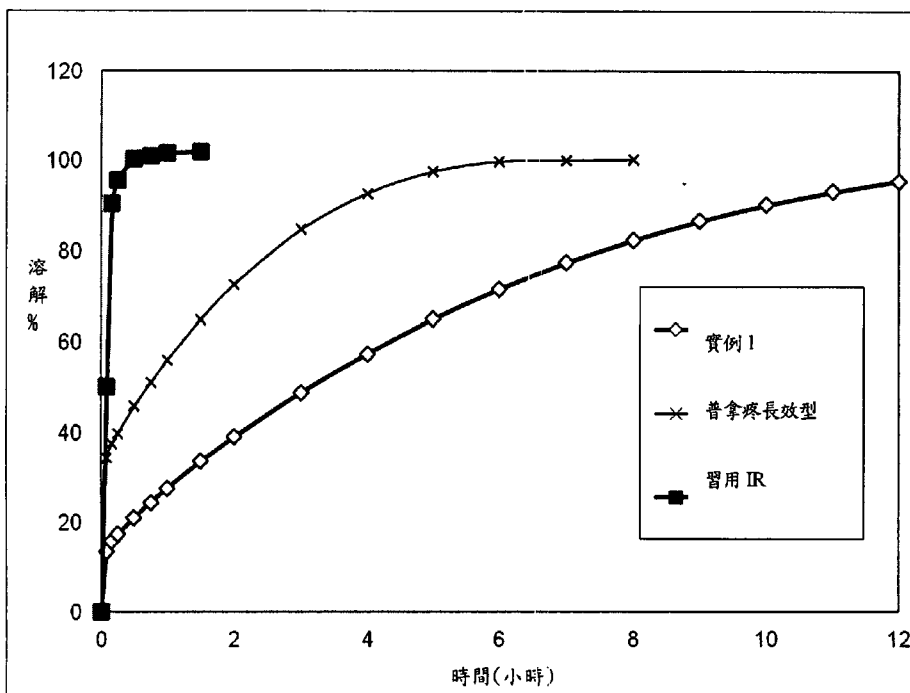
(54)名稱

緩釋對乙醯胺基酚調配物

SUSTAINED RELEASE PARACETAMOL FORMULATIONS

(57)摘要

本發明係關於具有對乙醯胺基酚速釋相及對乙醯胺基酚緩釋相之對乙醯胺基酚每日二次緩釋醫藥組成物，該組成物具有獨特及有利藥物動力特性，且醫藥組成物僅包含具有獨特及有利藥物動力特性之對乙醯胺基酚緩釋相。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101116070

※申請日：101.5.4

※IPC分類：A61K9/24 (2006.01)
A61K31/67 (2006.01)
A61K47/48 (2006.01)

一、發明名稱：

緩釋對乙醯胺基酚調配物

SUSTAINED RELEASE PARACETAMOL
FORMULATIONS

二、中文發明摘要：

本發明係關於具有對乙醯胺基酚速釋相及對乙醯胺基酚緩釋相之對乙醯胺基酚每日二次緩釋醫藥組成物，該組成物具有獨特及有利藥物動力特性，且醫藥組成物僅包含具有獨特及有利藥物動力特性之對乙醯胺基酚緩釋相。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to twice daily sustained release pharmaceutical composition of paracetamol having an immediate release phase of paracetamol and a sustained release phase of paracetamol, said composition having unique and advantageous pharmacokinetic properties and a pharmaceutical composition comprising only a sustained release phase of paracetamol having unique and advantageous pharmacokinetic properties.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1a)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

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

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之背景

本發明係關於具有對乙醯胺基酚速釋相及對乙醯胺基酚緩釋相且具有獨特及有利藥物動力特性之對乙醯胺基酚每日二次緩釋醫藥組成物。

【先前技術】

本發明之背景

本發明係關於含有學名名稱為對乙醯胺基酚 (paracetamol)、乙醯胺基酚及 APAP (於下文稱為對乙醯胺基酚) 之 N-乙醯基-對-胺基酚的醫藥組成物。特別地，本發明係關於具有有利藥物動力態樣之緩釋對乙醯胺基酚調配物。

對乙醯胺基酚為鎮痛及解熱劑，廣泛使用於處方及非-處方醫藥品中，經常與其他生物上活性之化合物，例如各種鴉片劑衍生物合併。

對乙醯胺基酚之衰退半生期據報導係於 1.9-2.5 小時範圍內。於口服給藥習用速釋錠劑後，其之吸收特徵在於被動吸收具有高生物可利用性(80%)且迅速發生最大血漿濃度(t_{max} 30-90 分鐘)。此等特徵決定習用劑量攝取法(regimen)於每 4 至 6 小時給藥 1000 毫克對乙醯胺基酚。雖然該攝取法於急性疼痛之短期治療時可接受，其於亞慢性或慢性病疼痛之長期治療時變得不方便。骨關節炎(OA)及肌肉骨骼障礙盛行係廣泛地

與老化有關。可取得之全球數據證明儘管所有疼痛原因之 25% 為頭痛，關節疼痛代表所有疼痛原因之 14%。該百分比同樣隨年齡增加而成比例地提高，且於超過 60 歲之人口中極大地改變為所有疼痛原因之 55%。

於關節疼痛中，通常為慢性症狀，服藥依從性係達到最佳效應的主要要素。依從性議題於需要藥理處理共-發病範圍之年長病患時特別重要。緩釋對乙醯胺基酚調配物可藉著降低服藥次數而改善病患之生活品質，且提供較穩定之血液中藥物含量，如藉由血漿或血清藥物濃度測定者。

對乙醯胺基酚被推薦作為第一線治療，因為其有效地緩解 OA 之輕度至中度疼痛，而避免非-類固醇抗發炎藥物(NSAID)-所伴隨的風險，例如胃腸(GI)、心血管及腎臟併發症且具有很少數的藥物相互作用。甚至以 OTC 劑量，當經常使用 NSAIDs 如異丁苯丙酸(ibuprofen)及阿斯匹靈(aspirin)時，其具有產生顯著負面 GI 效應之潛力。年長之病患亦由嚴重之 GI 事件而於較大的風險中。

設計用於給藥每日三次(一天三次(tid))之對乙醯胺基酚產物，當每日三次服用二個錠劑，亦即，約每錠劑 600 毫克至 667 毫克時，其含有足夠之對乙醯胺基酚而給予接近於最大每日劑量。如此之產物如普拿疼長效型(Panadol®Extent)係販售於全世界，且說明於

US 7,943,170 中。說明於 US 7,943,170 中之產物為含有 665 毫克對乙醯胺基酚之緩釋雙層錠劑。此等錠劑含有 70% 對乙醯胺基酚於緩釋層中及 30% 於速釋層中。該緩釋層於此等錠劑中係藉包含羥基丙基甲基纖維素及聚乙烯基吡咯烷酮之混合物的基質而提供。

說明於 EP-A-305051 (McNeil, Inc) 中之產物為含有 650 或 667 毫克對乙醯胺基酚之緩釋雙層錠劑。此等錠劑於速釋層及緩釋層中含有相等量之對乙醯胺基酚。該緩釋層於此等錠劑中係藉包含羥基乙基纖維素及聚乙烯基吡咯烷酮之混合物的基質而提供。馬克尼爾公司 (McNeil, Inc.) 於美國銷售如此之雙層錠劑如泰利諾長效釋放 (Tylenol[®] Extended Relief)。

說明於 US 5,773,031，夏哈等中之產物係經聚合包埋之緩釋乙醯胺基酚粒子與未包埋之快速釋放乙醯胺基酚粒子的混合物一起壓縮於錠劑中。該塗層為透水性，但不溶或 pH 依賴者，例如，水不溶性、pH 獨立的塗層。該專利並未說明乙醯胺基酚之釋放速率態樣。

雖然有許多關於對乙醯胺基酚緩釋調配物之其他公開案；然而其等無一提出每日二次給藥活性劑之議題。儘管於每 4 小時或每 6 小時之每日三次給藥上具有顯著的優點，但每日二次給藥不僅於病患依從性較佳，而且能夠於較長之期間用於鎮痛控制而維持治療效用。業已發現以每日二次給藥來獲得適當藥物動力

態樣係極困難。多年之實驗仍未能於需要之時間期間達到想要的濃度含量。

因此，於此技藝中仍存在每日二次調配物之需求，例如，對乙醯胺基酚之 12 小時給藥攝取法，其可適當地於穩定狀態達到且維持治療效用至多 12 小時。

【發明內容】

本發明之摘要

本發明係關於用於口腔給藥之緩釋調配物，其包含存在於對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相中之約 2000 毫克對乙醯胺基酚，其於人類中給藥後提供對乙醯胺基酚之治療血漿含量，該血漿含量於禁食及餵食狀態二者中之單一劑量藥物動力特徵具有最小延續時間高於至少 3 微克/毫升之平均達約 10 小時。

於另一個具體例中，本發明係關於用於口服給藥之緩釋調配物，其包含存在於對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相中之約 2000 毫克對乙醯胺基酚，其於人類中給藥後提供對乙醯胺基酚之治療血漿含量，該血漿含量於禁食及餵食狀態二者中之單一劑量藥物動力特徵具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 8 小時。

於還有另一個具體例中，本發明係關於用於口服給藥之緩釋調配物，其包含存在於對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相中之約 2000 毫克對乙醯胺基酚，其於人類中給藥後提供對乙醯胺基酚之治療血

漿含量，該血漿含量於禁食及餵食狀態二者中之單一劑量藥物動力特徵具有最小延續時間高於至少 5 微克/毫升之平均達約 6 小時。

於本發明之另一個具體例中，該緩釋調配物對第二調配物關於 AUC 上係為生物等效者，表示吸收程度與習用速釋對乙醯胺基酚者一樣，或該緩釋調配物於禁食及餵食狀態二者中被充分吸收，與習用速釋調配物及 8 小時長效調配物相較，具有 90% 以上之相對生物可利用性。

於另一個具體例中，本發明係關於於需要其之人類中鎮痛或治療疼痛之方法，其包含將根據本文中所說明的具體例之對乙醯胺基酚之緩釋調配物給藥至該人類。

本發明之詳細說明

本文中所用之 PK (藥物動力) 一詞係指藥物之吸收、分佈、代謝，及排泄的研究。

本文中所用之 PD (藥效) 一詞係指藥物濃度與藥理反應間之關係。

本文中所用之 C_{\max} 一詞係指最大血漿濃度。

本文中所用之 C_{\min} 一詞係指於藥物給藥後且於第二劑量給藥前所達到之最小血漿濃度。

本文中所用之 T_{\max} 一詞係指達到最大血漿濃度的時間。

本文中所用之 K_{el} (小時) 一詞係指消去速率常數。其為吸收及分佈階段完成後，血清濃度/時間曲線之終端斜率 (terminal slope) (使用 $\ln C$ 對時間標繪圖)。該半生期及消去速率常數係藉下列公式而彼此相關： $T_{1/2} = 0.693/K_{el}$ 。

本文中所用之 T_{lag} 一詞係指於藥物吸收開始前之延遲時間。此可能係由於如胃排空時間及腸能動性之生理因素。

本文中所用之 $T_{1/2}$ (小時) 係指半生期或半衰期。其為吸收及分佈完成後，血清濃度降低一半所需之時間。參閱迪比洛 JT、塔歐柏 RL、葉氏 GC 等：藥物療法：病理生理機轉，7e。

本文中所用之生物可利用性一詞意指活性藥物物質由醫藥劑量型式中吸收且於作用位置變成可用之速率與程度。

本文中所用之生物等效性 (BE) 一詞係於適當設計之研究中，當以相同莫耳劑量給藥於類似症狀時，該活性組成份於藥物作用之位置變成可用之速率與程度沒有顯著差異性。於含有相同活性組成份於相同數量中之同屬內文中，若由所列舉之藥物中吸收之速率與程度並未顯示顯著差異性，或吸收程度並未顯示顯著差異性且於速率上之任何差異性係有意或不是醫藥上顯著者，被認為對品牌/參考及/或所列舉之藥物產物係生物等效性。

本文中所用之學名藥物一詞意指於劑量型式、強度、給藥途徑、品質及表現特性及所意欲之用途上可比得上品牌/參考所列舉藥物產物之藥物產物。

本發明係關於對乙醯胺基酚之緩釋調配物，其於至少 10 小時或更久，或替代地至少 12 小時期間提供功效，且因此可每日二次給藥。本發明亦關於對乙醯胺基酚之每日二次緩釋調配物，其於禁食狀態中具有較低之 C_{max} ，且具有較慢的吸收速率，如與對乙醯胺基酚之習用速釋調配物(相似每日劑量者)相較。本發明亦關於對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其提供血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量，亦即大於或等於 3-4 微克/毫升之相等時間期間。適當地，該作用期間係超過至少 10 小時期間，較佳為更久，例如至多 11 或 12 小時。本發明亦關於對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其提供比整天給藥相似數量對乙醯胺基酚之習用速釋調配物低之波動指數。

於一個具體例中本發明為對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其於餵食及禁食狀態二者中被充分吸收。該調配物提供 90% 以上之相對生物可利用性，如與習用速釋調配物相較，且與 8 小時延長釋放調配物於劑量經調節之基礎上相較。

於一個具體例中本發明為對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其提供特定藥物動力參數，如較低之 Kel (消去速率)及較長的半衰期($T_{1/2}$)，當與習用速釋調配

物相較且當與 8-小時延長釋放調配物相較時，其於單一劑量研究中顯著地不同。

於一個具體例中本發明為對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其提供中等時間來達到類似於習用速釋調配物至多 4 微克/毫升之血漿對乙醯胺基酚濃度。於臨床研究本發明速釋層中的對乙醯胺基酚可用於病患中之數量，僅為習用調配物(例如 1000 毫克(2x 500 毫克錠劑劑量)可用劑量(200 毫克)的五分之一。

於一個具體例中本發明為對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其係以重量僅約 1110 毫克易於吞嚥之縮合錠劑型式傳送 1000 毫克對乙醯胺基酚，因此提供改良之病患依從性。

於一個具體例中本發明為對乙醯胺基酚之每日二次緩釋調配物，其提供明顯較長，例如 12 小時之生物相關溶解態樣，與 8 小時產物之 5 小時，亦即普拿疼長效型®，或於 APAP 之習用速釋劑量型式時之 30 分鐘相較。

於一個具體例中本發明為對乙醯胺基酚每日二次緩釋調配物，其提供下列之生物相關溶解態樣，參閱圖 1a。

於一個具體例中本發明之緩釋調配物業已發現於餵食及禁食狀態中，對每日四次習用釋放調配物及對每日三次 8 小時延長釋放調配物普拿疼長效型®係生物等效性。參閱圖 4。

遵守每日二次給藥被確認比速釋對乙醯胺基酚產物每日四次給藥攝取法佳。二種系統之評論如說明於下者，顯示給藥時間點的數目明顯影響依從性之良好證明支持此斷言。

葛林柏格 R.，臨床療法(Clinical Therapeutics)，6(5)：592-9 於 1984 中，包含研究使用藥丸計數、會談及藥物物質於體液中之測定來確定依從性。該結果相當清楚地證明，依從性係與給藥時間表有關。重要地，雖然每日一次或每日二次攝取法間之差異不是很大，但該攝取法由每日四次降低至每日二次改進依從性將近 30%。

由於該葛林柏格報導，測量依從性之方法已改進。第二次評論包含使用電子監測之研究係由克拉斯頓等 Clin. Ther，23(8)：1296-310，於 2001 出版。電子監測係使用微處理器來記錄劑量由監測單元中移除的正確時間。其等可記錄事件之數目，尤其不管是錯過的劑量，及不管是於正確時間服用的劑量二者。

於該評論中所獲得的結果清楚地顯示較新及較舊測定依從性方法間之一致性且二者給予清楚證實的是，該給藥安排由每日四次降低至每日二次，依從性之速率提升。

關於調配物含有超過對乙醯胺基酚(500 毫克)之標準劑量的潛在不利係偶而或故意超過劑量。於此等情況中，將由緩釋調配物攝取更多對乙醯胺基酚，與

習用速釋調配物用於單位劑量如錠劑之任何給定的數目相較。大量攝取對乙醯胺基酚於藥劑過量病患時係有嚴重的後果，尤其若大量劑量於挽救治療開始前被吸收。因此較佳者，若將該單位(如錠劑或膠囊)設計而限制對乙醯胺基酚釋放的數量且因此於給藥後，於開始之數小時中吸收。因此，有利的緩釋調配物應顯示比習用速釋調配物低的 C_{max} ，其為初始暴露較低的指徵。

然而，設計具有較低 C_{max} 及較慢吸收速率之調配口服給藥對乙醯胺基酚產物之一個可能的後果是，吸收程度亦可能降低。相信本發明已克服該降低吸收之潛在議題。

將產物設計具有較低之 C_{max} 及較慢之吸收速率(其中吸收程度基本上已完成(如可藉由經相等劑量校正之 AUC 與速釋錠劑相較來證明))之其他有利係其具有維持血漿中對乙醯胺基酚之治療含量用於給藥後之延長期間的優點且因此提供比習用速釋錠劑或膠囊較長的鎮痛。再者，由於於禁食狀態中 C_{max} 降低的結果，本發明之產物顯示對乙醯胺基酚之系統性含量保持更恆定的含量而有益於病患。本發明之波動指數業已顯示比習用速釋調配物者低。

雖然與習用速釋調配物相較時，調配物具有較低的 C_{max} ，其亦想要具有快速發動之作用。本發明顯示對乙醯胺基酚於血漿中迅速地達到(宜於 30 分鐘內)起

始含量且維持於治療含量達一段長時間，其足以使對乙醯胺基酚由該緩釋相釋放及吸收而開始產生效應且維持治療含量達至多 12 小時。

本文中所用之治療含量構成至少 3 微克/毫升病患血漿中之含量。於本發明之另一個具體例中，治療含量構成至少約 4 微克/毫升。於本發明之還有另一個具體例中，治療含量構成 5 微克/毫升。

於一個具體例中，該緩釋調配物提供至少 3 微克/毫升之治療血漿含量達約 10 小時。於本發明之另一個具體例中，該緩釋調配物提供至少 4 微克/毫升之治療血漿含量達約 8 小時。於還有另一個具體例中，該緩釋調配物提供至少 5 微克/毫升之治療血漿含量達約 6 小時。

於一個具體例中，該緩釋調配物於單一劑量 2000 毫克緩釋對乙醯胺基酚時，提供血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間，為對乙醯胺基酚之速釋 1000 毫克劑量者之約二倍。適當地，於單一劑量 2000 毫克緩釋對乙醯胺基酚時，該血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約 8.0-8.6 小時且於單一劑量對乙醯胺基酚之速釋 1000 毫克劑量時，該血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約 4.0-4.2 小時。

於一個具體例中，該緩釋調配物於單一劑量 2000

毫克緩釋對乙醯胺基酚時，提供血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間比對乙醯胺基酚之延長釋放 1300 毫克劑量者多 36 至 46%。適當地，於單一劑量 2000 毫克緩釋對乙醯胺基酚時，該血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約 8.0-8.6 小時且於單一劑量對乙醯胺基酚之延長釋放 1300 毫克劑量時，該血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約 5.9-6.2 小時。

於一個具體例中，於給藥 2000 毫克劑量後，該緩釋調配物提供該對乙醯胺基酚之最大血漿濃度(T_{max})自約 3 小時至約 6.5 小時之中等時間。

於一個具體例中，該緩釋調配物於該對乙醯胺基酚之平均血漿濃度/時間曲線之高度或高於 50%者提供自約 7 小時至約 9 小時之寬度(時間期間)。

於一個具體例中，於給藥單一劑量 2000 毫克緩釋對乙醯胺基酚後約 12 小時，該緩釋調配物提供該對乙醯胺基酚之最大平均血漿濃度(C_{max})超過對乙醯胺基酚之最小平均血漿含量濃度(C_{min})約 3 至約 4 倍。

於一個具體例中，該緩釋調配物提供對乙醯胺基酚的平均血漿濃度(C_{max})自約 6.3 微克/毫升至約 17.1 微克/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之單一 2000 毫克劑量計。適當地，該對乙醯胺基酚之平均血漿濃度(C_{max})自約 8.9 微克/毫升至約 12.5 微克/毫升，以給藥對乙醯

胺基酚之單一 2000 毫克劑量計。適當地，該對乙醯胺基酚之平均血漿濃度(C_{max})自約 9 微克/毫升至約 13 微克/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之單一 2000 毫克劑量計(於穩定狀態)。

於一個具體例中係有包含對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚之緩釋調配物，該調配物於禁食及餵食狀態中具有單一劑量藥物動力特徵：

- a) 對乙醯胺基酚其具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 8 小時之血漿含量；且
- b) 其中，於禁食狀態中，該 $AUC(0-\infty)$ 為約 100 微克*小時/毫升至 104 微克*小時/毫升且於餵食狀態中約 99 微克*小時/毫升至 103 微克*小時/毫升；且
- c) 給藥對乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克劑量及 8-小時延長釋放對乙醯胺基酚調配物之 1330 毫克劑量相較。

於還有另一個具體例中，該緩釋調配物根據本文中所說明之調配物具有於禁食及餵食狀態中之單一劑量藥物動力特徵：

- a) 平均 $AUC(0-\infty)$ 為約 85 微克*小時/毫升至約 120 微克*小時/毫升(或更多)；且
- b) 於禁食狀態中， K_{el} 為約 0.5 至約 0.13 小時⁻¹ 或於餵食狀態中， K_{el} 為約 0.09 至約 0.17 小時⁻¹；

且

- c) 給藥對乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克劑量相較，或與對乙醯胺基酚之 8-小時延長緩釋調配物之 1330 毫克劑量相較。

適當地，於禁食狀態中，該平均 $AUC(0-\infty)$ 為約 95 微克*小時/毫升至 115 微克*小時/毫升，根據給藥 2000 毫克緩釋劑量之對乙醯胺基酚如上所定義者。適當地，於禁食狀態中，該平均 $AUC(0-\infty)$ 為約 100 微克*小時/毫升至 110 微克*小時/毫升。

於替代具體例中係有包含對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚緩釋調配物，該調配物具有於禁食及餵食狀態中之單一劑量藥物動力特徵：

- i) 對乙醯胺基酚其具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 8 小時之血漿含量；且
- ii) 其中，於禁食狀態中，該 K_{el} 為約 0.09 小時⁻¹ 且於餵食狀態中，該 K_{el} 為約 0.13 小時⁻¹；且
- iii) 給藥對乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克劑量及 8 小時延長釋放對乙醯胺基酚調配物之 1330 毫克劑量相較。

於另一個具體例中係有包含對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚緩釋調配物，該調配物於禁食及餵食狀態中具有單一劑量藥物動力

特徵：

- i) 對乙醯胺基酚其具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 8 小時之血漿含量；且
- ii) 其中，於禁食狀態中，該 $AUC(0-\infty)$ 為約 100 微克*小時/毫升至 104 微克*小時/毫升且於餵食狀態中約 99 微克*小時/毫升至 103 微克*小時/毫升；且
- iii) 其中，於禁食狀態中，該 K_{el} 為約 0.09 小時^{-1} 及於餵食狀態中，該 K_{el} 為約 0.13 小時^{-1} ；且
- iv) 給藥對乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克劑量及 8 小時延長釋放對乙醯胺基酚調配物之 1330 毫克劑量相較。

於一個具體例中，本文中所說明之緩釋調配物的 $AUC(0-24)$ ，於穩定狀態時係介於約 125 微克*小時/毫升及約 205 及微克*小時/毫升間；平均約 165 微克*小時/毫升。比較起來，對乙醯胺基酚之速釋調配物的 $AUC(0-24)$ 係介於約 124 微克*小時/毫升及約 212 微克*小時/毫升間；平均約 168 微克*小時/毫升。

於一個具體例中，本文中所說明之緩釋調配物的 $AUC(0-\infty)$ ，於穩定狀態時係介於約 133 微克*小時/毫升及約 207 及微克*小時/毫升；平均約 175 微克*小時/毫升。比較起來，對乙醯胺基酚之速釋調配物的 $AUC(0-\infty)$ 係介於約 129 微克*小時/毫升及約 225 微克*小時/毫升；平均約 177 微克*小時/毫升。

於一個具體例中，本文中所說明之緩釋調配物的

AUC(0-6)，於禁食狀態時中係介於約 29 微克*小時/毫升及約 51 及微克*小時/毫升間；平均約 40 微克*小時/毫升。比較起來，對乙醯胺基酚之速釋調配物的 AUC(0-6)係介於約 31 微克*小時/毫升及約 51 微克*小時/毫升；平均約 41 微克*小時/毫升。

於一個具體例中，本文中所說明之緩釋調配物的 AUC(0-6)，於餵食狀態中係介於約 24 微克*小時/毫升及約 52 及微克*小時/毫升；平均約 38 微克*小時/毫升。比較起來，對乙醯胺基酚之速釋調配物的 AUC(0-6)係介於約 25 微克*小時/毫升及約 40 微克*小時/毫升間；平均約 33 微克*小時/毫升。

於另一個具體例中，具有如上指明特徵之緩釋調配物係具有速釋相，其於約 0.5 小時中產生 4 微克/毫升之治療血漿濃度。

於另一個具體例中，具有如上指明特徵之緩釋調配物係具有高於至少 5 微克/毫升對乙醯胺基酚平均血漿含量之時間為約 6 小時。

於另一個具體例中，具有如上指明特徵之緩釋調配物係具有高於至少 3 微克/毫升對乙醯胺基酚平均血漿含量之時間為約 10 小時。

於多重給藥本發明之調配物後，對乙醯胺基酚之穩定狀態血漿含量應比那些於多重給藥習用速釋調配物所達到者更加恆定。於血漿濃度中波動的簡便測定為波動指數(FI)，其係定義如 $(C_{\max}-C_{\min})/C_{\text{average}}$ 。低的

FI 數被認為係有利的，因為其建議降低血漿濃度之變化性，其為安全產物之指徵。臨床研究顯示本發明之調配物提供略低的平均 C_{max} 及較小的 FI，與習用速釋調配物 (FI 平均值為 1.4，與習用速釋調配物之 1.5 相較) 相較，顯示對乙醯胺基酚血漿濃度中之波動較小。該研究似乎指明，當每 12 小時給藥時，與每 6 小時給藥習用速釋調配物 (2 x 每 12 小時 1000 毫克對 2 x 每 6 小時 500 毫克) 相較，本發明之調配物於對乙醯胺基酚血漿濃度中於 24 小時期間內之波動較小。

本發明之調配物顯示於對乙醯胺基酚血漿濃度中之波動比普拿疼®長效型者大 (FI 平均值為 1.4 如相較於 1.2)。

於一個具體例中，本文中所說明之緩釋調配物係提供由給藥每日四次 1000 毫克速釋參考標準物所提供之平均 $AUC_{(0-24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ 之至少 80% 至約 125% 的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ ，其中，該參考標準物之每日劑量實質上等於該緩釋對乙醯胺基酚調配物之每日二次劑量。

適當地，本文中所說明之緩釋調配物係提供平均 $AUC_{(0-24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ 之至少約 95% 至約 105% 的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ ，其中，該參考標準物之每日四次劑量實質上等於緩釋對乙醯胺基酚之每日二次劑量。

於另一個具體例中，本文中所說明之緩釋調配物係提供由給藥每日四次 1000 毫克速釋參考標準物所

提供之平均 $AUC_{(0-6)}$ 之至少 95% 至約 105% 的平均 $AUC_{(0-6)}$ ，其中，該參考標準物之每日劑量實質上等於該緩釋對乙醯胺基酚調配物之每日二次劑量。

適當地，本文中所說明之緩釋調配物係提供由給藥每日四次 1000 毫克速釋參考標準物所提供之平均 $AUC_{(0-6)}$ 之至少 85% 至約 115% 的平均 $AUC_{(0-6)}$ ，其中，該參考標準物之每日劑量實質上等於該緩釋對乙醯胺基酚調配物之每日二次劑量(於餵食狀態中)。

於臨床研究中，根據經劑量校正之調節，本發明調配物之單一 2 克劑量，與習用速釋對乙醯胺基酚調配物之單一 1 克劑量相較，顯示 90% 以上之相對生物可利用性。

於第二臨床研究中，根據經劑量校正之調節，本發明調配物之單一 2 克劑量，與 8 小時延長釋放調配物之單一 1.3 克劑量、普拿疼長效型®相較，顯示 90% 以上之相對生物可利用性。

業已發現此等有利之藥物動力態樣可藉由對乙醯胺基酚之二相(速釋及緩釋)調配物來提供，其不僅達到獨特之試管內溶解態樣，而且具有獨特之體內藥物動力態樣。

於替代具體例中係有包含對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚緩釋調配物，該調配物具有於禁食及餵食狀態中之重複劑量藥物動力特徵：

- i) 對乙醯胺基酚其具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 16，適當地 17 小時(於穩定狀態之 24 小時期間)之血漿含量；
- ii) 其中，於穩定狀態時，該 $AUC(0-\infty)$ 為約 173-175 微克*小時/毫升(當每日二次給藥時)；
- iii) 其中，該調配物對 8 小時緩釋調配物，及該調配物對習用速釋調配物之比率的 90%信賴區間，於三種藥物動力參數(AUC_{0-t} ， $AUC_{0-\infty}$ ，及 C_{max})全部位於生物等效性界限(0.8，1.25)；
- iv) 給藥乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克一天二次達三天，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克一天四次達三天及 8 小時對乙醯胺基酚之 1330 毫克一天三次達三天相較。

適當地，本文中所說明之調配物於穩定狀態時提供 $AUC(0-\infty)$ 為約 173 微克*小時/毫升(當每日二次給藥時)。

於替代具體例中係有包含對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚緩釋調配物，該調配物具有於禁食及餵食狀態中之重複劑量藥物動力特徵：

- 對乙醯胺基酚其具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 16，適當地 17 小時(於穩定狀態之 24 小時期間)之血漿含量；
- 其中，該 K_{el} 為約 0.26 小時^{-1} ；且

- 其中，該波動指數 FI 為約 1.4；且
- 給藥乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克一天二次達三天，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克一天四次達三天及 8 小時對乙醯胺基酚之 1330 毫克一天三次達三天相較。

於替代具體例中係有包含對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚緩釋調配物，該調配物具有於禁食及餵食狀態中之重複劑量藥物動力特徵：

- i) 對乙醯胺基酚其具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 16，適當地約 17 小時(於穩定狀態之 24 小時期間)之血漿含量；
- ii) 其中，於穩定狀態時，該 $AUC_{(0-\infty)}$ 為約 173-175 微克*小時/毫升(當每日二次給藥時)；
- iii) 其中，該調配物對 8 小時緩釋調配物，及該調配物對習用速釋調配物之比率的 90%信賴區間，於三種藥物動力參數(AUC_{0-t} ， AUC_{0-inf} ，及 C_{max})全部位於生物等效性界限(0.8，1.25)；
- iv) 其中，該 K_{el} 為約 0.26 小時⁻¹；且
- v) 其中，該波動指數 FI 為約 1.4；且
- vi) 給藥乙醯胺基酚之數量為 2000 毫克一天二次達三天，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克一天四次達三天及 8 小時對乙醯胺基酚之 1330 毫克一天三次達三天相較。

適當地，本文中所說明之調配物於穩定狀態時提供 AUC(0-∞)為約 173 微克*小時/毫升(當每日二次給藥時)。

如上緩釋調配物具有此等藥物動力參數之試管內生物溶解態樣，亦將於不同時間點具有下列之溶解釋放範圍者(如藉由 USP II 型儀器，旋轉槳，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：

- 2 至 15%於 15 分鐘釋放；
- 4 至 22%於 30 分鐘釋放；
- 10 至 40%於 60 分鐘釋放；
- 22 至 62%於 180 分鐘釋放；
- 50 至 88%於 360 分鐘釋放；
- >90%於 720 分鐘後釋放。

於替代具體例中，15 至 50%係於 120 分鐘釋放。

於替代具體例中，28 至 70%係於 240 分鐘釋放。

於替代具體例中，81 至 100%係於 600 分鐘釋放。

於另一個具體例中係有具有此等藥物動力參數之該緩釋調配物的試管內生物溶解態樣，其亦於不同時間點具有下列之溶解釋放範圍者(如藉由 USP II 型儀器，旋轉槳，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：

- 2 至 15%於 15 分鐘釋放；
- 4 至 22%於 30 分鐘釋放；

- 10 至 40%於 60 分鐘釋放；
- 15 至 50%於 120 分鐘釋放；
- 22 至 62%於 180 分鐘釋放；
- 28 至 70%於 240 分鐘釋放；
- 50 至 88%於 360 分鐘釋放；
- 81 至 100%於 600 分鐘釋放；且
- >90%於 720 分鐘後釋放。

許多生理因子影響胃腸轉送時間及藥物由控制釋放劑量型式中釋出二者，且因此影響藥物攝取進入系統性循環中。緩釋劑量型式應於控制速率下釋放對乙醯胺基酚，使得可用於身體中治療症狀之活性組成份的數量以相對恆定之含量維持一段延長期間。亦即，想要的是對乙醯胺基酚於實質上獨立生理因子之可復現、可預見之速率下釋放，其可於不同個體中變化且甚至超時用於特別的個體。

由控制性釋放劑量型式中釋放活性組成份通常係藉經由塗層擴散、試劑由整體設備中擴散，或藉由依賴酵素或 pH 侵蝕塗層而控制。因為此等因子可於特別之個體上經常改變，且亦可由一個個體改變至另一個，酵素或 pH 依賴緩釋之醫藥調配物通常不提供釋放活性醫藥組成份之可復現速率。因此，此等調配物類型不會將該活性組成份之生物可利用性中之個體內及個體變化減到最小。

由許多失敗的實驗中顯示，先前之調配物未能於

體內維持供足夠時間(亦即，10 或更多小時)之中等治療血漿含量(例如 3 - 4 微克/毫升)。於某些調配物中，該含有 1000 毫克 APAP 所產生之錠劑尺寸很大且於病患吞嚥上極為不便。於每劑量調配物 2 錠劑且於易於吞嚥之錠劑大小中維持對乙醯胺基酚之治療含量(例如 3-4 微克/毫升)於體內超過至少 10 小時期間之能力簡直是不可能，直到本發明。

相似因子(f2)為用於測定參考與試驗化合物之溶解態樣間相似性的確認方法。相似因子(f2)為誤差平方總和之對數轉換。當該試驗及參考態樣為相同且接近零時，該相似因子(f2)為 100，因為相異性增加。該相似因子亦經改良而應用於測定該參考及試驗化合物之溶解態樣間的相似性，例如那些於本文中所例示者。

該 f2 相似因子業已於 SUPAC 準則指南中且藉 FDA 指導於速釋劑量型式之溶解試驗上採用(工業用 FDA 指導，速釋固態口服劑量型式之溶解試驗，FDA，(CDER)，1997 年 8 月(溶解技術 4，15-22，1997)。

該 f2 相似因子業已於 FDA 中於 SUPAC 準則指南之改質釋放固態口服劑量型式中採用(工業用 FDA 指導，SUPAC-MR：改質釋放固態口服劑量型式，按比例加大及核准後改變(Scale-Up and Postapproval Changes)：化學，製造及控制；試管內溶解試驗及體內生物等效性文檔；CDER；1997 九月)。該工業用 FDA 指導，於速釋固態口服劑量型式之溶解試驗上可於

<http://www.fda.gov/cder/指導/1713bp1.pdf>中發現。

於一個具體例中，本發明之緩釋劑量型式係包含雙層劑量單位，其具有緩釋(SR)相層及速釋相層。該SR相含有治療上有效數量之對乙醯胺基酚，適當地為顆粒型式。該速釋相及該緩釋相二者皆含有對乙醯胺基酚及其他製藥上可接受的載體及功能性賦形劑，其適當地一起合併於雙層單位劑量型式之分開層中。

本發明亦關於具有使用 USP II 型儀器旋轉槳方法如本文中所說明者而產生之試管內溶解態樣之緩釋對乙醯胺基酚的其他調配物，當使用本發明之一個實例如本文圖 1a 及 1b 中所說明者作為參考態樣而計算時，其具有介於 50 與 100 間之相似因子(f2)。

於另一個具體例中，該緩釋劑量型式為具有對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之單層單位(單塊錠劑)。適當地，於一個具體例中該緩釋相為形成粒內組份之分開的摻合物、顆粒或藥丸，且該速釋相可包括分開的摻合物、顆粒或藥丸以形成粒外組份。然後可將該速釋相及該緩釋相與想要之任何其他製藥上可接受的賦形劑於壓縮至單層錠劑中之前一起摻合。

於本發明之還有另一個具體例中，該緩釋劑量型式為具有治療上有效數量之對乙醯胺基酚僅作為緩釋粒內相而存在之單層單位。該粒外相包含非水溶性基質形成的聚合物及其他適當之載體及賦形劑。該劑量

型式不具有對乙醯胺基酚之速釋組份。

本文中所用之顆粒為業已藉適當方法如緩動、含水或不含水濕性成粒、流化床成粒、噴霧式乾燥或輾壓改造及預先加工之材料來形成顆粒。本文中為了目的，將顆粒之組份稱為“粒內”或“粒內組份”，而與該顆粒摻合之組份係稱為“粒外”或“粒外組份”。

適當地，該對乙醯胺基酚於該雙層或單塊劑量型式約為對乙醯胺基酚之緩釋對速釋數量之 80:20 比率。於另一個具體例中，該對乙醯胺基酚為緩釋對速釋數量之約 90:10 比率。解釋不同地，於 1000 毫克含有單位劑量型式，例如錠劑時，該對乙醯胺基酚係以約 900 毫克之數量存在於該緩釋相中及約 100 毫克於該速釋相中。例如，於一個具體例中，緩釋對速釋相之比率代表於雙層劑量型式中各層之比例數量。於另一個具體例中，該比率代表對乙醯胺基酚於單層劑量型式緩釋粒內組份對速釋粒外組份中之數量。

於另一個具體例中，含有對乙醯胺基酚緩釋粒內組份之數量為 100%。於此具體例中，沒有速釋相。參閱表 3 中此之代表實例，實例 3。

雙層劑量型式

當該緩釋相顆粒係於多層錠劑，例如雙層劑量型式時，該劑量型式之緩釋層將包括至少一種高黏度海普羅美素(hypromellose)(HPMC)組成份。HPMC 為水溶性基質形成的聚合物用於提供對乙醯胺基酚之緩釋效

果。適當地，使用於該 SR 相中之 HPMC 的黏度係於約 3500-6000 厘泊範圍。

精於此方面技藝中之人士應瞭解，該高黏度 HPMC 可適當地為多重高黏度 HPMC 之摻合物，其導致總體範圍於 3500-6000 厘泊。

基質形成的聚合物於該緩釋相中之量及對乙醯胺基酚於該緩釋及速釋相中之相對量係經選擇以便提供想要之試管內溶解速率如本文中所述者。

根據本發明之一個具體例，雙層錠劑係具有緩釋層及速釋層。該緩釋層包含治療上有效數量之對乙醯胺基酚、至少一種高黏度海普羅美素、至少一種接合劑、低黏度海普羅美素、至少一種改質澱粉，且任意一種或多種其他製藥上可接受的粒內組份，其包括但不侷限於第二種製藥上可接受的活性組成份、其他製藥上可接受的賦形劑及/或佐劑。於一個具體例中，高黏度海普羅美素對低黏度海普羅美素之比率為約 3.3 至約 0.85。於另一個具體例中，高對低之比率為約 3:1。於此範圍之代表實例，參閱操作實例 1 & 2。

適當地，該低黏度海普羅美素之黏度係於約 10-30 厘泊範圍。於另一個具體例中，該低黏度為約 15 厘泊。

適當地，於雙層錠劑之緩釋相中至少一種接合劑之量係自約 0.5% 至約 3% 重量/重量。於一個具體例中，至少有二種接合劑存在於該 SR 相中。

適當地，於雙層錠劑之緩釋相中至少一種改質澱

粉之量係自約 0.5 %至約 3%重量/重量。於一個具體例中，改質澱粉之量為該 SR 相之約 1%重量/重量。於一個具體例中，至少有二種改質澱粉存在於該 SR 相中。適當地，該改質澱粉為預膠凝。

適當地，該高黏度海普羅美素存在於該緩釋相中之量係該緩釋相調配物重量之自約 3%至約 7%。於另一個具體例中，高黏度海普羅美素之數量係該緩釋相調配物重量之自約 4%至約 6%。

於還有另一個具體例中，高黏度 HPMC 之量係以該緩釋相調配物重量之約 5%重量/重量之量存在。

適當地，該低黏度海普羅美素存在於該緩釋相中之量係該緩釋相調配物重量之自約 0.5%至約 3%。於另一個具體例中，低黏度海普羅美素之量係該緩釋相調配物重量之自約 1%至約 2%。於另一個具體例中，低黏度 HPMC 之量係以緩釋相調配物重量之約 1.6 %重量/重量之量存在。

或者，HPMC 之纖維質衍生物存在於該 SR 顆粒中之總量係緩釋組份總量之自約 3%至約 10%以重量計範圍。此涵括 HPMC 之高及低黏度二者。

於一個具體例中，該 SR 相包含對乙醯胺基酚、波維酮(povidone)、預膠凝玉米澱粉，及高與低黏度 HPMC。

該速釋層係藉著將可直接壓縮之市售可得等級之對乙醯胺基酚與潤滑劑，如果需要或想要，及一種或

多種崩解劑合併而製備。黏合劑及其他賦形劑及/或佐劑，如果需要或想要，亦可包括於該速釋層中。對乙醯胺基酚於該速釋層中通常係與改質澱粉例如預膠凝澱粉，例如，玉米澱粉、崩解劑，或超級崩散劑如克斯卡美鈉(croscarmellose sodium)或 Explotab®、黏合劑及潤滑劑合併。

單塊劑量型式

於本發明之一個具體例中只有含緩釋粒內相及速釋粒外相之單層錠劑。該緩釋相包括對乙醯胺基酚粒內組份及高黏度海普羅美素如上所定義者、至少一種接合劑、低黏度海普羅美素如上所定義者、至少一種改質澱粉，及任意一種或多種其他製藥上可接受的粒內組份，包括但不侷限於，第二種製藥上可接受的活性組成份，且任意賦形劑及/或佐劑。此等組份形成 SR 顆粒。該 SR 摻合物可製成藥丸且因此用粒外速釋摻合物予以壓縮。

該高黏度海普羅美素存在於該緩釋相顆粒中之適當量係該緩釋相調配物重量之自約 3%至約 7%。於另一個具體例中，高黏度海普羅美素之量係該緩釋相調配物重量之自約 4%至約 6%。於另一個具體例中，高黏度 HPMC 之量係以約 5%重量/重量緩釋相調配物重量之數量存在。

適當地，該低黏度海普羅美素存在於該緩釋相顆粒中之量係該緩釋相調配物重量之自約 0.5 %至約

3%。於另一個具體例中，低黏度海普羅美素之數量係該緩釋相調配物重量之自約 1%至約 2%。於另一個具體例中，低黏度 HPMC 之量係以約 1.6%重量/重量緩釋相調配物重量之量存在。

替代地，HPMC 之纖維質衍生物存在於該 SR 顆粒中之總量係緩釋組份總數量之自約 3%至約 10%以重量計範圍。此涵括該高及低黏度 HPMC 二者。

適當地，於該緩釋相顆粒中至少一種接合劑之量係自約 0.5 %至約 3%重量/重量。於一個具體例中至少二種接合劑存在於該 SR 顆粒中。

適當地，於該緩釋相顆粒中至少一種改質澱粉之量係自約 0.5 %至約 3 %重量/重量。於一個具體例中至少二種改質澱粉存在於該 SR 顆粒中。

適當之粒外組份或相，亦即，該速釋相可藉著將可直接壓縮之市售可得等級之對乙醯胺基酚與潤滑劑，如果需要或想要，及一種或多種崩散劑合併而製備。黏合劑及其他賦形劑及/或佐劑，如果需要或想要，可包括於該粒外相內。或者，粒外組份可藉著將對乙醯胺基酚與改質澱粉，例如預膠凝澱粉，例如，玉米澱粉、崩解劑或超級崩散劑，如克斯卡美鈉、黏合劑及潤滑劑合併而製備。多數市售可得之速釋對乙醯胺基酚摻合物將符合於該組份。

替代單塊劑量型式

於本發明之還有另一個具體例中，高-黏度海普羅

美素對低黏度海普羅美素之比率可改變為約 2:1 比率。該高黏度海普羅美素存在於該緩釋相中之適當量係該緩釋相調配物重量之自約 0.5% 至約 4%。低黏度海普羅美素於該緩釋相之適當量係該緩釋相之自約 0.5% 至約 3% 以重量計。當該 HPMC' 之比率改變時，該粒外相必定包括第二種，且不同的緩釋聚合物，如可立同(Kollidon)® SR (BASF) 適當地為總組成物之 4-8% 以重量計之數量。可立同® SR 係由聚乙烯基醋酸酯-分散體，如可立可特(Kollicoat) SR 30D) 所導生且為包含聚乙烯基醋酸酯(8 份重量/重量)及聚乙烯吡咯烷酮(2 份重量/重量)之粉末。

該粒外相亦包括適當之潤滑劑，及任意第二種製藥上可接受的活性組成份，如果需要或想要，及任何其他任意之賦形劑及/或佐劑。調配物之此種類型的代表實例係顯示於本文實例 3 中。

賦形劑

本發明包括作用如黏合劑或接合劑之組份。適當地，該接合劑可包括第一接合劑及第二接合劑。使用於本文中之適當接合劑包括此方面技藝所使用之習用接合劑，例如澱粉、波維酮、聚合物及纖維素衍生物或其組合物。適當地，該接合劑為波維酮。

適當地，該澱粉係蔬菜來源者，如玉蜀黍(或玉米)澱粉、改質玉米澱粉、麥澱粉、改質麥澱粉、馬鈴薯澱粉，或預膠凝澱粉，例如市售可得者如澱粉 1500 G

或預凝膠(Pregel)；或其二種或多種之組合物。

若該接合劑包括纖維質衍生物，適當地其為羥基丙基纖維素(HPC)(低至中等黏度者)例如，如可於來自於賀庫爾公司(Hercules Inc.)阿奎隆分部(Aqualon division)之 Klucel®、道氏化學公司(Dow Chemical Company)例如 Klucel GF、Klucel JF、Klucel LF 及 Klucel EF 商品名稱下市售可得者；微晶纖維素(MCC)、羧基甲基纖維素(MC)、羧基甲基乙基纖維素鈉；或其二種或多種之組合物。纖維質衍生物與其他接合劑如上指明者之組合物亦想見於本發明之範圍內。

本文中所用之“低至中等”黏度一詞意指黏度係於自約 15 至約 1000 毫帕範圍。此方面技藝中係確認纖維質衍生物之黏度係根據此方面技藝中之標準技術及分級例如用於 HPMC 者來測定，黏度可於 20°C 用 2% 溶液，使用烏別洛特黏度計(Ubbelohde viscometer)測定，或於 HPC 時，黏度於 25°C 用 2-10% 溶液使用布魯克費爾德 LVF 黏度計(Brookfield LVF viscometer)來測定。通常，纖維質衍生物存在於該顆粒中之總量係於該緩釋組份之自約 3% 至約 10% 以重量計之量範圍。此方面技藝中所確定的是，特定纖維質衍生物如海普羅美素依所使用之數量而定，於調配物中具有變化之角色。例如海普羅美素(低或中黏度)可作用如接合劑、包埋劑，或如基質形成劑。

雖然接合劑係如粒內組份存在，經確認接合劑之中等量，例如該組成物之粒內接合劑含量之多至約額外 3.0%-10.0%以重量計亦可粒外存在。

其係確認本發明亦需要存在改質澱粉。由於改質澱粉亦可為接合劑，因而有至少二種不同的組份存在於該特別相中。

於一個具體例中，適當地該澱粉為預膠凝澱粉。預膠凝澱粉為經化學上及/或機械上加工之澱粉。典型地，預膠凝澱粉含有 5%不含澱粉酶，15%不含支鏈澱粉，及 80%未改質澱粉。預膠凝澱粉可由玉蜀黍(或玉米)、馬鈴薯或稻米澱粉中獲得。

該顆粒提供組成份之組合物的緊密摻合物，且然後可與一種或多種該組成物之製藥上可接受的粒外組份，亦即與任何製藥上可接受的組成份，例如稀釋劑、香味、甜化劑、黏合劑、崩散劑、助流劑、潤滑劑、抗黏附劑、抗靜電劑、抗氧化劑、乾燥劑，或第二種製藥上可接受之活性劑混合。經確認此等相同的組成份可如粒內及如粒外組成份二者存在。

如前文所提者，其他不活性組成份包括潤滑劑、流動劑，及促進壓縮之黏合劑可以相對小量，且不影響本發明基本與主要特性而任意地使用。

適當之崩解劑包括非-超級崩散劑、超級崩散劑或二者之組合物。適當之非-超級崩散劑包括習用崩散劑如澱粉(玉蜀黍或玉米)、預膠凝澱粉例如澱粉 1500

G、黏土(威膠(Veegum)或膨潤土)、微晶纖維素、纖維素或粉狀纖維素。此技藝中所確認的是，某些賦形劑可於給定醫藥調配物中表現超過一種角色。例如特定賦形劑，例如澱粉類包括預膠凝澱粉，及微晶纖維素(於前文確認為接合劑)作用如黏合劑及崩散劑二者。

“超級崩散劑”代表崩散劑之等級，其通常可以較低之數量使用於醫藥製劑中，如與習用崩解劑相較。超級崩散劑之實例包括澱粉乙醇酸鈉、羧基甲基澱粉之鈉鹽、改質纖維素及交聯聚乙烯吡咯烷酮。澱粉乙醇酸鈉係於商標名稱 Explotab® (艾德華公司)、Primojel®(吉奈里化學公司)及 Tablo® (布朗佛公司，巴西)下市售可得。改質纖維素之實例包括克斯卡美、羧基甲基纖維素之鈉鹽。克斯卡美係於商標名稱 AcDiSol® (FMC 公司)、Nymcel ZSX®(奈瑪公司，荷蘭)、Primellose® (亞維貝公司，荷蘭)、Solutab® (布朗佛公司，巴西)下市售可得。交聯聚乙烯吡咯烷酮之實例包括克洛斯波維酮(crospovidone)，且係於商標名稱可立同 CL®或可立同 CL-M (BASF 公司)，及波利帕斯同(Polyplasdone) XL® (ISP 公司)下市售可得。適當之超級崩散劑包括克斯卡美鈉或澱粉乙醇酸鈉(Explotab)或其組合物。超級崩散劑可以該組成物之自約 0.5%至約 5.0%以重量計範圍於粒外上使用。

可使用之適當防腐劑或抗微生物劑包括山梨酸鉀或對羥苯甲酸酯，亦即一種或多種羥基苯甲酸酯例如

甲基、乙基、丙基或丁基，適當地單獨或如混合物。對羥苯甲酸酯係於商品名稱 Nipa®下市售可得，例如 Nipasept®鈉。

適當之潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鈉、硬脂酸或滑石，其可以適當之數量添加。於一個具體例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂。

適當之流動劑包括二氧化矽 (Cab-O-Sil、Syloid™)，其可以自約 0.5%至約 1%以重量計之量添加。

該壓縮錠劑可進一步包括薄膜塗層例如海普羅美素。適當地該薄膜塗層為透明薄膜塗層例如染料，雖然不透明薄膜塗層例如，如當薄膜塗層與遮光劑或顏料如二氧化鈦或沉澱色料合併使用時所獲得者亦可使用。例如一種市售可得之薄膜塗層為來自於可樂康公司 (Colorcon)之歐帕吉 (Opadry)包埋系統。

若該劑量型式為雙層錠劑，該速釋層可直接壓縮於預先壓縮之緩釋層上，或替代地，該緩釋層可壓縮到預先壓縮之速釋層上。

除了對乙醯胺基酚，本發明之組成物亦可含有其他製藥上活化劑。"製藥上活化劑"一詞包括，但不侷限於，藥物、營養劑，如本文中所述者。該名詞包括生物活化劑、活化劑、治療劑，或藥物(類)如本文中所述者，且依照來自於歐洲聯合指導對良好製造操作之準則指南。此等物質意欲於疾病之治癒、減緩、

處理，或預防中提供藥理活性或其他直接效應，或影響身體之結構及功能。該藥理活性可為預防性者，或用於治療疾病狀態。

藥物物質包括那些意欲用於口服給藥者。此等等級之藥物說明及於各等級中所列舉之種類可於馬汀戴爾，超越藥典(The Extra Pharmacopoeia)，第 29 版，倫敦製藥出版社，1989 中發現。該藥物物質係市售可得及/或可藉此方面技藝中已知技術來製備。

適當之製藥上活化劑包括，但不侷限於其他鎮痛劑例如可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、羥二氫可待因酮(oxycodone)、反胺苯環醇(tramadol)及丙氧基苯(propoxyphene)；抗發炎鎮痛劑如 NSAIDs 例如阿斯匹靈及異丁苯丙酸(ibuprofen)；解除充血劑例如偽麻黃素及苯腎上腺素；止咳藥例如弗咳汀(pholcodine)及右旋甲氧甲基嗎啡喃(dextromethorphan)；祛痰藥例如蓋芬新(guaifenesin)及布赫幸(bromhexine)；利尿劑例如巴馬布隆(pamabrom)；非鎮定 h 性及鎮定性抗組織胺劑例如代芬他明(diphenhydramine)、多西拉明(doxylamine)及美派拉明(mepyramine)；胃腸劑例如美脫克帕邁(metoclopramide)；翠普登類(triptans)例如蘇嗎翠普登(sumatriptan)；肌肉鬆弛劑例如美索卡巴莫(methocarbamol)。組成物亦可含有製藥上可接受的佐劑，例如咖啡鹼。製藥上活化劑及佐劑，例如可於粒內、粒外或粒內及粒外二者中呈現。

本發明之組成物可藉習用摻合方法如粒化、摻合、裝填及壓縮而調配。例如，錠劑可藉濕性成粒方法製造，其中該速釋相與緩釋相係分開製備。適當地，於速釋或緩釋相時，該活性藥物物質及賦形劑係經篩分且於高剪力混合器製粒機或流化床乾燥器中混合。該摻合物係藉著添加粒化溶液(典型地純水、崩解劑溶解/分散於純水中，或藥物溶解/分散於純水或適當溶劑)噴灑於高剪力混合器製粒機或流化床乾燥器中而粒化。如果想要，可添加潤濕劑例如表面活性劑。該產生之顆粒(任意經壓丸)係藉由淺盤、流化床或微波乾燥技術予以乾燥通常含有 1-5% 剩餘濕度。將該乾燥的顆粒研磨以產生均勻的粒子大小，如果需要，將該顆粒用粒外賦形劑，典型地潤滑劑及助流劑(例如硬脂酸鎂、二氧化矽)摻合。然後將該分開製備的速釋及緩釋顆粒，如果想要，可使用旋轉式壓錠機(例如雙層錠劑壓力機)一起壓縮。若該劑量型式為單層錠劑，則將該緩釋顆粒與速釋粒外組份摻合且使用旋轉式壓錠機等一起壓縮。此等產生之錠劑全部可於盤包埋器中，典型地用 1-5% 含水薄膜塗層予以包埋，接著用臘磨光。

或者，錠劑可藉直接壓縮方法製造。適當地將用於該速釋及緩釋相之活性藥物物質及賦形劑分開篩選且於適當之摻合器，例如錐體、立方體或 V-摻合器中混合。如果需要，可添加其他賦形劑，且進一步摻合。該分開製備之速釋及緩釋相可予以合併且使用旋轉式

壓錠機一起壓縮，如前文所說明者。該產生之錠劑可於盤包埋器中予以包埋。

錠劑亦可藉著使用濕性成粒及直接壓縮之方法二者來製備。例如該緩釋相可藉由濕性成粒來製備，如本文中所說明者，而該速釋相可藉著將摻合賦形劑直接壓縮而製備。再者市售可得之速釋對乙醯胺基酚摻合物例如由羅地亞公司(Rhodia)所供應之 DC90 對乙醯胺基酚亦可用於直接壓縮。然後可將該二相合併且一起壓縮，如前文所說明者。

於本文中所說明之本發明產物的適當溶解速率態樣係其中，該對乙醯胺基酚之至少 10-30%係由該組成物於 30 分鐘釋放且其中，該對乙醯胺基酚之至少 80%係由該組成物於 600 分鐘釋放，如藉由使用 USP 漿儀器，以 75rpm 旋轉，採用 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4 之溶解方法所測定者。

因此，本發明係提供具有對乙醯胺基酚速釋相及緩釋相於雙層錠劑中之醫藥組成物，該組成物包含每單位劑量約 1000 毫克之對乙醯胺基酚及製藥上可接受的載體，其特徵在於具有下列限制之試管內對乙醯胺基酚溶解態樣(如藉由 USP II 型儀器，旋轉漿，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：

- 10 至 30%於 30 分鐘後釋放
- 20 至 40%於 90 分鐘後釋放

- 35 至 55%於 180 分鐘後釋放
- >80%於 600 分鐘後釋放。

於另一個具體例中，本發明係提供含對乙醯胺基酚速釋相及緩釋相於單塊錠劑中之醫藥組成物，該組成物包含每單位劑量約 1000 毫克之對乙醯胺基酚及製藥上可接受的載體，其特徵在於具有下列限制之試管內對乙醯胺基酚溶解態樣(如藉由 USP II 型儀器，旋轉漿，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：

- 5 至 25 %於 30 分鐘後釋放
- 15 至 35 %於 90 分鐘後釋放
- 35 至 55 %於 180 分鐘後釋放
- >80%於 600 分鐘後釋放。

於還有另一個具體例中，該試管內溶解態樣具有下列之限制：

- 5 至 25 %於 30 分鐘後釋放
- 15 至 35 %於 90 分鐘後釋放
- 30 至 50 %於 180 分鐘後釋放
- >80%於 600 分鐘後釋放。

於還有其他具體例中，該試管內溶解態樣具有下列之限制：

- 10 至 30%於 30 分鐘後釋放；
- 20 至 40%於 90 分鐘後釋放；
- 35 至 55%於 180 分鐘後釋放；且

- >80%於 600 分鐘後釋放。

所期望的是可由該二錠劑之速釋層釋放不足量之對乙醯胺基酚而迅速於血漿中達到 4 微克/毫升對乙醯胺基酚。令人驚奇地，業已發現這不是例案。臨床研究證明於實例 1 之調配物時，達到血漿中 4 微克/毫升之中等時間與禁食狀態中 1000 毫克標準對乙醯胺基酚者相似。

【實施方式】

下列非限制性實例係闡明本發明組成物之有利特性。

實例 1

於第一個實例中，雙層延長釋放乙醯胺基酚錠劑係使用下列之組成份製備：

實例- 1 (雙層錠劑)

號碼	組成份	每錠劑毫克
A	緩釋層(SR層)	
	粒內組份：	
1	細對乙醯胺基酚	900.0
2	海普羅美素(HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	波維酮 K25	20.0
4	細預凝膠澱粉	10.0
5	海普羅美素(HPMC) 2910 15 cP	16.0
	粒外組份：	
6	硬脂酸鎂	3.0
B	速釋層(IR層)	
7	對乙醯胺基酚(DC90)	111.2
雙層錠劑		

A	緩釋層(SR層)	999.0
B	速釋層(IR層)	111.2
	最終錠劑重量(毫克)	1110.2

該錠劑總重量為約 1100 毫克，每錠劑含約 1000 毫克乙醯胺基酚。第 1 層具有總重量約 1000 毫克(大約 900.0 毫克乙醯胺基酚)，且第 2 層具有總重量約 110 毫克(約 100 毫克乙醯胺基酚)。將各層之混合物製備且將各層於適當型式之旋轉雙層壓錠劑上壓製。

緩釋層之製造操作說明：

1. 對乙醯胺基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 及預凝膠澱粉於對剪力製粒機中混合。
2. 於混合時添加純水。
3. 繼續混合直到適當成粒終點達到。
4. 該成粒乾燥至目標% LOD。
5. 使用配置適當尺寸篩之共研磨將乾燥成粒研磨。
6. 添加潤滑劑、硬脂酸鎂，且混合。
7. 摻合物現在準備用於壓縮。

速釋層之製造操作說明：

1. DC90 對乙醯胺基酚係用作為速釋層。

實例 2

於另一個實例中，單層延長釋放乙醯胺基酚錠劑係使用下列之組成物製備：

實例- 2 (單層錠劑)

號碼	組成份	每錠劑毫克
	粒內組份：	
1	細對乙醯胺基酚	900.0

2	海普羅美素(HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	波維酮 K25	20.0
4	細預凝膠澱粉	10.0
5	海普羅美素(HPMC) 2910 15 cP	16.0
	粒外組份：	
6	對乙醯胺基酚(DC90)	111.2
7	硬脂酸鎂	3.0
	最終錠劑重量(毫克)	1110.2

該錠劑總重量為約 1100 毫克，每錠劑含約 1000 毫克乙醯胺基酚。

粒內組份之製造操作說明：

1. 細對乙醯胺基酚、HPMC2208、波維酮、HPMC2910 及預凝膠澱粉於對剪力製粒機中混合。
2. 於混合時添加純水。
3. 繼續混合直到適當成粒終點達到。
4. 該成粒乾燥至目標% LOD。
5. 使用配置適當尺寸篩之共研磨將乾燥成粒研磨。

最終混合物之製造操作說明：

1. 添加粒內摻合物及對乙醯胺基酚 DC90 至適當低剪力摻合器且混合。
2. 添加潤滑劑、硬脂酸鎂至該摻合器且混合。

最終混合物現在準備用於壓縮。將該錠劑於適當尺寸之旋轉壓錠機上壓製。

實例 3

於另一個實例中，單層延長釋放乙醯胺基酚錠劑係使用下列之組成份製備：

實例- 3 (含 6%可立同 SR 之單層錠劑)

號碼	組成份	每錠劑毫克
	粒內組份：	
1	細對乙醯胺基酚	1000.0
2	海普羅美素(HPMC) 2208 4000 cP	32.6
3	波維酮 K25	21.7
4	細預凝膠澱粉	10.9
5	海普羅美素(HPMC) 2910 15 cP	17.4
	粒外組份：	
6	可立同 SR	69.3
7	硬脂酸鎂	3.0
	最終錠劑重量(毫克)	1154.9

緩釋成粒之製造操作說明：

1. 對乙醯胺基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 及預凝膠澱粉於對剪力製粒機中混合。
2. 於混合時添加純水。
3. 繼續混合直到適當成粒終點達到。
4. 該成粒乾燥至目標% LOD。
5. 使用配置適當尺寸篩之共研磨將乾燥成粒研磨。

最終摻合物之製造操作說明：

1. 添加緩釋摻合物至適當低剪力摻合器。
2. 添加可立同-SR 且混合。
3. 添加潤滑劑、硬脂酸鎂且混合。

摻合物現在準備於適當尺寸之旋轉壓錠機上壓製。

實例 4

於另一個實例中，單層緩釋乙醯胺基酚錠劑係使用下列之組成份製備：

實例- 4 (單層腸衣包埋之錠劑)

號碼	組成份	每錠劑毫克
	粒內組份：	
1	細對乙醯胺基酚	900.0
2	海普羅美素(HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	波維酮 K25	20.0
4	細預凝膠澱粉	10.0
5	海普羅美素(HPMC) 2910 15 cP	16.0
	粒外組份：	
6	對乙醯胺基酚(DC90)	111.2
7	硬脂酸鎂	3.0
	腸衣包埋	
8	Acryl-EZ	44.4
9	檸檬酸三乙酯	4.4
	最終錠劑重量(毫克)	1159.0

緩釋成粒之製造操作說明：

1. 對乙醯胺基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 及預凝膠澱粉於對剪力製粒機中混合。
2. 於混合時添加純水。
3. 繼續混合直到適當成粒終點達到。
4. 該成粒乾燥至目標% LOD。
5. 使用配置適當尺寸篩之共研磨將乾燥成粒研磨。
6. 添加 DC90 (對乙醯胺基酚)且混合達 5 分鐘。

7. 添加潤滑劑、硬脂酸鎂且混合。
8. 摻合物現在準備用於壓縮。
9. 於適當尺寸之旋轉式壓錠機上壓縮單層錠劑。
10. 然後將錠劑於適當尺寸之包埋盤中，使用 Acryl-EZ 如腸溶衣予以包埋。

實例 5

於該實例中，三種不同的雙層緩釋乙醯胺基酚錠劑係使用下列之組成份製備：

實例- 5 (雙層錠劑)

號碼	組成份	5A	5B	5C
A	緩釋層(SR層)	每錠劑毫克		
1	細對乙醯胺基酚	800.0	900.0	800.0
2	海普羅美素(HPMC) 2208 4000 cP	48.0	27.0	24.0
3	波維酮 K25	--	--	--
4	細預凝膠澱粉	--	--	--
5	海普羅美素(HPMC) 2910 15 cP	--	--	--
6	硬脂酸鎂	3.0	3.0	3.0
B	速釋層(IR層)			
7	對乙醯胺基酚(DC90)	222.4	111.2	222.4
雙層錠劑				
A	緩釋層(SR層)	851.0	930.0	827.0
B	速釋層(IR層)	222.4	111.2	222.4
	最終錠劑重量(毫克)	1073.4	1041.2	1049.4

緩釋層之製造操作說明：

1. 對乙醯胺基酚及 HPMC2208 於對剪力製粒機中混合。
2. 於混合時添加純水。

3. 繼續混合直到適當成粒終點達到。
4. 該成粒乾燥至目標% LOD。
5. 使用配置適當尺寸篩之共研磨將乾燥成粒研磨。
6. 添加潤滑劑、硬脂酸鎂且混合。
7. 摻合物現在準備用於壓縮。

速釋層之製造操作說明：

將 DC90 對乙醯胺基酚、市售可得之摻合物(對乙醯胺基酚為 90%重量/重量)使用於該速釋層中，且將該錠劑於適當尺寸之雙層旋轉壓錠機上壓製。

列舉於上實例 5 中之調配物的生物相關溶解態樣係顯示於圖 1b 中。經確認此等調配物係在本發明之範圍外。其等係提供作為 IVMS 調配物選擇及預測方法之原理的證明。

實例 6

於該實例中，二種不同的雙層緩釋乙醯胺基酚錠劑係使用下列之組成份製備：

實例- 6

號碼	組成份	6A	6B
A	緩釋層(SR層)	每錠劑毫克	
1	細對乙醯胺基酚	800.0	900.0
2	海普羅美素(HPMC) 2208 4000 cP	32.0	36.0
3	波維酮 K25	20.0	22.5
4	細預凝膠澱粉	10.0	11.3
5	海普羅美素(HPMC) 2910 15 cP	16.0	18
6	硬脂酸鎂	3.0	3.4
B	速釋層(IR層)		

7	對乙醯胺基酚(DC90)	222.4	111.2
雙層錠劑			
A	緩釋層(SR層)	881.0	991.1
B	速釋層(IR層)	222.4	111.2
	最終錠劑重量(毫克)	1103.4	1102.3

緩釋層之製造操作說明：

1. 對乙醯胺基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 及預凝膠澱粉於對剪力製粒機中混合。
2. 於混合時添加純水。
3. 繼續混合直到適當成粒終點達到。
4. 該成粒乾燥至目標% LOD。
5. 使用配置適當尺寸篩之共研磨將乾燥成粒研磨。
6. 添加潤滑劑、硬脂酸鎂且混合。
7. 摻合物現在準備用於壓縮。

速釋層之製造操作說明：

1. DC90 對乙醯胺基酚係用作為速釋層。

列舉於上實例 6 中之調配物的生物相關溶解態樣係顯示於圖 1b 中。

實例 7

本發明為延長釋放對乙醯胺基酚錠劑，其中，該溶解速率係藉海普羅美素組份來控制。目前可得之 HPMC 的供應商為新悅(Shin-Etsu)公司，其經認定具有 90SH-4000SR 等級具有平均黏度 4000cps 者。為了確定 HPMC 控制溶解及壓實性能之重要參數，將來自於二個供應商之四種不同等級的 HPMCs— 90SH-4000

& 90SH-4000SR (新悅化學公司)及 K4M & K4MCR (可樂康公司)進行評估。所有的四種等級皆具有相同的 HPMC 黏度範圍 3600-5200cps，如於 USP 中所指定者。於相同之供應商中，該二種等級之主要差別在於粒子大小具有 SR 及 CR 等級，由於其等之粒子大小分佈小且窄，通常為用於控制釋放調配物之較佳者。此外，許多 K4M 及 K4MCR 於黏度指定範圍之較高終點時，亦用於測定黏度於溶解作用上之效應。

石川圖表係用於確認該 HPMC 可潛在地影響溶解及壓縮之特性。研究此等特性之預-調配物研究已完成。具有各種 HPMC 等級之錠劑係使用實例 2 之調配物及其方法製得。FBRM 態樣及功率曲線二者係於成粒過程中記錄。將錠劑壓縮至相同之目標硬度且記錄壓錠參數。溶解研究係使用本文中所說明之方法於 USP 儀器 II 於 pH 7.4 緩衝液中進行。

所有含各種 HPMCs 所製造之調配物皆達到所需要之溶解規格。然而根據 f_1/f_2 準則，依該 T_g 、黏度及特定表面積而定，於該 HPMC 等級中可注意到差異性，經證實係歸因於 HPMC 之重要品質。具有最高 T_g 及最大表面積之 90SH-4000，與其他等級相較，給予較高之溶解作用。所有的 HPMC 等級/組別，與 90SH-4000SR 等級相較，顯示相似的緊密性及流動特性。

實例 8

IVMS 方法：

體內模式及模擬 (IVMS) 為以生理為基礎之藥物 ADME, PK/PD 模式及模擬工具。IVMS 於實際族群中提供藥物吸收、分佈、代謝及排泄 (ADME) 之平台。IVMS 可有效地引導與聚集新目標調配物之發展及藥物產物包括 OTC 醫藥品之最佳系列延伸。

於本發明之緩釋調配物中，由於該生物溶解方法之發展及調配物之試驗，該溶解數據係連接於 IVMS 作業且根據該 IVMS 模式處理。IVMS 方法及原理係於 2002-2008 公開。使用此等方法及原理意外地發現，用實例 1 之雙層調配物及實例 2 之單層調配物可達到 4 微克/毫升對乙醯胺基酚血漿含量且於必要治療期間持續著。

表 1

預測 (IVMS) 對觀察之治療有效時間 (TET) 值

	單一劑量	臨床研究
調配物候選 (研究開始前所建議的排名)	預計時間 ≥ 4 微克/毫升	觀察時間 ≥ 4 微克/毫升 (M ± SD)
實例 1	8.8	8.1 (6.1 ~ 10.1)
實例 2	8.7	7.3 (6.3 ~ 9.0)
實例 3	8.2	7.5 (5.0 ~ 10.0)
實例 4	N/A	7.1 (3.5 ~ 10.6)

藥物動力 (PK) 之變數：

本文中，實例調配物 1 至 4 之 PK 特性係藉由於半餵食狀態中之單一劑量臨床研究而評估。令人驚奇

地發現實例 1 之調配物給予血漿濃度高於 4 微克/毫升達最長之期間(8.1 小時)。此類似於標準對乙醯胺基酚調配物之二劑量的時間期間(8.3 小時)。實例 1 調配物維持血漿對乙醯胺基酚濃度高於 3 微克/毫升至多第 11 時後之劑量者。該實例 1 調配物亦具有最高平均值之 $AUC_{0-12 \text{ hours}}$ (75.2 微克*小時/毫升)。於實例 1 調配物之 T_{\max} 值(4.5 小時)係該調配物中之最高值者。此令人驚奇，由於所期望的是於中間層部份含有 100 毫克 APAP 之雙層錠劑比實例 3 之不含速釋對乙醯胺基酚 ($T_{\max}=4.0$ 小時)之單層調配物具有較低的 T_{\max} 。實例 1 之調配物亦證明於 4 種調配物中具有最高之 $T \geq 5$ 微克/毫升，如下所顯示者。於實例 1 之調配物(10.3 小時)時，該 $T \geq 3$ 微克/毫升係與其他 3 種候選者相似。

表 3

血漿對乙醯胺基酚濃度等於或大於 5、4、3 及 2 微克/毫升之時間的摘要統計資料

時間-T (小時)	統計 資料	實例 1 1 克 x 2 於 0 小時	實例 2 1 克 x 2 於 0 小時	實例 3 1 克 x 2 於 0 小時	實例 4 1 克 x 2 於 0 小時	習用 IR 錠劑 (0.5 克 x 2 於 0 及 6 小時)
$T \geq 5$ 微 克/毫升	平均 (小時)	6.3	5.5	5.4	5.2	6.6
	最小 (小時)	4.0	3.0	2.0	1.0	4.5
	Max (小時)	10.0	9.0	11.0	10.0	11.0
	CV (%)	31	32	43	50	26
$T \geq 4$ 微 克/毫升	平均 (小時)	8.1	7.3	7.5	7.1	8.3

	最小 (小時)	5.0	5.0	3.0	3.0	5.5
	最大 (小時)	12.0	10.5	14.0	17.5	12.0
	CV (%)	25	23	34	50	22
T ≥ 3 微 克/毫升	平均(小 時)	10.3	10.3	10.6	10.1	10.1
	最小 (小時)	7.0	7.0	6.0	5.5	7.0
	最大 (小時)	14.0	16.0	17.0	17.5	13.0
	CV (%)	20	25	26	40	18

來自穩定狀態臨床研究之 PK 數據

實例 1 之調配物係於給定實例 1 每日二次 2 克對乙醯胺基酚、1.3 克 8-小時緩釋對乙醯胺基酚調配物、給定普拿疼®長效型一天三次及 1 克習用速釋對乙醯胺基酚調配物、給定普拿疼®一天四次達 3 天之間進行評估以測定於穩定狀態時之生物等效性(給藥之最終 24 小時)。於穩定狀態時，2 克實例 1 調配物(2 克對乙醯胺基酚一天二次)對 8-小時緩釋對乙醯胺基酚調配物、普拿疼®長效型(1.3 克對乙醯胺基酚一天 3 次)二者及習用速釋對乙醯胺基酚調配物、普拿疼®(1 克對乙醯胺基酚一天 4 次)於對乙醯胺基酚 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 AUC_{0-inf} 係生物等效性。該平均時間期間於穩定狀態超過 24 小時期間，其中該血漿對乙醯胺基酚係大於或等於 4 微克/毫升，於實例 1 時係顯著地比該習用速釋調配物、普拿疼®一日給藥 4 次者長(1.5 小

時)。此不但係臨床上相關而且統計上顯著($P=0.0046$)。
來自關鍵 PK 研究(禁食&餵食)對習用速釋調配物之 PK 數據

實例 1 之雙層調配物的 PK 特性係於單一劑量研究中評估，為了測定該調配物於餵食及禁食狀態中之吸收及食物效應特徵。實例 1 之調配物係如單一 2000 毫克對乙醯胺基酚劑量(1000 毫克 x 2 錠劑)給定。該習用速釋調配物普拿疼®係如單一 1000 毫克劑量(500 毫克 x 2 錠劑)給定。實例 1 調配物之 2000 毫克於禁食及餵食狀態二者中被充分吸收，與習用速釋調配物、普拿疼®相較，具有 90%以上之相對生物可利用性。由實例 1 調配物之 2000 毫克中於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間係標準普拿疼®之一劑量(1000 毫克)者之接近雙倍。令人驚奇地，藉著提高 2000 毫克實例 1 調配物之 C_{max} 且降低普拿疼®之 C_{max} ，於對乙醯胺基酚之最大曝露上食物具有顯著的效應。於普拿疼®時，食物導致對乙醯胺基酚吸收(AUC_{0-inf})之總程度明顯降低，但於該實例 1 調配物時具有較小的影響。

藥效

對於對乙醯胺基酚，沒有良好建立的 PK-PD 連結。習用對想法建議，為了使對乙醯胺基酚有效，對乙醯胺基酚必需以至少 3 微克/毫升-4 微克/毫升之濃度存在於血液血漿中。一般相信高於至少 3 微克/毫升

之時間，且更重要地高於 4 微克/毫升之時間係臨床上顯著的。高於 5 微克之時間亦可為臨床上顯著的。

因此，本發明之一觀點為，乙醯胺基酚必須以至少 3 微克/毫升之濃度存在於血液中之時間，如達約 10 小時時窗。本發明之其他觀點為，乙醯胺基酚必須以至少 4 微克/毫升之濃度存在於血液中之時間，如達約 8 小時時窗。本發明之其他觀點為，當以 2 克對乙醯胺基酚每日二次給藥時，且與習用速釋調配物當採用 1 克劑量每日四次相較，乙醯胺基酚必須以至少 5 微克/毫升之濃度存在於血液中之時間，如達約 6 小時時窗。

本發明之另一個觀點為該血漿 C_{max} 值係藉本發明之調配物而獲得。即使本發明之調配物以高於其他習用調配物劑量之乙醯胺基酚(2000 毫克)給定，該 C_{max} 於禁食狀態中比習用速釋調配物以一半數量(1000 毫克)給藥者低。由於 C_{max} 較低的結果，與習用速釋調配物相較，沒有期望觀察到本發明調配物額外之負面效應。

調配物應於或高於想要之血漿含量的最小時間亦為本發明之觀點。如表 3 中所示者，本發明之一個觀點為至少 5 微克/毫升之平均血漿濃度，其應維持達至少約 6 小時；或至少 4 微克/毫升之平均血漿濃度應維持達至少約 8.0 小時；或至少約 3 微克/毫升之平均血漿濃度達至少約 10 小時。該平均血漿濃度應維持此等

時間期間比標準速釋調配物久。

於本發明之另一個具體例中，該對乙醯胺基酚之吸收程度應與習用速釋對乙醯胺基酚者相等。亦想要的是對乙醯胺基酚之治療上活性藥物血漿濃度應迅速藉由該對乙醯胺基酚之速釋相來達到。

本發明之另一個觀點為於 APAP 血漿含量中之下降斜率。於重複劑量臨床研究中，本發明調配物之消去速率常數(K_{el})為 25%，其比習用速釋調配物者低。此係與對乙醯胺基酚由該調配物錠劑中較慢之控制釋放有關，如那些藉由實例 1 所示範者，如與習用速釋調配物相較。亦發現實例 1 錠劑及 8-小時緩釋調配物錠劑、普拿疼®長效型者之消去速率常數可相比較(分別為 0.26 小時^{-1} 及 0.27 小時^{-1})。

生物相關溶解方法之發展係反映體內藥物之釋放或吸收。各種市售可得緩釋產物之溶解作用係於不同的溶解介質，於不同的 pH 及每分鐘不同的旋轉速度中評估。該數據係經相同調配物之已知體內數據校正。最好的校正係用 USP 儀器 II 於 900 毫升 40mM 磷酸鹽緩衝液中，於 pH 7.4 及以 75 RPM 所獲得者。該液體係使用於所有的試驗調配物。

使用生物相關溶解模式例如本文中所說明者，圖 1a & 1b 顯示該實例調配物及市售可得速釋對乙醯胺基酚調配物、普普拿®，及 8 小時緩釋調配物、普普拿®長效型之溶解特性。

圖 5 係顯示各種實例調配物之治療效應時間 (TET)。

如上說明被認為只是較佳之具體例而已。精於此方面技藝中之人士及那些製造或使用本發明者想到而修正本發明因此，應瞭解於圖式及如上說明中所顯示之具體例僅係為了闡明的目的且並非意欲用來限制藉由下列之申請專利範圍，如根據專利法原理，包括相等內容學說所詮釋者，所定義之本發明的範圍。

參考文獻

1. J. T. 迪比洛、R.L. 塔歐柏、G.C. 葉氏等，藥物療法：病理生理機轉，7e。
2. C. 多樂利，治療藥物，第 1 卷；第二版，邱吉爾利維史東出版公司 (Churchill Livingstone Publications)：1999，第 A19-21 頁。
3. M, 賀桑、J.W. 艾爾雷斯，於含有乙醯胺基酚作為模式藥物之控制釋放小球設計中的藥物動力及藥效，製藥科學期刊 (J Pharm Sci) 1992；81：444-448。
4. D. J. 劉氏等，模擬/預測體內吸收態樣。AAPS 研討會於電腦上模擬及其於藥物發展研究中之角色。2002。
5. D. J. 劉氏等，藉由原位胃腸灌注研究剖析藥物吸收及代謝作用以預測口服藥物之體內表現。美國製藥科學家協會 2008 年會 (American

Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting, 2008)。

6. D. J. 劉氏等，G. 大維斯等。發展新穎口服藥物調配物之新 IVMS 方法，美國製藥科學家協會 (AAPS) 2010 年會。
7. J. C. 奈爾森、P. 柏杰林、L. 亞倫德特-奈爾森。對乙醯胺基酚於緩釋中之低鎮痛效果與普通錠劑於雷射所誘發之疼痛上之比較。Br J Clin Pharmacol 1991; 31: 267-270.

【圖式簡單說明】

圖 1a 顯示實例 1 產物、習用速釋對乙醯胺基酚調配物，及 8 小時緩釋調配物、普拿疼長效型®之生物相關溶解態樣。

圖 1b 顯示實例 2 至 6b 之生物相關溶解態樣。

圖 2a 顯示實例 1 產物之 2 克劑量，及習用速釋對乙醯胺基酚調配物之 1 克劑量，於禁食狀態中之單一劑量藥物動力態樣。

圖 2b 顯示實例 1 產物之 2 克劑量，及習用速釋對乙醯胺基酚調配物之 1 克劑量，於餵食狀態中之單一劑量藥物動力態樣。

圖 3a 顯示實例 1 產物之 2 克劑量及 8 小時延長釋放調配物之 1.3 克劑量、普拿疼長效型®，於禁食狀態中之單一劑量藥物動力態樣。

圖 3b 顯示實例 1 產物之 2 克劑量，及 8 小時延長釋放調配物之 1.3 克劑量、普拿疼長效型®，於餵食狀態中之單一劑量藥物動力態樣。

圖 4 顯示實例 1 之 2 克劑量於每 12 小時給定，且習用速釋對乙醯胺基酚調配物之 1 克劑量於每 6 小時給定，及 8 小時延長釋放調配物之 1.3 克劑量、普拿疼長效型®於每 8 小時給定(*根據超過 6 小時之結腸中的低吸收)於 24 小時期間之多重劑量(穩定狀態)藥物動力態樣。

圖 5 顯示實例 1 至 6 根據 IVMS 之預期治療效應倍數。TET 為由當醫藥品開始作用且變成有效，到該醫藥品效應消失之時間的時間。

圖 6 顯示實例 2、實例 3 及實例 4 之產物於半餵食狀態中之單一劑量藥物動力態樣。

七、申請專利範圍：

1. 一種用於口腔給藥之緩釋調配物，其包含存在於對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相中之約 2000 毫克對乙醯胺基酚(paracetamol)，其提供於人類中給藥後提供對乙醯胺基酚之治療血漿含量，該血漿含量於禁食及餵食狀態二者中之單一劑量藥物動力特徵具有最小時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 8 小時。
2. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其中該血漿含量具有最小時間高於至少 3 微克/毫升之平均達約 10 小時。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項中任一項之緩釋調配物，其中該血漿含量具有最小時間高於至少 5 微克/毫升之平均達約 6 小時。
4. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其中於 2000 毫克緩釋對乙醯胺基酚之單一劑量時，血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為對乙醯胺基酚之速釋 1000 毫克劑量者之約兩倍。
5. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其中於 2000 毫克緩釋對乙醯胺基酚之單一劑量時，血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約 8.0-8.6 小時，且於對乙醯胺基酚速釋 1000 毫克劑量之單一劑量時，血漿對乙醯胺

基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約4.0-4.2小時。

6. 如申請專利範圍第1項所請求之緩釋調配物，其中於2000毫克緩釋對乙醯胺基酚之單一劑量時，血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間比對乙醯胺基酚之延長釋放1300毫克劑量者多36至46%。
7. 如申請專利範圍第1或6項之緩釋調配物，其中於2000毫克緩釋對乙醯胺基酚之單一劑量時，血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約8.0-8.6小時，且於對乙醯胺基酚之延長釋放1300毫克劑量之單一劑量時，血漿對乙醯胺基酚濃度於治療含量或高於治療含量(≥ 4 微克/毫升)之時間期間為約5.9-6.2小時。
8. 如申請專利範圍第1或2項之緩釋調配物，其中於給藥2000毫克劑量後，該調配物提供對乙醯胺基酚之最大血漿濃度(T_{max})自約3小時至約6.5小時之中等時間。
9. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其於對乙醯胺基酚之平均血漿濃度/時間曲線之高度或高於50%者提供自約7小時至約9小時之寬度(時間期間)。
10. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其於給藥2000毫克緩釋對乙醯胺基酚之單一劑量

後於約 12 小時提供對乙醯胺基酚之最大平均血漿濃度(C_{max})超過對乙醯胺基酚之最小平均血漿含量濃度(C_{min})者約 3 至約 4 倍。

11. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其提供對乙醯胺基酚之平均血漿濃度(C_{max})自約 6.3 微克/毫升至約 17.1 微克/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之單一 2000 毫克劑量計。
12. 如申請專利範圍第 11 項之緩釋調配物，其提供對乙醯胺基酚之平均血漿濃度(C_{max})自約 8.9 微克/毫升至約 12.5 微克/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之 2000 毫克單一劑量計。
13. 如申請專利範圍第 11 項之緩釋調配物，其提供對乙醯胺基酚之平均血漿濃度(C_{max})自約 9 微克/毫升至約 13 微克/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之 2000 毫克單一劑量計(於穩定狀態)。
14. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其提供由給藥每日四次 1000 毫克速釋參考標準物所提供之平均 $AUC_{(0-24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ 之至少 80% 至約 125% 的平均 $AUC_{(0--24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ ，其中該參考標準物之每日劑量實質上等於緩釋對乙醯胺基酚調配物之每日二次劑量。
15. 如申請專利範圍第 14 項之緩釋調配物，其提供平均 $AUC_{(0--24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ 之至少約 95 % 至約 105% 的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或 $AUC_{(0-\infty)}$ ，其中該參考標準物

之每日 4 次劑量實質上等於緩釋對乙醯胺基酚之每日二次劑量。

16. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其提供由給藥每日四次 1000 毫克速釋參考標準物所提供之平均 $AUC_{(0-6)}$ 之至少 95% 至約 105% 的平均 $AUC_{(0-6)}$ ，其中，該參考標準物之每日劑量實質上等於該緩釋對乙醯胺基酚調配物之每日二次劑量。
17. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其提供由給藥每日四次 1000 毫克速釋參考標準物所提供之平均 $AUC_{(0-6)}$ 之至少 85% 至約 115% 的平均 $AUC_{(0-6)}$ ，其中，該參考標準物之每日劑量實質上等於該緩釋對乙醯胺基酚調配物之每日二次劑量 (於餵食狀態中)。
18. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其中，於餵食狀態中，該 K_{el} 為約 0.09 至約 0.17 小時⁻¹。
19. 如申請專利範圍第 18 項之緩釋調配物，其中，於餵食狀態中，該 K_{el} 為約 0.13 小時⁻¹。
20. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其中，於禁食狀態中，該 K_{el} 為約 0.05 至約 0.13 小時⁻¹。
21. 如申請專利範圍第 20 項之緩釋調配物，其中，於禁食狀態中，該 K_{el} 為約 0.09 小時⁻¹。

22. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其中，於禁食及餵食狀態中，該調配物具有下列之單一劑量藥物動力特徵：
- a) 平均 $AUC(0-\infty)$ 為約 85 微克*小時/毫升至約 120 微克*小時/毫升；且
 - b) 於禁食狀態中， K_{el} 為約 0.5 至約 0.13 小時⁻¹ 或於餵食狀態中， K_{el} 為約 0.09 至約 0.17 小時⁻¹；且
 - c) 給藥對乙醯胺基酚 2000 毫克之量，與 1000 毫克劑量速釋對乙醯胺基酚比較，或與 1330 毫克劑量對乙醯胺基酚之 8-小時長效調配物比較。
23. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其提供於禁食狀態中平均 $AUC(0-\infty)$ 自約 95 至約 115 微克*小時/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之 2000 毫克劑量計。
24. 如申請專利範圍第 23 項之緩釋調配物，其提供於禁食狀態中平均 $AUC(0-\infty)$ 自約 100 至 110 微克*小時/毫升，以給藥對乙醯胺基酚之 2000 毫克劑量計。
25. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其中該緩釋調配物為具有緩釋相於一層中及速釋相於另一層中之雙層錠劑。
26. 如申請專利範圍第 25 項之緩釋調配物，其中該緩釋相包含羥基丙基甲基纖維素之基質形成的聚合

物而提供對乙醯胺基酚之緩釋。

27. 如申請專利範圍第 26 項之緩釋調配物，其中該羥基丙基甲基纖維素包含高黏度海普羅美素 (hypromellose) 及低黏度海普羅美素。
28. 如申請專利範圍第 27 項之緩釋調配物，其中該高黏度羥基丙基甲基纖維素具有約 3500 至約 6000 厘泊之黏度。
29. 如申請專利範圍第 25 至 28 項之緩釋調配物，其中該高黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 3% 至約 7% 以重量計之數量存在。
30. 如申請專利範圍第 27 至 29 項所請求之緩釋調配物，其中該高黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 4% 至約 6% 以重量計之量存在。
31. 如申請專利範圍第 27 項之緩釋調配物，其中該低黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 0.5% 至約 3% 以重量計之量存在。
32. 如申請專利範圍第 31 項之緩釋調配物，其中該低黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 1% 至約 2% 以重量計之量存在。
33. 如申請專利範圍第 25 至 32 項中任一項之緩釋調配物，其中該緩釋相包含改質澱粉，其係以約 0.5% 至約 3% 重量/重量之量存在。
34. 如申請專利範圍第 33 項之緩釋調配物，其中該改質澱粉為預膠凝澱粉。

35. 如申請專利範圍第 27 項之緩釋調配物，其中該羥基丙基甲基纖維素包含高黏度海普羅美素及低黏度海普羅美素，其係以緩釋組份總量之約 3% 至約 10% 以重量計之量存在。
36. 如申請專利範圍第 25 至 35 項中任一項之緩釋調配物，其中對乙醯胺基酚於該緩釋相對該速釋相中之比率為約 80：20。
37. 如申請專利範圍第 36 項之緩釋調配物，其中對乙醯胺基酚於該緩釋相對該速釋相中之比率為約 90：10。
38. 如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之緩釋調配物，其中該緩釋調配物為具有緩釋相及速釋相於一層中之單塊錠劑。
39. 如申請專利範圍第 38 項之緩釋調配物，其中該緩釋相包含羥基丙基甲基纖維素之基質形成的聚合物而提供對乙醯胺基酚之緩釋。
40. 如申請專利範圍第 39 項之緩釋調配物，其中該羥基丙基甲基纖維素包含高黏度海普羅美素及低黏度海普羅美素。
41. 如申請專利範圍第 40 項之緩釋調配物，其中該高黏度羥基丙基甲基纖維素具有約 3500 至約 6000 厘泊之黏度。
42. 如申請專利範圍第 40 或 41 項之緩釋調配物，其中該高黏度海普羅美素係以該緩釋調配物重量之

自約 0.5%至約 4%以重量計之量存在。

43. 如申請專利範圍第 40 項之緩釋調配物，其中高黏度海普羅美素對低黏度海普羅美素之比率係以約 2：1 比率存在。
44. 如申請專利範圍第 40 至 43 項中任一項之緩釋調配物，其中該低黏度海普羅美素係以該緩釋調配物重量之自約 0.5 至約 3%以重量計之量存在。
45. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其中該調配物係以二個錠劑，任意地每日二次給藥至該人類。
46. 如申請專利範圍第 45 項之緩釋調配物，其中該對乙醯胺基酚之血漿含量具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 16 小時(於穩定狀態之 24 小時期間)。
47. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其於不同時間點具有下列之溶解釋放範圍的試管內生物溶解態樣(如藉由 USP II 型儀器，旋轉槳，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：
 - 2 至 15%於 15 分鐘釋放；
 - 4 至 22%於 30 分鐘釋放；
 - 10 至 40%於 60 分鐘釋放；
 - 22 至 62%於 180 分鐘釋放；
 - 50 至 88%於 360 分鐘釋放；

- >90%於 720 分鐘後釋放。
48. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之緩釋調配物，其於不同時間點具有該溶解釋放範圍之試管內溶解態樣(如藉由 USP II 型儀器，旋轉槳，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：
- 10 至 30%於 30 分鐘後釋放；
 - 20 至 40%於 90 分鐘後釋放；
 - 35 至 55%於 180 分鐘後釋放；且
 - >80%於 600 分鐘後釋放。
49. 如申請專利範圍第 1-25 或 39-45 項中任一項之緩釋調配物，其具有(如藉由 USP II 型儀器，旋轉槳，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)之試管內溶解態樣：
- 5 至 25 %於 30 分鐘後釋放；
 - 15 至 35 %於 90 分鐘後釋放；
 - 35 至 55 %於 180 分鐘後釋放；且
 - >80%於 600 分鐘後釋放。
50. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其對第二調配物關於 AUC 上係為生物等效者，表示吸收程度與習用速釋對乙醯胺基酚者一樣，或該緩釋調配物於禁食及餵食狀態二者中被充分吸收，與習用速釋調配物及 8 小時長效調配物相

較，具有 90%以上之相對生物可利用性。

51. 如前述申請專利範圍中任一項之緩釋調配物，其於穩定狀態時給藥 2000 毫克劑量後約 12 小時提供對乙醯胺基酚之最大平均血漿濃度(C_{max})為對乙醯胺基酚之最小平均血漿含量濃度(C_{min})之約 5 至約 6 倍。
52. 如申請專利範圍第 1 項之緩釋調配物，其提供該對乙醯胺基酚之平均血漿濃度(C_{max})自約 9 微克/毫升至約 13 微克/毫升，以穩定狀態時給藥對乙醯胺基酚之 2000 毫克單一劑量計。
53. 一種具有對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相之對乙醯胺基酚緩釋調配物，其於人類中口服給藥重複劑量後(穩定狀態)於禁食及餵食狀態中具有下列之藥物動力特徵：
 - 對乙醯胺基酚之血漿含量具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 16 (於穩定狀態之 24 小時期間)；
 - 其中，於本發明調配物之穩定狀態時(當給藥每日二次時)， $AUC(0-\infty)$ 為約 173-175 微克*小時/毫升；且
 - 其中，本發明調配物對 8 小時緩釋調配物，及本發明調配物對習用速釋調配物之比率的 90% 信賴區間，於所有三種 PK 參數(AUC_{0-t} 、

AUC_{0-∞}，及 C_{max})全部位於生物等效性界限內 (0.8，1.25)；且

• 給藥乙醯胺基酚之量為 2000 毫克每日二次達三天，與速釋對乙醯胺基酚之 1000 毫克每日四次達三天及 8 小時對乙醯胺基酚之 1330 毫克每日三次達三天相較。

54. 如申請專利範圍第 53 項之緩釋調配物，其中對乙醯胺基酚之血漿含量具有最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 17 (於穩定狀態之 24 小時期間)。
55. 如申請專利範圍第 53 項之緩釋調配物，其中該 K_{el} 為約 0.26 小時⁻¹。
56. 如申請專利範圍第 53 項之緩釋調配物，其中該波動指數 FI 為約 1.4。
57. 如申請專利範圍第 53 項之緩釋調配物，其中該 AUC(0-∞)為約 173 微克*小時/毫升。
58. 一種如申請專利範圍第 1-57 項中任一項之緩釋調配物於製造用於需要其之人類中治療或鎮痛疼痛之醫藥品的用途。
59. 一種緩釋調配物於製造用於需要其之人類中鎮痛或治療疼痛之醫藥品的用途，該緩釋調配物包含存在於對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相中之約 2000 毫克對乙醯胺基酚，其於給藥後於人類中提供對乙醯胺基酚之治療血漿含量，該血

漿含量於禁食及餵食狀態二者中之單一劑量藥物動力特徵具有最小延續時間高於至少 3 微克/毫升之平均達約 10 小時，及最小延續時間高於至少 4 微克/毫升之平均達約 8 小時。

60. 一種緩釋調配物於製造用於需要其之人類中鎮痛或治療疼痛之醫藥品的用途，該緩釋調配物包含存在於對乙醯胺基酚緩釋相及對乙醯胺基酚速釋相中之約 2000 毫克對乙醯胺基酚，其中該劑量型式於不同時間點具有下列之溶解釋放範圍的試管內生物溶解態樣(如藉由 USP II 型儀器，旋轉槳，含有 900 毫升磷酸鹽緩衝液於 pH 7.4，37 °C，旋轉速率設定於 75rpm 所測定者)：

- 2 至 15%於 15 分鐘釋放；
- 4 至 22%於 30 分鐘釋放；
- 10 至 40%於 60 分鐘釋放；
- 22 至 62%於 180 分鐘釋放；
- 50 至 88%於 360 分鐘釋放；
- >90%於 720 分鐘後釋放，且

其中該調配物提供治療上有效之血漿濃度超過 12 小時期間來治療鎮痛或疼痛。

61. 如申請專利範圍第 59 及 60 項之用途，其中，該緩釋調配物為具有緩釋相於一層中及速釋相於另一層中之雙層錠劑。
62. 如申請專利範圍第 61 項之用途，其中該緩釋相包

含羥基丙基甲基纖維素之基質形成的聚合物而提供對乙醯胺基酚之緩釋。

63. 如申請專利範圍第 62 項之用途，其中該羥基丙基甲基纖維素包含高黏度海普羅美素及低黏度海普羅美素。
64. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中該高黏度羥基丙基甲基纖維素具有約 3500 至約 6000 厘泊之黏度。
65. 如申請專利範圍第 63 或 64 項中任一項之用途，其中該高黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 3 至約 7%以重量計之量存在。
66. 如申請專利範圍第 65 項之用途，其中該高黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 4 至約 6%以重量計之量存在。
67. 如申請專利範圍第 63 項所請求之用途，其中該低黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 0.5 至約 3%以重量計之數量存在。
68. 如申請專利範圍第 67 項之用途，其中該低黏度海普羅美素係以該緩釋相之自約 1 至約 2%以重量計之量存在。
69. 如申請專利範圍第 59 至 68 項中任一項之用途，其中該緩釋相包含改質澱粉，其係以約 0.5 %至約 3 %重量/重量之量存在。
70. 如申請專利範圍第 69 項之用途，其中該改質澱粉

為預膠凝澱粉。

71. 如申請專利範圍第 63 項之用途，其中該羥基丙基甲基纖維素包含高黏度海普羅美素及低黏度海普羅美素，其係以緩釋組份總數量之約 3% 至約 10% 以重量計之量存在。
72. 如申請專利範圍第 59 至 71 項中任一項之用途，其中於緩釋相對速釋相中之對乙醯胺基酚的比率為約 80：20。
73. 如申請專利範圍第 72 項之用途，其中於緩釋相對速釋相中之對乙醯胺基酚的比率為約 90：10。
74. 如申請專利範圍第 59 項中任一項之用途，其中該緩釋調配物為具有緩釋相及速釋相於一層中之單塊錠劑。
75. 如申請專利範圍第 74 項之用途，其中該緩釋相包含羥基丙基甲基纖維素之基質形成的聚合物而提供對乙醯胺基酚之緩釋。
76. 如申請專利範圍第 75 項之用途，其中該羥基丙基甲基纖維素包含高黏度海普羅美素及低黏度海普羅美素。
77. 如申請專利範圍第 76 項之用途，其中該高黏度羥基丙基甲基纖維素具有約 3500 至約 6000 厘泊之黏度。
78. 如申請專利範圍第 76 或 77 項之用途，其中該高黏度海普羅美素係以該緩釋調配物重量之自約

0.5 至約 4%以重量計之量存在。

79. 如申請專利範圍第 78 項之用途，其中高-黏度海普羅美素對低黏度海普羅美素之比率係以約 2：1 比率呈現。
80. 如申請專利範圍第 78 項中任一項之用途，其中該低黏度海普羅美素係以該緩釋調配物重量之自約 0.5 至約 3%以重量計之量存在。
81. 如申請專利範圍第 59 至 80 項中任一項之用途，其中該調配物係以二個錠劑，任意地每日二次給藥至該人類。

八、圖式：

圖 1a

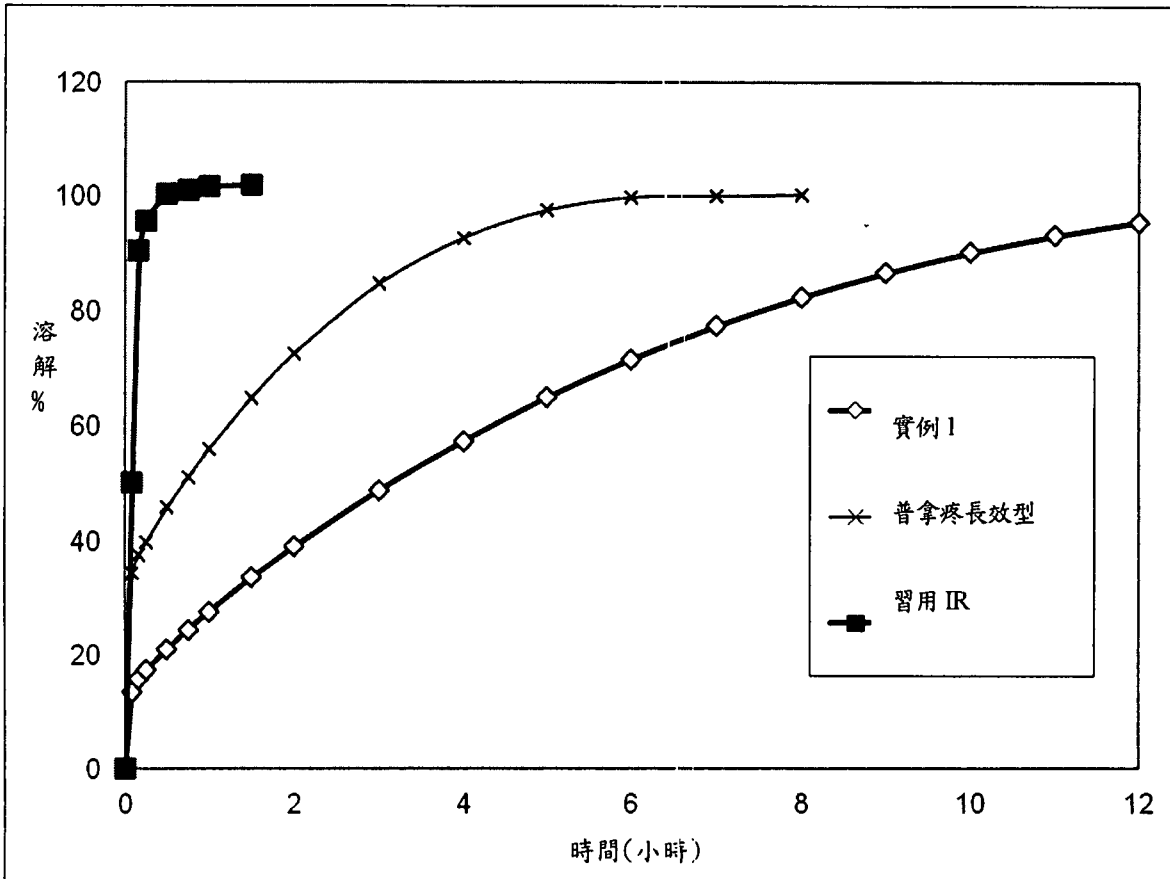


圖 1b

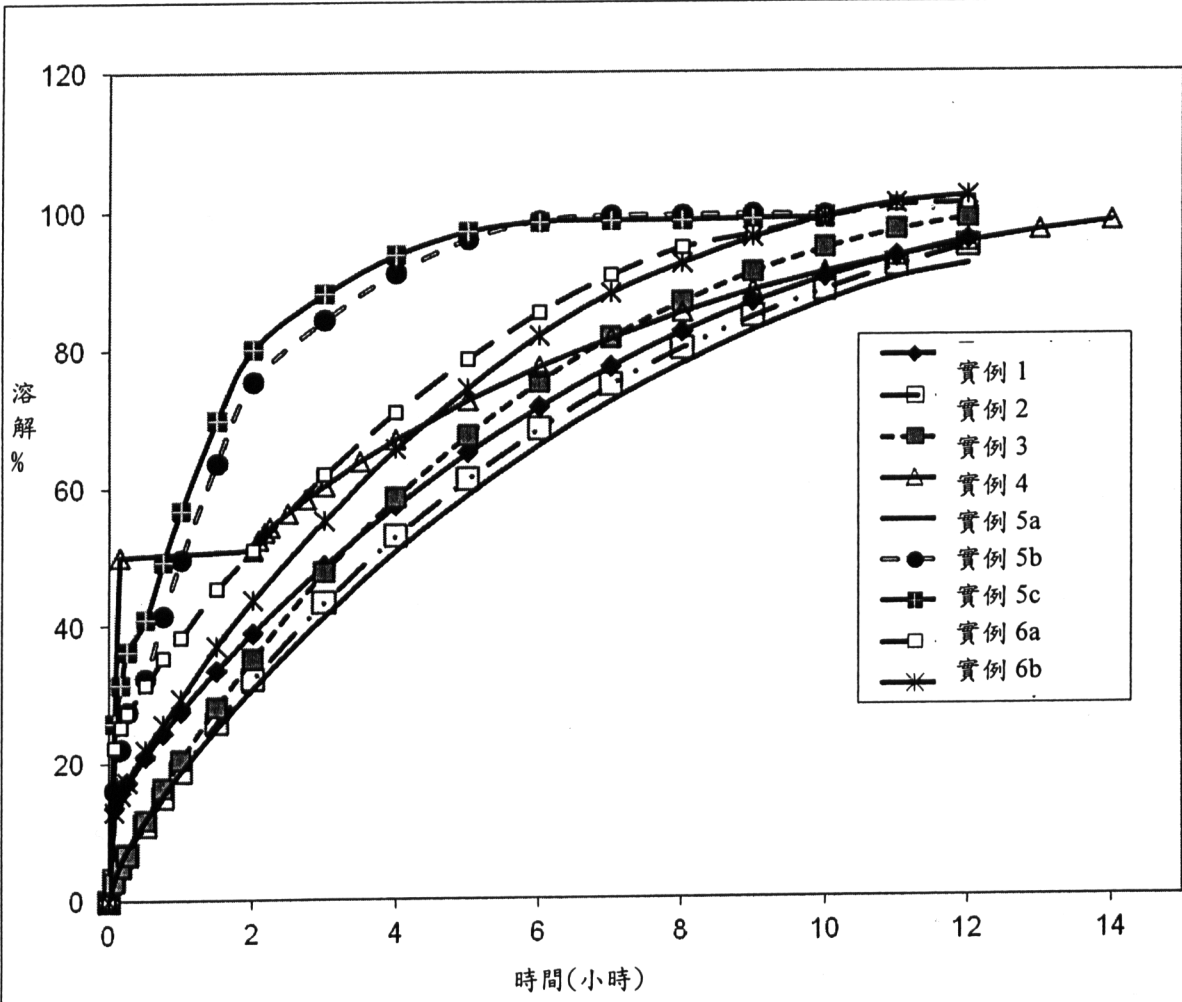


圖 2a

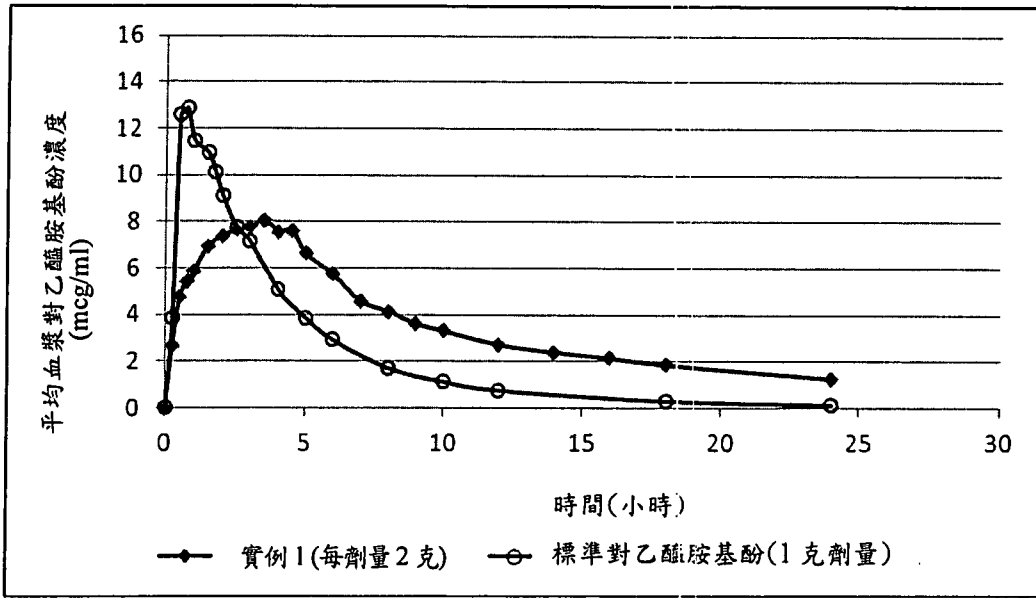


圖 2b

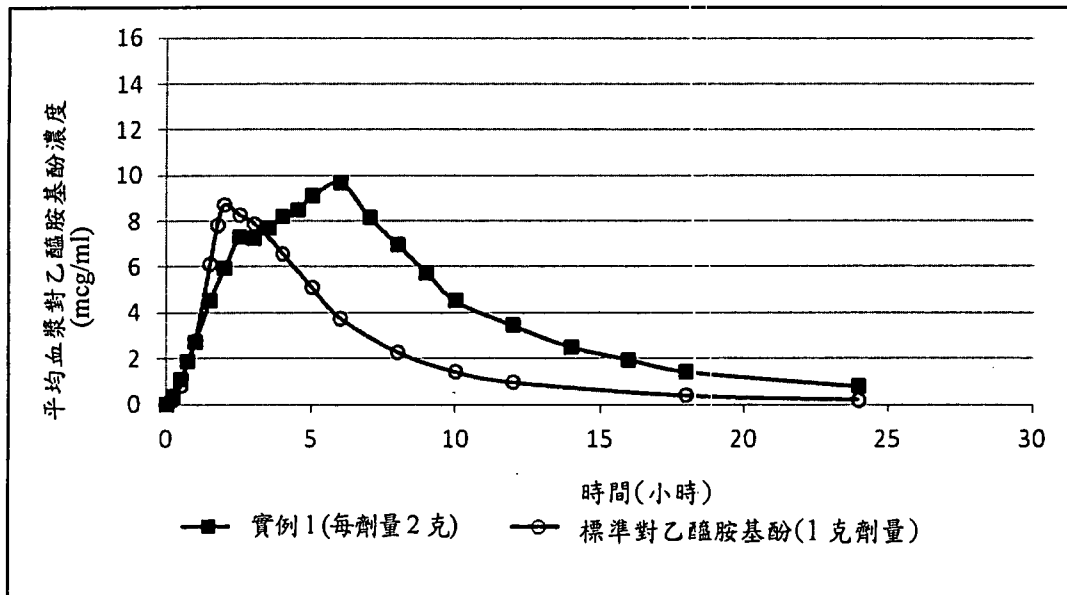


圖 3a

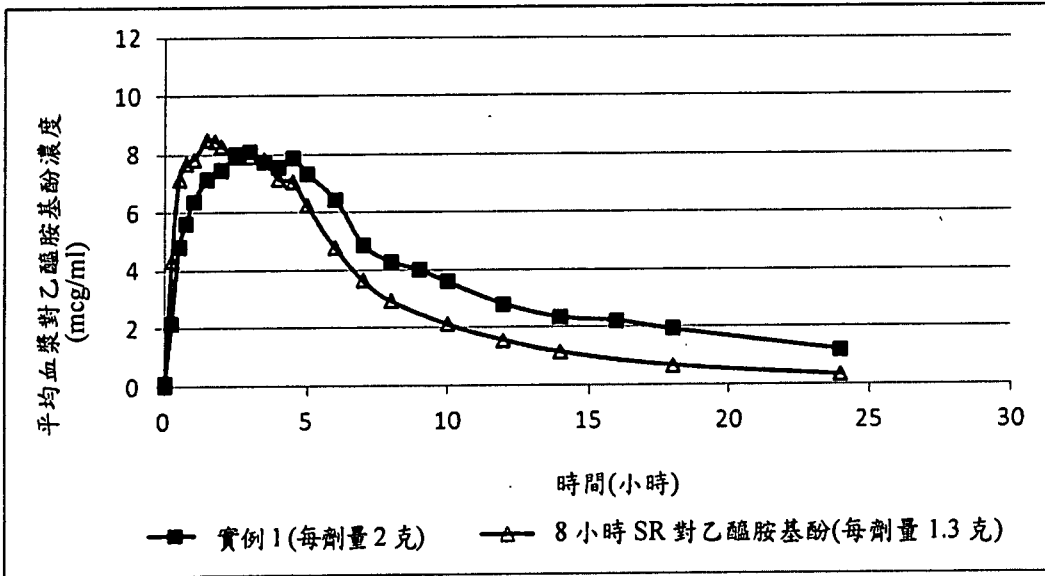


圖 3b

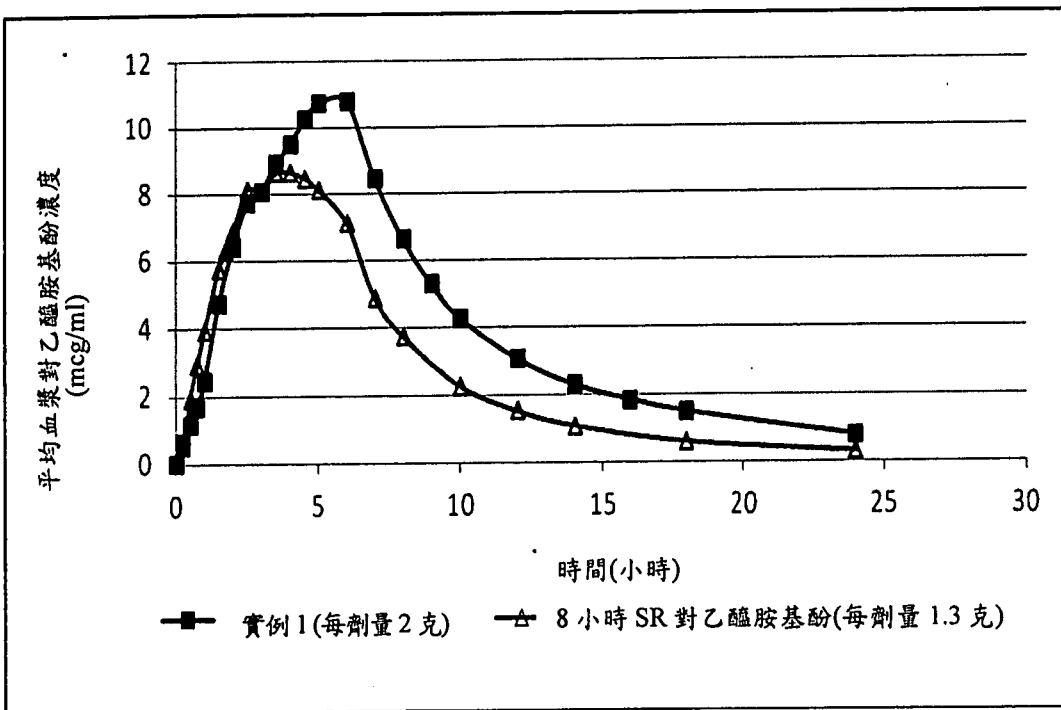


圖 4

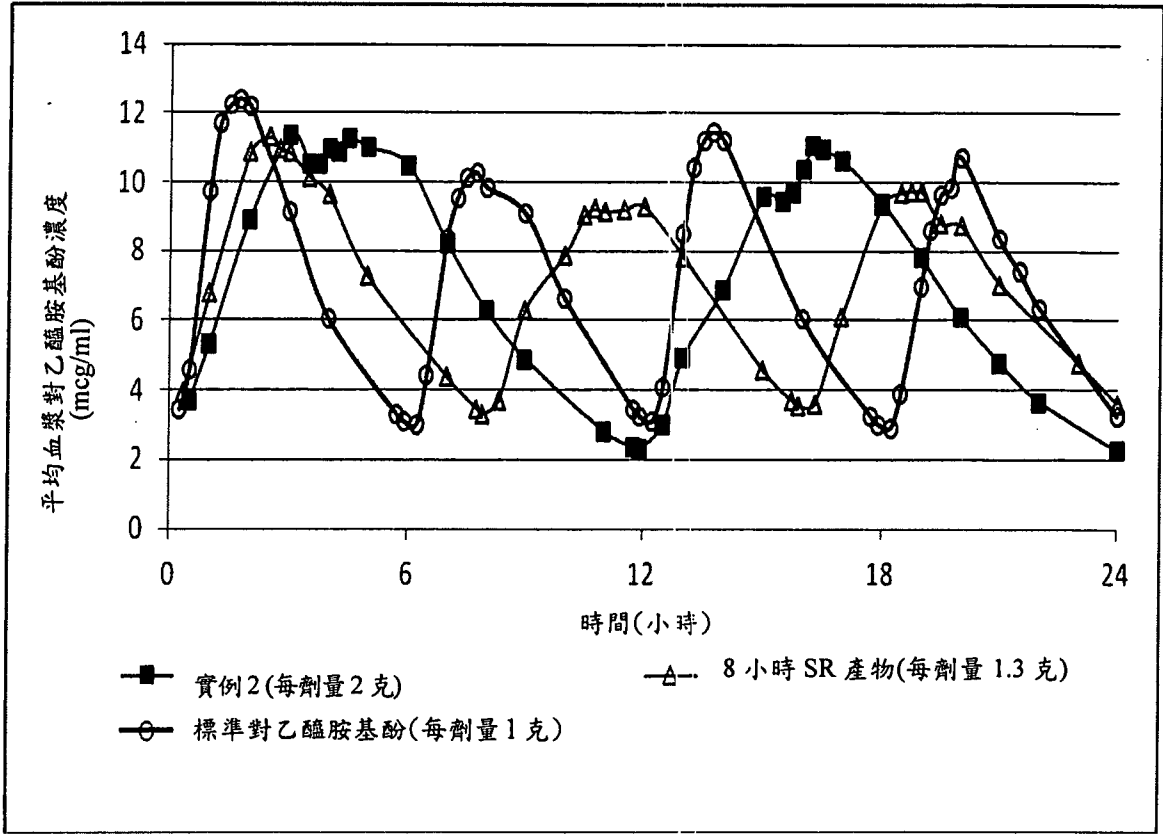


圖 5

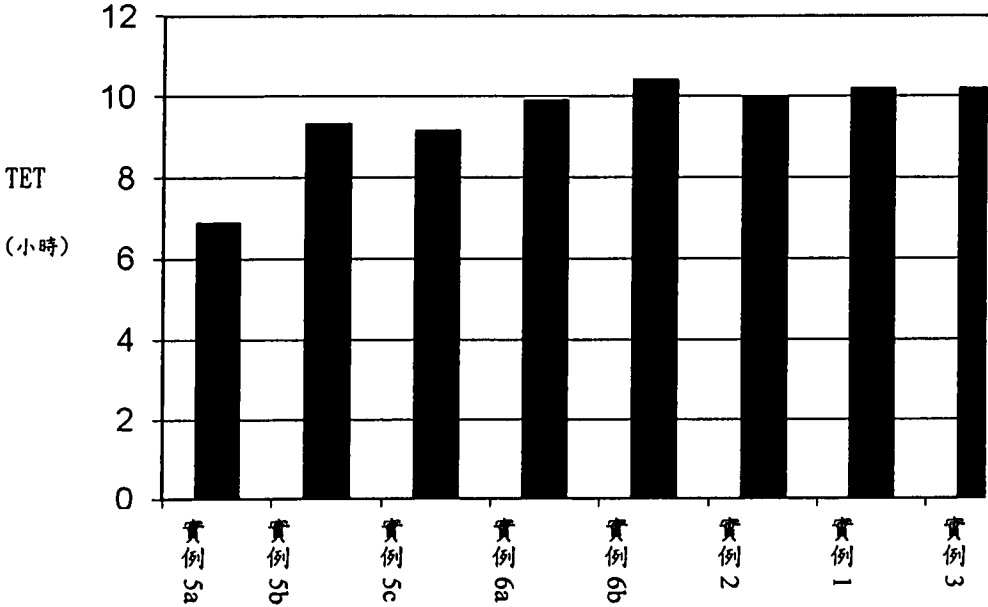


圖 6

