



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103648486 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 19

(21) 申请号 201280033402. 0

A61K 31/167(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 05. 04

(30) 优先权数据

61/483, 320 2011. 05. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/036528 2012. 05. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/154563 EN 2012. 11. 15

(71) 申请人 葛兰素史密斯克莱有限责任公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 C. V. 布安 D. 刘 K. 梅格帕拉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

权利要求书7页 说明书27页 附图5页

(54) 发明名称

缓释对乙酰氨基酚制剂

(57) 摘要

本发明涉及每天两次给药的具有对乙酰氨基酚即释相和对乙酰氨基酚缓释相的对乙酰氨基酚缓释药物组合物,所述组合物具有独特且有利的药动学性质;和仅包括对乙酰氨基酚缓释相的药物组合物,其具有独特且有利的药动学性质。

1. 用于口服给药的缓释制剂,其包含约 2000mg 存在于对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相中的对乙酰氨基酚,给药后在人中提供治疗血浆水平的对乙酰氨基酚,对于空腹和进食状态下的单一剂量药动学特征,所述血浆水平为或大于至少 $4\mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 8 小时。

2. 权利要求 1 的缓释制剂,其中所述血浆水平为至少 $3\mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 10 小时。

3. 权利要求 1 或 2 的缓释制剂,其中所述血浆水平为或大于至少 $5\mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 6 小时。

4. 权利要求 1 的缓释制剂,其中对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,血浆对乙酰氨基酚浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) 的持续时间为单一剂量的 1000mg 即释对乙酰氨基酚的相应持续时间的约两倍。

5. 权利要求 4 的缓释制剂,其中对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,血浆对乙酰氨基酚浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 8.0-8.6 小时;而对于单一剂量的即释 1000mg 剂量的对乙酰氨基酚,血浆对乙酰氨基酚浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 4.0-4.2 小时。

6. 权利要求 1 的缓释制剂,其中对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,血浆对乙酰氨基酚浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) 的持续时间比配制用于每天三次给药的单一剂量的延释 1330mg 剂量的对乙酰氨基酚的相应持续时间长 36 至 46%。

7. 权利要求 6 的缓释制剂,其中对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,血浆对乙酰氨基酚浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 8.0-8.6 小时;而对于单一剂量的延释 1330mg 剂量的对乙酰氨基酚,血浆对乙酰氨基酚浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 5.9-6.2 小时。

8. 权利要求 1 或 2 的缓释制剂,其中所述制剂在给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚后提供对乙酰氨基酚的最大血浆浓度 (T_{max}) 的中值时间为从约 3 小时至约 6.5 小时。

9. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其在给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚后提供为或大于对乙酰氨基酚平均血浆浓度 / 时间曲线高度的 50% 的宽度 (持续时间) 为从约 7 小时至约 9 小时。

10. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}),所述 C_{max} 比在给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚后约 12 小时的对乙酰氨基酚的最小平均血浆浓度 (C_{min}) 大约 3 至约 4 倍。

11. 权利要求 1 的缓释制剂,其基于给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从约 $6.3\mu\text{g/ml}$ 至约 $17.1\mu\text{g/ml}$ 。

12. 权利要求 11 的缓释制剂,其基于给药单一 2000mg 剂量的对乙酰氨基酚,提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从约 $8.9\mu\text{g/ml}$ 至约 $12.5\mu\text{g/ml}$ 。

13. 权利要求 11 的缓释制剂,其基于给药单一 2000mg 剂量的对乙酰氨基酚,提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从约 $8\mu\text{g/ml}$ 至约 $13\mu\text{g/ml}$ 。

14. 权利要求 1 至 3 中任一项的缓释制剂,其提供的平均 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 或平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 为由每天 4 次给药 1000mg 即释参照标准品提供的平均 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 或平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的至少 80% 至约 125%,其中所述参照标准品的日剂量基本上等于缓释对乙酰氨基酚制剂的每天两次的剂

量。

15. 权利要求 14 的缓释制剂,其提供的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为参照标准品提供的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 的至少约 95% 至约 105%,其中所述参照标准品的每天 4 次的剂量基本上等于缓释对乙酰氨基酚的每天两次的剂量。

16. 权利要求 1 至 3 中任一项的缓释制剂,其提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 为由给药 1000mg 剂量的即释参照标准品提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 的至少 95% 至约 105%。

17. 权利要求 1 至 3 中任一项的缓释制剂,其提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 为由给药 1000mg 剂量的即释参照标准品提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 的至少 85% 至约 115%。

18. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其中在进食状态下 K_{e1} 为约 0.09 至约 0.17hr^{-1} 。

19. 权利要求 18 的缓释制剂,其中在进食状态下所述 K_{e1} 为约 0.13hr^{-1} 。

20. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其中在空腹状态下 K_{e1} 为约 0.05 至约 0.13hr^{-1} 。

21. 权利要求 20 的缓释制剂,其中在空腹状态下所述 K_{e1} 为约 0.09hr^{-1} 。

22. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其中所述制剂在空腹和进食状态下具有如下单一剂量药动学特征:

a) 平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为约 $77\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 至约 $133\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (或更多);和

b) 在空腹状态下 K_{e1} 为约 0.5 至约 0.13hr^{-1} 或在进食状态下 K_{e1} 为约 0.09 至约 0.17hr^{-1} ;和

c) 与配制用于每 4-6 小时给药的单一 1000mg 剂量的即释对乙酰氨基酚或配制用于每 8 小时给药的单一 1330mg 剂量的延释对乙酰氨基酚制剂相比,给药对乙酰氨基酚的量为 2000mg。

23. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其基于给药 2000mg 剂量的对乙酰氨基酚在空腹状态下提供的平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为从约 $95\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 至约 $115\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。

24. 权利要求 23 的缓释制剂,其基于给药 2000mg 剂量的对乙酰氨基酚在空腹状态下提供的几何平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为从约 $100\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 至约 $110\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 。

25. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其中所述缓释制剂为在一层中具有缓释相和在另一层中具有即释相的双层片剂。

26. 权利要求 25 的缓释制剂,其中所述缓释相包含羟丙基甲基纤维素的基质形成聚合物以提供对乙酰氨基酚的缓释。

27. 权利要求 26 的缓释制剂,其中所述羟丙基甲基纤维素包括高粘度羟丙甲纤维素和低粘度羟丙甲纤维素。

28. 权利要求 27 的缓释制剂,其中所述高粘度的羟丙基甲基纤维素具有约 3500 至约 6000 厘泊的粘度。

29. 权利要求 25 至 28 中任一项的缓释制剂,其中所述高粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 3 重量% 至约 7 重量% 的量存在。

30. 权利要求 27 至 29 中任一项的缓释制剂,其中所述高粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 4 重量% 至约 6 重量% 的量存在。

31. 权利要求 27 的缓释制剂,其中所述低粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 0.5 重

量%至约3重量%的量存在。

32. 权利要求31的缓释制剂,其中所述低粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约1重量%至约2重量%的量存在。

33. 权利要求25至32中任一项的缓释制剂,其中所述缓释相包含以约0.5%至约3重量%的量存在的改性淀粉。

34. 权利要求33的缓释制剂,其中所述改性淀粉为预凝胶淀粉。

35. 权利要求26或27的缓释制剂,其中所述羟丙基甲基纤维素包含以缓释成分总量的约3重量%至约10重量%的量存在的高粘度羟丙甲纤维素和低粘度羟丙甲纤维素。

36. 权利要求25至35中任一项的缓释制剂,其中缓释相与即释相中的对乙酰氨基酚的比值为约80:20。

37. 权利要求36的缓释制剂,其中缓释相与即释相中的对乙酰氨基酚的比值为约90:10。

38. 权利要求1至25中任一项的缓释制剂,其中所述缓释制剂为在一层中具有缓释相和即释相的单层片剂。

39. 权利要求38的缓释制剂,其中所述缓释相包含羟丙基甲基纤维素的基质形成聚合物以提供对乙酰氨基酚的缓释。

40. 权利要求39的缓释制剂,其中所述羟丙基甲基纤维素包括高粘度羟丙甲纤维素和低粘度羟丙甲纤维素。

41. 权利要求40的缓释制剂,其中所述高粘度羟丙基甲基纤维素具有约3500至约6000厘泊的粘度。

42. 权利要求40或41的缓释制剂,其中所述高粘度羟丙甲纤维素以所述缓释制剂重量的约0.5重量%至约4重量%的量存在。

43. 权利要求40的缓释制剂,其中高粘度羟丙甲纤维素与低粘度羟丙甲纤维素的比值为约2:1。

44. 权利要求40至43中任一项的缓释制剂,其中所述低粘度羟丙甲纤维素以所述缓释制剂重量的约0.5重量%至约3重量%的量存在。

45. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其中所述制剂以两片、任选每天两次的方式向所述人给药。

46. 权利要求45的缓释制剂,其中所述对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 的平均持续时间为约16小时(在稳态下24小时内)。

47. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其在各个时间点具有如下溶出释放范围的体外生物溶出曲线(经USP II型装置,旋转桨,使用900ml pH为7.4的磷酸盐缓冲液,在 37°C 转速75rpm下测定):

- 15分钟释放2至15%;
- 30分钟释放4至22%;
- 60分钟释放10至40%;
- 180分钟释放22至62%;
- 360分钟释放50至88%;
- 720分钟后释放>90%。

48. 权利要求 1 至 38 中任一项的缓释制剂,其在各个时间点具有如下溶出释放范围的体外溶出曲线(经 USP II 型装置,旋转桨,使用 900ml pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液,在 37°C 转速 75rpm 下测定):

- 30 分钟后释放 10 至 30%;
- 90 分钟后释放 20 至 40%;
- 180 分钟后释放 35 至 55%;且
- 600 分钟后释放 >80%。

49. 权利要求 1-25 或 39-45 中任一项的缓释制剂,其具有如下体外溶出曲线(经 USP II 型装置,旋转桨,使用 900ml pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液,在 37°C 转速 75rpm 下测定):

- 30 分钟后释放 5 至 25%;
- 90 分钟后释放 15 至 35%;
- 180 分钟后释放 35 至 55%;且
- 600 分钟后释放 >80%。

50. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其在 AUC 方面生物等效于另一制剂,表示吸收程度与常规即释对乙酰氨基酚相同,或者与常规即释制剂和 8- 小时延释制剂相比,在剂量调整的基础上,所述缓释制剂在空腹和进食状态均被良好地吸收,相对生物利用度超过 90%。

51. 前述权利要求中任一项的缓释制剂,其提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度(C_{max}),所述浓度为稳态下给药 2000mg 剂量对乙酰氨基酚后约 12 小时的对乙酰氨基酚最小平均血浆浓度(C_{min})的约 5 至约 6 倍。

52. 权利要求 1 的缓释制剂,其基于给药重复剂量(稳态)的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度(C_{max})为从约 9 μ g/ml 至约 17 μ g/ml。

53. 一种具有对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,其在空腹和进食状态下口服给药重复剂量(稳态)后在人中具有如下药动学特征:

a) 对乙酰氨基酚的血浆水平在平均为至少 4 μ g/ml 以上的最小持续时间为约 16 小时(在稳态下 24 小时内);

b) 其中本发明的制剂在稳态下平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为约 173 μ g*h/ml(当每天两次给药时);且

c) 其中对于所有三个 PK 参数(AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max}),本发明制剂与 8- 小时延释制剂的比值以及本发明制剂与常规即释制剂的比值的 90% 置信区间均位于生物等效性界限(0.8, 1.25)中;且

d) 与每天四次 1000mg 即释对乙酰氨基酚持续三天和每天三次 1330mg 8 小时对乙酰氨基酚持续三天相比,给药对乙酰氨基酚的量为每天两次 2000mg 持续三天。

54. 权利要求 53 的缓释制剂,其中所述对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少 4 μ g/ml 的平均持续时间为约 17 小时(在稳态下 24 小时内)。

55. 权利要求 53 的缓释制剂,其中所述 K_{e1} 为约 0.26hr⁻¹。

56. 权利要求 53 的缓释制剂,其中所述波动指数 FI 为约 1.4。

57. 一种以两片给药的对乙酰氨基酚缓释制剂,每片具有对乙酰氨基酚缓释相和即释相,其口服给药单一剂量后在人中具有如下特征:

a) 单一剂量后对乙酰氨基酚的血浆水平在平均为至少 $5 \mu\text{g/ml}$ 以上的最小持续时间为约 6 小时；

b) 单一剂量后对乙酰氨基酚的血浆水平在平均为至少 $4 \mu\text{g/ml}$ 以上的最小持续时间为约 8 小时；

c) 单一剂量后对乙酰氨基酚的血浆水平在平均为至少 $3 \mu\text{g/ml}$ 以上的最小持续时间为约 10 小时；

d) 其中所述平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 为约 $85 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至约 $120 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ；

e) 其中所述平均 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 为约 $64 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至约 $124 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ；

f) 其中所述平均 $\text{AUC}_{(0-6)}$ 为约 $38 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至约 $40 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ；且

g) 其中对于所有三个药动学参数 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 、 $\text{AUC}_{(0-t)}$ 和 C_{max} ，所述延释制剂 / 常规即释制剂以及延释制剂 / 8- 小时延释制剂的比值的 90% 置信区间均位于生物等效性界限 [0.8, 1.25] 中；且

h) 与即释对乙酰氨基酚的等效量相比，对乙酰氨基酚的给药量为 2000mg。

58. 权利要求 57 的缓释制剂，其中所述 K_{e1} 为约 0.5hr^{-1} 至约 0.13hr^{-1} 。

59. 权利要求 57 的缓释制剂，其中所述 T_{max} 为约 3 小时至约 6.5 小时。

60. 权利要求 53 的缓释制剂，其中所述 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 为约 $173 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 。

61. 治疗在有需要的人中痛觉缺失或疼痛的方法，其包括向所述人给药前述权利要求中任一项的缓释制剂。

62. 治疗在有需要的人中痛觉缺失或疼痛的方法，其包括向所述人给药缓释制剂，所述缓释制剂包含约 2000mg 存在于对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相中的对乙酰氨基酚，给药后在 人中提供治疗血浆水平的对乙酰氨基酚，对于在空腹和进食状态下的单一剂量药动学特征，所述血浆水平为或大于至少 $3 \mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 10 小时，且血浆水平为或大于至少 $4 \mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 8 小时。

63. 治疗在有需要的人中痛觉缺失或疼痛的方法，其包括向所述人给药缓释制剂，所述缓释制剂包含约 2000mg 存在于对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相中的对乙酰氨基酚，其中所述剂型在各个时间点具有以下溶出释放范围的体外生物溶出曲线（经 USP II 型装置，旋转浆，使用 900ml pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液，在 37°C 转速 75rpm 下测定）：

- 15 分钟释放 2 至 15%；
- 30 分钟释放 4 至 22%；
- 60 分钟释放 10 至 40%；
- 180 分钟释放 22 至 62%；
- 360 分钟释放 50 至 88%；
- 720 分钟后释放 >90%，且

其中所述制剂在 12 小时内提供治疗有效的血浆浓度以治疗痛觉缺失或疼痛。

64. 权利要求 63 的方法，其中所述缓释制剂为在一层中具有缓释相和在另一层中具有即释相的双层片剂。

65. 权利要求 64 的方法，其中所述缓释相包含羟丙基甲基纤维素的基质形成聚合物以提供对乙酰氨基酚的缓释。

66. 权利要求 65 的方法，其中所述羟丙基甲基纤维素包括高粘度羟丙甲纤维素和低粘

度羟丙甲纤维素。

67. 权利要求 66 的方法,其中所述高粘度羟丙基甲基纤维素具有约 3500 至约 6000 厘泊的粘度。

68. 权利要求 66 至 67 中任一项的方法,其中所述高粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 3 重量%至约 7 重量%的量存在。

69. 权利要求 68 的方法,其中所述高粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 4 重量%至约 6 重量%的量存在。

70. 权利要求 66 的方法,其中所述低粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 0.5 重量%至约 3 重量%的量存在。

71. 权利要求 70 的方法,其中所述低粘度羟丙甲纤维素以所述缓释相的约 1 重量%至约 2 重量%的量存在。

72. 权利要求 64 至 71 中任一项的方法,其中所述缓释相包含以约 0.5%至约 3 重量%的量存在的改性淀粉。

73. 权利要求 72 的方法,其中所述改性淀粉为预凝胶淀粉。

74. 权利要求 66 的方法,其中所述羟丙基甲基纤维素包括以缓释成分总量的约 3 重量%至约 10 重量%的量存在的高粘度羟丙甲纤维素和低粘度羟丙甲纤维素。

75. 权利要求 62 至 74 中任一项的方法,其中所述缓释相与所述即释相中对乙酰氨基酚的比值为约 80:20。

76. 权利要求 75 的方法,其中所述缓释相与所述即释相中对乙酰氨基酚的比值为约 90:10。

77. 权利要求 62 的方法,其中所述缓释制剂为在一层中具有缓释相和即释相的单层片剂。

78. 权利要求 77 的方法,其中所述缓释相包含羟丙基甲基纤维素的基质形成聚合物以提供对乙酰氨基酚的缓释。

79. 权利要求 78 的方法,其中所述羟丙基甲基纤维素包括高粘度羟丙甲纤维素和低粘度羟丙甲纤维素。

80. 权利要求 79 的方法,其中所述高粘度羟丙基甲基纤维素具有约 3500 至约 6000 厘泊的粘度。

81. 权利要求 79 或 80 的方法,其中所述高粘度羟丙甲纤维素以所述缓释制剂重量的约 0.5 重量%至约 4 重量%的量存在。

82. 权利要求 79 的方法,其中高粘度羟丙甲纤维素与低粘度羟丙甲纤维素的比值为约 2:1。

83. 权利要求 79 的方法,其中所述低粘度羟丙甲纤维素以所述缓释制剂重量的约 0.5 重量%至约 3 重量%的量存在。

84. 权利要求 62 至 83 中任一项的方法,其中所述制剂以两片,任选每天两次的方式向所述人给药。

85. 一种缓释制剂,其含有 1000mg 存在于缓释相和即释相中的对乙酰氨基酚,其中所述缓释相与所述即释相中对乙酰氨基酚的比值为约 80-90%比 10-20%,且其中所述缓释相包含至少一种羟丙基甲基纤维素的基质形成聚合物和淀粉,当被人摄入时,所述缓释制剂

使稳态下所达到的对乙酰氨基酚最大血浆浓度 (C_{\max}) 降低至少约 4.5% (相对于对乙酰氨基酚速释制剂), 并且使稳态下所达到的对乙酰氨基酚最大血浆浓度的时间 (T_{\max}) 增加至少约 140% (相对于对乙酰氨基酚速释制剂), 而且对血浆 - 对乙酰氨基酚浓度时间曲线下面积 $AUC_{(0-24)}$ 无显著影响; 稳态下缓释对乙酰氨基酚的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $165 \mu g \cdot h/ml$ (每 12 小时给药 2000mg) 而稳态下 1000mg 即释对乙酰氨基酚的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $168 \mu g \cdot h/ml$ (每 6 小时给药); 且其中所述制剂被重复给药 (稳态)。

缓释对乙酰氨基酚制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及每日两次给药的对乙酰氨基酚缓释药物组合物,其具有对乙酰氨基酚的即释相和缓释相并具有独特且有利的药动学性质。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及含有 N-乙酰基-对氨基苯酚(通用名为对乙酰氨基酚、扑热息痛和 APAP,下文称为对乙酰氨基酚)的药物组合物。具体地,本发明涉及缓释对乙酰氨基酚制剂,其具有有利的药动学特点。

[0004] 对乙酰氨基酚是一种在处方药和非处方药中广泛使用的解热镇痛药,其常与其它生物学活性化合物如各种阿片衍生物合用。

[0005] 据报道,对乙酰氨基酚的消除半衰期的范围为 1.9-2.5 小时。在口服剂量的常规即释片剂之后,对乙酰氨基酚的吸收由具有高生物利用度(80%)且快速达到最大血浆浓度(T_{max} 30-90 分钟)的被动吸收所表征。这些特征决定了 1000mg 对乙酰氨基酚每 4 至 6 小时给药一次的常规给药方案。尽管该方案用于短期治疗急性疼痛是可接受的,但对于长期治疗亚慢性或慢性疼痛却变得不方便。骨关节炎(OA)和肌肉骨骼疾病的患病率在很大程度上与衰老相关。全球可用的数据表明尽管全部疼痛的 25% 为头痛,而关节痛则占全部疼痛的 14%。这个百分比可能会随年龄的增大而相应增加并在大于 60 岁的人群中显著地变成全部疼痛的 55%。

[0006] 在关节痛(通常为慢性病)中,药物依从性是达到最佳效能的基本要素。依从性问题对于有一系列需要药理学治疗的合并症的年老患者尤其重要。对乙酰氨基酚缓释制剂能通过减少服药次数并提供更稳定的血药水平(通过血浆或血清药物浓度测定)来改善患者的生活质量。

[0007] 因为对乙酰氨基酚有效地缓解轻至中度 OA 疼痛同时避免了非甾体抗炎药(NSAID)相关的风险,如胃肠道(GI)、心血管和肾脏的并发症并且具有很少的药物相互作用,其被推荐作为一线治疗药物。即使在非处方剂量,定期使用 NSAID 如布洛芬和阿司匹林也可能产生显著的 GI 不良反应。年老患者也有发生严重 GI 事件的更大危险。

[0008] 当每天三次服用两片时,设计用于每天三次给药(tid)的对乙酰氨基酚产品将含有足够量的对乙酰氨基酚以产生接近于最大日剂量,即每片约 600mg 至 667mg。这种产品在全世界以 Panadol® Extend 销售且描述于 US7,943,170 中。US7,943,170 描述的产品为含有 665mg 对乙酰氨基酚的缓释双层片剂。这些片剂含有 70% 于缓释层中的对乙酰氨基酚和 30% 于即释层中的对乙酰氨基酚。这些片剂中的缓释层由包含羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮的混合物的基质提供。

[0009] EP-A-305051(McNeil, Inc)中描述的产品为含有 650 或 667mg 对乙酰氨基酚的缓释双层片剂。这些片剂含有在即释层和缓释层中的相同量的对乙酰氨基酚。这些片剂中的缓释层由包含羟乙基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮的混合物的基质提供。McNeil, Inc. 在美国以 Tylenol® Extended Relief 销售这种双层片剂。

[0010] Shah 等人在 US5,773,031 中描述的产品为一起压制的片剂的聚合物包衣的对乙

酰氨基酚缓释颗粒和未包衣的对乙酰氨基酚的速释颗粒的混合物。包衣为透水性的,但不溶或非 pH 依赖性的,例如一种水不溶性的,非 pH 依赖的包衣。该专利未描述对乙酰氨基酚的释放速率曲线。

[0011] 还有很多其它关于对乙酰氨基酚缓释制剂的公开,但似乎没有一个解决该活性药物每天两次给药的问题。尽管每天三次给药相较于每 4 小时或每 6 小时给药有显著优点,但优选每天两次给药不仅有利于患者依从性而且能够在更长时间内维持镇痛控制的治疗有效性。已发现每天两次给药达到合适的药动学曲线 (pharmacokinetic profile) 是极为困难的。多年的实验未能在必要的时间内达到所需的浓度水平。

[0012] 因此,本领域仍然需要用于每天两次给药的制剂,例如一种对乙酰氨基酚的 12 小时给药方案,其能够达到并维持治疗有效性长达 12 小时,适宜地在稳态下。

[0013] 附图简述

[0014] 图 1a 显示实施例 1 的产物、常规即释对乙酰氨基酚制剂和 8- 小时延释制剂 Panadol **Extend**® 的生物相关的溶出曲线 (dissolution profile)。

[0015] 图 1b 显示实施例 2 至 6b 的生物相关的溶出曲线。

[0016] 图 2a 显示 2000mg 剂量的实施例 1 的产物和 1000mg 剂量的常规即释对乙酰氨基酚制剂在空腹状态下的单一剂量药动学曲线。

[0017] 图 2b 显示 2000mg 剂量的实施例 1 的产物和 1000mg 剂量的常规即释对乙酰氨基酚制剂在进食状态下的单一剂量药动学曲线。

[0018] 图 3a 显示 2000mg 剂量的实施例 1 的产物和 1330mg 剂量的 8- 小时延释制剂 Panadol **Extend**® 在空腹状态下的单一剂量药动学曲线。

[0019] 图 3b 显示 2000mg 剂量的实施例 1 的产物和 1330mg 剂量的 8- 小时延释制剂 Panadol **Extend**® 在进食状态下的单一剂量药动学曲线。

[0020] 图 4 显示每 12 小时给药 2000mg 剂量的实施例 1 的产物和每 6 小时给药 1000mg 剂量的常规即释对乙酰氨基酚制剂和每 8 小时给药 8- 小时延释制剂 Panadol **Extend**® 的 24 小时内的多剂量 (稳态) 药动学曲线 (* 基于 6 小时以上结肠处的低吸收)。

[0021] 图 5 显示基于 IVMS, 实施例 1 至 6 的预测治疗有效时间。TET 为从药物开始起作用并变得有效的时间至药物作用消失的时间。

[0022] 图 6 显示实施例 2、实施例 3 和实施例 4 产物在半进食状态下的单一剂量药动学曲线。

发明内容

[0023] 本发明涉及用于口服的单位剂量缓释制剂,其在包括对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的缓释制剂中包含约 2000mg 对乙酰氨基酚,其在给药后人中提供治疗性血浆水平的对乙酰氨基酚,对于在空腹和进食状态下的单一剂量药动学特征而言,该血浆水平在约 10 小时的平均持续时间内为或大于至少 $3 \mu\text{g/ml}$ 。

[0024] 在另一实施方案中,本发明涉及用于口服的单位剂量缓释制剂,其在包括对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的缓释制剂中包含约 2000mg 对乙酰氨基酚,其在给药后人中提供治疗性血浆水平的对乙酰氨基酚,对于在空腹和进食状态下的单一剂量药动学特性而言,该血浆水平在约 8 小时的平均持续时间内为或大于至少 $4 \mu\text{g/ml}$ 。

[0025] 在另一实施方案中,本发明涉及用于口服的单位剂量缓释制剂,其在包括对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的缓释制剂中包含约 2000mg 对乙酰氨基酚,其在给药后人中提供治疗性血浆水平的对乙酰氨基酚,对于在空腹和进食状态下的单一剂量药动学特性而言,该血浆水平在约 6 小时的平均持续时间内为或大于至少 $5\mu\text{g/ml}$ 。

[0026] 在本发明的另一实施方案中,本发明的缓释制剂在 AUC 方面生物等效于另一制剂,表示吸收程度与常规即释对乙酰氨基酚相同,或者与常规即释制剂和 8- 小时延释制剂相比,在剂量调整的基础上,该缓释制剂在空腹和进食状态下均被良好地吸收,相对生物利用度超过 90%。

[0027] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗在需要的人中痛觉缺失或疼痛的方法,其包括向所述人给药单位剂量的根据本文所述的实施方案的对乙酰氨基酚缓释制剂。

[0028] 发明详述

[0029] 定义

[0030] 本文所用的术语“PK(药动学)”指的是药物的吸收、分布、代谢和排泄的研究。

[0031] 本文所用的术语“PD(药效学)”指的是药物浓度与药理学应答之间的关系。

[0032] 本文所用的术语“稳态”是指在重复剂量给药制剂后给定药物的血浆浓度曲线基本上无波动。

[0033] 本文所用的术语“剂型”指的是本发明的至少一种单位剂量形式,即各自含有 1000mg 对乙酰氨基酚的一粒药片或一粒胶囊(例如,每单一剂量的对乙酰氨基酚可包含于本文的 2 单位剂型的缓释制剂中用于每天两次给药,每日总摄入量为 4000mg)。

[0034] 本文所用的可替换使用的术语“单一剂量”或“单位剂量”,是指人患者接受单一剂量的药物制剂且该药物血浆浓度尚未达到稳态。对于本发明,单一剂量或单位剂量由两个单位剂型(即,其可包括但不限于片剂、胶囊剂等)组成,每一单位剂型含有约 1000mg 缓释对乙酰氨基酚,每单一剂量或单位剂量总共约 2000mg 缓释对乙酰氨基酚。

[0035] 本文所用的术语“多剂量”是指人患者依照制剂的给药间隔接受至少两剂量该药物制剂(例如,在每天两次的基础上)。本文所定义的术语多剂量,已接受多剂量本发明的缓释制剂的患者可能达到或可能达不到稳态药物血浆水平。

[0036] 本文所用的术语“平均”,除非另外指明(如几何平均数),否则前述药动学值表示从患者人群中得到的药动学值的算术平均值。

[0037] 本文所用的术语“ C_{max} ”指的是最大血浆浓度。

[0038] 本文所用的术语“ C_{min} ”指的是在药物给药后且在第二剂量给药前达到的最小血浆浓度。

[0039] 本文所用的术语“ T_{max} ”指的是达到最大血浆浓度的时间。

[0040] 本文所用的术语“ K_{el} ”(小时)指的是消除速率常数。它是吸收和分布期完成后血清浓度/时间曲线的端点斜率(terminal slope)(使用 $\ln C$ 对时间作图)。半衰期和消除速率常数根据以下方程彼此相关: $T_{1/2}=0.693/K_{\text{el}}$ 。

[0041] 本文所用的术语 $T_{1\text{ag}}$ 指的是在药物吸收开始之前的延迟时间。这可能是由于生理学因素如胃排空时间和肠道活动性导致的。

[0042] 本文所用的“ $T_{1/2}$ ”(小时)指的是半衰期或消除半衰期。它是在吸收和分布完成后血清浓度下降一半所需的时间。参见 DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC,

等:Pharmacotherapy:A Pathophysiologic Approach, 7e。

[0043] 本文所用的术语“生物利用度”是指药物活性物质从药物剂型中吸收且变成在作用位点可用的速率和程度。

[0044] 本文所用的术语“生物等效性”(BE)为当在适当设计的研究中在类似的条件下以相同摩尔剂量给药时,活性成分在药物作用位点变得可用的速率和程度无显著区别。如果吸收的速率和程度与上市药物未显示显著区别或吸收的程度未显示显著的区别而速率的差异是有意的或医学上不显著的,则含有相同量的相同活性成分通用名药被认为与名牌药品/参照药品和/或上市药品是等效的。

[0045] 本文所用的术语“通用名药”是指在剂型、强度、给药途径、质量和性能特征以及预期用途上与名牌药品/参照上市药品相当的药品。

[0046] 本发明涉及对乙酰氨基酚缓释制剂,其在至少 10 小时或更长时间或至少 12 小时内提供疗效,因此其能任选地每天给药两次。本发明还涉及任选地每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,与(相同日剂量的)常规对乙酰氨基酚即释制剂相比,所述缓释制剂在空腹状态下具有较低的 C_{max} 且具有较慢得吸收速率。本发明还涉及任选每天两次给药对乙酰氨基酚的缓释制剂,其提供等效持续时间的为或大于治疗水平(即大于或等于 $3-5 \mu\text{g/ml}$) 的对乙酰氨基酚血浆浓度。适宜地,作用持续时间大于至少 10 小时,优选地更长,例如长达 11 或 12 小时。本发明还涉及任选每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,相比于一天之中给药的相同量的对乙酰氨基酚常规即释制剂,其提供较低的波动指数。

[0047] 在一项实施方案中,本发明为任选每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,其在进食和空腹状态下均被良好吸收。与常规即释制剂和 8- 小时延释制剂相比,在剂量调整的基础上,该制剂提供超过 90% 的相对生物利用度。

[0048] 在一项实施方案中,本发明为任选每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,其提供某些药动学参数,如较低的 K_{el} (消除速率) 和较长的消除半衰期 ($T_{1/2}$), 这些参数与单一剂量研究中的常规即释制剂和 8- 小时延释制剂相比有显著区别。

[0049] 在一项实施方案中,本发明为任选每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,其提供中值时间达到高达 $4 \mu\text{g/ml}$ (与常规即释制剂类似) 的对乙酰氨基酚血浆浓度。在临床研究中,本发明的即释层中可用于患者的对乙酰氨基酚量仅为常规制剂(例如 1000mg 剂量 ($2 \times 500\text{mg}/\text{片}$)) 中可用剂量的 $1/5$ (200mg)。

[0050] 在一项实施方案中,本发明为任选每天两次给药对乙酰氨基酚缓释制剂中 2000mg 单位剂量的对乙酰氨基酚,其在两 (2) 片给药中每片递送 1000mg 对乙酰氨基酚从而提供改善的患者依从性,其中每片为仅重约 1110mg 易于吞咽的压制片剂型。

[0051] 在一项实施方案中,本发明为任选每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,其提供显著更长的生物相关的溶出曲线,例如 12 小时相对于 8- 小时延释产品(即 Panadol **Extend**®) 的 5 小时,或对乙酰氨基酚常规即释剂型的 30 分钟。

[0052] 在一项实施方案中,本发明为任选每天两次给药单位剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂,其提供以下生物相关的溶出曲线,见图 1a。

[0053] 在一项实施方案中,已发现本发明的缓释制剂在进食和空腹状态下生物等效于每天 4 次常规即释制剂和每天 3 次 8- 小时延释制剂 Panadol **Extend**®。见图 4。

[0054] 应当认识到在本文中所给药的所有剂量的缓释制剂包含 2000mg 单位剂量的对乙酰氨基酚。本文所举例说明的对乙酰氨基酚缓释制剂包含两片为单层或双层或三层等的片剂,每片各含 1000mg 对乙酰氨基酚。

[0055] 每天两次口服给药方案的依从性被认为好于对乙酰氨基酚即释产品的每天 4 次给药方案的依从性。如下所述的两篇系统综述支持这一论断,展示了给药时点的数目显著影响依从性的可靠证据。

[0056] Greenberg, R., *Clinical Therapeutics*, 6(5):592-9(1984), 包括使用药丸计数、会诊和测量体液中的药物物质来确定依从性的研究。结果很清楚地证明依从性与给药方案相关。重要的是,尽管每天一次或每天两次方案的依从性之间差异并无很大不同,然而将方案从每天四次减少到每天两次改善依从性近 30%。

[0057] 自 Greenberg 报道以来,测量依从性的方法已经得到改善。由 Claxton 等人于 2001 年发表的第二篇综述 *Clin. Ther.*, 23(8):1296-310, 包括使用电子监测的研究。电子监测器使用微处理器记录剂量从监测单位消除的精确时间。它们能记录事件(尤其是剂量是否消失)的次数和剂量是否在正确的时间服用。

[0058] 该综述得到的结果证明测量依从性的新方法和老方法之间清楚地一致性,且均给出将给药方案从每天四次减少到每天两次增加依从率的明确证据。

[0059] 关于含有多于标准剂量的对乙酰氨基酚(500mg)的制剂,一个可能的缺点是偶然的或故意的药物过量。在这种情况下,对于任何指定数目的单位剂量如片剂,与常规即释制剂相比,将从缓释制剂中摄入更多的对乙酰氨基酚。对于超剂量的患者,大量摄入对乙酰氨基酚可能有严重后果,尤其是如果大量的剂量在补救治疗开始前被吸收的话。因此,如果将单位剂量(例如片剂或胶囊)设计成在给药后最初数小时内限制对乙酰氨基酚的释放和吸收的量,将是优选的。因此,有利的缓释制剂与常规即释制剂相比,表明较低的 C_{max} , 这预示着较低的初始暴露。

[0060] 然而,配制口服的经设计具有较低 C_{max} 和较慢吸收速率的对乙酰氨基酚产品的一个可能后果是吸收程度也可能降低。认为本发明已经克服了可能的吸收降低的问题。

[0061] 经设计具有较低 C_{max} 和较慢吸收速率的产品(其中吸收程度基本上是完全的(如等效剂量校正的 AUC 与即释片剂相比所表明的))的另一优点为其应当具有在给药后维持血浆中对乙酰氨基酚的治疗水平较长时间的优点从而提供与常规即释片剂或胶囊相比更长的镇痛作用。此外,由于空腹状态下 C_{max} 降低,本发明的产品显示对乙酰氨基酚的全身水平仍处于更稳定的水平,从而使患者受益。已显示本发明的波动指数低于常规即释制剂。

[0062] 尽管制剂应当具有比常规即释制剂更低的 C_{max} ,但仍希望它还具有作用的快速开始。本发明表明血浆中对乙酰氨基酚的初始水平被快速达到(优选在 30 分钟内)且维持在治疗水平足够长的时间以从缓释相中释放和吸收对乙酰氨基酚从而开始起效并维持治疗水平长达 12 小时。

[0063] 本文所用的治疗水平为患者的血浆中对乙酰氨基酚的水平至少约 $3 \mu\text{g/ml}$ 。在本发明的另一实施方案中,对乙酰氨基酚的治疗水平为至少约 $4 \mu\text{g/ml}$ 。在本发明的另一实施方案中,对乙酰氨基酚的治疗水平为至少约 $5 \mu\text{g/ml}$ 。

[0064] 在一项实施方案中,所述缓释制剂提供至少 $3 \mu\text{g/ml}$ 的对乙酰氨基酚的血浆治疗水平约 10 小时。在本发明的另一实施方案中,所述缓释制剂提供至少 $4 \mu\text{g/ml}$ 的对乙酰氨基

基酚的血浆治疗水平约 8 小时。在另一实施方案中,所述缓释制剂提供至少 $5 \mu\text{g/ml}$ 的对乙酰氨基酚的血浆治疗水平约 6 小时。

[0065] 在一项实施方案中,对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,所述缓释制剂提供持续时间的为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的对乙酰氨基酚血浆浓度,该持续时间约为单一剂量的 1000mg 即释对乙酰氨基酚持续时间的两倍。适宜地,对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚血浆浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 8.0-8.6 小时,而对于单一剂量的 1000mg 即释对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚血浆浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 4.0-4.2 小时。

[0066] 在一项实施方案中,对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,所述缓释制剂提供持续时间的为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的对乙酰氨基酚血浆浓度,该持续时间相较于配制用于每天三次给药的单一剂量的 1330mg 延释对乙酰氨基酚持续时间长 36 至 46%。适宜地,对于单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚血浆浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 8.0-8.6 小时,而对于单一剂量的 1330mg 延释对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚血浆浓度为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的持续时间为约 5.9-6.2 小时。

[0067] 在一项实施方案中,在给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚后,所述缓释制剂提供达到对乙酰氨基酚最大血浆浓度的中值时间 (T_{max}) 为从约 3 小时至约 6.5 小时。

[0068] 在一项实施方案中,在给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚后,所述缓释制剂提供为或大于对乙酰氨基酚平均血浆浓度 / 时间曲线的高度的 50% 的宽度 (持续时间) 为从约 7 小时至约 9 小时。

[0069] 在一项实施方案中,所述缓释制剂提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}), 该浓度比给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚后约 12 小时的对乙酰氨基酚最小平均血浆浓度 (C_{min}) 高约 3 至约 4 倍。

[0070] 在一项实施方案中,基于给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,所述缓释制剂提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从约 $6.3 \mu\text{g/ml}$ 至约 $17.1 \mu\text{g/ml}$ 。适宜地,基于给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从 $8.9 \mu\text{g/ml}$ 至约 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 。适宜地,基于给药单一剂量的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从 $8 \mu\text{g/ml}$ 至约 $13 \mu\text{g/ml}$ 。

[0071] 在一项实施方案中,基于给药重复剂量 (稳态) 的 2000mg 缓释对乙酰氨基酚,所述缓释制剂提供对乙酰氨基酚的最大平均血浆浓度 (C_{max}) 为从约 $9 \mu\text{g/ml}$ 至约 $17 \mu\text{g/ml}$ 。

[0072] 在一项实施方案中,有一种包含对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,该制剂在空腹和进食状态下具有如下单一剂量药动学特征:

[0073] a) 对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少约 $4 \mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间约 8 小时; 且

[0074] b) 其中 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的几何平均值在空腹状态下为约 $100 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至 $104 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 在进食状态下为约 $99 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至 $103 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; 且

[0075] c) 与配制用于每 4-6 小时给药的单一剂量 1000mg 即释对乙酰氨基酚或配制用于每 8 小时给药的单一剂量 1330mg 8- 小时延释对乙酰氨基酚相比,给药对乙酰氨基酚的量为 2000mg。

[0076] 在另一实施方案中,根据本文所述的缓释制剂在空腹和进食状态具有如下单一剂量药动学特征:

[0077] a) 平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为约 $77 \mu g \cdot h/ml$ 至约 $133 \mu g \cdot h/ml$ (或更多);且

[0078] b) 在空腹状态下 K_{el} 为约 0.5 至约 $0.13hr^{-1}$ 或在进食状态下 K_{el} 为约 0.09 至 $0.17hr^{-1}$;且

[0079] c) 与配制用于每 4-6 小时给药的单一剂量 1000mg 即释对乙酰氨基酚或配制用于每 8 小时给药的单一剂量 1330mg 8-小时延释对乙酰氨基酚相比,给药对乙酰氨基酚的量为 2000mg。

[0080] 适宜地,基于给药如上所定义的 2000mg 缓释剂量的对乙酰氨基酚,平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 在空腹状态下为约 $77 \mu g \cdot h/ml$ 至 $133 \mu g \cdot h/ml$ 。适宜地,基于给药如上所定义的 2000mg 缓释剂量的对乙酰氨基酚,平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 在空腹状态下为约 85 至 $120 \mu g \cdot h/ml$ 。适宜地,基于给药如上所定义的 2000mg 缓释剂量的对乙酰氨基酚,平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 在空腹状态下为约 $95 \mu g \cdot h/ml$ 至 $115 \mu g \cdot h/ml$ 。适宜地, $AUC_{(0-\infty)}$ 的几何平均值在空腹状态下为约 $100 \mu g \cdot h/ml$ 至 $110 \mu g \cdot h/ml$ 。

[0081] 在另一实施方案中,有一种包含对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,该制剂在空腹和进食状态下具有如下单一剂量的药动学特征:

[0082] a) 对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少 $4 \mu g/ml$ 的平均持续时间为约 8 小时;且

[0083] b) 在空腹状态下 K_{el} 为约 $0.09hr^{-1}$ 且在进食状态下 K_{el} 为约 $0.13hr^{-1}$;且

[0084] c) 与配制用于每 4-6 小时给药的单一剂量 1000mg 即释对乙酰氨基酚或配制用于每 8 小时给药的单一剂量 1330mg 8-小时延释对乙酰氨基酚相比,给药对乙酰氨基酚的量为 2000mg。

[0085] 在另一实施方案中,有一种包含对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,该制剂在空腹和进食状态下具有如下单一剂量的药动学特征:

[0086] a) 对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少 $4 \mu g/ml$ 的平均持续时间为约 8 小时;且

[0087] b) 其中平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 在空腹状态下为约 $100 \mu g \cdot h/ml$ 至 $104 \mu g \cdot h/ml$,在进食状态下为约 $99 \mu g \cdot h/ml$ 至 $103 \mu g \cdot h/ml$;且

[0088] c) 其中在空腹状态下 K_{el} 为约 $0.09hr^{-1}$ 或在进食状态下 K_{el} 为约 $0.13hr^{-1}$;且

[0089] d) 与配制用于每 4-6 小时给药的单一剂量 1000mg 即释对乙酰氨基酚或配制用于每 8 小时给药的单一剂量 1330mg 8-小时延释对乙酰氨基酚相比,给药对乙酰氨基酚的量为 2000mg。

[0090] 在一项实施方案中,本文所述的缓释制剂稳态下的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $124 \mu g \cdot h/ml$ 至约 $204 \mu g \cdot h/ml$;平均值为约 $165 \mu g \cdot h/ml$ 。作为对比,对乙酰氨基酚即释制剂的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $124 \mu g \cdot h/ml$ 至约 $212 \mu g \cdot h/ml$;平均值为约 $168 \mu g \cdot h/ml$ 。

[0091] 在一项实施方案中,本文所述的缓释制剂单一剂量的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $64 \mu g \cdot h/ml$ 至约 $124 \mu g \cdot h/ml$;在空腹状态下平均值为约 $86-89 \mu g \cdot h/ml$ 。适宜地,在进食状态下平均值为约 $95-97 \mu g \cdot h/ml$ 。

[0092] 在一项实施方案中,本文所述的缓释制剂稳态下的平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为约 $133 \mu g \cdot h/ml$

ml 至约 217 μ g*h/ml ;平均值为约 175 μ g*h/ml。作为对比,对乙酰氨基酚即释制剂的平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为约 129 μ g*h/ml 至约 225 μ g*h/ml ;平均值为约 177 μ g*h/ml。

[0093] 在一项实施方案中,本文所述的缓释制剂的平均 $AUC_{(0-6)}$ 在空腹状态下为约 29 μ g*h/ml 至约 51 μ g*h/ml ;平均值为约 40 μ g*h/ml。作为对比,对乙酰氨基酚即释制剂的平均 $AUC_{(0-6)}$ 为约 31 μ g*h/ml 至约 51 μ g*h/ml ;平均值为约 41 μ g*h/ml。

[0094] 在一项实施方案中,本文所述的缓释制剂的 $AUC_{(0-6)}$ 在进食状态下为约 24 μ g*h/ml 至约 52 μ g*h/ml ;平均值为约 38 μ g*h/ml。作为对比,对乙酰氨基酚即释制剂的平均 $AUC_{(0-6)}$ 为约 25 μ g*h/ml 至约 40 μ g*h/ml ;平均值为约 33 μ g*h/ml。

[0095] 在另一实施方案中,具有如上所述特征的缓释制剂有一个在约 0.5 小时(中值时间)内产生或向患者提供 4 μ g/ml 的对乙酰氨基酚治疗血浆浓度的即释相。

[0096] 经多次给药本发明的制剂,对乙酰氨基酚的稳态血浆水平应当比多次给药常规即释制剂后达到的血浆水平更恒定。血浆浓度波动的合适量度是波动指数(FI),其定义为 $(C_{max}-C_{min})/C_{average}$ 。低 FI 数值被认为是有利的,因为它暗示血浆浓度的变化性降低(预示着更安全的产品)。一项临床研究证明本发明的制剂提供略低的平均 C_{max} 和更小得 FI,表示与常规即释制剂相比,对乙酰氨基酚的血浆浓度较少波动(FI 平均值为 1.4,常规即释制剂的 FI 平均值为 1.5)。该研究似乎表明与每 6 小时给药的常规即释制剂相比,当每 12 小时给药时本发明制剂在 24 小时内对乙酰氨基酚的血浆浓度波动较少(2 \times 1000mg 每 12 小时对比 2 \times 500mg 每 6 小时)。

[0097] 本发明的制剂显示出对乙酰氨基酚血浆浓度比 Panadol® Extend 有更大波动(FI 平均值为 1.4 对比 1.2)。

[0098] 在一项实施方案中,本文所述的缓释制剂提供的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为每天 4 次给药 1000mg 即释参照标准品所提供的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 的至少 80% 至约 125%,其中参照标准品的日剂量基本上等于每天两次对乙酰氨基酚缓释制剂的剂量。

[0099] 适宜地,本文所述的缓释制剂提供的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 为每天 4 次给药 1000mg 即释参照标准品所提供的平均 $AUC_{(0-24)}$ 或平均 $AUC_{(0-\infty)}$ 的至少约 95% 至约 105%,其中每天 4 次参照标准品的剂量基本上等于每天两次 2000mg 对乙酰氨基酚缓释制剂的剂量。

[0100] 在另一实施方案中,本文所述的缓释制剂提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 为每天 4 次给药 1000mg 即释参照标准品所提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 的至少约 95% 至约 105%,其中参照标准品的日剂量基本上等于每天两次 2000mg 对乙酰氨基酚缓释制剂的剂量。

[0101] 适宜地,本文所述的缓释制剂提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 为每天 4 次给药 1000mg 即释参照标准品所提供的平均 $AUC_{(0-6)}$ 的至少约 85% 至约 115%,其中参照标准品的日剂量基本上等于每天两次 2000mg 对乙酰氨基酚缓释制剂的剂量(在进食状态下)。

[0102] 在一项临床研究中,与单一剂量的 1000mg 对乙酰氨基酚常规即释制剂相比,基于剂量校正调整,本发明的单一剂量的 2000mg 制剂表明有大于 90% 的相对生物利用度。

[0103] 在另一项临床研究中,与单一剂量的 1330mg 8- 小时延释制剂 Panadol Extend® 相比,基于剂量校正调整,本发明的单一剂量的 2000mg 制剂表明有大于 90% 的相对生物利用度。

[0104] 现已发现对乙酰氨基酚的两相(即释和缓释)制剂可提供这些有利的药动学特点,其不仅满足了独特地体外溶出曲线,而且具有独特地体内药动学特点。

[0105] 在另一项实施方案中,有一种包含对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,所述制剂具有如下重复给药的药动学特征:

[0106] a) 对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少约 $4 \mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 16 小时,适宜地 17 小时(在稳态下 24 小时内);

[0107] b) 其中稳态下平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 为约 $173 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (当每天两次给药时);

[0108] c) 其中对于三个药动学参数 (AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 和 C_{max}),所述制剂与 8-小时延释制剂之比及所述制剂与常规即释制剂之比的 90% 置信区间均位于生物等效性界限 [0.8, 1.25] 中;

[0109] d) 与每天四次 1000mg 即释对乙酰氨基酚持续三天或每天三次 1330mg 8 小时对乙酰氨基酚持续三天相比,给药对乙酰氨基酚的量为每天两次 2000mg 持续三天。

[0110] 适宜地,本文所述的缓释制剂在患者中提供的稳态平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的范围为约 $173 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至 $175 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (当每天两次给药 2000mg 单位剂量时)。

[0111] 在另一项实施方案中,有一种包含对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,所述制剂具有如下重复给药的药动学特征:

[0112] a) 对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少约 $4 \mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 16 小时,适宜地 17 小时(在稳态下 24 小时内);

[0113] b) 其中 K_{el} 为约 0.26hr^{-1} ;且

[0114] c) 其中波动指数 FI 为约 1.4;且

[0115] d) 与每天四次 1000mg 即释对乙酰氨基酚持续三天或每天三次 1330mg 8 小时对乙酰氨基酚持续三天相比,给药对乙酰氨基酚的量为每天两次 2000mg 持续三天。

[0116] 在另一项实施方案中,有一种包含对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚即释相的对乙酰氨基酚缓释制剂,所述制剂具有如下重复给药的药动学特征:

[0117] a) 对乙酰氨基酚的血浆水平为或大于至少约 $4 \mu\text{g/ml}$ 的平均持续时间为约 16 小时,适宜地约 17 小时(在稳态下 24 小时内);

[0118] b) 其中稳态下平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 为约 $173 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (当每天两次给药时);

[0119] c) 其中对于三个药动学参数 (AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 和 C_{max}),所述制剂与 8-小时延释制剂之比及所述制剂与常规即释制剂之比的 90% 置信区间均位于生物等效性界限 (0.8, 1.25) 中;

[0120] d) 其中 K_{el} 为约 0.26hr^{-1} ;且

[0121] e) 其中波动指数 FI 为约 1.4;且

[0122] f) 与每天四次 1000mg 即释对乙酰氨基酚持续三天或每天三次 1330mg 8 小时对乙酰氨基酚持续三天相比,给药对乙酰氨基酚的量为每天两次 2000mg 持续三天。

[0123] 适宜地,本文所述的制剂在病人中提供的稳态平均 $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 的范围为约 $173 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 至 $175 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (当每天两次给药时)。

[0124] 在一项实施方案中,本发明涉及含有存在于缓释相和即释相中的 1000mg 对乙酰氨基酚的缓释制剂,其中所述缓释相与所述即释相中对乙酰氨基酚之比为约 80-90% 比 10-20%,且其中所述缓释相包含至少一种羟丙基甲基纤维素的基质形成聚合物和淀粉,当被人摄入时,所述缓释制剂使在稳态下所达到的对乙酰氨基酚最大血浆浓度 (C_{max}) 降低至少约 4.5% (相对于对乙酰氨基酚速释制剂),并且使在稳态下所达到的对乙酰氨基酚最大

血浆浓度的时间 (T_{max}) 增加至少约 140% (相对于对乙酰氨基酚速释制剂), 而且对血浆 - 对乙酰氨基酚浓度时间曲线下面积 $AUC_{(0-24)}$ 无显著影响; 稳态下缓释对乙酰氨基酚的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $165 \mu g \cdot h/ml$ (每 12 小时给药 2000mg) 而稳态下 1000mg 即释对乙酰氨基酚的平均 $AUC_{(0-24)}$ 为约 $168 \mu g \cdot h/ml$ (每 6 小时给药); 且其中所述制剂被重复给药 (稳态)。

[0125] 本文所述具有这些药动学参数的缓释制剂的体外生物溶出曲线, 还具有以下在各个时间点的溶出释放范围 (经 USP II 型装置, 旋转浆, 使用 900ml pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液, 在 37°C 转速 75rpm 下测定):

[0126] • 15 分钟释放 2 至 15% ;

[0127] • 30 分钟释放 4 至 22% ;

[0128] • 60 分钟释放 10 至 40% ;

[0129] • 180 分钟释放 22 至 62% ;

[0130] • 360 分钟释放 50 至 88% ;

[0131] • 720 分钟后释放 >90%。

[0132] 在另一实施方案中, 120 分钟释放 15 至 50%。

[0133] 在另一实施方案中, 240 分钟释放 28 至 70%。

[0134] 在另一实施方案中, 600 分钟释放 81 至 100%。

[0135] 在另一实施方案中, 本文所述的具有上述药动学参数的缓释制剂的体外生物溶出曲线, 还具有以下在各个时间点的溶出释放范围 (经 USP II 型装置, 旋转浆, 使用 900ml pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液, 在 37°C 转速 75rpm 下测定):

[0136] • 15 分钟释放 2 至 15% ;

[0137] • 30 分钟释放 4 至 22% ;

[0138] • 60 分钟释放 10 至 40% ;

[0139] • 120 分钟释放 15 至 50% ;

[0140] • 180 分钟释放 22 至 62% ;

[0141] • 240 分钟释放 28 至 70% ;

[0142] • 360 分钟释放 50 至 88% ;

[0143] • 600 分钟释放 81 至 100% ; 且

[0144] • 720 分钟释放 >90% ;

[0145] 很多生理因素影响胃肠道通过时间和药物从控释剂型中的释放, 从而影响药物吸收进入体循环。缓释剂型应当以控制速率释放对乙酰氨基酚从而使体内可用于治疗病状的活性成分的量在较长时间内维持在相对恒定的水平。也就是说, 希望以可再现的、可预测的速率释放对乙酰氨基酚, 所述速率基本上不依赖于生理因素 (其在不同个体之间、甚至随时间推移在特定个体之间可变化相当大)。

[0146] 通常, 活性成分从控释剂型中的释放一般通过包衣扩散、从单一装置的药物扩散或依赖于酶或 pH 方法的包衣溶蚀过程来控制。因为这些因素对于特定个体而言可随时间而变化, 且个体间也可不同, 一般而言, 酶或 pH 依赖的缓释药物制剂不能提供可再现的活性药物成分的释放速率。因此, 这些类型的制剂不会使个体内和个体间活性成分生物利用度的变化降到最低。

[0147] 很多失败的实验表明, 此前的制剂未能在体内维持中值治疗血浆水平 (例如,

3-5 μ g/ml) 足够的时间(即 10 或更多小时)。在一些制剂中,所得到的含 1000mg APAP 的片剂大小非常大且对于病人吞咽极为不便。在本发明之前,以每次给药 2 片和易于吞咽的片剂大小在体内维持对乙酰氨基酚的治疗水平(例如 3-4 μ g/ml)至少 10 个小时的能力实际上是不可能的。

[0148] 相似因子(f2)法是公认的用于测定参照化合物和测试化合物之间溶出曲线的相似性的方法。相似因子(f2)是均方误差总和的对数变换。当测试化合物和对照化合物曲线相同时相似因子(f2)为 100,且随不同性增加相似因子向 0 接近。当参照化合物和测试化合物涉及改良释放制剂(如本文所举例说明的那些)时,相似因子经调整也应用于测定参照化合物和测试化合物之间溶出曲线的相似性。

[0149] SUPAC 指南和 FDA 关于即释剂型的溶出度测试指南中均已采用 f2 相似因子法(FDA Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, FDA, (CDER), August 1997 (Dissolution Tech. 4, 15-22, 1997)。

[0150] FDA 在改良释放的固体口服剂型的 SUPAC 指南中已采用 f2 相似因子法(FDA Guidance for Industry, SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation; CDER; September 1997)。FDA 关于即释口服固体剂型的溶出度测试的行业指南可在以下网址找到:<http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bpl.pdf>。

[0151] 在一项实施方案中,本发明的缓释剂型包含具有缓释(SR)相层和即释相层的双层剂量单位。SR 相含有治疗有效量的对乙酰氨基酚,适宜地以颗粒形式存在。即释相和缓释相均含有对乙酰氨基酚和其他可药用载体以及适于共同结合入双层单位剂型各层中的功能性赋形剂。

[0152] 本发明还涉及缓释对乙酰氨基酚的其它制剂,其具有如本文所述的使用 USP II 型装置,旋转桨方法生成的体外溶出曲线,当使用图 1a 和 1b 中所述的本发明的实例之一作为参照曲线计算时,相似因子(f2)为 50 至 100。

[0153] 在另一实施方案中,缓释剂型为具有的对乙酰氨基酚缓释相和对乙酰氨基酚的即释相的单层单位(单层片)。适宜地,在一项实施方案中,所述缓释相为形成粒内成分的单独的混合物、颗粒或小丸,且即释相可由形成粒外成分的单独的混合物、颗粒或小丸组成。然后在压制成单层片前,可将所述即释相和所述缓释相与任何其它所需的可药用赋形剂混合。

[0154] 在本发明的另一方案中,缓释剂型为含有治疗有效量的对乙酰氨基酚的单层单位,其中所述治疗有效量的对乙酰氨基酚仅以缓释颗粒内相存在。颗粒外相包含非水溶性基质形成聚合物和其它适宜的载体和赋形剂。该剂型不含有即释的对乙酰氨基酚成分。

[0155] 本文所用的颗粒是一种经适宜的手段如压制(slugging)、水或非水湿法制粒、流化床制粒、喷雾干燥或碾压以形成颗粒的物料。对于本文的目的,颗粒的成分被称为“颗粒内的”或“颗粒内成分”,而与所述颗粒混合的成分被称为“颗粒外的”或“颗粒外成分”。

[0156] 适宜地,双层或单层剂型中的对乙酰氨基酚中缓释量与即释量对乙酰氨基酚比值为约 80:20。在另一实施方案中,缓释量与即释量的对乙酰氨基酚比值为约 90:10。不同的解释是,对于含 1000mg 的单位剂型,如片剂,对乙酰氨基酚在缓释相中存在的量为约 900mg

而在即释相中存在的量为约 100mg。例如,在—项实施方案中,缓释相与即释相的比值表示双层剂型中各层的比例量。在另一是实施方案中,所述比值表示单层剂型的缓释颗粒内成分与即释颗粒外成分中对乙酰氨基酚的含量之比。

[0157] 在另一实施方案中,缓释颗粒内成分包含的对乙酰氨基酚的量为 100%。在该实施方案中,无即释相。见表 3 中该实施方案的代表实施例,实施例 3。

[0158] 双层剂型

[0159] 当缓释相颗粒在多层片剂如双层剂型中时,该剂型的缓释层将包含至少—种高粘度羟丙甲纤维素 (HPMC) 成分。HPMC 为水溶性基质形成聚合物,其用于提供对乙酰氨基酚的缓释作用。适宜地,SR 相中所使用的 HPMC 的粘度范围为约 3500–6000 厘泊。

[0160] 本领域的技术人员应当理解所述高粘度的 HPMC 可适宜地为多种高粘度的 HPMC 的混合物,总粘度范围为 3500–6000 厘泊。

[0161] 选择缓释相中基质形成聚合物的量和缓释相与即释相中对乙酰氨基酚的相对量从而提供如本文所述的所需的体外溶出速率。

[0162] 根据本发明—项实施方案,有具有缓释层和即释层的双层片剂。所述缓释层包含治疗有效量的对乙酰氨基酚、至少—种高粘度羟丙甲纤维素、至少—种粘合剂、—种低粘度羟丙甲纤维素、至少—种改性淀粉和任选—种或多种其它可药用颗粒内成分(包括但不限于第二种可药用活性成分、其它可药用赋形剂和/或佐剂)。在—项实施方案中,高粘度羟丙甲纤维素与低粘度羟丙甲纤维素的比值为约 3.3 至约 0.85。在另一实施方案中,高粘度羟丙甲纤维素与低粘度羟丙甲纤维素的比值为约 3:1。关于本范围的代表性实例,见工作实施例 1 和 2。

[0163] 适宜地,所述低粘度羟丙甲纤维素的粘度范围为约 10–30 厘泊。在另一实施方案中,所述低粘度为约 15 厘泊。

[0164] 适宜地,双层片剂的缓释相中至少—种粘合剂的量为从约 0.5% 至约 3 重量%。在—项实施方案中,SR 相中存在至少两种粘合剂。

[0165] 适宜地,双层片剂的缓释相中至少—种改性淀粉的量为从约 0.5% 至约 3 重量%。在—项实施方案中,改性淀粉的量为 SR 相的约 1 重量%。在—项实施方案中,SR 相中存在至少两种改性淀粉。适宜地,所述改性淀粉为预凝胶化的。

[0166] 适宜地,所述缓释相中存在的高粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 3% 至约 7%。在另一实施方案中,高粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 4% 至约 6%。

[0167] 在另一实施方案中,高粘度 HPMC 的存在量以缓释相制剂重量的约 5 重量%的量。

[0168] 适宜地,缓释相中存在的低粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 0.5% 至约 3%。在另一实施方案中,低粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 1% 至约 2%。在另一实施方案中,低粘度 HPMC 的存在量为缓释相制剂重量的约 1.6 重量%。

[0169] 或者,SR 颗粒中存在的 HPMC 的纤维素衍生物的总量范围为缓释成分总量的从约 3 重量% 至约 10 重量%。这包括高粘度和低粘度 HPMC 的量。

[0170] 在—项实施方案中,SR 相包含对乙酰氨基酚、聚维酮、预凝胶玉米淀粉及高粘度和低粘度 HPMC。

[0171] 即释层可通过将直接可压制的市售等级的对乙酰氨基酚与润滑剂及—种或多种

崩解剂（如果必须或需要的话）混合来制备。如果还必须或需要的话，即释层中可包括粘合剂和其它赋形剂及 / 或佐剂。所述即释层中对乙酰氨基酚通常与改性淀粉如预凝胶淀粉（例如玉米淀粉）、崩解剂或超级崩解剂如交联羧甲基纤维素钠或 **Explotab®**、粘合剂和润滑剂混合。

[0172] 单层剂型

[0173] 在本发明的一项实施方案中，仅有具有缓释颗粒内相和即释颗粒外相的单层片剂。所述缓释相由以下成分组成：颗粒内成分的对乙酰氨基酚和如上所定义的高粘度羟丙甲纤维素、至少一种粘合剂、如上所定义的低粘度羟丙甲纤维素、至少一种改性淀粉以及任选一种或多种其它可药用颗粒内成分，包括但不限于第二种可药用活性成分和任选的赋形剂及 / 或佐剂。这些成分形成 SR 颗粒。所述 SR 混合物可被制成小丸，从而与所述颗粒外即释混合物一起压制。

[0174] 所述缓释相颗粒中存在的高粘度羟丙甲纤维素的适宜量为所述缓释相制剂重量的从约 3% 至约 7%。在另一实施方案中，高粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 4% 至约 6%。在另一实施方案中，高粘度 HPMC 的存在量为缓释相制剂重量的约 5 重量 %。

[0175] 适宜地，所述缓释相颗粒中存在的低粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 0.5% 至约 3%。在另一实施方案中，低粘度羟丙甲纤维素的量为所述缓释相制剂重量的从约 1% 至约 2%。在另一实施方案中，低粘度 HPMC 的存在量为缓释相制剂重量的约 1.6 重量 %。

[0176] 或者，所述 SR 颗粒中存在的 HPMC 的纤维素衍生物的总量范围为缓释成分总量的从约 3 重量 % 至约 10 重量 %。这包括高粘度和低粘度 HPMC 的量。

[0177] 适宜地，所述缓释相颗粒中至少一种粘合剂的量为从约 0.5 重量 % 至约 3 重量 %。在一种实施方案中，在所述 SR 颗粒中存在至少两种粘合剂。

[0178] 适宜地，在所述缓释相颗粒中至少一种改性淀粉的量为从约 0.5 重量 % 至约 3 重量 %。在一种实施方案中在 SR 颗粒中存在至少两种改性淀粉。

[0179] 适宜的颗粒外成分或相即即释相可通过将直接可压制的市售等级的对乙酰氨基酚和润滑剂及一种或多种崩解剂（如果必须或需要的话）混合而制备。如果必须或需要的话，粘合剂和其它赋形剂及 / 或佐剂可包含在颗粒外相中。或者，颗粒外成分可通过将对乙酰氨基酚和改性淀粉如预凝胶淀粉（例如玉米淀粉）、崩解剂或超级崩解剂如交联羧甲基纤维素钠、粘合剂和润滑剂混合而制备。大多数市售即释对乙酰氨基酚的混合物对于该成分符合要求的。

[0180] 另一单层剂型

[0181] 在本发明的另一方案中，高粘度羟丙甲纤维素与低粘度羟丙甲纤维素的比值可改变为约 2:1。缓释相中存在的高粘度羟丙甲纤维素的适宜量为所述缓释相制剂重量的从约 0.5% 至约 4%。缓释相中存在的低粘度羟丙甲纤维素的适宜量为所述缓释相重量的从约 0.5 重量 % 至约 3 重量 %。当 HPMC 之间的比值改变时，颗粒外相必定由第二种且不同的缓释聚合物适宜地如 **Kollidon®** SR (BASF) 组成，其量占总组合物的 4-8 重量 %。 **Kollidon®** SR 衍生自聚乙酸乙烯酯分散体如 **Kollicoat SR30D** 且是由聚乙酸乙烯酯（8 份重量 / 重量）和聚乙烯吡咯烷酮（2 份重量 / 重量）组成的粉末。

[0182] 颗粒外相还包括适宜的润滑剂和任选第二种可药用活性成分及其它任何任选的赋形剂和 / 或佐剂 (如必要或需要的话)。本文实施例 3 中展示了该类型制剂的代表性实例。

[0183] 赋形剂

[0184] 本发明包括起粘合剂作用的成分。适宜地,所述粘合剂可包括第一粘合剂和第二粘合剂。适于本文使用的粘合剂包括本领域所使用的常规粘合剂如淀粉、聚维酮、聚合物和纤维素衍生物或其组合。适宜地,所述粘合剂为聚维酮。

[0185] 适宜地,所述淀粉为植物来源的,如玉米淀粉、改性玉米淀粉、小麦淀粉、改性小麦淀粉、马铃薯淀粉或预凝胶淀粉(例如市售的 Starch1500G 或 Prejel);或其中两者或多者的组合。

[0186] 如果所述粘合剂包括纤维素衍生物,适宜地其为羟丙基纤维素(HPC)(具有低至中等粘度),例如可以商标名 **Klucel®** 从 Hercules Inc., Dow Chemical Company 的 Aqualon division 购得,如 Klucel GF、Klucel JF、Klucel LF 和 Klucel EF;微晶纤维素(MCC)、羧甲基纤维素(MC)、羧甲基乙基纤维素;或其中两者或多者的组合。上文所记录的纤维素衍生物和其它粘合剂的组合也在本发明设想的范围内。

[0187] 本文所用的术语“低至中等”粘度是指粘度范围从约 15 至约 1000mPas。本领域公认纤维素衍生物粘度的测定基于本领域中的标准技术和分级(grading),例如对于 HPMC,粘度可在 20°C 用 2% 的溶液使用 Ubbelohde 粘度计测定,或对于 HPC,粘度可在 25°C 用 2-10% 溶液使用 Brookfield LVF 粘度计测定。通常,颗粒中存在的纤维素衍生物的总量为缓释成分的约 3 重量%至约 10 重量%范围的量。本领域公认某些纤维素衍生物如羟丙甲纤维素在制剂中起不同的作用,取决于所使用的量。例如,羟丙甲纤维素(低或中等粘度)可起粘合剂、包衣剂或基质形成剂的作用。

[0188] 尽管粘合剂以颗粒内成分存在,但应当认为合适量粘合剂例如高达所述组合物的颗粒内粘合剂含量的约 3.0 重量%-10.0 重量%的另外粘合剂,可存在于颗粒外。

[0189] 应当认为本发明还需要存在改性淀粉。由于改性淀粉也可作为粘合剂,因此有至少两种不同的成分存在于该具体相中。

[0190] 在一项实施方案中,适宜地,所述淀粉为预凝胶淀粉。预凝胶淀粉为已被化学和 / 或机械处理的淀粉。典型地,预凝胶淀粉含有 5% 的游离淀粉酶、15% 的游离支链淀粉和 80% 的未改性淀粉。预凝胶淀粉可由玉米、马铃薯或米淀粉获得。

[0191] 颗粒提供成分组合的紧密混合物,且然后可将该颗粒与该组合物的一种或多种可药用的颗粒外成分即任何可药用成分例如稀释剂、调味剂、甜味剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、抗粘附剂、抗静电剂、抗氧化剂、干燥剂或第二种可药用活性成分混合。应当认为这些相同的成分可以颗粒内和颗粒外成分存在。

[0192] 如上所述,有任选以相对小数量使用的其它无活性成分,且其不影响本发明的根本特征和必要特征,所述无活性成分包括促进压制的润滑剂、流动剂和粘合剂。

[0193] 适合的崩解剂包括非超级崩解剂、超级崩解剂或两者的组合。适合的非超级崩解剂包括常规崩解剂如淀粉(玉米)、预凝胶淀粉例如淀粉 1500G、粘土(硅酸镁铝或膨润土)、微晶纤维素、纤维素或粉状纤维素。本领域中公认在给定的药物制剂中一些赋形剂可起多种作用。例如,某些赋形剂,例如淀粉(包括预凝胶淀粉)和微晶纤维素(本文之前确

定为粘合剂)起粘合剂和崩解剂的作用。

[0194] “超级崩解剂”代表与常规崩解剂相比通常可以较低量用于药物制剂中的一类崩解剂。超级崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉的钠盐、改性纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮。羟基乙酸淀粉钠可以商品名**Explotab**[®] (Edward Mendell Co.)、**Primojel**[®] (Generichem Corp) 和**Tablo**[®] (Blanver, Brazil) 市购得到。改性纤维素的实例包括交联羧甲基纤维素、羧甲基纤维素的钠盐。交联羧甲基纤维素可以商品名**AcDiSol**[®] (FMC Corp.)、**Nymcel** **ZSX**[®] (Nyma, Netherlands)、**Primellose**[®] (Avebe, Netherlands)、**Solutab**[®] (Blanver, Brazil) 市购得到。交联聚乙烯吡咯烷酮的实例包括交联聚维酮,且可以商品名**Kollidon CL**[®]或**Kollidon CL-M**(BASF Corp.) 和**Polyplasdone XL**[®] (ISP Corp) 市购得到。适合的超级崩解剂包括羧甲基纤维素钠或羟基乙酸淀粉钠 (Explotab) 或其组合。超级崩解剂可以该组合物的从约 0.5 重量% 至约 5.0 重量% 范围的量于颗粒外使用。

[0195] 适用地防腐剂或抗菌剂包括山梨酸钾或对羟基苯甲酸酯类即一种或多种羟基苯甲酸酯例如甲酯、乙酯、丙酯或丁酯,适宜地单用 (singularly) 或以混合物使用。对羟基苯甲酸酯类可以**Nipa**[®] 商标名例如**Nipasept**[®] sodium 市购得到。

[0196] 适合的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸钠、硬脂酸或滑石粉,其可以适宜量添加。在一项实施方案中,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0197] 适合的流动剂包括二氧化硅 (Cab-O-Sil, Syloid[™]), 其可以从约 0.5 重量% 至约 1 重量% 的量添加。

[0198] 压制片剂还可包含薄膜衣例如羟丙甲纤维素。适宜地,所述薄膜衣为透明的薄膜衣例如染料,尽管也可使用不透明的薄膜衣 (例如当将薄膜衣与遮光剂或颜料如二氧化钛或色淀组合使用时所获得的)。例如,一种市售的薄膜衣为 Colorcon 公司的 Opadry 包衣系统。

[0199] 如果所述剂型为双层片剂,所述即释层可被直接压制于此前压制的缓释层上,或者所述缓释层可压制于此前压制的即释层上。

[0200] 除对乙酰氨基酚外,本发明的组合物还含有其他药物活性剂。术语“药物活性剂”包括但不限于本文所述的药物、营养剂。该术语包括生物活性剂、活性剂、治疗剂或本文所定义的药物,并遵循欧盟《药品生产质量管理规范》(European Union Guide to Good Manufacturing Practice) 的准则。这样的物质用于在疾病的治愈、减轻、治疗或预防中提供药理活性或其它直接作用或者影响机体的结构和功能。所述药理活性可以是预防性的或用于疾病状态的治疗。

[0201] 药物物质包括用于口服的那些。这些种类药物的描述和各个种类的说明可在 Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989 中找到。这些药物物质是市售的和 / 或可通过本领域已知的技术制备的。

[0202] 适合的药物活性剂包括但不限于其它镇痛药如可待因、氢可酮、羟考酮、曲马多和丙氧酚; 抗炎镇痛药如 NSAID, 例如阿司匹林和布洛芬; 减充血剂如伪麻黄碱和苯肾上腺素; 镇咳药如福尔可定和右美沙芬; 祛痰剂如愈创木酚甘油醚和溴己新; 利尿剂如帕马溴; 非镇静和镇静抗组胺类如苯海拉明、多西拉敏和美吡拉敏; 胃肠道药如甲氧氯普胺; 曲坦

类如舒马曲坦；肌肉松弛剂如美索巴莫。组合物还可含有可药用佐剂，例如咖啡因。药物活性剂和佐剂，例如可存在于颗粒内、颗粒外或同时存在于颗粒内和颗粒外。

[0203] 本发明的组合物可通过常规混合方法如制粒、混合、填充和压制配制而成。例如，片剂可通过湿法制粒方法制备，其中分开制备即释相和缓释相。适宜地，无论对于即释相还是缓释相，所述活性药物物质和赋形剂在高剪切混合制粒机或流化床干燥机中筛选并混合。该混合物经添加制粒溶液（通常为纯化水、溶解 / 分散于纯化水中的崩解剂或溶解 / 分散于纯化水或适宜的溶剂中的药物）而形成颗粒，所述制粒溶液被喷洒至高剪切混合制粒机中或流化床干燥机中。如果需要，可加入润湿剂例如表面活性剂。通过托盘、流化床或微波干燥技术使所得的颗粒（任选成丸的）干燥，通常残留水分为 1-5%。所述干燥的颗粒经碾磨以生成均匀的粒度，该颗粒根据需要与颗粒外赋形剂（通常为润滑剂和助流剂（例如硬脂酸镁、二氧化硅））混合。如果需要，然后使用旋转式压片机（如双层压片机）将分开制备的即释和缓释颗粒一起压制。如果剂型为单层片剂，则将缓释颗粒与即释颗粒外成分混合并使用旋转式压片机等一起压制。通常可使用 1-5% 的含水薄膜衣在锅包衣机中将这些片剂全部包衣，然后用蜡抛光。

[0204] 另一方面，片剂可通过直接压制法生产。适宜地，用于即释和缓释相的活性药物物质和赋形剂分开地在适合的混合器例如锥形、立方形或 V 形混合器中筛选和混合。根据需要添加其他赋形剂并进一步混合。如前所述使用旋转式压片机将所述分开制备的即释和缓释相混合并一起压制。所得的片剂在锅包衣机中包衣。

[0205] 片剂还可通过使用湿法制粒和直接压制法两种方法制备。例如所述缓释相可如本文所述通过湿法制粒制备，而所述即释相可通过将用于直接压制的赋形剂混合而制备。此外，市售的即释对乙酰氨基酚混合物，如 Rhodia 供应的 DC90 对乙酰氨基酚，也可用于直接压制。然后可如前所述将这两相混合并一起压制。

[0206] 根据使用 USP 浆式装置，转速 75rpm、采用了 900ml pH7.4 的磷酸盐缓冲液的溶出度测定方法测定，本文所述的本发明的产物的适合的溶出度分布为：其中至少 10-30% 的对乙酰氨基酚在 30 分钟内从组合物中释放且其中至少 80% 的对乙酰氨基酚在 600 分钟内从组合物中释放。

[0207] 因此，本发明提供了一种药物组合物，其在双层片中具有对乙酰氨基酚的即释相和缓释相，所述组合物包含约 1000mg 对乙酰氨基酚 / 单位剂量和可药用载体，其特征在于具有以下限定的体外对乙酰氨基酚溶出曲线（经 USP II 型装置，旋转浆，使用 900ml pH7.4 的磷酸盐缓冲液，在 37°C 转速 75rpm 测定）：

[0208] • 30 分钟后释放 10 至 30%

[0209] • 90 分钟后释放 20 至 40%

[0210] • 180 分钟后释放 35 至 55%

[0211] • 600 分钟后释放 >80%。

[0212] 在另一实施方案中，本发明提供一种药物组合物，其在单层片中具有对乙酰氨基酚的即释相和缓释相，所述组合物包含约 1000mg 对乙酰氨基酚 / 单位剂量和可药用载体，其特征在于具有以下限定的体外对乙酰氨基酚溶出曲线（经 USP II 型装置，旋转浆，使用 900ml pH7.4 的磷酸盐缓冲液，在 37°C 转速 75rpm 测定）：

[0213] • 30 分钟后释放 5 至 25%

- [0214] • 90 分钟后释放 15 至 35%
- [0215] • 180 分钟后释放 35 至 55%
- [0216] • 600 分钟后释放 >80%。
- [0217] 在另一实施方案中,所述体外溶出曲线具有以下限定:
- [0218] • 30 分钟后释放 5 至 25%
- [0219] • 90 分钟后释放 15 至 35%
- [0220] • 180 分钟后释放 30 至 50%
- [0221] • 600 分钟后释放 >80%。
- [0222] 在再一实施方案中,所述体外溶出曲线具有以下限定:
- [0223] • 在 30 分钟后释放 10 至 30% ;
- [0224] • 在 90 分钟后释放 20 至 40% ;
- [0225] • 在 180 分钟后释放 35 至 55% ;且
- [0226] • 在 600 分钟后释放 >80%。
- [0227] 预计不足量的对乙酰氨基酚将从两片的即释层中释放以使血浆中对乙酰氨基酚快速达到 4 μ g/ml。令人惊讶的是,已发现情况并不是这样的。一项临床研究表明实施例 1 的制剂在血浆中达到 4 μ g/ml 的中值时间与空腹状态下 1000mg 标准对乙酰氨基酚类似。
- [0228] 下文的非限制性实施例解释了本发明组合物的有利性质。
- [0229] 实施例 1
- [0230] 在第一实施例中,使用以下成分制备双层延释对乙酰氨基酚片剂:
- [0231] 实施例 -1 (双层片剂)

序号	成分	mg /片
A	缓释层(SR 层)	
	颗粒内成分:	
1	对乙酰氨基酚细粉	900.0
2	羟丙甲纤维素(HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	聚维酮 K25	20.0
4	预凝胶淀粉细粉	10.0
5	羟丙甲纤维素(HPMC) 2910 15 cP	16.0
[0232]	颗粒外成分:	
6	硬脂酸镁	3.0
B	即释层(IR 层)	
7	对乙酰氨基酚(DC90)	111.2
双层片剂		
A	缓释层(SR 层)	999.0
B	即释层(IR 层)	111.2
	最终片重(mg)	1110.2

[0233] 总片重为约 1100mg, 约 1000mg 对乙酰氨基酚 / 片。层 1 总重为约 1000mg (约 900.0mg 对乙酰氨基酚), 而层 2 总重为约 110mg (约 100mg 对乙酰氨基酚)。制备各层的混合物并将于适合型号的旋转式双层压片机上压制这些层。

[0234] 缓释层的制备说明:

[0235] 1. 将对乙酰氨基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 和预凝胶淀粉在高剪切制粒机中混合。

[0236] 2. 在混合的同时添加纯化水。

[0237] 3. 继续混合直至达到适合的制粒终点。

[0238] 4. 将颗粒干燥至目标 %LOD。

[0239] 5. 使用配有适合的分级筛的 Co-mill 碾磨干燥的颗粒。

[0240] 6. 添加润滑剂硬脂酸镁, 并混合。

[0241] 7. 混合物现已准备好用于压制。

[0242] 即释层的制备说明:

[0243] 1. 使用 DC90 对乙酰氨基酚作为即释层。

[0244] 实施例 2

[0245] 在另一实施例中, 使用以下成分制备单层延释对乙酰氨基酚片剂:

[0246] 实施例 -2 (单层片剂)

[0247]

序号	成分	mg/片
	颗粒内成分：	
1	对乙酰氨基酚细粉	900.0
2	羟丙甲纤维素 (HPMC) 22084000cP	50.0
3	聚维酮 K25	20.0
4	预凝胶淀粉细粉	10.0
5	羟丙甲纤维素 (HPMC) 291015cP	16.0
	颗粒外成分：	
6	对乙酰氨基酚 (DC90)	111.2
7	硬脂酸镁	3.0
	最终片重 (mg)	1110.2

[0248] 总片重为约 1100mg, 约 1000mg 对乙酰氨基酚 / 片。

[0249] 颗粒内成分的制备说明：

[0250] 1. 将对乙酰氨基酚细粉、HPMC2208、聚维酮、HPMC2910 和预凝胶淀粉在高剪切制粒机中混合。

[0251] 2. 在混合的同时添加纯化水。

[0252] 3. 继续混合直至达到适合的制粒终点。

[0253] 4. 将颗粒干燥至目标 %LOD。

[0254] 5. 使用配有适合的分级筛的 Co-mill 碾磨干燥的颗粒。

[0255] 最终混合物的制备说明：

[0256] 1. 将颗粒内混合物和对乙酰氨基酚 DC90 添加至适合的低剪切混合器中并混合。

[0257] 2. 将润滑剂硬脂酸镁添加至混合器中并混合。

[0258] 最终的混合物现已准备好用于压制。在适合大小的旋转式压片机上压制片剂。

[0259] 实施例 3

[0260] 在另一实施例中, 使用以下成分制备单层延释对乙酰氨基酚片剂：

[0261] 实施例 -3 (含有 6%Kollidon SR 的单层片剂)

[0262]

序号	成分	mg/片
	颗粒内成分：	
1	对乙酰氨基酚细粉	1000.0

2	羟丙甲纤维素 (HPMC) 22084000cP	32.6
3	聚维酮 K25	21.7
4	预凝胶淀粉细粉	10.9
5	羟丙甲纤维素 (HPMC) 291015cP	17.4
	颗粒外成分：	
6	Kollidon SR	69.3
7	硬脂酸镁	3.0
	最终片重 (mg)	1154.9

[0263] 缓释颗粒的制备说明：

[0264] 1. 将对乙酰氨基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 和预凝胶淀粉在高剪切制粒机中混合。

[0265] 2. 在混合的同时添加纯化水。

[0266] 3. 继续混合直至达到适合的制粒终点。

[0267] 4. 将颗粒干燥至目标 %LOD。

[0268] 5. 使用配有适合的分级筛的 Co-mill 碾磨干燥的颗粒。

[0269] 最终混合物的制备说明：

[0270] 1. 将缓释混合物添加至适合的低剪切混合器中并混合。

[0271] 2. 添加 Kollidon-SR 并混合。

[0272] 3. 添加润滑剂硬脂酸镁并混合。

[0273] 混合物现已准备好用于在适合大小的旋转式压片机上压制。

[0274] 实施例 4

[0275] 在另一实施例中,使用以下成分制备单层缓释对乙酰氨基酚片剂：

[0276] 实施例 -4 (单层肠溶包衣片剂)

序号	成分	mg/片
	颗粒内成分:	
1	对乙酰氨基酚细粉	900.0
2	羟丙甲纤维素(HPMC) 2208 4000 cP	50.0
3	聚维酮 K25	20.0
4	预凝胶淀粉细粉	10.0
5	羟丙甲纤维素(HPMC) 2910 15 cP	16.0
	颗粒外成分:	
6	对乙酰氨基酚(DC90)	111.2
7	硬脂酸镁	3.0
	肠溶包衣	
8	Acryl-EZ	44.4
9	柠檬酸三乙酯	4.4
	最终片重(mg)	1159.0

[0277] 缓释颗粒的制备说明:

[0278] 1. 将对乙酰氨基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 和预凝胶淀粉在高剪切制粒机中混合。

[0279] 2. 在混合的同时添加纯化水。

[0280] 3. 继续混合直至达到适合的制粒终点。

[0281] 4. 将颗粒干燥至目标 %LOD。

[0282] 5. 使用配有适合的分级筛的 Co-mill 碾磨干燥的颗粒。

[0283] 6. 添加 DC90 (对乙酰氨基酚) 并混合 5 分钟。

[0284] 7. 添加润滑剂硬脂酸镁并混合。

[0285] 8. 混合物现已准备好用于压制。

[0286] 9. 将单层片剂在适合大小的旋转式压片机上压制。

[0287] 10. 然后使用 Acryl-EZ 作为肠溶包衣在适合大小的包衣锅内包衣片剂。

[0288] 实施例 5

[0289] 在此实施例中, 使用以下成分制备 3 种不同的双层缓释对乙酰氨基酚片剂:

[0290] 实施例 -5 (双层片剂)

[0291]

[0292]

序号	成分	5A	5B	5C
A	缓释层(SR 层)	mg/片		
1	对乙酰氨基酚细粉	800.0	900.0	800.0
2	羟丙甲纤维素(HPMC) 2208 4000 cP	48.0	27.0	24.0
3	聚维酮 K25	--	--	--
4	预凝胶淀粉细粉	--	--	--
5	羟丙甲纤维素(HPMC) 2910 15 cP	--	--	--
6	硬脂酸镁	3.0	3.0	3.0
B	即释层(IR 层)			
7	对乙酰氨基酚(DC90)	222.4	111.2	222.4
双层片剂				
A	缓释层(SR 层)	851.0	930.0	827.0
B	即释层(IR 层)	222.4	111.2	222.4
	最终片重(mg)	1073.4	1041.2	1049.4

[0293] 缓释层的制备说明：

[0294] 1. 将对乙酰氨基酚和 HPMC2208 在高剪切制粒机中混合。

[0295] 2. 在混合的同时添加纯化水。

[0296] 3. 继续混合直至达到适合的制粒终点。

[0297] 4. 将颗粒干燥至目标 %LOD。

[0298] 5. 使用配有适合的分级筛的 Co-mill 碾磨干燥的颗粒。

[0299] 6. 添加润滑剂硬脂酸镁并混合。

[0300] 7. 混合物现已准备好用于压制。

[0301] 即释层的制备说明：

[0302] DC90 对乙酰氨基酚，一种市售的混合物（对乙酰氨基酚为 90 重量 %）用于即释层中，且在适合大小的双层旋转式压片机上压制片剂。

[0303] 图 1b 中显示了以上实施例 5 中所列制剂的生物相关的溶出曲线。认为这些制剂在本发明的范围以外。提供它们用于证明 IVMS 配方筛选和预测过程的原理。

[0304] 实施例 6

[0305] 在此实施例中，使用以下成分制备两种不同的双层缓释对乙酰氨基酚片剂。

[0306] 实施例 -6

序号	成分	6A	6B
A	缓释层(SR 层)	mg/片	
1	对乙酰氨基酚细粉	800.0	900.0
2	羟丙甲纤维素(HPMC) 2208 4000 cP	32.0	36.0
3	聚维酮 K25	20.0	22.5
4	预凝胶淀粉细粉	10.0	11.3
5	羟丙甲纤维素(HPMC) 2910 15 cP	16.0	18
6	硬脂酸镁	3.0	3.4
B	即释层(IR 层)		
7	对乙酰氨基酚(DC90)	222.4	111.2
双层片剂			
A	缓释层(SR 层)	881.0	991.1
B	即释层(IR 层)	222.4	111.2
	最终片重(mg)	1103.4	1102.3

[0307] [0308] 缓释层的制备说明：

[0309] 1. 将对乙酰氨基酚、HPMC2208、PVP、HPMC2910 和预凝胶淀粉在高剪切制粒机中混合。

[0310] 2. 在混合的同时添加纯化水。

[0311] 3. 继续混合直至达到适合的制粒终点。

[0312] 4. 将颗粒干燥至目标 %LOD。

[0313] 5. 使用配有适合的分级筛的 Co-mill 碾磨干燥的颗粒。

[0314] 6. 添加润滑剂硬脂酸镁并混合。

[0315] 7. 混合物现已准备好用于压制。

[0316] 即释层的制备说明：

[0317] 1. 使用 DC90 对乙酰氨基酚作为即释层。

[0318] 图 1b 显示了以上实施例 6 所列制剂的生物相关的溶出曲线。

[0319] 实施例 7

[0320] 本发明为延释对乙酰氨基酚片剂，其中溶出速率由羟丙甲纤维素成分控制。目前可用的 HPMC 供应商为 Shin-Etsu，等级被认定为 90SH-4000SR，其具有平均粘度为 4000cps。为了确认控制溶出和压实性能的 HPMC 的关键参数，评估了来自两个供应商的四种不同等级的 HPMC：90SH-4000&90SH-4000SR(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 和 K4M&K4MCR(Colorcon)。所有四种等级具有相同的 HPMC 粘度范围，由 USP 中规定的 3600-5200cps。同一供应商的两种等级间的主要区别在于粒度，SR 和 CR 等级由于其小而窄的粒度分布，通常是用于控释制剂的优选等级。此外，在粘度规格范围较高端的许多 K4M 和 K4MCR 也用于测定粘度对溶出度的影响。

[0321] 石川图 (Ishikawa diagram) 用于确定可能影响溶出度和压实作用的 HPMC 特征。

已完成配制前研究来研究这些性质。使用实施例 2 的制剂及其方法、利用各种等级 HPMC 制备片剂。在制粒过程中记录 FBRM 曲线和能力曲线 (power curve)。片剂被压制到相同的目标硬度和所记录的压片参数。使用本文所述的方法用 USP II 型装置在 pH7.4 的缓冲液中进行溶出度研究。

[0322] 所有利用各种 HPMC 制备的制剂符合所要求的溶出度规格。然而基于 f_1/f_2 标准, 注意到 HPMC 等级间的区别, 其取决于 T_g 、粘度和比表面积, 这些被确认为 HPMC 的关键性质。与其它等级相比, 具有最高的 T_g 和最大的表面积的 90SH-4000 产生了更高的溶出度。与 90SH-4000SR 等级相比, 所有等级 / 很多 HPMC 显示相似的压实和流动性。

[0323] 实施例 8

[0324] IVMS 方法:

[0325] 体内模型与模拟 (IVMS) 是基于生理学的药物 ADME、PK/PD 模型与模拟工具。IVMS 提供用于虚拟人群中的药物吸收、分布、代谢和排泄 (ADME) 的平台。IVMS 能够有效地指导和汇集新的目标制剂的研发和药物产品包括 OTC 药物的最佳产品线延伸。

[0326] 在本发明的缓释制剂中, 根据已开发的生物溶出度方法和已测试的制剂, 将溶出度数据连接至 IVMS 工作站并根据 IVMS 模型处理。IVMS 方法和原理发表于 2002-2008。使用这些方法和原理, 出乎意料地发现对于实施例 1 的双层制剂和实施例 2 的单层制剂, 可达到 $4 \mu\text{g/ml}$ 的对乙酰氨基酚血浆水平并维持需要的治疗持续时间。

[0327] 表 1

[0328] 预测的 (IVMS) 和实测的治疗有效时间 (TET) 值

[0329]

候选制剂(研究开始前的推荐排位)	单一剂量	临床研究
	预测时间 $\geq 4\mu\text{g/ml}$	实测时间 $\geq 4\mu\text{g/ml}$ (M \pm SD)
实施例 1	8.8	8.1 (6.1 ~10.1)
实施例 2	8.7	7.3 (6.3 ~ 9.0)
实施例 3	8.2	7.5 (5.0 ~ 10.0)
实施例 4	N/A	7.1 (3.5 ~10.6)

[0330] 药动学 (PK) 变量:

[0331] 本文制剂实施例 1 至 4 的 PK 特征通过在半进食状态下单一剂量临床研究进行评价。令人惊讶地发现, 实施例 1 的制剂产生了血浆浓度大于 $4 \mu\text{g/ml}$ 达最长持续时间 (8.1 小时)。这与两剂量的标准对乙酰氨基酚制剂的持续时间 (8.3 小时) 相似。实施例 1 制剂维持血浆对乙酰氨基酚浓度高于 $3 \mu\text{g/ml}$ 直至给药后的第 11 小时。实施例 1 的制剂还具有最高的平均 $AUC_{(0-12 \text{ 小时})}$ 值 ($75.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)。实施例 1 制剂的 T_{\max} 值 (4.5 小时) 是这些制剂中最高的。这是令人惊讶的, 因为预期在即释层部分含有 100mgAPAP 的双层片剂将会比不含即释对乙酰氨基酚的实施例 3 的单层制剂 ($T_{\max}=4.0$ 小时) 具有更低的 T_{\max} 。如下所示, 实施例 1 的制剂也表明四种制剂中最高的 $T \geq 5 \mu\text{g/ml}$ 。实施例 1 的制剂的 $T \geq 3 \mu\text{g/ml}$ (10.3 小时) 与其它 3 个候选制剂相似。

[0332] 表 3 血浆对乙酰氨基酚浓度等于或大于 5、4、3 和 $2 \mu\text{g/ml}$ 的简略统计

[0333]

时间-T (小时)	统计	实施例 1 1 g x 2 在 0 小时	实施例 2 1 g x 2 在 0 小时	实施例 3 1 g x 2 在 0 小时	实施例 4 1 g x 2 在 0 小时	常规 IR 片剂 0.5g x 2 在 0 和 6 小时
T ≥ 5μg/mL	平均 (小时)	6.3	5.5	5.4	5.2	6.6
	最小值 (小时)	4.0	3.0	2.0	1.0	4.5
	最大值 (小时)	10.0	9.0	11.0	10.0	11.0
	CV (%)	31	32	43	50	26
T ≥ 4μg/mL	平均 (小时)	8.1	7.3	7.5	7.1	8.3
	最小值 (小时)	5.0	5.0	3.0	3.0	5.5
	最大值 (小时)	12.0	10.5	14.0	17.5	12.0
	CV (%)	25	23	34	50	22
T ≥ 3μg/mL	平均 (小时)	10.3	10.3	10.6	10.1	10.1
	最小值 (小时)	7.0	7.0	6.0	5.5	7.0
	最大值 (小时)	14.0	16.0	17.0	17.5	13.0
	CV (%)	20	25	26	40	18

[0334] 来自稳态临床研究的 PK 数据

[0335] 评估实施例 1 的制剂以测定实施例 1 的 2000mg 对乙酰氨基酚每天两次给药持续 3 天、1330mg 剂量的 8- 小时延释对乙酰氨基酚制剂 (Panadol® Extend) 每天 3 次给药持续 3 天以及 1000mg 常规即释对乙酰氨基酚制剂 (Panadol®) 每天 4 次给药持续 3 天在稳态下 (给药的最后 24 小时) 的生物等效性。在稳态下,关于对乙酰氨基酚 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} , 实施例 1 制剂的 2000mg (2000mg 对乙酰氨基酚, 每天两次) 生物等效于 8- 小时延释对乙酰氨基酚制剂 Panadol® Extend (1330mg 对乙酰氨基酚, 每天 3 次) 和常规即释对乙酰氨基酚制剂 Panadol® (1000mg 对乙酰氨基酚, 每天 4 次)。在稳态下在 24 小时内, 实施例 1 血浆对乙酰氨基酚大于或等于 $4 \mu g/ml$ 的平均持续时间显著长 (1.5 小时) 于每天给药 4 次的常规即释制剂 Panadol®。这是临床相关的且统计学上显著的 ($P=0.0046$)。

[0336] 来自关键 PK 研究 (空腹和进食) 和常规即释制剂的 PK 数据

[0337] 为了测定实施例 1 的双层制剂在进食和空腹状态下的吸收和食物影响特征,在单一剂量研究中评价该制剂的 PK 特征。以单一 2000mg 对乙酰氨基酚剂量给药实施例 1 的制剂 (1000mg×2 片)。以单一 1000mg 剂量 (500mg×2 片) 给药常规即释制剂 **Pandaol®**。2000mg 的实施例 1 制剂在空腹和进食状态下均被良好吸收,与常规即释制剂 **Panadol®** 相比相对生物利用度超过 90%。2000mg 实施例 1 制剂为或大于治疗水平 ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$) 的时间约为一剂量 (1000mg) 标准 **Panadol®** 的两倍。令人惊讶的是,食物通过增加 2000mg 实施例 1 制剂的 C_{max} 和降低 **Panadol®** 的 C_{max} 对对乙酰氨基酚的峰暴露有显著影响。食物对于 **Panadol®** 引起对乙酰氨基酚吸收总程度 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) 的显著降低,但对于实施例 1 制剂影响较小。

[0338] 药效学

[0339] 对于对乙酰氨基酚,并没有已建立好的 PK-PD 连接。常规想法建议,为使对乙酰氨基酚有效,对乙酰氨基酚必须以至少 $3 \mu\text{g/ml}$ - $4 \mu\text{g/ml}$ 的浓度存在于血浆中。认为大于至少 $3 \mu\text{g/ml}$ 的时间,且更重要地大于 $4 \mu\text{g/ml}$ 的时间可能是有临床意义的。大于 $5 \mu\text{g/ml}$ 的时间也可能是有临床意义的。

[0340] 因此,本发明的一个方面为对乙酰氨基酚必须以至少 $3 \mu\text{g/ml}$ 的浓度存在于血液中的时间,例如约 10 小时的时间窗。本发明的另一方面为对乙酰氨基酚必须以至少 $4 \mu\text{g/ml}$ 的浓度存在于血液中的时间,例如约 8 小时的时间窗。当以每天两次 2000mg 对乙酰氨基酚给药时,并且与以每天四次 1000mg 剂量服用的常规即释制剂相比,本发明的另一方面为对乙酰氨基酚必须以至少 $5 \mu\text{g/ml}$ 的浓度存在于血液中的时间,例如约 6 小时的时间窗。

[0341] 本发明的另一方面为本发明的制剂所获得的血浆 C_{max} 值。尽管本发明的制剂以较其他常规制剂更高剂量的对乙酰氨基酚 (2000mg) 给药,空腹状态下的 C_{max} 比以一半剂量 (1000mg) 给药的常规即释制剂更低。由于较低的 C_{max} ,与常规即释制剂相比,预计本发明的制剂不会观测到额外的不良反应。

[0342] 制剂应当为或大于所需血浆水平的最小时间也是本发明的一个方面。如上述表 3 所示,本发明的一个方面为应当维持至少约 6 小时的至少 $5 \mu\text{g/ml}$ 的平均血浆浓度;或应当维持至少约 8.0 小时的至少 $4 \mu\text{g/ml}$ 的平均血浆浓度;或维持至少约 10 小时的至少约 $3 \mu\text{g/ml}$ 的平均血浆浓度。应当维持平均血浆浓度长于标准即释制剂的这些时间。

[0343] 在本发明的另一实施方案中,对乙酰氨基酚的吸收程度应当与常规即释对乙酰氨基酚等同。由对乙酰氨基酚的即释相快速达到治疗活性药物血浆浓度也是所需的。

[0344] 本发明的另一方面为 APAP 血浆水平下降的斜率。在重复剂量临床研究中,本发明制剂的消除速率常数 (K_{el}) 较常规即释制剂的消除速率常数低 25%。这与对乙酰氨基酚从该配方的片剂如实施例 1 所例示的那些中较慢的控释速率 (与常规即释制剂相比) 有关。也发现实施例 1 片剂和 8-小时延释制剂 **Panadol® Extend** 片剂的消除速率常数是相当的 (分别为 0.26hr^{-1} 和 0.27hr^{-1})。

[0345] 已研发生物相关的溶出方法以反映体内药物释放或吸收。在不同的溶出介质中,不同 pH 和不同转速 (转/分钟) 下评价各种市售缓释产品的溶出度。将数据与相同制剂的已知的体内数据相关联。最佳关联是使用 USP II 型装置在 900ml40mM 的磷酸盐缓冲液中,在 pH7.4 和 75RPM 下获得的。该流体用于所有测试的制剂。

[0346] 使用如本文所述的那种生物相关的溶出模型,图 1a 和 1b 表明了制剂实施例和市售即释对乙酰氨基酚制剂 **Panadol®** 以及 8- 小时延释制剂 **Panadol® Extend** 的溶出特征。

[0347] 图 5 表明各种实施例制剂的治疗有效时间 (TET)。

[0348] 以上说明仅视为对优选实施方案的说明。本领域的技术人员和那些制备或使用本发明的人员会对本发明进行修改。因此,应当理解附图中所示和上文所描述的实施方案仅仅是为了说明目的,而不是用来限制本发明的范围,本发明的范围由根据专利法的法则(包括等效原则)解释的权利要求所限定。

[0349] 参考文献

[0350] 1. J. T. DiPiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, 等, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 7e。

[0351] 2. C. Dollery. *Therapeutic drugs*, vol1; 2nd ed. Churchill Livingstone Publications: 1999. p A19-21。

[0352] 3. M Hossain, J. W. Ayres, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled-release beads with acetaminophen as model drug*. *J Pharm Sci* 1992; 81: 444 - 448。

[0353] 4. D. J. Liu, 等, *Simulating/predicting in vivo absorption profile*. *AAPS Workshop on Computer Simulation and Its Role in Drug Development Research*, 2002。

[0354] 5. D. J. Liu, *Profiling Drug Absorption and Metabolism by In Situ Gastrointestinal Perfusion Studies to Predict in vivo Performance of Oral Drugs*. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting*, 2008。

[0355] 6. D. J. Liu, G. Davies, 等, *New IVMS approach to develop novel oral drug formulation*, *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting*, 2010。

[0356] 7. J. C. Nielsen, P. Bjerring, L. Arendt-Nielsen. *A comparison of the hypoalgesic effect of paracetamol in slow-release and plain tablets on laser-induced pain*. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 267 - 270。

[0357] 8. D. J. Liu, *Apply In Vivo Modeling and Simulation to Identify the Minimum Therapeutic/Effective Doses (MTD/MED) of Paracetamol for Pain Relief*. *8th World Congress World Institute of Pain Management Annual Meeting*, 2012。

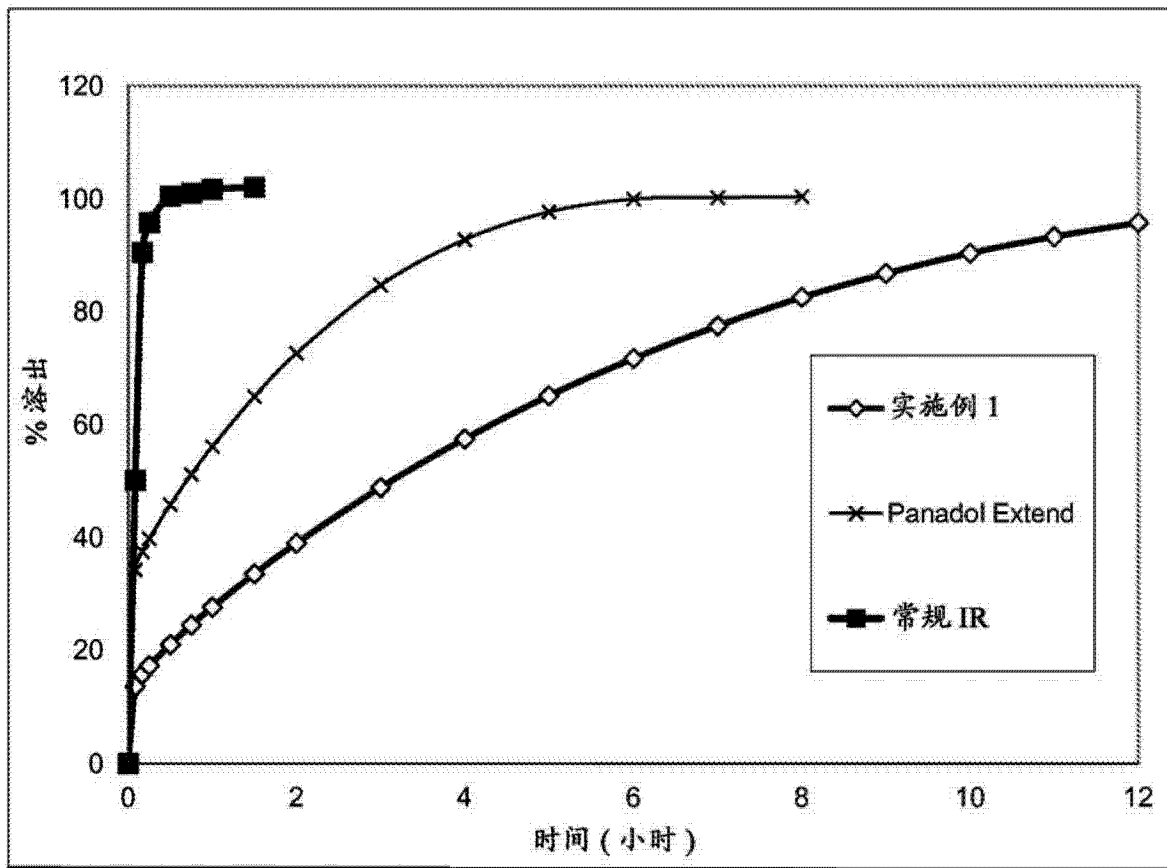


图 1a

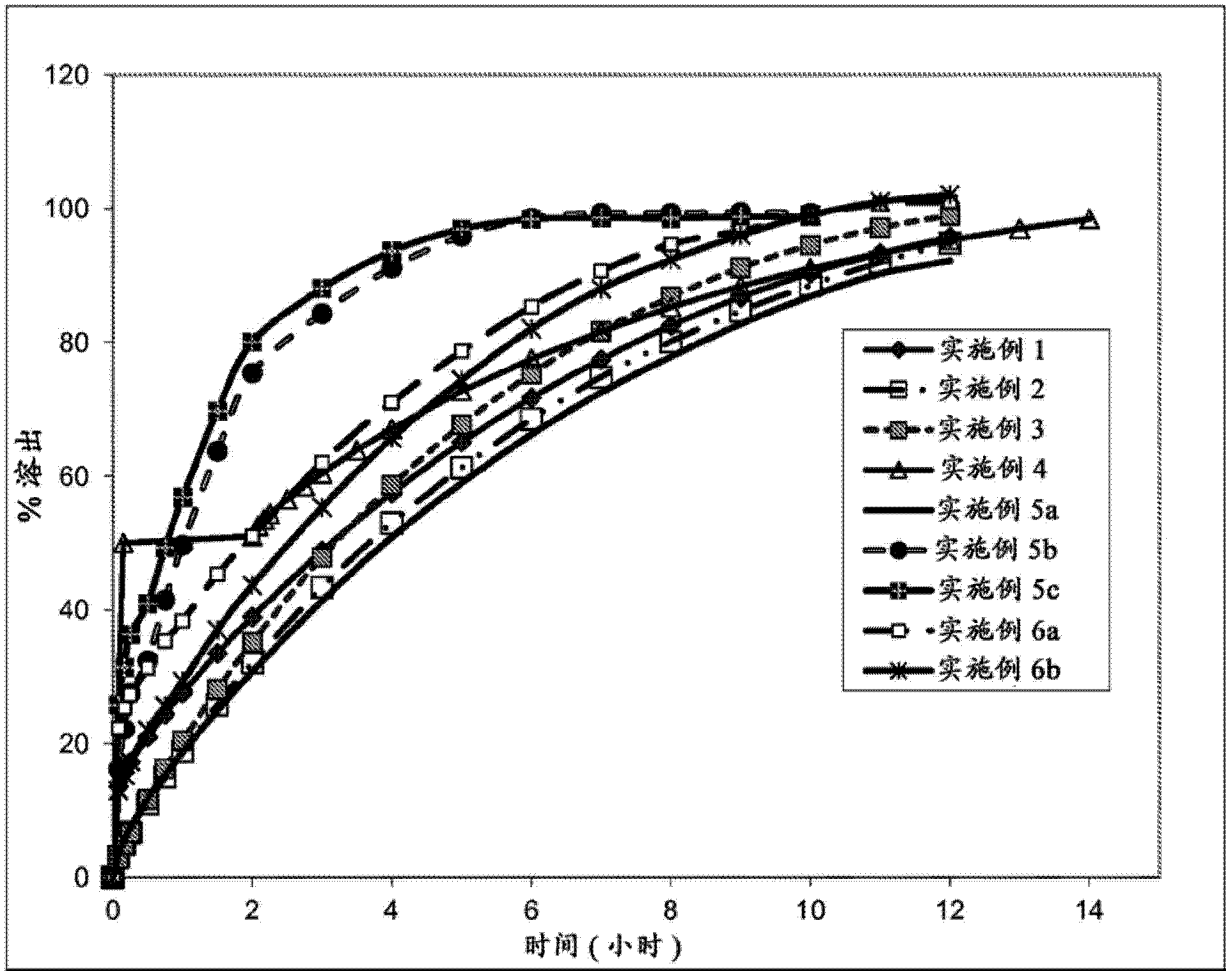


图 1b

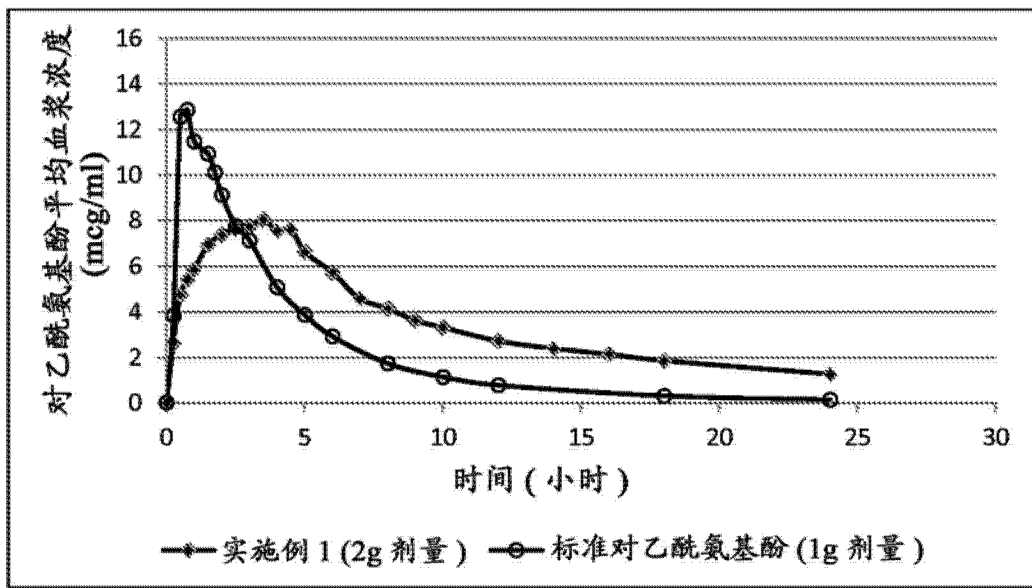


图 2a

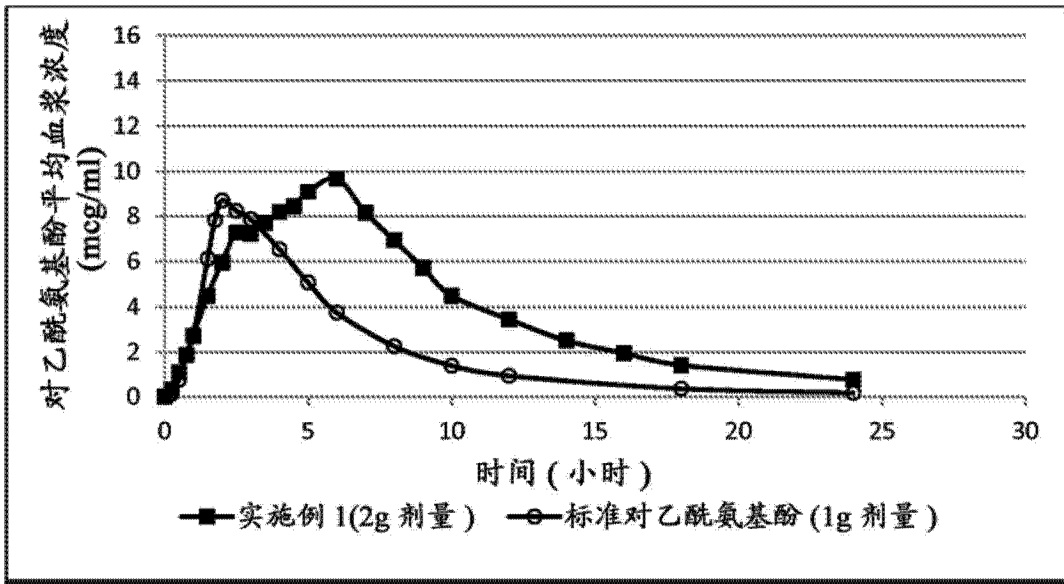


图 2b

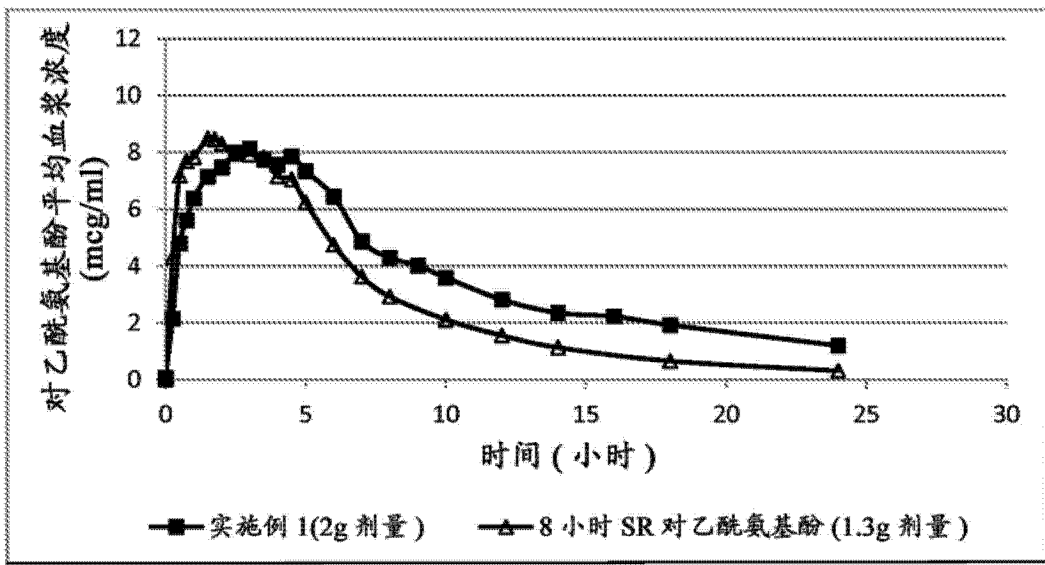


图 3a

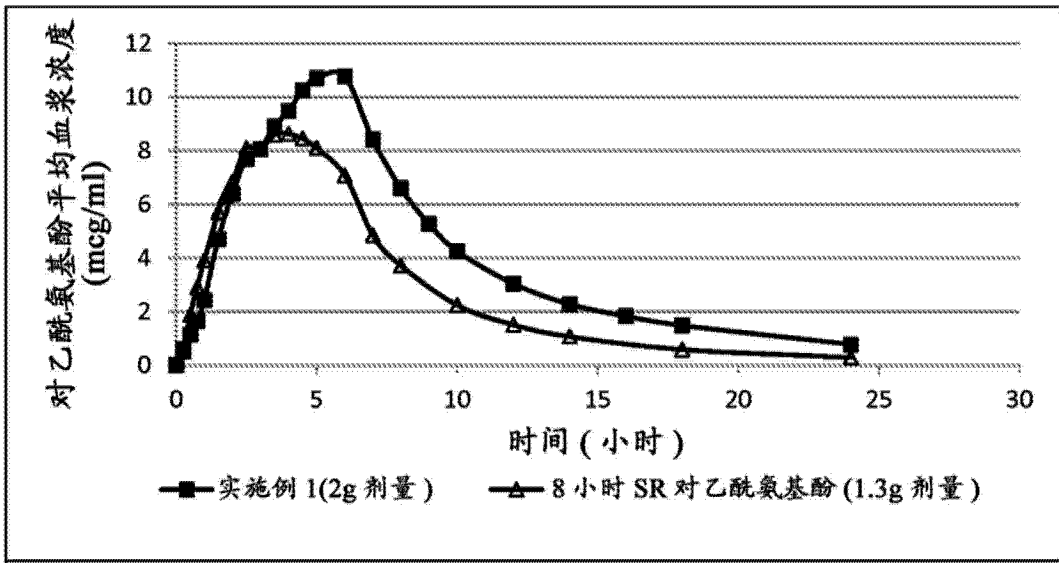


图 3b

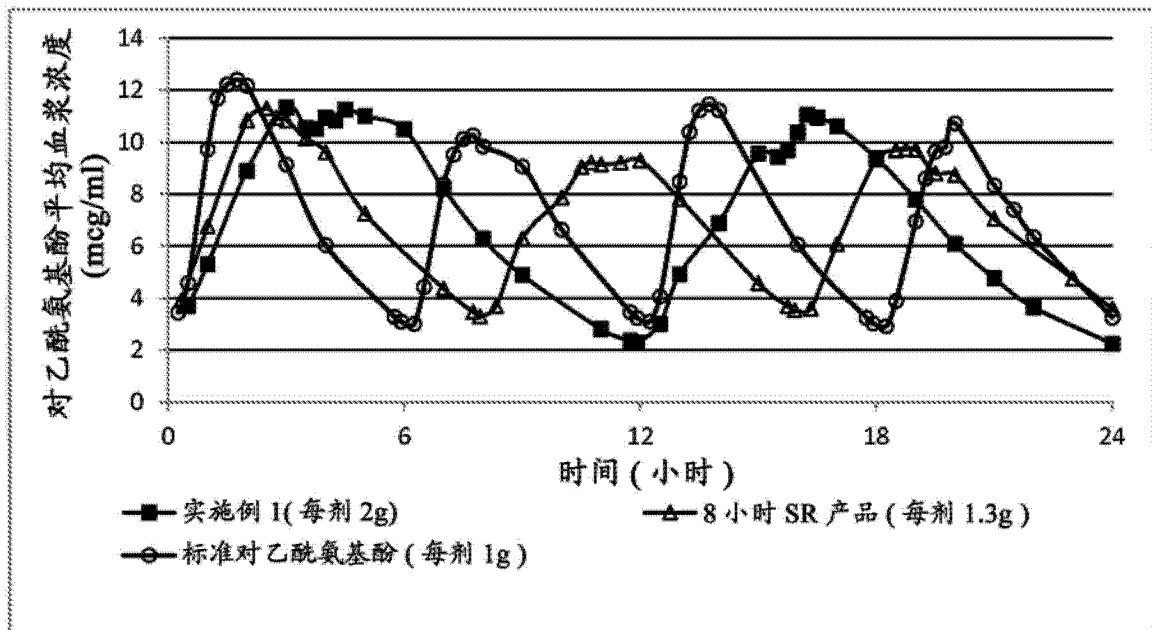


图 4

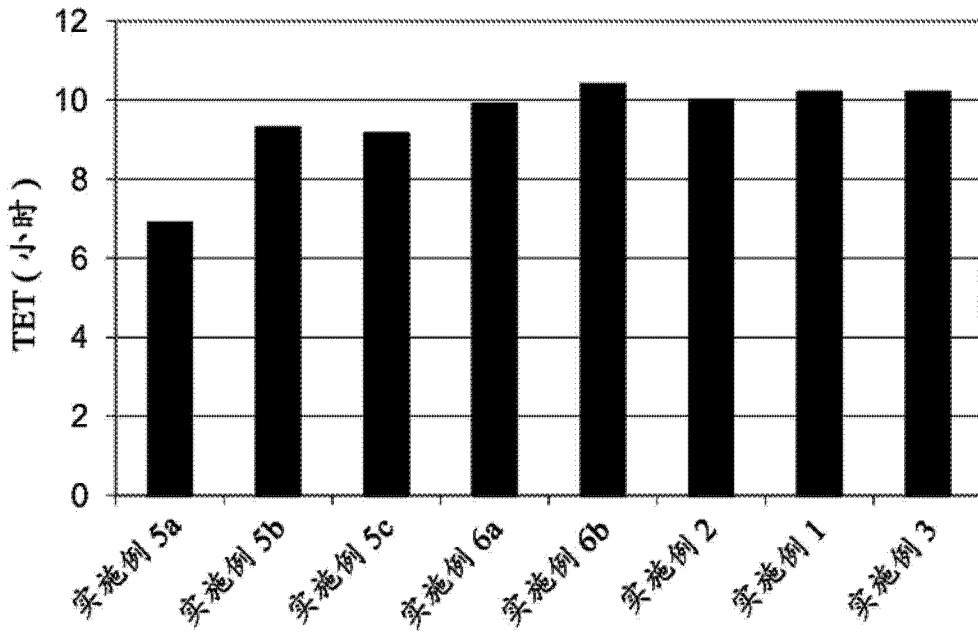


图 5

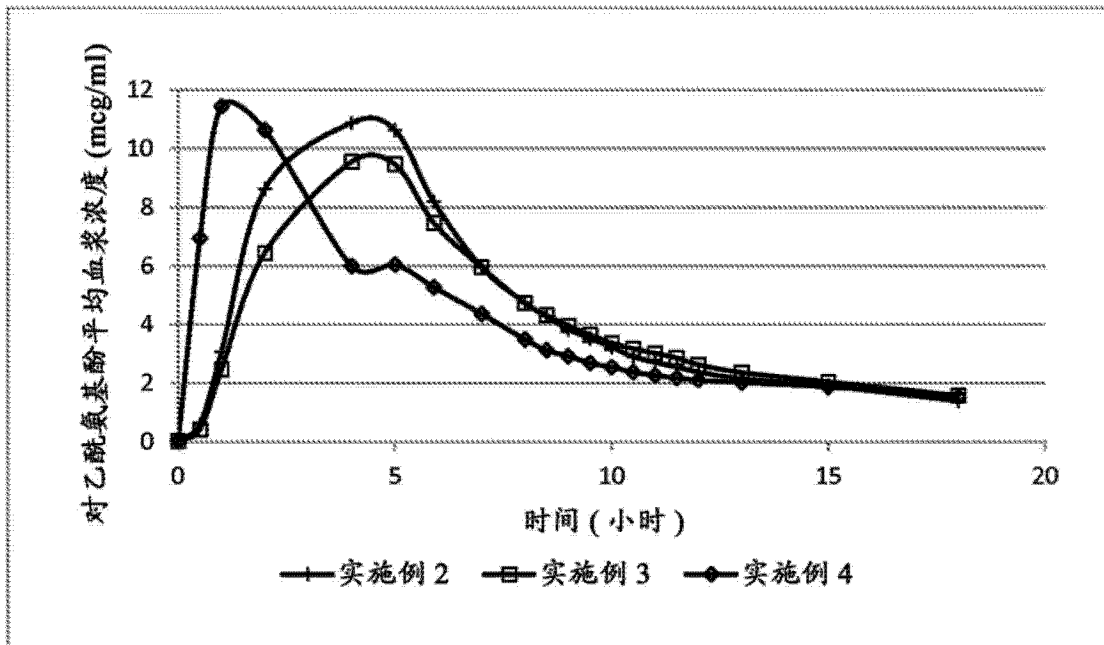


图 6