



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105209020 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201480026568. 9

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11484

(22) 申请日 2014. 02. 24

代理人 张永新

(30) 优先权数据

(51) Int. Cl.

61/799, 341 2013. 03. 15 US

A61K 9/20(2006. 01)

61/798, 525 2013. 03. 15 US

A61K 9/24(2006. 01)

61/871, 956 2013. 08. 30 US

A61K 31/00(2006. 01)

61/926, 523 2014. 01. 13 US

61/928, 853 2014. 01. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/018029 2014. 02. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/143536 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 马林克罗特有限公司

地址 美国密苏里州

(72) 发明人 K·R·德瓦拉孔达 M·J·朱利亚尼

V·K·古普塔 R·A·希斯利

S·谢尔比

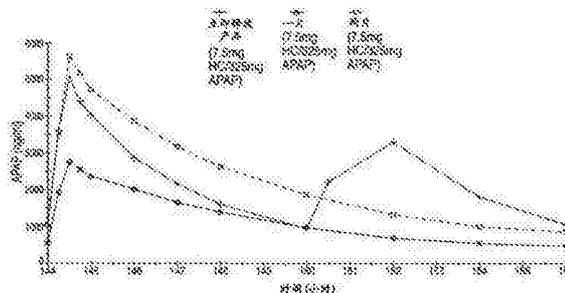
权利要求书6页 说明书118页 附图34页

(54) 发明名称

包含氢可酮和对乙酰氨基酚,用于迅速起效和延长的镇痛持续时间,可以不考虑进食而给药的延长释放组合物

(57) 摘要

本申请提供包含氢可酮和对乙酰氨基酚的延长释放药物组合物,其提供迅速起效的镇痛,和接近给药间隔的最后时降低水平的对乙酰氨基酚。还提供降低对乙酰氨基酚在用含对乙酰氨基酚组合物治疗的受试者中诱发的肝损伤风险的方法,以及在需要治疗的受试者中治疗疼痛的方法。



1. 固体口服剂型,其包含:

(a) 至少一个立即释放部分,其包含对乙酰氨基酚和氢可酮或其药学上可接受的盐;和

(b) 至少一个延长释放部分,其包含对乙酰氨基酚,氢可酮或其药学上可接受的盐,和延长释放组分;

其中所述剂型中对乙酰氨基酚的总量为约 325mg 至约 650mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 5mg 至约 15mg ;和

其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供更高的 AUC。

2. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中所述延长释放组分为延长释放聚合物。

3. 权利要求 2 的固体口服剂型,其中所述延长释放部分以所述延长释放部分的重量计包含约 30%至约 50%的所述延长释放聚合物。

4. 权利要求 2 的固体口服剂型,其中所述延长释放聚合物为聚氧乙烯。

5. 权利要求 4 的固体口服剂型,其中所述聚氧乙烯的分子量为约 900,000 道尔顿至约 7,000,000 道尔顿。

6. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中在将所述剂型口服给药至受试者时,当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型对于氢可酮提供更长的 T_{max} 。

7. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 30 分钟。

8. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 45 分钟。

9. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 60 分钟。

10. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 75 分钟。

11. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 90 分钟。

12. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 105 分钟。

13. 权利要求 6 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢

可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 120 分钟。

14. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-1 小时)高出约 50%至约 1000%。

15. 权利要求 14 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-1 小时)高出约 100%至约 900%。

16. 权利要求 14 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-1 小时)高出约 200%至约 800%。

17. 权利要求 14 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-1 小时)高出约 300%至约 700%。

18. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-2 小时)高出约 50%至约 500%。

19. 权利要求 18 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-2 小时)高出约 100%至约 400%。

20. 权利要求 18 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-2 小时)高出约 150%至约 300%。

21. 权利要求 18 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-2 小时)高出约 50%至约 250%。

22. 权利要求 1 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 T_{max} 减少约 5%至约 70%。

23. 权利要求 22 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,所述对于氢可酮的 T_{max} 减少约 5%至约 50%。

24. 权利要求 22 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,所述对于氢可酮的 T_{max} 减少约 5%至约 40%。

25. 权利要求 22 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,所述对于氢可酮的 T_{max} 减少约 5%至约 30%。

26. 权利要求 22 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,所述对于氢可酮的 T_{max} 减少约 5%至约 20%。

27. 权利要求 22 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,所述对于氢可酮的 T_{max} 减少约 10%至约 40%。

28. 权利要求 22 的固体剂型,其中当所述剂型以完整状态给药时,相比于当所述剂型

以破碎或研磨状态给药时,所述对于氢可酮的 T_{max} 减少约 20% 至约 60%。

29. 权利要求 6 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

30. 权利要求 6 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 7.5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

31. 权利要求 6 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 10mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

32. 权利要求 6 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

33. 权利要求 14 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

34. 权利要求 14 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 7.5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

35. 权利要求 14 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 10mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

36. 权利要求 14 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

37. 权利要求 18 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

38. 权利要求 18 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 7.5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

39. 权利要求 18 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 10mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

40. 权利要求 18 的固体剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

41. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于对乙酰氨基酚提供更长的 T_{max} 。

42. 权利要求 41 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药时,相比于完整状态,所述剂型给药至受试者对于对乙酰氨基酚产生的平均 T_{max} 至少多出约一小时。

43. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于对乙酰氨基酚提供更高的 C_{max} 。

44. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中组合物中的对乙酰氨基酚总量的为约 325mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 7.5mg。

45. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中所述剂型中对乙酰氨基酚的总量为约 325mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 5mg。

46. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中所述剂型中对乙酰氨基酚的总量为约 325mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 10mg。

47. 权利要求 1 的固体口服剂型,其中所述剂型中对乙酰氨基酚的总量为约 325mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 15mg。

48. 固体口服剂型,其包含:

(a) 至少一个立即释放部分,其包含对乙酰氨基酚和氢可酮或其药学上可接受的盐;
和

(b) 至少一个延长释放部分,其包含对乙酰氨基酚,氢可酮或其药学上可接受的盐,和延长释放组分;

其中所述剂型中对乙酰氨基酚的总量为约 325mg 至约 650mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 5mg 至约 15mg ;和

其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的滥用商值 (abuse quotient) 更高。

49. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述对于氢可酮的滥用商值减少约 5% 至约 90%。

50. 权利要求 49 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述对于氢可酮的滥用商值减少约 10% 至约 80%。

51. 权利要求 49 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述对于氢可酮的滥用商值减少约 15% 至约 70%。

52. 权利要求 49 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述对于氢可酮的滥用商值减少约 20% 至约 60%。

53. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

54. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 7.5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

55. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 10mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

56. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

57. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中所述延长释放组分为延长释放聚合物。

58. 权利要求 57 的固体口服剂型,其中所述延长释放部分以所述延长释放部分的重量计包含约 30% 至约 50% 的所述延长释放聚合物。

59. 权利要求 57 的固体口服剂型,其中所述延长释放聚合物为聚氧乙烯。

60. 权利要求 59 的固体口服剂型,其中所述聚氧乙烯的分子量为约 900,000 道尔顿至约 7,000,000 道尔顿。

61. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试

者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 30 分钟。

62. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 45 分钟。

63. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 60 分钟。

64. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 75 分钟。

65. 权利要求 48 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 90 分钟。

66. 固体口服剂型,其包含:

(a) 至少一个立即释放部分,其包含对乙酰氨基酚和氢可酮或其药学上可接受的盐;和

(b) 至少一个延长释放部分,其包含对乙酰氨基酚,氢可酮或其药学上可接受的盐,和延长释放组分;

其中所述剂型中对乙酰氨基酚的总量为约 325mg 至约 650mg,所述剂型中氢可酮或其药学上可接受的盐的总量为约 5mg 至约 15mg ;和

其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 30 分钟。

67. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 60 分钟。

68. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 75 分钟。

69. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中当所述剂型以破碎或研磨状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,所述剂型给药至受试者对于氢可酮产生的平均 T_{max} 至少多出约 90 分钟。

70. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中所述延长释放部分以所述延长释放部分的重量计包含约 30% 至约 50% 的延长释放聚合物,所述延长释放聚合物包括分子量为约 900,000 道尔顿至约 7,000,000 道尔顿的聚氧乙烯。

71. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

72. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基

酚和约 7.5mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

73. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 10mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

74. 权利要求 66 的固体口服剂型,其中所述固体剂型含有总计约 325mg 的对乙酰氨基酚和约 15mg 的氢可酮或其药学上可接受的盐。

75. 权利要求 70 的固体口服剂型,其中当所述剂型以完整状态给药至所述受试者时,相比于当所述剂型以破碎或研磨状态给药至受试者时,在将所述剂型口服给药至受试者时,所述剂型对于氢可酮提供的 AUC(0-1 小时)高出约 50%至约 1000%。

包含氢可酮和对乙酰氨基酚,用于迅速起效和延长的镇痛 持续时间,可以不考虑进食而给药的延长释放组合物

[0001] 要求优先权

[0002] 该申请要求以下申请的优先权:2013年3月15日提交的美国临时申请号 61/799,341,2013年3月15日提交的美国临时申请号 61/798,525,2013年8月30日提交的美国临时申请号 61/871,956,2014年1月17日提交的美国临时申请号 61/928,853,和 2014年1月13日提交的美国临时申请号 61/926,523。

技术领域

[0003] 本申请涉及包含氢可酮和对乙酰氨基酚的延长释放药物组合物,其提供迅速起效的镇痛,以及随后约 12 小时的长期持续时间镇痛。

背景技术

[0004] 对于多数临床应用而言,口服给药仍然是选择的途径。与相同药物的立即释放 (IR) 剂型相比,每日给药一次或两次的改性释放 (MR) 剂型具有优势,原因是其减少了药物血浆浓度的峰值和谷值的量级,提供更长的给药期间(给药间隔),持续的镇痛效果,和增加的受试者顺应性。这些改性释放的制剂可称为控制释放 (CR),持续释放 (SR) 和 / 或延长释放 (ER) 等。对于特定类型的受试者,例如疼痛受试者,这些 MR 产品可允许所述受试者安睡整夜,而不必在夜里醒来服用下一剂药物。因此,这些剂型能够显著地提高此类受试者的生活质量。

[0005] 用于疼痛的 IR 和 MR 产品可在市场上广泛购得。IR 产品的实例包括包含 NSAID,阿片样物质,布洛芬,COX II 抑制剂和阿司匹林的那些产品(泰诺,雅维 (Advil),西乐葆,万络,Aleve,扶他林)。MR 产品的实例包括包含 NSAID 和阿片样物质的那些产品(泰诺 SR,奥施康定 (Oxycontin))。

[0006] 研究者还已经组合各类止痛药物,为病人提供更好的镇痛。例如,对乙酰氨基酚-重酒石酸氢可酮的组合市售为维柯丁 (Vicodin),对乙酰氨基酚-盐酸氢可酮市售为盐酸氢可酮与对乙酰氨基酚制剂 (Percocet)。在随机对照试验中,显示组合产品 Percocet 在各种疼痛缓解措施中统计学上优于 MR 氢可酮。其他组合产品例如对乙酰氨基酚-曲马多得自或描述于文献中。假设具有互补作用机理的两种镇痛药的组合由于加和效应,“阿片类药的集约 (opioid-sparing)”效应,和改善的副作用与安全性(安全概况)导致镇痛作用增强。安全性改善是由于具有不同副作用的两种镇痛药的使用剂量降低,而不是单个药剂等同的有效剂量。

[0007] 对乙酰氨基酚从小肠吸收并且通过在肝脏内如葡萄糖醛酸化和硫酸化等初步结合代谢为无毒、水溶性化合物,将所述化合物在尿中排出。当最大日剂量超出延长的期间时,结合代谢变得饱和,过量的对乙酰氨基酚由细胞色素 P450 (CYP) 酶(例如, CYP2E1, 1A2, 2A6, 3A4) 氧化代谢为反应性代谢物,即 N-乙酰基对苯醌亚胺 (NAPQI)。NAPQI 为半衰期极短的反应性自由基,所述自由基通过与作为巯基供体起作用的谷胱甘肽结合进行快速灭

活。一旦可用的谷胱甘肽池耗尽,细胞内蛋白质的半胱氨酸变为对 NAPQI 的巯基供体,进行共价键结合并且引发一连串的氧化和细胞损伤,导致坏死,最终肝衰竭。因此,虽然迄今为止对乙酰氨基酚节约还不是任何制造商都选择采取的方法,但当使用对乙酰氨基酚时,避免过量 NAPQI 形成是一种重要策略。但是,由于对乙酰氨基酚在许多非处方产品中的普及,当认为联合治疗持续好几日时要谨慎考虑对乙酰氨基酚节约的预防措施,从而避免谷胱甘肽的储存量不经意地减少。

[0008] 因此,用于疼痛管理的各种选择作为 IR 和 MR 两者都是可用的,包含单个药剂或镇痛药的组合。尽管这些组合产品提供如上所述与组合两种镇痛药相关的益处,但 IR 和 MR 两者本身均具有显著缺点。IR 组合产品缺乏上述 MR 产品的优点。MR 组合产品缺乏与 IR 产品相关的显著益处(迅速起效的镇痛),极其需要用于疼痛管理。因为 MR 产品延缓药物释放的速率从而维持延长期间的药物作用,药物释放缓慢导致在血流中获得有效的镇痛药浓度前的重要时间。疼痛管理存在临床需要在组合止痛产品时组合 IR 和 MR 所需要的特征。

[0009] 发明概述

[0010] 本申请的各方面中,用于延长释放氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物包含至少一个含有氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合,和至少一种延长释放组分的延长释放部分。组合物当口服给药至受试者时,给药组合物后的约 0.75 小时至约 10 小时保持氢可酮的治疗性血浆浓度为至少约 5ng/mL。另外,组合物给药后经过约 8 小时至少约 90% 的对乙酰氨基酚从组合物释放,使得组合物给药后经过约 10 小时,对乙酰氨基酚的血浆浓度小于对乙酰氨基酚最大血浆浓度的约 30%。

[0011] 本申请的再一方面涵盖用于延长释放氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物,其包含 (a) 至少一个立即释放部分(包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合),和 (b) 至少一个延长释放部分(包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合和延长释放组分),其中当在 900ml 0.1N HCl 中使用美国药典类型 II 装置在浆速为约 150rpm 和恒定温度为 37°C 测量时,药物组合物中约 30% 的氢可酮在约 15 分钟内释放,药物组合物中至少约 90% 的对乙酰氨基酚在约 8 小时内释放。

[0012] 本申请的又一方面为用于延长释放氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物,其包含至少一个延长释放部分,所述延长释放部分包含氢可酮或其药学上可接受的盐、对乙酰氨基酚和延长释放组分;其中给药至需要的受试者时,组合物对于对乙酰氨基酚提供 AUC_{0-1.27} 小时为约 3ng·h/mL/mg 至约 13ng·h/mL/mg;对于对乙酰氨基酚 AUC_{1.27-36} 小时为约 20ng·h/mL/mg 至约 75ng·h/mL/mg;对于氢可酮或盐 AUC_{0-2.4} 小时为约 0.5ng·h/mL/mg 至约 5ng·h/mL/mg;和对于氢可酮或盐 AUC_{2.4-36} 小时为约 5ng·h/mL/mg 至约 25ng·h/mL/mg。

[0013] 本申请的再一方面为在治疗疼痛时用于口服的药物组合物,所述药物组合物包含至少一个延长释放部分(包含氢可酮或其药学上可接受的盐、对乙酰氨基酚和延长释放组分),其中当组合物给药至需要的受试者时,在给药组合物后的约一小时内受试者获得治疗性血液水平的氢可酮和对乙酰氨基酚两者,并且组合物给药后保持镇痛约 12 小时。此外,将组合物置于活体外溶出测试(所述测试包含美国药典(USP)浆方法,浆速为约 100rpm,于 900ml 0.1N HCl 中,使用美国药典类型 II 装置,恒定温度为 37°C)中时,经过 2 小时释

放不大于氢可酮或盐总量的约 65 重量%和释放不大于对乙酰氨基酚总量的约 80 重量% ; 4 小时后释放氢可酮或盐总量的约 65%至约 85 重量%和释放对乙酰氨基酚总量的约 65%至约 95 重量%;8 小时后释放氢可酮或盐总量的约 80%至约 100 重量%和释放对乙酰氨基酚总量的约 80%至约 100 重量% ;和 12 小时后释放氢可酮或盐总量的约 85%至约 100 重量%和释放对乙酰氨基酚总量的约 85%至约 100 重量%。

[0014] 本申请的再一方面提供剂型,其包含 (a) 立即释放部分,所述立即释放部分包含对乙酰氨基酚和氢可酮,其中立即释放部分以立即释放部分的重量计包含约 70%至约 80%的对乙酰氨基酚和约 0.5%至约 1%的氢可酮;和 (b) 延长释放部分,其包含对乙酰氨基酚、氢可酮和延长释放聚合物,其中所述延长释放部分以延长释放部分的重量计包含约 20%至约 40%的对乙酰氨基酚,约 0.5%至约 2%的氢可酮,和约 30%至约 50%的所述延长释放聚合物。

[0015] 另一方面提供剂型,其包含约 7.5mg 至约 30mg 的氢可酮和约 325mg 至约 650mg 的对乙酰氨基酚。所述剂型包含 (a) 至少一个立即释放部分,其包含组合物中的氢可酮的总量的约 25%和组合物中的对乙酰氨基酚的总量的约 50%;和 (b) 至少一个延长释放部分,其包含组合物中的氢可酮的总量的约 75%,组合物中的对乙酰氨基酚的总量的约 50%,和以至少一个延长释放部分的重量计约 35%至约 45%的包括聚氧乙烯的延长释放聚合物。

[0016] 本申请的再一方面提供用于降低对乙酰氨基酚诱发在一剂方案下治疗疼痛的受试者的肝损伤风险的方法,其包含给药至受试者至少两个连续剂量包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物。所述方法包括 (a) 给药第一剂的药物组合物至受试者,所述药物组合物包含至少一个延长释放部分,其包含对乙酰氨基酚、氢可酮或其组合和延长释放组分,其中给药组合物后的约 0.75 小时至约 10 小时组合物保持氢可酮的治疗性血浆浓度为至少 5ng/mL,其中组合物给药后经过约 8 小时从组合物释放至少约 90%的对乙酰氨基酚,使得组合物给药后经过约 10 小时,对乙酰氨基酚的血浆浓度小于对乙酰氨基酚的最大血浆浓度的约 30%;和 (b) 给药第一次剂量后的约 12 小时将第二次剂量的药物组合物给药至受试者。

[0017] 本申请的又一方面涵盖包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物治疗需要的受试者疼痛的方法。所述方法包括口服给药至受试者有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一个延长释放部分,其包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合和延长释放组分,其中给药组合物后的约 0.75 小时至约 10 小时组合物保持氢可酮的治疗性血浆浓度为至少约 5ng/mL,和其中给药后经过约 8 小时从组合物释放至少约 90%的对乙酰氨基酚,使得组合物给药后经过约 10 小时,对乙酰氨基酚的血浆浓度小于对乙酰氨基酚的最大血浆浓度的约 30%。

[0018] 下面详细描述本申请的其他特征和方面。

[0019] 彩图的引用

[0020] 本申请文件包含至少一篇彩图。经过请求和支付必要费用,专利局将提供本专利申请公开文件的带有彩图的副本。

[0021] 附图简述

[0022] 图 1 显示氢可酮的平均血浆浓度随治疗时间 0 至 36 小时的变化。治疗 A(制剂 A) 为单次、两片给药,包含总计 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚,相比于制剂 B 具有缓

释性质,在禁食条件下口服给药。治疗 B(制剂 B)为单次、两片给药,包含总计 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚,相比于制剂 A 具有更快的释放性质,在禁食条件下口服给药。治疗 C(制剂 B)为单次、两片给药,包含总计 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚,在进食条件下口服给药。治疗 D 为在禁食条件下每 6 小时口服给药一片立即释放 7.5 氢可酮 /325 对乙酰氨基酚片剂,2 剂。

[0023] 图 2 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随治疗时间 0 至 36 小时的变化。治疗 A(制剂 A)为单次、两片给药,包含总计 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚,相比于制剂 B 具有缓释性质,在禁食条件下口服给药。治疗 B(制剂 B)为单次、两片给药,包含总计 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚,相比于制剂 A 具有更快的释放性质,在禁食条件下口服给药。治疗 C(制剂 B)为单次、两片给药,包含总计 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚,在进食条件下口服给药。治疗 D 为在禁食条件下每 6 小时口服给药一片立即释放 7.5 氢可酮 /325 对乙酰氨基酚片剂,2 剂。

[0024] 图 3 显示氢可酮的平均血浆浓度随图 1 中所示治疗时间但显示为 0 至 12 小时的变化。

[0025] 图 4 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随图 2 中所示治疗时间但显示为 0 至 12 小时的变化。

[0026] 图 5 显示对于实施例 1 的治疗 A, B, C 和 D 在稳态模拟的氢可酮随治疗时间 0 至 144 小时变化的药代动力学曲线。

[0027] 图 6 显示对于实施例 1 的治疗 A, B, C 和 D 在稳态模拟的对乙酰氨基酚随治疗时间 0 至 144 小时变化的药代动力学曲线。

[0028] 图 7 显示氢可酮的平均血浆浓度随口服给药两片 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚后的治疗时间的变化。治疗 A 在进食(高脂肪)条件下。治疗 B 在进食(低脂肪)条件下。治疗 C 在禁食条件下。

[0029] 图 8 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随口服给药两片 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚后的治疗时间的变化。治疗 A 在进食(高脂肪)条件下。治疗 B 在进食(低脂肪)条件下。治疗 C 在禁食条件下。

[0030] 图 9 显示氢可酮的平均血浆浓度随实施例 3 的口服给药单剂量的治疗 A、B 和 C 后的治疗时间的变化。

[0031] 图 10 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随实施例 3 的口服给药单剂量的治疗 A, B 和 C 后的治疗时间的变化。

[0032] 图 11 显示氢可酮的平均血浆浓度随实施例 3 的口服给药多剂量的治疗 A, B 和 C 后的治疗时间的变化。

[0033] 图 12 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随实施例 3 的口服给药多剂量的治疗 A, B 和 C 后的治疗时间的变化。

[0034] 图 13 显示从快速释放、中等释放和缓慢释放的含有 7.5mg 氢可酮和 325 对乙酰氨基酚的药物组合物释放氢可酮的溶出数据。

[0035] 图 14 显示从快速释放、中等释放和缓慢释放的含有 7.5mg 氢可酮和 325 对乙酰氨基酚的药物组合物释放对乙酰氨基酚的溶出数据。

[0036] 图 15 显示本文中所述的五种药物制剂的对乙酰氨基酚溶出数据。每一制剂片剂

含有总计 15mg 重酒石酸氢可酮 HCl 和总计 500mg 对乙酰氨基酚。五种药物制剂的 ER 部分分别含有 25 重量%的POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301。

[0037] 图 16 显示图 15 中所述五种药物制剂的重酒石酸氢可酮溶出数据。

[0038] 图 17 显示本文中所述五种药物制剂的对乙酰氨基酚溶出数据。每一制剂片剂含有总计 15mg 重酒石酸氢可酮和总计 500mg 对乙酰氨基酚。五种药物制剂的 ER 部分分别含有 45 重量%的POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301。

[0039] 图 18 显示图 17 中所述五种药物制剂的重酒石酸氢可酮 (HB) 溶出数据。

[0040] 图 19 显示本文中所述三种药物制剂的对乙酰氨基酚溶出数据。每一制剂片剂含有总计 15mg 重酒石酸氢可酮和总计 500mg 对乙酰氨基酚。三种药物制剂的 ER 部分分别含有 25 重量%, 35 重量%和 45 重量%的POLYOX® 1105。

[0041] 图 20 显示图 19 中所述三种药物制剂的重酒石酸氢可酮溶出数据。

[0042] 图 21 显示本文中所述三种药物制剂的对乙酰氨基酚溶出数据。每一制剂片剂含有总计 15mg 重酒石酸氢可酮和总计 500mg 对乙酰氨基酚。三种药物制剂的 ER 部分分别含有 25 重量%, 35 重量%, 和 45 重量%的POLYOX® N-60K。

[0043] 图 22 显示图 21 中所述三种药物制剂的重酒石酸氢可酮溶出数据。

[0044] 图 23 显示氢可酮的平均血浆浓度随对于实施例 12 的口服给药单剂量的治疗 A, D 和 B 后的治疗时间的变化。

[0045] 图 24 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随对于实施例 12 的口服给药单剂量的治疗 A, D 和 C 后的治疗时间的变化。

[0046] 图 25 显示氢可酮的平均血浆浓度随对于实施例 12 的口服给药负荷剂量和随后剂量的治疗 A, D 和 B 后的治疗时间的变化。

[0047] 图 26 显示对乙酰氨基酚的平均血浆浓度随对于实施例 12 的口服给药负荷剂量和随后剂量的治疗 A, D 和 C 后的治疗时间的变化。

[0048] 图 27 显示对于实施例 16 的治疗 A, B, C, D, E 和 F 的氢可酮的平均血浆浓度随时间的变化。

[0049] 图 28 显示对于实施例 16 的治疗 A, B, C, D, E, F 和 G 的 12 小时期间的平均药物喜好 (drug liking) 评分。

[0050] 图 29 显示对于实施例 16 的治疗 A, B, C, D, E, F 和 G 的 12 小时期间的平均高分。

[0051] 图 30 显示对于实施例 16 的治疗 A, B, C, D, E, F 和 G 的 12 小时期间的平均良好药效评分。

[0052] 图 31 显示实施例 17 的多次给药研究第一日中的血浆浓度随时间的变化和氢可酮的半值持续时间。

[0053] 图 32 显示实施例 17 的多次给药研究第一日中的血浆浓度随时间的变化和对乙酰氨基酚的半值持续时间。

[0054] 图 33 显示实施例 17 的多次给药研究第五日中的血浆浓度随时间的变化和氢可酮的半值持续时间。

[0055] 图 34 显示实施例 17 的多次给药研究第五日中的血浆浓度随时间的变化和氢可酮的半值持续时间。

[0056] 发明详述

[0057] 本文公开了氢可酮和对乙酰氨基酚的组合产品,其对于 IR 和 MR 两者产品具有所需要的属性。本文公开的延长释放药物组合物包含至少一个延长释放部分,和任选地至少一个立即释放部分。延长释放和立即释放部分可以包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合。至少一个立即释放部分以立即释放的方式立即释放对乙酰氨基酚 (APAP) 和 / 或氢可酮,其在给药组合物后的约最初的 5 分钟,10 分钟,15 分钟,20 分钟,25 分钟,30 分钟,35 分钟,40 分钟,45 分钟,50 分钟,55 分钟,或 60 分钟内,为达成治疗有效的血浆浓度提供迅速起效。至少一个延长释放部分以延长释放的方式释放对乙酰氨基酚和 / 或氢可酮,从而保持血浆浓度高于最小有效浓度约 8-12 小时。另外,该组合物的两个其他重要特征是:1) 使得氢可酮的血浆浓度与立即释放制剂一样迅速下降,从而提供与立即释放产品相同速率的药效终止,2) 使得 APAP 的浓度在给药间隔的后期阶段下降得甚至更迅速,促使 APAP 的水平低于立即释放产品的水平。APAP 在给药间隔最后四分之一的浓度相当于多剂量设置中的给药前浓度,使得谷胱甘肽合成酶循环补充机体的谷胱甘肽水平,从而避免因后续给药 APAP 形成毒性中间体。此外,在给药间隔后期阶段的 APAP 浓度低于给药常规延长释放制剂时所显示的 APAP 浓度。该特征已被着重推荐,以降低由于 APAP 造成的肝损伤,且被称为“APAP 间歇 (time-off)”。

[0058] 滥用潜力为任何阿片样物质产品都具有的担忧。但是,APAP 添加至阿片样物质,可能降低非法途径给药(特别是静脉内或鼻内给药)所造成的滥用量。这样的阻碍作用可能是由于 APAP 提供的体量(克)以及与易溶性阿片样物质盐相比的相对水不溶性。另外,已知 APAP 对于鼻通道有刺激,并使药物滥用者尝试将其哼出时喷嚏严重。另外,本文中公开的实施方案具有抗捣碎性 (temper resistant),因为所述组合物难于破碎以进行静脉内或鼻内给药;因为所述混合物变得过于粘稠而不能注射或哼出从而难以用水或醇提取;和在醇中对剂量倾卸(剂量倾卸)具有抗性。

[0059] 在一个实施方案中,本文中公开的药物组合物因此提供:1) 在给药组合物后的约 15, 30, 45, 或 60 分钟内迅速起效的镇痛,其由氢可酮和 APAP 两者介导,其中 APAP 在前期中做出最大贡献;2) 在整个 12 小时期间的延长的镇痛,其主要由氢可酮实现,在该时期内具有最小化的波动;3) 至给药间隔结束时相对低水平的 APAP,其使得恢复已耗尽的肝谷胱甘肽系统;4) 低滥用商值;和 5) 滥用阻止。

[0060] 本文所包含的标题仅出于方便引用的目的,并不意在以任何方式限制本申请。

[0061] I. 定义

[0062] 所述组合物和方法可用的化合物包括如本文所述的化合物的任何药学上可接受的形式,包括异构体,例如非对映异构体和对映异构体,盐,溶剂合物,和多晶型,以及如本文所述化合物可适用时的外消旋混合物和纯净异构体。

[0063] 当介绍本申请的多种实施方案的要素时,冠词“一”,“一个”,“该”和“所述”是指有一或多个所述要素。术语“包含”,“包括”和“具有”是包括性的含义,是指除所列举的要素外还可以是另外的要素。

[0064] 对单个数值使用术语“约”或“大约”来表示约数。类似地,在本申请定义的多种数值范围内,除非明确另有表示,这些约数的定义使得所述范围内的最小和最大数值均使用术语“约”或“大约”来表示。以这样的方式,高于和低于所述范围的变量能够用于达到与所

述范围内的变量基本上相同的结果。如本文所用的,术语“约”或“大约”指代的数值应具有其本来的和对于本领域普通技术人员而言通常的含义,所述本领域普通技术人员是相对于这里所公开的主题有最密切的联系,或为与所讨论范围或要素相关领域的人员。从严格的数值界限拓宽的量,取决于多种因素。例如,一些可考虑的因素包括,特定量的要素和 / 或效果的变化将对于要求保护的主题的実施产生的关键程度,以及本领域技术人员已知的其他考量。如本文所用的,对不同数值使用不同量的有效数字,并不意味着限定术语“约”或“大约”的使用如何拓宽特定数值或数量范围。因此,通常而言,“约”或“大约”拓宽了数值范围。此外,所公开的范围意在涵盖一个连续的范围,包括最小值和最大值之间的每个数值(以及由术语“约”或“大约”的使用所拓宽的范围)。因此,本文提到的数值范围仅仅是作为提及该范围内每个单个数值的简单方式;除非本文另有指示,数值范围内的每个单独的数值也被纳入本说明书中,如同单独被记载在本文中一样。

[0065] 如本文所用的药物组合物的术语“滥用商值”为通过将药物 C_{max} 除以相同药物 T_{max} 所得到的数值。一般来说,滥用商值提供了预测特定药物组合物成瘾性的手段。滥用商值较低的药物组合物通常成瘾性低于那些具有更高的滥用商值的药物组合物。

[0066] 如本文所用的术语“活性物质”或“药物”,是指当给药至人或动物时引发生物化学反应的任何化学物质。所述药物可作为生物化学反应的底物或产物,或所述药物可与细胞受体相互作用并引发生理学反应,或所述药物可与受体结合以及阻断受体,使之不能引发生理学反应。

[0067] 如本文所用的术语“生物等效”,是指 AUC、部分 AUC 和 / 或 C_{max} 的 90% 置信区间 (CI) 为 0.80 至 1.25 的两种组合物、产品或方法。

[0068] 如本文所用的术语“堆密度”是指粉末的性质,且定义为物质的多个颗粒的质量除以其占用总体积的值。总体积包括颗粒体积、颗粒间空间体积和内部孔体积。

[0069] 如本文所用的术语“含量均一度”是指测试压缩片剂以提供对于微粉化或亚微粉化活性成分分散于粉末混合物中的均一度如何的评价。除非另有指出,含量均一度通过使用美国药典方法(通用章节,剂型均一度)来测量。多个是指五个、十个或更多片组合物。

[0070] 如本文所用的术语“脆度”,是指片剂损坏或破碎的容易程度。脆度的测试是本领域技术人员已知的标准测试。脆度在标准化的条件下通过如下测量:称量一定数量片剂(一般 20 片或更少),将其置于旋转的 Plexiglas 鼓中,通过放射杠杆 (radial lever) 重复旋转而在其中将其举起,然后下降大约 8 英寸。重复旋转后(通常以 25rpm 进行 100 转),重新称量该片剂,并计算组合物磨损或破碎的百分比。

[0071] 如本文所用的术语“ER”是指延长释放。短语“延长释放层”、“ER 层”、“ER 部分”和“延长释放部分”在本文中可互换使用。另外,如本文所用的“延长释放层”、“ER 层”、“ER 部分”和“延长释放部分”可为 (i) 药物组合物的分离的部分, (ii) 与药物组合物构成整体,或 (iii) 其组合。

[0072] 如本文所用的术语“IR”是指立即释放。短语“立即释放层”、“IR 层”、“IR 部分”和“立即释放部分”在本文中可互换使用。此外,如本文所用的“立即释放层”、“IR 层”、“IR 部分”和“立即释放部分”可为 (i) 药物组合物的分离的部分, (ii) 与药物组合物构成整体,或 (iii) 其组合。

[0073] 如本文所用的术语“半衰期”是指药物的血液或或血浆浓度减半所需的时间。药

物浓度的减少反映了其吸收完全并且分布达到平衡或接近平衡状态之后的代谢以及排泄或消除的情况。血液中药物的半衰期可通过药物的血药浓度时间曲线的药代动力学曲线来从图示确定,通常是在静脉内给药至样本患者人群之后。半衰期也能够通过使用本领域公知的数学计算来确定。另外,如本文所用的术语“半衰期”也包括药物的“表观半衰期”。表观半衰期可为综合的数据,其除了消除之外还受到其他进程的影响,例如吸收,再摄取,或肝肠循环。

[0074] “任选”或“任选地”是指在后面描述的要素、组分或条件可发生也可以不发生,使得该表述包括该要素、组分或条件发生的情况以及不发生的情况。

[0075] “部分 AUC”是指使用线性梯形求和法对特定间隔时间计算的药物浓度 - 时间曲线 (AUC) 下的面积,例如, $AUC_{(0-1 \text{ 小时})}$, $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$, $AUC_{(0-4 \text{ 小时})}$, $AUC_{(0-6 \text{ 小时})}$, $AUC_{(0-8 \text{ 小时})}$, $AUC_{(0 \text{ (IR 产品的 } T_{\text{max}}+2SD)}$), $AUC_{(0 \text{ (x) 小时})}$, $AUC_{(x-y \text{ 小时})}$, $AUC_{(T_{\text{max}}-t)}$, $AUC_{(0 \text{ (t) 小时})}$, $AUC_{(IR \text{ 产品的 } T_{\text{max}}+2SD \text{)-t)}$, 或 $AUC_{(0-\infty)}$ 。

[0076] 如本文所用的药物“释放速率”,是指药物每单位时间内从剂型或药物组合物释放的量,例如每小时药物释放毫克数 (mg/小时)。药物剂型的药物释放速率通常通过活体外溶出率测量,即在适当的条件下、适合的流体中药物每单位时间内从剂型或药物组合物释放的量。本文要求保护的溶出测试的特定结果,是通过将剂型或药物组合物浸于 900mL 的 0.1N HCl 中,使用美国药典类型 II 装置,桨速为约 100rpm 或约 150rpm 和恒定温度约 37°C 的条件下得到的。对适当分量的释放速率溶液进行测试,以确定药物从所述剂型或药物组合物释放的量。例如,可将药物通过色谱系统分析或注射入色谱系统来定量测定间隔内药物释放的量。

[0077] 术语“受试者”或“患者”在本文中可互换使用,且是指脊椎动物、优选哺乳动物。哺乳动物包括但不限于人。

[0078] 如本文所用的术语“振实密度”或“振实的密度”,是指粉末密度的一种量度。药物粉末的振实密度是使用振实密度测定仪测定的,所述测定仪的设置是以固定的冲击力和频率将粉末振实。美国药典方法的振实密度通过一定数量的振实物进行线性规划来测定的。

[0079] II. 包含延长和立即释放部分的包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物

[0080] 本申请提供药物组合物,其包含阿片样物质(例如,氢可酮)及其药用盐和对乙酰氨基酚。应理解,当存在于药物组合物中时,所述阿片样物质可为其盐形式。药物组合物包含至少一个延长释放部分,其包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合和延长释放组分。药物组合物也可以包含至少一个立即释放部分,其包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合。本文公开的组合物经调配以在口服给药后的约第一小时内递送治疗浓度的氢可酮和对乙酰氨基酚,且在一段延长的时间内(例如,10-12 小时)保持治疗浓度的氢可酮和对乙酰氨基酚。

[0081] 本申请进一步提供胃滞留的延长释放组合物,其包含优选在上胃肠道内被吸收的至少一种阿片样物质(例如,氢可酮)和至少一种其他物质(API)(例如,对乙酰氨基酚)。通常,胃滞留的延长释放组合物包含至少一个延长释放部分。延长释放部分可以包含至少一种阿片样物质,至少一个 API,或其组合。本文中公开的胃滞留的延长释放组合物还可以包含至少一个立即释放部分。立即释放部分可以包含至少一种阿片样物质(例如,氢可酮),至少一种其他 API(例如,对乙酰氨基酚),或其组合。

[0082] (a) 活性物质

[0083] 本文公开的组合物包含至少一种阿片样物质和至少一种另外的 API,下文会对各

物质给出更详细的说明。在一个实施方案中,相同的阿片样物质或阿片样物质的组合存在于所述组合物的至少一个立即释放部分和至少一个延长释放部分两者之中;且相同的 API 或 API 的组合存在于所述组合物的至少一个立即释放部分和至少一个延长释放部分两者之中。

[0084] (i) 阿片样物质

[0085] 用于本发明的阿片样物质包括紫罂粟碱,阿芬太尼,别隐品碱,烯丙罗定,阿法罗定,阿尼利定,阿朴啡,苄吗啡,小檗碱,荷包牡丹碱 (bicuculine),必枯辛,贝齐米特,丁丙诺啡,紫堇碱 (bulbocaprine),布托啡诺,氯尼他秦,可待因,地索吗啡,右吗拉胺,地佐辛,地恩丙胺,二吗啡酮 (diamorphone),双氢可待因,双氢吗啡,地美沙朵,地美庚醇,二甲噻丁,吗苯丁酯,地匹哌酮,依他佐辛,依索庚嗪,乙甲噻丁,乙基吗啡,依托尼秦,芬太尼,海洛因,氢可酮,氢吗啡酮,羟哌替啶,异美沙酮,凯托米酮,左啡诺,左芬啡烷,洛芬太尼,美吡利啶 (meperidine),美普他酚,美他佐辛,美沙酮,美托酮,吗啡,麦罗啡,那碎因 (narceine),尼可吗啡,去甲左啡诺,去甲美沙酮,烯丙吗啡,环丁甲羟氢吗啡 (nalbuphene),去甲吗啡,诺匹哌酮,阿片,氢可酮,羟吗啡酮,阿片全碱,喷他佐辛,苯吗庚酮,非诺啡烷,非那佐辛,苯哌利定,匹米诺定,哌替米特,propheptazine,普鲁米多 (Promedol),丙哌利定,丙氧芬,舒芬太尼,他喷他多,替利定,曲马多,和上述任一种的药用盐。

[0086] 在多个实施方案中,所述延长释放剂型可包含一种、两种、三种、四种,或多于四种阿片样物质。在另一实施方案中,阿片样物质选自氢可酮,羟考酮,曲马多,可待因,和上述任一种的药用盐。在又一实施方案中,阿片样物质选自紫罂粟碱,阿芬太尼,别隐品碱,烯丙罗定,阿法罗定,阿尼利定,阿朴啡,苄吗啡,小檗碱,荷包牡丹碱 (bicuculine),必枯辛,贝齐米特,丁丙诺啡,紫堇碱 (bulbocaprine),布托啡诺,氯尼他秦,地索吗啡,右吗拉胺,地佐辛,地恩丙胺,二吗啡酮 (diamorphone),双氢可待因,双氢吗啡,地美沙朵,地美庚醇,二甲噻丁,吗苯丁酯,地匹哌酮,依他佐辛,依索庚嗪,乙甲噻丁,乙基吗啡,依托尼秦,芬太尼,海洛因,氢吗啡酮,羟哌替啶,异美沙酮,凯托米酮,左啡诺,左芬啡烷,洛芬太尼,美吡利啶 (meperidine),美普他酚,美他佐辛,美沙酮,美托酮,吗啡,麦罗啡,那碎因 (narceine),尼可吗啡,去甲左啡诺,去甲美沙酮,烯丙吗啡,环丁甲羟氢吗啡 (nalbuphene),去甲吗啡,诺匹哌酮,阿片,羟吗啡酮,阿片全碱,喷他佐辛,苯吗庚酮,非诺啡烷,非那佐辛,苯哌利定,匹米诺定,哌替米特,propheptazine,普鲁米多 (Promedol),丙哌利定,丙氧芬,舒芬太尼,他喷他多,替利定,和上述任一种的药用盐。在一个实施方案中,延长释放剂型包含一种阿片样物质。在另一实施方案中,所述剂型包含氢可酮。

[0087] 在一个实施方案中,组合物可以包含约 1.0mg 至约 500mg 的阿片样物质。在另一实施方案中,组合物可以包含约 1.4mg 至约 400mg 的阿片样物质。在又一实施方案中,组合物中阿片样物质的量可以为约 5mg 至约 300mg。在再一实施方案中,组合物中阿片样物质的量可以为约 4mg 至约 30mg。在另一实施方案中,组合物中阿片样物质的量可以为约 30mg 至约 60mg。在又一实施方案中,组合物中阿片样物质的量可以为约 60mg 至约 120mg。在一个替代性实施方案中,组合物中阿片样物质的量可以为约 120mg 至约 300mg。在多个实施方案中,组合物中阿片样物质的量可以为约 4mg, 4.5mg, 5mg, 5.5mg, 6mg, 6.5mg, 7mg, 7.5mg, 8mg, 8.5mg, 9mg, 9.5mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 22mg, 24mg, 26mg, 28mg, 30mg, 32mg, 34mg, 36mg, 38mg, 40mg, 42mg, 44mg, 46mg, 48mg,

50mg, 52mg, 54mg, 56mg, 58mg, 60mg, 62mg, 64mg, 66mg, 68mg, 70mg, 80mg, 90mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 220mg, 240mg, 260mg, 280mg, 300mg, 320mg, 340mg, 360mg, 380mg, 或 400mg。在一个实施方案中, 组合物中阿片样物质的量可以为约 7.5mg 至约 30mg。在另一实施方案中, 组合物中阿片样物质的量可以为约 7.5mg 至约 15mg。在再一实施方案中, 组合物中阿片样物质的量可以为约 15mg 至约 30mg。

[0088] 药物组合物中存在的氢可酮的总量可以变化且可能变化。在一些实施方案中, 药物组合物中存在的氢可酮的总量可以为约 2mg 至约 160mg, 约 5mg 至约 75mg, 约 5mg 至约 40mg, 或约 10mg 至约 30mg。在另一实施方案中, 药物组合物中总量的氢可酮可以为约 5mg 至约 30mg。在多个实施方案中, 药物组合物中存在的氢可酮的总量可以为约 5mg, 5.5mg, 6.0mg, 6.5mg, 7.0mg, 7.5mg, 8.0mg, 8.5mg, 9.0mg, 9.5mg, 10mg, 10.5mg, 11mg, 11.5mg, 12mg, 12.5mg, 13mg, 13.5mg, 14mg, 14.5mg, 15mg, 15.5mg, 16mg, 16.5mg, 17mg, 17.5mg, 18mg, 18.5mg, 19mg, 19.5mg, 20mg, 22.5mg, 25mg, 27.5mg, 30mg, 32.5mg, 35mg, 37.5mg, 40mg, 45mg, 50mg, 60mg, 70mg, 80mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 或 160mg。在一个实施方案中, 药物组合物中氢可酮的总量可以为约 30mg。在另一实施方案中, 药物组合物中总量的氢可酮可以为约 15mg。在再一实施方案中, 药物组合物中总量的氢可酮可以为约 7.5mg。

[0089] (ii) 其他 API

[0090] 本文中公开的组合物也可以包含至少一种其他 API。通常, 其他 API 优先通过上胃肠道 (GIT) 吸收。因此, API 的最佳吸收可以发生在上胃肠道内 (即小肠的十二指肠, 空肠, 和回肠), 而下胃肠道 (即大肠的盲肠和结肠) 吸收很少或不吸收。

[0091] 在一些实施方案中, 其他 API 可以为非阿片样物质镇痛药。适合的非阿片样物质镇痛药包括对乙酰氨基酚 (也称为扑热息痛), 乙酰水杨酸, 双氯芬酸, 二氟尼柳, 布洛芬, 吲哚美辛, 酮洛芬, 酮洛酸, 萘普生, 甲灭酸, 非那西丁, 吡罗昔康, 舒林酸和托美汀。在其他实施方案中, 所述其他 API 可为甾体抗炎药例如塞来昔布, 地拉考昔, 酮洛芬, 罗美昔布, 美洛昔康, 帕瑞考昔, 罗非昔布, 或伐地考昔。在另一实施方案中, 所述其他 API 可为甾体抗炎药例如阿氯米松, 地塞米松, 醋酸氟轻松, 氢化可的松, 甲泼尼龙, 泼尼松, 泼尼松龙, 或曲安西龙。在另外的实施方案中, 所述其他 API 可为去甲肾上腺素转运体调节剂如他喷他多, 三环类抗抑郁药如阿米替林, α -2 肾上腺素受体激动剂如可乐定, 钙通道阻断剂如尼莫地平, GABA B 受体激动剂如巴氯芬, 大麻素, NMDA 受体拮抗剂, CCK 受体拮抗剂, β 受体阻滞剂, 或 5-羟色胺受体拮抗剂。上述任一 API 的形式可为药学上可接受的盐。在多个实施方案中, 所述至少一个延长释放部分可包含一种、两种、三种、四种, 或多种 API。在一个实施方案中, 一个延长释放部分可包含一种所述其他 API。

[0092] 胃滞留的延长释放组合物中其他 API 的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中, 组合物可以包含约 1.0mg 至约 1500mg 的所述 API。在另一实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 100mg 至约 1000mg。在再一实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 50mg 至约 500mg。在另一实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 10mg 至约 100mg。在又一实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 1.0mg 至约 10mg。在一个实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 250mg 至约 1300mg。在另一实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 325mg 至约 650mg。在再一实施方案中, 组合物中 API 的量可以为约 650mg 至约 1300mg。

[0093] 药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量也可以变化。在一个实施方案中, 药物

组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量可以为约 80mg 至约 1600mg。在另一实施方案中,药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量可以为约 250mg 至约 1300mg。在另一实施方案中,药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量可以为约 300mg 至约 600mg。在又一实施方案中,药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量可以为约 325mg 至约 650mg。在另一实施方案中,药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量可以为约 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg, 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 500mg, 525mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 1000mg, 或 1300mg。在一个实施方案中,药物组合物中对乙酰氨基酚的总量可以为约 650mg。在另一实施方案中,药物组合物中对乙酰氨基酚的总量可以为约 500mg。在又一实施方案中,药物组合物中对乙酰氨基酚的总量可以为约 325mg。

[0094] (b) 立即释放部分

[0095] 本文中公开的药物组合物可以包含至少一个立即释放部分。在一个实施方案中,至少一个立即释放部分可以包含氢可酮。在另一实施方案中,至少一个立即释放部分可以包含对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,至少一个立即释放部分可以包含氢可酮和对乙酰氨基酚。

[0096] 药物组合物的至少一个立即释放部分设计为至少一个立即释放部分中的多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 在约一小时内释放。在一个实施方案中,至少一个立即释放部分中的多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 可以在小于约 45 分钟内释放。在另一实施方案中,至少一个立即释放部分中的多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 可以在少于约 30 分钟内释放。在另一实施方案中,至少一个立即释放部分中的多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 可以在小于约 20 分钟内释放。在又一实施方案中,至少一个立即释放部分中的多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 可以在少于约 15 分钟内释放。在一个替代性实施方案中至少一个立即释放部分中的, 多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 可以在少于约 10 分钟内释放。在又一实施方案中,至少一个立即释放部分中的多于 80%, 多于 90% 或基本上所有阿片样物质和 / 或其他 API 可以在少于约 5 分钟内释放。

[0097] 在一些实施方案中,立即释放部分可以为所述延长释放部分的一部分,或与所述延长释放部分均匀混合。

[0098] (i) 阿片样物质

[0099] 组合物的至少一个立即释放部分可以包含至少一种阿片样物质。适合的阿片样物质在前文 (II) (a) (i) 的部分中已详细描述。在一个实施方案中,阿片样物质可以为可待因或其盐。在另一实施方案中,阿片样物质可以为氢可酮或其盐。在又一实施方案中,阿片样物质可以为氢吗啡酮或其盐。在再一实施方案中,阿片样物质可以为吗啡或其盐。在另一实施方案中,阿片样物质可以为羟吗啡酮或其盐。在一个替代性实施方案中,阿片样物质可以为曲马多或其盐。在另一实施方案中,阿片样物质可以为氢可酮或其盐。

[0100] 所述药物组合物的至少一个立即释放部分阿片样物质存在的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 0.4mg 至约 100mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.25mg 至约 75mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可

以为约 1mg 至约 20mg。在再一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 0.5mg 至约 10mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 7.5mg 至约 15mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 15mg 至约 30mg。在一个替代性实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 30mg 至约 75mg。在多个实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.25mg, 1.3mg, 1.325mg, 1.35mg, 1.375mg, 1.4mg, 1.425mg, 1.45mg, 1.475mg, 1.5mg, 1.525mg, 1.55mg, 1.575mg, 1.6mg, 1.625mg, 1.65mg, 1.675mg, 1.7mg, 1.725mg, 1.75mg, 1.775mg, 1.8mg, 1.825mg, 1.85mg, 1.875mg, 1.9mg, 1.925mg, 1.95mg, 1.975mg, 2.0mg, 2.25mg, 2.5mg, 2.75mg, 3.0mg, 3.25mg, 3.5mg, 3.75mg, 4.0mg, 4.25mg, 4.5mg, 4.75mg, 5.0mg, 5.25mg, 5.5mg, 5.75mg, 6.0mg, 6.25mg, 6.5mg, 6.75mg, 7.0mg, 7.25mg, 7.5mg, 7.75mg, 8.0mg, 8.25mg, 8.5mg, 8.75mg, 9.0mg, 9.25mg, 9.5mg, 9.75mg, 10.0mg, 11.0mg, 12.0mg, 13.0mg, 14.0mg, 15.0mg, 20.0mg, 25mg, 30mg, 35mg 或 40.0mg。在一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.0mg 和约 2.0mg, 例如, 约 1.875mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 2.0mg 和约 3.0mg, 例如, 约 2.25mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 7.0mg 和约 8.0mg, 例如, 约 7.5mg。在再一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 7.0mg 至约 8.0mg, 例如, 约 7.5mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.0mg 和约 5.0mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.0mg 和约 4.5mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.0mg 和约 4.0mg。在再一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.0mg 和约 3.5mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量可以为约 1.0mg 和约 3.0mg。

[0101] 所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质存在的量可表示为所述药物组合物中阿片样物质总量的百分比 (w/w)。在一个实施方案中,至少一个立即释放部分可以包含所述药物组合物中存在的阿片样物质总量的约 20% 至约 40% (w/w)。在某些实施方案中,相对于所述组合物中阿片样物质存在的总量,所述药物组合物的至少一个立即释放部分中存在的阿片样物质的百分比可以为约 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% 或 40% (w/w)。在一个实施方案中,相对于所述组合物中阿片样物质存在的总量,所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质存在的百分比可以为约 20% 至约 30% (w/w)。在另一实施方案中,相对于所述药物组合物中存在的阿片样物质总量,所述药物组合物的至少一个立即释放部分中存在的阿片样物质的百分比可为约 25% (w/w)。

[0102] 所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量也可表示为占所述药物组合物的立即释放部分的总重量的百分比 (w/w)。在一个实施方案中,立即释放部分中阿片样物质的量范围可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的约 0.2% (w/w) 至约 20% (w/w)。在另一实施方案中,立即释放部分中阿片样物质的量范围可为该立即释放部分的总重量的约 0.5% (w/w) 至约 5% (w/w)。在多个实施方案中,立即释放部分包含的阿片样物质的量可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的大约 0.2%, 0.3%, 0.4%,

0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.25%, 3.5%, 3.75%, 4.0%, 4.25%, 4.5%, 4.75%, 5.0%, 5.25%, 5.5%, 5.75%, 6.0%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7.0%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8.0%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9.0%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% 或 20% (w/w)。在又一实施方案中, 立即释放部分中阿片样物质的量可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的约 0.5% (w/w) 至约 1.0% (w/w)。

[0103] 在一些实施方案中, 所述药物组合物的至少一个立即释放部分中的阿片样物质可为颗粒的形式, 其包含阿片样物质和至少一种赋形剂。因此, 所述至少一个立即释放部分可包含阿片样物质的颗粒, 其与其他 API 和任选的赋形剂混合。适合的氢可酮颗粒描述于同时待审的美国申请 (申请序列号为 13/166, 770, 提交日为 2011 年 6 月 22 日) 中, 其通过引用的方式以整体引入本文。所述阿片样物质颗粒可为包衣的或未包衣的。颗粒的平均尺寸或平均直径可变化。通常, 颗粒的平均直径范围可为约 50 微米至约 2000 微米, 约 100 微米至约 1000 微米, 或约 150 微米至约 200 微米。在一个实施方案中, 约 50% 颗粒的最大直径 (d50) 可为约 40 微米, 50 微米, 100 微米, 150 微米, 200 微米, 250 微米, 300 微米, 400 微米, 或 500 微米。在另一实施方案中, 约 90% 颗粒的最大直径 (d90) 可为约 100 微米, 150 微米, 200 微米, 250 微米, 300 微米, 400 微米, 或 500 微米。

[0104] 在一个实施方案中, 所述药物组合物的至少一个立即释放部分中发现的阿片样物质可以包含氢可酮。所述药物组合物的至少一个立即释放部分中氢可酮的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 0.4mg 至约 100mg。在另一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 1mg 至约 40mg。在另一实施方案中, 所述药物组合物的至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 1mg 至约 7.5mg。在另一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 7.5mg 至约 15mg。在又一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 15mg 至约 40mg。在多个实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量可以为约 1.25mg, 1.3mg, 1.325mg, 1.35mg, 1.375mg, 1.4mg, 1.425mg, 1.45mg, 1.475mg, 1.5mg, 1.525mg, 1.55mg, 1.575mg, 1.6mg, 1.625mg, 1.65mg, 1.675mg, 1.7mg, 1.725mg, 1.75mg, 1.775mg, 1.8mg, 1.825mg, 1.85mg, 1.875mg, 1.9mg, 1.925mg, 1.95mg, 1.975mg, 2.0mg, 2.25mg, 2.5mg, 2.75mg, 3.0mg, 3.25mg, 3.5mg, 3.75mg, 4.0mg, 4.25mg, 4.5mg, 4.75mg, 5.0mg, 5.25mg, 5.5mg, 5.75mg, 6.0mg, 6.25mg, 6.5mg, 6.75mg, 7.0mg, 7.25mg, 7.5mg, 7.75mg, 8.0mg, 8.25mg, 8.5mg, 8.75mg, 9.0mg, 9.25mg, 9.5mg, 9.75mg, 10.0mg, 11.0mg, 12.0mg, 12.5mg, 13.0mg, 14.0mg, 15.0mg, 17.5mg, 20.0mg, 22.5mg, 25mg, 27.5mg, 30mg, 40.0mg, 75mg, 或 100mg。在一个实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 7.0mg 至约 8.0mg, 例如, 约 7.5mg。在另一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量可介于约 3.0mg 至约 4.0mg, 例如, 约 3.75mg。在又一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中的阿片样物质的量范围可为约 1.0mg 至约 2.0mg, 例如, 约 1.875mg。在另一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 1.0mg 至约 5.0mg。在又一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 1.0mg 至约 4.5mg。在另一实施方案中, 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可

为约 1.0mg 至约 4.0mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 1.0mg 至约 3.5mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量范围可为约 1.0mg 至约 3.0mg。

[0105] 所述至少一个立即释放部分中的氢可酮的存在的量可表示为占所述药物组合物中氢可酮的总量的百分比 (w/w)。在一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分可包含所述药物组合物中存在的氢可酮的总量的约 20% 至约 40% (w/w)。在又一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分可包含所述药物组合物中存在的氢可酮的总量的约 20% 至约 30% (w/w)。在某些实施方案中,相对于氢可酮的总量,所述药物组合物的至少一个立即释放部分存在的氢可酮的百分比可为约 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39% 或 40% (w/w)。在另一实施方案中,相对于所述药物组合物中存在的氢可酮的总量,所述药物组合物的至少一个立即释放部分存在的氢可酮的百分比可为约 25% (w/w)。

[0106] 所述至少一个立即释放部分中氢可酮的量也可表示为占所述药物组合物的立即释放部分的总重量的百分比 (w/w)。在一个实施方案中,立即释放部分的氢可酮的量范围可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的约 0.2% (w/w) 至约 15.0% (w/w)。在另一实施方案中,立即释放部分的氢可酮的量范围可为该立即释放部分的总重量的约 0.2% (w/w) 至约 20.0% (w/w)。在另一实施方案中,立即释放部分的氢可酮的量范围可为该立即释放部分的总重量的约 0.5% (w/w) 至约 5% (w/w)。在又一实施方案中,立即释放部分的氢可酮的量范围可为该立即释放部分的总重量的约 0.5% (w/w) 至约 2% (w/w)。在多个实施方案中,立即释放部分可包含的氢可酮的量可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的大约 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.25%, 3.5%, 3.75%, 4.0%, 4.25%, 4.5%, 4.75%, 5.0%, 5.25%, 5.5%, 5.75%, 6.0%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7.0%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8.0%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9.0%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% 或 20% (w/w)。在又一实施方案中,立即释放部分的氢可酮的量可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的约 0.5% (w/w) 至约 1.0% (w/w)。

[0107] 在一些实施方案中,所述药物组合物的至少一个立即释放部分的氢可酮可为颗粒的形式,该颗粒含有氢可酮和至少一种赋形剂。因此,所述至少一个立即释放部分可包含氢可酮与其他 API (例如对乙酰氨基酚) 和任选的赋形剂混合的颗粒。适合的氢可酮颗粒描述于同时待审的美国申请 (申请序列号为 13/166,770,提交日为 2011 年 6 月 22 日) 中,其通过引用的方式以整体引入本文。阿片样物质颗粒例如氢可酮颗粒可为包衣的或未包衣的。颗粒的平均尺寸和平均直径可变化。通常,颗粒的平均直径范围可为约 50 微米至约 2000 微米,约 100 微米至约 1000 微米,或约 150 微米至约 200 微米。在一个实施方案中,约 50% 颗粒的最大直径 (d₅₀) 可为约 40 微米,50 微米,100 微米,150 微米,200 微米,250 微米,300 微米,400 微米,或 500 微米。在另一实施方案中,约 90% 颗粒的最大直径 (d₉₀) 可为约 100 微米,150 微米,200 微米,250 微米,300 微米,400 微米,或 500 微米。

[0108] (ii) 其他 API

[0109] 所述组合物的至少一个立即释放部分可包含至少一种其他 API。可被包括在所述至少一个立即释放部分中的适合的 API 的实例示于上文的 (II) (a) (ii) 部分。在一个实施方案中,所述其他 API 可为乙酰水杨酸或其盐。在另一实施方案中,所述其他 API 可为双氯芬酸或其盐。在又一实施方案中,所述其他 API 可为布洛芬或其盐。在再又一实施方案中,所述其他 API 可为吲哚美辛或其盐。在另一实施方案中,所述其他 API 可为酮洛芬或其盐。在一个替代性实施方案中,所述其他 API 可为萘普生或其盐。在另一实施方案中,所述其他 API 可为吡罗昔康或其盐。在又一实施方案中,所述其他 API 可为泼尼松龙或其盐。在一个实施方案中,所述其他 API 可为对乙酰氨基酚或其盐。

[0110] 所述至少一个立即释放部分中的其他 API 的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,所述立即释放部分可包含约 0.5mg 至约 750mg 的所述 API。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 50mg 至约 500mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 25mg 至约 250mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 150mg 至约 500mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 0.5mg 至约 5mg。在一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 125mg 至约 650mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 162.5mg 至约 325mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 325mg 至约 650mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 100mg 至约 400mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的 API 的量范围可为约 125mg 至约 325mg。

[0111] 所述药物组合物的至少一个立即释放部分中其他 API 的量可以变化且可能变化。通常,所述至少一个立即释放部分中的其他 API 存在的量范围可为所述组合物中其他 API 的总量的约 30% 至约 70% (w/w)。在一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分中其他 API 存在的量的范围为所述组合物中 API 总量的约 40% 至约 60% (w/w)。在多个实施方案中,所述组合物的至少一个立即释放部分可包含所述组合物中 API 总量的约 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69% 或 70% (w/w)。

[0112] 所述组合物的立即释放部分中其他 API 的量范围可为所述组合物的立即释放部分的总重量的约 15% 至约 95% (w/w)。在多个实施方案中,立即释放部分中其他 API 的量可为该立即释放部分的总重量的约 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 82%, 84%, 86%, 88%, 90%, 92% 或 95% (w/w)。

[0113] 在其中所述其他 API 为对乙酰氨基酚的实施方案中,所述至少一个立即释放部分中对乙酰氨基酚的量的范围可为约 40mg 至约 800mg。在又一实施方案中,所述药物组合物的至少一个立即释放部分可包含约 100mg 至约 600mg 的对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分可包含约 150mg 至约 400mg 的对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量范围可为约 160mg 至约 325mg。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量范围可为约 100mg 至约 400mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量范围可为约

125mg 至约 325mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量范围可为约 125mg 至约 400mg。

[0114] 在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量可为约 120mg, 125mg, 130mg, 135mg, 140mg, 145mg, 150mg, 155mg, 160mg, 162.5mg, 165mg, 170mg, 175mg, 180mg, 185mg, 190mg, 195mg, 200mg, 205mg, 210mg, 215mg, 220mg, 225mg, 230mg, 235mg, 240mg, 245mg, 250mg, 255mg, 260mg, 265mg, 270mg, 275mg, 280mg, 285mg, 290mg, 295mg, 300mg, 305mg, 310mg, 315mg, 320mg, 325mg, 330mg, 335mg, 340mg, 345mg, 350mg, 355mg, 360mg, 365mg, 370mg, 375mg, 380mg, 385mg, 390mg, 395mg, 400mg, 500mg, 520mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 或 780mg。在一个实施方案中,所述至少一个立即释放部分可包含约 325mg 的对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量可为约 250mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量可为约 162.5mg。在又一实施方案中,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量可为约 125mg。

[0115] 所述药物组合物的至少一个立即释放部分可包含所述药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量的约 40% 至约 60% (w/w)。所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚的量可为所述药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量的约 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% 或 60% (w/w)。在一个实施方案中,相对于所述药物组合物中存在的对乙酰氨基酚的总量,所述至少一个立即释放部分中的对乙酰氨基酚存在的百分比可为约 50% (w/w)。

[0116] 所述药物组合物的立即释放部分中对乙酰氨基酚的量范围可为所述组合物的立即释放部分的总重量的约 20% (w/w) 至约 95% (w/w)。在多个实施方案中,立即释放部分包含的对乙酰氨基酚的量可为该立即释放部分的总重量的大约 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 或 95% (w/w)。在一个实施方案中,立即释放部分中对乙酰氨基酚的量范围可为所述药物组合物的立即释放部分的总重量的约 70% 至约 80% (w/w)。

[0117] (iii) 赋形剂

[0118] 药物组合物的至少一个立即释放部分还可以包含至少一种赋形剂。适合的赋形剂包括粘合剂,填充剂,崩解剂,润滑剂,抗氧化剂,螯合剂,和着色剂。

[0119] 在一个实施方案中,药物组合物的至少一个立即释放部分可以包含至少一种粘合剂。适合的粘合剂包括而限于,淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉),明胶,糖类(包括蔗糖,葡萄糖,右旋糖和乳糖),聚乙二醇,多元醇,聚乙烯醇, C12-C18 脂肪酸醇,蜡,胶质(例如,瓜尔豆胶,阿拉伯树胶,金合欢胶,黄原胶等),明胶,果胶,海藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟纤维素,甲基纤维素,微晶纤维素,乙基纤维素,和羟乙基纤维素等),聚丙烯酰胺,和聚乙烯吡咯烷酮。在一个实施方案中,药物组合物的立即释放部分中一种或多种粘合剂的量可以为该立即释放部分的总重量的约 5% 至约 10% (w/w)。在多个实施方案中,药物组合物的立即释放部分可以包含的至少一种粘合剂的存在量为组合物的该立即释放部分的约 5.0%, 5.25%, 5.5%,

5.75%, 6.0%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7.0%, 7.1%, 7.2%, 7.3%, 7.4%, 7.5%, 7.6%, 7.7%, 7.8%, 7.9%, 8.0%, 8.1%, 8.2%, 8.3%, 8.4%, 8.5%, 8.6%, 8.7%, 8.8%, 8.9% 或 9.0% (w/w)。

[0120] 在另一实施方案中, 药物组合物的至少一个立即释放部分可以包含至少一种填充剂。适合的填充剂包括但不限于, 微晶纤维素 (MCC), 磷酸氢钙, 磷酸三钙, 碳酸镁, 氧化镁, 硅酸钙, 硅酸镁铝, 二氧化硅, 二氧化钛, 氧化铝, 滑石, 高岭土, 聚乙烯吡咯烷酮, 硫酸氢钙, 三碱式硫酸钙, 淀粉, 碳酸钙, 碳酸镁, 碳水化合物, 改性淀粉, 乳糖, 蔗糖, 右旋糖, 甘露醇, 山梨醇, 和无机化合物。在一个实施方案中, 立即释放部分中一种或多种填充剂的量可以为该立即释放部分的总重量的约 1.0% 至约 10.0% (w/w)。在多个实施方案中, 药物组合物的立即释放部分可以包含的至少一种填充剂的存在量为药物组合物的该立即释放部分的约 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.1%, 6.2%, 6.3%, 6.4%, 6.5%, 6.6%, 6.7%, 6.8%, 6.9%, 7.0%, 7.1%, 7.2%, 7.3%, 7.4%, 7.5%, 7.6%, 7.7%, 7.8%, 7.9%, 8.0%, 8.1%, 8.2%, 8.3%, 8.4%, 8.5%, 8.6%, 8.7%, 8.8%, 8.9%, 9.0%, 9.1%, 9.2%, 9.3%, 9.4%, 9.5%, 9.6%, 9.7%, 9.8%, 9.9% 或 10.0% (w/w)。

[0121] 在又一实施方案中, 药物组合物的至少一个立即释放部分还可以包含崩解剂。崩解剂可以选自交联羧甲基纤维素钠, 交聚维酮, 海藻酸, 羧甲基纤维素钙, 羧甲基纤维素钠, 低取代羟丙基纤维素, 微晶纤维素, 和羧甲基淀粉钠。在一个实施方案中, 立即释放部分中崩解剂的量可以为该立即释放部分的总重量的约 2.0% 至约 15.0% (w/w)。在一些实施方案中, 立即释放部分中崩解剂的量可以为药物组合物的该立即释放部分的约 4.0%, 4.2%, 4.4%, 4.6%, 4.8%, 5.0%, 5.2%, 5.4%, 5.6%, 5.8%, 6.0%, 6.2%, 6.4%, 6.6%, 6.8% 或 7.0% (w/w)。

[0122] 在另一实施方案中, 药物组合物的至少一个立即释放部分还可以包含润滑剂。有用的润滑剂包括硬脂酸镁, 硬脂酸钙, 硬脂酸, 和氢化植物油 (优选由加氢精制的硬脂酸和棕榈酸甘油三酯组成)。润滑剂的存在量范围可以为立即释放部分的总重量的约 0.1% 至约 3.0% (w/w)。在某些实施方案中, 至少一个立即释放部分中润滑剂的量可以为该立即释放部分的总重量的约 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1.0%, 1.5%, 1.55%, 1.6%, 1.65%, 1.7%, 1.75%, 1.80%, 1.85%, 1.90%, 1.95% 或 2.0% (w/w)。

[0123] 在又一实施方案中, 药物组合物的至少一个立即释放部分可以包含至少一种抗氧化剂。适合的抗氧化剂包括而不仅限于, 抗坏血酸, 柠檬酸, 抗坏血酸棕榈酸酯, 叔丁对甲氧酚, 2-叔丁基-4-羟基茴香醚和 3-叔丁基-4-羟基茴香醚的混合物, 丁基羟基甲苯, 异抗坏血酸钠, 二氢愈创木脂酸, 山梨酸钾, 硫酸氢钠, 焦亚硫酸钠, 山梨酸, 抗坏血酸钾, 维生素 E, 4-氯-2,6-二叔丁基苯酚, α -生育酚, 和没食子酸丙酯。药物组合物的立即释放部分中抗氧化剂的存在量可以为该立即释放部分的总重量的约 0.01% 至约 4.0% (w/w), 或约 0.02% 至约 0.10% (w/w)。在多个实施方案中, 药物组合物的立即释放部分中抗氧化剂的存在量可以为该立即释放部分的总重量的约 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.10%, 0.12%, 0.14%, 0.16%, 0.18%, 0.20%, 0.25%, 0.50%, 0.75%, 1.00%, 1.50% 或 2.00% (w/w)。

[0124] 在又一实施方案中, 药物组合物的至少一个立即释放部分可以包含至少一种螯

合剂。适合的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐, N-(羟基-乙基) 乙二胺四乙酸, 次氨基三乙酸 (NIA), 亚乙基-双(氧亚乙基次氨基) 四乙酸, 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N'', N'''-四乙酸, 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-N, N', N''-三乙酸, 1, 4, 7-三(羧甲基)-10-(2'-羟丙基)-1, 4, 7, 10-四氮杂环癸烷, 1, 4, 7-三氮杂环壬烷-N, N', N''-三乙酸, 1, 4, 8, 11-四氮杂环十四烷-N, N', N'', N'''-四乙酸; 二亚乙基三胺-五乙酸 (DTPA), 亚乙双半胱氨酸, 双(氨基乙硫醇) 羧酸, 三亚乙基四胺-六乙酸, 和 1, 2-环己二胺-N, N, N', N''-四乙酸。在一个实施方案中, 螯合剂可以为 EDTA 的钠盐。药物组合物的立即释放部分中螯合剂的存在量可以为该立即释放部分的约 0.001% 至约 0.20% (w/w)。在一些实施方案中, 药物组合物的立即释放部分中螯合剂的存在量可以为该立即释放部分的总重量的约 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.10%, 0.11%, 0.12%, 0.13%, 0.14% 或 0.15% (w/w)。

[0125] 在一个替代实施方案中, 至少一个药物组合物的立即释放部分可以包含着色剂。适合的有色添加剂包括但不限于, 食品、药品与化妆品颜料 (FD&C), 药品与化妆品颜料 (D&C), 和外用药品与化妆品颜料 (Ext. D&C)。在多个实施方案中, 立即释放部分中着色剂的存在量可以为组合物中该立即释放部分的总重量的约 2.0% 至约 5.0% (w/w)。在其他实施方案中, 立即释放部分中着色剂的存在量可以为该立即释放部分的总重量的约 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5% 或 5.0% (w/w)。

[0126] (c) 延长释放部分

[0127] 本文公开的药物组合物包含至少一个延长释放部分。至少一个延长释放部分可以包含至少一种阿片样物质例如氢可酮, 至少一种其他 API 例如对乙酰氨基酚, 或其组合。至少一个延长释放部分还包含至少一种延长释放组分。延长释放组分可以包含至少一种延长释放聚合物。

[0128] 药物组合物的至少一个延长释放部分设计为在延长的期间内释放活性物质。通常, 至少一个延长释放部分提供阿片样物质例如氢可酮和 / 或 API 例如对乙酰氨基酚释放的期间范围为至少约 3 小时至至少约 12 小时。在一个实施方案中, 阿片样物质和 / 或其他 API 从至少一个延长释放部分释放的期间可为至少约 5 小时, 或期间为至少约 6 小时。在另一实施方案中, 至少一个延长释放部分可以释放阿片样物质和 / 或其他 API 的期间为至少约 7 小时, 或期间为至少约 8 小时。在又一实施方案中, 可以将阿片样物质和 / 或其他 API 从至少一个延长释放部分释放的期间为至少约 9 小时, 或期间为至少约 10 小时。在另一实施方案中, 至少一个延长释放部分可以释放阿片样物质和 / 或其他 API 的期间为至少约 11 小时, 或期间为至少约 12 小时。

[0129] (i) 阿片样物质

[0130] 药物组合物的至少一个延长释放部分包含至少一种阿片样物质。适合的阿片样物质在上面的部分 (II) (a) (i) 中详述。在一个实施方案中, 阿片样物质可以为可待因或其盐。在另一实施方案中, 阿片样物质可以为氢可酮或其盐。在又一实施方案中, 阿片样物质可以为氢吗啡酮或其盐。在再一实施方案中, 阿片样物质可以为吗啡或其盐。在另一实施方案中, 阿片样物质可以为羟吗啡酮或其盐。在一个替代性实施方案中, 阿片样物质可以为曲马多或其盐。在另一实施方案中, 阿片样物质可以为氢可酮或其盐。

[0131] 至少一个延长释放部分中阿片样物质的存在量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 1mg 至约 300mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 3.75mg 至约 225mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 3.75mg 至约 120mg。在另一实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分可以包含约 1mg 至约 22.5mg 的阿片样物质。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 22.5mg 至约 45mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 45mg 至约 90mg。在再一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 90mg 至约 225mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 10mg 至约 30mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 30mg 至约 60mg。

[0132] 在一个实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 22mg 至约 23mg,例如约 22.5mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 10mg 至约 12mg,例如约 11.25mg。

[0133] 在另一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 5.625mg。在另外的实施方案中,阿片样物质的量可以为约 10mg 至约 12.5mg。在另一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 12mg 至约 18mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 20mg 至约 25mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分包含约 5mg 至约 7mg 的阿片样物质。在另一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 5.625mg 至约 11.25mg。在再一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 3.75mg。在又一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 5.625mg。在再一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 7.5mg。在另一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 11.25mg。在另外的实施方案中,阿片样物质的量可以为约 2.0mg 至约 7.0mg。在另一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 3.0mg 至约 7.0mg。在再一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 4.0mg 至约 7.0mg。在另一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 4.0mg 至约 6.5mg。在又一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 4.5mg 至约 6.5mg。

[0134] 在又一实施方案中,阿片样物质的量可以为约 1.0mg, 1.5mg, 2.0mg, 2.5mg, 3.0mg, 3.5mg, 3.75, 4.0mg, 4.5mg, 5.0mg, 5.5mg, 5.625mg, 6.0mg, 6.5mg, 7.0mg, 7.5mg, 8.0mg, 8.5mg, 9.0mg, 9.5mg, 10.0mg, 10.5mg, 11.0mg, 11.25mg, 11.5mg, 12.0mg, 12.5mg, 13.0mg, 13.5mg, 14.0mg, 14.5mg, 15.0mg, 15.5mg, 16.0mg, 16.5mg, 17.0mg, 17.5mg, 18.0mg, 18.5mg, 19.0mg, 19.5mg, 20.0mg, 22.5mg, 或 25mg, 27.5mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 或 50mg。

[0135] 至少一个延长释放部分中阿片样物质的存在量可以表示为药物组合物中阿片样物质的总量的百分比。在一个实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分包含约 60% 至约 80% (w/w) 的存在于药物组合物中的总量的阿片样物质。在某些实施方案中,存在于药物组合物的至少一个延长释放部分中阿片样物质相对于存在于组合物中阿片样物质的总量的百分比可以为约 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79% 或 80% (w/w)。在一个实施方案中,存在于药物组合物的至少一个延长释放部分中阿片样物质相对于存在于药物组合物中阿片样物质的总量的百分比可以为约 75%。

[0136] 延长释放部分中阿片样物质的量也可以表示为药物组合物中延长释放部分的总

重量的百分比。在一个实施方案中,延长释放部分中阿片样物质的量可以为药物组合中延长释放部分的总重量的约 0.3% 至约 8.0% (w/w)。在多个实施方案中,延长释放部分中阿片样物质的含量可以为药物组合中该延长释放部分的总重量的大约 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9% 或 4.0%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5% 或 8% (w/w)。在一个实施方案中,延长释放部分中阿片样物质的量占药物组合中该延长释放部分的总重量的约 0.5% 至约 2% (w/w)。

[0137] 在一些实施方案中,组合中至少一个延长释放部分的阿片样物质可以为包含阿片样物质和至少一种赋形剂的颗粒形式。因此,至少一个延长释放部分可以包含阿片样物质与另外的 API 例如对乙酰氨基酚,和延长释放组分,以及任选的赋形剂混合的颗粒,其中另外的 API 和延长释放组分在本文中详述。适合的氢可酮颗粒描述于同时待审的美国申请(申请序列号为 13/166,770,提交日为 2011 年 6 月 22 日)中,其通过引用的方式以整体引入本文。阿片样物质颗粒可以为包衣的或未包衣的。颗粒的平均尺寸或平均直径可以变化。通常,颗粒的平均直径可以为约 50 微米至约 2000 微米,约 100 微米至约 1000 微米,或约 150 微米至约 200 微米。在一个实施方案中,约 50% 颗粒的最大直径 (d₅₀) 可以为约 40 微米,50 微米,100 微米,150 微米,200 微米,250 微米,300 微米,400 微米,或 500 微米。在另一实施方案中,约 90% 颗粒的最大直径 (d₉₀) 可以为约 100 微米,150 微米,200 微米,250 微米,300 微米,400 微米,或 500 微米。

[0138] 在阿片样物质为氢可酮的实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 1mg 至约 300mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 3.75mg 至约 225mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 3.75mg 至约 120mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中阿片样物质的量可以为约 45mg 至约 90mg。

[0139] 在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的存在量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 1mg 至约 120mg。在另一实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分可以包含约 1mg 至约 22.5mg 的氢可酮。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中的所述量可以为约 10mg 至约 30mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 30mg 至约 60mg。在再一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 22.5mg 至约 45mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分包含约 5mg 至约 7mg 的氢可酮。在另一实施方案中,氢可酮的量可以为约 5.625mg 至约 11.25mg。在另外的实施方案中,氢可酮的量可以为约 10mg 至约 12.5mg。在另一实施方案中,氢可酮的量可以为约 12mg 至约 18mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 20mg 至约 25mg。在另外的实施方案中,氢可酮的量可以为约 2.0mg 至约 7.0mg。在另一实施方案中,氢可酮的量可以为约 3.0mg 至约 7.0mg。在再一实施方案中,氢可酮的量可以为约 4.0mg 至约 7.0mg。在另一实施方案中,氢可酮的量可以为约 4.0mg 至约 6.5mg。在又一实施方案中,氢可酮的量可以为约 4.5mg 至约 6.5mg。

[0140] 在又一实施方案中,氢可酮的量可以为约 1.0mg, 1.5mg, 2.0mg, 2.5mg, 3.0mg, 3.5mg, 3.75mg, 4.0mg, 4.5mg, 5.0mg, 5.5mg, 5.625mg, 6.0mg, 6.5mg, 7.0mg, 7.5mg, 8.0mg, 8.5mg, 9.0mg, 9.5mg, 10.0mg, 10.5mg, 11.0mg, 11.25mg, 11.5mg, 12.0mg, 12.5mg, 13.0mg, 13.5mg, 14.0mg, 14.5mg, 15.0mg, 15.5mg, 16.0mg, 16.5mg, 17.0mg, 17.5mg, 18.0mg, 18.5mg, 19.0mg, 19.5mg, 20.0mg, 22.5mg, 25mg, 27.5mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 或 50mg。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 22mg 至约 23mg, 例如约 22.5mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 10mg 至约 12mg, 例如约 11.25mg。在再一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 5mg 至约 6mg, 例如约 5.625mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 3mg 至约 4mg, 例如约 3.75mg。在再一实施方案中,至少一个延长释放部分中氢可酮的量可以为约 7mg 至约 8mg, 例如约 7.5mg。

[0141] 至少一个延长释放部分中氢可酮的存在量可以表示为药物组合中氢可酮的总量的百分比。在一个实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分包含存在于药物组合中氢可酮的总量的约 60% 至约 80% (w/w)。在另一实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分包含存在于药物组合中氢可酮的总量的约 70% 至约 80% (w/w)。在某些实施方案中,存在于药物组合物的至少一个延长释放部分中氢可酮的百分比可以为氢可酮的总量的约 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79% 或 80% (w/w)。在一个实施方案中,存在于药物组合至少一个延长释放部分中氢可酮的百分比可以为存在于药物组合中氢可酮的总量的约 75%。

[0142] 延长释放部分中氢可酮的量也可以表示为药物组合中延长释放部分的总重量的百分比。在一个实施方案中,延长释放部分中氢可酮的量可以为药物组合中该延长释放部分的总重量的约 0.3% 至约 8.0% (w/w)。在另一实施方案中,延长释放部分中氢可酮的量可以为药物组合中该延长释放部分的总重量的约 0.5% 至约 5.0% (w/w)。在多个实施方案中,延长释放部分中氢可酮的含量可以为药物组合中该延长释放部分的总重量的大约 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 2.0%, 2.1%, 2.2%, 2.3%, 2.4%, 2.5%, 2.6%, 2.7%, 2.8%, 2.9%, 3.0%, 3.1%, 3.2%, 3.3%, 3.4%, 3.5%, 3.6%, 3.7%, 3.8%, 3.9% 或 4.0%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5% 或 8% (w/w)。在一个实施方案中,延长释放部分中氢可酮的量占药物组合中该延长释放部分的总重量的约 0.5% 至约 2% (w/w)。

[0143] 在一些实施方案中,组合中至少一个延长释放部分的氢可酮可以包含氢可酮和至少一种赋形剂的颗粒形式。因此,至少一个延长释放部分可以包含氢可酮与另外的 API 例如对乙酰氨基酚和延长释放组分,以及任选的赋形剂混合的颗粒,其中另外的 API 和延长释放组分在本文中详述。适合的氢可酮颗粒描述于同时待审的美国申请(申请序列号为 13/166,770,提交日为 2011 年 6 月 22 日)中,其通过引用的方式以整体引入本文。氢可酮颗粒可以为包衣的或未包衣的。颗粒的平均尺寸或平均直径可以变化。通常,颗粒的平均直径可以为约 50 微米至约 2000 微米,约 100 微米至约 1000 微米,或约 150 微米至约 200 微米。在一个实施方案中,约 50% 颗粒的最大直径 (d₅₀) 可以为约 40 微米, 50 微米, 100 微

米,150 微米,200 微米,250 微米,300 微米,400 微米,或 500 微米。在另一实施方案中,约 90%颗粒的最大直径 (d90) 可以为约 100 微米,150 微米,200 微米,250 微米,300 微米,400 微米,或 500 微米。

[0144] (ii) 其他 API

[0145] 药物组合物的至少一个延长释放部分可以包含至少一种其他 API。可以包括在至少一个延长释放部分中适合的 API 的实例在上面的部分 (I) (a) (ii) 中给出。在一个实施方案中,其他 API 可以为乙酰基水杨酸或其盐。在另一实施方案中,API 可以为双氯芬酸或其盐。在又一实施方案中,API 可以为布洛芬或其盐。在再一实施方案中,API 可以为吲哚美辛或其盐。在另一实施方案中,API 可以为酮洛芬或其盐。在一个替代性实施方案中,API 可以为萘普生或其盐。在另一实施方案中,API 可以为吡罗昔康或其盐。在再一实施方案中,API 可以为泼尼松龙或其盐。在一个实施方案中,API 可以为对乙酰氨基酚或其盐。

[0146] 至少一个延长释放部分中其他 API 的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分可以包含约 0.5mg 至约 750mg 的所述 API。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 50mg 至约 500mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 25mg 至约 250mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 150mg 至约 500mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 0.5mg 至约 5mg。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 125mg 至约 650mg。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 162.5mg 至约 325mg。在再一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 325mg 至约 650mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 100mg 至约 400mg。在另外的实施方案中,至少一个延长释放部分中 API 的量可以为约 125mg 至约 325mg。

[0147] 药物组合物的至少一个延长释放部分中其他 API 的量可以变化且可能变化,取决于 API 的种类 (identity)。通常,存在于至少一个延长释放部分中其他 API 的量可以为组合物中其他 API 的总量的约 30%至约 70% (w/w)。在一个实施方案中,存在于至少一个延长释放部分中其他 API 的量可以为组合物中其他 API 的总量的约 40%至约 60% (w/w)。在多个实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分可以包含组合物中其他 API 的总量的约 30%,31%,32%,33%,34%,35%,36%,37%,38%,39%,40%,41%,42%,43%,44%,45%,46%,47%,48%,49%,50%,51%,52%,53%,54%,55%,56%,57%,58%,59%,60%,61%,62%,63%,64%,65%,66%,67%,68%,69%或 70% (w/w)。

[0148] 延长释放部分中其他 API 的量也可以表示为药物组合物中该延长释放部分的总重量的百分比。在多个实施方案中,延长释放部分中其他 API 的量可以为组合物中该延长释放部分的总重量的约 10%至约 70% (w/w)。在多个实施方案中,延长释放部分中其他 API 的量可以为组合物中该延长释放部分的总重量的约 10%,11%,12%,13%,14%,15%,16%,17%,18%,19%,20%,21%,22%,23%,24%,25%,26%,27%,28%,29%,30%,32%,34%,36%,38%,40%,42%,44%,46%,48%,50%,52%,54%,56%,58%,60%,62%,64%,66%,68%或 70% (w/w)。

[0149] 在其他 API 为对乙酰氨基酚的实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 40mg 至约 800mg。在再一实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部

分可以包含约 100mg 至约 600mg 的对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分可以包含约 125mg 至约 400mg 的对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 160mg 至约 325mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 100mg 至约 400mg。在另外的实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 125mg 至约 325mg。

[0150] 在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 100mg, 110mg, 120mg, 125mg, 130mg, 135mg, 140mg, 145mg, 150mg, 155mg, 160mg, 162.5mg, 165mg, 170mg, 175mg, 180mg, 185mg, 190mg, 195mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg, 310mg, 320mg, 325mg, 330mg, 340mg, 350mg, 360mg, 370mg, 380mg, 390mg, 400mg, 450mg, 500mg, 520mg, 550mg, 600mg, 625mg, 650mg, 700mg, 750mg, 775mg, 780mg, 或 800mg。在一个实施方案中,至少一个延长释放部分包含约 325mg 的对乙酰氨基酚。在另一实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 250mg。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 162.5mg。在再一实施方案中,至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为约 125mg。

[0151] 药物组合物的至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以占存在于药物组合物中对乙酰氨基酚的总量的约 40% 至约 60%。至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为存在于药物组合物中对乙酰氨基酚的总量的约 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% 或 60% (w/w)。在一个实施方案中,存在于药物组合物的至少一个延长释放部分中对乙酰氨基酚的百分比可以为存在于组合物中对乙酰氨基酚的总量的约 50% (w/w)。

[0152] 药物组合物的延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为药物组合物中该延长释放部分的总重量的约 15% 至约 60% (w/w)。在多个实施方案中,延长释放部分中可以包含对乙酰氨基酚的量大约为该延长释放部分的总重量的约 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 32%, 35%, 37%, 40%, 42%, 45%, 47%, 50%, 52%, 55%, 57% 或 60% (w/w)。在一个实施方案中,延长释放部分中对乙酰氨基酚的量可以为药物组合物中该延长释放部分的总重量的约 20% 至约 40% (w/w)。

[0153] (iii) 延长释放组分

[0154] 药物组合物的延长释放部分还包含延长释放组分。适合的延长释放组分包括聚合物,树脂,水胶体,水凝胶等。

[0155] 在一个实施方案中,延长释放组分可以包含至少一种延长释放聚合物。包括在药物组合物的至少一个延长释放部分中的适合聚合物可以为线性,支化,树枝状,或星型聚合物,和包括合成亲水性聚合物以及半合成和天然存在的亲水性聚合物。聚合物可以为均聚物或共聚物,例如无规共聚物,嵌段共聚物,和接枝共聚物。适合的亲水性聚合物包括但不限于:聚氧化烯烃,特别是聚氧乙烯,聚乙二醇和聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物;纤维素聚合物,例如甲基纤维素,羟甲基纤维素,羟乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,和羧甲基纤维素,微晶纤维素,和多糖及其衍生物;丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物,共聚物及其酯,优选由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯及其共聚物与各自其他或与另外的丙烯酸酯物质例如丙烯酸氨基乙酯形成;马来酸

酐共聚物；聚马来酸；聚（丙烯酸酰胺）例如聚丙烯酰胺本身，聚（甲基丙烯酸酰胺），聚（二甲基丙烯酸酰胺），和聚（正异丙基-丙烯酸酰胺）；聚氧化烯烃；聚烯醇例如聚乙烯醇；聚（N-乙烷基内酰胺）例如聚（乙烯吡咯烷酮），聚（N-乙烷基己内酰胺），及其共聚物；多元醇例如甘油，聚合甘油（特别是高度支化的聚合甘油），丙二醇和由一种或多种聚氧化烯烃取代的亚丙基二醇，例如，单-、二-和三-聚乙氧基化甘油，单-和二-聚乙氧基化丙二醇，和单-和二-聚乙氧基化亚丙基二醇；聚乙氧基化山梨醇和聚乙氧基化葡萄糖；聚噁唑啉，包括聚（甲基噁唑啉）和聚（乙基噁唑啉）；聚乙烯胺；聚乙酸乙烯酯，包括聚乙酸乙烯酯本身以及乙烯-乙酸乙烯酯共聚物，聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯等，聚亚胺，例如聚乙烯亚胺；淀粉和基于淀粉的聚合物；聚氨酯水凝胶；甲壳糖；多糖胶质；黄原胶；玉米蛋白；和虫胶，氨化虫胶，虫胶-乙酰基醇，和虫胶硬脂酸正丁酯。聚合物可以单独或组合使用。与单独使用时的其成分相比，某些组合将经常提供更加控制释放的阿片样物质例如氢可酮，和 API 例如对乙酰氨基酚。适合的组合包括基于纤维素的聚合物与胶质的组合，例如羟乙基纤维素或羟丙基纤维素与黄原胶的组合，和聚氧乙烯与黄原胶的组合。

[0156] 在一个实施方案中，延长释放聚合物可以为纤维素聚合物，例如如上详述的烷基取代的纤维素衍生物。根据其粘度，一类示例性烷基取代的纤维素包括作为 20°C 的 2% 水溶液粘度在约 100 至约 110,000 厘泊范围内的那些纤维素。另一类包括作为 20°C 的 1% 水溶液粘度在约 1,000 至约 4,000 厘泊范围内的那些纤维素。

[0157] 在一个实施方案中，延长释放聚合物可以为聚氧化烯烃。另一方面，聚氧化烯烃可以为聚氧乙烯。在另一实施方案中，聚氧乙烯的近似分子量可以为 500,000 道尔顿 (Da) 至约 10,000,000Da 或约 900,000Da 至约 7,000,000Da。在再一实施方案中，聚氧乙烯的分子量可以为大约 600,000Da, 约 700,000Da, 约 800,000Da, 约 900,000Da, 约 1,000,000Da, 约 2,000,000Da, 约 3,000,000Da, 约 4,000,000Da, 约 5,000,000Da, 约 6,000,000Da, 约 7,000,000Da, 约 8,000,000Da, 9,000,000Da, 或 10,000,000Da。

[0158] 在另一实施方案中，所述聚氧乙烯可以为任何所需等级的 POLYOX™或其任何组合。通过举例而不受限，POLYOX™等级可以为 WSR N-10, WSR N-80, WSR N-750, WSR 205, WSR 1105, WSR N-12K, WSR N-60K, WSR-301, WSR Coagulant, WSR-303, WSR-308, WSR N-3000, UCARFLOC Polymer 300, UCARFLOC Polymer 302, UCARFLOC Polymer 304, 和 UCARFLOC Polymer 309。在一个实施方案中，所述聚氧乙烯的平均分子量可以为约 100,000Da 至约 8,000,000Da。在另一实施方案中，所述聚氧乙烯的平均分子量可以为约 100,000Da, 约 200,000Da, 约 300,000Da, 约 400,000Da, 约 500,000Da, 约 600,000Da, 约 700,000Da, 约 800,000Da, 约 900,000Da, 约 1,000,000Da, 约 2,000,000Da, 约 3,000,000Da, 约 4,000,000Da, 约 5,000,000Da, 约 6,000,000Da, 约 7,000,000Da, 或约 8,000,000Da。在再一实施方案中，所述聚氧乙烯的重复的氧乙烯单元 (-CH₂CH₂O-) 的平均数目可以为约 2,000 至约 160,000 个。在又一实施方案中，所述聚氧乙烯的重复的氧乙烯单元的平均数目可以为约 2,275, 约 4,500, 约 6,800, 约 9,100, 约 14,000, 约 20,000, 约 23,000, 约 45,000, 约 90,000, 约 114,000, 或约 159,000 个。

[0159] 本文公开的延长释放组合物的释放曲线将部分取决于延长释放聚合物的分子量。在某些实施方案中，聚合物具有中等至高的分子量 (900,000Da 至 4,000,000Da)，从组合物经由聚合物扩散出阿片样物质和 / 或其他活性物质，和 / 或侵蚀聚合物扩散出阿片样物质

和/或其他活性物质,控制释放阿片样物质例如氢可酮和/或API例如对乙酰氨基酚。适合的聚氧乙烯聚合物的实例为分子量(粘度平均值)为大约900,000Da至约2,000,000Da的那些。使用分子量(“MW”)越低的聚氧乙烯,例如POLYOX® 1105(900,000MW),两者药物的释放速率越高。使用较高分子量的聚氧乙烯(例如POLYOX® N-60K(2,000,000MW)或POLYOX® WSR-301(4,000,000MW),降低两种药物的释放速率。在本发明的另一实施方案中,利用该分子量的羟丙基甲基纤维素聚合物,使得2%水溶液的粘度比为约100,000cps至大于约4000cps。

[0160] 本文中公开的延长释放药物组合物的释放曲线也可以取决于药物组合物中延长释放聚合物的量。通常,所有活性物质的释放速率可以通过增加药物组合物中延长释放聚合物的量而降低。换言之,阿片样物质例如氢可酮,和/或另外的API例如对乙酰氨基酚的释放速率,可以通过增加药物组合物中延长释放聚合物的量而降低。通过举例而不受限,所有活性物质(例如,对乙酰氨基酚和氢可酮)的释放曲线可以通过将POLYOX® 1105的量从约25重量%的ER部分增加至约35重量%的ER部分而降低。

[0161] 存在于药物组合物的延长释放部分中延长释放聚合物的量可以变化且可能变化。在一个实施方案中,存在于中药物组合物的延长释放部分的聚合物可以为剂型中该延长释放部分的总重量的约15%至约70%(w/w),或约20%至约60%(w/w),或约25%至约55%(w/w)。在另一实施方案中,药物组合物的延长释放部分中聚合物的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约30%至约50%(w/w)。在又一实施方案中,药物组合物的延长释放部分中聚合物的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约35%至约45%(w/w)。在又一实施方案中,药物组合物的延长释放部分中聚合物的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约30%,35%,40%,45%,50%,55%或60%(w/w)。在一个实施方案中,药物组合物的延长释放部分中聚合物的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约35%(w/w)。在另一实施方案中,药物组合物的延长释放部分中聚合物的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约45%(w/w)。在一个实施方案中,ER层吸取流体时的尺寸比ER层吸取流体之前的尺寸膨胀约15%,20%,25%,30%,35%,40%,45%,50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%或100%。在另一实施方案中,在开始流体吸取的约15分钟内,ER层吸取流体时的尺寸膨胀至比ER层吸取流体之前的尺寸大至少约25%。在再一实施方案中,在开始流体吸取的约45min,50min,60min,75min,或90分钟内,ER层吸取流体时的尺寸,膨胀至比ER层吸取流体之前的尺寸大至少约100%。

[0162] (iv) 赋形剂

[0163] 药物组合物的延长释放部分还可以包含至少一种赋形剂。适合的赋形剂包括粘合剂,填充剂,润滑剂,抗氧化剂,螯合剂,和着色剂。

[0164] 在一个实施方案中,药物组合物的延长释放部分可以包含至少一种粘合剂。适合的粘合剂包括而限于,淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉),明胶,糖类(包括蔗糖,葡萄糖,右旋糖和乳糖),聚乙二醇,多元醇,聚乙烯醇,C12-C18脂肪酸醇,蜡,胶质(例如,瓜尔豆胶,阿拉伯树胶,金合欢胶,黄原胶,等),明胶,果胶,海藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羟基纤维素,甲基纤维素,微晶纤维素,乙基纤维素,羟乙基纤维素等),聚丙烯酰胺,和聚乙烯吡咯啉酮。在一个实施方案中,药物组合物的延长释放部分中粘合剂的量可以为约该延长释放部分的0.5%至约8.0%(w/w)。

在多个实施方案中,药物组合物的延长释放部分可以包含至少一种粘合剂的存在量为组合物中该延长释放部分的约 0.5%,1.0%,1.1%,1.2%,1.3%,1.4%,1.5%,1.6%,1.7%,1.8%,1.9%,2.0%,2.5%,3.0%,3.5%,4.0%,4.5%,5.0%,5.5%,6.0%,6.5%,7.0%,7.5%或 8.0% (w/w)。

[0165] 在另一实施方案中,药物组合物的至少一个延长释放部分可以包含至少一种填充剂。适合的填充剂包括但不限于,微晶纤维素 (MCC),磷酸氢钙,磷酸三钙,碳酸镁,氧化镁,硅酸钙,硅酸镁铝,二氧化硅,二氧化钛,氧化铝,滑石,高岭土,聚乙烯吡咯烷酮,硫酸氢钙,三碱式硫酸钙,淀粉,碳酸钙,碳酸镁,碳水化合物,改性淀粉,乳糖,蔗糖,右旋糖,甘露醇,山梨醇,和无机化合物。在一个实施方案中,延长释放部分中填充剂的量可以为该延长释放部分的总重量的约 2%至约 50% (w/w)。在多个实施方案中,药物组合物的延长释放部分可以包含至少一种填充剂的存在量为组合物中该延长释放部分的约 2%,3%,4%,5%,6%,7%,8%,9%,10%,11%,12%,13%,14%,15%,16%,17%,18%,19%,20%,21%,22%,23%,24%,25%,26%,27%,28%,29%,30%,31%,32%,33%,34%,35%,36%,37%,38%,39%,40%,41%,42%,43%,44%,45%,46%,47%,48%,49%或 50% (w/w)。

[0166] 在另一实施方案中,药物组合物的延长释放部分还可以包含润滑剂。有用的润滑剂包括硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂酸,和氢化植物油 (优选由组成加氢精制的硬脂酸和棕榈酸甘油三酯)。润滑剂的存在量范围可以为延长释放部分的总重量的约 0.1%至约 3.0% (w/w)。在某些实施方案中,延长释放部分中润滑剂的量可以为组合物中该延长释放部分的总重量的约 0.25%,0.5%,0.75%,1.0%,1.5%,1.75%,1.80%,1.85%,1.90%或 2.0% (w/w)。

[0167] 在又一实施方案中,药物组合物的延长释放部分可以包含至少一种抗氧化剂。适合的抗氧化剂包括而不仅限于,抗坏血酸,柠檬酸,抗坏血酸棕榈酸酯,叔丁对甲氧酚,2-叔丁基-4-羟基茴香醚和 3-叔丁基-4-羟基茴香醚的混合物,丁基羟基甲苯,异抗坏血酸钠,二氢愈创木脂酸,山梨酸钾,硫酸氢钠,焦亚硫酸钠,山梨酸,抗坏血酸钾,维生素 E,4-氯-2,6-二叔丁基苯酚, α -生育酚,和没食子酸丙酯。药物组合物的延长释放部分中抗氧化剂的存在量可以为约 0.01%至约 4.0% (w/w),或约 0.02%至约 0.10% (w/w)。在多个实施方案中,药物组合物的延长释放部分中抗氧化剂的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约 0.01%,0.02%,0.03%,0.04%,0.05%,0.06%,0.07%,0.08%,0.09%,0.10%,0.12%,0.14%,0.16%,0.18%,0.20%,0.25%,0.50%,0.75%,1.00%,1.50%或 2.00% (w/w)。

[0168] 在又一实施方案中,药物组合物的延长释放部分可以包含至少一种螯合剂。适合的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 及其盐, N-(羟基-乙基) 乙二胺四乙酸, 次氨基三乙酸 (NIA), 亚乙基-双(氧亚乙基次氨基) 四乙酸, 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸, 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N''-三乙酸, 1,4,7-三(羧甲基)-10-(2'-羟丙基)-1,4,7,10-四氮杂环癸烷, 1,4,7-三氮杂环壬烷-N,N',N''-三乙酸, 1,4,8,11-四氮杂环十四烷-N,N',N'',N'''-四乙酸; 二亚乙基三胺-五乙酸 (DTPA), 亚乙双半胱氨酸, 双(氨基乙硫醇) 羧酸, 三亚乙基四胺-六乙酸, 和 1,2-环己二胺-N,N,N',N'-四乙酸。在一个实施方案中,螯合剂可以为 EDTA 钠盐。药物组合物的延长释放部分中螯合剂的存在量可以为该延长释放部分的约 0.001%至约 0.20% (w/w)。在

一些实施方案中,药物组合物的延长释放部分中整合剂的存在量可以为该延长释放部分的总重量的约 0.001%,0.002%,0.003%,0.004%,0.005%,0.006%,0.007%,0.008%,0.009%,0.01%,0.02%,0.03%,0.04%,0.05%,0.06%,0.07%,0.08%,0.09%,0.10%,0.11%,0.12%,0.13%,0.14%或 0.15% (w/w)。

[0169] 在一个替代实施方案中,药物组合物的延长释放部分可以包含着色剂。适合的有色添加剂包括但不限于,食品、药品与化妆品颜料 (FD&C),药品与化妆品颜料 (D&C),和外用药品与化妆品颜料 (Ext. D&C)。在多个实施方案中,延长释放部分中着色剂的存在量可以为组合物中该延长释放部分的约 2.0%至约 5.0% (w/w)。在其他实施方案中,延长释放部分中着色剂的存在量可以为该延长释放部分的约 1.0%,1.5%,2.0%,2.5%,3.0%,3.5%,4.0%,4.5%或 5.0% (w/w)。

[0170] (d) 药物组合物的剂型

[0171] (i) 物理性质

[0172] 本文公开的药物组合物的物质形态可以变化且可能变化。通常,药物组合物为固体剂型,其包含至少一个延长释放部分和任选的至少一个立即释放部分。适合的固体剂型包括片剂,小胶囊 (caplets),胶囊,胶囊珠粒 (encapsulated beads),和软胶囊。片剂的非限定性类型包括包衣片剂,未包衣片剂,双层片剂,多颗粒片剂,单片片剂,骨架片剂,压制片剂,和模印片剂。胶囊的非限定性类型包括硬胶囊和多层胶囊。

[0173] 在一个实施方案中,所述剂型可以为胶囊。适合硬胶囊的非限定性实例包括硬淀粉胶囊,硬明胶胶囊,硬纤维素胶囊,和水凝胶胶囊。在一个实例中,胶囊芯可以包含至少一个延长释放部分,胶囊壳可以包含组合物的至少一个立即释放部分。在另一实例中,胶囊芯可以包含一个延长释放部分,其包含氢可酮、对乙酰氨基酚和延长释放组分,胶囊壳可以包含组合物的一个立即释放部分,其包含氢可酮和对乙酰氨基酚。在再一实例中,胶囊芯可以包含两个延长释放部分,每一延长释放部分均包含延长释放组分以及氢可酮或对乙酰氨基酚中的一种,胶囊壳可以包含组合物的两个立即释放部分,每一立即释放部分均包含氢可酮和对乙酰氨基酚中的一种。在又一实施方案中,所述剂型可以为持续释放胶囊,其包含氢可酮或对乙酰氨基酚并且显示立即释放和 / 或延长释放性质。在又一实施方案中,所述剂型可以为延迟释放胶囊,其包含氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚并且显示立即释放和 / 或延长释放性质。胶囊可以包含包衣。在一个实施方案中,胶囊可以包含肠溶包衣。

[0174] 在另一实施方案中,所述剂型可以为片剂,其包含至少一个延长释放部分和至少一个立即释放部分。至少一个立即释放部分可以与至少一个延长释放部分相邻,与至少一个延长释放部分邻接,或在至少一个延长释放部分周围。在一个实施方案中,所述剂型可以为双层片剂,其包含一个含有氢可酮与对乙酰氨基酚的延长释放层和一个含有氢可酮与对乙酰氨基酚的立即释放层。在又一实施方案中,所述剂型可以为持续释放片剂,其包含氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚并且显示立即释放和 / 或延长释放性质。在又一实施方案中,所述剂型可以为延迟释放片剂,其包含氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚并且显示立即释放和 / 或延长释放性质。双层片剂可以包含包衣。在一个实施方案中,双层片剂可以包含肠溶包衣。

[0175] 在另一实施方案中,所述剂型可以为多层片剂,其包含两个延长释放部分 (每一延长释放部分均包含氢可酮和对乙酰氨基酚中的一种),以及一个立即释放部分 (其包含氢可酮和对乙酰氨基酚两者)。在又一实施方案中,所述剂型可以为多层片剂,其包含两个

延长释放部分（每一延长释放部分均包含氢可酮和对乙酰氨基酚中的一种），和两个立即释放部分（每一立即释放部分均包含氢可酮和对乙酰氨基酚中的一种）。在又一实施方案中，所述剂型可以为持续释放片剂，其包含氢可酮或对乙酰氨基酚并且显示立即释放和/或延长释放性质。

[0176] 在某些实施方案中，片剂的脆度可以为不大于约 0.1%，0.2%，0.3%，0.4%，0.5%，0.7% 或 1.0%。在另一实施方案中，片剂的脆度可以为大于 0 但少于约 1.0%，大于 0 但小于约 0.5%，大于 0 但小于约 0.3% 或大于 0 但小于约 0.2%。在再一实施方案中，片剂的脆度可以为零。

[0177] 在另一实施方案中，片剂的硬度可以为至少约 10 千克力 (kilopons) (kp)。在一些实施方案中，片剂的硬度可以为约 9kp 至约 25kp，或约 12kp 至约 20kp。在另一实施方案中，片剂的硬度可以为约 11kp, 12kp, 13kp, 14kp, 15kp, 16kp, 17kp, 18kp, 19kp, 或 20kp。

[0178] 在另外的实施方案中，片剂的含量均一度可以为约 85 至约 115 重量% 或约 90 至约 110 重量%，或约 95 至约 105 重量%。在其他实施方案中，含量均一度的相对标准偏差 (RSD) 可以等于或小于约 3.5%，3.0%，2.5%，2.0%，1.5%，1.0% 或 0.5%。

[0179] 本文公开的药物组合物包括一种或多种剂型，其设计为达到治疗浓度的活性成分。在一些实施方案中，因此，治疗有效剂量的药物组合物可以包含一种剂型。在其他实施方案中，治疗有效剂量的药物组合物可以包含两个剂型。在另外的实施方案中，治疗有效剂量的药物组合物可以包含三种或更多种剂型。

[0180] 在又一实施方案中，在给药至患者或浸渍于流体中之前，药物组合物可以具有 (i) 长度为大约 18mm, 18.01mm, 18.02mm, 18.03mm, 18.04mm, 18.05mm, 18.06mm, 18.07mm, 18.08mm, 18.09mm, 18.1mm, 18.11mm, 18.12mm, 18.13mm, 18.14mm, 18.15mm, 18.16mm, 18.17mm, 18.18mm, 18.19mm, 18.2mm, 18.21mm, 18.22mm, 18.23mm, 18.24mm, 18.25mm, 18.26mm, 18.27mm, 18.28mm, 18.29mm, 18.3mm, 18.31mm, 18.32mm, 18.33mm, 18.34mm, 18.35mm, 18.36mm, 18.37mm, 18.38mm, 18.39mm, 18.4mm, 18.41mm, 18.42mm, 18.43mm, 18.44mm, 18.45mm, 18.46mm, 18.47mm, 18.48mm, 18.49mm, 18.5mm, 18.51mm, 18.52mm, 18.53mm, 18.54mm, 18.55mm, 18.56mm, 18.57mm, 18.58mm, 18.59mm, 18.6mm, 18.61mm, 18.62mm, 18.63mm, 18.64mm, 18.65mm, 18.66mm, 18.67mm, 18.68mm, 18.69mm, 18.7mm, 18.71mm, 18.72mm, 18.73mm, 18.74mm, 18.75mm, 18.76mm, 18.77mm, 18.78mm, 18.79mm, 18.8mm, 18.81mm, 18.82mm, 18.83mm, 18.84mm, 18.85mm, 18.86mm, 18.87mm, 18.88mm, 18.89mm, 18.9mm, 18.91mm, 18.92mm, 18.93mm, 18.94mm, 18.95mm, 18.96mm, 18.97mm, 18.98mm, 18.99mm, 19mm, 19.01mm, 19.02mm, 19.03mm, 19.04mm, 19.05mm, 19.06mm, 19.07mm, 19.08mm, 19.09mm, 19.1mm, 19.11mm, 19.12mm, 19.13mm, 19.14mm, 19.15mm, 19.16mm, 19.17mm, 19.18mm, 19.19mm, 19.2mm, 19.21mm, 19.22mm, 19.23mm, 19.24mm, 19.25mm, 19.26mm, 19.27mm, 19.28mm, 19.29mm, 19.3mm, 19.31mm, 19.32mm, 19.33mm, 19.34mm, 19.35mm, 19.36mm, 19.37mm, 19.38mm, 19.39mm, 19.4mm, 19.41mm, 19.42mm, 19.43mm, 19.44mm, 19.45mm, 19.46mm, 19.47mm, 19.48mm, 19.49mm, 19.5mm, 19.51mm, 19.52mm, 19.53mm, 19.54mm, 19.55mm, 19.56mm, 19.57mm, 19.58mm, 19.59mm, 19.6mm, 19.61mm, 19.62mm, 19.63mm, 19.64mm, 19.65mm, 19.66mm, 19.67mm, 19.68mm, 19.69mm, 19.7mm, 19.71mm, 19.72mm, 19.73mm, 19.74mm, 19.75mm, 19.76mm, 19.77mm, 19.78mm, 19.79mm,

19. 8mm, 19. 81mm, 19. 82mm, 19. 83mm, 19. 84mm, 19. 85mm, 19. 86mm, 19. 87mm, 19. 88mm, 19. 89mm, 19. 9mm, 19. 91mm, 19. 92mm, 19. 93mm, 19. 94mm, 19. 95mm, 19. 96mm, 19. 97mm, 19. 98mm, 19. 99mm, 或 20mm, 如在长轴上测量的, (ii) 宽度为大约 11mm, 11. 01mm, 11. 02mm, 11. 03mm, 11. 04mm, 11. 05mm, 11. 06mm, 11. 07mm, 11. 08mm, 11. 09mm, 11. 1mm, 11. 11mm, 11. 12mm, 11. 13mm, 11. 14mm, 11. 15mm, 11. 16mm, 11. 17mm, 11. 18mm, 11. 19mm, 11. 2mm, 11. 21mm, 11. 22mm, 11. 23mm, 11. 24mm, 11. 25mm, 11. 26mm, 11. 27mm, 11. 28mm, 11. 29mm, 11. 3mm, 11. 31mm, 11. 32mm, 11. 33mm, 11. 34mm, 11. 35mm, 11. 36mm, 11. 37mm, 11. 38mm, 11. 39mm, 11. 4mm, 11. 41mm, 11. 42mm, 11. 43mm, 11. 44mm, 11. 45mm, 11. 46mm, 11. 47mm, 11. 48mm, 11. 49mm, 11. 5mm, 11. 51mm, 11. 52mm, 11. 53mm, 11. 54mm, 11. 55mm, 11. 56mm, 11. 57mm, 11. 58mm, 11. 59mm, 11. 6mm, 11. 61mm, 11. 62mm, 11. 63mm, 11. 64mm, 11. 65mm, 11. 66mm, 11. 67mm, 11. 68mm, 11. 69mm, 11. 7mm, 11. 71mm, 11. 72mm, 11. 73mm, 11. 74mm, 11. 75mm, 11. 76mm, 11. 77mm, 11. 78mm, 11. 79mm, 11. 8mm, 11. 81mm, 11. 82mm, 11. 83mm, 11. 84mm, 11. 85mm, 11. 86mm, 11. 87mm, 11. 88mm, 11. 89mm, 11. 9mm, 11. 91mm, 11. 92mm, 11. 93mm, 11. 94mm, 11. 95mm, 11. 96mm, 11. 97mm, 11. 98mm, 11. 99mm, 12mm, 12. 01mm, 12. 02mm, 12. 03mm, 12. 04mm, 12. 05mm, 12. 06mm, 12. 07mm, 12. 08mm, 12. 09mm, 12. 1mm, 12. 11mm, 12. 12mm, 12. 13mm, 12. 14mm, 12. 15mm, 12. 16mm, 12. 17mm, 12. 18mm, 12. 19mm, 12. 2mm, 12. 21mm, 12. 22mm, 12. 23mm, 12. 24mm, 12. 25mm, 12. 26mm, 12. 27mm, 12. 28mm, 12. 29mm, 12. 3mm, 12. 31mm, 12. 32mm, 12. 33mm, 12. 34mm, 12. 35mm, 12. 36mm, 12. 37mm, 12. 38mm, 12. 39mm, 12. 4mm, 12. 41mm, 12. 42mm, 12. 43mm, 12. 44mm, 12. 45mm, 12. 46mm, 12. 47mm, 12. 48mm, 12. 49mm, 12. 5mm, 12. 51mm, 12. 52mm, 12. 53mm, 12. 54mm, 12. 55mm, 12. 56mm, 12. 57mm, 12. 58mm, 12. 59mm, 12. 6mm, 12. 61mm, 12. 62mm, 12. 63mm, 12. 64mm, 12. 65mm, 12. 66mm, 12. 67mm, 12. 68mm, 12. 69mm, 12. 7mm, 12. 71mm, 12. 72mm, 12. 73mm, 12. 74mm, 12. 75mm, 12. 76mm, 12. 77mm, 12. 78mm, 12. 79mm, 12. 8mm, 12. 81mm, 12. 82mm, 12. 83mm, 12. 84mm, 12. 85mm, 12. 86mm, 12. 87mm, 12. 88mm, 12. 89mm, 12. 9mm, 12. 91mm, 12. 92mm, 12. 93mm, 12. 94mm, 12. 95mm, 12. 96mm, 12. 97mm, 12. 98mm, 12. 99mm, 或 13mm, 和 (iii) 高度或厚度为大约 5mm, 5. 01mm, 5. 02mm, 5. 03mm, 5. 04mm, 5. 05mm, 5. 06mm, 5. 07mm, 5. 08mm, 5. 09mm, 5. 1mm, 5. 11mm, 5. 12mm, 5. 13mm, 5. 14mm, 5. 15mm, 5. 16mm, 5. 17mm, 5. 18mm, 5. 19mm, 5. 2mm, 5. 21mm, 5. 22mm, 5. 23mm, 5. 24mm, 5. 25mm, 5. 26mm, 5. 27mm, 5. 28mm, 5. 29mm, 5. 3mm, 5. 31mm, 5. 32mm, 5. 33mm, 5. 34mm, 5. 35mm, 5. 36mm, 5. 37mm, 5. 38mm, 5. 39mm, 5. 4mm, 5. 41mm, 5. 42mm, 5. 43mm, 5. 44mm, 5. 45mm, 5. 46mm, 5. 47mm, 5. 48mm, 5. 49mm, 5. 5mm, 5. 51mm, 5. 52mm, 5. 53mm, 5. 54mm, 5. 55mm, 5. 56mm, 5. 57mm, 5. 58mm, 5. 59mm, 5. 6mm, 5. 61mm, 5. 62mm, 5. 63mm, 5. 64mm, 5. 65mm, 5. 66mm, 5. 67mm, 5. 68mm, 5. 69mm, 5. 7mm, 5. 71mm, 5. 72mm, 5. 73mm, 5. 74mm, 5. 75mm, 5. 76mm, 5. 77mm, 5. 78mm, 5. 79mm, 5. 8mm, 5. 81mm, 5. 82mm, 5. 83mm, 5. 84mm, 5. 85mm, 5. 86mm, 5. 87mm, 5. 88mm, 5. 89mm, 5. 9mm, 5. 91mm, 5. 92mm, 5. 93mm, 5. 94mm, 5. 95mm, 5. 96mm, 5. 97mm, 5. 98mm, 5. 99mm, 或 6mm。在又一实施方案中, 药物组合物可以具有 (i) 长度为大约 19. 1mm, 19. 11mm, 19. 12mm, 19. 13mm, 19. 14mm, 19. 15mm, 19. 16mm, 19. 17mm, 19. 18mm, 19. 19mm, 19. 2mm, 19. 21mm, 19. 22mm, 19. 23mm, 19. 24mm, 19. 25mm, 19. 26mm, 19. 27mm, 19. 28mm, 19. 29mm, 或 19. 3mm, 如在长轴上测量的, (ii) 宽度为大约 12. 4mm, 12. 41mm, 12. 42mm, 12. 43mm, 12. 44mm, 12. 45mm, 12. 46mm, 12. 47mm, 12. 48mm, 12. 49mm, 或 12. 5mm, 和 (iii) 高

度或厚度为大约 5.6mm, 5.61mm, 5.62mm, 5.63mm, 5.64mm, 5.65mm, 5.66mm, 5.67mm, 5.68mm, 5.69mm, 5.7mm, 5.71mm, 5.72mm, 5.73mm, 5.74mm, 5.75mm, 5.76mm, 5.77mm, 5.78mm, 5.79mm, 或 5.8mm。

[0181] 在另外的实施方案中, 药物组合物可以在浸渍于流体中时在浸渍于流体中约 5 分钟内膨胀至具有 (i) 长度为约 18.5mm, 18.6mm, 18.7mm, 18.8mm, 18.9mm, 19mm, 19.1mm, 19.2mm, 19.3mm, 19.4mm, 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 20mm, 20.1mm, 20.2mm, 20.3mm, 20.4mm, 20.5mm, 20.6mm, 20.7mm, 20.8mm, 20.9mm, 或 21mm; 和 (ii) 宽度为约 11mm, 11.1mm, 11.2mm, 11.3mm, 11.4mm, 11.5mm, 11.6mm, 11.7mm, 11.8mm, 11.9mm, 12mm, 12.1mm, 12.2mm, 12.3mm, 12.4mm, 12.5mm, 12.6mm, 12.7mm, 12.8mm, 12.9mm, 13mm, 13.1mm, 13.2mm, 13.3mm, 13.4mm, 13.5mm, 13.6mm, 13.7mm, 13.8mm, 13.9mm, 或 14mm。在其他实施方案中, 药物组合物可以在浸渍于流体中时在浸渍于流体中约 10 分钟至约 15 分钟内膨胀至 (i) 长度为约 18.5mm, 18.6mm, 18.7mm, 18.8mm, 18.9mm, 19mm, 19.1mm, 19.2mm, 19.3mm, 19.4mm, 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 20mm, 20.1mm, 20.2mm, 20.3mm, 20.4mm, 20.5mm, 20.6mm, 20.7mm, 20.8mm, 20.9mm, 21mm, 21.1mm, 21.2mm, 21.3mm, 21.4mm, 21.5mm, 21.6mm, 21.7mm, 21.8mm, 21.9mm, 或 22mm; 和 (ii) 宽度为约 11mm, 11.1mm, 11.2mm, 11.3mm, 11.4mm, 11.5mm, 11.6mm, 11.7mm, 11.8mm, 11.9mm, 12mm, 12.1mm, 12.2mm, 12.3mm, 12.4mm, 12.5mm, 12.6mm, 12.7mm, 12.8mm, 12.9mm, 13mm, 13.1mm, 13.2mm, 13.3mm, 13.4mm, 13.5mm, 13.6mm, 13.7mm, 13.8mm, 13.9mm, 14mm, 14.1mm, 14.2mm, 14.3mm, 14.4mm, 14.5mm, 14.6mm, 14.7mm, 14.8mm, 14.9mm, 或 15mm。在又一实施方案中, 药物组合物可以在浸渍于流体中时在浸渍于流体中约 20 分钟至约 25 分钟内膨胀至 (i) 长度为约 19mm, 19.1mm, 19.2mm, 19.3mm, 19.4mm, 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 20mm, 20.1mm, 20.2mm, 20.3mm, 20.4mm, 20.5mm, 20.6mm, 20.7mm, 20.8mm, 20.9mm, 21mm, 21.1mm, 21.2mm, 21.3mm, 21.4mm, 21.5mm, 21.6mm, 21.7mm, 21.8mm, 21.9mm, 22mm, 22.1mm, 22.2mm, 22.3mm, 22.4mm, 或 22.5mm; 和 (ii) 宽度为约 12mm, 12.1mm, 12.2mm, 12.3mm, 12.4mm, 12.5mm, 12.6mm, 12.7mm, 12.8mm, 12.9mm, 13mm, 13.1mm, 13.2mm, 13.3mm, 13.4mm, 13.5mm, 13.6mm, 13.7mm, 13.8mm, 13.9mm, 14mm, 14.1mm, 14.2mm, 14.3mm, 14.4mm, 14.5mm, 14.6mm, 14.7mm, 14.8mm, 14.9mm, 或 15mm。在另外的实施方案中, 药物组合物可以在浸渍于流体中时在浸渍于流体中约 30 分钟至约 35 分钟内膨胀至 (i) 长度为约 19mm, 19.1mm, 19.2mm, 19.3mm, 19.4mm, 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 20mm, 20.1mm, 20.2mm, 20.3mm, 20.4mm, 20.5mm, 20.6mm, 20.7mm, 20.8mm, 20.9mm, 21mm, 21.1mm, 21.2mm, 21.3mm, 21.4mm, 21.5mm, 21.6mm, 21.7mm, 21.8mm, 21.9mm, 22mm, 22.1mm, 22.2mm, 22.3mm, 22.4mm, 22.5mm, 22.6mm, 22.7mm, 22.8mm, 22.9mm, 或 23mm; 和 (ii) 宽度为约 12.5mm, 12.6mm, 12.7mm, 12.8mm, 12.9mm, 13mm, 13.1mm, 13.2mm, 13.3mm, 13.4mm, 13.5mm, 13.6mm, 13.7mm, 13.8mm, 13.9mm, 14mm, 14.1mm, 14.2mm, 14.3mm, 14.4mm, 14.5mm, 14.6mm, 14.7mm, 14.8mm, 14.9mm, 或 15mm。在又一实施方案中, 药物组合物可以在浸渍于流体中时在浸渍于流体中约 50 分钟至约 55 分钟内膨胀至 (i) 长度为约 18mm, 18.1mm, 18.2mm, 18.3mm, 18.4mm, 18.5mm, 18.6mm, 18.7mm, 18.8mm, 18.9mm, 19mm, 19.1mm, 19.2mm, 19.3mm, 19.4mm, 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 20mm, 20.1mm, 20.2mm, 20.3mm, 20.4mm, 20.5mm, 20.6mm, 20.7mm, 20.8mm, 20.9mm, 21mm, 21.1mm, 21.2mm, 21.3mm, 21.4mm, 21.5mm, 21.6mm, 21.7mm, 21.8mm, 21.9mm, 22mm, 22.1mm, 22.2mm, 22.3mm, 22.4mm, 22.5mm, 22.6mm, 22.7mm,

22.8mm, 22.9mm, 23mm, 23.1mm, 23.2mm, 23.3mm, 23.4mm, 或 23.5 ;(ii) 宽度为约 11.5mm, 11.6mm, 11.7mm, 11.8mm, 11.9mm, 12mm, 12.1mm, 12.2mm, 12.3mm, 12.4mm, 12.5mm, 12.6mm, 12.7mm, 12.8mm, 12.9mm, 13mm, 13.1mm, 13.2mm, 13.3mm, 13.4mm, 13.5mm, 13.6mm, 13.7mm, 13.8mm, 13.9mm, 14mm, 14.1mm, 14.2mm, 14.3mm, 14.4mm, 14.5mm, 14.6mm, 14.7mm, 14.8mm, 14.9mm, 15mm, 15.1mm, 15.2mm, 15.3mm, 15.4mm, 15.5mm, 15.6mm, 15.7mm, 15.8mm, 15.9mm, 或 16mm ;和 (iii) 高度或厚度为约 5.5mm, 5.6mm, 5.7mm, 5.8mm, 5.9mm, 6mm, 6.1mm, 6.2mm, 6.3mm, 6.4mm, 6.5mm, 6.6mm, 6.7mm, 6.8mm, 6.9mm, 或 7mm。在又一实施方案中, 药物组合物可以在浸渍于流体中时在浸渍于流体中约 60 分钟内膨胀至 (i) 长度为约 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 20mm, 20.1mm, 20.2mm, 20.3mm, 20.4mm, 20.5mm, 20.6mm, 20.7mm, 20.8mm, 20.9mm, 21mm, 21.1mm, 21.2mm, 21.3mm, 21.4mm, 21.5mm, 21.6mm, 21.7mm, 21.8mm, 21.9mm, 22mm, 22.1mm, 22.2mm, 22.3mm, 22.4mm, 22.5mm, 22.6mm, 22.7mm, 22.8mm, 22.9mm, 23mm, 23.1mm, 23.2mm, 23.3mm, 23.4mm, 或 23.5 ;(ii) 宽度为约 13mm, 13.1mm, 13.2mm, 13.3mm, 13.4mm, 13.5mm, 13.6mm, 13.7mm, 13.8mm, 13.9mm, 14mm, 14.1mm, 14.2mm, 14.3mm, 14.4mm, 14.5mm, 14.6mm, 14.7mm, 14.8mm, 14.9mm, 15mm, 15.1mm, 15.2mm, 15.3mm, 15.4mm, 15.5mm, 15.6mm, 15.7mm, 15.8mm, 15.9mm, 或 16mm ;和 (iii) 高度或厚度为约 5.5mm, 5.6mm, 5.7mm, 5.8mm, 5.9mm, 6mm, 6.1mm, 6.2mm, 6.3mm, 6.4mm, 6.5mm, 6.6mm, 6.7mm, 6.8mm, 6.9mm, 或 7mm。

[0182] 在又一实施方案中, 在浸渍于流体中约 10 分钟内, 药物组合物的长度增加约 4%, 4.25%, 4.5%, 4.75%, 5%, 5.25%, 5.5%, 5.75%, 6%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75% 或 13%。在再一实施方案中, 在浸渍于流体中约 15 分钟内, 药物组合物的长度增加约 5%, 5.25%, 5.5%, 5.75%, 6%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75% 或 15%。在又一实施方案中, 在浸渍于流体中约 20 分钟内, 药物组合物的长度增加约 5%, 5.25%, 5.5%, 5.75%, 6%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75% 或 15%。在另一实施方案中, 在浸渍于流体中约 30 分钟内, 药物组合物的长度增加约 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75% 或 18%。在另一实施方案中, 在浸渍于流体中约 45 分钟内, 药物组合物的长度增加约 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%,

17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75% 或 19%。在又一实施方案中, 在浸渍于流体中约 55 分钟内, 药物组合物的长度增加约 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75% 或 19%。在再一实施方案中, 在浸渍于流体中约 60 分钟内, 药物组合物的长度增加约 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75%, 19%, 19.25%, 19.5%, 19.75% 或 20%。

[0183] 在另一实施方案中, 在浸渍于流体中约 10 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 6%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75% 或 15%。在再一实施方案中, 在浸渍于流体中约 15 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 6%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75% 或 18%。在又一实施方案中, 在浸渍于流体中约 20 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 6%, 6.25%, 6.5%, 6.75%, 7%, 7.25%, 7.5%, 7.75%, 8%, 8.25%, 8.5%, 8.75%, 9%, 9.25%, 9.5%, 9.75%, 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75% 或 18%。在另一实施方案中, 在浸渍于流体中约 30 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 10%, 10.25%, 10.5%, 10.75%, 11%, 11.25%, 11.5%, 11.75%, 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75%, 19%, 19.25%, 19.5%, 19.75%, 20%, 20.25%, 20.5%, 20.75%, 21%, 21.25%, 21.5%, 21.75%, 22%, 22.25%, 22.5%, 22.75%, 23%, 23.25%, 23.5%, 23.75% 或 24%。在另一实施方案中, 在浸渍于流体中约 45 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 12%, 12.25%, 12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75%, 19%, 19.25%, 19.5%, 19.75%, 20.0%, 20.25%, 20.5%, 20.75%, 21%, 21.25%, 21.5%, 21.75%, 22%, 22.25%, 22.5%, 22.75%, 23%, 23.25%, 23.5%, 23.75%, 24%, 24.25%, 24.5%, 24.75% 或 25%。在又一实施方案中, 在浸渍于流体中约 55 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 12%, 12.25%,

12.5%, 12.75%, 13%, 13.25%, 13.5%, 13.75%, 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75%, 19%, 19.25%, 19.5%, 19.75%, 20.25%, 20.5%, 20.75%, 21%, 21.25%, 21.5%, 21.75%, 22%, 22.25%, 22.5%, 22.75%, 23%, 23.25%, 23.5%, 23.75%, 24%, 24.25%, 24.5%, 24.75% 或 25%。在再一实施方案中, 在浸渍于流体中约 60 分钟内, 药物组合物的宽度增加约 14%, 14.25%, 14.5%, 14.75%, 15%, 15.25%, 15.5%, 15.75%, 16%, 16.25%, 16.5%, 16.75%, 17%, 17.25%, 17.5%, 17.75%, 18%, 18.25%, 18.5%, 18.75%, 19%, 19.25%, 19.5%, 19.75%, 20%, 20.25%, 20.5%, 20.75%, 21%, 21.25%, 21.5%, 21.75%, 22%, 22.25%, 22.5%, 22.75%, 23%, 23.25%, 23.5%, 23.75%, 24%, 24.25%, 24.5%, 24.75%, 25%, 25.25%, 25.5%, 25.75% 或 26%。

[0184] 在一些实施方案中, 本文中公开的组合物可以具有胃滞留性质。组合物的这些胃滞留性质可以是由于组合物的物理性质和 / 或阿片样物质的释放的组合。在一个实施方案中, 包含阿片样物质的延长释放组合物的胃滞留性质通过使用聚合物提供。在一个实施方案中, 包含阿片样物质的延长释放组合物包含胃滞留聚合物的量为约 1% 至约 99%。在另一实施方案中, 包含阿片样物质的延长释放组合物包含胃滞留聚合物的量为约 10% 至约 80%。在又一实施方案中, 包含阿片样物质的延长释放组合物包含胃滞留聚合物的量为约 20% 至约 60%。在其他实施方案中, 包含阿片样物质的延长释放组合物包含胃滞留聚合物的量为约 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 或 99%。

[0185] 在另一实施方案中, 组合物可以为可溶胀性的。即, 组合物具有小得足以口服摄取尺寸, 但是组合物从胃液吸收水并且膨胀至阻止其通过幽门的尺寸。这种组合物包含至少一种可膨胀性、可溶胀性材料, 例如聚合物, 树脂, 水胶体, 水凝胶等。在多个实施方案中, 在给药约 30 分钟内, 组合物可以膨胀至为原始体积约 110% 至约 200% 的尺寸。例如, 在给药 30 分钟内, 组合物可以膨胀至其原始体积的大约 115%, 在稍后时间内可以膨胀至为原始体积 130% 或更大的体积。在其他实施方案中, 组合物可以显示两倍或更大的体积增加。另外, 组合物可以在吸收水时变得光滑, 其提供对蠕动的抗性并且进一步促进胃滞留。可膨胀性材料在特定时间段内 (例如, 给药间隔) 降解或侵蚀, 使得组合物不再保留在胃内。在一个实施方案中, ER 层吸取流体时膨胀至比 ER 层吸取流体之前的尺寸增加约 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 或 100% 的尺寸。在另一实施方案中, ER 层吸取流体时在开始流体吸取约 15 分钟内膨胀至比 ER 层吸取流体之前的尺寸大至少约 25% 的尺寸。在再一实施方案中, ER 层吸取流体时在开始流体吸取约 45min, 50min, 60min, 75min, 或 90 分钟内膨胀至比 ER 层吸取流体之前的尺寸大至少约 100% 的尺寸。

[0186] 在另一实施方案中,组合物包含至少一种可膨胀性聚合物。例如,组合物可以包括甲壳糖,甲基纤维素,聚乙酸乙烯酯,纯化的虫胶,聚氧乙烯,聚氧丙烯,或膨胀性聚合物膜,例如由聚乙酸乙烯酯和虫胶组成的那种。在另一实施方案中,组合物可以包含在为可膨胀性的基体内的聚合物组合。示例性可膨胀性基体描述于美国专利号 6,723,340,6,340,475,和 6,635,280 中,将其公开的全部内容通过引用的方式引入本文。

[0187] 在又一实施方案中,组合物赋予胃滞留的物理性质可以为组合物的形状。例如,组合物可以具有环形,四面体,螺旋状,卷曲状,平面盘形,平面多瓣形,连续条状,片状,椭圆形,平行四边形,或弦几何形态,其中组合物不能通过幽门括约肌。在一些迭代中,组合物可以折叠成药物载体(例如,明胶胶囊)或由易溶性(例如,明胶)带牢固,使得在载体或带溶解时,组合物在胃中展开。通常,展开的组合物包含可降解聚合物,使得组合物在特定时间段内(例如,给药间隔)降解和/或尺寸减小。在另一实施方案中,组合物的直径大于或等于 7.5mm。示例性成型剂型描述于美国专利号 6,488,962 中,其通过引用的方式以整体引入本文。

[0188] 在又一实施方案中,组合物赋予胃滞留的物理性质可以为组合物的粘附性。将生物粘膜粘附组合物粘附至胃粘膜上皮细胞表面,或粘蛋白,并且通过增加组合物与生物膜之间接触的紧密度和持续时间来增加胃滞留时间。生物粘膜粘附组合物通常包含聚卡波菲,卡波普,考来烯胺,甲壳糖,聚合物酸,或能够粘附至生物膜(例如,生物粘附聚合物)或胃或肠道的粘膜的天然或合成聚合物(例如,粘膜粘附聚合物)。示例性粘附聚合物包括阴离子(例如,羧甲基纤维素,硫酸软骨素,聚丙烯酸,果胶,鹿角菜胶,甲壳糖,和海藻酸),阳离子(例如,聚赖氨酸和聚凝胺(polybrene)),和中性(例如,聚乙二醇,聚乙烯吡咯烷酮,和葡聚糖)聚合物。某些亲水性聚合物趋于吸取大量水并且变得粘性,从而获取生物粘附性质。聚合物粘附至粘液或上皮细胞表面可以涉及各种粘附机理,包括物理-机械粘附和化学粘附。物理-机械粘附可以由粘附材料插入至粘膜的裂隙和褶皱中引起。化学粘附可以为共价或非共价键(例如,离子键,氢键,范德瓦尔斯相互作用等)。此外,某些聚合物可以粘附至细胞表面上的特异性受体位点,从而提高胃滞留。例如,某些植物凝集素与存在于粘液中或糖衣上的糖基团进行特异性作用。

[0189] 在又一实施方案中,组合物赋予胃滞留的物理性质可以为组合物的密度。在一个迭代中,组合物可以具有低的密度与足够的浮力,使得组合物在胃内容物上浮动并且保持在胃内以延长的期间。漂浮组合物可以为起泡的或不起泡的。泡腾组合物通常包含由可膨胀性聚合物和泡腾成分制得的基体。例如,泡腾成分可以为碳酸盐或碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠,碳酸氢钙),有机酸(例如,柠檬酸,酒石酸),或其任何组合。泡腾成分也可以为浮筒,其由真空,空气,惰性气体,或在体温气化的液体填充。浮动性通常通过生成气泡实现。可以将气体通过有机溶剂挥发,或碳酸盐-碳酸氢盐和有机酸之间的泡腾反应引入至浮筒中。基体可以制得为达到胃内时,二氧化碳由于胃内容物的酸度放出并且俘获于胶凝基体内。这保持组合物的浮力,使其浮动。在另一实施方案中,组合物也可以包含显示浮动特征的聚合物,例如羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,交聚维酮,羧甲基纤维素钠,或乙基纤维素。在另一实施方案中,组合物可以包含具有中空变形单元的装置,所述中空变形单元从坍塌形式转化至膨胀形式,反之亦然。所述单元由外壳支持,所述外壳内部分成由压敏移动性气囊分离的两个室。第一室包含治疗物质,第二室包含挥发性液体(例如,环戊烷,醚),所

述挥发性液体在体温蒸发并且赋予系统以浮力。所述系统还包含生物可降解插头以协助从体内离开。该两个室系统的另外实施方案公开于美国专利号 3,901,232 和 3,786,813 中,将其通过引用的方式引入本文。在再一实施方案中,组合物可以包含中空微球或微珠,其使得组合物浮动。组合物还可以包含浮动微颗粒例如聚丙烯泡沫, Eudragit, 乙基纤维素, 或聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA)。

[0190] 非泡腾组合物并入高水平的一种或多种形成胶体的、高度可膨胀性、纤维素水胶体。与胃内容物接触时,这些水胶体水合和形成胶体凝胶障碍物,其中由膨胀水胶体俘获的空气赋予该组合物以浮力。在另一迭代中,组合物的密度可以超过正常胃内容物的密度,使得组合物下沉至胃的底部(即,窦部),其中所述组合物俘获于窦部的褶皱内并且承受胃壁蠕动波。在又一迭代中,组合物的密度大于或等于 1.3g/mL。

[0191] 在一个实施方案中,组合物由于存在延长释放聚合物而保留在胃内,所述延长释放聚合物从胃内容物吸收水并且溶胀或膨胀至不能通过幽门括约肌的尺寸。因而,将阿片样物质和其他 API 从胃内的组合物缓慢释放并且吸收于上胃肠道内。

[0192] 在又一实施方案中,组合物导致胃滞留的物理性质可以为组合物的物理尺寸。即,组合物可以具有小得足以口服摄取并且进入胃内,但大得足以阻止通过幽门括约肌进入小肠的尺寸。在其中组合物设计用于人的一些实施方案中,组合物可以具有长度(或直径)为多于约 7mm, 8mm, 9mm, 或 10mm。在其中组合物设计用于人的其他实施方案中,组合物可以具有长度(或直径)为多于约 11mm, 12mm, 或 13mm, 14mm, 15mm, 16mm, 17mm, 18mm, 19mm, 20mm 或更长。在又一实施方案中,组合物可以具有 (i) 长度为大约 19mm, 19.1mm, 19.2mm, 19.3mm, 19.4mm, 19.5mm, 19.6mm, 19.7mm, 19.8mm, 19.9mm, 或 20mm, 如在长轴上测量的, (ii) 宽度为大约 12mm, 12.1mm, 12.2mm, 12.3mm, 12.4mm, 12.5mm, 12.6mm, 12.7mm, 12.8mm, 12.9mm, 或 13mm, 如在短轴上测量的, 和 (iii) 高度或厚度为大约 5mm, 5.1mm, 5.2mm, 5.3mm, 5.4mm, 5.5mm, 5.6mm, 5.7mm, 5.8mm, 5.9mm, 或 6mm。在又一实施方案中,组合物可以具有 (i) 长度为大约 19.1mm, 19.11mm, 19.12mm, 19.13mm, 19.14mm, 19.15mm, 19.16mm, 19.17mm, 19.18mm, 19.19mm, 19.2mm, 19.21mm, 19.22mm, 19.23mm, 19.24mm, 19.25mm, 19.26mm, 19.27mm, 19.28mm, 19.29mm, 或 19.3mm, 如在长轴上测量的, (ii) 宽度为大约 12.4mm, 12.41mm, 12.42mm, 12.43mm, 12.44mm, 12.45mm, 12.46mm, 12.47mm, 12.48mm, 12.49mm, 或 12.5mm, 如在短轴上测量的, 和 (iii) 高度或厚度为大约 5.6mm, 5.61mm, 5.62mm, 5.63mm, 5.64mm, 5.65mm, 5.66mm, 5.67mm, 5.68mm, 5.69mm, 5.7mm, 5.71mm, 5.72mm, 5.73mm, 5.74mm, 5.75mm, 5.76mm, 5.77mm, 5.78mm, 5.79mm, 或 5.8mm。通常,该组合物设计为降解,分解,尺寸减小,或在特定时间间隔内(例如,给药间隔)坍塌,使得该组合物可以通过幽门瓣或者从胃由胃收缩的持家波 (housekeeper wave) 排空。

[0193] 在又一实施方案中,组合物可以包含组合物延迟通过幽门括约肌的物质。例如,组合物可以包括肉豆蔻酸三乙醇胺盐或丙胺太林。

[0194] (ii) 阿片样物质释放

[0195] 因为阿片样物质降低胃运动,如果阿片样物质的剂量不适当,则所述剂型的侵蚀时间可能增加(因此,阻碍药物释放)。本文公开的胃滞留延长释放组合物设计为阿片样物质以足以延迟胃排空的速率释放,使得所述组合物比不是胃滞留的比较组合物在胃内保留更长的时间段。例如,组合物可以设计为阿片样物质以延迟胃排空以下时间的速率释放:

约 15 分钟, 30 分钟, 60 分钟, 90 分钟, 2.0 小时, 2.5 小时, 3.0 小时, 3.5 小时, 4.0 小时, 4.5 小时, 或 5.0 小时。阿片样物质的释放速率可以通过选择适合的延长释放组分从而包括组合物的延长释放部分来控制。例如, 在延长释放组分为延长释放聚合物的实施方案中, 通常选择延长释放聚合物使得组合物以延迟胃排空所需量的速率释放阿片样物质。另外, 阿片样物质从组合物释放的速率可以通过选择阿片样物质存在于组合物的至少一个立即释放和至少一个延长释放部分中的适当比率来调节。例如, 阿片样物质在至少一个立即释放部分和至少一个延长释放部分中的比例可以为约 20:80, 21:79, 22:78, 23:77 ; 24:76, 25:75, 26:74, 27:73, 28 ; 72, 29:71, 30:70, 31:69, 32:68, 33:67, 34:66, 35:65, 34:66, 35:65, 36:64, 37:63, 38:62, 39:61, 或 40:60。

[0196] 另外, 胃滞留延长释放组合物设计为阿片样物质以不足以引起任何严重的胃肠道不良反应的速率释放。胃肠道不良反应包括但不限于, 肠动力不足, 肠阻塞, 假性肠梗阻, 腹部膨胀, 发胀, 便秘, 肠道窘迫, 严重的肠收缩, 结肠痉挛, 肠蠕动降低, 和肛门括约肌张力增加。

[0197] (iii) 整体组合物

[0198] 认识到对于阿片样物质和另外的 API 优选的溶出和药代动力学曲线, 和阿片样物质和另外的 API 的药效学效应, 如申请人所发现和第一次在本文中所述那样, 可以使用上述剂型中的任一种开发显示相同或相似的溶出和药代动力学曲线以及药效学效应的组合物。此外, 可以使用其他剂型开发本发明下的组合物, 所述组合物实现与本文中公开的组合物相同或相似的溶出, 药代动力学, 和药效学曲线。例如, 在一个实施方案中, 可以开发控制释放剂型, 其显示药代动力学和药效学参数 (例如, C_{max}, AUC), 对于本文所述组合物中那些参数, 其 90% 置信区间在 80% 至 125% 的范围内。在另一实施方案中, 可以开发持续释放剂型, 其显示药代动力学和药效学参数, 对于本文所述组合物, 所述参数的 90% 的置信区间在 80% 至 125% 的范围内。也会开发组合物, 其缺少上述特定胃滞留剂型中的一种, 但仍实现相同的溶出和药代动力学曲线, 并且显示药效学效应。

[0199] 例如, 本文中所述的胃滞留延长释放组合物可以包含阿片样物质例如氢可酮, 另外的 API 例如对乙酰氨基酚, 立即释放部分, 和胃滞留部分, 其中立即释放和胃滞留部分包含填充剂和润滑剂。在一个实施方案中, 立即释放和胃滞留部分可以各自包含填充剂的量为约 5mg 至约 500mg。在另一实施方案中, 立即释放和胃滞留部分可以各自包含填充剂的量为约 20mg 至约 400mg。在又一实施方案中, 立即释放和胃滞留部分可以各自包含填充剂的量为约 40mg 至约 300mg。

[0200] 在一个实施方案中, 立即释放和胃滞留部分可以各自包含润滑剂的量为约 0.1mg 至约 25mg。在另一实施方案中, 立即释放和胃滞留部分可以各自包含润滑剂的量为约 0.4mg 至约 15mg。在再一实施方案中, 立即释放和胃滞留部分可以各自包含润滑剂的量为约 0.7mg 至约 5mg。另一方面, 胃滞留部分还可以包含约 0mg 至约 50mg 的泡腾剂, 例如碳酸氢盐。

[0201] 如上所述, 不是胃滞留的延长释放组合物也在本文中描述。在一个实施方案中, 本文中所述的延长释放组合物可以包含阿片样物质例如氢可酮, 另外的 API 例如对乙酰氨基酚, 立即释放部分, 和延长释放部分, 其中立即释放和延长释放部分包含填充剂的量为约 5mg 至约 500mg 和润滑剂的量为约 0.1mg 至约 25mg。延长释放部分可以包含任何适合的延

长释放聚合物。在一个实施方案中,延长释放聚合物的存在量为约 5mg 至约 500mg。在另一实施方案中,延长释放聚合物的存在量为约 20mg 至约 400mg。在另一实施方案中,延长释放聚合物的存在量为约 40mg 至约 300mg。

[0202] 例如,上述的胃滞留(实施例 A-I)或持续释放(实施例 J-R)剂型的一些示例性制剂如下:

[0203]

	A	B	C
立即释放部分	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-7.5 mg) APAP(0-175 mg) 填充剂(5-250 mg) 硬脂酸盐(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(200-325 mg) 填充剂(50-75 mg) 润滑剂(2-3 mg)
胃滞留部分	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 聚合物(5-500 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-7.5 mg) APAP(0-175 mg) 聚合物(50-750 mg) 填充剂(5-250 mg) 硬脂酸盐(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(100-325 mg) 聚合物(100-250 mg) 填充剂(25-50 mg) 润滑剂(1-3 mg)
	D	E	F
立即释放部分	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(100-400 mg) 填充剂(25-50 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(100-400 mg) 填充剂(25-50 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮(2-5 mg) APAP(300-450 mg) 填充剂(25-75 mg) 润滑剂(2-5 mg)
胃滞留部分	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(50-250 mg) 填充剂(50-75 mg) 聚卡波菲(5-500 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(50-250 mg) 填充剂(50-75 mg) 聚合物(5-500 mg) 碳酸氢盐(0-10 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (3-10 mg) APAP(50-300 mg) 填充剂(50-75 mg) 聚合物(100-450 mg) 碳酸氢盐(0-10 mg) 润滑剂(3-5 mg)
	G	H	I
立即释放部分	重酒石酸氢可酮 (1-10 mg) APAP(100-325 mg) 填充剂(25-75 mg) 润滑剂(2-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)
胃滞留部分	重酒石酸氢可酮 (3-10 mg) APAP(100-450 mg) 填充剂(5-100 mg) 卡波普(5-500 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 聚丙烯酸酯(100-300 mg) 填充剂(5-100 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 考来烯胺(100-300 mg) 填充剂(5-100 mg)

[0204]

	J	K	L
立即释放部分	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-7.5 mg) APAP(0-175 mg) 填充剂(5-250 mg) 硬脂酸盐(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(200-325 mg) 填充剂(50-75 mg) 润滑剂(2-3 mg)
延长释放部分	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 聚合物(5-500 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-7.5 mg) APAP(0-175 mg) 聚合物(50-750 mg) 填充剂(5-250 mg) 硬脂酸盐(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(100-325 mg) 聚合物(100-250 mg) 填充剂(25-50 mg) 润滑剂(1-3 mg)
	M	N	O
立即释放部分	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(100-400 mg) 填充剂(25-50 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(100-400 mg) 填充剂(25-50 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮(2-5 mg) APAP(300-450 mg) 填充剂(25-75 mg) 润滑剂(2-5 mg)
延长释放部分	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(50-250 mg) 填充剂(50-75 mg) 甲基丙烯酸酯共聚物(5-500 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (5-10 mg) APAP(50-250 mg) 填充剂(50-75 mg) 羟丙基甲基纤维素 (5-500 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (3-10 mg) APAP(50-300 mg) 填充剂(50-75 mg) 丙基甲基纤维素 (100-450 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)
	P	Q	R
立即释放部分	重酒石酸氢可酮 (1-10 mg) APAP(100-325 mg) 填充剂(25-75 mg) 润滑剂(2-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 填充剂(5-100 mg) 润滑剂(0.1-5 mg)
延长释放部分	重酒石酸氢可酮 (3-10 mg) APAP(100-450 mg) 填充剂(5-100 mg) 藻酸盐(5-500 mg) 润滑剂(3-5 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 乙基纤维素(5-500 mg) 填充剂(5-100 mg)	重酒石酸氢可酮 (0-15 mg) APAP(0-325 mg) 聚丙烯酸酯(5-500 mg) 填充剂(5-100 mg)
	S	T	U
持续释放制剂	重酒石酸氢可酮 (1-15 mg) APAP(50-650 mg) 填充剂(0-100 mg) 甲基丙烯酸酯共聚物	重酒石酸氢可酮 (1-15 mg) APAP(50-650 mg) 填充剂(0-100 mg) 羟丙基甲基纤维素	重酒石酸氢可酮 (1-15 mg) APAP(50-650 mg) 填充剂(0-100 mg) 丙基甲基纤维素

[0205]

	物(5-500 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)	(5-500 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)	(5-550 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)
	V	W	X
持续释放制剂	重酒石酸氢可酮 (1-15 mg) APAP(50-650 mg) 填充剂(0-100 mg) 藻酸盐(5-500 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (1-15 mg) APAP(50-650 mg) 填充剂(0-100 mg) 聚山梨醇酯(5-500 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)	重酒石酸氢可酮 (1-15 mg) APAP(50-650 mg) 填充剂(0-100 mg) 聚丙烯酸酯(5-550 mg) 润滑剂(0.1-10 mg)

[0206] 本文公开的药物组合物包括一种或多种剂型，其设计为达到治疗浓度的活性成分。在一些实施方案中，因此，治疗有效剂量的药物组合物可以包含一种剂型。在其他实施方案中，治疗有效剂量的药物组合物可以包含两个剂型。在另外的实施方案中，治疗有效剂量的药物组合物可以包含三种或更多种剂型。

[0207] (e) 组合物的滥用和防捣碎 (tamper resistant) 性质

[0208] 延长释放疼痛药物在管理其慢性疼痛时，通过提供随时间持续释放比立即释放制剂中通常含有的药物量大的量的药物，已提供给患者许多益处。因此，这些剂型（特别是如果这些剂型包含阿片样物质）成为滥用药物者引人注目的目标，所述滥用药物者努力使延长释放制剂失效从而允许整个药物含量的剂型的立即团注 (bolus administration) 或“剂量倾卸 (dose-dumping)”。

[0209] 本文中公开的药物组合物的剂型可以比立即释放产品更加经受得住破碎，研磨，粉碎，或用于制得粉末的其他常用手段。因此，一些实施方案形式防捣碎并且不易于滥用或误用。例如，某些实施方案不可以破碎成粉末并且鼻息。另外，包含延长释放聚合物的一些实施方案不可以破碎，与水溶液混合，和注射（例如，所得混合物变得极其粘，不能有效抽入注射器中）。

[0210] 例如，本文公开的药物组合物剂型溶出时形成糊状半固体混合物。因此，难以将药物组合物抽入注射器中进行静脉注射。由药物组合物得到的活性药物成分的收率也低（小于 20%）。

[0211] 此外，本文公开的药物组合物的剂型不能容易地进行鼻息。为使滥用药物者成功地鼻息由剂型得到的药物，滥用药物者必须准备破碎的精细研磨粉末状的剂型从而使粉末吸入鼻腔内。但是，本文公开的药物组合物形成块状固体，不允许可接受性吸收通过鼻部组织。

[0212] 本文公开的药物组合物的剂型也不允许由乙醇有意引入滥用药物者的胃中引起的“剂量倾卸”，其加快活性成分从时间 - 释放制剂释放。本文公开的药物组合物抵抗活性成分的加快释放。

[0213] 另外，本文公开的药物组合物的剂型不允许“游离碱化”。滥用药物者进行成功的游离碱化需要产生无盐形式的活性药物成分。这需要进行物理和化学操作，从其盐释放活性药物成分和从其他基质辅料选择提取。本文公开的药物组合物不能容易地进行控制，从而产生游离碱制剂。

[0214] 此外，本文中公开的药物组合物的防捣碎性质可以通过增加在药物组合物中使用

的延长释放聚合物的平均分子量而增加。在另一实施方案中,本文中公开的药物组合物的防捣碎性质可以通过增加在药物组合合物中延长释放聚合物的使用量而增加。

[0215] 在其他实施方案中,对于本文公开的包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物的固体口服剂型,当剂型进行破碎或研磨时相对于当剂型完整时将显示释放曲线的显著差异。例如,完整的包含氢可酮和对乙酰氨基酚的固体口服剂型比进行破碎或研磨的剂型显示活性成分两者的释放速率均高。这表明本文中公开的固体口服剂型进行研磨或破碎时,所述剂型的立即释放部分和延长释放部分组合,所述剂型的延长释放部分中聚合物的水化和膨胀延迟释放立即释放部分中的氢可酮和对乙酰氨基酚,也将延缓释放延长释放部分中的氢可酮和对乙酰氨基酚。因此,来自立即释放部分的研磨或破碎成分与延长释放部分的研磨或破碎成分并入混合物中,将使得药物组合物丧失其立即释放特征。该特征首先将有效拒绝滥用药物者以下目的:将固体口服剂型破碎,从而得到早期起效的镇痛。因此,当本文公开的包含氢可酮和对乙酰氨基酚的剂型进行破碎或研磨时,氢可酮和对乙酰氨基酚的吸收将延迟,从而与当剂型以完整状态摄取时相比延迟欣快的起效。

[0216] 在一个实施方案中,本文中公开的包含氢可酮和对乙酰氨基酚的延长释放剂型(例如,包含立即释放层和延长释放层的双层片剂),当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时,将提供给受试者以较高的对于氢可酮和对乙酰氨基酚的 AUC 量度。例如,在一个实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC 量度将高出约 5% 至约 60%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC 量度将高出约 10% 至约 50%。在又一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC 量度将高出约 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% 或 30%。

[0217] 在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-1 小时) 将高出约 50%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 550%, 600%, 650%, 700%, 750%, 800%, 850%, 900%, 950% 或 1000%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-1 小时) 将高出约 50% 至约 1000%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-1 小时) 将高出约 100% 至约 900%。在再一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-1 小时) 将高出约 200% 至约 800%。在又一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-1 小时) 将高出约 300% 至约 700%。

[0218] 在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-2 小时) 将高出约 50%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 或 500%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-2 小时) 将高出约 50% 至约 500%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研

磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-2 小时) 将高出约 100% 至约 400%。在再一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-2 小时) 将高出约 150% 至约 300%。在另外的实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-2 小时) 将高出约 50% 至约 250%。

[0219] 在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-4 小时) 将高出约 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 或 100%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-4 小时) 将高出约 25% 至约 75%。在再一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-8 小时) 将高出约 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 或 80%。在另外的实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-8 小时) 将高出约 10% 至约 45%。

[0220] 在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-inf) 将高出约 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% 或 50%。在再一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-inf) 将高出约 5% 至约 40%。在再一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-inf) 将高出约 7% 至约 30%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-inf) 将高出约 10% 至约 30%。

[0221] 在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-t) 将高出约 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% 或 50%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-t) 将高出约 2% 至约 40%。在再一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-t) 将高出约 3% 至约 30%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-t) 将高出约 4% 至约 30%。在另一实施方案中,当受试者以完整状态摄取片剂时,相对于破碎或研磨状态,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 AUC(0-t) 将高出约 5% 至约 20%。

[0222] 在另一实施方案中,当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时,对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚两者的 T_{max} 均将更低。例如,在一个实施方案中,当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时,对于氢可酮和 / 或对乙

酰氨基酚两者的 T_{max} 均将低约 5% 至约 70%。在另外的实施方案中, 当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时, 对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 T_{max} 将低 10% 至约 40%。在另一实施方案中, 对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 T_{max} 将低约 20% 至约 60%。在再一实施方案中, 当受试者以破碎或研磨状态摄取片剂时, 相对于完整状态, 对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 T_{max} 将高出约 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 46%, 48%, 49% 或 50%。在又一实施方案中, 当受试者以破碎或研磨状态摄取片剂时, 相对于完整状态, 对于氢可酮和 / 或对乙酰氨基酚的 T_{max} 将高出约 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 225%, 250%, 300% 或 325%。在另外的实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态给药时, 相比于以完整状态给药时, 片剂给药至受试者产生的对于氢可酮或对乙酰氨基酚 T_{max} 的平均值将多出至少约 30 分钟。在另一实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态给药时, 相比于以完整状态给药时, 片剂给药至受试者产生的对于氢可酮或对乙酰氨基酚 T_{max} 的平均值将多出至少约 30 分钟, 45 分钟, 60 分钟, 75 分钟, 90 分钟, 105 分钟, 120 分钟, 135 分钟, 或 150 分钟。

[0223] 当片剂以完整状态给药时相对于当时片剂以破碎或研磨状态给药, 对于对乙酰氨基酚的 C_{max} 将更高。例如, 在一个实施方案中, 当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时, 对于对乙酰氨基酚的 C_{max} 将高出约 5% 至约 50%。在又一实施方案中, 当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时, 对于对乙酰氨基酚的 C_{max} 将高出约 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 46%, 48%, 49% 或 50%。

[0224] 在一个实施方案中, 当片剂以完整状态给药时相对于当片剂以破碎或研磨状态给药时, 片剂的滥用商值将更高。例如, 在另一实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态相对于以完整状态给药时, 滥用商值可以减少的量为约 5% 至约 90%。在另一实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态相对于以完整状态给药时, 滥用商值可以减少的量为约 10% 至约 80%。在又一实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态相对于以完整状态给药时, 滥用商值可以减少的量为约 15% 至约 80%。在再一实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态相对于以完整状态给药时, 滥用商值可以减少的量为约 20% 至约 70%。在另一实施方案中, 当片剂以破碎或研磨状态相对于以完整状态给药时, 滥用商值可以减少的量为约 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 或 90%。

[0225] 由于这些药代动力学参数, 滥用药物者将更可能以完整形式而不是以破碎形式服用本文公开的延长释放剂型。此外, 当剂型以完整状态而不是以破碎或研磨状态服用时, 滥用药物者更“喜好”本文公开的剂型。参见 2010 年 1 月的美国食品药品监督管理局工业指南文件, 标题为“药物滥用潜力的评估”。总体和“现时”药物喜好两者均将根据双极性视觉模拟量表 (VAS) 评估, 其固定为“强烈不喜好”(0), “中性”(50), 和“强烈喜好”(100)。

[0226] 在另一实施方案中, 随着药物组合中氢可酮的量增加, 给药至受试者后的胃滞留持续时间增加。因此, 如果受试者有意或无意摄取药物组合物的剂量大于处方量, 则药物

组合物将比 IR 或常规 ER 药物组合物更长时期地保留在胃内,从而给予医疗提供者额外时间进行洗胃,催吐,或管理活性炭,从而防止体内吸收氢可酮。在另一实施方案中,药物组合物提供给医疗提供者约另外的 15 分钟,30 分钟,45 分钟,60 分钟,75 分钟,90 分钟,105 分钟,2.0 小时,2.25 小时,2.5 小时,2.75 小时,3.0 小时,3.25 小时,3.5 小时,3.75 小时,或 4 小时,从而防止吸收受试者中的氢可酮。在另一实施方案中,药物组合物提供给医疗提供者足够的时间治疗过量用药氢可酮的受试者,使得受试者中不出现死亡,呼吸困难,心脏停搏,和肌肉无力。

[0227] 在又一实施方案中,如果由于氢可酮剂量增加诱发或自然发生呕吐,则整个药物组合物从受试者排出。因此,氢可酮由于吸入受试者血液中引起的毒性浓度通过消除氢可酮的进一步释放而防止。在又一实施方案中,如果由于氢可酮剂量增加诱发或自然发生呕吐,则约 75%,76%,77%,78%,79%,80%,81%,82%,83%,84%,85%,86%,87%,88%,89%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%或 100%的药物组合物从受试者排出。在又一实施方案中,如果在氢可酮摄取剂量增加后的约 30 分钟至约 60 分钟内诱发或自然发生呕吐,则约 50%至约 65%的氢可酮剂量从受试者排出。

[0228] (f) 组合物的活体外释放性质

[0229] 从本文中公开的药物组合物的氢可酮和对乙酰氨基酚的活体外释放速率可以如下测量:在 900ml 0.1N HCl 中,使用美国药典类型 II 装置,浆速为约 100rpm 或 150rpm,恒定温度为 37°C。

[0230] 在一个实施方案中,组合物的至少一个立即释放部分可以具有氢可酮和对乙酰氨基酚的活体外释放速率如下:多于约 90%的存在于至少一个立即释放部分中的氢可酮和/或对乙酰氨基酚在约 15 分钟内释放,或基本上 100%的存在于至少一个立即释放部分中的氢可酮和/或对乙酰氨基酚可以在约 15 分钟内释放。在另一实施方案中,多于约 90%的存在于至少一个立即释放部分中的氢可酮和/或对乙酰氨基酚可以在约 5 分钟内释放。在又一实施方案中,基本上 100%的存在于至少一个立即释放部分中的氢可酮和/或对乙酰氨基酚可以在约 5 分钟内释放。

[0231] 在一个实施方案中,组合物的至少一个延长释放部分可以具有氢可酮的活体外释放速率如下:约 1%至约 20%的存在于至少一个延长释放部分中的氢可酮可以在约 15 分钟内释放,约 30%至约 50%的存在于至少一个延长释放部分中的氢可酮在约 2 小时内释放,约 50%至约 75%的存在于至少一个延长释放部分中的氢可酮在约 4 小时内释放,至少约 80%的存在于至少一个延长释放部分中的氢可酮在约 8 小时内释放,和至少约 90%的存在于至少一个延长释放部分中的氢可酮在约 12 小时内释放。

[0232] 在又一实施方案中,至少一个延长释放部分可以具有氢可酮的活体外释放速率如下:约 1%至约 20%的存在于延长释放部分中的氢可酮可以在约 15 分钟内释放,约 30%至约 50%的存在于延长释放部分中的氢可酮可以在约 2 小时内释放,约 50%至约 75%的存在于延长释放部分中的氢可酮可以在约 4 小时内释放,和约 80%至约 100%的存在于延长释放部分中的氢可酮可以在约 8 小时内释放。

[0233] 在一个实施方案中,从组合物的氢可酮的活体外释放速率可以为如下:约 20%至约 50%的氢可酮可以从组合物在约 15 分钟内释放,约 25%至约 55%的氢可酮可以从组合物在约 30 分钟内释放,约 35%至约 65%的氢可酮可以在约 1 小时内释放,约 40%至约 80%

的氢可酮可以从组合物在约 2 小时内释放,约 60%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 4 小时内释放,约 70%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 6 小时内释放,约 80%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 8 小时内释放,约 90%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 12 小时内释放,和约 90%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 18 小时内释放。

[0234] 在另一实施方案中,从组合物的氢可酮的活体外释放速率可以为如下:约 20%至约 40%的氢可酮可以从组合物在约 15 分钟内释放,约 25%至约 45%的氢可酮可以从组合物在约 30 分钟内释放,约 35%至约 55%的氢可酮可以在约 1 小时内释放,约 45%至约 65%的氢可酮可以从组合物在约 2 小时内释放,约 60%至约 85%的氢可酮可以从组合物在约 4 小时内释放,约 70%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 6 小时内释放,约 80%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 8 小时内释放,约 85%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 12 小时内释放,和约 90%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 18 小时内释放。

[0235] 在另一实施方案中,从组合物的氢可酮的活体外释放速率可以为如下:约 30%至约 35%的氢可酮可以从组合物在约 15 分钟内释放,约 35%至约 40%的氢可酮可以从组合物在约 30 分钟内释放,约 40%至约 50%的氢可酮可以在约 1 小时内释放,约 50%至约 60%的氢可酮可以从组合物在约 2 小时内释放,约 65%至约 75%的氢可酮可以从组合物在约 4 小时内释放,约 80%至约 90%的氢可酮可以从组合物在约 6 小时内释放,约 90%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 8 小时内释放,和约 95%至约 100%的氢可酮可以从组合物在约 12 小时内释放。

[0236] 在一个实施方案中,从组合物的对乙酰氨基酚的活体外释放速率可以为如下:约 40%至约 65%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 15 分钟内释放,约 45%至约 65%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 30 分钟内释放,约 50%至约 70%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 1 小时内释放,约 55%至约 80%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 2 小时内释放,约 65%至约 95%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 4 小时内释放,约 75%至约 100%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 6 小时内释放,约 80%至约 100%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 8 小时内释放,约 85%至约 100%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 12 小时内释放,和约 90%至约 100%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 18 小时内释放。

[0237] 在另一实施方案中,从组合物的对乙酰氨基酚的活体外释放速率可以为如下:约 50%至约 55%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 15 分钟内释放,约 52%至约 58%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 30 分钟内释放,约 55%至约 60%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 1 小时内释放,约 60%至约 65%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 2 小时内释放,约 70%至约 75%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 4 小时内释放,约 80%至约 85%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 6 小时内释放,约 90%至约 95%的对乙酰氨基酚可以为从组合物在约 8 小时内释放,和约 95%至约 100%的对乙酰氨基酚可以从组合物在约 12 小时内释放。

[0238] 在一个实施方案中,当在 900ml 0.1N HCl(包含所需百分比的乙醇)中,使用美国药典类型 II 装置,浆速为约 150rpm,恒定温度为 37°C 测量时,从药物组合物的氢可酮和对乙酰氨基酚的活体外释放速率通常不受低浓度的乙醇(例如,约 5% v/v 至约 20% v/v)的影响。例如,当存在 5%至 20%乙醇进行测量时,约 25%至约 35%的氢可酮和约 50%至约 55%的对乙酰氨基酚可以从药物组合物在约 15 分钟内释放,当存在 5%至 20%乙醇进行测

量时,约 50%至约 65%的氢可酮和约 60%至约 70%的对乙酰氨基酚可以从药物组合物在约 2 小时内释放。

[0239] 但是,存在 40%乙醇时,从本文公开的药物组合物的氢可酮和对乙酰氨基酚的活体外释放速率通常降低。例如,当存在 40%乙醇进行测量时,约 5%至约 15%的氢可酮和约 15%至约 30%的对乙酰氨基酚可以从药物组合物在内约 15 分钟释放,当存在 40%乙醇进行测量时,约 30%至约 45%的氢可酮和约 45%至约 55%的对乙酰氨基酚可以从药物组合物在约 2 小时内释放。

[0240] 换言之,相比于用 0.1N HCl 的溶液提取,用 0.1N HCl 和 40%乙醇的溶液从药物组合物提取更少的氢可酮。在一些实施方案中,存在 0.1N HCl 时释放的氢可酮的少于约 75%可以在存在 0.1N 包含 40%乙醇的 HCl 时释放。在另外的实施方案中,在存在 0.1N HCl 时释放的氢可酮的少于约 70%,65%,60%,55%,50%,45%或 40%,可以在存在 0.1N HCl 和 40%乙醇时释放。例如,在存在 0.1N HCl 时在约 15 分钟内释放的氢可酮的少于约 40%,可以在存在 0.1N HCl 和 40%乙醇时在约 15 分钟内释放。在其他实施方案中,在存在 0.1N HCl 时在约 30 分钟内释放的氢可酮的少于约 60%,可以在存在 0.1N HCl 和 40%乙醇时在约 30 分钟内释放。在另外的实施方案中,在存在 0.1N HCl 时在约 2 小时内释放的氢可酮的少于约 75%,可以在存在 0.1N HCl 和 40%乙醇时在约 2 小时内释放。

[0241] (g) 药物组合物的稳定性数据

[0242] 在一个实施方案中,对氨基苯酚可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以多至并且包括但不大于约 100ppm 的任意量存在于药物组合物中。在其他实施方案中,在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60%至约 75%相对湿度储存约 1,2,或 3 个月后,对氨基苯酚可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以约 0.2ppm 至约 6.0ppm 的量存在于药物组合物中。在又一实施方案中,在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60%至约 75%相对湿度储存约 1,2,或 3 个月后,对氨基苯酚可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以约 0.6ppm 至约 6.0ppm 的量存在于药物组合物中。在再一实施方案中,在温度为 25°C 至约 40°C 和在约 60%至约 75%相对湿度储存约 1,2,或 3 个月后,对氨基苯酚可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以如下量存在于药物组合物中:约 0.2ppm,0.3ppm,0.4ppm,0.5ppm,0.6ppm,0.7ppm,0.8ppm,0.9ppm,1.0ppm,1.1ppm,1.2ppm,1.3ppm,1.4ppm,1.5ppm,1.6ppm,1.7ppm,1.8ppm,1.9ppm,2.0ppm,2.1ppm,2.2ppm,2.3ppm,2.4ppm,2.5ppm,2.6ppm,2.7ppm,2.8ppm,2.9ppm,3.0ppm,3.1ppm,3.2ppm,3.3ppm,3.4ppm,3.5ppm,3.6ppm,3.7ppm,3.8ppm,3.9ppm,4.0ppm,4.1ppm,4.2ppm,4.3ppm,4.4ppm,4.5ppm,4.6ppm,4.7ppm,4.8ppm,4.9ppm,5.0ppm,5.1ppm,5.2ppm,5.3ppm,5.4ppm,5.5ppm,5.6ppm,5.7ppm,5.8ppm,5.9ppm,和 6.0ppm。

[0243] 在一个实施方案中,每一未指明的对乙酰氨基酚降解产物可以以多至对乙酰氨基酚约的 0.15 重量%的任意量存在于药物组合物中。在另一实施方案中,在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60%至约 75%相对湿度储存约 1,2,或 3 个月后,每一未指明的对乙酰氨基酚降解产物可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以对乙酰氨基酚的量的约 0.01%和约 0.15 重量%存在于药物组合物中。在再一实施方案中,在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60%至约 75%相对湿度储存约 1,2,或 3 个月后,每一未指明的对乙酰氨基酚降解产物可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以对乙酰氨基酚的量的约 0.05%和约 0.15 重量%存在于药物组合物中。在其他实施方案中,在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60%至约 75%相对湿度储

存约 1, 2, 或 3 个月后, 每一未指明的对乙酰氨基酚降解产物可以作为对乙酰氨基酚的降解产物以如下量存在于药物组合物中: 对乙酰氨基酚的约 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.1%, 0.11%, 0.12%, 0.13%, 0.14%, 和 0.15 重量%。

[0244] 在一个实施方案中, 总的对乙酰氨基酚降解产物可以以约 1.0 重量%的对乙酰氨基酚的最大量存在于药物组合物中。在其他实施方案中, 在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60% 至约 75% 相对湿度储存约 1, 2, 或 3 个月后, 总的对乙酰氨基酚降解产物可以以对乙酰氨基酚的量的约 0.05% 至约 1.0 重量% 存在于药物组合物中。在另一实施方案中, 在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60% 至约 75% 相对湿度储存约 1, 2, 或 3 个月后, 总的对乙酰氨基酚降解产物可以以如下量存在于药物组合物中: 对乙酰氨基酚的约 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.35%, 0.4%, 0.45%, 0.5%, 0.55%, 0.6%, 0.65%, 0.7%, 0.75%, 0.8%, 0.85%, 0.9%, 0.95%, 和 1.0 重量%。

[0245] 在一个实施方案中, 总的氢可酮降解产物可以以约 1.0 重量%的氢可酮的最大量存在于药物组合物中。在其他实施方案中, 在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60% 至约 75% 相对湿度储存约 1, 2, 或 3 个月后, 总的氢可酮降解产物可以以氢可酮的量约 0.05% 至约 1.0 重量% 的存在于药物组合物中。在又一实施方案中, 在温度为约 25°C 至约 40°C 和在约 60% 至约 75% 相对湿度储存约 1, 2, 或 3 个月后, 总的氢可酮降解产物可以以如下量存在于药物组合物中: 氢可酮的约 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.35%, 0.4%, 0.45%, 0.5%, 0.55%, 0.6%, 0.65%, 0.7%, 0.75%, 0.8%, 0.85%, 0.9%, 0.95%, 和 1.0 重量%。

[0246] (h) 药物组合物的活体内和药代动力学性质

[0247] 本文公开的药物组合物包含至少一个立即释放部分用于立即释放氢可酮和对乙酰氨基酚, 使得迅速达到治疗性血浆浓度 (例如, 在一小时内), 以及在组合物口服给药给药至受试者后的约 5 分钟, 10 分钟, 15 分钟, 20 分钟, 25 分钟, 30 分钟, 35 分钟, 40 分钟, 45 分钟, 50 分钟, 55 分钟, 或 60 分钟内实现起始起效的作用。本文公开的药物组合物还包含至少一个延长释放部分, 用于在延长的期间内 (例如约 3 至约 12 小时, 或约 4 至约 9 小时, 或至少约 6 小时, 或至少约 8 小时) 将氢可酮和对乙酰氨基酚持续释放到最佳吸收对乙酰氨基酚且潜在最佳吸收氢可酮的上胃肠道。

[0248] 药物组合物可以口服给药至受试者为在 24 小时期间内一次 (每日一次 (q. d.) 或每日一次 (once-daily)), 在 24 小时期间内两次 (每日两次 (b. i. d) 或每日两次 (twice-daily)), 或在 24 小时期间内三次 (每日三次 (t. i. d.) 或每日三次 (three times daily))。在一个实施方案中, 药物组合物可以为口服给药至受试者每日两次 (即, 每 12 小时一次)。受试者可以为哺乳动物, 和在某些实施方案中, 受试者可以为人。

[0249] 在另一实施方案中, 受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物。该第一或负荷剂量的可以帮助受试者更迅速地达到稳态血液水平的活性药物。在另一实施方案中, 受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物, 其包含约 22.5mg 的氢可酮和约 975mg 的对乙酰氨基酚。在又一实施方案中, 受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物, 其包含 2 片, 每片包含约 11.25mg 的氢可酮和约 462.5mg 的对乙酰氨基酚。在又一实施方案中, 受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物, 其包含 3 片, 每片包含约 7.5mg 的氢可酮和约

325mg 的对乙酰氨基酚。在又一实施方案中,受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物,其包含 4 片,每片包含约 5.625mg 的氢可酮和约 231.25mg 的对乙酰氨基酚。在又一实施方案中,受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物,其包含 2 个胶囊,每一胶囊包含约 11.25mg 的氢可酮和约 462.5mg 的对乙酰氨基酚。在又一实施方案中,受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物,其包含 3 个胶囊,每一胶囊包含约 7.5mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚。在又一实施方案中,受试者可以给药第一或负荷剂量的药物组合物,其包含 4 个胶囊,每一胶囊包含约 5.625mg 的氢可酮和约 231.25mg 的对乙酰氨基酚。

[0250] 此外,口服给药至受试者时,在给药组合物后的约 0.75 小时至约 12 小时,本文中公开的药物组合物可以保持氢可酮的治疗性血浆浓度为至少约 5ng/mL。在另一实施方案中,在给药组合物后的约 0.5 小时至约 10 小时,氢可酮的血浆浓度可以保持的浓度为至少约 7.5ng/mL。在又一实施方案中,在给药组合物后的约 1 小时至约 12 小时,氢可酮的血浆浓度可以保持的浓度为至少约 7.5ng/mL。在另一实施方案中,在给药组合物后的约 2 小时至约 10 小时,氢可酮的血浆浓度可以保持的浓度为至少约 10ng/mL。在又一实施方案中,在给药组合物后的约 1 小时至约 10 小时,氢可酮的血浆浓度可以保持的浓度为至少约 10ng/mL。在又一实施方案中,在给药组合物后的约 0.75 小时至约 10 小时,氢可酮的血浆浓度可以保持的浓度为至少约 10ng/mL。

[0251] 在另一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 C_{max} 的平均值(峰值血浆浓度)为约 0.9ng/mL/mg 至约 2.0ng/mL/mg。在再一实施方案中,对于氢可酮的 C_{max} 的平均值可以为约 1.0ng/mL/mg 至约 1.6ng/mL/mg。在又一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 C_{max} 的平均值(峰值血浆浓度)为约 0.9ng/mL/mg 至约 1.6ng/mL/mg。在另一实施方案中,对于氢可酮的 C_{max} 的平均值可以为约 1.0ng/mL/mg 至约 1.5ng/mL/mg。在另外的实施方案中,对于氢可酮的 C_{max} 的平均值可以为约 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 或 2.0ng/mL/mg。此外,对于稳态氢可酮的 C_{max} 的平均值可以为约 1.5ng/mL/mg 至约 2.0ng/mL/mg, 约 1.6ng/mL/mg 至约 1.95ng/mL/mg, 或约 1.7ng/mL/mg 至约 1.85ng/mL/mg。在其他实施方案中,对于稳态氢可酮的 C_{max} 的平均值可以为约 1.3ng/mL/mg 至约 2.0ng/mL/mg, 约 1.5ng/mL/mg 至约 1.95ng/mL/mg, 或约 1.6ng/mL/mg 至约 1.85ng/mL/mg。

[0252] 在另一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,出人意外地可以产生血浆曲线的特征在于两相吸收氢可酮。药物组合物的反褶积和目标血浆曲线可以在 WinNonLin(版本 5.2, Pharsight Corp., Mountain View, Calif.) 中完成。两相吸收氢可酮的特征可以在于初期迅速吸收,在约 1 小时至 2 小时内导致第一峰值血浆浓度,其有助于早期起效的作用,并且在约 3 小时至 7 小时内由于在组合物给药后从至少一个延长释放部分发生缓慢吸收导致第二峰值血浆浓度,其有助于持续或保持镇痛。在一些情况下,第二峰值可以相当于组合物的整个 C_{max} 。双相氢可酮的特征可以在于对于氢可酮的血浆浓度-时间曲线,其中在 0 小时至约 2 小时之间绘制的线的斜率大于在约 2 小时至约 5 小时之间绘制的线的斜率。

[0253] 由组合物引起的氢可酮水平的该双相增加具有几种益处。例如,提供迅速但不太高浓度的氢可酮用于镇痛的迅速起效然后在延长时段内保持氢可酮水平,会防止人受试者

产生对于氢可酮的喜好或依赖（滥用）。氢可酮血浆水平的进一步波动也会防止发展在活性位点的耐受性。因此，氢可酮水平的双相增加帮助防止该急性耐受性。

[0254] 在另外的实施方案中，药物组合物在口服给药至受试者时，可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 AUC 的平均值为约 $9.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $24.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在又一实施方案中，药物组合物在口服给药至受试者时，可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 AUC 的平均值为约 $9.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $18.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在另一实施方案中，对于氢可酮的 AUC 的平均值可以为约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $22.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在另一实施方案中，对于氢可酮的 AUC 的平均值可以为约 $12.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $16.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在另一实施方案中，对于氢可酮的 AUC 的平均值可以为约 $9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 15.5, 16.0, 16.5, 17.0, 17.5, 18.0, 18.5, 19.0, 19.5, 20.0, 20.5, 21.0, 21.5, 22.0, 22.5, 23.0, 23.5$ ，或 $24.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。另外，对于稳态氢可酮的 AUC 的平均值可以为约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $20.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ，约 $12.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $19.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ，或约 $13.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $18.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在又一实施方案中，对于稳态氢可酮的 AUC 的平均值可以为约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $20.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ，约 $12.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $16.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ ，或约 $13.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $15.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

[0255] 在另一实施方案中，药物组合物在口服给药至受试者时，可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 T_{max} 的中值（时间随峰值血浆浓度的变化）为约 2.0 小时至约 8.0 小时。在一个替代实施方案中，对于氢可酮的 T_{max} 的中值可以为约 3.0 小时至约 6.0 小时。在另一实施方案中，对于氢可酮的 T_{max} 的中值可以为约 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5，或 8.0 小时。此外，对于稳态氢可酮的 T_{max} 的中值可以为约 1.5 小时至约 5.0 小时，或约 2 小时至约 4 小时。此外，对于稳态氢可酮的 T_{max} 的中值可以为约 1.5 小时至约 3.5 小时，或约 2 小时至约 3 小时。

[0256] 在又一实施方案中，药物组合物在口服给药至受试者时，可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 t_{lag} 的中值为约 0 小时至约 0.5 小时。在一个替代实施方案中，对于氢可酮的 t_{lag} 的中值可以为约 0 小时至约 0.33 小时。在一个替代实施方案中，对于氢可酮的 t_{lag} 的中值可以为约 0 小时至约 0.25 小时。

[0257] 吸收速率经常通过比较标准药代动力学参数例如 T_{max} 和 C_{max} 评估。吸收程度通过 AUC 评估。短的 T_{max} 已用于表示迅速吸收。美国食品药品监督管理局工业指南：口服给药药物产品的生物利用度和生物等效性研究—总则（2003 年 3 月）及相关出版物（Chen 等人，*Clin. Pharmacokinet.* 40(8):565-72, 2001），也建议使用对于一些改性释放药物（“MR 药物”），例如本文中公开的药物组合物的部分 AUC。部分 AUC 计算可以用于测量对于药物的早期暴露，其可以表明疼痛缓解的初始起效和 / 或测量实现持续缓解的药物延长暴露。部分 AUC 计算通过比较例如将与药物的应答起效相关的早期部分 AUC 和将与药物的持续应答相关的后期部分 AUC，也可以表明是否两个 MR 药物真正具有生物等效性。受试者之间的组合物参数变化很大。参数也取决于研究方案的各方面而变化，所述方面例如采样调度，受试者姿态和通常的受试者健康状况。除非另外指明，本说明书中引用的数值作为平均值 ± 标准偏差给出。

[0258] 对于部分 AUC 计算，使用每个时间间隔内的标准线性梯形求和。部分 AUC 由平均

药代动力学曲线计算。对于时间 0 至 1 小时,部分 AUC 为 AUC(0-1 小时);对于时间 0 至 2 小时,部分 AUC 为 AUC(0-2 小时);对于时间 0-4 小时,部分 AUC 为 AUC(0-4 小时);对于时间 0 至 6 小时,部分 AUC 为 AUC(0-6 小时);对于时间 0 至 8 小时,部分 AUC 为 AUC(0-8 小时);对于时间 0 至最后可测时间点 (“x”),部分 AUC 为 AUC(0-(x) 小时),其中每个部分 AUC 根据标准药物工业药代动力学计算方法计算,所述方法给出如下:

[0259] $AUC_{(0-1 \text{ 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至时间 1 小时的面积。

[0260] $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至时间 2 小时的面积。

[0261] $AUC_{(0-4 \text{ 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至时间 4 小时的面积。

[0262] $AUC_{(0-6 \text{ 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至时间 6 小时的面积。

[0263] $AUC_{(0-8 \text{ 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至时间 8 小时的面积。

[0264] $AUC_{(0-t \text{ 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至最后可测时间点的面积。

[0265] $AUC_{(0 \text{ (IR 产品的 } T_{\text{max}}+2SD))}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 小时至立即释放型药物平均峰值的时间 (T_{max}) + 立即释放药物的两个标准偏差 (“2SD”) 的面积。美国食品药品监督管理局已经确定该计算与对于某些改性释放剂型的应答的早期起效相关,其显示复杂的药代动力学特征。(参见上文中 2003 年 3 月的指南;关于盐酸右哌甲酯的指南草案 (2012 年 3 月);关于盐酸哌醋甲酯的指南草案 (2011 年 11 月))。

[0266] $AUC_{((\text{IR 产品的 } T_{\text{max}}+2SD) \text{ } t)}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从对于立即释放型药物平均峰值的时间 (T_{max}) + 对于立即释放药物的两个标准偏差 (“2SD”) 至最后可测时间点的面积。美国食品药品监督管理局已经确定该参数与保持改性释放剂型的应答相关,其显示复杂的药代动力学特征。(参见上文中 2003 年 3 月指南;关于盐酸右哌甲酯的指南草案 (2012 年 3 月);关于盐酸哌醋甲酯的指南草案 (2011 年 11 月))。

[0267] $AUC_{(x \text{ (y) 小时})}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下的面积从时间 “x” (例如,任何可测时间点,例如 8 小时) 至时间 “y” (例如,晚于 “x” 的任何其他可测时间点,例如 12 小时)。

[0268] $AUC_{(0 \text{ } \infty)}$ - 使用线性梯形求和计算药物浓度-时间曲线下从时间 0 至无穷大的面积。

[0269] 此外,部分 AUC 可以使用梯形求和从时间 T_{max} 至时间 t (血浆浓度曲线的最后测量时间点) 计算。

[0270] 在一个实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0 \text{ (IR 产品的 } T_{\text{max}}+2SD))}$ 为约 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $5.0 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 约 $1.50 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $4.25 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 或约 $2.0 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $3.0 \text{ ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在另一实施方案中,对于氢可酮的 $AUC_{(\text{IR 产品的 } T_{\text{max}}+2SD)}$ 可以为约 1.0, 1.25, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35,

2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 或 3. 5ng • hr/mL/mg。

[0271] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0-3 \text{ 小时})}$ 为约 1. 0ng • hr/mL/mg 至约 5. 0ng • hr/mL/mg, 约 1. 50ng • hr/mL/mg 至约 4. 25ng • hr/mL/mg, 或约 2. 0ng • hr/mL/mg 至约 3. 0ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-3 \text{ 小时})}$ 可以为约 1. 0, 1. 25, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 或 3. 5ng • hr/mL/mg。

[0272] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0-2.44 \text{ 小时})}$ 为约 0. 5ng • hr/mL/mg 至约 5. 0ng • hr/mL/mg, 约 1. 0ng • hr/mL/mg 至约 4. 25ng • hr/mL/mg, 或约 1. 5ng • hr/mL/mg 至约 3. 0ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2.44 \text{ 小时})}$ 可以为约 0. 5, 0. 55, 0. 6, 0. 65, 0. 7, 0. 75, 0. 8, 0. 85, 0. 9, 0. 95, 1. 0, 1. 05, 1. 1, 1. 15, 1. 2, 1. 25, 1. 3, 1. 35, 1. 4, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 3. 5, 3. 55, 3. 6, 3. 65, 3. 7, 3. 75, 3. 8, 3. 85, 3. 9, 3. 95, 4. 0, 4. 05, 4. 1, 4. 15, 4. 2, 4. 25, 4. 3, 4. 35, 4. 4, 4. 45, 4. 5, 4. 55, 4. 6, 4. 65, 4. 7, 4. 75, 4. 8, 4. 85, 4. 9, 4. 95, 5. 0ng • hr/mL/mg。

[0273] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$ 为约 0. 4ng • hr/mL/mg 至约 5. 0ng • hr/mL/mg, 约 0. 5ng • hr/mL/mg 至约 4. 25ng • hr/mL/mg, 或约 1. 0ng • hr/mL/mg 至约 3. 5ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$ 可以为约 0. 4, 0. 45, 0. 5, 0. 55, 0. 6, 0. 65, 0. 7, 0. 75, 0. 8, 0. 85, 0. 9, 0. 95, 1. 0, 1. 05, 1. 1, 1. 15, 1. 2, 1. 25, 1. 3, 1. 35, 1. 4, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 3. 5, 3. 55, 3. 6, 3. 65, 3. 7, 3. 75, 3. 8, 3. 85, 3. 9, 3. 95, 4. 0, 4. 05, 4. 1, 4. 15, 4. 2, 4. 25, 4. 3, 4. 35, 4. 4, 4. 45, 4. 5, 4. 55, 4. 6, 4. 65, 4. 7, 4. 75, 4. 8, 4. 85, 4. 9, 4. 95, 5. 0ng • hr/mL/mg。

[0274] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$ 为约 0. 4ng • hr/mL/mg 至约 5. 0ng • hr/mL/mg, 约 0. 5ng • hr/mL/mg 至约 4. 25ng • hr/mL/mg, 约 0. 75. 0ng • hr/mL/mg 至约 3. 5ng • hr/mL/mg, 约 1. 0ng • hr/mL/mg 至约 2. 5ng • hr/mL/mg, 或约 1. 3ng • hr/mL/mg 至约 2. 4ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$ 可以为约 0. 4, 0. 45, 0. 5, 0. 55, 0. 6, 0. 65, 0. 7, 0. 75, 0. 8, 0. 85, 0. 9, 0. 95, 1. 0, 1. 05, 1. 1, 1. 15, 1. 2, 1. 25, 1. 3, 1. 35, 1. 4, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 或 3. 5ng • hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2 \text{ 小时})}$ 可以为约 1. 8, 1. 81, 1. 82, 1. 83, 1. 84, 1. 85, 1. 86, 1. 87, 1. 88, 1. 89, 1. 90,

1. 91, 1. 92, 1. 93, 1. 94, 1. 95, 1. 96, 1. 97, 1. 98, 1. 99, 或 2. 0ng · hr/mL/mg。

[0275] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(高脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 为约 0. 4ng · hr/mL/mg 至约 5. 0ng · hr/mL/mg, 约 0. 5ng · hr/mL/mg 至约 4. 25ng · hr/mL/mg, 约 0. 75. 0ng · hr/mL/mg 至约 3. 5ng · hr/mL/mg, 约 1. 0ng · hr/mL/mg 至约 2. 5ng · hr/mL/mg, 或约 1. 25ng · hr/mL/mg 至约 2. 25ng · hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 0. 4, 0. 45, 0. 5, 0. 55, 0. 6, 0. 65, 0. 7, 0. 75, 0. 8, 0. 85, 0. 9, 0. 95, 1. 0, 1. 05, 1. 1, 1. 15, 1. 2, 1. 25, 1. 3, 1. 35, 1. 4, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 或 3. 5ng · hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 1. 6, 1. 61, 1. 62, 1. 63, 1. 64, 1. 65, 1. 66, 1. 67, 1. 68, 1. 69, 1. 70, 1. 71, 1. 72, 1. 73, 1. 74, 1. 75, 1. 76, 1. 77, 1. 78, 1. 79, 1. 8, 1. 81, 1. 82, 1. 83, 1. 84, 1. 85, 1. 86, 1. 87, 1. 88, 1. 89, 1. 90, 1. 91, 1. 92, 1. 93, 1. 94, 1. 95, 1. 96, 1. 97, 1. 98, 1. 99, 或 2. 0ng · hr/mL/mg。

[0276] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(低脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于氢可酮的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 为约 0. 25ng · hr/mL/mg 至约 4. 0ng · hr/mL/mg, 约 0. 5ng · hr/mL/mg 至约 3. 5ng · hr/mL/mg, 约 0. 75. 0ng · hr/mL/mg 至约 3. 0ng · hr/mL/mg, 约 0. 75ng · hr/mL/mg 至约 1. 5ng · hr/mL/mg, 或约 0. 5ng · hr/mL/mg 至约 1. 5ng · hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 0. 25, 0. 3, 0. 35, 0. 4, 0. 45, 0. 5, 0. 55, 0. 6, 0. 65, 0. 7, 0. 75, 0. 8, 0. 85, 0. 9, 0. 95, 1. 0, 1. 05, 1. 1, 1. 15, 1. 2, 1. 25, 1. 3, 1. 35, 1. 4, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 或 3. 5ng · hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于氢可酮的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 1. 0, 1. 01, 1. 02, 1. 03, 1. 04, 1. 05, 1. 06, 1. 07, 1. 08, 1. 09, 1. 10, 1. 11, 1. 12, 1. 13, 1. 14, 1. 15, 1. 16, 1. 17, 1. 18, 1. 19, 1. 2, 1. 21, 1. 22, 1. 23, 1. 24, 1. 25, 1. 26, 1. 27, 1. 28, 1. 29, 或 1. 30ng · hr/mL/mg。

[0277] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为约 5ng · hr/mL/mg 至约 25ng · hr/mL/mg, 约 7. 5ng · hr/mL/mg 至约 15. 5ng · hr/mL/mg, 或约 8. 5ng · hr/mL/mg 至约 12. 5ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为约 5. 0, 5. 1, 5. 2, 5. 3, 5. 4, 5. 5, 5. 6, 5. 7, 5. 8, 5. 9, 6. 0, 6. 1, 6. 2, 6. 3, 6. 4, 6. 5, 6. 6, 6. 7, 6. 8, 6. 9, 7. 0, 7. 1, 7. 2, 7. 3, 7. 4, 7. 5, 7. 6, 7. 7, 7. 8, 7. 9, 8. 0, 8. 1, 8. 2, 8. 3, 8. 4, 8. 5, 8. 6, 8. 7, 8. 8, 8. 9, 9. 0, 9. 1, 9. 2, 9. 3, 9. 4, 9. 5, 9. 6, 9. 7, 9. 8, 9. 9, 10. 0, 10. 1, 10. 2, 10. 3, 10. 4, 10. 5, 10. 6, 10. 7, 10. 8, 10. 9, 11. 0, 11. 1, 11. 2, 11. 3, 11. 4, 11. 5, 11. 6, 11. 7, 11. 8, 11. 9, 12. 0, 12. 1, 12. 2, 12. 3, 12. 4, 12. 5, 12. 6, 12. 7, 12. 8, 12. 9, 13. 0, 13. 1, 13. 2, 13. 3, 13. 4, 13. 5, 13. 6, 13. 7, 13. 8, 13. 9, 14. 0, 14. 1, 14. 2, 14. 3, 14. 4, 14. 5, 14. 6, 14. 7, 14. 8, 14. 9, 15. 0, 15. 1, 15. 2, 15. 3, 15. 4, 15. 5, 15. 6, 15. 7, 15. 8, 15. 9, 16. 0, 16. 1, 16. 2, 16. 3, 16. 4, 16. 5, 16. 6, 16. 7, 16. 8, 16. 9, 17. 0, 17. 1, 17. 2, 17. 3, 17. 4, 17. 5, 17. 6, 17. 7, 17. 8, 17. 9, 18. 0, 18. 1, 18. 2, 18. 3, 18. 4, 18. 5, 18. 6, 18. 7, 18. 8, 18. 9, 19. 0, 19. 1,

19. 2, 19. 3, 19. 4, 19. 5, 19. 6, 19. 7, 19. 8, 19. 9, 或 20. 0ng • hr/mL/mg。

[0278] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(1-12 \text{ 小时})}$ 为约 3ng • hr/mL/mg 至约 20ng • hr/mL/mg, 约 7. 5ng • hr/mL/mg 至约 15. 0ng • hr/mL/mg, 或约 8ng • hr/mL/mg 至约 12. 5ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(1-12 \text{ 小时})}$ 为约 3. 0, 4. 0, 5. 0, 5. 1, 5. 2, 5. 3, 5. 4, 5. 5, 5. 6, 5. 7, 5. 8, 5. 9, 6. 0, 6. 1, 6. 2, 6. 3, 6. 4, 6. 5, 6. 6, 6. 7, 6. 8, 6. 9, 7. 0, 7. 1, 7. 2, 7. 3, 7. 4, 7. 5, 7. 6, 7. 7, 7. 8, 7. 9, 8. 0, 8. 1, 8. 2, 8. 3, 8. 4, 8. 5, 8. 6, 8. 7, 8. 8, 8. 9, 9. 0, 9. 1, 9. 2, 9. 3, 9. 4, 9. 5, 9. 6, 9. 7, 9. 8, 9. 9, 10. 0, 10. 1, 10. 2, 10. 3, 10. 4, 10. 5, 10. 6, 10. 7, 10. 8, 10. 9, 11. 0, 11. 1, 11. 2, 11. 3, 11. 4, 11. 5, 11. 6, 11. 7, 11. 8, 11. 9, 12. 0, 12. 1, 12. 2, 12. 3, 12. 4, 12. 5, 12. 6, 12. 7, 12. 8, 12. 9, 13. 0, 13. 1, 13. 2, 13. 3, 13. 4, 13. 5, 13. 6, 13. 7, 13. 8, 13. 9, 14. 0, 14. 1, 14. 2, 14. 3, 14. 4, 14. 5, 14. 6, 14. 7, 14. 8, 14. 9, 15. 0, 15. 1, 15. 2, 15. 3, 15. 4, 15. 5, 15. 6, 15. 7, 15. 8, 15. 9, 16. 0, 16. 1, 16. 2, 16. 3, 16. 4, 16. 5, 16. 6, 16. 7, 16. 8, 16. 9, 17. 0, 17. 1, 17. 2, 17. 3, 17. 4, 17. 5, 17. 6, 17. 7, 17. 8, 17. 9, 18. 0, 18. 1, 18. 2, 18. 3, 18. 4, 18. 5, 18. 6, 18. 7, 18. 8, 18. 9, 19. 0, 19. 1, 19. 2, 19. 3, 19. 4, 19. 5, 19. 6, 19. 7, 19. 8, 19. 9, 或 20. 0ng • hr/mL/mg。

[0279] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(12-36 \text{ 小时})}$ 为约 2ng • hr/mL/mg 至约 10ng • hr/mL/mg, 约 4ng • hr/mL/mg 至约 8ng • hr/mL/mg, 和约 6ng • hr/mL/mg 至约 7ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(12-36 \text{ 小时})}$ 为约 2. 0, 2. 5, 3. 0, 3. 1, 3. 2, 3. 3, 3. 4, 3. 5, 3. 6, 3. 7, 3. 8, 3. 9, 4. 0, 4. 1, 4. 2, 4. 3, 4. 4, 4. 5, 4. 6, 4. 7, 4. 8, 4. 9, 5. 0, 5. 1, 5. 2, 5. 3, 5. 4, 5. 5, 5. 6, 5. 7, 5. 8, 5. 9, 6. 0, 6. 1, 6. 2, 6. 3, 6. 4, 6. 5, 6. 6, 6. 7, 6. 8, 6. 9, 7. 0, 7. 1, 7. 2, 7. 3, 7. 4, 7. 5, 7. 6, 7. 7, 7. 8, 7. 9, 8. 0, 8. 1, 8. 2, 8. 3, 8. 4, 8. 5, 8. 6, 8. 7, 8. 8, 8. 9, 9. 0, 9. 1, 9. 2, 9. 3, 9. 4, 9. 5, 9. 6, 9. 7, 9. 8, 9. 9, 10. 0, 10. 1, 10. 2, 10. 3, 10. 4, 10. 5, 10. 6, 10. 7, 10. 8, 10. 9, 11. 0, 11. 1, 11. 2, 11. 3, 11. 4, 11. 5, 11. 6, 11. 7, 11. 8, 11. 9, 或 12. 0ng • hr/mL/mg。

[0280] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(8-12 \text{ 小时})}$ 为约 1ng • hr/mL/mg 至约 6ng • hr/mL/mg, 约 2ng • hr/mL/mg 至约 5ng • hr/mL/mg, 或约 3ng • hr/mL/mg 至约 4ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(8-12 \text{ 小时})}$ 为约 1. 25, 1. 3, 1. 35, 1. 4, 1. 45, 1. 5, 1. 55, 1. 6, 1. 65, 1. 7, 1. 75, 1. 8, 1. 85, 1. 9, 1. 95, 2. 0, 2. 05, 2. 1, 2. 15, 2. 2, 2. 25, 2. 3, 2. 35, 2. 4, 2. 45, 2. 5, 2. 55, 2. 6, 2. 65, 2. 7, 2. 75, 2. 8, 2. 85, 2. 9, 2. 95, 3. 0, 3. 05, 3. 1, 3. 15, 3. 2, 3. 25, 3. 3, 3. 35, 3. 4, 3. 45, 3. 5, 3. 55, 3. 6, 3. 65, 3. 7, 3. 75, 3. 8, 3. 85, 3. 9, 3. 95, 4. 0, 4. 05, 4. 1, 4. 15, 4. 2, 4. 25, 4. 3, 4. 35, 4. 4, 4. 45, 4. 5, 4. 55, 4. 6, 4. 65, 4. 7, 4. 75, 4. 8, 4. 85, 4. 9, 4. 95, 5. 0, 5. 05, 5. 1, 5. 15, 5. 2, 5. 25, 5. 3, 5. 35, 5. 4, 5. 45, 5. 5, 5. 55, 5. 6, 5. 65, 5. 7, 或 5. 75ng • hr/mL/mg。

[0281] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$ 为约 0. 5ng • hr/mL/mg 至约 6ng • hr/mL/mg, 约 1ng • hr/mL/mg 至约 5ng • hr/mL/mg, 或约 1. 5ng • hr/mL/mg 至约 4ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$

为约 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

[0282] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(8-10\text{小时})}$ 为约 $0.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $6\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 约 $1\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 或约 $1.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $4\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(8-10\text{小时})}$ 为约 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

[0283] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食 (高脂肪) 条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(8-10\text{小时})}$ 为约 $0.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $6\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 约 $1\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 或约 $1.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $4\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(8-10\text{小时})}$ 为约 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

[0284] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食 (低脂肪) 条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(8-10\text{小时})}$ 为约 $0.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $6\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 约 $1\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 或约 $1.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $4\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(8-10\text{小时})}$ 为约 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

[0285] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $\text{AUC}_{(10-12\text{小时})}$ 为约 $0.25\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 约 $0.75\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $4.5\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$, 或约 $1.0\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至约 $4\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。在

其他实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0286] 在一个实施方案中,药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 $0.25 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $0.75 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $4.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0287] 在一个实施方案中,药物组合物在口服给药至进食(低脂肪)条件下的受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 $0.25 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $0.75 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $4.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5, 4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 $5.75 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0288] 在一个实施方案中,药物组合物在口服给药至进食(高脂肪)条件下的受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 $0.25 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $0.75 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $4.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45, 1.5, 1.55, 1.6, 1.65, 1.7, 1.75, 1.8, 1.85, 1.9, 1.95, 2.0, 2.05, 2.1, 2.15, 2.2, 2.25, 2.3, 2.35, 2.4, 2.45, 2.5, 2.55, 2.6, 2.65, 2.7, 2.75, 2.8, 2.85, 2.9, 2.95, 3.0, 3.05, 3.1, 3.15, 3.2, 3.25, 3.3, 3.35, 3.4, 3.45, 3.5, 3.55, 3.6, 3.65, 3.7, 3.75, 3.8, 3.85, 3.9, 3.95, 4.0, 4.05, 4.1, 4.15, 4.2, 4.25, 4.3, 4.35, 4.4, 4.45, 4.5,

4.55, 4.6, 4.65, 4.7, 4.75, 4.8, 4.85, 4.9, 4.95, 5.0, 5.05, 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 或 5.75 ng · hr/mL/mg。

[0289] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{T_{max}+2SD_{36\text{小时}}}$ 为约 5 ng · hr/mL/mg 至约 25 ng · hr/mL/mg, 约 10 ng · hr/mL/mg 至约 20 ng · hr/mL/mg, 或约 13 ng · hr/mL/mg 至约 17 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(3\text{ 36小时})}$ 为约 5.0, 5.25, 5.50, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5, 8.75, 9.0, 9.25, 9.5, 9.75, 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75, 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25, 22.5, 22.75, 23.0, 23.25, 23.5, 23.75, 24.0, 24.25, 24.5, 24.75, 或 25.0 ng · hr/mL/mg。

[0290] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2.44\text{ 36小时})}$ 为约 5 ng · hr/mL/mg 至约 25 ng · hr/mL/mg, 约 10 ng · hr/mL/mg 至约 20 ng · hr/mL/mg, 或约 13 ng · hr/mL/mg 至约 17 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2.44\text{ 36小时})}$ 为约 5.0, 5.25, 5.50, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5, 8.75, 9.0, 9.25, 9.5, 9.75, 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75, 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25, 22.5, 22.75, 23.0, 23.25, 23.5, 23.75, 24.0, 24.25, 24.5, 24.75, 或 25.0 ng · hr/mL/mg。

[0291] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2\text{ 48小时})}$ 为约 5 ng · hr/mL/mg 至约 40 ng · hr/mL/mg, 约 10 ng · hr/mL/mg 至约 35 ng · hr/mL/mg, 约 15 ng · hr/mL/mg 至约 30 ng · hr/mL/mg, 或约 17.5 ng · hr/mL/mg 至约 27 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2\text{ 48小时})}$ 为约 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25, 22.5, 22.75, 23.0, 23.25, 23.5, 23.75, 24.0, 24.25, 24.5, 24.75, 25.0, 25.25, 25.5, 25.75, 26.0, 26.25, 26.5, 26.75, 27.0, 27.25, 27.5, 28.75, 29.0, 29.25, 29.5, 29.75, 30 ng · hr/mL/mg。

[0292] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2\text{ 48小时})}$ 为约 5 ng · hr/mL/mg 至约 40 ng · hr/mL/mg, 约 10 ng · hr/mL/mg 至约 35 ng · hr/mL/mg, 约 15 ng · hr/mL/mg 至约 30 ng · hr/mL/mg, 或约 17.5 ng · hr/mL/mg 至约 27 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2\text{ 48小时})}$ 为约 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0,

21. 25, 21. 5, 21. 75, 22. 0, 22. 25, 22. 5, 22. 75, 23. 0, 23. 25, 23. 5, 23. 75, 24. 0, 24. 25, 24. 5, 24. 75, 25. 0, 25. 25, 25. 5, 25. 75, 26. 0, 26. 25, 26. 5, 26. 75, 27. 0, 27. 25, 27. 5, 28. 75, 29. 0, 29. 25, 29. 5, 29. 75, 30ng • hr/mL/mg。

[0293] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(高脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2-48\text{小时})}$ 为约 5ng • hr/mL/mg 至约 40ng • hr/mL/mg, 约 10ng • hr/mL/mg 至约 35ng • hr/mL/mg, 约 15ng • hr/mL/mg 至约 30ng • hr/mL/mg, 或约 17. 5ng • hr/mL/mg 至约 27ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2-48\text{小时})}$ 为约 17. 0, 17. 25, 17. 5, 17. 75, 18. 0, 18. 25, 18. 5, 18. 75, 19. 0, 19. 25, 19. 5, 19. 75, 20. 0, 20. 25, 20. 5, 20. 75, 21. 0, 21. 25, 21. 5, 21. 75, 22. 0, 22. 25, 22. 5, 22. 75, 23. 0, 23. 25, 23. 5, 23. 75, 24. 0, 24. 25, 24. 5, 24. 75, 25. 0, 25. 25, 25. 5, 25. 75, 26. 0, 26. 25, 26. 5, 26. 75, 27. 0, 27. 25, 27. 5, 28. 75, 29. 0, 29. 25, 29. 5, 29. 75, 30ng • hr/mL/mg。

[0294] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(低脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2-48\text{小时})}$ 为约 5ng • hr/mL/mg 至约 40ng • hr/mL/mg, 约 10ng • hr/mL/mg 至约 35ng • hr/mL/mg, 约 15ng • hr/mL/mg 至约 30ng • hr/mL/mg, 或约 17. 5ng • hr/mL/mg 至约 27ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(2-48\text{小时})}$ 为约 17. 0, 17. 25, 17. 5, 17. 75, 18. 0, 18. 25, 18. 5, 18. 75, 19. 0, 19. 25, 19. 5, 19. 75, 20. 0, 20. 25, 20. 5, 20. 75, 21. 0, 21. 25, 21. 5, 21. 75, 22. 0, 22. 25, 22. 5, 22. 75, 23. 0, 23. 25, 23. 5, 23. 75, 24. 0, 24. 25, 24. 5, 24. 75, 25. 0, 25. 25, 25. 5, 25. 75, 26. 0, 26. 25, 26. 5, 26. 75, 27. 0, 27. 25, 27. 5, 28. 75, 29. 0, 29. 25, 29. 5, 29. 75, 30ng • hr/mL/mg。

[0295] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 50% 至约 90%, AUC_{0-t} 的约 55% 至约 80%, 或 AUC_{0-t} 的约 60% 至约 70%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 50%, 约 53%, 约 55%, 约 58%, 约 60%, 约 63%, 约 65%, 约 68%, 约 70%, 约 73%, 约 75%, 约 78%, 约 80%, 约 83%, 约 85%, 约 88% 或约 90%。

[0296] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 40% 至约 90%, AUC_{0-t} 的约 55% 至约 80%, 或 AUC_{0-t} 的约 60% 至约 70%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 40%, 约 43%, 约 45%, 约 48%, 约 50%, 约 53%, 约 55%, 约 58%, 约 60%, 约 63%, 约 65%, 约 68%, 约 70%, 约 73%, 约 75%, 约 78%, 约 80%, 约 83%, 约 85%, 约 88% 或约 90%。

[0297] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(12-36\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 20% 至约 50%, AUC_{0-t} 的约 25% 至约 45%, 或 AUC_{0-t} 的约 30% 至约 40%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 20%, 约 23%, 约 25%, 约 28%, 约 30%, 约 33%, 约 35%, 约 38%, 约 40%, 约 43%, 约 45%, 约 48%, 约 50% 或约 53%。

[0298] 在一个实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(8-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 5% 至约 30%, AUC_{0-t} 的约 10% 至约 25%, 或 AUC_{0-t} 的约 15% 至约 20%。在其他实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 5%, 约 8%, 约 10%, 约 13%, 约 15%, 约 18%, 约 20%, 约 23%, 约 25%, 约 28% 或约 30%。

[0299] 在一个替代实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以提供氢可酮的平均半衰期范围为约 3.5 小时至约 5.5 小时,或约 4 小时至约 5 小时。在多个实施方案中,氢可酮的平均半衰期可以为约 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 或 5.2 小时。

[0300] 在又一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,产生血浆曲线的特征在于对于氢可酮的滥用商值为约 3 至约 5。在其他实施方案中,所述对于氢可酮的滥用商值可以为约 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 或 5.0。

[0301] 此外,口服给药时,本文中公开的药物组合物在给药后的约 1 小时至约 6 小时可以保持对乙酰氨基酚的治疗性血浆浓度为至少约 2mg/mL。在另一实施方案中,药物组合物在给药后的约 0.75 小时至约 6.5 小时可以保持对乙酰氨基酚的治疗性血浆浓度为至少约 2mg/mL。在又一实施方案中,组合物在给药后的约 0.5 小时至约 12 小时可以保持对乙酰氨基酚的血浆浓度为至少约 1mg/mL。

[0302] 在另一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 C_{max} 的平均值为约 4.0ng/mL/mg 至约 11.0ng/mL/mg。在其他实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 C_{max} 的平均值可以为约 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 或 11.0ng/mL/mg。此外,对于稳态对乙酰氨基酚的 C_{max} 的平均值可以为约 6.0ng/mL/mg 至约 9.0ng/mL/mg, 约 6.5ng/mL/mg 至约 8.5ng/mL/mg, 或约 7.0ng/mL/mg 至约 8.0ng/mL/mg。

[0303] 在另一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,出人意外地可以产生血浆浓度曲线的特征在于对乙酰氨基酚血浆浓度的双相增加。两相吸收对乙酰氨基酚的特征可以在于初期迅速吸收,导致约 0.5 小时至 2 小时之间的第一峰值血浆浓度,其有助于早期起效的作用,和给药组合物后的约 3 小时至 7 小时之间的第二峰值血浆浓度,其有助于持续或保持镇痛。在一些情况下,第二峰值可以相当于组合物的整个 C_{max} 。对乙酰氨基酚血浆浓度的双相增加的特征在于对于对乙酰氨基酚的血浆浓度-时间曲线,其中在 0 小时至 2 小时之间绘制的线的斜率大于在约 2 小时至 5 小时之间绘制的线的斜率。参见图 24。

[0304] 由组合物引起的对乙酰氨基酚水平的该双相增加具有数个益处。例如,血浆水平的初始迅速上升产生镇痛的迅速起效,缓慢吸收提供保持在延长时间段内的镇痛。

[0305] 在另一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的平均 AUC 为约 35.0ng·hr/mL/mg 至约 80.0ng·hr/mL/mg。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的平均 AUC 可以为约 35.0ng·hr/mL/mg 至约 60.0ng·hr/mL/mg。在其他实施方案中,对于对乙酰氨基酚的平均 AUC 可以为约 35.0, 40.0, 45.0, 50.0, 55.0, 60.0, 65.0, 70.0, 75.0, 或 80.0ng·hr/mL/mg。另外,对于稳态对乙酰氨基酚的平均 AUC 可以为约 40.0ng·hr/mL/mg 至约 50.0ng·hr/mL/mg, 约 35.0ng·hr/mL/mg 至约 45.0ng·hr/mL/mg, 或约 37.0ng·hr/mL/mg 至约 42.0ng·hr/mL/mg。

[0306] 在又一实施方案中,药物组合物当口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 T_{max} 的中值为约 0.5 小时至约 6.0 小时。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 T_{max} 的中值可以为约 1.0 小时至约 5.0 小时。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 T_{max} 的中值可以为约 0.5 小时至约 4.0 小时。在又一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 T_{max} 的中值可以为约 0.75 至约 1.5 小时。在其他实施方案中, T_{max} 的中值可以为约 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 或 5.0 小时。此外,对于稳态对乙酰氨基酚的 T_{max} 的中值可以为约 0.5 小时至约 1.0 小时,或约 0.5 小时至约 0.75 小时。

[0307] 在另一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 t_{lag} 的中值为约 0 小时至约 0.5 小时。在一个替代实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 t_{lag} 的中值可以为约 0 小时至约 0.25 小时。在一个实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 t_{lag} 的中值可以为 0 小时。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 t_{lag} 的中值可以为 0.25 小时。

[0308] 在一个实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的不同的部分 AUC。对于对乙酰氨基酚的部分 AUC 如上对于氢可酮所述那样计算。药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ 为约 $1.25\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $3.25\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 约 $1.60\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $2.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 或约 $2.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $2.75\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-1\text{小时})}$ 可以为约 1.25, 1.30, 1.40, 1.50, 1.55, 1.60, 1.65, 1.70, 1.75, 1.80, 1.85, 1.90, 1.95, 2.0, 2.05, 2.10, 2.15, 2.20, 2.25, 2.30, 2.35, 2.40, 2.45, 2.50, 2.55, 2.60, 2.65, 2.70, 2.75, 2.80, 2.85, 或 2.90 或 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 。

[0309] 在另外的实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 为约 $1\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $40\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 约 $2.25\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $30\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 约 $4.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $27.75\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 约 $4.25\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $8.75\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 约 $5.50\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $6.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$, 或约 $6.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至约 $7.25\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 4.0, 4.25, 4.5, 4.75, 5.0, 5.25, 5.50, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5, 8.75, 9.0, 9.25, 9.5, 9.75, 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75, 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25, 22.5, 22.75, 23.0, 23.25, 23.5, 23.75, 24.0, 24.25, 24.5, 24.75, 或 $25.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 。在再一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 4.25, 4.5, 4.75, 5.0, 5.25, 5.5, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.50, 7.75 或 $8.0\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 。在又一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 5.0, 5.25, 5.50, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5, 8.75, 9.0, 9.25, 9.5, 9.75, 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75,

17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25ng · hr/mL/mg。

[0310] 在另外的实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 为约 $1\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $40\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $2.25\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $30\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $4.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $27.75\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $7.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $25\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $10\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $22.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $12\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $22.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75, 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25, 22.5, 22.75, 23.0, 23.25, 23.5, 23.75, 24.0, 24.25, 24.5, 24.75, 或 $25.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0311] 在另外的实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食 (高脂肪) 条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 为约 $1\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $40\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $2.25\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $30\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $4.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $27.75\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $25\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $7.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $20\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $7.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $17.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 4.0, 4.25, 4.5, 4.75, 5.0, 5.25, 5.50, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5, 8.75, 9.0, 9.25, 9.5, 9.75, 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75, 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 20.0, 20.25, 20.5, 20.75, 21.0, 21.25, 21.5, 21.75, 22.0, 22.25, 22.5, 22.75, 23.0, 23.25, 23.5, 23.75, 24.0, 24.25, 24.5, 24.75, 或 $25.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0312] 在另外的实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食 (低脂肪) 条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 为约 $1\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $40\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $2\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $30\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $3.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $25\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $4\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $20\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $4.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $15\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $10\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-2\text{小时})}$ 可以为约 4.0, 4.25, 4.5, 4.75, 5.0, 5.25, 5.50, 5.75, 6.0, 6.25, 6.5, 6.75, 7.0, 7.25, 7.5, 7.75, 8.0, 8.25, 8.5, 8.75, 9.0, 9.25, 9.5, 9.75, 10.0, 10.25, 10.5, 10.75, 11.0, 11.25, 11.5, 11.75, 12.0, 12.25, 12.5, 12.75, 13.0, 13.25, 13.5, 13.75, 14.0, 14.25, 14.5, 14.75, 15.0, 15.25, 15.5, 15.75, 16.0, 16.25, 16.50, 16.75, 17.0, 17.25, 17.5, 17.75, 18.0, 18.25, 18.5, 18.75, 19.0, 19.25, 19.5, 19.75, 或 $20.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0313] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-4\text{小时})}$ 为约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $20.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $13.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $14.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $14.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $16.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-4\text{小时})}$ 可以为约 10.0, 11.0, 12.0, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 15.5, 16.0, 16.5, 或 $17.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0314] 在又一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{T_{max}}$ 为约 $20.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $40.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $23.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $36.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $29.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $31.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{T_{max}}$ 可以为约 20.0, 21.0, 22.0, 23.0, 23.5, 24.0, 24.5, 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5 或 $36.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0315] 在又一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0 \text{ (IR产品的 } T_{max}+2SD))}$ 为约 $3.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $13.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $4.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $11.6\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $5.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在再一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0 \text{ (IR产品的 } T_{max}+2SD))}$ 为约 $5.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $13.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $7.2\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $11.6\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $5.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0 \text{ (IR产品的 } T_{max}+2SD))}$ 可以为约 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 或 $13\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0316] 在又一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0 \text{ 1.7 小时})}$ 为约 $5.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $13.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $7.2\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $11.6\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $8.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $10.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0 \text{ 1.7 小时})}$ 可以为约 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 或 $13\text{ng} \cdot \text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0317] 在再一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(1.7 \text{ 48 小时})}$ 为约 $25.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $75.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $31.5\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $55.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $35.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $50.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在另一实施方案中,对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(1.7 \text{ 48 小时})}$ 可以为约 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 或 $55.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0318] 在再一实施方案中,药物组合物在口服给药至受试者时,可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2 \text{ 48 小时})}$ 为约 $25.0\text{ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约

90.0ng·hr/mL/mg, 约 30ng·hr/mL/mg 至约 80.0ng·hr/mL/mg, 或约 45.0ng·hr/mL/mg 至约 85.0ng·hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 可以为约 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 或 55.0ng·hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 可以为约 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 55.0, 55.5, 56.0, 56.5, 57.0, 57.5, 58.0, 58.5, 59.0, 59.5, 60.0, 60.5, 61.0, 61.5, 62.0, 62.5, 63.0, 63.5, 64.0, 64.5, 65.0, 65.5, 66.0, 66.5, 67.0, 67.5, 68.0, 68.5, 69.0, 69.5, 70.0, 70.5, 71.0, 71.5, 72.0, 72.5, 73.0, 73.5, 74.0, 74.5, 75.0, 75.5, 76.0, 76.5, 77.0, 77.5, 78.0, 78.5, 79.0, 79.5, 80.0ng, 80.5, 81.0, 81.5, 82.0, 82.5, 83.0, 83.5, 84.0, 84.5, 或 85.0·hr/mL/mg。

[0319] 在再一实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 为约 25.0ng·hr/mL/mg 至约 90.0ng·hr/mL/mg, 约 30ng·hr/mL/mg 至约 80.0ng·hr/mL/mg, 或约 45.0ng·hr/mL/mg 至约 85.0ng·hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 可以为约 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 或 55.0ng·hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 可以为约 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 55.0, 55.5, 56.0, 56.5, 57.0, 57.5, 58.0, 58.5, 59.0, 59.5, 60.0, 60.5, 61.0, 61.5, 62.0, 62.5, 63.0, 63.5, 64.0, 64.5, 65.0, 65.5, 66.0, 66.5, 67.0, 67.5, 68.0, 68.5, 69.0, 69.5, 70.0, 70.5, 71.0, 71.5, 72.0, 72.5, 73.0, 73.5, 74.0, 74.5, 75.0, 75.5, 76.0, 76.5, 77.0, 77.5, 78.0, 78.5, 79.0, 79.5, 80.0ng, 80.5, 81.0, 81.5, 82.0, 82.5, 83.0, 83.5, 84.0, 84.5, 或 85.0·hr/mL/mg。

[0320] 在再一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(高脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 为约 25.0ng·hr/mL/mg 至约 90.0ng·hr/mL/mg, 约 30ng·hr/mL/mg 至约 80.0ng·hr/mL/mg, 或约 45.0ng·hr/mL/mg 至约 85.0ng·hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 可以为约 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 或 55.0ng·hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2\ 48\ 小时)}$ 可以为约 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 55.0, 55.5, 56.0, 56.5, 57.0, 57.5, 58.0, 58.5, 59.0,

59.5, 60.0, 60.5, 61.0, 61.5, 62.0, 62.5, 63.0, 63.5, 64.0, 64.5, 65.0, 65.5, 66.0, 66.5, 67.0, 67.5, 68.0, 68.5, 69.0, 69.5, 70.0, 70.5, 71.0, 71.5, 72.0, 72.5, 73.0, 73.5, 74.0, 74.5, 75.0, 75.5, 76.0, 76.5, 77.0, 77.5, 78.0, 78.5, 79.0, 79.5, 80.0ng, 80.5, 81.0, 81.5, 82.0, 82.5, 83.0, 83.5, 84.0, 84.5, 或 85.0 • hr/mL/mg。

[0321] 在再一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(低脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2-48 \text{ 小时})}$ 为约 25.0ng • hr/mL/mg 至约 90.0ng • hr/mL/mg, 约 30ng • hr/mL/mg 至约 80.0ng • hr/mL/mg, 或约 45.0ng • hr/mL/mg 至约 85.0ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2-48 \text{ 小时})}$ 可以为约 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 或 55.0ng • hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(2-48 \text{ 小时})}$ 可以为约 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 55.0, 55.5, 56.0, 56.5, 57.0, 57.5, 58.0, 58.5, 59.0, 59.5, 60.0, 60.5, 61.0, 61.5, 62.0, 62.5, 63.0, 63.5, 64.0, 64.5, 65.0, 65.5, 66.0, 66.5, 67.0, 67.5, 68.0, 68.5, 69.0, 69.5, 70.0, 70.5, 71.0, 71.5, 72.0, 72.5, 73.0, 73.5, 74.0, 74.5, 75.0, 75.5, 76.0, 76.5, 77.0, 77.5, 78.0, 78.5, 79.0, 79.5, 80.0ng, 80.5, 81.0, 81.5, 82.0, 82.5, 83.0, 83.5, 84.0, 84.5, 或 85.0 • hr/mL/mg。

[0322] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-1.27 \text{ 小时})}$ 为约 3.0ng • hr/mL/mg 至约 21.0ng • hr/mL/mg, 约 4.0ng • hr/mL/mg 至约 18.0ng • hr/mL/mg, 约 10.0ng • hr/mL/mg 至约 16.0ng • hr/mL/mg, 或约 5.0ng • hr/mL/mg 至约 15.0ng • hr/mL/mg。在又一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于单剂量后的对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-1.27 \text{ 小时})}$ 为约 7.0ng • hr/mL/mg 至约 13.0ng • hr/mL/mg, 约 9.0ng • hr/mL/mg 至约 11.6ng • hr/mL/mg, 或约 12.0ng • hr/mL/mg 至约 10.0ng • hr/mL/mg。在再一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-1.27 \text{ 小时})}$ 可以为约 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13.0, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8, 13.9, 14.0, 14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7, 14.8, 14.9, 15.0, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 16.0, 16.1, 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.7, 16.8, 16.9, 17.0, 17.1, 17.2, 17.3, 17.4, 17.5, 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 18.0, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19.0, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 20.0, 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 或 21.0ng • hr/mL/mg。

[0323] 在另一实施方案中, 对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(1.27-36 \text{ 小时})}$ 可以为约 15.0, 15.5,

16.0, 16.5, 17.0, 17.5, 18.0, 18.5, 19.0, 19.5, 20.0, 20.5, 21.0, 21.5, 22.0, 22.5, 23.0, 23.5, 24.0, 24.5, 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 55.0, 55.5, 56.0, 56.5, 57.0, 57.5, 58.0, 58.5, 59.0, 59.5, 60.0, 60.5, 61.0, 61.5, 62.0, 62.5, 63.0, 63.5, 64.0, 64.5, 65.0, 65.5, 66.0, 66.5, 67.0, 67.5, 68.0, 68.5, 69.0, 69.5, 70.0, 70.5, 71.0, 71.5, 72.0, 72.5, 73.0, 73.5, 74.0, 74.5, 或 75.0ng • hr/mL/mg。

[0324] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为约 20.0ng • hr/mL/mg 至约 60.0ng • hr/mL/mg, 约 30ng • hr/mL/mg 至约 50ng • hr/mL/mg, 约 35 至约 45ng • hr/mL/mg, 或约 37.5ng • hr/mL/mg 至约 42.5ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为约 20.0, 20.5, 21.0, 21.5, 22.0, 22.5, 23.0, 23.5, 24.0, 24.5, 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 50.0, 50.5, 51.0, 51.5, 52.0, 52.5, 53.0, 53.5, 54.0, 54.5, 或 55.0。在另一实施方案中, 对乙酰氨基酚的约 70% -95%, 约 75% -92% 或约 77% -90% 之间的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 已经清除。在再一实施方案中, 对乙酰氨基酚的约 80% 的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 已经清除。

[0325] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为约 15.0ng • hr/mL/mg 至约 55.0ng • hr/mL/mg, 约 25.0ng • hr/mL/mg 至约 45.0ng • hr/mL/mg, 或约 30.0 至约 40.0ng • hr/mL/mg。在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为约 15, 16, 17, 18, 19, 20.0, 20.5, 21.0, 21.5, 22.0, 22.5, 23.0, 23.5, 24.0, 24.5, 25.0, 25.5, 26.0, 26.5, 27.0, 27.5, 28.0, 28.5, 29.0, 29.5, 30.0, 30.5, 31.0, 31.5, 32.0, 32.5, 33.0, 33.5, 34.0, 34.5, 35.0, 35.5, 36.0, 36.5, 37.0, 37.5, 38.0, 38.5, 39.0, 39.5, 40.0, 40.5, 41.0, 41.5, 42.0, 42.5, 43.0, 43.5, 44.0, 44.5, 45.0, 45.5, 46.0, 46.5, 47.0, 47.5, 48.0, 48.5, 49.0, 49.5, 或 50.0ng • hr/mL/mg。

[0326] 在又一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(12-36\text{小时})}$ 为约 5.0ng • hr/mL/mg 至约 25.0ng • hr/mL/mg, 约 7.5ng • hr/mL/mg 至约 20.0ng • hr/mL/mg, 或约 10.0ng • hr/mL/mg 至约 15.0。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(12-36\text{小时})}$ 为约 5.0, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13.0, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8,

13.9, 14.0, 14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7, 14.8, 14.9, 或 15.0 ng · hr/mL/mg。

[0327] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-12 \text{ 小时})}$ 为约 1.5 ng · hr/mL/mg 至约 15.5 ng · hr/mL/mg, 约 2 ng · hr/mL/mg 至约 12.25 ng · hr/mL/mg, 约 3.5 ng · hr/mL/mg 至约 10 ng · hr/mL/mg, 或约 4.5 ng · hr/mL/mg 至约 6.5 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-12 \text{ 小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0 ng · hr/mL/mg。

[0328] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$ 为约 1.5 ng · hr/mL/mg 至约 20 ng · hr/mL/mg, 约 2 ng · hr/mL/mg 至约 15 ng · hr/mL/mg, 约 3 ng · hr/mL/mg 至约 12.5 ng · hr/mL/mg, 或约 4 ng · hr/mL/mg 至约 10 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0 ng · hr/mL/mg。

[0329] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$ 为约 1.5 ng · hr/mL/mg 至约 20 ng · hr/mL/mg, 约 2 ng · hr/mL/mg 至约 15 ng · hr/mL/mg, 约 3 ng · hr/mL/mg 至约 12.5 ng · hr/mL/mg, 或约 4 ng · hr/mL/mg 至约 10 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0 ng · hr/mL/mg。

[0330] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食 (高脂肪) 条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$ 为约 1.5 ng · hr/mL/mg 至约 20 ng · hr/mL/mg, 约 2 ng · hr/mL/mg 至约 15 ng · hr/mL/mg, 约 3 ng · hr/mL/mg 至约 12.5 ng · hr/mL/mg, 或约 4 ng · hr/mL/mg 至约 10 ng · hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10 \text{ 小时})}$

小时)为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0ng • hr/mL/mg。

[0331] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(低脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10\text{小时})}$ 为约 1.5ng • hr/mL/mg 至约 20ng • hr/mL/mg, 约 2ng • hr/mL/mg 至约 15ng • hr/mL/mg, 约 3ng • hr/mL/mg 至约 12.5ng • hr/mL/mg, 或约 4ng • hr/mL/mg 至约 10ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-10\text{小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0ng • hr/mL/mg。

[0332] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12\text{小时})}$ 为约 0.5ng • hr/mL/mg 至约 20ng • hr/mL/mg, 约 1.0ng • hr/mL/mg 至约 15ng • hr/mL/mg, 约 1.5ng • hr/mL/mg 至约 12.5ng • hr/mL/mg, 或约 2ng • hr/mL/mg 至约 10ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12\text{小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0ng • hr/mL/mg。

[0333] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至禁食条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12\text{小时})}$ 为约 0.5ng • hr/mL/mg 至约 20ng • hr/mL/mg, 约 1.0ng • hr/mL/mg 至约 15ng • hr/mL/mg, 约 1.5ng • hr/mL/mg 至约 12.5ng • hr/mL/mg, 或约 2ng • hr/mL/mg 至约 10ng • hr/mL/mg。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12\text{小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 12.0ng • hr/mL/mg。

[0334] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(高脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $12.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $2 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0335] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至进食(低脂肪)条件下的受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $1.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $15 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $12.5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $2 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(10-12 \text{ 小时})}$ 为约 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 或 $12.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0336] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-3 \text{ 小时})}$ 为约 $5 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $30 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $10 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $13 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $17 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-3 \text{ 小时})}$ 为约 5.0, 6.0, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13.0, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8, 13.9, 14.0, 14.1, 14.2, 14.3, 14.4, 14.5, 14.6, 14.7, 14.8, 14.9, 15.0, 15.1, 15.2, 15.3, 15.4, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 15.9, 16.0, 16.1, 16.2, 16.3, 16.4, 16.5, 16.6, 16.7, 16.8, 16.9, 17.0, 17.1, 17.2, 17.3, 17.4, 17.5, 17.6, 17.7, 17.8, 17.9, 18.0, 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 18.9, 19.0, 19.1, 19.2, 19.3, 19.4, 19.5, 19.6, 19.7, 19.8, 19.9, 或 $20.0 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。

[0337] 在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(3-36 \text{ 小时})}$ 为约 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $50 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 约 $20 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $40 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$, 或约 $25 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 至约 $35 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL/mg}$ 。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对

乙酰氨基酚的 $AUC_{(3-36\text{小时})}$ 为约 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 31.5, 32, 32.5, 33, 33.5, 34, 34.5, 35, 35.5, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.5, 39, 39.5, 40, 40.5, 41, 41.5, 42, 42.5, 43, 43.5, 44, 44.5, 45, 45.5, 46, 46.5, 47, 47.5, 48, 48.5, 49, 49.5, 或 $50\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

[0338] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 50% 至约 90%, AUC_{0-t} 的约 55% 至约 85%, 或 AUC_{0-t} 的约 75% 至约 85%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(0-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84% 或 85%。

[0339] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 40% 至约 90%, AUC_{0-t} 的约 55% 至约 85%, 或 AUC_{0-t} 的约 60% 至约 75%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚 $AUC_{(1-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79% 或 80%。

[0340] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(12-36\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 10% 至约 40%, AUC_{0-t} 的约 15% 至约 35%, 或 AUC_{0-t} 的约 20% 至约 30%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(12-36\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% 或 30%。

[0341] 在一个实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 5% 至约 30%, AUC_{0-t} 的约 7% 至约 25%, 或 AUC_{0-t} 的约 10% 至约 20%。在其他实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以产生血浆曲线的特征在于对于对乙酰氨基酚的 $AUC_{(8-12\text{小时})}$ 为 AUC_{0-t} 的约 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 或 25%。

[0342] 在一个替代实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以具有对乙酰氨基酚的平均半衰期范围为约 2 小时至约 10 小时, 或约 3 小时至约 6 小时。在另一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以具有对乙酰氨基酚的平均半衰期范围为约 3 小时至约 5 小时。在又一实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 可以具有对乙酰氨基酚的平均半衰期范围为约 4 小时至约 5 小时。在多个实施方案中, 对乙酰氨基酚的平均半衰期可以为约 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 6.0, 7.0, 7.5, 或 8 小时。在另外的实施方案中, 药物组合物在口服给药至受试者时, 具有的对乙酰氨基酚的平均观测半衰期大于商业可得立即释放对乙酰氨基酚产品的平均半衰期。

[0343] 在另一实施方案中, 药物组合物给药至受试者时, 组合物可以提供至少约 4 小时至约 12 小时的至上胃肠道的药物递送, 所述上胃肠道包括小肠的十二指肠, 空肠和回肠。在另一实施方案中, 组合物可以提供至少约 6 小时的至上胃肠道的药物递送。在再一实施方案中, 组合物可以提供至少约 8 小时的至上胃肠道的药物递送。在再一实施方案中, 组合物可以提供至少约 9 小时, 或至少约 10 小时的至上胃肠道的药物递送。

[0344] 在又一实施方案中,药物组合物给药至受试者时,APAP 在肠和 / 或肝脏内进行系统前代谢,使得仅一部分药物到达系统循环。系统前代谢之前初始吸收的所述部分药物是指被吸收并且表示为“Fab”的部分。这不同于生物可利用的“F”的部分,该“F”部分为在肠和肝脏内代谢之后到达系统循环的部分。

[0345] 在另一实施方案中,将 60-90% 的药物组合物中的对乙酰氨基酚(可用于吸收至系统循环内)吸收于上胃肠道内。在再一实施方案中,将 60-85% 的药物组合物中的对乙酰氨基酚(可用于吸收至系统循环内)吸收于十二指肠和空肠中。对乙酰氨基酚大于 50% 吸收于上胃肠道内有益于受试者,因为对乙酰氨基酚在胃内吸收差,而在小肠特别是胃肠道的上段内吸收良好。因此,关键是对乙酰氨基酚可用于小肠上部内的吸收。在一个实施方案中,对乙酰氨基酚在胃内释放并且迅速到达小肠上部内进行吸收。

[0346] 在另一实施方案中,当口服给药后的 2 小时约 60% 至约 75% 的对乙酰氨基酚在胃内从所述剂型释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的对乙酰氨基酚总量的约 10% 至约 25% 吸收于十二指肠内,约 25% 至约 40% 吸收于近端空肠内,约 15% 至约 20% 吸收于远端空肠内,和约 5% 至约 15% 吸收于回肠内。

[0347] 在另一实施方案中,当口服给药后的 4 小时约 70% 至约 90% 的对乙酰氨基酚在胃内从所述剂型释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的对乙酰氨基酚总量的约 10% 至约 25% 吸收于十二指肠内,约 25% 至约 40% 吸收于近端空肠内,约 15% 至约 20% 吸收于远端空肠内,和约 5% 至约 15% 吸收于回肠内。

[0348] 在又一实施方案中,当口服给药后的 1 小时对乙酰氨基酚总量的至少约 55% 在胃内从所述剂型释放时,和当 2 小时后至少约 60% 的对乙酰氨基酚在胃内释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的对乙酰氨基酚总量的约 15% 至约 20% 吸收于十二指肠内,约 30% 至约 37% 吸收于近端空肠内,约 15% 至约 18% 吸收于远端空肠内,和约 8% 至约 10% 吸收于回肠内。

[0349] 在又一实施方案中,药物组合物给药至受试者时,阿片样物质在肠和 / 或肝脏内进行系统前代谢,使得仅一部分药物到达系统循环。系统前代谢之前初始吸收的所述部分药物是指被吸收并且表示为“Fab”的部分。在一个实施方案中,阿片样物质为氢可酮。这不同于生物可利用的“F”的部分,该“F”部分为在肠和肝脏内代谢之后到达系统循环的部分。

[0350] 在另一实施方案中,可用于吸收至系统循环内的 70-95% 的药物组合物中的氢可酮吸收于上胃肠道内。在再一实施方案中,可用于吸收至系统循环内的 80-95% 的药物组合物中的氢可酮吸收于十二指肠和空肠内。

[0351] 在一个实施方案中,组合物在胃内释放阿片样物质和其他 API 从而优化十二指肠和空肠内的药物吸收。例如,当口服给药后的 1 小时约 25% 至约 50% 的氢可酮在胃内从所述剂型释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的氢可酮总量的约 10% 至约 45% 吸收于十二指肠内,约 25% 至约 50% 吸收于近端空肠内,约 7% 至约 20% 吸收于远端空肠内,和约 2% 至约 15% 吸收于回肠内。

[0352] 在另一实施方案中,当口服给药后的 2 小时约 45% 至约 65% 的氢可酮在胃内从所述剂型释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的氢可酮总量的约 10% 至约 50% 吸收于十二指肠内,约 25% 至约 55% 吸收于所述近端内,约 5% 至约 25% 吸收于远端空肠

内,和约 2%至约 15%吸收于回肠内。

[0353] 在另一实施方案中,当口服给药后的 4 小时约 60%至约 85%的氢可酮在胃内从所述剂型释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的氢可酮总量的约 10%至约 55%吸收于十二指肠内,约 30%至约 60%吸收于所述近端内,约 10%至约 30%吸收于远端空肠内,和约 2%至约 20%吸收于回肠内。

[0354] 在又一实施方案中,当口服给药后的 1 小时氢可酮总量的至少 25%在胃内从所述剂型释放时,和当 2 小时后至少 45%的氢可酮在胃内释放时,可用于吸收至系统循环内的所述剂型中的氢可酮总量的约 30%至约 45%吸收于十二指肠内,约 37%至约 43%吸收于近端空肠内,约 10%至约 15%吸收于远端空肠内,和约 2%至约 8%吸收于回肠内。

[0355] 在另一实施方案中,约 90%至约 100%的 IR 剂量的对乙酰氨基酚在口服给药后的约 15 分钟,30 分钟,45 分钟或 60 分钟内释放。在一个实施方案中,所述剂型提供溶出曲线,其中在给药后的约 1 至 2 小时约 20%至约 65%,约 35%至约 55%或约 40%至约 50%的 ER 剂量的对乙酰氨基酚保持在 ER 层内。在一个实施方案中,不多于 50%的 ER 剂量的对乙酰氨基酚在约第一小时内释放。在另一实施方案中,不多于 45%或不多于 40%的 ER 剂量的对乙酰氨基酚在约第一小时内释放。在另一实施方案中,不多于 85%的 ER 剂量的对乙酰氨基酚在约 4 小时内释放。在又一实施方案中,约 6 小时后不少于 50%释放。在又一实施方案中,约 6 小时后不少于 60%释放。在一个实施方案中,ER 剂量的对乙酰氨基酚在约 6 至 12,约 8 至 10,或约 9 至 10 小时时段内在活体外释放。在另一实施方案中,ER 剂量的对乙酰氨基酚在约 7 小时,8 小时,9 小时,10 小时,11 小时或 12 小时时段内在活体外释放。在另一实施方案中,至少 90%或 95%的 ER 剂量的对乙酰氨基酚在约 7 小时,8 小时,9 小时,10 小时,11 小时或 12 小时时段内在活体外释放。

[0356] 在一个实施方案中,本文公开的药物组合物类似于立即释放产品,迅速实现治疗性血浆药物水平的氢可酮和对乙酰氨基酚,其在给药组合物后的约第一个 5 分钟,10 分钟,15 分钟,20 分钟,25 分钟,30 分钟,35 分钟,40 分钟,45 分钟,50 分钟,55 分钟或 60 分钟内提供早期起效的作用,但不像立即释放产品那样,药物组合物能够在延长的期间内(例如,多至 12 小时)保持那些治疗性血浆药物水平的氢可酮和对乙酰氨基酚。目前尚未得到这样的药物组合物,其包含氢可酮和对乙酰氨基酚,能够提供给患者迅速起效的镇痛并且在延长的时段内保持镇痛。

[0357] 在又一实施方案中,通常,在给药至受试者的一小时内,药物组合物实现对于对乙酰氨基酚的 C_{max} 。由本文公开的药物组合物实现的 C_{max} 相当于由商业可得立即释放产品得到的 C_{max} ,所述药物组合物包含以商业可得立即释放产品强度的一半配制对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚继续从药物组合物以小于对于对乙酰氨基酚的清除率的速率释放,使得对乙酰氨基酚水平平稳下降直至所有对乙酰氨基酚被吸收。换言之,由药物组合物释放的对乙酰氨基酚被体内排除快于其被体内吸收。从药物组合物释放的对乙酰氨基酚在约 8 至约 10 小时内完全被吸收,使得对于一个半衰期的对乙酰氨基酚而言,经由门静脉到达受试者肝脏的血液供给不包含超过存在于受试者大循环内的量的额外量的对乙酰氨基酚。

[0358] 从受试者门静脉递送至肝脏的这些额外量的对乙酰氨基酚经常是由对乙酰氨基酚吸收于受试者胃肠道内所造成的。实际上,来自受试者肠的血液经过肝脏然后到大循环上。当对乙酰氨基酚进行吸收时,包含来自吸收过程的对乙酰氨基酚的血液在进入对乙酰

氨基酚由分配和清除过程稀释的大循环之前经过受试者的肝脏。进入受试者肝脏的这些较高浓度对乙酰氨基酚在血液的代谢称为“首过效应”。因此,对于对乙酰氨基酚的吸收过程负担受试者在肝脏内的代谢系统,由于这些较高的“首过”浓度。一旦吸收过程完成,通过门静脉到达受试者肝脏的血液内的对乙酰氨基酚浓度将与受试者整个体内剩余部分的血液内得到的对乙酰氨基酚浓度相同。因此,本文中公开的药物组合物提供 C_{max} , 其相当于商业可得立即释放对乙酰氨基酚产品(以强度一半给药),同时对于受试者肝脏内的代谢系统提供较不繁重的负担,因为由药物组合物释放的对乙酰氨基酚被受试者体内排除快于其被体内吸收。这导致与每 6 小时给药立即释放剂型的对乙酰氨基酚相比降低水平的受试者肝脏内的对乙酰氨基酚。

[0359] (i) 本发明药物组合物的药代动力学曲线不受受试者进食或禁食条件的影响

[0360] 食物可以在药物的吸收速率和吸收程度两者方面均起到重要作用。如已知的,小肠的主要功能是吸收食物。进餐期间和之后,肠正常显示很不规律或不同步地收缩,使食物内容物往复移动并且与分泌到肠内的消化酶混合。但是,这些收缩不是完全不同步;这些收缩使肠内容物缓慢移动向大肠。通常,第一部分餐食到达大肠耗用约 90-120 分钟,且最后部分餐食五(5)小时也可能不到达大肠。进食间,肠显示约每 90-120 分钟进行重复的活动周期。所述周期包括:短期的极少数收缩(相 I),然后是显示类似于进食模式的长期不同步收缩(发作前,相 II),然后是以蠕动方式沿着肠向下移动的一阵强烈的有规律收缩(相 III)。相 III 表现出在胃内开始的持续的“持家波(housekeeper waves)”;其功能是将未消化食物粒和细菌从小肠扫除出并且最终进入大肠内。

[0361] 因为现有技术的非阿片样物质 GR 剂型,以及现有技术的延长释放阿片样物质制剂显示出食物效应,申请人期望同样见到本发明药物组合物的食物效应。但是,此处,申请人已出人意外地发现,包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物的药代动力学曲线基本上不受人受试者摄取组合物的进食或禁食条件影响。

[0362] 通常,进食条件定义为在组合物给药之前约 30 分钟内已经消耗食物。食物可以为高脂肪餐食,低脂肪餐食,高热量餐食,或低热量餐食。禁食条件可以定义为组合物给药之前至少 10 小时不摄取食物。在一些实施方案中,受试者可以在第一次剂量之前已经禁食至少 10 小时,在随后剂量的给药之前克制摄取食物至少一个小时。在其他实施方案中,禁食受试者在给药每次剂量的组合物之前至少 1 小时,2 小时,3 小时,4 小时,5 小时,6 小时,7 小时,8 小时,9 小时,或 10 小时不可以摄取食物。

[0363] 由于包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物的药代动力学曲线基本上不受人受试者进食或禁食条件的影响,当氢可酮/对乙酰氨基酚组合物在进食条件给药时,相对于在禁食条件给药,药物吸收量或药物吸收速率没有实质性区别。不受理论束缚,申请人认为在禁食条件阿片样物质以足以保持所述剂型在胃内从而缓和上述“持家波”的量用作降低胃运动。

[0364] 如本文中已知的,当组合物在进食条件和禁食条件给药时,本发明组合物的药代动力学参数是类似的。基本上消除食物效应的剂型的益处,包括方便性增加,从而患者依从性增加,因为患者不需要确保他们在进食或不进食时服用剂量。这个意义重大,因为患者依从性差可能导致不良治疗结果。

[0365] 本发明还包含氢可酮/APAP 药物组合物,其中组合物给药至在禁食条件的人受试

者生物等效于组合物给药至在进食条件的人受试者,其中生物等效性建立如下:(1)AUC的90%置信区间(CI)为80%至125%,和(2) C_{max} 的90%CI为80%至125%。在另一实施方案中,本文中公开的组合物可以给药至其所需要的受试者而不考虑进食。

[0366] 其他实施方案中,当在进食条件给药时,相对于在禁食条件给药本发明的阿片样物质和/或API的吸收差异为小于约35%,小于约30%,小于约25%,小于约20%,小于约15%,小于约10%,小于约5%或小于约3%。独立于食物的其他API的药代动力学参数可以是但不限于, C_{max} ,C1小时,C2小时,AUC,部分AUC, T_{max} ,和Tlag。另外,组合物中阿片样物质产生血浆曲线的特征在于,在进食和禁食条件之间至少一个药代动力学参数相差小于约30%。在多个实施方案中,在进食和禁食条件之间药代动力学参数的变化可以小于约25%,20%,15%,10%或5%。在一个实施方案中,独立于食物的阿片样物质的药代动力学参数可以是但不限于, C_{max} ,C1小时,C2小时,AUC,部分AUC, T_{max} ,和Tlag。

[0367] (j) 示例性组合物

[0368] 在一个实施方案中,用于延长释放氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物包含至少一个延长释放部分(包含对乙酰氨基酚、氢可酮或其组合,和至少一种延长释放组分);和至少一个立即释放部分(包含氢可酮、对乙酰氨基酚或其组合)。在又一实施方案中,药物组合物包含立即释放部分(包含氢可酮和对乙酰氨基酚),和延长释放部分(包含氢可酮、对乙酰氨基酚和延长释放组分)。在再一实施方案中,组合物包含两个延长释放部分(各自包含延长释放组分和氢可酮或对乙酰氨基酚中的一种),和一个立即释放部分(包含氢可酮和对乙酰氨基酚)。在另一实施方案中,组合物包含两个延长释放部分(各自包含延长释放组分以及氢可酮或对乙酰氨基酚中的一种),和两个立即释放部分(各自包含氢可酮或对乙酰氨基酚中的一种)。在一个实施方案中,延长释放组分包含至少一种延长释放聚合物。在另一实施方案中,延长释放聚合物包含聚氧乙烯。所述聚氧乙烯的分子量可以为约500,000道尔顿至约10,000,000道尔顿。

[0369] 在另一实施方案中,药物组合物可以包含约5mg至约30mg的氢可酮和约250mg至约1300mg的对乙酰氨基酚。在一个示例性实施方案中,药物组合物可以包含约15mg的氢可酮和约650mg的对乙酰氨基酚。在另一示例性实施方案中,组合物可以包含约15mg的氢可酮和约500mg的对乙酰氨基酚。在又一示例性实施方案中,组合物可以包含约15mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚。在再一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约10mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚。在又一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约7.5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚。在再一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚。在另一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约20mg的氢可酮和约650mg的对乙酰氨基酚。在另一示例性实施方案中,组合物可以包含约30mg的氢可酮和约650mg的对乙酰氨基酚。

[0370] 在另一实施方案中,组合物可以包含约5mg至约30mg的阿片样物质和约250mg至约1300mg的至少一种其他API。在一个实施方案中,组合物可以包含约15mg的阿片样物质和约650mg的至少一种其他API。在另一实施方案中,组合物可以包含约15mg的阿片样物质和约500mg的至少一种其他API。在另一实施方案中,组合物可以包含约30mg的阿片样物质和约500mg的至少一种其他API。在再一实施方案中,组合物可以包含约15mg的阿片样物质和约325mg的至少一种其他API。在又一示例性实施方案中,组合物可以包含约

7.5mg 的阿片样物质和约 325mg 的至少一种其他 API。在再一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约 10mg 的阿片样物质和约 325mg 的至少一种其他 API。在又一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约 5mg 的阿片样物质和约 325mg 的至少一种其他 API。在另一示例性实施方案中,药物组合物可以包含约 20mg 的阿片样物质和约 650mg 的至少一种其他 API。在另一示例性实施方案中,组合物可以包含约 30mg 的阿片样物质和约 650mg 的至少一种其他 API。在又一示例性实施方案中,组合物可以包含约 22.5mg 的阿片样物质和约 925mg 的至少一种其他 API。

[0371] 在另一实施方案中,单个剂型的本文中公开的药物组合物(例如,一片)将提供给受试者与两个剂型(例如,两片)的以强度一半配制的组合物,或三个剂型(例如,三片)以强度三分之一配制的组合物大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。在又一示例性实施方案中,单个剂型的包含 15mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的药物组合物(例如,一片),将提供给受试者与两个剂型的以强度一半配制的药物组合物(例如,每片包含 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚)大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。在再一示例性实施方案中,单个剂型的包含 15mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的药物组合物(例如,一片),将提供给受试者与三个剂型的以强度三分之一配制的药物组合物(例如,每片包含 5mg 的氢可酮和约 216.7mg 的对乙酰氨基酚)大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。在又一实施方案中,单个剂型的包含 15mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的药物组合物(例如,一片)与单个剂型的包含 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的其他片剂一起服用,将提供给受试者与包含 22.5mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的单片大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。在再一示例性实施方案中,单个剂型的包含 15mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的药物组合物(例如,一片)与单个剂型的包含 15mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的其他片剂一起服用,将提供给受试者与共计 30mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的单片构造大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。在另一示例性实施方案中,单个剂型的包含 21mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的药物组合物(例如,一片),将提供给受试者与两个剂型的以强度一半配制的药物组合物(例如,每片包含 10.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚)大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。在又一示例性实施方案中,单个剂型的包含 22.5mg 的氢可酮和 925mg 的对乙酰氨基酚的药物组合物(例如,一片),将提供给受试者与三个剂型的以强度三分之一配制的药物组合物(例如,每片包含 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚)大致相同的治疗效益和药代动力学曲线。

[0372] 在又一实施方案中,组合物的至少一个延长释放部分可以包含组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 40%至约 60% (w/w) 和组合物中的氢可酮总量的约 70%至约 80% (w/w),而至少一个立即释放部分可以包含组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 40%至约 60% (w/w) 和组合物中的氢可酮总量的约 20%至约 30% (w/w)。在又一实施方案中,至少一个延长释放部分可以包含组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 50% (w/w) 和组合物中的氢可酮总量的约 75% (w/w);和至少一个立即释放部分可以包含组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 50% (w/w) 和组合物中的氢可酮总量的约 25% (w/w)。

[0373] 在另一实施方案中,组合物的延长释放部分以该延长释放部分的重量计可以包含约 30%至约 50%的延长释放聚合物,约 20%至约 40%的对乙酰氨基酚,和约 0.5%至约

2%的氢可酮；和立即释放部分以该立即释放部分的重量计可以包含约70%至约80%对乙酰氨基酚和约0.5%至约1%的氢可酮。

[0374] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约7.5mg至约30mg的氢可酮和约325mg至约650mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约25% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约50% (w/w),和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约75% (w/w),约组合物中的对乙酰氨基酚总量的50% (w/w),和以至少一个延长释放部分的重量计约35%至约45%的包括聚氧乙烯的延长释放聚合物。

[0375] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约25% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约50% (w/w),和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约75% (w/w),组合物中的对乙酰氨基酚总量的约50% (w/w)。

[0376] 在另一实施方案中,药物组合物可以包含约5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约20% (w/w) 至约30% (w/w),和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约40% (w/w) 至约60% (w/w);和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约70% (w/w) 至约80% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约40% (w/w) 至约60% (w/w)。至少一个延长释放部分以延长释放聚合物的重量计还可以包含约35%至约45%的例如聚氧乙烯。

[0377] 在另外的实施方案中,药物组合物可以包含约5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约1.25mg的氢可酮和约162.5mg的对乙酰氨基酚,和至少一个延长释放部分可以包含约3.75mg的氢可酮和约162.5mg的对乙酰氨基酚。

[0378] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约0.75mg至约2mg的氢可酮和约125mg至约325mg的对乙酰氨基酚;和至少一个延长释放部分可以包含约3mg至约4.5mg的氢可酮和约125mg至约325mg的对乙酰氨基酚。

[0379] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约7.5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约25% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约50% (w/w),和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约75% (w/w),组合物中的对乙酰氨基酚总量的约50% (w/w)。

[0380] 在另一实施方案中,药物组合物可以包含约7.5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约20% (w/w) 至约30% (w/w),和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约40% (w/w) 至约60% (w/w);和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约70% (w/w) 至约80% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约40% (w/w) 至约60% (w/w)。至少一个延长释放部分以延长释放聚合物的重量计还可以包含约35%至约45%的例如聚氧乙烯。

[0381] 在另外的实施方案中,药物组合物可以包含约7.5mg的氢可酮和约325mg的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约1.875mg的氢可酮和约162.5mg的对乙酰氨基酚,和至少一个延长释放部分可以包含约5.625mg的氢可酮和约162.5mg的对乙酰

氨基酚。

[0382] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约 7.5mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约 1mg 至约 3mg 的氢可酮和约 125mg 至约 325mg 的对乙酰氨基酚;和至少一个延长释放部分可以包含约 4.75mg 至约 6.5mg 的氢可酮和约 125mg 至约 325mg 的对乙酰氨基酚。

[0383] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约 10mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 25% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 50% (w/w),和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 75% (w/w),组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 50% (w/w)。

[0384] 在另一实施方案中,药物组合物可以包含约 10mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 20% (w/w) 至约 30% (w/w),和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 40% (w/w) 至约 60% (w/w);和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 70% (w/w) 至约 80% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 40% (w/w) 至约 60% (w/w)。至少一个延长释放部分以延长释放聚合物的重量计还可以包含约 35% 至约 45% 的例如聚氧乙烯。

[0385] 在另外的实施方案中,药物组合物可以包含约 10mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约 2.5mg 的氢可酮和约 162.5mg 的对乙酰氨基酚,和至少一个延长释放部分可以包含约 7.5mg 的氢可酮和约 162.5mg 的对乙酰氨基酚。

[0386] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约 10mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约 1.5mg 至约 3.5mg 的氢可酮和约 125mg 至约 325mg 的对乙酰氨基酚;和至少一个延长释放部分可以包含约 6.25mg 至约 8.75mg 的氢可酮和约 125mg 至约 325mg 的对乙酰氨基酚。

[0387] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约 15mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 25% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 50% (w/w),和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 75% (w/w),组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 50% (w/w)。

[0388] 在另一实施方案中,药物组合物可以包含约 15mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 20% (w/w) 至约 30% (w/w),和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 40% (w/w) 至约 60% (w/w);和至少一个延长释放部分可以包含组合物中的氢可酮总量的约 70% (w/w) 至约 80% (w/w) 和组合物中的对乙酰氨基酚总量的约 40% (w/w) 至约 60% (w/w)。至少一个延长释放部分以延长释放聚合物的重量计还可以包含约 35% 至约 45% 的例如聚氧乙烯。

[0389] 在另外的实施方案中,药物组合物可以包含约 15mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约 3.75mg 的氢可酮和约 162.5mg 的对乙酰氨基酚,和至少一个延长释放部分可以包含约 11.25mg 的氢可酮和约 162.5mg 的对乙酰氨基酚。

[0390] 在又一实施方案中,药物组合物可以包含约 15mg 的氢可酮和约 325mg 的对乙酰氨基酚,其中至少一个立即释放部分可以包含约 2.5mg 至约 5mg 的氢可酮和约 125mg 至约 325mg 的对乙酰氨基酚;和至少一个延长释放部分可以包含约 10mg 至约 12.5mg 的氢可酮

和约 125mg 至约 325mg 的对乙酰氨基酚。

[0391] 其他示例性制剂阐述于下表 1-2 中：

[0392] 表 1. 代表性氢可酮 / 对乙酰氨基酚制剂。

[0393]

		制剂编号									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
立即释放层	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微晶纤维素	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	预胶化淀粉	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	无水柠檬酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17

[0394]

	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	羟丙基纤维素	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	羟丙基甲基纤维素	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	交联羧甲基纤维素钠	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
	二氧化硅	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	硬脂酸镁	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
延长释放层	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	重酒石酸氢可酮	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微晶纤维素	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	预胶化淀粉	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	无水柠檬酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	羟丙基纤维素	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox N12K	292.8	-	-	-	287.7	-	-	321.8	155.5	-
	Polyox303	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	羟丙基甲基纤维素	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二氧化硅	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
	硬脂酸镁	7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

[0395] * 所有重量以 mg 计。

[0396]

		制剂编号									
		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
立即释放层	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0
	重酒石酸氢可酮	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00
	微晶纤维素	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9
	预胶化淀粉	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26
	无水柠檬酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09
	羟丙基纤维素	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5
	羟丙基甲基纤维素	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4
	交联羧甲基纤维素钠	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7
	二氧化硅	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37
	硬脂酸镁	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8
延长释放层	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50
	微晶纤维素	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0
	预胶化淀粉	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64
	无水柠檬酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075
	羟丙基纤维素	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-
	Polyox N12K	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-
	Polyox303	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5

[0397]

羟丙基甲基纤维素	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6
二氧化硅	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8
硬脂酸镁	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2

[0398] * 所有重量以 mg 计。

[0399]

		制剂编号									
		21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
立即释放层	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微晶纤维素	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	预胶化淀粉	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	无水柠檬酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	羟丙基纤维素	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	羟丙基甲基纤维素	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	交联羧甲基纤维素钠	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
	二氧化硅	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	硬脂酸镁	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
延长释放层	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	重酒石酸氢可酮	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微晶纤维素	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	预胶化淀粉	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	无水柠檬酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	羟丙基纤维素	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox N60K	292.8	-	-	-	287.7	-	-	321.8	155.5	-
	Polyox 205	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	羟丙基甲基纤维素	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二氧化硅	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
	硬脂酸镁	7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

[0400] * 所有重量以 mg 计。

[0401]

		制剂编号									
		31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
立即释放层	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0
	重酒石酸氢可酮	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00
	微晶纤维素	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9
	预胶化淀粉	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26
	无水柠檬酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09
	羟丙基纤维素	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5
	羟丙基甲基纤维素	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4
	交联羧甲基纤维素钠	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7
	二氧化硅	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37
	硬脂酸镁	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8
延长释放层	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50
	微晶纤维素	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0
	预胶化淀粉	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64
	无水柠檬酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075
	羟丙基纤维素	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-
	Polyox N60K	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-
	Polyox 205	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5
	羟丙基甲基纤维素	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6
	二氧化硅	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8
	硬脂酸镁	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2

[0402] * 所有重量以 mg 计。

[0403]

		制剂编号									
		41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
立即释放层	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微晶纤维素	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	预胶化淀粉	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	无水柠檬酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	羟丙基纤维素	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	羟丙基甲基纤维素	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	交联羧甲基纤维素钠	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
	二氧化硅	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	硬脂酸镁	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
延长释放层	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	重酒石酸氢可酮	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微晶纤维素	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	预胶化淀粉	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	无水柠檬酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	羟丙基纤维素	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox 1105	262.2	-	-	-	301.6	-	-	250.3	188.3	-
	Polyox N-750	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	羟丙基甲基纤维素	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二氧化硅	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
	硬脂酸镁	7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

[0404] * 所有重量以 mg 计。

[0405]

		制剂编号									
		51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
立即释放层	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0
	重酒石酸氢可酮	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00
	微晶纤维素	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9
	预胶化淀粉	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26
	无水柠檬酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09
	羟丙基纤维素	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5
	羟丙基甲基纤维素	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4
	交联羧甲基纤维素钠	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7
	二氧化硅	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37
	硬脂酸镁	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8
延长释放层	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50
	微晶纤维素	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0
	预胶化淀粉	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64
	无水柠檬酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075
	羟丙基纤维素	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-
	Polyox 1105	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-
	Polyox N-750	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5
	羟丙基甲基纤维素	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6
	二氧化硅	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8
	硬脂酸镁	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2

[0406] * 所有重量以 mg 计。

[0407]

		制剂编号									
		61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
立即释放层	APAP	185.3	175.0	180.0	160.4	200.0	193.4	118.8	162.5	139.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	1.100	1.75	2.00	2.50	1.25	1.00	2.75	1.875	1.75	1.875
	微晶纤维素	23.0	17.0	19.0	27.0	16.0	18.0	18.0	14.0	21.0	24.0
	预胶化淀粉	0.05	0.15	0.25	0.10	0.05	0.30	0.20	0.25	0.15	0.20
	无水柠檬酸	0.08	0.08	0.08	0.11	0.11	0.14	0.07	0.13	0.15	0.17
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.087	0.106	0.075	0.03	0.050	0.055	0.033	0.025	0.045	0.018
	羟丙基纤维素	14.1	17.8	-	-	17.3	-	16.7	16.1	21.5	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	3.2	-	-	-	-	-	8.9	19.5
	羟丙基甲基纤维素	-	-	21.7	18.3	-	19.3	-	-	-	3.0
	交联羧甲基纤维素钠	10.0	11.0	11.5	11.5	13.0	14.5	14.5	12.5	14.0	12.5
	二氧化硅	0.97	0.75	1.14	1.02	1.10	1.03	0.88	1.05	0.93	2.30
	硬脂酸镁	1.5	1.0	1.0	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	1.5	2.5
延长释放层	APAP	185.3	150.0	145.0	155.2	125.0	100.5	146.9	162.5	207.4	150.0
	重酒石酸氢可酮	6.900	5.75	5.50	5.00	6.25	6.50	7.25	5.625	4.75	6.625
	微晶纤维素	175.4	180.0	302.2	275.0	214.8	250.0	245.7	203.6	288.3	200.5
	预胶化淀粉	0.60	0.60	0.70	0.70	0.70	0.75	0.75	0.75	0.85	0.85
	无水柠檬酸	0.24	0.16	0.24	0.22	0.33	0.28	0.07	0.38	0.45	0.34
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.160	0.085	0.095	0.055	0.130	0.065	0.065	0.075	0.130	0.125
	羟丙基纤维素	30.0	275.8	95.5	210.6	13.2	40.7	32.9	9.6	-	-
	Polyox301	292.8	-	-	-	287.7	-	-	321.8	155.5	-
	Polyox N-80	-	-	244.2	-	-	-	275.5	-	-	189.2
	羟丙基甲基纤维素	-	103.2	-	134.2	-	182.2	-	-	155.5	210.2
	二氧化硅	1.8	1.3	1.5	2.3	2.4	3.0	3.5	3.6	2.0	2.5
	硬脂酸镁	7.5	8.0	7.4	8.1	7.5	10.2	9.9	7.2	10.3	10.3

[0408] * 所有重量以 mg 计。

[0409]

		制剂编号									
		71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
立即释放层	APAP	300.0	150.0	200.0	150.0	100.0	160.0	190.0	75.0	90.0	125.0
	重酒石酸氢可酮	2.00	1.00	1.50	3.50	2.75	1.25	1.25	2.50	1.75	3.00
	微晶纤维素	21.5	18.5	25.3	35.0	15.7	27.1	9.9	13.9	24.2	16.9
	预胶化淀粉	0.03	0.30	0.25	0.27	0.08	0.35	0.75	0.09	0.15	0.26
	无水柠檬酸	0.12	0.08	0.09	0.16	0.07	0.24	0.14	0.26	0.15	0.20
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.04	0.175	0.1	0.06	0.1	0.09	0.06	0.08	0.063	0.09
	羟丙基纤维素	-	21.5	1.8	9.8	14.8	-	20.8	19.2	25.4	-
	羟丙甲纤维素	2.5	-	-	-	-	-	-	-	10.3	22.5
	羟丙基甲基纤维素	16.3	11.4	17.5	8.7	-	29.3	-	-	-	4.4
	交联羧甲基纤维素钠	6.8	11.0	12.8	7.9	19.0	9.6	13.3	15.6	15.1	14.7
	二氧化硅	0.86	0.80	2.25	1.24	.95	1.34	0.80	1.66	0.79	2.37
	硬脂酸镁	1.75	1.0	0.75	0.6	0.5	2.5	1.9	0.8	1.2	2.8
延长释放层	APAP	150.0	150.0	125.0	75.0	100.0	165.0	135.0	225.0	210.0	150.0
	重酒石酸氢可酮	8.00	6.50	6.00	6.50	3.25	6.25	6.25	5.00	6.25	5.50
	微晶纤维素	182.2	197.6	300.4	269.6	210.0	275.5	283.2	310.2	240.8	210.0
	预胶化淀粉	0.75	0.73	0.46	0.89	0.55	0.78	0.55	0.65	0.67	0.64
	无水柠檬酸	0.25	0.36	0.38	0.34	0.37	0.23	0.14	0.40	0.70	0.70
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.23	0.09	0.14	0.06	0.183	0.035	0.049	0.03	0.105	0.075
	羟丙基纤维素	34.7	321.9	88.4	212.9	11.9	37.7	34.2	17.4	-	-
	Polyox301	-	-	252.4	-	290.3	-	248.2	279.2	175.2	-
	Polyox N-80	275.8	-	-	-	-	-	-	-	-	224.5
	羟丙基甲基纤维素	-	101.1	-	110.5	-	192.1	-	-	140.9	185.6
	二氧化硅	1.3	1.3	1.2	2.4	2.1	3.2	4.0	4.0	2.0	3.8
	硬脂酸镁	5.7	9.4	6.6	5.5	7.7	9.4	6.4	5.2	9.9	7.2

[0410] *所有重量以 mg 计。

[0411] 表 2. 另外的氢可酮 / 对乙酰氨基酚制剂。

[0412]

		81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
立即释放层	APAP	325.0	325	325	325	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0
	重酒石酸氢可酮	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75	3.75
	微晶纤维素	28.10	28.10	28.10	28.10	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1	28.1
	预胶化淀粉	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
	无水柠檬酸	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	EDTA 二钠盐, 二水合物	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	羟丙基纤维素	32.23	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24	32.24
	交联羧甲基纤维素钠	25.087	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09	25.09
	二氧化硅	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09	2.09
	硬脂酸镁	1.045	1.05	1.05	1.05	1.045	1.045	1.045	1.045	1.045	1.045
释放	APAP	325.0	325	325	325	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0	325.0
	重酒石酸氢可酮	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25

[0413]

微晶纤维素	23.85	95.19	23.85	23.85	23.85	95.19	23.85	23.85	23.85	95.19
预胶化淀粉	1.50	1.50	1.50	1.50	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
无水柠檬酸	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
EDTA 二钠盐, 二水合物	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
羟丙基纤维素	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16	19.16
Polyox 1105	321.02	249.68	-	321.02	-	249.68	321.02	-	-	-
Polyox N12K	-	-	321.02	-	--	-	-	321.02	-	-
Polyox N60K	-	-	-	-	321.02	-	-	-	321.02	249.68
二氧化硅	-	-	-	-		3.57	3.57	3.57	3.57	3.57
硬脂酸镁	3.57	3.57	3.57	3.57	3.57	7.13	7.13	7.13	7.13	7.13

[0414] III. 固体剂型的药物组合物的制备方法

[0415] 本申请的另一方提供固体剂型的药物组合物的制备方法,其提供延长释放的氢可酮和对乙酰氨基酚。片剂形式的固体剂型组合物可以使用本领域中已知的任何适合方法制备,所述方法包括但不限于湿法造粒,干法造粒,直接压制,及其组合。

[0416] 造粒为增加包含固体剂量组合物的活性药物成分和赋形剂的尺寸和均匀性的制造工艺。造粒工艺(经常称作附聚)改变干组合物的重要物理特征,旨在改善生产,从而改善产品品质,以及提供所需要的释放动力学。湿法造粒为目前制药工业内所利用的较为流行的附聚工艺。大多数湿法造粒工序遵循一些基本步骤;活性物质和赋形剂混合在一起,制备粘合剂溶液并且添加至粉末混合物从而形成湿物质。将湿颗粒然后干燥并且通过筛网研磨或筛分定径。在一些情况下,湿法造粒为在干燥步骤前通过筛网“湿法研磨”或定径。湿法造粒工艺可以为高剪切造粒工艺或流化床造粒工艺。几种造粒方法描述于共同待审申请美国申请(序列号 13/166,770,提交日为 2011 年 6 月 22 日)中,其通过引用的方式以整体引入本文。

[0417] 将所得颗粒造粒和干燥后,对批次的性质进行表征,所述性质例如干燥的最终失重(LOD),体积密度,振实密度,和粒度。干燥失重(LOD)通常在每次造粒后使用湿度分析仪确定。可以取得数个 1g 样品并且装入湿度分析仪中。样品可以在温度为 105°C 运行 5 分钟。在另一实施方案中,样品可以在 105°C 运行直至没有重量波动以确定 LOD。

[0418] 体积密度和振实密度可以确定如下。将刻度量筒由一定量的材料(例如,30-40g 或 82-88g)填充,记录体积以确定材料的体积密度。振实密度可以借助于振实密度测定仪通过使材料暴露至每次测试 100 次轻敲并且记录新体积确定。

[0419] 粒度确定通常在造粒后,通过 20 目筛网除去附聚物进行筛分后立即进行。粒度可以用筛网型粒度分配规使用开口为 30,40,60,80,120,和 325 目的筛网确定。各级分可以在 Mettler 天平上称重以估计尺寸分布。这通过包含延长释放颗粒的组合物的粒度提供定量比率的确定。根据标准美国药典方法的筛分(例如,USP-23NF 18),可以例如通过使用 Meiner II 摇筛机完成。

[0420] 在一个实施方案中,药物组合物的剂型的制备方法可以包括将包含阿片样物质例如氢可酮,API 例如对乙酰氨基酚,和粘合剂的第一混合物湿法造粒以产生第一造粒混合物。湿法造粒工艺可以为流化床造粒工艺。在另外的实施方案中,第一混合物还可以包含至少一种另外的赋形剂,其选自填充剂,润滑剂,抗氧化剂,螯合剂,和着色剂。第一造粒混

合物可以与延长释放聚合物和如上列举的一种或多种赋形剂共混,从而形成剂型的至少一个延长释放部分。在某些实施方案中,延长释放聚合物可以为聚氧乙烯。

[0421] 在另一实施方案中,所述方法还包括将第二混合物包含阿片样物质例如氢可酮,API 例如对乙酰氨基酚,和粘合剂湿法造粒,从而形成第二造粒混合物。湿法造粒工艺可以为流化床造粒工艺。在一些实施方案中,第二混合物还可以包含至少一种另外的赋形剂,其选自填充剂,润滑剂,崩解剂,抗氧化剂,螯合剂,和着色剂。第二造粒混合物可以与如上列举的一种或多种赋形剂共混,从而形成剂型的立即释放部分。

[0422] 在另外的实施方案中,所述方法还可以包括将至少一个延长释放部分和至少一个立即释放部分压制成片剂。片剂可以为双层片剂。片剂可以用片剂包衣层包衣。

[0423] 在另一实施方案中,所述方法可以包括将包含阿片样物质(例如,氢可酮)和至少一种赋形剂的混合物经由高剪切湿法造粒工艺造粒,从而形成阿片样物质(例如,氢可酮)颗粒。阿片样物质颗粒可以在适合温度干燥。阿片样物质颗粒包含氢可酮可以经由流化床造粒工艺与 API(例如,对乙酰氨基酚),粘合剂,和任选的赋形剂造粒,从而形成造粒混合物。造粒混合物可以与延长释放聚合物和至少一种赋形剂共混,从而形成固体剂型的延长释放部分。

[0424] 在另一实施方案中,所述方法还可以包括将包含氢可酮的阿片样物质颗粒经由流化床造粒工艺与 API,粘合剂,和任选的赋形剂造粒,从而形成另一造粒混合物。该造粒混合物可以与一种或多种赋形剂共混,从而形成固体剂型的立即释放部分。

[0425] 在另外的实施方案中,所述方法还可以包括将包含阿片样物质颗粒的至少一个延长释放部分和包含阿片样物质颗粒的至少一个立即释放部分压制成片剂。在一个实施方案中,所述方法包括将包含阿片样物质颗粒的一个延长释放部分和包含阿片样物质颗粒的一个立即释放部分压制成双层片剂。片剂可以为用包衣片剂包衣。

[0426] 在另一实施方案中,任一混合物湿法造粒可以制备体积密度范围为约 0.30 至 0.40 克/毫升(g/mL)的颗粒。在其他方面,湿法造粒可以制备振实密度范围为约 0.35g/mL 至约 0.45g/mL 的颗粒。在其他实施方案中,湿法造粒可以制备颗粒,其中至少约 50%的颗粒的尺寸大于 125 微米。在又一实施方案中,湿法造粒可以制备其中约 20%至约 65%的颗粒的尺寸大于约 125 微米至小于约 250 微米的颗粒。

[0427] 片剂的特征通常在于崩解和溶出释放曲线以及片剂硬度,脆度,和含量均一度。

[0428] 对于片剂的活体外溶出曲线可以使用美国药典类型 II 装置,在浆速为约 100rpm 或 150rpm,在 0.1N HCl 中,在 37°C 确定。5mL 的在每个时间点的样品可以在不进行介质替代例如在 0.08,0.25,0.5,1,2,4,6,8 和 12 小时取得。在一些实施方案中,溶出曲线可以在变化的 pH 值确定,例如在 pH 为约 3.0,3.5,4.0,4.5,5.0,5.5,6.0 或 6.5。所使用的流体可以为例如,HCl,磷酸盐缓冲剂,或模拟胃液。对于片剂的所得累积溶出曲线基于添加至药物组合物的理论百分比活性。

[0429] 片剂优选在其溶出前进行崩解。崩解测定仪测量片剂在溶液中分解所耗用的时间。测定仪使片剂悬浮在溶液浴中用于目视监测崩解速率。可以测量所有片剂的崩解时间和崩解一致性(consistency)两者。崩解曲线可以在美国药典的崩解测定仪中在 pH 5.8 磷酸盐缓冲剂或 0.1N pH 为 1.2 的 HCl 中确定。所使用的流体可以为例如,HCl,磷酸盐缓冲剂,或模拟胃液。每个时间点 1-5mL 的样品可以例如在不进行介质替代在 0.5,1,2,3,

4, 5, 6, 7 和 8 小时取得。所得累积崩解曲线基于添加至药物组合物的理论百分比活性。

[0430] 片剂压制成型后, 需要片剂的强度为至少 9-25 千克力 (kp), 或至少约 12-20 (kp)。硬度测定仪通常用于确定片剂完全破碎 (抗碎强度) 成相同的两半所需要的载荷。破碎力可以使用 Venkel 片剂硬度测定仪, 使用标准美国药典方案测量。

[0431] 脆度为公知的片剂表面耐磨性的量度, 其测量片剂进行标准化搅拌程序后的重量损失百分比。脆度性质在所述剂型的任何运输期间是特别重要的, 因为最终剂型的任何破裂均可能导致受试者接受小于处方量的药物。脆度可以使用 Roche 脆碎度鼓根据标准美国药典指南确定, 所述指南规定样品数量, 鼓的总转数, 和所使用的鼓的 rpm。脆碎度值为 0.8 至 1.0% 通常认为构成可接受性的上限。

[0432] 如果这些剂型满足 of an 合格值为 15 或更小的药品要求, 则通常测试所制备的片剂以确定含量均一度。每片可以放入 60% 甲醇 / 40% 异丙醇的溶液中并且在室温搅拌直至片剂崩解。包含溶解的片剂的溶液可以进一步在 90% 水 / 10% 异丙醇 / 0.1% 七氟丁酸中稀释, 并且通常通过 HPLC 分析。

[0433] IV. 用于降低对乙酰氨基酚诱发肝损伤的风险的方法

[0434] 本申请还提供用于降低受试者体内对乙酰氨基酚诱发肝损伤的风险的方法, 所述受试者用剂量方案治疗疼痛, 所述剂量方案包括给药至受试者至少两个连续剂量的包含氢可酮和对乙酰氨基酚的药物组合物。所述方法包括给药第一次剂量的药物组合物至受试者, 所述药物组合物包含至少一个延长释放部分 (包含对乙酰氨基酚、氢可酮或其组合和延长释放组分), 其中在给药组合物后的约 0.75 小时至约 10 小时组合物保持氢可酮的治疗性血浆浓度为至少 5ng/mL, 和其中组合物给药后经过约 8 小时至少约 90% 的对乙酰氨基酚从组合物释放, 使得组合物给药后经过约 10 小时, 对乙酰氨基酚的血浆浓度小于对乙酰氨基酚的最大血浆浓度的约 30%。所述方法还包括在第一次剂量给药后的约 12 小时给药第二次剂量的药物组合物至受试者。

[0435] 避免毒性中间产物形成是一种解决产品安全性的重要策略。实际上, 将对乙酰氨基酚从胃和小肠吸收, 通过结合在肝脏内初步代谢为无毒性, 将水溶性化合物在尿中排出。当最大日剂量 (“MDD”) 超出延长的期间时, 结合代谢变得饱和, 将过量的对乙酰氨基酚通过 CYP 酶 (CYP2E1, 1A2, 2A6, 3A4) 氧化代谢为反应性代谢物, 即 N-乙酰基对苯醌亚胺 (NAPQI)。NAPQI 具有极短的半衰期, 其迅速与可用的用作巯基供体的谷胱甘肽结合。减少的 NAPQI 然后经肾脏排泄。肝脏在体内周转谷胱甘肽方面起到核心作用。假定在形成毒性加合物后经由肝脏坏死出现由于 NAPQI 形成引起的毒性, 在肝脏内使谷胱甘肽消耗最小化和提高谷胱甘肽再生成为重要问题。

[0436] 由肝周转产生的人红细胞数据表明对氧化还原的时间延迟应答和自由基经由谷胱甘肽消耗和再生损伤。也可以评述使用肝模型的动物数据中谷胱甘肽形成和消耗的肝动力学。在瑞士小鼠中, 在由 Brzeznicka 和 Piotrowski 完成的工作中对于对乙酰氨基酚的剂量范围 (100mg/kg 至 600mg/kg) 详细研究谷胱甘肽消耗的动力学 (1989)。在本发明的一个实施方案下, 对于急性疼痛患者的预期剂量为 1.3g/日的对乙酰氨基酚。假定受试者的重量为 70kg, 这在人受试者为 1.229×10^{-4} mol/kg/日。在瑞士小鼠中, 400mg/kg 和 600mg/kg 分别为 2.65×10^{-3} mol/kg/天和 3.97×10^{-3} mol/kg/日, 导致与人水平相比为 22 倍和 32 倍的安全性暴露率。生物等效性水平为 95%。Brzeznicka 和 Piotrowski 报道, 小鼠内的

循环肝谷胱甘肽变化在对乙酰氨基酚给药后的 15 分钟内开始,和作为严格剂量依赖性的模式之后耗尽,所有剂量组注射后 2 小时到达最低的 GSH 水平,在 8 至 12 小时之间反弹至初始水平。一并考虑,这些结果支持如下假设:受试者暴露至对乙酰氨基酚治疗窗的较低端可以提供根据患者能力的益处,从而再生谷胱甘肽的生理保护水平。因此,本文中公开的药物制剂(设计为在对乙酰氨基酚暴露的每十二小时暴露窗内允许两小时间歇),允许在对乙酰氨基酚浓度处于其最低值或不存在期间受试者谷胱甘肽水平的恢复性肝再生,同时仍保持联合镇痛潜在效果的明显益处。

[0437] 如上所述,对乙酰氨基酚经由结合反应例如葡萄糖醛酸化和硫酸化在肝脏内初步代谢为无毒的水溶性化合物,所述化合物迅速从体内排除。小部分对乙酰氨基酚通过细胞色素 P450 系统代谢为反应性代谢物,即 NAPQI。通常,该毒性代谢物通过结合至谷胱甘肽迅速解毒从而形成无毒的代谢物,所述无毒的代谢物经肾脏排泄。但是,如果结合途径变得饱和以及更多的对乙酰氨基酚经由细胞色素 P450 途径代谢,则可用的谷胱甘肽池可以变得耗尽。在不足的谷胱甘肽粘附至 NAPQI 并且使 NAPQI 灭活的情况下,该毒性代谢物能够与细胞蛋白的巯基反应,引发一连串的细胞损伤,其可以导致肝脏坏死,并且最终肝衰竭。

[0438] 本文公开的所述方法通过提供给药间隔后期阶段的时期解决谷胱甘肽贮藏耗尽的问题,在所述时期释放的对乙酰氨基酚低,因为大多数的对乙酰氨基酚已经从组合物释放。释放的对乙酰氨基酚低的时期称作对乙酰氨基酚间歇期间(“间歇”期间)。由于该对乙酰氨基酚间歇期间,对乙酰氨基酚的血浆水平降至足够低水平,使得肝脏上的代谢负荷降低,从而允许耗尽的谷胱甘肽贮藏经由连续的谷胱甘肽制造途径得到补充,所述制造途径包含谷胱甘肽合成酶途径。因为谷胱甘肽的水平能够在下一剂前恢复,对乙酰氨基酚诱发肝损伤的风险显著降低。

[0439] 另外,由本文中公开的组合物提供的对乙酰氨基酚间歇期间可以为进行对乙酰氨基酚治疗的任何受试者提供增加的和有益的预防措施,从而避免谷胱甘肽贮藏的无意减少和任何潜在的对乙酰氨基酚诱发肝损伤。特别地,在慢性给药包含对乙酰氨基酚的镇痛药组合物期间,由本文中公开的组合物提供的对乙酰氨基酚间歇期间可以是特别有用的。因为酒精(即,乙醇)的经常和有规律使用者(同时给予来自另一来源(例如,非处方药)的对乙酰氨基酚)、不良饮食和/或肝功能损害,受试者发展对乙酰氨基酚所诱发肝损伤的风险可能增加。

[0440] 通常,配制本文公开的组合物,使得在第一个数小时的给药间隔期间对乙酰氨基酚的释放速率高,在最后一个数小时的给药间隔期间对乙酰氨基酚的释放速率低。更具体地,将组合物配制为在约 30 分钟内释放约 40%至约 65%的对乙酰氨基酚,在约 2 小时内释放约 55%至约 80%的对乙酰氨基酚,在约 4 小时内释放约 65%至约 92%的对乙酰氨基酚,和在约 8 小时内释放约 67%至约 95%的对乙酰氨基酚,其中给药间隔为约 12 小时。在另一个方案中,将组合物配制为在约 30 分钟内释放约 45%至约 60%的对乙酰氨基酚,在约 2 小时内释放约 57%至约 75%的对乙酰氨基酚,在约 4 小时内释放约 67%至约 90%的对乙酰氨基酚,和在约 8 小时内释放约 70%至约 95%的对乙酰氨基酚,其中给药间隔为约 12 小时。在又一实施方案中,在 12 小时给药间隔的最终 4 小时期间,仅仅约 5%的对乙酰氨基酚保持从组合物释放。

[0441] 受试者可以为哺乳动物,在某些实施方案中,受试者可以为人类。在多个实施方案

中,至少两个连续剂量的镇痛药组合物可以在 8 小时间隔,10 小时间隔,12 小时间隔,18 小时间隔,或 24 小时间隔给药至受试者。

[0442] 本文中公开的降低对乙酰氨基酚诱发肝损伤风险的所述方法,还可以包括在有规律的给药间隔,例如在 12 小时间隔给药另外剂量的药物组合物。因此,在每个给药间隔的后半部分期间,对乙酰氨基酚间歇期间允许耗尽的谷胱甘肽贮藏得到补充,从而降低用包含对乙酰氨基酚的组合物治疗疼痛受试者体内对乙酰氨基酚诱发肝损伤的风险。

[0443] V. 用于治疗疼痛的方法

[0444] 还提供用药物组合物治疗需要该治疗的受试者体内疼痛的方法,所述药物组合物包含阿片样物质例如氢可酮,和另外的 API 例如对乙酰氨基酚,其中所述方法包括给药有效量的本文中公开的药物组合物中的任一种。例如,所述方法包括口服给药至受试者有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一个延长释放部分(包含氢可酮、对乙酰氨基酚及其组合和延长释放组分),其中给药组合物后的约 0.75 小时至约 10 小时组合物保持氢可酮的治疗性血浆浓度为至少约 5ng/mL,和其中组合物给药后经过约 8 小时至少约 90% 的对乙酰氨基酚从组合物释放,使得组合物给药后经过约 10 小时,对乙酰氨基酚的血浆浓度小于对乙酰氨基酚的最大血浆浓度的约 30%。

[0445] 在一些实施方案中,受试者可以患有或诊断有慢性疼痛。在又一实施方案中,受试者可以患有或诊断有急性疼痛。在再一实施方案中,受试者可以患有或诊断有中等至严重的急性疼痛。在又一实施方案中,受试者可以患有或诊断有慢性和急性疼痛两者。受试者可以为哺乳动物,和在某些实施方案中,受试者可以为人。

[0446] 在另外的实施方案中,所述方法包括口服给药至受试者有效量的胃滞留药物组合物,其中受试者在禁食条件。此外,给药药物组合物时,组合物中阿片样物质产生血浆曲线的特征在于,当受试者在禁食条件与进食条件相比时,至少一个药代动力学参数之间相差小于约 30%。

[0447] 在进食和禁食条件下相差少于约 30% 的药物组合物活性物质的药代动力学参数可以是但不限于, C_{max} , C_1 小时, C_2 小时, AUC, 部分 AUC, T_{max} , 和 T_{lag} 。在多个实施方案中,在进食和禁食条件下药代动力学参数的变化可以小于约 25%, 20%, 15%, 10% 或 5%。

[0448] 在其中药物组合物包含氢可酮和对乙酰氨基酚的实施方案中,在进食和禁食条件下,氢可酮的 C_{max} 或 AUC 和对乙酰氨基酚的 C_{max} 或 AUC 的变化可以各自单独小于约 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 或 1%。

[0449] 在一些实施方案中,有效量的药物组合物可以给药至在进食条件的受试者。通常,进食条件定义为在药物组合物给药之前的约 30 分钟内已经消耗食物。食物可以为高脂肪餐食,低脂肪餐食,高热量餐食,或低热量餐食。在其他实施方案中,有效量的药物组合物可以给药至在禁食条件的受试者。通常,禁食条件定义为药物组合物给药之前的至少 10 小时不摄取食物。在一些实施方案中,药物组合物可以给药至在第一次剂量之前的至少 10 小时已经禁食和随后剂量给药之前的至少一个小时禁食的受试者。在其他实施方案中,药物组合物可以给药至在每剂给药之前已经禁食至少 1 小时,2 小时,3 小时,4 小时,5 小时,6 小时,7 小时,8 小时,9 小时,或 10 小时的受试者。

[0450] 有效量的药物组合物可以包含约 5mg 至约 300mg 的阿片样物质和约 100mg 至约

1300mg 的其他 API。在其中阿片样物质为氢可酮和 API 为对乙酰氨基酚的实施方案中, 药物组合物可以包含约 7.5mg 至约 30mg 的氢可酮和约 250mg 至约 1300mg 的对乙酰氨基酚。

[0451] 在一个实施方案中, 有效量的药物组合物可以为 15mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚。例如, 可以给药包含 15mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的一个固体剂型。或者, 可以给药各自包含 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的两个固体剂型。在另一实施方案中, 有效量的药物组合物可以为 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚, 其中可以给药包含 7.5mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的一个固体剂型。在又一实施方案中, 有效量的药物组合物可以为 20mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚。例如, 可以给药包含 20mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的一个固体剂型。或者, 可以给药各自包含 10mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的两个固体剂型。在另一实施方案中, 有效量的药物组合物可以为 10mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚, 其中可以给药包含 10mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的一个固体剂型。在再一实施方案中, 有效量的药物组合物可以为 30mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚。例如, 可以给药包含 30mg 的氢可酮和 650mg 的对乙酰氨基酚的一个固体剂型。或者, 可以给药各自包含 15mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的两个固体剂型。在另一实施方案中, 有效量的药物组合物可以为 15mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚, 其中可以给药包含 15mg 的氢可酮和 325mg 的对乙酰氨基酚的一个固体剂型。

[0452] 有效量的药物组合物的给药间隔可以变化且可能变化。例如, 有效量的药物组合物可以每日给药一次, 每日两次, 或每日三次。在另一实施方案中, 有效量的药物组合物可以每日给药两次。

[0453] 通常, 在给药第一次剂量的药物组合物后的约 5 分钟, 10 分钟, 15 分钟, 20 分钟, 25 分钟, 30 分钟, 35 分钟, 40 分钟, 45 分钟, 50 分钟, 55 分钟, 或 60 分钟内, 保持阿片样物质 (例如, 氢可酮) 和另外的 API (例如, 对乙酰氨基酚) 的治疗性血浆浓度。因此, 取决于疼痛的严重程度, 在给药组合物后的约 5 分钟, 10 分钟, 15 分钟, 20 分钟, 25 分钟, 30 分钟, 35 分钟, 40 分钟, 45 分钟, 50 分钟, 55 分钟, 或 60 分钟内, 可以保持镇痛的起效。镇痛的起效可以通过双秒表计时法 (double stopwatch method) 或其他疼痛评估例如测量疼痛的持续时间和疼痛强度测量。通常, 镇痛或疼痛缓解将在给药间隔的整个持续时间保持。例如, 在一个实施方案中, 镇痛或疼痛缓解将保持 12 小时。因此, 给药下一剂的药物组合物时, 可以保持镇痛或疼痛缓解。因此, 只要在有规律的给药间隔给药治疗量的药物组合物, 将保持镇痛或疼痛缓解。此外, 可以管理疼痛缓解, 使得不发生突发性疼痛。

[0454] 在一些实施方案中, 有效量的药物组合物可以给药至受试者在进食条件。通常, 进食条件定义为在药物组合物给药之前约 30 分钟内已经消耗食物。食物可以为高脂肪餐食, 低脂肪餐食, 高热量餐食, 或低热量餐食。在其他实施方案中, 有效量的药物组合物可以在禁食条件给药至受试者。通常, 禁食条件定义为药物组合物给药之前不摄取食物至少 10 小时。在一些实施方案中, 药物组合物可以给药至在第一次剂量之前的至少 10 小时已经禁食和随后剂量给药之前的至少一个小时禁食的受试者。在其他实施方案中, 药物组合物可以给药至在每剂给药之前的至少 1 小时, 2 小时, 3 小时, 4 小时, 5 小时, 6 小时, 7 小时, 8 小时, 9 小时, 或 10 小时已经禁食的受试者。

[0455] 本发明的所述方法用于治疗目前用包含对乙酰氨基酚和氢可酮的常规立即释放

组合物治疗的许多疼痛状况。这些和另外的疼痛状况包括,例如而不仅限于,头痛,与偏头痛相关的疼痛,选自糖尿病神经病变、HIV 的感觉神经病变的神经性疼痛,带状疱疹后神经痛,开胸术后疼痛,三叉神经痛,神经根病,与化疗相关的神经性疼痛,反射性交感神经萎缩症,背痛,周围神经病,绞扼性神经病,幻肢痛,和复合性部位疼痛综合征,牙科疼痛,与外科手术和或其他医疗干预相关的疼痛,骨癌性疼痛,与银屑病关节炎相关的关节痛,骨关节炎疼痛,类风湿性关节炎的疼痛,幼年慢性关节炎相关疼痛,幼年特发性关节炎相关的疼痛,脊柱关节病(例如强直性脊柱炎(Mb Bechterew)和反应性关节炎(赖特综合征)相关的疼痛),与银屑病关节炎相关的疼痛,痛风关节痛,与假性痛风(焦磷酸关节炎)相关的疼痛,与系统性红斑狼疮(SLE)相关的疼痛,与系统性硬化病(硬皮病)相关的疼痛,与白塞病(Behcet's disease)相关的疼痛,与复发性多软骨炎相关的疼痛,与成人斯蒂尔氏病相关的疼痛,与暂时性局部骨质疏松相关的疼痛,与夏科氏关节病(neuropathic arthropathy)相关的疼痛,与肉状瘤病相关的疼痛,关节炎疼痛,风湿性疼痛,关节疼痛,骨关节炎关节疼痛,类风湿关节炎关节疼痛,幼年慢性关节炎相关的关节疼痛,幼年特发性关节炎相关的关节疼痛,脊柱关节病(例如强直性脊柱炎(Mb Bechterew)和反应性关节炎(赖特综合征)相关的关节疼痛),痛风关节疼痛,与假性痛风(焦磷酸关节炎)相关的关节疼痛,与系统性红斑狼疮(SLE)相关的关节疼痛,与系统性硬化病(硬皮病)相关的关节疼痛,与白塞病相关的关节疼痛,与复发性多软骨炎相关的关节疼痛,与成人斯蒂尔氏病相关的关节疼痛,与暂时性局部骨质疏松相关的关节疼痛,与夏科氏关节病相关的关节疼痛,与肉状瘤病相关的关节疼痛,关节炎关节疼痛,风湿性关节疼痛,急性疼痛,急性关节疼痛,慢性疼痛,慢性关节疼痛,炎性疼痛,炎性关节疼痛,机械性疼痛,机械性关节疼痛,与纤维肌痛综合征(FMS)相关的疼痛,与风湿性多肌痛相关的疼痛,单关节的关节疼痛,多关节的关节疼痛,伤害感受性疼痛,心理性的疼痛,病因不明的疼痛,由 IL-6, IL-6 可溶性受体,或 IL-6 受体介导的疼痛,与临床诊断骨性关节炎患者的外科手术相关的疼痛,疼痛如静态异常性疼痛,疼痛如动态异常性疼痛,和 / 或与克罗恩病相关的疼痛。

[0456] 要理解的是,可以为任何本文公开的数据形成,或由任何本文公开的数据导出的任何范围,比率和比率范围代表本申请的其他实施方案,即使对它们明确阐述也作为本申请的一部分包括于其中。这包括可以形成包括或不包括有限的上边界和 / 或下边界的范围。因此,在与特定范围,比率或比率范围最密切相关的领域中的普通技术人员将理解,该数值可从本文中给出的数据明确地推导出。

[0457] VI. 对于本发明的说明性益处

[0458] 下述为本发明某些优点的非穷尽性描述。例如,本发明的一个目的是开发阿片样物质 / API 制剂,例如氢可酮 / 对乙酰氨基酚制剂,其尤其具有以下特征:

[0459] • 迅速起效的镇痛(例如,在大约 30 分钟内);

[0460] • 镇痛延长的持续时间为 12 小时;

[0461] • 在急性疼痛治疗中的用途;

[0462] • 给药所述剂型而不考虑进食;

[0463] 对乙酰氨基酚吸收主要在患者的上胃肠道(小肠例如十二指肠,空肠的上部)内,其中最佳吸收对乙酰氨基酚;

[0464] • 所述剂型长期滞留在胃内;

- [0465] • 得到最佳量和释放的所述剂型中的氢可酮从而防止抑制胃排空；
- [0466] • 使氢可酮对于胃排空的作用最小化，其可以通过得到所需要的每个物剂的剂量分割，钝化对乙酰氨基酚的吸收；
- [0467] • 达到剂量循环的后半部分内对乙酰氨基酚浓度，其相当于来自立即释放片剂（多剂量设置）的对乙酰氨基酚的给药前浓度，允许患者的谷胱甘肽合成酶循环补充其谷胱甘肽水平，从而避免在随后或伴随剂量的对乙酰氨基酚时形成毒性中间产物；和
- [0468] • 配制对乙酰氨基酚 / 氢可酮产品，其实现急性和延长的镇痛持续时间以及低量的对乙酰氨基酚和氢可酮。
- [0469] 虽然这些特征提供用于开发工作的一般路线图，但这些特征中的数个看来是不相容的。例如，给药所述剂型患者而不考虑进食是十分重要的特征，因为患有急性疼痛的患者经常不能进食和保持食物。再有，为了实现所述剂型长期滞留在胃内，本领域技术人员会在进食时给药所述剂型，因为食物存在于胃内减少胃的移行性复合运动或“持家波”。
- [0470] 然而，本发明人出人意外地发现，他们能够配制具有上述所有所需特征和较低量氢可酮的延长释放氢可酮 / 对乙酰氨基酚制剂。事实上，他们开发改善的延长释放氢可酮 / 对乙酰氨基酚制剂，其具有以下预料不到的特征：(1) 可以给药所述制剂而不考虑进食；(2) 所述制剂实现所需要的药代动力学参数，例如，迅速起效的镇痛，延长的持续时间的疼痛缓解，和低血浆浓度的在剂量循环后半部分内的对乙酰氨基酚；和 (3) 所述制剂提供充分的不间断的急性疼痛缓解 12 小时。
- [0471] 因此，本文公开的所述制剂获取数种预料不到的结果，其不能由现有技术所教导或由现有技术的教导所公开。
- [0472] 经详细描述本发明，将显然的是，在不脱离所附权利要求中限定的本发明范围的情况下可以进行修改和变化。
- [0473] [有意在本页余下部分保留空白]

实施例

[0474] 包括以下实施例以表明本发明的某些实施方案。但是，在不脱离本发明的精神和范围的情况下，根据本文公开的内容，本领域技术人员应该理解可以在公开的具体实施方案中进行修改，而且还获得类似或相似的结果，因此所述的所有内容要解释为说明性，不具有限制的意思。

[0475] 实施例 1 :涉及氢可酮和对乙酰氨基酚的药代动力学研究

[0476] 进行四路交叉的药代动力学研究。在第一试验（治疗 A）中，三十五个受试者在禁食条件给药单次、两片给药的氢可酮 / 对乙酰氨基酚，每片包含 7.5mg 氢可酮，325mg 对乙酰氨基酚，与立即释放制剂相比具有缓释性质。（参见从表 No. 1 选择的实施例）。在第二试验（治疗 B）中，三十五个受试者在禁食条件给药单次、两片给药的氢可酮 / 对乙酰氨基酚，每片包含 7.5mg 氢可酮，325mg 对乙酰氨基酚，与立即释放制剂相比具有中等释放性质。（参见从表 No. 1 选择的实施例）。在第三试验（治疗 C）中，三十五个受试者在进食条件给药单次，两片中等释放剂量的氢可酮 / 对乙酰氨基酚，每片包含 7.5mg 氢可酮，325mg 对乙酰氨基酚，与立即释放制剂相比具有中等释放性质。（参见从表 1 和 2 选择的实施例）。在第四试验（治疗 D）中，三十五个受试者给药单次、两片给药的立即释放片剂，其包含 7.5mg 氢

可酮和 325mg 对乙酰氨基酚。

[0477] 在这些试验的每一个中对于氢可酮和对乙酰氨基酚从时间 0 至 36 小时的药代动力学曲线分别示于图 1 和 2 中。在这些试验的每一个中对于氢可酮和对乙酰氨基酚从时间 0 至 12 小时的药代动力学曲线分别示于图 3 和 4 中。氢可酮和对乙酰氨基酚的药代动力学参数汇分别总于表 1 和 2 中。在这些试验的每一个中对于氢可酮和对乙酰氨基酚从时间 0 至 144 小时的模拟药代动力学曲线分别示于图 5 和 6 中。

[0478] 表 1

[0479] 对于氢可酮的药代动力学参数

[0480]

参数	治疗 A, 平均值(SD) (N=35)	治疗 B, 平均值(SD) (N=35)	治疗 C, 平均值(SD) (N=35)	治疗 D, 平均值(SD) (N=35)
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	254.12(71.48)	243.88(67.86)	265.08(73.62)	261.60(72.55)
AUC _{0-inf}	264.47(72.66)	251.04(69.72)	268.73(75.25)	264.79(73.55)

[0481]

(ng•h/mL)				
C _{max} (ng/mL)	18.62(5.38)	18.93(5.58)	19.73(4.06)	22.84(6.51)
T _{max} (h) _a	4.05(2.00-7.00)	4.00(1.00-7.00)	5.92(2.00-12.08)	8.00(0.67-10.02)
t _{lag} (h) _a	0.17(0.00-0.37)	0.17(0.00-0.48)	0.17(0.00-0.67)	0.17(0.00-0.33)
t _{1/2} (h)	7.14(2.55)	6.70(1.56)	4.91(0.59)	4.87(0.57)
K _{el} (h ⁻¹)	0.1087(0.0351)	0.1087(0.0238)	0.1431(0.0174)	0.1442(0.0171)

[0482] 中值 (最小值 - 最大值)。

[0483] 表 2

[0484] 对于对乙酰氨基酚的药代动力学参数

[0485]

参数	治疗 A, 平均值(SD) (N=35)	治疗 B, 平均值(SD) (N=35)	治疗 C, 平均值(SD) (N=35)	治疗 D 平均值(SD) (N=35)
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	30578(9205)	28939(8364)	29900(8544)	30771(9518)
AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	33417(9306)	31073(8688)	31512(8943)	31833(9831)
C _{max} (ng/mL)	5030(1678)	4950(1586)	3343(847)	4755(1673)
T _{max} (h) _a	0.67 (0.33-2.00)	0.67 (0.22-1.03)	2.00 (0.33-5.92)	0.67 (0.33-7.00)
t _{lag} (h) _a	0.00 (0.00-0.33)	0.00 (0.00-0.17)	0.17 (0.00-0.50)	0.00 (0.00-0.33)
t _{1/2} (h)	8.05(3.33)	6.57(2.11)	5.10(2.24)	4.36(1.32)
K _{el} (h ⁻¹)	0.1030(0.0478)	0.1196(0.0504)	0.1529(0.0498)	0.1718(0.0509)

[0486] 中值 (最小值 - 最大值)。

[0487] 这些结果表明, 受试者显示氢可酮浓度的初始迅速上升以提供早期起效的作用,

其中所述浓度在十二小时期间内缓慢下降。与包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂相比,中值 T_{lag} 不受所述制剂影响。受试者也显示对乙酰氨基酚浓度的初始迅速上升以提供所需早期起效的作用,其中所述浓度在约十二小时到达低于包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的水平。因此,在治疗 A-C 中给药的药物组合物显示在其药代动力学曲线中所需的 APAP “间歇”特征。

[0488] 虽然 T_{max} 延迟两小时,但在进食时给药药物制剂对氢可酮的 C_{max} 和 AUC 没有影响。 T_{lag} 不受影响。当在进食给药时 APAP 的 C_{max} 减少约 31%,但 AUC 没有变化。APAP 的 T_{max} 延迟一个多小时。从所述制剂的任一个未观察到剂量倾卸。

[0489] 与立即释放制剂相比具有缓慢和中等释放性质的两者药物制剂的药代动力学曲线均满足对于氢可酮和对乙酰氨基酚两者的所需药代动力学参数。观察到的 C_{max} 和 AUC 值适合于包含立即释放和延长释放部分的氢可酮 / 对乙酰氨基酚制剂。

[0490] 实施例 2:在进食和禁食条件下给药氢可酮 / 对乙酰氨基酚的延长释放制剂的临床药代动力学分析

[0491] 进行开放标签,随机,三期交叉研究以评价两片多层延长释放制剂 (7.5mg 重酒石酸氢可酮 (HB)/325mg 对乙酰氨基酚 (APAP)) 的药代动力学 (PK),生物利用度和安全性,对正常,健康受试者进食 (高脂肪或和低脂肪进餐) 和禁食条件下 (即,10 小时禁食) 进行单剂量给药。

[0492] 设计对正常,健康受试者的该单一中心,开放标签,随机,3 期,6- 序列交叉研究,以评价高脂肪和低脂肪进餐对于 7.5mg HB/325mg APAP 多层 ER 片剂制剂的 PK,生物利用度,和安全性的影响 (参见从表 1 选择的实施例)。所述制剂作为 2 片 (15mg HB/650mg APAP 总剂量) 在两种进食类型 (高脂肪和低脂肪) 的进食和禁食条件下进行口服给药。四十八个受试者登记,40 个受试者完成研究。只有完成所有 3 个研究期间的受试者被包括在 PK 评价中。

[0493] 10 小时过夜禁食后,随机进行治疗 A 的受试者食用全标准化的 FDA 高脂肪早餐 (大约 1,000±100 卡,大约 50% 来自脂肪);接受治疗 B 的那些受试者食用全低脂肪早餐 (大约 800±80 卡,大约 25% 至 30% 来自脂肪)。早餐在 0 小时研究药物给药之前的 30 分钟内食用。在规定时间内不能食用全早餐的受试者放弃进行研究。随机进行治疗 C 的受试者在禁食条件下在过夜禁食至少 10 小时后进行给药研究药物。给药后的第一个 4 小时不允许进食。血液样品在给药前 (多至给药之前 60 分钟),和在给药后的 15min,30min,45min 和 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,16,18,20,24,36 和 48 小时采集,所得血浆样品的氢可酮 (HC) 和 APAP 使用高效液相色谱 - 串联质谱法在线性范围对于 HC 为 0.100 至 50ng/mL 和对于 APAP 为 100 至 15,000ng/mL 进行分析。对于氢可酮和对乙酰氨基酚使用标准非房室方法计算以下 PK 参数:

- [0494] • 血浆浓度曲线至最后可定量浓度下的面积 $AUC_{(0-t)}$
- [0495] • 血浆浓度曲线至无限时间下的面积 $AUC_{(0-inf)}$
- [0496] • 最大的观察血浆浓度 (C_{max})
- [0497] • 观察到最大血浆浓度的时间 (t_{max})
- [0498] • lag 时间 (t_{lag})
- [0499] • 表观一级消除速率常数 (k_{el})

[0500] • 表观血浆末端排除半衰期 ($t_{1/2}$)

[0501] 表 3 和 4 显示对于 HC 在三种治疗条件下的 PK 参数,图 7 显示对于治疗的血浆 HC 浓度 - 时间曲线。HC 的平均血浆浓度曲线显示 HC 在进食 (高和低脂肪餐食) 和禁食条件两者下进行迅速吸收。当进餐后给药所述制剂时有轻微的滞后 (中值 0.25 小时)。在低脂肪和禁食两者条件下给药后观察到最大血浆浓度的时间的中值 (T_{max}) 为 4 小时。与禁食条件相比在高脂肪条件下对于 HC 的 T_{max} 的中值显著延迟 (6 小时对 4 小时 ; $P < 0.05$)。在低脂肪早餐后的平均最大血浆 HC 浓度 (C_{max}) 为 23.09ng/mL,高脂肪早餐后为 21.66ng/mL,和在禁食条件下为 20.33ng/mL。

[0502] 表 3

[0503] 氢可酮药代动力学评价 (7.5/325, 2 片)

[0504]

参数	治疗 A 进食(高脂肪) 平均值(SD) (N=31)	治疗 B 进食(低脂肪) 平均值(SD) (N=31)	治疗 C 禁食 平均值(SD) (N=31)
AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	301.50 (52.81)	299.72 (57.01)	280.10 (58.80)
AUC _{0-inf} (ng•hr/mL)	303.66 (53.13)	301.95 (57.83)	282.94 (59.86)
C_{max} (ng/mL)	21.66 (4.88)	23.09 (3.79)	20.33 (4.33)
T_{max} (hr) ^a	6 (2-11)	4 (2-7)	4 (2-7)
K_{el} (1/hr)	0.1273 (0.0207)	0.1218 (0.0202)	0.1110 (0.0194)
t_{lag} (hr) ^a	0 (0-1.07)	0.25 (0-0.75)	0 (0-0.50)
$t_{1/2}$ (hr)	5.58 (0.85)	5.85 (1.00)	6.43 (1.11)

[0505] a 中值 (最小值 - 最大值)。

[0506] C_{max} 的比较显示,与禁食条件 (治疗 C; 参见表 3) 相比,当所述制剂在高脂肪 (治疗 A) 和低脂肪 (治疗 B) 条件给出时的 HC 浓度高 6% 和 14%。对于治疗 A 的 C_{max} 生物等效于治疗 B (88% -99%) 和 C (101% -113%) 两者,由于几何比的 90% CI 落入 80% 至 125% 内 (参见表 4)。对于治疗 B 观察到的 C_{max} 也生物等效于治疗 C (108% -122%)。与禁食条件相比,当所述制剂在进食条件下 (高和低脂肪) 给药时 AUC 高出大约 7% (表 3)。对于治疗 A 和 B 两者 (高脂肪和低脂肪) 的 AUC 生物等效于治疗 C (禁食; 对于 AUC_{0-t} 为 104% -112% 和 103% -111%, 对于 AUC_{0-inf} 为 104% -112% 和 103% -111% (表 4)。当所述制剂在进食 (5.58 小时) 和禁食条件下 (6.43 小时) 给药时,对于 HC 的表观血浆末端排除半衰期 ($t_{1/2}$) 是相似的。

[0507] 表 4

[0508] 氢可酮的几何 LS 平均比 (%)

[0509] (90% CI)

[0510]

参数	治疗 A/C 进食(高脂肪)/禁食	治疗 B/C 进食(低脂肪)/禁食	治疗 A/B 进食(高脂肪)/ 进食(低脂肪)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL) ^a	108.40 (104.44-112.51)	107.45 (103.53-111.52)	100.89 (97.22-104.69)
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL) ^a	108.11 (104.14-112.24)	107.17 (103.23-111.26)	100.88 (97.19-104.72)
C_{max} (ng/mL) ^a	106.66 (100.54-113.15)	114.75 (108.16-121.73)	92.95 (87.64-98.59)

[0511] 对于 APAP 的 PK 参数显示于表 5 和 6 中, 血浆 APAP 浓度 - 时间曲线显示于图 8 中。APAP 在进食 (高和低脂肪餐食) 和禁食条件下给药后迅速吸收。当所述制剂在低脂肪早餐给药后时有轻微的滞后 (中值 lag 时间 [t_{lag}]0.25 小时)。当高度禁食早餐后或禁食后给药时, 在吸收 APAP 时没有滞后。对于 C_{max} 的时间在当进餐后给药时 (高和低脂肪; T_{max} 的中值 = 2 小时) 比当在禁食条件下给药时 (T_{max} 的中值 = 0.75 小时) 显著 (P<0.05) 长。对于 APAP 的 C_{max} 的平均值在高 (4.317ng/mL) 和低脂肪 (4,122ng/mL) 进餐后比当在禁食条件下给药时 (5307ng/mL) 低。治疗 A 和 B 后对于 C_{max} 的几何平均比低于对于治疗 C 的几何平均比为 20% 至 22% (表 6)。关于禁食条件在治疗 A (75% -88%) 和治疗 B (73% -83%) 后对于 C_{max} 的 90% CI 在 80% -125% 的生物等效性范围之外。当所述制剂在高脂肪, 低脂肪, 或禁食条件下给药时, 对于 APAP 的 AUC 几乎相同。(将对于治疗 A 的 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 的几何平均比 (90% CI 100% -105% 和 98% -103%) 和 B (90% CI 96% -101% 和 97% 至 103%) 与对于治疗 C 的那些比较显示, 治疗是生物等效的。所述制剂在高或低脂肪餐食后给药后对于 APAP 的 T_{1/2} (5 小时) 稍短于当在禁食条件下给药时 (7 小时)。

[0512] 表 5

[0513] APAP 药代动力学评价 (7.5/325, 2 片)

[0514]

参数	治疗 A 进食(高脂肪) 平均值(SD) (N=31)	治疗 B 进食(低脂肪) 平均值(SD) (N=31)	治疗 C 禁食 平均值(SD) (N=31)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	33210.39 (10402.75)	32415.11 (9586.52)	32149.34 (9431.97)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	34689.91 (10672.37)	34092.21 (9949.21)	34803.59 (9635.34)
C _{max} (ng/mL)	4317.00 (1185.08)	4122.25 (877.19)	5307.00 (1419.43)
T _{max} (小时) ^a	2 (0.25-6.05)	2 (0.75-7.00)	0.75 (0.25-5.00)
K _{el} (1/小时)	0.1444 (0.0470)	0.1317 (0.0356)	0.1072 (0.0402)
t _{lag} (小时) ^a	0 (0-0.63)	0.25 (0-0.50)	0.00 (0-0.25)
t _{1/2} (小时)	5.37 (2.02)	5.68 (1.68)	7.37 (2.77)

[0515] ^a 中值 (最小值 - 最大值)。

[0516] 表 6

[0517] APAP 几何 LS 平均比 (%)

[0518] (90% CI)

[0519]

参数	治疗 A/C 进食(高脂肪)/禁食	治疗 B/C 进食(低脂肪)/禁食	治疗 A/B 进食(高脂肪)/ 进食(低脂肪)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL) ^a	102.70 (100.05-105.42)	100.74 (98.15-103.41)	101.94 (99.32-104.63)
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL) ^a	100.32 (97.71-103.01)	98.66 (96.09-101.30)	101.69 (99.04-104.40)
C _{max} (ng/mL) ^a	80.49 (75.44-85.88)	78.10 (73.20-83.33)	103.06 (96.62-109.93)

[0520] 总得说来,当所述制剂随进食(高或低脂肪进餐后)给药时,对于 HC 的总暴露(AUC) 轻微增加(增加约 7%);但是,对于 HC 的 AUC 在所有治疗(高脂肪对禁食,低脂肪对禁食和高脂肪对低脂肪)之间是等效的。对于 HC 的暴露峰值(C_{max}) 在高脂肪和低脂肪条件下与禁食条件相比分别高出 6%和 14%。高脂肪进餐和低脂肪餐食后对于 HC 的 C_{max} 生物等效于禁食条件。对于 APAP 的 AUC 在所有治疗(高脂肪对禁食,低脂肪对禁食,和高脂肪对低脂肪)之间是等效的。对于 APAP 的暴露峰值(C_{max}) 在进食(高脂肪和低脂肪)条件与禁食条件相比减少约 20%。

[0521] 进行类似试验,以评价在相同的进食和禁食条件下在给药每片包含 7.5mg 氢可酮和 325mg APAP 的单剂量的三片多层延长释放制剂后的药代动力学和生物利用度。再有,在给药后迅速得到血浆氢可酮和 APAP 浓度,其中血浆氢可酮浓度持续 12- 小时的给药间隔。血浆 APAP 浓度在 10-12 小时后足够低以允许下一剂前的 APAP “间歇” 期间。对于总暴露

(AUC) 的置信区间表明,低脂肪进餐对高脂肪进餐的摄取不影响对于氢可酮或 APAP 的 AUC。对于摄取高脂肪进餐后给药氢可酮的暴露峰值 (C_{max}) 与在禁食条件下没有区别,但当低脂肪进餐后给药时稍微增加。暴露峰值 (C_{max}) 在进食条件比禁食条件低。

[0522] 这些研究结果支持安全和适当给药多层延长释放制剂而不考虑进食。

[0523] 实施例 3:延长释放制剂为 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚临床药代动力学分析 - 单剂和多剂

[0524] 进行开放标签,随机,3 期交叉研究,以评价正常,健康受试者在禁食条件给药包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的延长释放制剂的单剂和多剂药代动力学,生物利用度,和安全性。(参见表 1 中的实施例)。将在以每 12 小时给药 1 或 2 片给药本文中公开的 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚片剂后的药代动力学 (PK) 和生物利用度与包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚和每 6 小时给药 (Q6h) 的立即释放片剂进行比较。所述研究还评估本文中公开的 1 片和 2 片量设置的 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚片剂之间 PK 比例性。另外,所述研究评价本文公开的 1 片和 2 片量设置的 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚片剂与包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂相比的安全性。

[0525] 受试者随机分成三种治疗选择:

[0526] 治疗 A:在禁食条件下在第 1 日口服给药本文中公开的一片 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚片剂,然后以 Q12h 给予 1 片(在第 3 日开始,总计 9 剂)。

[0527] 治疗 B:在禁食条件下在第 1 日口服给药本文中公开的两片 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚片剂,然后以 Q12h 给予 2 片(在第 3 日开始,总计 9 剂)。

[0528] 治疗 C:在第 1 日在禁食条件下 Q6h 口服给药一片包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂,给药 2 剂,然后以 Q6h 给予 1 片(在第 3 日开始,总计 18 剂)。

[0529] 单剂量的氢可酮和对乙酰氨基酚的药代动力学 (PK) 参数分别显示于下表 7 和 8 中。氢可酮的血浆浓度和对乙酰氨基酚分别显示于图 9 和 10 中。药代动力学参数表明,本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂对于氢可酮和对乙酰氨基酚两者剂量成比例。对于氢可酮的药代动力学曲线显示,氢可酮浓度的初始迅速上升提供给受试者所需的早期起效的作用(本文公开的所述制剂的中值 t_{lag} 为 0.08 小时,对于立即释放片剂的中值 t_{lag} 为 0.04 小时)。受试者服用本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂的氢可酮浓度还在 12 小时期间缓慢下降。

[0530] 类似地,对于对乙酰氨基酚的药代动力学曲线显示,对乙酰氨基酚浓度的初始迅速上升提供所需早期起效的作用(对于本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂的中值 t_{lag} = 0 小时,其与包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂相同)。由本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂达到的对乙酰氨基酚浓度缓慢下降,到达在约 12 小时低于立即释放片剂的水平,显示来自对乙酰氨基酚的所需“间歇”。

[0531] 表 7

[0532] 对于氢可酮的单剂量 PK 参数(平均值 ± SD)

[0533]

PK 参数	一片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 A	两片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 B	商业可得立即释放产品 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 C
C_{max} (ng/mL)	8.98 (2.02)	17.53 (3.69)	24.48 (5.69)
AUC_t (ng.hr/mL)	122.43 (30.53)	248.48 (63.22)	254.39 (63.21)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	124.24 (30.63)	251.20 (63.57)	256.24 (63.71)
t_{lag} (小时)	0.12 (0.14)	0.08 (0.13)	0.04 (0.09)
T_{max} (小时)	8.00 (0.25-6.00)	3.00 (0.25-2.00)	3.00 (0.25-8.00)

[0534]

$T_{1/2}$ (小时)	6.26 (1.41)	6.41 (1.09)	5.37 (0.83)
-------------------	----------------	----------------	----------------

[0535] 表 8

[0536] 对于对乙酰氨基酚的单剂量 PK 参数 (平均值 \pm SD)

[0537]

PK 参数	一片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 A	两片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 B	商业可得立即释放产品 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 C
C_{max} (ng/mL)	2604.55 (925.57)	5432.05 (1793.44)	4912.05 (1647.69)
AUC_t (ng.hr/mL)	13248.82 (3889.65)	28593.91 (8400.40)	27928.74 (9086.86)
AUC_{inf} (ng.hr/mL)	15124.65 (4179.45)	31049.83 (8899.91)	28993.63 (9243.85)
t_{lag} (小时)	0.06 (0.11)	0.02 (0.07)	0.01 (0.04)
T_{max} (小时)	0.50 (0.25-6.00)	0.50 (0.25-2.00)	0.50 (0.25-8.00)
$T_{1/2}$ (小时)	7.73 (2.88)	8.32 (4.34)	4.29 (1.40)

[0538] * T_{max} 值 : 中值 (范围)

[0539] 如下表 9 中所示, 对于氢可酮的所有药代动力学参数的 90% 置信区间 (所述氢可酮作为本文中公开的单剂量的一片或两片包含 7.5mg 氢可酮 / 325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂给药) 包含在对于包含 7.5mg 氢可酮 / 325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的 80-125% 的生物等效性范围内。类似地, 如下表 10 中所示, 对于对乙酰氨基酚的所有药代动力学参数的 90% 置信区间 (所述对乙酰氨基酚作为本文中公开的单剂量的一片或两片包含 7.5mg 氢可酮 / 325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂给药) 包含在对于包含 7.5mg 氢可酮 / 325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的 80-125% 生物等效性范围内。但是, 与立即释放产品相比, 对于本文公开的制剂两者剂量配置的 C_{max} 值低。

[0540] 表 9

[0541] 对于氢可酮的单剂量生物等效性参数

[0542]

		立即释放片剂		
试验	PK 参数	LSM	90%CI	
			下限	上限
一片	C _{max}	73.53	70.46	76.74
	AUC _t	96.2	92.33	100.23
	AUC _{inf}	96.97	93.10	100.99
两片	C _{max}	71.86	68.85	74.99
	AUC _t	97.59	93.66	101.68
	AUC _{inf}	97.96	94.06	102.03
参考: 两片 7.5 mgHC/325 mg APAP				
一片	C _{max}	102.33	98.05	106.80
	AUC _t	98.58	94.61	102.71
	AUC _{inf}	98.98	95.04	103.09

[0543] 表 10

[0544] 对于对乙酰氨基酚的单剂量生物等效性参数

[0545]

		立即释放片剂		
试验	PK 参数	LSM	90%CI	
			下限	上限
一片	C _{max}	105.34	97.98	113.25
	AUC _t	95.16	91.89	98.55
	AUC _{inf}	104.99	101.17	108.95
两片	C _{max}	110.78	103.04	119.10
	AUC _t	102.62	99.10	106.28
	AUC _{inf}	107.42	103.52	111.48
参考: 两片 7.5 mgHC/325 mg APAP				
一片	C _{max}	95.09	88.45	102.24
	AUC _t	92.73	89.54	96.03
	AUC _{inf}	97.73	94.18	101.42

[0546] 多剂量的氢可酮和对乙酰氨基酚的药代动力学 (PK) 参数分别显示于下表 11 和 12 中。氢可酮的血浆浓度和对乙酰氨基酚分别显示于图 11 和 12 中。药代动力学参数表明, 本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂对于两者氢可酮和对乙酰氨基酚剂量成比例。观察到剂量归一化的 C_{maxss} , C_{minss} , $AUC_{0-12sshr}$, C_{avgss} 之间没有差异, 和在以 1 片或 2 片的剂量配置给药本文中公开包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂或包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂后的氢可酮和对乙酰氨基酚的波动。对于对乙酰氨基酚, 1 片, 2 片和立即释放片剂具有相同的 (0.5 小时) T_{maxss} 中值。对于氢可酮, 本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂 (作为 1 和 2 片给药) 的 T_{maxss} 中值为 2 小时, 而对于包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的 T_{maxss} 中值为 1 小时。未观察到对于作为 1 和 2 片给药的本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂以及包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的氢可酮的摆动差异。在对乙酰氨基酚的情况下, 所述摆动部分超出表明无差异的范围 (107.33-132.50)。

[0547] 表 11

[0548] 对于氢可酮的多剂量 PK 参数 (平均值 \pm SD)

[0549]

PK 参数	一片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 A	两片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 B	商业可得立即释放产品 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 C
$C_{max(ss)}$ (ng/mL)	15.57 (3.85)	30.54 (6.87)	33.80 (8.74)
$C_{min(ss)}$ (ng/mL)	6.49 (2.41)	13.38 (4.12)	14.13 (4.67)
$C_{avg(ss)}$ (ng/mL)	11.20 (3.16)	22.54 (5.36)	22.38 (5.82)
$AUC_{0-12(ss)}$ (ng.hr/mL)	134.36 (37.91)	270.52 (64.29)	268.57 (69.87)
$T_{max(SS)}$ (小时)	146.00 (144.50-150.00)	146.00 (144.50-150.00)	145.00 (144.50-142.00)
摆动	1.53 (1.00)	1.37 (1.42)	1.53 (3.16)
波动 (%)	83.76 (19.00)	77.54 (16.70)	90.60 (3054)
累积指数	1.43 (0.20)	1.43 (0.20)	1.23 (0.29)

[0550] * T_{max} 值 : 中值 (范围)

[0551] 表 12

[0552] 对于对乙酰氨基酚的多剂量 PK 参数 (平均值 \pm SD)

[0553]

PK 参数	一片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 A	两片 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 B	商业可得立即释放产品 (7.5 HC/325 APAP) 治疗 C
C _{min} (ss) (ng/mL)	464.89 (166.72)	844.68 (293.41)	893.86 (310.09)
C _{avg} (ss) (ng/mL)	1169.43 (316.86)	2238.75 (577.32)	2267.63 (592.95)
AUC ₀₋₁₂ (ss) (ng.hr/mL)	14033.21 (3802.32)	26864.94 (6927.89)	27211.55 (7115.37)
T _{max} (SS) (小时)	144.5 (144.25-148.00)	144.5 (144.25-146.00)	144.5 (144.25-152.00)
摆动	6.43 (0.96)	6.78 (0.44)	5.76 (2.80)
波动 (%)	237.58 (85.70)	237.66 (74.05)	211.43 (76.05)
累积指数	1.28 (0.21)	1.21 (0.17)	1.05 (0.06)

[0554] *T_{max} 值 : 中值 (范围)

[0555] 如下表 13 中所示, 对于氢可酮的所有药代动力学参数的 90% 置信区间 (所述氢可酮作为多剂量的一片或两片本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂给药) 包含在对于包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的 80-125% 生物等效性范围内。类似地, 如下表 14 中所示, 对于对乙酰氨基酚的所有药代动力学参数的 90% 置信区间 (除摆动之外) (所述对乙酰氨基酚作为多剂量的一片或两片的本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的所述制剂给药) 包含在对于包含 7.5mg 氢可酮 /325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的 80-125% 生物等效性范围内。

[0556] 表 13

[0557] 对于氢可酮的多剂量生物等效性参数

[0558]

		立即释放片剂		
试验	PK 参数	LSM	90%CI	
			下限	上限
一片	Cmax(ss)	92.46	89.07	95.98
	Cmin(ss)	91.22	87.61	94.98
	Cavg(ss)	99.7	96.85	102.64
	AUC0-12(ss)	99.71	96.85	102.65
	摆动	103.98	97.05	111.4
	波动	95.13	90.54	99.94
两片	Cmax(ss)	90.91	87.58	94.38
	Cmin(ss)	95.33	91.56	99.26
	Cavg(ss)	101.15	98.25	104.14
	AUC0-12(ss)	101.15	98.26	104.14
	摆动	93.88	87.62	100.58
	波动	88.47	84.21	92.95
参考：两片 7.5 mgHC/325 mg APAP				
一片	Cmax(ss)	101.7	97.97	105.57
	Cmin(ss)	95.69	91.9	99.64
	Cavg(ss)	98.57	95.74	101.48
	AUC0-12(ss)	98.57	95.75	101.48
	摆动	110.76	103.38	118.66
	波动	107.52	102.34	112.96

[0559] 表 14

[0560] 对于对乙酰氨基酚的多剂量生物等效性参数

[0561]

		立即释放片剂		
试验	PK 参数	LSM	90%CI	
			下限	上限
一片	Cmax(ss)	113.39	105.69	121.66
	Cmin(ss)	102.92	98.12	107.95

[0562]

	Cavg(ss)	102.81	100.19	105.49
	AUC0-12(ss)	102.81	100.19	105.49
	摆动	112.44	101.2	124.93
	波动	112.56	103.72	122.17
两片	Cmax(ss)	109.25	101.83	117.21
	Cmin(ss)	94.27	89.87	98.88
	Cavg(ss)	98.76	96.25	101.33
	AUC0-12(ss)	98.76	96.25	101.33
	摆动	119.25	107.33	132.5
	波动	113.83	104.88	123.54
参考: 两片 7.5 mgHC/325 mg APAP				
一片	Cmax(ss)	103.79	96.74	111.36
	Cmin(ss)	109.17	104.08	114.51
	Cavg(ss)	104.1	101.45	106.82
	AUC0-12(ss)	104.1	101.45	106.82
	摆动	94.29	84.86	104.76
	波动	98.89	91.11	107.32

[0563] 实施例 4:对于氢可酮和对乙酰氨基酚的曲线下的部分面积

[0564] 进行在口服给药后实施例 1 的治疗 A,和实施例 2 的治疗 C 中所述药物组合物对于对乙酰氨基酚的部分 AUC 的交叉研究比较。这些结果汇总于表 15 和 16 中。另外,确定对于氢可酮的部分 AUC 并且汇总于表 17 中。

[0565] 表 15

[0566] 对于对乙酰氨基酚的部分 AUC 的平均 (SD) 参数评价。

[0567]

研究	AUC _{0-1h}	AUC _{1-12h}	AUC _{12-36 h}	AUC _{0-1.27 h}	AUC _{1.27-36 h}	AUC _{0-t}
治疗 A (实施例 1)	3276.62	20624.53	7774.64	3816.89	27858.88	30618.62
治疗 C (实施例 2)	3264.68	22299.56	8284.15	4428.19	20420.21	32441.45

[0568] 表 16

[0569] 部分 AUC 与 AUC_{0-t} 相比的百分比。

[0570]

研究	AUC _{1-12h}	AUC _{12-36 h}
治疗 A (实施例 1)	67%	25%
治疗 C (实施例 2)	69%	26%

[0571] 表 17

[0572] 对于氢可酮的部分 AUC 的平均 (SD) 参数评价。

[0573]

研究	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-2.44h} (ng·h/mL)	AUC _{2.44-36 h} (ng·h/mL)
治疗 A (实施例 1)	254.16(71.57)	26.33(8.70)	227.93(65.32)
治疗 C (实施例 2)	280.08(59.58)	27.41(9.34)	246.25(52.99)

[0574] 此外,确定对于包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂的 T_{max}+ 两个标准偏差为约 3 小时。本文中所述药物制剂的部分 AUC 中的一些根据该时间间隔确定。

[0575] 两片本文中所述的各自包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚 (在进食和禁食条件) 的药物组合物与包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的立即释放片剂之间的生物等效性确定可以在表 18 和 19 中得到。

[0576] 表 18

[0577] 对于对乙酰氨基酚的生物等效性确定

[0578]

参数	LSM 比率	90%CI	
		下限	上限
Ln(AUC _{0-1.27h})	103.62	87.18	123.16
Ln(AUC _{1.27-36 h})	93.32	83.11	104.78
Ln(AUC _{0-t})	94.52	84.34	105.93

[0579] 表 19

[0580] 对于氢可酮的生物等效性确定

[0581]

参数	LSM 比率	90%CI	
		下限	上限
Ln(AUC _{0-2.44h})	91.49	82.77	101.13
Ln(AUC _{2.44-36 h})	96.78	83.19	112.61
Ln(AUC _{0-t})	89.71	81.51	98.74

[0582] 实施例 5 :在 100rpm 桨速进行包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的控制释放双层片剂的活体外溶出

[0583] 制备三个批次本文中所述的双层制剂,其各自包含总计 7.5mg 的重酒石酸氢可酮和总计 325mg 的对乙酰氨基酚。50%的对乙酰氨基酚包含在立即释放部分中,其他 50%包

含在 ER 层中。在所述制剂的立即释放部分中含有 25% 的重酒石酸氢可酮, 在 ER 层中含有其他 75%。POLYOX® N-60K 作为延长释放组分以 ER 部分量的 45 重量% 使用。

[0584] 对于每个批次所述制剂的溶出曲线在美国药典类型 II 装置中确定。将来自每个批次的六片称重, 放入沉降片中, 并且滴入平衡溶出浴容器中, 所述容器包含 900mL (氮气吹扫) 加热至 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的 0.1N HCl。将混合物在 $100 \pm 4\text{rpm}$ 搅拌, 并且温度保持在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 12 小时。将浴容器用低蒸发容器盖盖住。将样品 (5mL) 在 0.25 小时, 0.5 小时, 1 小时, 2 小时, 4 小时, 6 小时, 8 小时, 和 12 小时移除。将每个样品通过 $0.45 \mu\text{m}$ 过滤器过滤并且由 HPLC 使用标准程序分析。

[0585] 从每个批次释放对乙酰氨基酚和氢可酮的累积百分比描述于表 20 中。

[0586] 表 20

[0587] 双层片剂 (7.5mg 重酒石酸氢可酮 ; 325mg 对乙酰氨基酚) 使用 100rpm 溶出方法的释放速率数据。

[0588]

时间 (小时)	重酒石酸氢可酮				对乙酰氨基酚			
	平均值 (%)	RSD	最小 (%)	最大 (%)	平均值 (%)	RSD	最小 (%)	最大 (%)
批次 1								
0.25	31.4	6.3	27.1	33.6	52.7	5.1	46.7	54.6
0.5	36.5	3.6	34.1	38.6	55.5	2.5	52.2	56.8
1.0	43.7	2.1	42.2	45.2	59.1	1.4	57.3	60.1
2.0	54.5	1.7	53.0	56.6	64.7	0.9	63.8	65.8

[0589]

时间 (小时)	重酒石酸氢可酮				对乙酰氨基酚			
	平均值 (%)	RSD	最小 (%)	最大 (%)	平均值 (%)	RSD	最小 (%)	最大 (%)
4.0	70.9	1.3	69.4	72.9	74.0	0.8	73.1	75.2
6.0	83.0	1.5	81.1	85.3	81.8	0.9	80.6	83.3
8.0	91.9	1.5	89.7	93.8	88.4	0.9	87.4	89.9
12.0	100.5	1.4	98.1	102.5	96.1	0.8	94.9	97.2
批次 2								
0.25	30.8	3.0	29.6	32.5	53.6	1.7	52.4	55.1
0.5	35.6	2.1	34.5	37.0	55.8	1.4	54.9	57.1
1.0	42.4	2.3	40.7	44.5	59.1	1.3	58.4	60.6
2.0	52.7	2.1	51.6	54.8	64.6	1.3	63.9	66.5
4.0	69.0	2.0	67.4	71.5	73.9	1.3	72.8	76.2
6.0	81.8	1.7	79.5	83.5	82.4	1.4	80.9	85.1
8.0	90.3	1.5	87.9	92.5	88.6	1.6	86.6	91.9
12.0	98.9	1.6	96.0	101.0	96.5	1.5	94.4	99.8
批次 3								
0.25	31.7	3.2	29.7	33.6	52.7	2.5	49.9	54.9
0.5	36.4	2.8	34.7	38.2	55.1	2.0	53.1	56.9
1.0	43.5	2.3	42.1	45.1	58.7	1.8	57.5	60.7
2.0	54.5	2.4	52.9	56.5	64.5	1.7	63.3	66.8
4.0	70.2	2.5	68.2	72.7	73.7	1.7	72.1	76.4
6.0	81.8	2.2	79.8	85.6	81.3	1.6	79.2	84.3
8.0	90.5	2.3	88.0	95.1	87.8	1.6	85.5	91.0
12.0	98.9	1.9	97.1	103.0	95.2	1.4	92.9	98.2

[0590] 实施例 6 :在 150rpm 桨速进行的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的控制释放双层片剂的活体外溶出

[0591] 对于本文中所述的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的快速释放、中等释放和缓慢释放药物制剂进行溶出研究。

[0592] 对于三种上述组合物的溶出曲线在美国药典类型 II 装置中确定。将六片的每种组合物称重,放入沉降片中,并且滴入平衡溶出浴容器中,所述容器含有 900mL(氦气吹扫)加热至 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的 0.1N HCl。将混合物在 $150 \pm 6\text{rpm}$ 搅拌,温度保持在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 12 小时。将浴容器用低蒸发容器盖盖住。将样品 (5mL) 在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 和 12 小时移除。将每个样品通过 $0.45 \mu\text{m}$ 过滤器过滤并且由 HPLC 使用标准程序分析。

[0593] 这些溶出研究的结果汇总于表 21 以及图 13 和 14 中。

[0594] 表 21

[0595] 平均的对乙酰氨基酚和氢可酮溶出数据。

[0596]

时间(小时)	快速(%) (RSD)		中等(%) (RSD)		缓慢(%) (RSD)	
	APAP	氢可酮	APAP	氢可酮	APAP	氢可酮
0.08	52.6(2.2)	26.3(4.1)	52.4(2.7)	28.4(4.3)	52.2(2.1)	28.8(4.0)
0.25	55.8(2.0)	34.3(2.1)	54.4(2.7)	33.4(2.9)	54.2(1.7)	33.8(2.8)
0.5	58.9(1.9)	41.2(1.4)	56.9(2.5)	38.6(2.4)	56.2(1.5)	38.2(3.3)
1.0	64.0(1.8)	51.1(1.4)	60.9(2.3)	46.8(1.9)	59.5(1.5)	45.2(3.5)
2.0	72.8(1.6)	65.9(2.0)	67.9(2.0)	59.7(2.1)	65.0(1.4)	56.3(3.5)
4.0	87.0(1.8)	86.7(2.6)	79.8(1.6)	79.6(2.1)	74.6(1.4)	74.0(2.6)
8.0	98.5(1.1)	100.7(1.2)	93.9(1.0)	99.7(1.9)	88.2(1.4)	94.9(2.4)
12.0	97.9(1.2)	100.5(1.5)	96.9(0.8)	102.9(1.6)	95.6(1.7)	103.0(2.4)
18.0	96.8(1.2)	100.3(1.6)	96.1(0.8)	102.8(1.7)	97.0(1.5)	104.6(2.1)

[0597] 实施例 7: 占包含氢可酮的双层制剂的延长释放部分 25 重量%的不同等级的 Polyox

[0598] 制备本文中所述的双层制剂, 其各自包含总计 15mg 的重酒石酸氢可酮和总计 500mg 的对乙酰氨基酚。50%的对乙酰氨基酚包含在立即释放部分中, 和其他 50%包含在 ER 层中。25%的重酒石酸氢可酮包含在所述制剂的立即释放部分中, 和其他 75%包含在 ER 层中。在第一制剂中, POLYOX® 205 作为延长释放组分以 ER 部分量的 25 重量%使用。在第二制剂中, POLYOX® 1105 作为延长释放组分以 ER 部分量的 25 重量%使用。在第三制剂中, POLYOX® N-12K 作为延长释放组分以 ER 部分量的 25 重量%使用。在第四制剂中, POLYOX® N-60K 作为延长释放组分以 ER 部分量的 25 重量%使用。在第五制剂中, POLYOX® 301 作为延长释放组分以 ER 部分量的 25 重量%使用。延长释放部分中的其他赋形剂为微晶纤维素, spress B825, 无水柠檬酸, EDTA, 羟丙基纤维素, 二氧化硅, 和硬脂酸镁。

[0599] 对于五个上述组合物的溶出曲线在美国药典类型 II 装置中确定。将五片的每种组合物称重, 放入沉降片中, 并且滴入平衡溶出浴容器中, 所述容器包含 900mL 的 (氮气吹扫) 0.1N 加热至 37°C ± 0.5°C 的 HCl。将混合物在 150 ± 6rpm 搅拌, 并且温度保持在 37°C ± 0.5°C 12 小时。将浴容器用低蒸发容器盖盖住。将样品 (5mL) 在 0.25 小时, 0.5 小时, 1 小时, 2 小时, 4 小时, 6 小时, 8 小时, 12 小时, 和 18 小时移除。将每个样品通过 0.45 μm 过滤器过滤并且由 HPLC 使用标准程序分析。

[0600] 来自这些组合物的对乙酰氨基酚和氢可酮的累积释放曲线分别示于图 15 和 16 中。这些图表明, 随着的平均分子量 POLYOX® 延长释放组分增加, 在每个时间点的溶解速率减少。例如, 包含 POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301 的制剂在 15 分钟后分别已经释放约 59%, 约 58%, 约 56%, 约 55% 和约 52% 对乙酰氨基酚; 在 30 分钟后分别已经释放约 62%, 约 61%, 约 58%, 约 57% 和约 56% 对乙酰氨基酚; 在 1 小时后分别已经释放约 68%, 约 66%, 约 63%, 约 61% 和约 60% 对乙酰氨基酚; 在 2 小时后分别已经释放约 78%, 约 76%, 约 71%, 约 67% 和约 65% 对乙酰氨基酚; 在 4 小时后分别已经释放约 92%, 约 90%, 约 83%, 约 76% 和约 73% 对乙酰氨基酚; 在 6 小时后分别已经释放约 98%, 约 97%, 约 92%, 约 84% 和约 79% 对乙酰氨基酚; 在 8 小时后分别已经释放约 99%, 约 98%, 约 96%, 约 90% 和约 85% 对乙酰氨基酚; 在 12 小时后分别已经释放约 98%, 约 97%, 约 96%, 约 97% 和约 92% 对乙酰氨基酚; 和在 18 小时后分别已经释放约 98%, 约 97%, 约

96%，约 97%和约 97%对乙酰氨基酚。

[0601] 对于重酒石酸氢可酮，观察到POLYOX®等级的分子量越高，释放速率越低。例如，包含POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301 的所述制剂在 15 分钟后分别已经释放约 38%，约 39%，约 39%，约 34%和约 32%重酒石酸氢可酮；在 30 分钟后分别已经释放约 48%，约 47%，约 46%，约 41%和约 39%重酒石酸氢可酮；在 1 小时后分别已经释放约 60%，约 57%，约 55%，约 49%和约 47%重酒石酸氢可酮；在 2 小时后分别已经释放约 76%，约 72%，约 68%，约 60%和约 58%重酒石酸氢可酮；在 4 小时后分别已经释放约 96%，约 93%，约 87%，约 77%和约 73%重酒石酸氢可酮；在 6 小时后分别已经释放约 105%，约 102%，约 99%，约 89%和约 83%重酒石酸氢可酮；在 8 小时后分别已经释放约 105%，约 102%，约 103%，约 97%和约 91%重酒石酸氢可酮；在 12 小时后分别已经释放约 105%，约 102%，103%，约 104%和约 100%重酒石酸氢可酮；和在 18 小时后分别已经释放约 106%，约 103%，约 104%，约 104%和约 104%重酒石酸氢可酮。

[0602] 实施例 8：占包含氢可酮的双层制剂的延长释放部分 45 重量%的不同等级的 Polyox

[0603] 重复实施例 7 中所述的释放速率研究，不同之处在于制备五个双层制剂，使得它们以 ER 部分量的 45 重量%包括POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301。

[0604] 来自这些组合物的对乙酰氨基酚和氢可酮的累积释放曲线分别示于图 17 和 18 中。与实施例 7 的结果一致，在每个时间点的溶解速率通常随着POLYOX®的平均分子量增加而减少。例如，包含POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301 的所述制剂在 15 分钟后分别已经释放约 55%，约 53%，约 55%，约 54%和约 54%对乙酰氨基酚；在 30 分钟后分别已经释放约 57%，约 56%，约 57%，约 55%和约 56%对乙酰氨基酚；在 1 小时后分别已经释放约 62%，约 60%，约 60%，约 58%和约 59%对乙酰氨基酚；在 2 小时后分别已经释放约 70%，约 68%，约 67%，约 64%和约 63%对乙酰氨基酚；在 4 小时后分别已经释放约 84%，约 81%，约 78%，约 72%和约 70%对乙酰氨基酚；在 6 小时后分别已经释放约 95%，约 91%，约 87%，约 80%和约 77%对乙酰氨基酚；在 8 小时后分别已经释放约 99%，约 96%，约 93%，约 86%和约 82%对乙酰氨基酚；在 12 小时后分别已经释放约 99%，约 98%，约 99%，约 95%和约 90%对乙酰氨基酚；和在 18 小时后分别已经释放约 98%，约 97%，约 98%，约 99%和约 96%对乙酰氨基酚。

[0605] 对于重酒石酸氢可酮，观察到POLYOX®等级的分子量越高，释放速率越低。例如，包含POLYOX® 205, 1105, N-12K, N-60K 和 301 的所述制剂在 15 分钟后分别已经释放约 33%，约 33%，约 32%，约 31%和约 32%重酒石酸氢可酮；在 30 分钟后分别已经释放约 39%，约 39%，约 38%，约 36%和约 37%重酒石酸氢可酮；在 1 小时后分别已经释放约 48%，约 48%，约 46%，约 43%和约 43%重酒石酸氢可酮；在 2 小时后分别已经释放约 63%，约 63%，约 59%，约 54%和约 53%重酒石酸氢可酮；在 4 小时后分别已经释放约 85%，约 84%，约 79%，约 71%和约 68%重酒石酸氢可酮；在 6 小时后分别已经释放约 99%，约 97%，约 92%，约 84%和约 79%重酒石酸氢可酮；在 8 小时后分别已经释放约 102%，约 103%，约 100%，约 93%和约 88%重酒石酸氢可酮；在 12 小时后分别已经释放约 103%，约 104%，约 104%，约 102%和约 98%重酒石酸氢可酮；和在 18 小时后分别已经释放约 104%，约 103%，约 104%，约 105%和约 103%重酒石酸氢可酮。

[0606] 实施例 9 :改变包含氢可酮的双层制剂的延长释放部分中具体 Polyox 等级的浓度

[0607] 来自实施例 7 和 8 的数据表明, 药物组合物中 **POLYOX®** 的量增加也延迟活性物质从药物组合物的释放。为确认该观察报告, 制备本文中所述的双层制剂, 其各自包含总计 15mg 的重酒石酸氢可酮和总计 500mg 的对乙酰氨基酚。50% 的对乙酰氨基酚包含在立即释放部分中, 和其他 50% 包含在 ER 层中。25% 的重酒石酸氢可酮包含在所述制剂的立即释放部分中, 和其他 75% 包含在 ER 层中。在第一制剂中, **POLYOX®** 1105 作为延长释放组分以 ER 部分量的 25 重量% 使用。在第二制剂中, **POLYOXTM** 1105 作为延长释放组分以 35 重量% ER 部分量的使用。在第三制剂中, **POLYOXTM** 1105 作为延长释放组分以 ER 部分量的 45 重量% 使用。

[0608] 来自这些组合物的对乙酰氨基酚和重酒石酸氢可酮的累积释放曲线分别示于图 19 和 20 中。这些曲线确认, 随着 1105 药物制剂中 **POLYOX®** 的使用量增加, 活性物质的释放速率通常减少。例如, 包含 25%, 35%, 和 45% **POLYOX®** 1105 的所述制剂在 15 分钟后分别已经释放约 58%, 约 54% 和约 53% 对乙酰氨基酚; 在 30 分钟后分别已经释放约 61%, 约 56% 和约 56% 对乙酰氨基酚; 在 1 小时后分别已经释放约 66%, 约 61% 和约 60% 对乙酰氨基酚; 在 2 小时后分别已经释放约 76%, 约 70% 和约 68% 对乙酰氨基酚; 在 4 小时后分别已经释放约 90%, 约 85% 和约 81% 对乙酰氨基酚; 在 6 小时后分别已经释放约 97%, 约 94% 和约 91% 对乙酰氨基酚; 在约 98%, 8 小时后分别已经释放约 97% 和约 96% 对乙酰氨基酚; 在 12 小时后分别已经释放约 97%, 约 97% 和约 98% 对乙酰氨基酚; 和在 18 小时后分别已经释放约 97%, 约 96% 和约 97% 对乙酰氨基酚。

[0609] 观察到对于重酒石酸氢可酮的累积释放的类似趋势。例如, 包含 25%, 35%, 和 45% **POLYOX®** 1105 的所述制剂在 15 分钟后分别已经释放约 39%, 约 34% 和约 33% 重酒石酸氢可酮; 在 30 分钟后分别已经释放约 47%, 约 39% 和约 39% 重酒石酸氢可酮; 在 1 小时后分别已经释放约 57%, 约 49% 和约 48% 重酒石酸氢可酮; 在 2 小时后分别已经释放约 72%, 约 65% 和约 63% 重酒石酸氢可酮; 在 4 小时后分别已经释放约 93%, 约 88% 和约 84% 重酒石酸氢可酮; 在 6 小时后分别已经释放约 102%, 约 100%, 约 97% 重酒石酸氢可酮; 在 8 小时后分别已经释放约 102%, 约 103% 和约 103% 重酒石酸氢可酮; 在 12 小时后分别已经释放约 102%, 约 104% 和约 104% 重酒石酸氢可酮; 和在 18 小时后分别已经释放约 103%, 约 103% 和约 103% 重酒石酸氢可酮。

[0610] 实施例 10 :改变包含氢可酮的双层制剂的延长释放部分中具体 Polyox 等级的浓度

[0611] 重复实施例 9 中所述的释放速率研究, 不同之处在于制备三个双层制剂, 使得它们包括 **POLYOX®** N-60K 替代 1105。

[0612] 来自这些组合物的对乙酰氨基酚和重酒石酸氢可酮的累积释放曲线分别示于图 21 和 22 中。这些曲线确认, 随着 N-60K 药物制剂中 **POLYOX®** 的使用量增加, 活性物质的释放速率通常减少。例如, 包含 25%, 35%, 和 45% **POLYOX®** N-60K 的所述制剂在 15 分钟后分别已经释放约 55%, 约 54% 和约 54% 对乙酰氨基酚; 在 30 分钟后分别已经释放约 57%, 约 56% 和约 55% 对乙酰氨基酚; 在 1 小时后分别已经释放约 61%, 约 60% 和约 58% 对乙酰氨基酚; 在 2 小时后分别已经释放约 67%, 约 65% 和约 64% 对乙酰氨基酚; 在 4 小时后分别已经释放约 76%, 约 74% 和约 72% 对乙酰氨基酚; 在 6 小时后分别已经释放约

84%，约 82%和约 80%对乙酰氨基酚；在 8 小时后分别已经释放约 90%，约 88%和约 86%对乙酰氨基酚；约 97%，约 96%和约 95%对乙酰氨基酚后 12 小时分别；和在 18 小时后分别已经释放约 97%，约 98%和约 99%对乙酰氨基酚。

[0613] 观察到对于重酒石酸氢可酮的累积释放的类似趋势。例如，包含 25%，35%，和 45%POLYOX® N-60K 的所述制剂在 15 分钟分别后已经释放约 34%，约 32%和约 31%重酒石酸氢可酮；在 30 分钟后分别已经释放约 41%，约 37%和约 36%重酒石酸氢可酮；在 1 小时后分别已经释放约 49%，约 44%和约 43%重酒石酸氢可酮；在 2 小时后分别已经释放约 60%，约 55%和约 54%重酒石酸氢可酮；在 4 小时后分别已经释放约 77%，约 72%和约 71%重酒石酸氢可酮；在 6 小时后分别已经释放约 89%，约 85%，约 84%重酒石酸氢可酮；在 8 小时后分别已经释放约 97%，约 93%和约 93%重酒石酸氢可酮；在 12 小时后分别已经释放约 104%，约 100%和约 102%重酒石酸氢可酮；和在 18 小时后分别已经释放约 104%，约 102%和约 105%重酒石酸氢可酮。

[0614] 虽然所述制剂的累积释放曲线通常随着延长释放组分的增加而减少，对于 POLYOX® 1105 的该趋势比对于 POLYOX® N-60K 的该趋势更明显。

[0615] 实施例 11：在 150rpm 浆速进行的包含 15mg 氢可酮和 650mg 对乙酰氨基酚的控制释放双层片剂的活体外溶出

[0616] 制备本文中所述的双层制剂，其各自包含总计 15mg 的重酒石酸氢可酮和总计 650mg 的对乙酰氨基酚。50%的对乙酰氨基酚包含在立即释放部分中，和其他 50%包含在 ER 层中。25%的重酒石酸氢可酮包含在所述制剂的立即释放部分中，和其他 75%包含在 ER 层中。POLYOX® N60k 作为延长释放组分以 ER 部分量的 45 重量%使用。

[0617] 对于所述制剂的溶出曲线在美国药典类型 II 装置中确定。将六片称重，放入沉降片中，并且滴入平衡溶出浴容器中，所述容器包含 900mL 的（氮气吹扫）0.1N 加热至 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的 HCl。将混合物在搅拌 $150 \pm 6\text{rpm}$ ，并且温度保持在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 12 小时。将浴容器用低蒸发容器盖盖住。将样品（5mL）在 0.25 小时，0.5 小时，1 小时，2 小时，4 小时，6 小时，8 小时，12 小时，和 18 小时移除。将每个样品通过 $0.45 \mu\text{m}$ 过滤器过滤并且由 HPLC 使用标准程序分析。

[0618] 来自每个批次的对乙酰氨基酚和重酒石酸氢可酮的累积百分比释放描述于表 22 中。

[0619] 表 22

[0620] 双层片剂（15mg 重酒石酸氢可酮；325mg 对乙酰氨基酚）使用 150rpm 溶出方法的释放速率数据

[0621]

时间(小时)	重酒石酸氢可酮		对乙酰氨基酚	
	平均值(%)	RSD(%)	平均值(%)	RSD(%)
0.25	32.6	1.5	53.4	0.9
0.50	37.1	2.1	55.3	1.0
1	44.2	2.2	58.4	0.9
2	55.0	1.3	63.4	1.0
4	71.8	0.8	72.3	1.2
6	83.9	1.3	79.6	1.1
8	92.2	0.6	85.7	1.1
12	99.5	0.7	93.7	1.1
18	101.0	0.7	97.2	1.0

[0622] 实施例 12 :7.5mg 氢可酮/325mg 对乙酰氨基酚延长释放制剂的临床药代动力学分析 - 单剂

[0623] 用包含 37.5mg 曲马多和 325mg 对乙酰氨基酚的商业可得片剂和包含 7.5mg 氢可酮和 200mg 布洛芬的商业可得片剂在正常,健康受试者在禁食条件下进行开放标签,随机,四期交叉研究,以评价包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的双层,立即释放/延长释放片剂制剂的单剂和多剂药代动力学,生物利用度,和安全性(参见从表 1 选择的实施例)。

[0624] 受试者接受以下治疗:

[0625] •治疗 A:本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的两片双层片剂制剂,其在第 1 日在禁食条件下作为 1 剂然后以 Q12h 给予 2 片进行口服给药(在第 3 日开始,总计 9 剂);

[0626] •治疗 B:包含 7.5mg 氢可酮和 200mg 布洛芬的一片商业可得片剂,其在第 1 日在禁食条件下 Q6h 给药 2 剂然后以 Q6h 给予 1 片进行口服给药(在第 3 日开始,总计 18 剂);

[0627] •治疗 C:包含 37.5mg 曲马多和 325mg 对乙酰氨基酚的一片商业可得片剂,其在第 1 日在禁食条件下 Q6h 为 2 剂然后以 Q6h 给予 1 片进行口服给药(在第 3 日开始,总计 18 剂);和

[0628] •治疗 D:本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的三片双层片剂制剂,其口服给药在第 1 日在禁食条件下作为 1 剂然后在 48 小时作为单剂量给药 3 片。受试者然后接受以 Q12h 给予 2 片(在 60 小时开始,总计 8 剂)。

[0629] 根据随机化计划,受试者随机分配接受在 1 至 4 治疗序列(治疗周期 1 至 4)中的每个研究治疗。在每个治疗周期(1 至 4)之间有至少 14 日清除期。

[0630] 对受试者的单剂量的治疗 A 和 B 后,对于氢可酮的药代动力学参数显示于表 23 中,相应的氢可酮血浆浓度对时间曲线显示于图 23 中。此外,对受试者的单剂量的治疗 A 和 B 后,对于对乙酰氨基酚的药代动力学参数显示于表 24 中,对乙酰氨基酚血浆浓度对时间曲线显示于图 24 中。

[0631] 表 23

[0632] 对于氢可酮的平均药代动力学参数 - 单剂

[0633]

	治疗 A		治疗 B
	两片	三片	
C _{max} (ng/mL)	17.68 (3.40)	26.34 (5.50)	25.46 (5.73)
AUC _t (ng.hr/mL)	249.83 (59.32)	373.80 (90.64)	268.53 (60.08)

[0634]

	治疗 A		治疗 B
	两片	三片	
AUC _{inf} (ng.hr/mL)	256.17 (68.93)	378.83 (92.89)	270.30 (60.79)
t _{lag} (小时)	0.1 (0.141)	0.042 (0.095)	0.042 (0.095)
T _{max} *(小时)	3 (0.5-6)	3 (0.75-8)	8 (0.5-10)
T _{1/2} (小时)	7.48 (3.31)	6.92 (1.20)	5.75 (0.73)

[0635] 表 24

[0636] 对于对乙酰氨基酚的平均药代动力学参数 - 单剂

[0637]

	治疗 A		治疗 C
	两片	三片	
C _{max} (ng/mL)	5719 (1811.44)	8989 (2290.88)	5144.67 (1354.16)
AUC _t (ng.hr/mL)	32708.63 (9979.09)	51388.32 (15182.50)	33186.7 (9816.33)
AUC _{inf} (ng.hr/mL)	35649.65 (9731.33)	54438.7 (14776.62)	34615.85 (10132.85)
t _{lag} (小时)	0.033 (0.109)	0 (0)	0.017 (0.063)
T _{max} * (小时)	0.63 (0.25-3)	0.5 (0.25-2)	0.5 (0.25-8)
T _{1/2} (小时)	9.12 (4.18)	9.04 (4.14)	5.00 (1.76)

[0638] 单剂量给药以及状态稳定后,对于氢可酮和对乙酰氨基酚两者总暴露(测量为AUC_{0-inf}和AUC_{0-t})和暴露峰值(测量为C_{max})在治疗A(两片本文中公开的包含7.5mg氢可酮和325mg对乙酰氨基酚的延长释放片剂制剂)和治疗D(三片本文中公开的包含7.5mg氢可酮和325mg对乙酰氨基酚的延长释放片剂制剂)之间剂量成比例。此外,观察到氢可酮和对乙酰氨基酚在治疗A和治疗D之间的剂量归一化总暴露(测量为AUC_{0-inf}和AUC_{0-t})与治疗B和治疗C相比没有差异。

[0639] 在治疗A和治疗D的给药后的对乙酰氨基酚的剂量归一化C_{max}等同于作为Q6h为1片给药的2剂治疗C后的C_{max}。此外,氢可酮的剂量归一化C_{max}对于治疗A和治疗D

与作为 Q6h 为 1 片给药的 2 剂治疗 B 相比低大约 30%。预料到相对于作为立即释放制剂的治疗 B 的 C_{max} 减少, 因为治疗 A 和 D 为在立即层内仅仅包含 25% 的氢可酮的双层延长释放制剂。

[0640] 观察到对于氢可酮和对乙酰氨基酚两者在治疗 A 和治疗 D 之间的 T_{max} 无明显差异。但是, 对于氢可酮, 在治疗 A 和治疗 D 的 T_{max} 与治疗 B 相比显著短, 其可能是由于剂量方案的差异引起 (即, 对于治疗 B 的 Q6h 对对于治疗 A 和 D 的 Q12h)。至于对乙酰氨基酚, T_{max} 在治疗 C 和治疗 D 之间无显著差异, 但在治疗 A 和治疗 C 之间有显著差异 (p = 0.035)。

[0641] 对于血浆对乙酰氨基酚水平的中值 t_{lag} 对于所有治疗均为 0 小时, 在治疗之间无明显差异。对于所有治疗对于氢可酮水平的 T_{lag} 也为 0 小时。观察到在治疗 B 对治疗 A 和治疗 D 之间的 T_{lag} 没有差异。但是, 在治疗 A 和治疗 D 之间的中值 t_{lag} 在统计学上有差异, 但在临床上没有意义。

[0642] 对受试者的负荷剂量和随后剂量的治疗 A 和 B 后对于氢可酮的平均稳态药代动力学参数显示于表 25 中。相应的氢可酮血浆浓度对时间曲线显示于图 25 中。此外, 对受试者的负荷剂量和随后剂量的治疗 A 和 B 后对于对乙酰氨基酚的药代动力学参数显示于表 26 中。对乙酰氨基酚血浆浓度对时间曲线显示于图 26 中。

[0643] 表 25

[0644] 对于氢可酮的平均稳态药代动力学参数

[0645]

	治疗 A		治疗 B
	两片	三片	
C _{max} (ss)(ng/mL)	30.57 (6.37)	30.52 (7.11)	35.95 (7.74)
C _{min} (ss) (ng/mL)	12.53 (4.19)	12.29 (3.37)	15.89 (5.29)
C _{avg} (ss) (ng/mL)	22.37 (5.20)	22.03 (5.19)	24.92 (6.40)
AUC ₀₋₁₂ (ss) (ng.hr/mL)	268.40 (62.37)	264.30 (62.32)	299.05 (76.82)
T _{max} (SS) (小时)	146 (144.5-150)	147 (144.75-150)	152 (144.5-154)
摆动	1.57 (0.57)	1.56 (0.50)	1.43 (0.81)
波动 (%)	82.57 (19.78)	83.66 (18.34)	84.14 (28.0)
累积指数	1.33 (0.15)	1.36 (0.16)	1.34 (0.40)

[0646] 表 26

[0647] 对于对乙酰氨基酚的平均稳态药代动力学参数

[0648]

	治疗 A		治疗 C
	两片	三片	
C _{max} (ss) (ng/mL)	6563.79 (2011.38)	6485.86 (1601.53)	5878.97 (1772.00)
C _{min} (ss) (ng/mL)	976.52 (350.92)	1005.03 (294.79)	1158.86 (360.80)
C _{avg} (ss) (ng/mL)	2674.43 (773.93)	2685.48 (678.01)	2756.11 (676.15)
AUC ₀₋₁₂ (ss) (ng.hr/mL)	32093.17 (9287.12)	32225.76 (8136.08)	33073.27 (8113.76)
T _{max} (SS) (小时)	144.5 (144.25-148)	144.75 (144.25-147)	144.75 (144.25-152)
摆动	6.38 (3.13)	5.75 (1.82)	4.39 (1.90)
波动 (%)	215.58 (69.84)	207.03 (44.94)	172.11 (44.47)
累积指数	1.19 (0.08)	1.22 (0.18)	1.20 (0.48)

[0649] 对于氢可酮和对乙酰氨基酚两者,在存在和不存在负荷剂量的本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的 3 片延长释放片剂制剂 (即,治疗 A 对治疗 D),多剂量后的稳态 PK 参数 (AUC_{0-12hrss}, C_{maxss}, C_{minss}, C_{avgss}, 和 DFL) 是可比较的。另外,对于对乙酰氨基酚的摆动值在存在和不存在负荷剂量也是可比较的;但是,在存在负荷剂量的氢可酮摆动值与在不存在负荷剂量的摆动值相比高 12%。

[0650] 对于氢可酮,对于所有治疗经过 48 小时均获得稳态。对于对乙酰氨基酚,对于治疗 A 经过 24 小时获得稳态,对于治疗 C 和治疗 D 经过 48 小时获得稳态。

[0651] 在稳态下,观察到氢可酮的剂量归一化的 AUC_{0-12hrss}, C_{maxss}, 和 C_{avgss} 在治疗 A, 治疗 D, 和治疗 B 之间没有差异。类似地,观察到 APAP 的剂量归一化的 AUC_{0-12hrss}, C_{maxss}, C_{minss}, 和 C_{avss} 在治疗 A, 治疗 D, 和治疗 C 之间没有差异。

[0652] 观察到对于氢可酮和对乙酰氨基酚的 T_{maxss} 在治疗 A 和治疗 D 之间无明显差异。但是,对于氢可酮和对乙酰氨基酚两者, T_{maxs} 在治疗 A 和治疗 D 两者与治疗 B 和 C 相比显著短,主要是由于剂量方案的差异 (即,对于治疗 B 和 C 为 Q6h, 而对于治疗 A 和 D 为 Q12h)。

[0653] 对于治疗 A 或治疗 D 的血浆氢可酮浓度的波动程度 (“DFL”) 与治疗 B 或彼此之间相比没有差异。此外,对于氢可酮,治疗 A 的摆动值无异于治疗 C。但是,对于氢可酮的摆动值对于治疗 D 与治疗 C 和治疗 A 相比多出 9% 和 12%。

[0654] 至于对乙酰氨基酚,DFL 和摆动值对于治疗 A 和治疗 D 与治疗 C 相比多出大约 21% (对于 DFL) 和 32% (对于摆动)。此外,来自治疗 A 和治疗 D 的对乙酰氨基酚的稳态谷血浆浓度低于来自治疗 C 的那些,表明本文中公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg 对乙酰氨基酚的延长释放片剂制剂的多日给药 (如用于治疗 A 和 D 中) 不大可能与药物诱发的肝损伤相关。

[0655] 实施例 13:每 12 小时负荷剂量的 3 片然后 2 片给药延长释放重酒石酸氢可酮 / 对乙酰氨基酚片剂与立即释放重酒石酸氢可酮 / 对乙酰氨基酚片剂相比的单剂和多剂药代

动力学

[0656] 进行了开放标签,随机,单剂和多剂,两期,交叉相 I 研究,以评价本文公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg APAP 的多层延长释放片剂制剂与包含 7.5mg 氢可酮和 325mg APAP 的立即释放片剂制剂相比的单剂和多剂药代动力学和生物利用度。剂量给药至在禁食条件下的健康受试者。在所述研究的单剂量部分中,受试者每 4 小时给药一个 3 片量的多层延长释放制剂或三个 1 片剂量的立即释放氢可酮/APAP。在所述研究的多剂量部分中,受试者随机分配两个序列的一个:AB 或 BA。在治疗 A 中,受试者在 0 小时给药本文中所述的三片多层延长释放片剂制剂然后在 12 小时开始每 12 小时给药 8 剂量 2 片(4.5 日)。在治疗 B 中,受试者在 0 小时开始每 4 小时三剂给药 1 片立即释放氢可酮/APAP(7.5/325)然后在 12 小时开始每 6 小时给药 16 剂量 1 片(4.5 日)。

[0657] 最常报告的不良事件(AE)为恶心和呕吐。未报告严重的 AE。在给药多层延长释放氢可酮/APAP 制剂后迅速得到血浆氢可酮和 APAP 浓度。氢可酮浓度持续整个 12- 小时的给药间隔,从给药约 10-12 小时后 APAP 水平低。在 3 日内观察到对于氢可酮和 2 日对于 APAP 的稳态条件。在多层延长释放氢可酮/APAP 制剂作为单剂量或在稳态给药后对于氢可酮和 APAP 的总暴露(剂量归一化的 AUC_{0-12})是可比较的。在稳态,在存在负荷剂量对于氢可酮和 APAP 的总暴露(剂量归一化的 AUC)和对于氢可酮的暴露峰值(剂量归一化的 C_{max})等同于对于立即释放氢可酮/APAP 的那些。虽然在稳态对于 APAP 的暴露峰值(剂量归一化的 C_{max})高于在给药多层延长释放制剂后,但平均血浆浓度在多层延长释放和立即释放制剂之间是等效的。与早期的研究相一致,在负荷剂量在给药多层延长释放制剂后的 APAP 谷血浆浓度与立即释放制剂相比低。这些研究结果支持多层延长释放氢可酮/APAP 片剂制剂的 12- 小时给药间隔。

[0658] 实施例 14:在急性疼痛模型中延长释放重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚片剂(ER HB/APAP)的安全性和镇痛疗效的随机,双盲,安慰剂对照,相 III 研究

[0659] 对中等至中重度急性疼痛的患者进行随机,双盲,安慰剂对照相 III 临床研究,以评价本文公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg APAP 的多层延长释放片剂制剂的安全性和疗效。对单侧囊肿切除术后具有中等至重度急性疼痛的患者评价在第一个 48 小时相对于安慰剂的安全性和疗效。患者在 0 小时给药 3 片多层延长释放氢可酮/APAP 制剂然后每 12 小时 2 片,此后每日在 1 日的日总剂量为 37.5mg 氢可酮/1625mg APAP 和 30mg 氢可酮/1300mg APAP。在多种批准的疼痛措施中,表明多层延长释放制剂相对于安慰剂疗效更好。患者给药多层延长释放制剂相对于安慰剂($P < 0.001$)的主要终点,在 48 小时的总疼痛强度差别(SPID48)在统计学上明显更大。累积 SPID 表明,多层延长释放制剂在整个 48- 小时双盲剂量期间提供优良的疼痛缓解,SPID 给药间隔分析表明对于每个给药间隔稳定的优良的疼痛缓解。平均总疼痛缓解(TOTPAR)评分也表明多层延长释放制剂相对于安慰剂在 48 小时双盲剂量期间和在每个间隔内的疼痛缓解更显著。患者在第一次剂量后 30 分钟开始接受多层延长释放制剂相对于安慰剂的平均值疼痛强度差别(PID)在统计学上明显更大,在整个给药间隔保持该更大的 PID。可感知的疼痛缓解,有意义的疼痛缓解,和确认的可感知的疼痛缓解起效的时间在统计学上显著短,其中患者接受多层延长释放制剂相对于安慰剂在整个 48 小时双盲剂量期间的最大 PID 在统计学上明显更大。多层延长释放制剂提供在 12- 小时给药间隔内迅速,显著,和稳定的镇痛疗效并且耐受性良好。

[0660] 实施例 15 :患有骨性关节炎或慢性腰背痛的患者们的延长释放重酒石酸氢可酮 / 对乙酰氨基酚片剂 (ER HB/APAP) 的开放标签安全性

[0661] 对患有骨性关节炎 (n = 73) 或慢性腰背痛 (n = 80) 的患者使用本文中所述包含 7.5mg 氢可酮和 325mg APAP 的多层延长释放片剂制剂进行开放标签安全性研究,以评价有效疼痛管理。对受试者给药负荷剂量的 3 片多层延长释放片剂制剂然后每 12 小时两片,持续多至 35 日。数种疼痛控制和缓解措施在患有骨性关节炎或慢性腰背痛的患者得到证实。在修改后的简明疼痛量表 - 简易格式 (mBPI-SF, 量表为 0 至 10) 上对于在过去的 24 小时内最严重程度的疼痛,在过去的 24 小时内最轻微的疼痛,在过去的 24 小时内的中度疼痛,和目前的疼痛的平均评分在研究过程中均降低。从治疗开始至结束的平均评分变化分别为 -3.3, -3.1, -3.4, 和 -3.7。最明显的改善出现在最后的出诊 (第 36 日)。疼痛缓解百分比从基线直至第 36 日不断增加,其中平均改善 48.8%。由 mBPI-SF 疼痛干扰评分测量的疼痛相关的生活质量在每次出诊时持续改善。骨性关节炎患者的西部安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数 (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) (WOMAC®) 的平均疼痛评分从基线直至第 36 日在 20- 点量表上降低 4.66 点,其中 WOMAC 平均总疼痛评分减少 20.53 点 (总疼痛评分范围为 0 至 96 点)。对于患有慢性腰背痛的患者们的罗兰莫里斯残疾问卷 (Roland-Morris Disability Questionnaire) (RMDQ) 腰背痛和残疾平均评分从在基线的 10.6 点降至在第 36 日的 7.7 点。腰背痛和残疾评分范围为 0 至 24 点,其中评分越高代表残疾越严重。多层延长释放制剂的安全概况类似于低剂量阿片样物质 /APAP 组合产品的安全概况。

[0662] 实施例 16 :口服给药重酒石酸氢可酮和对乙酰氨基酚和延长释放重酒石酸氢可酮 / 对乙酰氨基酚 (ER HB/APAP) 片剂的立即释放组合后的氢可酮药代动力学和主观药效之间的关系

[0663] 进行随机, 双盲, 双模拟, 主动和安慰剂对照, 七路交叉研究, 以评价本文公开的包含 7.5mg 氢可酮和 325mg APAP 的多层延长释放片剂制剂的滥用抵抗性 (abuse resistance)。该研究评价与娱乐性阿片样物质使用者的药物滥用相关的某些主观效应 (例如药物喜好, 药物高 (drug high), 和良好药效), 与完整的多层延长释放片剂制剂, 破碎的多层延长释放片剂制剂, 和相似的立即释放氢可酮 /APAP 制剂 (Norco®) 的药代动力学 (PK) 特征的相关性。受试者接受单剂量的 7 种研究治疗的一个 : (A) 低剂量, 完整的多层延长释放片剂制剂 (22.5mg 氢可酮 /975mg APAP, 3 片); (B) 高剂量, 完整的多层延长释放片剂制剂 (45mg 氢可酮 /1950mg APAP, 6 片); (C) 低剂量, 完整的立即释放氢可酮 /APAP (22.5mg HB/975mg APAP, 3 片); (D) 高剂量, 完整的立即释放氢可酮 /APAP (45mg HB/1950mg APAP, 6 片); (E) 高剂量, 破碎的 (有囊包着的) 多层延长释放片剂制剂 (45mg HB/1950mg APAP, 6 胶囊); (F) 高剂量, 破碎的 (有囊包着的) 立即释放氢可酮 /APAP (45mg HB/1950mg APAP, 6 胶囊); 和 (G) 安慰剂。完整的高剂量和低剂量的多层延长释放氢可酮 /APAP 片剂制剂产生比可比较剂量的立即释放氢可酮 /APAP 低的最大血浆浓度 (C_{max}) 和长的达到对于氢可酮的最大血浆浓度 (T_{max}) 的时间。

[0664] 图 27 显示通过治疗经 24 小时的氢可酮的平均血浆浓度 (ng/mL)。PK 参数汇总于表 27 中。在表 28 中提供在多种治疗中氢可酮的剂量归一化 PK 参数的统计分析。

[0665] 表 27

[0666] 滥用抵抗性研究中对于氢可酮的 PK 参数

[0667]

参数	治疗					
	A	B	C	D	E	F
AUC _{0-1h} (ng·hr/mL)	8.55	19.5	21.3	44.2	2.6	31.5
AUC _{0-2h} (ng·hr/mL)	30.5	64.5	73.6	143.7	25.5	121.9
AUC _{0-4h} (ng·hr/mL)	77.1	158.9	157.1	297.5	118.2	267.1
AUC _{0-8h} (ng·hr/mL)	159.0	325.4	256.4	510.7	319.0	464.8
AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	213.9	441.5	302.7	618.5	442.5	564.3
AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	345.9	708.2	354.8	742.0	624.0	680.2
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	296.8	619.1	344.8	719.6	584.6	658.4
C _{max} (ng/mL)	25.97	53.51	60.5	114.2	58.5	101.1
T _{max} (小时)	2.58	2.61	1.1	1.1	4.1	1.1

[0668] 表 28

[0669] 对于氢可酮的剂量归一化 PK 参数的统计分析

[0670]

PK 参数	治疗 B/D	治疗 A/C	治疗 E/D	治疗 E/F	治疗 B/C
AUC _{0-t} /剂量 (ng·hr/mL/mg)	85.559	85.185	81.492	89.756	88.675
AUC _{0-inf} /剂量 (ng·hr/mL/mg)	96.502	95.878	84.958	93.344	100.154
C _{max} /剂量 (ng·hr/mL/mg)	46.42	42.495	51.021	58.063	43.858

[0671] 图 28 显示通过治疗在 12 小时期间的药物喜好平均评分。图 29 显示通过治疗在 12 小时期间的平均高评分。图 30 显示通过治疗在 12 小时期间内的良好药效平均评分。表 29 提供对于多种治疗比较的药物喜好,高,和良好药效的 E_{max} 的 LS 中值差的统计分析。负值表明首先列举的治疗显示较低的药物喜好,高,和良好药效。正值表明首先列举的治疗显示较高的药物喜好,高,和良好药效。数据表明,与高剂量,完整的立即释放制剂(治疗 D)相比,本文中所述的高剂量,完整和破碎的多层延长释放制剂两者(治疗 B 和 E)显示基本上较少的药物喜好,高,和良好药效评分。此外,数据也出人意外地表明,高剂量,破碎的多层延长释放片剂制剂(治疗 E)比高剂量,完整的多层延长释放片剂制剂(治疗 B)具有较低的药物喜好,高,和良好药效。该发现是预料不到的,假定阿片样物质滥用者通常破碎其他片剂制剂以增加药物喜好,高,和良好药效,这与本文中所述的多层延长释放片剂制剂所观察到的情况相反。研究有效性通过对于低剂量,高剂量,和破碎的立即释放氢可酮/APAP 与安慰剂相比高评分的药物喜好,药物高,和良好药效确认。

[0672] 表 29

[0673] 对于药物喜好,高,和良好药效的 Emax 的 LS 中值差的 ANOVA 分析

[0674]

PD 参数	治疗 B 对 D	治疗 E 对 D	治疗 D 对 G	治疗 B 对 E
药物喜好	-8.5	-14.5	31	6
高	-22	-37	61	9
良好药效	-16	-31.5	70	8

[0675] 显示于图 27 和表 27 中的 PK 特征与多层延长释放氢可酮 /APAP 片剂制剂相关的较低的药物喜好,药物高,和良好药效的药效学结果成正相关。破碎多层延长释放氢可酮 /APAP 片剂制剂进一步使氢可酮的释放速率缓慢,并且相对于剂量相当的完整形式以及完整和破碎的立即释放氢可酮 /APAP 而言相应降低了药物喜好,药物高,和良好药效。主观药效强相关于氢可酮的 PK 分布。多层延长释放氢可酮 /APAP 片剂制剂与立即释放氢可酮 /APAP 相比,产生降低氢可酮 Cmax 和相对较低的早期氢可酮暴露,出人意外地与较低程度的药物喜好,药物高,和良好药效相关。该数据表明,本文中所述的多层延长释放氢可酮 /APAP 片剂制剂出人意外地可以与较低的滥用潜力相关。

[0676] 实施例 17 :多剂量的口服控制释放氢可酮 / 对乙酰氨基酚 (CR HC/APAP) 片剂后对于对乙酰氨基酚的半值持续时间分析

[0677] 进行来自实施例 13 中所述临床研究的 PK 数据的事后分析,以评价对于多剂量 (q12h 给药) 的 CR HC/APAP 制剂与所述剂量方案下的商业可得 IRHC/APAP 相比后的 APAP 的半值持续时间 (HVD)。

[0678] 在单次给药研究中给药后长达 36 小时和在多次给药研究中 0 小时剂量后长达 132 小时,采集对于 APAP 生物分析的血液样品。计算对于 APAP 的 HVD。描述性统计用于报告人口统计学和基线特征。对于初始剂量期间 (1 日,0-12h) 和在稳态 (5 日,0-12h 给药间隔;即,96-108h) 两者进行分析。PK 分析包括完成每项研究的受试者。平均浓度 - 时间曲线呈线性规划。单个血浆浓度相对于实际时间的数据用于评估 APAP 的 PK 参数。将 APAP CR HC/APAP (单剂量或多剂量) 后的 HVD 与使用配对双尾 t 检验的 IR HC/APAP 后的 HVD 比较。计算描述性统计和配对 t 检验,以确定对于氢可酮和 APAP 的血浆浓度的 HVD 是否在统计学上不同于 CR HC/APAP 和商业 IR HC/APAP 制剂。表 30 中提供该数据。表 31 提供对于 CR HC/APAP 和商业 IR HC/APAP 制剂的半值 Cmax 数据。图 31 和 32 分别显示在第 1 日血浆浓度随时间的变化和对于氢可酮和 APAP 的 HVD。图 33 和 34 分别显示在第 5 日血浆浓度随时间的变化和对于氢可酮和 APAP 的 HVD。数据表明,在治疗 A 下达到血浆浓度的 HVD 在统计学上不同于在第 1 日和第 5 日在治疗 A 下对于 APAP 达到的血浆浓度的 HVD,并且在统计学上不同于对于氢可酮在第 1 日的血浆浓度 HVD (P<0.05)。

[0679] 表 30

[0680] 对于实施例 13 中治疗 A 和 B 的血浆浓度的平均半值数据 (HVD) 总结

[0681]

API	治疗	半值持续时间(小时)	
		第 1 日	第 5 日
APAP	A	2.79(1.24)	2.09(0.84)
	B	3.95(1.64)	3.68(1.18)
氢可酮	A	9.99(1.43)	9.13(1.35)
	B	8.58(1.9)	8.97(1.35)

[0682] 表 31

[0683] 对于实施例 13 中治疗 A 和 B 的半值 C_{max} 总结

[0684]

API	治疗	第 1 日			第 5 日	
		半值 C _{max1}	半值 C _{max2}	半值 C _{max3}	半值 C _{max1}	半值 C _{max2}
APAP	A	3918.16	-	-	3448.68	-
	B	2747.63	2062.89	2647.63	2717.63	2047.37
HC	A	13.71	-	-	16.36	-
	B	11.51	13.22	15.31	17.17	15.64

[0685] 本文中所述的所有参考通过引用的方式引入本文。提供前述的主要目的用于描述。对于本领域技术人员将容易显然的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以包括其他药物,并且本文中所述的形状,成分,添加剂,比率,制剂方法,和其他参数可以以多种方式进一步修改或替换。

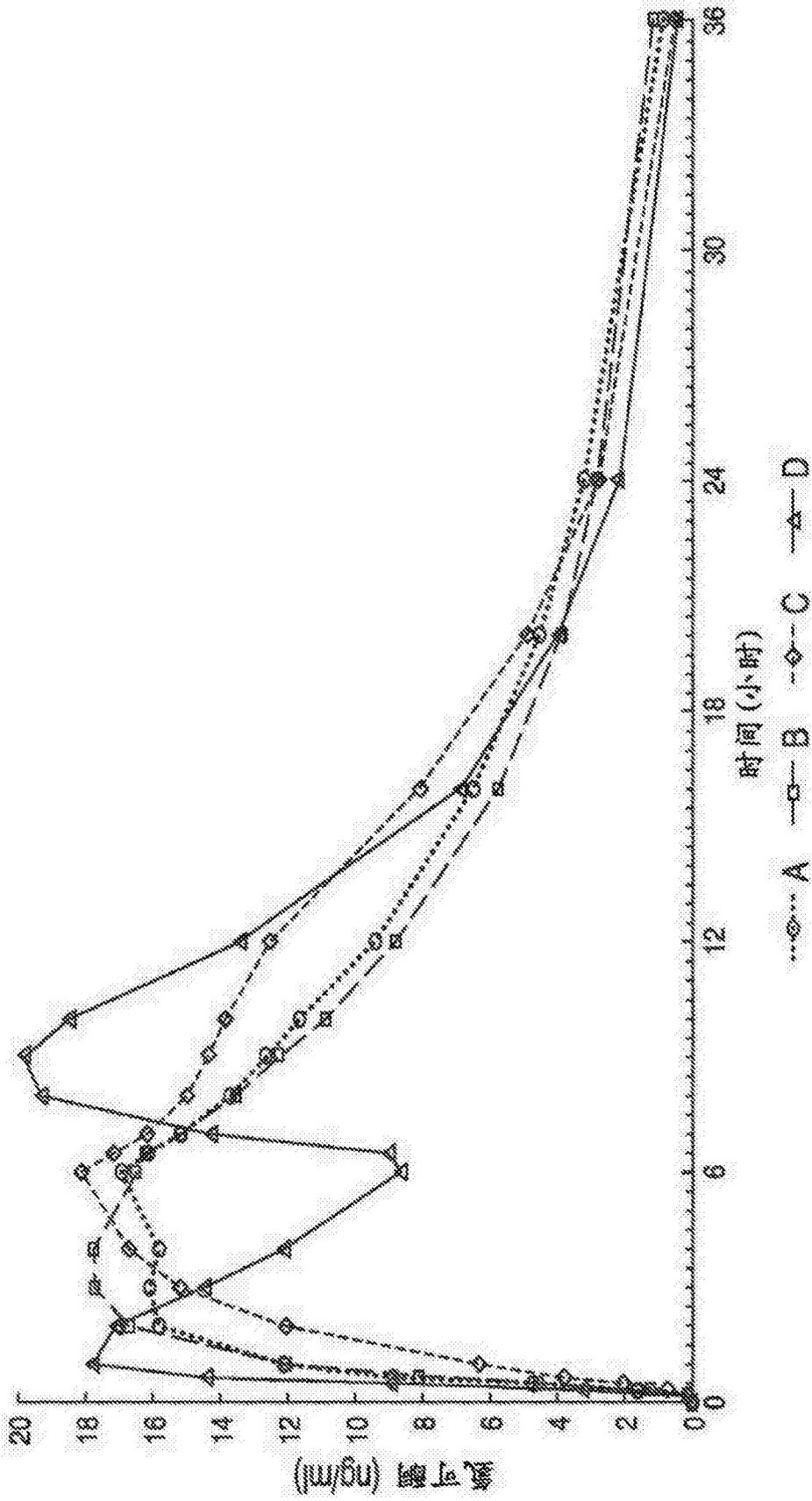


图 1

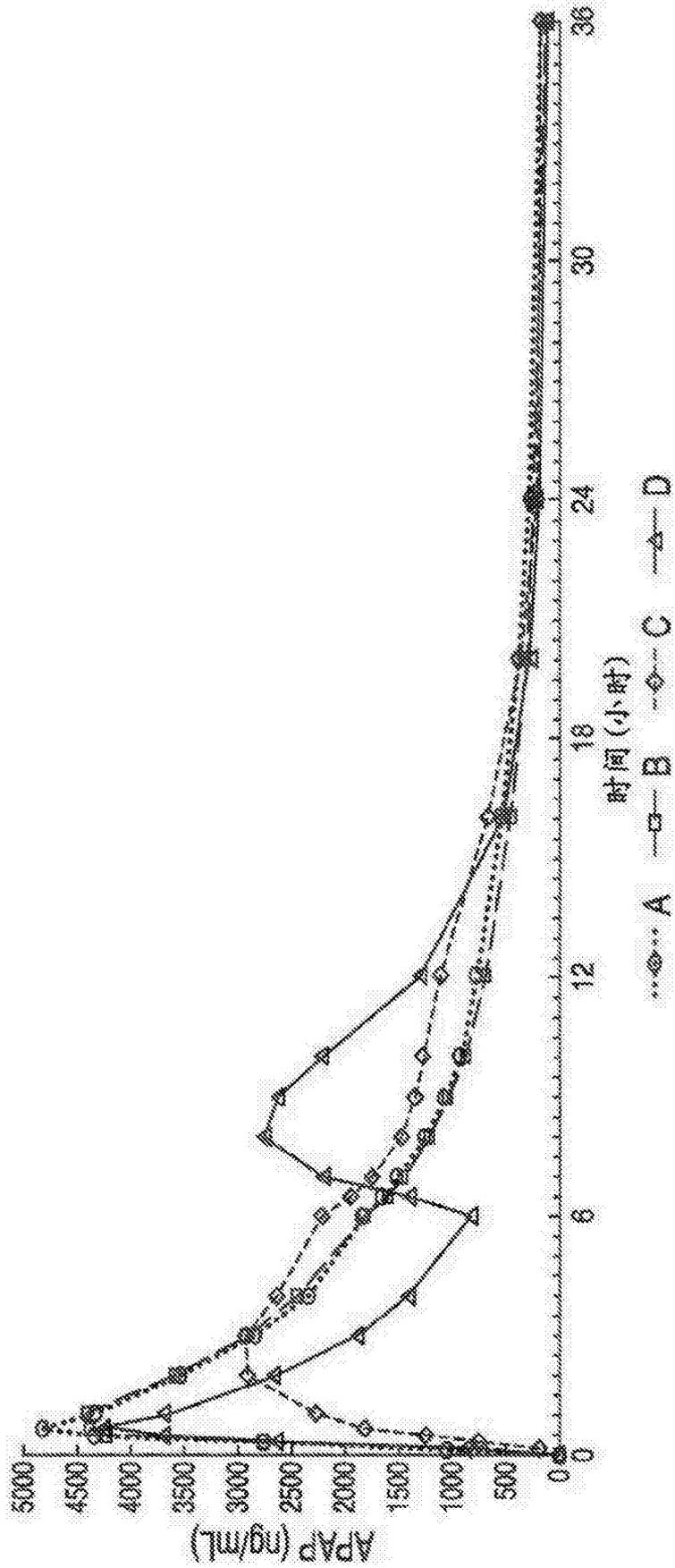


图 2

平均值相对于时间的变化 —●— A —□— B —○— C —◇— D

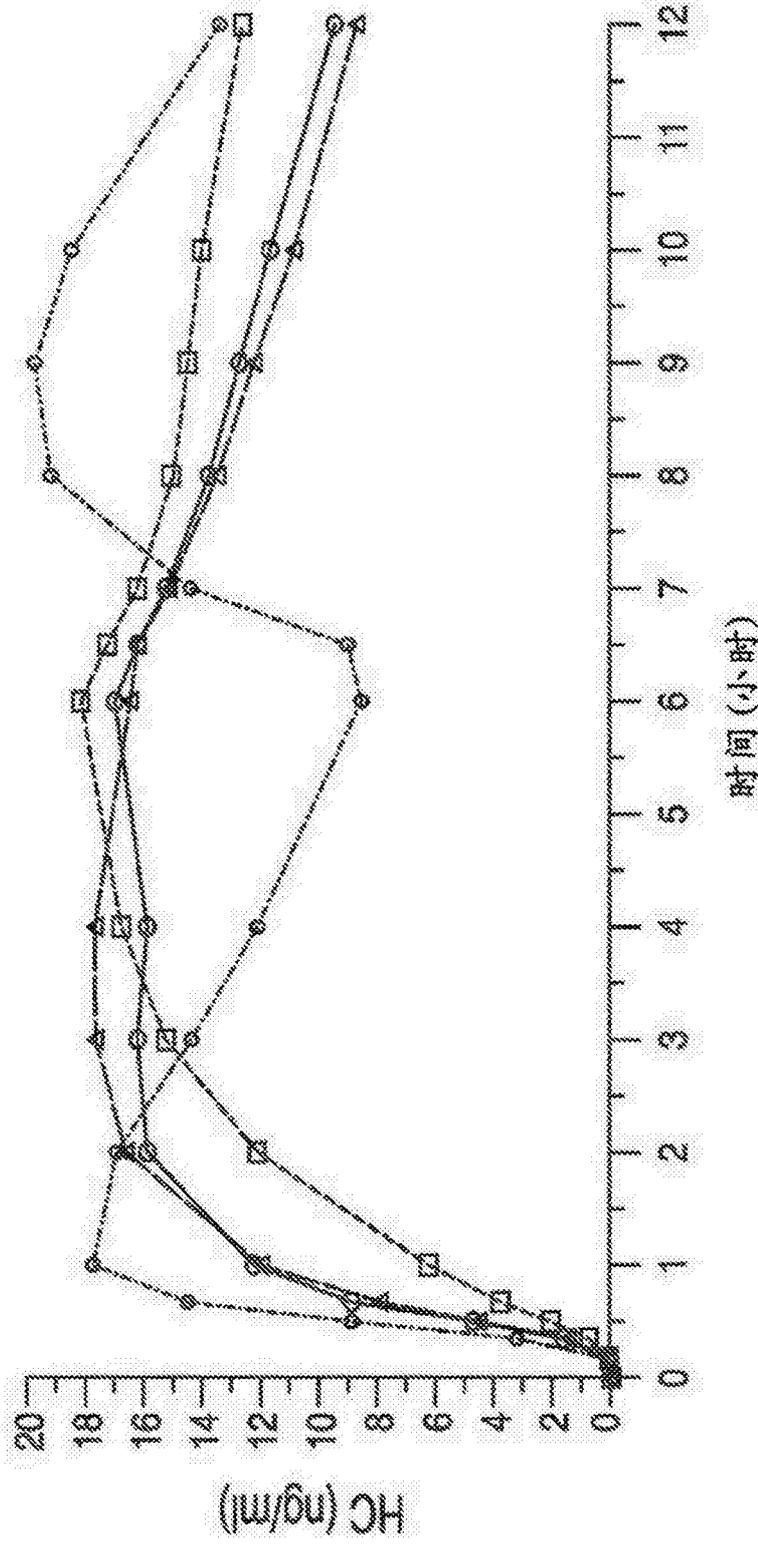


图 3

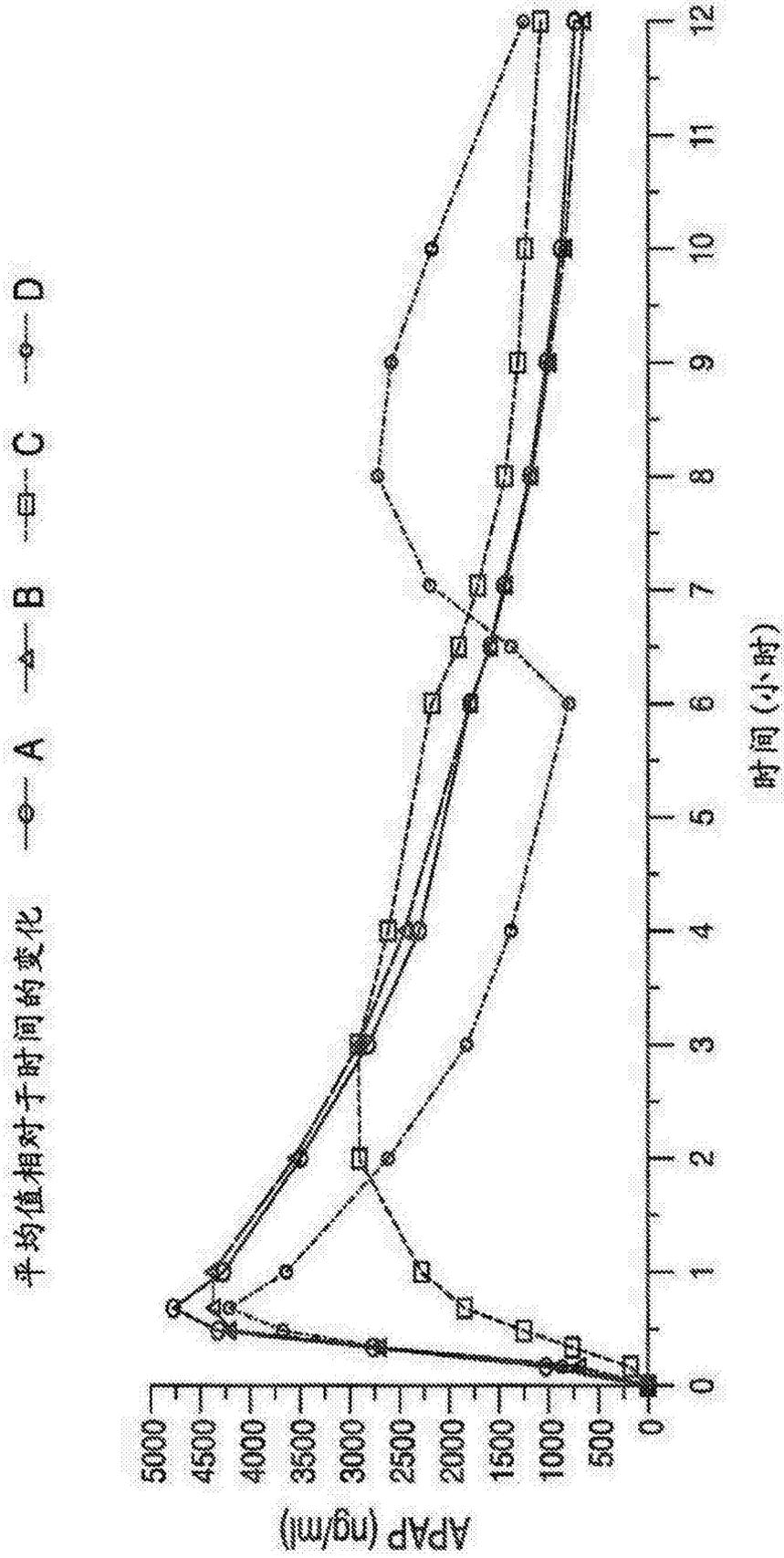


图 4

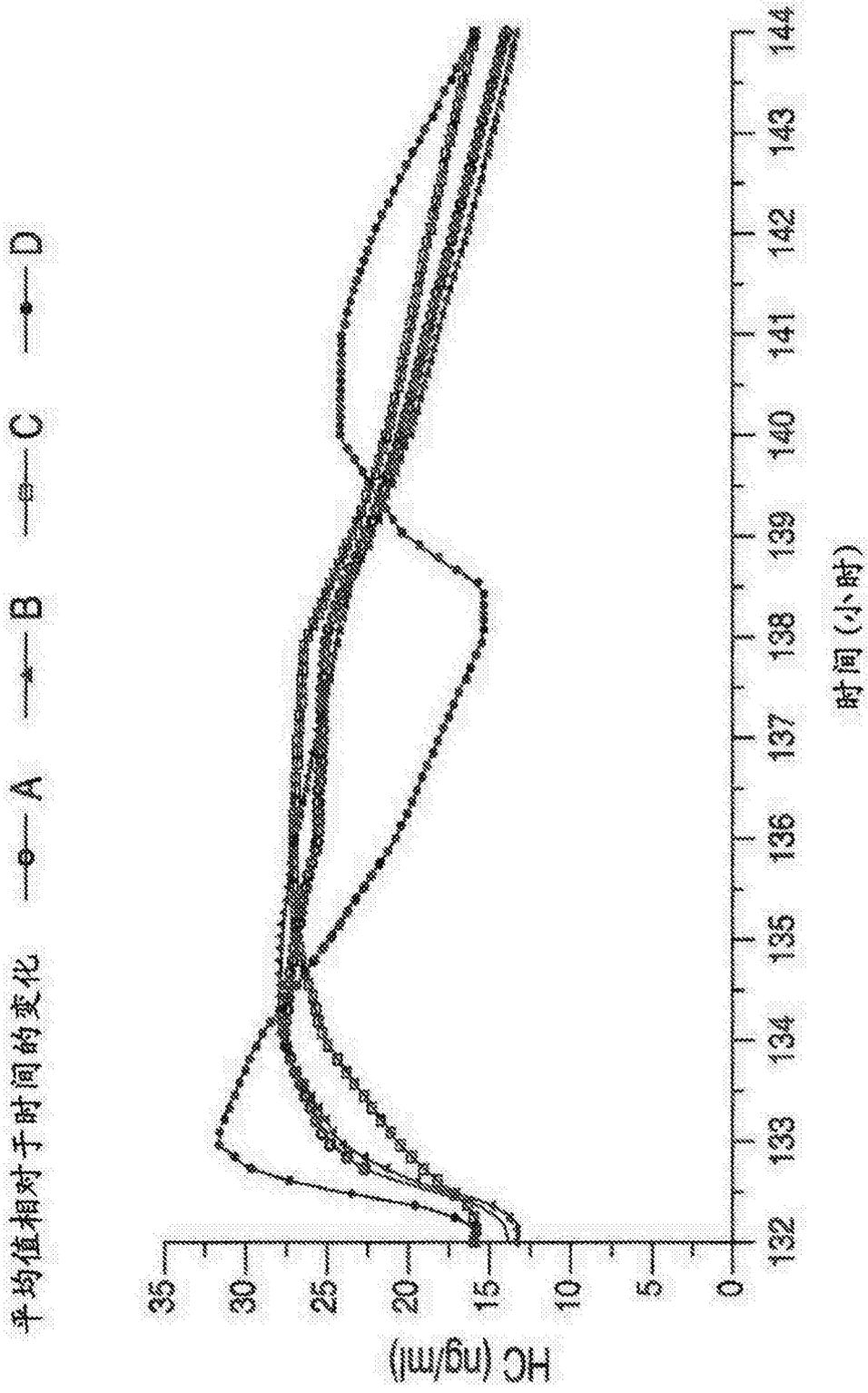


图 5

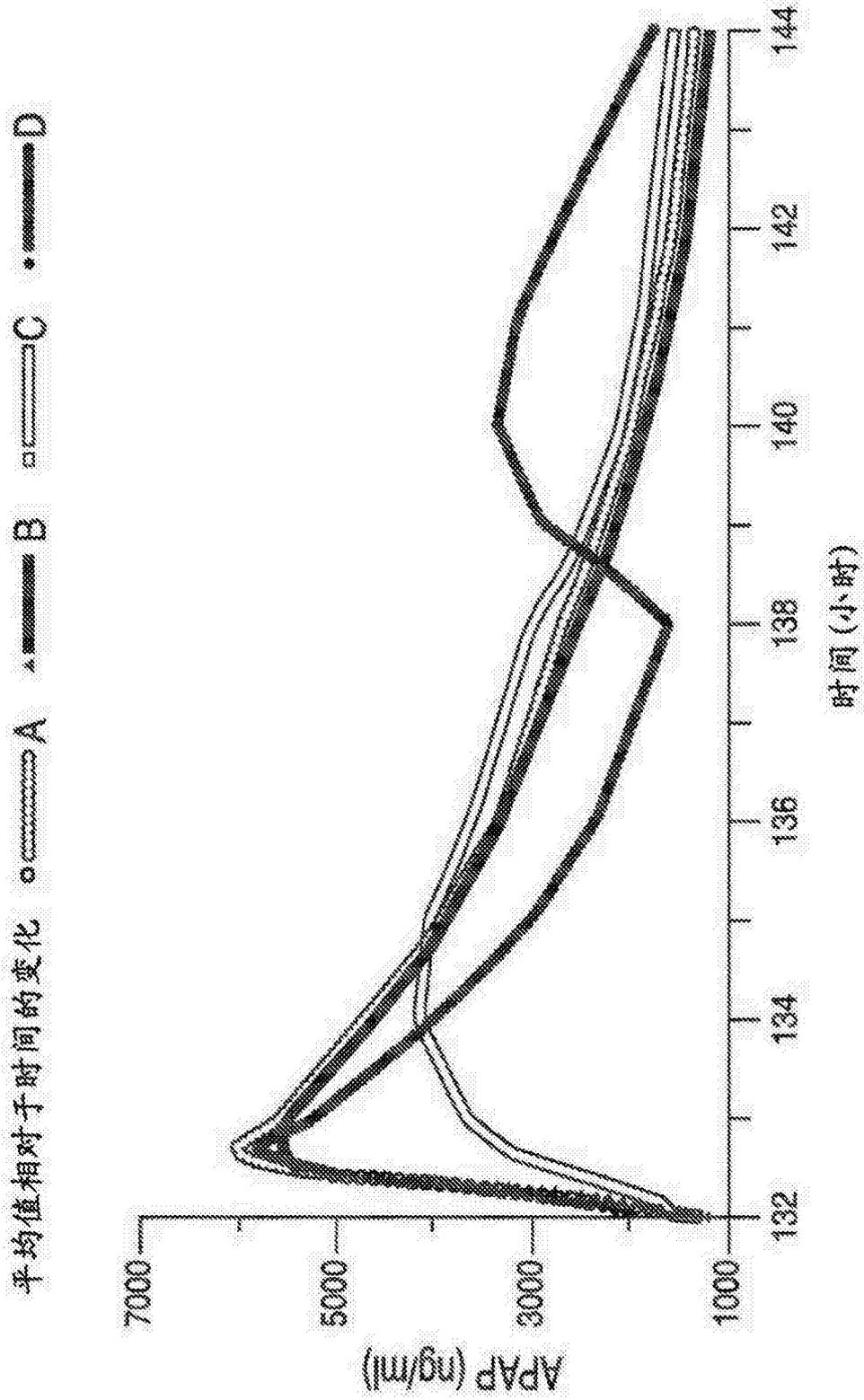


图 6

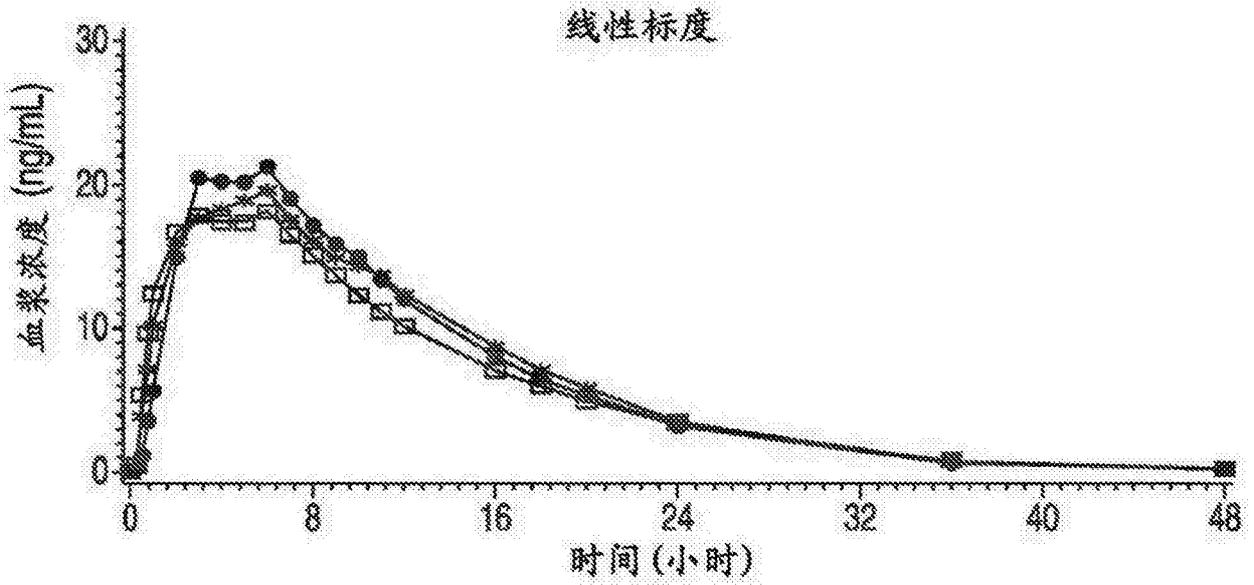


图 7A

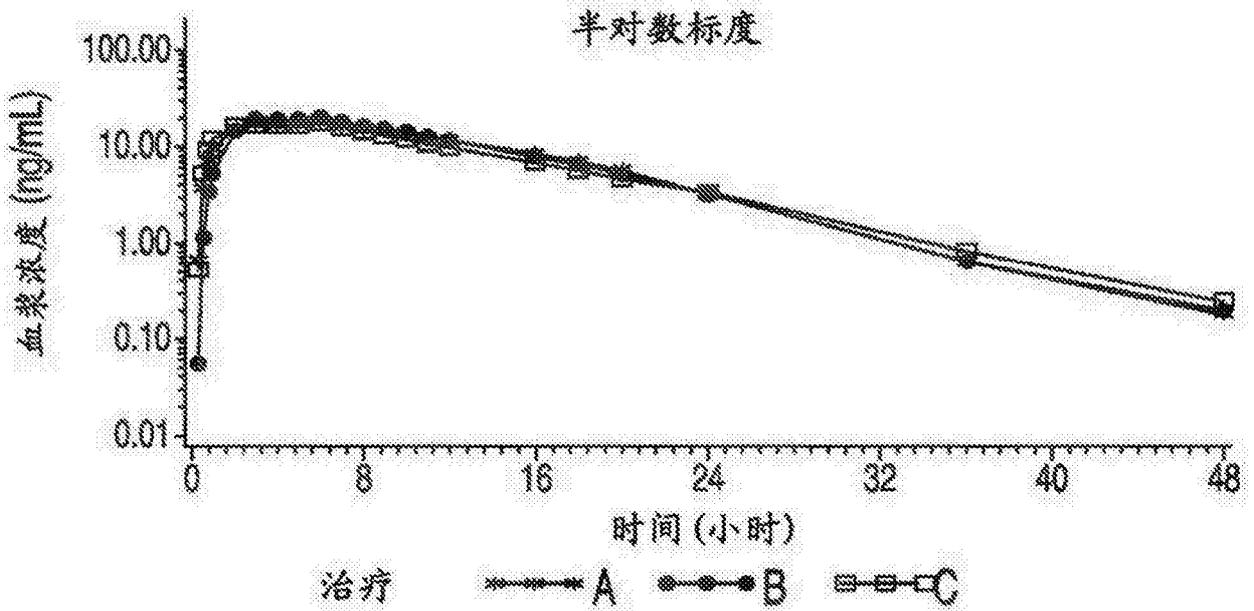


图 7B

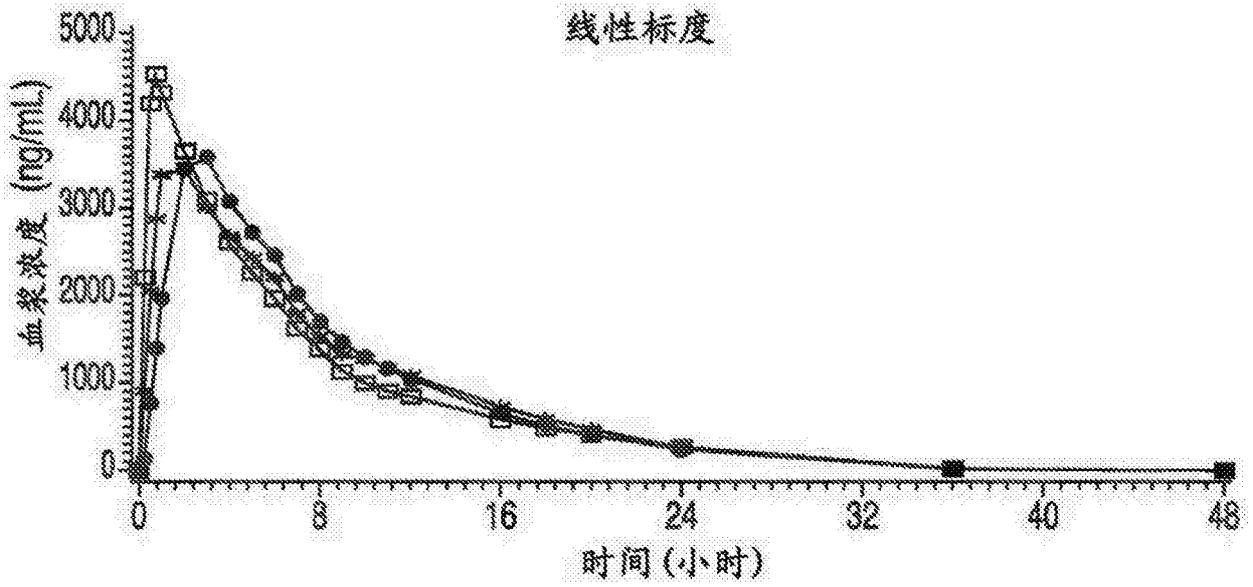


图 8A

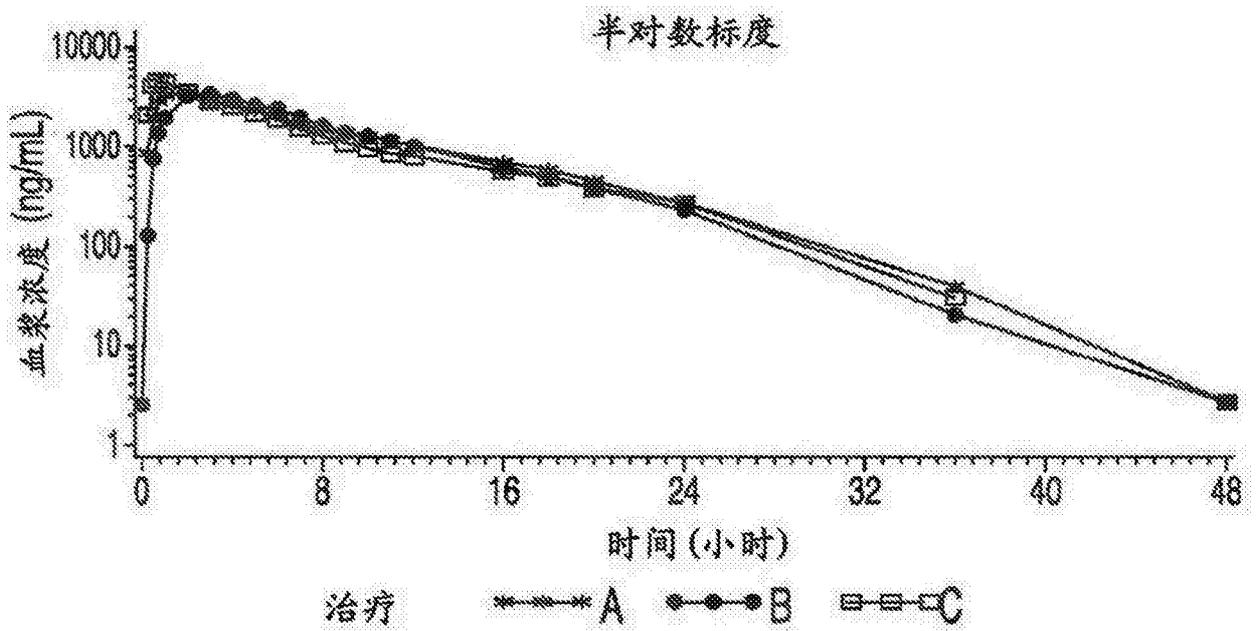


图 8B

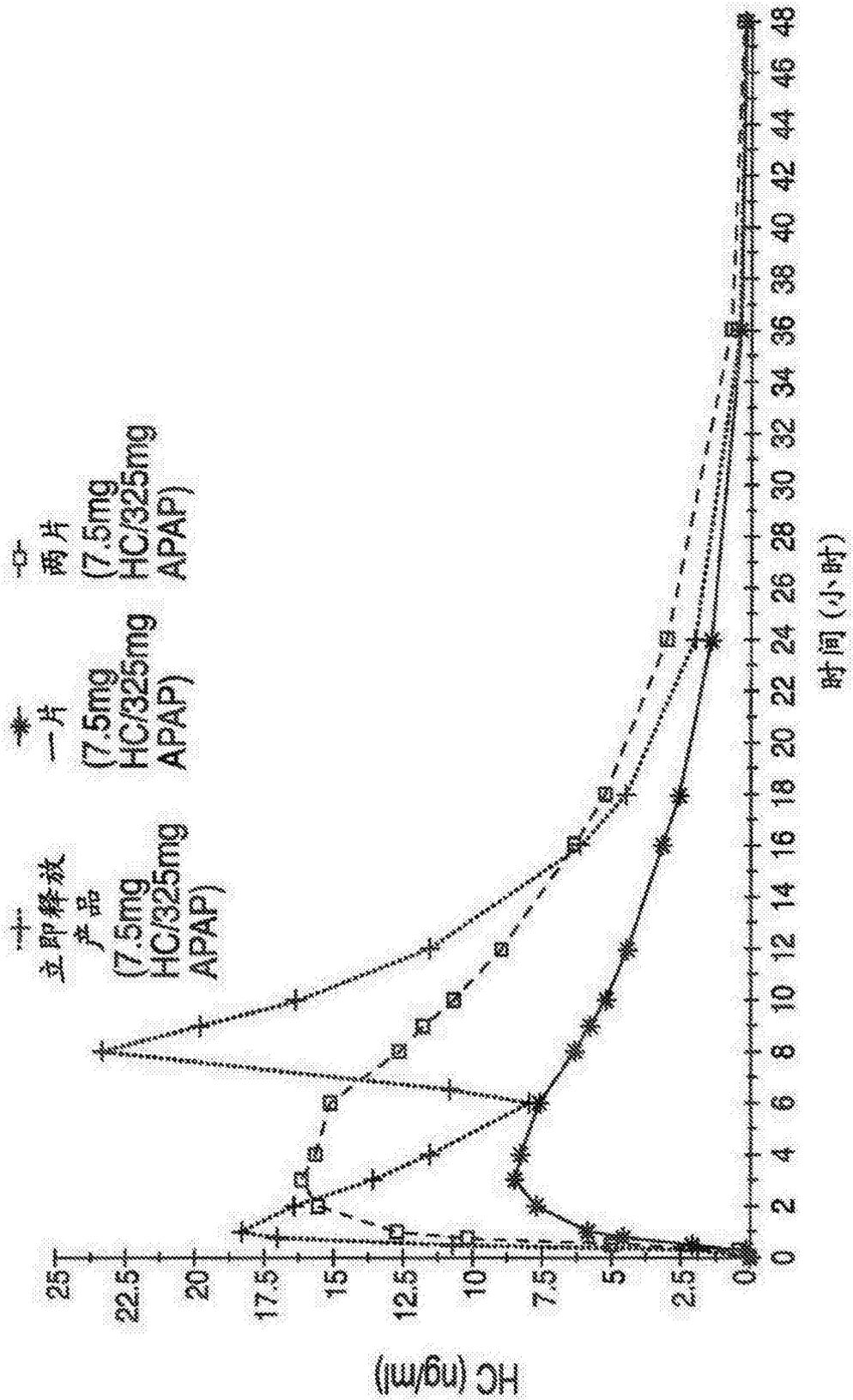


图 9

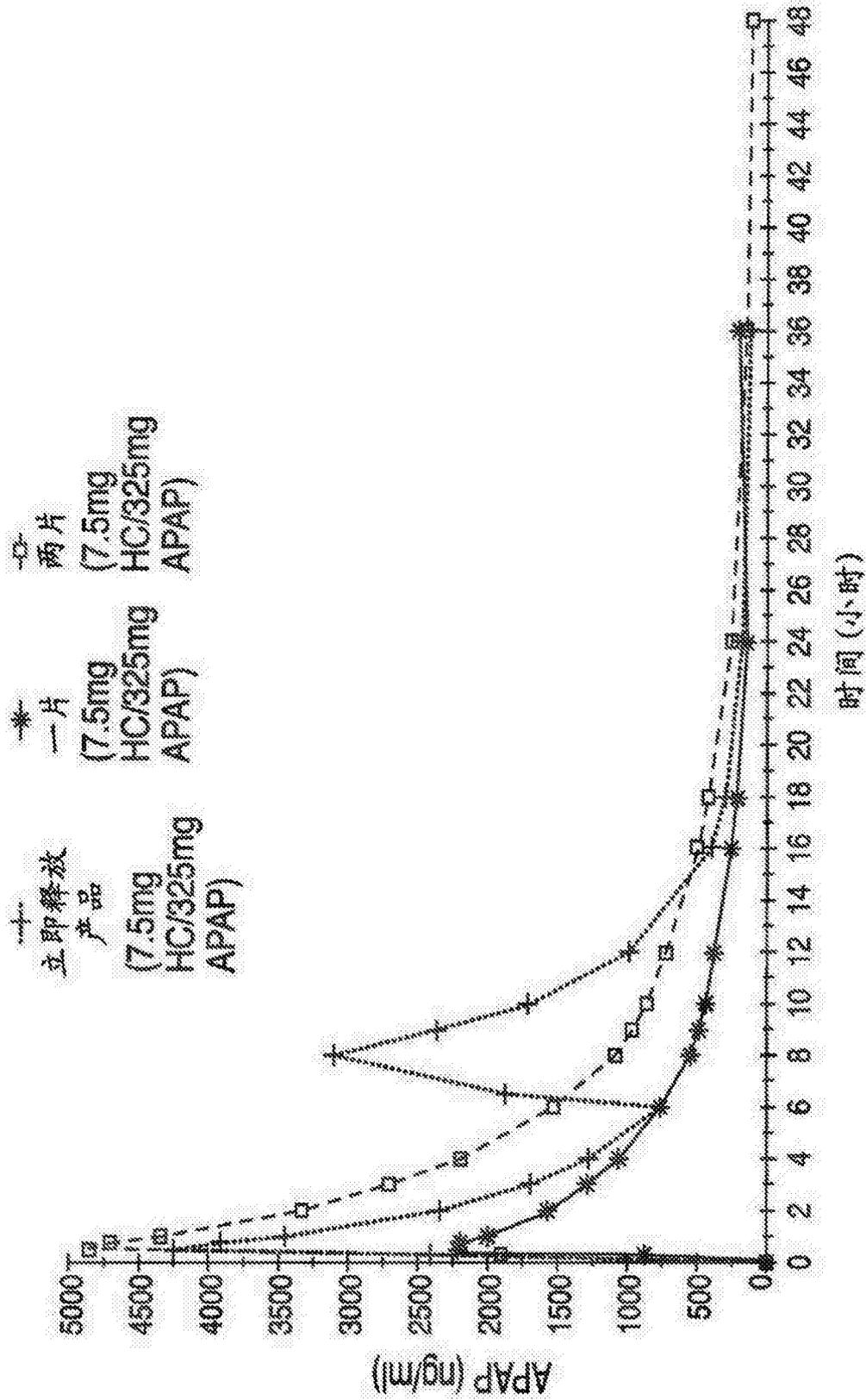


图 10

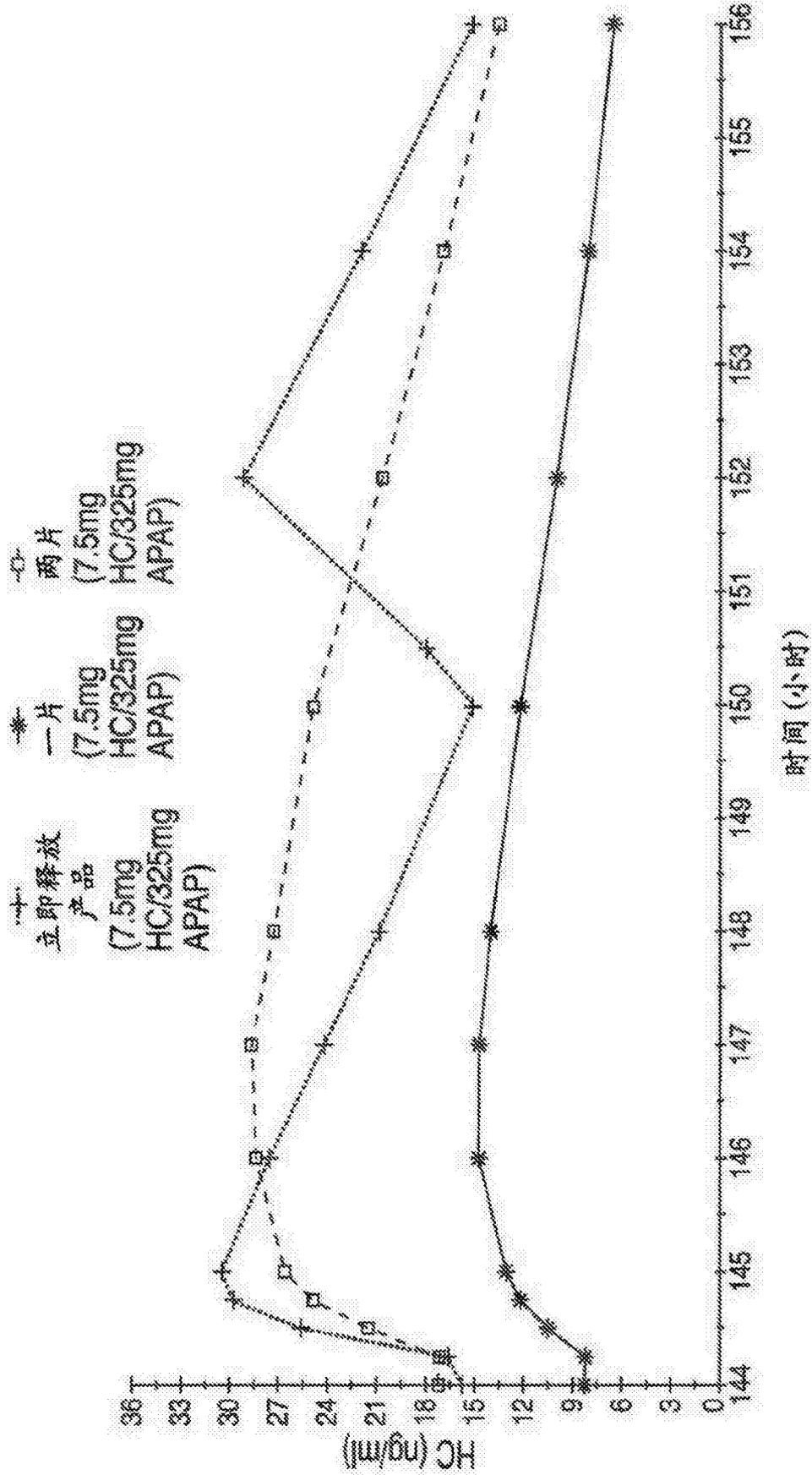


图 11

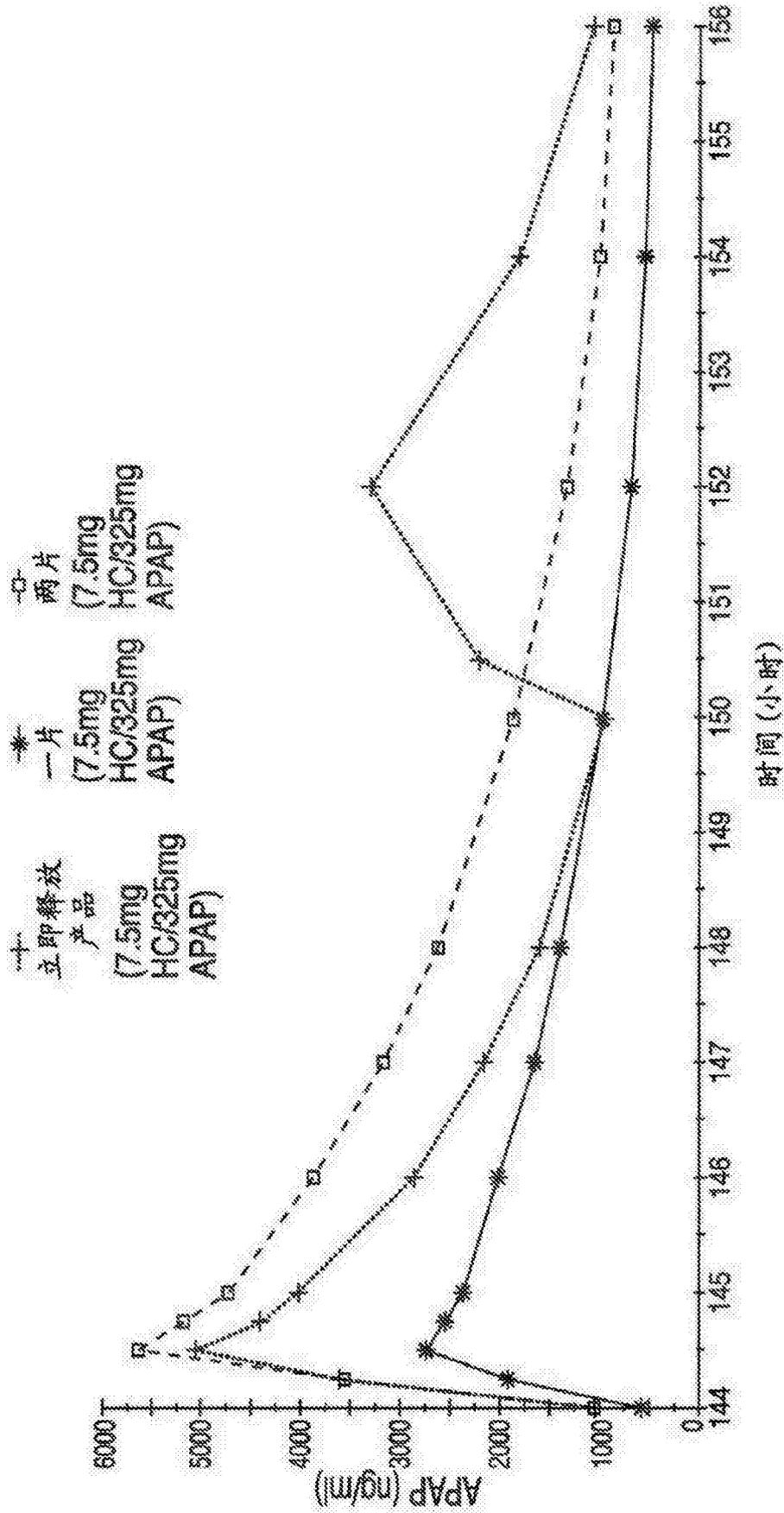


图 12

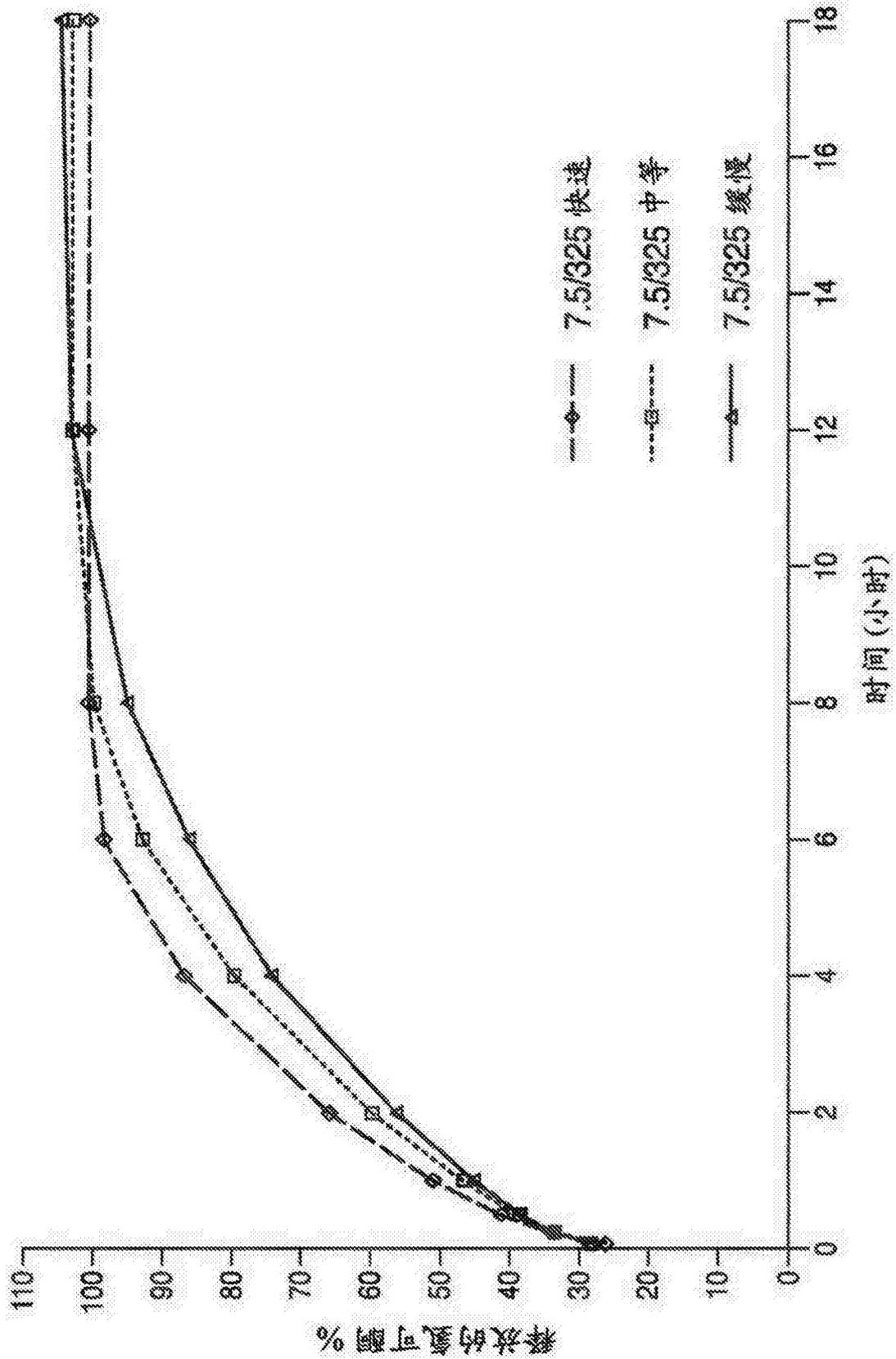


图 13

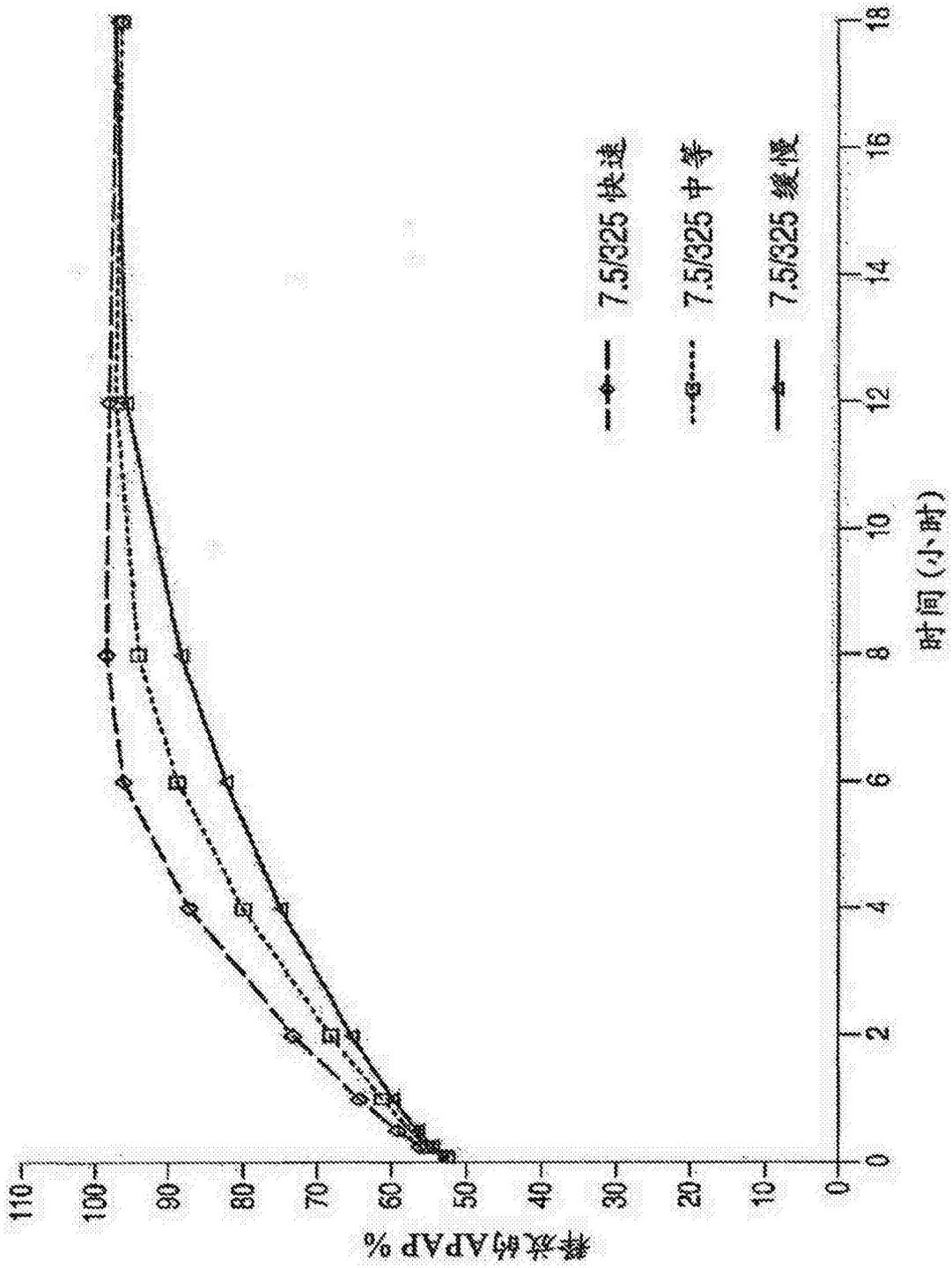


图 14

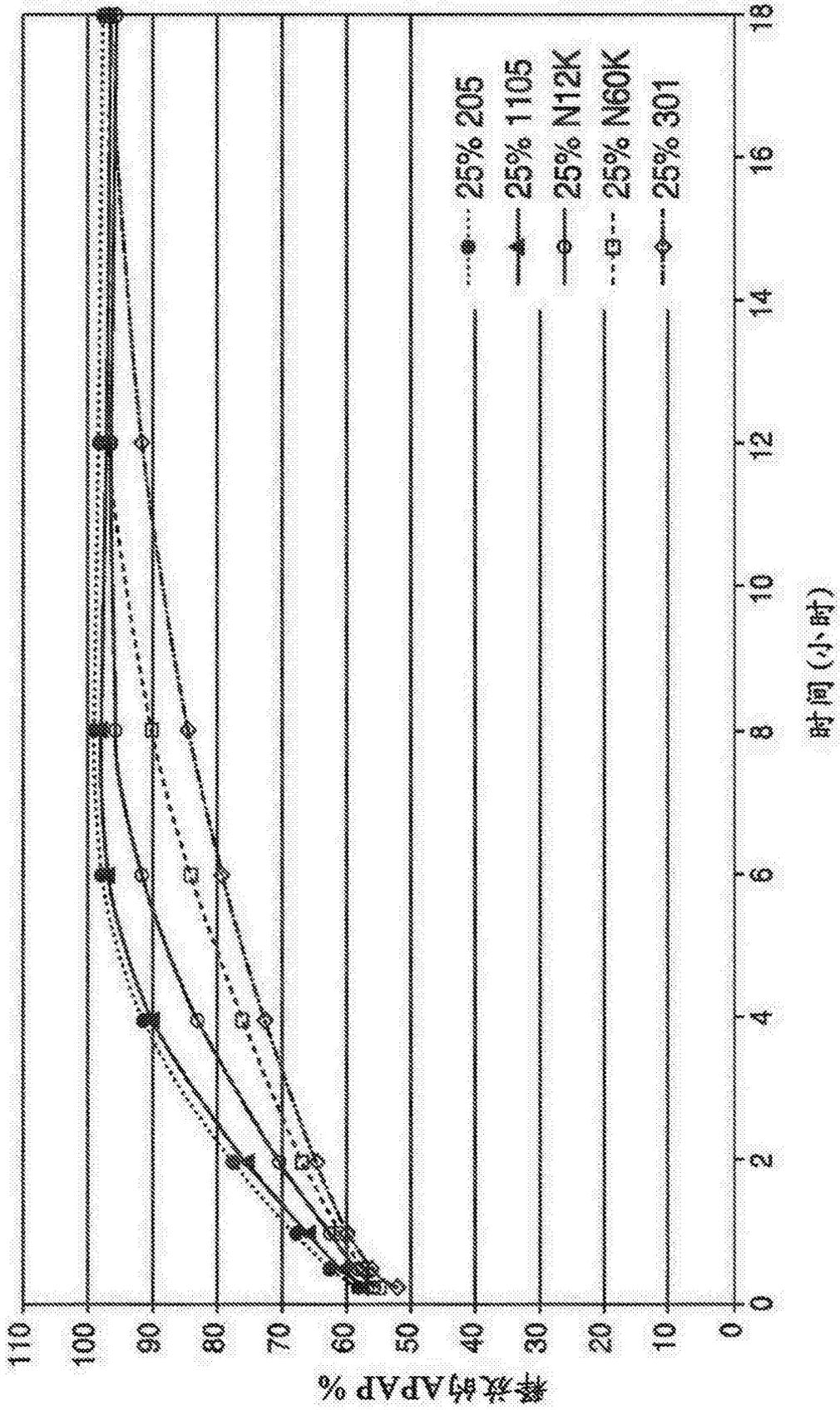


图 15

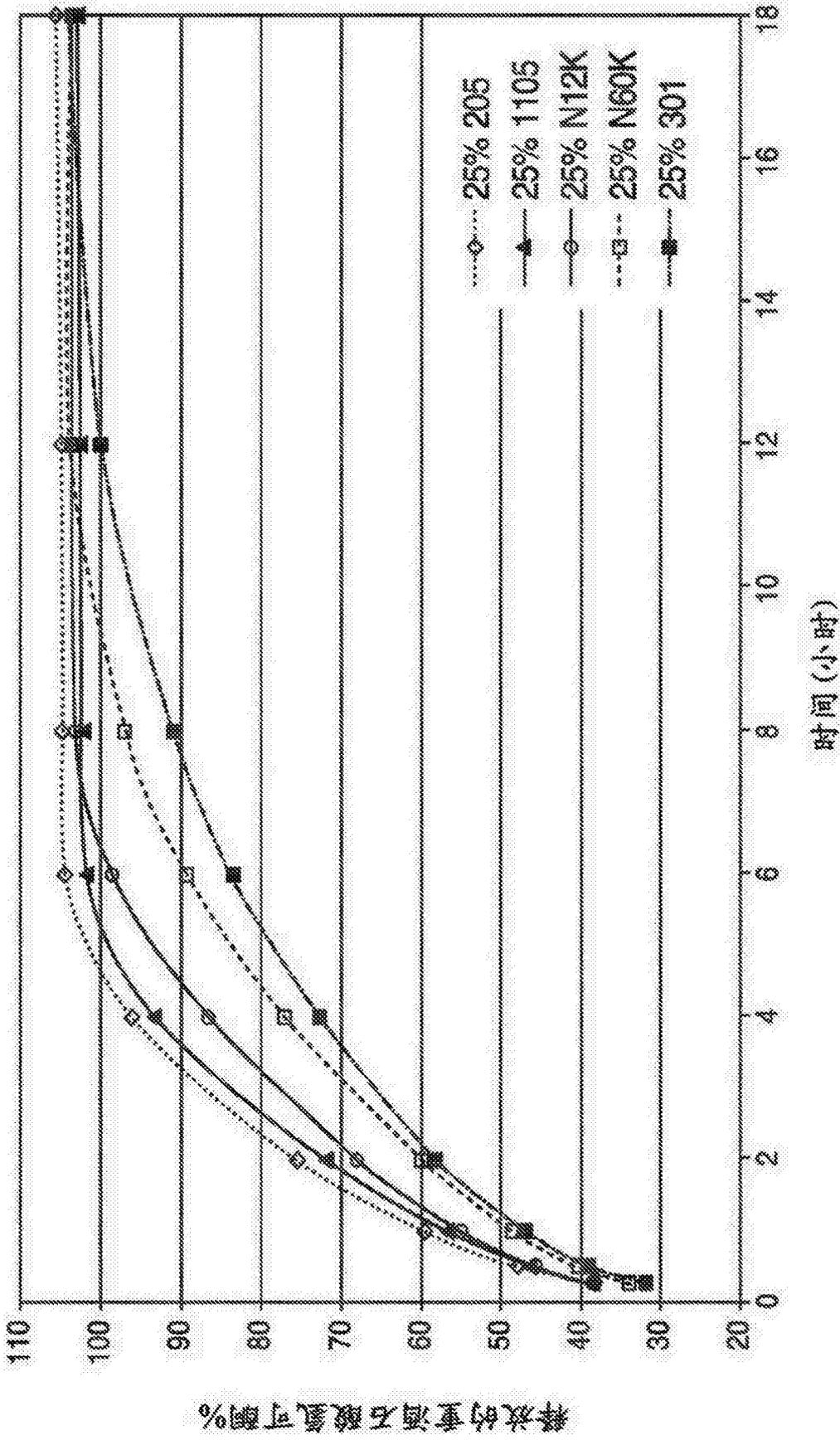


图 16

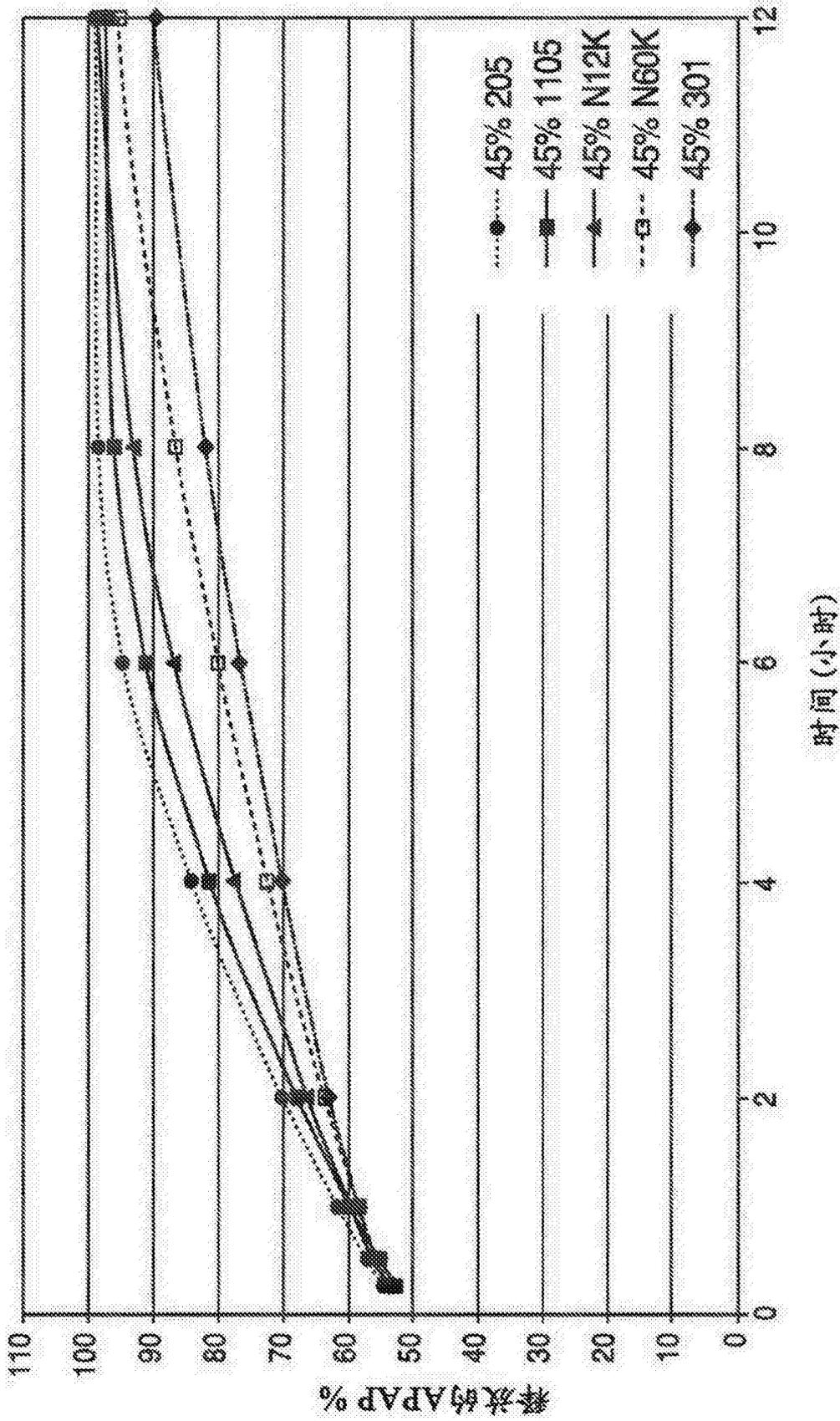


图 17

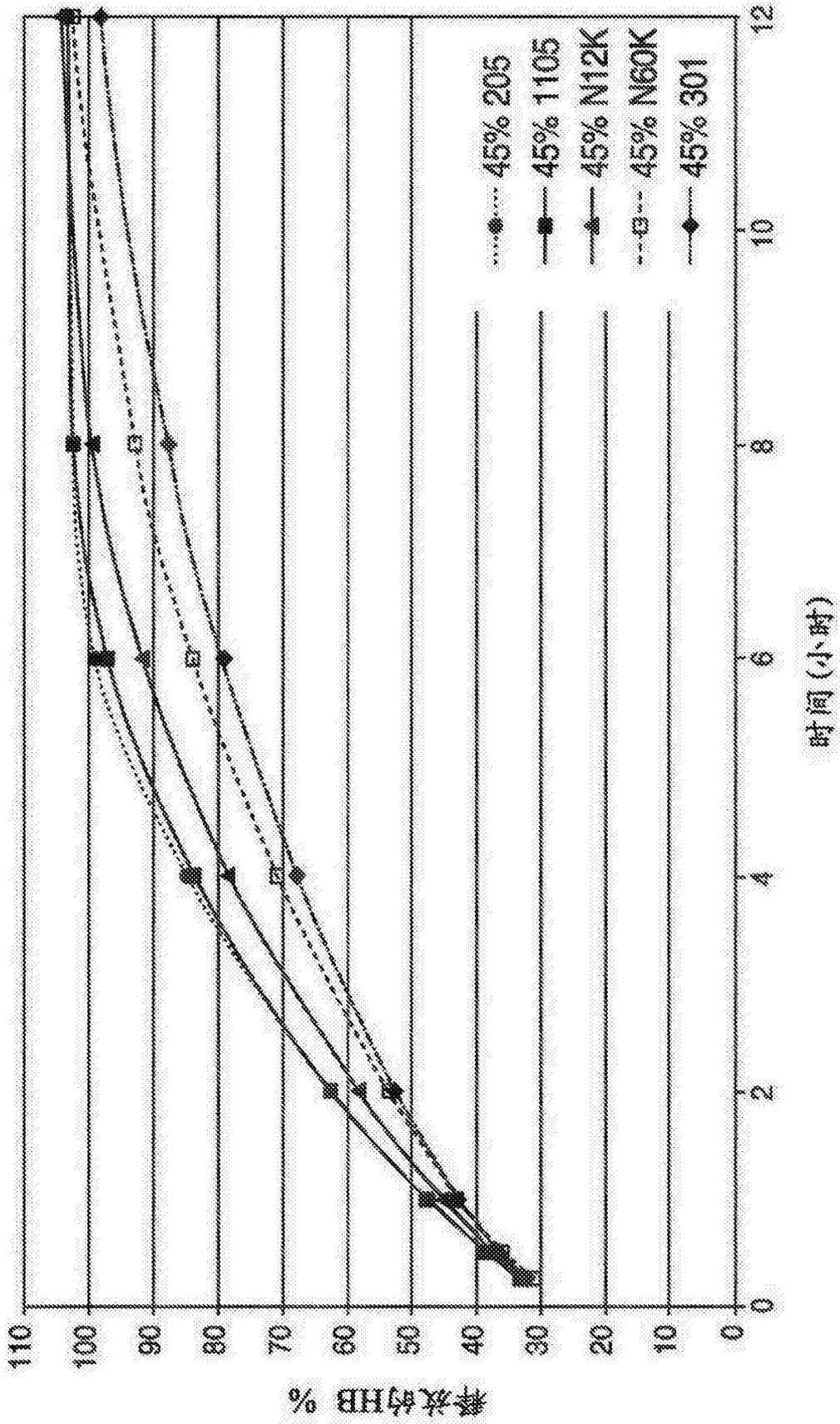


图 18

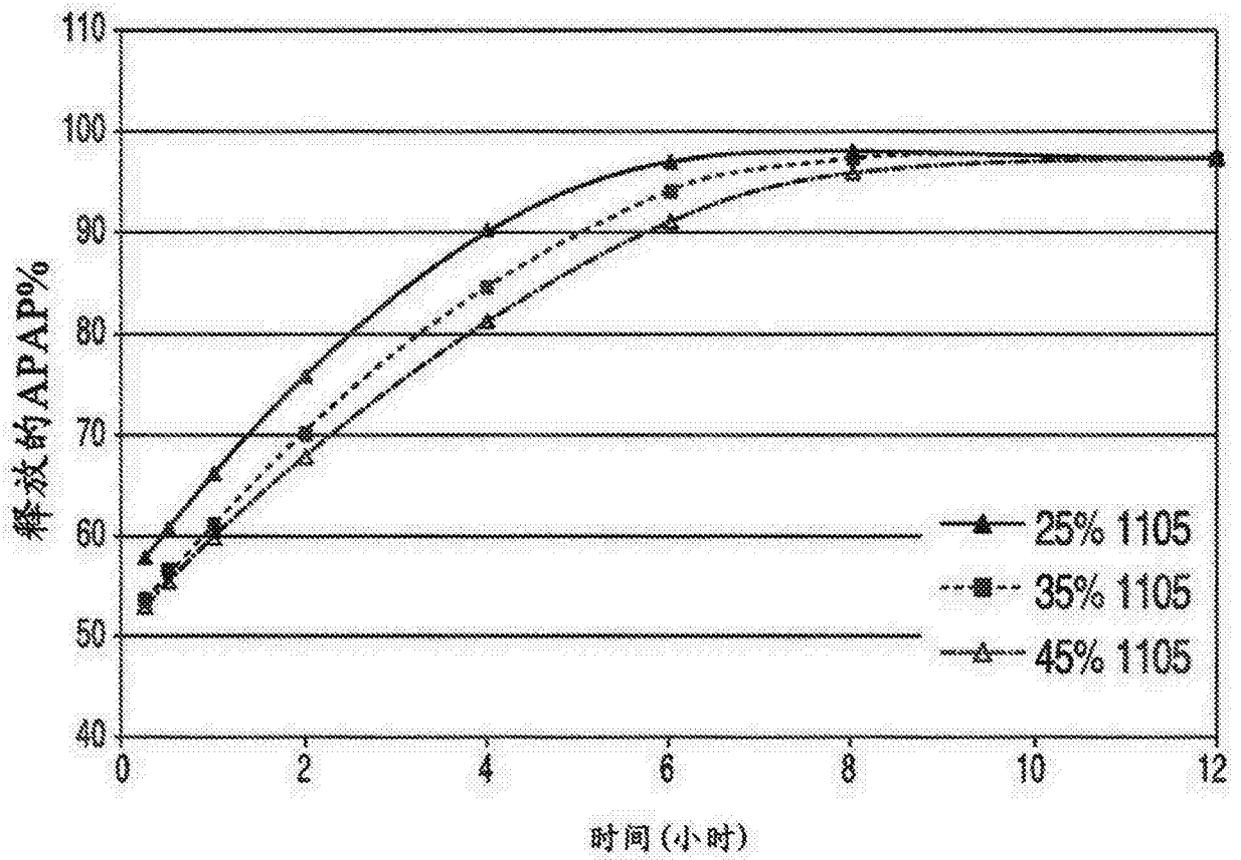


图 19

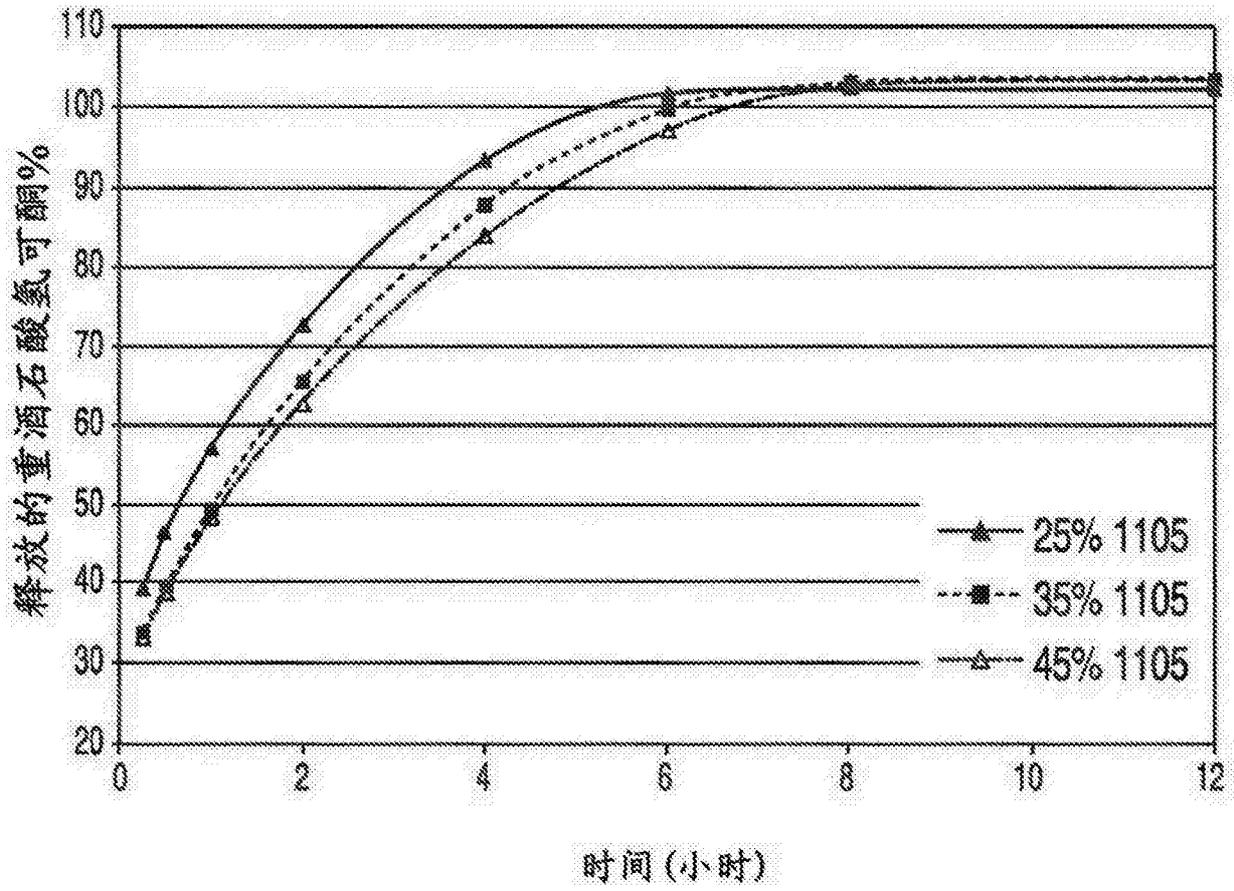


图 20

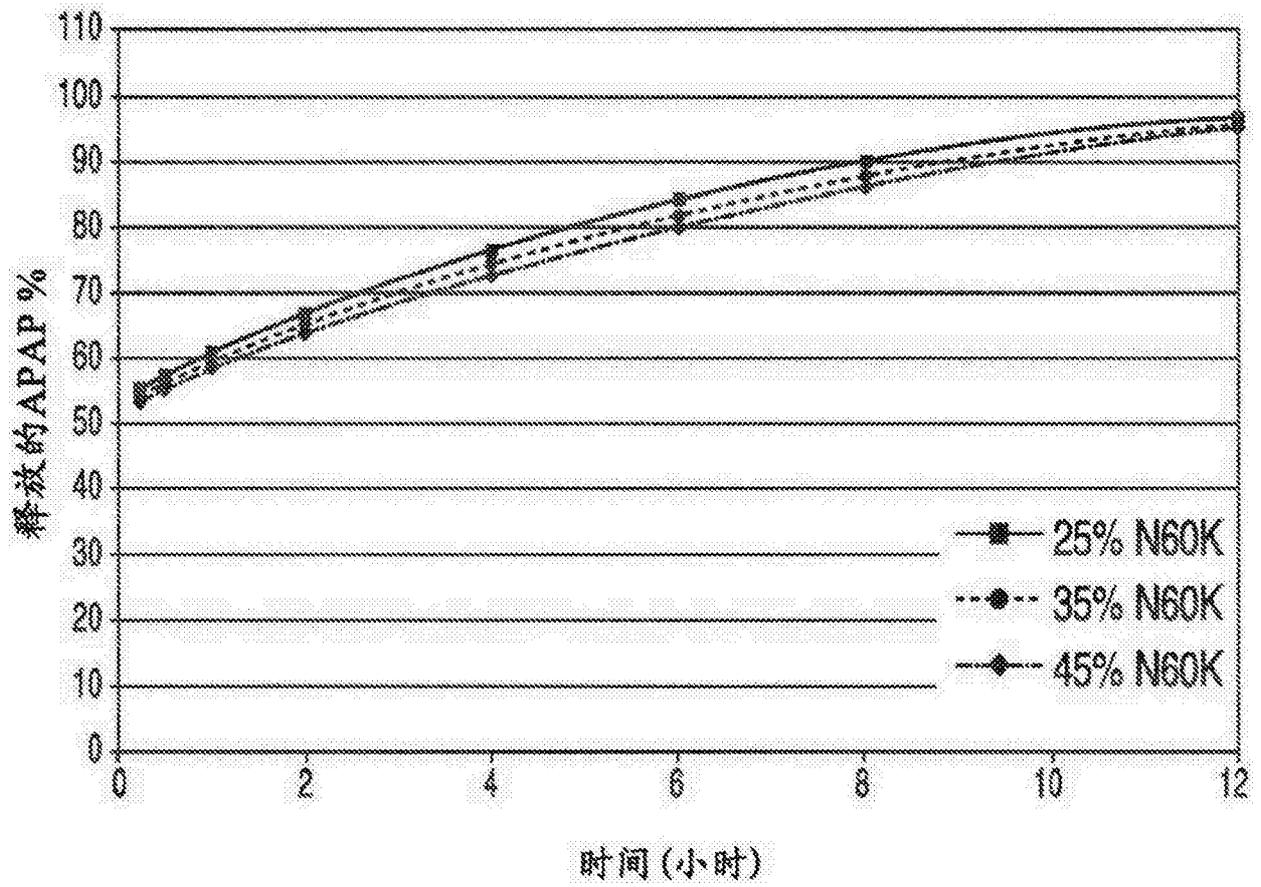


图 21

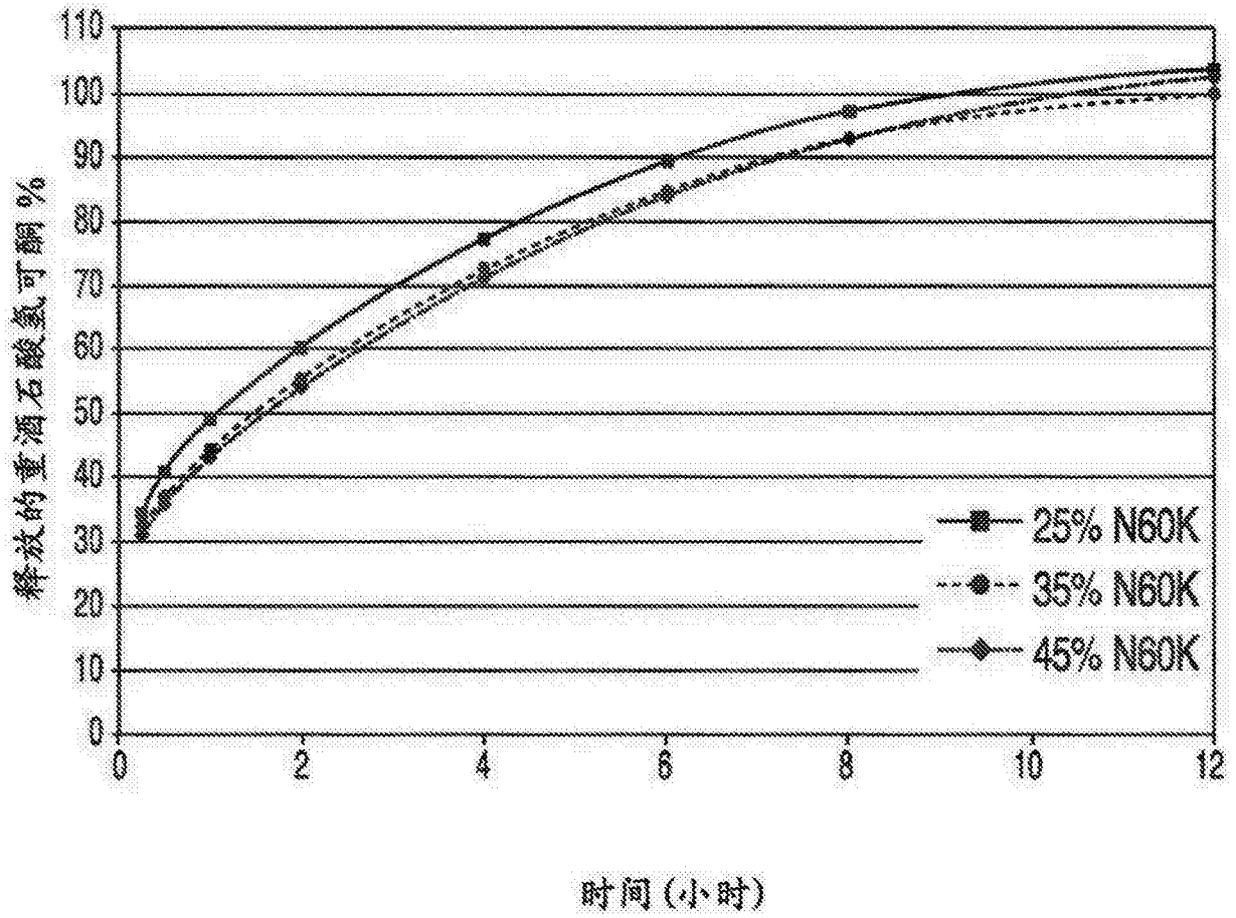


图 22

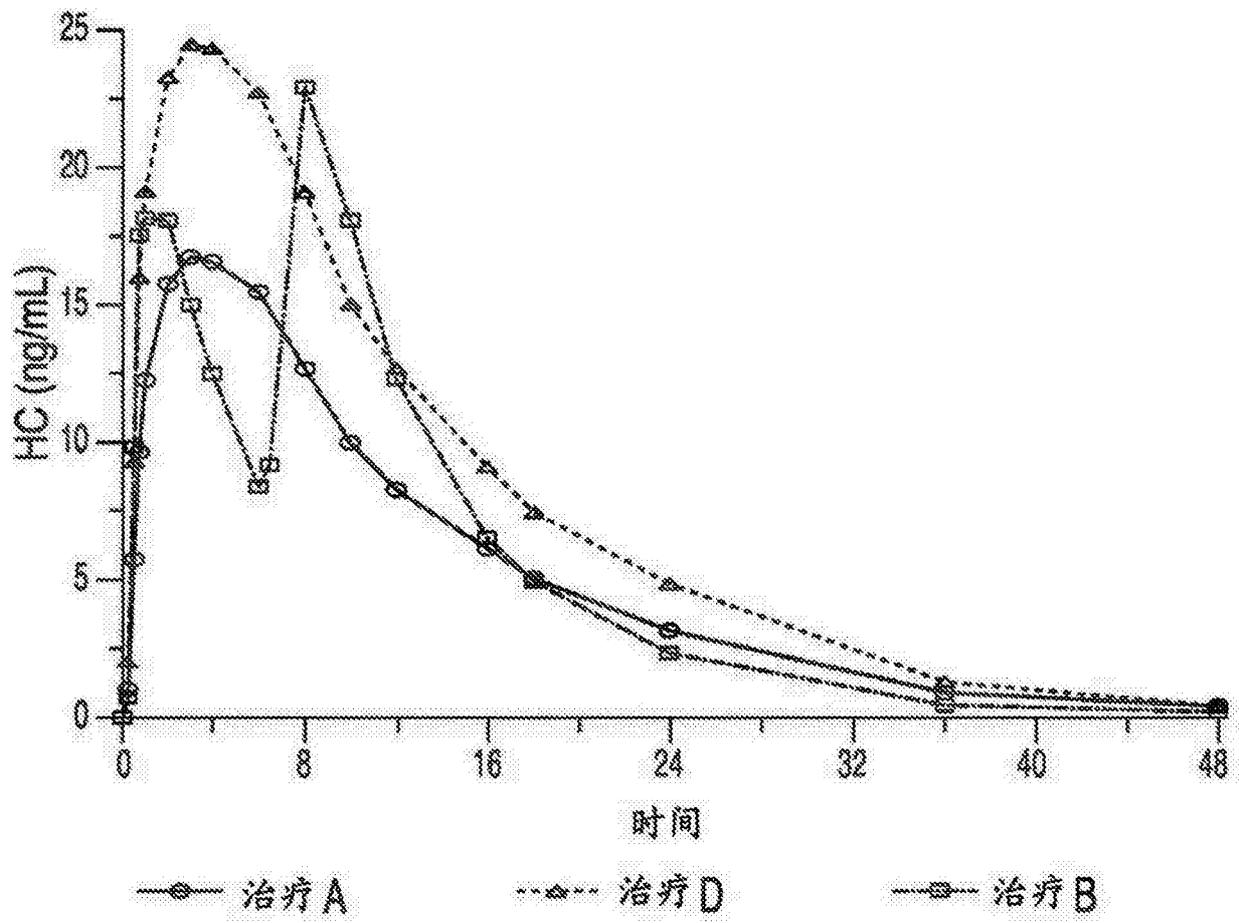


图 23

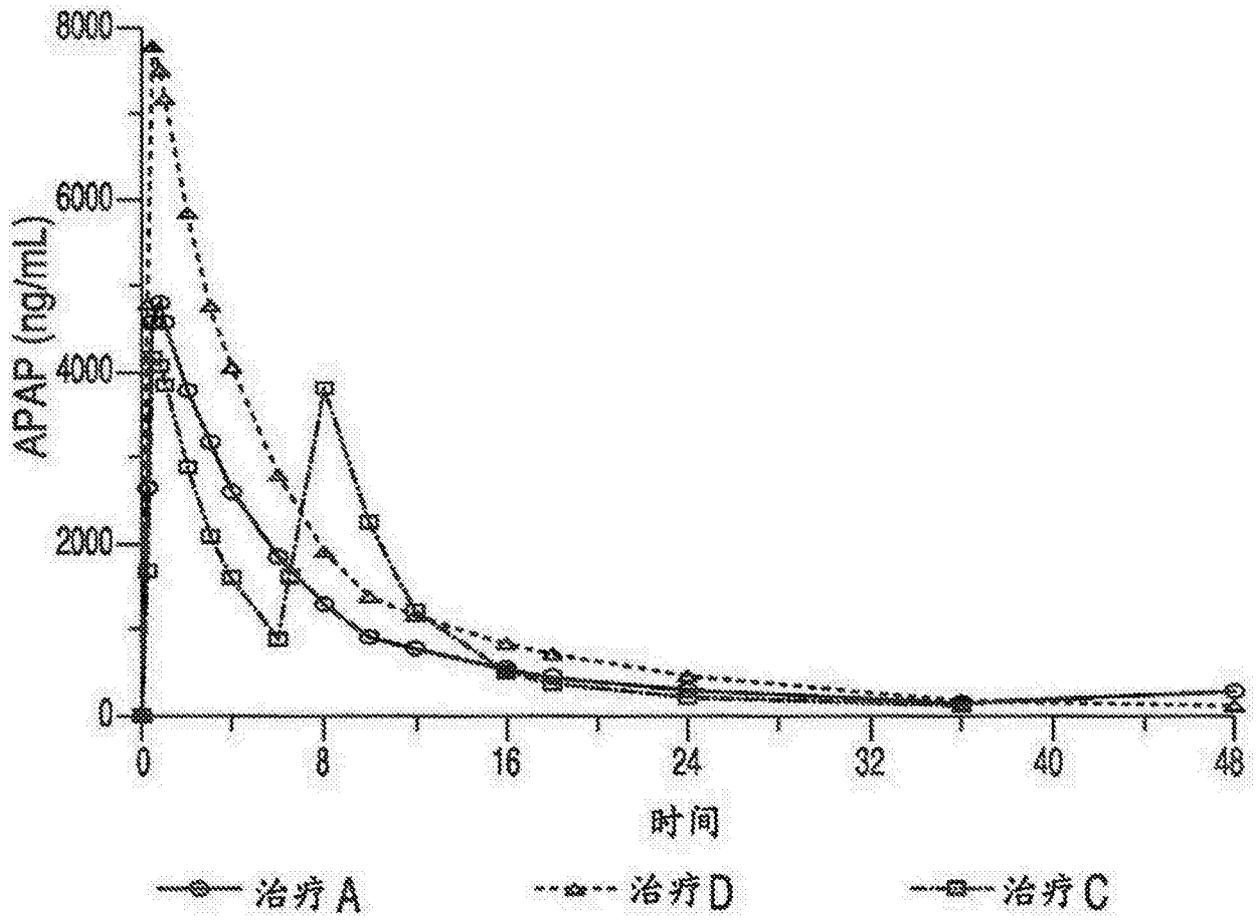


图 24

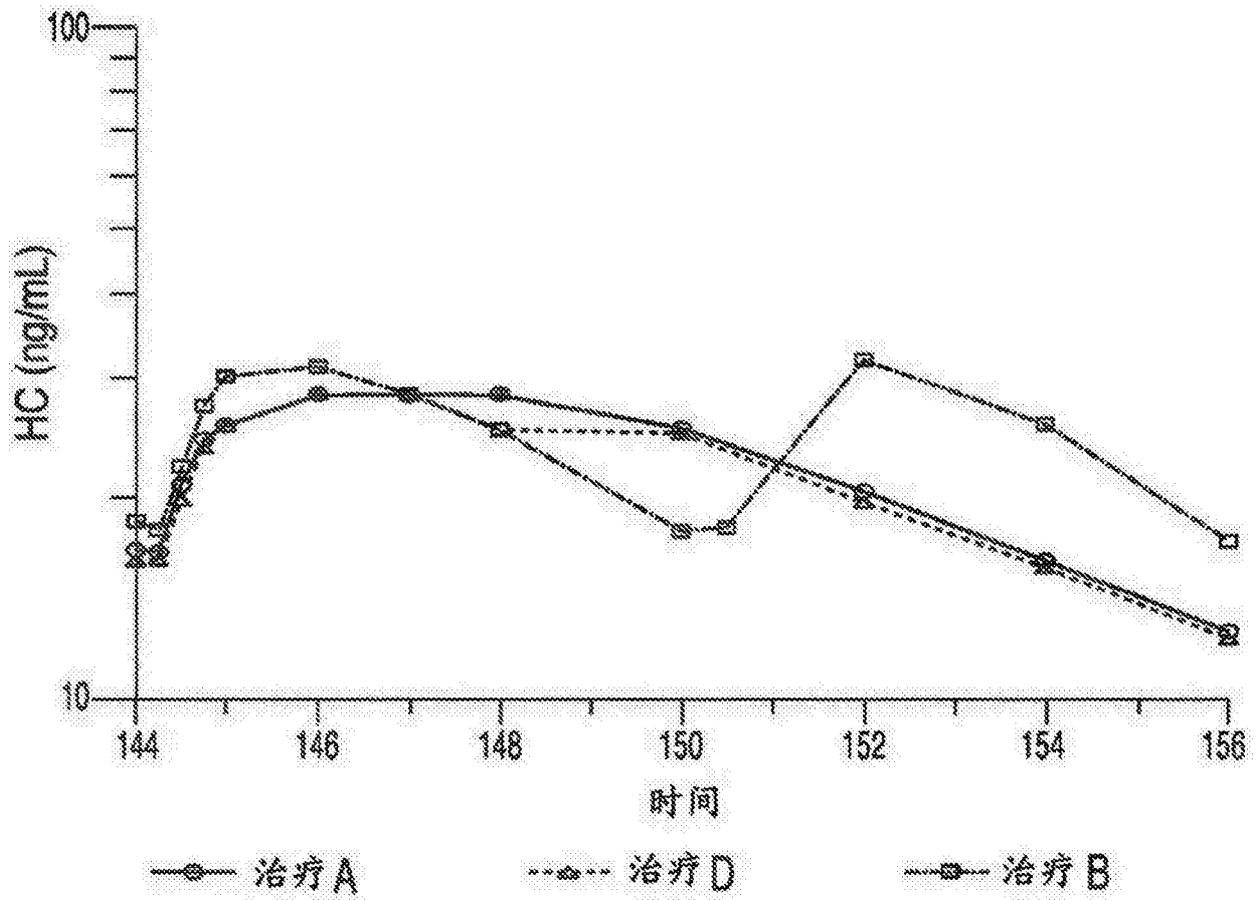


图 25

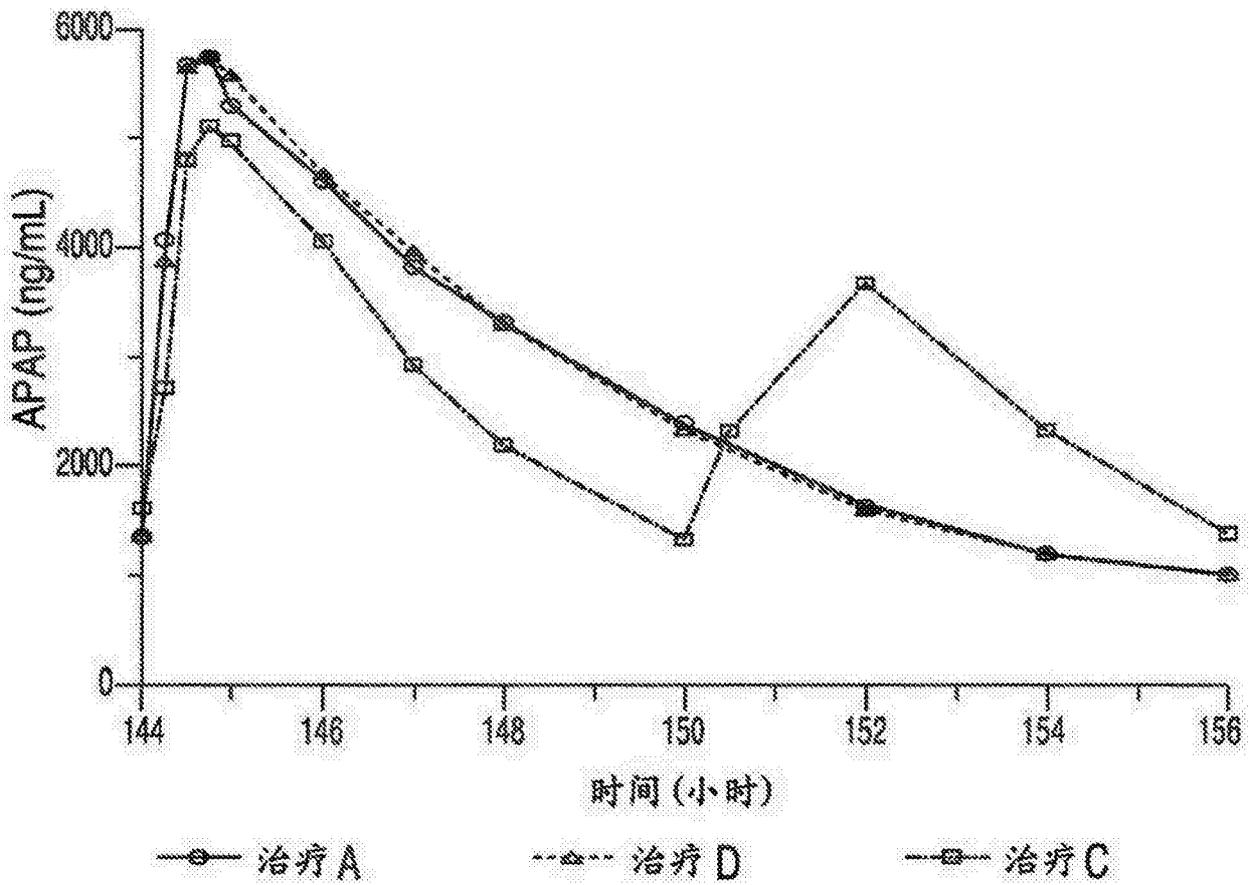


图 26

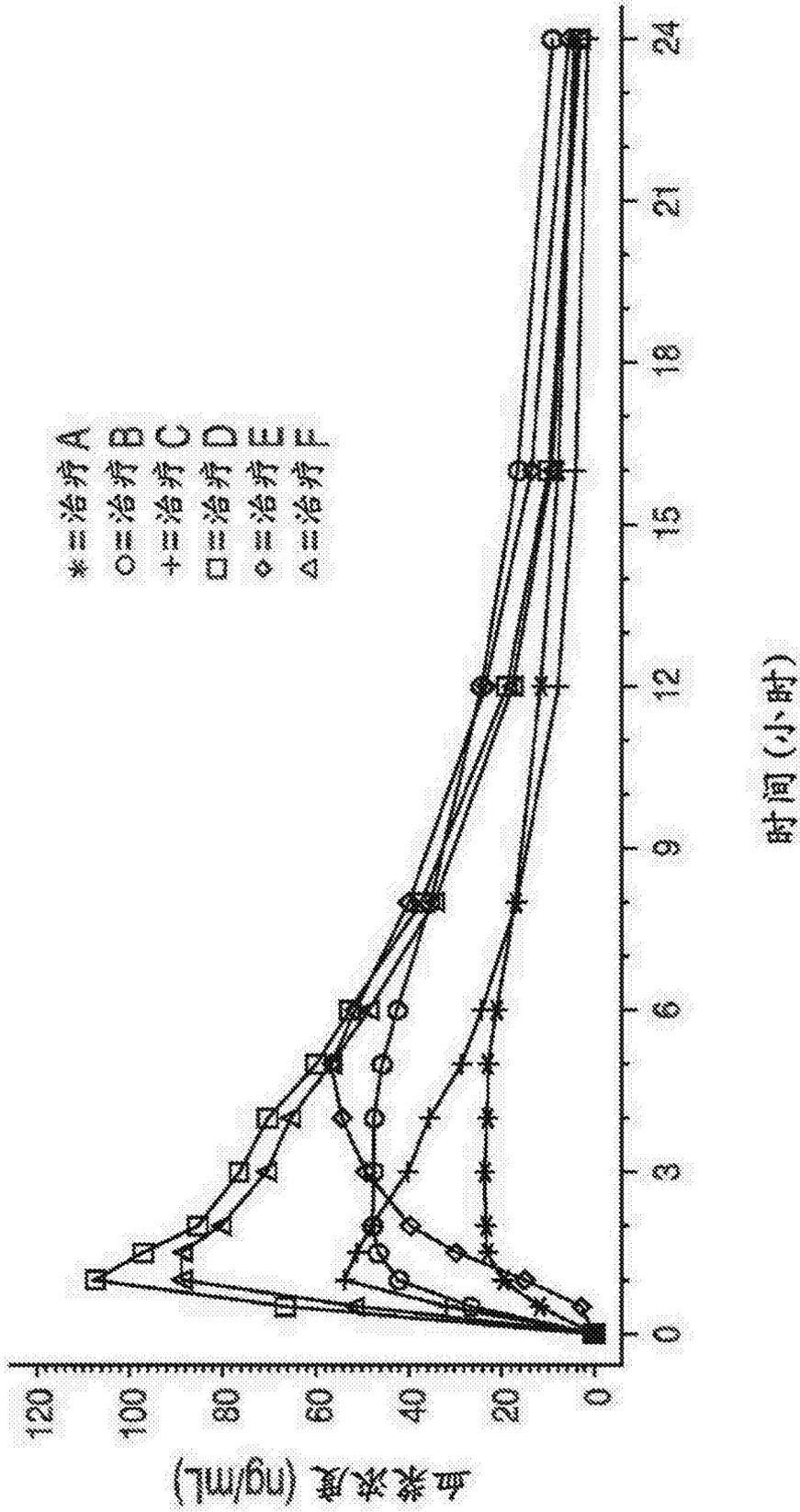


图 27

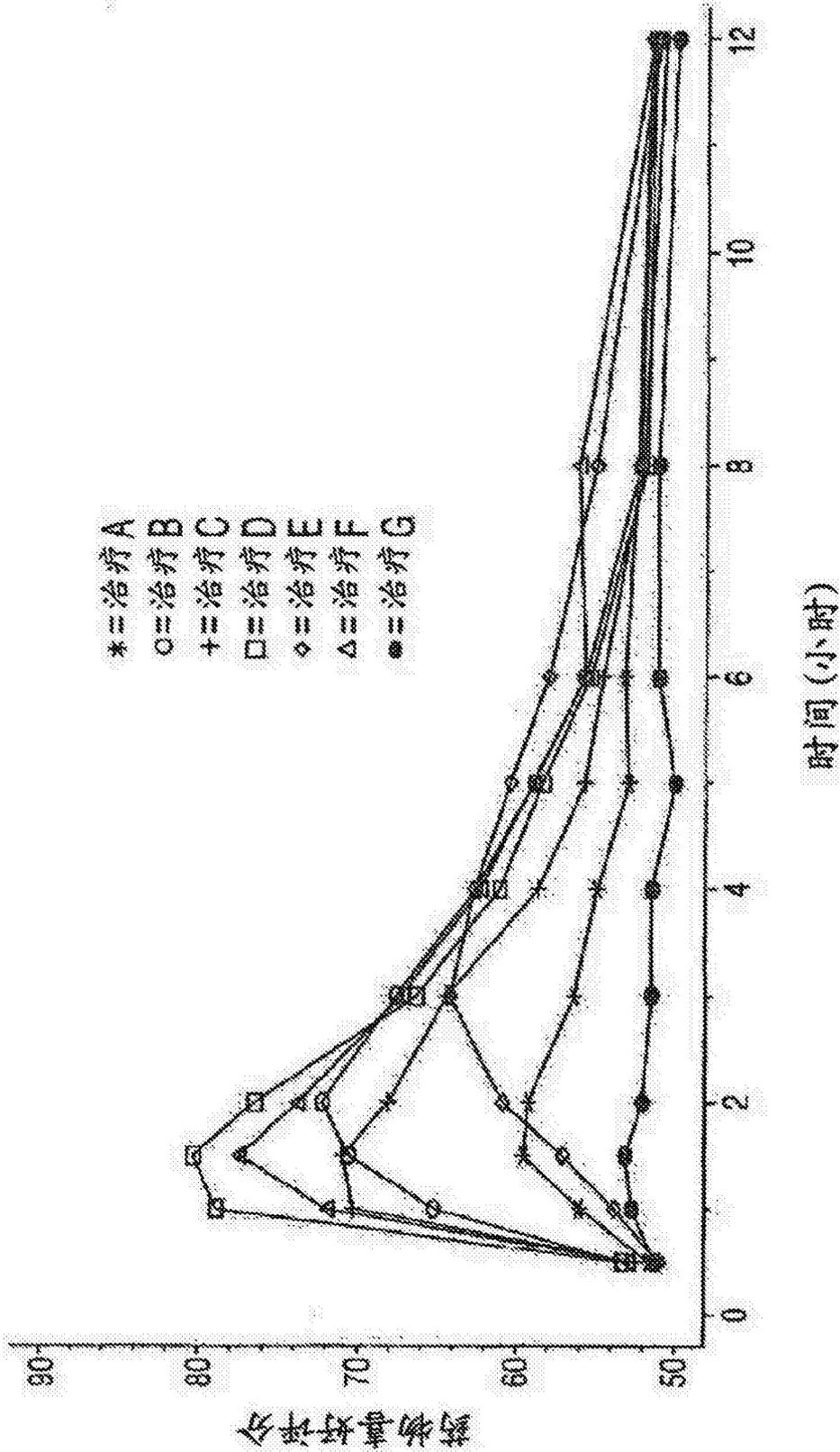


图 28

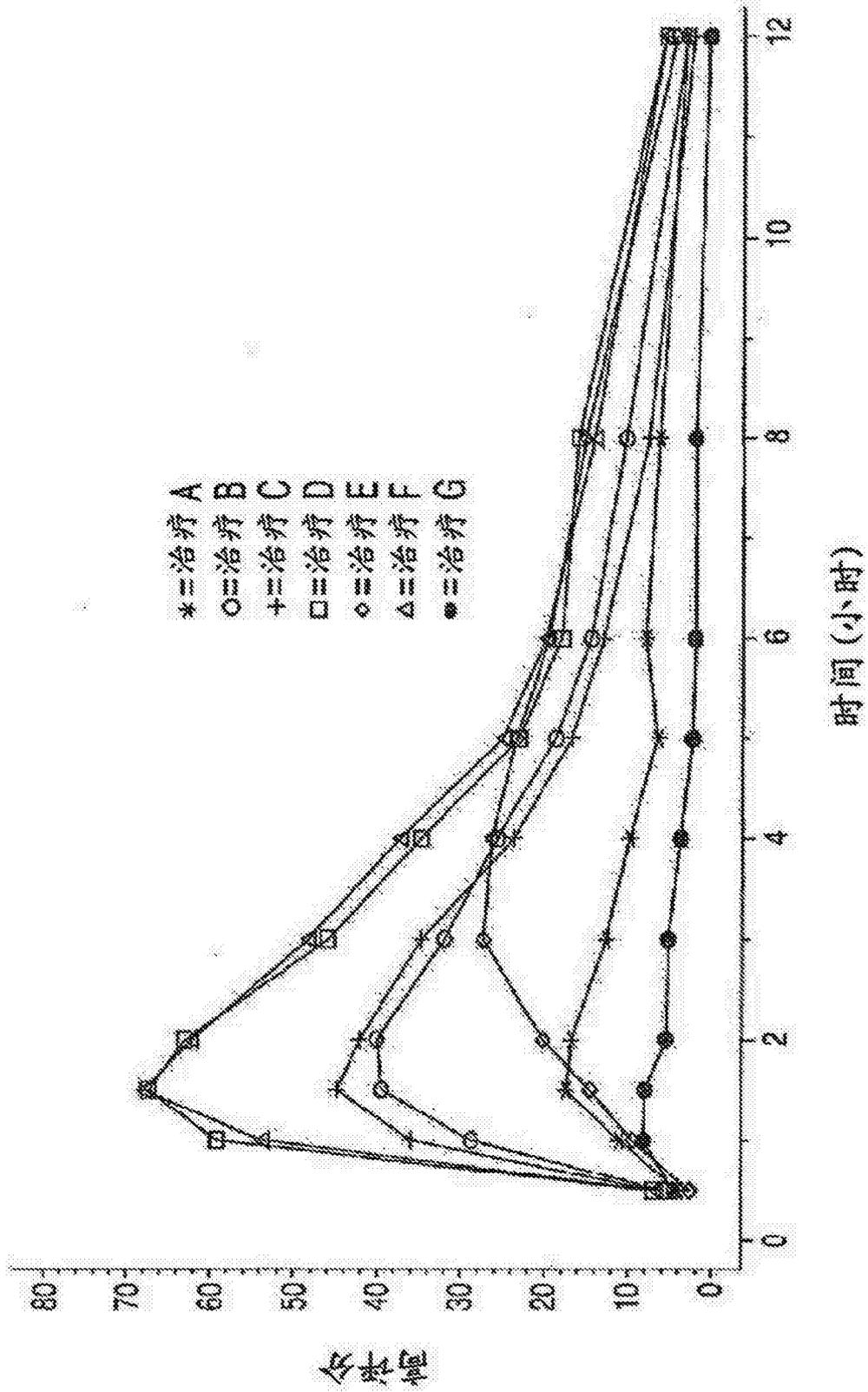


图 29

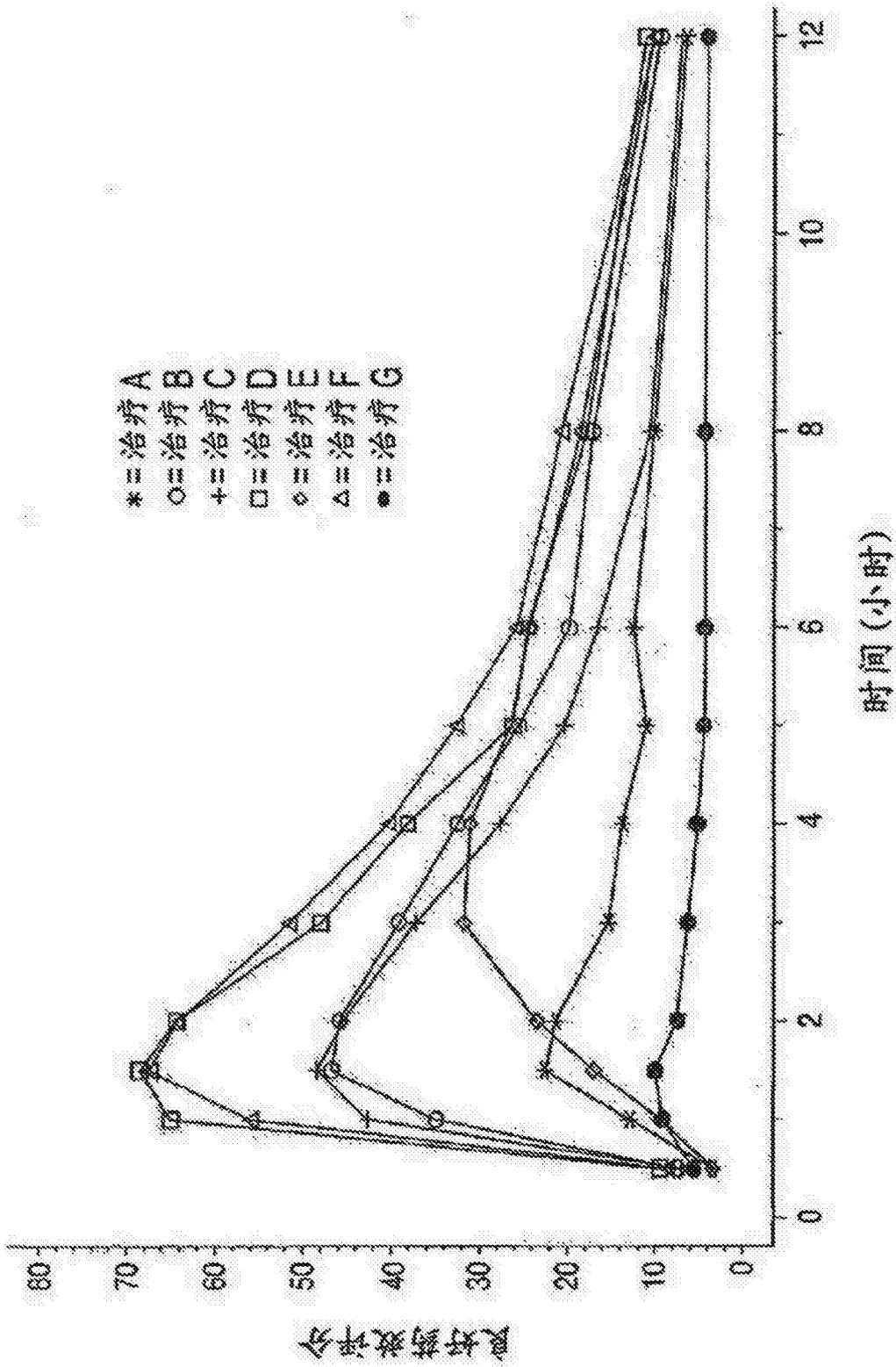


图 30

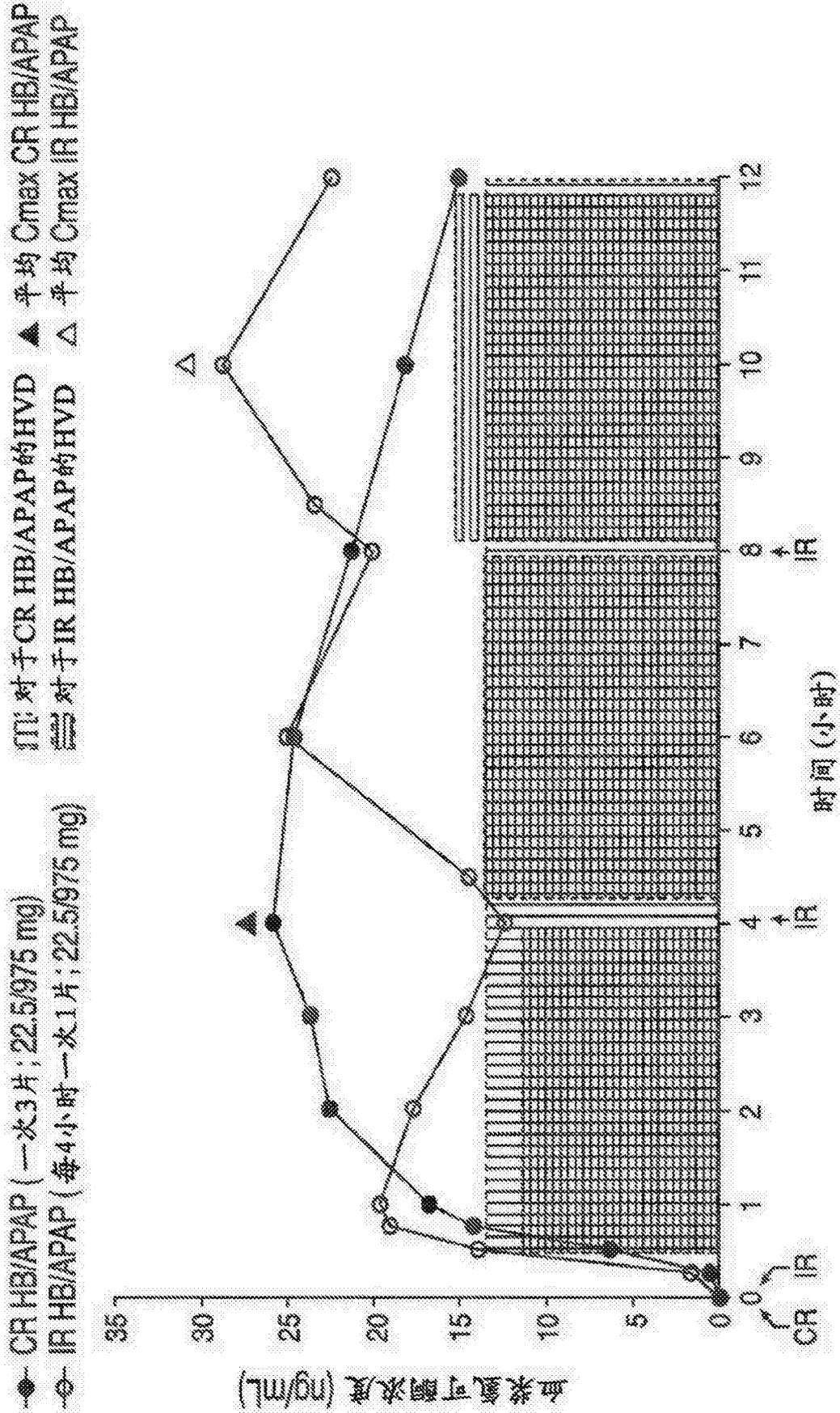


图 31

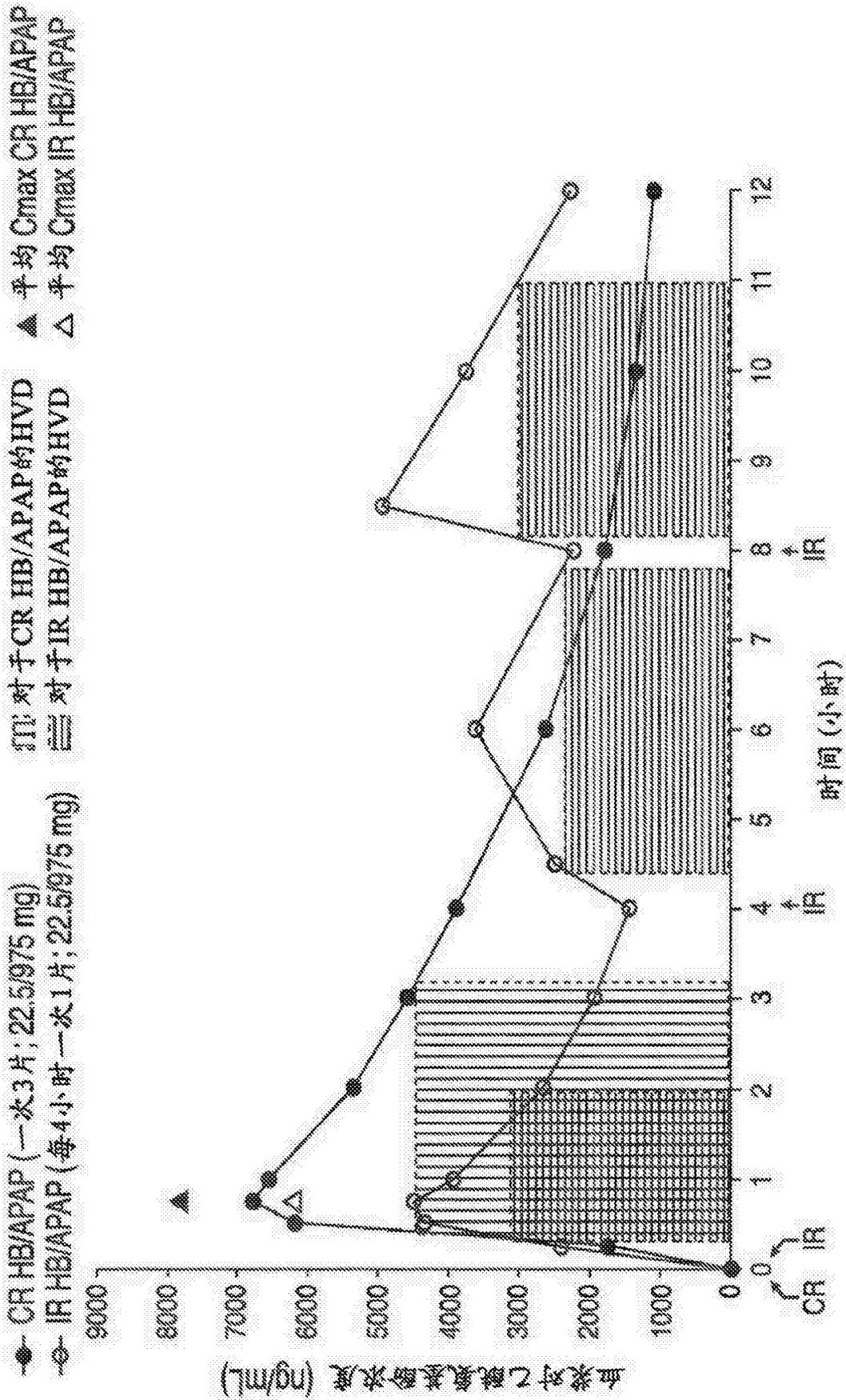


图 32

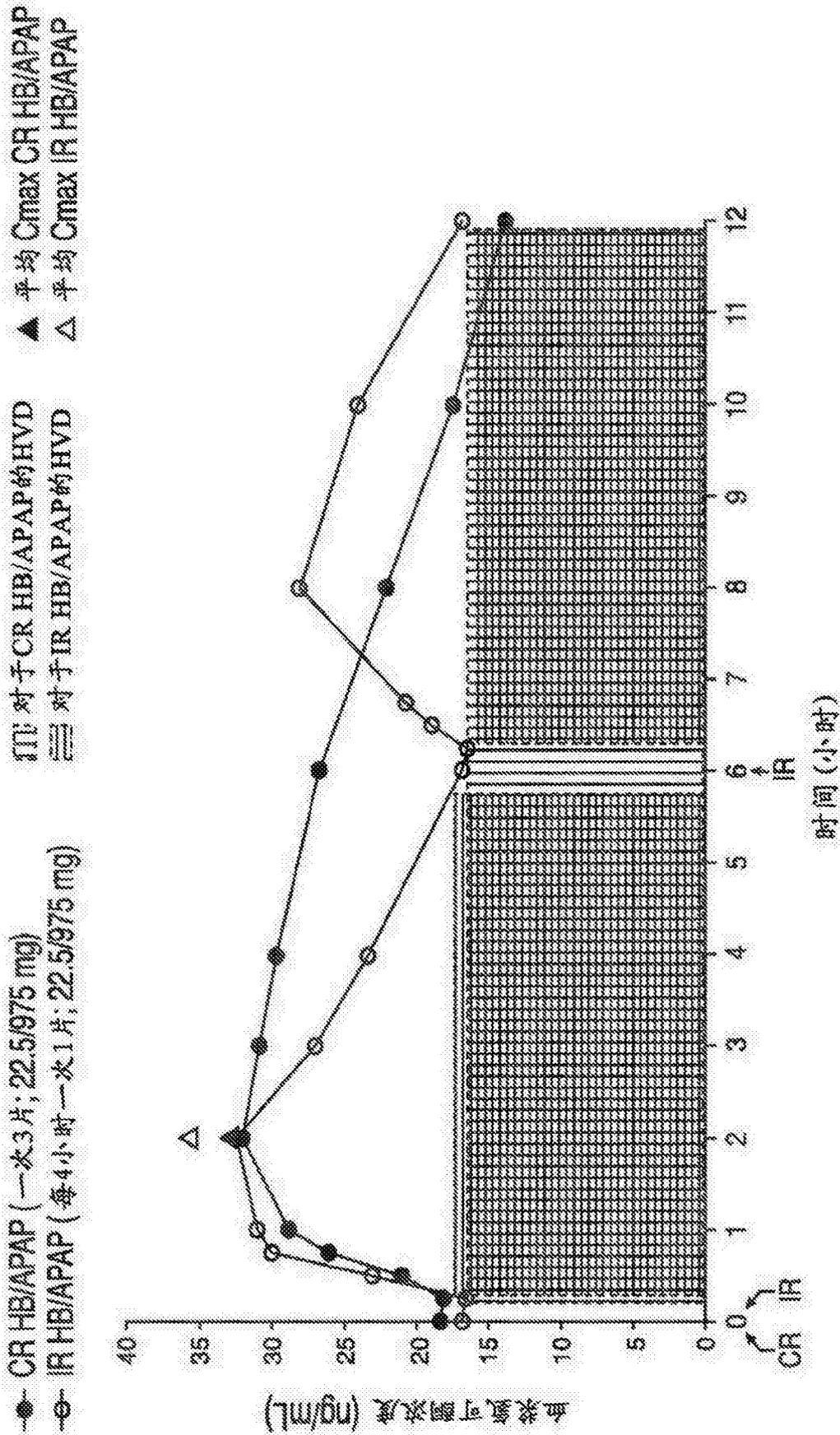


图 33

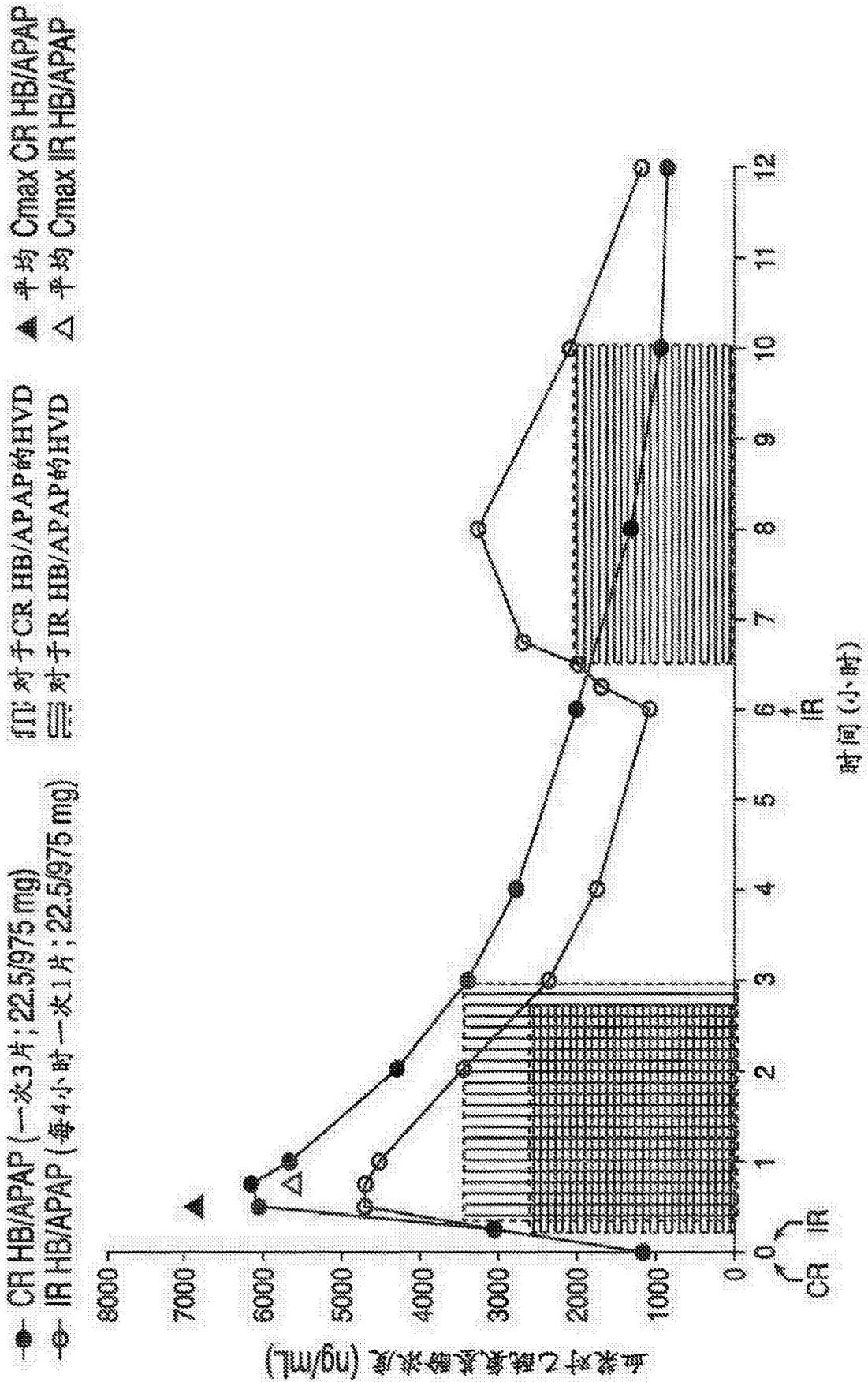


图 34