

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97147189 A61K³¹/138 (2006.01)

※ 申請日期： 97.12.4 ※IPC 分類：A61K⁹/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文) C07C²¹⁵/60 (2006.01)

供黏膜吸收之去氧腎上腺素醫藥調配物及組合物

PHENYLEPHRINE PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND
COMPOSITIONS FOR TRANSMUCOSAL ABSORPTION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商先靈-葆雅健康產品公司

SCHERING-PLOUGH HEALTHCARE PRODUCTS, INC.

代表人：(中文/英文)

艾德華 H 梅哲

MAZER, EDWARD H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國田納西州米菲斯市傑克森大道3030號

3030 JACKSON AVENUE, MEMPHIS, TENNESSEE 38151, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 大衛 孟泰斯
MONTEITH, DAVID
2. 約翰 歐莫蘭
O'MULLANE, JOHN
3. 約瑟 P 瑞歐
REO, JOSEPH P.
4. 丹尼斯 尼爾森
NELSON, DENNIS
5. 王傑宣
WAN, JIANSHENG
6. 陳曉明
CHEN, XIAOMING
7. 慕漢莫德 A 卡畢爾
KABIR, MOHAMMED A.

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|--------|
| 1. 英國 | U.K. |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 美國 | U.S.A. |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 美國 | U.S.A. |
| 6. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 7. 美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年12月07日；61/012,223

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【先前技術】

該部分或本說明書任何部分中之任一參考文獻的證實或論述不應視為承認此參考文獻可用作本申請案之先前技術。

口服係全身投與藥物之最佳路徑。然而，口服某些藥劑可導致該等試劑之廣泛全身循環前代謝，此乃因其經歷肝首過代謝及腸壁內酵素代謝所致。此廣泛全身循環前代謝明顯降低最終吸收到血流中且發揮治療作用之藥劑的有效量。藥物遞送之黏膜路徑(即，鼻、直腸、眼及口腔之黏膜內層)提供優於口服藥劑之優點，該等黏膜路徑可避免腸壁內首過效應及全身循環前消除，並加速吸收到血流中。

去氧腎上腺素經歷廣泛全身循環前代謝，且代謝主要發生在胃腸道之腸道細胞內。(參見，例如，Ibrahim, K.E.等人，*Journal of Pharmacy and Pharmacology* 35, 144-147 (1983))。去氧腎上腺素由第I階段及第II階段酵素系統代謝，分別主要係單胺氧化酶及磺基轉移酶。Ibrahim及合作者量測了去氧腎上腺素在口服及吸入投與後之代謝情況，且發現在尿中主要排泄出四種代謝產物，即未結合的間羥基扁桃酸、間羥基苯乙二醇之硫酸鹽結合物、去氧腎上腺素之硫酸鹽結合物及去氧腎上腺素之葡糖苷酸結合物。去氧腎上腺素代謝產物的比率視投與路徑而不同，然而沒有一條路徑表明可長時間維持母體(未代謝)去氧腎上腺素之

血漿濃度。另一研究報導，口服含有10或20毫克去氧腎上腺素之Comhist®錠劑展示血漿中母體去氧腎上腺素之濃度低於2奈克/毫升之定量限值。(Gumbhir, K. An Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, 第216頁(1993))。

2007年6月1日提出申請之美國專利申請案第11/756,881號闡述將去氧腎上腺素及其醫藥上可接受之鹽直接遞送至結腸從而避免全身循環前代謝之調配物。此申請案表明，該等調配物使得母體去氧腎上腺素化合物之全身吸收濃度增加，從而在數小時內均可檢測到母體去氧腎上腺素之血液濃度。

儘管經鼻、直腸及眼黏膜途徑提供一些優點，但患者對其之低接受性使其僅用於局部施用而非全身投藥。具體而言，由於長期施與鼻腔可能會引起刺激及不可逆的損傷，因而其作為一種投與所需若干劑量以達成去氧腎上腺素之有效全身投與之方法不具吸引力。另一選擇為，經皮及口腔黏膜遞送可為長期治療提供高度可接受的投與路徑。口腔黏膜相對地具有滲透性且具有豐富的血液供應，且顯示在應激或損傷後之恢復時間較短。(Yajaman S., 等人, *J. Controlled. Release.* 114:2006, 15-40; Rathbone, M.J. 及 Hadgraft, J., *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991; Squier, C.A., *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C)。

實質上缺乏朗格漢斯細胞(Langerhans cell)可使得口腔黏膜能耐受潛在過敏原。(Harris, D. 及 Robinson, J.R., *J.*

Pharm. Sci., 81:1-10, 1992)口腔黏膜藥物遞送亦可繞過肝臟首過代謝並避免在胃腸道中之全身循環前消除。

因而，容許實質上全身投與未經代謝之去氧腎上腺素之組合物可係有用的。此外，容許長時間投與未經代謝之去氧腎上腺素的組合物係有用的。另外，避免與經口全身投與有關之代謝問題的可經口投與去氧腎上腺素組合物係有用的。

該等及其他目的由本文所闡述及主張之本發明來提供。據此，本文所引用之所有參考文獻的全文皆併入本申請案中。

【發明內容】

本發明提供包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其中該組合物經調配以施用至口腔黏膜，以使得治療活性形式的去氧腎上腺素之全身吸收增強。

本發明進一步提供適合經舌下全身投與去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其中該組合物容許自口底部全身吸收去氧腎上腺素。

本發明亦提供適合頰內全身投與去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其中該組合物容許自頰內黏膜吸收去氧腎上腺素。

本發明亦提供全身投與去氧腎上腺素之方法，其包括使口腔黏膜與包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物接觸，其中該組合物容許去氧腎上腺素釋放至口腔黏膜。

本發明進一步提供包括分配於水溶性基質材料內之去氧腎上腺素的可溶解組合物，其中該組合物作為長條提供以將去氧腎上腺素口內投與人類或動物個體的口黏膜。

本發明亦提供生物可蝕解水溶性載體裝置，其包括非生物黏附背襯層、生物黏附層及包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之組合物，其中該生物黏附層經調配以黏附於哺乳動物之黏膜表面並提供組合物之持續遞送。

本發明進一步提供頰內或舌下施用之組合物，其包括多層微粒於基質中之分配物，其中將去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽吸附在微粒層內，以便隨時間逐漸釋放至頰內或舌下黏膜。

本發明亦提供藥物遞送裝置，其適合將包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之組合物經舌下施用於口腔以於其上快速釋放，該裝置包括含有分配於其中之組合物且具有適合經舌下施用之尺寸及形狀的本體。

本發明亦提供醫藥調配物，其適合將包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之組合物施用且黏附至口腔黏膜以於其上持續釋放，其中該組合物呈液體或半固體之形式。

【實施方式】

本發明提供包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物，其中該組合物經調配以使去氧腎上腺素之全身吸收增強，從而避免首過代謝。在某些實施例中，本發明組合物經調配以施用至動物、人類或其他之口腔黏膜，以使治療活性形式的去氧腎上腺素之全身遞送增強，且從

而藉由繞過全身循環前代謝來優化治療活性形式之去氧腎上腺素的全身暴露。

本文所用去氧腎上腺素之醫藥上可接受之鹽包含(但不限於)去氧腎上腺素鹽酸鹽、去氧腎上腺素酒石酸氫鹽、去氧腎上腺素鞣酸鹽等。在一個較佳實施例中，去氧腎上腺素之醫藥上可接受之鹽係去氧腎上腺素鹽酸鹽。

術語"未經代謝之去氧腎上腺素"意指自進入個體體內後除釋放游離基質外未經第I階段或第II階段酵素系統或任何其他酵素系統生物轉化為新化學實體之去氧腎上腺素，即在個體體內未經磺基轉移酶或UDP-葡糖醛酸內酯轉移酶酵素結合或未經包含微生物酵素系統在內之任何酵素系統化學改變的去氧腎上腺素。未經代謝之去氧腎上腺素呈現治療活性。"未經代謝之去氧腎上腺素"不包含曾經藉由結合滅活但後來未結合且不具有治療活性之去氧腎上腺素。本文所用詞語"治療活性形式之去氧腎上腺素的全身吸收增強"係指與非口腔黏膜藥物遞送形式相比而言，所投與治療活性化學形式之去氧腎上腺素(即未經代謝之去氧腎上腺素)吸收至全身循環中且分配至體組織中的量增加，其通常表徵為血漿濃度與時間曲線下的面積。

與去氧腎上腺素有關之本文所用術語"全身循環前改良"意指在去氧腎上腺素吸收至血流中且從而進入血漿中之前使去氧腎上腺素改良。全身循環前改良不包括藉由肝臟或在血流內使去氧腎上腺素改良。

本文所用詞語"全身口腔黏膜遞送"意指投與口腔內黏膜

以便全身吸收。本文所述之本發明組合物及方法經設計以利用投與(例如)軟齶、口底部之黏膜及頰內黏膜中所見之未角質化上皮細胞，與角質化上皮細胞相比而言，該等未角質化上皮細胞具有比水及其他小分子明顯更大的滲透性。具體而言，口腔黏膜遞送意欲包含經舌下遞送，其係透過口底部黏膜內層全身遞送藥物；以及頰內遞送，其係透過臉頰黏膜內層(頰內黏膜)投與藥物。吾人發現，口腔黏膜之滲透性係介於表皮與腸黏膜之滲透性之間。一般而言，口腔黏膜之滲透性自舌下至頰內而降低，且自頰內至齶區域而降低。舌下黏膜比較而言具有更高滲透性且快速吸收使得多種藥物能達成可接受的生物利用度，且係方便的、易於接近且通常為人們所接受(Harris, D.及Robinson, J.R., Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity, *J. Pharm. Sci.*, 81:1-10, 1992)。本發明涵蓋將去氧腎上腺素投與口腔黏膜之該等區域，此容許以類似方式全身攝取母體去氧腎上腺素。

本文所用"劑量(dosage或dose)"意指包括治療活性試劑之醫藥組合物一次所投與的量。"劑量(dosage或dose)"包含同時投與一或多個單位之醫藥組合物。

本文所用"AUC"意指對於任何既定藥物自藥物之給藥或活化至一定時間點之"濃度-時間曲線下的面積"，其藉由梯形法則計算。AUC係表示藥物隨時間變化之累積血漿濃度的參數，且係血漿中藥物之總量與利用度的指標。

"AUC_{0-t}"定義為任一時間值(t)至長達24小時之AUC。在較

佳實施例中， t 為24小時(本文中稱為 AUC_{0-24})。" $AUC_{0-\infty}$ "定義為外推至無限長時間之計算AUC。 $AUC_{0-\infty}$ 計算為等於 $AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ ，其中 C_t 係在24小時時之濃度且 λ_z 係終止或消除速率常數。終止或消除速率常數 λ_z 係對藥物濃度-時間曲線的終止數據點使用線性回歸而自該曲線之斜率來確定。"相對 AUC_{0-t} "定義為未結合去氧腎上腺素之 AUC_{0-t} 值相對於個體自給藥方案所獲得之血漿中總去氧腎上腺素之 AUC_{0-t} 值的百分比。

醫藥組合物

本發明組合物可採用適合口服醫藥組合物之多種形式中的任一種，包含液體、固體或半固體。

液體形式可係彼等適合自幫浦式噴霧或加壓噴霧裝置(例如氣溶膠噴霧器)噴霧者。亦可自固體載體(例如，可打開且將其內容物排空至口中之膠囊)將液體遞送至口腔黏膜。舉例而言，美國專利第6,676,931號、第6,969,508號、第6,767,925號揭示(例如)藉由噴霧將活性試劑遞送至口中以透過口腔黏膜吸收之液體調配物。

固體形式涵蓋經設計以放入口中且經咀嚼或使其溶解以釋放藥劑之所有形式，且包含(但不限於)錠劑、膠囊、口香糖、薄膜、菱錠、圓片、球體及微球體。舉例而言，美國專利第RE 33,093號及第6,072,100號及第6,375,963號闡述用於口內藥物遞送之生物黏附熱熔擠出薄膜及其處理。美國專利第6,596,298號闡述不具有黏膜黏附特性之經口溶解薄膜。美國專利第6,284,264號闡述黏膜黏附性經口溶解薄

膜。美國專利第4,755,389號揭示硬質明膠膠囊，其填充有含有用於頰內吸收之成份的可咀嚼組合物。美國專利第5,437,872號闡述提供藥劑之受控及持續釋放的醫藥錠劑及菱錠形式。此等形式亦可包含被稱為快速溶解、快速融化及閃熔固體形式的各種形式。舉例而言，美國專利第6,723,348號闡述快速溶解錠劑，其在與唾液接觸後藉由形成易於吞嚥的懸浮液而在頰腔內崩解。美國專利第5,464,632號、第6,106,861號及第6,656,492號及PCT公開申請案WO 00/27357及WO 00/51568闡述快速溶解錠劑調配物，其中活性成份呈含有經塗佈微晶體或經塗佈微顆粒之經口可崩解錠劑之形式。

半固體形式包含(但不限於)口香糖、黏性液體、軟膏、凝膠及水凝膠系統。舉例而言，美國專利第7,078,052號、第6,773,716號及第6,558,692號揭示用於將活性試劑遞送至口腔黏膜之醫藥口香糖調配物。

在某些實施例中，本發明組合物亦可包括含有快速溶解及緩慢溶解層之組合的多層形式。本文所用詞語多層並非僅限於離散材料層，而亦可包含具有緩慢溶解及快速溶解特性之顆粒混合物。

在本發明某些實施例中，組合物經調配以容許立即全身吸收去氧腎上腺素。在本發明另外實施例中，組合物經調配以容許持續全身吸收去氧腎上腺素。在本發明另外實施例中，組合物經調配以容許立即全身吸收及持續全身吸收去氧腎上腺素。

在某些實施例中，組合物適合經舌下投與，以致組合物容許自口底部全身吸收去氧腎上腺素。

在某些實施例中，組合物適合頰內投與，以致組合物容許自頰內黏膜吸收去氧腎上腺素。頰內黏膜具有良好的易接近性且經由頸內靜脈直接通向全身循環，此可使去氧腎上腺素繞過全身循環前代謝。適合頰內投與之本發明某些實施例可包含基質錠劑及薄膜。在某些實施例中，適合頰內投與之本發明組合物將具有以下特性中至少一種：(i)黏附至頰內黏膜數分鐘至數小時；(ii)藉由立即破裂或受控釋放之任一種或兩者來釋放去氧腎上腺素；(iii)以單向方式將去氧腎上腺素直接釋放至黏膜或各個方向；(iv)藉助頰內黏膜有助於藥物吸收；(vi)調適以不干擾正常功能，例如講話或飲食。

在某些實施例中，本發明組合物可包括可溶解組合物，其包括分配於水溶性基質材料內之去氧腎上腺素，其中該組合物作為長條提供以將去氧腎上腺素口內投與至人類或動物個體之口黏膜。在某些實施例中，可溶解組合物可包括基質材料，該基質材料包括呈長條狀適合用作定量劑量去氧腎上腺素之遞送系統的載體。在某些實施例中，長條狀物可係用去氧腎上腺素浸漬、用其塗佈或以另外方式攜帶其之薄膜以使去氧腎上腺素能分配於口腔中。薄膜通常包括一或多種水溶性或水可溶脹熱塑性聚合物，例如羥丙基纖維素、聚氧化乙烯、羧甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素之均聚物及共聚物，含有或不含有或增塑

劑。長條狀物/薄膜可具有適合個體口服之厚度，通常為約20微米至約250微米。

在某些實施例中，組合物可包括囊封於囊封結構內之部分或全部去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽。囊封結構可經選擇以提供與口腔黏膜之黏附力及/或經調適以隨時間緩慢釋放去氧腎上腺素。在某些實施例中，囊封結構可包括多層微粒。

在某些實施例中，本發明組合物可包括生物可蝕解水溶性載體裝置，其包括非生物黏附背襯層、生物黏附層及包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之組合物。在某些實施例中，生物黏附層可經調配以黏附於口腔黏膜表面，以使組合物能持續遞送。在某些實施例中，載體裝置可進一步包括適合投與哺乳動物黏膜表面之流體載體。流體載體可包括一或多種此等材料，如乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚、異丙苯、二甲基亞砷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲醇、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯或四氫呋喃。在某些實施例中，載體裝置可進一步包括聚合或非聚合親水試劑，例如聚乙二醇。

在某些實施例中，本發明組合物可包括非生物黏附背襯層，例如醫藥上可接受之形成薄膜的水溶性聚合物。醫藥上可接受之形成薄膜的水溶性聚合物的實例包含(但不限

於)羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚氧化乙烯、氧化乙烯-氧化丙烯共聚物及其組合。

在某些實施例中，本發明組合物可包括多層微粒於基質中之分配物，其中將去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽吸附於該等微粒層內，以便隨時間逐漸釋放至頰內或舌下黏膜。含有此等微粒之組合物可藉由多種方法投與，例如薄膜、凝膠、膠囊、錠劑、氣溶膠化或以另外方式加壓之噴霧、未加壓之幫浦式噴霧、慕思或灌劑等。在某些實施例中，多層微粒之分配物係呈可溶性固體或凝膠基質之形式，該基質材料經調配以在口內溶解並釋放微粒，以使該等微粒與口腔黏膜接觸。在某些實施例中，多層微粒係介於0.1-10微米之間。在某些實施例中，微粒可包括具有正表面電荷之極性結構以容許黏附於黏膜表面。美國專利第6,861,066號闡述使用高剪切速率(例如採用微射流機)來產生均勻的亞微米顆粒及微滴尺寸之化學或微粒物質。

在某些實施例中，本發明組合物可提供去氧腎上腺素之持續釋放，以在一段持續時間內在個體中提供可測血液濃度之母體(未經代謝)去氧腎上腺素，其中該段時間係至少約5、10、15、30或45分鐘，或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時。

在某些實施例中，本發明組合物除去氧腎上腺素以外亦可含有另外治療劑。另外治療劑可為解充血劑，包含抗組

胺劑、退熱劑、非類固醇消炎藥，或任何其他治療劑，或兩種或更多種此等劑之組合，以有助於減輕感冒、季節性或非季節性過敏、花粉熱或鼻竇問題的症狀。在一個較佳實施例中，醫藥組合物包含抗組胺劑。抗組胺劑可為H1或H2拮抗劑或其他類型的組胺釋放抑制劑。H1拮抗劑可為鎮靜型或非鎮靜型，例如苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、曲吡那敏(tripelennamine)、異丙嗪(promethazine)、氯馬斯汀(clemastine)、多西拉敏(doxylamine)、阿司咪唑(astemizole)、特非那定(terfenadine)及氯雷他定(loratadine)。H2拮抗劑之實例包含(但不限於)西米替丁(cimetidine)、法莫替丁(famotidine)、尼紮替丁(nizatidine)及雷尼替丁(ranitidine)。組胺釋放抑制劑之實例包含色甘酸(cromolyn)。選自一或多種由下列組成之群之長效抗組胺劑適用於本發明醫藥組合物：氯雷他定、地氯雷他定(desloratadine)、阿扎替定(azatidine)、非索非那定(fexofenadine)、特非那定(terfenadine)、西替利嗪(cetirizine)、阿司咪唑(astemizole)、及左卡巴斯汀(levocabastine)或其醫藥上可接受之鹽。

較佳之抗組胺劑包含氯雷他定及地氯雷他定。氯雷他定揭示於美國專利第4,282,233號中，為一種非鎮定抗組胺劑，可用來例如減輕季節性過敏性鼻炎症狀，例如打噴嚏及瘙癢。氯雷他定之活性代謝產物為地氯雷他定，其半衰期($t_{1/2}$)為約15至19小時。美國專利第5,595,997號揭示使用

地氯雷他定治療季節性過敏性鼻炎症狀之方法及組合物。氯雷他定及地氯雷他定可以習用錠劑形式使用，該等錠劑以習用方式釋放活性劑。例示性調配物藉由崩解及溶解過程釋放氯雷他定，以使氯雷他定在1至3小時內開始出現抗組胺效果，且該效果持續24小時以上。由於氯雷他定相對於去氧腎上腺素具有較長的半衰期，因此本發明調配物中之氯雷他定較佳地可用於立即釋放。舉例而言，氯雷他定或地氯雷他定可存在於含有液體核心之載體液體溶液中或納入產物外部塗層中。

其他抗組胺劑亦用於實施本發明。阿紫替定揭示於比利時專利第647,043號及相應美國專利第3,326,924號及第3,419,565號中。消除半衰期報導為9-12小時。特非那定及非索非那定揭示於美國專利第3,878,217號中且作用持續時間分別為12至24小時及24小時以上。西替利嗪揭示於美國專利第4,525,358號中且報導其作用持續時間為12至24小時。阿司咪唑揭示於美國專利第4,219,559號中且報導其作用持續時間為24小時以上。左卡巴斯汀揭示於美國專利第4,369,184號且報導其作用持續時間為16至24小時。抗組胺劑(例如氯雷他定或地氯雷他定)之劑量可以不同濃度存在，例如1-20毫克，較佳地2.5毫克、5毫克或10毫克。

用於本發明組合物之適宜消炎藥及/或退熱劑可為：非類固醇消炎藥(NSAID)；胺基芳基羧酸衍生物，例如恩芬那酸(enfenamic acid)、依託芬那酯(etofenamate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、異尼辛(isonixin)、甲氯芬那酸

(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefanamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)、他尼氟酯(talniflumate)、特羅芬那酯(terofenamate)及托芬那酸(tolfenamic acid)；芳基乙酸衍生物，例如阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、胺芬酸(amfenac)、丁苯羧酸(bufexamac)、桂美辛(cinmetacin)、氯吡酸(clopirac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、依託度酸(etodolac)、聯苯乙酸(felbinac)、芬氯酸(fenclofenac)、苯克洛酸(fenclorac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、葡美辛(glucametacin)、異丁芬酸(ibufenac)、吲哚美辛(indomethacin)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、氯那唑酸(lonazolac)、甲嗪酸(metiazinic acid)、奧沙美辛(oxametacine)、丙谷美辛(proglumetacin)、舒林酸(sulindac)、噻拉米特(tiaramide)、托美汀(tolmetin)及佐美酸(zomepirac)；芳基丁酸衍生物，例如布馬地宗(bumadizon)、布替布芬(butibufen)、芬布芬(fenbufen)及聯苯丁酸(xenbucin)；芳基羧酸，例如環氯節酸(clidanac)、酮咯酸(ketorolac)及替諾立定(tinoridine)；芳基丙酸衍生物，例如阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)；卡洛芬(carprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟諾洛芬(flunoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、異丁普生(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、洛索洛芬

(loxoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡酮洛芬(piketoprofen)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、丙替嗪酸(protizinic acid)、舒洛芬(suprofen)及噻洛芬酸(tiaprofenic acid)；吡唑，例如二苯咪唑(difenamizole)及依匹唑(epirizole)；吡唑啉酮，例如阿紫丙宗(apazone)、苜哌立隆(benzpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、嗎拉宗(morazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、保泰松(phenybutazone)、哌布宗(pipebuzone)、異丙安替比林(propyphenazone)、雷米那酮(ramifenazone)、琥布宗(suxibuzone)及噻唑啉保泰松(thiazolinobutazone)；水楊酸衍生物，例如醋胺沙洛(acetaminosalol)、阿斯匹靈(aspirin)、貝諾酯(benorylate)、溴水楊醇、乙醃水楊酸鈣、雙氟尼酸(diflunisal)、依特柳酯(etersalate)、芬度柳(fendosal)、龍膽酸(gentisic acid)、水楊酸乙二醇酯、水楊酸咪唑、賴胺匹林(lysine acetylsalicylate)、美色拉嗪(mesalamine)、水楊嗎啉(morpholine salicylate)、水楊酸1-萘酯、奧色拉嗪(olsalazine)、帕沙米特(parsalmide)、乙醃水楊酸苯酯、水楊酸苯酯、醋水楊胺(salacetamide)、水楊胺鄰乙酸、水楊醃磺酸、雙水楊酯及柳氮磺胺吡啶；噻嗪甲醃胺，例如屈噁昔康(droxicam)、伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)及替諾昔康(tenoxicam)；其他，例如γ-乙醃胺基己酸、s-硫腺苷甲硫胺酸、3-胺基-4-羥基丁酸、阿米西

群 (amixetrine) 、 苳 達 酸 (bendazac) 、 苳 達 明 (benzylamine) 、 布 可 隆 (bucolome) 、 聯 苳 吡 胺 (difenpiramide) 、 地 他 唑 (ditazol) 、 依 莫 法 宗 (emorfazone) 、 愈 創 藍 油 煙 (guaiazulene) 、 萘 丁 美 酮 (nabumetone) 、 尼 美 舒 利 (nimesulide) 、 奧 古 蛋 白 (orgotein) 、 奧 沙 西 羅 (oxaceprol) 、 瑞 尼 托 林 (paranyline) 、 哌 立 索 唑 (perisoxal) 、 哌 福 肱 (pifoxime) 、 普 羅 喹 宗 (proquazone) 、 普 羅 沙 唑 (proxazole) 及 替 尼 達 普 (tenidap) ; 及其醫藥上可接受之鹽 ; 及其他鎮痛劑 , 例如乙醯胺基酚。諸如阿司匹靈、乙醯胺基酚等鎮痛劑及/或退熱劑之劑量應為彼等熟習此項技術者所習知 , 且可在80毫克至250毫克範圍內。NSAID之劑量應為彼等熟習此項技術者所習知且可在80毫克至500毫克範圍內。

本發明組合物之某些實施例經設計以將去氧腎上腺素單向靶向口腔黏膜釋放。本發明組合物之另外實施例經設計以將去氧腎上腺素多向直接釋放至黏膜並進入唾液中。本發明組合物之某些實施例亦可含有醫藥上可接受之生物黏附劑或黏膜黏附劑添加劑以促使組合物在口腔中保留一段時間 , 以使去氧腎上腺素持續釋放。醫藥上可接受之生物黏附劑及黏膜黏附劑之實例在業內已習知且包含(但不限於)纖維素衍生物(例如羥丙基纖維素)及其他如闡述於美國專利第4,940,587號中者。在某些實施例中 , 生物黏附層可具水溶性或不具水溶性。某些水溶性生物黏附層包含可形成薄膜之水溶性聚合物及生物黏附聚合物。可形成薄膜之

水溶性聚合物的實例包含(但不限於)羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、及其組合。在某些實施例中，生物黏附層之可形成薄膜之水溶性聚合物經交聯或塑化。生物黏附聚合物之實例包含(但不限於)聚丙烯酸、羧甲基纖維素鈉或聚乙基吡咯啉酮及其組合。在某些實施例中，聚丙烯酸可經全部或部分交聯。黏膜黏附劑之實例包含凝膠、膏糊、大分子、聚合物及寡聚物及其混合物，其可黏附於個體黏膜一段時間足以遞送活性試劑，例如美國專利第6,509,028號中所述。

在某些實施例中，本發明組合物包括至少一種生物可降解聚合物或其組合以與去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽形成基質，以致在不使用任何水的情況下使該基質與口腔黏膜接觸後可提供去氧腎上腺素之立即釋放。在某些實施例中，基質可呈包括生物可降解聚合物之薄膜或晶格形式。此等聚合物在業內已習知且可選自以下非限制性實例，包含明膠、葡聚糖、糊精、藻酸鹽(即藻酸鈉)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素或其鹽、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉、蔗糖或其他可壓縮糖、葡萄糖、右旋糖、麥芽糊精、澱粉、經改性澱粉、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、聚乙二醇、乳糖或其他醫藥上可接受之載體材料。在某些實施例中，本發明組合物亦可含有為得到良好性能可添加之醫藥蠟。

本發明組合物視情況可包括滲透促進劑。滲透促進劑之實例為：水楊酸鹽，例如水楊酸鈉、3-甲氧基水楊酸鹽、

5-甲氧基水楊酸鹽及高香蘭酸鹽；膽汁酸，例如牛黃膽酸、牛黃脫氧膽酸、去氧膽酸、膽酸、乙醇酸(glycholic)、石膽酸鹽、鵝去氧膽酸、熊去氧膽酸、熊膽酸、脫氫膽酸、梭鏈孢酸等；非離子表面活性劑，例如聚氧乙烯醚(例如，Brij 36T[®]、Brij 52[®]、Brij 56[®]、Brij 76[®]、Brij 96[®]、Texaphor[®] A6、Texaphor[®] A14、Texaphor[®] A60等)、對第三辛基苯酚聚氧乙烯(Triton[®] X-45、Triton[®] X-100、Triton[®] X-114、Triton[®] X-305等)、壬基苯氧基聚氧乙烯(例如，Igepal[®] CO系列)、聚氧乙烯山梨醇酐酯(例如，Tween[®]-20、Tween[®]-80等)；陰離子表面活性劑，例如二辛基磺基琥珀酸鈉；溶血磷脂，例如溶血卵磷脂及溶血磷脂醯乙醇胺；醯基肉毒鹼、醯基膽鹼及醯基胺基酸，例如月桂醯基肉毒鹼、豆蔻醯基肉毒鹼、棕櫚醯基肉毒鹼、月桂醯基膽鹼、豆蔻醯基膽鹼、棕櫚醯基膽鹼、十六烷基離胺酸、N-醯基苯基丙胺酸、N-醯基甘胺酸等；水溶性磷脂；中長鏈甘油酯，其係包括中長鏈脂肪酸(辛烷酸、癸酸及月桂酸)之甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯之混合物；乙二胺四乙酸(EDTA)；陽離子表面活性劑，例如氯化十六烷基吡啶鎘；聚乙二醇之脂肪酸衍生物，例如Labrasol[®]、Labrafac[®]等；及烷基糖類，例如月桂基麥芽糖苷、月桂醯基蔗糖、豆蔻醯基蔗糖及棕櫚醯基蔗糖。

本發明組合物之某些實施例可包括一或多種增溶劑與去氧腎上腺素或其他活性試劑以促進在含水介質中快速溶

解。適宜增溶劑包含潤濕劑，例如聚山梨酯及泊洛沙姆(poloxamer)、非離子及離子表面活性劑、食用酸及鹼(例如，碳酸氫鈉)及醇類、及用於pH控制之緩衝鹽。適宜酸包含(但不限於)乙酸、抗壞血酸、檸檬酸及氫氯酸。

本發明組合物之某些實施例可包括緩衝材料以有助於吸收醫藥活性成份。經緩衝調配物之某些實施例可包含碳酸鈉、磷酸鈉、碳酸鈣、氫氧化鎂、碳酸鎂、氫氧化鋁或其組合及為彼等熟習此項技術者所習知之其他類似物質。本發明某些實施例視情況可含有遮味劑，例如矯味劑及/或甜味劑。組合物可進一步包括一或多種潤滑油及/或保濕油，包含(但不限於)透明質酸或透明質酸鈉、甘油、金盞菊提取物或甘油提取物、瓜爾膠羥丙基三甲基氯化銨、黃原膠、纖維素膠、氯化鈉、橄欖油、葵花籽油、杏仁油、芝麻油、真蘆薈(aloe vera)、翠綠蘆薈(aloe barbadensis)及其組合。

製造調配物之通用方法

本發明另一態樣係製造上文所述調配物之方法。固體調配物係使用業內眾所周知用來製備經口遞送單層及多層劑型之方法來製備。參見(例如)Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1975)及Lieberman, H. A.及Lachman, L.,編輯之Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980)。穩定性及降解分析可根據國際藥品註冊協調會議(International Conference on Harmonization)(ICH)標準如

"Impurities in New Drug Products"指導原則中所述模擬存架壽命為兩年或兩年以上來實施。舉例而言，穩定性測試可在40攝氏度/75%相對濕度下放置3個月來實施。標準醫藥儲存條件在業內已習知。經分析本發明組合物可滿足關於活性醫藥分析之全部ICH導則且降解物濃度低於報告限值、較佳地低於鑒定限值，且最佳地低於定性限值。本發明組合物可經包裝以保持產物的穩定性。較佳之包裝方法包含將條形薄片包裝於箔狀材料中或使用箔或鐵氟龍(teflon)類材料包裝於泡罩中。

治療及投與之方法

本發明方法係關於投與醫藥組合物以臨時減輕由感冒、季節性及其他過敏、花粉熱、鼻竇問題或過敏性及非過敏性炎症(此可引起鼻涕增多)引起之充血及/或不通氣。

在某些實施例中，在將單一劑量投與個體後本發明組合物可在一段時間內提供治療有效的去氧腎上腺素劑量。個體可係需要用去氧腎上腺素治療之任何動物、人類或其他。所涵蓋之時間可係5分鐘至24小時以上之間的任何時間。本發明涵蓋，藉由繞過個體之首過代謝，可自本發明組合物之單次投與獲得一段時間的持續治療劑量，其在治療上等效於通常以多個劑量投與並經由胃腸道吸收之經口投與立即釋放組合物。因而，從藥物動力學參數來看，單次投與本發明組合物之某些實施例以將去氧腎上腺素提供給個體，以使個體呈現的去氧腎上腺素平均AUC及/或 C_{max} 等於藉由多個劑量的去氧腎上腺素之標準立即釋放口服劑

量調配物所獲得之AUC及/或 C_{max} 的約80%至約125%。去氧腎上腺素之此標準立即釋放口服劑量調配物通常含有約10毫克去氧腎上腺素且在24小時內以多個劑量(例如2、3、4、5、6或更多個劑量)投與，以提供持續的治療劑量。

因而，在將單一劑量投與個體後，本發明某些實施例可在一段時間內提供治療有效的去氧腎上腺素劑量，其中該段時間為至少約5、10、15、30或45分鐘，或至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時。此外，本發明某些實施例作為單一劑型經調配以將去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽遞送至有其需要之個體，以使在組合物與口腔黏膜接觸後約0.1及約1.5小時之時間點時單一劑量在個體血漿中產生未經代謝之去氧腎上腺素之峰值濃度。在本發明某些實施例中，將個體中未經代謝之去氧腎上腺素的量保持在大於20皮克/毫升之濃度。在本發明某些實施例中，在將組合物與口腔黏膜接觸放置後，將個體中未經代謝之去氧腎上腺素的量保持約半小時至12小時之時間。未經代謝之去氧腎上腺素是否存在係藉由熟習此項技術者為檢測血漿中醫藥化合物所使用之方法來檢測(P. Ptacek等人，*J. Chromatography B*. 858(2007)，263-268)。

本文所用術語"與口腔黏膜接觸"可包括將本發明組合物放置在舌下或口底部或與頰內黏膜接觸。在本發明某些實施例中，借助於將固體、半固體或液體形式的組合物放置於口中而使組合物與口腔黏膜接觸。此等接觸方法亦可包

含以將組合物施用至口腔黏膜之方式而將組合物噴霧至口中。

因而，本發明進一步提供將去氧腎上腺素全身投與個體之方法，該方法包括使口腔黏膜與包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物接觸，其中該組合物容許藉由口腔黏膜吸收去氧腎上腺素。在某些實施例中，本發明包含治療有此需要個體之感冒、流行性感冒或過敏症狀之方法，其包括投與本文所述之醫藥組合物。在某些實施例中，該等方法包括每8、12、16或24小時投與醫藥組合物。

在某些實施例中，本發明方法包括將去氧腎上腺素投與個體舌下口底部。在某些實施例中，本發明方法包括將去氧腎上腺素投與個體之頰內黏膜。

去氧腎上腺素代謝產物活性分析

在人類重組 α_1 及 α_2 腎上腺素受體結合及活性分析中評估去氧腎上腺素代謝產物之親和性及活性。PE經歷廣泛全身循環前代謝。在給健康志願者口服約24毫克PE後，在尿中主要排泄出四種代謝產物(10)。該等代謝產物係：1)未結合的間羥基扁桃酸(劑量之30%)；2)間羥基苯乙二醇之硫酸鹽結合物；3)PE之硫酸鹽結合物(47%)；及4)PE之葡糖苷酸結合物(12%)。本發明研究之目的係測定間羥基扁桃酸、PE硫酸鹽結合物及PE葡糖苷酸結合物對人類重組 α_1 -腎上腺素受體(α_{1a} 及 α_{1b} 亞型)及 α_2 -腎上腺素受體(α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 亞型)之親和性及功能活性。代謝產物之親和性係藉由

受體結合分析來測定。代謝產物之功能活性係使用用於 α_2 受體亞型之 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 結合交換分析及用於 α_1 受體亞型之細胞鈣通道反應來評估。

評估PE之主要代謝產物以測定其結合至或活化 α_1 腎上腺素受體亞型 α_{1a} 及 α_{1b} 及 α_2 腎上腺素受體亞型 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 之能力。所評估代謝產物係：3-羥基扁桃酸、PE硫酸鹽及PE葡糖苷酸。在每個結合及功能分析中，將代謝產物與PE進行比較。

材料及方法

(R)-(-)-去氧腎上腺素(PE)係得自Sigma (目錄號P6126-25G, CAS [61-76-7])。3-羥基扁桃酸，亦稱為間羥基扁桃酸，係得自Fluka (目錄號55520-1G, CAS [17119-15-2])且特徵如(11)所述。(R)-PE硫酸鹽係由PE如(11)所述來製備。藉由NMR，估計(R)-PE硫酸鹽批料4含有低於0.1%的PE(11)。(R)-PE葡糖苷酸如(11)所述來製備。製備兩個批料：批料2("b2")或批料4("b4")。藉由LC/MS估計PE-葡糖苷酸中PE的量係不可檢測的(b2)或約0.28%(b4)(11)。

$[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 結合

在室溫下用去氧腎上腺素(PE)、PE代謝產物或標準UK14304或1 μM 冷 $\text{GTP}\gamma\text{S}$ (非特異性結合)及0.1 nM $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 之連續稀釋液一式四份在NEN Basic FlashPlates[®]中培育得自表現各 α_2 腎上腺素受體之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的膜(20微克/孔)30分鐘。分析緩衝液為75 mM Tris-HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl_2 、2 mM EDTA及1 μM GDP。在

Packard TopCount上對板進行計數。 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 高出基礎結合之百分比增加(效能之量度)計算如下： $100 \times [(\text{平均總樣品 cpm} - \text{基礎 cpm}) \div \text{基礎 cpm}]$ 。基礎 cpm 定義為在不存在激動劑化合物情況下的平均 cpm 減去平均非特異性結合 cpm。使用非線性回歸用 GraphPad Prism 計算半數最大有效濃度(EC_{50} ，為得到所需化合物自身最大刺激值之 50% 其濃度)。

競爭結合分析

使用 20 微克膜蛋白質/孔在結合緩衝液(75 mM Tris-HCl pH 7.4、12.5 mM MgCl_2 、2 mM EDTA、0.2% 牛血清白蛋白)中實施 α_2 腎上腺素受體之競爭結合分析。使用 $[^3\text{H}]\text{-UK14304}$ 作為放射性配體。類似地，使用 $[^3\text{H}]\text{-}$ 哌唑嗪作為放射性配體實施 α_1 腎上腺素受體之競爭結合。 $[^3\text{H}]\text{-UK14304}$ 對於 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 之 K_d 分別為：0.9、26.5 及 2.4 nM。 $[^3\text{H}]\text{-}$ 哌唑嗪對於 α_{1a} 及 α_{1b} 之 K_d 分別為 0.2 及 0.3 nM。使用不同濃度的 PE 或 PE 代謝產物作為冷競爭劑實施競爭結合。藉由透過 GF/C unifilter 板快速過濾使結合終止，用 0.3% 聚伸乙基亞胺預浸，並使用 Packard Filtermate Harvester 用 0.5 毫升冷 50 mM Tris-HCl pH 7.4 洗滌 5 次。乾燥後，藉由液體閃爍計數(Packard TopCount)及 Microscint 20，50 微升/孔測定結合放射活性。使用 GraphPad Prism 對結合數據進行分析。

細胞鈣通道

使用螢光成像板讀數器(FLIPR)量測細胞內鈣濃度。將

表現 α_1 腎上腺素受體之細胞以15,000個細胞/孔在96孔黑壁透明底之板(Packard)中培養過夜。在37°C下使用納入2.5 mM 丙磺舒(probenecid)(Sigma)之FLIPR Calcium Plus Assay Kit(Molecular Probes, Eugene, OR)裝載黏附細胞並持續1小時。在稀釋緩衝液(HBSS、20 mM HEPES、2.5 mM丙磺舒、0.5% BSA, pH 7.4)中稀釋化合物(以10 mM存於100 % DMSO中)。在每個實驗中皆納入去甲腎上腺素之滴定且亦使用去甲腎上腺素(以1 μ M)作為每個分析板上的板標準物。在全部鈣量測期間將細胞保持在37°C下。以1秒間隔收集螢光數據並持續60秒，隨後以2秒間隔收集並持續30秒。在含有細胞且不加入任何物質之孔中對背景螢光實施定量分析並自全部實驗樣品中減去。一式四份實施所有情況。使用藉助GraphPad Prism之非線性回歸分析來計算EC₅₀值。

數據分析

在所有分析中皆對作為參照化合物之PE進行測試。在至少2個獨立實驗中於每個分析中評估各種代謝產物且展示各種代謝產物之代表性分析/分析組合。EC₅₀及K_i值表示為2-4個獨立分析之平均 $\pm$ SD。

估計低濃度的PE存在於PE硫酸鹽(低於0.1%)或PE葡糖苷酸批料4(約0.28%)中。若PE以0.1%存在於PE硫酸鹽中或以0.28%存在於PE葡糖苷酸批料4中，則使用非線性回歸(Graphpad Prism)產生理論劑量反應曲線來估計預期活性。

結論

所測試PE及所有PE代謝產物的潛能及親和性總結於表1中。

表 1

受體	分析	PE		PE硫酸鹽		PE葡糖苷酸		3-羥基扁桃酸	
		K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀	K _i	EC ₅₀
α _{1a}	鈣		101		NA		M		NA
α _{1b}	鈣		14		NA		M		NA
α _{1a}	結合	1873		NA		NA		NA	
α _{1b}	結合	6737		NA		NA		NA	
α _{2a}	GTPγS		225		NA		NA		NA
α _{2b}	GTPγS		2334		NA		NA		NA
α _{2c}	GTPγS		884		NA		NA		NA
α _{2a}	結合	130		NA		M		NA	
α _{2b}	結合	558		NA		M		NA	
α _{2c}	結合	67		NA		M		NA	

數值表示平均 K_i 或 EC₅₀ nM

NA=不具活性

M=在 b4 中不具活性或具有最小活性，此與 PE 摻雜一致

PE 誘導表現 α_{1a} (EC₅₀=101±52 nM) 及 α_{1b} 之 CHO 細胞 (EC₅₀=13.6±20.6 nM) 中之細胞內鈣增加。相比而言，在 α_{1a} 及 α_{1b} 鈣分析中 3-羥基扁桃酸不具活性(圖 1)。已證實 PE 結合至 α_{1a} (K_i=1873±1043 nM) 及 α_{1b} 受體 (K_i=6737±5650 nM)。未檢測到濃度高達 100 μM 之 3-羥基扁桃酸明顯結合至該等受體(圖 2)。

在 [³⁵S]-GTPγS 結合交換分析中，已證實 PE 對 α₂ 受體亞型

具有功能活性。對於 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 亞型PE之效能分別為 225 ± 46 nM、 2334 ± 522 nM及 884 ± 312 nM。相比而言，在 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} [35 S]-GTP γ S分析中3-羥基扁桃酸不具活性(圖3)。同樣，已證實3-羥基扁桃酸未明顯結合至 α_2 受體亞型(圖4)。相比而言，PE以中等親和性結合至 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 受體，其 K_i 分別為： 130 ± 15 nM， 558 ± 188 nM及 67 ± 16 nM。

與PE相比，在 α_{1a} 或 α_{1b} 鈣分析中PE硫酸鹽分別不具活性或具最小活性(圖5)。若PE以0.1%(NMR之PE檢測限值)存在於PE硫酸鹽中，則亦產生理論曲線以指示預期活性。在兩種分析中，若PE以分析檢測之限值存在，則PE硫酸鹽之活性遠低於PE預期值(圖5)。在 α_{1a} 及 α_{1b} 受體中未檢測到PE硫酸鹽之明顯結合(圖6)。

亦使用 [35 S]-GTP γ S分析評估PE硫酸鹽對 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 亞型之活性(圖7)。若PE以分析檢測之限值存在，則未檢測到PE硫酸鹽之活性且其低於PE預期值。此外，未觀察到PE硫酸鹽與 α_2 受體亞型明顯結合(圖8)。若PE以分析檢測限值存在，則在100 μ M下所檢測之與各受體亞型的最小結合低於PE預期值。

在上述分析中評估PE葡糖苷酸。估計PE葡糖苷酸b4含有約0.28% PE並在 α_1 鈣分析(圖9)及 α_2 結合分析(圖12)中評估。在誘導 α_{1a} 或 α_{1b} 細胞中鈣增加方面，PE葡糖苷酸b4之效力係PE之約300-450分之一(圖9)。亦產生理論曲線來反映以約0.28%存在於PE葡糖苷酸中之摻雜PE的預期活性。在兩種分析中，若PE以0.28%存在，則PE葡糖苷酸之活性

類似於或稍微低於PE預期值(圖9)。此表明PE葡糖苷酸之弱活性可歸因於低濃度摻雜之PE。

在 α_1 結合分析中評估不含可檢測PE之PE葡糖苷酸b2(圖10)。未檢測到PE葡糖苷酸與 α_{1a} 及 α_{1b} 受體明顯結合(圖10)。在 α_2 [^{35}S]-GTP γ S分析(圖11)中，受激PE葡糖苷酸b2僅在所測試的最高濃度100 μM 極弱地結合至 α_{2a} 膜。在 α_{2b} 及 α_{2c} 膜中未觀察到刺激活性。

觀察到PE葡糖苷酸b4與 α_2 受體亞型之少量結合，其明顯低於PE者(圖12)，且 K_i 值不可測得。產生理論曲線來反映以約0.28%存在於PE葡糖苷酸b4中之摻雜PE的預期活性。在所有 α_2 受體結合分析中，若PE以0.28%存在，則PE葡糖苷酸b4之活性與PE預期值類似(圖12)。此表明PE葡糖苷酸之弱活性歸因於低濃度摻雜之PE。

結論

在評估激動劑活性之 α_1 或 α_2 分析中，3-羥基扁桃酸在所評估的最高濃度(10 μM)不具活性。鈣通量分析與[^{35}S]-GTP γ S結合交換分析分別被視為 α_1 及 α_2 腎上腺素受體活性之敏感性分析，因為各分析皆利用過度表現重組人類腎上腺素受體之細胞。此外，3-羥基扁桃酸在所評估的最高濃度(100 μM)對 α_1 或 α_2 受體亞型不具親和性。因而，3-羥基扁桃酸係PE之無活性代謝產物。

PE硫酸鹽在所評估的最高濃度(100 μM)對 α_1 或 α_2 受體亞型不具親和性。在 α_2 亞型[^{35}S]-GTP γ S分析中，PE硫酸鹽在所評估的最高濃度(100 μM)不具活性。若PE以分析檢測之

限值存在，則在 α_1 鈣分析中檢測到極低程度的活性，且該活性遠低於PE預期者。因而，PE硫酸鹽對 α_1 或 α_2 腎上腺素受體具有最小至不具活性。

在 α_1 及 α_2 亞型受體結合分析以及在量測 α_1 及 α_2 受體之功能活性的分析中，PE葡糖苷酸不具有藥理活性。PE葡糖苷酸對 α_{1a} 或 α_{1b} 受體不具有結合親和性，亦不活化 $[^{35}\text{S}]\text{-GTP}\gamma\text{S}$ 與 α_2 受體亞型之結合。在 α_{1a} 及 α_{1b} 鈣及 α_2 受體結合分析中所觀察之PE葡糖苷酸批料4的最小活性與摻雜PE之濃度(0.28%)完全一致。

參考文獻

1. Johannssen, V., S. Maune, JA Werner, H. Rudert及A. Ziegler. 1997. Alpha 1-receptors at pre-capillary resistance vessels of the human nasal mucosa. *Rhinology* 35 : 161-165.
2. Rizzo, C. A., L. M. Ruck, M. R. Corboz, S. P. Umland, Y. Wan, H. Shah, J. Jakway, L. Chen, K. McCormick, R. W. Egan, J. A. Hey. 2001. Postjunctional α_2 -adrenoceptor contractility in human saphenous vein. *Eur. J. Pharmacol.* 413 : 263-269.
3. Corboz, M. R., L. M. Varty, C. A. Rizzo, J. C. Mutter, M. A. Rivelli, Y. Wan, S. Umland, H. Qiu, J. Jakway, K. D. McCormick, M. Berlin及J. A. Hey. 2003. Pharmacological characterization of α_2 -adrenoceptor-mediated responses in pig nasal mucosa. *Autonomic and Autocoid Pharmacol.* 23 : 208-219.

4. Johnson, DA及J. G. Hricik 1993. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. 1993. Pharmacotherapy. 13: 110S-115S.
5. Watase, T. 及 M. Okuda. 1986. The effects of autonomicotropic drugs on allergic nasal mucosa. Rhinology 24: 181-186.
6. McLeod, R., C. H. Erickson, G. G. Mingo及J. A. Hey. 2001. Intranasal application of the α_2 -adrenoceptor agonist BHT-920 produces decongestion in the cat. Am. J. Rhinol. 15: 407-415.
7. Chua, S. S.及 S. I. Benrimoj. 1988. Non-prescription sympathomimetic agents and hypertension. Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 3: 387-417.
8. Ramey, J. T., E. Bailen及R. F. Lockey. 2006. Rhinitis medicamentosa. J. Investig Allergol Clin Immunol. 16: 148-155.
9. Graf, P. 2005. Rhinitis medicamentosa : a review of causes and treatment. Respir. Med. 4: 21-29.
10. Bruce, R. B.及J. E. Pitts. 1968. The determination and excretion of phenylephrine in urine. Biochemical Pharmacology 17, 335-337.
11. R. Aslanian, C. Boyce, V. Hegde, M. de Lera Ruiz, M. Senior, Y. Yu, L.-K. Zhang. Synthesis and characterization of Phenylephrine metabolites. D-report #50144. July 9,

2007.

12. P. Ptacek, J. Klima 及 J. Macek, Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of phenylephrine in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatography B*. 858 (2007) 236-268.

13. Aungst, B.J., Rogers, N.J. 及 Shefter, E., Comparison of nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter, *The J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 244:23-27, 1988.

14. Yajaman S., Kuotsu K. 及 Bandyopadhyay A.K., Buccal bioadhesive drug delivery-A promising option for orally less effective drugs, *J. Controlled. Release*. 114:2006, 15-40.

15. Rathbone, M.J. 及 Hadgraft, J., Absorption of drugs from the human oral cavity, *Int. J. Pharm.*, 74:9-24, 1991.

16. Squier, C.A., The permeability of oral mucosa, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2:13-32, 1991. 15. Squier, C.

17. Squier, C.A. 及 Wertz, P.W. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery, 編輯, M.J. Rathbone, *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1-26, 1996.

18. Galey, W.R., Lonsdale, H.K. 及 Nacht, S., The in vitro permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs

and tritiated water, *J. Invest. Dermat.*, 67:713-717, 1976.

19. Sawicki W及Janicki S, Pharmacokinetics of verapamil and its metabolite norverapamil from a buccal drug formulation, *Int. J. Pharm.*, 238(2002)181-189.

20. Janet AJ. Hoogstraate及Philip W. Wertz, Drug Delivery Via the Buccal Mucosa, *PSIT*: 1(7)1998: 309-313.

21. Buket T., Yilmaz C., Olgun G., Sirri K.及Atilla H., Design and Evaluation of Sustain-release and Buccal adhesive propranolol Hydrochloride tablets, *J. Controlled Release*, 38(1996): 11-20.

22. Ehrnebo M, Boréus LO及Lönroth U., Bioavailability and first-pass metabolism of oral pentazocine in man, *Clin Pharmacol Ther.* 1977 Dec;22(6):888-92.

23. Varsha A.及Mishra B., Design, Development, and Biopharmaceutical Properties of Buccoadhesive Compacts of Pentazocine, *Drug, Dev. Inds. Pharm*, 25(6)1999:701-709.

24. Bruce, R.B.及Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemcial Pharmacology* 17, 335-337.

25. Bruce, R.B.及Pitts, J.E. (1968) The Determination and excretion of phenylephrine in urine. *Biochemcial Pharmacology* 17, 335-337.

26. Ibrahim, K.E.等人, (1983) The Mammalian Metabolism of R-(-)-m-Synephrine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*

35, 144-147.

27. Gumbhir, K. (1993) An Investigation of Pharmacokinetics of Phenylephrine and its Metabolites in Humans. In *Pharmaceutical Sciences*, pp. 216, University of Missouri-Kansas City.

28. Hengstmann, J.H.及Goronzy, J. (1982)Pharmacokinetics of ³H-Phenylephrine in Man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 21, 335-341.

29. Stockis, A.等人, (1995) Relative Bioavailability of Carbinoxamine and Phenylephrine from a Retard Capsule after Single and Repeated Dose Administration in Healthy Subjects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45 (9), 1009-1012.

30. FDA. (2004) Proposed Rule-檔案號1976N-0052N/CP18. Cold, Cough, Allergy, Broncodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Ammendment of Monograph for Over-the-Counter Nasal Decongestant Drug Products. *Federal Register* 69 (211), 63482-63488.

31. Antonio, L.等人, (2003)Glucuronidation of catechols by human hepatic, gastric, and intestinal microsomal UDP-glucuronosyltransferases (UGT)and recombinant UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 411, 251-261.

32. Chen, G.等人, (2003)Human gastrointestinal sulfotransferases:

identification and distribution. *Toxicology and Applied Pharmacology* 187, 186-197.

33. Doherty, M.M.及 Charman, W.N. (2002)The Mucosa of the Small Intestine. How Clinically Relevant as an Organ of Drug Metabolism? *Clinical Pharmacokinetics* 41(4), 235-253.

34. Gregory, P.A. 等人, (2004) Regulation of UDP glucuronosyltransferases in the gastrointestinal tract. *Toxicology and Applied Pharmacology* 199, 354-363.

35. Teubner, W.等人, (2007)Identification and localization of soluble sulfotransferases in the human gastrointestinal tract. *Biochemical Journal* 404, 207-215.

36. Radomska-Pandya, A.等人, (1998) UDP-glucuronosyltransferases in human intestinal mucosa. *Biochemica et Biophysica Acta* 1394, 199-208.

37. Pang, K.S.(2003)Modeling of Intestinal Drug Absorption: Roles of Transporters and Metabolic Enzymes (For the Gillette Review Series). *Drug Metabolism and Disposition* 31(12), 1507-1519.

38. Ilett, K.F.等人, (1990)Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics in the Gut Lumen and Wall. *Pharmacology and Therapeutics* 46, 67-93.

39. Marathe, P.H.等人, (1995)Absorption and Presystemic Metabolism of Nefazodone Administered at Different

Regions in the Gastrointestinal Tract of Humans. *Pharmaceutical Research* 12(11), 1716-1721.

40. Kollar, C.等人, (2007)Meta-Analysis of the Efficacy of a Single Dose of Phenylephrine 10 mg Compared with Placebo in Adults with Acute Nasal Congestion Due to the Common Cold. *Clinical Therapeutics* 29(6), 1057-1070.

以下實例闡述本發明組合物及方法之某些實施例。該等實例並非意欲且不應解釋為限制本發明範圍，本發明範圍在其後出現的申請專利範圍中更全面地加以界定。

實例

實例 1

經口崩解錠劑劑型

下表展示呈經口崩解錠劑形式之本發明組合物的代表性調配物。

表 2

成份	理論值% (w/w)	每片錠劑之量(毫克)
去氧腎上腺素鹽酸鹽	1-30	1-45
甘露醇	30-60	45-90
克洛帕維酮(Crospovidone)	5-20	7.5-30
Avicel PH 101	2-10	3-15
帕維酮(Povidone)	1-3	1.5-4.5
硬脂酸鎂	1	1.5
總量	100	150

藉由將去氧腎上腺素HCl、Avicel PH101及帕維酮裝料至製粒機中並混合來製備劑型。隨後用水使混合物形成顆粒並通過篩，例如8網目篩。隨後(例如)藉由使用盤式乾燥

器將顆粒乾燥，並使乾燥顆粒通過適宜大小的篩磨。隨後將顆粒與經選擇賦形劑混合並壓製成錠劑。

實例 2

軟凝膠膠囊劑型

下表展示呈軟凝膠膠囊形式之本發明組合物的代表性調配物。

表 3

成份	理論值% (w/w)	量(毫克)
去氧腎上腺素鹽酸鹽	1-30	1-45
PEG 400	10-50	15-75
水	0-10	0-15
總量	100	150

藉由稱量 PEG 400 與水並用混合器將其混合均勻來製備調配物。隨後裝入去氧腎上腺素 HCl 並進行混合，直至全部去氧腎上腺素溶解為止。隨後將組合物填充至軟凝膠膠囊中。

實例 3

頰內錠劑劑型

下表展示本發明組合物之代表性調配物，其呈直徑約 7 毫米且硬度 6-8 kP(千帕)之頰內黏附錠劑形式。

表 4

成份	理論值%
去氧腎上腺素鹽酸鹽	1-50
Carbopol® 971P	10-80
無水葡萄糖	5-50
交聯羧甲基纖維素鈉	0.5-15
硬脂酸鎂	0.1-1.0

矯味劑	0.1-2
微粉化蔗糖素	0.1-1
總量	100

藉由使用旋轉壓錠機直接壓製含有下列之錠劑混合物來製備錠劑：介於約1至約75毫克之去氧腎上腺素或醫藥上可接受之鹽及約90至約400毫克賦形劑(例如 Carbopol® 971P)作為生物黏附聚合物、硬脂酸鎂作為潤滑劑、交聯羧甲基纖維素鈉作為表面崩解劑、顆粒糖(例如，葡萄糖、麥芽糊精、甘露醇等)、蔗糖素作為人造甜味劑及人造矯味劑。

實例 4

菱錠劑型

菱錠係保持在口中、用唾液潤濕並吮吸直至發生溶解為止之用於治療的矯味劑量遞送系統。溶解較慢的菱錠更佳地容許大部分藥物自頰腔吸收且較少吞嚥並消失在GI道中。下表展示本發明組合物之代表性調配物，其呈直徑約20毫米且硬度介於約12與約30 kP之間之菱錠形式。

表 5

成份	理論值% (w/w)
去氧腎上腺素鹽酸鹽	1-50
Carbopol 971P	5-40
黃原膠	5 -30
甘露醇	10-70
硬脂酸鎂	0.1-1
矯味劑	0.1-2
甜味劑	0.1-2
總量	100

藉由使用旋轉壓錠機直接壓製由下列組成之錠劑混合物

來製備菱錠：5-75毫克去氧腎上腺素及80-900毫克適宜賦形劑(例如硬脂酸鎂)、甘露醇、carbopol 971P及黃原膠。

實例5-8

頰內/舌下薄膜劑型

下表展示本發明組合物之代表性調配物，其呈經口消耗且不與黏膜黏附之快速崩解/溶解薄膜形式。

表 6

成份	實例5		實例6	
	量 (毫克/薄膜)	百分比 (%)	量 (毫克/薄膜)	百分比 (%)
去氧腎上腺素HCl	10.00	28.30	20.00	33.83
支鏈澱粉(Pullulan)	14.12	39.97	30.00	50.75
黃原膠	0.08	0.23	0.08	0.14
刺槐豆膠	0.10	0.28	0.10	0.17
角叉菜膠	0.41	1.16	0.41	0.70
苯甲酸鈉	0.10	0.28	0.10	0.17
乙醯磺胺酸鉀	0.68	1.92	0.68	1.15
阿司帕坦 (Aspartame)NF	1.91	5.41	1.91	3.23
純水USP/EP	*	*	*	*
涼味劑	0.14	0.39	0.14	0.24
薄荷醇	2.73	7.73	2.73	4.62
聚山梨酯80 NF	0.48	1.36	0.48	0.81
Atmos 300	0.48	1.36	0.48	0.81
丙二醇	4.10	11.60	2.00	3.38
總劑量重量	35.33	100	59.11	100

*假定乾燥後水自薄膜完全蒸發的計算值。使用足量水以便能有效地處理。

根據本發明之此態樣，一個薄膜劑量之成份範圍可係如下：

表 7

成份	理論值% (w/w)
去氧腎上腺素HCl或類似鹽	1-35 (5-20毫克)
支鏈澱粉	40-80
黃原膠	0.1-0.5
刺槐豆膠	0.1-0.5
角叉菜膠	0.70-2
苯甲酸鈉	0.1-0.4
乙醯磺胺酸鉀	1-3
阿司帕坦	3-7
聚山梨酯80	0.8-2
Atmos 300	0.8-2
丙二醇	3-20

實例 5 及 6 中之薄膜如下製備。除聚山梨酯 80 及 Atmos 300 以外將薄膜形成成份(例如，支鏈澱粉、黃原膠、刺槐豆膠及角叉菜膠)混合並在熱純水中水合以形成凝膠並在約 4°C 之溫度下儲存在冰箱中過夜以形成製劑 A。將甜味劑及去氧腎上腺素鹽酸鹽溶於純水中以形成製劑 B。將製劑 B 添加至製劑 A 中並混合在一起以形成製劑 C。將矯味劑(例如，涼味劑及薄荷醇)混合以形成製劑 D。將聚山梨酯 80 及 Atmos 300 添加至製劑 D 中並充分混合以形成製劑 E，將製劑 E 添加至製劑 C 中並充分混合以形成製劑 F。在室溫下將製劑 F 傾倒在模具上並澆注以形成所需厚度的薄膜。使用溫熱空氣將薄膜乾燥並切成所需尺寸，包裝並儲存。薄膜將具有極快的溶解時間，為約 10 秒。

下表展示本發明組合物之代表性調配物，其呈經口消耗且具有與黏膜黏附特性之崩解/溶解薄膜形式：

表 8

成份	實例7		實例8	
	量 (毫克/薄膜)	百分比 (%)	量 (毫克/薄膜)	百分比 (%)
去氧腎上腺素HCl	10.00	14.22	20.00	21.62
山梨醇	3.00	4.27	5.00	5.41
交聯聚維酮(Polyplasdone) (Kollidon 30)	1.50	2.13	2.50	2.70
甘油	5.00	7.11	5.00	5.41
丙二醇	5.00	7.11	5.00	5.41
聚山梨酯80 NF	4.00	5.69	6.00	6.49
聚氧乙烯(23)月桂基醚(Brij 35)	8.00	11.38	10.00	10.81
薄荷矯味劑	5.00	7.11	7.50	8.11
阿司帕坦	0.80	1.14	1.50	1.62
羥丙基甲基纖維素	28.00	39.83	30.00	32.43
純水USP/EP	*	*	*	*
乙醇USP	*	*	*	*
總劑量重量	70.30	100	92.50	100

*假定乾燥後水及乙醇自薄膜完全蒸發的計算值。使用足量的水及乙醇以便有效地處理。可添加防腐劑(例如，苯甲酸鈉)作為抗微生物劑。

根據本發明之此態樣，一個薄膜劑量之成份範圍可係如下：

表 9

成份	理論值% (w/w)
去氧腎上腺素HCl或類似鹽	1-25 (1至20毫克)
山梨醇	1-5
Kollidon 30	1-3
甘油	1-10

丙二醇	1-10
苯甲酸鈉	0.1-1
阿司帕坦	1-5
聚山梨酯80	1-7
Brij 35	5-12
丙二醇	1-10
羥丙基甲基纖維素	20-40

實例 7 及 8 中之薄膜如下製備。在 60°C 下將山梨醇、Kollidon 30、甘油、丙二醇、聚山梨酯 80、Brij 35、薄荷矯味劑及阿司帕坦溶於足量水及乙醇(例如，對於 75 克之適當批量為 800 克)中，同時加以攪拌。在所有成份溶解後(得到澄清溶液)後，添加羥丙基甲基纖維素(HPMC)，同時加以攪拌。在 HPMC 完全溶解後，將溶液冷卻至室溫並使用習用塗佈及乾燥條件將其塗佈至適宜載體網片(例如，未經矽化、聚乙烯塗佈之牛皮紙)上。須對塗佈間隔及網片速度進行調節以達成介於 20 與 50 微米之間之乾燥薄膜厚度。自載體網片剝離所產生薄膜並切成適宜形狀及尺寸之片。

實例 9

半固體(口香糖)劑型

下表展示呈半固體口香糖組合物形式之本發明組合物的代表性調配物：

表 10

成份	理論值%
去氧腎上腺素鹽酸鹽	1-50
膠基	20-80
薄荷醇	0.1-1.0
矯味劑	0.1-10
甜味劑	0.1-5
總量	100

口香糖組合物由水不溶性口香糖基質部分、包含甜味劑及去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽之水溶性部分、可不溶解或部分溶解之填充劑及矯味劑及著色劑組成。除填充劑以外，將去氧腎上腺素及全部可溶解成份溶於混合容器中並與填充劑形成顆粒。將顆粒在適宜乾燥器中乾燥，且隨後實施研磨使其具有適宜的粒度分佈。隨後在適宜混合器中將經研磨顆粒與膠基混合。隨後使用適宜輥壓製設備將混合物壓製成口香糖。

【圖式簡單說明】

圖 1A 及 1B：展示鈣通道研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非 3-羥基扁桃酸(◆)可使表現 α_{1a} 及 α_{1b} 之 CHO 細胞中之細胞內鈣增加。

圖 2A 及 2B：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非 3-羥基扁桃酸(◆)抑制 ^3H -哌啶嗪與 α_{1a} 及 α_{1b} CHO 細胞膜之結合。

圖 3A、3B 及 3C：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎

上腺素(■)而非3-羥基扁桃酸(▲(3A, 3B), ◆(3C))促進 $[^{35}\text{S}]$ -GTP γ S與 α_{2a} 及 α_{2b} 及 α_{2c} CHO細胞膜之結合。

圖4A、4B及4C：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非3-羥基扁桃酸(▲)抑制 $[^3\text{H}]$ -UK14304與 α_{2a} 及 α_{2b} 及 α_{2c} CHO細胞膜之結合。

圖5A及5B：展示鈣通道研究之曲線，表明去氧腎上腺素硫酸鹽(▲)在表現 α_{1a} 及 α_{1b} 之CHO細胞中誘導的細胞內鈣增加最少。(■=PE；●=理論值0.1% PE)

圖6A及6B：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非PE硫酸鹽(▲)抑制 ^3H -哌唑嗪與 α_{1a} 及 α_{1b} CHO細胞膜之結合。(●=理論值0.1% PE)

圖7A、7B及7C：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非PE硫酸鹽(▲)促進 $[^{35}\text{S}]$ -GTP γ S與 α_{2a} 及 α_{2b} 及 α_{2c} CHO細胞膜之結合。(●=理論值0.1% PE)

圖8A、8B、及8C：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非PE硫酸鹽(▲)抑制 $[^3\text{H}]$ -UK14304與 α_{2a} 及 α_{2b} 及 α_{2c} CHO細胞膜之結合。(●=理論值0.1% PE)

圖9A及9B：展示鈣通道研究之曲線，表明PE葡糖苷酸(▲)在表現 α_{1a} 及 α_{1b} 之CHO細胞中可誘導細胞內鈣增加，此與摻雜去氧腎上腺素之濃度一致。(■=PE；●=理論值0.28% PE)

圖10A及10B：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素(■)而非PE葡糖苷酸(▲)(批料2)抑制 ^3H -哌唑嗪與 α_{1a} 及 α_{1b} 受體(CHO細胞膜)之結合。

圖 11A、11B、11C：展示受體結合研究之曲線，表明去氧腎上腺素 (■) 而非 PE 葡糖苷酸 (▼)(批料 2) 促進 [35 S]-GTP γ S 與 α_{2a} 及 α_{2b} 及 α_{2c} CHO 細胞膜之結合。

圖 12A、12B 及 12C：展示受體結合研究之曲線，表明 PE 葡糖苷酸 (▲) 極弱地抑制 [3 H]-UK14304 與 α_{2a} 、 α_{2b} 及 α_{2c} 受體 (CHO 細胞膜) 之結合，其與摻雜去氧腎上腺素之濃度一致。(■=PE；●=理論值 0.28% PE)

五、中文發明摘要：

本發明係關於包括去氧腎上腺素(phenylephrine)或其醫藥上可接受鹽之醫藥組合物及投與該醫藥組合物之方法，其中該組合物經調配用於全身吸收去氧腎上腺素，以避免首過代謝。本發明組合物經調配以施用於動物口腔黏膜，以使治療活性形式的去氧腎上腺素之全身遞送增強。

六、英文發明摘要：

Pharmaceutical compositions comprising phenylephrine or a pharmaceutically acceptable salt thereof and methods for administering the pharmaceutical compositions wherein the composition is formulated for systemic absorption of phenylephrine that avoids first pass metabolism. The compositions of the invention are formulated to be applied to oral mucosa of an animal to allow for enhanced systemic delivery of therapeutically active form of phenylephrine.

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包括去氧腎上腺素(phenylephrine)或其醫藥上可接受之鹽，其中該組合物經調配以施用於口腔黏膜以使治療活性形式的去氧腎上腺素之全身吸收增強。
2. 如請求項1之組合物，其中該組合物經調配以容許立即全身吸收治療活性形式之去氧腎上腺素。
3. 如請求項1之組合物，其中該組合物經調配以容許持續全身吸收治療活性形式之去氧腎上腺素。
4. 一種適合經舌下全身投與去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之醫藥組合物，其中該組合物容許自口腔底部全身吸收去氧腎上腺素。
5. 如請求項4之組合物，其中該組合物經調配以提供去氧腎上腺素之立即釋放。
6. 如請求項4之組合物，其中該組合物經調配以提供去氧腎上腺素之持續釋放。
7. 一種適合經頰內全身投與去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之醫藥組合物，其中該組合物容許自頰黏膜吸收去氧腎上腺素。
8. 如請求項7之組合物，其中該組合物經調配以提供去氧腎上腺素之立即釋放。
9. 如請求項7之組合物，其中該組合物經調配以提供去氧腎上腺素之持續釋放。
10. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素

之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少4小時之時段。

11. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少6小時之時段。
12. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少8小時之時段。
13. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少12小時之時段。
14. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少16小時之時段。
15. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少20小時之時段。
16. 如請求項1之組合物，其中該組合物提供去氧腎上腺素之釋放以在個體中提供可測血漿濃度之治療活性形式的去氧腎上腺素達至少24小時之時段。
17. 一種全身投與去氧腎上腺素之方法，其包括使口腔黏膜與一種包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之醫藥組合物接觸，其中該組合物容許去氧腎上腺素釋放至口腔黏膜。

18. 一種可溶解組合物，其包括去氧腎上腺素分配於水溶性基質材料中，其中該組合物呈長條狀物提供以將去氧腎上腺素經口投與人類或動物個體之口腔黏膜。
19. 如請求項18之組合物，其中基質材料包括一種呈長條狀載體以用作定量劑量之去氧腎上腺素之遞送系統。
20. 如請求項18之組合物，其中該長條狀物包括去氧腎上腺素塗佈於該長條狀物上。
21. 如請求項18之組合物，其中該長條狀物包括具有約20微米至約250微米厚度之撓性薄膜。
22. 如請求項18之組合物，其中該長條狀物之載體或基質材料包括可溶性凝膠材料。
23. 如請求項1之組合物，其中將該去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之一部分或全部囊封於囊封結構內。
24. 如請求項23之組合物，其中該等囊封結構經選擇以黏附於口腔黏膜。
25. 如請求項1之組合物，其中該等囊封結構經選擇以隨時間緩慢釋放該去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽。
26. 如請求項23之組合物，其中該等囊封結構包括多層微粒。
27. 一種生物可蝕解水溶性載體裝置，其包括非生物黏附背襯層、生物黏附層及一種包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之組合物，其中該生物黏附層經調配以黏附於哺乳動物之黏膜表面且提供該組合物之持續遞送。
28. 如請求項27之載體裝置，其中該組合物進一步包括一種

適合投與哺乳動物之黏膜表面之流體載體。

29. 如請求項28之載體裝置，其中該流體載體包括乙酸、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸丁酯、第三丁基甲基醚、異丙苯、二甲基亞砷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、甲醇、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯或四氫呋喃。
30. 如請求項27之載體裝置，其中該組合物進一步包括聚合或非聚合的親水劑。
31. 如請求項30之載體裝置，其中該親水劑包括聚乙二醇。
32. 如請求項27之載體裝置，其中該生物黏附層為水溶性。
33. 如請求項27之載體裝置，其中該生物黏附層包括一種可形成薄膜之水溶性聚合物。
34. 如請求項27之載體裝置，其中該生物黏附層包括一種生物黏附聚合物。
35. 如請求項33之載體裝置，其中該生物黏附層之該可形成薄膜之水溶性聚合物包括羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素或其組合。
36. 如請求項33之載體裝置，其中該生物黏附層之該可形成薄膜之水溶性聚合物經交聯或塑化。
37. 如請求項34之載體裝置，其中該生物黏附層之該生物黏附聚合物包括聚丙烯酸、羧甲基纖維素鈉或聚乙基吡咯啉酮或其組合。

38. 如請求項37之載體裝置，其中該聚丙烯酸經部分交聯。
39. 如請求項27之載體裝置，其中該非生物黏附背襯層包括一種醫藥上可接受之可形成薄膜之水溶性聚合物。
40. 如請求項39之載體裝置，其中該醫藥上可接受之可形成薄膜之水溶性聚合物係羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、聚乙二醇、聚乙二醇、聚氧化乙烯、氧化乙烯-氧化丙烯共聚物或其組合。
41. 一種經頰內或舌下施用之組合物，其包括多層微粒於基質中之分配物，其中去氧腎上腺素或其醫藥上可接受之鹽吸附於該等微粒之各層內，以隨時間逐漸釋放於頰內或舌下黏膜。
42. 如請求項41之組合物，其係呈噴劑、慕思(mousse)或灌劑(drench)施用之形式。
43. 如請求項41之組合物，其包括多層微粒於可溶性固體或凝膠基質中之分配物，該基質材料經調配以在口內溶解且釋放該等微粒以容許該等微粒與口腔黏膜接觸。
44. 如請求項41之組合物，其中該等多層微粒經選擇以與口腔黏膜呈現良好黏附。
45. 如請求項41之組合物，其中該等多層微粒係介於0.1-10微米之間。
46. 如請求項41之組合物，其中該等多層微粒包括氣溶膠化噴劑。
47. 如請求項41之組合物，其中該等微粒通常包括具有正表

面電荷之極性結構。

48. 如請求項1之組合物，其進一步包括另外選自由抗組胺劑、抗細菌劑、消炎藥及止痛化合物組成之群之活性成份。
49. 如請求項48之組合物，其中該抗組胺劑係選自由下列組成之群：苯海拉明(diphenhydramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、曲吡那敏(tripelennamine)、異丙嗪(promethazine)、氯馬斯汀(clemastine)、多西拉敏(doxylamine)、阿司咪唑(astemizole)、特非那定(terfenadine)、氯雷他定(loratadine)、地氯雷他定(desloratadine)、西米替丁(cimetadine)、法莫替丁(famotidine)、尼紮替丁(nizatidine)、雷尼替丁(ranitidine)、色甘酸(cromolyn)及其組合。
50. 如請求項1之組合物，其進一步包括一或多種潤滑油及/或保濕油。
51. 如請求項50之組合物，其中該等潤滑油及/或保濕油係選自由下列組成之群：透明質酸(hyaluronic acid)或透明質酸鈉、甘油、金盞菊(calendula officinalis flower)提取物或甘油提取物、瓜爾膠(guar)羥丙基三甲基氯化銨(trimonium chloride)、黃原膠、纖維素膠、氯化鈉、橄欖油、葵花籽油、杏仁油、芝麻油、真蘆薈(aloe vera)、翠綠蘆薈(aloe barbadensis)及其組合。
52. 一種藥物遞送裝置，其適合將一種包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之組合物經口腔舌下施用以快速釋放

於其上，該裝置包括一個其中分配有該組合物且具有適合舌下施用之尺寸及形狀的本體。

53. 如請求項52之裝置，其中該本體呈錠劑、軟膠囊、快速溶解薄膜之形式。
54. 如請求項53之裝置，其中該錠劑係快速溶解或快速熔化錠劑。
55. 一種醫藥調配物，其適合將一種包括去氧腎上腺素或其醫藥上可接受鹽之組合物施用於且黏附於口腔黏膜以持續釋放於其上，其中該組合物呈液體或半固體之形式。
56. 如請求項55之醫藥調配物，其中在施用於口腔黏膜後該液體或半固體凝結。

十一、圖式：

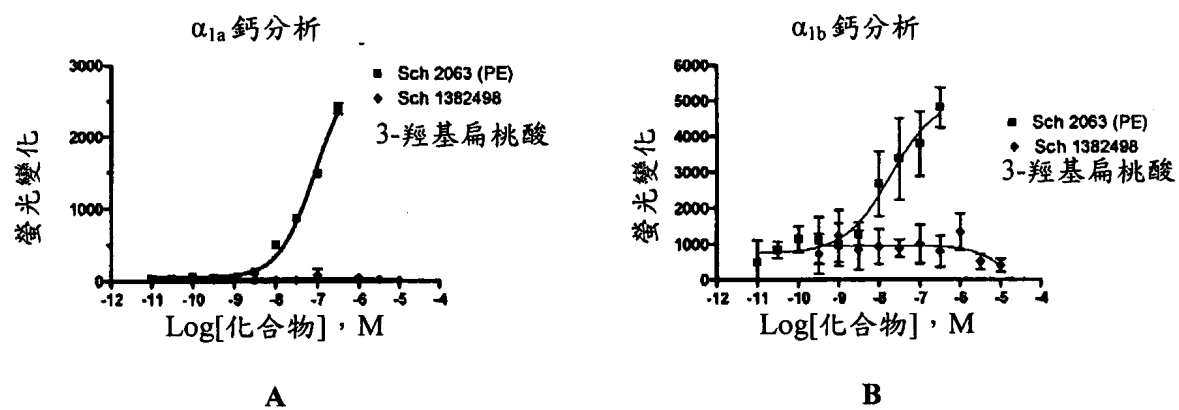


圖 1

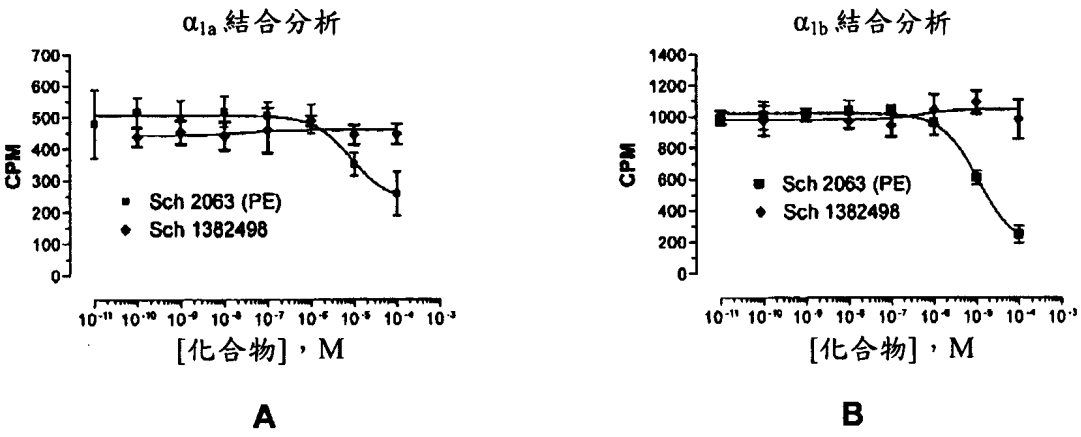


圖2

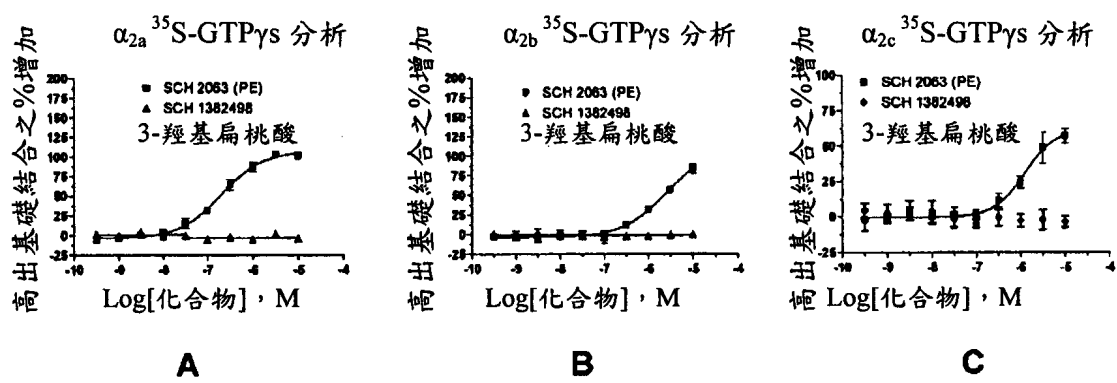


圖3

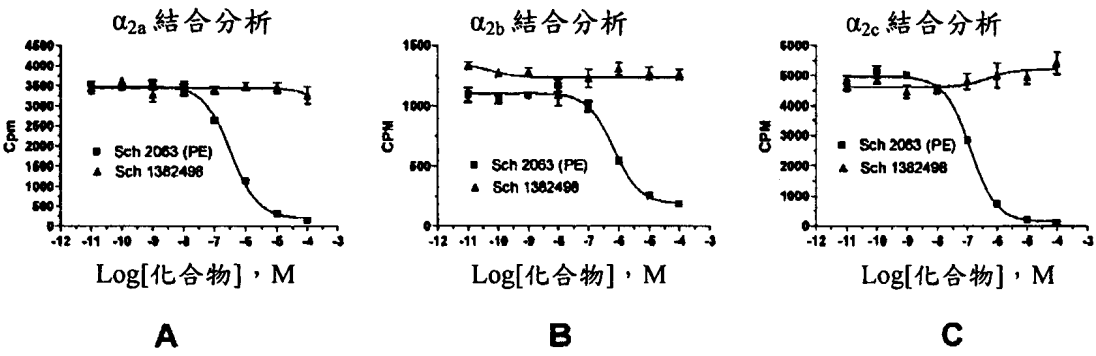


圖 4

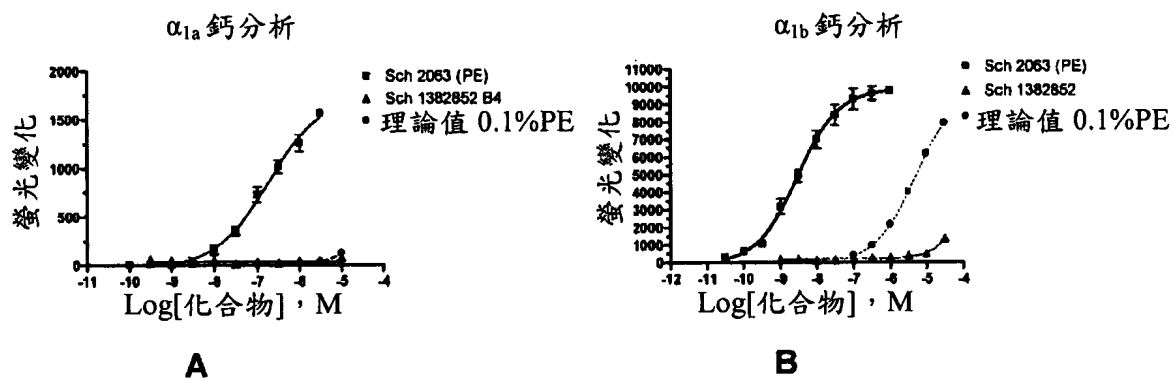


圖5

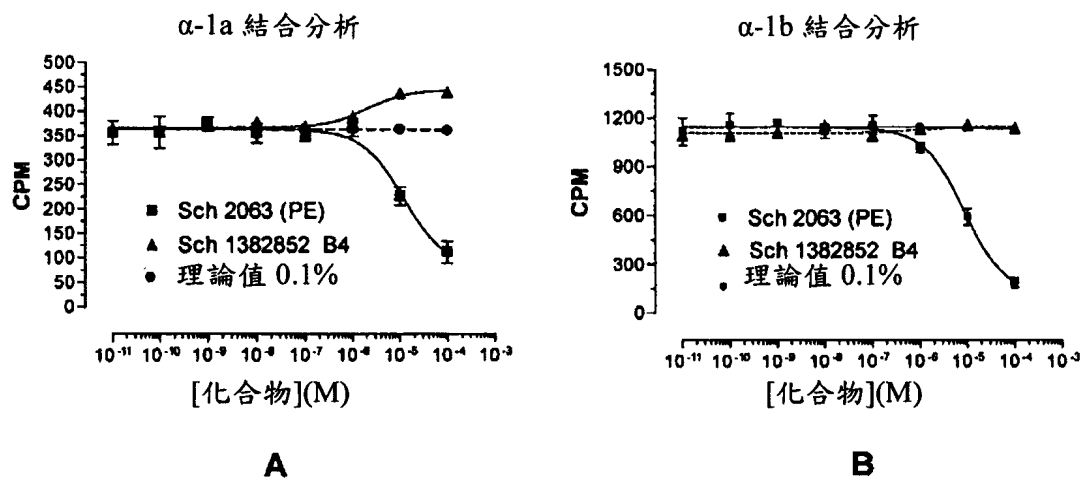


圖6

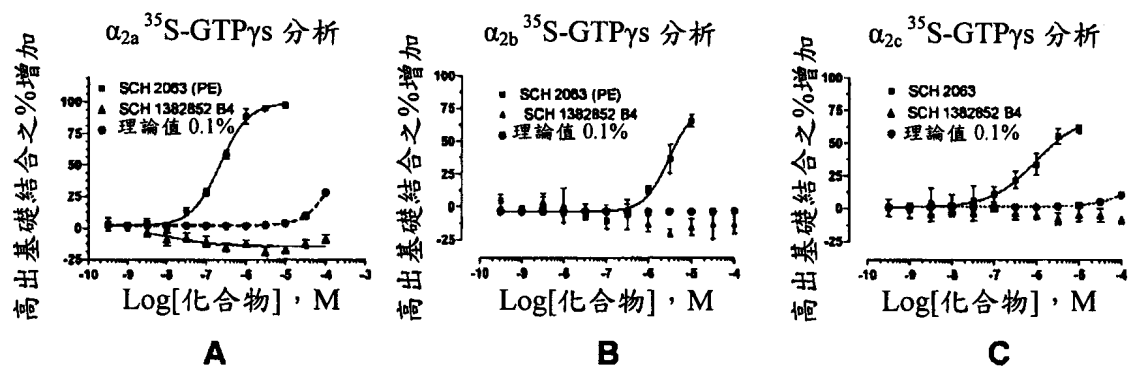


圖 7

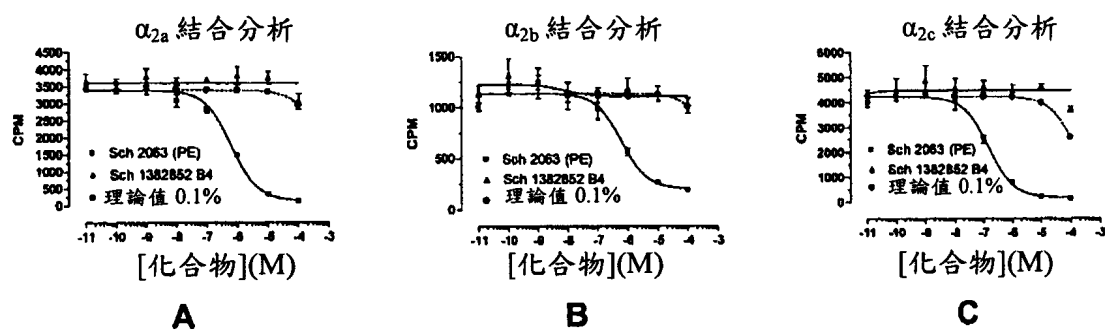


圖 8

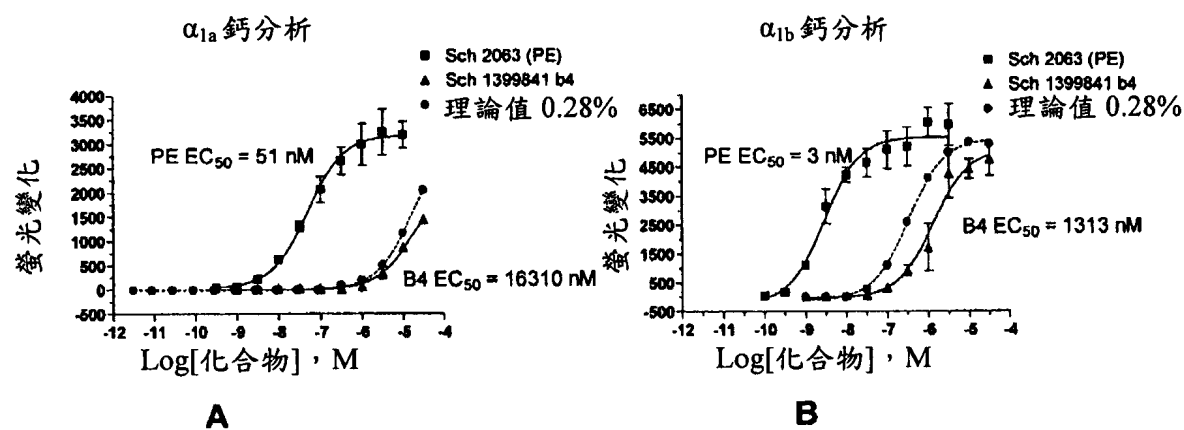


圖9

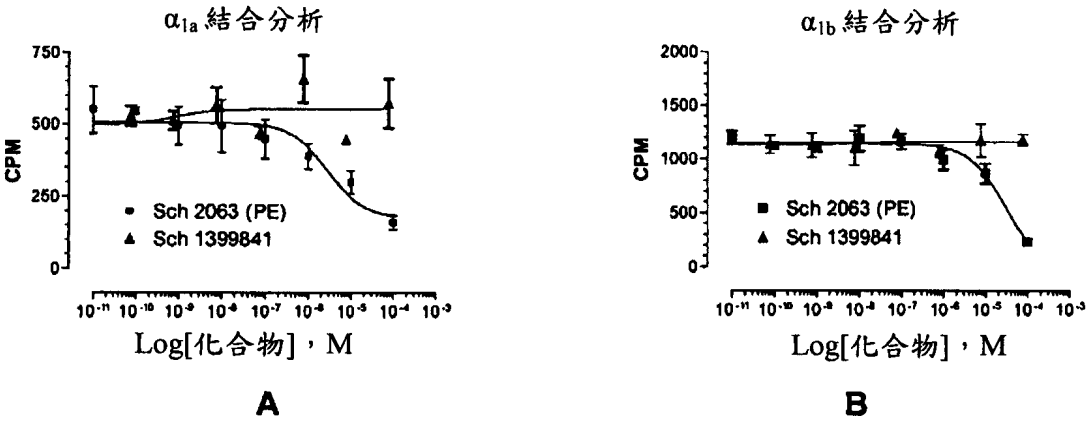


圖 10

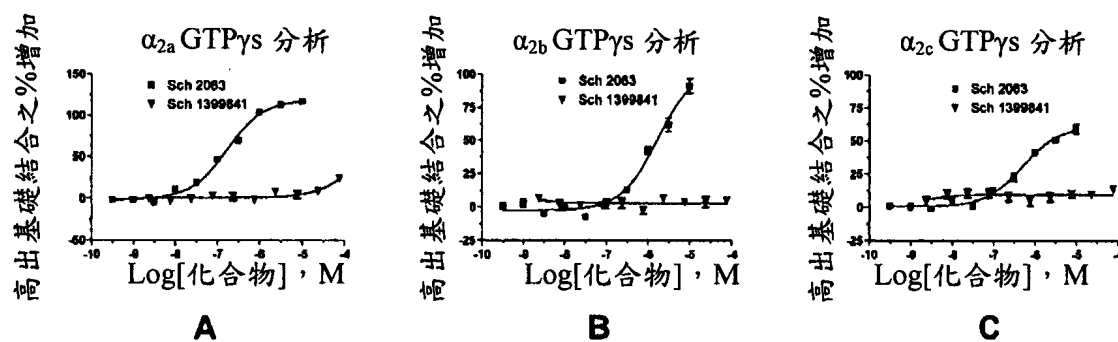


圖 11

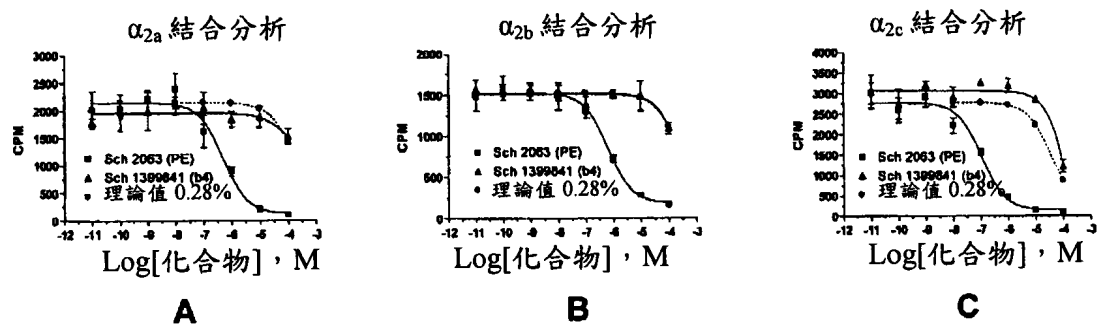


圖12

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1A及1B ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

（無）