



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102697704 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201210179851. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2004. 09. 24

A61K 9/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/24 (2006. 01)

60/506195 2003. 09. 26 US

A61K 9/28 (2006. 01)

60/571238 2004. 05. 14 US

A61K 9/52 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/485 (2006. 01)

200480034611. 2 2004. 09. 24

A61P 29/00 (2006. 01)

A61K 31/167 (2006. 01)

(71) 申请人 阿尔扎公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·克鲁兹 A·D·阿耶尔

L·G·哈梅尔 Y·黄 G·鲁赫曼

D·埃德根

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 徐晶 李炳爱

权利要求书 8 页 说明书 83 页 附图 23 页

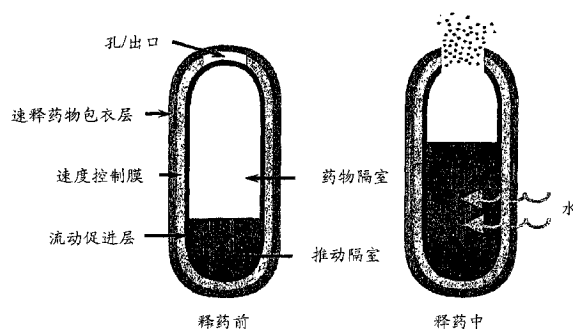
(54) 发明名称

阿片类与非阿片类镇痛药的控释制剂

(57) 摘要

提供了一种每日两次口服给予人类患者用于缓解疼痛的缓释剂型。所述剂型包含速释组分和缓释组分,其中所述速释组分与所述缓释组分共同含有治疗有效量的阿片类镇痛药与治疗有效量的非阿片类镇痛药。在一个优选实施方案中,所述非阿片类镇痛药为扑热息痛,所述阿片类镇痛药为氢可酮及其药学可接受盐,并且在优选的实施方案中该药学可接受盐为重酒石酸盐。单剂量给药后,所述剂型产生一条血浆曲线,所述曲线的特征为在单剂量给药后氢可酮 C_{max} 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 之间且氢可酮 AUC 在约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 之间(每 mg 重酒石酸氢可酮给药),扑热息痛 C_{max} 在约 2.8ng/mL/mg 与约 7.9ng/mL/mg 之间,并且扑热息痛 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg 之间(每 mg 扑热息痛氢可酮给药)。

OROS® 推动-突出设计



1. 一种每日两次口服给予人类患者的缓释剂型,所述剂型包含

a) 形成腔室并包括在其中已形成的或可形成的出口孔的半透性壁,其中所述半透性壁包含半透性聚合物;

b) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层,其中所述推动移位层包含吸收水性或生物性液体并膨胀以推动药物层通过所述释药孔的液体-吸收移位聚合物和渗透剂;

c) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的药物层;

d) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层,其中所述流动促进层是具有光滑外表面的分包衣或可形成其粘度可促进并增加所述半透性壁和药物层之间的滑动的凝胶或凝胶样内包衣;

其中所述扑热息痛的量在所述重酒石酸氢可酮量的 20 与 100 倍重量之间,所述剂型以彼此成比例的速度释放重酒石酸氢可酮与扑热息痛,且所述药物层以可溶蚀性固体组合物暴露于使用环境,所述成比例的释放速度意指每种药物的相对释放速度或释放量在其它药物的释放速度或释放量的 5% 以内,

所述制剂可以以一种提供有效浓度镇痛药快速对抗存在的疼痛并提供缓释维持足以减轻疼痛或最小化突破性疼痛的可能性达 12 小时的镇痛药水平的方式给药,

其中所述半透性聚合物包括:其脱水葡萄糖单元取代度(DS)从大于 0 达 3 并包括 3 的纤维素类聚合物,更具体的为选自以下的纤维素类聚合物:丙烯酸纤维素、二丙烯酸纤维素、三丙烯酸纤维素、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素,一、二与三烷酰基纤维素,一、二与三烯基纤维素,一、二与三芳酰基纤维素等;和乙醛二甲基乙酸纤维素;乙酸乙基氨基甲酸纤维素;乙酸甲基氨基甲酸纤维素;二甲基氨基乙酸纤维素;半透性聚酰胺;半透性聚氨基甲酸酯;半透性磺化聚苯乙烯;如美国专利第 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3,541,006 与 3,546,142 号中公开的由阴离子与阳离子共沉淀形成的交联选择性半透性聚合物;如 Loeb 等在美国专利第 3,133,132 中公开的半透性聚合物;半透性聚苯乙烯衍生物;半透性聚苯乙烯磺酸钠;半透性聚氯化乙烯基苯甲基三甲基铵;以及液体渗透性为 10^{-5} 至 10^{-2} (cc.mil/cm hr.atm) 的半透性聚合物,表达为跨越半透性壁的第一个大气压的流体静力压与渗透压差别;

所述渗透剂选自氯化钠、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂、磷酸氢钾、甘露醇、尿素、肌醇、琥珀酸镁、酒石酸棉子糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨醇、无机盐、有机盐与糖类;

所述液体-吸收移位聚合物的代表包含选自以下的成员:数均分子量为 1,000,000 至 15,000,000 的以聚环氧乙烷为代表的聚氧化烯,与数均分子量为 500,000 至 3,500,000 的其中碱金属为钠、钾或锂的聚羧甲基纤维素碱金属盐;推动-移位组合物制剂的另外的聚合物实例包含渗透性聚合物,这类聚合物包含形成水凝胶的聚合物,如 **Carbopol®** 酸性羧基聚合物,分子量为 250,000 至 4,000,000 的与聚烯丙基蔗糖交联的丙烯酸聚合物,也称为羧基聚亚甲基,与羧基乙烯基聚合物;**Cyanamer®** 聚丙烯酰胺;交联水可膨胀性茛马来酸酐聚合物;分子量为 80,000 至 200,000 的 **Good-rite®** 聚丙烯酸;由缩合的葡萄糖单元组成的 **Aqua-Keeps®** 丙烯酸酯聚合物多糖,如二酯交联葡聚糖;等等;代表性的形成水凝

胶的聚合物对签发给 Hartop 的美国专利第 3,865,108 号、签发给 Manning 的美国专利第 4,002,173 号、签发给 Michaels 的美国专利第 4,207,893 号、与常用聚合物手册, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio 中的先有技术是已知的;

所述出口孔是由所述壁形成的隔室内直径的 10% 至 100%, 优选从 30% 至 100%, 最优选从 50% 至 100%, 在优选的实施方案中, 所述出口孔的大小至少是 100mils 至所述壁形成的隔室内直径的 100%, 典型地约 125mils (千分之一英寸) 至约 185mils, 或约 3.175 至约 4.7mm, 如需要提供药物层释放的进一步延迟, 可使用较小的孔。

2. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中所述扑热息痛在 25°C 溶解度小于 10mg/mL。

3. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中所述扑热息痛的量在所述重酒石酸氢可酮量的 20 至 40 倍重量之间。

4. 权利要求 3 的缓释剂型, 其中所述扑热息痛的量在所述重酒石酸氢可酮量的 27 至 34 倍重量之间。

5. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中所述缓释药物层包含载药量至少为 60% 重量的扑热息痛。

6. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中所述缓释组分包含载药量在 75% 至 95% 重量之间的扑热息痛。

7. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后产生的血浆曲线的特征为氢可酮 $C_{\max}$ 在 0.6ng/mL/mg 至 1.4ng/mL/mg 之间且扑热息痛 $C_{\max}$ 在 2.8ng/mL/mg 与 7.9ng/mL/mg 之间。

8. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮最小 $C_{\max}$ 为 0.4ng/mL/mg 至最大 $C_{\max}$ 为 1.9ng/mL/mg, 扑热息痛最小 $C_{\max}$ 为 2.0ng/mL/mg 至最大 $C_{\max}$ 为 10.4ng/mL/mg。

9. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮 $C_{\max}$ 为 0.8 ± 0.2 ng/mL/mg 与扑热息痛 $C_{\max}$ 为 4.1 ± 1.1 ng/mL/mg。

10. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮 $T_{\max}$ 为 1.9 ± 2.1 小时至 6.7 ± 3.8 小时。

11. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮 $T_{\max}$ 为 6.7 ± 3.8 小时。

12. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮 $T_{\max}$ 为 4.3 ± 3.4 小时。

13. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生扑热息痛 $T_{\max}$ 为 1.1 ± 1.1 小时至 2.8 ± 2.7 小时。

14. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生扑热息痛 $T_{\max}$ 为 1.1 ± 1.1 小时。

15. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮 AUC 在 9.1ng*hr/mL/mg 至 19.9ng*hr/mL/mg 之间, 扑热息痛 AUC 为 28.6ng*hr/mL/mg 至 59.1ng*hr/mL/mg 之间。

16. 权利要求 1 的缓释剂型, 其中当给予人类患者时, 所述剂型在单剂量给药后, 产生氢可酮最小 AUC 为 7.0ng*hr/mL/mg 至最大 AUC 为 26.2ng*hr/mL/mg, 扑热息痛最小 AUC 为

18. $4\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至最大 AUC 为 $79.9\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间。

17. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 AUC 为 $15.0\pm 3.7\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$,扑热息痛 AUC 为 $41.1\pm 12.4\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 。

18. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 C_{max} 在 $0.6\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$ 至 $1.4\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间,扑热息痛 C_{max} 在 $2.8\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$ 与 $7.9\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间,并且其中所述剂型产生氢可酮 AUC 在 $9.1\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至 $19.9\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间,扑热息痛 AUC 为 $28.6\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至 $59.1\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间。

19. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮 C_{max} 在 19.4 与 $42.8\text{ng}/\text{ml}$ 之间。

20. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮最小 C_{max} 为 $12.7\text{ng}/\text{ml}$ 与最大 C_{max} 为 $56.9\text{ng}/\text{ml}$ 。

21. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮 C_{max} 为 $25.3\pm 5.7\text{ng}/\text{ml}$ 之间。

22. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛 C_{max} 在 3.0 至 $7.9\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。

23. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛最小 C_{max} 为 $2.0\mu\text{g}/\text{ml}$ 与最大 C_{max} 为 $10.4\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

24. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛 C_{max} 为 $4.1\pm 1.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。

25. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,所述氢可酮血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积在 275 至 $562\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 之间。

26. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,所述氢可酮血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积最小值为 $228\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 与浓度时间曲线下面积最大值为 $754\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

27. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,所述氢可酮血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积为 $449\pm 113\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

28. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 1000mg 扑热息痛后,所述扑热息痛血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积在 28.7 至 $57.1\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 之间。

29. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 1000mg 扑热息痛后,所述扑热息痛血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积最小值为 $22.5\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 与浓度时间曲线下面积最大值为 $72.2\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

30. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 1000mg 扑热息痛后,所述扑热息痛血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积为 $41.1\pm 12.4\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 。

31. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药 30mg 氢可酮于非弱 CYP2D6 代谢者的人类患者后,产生氢吗啡酮 C_{max} 在 0.12 至 $0.35\text{ng}/\text{ml}$ 之间。

32. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 30mg 重酒石酸氢可酮于人类患者后,12 小时的氢可酮血浆浓度 (C_{12}) 在 11.0 与 $27.4\text{ng}/\text{ml}$ 之间。

33. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在单剂量给药 1000mg 扑热息痛于人类患者后,12 小时的扑热息痛血浆浓度 (C_{12}) 在 0.7 与 $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。

34. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,血浆浓度曲线显示氢可酮的半峰宽值在 6.4 与 19.6 小时之间。

35. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,血浆浓度曲线显示扑热息痛的半峰宽值在 0.8 与 12.3 小时之间。

36. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 1 小时时,血浆浓度曲线显示扑热息痛对氢可酮的重量比在 114.2 与 284 之间。

37. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 6 小时时,血浆浓度曲线显示扑热息痛对氢可酮的重量比在 70.8 与 165.8 之间。

38. 权利要求 1 的缓释剂型,其中当给予人类患者时,在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 12 小时时,血浆浓度曲线显示扑热息痛对氢可酮的重量比在 36.4 与 135.1 之间。

39. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的氢可酮的血浆浓度曲线的特征为第一个峰浓度 ($C_{\max 1}$) 发生在口服给药于人类患者后 1 至 2 小时内,第二个峰浓度 ($C_{\max 2}$) 发生在口服给药于人类患者后 5 至 9 小时。

40. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的扑热息痛的血浆浓度曲线的特征为第一个峰浓度 ($C_{\max 1}$) 发生在口服给药于人类患者后 1 小时内,第二个峰浓度 ($C_{\max 2}$) 发生在口服给药于人类患者后 4 至 8 小时。

41. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的氢可酮的血浆浓度曲线的特征为发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 0.4 至 2.5 小时,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 2.9 至 11.4 小时。

42. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的氢可酮的血浆浓度曲线的特征为发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 1.6 ± 0.9 小时,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 9.0 ± 2.4 小时。

43. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的扑热息痛的血浆浓度曲线的特征为发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 0.5 至 1.8 小时内,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 1.7 至 11.9 小时。

44. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的扑热息痛的血浆浓度曲线的特征为发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 0.7 ± 0.2 小时内,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后 7.7 ± 4.2 小时。

45. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述剂型产生的氢可酮血浆浓度曲线的进一步特征为在口服给药于人类患者后最小浓度 ($C_{\min}$) 在第一个峰浓度 $C_{\max 1}$ 与第二个峰浓度 $C_{\max 2}$ 之间。

46. 权利要求 45 的缓释剂型,其中氢可酮的 $C_{\max 1}$ 为 15.8ng/mL 至 35.4ng/mL。

47. 权利要求 45 的缓释剂型,其中氢可酮的最小 $C_{\max 1}$ 为 5.4ng/mL,最大 $C_{\max 1}$ 为 41.7ng/mL。

48. 权利要求 45 的缓释剂型,其中氢可酮的 $C_{\max 2}$ 为 16.2ng/mL 至 40.5ng/mL。

49. 权利要求 45 的缓释剂型,其中氢可酮的最小 $C_{\max 2}$ 为 12.7ng/mL,最大 $C_{\max 2}$ 为

56.9ng/mL。

50. 权利要求 45 的缓释剂型,其中氢可酮的 $C_{\min}$ 为 10.1ng/mL 至 23.5ng/mL。

51. 权利要求 45 的缓释剂型,其中氢可酮的最小 $C_{\min}$ 为 5.2ng/mL,最大 $C_{\min}$ 为 30.9ng/mL。

52. 权利要求 45 的缓释剂型,其中所述剂型产生的扑热息痛血浆浓度曲线的进一步特征为在口服给药于人类患者后最小浓度 ($C_{\min}$) 在 $C_{\max1}$ 与 $C_{\max2}$ 之间。

53. 权利要求 52 的缓释剂型,其中扑热息痛的 $C_{\max1}$ 为 2.9 μ g/mL 至 7.9 μ g/mL。

54. 权利要求 52 的缓释剂型,其中扑热息痛的最小 $C_{\max1}$ 为 1.6 μ g/mL,最大 $C_{\max1}$ 为 10.4 μ g/mL。

55. 权利要求 52 的缓释剂型,其中扑热息痛的 $C_{\max2}$ 1.5 μ g/mL 至 5.6 μ g/mL。

56. 权利要求 52 的缓释剂型,其中扑热息痛的最小 $C_{\max2}$ 为 1.0 μ g/mL,最大 $C_{\max2}$ 为 8.8 μ g/mL。

57. 权利要求 52 的缓释剂型,其中扑热息痛的 $C_{\min}$ 1.2 μ g/mL 至 3.8 μ g/mL。

58. 权利要求 52 的缓释剂型,其中扑热息痛的最小 $C_{\min}$ 为 0.7 μ g/mL,最大 $G_{\min}$ 为 4.5 μ g/mL。

59. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述药物层含有的重酒石酸氢可酮载药量在 1% 与 10% 重量之间。

60. 权利要求 59 的缓释剂型,其中所述药物层含有的重酒石酸氢可酮载药量在 2% 与 6% 重量之间。

61. 权利要求 59 的缓释剂型,其中重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放速度为零级或上升的。

62. 权利要求 59 的缓释剂型,其中重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放速度维持 6 小时至 10 小时。

63. 权利要求 62 的缓释剂型,其中重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放速度维持 8 小时。

64. 权利要求 1 的缓释剂型,其中所述药物层进一步包含崩解剂、表面活性剂、粘合剂或胶凝剂,或其混合物。

65. 权利要求 64 的缓释剂型,其中所述药物层进一步包含非离子表面活性剂。

66. 权利要求 64 的缓释剂型,其中所述非离子表面活性剂为泊洛沙姆或聚氧乙烯脂肪酸酯,或其混合物。

67. 权利要求 1 的缓释剂型,其还包含速释组分,其中所述速释组分包含药物包衣层,所述药物包衣层包含足以在有需要的患者体内提供镇痛作用的治疗有效量的重酒石酸氢可酮与扑热息痛。

68. 权利要求 67 的缓释剂型,其中所述药物包衣层包含 60% 至 96.99% 重量的扑热息痛。

69. 权利要求 68 的缓释剂型,其中所述药物包衣层包含 75% 至 89.5% 重量的扑热息痛。

70. 权利要求 67 的缓释剂型,其中所述药物包衣层包含 0.01% 至 25% 重量的重酒石酸氢可酮。

71. 权利要求 70 的缓释剂型,其中所述药物包衣层包含 0.5%至 15%重量的重酒石酸氢可酮。

72. 权利要求 67 的缓释剂型,其中所述药物包衣层包含 1%至 3%重量的重酒石酸氢可酮。

73. 权利要求 67 的缓释剂型,其中所述剂型显示重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放率为 0.75 小时后释放 19%至 49%,3 小时后释放 40%至 70%,6 小时后释放至少 80%。

74. 权利要求 67 的缓释剂型,其中所述剂型显示重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放率为 0.75 小时后释放 19%至 49%,3 小时后释放 35%至 65%,8 小时后释放至少 80%。

75. 权利要求 67 的缓释剂型,其中所述剂型显示重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放率为 0.75 小时后释放 19%至 49%,4 小时后释放 35%至 65%,10 小时后释放至少 80%。

76. 权利要求 59 的缓释剂型,其中在使用环境与水接触 12 小时内至少 90%的扑热息痛与至少 90%重酒石酸氢可酮从所述剂型中释放。

77. 一种每日两次口服给予人类患者的缓释剂型,所述剂型包含

- a) 形成腔室并包括在其中已形成的或可形成的出口孔的半透性壁;
- b) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层,
- c) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的药物层;

d) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层;

其中所述药物层含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与治疗有效量的扑热息痛,其中所述扑热息痛的量在所述重酒石酸氢可酮量的 27 与 34 倍重量之间,

所述剂型以彼此成比例的速度释放重酒石酸氢可酮与扑热息痛,且所述药物层以可溶性组合物暴露于使用环境,且重酒石酸氢可酮和扑热息痛的体外释放速率保持 8 小时,且

并且其中所述剂型在单剂量给药后在人类患者中产生氢可酮 $C_{\max}$ 在 0.6ng/mL/mg 至 1.4ng/mL/mg 之间且扑热息痛 $C_{\max}$ 在 2.8ng/mL/mg 与 7.9ng/mL/mg 之间,

所述出口孔是由所述壁形成的隔室内直径的 10%至 100%,优选从 30%至 100%,最优选从 50%至 100%,在优选的实施方案中,所述出口孔的大小至少是 100mils 至所述壁形成的隔室内直径的 100%,典型地约 125mils(千分之一英寸)至约 185mils,或约 3.175 至约 4.7mm,如需要提供药物层释放的进一步延迟,可使用较小的孔。

78. 一种每日两次口服给予人类患者的缓释剂型,所述剂型包含

- a) 形成腔室并包括在其中已形成的或可形成的出口孔的半透性壁;
- b) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层,
- c) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的药物层;

d) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层;

其中所述药物层含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与治疗有效量的扑热息痛,其中所述扑热息痛的量在所述重酒石酸氢可酮量的 27 与 34 倍重量之间,

所述剂型以彼此成比例的速度释放重酒石酸氢可酮与扑热息痛,且所述药物层以可溶性组合物暴露于使用环境,且重酒石酸氢可酮和扑热息痛的体外释放速率保持 8 小时,

且并且其中所述剂型在单剂量给药后在人类患者中产生氢可酮 AUC 在 $9.1\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 至 $19.9\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间且扑热息痛 AUC 在 $28.6\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 与 $59.1\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间；

并且在单剂量给药后在人类患者中，氢可酮的 C_{max} 在 $0.6\text{ng}/\text{mL}$ 至 $1.4\text{ng}/\text{mL}$ 之间，扑热息痛的 C_{max} 在 $2.8\text{ng}/\text{mL}$ 至 $7.9\text{ng}/\text{mL}$ 之间，

所述出口孔是由所述壁形成的隔室内直径的 10% 至 100%，优选从 30% 至 100%，最优选从 50% 至 100%，在优选的实施方案中，所述出口孔的大小至少是 100mils 至所述壁形成的隔室内直径的 100%，典型地约 125mils (千分之一英寸) 至约 185mils，或约 3.175 至约 4.7mm，如需要提供药物层释放的进一步延迟，可使用较小的孔。

79. 一种每日两次口服给予人类患者的缓释剂型，所述剂型包含

a) 形成腔室并包括在其中已形成的或可形成的出口孔的半透性壁；

b) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层；

c) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的药物层；

d) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层；

其中所述药物层含有治疗有效量的重酒石酸氢可酮与治疗有效量的扑热息痛，其中所述扑热息痛的量在所述氢可酮量的 27 与 34 倍重量之间，

所述剂型以彼此成比例的速度释放重酒石酸氢可酮与扑热息痛，且所述药物层以可溶性组合物暴露于使用环境，且重酒石酸氢可酮和扑热息痛的体外释放速率保持 8 小时，且其中所述剂型显示的氢可酮血浆浓度曲线的特征为第一个峰浓度 ($C_{\text{max}1}$) 发生在口服给药于人类患者后 1 至 2 小时内，第二个峰浓度 ($C_{\text{max}2}$) 发生在口服给药于人类患者后 5 至 9 小时，

所述出口孔是由所述壁形成的隔室内直径的 10% 至 100%，优选从 30% 至 100%，最优选从 50% 至 100%，在优选的实施方案中，所述出口孔的大小至少是 100mils 至所述壁形成的隔室内直径的 100%，典型地约 125mils (千分之一英寸) 至约 185mils，或约 3.175 至约 4.7mm，如需要提供药物层释放的进一步延迟，可使用较小的孔。

80. 权利要求 1 的口服缓释剂型用于制备治疗疼痛的药物中的用途，其中给予人类患者所述剂型每日两次。

81. 权利要求 80 的用途，其中所述药物层含有的重酒石酸氢可酮载药量在 1% 与 10% 重量之间。

82. 权利要求 80 的用途，其中所述药物层含有的重酒石酸氢可酮载药量在 2% 与 6% 重量之间。

83. 权利要求 80 的用途，其中重酒石酸氢可酮与扑热息痛的体外释放速度为零级或上升的。

84. 权利要求 80 的用途，进一步包含药物包衣层，所述药物包衣层包含位于至少部分半透性的壁外表面上的有效量的速释镇痛药组合物。

85. 权利要求 1 的用途，其中所述镇痛药组合物进一步包含药物包衣层，所述包衣层提供有效剂量的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的速释给有需要的患者。

86. 权利要求 85 的用途，其中所述剂型产生的血浆曲线的特征为在单剂量给药后人类患者体内的氢可酮 C_{max} 在 $0.6\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$ 至 $1.4\text{ng}/\text{mL}/\text{mg}$ 之间且扑热息痛 C_{max} 在 $2.8\mu\text{g}/\text{mL}/$

mg 与 $7.9 \mu\text{g/mL/mg}$ 之间。

87. 权利要求 85 的用途, 其中所述剂型产生的血浆曲线的特征为在单剂量给药后在人类患者中氢可酮 AUC 在 $9.1\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至 $19.9\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 之间且扑热息痛 AUC 在 $28.6\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 与 $59.1\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 之间。

阿片类与非阿片类镇痛药的控释制剂

[0001] 本申请是 2004 年 9 月 24 日申请的中国国家申请号为 200480034611.2, 国际申请号为 PCT/US2004/031420, 发明名称为“阿片类与非阿片类镇痛药的控释制剂”的发明申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明总体上涉及用于给予药物的固体剂型、制备所述剂型的方法及向有需要的患者提供治疗药物的方法等等。

[0003] 发明背景

[0004] 用于释放镇痛药如阿片类镇痛药的控释剂型是本领域已知的。提供相对可溶性药物如阿片类镇痛药与相对不溶性药物如某些非阿片类镇痛药给药的组合产品较难制备, 然而一些这方面剂型的制备已有报道。例如, 美国专利第 6, 245, 357 号公开了一种释放阿片类镇痛药如氢吗啡酮或吗啡与非阿片类镇痛药如扑热息痛 (acetaminophene) 或布洛芬组合的剂型, 及一种药学上可接受的聚合物水凝胶 (麦芽糊精、聚氧化烯、聚氧乙烯、羧烷基纤维素), 这种剂型具有跨越双层内壁与外壁的渗透压梯度, 从而吸收液体进入贮药室形成含药溶液或混悬液, 通过水动力作用与渗透压作用将药物通过通道从所述剂型中释出。所述专利描述了内壁在调节与控制水流入所述剂型中的重要性、当致孔剂从内壁洗提出去时内壁随时间的改变、及在释药后期内壁补偿渗透压推动力损失的能力。所述专利还公开了一种以 0 至 18 小时给予 2mg 至 8mg 及 18 至 24 小时给予 0-2mg 剂量的方式给予一个单位剂量阿片类镇痛药的方法。然而, 因为所述剂型在一段 18 至 24 小时的时间内释放阿片类与非阿片类镇痛药, 所以所述剂型适合于且预期一日给药一次, 而不是一日两次。

[0005] 美国专利第 6, 284, 274 号描述了一种双层片, 所述双层片第一层包含阿片类镇痛药、聚氧化烯、聚乙烯吡咯烷酮与润滑剂, 第二层渗透推动层含有聚环氧乙烷或羧甲基纤维素。也描述了一种双层片, 其第一层含有非阿片类镇痛药与聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮与非离子表面活性剂, 包括聚氧乙烯脂肪醇醚、失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨醇棕榈酸酯与聚氧乙烯失水山梨醇单月桂基硫酸酯。然而, 阿片类与非阿片类镇痛药未合并用在双层片中。

[0006] Kao 的美国专利申请公开第 2003/0092724 号描述了非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药合并用在缓释层与速释层的缓释剂型。仅在速释层达到非阿片类镇痛药的高载药量。另外, 这个专利申请说明活性物质的相对释放速度不需彼此成比例。最后, 在为溶出曲线所报道的时间内所述剂型未释放所述镇痛药的 90%, 导致大量残留药物在所述制剂中。

[0007] 以 Oshlack 的美国专利第 6, 387, 404 号为代表的一族专利描述了含有提供缓释的包有疏水性包衣的速释片芯的剂型。所述速释片芯包含不溶性治疗活性物质如扑热息痛与可溶性治疗活性物质如阿片类镇痛药的组合在缓释剂型中。可待因的释放速度约为扑热息痛释放速度的两倍。

[0008] 另外的释放阿片类镇痛药的剂型已被描述。例如, 美国专利第 5, 948, 787 描述了

吗啡组合物与吗啡给药的方法,以及含有阿片类镇痛药(包括氢可酮)、聚氧化烯、PVP 与非离子表面活性剂的镇痛药组合物。

[0009] 美国专利第 6,491,945 描述了含有氢可酮、羧甲基纤维素、羟丙基烷基纤维素与润滑剂并任选地含有聚乙烯吡咯烷酮或山梨醇的组合物。

[0010] 美国专利第 5,866,161 描述了一种用含有氢可酮、聚氧化烯、羟烷基纤维素及润滑剂的缓释双层片给予氢可酮的方法,其中氢可酮以每小时 0.5mg 至 10 mg 的控制速度在一段 30 小时的时间内释放。

[0011] 美国专利申请公开第 20030077320 描述了一种同时含有聚氧化烯与羟烷基纤维素或羧甲基纤维素碱金属盐与羟丙基烷基纤维素的剂型,以及在一段 20 与 30 小时的时间内释放的方法。

[0012] 美国专利第 5,866,164 号描述了一种在第一层含有阿片类镇痛药并在第二层含有阿片类拮抗剂的组合物。

[0013] 美国专利第 5,593,695 描述了吗啡组合物与一种吗啡给药的方法。

[0014] 美国专利第 5,529,787 号描述了用在药物层包含羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮与润滑剂且在第二层渗透推动层含有聚氧化烯、渗透剂、羟烷基纤维素与润滑剂的双层组合物给予氢吗啡酮的组合物与方法。

[0015] 美国专利第 5,702,725 号描述了含有氢吗啡酮的组合物与给药氢吗啡酮的方法,所述组合物包含聚氧化烯、聚乙烯吡咯烷酮、润滑剂与推动层。

[0016] 美国专利第 5,914,131 描述了含有氢吗啡酮的剂型,产生氢吗啡酮治疗的方法与提供氢吗啡酮血浆浓度的方法。描述了具有含聚氧化烯、聚乙烯吡咯烷酮、润滑剂的药物层与推动层的具体剂型。氢吗啡酮以 1-14 小时内释放 55-58% 与 0-24 小时内释放 80-100% 的释放速度被释放。

[0017] 美国专利第 5,460,826 号描述了含有吗啡的剂型与给药吗啡的方法,所述剂型包括含有吗啡、聚氧化烯、聚乙烯吡咯烷酮、润滑剂的药物组合物层与推动层。

[0018] 美国专利申请公开第 2003/0224051 号描述了一天给药一次的羟考酮控释剂型。

[0019] WO 03/092648 描述一天给药一次控制释放羟考酮的剂型,其中所述化合物以相同的速度释放以使从片芯的平均每小时释放速度变化正负不超过前后平均每小时释放速度的约 10%、25% 或 30%。

[0020] WO 03/101384 描述了一天给药一次的羟考酮控释口服剂型。

[0021] WO 01/032148 描述了描述为适合一天给药两次的氢可酮制剂。

[0022] 在上述方法中没一种方法描述了每日给药两次能够以成比例的速度向有需要的患者同时提供扑热息痛与氢可酮两者的缓释的高载药量剂型。

[0023] 发明概述

[0024] 相应地,本发明的主要目的是通过用在一段延长的时间内给予阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释剂型提供药物释放的新方法与剂型来解决前面提到的本领域的需要。

[0025] 本发明的一个目的是提供可生物利用的阿片与非阿片类镇痛药的制剂,具体地说,为氢可酮与扑热息痛,所述制剂用比现有可用的速释制剂较少的给药次数提供镇痛药。

[0026] 本发明还有一个目的是提供一种口服给药的氢可酮与扑热息痛的药用剂型,所述剂型适合一天两次给药。本发明还有一个目的是提供氢可酮与扑热息痛或其药学上可接受

的盐的口服剂型,所述剂型可在一天两次的基础上给药,且提供对哺乳动物特别是人类疼痛的有效治疗。

[0027] 本发明还有一个目的是控制患者的中度至重度疼痛,这类患者需要超过几天的连续不断的阿片类药物治疗,方法是给予提供与每日两次给药一致的药动力学参数的氢可酮与扑热息痛的制剂。

[0028] 本发明还有一个目的是提供每日两次给药的含有阿片类与非阿片类镇痛药的镇痛药剂型,尤其是氢可酮与扑热息痛,以便减小不合格剂量(missed doses)的危险,从而减小突破性疼痛(breakthrough pain)的频率与严重程度并将患者焦虑的来源最小化,提供改善的生活质量。

[0029] 本发明还有一个目的是向患者提供疼痛治疗,所述治疗提供充足的阿片类与非阿片类镇痛药血浆水平从而在给药后 1 小时内提供疼痛强度的减小,并提供充足的阿片类与非阿片类镇痛药血浆水平从而提供在给药间隔后期时间的疼痛缓解,在给药间隔有可能患者可能经历突破性疼痛。

[0030] 本发明还有一个目的是提供每日两次的控释剂型,所述剂型提供显示两种组分释放的血浆浓度曲线,所述释放的特征为阿片类与非阿片类镇痛药(例如氢可酮与扑热息痛)血浆水平相对迅速的初始上升,表现为在给药后 1 小时内疼痛减轻,随后是延长的释放提供血浆内阿片类与非阿片类镇痛药的治疗有效水平,在早期与 12 小时给药间期内均提供疼痛缓解。

[0031] 本发明还有一个目的是利用氢可酮与扑热息痛的控释制剂实现以上的目的,所述制剂当每 12 小时给药一次时,提供与每 4 小时给药一次给予相似剂量的速释氢可酮与扑热息痛所提供的相对等同的血浆浓度。

[0032] 本发明还有一个目的是提供氢可酮与扑热息痛的缓释制剂,所述制剂当每 12 小时给药一次时,提供比每 4 小时给药一次给予相同总剂量的速释氢可酮与扑热息痛所得到的那些较低的最大与较高的最小氢可酮与扑热息痛浓度(例如较小的峰谷波动)。

[0033] 考虑到以上的目的与其它目的,在某些实施方案中,本发明涉及每日两次给药的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药固体缓释口服剂型,特别是氢可酮与扑热息痛,所述剂型当给予患者时,以与其在所述剂型中各自的量成比例的速度提供每种所述阿片类镇痛药与所述非阿片类镇痛药的缓释。优选地,所述剂型的给药导致发生在给药间隔早期的血浆浓度的迅速上升,以使患者在给药后约 1 小时内经历减小的疼痛强度,还提供充足的氢可酮与扑热息痛血浆浓度以提供在给药间隔后期的疼痛缓解,此时患者可能预计发生突破性疼痛。

[0034] 提供每日两次给予人类患者提供疼痛缓解的缓释剂型。所述缓释剂型包含速释组分与缓释组分,其中速释组分与缓释组分共同含有治疗有效量的阿片类镇痛药与治疗有效量的非阿片类镇痛药,其中非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 20 与约 100 倍重量之间,并且缓释组分以彼此成比例的速度提供每种阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释。在某些实施方案中,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 20 与约 40 倍重量之间。在特定的实施方案中,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 27 与约 34 倍重量之间。在优选的实施方案中,非阿片类镇痛药为扑热息痛,阿片类镇痛药为重酒石酸氢可酮。在某些实施方案中,所述剂型包含扑热息痛载药量至少为 60% 重量,更典型地在约 75% 至

约 95%重量之间。

[0035] 在另一个实施方案中,所述缓释剂型包含含有治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的镇痛药组合物;一种提供足以提供人类患者血浆中最初峰浓度的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的初始释放的方法;一种提供持续达约 12 小时的第二次释放以提供足以提供约 12 小时的持续疼痛缓解的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的持续血浆浓度的方法,其中所述方法还提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的成比例释放。

[0036] 在另一个实施方案中,提供了一种适合每日两次口服给予人类患者以有效缓解疼痛的控释剂型,所述剂型包含:含相对重量比在约 27 与约 34 之间的治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的镇痛药组合物;提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药控释的机理。优选地,非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的释放速度彼此成比例。

[0037] 在另外又一个实施方案中,一种阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的双层剂型被提供用于每日两次口服给予人类患者,所述剂型包含含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层;含有高分子量聚合物的非药物层,所述非药物层在吸水时可溶蚀性组合物提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释;提供水进入所述剂型的控制速度的半透膜;与位于药物层与半透膜之间的流动促进层。

[0038] 在另一个实施方案中,一种缓释剂型被提供用于每日两次口服给药,所述剂型包含含有高载药量的相对不溶的非阿片类镇痛药与较小量的相对可溶的阿片类镇痛药的药物组合物;在吸收存在于使用环境的水时膨胀的可膨胀性组合物;缓和可膨胀性组合物吸水速度的速控膜;其中所述缓释剂型在一段延长的时间内提供所述非阿片类镇痛药与所述阿片类镇痛药的成比例释放。

[0039] 在一个优选的实施方案中,所述剂型包含:(1) 形成腔室并包括在其上已形成的或可形成的出口孔的半透性壁;(2) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层;(3) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层(push displacement layer);(4) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层(flow-promoting layer);且所述剂型在使用环境与水接触后提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度达约 12 小时。优选地,药物层含有非阿片类镇痛药载药量至少为 60%重量,在某些实施方案中,药物层含有非阿片类镇痛药载药量在约 75%与约 95%重量之间,在其它实施方案中,药物层含有非阿片类镇痛药载药量在约 80%与约 85%重量之间。

[0040] 优选地,药物层含有阿片类镇痛药载药量在约 1%与约 10%重量之间,在某些实施方案中,药物层含有阿片类镇痛药载药量在约 2%与约 6%重量之间。非阿片类镇痛药的量通常在阿片类镇痛药量的约 20 与约 100 倍重量之间,更典型地在约 20 与约 40 倍重量之间,最典型地在约 27 与 34 倍重量之间。

[0041] 优选地,所述剂型以彼此成比例的速度释放阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药,且所述药物层以可溶蚀性组合物暴露于使用环境。阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度为零级或上升的。在某些实施方案中,阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度维持约 6 小时至约 10 小时,在一个优选的实施方案中,阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度维持约 8 小时。

[0042] 在另外的实施方案中,所述剂型还包含药物包衣层,所述药物包衣层包含足以在

有需要的患者体内提供镇痛作用的治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药。药物包衣层可包含约 60% 至约 96.99% 重量的扑热息痛,更典型地,药物包衣层包含约 75% 至约 89.5% 重量的扑热息痛。药物包衣层可包含约 0.01% 至约 25% 重量的重酒石酸氢可酮,更优选地约 0.5% 至约 15% 重量的重酒石酸氢可酮,甚至更优选地约 1% 至约 3% 重量的重酒石酸氢可酮。

[0043] 在特定的实施方案中,所述缓释剂型显示阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放率为 0.75 小时后释放约 19% 至约 49%,3 小时后释放约 40% 至约 70%,6 小时后释放至少约 80%。在另外的实施方案中,所述剂型显示阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放率为 0.75 小时后释放约 19% 至约 49%,3 小时后释放约 35% 至约 65%,8 小时后释放至少约 80%。在其它又一些实施方案中,所述剂型显示阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放率为 0.75 小时后释放约 19% 至约 49%,4 小时后释放约 35% 至约 65%,10 小时后释放至少约 80%。

[0044] 在某些实施方案中,阿片类镇痛药选自氢可酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、美沙酮、吗啡、可待因、或羟考酮、或其药学上可接受的盐,非阿片类镇痛药优选扑热息痛。在一个优选的实施方案中,非阿片类镇痛药为扑热息痛,阿片类镇痛药为重酒石酸氢可酮。

[0045] 在另外的实施方案中,描述了使用所述剂型的方法。提供人类患者血浆中有效阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药浓度来治疗疼痛的方法,治疗人类患者疼痛的方法,提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药持续释放的方法,提供有效量镇痛药组合物来治疗有需要的人类患者疼痛的方法被提供。在一个实施方案中,所述方法包含口服给予人类患者一种含有速释组分与缓释组分的缓释剂型,其中速释组分与缓释组分共同含有治疗有效量的阿片类镇痛药与治疗有效量的非阿片类镇痛药,其中非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 20 与约 100 倍重量之间,且缓释组分以彼此成比例的速度提供每种阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释。在特定的实施方案中,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 20 与约 40 倍重量之间,且在另外的实施方案中,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 27 与约 34 倍重量之间。在优选的实施方案中,非阿片类镇痛药为扑热息痛,阿片类镇痛药为重酒石酸氢可酮。在某些实施方案中,所述剂型包含扑热息痛载药量至少为 60% 重量,且更典型地在约 75% 至约 95% 重量之间。

[0046] 在另外的实施方案中,所述方法包含口服给予一种含有镇痛药组合物的缓释剂型,所述组合物包含治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药;一种提供足以在人类患者血浆中提供最初峰浓度的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的初始释放的方法;与一种提供持续达约 12 小时的第二次释放以提供足以提供约 12 小时的持续疼痛缓解的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的持续血浆浓度的方法,其中所述方法还提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的成比例释放。

[0047] 在另外的实施方案中,所述方法包含口服给予一种适合每日两次口服给药的缓释剂型于人类患者以有效缓解疼痛,所述剂型包含:含相对重量比在约 20 与约 40 或约 27 与约 34 之间的治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的镇痛药组合物;提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药控释的机理,其中非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的释放速度彼此成比例。

[0048] 在另外又一个实施方案中,所述方法包含口服给予一种适合每日两次口服给药的

阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的双层剂型于人类患者,所述剂型包含含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层;含有高分子量聚合物的非药物层,所述非药物层在吸水时以可溶蚀性组合物提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释;提供水进入所述剂型的控制速度的半透膜;与位于药物层与半透膜之间的流动促进层。

[0049] 在另一个实施方案中,所述方法包含口服给予一种适合每日两次口服给药的缓释剂型,所述剂型包含含有高载药量的相对不溶的非阿片类镇痛药与较小量的相对可溶的阿片类镇痛药的药物组合物;在吸收存在于使用环境的水时膨胀的可膨胀性组合物;缓和可膨胀性组合物吸水速度的速控膜;其中所述缓释剂型在一段延长的时间内提供所述非阿片类镇痛药与所述阿片类镇痛药的成比例释放。优选从所述剂型中释放的非阿片类镇痛药的量(为所述剂型中总量的百分数的累积释放)为释放的阿片类镇痛药量的约 20% 以内。在另外的实施方案中,从所述剂型中释放的非阿片类镇痛药的量为释放的阿片类镇痛药量的约 10% 以内,或约 5% 以内。

[0050] 在一个优选的实施方案中,所述方法包含在每日两次的基础上口服给予人类患者一种口服缓释剂型,所述剂型包含:(1) 形成腔室并包括一个在其上已形成的或可形成的出口孔的半透性壁;(2) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层;(3) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层;(4) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层;其中所述剂型在使用环境与水接触后提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度达约 12 小时。

[0051] 在另外一个实施方案中,本发明包括一种提供有效量的镇痛药组合物治疗有需要的人类患者的疼痛的方法,所述方法包含口服给予有需要的患者一种高载药量剂型,所述剂型包括包含在药物层内的有效剂量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药与渗透推动组合物,其中所述药物层与推动组合物被水可透过而所述镇痛药不可透过的至少部分半透性的壁包围,与一个在所述壁内用于从所述剂型释放所述镇痛药组合物的释药孔(exit means),其中在释放过程中,水通过至少部分半透性的壁进入所述剂型中致使渗透推动组合物膨胀并推动药物层通过释药孔,其中所述药物层以可溶蚀性组合物暴露于使用环境,且其中所述非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药在一段达约 12 小时的持续的时间内以一种控制的速度释放,提供治疗有效剂量给有需要的患者。

[0052] 在另外又一个实施方案中,一种在人类患者血浆内提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药有效浓度治疗疼痛的方法被提供,所述方法包含口服给予有需要的患者一种高载药量剂型,所述剂型包括包含在药物层内的有效剂量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药,渗透移位组合物,其中所述药物层与移位组合物被水可透过而所述镇痛药不可透过的至少部分半透性的壁包围,与一个在所述壁内用于从所述剂型释放所述镇痛药组合物的释药孔,其中在释放过程中,水通过至少部分半透性的壁进入所述剂型中致使渗透移位组合物膨胀并推动药物层通过释药孔,其中所述药物层以可溶蚀性组合物暴露于使用环境,且其中所述非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药在一段达约 12 小时的持续的时间内以成比例的速度释放。

[0053] 当给予人类患者时,在某些实施方案中,所述剂型产生一条血浆曲线,所述曲线的特征为在单剂量给药后氢可酮 $C_{\max}$ 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 之间且扑热息痛 $C_{\max}$ 在约 2.8ng/mL/mg 与约 7.9ng/mL/mg 之间。在某些其它实施方案中,所述剂型在单剂量给

药后,产生氢可酮最小 $C_{\max}$ 为约 0.4ng/mL/mg 至最大 $C_{\max}$ 为约 1.9ng/mL/mg 与扑热息痛最小 $C_{\max}$ 为约 2.0ng/mL/mg 至最大 $C_{\max}$ 为约 10.4ng/mL/mg。在另外的实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 $C_{\max}$ 为约 0.8 ± 0.2 ng/mL/mg 与扑热息痛 $C_{\max}$ 为约 4.1 ± 1.1 ng/mL/mg。

[0054] 当给予人类患者时,在某些实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 $T_{\max}$ 为约 1.9 ± 2.1 至约 6.7 ± 3.8 小时。在其它的实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 $T_{\max}$ 为约 4.3 ± 3.4 小时。在某些实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生扑热息痛 $T_{\max}$ 为约 0.9 ± 0.8 至约 2.8 ± 2.7 小时,且在其它的实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生扑热息痛 $T_{\max}$ 为约 1.2 ± 1.3 小时。

[0055] 在特定的实施方案中,当给予人类患者时,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 AUC 在约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 之间,扑热息痛 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg 之间。在另外的实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮最小 AUC 为约 7.0ng*hr/mL/mg 至最大 AUC 为约 26.2ng*hr/mL/mg,扑热息痛最小 AUC 为约 18.4ng*hr/mL/mg 至最大 AUC 为约 79.9ng*hr/mL/mg 之间。在另外又一些实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 AUC 为约 15.0 ± 3.7 ng*hr/mL/mg,扑热息痛 AUC 为约 41.1 ± 12.4 ng*hr/mL/mg。

[0056] 在某些实施方案中,所述剂型在单剂量给药后,产生氢可酮 $C_{\max}$ 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 之间与扑热息痛 $C_{\max}$ 在约 2.8ng/mL/mg 与约 7.9ng/mL/mg 之间,并且氢可酮 AUC 在约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 之间与扑热息痛 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg 之间。

[0057] 在其它又一些实施方案中,所述剂型在单次给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮 $C_{\max}$ 在约 19.4 至约 42.8ng/ml 之间,而在其它实施方案中,所述剂型在单次给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮最小 $C_{\max}$ 为约 12.7ng/ml 与最大 $C_{\max}$ 为约 56.9ng/ml。在一个优选的实施方案中,所述剂型在单次给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮 $C_{\max}$ 在约 19.6 至约 31ng/ml 之间。

[0058] 在其它实施方案中,所述剂型在单次给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛 $C_{\max}$ 在约 3.0 至约 7.9 μ g/ml 之间。在另外的实施方案中,所述剂型在单次给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛最小 $C_{\max}$ 为约 2.0 μ g/ml 与最大 $C_{\max}$ 为约 10.4 μ g/ml。在优选的实施方案中,所述剂型在单次给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛 $C_{\max}$ 在约 3.0 至约 5.2 μ g/ml 之间。

[0059] 在其它的实施方案中,在单次给药 30mg 氢可酮后,所述氢可酮血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积在约 275 至约 562ng*hr/ml 之间。在另外的实施方案中,在单次给药 30mg 氢可酮后,所述氢可酮血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积最小值为约 228ng*hr/ml 与最大值为约 754ng*hr/ml。

[0060] 在特定的实施方案中,在单次给药 1000mg 扑热息痛后,所述扑热息痛血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积在约 28.7 至约 57.1 μ g*hr/ml 之间。在另外的实施方案中,在单次给药 1000mg 扑热息痛后,所述扑热息痛血浆浓度曲线显示浓度时间曲线下面积最小值为约 22.5 μ g*hr/ml 与最大值为约 72.2 μ g*hr/ml。

[0061] 在其它又一些实施方案中,当给予人类患者时,所述剂型在单次给药 30mg 氢可酮于非 CYP2D6 弱代谢者的人类患者后,产生氢吗啡酮 $C_{\max}$ 在约 0.12 至约 0.35ng/ml 之间。

[0062] 在特定的实施方案中,当给予人类患者时,在单次给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,12 小时的氢可酮血浆浓度 (C12) 在约 11.0 与 27.4ng/ml 之间,在单次给药 1000mg 扑热息痛后,12 小时的扑热息痛血浆浓度 (C12) 在约 0.7 与 2.5 μ g/ml 之间。

[0063] 在另外的实施方案中,血浆浓度曲线显示氢可酮的半峰宽值 (width halfheight value) 在约 6.4 与约 19.6 小时之间,血浆浓度曲线显示扑热息痛的半峰宽值在约 0.8 与约 12.3 小时之间。

[0064] 在特定的实施方案中,当给予人类患者时,在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 1 小时时,血浆浓度曲线显示扑热息痛对氢可酮的重量比在约 114.2 与 284 之间。在另外的实施方案中,在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 6 小时时,血浆浓度曲线显示扑热息痛对氢可酮的重量比在约 70.8 与 165.8 之间。在其它又一些实施方案中,在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 12 小时时,血浆浓度曲线显示扑热息痛对氢可酮的重量比在约 36.4 与 135.1 之间。

[0065] 在另外的方面,提供一种每日两次口服给予人类患者缓释剂型,所述剂型包含速释组分;与缓释组分,其中速释组分与缓释组分共同提供治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药,且其中所述速释组分与缓释组分提供一种在单剂量给药后在患者血浆中提供或产生氢可酮 C_{max} 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 之间且扑热息痛 C_{max} 在约 2.8ng/mL/mg 与 7.9ng/mL/mg 之间的方法。在另外的方面,所述缓释剂型提供一种在单剂量给药后提供氢可酮 AUC 在约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 之间且扑热息痛 AUC 在约 28.6ng*hr/mL/mg 与约 59.1ng*hr/mL/mg 之间的方法。

[0066] 本发明另外的目的、优势及新颖特征将在随后的描述中部分阐明,且通过对以下内容的考查部分地将对本领域熟练技术人员变得显而易见,或可通过本发明的实践领会到。

[0067] 附图简述

[0068] 图 1 为本发明一个剂型实施方案的示意图。

[0069] 图 2A 与 2B 分别举例说明氢可酮与扑热息痛从几种代表性剂型中的体外累积释放率。

[0070] 图 3 举例说明扑热息痛与重酒石酸氢可酮从一种代表性剂型中的累积释放率,显示扑热息痛与氢可酮从所述剂型中的成比例释放。

[0071] 图 4A 与 4B 分别举例说明扑热息痛与氢可酮从几种代表性剂型中的体外累积释放率。

[0072] 图 5A-D 举例说明扑热息痛与重酒石酸氢可酮从一种 T₉₀ 为约 8 小时的代表性剂型中的体外释放速度与累积释放。

[0073] 图 6A-D 举例说明扑热息痛与重酒石酸氢可酮从一种 T₉₀ 为约 6 小时的代表性剂型中的体外释放速度与累积释放。

[0074] 图 7A-D 举例说明扑热息痛与重酒石酸氢可酮从一种 T₉₀ 为约 10 小时的代表性剂型中的体外释放速度与累积释放。

[0075] 图 8A 与 B 分别举例说明氢可酮与扑热息痛在单次给予一种代表性剂型后与在 0、4 与 8 小时给予速释剂型后获得的 48 小时内平均体内血浆曲线间的比较。

[0076] 图 9A 与 B 分别举例说明以浓度或 log 浓度作图,在单次给予 1、2 或 3 代表性剂型后与在 0、4 与 8 小时给予速释剂型后体内氢可酮血浆浓度的比较。

[0077] 图 10A 与 B 分别举例说明以浓度或 log 浓度作图,在单次给予一种代表性剂型后与在 0、4 与 8 小时给予速释剂型后体内扑热息痛血浆浓度的比较。

[0078] 图 11A 与 B 分别举例说明以浓度或 log 浓度作图,在单次给予一种代表性剂型后与在 0、4 与 8 小时给予速释剂型后体内氢吗啡酮血浆浓度的比较。

[0079] 图 12A 与 B 举例说明在给予一种代表性剂型后获得的在患者体内观测到的氢可酮标准化剂量的 $C_{\max}$ 与 AUC_{∞} 平均值 ($\pm$ 标准偏差)。

[0080] 图 13A 与 B 举例说明在给予一种代表性剂型后获得的在患者体内观测到的扑热息痛标准化剂量的 $C_{\max}$ 与 AUC_{∞} 平均值 ($\pm$ 标准偏差)。

[0081] 图 14 举例说明在一种代表性剂型每 12 小时给药一次与速释剂型每 4 小时给药一次的稳态时氢可酮平均血浆浓度 - 时间曲线。

[0082] 图 15 举例说明在一种代表性剂型每 12 小时给药一次与速释剂型每 4 小时给药一次的稳态时氢可酮平均血浆谷浓度 - 时间曲线 ($\pm$ 标准偏差)。

[0083] 图 16 举例说明在一种代表性剂型每 12 小时给药一次与速释剂型每 4 小时给药一次的稳态时扑热息痛平均血浆浓度 - 时间曲线。

[0084] 图 17 举例说明在一种代表性剂型每 12 小时给药一次与速释剂型每 4 小时给药一次的稳态时扑热息痛平均血浆谷浓度 - 时间曲线 ($\pm$ 标准偏差)。

[0085] 发明详述

[0086] 定义与综述

[0087] 在详述本发明前,需了解除非另外指明,否则本发明不限于特定的药物、赋形剂、聚合物、盐等等,因为这些可以改变。还需了解本文中所用术语仅为描述特定实施方案的目的并不用于限制本发明的范围。

[0088] 应注意如本文中权利要求书所用,除非上下文清楚地另外规定,否则“一”包括“一或多”。因而,例如,“一种载体 / 载体”所指的包括两种或更多种载体;“一种药物 / 药物”所指的包括两种或更多种药物,等等。

[0089] 如给出一个值的范围,认为除非上下文清楚地另外规定,否则在那个范围的上下限间的每个介于其间的值、至下限单位的十分之一,以及任何其它在那个规定的范围内规定的或的介于其间的值包括在本发明内。这些较小的范围的上下限可独立地包括于所述较小的范围内,且也包括在本发明内,受所规定范围内的任何不包括端点的界限值 (excluded limit) 的制约。如所规定的范围包括一个或两个所述界限值,则排除一个或两个包括端点的界限值 (included limit) 的范围也包括在本发明内。

[0090] 为了本文的清楚与方便,常规惯例被用来指定给药的时间或溶出试验的开始为零小时 ($t = 0$ 小时),并以合适的单位时间指定给药后的时间点,如 $t = 30$ 分钟或 $t = 2$ 小时等等。

[0091] 本文中所用的短语“上升的血浆曲线”指相对于在紧接着的前一个时间间隔内患者血浆中的药物量,在至少两个连续的时间间隔内患者血浆中特定药物的量的增加。一般而言,在显示上升曲线的时间间隔内,上升的血浆曲线将增加至少约 10%。

[0092] 本文中所用的短语“上升的释放速度”指随时间逐渐增加的溶出速度,这样药物以

随时间逐渐增加的速度溶解在使用环境的液体中,而不是保持不变或减小的速度,直到所述剂型耗尽约 80% 的药物。

[0093] 本文中所用术语“AUC”指浓度时间曲线下面积,用梯形法与 C_{last}/k 计算,其中 C_{last} 为最后观测到的浓度, k 为计算得到的消除速度常数。

[0094] 本文中所用术语“AUC_t”指用梯形法计算得到的至最后一个观测浓度的浓度时间曲线下面积。

[0095] 本文所用术语“AUC,ss”指用梯形法计算得到的在每 12 小时给药一次连续给予本发明的剂型 5 次后,在 12 小时的给药间隔内的浓度时间曲线下面积。

[0096] 本文中所用术语“突破性疼痛”指不管患者被给予通常有效量的镇痛药的事实,患者仍会经历的疼痛。

[0097] 本文中所用术语“ C_{max} ”指 T_{max} 处由本发明的组合物或每 4 小时给予的对照药物 (NORCO® 10mg 氢可酮 / 325mg 扑热息痛) 的口服消化产生的氢可酮与 / 或扑热息痛的血浆浓度,分别表示为 ng/mL 与 μ g/mL。除非特别指明, C_{max} 指整个试验的最大观测浓度。

[0098] 本文中所用术语“ $C_{max}/C_{max,ss}$ ”指连续每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型后所观测到的扑热息痛与氢可酮最大浓度之比。

[0099] 本文中所用术语“ $C_{max}/C_{min,ss}$ ”指连续每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型后在 12 小时给药间隔内观测到的扑热息痛与 / 或氢可酮最大值与最小值之比。

[0100] 本文中所用术语“ $C_{min}/C_{min,ss}$ ”指连续每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型后在 12 小时给药间隔内观测到的扑热息痛与氢可酮最小值之比。

[0101] 术语“ $C_{max,ss}$ ”指连续每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型后的最大观测浓度。

[0102] 术语“ $C_{min,ss}$ ”指连续每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型后在 12 小时给药间隔内的最小观测浓度。

[0103] 术语“ $C_{trough,ss}$ ”指在连续每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型后 12 小时时的观测浓度。

[0104] 本文所用术语“C12”是给药后在给药间隔结束时 (即约 12 小时) 观测到的氢可酮与 / 或扑热息痛血浆浓度。

[0105] 术语动词“释放”与名词“释放”指将药物从所述剂型中分离,其中药物可溶于使用环境的液体中。

[0106] “剂型”意指一种包含活性药物或其药学上可接受的酸加成盐的药用组合物或装置,所述组合物或装置任选地包含药理上无活性的组分,即用于生产与释放活性药物的药学上可接受的赋形剂如聚合物、助悬剂、表面活性剂、崩解剂、溶出调节成分、粘合剂、稀释剂、润滑剂、稳定剂、抗氧剂、渗透剂、着色剂、增塑剂、包衣材料等等。

[0107] 本文所用术语“有效疼痛控制”指由内科医生所作的人类患者对镇痛药治疗的反应 (所经历的疼痛对副作用) 的客观评价与由进行这种治疗的患者所作的治疗的主观评价。

[0108] 本文所用术语“波动”指以 $100 * (C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$ 计算的氢可酮与 / 或扑热息痛血浆浓度的变化,其中 C_{min} 与 C_{max} 在 12 小时给药间隔内获得, C_{avg} 以 AUC,ss 被 12 除来计算,术语“百分数波动”指 $(C_{max} - C_{min}) / C_{min} \times 100$ (对个体患者)。患者群体的百分数波

动被定义为 $(\text{平均 } C_{\text{max}} - \text{平均 } C_{\text{min}}) / \text{平均 } C_{\text{min}} \times 100$ 。

[0109] 本文中术语“速释”指在给药或溶出试验开始后的一段短时间内,即通常在几分钟至 1 小时内,药物的基本上完全释放。

[0110] 本文中术语“体内 / 体外相关性”指由测定药物从剂型中的体外释放速度的试验表示的药物从剂型中的释放与由存在于人类患者血浆内药物的测定表示的药物从所述剂型到人类患者的体内释放之间的对应性。

[0111] 本文所用“最小有效镇痛浓度”指在一名指定的患者体内实现至少一些疼痛缓解的药物最小有效治疗血浆水平。医药领域的熟练技术人员将充分了解疼痛测量是非常主观的且可在患者间发生大的个体变异。

[0112] 除另外指明,否则本文中术语“患者”指需要治疗疾病或功能紊乱的个体患者与 / 或一群患者。

[0113] 本文所用术语“峰宽, 50”指维持最大观测浓度的 50% 的时间,在观测数据点间外推浓度。

[0114] 本文中可互换使用的“药学上可接受的酸加成盐”或“药学上可接受的盐”,意指那些阴离子对所述盐的毒性或药理活性不起重要贡献的盐,且同样地,它们为所述活性物质的碱形式的药理等价物。对成盐有用的药学上可接受的酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸、富马酸、苹果酸、马来酸与扁桃酸。药学上可接受的盐进一步包括粘酸盐、N-氧化物、硫酸盐、乙酸盐、二碱式磷酸盐、单碱式磷酸盐、乙酸盐三水合物、二(七氟丁酸盐)、二(甲基氨基甲酸盐)、二(五氟丙酸盐)、二(吡啶-3-甲酸盐)、二(三氟乙酸盐)、酒石酸氢盐、盐酸盐、与硫酸盐五水合物、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸化物、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸脂十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、羟钴胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、三乙基碘化物、N, N' - 二苄基乙撑二胺盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐与普鲁卡因盐、铝盐、钙盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐、丙酸盐、锌盐等等。

[0115] 本文中术语“成比例的”(当指非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药从所述剂型中的释放速度或释放时),指两种镇痛药相对于彼此的释放或释放速度,其中释放量被用所述剂型中每种镇痛药的总量标准化,速释放量被表达为在所述剂型中存在的每种镇痛药总量的百分比。一般而言,非阿片类镇痛药或阿片类镇痛药从所述剂型中的成比例的释放速度意指每种药物的相对释放速度(表达为释放百分比)或释放量(表达为以所述剂型中存在的总量的百分比表示的累积释放)在其它药物的释放速度或释放量的约 20% 以内,更优选地在约 10% 以内,最优选地在约 5% 以内。换言之,在任何时间点,一种物质的释放速度(表示为所述剂型中存在的该物质总量的百分比)不会偏离超过在相同时间点其它物质释放速度的约 20%,更优选地不超过约 10%,最优选地不超过约 5%。

[0116] 本文所用术语“比值 (ratio), ss”指每 12 小时给药一次给予 5 次本发明的剂型

所产生的血浆浓度相对于含有 5mg 氢可酮与 375mg 扑热息痛的速释制剂在 12 小时的给药过程每 4 小时给药一次所产生的血浆浓度的比值。

[0117] 药物的“释放速度”指每个单位时间从剂型中释放的药物量，例如每小时释放的药物毫克数 (mg/hr)。药物剂型的药物释放速度典型地被测量为体外溶出速度，即在适当的条件下与合适的液体内测定的每个单位时间内从所述剂型中释放的药物量。例如，溶出试验可在置于金属螺管样品架内的剂型上进行，此样品架附在 USP 第 VII 型水浴指示器上并浸在约 50ml 于 37℃ 恒温水浴中平衡的酸化水中 (pH = 3)。多份所述的释放速度溶液被测试来测定从所述剂型中释放的药物量，例如，所述药物可被测定或进样于色谱系统来定量在测试间隔中的释药量。

[0118] 除非另外指明，在给药后某一指定时间获得的药物释放速度指在适当的溶出试验实施后某一指定时间获得的体外药物释放速度。释放剂型内指定百分比药物的时间可定义为“ T_x ”值，其中“x”是释放的药物百分比。例如，常用的评价剂型中药物释放的参考量度标准为剂型中 90% 的药物释放的时间。这一量度标准定为所述剂型的“ T_{90} ”。

[0119] 本文所用术语“急救”指给予经历突破性疼痛的患者的一剂镇痛药。

[0120] 除特别指定为“单剂量”或在“稳态”，本文中所公开的与要求保护的药动力学参数包括单剂量与稳态条件两者。

[0121] 本文所用术语“单剂量相对值 (relative)”指由本发明剂型产生的血浆浓度相对于由每 4 小时一次共给予 3 次的 10mg 氢可酮与 325mg 扑热息痛产生的血浆浓度的比值。

[0122] 本文中所用术语“缓释”指在一段许多小时的时间内药物从所述剂型中的释放。通常缓释以被给药患者血液（例如血浆）浓度维持在治疗范围内的速度发生，即在一段约 12 小时的时间内，血液浓度在最小有效镇痛浓度或“MEAC”之上但低于中毒水平。

[0123] 本文中所用术语“ T_{max} ”指在给予所述剂型后过去的时间，在此时间氢可酮与 / 或扑热息痛的血浆浓度达到最大血浆浓度。

[0124] 本文中所用短语“零级血浆曲线”指在某个时间间隔内患者血浆中特定药物大体上平的或不变的量。一般而言，从一个时间间隔到后继的时间间隔零级血浆曲线将变化不超过约 30% 且优选不超过约 10%。

[0125] 本文中所用短语“零级释放速度”指大体上不变的释放速度，即是药物以大体上不变的速度溶于使用环境的液体中。零级释放速度可变化偏离平均释放速度差不多约 30% 且优选不超过约 10%。

[0126] 本领域的熟练技术人员将了解到有效止痛将依照许多因素，包括患者个体患者差异、健康状况如肾与肝功能健全、体力活动、以及疼痛原有与相对的强度来变化。

[0127] 令人惊讶地发现本发明的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药缓释剂型提供了以前未实现的新颖的优势。目前公开的制剂提供高载药量的非阿片类镇痛药并显示阿片类镇痛药（例如氢可酮）与非阿片类镇痛药（如扑热息痛）两者按其在所述剂型中各自的量成比例的释放，即使药物的物理性质（例如它们的溶解性）彼此显著不同。因为 1 小时内的释放量接近地与预期在使用环境立即释放的量相似，而缓释曲线内的释放量与预期在一段延长的时间内释放的量相似，所以释放曲线显示在药物包衣层内及所述剂型缓释部分内的活性物质质量与它们从所述剂型中的释放曲线间接近的相似。例如，图 6A 显示一个优选的实施方案的溶出曲线，并显示重酒石酸氢可酮在溶出试验的第 1 小时以大约 5mg/hr 的速度释放，

这与速释药物包衣层内含有的且预期在给药的第 1 小时内释放的量接近地相似。图 6C 显示扑热息痛在溶出试验的第 1 小时以大约 163mg/hr 的速度释放,这与速释药物包衣层内含有的且预期在给药的第 1 小时内释放的量接近地相似。图 6B 与 D 显示所述活性物质的基本上完全的释放发生在溶出试验期间内。

[0128] 所述制剂也显示非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药相对于彼此的成比例释放。例如,如下文实施例 4 中的表 8 与 9 所示,扑热息痛在溶出试验开始后 2、4 与 7 小时从 8 小时制剂中的累积释放分别为 42%、57%与 89%。重酒石酸氢可酮在相同的时间点从相同的制剂中的累积释放分别为 42%、61%与 95%。因此,此制剂显示扑热息痛与氢可酮在彼此的 0%、4%与 6%之内的成比例释放。然而,就它们提供与本文所示相似的药动学性质而言,尤其是对于所公开的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的 C_{max} 与 AUC 值,显示不成比例释放特征的制剂落在本发明的范围与附加的权利要求书内。

[0129] 所述制剂可以以一种提供有效浓度镇痛药快速对抗存在的疼痛并提供缓释维持足以减轻疼痛或最小化突破性疼痛的可能性达约 12 小时的镇痛药水平的方式给药于人类患者。所述剂型可给药来维持清醒时无疼痛且睡前无疼痛以提供无痛睡眠。

[0130] 每日两次口服给药于人类患者提供疼痛缓解的缓释剂型被提供。所述缓释剂型包含速释组分与缓释组分,其中速释组分与缓释组分共同含有治疗有效量的阿片类镇痛药与治疗有效量的非阿片类镇痛药。优选地,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 20 与约 100 倍重量之间,在其它实施方案中,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 20 与约 40 倍重量之间,且在其它又一些实施方案中,非阿片类镇痛药的量在阿片类镇痛药量的约 27 与约 34 倍重量之间。

[0131] 所述缓释组分以彼此成比例的速度提供每种阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释。另外,所述速释组分与所述缓释组分以定量的方式提供成比例的释放。因此,存在于速释组分中的每种药物大体上立速释放给有需要的患者(例如 1 小时内),存在于缓释组分中每种药物的量以彼此成比例的速度释放。此外,至少 90%且更优选至少 95%的每种包含于所述剂型内的药物在 12 小时的给药期间内释放。在一个优选的实施方案中,所述剂型提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药两者的 T_{90} 均在约 6 与约 10 小时,且最优选所述剂型提供约 8 小时的 T_{90} 。

[0132] 在一个优选的实施方案中,非阿片类镇痛药为扑热息痛,阿片类镇痛药为氢可酮及其药学上可接受的盐,且在优选的实施方案中,所述药学上可接受的盐为重酒石酸盐。在某些实施方案中,所述剂型包含扑热息痛载药量至少为 60%重量,更典型地在约 75%与约 95%重量之间。

[0133] 在另外优选的实施方案中,所述剂型包含速释组分与缓释组分,所述速释组分与所述缓释组分共同含有治疗有效量的扑热息痛与治疗有效量的氢可酮及其药学上可接受的盐,且所述剂型产生一条血浆曲线,所述曲线特征为在单剂量给药后氢可酮 C_{max} 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg(每 mg 被给予的重酒石酸氢可酮)之间且扑热息痛 C_{max} 在约 2.8ng/mL/mg 与 7.9ng/mL/mg(每 mg 被给予的扑热息痛)之间,氢可酮 AUC 在约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg(每 mg 被给予的重酒石酸氢可酮)之间且扑热息痛 AUC 在约 28.6ng*hr/mL/mg 与约 59.1ng*hr/mL/mg(每 mg 被给予的扑热息痛)之间。在优选的实施方案中,扑热息痛与氢可酮以重量比分别在约 20 与约 100 之间,更典型地在约 20 与约 40

之间,或更优选地在约 27 与 34 之间存在。

[0134] 在一个优选的实施方案中,所述剂型含有约 $500 \pm 50\text{mg}$ 扑热息痛与 $15 \pm 5\text{mg}$ 重酒石酸氢可酮,当患者被给予两个剂型的剂量时,所述剂型在单次给药 30mg 氢可酮后,产生氢可酮 $C_{\max}$ 在约 19.4 至约 42.8ng/ml 之间与浓度时间曲线下面积在约 275 与 $562\text{ng}\cdot\text{hr/ml}$ 之间,在单次给药 1000mg 扑热息痛后,产生扑热息痛 $C_{\max}$ 在约 3.0 至约 $7.9\mu\text{g/ml}$ 之间与浓度时间曲线下面积在约 28.7 至约 $57.1\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 之间。

[0135] 在另一个实施方案中,所述缓释剂型包含含有治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的镇痛药组合物;一种提供足以在人类患者血浆中提供最初峰浓度的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的初始释放的方法;一种提供持续达约 12 小时的第二次释放以提供足以提供约 12 小时的持续疼痛缓解的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的持续血浆浓度的方法。所述方法还提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的成比例释放,且至少 90% 且更优选至少 95% 的每种包含于所述剂型内的药物在 12 小时的给药间期内释放。在一个优选的实施方案中,所述剂型提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药两者的 T_{90} 均在约 6 与约 10 小时,且最优选所述剂型提供约 8 小时的 T_{90} 。

[0136] 在另一个实施方案中,提供了一种适合每日两次口服给药于人类患者获有效疼痛缓解的控释剂型,所述剂型包含:含相对重量比在约 20 与约 100 之间,更典型地在约 20 与约 40 之间,且在其它实施方案中在约 27 与约 34 之间的治疗有效量的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的镇痛药组合物;与提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药控释的机理。在优选的实施方案中,非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的释放速度彼此成比例。在另外的方面,镇痛药组合物以高载药量包含相对不溶的非阿片类镇痛药。

[0137] 在另外又一个实施方案中,一种阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的双层剂型被提供用于每日两次口服给药于人类患者,所述剂型包含含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层;含有高分子量聚合物的非药物层,所述非药物层在吸水时可溶蚀性组合物提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的缓释;提供水进入所述剂型的控制速度的半透膜;与位于药物层与半透膜之间的流动促进层。

[0138] 在另一个实施方案中,一种缓释剂型被提供用于每日两次口服给药,所述剂型包含含有高载药量的相对不溶的非阿片类镇痛药与较小量的相对可溶的阿片类镇痛药的药物组合物;在吸收存在于使用环境的水时膨胀的可膨胀性组合物;缓和可膨胀性组合物吸水速度的速控膜;其中所述缓释剂型在一段延长的时间内提供所述非阿片类镇痛药与所述阿片类镇痛药的成比例释放。相对不溶的非阿片类镇痛药的高载药量为至少 60% 重量且更典型地在约 75% 与约 95% 重量之间。优选所述剂型适合每日两次给药,且至少 90% 且更优选至少 95% 的每种包含于所述剂型内的药物在 12 小时的给药间期内释放。在一个优选的实施方案中,所述剂型提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药两者的 T_{90} 均在约 6 与约 10 小时,且最优选所述剂型提供约 8 小时的 T_{90} 。

[0139] 在一个优选的实施方案中,所述剂型的缓释组分包含:(1) 形成腔室并包括一个在其上已形成的或可形成的出口孔的半透性壁;(2) 包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层;(3) 包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层;(4) 在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层;且所述剂型在使用环境与水接触后提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释

放速度达约 12 小时。

[0140] 优选地, 药物层含有非阿片类镇痛药载药量至少为 60% 重量, 在某些实施方案中, 药物层含有非阿片类镇痛药载药量在约 75% 与约 95% 重量之间, 在其它实施方案中, 药物层含有非阿片类镇痛药载药量在约 80% 与约 85% 重量之间。优选地, 药物层含有阿片类镇痛药载药量在约 1% 与约 10% 重量之间, 在某些实施方案中, 药物层含有阿片类镇痛药载药量在约 2% 与约 6% 重量之间。

[0141] 非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的重量比可以被选择以达到所述剂型中非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的所需量, 通常非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的重量比可以为约 20 至约 100。非阿片类镇痛药的量更通常在阿片类镇痛药量的约 20 与约 40 倍重量之间, 或更典型地非阿片类镇痛药的量更通常在阿片类镇痛药量的约 27 与约 34 倍重量之间。然而所述重量比也可以在较高范围, 例如对于含有 7.5mg 阿片类镇痛药与 500mg 非阿片类镇痛药的剂型, 这一比值为约 67。

[0142] 优选地, 所述剂型以彼此成比例的速度释放阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药, 且所述药物层以可溶蚀性组合物暴露于使用环境。阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度为零级或上升的。在某些实施方案中, 阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度维持约 6 小时至约 10 小时, 在一个优选的实施方案中, 阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度维持约 8 小时。在另一个方面, 至少 90% 且更优选至少 95% 的每种包含于所述剂型内的药物在 12 小时的给药间期内释放。在一个优选的实施方案中, 所述剂型提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药两者的 T_{90} 均在约 6 与约 10 小时时间, 且最优选所述剂型提供约 8 小时的 T_{90} 。

[0143] 在另外的实施方案中, 所述剂型还包含的速释组分中优选包含药物包衣层, 所述药物包衣层包含足以在有需要的患者体内提供镇痛作用的治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药。所述药物包衣层向所述剂型提供速释组分, 提供相对立即的镇痛药释放给有需要的患者。

[0144] 在某些优选的实施方案中, 所述剂型在药物包衣层内包含治疗有效剂量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药, 且药物包衣层内的量可用于立速释放给患者。在这种实施方案中, 所述缓释剂型显示阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放率为 0.75 小时后释放约 19% 至约 49%, 3 小时后释放约 40% 至约 70%, 6 小时后释放至少约 80%。在另外的实施方案中, 所述剂型显示阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放率为 0.75 小时后释放约 19% 至约 49%, 3 小时后释放约 35% 至约 65%, 8 小时后释放至少约 80%。在其它又一些实施方案中, 所述剂型显示阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放率为 0.75 小时后释放约 19% 至约 49%, 4 小时后释放约 35% 至约 65%, 10 小时后释放至少约 80%。

[0145] 在某些实施方案中, 阿片类镇痛药选自氢可酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、美沙酮、吗啡、可待因、或羟考酮、或其药学上可接受的盐, 非阿片类镇痛药优选扑热息痛。在一个优选的实施方案中, 非阿片类镇痛药为扑热息痛, 阿片类镇痛药为重酒石酸氢可酮。

[0146] 所述剂型的实施方案以及使用它们的方法在下文中被非常详细地阐述。

[0147] 为治疗药物速释的药物包衣

[0148] 药物包衣制剂在代理人案卷 (Attorney Docket) 号为 ARC 3363P1 的于 2003 年 9 月 26 日提交的同时待审的共有专利申请第 60/506, 195 号中得到描述, 此专利通过全文引

用结合于本文。

[0149] 简言之,对于某些优选的药物包衣,药物包衣层可由水性包衣制剂形成并包括不溶性药物、可溶性药物与水溶性薄膜形成剂。在一个优选的实施方案中,包括在药物包衣层内的不溶性药物为非阿片类镇痛药,扑热息痛为特别优选的不溶性药物。在一个优选实施方案中,包括于药物包衣层内的可溶性药物为阿片类镇痛药,氢可酮、羟考酮、氢吗啡酮、羟吗啡酮、可待因与美沙酮为特别优选的可溶性药物。

[0150] 在优选的实施方案中,药物包衣层包括约 85wt% 至约 97wt% 的不溶性药物,不溶性药物载药量为约 90wt% 至约 93wt% 的包衣层为特别优选的。包括于药物包衣层内的可溶性药物总量优选在约 0.5wt% 至约 15wt% 的可溶性药物范围内,且包括约 1wt% 至约 3wt% 可溶性药物的药物包衣层为最优选的。包括于合并有可溶性与不溶性药物的药物包衣层的不溶性药总量优选在约 60wt% 至约 96.5wt% 的范围内,包括约 75wt% 至约 89.5wt% 不溶性药物的药物包衣层为更优选的,包括约 89wt% 至约 90wt% 不溶性药物的药物包衣层为最优选的。包括于药物包衣层内的药物总量在约 85wt% 至约 97wt% 的范围内,且在优选的实施方案中,包括于药物包衣层内的药物总量在约 90wt% 至约 93wt% 的范围内。

[0151] 包括于药物包衣层内的薄膜形成剂为水溶的且占药物包衣层的约 3wt% 至约 15wt%,具有约 7wt% 至约 10wt% 薄膜形成剂的药物包衣层为优选的。包括于药物包衣层内的薄膜形成剂为水溶的且优选地起溶解包括于药物包衣层内的不溶性药物的作用。另外,包括于药物包衣层内的薄膜形成剂可加以选择以使所述薄膜形成剂与一种或多种包括于药物包衣层内的不溶性药物形成固态溶液。认为通过选择一种与包括于药物包衣层内的一种或多种不溶性药物中的至少一种形成固态溶液的薄膜形成剂,药物包衣层的载药与薄膜形成特性被提高。以分子水平溶于薄膜形成剂的药物(固态溶液)也预期是更易于生物利用的,因为当药物包衣层分解或溶解时,药物释入胃肠道并以不连续的分子出现在胃肠道粘膜组织上。

[0152] 在一个优选的实施方案中,包括于药物包衣层内的薄膜形成剂为薄膜形成聚合物或包括至少一种薄膜形成聚合物的聚合物混合物。用作药物包衣层薄膜形成剂的聚合物材料是水溶性的。可用作药物包衣层的薄膜形成聚合物的水溶性聚合物材料实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素(“HPMC”)、低分子量 HPMC、羟丙基纤维素(“HPC”) (例如 **Klucel**[®])、羟乙基纤维素(“HEC”) (例如 **Natrasol**[®])、聚维酮共聚物(copovidone) (例如 **Kollidone**[®] VA 64)、PVA-PEG 接枝聚合物(例如 **Kollicoat**[®] IR) 及其组合。为了获得具有使用单一薄膜形成聚合物与包括在药物包衣层内的药物一起无法达到的特性的药物包衣层,聚合物的混合物可用作薄膜形成剂。例如,HPMC 与聚维酮共聚物的混合物提供了一种薄膜形成剂,这种薄膜形成剂允许既有所需的载药特性又提供美观且具所需物理性质的衣层的药物包衣层的形成。

[0153] 药物包衣层也可包括增粘剂。因为药物包衣层是包括不溶性药物的水性包衣层,所以药物包衣层典型地由水性混悬液制剂来包衣。然而,为了由混悬液制剂提供药物分布大体上均匀的药物包衣层,所述混悬液制剂应提供包括于包衣层内的不溶性药物大体上均匀的分散。依据包括于药物包衣层内的薄膜形成剂与药物的相对量及性质,增粘剂可包括于药物包衣层内以促进包衣制剂的生成,这一包衣制剂具充足的粘度来提供大体上均匀的

药物分散且促进不溶性药物分布大体上均匀的药物包衣层的生成。包括于药物包衣层内的增粘剂优选是水溶性的且可以是薄膜形成剂。可用于药物包衣层的增粘剂实例包括但不限于 HPC(例如 **klucel**[®])、HEC(例如 **Natrasol**[®])、**Polyox**[®] 水溶性树脂产品及其组合。

[0154] 包括于药物包衣层内的粘度增加材料的精确量将依据用于药物包衣层的薄膜形成聚合物及药物材料的量与类型变化。然而,如包括于药物包衣层,增粘剂将典型地占药物包衣层的 5wt% 或更少。优选地,药物包衣层包括 2wt% 或更少增粘剂,且在特别优选的实施方案中,药物包衣层包括 1wt% 或更少增粘剂。

[0155] 药物包衣层也可包括增加给药后药物包衣层崩解速度的崩解剂。因为药物包衣层典型地包括大量不溶性药物,药物包衣层在给药后可能不会如所需的那样快速地分解或崩解。包括于包衣层内的崩解剂是水可膨胀性材料,这种材料在崩解剂吸水膨胀时起从结构上分解包衣层的作用。可用于药物包衣层的崩解剂包括但不限于改性淀粉、改性纤维素与交联聚乙烯吡咯烷酮材料。可用于药物包衣层且可购买得到的崩解剂具体实例包括 **Ac-Di-Sol**[®]、**Avicel**[®] 与 PVP XL-10。如包括于药物包衣层内,崩解剂典型地占包衣层达约 6wt%,含约 0.5wt% 至约 3wt% 崩解剂的包衣层为优选的,含约 1wt% 至约 3wt% 崩解剂的包衣层为特别优选的。

[0156] 药物包衣层也可包括表面活性剂以增加给药后药物包衣层的溶解或溶蚀速度。表面活性剂用作“润湿”剂,允许水性液体更容易地铺展穿过或渗透药物包衣层。适用于药物包衣层的表面活性剂优选在 25℃ 是固体。可用于药物包衣层的表面活性剂实例包括但不限于表面活性聚合物如泊洛沙姆与普朗尼克[®] 表面活性剂。如表面活性剂包括于药物包衣层内,表面活性剂将典型地占药物包衣层达约 6wt%,包括约 0.5wt% 至约 3wt% 表面活性剂的包衣层为优选的,含约 1wt% 至约 3wt% 表面活性剂的包衣层为特别优选的。

[0157] 在一个药物包衣层的实施方案中,薄膜形成剂包括聚维酮共聚物与 HPMC 形成的聚合物混合物。如这种聚合物混合物用作药物包衣层的薄膜形成剂,聚维酮共聚物与 HPMC 的量可按需要变化,以获得具有所需物理与载药特性的药物包衣层。然而,如包括于药物包衣层的薄膜形成剂是聚维酮共聚物与 HPMC 的混合物形成的,聚维酮共聚物与 HPMC 优选地包括在聚维酮共聚物比 HPMC 的 wt/wt 比为约 0.6 : 1 至约 0.7 : 1, wt/wt 比 1 : 1.5 为最优选的。HPMC 与聚维酮共聚物的混合物提供美观且被认为足够坚固经得起进一步的工艺操作与长期的贮存期的药物包衣层。而且,认为聚维酮共聚物可起溶解包括于药物包衣层内的不溶性药物的作用,提供一种包括不溶性药物固态溶液的药物包衣层。

[0158] 在一个优选的实施方案中,药物包衣层包括作为薄膜形成剂的 HPMC 与聚维酮共聚物的混合物及作为不溶性药物的非阿片类镇痛药,优选扑热息痛。

[0159] 在另一个实施方案中,药物包衣层包括作为薄膜形成剂的 HPMC 与聚维酮共聚物的混合物、不溶性非阿片类镇痛药与可溶性阿片类镇痛药。在这种实施方案的一个具体实施例中,药物包衣层包括阿片类镇痛药如氢可酮及其药学上可接受的盐。包括扑热息痛与阿片类镇痛药组合的剂型提供提供镇痛、抗炎、退热与镇咳作用的组合。

[0160] 在又另一些实施方案中,药物包衣层包括作为薄膜形成剂的 HPMC 与聚维酮共聚物的混合物、不溶性非阿片类镇痛药与可溶性阿片类镇痛药物、与粘度增加剂或崩解剂。在这种实施方案的一个具体实施例中,药物包衣层包括在约 1wt% 与约 2wt% 之间的粘度增加剂,如 HPC。在这种实施方案的另一个实施例中,药物包衣层包括在约 0.5wt% 与约 3wt%

之间的崩解剂,且在这种实施方案的又一个实施例中,药物包衣层包括在约 0.5wt%与约 3wt%之间的表面活性剂。

[0161] 药物包衣层不但能实现高载药量,而且如药物包衣层包括两种或更多种不同的药物时,发现药物包衣层以与包括于药物包衣层内的所述药物量成正比例的量释放不同的药物。成比例的释放被观察到,即使显示出显著不同的溶解特性的药物,如扑热息痛与氢可酮,包括于药物包衣层内。另外,本发明的药物包衣层释放大体上全部的包括于其中的药物。这种释药特性促进可靠的与可预测的药物释放性能,且允许在宽的不同比率范围释放两种或更多种药物的药物包衣制剂。

[0162] 在另一个方面,包衣制剂可用于提供药物包衣层。包衣混悬液包括用于形成药物包衣层的材料,这些材料根据材料种类溶于或混悬于一种或多种溶剂或溶液中。包括于包衣混悬液内的一种或多种溶剂不是有机溶剂,且优选是水性溶剂。可用于包衣混悬液的水性溶剂包括但不限于纯水、pH 调节了的水、酸化水、或水性缓冲液。在一个优选的实施方案中,包括于包衣混悬液中的水性溶剂是纯水 USP。包衣制剂优选是水性制剂且避免可由在配制包衣组合物中使用有机溶剂造成的潜在问题与不利。

[0163] 因为所述药物包衣层包括至少一种不溶性药物,包衣制剂用任何合适的方法被典型地制备为水性混悬液,且在优选的实施方案中,包衣制剂被配制通过一种已知的包衣方法促进药物包衣层的制备,如锅包衣法、流化床包衣法、或任何其它适合提供药物包衣层的标准包衣方法。尽管用于包衣混悬液的溶剂的精确量可根据例如包括于成品药物包衣层内的材料、包衣混悬液所需的包衣操作与成品药物包衣层所需的物理特性来变化,但是包衣混悬液典型地包括达约 30wt%的固体成分,包衣混悬液的剩余部分由所需的溶剂组成。一个优选的包衣混悬液的实施方案包括约 80wt%的所需水性溶剂与约 20wt%的固体成分。所述包衣混悬液被配制,其粘度足够低来促进药物包衣层的喷雾包衣,而又足够高来维持在包衣过程中包括于包衣混悬液内的不溶性药物的大体上均匀分散。

[0164] 在制备包衣制剂时,载于包衣制剂内的药物可以微粉化的形式提供。通过减小载于包衣制剂内药物的粒度,可获得表面更光滑的药物包衣层。另外,通过减小载于包衣制剂内药物的粒度,当从由所述包衣制剂制备的药物包衣层内释放时,药物的溶出速度可改善,特别是如果药物为不溶性药物。在一个包衣制剂的实施方案中,所述包衣制剂包括平均粒度小于 100 微米的微粉化药物材料。在另一个实施方案中,所述包衣制剂包括平均粒度小于 50 微米的微粉化药物材料,且在又一个实施方案中,所述包衣制剂包括平均粒度小于 10 微米的微粉化药物材料。药物材料的微粉化可通过本领域中熟知的方法容易地实现,例如已知的砂磨机粉碎、流能磨粉碎或微量沉淀法,粒度可用任何常规的粒度测定技术测定,如沉降场流分级法 (sedimentation field flow fractionation)、光子关联能谱法 (photon correlation spectroscopy) 或圆盘离心法 (disk centrifugation)。

[0165] 溶解或混悬于包衣制剂中的固体以与药物包衣层内所用的相同的相对量载于所述包衣制剂中。例如,包括于包衣制剂内的药物占载于所述包衣制剂内的固体的约 85wt%至约 97wt%。在优选的实施方案中,包括于包衣制剂内的药物占载于所述包衣制剂内的固体的约 90wt%至约 93wt%。包括于包衣制剂内的薄膜形成剂占载于所述包衣制剂内的固体的约 3wt%至约 15wt%,且在一个优选的实施方案中,包括于包衣制剂内的薄膜形成剂占载于所述包衣制剂内的固体的约 7wt%至约 10wt%。如包括在内,增粘剂将典型地占包

括于包衣制剂内的固体的 5wt% 或更少。其中增粘剂占固体成分 2wt% 或更少的包衣制剂是优选的,且在特别优选的实施方案中,包括于包衣制剂内的增粘剂占包括于所述包衣制剂内的固体的 1wt% 或更少。如果由所述包衣制剂形成的包衣层包括崩解剂,所述崩解剂典型地占包括于所述包衣制剂内的固体达约 6wt%。在优选的实施方案中,崩解剂将占包括于所述包衣制剂内的固体的约 0.5wt% 至约 3wt%,且在特别优选的包括崩解剂的包衣制剂实施方案中,崩解剂占包括于所述包衣制剂内的固体的约 1wt% 至约 3wt%。如果本发明的药物包衣层包括表面活性剂,所述表面活性剂将典型地占包括于所述包衣制剂内的固体达约 6wt%。优选地,如果表面活性剂包括在包衣制剂内,所述表面活性剂将占包括于所述包衣制剂内的固体的约 0.5wt% 至约 3wt%,且在特别优选的包括表面活性剂的包衣制剂实施方案中,所述表面活性剂占包括于所述包衣制剂内的固体的约 1wt% 至约 3wt%。

[0166] 含有非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药的渗透型剂型的制备

[0167] OROS® 技术提供可调的缓释剂型,所述缓释剂型在使用或不使用提供药物速释的药物包衣层的情况下,可提供一种或多种镇痛药的缓释。多种类型的渗透型给药器包括基本的渗透泵,如那些在美国专利第 3,845,770 号中所述的,微型渗透泵如那些在美国专利第 3,995,631、4,034,756 与 4,111,202 号中所述的,与称为推动-挤出 (push-pull) 式、推动融化 (push-melt) 式与推动-突出 (push-stick) 式渗透泵的多室渗透系统,如那些在美国专利第 4,320,759、4,327,725、4,449,983、4,765,989 号与第 4,940,465、6,368,626 号中所述的,所有这些专利均通过引用结合于本文。可用的 **OROS®** 的具体应用优选地包括 **OROS® Push-Stick™** 系统。渗透型系统的显著优势是操作基本上是不依赖于 pH 的,因而即便当所述剂型转运通过胃肠道并遇到具显著不同 pH 值的不同微环境时,在整个延长的时间内操作仍以渗透性决定的速度继续。缓释可被提供短达几小时或长达所述剂型在胃肠道贮留的时间。

[0168] 渗透型剂型利用渗透压产生推动力将液体吸收入至少部分由半透性的壁形成的隔室内,允许水但不允许药物或渗透剂(如果有)的扩散。在这些渗透型剂型中,活性物质贮库典型地用活性物质隔室形成,所述隔室根据具体情况含有固体、液体或混悬液形式的药物,与将从胃中吸收液体,膨胀并推动活性物质释出所述剂型进入使用环境的亲水性聚合物组成的可膨胀的“推动”隔室。

[0169] 在 Santus 与 Baker(1995),“渗透型药物载运:专利文献综述”,Journal of Controlled Release 35:1-21 找到这类渗透型剂型的综述,此综述通过引用以全文结合于本文。特别的是,以下属于本申请受让人 ALZA 公司且涉及渗透型剂型的美国专利各自以其全文结合于本文:美国专利第 3,845,770、3,916,899、3,995,631、4,008,719、4,111,202、4,160,020、4,327,725、4,519,801、4,578,075、4,681,583、5,019,397、5,156,850、5,912,268、6,375,978、6,368,626、6,342,249、6,333,050、6,287,295、6,283,953、6,270,787、6,245,357 与 6,132,420 号。

[0170] 所述剂型的片芯典型地包含由干燥组合物或大体上干燥的组合物组成的药物层,所述组合物通过压制粘合剂与镇痛药为一层,可膨胀的或推动层为第二层而形成。所用“干燥组合物”或“大体上干燥的组合物”意指形成所述剂型药物层的组合物以塞状状态从所述剂型中被排出,所述组合物足够干燥或具高粘度以便它在推动层施加的压力下不会轻易地以液流状态流出所述剂型。相对于推动层,药物层自身具有很小的渗透活性,因为药物、粘

合剂与崩解剂不会很好地水化,且药物层不会以浆状或混悬液形式流出所述剂型。相对于药物层以浆状或混悬液暴露于使用环境的可选择的渗透型剂型,所述药物层以可溶蚀性组合物暴露于使用环境。因为药物层由于高载药量以及所载运药物的差溶解性包括很少的渗透剂(如果有),所以所述药物层是可溶蚀性组合物。

[0171] 压制技术是本领域已知的并在实施例 1 中举例说明。当推动层从使用环境吸收液体时,所述可膨胀层从出口孔推出药物层,暴露的药物层受到溶蚀将药物释放入使用环境。这可从 FIG. 1 中看到。当从所述剂型中释出,药物层吸水使崩解剂膨胀且可溶性物质溶解,允许可溶蚀性固体分散且镇痛药溶于使用环境的液体中。这种“推动-突出”式制剂是一种优选的剂型并详述于下。

[0172] 一个特别的渗透型剂型的实施方案包含:形成腔室并包括一个在其上已形成的或可形成的出口孔的半透性壁,包含在腔室内且毗连出口孔的含有治疗有效量的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的药物层,包含在腔室内且位于出口孔远侧端的推动移位层,以及在半透性壁内表面到至少和所述壁相对的药物层外表面间的流动促进层。所述剂型在使用环境与水接触后提供阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的体外释放速度达约 12 小时或更长。

[0173] 渗透型剂型的组合物

[0174] 一个优选的具有“推动-突出”结构的本发明的剂型的实施方案图示于 FIG. 1,图中描述了在剂型给予患者前、释药过程中与活性物质释放后的情况。所述剂型包含形成腔室与一个出口孔的壁。在腔室内且远离出口孔处是推动移位层,药物层位于腔室内毗连出口孔。流动促进层延及至少在药物层到所述壁的内表面之间,且可延及所述壁的内表面到推动移位层之间。

[0175] 所述剂型为高载药量,即按药物层的总重量在药物层中含有 60%或更多、但更通常 70%或更多活性物质,并以可溶蚀性组合物暴露于使用环境。所述药物层包含由阿片类镇痛药、非阿片类镇痛药与崩解剂、表面活性剂、粘合剂、与/或胶凝剂、或其混合物一起形成的组合物。粘合剂一般为对活性物质释放速度与控释模式有贡献的亲水性聚合物,如羟烷基纤维素、羟丙基烷基纤维素、聚氧化烯、或聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物。这些亲水性聚合物的代表性实例是数均分子量在 100,000 至 750,000 的聚氧化烯,包括不限于聚环氧乙烷、聚氧甲烷(poly(methylene oxide))、聚环氧丁烷与聚环氧己烷;数均分子量在 40,000 至 400,000 的聚羧甲基纤维素,以聚羧甲基纤维素碱金属盐代表,如聚羧甲基纤维素钠、聚羧甲基纤维素钾与聚羧甲基纤维素锂;数均分子量在 9,200 至 125,000 的羟烷基纤维素如羟丙基纤维素,羟丙基烷基纤维素如数均分子量在 9,200 至 125,000 的羟丙基烷基纤维素,包括不限于羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素与羟丙基戊基纤维素;以及数均分子量在 7,000 至 75,000 的聚乙烯吡咯烷酮。在这些聚合物中优选的是数均分子量在 100,000-300,000 的聚环氧乙烷与羟烷基纤维素。在胃环境内溶蚀的载体,即生物溶蚀性载体,是尤其优选的。

[0176] 表面活性剂与崩解剂也可用于载体中。崩解剂一般包括淀粉、粘土、纤维素、海藻酸钠与树胶以及交联淀粉、纤维素与聚合物。有代表性的崩解剂包括玉米淀粉、土豆淀粉、交联羧甲基纤维素、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、硅酸镁铝 HV(Veegum HV)、甲基纤维素、琼脂、皂土、羧甲基纤维素、低取代羧甲基纤维素、海藻酸、瓜尔胶等等。优选的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0177] 示例性的表面活性剂是那些 HLB 值在约 10-25 之间的表面活性剂,如单硬脂酸聚乙二醇 400、聚氧乙烯-4-失水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯-20-失水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯-20-失水山梨醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯-20-单月桂酸酯、聚氧乙烯-40-硬脂酸酯、油酸钠等等。有用的表面活性剂一般包括离子型表面活性剂,包括阴离子、阳离子与两性离子型表面活性剂,与非离子型表面活性剂。非离子型表面活性剂在某些实施方案中是优选的,包括例如聚氧乙烯硬脂酸酯,如聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、聚氧乙烯 100 硬脂酸酯、聚氧乙烯 12 二硬脂酸酯、聚氧乙烯 32 二硬脂酸酯与聚氧乙烯 150 二硬脂酸酯及其它 Myrj™ 系列的表面活性剂,或其混合物。又另一组在药物层内有用的表面活性剂是环氧乙烷/环氧丙烷/环氧乙烷三嵌段共聚物(triblock co-polymers),也称为泊洛沙姆,具有通式 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(-\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a$, 可以以普朗尼克与泊洛沙姆的商品名购得。在这组表面活性剂中,表面活性剂分子的亲水性环氧乙烷末端与疏水性中间片段环氧丙烷起溶解与混悬药物的作用。这些表面活性剂在室温为固体。其它有用的表面活性剂包括糖酯类表面活性剂、失水山梨醇脂肪酸酯如失水山梨醇单月桂酸酯、失水山梨醇单棕榈酸酯、失水山梨醇单硬脂酸酯、失水山梨醇三硬脂酸酯与其它 Span™ 系列的表面活性剂,甘油脂肪酸酯如甘油单硬脂酸酯,聚氧乙烯衍生物如高分子量脂肪醇的聚氧乙烯醚(例如 Brij30, 35, 58, 78 及 99),聚氧乙烯硬脂酸酯(自乳化),聚氧乙烯 40 山梨醇羊毛脂衍生物,聚氧乙烯 75 山梨醇羊毛脂衍生物,聚氧乙烯 6 山梨醇蜂蜡衍生物,聚氧乙烯 20 山梨醇蜂蜡衍生物,聚氧乙烯 20 山梨醇羊毛脂衍生物,聚氧乙烯 50 山梨醇羊毛脂衍生物,聚氧乙烯 23 月桂基醚,聚氧乙烯 2 鲸蜡基醚与丁羟基茴香醚,聚氧乙烯 10 鲸蜡基醚,聚氧乙烯 20 鲸蜡基醚,聚氧乙烯 2 十八烷基醚,聚氧乙烯 10 十八烷基醚,聚氧乙烯 20 十八烷基醚,聚氧乙烯 21 十八烷基醚,聚氧乙烯 20 十八烷基醚、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、聚氧乙烯 100 硬脂酸酯、失水山梨醇脂肪酸酯的聚氧乙烯衍生物如聚氧乙烯 4 失水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯 20 失水山梨醇三硬脂酸酯与其它 Tween™ 系列的表面活性剂,磷脂及磷脂脂肪酸衍生物如卵磷脂,脂肪胺氧化物,脂肪酸烷醇胺,丙二醇单硬脂酸酯与单酸甘油酯,如氢化棕榈油单甘油酯、氢化豆油单甘油酯、氢化棕榈硬脂酸单甘油酯(hydrogenated palm stearine monoglyceride)、氢化植物油单甘油酯、氢化棉籽油单甘油酯、精制棕榈油单甘油酯、部分氢化豆油单甘油酯、棉籽油单甘油酯、葵花籽油单甘油酯、葵花籽油单甘油酯、芥花籽油单甘油酯、琥珀酰单甘油酯、乙酰单甘油酯、乙酰氢化植物油单甘油酯、乙酰氢化椰子油单甘油酯、乙酰氢化豆油单甘油酯、单硬脂酸甘油酯、氢化豆油单甘油酯(monoglycerides with hydrogenated soybean oil)、氢化棕榈油单甘油酯(monoglycerides with hydrogenated palm oil)、琥珀酰单甘油酯与单酸甘油酯(succinylated monoglycerides and monoglycerides)、单酸甘油酯与菜籽油、单酸甘油酯与棉籽油、单酸甘油酯与丙二醇单酯硬脂酰乳酰二氧化硅钠(monoglycerides with propylene glycol monoester sodium stearyl lactylate silicon dioxide),二酸甘油酯,三酸甘油酯,聚氧乙烯甾酯,由辛基酚与环氧乙烷聚合生成的 Triton-X 系列的表面活性剂,其中商品名中的数字“100”间接与结构中环氧乙烷单元的数目相关,(例如 Triton X-100™ 每个分子中具有平均 $N = 9.5$ 个环氧乙烷单元,其平均分子量为 625) 且有或低或高分子加成化合物以较小量存在于商品中,以及与 Triton X-100™ 结构相似的化合物,包括 Igopal CA-630™ 与 Nonidet P-40M(NP-40™, N-月桂酰肌氨酸, Sigma 化学公司, St. Louis,

Mo.) 等等。任何上述表面活性剂也可包括任选添加的防腐剂如丁羟基茴香醚与柠檬酸。另外,表面活性剂分子中的任何烃链可以是饱和的或不饱和的,氢化的或非氢化的。

[0178] 一族特别优选的表面活性剂是泊洛沙姆表面活性剂,此类表面活性剂为 a : b : a 的环氧乙烷 : 环氧丙烷 : 环氧乙烷三嵌段共聚物。“a”与“b”代表聚合物链每个片段的单体单元的平均数目。这些表面活性剂能以各种不同分子量及不同的“a”与“b”片段值从 Mount Olive, New Jersey 的 BASF 公司购得。例如, **Lutrol**[®] F127 的分子量在 9,840 至 14,600 的范围内,其中“a”大约为 101、“b”大约为 56 ;Lutrol F87 代表 6,840 至 8,830 的分子量,其中“a”为 64、“b”为 37 ;Lutrol F108 代表 12,700 至 17,400 的平均分子量,其中“a”为 141、“b”为 44 ;Lutrol F68 代表 7,680 至 9,510 的平均分子量,其中“a”值约为 80、“b”值约为 27。

[0179] 其它的表面活性剂为糖酯类表面活性剂,其为脂肪酸的糖酯。这类糖酯类表面活性剂包括糖脂肪酸单酯、糖脂肪酸二酯、三酯、四酯或其混合物,但单酯与二酯是最优选的。优选地,糖脂肪酸单酯包含具有 6 至 24 个碳原子的脂肪酸,此脂肪酸可以是直链或支链的,或饱和或不饱和的 C₆ 至 C₂₄ 脂肪酸。C₆ 至 C₂₄ 脂肪酸包括在任何次级范围内或组合内的 C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃ 及 C₂₄ 的脂肪酸。这些酯优选地选自硬脂酸酯、二十二碳烷酸酯 (behenates)、可可酸酯 (cocoates)、花生四烯酸酯 (arachidonates)、棕榈酸酯、肉豆蔻酸酯、月桂酸酯、癸酸酯、油酸酯、月桂酸酯及其混合物。

[0180] 优选地,糖脂肪酸单酯包含至少一个糖单元,如蔗糖、麦芽糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、阿拉伯糖、木糖、乳糖、山梨糖、海藻糖或甲基葡萄糖。双糖酯如蔗糖酯是最优选的,并包括蔗糖可可酸酯,蔗糖单辛酸酯,蔗糖单癸酸酯,蔗糖单或二月桂酸酯,蔗糖单肉豆蔻酸酯,蔗糖单或二棕榈酸酯,蔗糖单及二硬脂酸酯,蔗糖单、二或三油酸酯,蔗糖单或二亚油酸酯,蔗糖聚酯如蔗糖五油酸酯、六油酸酯、七油酸酯或八油酸酯,及混合酯如蔗糖棕榈酸 / 硬脂酸酯。

[0181] 这些糖酯类表面活性剂特别优选的实例包括那些 Parsippany, NJ 的 Croda Inc 公司销售的在 Crodesta F10、F50、F160 及 F110 名下表示各种单酯、二酯及单 / 二酯混合物的表面活性剂包含蔗糖硬脂酸酯,这些表面活性剂用如美国专利第 3,480,616 号中所述的控制酯化程度的方法生产。这些优选的糖酯类表面活性剂提供将流动性好且无麻点的颗粒压片的额外益处。

[0182] 也可使用那些 Mitsubishi 公司销售的在 Ryoto 糖酯名下的表面活性剂,例如在参考品种 B370 下的表面活性剂,它相应于由 20% 单酯与 80% 二、三及聚酯组成的蔗糖二十二碳烷酸酯。也可使用 Goldschmidt 公司销售的在“Tegosoft PSE”名下的蔗糖单-及二棕榈酸酯 / 硬脂酸酯。也可使用这些多种产品的混合物。糖酯也可与另外的不由糖衍生来的化合物一起存在于混合物中;一个优选的实例包括 ICI 公司销售的在“Arlatone 2121”名下的失水山梨醇硬脂酸酯与蔗糖可可酸酯。其它糖酯包括,例如葡萄糖三油酸酯,半乳糖二、三、四或五油酸酯,阿拉伯糖二、三或四亚油酸酯或木糖二、三或四亚油酸酯,或其混合物。其它脂肪酸糖酯包括甲基葡萄糖酯包括 Goldschmidt 公司销售的在 Tegocare 450 名下的甲基葡萄糖与聚甘油-3 的二硬脂酸酯。葡萄糖与麦芽糖单酯也可包括其中,如甲基 O-棕榈酰-6-D-葡萄糖苷与 O-棕榈酰-6-D-麦芽糖。某些其它的糖酯类表面活性剂包括脂肪

酸与糖的氧基亚乙基化酯 (oxythylenated esters), 包括氧基亚乙基化如 Amerchol 公司销售的在“Glucamate SSE20”名下的 PEG-20 甲基葡萄糖倍半硬脂酸酯。

[0183] 表面活性剂的资源包括固体表面活性剂, 它们的性质可在 McCutcheon's 去污剂与乳化剂, 国际版 1979 与 McCutcheon's 去污剂与乳化剂, 北美版 1979 中获得。固体表面活性剂性质的其它信息来源包括 BASF 技术通报 Pluronic&Tetronic 类表面活性剂 1999、来自 ICI 美国通报 0-1-10/805M 的表面活性剂一般特性、与 Eastman 食品乳化剂通报 ZM-1K 1993 年 10 月。

[0184] 列表于这些参考资料中的表面活性剂的一个特性是 HLB 值, 或亲水亲油平衡值。这个值代表一个表面活性剂分子的相对亲水性与相对疏水性。一般而言, HLB 值越高表面活性剂的亲水性越大, 而 HLB 值越低疏水性越大。例如对于 **Lutrol[®]** 分子, 环氧乙烷片段代表亲水性部分, 环氧丙烷片段代表疏水部分。Lutrol F127、F87、F108 与 F68 的 HLB 值分别为 22.0、24.0、27.0 与 29.0。优选的糖酯类表面活性剂提供在约 3 至约 15 范围内的 HLB 值。最优选的糖酯类表面活性剂, Crodesta F160 的特点是具有 14.5 的 HLB 值。

[0185] 离子型表面活性剂包括胆酸与胆酸衍生物如去氧胆酸、熊去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸、牛磺鹅去氧胆酸及其盐, 以及阴离子表面活性剂, 其最普通的例子是十二烷基 (或月桂基) 硫酸钠。两性离子或两性表面活性剂一般包括作为阴离子的羧酸或磷酸基与作为阳离子的氨基或季铵基部分。这些表面活性剂包括例如各种多肽、蛋白、烷基甜菜碱、与天然磷脂如卵磷脂与脑磷脂、烷基-β-氨基丙酸盐与 2-烷基-咪唑啉季铵盐, 以及 CHAPS 系列表面活性剂 (例如从 Aldrich 可得到的 3-[3-胆酰氨基丙基) 二甲基铵]-1-丙磺酸盐水合物等等。

[0186] 表面活性剂典型地具有差的粘合性, 因此不能压制成坚硬耐用的片剂。而且, 表面活性剂在标准温度与条件下为液体、糊状、或蜡状固体的物理形式, 不适合压成片状的口服药用剂型。令人惊讶地发现前面提到的表面活性剂通过增加以高剂量载运的低溶解度药物的溶解度与潜在生物利用度而起作用。

[0187] 表面活性剂可以以一种表面活性剂或表面活性剂的混合物包括其中。选择表面活性剂以便它们具有促进药物溶出与溶解性的值。如果一种具体的药物需要中间的 HLB 值, 高 HLB 值的表面活性剂可与低 HLB 值的表面活性剂混合得到介于两者之间的净 HLB 值。表面活性剂根据所载运的药物选择, 以便利用合适的 HLB 级别。

[0188] 根据所要求的必须在释放期间, 即在连续给药之间的时间, 维持的剂量水平, 非阿片类镇痛药可以以每个剂型中约 1 毫克至约 1000mg 的量提供于药物层中, 更典型地约 200 至约 600mg。在一个优选的施方案中, 所述非阿片类镇痛药为 500±50mg 的扑热息痛。一般而言, 根据患者所经历的疼痛水平, 所述剂型中化合物载药量将提供给患者非阿片类镇痛药剂量范围达约每日 3000mg, 更通常达约每日 1000 至 2000mg。

[0189] 根据所要求的必须在释放期间, 即在连续给药之间的时间, 维持的剂量水平, 阿片类镇痛药可以以每个剂型中约 1 毫克至约 50mg 的量提供于药物层中, 更典型地约 10 至约 30mg。在一个优选的实施方案中, 阿片类镇痛药为 15±5mg 的氢可酮。一般而言, 根据患者所经历的疼痛水平, 所述剂型中化合物的载药量将提供给患者阿片类镇痛药剂量范围达约每日 100mg, 更通常在约每日 10 至 60 间。

[0190] 推动层是具有与药物层直接或间接接触分层排列的推动-移位组合物的可膨胀

层。推动层一般包含一种聚合物,这种聚合物吸收水性或生物性液体并膨胀以推动药物组合物通过所述装置的释药孔。液体-吸收移位聚合物的代表包含选自以下的成员:数均分子量为 1,000,000 至 15,000,000 的以聚环氧乙烷为代表的聚氧化烯,与数均分子量为 500,000 至 3,500,000 的其中碱金属为钠、钾或锂的聚羧甲基纤维素碱金属盐。推动-移位组合物制剂的另外的聚合物实例包含渗透性聚合物 (osmopolymers),这类聚合物包含形成水凝胶的聚合物,如 **Carbopol®** 酸性羧基聚合物,分子量为 250,000 至 4,000,000 的与聚烯丙基蔗糖交联的丙烯酸聚合物,也称为羧基聚乙烯,与羧基乙烯基聚合物 (carboxyvinyl polymer); **Cyanamer®** 聚丙烯酰胺;交联水可膨胀性茛马来酸酐聚合物 (cross-linked water swellable indenemaleic anhydride polymers);分子量为 80,000 至 200,000 的 **Good-rite®** 聚丙烯酸;由缩合的葡萄糖单元组成的 **Aqua-Keeps®** 丙烯酸酯聚合物多糖,如二酯交联葡聚糖 (diester cross-linked polygluran);等等。代表性的形成水凝胶的聚合物对签发给 Hartop 的美国专利第 3,865,108 号、签发给 Manning 的美国专利第 4,002,173 号、签发给 Michaels 的美国专利第 4,207,893 号、与常用聚合物手册, Scott and Roff, Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio 中的先有技术是已知的。

[0191] 渗透剂,也称为渗透性溶质与在渗透压方面有效的物质,显示跨越外壁与底衣的渗透压梯度,所述渗透剂包含选自一组由以下物质组成的化合物的一个成员:氯化钠、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂、磷酸氢钾、甘露醇、尿素、肌醇、琥珀酸镁、酒石酸棉子糖、蔗糖、葡萄糖、乳糖、山梨醇、无机盐、有机盐与糖类。

[0192] 流动促进层(也简称为底衣)与半透性壁内表面及至少和所述壁相对的药物层外表面是接触关系,尽管流动促进层可,且优选地将,延伸至包围并接触推动移位层的外表面。所述半透性壁典型地将包围至少那部分与所述壁内表面相对的药物层外表面。流动促进层可以作为应用在包含药物层与推动层的压制片芯上的包衣层而被形成。半透性的外壁包围并包住内部的流动促进层。流动促进层优选地作为至少药物层表面,且任选地为被压制的药物层与推动移位层的整个外表面的底衣而被形成。当所述半透性壁作为由药物层、推动层与流动促进层形成的组合物的包衣层而被形成时,所述半透性壁与流动促进层的接触是确定的。

[0193] 流动促进层通过减小半透性壁 2 与药物层外表面之间的摩擦力促进药物从本发明所述剂型中的释放,因而允许从所述装置中更完全的药物释放。尤其是在活性化合物成本高的情况下,这样的改善呈现重大的经济优势,因为不必在药物层中载过量的药物来保证所需要的最小药物量被释放。

[0194] 流动促进层典型地可以是 0.01 至 5mm 厚,更典型地 0.5 至 5mm 厚,且它包含选自以下的成员:水凝胶,明胶,低分子量聚环氧乙烷(例如小于 100,000MW),羟烷基纤维素(例如羟乙基纤维素)、羟丙基纤维素、羟异丙基纤维素、羟丁基纤维素与羟苯基纤维素,羟烷基纤维素(例如羟丙基甲基纤维素),及其混合物。羟烷基纤维素包含数均分子量为 9,500 至 1,250,000 的聚合物。例如,数均分子量在 80,000 至 850,000 之间的羟丙基纤维素是有用的。流动促进层可以由前述材料在水性溶剂或惰性有机溶剂中的常规溶液或混悬液制备。优选的底衣或流动促进层材料包括羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮[聚乙烯吡咯烷酮]、聚乙二醇及其混合物。更优选的是在有机溶剂,特别是有机极性溶剂如有 1-8 个碳原子的低级烷醇优选乙醇中制备的羟丙基纤维素与聚维酮的混合

物,在水性溶液中制备的羟乙基纤维素与羟丙基甲基纤维素的混合物,以及在水性溶液中制备的羟乙基纤维素与聚乙二醇的混合物。最优选的是,流动促进层由在乙醇中制备的羟丙基纤维素与聚维酮的混合物组成。

[0195] 方便的是,应用于双层片芯的流动促进层的重量可与流动促进层的厚度及在如本文所述的释放速度试验中留在剂型中的剩余药物相关。在制造过程中,流动促进层的厚度可以通过控制在包衣操作中所用的底衣重量来控制。当流动促进层作为底衣被形成时,即通过在压成片的双层组合的 (bilayer composite) 药物层与推动层上包衣,底衣可以填充由压片过程在双层片芯上形成的表面不规则。所得光滑外表面促进在药物分配过程中包衣的双层组合物与半透性壁之间的滑动,这导致在给药间隔结束时较少量的剩余药物组合物留在所述装置中。当流动促进层由凝胶形成材料构成时,与使用环境的水接触促进凝胶或凝胶状内层衣层的形成,此内层衣层具有可促进与增加半透性壁与药物层之间滑动的粘度。

[0196] 所述壁是一种半透性的组合物,对外部液体如水与生物性液体的通过是可透过的,对活性物质、渗透剂、渗透性聚合物等等大体上不可透过。用于形成所述壁的选择性半透性组合物在所述剂型寿命内本质上是不可溶蚀的且不溶于生物性液体中。所述壁不必全部为半透性的,但至少壁的一部分是半透性的允许液体与推动移位层接触或相通,以使推动层在使用过程中可以吸收液体并膨胀。所述壁优选地包含聚合物如单酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素,包括但不限于乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、或其混合物。壁形成材料也可选自乙烯乙酸乙烯共聚物、聚乙烯、乙烯共聚物、聚烯烃包括环氧乙烷共聚物如Engage[®] (DuPont Dow Elastomers)、聚酰胺、纤维素类材料、聚氨基甲酸酯、聚醚嵌段酰胺共聚物 (polyether blockedamides copolymers) 如PEBAX[®] (Elf Atochem North America, Inc.)、乙酸丁酸纤维素与聚乙酸乙烯。典型地,所述壁包含 60% 重量百分比 (wt%) 至 100wt% 的纤维素类壁形成聚合物,或所述壁可包含 0.01wt% 至 10wt% 的环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物,称为泊洛沙姆,或 1wt% 至 35wt% 的选自由羟丙基纤维素与羟丙基烷基纤维素组成的聚合物中的纤维素醚,以及 5wt% 至 15wt% 的聚乙二醇。组成所述壁的所有组分的总重量百分比等于 100wt%。

[0197] 具代表性的形成壁的聚合物包含半透性均聚物、半透性共聚物等等。这些材料包含纤维素酯、纤维素醚与纤维素酯醚。纤维素类聚合物的脱水葡萄糖单元取代度 (DS) 从大于 0 达 3,并包括 3。取代度 (DS) 意指原来存在于脱水葡萄糖单元上被取代基团取代或转化成另外的基团的羟基平均数目。脱水葡萄糖单元可以是部分地或全部被基团如酰基、烷酰基、烯酰基、芳酰基、烷基、烷氧基、卤素、羰基烷基 (carboalkyl)、烷基氨基甲酸酯、烷基碳酸酯、烷基磺酸酯、烷基氨基磺酸酯、半透性聚合物形成基团等等取代,其中有机部分含有从 1 至 12 个碳原子,且优选从 1 至 8 个碳原子。

[0198] 所述半透性组合物典型地包括纤维素酰化物,纤维素二酰化物,纤维素三酰化物,乙酸纤维素,二乙酸纤维素,三乙酸纤维素,一、二与三烷酰基纤维素 (mono-, di- and tri-cellulose alkanylates),一、二与三烯基纤维素,一、二与三芳酰基纤维素等等。示例性的聚合物包括 DS 为 1.8 至 2.3 且乙酰基含量为 32 至 39.9% 的乙酸纤维素;DS 为 1 至 2 且乙酰基含量为 21 至 35% 的二乙酸纤维素;DS 为 2 至 3 且乙酰基含量为 34 至 44.8% 的三乙酸纤维素;等等。更具体的纤维素聚合物包括 DS 为 1.8 且丙酰基含量为 38.5% 的丙

酸纤维素；乙酰基含量为 1.5 至 7% 且乙酰基含量为 39 至 42% 的乙酸丙酸纤维素；乙酰基含量为 2.5 至 3%、平均丙酰基含量为 39.2 至 45%、且羟基含量为 2.8 至 5.4% 的乙酸丙酸纤维素；DS 为 1.8、乙酰基含量为 13 至 15%、且丁酰基含量为 34 至 39% 的乙酸丁酸纤维素；乙酰基含量为 2 至 29%、丁酰基含量为 17 至 53%、且羟基含量为 0.5 至 4.7% 的乙酸丁酸纤维素；DS 为 2.6 至 3 的纤维素三酰基化物，如三戊酸纤维素、cellulose trilaminate、三棕榈酸纤维素、三辛酸纤维素与三丙酸纤维素；DS 为 2.2 至 2.6 的纤维素二酯，如二琥珀酸纤维素、二棕榈酸纤维素、二辛酸纤维素、二辛酸纤维素等等；以及混合纤维素酯，如乙酸戊酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、丙酸琥珀酸纤维素、乙酸辛酸纤维素、戊酸棕榈酸纤维素、乙酸庚酸纤维素等等。半透性聚合物在美国专利第 4,077,407 中已知，它们可用在聚合物科学与技术百科全书 (Encyclopedia of Polymer Science and Technology)，第 3 卷，pp. 325-354, Interscience Publishers Inc., New York, N. Y. (1964) 中描述的方法合成。

[0199] 另外的形成外壁的半透性聚合物包含乙醛二甲基乙酸纤维素 (cellulose acetaldehyde dimethyl acetate)；乙酸乙基氨基甲酸纤维素 (cellulose acetate ethylcarbamate)；乙酸甲基氨基甲酸纤维素 (cellulose acetate methyl carbamate)；二甲基氨基乙酸纤维素 (cellulose dimethylaminoacetate)；半透性聚酰胺；半透性聚氨基甲酸酯；半透性磺化聚苯乙烯；如美国专利第 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3,541,006 与 3,546,142 号中公开的由阴离子与阳离子共沉淀形成的交联选择性半透性聚合物；如 Loeb 等在美国专利第 3,133,132 中公开的半透性聚合物；半透性聚苯乙烯衍生物；半透性聚苯乙烯磺酸钠；半透性聚氯化乙烯基苯甲基三甲基铵；以及液体渗透性为 10^{-5} 至 10^{-2} (cc.mil/em hr.atm) 的半透性聚合物，表达为跨越半透性壁的第一个大气压的流体静力压与渗透压差别。美国专利第 3,845,770、3,916,899 与 4,160,020 号及常用聚合物手册 (Handbook of Common Polymers)，Scott and Roff, Eds., CRC Press, Cleveland, Ohio (1971) 中的所述聚合物是本领域已知的。

[0200] 所述壁也可包含流量调节剂。流量调节剂是一种加入以帮助调节液体通过所述壁的渗透性或流量的化合物。流量调节剂可以是流量增加剂或流量减小剂。所述流量调节剂可以预先选择增加或减小液体流量。引起对液体如水的渗透性显著增加的流量调节剂常常本质上是亲水的，而那些引起对液体如水的渗透性显著减小的流量调节剂本质上是疏水的。当所述壁内含有调节剂，则壁内调节剂的量一般为约 0.01 至 20% 重量或更多。流量调节剂可包括多羟基醇、聚(亚烷基)二醇、聚(亚烷基)二醇、亚烷基二醇的聚酯等等。典型的流量增加剂包括聚乙二醇 300、400、600、1500、4000、6000 等等；低分子量二醇如聚丙二醇，聚丁二醇与聚戊二醇；聚亚烷基二醇如聚(1,3-丙二醇)、聚(1,4-丁二醇)、聚(1,6-己二醇)等等；脂肪族二醇如 1,3-丁二醇、1,4-环戊二醇 (pentamethylene glycol)、1,4-环己二醇 (hexamethylene glycol) 等等；亚烷基三醇如甘油、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇、1,3,6-己三醇等等；酯如二丙酸乙二醇酯、丁酸乙二醇酯、二丙酸丁二醇酯、乙酸甘油酯等等。目前优选的流量增加剂包括一组双官能嵌段共聚物，称为泊洛沙姆 (BASF) 的丙二醇的聚氧化烯烃衍生物。具代表性的流量减小剂包括被烷基或烷氧基或烷基与烷氧基同时取代的邻苯二甲酸酯如邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二(甲氧基乙基)酯、邻苯二甲酸二甲酯与邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯，邻苯二甲酸芳基酯如邻苯二甲酸三苯基酯、邻苯二甲酸丁苄酯；不溶性盐如硫酸钙、硫酸钡、磷酸钙等等；不溶性氧化物如二氧化钛；粉末状、颗粒

状及类似形态的聚合物如聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯与聚砜；酯如用长链烷基酯化的柠檬酸酯；惰性且大体上水不渗透性填料；与以纤维素为基础的壁形成材料相容的树脂，等等。

[0201] 可包括于半透性壁材料中给予所述壁柔韧性与延展性的其它材料，使所述壁脆性较小至无脆性且致使其具有抗撕强度。合适的材料包括邻苯二甲酸酯增塑剂如邻苯二甲酸二苄酯、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸丁辛酯、具有 6 至 11 个碳的直链邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸二异癸酯等等。增塑剂包括非邻苯二甲酸酯类如甘油三乙酸酯、壬二酸二辛酯、环氧树脂酸盐、偏苯三酸三异辛酯、偏苯三酸三异壬酯、乙酸异丁酸蔗糖、环氧化豆油等等。如壁内含有增塑剂，则壁内增塑剂的量为约 0.01% 至 20% 重量或更高。

[0202] 渗透型剂型的制造

[0203] 简言之，所述剂型用以下基本步骤制造，这些步骤在下文中被非常详细地讨论。所述片芯，为由一层药物层与一层推动移位层组成的双层，首先被形成并用流动促进层包衣；所述包衣片芯接着干燥，虽然此步骤是任选的；然后加上半透性壁。接着用一种合适的方法（例如激光钻孔）提供一个孔，虽然可以用提供一个在稍后时间形成的孔（一个可形成的孔）的可选方法。最后，成品剂型干燥并现成可用或用速释药物包衣层包衣。

[0204] 所述药物层形成为含有非阿片类镇痛药、阿片类镇痛药、粘合剂与其它组分的混合物。依照本发明的模式与方式，所述药物层可以通过粉碎由颗粒形成，典型地为含有所述化合物的片芯，此粉碎过程产生用在药物层结构中的药物与共存的聚合物的大小。产生颗粒的方法包括制粒、喷雾干燥、筛分、冷冻干燥、轧碎、研磨、流能磨研磨、微粉化与切碎来产生预期的微米粒度。所述工艺过程可用粉碎设备进行，如微粉磨机、流能磨、研磨机、轧制机、锤磨机、磨碎机、碾碎机、球磨机、振荡球磨机、撞击粉碎机、离心粉碎机、粗压碎机与细碎机。颗粒的大小可通过筛分来确定，包括栅筛、平板筛、摆动筛、旋筒筛、摇动筛、振动筛与往复筛。制备药物与粘合剂的所述方法与设备在制药科学 (Pharmaceutical Sciences)，Remington, 17th Ed., pp. 1585-1594 (1985)；化学工程师手册 (Chemical Engineer Handbook)，Perry, 6th Ed., pp. 21-13 至 21-29 (1984)；Journal Pharmaceutical Sciences，Parrot, Vol. 61, pp. 813-829 (1974)；与化学工程师 (Chemical Engineer)，Hixon, pp. 94-103 (1990) 中公开。

[0205] 分别适合于制造用于本发明所述剂型中的壁、层、包衣与底衣的示例性溶剂包含水性与惰性有机溶剂，这些溶剂不会相反地损害用来构成所述剂型的材料。所述溶剂广泛地包括选自一组由以下溶剂组成的溶剂的成员：水性溶剂、醇、酮、酯、醚、脂肪族烃、卤代溶剂、脂环族、芳香族、杂环溶剂及其混合物。典型的溶剂包括丙酮、双丙酮醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、甲基丙基酮、正己烷、正庚烷、乙二醇单乙基醚、乙二醇单乙基乙酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯化丙烯、四氯化碳、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、乙醚、异丙醚、环己烷、环辛烷、苯、甲苯、石脑油、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、水、含无机盐如氯化钠、氯化钙等的水性溶剂，及其混合物如丙酮与水、丙酮与甲醇、丙酮与乙醇、二氯甲烷与甲醇、以及二氯乙烷与甲醇。

[0206] 锅包衣可方便地用于提供除了出口孔外完整的剂型。在锅包衣系统中，所述壁形

成组合物的底衣可以通过连续喷雾各自的组合物于包含药物层及推动层的双层片芯上并在旋转包衣锅内转动来沉积得到。锅包衣机因其商业规模上的可用性可以被使用。其它技术可以用于包衣药物片芯。被包衣的剂型可在强制通风的炉内或在温度与湿度控制的炉内干燥以除去所述剂型中的溶剂。干燥条件将在可用的设备、环境条件、溶剂、衣料、包衣厚度等等的基础上常规地被选择。

[0207] 其它包衣技术也可应用。例如,所述剂型的半透性壁与底衣可在一种使用空气悬浮方法的技术中形成。这一方法包括在空气流中悬浮并转动双层片芯,内层底衣组合物及外层半透性壁形成组合物直到在任一操作中底衣层与外层壁包衣被加于双层片芯上。空气悬浮方法很适合于独立形成所述剂型的壁。空气悬浮方法在美国专利第 2,799,241 号; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pp. 451-459 (1959); 及 ibid. Vol. 49, pp. 82-84 (1960) 中被描述。所述剂型也可以用 **Wurster**[®] 空气悬浮包衣机用例如二氯甲烷甲醇为潜溶剂包衣。**Aeromatic**[®] 空气悬浮包衣机可以通过应用潜溶剂使用。

[0208] 本发明的所述剂型可以通过标准技术制造。例如,所述剂型可通过湿法制粒技术制造。在湿法制粒技术中,包含第一层或药物组合物的药物与组分用有机溶剂,如变性无水乙醇为制粒液体混合。形成第一层或药物组合物的组分各自通过预选的筛子并接着在混合机内混合。形成第一层或药物组合物的组分单独地通过预先选定的筛并接着在混合机中彻底混合。接下来,其它包含第一层的组分可溶于部分制粒液体,如上述溶剂。然后,在混合机内连续的混合下,后来制备的湿混合物缓慢地加入药物混合物中。加入制粒液体直至得到湿混合物,所得湿物料混合物接着强制通过预先确定的筛子到炉盘上。所得混合物于 24℃ 至 35℃ 在强制通风的炉中干燥 18 至 24 小时。干燥的颗粒接着整粒。接下来,将硬脂酸镁加入药物颗粒中,然后放入粉碎罐中并在瓷制球磨罐中混合 10 分钟。所述组合物被压成层状,例如,在 **Manesty**[®] 压片机。压片机的速度设在 20rpm 且最大负荷设在 2 吨。第一层靠着形成第二层的组合物压制,所得双层片投料于 **Kilian**[®] 干法包衣压片机,用无药包衣层包围,之后是外壁溶剂包衣。

[0209] 在另外的制造过程中,组成面对释药孔的第一层的非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药及其它组分混合并压制成固体层状物。所得层状物具有与所述层状物在剂型中所占面积的内部尺寸相应的尺寸,且也具有与和其形成接触排列的第二层相应的尺寸。药物与其它组分也可通过常规方法,如球磨机粉碎、碾压、搅拌或轧制机粉碎,用溶剂混合并混合成固体或半固体形式,接着压制成预先选择的形状。接下来,可膨胀层,例如一层渗透性聚合物组合物,用同样的方式被放置与药物层接触。所述药物制剂层与渗透性聚合物层的分层可用常规的双层压制技术制作。所述接触的两层首先用流动促进底衣包衣并接着用外层半透性壁包衣。空气悬浮与空气翻动方法包括在含有延迟形成的组合物的空气流中悬浮与翻动压制的接触的第一与第二层直至第一与第二层被所述壁组合物包围。

[0210] 另外的可用于提供隔室形成组合物的制造工艺包含在流化床制粒机中混合粉末组分。粉末组分在制粒机中干燥混合后,制粒液体,例如聚乙烯吡咯烷酮水溶液,喷雾到粉末上。接着被包衣的粉末在制粒机中干燥。此工艺在加入制粒液体时将所有存在其中的组分制粒。颗粒干燥后,用 tote 或 V 型 - 混合机将润滑剂如硬脂酸或硬脂酸镁混合于颗粒中。所得颗粒接着用上述方式压片。

[0211] 接着流动促进层被加于所压制的片芯上。半透性壁包衣于所压制的片芯与 / 或流

动促进层外表面。如美国专利第 4,892,778 与 4,285,987 号中所述,半透性壁材料溶于合适的溶剂如丙酮或氯甲烷中,接着通过成模、空气喷雾、浸渍或涂刷溶于溶剂的壁材料溶液于所述形状上将壁材料加于所压制的形状上。其它外加半透性壁的方法包括空气悬浮法,其中如美国专利第 2,799,241 中所述所压制的形状在空气流与壁形成材料中悬浮与翻动,以及锅包衣技术。

[0212] 在所压制的形状上外加半透性壁后,一般需要干燥步骤,接着合适的用于活性物质的释药孔必须被形成通过半透性膜。根据腔室内活性物质与其它组分的性质以及所述剂型所需的释放速度,用机械钻孔、激光钻孔或类似方法形成一个或多个用于活性物质释放的孔通过半透性膜。

[0213] 出口孔可在剂型制造或药物在液体使用环境中被剂型释放过程中被提供。用于本发明目的的用语“出口孔”包括通道、孔穴、孔、或孔。所述孔的大小在单个包括大体上整个剂型表面的大孔到一或多个选择性位于半透性膜表面的小孔的范围内。出口孔可具有任何形状,如圆形、三角形、正方形、椭圆形等等,来从剂型中释放药物。所述剂型可以构建具有一个或多个以空间分离关系存在的或在所述剂型的一个或多个表面存在的出口。

[0214] 出口孔可以是由所述壁形成的隔室内直径的 10% 至 100%,优选从 30% 至 100%,最优选从 50% 至 100%。在优选的实施方案中,药物层以一种可溶蚀性固体通过大小至少是 100mils 至所述壁形成的隔室内直径的 100% 的相对较大的孔从剂型中释放,典型地约 125mils (千分之一英寸) 至约 185mils,或约 3.175 至约 4.7mm。如需要提供药物层释放的进一步延迟,可使用较小的孔。

[0215] 出口孔可用钻孔,包括机械与激光钻孔的方法通过外层包衣层、内层包衣层或两者实施形成。出口与形成出口的设备在例如美国专利第 3,845,770 与 3,916,899 号、美国专利第 4,063,064 号及美国专利第 4,088,864 号中公开。

[0216] 如例如美国专利第 4,200,098 与 4,285,987 号中所公开的,出口也可以是一个由一种物质或聚合物形成的孔,这种物质或聚合物从外层包衣层或壁或内层包衣层溶蚀、溶解或浸提去以形成一个出口孔。适合形成一个或多个孔的具代表性的材料包含可浸提化合物,如可从所述壁浸提的流动性可除去的致孔剂,如无机与有机盐,无机或有机氧化物,糖类,聚合物如可浸提的聚乙二醇酸或聚乳酸聚合物、凝胶状纤丝 (gelatinous filaments)、聚乙烯醇、可浸提的多糖,糖如山梨醇。例如,一个出口或多个出口也可通过将山梨醇、乳糖、果糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、塔罗糖、氯化钠、氯化钾、柠檬酸钠与甘露醇从所述壁中浸提出来而形成。

[0217] 另外,在一些实施方案中,如 Dong 等的共有美国专利第 6,491,683 号中所述,渗透型剂型可以是在一端或两端打开的挤压式管的形式。在挤压式管的实施方案中,不必提供另外的释药孔。

[0218] 非渗透型缓释剂型

[0219] 本发明的实施例不限于单一类型的具有特定药物释放机理的剂型。这种药动学性质原则上可以用如下被非常详细地叙述的另外的非渗透型口服缓释剂型获得。

[0220] 到本申请提交的日期为止,已有三种类型常用的口服控释剂型。它们包括骨架系统、渗透泵与膜控技术 (也指贮库系统),总结于以下表 1 中在 药用控释技术手册 (Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology), ed.D.L. Wise, Marcel Dekker,

Inc., New York, N. Y. (2000) 与控制药物释放、基本原理、优化与应用的论文 (Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications), ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc. New York, N. Y. (1992) 中也可找到这类剂型的详细讨论,每本书中的内容据此通过引用结合于本文。

[0221] 表 1. 商业开发可行的普通口服控释系统

[0222]

骨架系统	贮库系统	渗透系统
亲水性骨架	包衣珠或片	基本的渗透泵
可膨胀的		
可膨胀且可溶蚀	微囊化	Push-Pull™/推动-挤出式™系统
的		
疏水骨架		Push-Layer™/推动层™系统
均匀的(无孔的)		
不均匀的(多孔的)		Push-Stick™/推动-突出™系统
惰性(整块)		
可溶蚀的		
可降解的		

[0223] 骨架系统

[0224] 骨架系统是本领域中熟知的。在骨架系统中,药物被均匀地分散于与常规赋形剂一起的释放速度控制骨架中。这种混合物典型地在压力下压制以生产片剂。药物通过扩散与/或溶蚀从这种片剂中释放。骨架系统被以上的 Wise 与 Kydonieus 详述。在骨架系统中,药物以颗粒或分子分散混合于聚合物骨架中。前者简单地为均匀分布在骨架中的药物颗粒的混悬,而后者为含有溶于骨架中的药物分子的骨架。药物释放通过骨架系统的扩散与/或溶蚀发生。

[0225] 在亲水性骨架中,有两种涉及药物释放的竞争机理:Fickian 扩散释放与松弛释放(relaxational release)。扩散不是唯一的药物从骨架中释放的途径;聚合物松弛后的骨架溶蚀也对整体释放有贡献。每部分对总体释放的相对贡献主要依据于所给定药物的性质。例如,略溶的药物从亲水性骨架中的释放涉及通过膨胀控制扩散机理同时发生的吸水与药物解吸附。当水穿透进入玻璃态的聚合物骨架时,聚合物膨胀且其玻璃化转变温度下降。同时,溶解的药物通过这种膨胀的橡胶态区域扩散进入外部的释放介质。这种类型的扩散与膨胀通常不遵从 Fickian 扩散机理。

[0226] 在疏水性惰性骨架系统, 药物分散在整个骨架中, 所述骨架涉及基本上可忽略的装置表面运动。对于均匀的整块骨架系统, 释放行为可用服从于基质-边界条件(matrix-boundary conditions) 的 Higuchi 方程描述。见 Higuchi, T. (1961) “药物从以混悬状态含药的软膏基质中的释放速度”, J. Pharm. Sci., 50 :847。

[0227] 药物从多孔整块骨架系统中的释放涉及同时发生的环境液体穿透、药物溶出与药物通过间隙通路或孔的浸出。骨架中孔穴的体积与长度必须用一个更复杂的扩散方程说明。因而, 与均匀的整块骨架系统形成对比, 药物从多孔整块骨架中的释放被认为与骨架中药物浓度直接成比例。

[0228] 本发明的骨架制剂包含阿片类镇痛药、非阿片类镇痛药与药学上可接受的聚合物。优选地, 阿片类镇痛药为氢可酮及其药学上可接受的盐。优选非阿片类镇痛药为扑热息痛。非阿片类镇痛药的量从所述剂型的约 60% 至约 95% 重量变化, 阿片类镇痛药的量约 1% 至约 10% 变化。优选所述剂型包含约 75% 至约 85% 重量的扑热息痛。

[0229] 所述药学上可接受的聚合物为水溶性亲水聚合物, 或水不溶性疏水聚合物或非聚合物的蜡。合适的水溶性聚合物实例包括聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、醋酸乙烯共聚物、多糖(如海藻酸盐、黄原胶等)、聚环氧乙烷、甲基丙烯酸共聚物、马来酸酐/甲基乙烯醚共聚物及其衍生物与混合物。合适的水不溶性聚合物包括丙烯酸酯、纤维素衍生物如乙基纤维素或乙酸纤维素, 聚乙烯, 甲基丙烯酸酯、丙烯酸共聚物与高分子量聚乙烯醇。合适的蜡实例包括脂肪酸与甘油酯。

[0230] 优选地, 所述聚合物选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素与甲基纤维素。更优选地, 所述聚合物为羟丙基甲基纤维素。最优选地, 所述聚合物为粘度在约 4,000cps 至约 100,000cps 范围内的高粘度羟丙基甲基纤维素。最优选的高粘度聚合物为可从 The Dow Chemical Company 购得的在商品名 Methocel 下的粘度约 15,000cps 的羟丙基甲基纤维素。所述聚合物在剂型中的量通常是变化的。

[0231] 本发明的组合物也典型地包括药学上可接受的赋形剂。如本领域熟练技术人员所熟知的, 药用赋形剂常规地合并用于固体剂型。加入赋形剂以使生产工艺更易进行且改善剂型的性能。普通的赋形剂包括稀释剂或填充剂、润滑剂、粘合剂等等。这些赋形剂被常规地用于本发明的剂型中。

[0232] 为了增加单个剂量的质量达适合压片的大小, 加入稀释剂或填充剂。合适的稀释剂包括糖粉、磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、高岭土、氯化钠、干淀粉、山梨醇等等。

[0233] 由于多种原因润滑剂被加入制剂。它们在压片与推片过程中减小颗粒与冲模壁间的摩擦力。这防止颗粒粘连在压片冲头上, 促进片剂从压片冲头的推出等等。合适的润滑剂实例包括滑石粉、硬脂酸、植物油、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁等等。

[0234] 助流剂也被典型地加入所述制剂中。助流剂改善颗粒的流动性。合适的助流剂实例包括滑石粉、二氧化硅与玉米淀粉。

[0235] 粘合剂可以加入所述制剂。如果所述剂型的生产使用制粒步骤时, 粘合剂被典型地使用。合适的粘合剂实例包括聚维酮, 聚乙烯吡咯烷酮, 黄原胶, 纤维素胶如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟基纤维素, 明胶, 淀粉与预胶化淀粉。

[0236] 其它可以加入所述制剂的赋形剂包括防腐剂、抗氧剂或任何其它在制药工业中常

用的赋形剂等等。在所述制剂中所用赋形剂的量将相应于在骨架系统中典型地被使用的量。赋形剂、填充剂与添加剂等等的总量是变化的。

[0237] 所述骨架制剂通常用本领域熟知的标准技术制备。例如，它们可以通过干燥混合聚合物、填充剂、非阿片类镇痛药、阿片类镇痛药与其它赋形剂后用一种合适的溶剂将混合物制粒直至得到合适的颗粒来制备。制粒用本领域已知的方法完成。湿颗粒在流化床干燥机内干燥，筛分并研磨至合适大小。将润滑剂与干燥的颗粒混合得到最终的制剂。

[0238] 本发明的组合物可以以片剂、小丸或可疏松地装入胶囊的颗粒的形式口服给药。所述片剂可用本领域已知的技术制备并含有治疗有用量的非阿片类镇痛药、阿片类镇痛药与那些通过这种技术形成片剂必需的赋形剂。为了酸保护、轻松的吞咽能力及控制药物释放等目的，片剂与小丸可以另外包肠溶衣与其它释放控制包衣。所述包衣可以用药学上可接受的染料着色。染料与包衣液体中其它辅料的量可变化并将不影响所述长效片 (extended release tablet) 的性能。包衣液体包含薄膜形成聚合物如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯或醚 (如乙酸纤维素或乙基纤维素)、丙烯酸聚合物或聚合物的混合物。所述包衣溶液通常为水溶液或一种还包含丙二醇、失水山梨醇单油酸酯、山梨酸、填充剂如二氧化钛、药学上可接受的染料的有机溶剂。

[0239] 贮库聚合物系统

[0240] Fick's 第一扩散定律可用于描述药物从贮库聚合物系统以稳态的释放率。药物从这类型系统中的表观零级或近零级释放常常是许多情况下控释剂型所需的。

[0241] 在开发贮库聚合物系统时，常用的方法包括药物微粒的微囊化、片剂或多微粒包衣与片剂压制包衣。聚合物膜或压制包衣层提供了预先确定的对药物从贮库中到漏槽的扩散的阻力。这种系统的推动力是活性分子在贮库与漏槽间的浓度梯度。在薄膜包衣的情况下，膜提供的阻力是膜厚度与薄膜及给定环境中迁移性成分的特性的函数。药物从薄膜包衣剂型中的释放机理可以分类于 1) 药物通过充满溶出介质的毛细管网络的转运；2) 药物以扩散通过均匀的薄膜屏障的转运；3) 药物通过水膨胀的薄膜的转运；与 4) 药物通过包衣基质内的裂纹、裂缝与不完整处的转运。见 Donbrow, M. 与 Friedman, M., (1975) “乙基纤维素膜对药物穿透渗透性的增加”, J. Pharm. Pharmacol., 27 :633 ;Donbrow, M. 与 Samuelov, Y. (1980) “药物从双层多孔膜的零级释放 :从乙基纤维素、羟丙基纤维素与聚乙二醇混合物中的释放率曲线”, J. Pharm. Pharmacol., 32 :463 ;以及 Rowe, R. C. (1986) “乙基纤维素分子量对乙基纤维素与羟丙基纤维素混合膜的药物释放性质的影响”, Int. J. Pharm., 29 : 37-41。这种系统的实例在 Oshlack 的美国专利第 6, 387, 404 号中被描述。

[0242] 本发明的所述贮库缓释系统包含阿片类镇痛药、非阿片类镇痛药与药学上可接受的聚合物。优选地，阿片类镇痛药为氢可酮及其药学上可接受的盐。优选非阿片类镇痛药为扑热息痛。非阿片类镇痛药的量从所述剂型的约 40% 至约 90% 重量变化，阿片类镇痛药的量约 1% 至约 10% 变化。优选所述剂型包含约 55% 至约 75% 重量的扑热息痛。

[0243] 所述药学上可接受的聚合物包括疏水聚合物、亲水聚合物或非聚合物的释放速度控制材料。合适的水溶性亲水聚合物实例包括聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、醋酸乙烯共聚物、多糖 (如海藻酸盐、黄原胶等)、聚环氧乙烷、甲基丙烯酸共聚物、马来酸酐 / 甲基乙烯醚共聚物及其衍生物与混合物。合适的水不溶性聚合物包括丙烯酸酯、纤维素衍生物如乙基纤维素或乙酸纤维素，聚乙烯，甲基丙烯酸

酯、丙烯酸共聚物与高分子量聚乙烯醇。合适的非聚合物材料实例包括脂肪酸与甘油酯,长碳链脂肪酸酯,低分子量聚乙烯。

[0244] 优选地,所述释放速度控制聚合物常常选自乙基纤维素(由 Colorcon 得到的 Surelease,由 FMC 得到的 Aquacoat ECD),甲基丙烯酸铵共聚物,甲基丙烯酸酯共聚物(由 Rohm America 得到的 Eudragit RL,RS,NE30D)。膜中的致孔剂常常选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素与聚乙二醇。所述聚合物在剂型中的量通常变化。

[0245] 本发明的组合物也典型地包括药学上可接受的赋形剂。如本领域熟练技术人员所熟知的,药用赋形剂常规地合并用于固体剂型。加入赋形剂以使生产工艺更易进行且改善剂型的性能。普通的赋形剂包括稀释剂或填充剂、润滑剂、粘合剂等等。这些赋形剂被常规地用于本发明的剂型中。

[0246] 为了增加单个剂量的质量达适合压片的大小,加入稀释剂或填充剂。合适的稀释剂包括糖粉、磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、高岭土、氯化钠、干淀粉、山梨醇等等。

[0247] 由于多种原因润滑剂被加入制剂。它们在压片与推片过程中减小颗粒与冲模壁间的摩擦力。这防止颗粒粘连在压片冲头上,促进片剂从压片冲头的推出等等。合适的润滑剂实例包括滑石粉、硬脂酸、植物油、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸镁等等。

[0248] 助流剂也被典型地加入所述制剂中。助流剂改善颗粒的流动性。合适的助流剂实例包括滑石粉、二氧化硅。

[0249] 粘合剂可以加入所述制剂。如果所述剂型的生产使用制粒步骤时,粘合剂被典型地使用。合适的粘合剂实例包括聚维酮,聚乙烯吡咯烷酮,黄原胶,纤维素胶如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟基纤维素,明胶,淀粉与预胶化淀粉。

[0250] 其它可以加入所述制剂的赋形剂包括防腐剂、增塑剂、抗氧剂或任何其它在制药工业中常用的赋形剂等等。在所述制剂中所用赋形剂的量将相应于在贮库系统中典型地被使用的量。赋形剂、填充剂与添加剂等等的总量是变化的。

[0251] 片剂或珠状形式的所述贮库制剂通常用本领域熟知的标准技术制备。例如,片芯可以通过干燥混合填充剂、非阿片类镇痛药、阿片类镇痛药、聚合物与其它赋形剂后用一种合适的溶剂将混合物制粒直至得到合适的颗粒来制备。制粒用本领域已知的方法完成。湿颗粒在流化床干燥机内干燥,筛分并研磨至合适大小。将润滑剂与干燥的颗粒混合得到最终的制剂。用作包衣底物的珠状物常常用无危险的品种(non-peril seeds)或制粒技术经挤出/滚圆法制备。

[0252] 采用速度控制聚合物的片剂或珠状物的薄膜包衣用本领域熟知的技术制备,如锅包衣或流化床包衣。其它包衣技术包括使用压片机的压制包衣。例如,为实现本发明的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药的成比例释放,进行阿片类与非阿片类镇痛药的单独包衣,随后将它们合并于一个单一的剂型单位(片剂、胶囊)中,或可选地,使用分层片形式的片芯部分包衣。也使用薄膜或压制包衣经包衣骨架片芯制备所述贮库系统来提供药物从所述贮库系统释放的双重控制。

[0253] 本发明的组合物可以以片剂、小丸或可疏松地装入胶囊的颗粒的形式口服给药。所述片剂可用本领域已知的技术制备并含有治疗有用量的非阿片类镇痛药、阿片类镇痛药与那些通过这种技术形成片剂必需的赋形剂。为了酸保护、改变释放、轻松的吞咽能力等目

的,片剂与小丸可以另外包肠溶衣与其它释放控制包衣。所述包衣可以用药学上可接受的染料着色。染料与包衣液体中其它辅料的量可变化并将不影响所述长效片的性能。包衣液体包含薄膜形成聚合物如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素酯或醚(如乙酸纤维素或乙基纤维素)、丙烯酸聚合物或聚合物的混合物。所述包衣溶液通常为水溶液或一种还包含丙二醇、失水山梨醇单油酸酯、山梨酸、填充剂如二氧化钛、药学上可接受的染料的有机溶剂。

[0254] 为举例说明另外的不限于单一类型系统的实施方案(即渗透型剂型),多种骨架或贮库系统被设计以在临床试验中获得与待测渗透型剂型等价的体内性能。这些设计包括分层骨架片(见实施例 8-12,20),多单元骨架片(见实施例 13-14),压制包衣骨架片(见实施例 15),与多单元贮库片(见实施例 16-19)。这些实施例也显示扑热息痛与氢可酮从这些另外类型的固体剂型中的释放可通过改变制剂组成与,在一些情况下,工艺条件等来调整。

[0255] 技术发展水平如此以致相似的从不同类型设计中的体外药物释放可能不能总转化成在人体内的等价体内性能。另外,已知药物从多种类型系统中的释放随试验方法学与条件变化,而渗透型剂型通常不受这些变化影响。因而,为了用不同类型的系统获得等价的体内性能(例如但不限于那些在实施例 8-20 中举例说明的),用如那些在实施例 5-7 中所述的交叉研究设计在人体内测试所选具有与所述渗透型剂型相似的体外释放的制剂,来确定所述制剂的体内性能(即所导致的药动力学性质、有效性等等)。在缺少多种系统的关于体外/体内相关性信息的情况下,所述研究可能的体内结果将包括:(1)待测制剂与渗透型剂型等价;(2)待测制剂较渗透型剂型释放活性物质快;(3)待测制剂较渗透型剂型释放活性物质慢。

[0256] 对于结果(2),为了实现体内等价在待测制剂内做制剂调整减慢体外释放速度。这些调整包括但不限于增加所述制剂中释放控制材料的比例(例如山嵛酸甘油酯、乙基纤维素等等)与减少骨架中或包衣薄膜中水溶性赋形剂比例(例如乳糖、HPC 等等)。

[0257] 对于结果(3),为了实现体内等价做制剂调整加速体外释放速度。这些调整包括但不限于减少所述制剂中释放控制材料的比例(例如山嵛酸甘油酯、乙基纤维素等等)与增加骨架中或包衣薄膜中水溶性赋形剂比例(例如乳糖、HPC 等等)。

[0258] 因此,实施例 8-20 显示不同类型系统获得一个范围的较所述渗透型剂型相似、快或慢的体外药物释放速度的能力,因而在获得能产生与所述渗透型剂型等价的体内性能的剂型方面提供更大的范围(灵活性)。

[0259] 非阿片类镇痛药

[0260] 广泛多种的非阿片类镇痛药可与合适的阿片类镇痛药在所述剂型中合并使用在每日给药两次的基础上提供镇痛药的缓释给有需要的患者。尤其是可溶性差的镇痛药如扑热息痛可以以高载药量应用在一段延长的时间内提供疼痛缓解。非阿片类镇痛药的实例包括可溶性差的以扑热息痛、氨苯甲酸钾、氨苯甲酸钠为例的对氨基酚衍生物。一种优选的非阿片类镇痛药为扑热息痛。非阿片类镇痛药的剂量典型地为 0.5mg 至 600mg,通常在约 1mg 至约 1000mg 的范围内,更典型地在约 300mg 与约 500mg 之间。

[0261] 阿片类镇痛药

[0262] 阿片类镇痛药通常包括不限于:阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、anileridine、苄

吗啡、贝齐米特、丁丙诺啡、布托啡诺、氯尼他秦、可待因、环佐辛、地索吗啡、右吗拉胺、地佐辛、地恩丙胺、双氢可待因、双氢吗啡、地美沙多、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、海洛英、氢可酮、氢吗啡酮、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、哌替啶、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、吗啡、麦罗啡、纳布啡、罂粟碱、尼可吗啡、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、阿片、羟考酮、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、氰苯双哌酰胺、propheptazine、普鲁米多、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、替利定、及其盐与混合物。特别优选的阿片类镇痛药包括氢可酮、氢吗啡酮、可待因、美沙酮、羟吗啡酮、羟考酮与吗啡。

[0263] 使用方法

[0264] 上述剂型可以以多种方法使用。例如，所述剂型可以以在人类患者血浆中提供有效浓度的阿片类镇痛药与非阿片类镇痛药治疗疼痛的方法，治疗人类患者疼痛的方法，提供非阿片类镇痛药与阿片类镇痛药缓释的方法，提供有效量的镇痛药组合物治疗有需要的人类患者的疼痛的方法等等使用。

[0265] 如实施例 5 中所详述的，临床试验被进行来测定本文中所述缓释剂型的生物利用度及其对每 4 小时给药一次的速释剂型（**NORCO**[®] 10/325）的生物等效性。在人类患者体内产生的药动学参数列于表 2-4 并在下文中进一步讨论。

[0266] 在第一个临床试验，几种代表性剂型的生物利用度及其对速释剂型（**NORCO**[®] 10/325，每 4 小时 1 片给药 3 次）的生物等效性被考察。具有多种释放速度产生大约 6、8 与 10 小时的 T_{90} 的剂型被测试。表 2-4 与图 8A 与 B 举例说明氢可酮与扑热息痛在给予 T_{90} 为约 6、8 与 10 小时的代表性剂型后与在每 4 小时给予含有扑热息痛与重酒石酸氢可酮的速释剂型后观察到的平均体内血浆曲线间的比较。如这些图说明的，接受 2 片按实施例 1 的步骤所制备的三种剂型中每种剂型的志愿者显示在零时间口服给药后氢可酮与扑热息痛血浆浓度的迅速升高。所述剂型产生血浆氢可酮与扑热息痛血浆浓度的迅速升高，随后是足以在一段延长的时间内在患者血浆中提供治疗有效水平的氢可酮与扑热息痛的缓释，适合每日两次给药。在氢可酮与扑热息痛的初始释放之后，所述剂型的缓释提供氢可酮与扑热息痛的连续释放给患者。

[0267] 方案 A、B 与 C 中所有三种剂型均产生上升的氢可酮血浆曲线（见 Fig. 8A），而仅方案 A 产生上升的扑热息痛血浆曲线。由于药物的迅速代谢，方案 B 与 C，随其较慢的药物释放速度，以产生零级或甚至下降的扑热息痛血浆曲线的速度提供扑热息痛。因而根据药物的药动学性质与个体患者的代谢，上升的体外药物释放速度可以表明体内上升、零级或下降的血浆曲线。

[0268] 就氢可酮与扑热息痛两者的 AUC 而言，因为评价生物等效性的 90% 置信区间包括在 0.8 至 1.25 的范围内，试验方案 A（6 小时释放原型（prototype））、B（8 小时释放原型）及 C（10 小时释放原型）与对照方案 D（**NORCO**）等效。就氢可酮的 C_{max} 而言，因为评价生物等效性的 90% 置信区间包括在 0.8 至 1.25 的范围内，试验方案 A 与对照方案 D 等效。与方案 D 相比，方案 B 与 C 的氢可酮 C_{max} 中心值低 16% 与 25%，方案 A、B 与 C 的扑热息痛 C_{max} 中心值低 9% 与 13%。由所述缓释剂型提供的 C_{max} 减小而维持 AUC 水平提供一种应该较小可能导致副作用的剂型。

[0269] 基于 T_{90} 为 8 小时的剂型,在实施例 6 中所述的第二个临床试验中,所述氢可酮与扑热息痛缓释剂型显示与在第一个临床试验中所观测到的相似的结果。图 9-11 分别显示与在 0、4 与 8 小时给药的速释剂型相比,给予 1、2 或 3 代表性剂型后氢可酮、扑热息痛与氢吗啡酮体内血浆浓度。如图 9 与 10 所说明的,接受 1 至 3 片根据实施例 2 的步骤制备的 T_{90} 为 8 小时的剂型的志愿者显示在零时间口服给药后氢可酮与扑热息痛血浆浓度的迅速升高。由于氢可酮与扑热息痛从药物包衣层中的释放,氢可酮与扑热息痛的血浆浓度达到最初的峰值。如图 9 与 10 中持续的氢可酮与扑热息痛血浆水平所示,在氢可酮与扑热息痛的初始释放之后,所述剂型的缓释提供氢可酮与扑热息痛的连续释放给患者。氢可酮的一个代谢物氢吗啡酮的血浆浓度见上述讨论的表 2-4 及 Fig. 11。如前,氢可酮血浆曲线在所有剂量为零级或上升的,而扑热息痛所有剂量的血浆曲线为零级或下降的。氢吗啡酮水平在整个给药间隔为大体上零级的。

[0270] 总之,在第二个临床试验,所述氢可酮与扑热息痛的缓释剂型按 1、2 与 3 片间的比例给药。例如,图 12 与 13 举例说明在此试验过程中观测到的氢可酮与扑热息痛标准化剂量的 C_{max} 与 AUC_{∞} 平均值 ($\pm$ 标准偏差)。

[0271] 所述氢可酮与扑热息痛缓释剂型 Q12H 的稳态于 24 小时达到;在 24 与 72 小时测得的氢可酮与扑热息痛谷浓度中观察到无统计学显著性的单调的上升的时间效应。因为氢可酮稳态峰浓度较单剂量给药后达到的峰浓度大小于 50%,且扑热息痛稳态峰浓度较单剂量给药后达到的峰浓度大小于 25%,所以蓄积为最小。因为 36 与 72 小时氢吗啡酮谷浓度无统计学显著性差异,氢吗啡酮在给药的第二天中达稳态。

[0272] 这些稳态结果示于图 14-17。图 14 举例说明在一种代表性剂型每 12 小时给药一次与速释剂型每 4 小时给药一次的稳态时氢可酮平均血浆浓度-时间曲线 ($\pm$ 标准偏差),而图 15 举例说明稳态时氢可酮平均血浆谷浓度-时间曲线 ($\pm$ 标准偏差)。图 16 举例说明在一种代表性剂型每 12 小时给药一次与速释剂型每 4 小时给药一次的稳态时扑热息痛平均血浆浓度-时间曲线 ($\pm$ 标准偏差),而图 17 举例说明稳态时扑热息痛平均血浆谷浓度-时间曲线 ($\pm$ 标准偏差)。

[0273] 与每 4 小时给予氢可酮与扑热息痛的速释制剂相比,当患者被给予所述缓释剂型时,稳态结果显示血浆氢可酮与扑热息痛的减小的波动。所述结果也显示氢可酮的峰浓度通常小于其最小浓度的两倍,扑热息痛的峰浓度通常小于其最小浓度的 3.5 倍。

[0274] 就 AUC 而言,试验方案 B(单剂量氢可酮与扑热息痛缓释剂型,2 片)与参照方案 D(NORCO[®],每 4 小时 1 片共 3 次)等效;氢可酮与扑热息痛 AUC 中心值比率的 90%置信区间包括在 0.80 至 1.25 的范围内。方案 B 与方案 D 的 C_{max} 中心值比率估算为氢可酮 0.79,扑热息痛 0.81,且两个估算的比率均统计性地低于 1.0。氢可酮与扑热息痛 C_{max} 中心值比率的 90%置信区间下限落在 0.80 以下。再次,由所述缓释剂型提供的 C_{max} 减小而维持 AUC 水平提供一种应该较小可能导致副作用的剂型。

[0275] 试验方案 E(氢可酮与扑热息痛缓释剂型,2 片 Q12H,每 12 小时给药 1 次)与参照方案 F(NORCO[®],1 片 Q4H,每 4 小时 1 次)在稳态等效;氢可酮与扑热息痛 AUC 及 C_{max} 中心值比率的 90%置信区间包括在 0.80 至 1.25 的范围内。

[0276] 这些结果显示由所述缓释剂型提供的在速释参照药物上的血浆曲线改善。 C_{max} 的范围可有助于在维持有效时限制阿片类组合产品的副作用的一面。当前速释剂型提供可能

与副作用发生联系的较高的 C_{max} 值。因为相同剂量的速释产品可产生较本产品更大的“兴奋作用”，所以通过由所述剂型产生的对峰浓度与浓度升高速度的限制，也可能限制组合产品滥用的一面。

[0277] 虽然限制了突破性疼痛发生的可能性与副作用，尤其是急性肝毒性，但是由所述剂型产生的 AUC 值接近 AUC 值的较低末端。所述剂型还提供阿片类镇痛药的波动小于约 50%，因而在维持有效性时限制副作用发生的可能性。惯例性的思想是如血浆水平维持在最小水平之上，则所述产品应该有效，如 C_{max} 的范围被限制在此水平之上，则副作用发生率应该是最小化的。

[0278] 在发明者的知识，对于氢可酮 / 扑热息痛的组合，血浆浓度与药效学作用间的关系以前未被建立，所以在本研究前，在患者体内测试所述剂型前，不能确定何种特定的血浆浓度曲线 (C_{max} , C_{min} , AUC, DFL (“波动度”或“波动”), T_{max} 等等) 将产生。此外，不能确定何种血浆曲线将提供一段持续时间的所需的有效性 (疼痛缓解) 或减小的副作用。事实上，如速释产品的血浆浓度与药效学作用间的关系未被建立时，管理机构要求至少一个证明安全性与有效性的试验。

[0279] 本发明的一个优势涉及改善了的治疗多种患者的疼痛的能力。疼痛控制常常涉及慢性疼痛用药与急救用药的组合。慢性疼痛用药用于治疗患者体内基础水平的疼痛，急救用药用于治疗突破性疼痛 (“突破”由慢性疼痛用药提供的无痛水平的疼痛)。

[0280] 内科医生治疗患者的突破性疼痛通常更愿用与用于根本的慢性疼痛的药物相同的急救用药。这有多种原因，包括减小对药物 - 药物相互作用的关注、转换急救用药为疼痛治疗的方便与患者整体治疗的保守治疗。在本发明的情况下，给予所发明剂型的内科医生将更愿使用包含重酒石酸氢可酮与扑热息痛的剂型为急救用药。在一个优选的实施方案中，急救用药为 **Vicodin[®]**。

[0281] 关于含有重酒石酸氢可酮与扑热息痛的剂型作为急救用药的使用需关注的一点是有有一个在 24 小时内应该给予患者多少扑热息痛的上限。那个限值通常公认为 4000mg/天。例如，检查 **Vicodin[®]** 片中扑热息痛的量可发现扑热息痛与重酒石酸氢可酮的重量比为 100 : 1，推荐剂量为每 4 至 6 小时给予 1 至 2 片，24 小时内不超过 8 片。8 片将相应于 4000mg/天的扑热息痛。很清楚的是，对于一些患者，在未潜在地超过每天 8 片限值的情况下，不可能连续一整天给药 **Vicodin[®]**。

[0282] 相应地，在设计用于全天疼痛缓解的含有重酒石酸氢可酮与扑热息痛的剂型时，发明者认识到在仍然提供足够的疼痛缓解时减小提供给患者的基线扑热息痛量是所需要的。发明者出乎意料地发现重调整重酒石酸氢可酮与扑热息痛的量使得在所发明的剂型中含有较少的扑热息痛与更多的重酒石酸氢可酮，并仍具有疼痛治疗有效性是可能的 (见实施例 7)。相应地，本文中所公开的重酒石酸氢可酮与扑热息痛的血浆水平、释放速度、方法与剂型的有效、新颖与不显著的一个原因是这种水平、方法与剂型在减小扑热息痛剂量情况下提供有效性。

[0283] 在维持有效性同时的重调整提供了一种出人意料的好处，即在仍然低于扑热息痛给药的日限量的同时，含有重酒石酸氢可酮与扑热息痛的常规剂型现在可在治疗方案中与本文中所述发明的剂型合并使用作急救用药。在这种方式下，患者疼痛治疗被改善，为本领域的代表与进步。

[0284] 相应地,本文中所述剂型也提供治疗疼痛的方法,所述方法包含给予本文中所述缓释剂型,还包含以速释制剂的形式如扑热息痛或Vicodin[®]给予有需要的患者另外的急救用药。依据患者感觉到的疼痛,这些方法预期对治疗急性与慢性疼痛两者均有用,且可能在急性疼痛如术后疼痛治疗方面特别有利。由于当按实施例 5-7 中所述给药时,使用本文中所述缓释剂型中仅 1000-3000mg/ 天的扑热息痛提供基线疼痛治疗,所以这些方法给患者提供了增加的安全范围。因此,本文中所述这些治疗疼痛的方法对需要另外急救用药的患者在具较大安全性的情况下提供疼痛缓解。另外,即使在缺少急救用药的情况下,所述剂型对扑热息痛在慢性疼痛试验中的使用仍提供较大的安全范围。

[0285] 从两个临床试验获得的药动力学结果见以下表 2-5。表 2 显示扑热息痛与重酒石酸氢可酮的药动力学参数,表 3 显示按单位剂量扑热息痛与重酒石酸氢可酮计算的药动力学参数,表 4 显示具有以两个峰浓度为特征的血浆曲线的患者的药动力学参数。表 5 显示由一个优选的实施方案的多种剂型产生的扑热息痛与重酒石酸氢可酮的药动力学参数。

[0286] 所述缓释氢可酮与扑热息痛制剂产生如上表中所示的氢可酮及其代谢物氢吗啡酮与扑热息痛的血浆曲线。优选的方面在随后的段落中被描述。在另外的方面,所述缓释氢可酮与扑热息痛制剂也以列于上表中的另外的药动力学值为特征。这些药动力学值可以部分地在以所述缓释剂型相对于速释参照药物获得的参数如 $C_{\text{稳态, max}}(\text{ng/ml})$, $C_{\text{稳态, min}}(\text{ng/ml})$, $C_{\text{t, min}}(\text{ng/ml})$, $t_{\text{稳态, max}}(\text{hr})$, C_{max} 比, AUC 等等;波动(%) (表达为表示为 $C_{\text{稳态, min}}$ 百分数的 $C_{\text{稳态, max}}$ 与 $C_{\text{稳态, min}}$ 的差值); $T_{\text{稳态}}$ (天)及其组合的基础上得到。

[0287] 表 2. 扑热息痛与重酒石酸氢可酮的药动力学参数

[0288]

PK 参数	研究方案	平均值 $\pm$ SD	Min - Max
C _{max} (ng/mL)- HC	363A	33.6 $\pm$ 9.2	17.2 - 56.9
	363B	29.6 $\pm$ 7.4	18.4 - 47.2
	363C	26.6 $\pm$ 7.2	15.6 - 40.5
	597B	25.3 $\pm$ 5.7	12.7 - 35.8
C _{max} (μ g/mL)- APAP	363A	5.6 $\pm$ 1.9	3.2 - 10.2
	363B	5.9 $\pm$ 2.0	2.7 - 9.7
	363C	5.8 $\pm$ 2.1	2.0 - 10.4
	597B	4.1 $\pm$ 1.1	2.3 - 7.3
nonPM (ng/mL) 中 C _{max} -HM	597B	0.238 $\pm$ 0.116	0 - 0.509
AUC-HC (ng*hr/mL)	363A	393 $\pm$ 118	228 - 700
	363B	397 $\pm$ 122	236 - 710
	363C	406 $\pm$ 114	229 - 638
	597B	449 $\pm$ 113	266 - 754
AUC- APAP (μ g*hr/mL)	363A	42.6 $\pm$ 11.4	25.9 - 72.2
	363B	42.6 $\pm$ 10.3	24.7 - 69.0
	363C	45.1 $\pm$ 12.0	24.9 - 65.5
	597B	41.1 $\pm$ 12.4	22.5 - 67.8
nonPM (ng*hr/mL) 中 AUC-HM	597B	7.5 $\pm$ 2.8	2.9 - 12.9
C ₁₂ - HC (ng/mL)-	363A	17.3 $\pm$ 5.5	8.6 - 28.3
	363B	16.4 $\pm$ 5.2	8.7 - 28.5
	363C	16.3 $\pm$ 5.3	6.8 - 27.2
	597B	21.3 $\pm$ 6.1	11.7 - 31.1
C ₁₂ - APAP (μ g/mL)-	363A	$\pm$ 0.4	0.5 - 2.0
	363B	$\pm$ 0.5	0.5 - 2.1
	363C	1.5 $\pm$ 0.5	0.8 - 2.6
	597B	1.8 $\pm$ 0.7	0.7 - 3.3
nonPM (ng/mL) 中 C ₁₂ -HM	597B	0.2 $\pm$ 0.12	0 - 0.38
C _{max} /C ₁₂ -HC	363A	2.0 $\pm$ 0.4	1.5 - 3.3
	363B	1.9 $\pm$ 0.5	3.5
	363C	1.7 $\pm$ 0.5	-3.3
	597B	1.2 $\pm$ 0.2	1.0 - 1.8
C _{max} /C ₁₂ -APAP	363A	5.6 $\pm$ 2.5	2.3 - 14.8
	363B	5.3 $\pm$ 2.7	2.1 - 11.1
	363C	4.1 $\pm$ 1.6	2.1 - 8.4
	597B	2.6 $\pm$ 1.0	1.2 - 5.4
对 IR-HC 的相对 C _{max}	363A	0.96 $\pm$ 0.21	0.63 - 1.42
	363B	0.86 $\pm$ 0.17	0.46 - 1.17
	363C	0.76 $\pm$ 0.15	0.49 - 1.03
	597B	0.80 $\pm$ 0.14	0.59 - 1.05

[0289]

对 IR-HC 的相对 AUC	363A	± 0.18	0.83 – 1.67
	363B	± 0.09	0.86 – 1.17
	363C	1.04 ± 0.20	0.85 – 1.87
	597B	1.04 ± 0.10	0.87 – 1.23
对 IR-APAP 的 Cmax	363A	0.9 ± 0.4	0.6 – 1.9
	363B	± 0.4	0.4 – 1.9
	363C	0.9 ± 0.3	0.4 – 1.7
	597B	0.8 ± 0.2	0.5 – 1.2
对 IRAPAP 的 AUC	363A	± 0.2	0.8 – 1.7
	363B	± 0.1	0.9 – 1.2
	363C	± 0.2	0.9 – 1.7
	597B	1.0 ± 0.1	0.8 – 1.2
Tmax-HC	363A	4.5 ± 2.6	0.75 – 8
	363B	4.3 ± 3.4	0.75 – 8
	363C	1.9 ± 2.1	0.5 – 6
	597B	6.7 ± 3.8	1 – 12
Tmax- APAP	363A	2.8 ± 2.7	0.5 – 6
	363B	± 1.3	0.5 – 6
	363C	0.9 ± 0.8	0.5 – 4
	597B	1.1 ± 1.1	0.5 – 4
Tmax- HM	597B	7.5 ± 5.6	0.5 – 16
Cmax/AUC-HC	363A	0.09 ± 0.01	0.07 – 0.12
	363B	0.08 ± 0.01	0.05 – 0.09
	363C	0.07 ± 0.01	0.05 – 0.11
	597B	0.057 ± 0.008	0.043 – 0.069
Cmax/AUC-APAP	363A	0.13 ± 0.04	0.08 – 0.23
	363B	0.14 ± 0.05	0.08 – 0.27
	363C	0.13 ± 0.05	0.07 – 0.23
	597B	0.104 ± 0.028	0.057 – 0.167
Cmax/AUC- HM	597C	0.039 ± 0.018	0.015 – 0.092
峰宽, 50-HC	363A	10.4 ± 4.0	6.2 – 13.6
	363B	11.7 ± 2.8	7.5 – 19.2
	363C	13.7 ± 4.9	2.1 – 20.9
	597B	16.0 ± 3.6	3.5 – 21
峰宽, 50-APAP	363A	5.5 ± 3.0	0.4 – 9.2
	363B	5.0 ± 3.9	0.3 – 13.1
	363C	4.5 ± 3.7	0.3 – 11.1
	597B	7.6 ± 4.7	1.5 – 14.5
1 小时处的 APAP:HC 比率	363A	199.1 ± 84.9	89 – 419
	363B	197.5 ± 71.6	103 – 396
	363C	183.0 ± 62.7	87 – 318
	597B	185.7 ± 44.1	118.6 – 277.5
6 小时处的 APAP:HC 比率	363A	125.1 ± 40.7	69 – 229
	363B	116.6 ± 33.2	55 – 190
	363C	115.2 ± 35.7	54 – 177
	597B	95.8 ± 25.0	44.6 – 147.8

[0290]

12 小时处的 APAP:HC 比率	363A 363B 363C 597B	77.6±41.2 83.9±36.7 98.2±36.9 85.0±27.2	26-187 30-170 38-179 32.7-146.7
Ctrough, ss- HC(ng/mL)-	597E	25.5±7.1	14.8-43.1
Ctrough, ss- APAP(μg/mL)-	597E	2.4±0.8	1.0-4.3
Ctrough, ss- HM(ng/mL)-	597E	0.54±0.24	0.24-0.93
Cmax, ss- HC(ng/mL)	597E	37.0±6.8	26.7-50.2
Cmax, ss- APAP(μg/mL)	597E	5.0±0.9	3.6-7.1
Cmax, ss- HM(ng/mL)	597E	0.67±0.28	0.27-1.50
Cmin, ss- HC(ng/mL)	597E	23.9±5.2	13.6-34.1
Cmin, ss- APAP(μg/mL)	597E	2.2±0.8	1.0-3.8
Cmin, ss- HM(ng/mL)	597E	0.43±0.17	0.17-0.77
AUCss- HC(ng*hr/mL)	597E	368±78	251-558
AUCss- APAP(μg*hr/mL)	597E	38.9±10.9	25.3-71.0
AUCss- HM(ng*hr/mL)	597E	6.4±2.4	2.7-11.6
Cmax/Cmax ss- APAP:HC	597E	137.0±26.5	85.2-186.3
Ctrough/Ctrough ss- APAP:HC	597E	94.4±28.5	48.0-153.1
1 小时处的 APAP:HC 比率	597E	144.8±39.7	96.2-230.6
4 小时处的 APAP:HC 比率	597E	105.8±25.6	58.7-157.1
6 小时处的 APAP:HC 比率	597E	96.4±25.9	52.1-145.2
Cmax/AUCss-HC	597E	0.101±0.009	0.090-0.120
Cmax/Cminss-HC	597E	1.6±0.2	1.3-2.2
Cmax/AUCss-APAP	597E	0.132±0.027	0.100-0.208
Cmax/Cminss-APAP	597E	2.5±0.9	1.5-5.3
Cmax/AUCss-HM	597E	0.105±0.012	0.088-0.131
Cmax/Cminss-HM	597E	1.6±0.2	1.3-2.0
峰宽, 50 ss-HC	597E	>12	
峰宽, 50 ss-APAP	597E	8.9±3.2	3.5-12.0
峰宽, 50 ss-HM	597E	>12	
对 IR-HC 的相对 Cmaxss	597E	1.0±0.2	0.7-1.3
对 IR-APAP 的相对 Cmaxss	597E	1.0±0.2	0.6-1.4

[0291]

对 IR-HM 的相对 Cmaxss	597E	1.0 ± 0.3	0.5 – 1.6
对 IR-HC 的相对 Ctoughss	597E	1.0 ± 0.2	0.7 – 1.3
对 IR-APAP 的相对 Ctoughss	597E	1.0 ± 0.1	0.7 – 1.4
对 IR-HM 的相对 Ctoughss	597E	1.1 ± 0.2	0.8 – 1.5
对 IR-HC 的相对 AUCss	597E	1.0 ± 0.2	0.8 – 1.6
对 IR-APAP 的相对 AUCss	597E	1.0 ± 0.1	0.7 – 1.2
对 IR-HM 的相对 AUCss	597E	1.0 ± 0.2	0.7 – 1.4
波动-HC	597E	43.6 ± 14.2	24.7 – 76.2
波动-APAP	597E	92.7 ± 39.3	45.7 – 201.9
波动-HM	597E	46.3 ± 14.5	22.7 – 75.3

[0292] 表 3. 按单位剂量扑热息痛与重酒石酸氢可酮*计算的药动学参数

[0293]

PK 参数	研究方案	平均值 $\pm$ SD	Min – Max
Cmax/剂 (ng/mL/mg)- HC	363A	± 0.3	0.6 – 1.9
	363B	± 0.3	0.6 – 1.6
	363C	0.9 ± 0.2	0.5 – 1.4
	597A	0.9 ± 0.2	0.5 – 1.5
	597B	0.8 ± 0.2	0.4 – 1.2
	597C	0.8 ± 0.2	0.4 – 1.1
Cmax/剂 (ng/mL/mg)- APAP	363A	5.6 ± 1.9	3.2 – 10.2
	363B	5.9 ± 2.0	2.8 – 9.7
	363C	5.8 ± 2.1	10.4
	597A	4.0 ± 1.2	7.0
	597B	4.1 ± 1.1	2.3 – 7.3
	597C	4.5 ± 1.2	2.1 – 6.4
AUC/剂 HC(ng*hr/mL/mg)	363A	13.1 ± 3.9	7.6 – 23.3
	363B	13.2 ± 4.1	7.9 – 23.7
	363C	13.5 ± 3.8	7.6 – 21.3
	597A	15.5 ± 4.4	9.1 – 25.4
	597B	15.0 ± 3.7	8.9 – 25.1
	597C	14.6 ± 4.4	7.0 – 26.2
AUC/剂-APAP (ng*hr/mL/mg)	363A	42.6 ± 11.4	25.9 – 72.2
	363B	42.6 ± 10.3	24.7 – 69.0
	363C	45.1 ± 12.0	25.0 – 65.5
	597A	43.9 ± 15.2	18.4 – 79.9
	597B	41.1 ± 12.4	22.5 – 67.8
	597C	42.4 ± 13.8	21.0 – 73.8

[0294] (给予的每 mg 重酒石酸氢可酮的 Cmax 为 ng/mL 且 AUC 为 ng*hr/mL ;给予的每 mg 扑热息痛的 Cmax 为 μ g/mL 且 AUC 为 μ g*hr/mL ;)

[0295] 表 4. 具有以两个峰浓度为特征的血浆曲线的患者的药动学参数

PK 参数	研究方案	平均值 $\pm$ SD	Min - Max
C _{max} 1 (ng/mL)- HC	363A	26.2 $\pm$ 8.5	12.1 - 41.7
	363B	25.6 $\pm$ 9.8	5.4 - 41.7
	363C	25.2 $\pm$ 7.7	13.5 - 40.5
	597B	21.7 $\pm$ 4.5	12.0 - 32.3
T _{max} 1 (hr) HC	363A	$\pm$ 1.3	0.5 - 6
	363B	$\pm$ 0.4	0.75 - 2
	363C	0.9 $\pm$ 0.5	0.5 - 3
	597B	1.6 $\pm$ 0.9	1 - 4
C _{min} (ng/ml) HC	363A	18.4 $\pm$ 5.1	11.0 - 30.9
	363B	16.2 $\pm$ 6.1	5.2 - 28.0
	363C	16.0 $\pm$ 4.8	8.9 - 27.1
	597B	18.0 $\pm$ 4.8	9.0 - 30.8
C _{max} 2 (ng/ml) HC	363A	30.8 $\pm$ 9.7	17.2 - 56.9
	363B	26.7 $\pm$ 7.7	15.4 - 47.2
	363C	22.4 $\pm$ 6.2	12.8 - 32.3
	597B	24.7 $\pm$ 6.1	12.7 - 34.8
T _{max} 2 (hr) HC	363A	5.4 $\pm$ 1.5	8
	363B	6.5 $\pm$ 1.9	8
	363C	5.6 $\pm$ 2.7	16
	597B	9.0 $\pm$ 2.4	6 - 12
C _{max} 1 (μ g/mL)- APAP	363A	5.1 $\pm$ 2.1	2.4 - 10.2
	363B	5.5 $\pm$ 2.1	1.6 - 9.7
	363C	5.7 $\pm$ 2.2	10.4
	597B	4.1 $\pm$ 1.2	2.1 - 7.3
T _{max} 1 (hr) APAP	363A	$\pm$ 0.8	0.5 - 3
	363B	0.8 $\pm$ 0.3	0.5 - 2
	363C	0.8 $\pm$ 0.5	0.5 - 3
	597B	0.7 $\pm$ 0.2	0.5 - 1.0
C _{min} (μ g/mL) APAP	363A	$\pm$ 0.8	1.6 - 4.3
	363B	2.3 $\pm$ 0.9	0.7 - 3.8
	363C	2.2 $\pm$ 0.9	0.8 - 4.5
	597B	2.0 $\pm$ 0.8	0.7 - 4.1
C _{max} 2 (μ g/mL) APAP	363A	4.2 $\pm$ 1.4	2.6 - 8.8
	363B	$\pm$ 1.1	5.8
	363C	2.7 $\pm$ 1.0	4.6
	597B	2.4 $\pm$ 0.9	1.0 - 4.1
T _{max} 2 (hr) APAP	363A	4.6 $\pm$ 1.9	1 - 8
	363B	5.7 $\pm$ 3.4	16
	363C	6.1 $\pm$ 4.4	-16
	597B	7.7 $\pm$ 4.2	2.0 - 16.0

[0296]

[0297] 表 5. 从实施例 6 得到的扑热息痛与重酒石酸氢可酮药动力学参数

[0298]

PK 参数	研究方案	平均值 $\pm$ SD	Min - Max
C _{max} (ng/mL)- HC	597A	13.3 $\pm$ 3.5	7.9 - 21.8
	597B	25.3 $\pm$ 5.7	12.7 - 35.8
	597C	36.8 $\pm$ 7.6	19.9 - 48.7
C _{max} (μ g/mL)- APAP	597A	2.0 $\pm$ 0.6	3.5
	597B	4.1 $\pm$ 1.1	2.3 - 7.3
	597C	6.7 $\pm$ 1.8	3.2 - 9.6
AUC-HC(ng*hr/mL)	597A	232 $\pm$ 66	137 - 382
	597B	449 $\pm$ 113	266 - 754
	597C	658 $\pm$ 197	313 - 1180
AUC-APAP(μ g*hr/mL)	597A	21.9 $\pm$ 7.6	9.2 - 40.0
	597B	41.1 $\pm$ 12.4	22.5 - 67.8
	597C	63.6 $\pm$ 20.7	31.5 - 110.7
C ₁₂ - HC(ng/mL)-	597A	10.5 $\pm$ 4.0	4.2 - 21.8
	597B	21.3 $\pm$ 6.1	11.7 - 31.1
	597C	29.5 $\pm$ 9.1	11.7 - 47.1
C ₁₂ - APAP(μ g/mL)-	597A	$\pm$ 0.4	0.4 - 2.0
	597B	1.8 $\pm$ 0.7	0.7 - 3.3
	597C	2.5 $\pm$ 1.1	0.7 - 4.7

[0299] 本文中所述缓释剂型提供一种在人类患者体内产生或提供血浆曲线的方法。任何所有这些药动学参数清楚地包括在本发明与附加权利要求书范围内。

[0300] 在优选的实施方案中,患者体内的血浆浓度曲线的特征为在单剂量给药后氢可酮 C_{max} 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 之间且扑热息痛 C_{max} 在约 2.8ng/mL/mg 与约 7.9ng/mL/mg 之间。所述血浆浓度曲线还以在单剂量给药后氢可酮最小 C_{max} 为约 0.4ng/mL/mg 与最大 C_{max} 为约 1.9ng/mL/mg 且扑热息痛最小 C_{max} 为约 2.0 μ g/mL/mg 与最大 C_{max} 为约 10.4ng/mL/mg 为特征。所述血浆浓度曲线也以在单剂量给药后氢可酮 C_{max} 为约 0.8 $\pm$ 0.2ng/mL/mg 与扑热息痛 C_{max} 为约 4.1 $\pm$ 1.1 μ g/mL/mg 为特征。

[0301] 氢可酮血浆浓度曲线的特征为在单剂量给药后氢可酮 T_{max} 为约 1.9 $\pm$ 2.1 至约 6.7 $\pm$ 3.8 小时。所述氢可酮血浆浓度曲线还以在单剂量给药后氢可酮 T_{max} 为约 4.3 $\pm$ 3.4 小时为特征。所述氢可酮血浆浓度曲线也以在单剂量给药后氢可酮 T_{max} 为约 6.7 $\pm$ 3.8 小时为特征。

[0302] 所述血浆浓度曲线的特征为在单剂量给药后扑热息痛 T_{max} 为约 0.9 $\pm$ 0.8 至约 2.8 $\pm$ 2.7 小时。所述血浆浓度曲线还以在单剂量给药后扑热息痛 T_{max} 为约 1.2 $\pm$ 1.3 小时为特征。

[0303] 所述剂型产生以在单剂量给药后氢可酮 AUC 在约 9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 之间且扑热息痛 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg 之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线还以在单剂量给药后氢可酮最小 AUC 为约 7.0ng*hr/mL/mg 至最大 AUC 为约 26.2ng*hr/mL/mg 且扑热息痛最小 AUC 为约 18.4ng*hr/mL/mg 与最大 AUC 为约 79.9ng*hr/mL/mg 为特征。所述血浆浓度曲线也以在单剂量给药后氢可酮 AUC 为约 15.0 $\pm$ 3.7ng*hr/mL/mg 且扑热息痛 AUC 为约 41.1 $\pm$ 12.4ng*hr/mL/mg 为特征。

[0304] 所述剂型产生以在单剂量给药后氢可酮 C_{max} 在约 0.6ng/mL/mg 至约 1.4ng/mL/mg 之间且扑热息痛 C_{max} 在约 2.8ng/mL/mg 与约 7.9ng/mL/mg 之间,以及氢可酮 AUC 在约

9.1ng*hr/mL/mg 至约 19.9ng*hr/mL/mg 之间且扑热息痛 AUC 为约 28.6ng*hr/mL/mg 至约 59.1ng*hr/mL/mg 之间为特征的血浆浓度曲线。

[0305] 所述剂型产生以在单次给药 30mg 氢可酮后,氢可酮 C_{max} 在约 19.4 至约 42.8ng/ml 之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线的特征为在单次给药 30mg 氢可酮后,氢可酮最小 C_{max} 为约 12.7ng/ml 与最大 C_{max} 为约 56.9ng/ml。所述血浆浓度曲线还以在单次给药 30mg 氢可酮后,氢可酮 C_{max} 在约 25.3 ± 5.7 ng/ml 之间为特征。

[0306] 所述剂型产生以在单次给药 1000mg 扑热息痛后,扑热息痛 C_{max} 在约 3.0 至约 7.9 μ g/ml 之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线的特征为在单次给药 1000mg 扑热息痛后,扑热息痛最小 C_{max} 为约 2.0 μ g/ml 与最大 C_{max} 为约 10.4 μ g/ml。所述血浆浓度曲线还以在单次给药 1000mg 扑热息痛后,扑热息痛 C_{max} 在约 4.1 ± 1.1 μ g/ml 之间为特征。

[0307] 所述缓释剂型产生以在单次给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,浓度时间曲线下面积在约 275 至约 562ng*hr/ml 之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线的特征为在单次给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,浓度时间曲线下面积最小值为约 228ng*hr/ml 与最大值为约 754ng*hr/ml。所述血浆浓度曲线还以在单次给药 30mg 重酒石酸氢可酮后,浓度时间曲线下面积在约 449 ± 113 ng*hr/ml 之间为特征。

[0308] 所述缓释剂型产生以在单次给药 1000mg 扑热息痛后,浓度时间曲线下面积在约 28.7 至约 57.1 μ g*hr/ml 之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线的特征为在单次给药 1000mg 扑热息痛后,浓度时间曲线下面积最小值为约 22.5 μ g*hr/ml 与最大值为约 72.2 μ g*hr/ml。所述血浆浓度曲线还以在单次给药 1000mg 扑热息痛后,浓度时间曲线下面积在约 41.1 ± 12.4 μ g*hr/ml 之间为特征。

[0309] 所述剂型产生以在单次给药 30mg 氢可酮于非 CYP2D6 弱代谢者的人类患者后,氢吗啡酮 C_{max} 在约 0.12 至约 0.35ng/ml 之间为特征的血浆浓度曲线。

[0310] 在单次给药 30mg 重酒石酸氢可酮于人类患者后,12 小时的氢可酮血浆浓度 (C_{12}) 在约 11.0 与 27.4ng/ml 之间。在单次给药 1000mg 扑热息痛于人类患者后,12 小时的扑热息痛血浆浓度 (C_{12}) 在约 0.7 与 2.5 μ g/ml 之间。

[0311] 所述剂型产生以氢可酮的半峰宽值在约 6.4 与约 19.6 小时之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线的特征为扑热息痛的半峰宽值在约 0.8 与约 12.3 小时之间。

[0312] 所述剂型产生以在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 1 小时,扑热息痛对氢可酮的重量比在约 114.2 与 284 之间为特征的血浆浓度曲线。所述血浆浓度曲线的特征为在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 6 小时,扑热息痛对氢可酮的重量比在约 70.8 与 165.8 之间。所述血浆浓度曲线还以在口服给予含 1000mg 扑热息痛与 30mg 氢可酮的单剂量于人类患者后 12 小时,扑热息痛对氢可酮的重量比在约 36.4 与 135.1 之间为特征。

[0313] 在许多患者中,虽然不是所有患者,某些所述剂型的实施方案产生以第一个峰浓度 (C_{max1}) 发生在口服给药于人类患者后约 1 至 2 小时内,第二个峰浓度 (C_{max2}) 发生在口服给药于人类患者后约 5 至约 9 小时为特征的氢可酮血浆浓度曲线。这些所述剂型的实施方案产生以第一个峰浓度 (C_{max1}) 发生在口服给药于人类患者后约 1 小时内,第二个峰浓度 (C_{max2}) 发生在口服给药于人类患者后约 4 至约 8 小时为特征的扑热息痛血浆浓度曲线。所述氢可酮血浆浓度曲线的特征为发生在时间 T_{max1} 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类

患者后约 0.4 至约 2.5 小时,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 2.9 至约 11.4 小时。所述氢可酮血浆浓度曲线的特征为发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 1.6 ± 0.9 小时,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 9.0 ± 2.4 小时。所述剂型产生以发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 0.5 至约 1.8 小时内,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 1.7 至约 11.9 小时为特征的扑热息痛血浆浓度曲线。所述扑热息痛血浆浓度曲线的特征为发生在时间 $T_{\max 1}$ 的第一个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 0.7 ± 0.2 小时内,发生在时间 $T_{\max 2}$ 的第二个峰浓度发生在口服给药于人类患者后约 7.7 ± 4.2 小时。

[0314] 所述剂型可产生进一步以在口服给药于人类患者后最小浓度 ($C_{\min}$) 在 $C_{\max 1}$ 与 $C_{\max 2}$ 之间为特征的氢可酮血浆浓度曲线。氢可酮的 $C_{\max 1}$ 约 15.8ng/mL 至约 35.4ng/mL。氢可酮的最小 $C_{\max 1}$ 为约 5.4ng/mL,最大 $C_{\max 1}$ 为约 41.7ng/mL。氢可酮的 $C_{\max 2}$ 约 16.2ng/mL 至约 40.5ng/mL。氢可酮的最小 $C_{\max 2}$ 为约 12.7ng/mL,最大 $C_{\max 2}$ 为约 56.9ng/mL。氢可酮的 $C_{\min}$ 约 10.1ng/mL 至约 23.5ng/mL。氢可酮的最小 $C_{\min}$ 为约 5.2ng/mL,最大 $C_{\min}$ 为约 30.9ng/mL。

[0315] 所述剂型可产生进一步以在口服给药于人类患者后最小浓度 ($C_{\min}$) 在 $C_{\max 1}$ 与 $C_{\max 2}$ 之间为特征的扑热息痛血浆浓度曲线。扑热息痛的 $C_{\max 1}$ 约 $2.9 \mu\text{g/mL}$ 至约 $7.9 \mu\text{g/mL}$ 。扑热息痛的最小 $C_{\max 1}$ 为约 $1.6 \mu\text{g/mL}$,最大 $C_{\max 1}$ 为约 $10.2 \mu\text{g/mL}$ 。扑热息痛的 $C_{\max 2}$ 约 $1.5 \mu\text{g/mL}$ 至约 $5.6 \mu\text{g/mL}$ 。扑热息痛的最小 $C_{\max 2}$ 为约 $1.0 \mu\text{g/mL}$,最大 $C_{\max 2}$ 为约 $8.8 \mu\text{g/mL}$ 。扑热息痛的 $C_{\min}$ 约 $1.2 \mu\text{g/mL}$ 至约 $3.8 \mu\text{g/mL}$ 。扑热息痛的最小 $C_{\min}$ 为约 $0.7 \mu\text{g/mL}$,最大 $C_{\min}$ 为约 $4.5 \mu\text{g/mL}$ 。

[0316] 在急性疼痛研究中,在行姆囊炎切除术的患者中进行临床试验测试实施例 2 中所述剂型的有效性。在这个研究中观测到的氢可酮与扑热息痛药动学与实施例 5 与 6 中所述的前两个药动学研究中所述的并在以上列表的那些药动学相似。急性疼痛研究的结果见实施例 7。

[0317] 由给予患者 1 片、2 片或安慰剂片组成的治疗方案的有效性按本文中所述进行测定。每次研究药物给药后的每个 12 小时间期 (即 5 个 12 小时的给药后间期) 的疼痛强度和 (SPI) 被测定。根据分级与 VAS 分值,在最先 2 个给药后间期在安慰剂与 1 片 (15mg/ 重酒石酸氢可酮 /500mg 扑热息痛) 的治疗方案间观察到统计学显著性差异;在所有 5 个间期在安慰剂与 2 片 (30mg/ 重酒石酸氢可酮 /1000mg 扑热息痛) 的治疗方案间观察到统计学显著性差异;接受所述缓释剂型的患者具较小的平均分 (指示较小的疼痛)。5 次研究药物给药每次后的疼痛强度和分值 (分级与 VAS) 的总结见实施例 7 中的表 15。

[0318] 总的来说,所述制剂在术后试验设计中显示极好的体内有效性 (疼痛缓解)。另外,所述制剂在 12 小时的间期内提供重酒石酸氢可酮与扑热息痛的有效血浆浓度,显示较可比较的速释制剂所提供的减小的血浆波动 (峰与谷),因此提供对疼痛缓解有效的镇痛药血浆浓度,此浓度随时间相对地恒定。当与可比较的速释制剂用药比较时,此速释制剂不维持镇痛药浓度在恒定且有效的血浆浓度范围内,这种恒定且有效的镇痛药浓度提供较大的疼痛缓解潜力。另外,与可比较的速释镇痛药制剂相比,这种恒定且有效的镇痛药浓度用较小量的镇痛药提供有效疼痛缓解的潜力,并可进一步提供增加的安全性。最后,由于一致的疼痛缓解与每日两次给药的方便,可能对所规定的剂型方案具有较大的患者顺应性。

[0319] 应了解当本发明与其优选的具体实施方案结合起来阐述时,以上的描述与下列实施例是用来阐明而不是限制本发明的范围。除非另外指明,本发明的实践将使用有机化学、聚合物化学、制药制剂等等的常规技术,这些技术在本领域技术之内。其它在本发明范围内的方面、优势与改进将对本发明所属领域的熟练技术人员显而易见。这些技术在文献中被充分解释。

[0320] 本文在上文与下文中所提到的所有专利、专利申请与出版物均据此通过引用结合到本文。

[0321] 在以下的实施例中,关于所用的数字(例如量、温度等)尽力确保精确,但一些实验误差与偏差应被说明。除非另外指明,温度用度℃,压力为大气压力或接近大气压力。所有溶剂均购买为 HPLC 级别,且除非另外指明,所有反应均常规地在氩气存在的惰性气氛下进行。除非另外指明,所用试剂从以下来源获得:有机溶剂来自 Aldrich 化学公司, Milwaukee, Wis.; 气体来自 Matheson, Secaucus, N. J.。

[0322] 缩写:

[0323] APAP: 扑热息痛

[0324] HBH: 重酒石酸氢可酮

[0325] HC: 氢可酮

[0326] HEC: 羟乙基纤维素

[0327] HM: 氢吗啡酮

[0328] HPMC: 羟丙基甲基纤维素

[0329] HPC: 羟丙基纤维素

[0330] PEO: 聚环氧乙烷

[0331] PVP: 聚乙烯吡咯烷酮

[0332] PR 疼痛缓解

[0333] TOTPAR 总的疼痛缓解

[0334] PI 疼痛强度

[0335] SPI 疼痛强度总和

[0336] 实施例 1

[0337] 用以下步骤制备含有 500mg 扑热息痛与 15mg 氢可酮的剂型:

[0338] 药物层颗粒的制备

[0339] 用中型流化床制粒机(mFBG)将 25 公斤批量的药物层制粒。如在实验规模的操作中所确定的,加入 5%生产过量的重酒石酸氢可酮(HBH)以维持压制片芯中的目标药物量。将聚维酮溶于纯水中制成 7.5wt%的溶液来制备粘合剂溶液。

[0340] 将特定量的 APAP、聚环氧乙烷 200K(polyoxN-80)、交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-sol)与泊洛沙姆 188 装入 FBG 滚筒中。流化床被流化,此后立即喷雾粘合剂溶液。在 1000g 粘合剂溶液被计量加入滚筒后,制粒过程停止,通过将其置于制粒机的一个洞中并将洞口盖上把预先称重的 HBH 装入滚筒。此技术被使用以使通过滤袋损失的药物量最小。将预先确定量的粘合剂溶液喷雾后,关掉喷雾,颗粒干燥直至达到目标含水量。接着颗粒用装有 10 目筛的流动空气研磨机以 2250rpm 的研磨速度粉碎。

[0341] 接着加入磨碎的 BHT 以替代在工艺过程中从颗粒的聚环氧乙烷与泊洛沙姆中损

失的 BHT。BHT 在聚环氧乙烷与泊洛沙姆中是必需的用来维持粘度。手工筛分原料通过 40 目筛。用 Gemco 混合机在混合机内将适当量的 BHT 分散于颗粒上, 所得混合物混合 10 分钟, 随后用同一混合机将硬脂酸与硬脂酸镁混入颗粒中 1 分钟。在混入混合机中的物料前将硬脂酸与硬脂酸镁筛分通过 40 目筛。硬脂酸与硬脂酸镁被加入以促进在片芯压制过程中片芯从冲模的推出。

[0342] 渗透推动层颗粒的制备

[0343] 通过装有 21 目筛的 Quadro Comil 将大块的氯化钠 (NaCl) 与三氧化二铁粉碎。将特定量的聚环氧乙烷、磨碎的 NaCl 与磨碎的三氧化二铁分层放入 tote 混合机中。大约一半的聚环氧乙烷在底部, 其余的物料在中间。剩余的聚环氧乙烷在上面。这种夹层效应防止 NaCl 再附聚。将聚维酮溶于纯水制成含 13% 固体的粘合剂溶液。制备适当量的粘合剂溶液来制粒。

[0344] 将 tote 混合机中的干燥组分装入 FBG 滚筒中。流化床被流化, 一达到所需的进风口空气温度就喷雾粘合剂溶液。流化气流量大约每 3 分钟喷雾增加 $500\text{m}^3/\text{h}$, 直至达到最大气流量 $4000\text{m}^3/\text{h}$ 。将预先确定量的粘合剂溶液 (48.077kg) 喷雾后, 关掉喷雾, 颗粒干燥达目标含水量。接着颗粒用装有 7 目筛的流动空气研磨机粉碎放入 1530L 的 tote 混合机中。

[0345] 加入磨碎的 BHT 来防止聚环氧乙烷与泊洛沙姆颗粒的降解。将原料手工筛分通过 40 目筛。接着将适当量的 BHT 分散在 tote 混合机中的颗粒上面。所得混合物用 tote 混合机于 8rpm 混合 10 分钟, 随后用 tote 混合机于 8rpm 将硬脂酸混入颗粒中 1 分钟。在混入 tote 混合机中的物料前硬脂酸被筛分通过 40 目筛。硬脂酸被加入以促进在压制过程中片剂从冲模的推出。

[0346] 双层片芯的压制

[0347] 用标准的压制方法将药物层颗粒与渗透推动层颗粒压制成双层片芯。使用 Korsch 压片机生产双层纵向压制片 (LCT)。压片机装有 1/4 英寸圆形深凹面的 LCT 冲头与冲模。颗粒被装入进料斗中, 导向压片机的适当部位与位置。适当量的药物层颗粒被加入冲模中并在压片机的第一个压片位置轻轻地压实。接着加入推动层颗粒并在压片机的第二个位置上在主压片转动下片剂被压制成最终的片剂厚度。

[0348] 进行压片参数的初始调节 (药物层) 以生产具均匀目标药物层重量 (413mg) 的片芯, 每片中典型地含有 330mg APAP 与 10mg 氢可酮。进行第二层 (渗透推动层) 的压片参数调节, 这使药物层粘合在渗透层上以生产具均匀片芯终重量、厚度、硬度与脆碎度的片芯。上述参数可通过改变填充空间与 / 或压力装置来调节。

[0349] 为控制片重, 压片机有一个基于压片力的自动填料控制器, 这个填料控制器通过改变冲模中的填料深度调节颗粒填料量。如必要调节压片力与压片速度以生产具令人满意的性质的片剂。药物层的目标重量为 413mg, 推动层的目标重量为 138mg。预压片力为 60N, 如必要调节此压力以获得高品质片芯, 终压片力为 6000N, 如必要也需调节。压片速度为 13rpm, 压片机有 14 冲。

[0350] 底衣溶液与包底衣系统的制备

[0351] 所压制的片芯被包衣达 17mg/ 片芯的目标底衣重量。底衣溶液含有 6wt% 固体并在不锈钢混合容器中制备。所述固体 (95% 羟乙基纤维素 NF 与 5% 聚乙二醇 3350) 溶于 100% 水中。首先将适当量的水转移入混合容器中。在搅拌水时, 将适当量的聚乙二醇加入

混合容器中,随后加入羟乙基纤维素。所述物料在容器中一起混合直至所有固体溶解。

[0352] 用 Vector Hi- 包衣机进行包衣步骤。开启包衣机,在达到目标出风温度后,将双层片芯(名义上每批 9kg)置于包衣机内。此后立即喷雾包衣溶液于旋转的片剂床上。在整个包衣步骤的规则间隔,测定增重量。当达到所需的净增重量(每片芯 17mg)时,停止包衣步骤。

[0353] 速度控制膜与膜包衣系统的制备

[0354] 膜包衣溶液含有不同比例的乙酸纤维素 398-10 与泊洛沙姆 188 以获得所需的水进入双层片芯的渗透速度,膜包衣溶液包衣于片芯上达到所需的如下文 A、B 与 C 中所述的增重量。具不同厚度的膜的增重量可与其在释放速度试验中的 T_{90} 相关。当充足量的溶液被使用时,这一用量通过达到产生所需 T_{90} 而需要的膜增重量被方便地确定,停止膜包衣步骤。

[0355] 包衣溶液含有 5wt% 的固体,在 20 加仑密闭夹套不锈钢混合容器中制备。所述固体(下文 A 与 B 中所述的 75% 乙酸纤维素 398-10 与 25% 泊洛沙姆 188 使剂型具有 6 或 8 小时的 T_{90} ;或下文 C 中所述的 80% 乙酸纤维素 398-10 与 20% 泊洛沙姆 188 使剂型具有 10 小时的 T_{90} ;两者均含有痕量的 BHT, 0.0003%)溶于含有 99.5% 丙酮与 0.5% 水(w/w)的溶剂中,将适当量的丙酮与水转移至混合容器中。在混合时,所述容器加热至 25°C 到 28°C,接着关掉热水供给。将适当量的泊洛沙姆 188、乙酸纤维素 398-10 与 BHT 装入含有预热的丙酮/水溶液的混合容器中。所述物料在容器中一起混合直至所有固体溶解。

[0356] 包有底衣的双层片芯(大约每批 9kg)被放入 Vector Hi- 包衣机中。开启包衣机,在达到目标出风温度后,喷雾包衣溶液于旋转的片剂床上。在整个包衣步骤的规则间隔,测定增重量。当达到所需的湿增重量时,停止包衣步骤。

[0357] 如下文 A、B 与 C 中所述,为了获得具有特定 T_{90} 值的包衣片芯,将适当的包衣溶液均匀地加在旋转的片剂床上直至获得所需的膜增重量。在整个包衣步骤的规则间隔,测定增重量,并在如实施例 4 中所述的释放速度试验中测试样品膜包衣单元以测定包衣单元的 T_{90} 。

[0358] 膜被包衣于双层片芯上达 40mg 的增重量并得到在释放速度试验中 T_{90} 约为 6 小时的剂型(即大约 90% 的药物在 6 小时内从所述剂型中释放)。

[0359] 膜被包衣于双层片芯上达 59mg 的增重量,得到在释放速度试验中测得 T_{90} 约为 8 小时的剂型。

[0360] 膜被包衣于双层片芯上达 60mg 的增重量并得到在释放速度试验中 T_{90} 约为 10 小时的剂型。

[0361] 膜包衣系统的钻孔

[0362] 一个出口被钻入膜包衣系统的药物层端。

[0363] 在钻孔步骤中,在规则的间隔检测样品的孔大小、位置及出口数量。

[0364] 钻孔包衣系统的干燥

[0365] 干燥前,如必要从批产品中去除粘连与破损的系统。手动地将片剂经过多孔盘以选出并去除粘连的系统。用 LCT 激光将一个出口钻入包衣的片芯。出口直径的目标值为 4.5mm,出口被钻在膜包衣片芯的药物层圆顶上。在钻孔步骤中,定时地取三片片剂进行孔大小测定。还进行合格质量限度(AQL)的检查。

[0366] 将如上所制备的钻孔包衣系统放在多孔炉盘上,并放在 45℃且相对湿度为 45% 的相对湿度炉内的架上干燥 72 小时除去剩余溶剂。湿度干燥后在 45℃与环境相对湿度下进行至少 4 小时的干燥。

[0367] 药物包衣层的应用

[0368] 在上述钻孔的剂型上提供药物包衣层。此衣层包括 6.6wt% 由 HPMC2910 (由 Dow 供应) 与聚维酮共聚物 (Kollidon® VA 64, 由 BASF 供应) 混合物形成的薄膜形成剂。HPMC 占药物包衣层的 3.95wt%, Kollidon® VA 64 占药物包衣层的 2.65wt%。药物包衣层也包括作为增粘剂的 HPC (Klucel® MF)。HPC 占药物包衣层的 1.0wt%。APAP 与 HBH 包括于药物包衣层内,两个药物占药物包衣层的 92.4wt%。APAP 占药物包衣层的 90wt%, HBH 占药物包衣层的 2.4wt%。

[0369] 为了形成药物包衣层,用纯水 USP 作为溶剂制造水性包衣制剂。所述包衣制剂包括 20wt% 的固体含量与 80wt% 的溶剂含量。载于包衣制剂内的固体是那些形成成品药物包衣层的物质,且所述固体以与成品药物包衣层内所含的相对比例相同的比例载于包衣制剂内。最初使用两个不锈钢容器混合两种单独的聚合物溶液,接着在加入 HBH 与 APAP 前将聚合物溶液合并。聚维酮共聚物溶于第一个容器中,其中含有 24kg 水 (2/3 的总水量),随后加入 HPMC E-5。此容器装备有两个混合器,一个设在容器顶部,另一个位于容器底部。Klucel MF (HPC) 溶于含有 1200 克水 (1/3 的所需水量) 的第二个容器中。混合两种聚合物溶液直至溶液澄清。接下来,将 HPC/水溶液转移入含有聚维酮共聚物/HPMC/水的容器中。之后,加入 HBH 并混合直至完全溶解。最后,将 APAP (与任选地 Ac-di-sol) 加入聚合物/HBH/水溶液中。连续搅拌混合物直至获得均一的混悬液。在喷雾过程中混合混悬液。

[0370] 在形成包衣制剂后,用装备有两个 Marsterflex 蠕动泵头的 24 英寸 High- 包衣机 (CA#66711-1-1) 在钻孔的剂型上形成药物包衣层。所有 3 批片剂被包衣达相同的 195mg/片芯的目标增重量 (平均包衣重量为 199.7mg)。

[0371] 有色的与透明的外层包衣

[0372] 在关闭的不锈钢容器中制备任选颜色的或透明的包衣溶液。对于有色包衣,88 份纯水与 12 份 Opadry II 混合直至溶液均一。对于透明包衣,90 份纯水与 10 份 Opadry Clear 混合直至溶液均一。将如上所制备的干燥片芯放入旋转多孔的锅包衣设备中。开启包衣机,在达到包衣温度 (35-45℃) 后,将有色包衣溶液均匀地加在旋转的片剂床上。当充足量的溶液被使用时,方便地确定何时达到所需的有色外层包衣增重量,停止有色包衣步骤。接着,将透明包衣溶液均匀地加在旋转的片剂床上。当充足量的溶液被使用时,或所需的透明包衣增重量达到时,停止透明包衣步骤。在透明包衣完成后,流动剂 (例如巴西棕榈蜡) 可任选地加在片剂床上。

[0373] 组成上述剂型的组分以重量百分比组成列于以下表 6 中。

[0374] 表 6 :重酒石酸氢可酮 / 扑热息痛片制剂

[0375]

推动移位层: 138 mg	
聚环氧乙烷, NF, 303, 7000K, TG, LEO	64.3
氯化钠, USP, Ph Eur, (粉末)	30.00
聚维酮, USP, Ph Eur, (K29-32)	5.00
三氧化二铁, NF, (红色)	0.40
硬脂酸, NF, 粉末	0.25
BHT, FCC, Ph Eur, (磨碎的)	0.05
药物层: 413 mg	
聚环氧乙烷, NF, N-80, 200K, TG, LEO	2.55
重酒石酸氢可酮, USP	2.42
扑热息痛, USP(细粉)	80.00
泊洛沙姆 188(普朗尼克 F68), NF, Ph Eur	8.00
交联羧甲基纤维素钠, NF	3.00
聚维酮, USP, Ph Eur, (K29-32)	3.00
硬脂酸, NF, 粉末	0.75
硬脂酸镁, NF, Ph Eur	0.25
BHT, FCC, Ph Eur, (磨碎的)	0.03
底衣: 17 mg	
羟乙基纤维素, NF	95.0
聚乙二醇 3350, NF, LEO	5.0
膜包衣层*: 40 mg, 59 mg, 60 mg(T₉₀分别为 6 hrs, 8 hrs 与 10 hrs)	
乙酸纤维素, NF, (398-10)	75.0(80.0)
泊洛沙姆 188(普朗尼克 F68), NF, Ph Eur	25.0(20.0)
BHT, FCC, Ph Eur, (磨碎的)	痕量(0.0003)
药物包衣层: 195 mg	
重酒石酸氢可酮, USP	2.40
扑热息痛, USP (细粉)	90.00
HPMC 2910, USP, Ph Eur, 5 cps	3.96
聚维酮共聚物, Ph Eur, JPE	2.64
羟丙基纤维素, NF, MF	1.00
有色外层包衣: 30 mg	
OPADRY, 白色(YS-2-7063)	100.00

[0376]

[0377] 75/25CA398-10/ 普朗尼克 F68 用于 6hr 与 8hr 系统

[0378] *80/20CA398-10*80/20CA398-10/ 普朗尼克 F68 用于 10h 系统

[0379] 如上述所制造的剂型在如实施例 4 中所述的释放速度试验中以及在下文实施例 5

中所述的人体临床试验中被测试。

[0380] 实施例 2

[0381] 依照上述实施例 1 中所述的步骤改变某些组分制备一种可选的制剂。

[0382] 组成所述剂型的组分以重量百分比组成列于以下表 7 中。

[0383] 表 7 :重酒石酸氢可酮 / 扑热息痛片制剂

[0384]

推动移位层: 138 mg	
聚环氧乙烷, NF, 303, 7000K, TG, LEO	64.3
氯化钠, USP, Ph Eur, (粉末)	30.00
聚维酮, USP, Ph Eur, (K29-32)	5.00
三氧化二铁, NF, (红色)	0.40
硬脂酸, NF, 粉末	0.25
BHT, FCC, Ph Eur, (磨碎的)	0.05
药物层: 413 mg	
聚环氧乙烷, NF, N-80, 200K, TG, LEO	2.55
重酒石酸氢可酮, USP	2.42
扑热息痛, USP(细粉)	80.00
泊洛沙姆 188(普朗尼克 F68), NF, Ph Eur	8.00
交联羧甲基纤维素钠, NF	3.00
聚维酮, USP, Ph Eur, (K29-32)	3.00
硬脂酸, NF, 粉末	0.75
硬脂酸镁, NF, Ph Eur	0.25
BHT, FCC, Ph Eur, (磨碎的)	0.03
底衣: 10 mg	
羟乙基纤维素, NF	95.0
聚乙二醇 3350, NF, LEO	5.0
膜包衣层*: 63 mg(T₉₀ 为 8 hrs)	
乙酸纤维素, NF, (398-10)	77.0
泊洛沙姆 188(普朗尼克 F68), NF, Ph Eur	23.0
BHT, FCC, Ph Eur, (磨碎的)	痕量(0.0003)
药物包衣层: 195 mg	
重酒石酸氢可酮, USP	2.76
扑热息痛, USP (细粉)	87.40
HPMC 2910, USP, Ph Eur, 5 cps	3.50
聚维酮共聚物, Ph Eur, JPE	2.34
羟丙基纤维素, NF, MF	1.00
交联羧甲基纤维素钠, NF	3.00
有色外层包衣: 15 mg	
OPADRY, 白色(YS-2-7063)	100.00
77/23 CA398-10/普朗尼克 F68 *80/20 CA398-10	

[0386] 所述剂型用实施例 1 中所述步骤制备,并含有以上列出的组成。所述剂型在如实施例 4 中所述的释放速度试验中以及在下文实施例 6 中所述的人体临床试验中被测试。

[0387] 实施例 3

[0388] 依照上述实施例 1 中所述的步骤变化粘合剂的量制备另外的制剂。特别是,除以下例外,四种具有与实施例 1 的制剂相同组成的制剂被制备。

[0389] 所述药物层组合物如所述用较细级别的扑热息痛(Ph Eur 细粉);利用含有较小量聚环氧乙烷,NF,303,7000K,TG,LEO(61.3%)与额外的 3%山嵛酸甘油酯,NF,Ph Eur 的推动移位层;在底衣内用不同级别的羟乙基纤维素(NF,Ph Eur,250LPH);以及用含有不同量与级别的扑热息痛(87.584%,Ph Eur 微粉化)与较小量的重酒石酸氢可酮(2.576%)的药物包衣层制备。

[0390] 所述药物层组合物如所述用 2.55%羟丙基纤维素 EXF 代替聚环氧乙烷 N-80,较小量且较细级别(Ph Eur 细粉)的扑热息痛(78.787%),较小量的重酒石酸氢可酮(2.383%),1.375%硬脂酸、NF,0.5%胶体二氧化硅、NF,与 0.375%硬脂酸镁;利用含有 61.3%聚环氧乙烷,NF,303,7000K,TG,LEO 与额外的 3%羟丙基纤维素的推动移位层;以及用含有不同量与级别的扑热息痛(87.584%,Ph Eur 微粉化)与较小量的重酒石酸氢可酮(2.576%)的药物包衣层制备。

[0391] 所述药物层组合物如所述用 4.55%羟丙基纤维素 EXF 代替 polyoxN-80,较小量的扑热息痛(76.845%细粉),2.325%的重酒石酸氢可酮,1.375%硬脂酸、NF,0.5%胶体二氧化硅、NF,与 0.375%硬脂酸镁;利用含有 61.3%聚环氧乙烷,NF,303,7000K,TG,LEO 与额外的 3%羟丙基纤维素的推动移位层;以及用含有不同量与级别的扑热息痛(87.584%,Ph Eur 微粉化)与较小量的重酒石酸氢可酮(2.576%)的药物包衣层制备。

[0392] 所述药物层组合物如所述用 2.55%羟丙基纤维素 EXF 代替 polyoxN-80,扑热息痛(78.56%,细粉),2.38%的重酒石酸氢可酮,1.5%硬脂酸、NF,0.5%胶体二氧化硅、NF,0.5%硬脂酸镁与 0.01%BHT;利用含有 61.3%聚环氧乙烷,NF,303,7000K,TG,LEO 与额外的 3%羟丙基纤维素的推动移位层;以及用含有扑热息痛(90.0%,Ph Eur 微粉化)、重酒石酸氢可酮(2.56%)、聚维酮共聚物(2.56%)、HPMC(3.88%)与 HPC(1.0%)的药物包衣层制备。药物包衣层总重量为 194mg,药物层重量为 420mg,推动层重量为 140mg。

[0393] 扑热息痛与氢可酮从这些另外的剂型的前三种中的释放速度见 Fig. 4A 与 4B。所述图显示所述剂型提供相似的扑热息痛与氢可酮释放曲线。所述图也显示这两种药物以相对成比例的速度释放,且活性物质大体上完全释放。

[0394] 实施例 4

[0395] 在以下标准化的试验中测定药物从上述剂型中的释放速度。所述方法使释放系统于 900ml 酸化水(pH 3)中进行。将多份释放速度溶液样品进样于色谱系统以定量在特定试验间隔内释放的药物量。药物在 C_{18} 柱上分离并由 UV 吸收检测(扑热息痛 254nm)。用包含至少五个标准品点的标准曲线的峰面积线性回归分析进行定量。

[0396] 用 USP 7 型间隔释放仪制备样品。称量每个待测剂型,接着将其粘于有尖锐末端的塑料棒,将每根棒附于一根释放速度浸渍臂。每根释放速度浸渍臂被附在一个上/下往复的摇动器上(USP 7 型间隔释放仪),在振幅为约 3cm 且每周期为 2 至 4 秒的条件下进行操作。带有附着系统的棒末端不断地浸在装有 50ml 酸化水(用磷酸酸化至 pH 为 3.00 ± 0.05)

在控制为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的恒温水浴中平衡的 50ml 校准试管中。在每个 90 分钟的时间间隔结束时,所述剂型转移至下一排装有新鲜酸化水的试管。按所需的间隔数重复此步骤直至释放完全。接着移去含有释放药物的溶液管并在冷却至室温。冷却后,向每只管加入酸化水至 50ml 刻度线,彻底混合每份溶液,接着转移至样品瓶用高压液相色谱法 (HPLC) 分析。药物标准溶液以包含 $5\mu\text{g}$ 至约 $400\mu\text{g}$ 范围的浓度增量制备并用 HPLC 分析。用线性回归分析建立标准浓度曲线。从释放试验获得的药物样品用 HPLC 分析,并用线性回归分析测定药物浓度。计算每个释放间隔释放的药物量。

[0397] 本发明多种剂型的释放速度试验结果图示于图 2-7。如 FIG. 2A 与 2B 所示,具有 59mg 75/25CA398-10/ 普朗尼克 F68 膜包衣重量的剂型显示约 8 小时的 T_{90} , 累积释放率图见 FIG. 3 与 FIG. 5A-D。由 FIG. 2 与 3 可见,剂型以上升的释放速度释放扑热息痛与氢可酮,其中药物释放百分数作为时间的函数未显示恒定的释放速度,而是随时间轻微地增加直至约 80% 至 90% 的药物被释放。扑热息痛与氢可酮释放速度的增加是由于药物层被排出时推动移位层增加的渗透活性,这种释放速度的增加在药物包衣层不存在与存在的情况下均被观察到。如 FIG. 2A、2B 与 5A 所示,具有药物包衣层的剂型也显示上升的释放速度,并显示从药物包衣层中约 1/3 总剂量的初始释放。在将所述剂型放入释放试验的水性环境后,氢可酮最初的峰释放速度被观察到在 1 小时内发生,第二个峰释放速度被观察到在约 5 至 7 小时内发生。FIG. 5C 也显示扑热息痛从药物包衣层中的初始释放,随后是轻微上升的释放速度直至约 7 小时。氢可酮与扑热息痛的累积药物释放分别见 FIG. 5B 与 5D, 图中显示初始药物释放,随后是轻微上升的释放速度。

[0398] 如 FIG. 2A、2B 与 FIG. 6A-D 所示,具有 40mg 75/25CA398-10/ 普朗尼克 F68 膜包衣重量的剂型显示约 6 小时的 T_{90} 。如 FIG. 6A 所示,具有药物包衣层的剂型显示约 1/3 总剂量的氢可酮从药物包衣层中的初始释放,随后是上升的氢可酮释放速度达在约 4 至 6 小时内发生的第二个峰释放速度。FIG. 6C 显示扑热息痛从药物包衣层中的初始释放,随后是约 5-6 小时的轻微上升的释放速度。氢可酮与扑热息痛的累积药物释放分别见 FIG. 6B 与 6D, 图中显示初始药物释放,随后是轻微上升的释放速度。

[0399] 如 FIG. 2A、2B 与 FIG. 7A-D 所示,具有 60mg 80/20CA398-10/ 普朗尼克 F68 膜包衣重量的剂型显示约 10 小时的 T_{90} 。这些剂型显示比以 6 与 8 小时的 T_{90} 值为特征的前述系统平坦的释放曲线且更接近地类似零级释放速度。如 FIG. 7A 所示,具有药物包衣层的剂型显示约 1/3 总剂量的氢可酮从药物包衣层中的初始释放,随后是轻微上升的氢可酮释放速度达在约 7 至 8 小时内发生的第二个峰释放速度。FIG. 7C 显示扑热息痛从药物包衣层中的初始释放,随后是约 5-6 小时的轻微上升的释放速度。氢可酮与扑热息痛的累积药物释放分别见 FIG. 7B 与 7D, 图中显示初始药物释放,随后是轻微上升的释放速度。

[0400] 在从实施例 1 得到的样品 A、B 与 C 上进行的释放速度试验结果列于以下表 8 与 9 中。

[0401] 表 8. 扑热息痛的释放模式 (% 释放)

[0402]

时间间隔	6 小时制剂	8 小时制剂	10 小时制剂
0-20min	4	4	4

0-25min	6	7	7
0-30min	10	13	12
0-45min	26	34	32
0-1hr	33	36	34
0-2hrs	42	42	40
0-3hrs	52	49	46
0-4hrs	64	57	51
0-5hrs	79	66	58
0-6hrs	94	76	64
0-7hrs	97	89	72
0-8hrs	98	99	79
0-9hrs	98	102	85
0-10hrs		102	91
0-11hrs		102	95
0-12hrs			98
0-13hrs			99
剩余的	0	1	1

[0403]

[0404] 表 9. 氢可酮的释放模式 (%释放)

[0405]

时间间隔	6 小时制剂	8 小时制剂	10 小时制剂
0-20min	12	13	13
0-25min	17	18	18
0-30min	22	24	24

0-45min	33	35	35
0-1hr	35	36	35
0-2hrs	44	42	41
0-3hrs	58	51	47
0-4hrs	74	61	54
0-5hrs	89	73	61
0-6hrs	101	83	68
0-7hrs	104	95	76
0-8hrs	105	102	84
0-9hrs	105	105	91
0-10hrs		105	97
0-11hrs		106	100
0-12hrs			102
0-13hrs			103
剩余的	0	1	3

[0406] 实施例 5

[0407] 实施例 1 中所制备的剂型的体内有效性与安全性测试如下：

[0408] 24 名健康志愿者, 12 名男性 12 名女性, 参加标签公开随机四周期交叉研究设计的 I 期临床试验。等数量的男性受试者与女性受试者一起配对分在四组的一组中。每种性别的受试者随机地分配于下述四种顺序的用药方案以避免顺序偏见及顺序与性别的混乱。

[0409] 四种治疗选项被依次测试, 单个治疗方案在研究第 1 天给药。包括至少 6 天的洗净期来分隔给药日。如以下表 10 所示除一例外, 在研究过程中每个治疗组接受四种治疗的每一种治疗。那一例外不包括在药动学参数的分析中。对于四个周期的每个周期, 受试者按如下口服给予四种治疗选项的一种：

[0410] 由实施例 1 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品 (2 片共含 30mg HBH 与 1000mg APAP), 具有大约 6 小时的 T_{90} 值 (方案 A)；

[0411] 由实施例 1 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品 (2 片共含 30mg HBH 与 1000mg APAP), 具有大约 8 小时的 T_{90} 值 (方案 B)；

[0412] 由实施例 1 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品 (2 片共含 30mg HBH 与 1000mg APAP), 具有大约 10 小时的 T_{90} 值 (方案 C)；或

[0413] 对照药物NORCO[®],含有 10mg HBH 与 325mg APAP 的 HBH 与 APAP 速释制剂,每 4 小时给药在 12 小时的间期内共给 3 次药(方案 D)。

[0414] 表 10. 用药方案顺序

[0415]

顺序组	受试者数	周期 1	周期 2	周期 3	周期 4
I	M = 3, F = 3	方案 A	方案 B	方案 C	方案 D
II	M = 3, F = 3	方案 B	方案 D	方案 A	方案 C
III	M = 3, F = 3	方案 C	方案 A	方案 D	方案 B
IV	M = 3, F = 3	方案 D	方案 C	方案 B	方案 A

[0416] 方案 A-C 的控释产品与方案 D 的第一次剂量于研究第 1 天在严格禁食的条件下给药。在给药后大约如下的时间从每个接受治疗方案 A-C 的受试者采集血样进行药动力学取样:0、0.25hr、0.5hr、0.75hr、1hr、2hr、3hr、4hr、6hr、8hr、10hr、12hr、16hr、20hr、24hr、36hr、48hr。对于接受治疗方案 D 的受试者,在第一次给药后大约如下的时间采集血样:0、0.25hr、0.5hr、0.75hr、1hr、2hr、4hr、4.25hr、4.5hr、5hr、6hr、8hr、8.25hr、8.5hr、9hr、10hr、12hr、16hr、20hr、24hr、36hr、48hr。

[0417] 处理血样分离血浆进行进一步的分析,氢可酮与扑热息痛血浆浓度用一种有效的 HPLC/MS/MS 方法测定,氢可酮在 0.092 与 92ng/mL 间定量,扑热息痛在 5 与 10,000ng/mL 间定量。

[0418] 用非隔室方法评估氢可酮与扑热息痛的药动力学参数值。校正血浆浓度被以确定药动力学参数中的有效性。

[0419] 所观测到的最大血浆浓度 ($C_{\max}$) 与 $C_{\max}$ 对应的时间(达峰时间, $T_{\max}$)从血浆浓度-时间数据直接测得。末期消除速度常数 (β) 值从由血浆曲线末段对数线性相得到的血浆浓度对数值与时间数据的最小二乘法线性回归的斜率获得。末段对数线性相用 WinNonlin-Professional[™], 4.0.1 版 (Pharsight 公司, Mountain View, CA) 与目测来确定。最小的三个浓度-时间数据点用于测定 β 。末期消除半衰期 ($t_{1/2}$) 以 $\ln(2)/\beta$ 计算。

[0420] 从零时间到最后可测浓度的时间 (AUC_t) 的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 用线性梯形法计算。通过用最后的可测血浆浓度 (C_t) 除以 β 将 AUC 外推至无穷大时间。用 AUC_{ext} 表示 AUC 的外推部分,从零时间到无穷大时间 (AUC_{∞}) 的 AUC 计算如下:

[0421] $AUC_{\infty} = AUC_t + AUC_{\text{ext}}$

[0422] 外推 AUC (AUC_{ext}) 对总 AUC_{∞} 的贡献百分数通过用 AUC_{ext} 除以 AUC_{∞} 并用 100 乘这个商来计算。表观口服清除率值 (CL/F , 其中 F 为生物利用度) 通过用给药剂量除以 AUC_{∞} 来计算。

[0423] 对每名受试者与每个方案,氢可酮和扑热息痛的血浆浓度及其药动力学参数值一起被列成表,且对每个取样时间与每个参数进行概要统计学分析计算。

[0424] 每个 CR 方案相对于 IR 方案的生物利用度通过从 AUC 自然对数的分析得到的 90% 置信区间用双单侧检验法评价。这些置信区间通过将表示与对数平均值的差值的置信区间

端点指数化而获得。

[0425] 上述分析在经有效性校正的药动力学参数上进行。

[0426] 结果

[0427] 氢可酮与扑热息痛的血浆浓度见以上讨论的表 2-5 与图 8A 与 8B。如这些图所说明的,接受两片根据实施例 1 的步骤制备的三种剂型中的每一种剂型的志愿者显示在零时间口服给药后氢可酮与扑热息痛血浆浓度的迅速升高。由于氢可酮与扑热息痛从药物包衣层中的释放,氢可酮与扑热息痛的血浆浓度达到最初的峰值。在氢可酮与扑热息痛的初始释放之后,所述剂型的缓释提供氢可酮与扑热息痛的连续释放给患者。

[0428] 就氢可酮与扑热息痛两者的 AUC 而言,因为评价生物等效性的 90%置信区间包括在 0.8 至 1.25 的范围内,试验方案 A(6 小时释放原型)、B(8 小时释放原型)及 C(10 小时释放原型)与对照方案 D(NORCO) 等效。

[0429] 就氢可酮的 C_{max} 而言,因为评价生物等效性的 90%置信区间包括在 0.8 至 1.25 的范围内,试验方案 A 与对照方案 D 等效。与方案 D 相比,方案 B 与 C 的氢可酮 C_{max} 中心值低 16%与 25%。与方案 D 相比,方案 A、B 与 C 的扑热息痛 C_{max} 中心值低 9%与 13%。

[0430] 实施例 6

[0431] 如实施例 2 中所述所制备的另外的剂型的体内有效性与安全性在第二个临床试验中测试。研究方案与结果叙述如下。

[0432] 方法:

[0433] 44 名健康志愿者,22 名男性 12 名女性,参加标签公开、随机、剂量-比例性及稳态研究设计的 I 期两部分、单剂量与多剂量、禁食与不禁食的研究。2 名男性受试者与 2 名女性受试者一起配对分配于群 I 的 6 个顺序组中的一个,群 I(Cohort I) 为交叉设计共 24 名对象。5 名男性受试者与 5 名女性受试者一起配对分配于群 II(Cohort II) 的两组中的一组,共 20 名对象。每种性别的受试者随机地分配于下述群 I 与群 II 内的六种顺序的用药方案以避免顺序偏见及顺序与性别的混乱。

[0434] 对于群 I,四种治疗选项被依次测试,单个治疗方案在研究第 1 天给药。包括至少 5 天的洗净期。如以下表 11 所示,在研究过程中每个治疗组接受四种治疗的每一种治疗。对于四个周期的每个周期,受试者按如下口服给予四种治疗选项的一种:

[0435] 由实施例 2 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品(1 片共含 15mg HBH 与 500mg APAP),具有大约 8 小时的 T₉₀ 值(方案 A);

[0436] 由实施例 2 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品(2 片共含 30mg HBH 与 1000mg APAP),具有大约 8 小时的 T₉₀ 值(方案 B);

[0437] 由实施例 2 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品(3 片共含 45mg HBH 与 1500mg APAP),具有大约 8 小时的 T₉₀ 值(方案 C);或

[0438] 对照药物 **NORCO**[®],含有 10mg HBH 与 325mg APAP 的 HBH 与 APAP 速释制剂,每 4 小时给药在 12 小时的间期内共给 3 次药(方案 D)。

[0439] 表 11. 用药方案顺序

[0440]

顺序组	受试者数	周期 1	周期 2	周期 3	周期 4
I	M = 2, F = 2	方案 A	方案 B	方案 D	方案 C
II	M = 2, F = 2	方案 A	方案 D	方案 B	方案 C
III	M = 2, F = 2	方案 B	方案 A	方案 D	方案 C
IV	M = 2, F = 2	方案 B	方案 C	方案 A	方案 C
V	M = 2, F = 2	方案 D	方案 D	方案 B	方案 C
VI	M = 2, F = 2	方案 D	方案 B	方案 A	方案 C

[0441] 方案 A-C 的控释产品与方案 D 的第一次剂量于研究第 1 天在严格禁食的条件下给药。在给药后大约如下的时间从每个接受治疗方案 A-C 的受试者采集血样进行药动力学取样：0、0.25hr、0.5hr、0.75hr、1hr、2hr、3hr、4hr、6hr、8hr、10hr、12hr、16hr、20hr、24hr、36hr、48hr。对于接受治疗方案 D 的受试者，在第一次给药后大约如下的时间采集血样：0、0.25hr、0.5hr、0.75hr、1hr、2hr、4hr、4.25hr、4.5hr、5hr、6hr、8hr、8.25hr、8.5hr、9hr、10hr、12hr、16hr、20hr、24hr、36hr、48hr。处理血样分离血浆进行进一步的分析，测定氢可酮、扑热息痛与氢吗啡酮的血浆浓度。血样也被测试用于遗传药理学分析以鉴别弱与非弱代谢者（CYP2D6 基因型）。分析步骤用一种有效的 HPLC/MS/MS 方法进行，氢可酮在 0.092 与 92ng/mL 间定量，扑热息痛在 5 与 10,000ng/mL 间定量，氢吗啡酮在 0.1 与 100ng/mL 间定量。一名受试者被排除于药动力学参数分析之外。CYP2D6 弱代谢者被排除于氢吗啡酮药动力学参数分析之外。

[0442] 对于群 II，两种治疗选项被依次测试，单个治疗方案在研究第 1 天给药。包括至少 5 天的洗净期以分隔给药日。如以下表 12 所示，除在第一周期放弃的组 VIII 中的两名受试者外，在研究过程中每个治疗组接受两种治疗的每一种治疗。对于两个周期的每个周期，受试者按如下口服给予两种治疗选项的一种：

[0443] 由实施例 2 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品（2 片共含 30mg HBH 与 1000mg APAP），具有大约 8 小时的 T_{90} 值，每日给药两次连续三天共 6 个剂量（180mg 氢可酮与 6000mg 扑热息痛，方案 E）；或对照药物 **NORCO**[®]，含有 10mg HBH 与 325mg APAP 的 HBH 与 APAP 速释制剂，每 4 小时给药一次连续有一天共 18 个剂量（180mg 氢可酮与 5850mg 扑热息痛，方案 F）。

[0444] 表 12. 用药方案顺序

[0445]

顺序组	受试者数	周期 1	周期 2
VII	10	方案 E	方案 F
VIII	10	方案 F	方案 E

[0446] 方案 E 的控释产品与方案 F 的第一次剂量于研究第 1 天在严格禁食的条件下给药。在第一次给药后大约如下的时间从每个接受治疗方案 E 的受试者采集血样进行药动力学取样:24hr(第 3 次给药前),36hr(第 4 次给药前),48hr(第 5 次给药前),48.5hr、49hr、50hr、52hr、54hr、56hr、58hr、60hr(第 6 次给药前),60.5hr、61hr、62hr、64hr、68hr、72hr、84hr 与 96hr。在给药后大约如下的时间从每个接受治疗方案 F 的受试者采集血样进行药动力学取样:24hr(第 7 次给药前),36hr(第 10 次给药前),48hr(第 13 次给药前),48.5hr、49hr、50hr、52hr、52.25hr、52.5hr、53hr、54hr、56hr、56.25hr、56.5hr、57hr、58hr、60hr(第 16 次给药前),60.5hr、61hr、62hr、64hr、68hr、72hr、84hr 与 96hr。CYP2D6 弱代谢者被排除于氢吗啡酮药动力学参数分析之外。

[0447] 一日给予两次的两片 15mg 氢可酮/500mg 扑热息痛的剂量被设计释放含于药物包衣层的 10mg 氢可酮与 340mg 扑热息痛,且片芯被设计在一段延长的时间内释放另外 20mg 氢可酮与 660mg 扑热息痛。一片与三片的剂量也被研究来评价剂量比例性。

[0448] 除有效性校正未进行外,实施例 5 中所述的氢可酮与扑热息痛血浆浓度的药动力学分析按所述进行。

[0449] 结果

[0450] 氢可酮与扑热息痛的血浆浓度见以上讨论的表 2-4 与图 9、10 与 12-17。如图 9 与 10 所说明的,接受 1 至 3 片根据实施例 2 的步骤制备的 T_{90} 为 8 小时的剂型的志愿者显示在零时间口服给药后氢可酮与扑热息痛血浆浓度的迅速升高。由于氢可酮与扑热息痛从药物包衣层中的释放,氢可酮与扑热息痛的血浆浓度达到最初的峰值。如图 9 与 10 中持续的氢可酮与扑热息痛血浆水平所示,在氢可酮与扑热息痛的初始释放之后,所述剂型的缓释提供氢可酮与扑热息痛的连续释放给患者。氢可酮的一个代谢物氢吗啡酮的血浆浓度见上述讨论的表 2 与 4 及 Fig. 11。

[0451] 对于研究方案 E 与 F,稳态血浆浓度见表 2 与 Fig. 14-17。与每 4 小时给予氢可酮与扑热息痛的速释制剂相比,当患者被给予控释制剂时,这些结果显示血浆氢可酮与扑热息痛的减小的波动。所述结果也显示氢可酮的峰浓度通常小于其最小浓度的两倍,扑热息痛的峰浓度通常小于其最小浓度的 3.5 倍。

[0452] 总之,在此临床试验中,所述氢可酮与扑热息痛的缓释剂型按 1、2 与 3 片间的比例给药。

[0453] 所述氢可酮与扑热息痛缓释剂型(Q12H,每 12 小时给药 1 次)的稳态于 24 小时达到;在 24 与 72 小时测得的氢可酮与扑热息痛谷浓度中观察到氢可酮与扑热息痛的无统计学显著性的单调的上升的时间效应。因为氢可酮稳态峰浓度较单剂量给药后达到的峰浓度大小于 50%,且扑热息痛稳态峰浓度较单剂量给药后达到的峰浓度大小于 25%,所以蓄积为最小。因为 36 与 72 小时氢吗啡酮谷浓度无统计学显著性差异,氢吗啡酮在给药的第二天中达稳态。

[0454] 就 AUC 而言,试验方案 B(单剂量氢可酮与扑热息痛缓释剂型,2 片)与参照方案 D(NORCO[®],每 4 小时 1 片共 3 次)等效;氢可酮与扑热息痛 AUC 中心值比率的 90%置信区间包括在 0.80 至 1.25 的范围内。方案 B 与方案 D 的 C_{max} 中心值比率估算为氢可酮 0.79,扑热息痛 0.81,且两个估算的比率均统计性地低于 1.0。氢可酮与扑热息痛 C_{max} 中心值比率的 90%置信区间下限落在 0.80 以下。

[0455] 试验方案 E(氢可酮与扑热息痛缓释剂型, 2 片 Q12H, 每 12 小时给药 1 次) 与参照方案 F(NORCO[®], 1 片 Q4H, 每 4 小时 1 次) 在稳态等效; 氢可酮与扑热息痛 AUC 及 C_{max} 中心值比率的 90% 置信区间包括在 0.80 至 1.25 的范围内。

[0456] 实施例 7

[0457] 启动急性疼痛研究测试如实施例 2 中所述制备的剂型的体内有效性。在进行了姆囊炎切除术患者的 III 期临床试验中测试体内有效性。所述研究方案与结果叙述如下。

[0458] 方法:

[0459] 212 名进行姆囊炎切除术的志愿者参加随机、双盲 II 单剂量与多剂量研究。受试者按如下口服给予三种剂型中的一种:

[0460] (1) 用实施例 2 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品 (1 片共含 15mg HBH 与 500mg APAP), 具有大约 8 小时的 T_{90} 值; 与匹配的安慰剂 (1 片) Q12H 给药 5 次 (方案 1);

[0461] (2) 用实施例 2 中所述方法制备的控释 HBH/APAP 产品 (2 片共含 30mg HBH 与 1000mg APAP), 具有大约 8 小时的 T_{90} 值, Q12H 给药 5 次 (方案 2); 或

[0462] (3) 两片安慰剂 Q12H 给药 5 次 (方案 3)。

[0463] 在给药后大约如下的时间从大约半数受试者采集血样进行药动力学取样: 0, 1hr, 2hr, 4hr, 8hr, 48hr 与 60hr。在大约 0, 48hr 与 60hr 从剩余受试者采集血样。处理血样分离血浆进行进一步的分析, 测定氢可酮、扑热息痛与氢吗啡酮的血浆浓度。分析步骤用一种有效的 HPLC/MS/MS 方法进行, 氢可酮在 0.092 与 92ng/mL 间定量, 扑热息痛在 5 与 10,000ng/mL 间定量, 氢吗啡酮在 0.1 与 100ng/mL 间定量。

[0464] 有效性评价, 包括直接疼痛缓解、有意义的疼痛缓解、疼痛强度 (分级与直观类比标度) 及受试者整体评价, 由受试者完成并被记录。疼痛缓解的量度用以下定义来计算:

[0465] PR (疼痛缓解): 在评估中疼痛缓解;

[0466] TOTPAR (总的疼痛缓解): 疼痛缓解的时间间隔加权和;

[0467] PI (疼痛强度): 在评估中观测到的疼痛强度;

[0468] SPI (疼痛强度和): 疼痛强度的时间加权和。

[0469] 初始有效性测定为研究第 1 天研究药物初始剂量后 0 至 12 小时的 TOTPAR 分值。TOTPAR 分值是治疗期间累积疼痛缓解的量度。一种二级量度为每个给药间隔结束时的 SPI。

[0470] 结果:

[0471] 氢可酮与扑热息痛的药动力学与以上在实施例 5 与 6 中所述药动力学研究中的那些相似。结果见表 13。

[0472] 表 13. 药动力学参数的平均值 $\pm$ SD 与范围

[0473]

单剂量	氢可酮		扑热息痛	
	1 片	2 片	1 片	2 片
C_{max} (ng/mL)	12.2 $\pm$ 2.7	22.6 $\pm$ 6.0	1920 $\pm$ 533	3380 $\pm$ 675
范围, ng/mL	8.6–9.3	13.5–36.2	841–3195	1888–4715
T_{max} (h)	5 $\pm$ 3.5	6 $\pm$ 3.8	2.3 $\pm$ 2.9	1.8 $\pm$ 1.5
稳态				

[0474]

C ₄₈ (ng/mL)	14.5±4.7	29.7±11.5	1130±512	2070±1010
范围, ng/mL	5.3–8.1	1–50	370–3260	80–4829
C ₆₀ (ng/mL)	15.8±5.6	29.6±10.4	1320±572	2430±1060
范围, ng/mL	5.6–7.7	0.5–56	111–3030	111–5316

[0475] 在研究药物初始给药后 12 小时时间间隔内的疼痛缓解时间间隔和 (TOTPAR) 分值的分析中,与方案 3 相比在方案 1 与 2 间观察到统计学显著性差异,方案 1 与 2 具有较高的平均 TOTPAR 分值 (显示较好的疼痛缓解)。另外,在方案 1 与方案 2 间观察到统计学显著性差异,方案 2 具有较方案 1 好的疼痛缓解。在研究药物初始给药后 0-12 小时时间间隔的平均 (标准偏差, SE) TOTPAR 分值列于表 14。

[0476] 表 14. 研究药物初始给药后平均 (SE) TOTPAR (0-12 小时) AUC 疼痛分值分析,排除急救药物使用后的疼痛评价 (目的 - 治疗数据组)

[0477]

治疗	方案 1 (N=70)	方案 2 (N=70)	方案 3 (N=72)
TOTPAR ^a	6.4 (0.99) ^{*†}	13.3 (1.00) [*]	2.2 (0.98)

[0478] SE = 标准偏差

[0479] * 用对治疗与调查者因素的双向 (2-way) ANOVA, 统计得对方案 3 具统计学显著性差异 ($P \leq 0.05$)。

[0480] † 用对治疗与调查者因素的双向 ANOVA, 统计得对方案 2 具统计学显著性差异 ($P \leq 0.05$)。

[0481] ^a 由无相互作用的双向 ANOVA 得到的最小二乘法

[0482] 在研究药物每次给药后的每个 12 小时间期 (即 5 个 12 小时的给药后间期) 评估疼痛强度和 (SPI)。在分类和 VAS 分值的基础上,在前 2 个给药后间期内在方案 3 与方案 1 之间以及在所有 5 个给药后间期内在方案 3 与方案 2 之间观察到统计学显著性差异,在方案 1 与 2 具有较小的平均分 (显示较少的疼痛)。研究药物 5 次给药的每次后的疼痛强度分值和的总结列于表 15。

[0483] 表 15. 研究药物每次给药后的平均疼痛强度分值 (目标 - 治疗数据组)

[0484]

疼痛量度 (时间间隔)	方案 1 (N=70)	方案 2 (N=70)	方案 3 (N=72)
SPI (直接) ^a	平均值(SE) ^b	平均值(SE) ^b	平均值(SE) ^b
第 1 次给药后(0-12 小时)	27.2 (0.8) ^{*†}	22.7 (0.8) *	30.1 (0.8)
第 2 次给药后(0-12 小时)	13.0 (1.0) *	11.2 (1.1) *	17.0 (1.0)

[0485]

第 3 次给药后(0-12 小时)	12.8 (1.0) †	9.7 (1.0) *	14.7 (1.0)
第 4 次给药后(0-12 小时)	10.6 (1.0)	8.0 (1.0) *	12.8 (0.9)
第 5 次给药后(0-12 小时)	10.9 (1.0) †	7.8 (1.0) *	11.8 (1.0)
SPI (VAS)^c	平均值(SE)^b	平均值(SE)^b	平均值(SE)^b
第 1 次给药后(0-12 小时)	791.9 (27.4) *†	614.8 (27.5) *	886.0 (27.0)
第 2 次给药后(0-12 小时)	353.9 (33.2) *	266.3 (33.3) *	462.1 (32.7)
第 3 次给药后(0-12 小时)	318.0 (32.4) †	206.2 (32.4) *	379.6 (31.9)
第 4 次给药后(0-12 小时)	254.6 (28.6) †	155.3 (28.7) *	310.2 (28.2)
第 5 次给药后(0-12 小时)	240.05 (29.1) †	147.8 (29.2) *	285.4 (28.6)

[0486] SE = 标准偏差

[0487] * 用对治疗与调查者因素的双向 ANOVA, 统计得对方案 3 具统计学显著性差异 ($P \leq 0.05$)。

[0488] † 用对治疗与调查者因素的双向 ANOVA, 统计得对方案 2 具统计学显著性差异 ($P \leq 0.05$)。

[0489] ^a 直接疼痛强度分值 : 0 = 无, 1 = 轻微, 2 = 中度, 3 = 严重。

[0490] ^b 由无相互作用的双向 ANOVA 得到的最小二乘法

[0491] ^c VAS 疼痛强度等级 : 0 至 100 (100-mm VAS)。

[0492] 在术后试验设计中, 本制剂显示极好的体内有效性 (疼痛缓解)。另外, 如以上所示及在实施例 5 与 6 中, 本制剂在 12 小时的间期内提供有效的氢可酮与扑热息痛血浆浓度, 并显示较可比较的速释制剂减小的血浆波动 (峰与谷), 因此提供对疼痛缓解有效的镇痛药血浆浓度, 此浓度随时间相对地恒定。当与可比较的速释制剂用药比较时, 此速释制剂不维持镇痛药浓度在恒定且有效的血浆浓度范围内, 这种恒定且有效的镇痛药浓度提供较大的疼痛缓解潜力。另外, 与可比较的速释镇痛药制剂相比, 这种恒定且有效的镇痛药浓度用较小量的镇痛药提供有效疼痛缓解的潜力, 并可进一步提供增加的安全性。最后, 由于一致的疼痛缓解与每日两次给药的方便, 可能对所规定的剂型方案具有较大的患者顺应性。

[0493] 实施例 8

[0494] 提供 500mg 扑热息痛 (APAP) 与

[0495] 15mg 重酒石酸氢可酮 (HB) 速释与缓释的分层骨架片

[0496] 所述分层骨架片包含速释层 (IR)、缓释层 (SR) APAP 层 (SR APAP) 与缓释 HB 层 (SR HB)。所述片剂的速释部分由 APAP 与 HB 两者组成。此混合物通过在压片前直接将 APAP 与 HB 干燥粉末与 Prosolv SMCC90 (硅酸化的微晶纤维素)、乳糖、Klucel EXF (羟丙基纤维素, HPC)、交联聚维酮及硬脂酸镁混合 5 分钟制备。三层片中 IR 层的组成如下:

[0497]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	100
重酒石酸氢可酮 (HB)	3
ProSolv SMCC 90	70.9

Klucel EXF	7
乳糖（无水）	10
硬脂酸镁	0.6
交联聚维酮	2.5
每片总重量	194mg

[0498] SR APAP 层混合物也用干法混合的方法制备。所述混合物通过直接将 APAP 与 Prosolv SMCC 90、乳糖、Klucel EXF, Ethocel FP 10(乙基纤维素, EC)、Eudragit EP0(甲基丙烯酸氨基烷酯共聚物)、十二烷基硫酸钠与硬脂酸镁混合 5 分钟制备。此后在压片前冲击粉碎(slugging)、研磨并通过 20 目筛。

[0499] 三层骨架(matrix)片中 SR APAP 层的组成如下：

[0500]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	400
ProSolv SMCC 90	68
Klucel EXF	23
乳糖（无水）	88
Ethocel FP 10	10
Eudragit E PO	15
十二烷基硫酸钠	5
硬脂酸镁	2
每片总重量	611mg

[0501] SR HB 混合物通过先在一个容器中于大约 70℃ 熔融 Cpitol 888AT0(山嵛酸甘油酯)来制备。此后在持续搅拌下加入 HB、ProsolvsMCC 90 与乳糖。凝结至室温, 所得颗粒通过 20 目筛。根据产量, 加入 HPC 与硬脂酸镁的量并混合 5 分钟。

[0502] 三层骨架片中 SR HB 层的组成如下：

[0503]

组分	每片量 (mg)
重酒石酸氢可酮 (HB)	12

ProSolv SMCC 90	136.4
Klucel EXF	10
乳糖（无水）	23
硬脂酸镁	0.6
Compritol 888 AT0	80
每片总重量	262mg

[0504] 在制备 IR、SR APAP 与 SR HB 混合物后,在 Carver 压片机制备三层片。在压片中,使用 7/16 英寸 (1.09mm) 直径平面圆形冲头。将 IR 混合物装入冲模腔内并轻轻压实;此后加入 SR APAP 混合物并轻轻压实,最后在最终压制前加入 SR HB 混合物。根据所用压片力,获得不同的片剂硬度。在 $\sim 3900\text{Lbs}$ (硬度 $\sim 35\text{Strong-Cobb}$ 单位 (SCU)) 的压片力下制备用于释放试验的三层片。

[0505] 使用 USP 仪器 II (浆法) 分别在 900ml 0.01N HCl (pH ~ 2) 与 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中于 $\sim 37\pm 0.5^\circ\text{C}$ 进行释放试验。使用漏槽条件。浆速设于 50rpm 且在每个取样点取 10ml 样品用 HPLC 分析。

[0506] 释放结果列于以下表 16 与 17,将分层的骨架系统与渗透型剂型 (上文实施例 4 中的样品 B) 相比较。比较建立在渗透型剂型体外药物释放已知为不依赖于所用试验介质与条件的事实基础上。

[0507] 用 Moore 与 Flanner [制药技术, 20:64-74, 1996] 提出的相似性因子 f_2 定量释放曲线间的相似性。 f_2 值是两条释放曲线间相似性的度量,在 0-100 范围内取值。按照 FDA 指南 [行业指南 (Guidance for Industry), 1997. 改进释放的固体剂型: 扩大规模与批准后变化 (modified release solid dosage forms: scale-up and post-approval changes): 化学、生产与控制, 体外释放试验, 与体内生物等效性文件 (chemistry, manufacturing and controls, in vitro release testing, and in vivo bioequivalence documentation)], 当 f_2 在 50 与 100 之间药物释放曲线定义为相似。所述两种类型系统的释放曲线间的这种分析得到在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 APAP 与 HB 的 f_2 值分别为 60.8 与 67.5, 在 0.01N HCl 中 APAP 与 HB 的 f_2 值分别为 44.1 与 82.6。当与渗透型剂型相比, APAP 在 0.01N HCl 中稍低的 f_2 值主要是由于较快速的释放与在 IR 释放部分较高的药物量所致。因而, 可通过改变骨架系统或所述制剂组合物的 IR 与 SR 比率来增加相似性 (见下文实施例 9)。

[0508] 表 16. 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中分层骨架片对渗透型剂型的累积释放 ($n = 3$)

[0509]

系统	分层骨架		渗透型剂型(在实施例 4 表 8 中的样品 B)	
时间 (hrs)	% APAP 释放	% HB 释放	% APAP 释放	% HB 释放
0.5	19.6	23.8	13	24
1	27.8	30.7	36	36
3	52.7	48.3	49	51
5	69.0	68.9	66	73
6	74.9	79.7	76	83
7	80.0	87.9	89	95
8	84.2	93.8	99	102
10	90.8	100.7	102	105

[0510] 表 17. 在 pH 0.01N HCl 中分层骨架片对渗透型剂型的累积释 (n = 3)

[0511]

系统	分层骨架		渗透型剂型(在实施例 4 表 8 中的样品 B, p91)	
时间 (hrs)	% APAP 释放	% HB 释放	% APAP 释放	% HB 释放
0.5	24.4	25.5	13	24
1	35.5	32.1	36	36
3	67.3	50.5	49	51
5	85.5	72.4	66	73
6	89.4	84.3	76	83
7	90.7	88.9	89	95
8	90.8	92.6	99	102
10	90.6	95.2	102	105

[0512]

[0513] 实施例 9

[0514] 如实施例 8 中所述相同类型的设计被用于制备提供 500mg 扑热息痛 (APAP) 与 15mg 重酒石酸氢可酮 (HB) 的速释与缓释的骨架片。所述片剂的 IR 部分由 APAP 与 HB 两者组成。此混合物通过在压片前直接将 APAP 与 HB 干燥粉末与 Avicel PH 102(微晶纤维素)、乳糖、KlucelEXF 及硬脂酸镁混合 5 分钟制备。三层骨架片中 IR 层的组成如下：

[0515]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	100
重酒石酸氢可酮 (HB)	3

Avicel PH 102	63.4
Klucel EXF	7
乳糖（无水）	20
硬脂酸镁	0.6
每片总重量	194mg

[0516] SR APAP 层混合物也用干法混合的方法制备。所述混合物通过直接将 APAP 与 Avicel PH 102、乳糖、Klucel EXF、Ethocel FP 10、Eudragit 及硬脂酸镁混合 5 分钟制备。此后在压片前冲击粉碎、研磨并通过 20 目筛。三层骨架片中 SR APAP 层的组成如下：

[0517]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	400
Avicel PH 102	78
Klucel EXF	23
乳糖（无水）	88
Ethocel FP 10	10
Eudragit E PO	10
硬脂酸镁	2
每片总重量	611mg

[0518] SR HB 混合物通过先在一个容器中于大约 70℃ 熔融 Cpritol 888AT0（山嵛酸甘油酯）来制备。此后在持续搅拌下加入 HB、Avicel PH102 与乳糖。凝结至室温，所得颗粒通过 20 目筛。根据产量，加入 HPC 与硬脂酸镁的量并混合 5 分钟。三层骨架片中 SR HB 层的组成如下：

[0519]

组分	每片量 (mg)
重酒石酸氢可酮 (HB)	12
Avicel PH 102	124.4
Klucel EXF	10

乳糖 (无水)	23
硬脂酸镁	0.6
Compritol 888 AT0	92
每片总重量	262mg

[0520] 在制备 IR、SR APAP 与 SRHB 混合物后,在 Carver 压片机制备三层片。在压片中,使用 7/16 英寸 (1.09mm) 直径平面圆形冲头。将 IR 混合物装入冲模腔内并轻轻压实;此后加入 SR APAP 混合物并轻轻压实,最后在最终压制前加入 SR HB 混合物。用于制备这些片剂的压片力为 2500lbs。

[0521] 使用如实施例 8 中所述相同方法分别测试两种活性物质在 0.01N HCl (pH ~ 2) 与 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中从骨架片中的释放速度。用渗透型剂型 (实施例 4 表 8 中的样品 B) 的释放曲线为参照计算相似性因子 (f_2)。只有一个 > 80% 的数据点被用于计算。试验结果列于表 18,显示如 f_2 值所定义, APAP 与 HB 两者从骨架片中的释放均与其从渗透型剂型 (实施例 4 中的样品 B) 中的释放相似。

[0522] 表 18. 在 0.01N HCl 与 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中从三层剂型中的释放数据 (n = 3)

[0523]

时间 (hrs)	% APAP 释放 (pH 6.8)	% APAP 释放 (pH 2)	% HB 释放 (pH 6.8)	% HB 释放 (pH=2)
0.5	22.5	24.8	24.7	24.2
1	30.3	34.8	32.3	32.2
3	52.2	59.5	56.6	54.0
5	66.6	75.8	76.6	72.4
6	71.8	81.7	83.2	81.0
7	76.2	84.9	88.0	87.2
8	80.2	86.2	90.6	91.9
10	86.4	87.9	93.7	98.0
f_2	50.4	54.3	72.5	79.6

[0524]

[0525] 实施例 10

[0526] 在实施例 8 的研究中,观察到片剂的硬度在压片后贮存时增加。为了研究这种变化对释放速度的影响,在如实施例 8 中所述相同的释放条件下进行新鲜制备的与同批于室温在盖上的玻璃瓶内贮存了 3 天的片剂的释放试验。结果显示尽管片剂硬度在贮存时增加,但释放速度保持基本上不变。本研究的片剂硬度与释放速度如下。

[0527] 表 19. 贮存 / 硬度变化对释放的影响 (n = 3)

[0528]

时 间 (hrs)	% APAP 释放 (新鲜-35 Scu)	% APAP 释放 (3 天 50 Scu)	% HB 释放 (新鲜-35 Scu)	% HB 释放 (3 天 50 Scu)
0.5	24.4	26.0	25.5	28.6
1	35.5	38.3	32.1	35.5
3	67.3	69.0	50.5	52.6
5	85.5	84.3	72.4	70.2
6	89.4	89.6	84.3	81.2
7	90.7	92.9	88.9	89.6
8	90.8	93.5	92.6	94.5
10	90.6	93.7	95.2	98.6

[0529] 实施例 11

[0530] 为了研究压片力对实施例 8 中三层骨架片释放速度的影响,用两种压片力与相同的混合物制备片剂。除用 pH 6.80.05M 磷酸盐缓冲液为释放介质外,片剂在实施例 8 中所述相同释放条件下被测试。结果显示在所考察的范围内,APAP 的释放速度可通过调节压片力改变,而 HB 的释放速度不受压片力影响。释放数据列于下表。

[0531] 表 20. 压片力对释放的影响 (n = 3)

[0532]

时 间 (hrs)	% APAP 释放 4000 lb (36 Scu)	% APAP 释放 3000 lb (32 Scu)	% HB 释放 4000 lb (36 Scu)	% HB 释放 3000 lb (36 Scu)
0.5	29.2	42.1	30.7	31.5
1	37.1	58.7	36.2	36.8
3	63.1	84.8	55.0	59.3
5	80.7	92.3	79.2	82.8
6	84.4	92.7	87.1	89.6
7	87.8	92.2	93.3	93.9
8	89.4	92.1	96.6	96.6
10	91.6	91.8	100.5	99.6

[0533] 实施例 12

[0534] 三层骨架片中 APAP 与 HB 的释放速度也可通过改变每层中的组成来改变。如实施例 8 所述,用相同的生产步骤制备一种新的制剂并在相同的释放条件下测试。结果显示通过调节制剂组成可获得不同的释放曲线。所述三层骨架制剂组成如下:

[0535]

赋形剂	IR 层 (mg)	SR APAP 层 (mg)	SR HB 层 (mg)
扑热息痛(APAP)	100	400	
重酒石酸氢可酮 (HB)	3		12
Avicel PH 102	79.4	73	99.4
Klucel EXF	7	23	10
乳糖(无水)	4	88	20
硬脂酸镁	0.6	2	0.6
Ethocel FP 10		10	
Eudragit EPO		10	
Compritol 888 ATO			120
十二烷基硫酸钠		5	
每片三层片中的总重量 (mg)	194	611	262

[0536] 表 21. 实施例 8 中的三层骨架片与从上表所制得片剂的释放速度 (n = 2)

[0537]

时 间 (hrs)	% APAP 释放 3900 Lb	% APAP 释放 6000 Lb	% HB 释放 3900 Lb	% HB 释放 6000 Lb
0.5	24.4	14.6	25.5	15.0
1	35.5	20.9	32.1	20.5
3	67.3	40.0	50.5	34.5
5	85.5	54.3	72.4	43.2
6	89.4	60.4	84.3	46.8
7	90.7	66.0	88.9	50.1
8	90.8	71.0	92.6	53.0
10	90.5	78.4	95.3	59.9

[0538]

[0539] 实施例 13

[0540] 提供 500mg 扑热息痛与 15mg 重酒石酸氢可酮

[0541] 速释与缓释的多单元剂型

[0542] 此类型剂型中的多单元可以以大小在微米至毫米范围内的小片、小丸或小珠存在。待测多单元剂型由装在单个胶囊中的三种类型的片剂组成。这三种类型的小片为 IR 片、SR APAP 片与 SR HB 骨架片。

[0543] 速释片由 APAP 与 HB 两者组成。干燥混合与直接压片被用于片剂制备。此混合物通过在压片前将 APAP 与 HB 干燥粉末与 Avicel PH102、乳糖、Klucel EXF、羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁混合 2 分钟制备。所述 IR 片的组成如下：

[0544]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	50
重酒石酸氢可酮 (HB)	1.5
Avicel PH 102	30
Klucel EXF	5
乳糖 (无水)	30
硬脂酸镁	0.5
羧甲基淀粉钠	3
每片总重量	120mg

[0545] SR APAP 片混合物通过先在一个容器中于大约 70℃ 熔融 Compritol 888AT0 来制备。此后在持续搅拌下加入 APAP、Avicel PH 102、乳糖、EUDRAGIT EPO 与十二烷基硫酸钠 (SDS)。凝结至室温,所得颗粒通过 20 目筛。根据产量,在压片前加入 HPC 与硬脂酸镁的量并混合 5 分钟。SR APAP 骨架片的组成如下:

[0546]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	90
Avicel PH 102	15.4
Klucel EXF	5
乳糖 (无水)	11
EUDRAGIT EPO	5
Compritol 888AT0	13
十二烷基硫酸钠 (SDS)	0.2
硬脂酸镁	0.4
每片总重量	140mg

[0547] 所述 SRHB 混合物通过先在一个容器中于大约 70℃ 熔融 Compritol 888AT0 (山嵛酸甘油酯) 来制备,此后在持续搅拌下加入 HB、Prosolv SMCC 90 与乳糖。凝结至室温,所得颗粒通过 20 目筛。根据产量,在压片前加入 Klucel EXF 与硬脂酸镁的量并混合 5 分钟。SRHB

片的组成如下：

[0548]

组分	每片量 (mg)
重酒石酸氢可酮 (HB)	6.75
ProSolv SMCC 90	73.3
Klucel EXF	5.6
乳糖 (无水)	13
硬脂酸镁	0.35
Compritol 888ATO	49
每片总重量	148mg

[0549] 在制备 IR、SR APAP 与 SR HB 混合物后,在 Carver 压片机上使用 9/32 英寸 (0.703mm) 直径圆形凹面冲头制备片剂。IR、SR APAP 与 SR HB 片的重量分别为 120mg、140mg 与 148mg。IR 片 (1 片) 含 HB 与 APAP 总单位剂量的 10%;SR APAP 片 (5 片) 含 APAP 总单位剂量的 90%;SR HB 片 (2 片) 也含 HB 总单位剂量的 90%。在释放研究前,将 1 片 IR 片、5 片 SR APAP 片与 2 片 SR HB 片装入一个胶囊。

[0550] 在装胶囊后,进行释放试验。释放试验通过使用 USP 仪器 II (浆法) 与 900ml 0.01N HCl (pH ~ 2) 于 ~ 37 ± 0.5 °C 下进行。浆速设于 50rpm 且在每个取样点取 10ml 样品用 HPLC 分析。在释放试验中未用漏槽条件。多单元剂型的释放数据列于下表。每种类型单元的硬度如下:IR ~ 8.1SCU;SR HB ~ 6.4SCU;SR APAP ~ 5.6SCU。

[0551] 表 22. 多单元剂型的释放数据 (n = 3)

[0552]

时间 (hrs)	% APAP 释放	% HB 释放
0.5	21.5	18.2
1	32.1	27.1
3	59.9	51.0
5	78.8	68.3
6	85.0	75.2
7	89.2	84.2
8	91.7	90.2
10	93.5	96.6

[0553] 实施例 14

[0554] 为了研究释放介质的 pH 对实施例 12 中片剂释放的影响, 相同批的片剂于实施例 12 中所示相同的释放条件下在 0.01N HCl (pH ~ 2) 或 0.05M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.8PBS) 中测试。结果显示 HB 的释放速度基本上不依赖于 pH, 而 APAP 的释放速度通常受 pH 影响不超过药物释放的 50%。释放数据列于下表。

[0555] 表 23. 多单元剂型在 0.01N HCl 与 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的释放数据 (n = 3)

[0556]

时间 (hrs)	% APAP 释放 (pH 6.8)	% APAP 释放 (pH 2)	% HB 释放 (pH 6.8)	% HB 释放 (pH=2)
0.5	18.3	21.5	19.2	18.2
1	28.5	32.1	27.7	27.1
3	52.6	59.9	51.2	51.0
5	65.9	78.8	68.2	68.3
6	70.4	85.0	77.2	75.2
7	73.9	89.2	84.7	84.2
8	77.6	91.7	90.7	90.2
10	83.8	93.5	97.7	96.6

[0557] 实施例 15

[0558] 提供 500mg 扑热息痛与 15mg 重酒石酸氢可酮

[0559] 速释与缓释的压制包衣片

[0560] 所述压制包衣片包含经压制制备的包于速释外层内的缓释片芯。所述 SR 片芯是含有 SR APAP 层与 SR HB 层的双层片。所述压制包衣层为含有 APAP 与 HB 两者的速释制剂。

[0561] IR 混合物: 速释混合物通过将 APAP 及 HB 与 Avicel PH 102、乳糖、Klucel EXF 及硬脂酸镁混合 5 分钟制备。IR 压制层的组成如下:

[0562]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	100
重酒石酸氢可酮 (HB)	3
Avicel PH 102	379.4
Klucel EXF	7
乳糖 (无水)	4
硬脂酸镁	0.6
每片总重量	494mg

[0563] SR APAP 混合物: 使用如实施例 8 中所述的相同混合物。

[0564] SR HB 混合物：使用如实施例 8 中所述的相同混合物。

[0565] 压制包衣片的制备由两步组成。首先，使用 7/16 英寸 (10.9mm) 直径平面圆形冲头制备双层片芯。这一步通过将 611mg SR APAP 混合物加于冲模腔并轻轻压实，随后在压片前加入 262mg SR HB 来完成。所用压片力为 60001bs. 在第二步中，使用 9/16 英寸 (14.1mm) 直径圆形凹面的冲头制备压制包衣片。这一步通过将 ~ 25% IR 混合物装入冲模腔随后把双层片芯（在第一步制备的）置于冲模腔中心并在压片前最后加入剩余的 75% IR 混合物来完成。压制包衣层的总重量为每片 494mg。所用压片力为 10001bs。

[0566] 压制包衣片的释放试验使用 USP 仪器 II (浆法) 与 900ml 0.01N HCl (pH ~ 2) 于 ~ 37 ± 0.5 °C 下进行。浆速设于 50rpm 且在预设取样点取 10ml 样品用 HPLC 分析。在释放试验中使用漏槽条件。压制包衣片的释放数据列于下表。

[0567] 表 24. 压制包衣片在 0.01N HCl 中的释放数据 (n = 3)

[0568]

时间 (hrs)	% APAP 释放	% HB 释放
0.5	17.5	16.7
1	35.2	24.7
3	73.2	52.1
5	81.6	75.0
6	82.8	81.9
7	83.3	86.0
8	83.6	88.5
10	84.6	91.2

[0569] 实施例 16

[0570] 提供 500mg 扑热息痛速释与缓释的多单元剂型

[0571] 此类型剂型中的多单元可以以大小在微米至毫米范围内的小片、小丸或小珠存在。为了获得商品剂型，小单元也可通过混合 IR 与 SR 单元装入胶囊。小 SR 单元也可与赋形剂及活性物质的 IR 部分混合，随后压制于崩解性片剂中。或者，IR 部分可包衣于 SR 部分上。

[0572] 所制备的多单元剂型由两种类型的小片组成。如需要那些单元可装胶囊。这两种类型的小单元为 IR APAP 片与 SR APAP 片。与实施例 12 中所示的 SR APAP 片不同，将乙基纤维素的缓释薄膜包衣施用于 APAP 片芯上获得 SR APAP 片。

[0573] 在 IR 片的制备中使用直接压片。所述混合物通过将 APAP 与 Avicel PH 102、乳糖、羧甲基淀粉钠混合 3 分钟制备；此后加入硬脂酸镁并混合另外的 3 分钟。制备 IR APAP 混合物后，在 Carver 压片机上用 9/32 英寸 (0.703mm) 直径圆形凹面冲头制备片剂。IR APAP

片的重量为 200mg。在这些片剂制备中所用压片力为 1000lbs。所述 IR 片的组成如下：

[0574]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	150
Avicel PH 102	22.5
乳糖 (无水)	22.5
硬脂酸镁	1
羧甲基淀粉钠	4
每片总重量	200mg

[0575]

[0576] 在 SR APAP 片芯也用直接压片制备。所述混合物通过将 APAP 与 Avicel PH 102 及乳糖混合 3 分钟制备；此后加入硬脂酸镁并混合另外的 3 分钟。在 Carver 压片机上用 9/32 英寸 (0.703mm) 直径圆形凹面冲头制备片剂。所述片剂重量为 140mg。在这些片剂制备中所用压片力为 600lbs。所述 IR APAP 片与 SR APAP 片芯分别含有 APAP 总重量的 30% 与 70%。

[0577] SRAPAP 片芯用乙基纤维素的薄膜衣包衣以获得缓释。所述包衣溶液含有乙基纤维素 (Ethocel 7FP)、Klucel EXF、柠檬酸三乙酯与丙酮。所述包衣溶液的组成列于下表。所述包衣溶液通过在持续搅拌下将 Ethocel 7FP、Flucel EXF 与柠檬酸三乙酯加入丙酮中直至所有固体溶于溶液中来制备。通过浸渍与干燥周期的反复将薄膜施加于片剂上来进行包衣直至获得目标增重量。所述片剂的增重量为 3.1%。所述 SRAPAP 片芯的组成如下：

[0578]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	87.5
Avicel PH 102	9.5
乳糖 (无水)	42.25
硬脂酸镁	0.75
每片总重量	140mg

[0579] 包衣溶液的组成如下：

[0580]

组分	每批量 (mg)
Ethocel 7FP	9
Klucel EXF	6
柠檬酸三乙酯	3
丙酮	232
包衣溶液总重量	250g

[0581]

[0582] 在 IR APAP 与 SR APAP 的制备后,1 片 IR APAP 片与 4 片 SR APAP 片的组合在释放研究中被测试。释放试验使用 USP 仪器 II(浆法)与 900ml 0.01N HCl(pH ~ 2) 于 ~ 37 ± 0.5℃ 下进行。浆速设于 50rpm 且在每个取样点取 10ml 样品用 UV 分析。在释放试验中未用漏槽条件。IR 片(1 片)含 APAP 总单元剂量的 30%;SR APAP 片(4 片)含 APAP 总单元剂量的 70%。多单元剂型的释放数据见以下表 25。

[0583] 表 25. 多单元剂型在 0.01N HCl 中的释放数据 (n = 3)

[0584]

时间 (hrs)	% APAP 释放
0.33	39.5
0.75	45.7
1	50.0
3	75.3
5	84.1
6	91.1
7	96.8
8	99.9

[0585] 实施例 17

[0586] 提供 500mg 扑热息痛速释与缓释的多单元剂型

[0587] 此类型剂型中的多单元可以以大小在微米至毫米范围内的小片、小丸或小珠存在。为了获得商品剂型,小单元可通过混合 IR 与 SR 单元装入胶囊。小 SR 单元也可与赋形剂及活性物质的 IR 部分混合,随后压制于崩解性片剂中。或者,IR 部分可包衣于 SR 部分上。

[0588] 通过使用实施例 16 中所示相同的剂型设计, APAP 的释放曲线可通过改变 APAP 在 IR 片与 SR APAP 片中的载药量及缓释包衣的量来调整。在本研究中, 不同比率的 APAP 的 IR 片与 SR 片被使用 (与实施例 16 相比)。如实施例 16 中所说明的相同片剂制备步骤与测试方法被使用。与实施例 16 中所示 APAP IR 制剂不同, 在本实施例中仅 APAP 总量的 10% 被用于 IR APAP 片中。所制备的多单元剂型由两种类型的小片组成。如需要那些单元可装胶囊。

[0589] 用于制备 IR APAP 与 SR APAP 片的压片力分别为 10001bs 与 30001bs。相同的包衣溶液与包衣步骤被应用制备 SR APAP 片。或者, IR 部分可包衣于 SR 部分上。包衣增重量为 2.9%。使用实施例 16 中所述相同的方法测试药物释放。这些片剂的释放数据见以下表 26。

[0590] APAP IR 片的组成如下:

[0591]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	50
Avicel PH 102	22.5
乳糖 (无水)	22.5
硬脂酸镁	1
羧甲基淀粉钠	4
每片总重量	100mg

[0592] SR APAP 片的组成如下:

[0593]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	112.5
Avicel PH 102	9.5
乳糖 (无水)	42.25
Klucel EXF	5
硬脂酸镁	0.75
每片总重量	170mg

[0594] 表 26. 多单元剂型的释放数据 (n = 3)

[0595]

时间 (hrs)	% APAP 释放
0.33	14.2
0.75	16.5
1	18.3
3	33.5
5	47.9
6	56.3
7	65.3
8	72.8
9	79.8
12	93.3

[0596]

[0597] 实施例 18

[0598] 提供 15mg 重酒石酸氢可酮速释与缓释的多单元剂型

[0599] 一种提供 HB 速释与缓释的多单元剂型在本研究被制备。此类型剂型中的多单元可以以大小在微米至毫米范围内的小片、小丸或小珠存在。为了获得商品剂型,小单元也可通过混合 IR 与 SR 单元装入胶囊。小 SR 单元也可与赋形剂及活性物质的 IR 部分混合,随后压制于崩解性片剂中。或者,IR 部分可包衣于 SR 部分上。

[0600] 如实施例 16 中所说明的相同片剂制备步骤与测试方法被使用。IRHB 与 SR HB 片芯的压片力分别为 300lbs 与 600lbs。IR HB 片与 SR HB 片芯分别含 HB 总量的 30%与 70%。如实施例 16 中所述相同的包衣溶液与包衣步骤被应用制备 SR HB 片。包衣增重量为 20%。每个单位剂量包含 1 片 IR HB 片与 1 片 SR HB 片。本研究中释放样品用 HPLC 分析,这些表中的数据列于下文。

[0601] IR HB 片的组成如下:

[0602]

组分	每片量 (mg)
重酒石酸氢可酮 (HB)	4.5
Avicel PH 102	18.5
乳糖 (无水)	60

硬脂酸镁	1
Klucel EXF	4
羧甲基淀粉钠	2
每片总重量	90mg

[0603] SR HB 片芯的组成如下：

[0604]

组分	每片量 (mg)
重酒石酸氢可酮 (HB)	10.5
Avicel PH 102	14
乳糖 (无水)	109.8
硬脂酸镁	0.7
每片总重量	135mg

[0605]

[0606] 用实施例 16 中所述相同的方法测试药物释放。所述多单元剂型的释放数据见以下表 27。

[0607] 表 27. 多单元剂型的释放数据 (n = 4)

[0608]

时间 (hrs)	% APAP 释放
0.5	34.7
1	37.4
3	78.8
5	96.0
6	101.0
7	103.6
8	104.5
10	105.5

[0609] 实施例 19

[0610] 提供 500mg 扑热息痛与 15mg 重酒石酸氢可酮

[0611] 速释 (IR) 与缓释 (SR) 的多单元剂型

[0612] 此类型剂型中的多单元可以以大小在微米至毫米范围内的小片、小丸或小珠存在。为了获得商品剂型,小单元也可通过混合 IR 与 SR 单元装入胶囊。小 SR 单元也可与赋形剂及活性物质的 IR 部分混合,随后压制于崩解性片剂中。或者,IR 部分可包衣于 SR 部分上。

[0613] 提供扑热息痛与重酒石酸氢可酮 IR 与 SR 的多单元剂型可以通过简单地合并实施例 16 或实施例 17 的片剂与实施例 18 的片剂来制备。更特别的是,所述剂型可以通过将三种类型的小片装入一个单独的胶囊来获得:(1)IR 片,(2)SR APAP 片与 (3)SR HB 片。实施例 16 与 18 中所述相同的制剂与步骤被分别用于 IR 片、SR APAP 片与 SR HB 片的制备。

[0614] 作为一个实例,以下组合可以在释放试验中测试:

[0615] 1 片含有 30% APAP 总单位剂量的 IR 片;

[0616] 1 片含有 30% HB 总单位剂量的 IR 片;

[0617] 4 片含有 70% APAP 总单位剂量的 SR APAP 片;

[0618] 1 片含有 70% HB 总单位剂量的 SR HB 片。

[0619] 在片剂装入胶囊后,使用实施例 16 或 18 中所述步骤进行释放试验。因为无已知的药物从每种类型片剂中释放间的相互作用,药物从每种片剂中的释放将独立于彼此。因而,如果有人将进行这种研究,则可以有望获得为实施例 16 与 18 中所给出的个体 APAP 与 HB 曲线的叠加结果的 APAP 与 HB 释放曲线。所述剂型还可用相似于实施例 13 中所述的方法通过将 IR APAP 与 IR HB 合并入一个单独的片剂中来简化。

[0620] 实施例 20

[0621] 提供 500mg 扑热息痛 (APAP) 与

[0622] 7.5mg 重酒石酸氢可酮 (HB) 速释与缓释的分层骨架片

[0623] 在本实施例中,除在三层片中使用 7.5mg HB 与 500mg APAP 的组合外,所述制剂设计与实施例 8 中的相同。

[0624] 所述片剂的速释部分由 APAP 与 HB 两者组成。此混合物通过在压片前直接将 APAP 与 HB 干燥粉末与 Prosolv SMCC 90、乳糖、Klucel EXF、羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁混合 5 分钟制备。三层片中 IR 层的组成如下:

[0625]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	100
重酒石酸氢可酮 (HB)	1.5
ProSolv SMCC 90	70.9
Klucel EXF	7

乳糖（无水）	11.5
羧甲基淀粉钠	2.5
硬脂酸镁	0.6
每片总重量	194mg

[0626] SR APAP 层通过直接将 APAP 与 Prosolv SMCC 90、乳糖、Klucel EXF, Ethocel FP 10、Eudragit EPO 及硬脂酸镁混合 5 分钟制备。三层片中 SR APAP 层的组成如下：

[0627]

组分	每片量 (mg)
扑热息痛 (APAP)	400
ProSolv SMCC 90	68
Klucel EXF	23
乳糖（无水）	88
Ethocel FP 10	10
Eudragit E PO	20
硬脂酸镁	2
每片总重量	611mg

[0628] SR HB 混合物通过先在一个容器中于大约 70℃ 熔融 Cpritol 888AT0 来制备。此后在持续搅拌下加入 HB、Prosolv SMCC 90 与乳糖。凝结至室温, 所得颗粒通过 20 目筛。根据产量, 加入 Klucel EXF 与硬脂酸镁的量并混合 5 分钟。三层片中 SR HB 层的组成如下：

[0629]

组分	每片量 (mg)
重酒石酸氢可酮 (HB)	6
ProSolv SMCC 90	136.4
Klucel EXF	10
乳糖（无水）	29
硬脂酸镁	0.6

Compritol 888AT0	80
每片总重量	262mg

[0630] 与实施例 16 中所述的那些相同的片剂制备步骤与释放方法被使用。所用终压片力为 4200lbs。所述三层骨架片的释放数据见以下表 28。

[0631] 表 28. 三层片的释放数据

[0632]

时间 (hrs)	% APAP 释放	% HB 释放
0.5	25.0	40.2
1	32.7	48.2
3	51.4	69.1
5	66.8	86.5
6	73.3	90.7
7	78.1	92.9
8	81.7	94.2
10	87.6	94.5

[0633]

[0634] 上述示例性的实施方案用来说明而不是限制本发明的所有方面。因而,本发明可由本领域熟练技术人员在可从本文所述内容中衍生得到的许多变化与改进中执行。如以下权利要求所定义的,所有这种变化与改进被考虑在本发明的范围与精神内。

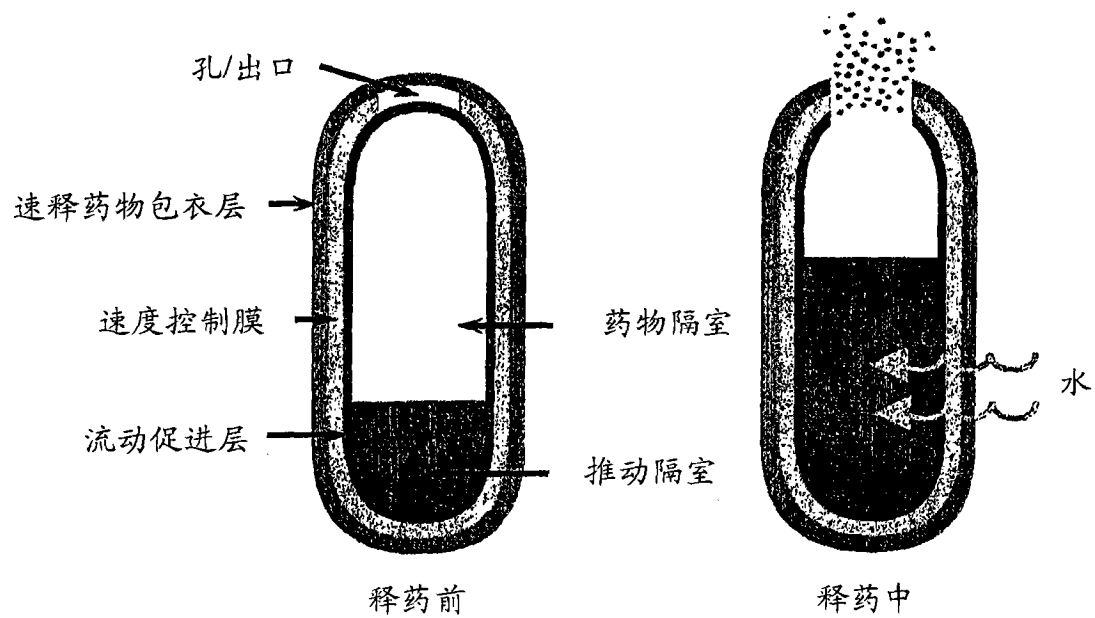
OROS[®] 推动-突出设计

FIG. 1

氢可酮与扑热息痛的体外释放曲线

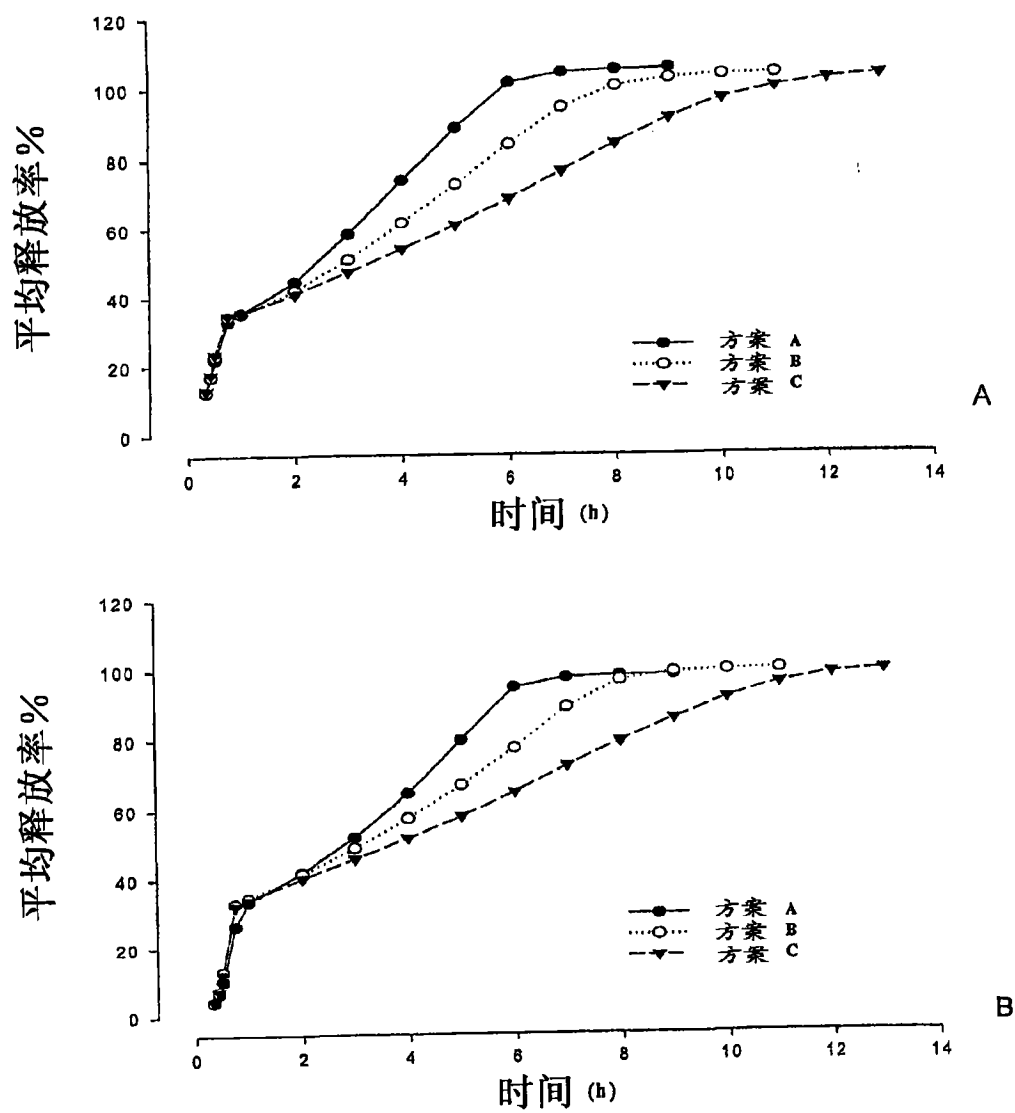


FIG. 2

APAP 与 HBH 的累积释放

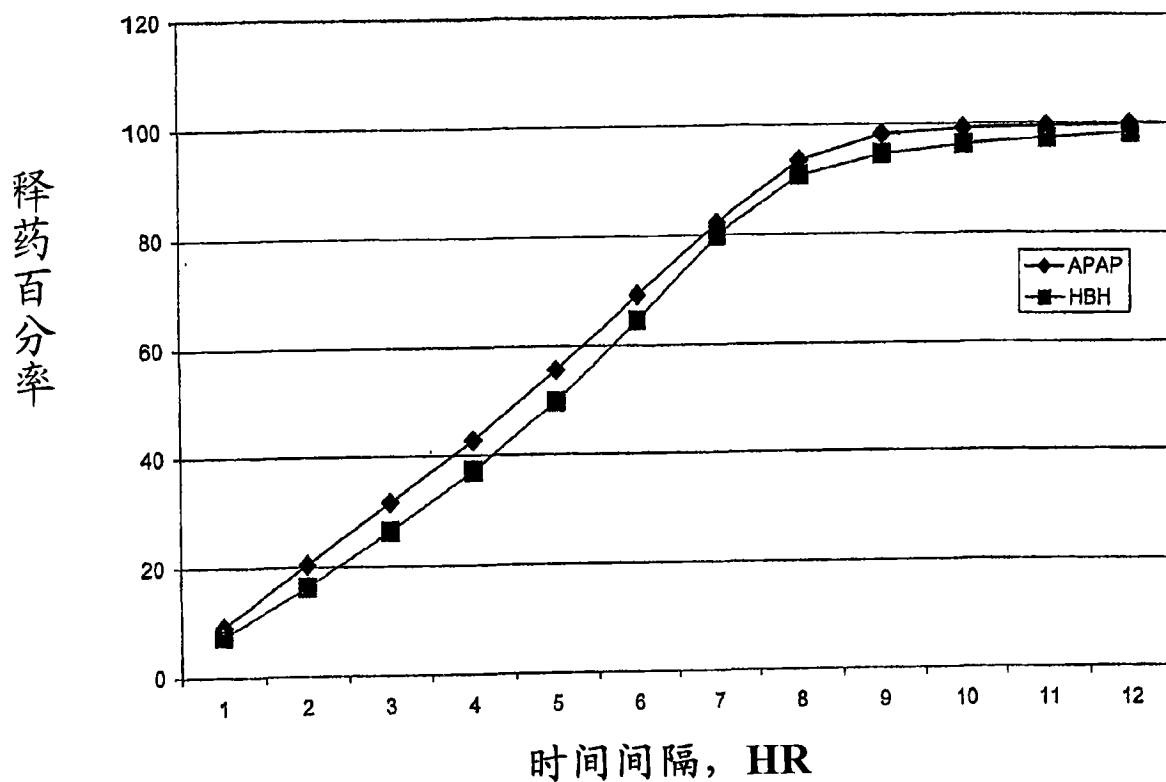


FIG. 3

使用 VII 型释放速度仪与酸化水 ($\text{pH} = 2.5$) 测得的 APAP 从含有 Polyox 或 HPC ExF 的药物层制剂中的累积释放

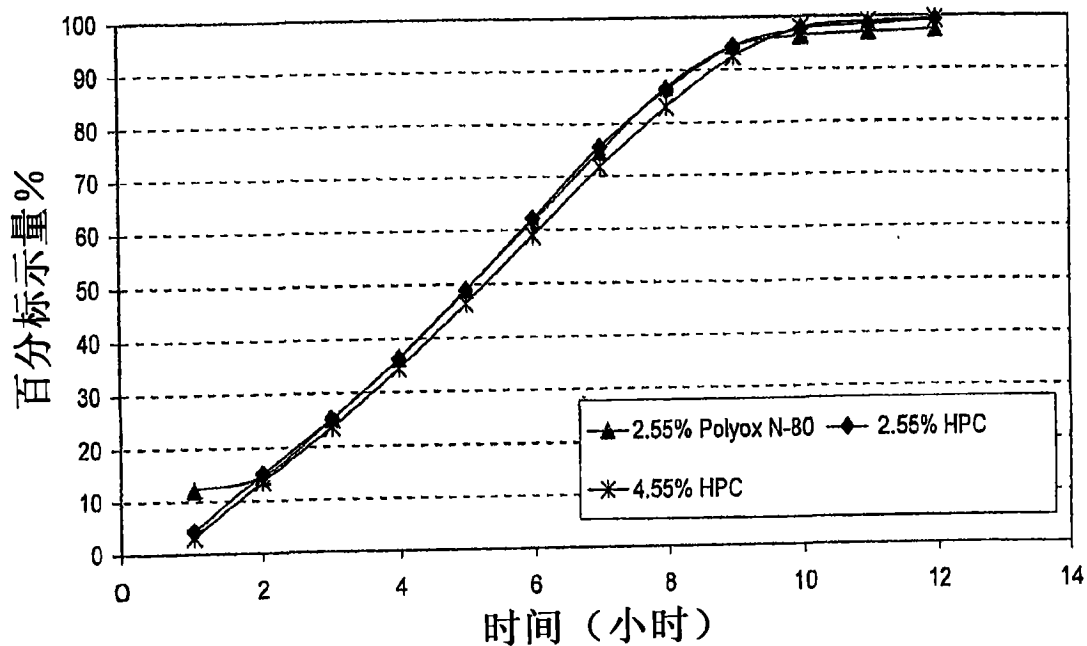


FIG. 4A

使用 VII 型释放速度仪与酸化水 (pH = 2.5) 测得的氢可酮从含有 Polyox 或 HPC ExF 的药物层制剂中的累积释放

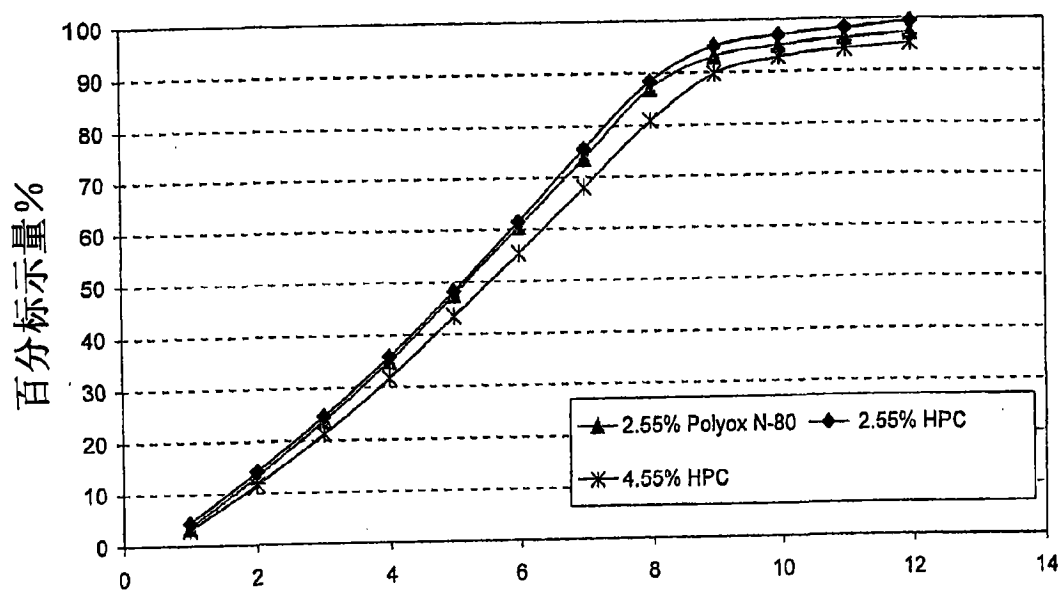


FIG. 4B

重酒石酸氢可酮的释放速度

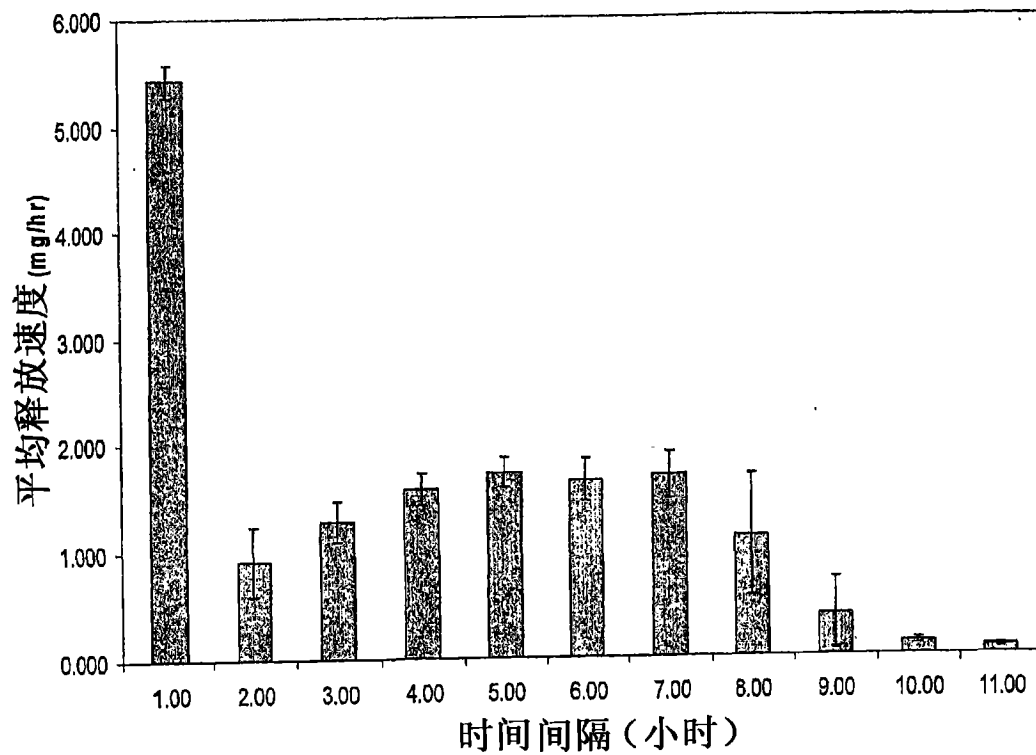


FIG. 5A

重酒石酸氢可酮的累积释放

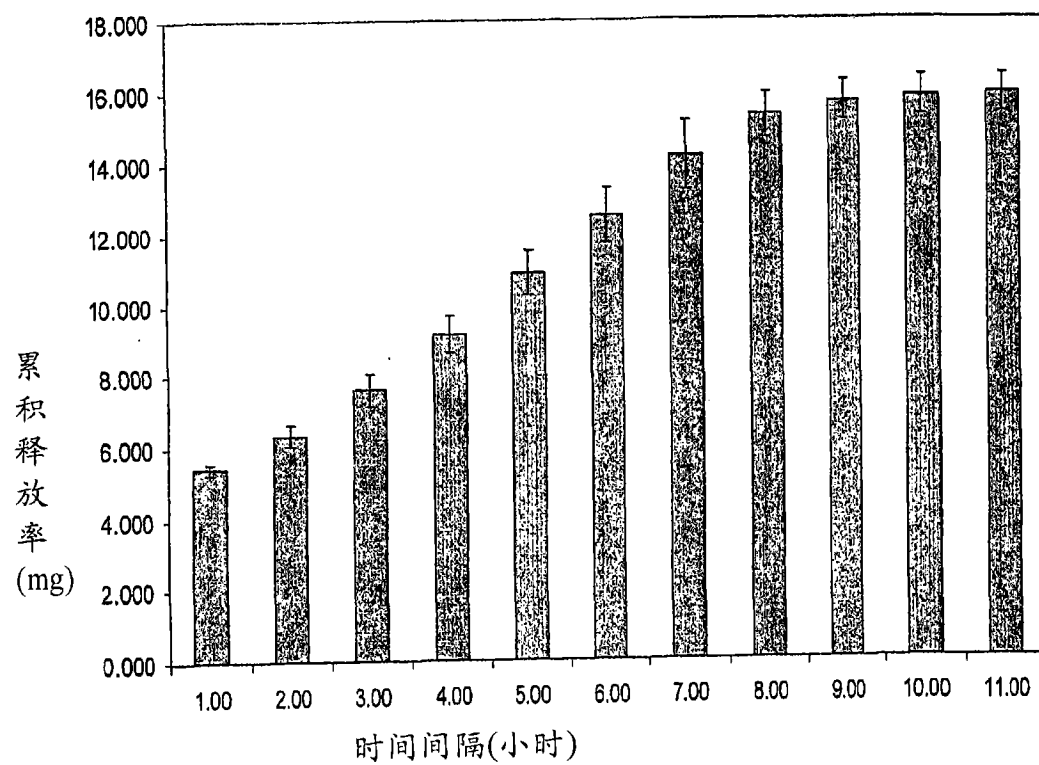


FIG. 5B

扑热息痛的释放速度

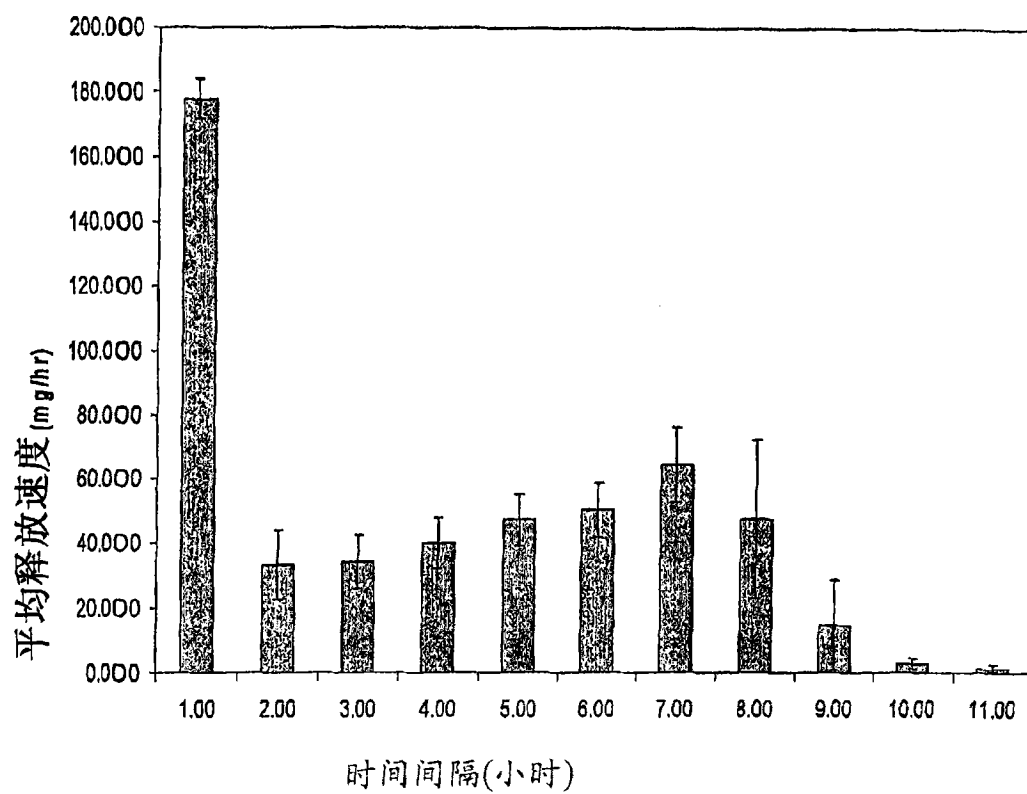


FIG. 5C

扑热息痛的累积释放

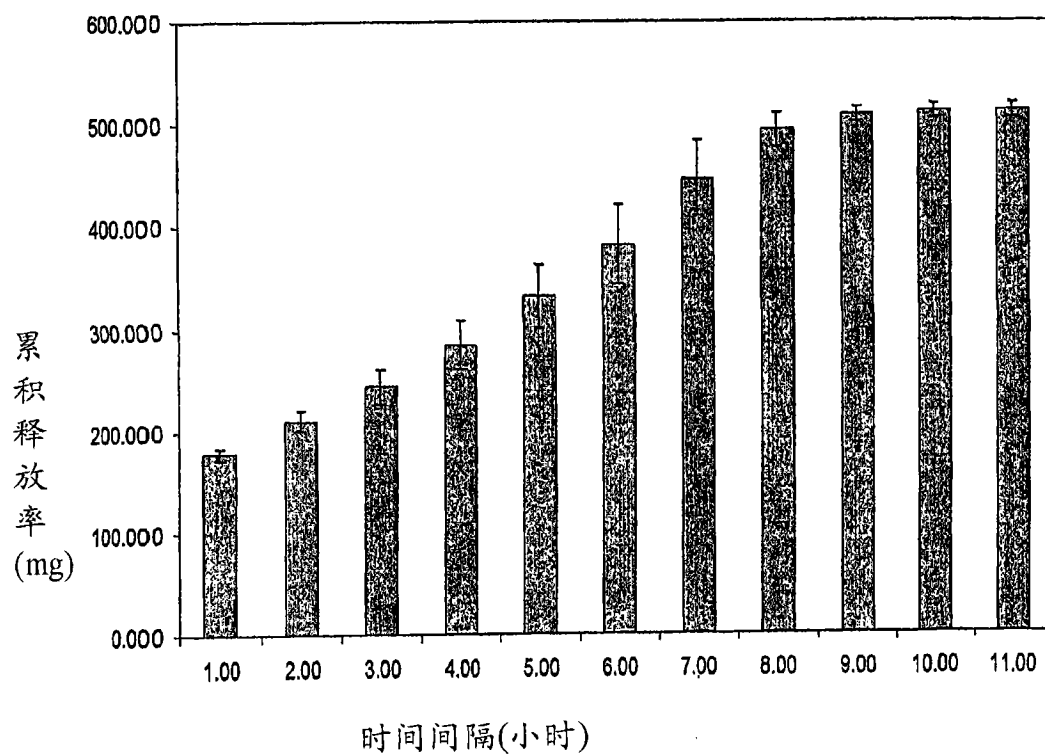


FIG. 5D

重酒石酸氢可酮的释放速度

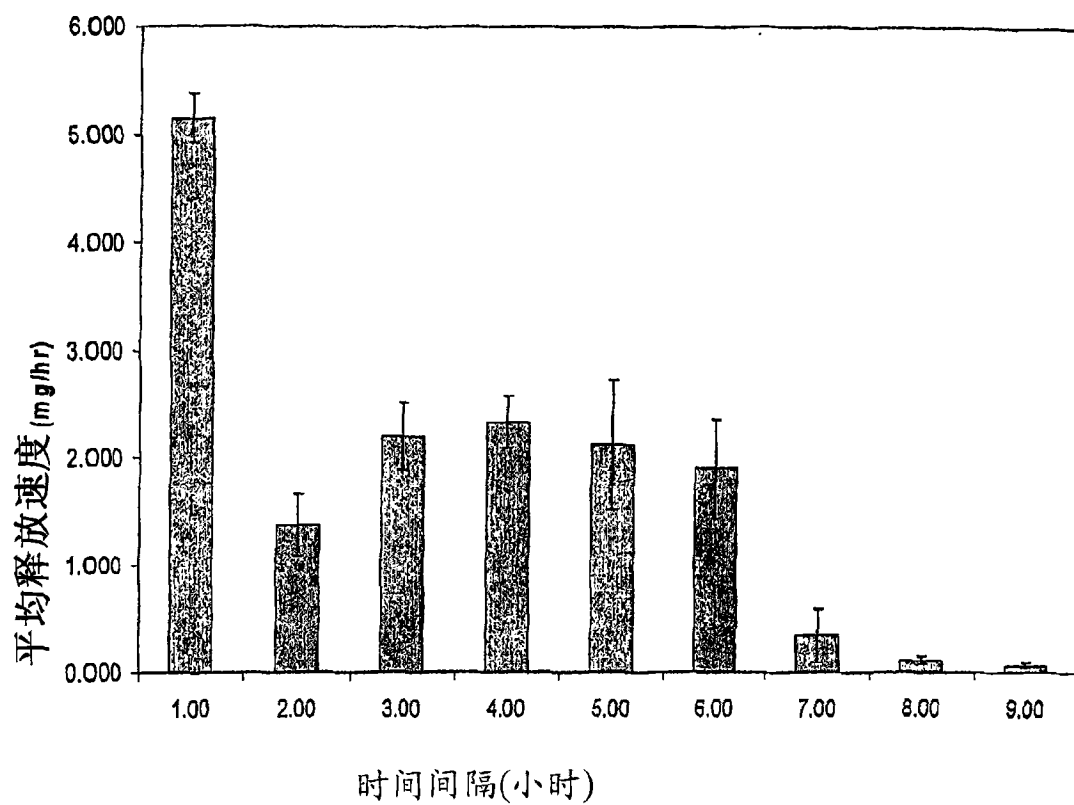


FIG. 6A

重酒石酸氢可酮的累积释放

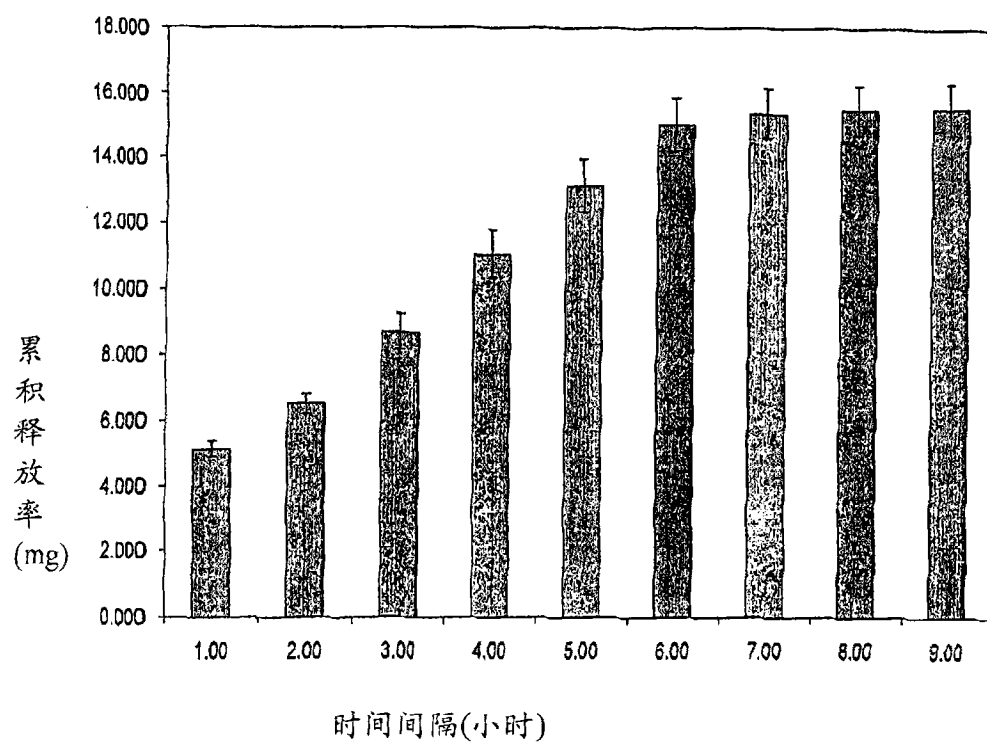


FIG. 6B

扑热息痛的释放速度

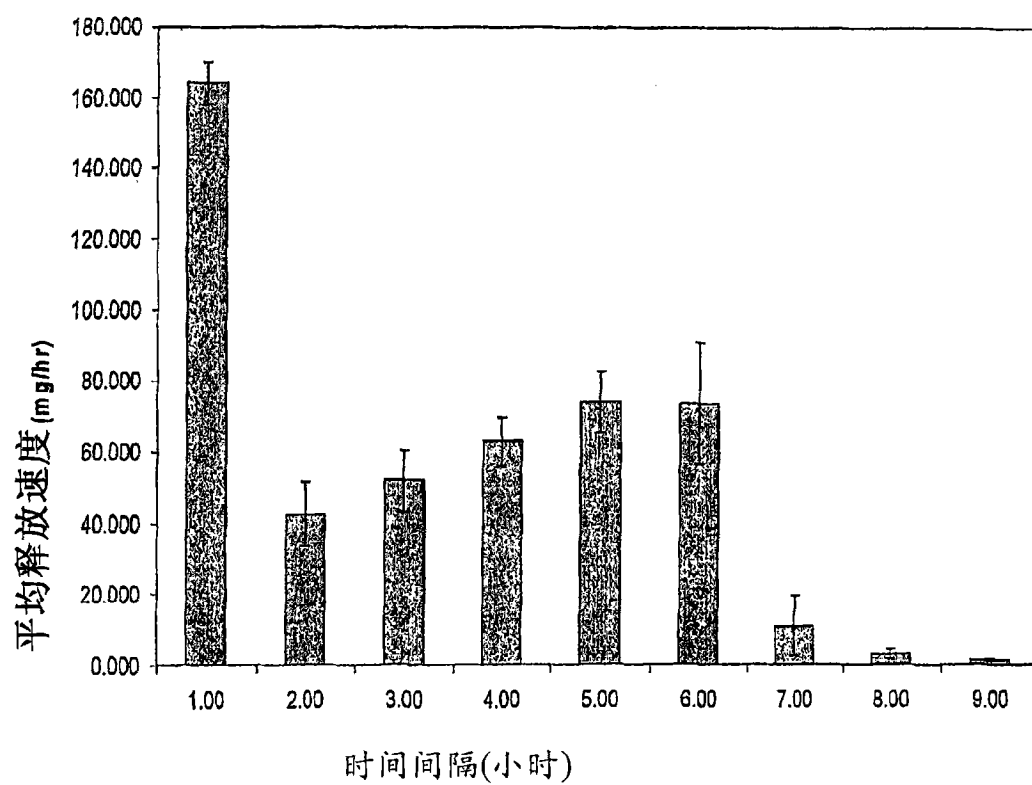


FIG. 6C

扑热息痛的累积释放

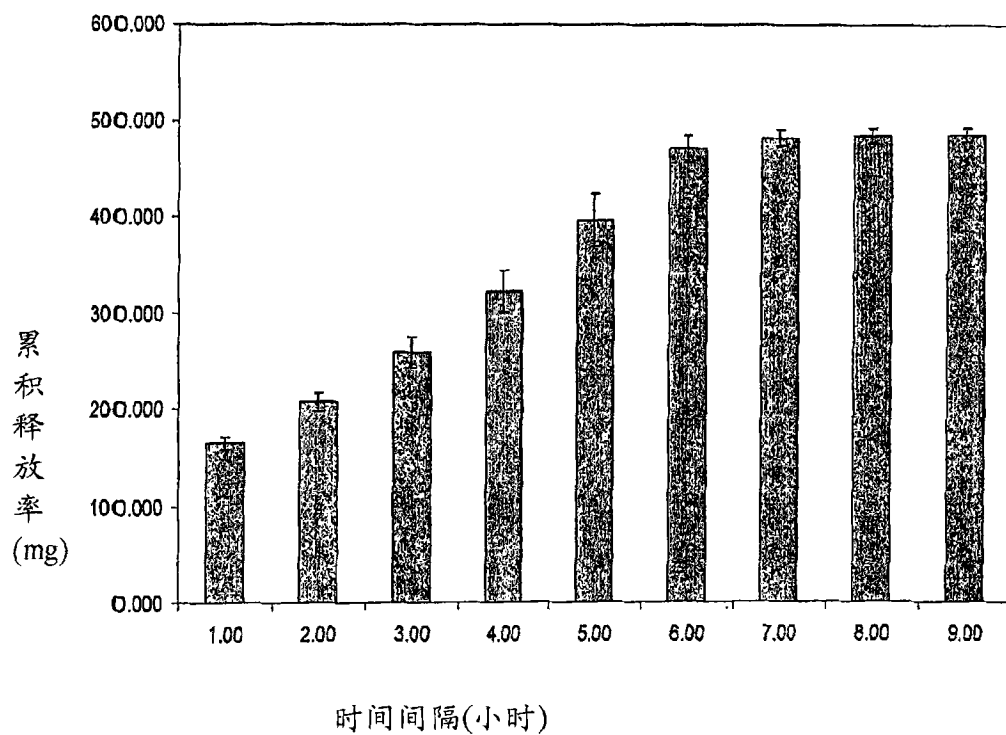


FIG. 6D

重酒石酸氢可酮的释放速度

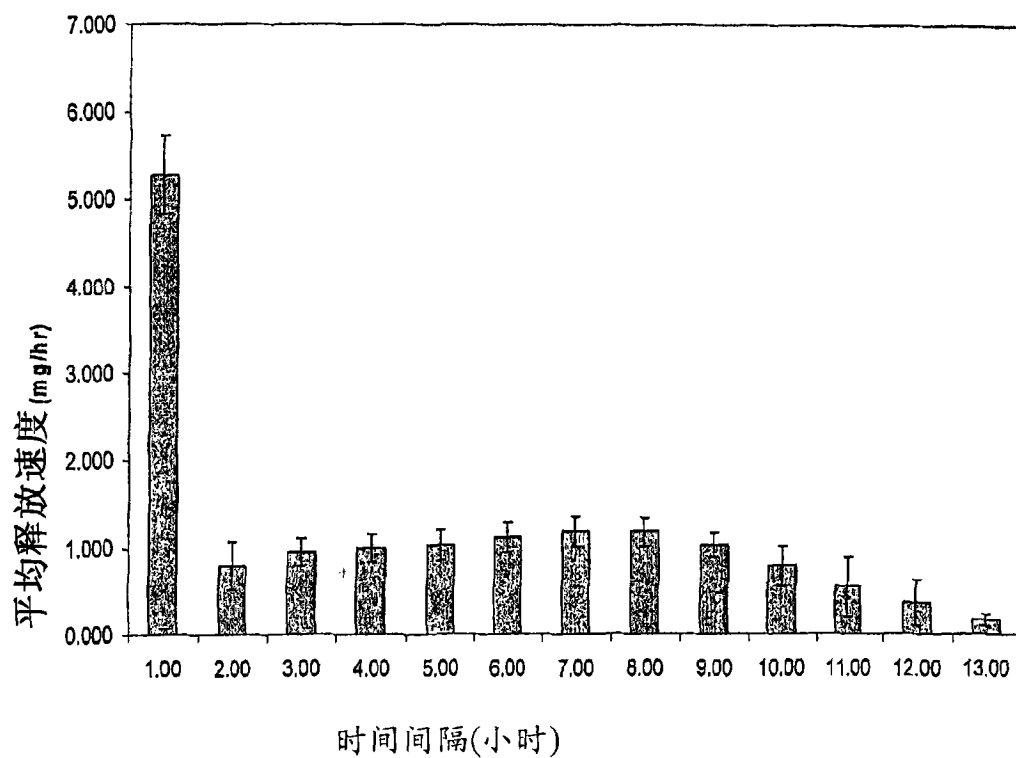


FIG. 7A

重酒石酸氢可酮的累积释放

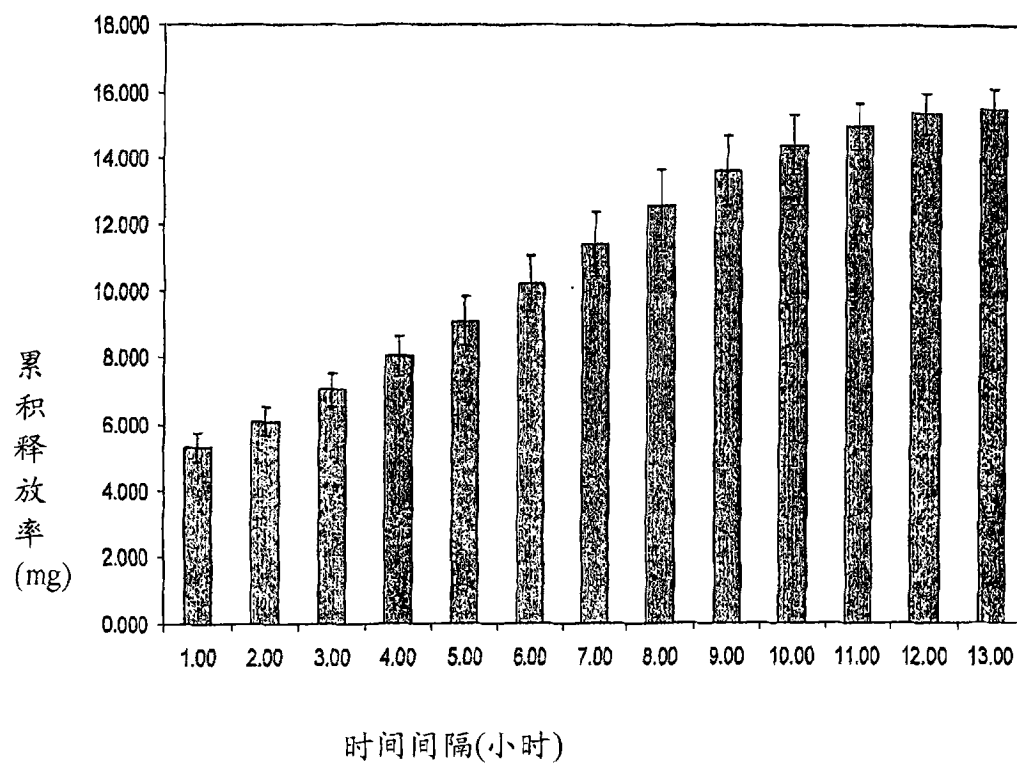


FIG. 7B

扑热息痛的释放速度

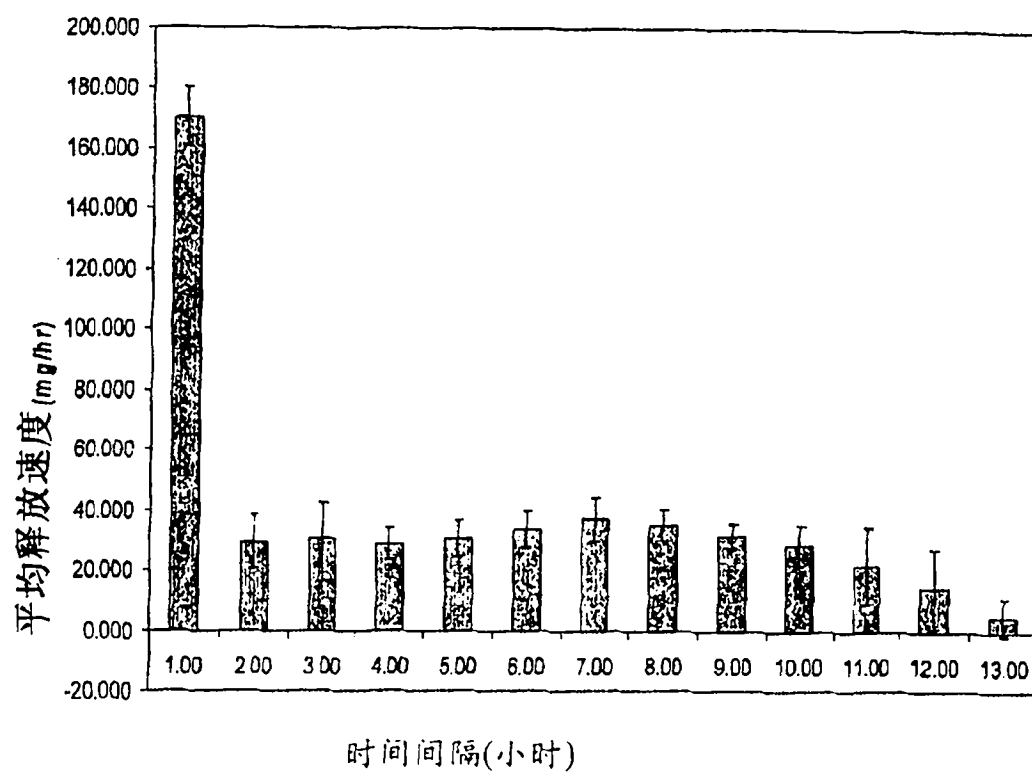


FIG. 7C

扑热息痛的累积释放

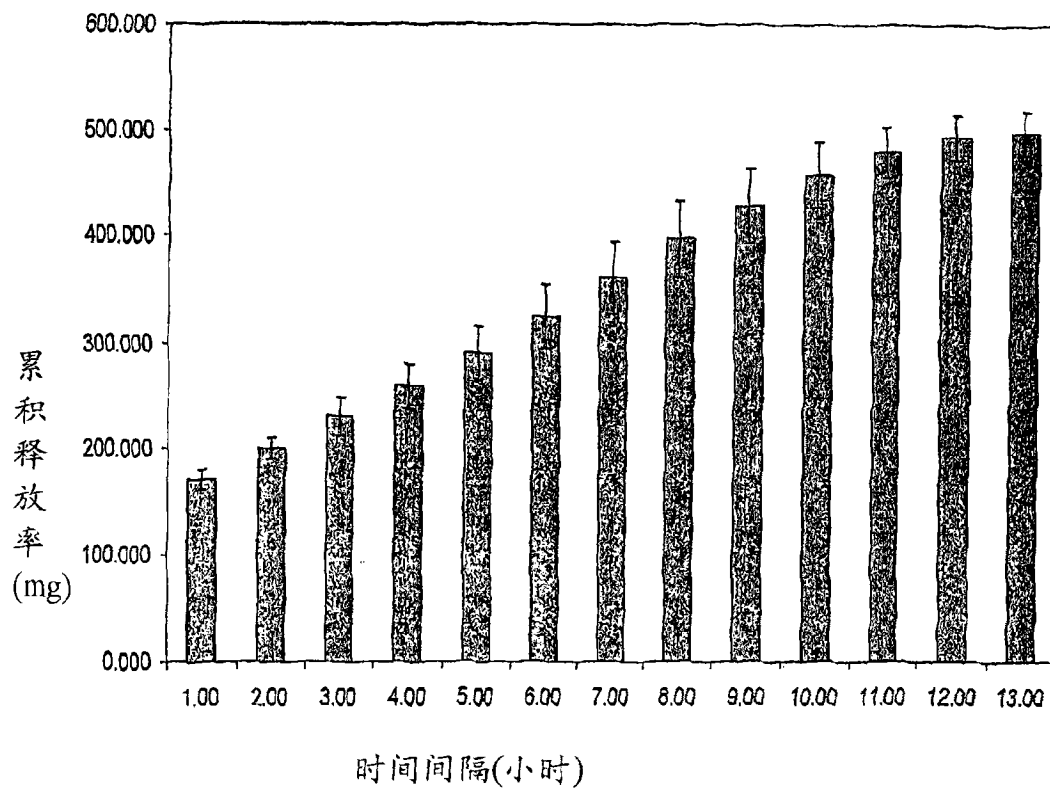


FIG. 7D

氢可酮血浆浓度均值与时间关系图

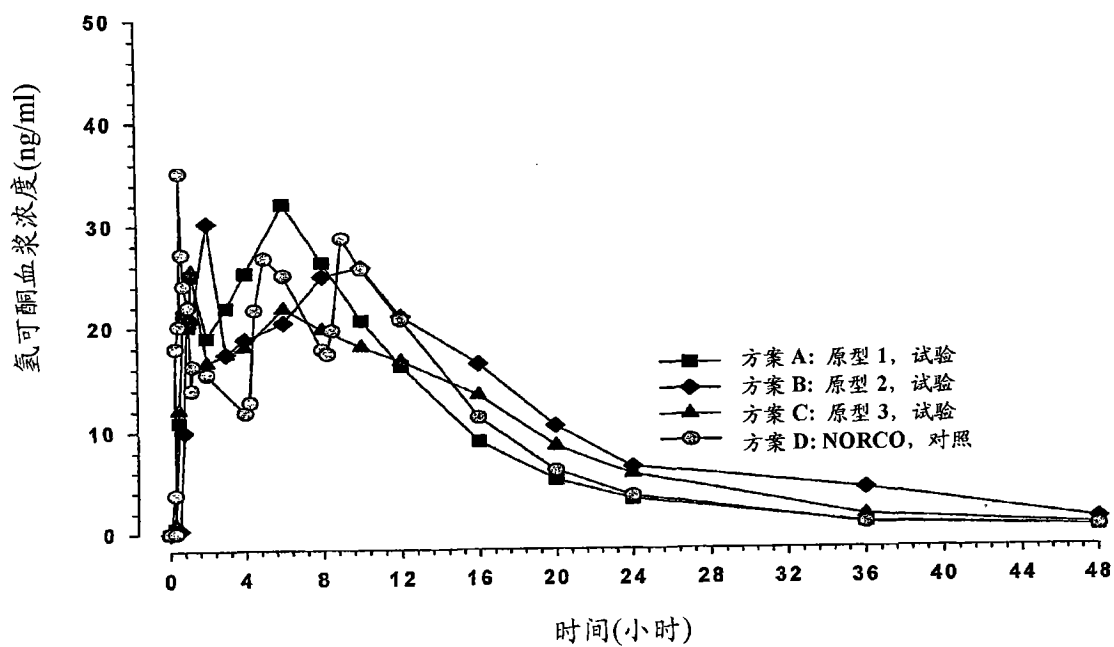


FIG. 8A

扑热息痛血浆浓度均值与时间关系图

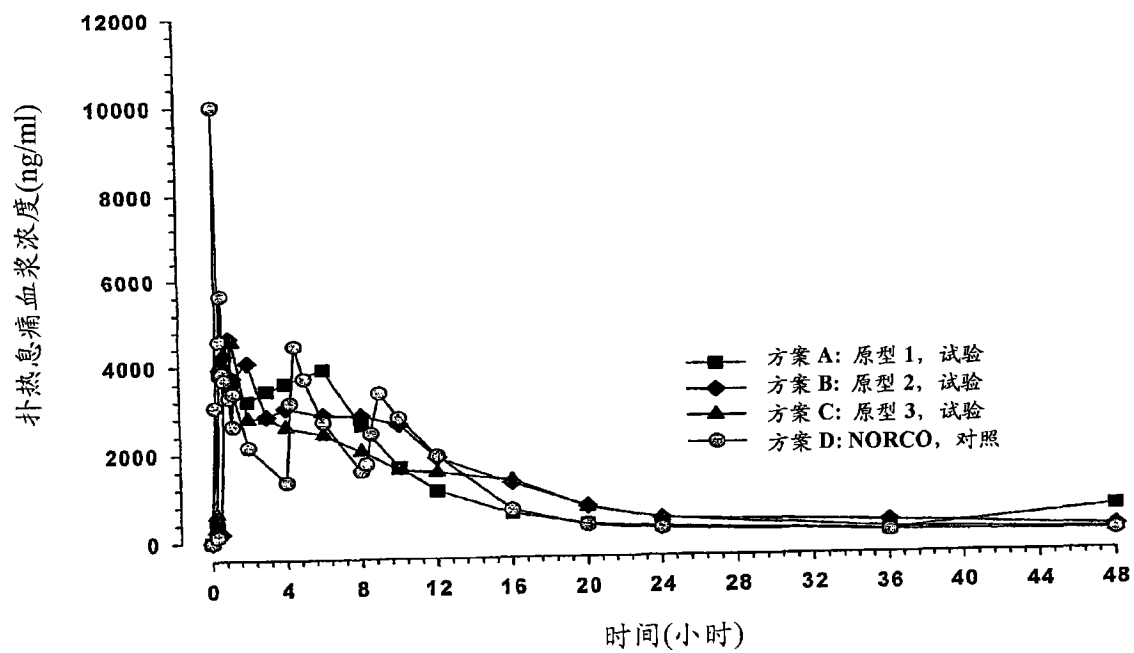


FIG. 8B

平均氢可酮血浆浓度 - 时间曲线, 群 1

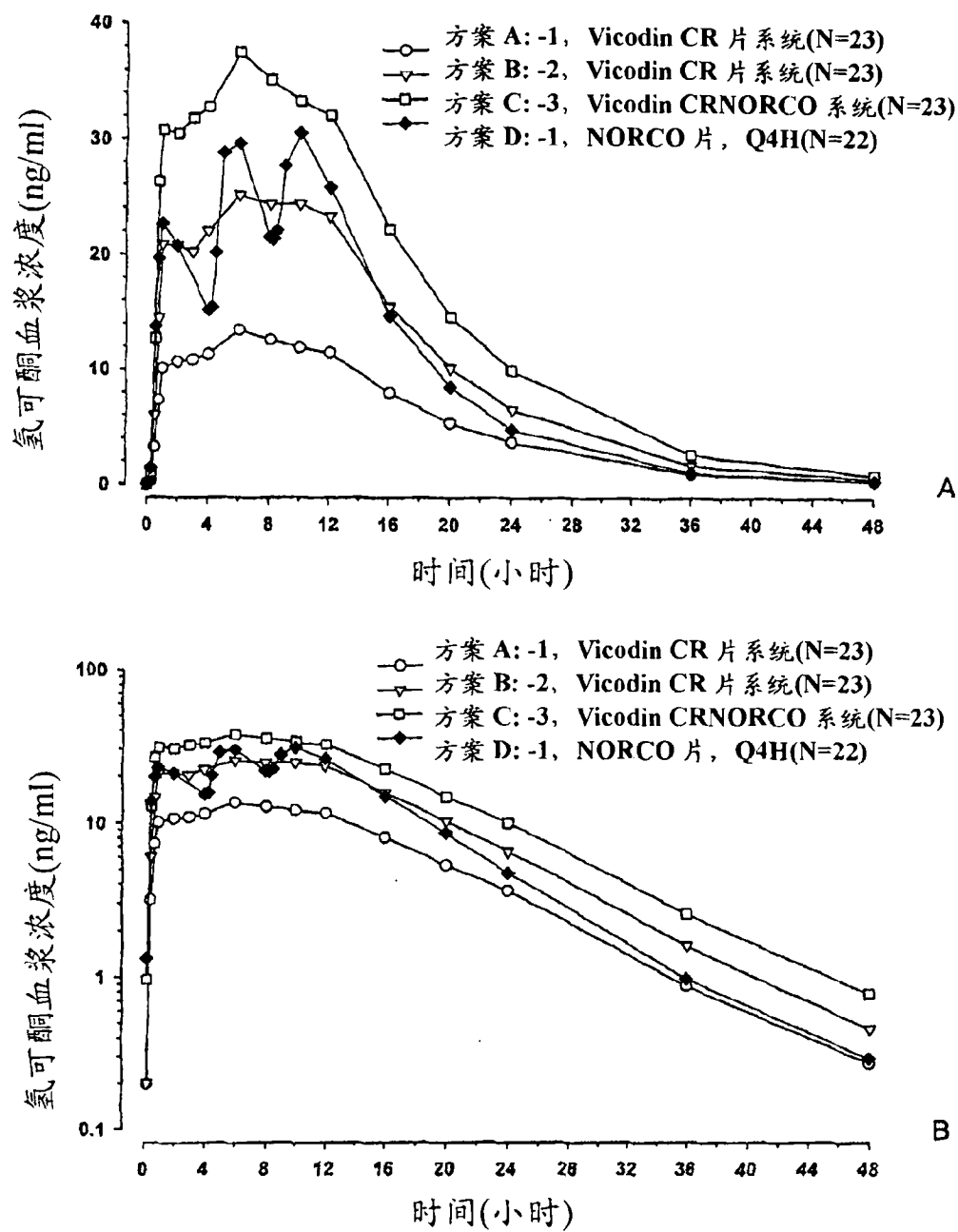


FIG. 9

Vicodin CR 的氢可酮剂量 - 标准化 $C_{\max}$ 与 AUC_{∞} 平均值 $\pm$ SD 对剂量, 群 1

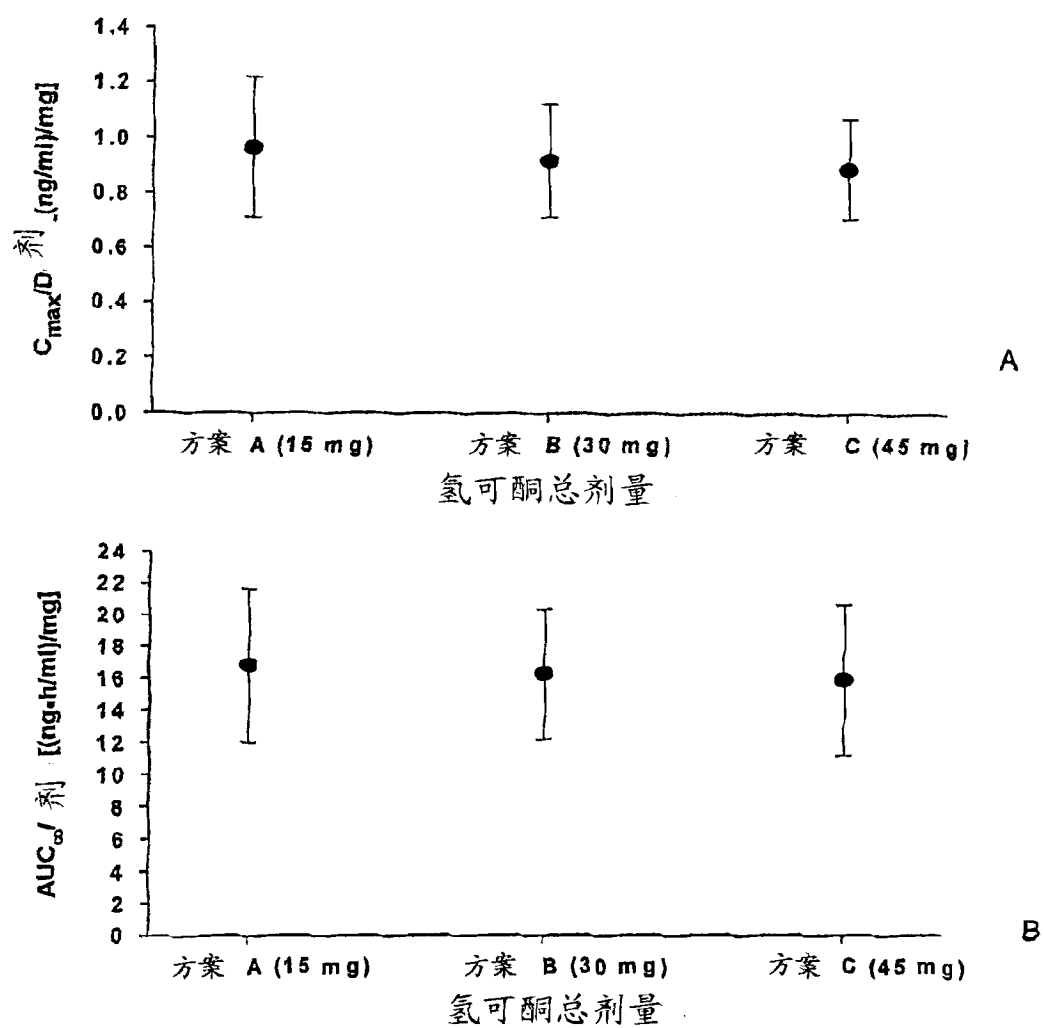


FIG. 10

平均扑热息痛血浆浓度-时间曲线, 群 1

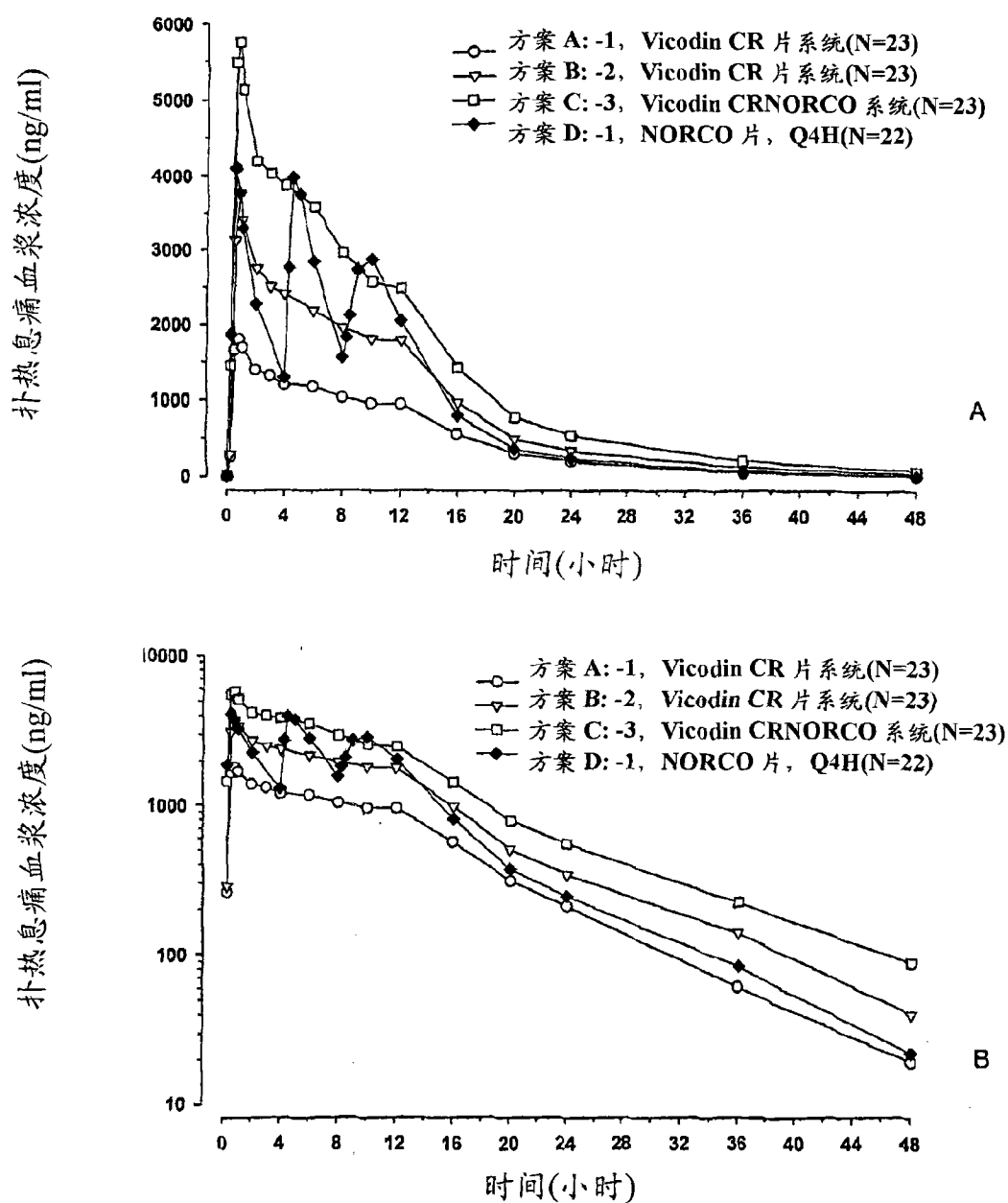


FIG. 11

Vicodin CR 的扑热息痛剂量 - 标准化 $C_{\max}$ 与 AUC_{∞} 平均值 $\pm$ SD 对剂量, 群 1

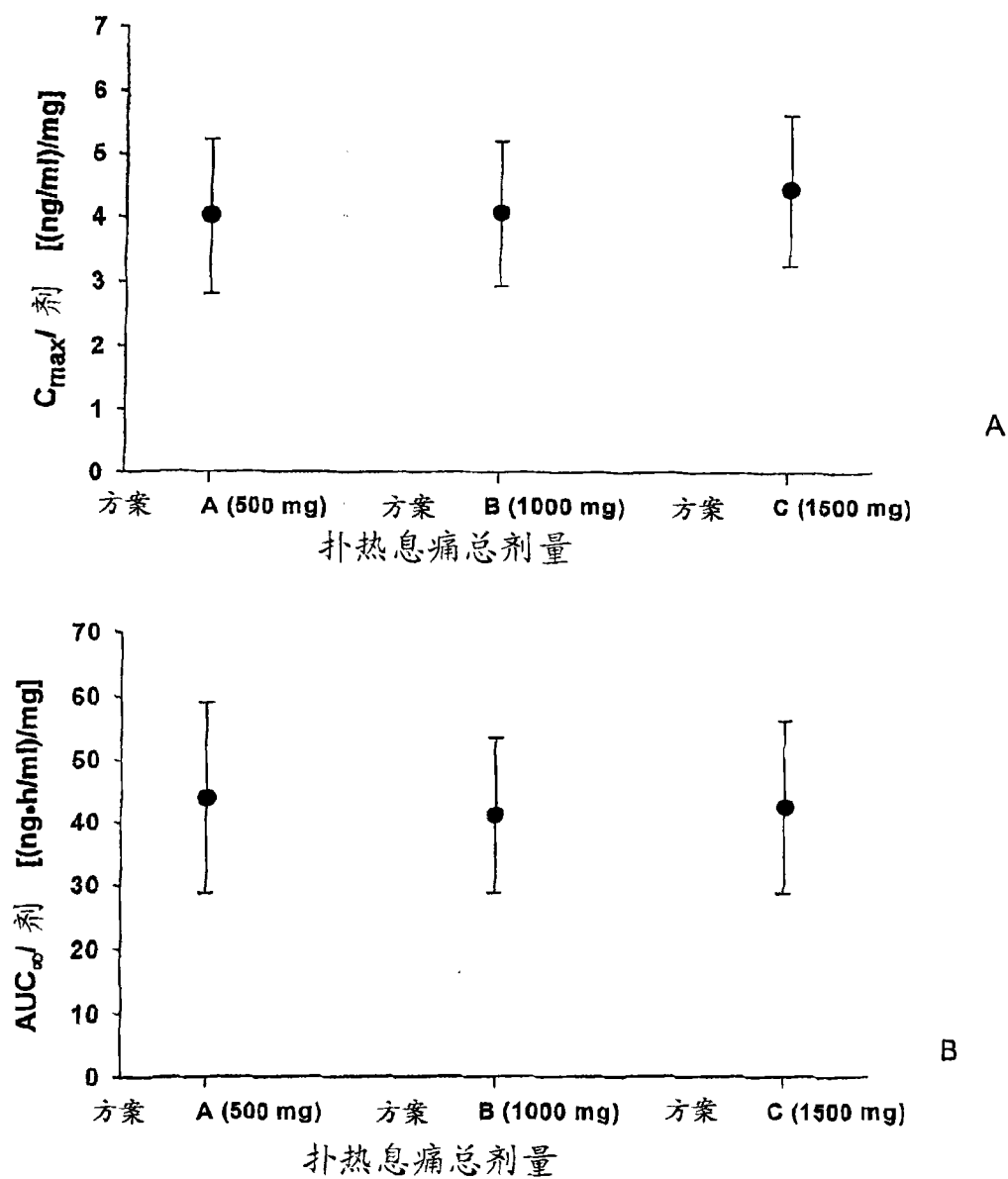


FIG. 12

平均氢可酮血浆浓度 - 时间曲线, 群 1

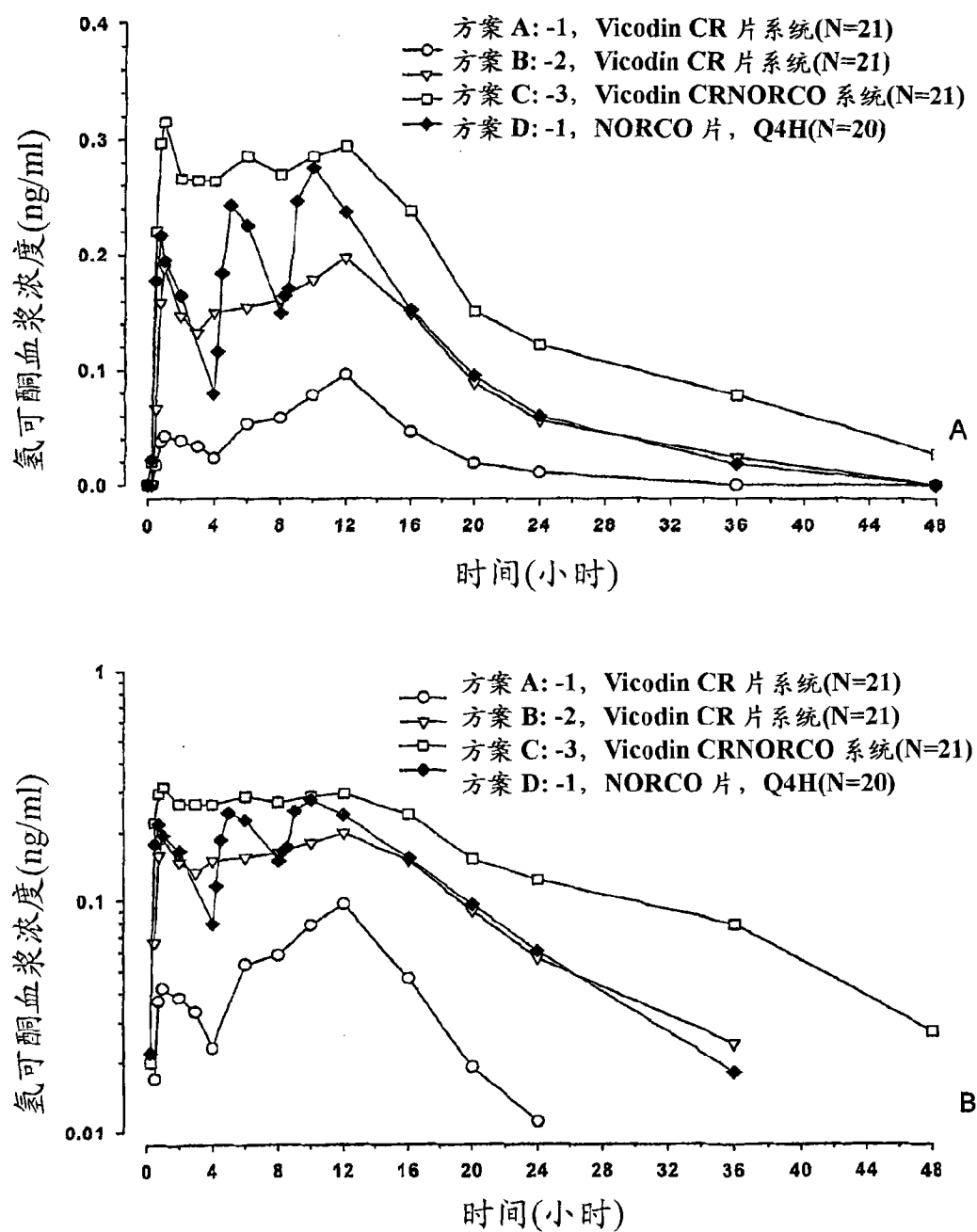


FIG. 13

研究第 3 天平均氢可酮血浆浓度 - 时间曲线, 群 2

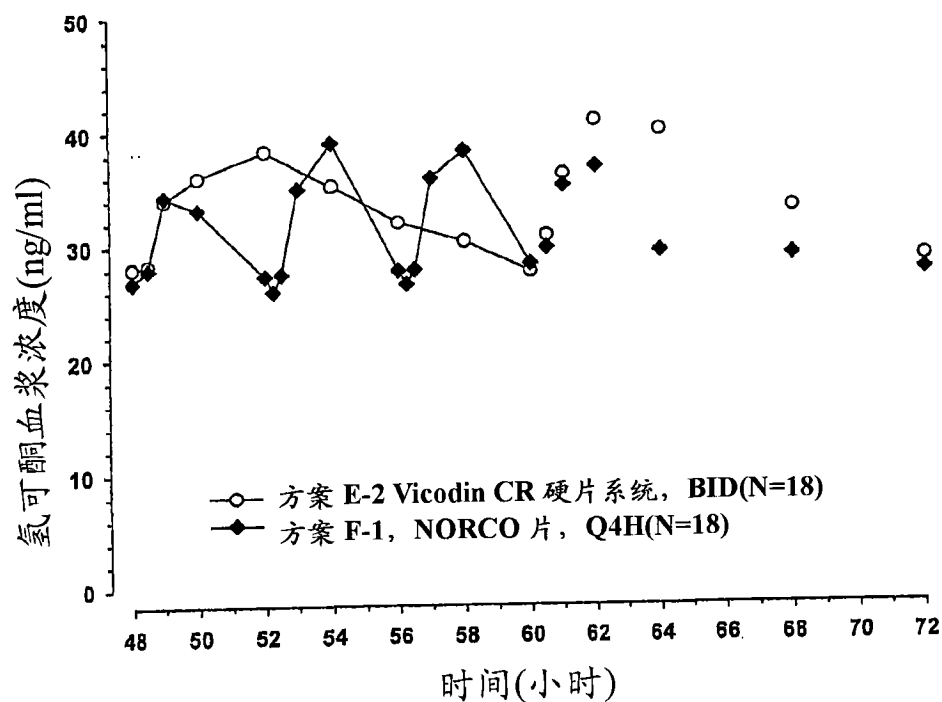


FIG. 14

氢可酮血浆谷浓度平均值 $\pm$ SD- 时间曲线, 群 2

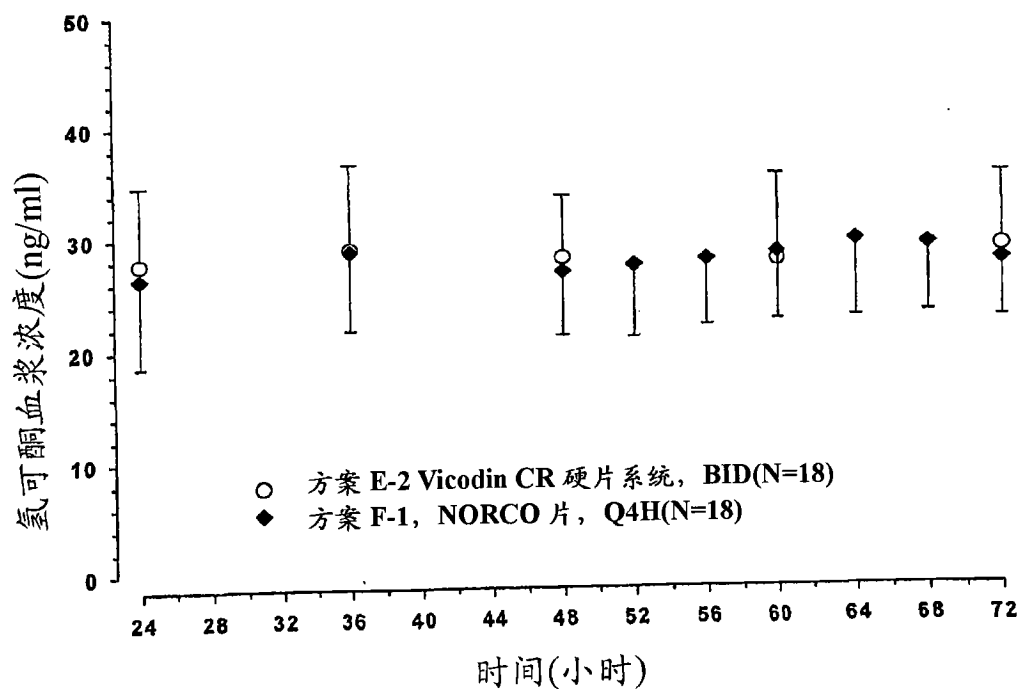


FIG. 15

研究第 3 天平平均扑热息痛血浆浓度 - 时间曲线, 群 2

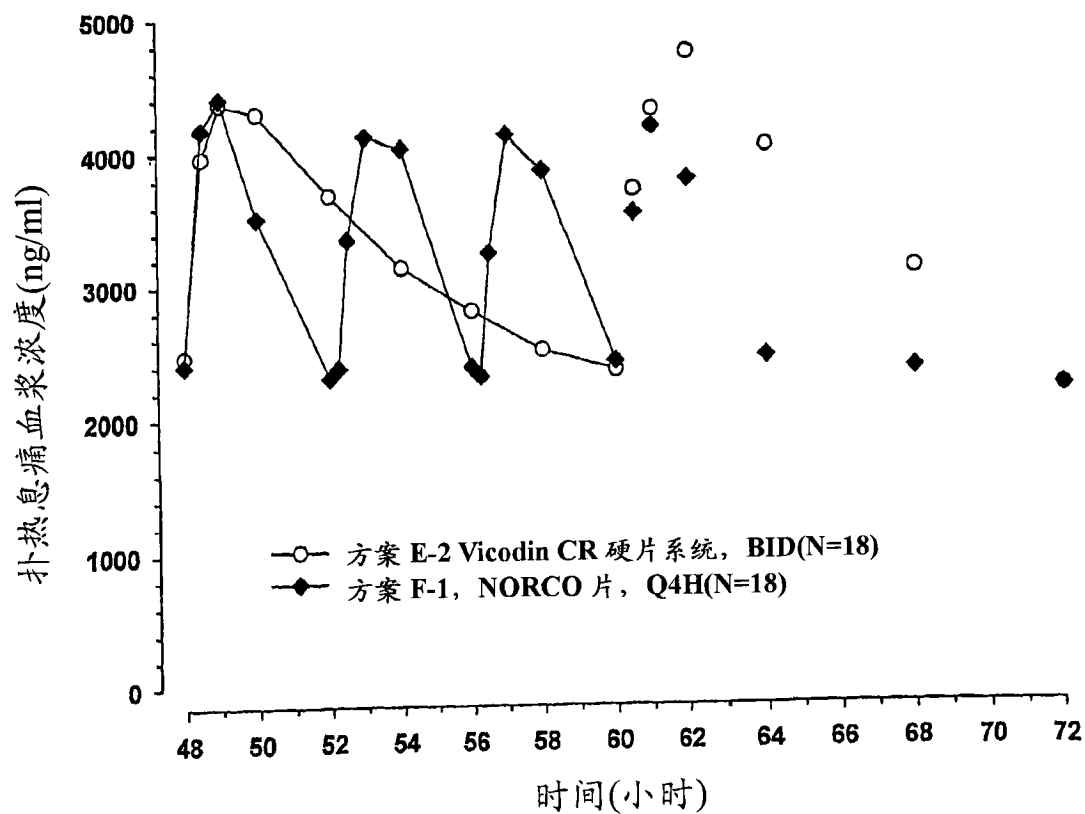


FIG. 16

研究第 3 天扑热息痛血浆谷浓度平均值 $\pm$ SD- 时间曲线, 群 2

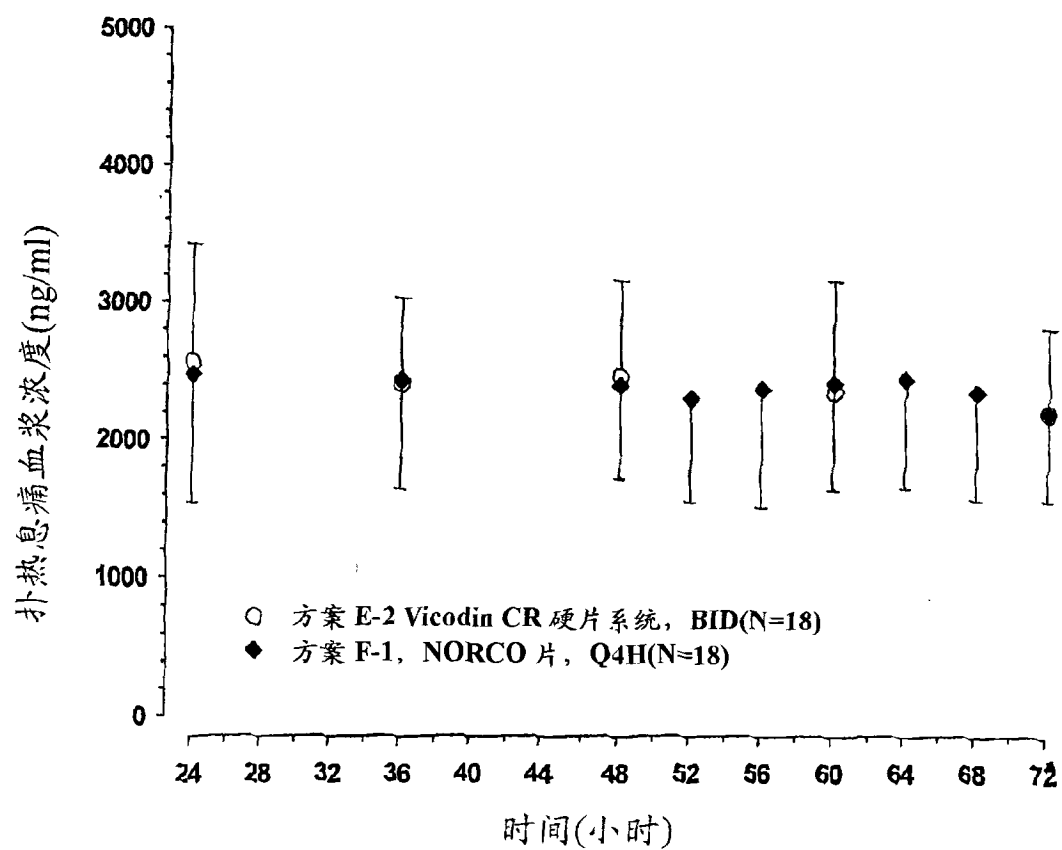


FIG. 17