



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200927196

(43)公開日：中華民國98(2009)年7月1日

(21)申請案號：097139684

(22)申請日：中華民國97(2008)年10月16日

(51)Int. Cl. : A61K9/24 (2006.01)
A61K31/137 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)
A61K31/166 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/10/16

美國

60/980,203

(71)申請人：萊柏法姆股份有限公司 LABOPHARM INC.

加拿大

萊柏法姆歐洲有限公司 LABOPHARM EUROPE LIMITED

愛爾蘭

萊柏法姆(巴貝多)有限公司 LABOPHARM (BARBADOS) LIMITED

巴貝多

(72)發明人：畢洽拉 艾利 BICHARA, ALI；蓋弗斯 索尼亞 GERVAIS, SONIA；利加瑞克 多羅地 LEGARREC, DOROTHEE；歐加地 派翠西亞 OUAJDI, PATRICIA；山特 維那亞 SANT, VINAYAK；高辛 許維亞 GOSEIN, SHIVA；雷馬利 文森 LEMAIRE, VINCENT；泰加 撒米爾 TAGA, SAMIR；史密斯 戴蒙 SMITH, DAMON

(72)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：10 共 83 頁

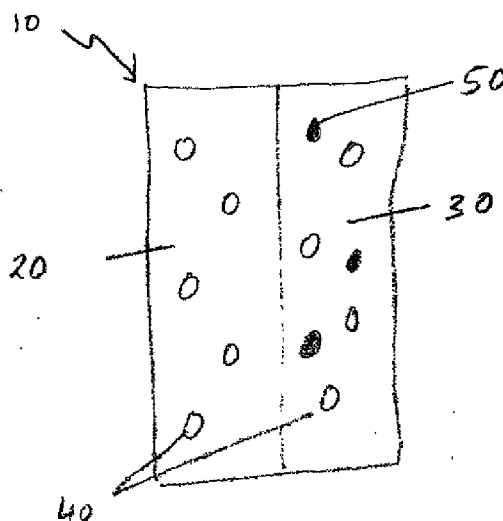
(54)名稱

用來持續釋放乙醯胺苯酚和特拉嗎竇 (TRAMADOL) 之雙層組成物

BILAYER COMPOSITION FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACETAMINOPHEN AND TRAMADOL

(57)摘要

本發明係有關於在初投藥後，用來遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，歷時至少12小時之雙層組成物。該雙層組成物之單一投藥可提供初投藥後在小於半小時至約一小時內開始之止痛且在初投藥後持續至少12小時。



10：雙層組成物
 20：快速釋放層
 30：持續釋放層
 40：乙醯胺苯酚
 50：特拉嗎竇



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200927196

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 7 月 1 日

(21)申請案號：097139684

(22)申請日： 中華民國97(2008)年10月16日

(51)Int. Cl. : **A61K9/24 (2006.01)**
A61K31/137 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)

A61K31/135 (2006.01)
A61K31/166 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/10/16

美國

60/980,203

(71)申請人： 萊柏法姆股份有限公司 LABOPHARM INC.

加拿大

萊柏法姆歐洲有限公司 LABOPHARM EUROPE LIMITED

愛爾蘭

萊柏法姆(巴貝多)有限公司 LABOPHARM (BARBADOS) LIMITED

巴貝多

(72)發明人： 畢洽拉 艾利 BICHARA, ALI；蓋弗斯 索尼亞 GERVAIS, SONIA；利加瑞克 多羅地 LEGARREC, DOROTHEE；歐加地 派翠西亞 OUAJDI, PATRICIA；山特 維那亞 SANT, VINAYAK；高辛 許維亞 GOSEIN, SHIVA；雷馬利 文森 LEMAIRE, VINCENT；泰加 撒米爾 TAGA, SAMIR；史密斯 戴蒙 SMITH, DAMON

(72)代理人： 惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 23 項 圖式數： 10 共 83 頁

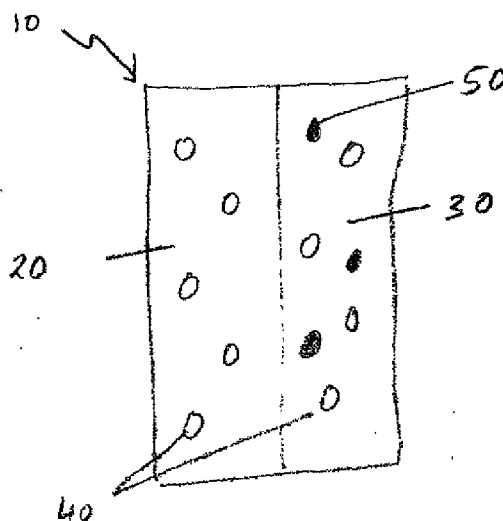
(54)名稱

用來持續釋放乙醯胺苯酚和特拉嗎竇 (TRAMADOL) 之雙層組成物

BILAYER COMPOSITION FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACETAMINOPHEN AND TRAMADOL

(57)摘要

本發明係有關於在初投藥後，用來遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，歷時至少12小時之雙層組成物。該雙層組成物之單一投藥可提供初投藥後在小於半小時至約一小時內開始之止痛且在初投藥後持續至少12小時。



10：雙層組成物

20：快速釋放層

30：持續釋放層

40：乙醯胺苯酚

50：特拉嗎竇

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

有關申請案之參考

本申請案主張2007年10月16日申請之美國專利申請案
5 序號第60/980,203號之利益及優先權。該申請案之全文在此
併入本案以為參考資料。

發明領域

本發明一般而言係有關於含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之
組成物，且更詳細地，係有關於用來控制性釋放特拉嗎竇
10 及乙醯胺苯酚之雙層組成物。

【先前技術】

發明背景

乙醯胺苯酚及特拉嗎竇為習用之止痛劑且多年來業經
單獨或一起使用。含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之立即釋放錠
15 劑組成物、及其用途業經描述在，例如美國專利第5,336,691
號中，該專利以美國專利第RE39,221號重新發佈。立即釋
放組成物係以品名Ultracet[®]在市面上有售，其通常以每4至
6小時對成人投與。多年來，Ultracet[®]業經成功地用急性痛
處置。

20 然而，有必要製備可促進更佳疼痛處置及病患方便性
與生活品質之兼含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之持續性釋放配
方。已預期持續性釋放產物可提供改良的病患方便性，因
為其不需要記得在12小時內服用許多劑量。此特性之附加
優點為可避免若忽略或記錯時間之立即釋放產物的重複投

藥可能發生之突發性疼痛。而且，咸信持續性釋放產物可改善生活品質，因為其通常可降低血漿濃度中之變動，可潛在地提供更一致的止痛。

一般而言，由於乙醯胺苯酚為需要大劑量投與才能得到有效且延長的止痛之低效力藥物且由於胃腸道之遠側區域，諸如大腸之用於吸收作用的表面積小於近側小腸，所以咸信號很難僅投與單一劑量之乙醯胺苯酚以獲得可持續止痛超過8小時之夠高血漿濃度。用於遞送乙醯胺苯酚與特拉嗎竇之組合的許多持釋性釋放配方業經描述在，例如美國專利第7,374,781號及美國專利公開案第US2003/0092724 A1中。然而迄今在美國或歐洲尚無兼含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之持釋性釋放配方被核准。

因此，仍需要能長時間，例如至少12小時，遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇以在該段長時間內促進疼痛處置之組成物。

15 【發明內容】

發明概要

本發明提供在投藥後，用於遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚，歷時至少12小時之雙層組成物。此種組成物之投藥可在投藥後，例如在約半小時至約一小時內提供快速的止痛且在投藥後，止痛時間可持續至少約12小時。已預期該等組成物可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此兩種活性成份可在活體內彼此協同作用以減輕疼痛，歷時12小時。

本發明一方面係提供用來釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之雙層組成物。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之

快速釋放部份的第一層。該雙層組成物亦包括可界定含作為活性成份之乙醯胺苯酚與特拉嗎竇、及作為受控性釋放賦形劑之交聯性高直鏈澱粉的持續釋放部份之鄰接該第一層的第二層。該等組成物具有活體以釋放動力學。因此，

5 當於37°C下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後移除該溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇係以表1內所揭示之動力學釋放。

10

表 1

時間(小時)	乙醯胺苯酚 釋放%(重量比)	特拉嗎竇 釋放%(重量比)
1	30-60	≤35
4	60-90	45-65
8	80-90	≤90
12	≥90	≥90

在一實施例中，該第一層包含自約70至約90% w/w乙醯胺苯酚，然該第二層包含自約40至約60% w/w乙醯胺苯酚及自約5至約15% w/w特拉嗎竇。

15

本發明另一方面係提供用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之該組成物的快速釋放部份之第一層。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之該組成物的持續性釋放部份之第二層。當對哺乳動物(例如

20

人類)投與時，該雙層組成物可釋放該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此在對該哺乳動物初投與後歷時至少12小時，乙醯胺苯酚：特拉嗎竇在該哺乳動物之血漿內的重量比為至少6：1。

- 5 當對哺乳動物(例如人類)投與時，呈單一團式劑量之本發明該等雙層組成物可在攝食後之約半小時至約一小時內產生止痛，歷時在攝食後至少12小時。因此，本發明該等組成物可用以使需要其之病患得到快速且持續的止痛舒解。

圖式簡單說明

- 10 本發明經闡明，但不受限於附圖，其中

第1圖為本發明之代表性雙層組成物的圖示；

第2圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成物(實例1之組成物)的活體外溶解特性之曲線圖；

- 15 第3圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成物(實例1之組成物2)的活體外溶解特性之曲線圖；

- 第4圖為表示在U.S.P.第III型裝置內以時間為變數，自實例1之組成物1(-△-)或實例2之組成物(-●-)釋放之乙醯胺苯酚對特拉嗎竇的比率。虛線表示乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之比率(以臨床前研究為基準計，約5.7：1)，在該比率以上，咸信該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具加成性；

- 25 第5A-5C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑

量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第5A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第5B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第5C圖)之活體內平均血漿濃度的曲線圖；

- 5 第6A-6C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第6A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第6B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第6C圖)的活體內平均血漿濃度(±SD)之曲線圖；
- 10

- 第7A-7C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第7A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第7B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第7C圖)之活體內平均血漿濃度(±SD)的曲線圖；
- 15

- 第8A-8C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第8A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第8B圖)及乙醯胺苯酚(第8C圖)之活體內平均血漿濃度(±SD)的曲線圖；
- 20

第9圖為闡明在投藥後，以時間為變數之組成物1(-◆-)

或組成物2(-■-)投藥後，乙醯胺苯酚：特拉嗎竇在血漿內之重量比的曲線圖；及

第10A-10B圖為闡明使用第III型裝置自實例1之組成物2釋放乙醯胺苯酚(第10A圖)或特拉嗎竇(第10B圖)之曲線圖，其中得自該等完整錠劑之活性成份的釋放動力學係以-*-表示，而得自藉將完整錠劑分成一半而產生之一半錠劑的活性成份之釋放動力學係以-▲-表示。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

10 本發明部份係基於以下發現：可製備能以12小時自單一劑型獨立釋放特拉嗎竇及乙醯胺苯酚以在全部12小時內產生止痛之配方。更詳細地，該配方經設計可在投藥後自約半小時至約一小時提供治療上有效之乙醯胺苯酚的血漿濃度，其後該特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之同時釋放可提供足

15 以獲得止痛增效作用之各活性劑的血漿濃度，因此，可在至少12小時內獲得持續性有效的止痛。所以，在初快速釋放足以產生止痛之乙醯胺苯酚後，該等組成物可以以不同速率一起釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此其皆可獲得腸吸收率及後續適於活體內增效之血漿含量並藉此供止痛，

20 歷時12小時。就本發明者所知，迄今尚未能製備其中當含乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之單一劑型越過患者之胃、上胃腸道及下胃腸道時可獲得合適釋放及吸收動力學以促進快速但是持續性之止痛，歷時12小時之配方。

第1圖提供本發明代表性配方之簡圖。更詳細地，如第

1圖所示，雙層組成物10包含快速釋放層20及持續釋放層30。快速釋放層包含乙醯胺苯酚。持續釋放層30兼包含乙醯胺苯酚40及特拉嗎竇50在受控性釋放賦形劑(諸如交聯性高直鏈澱粉)內之混合物。然而，已知就特定配方而言，

5 快速釋放層20亦可包括特定數量之特拉嗎竇50。

在一方面中，該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之快速釋放部份的第一層。該雙層組成物亦包括可界定含作為活性成份之乙醯胺苯酚與特拉嗎竇、及作為受控性釋放賦形劑之交聯性高直鏈澱粉之持續釋放部份的鄰接該第一層的第二層。該等組成物具有活體以釋放動力學。因此，當於37°C下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後移除該溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇係以表1內所揭示之動力學釋放。

15 本發明該等雙層組成物含有可界定快速釋放部份之第一層(例如藉立即釋放基質而界定)，其中當於上述條件下在U.S.P.第III型裝置內測定時，該快速釋放部份中之至少50(可選擇性，至少60或70)重量%乙醯胺苯酚係在30分鐘內釋放。而且，該等雙層組成物含有可界定持續釋放部份之第二層(例如藉受控性釋放基質而界定)，其中當於上述條件下的U.S.P.第III型裝置內測定時，該持續釋放部份中之不超過50(可選擇性，不超過40或30)重量%乙醯胺苯酚係在30分鐘內釋放。已知，例如可藉展開，例如實例1中所述之釋放特性的捲積或藉測定經標記(例如放射性標記或螢光性標

記)乙醯胺苯酚之釋放而在完整雙層錠劑上測定釋放動力學。或者可各別測定各層之釋放動力學。例如可先後自含有與該快速釋放部份相同之配方的組成物、及在各別實驗中自含有與該持續釋放部份相同之配方的組成物測定該釋放動力學。

而且當以單一大丸劑形式對哺乳動物(例如人類)投與時，該雙層組成物可獲得(i)在初投藥時，在約半小時內出現之治療上有效之乙醯胺苯酚的血漿濃度及(ii)在初投藥後，特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之合併治療上有效血漿濃度，歷時至少約12小時。

該名詞“療效”為本項技藝所知且係指藉藥理活性物質而在動物，特別為哺乳動物且更明確為人類體內產生之局部或全身性效用。該短語“治療上有效量”意指於適用於任何治療法之合理效益性/危險性比下可產生某種所欲局部或全身性效用之此種物質的數量。可輕易地藉一般技術者而測定之此種物質的治療上有效量可根據以下因素而不同：欲治療之患者及病症、該患者之體重及年齡、該病症之嚴重程度、投藥之方式等。例如可投與足量之本發明特定組成物以獲得能產生適用於此種治療法之合理效益性/危險性比的足夠血漿濃度。

本發明另一方面係提供用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之該組成物之快速釋放部份的第一層。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之

該組成物之持續釋放部份的第二層。當對哺乳動物(例如人類)投與時，在對該哺乳動物初投與後，該雙層組成物可釋放於該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此乙醯胺苯酚及特拉嗎竇在該哺乳動物之血漿內的重量比大於5.7:1、較佳至少6:1，費時至少12小時。

已知於特定條件下，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之止痛性質可具加成性(例如其中乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比小於5.7:1)，然而於特定環境下，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之止痛性質可具協同性(例如根據臨床前之資料，其中乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比大於5.7:1)。如實例2及第4圖所述，本發明該等組成物在12小時內可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此其可彼此協同性交互作用以提供止痛，歷時12小時。例如本發明該等組成物可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此該釋放比在約25:1至約8:1之範圍內。而且，如實例4及第9圖所示，乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之血漿濃度可致使該乙醯胺苯酚:特拉嗎竇之重量比大於約6:1，費時至少12小時。

本發明該等雙層組成物可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此在12小時內，所釋放乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比為至少6:1、至少7:1、至少8:1、至少9:1或至少10:1。已知在特定實施例中，當在約30分鐘至1小時內測定時，所釋放乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比範圍為自約25:1，然後當在U.S.P.第III型裝置內進行活體外測定時，該重量比以12小時逐漸降至8:1。已知在特定實施例中，

在投藥後之約30分鐘至一小時內血漿內該乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比範圍為自約200:1，然後以12小時降至約6:1至10:1。因此，已預期自該雙層組成物所釋放之乙醯胺苯酚的數量足以使該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇彼此協同性地作用，歷時長時間，因此該雙層組成物可提供咸信能持續歷時12小時之快速疼痛舒減。

如在實例5中所示，可粉碎本發明該等雙層組成物或分成亞單位，其中各亞單位元具有實質上與衍生該亞單位之完整或未粉碎固體劑型相同之釋放性質。劑型可對切，例如分成兩實質上相等部份或可分成其它分數的部份，例如三等分或四等分。劑型亦可分成不相等的部份，例如三分之一/三分之二。

可使用擬合因數或其它數學比較法比較如文中所述之完整雙層組成物與經分離之雙層組成物的活體外溶解特性。此等擬合因數為熟悉本項技藝者所知且其係用以預測不同劑型之生物可用率等量。擬合因數 f_1 代表兩曲線間之相對誤差或換言之，有關於所有測定點之平均相對差異。擬合因數 f_1 有時稱為差異因數。就生物可用率等量而言，各試樣點之平均相對差異應該在約0至約15%之間。在某些實施例中，組成物及/或配方之完整劑型與該完整劑型之亞單位元間的差異因數為小於約15%、小於約10%或小於約7%。擬合因數 f_2 為兩曲線間之差異平方的平均值之對數變換。擬合因數 f_2 有時稱為相似性因數。就生物可用率等量而言，該相似性因數應該介於約50與約100之間，例如介於該等亞單位

元形式與完整劑型之間。在某些實施例中，組成物及/或配方之完整劑型與衍生自該完整劑型之亞單位間的相似性因數為至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、及至少85。

- 5 可藉將文中所述之劑型分裂成具有實質上類似釋放特性之實質上類似但較小之劑量而修飾特定持續劑量。例如較小之劑量可用於體重較輕之病患及/或可用於兒科用途。或者，可提供更容易被患者接受之較小形式的劑量。例如患者可將劑量分成容易吞嚥組份且又可維持該劑型之
- 10 釋放性質。對例如醫生或藥劑師而言，亦容易根據病患接受之劑型改變對該患者投與之劑量。

- 在某些實施例中，可將該等劑型(例如錠劑)刻痕。較佳以高斷裂準確度粉碎經刻痕錠劑或未刻痕錠劑，藉以確保得自各所形成小部份之按比例釋放特性的配合。可例如藉
- 15 評估該相同錠劑之組分離(例如對切)部份的質量均勻性而測定斷裂準確度。可使用U.S.P.均勻性之試驗限值(在6%以下之RSD)根據得自錠劑切段之平均質量的相對標準偏差(RSD)以測定錠劑之質量均勻性。刻痕可具有不同深度，例如該錠劑深度之自約0%(例如無刻痕)至約50%。各錠劑可
- 20 具有1、2或多條刻痕，及/或在該錠劑之一或兩側上刻痕。在特定實施例中，該乙醯胺苯酚可如表2中所述分配在第一層及第二層。

表 2

位於第一層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%	位於第二層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%
10%	90%
15%	85%
20%	80%
25%	75%
30%	70%
35%	65%
40%	60%
45%	55%
50%	50%
55%	45%
60%	40%
65%	35%
70%	30%

類似地，在特定實施例中，該特拉嗎竇可如表3中所述分配在第一層與第二層。

5

表 3

位於第一層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%	位於第二層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%
0%	100%
5%	95%
10%	90%
15%	85%
20%	80%
25%	75%
30%	70%
35%	65%
40%	60%
45%	55%
50%	50%

在一實施例中，該第一層(快速釋放部份)包含該雙層組成物之約30-40%總乙醯胺苯酚組份，而該第二層(持續釋放

部份)包含該雙層組成物之60-70%總乙醯胺苯酚組份及該雙層組成物之100%特拉嗎竇。在另一實施例中，該第一層包含該雙層組成物之約40%總乙醯胺苯酚組份，而該第二層包含該雙層組成物之60%總乙醯胺苯酚組份及該雙層組成物之100%特拉嗎竇。在另一實施例中，該第一層包含該雙層組成物之約30%總乙醯胺苯酚組份，而該第二層包含該雙層組成物之約70%總乙醯胺苯酚組份及該雙層組成物之100%特拉嗎竇。

在特定情況下，該第一層包含自約70%至約90% w/w之乙醯胺苯酚。該第二層包含自約40%至約60% w/w乙醯胺苯酚及自約5%至約15% w/w特拉嗎竇。

該交聯性高直鏈澱粉可作為受控性釋放賦形劑。在特定實施例中，該第二層包含自約5% w/w至約30% w/w交聯性高直鏈澱粉、且更佳自約10% w/w至約20% w/w交聯性高直鏈澱粉。在特定實施例中，該第二層包含約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25% w/w交聯性高直鏈澱粉。

在一實施例中，該交聯性高直鏈澱粉係與磷醯氯交聯及/或包含羥丙基側鏈。合適的賦形劑業經Labopharm, Inc., (Laval, Canada)研發且以品名CONTRAMID[®]得自該公司。該CONTRAMID[®]賦形劑之合成描述在，例如美國專利第6,607,748號中，該專利之全文實際上在此併入本案以為參考資料。文中涵蓋之組成物可包括交聯性高直鏈澱粉及一

或多種額外受控性釋放賦形劑，例如羥丙基甲基纖維素。

澱粉之交聯作用代表用來改質澱粉之很有效的方法。通常，澱粉顆粒經交聯以增加其糊狀物之抗剪切性及抗熱性。此等化學性交聯之澱粉可提供所欲平滑構造且在加工
5 操作期間及正常保存期限內具有黏度安定性。在某些實施例中，可在交聯後，將如文中涵蓋之交聯性高直鏈澱粉粒化。在一較佳實施例中，在粒化前，交聯性高直鏈澱粉可進行另外化學改質法(例如羥基丙基化反應)。

可根據本項技藝所述之程序以進行該高直鏈澱粉之交
10 聯作用。例如可以以Mateescu [BIOCHEMIE 60:535-537 (1978)]中所述之方法進行直鏈澱粉之交聯反應，其係藉在鹼介質內使直鏈澱粉與環氧氯丙烷反應。使用相同方法，亦可以使澱粉與選自由環氧氯丙烷、己二酸酐、三偏磷酸鈉及磷醯氯所組成之群組之試劑或其它交聯劑，其包括，
15 但不限於以下之交聯劑進行交聯反應：2,3-二溴丙醇、乙酸及二-三元羧酸之直鏈混合酸酐、乙烯基砒、二環氧化合物、三聚氰氯、六氫-1,3,5-三丙烯醯基-s-三吡、六亞甲基二異氰酸酯、甲苯2,4-二異氰酸酯、N,N-亞甲雙丙烯醯胺、N,N'-雙(羥甲基)伸乙基脲、碳酸-羧酸混合酸酐、碳酸及多
20 元羧酸之咪唑化物、多元羧酸之咪唑鎘鹽、及多羧酸之胍衍生物。所使用反應條件可根據所使用之交聯劑類型與數量、及鹼濃度、澱粉之數量與類型而不同。

已預期可使用含超過約40% w/w直鏈澱粉之澱粉之形成交聯性高直鏈澱粉，例如碗豆及皺碗豆澱粉、豆澱粉、

混種或基因改質之木薯或馬鈴薯澱粉、或任何其它根莖、塊莖或穀類澱粉。較佳使用含約70% w/w直鏈澱粉之高直鏈澱粉作為基礎物質。例如可使用高直鏈澱粉，Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.)。在特定配方內，該

5 賦形劑包括與磷醯氯交聯之含介於約65%與約75% w/w間之直鏈澱粉之交聯性高直鏈澱粉。

在某些其它實施例中，該第二層可選擇性包含能增強該第二層之持續釋放性質的羥丙基甲基纖維素。在特定實施例中，該第二層包含自約5% w/w至約20% w/w羥丙基甲

10 基纖維素。在特定實施例中，該第二層包含6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15% w/w羥丙基甲基纖維素。

在特定實施例中，該第一層可選擇性包含粒化劑、填料、分解劑、潤滑劑及助滑劑中之一或多種。此外，在特

15 定實施例中，該第二層可選擇性進一步包含粒化劑、填料、黏結劑、潤滑劑、及助滑劑中之一或多種。

同於該第一層及/或第二層之代表性粒化劑可選自由共帕吡酮(copovidone)及澱粉所組成之群組。然而較佳為澱粉。用於該第一層及/或第二層之代表性填料可選自以下所

20 組成之群組；噴霧乾燥乳糖、預膠化澱粉、糊精、麥芽糖及微纖維狀纖維素。然而，較佳為微纖維狀纖維素。用於該第一層及/或第二層之代表性潤滑劑可選自以下所組成之群組；硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油或諸如此類。然而，較佳為硬脂基反丁

烯二酸鈉。用於該第一層及/或第二層之代表性助滑劑可選自以下所組成之群組：膠態二氧化矽、滑石或諸如此類。然而較佳為膠態二氧化矽。用於該第一層之代表性分解劑可選自以下所組成之群組：交聯之聚乙炔吡咯酮 (crospovidone)、乙醇酸鈉澱粉、海藻酸鈉及交聯之羧甲基纖維素(croscarmellose)鈉。然而較佳為交聯之羧甲基纖維素鈉。用於該第二層之代表性黏結劑可選自以下所組成之群組：聚氧化乙炔、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、聚卡巴費爾(polycarbophil)及共帕吡酮。然而較佳為共帕吡酮。已知只要不違背本發明之範圍及精神，為熟悉本項技藝者所熟知之其它添加劑當然可包含在本發明該雙層組成物內。

在一實施例中，該第一及第二層具有以下組成。該第一層(快速釋放層)包含自約70%至約90% w/w 乙醯胺苯酚，自約5%至約15% w/w澱粉、自約1%至約4% w/w微結晶狀纖維素、自約1%至約3% w/w交聯之羧甲基纖維素鈉、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽。該第二層(持續釋放層)包含自約40%至約60% w/w乙醯胺苯酚、自約5%至約15% w/w特拉嗎竇、自約5%至約10% w/w澱粉、自約1%至約6% w/w微結晶狀纖維素、自約5%至約25% w/w交聯性高直鏈澱粉、自約5%至約15% w/w羥丙基甲基纖維素、自約0%至約5% w/w共帕吡酮、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽。

已知本發明該等雙層組成物可以呈多種形狀及形式，例如錠劑、囊片或卵形物，且可經覆膜或未經覆膜。然而較佳為錠劑。

用於製備本發明該等雙層錠劑之代表性調配方法如下：藉混合COMPAP[®]-L(得自Mallinckrodt Chemical Inc.)(乙醯胺苯酚與澱粉之混合物)、膠態二氧化矽、微結晶狀纖維素、及硬脂基反丁烯二酸鈉而形成該第一層(快速釋放層)之組成物。藉混合COMPAP[®]-L、膠態二氧化矽、微結晶狀纖維素、Contramid[®](Labopharm Inc., Laval, Canada)、特拉嗎竇HCl、聚維酮(plasdone)S-630、羥丙基甲基纖維素、及硬脂基反丁烯二酸鈉而形成該第二層(持續釋放層)之組成物。利用Piccola[™]雙層製片機(SMI Inc., NJ, USA)，使用該第一及第二層之組成物以製備該雙層錠劑。該等雙層錠劑之較佳硬度在190至250牛頓(Newton)之範圍。

已知該等組成物可用於治療需要止痛之哺乳動物，例如人類。例如該等組成物可用以處理急性痛。該方法包括投與文中所述之該等組成物中之一種，其含有有效量之特拉嗎竇及乙醯胺苯酚。當以可包括，例如一錠劑或多錠劑之單一團式劑量對該哺乳動物(例如人類)投與時，該雙層組成物可獲得(i)初投藥後，在約半小時內得到有效血漿之乙醯胺苯酚濃度並在初投藥後，可持續至少約12小時，及(ii)初投藥後，得到有效血漿之特拉嗎竇濃度，歷時至少約12小時。

現在可藉以下實例而闡明本發明，該等實例僅用於闡

明且無意限制本發明之範圍。

實例

實例1

- 在本實例中，係製備雙層組成物，亦即組成物1及組成物2，且於 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在如U.S.P. 30中所述之U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後，移除該初磷酸鉀溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時以表示該等雙層組成物之活體外釋放性質。
- 10 使用表4內所述之組份以製備第一代表性雙層組成物(亦稱為組成物1)。表4A描述該快速釋放層之配方，表4B描述該持續釋放層之配方，而表4C描述以該完整錠劑之百分率為基準計之各組份的含量。

15

表4A-組成物1之快速釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	260.0	84.3
澱粉	28.89	9.4
微結晶狀纖維素	7.24	2.3
交聯之羧甲基纖維素鈉	6.14	2.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	4.62	1.5
膠態二氧化矽	1.54	0.5
FD&C Yellow 6	0.12	0.0
總計	308.55	100

表4B-組成物1之持續釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	390.0	53.5
澱粉	43.33	5.9
特拉嗎竇HCl	75.0	10.3
微結晶狀纖維素	17.29	2.4
CONTRAMID [®]	145.0	19.9
羥丙基甲基纖維素	43.5	6.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	10.95	1.5
膠態二氧化矽	3.63	0.5
總計	728.7	100

表4C-各組份在該完整錠劑內之百分率

成份	錠劑(毫克)	錠劑%
乙醯胺苯酚	650.0	62.7
特拉嗎竇HCl	75.0	7.2
澱粉	72.22	7.0
微結晶狀纖維素	24.53	2.4
交聯之羧甲基纖維素鈉	6.44	0.6
硬脂基反丁烯二酸鈉	15.57	1.5
膠態二氧化矽	5.17	0.5
FD&C Yellow 6	0.12	0.0
CONTRAMID [®]	145.0	14.0
羥丙基甲基纖維素	43.5	4.2
總計	1037.25	100

5 組成物1之製法如下：混合各層之組份，然後使用 PiccolaTM雙層製片機(SMI Inc., NJ, USA)產生該雙層錠劑。所形成雙層錠劑之硬度在190至250牛頓之範圍內。

製成後，在上述條件下使用該U.S.P.(第III型裝置)以測定乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之活體外釋放特性。結果摘述在
10 第2圖中。乙醯胺苯酚釋放%係由實心圓圈表示，而特拉嗎竇釋放率係空心三角形表示。根據第2圖，係在第一小時內

釋放至少50%乙醯胺苯酚，然而在剩下的11小時內釋放剩下的乙醯胺苯酚。在約前30分鐘內，以突然釋放的動力學形式釋放乙醯胺苯酚，其後以準零階釋放動力學形式釋放。在整個12小時內，特拉嗎竇係以第一階動力學形式釋放。

- 5 使用表5內所述之組份製備第二雙層組成物(亦即組成物2)。表5A描述該快速釋放層之配方，表5B描述組成物2之該持續釋放層的配方，而表5C描述以該完整錠劑之百分率為基準計，各組份之含量。

10

表5A-組成物2之快速釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	195.0	84.4
澱粉	21.66	9.4
微結晶狀纖維素	6.16	2.7
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.62	2.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	2.31	1.0
膠態二氧化矽	1.16	0.5
FD&C Yellow 6	0.09	0.0
總計	231.0	100

表5B-組成物2之持續釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	455	54.2
澱粉	50.55	6.0
特拉嗎竇HCl	75.0	8.9
微結晶狀纖維素	36.85	4.4
CONTRAMID®	84.0	10.0
羥丙基甲基纖維素	92.4	11.0
共帕吡酮	33.6	4.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	8.4	1.0
膠態二氧化矽	4.2	0.5
總計	840.0	100

表5C-各組份在該完整錠劑內之百分率

成份	錠劑(毫克)	錠劑%
乙醯胺苯酚	650.0	60.7
特拉嗎竇HCl	75.0	7.0
澱粉	72.21	6.7
微結晶狀纖維素	43.01	4.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.62	0.4
硬脂基反丁烯二酸鈉	10.71	1.0
膠態二氧化矽	5.36	0.5
FD&C Yellow 6	0.09	0.01
CONTRAMID [®]	84.0	7.8
羥丙基甲基纖維素	92.4	8.6
共帕吡酮	33.6	3.1
總計	1071	100

如組成物1所述製備組成物2。如上文組成物1所述測定乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之活體外釋放特性且結果摘述在第3圖內。乙醯胺苯酚釋放率係由實心圓圈表示且特拉嗎竇釋放率係由空心三角形表示。根據第3圖，係在第一小時內釋放至少40%乙醯胺苯酚，然而在剩下的11至11.5小時內釋放剩下的乙醯胺苯酚。藉使用本組成物，係在約前30分鐘內以突然釋放動力學形式釋放乙醯胺苯酚，繼而在剩下的時間內以準零階釋放動力學形式釋放。在整個12小時內，特拉嗎竇係以第一階釋放動力學形式釋放。

實例2

本實例表示以時間為變數，乙醯胺苯酚及特拉嗎竇自該等雙層組成物之相對釋放。更詳細地，研究組成物2自實例1之相對活體外釋放動力學以測定這兩種成份之釋放是否可彼此協同作用。

已知，根據臨床前研究，於乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比小於5.7：1下，咸信藉各活性成份而獲得之治療性緩解具加成性。然而，於乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比大於5.7：1下，咸信藉各活性成份而獲得之治療性緩解具協同性。

第4圖表示乙醯胺苯酚及特拉嗎竇以12小時自組成物2釋放的比例。在前30分鐘內，乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之比例為約25：1。12小時後，該比例降至約8：1。

該釋放動力學顯示乙醯胺苯酚可快速釋放，其表示當對哺乳動物投與時，可提供快速止痛。此外，乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之釋放動力學表示甚至在投與單一劑量後，在整個12小時內，其可提供持續釋放。

實例3

本實例描述對許多個體投與組成物1後，特拉嗎竇、O-去甲基特拉嗎竇(M1)、及乙醯胺苯酚(APAP)之活體內血漿濃度含量。其結果示於第5圖內。

更詳細地，係在17個健康的雄性及雌性試驗者體內進行開放標記、隨機取樣、三方交叉試驗。於禁食條件下，在投與單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)後，經過一段時間後在得自17個試驗者之血漿中測定特拉嗎竇(見第5A圖)、M1(見第5B圖)、及APAP(見第5C圖)之平均濃度(±SD)。如第4圖中所示，該等活體內試驗顯示乙醯胺苯酚之 T_{max} 為約30分鐘至約一小時。其後，血漿之乙醯胺苯酚濃度接著在下23小時

內逐漸下降。特拉嗎竇及M1之 T_{max} 為約4至約6小時。其後，該血漿之特拉嗎竇及M1濃度在接下來的30至32小時逐漸下降。

第6圖涵蓋在禁食條件下投與(i)單一、雙-錠劑之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)(實心圓圈)或(ii)間隔6小時投與之兩、雙-錠劑劑量之Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇及325毫克乙醯胺苯酚)(實心三角形)後，血漿之特拉嗎竇(見第6A圖)、M1(見第6B圖)及APAP(見第6C圖)濃度。表示使用組成物1所獲得之血漿濃度的相同數據係在第5及6圖中以曲線圖表示。其結果證明與間隔6小時投與之兩各別劑量之Ultracet[®]錠劑比較，使用單一劑量之組成物1可獲得治療上有效之血漿特拉嗎竇及乙醯胺苯酚濃度，歷時12小時。

實例4

15 本實例描述對許多個體單一投與組成物2後，活體內血漿之特拉嗎竇、M1、及APAP含量。其結果示於第7圖內。

於禁食條件下，在投與單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)後，經過一段時間在得自17個個體之血漿中測定特拉嗎竇(見第7A圖)、M1(見第7B圖)、及APAP(見第7C圖)之平均濃度(±SD)。如第7圖所示，該等活體內試驗顯示乙醯胺苯酚之 T_{max} 為約30分鐘至約一小時。其後，血漿之乙醯胺苯酚濃度接著在下23小時內逐漸下降。特拉嗎竇及M1之 T_{max} 為約4至約6小時。其後，該血漿之特拉嗎竇及M1濃度在接下來

的30至32小時逐漸下降。

第8圖涵蓋在禁食條件下投與(i)單一、雙-錠劑之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)(實心圓圈)式(ii)間隔6小時投與之兩、雙-錠劑劑量之 Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇及325毫克乙醯胺苯酚)(實心三角形)後，血漿之特拉嗎竇(見第8A圖)、M1(見第8B圖)及APAP(見第8C圖)濃度。表示使用組成物2所獲得之相同數據係在第7及8圖中以曲線圖表示。

這些結果，如實例2中所述之結果，證明與間隔6小時投與之兩各別劑量之Ultracet[®]錠劑比較，使用單一劑量之組成物2可獲得治療上有效之血漿特拉嗎竇及乙醯胺苯酚濃度，歷時12小時。

第9圖表示在接受組成物1(見實例3)及組成物(本實例)之個體的血漿內之乙醯胺苯酚：特拉嗎竇的重量比。投藥後，30分鐘至1小時後，最高重量比為200：1，其後在接下來的5至6小時內該重量比下降。投藥後，血漿內之乙醯胺苯酚：特拉嗎竇的重量比大於6：1，歷時至少12小時，具有不同的活體外釋放特性之組成物1及組成物2(見第3圖)在投藥後，仍可提供很類似的血漿濃度特性，歷時20小時。

20 實例5

本實例表示甚至當本發明該雙層組成物再分成較小亞單位元時，所形成之亞單位具有與衍生彼等之完整錠劑相同之釋放動力學。

將實例1之組成物的3個雙層錠劑切成一半以產生兩相

等亞單位，各亞單位兼具有第一層(該快速釋放層)及第二層(該持續釋放層)。該藥物之釋放動力學後在如實例1中所述之U.S.P.第III型裝置內測定且比較該釋放動力學與得自完整錠劑之釋放動力學。其結果示於第10圖內，其中第10A

5 圖表示乙醯胺苯酚之釋放動力學，而第10B圖表示特拉嗎竇之釋放率。各半片錠劑之釋放%係相對於該完整錠劑而使重量歸一化。

其結果證明該等完整錠劑與半片錠劑之乙醯胺苯酚釋放動力學(第10A圖)本質上相同。類似地，該其整錠劑與半

10 片錠劑之特拉嗎竇釋放動力學(第10B圖)本質上相同。這些曲線之類似因數為至少50。該完整劑型與其亞單位元間之差異因數小於約15%。這些結果顯示可將本發明該等雙層組成物對切成較小劑型且不會影響任一活性成份之釋放動力學。

15 可併入本案作為參考之資料

文中有關之專利及科學文件的全文實際上各在此併入本案以為參考資料。

雖然本發明業經其較佳實施例而闡明，但是已知只要不違背如附加申請專利範圍內之定義的本發明精神及範

20 圍，本發明有意涵蓋其廣泛方面。

【圖式簡單說明】

第1圖為本發明之代表性雙層組成物的圖示；

第2圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成

物(實例1之組成物)的活體外溶解特性之曲線圖；

第3圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成物(實例1之組成物2)的活體外溶解特性之曲線圖；

5 第4圖為表示在U.S.P.第III型裝置內以時間為變數，自實例1之組成物1(-△-)或實例2之組成物(-●-)釋放之乙醯胺苯酚對特拉嗎竇的比率。虛線表示乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之比率(以臨床前研究為基準計，約5.7:1)，在該比率以上，
10 該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具加成性；

第5A-5C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第5A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第
15 5B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第5C圖)之活體內平均血漿濃度的曲線圖；

第6A-6C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之
20 Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第6A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第6B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第6C圖)的活體內平均血漿濃度(±SD)之曲線圖；

第7A-7C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑

量之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第7A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第7B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第7C圖)之活體內平均血漿濃度(\pm SD)的曲線圖；

- 5 第8A-8C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第8A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第8B圖)及乙醯胺苯酚(第8C圖)之活體內平均血漿濃度(\pm SD)的曲線圖；

第9圖為闡明在投藥後，以時間為變數之組成物1(-◆-)或組成物2(-■-)投藥後，乙醯胺苯酚：特拉嗎竇在血漿內之重量比的曲線圖；及

- 15 第10A-10B圖為闡明使用第III型裝置自實例1之組成物2釋放乙醯胺苯酚(第10A圖)或特拉嗎竇(第10B圖)之曲線圖，其中得自該等完整錠劑之活性成份的釋放動力學係以-*表示，而得自藉將完整錠劑分成一半而產生之一半錠劑的活性成份之釋放動力學係以-▲-表示。

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97139684

※申請日：97.10.16

※IPC 分類：

A61K	9/24.	2006.01
A61K	31/135	2006.01
A61K	31/137	2006.01
A61K	31/166	2006.01
A61P	29/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

用來持續釋放乙醯胺苯酚和特拉嗎竇(TRAMADOL)之雙層組成物
 BILAYER COMPOSITION FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACETAMINOPHEN
 AND TRAMADOL

二、中文發明摘要：

本發明係有關於在初投藥後，用來遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，歷時至少12小時之雙層組成物。該雙層組成物之單一投藥可提供初投藥後在小於半小時至約一小時內開始之止痛且在初投藥後持續至少12小時。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a bilayer composition for the delivery of acetaminophen and tramadol over at least a twelve hour period following initial administration. A single administration of the bilayer composition can provide analgesia starting in less than half an hour to about one hour after initial administration with a duration of at least twelve hours after initial administration.

七、申請專利範圍：

1. 一種用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物，該雙層組成物包含：

a. 可界定該組成物之快速釋放部份且包含乙醯胺苯酚之第一層；及

b. 可界定該組成物之持續釋放部份且包含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之第二層，

其中，當於37°C下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後移除該溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇係以下述動力學釋放

時間(小時)	乙醯胺苯酚 釋放%(重量比)	特拉嗎竇 釋放%(重量比)
1	30-60	≤35
4	60-90	45-65
8	80-90	≤90
12	≥90	≥90

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該雙層組成物之單一團式藥可獲得(i)初投藥後，在約半小時內得到有效血漿之乙醯胺苯酚濃度並在初投藥後，可持續至少約12小時，及(ii)初投藥後，得到有效血漿之特拉嗎竇濃度，歷時至少約12小時。

3. 一種用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物，該雙層組成物包含：

- a.可界定該組成物之快速釋放部份且包含乙醯胺苯酚之第一層；及
- b.可界定該組成物之持續釋放部份且包含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之第二層，

其中，該雙層組成物當對哺乳動物投與時，可釋放該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此對該哺乳動物投與後，在該哺乳動物之血漿中的乙醯胺苯酚：特拉嗎竇之重量比為至少6：1歷時至少12小時。

4. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該第二層進一步包含羥丙基甲基纖維素。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該第一層包含粒化劑、填料、分解劑、潤滑劑、及助滑劑中之一或多種。
6. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之組成物，其中該第二層包含粒化劑、填料、黏結劑、潤滑劑、及助滑劑中之一或多種。
7. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該粒化劑係選自由共帕吡酮及澱粉所組成之群組。
8. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該填料係選自由乳糖、預膠化澱粉、糊精、麥芽糖及微纖維狀纖維素所組成之群組。
9. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該潤滑劑係選自由硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂基反丁烯二酸鈉、及鹵化植物油所組成之群組。
10. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該助滑劑係選

自由滑石及膠態二氧化矽所組成之群組。

11. 如申請專利範圍第5項之組成物，其中該分解劑係選自由交聯之聚乙烯吡咯酮、乙醇酸鈉澱粉、海藻酸鈉及交聯之羧甲基纖維素鈉所組成之群組。
12. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中該黏結劑係選自由聚氧化乙烯、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、聚卡巴菲爾及共帕吡酮所組成之群組。
13. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中該第二層包含自約5% w/w至約30% w/w交聯性高直鏈澱粉。
14. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中(i)該第一層包含自約10%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約90%該乙醯胺苯酚，(ii)該第一層包含約15%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約85%該乙醯胺苯酚，(iii)該第一層包含約20%該乙醯胺苯酚且該第一層包含約80%該乙醯胺苯酚，(iv)該第一層包含約25%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約75%該乙醯胺苯酚，(v)該第一層包含約30%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約70%該乙醯胺苯酚，(vi)該第一層包含約35%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約65%該乙醯胺苯酚，(vii)該第一層包含約40%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約60%該乙醯胺苯酚，(viii)該第一層包含約45%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約55%該乙醯胺苯酚，(ix)該第一層包含約50%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約50%該乙醯胺苯酚，(x)該第

一層包含約55%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約45%該乙醯胺苯酚，(xi)該第一層包含約60%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約40%該乙醯胺苯酚，(xii)該第一層包含約65%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約35%該乙醯胺苯酚，或(xiii)該第一層包含約70%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約30%該乙醯胺苯酚。

15. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中(i)該第一層包含約50%該特拉嗎竇且該第二層包含約50%該特拉嗎竇，(ii)該第一層包含約45%該特拉嗎竇且該第二層包含約55%該特拉嗎竇，(iii)該第一層包含約40%該特拉嗎竇且該第二層包含約60%該特拉嗎竇，(iv)該第一層包含約35%該特拉嗎竇且該第二層包含約65%該特拉嗎竇，(v)該第一層包含約30%該特拉嗎竇且該第二層包含約70%該特拉嗎竇，(vi)該第一層包含約25%該特拉嗎竇且該第二層包含約75%該特拉嗎竇，(vii)該第一層包含約20%該特拉嗎竇且該第二層包含約80%該特拉嗎竇，(viii)該第一層包含約15%該特拉嗎竇且該第二層包含約85%該特拉嗎竇，(ix)該第一層包含約10%該特拉嗎竇且該第二層包含約90%該特拉嗎竇，(x)該第一層包含約5%該特拉嗎竇且該第二層包含約95%該特拉嗎竇，或(xi)該第一層包含約0%該特拉嗎竇且該第二層包含約100%該特拉嗎竇。
16. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中該第一層包含自約70%至約90% w/w乙醯胺苯酚，且該第二層包含自約40%至約60% w/w乙醯胺苯酚。

酚及自約5%至約15% w/w特拉嗎竇。

17. 一種用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物，該雙層組成物包含：

a. 可界定該組成物之快速釋放部份且包含以下組份之第一層：自約70%至約90% w/w乙醯胺苯酚、自約5%至約15% w/w澱粉、自約1%至約4% w/w微結晶狀纖維素、自約1%至約3% w/w交聯之羧甲基纖維素鈉、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽；及

b. 鄰接該第一層且可定義該組成物之持續釋放部份並包含以下組份之第二層：自約40%至約60% w/w乙醯胺苯酚、自約5%至約15% w/w特拉嗎竇、自約5%至約25% w/w交聯性高直鏈澱粉、自約5%至約10%澱粉、自約1%至約6% w/w微結晶狀纖維素、自約5%至約15% w/w羥丙基甲基纖維素、自約0%至約5% w/w共帕吡酮、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽。

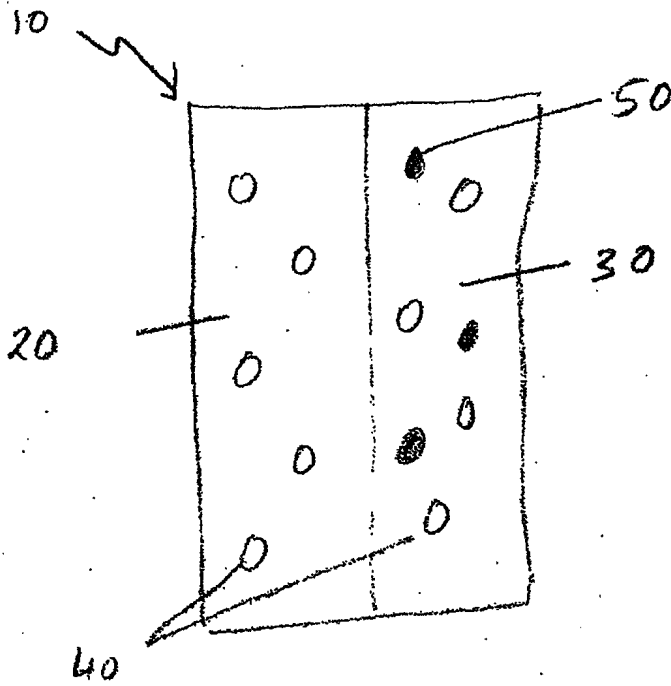
18. 如申請專利範圍第1-17項中任一項之組成物，其中該雙層組成物之溶劑可接近表面可界定使該組成物沿著刻痕斷裂以產生兩亞單位元之該刻痕。

19. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中就乙醯胺苯酚及特拉嗎竇而言，該等亞單位中之至少一個具有與衍生其之該完整組成物實質上相同之釋放動力學。

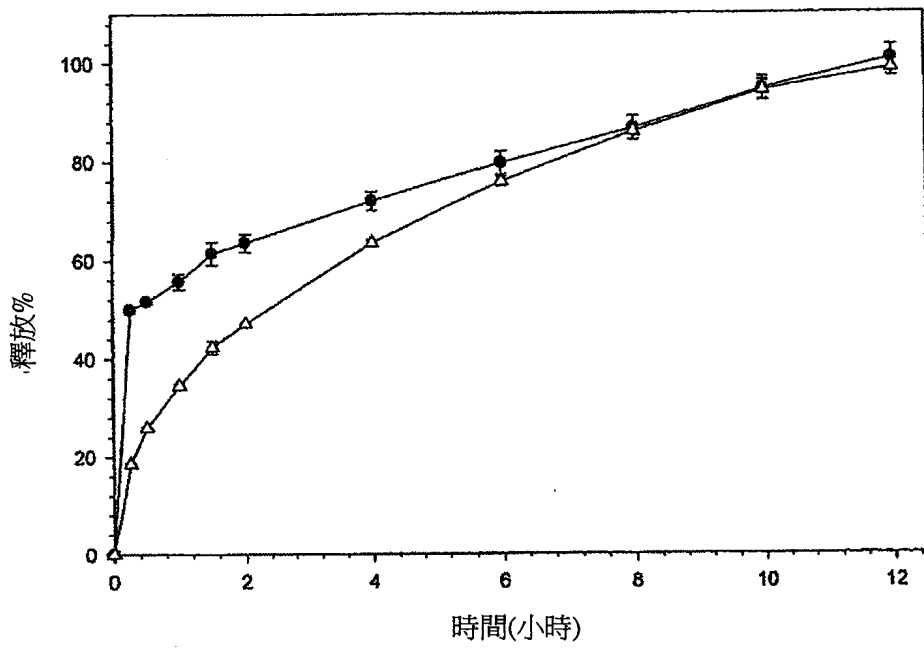
20. 如申請專利範圍第19項之組成物，其中該等亞單位中之

至少一個及衍生其之該組成物的溶解特性具有至少50之相似性因數。

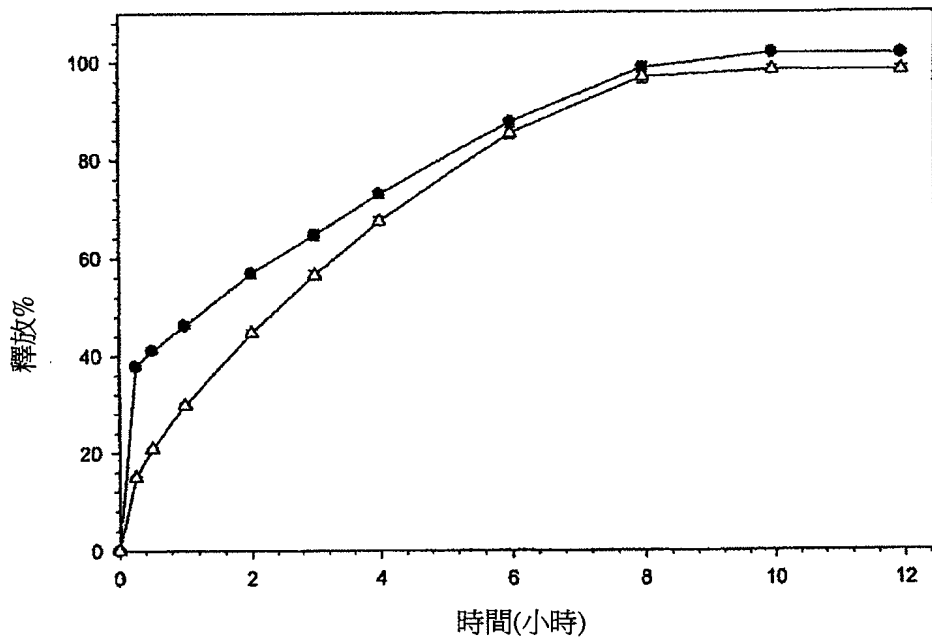
21. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11、12、17-20項中任一項之組成物，其中在12小時內，自該雙層組成物所釋放之乙醯胺苯酚；特拉嗎竇的重量比大於約6：1。
22. 一種如申請專利範圍第1-3、5、6、11、12、17-20項中任一項之組成物，其適用於提供哺乳動物之止痛，歷時至少12小時。
23. 一種如申請專利範圍第1-21項中任一項之組成物在製備用於提供哺乳動物止痛，歷時至少12小時之藥物的用途。



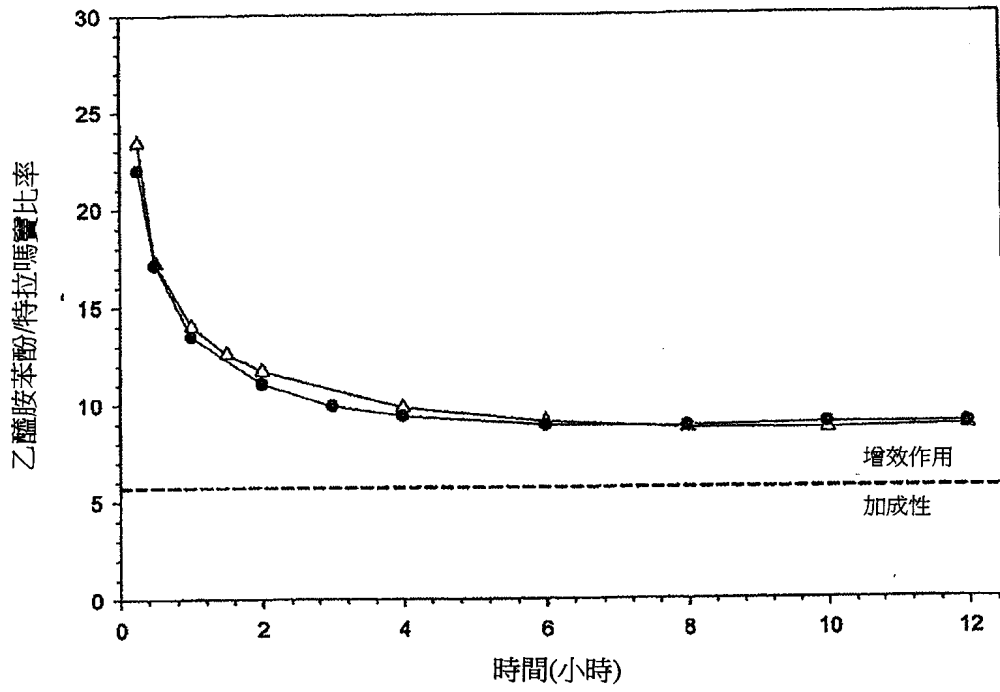
第1圖



第2圖

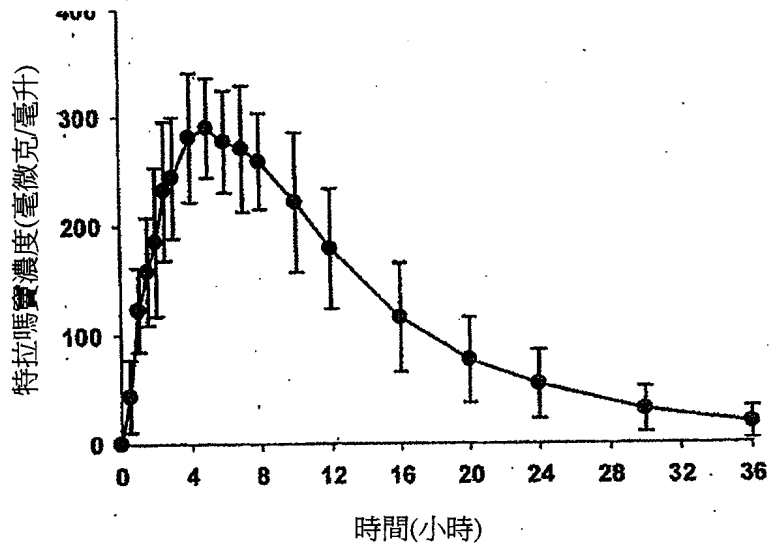


第3圖

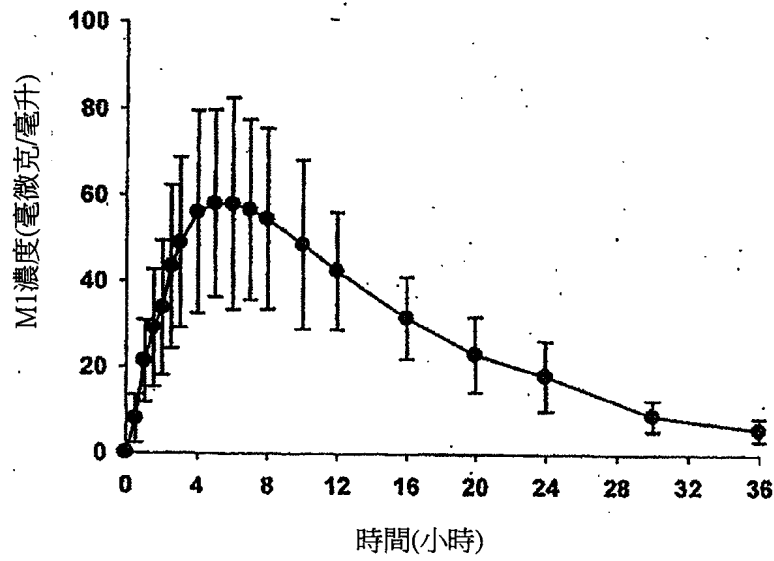


第4圖

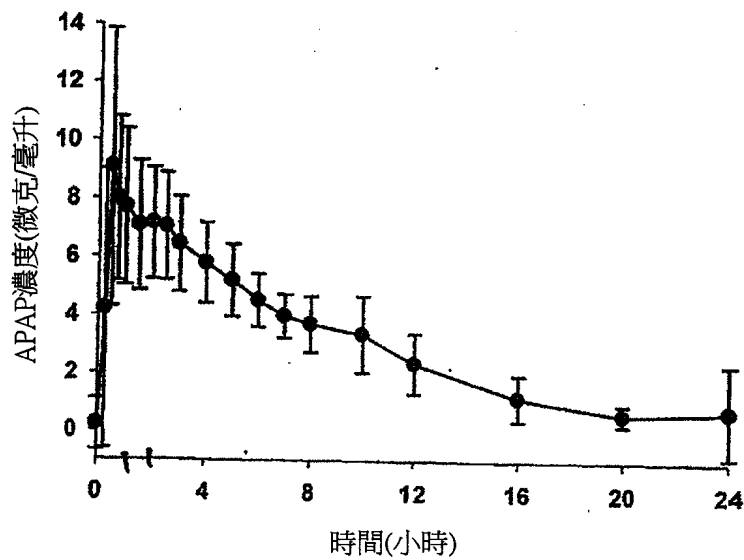
第5A圖



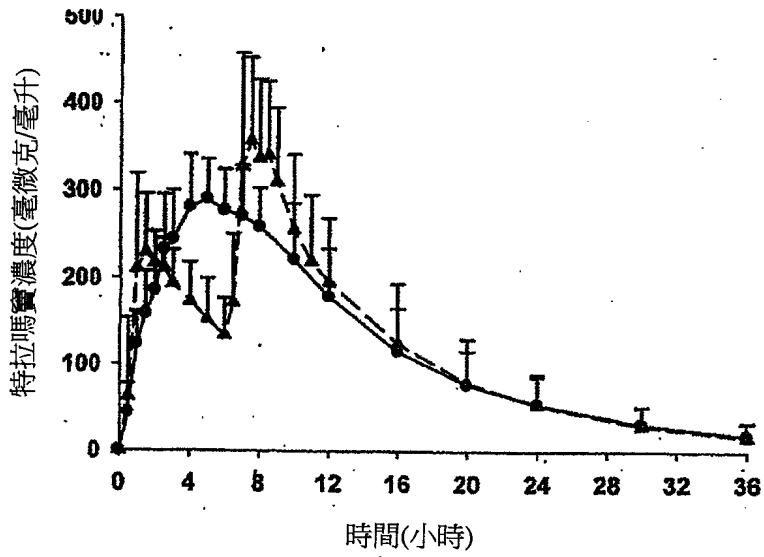
第5B圖



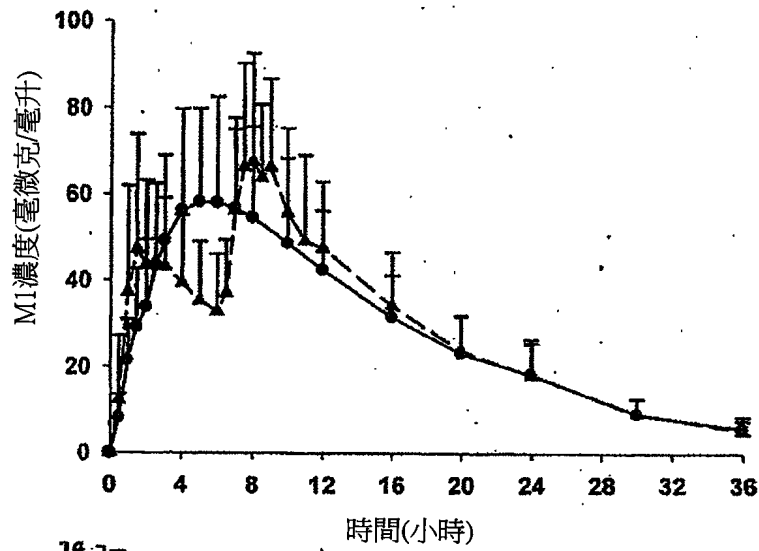
第5C圖



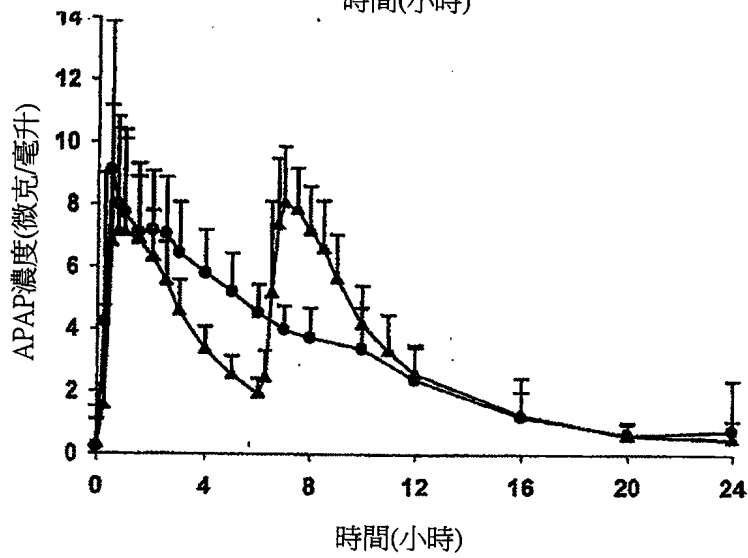
第6A圖



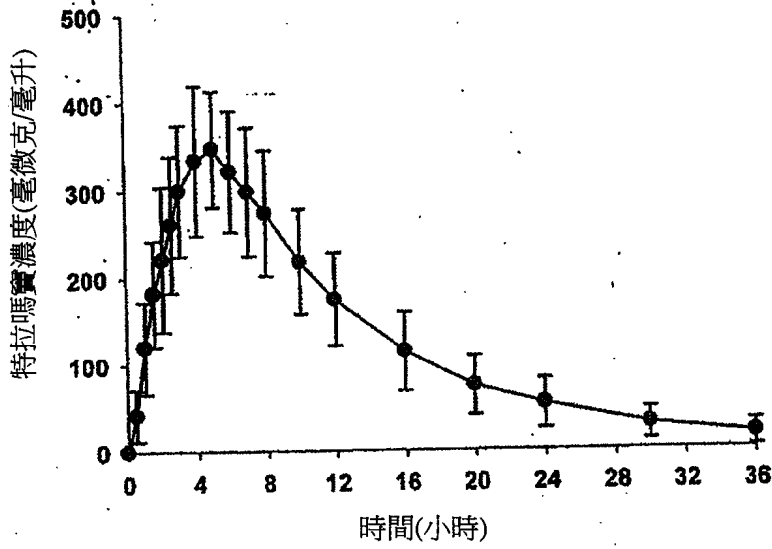
第6B圖



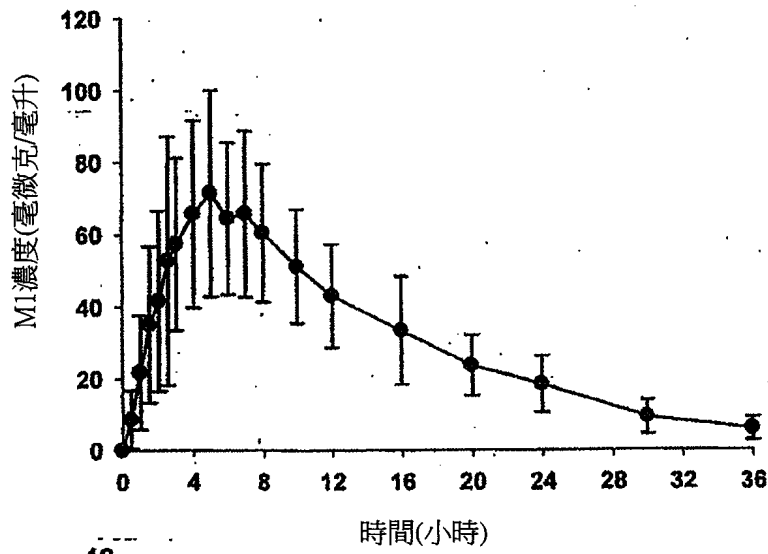
第6C圖



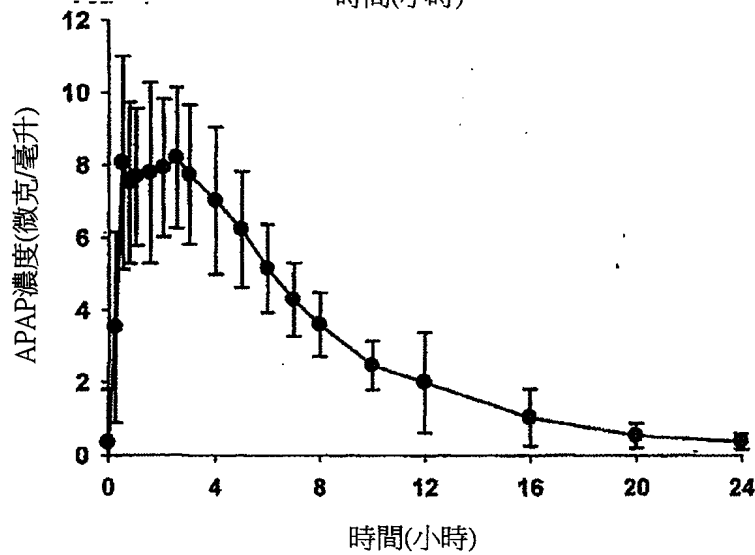
第7A圖



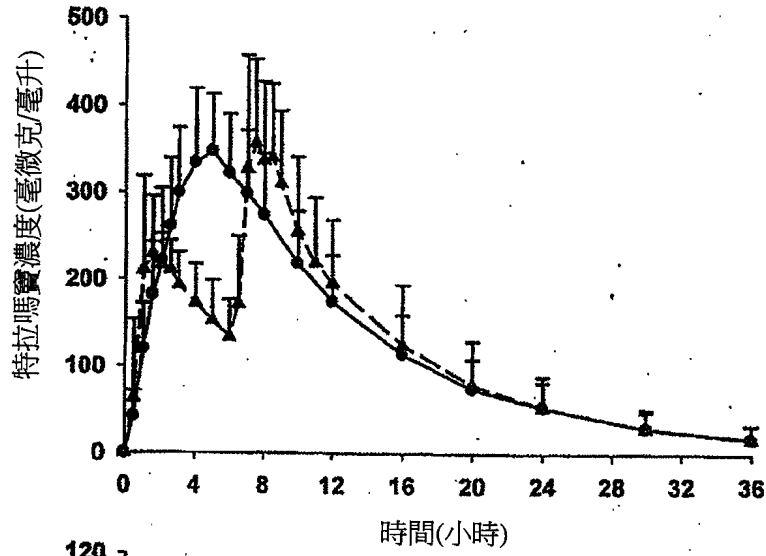
第7B圖



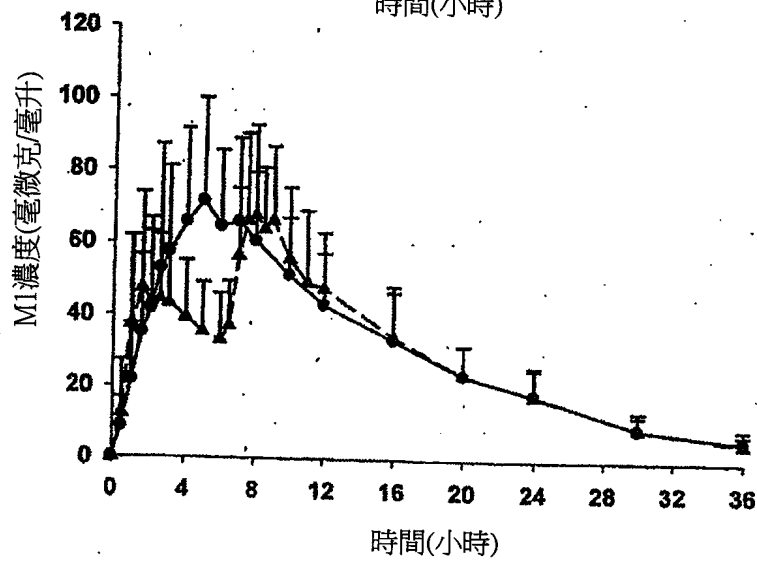
第7C圖



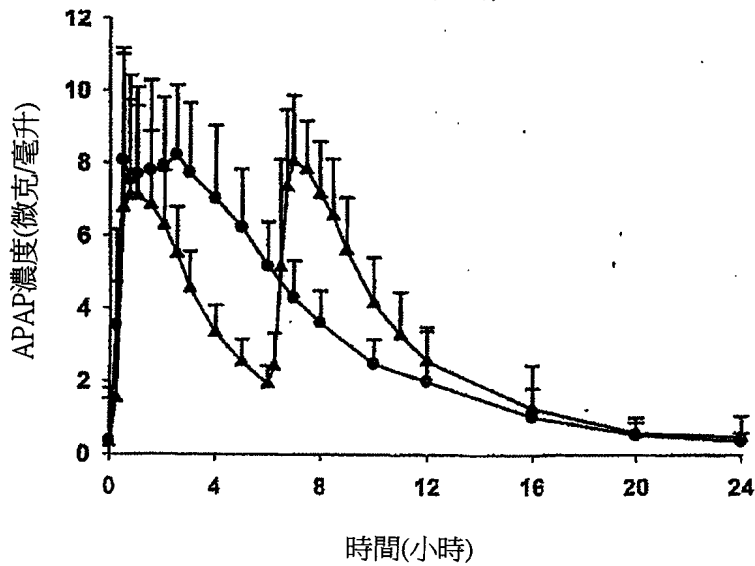
第8A圖

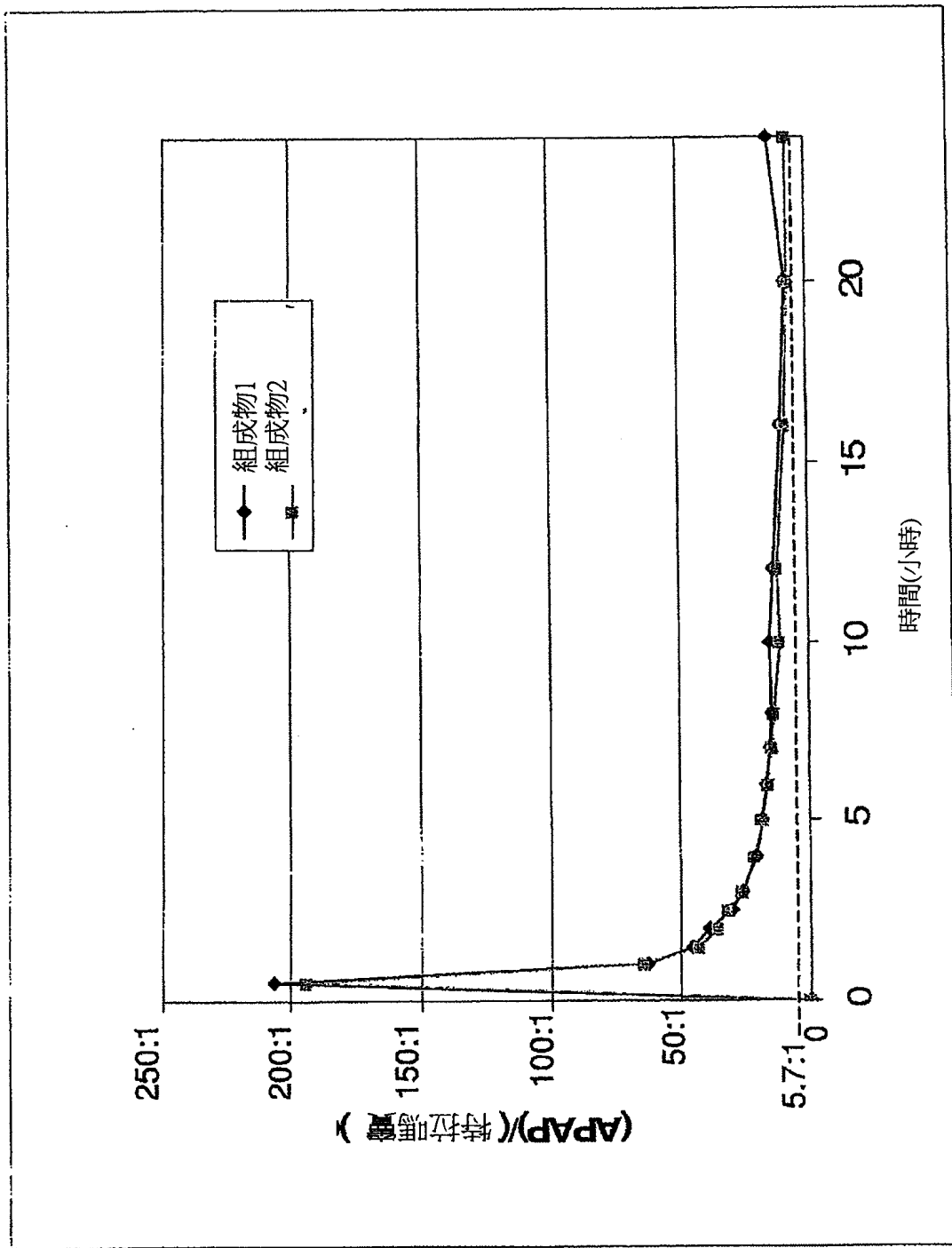


第8B圖

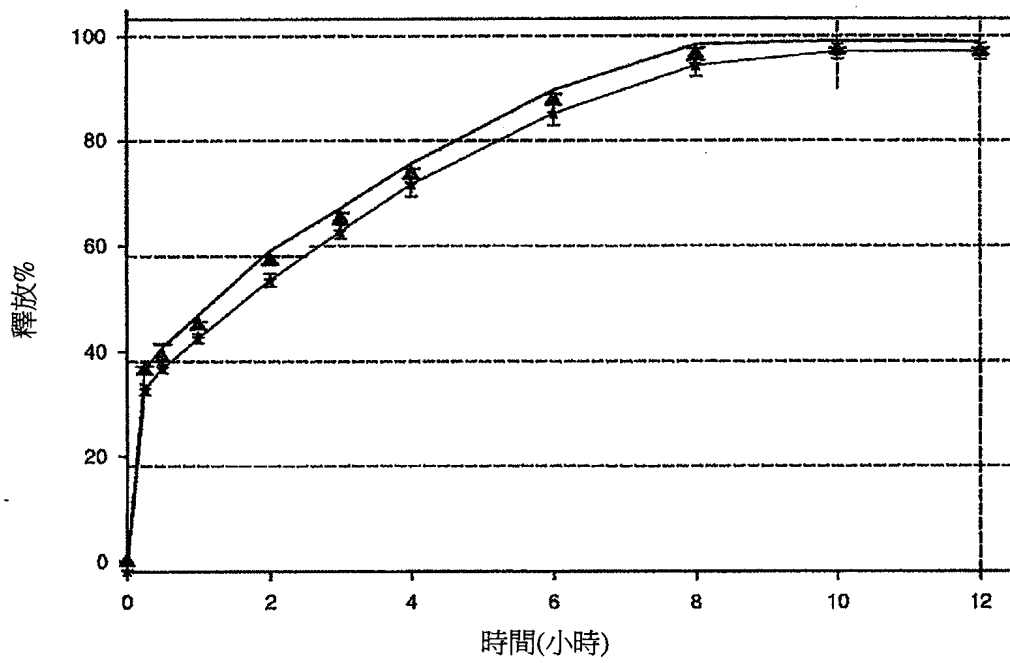


第8C圖

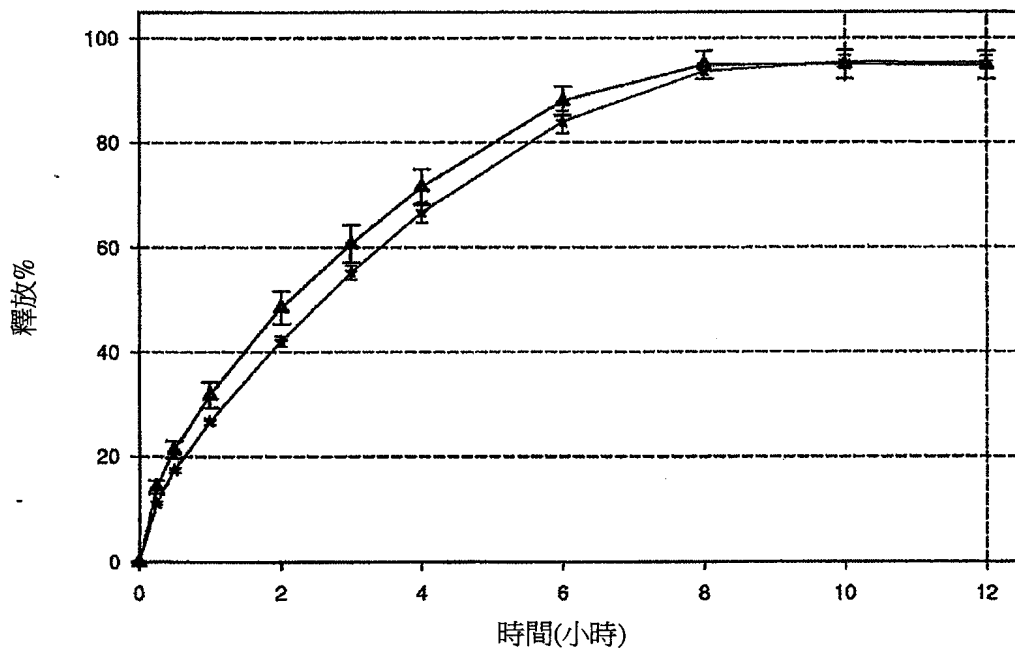




第9圖



第10A圖



第10B圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

97年2月26日 修正
補充

※申請案號：

97139684

※申請日：

97.10.16

※IPC 分類：

A61K	9/24	2006.01
A61K	31/135	2006.01
A61K	31/137	2006.01
A61K	31/166	2006.01
A61P	29/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

用來持續釋放乙醯胺苯酚和特拉嗎竇(TRAMADOL)之雙層組成物
BILAYER COMPOSITION FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACETAMINOPHEN
AND TRAMADOL

二、中文發明摘要：

本發明係有關於在初投藥後，用來遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，歷時至少12小時之雙層組成物。該雙層組成物之單一投藥可提供初投藥後在小於半小時至約一小時內開始之止痛且在初投藥後持續至少12小時。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a bilayer composition for the delivery of acetaminophen and tramadol over at least a twelve hour period following initial administration. A single administration of the bilayer composition can provide analgesia starting in less than half an hour to about one hour after initial administration with a duration of at least twelve hours after initial administration.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

有關申請案之參考

本申請案主張2007年10月16日申請之美國專利申請案
5 序號第60/980,203號之利益及優先權。該申請案之全文在此
併入本案以為參考資料。

發明領域

本發明一般而言係有關於含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之
組成物，且更詳細地，係有關於用來控制性釋放特拉嗎竇
10 及乙醯胺苯酚之雙層組成物。

【先前技術】

發明背景

乙醯胺苯酚及特拉嗎竇為習用之止痛劑且多年來業經
單獨或一起使用。含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之立即釋放錠
15 劑組成物、及其用途業經描述在，例如美國專利第5,336,691
號中，該專利以美國專利第RE39,221號重新發佈。立即釋
放組成物係以品名Ultracet[®]在市面上有售，其通常以每4至
6小時對成人投與。多年來，Ultracet[®]業經成功地用急性痛
處置。

20 然而，有必要製備可促進更佳疼痛處置及病患方便性
與生活品質之兼含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之持釋性釋放配
方。已預期持續性釋放產物可提供改良的病患方便性，因
為其不需要記得在12小時內服用許多劑量。此特性之附加
優點為可避免若忽略或記錯時間之立即釋放產物的重複投

藥可能發生之突發性疼痛。而且，咸信持續性釋放產物可改善生活品質，因為其通常可降低血漿濃度中之變動，可潛在地提供更一致的止痛。

一般而言，由於乙醯胺苯酚為需要大劑量投與才能得到有效且延長的止痛之低效力藥物且由於胃腸道之遠側區域，諸如大腸之用於吸收作用的表面積小於近側小腸，所以咸信號很難僅投與單一劑量之乙醯胺苯酚以獲得可持續止痛超過8小時之夠高血漿濃度。用於遞送乙醯胺苯酚與特拉嗎竇之組合的許多持釋性釋放配方業經描述在，例如美國專利第7,374,781號及美國專利公開案第US2003/0092724 A1中。然而迄今在美國或歐洲尚無兼含特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之持釋性釋放配方被核准。

因此，仍需要能長時間，例如至少12小時，遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇以在該段長時間內促進疼痛處置之組成物。

15 【發明內容】

發明概要

本發明提供在投藥後，用於遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚，歷時至少12小時之雙層組成物。此種組成物之投藥可在投藥後，例如在約半小時至約一小時內提供快速的止痛且在投藥後，止痛時間可持續至少約12小時。已預期該等組成物可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此兩種活性成份可在活體內彼此協同作用以減輕疼痛，歷時12小時。

本發明一方面係提供用來釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之雙層組成物。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之

快速釋放部份的第一層。該雙層組成物亦包括可界定含作為活性成份之乙醯胺苯酚與特拉嗎竇、及作為受控性釋放賦形劑之交聯性高直鏈澱粉的持續釋放部份之鄰接該第一層的第二層。該等組成物具有活體以釋放動力學。因此，

5 當於37°C下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後移除該溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇係以表1內所揭示之動力學釋放。

10

表 1

時間(小時)	乙醯胺苯酚 釋放%(重量比)	特拉嗎竇 釋放%(重量比)
1	30-60	≤35
4	60-90	45-65
8	80-90	≤90
12	≥90	≥90

在一實施例中，該第一層包含自約70至約90% w/w乙醯胺苯酚，然該第二層包含自約40至約60% w/w乙醯胺苯酚及自約5至約15% w/w特拉嗎竇。

15

本發明另一方面係提供用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之該組成物的快速釋放部份之第一層。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之

20 該組成物的持續性釋放部份之第二層。當對哺乳動物(例如

人類)投與時，該雙層組成物可釋放該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此在對該哺乳動物初投與後歷時至少12小時，乙醯胺苯酚：特拉嗎竇在該哺乳動物之血漿內的重量比為至少6：1。

- 5 當對哺乳動物(例如人類)投與時，呈單一團式劑量之本發明該等雙層組成物可在攝食後之約半小時至約一小時內產生止痛，歷時在攝食後至少12小時。因此，本發明該等組成物可用以使需要其之病患得到快速且持續的止痛舒解。

圖式簡單說明

- 10 本發明經闡明，但不受限於附圖，其中

第1圖為本發明之代表性雙層組成物的圖示；

第2圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成物(實例1之組成物)的活體外溶解特性之曲線圖；

- 15 第3圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成物(實例1之組成物2)的活體外溶解特性之曲線圖；

第4圖為表示在U.S.P.第III型裝置內以時間為變數，自實例1之組成物1(-△-)或實例2之組成物(-●-)釋放之乙醯胺苯酚對特拉嗎竇的比率。虛線表示乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之比率(以臨床前研究為基準計，約5.7：1)，在該比率以上，咸信該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具加成性；

- 25 第5A-5C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑

量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第5A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第5B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第5C圖)之活體內平均血漿濃度的曲線圖；

- 5 第6A-6C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之 Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第6A
- 10 圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第6B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第6C圖)的活體內平均血漿濃度(±SD)之曲線圖；

- 第7A-7C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第7A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第
- 15 7B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第7C圖)之活體內平均血漿濃度(±SD)的曲線圖；

- 第8A-8C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之 Ultracet[®]
- 20 錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第8A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第8B圖)及乙醯胺苯酚(第8C圖)之活體內平均血漿濃度(±SD)的曲線圖；

第9圖為闡明在投藥後，以時間為變數之組成物1(-◆-)

或組成物2(-■-)投藥後，乙醯胺苯酚：特拉嗎竇在血漿內之重量比的曲線圖；及

第10A-10B圖為闡明使用第III型裝置自實例1之組成物2釋放乙醯胺苯酚(第10A圖)或特拉嗎竇(第10B圖)之曲線圖，其中得自該等完整錠劑之活性成份的釋放動力學係以-*表示，而得自藉將完整錠劑分成一半而產生之一半錠劑的活性成份之釋放動力學係以-▲-表示。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

10 本發明部份係基於以下發現：可製備能以12小時自單一劑型獨立釋放特拉嗎竇及乙醯胺苯酚以在全部12小時內產生止痛之配方。更詳細地，該配方經設計可在投藥後自約半小時至約一小時提供治療上有效之乙醯胺苯酚的血漿濃度，其後該特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之同時釋放可提供足
15 以獲得止痛增效作用之各活性劑的血漿濃度，因此，可在至少12小時內獲得持續性有效的止痛。所以，在初快速釋放足以產生止痛之乙醯胺苯酚後，該等組成物可以以不同速率一起釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此其皆可獲得腸吸收率及後續適於活體內增效之血漿含量並藉此供止痛，
20 歷時12小時。就本發明者所知，迄今尚未能製備其中當含乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之單一劑型越過患者之胃、上胃腸道及下胃腸道時可獲得合適釋放及吸收動力學以促進快速但是持續性之止痛，歷時12小時之配方。

第1圖提供本發明代表性配方之簡圖。更詳細地，如第

1圖所示，雙層組成物10包含快速釋放層20及持續釋放層30。快速釋放層包含乙醯胺苯酚。持續釋放層30兼包含乙醯胺苯酚40及特拉嗎竇50在受控性釋放賦形劑(諸如交聯性高直鏈澱粉)內之混合物。然而，已知就特定配方而言，

5 快速釋放層20亦可包括特定數量之特拉嗎竇50。

在一方面中，該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之快速釋放部份的第一層。該雙層組成物亦包括可界定含作為活性成份之乙醯胺苯酚與特拉嗎竇、及作為受控性釋放賦形劑之交聯性高直鏈澱粉之持續釋放部份的鄰接該第一層的第二層。該等組成物具有活體以釋放動力學。因此，

10 當於37°C下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後移除該溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇係以表1內所揭示之動力學釋放。

15 本發明該等雙層組成物含有可界定快速釋放部份之第一層(例如藉立即釋放基質而界定)，其中當於上述條件下在U.S.P.第III型裝置內測定時，該快速釋放部份中之至少50(可選擇性，至少60或70)重量%乙醯胺苯酚係在30分鐘內釋放。而且，該等雙層組成物含有可界定持續釋放部份之

20 第二層(例如藉受控性釋放基質而界定)，其中當於上述條件下的U.S.P.第III型裝置內測定時，該持續釋放部份中之不超過50(可選擇性，不超過40或30)重量%乙醯胺苯酚係在30分鐘內釋放。已知，例如可藉展開，例如實例1中所述之釋放特性的捲積或藉測定經標記(例如放射性標記或螢光性標

記)乙醯胺苯酚之釋放而在完整雙層錠劑上測定釋放動力學。或者可各別測定各層之釋放動力學。例如可先後自含有與該快速釋放部份相同之配方的組成物、及在各別實驗中自含有與該持續釋放部份相同之配方的組成物測定該釋放動力學。

而且當以單一大丸劑形式對哺乳動物(例如人類)投與時，該雙層組成物可獲得(i)在初投藥時，在約半小時內出現之治療上有效之乙醯胺苯酚的血漿濃度及(ii)在初投藥後，特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之合併治療上有效血漿濃度，歷時至少約12小時。

該名詞“療效”為本項技藝所知且係指藉藥理活性物質而在動物，特別為哺乳動物且更明確為人類體內產生之局部或全身性效用。該短語“治療上有效量”意指於適用於任何治療法之合理效益性/危險性比下可產生某種所欲局部或全身性效用之此種物質的數量。可輕易地藉一般技術者而測定之此種物質的治療上有效量可根據以下因素而不同：欲治療之患者及病症、該患者之體重及年齡、該病症之嚴重程度、投藥之方式等。例如可投與足量之本發明特定組成物以獲得能產生適用於此種治療法之合理效益性/危險性比的足夠血漿濃度。

本發明另一方面係提供用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚之該組成物之快速釋放部份的第一層。該雙層組成物包括可界定含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之

該組成物之持續釋放部份的第二層。當對哺乳動物(例如人類)投與時，在對該哺乳動物初投與後，該雙層組成物可釋放於該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此乙醯胺苯酚及特拉嗎竇在該哺乳動物之血漿內的重量比大於5.7：1、較佳至少6：

5 1，費時至少12小時。

已知於特定條件下，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之止痛性質可具加成性(例如其中乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比小於5.7：1)，然而於特定環境下，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之止痛性質可具協同性(例如根據臨床前之資料，其中乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比大於5.7：1)。如實例2及第4圖所述，本發明該等組成物在12小時內可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此其可彼此協同性交互作用以提供止痛，歷時12小時。例如本發明該等組成物可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，藉此該釋放比在約25：1至約8：1之範圍內。而且，如實例4及第9圖所示，乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之血漿濃度可致使該乙醯胺苯酚：特拉嗎竇之重量比大於約6：1，費時至少12小時。

本發明該等雙層組成物可釋放乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此在12小時內，所釋放乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比為至少6：1、至少7：1、至少8：1、至少9：1或至少10：1。已知在特定實施例中，當在約30分鐘至1小時內測定時，所釋放乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比範圍為自約25：1，然後當在U.S.P.第III型裝置內進行活體外測定時，該重量比以12小時逐漸降至8：1。已知在特定實施例中，

在投藥後之約30分鐘至一小時內血漿內該乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比範圍為自約200：1，然後以12小時降至約6：1至10：1。因此，已預期自該雙層組成物所釋放之乙醯胺苯酚的數量足以使該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇彼此協同性地作用，歷時長時間，因此該雙層組成物可提供咸信能持續歷時12小時之快速疼痛舒減。

如在實例5中所示，可粉碎本發明該等雙層組成物或分成亞單位，其中各亞單位元具有實質上與衍生該亞單位之完整或未粉碎固體劑型相同之釋放性質。劑型可對切，例如分成兩實質上相等部份或可分成其它分數的部份，例如三等分或四等分。劑型亦可分成不相等的部份，例如三分之一/三分之二。

可使用擬合因數或其它數學比較法比較如文中所述之完整雙層組成物與經分離之雙層組成物的活體外溶解特性。此等擬合因數為熟悉本項技藝者所知且其係用以預測不同劑型之生物可用率等量。擬合因數 f_1 代表兩曲線間之相對誤差或換言之，有關於所有測定點之平均相對差異。擬合因數 f_1 有時稱為差異因數。就生物可用率等量而言，各試樣點之平均相對差異應該在約0至約15%之間。在某些實施例中，組成物及/或配方之完整劑型與該完整劑型之亞單位元間的差異因數為小於約15%、小於約10%或小於約7%。擬合因數 f_2 為兩曲線間之差異平方的平均值之對數變換。擬合因數 f_2 有時稱為相似性因數。就生物可用率等量而言，該相似性因數應該介於約50與約100之間，例如介於該等亞單位

元形式與完整劑型之間。在某些實施例中，組成物及/或配方之完整劑型與衍生自該完整劑型之亞單位間的相似性因數為至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、及至少85。

- 5 可藉將文中所述之劑型分裂成具有實質上類似釋放特性之實質上類似但較小之劑量而修飾特定持續劑量。例如較小之劑量可用於體重較輕之病患及/或可用於兒科用途。或者，可提供更容易被患者接受之較小形式的劑量。例如患者可將劑量分成容易吞嚥組份且又可維持該劑型之
- 10 釋放性質。對例如醫生或藥劑師而言，亦容易根據病患接受之劑型改變對該患者投與之劑量。

在某些實施例中，可將該等劑型(例如錠劑)刻痕。較佳以高斷裂準確度粉碎經刻痕錠劑或未刻痕錠劑，藉以確保得自各所形成小部份之按比例釋放特性的配合。可例如藉

15 評估該相同錠劑之組分離(例如對切)部份的質量均勻性而測定斷裂準確度。可使用U.S.P.均勻性之試驗限值(在6%以下之RSD)根據得自錠劑切段之平均質量的相對標準偏差(RSD)以測定錠劑之質量均勻性。刻痕可具有不同深度，例如該錠劑深度之自約0%(例如無刻痕)至約50%。各錠劑可

20 具有1、2或多條刻痕，及/或在該錠劑之一或兩側上刻痕。在特定實施例中，該乙醯胺苯酚可如表2中所述分配在第一層及第二層。

表 2

位於第一層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%	位於第二層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%
10%	90%
15%	85%
20%	80%
25%	75%
30%	70%
35%	65%
40%	60%
45%	55%
50%	50%
55%	45%
60%	40%
65%	35%
70%	30%

類似地，在特定實施例中，該特拉嗎竇可如表3中所述分配在第一層與第二層。

5

表 3

位於第一層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%	位於第二層之雙層組成物的總乙醯胺苯酚%
0%	100%
5%	95%
10%	90%
15%	85%
20%	80%
25%	75%
30%	70%
35%	65%
40%	60%
45%	55%
50%	50%

在一實施例中，該第一層(快速釋放部份)包含該雙層組成物之約30-40%總乙醯胺苯酚組份，而該第二層(持續釋放

部份)包含該雙層組成物之60-70%總乙醯胺苯酚組份及該雙層組成物之100%特拉嗎竇。在另一實施例中，該第一層包含該雙層組成物之約40%總乙醯胺苯酚組份，而該第二層包含該雙層組成物之60%總乙醯胺苯酚組份及該雙層組成物之100%特拉嗎竇。在另一實施例中，該第一層包含該雙層組成物之約30%總乙醯胺苯酚組份，而該第二層包含該雙層組成物之約70%總乙醯胺苯酚組份及該雙層組成物之100%特拉嗎竇。

在特定情況下，該第一層包含自約70%至約90% w/w之乙醯胺苯酚。該第二層包含自約40%至約60% w/w乙醯胺苯酚及自約5%至約15% w/w特拉嗎竇。

該交聯性高直鏈澱粉可作為受控性釋放賦形劑。在特定實施例中，該第二層包含自約5% w/w至約30% w/w交聯性高直鏈澱粉、且更佳自約10% w/w至約20% w/w交聯性高直鏈澱粉。在特定實施例中，該第二層包含約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25% w/w交聯性高直鏈澱粉。

在一實施例中，該交聯性高直鏈澱粉係與磷醯氯交聯及/或包含羥丙基側鏈。合適的賦形劑業經Labopharm, Inc., (Laval, Canada)研發且以品名CONTRAMID[®]得自該公司。該CONTRAMID[®]賦形劑之合成描述在，例如美國專利第6,607,748號中，該專利之全文實際上在此併入本案以為參考資料。文中涵蓋之組成物可包括交聯性高直鏈澱粉及一

或多種額外受控性釋放賦形劑，例如羥丙基甲基纖維素。

澱粉之交聯作用代表用來改質澱粉之很有效的方法。通常，澱粉顆粒經交聯以增加其糊狀物之抗剪切性及抗熱性。此等化學性交聯之澱粉可提供所欲平滑構造且在加工
5 操作期間及正常保存期限內具有黏度安定性。在某些實施例中，可在交聯後，將如文中涵蓋之交聯性高直鏈澱粉粒化。在一較佳實施例中，在粒化前，交聯性高直鏈澱粉可進行另外化學改質法(例如羥基丙基化反應)。

可根據本項技藝所述之程序以進行該高直鏈澱粉之交
10 聯作用。例如可以以Mateescu [BIOCHEMIE 60:535-537 (1978)]中所述之方法進行直鏈澱粉之交聯反應，其係藉在鹼介質內使直鏈澱粉與環氧氯丙烷反應。使用相同方法，亦可以使澱粉與選自由環氧氯丙烷、己二酸酐、三偏磷酸鈉及磷醯氯所組成之群組之試劑或其它交聯劑，其包括，
15 但不限於以下之交聯劑進行交聯反應：2,3-二溴丙醇、乙酸及二-三元羧酸之直鏈混合酸酐、乙烯基砒、二環氧化合物、三聚氰氯、六氫-1,3,5-三丙烯醯基-s-三吡、六亞甲基二異氰酸酯、甲苯2,4-二異氰酸酯、N,N-亞甲雙丙烯醯胺、N,N'-雙(羥甲基)伸乙基脲、碳酸-羧酸混合酸酐、碳酸及多
20 元羧酸之咪唑化物、多元羧酸之咪唑鎘鹽、及多羧酸之胍衍生物。所使用反應條件可根據所使用之交聯劑類型與數量、及鹼濃度、澱粉之數量與類型而不同。

已預期可使用含超過約40% w/w直鏈澱粉之澱粉之形成交聯性高直鏈澱粉，例如碗豆及皺碗豆澱粉、豆澱粉、

混種或基因改質之木薯或馬鈴薯澱粉、或任何其它根莖、塊莖或穀類澱粉。較佳使用含約70% w/w直鏈澱粉之高直鏈澱粉作為基礎物質。例如可使用高直鏈澱粉，Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.)。在特定配方內，該

5 賦形劑包括與磷醯氯交聯之含介於約65%與約75% w/w間之直鏈澱粉之交聯性高直鏈澱粉。

在某些其它實施例中，該第二層可選擇性包含能增強該第二層之持續釋放性質的羥丙基甲基纖維素。在特定實施例中，該第二層包含自約5% w/w至約20% w/w羥丙基甲

10 基纖維素。在特定實施例中，該第二層包含6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15% w/w羥丙基甲基纖維素。

在特定實施例中，該第一層可選擇性包含粒化劑、填料、分解劑、潤滑劑及助滑劑中之一或多種。此外，在特

15 定實施例中，該第二層可選擇性進一步包含粒化劑、填料、黏結劑、潤滑劑、及助滑劑中之一或多種。

同於該第一層及/或第二層之代表性粒化劑可選自由共帕吡酮(copovidone)及澱粉所組成之群組。然而較佳為澱粉。用於該第一層及/或第二層之代表性填料可選自以下所

20 組成之群組；噴霧乾燥乳糖、預膠化澱粉、糊精、麥芽糖及微纖維狀纖維素。然而，較佳為微纖維狀纖維素。用於該第一層及/或第二層之代表性潤滑劑可選自以下所組成之群組；硬脂基反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油或諸如此類。然而，較佳為硬脂基反丁

烯二酸鈉。用於該第一層及/或第二層之代表性助滑劑可選自以下所組成之群組：膠態二氧化矽、滑石或諸如此類。然而較佳為膠態二氧化矽。用於該第一層之代表性分解劑可選自以下所組成之群組：交聯之聚乙烯吡咯酮

5 (crospovidone)、乙醇酸鈉澱粉、海藻酸鈉及交聯之羧甲基纖維素(croscarmellose)鈉。然而較佳為交聯之羧甲基纖維素鈉。用於該第二層之代表性黏結劑可選自以下所組成之群組：聚氧化乙烯、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、聚卡巴費爾(polycarbophil)及共帕吡酮。然而較佳為

10 共帕吡酮。已知只要不違背本發明之範圍及精神，為熟悉本項技藝者所熟知之其它添加劑當然可包含在本發明該雙層組成物內。

在一實施例中，該第一及第二層具有以下組成。該第一層(快速釋放層)包含自約70%至約90% w/w乙醯胺苯

15 酚，自約5%至約15% w/w澱粉、自約1至約4% w/w微結晶狀纖維素、自約1%至約3% w/w交聯之羧甲基纖維素鈉、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽。該第二層(持續釋放層)包含自約

20 40%至約60% w/w乙醯胺苯酚、自約5%至約15% w/w特拉嗎竇、自約5%至約10% w/w澱粉、自約1%至約6% w/w微結晶狀纖維素、自約5%至約25% w/w交聯性高直鏈澱粉、自約5%至約15% w/w羥丙基甲基纖維素、自約0%至約5% w/w共帕吡酮、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽。

已知本發明該等雙層組成物可以呈多種形狀及形式，例如錠劑、囊片或卵形物，且可經覆膜或未經覆膜。然而較佳為錠劑。

用於製備本發明該等雙層錠劑之代表性調配方法如下：藉混合COMPAP[®]-L(得自Mallinckrodt Chemical Inc.)(乙醯胺苯酚與澱粉之混合物)、膠態二氧化矽、微結晶狀纖維素、及硬脂基反丁烯二酸鈉而形成該第一層(快速釋放層)之組成物。藉混合COMPAP[®]-L、膠態二氧化矽、微結晶狀纖維素、Contramid[®](Labopharm Inc., Laval, Canada)、特拉嗎竇HCl、聚維酮(plasdone)S-630、羥丙基甲基纖維素、及硬脂基反丁烯二酸鈉而形成該第二層(持續釋放層)之組成物。利用Piccola[™]雙層製片機(SMI Inc., NJ, USA)，使用該第一及第二層之組成物以製備該雙層錠劑。該等雙層錠劑之較佳硬度在190至250牛頓(Newton)之範圍。

已知該等組成物可用於治療需要止痛之哺乳動物，例如人類。例如該等組成物可用以處理急性痛。該方法包括投與文中所述之該等組成物中之一種，其含有有效量之特拉嗎竇及乙醯胺苯酚。當以可包括，例如一錠劑或多錠劑之單一團式劑量對該哺乳動物(例如人類)投與時，該雙層組成物可獲得(i)初投藥後，在約半小時內得到有效血漿之乙醯胺苯酚濃度並在初投藥後，可持續至少約12小時，及(ii)初投藥後，得到有效血漿之特拉嗎竇濃度，歷時至少約12小時。

現在可藉以下實例而闡明本發明，該等實例僅用於闡

明且無意限制本發明之範圍。

實例

實例1

在本實例中，係製備雙層組成物，亦即組成物1及組成物2，且於 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在如U.S.P. 30中所述之U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後，移除該初磷酸鉀溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時以表示該等雙層組成物之活體外釋放性質。

使用表4內所述之組份以製備第一代表性雙層組成物(亦稱為組成物1)。表4A描述該快速釋放層之配方，表4B描述該持續釋放層之配方，而表4C描述以該完整錠劑之百分率為基準計之各組份的含量。

15

表4A-組成物1之快速釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	260.0	84.3
澱粉	28.89	9.4
微結晶狀纖維素	7.24	2.3
交聯之羧甲基纖維素鈉	6.14	2.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	4.62	1.5
膠態二氧化矽	1.54	0.5
FD&C Yellow 6	0.12	0.0
總計	308.55	100

表4B-組成物1之持續釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	390.0	53.5
澱粉	43.33	5.9
特拉嗎竇HCl	75.0	10.3
微結晶狀纖維素	17.29	2.4
CONTRAMID [®]	145.0	19.9
羥丙基甲基纖維素	43.5	6.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	10.95	1.5
膠態二氧化矽	3.63	0.5
總計	728.7	100

表4C-各組份在該完整錠劑內之百分率

成份	錠劑(毫克)	錠劑%
乙醯胺苯酚	650.0	62.7
特拉嗎竇HCl	75.0	7.2
澱粉	72.22	7.0
微結晶狀纖維素	24.53	2.4
交聯之羧甲基纖維素鈉	6.44	0.6
硬脂基反丁烯二酸鈉	15.57	1.5
膠態二氧化矽	5.17	0.5
FD&C Yellow 6	0.12	0.0
CONTRAMID [®]	145.0	14.0
羥丙基甲基纖維素	43.5	4.2
總計	1037.25	100

5 組成物1之製法如下：混合各層之組份，然後使用 Piccola™ 雙層製片機(SMI Inc., NJ, USA)產生該雙層錠劑。所形成雙層錠劑之硬度在190至250牛頓之範圍內。

製成後，在上述條件下使用該U.S.P.(第III型裝置)以測定乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之活體外釋放特性。結果摘述在
10 第2圖中。乙醯胺苯酚釋放%係由實心圓圈表示，而特拉嗎竇釋放率係空心三角形表示。根據第2圖，係在第一小時內

釋放至少50%乙醯胺苯酚，然而在剩下的11小時內釋放剩下的乙醯胺苯酚。在約前30分鐘內，以突然釋放的動力學形式釋放乙醯胺苯酚，其後以準零階釋放動力學形式釋放。在整個12小時內，特拉嗎竇係以第一階動力學形式釋放。

- 5 使用表5內所述之組份製備第二雙層組成物(亦即組成物2)。表5A描述該快速釋放層之配方，表5B描述組成物2之該持續釋放層的配方，而表5C描述以該完整錠劑之百分率為基準計，各組份之含量。

10

表5A-組成物2之快速釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	195.0	84.4
澱粉	21.66	9.4
微結晶狀纖維素	6.16	2.7
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.62	2.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	2.31	1.0
膠態二氧化矽	1.16	0.5
FD&C Yellow 6	0.09	0.0
總計	231.0	100

表5B-組成物2之持續釋放層

成份	層(毫克)	層%
乙醯胺苯酚	455	54.2
澱粉	50.55	6.0
特拉嗎竇HCl	75.0	8.9
微結晶狀纖維素	36.85	4.4
CONTRAMID [®]	84.0	10.0
羥丙基甲基纖維素	92.4	11.0
共帕吡酮	33.6	4.0
硬脂基反丁烯二酸鈉	8.4	1.0
膠態二氧化矽	4.2	0.5
總計	840.0	100

表5C-各組份在該完整錠劑內之百分率

成份	錠劑(毫克)	錠劑%
乙醯胺苯酚	650.0	60.7
特拉嗎竇HCl	75.0	7.0
澱粉	72.21	6.7
微結晶狀纖維素	43.01	4.0
交聯之羧甲基纖維素鈉	4.62	0.4
硬脂基反丁烯二酸鈉	10.71	1.0
膠態二氧化矽	5.36	0.5
FD&C Yellow 6	0.09	0.01
CONTRAMID [®]	84.0	7.8
羥丙基甲基纖維素	92.4	8.6
共帕吡酮	33.6	3.1
總計	1071	100

如組成物1所述製備組成物2。如上文組成物1所述測定乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之活體外釋放特性且結果摘述在第3圖內。乙醯胺苯酚釋放率係由實心圓圈表示且特拉嗎竇釋放率係由空心三角形表示。根據第3圖，係在第一小時內釋放至少40%乙醯胺苯酚，然而在剩下的11至11.5小時內釋放剩下的乙醯胺苯酚。藉使用本組成物，係在約前30分鐘內以突然釋放動力學形式釋放乙醯胺苯酚，繼而在剩下的時間內以準零階釋放動力學形式釋放。在整個12小時內，特拉嗎竇係以第一階釋放動力學形式釋放。

實例2

本實例表示以時間為變數，乙醯胺苯酚及特拉嗎竇自該等雙層組成物之相對釋放。更詳細地，研究組成物2自實例1之相對活體外釋放動力學以測定這兩種成份之釋放是否可彼此協同作用。

已知，根據臨床前研究，於乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比小於5.7：1下，咸信藉各活性成份而獲得之治療性緩解具加成性。然而，於乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之重量比大於5.7：1下，咸信藉各活性成份而獲得之治療性緩解具協同性。

第4圖表示乙醯胺苯酚及特拉嗎竇以12小時自組成物2釋放的比例。在前30分鐘內，乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之比例為約25：1。12小時後，該比例降至約8：1。

該釋放動力學顯示乙醯胺苯酚可快速釋放，其表示當對哺乳動物投與時，可提供快速止痛。此外，乙醯胺苯酚及特拉嗎竇之釋放動力學表示甚至在投與單一劑量後，在整個12小時內，其可提供持續釋放。

實例3

本實例描述對許多個體投與組成物1後，特拉嗎竇、O-去甲基特拉嗎竇(M1)、及乙醯胺苯酚(APAP)之活體內血漿濃度含量。其結果示於第5圖內。

更詳細地，係在17個健康的雄性及雌性試驗者體內進行開放標記、隨機取樣、三方交叉試驗。於禁食條件下，在投與單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)後，經過一段時間後在得自17個試驗者之血漿中測定特拉嗎竇(見第5A圖)、M1(見第5B圖)、及APAP(見第5C圖)之平均濃度(±SD)。如第4圖中所示，該等活體內試驗顯示乙醯胺苯酚之 T_{max} 為約30分鐘至約一小時。其後，血漿之乙醯胺苯酚濃度接著在下23小時

內逐漸下降。特拉嗎竇及M1之 T_{max} 為約4至約6小時。其後，該血漿之特拉嗎竇及M1濃度在接下來的30至32小時逐漸下降。

第6圖涵蓋在禁食條件下投與(i)單一、雙-錠劑之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)(實心圓圈)或(ii)間隔6小時投與之兩、雙-錠劑劑量之Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇及325毫克乙醯胺苯酚)(實心三角形)後，血漿之特拉嗎竇(見第6A圖)、M1(見第6B圖)及APAP(見第6C圖)濃度。表示使用組成物1所獲得之血漿濃度的相同數據係在第5及6圖中以曲線圖表示。其結果證明與間隔6小時投與之兩各別劑量之Ultracet[®]錠劑比較，使用單一劑量之組成物1可獲得治療上有效之血漿特拉嗎竇及乙醯胺苯酚濃度，歷時12小時。

實例4

本實例描述對許多個體單一投與組成物2後，活體內血漿之特拉嗎竇、M1、及APAP含量。其結果示於第7圖內。

於禁食條件下，在投與單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)後，經過一段時間在得自17個個體之血漿中測定特拉嗎竇(見第7A圖)、M1(見第7B圖)、及APAP(見第7C圖)之平均濃度(±SD)。如第7圖所示，該等活體內試驗顯示乙醯胺苯酚之 T_{max} 為約30分鐘至約一小時。其後，血漿之乙醯胺苯酚濃度接著在下23小時內逐漸下降。特拉嗎竇及M1之 T_{max} 為約4至約6小時。其後，該血漿之特拉嗎竇及M1濃度在接下來

的30至32小時逐漸下降。

第8圖涵蓋在禁食條件下投與(i)單一、雙-錠劑之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇HCl及650毫克乙醯胺苯酚)(實心圓圈)式(ii)間隔6小時投與之兩、雙-錠劑劑量之 Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇及325毫克乙醯胺苯酚)(實心三角形)後，血漿之特拉嗎竇(見第8A圖)、M1(見第8B圖)及APAP(見第8C圖)濃度。表示使用組成物2所獲得之相同數據係在第7及8圖中以曲線圖表示。

這些結果，如實例2中所述之結果，證明與間隔6小時投與之兩各別劑量之Ultracet[®]錠劑比較，使用單一劑量之組成物2可獲得治療上有效之血漿特拉嗎竇及乙醯胺苯酚濃度，歷時12小時。

第9圖表示在接受組成物1(見實例3)及組成物(本實例)之個體的血漿內之乙醯胺苯酚：特拉嗎竇的重量比。投藥後，30分鐘至1小時後，最高重量比為200：1，其後在接下來的5至6小時內該重量比下降。投藥後，血漿內之乙醯胺苯酚：特拉嗎竇的重量比大於6：1，歷時至少12小時，具有不同的活體外釋放特性之組成物1及組成物2(見第3圖)在投藥後，仍可提供很類似的血漿濃度特性，歷時20小時。

20 實例5

本實例表示甚至當本發明該雙層組成物再分成較小亞單位元時，所形成之亞單位具有與衍生彼等之完整錠劑相同之釋放動力學。

將實例1之組成物的3個雙層錠劑切成一半以產生兩相

等亞單位，各亞單位兼具有第一層(該快速釋放層)及第二層(該持續釋放層)。該藥物之釋放動力學後在如實例1中所述之U.S.P.第III型裝置內測定且比較該釋放動力學與得自完整錠劑之釋放動力學。其結果示於第10圖內，其中第10A

5 圖表示乙醯胺苯酚之釋放動力學，而第10B圖表示特拉嗎竇之釋放率。各半片錠劑之釋放%係相對於該完整錠劑而使重量歸一化。

其結果證明該等完整錠劑與半片錠劑之乙醯胺苯酚釋放動力學(第10A圖)本質上相同。類似地，該其整錠劑與半

10 片錠劑之特拉嗎竇釋放動力學(第10B圖)本質上相同。這些曲線之類似因數為至少50。該完整劑型與其亞單位元間之差異因數小於約15%。這些結果顯示可將本發明該等雙層組成物對切成較小劑型且不會影響任一活性成份之釋放動力學。

15 可併入本案作為參考之資料

文中有關之專利及科學文件的全文實際上各在此併入本案以為參考資料。

雖然本發明業經其較佳實施例而闡明，但是已知只要不違背如附加申請專利範圍內之定義的本發明精神及範圍，本發明有意涵蓋其廣泛方面。

20

【圖式簡單說明】

第1圖為本發明之代表性雙層組成物的圖示；

第2圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成

物(實例1之組成物)的活體外溶解特性之曲線圖；

第3圖為闡明表示使用U.S.P.裝置第III型釋放乙醯胺苯酚(●)或特拉嗎竇(△)，歷時12小時之代表性完整雙層組成物(實例1之組成物2)的活體外溶解特性之曲線圖；

5 第4圖為表示在U.S.P.第III型裝置內以時間為變數，自實例1之組成物1(-△-)或實例2之組成物(-●-)釋放之乙醯胺苯酚對特拉嗎竇的比率。虛線表示乙醯胺苯酚對特拉嗎竇之比率(以臨床前研究為基準計，約5.7:1)，在該比率以上，咸信該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等
10 該等活性成份之作用具協同性且在該比率以下，咸信該等活性成份之作用具加成性；

第5A-5C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第5A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第
15 5B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第5C圖)之活體內平均血漿濃度的曲線圖；

第6A-6C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物1(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之
20 Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第6A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第6B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第6C圖)的活體內平均血漿濃度(±SD)之曲線圖；

第7A-7C圖為闡明於禁食條件下，在單一、雙-錠劑劑

量之組成物2(各錠劑含有75毫克特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)後，特拉嗎竇(第7A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第7B圖)、及乙醯胺苯酚(APAP)(第7C圖)之活體內平均血漿濃度(\pm SD)的曲線圖；

- 5 第8A-8C圖為闡明在(i)於禁食條件下，單一、雙-錠劑劑量之組成物2(各錠劑含有75毫特拉嗎竇及650毫克乙醯胺苯酚)(●)或(ii)於禁食條件下，雙、雙-錠劑劑量之Ultracet[®]錠劑(各錠劑含有37.5毫克特拉嗎竇HCl及325毫克乙醯胺苯酚)，各劑量分隔6小時(▲)後，特拉嗎竇(第8A圖)、O-去甲基特拉嗎竇(M1)(第8B圖)及乙醯胺苯酚(第8C圖)之活體內平均血漿濃度(\pm SD)的曲線圖；
- 10

第9圖為闡明在投藥後，以時間為變數之組成物1(-◆-)或組成物2(-■-)投藥後，乙醯胺苯酚：特拉嗎竇在血漿內之重量比的曲線圖；及

- 15 第10A-10B圖為闡明使用第III型裝置自實例1之組成物2釋放乙醯胺苯酚(第10A圖)或特拉嗎竇(第10B圖)之曲線圖，其中得自該等完整錠劑之活性成份的釋放動力學係以-*表示，而得自藉將完整錠劑分成一半而產生之一半錠劑的活性成份之釋放動力學係以-▲-表示。

【主要元件符號說明】

- 10...雙層組成物
30 20...快速釋放層
30...持續釋放層
40...乙醯胺苯酚
50...特拉嗎竇

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

97年2月26日 修正
補充

※申請案號：

97139684

※申請日：

97.10.16

※IPC 分類：

A61K	9/24	2006.01
A61K	31/135	2006.01
A61K	31/137	2006.01
A61K	31/166	2006.01
A61P	29/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

用來持續釋放乙醯胺苯酚和特拉嗎竇(TRAMADOL)之雙層組成物
BILAYER COMPOSITION FOR THE SUSTAINED RELEASE OF ACETAMINOPHEN
AND TRAMADOL

二、中文發明摘要：

本發明係有關於在初投藥後，用來遞送乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，歷時至少12小時之雙層組成物。該雙層組成物之單一投藥可提供初投藥後在小於半小時至約一小時內開始之止痛且在初投藥後持續至少12小時。

三、英文發明摘要：

The invention relates to a bilayer composition for the delivery of acetaminophen and tramadol over at least a twelve hour period following initial administration. A single administration of the bilayer composition can provide analgesia starting in less than half an hour to about one hour after initial administration with a duration of at least twelve hours after initial administration.

七、申請專利範圍：

1. 一種用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物，該雙層組成物包含：

a. 可界定該組成物之快速釋放部份且包含乙醯胺苯酚之第一層；及

b. 可界定該組成物之持續釋放部份且包含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之第二層，

其中，當於37°C下在250毫升磷酸二氫鉀(pH 6.8)中以每分鐘20次浸數在U.S.P.第III型裝置內進行測試，費時一小時後移除該溶液並以250毫升新的磷酸二氫鉀(pH 6.8)取代，費時11小時，該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇係以下述動力學釋放

時間(小時)	乙醯胺苯酚 釋放%(重量比)	特拉嗎竇 釋放%(重量比)
1	30-60	≤35
4	60-90	45-65
8	80-90	≤90
12	≥90	≥90

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該雙層組成物之單一團式藥可獲得(i)初投藥後，在約半小時內得到有效血漿之乙醯胺苯酚濃度並在初投藥後，可持續至少約12小時，及(ii)初投藥後，得到有效血漿之特拉嗎竇濃度，歷時至少約12小時。

3. 一種用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物，該雙層組成物包含：

a.可界定該組成物之快速釋放部份且包含乙醯胺苯酚之第一層；及

b.可界定該組成物之持續釋放部份且包含乙醯胺苯酚、特拉嗎竇、及交聯性高直鏈澱粉之第二層，

其中，該雙層組成物當對哺乳動物投與時，可釋放該乙醯胺苯酚及特拉嗎竇，因此對該哺乳動物投與後，在該哺乳動物之血漿中的乙醯胺苯酚：特拉嗎竇之重量比為至少6：1歷時至少12小時。

4. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該第二層進一步包含羥丙基甲基纖維素。
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該第一層包含粒化劑、填料、分解劑、潤滑劑、及助滑劑中之一或多種。
6. 如申請專利範圍第1-5項中任一項之組成物，其中該第二層包含粒化劑、填料、黏結劑、潤滑劑、及助滑劑中之一或多種。
7. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該粒化劑係選自由共帕吡酮及澱粉所組成之群組。
8. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該填料係選自由乳糖、預膠化澱粉、糊精、麥芽糖及微纖維狀纖維素所組成之群組。
9. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該潤滑劑係選自由硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、硬脂基反丁烯二酸鈉、及鹵化植物油所組成之群組。
10. 如申請專利範圍第5或6項之組成物，其中該助滑劑係選

自由滑石及膠態二氧化矽所組成之群組。

11. 如申請專利範圍第5項之組成物，其中該分解劑係選自由交聯之聚乙烯吡咯酮、乙醇酸鈉澱粉、海藻酸鈉及交聯之羧甲基纖維素鈉所組成之群組。
12. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中該黏結劑係選自由聚氧化乙烯、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、聚卡巴菲爾及共帕吡酮所組成之群組。
13. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中該第二層包含自約5% w/w至約30% w/w交聯性高直鏈澱粉。
14. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中(i)該第一層包含自約10%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約90%該乙醯胺苯酚，(ii)該第一層包含約15%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約85%該乙醯胺苯酚，(iii)該第一層包含約20%該乙醯胺苯酚且該第一層包含約80%該乙醯胺苯酚，(iv)該第一層包含約25%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約75%該乙醯胺苯酚，(v)該第一層包含約30%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約70%該乙醯胺苯酚，(vi)該第一層包含約35%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約65%該乙醯胺苯酚，(vii)該第一層包含約40%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約60%該乙醯胺苯酚，(viii)該第一層包含約45%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約55%該乙醯胺苯酚，(ix)該第一層包含約50%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約50%該乙醯胺苯酚，(x)該第

- 一層包含約55%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約45%該乙醯胺苯酚，(xi)該第一層包含約60%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約40%該乙醯胺苯酚，(xii)該第一層包含約65%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約35%該乙醯胺苯酚，或(xiii)該第一層包含約70%該乙醯胺苯酚且該第二層包含約30%該乙醯胺苯酚。
15. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中(i)該第一層包含約50%該特拉嗎竇且該第二層包含約50%該特拉嗎竇，(ii)該第一層包含約45%該特拉嗎竇且該第二層包含約55%該特拉嗎竇，(iii)該第一層包含約40%該特拉嗎竇且該第二層包含約60%該特拉嗎竇，(iv)該第一層包含約35%該特拉嗎竇且該第二層包含約65%該特拉嗎竇，(v)該第一層包含約30%該特拉嗎竇且該第二層包含約70%該特拉嗎竇，(vi)該第一層包含約25%該特拉嗎竇且該第二層包含約75%該特拉嗎竇，(vii)該第一層包含約20%該特拉嗎竇且該第二層包含約80%該特拉嗎竇，(viii)該第一層包含約15%該特拉嗎竇且該第二層包含約85%該特拉嗎竇，(ix)該第一層包含約10%該特拉嗎竇且該第二層包含約90%該特拉嗎竇，(x)該第一層包含約5%該特拉嗎竇且該第二層包含約95%該特拉嗎竇，或(xi)該第一層包含約0%該特拉嗎竇且該第二層包含約100%該特拉嗎竇。
16. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11及12項中任一項之組成物，其中該第一層包含自約70%至約90% w/w乙醯胺苯酚，且該第二層包含自約40%至約60% w/w乙醯胺苯

酚及自約5%至約15% w/w特拉嗎竇。

17. 一種用來遞送特拉嗎竇及乙醯胺苯酚之雙層組成物，該雙層組成物包含：

a. 可界定該組成物之快速釋放部份且包含以下組份之第一層：自約70%至約90% w/w乙醯胺苯酚、自約5%至約15% w/w澱粉、自約1%至約4% w/w微結晶狀纖維素、自約1%至約3% w/w交聯之羧甲基纖維素鈉、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽；及

b. 鄰接該第一層且可定義該組成物之持續釋放部份並包含以下組份之第二層：自約40%至約60% w/w乙醯胺苯酚、自約5%至約15% w/w特拉嗎竇、自約5%至約25% w/w交聯性高直鏈澱粉、自約5%至約10%澱粉、自約1%至約6% w/w微結晶狀纖維素、自約5%至約15% w/w羥丙基甲基纖維素、自約0%至約5% w/w共帕吡酮、自約0.5%至約2% w/w硬脂基反丁烯二酸鈉、及自約0.1%至約1% w/w膠態二氧化矽。

18. 如申請專利範圍第1-17項中任一項之組成物，其中該雙層組成物之溶劑可接近表面可界定使該組成物沿著刻痕斷裂以產生兩亞單位元之該刻痕。

19. 如申請專利範圍第18項之組成物，其中就乙醯胺苯酚及特拉嗎竇而言，該等亞單位中之至少一個具有與衍生其之該完整組成物實質上相同之釋放動力學。

20. 如申請專利範圍第19項之組成物，其中該等亞單位中之

至少一個及衍生其之該組成物的溶解特性具有至少50之相似性因數。

21. 如申請專利範圍第1-3、5、6、11、12、17-20項中任一項之組成物，其中在12小時內，自該雙層組成物所釋放之乙醯胺苯酚；特拉嗎竇的重量比大於約6：1。
22. 一種如申請專利範圍第1-3、5、6、11、12、17-20項中任一項之組成物，其適用於提供哺乳動物之止痛，歷時至少12小時。
23. 一種如申請專利範圍第1-21項中任一項之組成物在製備用於提供哺乳動物止痛，歷時至少12小時之藥物的用途。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

10...雙層組成物

20...快速釋放層

30...持續釋放層

40...乙醯胺苯酚

50...特拉嗎竇

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：