

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 9/22

A61K 31/485 A61P 25/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01135452.6

[43]公开日 2002年8月21日

[11]公开号 CN 1364458A

[22]申请日 1993.5.25 [21]申请号 01135452.6

分案原申请号 93106378.7

[30]优先权

[32]1992.11.25 [33]WO [31]PCT/US92/10146

[71]申请人 欧罗赛铁克股份有限公司

地址 卢森堡

[72]发明人 本杰明·奥什拉克 马克·切幸

约翰·约瑟夫·明诺古

罗伯特·法郎西斯·开古

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书3页 说明书27页 附图页数5页

[54]发明名称 控释羟可酮组合物

[57]摘要

本发明涉及一种能基本上减小止痛所需每日剂量范围的方法，它包括给病人口服固体控释制剂 10 至 40mg，在服用后 2-4.5 小时该制剂给出平均最大血药浓度 6 至 60mg/ml，每 12 小时重复服用以达稳定状态后 10-14 小时内达到羟可酮平均最小的血药浓度。为 3 至 30ng/ml 口服 160mg 羟可酮或其盐，服用后 2-4.5 小时给出平均最大血药浓度约 240ng/ml，每 12 小时重复服用以达稳定状态后 10-14 小时内达到羟可酮平均最小的血药浓度为 120ng/ml。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

1. 一种从基本上减少病人控制疼痛所需每日剂量范围的方法，其特征在于该方法包括口服使用包括约 10—40mg 羟可酮或其盐的控释剂型，在服药后约 2—4.5 小时达到平均最大羟可酮血药浓度约为 6—60ng/ml，每 12 小时重复使用以达稳定状态后，在 10—14 小时处达平均最小血药浓度约为 3—30ng/ml。

2. 一种从基本上减少所有病人控制疼痛所需每日剂量范围的方法，其特征在于该方法包括口服使用包括约 10—160mg 羟可酮或其盐的控释剂型，在服药后约 2—4.5 小时达到平均最大羟可酮血药浓度约为 240 ng/ml，每 12 小时重复使用以达稳定状态后，在 10—14 小时处达平均最小血药浓度约为 120 ng/ml。

3. 一种用于口服的控释羟可酮制剂，其特征在于它包括约 10—40mg 羟可酮或其盐，在服药后平均约 2—4.5 小时达到平均最大羟可酮血药浓度约为 6—60ng/ml，每 12 小时重复使用以达稳定状态后，在 10—14 小时内达平均最小血药浓度约为 3—30ng/ml。

4. 一种用于口服的控释羟可酮制剂，其特征在于它包括约 10—160mg 羟可酮或其盐，在服药后平均约 2—4.5 小时达到平均最大羟可酮血药浓度约为 6—240ng/ml，每 12 小时重复使用以达稳定状态后，在 10—14 小时内达平均最小血药浓度约为 3—120ng/ml。

5. 一种固体控释口服剂型，其特征在于它包括：

(a) 10—160mg 羟可酮或其盐；

(b) 选自由亲水性聚合物、疏水性聚合物、有约 8—50 碳原子的可消化的取代或未取代的烃类、聚亚烷基醇类醇及其混合物的组中的有数量的控释基质；以及

(c)适量的药学稀释剂服用后 2—4.5 小时所述组合物给出平均最大血药浓度为 6—240ng/ml, 每 12 小时重复使用以达到稳定状态后 10—14 小时处达到平均最小血药浓度为 3—120ng/ml。

6. 根据权利要求 5 所述的控释组合物, 其特征在于所述控释基质包括一种丙烯酸树脂。

7. 一种固体控释口服剂型, 其特征在于它包括:

(a)止痛有效量的球体, 它包括羟可酮或其盐以及成球剂或丙烯酸聚合物或共聚物, 羟可酮在所述剂型中的总量为 10—160mg;

(b)控制羟可酮或羟可酮盐在水介质中的释放速率的薄膜包衣, 其中所述的组合物在体外有一剂量溶解率;

服用后约 2—4.5 小时, 所述组合物达到平均最大羟可酮血药浓度 6—240ng/ml, 每 12 小时重复使用以达到稳定状态后平均约 10—14 小时达到最小血药浓度约 3—30ng/ml。

8. 根据权利要求 7 所述的控释组合物, 其特征在于其中所述的膜包衣包括选自由虫胶或玉米醇溶蛋白, 水不溶性纤维素或聚甲基丙烯酸酯所组成的组。

9. 一种口服的控释片剂, 其特征在于它包括约 10—160mg 羟可酮或羟可酮盐分散于控释基质中, 当用 USP Paddle 方法在 100rpm 900 毫升水质缓冲液(pH 在 1.6—7.2)于 37℃下测量时, 所述片剂的体外溶解率 1 小时后释放羟可酮为 12.5—42.5% 之间(重量), 2 小时后释放羟可酮 25—55%(重量), 4 小时后释放羟可酮 45—75%(重量), 6 小时后释放羟可酮 55—85%(重量), 体外释放率基本上不依赖 pH, 在服用该制剂后 2—4.5 小时得到体外平均最大羟可酮血药浓度约 6—240 ng/ml, 每 12 小时重复使用以达稳定状态后约 10—14 小时达平均最小血药浓度 3—30ng/ml。

10. 根据权利要求 9 所述的剂型, 其特征在于其中体外溶解率 1 小时后羟可酮释放 17.5—38%(重量), 2 小时后羟可酮释放 30—

50%(重量),4小时后羟可酮释放50—70%(重量),6小时后羟可酮释放60—80%(重量)。

11. 根据权利要求9所述的剂型,其特征在于其中体外溶解率为1小时后羟可酮释放17.5—32.5%(重量),2小时后羟可酮释放35—45%(重量),4小时后羟可酮释放55—65%(重量),6小时后羟可酮释放65—75%(重量)。

控释羟可酮组合物

5 技术领域

本申请是申请号为 93106378.7 的专利申请的分案申请

本发明涉及一种控释制剂，以及通过使用该制剂而降低止痛的每日剂量范围的方法。

10 背景技术

对用鸦片型 (opioid) 止痛药来止痛的每日剂量调查结果表明约 90% 病人需要约 8 倍量范围的每日剂量来止痛。这个特别宽广的剂量范围使测定过程特别费时和费物质，并使病人在难以忍受的长时间内不能止痛。

为了用鸦片型止痛药止痛，通常所观察和报道的是在给药剂量及所给的药物方面有值得考虑的个体差异，故而在无不可接受的副作用下鸦片型止痛药的止痛剂量在病人中也有值得考虑的差别，这就要求部分医生通过测定的耗时过程来确定个体病人适当的用药剂量，这需要在适当的剂量确定前于几天的一个时段或有时在更长的时间内仔细地评估及推断疗效和副作用以进行剂量的调整，The American Pain Society 的第 3 版中，“Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain”一文指出医生应当“了解在不同病人的最佳止痛药剂量。研究表明，在所有年龄组中，即使在患有同样手术损伤的初用鸦片的病人中，用以镇痛的所需鸦片剂量有极大的差别…，这个极大的差别就强调了写下止痛药使用指令的必要性，该止痛药使用指令包括补充剂量、使用静脉内大丸药及输液以快速镇痛的规定，在转用另一个药前通过剂量测定来给出每个止痛药的适当用量。

因此，在相当窄的每日剂量范围内可接受地止痛的鸦片型止痛药治疗可以

改进止痛的疗效及质量。

该技术领域已知诸如吗啡、氢吗啡酮或其盐的鸦片型止痛的控释组合物应当在适当的基质中制得。例如,美国专利 4,990,341(Goldie)(已转让于本
5 (rpm)于 900ml 水缓冲液(pH 在 1.6—7.2 间)中,在 37°C下测得该组合物的
体外剂型溶解率。1 小时后氢吗啡酮释放了 12.5—42.5%(重量),2 小时后释
放了约 25—55%(重量),4 小时后释放了 45—75%(重量),6 小时后释放了 55
—85%(重量)。

10 发明内容

本发明的一个目的提供了一种从实质上改进止痛疗效及质量的方法。

本发明的另一个目的是提供一种能从实质上改进止痛疗效及质量的鸦片
型止痛药剂的配方。

15 本发明的另一个目的是提供从基本上减少在约 90%病人中需要的止痛的每
日剂量范围约有 8 倍差别的一种方法及制剂配方。

本发明的另一个目的是提供能基本上减少对所有病人所需的止痛的每日
剂量的差别的一种方法及制剂配方。

本发明的再一个目的是提供能从基本上减少测定病人止痛用的鸦片型止
痛药所需的时间和物质的方法。

20 本发明的再一个目的是提供一种控释的鸦片型制剂配方,该配方能从基本
上减少个体所需的鸦片型药物的止痛剂量差异而无不可接受的副作用。

上述目的及其它目的可凭借本发明得以实现,本发明涉及固体控释口服剂
型,该剂型包括在基质中的约 10—40mg 羟可酮或其盐,其中剂型的体外溶解率
(用 USP Paddle 方法在 100rpm 下于 900ml 水质缓冲液(pH 在 1.6—7.2)中在
25 37°C下测定)1 小时后释放的羟可酮为 12.5—42.5%(重量),2 小时后释放了 25
—56%(重量)的羟可酮,4 小时后释放了 45—75%(重量)的羟可酮,6 小时后释
放了 55—85%(重量)的羟可酮,体外释放率基本上是不依赖 pH 值的,这样在服

用该剂型后 2—4.5 小时可得到体内羟可酮的血浆血药峰值。

USP Paddle 方法是例如在美国药典第 XXII 版(1990)中述及的 Paddle 方法。

在本申请中，“基本不依赖 pH”表明在任何给定的时间内，在如 pH1.6 及其它 pH 值如 7.2 下羟可酮的释放量(用 USP Paddle 方法在 100rpm, 于 900ml 水缓冲液中在体外测量)的差别为 10%(重量)或更少。在所有情况下，释放量是至少 3 个实验的平均值。

本发明进一步涉及能从基本上减少约 90%病人用于止痛的每日剂量的范围的方法，该方法包括口服约 10—40mg 羟可酮或其盐的固体控释制剂，所述的剂型在服用后平均约 2—4.5 小时达到平均的最大羟可酮血药浓度约为 6—60ng/ml，在重复 q12h 用药(即每 12 小时口服一次)以达稳定状态后，在平均约 10—14 小时时达到最小血药浓度约 3—30ng/ml。

本发明进一步涉及能基本减少所有病人止痛所需的每日剂量的范围的方法，该方法包括口服剂量直至约 160mg 羟可酮或其盐的固体控释制剂，所述的剂型配方在服用后约 2—4.5 小时处达到平均最大的羟可酮血药浓度约 240 ng/ml，在重复 q12h 用法(即每 12 小时服用)以达稳定状态后于约 10—14 小时达到最小羟可酮血药浓度约 120 ng/ml。

本发明进一步涉及控释羟可酮制剂配方，它包括约 10—40mg 羟可酮或其盐，在服用平均约 2—4.5 小时该制剂提供了最大的羟可酮血药浓度约 6—60ng/ml，在重复 q12h 用法以达到稳定状态后约 10—14 小时处达到了平均最小血药浓度约 3—30ng/ml。

本发明进一步涉及一种控释羟可酮制剂配方，它可包括直至约 160mg 羟可酮或其盐，在服用约 2—4.5 小时处该制剂提供了最大的羟可酮血药浓度约 240 ng/ml，在重复 q12h 用法以达到稳定状态后，约 10—14 小时处达到了平均最小血药浓度约 120 ng/ml。

附图说明

下面附图用于阐述本发明的实施例，但本发明的范围系由权利要求所包括，而不是由这些附图所限定。

图 1—4 是实施例 17 中对于疼痛强度差异及止痛效果而定的时间-疗效曲线；

图 5 是根据本发明及参照标准而制得的以一个 10mg 控释羟可酮制剂的平均血浆羟可酮浓度曲线。

具体实施方式

10 现已惊奇地发现本发明的控释羟可酮制剂可接受的止痛剂量范围相对比较窄，在约 90%病人中约 4 倍差异范围(每 12 小时 10—40mg, 连续周转的剂量)。这对 90%病人在使用鸦片型止痛药时一般的范围约 8 倍差异是一个鲜明的对照。

15 以 12 小时使用约 10—40mg 剂量的控释羟可酮以使约 90%病人止痛相对于采用其它剂量范围较宽的 $m \mu$ -激动剂的止痛药以减轻厉痛而言，是本发明独有特征的一个实例。也应当指出剩余的 10%的病人也可成功地使用 12 小时控释羟可酮，其用量范围比其它类似止痛药的剂量范围相对地要窄。基本上这些 10%的病人每 12 小时使用的控释羟可酮不为 10—40mg，一般使用每 12 小时大于 40mg 而小于 160mg 的一种或加倍的剂量强度，如 10、20、40、80 和 160mg 单
20 位剂量或和其他药物合用。相反地，用其它相似的如吗啡的止痛药，对剩余 10%病人要更宽的剂量范围。例如，已观察到每天的口服相当于吗啡 1—20 多克范围。相似地，口服氢吗啡酮也要在很宽的剂量范围内。

吗啡被认为是原型的鸦片型止痛药，它已被制成 12 小时控释的制剂配方(即，MS Contin[®] 片剂，可从 Purdue Pharma L.P 买到)。
25 尽管服用控释羟可酮和控释吗啡都是 12 小时连接使用的方法均具有定性临床药代动力学的特征，但本发明的羟可酮与市售的吗

啡制剂(如 MS Contin®)相比可以以超过约 1/2 剂量范围使用以控制 90% 病人的严重疼痛。

对每 12 小时使用的控释羟可酮与每 6 小时使用相同每日总剂量的立即释放的口服羟可酮进行重复剂量研究以比较而得到可比拟的吸收程度及最大和最小血药浓度,立即释放的产品在口服后 1 小时,而控释产品在口服后约 2—4.5 小时达到最大血药浓度。用 MS Contin® 片剂与立即释放吗啡进行相似的重复剂量研究,结果得到与本发明控释羟可酮制剂可比较的相关的结果。

对于以本发明控释羟可酮制剂、立即释放口服羟可酮或非胃肠道给药羟可酮等形式的羟可酮与口服及非胃肠道给药的、其中已与羟可酮就剂量应答试验及相关的止痛潜在力分析进行和鸦片型相比较时,它基本不偏离剂量应答曲线的平行性。Beaver 等在“Analgesic Studies of Codeine and Oxycodone in Patient with Cancer II, Comparisons of Intramuscular Oxycodone with Intramuscular Morphine and Codeine”(J. Pharmacol and Exp Ther, 207 卷第 1 号 101—108 页)一文中报道了非胃肠道给药羟可酮与非胃肠道给药的鸦片相比较的剂量应答斜率以及口服与非胃肠道给药的羟可酮相比较的剂量应答的斜率。

已对包括羟可酮、吗啡、氢吗啡酮、左啡诺、美沙酮、哌替啶、海洛因的 $m\mu$ -激动剂鸦片型止痛药进行剂量应答研究及相关止痛分析的综述表明它们都不明显偏离剂量应答关系的平行性。这成为建立相关止痛潜力因子和剂量比率的一个基本原理;当病人从一个 $m\mu$ -激动剂止痛药转换成使用另一个时可以通常采用该比率而与前者的剂量无关。除非剂量应答曲线平行,否则当用一种药替换另一种药时在宽广的剂量范围中转换因子将会变得无效。

本发明的控释羟可酮制剂对约 90% 病人以每 12 小时使用约 10—40mg 范围的剂量使用可以减轻约 90% 病人的中度疼痛至剧

痛，与其它对大部分有效的止痛方法须要以上剂量范围的 2 倍以提供最有效及人道的方法来控制须要重复剂量的鸦片型止痛药相比具有临床重要性。在鸦片型止痛药测定过程期间，通过本发明控释的羟可酮制剂的效应可以基本上减少医生、护士的时间及病人必须耐受的难以忍受的疼痛的时间。

进一步的临床重要性在于，每 12 小时服用 80mg 控释羟可酮可以止痛，例如使带有中等程度的疼痛及剧痛的约 95% 病人减轻疼痛，每 12 小时服用 160mg 控释羟可酮可以，例如可使所有病人减轻疼痛。

为了得到在至少 12 小时内有疗效的控释药剂，在药学领域一般是生产出一种在服用后 4—8 小时出现血药浓度峰值(单剂量的研究)的制剂。令人惊奇地发现本发明在使用羟可酮时，服药后 2—4.5 小时即出现血药峰值，并能止痛持效至少 12 小时，最令人惊奇的是，用这类制剂所得的止痛效力大于正常的服用后 2 小时正常期间所得的羟可酮血药峰值所给出的止痛效力。

本发明组合物的进一步优点是羟可酮的释药率基本上与 pH 无关，这样就可避免由于口服而使剂量一下子释放。换言之，羟可酮在整个胃肠道中可以均匀地释放。

本发明的口服剂型可以，例如以在胶囊中的颗粒，球体或丸粒形式或其它任何合适的固体形式存在。但较好的是，口服剂型是片剂。

本发明的口服剂型较好地含有 1—500mg，最好含有 10—160mg 的盐酸羟可酮，可替换的是，该剂型可含有摩尔等当量的其它羟可酮盐或羟可酮碱。

本发明的基质可以是使羟可酮在体外的溶解率范围窄并使羟可酮在不依赖 pH 状态下释药的任何基质。虽然可使用具有控制药物释放的包衣的一般释放基质，但较好的基质是控释基质。在控释基

质中适当的物质包括：

(a) 亲水聚合物，如胶、纤维素醚类，丙烯酸树脂及蛋白质衍生物。在这些聚合物中，纤维素醚，特别是羟烷基纤维素及羟烷基纤维素较好。口服剂型可含有 1%—80% (重量) 的至少一种疏水性或亲水性聚合物。

(b) 可消化的、取代或非取代长链 (C_8 — C_{50} ，特别是 C_{12} — C_{40}) 的烃类，如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、矿物油和植物油及蜡。较好的烃类的熔点是 25—90°C。在这些长链烃类物质中，脂肪(脂族)醇较好，口服剂型可含有直至 60% (重量) 的至少一种可消化的长链烃。

(c) 聚亚烷基二醇类。口服剂型可含有直至 60% (重量) 至少一种聚亚烷基二醇类。

一种特别合适的基质包括至少一种水溶性羟烷基纤维素，至少一种 C_{12} — C_{36} ，较好的是 C_{14} — C_{22} 的脂族醇以及任选的至少一种聚亚烷基二醇。

至少一种羟烷基纤维素较好的是羟基 (C_1 — C_6) 烷基纤维素，如羟丙基纤维素，羟丙甲基纤维素以及，最好的是羟乙基纤维素。特别是可通过羟可酮所需的精确释药率可以推定出发明口服剂型中所需的至少一种羟烷基纤维素的用量，但较好的是口服剂型含有 5—25%，较好的是 6.25—15% (重量) 的至少一种羟烷基纤维素。

至少一种脂族醇可以是，例如，月桂醇，肉豆蔻醇或十八烷醇。但在本发明口服剂型中较好的至少一种脂族醇的例子是鲸蜡醇或鲸蜡基十八烷醇。如上所述，通过羟可酮所需的精确释药率来推定至少一种脂族醇在本发明口服剂型中的用量。也可以根据至少一种聚亚烷基二醇是否存在于口服剂型中，当无聚亚烷基二醇时，口服剂型较好地含有 20—50% (重量) 至少一种脂族醇。当至少一种聚亚烷基二醇存在于口服剂型中时，至少一种脂族醇和至少一种聚亚烷基

二醇的总重量较好的是占整个剂型的20—50%(重量)。

在一个较好实例中,控释组合物包括占整个剂型约5—25%(重量)丙烯酸树脂及8—40%(重量)脂族醇。最好的丙烯酸树脂是Eu-dragit® RS PM,可从Rohm Pharma买到。

在本发明的一个较好剂型中,至少一种羟烷基纤维素或丙烯酸树脂与至少一种脂肪醇/聚亚烷基二醇的比率可在极大的程度上决定了羟可酮从制剂中释放出来的速率。至少一种羟烷基纤维素与至少一种脂族醇/聚亚烷基二醇的比率较好的在1:2—1:4之间,最好在1:3—1:4之间。

至少一种聚亚烷基二醇可以是,例如聚丙二醇或较好的是聚乙二醇。至少一种聚亚烷基二醇的平均分子量较好地地在1000和15000之间,最好在1500和12000之间。

另一种合适的控释基质包括烷基纤维素(特别是乙基纤维素), C_{12} — C_{36} 脂族醇类及,任选的聚亚烷基二醇。

除了上述组份外,控释基质也含有适量的其它物质,例如,药学领域中常规的稀释剂、润滑剂、粘合剂、成粒辅剂、着色剂、调味剂及滑动剂。

作为控释基质的替代物,本发明基质也可用具有控制药物释放的包衣的一般控释基质,这方面最好的实例是该剂型包括膜包衣的含有活性组份及非水溶性的成球剂的球体。术语球体在药学领域中是指直径在0.5—2.5mm,特别是在0.5—2mm之间的球状颗粒。

成球剂可以是药学上可接受的物质,它与活性组份一起被球体化而形成球体,较好的是微晶纤维素。

合适的微晶纤维素是,例如,Avicel pH 101(商标,FMC公司)。根据本发明较好的方面,膜包衣球体可含有70—99%(重量),较好的是80—95%(重量)的成球剂,较好的是微晶纤维素。

除了活性组份和成球剂外,球体也可含有粘合剂。该药学技术

领域的人员都了解适当的粘合剂，如低粘度、水溶性聚合物。但是，较好的是水溶性羟基低烷基纤维素，如羟丙基纤维素。另外(或替换)的是，球体可含有水不溶性聚合物，特别是丙烯酸聚合物，丙烯酸共聚物，如甲基丙烯酸—丙烯酸乙酯共聚物或乙基纤维素。

该球体较好地用准许羟可酮(或盐)以能控制在水介质中释放速率的物质进行包衣。选择薄包衣从而使活性组份在体外的释药率高于上述所列出的(1小时后释放 12.5—42.5%(重量)等)。

薄包衣一般包括一种水不溶性物质，如

- (a)蜡，单独使用或与脂肪醇混合使用，
- (b)虫胶或玉米醇溶蛋白，
- (c)一种水不溶性纤维素，特别是乙基纤维素，
- (d)聚甲基丙烯酸酯，特别是 Eudragit®，

较好的是，薄包衣包括不溶性物质和水溶性物的混合物。水不溶性物与水溶性物的比率，在其它因素之中可由所需的释药率及所选择物质的溶解特征来决定。

水溶物可以是，例如，聚乙烯吡咯烷酮，或者较好的是水溶性纤维素，较好的是羟丙甲基纤维素。

用于薄包衣的合适的水不溶性和水溶性物质混合物包括虫胶和聚乙烯吡咯烷酮，较好的是乙基纤维素和羟丙甲基纤维素。

为了有助于制成本发明的固体、控释的口服剂型，本发明的另一个方面是提供一种固体、控释口服剂型的制备方法，该方法包括使氢吗啡酮或其盐掺入控释基质中，例如通过下列方法而使其掺入基质，

(a)使至少一种水溶性羟烷基纤维素和羟可酮或羟可酮盐形成颗粒，

(b)将羟烷基纤维素的颗粒与至少一种 C_{12} — C_{36} 脂族醇混合，以及

(c)任意地，压制成颗粒使颗粒成形，较好地，通过湿粒法使羟烷基纤维素羟可酮与水制成颗粒。在该方法特定的较好实例中，在制湿粒步骤中加入水的量为干的羟可酮重量的 1.5—5 倍，较好是 1.75—3.5 倍。

本发明的固体、控释、口服剂型也可通过下列步骤制成薄包衣球体，

- (a)使包括羟可酮或羟可酮盐和非水溶成球剂混合物混合，
- (b)挤出混合物以得到挤出物，
- (c)使挤出物成球，
- (d)用薄包衣来包覆球体。

本发明固体、控释口服剂型及其制备方法下面仅通过实施例作阐述。

下述实施例说明了本发明的各个方面。但是不论如何它们不能认为是限定权利要求。

实施例 1

盐酸羟可酮 30mg 控释片—用水质生产方法

将所需量的盐酸羟可酮、喷雾干燥的乳糖和 Eudragit® RS PM 传送入一个大小合适的混合容器中，混合约 5 分钟。在混合粉末的同时，用足量水将该混合物制粒，得到湿润的粒状物质。然后将这些颗粒在流化床干燥器中于 60°C 干燥，通过 8 目筛网。再将这些颗粒干燥和通过 12 目筛网。在约 60—70°C 熔融所需量的十八烷醇，使在混合颗粒时，加入已熔融的十八烷醇。并将热的颗粒移入混合器中。

将包衣的颗粒从混合器中取出，冷却。然后通过 12 目筛网。在合适的掺合机中混合所需量的滑石粉和硬脂酸镁，使颗粒润滑。在适当的压片机上压成重量为 375mg 的片剂。实施例 1 的片剂处方列于下表 1 中。

表 1

盐酸羟可酮 30mg 片剂的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>% (重量)</u>
盐酸羟可酮	30.0	8
乳糖(喷雾干燥)	213.75	57
Eudragit® RS PM	45.0	12
纯化水	适量*	—
十八烷醇	75.0	20
滑石粉	7.5	2
<u>硬脂酸镁</u>	<u>3.75</u>	<u>1</u>
总计	375.0	100

* 在生产中使用并作为最终产物的残留量。

利用 USP 篮法测定(Basketmethod)实施例 1 的片剂, 37°C, 100RPM、第 1 小时 pH 为 1.2 的胃液 700ml, 再换成 pH 为 7.5 的液体 900ml。结果列于下表 2 中。

表 2

羟可酮 30mg 控释片的溶解

<u>小时</u>	<u>溶解的羟可酮%</u>
1	33.1
2	43.5
4	58.2
8	73.2
12	81.8
18	85.8
24	89.2

实施例 2

盐酸羟可酮 10mg 控释片—用有机液生产方法

将所需量的盐酸羟可酮和喷雾干燥的乳糖传送入一个大小合适的混合器中，混合约 6 分钟。将约 40% 所需的 Eudragit® RS PM 粉末分散于乙醇中。在混合粉末的同时，用分散体制粒粉末，继续混合直至形成湿润的颗粒状物质。如果需要还可加入额外量的乙醇以达到制粒终点。将这些颗粒在流化床干燥器中于 30℃ 干燥；然后通过 12 目筛网。将剩余的 Eudragit® RS PM 分散于由 90 份乙醇和 10 份纯化水组成的溶剂中；并在 30℃ 下被喷洒至位于流化床制粒器/干燥器中的颗粒上。接着将颗粒通过 12 目筛网。在约 60—70℃ 溶解所需量的十八烷醇。并将热的颗粒再转移至混合器中，在混合的同时加入溶解的十八烷醇。将包衣的颗粒从混合器中取出，冷却。然后通过 12 目筛网。

在合适的掺合机中混合所需量的滑石粉和硬脂酸镁，使颗粒润滑。在适当的压片机上压成重量为 125mg 的片剂。

实施例 2 的片剂(10mg 控释羟可酮)处方列于下表 3 中。

表 3

盐酸羟可酮 10mg 控释片的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>% (重量)</u>
盐酸羟可酮	10.00	8
乳糖(喷雾干燥)	71.25	57
Eudragit® RS PM	15.00	12
乙醇	适量*	—
纯化水	适量*	—
十八烷醇	25.00	20
滑石粉	2.50	2
<u>硬脂酸镁</u>	<u>1.25</u>	<u>1</u>
总计:	125.00mg	100

* 仅在生产中使用，并作为最终产物的残留量。

利用 USP 篮法测定实施例 2 的片剂, 37 °C. 100RPM. 第 1 小时 pH 为 1.2 的胃液 700ml, 再换成 pH 为 7.5 的液体 900ml。

结果列于下表 4 中:

表 4

羟可酮 10mg 控释片的溶解

<u>小时</u>	<u>溶解的羟可酮%</u>
1	35.9
2	47.7
4	58.5
8	67.7
12	74.5
18	76.9
24	81.2

实施例 3—4

羟可酮 10 和 20mg 控释片(水质生产法)

将 Eudragit® RS 30D 和 Triacetin® 通过 60 目筛网时将其混合, 在低剪切下混合约 5 分钟或直至观察到一均匀的分散体。

然后, 将适量的盐酸羟可酮、乳糖和聚乙烯吡咯酮放入流化床制粒器/干燥器(FBD)筒中, 并向流化床上的粉末喷洒混悬液。喷洒之后, 如果需要减少结块, 则将颗粒通过 12 目筛网。将干燥的颗粒置于混合器中。

同时, 在约 70°C 下熔融所需量的十八烷醇。通过混合将熔融的十八烷醇掺入至颗粒。将上了蜡的颗粒转移至流化床制粒器/干燥器或盘中, 干燥至室温或更低的温度。将冷却后的颗粒通过 12 目筛网。然后将上了蜡的颗粒置于混合器/掺合器中, 并用所需量的滑石粉和硬脂酸镁润滑约 3 分钟, 再在适当的压片机上压成重量为 125mg 的片剂。

实施例 3 的片剂处方列于下表 5 中。

表 5

羟可酮 10mg 控释片的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>% (重量)</u>
盐酸羟可酮	10.0	8.0
乳糖(喷雾干燥)	69.25	55.4
聚乙烯吡咯酮	5.0	4.0
Eudragit® RS 30D(4 固体)	10.0*	8.0
Triacetin®	2.0	1.6
十八烷醇	25.0	20.0
滑石粉	2.5	2.0
<u>硬脂酸镁</u>	<u>1.25</u>	<u>1.0</u>
总计:	125.0	100.0

* 33.33mg Eudragit® RS 30D 水质分散体约相当于 10mg Eudragit® 干物质。

利用 USP 篮法测定实施例 3 的片剂, 37°C、100RPM、第 1 小时 pH 为 1.2 的胃液 700ml, 再换成 pH 为 7.5 的液体 900ml。结果列于下表 6 中。

表 6

羟可酮 10mg 控释片的溶解

<u>小时</u>	<u>溶解的羟可酮%</u>
1	38.0
2	47.5
4	62.0
8	79.8
12	91.1
18	94.9
24	98.7

实施例 4 的片剂处方列于下表 7 中：

表 7

羟可酮 20mg 控释片的处方

<u>组分</u>	<u>Mg/片</u>
盐酸羟可酮	20.0
乳糖(喷雾干燥)	59.25
聚乙烯吡咯酮	5.0
Eudragit® RS 30D (固体)	10.0*
Triacetin®	2.0
十八烷醇	25.0
滑石粉	2.5
<u>硬脂酸镁</u>	<u>1.25</u>
总计：	125.0

利用 USP 篮法测定实施例 4 的片剂, 37 °C、100RPM、第 1 小时 pH 为 1.2 的胃液 700ml, 再换成 pH 为 7.5 的液体 900ml。结果列于下表 8 中：

表 8

羟可酮 20mg 控释片的溶解

<u>小时</u>	<u>溶解的羟可酮%</u>
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

实施例 5—6

在实施例 5 中, 根据实施例 1 的方法制备盐酸羟可酮 30mg 控释片。

在实施例 6 中, 根据实施例 2 的方法制备盐酸羟可酮 10mg 控释片。

然后, 在不同的 pH 水平即 pH 值依次为 1.3、4.56、6.88 和 7.5, 进行实施例 5 和 6 的片剂的溶解研究。

结果列于下表 9 和 10 中:

表 9—实施例 5

盐酸羟可酮 30mg 片剂的溶解百分比与时间的关系

pH	1	2	4	8	12	18	24
1.3	29.5	43.7	61.8	78.9	91.0	97.0	97.1
4.56	34.4	49.1	66.4	82.0	95.6	99.4	101.1
6.88	33.8	47.1	64.4	81.9	92.8	100.5	105.0
7.5	27.0	38.6	53.5	70.0	81.8	89.7	96.6

表 10—实施例 6

盐酸羟可酮 10mg 片剂的溶解百分比与时间的关系

pH	1	2	4	8	12	18	24
1.3	25.9	41.5	58.5	73.5	85.3	90.7	94.2
4.56	37.8	44.2	59.4	78.6	88.2	91.2	93.7
6.88	34.7	45.2	60.0	75.5	81.4	90.3	93.9
7.5	33.2	40.1	51.5	66.3	75.2	81.7	86.8

实施例 7—12

在实施例 7—12 中, 根据美国专利 No. 4,990,341 中的处方和方法制备盐酸羟可酮 4mg 和 10mg 片剂。

在实施例 7 中, 盐酸羟可酮 (10.00mg) 用乳糖一水合物 (417.5mg) 和羟乙基纤维素 (100.00mg) 湿制粒, 颗粒过 12 目筛。在流化床中于 50℃ 下干燥颗粒, 过 16 目筛。

将熔融的鲸蜡十八烷醇(300.00mg)加入含有颗粒的温热的羟可酮中，彻底混合。在空气中冷却混合物，再次制粒并过16目筛。

加入纯化的滑石粉(15.0mg)和硬脂酸镁(7.5mg)并与颗粒混合。再将颗粒压成片剂。

实施例8以实施例7的方法制备；然而，处方设计中包括10mg盐酸羟可酮片。实施例7和8的处方分别列于下表11和12中：

表 11

实施例7的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>g/批</u>
盐酸羟可酮	4.0	10.0
乳糖-水合物	167.0	417.5
羟乙基纤维素	40.0	100.0
鲸蜡十八烷醇	120.0	300.0
纯化的滑石粉	6.0	15.0
硬脂酸镁	3.0	7.5

表 12

实施例8的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>g/片</u>
盐酸羟可酮	10.0	25.0
乳糖-水合物	167.0	417.5
羟乙基纤维素	40.0	100.0
鲸蜡十八烷醇	120.0	300.0
滑石粉	6.0	15.0
硬脂酸镁	3.0	7.5

在实施例9中，根据在实施例2中引述的美国专利 No. 4,990,341 的方法制备盐酸羟可酮4mg控释片。其生产方法与上述实施例7和8相同。实施例10是根据实施例9制备的，不同之处在于它在

每片中含有 10mg 盐酸羟可酮。实施例 9 和 10 的处方分别列于下表 13 和 14 中。

表 13
实施例 9 的处方

组分	mg/片	g/批
盐酸羟可酮	4.0	10.0
无水乳糖	167.0	417.5
羟乙基纤维素	30.0	75.0
鲸蜡十八烷醇	90.0	225.0
滑石粉	6.0	15.0
硬脂酸镁	3.0	7.5

表 14
实施例 14 的处方

组分	mg/片	g/批
盐酸羟可酮	10.0	25.0
无水乳糖	167.0	417.5
羟乙基纤维素	30.0	75.0
鲸蜡十八烷醇	90.0	225.0
滑石粉	6.0	15.0
硬脂酸镁	3.0	7.5

在实施例 11 中, 根据在实施例 3 中引述的美国专利 No. 4, 990, 341 中的相同赋形剂处方制备羟可酮 4mg 控释片。

将盐酸羟可酮(32.0mg)用乳糖一水合物(240.0mg)、羟乙基纤维素(80.0mg)和异丁烯酸共聚物(240.0mg, Eudragit® L-100-55)湿制粒, 颗粒过 12 目筛。将颗粒在流化床干燥器中于 50℃ 下干燥, 过 16 目筛。

将熔融的鲸蜡十八烷醇(240.0mg)加入至加热的含羟可酮的颗

粒中，充分混合。在空气中冷却，再次制粒并过 16 目筛。将颗粒压成片剂。

实施例 12 以类似于实施例 11 的方法制备，不同之处在于它每片中含有 10mg 盐酸羟可酮。实施例 11 和 12 的处方分别列于下表 15 和 16 中。

表 15

实施例 11 的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>g/批</u>
盐酸羟可酮	4.0	32.0
乳糖-水合物	30.0	240.5
羟乙基纤维素	10.0	80.0
异丁烯酸共聚物	30.0	240.0
鲸蜡十八烷醇	30.0	240.0

表 16

实施例 12 的处方

<u>组分</u>	<u>mg/片</u>	<u>g/批</u>
盐酸羟可酮	10.0	80.0
乳糖-水合物	30.0	240.5
羟乙基纤维素	10.0	80.0
异丁烯酸共聚物	30.0	240.0
鲸蜡十八烷醇	30.0	240.0

然后，根据美国药典 XXII(1990)中描述的 USP 篮法对实施例 7—12 进行溶解研究。转速为 100rpm，在第 1 小时的介质为模拟的胃液，接着为模拟的肠液，温度为 37℃。结果列于下表 17 中。

表 17

实施例 7—12 的溶解研究溶解的羟可酮%

时间 (hrs)	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
1	23.3	25.5	28.1	29.3	31.3	40.9
2	35.6	37.5	41.5	43.2	44.9	55.6
4	52.9	56.4	61.2	63.6	62.1	74.2
8	75.3	79.2	83.7	88.0	82.0	93.9
12	90.7	94.5	95.2	100.0	91.4	100.0

实施例 13—16

临床研究

在实施例 13—16 中，利用实施例 2 (有机介质生产法) 和实施例 3 (水质生产) 的处方进行随机交叉生物利用度研究。

在实施例 13 中，利用实施例 3 中制备的羟可酮片剂对 24 人进行单剂量禁食/给药研究。

在实施例 14 中，利用实施例 2 中制备的羟可酮片剂在服用 12 小时后，对 23 人进行稳定状态研究，并与 5mg 氧可酮立即释放的溶液比较。

在实施例 15 中，对服用根据实施例 3 的方法制备的羟可酮片剂的 23 人进行单剂量研究，并与 20mg 羟可酮立即释放的溶液比较。

在实施例 16 中，对服用根据实施例 3 的方法制备的 3×10mg 羟可酮片剂的 12 人进行单剂量研究，并与 30mg 羟可酮立即释放溶液比较。

实施例 13—16 的结果列于下表 18 中。

表 18

实施例	剂量	AUC ng/ml/hr	Cmax ng/ml	Tmax hr
13	10mg CR 饥饿	63	6.1	3.8
	10mg CR 已喂食	68	7.1	3.6
14	5mg IR q6h	121	17	1.2
	10mg CR q12h	130	17	3.2
15	20mg IR	188	40	1.4
	2×10mg CR	197	18	2.6
16	30mg IR	306	53	1.2
	3×10mg CR	350	35	2.6
	30mg CR	352	36	2.9

IR 表示立即释放的羟可酮溶液

CR 表示控释片剂。

实施例 17

临床研究

在实施例 17 中，利用单剂量、双盲、随机研究对本发明的羟可酮 10.20 和 30mg 控释片 (CROXY) 与 15mg 立即释放的羟可酮 (IROXY) 以及立即释放的羟可酮 10mg 和 650mg 扑热息痛合用 (IROXY/APAP) 和安慰剂在腹部或妇科手术后仍有中度或严重疼痛的 180 位病人对在相对止痛效果、可接受性、口服给药的作用的相对持续性等方面作比较。病人可根据其疼痛的轻重分级从第 1 小时至第 12 小时给药后每隔 1 小时。利用标准的尺度比较治疗的疼痛轻重、疼痛缓解的开始及持续时间。

对于每小时的测定、总的疼痛强度的差异 (SPID) 和总疼痛减轻程度 (TOTPAR)，所有活性物治疗均显著优于对照剂。在疼痛减轻

和最大疼痛强度差异(PID)的 CROXY 的 3 个剂量水平中,CR OXY 20mg 和 30mg 的剂量反应明显优于 10mg 剂量。在第 1 和 2 小时,IR OXY 明显优于 CR OXY 10mg。IR OXY/APAP 在 1 小时内明显优于 CR OXY 的三种剂量,在 2—5 小时优于 CR OXY 10mg。在 IR OXY/APAP 治疗组与 3CR OXY 治疗的比较中,IR OXY 的起始时间明显较短。在减轻疼痛的持续时间中表明 3 个 CR OXY 剂量的持续时间长于 IR OXY 和 IR OXY/APAP。没有报导严重的不良反应。结果列于下表 19 中:

表 19
病人分布
处理组

	IR OXY		—CR OXY—				总计
	15mg	对照剂	10mg	20mg	30mg	2 PERC*	
研究治疗的登记并随机分布	31	31	30	30	30	30	182
进入研究治疗阶段	31	31	30	30	30	30	182
完成研究	31	30	30	30	30	30	181
未持续研究的人	0	1	0	0	0	0	1
从效果分析中排除	1	1	0	0	0	0	1
在用药后 1 小时之前发生呕吐							
在研究期间疏忽地接受营救	1	0	0	0	0	0	1
人口分析:评价安全性和效果	30	30	30	30	30	30	180
评价安全性	31	31	30	30	30	30	182

* 2 片 Perocet®

在图 1—4 中显示了疼痛强化、疼痛强化差异和疼痛减轻的时效曲线。在 3—11 小时,CR OXT 10mg 比安慰剂治疗组(对照组)的病人具有显著($P < 0.05$)的低疼痛强化值,而在 10 小时,其值也比 IR OXY 15mg 和 Percocrt® 低。CR OXY 20mg 与对照剂相比在 2—11

小时具有显著($p < 0.05$)的低疼痛强化值,在9—11小时具有比CR OXY 10mg、IR OXY 15mg和Percocet显著($p < 0.05$)的低疼痛值。CR OXY 30mg在2—11小时具有比对照剂显著($p < 0.05$)低的疼痛值,在2、3和5小时,其疼痛值低于CR OXY 10mg,在10小时其值低于Percocet®。

对于每小时疼痛减轻值的绝对值和目视模拟尺度(CAT和VAS),CR OXY 10mg在3—11小时具有比对照剂显著($p < 0.05$)高的疼痛减轻值,在10小时具有比IR OXY和Percocet®更高的疼痛减轻值(在11小时,比Percocet®更高)。CR OXY 20mg,在2—12小时具有比对照剂显著($p < 0.05$)高的减轻值,在9—12小时比Percocet®更高的减轻值。另外,CR OXY在10—12小时具有比IR OXY显著($p < 0.05$)高的疼痛减轻。CR OXY 30mg在2—12小时比对照剂具有显著($p < 0.05$)高的疼痛减轻值,在9—12小时其值比Percocet®高,在10小时其值比IR OXY 15mg高。

每个治疗组在总疼痛强度差异(SPID)和总疼痛减轻(TOT-PAR)方面都显著($p < 0.05$)优于对照组。

利用病人秒表方法测定疼痛减轻的持续时间,结果显示CR OXY 10mg、20mg和30mg具有比IR OXY 15mg和2片Percocet®显著($p < 0.05$)长的作用持续时间。另外,这三种控释处方的治疗时间显著($p < 0.05$)长于Percocet®。

在治疗前,总共有104位病人(57%)报告了120种不良反应。最常见的是嗜睡、发烧、头昏和头痛。

基于上述研究,得到的结论是本发明的羟可酮控释处方可减轻由于腹部或女性妇科手术引起的中度或严重手术后疼痛等。单剂量的剂量反应为对照剂 $< 10\text{mg} < 20\text{mg} < 30\text{mg}$ CR OXY。作用的起始时间为1小时,最大效应出现在2—5小时,持续效应为10—12小时。在慢性疼痛情况下,稳态剂量可以延长该效应。副作用的产生也

是在期待之中的，但可以容易地得到控制。头痛可能与剂量有关。还有头昏和嗜睡的报导。

IR OXY 15mg 与控释羟可酮相比还具有一个中间峰效应。它的作用持续时间较短(6—8 小时)。Percocet® 在起始时间、峰效应和安全性方面是相当有效的。其作用持续时间为 6—8 小时。

总之，CR OXY 明显地是一种有效地口服止痛药，它与 IR OXY 或 IR OXY/APAP 相比起始时间较慢而其作用时间较长。

实施例 18

临床研究

在实施例 18 中，对 21 位健康男性进行稳态交叉试验，比较

a. 每隔 12 小时(q12h)给药 CR OXY 10mg;和

b. 每隔 6 小时(q6h)给药 Roxicodone® 口服溶液 5mg, 以治疗 (b)作为研究对照标准。受试者平均年龄为 34 岁，平均身高 176cm 和平均体重为 75kg。在受试组中没有出现异常特征。

图 5 显示了每 12 小时间隔给药的二种处方的平均羟可酮血浓。其结果以平均值，平均值比率和 90% 置信区间总结于表 20。

从表 20 中可以看出，除了一例异常外，其余的在二种处方之间未发现显著差异。这例异常作为控释处方的 3.18 小时的 CR OXY 的平均 t_{max} 显著大于 1.38 小时的 ROX 平均值。平均以 AUC 为基础的生物利用度(ROX=100%)为 104.4%，其置信限度 90% 的范围为 90.9—117.9%。这样，就达到了 ±20% 的 FDA 标准，从而使得该研究结果支持了相同羟可酮利用度的论断。

服用单剂量 CROXY(10mg q12h)和 Roxicodone®
口服溶液(5mg q6h)后羟可酮的药代动力学参数总结

参数	CR OXY	OXY/ ROXICODONE 溶液 (%)	ROXI (%)	90% CI*
C_{max} 算术平均数 (SD)	15.11(4.69)	15.57(4.41)	97.08	85.59-108.50
几何平均数	14.43	15.01	95.14	
C_{min} 算术平均数 (SD)	6.24(2.64)	6.47(3.07)	96.41	80.15-112.74
几何平均数	5.62	5.83	96.48	
t_{max} 算术平均数 (SD)	3.18(2.21)	1.38(0.71)*	230.17	160.71-298.71
AUC(0-12 hrs) 算术平均数 (SD)	103.50(40.03)	99.10(35.04)	104.44	90.92-117.94
几何平均数	97.06	93.97	103.29	
波动% 算术平均数 (SD)	176.36(139.0)	179.0(124.25)	98.53	62.06-134.92
波动% 算术平均数 (SD)	108.69(38.77)	117.75 (52.47)	92.22	76.81-107.57
终点 算术平均数 (SD)	-1.86(2.78)	-1.86(2.19)	99.97	117.77-22.23

90% 置信区间

显著差异 $p < 0.05$

实施例 19

临床研究

在实施例 19 中,对 24 位正常、健康男性进行随机单剂量双向交叉研究以比较他们在服用 2 种羟可酮 10mg 控释片和 20mg (5mg/5ml 溶液 20ml) 的立即释放(IR)盐酸羟可酮溶液后的羟可酮血液。23 位受试者完成了研究,其数据可用于分析。

通过高效液相方法测定血浆羟可酮浓度。根据单个血浆羟可酮浓度与时间关系的数据计算出的 C_{max} 、 t_{max} 、AUC 和半衰期的算术平均值列于下表 21 中。

药代动力学参数	表 21		90%置信区间	
	对照产品 IR 羟可酮 20mg	测试产品 CR 羟可酮 2×10mg F(%)		
C_{max} (ng/ml)	41.60	18.62	44.75	32.5-57.0
t_{max} (hours)	1.30	2.62	200.83	169.8-232.6
AUC (0-36) (mg x hr/ml)	194.35	199.62	102.71	89.5-115.9
AUC(0-∞) (ng x hr/ml)	194.38	208.93	107.49	92.9-121.9
t_{elim} (hrs)	3.21	7.98*	249.15	219.0-278.8
t_{abs} (hrs)	0.35	0.92*	264.17	216.0-310.7

F. % = 口服生物利用度

* (CR 羟可酮 2×10mg/IR 羟可酮 20 mg)

* 统计意义 ($p=0.0001$)

对于 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ (消失) 和 $t_{1/2}$ (吸收), 在 CR OXY 和 I ROXY 之间

存在着统计意义。这二种治疗在吸收范围上[AUC(0,36),AUC(0,∞)]没有统计意义差异。CR OXY 相对于 IR OXY 的 90% 置信区间, AUC (0.36) 为 89.5%—115.9%, AUC (0, ∞) 为 92.9%—121.9%。以 90% 置信区间分析为基础, 控释羟可酮片剂在吸收范围 AUC (0,36) 上与立即释放羟可酮溶液相同。控释羟可酮的吸收约慢 1.3 小时。这二种治疗在不良反应方面没有统计意义差异, 都没有影响该研究的临床异常现象发生。

上述研究论证了使用本发明的控释羟可酮处方的明显的剂量—效应关系, 剂量为 10、20 和 30mg, 它不偏离为 MS Contin 良好控制的止痛效果研究而设计的剂量—效果斜率, 该斜率可见“用于手术后疼痛的控释口服吗啡(MS Contin[®] 片, MSC)。” , Pain Suppl, 5: S149, 1990, 该文章将 30、60、90 和 120mg 的 MS Contin 与 10mg 肌注吗啡、对照剂和 Bloomfield 作了对比, 还有“二种口服控释吗啡制剂的止痛效果和效能”(Analgesic Efficacy and Potency of Two Oral Controlled-Release Morphine Preparations”, Clinical Pharmacology & Therapeutics, (未出版), 该文章将 30 和 90mg 的 MS Cotin 与 30 和 90mg 的其它控释口服吗啡制剂、Oramorph SR 30mg 片剂作了比较。

以上提供的实施例并不是全部概括的。对于本技术领域普通技术人员, 本发明的一些变化是明显的, 这些变化都包括在本发明的权利要求中。

说明书附图

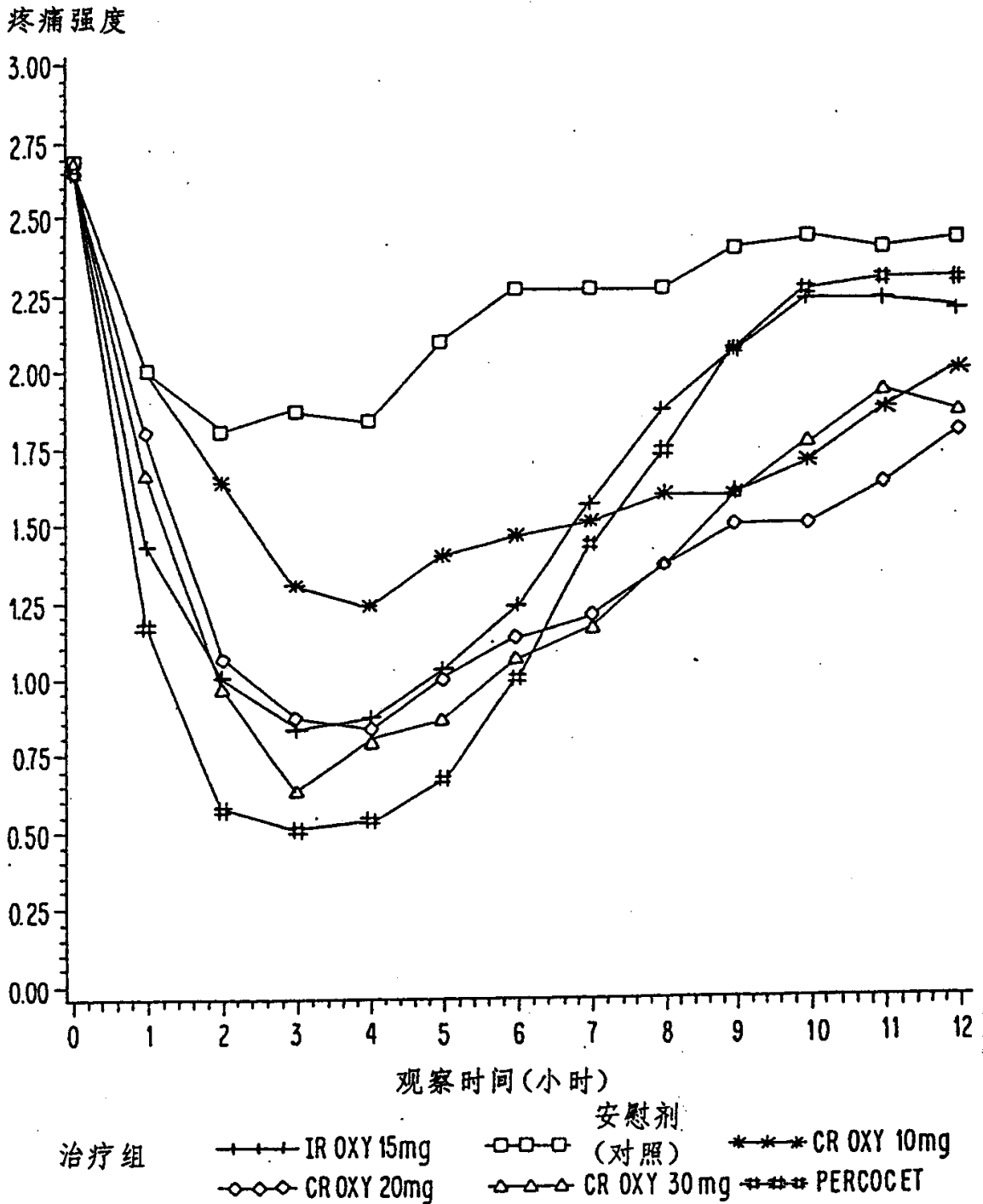
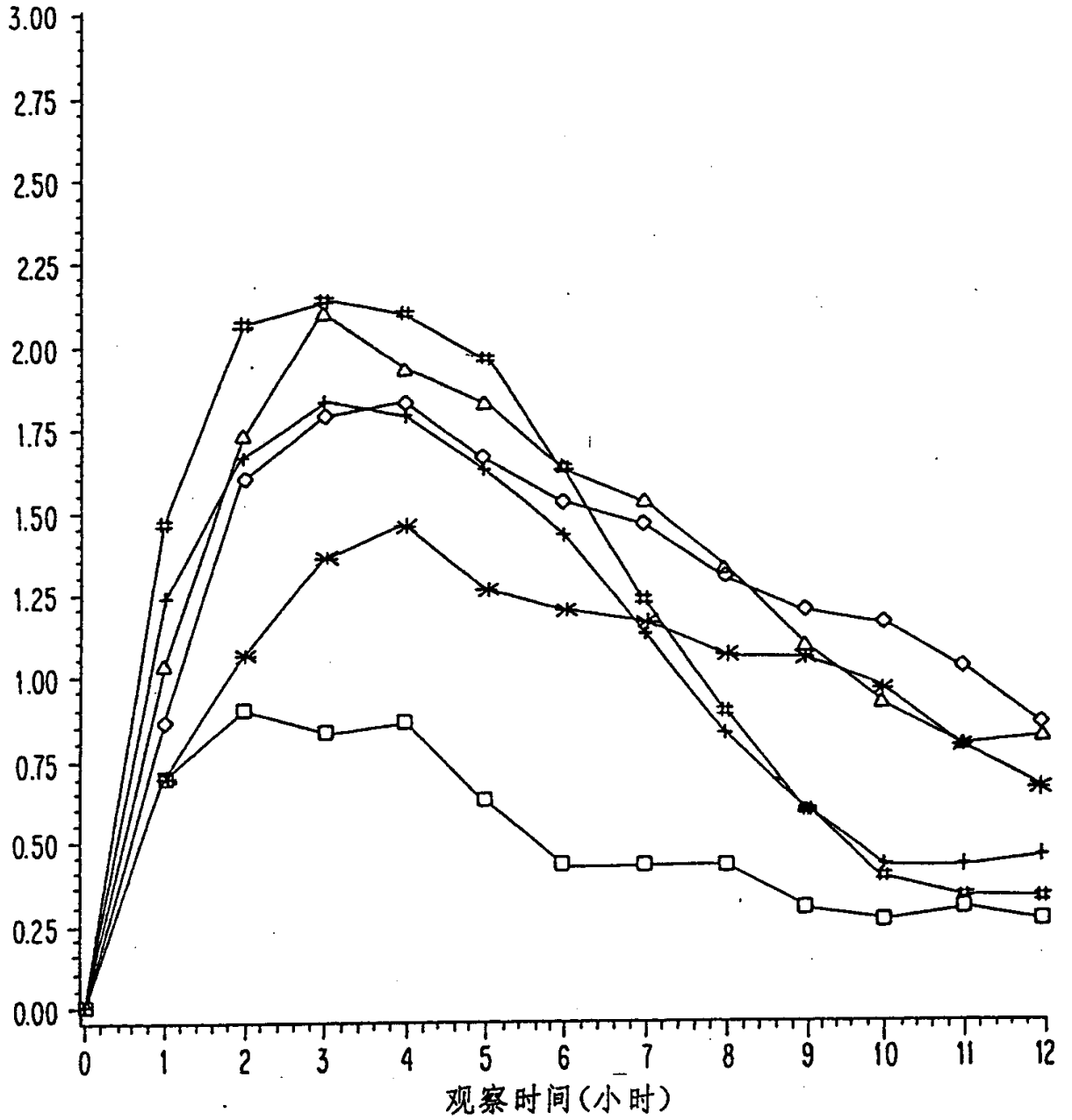


图 1

01.10.15

疼痛强度差异



治疗组 + + + IR OXY 15mg - - - 安慰剂 * * * CR OXY 10mg
◇ ◇ ◇ CR OXY 20mg - △ - △ CR OXY 30mg ** ** PERCOCET

图 2

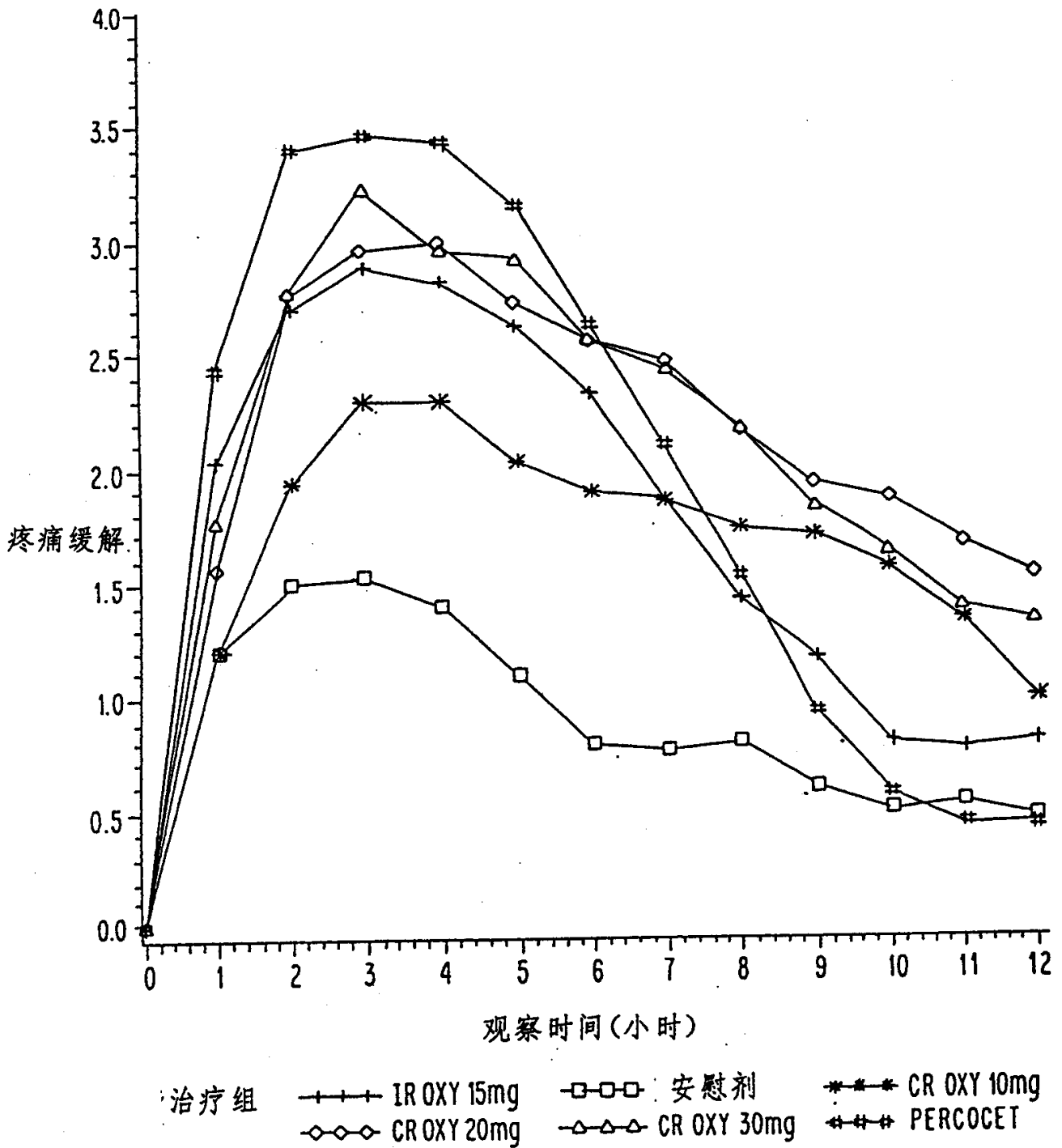


图 3

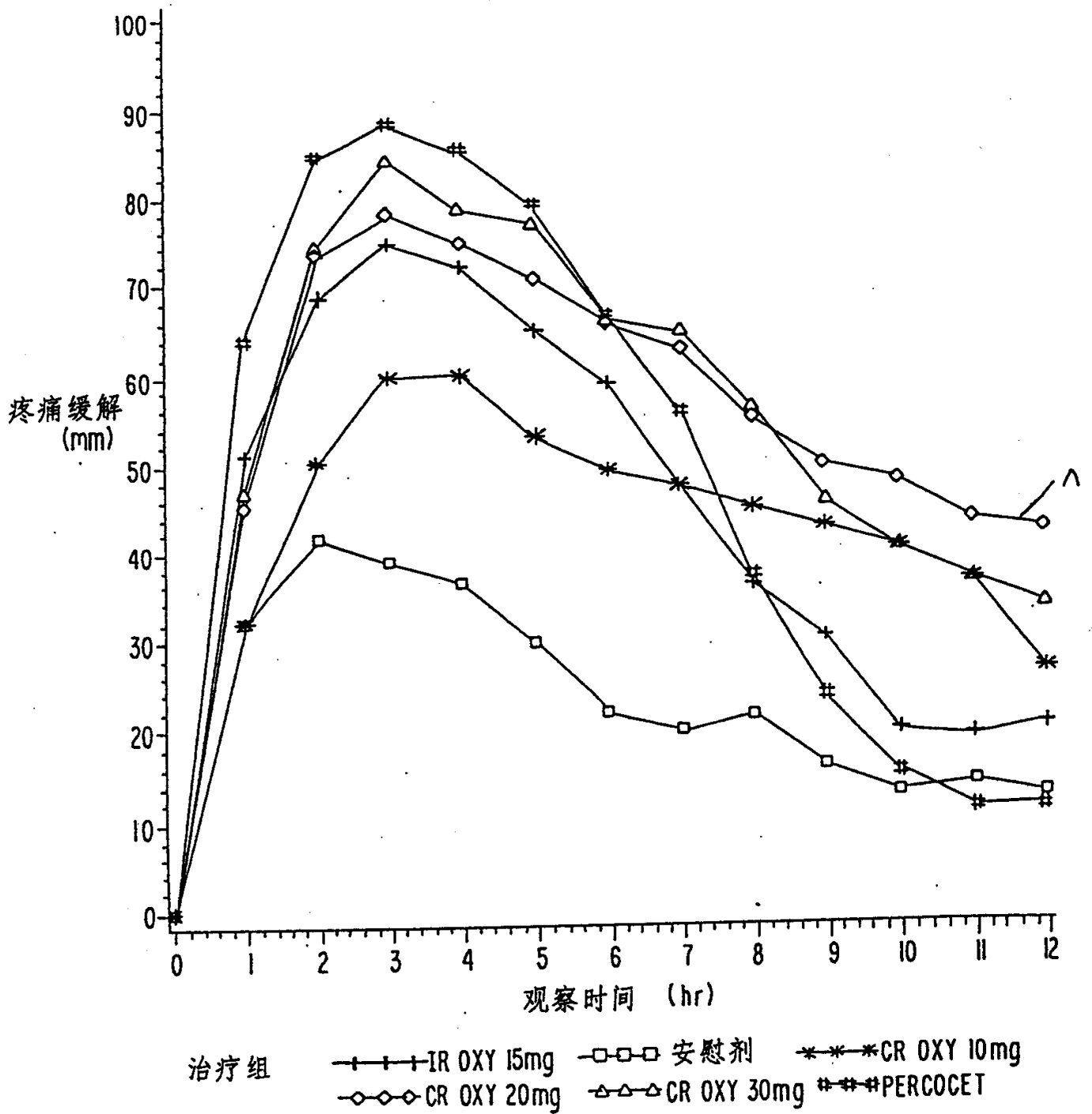


图 4

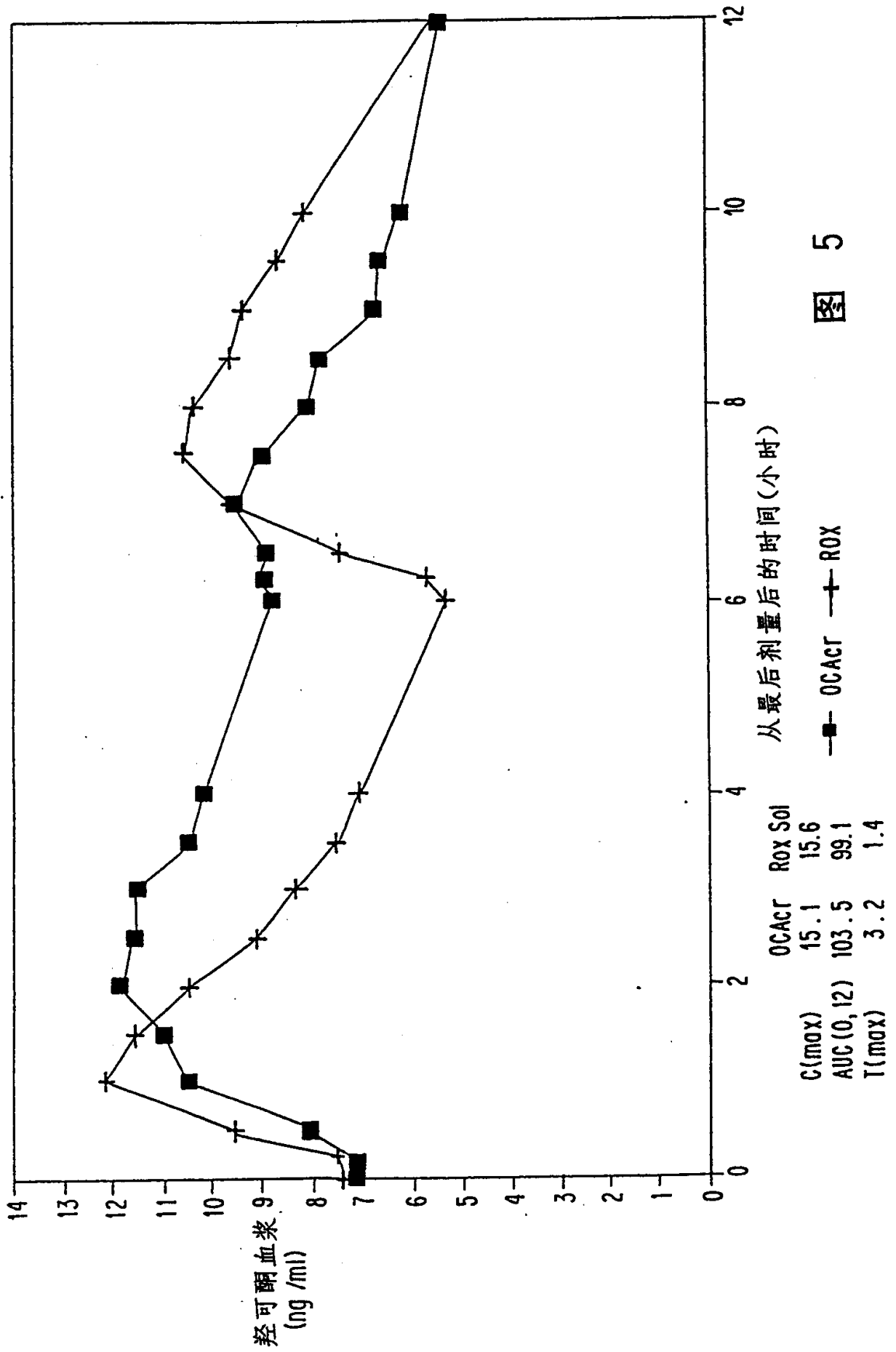


图 5