



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201028146 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098117832

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/277 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/26

美國

12/359,788

(71)申請人：亞培公司 (德國) ABBOTT GMBH & CO. KG (DE)

德國

(72)發明人：羅斯 沃夫根 ROTH, WOLFGANG (DE)；柏司特 亞歷山大 BURST,

ALEXANDER (DE)；芮茲客 馬堤那 ZIETSCH, MARTINA (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：11 共 149 頁

(54)名稱

具有減低醇交互影響之防濫用熔融擠出調配物

ABUSE RESISTANT MELT EXTRUDED FORMULATION HAVING REDUCED ALCOHOL INTERACTION

(57)摘要

本發明係關於經口投藥之組合物。本發明較佳包含至少一種防濫用藥物傳遞組合物，供傳遞可能於醇中傾釋劑量之藥物；製備此等劑型之相關方法；及治療有此需要之患者的方法，該等方法包含向患者投予本發明之組合物。最佳地，劑型包括維拉帕米(verapamil)。此等調配物具有降低之濫用可能性。在另一調配物中，較佳地，濫用相關藥物為類鴉片(opioid)且非濫用相關藥物為乙醯胺苯酚(acetaminophen)或布洛芬(ibuprofen)。更佳地，類鴉片為氫可酮(hydrocodone)，且非濫用相關鎮痛劑為乙醯胺苯酚。在某些較佳實施例中，該等劑型之特徵在於對溶劑萃取、搗破、壓碎或研磨具有抗性。本發明之某些實施例提供之劑型可提供初始之藥物突釋，繼之為長期可控制之藥物釋放。

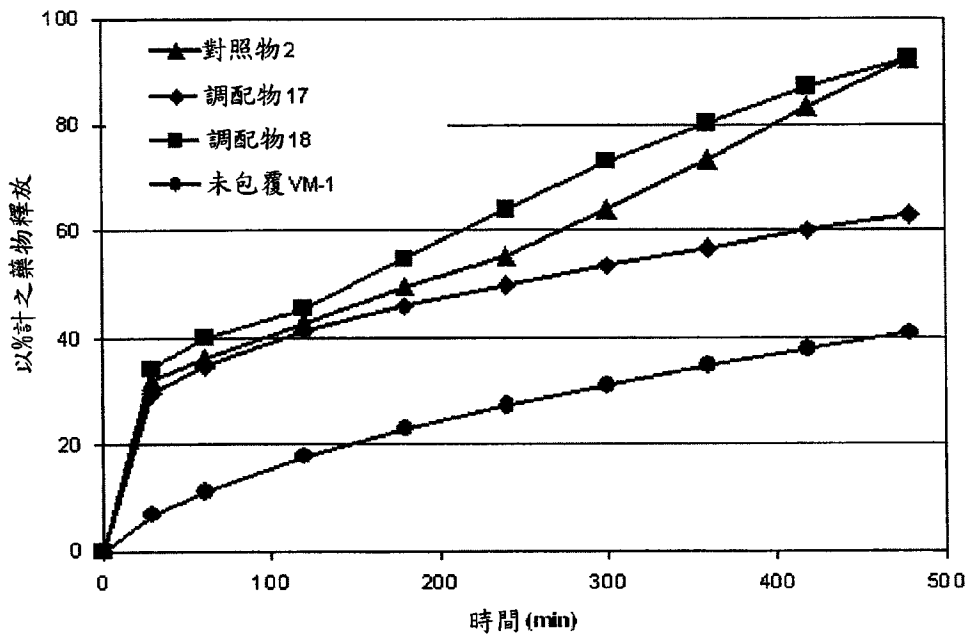


圖7(a)

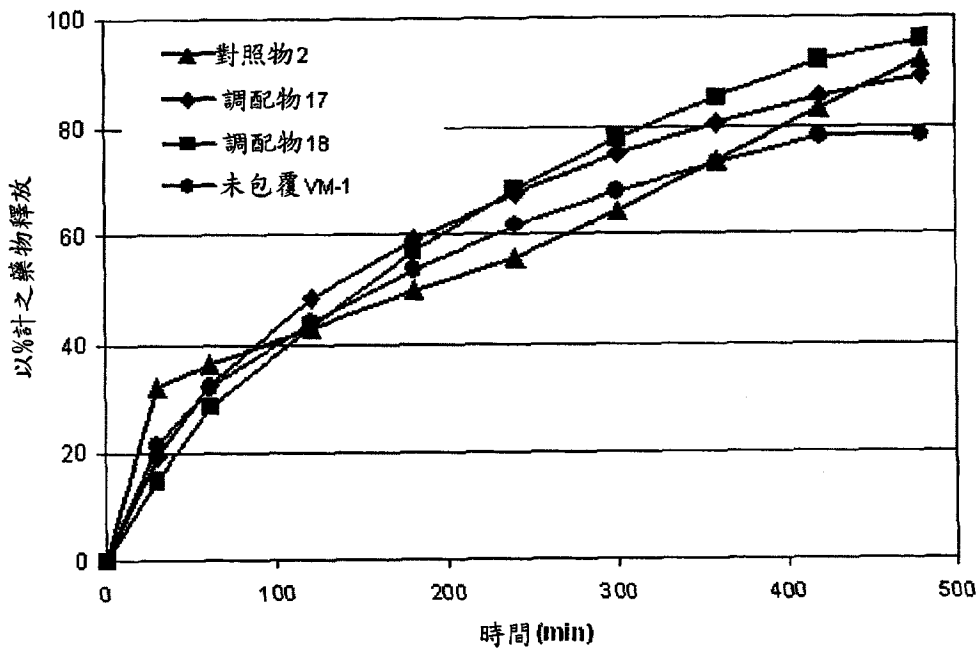


圖7(b)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201028146 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098117832

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/277 (2006.01)

A61K31/167 (2006.01)

A61K31/192 (2006.01)

(30)優先權：2009/01/26

美國

12/359,788

(71)申請人：亞培公司 (德國) ABBOTT GMBH & CO. KG (DE)

德國

(72)發明人：羅斯 沃夫根 ROTH, WOLFGANG (DE)；柏司特 亞歷山大 BURST,

ALEXANDER (DE)；芮茲客 馬堤那 ZIETSCH, MARTINA (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：11 共 149 頁

(54)名稱

具有減低醇交互影響之防濫用熔融擠出調配物

ABUSE RESISTANT MELT EXTRUDED FORMULATION HAVING REDUCED ALCOHOL INTERACTION

(57)摘要

本發明係關於經口投藥之組合物。本發明較佳包含至少一種防濫用藥物傳遞組合物，供傳遞可能於醇中傾釋劑量之藥物；製備此等劑型之相關方法；及治療有此需要之患者的方法，該等方法包含向患者投予本發明之組合物。最佳地，劑型包括維拉帕米(verapamil)。此等調配物具有降低之濫用可能性。在另一調配物中，較佳地，濫用相關藥物為類鴉片(opioid)且非濫用相關藥物為乙醯胺苯酚(acetaminophen)或布洛芬(ibuprofen)。更佳地，類鴉片為氫可酮(hydrocodone)，且非濫用相關鎮痛劑為乙醯胺苯酚。在某些較佳實施例中，該等劑型之特徵在於對溶劑萃取、搗破、壓碎或研磨具有抗性。本發明之某些實施例提供之劑型可提供初始之藥物突釋，繼之為長期可控制之藥物釋放。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經口投藥之組合物。較佳地，本發明教示至少一種用於傳遞具有濫用可能性或於醇中之劑量傾釋可能性之藥物的防濫用組合物；製備此等劑型之相關用途及方法；及治療有此需要之患者的方法，該等方法包含向患者投予本發明之組合物。更佳地，此等組合物包括至少一種熔融擠出類鴉片鎮痛劑、維拉帕米、 γ -羥基丁酸鹽或氟硝西泮(flunitrazepam)，以及其他可能具有藥物-醇劑量傾釋交互影響之藥物。

本發明尋求2008年1月24日申請之美國臨時申請案61/023,288之優先權且為2007年7月20日申請之美國專利申請案11/780,625之部份接續申請案且為2007年1月22日申請之11/625,705之部份接續申請案，美國臨時申請案61/023,288又尋求2006年1月21日申請之美國臨時申請案60/760,707之優先權，所有該等申請案均以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

濫用處方藥物已成為許多群體之公共健康問題。類鴉片為一類受到濫用之常見藥物。在美國，類鴉片因其有效性、易於滴定及有利之風險收益比而為用於控制中度至重度疼痛的主要鎮痛劑類別。

類鴉片投藥功效之一為該等藥物能夠以一定方式改變某些個體之情緒及感覺，以便提供與治療改善功效無關

之所要「幸福」感。重複的不當濫用進一步導致某些使用者對類鴉片上癮。與類鴉片類似，許多其他類別之藥物亦受到濫用，儘管濫用模式及效果不同。

因此，此項技術中已描述用以減少或消除各種濫用模式(諸如與意外或有意之於醇中之劑量傾釋、壓碎及鼻吸等相關之濫用模式)之各種方法及調配物。

2007年7月20日申請之美國專利申請案 11/780,625及2007年7月20日申請之PCT申請案 PCT/US07/73957及2007年1月22日申請之美國專利申請案 11/625,705 及 PCT 申請案 PCT/US07/60864描述各種方法及具有濫用藥物之防濫用調配物之組合物，所有申請案均為所有目的以全文引用的方式併入本文中。在此等專利申請案中，使用廣泛調配物篩檢程序以鑑別對麻醉藥物二酒石酸氫可酮2.5-水合物展現雙階段活體外藥物溶解(1小時後>30%，8小時後>80%)的合適擠出型調配物。然而發現，關於乙醯胺苯酚(亦稱作撲熱息痛(paracetamol)或APAP)，第二種藥劑之藥物溶解不滿足雙階段藥物溶解之上述準則(1小時後>30%，8小時後>80%)。儘管兩種藥物二酒石酸氫可酮2.5-水合物與乙醯胺苯酚皆由均質摻混之固體混合物擠出且壓延，但對於所得劑型之所有研究皆表明，兩種活性成份以不同速率釋放。此等活體外資料亦在用此等劑型進行之實驗動物研究(小型豬)及臨床研究中得到證實。臨床研究亦表明，儘管對於二酒石酸氫可酮2.5-水合物可達成所要動力學，但對於乙醯胺苯酚卻非如此。因此，須

找到新穎調配物概念以對於乙醯胺苯酚亦達成所要求之雙階段藥物溶解形態。

此外，亦發現，在大多數情況下，根據U.S.11/625,705及PCT/US07/60864專利申請案所製造之壓延擠出型錠劑具有粗糙表面，且因此基於其外觀而並非在所有情況下皆滿足適銷錠劑之準則。因此亦意識到在此方面需要改良。

儘管存在多種解決藥物濫用之組合物、調配物及方法，但所有組合物、調配物及方法皆受到較大或較小程度之限制。因此，需要提供新穎及/或經改良之防止具有濫用可能性之藥物濫用之調配物、組合物及方法。更特定言之，需要開發滿足雙階段藥物溶解形態且亦具有包括藥物制止性(drug deterrence)及所要外觀之特性的口服調配物以滿足適銷錠劑之準則。

此外，受控或經修改釋放調配物具有不同優勢，諸如歸因於減低之給藥頻率的增強之患者順應性，及歸因於減低之藥物之血漿含量波動的減低之副作用。此由於受控/經修改釋放調配物相對於其立即釋放對應物含有較高量之活性藥物。若調配物之受控釋放部分輕易地失效，則最後結果為對活性藥物之曝露的潛在增加及可能之安全性問題。乙醇之伴隨吸入對來自經修改釋放口服調配物之藥物的活體內釋放之潛在影響近來已成為日益關注之問題。此源於近來之臨床發現，醇之共同攝取導致來自PalladoneTM之二氫嗎啡酮(一種受控釋放膠囊劑型)之潛

在嚴重劑量傾釋(FDA Alert, 2005年7月)。世界衛生組織(World Health Organization)估計全世界有約20億人消費醇(WHO Report, 2004)。因為醇為社會上最可接受、廣泛使用且易於獲得之藥物中之一者，所以藥物交互影響之可能性突出。為了改良安全性且防止故意亂用(例如將受控釋放錠劑溶解於乙醇中以萃取藥物)，該等調配物之經修改釋放部份於乙醇中之溶解的減低可能有益。

因此，存在開發具有減低之於醇中之劑量傾釋可能性之新穎調配物的需要。

提供此背景資訊之目的在於，介紹本申請人認為可能與本發明相關的一些資訊。並非意欲認可、亦不應解釋為上述任何資訊構成本發明之先前技術。

【發明內容】

本發明之某些較佳實施例提供用於傳遞藥物、尤其濫用藥物之劑型及方法，其特徵在於對溶劑萃取、搗破、壓碎或研磨具有抗性且提供初始之藥物突釋、繼之以長期之可控藥物釋放。較佳地，該劑型包括至少一種非類鴉片鎮痛劑及至少一種受限制類鴉片鎮痛劑。

在一較佳實施例中，本發明提供一種具有核心及非核心層之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：(a)氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物，及(b)乙醯胺苯酚或布洛芬(ibuprofen)。在此實施例中，全部氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物之至少75%係處於核心中，且乙醯胺苯酚或布洛芬為非核心層。此外，此組合物經調適以便

適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。較佳地，氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物之90%以上係處於核心中。更佳地，實質上所有氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物皆處於核心中。在另一實施例中，核心進一步包含乙醯胺苯酚或布洛芬。更佳地，核心進一步包含乙醯胺苯酚。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約0.6 ng/mL/mg至約1.4 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約2.8 ng/mL/mg至7.9 ng/mL/mg。在另一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約0.4 ng/mL/mg至約1.9 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約2.0 ng/mL/mg至約10.4 ng/mL/mg。在又一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約0.6 ng/mL/mg至約1.0 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約3.0 ng/mL/mg至約5.2 ng/mL/mg。該劑型之其他實施例包括約5 mg至20 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約400 mg至600 mg之乙醯胺苯酚。該劑型之又一實施例包括10 mg至15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg至600 mg之乙醯胺苯酚。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含

約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。當投予人類患者時，該劑型產生約 9.1 ng*hr/mL/mg 至約 19.9 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.6 ng*hr/mL/mg 至約 59.1 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在另一實施例中，該劑型產生約 7.0 ng*hr/mL/mg 至約 26.2 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 18.4 ng*hr/mL/mg 至約 79.9 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在又一實施例中，該劑型產生約 11.3 ng*hr/mL/mg 至約 18.7 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.7 ng*hr/mL/mg 至約 53.5 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。較佳地，在此實施例中，醫藥組合物之活體外釋放速率具有雙階段釋放形態，且其中活體外釋放速率之每一階段對於乙醯胺苯酚而言為零階或一階且對於二酒石酸氫可酮 5.5-水合物而言為零階或一階。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。該劑型產生約 0.18 ng/mL/mg 至約 1.51 ng/mL/mg 之氫可酮之 1 小時血藥濃度 (C1) 及約 2.34 ng/mL/mg 至約 7.24 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 1 小時血藥濃度 C1。在較佳實施例中，諸如調配物 15，該劑型產生約 0.32 ng/mL/mg 至約 1.51 ng/mL/mg 之氫可酮之 C1 及約 2.34 ng/mL/mg 至約 5.50 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 C1。

在某些其他實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量

包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。該劑型產生約0.30 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.75 ng/mL/mg至約5.57 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。在較佳實施例中，該劑型產生約0.45 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.75 ng/mL/mg至約4.43 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在其他實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量空腹投藥之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約3.63 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約2.76 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.79 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.23 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生 1.80 ± 0.42 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1，其平

均值之95%信賴區間落在約1.61 $\mu\text{g/mL}$ 至約2.00 $\mu\text{g/mL}$ 之間。較佳實施例及對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1的95%信賴區間重疊。在投予人類患者具有15 mg氫可酮與500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1之平均值的95%信賴區間在約1.46 $\mu\text{g/mL}$ 至1.96 $\mu\text{g/mL}$ 之範圍內。對照劑型提供類鴉片及非類鴉片鎮痛劑之足夠血漿含量以在投藥後約1小時內提供疼痛強度之減低。

當向健康北美或西歐人群投予時，尤其當調配物視需要經調適成適於或用以每12小時投予人類時，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下，約20%-45%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約20%-45%之乙醯胺苯酚在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下，約25%-35%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約25%-35%之乙醯胺苯酚在1小時內自醫藥組合物活體外釋放。此外，在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少60%至約99%之乙醯胺苯酚在約6小時至約8.5小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約11小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約8小時至約11小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約9小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約9小時至約12小時內自醫

藥組合物活體外釋放。又在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約10小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約10小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少99%之氫可酮在約11小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約11小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約13小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約13小時內自醫藥組合物活體外釋放。

然而，當調配物之緩釋型式視需要經調適成適於或以每日兩次投予人類時，則至少90%之氫可酮在約18小時至約23小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約18小時至約23小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約20小時至約25小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約20小時至約25小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約21小時至約22小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約21小時至約22小時內自醫藥組合物活體外釋放。在此緩釋型實施例之另一實施例中，至少99%之氫可酮在約22小時至約26小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約22小時至約26小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約27小時內自醫藥組合物釋放且至少

99%之乙醯胺苯酚在小於約27小時內自醫藥組合物活體外釋放。

在一較佳實施例中，本發明提供一種組合物，其中核心層包含能夠控制藥物釋放之賦形劑或賦形劑之混合物且非核心層包含能夠使藥物立即釋放之賦形劑。此外，在一較佳實施例中，核心層係藉由熔融擠壓、繼之以使含有藥物之熔融物直接成型來製造，且將非核心層噴霧包覆於核心層上。最佳地，該組合物包含約500 mg乙醯胺苯酚及約15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物。

在另一例示性實施例中，本發明提供一種具有核心層及非核心層之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：(a)處於核心層中之濫用相關藥物、其醫藥學上可接受之鹽或水合物及非濫用相關藥物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)處於非核心層中之非濫用相關藥物、其醫藥學上可接受之鹽或水合物。較佳地，此組合物之特徵在於以下特點中之至少一者：

i) 在37°C下、在1小時內活體外藉由40%乙醇水溶液自組合物所萃取之濫用相關藥物之量小於或等於在37°C下、在1小時內活體外藉由0.01 N鹽酸所萃取之濫用相關藥物之量的1.5倍；

ii) 如藉由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測，該組合物在150牛頓、較佳300牛頓、更佳450牛頓、又更佳500牛頓的力下不斷裂；

iii) 該組合物在活體外溶解測試之第一小時期間釋放至

少20%之濫用相關藥物且不超過45%之濫用相關藥物且在活體內測試之第一小時期間較佳亦如此；

iv) 在單次劑量後之1小時至2小時內，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物；

v) 在單次劑量後1小時及12小時時，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物及/或濫用相關藥物；

vi) 當將該組合物藉由咖啡研磨機以20,000-50,000 rpm 研磨1分鐘時，與完整錠劑相比，該組合物經研磨後在37°C下、在40%乙醇水溶液中歷時1小時釋放之濫用相關藥物增加少於2倍至3倍；

vii) 如藉由篩分測試所量測，該組合物經研磨時約20%部分之粒度為約2公分至約355微米、約66%部分之粒度為大於約63微米且小於約355微米及約14%部分之粒度為小於約63微米；或

viii) 該組合物係實質上光滑的，其中中線平均高度(Centre Line Average；CLA)為約0.1至約0.6、較佳約0.1至約0.4且最佳約0.1至約0.2。

在此組合物中，在37°C下在1小時內藉由40%乙醇水溶液自調配物所萃取之濫用相關藥物之量為在37°C下在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的約70%至約130%。在另一實施例中，在37°C下在1小時內藉由40%乙醇水溶液自調配物所萃取之濫用相關藥物之量為在37°C下在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的約70%至約90%。在又一實施例中，在37°C下在1小時內藉由

40%乙醇水溶液自調配物所萃取之濫用相關藥物為在37°C下在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的約75%至約90%。

本發明之另一實施例提供具有核心層及非核心層之醫藥組合物。在此組合物中，核心層包含以下各物之混合物：(a)至少一種類鴉片；及(b)至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合。非核心層包含至少一種非類鴉片鎮痛劑。此外，此等組合物經調適以便適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。較佳地，核心層進一步包含至少一種非類鴉片鎮痛劑。在一較佳實施例中，該組合物之特徵在於以下特點中之至少一者：

i) 在37°C下、在1小時內活體外藉由40%乙醇水溶液自組合物所萃取之濫用相關藥物之量小於或等於在37°C下、在1小時內活體外藉由0.01 N鹽酸所萃取之濫用相關藥物之量的1.5倍；

ii) 如由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測，該組合物在150牛頓、較佳300牛頓、更佳450牛頓、又更佳500牛頓之力下不斷裂；

iii) 該組合物在活體外溶解測試之第一小時期間釋放至少20%之濫用相關藥物且不超過45%之濫用相關藥物且在活體內測試之第一小時期間較佳亦如此；

iv) 在單次劑量後之1小時至2小時內，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物；

v) 在單次劑量後1小時及12小時時，該組合物釋放治

療有效劑量之非濫用相關藥物及/或濫用相關藥物；

vi) 當將該組合物藉由咖啡研磨機以 20,000-50,000 rpm 研磨 1 分鐘時，與完整錠劑相比，該組合物經研磨後在 37°C 下、在 40% 乙醇水溶液中歷時 1 小時釋放之濫用相關藥物增加少於 2 倍至 3 倍；

vii) 如藉由篩分測試所量測，該組合物經研磨時約 20% 部分之粒度為約 2 公分至約 355 微米、約 66% 部分之粒度高於約 63 微米且小於約 355 微米且約 14% 部分之粒度小於約 63 微米；或

viii) 該組合物係實質上光滑的，其中中線平均高度 (Centre Line Average ; CLA) 為約 0.1 至約 0.6、較佳約 0.1 至約 0.4 且最佳約 0.1 至約 0.2。

在一實施例中，類鴉片係選自由以下各物組成之群：阿吩坦尼 (alfentanil)、丙烯普魯汀 (allylprodine)、阿法普魯汀 (alphaprodine)、安尼勒立汀 (anileridine)、苜嗎啡 (benzylmorphine)、培集屈密特 (bezitramide)、丁基原啡因 (buprenorphine)、美妥芬諾 (butorphanol)、克羅尼他淨 (clonitazene)、可待因 (codeine)、環佐辛 (cyclazocine)、二氫去氧嗎啡 (desomorphine)、右旋嗎拉密特 (dextromoramide)、地佐辛 (dezocine)、狄安普魯密特 (diampromide)、二氫可待因 (dihydrocodeine)、二氫嗎啡 (dihydromorphine)、狄門諾沙多 (dimenoxadol)、狄美菲坦諾 (dimepheptanol)、二甲胺二噻吩丁烯 (dimethylthiambutene)、嗎福啉二苯丁酸乙酯 (dioxaphetyl butyrate)、狄匹潘濃 (dipipanone)、依他佐

辛(eptazocine)、依索庚嗪(ethoheptazine)、甲乙胺二噻吩丁烯(ethylmethylthiambutene)、乙基嗎啡(ethylmorphine)、愛托尼他淨(etonitazene)、吩坦尼(fentanyl)、海洛因(heroin)、氫可酮、二氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥基配西汀(hydroxypethidine)、異美沙冬(isomethadone)、酚派丙酮(ketobemidone)、左洛啡烷(levallorphan)、左旋吩納西嗎汎(levophenacylmorphan)、左旋嗎汎(levorphanol)、洛吩坦尼(lofentanil)、配西汀(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美他唑新(metazocine)、美沙冬(methadone)、美托邦(metopon)、嗎啡(morphine)、密羅啡因(myrophine)、納布啡(nalbulphine)、那碎因(narceine)、菸鹽嗎啡(nicomorphine)、原匹潘濃(norpipanone)、鴉片(opium)、羥可酮(oxycodone)、羥二氫嗎啡酮(oxymorphone)、阿片全鹼(papvretum)、潘他唑新(pentazocine)、芬那多松(phenadoxone)、吩那唑新(phenazocine)、吩諾嗎汎(phenomorphan)、吩諾配立汀(phenoperidine)、匹密諾汀(piminodine)、普魯匹蘭(propiram)、普帕西芬(propoxyphene)、蘇吩坦尼(sufentanil)、痛立定(tilidine)及特拉嗎竇(tramadol)及其鹽、水合物及混合物。此外，非類鴉片鎮痛劑係選自由以下各物組成之群：乙鹽胺苯酚、阿司匹林(aspirin)、吩坦尼(fentaynl)、布洛芬、吲哚美辛(indomethacin)、酮咯酸(ketorolac)、萘普生(naproxen)、非那西丁(phenacetin)、吡羅昔康(piroxicam)、蘇吩坦尼(sufentanyl)、蘇林酸(sunlindac)、干擾素 α 及其

鹽、水合物及混合物。較佳地，類鴉片為氫可酮，且非類鴉片鎮痛劑為乙醯胺苯酚或布洛芬。更佳地，類鴉片為氫可酮，且非類鴉片鎮痛劑為乙醯胺苯酚。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.6 ng/mL/mg至約1.4 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約2.8 ng/mL/mg至7.9 ng/mL/mg。在另一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.4 ng/mL/mg至約1.9 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約2.0 ng/mL/mg至約10.4 ng/mL/mg。在又一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.6 ng/mL/mg至約1.0 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約3.0 ng/mL/mg至約5.2 ng/mL/mg。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。當投予人類患者時，該劑型產生約9.1 ng*hr/mL/mg至約19.9 ng*hr/mL/mg之氫可酮之AUC及約28.6 ng*hr/mL/mg至約59.1 ng*hr/mL/mg之乙醯胺苯酚之AUC。在另一實施例中，該劑型產生約7.0 ng*hr/mL/mg至約26.2 ng*hr/mL/mg之氫可酮之AUC及約18.4 ng*hr/mL/mg至約79.9 ng*hr/mL/mg之

乙醯胺苯酚之AUC。在又一實施例中，該劑型產生約11.3 ng*hr/mL/mg至約18.7 ng*hr/mL/mg之氫可酮之AUC及約28.7 ng*hr/mL/mg至約53.5 ng*hr/mL/mg之乙醯胺苯酚之AUC。較佳地，在此實施例中，醫藥組合物之活體外釋放速率具有雙階段釋放形態，且其中活體外釋放速率之每一階段對於乙醯胺苯酚而言為零階或一階且對於二酒石酸氫可酮5.5-水合物而言為零階或一階。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約0.18 ng/mL/mg至約1.51 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.34 ng/mL/mg至約7.24 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之1小時血藥濃度C1。在較佳實施例中，諸如調配物15，該劑型產生約0.32 ng/mL/mg至約1.51 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.34 ng/mL/mg至約5.50 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約0.30 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.75 ng/mL/mg至約5.57 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之1小時血藥濃度C1。在較佳實施例中，該劑型產生約0.45 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.75 ng/mL/mg至約

4.43 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約3.63 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約2.76 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.79 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.23 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生 1.80 ± 0.42 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1，其平均值之95%信賴區間落在約1.61 µg/mL至約2.00 µg/mL之間。較佳實施例及對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1的95%信賴區間重疊。在向人類患者投予具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚的單次劑量之後，對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1之平均值的95%信賴區間在約1.46 µg/mL至1.96 µg/mL之範圍

內。對照劑型提供類鴉片及非類鴉片鎮痛劑之足夠血漿含量以使疼痛強度在投藥後約1小時內降低。

當投予健康北美或西歐人群時，尤其當調配物視需要經調適成適於或以每12小時投予人類時，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約20%-45%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約20%-45%之乙醯胺苯酚在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約25%-35%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約25%-35%之乙醯胺苯酚在1小時內自醫藥組合物活體外釋放。此外，在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少60%至約99%之乙醯胺苯酚在約6小時至約8.5小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約11小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約8小時至約11小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約9小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約9小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。又在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約10小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約10小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少99%之氫可酮在約11小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約11小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在又一

實施例中，至少99%之氫可酮在小於約13小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約13小時內自醫藥組合物活體外釋放。

然而，當調配物之緩釋型式視需要經調適成適於或以每日兩次投予人類時，則至少90%之氫可酮在約18小時至約23小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約18小時至約23小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約20小時至約25小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約20小時至約25小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約21小時至約22小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約21小時至約22小時內自醫藥組合物活體外釋放。在此緩釋型實施例之另一實施例中，至少99%之氫可酮在約22小時至約26小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約22小時至約26小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約27小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約27小時內自醫藥組合物活體外釋放。

在一較佳實施例中，本發明提供一種組合物，其中核心層包含能夠控制藥物釋放之賦形劑且非核心層包含能夠使藥物立即釋放之賦形劑。此外，在一較佳實施例中，核心層係藉由熔融擠壓、繼而使含有藥物之熔融體

直接成型來製造，且將非核心層噴霧包覆於核心層上。最佳地，該組合物包含約500 mg乙醯胺苯酚及約15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物。

在另一實施例中，本發明提供一種具有核心層及非核心層之醫藥組合物。在此組合物中，核心層包含以下各物之混合物：(a)至少一種類鴉片及至少一種第一非類鴉片鎮痛劑；(b)至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合。非核心層包含至少一種第二非類鴉片鎮痛劑。此外，該組合物經調適以便適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。在此實施例中，較佳地，類鴉片包含氫可酮且第一及第二非類鴉片鎮痛劑包含乙醯胺苯酚或布洛芬。更佳地，類鴉片包含氫可酮且第一及第二非類鴉片鎮痛劑包含乙醯胺苯酚。此外，在此實施例中，非核心層包含：(a)乙醯胺苯酚；及(b)至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合。較佳地，聚合物或共聚物係選自由以下各物組成之群：羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚氧化乙烯及其組合。更佳地，聚合物或共聚物係選自由以下各物組成之群：羥丙基甲基纖維素及聚乙烯醇或其組合。又更佳地，聚合物或共聚物係選自由聚乙烯醇及聚氧化乙烯接枝共聚物組成之群。此外，在此實施例中，乙醯胺苯酚與速度控制聚合物或共聚物或其組合之比率為約1:1至約10:1。更佳地，乙醯胺苯酚與速度控制聚合物或共聚物或

其組合之比率為約3:1至約5:1。如本發明所提供，在一較佳實施例中，非核心層具有以下特徵中之至少一者：

(a) 在感應密封之HDPE瓶中，在40°C、75%相對濕度下3個月後實質上不破裂；

(b) 實質上乾燥(非黏性)；

(c) 在37°C下於0.01 N HCl中提供快速溶解以曝露核心層；

(d) 在投予人類患者20分鐘內釋放至少80%之非核心層中之乙醯胺苯酚；或

(e) 向調配物提供白色顏料而非其他顏料。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.6 ng/mL/mg至約1.4 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約2.8 ng/mL/mg至7.9 ng/mL/mg。在另一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.4 ng/mL/mg至約1.9 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約2.0 ng/mL/mg至約10.4 ng/mL/mg。在又一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.6 ng/mL/mg至約1.0 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約3.0 ng/mL/mg至約5.2 ng/mL/mg。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含

約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。當投予人類患者時，該劑型產生約 9.1 ng*hr/mL/mg 至約 19.9 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.6 ng*hr/mL/mg 至約 59.1 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在另一實施例中，該劑型產生約 7.0 ng*hr/mL/mg 至約 26.2 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 18.4 ng*hr/mL/mg 至約 79.9 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在又一實施例中，該劑型產生約 11.3 ng*hr/mL/mg 至約 18.7 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.7 ng*hr/mL/mg 至約 53.5 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。較佳地，在此實施例中，醫藥組合物之活體外釋放速率具有雙階段釋放形態，且其中活體外釋放速率之每一階段對於乙醯胺苯酚而言為零階或一階且對於二酒石酸氫可酮 5.5-水合物而言為零階或一階。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約 0.18 ng/mL/mg 至約 1.51 ng/mL/mg 之氫可酮之 1 小時血藥濃度 (C1) 及約 2.34 ng/mL/mg 至約 7.24 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 1 小時血藥濃度 C1。在較佳實施例中，諸如調配物 15，該劑型產生約 0.32 ng/mL/mg 至約 1.51 ng/mL/mg 之氫可酮之 C1 及約 2.34 ng/mL/mg 至約 5.50 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 C1。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含

約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約 0.30 ng/mL/mg 至約 1.06 ng/mL/mg 之氫可酮之 1 小時血藥濃度 (C1) 及約 2.75 ng/mL/mg 至約 5.57 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 1 小時血藥濃度 C1。在較佳實施例中，該劑型產生約 0.45 ng/mL/mg 至約 1.06 ng/mL/mg 之氫可酮之 C1 及約 2.75 ng/mL/mg 至約 4.43 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 C1。

在某些實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.18 µg/mL 至約 3.63 µg/mL 之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合 C1。在較佳實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量後，該劑型產生約 1.18 µg/mL 至約 2.76 µg/mL 之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合 C1。

在某些實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.38 µg/mL 至約 2.79 µg/mL 之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合 C1。在較佳實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.38 µg/mL 至約 2.23 µg/mL 之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合 C1。

在較佳實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生

1.80±0.42 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1，其平均值之95%信賴區間落在約1.61 µg/mL至約2.00 µg/mL之間。較佳實施例及對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1的95%信賴區間重疊。在向人類患者投予具有15 mg 氫可酮與500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1之平均值的95%信賴區間在約1.46 µg/mL至1.96 µg/mL之範圍內。對照劑型提供類鴉片及非類鴉片鎮痛劑之足夠血漿含量以使疼痛強度在投藥後約1小時內降低。

當投予健康北美或西歐人群時，尤其當調配物視需要經調適成適於或以每12小時投予人類時，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約20%-45%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約20%-45%之乙醯胺苯酚在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約25%-35%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約25%-35%之乙醯胺苯酚在1小時內自醫藥組合物活體外釋放。此外，在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少60%至約99%之乙醯胺苯酚在約6小時至約8.5小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約11小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約8小時至約11小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約9小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至

少95%之乙醯胺苯酚在約9小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。又在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約10小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約10小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少99%之氫可酮在約11小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約11小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約13小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約13小時內自醫藥組合物活體外釋放。

然而，當調配物之緩釋型式視需要經調適成適於或以每日兩次投予人類時，則至少90%之氫可酮在約18小時至約23小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約18小時至約23小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約20小時至約25小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約20小時至約25小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約21小時至約22小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約21小時至約22小時內自醫藥組合物活體外釋放。在此緩釋型實施例之另一實施例中，至少99%之氫可酮在約22小時至約26小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約22小時至約26小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之又一實施例中，至少

99%之氫可酮在小於約27小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約27小時內自醫藥組合物活體外釋放。

在一較佳實施例中，本發明提供一種組合物，其中核心層包含能夠控制藥物釋放之賦形劑且非核心層包含能夠使藥物立即釋放之賦形劑。此外，在一較佳實施例中，核心層係藉由熔融擠壓、繼而使含有藥物之熔融體直接成型來製造，且將非核心層噴霧包覆於核心層上。最佳地，該組合物包含約500 mg乙醯胺苯酚及約15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物。

在一較佳實施例中，當與乙醇相伴使用時，可製造具有減低或受限劑量傾釋效應之維拉帕米及其他受控釋放調配物。較佳實施例包括熔融擠出型持續釋放調配物。本發明之一較佳實施例提供具有減低之藥物-醇交互影響之熔融擠出劑型，該劑型包含：(a)濫用相關藥物或具有於醇中之劑量傾釋可能性之藥物；及(b)具有選自由以下各物組成之單體群的聚合物、共聚物或其組合之基質：纖維素醚、纖維素酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯及海藻酸鈉。使用該熔融擠出基質預期可提供具有減低之藥物-醇交互影響之劑型。較佳地，基質包含羥基烷基纖維素、羥基烷基烷基纖維素及海藻酸鈉之聚合物及共聚物。較佳地，藥物亦為維拉帕米、 γ -羥基丁酸鹽或氟硝西洋之鹽或酯。更佳地，羥基烷基纖維素為羥丙基纖維素及/或羥基烷基烷基纖維素為羥丙基甲基纖維素。在最佳

實施例中，藥物為維拉帕米之鹽或酯。此藥物可包含1 mg至1000 mg維拉帕米之鹽或酯。

本發明之另一實施例提供具有1 mg至1000 mg維拉帕米之維拉帕米熔融擠出調配物，其中使用USP溶解法將劑型中之少於40%之維拉帕米溶解於40%乙醇溶液中。此外，在此調配物中，在5%或40%乙醇中在8小時時來自劑型之維拉帕米之溶解形態相同於在0%乙醇中在8小時時來自劑型之維拉帕米之溶解形態。最佳地，在所有此等調配物中，藥物包含240 mg維拉帕米之鹽或酯。此外，在不進一步進行不適當實驗之情況下，可確定在此等調配物中，減低之活體外藥物-醇交互影響與減低之活體內藥物-醇交互影響相關。

本發明之又一實施例提供一種治療有此需要之人類患者之方法，該方法包含向人類患者經口投予以上所述之任何劑型。

熟習此項技術者在閱讀如下更充分描述之本發明之方法及其中所用組合物之細節後，將顯而易見本發明之該等及其他目的、優點及特徵。

【實施方式】

本發明不限於所述特定方法、方案、動物研究及試劑，其可改變。亦應瞭解，本文中所用之術語僅為描述特定實施例之目的，且不意欲限制本發明之範疇，本發明之範疇僅由附加之申請專利範圍限定。

須注意，除非上下文另外明確規定，否則如本文中及

隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一」及「該」包括複數意義。因此，例如，提及「一種化合物」包括熟習此項技術者已知之複數種該等化合物及其等效物等。術語「一」、「一或多個」及「至少一個」在本文中亦可互換使用。亦應瞭解，術語「包含」、「包括」及「具有」可互換使用。

除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有的含義與一般熟習本發明所屬技術者通常所瞭解之含義相同。儘管與本文所述之彼等方法及物質類似或等效的任何方法及物質皆可在本發明之實施或測試中使用，但現描述較佳之方法及物質。本文中所提及之所有公開案係以引用的方式併入本文中，目的在於描述並揭示可結合本發明使用之公開案中所報導之化學品、動物、儀器、統計分析及方法。不應認為本文中認可本發明無權在先前技術發明方面先於該揭示案。

本說明書中使用商標作為熟知物質之適當縮寫。如一般熟習此項技術者所瞭解，以下商標名稱指示所指示物質：

EUDRAGIT®：丙烯酸系及甲基丙烯酸之酯所衍生之聚合物；

METHOCEL®：甲基纖維素或甲氧基纖維素；

KOLLICOAT IR®：聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物；

PLASDONE®：聚乙烯基吡咯啉酮聚合物或聚乙烯基吡咯啉酮共聚物；

LAUROGLYCOL®：月桂酸丙二醇酯；

SPAN®：脫水山梨糖醇脂肪酸酯；

CREMOPHOR®：聚乙氧基蓖麻油；

POLOXAMER®：聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物或聚氧化乙烯聚丙二醇；

TWEEN®：聚乙氧基化脫水山梨糖醇酯；

KLUCCEL®：羥丙基纖維素；

KOLLIDON®：聚乙烯吡咯啉酮均聚物或共聚物；

XYLITOL®：(2,3,4,5)四羥基-戊醇；

ISOMALT®：6-0- α -D-葡萄糖呋喃糖苷-D-山梨糖醇(1,6-GPS)及1-0- α -D-葡萄糖呋喃糖苷-D-甘露糖醇-二水合物(1,1-GPM-二水合物)之等莫耳組合物。

POLYOX®：基於聚氧化乙烯之水溶性樹脂；

XYLIT®：(2,3,4,5)四羥基-戊醇；

PLUROL OLEIQUE®：聚甘油之油酯；

LUTROL®：聚氧化乙烯聚氧化丙烯嵌段共聚物或聚氧化乙烯聚丙二醇；

ETHOCEL®：乙基纖維素；

PRIMOJEL®：羥基乙酸澱粉鈉；

本發明提供經改良之固體或固體溶液經口給藥調配物，該調配物可提供具有致使其可能被濫用或已證明常被濫用之特性之醫藥活性化合物(「藥物」)以及其鹽、酯、前藥及其他醫藥學上可接受之等效物的活體內持續釋放。

術語「AUC」係指使用梯形規則及 C_{last}/k 所計算之濃度時間曲線下的面積，其中 C_{last} 為最後觀測濃度且 k 為所計算之消除速率常數。

術語「AUC_t」係指使用梯形規則所計算之至最後觀測濃度之濃度時間曲線下的面積。

術語「C_{max}」係指藉由經口攝取本發明之組合物所產生之與所指濫用相關藥物在T_{max}下之血漿濃度(分別表示為ng/mL及μg/mL)。除非具體說明，否則C_{max}係指總最大觀測濃度。

術語「C_{min}」係指歷時5次劑量之連續給藥間隔所投予之本發明之劑型之調配物(標記為適於每隔12小時或視需要給藥)在指定給藥間隔(例如，12小時給藥間隔)內之最小觀測濃度。

術語「ng*hr/mL/mg」係指將每毫升血液中以奈克(nanogram)所量測之物質的量乘以小時數、除以投予動物或人類之濫用相關藥物的毫克數。

如本文所用之短語「上升釋放速率」係指溶解速率通常隨時間增加，以使得藥物在使用環境下以通常隨時間增加之速率溶解於流體中，而非保持恆定或降低，直至該劑型耗乏約80%之藥物為止。

當用於上述或其他治療中時，治療有效劑量之本發明化合物之一者可以純形式使用，或該等形式以醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥形式存在。本發明包括之短語「治療有效劑量」之化合物意謂該化合物之量足夠以適

用於任何醫藥治療之合理收益/風險比治療病症。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之每日總用量將由主治醫師在正確醫學判斷範疇內來決定。任何特定患者之具體治療有效劑量將視多種因素而定，該等因素包括：所治療之病症及該病症之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食；所用特定化合物之投予時間、投予途徑及排出速率；治療持續期；與所用特定化合物組合使用或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。

在一較佳實施例中，本發明提供抑制常用溶劑(例如，但不限於，經蒸餾之乙醇水溶液)自調配物萃取藥物之劑型。該調配物藉由限制個人(有意或無意)自調配物萃取類鴉片之能力來阻止濫用，以使得類鴉片不可易於濃縮來用於非經腸投藥。此等防濫用型調配物亦不易碎裂為易藉由鼻吸濫用之較小微粒或粉末形式。該防濫用型調配物不需要併入有類鴉片拮抗劑(雖然可將類鴉片拮抗劑添加至製劑中以進一步阻止濫用)。儘管不希望受任何特定理論束縛，但咸信併入有烷基纖維素(諸如(但不限於)羥甲基纖維素，且較佳為羥丙基甲基纖維素)有助於調配物在醇(尤其20%或40%乙醇水溶液)中對萃取具備抗性。烷基纖維素較佳具有至少12%經烷基取代基取代，更佳至少16%經烷基取代基取代，且最佳至少19%經烷基取代基取代。在本發明之上下文中，較佳地，纖維素之烷基取代低於約40%，且更佳低於約30%。此外，烷基取代基較佳

為 C_1 - C_6 ，更佳為 C_1 、 C_2 或 C_4 且最佳為 C_3 ，且當烷基取代基含有 3 個或 3 個以上碳原子時，可為直鏈或支鏈。

在另一較佳實施例中，該等劑型視情況具抗切割性、抗研磨性、抗粉碎性及其類似性質。用於本發明之此態樣之適當量測為如藉由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測之「斷裂強度」。本發明之調配物較佳具有至少 150 牛頓 (150 N) 之斷裂強度。更佳地，本發明之調配物具有至少 300 N，又更佳至少 450 N，且又更佳至少 500 N 之斷裂強度。

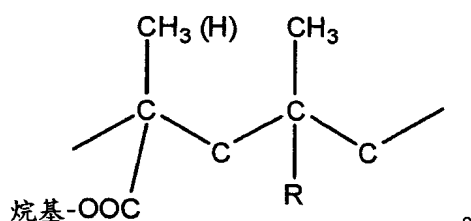
本發明之斷裂強度可根據歐洲藥典 1997 (European Pharmacopoeia 1997) 第 143、144 頁中所公開之錠劑斷裂強度測定方法 (第 2.9.8 項方法)，用直徑 10 mm 且寬度 5 mm 之錠劑來測定。用以量測斷裂強度之較佳裝置為「Zwick Z 2.5」物質測試儀， $F_{max}=2.5$ kN，最大拉伸為 1150 mm，該裝置包含管柱及錠子，100 mm 之後間隙及 0.1800 mm/min 之測試速度。可使用具有擰入插入物及圓柱 (10 mm 直徑) 之壓力活塞、力傳感器進行量測 (F_{max} 為 1 kN，直徑 = 8 mm，ISO 7500-1 之自 10 N 之 0.5 級、自 2 N 之 1 級，Zwick 總力 $F_{max}=1.45$ kN)。該裝置可視情況獲自 Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Germany。

可使用任何合適方法來製備本發明之組合物。在一較佳實施例中，該調配物較佳經熔融加工，且更佳經熔融擠出，且接著在任一情況下皆可直接成型而無需碾磨或研磨該調配物。除上述內容外，本發明亦涵蓋調配物之

直接成型錠劑，且視情況包覆吞服助劑(諸如，但不限於，明膠包衣)。儘管不希望受任何特定理論束縛，但咸信，防止在無中間研磨步驟之情況下在調配物上形成非所要之尖銳特徵的直接成形可有助於調配物具備優良之斷裂強度。另外，藉由使用至少兩種經熔融加工之聚合物，可使本發明調配物之實施例視需要獲得額外之斷裂強度。儘管不歸因於任何特定理論，但咸信第二種經熔融加工之聚合物優先與第一種經熔融加工之聚合物相互作用，以便在錠劑形成期間有利地調整組合物整體之玻璃轉移溫度。

在一實施例中，調配物可使用聚合物或共聚物或其組合以產生經熔融加工且更佳經熔融擠出之直接成形調配物。亦可使用在藥理學上為非活性且提供調配物之腸溶衣或持續釋放形態的聚合物。在一實施例中，合適之聚合物/共聚物包括聚(甲基)丙烯酸酯，例如Eudragit L-型或S-型，其在藥理學上為非活性的。

EUDRAGIT®為適用於本發明且由丙烯酸及甲基丙烯酸之酯所衍生之一些較佳聚合物之商品名稱。EUDRAGIT聚合物之特性主要由併入EUDRAGIT聚合物之單體內的官能基決定。個別EUDRAGIT®級在其中性基團、鹼性基團或酸性基團之比例方面不同且從而在物理化學特性方面不同。可使用具有下式之銨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物或甲基丙烯酸酯共聚物：



Eudragit 聚合物滿足 USP 中所設定之規格/要求。根據 2007 美國藥典 (2007 US Pharmacopoeia)，Eudragit 定義為 USP 30/NF 25。

NF A 型 甲基丙烯酸共聚物=Eudragit L-100

NF B 型 甲基丙烯酸共聚物=Eudragit S-100

NF C 型 甲基丙烯酸共聚物=Eudragit L-100-55(含有少量清潔劑)

NF A 型 銨基甲基丙烯酸酯共聚物=Eudragit RL-100(顆粒)

NF A 型 銨基甲基丙烯酸酯共聚物=Eudragit RL-PO(粉末)

NF B 型 銨基甲基丙烯酸酯共聚物=Eudragit RS-100(顆粒)

NF B 型 銨基甲基丙烯酸酯共聚物=Eudragit RS-PO(粉末)

Ph. Eur. 30% 聚丙烯酸酯分散液=Eudragit NE30D(=30% 水性分散液)

Ph. Eur. 鹼性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物=Eudragit E-100

其中官能基具有四級銨(三甲基銨基乙基甲基丙烯酸酯)

部分或 $R = \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ [可以 EUDRAGIT®(RL 或 RS) 購得] 或官能基為羧酸或 $R = \text{COOH}$ [可以 EUDRAGIT®(L) 購得]。當官能基為羧酸部分時，EUDRAGIT®(L) 聚合物具有胃耐受性及腸溶性。因此使用 EUDRAGIT®(L) 之調配物將耐受胃液且將在結腸中釋放活性劑。當官能基為三甲基銨基乙基甲基丙烯酸酯部分時，EUDRAGIT®(RL 或 RS) 聚合物具有不溶性、可滲透性、可分散性及 pH 無關性。此等 EUDRAGIT®(RL 或 RS) 聚合物因此可用於持續釋放型調配物之延遲藥物釋放。EUDRAGIT® 以各種形式出售，諸如以固體形式 (EUDRAGIT® L100/S100/L-100-55、EUDRAGIT® E PO、EUDRAGIT® RL PO、Eudragit RS PO)；顆粒 (EUDRAGIT® E100、EUDRAGIT® RL 100/RS 100)；分散液 (L 30 D-55/FS 30D 30%、EUDRAGIT® NE 30 D/40 D 30%/40% 聚合物含量、EUDRAGIT® RL 30 D RS 30 D 30%) 及有機溶液 (EUDRAGIT® L 12.5、EUDRAGIT® E12.5、EUDRAGIT® RL 12.5/RS 12.5-12.5% 有機溶液)。

當使用至少兩種經熔融加工之聚合物時，一種較佳為纖維素衍生物，更佳為羥基烷基纖維素衍生物且視情況為羥丙基甲基纖維素，且另一種聚合物獨立地較佳為(甲基)丙烯酸酯聚合物(諸如任何合適之 Eudragit 聚合物)。在本發明之上下文中，較佳之(甲基)丙烯酸酯聚合物為 Eudragit L 及 Eudragit RS。在本發明之上下文中，一種更佳之聚合物為 Eudragit RL。Eudragit 聚合物可組合使用，其中較佳為 Eudragit RS 與 RL 之混合物。

當服用醫師所開處方之藥物時，飲用大量酒精飲料(儘管不妥)的個人會使胃中所含胃液之組成實質上改變，且在極端情況下，此等胃液可包含高達40%之酒精。有利地，本發明防濫用型調配物之實施例視情況包含具有至少一種濫用相關藥物、至少一種纖維素醚或纖維素酯及至少一種(甲基)丙烯酸聚合物之經熔融加工混合物，其中在37°C下、在1小時內藉由20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液或兩者自調配物所萃取之藥物之量小於或等於在37°C下或在25°C下或在兩者溫度下在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的1.5倍。在個別人有意試圖自含有濫用相關藥物之醫藥中萃取濫用相關藥物的彼等情況下，對40%乙醇萃取具有抗性係有利的。

分別在下文之實驗部分中提供以20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液或0.01 N鹽酸萃取之方案。在更佳實施例中，在1小時內，藉由20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液自調配物所萃取之藥物之量小於或等於藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的1.5倍。在又一更佳實施例中，在1小時內，藉由20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液自調配物所萃取之藥物之量小於或等於藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量。在又一更佳實施例中，在1小時內，藉由20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液自調配物所萃取之藥物之量小於或等於藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的0.9倍。

本發明亦提供至少一種濫用相關藥物之持續釋放型調配物，在以普遍可獲得之家用萃取溶劑(諸如異丙醇、蒸

餾酒精(例如伏特加酒(vodka))、白醋、水及乙醇水溶液(例如20%乙醇))藉由溶劑萃取法進行萃取時，該持續釋放型調配物阻止自該調配物中萃取藥物。儘管該調配物主要對溶劑萃取具有抗性，但其仍在水溶液(諸如胃液)中提供足夠之藥物釋放。此調配物當經壓碎或研磨時亦在水溶液(諸如胃液)中提供足夠之藥物釋放。幸運地，在本發明之某些較佳實施例中，自置放於上文所列之一種或兩種或三種或三種以上之3盎司(oz.)家用溶劑中之時間起始(亦即，0小時)至1小時所釋放之濫用相關藥物之量預期比在與當普通人類吞服時經相同時間所釋放之量相比大出不超過15%，或在1小時以上至約4小時所釋放之濫用相關藥物之量比在與當普通人類吞服時經相同時間所釋放之量相比大出不超過15%，或兩者情況均存在。

本發明之例示性較佳組合物包含可在本發明中單獨或組合使用、具有50,000至1,250,000道爾頓(dalton)範圍內之較佳分子量的纖維素醚及纖維素酯。纖維素醚較佳係選自烷基纖維素、羥基烷基纖維素、羥基烷基烷基纖維素或其混合物，諸如乙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素(NF)、羥乙基纖維素(NF)及羥丙基甲基纖維素(USP)或其組合。適用之纖維素酯為(但不限於)乙酸纖維素(NF)、乙酸丁酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素乙酸鄰苯二甲酸酯及其混合物。最佳地，可使用非離子型聚合物，諸如羥丙基甲基纖維素。

纖維素之脫水葡萄糖單元上之取代基的量可由與環連接之取代基的平均數目指定，(即纖維素化學家已知的概念「取代度」(D. S.)。若每一單元上之所有三個可用位置皆經取代，則D. S.指定為3，若每一環上平均兩個發生反應，則D. S.指定為2，等。

在較佳實施例中，纖維素醚具有1.3至2.0之烷基取代度及高達0.85之羥基烷基莫耳取代度。

在較佳實施例中，烷基取代基為甲基。此外，較佳之羥基烷基取代基為羥丙基。具有甲氧基取代及羥基丙氧基取代之不同取代度的此等聚合物類型總結列舉於藥典中，例如名為「羥丙甲纖維素」之USP。

甲基纖維素可以商標名稱 METHOCEL A 購得。METHOCEL A 具有1.64至1.92之甲基(甲氧基)D. S.。此等聚合物類型列於藥典中，例如名為「甲基纖維素」之USP。

尤其較佳之纖維素醚為羥丙基甲基纖維素。羥丙基甲基纖維素可以商標名稱 METHOCEL E(甲基D. S.約1.9，羥丙基莫耳取代度約0.23)、METHOCEL F(甲基D. S.約1.8，羥丙基莫耳取代度約0.13)及METHOCEL K(甲基D. S.約1.4，羥丙基莫耳取代度約0.21)購得。METHOCEL F及METHOCEL K為本發明中所用之較佳羥丙基甲基纖維素。

丙烯酸系聚合物適當地包括包含丙烯酸及/或烷基丙烯酸及/或(烷基)丙烯酸烷酯之單體的均聚物及共聚物(該術

語包括具有兩個以上不同重複單元的聚合物)。如本文所用之術語「(烷基)丙烯酸烷酯」係指通常分別由相應丙烯酸或烷基丙烯酸形成之相應丙烯酸酯或烷基丙烯酸酯。換言之，術語「(烷基)丙烯酸烷酯」係指烷基丙烯酸烷酯或丙烯酸烷酯。

較佳地，(烷基)丙烯酸烷酯為((C₁-C₁₀烷基)丙烯酸(C₁-C₂₂)烷酯。(烷基)丙烯酸烷酯之C₁-C₂₂烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、異丙基、戊基、己基、環己基、2-乙基己基、庚基、辛基、壬基、癸基、異癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、二十二烷基及其異構體。烷基可為直鏈或支鏈。(C₁-C₂₂)烷基較佳表示如上定義之(C₁-C₆)烷基，更佳表示如上定義之(C₁-C₄)烷基。(烷基)丙烯酸烷酯之C₁₋₁₀烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基、己基、環己基、2-乙基己基、庚基、辛基、壬基、癸基及其異構體。烷基可為直鏈或支鏈。(C₁-C₁₀)烷基較佳表示如上定義之(C₁-C₆)烷基，更佳表示如上定義之(C₁-C₄)烷基。

(烷基)丙烯酸烷酯較佳為((C₁-C₄)烷基)丙烯酸(C₁-C₄)烷酯，最佳為(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷酯。應瞭解，術語(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷酯係指丙烯酸(C₁-C₄)烷酯或甲基丙烯酸(C₁-C₄)烷酯。(甲基)丙烯酸(C₁-C₄)烷酯之實例包括甲基丙烯酸甲酯(MMA)、甲基丙烯酸乙酯(EMA)、甲基丙烯酸

正丙酯(PMA)、甲基丙烯酸異丙酯(IPMA)、甲基丙烯酸正丁酯(BMA)、甲基丙烯酸異丁酯(IBMA)、甲基丙烯酸第三丁酯(TBMA)：丙烯酸甲酯(MA)、丙烯酸乙酯(EA)、丙烯酸正丙酯(PA)、丙烯酸正丁酯(BA)、丙烯酸異丙酯(IPA)、丙烯酸異丁酯(IBA)及其組合。

較佳地，烷基丙烯酸單體為(C₁-C₁₀)烷基丙烯酸。(C₁-C₁₀)烷基丙烯酸之實例包括甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、正丙基丙烯酸、異丙基丙烯酸、正丁基丙烯酸、異丁基丙烯酸、第三丁基丙烯酸、戊基丙烯酸、己基丙烯酸、庚基丙烯酸及其異構體。較佳地，(C₁-C₁₀)烷基丙烯酸為(C₁-C₄)烷基丙烯酸，最佳為甲基丙烯酸。

在某些實施例中，烷基可經芳基取代。如本文所用之「烷基」係指直鏈、支鏈或環狀飽和或不飽和脂族烴。烷基具有1-16個碳，且可未經取代或經一或多個選自以下各基之基團取代：鹵素、羥基、烷氧基羰基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硝基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羧基、硫基及硫代烷基。「羥基」係指OH基團。「烷氧基」係指--O-烷基，其中烷基係如上所定義。

「硫基」係指--SH基團。「硫烷基」係指--SR基團，其中R係如上所定義之烷基。「胺基」係指--NH₂基團。「烷基胺基」係指--NHR基團，其中R係如上所定義之烷基。「二烷基胺基」係指--NRR'基團，其中R及R'皆如上所定義。

「醯胺基」係指--CONH₂。「烷基醯胺基」係指--CONHR基團，其中R係如上所定義之烷基。「二烷基醯胺基」係

指 --CONRR' 基團，其中 R 及 R' 係如上所定義之烷基。「硝基」係指 NO₂ 基團。「羧基」係指 COOH 基團。

在某些實施例中，烷基可經芳基取代。如本文所用之「芳基」包括為單環與稠合多環之碳環芳族環與雜環芳族環，其中芳族環可為 5 員環或 6 員環。代表性單環芳基包括(但不限於)苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基及其類似基團。稠合多環芳基為包括 5 員或 6 員芳族環或雜芳族環作為稠環系統中之一或多個環的彼等芳族基團。代表性稠合多環芳基包括萘、蒽、吲哚、喹啉、吡啶、異吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、苯并咪唑、苯并噻唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、吡啶、酞嗪、喹啉、喹啉、1,8-萘啶、喋啶、呋喃、吡啶、啡嗪、啡噻吩、啡噻吩及萘。亦如本文所用之芳基亦包括芳基烷基。此外，如本文所用之「芳基烷基」係指諸如苄基之部分，其中芳族與烷基連接。

較佳地，丙烯酸系聚合物為丙烯酸系共聚物。較佳地，丙烯酸系共聚物包含由如上文所定義之(烷基)丙烯酸烷酯及/或丙烯酸及/或烷基丙烯酸所衍生之單體。最佳地，丙烯酸系共聚物包含由(烷基)丙烯酸烷酯所衍生之單體，亦即，如上文所定義之可共聚丙烯酸烷酯及烷基丙烯酸烷酯單體。尤其較佳之丙烯酸系共聚物包括丙烯酸(C₁-C₄)烷酯單體及可共聚(C₁-C₄)烷基丙烯酸(C₁-C₄)烷酯共聚單體，尤其為由甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸甲酯及/或

丙烯酸乙酯及/或丙烯酸正丁酯之可共聚共聚單體所形成之共聚物。

較佳地，(甲基)丙烯酸系聚合物為離子型(甲基)丙烯酸系聚合物，尤其為陽離子型(甲基)丙烯酸系聚合物。離子型(甲基)丙烯酸系聚合物係藉由使帶有離子基之(甲基)丙烯酸系單體與中性(甲基)丙烯酸系單體共聚合來製造。離子基較佳為四級銨基團。

(甲基)丙烯酸系聚合物一般不溶於水，但在水溶液及消化液中可膨脹且可滲透。陽離子基團與中性(甲基)丙烯酸酯之莫耳比容許控制調配物之水滲透性。在較佳實施例中，(甲基)丙烯酸系聚合物為共聚物或共聚物之混合物，其中陽離子基團與中性(甲基)丙烯酸酯之莫耳比平均而言係在約1:20至1:35之範圍內。可藉由選擇適當之市售陽離子型(甲基)丙烯酸系聚合物或藉由將陽離子型(甲基)丙烯酸系聚合物與適量中性(甲基)丙烯酸系聚合物摻混來調整該比率。

合適之(甲基)丙烯酸系聚合物可以商品名稱Eudragit(較佳Eudragit RL及Eudragit RS)購自Rohm Pharma。Eudragit RL及Eudragit RS為具有低含量之四級銨基團的丙烯酸酯與甲基丙烯酸酯之共聚物，銨基團與剩餘中性(甲基)丙烯酸酯之莫耳比在Eudragit RL中為1:20且在Eudragit RS中為1:40。平均分子量為約150,000。

除(甲基)丙烯酸系聚合物之外，可將其他醫藥學上可接受之聚合物併入本發明之調配物中，以調整調配物之特

性及/或改良其易製造性。此等聚合物可選自包含以下各物之群：N-乙烯基內醯胺之均聚物，尤其聚乙烯吡咯啉酮(PVP)；N-乙烯基內醯胺與一或多種可與其共聚合之共聚單體的共聚物，該等共聚單體係選自含氮單體及含氧單體；尤其N-乙烯基吡咯啉酮與羧酸乙烯酯之共聚物，較佳實例為N-乙烯基吡咯啉酮與乙酸乙烯酯之共聚物或N-乙烯基吡咯啉酮與丙酸乙烯酯之共聚物；聚乙醇-聚乙二醇接枝共聚物(可以例如 Kollicoat® IR購自 BASF AG, Ludwigshafen, Germany)；高分子聚氧化烯，諸如聚氧化乙烯及聚氧化丙烯，及氧化乙烯與氧化丙烯之共聚物；聚丙內醯胺；乙酸乙烯酯聚合物，諸如乙酸乙烯酯與丁烯酸之共聚物、部分水解之聚乙酸乙烯酯(亦稱為部分皂化之「聚乙醇」)；聚乙醇；聚(羧基酸)，諸如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(3-羧基丁酸酯)及聚(3-羧基丁酸酯-共-3-羧基戊酸酯)；或其中一或多種之混合物。PVP在擠壓期間產生氫可酮N-氧化物，因此使用PVP聚合物及PVP共聚物並非總是較佳。然而，當使用少量(全部調配物之0.2-0.6 % w/w)抗氧化劑時，則可較佳使用PVP。

「濫用相關藥物」意欲意謂分布經受調控限制之任何生物學有效成份。在本發明之上下文中可有效調配之濫用藥物包括(但不限於)假麻黃素(pseudoephedrine)、抗抑鬱劑、強刺激劑、減肥藥、類固醇及非類固醇消炎劑。在強刺激劑之種類中，甲基安非他明(methamphetamine)為近來作為濫用藥物受到廣泛注意之一種藥物。目前對

於阿托品 (atropine)、莨菪素 (hyoscyamine)、苯巴比妥 (phenobarbital)、莨菪鹼 (scopolamine) 及其類似物之濫用可能性亦存在一些關注。濫用相關藥物之另一主要類別為鎮痛劑，尤其類鴉片。

術語「類鴉片」意謂與一或多個由內源性類鴉片肽(諸如腦啡肽 (enkephalin)、內啡肽 (endorphin) 及強啡肽 (dynorphin)) 結合之受體位點反應的物質，不論為促效劑、拮抗劑或混合型促效劑-拮抗劑。類鴉片包括(但不限於)阿吩坦尼、丙烯普魯汀、阿法普魯汀、安尼勒立汀、芊嗎啡、培集屈密特、丁基原啡因、美妥芬諾、克羅尼他淨、可待因、環佐辛、二氫去氧嗎啡、右旋嗎拉密特、地佐辛、狄安普魯密特、二氫可待因、二氫嗎啡、狄門諾沙多、狄美菲坦諾、二甲胺二噻吩丁烯、嗎福啉二苯丁酸乙酯、狄匹潘濃、依他佐辛、依索庚嗪、甲乙胺二噻吩丁烯、乙基嗎啡、愛托尼他淨、吩坦尼、海洛英、氫可酮、二氫嗎啡酮、羥基配西汀、異美沙冬、酚派丙酮、左洛啡烷、左旋吩納西嗎汎、左旋嗎汎、洛吩坦尼、配西汀、美普他酚、美他唑新、美沙冬、美托邦、嗎啡、密羅啡因、納布啡、那碎因、菸鹼嗎啡、原匹潘濃、鴉片、羥可酮、羥二氫嗎啡酮、阿片全鹼、潘他唑新、芬那多松、吩那唑新、吩諾嗎汎、吩諾配立汀、匹密諾汀、普魯匹蘭、普帕西芬、蘇吩坦尼、痛立定及特拉嗎竇及其鹽及混合物。

在一些較佳實施例中，本發明之調配物包括至少一種

其他治療藥物。在甚至更佳實施例中，其他治療藥物可選自(但不限於)由非類固醇、非類鴉片鎮痛劑組成之群，且視情況進一步選自由以下各物組成之群：乙醯胺苯酚、阿司匹靈、吩坦尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、萘普生、非那西汀、吡羅昔康、蘇吩坦尼、蘇林酸及干擾素 α 。尤其較佳者為目前在合適國家或區域管制機構(諸如(舉例而言)美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration))之管轄下以固定劑量組合出售於公眾的彼等藥物組合。該等藥物包括(但不限於)氫可酮與乙醯胺苯酚之(固定劑量)組合，或氫可酮與布洛芬之(固定劑量)組合。

濫用相關藥物較佳均勻分散於整個基質中，該基質較佳由纖維素醚或纖維素酯及一種丙烯酸系或甲基丙酸烯系聚合物以及調配物之其他可選成份形成。本說明書亦意欲涵蓋在基質相中具有直徑通常小於1 μm 之小顆粒的系統。如藉由熱分析法(DSC)或X射線繞射分析法(WAXS)所證明，此等系統較佳在其結晶態或微晶態中不含有大量活性類鴉片成份。藥物總量之至少98重量%較佳以非晶態存在。若本發明之調配物中另外存在如(例如)乙醯胺苯酚之其他非濫用相關藥物活性物質，則該其他藥物活性物質可以結晶態嵌埋於該調配物中。

當該等組份之分散液使得系統在化學上及在物理上處處均勻或實質上均質，或由一種熱力學相組成，則該分散液稱為「固溶體」。濫用相關活性物質之固溶體係較佳

的。

該調配物亦可包含一或多種選自以下各物之添加劑：糖醇或其衍生物、麥芽糖糊精；醫藥學上可接受之界面活性劑、流動調節劑、崩解劑、膨化劑及潤滑劑。適用之糖醇為(例如)甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇；適用之糖醇衍生物包括(但不限於)異麥芽糖、氫化濃縮巴拉金糖(palatinose)及其他類似與相異之糖醇衍生物。

醫藥學上可接受之界面活性劑較佳為醫藥學上可接受之非離子型界面活性劑。界面活性劑之併入對於含有水溶性不良之活性成份的基質及/或改良調配物之可濕性而言尤其較佳。界面活性劑可實現該劑型中所釋放之活性成份的立即乳化且防止活性成份沈澱於胃腸道之水性流體中。

一些添加劑包括：聚氧乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯(3)十二基醚、聚氧乙烯(5)十六烷基醚、聚氧乙烯(2)十八烷基醚、聚氧乙烯(5)十八烷基醚；聚氧乙烯烷基芳基醚，例如聚氧乙烯(2)壬基苯基醚、聚氧乙烯(3)壬基苯基醚、聚氧乙烯(4)壬基苯基醚或聚氧乙烯(3)辛基苯基醚；聚乙二醇脂肪酸酯，例如PEG-200單月桂酸酯、PEG-200二月桂酸酯、PEG-300二月桂酸酯、PEG-400二月桂酸酯、PEG-300二硬脂酸酯或PEG-300二油酸酯；伸烷基二醇脂肪酸單酯，例如丙二醇單月桂酸酯及二月桂酸酯(Lauroglycol®)；蔗糖脂肪酸酯，例如蔗糖單硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、蔗糖單月桂酸酯或蔗糖二月桂酸酯；

脫水山梨糖醇脂肪酸單酯及二酯，諸如脫水山梨糖醇單月桂酸酯(Span® 20)、脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯(Span® 40)或脫水山梨糖醇硬脂酸酯；聚氧乙烯蓖麻油衍生物，例如聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯或聚烴氧35蓖麻油(Cremophor® EL; BASF Corp.)或聚氧乙烯甘油氧硬脂酸酯，諸如聚乙二醇40氫化蓖麻油(Cremophor® RH 40)或聚乙二醇60氫化蓖麻油(Cremophor® RH 60)；或氧化乙烯與氧化丙烯之嵌段共聚物，亦稱為聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或聚氧乙烯聚丙二醇，諸如 Pluronic® F68、Pluronic® F127、Poloxamer® 124、Poloxamer® 188、Poloxamer® 237、Poloxamer® 388 或 Poloxamer® 407(BASF Wyandotte Corp.)；或聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇之單脂肪酸酯，例如聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯(Tween® 80)、聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單硬脂酸酯(Tween® 60)、聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯(Tween® 40)、聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單月桂酸酯(Tween® 20)，及其類似物，以及其兩者、三者、四者、五者或五者以上之混合物。

熔融體中可包括各種其他添加劑，例如流動調節劑(諸如膠狀二氧化矽)、潤滑劑、填充劑、崩解劑、增塑劑、穩定劑(諸如抗氧化劑、光穩定劑、自由基清除劑或抵禦微生物攻擊之穩定劑)。此外，由於含有乙醯胺苯酚之外覆層具有乙醯胺苯酚本身所致之苦味，因此可使用甜味

劑及/或調味劑等作為添加劑以減少此苦味。減少苦味之一種較佳方式為另一薄層不含乙醯胺苯酚之外覆層。

本發明之調配物可經由任何合適之熔融方法(諸如藉由使用熱壓機)而獲得且較佳藉由熔融擠出來製備。為獲得藥物之均勻分布及足夠分散度，可使含有藥物之熔融物在足夠滯留時間期間保持於熔融擠壓機之熱機筒中。熔融在轉變成液態或橡膠態時發生，其中一種組份可能均勻嵌埋於另一組份中。熔融通常涉及將調配物之可熔融賦形劑(例如纖維素醚/酯、糖醇及/或(甲基)丙烯酸系聚合物)加熱至高於軟化點。熔融物之製備可以多種方式進行。

熔融溫度通常在70°C至250°C之範圍內，較佳80°C至180°C，最佳100°C至140°C之範圍內。

當熔融方法包含熔融擠出時，熔融及/或混合可在專門用於此目的之裝置中進行。擠壓機或捏合機尤其合適。合適之擠壓機包括單螺桿擠壓機、嚙合螺桿擠壓機及多螺桿擠壓機(較佳為雙螺桿擠壓機)，其可同向旋轉或反向旋轉且視情況裝配有捏合盤。應瞭解，操作溫度亦將藉由擠壓機之類型或所用擠壓機內之組態類型來確定。在擠壓機中將各組份熔融、混合且溶解所需之能量部分可由加熱元件來提供。然而，擠壓機中物質之摩擦及剪切亦可向混合物提供大量能量且有助於形成各組份之均質熔融物。

在另一實施例中，本發明提供一種口服持續釋放劑

型，其特徵在於其具有以下至少兩個特點：(a)在攪拌或不攪拌下，在37°C下，在1小時內，藉由乙醇性溶劑(例如40%乙醇水溶液或20%乙醇水溶液或兩者)自調配物所萃取之濫用相關藥物量小於或等於在37°C下，在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之濫用相關藥物量的1.5倍；(b)該劑型對搗破具有抗性，且如藉由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測，在150牛頓，較佳300牛頓，更佳450牛頓，又更佳500牛頓下不斷裂；及(c)在活體外溶解測試中及視情況亦在活體內溶解測試中(亦即在動物或人類之消化道內)，該劑型在30分鐘、第一小時或最初2小時期間釋放至少15%，更佳18%且視情況釋放24%之藥物，但不超過45%，更佳38%且視情況釋放34%之藥物。儘管不希望受任何特定理論束縛，但咸信藉由在調配物中(尤其非核心區中)提供高藥物負載，可使調配物達成乙醯胺苯酚之高初始釋放速率。在本發明調配物之一些實施例中，單一活性成份(諸如乙醯胺苯酚)之藥物負載可大於約60重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%。乙醯胺苯酚之藥物負載可限於80%。

此劑型之較佳實施例為單片形式或固溶體。術語「單片」來源於詞根含義「單一」及「石塊」。單片形式或固體較佳具有至少一種超過5 mm之尺寸。在本發明之單片實施例中，濫用相關藥物較佳包含於單一固體或單一固溶體元件中。單片固體或固溶體視情況可包覆其他物質或與其他物質組合。此等其他物質較佳不含有大量濫用

相關藥物且此等物質較佳大體上不影響濫用相關藥物在活體內或在活體外之溶解或分散速率。該或該等濫用相關藥物在約第一小時後之活體外及/或活體內釋放速率較佳實質上在至少約6、8、10、12或16小時中為恆定。因此，本發明之實施例提供一種單相藥物調配物，其可經調適以提供濫用相關藥物之突釋，從而使得在患者或動物之血液中快速獲得藥物之治療含量且維持以在至少約8、12或24小時中提供治療量。另外，藥物調配物較佳適於一天一次、一天兩次或一天三次重複投予人類或動物。

有利地，本發明劑型之較佳實施例釋放併入該劑型中之實質上全部量的濫用相關藥物。舉例而言，在活體外溶解測試中，本發明劑型可經調適以在約16小時內且視情況在12或9小時內傳遞大於90%且較佳95%之藥物。累積血液濃度或AUC不能直接由自調配物釋放90%之藥物時之時間而獲知，然而，一般而言，當藥物調配物在能夠將藥物吸收至患者(或動物)血液系統內之消化道之部分中釋放大體上全部或全部濫用相關藥物時，可達成較高之每毫克濫用相關藥物AUC。

在又一較佳實施例中，本發明提供一種製造防濫用型藥物劑型調配物之方法，該方法包含將包含至少一種治療藥物之調配物熔融擠出，此外包含在不需(中間)研磨步驟之情況下使該擠出物直接成形為劑型。該熔融擠出物較佳包含纖維素衍生物，且較佳亦包含Eudragit聚合物。

較佳 Eudragit 聚合物包括 Eudragit L 或 Eudragit RS 或兩者，且尤其較佳者為 Eudragit RL 或 Eudragit RL 與 Eudragit RS 之組合。

該熔融物可為糊狀至黏稠狀。在使熔融物固化之前，可視情況使熔融物成形為實際上任何所要之形狀。便利地，擠出物之成形視情況可藉由壓延機來進行，該壓延機較佳具有兩個在其表面上具有相互匹配之凹陷的反向旋轉滾筒。可藉由使用具有不同凹陷形式之滾筒而獲得寬範圍之錠劑形式。或者，擠出物可在凝固之前(「熱切割」)或在凝固之後(「冷切割」)切割成片，或用於模具射出法。涉及熱壓機之熔融過程亦可視情況經壓延。

所形成之熔融物可視情況經不含有大量具有濫用可能性之藥物的物質外包覆。舉例而言，含有濫用藥物之單片劑型可經彩色覆層、吞服助劑或另一層醫藥學上可接受之物質外包覆。分層於單片形式上之物質較佳不顯著改變活性成份自劑型之釋放速率。

為了有助於哺乳動物攝入該劑型，賦予該劑型適當之形狀係有益的。因此，可舒適吞服之大錠劑較佳為長條形而非圓形。

劑型上之薄膜覆層進一步有助於其可被吞服之簡易性。薄膜覆層亦改良味道且提供優美外形。若需要，則薄膜覆層可為腸衣。薄膜覆層通常包括聚合成膜物質，諸如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素及丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯共聚物。除成膜聚合物之外，薄膜覆層可進

一步包含增塑劑，例如聚乙二醇；界面活性劑，例如 Tween® 型；及視情況包含顏料，例如二氧化鈦、氧化鐵；及/或甜味劑或調味劑。薄膜覆層亦可包含滑石粉作為防黏劑。薄膜覆層通常佔該劑型之小於約5重量%。

本發明之例示性實施例：

本發明之某些例示性實施例提供單片劑型調配物，其具有水易溶性藥物之雙階段釋放形態，具有藉由擠壓及壓延而製備的含有聚合物之錠劑。調配物較佳具有氫可酮與乙醯胺苯酚組合物之立即釋放與受控釋放型調配物之組合。此等單片劑型調配物(尤其具有麻醉藥之單片劑型調配物)可具有防濫用型形態，以使得該等劑型之藥物溶解具有於40%乙醇水溶液中之減小/最小之劑量傾釋。又更佳地，此等調配物可提供重現性製造方法，從而為快速轉變成生產規模提供選擇。

藉由將活性成份(乙醯胺苯酚)嵌埋於兩種具有不同釋放速率之調配物中，接著將該兩種調配物組合以產生雙層或多層錠劑可達成乙醯胺苯酚之所要雙階段藥物溶解同時維持單片劑型。適於此目的之方法包括如EP 0857062中針對擠出物劑型所具體描述之用於產生多層錠劑的共擠出方法。此技術之一種缺點為兩個擠壓機須同時操作且須極精確地協調其質量流動與體積流動。尤其當在壓延機中使錠劑成形時，兩種熔融物須以維持得極為精確之比率彼此組合，以確保符合如藥典(例如USP、Ph. Eur.)中所規定之錠劑的檢定及含量均勻度要求。此需要大量努

力。

亦可能在單獨的錠劑中製造快速釋放型乙醯胺苯酚部分，接著將該錠劑在壓延期間併入仍為塑性的緩釋藥物部分熔融物中。冷卻後，獲得含有單獨嵌埋之快速釋放組份的壓延擠出型錠劑。此類型之劑型描述於具體關於擠出劑型之US 6,001,391中。此方法之一缺點為，須將快速釋放型乙醯胺苯酚錠劑極為精確地引入個別壓延機空腔內以防其被熔融物完全包裹。只有使該快速釋放型乙醯胺苯酚組份直接定位於錠劑之表面，方可使此單獨錠劑部分在與水性介質接觸後足夠快速地開始藥物溶解。

亦可能藉由塗覆含有乙醯胺苯酚之薄膜覆層獲得錠劑中之快速釋放型乙醯胺苯酚組份。薄膜包覆之擠出劑型之製造描述於各種專利申請案中。然而，此等專利申請案未描述為達成雙階段藥物溶解所特定設計之含藥薄膜覆層。

用根據專利申請案11/625,705及PCT/US07/60864所產生之擠出劑型進行臨床研究之結果揭示，須將錠劑中所含乙醯胺苯酚之約20%轉化為快速釋放型調配物以達成所要雙階段藥物溶解(例如，1小時後大於約30%，8小時後大於約80%)。每錠劑約500 mg之乙醯胺苯酚總含量意謂須快速釋放約100 mg乙醯胺苯酚。將約100 mg活性成份以快速釋放形式塗覆於錠劑上係困難的且僅在滿足某些要求時為可能的：

薄膜覆層型調配物之藥物含量必須極高，以便使得各

層不會太厚。

用於薄膜覆層之含藥物溶液或分散液必須具有高濃度以避免長處理時間，否則會使該方法不經濟。

薄膜覆層(即便具有大的層厚度)亦應提供足夠之機械穩定性，不可發黏等且必須具有足夠撓性，以使得不發生開裂(即便為厚層)。亦必須確保在擠出核心之表面上的良好黏附。

當使用厚層時，藥物自薄膜覆層之溶解亦應快速(在較佳實施例中，最長約1小時)。

在大的層厚度下，及在高溫、高或極低相對濕度或該等條件之組合下長期儲存期間，薄膜覆層之感官特性亦須基本上不變(亦即，不開裂、不黏附、覆層不碎裂等)。

現已驚人地發現，若薄膜覆層使用經精細研磨之乙醯胺苯酚以及相對少量之合適水溶性或水膨脹性聚合物，則可滿足上述要求。經發現，可達成具有高活性成份含量之該類型調配物，且噴霧溶液之黏度明顯低(即便具有大於30重量%之極高總固體含量)，且可在相對短之時間內塗覆甚至更厚之薄膜覆層(200微米及200微米以上)，藉此使得該方法經濟。在含有100 mg以上乙醯胺苯酚之層中，藥物溶解亦足夠快。

因此，可能經由薄膜覆層之層厚度極為準確地控制所噴霧之乙醯胺苯酚之量且從而亦控制藥物溶解形態(亦即在第一小時期間之釋放)。

另一驚人發現為，本發明之薄膜覆層型調配物能夠極

為有效地使擠出型錠劑之粗糙表面光滑，亦即，薄膜覆層極為有效地密封錠劑表面上之凹痕。考慮到幾乎所有市售薄膜覆層及用於產生其之聚合物實際上不具有且不意欲具有此特性，此係令人驚訝的。已知聚合物及薄膜覆層調配物經設計以詳細再現壓花元件(標誌等)且詳細再現斷裂線。換言之，不需要且絕對應避免「填充」尤其存在於以習知方式製造之錠劑中的凹部(參見 WO 2006/002808；所有樣品中均特別提及該事實，參見實例 4，第 18 頁："the embossing was well reproduced, without smearing and bridging effects")。

適用於製造薄膜覆層型調配物之聚合物為迄今為止已用於製備薄膜覆層之具有水溶性及水膨脹性的醫藥學上可接受之聚合物。基本要求為，產生具有至少 20 重量%(較佳 25%、尤其較佳 30%或 30%以上)之總固體含量(=所溶解或所懸浮之全部組份(包括活性成份)之總量)的可噴霧(較佳完全水性)溶液或懸浮液。該溶液或分散液之總固體含量亦須具有至少 50%(較佳 60%、尤其較佳 70%或 70%以上)的活性成份含量。若使用醫藥學上可接受之非毒性溶劑(諸如乙醇)，則亦可能為非水性溶液或懸浮液。亦可能為此等有機溶劑與水之混合物。然而，一般而言，完全水性之溶液或懸浮液為較佳。

尤其較佳為甚至以高濃度在水性溶液中形成相對低黏度之溶液的聚合物，以便使噴霧溶液之黏度維持在即使使用上述高總固體含量時仍確保該溶液或懸浮液之可接

受的噴霧特性的範圍內。合適聚合物包括：非離子型纖維素聚合物，諸如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；陽離子型聚甲基丙烯酸酯，諸如 Eudragit® E、Eudragit® NE30D、Eudragit® RL、Eudragit® RS；聚乙醇醇；聚氧化乙烯(具有>100,000之分子量(MW)的高分子聚乙二醇)；聚乙醇醇/聚氧化乙烯接枝共聚物(Kollicoat® IR)。較佳地，合適聚合物係選自羥丙基甲基纖維素、Eudragit® NE30D及聚乙醇醇或其組合。更佳地，合適聚合物為聚乙醇醇/聚氧化乙烯接枝共聚物(例如 Kollicoat® IR, BASF)。

活性成份(較佳乙醯胺苯酚)須以上述高濃度溶於水性溶劑或水性/有機溶劑或完全有機溶劑中。若水溶性不充分(如同乙醯胺苯酚之情況)，則較佳亦可使用藥物懸浮液或分散液。然而，在此情況下，決定性因素為，活性成份之粒度分布應足夠精細，否則噴霧溶液中所懸浮之活性成份可發生非所要(亦即過快)之沉降及/或薄膜包覆機之噴嘴可堵塞。較佳粒度為：0.25 mm以上之粒子不大於10%(尤其較佳不大於5%)，0.1 mm以上之粒子不大於20%(尤其較佳不大於10%)且0.063 mm以上之粒子不大於35%(尤其較佳不大於20%)。為達成此較精細粒度，可將藥物於研磨過程中粉碎(乾式及濕式研磨均合適)。

已驚人地發現本發明之薄膜覆層不僅與錠劑極良好黏附，而且不會變得脆性或發黏且甚至在高達60°C之高溫下儲存期間仍不顯示開裂。亦不存在覆層與錠劑核心之

分離。

此外關於醇與藥物之交互影響，乙醇之伴隨吸入對於自經改良釋放口服調配物之藥物活體內釋放之潛在影響近來已成為日益關注之問題。因此，本發明之一態樣為確定乙醇對於Meltrex®技術之維拉帕米(240 mg)(一種與三種其他市售維拉帕米(240 mg)受控釋放劑型大不相同的獲得藥物之穩定固體分散體的創新熔融擠出調配物)之活體外釋放速率之影響。其他藥物亦可由Meltrex®技術製造，該等其他藥物包括易發生伴隨醇之藥量傾釋之任何藥物。此熔融擠出調配物被認為是將可溶性不佳的藥物作為固體分散體/固溶體嵌埋於生物相容聚合物基質中之有效且專門之技術。在標準條件下使用緩衝液添加法(磷酸鉀緩衝液)進行溶解測試，其中介質含有0%、5%、20%及40%之遞增之乙醇濃度。對於每一介質而言，測試6個錠劑(4個於0%乙醇中之劑型C之錠劑)且用分光光度法在250 nm-300 nm下監視藥物釋放。熔融擠出調配物之溶解形態展示在5%乙醇介質及40%乙醇介質($P>0.05$)與0%乙醇介質之間無顯著差異，且對於20%乙醇介質而言，與0%乙醇介質($P=0.02$)相比，在統計上釋放量顯著減少。對於0%乙醇與40%乙醇之兩種極端條件而言，平均溶解百分比在1小時時相同(19%)，且在8小時時與0%乙醇介質相比(77%)，在40%乙醇介質中之平均溶解百分比僅略高(81%)。相對照地，與0%乙醇條件($p<0.001$)相比，於較高乙醇濃度(20%乙醇及40%乙醇)中之三種市售比較劑展示溶解之在

統計上的顯著增加。在較高乙醇濃度下觀察到初始快速釋放，從而在測試之最初2小時內展示99%之平均溶解百分比(範圍73%-107%)。低/無乙醇濃度下之溶解展示接近零階之穩定釋放，其在最初2小時內具有25%之平均溶解百分比。此活體外溶解研究已證實維拉帕米(劑型A)之創新熔融擠出調配物當完整地用高達40%之乙醇濃度加以測試時不改變其釋放形態。相對照地，三種其他市售受控釋放維拉帕米濃度展示在較高乙醇濃度(20%及40%)下之劑量傾釋效應。此研究表明此創新熔融擠出調配物當完整地與易得之各濃度乙醇組合時可抵抗活體外環境下之劑量傾釋。在活體內環境中確定此調配物之穩固性的未來研究可具有額外益處以確定臨床上重要的藥物-醇交互影響之可能性。

不同於將含藥物粉末或顆粒壓縮之標準製錠過程(劑型B-劑型D)，在維拉帕米Meltrex®(劑型A)之情況下，熔融擠出為將含有藥物之聚合物熔融物直接成形的創新方法。此外，熔融擠出技術具有為常用於均勻系統或塊體中間物之製造的無溶劑及無粉塵過程的優勢，此允許環境污染減少之清潔加工環境、防爆及殘餘有機溶劑(Breitenbach及Lewis, 2003)。當應用於藥物調配物時，熔融擠出技術之治療優勢包括改良之溶解動力學、增強之生物可用性及由此之功效、改良之安全性及專門設計釋放形態之能力(Breitenbach, 2002；Breitenbach及Lewis, 2003)。藉由選擇最佳化的聚合物組合物，可製造具有極

低脆性之極硬及「塑膠」狀錠劑。如在標準錠劑之情況下，不可將熔融擠出錠劑壓碎成精細粉末，且藉此減低實體搗破可能性。可將該技術施用於大量活性藥物成份，其可受益於減低之每日給藥頻率且可有助於阻止搗破(例如鴉片劑，刺激物)，改良安全性且維持限時釋放形態。已將此熔融擠出技術施用於維拉帕米鹽酸鹽，一種可潛在地與醇交互影響之市售抗高血壓及抗心絞痛藥物(Covera-HS Product Monograph, 2006)。

在一較佳實施例中，可製造當與乙醇相伴使用時具有減低或受限的劑量傾釋效應之維拉帕米及其他受控釋放調配物。較佳實施例包括熔融擠出型持續釋放調配物。本發明之一較佳實施例提供具有減低之藥物-醇交互影響之熔融擠出劑型，該劑型包含：(a)濫用相關藥物或具有於醇中之劑量傾釋可能性之藥物；及(b)具有選自由以下各物組成之單體群的聚合物、共聚物或其組合之基質：纖維素醚、纖維素酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯及海藻酸鈉。使用該熔融擠出基質預期提供具有減低之藥物-醇交互影響之劑型。較佳地，基質包含羥烷基纖維素、羥烷基烷基纖維素及海藻酸鈉之聚合物及共聚物。較佳地，藥物亦為維拉帕米、 γ -羥基丁酸鹽或氟硝西洋之鹽或酯。更佳地，羥基烷基纖維素為羥丙基纖維素及/或羥基烷基烷基纖維素為羥基丙基甲基纖維素。在最佳實施例中，藥物為維拉帕米之鹽或酯。此藥物可包含1 mg至1000 mg維拉帕米之鹽或酯。

本發明之另一實施例提供具有1 mg至1000 mg維拉帕米之維拉帕米熔融擠出調配物，其中使用USP溶解法將劑型中之小於40%之維拉帕米溶解於40%乙醇溶液中。此外，在此調配物中，在5%或40%乙醇中在8小時時來自劑型之維拉帕米之溶解形態不同於在0%乙醇中在8小時時來自劑型之維拉帕米之溶解形態。最佳地，在所有此等調配物中，藥物包含240 mg維拉帕米之鹽或酯。此外，在不進一步進行過度實驗之情況下，可確定在此等調配物中，減低之活體外藥物-醇交互影響與減低之活體內藥物-醇交互影響相關。

本發明之又一實施例提供一種治療有此需要之人類患者之方法，該方法包含向人類患者經口投予以上所述之任何劑型。

下文描繪各種例示性實施例。此等實例為說明性目的而提供且不應認為其縮小本發明之範疇。

實例1：用於薄膜包覆之錠劑之製造

將由61.8重量%乙醯胺苯酚、12.6重量% Eudragit® RL、12.6重量%木糖醇、6重量%羥丙基甲基纖維素(Methocel® K100)、6重量%羥丙基甲基纖維素(Methocel® K100M)及1.0重量% Aerosil® 200組成之均質粉末混合物以20 kg/h之速率計量入同向旋轉之雙螺桿擠壓機(ZSK-40)中且在約140°C之溫度下擠出以產生均質的白色熔融條帶。當此熔融條帶仍處於塑性狀態時，將其引入反向旋轉之成形輥壓延機之滾動切口中，壓延機之該等輥在其

表面上具有凹口，經由凹口可直接自熔融條帶形成錠劑。冷卻且除去毛刺後，所得錠劑具有720 mg之平均重量。錠劑之表面多處粗糙且不平。

實例2：

藉由攪拌將13%之粒度大於0.25 mm且68%之粒度大於0.063 mm的乙醯胺苯酚懸浮於水中。關掉攪拌器後，活性成份極快地沈降。將此懸浮液藉由穿過膠體研磨機來粉碎且均質化。研磨後，將固體的粉末化聚合物(Kollicoat® IR, BASF)添加至此懸浮液(乙醯胺苯酚/Kollicoat® IR之質量比=75:25)中以產生30重量%之總固體濃度。甚至在添加聚合物之後，乙醯胺苯酚仍展示明顯沈降趨勢。接著伴隨連續攪拌，在薄膜包覆機(Driam)中將此懸浮液噴霧於實例1中所述之錠劑(6 kg)上。在將30 mg、50 mg、70 mg及90 mg乙醯胺苯酚塗覆於薄膜覆層上之後，取得錠劑樣品。在所有狀況下，觀測到覆層極為良好地黏附於錠劑，但純白色薄膜包覆錠劑之表面因乙醯胺苯酚顆粒仍相對較大而仍稍顯粗糙。在所有劑型之薄膜包覆之前及之後，錠劑之乾燥失重為1重量%。

薄膜包覆過程參數：

6 kg錠劑核心

轉鼓速度：12 rpm

入口空氣：1200 m³/h

入口空氣溫度：65°C

噴霧速率：40 g/min - 45 g/min

噴霧壓力：4,5巴

實例3：

藉由攪拌將1%之粒度大於0.25 mm、5%之粒度大於0.1 mm且16%之粒度大於0.063 mm的乙醯胺苯酚懸浮於水中。與實例2中所用物質相比，關掉攪拌器後，活性成份展示減低之沈降趨勢。接著將固體的粉末化聚合物(Kollicoat® IR, BASF)添加至該懸浮液(乙醯胺苯酚/Kollicoat IR®之質量比=75:25)中以產生30重量%之總固體濃度。在添加聚合物之後，乙醯胺苯酚幾乎不展示任何沈降趨勢。接著在薄膜包覆機(Driam)中將此懸浮液噴霧於已如實例1中所述製備、但具有略經修改之錠劑幾何形態的錠劑(6 kg)上(製程參數如實例2)。在將30 mg、50 mg、70 mg、90 mg及120 mg乙醯胺苯酚塗覆於薄膜覆層之後，對錠劑取樣。在所有情況下均觀測到覆層極為良好地黏附於錠劑上。純白色薄膜塗覆之錠劑之表面光滑且均勻。

實例4：錠劑之藥物溶解

在根據美國藥典之裝置(USP溶解裝置II(攪拌槳)，USP XXV；37°C，0.01 M HCl，50 rpm)中測定實例1之錠劑的藥物溶解。在不同間隔時藉由HPLC測定自錠劑釋放至HCl水性介質中之活性成份的量。

未塗布薄膜覆層之錠劑

30分鐘後量測之藥物溶解：7%

60分鐘後量測之藥物溶解：11%

120分鐘後量測之藥物溶解：17%

240分鐘後量測之藥物溶解：27%

實例5：薄膜包覆錠劑之藥物溶解

在根據美國藥典之裝置(USP溶解裝置II(攪拌槳)，USP XXV；37°C，0.01 M HCl，50 rpm)中測定實例2之錠劑的藥物溶解。在不同間隔時藉由HPLC測定自錠劑釋放至HCl水性介質中之活性成份的量。

在薄膜覆層中具有90 mg乙醯胺苯酚之薄膜包覆錠劑：

30分鐘後量測之藥物溶解：16%

60分鐘後量測之藥物溶解：20%

120分鐘後量測之藥物溶解：27%

240分鐘後量測之藥物溶解：36%

歸因於薄膜覆層中所存在之活性成份的初始快速釋放，在各測試間隔時之藥物溶解速率增加約10%。

實例6：薄膜包覆錠劑之藥物溶解

在根據美國藥典裝置之裝置(攪拌槳方法，USP XXV；37°C，0.01 M HCl，50 rpm)中測定實例3之錠劑的藥物溶解。在不同間隔時藉由HPLC測定自錠劑釋放至HCl水性介質中之活性成份的量。

未塗布薄膜覆層之錠劑：

30分鐘後量測之藥物溶解：7%

60分鐘後量測之藥物溶解：12%

120分鐘後量測之藥物溶解：19%

240分鐘後量測之藥物溶解：29%

360分鐘後量測之藥物溶解：37%

480分鐘後量測之藥物溶解：43%

在薄膜覆層中具有120 mg乙醯胺苯酚之薄膜包覆錠劑：

30分鐘後量測之藥物溶解：28%

60分鐘後量測之藥物溶解：35%

120分鐘後量測之藥物溶解：43%

240分鐘後量測之藥物溶解：53%

360分鐘後量測之藥物溶解：62%

480分鐘後量測之藥物溶解：69%

歸因於薄膜覆層中所存在之活性成份的初始快速釋放，在各測試間隔時之藥物溶解速率增加約25%。

實例7：

如對於實例3一般進行測試，但使用含有小部分氧化鐵色顏料之以羥丙基甲基纖維素為主之固體研磨劑替代Kollicoat® IR。由於水性懸浮液之黏度明顯較高，總固體濃度僅可調整至20重量%，因此噴射時間增加，而其他製程參數保持不變。觀察到覆層極為良好地黏附於錠劑上。微紅/微褐色薄膜包覆錠劑之表面光滑且均勻。

實例8：

如對於實例3一般進行測試，但使用含有小部分二氧化鈦顏料之以聚乙烯醇為主的固體研磨劑替代Kollicoat® IR。由於水性懸浮液之黏度略高，總固體濃度僅可調整至25重量%，因此噴霧時間增加，而其他製程參數保持不變。觀察到覆層極為良好地黏附於錠劑上。純白色薄膜

包覆錠劑之表面光滑且均勻。

實例 9：

在 40℃ 及 60℃ 之溫度下將根據實例 3、實例 7 及實例 8 製造之薄膜錠劑儲存於密閉玻璃瓶中。在 1 個月之後，在錠劑上未見破裂且未觀察到黏著性。藉由對於實例 4 所述之方法所量測之藥物溶解揭示與儲存開始時所記錄之值相比無變化。

實例 10：

對根據實例 3 製造之薄膜包覆錠劑(薄膜覆層中之乙醯胺苯酚為 90 mg)取樣，且藉助於切片機沿錠劑之橫向獲取薄片且在顯微鏡下檢查。易於區分影像中之薄膜覆層與錠劑核心。影像中之薄膜覆層經測定為約 300 微米。亦如圖 1、圖 3 及圖 4 中所見，覆層懸浮液對粗糙錠劑表面之平滑作用尤其明顯。

實例 11：於 HCl 及乙醇水溶液中之溶解

以下描述對某些組合物於 HCl 及 20% 乙醇水溶液中之溶解速率的例示性研究方法。可利用類似方法來研究在 40% 乙醇水溶液中之溶解速率。

對於在 0.01N 鹽酸及 20%/40% 乙醇水溶液中之溶解使用以下裝置及程序：

(I) 0.01 N HCl 中之溶解

裝置：USP 溶解裝置 II(攪拌槳)

旋轉速度：50 rpm

介質：0.01 N HCl

介質體積：900 mL

溫度：37°C

30 h釋放測試之取樣時間：30/60/120/180/240/360/420/
480/600/720/840/1080/1320/1560/1800分鐘

樣品體積：10 mL(無體積置換)

樣品製備：按原樣使用

最終分析：UV偵測，波長280 nm

(II) 20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液中之溶解

裝置：USP溶解裝置II(攪拌槳)

旋轉速度：50 rpm

介質：20%乙醇水溶液或40%乙醇水溶液

介質體積：500 mL

溫度：37°C

30 h釋放測試之取樣時間：30/60/120/180/240/360/420/
480/00/720/840/1080/1320/1560/1800分鐘

樣品體積：10 mL(無體積置換)

樣品製備：按原樣使用

最終分析：UV偵測，波長280 nm

III. 整錠劑在37°C下、於0.01 N HCl中之溶解測試

a.)在表X中描繪在37°C下、於0.01 N HCl中之快速釋放型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。表IX描繪調配物5之核心及外覆層之組成。

表IX：調配物5：

核心

外覆層

65,42%之乙醯胺苯酚
9,29%之Eudragit RL-PO
9,29%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型
(Methocel K100)
9.29%之羥丙基纖維素Ph. Eur. EF型
2.99%之泊洛沙姆188(Polaxamer 188)Ph. Eur./NF
2,8%之氫可酮
1%之Aerosil 200

150 mg 乙醯胺苯酚
48 mg Kollicoat IR

核心總重量：535 mg

經包覆錠劑總重量：733 mg

表X描繪氫可酮(X(a))及乙醯胺苯酚(X(b))之溶解數據。

表 X(a)：

藥物氫可酮釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	14
60	27
120	43
180	57
240	67
300	76
360	84
420	90
480	94
600	98
720	98
840	98
1080	99
1320	99
1560	99
1800	100

表 X(b)

藥物乙醯胺苯酚釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	33
60	39
120	46
180	56
240	64
300	71
360	78
420	85
480	90
600	98
720	100
840	101
1080	100
1320	100
1560	100
1800	100

b.) 表XII中描繪在37°C下、於0.01 N HCl中之緩釋型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。表XI描繪調配物6之核心及外覆層的組成。

表 XI：調配物 6：

核心

55.88%之乙醯胺苯酚
 13.50%之Eudragit RL-PO
 11.0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型
 (Methocel K100)
 3.01%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型
 (Methocel K100M)
 13.40%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90
 2.21%之氫可酮
 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF

外覆層

120 mg乙醯胺苯酚
 38.4 mg Kollicoat IR

核心總重量：680 mg

包覆錠劑總重量：838.4 mg

氫可酮(XII(a))及乙醯胺苯酚(XII(b))之溶解數據。

表 XII(a)：

藥物氫可酮釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	17
60	31
120	46
180	57
240	67
300	75
360	82
420	88
480	91
600	96
720	97
840	98
1080	99
1320	99
1560	99
1800	100

表 XII(b)

藥物乙醯胺苯酚釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	34
60	41
120	47

180	51
240	56
300	60
360	65
420	68
480	71
600	76
720	80
840	84
1080	89
1320	100
1560	100
1800	100

IV. 整錠劑在37°C下、於40%乙醇水溶液中之溶解測試

a.) 表XIV中描繪在37°C下、於40%乙醇水溶液中之快速釋放型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。表XIII描繪調配物5之核心及外覆層之組成。

表 XIII：調配物 5：

核心	外覆層
65,42%之乙醯胺苯酚	150 mg 乙醯胺苯酚
9,29%之Eudragit RL-PO	48 mg Kollicoat IR
9,29%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型 (Methocel K100)	
9,29%之羥丙基纖維素Ph. Eur. EF型	
2,99%之泊洛沙姆188 Ph. Eur./NF	
2,8%之氫可酮	
1%之Aerosil 200	

核心總重量：535 mg

包覆錠劑總重量：733 mg

表XIV描繪氫可酮(XIV(a))及乙醯胺苯酚(XIV(b))之溶解數據。

表 XIV(a)：

藥物氫可酮釋放	於40% EtOH中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	15
60	33
120	56
180	77
240	90
300	97
360	97
420	97
480	98

600	98
720	99
840	100
1080	98
1320	99
1560	99
1800	100

表 XIV(b)

藥物乙醯胺苯酚釋放	於40% EtOH中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	31
60	51
120	67
180	82
240	93
300	98
360	99
420	101
480	101
600	101
720	101
840	101
1080	101
1320	101
1560	101
1800	102

b.) 表 XVI 中描繪在 37°C 下、於 40% 乙醇水溶液中之緩釋型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。表 XV 描繪調配物 8 之核心及外覆層之組成。

表 XV：調配物 8：

核心

55.88%之乙醯胺苯酚
 13.50%之Eudragit RL-PO
 11.0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型
 (Methocel K100)
 3.01%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型
 (Methocel K100M)
 13.40%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90
 2.21%之氫可酮
 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF

外覆層

120 mg 乙醯胺苯酚
 38.4 mg Kollicoat IR

總核心重量：680 mg

總包覆錠劑重量：838.4 mg

表XVI描繪氫可酮(XVI(a))及乙醯胺苯酚(XVI(b))之溶解數據。

表 XVI(a)：

藥物氫可酮釋放	於40% EtOH中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	12
60	24
120	38
180	51
240	62
300	72
360	80
420	85
480	91
600	96
720	99
840	100
1080	100
1320	102
1560	101
1800	100

表 XVI(b)

藥物乙醯胺苯酚釋放	於40% EtOH中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	23
60	38
120	47
180	57
240	65
300	73
360	80
420	84
480	90
600	94
720	98
840	100
1080	100
1320	101
1560	101
1800	102

V. 研磨錠劑(咖啡研磨機，60秒)在37°C下、在40%乙醇水溶液中之溶解測試

將3種擠出型錠劑於家用咖啡研磨機中以約20,000至50,000 rpm研磨60秒。收集粉末且將與一錠劑等量之粉末轉移至溶解容器中以便進行釋放測試。

為了對樣品粒度進行測定分析，收集粉末且經由具有355 μm 目徑之篩網加以篩分。將過篩之物質再經由具有63 μm 目徑之篩加以篩分。獲得以下部份：

部份1：粒度 > 355 μm (粉末之總量之約20%)

部份2：粒度 > 63 μm 且 < 355 μm (粉末之總量之約66%)

部份3：粒度 < 63 μm (粉末之總量之約14%)

a.) 表XVII中描繪在37°C下、於40%乙醇水溶液中之快速釋放型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。氫可酮(XVII(a))及乙醯胺苯酚(XVII(b))之溶解數據描繪於下：

表XVII(a)：

藥物氫可酮釋放	於40% EtOH中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	56
60	75
120	92
180	99
240	101
300	101
360	100
420	101
480	100

表XVII(b)：

藥物乙醯胺苯酚釋放	於40% EtOH中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	51
60	69
120	87

180	94
240	97
300	97
360	97
420	97
480	97

b.) 表 XVIII 中描繪在 37°C 下、於 40% 乙醇水溶液中之緩釋型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。氫可酮(XVIII(a))及乙醯胺苯酚(XVIII(b))之溶解數據描繪於下：

表 XVIII(a)：

藥物氫可酮釋放	於 40% EtOH 中
測試時間點(min)	以 % 計之平均值
0	0
30	42
60	56
120	74
180	84
240	91
300	96
360	98
420	100
480	100

表 XVIII(b)：

藥物乙醯胺苯酚釋放	於 40% EtOH 中
測試時間點(min)	以 % 計之平均值
0	0
30	33
60	45
120	62
180	73
240	80
300	84
360	87
420	88
480	89

VI. 整錠劑在 4°C 下於 0.01 N HCl 中之溶解測試

a.) 表 XIX 中描繪在 4°C 下、於 0.01 N HCl 中之快速釋放型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。氫可酮(XIX(a))及乙醯胺苯酚(XIX(b))之溶解數據描繪於下：

表 XIX(a)：

藥物氫可酮釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	0
60	5
120	15
180	24
240	30
300	36
360	42
420	45
480	49

表 XIX(b)：

藥物乙醯胺苯酚釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	16
60	23
120	30
180	34
240	36
300	39
360	41
420	43
480	44

b.) 表XX中描繪在4°C下、於0.01 N HCl中之緩釋型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。氫可酮(XX(a))及乙醯胺苯酚(XX(b))之溶解數據描繪於下：

表 XX(a)：

藥物氫可酮釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	2
60	8
120	17
180	23
240	28
300	32
360	37
420	41
480	44

表 XX(b)：

藥物乙醯胺苯酚釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	13
60	17
120	21
180	24
240	26
300	28
360	30
420	31
480	33

VIII. 表面粗糙度

如圖 1 中可見，將擠出型錠劑包覆使得錠劑表面明顯光滑：

為測定表面粗糙度之變化，將包覆錠劑及未包覆錠劑沿短軸切成兩半。將此橫截面之表面研磨以獲得平坦且光滑表面。使用橫截面之光學顯微照片測定平均表面粗糙度。使用如圖 2 中所描繪之中線平均高度法(CLA)進行分析，其中測定距離中線之每單位長度的平均高度。將中線加入顯微照片中以使得線以上及以下之面積近似相等。

根據以下方程式，藉由使用均勻間隔位置處之樣品計算 CLA：

$$CLA = R_a = \frac{\sum h}{n} = \frac{h_1 + h_2 + \dots + h_n}{l}$$

總長度 l 為 4.69 mm，增量之間的距離為 68 μm 。

對於未經包覆調配物而言，如圖 3 所示，當 (N=69) 時，CLA=0.56。而對於經包覆調配物而言，如圖 4 中所示，當

(N=69)時，CLA=0.15。

IX. 同覆層厚度之完整錠劑在37°C下、於0.01 N HCl中之溶解測試

a.) 表XXII及表XXIII中描繪各種調配物9-調配物12在37°C下、於0.01 N HCl中之緩釋型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。調配物之組成描繪於表XXI中。

表XXI:				
調配物	調配物9	調配物10	調配物11	調配物12
組成	60%之乙醯胺苯酚 12,6%之Eudragit RL-PO 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型(Methocel K100) 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型(Methocel K100M) 12,6%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90 1,8%之氫可酮 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF	60%之乙醯胺苯酚 12,6%之Eudragit RL-PO 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型(Methocel K100) 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型(Methocel K100M) 12,6%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90 1,8%之氫可酮 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF	60%之乙醯胺苯酚 12,6%之Eudragit RL-PO 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型(Methocel K100) 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型(Methocel K100M) 12,6%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90 1,8%之氫可酮 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF	60%之乙醯胺苯酚 12,6%之Eudragit RL-PO 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型(Methocel K100) 6,0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型(Methocel K100M) 12,6%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90 1,8%之氫可酮 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF
覆層		50,0 mg 乙醯胺苯酚 16,0 mg Kollicoat IR	85,0 mg 乙醯胺苯酚 27,2 mg Kollicoat IR	120,0 mg 乙醯胺苯酚 38,39 mg Kollicoat IR
目標重量	833 mg	899 mg	945.2 mg	991.39 mg
表XXII:				
藥物量可釋放	調配物9	調配物10	調配物11	調配物12
測試點(min)	以%計之平均值	以%計之平均值	以%計之平均值	以%計之平均值
0	0	0	0	0
30	21	20	19	16
60	30	30	30	28
120	42	43	44	43
180	51	53	54	53
240	58	60	62	61
300	64	67	68	67
360	69	72	74	73
420	74	77	79	78
480	78	81	83	82

表 XXIII				
藥物乙醯 胺苯酚 釋放	調配物9	調配物10	調配物11	調配物12
測試點 (min)	以%計之平均值	以%計之平均值	以%計之平均值	以%計之平均值
0	0	0	0	0
30	7	15	19	22
60	11	19	23	26
120	17	25	29	32
180	22	29	33	36
240	26	33	37	40
300	30	36	40	43
360	33	39	42	45
420	36	42	45	48
480	39	45	48	51

X. 無外覆層之完整錠劑在37°C下、於0.01 N HCl中之溶解測試

a.) 表XXV中描繪在37°C下、於0.01 N HCl中之快速釋放型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。表XXIV描繪調配物13之核心的組成。

表 XXV：調配物 13

核心

無外覆層

65,42%之乙醯胺苯酚
9,29%之Eudragit RL-PO
9,29%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型
(Methocel K100)
9,29%之羥丙基纖維素Ph. Eur. EF型
2,99%之泊洛沙姆188 Ph. Eur./NF
2,8%之氫可酮
1%之Aerosil 200

總重量：535 mg

氫可酮(XXV(a))及乙醯胺苯酚(XXV(b))之溶解數據描繪於下：

表 XXV(a)：

藥物氫可酮釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	28
60	38
120	50

180	62
240	72
300	80
360	88
420	95
480	98
600	100
720	98
840	97
1080	97
1320	97
1560	97
1800	98

表 XXV(b) :

藥物乙醯胺苯酚釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	13
60	19
120	27
180	41
240	54
300	66
360	79
420	88
480	95
600	105
720	106
840	104
1080	104
1320	104
1560	104
1800	104

b.) 表XXVII中描繪在37°C下、於0.01 N HCl中之緩釋型調配物(相對於乙醯胺苯酚)。表XXVI描繪調配物13之核心的組成。

表 XXVI：調配物 14

核心

無外覆層

55.88%之乙醯胺苯酚
 13.50%之Eudragit RL-PO
 11.0%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. USP 2208 V 100型
 (Methocel K100)
 3.01%之羥丙甲纖維素Ph. Eur. 2208 V 20000型
 (Methocel K100M)
 13.40%之木糖醇Ph. Eur./NF Typ Xylisorb 90
 2.21%之氫可酮
 1%之Aerosil 200 Ph. Eur./NF

總重量：680 mg

氫可酮(XXVII(a))及乙醯胺苯酚(XXVII(b))之溶解數據描繪於下：

表 XXVII(a)：

藥物氫可酮釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	30
60	42
120	54
180	65
240	72
300	79
360	88
420	94
480	96
600	99
720	101
840	100
1080	100
1320	100
1560	100
1800	100

表 XXVII(a)：

藥物乙醯胺苯酚釋放	於0.01 N HCl中
測試時間點(min)	以%計之平均值
0	0
30	11
60	17
120	25
180	31

240	36
300	42
360	48
420	53
480	56
600	63
720	69
840	74
1080	91
1320	99
1560	104
1800	103

實例12：比較測試調配物與對照物之生物可用性

研究目的係比較兩種測試調配物15及16與參考對照表中彼對照物之生物可用性。研究設計包括在21個個體中之單次劑量、空腹、開放標記、三期交叉研究。方案A包括一錠劑之調配物15；方案B包括一錠劑之調配物16；方案C包括一錠劑之對照物1。在研究第1天給藥後0、0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36及48小時時收集血樣。下表XXVIII說明測試調配物15、16及對照物1之組成。關於調配物15、16及對照物1之氫可酮及乙醯胺苯酚的平均濃度，亦參見圖5及圖6。

調配物5、7及15彼此實質相同，然而已基於測試及實驗之不同編號對其進行不同編號。類似地，調配物6、8及16彼此實質相同，然而已基於測試及實驗之不同編號對其進行不同編號。亦類似地，對照物1及2彼此實質相同，然而已基於測試及實驗之不同編號對其進行不同編號。

在本發明之一實施例中，由於調配物15提供優於調配物16之摻合特性(用於使二酒石酸氫可酮5.5-水合物與

HPMC 摻合及使所有組份摻合)，因此調配物 15 為較佳劑型。此外，調配物 15 摻合物提供優於調配物 16 之至擠壓機中之流動特性。由於調配物 15 比調配物 16 黏性小，因此調配物 15 亦提供優於調配物 16 之直接成形特性。此外，預期調配物 15 具有優於調配物 16 之濫用制止性。

表 XXVIII：

組份 量(mg)/錠劑	測試調配物'		對照物1
	調配物15	調配物16	
錠劑核心			
二酒石酸氫可酮	15	15	10
乙醯胺苯酚	380	350	330
錠劑外覆層			
二酒石酸氫可酮	--	--	5
乙醯胺苯酚	120	150	170

下表 XXIX 中描繪調配物 15、16 及對照物 1 之初始藥物動力學參數：

表 XXIX：

方案	藥物動力學參數					
	氫可酮(N=20)					
	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng*h/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
調配物15	4.4 (33%)	14.0 (17%)	205 (19%)	209 (18%)	6.22 (18%)	44.7 (19%)
調配物16	4.4 (32%)	13.0 (19%)	204 (20%)	209 (20%)	5.93 (22%)	45.0 (18%)
對照物1	4.8 (63%)	12.6 (20%)	211 (18%)	214 (18%)	5.68 (19%)	43.5 (16%)
	乙醯胺苯酚(N=20)					
	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg*h/mL)	AUC _{inf} (μg*h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
調配物15	0.74 (66%)	2.06 (25%)	21.2 (29%)	22.9 (30%)	9.85 (46%)	24.0 (33%)
調配物16	0.82 (82%)	2.41 (32%)	22.1 (24%)	22.3 (25%)	5.59 (21%)	23.7 (24%)
對照物1	0.83 (22%)	2.23 (24%)	22.1 (26%)	22.4 (26%)	6.47 (24%)	23.7 (24%)
*N=18						

調配物15及調配物16與對照物1之初始相對生物可用性
展示於下表XXX中：

表XXX：

方案	PK 參數	中心值*		相對生物可用性	
		測試	參考	點估計 ⁺	90%信賴區間
測試對參考					
氫可酮					
調配物15對對照物1	C _{max}	13.950	12.626	1.105	1.040-1.173
調配物16對對照物1	C _{max}	13.240	12.626	1.049	0.985-1.116
調配物15對對照物1	AUC _t	199.636	206.338	0.968	0.919-1.019
調配物16對對照物1	AUC _t	203.905	206.338	0.988	0.937-1.042
調配物15對對照物1	AUC _∞	204.492	210.187	0.973	0.926-1.022
調配物16對對照物1	AUC _∞	208.867	210.187	0.994	0.944-1.046
乙醯胺苯酚					
調配物15對對照物1	C _{max}	2.014	2.193	0.918	0.858-0.983
調配物16對對照物1	C _{max}	2.395	2.193	1.092	1.018-1.172
調配物15對對照物1	AUC _t	20.580	21.732	0.947	0.899-0.998
調配物16對對照物1	AUC _t	22.363	21.732	1.029	0.975-1.086
調配物15對對照物1	AUC _∞	22.171	21.987	1.008	0.944-1.077
調配物16對對照物1	AUC _∞	22.492	21.987	1.023	0.956-1.095

* 數之最小平方平均值之反對數。

+ 數之最小平方平均值之差異(測試減去參考)之反對數。

基於初始數據，就C_{max}及AUC_∞而言，該兩種測試調配物15及16生物等效於對照物1。測試調配物15及16之氫可酮吸收之初始速率略慢於對照物1。

實例13：活體外藥物釋放形態：

研究如下表XXXI中所示之以下調配物17及調配物18之活體外藥物釋放形態，且將該形態與未經包覆核心VM-1與對照物2比較，如圖7(a)及圖7(b)中所示。

表 XXXI :

組份	品質標準	功能	調配物 17(650 mg)	調配物 18(500 mg)
錠劑			量(mg)/錠劑	
二酒石酸氫可酮	USP	藥物物質	15.0 (2.2%)	15.0 (2.8%)
乙醯胺苯酚	USP	藥物物質	380.0 (55.9%)	350.0 (65.4%)
Eudragit® RL-PO	NF/Ph.Eur.	載劑聚合物及 受控釋放 聚合物	91.8 (13.5%)	49.7 (9.3%)
羥丙甲纖維素2208, V 100型	USP/Ph.Eur.	載劑聚合物及 受控釋放 聚合物	74.8 (11.0%)	49.7 (9.3%)
羥丙甲纖維素2208, V 20000型	USP/Ph.Eur.	載劑聚合物及 受控釋放 聚合物	20.5 (3.0%)	-
羥丙基纖維素, EF型	Ph. Eur.	載劑聚合物及 受控釋放 聚合物	-	49.2 (9.2%)
木糖醇	NF/Ph. Eur	釋放改質劑	91.1 (13.4%)	-
泊洛沙姆188(Poloxamer 188)	NF/Ph.Eur.	釋放改質劑		16.0 (3.0%)
膠狀二氧化矽	NF/Ph. Eur.	助流劑	6.8 (1.0%)	5.4 (1.0%)
薄膜覆層/錠劑(重量)			680 mg	535 mg
乙醯胺苯酚	USP	藥物物質	120.0	150.0
Kollicoat® IR	In-house	成膜劑	38.4	48.0
純水	USP/Ph.Eur.	薄膜覆層 之溶劑	N/A	N/A
包覆錠劑重量			838.4	733.0

實例 14：藉由熔融擠出、除去毛刺及薄膜包覆製造錠劑：

對於根據表 XXXII 之各實例而言，製備含有全部成份之均質粉末摻合物。在實例 14A 至 16A 之情況下，進行兩步驟摻合以確保低劑量 API 組份(二酒石酸氫可酮 2.5 水合物)在最終摻合物中之均勻分布。摻混方法描述於表 XXXIII 中。在實例 14A-16A 之情況下，就二酒石酸氫可酮 2.5 水合物之含量均一性，對擠出之前來自各最終粉末摻合物

之總數5個粉末樣品進行分析。

表 XXXII 描繪在擠出之前的粉末摻合物的組成及最終擠出錠劑(熔融擠出且直接成形後)之組成。如根據美國藥典(USP, NF)及/或歐洲藥典(Ph. Eur.)所規定，測試並釋放所有成份。

表 XXXII：

編號	成份	實例14A	實例15A	實例16A	實例17A
1	撲熱息痛 Ph. Eur./USP (乙醯胺苯酚)	55.9	65.4	60.0	61.8
2	二酒石酸氫可酮2.5水合物	2.2	2.8	1.8	-
3	羥丙甲纖維素 Ph. Eur./USP 2208, V100型 (型號：Methocel® K100)	11.0	9.3	6.0	6.0
4	羥丙甲纖維素 Ph. Eur./USP 2208, V20000型 (型號：Methocel® K100M)	3.0	-	6.0	6.0
5	甲基丙烯酸銨共聚物(Typ A) Ph. Eur./NF (型號：Eudragit RL PO)	13.5	9.3	12.8	12.6
6	羥丙基纖維素 Ph. Eur. (型號：Klucel® EF)	-	9.2	-	-
7	木糖醇 Ph. Eur./NF (型號：Xylisorb® 90)	13.4		12.6	12.6
8	泊洛沙姆188 Ph. Eur./NF (型號：Lutrol® F68)	-	3.0	-	-
9	矽膠 P. Eur./NF (型號：Aerosil® 200)	1.0	1.0	1.0	1.0

表 XXXIII：實例 14-17 之摻合過程

步驟	實例14B	實例15B	實例16B	實例17B
1	#2、#3、#4、#9之 摻合(根據表XXXII)	#2、#3、#6、#9之 摻合(根據表XXXII)	#2、#3、#4之摻合 (根據表XXXII)	所有成份之 一步摻合 根據表 XXXII
2	添加#1、#5、#7 (根據表XXXII)至步 驟1之摻合物中。	添加#1、#5、#8 (根據表XXXII)至步 驟1之摻合物中。	添加#1、#5、#7、#9 (根據表XXXII)至步 驟1之摻合物中。	
3	摻合整個混合	摻合整個混合	摻合整個混合	
總批量	12 kg	12 kg	3 kg	50 kg

以恆定饋料速率將實例14B-17B之最終摻合物投入同向旋轉之雙螺桿擠壓機中。根據表XXXIV中所列之尺寸，將離開擠壓機噴嘴之均質白色含藥物熔融物藉由在兩個反向旋轉之輥(其表面上具有凹陷)之間壓延而直接成形為長條形錠劑。熔融擠出及壓延之製程參數設定列出於表XXXIV中。

表XXXIV描繪熔融擠出及直接成形(壓延)方法：

表XXXIV：

製程參數設定	實例14C	實例15C	實例16C	實例17C
擠壓機 (螺桿直徑)	18 mm	18 mm	18 mm	40 mm
錠劑尺寸(壓延輥凹陷尺寸) (長度/寬度/高度)	19.0/6.9/3.0 mm	20.0/5.9/2.5 mm	17.5/7.97/7.6 mm	19.0/6.9/3.0 mm
擠壓溫度(熔融溫度)	129°C	124°C	140°C	140°C
壓延溫度	11°C	20°C	11°C	11°C
擠壓產量	1.5 kg/h	1.5 kg/h	1.5 kg/h	25 kg/h
批量	12 kg	12 kg	3 kg	50 kg

將實例14C、15C及17C之錠劑轉移至Driam 600薄膜包覆機內。在第一步驟中，使錠劑在最大旋轉速度之包覆機中翻滾，以將錠劑拋光且移除錠劑周圍之因壓延成形製程所產生之裂痕(seem)。將自錠劑所移除之此物質連同廢氣一起自包覆轉鼓中移除。在該「除去毛刺」步驟之後，在同一包覆機中直接開始錠劑之薄膜包覆。在實例16C之情況下，一旦完成毛邊及裂痕之移除，就將錠劑置於密閉不鏽鋼容器中且翻滾10分鐘。接著如同在其他實例之情況下，將錠劑用篩除塵且轉移至同一Driam薄膜包覆機中。薄膜覆層之組成及除去毛刺步驟及隨後薄膜包覆之製程參數設定列出於表XXXV中。

表 XXXV 描繪在壓延後錠劑之除去毛刺

表 XXXV :

過程參數設定	實例14D	實例15D	實例16D	實例17D
Driam 薄膜包覆機中之除去毛刺時間	20 min.	94 min.	-	60 min.
不鏽鋼轉鼓中之除去毛刺時間	-	-	10 min.	-
轉鼓溫度	25°C	25°C	25°C	25°C
除去毛刺後之錠劑重量(平均值)	684.3 mg	536.4 mg	840.7	716 mg
每錠劑之乙醯胺苯酚藥物含量 (根據組成及平均錠劑重量計算)	382.5 mg	350.8 mg	500.4 mg	442.5 mg
每錠劑之二酒石酸氫可酮2.5水 合物藥物含量 (根據組成及平均錠劑重量計算)	15.0 mg	15.0 mg	15.1 mg	-
批量	4.9 kg	6.5 kg	1 kg	7.8 kg

實例 14E-16E 之薄膜覆層懸浮液之製造一般藉由以下步驟來製備：首先，將乙醯胺苯酚在室溫下在攪拌期間分散於水中。將聚合物(Kollicoat® IR)添加至此懸浮液中且持續攪拌直至形成均勻懸浮液。直接將此懸浮液用於薄膜包覆。在整個薄膜包覆過程中持續攪拌。對於實例 14E-17E 而言，使用即用型乙醯胺苯酚粉末(Rhodia，乙醯胺苯酚「精細粉末」)。不再進行篩分或微粉化。薄膜包覆懸浮液之組成概述於表 XXXVI 中。

表 XXXVI 描繪薄膜包覆懸浮液之組成

表 XXXVI :

	實例14E	實例15E	實例16E	實例17E
乙醯胺苯酚之相對量	22.73 %			
乙醯胺苯酚粒度 (Rhodia «精細粉末»)	1 % > 0.25 mm 5 % > 0.1 mm 16 % > 0.063 mm			
聚合物之相對量 (型號：Kollicoat®IR)	7.27 %			
水之相對量(經純化)	70.0 %			

在 Driam 600 薄膜包覆機中進行除去毛刺錠劑之薄膜包覆。將最終薄膜包覆錠劑之製程條件、參數設定及數據列出於表 XXXVII 中。在所有實例 14F-17F 之情況下，在薄膜包覆之主要階段期間之不同時間點取樣。此係為了研究不同量之覆層厚度對乙醯胺苯酚與二酒石酸氫可酮自薄膜包覆錠劑之藥物釋放的影響。薄膜包覆之主要階段期間之噴霧速率為蠕動泵投入乙醯胺苯酚/Kollicoat® IR 懸浮液之最大速率。更高之噴霧速率應該係可能的。

表 XXXVII 描繪薄膜包覆製程條件

表 XXXVII：

過程參數設定	實例14F	實例15F	實例16F	實例17F
	預熱階段			
入口空氣溫度	65°C			
噴霧速率	-			
時間	10 min.			
	起始階段1			
入口空氣溫度	65°C			
噴霧速率	16 g/min.	15 g/min.	10 g/min.	
時間	5 min.	6 min.	9 min.	
	起始階段2			
入口空氣溫度	65°C			
噴霧速率	21 g/min.	20 g/min.	25 g/min.	
時間	10 min.	10 min.	8 min.	
	主要階段			
入口空氣溫度	65°C			
噴霧速率	31-42 g/min.	28-47 g/min.	20-44 g/min.	30-48 g/min.
時間	131 min.	230 min.	193 min.	159 min.
	乾燥/冷卻階段			
入口空氣溫度	25-30°C			
噴霧速率	-	-	-	-
時間	5 min.	5 min.	5 min.	5 min.
批量	4.4 kg	6.1 kg	1 kg	7 kg
薄膜包覆錠劑之尺寸(平均值)	19.46 mm	20.63 mm	19.45 mm	19.53 mm
(長度/寬度/高度)	7.82 mm	7.32 mm	10.66 mm	7.62 mm
	7.07 mm	6.41 mm	7.71 mm	7.23 mm

薄膜包覆錠劑之重量(平均值)	848.2 mg	744.8 mg	1018.4 mg	872 mg
每錠劑之覆層之重量(計算值)	157.9 mg	208.4 mg	177.7 mg	156 mg
薄膜覆層中每薄膜包覆錠劑之乙醯胺苯酚藥物含量(計算值)	119.6 mg	157.9 mg	134.6 mg	118.2 mg
每薄膜包覆錠劑之總乙醯胺苯酚藥物含量(計算值)	502.1 mg	508.7 mg	635 mg	560.7 mg
每薄膜包覆錠劑之總二酒石酸氫可酮2.5水合物藥物含量(計算值)	15.0 mg	15.0 mg	15.1 mg	-

一般而言，本發明之某些較佳實施例提供用於傳遞藥物、尤其濫用藥物之劑型及方法，其特徵在於對溶劑萃取、搗破、壓碎或研磨具有抗性且提供初始之藥物突釋、繼之以長期之可控藥物釋放。

此外，如下表XXXVIII中所示，在一較佳實施例中，本發明提供一種具有核心層及非核心層之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：(a)氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物，及(b)乙醯胺苯酚或布洛芬。在此實施例中，全部氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物之至少75%係處於核心中，且乙醯胺苯酚或布洛芬為非核心層。此外，此組合物經調適以便適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。較佳地，氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物之90%以上係處於核心中。更佳地，實質上所有氫可酮、其醫藥學上可接受之鹽或水合物皆處於核心中。在另一實施例中，核心進一步包含乙醯胺苯酚或布洛芬。更佳地，核心進一步包含乙醯胺苯酚。

表 XXXXVIII

PK参数	單位	分析物	方案	N	平均值	SD	最小值	最大值	95% CI下 限平均值	95% CI上 限平均值	平均 值-SD	平均 值+SD
AUC0_1	h*ug/mL	APAP	848A	21	1.38	0.38	0.90	2.20	1.21	1.56	1.01	1.76
			848B	19	1.72	0.70	0.81	3.34	1.38	2.05	1.02	2.42
			851A	16	0.32	0.13	0.14	0.65	0.25	0.39	0.19	0.45
AUC0_2	h*ng/mL	HC	848A	21	2.37	1.37	0.82	6.68	1.75	3.00	1.01	3.74
			848B	19	1.94	1.41	0.37	5.01	1.26	2.61	0.53	3.34
			851A	16	2.71	1.19	1.35	5.93	2.08	3.35	1.52	3.90
AUC0_3	h*ug/mL	APAP	848A	21	3.06	0.68	2.20	4.61	2.75	3.37	2.38	3.74
			848B	19	3.70	1.26	2.18	6.57	3.09	4.30	2.44	4.95
			851A	16	1.00	0.32	0.53	1.73	0.83	1.17	0.68	1.32
AUC0_4	h*ng/mL	HC	848A	21	11.4	3.8	6.9	21.8	9.7	13.2	7.62	15.25
			848B	19	9.9	4.1	5.5	18.3	7.9	11.9	5.79	14.03
			851A	16	11.3	2.9	7.6	18.2	9.8	12.9	8.43	14.20
AUCinf	h*ug/mL	APAP	848A	21	4.51	1.00	2.97	6.76	4.06	4.96	3.51	5.51
			848B	19	5.43	1.75	3.25	9.10	4.58	6.27	3.68	7.18
			851A	16	1.75	0.53	1.02	2.89	1.47	2.04	1.22	2.28
AUC0_1	h*ng/mL	HC	848A	21	23.5	6.0	15.6	38.2	20.8	26.2	17.5	29.5
			848B	19	21.2	7.0	12.0	36.3	17.8	24.6	14.2	28.2
			851A	16	22.1	4.7	16.2	32.2	19.6	24.6	17.4	26.8
AUC0_2	h*ug/mL	APAP	848A	21	5.77	1.31	3.59	8.60	5.17	6.37	4.46	7.08
			848B	19	6.90	2.17	4.04	11.58	5.86	7.95	4.74	9.07
			851A	16	2.52	0.73	1.48	3.97	2.14	2.91	1.80	3.25
AUC0_3	h*ng/mL	HC	848A	21	36.7	8.2	25.9	54.8	32.9	40.4	28.5	44.8
			848B	19	33.3	9.4	19.4	51.1	28.8	37.8	23.9	42.7
			851A	16	33.7	6.6	24.1	45.5	30.2	37.3	27.1	40.3
AUCinf	h*ug/mL	APAP	848A	21	23.2	6.9	11.0	35.9	20.1	26.3	16.3	30.1
			848B	19	22.8	5.7	14.7	34.1	20.0	25.5	17.1	28.4
			851A	16	25.3	12.0	12.0	49.3	18.9	31.7	13.2	37.3

C1	h*ng/mL	HC	848A	21	208	38	129	306	191	225	170	245
			848B	19	208	41	157	319	188	228	167	249
			851A	16	229	48	135	322	203	255	181	277
	ug/mL	APAP	848A	21	1.80	0.42	1.17	2.75	1.60	1.99	1.38	2.22
			848B	19	2.10	0.68	1.34	3.62	1.78	2.43	1.42	2.78
			851A	16	0.61	0.19	0.29	0.93	0.51	0.72	0.42	0.81
		APAP/HC	848A	21	292	109	152	574	242	341	182	401
			848B	19	462	247	221	1181	343	581	215	709
			851A	16	90	24	58	134	77	103	66	115
	ug/mL	APAP+HC	848A	21	1.80	0.42	1.18	2.76	1.61	2.00	1.38	2.23
			848B	19	2.11	0.68	1.34	3.63	1.78	2.44	1.43	2.79
			851A	16	0.62	0.19	0.29	0.94	0.52	0.72	0.43	0.81
C12	ng/mL	HC	848A	21	6.86	2.80	2.95	13.70	5.58	8.13	4.06	9.65
			848B	19	5.41	2.68	1.66	11.80	4.11	6.70	2.72	8.09
			851A	16	6.96	1.90	3.93	10.10	5.95	7.97	5.06	8.86
	ug/mL	APAP	848A	21	0.44	0.14	0.22	0.71	0.37	0.50	0.30	0.58
			848B	19	0.54	0.18	0.34	0.89	0.45	0.63	0.36	0.72
			851A	16	0.45	0.12	0.25	0.68	0.39	0.52	0.33	0.57
		APAP/HC	848A	21	59.7	20.2	32.7	106	50.5	68.8	39.5	79.8
			848B	19	74.0	22.0	45.2	138	63.4	84.6	52.0	96.0
			851A	16	58.5	22.5	30.9	118	46.5	70.5	36.0	81.0
	ug/mL	APAP+HC	848A	21	0.45	0.14	0.23	0.72	0.38	0.51	0.30	0.59
			848B	19	0.55	0.18	0.34	0.91	0.46	0.63	0.36	0.73
			851A	16	0.46	0.12	0.26	0.69	0.40	0.52	0.34	0.58
C6	ng/mL	HC	848A	21	7.54	1.65	4.62	11.6	6.79	8.29	5.89	9.19
			848B	19	7.38	1.80	4.87	13.3	6.52	8.25	5.58	9.19
			851A	16	8.19	1.96	4.39	11.7	7.15	9.24	6.23	10.16
	ug/mL	APAP	848A	21	0.85	0.29	0.43	1.44	0.72	0.98	0.56	1.14
			848B	19	0.97	0.34	0.40	1.82	0.80	1.14	0.63	1.31
			851A	16	0.71	0.20	0.44	1.02	0.60	0.81	0.51	0.91
		APAP/HC	848A	21	66.1	16.7	38.4	98.6	58.5	73.7	49.4	82.8
			848B	19	82.7	22.9	54.5	126	71.7	93.8	59.8	105.6
			851A	16	57	17	35	91	48	66	39.7	73.4

ug/mL	APAP+HC	848A	21	0.86	0.29	0.45	1.45	0.73	1.00	0.57	1.16
		848B	19	0.98	0.35	0.41	1.83	0.82	1.15	0.64	1.33
		851A	16	0.72	0.20	0.45	1.04	0.61	0.83	0.52	0.92
ng/mL	HC	848A	21	12.8	2.2	8.2	16.0	11.8	13.8	10.6	14.9
		848B	19	11.7	2.2	7.4	15.0	10.6	12.7	9.49	13.8
		851A	16	12.8	3.0	8.7	19.3	11.2	14.4	9.83	15.8
ug/mL	APAP	848A	21	2.07	0.50	1.28	3.39	1.84	2.29	1.57	2.56
		848B	19	2.46	0.79	1.58	4.40	2.08	2.84	1.67	3.24
		851A	16	0.83	0.23	0.49	1.23	0.71	0.96	0.60	1.07
ng/mL	HC	848A	21	14.2	2.4	9.4	17.6	13.1	15.3	11.7	16.6
		848B	19	13.4	3.1	8.7	21.1	11.9	14.9	10.4	16.5
		851A	16	13.4	3.0	8.8	19.3	11.8	15.0	10.4	16.3
Cmax/AUC	1/h	848A	21	0.093	0.023	0.059	0.144	0.083	0.104	0.07	0.12
		848B	19	0.107	0.015	0.081	0.129	0.1	0.115	0.09	0.12
		851A	16	0.038	0.014	0.016	0.067	0.03	0.045	0.02	0.05
1/h	HC	848A	21	0.069	0.012	0.052	0.098	0.064	0.075	0.06	0.08
		848B	19	0.065	0.014	0.044	0.109	0.059	0.072	0.05	0.08
		851A	16	0.059	0.009	0.048	0.076	0.054	0.064	0.05	0.07
Cmax/C12	APAP	848A	21	5.0	1.4	2.7	8.9	4.4	5.7	3.60	6.42
		848B	19	4.9	1.92	2.1	10.5	4.0	5.8	2.98	6.82
		851A	16	1.9	0.60	1.2	3.2	1.6	2.2	1.30	2.50
HC		848A	21	1.9	0.5	1.2	2.9	1.7	2.2	1.47	2.42
		848B	19	1.9	0.7	1.0	4.1	1.6	2.2	1.24	2.56
		851A	16	1.7	0.4	1.1	2.9	1.5	1.9	1.25	2.13
峰宽，50*	APAP	848A	21	4.51	1.57	2.16	7.66	3.79	5.22	2.94	6.08
		848B	19	4.38	1.44	2.49	7.27	3.69	5.07	2.94	5.82
		851A	16	20.5	11.2	7.2	44.4	14.6	26.5	9.34	31.74
h	HC	848A	21	12.4	3.2	7.5	18.0	10.9	13.8	9.15	15.57
		848B	19	13.7	4.0	6.8	21.8	11.7	15.6	9.64	17.72
		851A	16	14.6	3.4	9.5	19.8	12.8	16.4	11.2	18.0
h	APAP	848A	21	0.75	0.47	0.25	2.00	0.53	0.97	0.28	1.22
		848B	19	0.93	0.82	0.25	3.00	0.54	1.33	0.11	1.75
		851A	16	3.38	1.26	2.00	6.00	2.70	4.05	2.12	4.63

h	HC	848A	21	4.38	1.43	2.00	8.00	3.73	5.03	2.95	5.81
		848B	19	4.37	1.42	2.00	6.00	3.68	5.05	2.95	5.79
		851A	16	4.75	1.57	2.00	6.00	3.91	5.59	3.18	6.32

*以Cmax值之50%以上之總時間估計

PK參數	單位	分析物	方案	N	平均值	SD	最小值	最大值	95% CI下 限平均值	95% CI上 限平均值	平均 值-SD	平均 值+SD
AUC0_1/劑量	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	2.77	0.76	1.81	4.41	2.42	3.11	2.01	3.52
			848B	19	3.43	1.40	1.62	6.69	2.76	4.11	2.03	4.83
			851A	16	0.65	0.26	0.29	1.29	0.51	0.78	0.39	0.91
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	0.261	0.151	0.090	0.735	0.193	0.330	0.111	0.412
			848B	19	0.213	0.155	0.040	0.552	0.139	0.288	0.058	0.368
			851A	16	0.298	0.131	0.149	0.653	0.229	0.369	0.167	0.430
AUC0_2/劑量	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	6.12	1.36	4.40	9.22	5.50	6.74	4.76	7.48
			848B	19	7.39	2.51	4.35	13.15	6.18	8.61	4.88	9.91
			851A	16	2.00	0.65	1.05	3.45	1.66	2.35	1.36	2.65
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	1.26	0.42	0.76	2.40	1.07	1.45	0.84	1.68
			848B	19	1.09	0.45	0.60	2.02	0.87	1.31	0.64	1.55
			851A	16	1.25	0.32	0.84	2.01	1.08	1.42	0.93	1.56
AUC0_3/劑量	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	9.02	2.00	5.94	13.53	8.11	9.93	7.02	11.02
			848B	19	10.85	3.50	6.50	18.21	9.17	12.54	7.36	14.35
			851A	16	3.51	1.06	2.04	5.77	2.94	4.07	2.44	4.57
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	2.59	0.66	1.72	4.21	2.29	2.89	1.93	3.25
			848B	19	2.33	0.77	1.32	4.00	1.96	2.71	1.56	3.11
			851A	16	2.44	0.52	1.79	3.54	2.16	2.71	1.92	2.96
AUC0_4/劑量	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	11.54	2.62	7.19	17.21	10.35	12.74	8.92	14.17
			848B	19	13.81	4.33	8.07	23.15	11.72	15.90	9.47	18.14
			851A	16	5.04	1.45	2.95	7.94	4.27	5.82	3.59	6.49
	h*ng/mL/mg	HC	848A	21	4.04	0.90	2.85	6.04	3.63	4.45	3.14	4.93
			848B	19	3.66	1.03	2.14	5.63	3.17	4.16	2.63	4.70
			851A	16	3.72	0.73	2.65	5.01	3.33	4.10	2.99	4.44
AUCinf/劑量	h*ng/mL/mg	APAP	848A	21	46.4	13.7	22.1	71.8	40.1	52.6	32.6	60.1

C1/劑量	h*ng/mL/mg	HC	848B 19	45.5	11.3	29.4	68.2	40.0	51.0	34.2	56.9
			851A 16	50.6	24.1	24.0	98.7	37.7	63.4	26.5	74.6
	ng/mL/mg	APAP	848A 21	22.9	4.1	14.2	33.7	21.0	24.7	18.7	27.0
			848B 19	22.9	4.5	17.3	35.1	20.7	25.1	18.4	27.4
			851A 16	25.2	5.3	14.9	35.4	22.4	28.0	19.9	30.5
	ng/mL/mg	HC	848A 21	3.59	0.84	2.34	5.50	3.21	3.98	2.75	4.43
			848B 19	4.21	1.36	2.68	7.24	3.55	4.86	2.85	5.57
			851A 16	1.23	0.39	0.57	1.87	1.02	1.43	0.84	1.61
	ng/mL/mg	HC	848A 21	0.75	0.31	0.32	1.51	0.61	0.90	0.45	1.06
			848B 19	0.60	0.30	0.18	1.30	0.45	0.74	0.30	0.89
C12/劑量	ng/mL/mg	APAP	851A 16	0.77	0.21	0.43	1.11	0.66	0.88	0.56	0.98
			848A 21	0.88	0.29	0.44	1.43	0.75	1.01	0.59	1.17
			848B 16	1.08	0.36	0.67	1.78	0.90	1.25	0.72	1.44
			851A 19	0.90	0.24	0.50	1.35	0.78	1.03	0.66	1.14
	ng/mL/mg	HC	848A 21	0.83	0.18	0.51	1.28	0.75	0.91	0.65	1.01
C2/劑量			848B 16	0.81	0.20	0.54	1.46	0.72	0.91	0.61	1.01
			851A 19	0.90	0.22	0.48	1.29	0.79	1.02	0.69	1.12
	ng/mL/mg	APAP	848A 21	3.12	0.79	1.69	4.64	2.76	3.48	2.32	3.91
			848B 19	3.71	1.21	2.08	6.40	3.13	4.30	2.50	4.92
			851A 16	1.49	0.47	0.94	2.46	1.24	1.73	1.02	1.95
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.24	0.30	0.78	1.82	1.10	1.38	0.94	1.54
			848B 19	1.16	0.41	0.63	2.20	0.96	1.36	0.75	1.57
			851A 16	1.13	0.22	0.82	1.60	1.01	1.25	0.91	1.35
	ng/mL/mg	APAP	848A 21	2.68	0.74	1.38	3.98	2.34	3.01	1.94	3.41
			848B 19	3.21	1.13	1.67	6.58	2.66	3.75	2.08	4.34
C3/劑量			851A 16	1.52	0.43	0.83	2.18	1.29	1.75	1.09	1.95
	ng/mL/mg	HC	848A 21	1.41	0.31	0.95	1.87	1.27	1.55	1.11	1.72
			848B 19	1.33	0.35	0.81	2.32	1.16	1.49	0.98	1.67
			851A 16	1.26	0.29	0.77	1.83	1.10	1.41	0.96	1.55
	ng/mL/mg	APAP	848A 21	2.37	0.72	1.13	3.82	2.04	2.70	1.65	3.09
C4/劑量			848B 19	2.69	0.84	1.47	4.92	2.29	3.10	1.85	3.54
			851A 16	1.56	0.45	0.91	2.18	1.32	1.80	1.10	2.01
	ng/mL/mg										

C6/剂量	ng/mL/mg	HC		21	1.49	0.29	1.03	1.94	1.35	1.62	1.20	1.77
		848A	21	19	1.34	0.26	0.83	1.91	1.21	1.46	1.07	1.60
		851A	16	16	1.30	0.24	0.96	1.81	1.17	1.43	1.06	1.54
APAP	ng/mL/mg	APAP		21	1.70	0.58	0.87	2.88	1.44	1.97	1.12	2.29
		848B	19	19	1.94	0.69	0.81	3.64	1.61	2.27	1.25	2.63
		851A	16	16	1.41	0.40	0.87	2.04	1.20	1.63	1.02	1.81
HC	ng/mL/mg	HC		21	1.40	0.24	0.90	1.76	1.30	1.51	1.16	1.65
		848B	19	19	1.28	0.24	0.81	1.65	1.17	1.40	1.04	1.52
		851A	16	16	1.41	0.33	0.96	2.13	1.24	1.58	1.08	1.74
Cmax/剂量	ng/mL/mg	APAP		21	4.13	1.00	2.56	6.78	3.68	4.59	3.14	5.13
		848B	19	19	4.91	1.57	3.16	8.80	4.16	5.67	3.34	6.49
		851A	16	16	1.66	0.47	0.97	2.46	1.41	1.91	1.19	2.13
HC	ng/mL/mg	HC		21	1.56	0.27	1.03	1.94	1.44	1.68	1.29	1.83
		848B	19	19	1.48	0.34	0.96	2.32	1.31	1.64	1.14	1.81
		851A	16	16	1.47	0.33	0.97	2.13	1.30	1.65	1.15	1.80

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.6 ng/mL/mg至約1.4 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約2.8 ng/mL/mg至7.9 ng/mL/mg。在另一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.4 ng/mL/mg至約1.9 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約2.0 ng/mL/mg至約10.4 ng/mL/mg。在又一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之C_{max}為約0.6 ng/mL/mg至約1.0 ng/mL/mg且乙醯胺苯酚之C_{max}為約3.0 ng/mL/mg至約5.2 ng/mL/mg。該劑型之其他實施例包括約5 mg至20 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約400 mg至600 mg之乙醯胺苯酚。該劑型之又一實施例包括10 mg至15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg至600 mg之乙醯胺苯酚。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。當投予人類患者時，該劑型產生約9.1 ng*hr/mL/mg至約19.9 ng*hr/mL/mg之氫可酮之AUC及約28.6 ng*hr/mL/mg至約59.1 ng*hr/mL/mg之乙醯胺苯酚之AUC。在另一實施例中，該劑型產生約7.0 ng*hr/mL/mg至約26.2 ng*hr/mL/mg之氫可酮之AUC及

約 18.4 ng*hr/mL/mg 至約 79.9 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在又一實施例中，該劑型產生約 11.3 ng*hr/mL/mg 至約 18.7 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.7 ng*hr/mL/mg 至約 53.5 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。較佳地，在此實施例中，醫藥組合物之活體外釋放速率具有雙階段釋放形態，且其中活體外釋放速率之每一階段對於乙醯胺苯酚而言為零階或一階且對於二酒石酸氫可酮 5.5-水合物而言為零階或一階。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5 水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約 0.18 ng/mL/mg 至約 1.51 ng/mL/mg 之氫可酮之 1 小時血藥濃度 (C1) 及約 2.34 ng/mL/mg 至約 7.24 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 1 小時血藥濃度 C1。在較佳實施例中，諸如調配物 15，該劑型產生約 0.32 ng/mL/mg 至約 1.51 ng/mL/mg 之氫可酮之 C1 及約 2.34 ng/mL/mg 至約 5.50 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 C1。

在某些其他實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約 0.30 ng/mL/mg 至約 1.06 ng/mL/mg 之氫可酮之 1 小時血藥濃度 (C1) 及約 2.75 ng/mL/mg 至約 5.57 ng/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 1 小時血藥濃度 C1。在較佳實施例中，該劑型產生約 0.45 ng/mL/mg 至

約 1.06 ng/mL/mg 之 氫可酮 之 C1 及 約 2.75 ng/mL/mg 至 約 4.43 ng/mL/mg 之 乙醯胺苯酚 之 C1。

在某些實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.18 µg/mL 至約 3.63 µg/mL 之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1。在較佳實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.18 µg/mL 至約 2.76 µg/mL 之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1。

在某些實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.38 µg/mL 至約 2.79 µg/mL 之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1。在較佳實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約 1.38 µg/mL 至約 2.23 µg/mL 之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1。

在較佳實施例中，在具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生 1.80 ± 0.42 µg/mL 之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1，其平均值之 95% 信賴區間落在約 1.61 µg/mL 至約 2.00 µg/mL 之間。較佳實施例及對照劑型之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1 的 95% 信賴區間重疊。在作為具有 15 mg 二酒石酸氫可酮 5.5-水合物及 500 mg 乙醯胺苯酚的單次劑量向人類患者投予之後，對照劑型之 氫可酮 與 乙醯胺苯酚 之組合 C1 之平

均值的95%信賴區間在約1.46 µg/mL至1.96 µg/mL之範圍內。對照劑型提供類鴉片及非類鴉片鎮痛劑之足夠血漿含量以使疼痛強度在投藥後約1小時內降低。

當投予健康北美或西歐人群時，尤其當調配物視需要經調適成適於或用以每12小時投予人類時，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約20%-45%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約20%-45%之乙醯胺苯酚在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約25%-35%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約25%-35%之乙醯胺苯酚在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放。此外，在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少60%至約99%之乙醯胺苯酚在約6小時至約8.5小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約11小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約8小時至約11小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約9小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約9小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。又在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約10小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約10小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少99%之氫可酮在約11小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約11小時至約

12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約13小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約13小時內自醫藥組合物活體外釋放。

然而，當調配物之緩釋型式視需要經調適成適於或用以每日兩次投予人類時，則至少90%之氫可酮在約18小時至約23小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約18小時至約23小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約20小時至約25小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約20小時至約25小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約21小時至約22小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約21小時至約22小時內自醫藥組合物活體外釋放。在此緩釋型實施例之另一實施例中，至少99%之氫可酮在約22小時至約26小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約22小時至約26小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約27小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約27小時內自醫藥組合物活體外釋放。

在一較佳實施例中，本發明提供一種組合物，其中核心層包含能夠控制藥物釋放之賦形劑或賦形劑之混合物，且非核心層包含能夠使藥物立即釋放之賦形劑。此外，在一較佳實施例中，核心層係藉由熔融擠壓、繼而使含有藥物

之熔融體直接成型來製造，且將非核心層噴霧包覆於核心層上。最佳地，該組合物包含約500 mg乙醯胺苯酚及約15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物。在另一實施例中，非核心層或錠劑層可藉由另一種方法製備。在此方法中，藉由擠出來單獨製造薄膜覆層..且使擠出物成型為箔片。在製造核心期間，將此箔片引入壓延機中。此方法尤其適用於厚層(節省長的噴霧包覆時間)且為無溶劑方法。此技術亦稱為Xellex技術。

在另一例示性實施例中，本發明提供一種具有核心層及非核心層之醫藥組合物，該醫藥組合物包含：(a)處於核心層中之濫用相關之藥物、其醫藥學上可接受之鹽或水合物及非濫用相關之藥物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)處於非核心層中之非濫用相關藥物、其醫藥學上可接受之鹽或水合物。較佳地，此組合物之特徵在於以下至少一項特點：

i) 37°C下，在活體外1小時內，由40%乙醇水溶液自組合物所萃取之濫用相關藥物量小於或等於在37°C下、在活體外1小時內由0.01 N鹽酸所萃取之濫用相關藥物量的1.5倍；

ii) 藉由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測，該組合物在150牛頓、較佳300牛頓、更佳450牛頓、又更佳500牛頓之力下不斷裂；

iii) 組合物在活體外溶解測試之第一小時期間釋放至少20%之濫用相關藥物且不超過45%之濫用相關藥物且較佳

為在活體內測試之第一小時期間亦如此；

iv) 單次劑量後之1小時至2小時內，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物；

v) 單次劑量後1小時及12小時時，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物及/或濫用相關藥物；

vi) 將該組合物藉由咖啡研磨機，以20,000-50,000 rpm 研磨1分鐘時，與完整錠劑相比，該組合物經研磨後在37°C下、在40%乙醇水溶液中歷時1小時之濫用相關藥物增加釋放量少於2倍至3倍；

vii) 藉由篩分測試所量測，該組合物經研磨時包含粒度為約2公分至約355微米之約20%部分、大於約63微米且小於約355微米之約66%部分及小於約63微米之約14%部分；或

viii) 組合物係實質上光滑的，其中中線平均高度(Centre Line Average; CLA)為約0.1至約0.6、較佳約0.1至約0.4且最佳約0.1至約0.2。

在此組合物中，在37°C下在1小時內藉由40%乙醇水溶液自調配物所萃取之濫用相關藥物之量為在37°C下在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的約70%至約130%。在另一實施例中，在37°C下在1小時內藉由40%乙醇水溶液自調配物所萃取之濫用相關藥物之量為在37°C下在1小時內藉由0.01 N鹽酸所萃取之藥物之量的約70%至約90%。在又一實施例中，在37°C下在1小時內藉由40%乙醇水溶液自調配物所萃取之濫用相關藥物為在37°C下在1小

時內藉由 0.01 N 鹽酸所萃取之藥物之量的約 75% 至約 90%。

本發明之另一實施例提供具有核心層及非核心層之醫藥組合物。在此組合物中，核心層包含以下各物之混合物：
(a)至少一種類鴉片；及(b)至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合。非核心層包含至少一種非類鴉片鎮痛劑。此外，此等組合物經調適以便適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。較佳地，核心層進一步包含至少一種非類鴉片鎮痛劑。在一較佳實施例中，該組合物之特徵在於以下特點中之至少一者：

i) 37°C 下、在1小時內活體外藉由40%乙醇水溶液自組合物所萃取之濫用相關藥物之量小於或等於在37°C 下、在1小時內活體外藉由0.01 N鹽酸所萃取之濫用相關藥物之量的1.5倍；

ii) 藉由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測，該組合物在150牛頓、較佳300牛頓、更佳450牛頓、又更佳500牛頓之力下不斷裂；

iii) 組合物在活體外溶解測試之第一小時期間釋放至少20%之濫用相關藥物且不超過45%之濫用相關藥物且在活體內測試之第一小時期間較佳亦如此；

iv) 單次劑量後之1小時至2小時內，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物；

v) 單次劑量後1小時及12小時時，該組合物釋放治療有效劑量之非濫用相關藥物及/或濫用相關藥物；

vi) 將該組合物藉由咖啡研磨機以 20,000-50,000 rpm 研磨 1 分鐘時，與完整錠劑相比，該組合物經研磨後在 37°C 下、在 40% 乙醇水溶液中歷時 1 小時釋放之濫用相關藥物增加少於 2 倍至 3 倍；

vii) 藉由篩分測試所量測，該組合物經研磨時包含粒度為約 2 公分至約 355 微米之約 20% 部分、大於約 63 微米且小於約 355 微米之約 66% 部分及小於約 63 微米之約 14% 部分；或

viii) 組合物係實質上光滑的，其中中線平均高度 (Centre Line Average ; CLA) 為約 0.1 至約 0.6、較佳約 0.1 至約 0.4 且最佳約 0.1 至約 0.2。

在一實施例中，類鴉片係選自由以下各物組成之群：阿吩坦尼、丙烯普魯汀、阿法普魯汀、安尼勒立汀、苳嗎啡、培集屈密特、丁基原啡因、美妥芬諾、克羅尼他淨、可待因、環佐辛、二氫去氧嗎啡、右旋嗎拉密特、地佐辛、狄安普魯密特、二氫可待因、二氫嗎啡、狄門諾沙多、狄美菲坦諾、二甲胺二噻吩丁烯、嗎福啉二苯丁酸乙酯、狄匹潘濃、依他佐辛、依索庚嗪、甲乙胺二噻吩丁烯、乙基嗎啡、愛托尼他淨、吩坦尼、海洛因、氫可酮、二氫嗎啡酮、羥基配西汀、異美沙冬、酚派丙酮、左洛啡烷、左旋吩納西嗎汎、左旋嗎汎、洛吩坦尼、配西汀、美普他酚、美他唑新、美沙冬、美托邦、嗎啡、密羅啡因、納布啡、那碎因、菸鹼嗎啡、原匹潘濃、鴉片、羥可酮、羥二氫嗎啡酮、阿片全鹼、潘他唑新、芬那多松、吩那唑

新、吩諾嗎汎、吩諾配立汀、匹密諾汀、普魯匹蘭、普帕西芬、蘇吩坦尼、痛立定及特拉嗎竇及其鹽、水合物及混合物。此外，非類鴉片鎮痛劑係選自由以下各物組成之群：乙醯胺苯酚、阿司匹林、吩坦尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、萘普生、非那西丁、吡羅昔康、蘇吩坦尼、蘇林酸、干擾素 α 及其鹽、水合物及混合物。較佳地，類鴉片為氫可酮，且非類鴉片鎮痛劑為乙醯胺苯酚或布洛芬。更佳地，類鴉片為氫可酮，且非類鴉片鎮痛劑為乙醯胺苯酚。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約0.18 ng/mL/mg至約1.51 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.34 ng/mL/mg至約7.24 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之1小時血藥濃度C1。在較佳實施例中，諸如調配物15，該劑型產生約0.32 ng/mL/mg至約1.51 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.34 ng/mL/mg至約5.50 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在某些其他實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約0.30 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.75 ng/mL/mg至約5.57 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之1小時血藥濃

度C1。在較佳實施例中，該劑型產生約0.45 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.75 ng/mL/mg至約4.43 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約3.63 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約2.76 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.79 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.23 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生 1.80 ± 0.42 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1，其平均值之95%信賴區間落在約1.61 µg/mL至約2.00 µg/mL之間。較佳實施例及對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1的95%信賴區間重疊。在作為具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚的單次劑量向人類患者

投予之後，對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1之平均值的95%信賴區間在約1.46 $\mu\text{g/mL}$ 至1.96 $\mu\text{g/mL}$ 之範圍內。對照劑型提供類鴉片及非類鴉片鎮痛劑之足夠血漿含量以使疼痛強度在投藥後約1小時內降低。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約0.6 ng/mL/mg 至約1.4 ng/mL/mg 且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約2.8 ng/mL/mg 至7.9 ng/mL/mg 。在另一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約0.4 ng/mL/mg 至約1.9 ng/mL/mg 且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約2.0 ng/mL/mg 至約10.4 ng/mL/mg 。在又一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約0.6 ng/mL/mg 至約1.0 ng/mL/mg 且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約3.0 ng/mL/mg 至約5.2 ng/mL/mg 。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。當投予人類患者時，該劑型產生約9.1 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至約19.9 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 之氫可酮之AUC及約28.6 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至約59.1 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 之乙醯胺苯酚之AUC。在另一實施例中，該劑型產生約7.0 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 至約26.2 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL/mg}$ 之氫可

酮之AUC及約18.4 ng*hr/mL/mg至約79.9 ng*hr/mL/mg之乙醯胺苯酚之AUC。在又一實施例中，該劑型產生約11.3 ng*hr/mL/mg至約18.7 ng*hr/mL/mg之氫可酮之AUC及約28.7 ng*hr/mL/mg至約53.5 ng*hr/mL/mg之乙醯胺苯酚之AUC。較佳地，在此實施例中，醫藥組合物之活體外釋放速率具有雙階段釋放形態，且其中活體外釋放速率之每一階段對於乙醯胺苯酚而言為零階或一階且對於氫可酮而言為零階或一階。

當投予健康北美或西歐人群時，尤其當調配物視需要經調適成適於或用以每12小時投予人類時，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約20%-45%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約20%-45%之乙醯胺苯酚在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，於0.01 N HCl中在50 rpm 37°C下約25%-35%之氫可酮在約1小時內自醫藥組合物活體外釋放且約25%-35%之乙醯胺苯酚在1小時內自醫藥組合物活體外釋放。此外，在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少60%至約99%之乙醯胺苯酚在約6小時至約8.5小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少90%之氫可酮在約8小時至約11小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約8小時至約11小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約9小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約9小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋

放。又在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約10小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約10小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少99%之氫可酮在約11小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約11小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約13小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約13小時內自醫藥組合物活體外釋放。

然而，當調配物之緩釋型式視需要經調適成適於或用以每日兩次投予人類時，則至少90%之氫可酮在約18小時至約23小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約18小時至約23小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約20小時至約25小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約20小時至約25小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約21小時至約22小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約21小時至約22小時內自醫藥組合物活體外釋放。在此緩釋型實施例之另一實施例中，至少99%之氫可酮在約22小時至約26小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約22小時至約26小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約27小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺

苯酚在小於約27小時內自醫藥組合物活體外釋放。

在一較佳實施例中，本發明提供一種組合物，其中核心層包含能夠控制藥物釋放之賦形劑且非核心層包含能夠使藥物立即釋放之賦形劑。此外，在一較佳實施例中，核心層係藉由熔融擠壓、繼而使含有藥物之熔融體直接成型來製造，且將非核心層噴霧包覆於核心層上。最佳地，該組合物包含約500 mg乙醯胺苯酚及約15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物。

在另一實施例中，本發明提供一種具有核心層及非核心層之醫藥組合物。在此組合物中，核心層包含以下各物之混合物：(a)至少一種類鴉片及至少一種第一非類鴉片鎮痛劑；(b)至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合。非核心層包含至少一種第二非類鴉片鎮痛劑。此外，該組合物經調適以便適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。在此實施例中，較佳地，類鴉片包含氫可酮且第一及第二非類鴉片鎮痛劑包含乙醯胺苯酚或布洛芬。更佳地，類鴉片包含氫可酮且第一及第二非類鴉片鎮痛劑包含乙醯胺苯酚。此外，在此實施例中，非核心層包含：(a)乙醯胺苯酚；及(b)至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合。較佳地，聚合物或共聚物係選自由以下各物組成之群：羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素；聚甲基丙烯酸酯、聚乙醇醇、聚氧化乙烯及其組合。更佳地，聚合物或共聚物係選自由以下各物組成之群：羥丙基甲基纖維素及聚乙醇醇或

其組合。又更佳地，聚合物或共聚物係選自由聚乙醇及聚氧化乙烯接枝共聚物組成之群。此外，在此實施例中，乙醯胺苯酚與速度控制聚合物或共聚物或其組合之比率為約1:1至約10:1。更佳地，乙醯胺苯酚與速度控制聚合物或共聚物或其組合之比率為約3:1至約5:1。如本發明所提供，在一較佳實施例中，非核心層具有以下特徵中之至少一者：

(a) 在感應密封之HDPE瓶中，在40°C、75%相對濕度下3個月後實質上不破裂；

(b) 實質上乾燥(非黏性)；

(c) 在37°C下於0.01 N HCl中提供快速溶解以曝露核心層；

(d) 在投予人類患者20分鐘內釋放非核心層中之至少80%之乙醯胺苯酚；或

(e) 向調配物提供白色顏料而非其他顏料。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約0.18 ng/mL/mg至約1.51 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.34 ng/mL/mg至約7.24 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之1小時血藥濃度C1。在較佳實施例中，諸如調配物15，該劑型產生約0.32 ng/mL/mg至約1.51 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.34 ng/mL/mg至約5.50 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在某些其他實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5-水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生約0.30 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之1小時血藥濃度(C1)及約2.75 ng/mL/mg至約5.57 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之1小時血藥濃度C1。在較佳實施例中，該劑型產生約0.45 ng/mL/mg至約1.06 ng/mL/mg之氫可酮之C1及約2.75 ng/mL/mg至約4.43 ng/mL/mg之乙醯胺苯酚之C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約3.63 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.18 µg/mL至約2.76 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在某些實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.79 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生約1.38 µg/mL至約2.23 µg/mL之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1。

在較佳實施例中，在具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合

物及500 mg乙醯胺苯酚之單次劑量之後，該劑型產生 $1.80 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ 之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1，其平均值之95%信賴區間落在約 $1.61 \mu\text{g/mL}$ 至約 $2.00 \mu\text{g/mL}$ 之間。較佳實施例及對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1的95%信賴區間重疊。在向人類患者投予具有15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物及500 mg乙醯胺苯酚的單次劑量之後，對照劑型之氫可酮與乙醯胺苯酚之組合C1之平均值的95%信賴區間在約 $1.46 \mu\text{g/mL}$ 至 $1.96 \mu\text{g/mL}$ 之範圍內。對照劑型提供類鴉片及非類鴉片鎮痛劑之足夠血漿含量以使疼痛強度在投藥後約1小時內降低。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含約15 mg之二酒石酸氫可酮5.5水合物及約500 mg之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。較佳地，醫藥組合物當投予人類患者時產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約 0.6 ng/mL/mg 至約 1.4 ng/mL/mg 且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約 2.8 ng/mL/mg 至 7.9 ng/mL/mg 。在另一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約 0.4 ng/mL/mg 至約 1.9 ng/mL/mg 且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約 2.0 ng/mL/mg 至約 10.4 ng/mL/mg 。在又一實施例中，醫藥組合物產生具有以下特徵之血漿形態：單次劑量之後，氫可酮之 C_{max} 為約 0.6 ng/mL/mg 至約 1.0 ng/mL/mg 且乙醯胺苯酚之 C_{max} 為約 3.0 ng/mL/mg 至約 5.2 ng/mL/mg 。

在某些實施例中，當投予患者(空腹時)之單次劑量包含

約 15 mg 之二酒石酸氫可酮 5.5 水合物及約 500 mg 之乙醯胺苯酚時，較佳展現以下藥物動力學形態。當投予人類患者時，該劑型產生約 9.1 ng*hr/mL/mg 至約 19.9 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.6 ng*hr/mL/mg 至約 59.1 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在另一實施例中，該劑型產生約 7.0 ng*hr/mL/mg 至約 26.2 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 18.4 ng*hr/mL/mg 至約 79.9 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。在又一實施例中，該劑型產生約 11.3 ng*hr/mL/mg 至約 18.7 ng*hr/mL/mg 之氫可酮之 AUC 及約 28.7 ng*hr/mL/mg 至約 53.5 ng*hr/mL/mg 之乙醯胺苯酚之 AUC。較佳地，在此實施例中，醫藥組合物之活體外釋放速率具有雙階段釋放形態，且其中活體外釋放速率之每一階段對於乙醯胺苯酚而言為零階或一階且對於氫可酮而言為零階或一階。

當投予健康北美或西歐人群時，尤其當調配物視需要經調適成適於或用以每 12 小時投予人類時，於 0.01 N HCl 中在 50 rpm 37°C 下約 20%-45% 之氫可酮在約 1 小時內自醫藥組合物活體外釋放且約 20%-45% 之乙醯胺苯酚在約 1 小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，於 0.01 N HCl 中在 50 rpm 37°C 下約 25%-35% 之氫可酮在約 1 小時內自醫藥組合物活體外釋放且約 25%-35% 之乙醯胺苯酚在 1 小時內自醫藥組合物活體外釋放。此外，在另一實施例中，至少 90% 之氫可酮在約 8 小時至約 12 小時內自醫藥組合物釋放且至少 60% 至約 99% 之乙醯胺苯酚在約 6 小時至約 8.5 小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少

90%之氫可酮在約8小時至約11小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約8小時至約11小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約9小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約9小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。又在另一實施例中，至少95%之氫可酮在約10小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約10小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在另一實施例中，至少99%之氫可酮在約11小時至約12小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約11小時至約12小時內自醫藥組合物活體外釋放。在又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約13小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約13小時內自醫藥組合物活體外釋放。

然而，當調配物之緩釋型式視需要經調適成適於或用以每日兩次投予人類時，則至少90%之氫可酮在約18小時至約23小時內自醫藥組合物釋放且至少90%之乙醯胺苯酚在約18小時至約23小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約20小時至約25小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約20小時至約25小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之另一實施例中，至少95%之氫可酮在約21小時至約22小時內自醫藥組合物釋放且至少95%之乙醯胺苯酚在約21小時至約22小時內自醫藥組合物活體外釋放。在

此緩釋型實施例之另一實施例中，至少99%之氫可酮在約22小時至約26小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在約22小時至約26小時內自醫藥組合物活體外釋放。在緩釋型調配物之又一實施例中，至少99%之氫可酮在小於約27小時內自醫藥組合物釋放且至少99%之乙醯胺苯酚在小於約27小時內自醫藥組合物活體外釋放。

在一較佳實施例中，本發明提供一種組合物，其中核心層包含能夠控制藥物釋放之賦形劑且非核心層包含能夠使藥物立即釋放之賦形劑。此外，在一較佳實施例中，核心層係藉由熔融擠壓、繼而使含有藥物之熔融體直接成型來製造，且將非核心層噴霧包覆於核心層上。最佳地，該組合物包含約500 mg乙醯胺苯酚及約15 mg二酒石酸氫可酮5.5-水合物。

在一較佳實施例中，該組合物之特徵在於以下特點中之至少一者：

i) 在37°C下、在1小時內活體外藉由40%乙醇水溶液自組合物所萃取之濫用相關藥物之量小於或等於在37°C下、在1小時內活體外藉由0.01 N鹽酸所萃取之氫可酮之量的1.5倍；

ii) 如藉由「Pharma Test PTB 501」硬度測試儀所量測，該組合物在150牛頓、較佳300牛頓、更佳450牛頓、又更佳500牛頓之力下不斷裂；

iii) 該組合物在活體外溶解測試之第一小時期間釋放至少20%之氫可酮且不超過45%之氫可酮且在活體內測試之

第一小時期間較佳亦如此；

iv) 在單次劑量後之1小時至2小時內，該組合物釋放治療有效劑量之乙醯胺苯酚；

v) 在單次劑量後1小時及12小時時，該組合物釋放治療有效劑量之乙醯胺苯酚及/或濫用相關藥物；

vi) 當將該組合物藉由咖啡研磨機以20,000-50,000 rpm 研磨1分鐘時，與完整錠劑相比，該組合物經研磨後在37°C下、在40%乙醇水溶液中歷時1小時釋放之氫可酮增加少於2倍至3倍；

vii) 如藉由篩分測試所量測，該組合物經研磨時包含粒度為約2公分至約355微米之約20%部分、大於約63微米且小於約355微米之約66%部分及小於約63微米之約14%部分；或

viii) 該組合物係實質上光滑的，其中中線平均高度(Centre Line Average；CLA)為約0.1至約0.6、較佳約0.1至約0.4且最佳約0.1至約0.2。

實例 XV：維拉帕米之劑量傾釋研究

在此實例中，240 mg維拉帕米係較佳的，然而一般熟悉此項技術者可在熔融擠出調配物中使用1-1,000 mg之維拉帕米。

材料

分析之乙醇(99.9% v/v)為標準試劑級(Baker, Germany)。氯化鈉(Merck, Germany)、鹽酸(Baker, Germany)及磷酸鉀(Fluka, Switzerland)皆按原樣使用。去離子水係來源於

室內水系統離子交換器。

藥物調配物

將維拉帕米調配物異搏定(Isoptin)SR-E 240 mg(Meltrex®, 劑型A)(Abbott Laboratories, EU)、持續釋放(SR)異搏定SR 240 mg(劑型B)(Abbott Laboratories, EU)、Verahexal™ SR 240 mg(劑型C)(Hexal Pharma Ltd, Germany)及維拉帕米延遲-Ratiopharm® 240 mg(劑型D)(Ratiopharm, Germany)按原樣使用。劑型A(熔融擠出)含有於羥丙基纖維素及羥丙甲纖維素基質中之維拉帕米鹽酸鹽。劑型B(持續釋放)、劑型C(持續釋放)及劑型D(持續釋放)含有於海藻酸鈉基質(作為阻滯劑)中之維拉帕米鹽酸鹽。

溶解測試

根據美國藥典(USP)標準，使用緩衝液添加法進行劑型A(熔融擠出)及劑型B之溶解測試。對於稠度而言，在此研究中將相同方法及條件用於調配物C及調配物D。

鹽酸緩衝液添加法

在 $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下、在900 mL介質中使用具有100 rpm之旋轉速度之(根據Ph.EUR, USP之溶解裝置)(攪拌槳)監視藥物釋放。介質包含磷酸鉀緩衝液，由鹽酸(0.08 N)及0%、5%、20%或40% (v/v)乙醇(pH 6.4-7.2)調整。對於每一介質而言，測試6個錠劑且用分光光度法在250 nm-300 nm下監視藥物釋放。此之例外為劑型C，其係僅於0%乙醇介質中使用4個錠劑加以測試。根據有效產品說明，對於劑型B及劑型C-D而言，一般在60，120、240及480分鐘及600分

鐘時進行取樣。對於劑型 A(40%乙醇)、劑型 A(0%及 20%乙醇，替代 240 分鐘)、劑型 B(40%乙醇)及劑型 C 及 D(0%乙醇)而言，在 300 分鐘時收集其他樣品。對於劑型 C 及 D(僅 0%乙醇)而言，在 30、90、180 及 360 分鐘時收集其他樣品。

藥物溶解度

使用 UV 偵測在 250 nm-300 nm 之間的波長下在室溫下分光光度 (Fa Agilent, 8453 型, Agilent Technologies Inc., Clara, CA, USA) 地測定不同羥乙醇溶解介質中之測試調配物之藥物釋放。使用含有維拉帕米之參考標準 (Ph.EUR 之化學參考物 (Chemical Reference Substance))。

數據分析

基於每體積所量測之藥物之量 (mg) 以百分比 (%) 計算溶解，考慮到在測試期間隨時間推移之體積變化。使用如自 6 個試驗 (4 個 0% 乙醇下劑型 C 之試驗) 之原始分數導出之隨時間 (小時) 推移之平均溶解百分比及標準偏差說明溶解形態 (圖 1-圖 4)。使用 t-測試 (假定雙尾分布及 2 樣品等方差) 由針對每溶解介質每一試驗所計算之加權平均值 (不包括 0 之所有時間點之溶解百分比) 計算每一調配物之比較統計數據。

自於 5% 乙醇介質及 40% 乙醇介質中經 8 小時所測試之劑型 A (熔融擠出調配物) 之維拉帕米釋放之溶解形態並非顯著不同於 0% 醇條件 ($P > 0.05$) (圖 8)。與 0% 乙醇條件 ($P = 0.02$) 相比，20% 乙醇下之溶解形態顯著較低。此差異在 8 小時

時最顯著，其中相對於0%乙醇條件(77%)，在20%乙醇條件中之平均溶解百分比(%) (64%)較低。對於0%乙醇與40%乙醇之兩極端條件而言，平均溶解百分比在1小時時相同(19%)，且在8小時時與0%乙醇介質相比(77%)40%乙醇介質中之平均溶解百分比略高(81%)。所有條件下之釋放形態之特徵在於隨時間推移逐漸減低之初始快速釋放速率，表明接近零階釋放之持續釋放機制。

劑型B(一種持續釋放化合物)展示經10小時進行之與無乙醇條件(0%)($p < 0.001$)相比在較高乙醇濃度(20%及40%)下之溶解形態之顯著變化(圖9)。在低/無乙醇濃度(0%及5%)下，觀察到接近零階之釋放且在兩種條件($p = 0.5$)之間未觀察到統計上顯著之差異。在較高乙醇濃度(20%及40%)下，在第一小時內看到初始快速釋放。此效應視乙醇濃度而定，且與20%乙醇介質(57%)相比在40%乙醇介質中達到較高平均溶解百分比(%) (94%)，與0%乙醇條件(17%)($P < 0.001$)相比該兩者均顯著較高。對於20%乙醇介質而言，隨時間推移觀察到持續釋放且在約8小時時達到平穩階段(平均溶解101%)。對於40%乙醇濃度而言，更快地在約2小時時達到此平穩階段(107%溶解)。在2小時時，與在0%乙醇下所觀察到之26%之平均溶解相比，針對20%及40%之乙醇濃度分別觀察到73%及107%之平均溶解，從而證實在較高醇濃度下溶解之3-4倍增加。

類似於劑型B，針對兩種持續釋放調配物(劑型C及劑型D)觀察到在較高乙醇濃度(20%及40%)下溶解形態之相同

變化。劑型 C 展示經 10 小時進行之與無乙醇條件 (0%)($p < 0.001$) 相比在較高乙醇濃度 (20% 及 40%) 下之溶解形態之顯著增加 (圖 10)。在較高乙醇濃度 (20% 及 40%) 下，在第一小時內看到初始快速釋放，其中與 40% 乙醇介質中 (64%) 相比，20% 乙醇介質中之 1 小時時之平均溶解百分比 (102%) 較高。然而，與 0% 乙醇條件 (15%)($P < 0.00001$) 相比，在 1 小時時該等較高乙醇條件兩者均顯著較高。對於 20% 乙醇介質而言，在約 1 小時時達到藥物釋放之平穩階段 (平均溶解 102%)。對於 40% 乙醇濃度而言，此平穩階段 (平均溶解 106%) 略遲，係在 2 小時時。在較低乙醇濃度 (5%) 下，長達 4 小時之溶解形態幾乎與對於 0% 乙醇 ($P = 0.4$ ，在 1 小時時) 所觀察到之溶解形態相同。在 4 小時與 10 小時之間，對於 5% 乙醇條件而言溶解形態較低，從而導致相對於 0% 乙醇 ($P < 0.001$) 的總體上顯著較低之溶解。兩條件之間的差異在 8 小時時最顯著，在 5% 乙醇條件 (76%) 與 0% 乙醇條件 (86%)($P < 0.001$) 之間展示 10% 之平均溶解百分比差異 (%)。在 10 小時時 0% 乙醇條件及 5% 乙醇條件之平均溶解百分比達到接近 100% 溶解，分別展示 97% 及 92% 平均溶解。

類似於對於劑型 B 與劑型 C 所觀察到之趨勢，劑型 D 展示經 10 小時進行之與無乙醇條件 (0%)($p < 0.00001$) 相比在較高乙醇濃度 (20% 及 40%) 下溶解形態之顯著增加 (圖 11)。在低/無乙醇濃度 (0% 及 5%) 下，觀察到接近零階之釋放且在兩種條件 ($p = 0.5$) 之間未觀察到統計上顯著之差異。在較高乙

醇濃度(20%及40%)下，在第一小時內看到初始快速釋放。此效應視乙醇濃度而定，且與20%乙醇介質(93%)相比在40%乙醇介質中達到較高平均溶解百分比(101%)，該兩者與0%乙醇條件(12%)($P<0.0001$)相比均顯著較高。對於20%乙醇介質而言，在最初2小時觀察到快速釋放，在2小時時達到平穩階段(平均溶解98%)，其顯著高於0%乙醇條件(12%)($P<0.00001$)。對於40%乙醇濃度而言，在快速釋放之後，較早地在約1小時時達到此平穩階段(101%平均溶解)，其與1小時時之0%乙醇條件(23%)($P<0.00001$)相比顯著較高。在10小時之最終時間點，對於0%乙醇條件或5%乙醇條件而言未觀察到完全溶解(100%)，該等乙醇條件分別展示65%及69%之平均溶解百分比。

此活體外溶解研究之結果指示含有維拉帕米之創新熔融擠出調配物當完整並包含在5%乙醇(等於大多數啤酒、葡萄酒冷飲中所見之濃度)、20%乙醇(等於強力混合飲料中所見之濃度且略高於大多數葡萄酒中所見之濃度(10-15%))及40%乙醇(等於大多數未稀釋烈酒(亦即伏特加酒、杜松子酒(gin))中所見之濃度)之介質中時可承受乙醇之溶解效應。相反，三種其他市售持續釋放調配物尤其在較高乙醇濃度(20%乙醇及40%乙醇)下展示維拉帕米釋放之顯著快速增加。在最高乙醇濃度(40%)下，市售持續釋放比較調配物在最初1-2小時內展示急劇變化之藥物釋放，繼之以溶解百分比之平穩階段(達到100%溶解)，其表明整個劑量

已傾釋至溶解介質中。亦在20%乙醇濃度下在2小時內觀察到該「劑量傾釋」，但對於劑型B而言，此劑量傾釋出現較遲，在約8小時時。對於劑型A(熔融擠出)而言未觀察到劑量傾釋。在5%乙醇及40%乙醇下劑型A之溶解形態並非與0%乙醇條件顯著不同。與0%條件相比，20%之溶解形態甚至顯著較低，此原因未知。在較高乙醇濃度下與其他市售調配物相比，與條件無關，劑型A之溶解形態為接近零階且不展示初始釋放尖峰。在2小時時，對於劑型A(所有介質)而言出現約30%之溶解。在8小時時未出現完全溶解，其中平均溶解百分比在64%(20%乙醇介質)與81%(40%乙醇介質)之範圍內。

考慮到乙醇之廣泛使用及可獲得性，醇與處方藥物之間的交互影響引起極大關注。交互影響可在各種情況下出現，其包括患者服用藥物且消耗酒精飲料至故意搗破調配物以自受控釋放調配物萃取藥物或增強藥物與醇之藥效(如在藥物濫用者中常見的)。其他該等情況可包括如在 γ -羥基丁酸鹽(GBH)或氟硝西泮(RohypnolTM)之情況下為應受譴責意圖(諸如'約會強暴')將藥物溶解且遮蔽於醇中，其藥效藉由醇進一步加強(Schwartz等人，2001)。尤其因為受控釋放調配物含有較高藥物含量且可構成安全問題，所以受控釋放調配物之穩固性為不可分割的特點。因此，不易溶於諸如乙醇之溶劑的濫用制止調配物(諸如劑型A(熔融擠出))可具有優於易發生「劑量傾釋」之其他持續釋放調配物之明顯優勢(McColl及Sellers, 2006)。

對於整個溶解測試期而言，未在低pH之條件下進行此研究中之溶解方法。相反地，溶解測試由1.1-1.2之pH開始歷時2小時，繼之以pH增加至約6.8。應注意一旦攝取，長時間將乙醇併入低pH之胃環境(pH 2.0)中可表現改變之溶解形態。未來研究可藉由檢查在含有乙醇之酸化介質或模擬胃液介質中的完整及壓碎熔融擠出錠劑來處理此情況。此外，重要的為注意藥物交互影響之病原學不限於溶質與溶劑之間的物理及化學交互影響。藥物交互影響可藉由藥物動力學、藥效、遺傳學及免疫因子調節(Lynch及Price, 21007；Masubichi及Horie, 2007；Vourvahis及Kashuba, 2007)。舉例而言，維拉帕米之產品專論警告了與乙醇共同投予可導致增加之血液醇含量及由此增強之損傷、藥物動力學性質之交互影響(Covera-HS Product Monograph, 2006)。測定調配物在活體內之完整性，在闡明臨床上重要的藥物-醇交互影響之可能性中臨床試驗亦可能有益。

此活體外溶解試驗已證實使用熔融擠出技術之維拉帕米之創新調配物當用高達40%之乙醇濃度完整地測試時不改變其釋放形態。相反，三種其他市售持續釋放維拉帕米調配物在較高乙醇濃度(20%及40%)下展示劑量傾釋效應，在測試之最初2小時內達到約100%溶解。本發明表明此創新熔融擠出調配物當完整地與易得之各濃度乙醇組合時可抵抗活體外環境下之劑量傾釋。類似地，預期此調配物在活體內環境中具有有限的藥物-醇交互影響。

上述實施方式及隨附實例僅具例示性且不意欲對本發明

之範疇構成限制，本發明之範疇僅受附加之申請專利範圍及其等效物限定。對所揭示實施例之各種改變及修改對於熟習此項技術者而言係顯而易見的，且該等改變及修改為本發明之部分。包括(但不限於)與化學結構、取代基、衍生物、中間物、合成法、調配物及/或本發明之使用方法相關之彼等改變及修改的該等改變及修改可在不悖離本發明之精神及範疇的情況下進行。

【圖式簡單說明】

圖1描繪將擠出型錠劑包覆使得錠劑表面明顯光滑；

圖2描繪使用中線平均高度(CLA)法計算表面粗糙度之示意圖；

圖3描繪未經包覆調配物之中線平均高度(CLA)。對於未經包覆調配物而言，當(N=69)時，CLA=36.1；

圖4描繪未經包覆調配物之中線平均高度(CLA)。對於經包覆調配物而言，當(N=69)時，CLA=10.4；

圖5描繪調配物15及調配物16及對照物1在歷時(a)48小時及(b)12小時時之初步平均氫可酮濃度-時間形態；

圖6描繪調配物15及調配物16及對照物1在歷時(a)48小時及(b)12小時時之初步平均乙醯胺苯酚濃度-時間形態；

圖7描繪調配物17及調配物18、對照物2及未經包覆調配物VM-1在歷時480分鐘時之氫可酮及乙醯胺苯酚之活體外藥物釋放形態；

圖8描繪隨時間(小時)推移，隨乙醇濃度增加之自劑型A(熔融擠出型)之維拉帕米釋放之溶解形態(平均溶解%)

[$\pm$ SD]);

圖 9 描繪隨時間(小時)推移，隨乙醇濃度增加之自劑型 B(SR)之維拉帕米釋放之溶解形態(平均溶解% [$\pm$ SD]);

圖 10 描繪隨時間(小時)推移，隨乙醇濃度增加之自劑型 C(SR)之維拉帕米釋放之溶解形態(平均溶解% [$\pm$ SD]); 及

圖 11 描繪隨時間(小時)推移，隨乙醇濃度增加之自劑型 D(SR)之維拉帕米釋放之溶解形態(平均溶解% [$\pm$ SD])。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98/117832

A61K³¹/277 (2006.01)

※申請日：98.5.27

※IPC 分類：A61K³¹/67 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K³¹/92 (2006.01)

具有減低醇交互影響之防濫用熔融擠出調配物

ABUSE RESISTANT MELT EXTRUDED FORMULATION HAVING
REDUCED ALCOHOL INTERACTION

二、中文發明摘要：

本發明係關於經口投藥之組合物。本發明較佳包含至少一種防濫用藥物傳遞組合物，供傳遞可能於醇中傾釋劑量之藥物；製備此等劑型之相關方法；及治療有此需要之患者的方法，該等方法包含向患者投予本發明之組合物。最佳地，劑型包括維拉帕米(verapamil)。此等調配物具有降低之濫用可能性。在另一調配物中，較佳地，濫用相關藥物為類鴉片(opioid)且非濫用相關藥物為乙醯胺苯酚(acetaminophen)或布洛芬(ibuprofen)。更佳地，類鴉片為氫可酮(hydrocodone)，且非濫用相關鎮痛劑為乙醯胺苯酚。在某些較佳實施例中，該等劑型之特徵在於對溶劑萃取、搗破、壓碎或研磨具有抗性。本發明之某些實施例提供之劑型可提供初始之藥物突釋，繼之為長期可控制之藥物釋放。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compositions for oral administration. The invention preferably comprises at least one abuse-resistant drug delivery composition for delivering a drug having potential for dose dumping in alcohol, related methods of preparing these dosage forms, and methods of treating a patient in need thereof comprising administering the inventive compositions to the patient. Most preferably, the dosage form includes verapamil. These formulations have reduced potential for abuse. In another formulation, preferably the abuse relevant drug is an opioid and the non-abuse relevant drug is acetaminophen or ibuprofen. More preferably, the opioid is hydrocodone, and the non-abuse relevant analgesic is acetaminophen. In certain preferred embodiments, the dosage forms are characterized by resistance to solvent extraction; tampering, crushing or grinding. Certain embodiments of the inventions provide dosage forms that provide an initial burst of release of drug followed by a prolonged period of controllable drug release.

七、申請專利範圍：

1. 一種熔融擠出劑型，其具有減低之藥物-醇交互影響，該劑型包含：

(a) 濫用相關藥物或有可能於醇中傾釋劑量之藥物；及

(b) 具有其聚合物、共聚物或組合之基質，其中單體係選自由纖維素醚、纖維素酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、乙烯醇、氧化乙烯及海藻酸鈉組成之群，

其中該基質係熔融擠出；

其中該劑型具有減低之藥物-醇交互影響；且

其中該劑型經調配，以便適用於每日3次、2次或1次經口投予人類。

2. 如請求項1之熔融擠出劑型，其中該藥物為維拉帕米(verapamil)、 γ -羥基丁酸鹽、氟硝西泮(flunitrazepam)或類鴉片之鹽或酯，其中類鴉片係選自由以下各物組成之群：阿吩坦尼(alfentanil)、丙烯普魯汀(allylprodine)、阿法普魯汀(alphaprodine)、安尼勒立汀(anileridine)、苳嗎啡(benzylmorphine)、培集屈密特(bezitramide)、丁基原啡因(buprenorphine)、美妥芬諾(butorphanol)、克羅尼他淨(clonitazene)、可待因(codeine)、環佐辛(cyclazocine)、二氫去氧嗎啡(desomorphine)、右旋嗎拉密特(dextromoramide)、地佐辛(dezocine)、狄安普魯密特(diampromide)、二氫可待因(dihydrocodeine)、二氫嗎啡(dihydromorphine)、狄門諾沙多(dimenoxadol)、狄美菲坦諾(dimepheptanol)、二甲胺二噻吩丁烯

(dimethylthiambutene)、嗎福啉二苯丁酸乙酯(dioxaphetyl butyrate)、狄匹潘濃(dipipanone)、依他佐辛(eptazocine)、依索庚嗪(ethoheptazine)、甲乙胺二噻吩丁烯(ethylmethylthiambutene)、乙基嗎啡(ethylmorphine)、愛托尼他淨(etonitazene)、吩坦尼(fentanyl)、海洛因(heroin)、氫可酮(hydrocodone)、二氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥基配西汀(hydroxypethidine)、異美沙冬(isomethadone)、酚派丙酮(ketobemidone)、左洛啡烷(levallorphan)、左旋吩納西嗎汎(levophenacylmorphane)、左旋嗎汎(levorphanol)、洛吩坦尼(lofentanil)、配西汀(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美他唑新(metazocine)、美沙冬(methadone)、美托邦(metopon)、嗎啡(morphine)、密羅啡因(myrophine)、納布啡(nalbulphine)、那碎因(narceine)、菸鹼嗎啡(nicomorphine)、原匹潘濃(norpipanone)、鴉片(opium)、羥可酮(oxycodone)、羥二氫嗎啡酮(oxymorphone)、阿片全鹼(papavretum)、潘他唑新(pentazocine)、芬那多松(phenadoxone)、吩那唑新(phenazocine)、吩諾嗎汎(phenomorphan)、吩諾配立汀(phenoperidine)、匹密諾汀(piminodine)、普魯匹蘭(propiram)、普帕西芬(propoxyphene)、蘇吩坦尼(sufentanil)、痛立定(tilidine)及特拉嗎竇(tramadol)及其鹽、水合物及混合物且非類鴉片鎮痛劑係選自由以下各物組成之群：乙醯胺苯酚(acetaminophen)、阿司匹林(aspirin)、吩坦尼(fentanyl)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚

美辛 (indomethacin)、酮咯酸 (ketorolac)、萘普生 (naproxen)、非那西丁 (phenacetin)、吡羅昔康 (piroxicam)、蘇吩坦尼 (sufentanyl)、蘇林酸 (sulindac)、干擾素 α 及其鹽、水合物及混合物。

3. 如請求項1之熔融擠出劑型，其中該聚合物或共聚物包含至少一種改變速率之醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合，該醫藥學上可接受之聚合物、共聚物或其組合具有選自由以下各物組成之群的單體：羥基烷基纖維素、羥基烷基烷基纖維素、海藻酸鈉、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸銨、丁基化甲基丙烯酸酯、乙烯醇、氧化乙烯及丙烯酸酯。
4. 如請求項3之熔融擠出劑型，其中該羥基烷基纖維素為羥丙基纖維素或羥乙基纖維素。
5. 如請求項3之熔融擠出劑型，其中該羥基烷基烷基纖維素為羥丙基甲基纖維素。
6. 如請求項1之熔融擠出劑型，其中該藥物為維拉帕米之鹽或酯。
7. 如請求項1之熔融擠出劑型，其中該藥物包含1 mg至1000 mg維拉帕米之鹽或酯。
8. 如請求項7之熔融擠出調配物，其中使用USP溶解方法，少於40%之維拉帕米溶解於40%乙醇溶液中。
9. 如請求項8之熔融擠出調配物，其中來自該劑型之維拉帕米在5%或40%乙醇中8小時之溶解形態與來自該劑型之維拉帕米在0%乙醇中8小時之溶解形態相同。

10. 如請求項1-9中任一項之熔融擠出劑型，其中該藥物包含240 mg維拉帕米之鹽或酯。
11. 如請求項1-9中任一項之熔融擠出劑型，其中該藥物為類鴉片及非類鴉片鎮痛劑，其中該類鴉片進一步為氫可酮且該非類鴉片鎮痛劑為乙醯胺苯酚或布洛芬。
12. 如請求項1-11中任一項之熔融擠出劑型，其中該活體外藥物-醇交互影響之減低與活體內藥物-醇交互影響之減低具相關性。
13. 如請求項1-12中任一項之熔融擠出劑型，其中該劑型製法係藉由熔融擠壓，繼之使含藥物熔融物直接成型。
14. 一種如請求項1-13中任一項之熔融擠出劑型之用途，其係用於製造用於治療有需要之人類患者之藥物。

八、圖式：

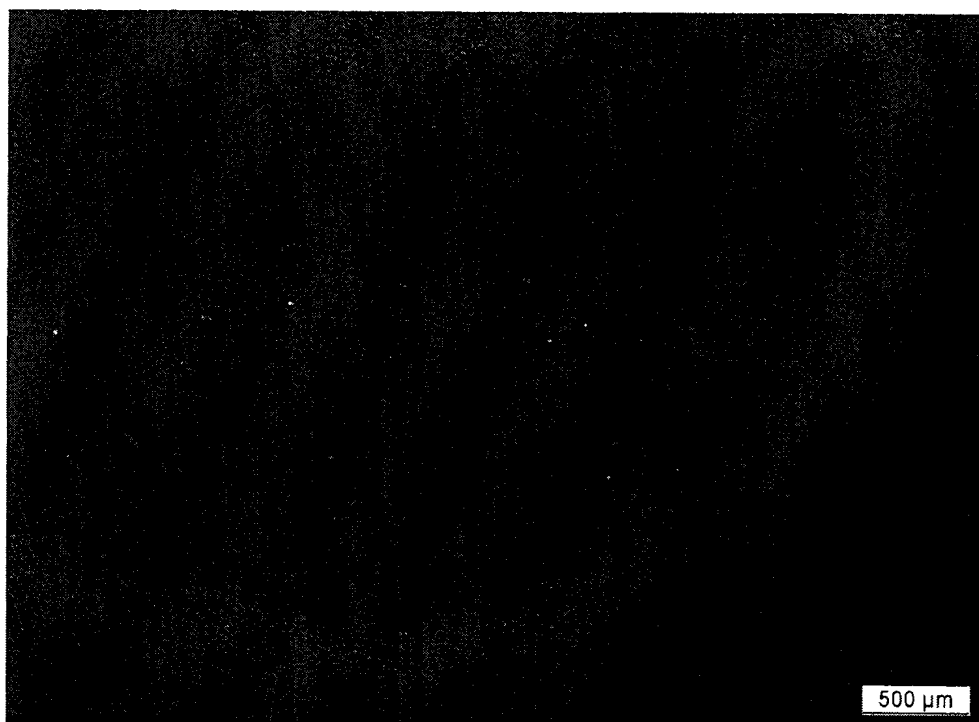
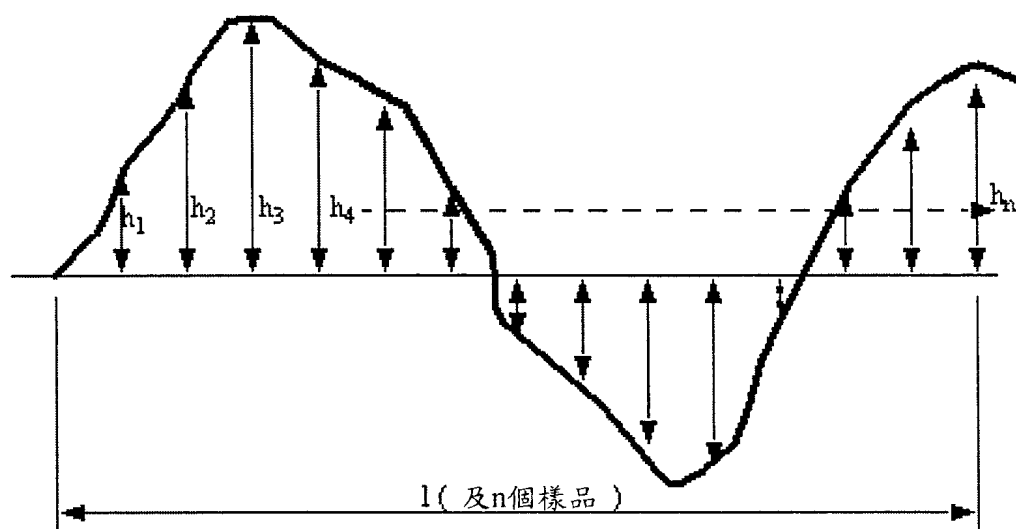


圖1



$$CLA = R_a = \frac{\sum h}{n} = \frac{h_1 + h_2 + \dots + h_n}{l}$$

來源：Manufacturing engineer on a disk Version 1.0, 2001年8月31日，

Copyright, Hugh Jack 1993-2001

網頁：<http://www.eod.gvsu.edu/eod/manufact/manufact-80.html>

圖2

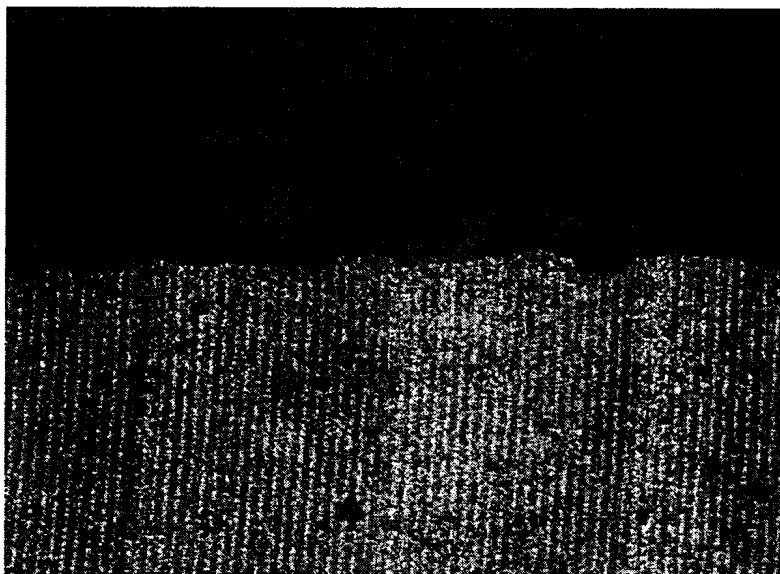


圖3

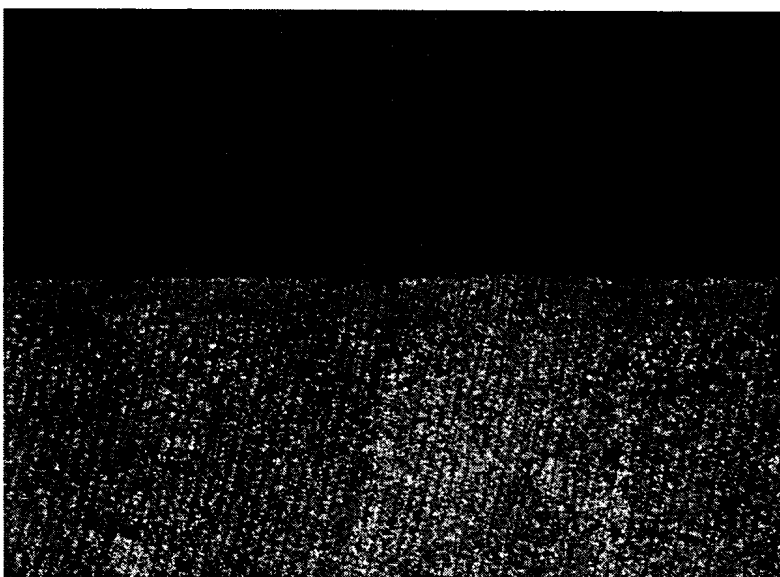


圖4

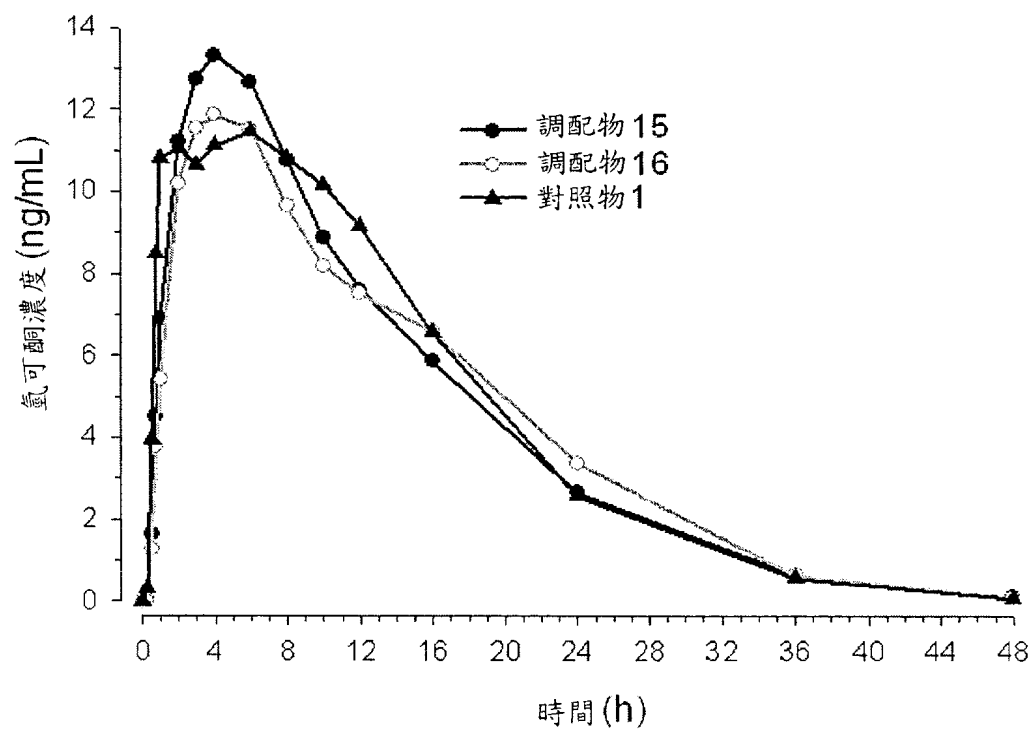


圖5(a)

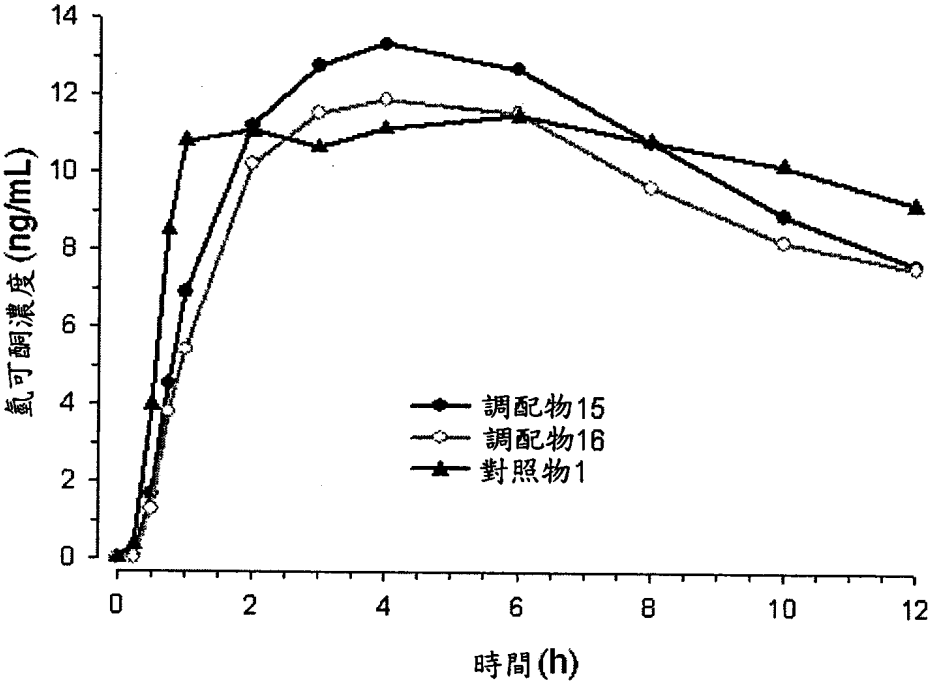


圖5(b)

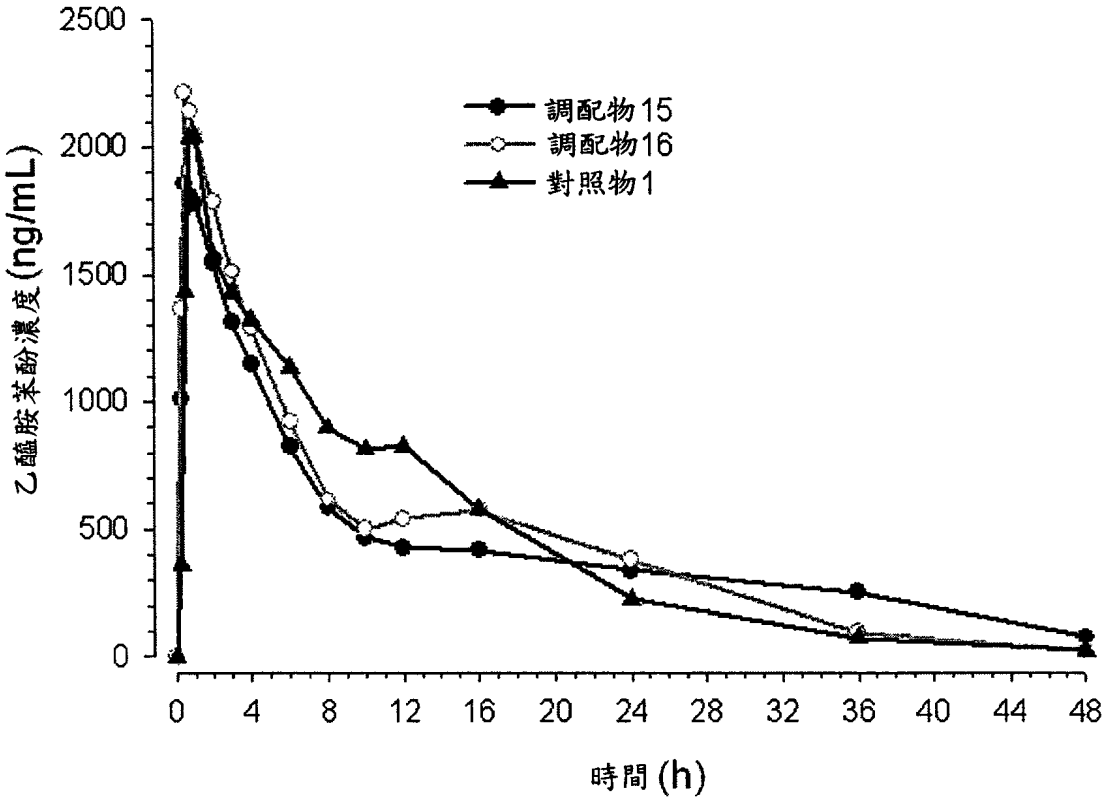


圖6(a)

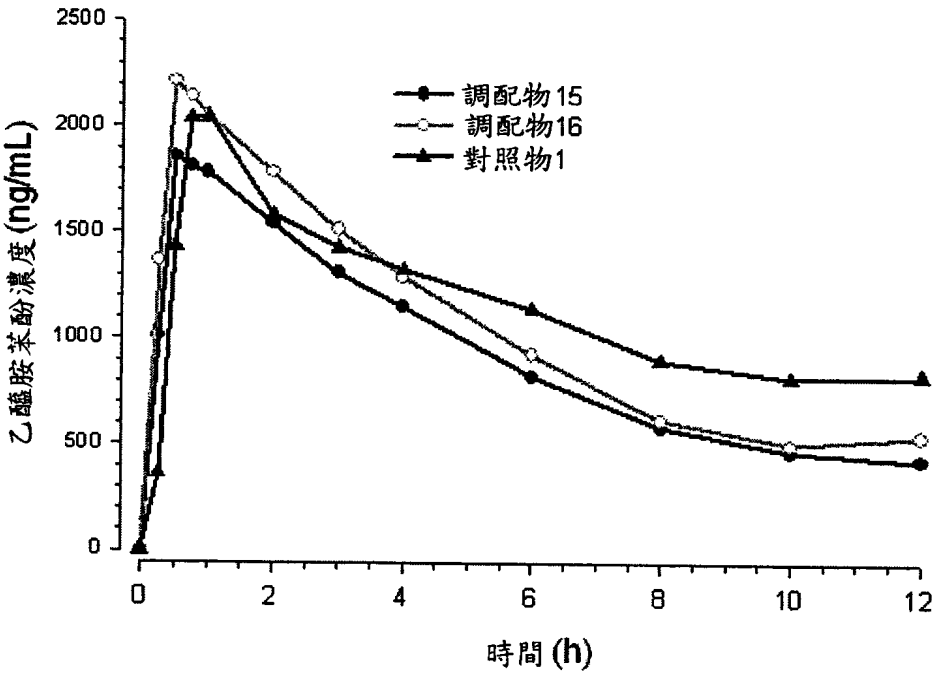


圖6(b)

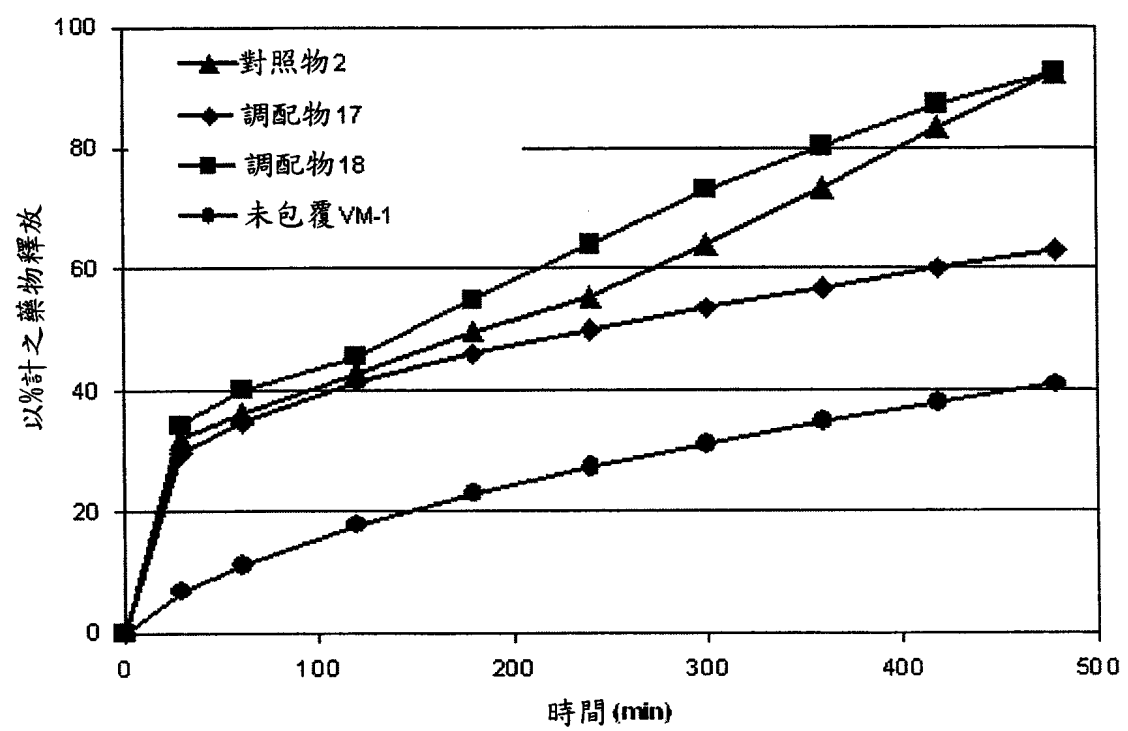


圖7(a)

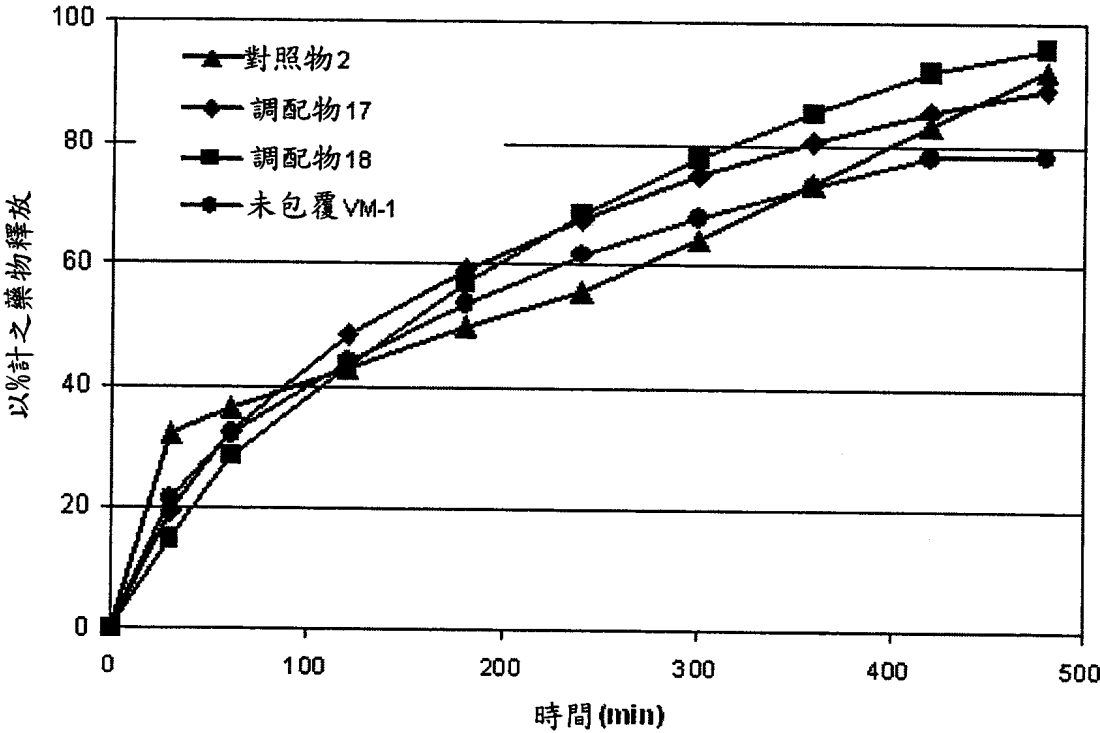


圖7(b)

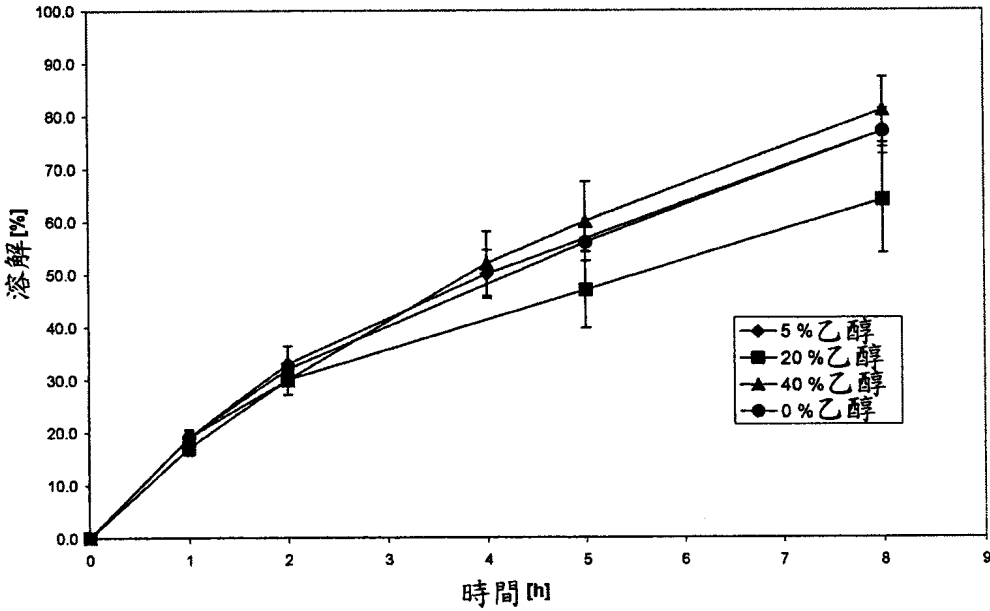


圖8

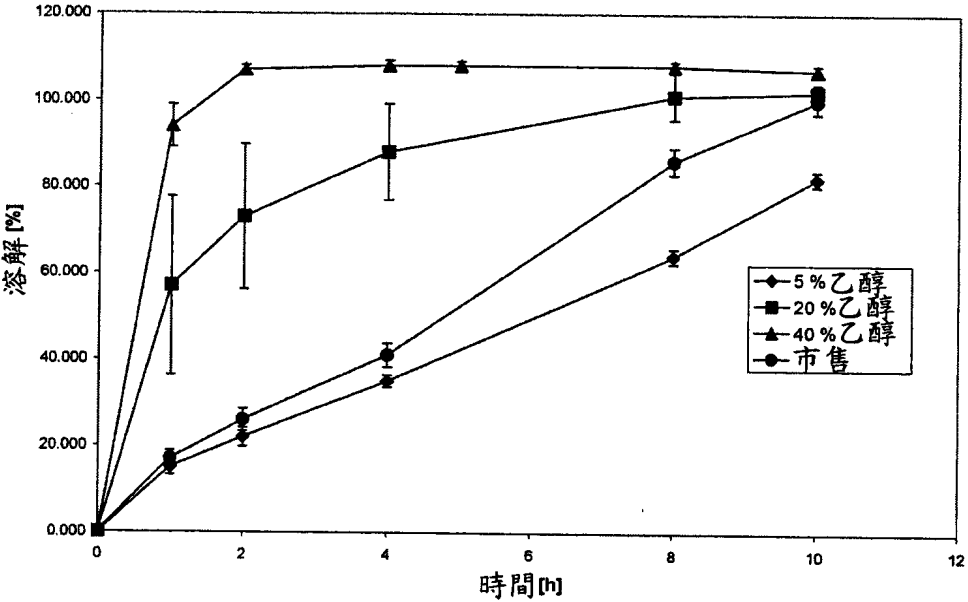


圖9

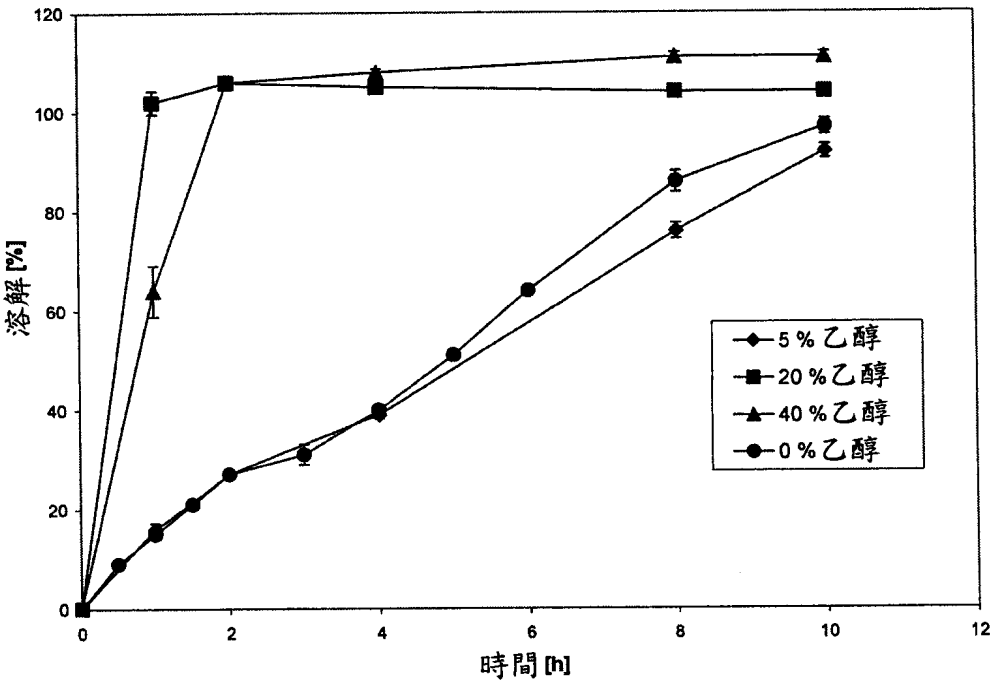


圖10

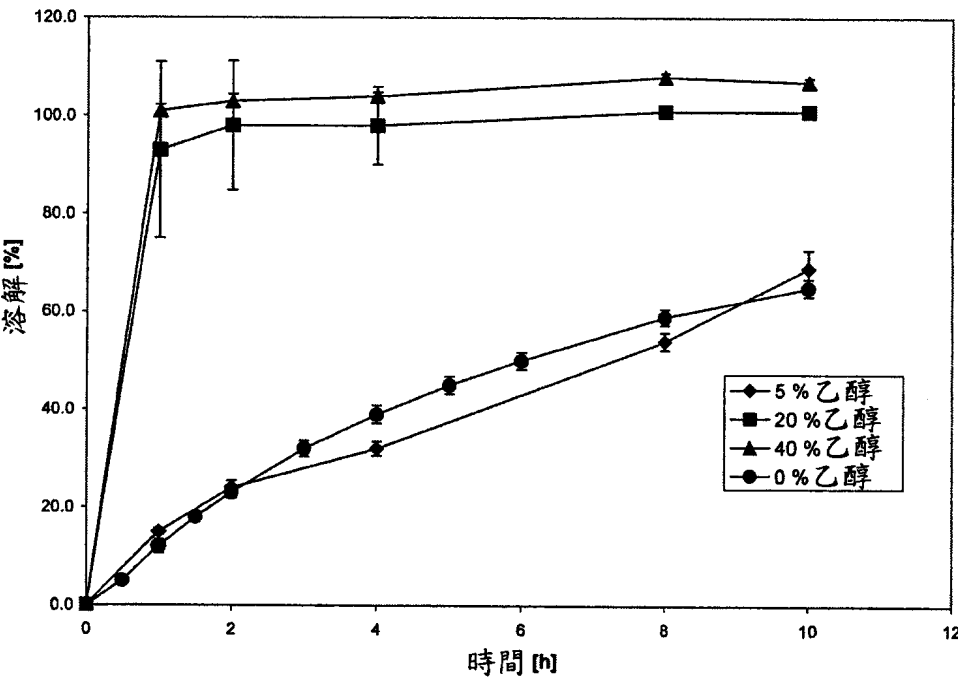


圖11

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(7)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)