



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02817236.1

[43] 公开日 2004年12月1日

[11] 公开号 CN 1551770A

[22] 申请日 2002.7.3 [21] 申请号 02817236.1

[30] 优先权

[32] 2001.7.6 [33] US [31] 60/303,357

[32] 2001.10.15 [33] US [31] 60/329,445

[32] 2001.10.15 [33] US [31] 60/329,432

[32] 2001.10.15 [33] US [31] 60/329,444

[86] 国际申请 PCT/US2002/021396 2002.7.3

[87] 国际公布 WO2003/004030 英 2003.1.16

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.3

[71] 申请人 恩德制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 H·H·考 A·R·拜彻瓦尔

T·麦克卡尔 D·李

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

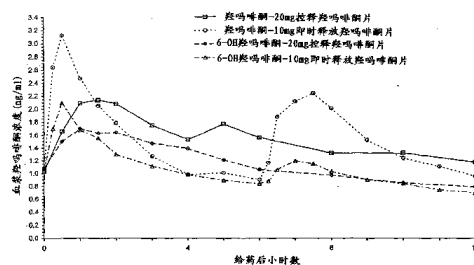
代理人 唐晓峰

权利要求书 8 页 说明书 35 页 附图 10 页

[54] 发明名称 羟吗啡酮控释制剂

[57] 摘要

本发明涉及减轻疼痛的方法，该方法给以含有羟吗啡酮的控释药片，在给药后 12 至 24 小时产生平均最小血浆水平，以及产生持续疼痛缓解的片剂。



1、控释羟吗啡酮制剂，包含控释基质和约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.1ng/ml 与约 7.5ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

2、权利要求 1 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 5mg 至约 10mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.12ng/ml 与约 1.0ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

3、权利要求 1 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 10mg 至约 20mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.3ng/ml 与约 1.6ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

4、权利要求 1 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 20mg 至约 40mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.5ng/ml 与约 3.5ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

5、权利要求 1 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 40mg 至约 80mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 1.5ng/ml 与约 7.5ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

6、权利要求 2 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.17ng/ml 与约 0.75ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

7、权利要求 3 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.4ng/ml 与约 1.4ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

8、权利要求 4 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.9ng/ml 与约 3.0ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

9、权利要求 5 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 1.9ng/ml 与约 6.0ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

10、权利要求 2 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 5mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供约 0.12ng/ml 和约 0.4ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

11、权利要求 3 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 10mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供约 0.3ng/ml 和约 0.9ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

12、权利要求 4 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 20mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供约 0.5ng/ml 和约 1.6ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

13、权利要求 5 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 40mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供约 1.5ng/ml 和约 3.5ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

14、权利要求 5 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 80mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供约 3.5ng/ml 和约 7.5ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

15、权利要求 10 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.15ng/ml 与约 0.35ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

16、权利要求 11 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.5ng/ml 与约 0.75ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

17、权利要求 12 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.75ng/ml 与约 1.4ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

18、权利要求 13 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 2.0ng/ml 与约 3.0ng/ml 之间的最大羟吗啡酮血液浓度。

19、权利要求 14 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 4.0ng/ml 与约 6.5ng/ml 之间的最大羟

吗啡酮血液浓度。

20、控释羟吗啡酮制剂，包含控释基质和约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.05ng/ml 与约 5.0ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

21、权利要求 20 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 5mg 至约 10mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.05ng/ml 与约 0.6ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

22、权利要求 20 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 10mg 至约 20mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.1ng/ml 与约 1.25ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

23、权利要求 20 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 20mg 至约 40mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.2ng/ml 与约 2.5ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

24、权利要求 20 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂包含约 40mg 至约 80mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.4ng/ml 与约 5.0ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

25、权利要求 21 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.1ng/ml 与约 0.4ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

26、权利要求 22 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.2ng/ml 与约 0.8ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

27、权利要求 23 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.4ng/ml 与约 1.6ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

28、权利要求 24 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.8ng/ml 与约 3.2ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

29、权利要求 21 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 5mg

羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.05ng/ml 与约 0.3ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

30、权利要求 21 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 10mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.1ng/ml 与约 0.6ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

31、权利要求 22 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 20mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.2ng/ml 与约 1.2ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

32、权利要求 23 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 40mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.4ng/ml 与约 2.4ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

33、权利要求 24 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 80mg 羟吗啡酮，所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.8ng/ml 与约 4.8ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

34、权利要求 29 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.1ng/ml 与约 0.25ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

35、权利要求 30 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.2ng/ml 与约 0.5ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

36、权利要求 31 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.4ng/ml 与约 1.0ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

37、权利要求 32 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 0.8ng/ml 与约 2.0ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

38、权利要求 33 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后提供在约 1.6ng/ml 与约 4.0ng/ml 之间的最大 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

39、控释羟吗啡酮制剂，包含控释基质和约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.02ng/mg · ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

40、权利要求 39 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 5mg 羟吗啡酮。

41、权利要求 39 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 10mg 羟吗啡酮。

42、权利要求 39 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 20mg 羟吗啡酮。

43、权利要求 39 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 40mg 羟吗啡酮。

44、权利要求 39 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂含有约 80mg 羟吗啡酮。

45、权利要求 40 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.13ng/ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

46、权利要求 41 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.25ng/ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

47、权利要求 42 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.5ng/ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

48、权利要求 43 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 1.0ng/ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

49、权利要求 44 的控释羟吗啡酮制剂，其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 2.0ng/ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

50、控释羟吗啡酮制剂，包含控释基质和约 5mg 至约 80mg 羟吗

啡酮,其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.010ng/mg · ml 的最小 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

51、权利要求 50 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂含有约 5mg 羟吗啡酮。

52、权利要求 50 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂含有约 10mg 羟吗啡酮。

53、权利要求 50 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂含有约 20mg 羟吗啡酮。

54、权利要求 50 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂含有约 40mg 羟吗啡酮。

55、权利要求 50 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂含有约 80mg 羟吗啡酮。

56、权利要求 51 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.065ng/ml 的最小 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

57、权利要求 52 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.13ng/ml 的最小 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

58、权利要求 53 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.25ng/ml 的最小 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

59、权利要求 54 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 0.5ng/ml 的最小 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

60、权利要求 55 的控释羟吗啡酮制剂,其中所述制剂在对受治疗者单一剂量口服给药后约 12 小时提供至少约 1.0ng/ml 的最小 6-OH 羟吗啡酮血液浓度。

61、控释羟吗啡酮制剂,包含控释基质和约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮,其中在所述制剂每 8 至 12 小时对受治疗者反复口服给药至稳态

条件后, 所述制剂在给药后约 12 小时提供至少约 0.025ng/mg · ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

62、权利要求 61 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 5mg 羟吗啡酮。

63、权利要求 61 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 10mg 羟吗啡酮。

64、权利要求 61 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 20mg 羟吗啡酮。

65、权利要求 61 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 40mg 羟吗啡酮。

66、权利要求 61 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 80mg 羟吗啡酮。

67、控释羟吗啡酮制剂, 包含控释基质和约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮, 其中在所述制剂每 8 至 12 小时对受治疗者反复口服给药至稳态条件后, 所述制剂在给药后约 12 小时提供至少约 0.03ng/mg · ml 的最小羟吗啡酮血液浓度。

68、权利要求 67 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 5mg 羟吗啡酮。

69、权利要求 67 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 10mg 羟吗啡酮。

70、权利要求 67 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 20mg 羟吗啡酮。

71、权利要求 67 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 40mg 羟吗啡酮。

72、权利要求 67 的控释羟吗啡酮制剂, 其中所述制剂含有约 80mg 羟吗啡酮。

73、控制患者疼痛达 8 小时的方法, 包含对所述患者给以单一剂量的药物制剂, 该制剂包含约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮, 诱导患者的血浆羟吗啡酮浓度在所述给药后至少 12 小时为至少 0.02ng/mg · ml。

74、权利要求 73 的方法，其中所述药物制剂含有 5mg 羟吗啡酮。

75、权利要求 73 的方法，其中所述药物制剂含有 10mg 羟吗啡酮。

76、权利要求 73 的方法，其中所述药物制剂含有 20mg 羟吗啡酮。

77、权利要求 73 的方法，其中所述药物制剂含有 40mg 羟吗啡酮。

78、权利要求 73 的方法，其中所述药物制剂含有 80mg 羟吗啡酮。

79、控制患者疼痛达 8 小时的方法，包含对所述患者给以单一剂量的药物制剂，该制剂包含约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮，诱导患者的血浆 6-OH 羟吗啡酮浓度在所述给药后至少 12 小时为至少 0.014ng/mg · ml。

80、权利要求 79 的方法，其中所述药物制剂含有 5mg 羟吗啡酮。

81、权利要求 79 的方法，其中所述药物制剂含有 10mg 羟吗啡酮。

82、权利要求 79 的方法，其中所述药物制剂含有 20mg 羟吗啡酮。

83、权利要求 79 的方法，其中所述药物制剂含有 40mg 羟吗啡酮。

84、权利要求 79 的方法，其中所述药物制剂含有 80mg 羟吗啡酮。

85、控释药物制剂，包含控释基质和约 5 至约 80mg 羟吗啡酮，其中在对受治疗者单一剂量口服给药后，羟吗啡酮相对于等剂量羟吗啡酮即时释放制剂的生物利用度为约 0.5 至约 1.5。

86、控释药物制剂，包含控释基质和约 5 至约 80mg 羟吗啡酮，其中 6-OH 羟吗啡酮与羟吗啡酮的、从 0 时间至无限远的血浆浓度-时间曲线下面积($AUC_{(0-\infty)}$)之比在单一剂量制剂对受治疗者口服给药后在约 0.5 至约 1.5 的范围内。

87、控释药物制剂，包含控释基质和约 5 至约 80mg 羟吗啡酮，其中在所述制剂对受治疗者每 8 至 12 小时反复口服给药至稳态条件后，6-OH 羟吗啡酮与羟吗啡酮的、从 0 时间至无限远的血浆浓度-时间曲线下面积($AUC_{(0-\infty)}$)之比在最后一剂制剂对受治疗者口服给药后在约 0.5 至约 1.5 的范围内。

羟吗啡酮控释制剂

发明背景

疼痛是报道最为频繁的症状，它是医师所遭遇的常见临床问题。在美国有数百万人患有严重的疼痛，根据大量最新报道，长期治疗不足或者处置不当。人们认识到类阿片的止痛性质的临床有用性已有数百年，吗啡及其衍生物已经在各种临床疼痛状态中广泛用于止痛达数十年。

羟吗啡酮 HCl (14-羟基二氢吗啡酮盐酸盐) 是一种半合成的菲类阿片激动剂，广泛用于治疗急性和慢性疼痛，止痛功效与其他类阿片止痛剂相当。羟吗啡酮目前市售为注射剂 (1mg/ml 的 1ml 安瓿; 1.5mg/ml 的 1ml 安瓿; 1.5mg/ml 的 10ml 多剂小瓶)，用于肌肉、皮下和静脉内给药，和 5mg 直肠栓剂。曾经市售过羟吗啡酮 HCl 的 2mg、5mg 和 10mg 口服即时释放(IR)片剂。羟吗啡酮 HCl 主要在肝脏代谢，与葡糖醛酸共轭化合，还原为 6 α -与 β -羟基差向异构体。

止痛疗法的重要目标是实现慢性疼痛的连续缓解。一般需要止痛剂的规则给药，以确保在前一剂量的效果消失之前给以下一剂量。随着所需给药频率降低，对类阿片的顺应性增加。无顺应性导致次优的疼痛控制和较差的生命质量 (Ferrell B et al. Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol Nur Forum* 1989; 4: 521-26)。目前在关于慢性非恶性疼痛的用途中，推荐类阿片的预定而非“根据需要”给药。不幸的是，来自在先临床试验和临床经验的证据提示，即时释放羟吗啡酮的作用持续时间短将迫使每 4-6 小时给药一次，目的是维持对慢性疼痛的最佳止痛水平。控释制剂将允许羟吗啡酮的给药频率更低，将可用于疼痛的处置。

例如，吗啡的控释制剂已被证明为患者提供更少的睡眠中断、减少对护理人员的依赖性、提高顺应性、增强生命质量和增加对疼痛处

置的控制。另外，吗啡的控释制剂据报道提供更加恒定的血浆浓度和临床效果、更少频繁的峰-谷波动、减少了的给药频率和可能更少的副作用(Thirlwell MP et al., Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989; 63: 2275-83; Goughnour BR et al., Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer* 1989; 63: 2294-97; Ferrell B. et al., Effects of controlled-release morphine on quality of life for cancer pain. *Oncol. Nur. Forum* 1989; 4: 521-26)。

有两个因素与一些药物的代谢有关，这些药物可能为它们在控释系统中的使用带来问题。一个是药物诱导或抑制酶合成的能力，这可以导致药物血浆水平在长期给药期间波动。另一个是药物血液水平因肠（或其他组织）代谢或肝脏首过效应而波动。

羟吗啡酮主要在肝脏代谢，导致口服生物利用度为约 10%。来自临床经验的证据提示，即时释放羟吗啡酮的作用持续时间短使每四小时给药方案成为必需，以维持最佳止痛水平。将对医师和患者同样有用的是拥有用于治疗疼痛的羟吗啡酮的控释剂型和使用该剂型治疗疼痛的方法。

发明概述

本发明提供通过给以含有羟吗啡酮的控释药片来缓解疼痛的方法，可在给药后产生至少预定最小血浆水平达至少 12 小时，以及历经这段时间产生持续疼痛缓解的片剂。

附图的简要说明

图 1 是 6-羟基羟吗啡酮的药动学曲线和 PID 得分。

图 2 是羟吗啡酮的药动学曲线和 PID 得分。

图 3 是 6-羟基羟吗啡酮的药动学曲线和绝对疼痛(Categorical Pain)得分。

图 4 是羟吗啡酮的药动学曲线和绝对疼痛得分。

图 5 是临床研究 1 所得羟吗啡酮平均血浆浓度-时间图。

图 6 是临床研究 2 所得羟吗啡酮平均血浆浓度-时间图。

图 7 是临床研究 3 所得羟吗啡酮平均血浆浓度-时间图。

图 8 是临床研究 3 所得 6-羟基羟吗啡酮平均血浆浓度-时间图。

图 9 是单一剂量研究所得羟吗啡酮即时释放与控释片剂的平均血浆浓度图。

图 10 是稳态研究所得羟吗啡酮即时释放与控释片剂的平均血浆浓度图。

发明的详细说明

本发明提供使用单一剂量药物组合物缓解疼痛达 12 至 24 小时的方法，该方法产生至少最小值的羟吗啡酮和/或 6-OH 羟吗啡酮的血浆水平达至少 12 小时或以上。本文所用的术语“6-OH 羟吗啡酮”和“6-羟基羟吗啡酮”是可互换的，表示醇（羟基）部分代替羟吗啡酮 6-位羧基部分的羟吗啡酮类似物。

为了克服羟吗啡酮与每 4-6 小时给药频率有关的困难，本发明提供羟吗啡酮的控释口服固体剂型，其中包含治疗有效量的羟吗啡酮或药学上可接受的羟吗啡酮盐。已经发现，与相同剂量的口服给药羟吗啡酮溶液相比，降低从本发明口服控释制剂释放羟吗啡酮的速率不会实质性降低药物的生物利用度。生物利用度是足够高的，释放速率是这样的，使足够血浆水平的羟吗啡酮和/或 6-OH 羟吗啡酮得以维持，以允许该控释剂型治疗患有中度至严重疼痛的患者，每日给药一次或两次。本发明的给药方式也可以是每日给药三次。

在考虑本发明时的关键是充分理解控释片剂与即时释放制剂之间的差异。在经典意义上，即时释放制剂在 30 分钟内释放其活性药物成分的至少 80%。关于本发明，即时释放制剂的定义将被进一步拓宽，包括在 60 分钟内释放其活性药物成分多于约 80%的制剂，其条件是在标准的 USP 浆法溶解试验中，搅拌速率 50rpm，介质体积 500ml，pH 在 1.2 与 6.8 之间，温度 37°C。本文所称“控释”制剂将涵盖在相同条件下、在 60 分钟内释放其活性药物成分不多于约 80%的任何制

剂。

当借助 USP 浆法测量时，其条件是搅拌速率 50rpm，介质体积 500ml，pH 在 1.2 与 6.8 之间，温度 37°C，本发明的控释剂型表现如下的体外溶解速率：1 小时后约 15% 至约 50%，按所释放的羟吗啡酮重量计，4 小时后约 45% 至约 80%，按所释放的羟吗啡酮重量计，10 小时后至少约 80%，按所释放的羟吗啡酮重量计。

当口服对人给药时，有效控释剂型羟吗啡酮应当表现下列体内特征：(a) 羟吗啡酮的峰血浆水平出现在给药后约 1 至约 8 小时内；(b) 6-OH 羟吗啡酮的峰血浆水平出现在给药后约 1 至约 8 小时内；(c) 止痛效果的持续时间为给药后约 8 至约 24 小时；(d) 与口服给药的羟吗啡酮水溶液相比，相对羟吗啡酮生物利用度在约 0.5 至约 1.5 的范围内；且 (e) 6-OH 羟吗啡酮与羟吗啡酮的血浆水平-时间曲线下面积之比在约 0.5 至约 1.5 的范围内。当然，这些参数在受治疗者之间存在差异，这依赖于个别受治疗者的大小和体重、受治疗者的年龄、个体代谢差异和其他因素。事实上，参数在一名个体中也因日期而异。因此，上述参数打算表示足够大型的研究所得平均值，以最小化个体差异对达到这些数值的影响。适宜于达到这些数值的方法是按照标准的 FDA 工艺进行研究，例如用于在 FDA 之前获得新药应用中的使用（或简称新药应用）结果的那些。任何对本文平均值以及所需结果的称谓都表示从这样一种研究或相当性研究所得结果。对实际进行的研究所得本文所报告的平均值是利用标准的统计学方法所达到的，这些方法将是药物制剂和规范性批准测试领域技术人员所采用的。

在本发明控释基质形式的一种具体实施方式中，将羟吗啡酮或羟吗啡酮的盐分散在控释释放系统中，该系统包含一种亲水性材料，该材料一旦暴露于胃肠液，即形成凝胶基质，该基质接受控的速率释放羟吗啡酮。羟吗啡酮从基质释放的速率依赖于药物在基质组分与胃肠液水相之间的分配系数。在这种实施方式的优选方式中，控释释放系统的亲水性材料包含杂多糖胶与能够在胃肠液的存在下使该杂多糖交联的试剂的混合物。控释释放系统还可以包含与亲水性材料混合的水

溶性药物稀释剂。优选地，交联剂是同多糖胶，惰性药物稀释剂是单糖、二糖或多元醇，或它们的混合物。

在具体优选的实施方式中，适当的羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平是用羟吗啡酮的羟吗啡酮盐酸盐形式达到的，其中杂多糖与同多糖的重量比在约 1:3 至约 3:1 的范围内，杂多糖与稀释剂的重量比在约 1:8 至约 8:1 的范围内，杂多糖与羟吗啡酮盐酸盐的重量比在约 10:1 至约 1:10 的范围内。优选的杂多糖是黄原胶，优选的同多糖是槐树豆胶。剂型还包含阳离子交联剂和疏水性聚合物。在优选的实施方式中，剂型是片剂，其中包含约 5mg 至约 80mg 羟吗啡酮盐酸盐。在最优选的实施方式中，片剂年月约 20mg 羟吗啡酮盐酸盐。

本发明包括这样一种方法，该方法包含达到适当的药物血浆水平，同时提供延续的疼痛缓解，该方法对患有中度至严重的急性或慢性疼痛的患者每天一至三次给以本发明的羟吗啡酮控释口服固体剂型，给药量足以减轻疼痛达约 8 小时至约 24 小时。这种疼痛类型与强度经常与癌症、自体免疫疾病、感染、手术与意外创伤和骨关节炎有关。

本发明还包括制备本发明的羟吗啡酮控释口服固体剂型的方法，该方法包含将羟吗啡酮或药学上可接受的羟吗啡酮盐的微粒与包含控释释放系统的颗粒混合，优选地继之以将混合物直接压制成片。

可以用在本发明中的药学上可接受的羟吗啡酮盐包括与无机和有机酸的盐，它们常用于制备药剂的无毒性盐。说明性实例将是通过混合羟吗啡酮与下列酸所生成的那些盐：盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、亚磷酸、氢溴酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、枸橼酸或酒石酸、扑酸、月桂酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、肉豆蔻酸、月桂基硫酸、萘磺酸、亚油酸或亚麻酸等。盐酸盐是优选的。

现已发现，6-OH 羟吗啡酮是羟吗啡酮的代谢产物之一，它可以在减轻疼痛中扮演一定角色。当摄入羟吗啡酮时，一部分剂量进入血流，提供疼痛缓解，而另一部分被代谢为 6-OH 羟吗啡酮。这种代谢产物然后进入血流，进一步提供疼痛缓解。因而据信羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮水平对疼痛缓解而言都是重要的。

研究了羟吗啡酮与 6-羟基羟吗啡酮对缓解疼痛的有效性和单一剂量羟吗啡酮的药动学。在单一剂量羟吗啡酮给药后，测量患者羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平。类似地，在单一羟吗啡酮给药后测量患者疼痛水平，以测定单一剂量的疼痛缓解的有效持续时间。图 1-2 显示这些试验的结果，比较疼痛水平与羟吗啡酮及 6-羟基羟吗啡酮水平。

关于这些试验，利用 Visual Analog Scale (VAS)或 Categorical Scale 测量疼痛。VAS 比例尺由 100mm 长的水平线组成。比例尺的左手端(0mm)标以“没有疼痛”；比例尺的右手端(100mm)标以“极为疼痛”。患者在线上作一垂直的记号，表明他们的疼痛水平。VAS 得分等于从比例尺左手端到患者记号的距离(mm)。关于 categorical scale, 患者完成下列陈述：“我此时的疼痛为”没有 = 0，轻微 = 1，中度 = 2，或者严重 = 3。

从这些图中可以看到，在疼痛缓解与羟吗啡酮及 6-羟基羟吗啡酮水平之间存在相互关系。随着羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平增加，疼痛降低（疼痛强度差异和疼痛缓解增加）。因而对患者而言，正是血浆中的羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的水平才是最重要的。进而，正是这些水平决定了剂型的功效。维持足够高水平的羟吗啡酮或 6-羟基羟吗啡酮达更长时间的剂型不必频繁给药。借助本发明的实施方式达到了这样一种结果。

本发明的羟吗啡酮控释口服固体剂型可以利用任何若干不同的用于制备类阿片止痛剂的控释口服固体剂型的技术加以制备。

在一种实施方式中，将包含羟吗啡酮或羟吗啡酮盐的内核包衣控释膜，该膜包含水不溶性材料，并且一旦暴露于胃肠液，即接受控的速率从内核释放羟吗啡酮。在第二种实施方式中，将羟吗啡酮或羟吗啡酮盐分散在控释释放系统中，该系统包含一种亲水性材料，该材料一旦暴露于胃肠液，即形成凝胶基质，该基质接受控的速率释放羟吗啡酮。第三种实施方式是前两种的组合：包有控释膜的控释基质。在第四种实施方式中，将羟吗啡酮掺入渗透泵中。在任何这些实施方式

中，剂型都可以是片剂、胶囊中的大量颗粒或其他适合的形式，并且可以含有润滑剂、着色剂、稀释剂和其他常规成分。

渗透泵

渗透泵包含一个外壳，它限定了内部空间，具有穿过该外壳的出口。内部空间含有活性药物成分。一般而言，将活性药物成分与赋形剂或其他组合物混合，例如聚亚烷基。外壳一般——至少在部分程度上——是由对该泵将要使用的环境液体（通常为胃酸）可渗透的材料（例如乙酸纤维素）制成的。一旦被摄入，当液体通过泵的外壳扩散时，泵开始工作。液体溶解组合物，形成饱和情形。随着更多的液体扩散入泵，含有药物的饱和溶液通过出口从泵中排出。这产生活性成分的几近恒定释放，在本例中活性成分为羟吗啡酮。

控释包衣

在这种实施方式中，将包含羟吗啡酮或羟吗啡酮盐的内核包以含水不溶性材料的控释膜。膜可以这样来涂，向内核上喷淋水不溶性材料的水性分散系。适合的水不溶性材料包括烷基纤维素、丙烯酸聚合物、蜡（单独或者与脂肪醇混合）、虫胶和玉米蛋白。烷基纤维素和丙烯酸聚合物的水性分散系优选地含有增塑剂，例如枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、丙二醇和聚乙二醇。膜衣可以含有水溶性材料，例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

内核可以是颗粒，例如这样制备，对羟吗啡酮或羟吗啡酮盐与粘合剂、例如 HPMC 的混合粉末进行湿法造粒，或者将惰性珠粒包以羟吗啡酮或羟吗啡酮盐和粘合剂、例如 HPMC，或者使羟吗啡酮或羟吗啡酮盐与成球剂、例如微晶纤维素的混合粉末形成球状。内核可以是药片，通过压制这类颗粒或者压制包含羟吗啡酮或羟吗啡酮盐的粉末而制成。

这种控释剂型的体外与体内释放特征可以这样加以修饰，使用不同的水不溶性与水溶性材料的混合物、使用不同的增塑剂、改变控释膜的厚度、在包衣中包括释放改性剂或者提供穿过包衣的通路。

控释基质

本发明中重要的是达到适当的羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮血浆水平并维持足够长时间，以为患者提供疼痛缓解达 12 至 24 小时。优选用于达到和维持适当血浆水平的组合物是控释基质。在这种实施方式中，将羟吗啡酮或羟吗啡酮盐分散在控释释放系统中，该系统包含一种亲水性材料(胶凝剂)，该材料一旦暴露于胃肠液，即形成凝胶基质，该基质接受控的速率释放羟吗啡酮。这类亲水性材料包括胶、纤维素醚、丙烯酸树脂和蛋白质类材料。适合的纤维素醚包括羟基烷基纤维素和羧基烷基纤维素，尤其是羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、HPMC 和羧甲基纤维素(CMC)。适合的丙烯酸树脂包括丙烯酸、异丁烯酸、丙烯酸甲酯和异丁烯酸甲酯的聚合物和共聚物。适合的胶包括杂多糖和同多糖胶，例如黄原胶、黄蓍胶、阿拉伯胶、刺梧桐胶、藻酸盐、琼脂、瓜尔胶、羟丙基瓜尔胶、角叉菜胶和槐树豆胶。

优选地，本发明的控释片剂是从下列原料制成的：(I)亲水性材料，包含(a)杂多糖；或(b)杂多糖和能够使所述杂多糖交联的交联剂；或(c) (a)、(b)与多糖胶的混合物；和(II)惰性药物填充剂，占片剂重量的至多约 80%；和(III)羟吗啡酮。

本文所用的术语“杂多糖”被定义为含有两种或多种糖单元的水溶性多糖，该杂多糖具有分支的或螺旋的构型，具有优异的水约束性质和广大的增稠性质。

优选的杂多糖是黄原胶，它是一种高分子($>10^6$)杂多糖。其他优选的杂多糖包括黄原胶衍生物(例如脱酰化黄原胶)、羧甲基醚和丙二醇酯。

能够与杂多糖交联的、用在本发明控释实施方式中的交联剂包括同多糖胶，例如半乳甘露聚糖，也就是仅由甘露糖和半乳糖组成的多糖。已经发现具有更高比例未取代甘露糖区域的半乳甘露聚糖可实现更多的与杂多糖的相互作用。槐树豆胶具有更高的甘露糖:半乳糖比例，与其他半乳甘露聚糖相比，例如瓜尔和羟丙基瓜尔，是尤其优选的。

优选地，杂多糖与同多糖的比例在约 1:9 至 9:1 的范围内，优选

约 1:3 至约 3:1。最优选地，黄原胶与多糖材料（即槐树豆胶等）的比例优选为约 1:1。

除了亲水性材料以外，控释释放系统还可以含有惰性药物稀释剂，例如单糖、二糖、多元醇和它们的混合物。稀释剂与亲水性基质生成材料的比例一般在约 1:3 至约 3:1 的范围内。

当杂多糖胶与同多糖材料的比例为约 1:1 时，本发明控释实施方式的控释性质可以得到优化，尽管杂多糖胶占多相分散性多糖材料重量的约 20 至约 80%或以上可提供可接受的缓释产物。按照本发明，可以使用任何已知在暴露于水溶液时产生协同效果的同多糖胶的组合。还有可能的是关于本发明胶组合所存在的协同性类型也能出现在两种同多糖或两种杂多糖之间。可以用在本发明中的其他可接受的胶凝剂包括本领域熟知的那些胶凝剂。实例包括植物胶，例如藻酸盐、角叉菜胶、果胶、瓜尔胶、黄原胶、改性淀粉、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和其他纤维素材料，例如羧甲基纤维素钠和羟丙基纤维素。这种列举不表示是排他性的。

黄原胶与槐树豆胶的组合是尤其优选的胶凝剂，其中含有或没有其它同多糖胶。某些成分、包含本发明的赋形剂、例如黄原胶的化学是这样的，赋形剂被视为是自我缓冲剂，它们基本上不敏感于药物的溶解度，同样不敏感于 pH 沿胃肠道长度的变化。

持续释放赋形剂的惰性填充剂优选地包含药学上可接受的糖，包括单糖、二糖或多元醇和/或任意上述的混合物。适合的惰性药物填充剂的实例包括蔗糖、葡萄糖、乳糖、微晶纤维素、果糖、木糖醇、山梨糖醇、它们的混合物等。不过，优选的是使用可溶性药物填充剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖或它们的混合物。

可选用于本发明控释实施方式的阳离子交联剂可以是一价或多价的金属阳离子。优选的盐是无机盐，包括各种碱金属和/或碱土金属的硫酸盐、氯化物、硼酸盐、溴化物、枸橼酸盐、乙酸盐、乳酸盐等。适合的阳离子交联剂的具体实例包括硫酸钙、氯化钠、硫酸钾、碳酸钠、氯化锂、磷酸三钾、硼酸钠、溴化钾、氟化钾、碳酸氢钠、氯化

钙、氯化镁、枸橼酸钠、乙酸钠、乳酸钙、硫酸镁和氟化钠。也可以采用多价金属阳离子。不过，优选的阳离子交联剂是二价的。特别优选的盐是硫酸钙和氯化钠。本发明阳离子交联剂的加入量可有效获得所需由于胶凝剂（例如杂多糖和同多糖胶）的交联作用而增加了的凝胶强度。在优选的实施方式中，阳离子交联剂包括在本发明持续释放赋形剂中的量为持续释放赋形剂重量的约 1 至约 20%，和最终剂型重量的约 0.5% 至约 16%。

在本发明的控释实施方式中，持续释放赋形剂包含约 10 至约 99 重量%的包含杂多糖胶和同多糖胶的胶凝剂、约 1 至约 20 重量%的阳离子交联剂和约 0 至约 89 重量%的惰性药物稀释剂。在其他实施方式中，持续释放赋形剂包含约 10 至约 75% 胶凝剂、约 2 至约 15% 阳离子交联剂和约 30 至约 75% 惰性稀释剂。在其他实施方式中，持续释放赋形剂包含约 30 至约 75% 胶凝剂、约 5 至约 10% 阳离子交联剂和约 15 至约 65% 惰性稀释剂。

用在本发明这种实施方式中的持续释放赋形剂（含有或者没有可选的阳离子交联剂）可以这样进一步修饰，掺入疏水性材料，该材料延缓胶的水合作用，而不破坏亲水性基质。在本发明的优选实施方式中，这是如下实现的，在掺入药物之前，将持续释放赋形剂用疏水性材料的溶液或分散系造粒。疏水性聚合物可以选自烷基纤维素（例如乙基纤维素）、其他疏水性纤维素材料、从丙烯酸或异丁烯酸酯衍生的聚合物或共聚物、丙烯酸与异丁烯酸酯的共聚物、玉米蛋白、蜡、虫胶、氢化植物油和本领域技术人员已知的任何其他药学上可接受的疏水性材料。掺入持续释放赋形剂中的疏水性材料的量是这样的，它有效延缓胶的水合作用，而不破坏一旦暴露于环境流体即生成的亲水性基质。在本发明的某些优选实施方式中，疏水性材料包括在持续释放赋形剂中的量为约 1 至约 20 重量%。用于疏水性材料的溶剂可以是水性或有机溶剂，或它们的混合物。

商业上可得到的烷基纤维素的实例有 Aquacoat 包衣（乙基纤维素的水性分散系，来自 Philadelphia, PA 的 FMC）和 Surelease 包衣（乙

基纤维素的水性分散系，来自 West Point, PA 的 Colorcon)。适合用作疏水性材料的、商业上可得到的丙烯酸聚合物的实例包括 Eudragit RS 与 RL 聚合物(丙烯酸与异丁烯酸酯的共聚物，含有低含量(例如 1:20 或 1:40)的季铵化合物，来自 Rohm America of Piscataway, NJ)。

可用于本发明的控释基质也可以含有交联剂，例如硫酸钙，含量足以使胶凝剂交联和增加凝胶强度，和惰性疏水性材料，例如乙基纤维素，含量足以延缓疏水性材料的水合作用，而不破坏之。优选地，控释释放系统是随预先制造的颗粒一起制备的。

实施例

实施例 1

在高速混合/造粒机中干法掺合黄原胶、槐树豆胶、硫酸钙脱水物和葡萄糖达 3 分钟，制备两种控释释放系统。混合乙基纤维素与乙醇，制备浆液。在切碎机/叶轮运转的同时，向干法掺合的混合物加入浆液，造粒另外 3 分钟。然后将颗粒干燥至 LOD (干燥失重) 小于约 10 重量%。然后利用 20 目筛研磨颗粒。各成分的相对用量列在下表中。

表 1 - 控释释放系统

赋形剂	配方 1 (%)	配方 2 (%)
槐树豆胶, FCC	25.0	30.0
黄原胶, NF	25.0	30.0
葡萄糖, USP	35.0	40.0
硫酸钙二水合物, NF	10.0	0.0
乙基纤维素, NF	5.0	0.0
乙醇, SD3A (无水) ¹	(10) ¹	(20.0) ¹
总计	100.0	100.0

¹ 挥发性，在加工期间除去

利用表 1 所示控释释放配方 1 制备一系列含有不同量羟吗啡酮盐酸盐的片剂。每片成分含量列在下表中。

表 2 - 不同强度的样本片剂

组分	在片剂中的量(mg)				
	5	10	20	40	80
羟吗啡酮 HCl, USP (mg)	5	10	20	40	80
控释释放系统	160	160	160	160	160
硅酸化微晶纤维素, NF	20	20	20	20	20
硬脂基富马酸钠, NF	2	2	2	2	2
总重	187	192	202	222	262
Opadry (有色)	7.48	7.68	8.08	8.88	10.48
Opadry (透明)	0.94	0.96	1.01	1.11	1.31

实施例 2 和 3

使用控释释放系统配方 1, 如上所述制备两批 20mg 片剂。一批被配制成提供相对快速的控制释放, 另一批被配制成提供相对慢速的控制释放。片剂的组成如下表所示。

表 3 - 慢速与快速释放组合物

成分	实施例 2	实施例 3	实施例 4
	慢速(mg)	快速(mg)	快速(mg)
羟吗啡酮 HCl, USP	20	20	20
控释释放系统	360	160	160
硅酸化微晶纤维素, NF	20	20	20
硬脂基富马酸钠, NF	4	2	2
总重	404	202	202
包衣 (有色或透明)	12	12	9

按照 USP Procedure Drug Release USP 23 测试实施例 2、3 和 4 片剂的体外释放速率。释放速率在试图控制患者羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮血浆水平中是关键变量。结果如下表 4 所示。

表 4 - 慢速与快速释放片剂的释放速率

时间 (hr)	实施例 2 (慢速释放)	实施例 3 (快速释放)	实施例 4 (快速释放)
0.5	18.8	21.3	20.1
1	27.8	32.3	31.7
2	40.5	47.4	46.9
3	50.2	58.5	57.9
4	58.1	66.9	66.3
5	64.7	73.5	74.0
6	70.2	78.6	83.1
8	79.0	86.0	92.0
10	85.3	90.6	95.8
12	89.8	93.4	97.3

临床研究

进行了三项临床研究，以评估羟吗啡酮的生物利用度（吸收的速率和程度）。研究 1 针对控释(CR)羟吗啡酮片（实施例 2 和 3）和口服羟吗啡酮溶液在禁食患者中的相对吸收速率。研究 2 针对 CR 羟吗啡酮片（实施例 2 和 3）和口服羟吗啡酮溶液在进食患者中的相对吸收速率。研究 3 针对 CR 羟吗啡酮片（实施例 4）和口服羟吗啡酮溶液在进食与禁食患者中的相对吸收速率。

本文酌情为达到本发明目的所列举的血浆水平是平均血浆水平。举例来说，如果在片剂给药后 12 小时患者的羟吗啡酮血浆水平据说是至少 0.5ng/ml，那么任何特定的个体都可能在 12 小时后具有较低的血浆水平。不过，平均最小浓度应当满足所述限制。为了测定平均参数，应当利用最少 8 名成年受治疗者进行研究，其方式是向美国食品与药品管理局提交药物批准申请所能接受的。在患者当中发现大量波动的情况下，进一步的测试可能是必要的，以精确测定平均值。

全部研究遵照下列工艺，特定研究另有指定除外。

关于每个研究阶段，受治疗者在接受研究用药之前 24 小时内不消

费任何含有酒精、咖啡因或黄嘌呤的食物或饮料。受治疗者在加入研究之前至少 6 个月内不接触烟碱和烟草。另外，在给药之前 7 天内和研究期间禁止非处方用药。在给药之前 14 天内和研究期间不允许处方用药。

药动学和统计学方法

从血浆羟吗啡酮浓度 - 时间数据计算下列药代动力学参数：

- $AUC_{(0-t)}$ 从零时间到最后一个可量化浓度时间(C_t)的药物浓度-时间曲线下面积，利用线性梯形求和计算
- $AUC_{(0-inf)}$ 从零时间到无限远的药物浓度-时间曲线下面积， $AUC_{(0-inf)} = AUC_{(0-t)} + C_t/K_{el}$ ，其中 K_{el} 是末端消除速率常数
- $AUC_{(0-24)}$ 从零时间到 24 小时的药物浓度-时间曲线下局部面积
- C_{max} 最大观测药物浓度
- T_{max} 观测到最大药物浓度的时间
- K_{el} 基于 LN(浓度)时间曲线的末端线性部分的线性回归所得消除速率常数

用在上述计算中的末端消除速率常数继而是利用最少三个时间点的线性回归计算的，其中至少两个是连续的。相关系数小于或等于 0.8 的 K_{el} 值没有报告在药动学参数表中或者没有包括在统计学分析中。因而在这些情况下也没有报告 $AUC_{(0-inf)}$ 。

参数(正态理论)通用线性模型适用于每个上述参数(T_{max} 除外)和 LN-转化参数 C_{max} 、 $AUC_{(0-24)}$ 、 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-inf)}$ 。最初，变量分析(ANOVA)模型包括下列因素：治疗、顺序、顺序内的受治疗者、阶段和后续效果。如果后续效果不显著，那么从模型中弃去。利用顺序均方内的受治疗者测试顺序效果，利用残留误差(误差均方)测试所有其他主要效果。

在每个收集时间由受治疗者列举血浆羟吗啡酮浓度，利用描述性统计加以汇总。还由受治疗者列举药动学参数，利用描述性统计加以汇总。

研究 1 - 两种控释制剂；禁食患者

在禁食 10 小时后，健康志愿者用 240ml 水服用单一口服剂量的 20mg CR 羟吗啡酮。受治疗者接受实施例 2(治疗 1A)或实施例 3(治疗 1B)的片剂。向另外的受治疗者给以单一口服剂量的 10mg/10ml 羟吗啡酮溶液，先用 180ml 苹果汁，再用 60ml 水服用(治疗 1C)。口服给药的溶液用于模拟即时释放(IR)剂量。

本研究具有单中心、开放标记、随机化、三途径交叉设计，使用十五名受治疗者。受治疗者在禁食 10 小时过夜后处于禁食状态。在三次给药之间有 14 天的洗刷间隔。在每个研究阶段期间，受治疗者被限制在诊所。在给药后，接受治疗 1C 的受治疗者被限制 18 小时，接受治疗 1A 或 1B 的受治疗者被限制 48 小时。在每个研究阶段期间收集 10ml 血样，关于接受治疗 1A 或 1B 的受治疗者的收集时间为 0 小时(给药前)和给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、18、20、24、28、32、36 和 48 小时，关于接受治疗 1C 的受治疗者的收集时间为给药后 0、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16 和 18 小时。关于所有受治疗者接受各项治疗的羟吗啡酮平均血浆浓度-时间如表 5 所示。

表 5 - 平均血浆浓度-时间(ng/ml)

时间(hr)	治疗 1A	治疗 1B	治疗 1C
0	0.000	0.000	0.0000
0.25			0.9489
0.5	0.2941	0.4104	1.3016
0.75			1.3264
1	0.5016	0.7334	1.3046
1.25			1.2041
1.5	0.5951	0.8192	1.0813
1.75			0.9502
2	0.6328	0.7689	0.9055
2.5			0.7161
3	0.5743	0.7341	0.6689
4	0.5709	0.6647	0.4879
5	0.7656	0.9089	0.4184
6	0.7149	0.7782	0.3658
7	0.6334	0.6748	0.3464
8	0.5716	0.5890	0.2610
10	0.4834	0.5144	0.2028
12	0.7333	0.6801	0.2936
14	0.6271	0.6089	0.2083
16	0.4986	0.4567	0.1661
18	0.4008	0.3674	0.1368
20	0.3405	0.2970	
24	0.2736	0.2270	
28	0.3209	0.2805	
32	0.2846	0.2272	
36	0.2583	0.1903	
48	0.0975	0.0792	

结果如图 5 所示。表 5 和图 5 中，结果都被常态化为 20mg 剂量。治疗 1C 的即时释放液体显示经典的曲线，具有高而相对窄的血浆浓度峰，继之以指数性下降。不过，控释羟吗啡酮片表现三个血浆浓度峰。第一个峰（一般）出现在 3 小时左右。第二个平均血浆浓度峰高于第一个，一般出现在 6-7 小时左右。

在个体中偶见第一个峰高于第二个，不过这不是普遍情况。这难以测定达到最大血浆浓度的时间(T_{max})，因为如果第一个峰高于第二个，那么最大血浆浓度(C_{max})比第二个峰最高的通常情况出现得早得多（3 小时左右）。因此，当我们提到达到峰血浆浓度的时间(T_{max})时，除非另有指定，我们涉及达到第二个峰的时间。进而，当提到第二个峰时，我们涉及血浆浓度开始第二次下降的点的的时间或血浆浓度。一般而言，若第一个峰高于第二个峰，这两个峰处的最大血浆浓度差异是微小的。因此，这种差异（如果有的话）被忽略不计，所报告的 C_{max} 是真正的最大血浆浓度，不是第二个峰处的浓度。

表 6 - 关于研究 1 的血浆羟吗啡酮药动力学参数

	治疗 1A		治疗 1B		治疗 1C	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	0.8956	0.2983	1.0362	0.3080	2.9622	1.0999
T_{max}	7.03	4.10	4.89	3.44	0.928	0.398
$AUC_{(0-t)}$	17.87	6.140	17.16	6.395	14.24	5.003
$AUC_{(0-inf)}$	19.87	6.382	18.96	6.908	16.99	5.830
$T_{1/2el}$	10.9	2.68	11.4	2.88	6.96	4.61

单位： C_{max} 为 ng/ml， T_{max} 为小时，AUC 为 ng.hr/ml， $T_{1/2el}$ 为小时

相对生物利用度测定如表 7 和 8 所示。关于这些计算，所有治疗的 AUC 都被常态化为 20mg 剂量。

表 7 - 基于 $AUC_{(0-inf)}$ 的相对生物利用度(F_{rel})测定

F_{rel} (1A vs. 1C)	F_{rel} (1B vs. 1C)	F_{rel} (1A vs. 1B)
1.193±0.203	1.121±0.211	1.108±0.152

表 8 - 基于 $AUC_{(0-18)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (1A vs. 1C)	F_{rel} (1B vs. 1C)	F_{rel} (1A vs. 1B)
0.733±0.098	0.783±0.117	0.944±0.110

研究 2 - 两种 CR 制剂；进食患者

处于进食状态的健康志愿者用 240ml 水服用单一口服剂量的 20mg CR 羟吗啡酮。受治疗者接受实施例 2 (治疗 2A) 或实施例 3 (治疗 2B) 的片剂。向另外的受治疗者给以单一口服剂量的 10mg/10ml 羟吗啡酮溶液，先用 180ml 苹果汁，再用 60ml 水服用 (治疗 2C)。口服给药的溶液用于模拟即时释放(IR)剂量。

本研究具有单中心、开放标记、随机化、三途径交叉设计，使用十五名受治疗者。受治疗者处于进食状态，在禁食 10 小时过夜后进食标准化 FDA 高脂早餐。在三次给药之间有 14 天的洗刷间隔。在每个研究阶段期间，受治疗者被限制在诊所。在给药后，接受治疗 2C 的受治疗者被限制 18 小时，接受治疗 2A 或 2B 的受治疗者被限制 48 小时。在每个研究阶段期间收集 10ml 血样，关于接受治疗 2A 或 2B 的受治疗者的收集时间为 0 小时 (给药前) 和给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、18、20、24、28、32、36 和 48 小时，关于接受治疗 2C 的受治疗者的收集时间为给药后 0、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16 和 18 小时。关于所有受治疗者接受各项治疗的羟吗啡酮平均血浆浓度-时间如表 9 所示。

表 9 - 平均血浆浓度-时间(ng/ml)

时间(hr)	治疗 2A	治疗 2B	治疗 2C
0	0.000	0.000	0.0000
0.25			1.263
0.5	0.396	0.553	1.556
0.75			1.972
1	0.800	1.063	1.796
1.25			1.795
1.5	1.038	1.319	1.637
1.75			1.467
2	1.269	1.414	1.454
2.5			1.331
3	1.328	1.540	1.320
4	1.132	1.378	1.011
5	1.291	1.609	0.731
6	1.033	1.242	0.518
7	0.941	0.955	0.442
8	0.936	0.817	0.372
10	0.669	0.555	0.323
12	0.766	0.592	0.398
14	0.641	0.519	0.284
16	0.547	0.407	0.223
18	0.453	0.320	0.173
20	0.382	0.280	
24	0.315	0.254	
28	0.352	0.319	
32	0.304	0.237	
36	0.252	0.207	
48	0.104	0.077	

结果如图 6 所示。结果仍然被常态化为 20mg 剂量。同研究 1，治疗 2C 的即时释放液体显示经典的曲线，具有高而相对窄的血浆浓度峰，继之以指数性下降，而控释羟吗啡酮片表现三个血浆浓度峰。因而，当我们提到达到峰血浆浓度的时间(T_{max})时，除非另有指定，我们仍然涉及达到第二个峰的时间。

表 10 - 关于研究 2 的血浆羟吗啡酮药动学参数

	治疗 2A		治疗 2B		治疗 2C	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	1.644	0.365	1.944	0.465	4.134	0.897
T_{max}	3.07	1.58	2.93	1.64	0.947	0.313
$AUC_{(0-t)}$	22.89	5.486	21.34	5.528	21.93	5.044
$AUC_{(0-inf)}$	25.28	5.736	23.62	5.202	24.73	6.616
$T_{1/2el}$	12.8	3.87	11.0	3.51	5.01	2.02

单位： C_{max} 为 ng/ml， T_{max} 为小时， AUC 为 ng.hr/ml， $T_{1/2el}$ 为小时

表 10 中，由于两个血浆浓度峰相当， T_{max} 具有较大的标准偏差。相对生物利用度测定如表 11 和 12 所示。

表 11 - 基于 $AUC_{(0-inf)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (2A vs. 2C)	F_{rel} (2B vs. 2C)	F_{rel} (2A vs. 2B)
1.052±0.187	0.949±0.154	1.148±0.250

表 12 - 基于 $AUC_{(0-18)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (2A vs. 2C)	F_{rel} (2B vs. 2C)	F_{rel} (2A vs. 2B)
0.690±0.105	0.694±0.124	1.012±0.175

从表 5 与 10 和图 1 与 2 可以看到，与即时释放羟吗啡酮相比，CR 片（治疗 1A、1B、2A 和 2B）的 C_{max} 是相当低的， T_{max} 则高得多。羟吗啡酮血浆水平在有效控释片剂所需的给药间隔 8 小时（甚至 12 小时）后仍然很高。

研究 3 - 一种控释制剂；进食与禁食患者

本研究具有单中心、开放标记、分析型盲、随机化、四途径交叉设计。如下所述随机分入治疗 3A 组和治疗 3C 组的受治疗者在禁食 10 小时过夜后处于禁食状态。如下所述随机分入治疗 3B 组和治疗 3D 组的受治疗者处于进食状态，已经吃过高脂膳食，在给药前 10 分钟结束。

在四次给药之间有 14 天的洗刷间隔。在每个研究阶段，受治疗者被限制在诊所。48 小时程序后在第 3 天从诊所中放出接受治疗 3A 和治疗 3B 的受治疗者，36 小时程序后在第 2 天从诊所中放出接受治疗 3C 和治疗 3D 的受治疗者。在每个研究阶段的第 1 天，受治疗者接受四种治疗之一：

治疗 3A 和 3B：来自实施例 3 的羟吗啡酮控释 20mg 片。随机分入治疗 3A 组的受治疗者接受单一口服剂量的一片 20mg 羟吗啡酮控释片，在禁食 10 小时后用 240ml 水服下。随机分入治疗 3B 组的受治疗者接受单一口服剂量的一片 20mg 羟吗啡酮控释片，在标准化高脂膳食后 10 分钟用 240ml 水服下。

治疗 3C 和 3D：羟吗啡酮 HCl 溶液，USP, 1.5mg/ml 10ml 小瓶。随机分入治疗 3C 组的受治疗者接受单一口服剂量的 10mg (6.7ml) 羟吗啡酮溶液，在禁食 10 小时后用 240ml 水服下。随机分入治疗 3D 组的受治疗者接受单一口服剂量的 10mg (6.7ml) 羟吗啡酮溶液，在标准化高脂膳食后 10 分钟用 240ml 水服下。

总计 28 名男性受治疗者加入该研究，有 24 名完成了该研究。受治疗者的平均年龄为 27 岁（从 19 至 38 岁），受治疗者的平均身高为 69.6 英寸（从 64.0 至 75.0 英寸），受治疗者的平均体重为 169.0 磅（从 117.0 至 202.0 磅）。

总计 28 名受治疗者接受至少一种治疗。只有完成全部四种治疗的受治疗者才被包括在汇总统计和统计学分析中。

关于随机分入治疗 3A 组和治疗 3B 组的受治疗者，在每个研究阶段期间，在 0 小时（给药前）和给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、20、24、30、36 和 48 小时收集血样(7ml)（19 份）。关于随机分入治疗 3C 组和治疗 3D 组的受治疗者，在每个研究阶段期间，在 0 小时（给药前）和给药后 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、20 和 36 小时收集血样(7ml)（21 份）。

治疗 3A、3B、3C 和 3D 的平均羟吗啡酮血浆浓度-时间曲线列在

图 7 中。结果已被常态化为 20mg 剂量。数据包含在表 13 中。血浆羟吗啡酮药动学参数的算术平均和所有治疗的统计学汇总在表 1 中。

表 13 - 平均血浆浓度-时间(ng/ml)

时间(hr)	治疗 3A	治疗 3B	治疗 3C	治疗 3D
0	0.0084	0.0309	0.0558	0.0000
0.25			0.5074	0.9905
0.5	0.3853	0.3380	0.9634	1.0392
0.75			0.9753	1.3089
1	0.7710	0.7428	0.8777	1.3150
1.25			0.8171	1.2274
1.5	0.7931	1.0558	0.7109	1.1638
1.75			0.6357	1.0428
2	0.7370	1.0591	0.5851	0.9424
3	0.6879	0.9858	0.4991	0.7924
4	0.6491	0.9171	0.3830	0.7277
5	0.9312	1.4633	0.3111	0.6512
6	0.7613	1.0441	0.2650	0.4625
8	0.5259	0.7228	0.2038	0.2895
10	0.4161	0.5934	0.1768	0.2470
12	0.5212	0.5320	0.2275	0.2660
14	0.4527	0.4562	0.2081	0.2093
16	0.3924	0.3712	0.1747	0.1623
20	0.2736	0.3021	0.1246	0.1144
24	0.2966	0.2636	0.1022	0.1065
30	0.3460	0.3231		
36	0.2728	0.2456	0.0841	0.0743
48	0.1263	0.1241		

表 14 - 关于研究 3 的血浆羟吗啡酮药动学参数

	治疗 3A		治疗 3B		治疗 3C		治疗 3D	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	1.7895	0.6531	1.1410	0.4537	2.2635	1.0008	2.2635	1.0008
T_{max}	5.65	9.39	5.57	7.14	0.978	1.14	0.978	1.14
$AUC_{(0-t)}$	14.27	4.976	11.64	3.869	12.39	4.116	12.39	4.116
$AUC_{(0-inf)}$	19.89	6.408	17.71	8.471	14.53	4.909	14.53	4.909
$T_{1/2el}$	21.29	6.559	19.29	5.028	18.70	6.618	18.70	6.618
	12.0	3.64	12.3	3.99	16.2	11.4	16.2	11.4

相对生物利用度计算汇总在表 15 和 16 中。

表 15 - 基于 $AUC_{(0-inf)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (3A vs. 3C)	F_{rel} (3B vs. 3D)	F_{rel} (3D vs. 3C)	F_{rel} (3A vs. 3B)
1.040±0.1874	0.8863±0.2569	1.368±0.4328	1.169±0.2041

表 16 - 基于 $AUC_{(0-24)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (3A vs. 2C)	F_{rel} (3B vs. 3D)	F_{rel} (3D vs. 3C)	F_{rel} (3A vs. 3B)
0.9598±0.2151	0.8344±0.100	1.470±0.3922	1.299±0.4638

本研究的目的是评估在禁食和进食条件下，与羟吗啡酮口服溶液 (10mg) 相比，羟吗啡酮控释制剂 (20mg) 的相对羟吗啡酮生物利用度，和测定食物对控释制剂、羟吗啡酮 CR 和口服溶液的羟吗啡酮生物利用度的影响。

高脂膳食的存在对羟吗啡酮控释片的羟吗啡酮 C_{max} 具有实质性影响，但是对羟吗啡酮 AUC 的影响很小。基于 LN-转化数据，与禁食条件 (治疗 A) 相比，进食条件 (治疗 B) 的最小平方 (LS) 平均 C_{max} 高 58%，LS 平均 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-inf)}$ 高 18%。这与从 $AUC_{(0-inf)}$ 测定相对生物利用度是一致的，因为平均 F_{rel} 为 1.17。平均 T_{max} 值是相似的 (大约 5.6 小时)，利用非参数分析显示 T_{max} 没有显著性差异。半值持续时间在这两种治疗之间是显著不同的。

食物对口服溶液的羟吗啡酮生物利用度的影响更加明显，特别是

AUC。基于 LN-转化数据，与禁食条件（治疗 C）相比，进食条件（治疗 D）的 LS 平均 C_{max} 高 50%，LS 平均 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-inf)}$ 高 32-34%。这与从 $AUC_{(0-inf)}$ 测定相对生物利用度是一致的，因为 F_{rel} 为 1.37。这两种治疗的平均 T_{max} 是相似的（大约 1 小时），显示没有显著性差异。

在禁食条件下，与被常态化为 20mg 剂量的 10mg 羟吗啡酮口服溶液相比，羟吗啡酮控释 20mg 片表现相似程度的羟吗啡酮可利用性（治疗 C 对治疗 A）。从 LN-转化数据，羟吗啡酮 CR 的 LS 平均 $AUC_{(0-t)}$ 高 17%，而 LS 平均 $AUC_{(0-inf)}$ 几乎相等（平均比例 = 99%）。从 $AUC_{(0-inf)}$ 和 $AUC_{(0-24)}$ 计算的 F_{rel} 值（分别为 1.0 和 0.96）也在这两种治疗之间显示相似程度的羟吗啡酮可利用性。

正如所预期的，在反映吸收速率的参数中存在差异。基于 LN-转化数据，与剂量被常态化的口服溶液相比，羟吗啡酮控释片的 LS 平均 C_{max} 低 49%。控释制剂的半值持续时间显著更长（平均，12 小时对 2.5 小时）。

在进食条件下，与被常态化为 20mg 剂量的 10mg 羟吗啡酮口服溶液相比，羟吗啡酮控释 20mg 制剂的羟吗啡酮可利用性是相似的（治疗 D 对治疗 B）。从 LN-转化数据，羟吗啡酮 CR 的 LS 平均 $AUC_{(0-inf)}$ 低 12%。从 $AUC_{(0-inf)}$ 和 $AUC_{(0-24)}$ 计算的片剂 F_{rel} 值（分别为 0.89 和 0.83）也显示相似程度的羟吗啡酮可利用性。正如所预期的，在反映吸收速率的参数中存在差异。基于 LN-转化数据，与剂量被常态化的口服溶液相比，羟吗啡酮控释片的 LS 平均 C_{max} 低 46%。片剂的平均 T_{max} 为 5.7 小时，口服溶液为 1.1 小时。控释制剂的半值持续时间显著更长（平均，7.8 小时对 3.1 小时）。

高脂膳食的存在似乎没有实质性影响羟吗啡酮控释片给药后的可利用性。基于 LN-转化数据，LS 平均比例关于 $AUC_{(0-t)}$ 为 97%，关于 C_{max} 为 91%（治疗 B 对 A）。这与从 $AUC_{(0-24)}$ 测定相对生物利用度是一致的，因为平均 F_{rel} 为 0.97。与禁食治疗相比，进食治疗的平均 T_{max} 更晚（分别为 3.6 和 5.2 小时），差异是显著的。

在禁食条件下,与被常态化为 20mg 剂量的 10mg 羟吗啡酮口服溶液相比,羟吗啡酮控释 20mg 片表现相似的可利用性(治疗 C 对治疗 A)。从 LN-转化数据,关于 $AUC_{(0-t)}$ 的 LS 平均比例为 104.5%。从 $AUC_{(0-24)}$ 计算的平均 F_{rel} (0.83)也在这两种治疗之间显示相似程度的羟吗啡酮可利用性。片剂的平均 T_{max} 为 3.6 小时,口服溶液为 0.88 小时。控释制剂的半值持续时间显著更长(平均, 11 小时对 2.2 小时)。

在进食条件下,与被常态化为 20mg 剂量的 10mg 羟吗啡酮口服溶液相比,羟吗啡酮控释 20mg 制剂的可利用性是相似的(治疗 D 对治疗 B)。从 LN-转化数据,羟吗啡酮 CR 的 LS 平均 $AUC_{(0-t)}$ 高 14%。从 $AUC_{(0-24)}$ 计算的平均 F_{rel} (0.87)也在这两种治疗之间显示相似程度的可利用性。片剂的平均 T_{max} 为 5.2 小时,口服溶液为 1.3 小时。控释制剂的半值持续时间显著更长(平均, 14 小时对 3.9 小时)。

羟吗啡酮控释 20mg 片的羟吗啡酮可利用性程度在进食与禁食条件下是相似的,因为基于 LN-转化数据,每种治疗的 LS 平均 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-inf)}$ 差异小于 20%。 T_{max} 不受食物的影响;不过,LS 平均 C_{max} 在高脂膳食的存在下增加了 58%。羟吗啡酮口服溶液的羟吗啡酮吸收速率和程度都受食物的影响,因为 LS 平均 C_{max} 和 AUC 值分别增加了大约 50%和 30%。 T_{max} 不受食物的影响。在进食和禁食条件下,与羟吗啡酮口服溶液相比,羟吗啡酮控释片都表现相似程度的羟吗啡酮可利用性,因为每种治疗的 LS 平均 $AUC_{(0-t)}$ 和 $AUC_{(0-inf)}$ 值差异小于 20%。

羟吗啡酮控释 20mg 片的生物利用度在进食和禁食条件下也是相似的,因为每种治疗的 LS 平均 C_{max} 和 AUC 值差异小于 20%。进食条件的 T_{max} 更晚。食物的存在没有影响羟吗啡酮口服溶液的可利用性程度,因为 LS 平均 AUC 值之差小于 20%。不过, C_{max} 在食物的存在下减少了 35%。 T_{max} 不受食物的影响。在进食和禁食条件下,与羟吗啡酮口服溶液相比,羟吗啡酮控释片都表现相似程度的可利用性,因为每种治疗的 LS 平均 AUC 值差异小于 20%。

治疗 3A、3B、3C 和 3D 的平均 6-OH 羟吗啡酮血浆浓度-时间曲线列在图 8 中。数据包含在表 17 中。

表 17 - 平均血浆浓度-时间(ng/ml)
6-羟基吗啡酮

时间(hr)	治疗 3A	治疗 3B	治疗 3C	治疗 3D
0	0.0069	0.0125	0.0741	0.0000
0.25			0.7258	0.4918
0.5	0.5080	0.1879	1.2933	0.5972
0.75			1.3217	0.7877
1	1.0233	0.4830	1.1072	0.8080
1.25			1.0069	0.7266
1.5	1.1062	0.7456	0.8494	0.7001
1.75			0.7511	0.6472
2	1.0351	0.7898	0.6554	0.5758
3	0.9143	0.7619	0.6196	0.5319
4	0.8522	0.7607	0.4822	0.5013
5	0.8848	0.8548	0.3875	0.4448
6	0.7101	0.7006	0.3160	0.3451
8	0.5421	0.5681	0.2525	0.2616
10	0.4770	0.5262	0.2361	0.2600
12	0.4509	0.4454	0.2329	0.2431
14	0.4190	0.4399	0.2411	0.2113
16	0.4321	0.4230	0.2385	0.2086
20	0.3956	0.4240	0.2234	0.1984
24	0.4526	0.4482	0.2210	0.2135
30	0.4499	0.4708		
36	0.3587	0.3697	0.1834	0.1672
48	0.3023	0.3279		

表 18 - 关于研究 3 的血浆羟吗啡酮药动学参数

	治疗 3A		治疗 3B		治疗 3C		治疗 3D	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	1.2687	0.5792	1.1559	0.4848	1.5139	0.7616	0.9748	0.5160
T_{max}	3.61	7.17	5.20	9.52	0.880	0.738	1.30	1.04
$AUC_{(0-t)}$	22.47	10.16	22.01	10.77	10.52	4.117	9.550	4.281
$AUC_{(0-inf)}$	38.39	23.02	42.37	31.57	20.50	7.988	23.84	11.37
$T_{1/2el}$	39.1	36.9	39.8	32.6	29.3	12.0	44.0	35.00

研究 4 - 控释 20mg 制剂对即时释放 10mg 制剂

进行下列研究以比较控释与即时释放羟吗啡酮片在单一剂量和多剂量（稳态）条件下的生物利用度和药动学。关于控释研究，健康志愿者在第 1 天早上接受单一剂量 20mg 控释羟吗啡酮片。从第 3 天早上开始，每 12 小时向志愿者给以 20mg 控释羟吗啡酮片至第 9 天早上。关于即时释放研究，健康志愿者在第 1 天早上接受单一 10mg 剂量的即时释放羟吗啡酮片。在第 3 天早上，每 6 小时给以另外 10mg 即时释放片至第 9 天前两剂。

图 9 显示所有受治疗者在单一剂量控释(CR) 20mg 或即时释放(IR) 10mg 羟吗啡酮给药之后羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的平均血浆浓度。图中数据（同本文其他相对实验数据）被常态化为 20mg 剂量。即时释放片显示经典的曲线，血浆浓度具有高而相对窄的峰，继之以指数性下降。控释羟吗啡酮片显示羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的较低的峰和延长了的中度水平。表 19 以表格形式显示图 9 羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的水平。

表 19 - 平均血浆浓度(ng/ml)

小时	羟吗啡酮		6-羟基羟吗啡酮	
	控释 20mg	即时释放 10mg	控释 20mg	即时释放 10mg
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.22	1.08	0.14	0.73
0.50	0.59	1.69	0.45	1.22
1.00	0.77	1.19	0.53	0.79
1.50	0.84	0.91	0.53	0.57
2.00	0.87	0.75	0.60	0.47
3.00	0.83	0.52	0.55	0.34
4.00	0.73	0.37	0.53	0.27
5.00	0.94	0.36	0.46	0.23
6.00	0.81	0.28	0.41	0.18
8.00	0.73	0.20	0.37	0.14
10.0	0.60	0.19	0.35	0.15
12.0	0.67	0.25	0.32	0.13
16.0	0.39	0.16	0.29	0.13
24.0	0.23	0.07	0.29	0.13
30.0	0.12	0.01	0.17	0.04
36.0	0.05	0.00	0.11	0.00
48.0	0.00	0.00	0.07	0.01

图 10 显示稳态试验中所有受治疗者的羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮平均血浆浓度，剂量为羟吗啡酮的控释 20mg 片和即时释放 10mg 片。图中显示在第 9 天给以最后一片控释片之后的血浆浓度和之后 12 小时给以最后一片即时释放片之后的血浆浓度。控释片的稳态给药清楚地显示稳定的中度羟吗啡酮水平，在 12 小时阶段内从 1ng/ml 以上至接近 1.75ng/ml，而即时释放片显示较宽的血浆浓度变化。表 20 以表格形式显示图 10 羟吗啡酮和 6-羟基羟吗啡酮的水平。

表 20 - 平均血浆浓度汇总(ng/ml)

天	小时	羟吗啡酮		6-羟基羟吗啡酮	
		控释 20mg	即时释放 10mg	控释 20mg	即时释放 10mg
4	0.00	1.10	0.75	0.89	0.72
5	0.00	1.12	0.84	1.15	0.88
6	0.00	1.20	0.92	1.15	0.87
7	0.00	1.19	0.91	1.27	1.00
8	0.00	1.19	0.86	1.29	0.98
9	0.00	1.03	1.07	1.09	1.05
	0.25		2.64		1.70
	0.50		3.12	1.50	2.09
	1.00		2.47	1.70	1.68
	1.50		2.05	1.63	1.55
	2.00		1.78	1.64	1.30
	3.00		1.27	1.47	1.11
	4.00		0.98	1.39	0.98
	5.00		1.01	1.21	0.89
	6.00		0.90	1.06	0.84
	6.25		1.17		0.88
	6.50		1.88		1.06
	7.00		2.12		1.20
	7.50		2.24		1.15
	8.00	1.32	2.01	0.97	1.03
	9.00		1.52		0.90
	10.0	1.32	1.24	0.85	0.84
	11.0		1.11		0.74
	12.0	1.18	0.96	0.79	0.70

表 21 - 平均单一剂量药动学结果

	控释 20mg		即时释放 10mg	
	羟吗啡酮	6-OH-羟吗啡酮	羟吗啡酮	6-OH-羟吗啡酮
AUC _(0-t)	14.74	11.54	7.10	5.66
AUC _(0-inf)	15.33	16.40	7.73	8.45
C _{max} (ng/ml)	1.12	0.68	1.98	1.40
T _{max} (hr)	5.00	2.00	0.50	0.50
T _{1/2el} (hr)	9.25	26.09	10.29	29.48

在两种剂型给药后，母体 6-OH 羟吗啡酮 AUC_(0-t) 值低于母体化合物，但是 AUC_(0-inf) 值略高，这是由于代谢产物的半衰期更长。这种关系对即时释放(IR)和控释(CR)剂型而言都是相似的。正如平均血浆浓度图所代表的，CR 剂型具有显著更长的达到峰羟吗啡酮浓度的时间和更低的峰羟吗啡酮浓度。在 CR 剂型给药后，6-OH 羟吗啡酮峰出现得早于母体峰，与 IR 剂型给药后的母体峰同时出现。

重要的是注意到，尽管本发明是利用 20mg 片剂描述和例证的，不过本发明也可以用于其他强度的片剂。在每种强度中，重要的是注意相同组成（除了强度改变以外）的 20mg 片剂将如何发挥作用。提供了关于 20mg 片剂的血浆水平和疼痛强度信息，不过本发明也打算涵盖 5 至 80mg 控释片剂。为此，测量羟吗啡酮或 6-羟基羟吗啡酮的血浆水平，以纳克数/毫升血液/毫克所给药的羟吗啡酮表示 (ng/mg · ml)。因而在 0.02ng/mg · ml 下，5mg 片剂应当产生最小 0.1ng/ml 的血浆浓度。更强的片剂将产生更高的活性分子血浆浓度，一般是成比例地。一旦给以更高剂量的片剂，例如 80mg，羟吗啡酮和 6-OH 羟吗啡酮的血浆水平可以超过 20mg 剂量的四倍，不过生物利用度低的物质的常规治疗将会偏离于该结论。如果确是如此，这可能是因为机体一次只能加工有限量的羟吗啡酮。一旦大丸剂被加工，羟吗啡酮的血液水平恢复至相称的水平。

众所周知，有可能制备和有效使用控释羟吗啡酮片，最重要的是使提高羟吗啡酮在控释片剂中的生物利用度成为可能。这对于控释制

剂的连续、定期给药而言也是如此。控释类阿片制剂的用意是疼痛的长期控制。因此，组合物在若干天内定期（每天一至三次）给药的性能是重要的。在这样一种制度中，患者达到“稳态”，连续给药将产生相同的结果，这是由疼痛缓解的持续时间和药物的血浆水平所测量的。这样一种试验被称为“稳态”试验，可能要求在若干天至一周或以上不等的长时间阶段内定期给药。当然，由于患者在这样一种试验中达到稳态，继续该试验达更长时间阶段也应当不影响结果。进而，在这样一种试验中测试血浆水平时，如果测试的时间阶段超过两次给药之间的间隔，那么重要的是在试验开始后终止该制度，以便可以进行血液水平和疼痛缓解变化的观察，无需进一步给药而影响这些参数。

研究 5 - 在进食和禁食条件下的控释 40mg 制剂对即时释放 4 x 10mg 制剂

本研究的目的是评估在禁食和进食条件下，与羟吗啡酮即时释放制剂(4 x 10mg)相比，羟吗啡酮控释制剂(40mg)的相对羟吗啡酮生物利用度，和测定食物对控释制剂、羟吗啡酮 CR 和即时释放制剂羟吗啡酮 IR 的羟吗啡酮生物利用度的影响。

本研究具有单中心、开放标记、分析型盲、随机化、四途径交叉设计。如下所述随机分入治疗 5A 组和治疗 5C 组的受治疗者在禁食 10 小时过夜后处于禁食状态。如下所述随机分入治疗 5B 组和治疗 5D 组的受治疗者处于进食状态，已经吃过高脂膳食，在给药前 10 分钟结束。在四次给药之间有 14 天的洗刷间隔。在每个研究期间限制受治疗者到诊所。48 小时程序后在第 3 天从诊所中放出接受治疗 5A 和治疗 5B 的受治疗者，36 小时程序后在第 2 天从诊所中放出接受治疗 5C 和治疗 5D 的受治疗者。在每个研究阶段的第 1 天，受治疗者接受四种治疗之一：

治疗 5A 和 5B：来自表 2 的羟吗啡酮控释 40mg 片。随机分入治疗 5A 组的受治疗者接受单一口服剂量的一片 40mg 羟吗啡酮控释片，在禁食 10 小时后用 240ml 水服下。随机分入治疗 5B 组的受治疗者接受单一口服剂量的一片 40mg 羟吗啡酮控释片，在标准化高脂膳食后

10 分钟用 240ml 水服下。

治疗 5C 和 5D: 即时释放片(IR) 4 x 10mg 羟吗啡酮。随机分入治疗 5C 组的受治疗者接受单一口服剂量的 4 x 10mg 羟吗啡酮 IR 片, 在禁食 10 小时后用 240ml 水服下。随机分入治疗 5D 组的受治疗者接受单一口服剂量的 4 x 10mg 羟吗啡酮 IR 片, 在标准化高脂膳食后 10 分钟用 240ml 水服下。

总计 28 名男性受治疗者加入该研究, 有 25 名完成了该研究。总计 28 名受治疗者接受至少一种治疗。只有完成全部四种治疗的受治疗者才被包括在汇总统计和统计学分析中。

关于随机分入所有治疗组的受治疗者, 在每个研究阶段期间, 在 0 小时(给药前)和给药后 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24、36、48、60 和 72 小时收集血样(7ml) (19 份)。

治疗 5A、5B、5C 和 5D 的平均羟吗啡酮血浆浓度-时间曲线列在图 11 中。数据包含在表 22 中。血浆羟吗啡酮药动学参数的算术平均和所有治疗的统计学汇总在表 23 中。

表 22 - 平均血浆浓度-时间(ng/ml)

时间(hr)	治疗 5A	治疗 5B	治疗 5C	治疗 5D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.47	0.22	3.34	1.79
0.50	1.68	0.97	7.28	6.59
0.75	1.92	1.90	6.60	9.49
1	2.09	2.61	6.03	9.91
1.5	2.18	3.48	4.67	8.76
2	2.18	3.65	3.68	7.29
3	2.00	2.86	2.34	4.93
4	1.78	2.45	1.65	3.11
5	1.86	2.37	1.48	2.19
6	1.67	2.02	1.28	1.71
8	1.25	1.46	0.92	1.28
10	1.11	1.17	0.78	1.09
12	1.34	1.21	1.04	1.24
24	0.55	0.47	0.40	0.44
36	0.21	0.20	0.16	0.18
48	0.06	0.05	0.04	0.05
60	0.03	0.01	0.01	0.01
72	0.00	0.00	0.00	0.00

表 23 - 关于研究 5 的血浆羟吗啡酮药动学参数

	治疗 5A		治疗 5B		治疗 5C		治疗 5D	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	2.79	0.84	4.25	1.21	9.07	4.09	12.09	5.42
T_{max}	2.26	2.52	1.96	1.06	0.69	0.43	1.19	0.62
$AUC_{(0-t)}$	35.70	10.58	38.20	11.04	36.00	12.52	51.35	20.20
$AUC_{(0-inf)}$	40.62	11.38	41.17	10.46	39.04	12.44	54.10	20.26
$T_{1/2el}$	12.17	7.57	10.46	5.45	11.65	6.18	9.58	3.63

相对生物利用度计算汇总在表 24 和 25 中。

表 24 - 基于 $AUC_{(0-inf)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (5D vs. 5C)	F_{rel} (5B vs. 5A)
1.3775	1.0220

表 25 - 基于 $AUC_{(0-24)}$ 的相对生物利用度测定

F_{rel} (5D vs. 5C)	F_{rel} (5B vs. 5A)
1.4681	1.0989

治疗 5A、5B、5C 和 5D 的平均 6-OH 羟吗啡酮血浆浓度-时间曲线列在图 12 中。数据包含在表 26 中。

表 26 - 平均血浆浓度-时间 (ng/ml)

6-羟基羟吗啡酮				
时间(hr)	治疗 5A	治疗 5B	治疗 5C	治疗 5D
0	0.00	0.00	0.00	0.00
0.25	0.27	0.05	2.36	0.50
0.50	1.32	0.31	5.35	1.98
0.75	1.37	0.59	4.53	2.97
1	1.44	0.82	3.81	2.87
1.5	1.46	1.09	2.93	2.58
2	1.46	1.28	2.37	2.29
3	1.39	1.14	1.69	1.72
4	1.25	1.14	1.33	1.26
5	1.02	1.00	1.14	1.01
6	0.93	0.86	0.94	0.86
8	0.69	0.72	0.73	0.77
10	0.68	0.67	0.66	0.75
12	0.74	0.66	0.70	0.77
24	0.55	0.52	0.54	0.61
36	0.23	0.30	0.28	0.27
48	0.18	0.20	0.20	0.19
60	0.09	0.10	0.09	0.09
72	0.06	0.06	0.04	0.05

表 27 - 关于研究 5 的血浆 6-羟基吗啡酮药动学参数

	治疗 5A		治疗 5B		治疗 5C		治疗 5D	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
C_{max}	1.88	0.69	1.59	0.63	6.41	3.61	3.79	1.49
T_{max}	1.48	1.18	2.73	1.27	0.73	0.47	1.18	0.74
$AUC_{(0-t)}$	28.22	10.81	26.95	11.39	33.75	10.29	32.63	13.32
$AUC_{(0-inf)}$	33.15	11.25	32.98	10.68	37.63	17.01	36.54	13.79
$T_{1/2el}$	17.08	7.45	21.92	8.41	16.01	6.68	16.21	7.42

上述说明结合了优选的实施方式和实施例作为一种描述本发明和使本发明能够被本领域技术人员实施的手段。可以想象，可以进行改变，而不背离本文所描述的和权利要求书所限定的发明的精神和范围。

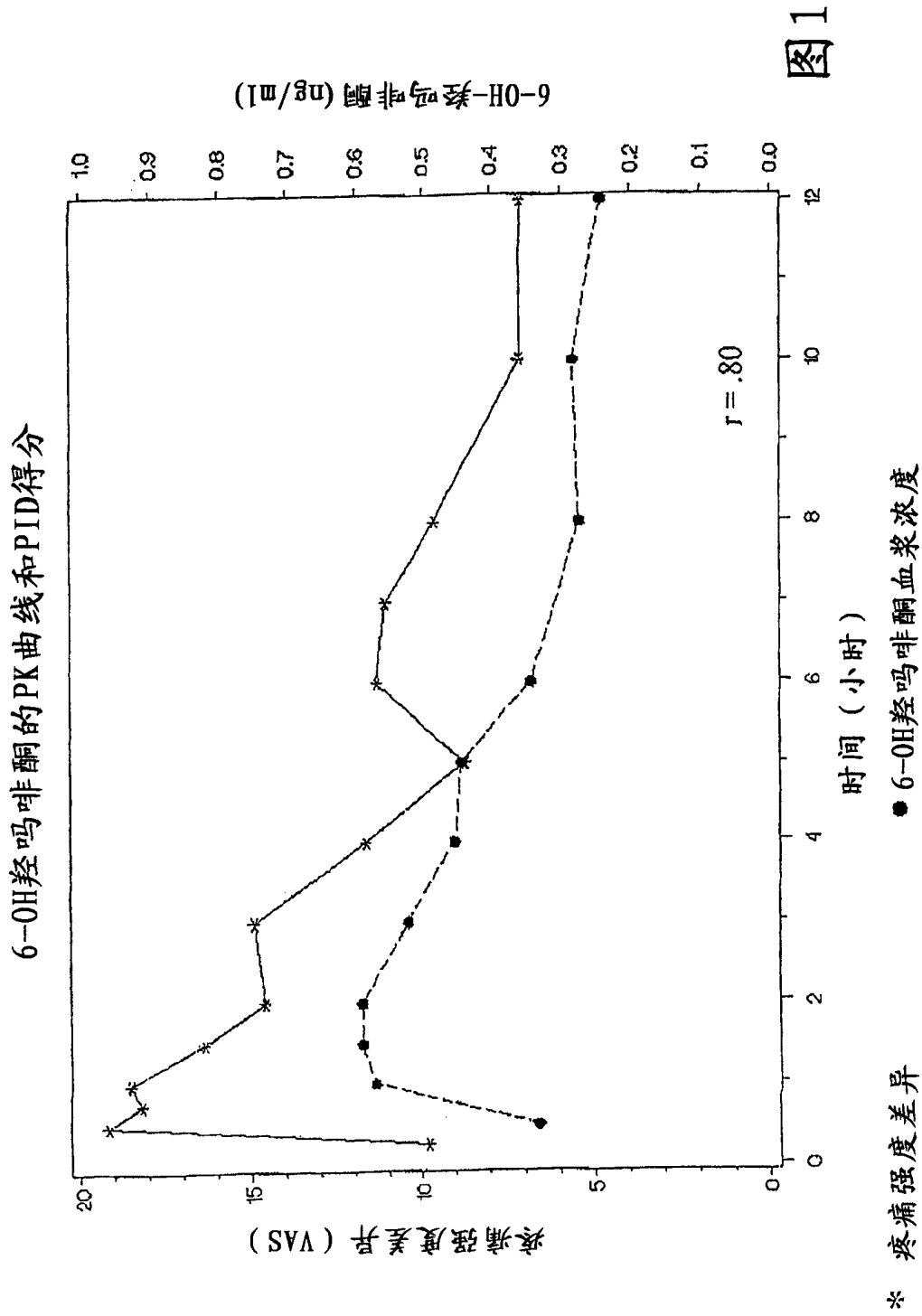


图1

羟吗啡酮的PK曲线及PID得分

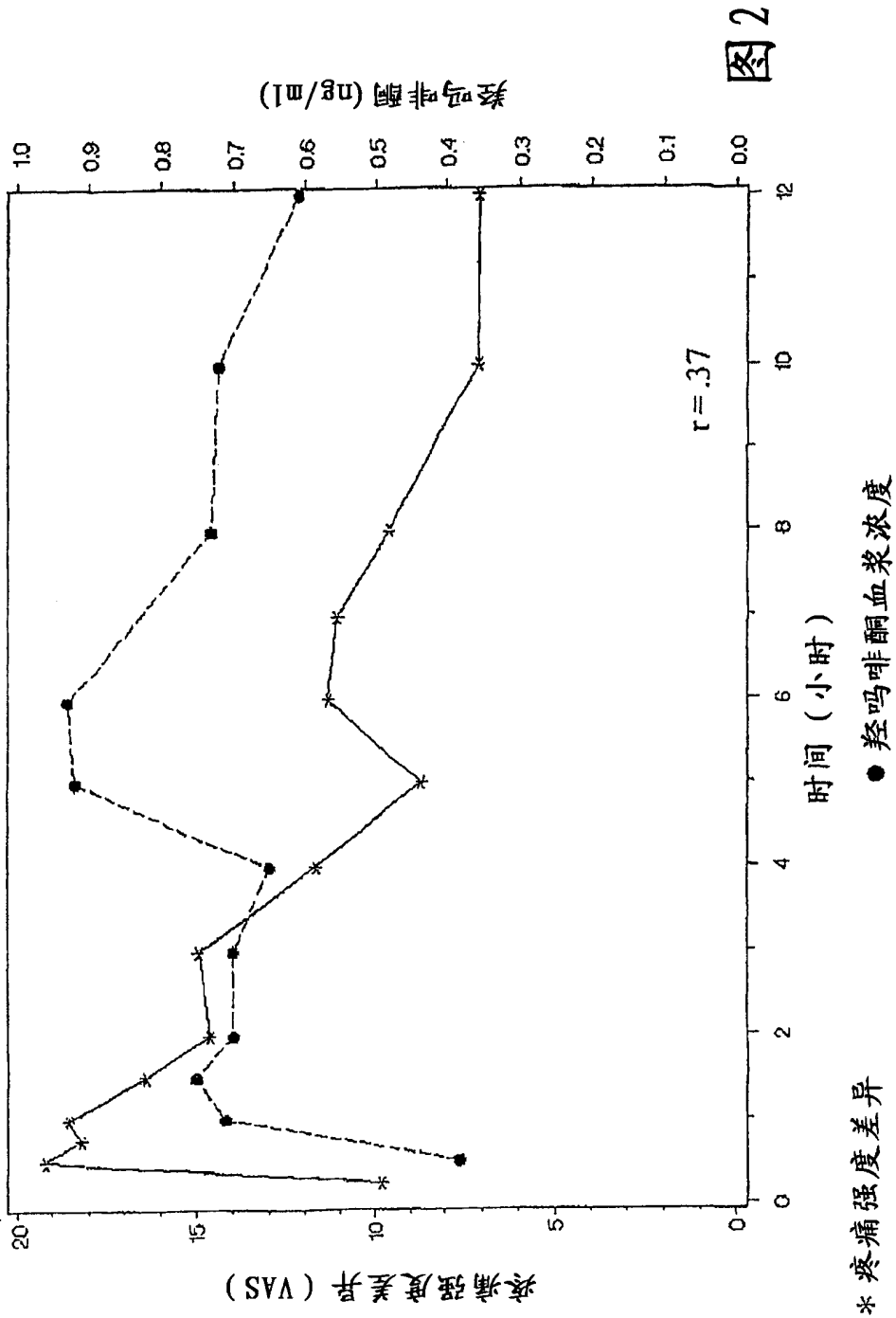


图 2

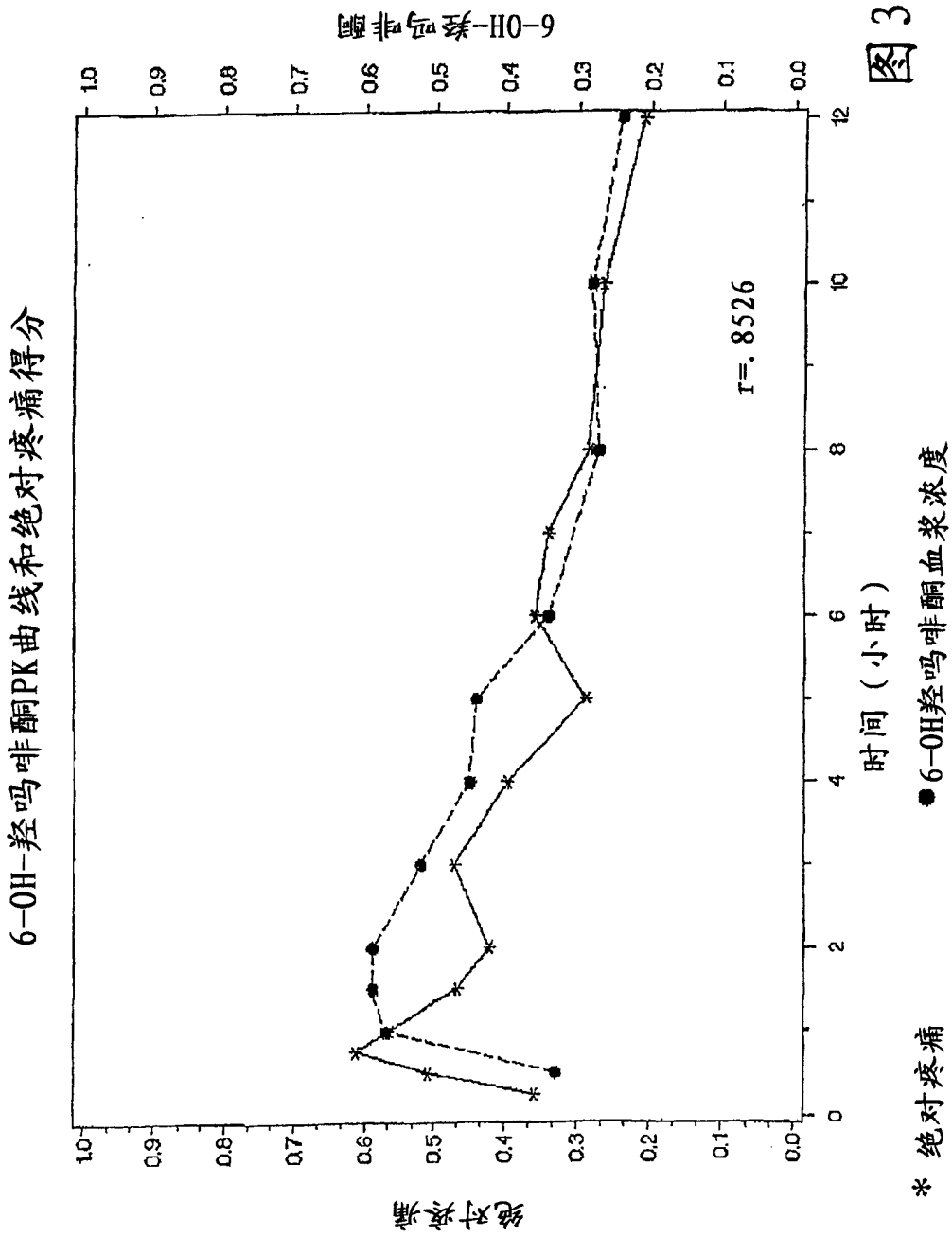


图3

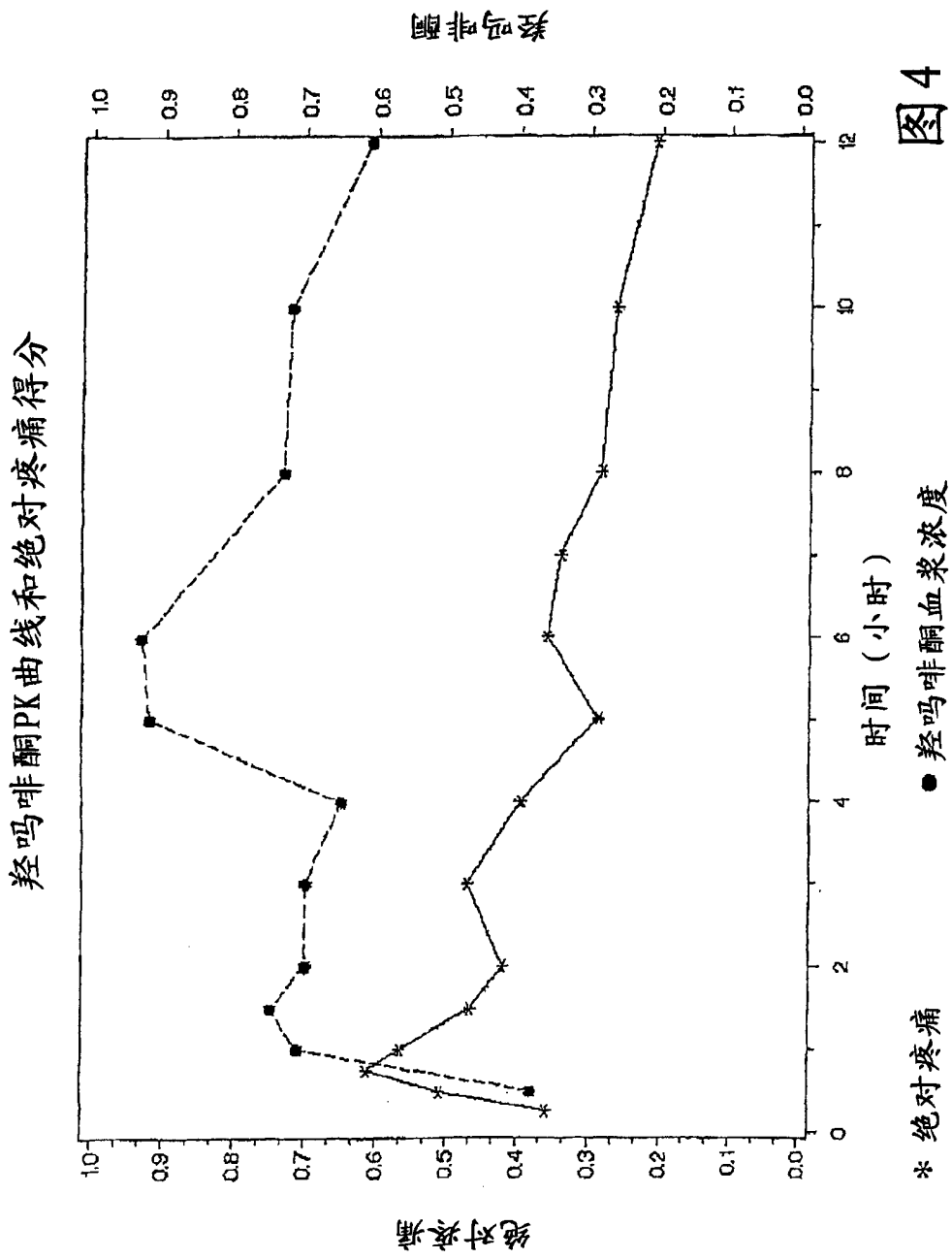


图4

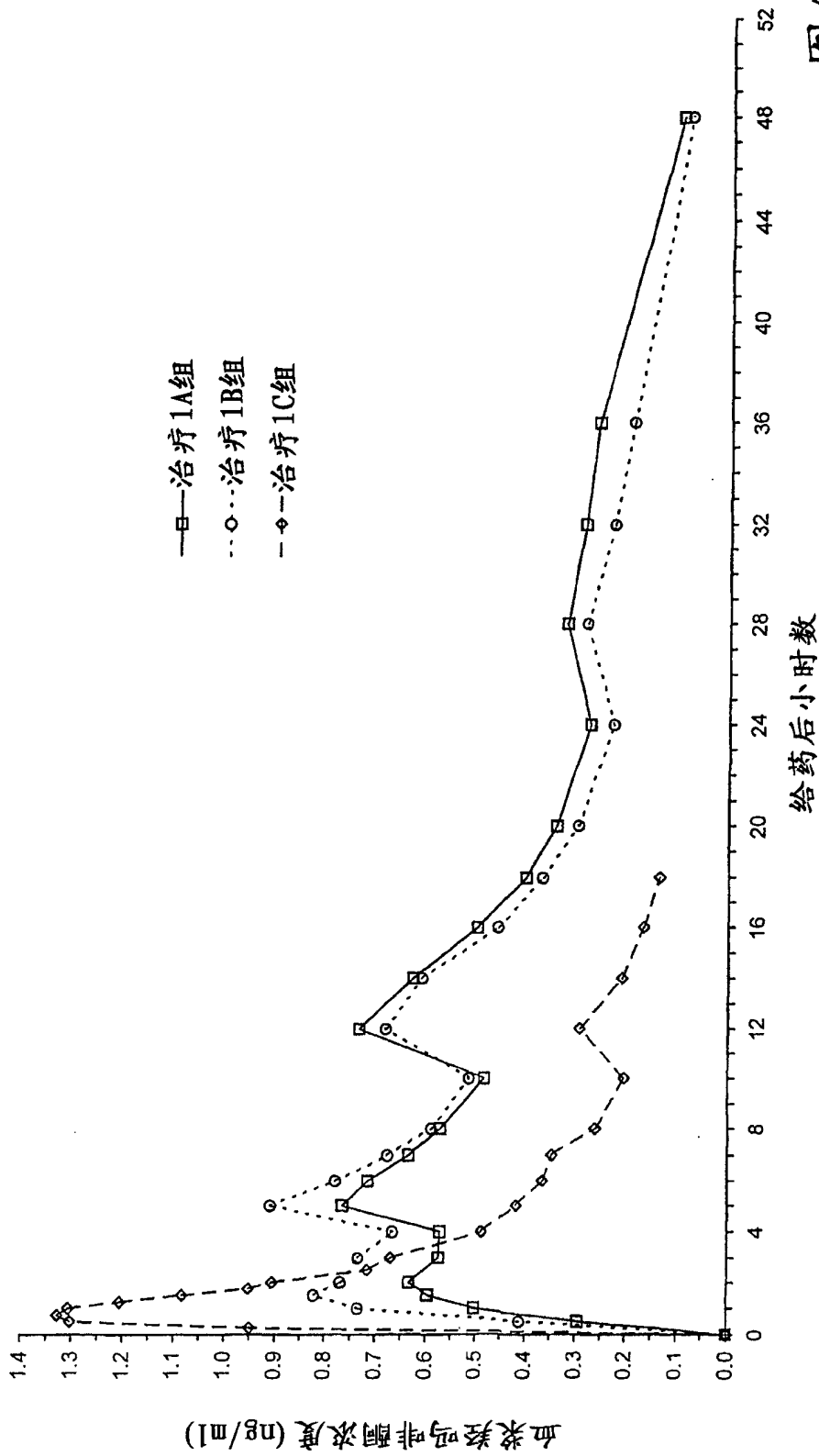


图5

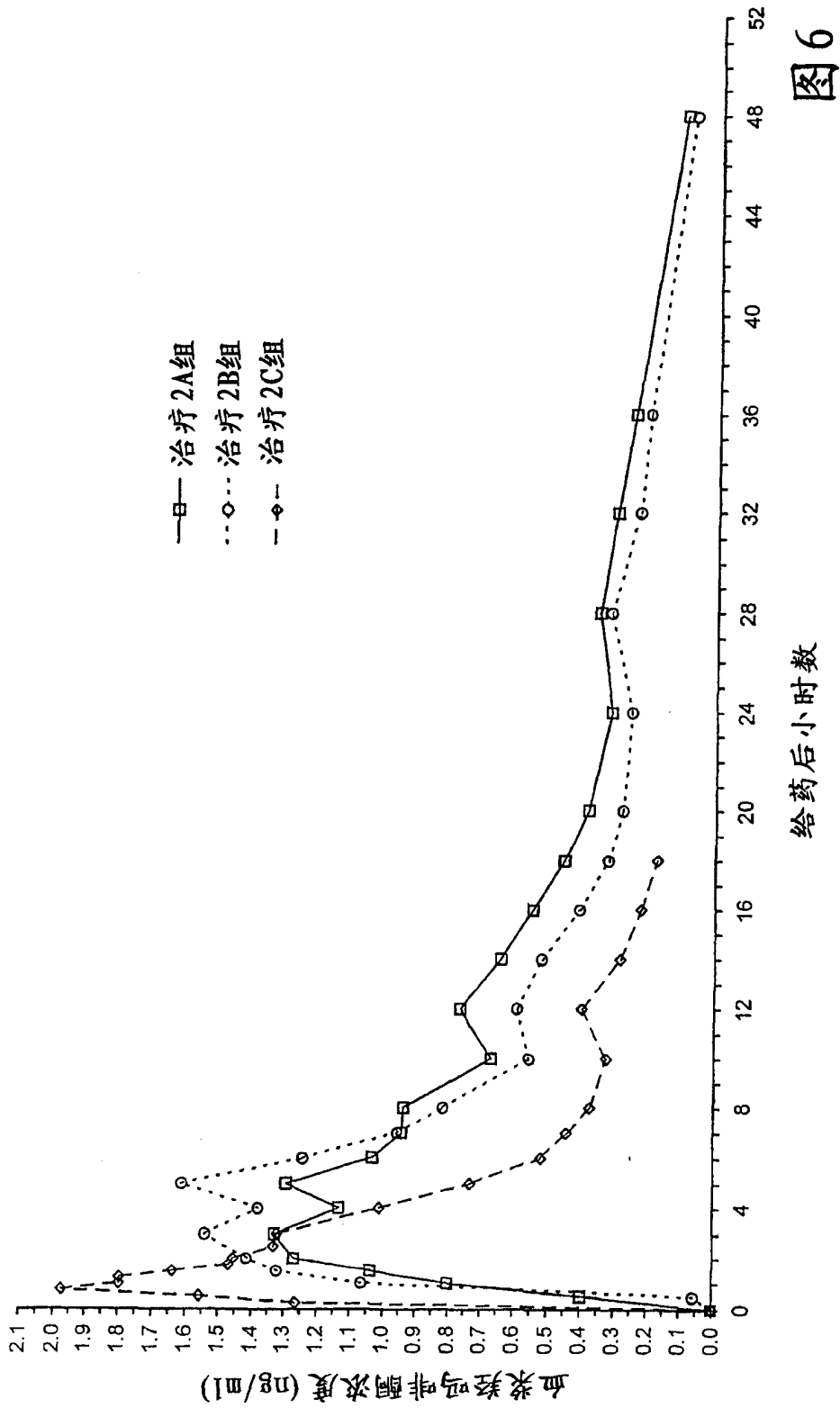


图6

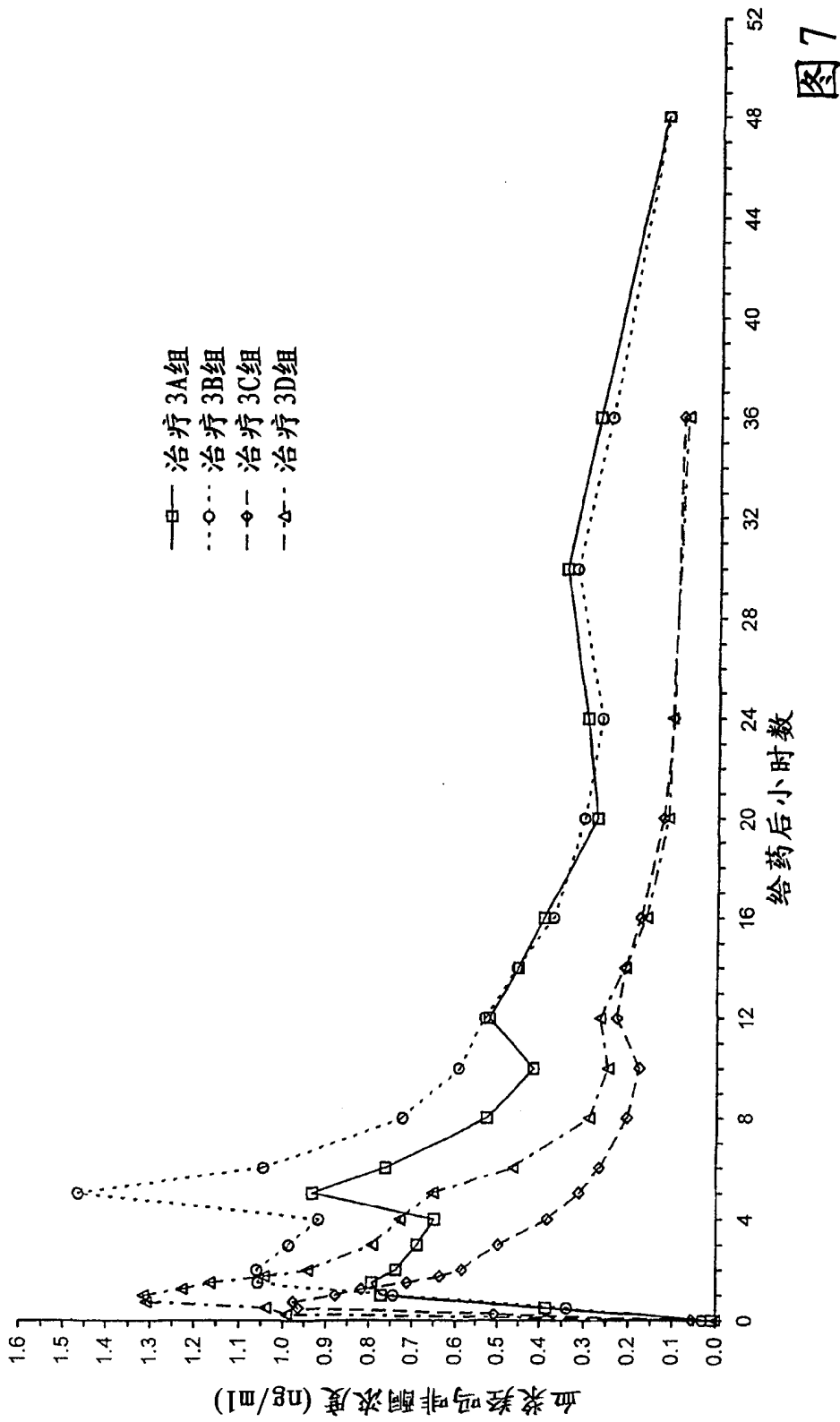


图7

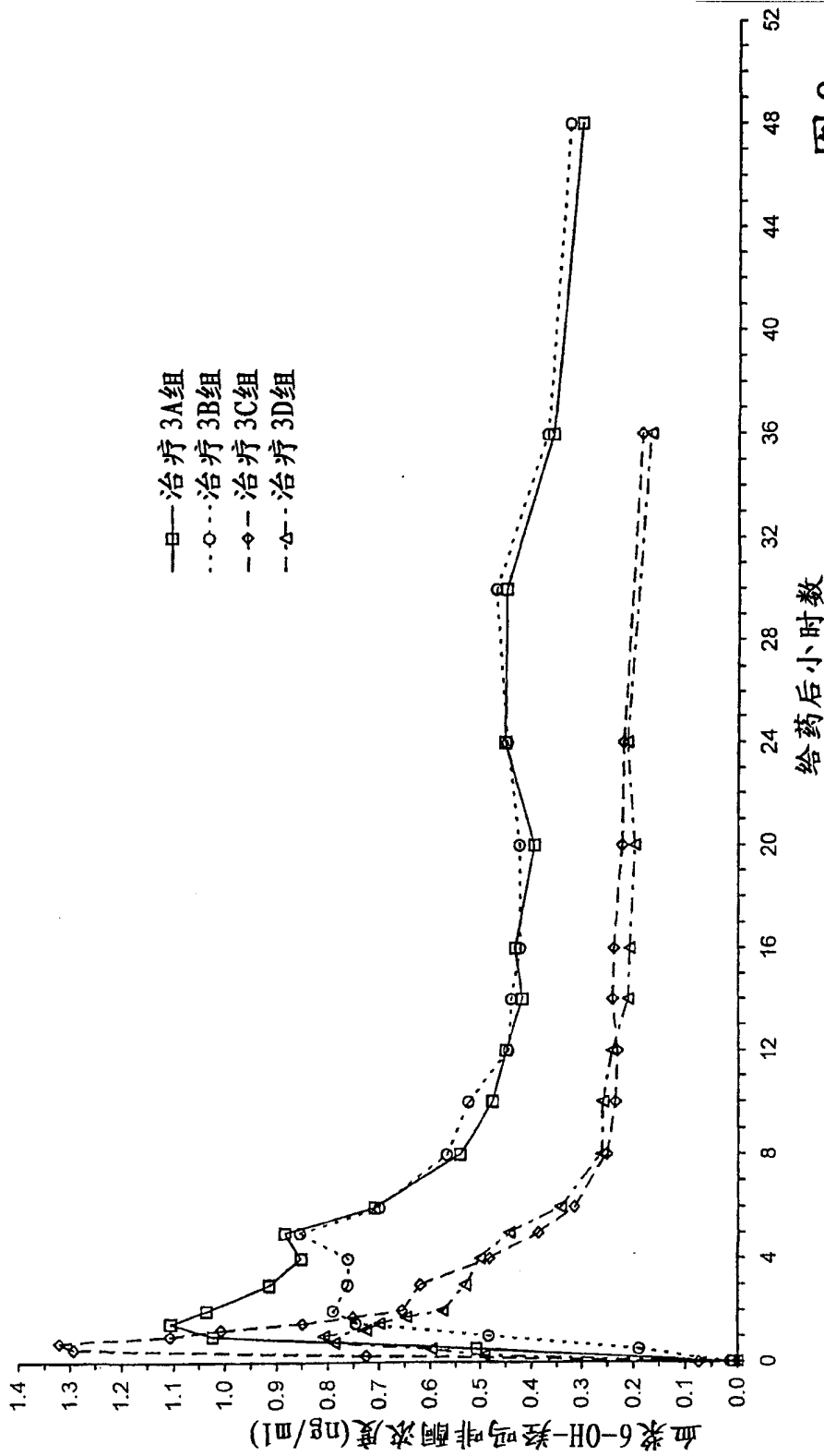
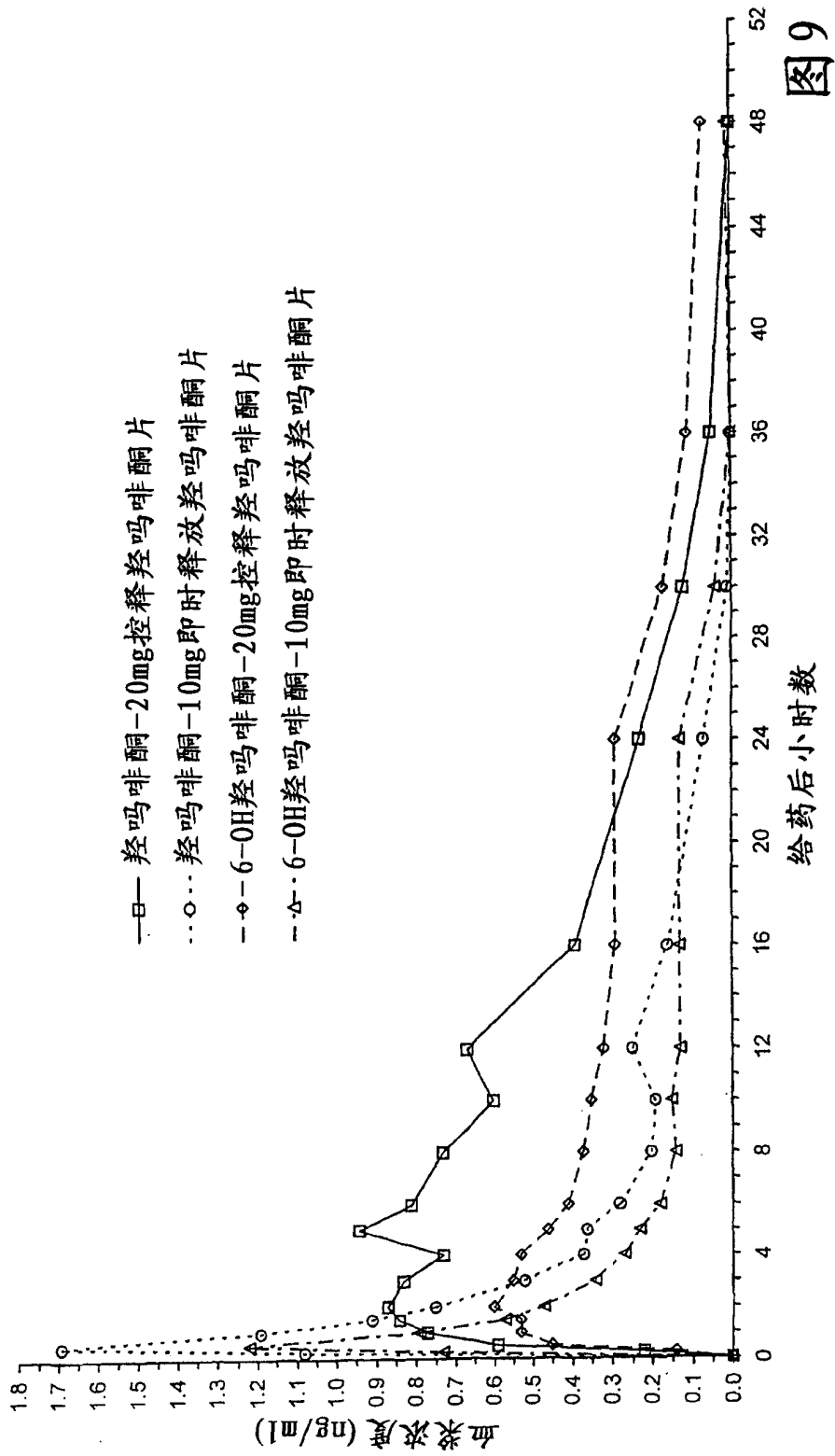


图8



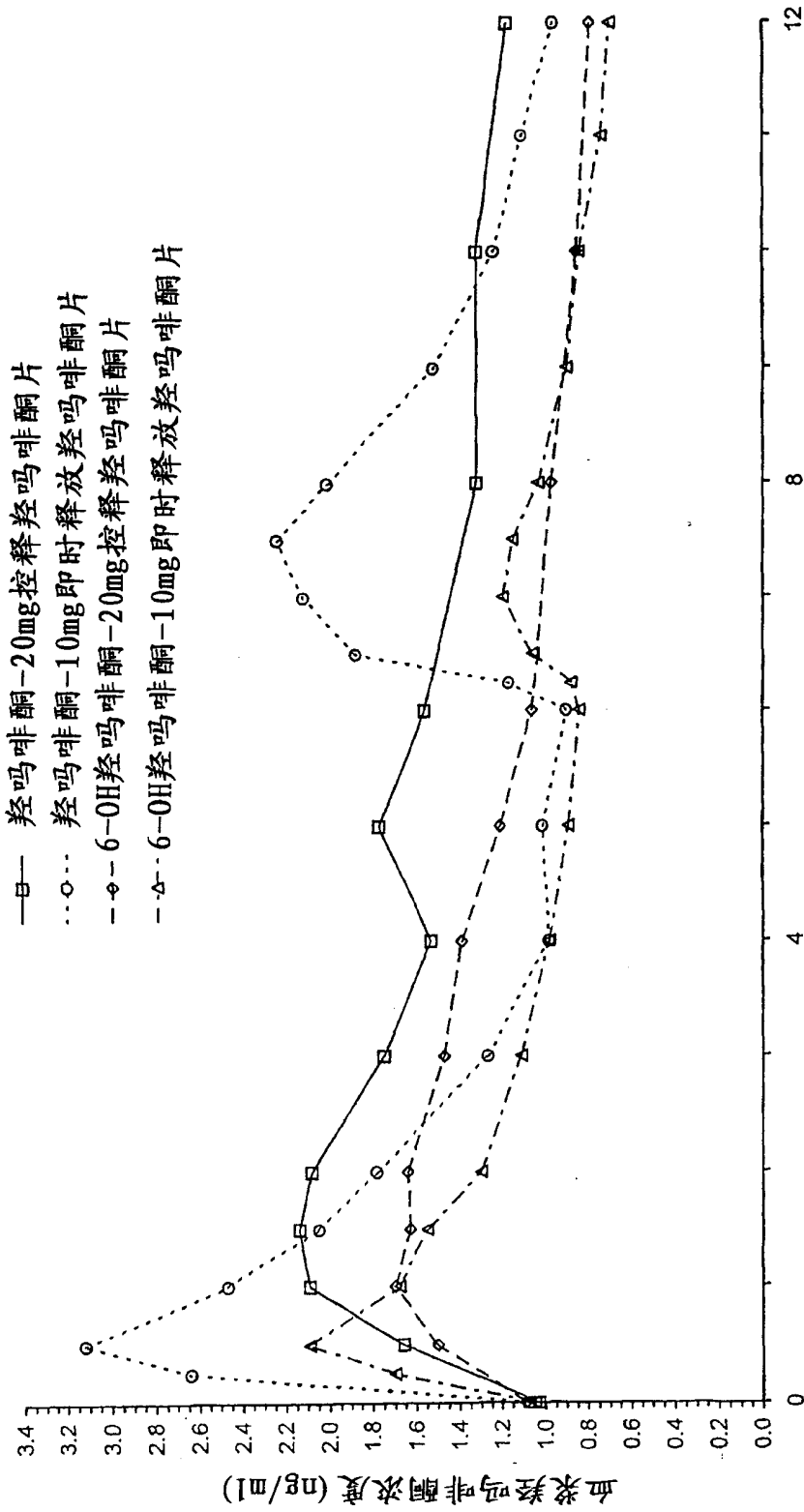


图10