

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/34 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03803419.0

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100346832C

[22] 申请日 2003.2.6 [21] 申请号 03803419.0

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 7 [33] US [31] 60/355,703

[86] 国际申请 PCT/US2003/003836 2003.2.6

[87] 国际公布 WO2003/066029 英 2003.8.14

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.6

[73] 专利权人 法玛西雅公司

地址 美国密苏里州

[72] 发明人 A·C·马蒂诺 S·A·皮尔曼

R·M·诺克 N·布里藤

[56] 参考文献

CN1139877A 1997.1.8

US6326028B1 2001.12.4

WO9922769A1 1999.5.14

CN1312821A 2001.9.12

EP0181966A1 1984.11.13

洁冷胶及其应用. 凌关庭. 中国食品添加剂, 第3期. 1996

药剂学. 毕殿洲, 314.341, 人民卫生出版社. 2001

审查员 王 荧

[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 唐伟杰

权利要求书 5 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

经粘膜递送的药物剂型

[57] 摘要

本发明提供一种药物片剂, 所述片剂包括能在口腔内崩解的片芯及其上粘附的赋形剂包衣, 其中所述包衣含有吉兰糖胶 (gellan gum)。所述片剂适于口腔给药, 例如片剂的片芯中所含的药物至少部分经患者口腔粘膜吸收而递送至患者。

1. 吉兰糖胶作为赋形剂包衣的成分用于包衣能在口腔内崩解的片芯从而制备适于口腔内给药的药物片剂的用途, 其中所述药物片剂包含能在口腔内崩解的片芯和粘附于片芯上的赋形剂包衣, 并且所述包衣含吉兰糖胶。

2. 权利要求 1 的用途, 其中包衣以增重 0.1% 至 5% 的量存在。

3. 权利要求 1 的用途, 其中吉兰糖胶占包衣重量的 25% 至 100%。

4. 权利要求 1 的用途, 其中吉兰糖胶占包衣重量的 50% 至 100%。

5. 权利要求 1 的用途, 其中包衣进一步包含至少一种选自缓冲剂、增塑剂及分散和乳化剂的其它赋形剂。

6. 吉兰糖胶作为赋形剂包衣的成分用于包衣能在口腔内崩解的片芯从而制备适于口腔内给药的药物片剂的用途, 其中所述药物片剂包含治疗和/或预防有效量药物, 所述片剂含有能在口腔内崩解的片芯和粘附于片芯上的包衣, 所述包衣含吉兰糖胶, 且其中基本上所有药物都位于片芯而不与吉兰糖胶混合。

7. 权利要求 6 的用途, 其中所述药物为戒烟药。

8. 权利要求 7 的用途, 其中所述戒烟药选自丁氨苯丙、伊博格碱和尼古丁。

9. 权利要求 6 的用途, 其中所述药物为抗菌药。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述抗菌药为噁唑烷酮类。

11. 权利要求 10 的用途, 其中所述噁唑烷酮类选自艾培佐利、林奈佐利、N-[(5S)-3-[3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧-1-哌嗪基] 苯基-2-氧-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺、(S)-N-[[3-[5-(3-吡啶基) 硫苯-2-基]-2-氧-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺和 (S)-N-[[3-[5-(4-吡啶基) 吡啶-2-基]-2-氧-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺盐酸盐。

12. 权利要求 6 的用途, 其中所述药物是治疗偏头痛的药物。

13. 权利要求 12 的用途, 其中所述治疗偏头痛的药物是 5-HT 受体激动剂。

14. 权利要求 13 的用途, 其中所述 5-HT 受体激动剂选自阿莫曲坦、

依立曲坦、夫罗曲普坦、那拉曲坦、利扎曲坦、舒马曲坦或佐米曲坦。

15. 权利要求 5 的用途，其中所述药物是用于治疗或预防眼科疾病的药物。

16. 权利要求 15 的用途，其中所述药物是抗青光眼或降低眼内压的药物。

17. 权利要求 16 的用途，其中抗青光眼或降低眼内压的药物选自阿德诺龙、阿拉可乐定、溴莫尼定、地匹福林、醋丁洛尔、阿达洛尔、阿普洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布诺洛尔、布拉洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞他洛尔、右普萘洛尔、拉贝洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、硝苯洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、妥拉洛尔、托利洛尔、万尼洛尔、乙酰唑胺、多佐胺、比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素、乌诺前列酮异丙酯及其组合。

18. 权利要求 6 的用途，其中所述药物为镇痛药、退热药或抗炎药。

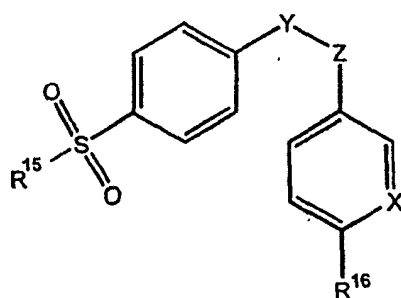
19. 权利要求 18 的用途，其中所述的镇痛药、退热药或抗炎药选自醋氯芬酸、阿西美辛、扑热息痛、醋氯沙洛、乙酰苯胺、乙酰水杨酸、S-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿氯米松、阿芬太尼、阿尔孕酮、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、二(乙酰水杨酸)铝、安西奈德、氯芬酸、氯氯苯萘啶、3-氨基-4-羟基丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氨丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、安吡昔康、呱氨托美丁、阿尼利定、安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、倍氯米松、苧达酸、贝诺酯、苯噻洛芬、苧哌吡酮、苧达明、苧吗啡、柏莫洛芬、倍他米松、贝齐米特、 α -没药醇、溴芬酸、对溴苯胺乙酸、5-溴乙酰水杨酸、5-溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙二苯胍、丁丙诺啡、布他西丁、布替布芬、布托啡诺、卡马西平、卡必芬、卡洛芬、苯噻嗪二酮、塞来考昔、氯丁醇、氯泼尼松、氯乙苯噻嗪酮、水杨酸胆碱、辛可芬、吲哚拉新、西拉马朵、环氯茛酸、氯倍他索、氯可托龙、氯美辛、氯尼他秦、氯胺烟酸、氯苯吡咯酸、氯地氢可松、丁香、可待因、溴甲可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、可的松、可的伐唑、巴酰

丙酰胺、巴酰乙酰胺、地夫可特、二氢去氧吗啡、丙缩羟强龙、去氧米松、地塞米松、右旋二苯哌啶二噁烷、吗散痛、地佐辛、双胺丙酰胺、双氯酚酸钠、二苯酰胺吡唑、双苯哌醋胺、二氟松、二氟米松、二氟苯水杨酸、醋丁二氟龙、二氢可待因、醋氢可待酮、二氢吗啡、乙酰水杨酸二羟铝、苯醋胺乙酯、美沙醇、加噁丁胺、吗苯丁酯、二苯哌己酮、帝普苛替、安乃近、双苯唑醇、曲西昔康、依莫法宗、苯乙胺茴酸、甘草次酸、噻吡唑、酚甲唑辛、依替来酯、乙柳酰胺、氢氮革乙酯、乙氧二胺偶氮苯、乙甲噻噁丁烯、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、乙氧硝唑、依托西卜、丁香油酚、联苯乙酸、联苯丁酮酸、氯苯噻唑乙酸、苯引柳酸、苯氧苯丙酸、芬太尼、双苯噻酸、非普地醇、戊烯保泰松、氟喹氮苯酯、氟噁米松、氟二氯松、氟灭酸、二氟美松、9-去氟肤轻松、氟胺烟酸、氟诺洛芬、醋酸肤轻松、氟轻松、氟考丁酯、氟考龙、对氟苯乙砒、氟氢缩松、醋酸甲氟龙、氟吡汀、氟甲叉龙、氟强的松龙、氟丙喹酮、丙酮缩氟氢羟龙、氟联苯丙酸、氟甲酰龙、磷酸柳酯、龙胆酸、甘氨酸喹、葡炎痛、水杨酸羟乙酯、愈创蓝油烃、氯氟松、氯二氟美松、溴氟龙、二氢可待因酮、氢可松氮酯、氢化可的松、二氢吗啡酮、羟基哌替啶、异丁苯乙酸、异丁苯丙酸、布洛新、水杨酸咪唑、消炎痛、茚酮苯丙酸、三苯唑酸、双甲氧苄醇胺、异美沙酮、羟烟酸甲苯胺、氧革乙酸、异噻噻酰胺、酚哌丙酮、优洛芬、酮咯酸、乳酰乙氧苯胺、来非他明、左啡诺、罗芬太尼、氯苯唑酸、氯诺昔康、氯索洛芬、赖氨酸、乙酰水杨酸盐、马泼尼酮、甲氯芬那酸、甲羟松、甲芬那酸、哌替啶、甲泼尼松、消痛定、美索拉敏、美他佐辛、美沙酮、左美丙嗪、甲泼尼龙、甲嗪酸、甲氧夫啉、美托酮、莫非布宗、莫苯唑酸、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨吗啉、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、水杨酸-1-萘酯、萘普生、那碎因、奈福泮、尼可吗啡、尼芬那宗、尼氟酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、二苯哌己酮、奥沙拉秦、阿片、奥沙西罗、引脬酸、奥沙普秦、羟考酮、羟吗啡酮、羟基保泰松、阿片全碱、帕拉米松、胍苯叉苄、帕瑞考昔、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西丁、苯吗庚酮、非

那佐辛、盐酸非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、乙酰水杨酸苯酯、保泰松、水杨酸苯酯、非尼拉朵、吡酮洛芬、匹米诺定、哌布宗、哌立酮、皮普洛芬、吡拉唑酸、哌肟米特、吡罗昔康、普拉洛芬、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲哌替啶、丙帕他莫、丙吡胺、丙氧芬、异丙安替比林、普罗喹宗、丙替嗪酸、普罗沙唑、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马唑、罗非考昔、醋水杨胺、水杨苷、水杨酰胺、柳胺乙酸、水杨酸、水杨酸硫酸酯、双水杨酯、沙维林、西美曲特、舒芬太尼、柳氮磺吡啶、舒林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥丁唑酮、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、粉防己碱、噻唑啉丁氮酮、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、巯氢可的松、托芬那酸、托美丁、曲马多、氟羟泼尼松龙、托匹星、伐地考昔、氟苄吡醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬和佐美酸。

20. 权利要求 18 的用途，其中所述的镇痛药、退热药或抗炎药为选择性的 COX-2 抑制药物。

21. 权利要求 20 的用途，其中选择性的 COX-2 抑制药物为下式的化合物



其中 R^{15} 为甲基、氨基、亚氨基， R^{16} 为氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基， X 为 N 或 CR^{17} ，其中 R^{17} 为氢或卤素，且 Y 和 Z 独立地为 5 元至 6 元环上毗连的碳或氮原子，其中所述的 5 元至 6 元环未被取代或在一个或多个位置上被氧、卤素、甲基或卤代甲基取代。

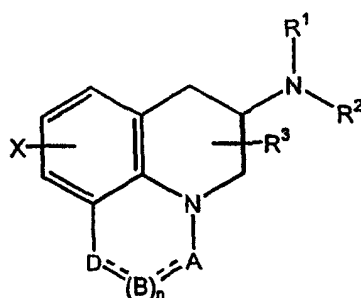
22. 权利要求 20 的用途，其中选择性的 COX-2 抑制剂选自塞来考昔、地拉考昔、伐地考昔、帕瑞考昔、罗非考昔、艾托考昔、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-环戊烯-1-酮、(S)-6,8-二氟

-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸、2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-(2H)-吡嗪酮及其盐。

23. 权利要求 6 的用途, 其中所述的药物是用于治疗 and / 或预防性功能障碍的药物。

24. 权利要求 23 的用途, 其中所述的药物选自 PDE5 抑制剂、cAMP 激活剂、 α -肾上腺素能拮抗剂和多巴胺能激动剂。

25. 权利要求 23 的用途, 其中所述的药物为下式的化合物或其药学上可接受的盐, 其中:



R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同, 且均为 H、任选被苯基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-5} 链烯基或炔基或 C_{3-10} 的环烷基, 或者其中 R^3 为上述基团而 R^1 和 R^2 与所连接的 N 原子环化形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、4-甲基哌嗪基或咪唑基;

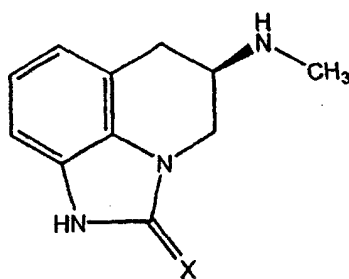
X 为 H、F、Cl、Br、I、OH、 C_{1-6} 烷基或烷氧基、CN、氨甲酰基、羧基或 (C_{1-6} 烷基) 羰基;

A 为 CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、 $CHCH_3$ 、C=O、C=S、CSCH₃、C=NH、CNH₂、CNHCH₃、CNHCOOCH₃、CNHCN、SO₂ 或 N;

B 为 CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、N、NH 或 NCH₃, 且 n 为 0 或 1; 而且

D 为 CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、O、N、NH 或 NCH₃。

26. 权利要求 23 的用途, 其中所述药物为下式的化合物或其药学上可接受的盐



其中 X 为 O 或 S。

经粘膜递送的药物剂型

发明领域

本发明涉及适于口腔内给药以使药物经口腔粘膜递送的药物组合物。

发明背景

已知一些适合置于患者口腔内例如口腔内的舌下或颊内的药物剂型，将这类制剂置于口腔内能使药物分经口腔粘膜吸收进入患者的血流中。例如，参见 Rathbone, ed. (1996) *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker; 尤其是其中 Kellaway 和 Warren 的文章 "Mucoadhesive hydrogels for buccal delivery," pp. 221-239, 和 Rathbone 等的文章 "Systemic oral mucosal drug delivery and delivery systems," pp. 241-284。

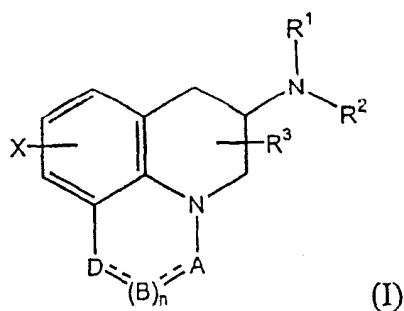
人们常常希望这类口腔给药的药物剂型，尤其旨在舌下给药的药物剂型，在给药后能够迅速释放药物以便尽可能快地出现治疗效果。因此口腔给药的药物剂型适宜被制成“软”片剂，即片剂在制药过程中只经历低程度的压缩和 / 或只含相对低的粘合剂以便片剂能在口腔内快速崩解从而迅速释放药物。通常这类片剂不包衣，因为通常所用的薄膜包衣会延缓片剂的崩解，致使药物的释放比预期的释放慢。

这类典型的口腔内给药的片剂，尤其是舌下给药的片剂由于低程度的压缩以及在其上缺少保护性的包衣而容易破碎，因此在包装、运输和配药的过程中容易破裂和磨损。

Nivaggioli 等的美国专利 6,326,028 在此引入作为参考，该专利公开了一种含吉兰糖胶的片剂包衣。这种包衣有益于片剂的口服，并赋予了片剂在外观、鉴别、口感、减少的粉尘、稳定性、颜色和 / 或易于吞咽上的优点。

公开号 WO 00/40226 的国际专利申请公开了用于治疗男女性功能障

碍的化合物，这类化合物为下式化合物及其药学上可接受的盐：



其中， R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同，且均为H、 C_{1-6} 烷基（任选被苯基取代）、 C_{3-5} 链烯基或炔基、或 C_{3-10} 的环烷基，或者其中 R^3 为上述基团而 R^1 和 R^2 与所附的N原子环化形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、4-甲基哌嗪基或咪唑基；

X为H、F、Cl、Br、I、OH、 C_{1-6} 烷基或烷氧基、CN、氨甲酰、羧基或(C_{1-6} 烷基)羰基；

A为CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、CHCH₃、C=O、C=S、CSCH₃、C=NH、CNH₂、CNHCH₃、CNHCOOCH₃、CNHCN、SO₂或N；

B为CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、N、NH或NCH₃，且n为0或1；

D为CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、O、N、NH或NCH₃；

并符合该专利所述的各种条件。WO 00/40226 进一步设计了药物(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-i]喹啉-2(1H)-酮(Z)-2-丁烯二酸酯(1:1)的用药处方，在性交前0.5-1小时让男女个体服用1-3mg的剂量，结果表明该剂量和用药时间有治疗效果。但该专利没有提供有关给药途径或剂型特性的信息。

Moon 等的美国专利 5,273,975 早先就公开了 WO 00/40226 建议用于治疗性功能障碍的这类化合物具有治疗上有效的中枢神经系统的活性。以上引用的国际专利申请 WO 00/40226 和美国专利 No. 5,273,975 在此引入作为参考。上述类别中的某些化合物是论文 Heier 等(1997)，“(R)-5,6-二氢-N,N-二甲基-4H-咪唑并[4,5,1-i]喹啉-5-胺及其代谢物的合成与生物活性”，*J. Med. Chem.* 40, 639-646 的主题。

公开号为 W099/16442 的国际专利申请在此引入作为参考，该专利

公开了一种用于治疗帕金森病的 (*R*)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-*i*]-喹啉-2(1H)-酮(*Z*)-2-丁烯二酸酯(1:1)的缓释片剂。

欧洲专利申请 No. 0 992 240 在此引入作为参考, 该专利公开了治疗男性勃起障碍的 cGMP-PDE 抑制剂化合物, 并建议这类化合物跨粘膜给药, 例如以舌下制剂的形式给药。

Heaton (1996), "Buccal apomorphine", *Journal of Urology* 155, 49 报道了阿扑吗啡的舌下制剂在治疗男性非器质性勃起障碍中的效能。

El-Rashidy 等的美国专利 5,985,889 在此引入作为参考, 该专利建议阿扑吗啡舌下给药用于治疗男性心理性勃起障碍。该专利公开了多种盐酸阿扑吗啡的舌下片剂。

公开号为 WO 00/35457 的国际专利申请在此引入作为参考, 该专利建议用阿扑吗啡治疗男性器质性勃起障碍, 例如血管原性勃起障碍, 并举例说明了盐酸阿扑吗啡的舌下片剂的应用。WO 00/35457 进一步建议在制剂中包含止吐剂如尼古丁能控制阿扑吗啡的常见的副作用恶心。

El-Rashidy 和 Ronsen 的美国专利 6,121,276 在此引入作为参考, 该专利公开了加有调味剂的含盐酸阿扑吗啡和尼古丁的舌下片剂。

El-Rashidy 和 Ronsen 的美国专利 5,994,363 在此引入作为参考, 该专利公开了使用阿扑吗啡治疗的方案, 该方案能够减少其副作用如恶心、呕吐、打呵欠和心血管方面的副作用。

El-Rashidy 等的美国专利 5,624,677 和 5,888,534 在此引入作为参考, 两份专利均公开了阿扑吗啡的缓释舌下制剂。

公开号为 W001/49292 的国际专利申请在此引入作为参考, 该专利公开了使药物缓释的阿扑吗啡的舌下片剂, 该片剂用于治疗帕金森病。

公开号为 W000/42992 国际专利申请在此引入作为参考, 该专利公开了一种在粘膜粘附性膜中含有水溶性水胶体和西地那非柠檬酸盐 (sildenafil citrate) 的剂量单位, 它适合应用于口腔粘膜。W000/42992 提供的药物代谢动力学数据表明相同剂量下该膜制剂舌下给药时不比市售的西地那非柠檬酸盐 (Viagra®) 片剂吸收进入血流更快。

公开号为 W001/10406 国际专利申请在此引入作为参考，该专利公开了适于广范围的给药途径的西地那非柠檬酸盐的组合物，包括颊内和舌下的给药途径的。所公开的优选组合物包括溶液、凝胶、半固体、悬胶液、计量剂量装置 (metered dose device)、透皮贴剂或膜剂。该专利指出这类组合物可以包括凝胶系统，例如 0.5%-10% 的吉兰糖胶 (gellan gum)。

公开号为 W002/05820 的国际专利申请在此引入作为参考，该专利公开了含有西地那非柠檬酸盐的膜剂量形式。将柠檬酸盐和水溶性糖的固体分散体与水胶体及任选的其他成分混合来制备这类剂量形式，将该膜剂置于粘膜表面上形成覆盖膜，随后覆盖膜碎裂并溶解，释放出西地那非。吉兰糖胶的钠盐被列入用于这类膜剂中水胶体类。

Levin 的美国专利 6,291,506 在此引入作为参考，该专利公开了眼科药物卡维地洛能制成眼部给药的制剂，通过将其悬浮于能增加药物与角膜的接触时间的物质如吉兰糖胶中。该专利还设计了该药物其它可能的递送模式。并包括一项通过选择给药途径包括舌下给药来递送药物的方法权利要求。

Embleton 的美国专利 6,297,240 在此引入作为参考，该专利公开了一种可口腔内递送的组合物，该组合物含有眼科的药物如用于降低眼内压的药物。

发明概述

本发明提供一种包括可口腔内崩解的片芯和粘附于片芯上的赋形剂包衣的药物片剂，其中所述包衣含吉兰糖胶。

该片剂适于口腔内给药，例如片剂的片芯内所含的药物至少部分经患者的口腔粘膜吸收从而将药物递送给个体，如人类个体。本文中的术语“口腔内给药”是指将片剂置于个体的口腔内给药，片剂在口腔内崩解和/或溶解。因此本文中所述的口腔内给药不同于传统的口服片剂，后者在片剂基本没有崩解或溶解时就将其吞咽。口腔内给药时可将其置于口腔内的任何部位，但优选舌下或颊内的间隙。

本文中所述的“口腔内崩解的”片芯为无包衣时容易在口腔内崩解

的片芯。在片芯崩解处，药物随片芯的崩解而被释放并被粘膜吸收。通常，口腔内崩解的片芯应是低硬度的（例如硬度低于约 4SCU）。

本文中所述的“赋形剂包衣”是至少在包衣用于片芯上时只含有赋形剂物质的包衣，即包衣内基本上不含药物。可以理解在生产和存储的过程中可能出现药物从片芯向本发明片剂的包衣迁移，但这样的迁移通常是极微的，这种片剂并不排除在本发明范围之外。特别重要的是，按照本发明药物若存在于片剂中，则它主要局限于片芯内而并不与吉兰糖胶混合。

因此，本发明进一步的实施方案涉及一种含治疗和/或预防有效量药物的片剂，该片剂包括能在口腔内崩解的片芯和粘附于片芯上的包衣，其中包衣含吉兰糖胶，且基本上所有药物例如至少约 90% 的药物位于片芯内而不与吉兰糖胶混合。

一个长期存在于本领域中的问题是适于口腔内给药的软片一般很容易破碎，因而在生产、包装、运输和调剂的过程中容易破裂和磨损。本发明提供了解决该问题的技术方案，该方案在不明显减少片剂在口腔内崩解速率的情况下能使其更加坚固。本发明所设计的含吉兰糖胶的包衣赋予了其坚固性（这可由给药前片剂减少的破裂和/或磨损检测到），还不会造成片剂在口腔内崩解的明显延迟。广泛用于可吞咽片剂的片剂包衣例如含纤维素聚合物如羟丙基甲基纤维素或乙基纤维素的膜包衣一般不适合于口腔内给药的片剂，因为这类包衣倾向于抑制片剂的口腔内崩解和/或片剂内所含药物的粘膜吸收。含纤维素聚合物的膜包衣的另一问题是：当膜在口腔内剥落时这类包衣倾向于与其下的片剂芯分离。这会导致令人不愉快的口感并诱导患者吞片剂而不是将其保留在口腔内。

此外，用本领域已知的方法难以将这类通常用于口腔内药物递送的极易破碎的片剂用纤维素聚合物包衣。相反，按照本发明公开的包衣方法能将本发明设计的含吉兰糖胶的包衣应用于极易破碎的片芯，而不会造成片芯在包衣过程中不可接受的破裂或磨损。

相对于现有技术的口腔内给药的片剂，本发明的片剂具有一个或多

个其它的优点。例如，本发明的片剂具有下列一个或多个优点：有光泽的和/或增色的外观、改进的感官质量，如味道和/或口感、和导致片剂在放置的位置上更好的停留或“就坐”的改进的粘膜粘附性和/或对片剂中所含药物的增加的粘膜吸收。

本发明提供的包衣片剂通常比其它的含水胶体的剂型如膜剂和凝胶剂廉价和/或更便于制备、包装和配药。

本发明的其它特点、优点和益处能从下述的说明中显而易见地看出。

发明详述

本发明片剂可以是安慰剂片，即其片芯中不含有药物或其它活性成分。优选本发明的片剂在片芯中含治疗和/或预防有效量的药物，更优选含有利于口腔内给药递送的药物。理论上任何药物都可经口腔内递送，但实际上口腔内给药对于某些类别的药物和药品特别有利，例如：

- (a) 经口腔粘膜比经胃肠道吸收更容易或更迅速的药物；
- (b) 须经肝脏内首过代谢的药物；
- (c) 戒烟产品，例如含有尼古丁的产品；
- (d) 抗菌药物；
- (e) 治疗眼科疾病的药物；
- (f) 镇痛药、退热药、抗炎药，例如包括选择性的环氧化酶-2 (COX-2) 抑制剂的 NSAID (非甾体类的抗炎药)；
- (g) 治疗性功能障碍的药物，例如多巴胺能激动剂；等。

上述“首过代谢”是一些药物胃肠道递送时存在的问题，它是指这类药物从胃肠道吸收进入血液时在最初通过循环系统的过程中要经过肝脏的代谢。相反，若药物随血液从口腔粘膜内的毛细血管床直接进入体循环可避免首过代谢。参见 Rathbone 等, *op. Cit.*。

更通常地，存在于本发明片剂片芯中的药物可选自下面列举的类别：ACE 抑制剂； α -肾上腺素能激动剂； β -肾上腺素能激动剂； α -肾上腺素能阻断剂； β -肾上腺素能阻断剂 (β -阻断剂)；嫌酒药 (alcohol deferrent)；醛糖还原酶抑制剂；醛固酮拮抗剂；氨基酸；

同化剂 (anabolics)；镇痛药 (麻醉类及非麻醉类)；麻醉剂；减食欲药 (anorexics)；抗酸剂；驱虫药；抗痤疮药；抗过敏药；抗雄激素药；抗心绞痛药；抗焦虑药；抗心律不齐药；止喘药；抗菌药和抗生素；抗脱发和抗秃顶药；抗阿米巴药；抗体；抗胆碱能药；抗凝剂和血液稀释剂；抗肠炎药；抗惊厥剂；治疗膀胱炎的药物；抗抑郁药；治疗糖尿病的药物；止泻药；抗利尿药；解毒剂；止吐药；抗雌激素药；抗气胀药；抗真菌剂；抗原；治疗青光眼的药物；抗组织胺药；抗机能亢进的药物；抗高脂蛋白血症药；抗高血压药；治疗甲状腺机能亢进的药物；抗低血压药；治疗甲状腺机能减退的药物；抗感染药；抗炎药 (甾体类和非甾体类)；抗疟剂；治疗偏头痛的药物；抗瘤药；减肥药；治疗帕金森综合征药物和抗运动障碍的药物；治疗肺炎的药物；抗原虫药；止痒剂；治疗牛皮癣的药物；抗精神病药；退热药；抗风湿药；抑制分泌的药物；抗休克药物；解痉药；抗血栓药；抗肿瘤药；镇咳药；抗溃疡药；抗病毒剂；抗焦虑剂；杀菌素；壮骨药 (bone densifiers)；支气管扩张剂；钙离子通道阻滞剂；碳酸酐酶抑制剂；强心剂及心脏兴奋剂；化疗药；利胆药；胆碱能药；治疗慢性疲乏综合征的药物；中枢神经兴奋剂；促凝剂；避孕药；治疗囊性纤维病的药物；解充血药；利尿剂；多巴胺受体激动剂；多巴胺受体拮抗剂；酶；雌激素；祛痰药；治疗胃机能亢进的药物；糖皮质激素；止血剂；HMG CoA 还原酶抑制剂；激素；安眠药；免疫调节剂；免疫抑制剂；缓泻药；治疗口腔和牙周疾病的药物；缩瞳药；单胺氧化酶抑制剂；粘液溶解药；治疗多发性硬化症的药物；肌松药；扩瞳剂；麻药拮抗剂；NMDA 受体拮抗剂；寡核苷酸；眼科药物；催产药；肽、多肽和蛋白质；多糖；孕激素；前列腺素；蛋白酶抑制剂；呼吸兴奋剂；镇静剂；5-羟色胺摄取抑制剂；性激素包括雄激素；戒烟药；平滑肌弛缓剂；平滑肌兴奋剂；溶解血栓剂；镇定药；尿道酸化剂；治疗尿失禁的药物；血管扩张剂；血管保护剂及其混合物。

可以理解，本文中引用的任何具体的药物化合物包括该化合物的互变异构体、立体异构体、对映异构体、盐及前体药物，并不特指该药物

的任何一种固定形式。

在一实施方案中，片剂的片芯中所含的药物为戒烟药，例如尼古丁、尼古丁的代谢物或有助于戒烟的非尼古丁类的药物如丁氨苯丙酮或伊博格碱。

作为示例，戒烟药可选自尼古丁及其代谢物（例如可替宁、去甲可替宁（norcotinine）、去甲烟碱、尼古丁 N-氧化物、可替宁 N-氧化物、3-羟可替宁和 5-羟可替宁）、伊博格碱、丁氨苯丙酮及其代谢物（例如丁氨苯丙酮的赤式-和苏式-氨基醇、丁氨苯丙酮的赤式-氨基二醇和羟基丁氨苯丙酮）、洛贝林、司来吉兰、利哌利酮及其 9-羟基代谢物、去甲司来吉兰（desmethylselegiline）、取代的吡啶衍生物（例如 1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-咪唑烷、1-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-2-咪唑并噻唑及其类似物）、methcamylamine、地昔帕明、氟西汀、罗平尼咯、曲美芬、咪噻芬、多塞平、2-(3-氯苯基)-3,5,5-三甲基-2-吗啉醇、抗焦虑剂（例如异戊酰胺）、 γ -乙烯基 GABA（GVG）、地棘蛙素（epibatidine）及其衍生物、7-氮杂二环-[2.2.1]-庚烷和-庚烯化合物、纳曲酮、纳美芬、氯胺酮、六甲铵、血安定、二氢- β -刺桐碱、刺桐定、d-筒箭毒硷、潘必啉、松达氯铵、金刚烷胺、氧杂烷胺、苯亚甲基-和亚肉桂基-毒藜碱、氮杂吡啶-乙胺衍生物、N-(嘧啶甲基)-heterocyclideneamines 和 NK-1 受体拮抗剂（例如 9-溴-1,2,3,4,5,6-六氢-1,5-亚甲基-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮芳辛-8-酮）。

在另一实施方案中，片剂的片芯中所含的药物为抗菌药物。作为示例，这类药物可以是抗生素，例如氨基糖甙、amphenicol、安沙霉素、carbapenem、头孢菌素、头霉素、单菌霉素、oxacephem、青霉素、lincosamide、大环内酯，多肽或四环素；或合成的抗菌药，例如 2,4-二氨基嘧啶、硝基呋喃、噁唑烷酮类（oxazolidinone）、喹诺酮或其类似物、磺胺或砒。本发明优选的抗菌药包括下列示例性的药物：阿米卡星、阿奇霉素、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢他啶、头孢唑肟、头孢曲松、氯霉素、环丙沙星、克林霉素、肠杆菌素、domeclocycline、

多西环素、红霉素、庆大霉素、林可霉素、林奈佐利、磺胺米隆、美他环素、米诺环素、新霉素、诺氟沙星、氧氟沙星、土霉素、吡利霉素、多粘菌素 B、乙胺嘧啶、磺胺嘧啶银、磺胺醋酰、磺胺异噁唑、四环素、妥布霉素、甲氧苄啶及其组合。在一实施方案中片剂的片芯内的抗菌药为噁唑烷酮类，例如选自 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺（艾培佐利）、(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(吗啉基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(林奈佐利)、N-[(5S)-3-[3-氟-4-[4-(2-氟乙基)-3-氧-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺、(S)-N-[[3-[5-(3-吡啶基)硫苯-2-基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺和 (S)-N-[[3-[5-(4-吡啶基)吡啶-2-基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺盐酸盐。

在另一实施方案中片剂的片芯中所含的药物为治疗偏头痛的药物。作为示例这类药物可以为烷基黄嘌呤，例如咖啡因；多巴胺 D2 受体激动剂，例如阿吡必利 (alpiropride) 或麦角乙脞；GABA_A 受体调节剂，例如加奈索酮；5-羟色氨 (5-HT) 受体激动剂，例如阿莫曲坦、依立曲坦、夫罗曲普坦、那拉曲坦、利扎曲坦、舒马普坦或佐米曲坦；麦角或其衍生物，例如麦角胺或双氢麦角胺；或血管调节剂，例如多他利嗪、磺酰异丙嗪或洛美利嗪。

在另一实施方案中片剂的片芯中所含的药物用于治疗或预防眼科疾病。

作为示例，这类眼科药物可以为抗菌药，例如选自于上述列举的类别的药物。

另外，作为示例这类眼科药物可以为抗青光眼或降眼压药物，如 (a) α -肾上腺素能激动剂或拟交感神经药，例如 阿德诺龙(adrenolone)，阿拉可乐定、溴莫尼定或地匹福林；(b) β -肾上腺素能阻断剂，例如醋丁洛尔、阿达洛尔、阿普洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、布非洛尔、丁呋洛尔、布尼洛尔、布诺洛尔、布拉洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞他洛尔、右普萘洛尔、拉贝洛尔、左布诺洛尔、美替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、硝苯洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普拉洛尔、丙萘洛尔、普萘洛尔、

索他洛尔、噻吗洛尔、妥拉洛尔、托利洛尔或万尼洛尔 (vaninolol); (c) 碳酸酐酶抑制剂, 例如乙酰唑胺或多佐胺; 或 (d) 前列腺素或其类似物, 例如前列腺素 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 的类似物如比马前列素、拉坦前列素、曲伏前列素和乌诺前列酮异丙酯。

另外, 作为示例这类眼科药物可以为缩瞳剂, 例如卡巴胆碱、毒扁豆碱或毛果芸香碱。

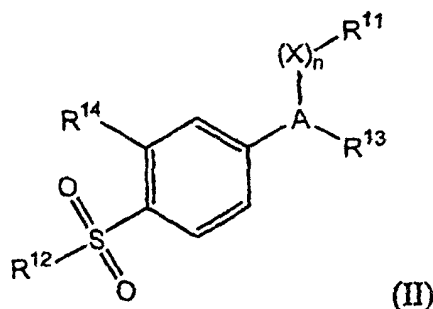
另外, 作为示例这类眼科药物可以为抗炎药, 例如 NSAID; 更优选为选择性的 COX-2 抑制药物, 例如选自下文列举的药物。

在另一实施方案中片剂的片芯中所含的药物为镇痛药、退热药或抗炎药, 例如醋氯芬酸、阿西美辛、*e*-乙酰氨基己酸、扑热息痛、醋氨沙洛、乙酰苯胺、乙酰水杨酸 (阿司匹林)、*s*-腺苷甲硫氨酸、阿氯芬酸、阿氯米松、阿芬太尼、阿尔孕酮、烯丙罗定、阿明洛芬、阿洛普令、阿法罗定、二 (乙酰水杨酸) 铝、安西奈德、氯芬酸、氯氯苯萘啶、3-氨基-4-羟基丁酸、2-氨基-4-甲基吡啶、氯丙吡酮、氨基比林、阿米西群、水杨酸铵、安吡昔康、呱氯托美丁、阿尼利定、安替比林、安曲非宁、阿扎丙宗、倍氯米松、苧达酸、贝诺酯、苯噻洛芬、苧哌吡酮、苧达明、苧吗啡、柏莫洛芬、倍他米松、贝齐米特、 α -没药醇、溴芬酸、对溴乙酰苯胺 (*p*-bromoacetanilide)、5-溴水杨酸乙酸 (5-bromosalicylic acid acetate)、5-溴水杨醇、布西丁、布氯酸、布可隆、布地奈德、丁苯羟酸、丁丙二苯胍、丁丙诺啡、布他西丁、布替布芬、布托啡诺 (butophanol)、卡马西平、卡必芬、卡洛芬、苯噻啶二酮、塞来考昔、氯丁醇、氯泼尼松、氯乙苯噻啶酮、水杨酸胆碱、辛可芬、吲哚拉新、西拉马朵、环氯茛酸、氯倍他索、氯可托龙、氯美辛、氯尼他秦、氯胺烟酸、氯苯吡咯酸、氯地氢可松、丁香、可待因、溴甲可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、可的松、可的伐唑、巴酰丙酰胺、巴酰乙酰胺、地夫可特、二氢去氧吗啡、丙缩羟强龙、去氧米松、地塞米松、右旋二苯哌啶二噻烷、吗散痛、地佐辛、双胺丙酰胺、双氯酚酸钠、二苯酰胺吡唑、双苯哌醋胺、二氟松、二氟米松、二氟苯水杨酸、醋丁二氟龙、二氢可待因、醋氢可待酮、二氢吗啡、乙酰水杨酸二羟铝、苯醋胺乙酯、

美沙醇、加噁丁胺、吗苯丁酯、二苯哌己酮、帝普苕替 (diprocetyl)、安乃近、双苯唑醇、曲西昔康、依莫法宗、苯乙胺茴酸、甘草次酸、噻吡唑、酚甲唑辛、依替来酯、乙柳酰胺、氢氮革乙酯、乙氧二胺偶氮苯、乙甲噻噁丁烯、乙基吗啡、依托度酸、依托芬那酯、乙氧硝唑、依托西卜、丁香油酚、联苯乙酸、联苯丁酮酸、氯苯噻唑乙酸、苯引柳酸、苯氧苯丙酸、芬太尼、双苯噻酸、非普地醇、戊烯保泰松、氟喹氨苯酯、氟噁米松、氟二氯松、氟灭酸、二氟美松、9-去氟肤轻松、氟胺烟酸、氟诺洛芬、醋酸肤轻松、氟轻松 (fluocinonide)、氟考丁酯、氟考龙、对氟苯乙砒、氟氢缩松、醋酸甲氟龙、氟吡汀、氟甲叉龙、氟强的松龙、氟丙喹酮、丙酮缩氟氢羟龙、氟联苯丙酸、氟甲酰龙、磷酸柳酯、龙胆酸、甘氨酸喹、葡炎痛、水杨酸羟乙酯、愈创蓝油烃、氯氟松、氯二氟美松、溴氟龙、二氢可待因酮、氢可松氨酯、氢化可的松、二氢吗啡酮、羟基哌替啶、异丁苯乙酸、异丁苯丙酸、布洛新、水杨酸咪唑、消炎痛、茚酮苯丙酸、三苯唑酸、双甲氧苄醇胺 (isoladol)、异美沙酮、羟烟酸甲苯胺、氧革乙酸、异噁噻酰胺、酚哌丙酮、优洛芬、酮咯酸、乳酰乙氧苯胺 (*p*-lactophenetide)、来非他明、左啡诺、罗芬太尼、氯苯唑酸、氯诺昔康、氯索洛芬、赖氨酸、乙酰水杨酸盐、马泼尼酮、甲氯芬那酸、甲羟松、甲芬那酸、哌替啶、甲泼尼松、消痛定、美索拉敏 (mesalamine)、美他佐辛、美沙酮、左美丙嗪、甲泼尼龙、甲嗪酸、甲氧夫林、美托酮、莫非布宗、莫苯唑酸、吗拉宗、吗啡、盐酸吗啡、硫酸吗啡、水杨吗林、麦罗啡、萘丁美酮、纳布啡、水杨酸-1-萘酯、萘普生、那碎因、奈福泮、尼可吗啡、尼芬那宗、尼氟酸、尼美舒利、5'-硝基-2'-丙氧基乙酰苯胺、去甲左啡诺、去甲美沙酮、去甲吗啡、二苯哌己酮、奥沙拉秦、阿片、奥沙西罗、引脞酸 (oxametacine)、奥沙普秦、羟考酮、羟吗啡酮、羟基保泰松、阿片全碱 (papaveretum)、帕拉米松、胍苯叉苄、帕瑞考昔、帕沙米特、喷他佐辛、哌立索唑、非那西汀、苯吗庚酮、非那佐辛、盐酸非那吡啶、非诺可、苯哌利定、非诺吡酮、乙酰水杨酸苯酯、保泰松、水杨酸苯、非尼拉朵、吡酮洛芬、匹米诺定、哌布宗、哌立酮、皮普洛芬 (piprofen)、吡拉唑酸、哌肼米特、

吡罗昔康、普拉洛芬、泼尼卡酯、泼尼松龙、泼尼松、强的松龙戊酸酯、泼尼立定、丙谷美辛、普罗庚嗪、二甲呱替啶、丙帕他莫、丙吡胺、丙氧芬、异丙安替比林、普罗喹宗、丙替嗪酸、普罗沙唑、雷米那酮、瑞芬太尼、甲硫利马唑、罗非考昔、醋水杨胺、水杨苷、水杨酰胺、柳胺乙酸、水杨酸、水杨酸硫酸酯、双水杨酯、沙维林、西美曲特、舒芬太尼、柳氮磺吡啶、舒林酸、超氧化物歧化酶、舒洛芬、琥丁唑酮、他尼氟酯、替尼达普、替诺昔康、特罗芬那酯、粉防己碱、噻唑啉丁氮酮 (thiazolinobutazone)、噻洛芬酸、噻拉米特、替利定、替诺立定、巯氢可的松、托芬那酸、托美丁、曲马多、氟羟泼尼松龙、托匹星、伐地考昔、氟苄吡醇、联苯丁酸、希莫洛芬、扎托洛芬和佐美酸。

在一具体实施方案中这类药物为选择性的 COX-2 抑制药物，例如式 (II) 化合物或其前体药物或其药学上可接受的盐，：



其中：

A 为选自部分不饱和的或不饱和的杂环和部分不饱和的或不饱和的碳环的取代基，优选选自吡唑基、呋喃酮基、异噁唑基、吡啶基、环戊烯酮基和吡嗪酮基的杂环基；

X 为 O、S 或 CH₂；

n 为 0 或 1；

R¹¹ 至少为一个选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基的取代基，且任选地在可取代的位置被一个或多个选自烷基、卤代烷基、氟基、羧基、烷氧羰基、羟基、羟基烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、烷氧烷基、烷基亚磺酰基、卤素、烷氧基和烷硫基的基团取代；

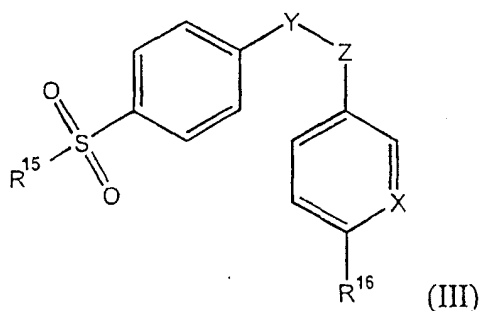
R¹² 为甲基、氨基或氨基羰基烷基；

R¹³ 为一个或多个选自氢 (hydrido)、卤素、烷基、链烯基、炔基、

氧、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环烷基、酰基、烷硫烷基、羟基烷基、烷氧羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳代烯基、烷氧烷基、芳基硫烷基、芳基氧烷基、芳烷基硫烷基、芳烷氧烷基、烷氧芳烷氧烷基、烷氧羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳基氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、氨基烷基、烷氨基烷基、N-芳基氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳基氧基、芳烷氧基、芳基硫基、芳烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷氨基磺酰基、N-芳氨基磺酰基、芳基磺酰基和N-烷基-N-芳基氨基磺酰基的基团， R^{13} 任选地在可取代的位置被一个或多个选自烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧羰基、羟基、羟基烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、硝基、烷氧烷基、烷基亚磺酰基、卤素、烷氧基和烷硫基的基团取代；且

R^{14} 选自氢 (hydrido) 和卤素。

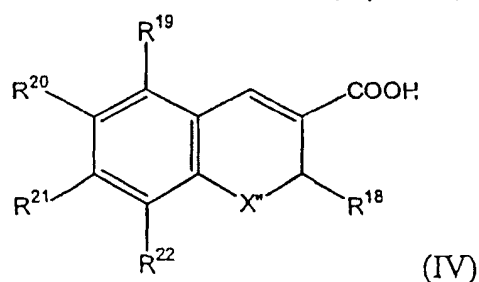
在本发明实施方案优选的组合物中选择性的 COX-2 抑制药物为式 (III) 化合物：



其中 R^{15} 为甲基、氨基或亚胺基， R^{16} 为氢或 C_{1-4} 烷基或烷氧基，X 为 N 或 CR^{17} 其中 R^{17} 为氢或卤素，且 Y 和 Z 独立地为 5 元至 6 元环上毗连的碳或氮原子，其中环未被取代或在一个或多个位置上被氧、卤素、甲基或卤代甲基取代。优选的这类五元至六元环为不超过一个位置上有取代基的环戊烯酮、呋喃酮、甲基吡唑、异噁唑和吡啶环。

在本发明实施方案的另一优选的组合物中选择性的 COX-2 抑制药物

为式 (IV) 的化合物或其前体药物或其药学上可接受的盐,



其中 X'' 为 O、S 或 N-低级烷基; R^{18} 为低级卤代烷基; R^{19} 为氢或卤素; R^{20} 为氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或卤代烷氧基、低级芳烷基羰基、低级二烷基氨基磺酰基、低级烷氨基磺酰基、低级芳烷基氨基磺酰基、低级杂芳烷基氨基磺酰基或 5 元或 6 元含氮杂环磺酰基; 且 R^{21} 和 R^{22} 独立地为氢、卤素、低级烷基、低级烷氧基或芳基。

一个特别有用的式 (IV) 化合物是 (S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸。

在本发明实施方案的另一优选的组合物中选择性的 COX-2 抑制药物为 5-烷基-2-芳氨基苯乙酸或其衍生物。这类化合物中特别有用的化合物是 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基) 苯乙酸及其药学上可接受的盐。

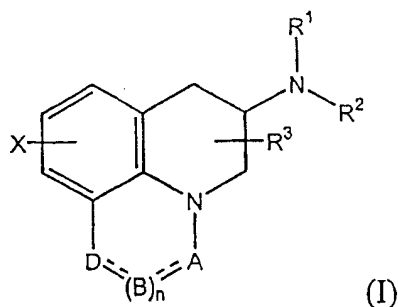
作为示例, 塞来考昔、地拉考昔、伐地考昔、帕瑞考昔、罗非考昔、艾托考昔、2-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基) 苯基]-2-环戊烯-1-酮、(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸、2-(3,4-二氟苯基)-4-(3-羟基-3-甲基-1-丁氧基)-5-[4-(甲磺酰基) 苯基]-3-(2H)-吡嗪酮及其盐都可用于本发明实施方案的组合物中。

例如, 选择性的 COX-2 抑制药物或其前体药物可选自塞来考昔、伐地考昔、帕瑞考昔、罗非考昔、艾托考昔、(S)-6,8-二氯-2-(三氟甲基)-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸及其盐。

在另一实施方案中, 片剂的片芯中所含的药物用于治疗 and / 或预防男性和 / 或女性患者性功能障碍。作为示例, 这类药物可以是 (a) 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂, 例如西地那非、tadalafil 或伐地那非, (b) cGMP 磷酸二酯酶抑制剂, (c) cAMP 激活剂, (d) α -肾上腺素能拮抗剂, 例如酚妥拉明或育亨宾, 或 (e) 多巴胺能激动剂, 例如阿扑吗啡。这类药物可以是下面的式 (I) 化合物。或者, 片剂的片芯中

所含的药物可以是用于治疗 and / 或预防性功能障碍的药物以外的药物。此外，片剂的片芯中所含的药物可以是用于治疗 and / 或预防性功能障碍的药物但不是下面的式 (I) 化合物。

在示例性的组合物中用于治疗 and / 或预防性功能障碍的药物在片剂的片芯中存在的量为每片约 0.05mg 至约 10mg，并且为式 (I) 化合物



或其药学上可接受的盐，其中

R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同，均为 H、 C_{1-6} 烷基（任选地有苯基取代）， C_{3-5} 链烯基或炔基或 C_{3-10} 环烷基，或者其中 R^3 如上述而 R^1 和 R^2 与所附的 N 原子环化形成吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、4-甲基哌嗪基或咪唑基；

X 为 H、F、Cl、Br、I、OH、 C_{1-6} 烷基或烷氧基、CN、氨基甲酰基、羧基或 (C_{1-6} 烷基) 羰基；

A 为 CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、 $CHCH_3$ 、C=O、C=S、CSCH₃、C=NH、CNH₂、CNHCH₃、CNHCOOCH₃、CNHCN、SO₂ 或 N；

B 为 CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、N、NH 或 NCH₃，且 n 为 0 或 1；而且

D 为 CH、 CH_2 、CHF、CHCl、CHBr、CHI、C=O、O、N、NH 或 NCH₃。

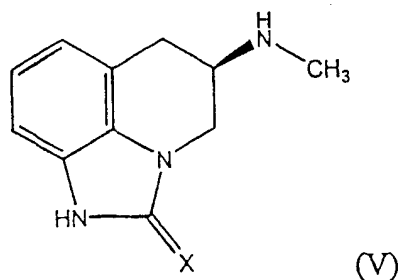
优选式 (I) 化合物或其盐是水溶性的。

式 (I) 化合物的药学上可接受的盐包括但不限于下列酸的盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、磷酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸和马来酸，以及式 $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ 和 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ 表示的单酸和二酸，其中 n 是 0 到 4，例如丙二酸。

特别优选的盐为盐酸盐和马来酸盐即 (Z)-2-丁烯二酸盐。

式(I)化合物及其盐本身可以用已知的方法进行制备,包括本文所引用的专利文献所描述的方法。但是,本发明也不限于用于制备治疗剂的方法。

优选的式(I)化合物为前面引用的美国专利 5,273,975 中一般公开或具体公开的化合物。特别优选的化合物为式(V)化合物,及其药学上可接受的盐



其中 X 为 O 或 S。

本文中式(I)化合物的“治疗有效量”为足以改善性功能障碍患者的性欲、兴趣或能力的量。本文中“性兴奋有效量”为足以改善受试者的性欲、兴趣或能力的量,而不管受试者是否有性功能障碍。优选式(I)化合物及其盐的量低于产生明显副作用的量;一般低于约 5mg,尤其是低于约 3mg 的剂量不会产生副作用。

式(I)化合物,尤其是式(V)化合物及它们的盐按本文描述的方法进行配制时,在出奇低的剂量下就有效。在如此低的剂量下,尽管式(V)化合物,尤其是其盐具有高水溶性,但一般没有明显的治疗药物的味道。即使能感觉到治疗药物的味道,也很容易用赋形剂将其掩蔽或平衡掉,而一般不需要包囊。

含式(I)药物的本发明的片剂适于小心的自我用药(discreet self-administration),本文中的“小心的自我用药”是指在进行性活动前不久自我用药,而用药方式不让性伙伴注意到或强调存在性功能障碍、需要治疗或需要或期望增加性能力。小心的自我用药和本发明引起的快速起效相结合有利于自发产生效果;相反,用于治疗性功能障碍的现有技术的组合物如果自我用药时需要预先计划和/或不能小心地自我用药就对其效果产生非常不利的影响,因此这样自我用药不利于自发产生效果。尤其是本发明不涉及自我注射,且不需要水或其它饮料来

帮助吞咽。

治疗药物为舒马尼罗 (sumanirole), (R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-酮的本发明片剂优选含约 0.05 至约 5 mg, 更优选含约 0.1 至约 5mg, 更优选含约 0.2 至约 5mg, 甚至更优选含约 0.5 至约 5mg 的舒马尼罗游离碱的等效物, 其为游离碱或盐。在一实施方案中, 片剂含有约 0.25 至约 3 mg, 例如约 1 至约 3mg 的舒马尼罗游离碱的等效物, 其为游离碱或盐。如有需要, 舒马尼罗可以用酸部分中和以便游离碱与其盐共存于片剂中。

治疗药物为 (R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-硫酮的本发明片剂优选含约 0.05 至 5 mg, 更优选含约 0.1 至 3mg, 最优选含 0.25 至 2mg 的 (R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-硫酮游离碱的等效物, 其为游离碱或盐。在一实施方案中片剂含约 0.1 至 3 mg, 例如约 0.25 至 1 mg 的 (R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-硫酮游离碱的等效物, 为游离碱或其盐。如有需要, 可用酸将 (R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑比[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-硫酮部分中和以便游离碱与其盐共存于片剂中。

在一实施方案中式 (I) 化合物在本发明的片剂中以低于 1mg 如约 0.05mg 至约 0.75mg 的治疗有效量或性兴奋有效量存在。出人意外的是, 含如此低剂量活性药物的本发明的片剂能显示出期望的效果; 而且, 由片剂与口腔的相互作用产生的任何令人不愉快的味道都被减至最小或不存在。

可以用本领域已知的任何合适的方法制备用于本发明片剂的片芯。这样的片芯随后用含吉兰糖胶的包衣组合物进行包衣, 下文对此进行了完整的描述。通常包衣的量使片剂增重约 0.1% 至约 5%, 但根据需要, 其量可以多一些或少一些。优选吉兰糖胶占包衣重的约 25% 至 100%, 更优选约 50% 至 100%。

任何吉兰糖胶都可用于包衣组合物中, 但优选使用脱酰基的吉兰糖胶如市售的商标为 Kelcogel™ 的产品。包衣组合物中可任选含有一种或

多种其它的树胶和 / 或生物聚合物, 例如藻酸盐。

包衣组合物含有可喷雾的载体, 优选水, 和任选的一种或多种其它赋形剂, 其中载体中溶解或分散吉兰糖胶。优选地包衣的组合物中总固体物的重量百分比浓度为约 1%-约 10%, 且吉兰糖胶的重量百分比浓度为约 1%-约 5%。

存在于包衣组合物中的其它赋形剂可以包括一种或多种缓冲剂, 通常其重量百分比浓度为约 0.03%-约 3%; 一种或多种增塑剂, 通常其重量百分比浓度为约 0.03%-约 3%; 和 / 或一种或多种分散剂和 / 或乳化剂, 通常其重量百分比浓度为约 0.03%-约 3%。合适的缓冲剂例如为柠檬酸钠。合适的增塑剂例如为丙二醇。合适的分散剂或乳化剂例如为卵磷脂。如有需要, 包衣组合物中还可以包括调味剂和着色剂。

可用任何合适的方法来制备包衣组合物, 包括将吉兰糖胶和其它任选的赋形剂溶解于载体中, 优选水中。各成分加入的顺序并不关键。优选地将水加热, 例如加热至约 55℃至约 85℃。加入吉兰糖胶和其它赋形剂 (如有其它赋形剂), 边加边搅拌直到所有的成分都均匀分散。优选地在搅拌过程和随后的喷雾步骤中将制得的包衣液维持在升高的温度。

将要包衣的片芯放于合适的包衣装置例如包衣锅中, 优选地将其预热至约 50℃至 70℃的片床温度。在一定的条件下将包衣液体喷洒到片剂上, 喷雾的条件可由本领域的技术人员轻易地作出最佳化的选择。喷雾一直持续到所用包衣溶液的量使片剂增重约 0.1%-约 5%。优选地在将所制得的包衣片从包衣锅中取出之前将其冷却至外界环境的温度, 或约 20℃ - 约 35℃。

示例性的含活性成分舒马尼罗或 (R) -5, 6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并 [4, 5-i j] - 喹啉-2 (1H) - 硫酮的盐, 例如马来酸盐的本发明舌下片具有下述组合物的片芯:

活性成分	0.1-3%游离碱的等效物
甘露醇	50-90%
粉末状的山梨醇	10-40%

羟丙纤维素	0-10%
黄原胶	0-5%
调味剂	0-0.5%
着色剂	0-0.5%
胶体二氧化硅	0-1%
硬脂酸镁	0.5-5%

所有的百分比均为重量百分比。

另一示例性的含活性成分舒马尼罗或(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-i j]-喹啉-2(1H)-硫酮的盐,例如马来酸盐的本发明舌下片具有下述组合物的片芯:

活性成分	0.1-3%游离碱的等效物
一水合乳糖	50-85%
预胶化淀粉	10-45%
黄原胶	0-5%
调味剂	0-0.5%
着色剂	0-0.5%
胶体二氧化硅	0-1%
硬脂酸镁	0.5-5%

所有的百分比均为重量百分比。

又一示例性的含活性成分舒马尼罗或(R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-i j]-喹啉-2(1H)-硫酮的盐,例如马来酸盐的本发明舌下片具有下述组合物的片芯:

活性成分	0.1-3%游离碱的等效物
微晶纤维素	30-70%
预胶化淀粉	25-65%
交联羧甲基纤维素	0-10%
黄原胶	0-5%
调味剂	0-0.5%
着色剂	0-0.5%

胶体二氧化硅	0-1%
硬脂酸镁	0.5-5%
所有的百分比均为重量百分比。	

实施例

以下实施例是为了举例说明本发明而不应当认为是限制其范围。在这些实例中“化合物 Z”是指 (R)-5,6-二氢-5-(甲氨基)-4H-咪唑并[4,5-ij]-喹啉-2(1H)-硫酮的马来酸盐。若没有另外说明,所有百分比均为重量百分比。

实施例 1

制备下述组合物的舌下给药的片剂:

化合物 Z	1.11%
Avicel™ PH-101 (微晶纤维素)	46.71%
Colorcon 的 Starch 1500 (预胶化淀粉)	44.00%
交联羧甲基纤维素钠 NF	5.00%
胶体二氧化硅 NF	0.50%
桂皮调味剂	0.14%
薄荷调味剂	0.04%
着色剂 (樱桃色 # 1632, Crompton & Knowles)	0.50%
硬脂酸镁	2.00%

将预胶化淀粉和着色剂置入高剪切混合器中混合 2 分钟或直到混合均匀。然后向高剪切混合器内所制得的混合物中分别分次加入下列组分: 化合物 Z; 微晶纤维素, 胶体二氧化硅, 交联羧甲基纤维素钠。在高剪切混合器内再继续混合 2 分钟。若着色剂没有充分地分散于整个混合物中, 再继续混合 1 分钟, 直至观察到着色剂充分分散。然后取出一小部分混合物并将其与硬脂酸镁人工混合, 形成硬脂酸镁预混合料。此预混合料和调味剂一起加入高剪切混合器中并混合 1 分钟以形成润滑的片剂备料。

从高剪切混合器中取出润滑的片剂备料, 将其储存于干燥密封的容器内直到准备压片。用轻度弯曲的 12/32 英寸 (约 9mm) 的平面 / 平面

冲模 (Plain/plain tooling) 压缩制备成如下规格的片剂:

片重 180mg
硬度 3-4 SCU
脆度 < 0.5%

实施例 2

实施例 1 中所制得的舌下片剂依照下述方法用吉兰糖胶包衣。

制备下述组合物的包衣液:

吉兰糖胶 (Kelcogel™)	2.00%
柠檬酸钠	0.13%
丙二醇	0.40%
卵磷脂	0.20%
去离子水	97.27%

将去离子水加热到 70℃。加入其它的组分,边加边搅拌直到所有的组分都均匀分散。在搅拌过程中及随后的喷雾步骤中将所得的含 2.73% 固体成份的包衣液维持在 70℃。

将实施例 1 的片剂,总共 700g,置入 12 英寸 (约 300mm) 的包衣锅中,预热至片床温度 60℃。将包衣液在下述条件下喷洒到该片剂上:

出口的空气温度	50-60℃
锅的转速	16 rpm
空气流量	30-35 cfm (0.84-0.98 m ³ /分钟)
雾化气压	10 psi (69 kPa)
蠕动泵设定值	15-20 g/分钟

喷雾直至使用了使片剂增重 1.2% 的包衣液,在将所得的包衣片从包衣锅取出之前将其冷却到 30℃。

实施例 3

制备下述组合物的舌下片剂:

化合物 Z	1.05%
甘露醇颗粒	70.00%
山梨醇	16.57%

羟丙纤维素, LH-11 型	7.00%
黄原胶	2.50%
胶体二氧化硅 NF	0.50%
桂皮调味剂	0.14%
薄荷调味剂	0.04%
着色剂 (樱桃色 # 1632, Crompton & Knowles)	0.20%
硬脂酸镁	2.00%

将甘露醇和着色剂置入高剪切混合器中混合 2 分钟或直到混合均匀。然后向高剪切混合器内的所得混合物中分别分次加入下列组分：化合物 Z、山梨醇、羟丙纤维素、黄原胶、胶体二氧化硅。在高剪切混合器内再继续混合 2 分钟。若着色剂没有充分地分散于整个混合物中，再继续混合 1 分钟，直至观察到着色剂充分分散。然后取出一小部分混合物并将其与硬脂酸镁人工混合，形成硬脂酸镁预混合料。此预混合料和调味剂一起加入高剪切混合器中并混合 1 分钟形成润滑的片剂备料。

从高剪切混合器中取出润滑的片剂备料，将其储存于干燥密封的容器内直到准备压片。用轻度弯曲的 12/32 英寸（约 9mm）的平面 / 平面冲模 (Plain/Plain tooling) 压缩制备成如下规格的片剂：

片重 190mg
 硬度 3-4 SCU
 脆度 < 0.5%

实施实例 4

实施例 3 中所制得的舌下片剂依照下述方法用吉兰糖胶包衣。

制备下述组合物的包衣液：

吉兰糖胶 (Kelcogel™)	2.00%
柠檬酸钠	0.13%
丙二醇	0.40%
卵磷脂 (Lipoid™ LS-100)	0.20%
调味剂	0.30%
去离子水	96.97%

将去离子水加热到 70℃。加入其它的组分，边加边搅拌直到所有的组分都均匀分散。在搅拌过程中及随后的喷雾步骤中将所得的含 3.03% 固体成份的包衣液维持在 70℃。

将实施例 1 的片剂，总共 700g，置入 12 英寸（约 300mm）的包衣锅中，预热至片床温度 60℃。将包衣液在下述条件下喷洒到该片剂上：

出口的空气温度	50-60℃
锅的转速	16 rpm
空气流量	30-35 cfm (0.84-0.98 m ³ /分钟)
雾化气压	10 psi (69 kPa)
蠕动泵设定值	15-20 g/分钟

喷雾直至使用了使片剂增重 1.2% 的包衣液，在将所得的包衣片从包衣锅取出之前将其冷却到 30℃。

实施实例 5

制备下述组合物的舌下片剂：

化合物 Z	0.43%
Avicel TM PH-101 (微晶纤维素)	47.39%
Colorcon 的 Starch 1500 (预胶化淀粉)	44.00%
交联羧甲基纤维素钠 NF	5.00%
胶体二氧化硅 NF	0.50%
桂皮调味剂	0.14%
薄荷调味剂	0.04%
着色剂 (樱桃色 # 1632, Crompton & Knowles)	0.50%
硬脂酸镁	2.00%。

将预胶化淀粉和着色剂置入高剪切混合器中混合 2 分钟或直到混合均匀。然后向高剪切混合器内的所得混合物中分别分次加入下列组分：化合物 Z、微晶纤维素、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠。在高剪切混合器内再继续混合 2 分钟。若着色剂没有充分地分散于整个混合物中，再继续混合 1 分钟，直至观察到着色剂充分分散。然后取出一小部分混合物并将其与硬脂酸镁人工混合，形成硬脂酸镁预混合料。将此预

混合物和调味剂一起通过 # 20 目的药用筛人工筛选, 然后将其加入高剪切混合器中并混合 1 分钟形成润滑的片剂备料。

从高剪切混合器中取出润滑的片剂备料, 将其储存于干燥密封的容器内直到准备压片。用轻度弯曲的 12/32 英寸 (约 9mm) 的平面 / 平面冲模 (Plain/plain tooling) 压缩制备成如下规格的片剂:

片重 180mg
硬度 3.5-4 SCU
脆度 < 0.8%

实施例 6

实施例 5 中所制得的舌下片剂依照下述方法用吉兰糖胶包衣。

制备下述组合物的包衣液:

吉兰糖胶 (Kelcogel™)	2.00%
柠檬酸钠	0.13%
丙二醇	0.40%
卵磷脂 (Lipoid™ LS-100)	0.20%
热桂皮调味剂	0.30%
去离子水	96.97%

将去离子水加热到 70℃。加入其它的组分, 边加边搅拌直到所有的组分都均匀分散。在搅拌过程中及随后的喷雾步骤中将所得的含 3.03% 固体成份的包衣液维持在 70℃。

将实施例 5 的片剂, 总共 7000g, 置入 24 英寸 (约 600mm) 的包衣锅中, 预热至片床的温度 60℃。将包衣液在下述条件下喷洒到该片剂上:

出口的空气温度	48 - 55℃
锅的转速	10 - 14 rpm, 优选 14 rpm
空气流量	300-400 cfm (8.5 - 11.3 m ³ /分钟)
雾化气压	20 - 35 psi (138 - 242 kPa)
	优选约 20 psi
蠕动泵设定值	15-40 g/分钟/喷枪 (2 喷枪喷雾系统)
	优选 30 - 40 g/分钟/喷枪

片床温度 37 – 50℃，优选约 40℃

喷雾直至使用了使片剂增重 2.04%的包衣液，在将所得的包衣片从包衣锅取出之前将其冷却到 30℃。