



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101410092 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 23

(21) 申请号 200780010574. 5

A61K 31/4178(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 03. 23

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

06290480. 0 2006. 03. 24 EP

CN 1547464 A, 2004. 11. 17, 说明书第 4 页第 7 段, 第 6 页最后第 2 段, 第 8 页第 1 段, 第 11 页最后第 3 段 - 第 13 页第 2-3 段, 第 15 页实施例 2, 第 16 页表 II.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 09. 24

审查员 曹维

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/IB2007/001662 2007. 03. 23

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/110778 EN 2007. 10. 04

(73) 专利权人 生物联合制药公司

地址 法国巴黎

(72) 发明人 多米尼克·克斯坦迪尼

卡罗琳·莱马尔单德

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 韩克飞

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/522(2006. 01)

A61K 31/4468(2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 5 页

(54) 发明名称

用于递送活性成分的粘膜生物粘附缓释载体

(57) 摘要

包括活性成分并且无淀粉、乳糖的粘膜生物粘附缓释载体,其能够释放活性成分 20 小时以上。所述生物粘附载体包含稀释剂、碱金属烷基硫酸盐、粘合剂、至少一种生物粘附聚合物和至少一种持续释放聚合物,以及其制备方法。

1. 粘膜生物粘附缓释载体,其包含含有至少一种活性成分、1%至75%重量比的稀释剂和1%至10%重量比的碱金属烷基硫酸盐的润湿剂,并且还包括0.5%至5%重量比的粘合剂和5%至80%重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物,以及5%至80%重量比的至少一种提供持续释放活性成分的聚合物,其中所述天然聚合物为多糖或来源于动物的天然蛋白,或来源于植物的蛋白,和其中所述润湿剂和粘合剂被粒化,并且所得颗粒的主要部分具有小于125 $\mu\text{m}$ 的直径。

2. 根据权利要求1所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述来源于动物的天然蛋白为乳蛋白。

3. 根据权利要求1所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述来源于植物的蛋白为豌豆蛋白。

4. 根据权利要求1所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种活性成分选自:抗病毒剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、抗炎剂、抗生素、止吐剂及其混合物。

5. 根据权利要求4所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述碱金属烷基硫酸盐是十二烷基硫酸钠。

6. 根据权利要求5所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

7. 根据权利要求6所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种粘附聚合物包含从10%至40%重量比浓度的天然乳蛋白。

8. 根据权利要求7所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中提供持续释放所述至少一种活性成分的所述至少一种聚合物是亲水的。

9. 根据权利要求8所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种聚合物是纤维素聚合物。

10. 根据权利要求9所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述纤维素聚合物是羟丙基甲基纤维素。

11. 根据权利要求1-10中的任一权利要求所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种活性成分是选自如下的抗病毒剂:阿昔洛韦,伐昔洛韦,齐多夫定、更昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、膦甲酸、利巴韦林、拉米夫定、金刚烷胺、IFN $\alpha$ 、西多福韦或金刚乙胺。

12. 根据权利要求11所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述抗病毒剂是阿昔洛韦。

13. 根据权利要求12所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述阿昔洛韦以10mg至500mg的量存在于所述载体中。

14. 根据权利要求12所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述阿昔洛韦以50mg至100mg的量存在于所述载体中。

15. 根据权利要求1-10中的任一权利要求所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种活性成分是芬太尼或枸橼酸芬太尼或舒芬太尼,并且以50 $\mu\text{g}$ 至1600 $\mu\text{g}$ 的量存在于所述载体中。

16. 根据权利要求15所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述芬太尼或枸橼酸芬太尼或舒芬太尼以200 $\mu\text{g}$ 至1200 $\mu\text{g}$ 的量存在于所述载体中。

17. 根据权利要求1-10中的任一权利要求所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种活性成分是抗炎剂。

18. 根据权利要求 17 所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述抗炎剂是肾上腺皮质激素。

19. 根据权利要求 1-10 中的任一权利要求所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述载体无乳糖和玉米淀粉。

20. 根据权利要求 1-10 中的任一权利要求所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种活性成分是对以下有活性的抗病毒剂:单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、人疱疹病毒 8、禽流感、腮腺炎、HIV、呼吸道合胞体病毒、流行性感、副流感和细胞巨化病毒。

21. 根据权利要求 1-10 中的任一权利要求所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述至少一种活性成分与至少两种另外的选自以下的活性成分相关:抗病毒剂、抗真菌剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、止吐剂、催唾液剂、抗炎剂、抗生素及其混合物。

22. 根据权利要求 5 所述的粘膜生物粘附缓释载体,其中所述十二烷基硫酸钠的最小浓度为 2%至 10%重量比。

23. 制备粘膜生物粘附缓释载体的方法,包括:

a) 将至少一种活性成分与碱金属烷基硫酸盐、粘合剂和稀释剂的混合物粒化;

b) 将所述粒化的混合物与至少一种生物粘附聚合物、提供持续释放的至少一种聚合物和至少一种压缩剂掺合;和

c) 压紧在 b) 中获得的掺合混合物。

24. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述混合物在校准之前首先粒化和干燥。

25. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述至少一种活性成分是水溶性的活性成分,并且其中所述至少一种稀释剂是不溶性的稀释剂。

26. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述至少一种活性成分是不溶性的活性成分,并且其中所述至少一种稀释剂是水溶性的稀释剂。

27. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

28. 根据权利要求 23-27 中的任一权利要求所述的方法,其中所述至少一种生物粘附聚合物选自天然乳蛋白、卡波姆、藻酸盐、壳聚糖、黄多醣胶、羟丙基纤维素、聚乙烯醇、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、透明质酸钠、丙烯酸类聚合物及其混合物。

29. 根据权利要求 23 所述的方法,其中所述至少一种持续释放聚合物是纤维素聚合物或基于纤维素的聚合物,所述基于纤维素的聚合物选自单独的羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、纤维素酯、纤维素二糖、纤维素树脂或其混合物。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其中,所述的纤维素聚合物是羟丙基甲基纤维素。

31. 根据权利要求 23-27 中的任一权利要求所述的方法,其中所述至少一种活性成分选自:抗病毒剂、抗真菌剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、止吐剂、催唾液剂、抗炎剂、抗生素、及其混合物。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述至少一种活性成分与选自以下的另外的活性成分相关:抗病毒剂、抗真菌剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、止吐剂、催唾液剂、抗炎剂、抗生素及其混合物。

33. 根据权利要求 1 所述的粘膜生物粘附缓释载体在制备治疗粘膜病的药物上的用途。

34. 根据权利要求 33 所述的用途,其中所述粘膜病是口腔疾病。

35. 根据权利要求 34 所述的用途,其中所述口腔疾病选自:1-型单纯疱疹综合征、2-型单纯疱疹病毒、口腔粘膜炎、口腔念珠菌病、口腔毛状白斑、口腔溃疡、唾液腺障碍、减少的细菌菌丛、味觉功能失调、牙周炎、口腔干燥、引起包括炎症和卫生和饮食完整的口腔状态的继发变化的胃肠道粘膜炎、口腔痛。

36. 根据权利要求 1 所述的粘膜生物粘附缓释载体在药物制备上的用途,所述药物用于治疗单纯疱疹综合征、2-型单纯疱疹病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、人乳头瘤病毒、细胞巨化病毒、水痘带状疱疹病毒、由人疱疹 V8 引起的卡波西肉瘤和由人乳头瘤病毒引起的生殖器疣。

## 用于递送活性成分的粘膜生物粘附缓释载体

### 发明领域

[0001] 本发明涉及生物粘附缓释载体,其用于能够用于粘膜表面的活性成分的延长释放和控制释放。还公开了制备生物粘附系统的过程、将活性成分递送给哺乳动物的方法以及治疗、治愈或预防各种不同医学状态的方法。

[0002] 发明背景和相关的现有技术

[0003] 粘膜是被上皮覆盖的源于外胚层的内层,并且与吸收和分泌相关。它们排列在暴露于外部环境以及内脏的不同体腔中,例如鼻孔、嘴唇、耳、生殖区、消化道和肛门。以粘膜为特征的身体部位包括大部分呼吸道和整个胃肠道,以及阴道、子宫颈、阴蒂、阴茎头的覆盖物和包皮内侧。许多上述粘膜分泌粘液,所述粘液是包含诸如溶菌酶和免疫球蛋白的抗菌酶的粘稠的胶体,并且由悬浮在水中的粘蛋白和无机盐组成。

[0004] 与用于粘膜的生物粘附药物递送系统有关的一个问题在于粘膜的光滑特性允许活性物质被冲走或稀释,降低药物的生物利用度,以至于给予的药物不能有效地治疗当前的医学状态。另一个问题在于,在口腔中,吃、喝和说话以及不断地更换唾液通常会影活性物质的递送。

[0005] 口腔粘膜生物粘附递送系统在本领域中也是众所周知的,并且用来治疗各种医学状态。这些递送系统通常由水溶性的卡波姆和不溶性的聚合物组成,其能够包含作为崩解剂的玉米淀粉和/或作为稀释剂或粘合剂的乳糖。通常,活性成分的递送经过少于 11 小时的时间。因此,在这些药物递送系统中,载体必须每日更换至少两次。

[0006] 例如,在美国专利 5,643,603 中描述了用于药物给药的生物粘附持续递送载体的组合物,所述组合物由预胶化淀粉与合成聚合物的混合物(95%)和药物(0.1%至 5%)组成,所述合成聚合物例如聚丙烯酸、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、PVA、PVP 和 PEG。该生物粘附能够被粘附到粘膜或牙齿上,并且被认为经 7 小时的时间递送药物。

[0007] 在美国专利 6,248,358 中描述了另一生物粘附片剂的形式,其中保护了活性成分不受水和周围环境的影响。该片剂包含 5%至 50%重量比的羟丙基甲基纤维素、0.5%至 25%重量比的玉米淀粉、1%至 50%重量比的乳糖、0.5%至 10%重量比的水不溶性的交联聚卡波非和 1%至 75%重量比的卡波姆或卡波姆 974P。该水合的缓释片剂能够通过患者的阴道或口腔将活性成分递送到血液中。

[0008] 在美国专利 6,303,147 中描述了一种生物粘附固体剂型,其包含 0.001%至 10%的活性成分,80%至 98%的预胶化淀粉,1%至 10%的形成亲水基质的聚合物,例如聚丙烯酸、卡波姆、羟乙基纤维素、HPMC、羧甲基纤维素、PVA 或这些亲水聚合物的混合物,0.2%至 5%的十八烷基延胡索酸钠和 0 至 1%的助流剂。其能够用于口、鼻、直肠或阴道给药。这些片剂的粘附时间约 9 小时。

[0009] 在美国专利 6,916,485 中描述了延长释放生物粘附治疗系统,其包含 10mg 至 2,000mg 活性成分,50%重量比的天然蛋白,至少 20%重量比的乳蛋白浓缩物,10%至 20%重量比的亲水聚合物,诸如玉米淀粉、乳糖或多元醇的压缩赋形剂和 3.5%至 10%重量比的碱金属烷基硫酸盐。该系统是用于递送到粘膜的粘膜粘附片剂。

[0010] 所有上述已授权的专利都使用玉米淀粉作为崩解剂或在活性成分的延长释放中起作用的试剂。所有的这些专利还公开了在它们的剂型中使用乳糖作为稀释剂或作为粘合剂。在美国专利 5,643,603、6,303,147 和 6,916,485 中公开了活性成分的递送为 7 小时至 13 小时。

[0011] 然而,许多人不能忍受乳糖或者对玉米过敏。因此,包含乳糖或者玉米的粘膜递送系统不能用于该人群。

[0012] 另外,在许多以上提到的缓释生物粘附系统中,难以配制低水溶性或者不溶性的活性成分。不同种类的药用试剂具有由于其低水溶性或不溶性而难以配制或给药的成员,所述药用试剂例如抗病毒剂、镇痛剂、抗炎剂、抗生素和防腐剂。低水溶性的防腐剂的实例是碘,其被置于水中时会结晶。难以配制的非水溶性镇痛剂的另一实例是芬太尼碱。大量抗病毒剂和诸如阿昔洛韦的免疫抑制剂也难以配制,经皮渗透差,并且由于在 pH10-11 的强碱性下肌肉注射给药而产生并发症。

[0013] 例如,阿昔洛韦的口服吸收是高度可变的,其生物利用度的范围为 15% 至 30%。在患者中,全身性治疗方案是 200mg 片剂,一日五次。另外,经口服对阿昔洛韦全身给药后,在 1- 型单纯疱疹病毒的半数抑制剂量的下端的唾液中发现阿昔洛韦的峰浓度。由于经皮吸收较差,阿昔洛韦作为乳剂的局部治疗也较差。该乳剂必须应用五日、每日至少五次。

[0014] 由于免疫抑制,治疗恶性病或 HIV 的患者还具有与其特定疾病相关的口腔并发症。例如,感染 AIDS 的人的某些最常见的口腔表现包括诸如龈-牙周病的细菌感染、诸如念珠菌病的霉菌感染、诸如爱泼斯坦-巴尔病毒的病毒感染、口腔毛状白斑、1- 型单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、人乳头瘤病毒、细胞巨化病毒、诸如卡波西肉瘤和淋巴瘤的肿瘤以及包括口腔溃疡和唾液腺胀大的其它口腔损害。口腔痛可与这些并发症的每一种都相关。

[0015] 同样地,经历化学治疗和头/颈射线疗法的人也具有口腔并发症,其包括粘膜炎、感染、唾液腺功能障碍、味觉功能失调、病毒、真菌和细菌感染、口腔干燥和由口腔中的次生修饰引起的胃肠道粘膜炎。经历化学疗法的患者中约 40% 发生溃疡性口腔粘膜炎。经历颈部辐射治疗的患者中几乎每一例都会发生溃疡性口腔粘膜炎。

[0016] 因此,亟需在单一药物递送系统中提供治疗不同医疗并发症的多种药物以避免不同药物的多次给药。

[0017] 此外,当给予许多药物以治疗口腔并发症时,其必须非常频繁地给药,因为其通常经过约 7 小时至 13 小时从生物粘附递送系统中释放。因此,生物粘附递送系统必须频繁地更换,这能够导致对接受这样治疗的哺乳动物的额外负担。

[0018] 因此,在现有技术中,能够经过长时间,且更具体地是 20 小时以上,递送活性成分以治疗不同的医疗并发症的粘膜递送是成问题的。此外,与递送活性成分相关的现有技术也是成问题的,所述活性成分具有低水溶性或者是不溶性的。此外,在本领域中亟需减少服用多种药物以治疗不同的医学状态。

[0019] 因此,本发明的目的在于克服生物粘附递送系统现有技术中的缺陷。

[0020] 本发明的目的在于提供用于粘膜递送至少 20 小时活性成分的生物粘附缓释载体。

[0021] 本发明的另一目的在于提供用于可溶性的或者不溶性的活性成分的粘膜递送的生物粘附缓释载体。

[0022] 本发明的又一目的在于提供粘膜递送生物粘附缓释载体,其中,活性成分能够每日一次给药。

[0023] 本发明的另一目的在于提供粘膜生物粘附缓释载体,其中,活性成分能够立即释放,然后经过 20 小时以上的延长的时间释放。

[0024] 本发明的又一目的在于提供粘膜生物粘附缓释载体,其能够包含至少两种不同的活性成分。

[0025] 本发明的又一目的在于提供制备不含乳糖或玉米淀粉的粘膜生物粘附缓释载体的过程。

[0026] 本发明的另一目的在于提供制备能够递送可溶性或不溶性活性成分的粘膜生物粘附缓释载体的过程。

[0027] 本发明的又一目的在于将活性成分递送到哺乳动物,特别是免疫抑制的哺乳动物的方法。

[0028] 治疗、治愈或者预防不同的医学状态和疾病的方法也是本发明的目的。

[0029] 治疗、治愈或者预防诸如口腔疾病的粘膜病的方法也是本发明的目的。

[0030] 将粘膜生物粘附缓释载体用于制备药物以治疗、治愈或者预防某些疾病也是本发明的目的。

[0031] 如由发明概述、优选实施方案说明和权利要求所证明的,本发明实现了这些和其它目的。

[0032] 发明概述

[0033] 本发明提供了粘膜生物粘附缓释载体,其包含含有至少一种活性成分的润湿剂,包含 1% 至 75% 重量比的稀释剂和 1% 至 10% 重量比的碱金属烷基硫酸盐,并且还包含 0.5% 至 5% 重量比的粘合剂和 5% 至 80% 重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物,以及 5% 至 80% 重量比的至少一种提供持续释放活性成分的聚合物,其中所述天然聚合物为多糖或来源于动物或来源于植物的天然蛋白。

[0034] 能够用于本发明的所述至少一种多糖包括壳聚糖、藻酸盐、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、环糊精、透明质酸钠和黄多醣胶。

[0035] 能够用于本发明的来源于植物或动物的所述至少一种天然蛋白包括天然乳蛋白、天然豌豆蛋白质、天然大豆蛋白、天然马铃薯蛋白、天然小麦蛋白和麦醇溶蛋白。

[0036] 能够用于本发明的所述至少一种合成聚合物包括卡波姆、聚乙烯醇和丙烯酸类聚合物。

[0037] 能够用于本发明的所述至少一种活性成分包括镇痛剂、诸如利多卡因的麻醉剂、止痛剂、抗病毒剂、抗炎剂、止吐剂、抗生素和防腐剂。除了上述活性成分外,包含与上述抗病毒剂不同谱的抗病毒剂的两种或多种活性成分,抗真菌剂和催唾液剂 (salivary agent) 也能够在本发明的生物粘附载体中配制。

[0038] 在另一方面,本发明还提供了制备粘膜生物粘附缓释载体的方法,该方法包括:

[0039] a) 将至少一种活性成分与碱金属烷基硫酸盐、稀释剂和粘合剂的混合物粒化;

[0040] b) 将所述粒化的混合物与至少一种生物粘附聚合物、至少一种持续释放聚合物和至少一种压缩剂掺合;和

[0041] c) 压紧在 b) 中获得的掺合混合物。

[0042] 在又一方面中,本发明提供了将活性成分递送到哺乳动物的方法,所述方法包括对需要所述活性成分的哺乳动物粘膜给予生物粘附缓释载体,所述缓释载体包括含有至少一种活性成分、1%至75%重量比的稀释剂和1%至10%重量比的碱金属烷基硫酸盐的润湿剂,并且还包括0.5%至5%重量比的粘合剂和5%至80%重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物;以及5%至80%重量比的提供持续释放活性成分的至少一种聚合物,其中所述天然聚合物为多糖或来源于动物或来源于植物的天然蛋白。

[0043] 减轻、治疗、预防或者治愈不同医学状态的方法也是本发明的部分。因此,使用本发明的粘膜生物粘附缓释载体能够治疗以下医学状态或疾病,例如:口面疱疹-1-型单纯疱疹病毒(HSV-1)、生殖器疱疹-2-型单纯疱疹病毒(HSV-2)、口腔粘膜炎、诸如念珠菌病的霉菌感染、诸如爱泼斯坦-巴尔病毒的病毒感染、口腔毛状白斑、水痘带状疱疹病毒、人乳头瘤病毒、细胞巨化病毒、由人疱疹V8引起的卡波西肉瘤和由人乳头瘤病毒引起的生殖器疣、和包括口腔溃疡和唾液腺障碍、改变的口腔菌丛(altered oral flora)(细菌菌丛减少)、味觉功能失调、牙周炎、口腔干燥(唾液腺功能障碍)、引起包括炎症、卫生和饮食完整(dietary intact)的口腔状态的继发变化的胃肠道粘膜炎和口腔痛。

[0044] 使用本发明的粘膜生物粘附载体来减轻、治疗、预防或治愈上述医学状态的方法能够用于治疗免疫低下的哺乳动物。

[0045] 在本发明中还提供了将本发明的粘膜生物粘附缓释载体在制备减轻、治疗、预防或治愈粘膜病或口腔疾病或生殖器疾病的药物上的用途。

[0046] 附图简述

[0047] 图1是本发明的过程的图示。

[0048] 图2是示出了与US 6,916,485中描述的剂型相比,从本发明剂型中获得的粒度的筛孔直径的图表。

[0049] 图3是示出了阿昔洛韦经若干小时从本发明的生物粘附缓释载体中溶出的图表。使用50mg和100mg的剂量。

[0050] 图4是示出了使用本发明的生物粘附缓释载体与使用口服阿昔洛韦片剂相比,阿昔洛韦经若干小时在血浆中的浓度的图表。

[0051] 图5是示出了使用本发明的生物粘附缓释载体与使用口服阿昔洛韦片剂相比,阿昔洛韦经若干小时在唾液中的浓度的图表。

[0052] 图6是示出了使用本发明的生物粘附缓释载体与使用口服阿昔洛韦片剂相比,阿昔洛韦经若干小时在唇上的浓度的图表。

[0053] 图7是示出了使用不同生物粘附剂的本发明的生物粘附缓释载体的粘附力的图表。

[0054] 本发明优选实施方案的说明

[0055] 此处使用的术语“粘膜”包括口服/口腔、阴道、食管、鼻和直肠递送。

[0056] 术语“生物粘附”指的是与活组织和/或生物流体连接的任何粘附。

[0057] 术语“载体”是指能够运输至少一种活性成分的任何物体。

[0058] 此处使用的术语“活性成分”、“药物”和“活性成分”可互换使用。活性成分用于减轻、治疗或预防医学状态或疾病。在一些实例中,能够使用活性成分来治愈医学状态或疾

病。

[0059] “医学状态”和“疾病”也可在此处互换使用,并且指的是在哺乳动物或其一部位中损害正常机能的任一状态。该损伤可导致以某些症状和哺乳动物遭受的物理征为特征的疾病 (illness) 或疾病 (sickness)。

[0060] 术语“哺乳动物”包括哺乳动物纲的任何不同的温血脊椎动物,包括人,其以在皮肤上覆盖毛发以及在雌性中用来养育后代的产乳的乳腺为特征。

[0061] 此处使用的术语“口腔”表示属于口的、与口有关的、涉及口的或位于口中的。

[0062] 此处使用的术语“稀释剂”表示稀释试剂并且包括不溶性的稀释剂和可溶性的稀释剂。

[0063] 当在此处使用时,术语“粘合剂”涉及任何药物可接受的膜,该膜能够用于将载体的活性成分和惰性成分粘合在一起以共同保持粘着的和分离的部分。粘合剂提供基质,活性成分逐渐地从所述基质中隐藏。

[0064] 此处使用的表达方式“滞留时间”指的是置于靶粘膜表面的载体保持基本上完整的时间。

[0065] 类似的,在本文的各处,表达方式“缓释”或“持续释放”可互换使用,并且表示 30 分钟后立即释放活性成分,然后经过延长到至少 15 小时或至少 18 小时或至少 20 小时或至少 24 小时和长达 36 小时进行释放。

[0066] 当提及活性成分时,术语“不溶性的”表示药物在水介质中完全不溶解或者在水介质中具有有限的溶解度。

[0067] “有限的溶解度”表示 pH 范围为 1.0 至 7.5 时,活性成分在 250ml 水中具有 10mg/ml 以下的溶解度。能够具有“有限的溶解度”的药物类别是疏水的药物或者在生物药剂学分类体系 (BCS) 中分类为类型 III 或类型 IV 药物的那些药物。

[0068] 更具体地,本发明涉及粘膜生物粘附缓释载体,其能够递送活性成分至少 20 小时和长达 36 小时。更具体地,能够递送活性成分从 30 分钟至 15 小时、30 分钟至 18 小时、30 分钟至 20 小时或 30 分钟至 24 小时或 30 分钟至 36 小时。因此,该载体具有如下优点:该载体为活性成分提供了有效的滞留时间,因此每日仅需单一剂量。

[0069] 此外,由于增加了活性成分的生物利用度,使用该药物递送系统减少活性成分的剂量是可行的,这是因为,正如实施例所证明的,活性成分的递送在延长的时间内高于最低抑制浓度。

[0070] 更具体地,本发明的生物粘附缓释载体能够用于预防、减轻、治愈或治疗哺乳动物的粘膜病、口、食道或阴道感染。

[0071] 还更具体地,本发明的生物粘附缓释载体能够用于预防、减轻、治愈或治疗 1-型口腔单纯疱疹 (HSV-1) 感染,特别是在免疫抑制的哺乳动物中,例如患有 AIDS 或 SIV 或者接受化学疗法或放射疗法的那些哺乳动物。

[0072] 本发明不仅限于治疗人类,而且还包括兽医应用,特别是从动物也能够患有口腔医疗并发症成为众所周知以后。

[0073] 配制本发明的生物粘附缓释载体的过程允许使用活性成分,其在诸如水的水溶液中能够是可溶性的、不溶性的或具有有限溶解度的。不溶性的或具有有限溶解度的药物在其配制中造成问题,并且对递送系统具有有限的选择,这是本领域公知的。在许多递送系统

中,存在活性成分的生物利用度降低、从药物剂型中不完全的释放,并且存在较高的患者间差异。因此,在许多实例中,活性成分必须更频繁地给药且更严密地监控。本发明克服了这些困难。

[0074] 本发明的载体能够以片剂、微球等形式存在。其能够配制为任何形状,例如矩形、圆形、正方形、椭圆等。应当理解,载体的尺度取决于使用的递送方式。例如,对于齿龈递送,载体具有平坦表面和弯曲表面。载体还能够被下述活性成分包裹。

[0075] 本发明的粘膜生物粘附缓释载体包括至少一种活性成分、稀释剂、碱金属烷基硫酸盐、粘合剂、至少一种生物粘附聚合物和至少一种提供持续释放活性成分的聚合物。

[0076] 更具体地,粘膜生物粘附缓释载体包含:含有至少一种活性成分、1%至75%重量比的稀释剂和1%至10%重量比的碱金属烷基硫酸盐的润湿剂,并且还包含0.5%至5%重量比的粘合剂和5%至80%重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物,以及5%至80%重量比的至少一种提供持续释放活性成分的聚合物,其中所述天然聚合物为多糖或来源于动物或来源于植物的天然蛋白。

[0077] 能够用于本发明的所述至少一种多糖包括例如壳聚糖、藻酸盐、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、透明质酸钠、环糊精和黄多醣胶。

[0078] 能够用于本发明的来源于植物或动物的所述至少一种天然蛋白包括天然乳蛋白、天然豌豆蛋白、天然大豆蛋白、天然马铃薯蛋白、天然小麦蛋白和麦醇溶蛋白。

[0079] 能够用于本发明的所述至少一种合成聚合物包括卡波姆、聚乙烯醇和丙烯酸类聚合物。

[0080] 更具体地,并入生物粘附缓释载体中的活性成分包括抗病毒剂、抗真菌剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、抗炎剂、止吐剂、抗生素和防腐剂。取决于所需的应用,能够使用一种以上活性成分。例如,能够设想使用诸如阿昔洛韦的抗病毒剂来治疗1-型单纯疱疹,以及在同一生物粘附载体中使用抗炎剂来治疗疼痛。

[0081] 能够用于生物粘附载体的抗病毒剂的实例包括,例如阿糖腺苷,阿昔洛韦,更昔洛韦,西多福韦,缙更昔洛韦,诸如齐多夫定、去羟肌苷、扎昔他宾、司他夫定、拉米夫定的核苷类似物逆转录酶抑制剂,诸如奈韦拉平和地拉韦啉的非核苷逆转录酶抑制剂,诸如沙奎那韦、利托纳韦、英地纳韦、奈芬纳韦、利巴韦林、金刚烷胺、金刚乙胺、乐瑞沙、达菲、普拉康纳利、喷昔洛韦、泛昔洛韦、膦甲酸的蛋白酶抑制剂,诸如IFN- $\alpha$ 的干扰素等。

[0082] 抗病毒剂以10mg至200mg的浓度存在于生物粘附载体中。其还能够以50mg至100mg的浓度存在。应当理解,取决于治疗的哺乳动物和哺乳动物的医学状态,抗病毒剂的量能够改变。

[0083] 能够用于生物粘附载体的抗真菌剂的实例包括,例如聚烯抗真菌药(polyene antimycotic)、咪唑和诸如克霉唑的三唑。

[0084] 生物粘附载体中抗真菌剂的剂量随利用的抗真菌剂而变化。通常剂量为10mg至150mg。

[0085] 能够用于生物粘附缓释载体的抗生素的实例包括磺胺药物和叶酸类似物,包括青霉素、万古霉素、氨苄西林和阿莫西林以及头孢菌素的 $\beta$ -内酰胺类,诸如链霉素、卡那霉素、新霉素和庆大霉素的氨基糖苷类,诸如多西环素的四环素,大环内酯,林可酰胺,链阳性菌素,诸如环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星的氟代异喹啉,多粘菌素,利福平,莫匹罗星,

环丝氨酸,氨基环多醇,糖肽和噁唑烷酮类。

[0086] 生物粘附载体中抗生素的剂量随使用的抗生素而变化。通常,剂量为 10mg 至 150mg。

[0087] 能够用于生物粘附载体的抗炎剂的实例包括,阿司匹林、双水杨酯、二氟苯水杨酸、布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮、吡罗昔康、萘普生、双氯芬酸、吲哚美辛、舒林酸、痛灭啉、依托度酸、酮咯酸、奥沙普秦、三水杨酸盐 (trisalicylate)、醋氨沙洛、噻丙吩、皮质激素类、塞来考昔和反应停。

[0088] 取决于使用的抗炎剂,存在于生物粘附缓释载体中的所述抗炎剂的剂量为 25mg 至 1,500mg 或 50mg 至 500mg。

[0089] 能够用于本发明的防腐剂为十二烷基硫酸钠、载碘化合物、碘、葡萄糖酸氯己定、诸如西氯吡铵的季铵化合物、诸如李斯特灵 (**Listerine®**) 的酚防腐剂、吡咯烷酮-碘、海克替啉、三氯生、地莫匹醇、salifluor、血根碱、碱金属烷基硫酸盐和蜂胶。

[0090] 本发明的生物粘附载体使用 0 至 5% 的防腐剂。

[0091] 能够用来治疗恶心和呕吐的止吐剂,特别是在化学疗法之后治疗恶心和呕吐的止吐剂包括格拉司琼、昂丹司琼、地塞米松和甲氧氯普胺、5-羟色胺 (血清素) 抑制剂、屈大麻酚和丙氯拉嗪和托烷司琼。这些药物及其组合能够用于生物粘附载体。

[0092] 止吐剂通常以 1mg 至 100mg 的剂量存在于载体中。

[0093] 除了活性成分之外,生物粘附缓释载体还具有粘附系统,其允许载体在延长的时间内附着于粘膜表面。该粘附系统包含稀释剂、碱金属烷基硫酸盐、粘合剂、至少一种生物粘附聚合物和至少一种持续释放聚合物。

[0094] 用于本发明的稀释剂能够是不溶性的或可溶性的。当活性成分是可溶性的时候使用的稀释剂是不溶性的,当活性成分是不溶性的时候稀释剂是可溶性的。

[0095] 不溶性稀释剂的实例包括:微晶纤维素、硅化微晶纤维素、羟甲基纤维素、磷酸二钙、碳酸钙、硫酸钙、碳酸镁、磷酸三钙等。

[0096] 可溶性稀释剂的实例包括:甘露醇、葡萄糖、山梨醇、麦芽糖葡聚糖结合剂 (maltose dextrate)、糊精类、右旋糖等。

[0097] 稀释剂以 1% 至 75% 重量比的量存在于生物粘附缓释载体中。

[0098] 碱金属烷基硫酸盐也是本发明的生物粘附载体的成分。该碱金属硫酸盐作为增溶剂增加了活性成分的粒化。能够用于该剂型中的碱金属烷基硫酸盐包括十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钾、十二烷基硫酸钠和磺基丁二酸二乙酯钠盐。通常,其以 1% 至 10% 重量比或 2% 至 10% 重量比的浓度存在于生物粘附载体中。

[0099] 本发明中使用的粘膜生物粘附缓释载体允许活性成分立即局部释放,以及活性成分的延长释放。

[0100] 本发明中使用的粘合剂能够选自:羧基乙烯基聚合物、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等。粘合剂以 0.5% 至 5% 重量比的量存在于生物粘附缓释载体中。

[0101] 生物粘附聚合物选自:天然高分子、多糖、壳聚糖、藻酸盐、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、环糊精、透明质酸钠、黄多醣胶、来源于植物或动物的天然蛋白、天然乳蛋白、天然豌豆蛋白、天然大豆蛋白、天然马铃薯蛋白、天然小麦蛋

白、麦醇溶蛋白、合成聚合物、卡波姆、聚乙烯醇、丙烯酸类聚合物及其混合物。

[0102] 其以 5% 至 80% 重量比的浓度存在于生物粘附载体中。其还能够以 10% 至 40% 重量比的量存在。

[0103] 关于天然乳蛋白质类,这些在 EP 0 542 824 中描述。其能够从用巴氏法灭菌的生牛乳中获得,并且包含全乳蛋白、酪蛋白浓缩物和乳清蛋白浓缩物。

[0104] 在超滤后从脱脂乳中回收全乳蛋白。通过在酪蛋白的等电点时降低酪蛋白在乳中的溶解度以及进一步的清洗和干燥酪蛋白而获得酪蛋白产物。在用酶使乳酪凝固并分离出黄绿色液体残渣之后获得乳清蛋白浓缩物,所述残渣是乳清。然后,通过超滤、离子交换色谱法或热沉降反应进一步浓缩乳清。

[0105] 乳蛋白的实例是那些用滴定法测量的最低 85% 的蛋白,例如由 Armor Proteins 销售的 Prosobel L85、1180、1380 或 1395 或 Promilk852A 或者来自 NZMP (巴黎,法国) 的 Alaplex 系列 (4850、1180、1380 或 1395)。

[0106] 关于植物蛋白,它们能够从豌豆、大豆、马铃薯、小麦或麸朮中获得。在 WO 2007/017571 中描述了产生豌豆蛋白的方法。

[0107] 豌豆蛋白的实例是那些用滴定法测量的最小 85% 蛋白质,例如由 Roquette (法国) 销售的 **Nutralys®**。

[0108] 能够用于生物粘附载体的所述持续释放聚合物包括:包含诸如纤维素醚类、黄多醣胶、小核菌葡萄聚糖、豆角胶、阿拉伯树胶、黄耆树胶、角豆胶、海藻酸、藻酸盐、角菜酸酯、琼脂和瓜尔胶的单独的多糖或其混合物的亲水聚合物。能够用于本发明的其它聚合物包括基于纤维素的聚合物,例如单独的羟丙基甲基纤维素、醋酸纤维素、纤维素酯、纤维素二糖、纤维素树脂或其混合物。

[0109] 所述持续释放聚合物以 5% 至 80% 重量比的浓度存在。其还能够以 10% 至 40% 重量比的量存在。

[0110] 所述碱金属烷基硫酸盐以 1% 至 10% 重量比存在。其还能够以 2% 至 6% 重量比的量存在。

[0111] 还能够加入诸如匹鲁卡品和氨基甲酰甲基胆碱的催唾液剂及调味剂。调味剂包括柠檬酸钙,黄樟素和诸如阿司帕坦、环己烷氨基磺酸盐、糖精和木糖醇的甜味剂。此外,还能够将诸如助流剂的压缩赋形剂和润滑剂在掺合阶段加入生物粘附缓释载体中,所述压缩赋形剂包括滑石、胶体二氧化硅、硅溶胶,所述润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、聚乙二醇。

[0112] 这些额外的试剂能够以所述载体中的成分的总重的 0.1% 至 10% 重量比浓度范围加入到载体中。

[0113] 在一实施方案中,生物粘附缓释载体旨在预防和治疗 HSV-1、HSV-2、水痘带状疱疹病毒 (VZV)、爱泼斯坦-巴尔病毒、人疱疹病毒 8、禽流感、腮腺炎、HIV、呼吸道合胞体病毒、流行性感、副流感和细胞巨化病毒感染。优选的活性成分是来自核苷类抗病毒剂谱的化合物,所述核苷类抗病毒剂优选阿昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦或齐多夫定。因此,在一方面,用于生物粘附的核苷抗病毒化合物是以每个载体 10mg 至 200mg 的剂量存在的阿昔洛韦。

[0114] 在又一实施方案中,本发明涉及粘膜生物粘附缓释载体,所述缓释载体包含含有 10mg 至 200mg 的选自阿昔洛韦、伐昔洛韦、丙氧鸟苷和齐多夫定的抗病毒剂,1% 至 75% 重

量比的微晶纤维素的稀释剂和 2% 至 10% 重量比的十二烷基硫酸钠的润湿剂,并且还包含 0.5% 至 5% 重量比的聚乙烯吡咯烷和 10% 至 40% 重量比的选自天然乳蛋白及其混合物的至少一种生物粘附聚合物;以及 10% 至 40% 重量比的羟丙基甲基纤维素。

[0115] 此外,且特别是在治疗两种不同的医学状态的情况下,能够使上述的活性成分与抗病毒剂、抗真菌剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、止吐剂、催唾液剂、防腐剂、抗炎剂、抗生素及其混合物结合。

[0116] 例如,如果患者患有 1- 型单纯疱疹病毒和疼痛,将阿昔洛韦与诸如布洛芬的镇痛剂结合使用是特别有利的,因为 HSV-1 感染有时伴随唇或口腔的疼痛。

[0117] 因此,本发明提供粘膜生物粘附缓释载体,所述缓释载体包含含有选自以下至少两种活性成分:抗病毒剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、抗炎剂、止吐剂、抗生素类、防腐剂、抗病毒剂、抗真菌剂、催唾液剂,1% 至 75% 重量比的稀释剂和 1% 至 10% 重量比的碱金属烷基硫酸盐的润湿剂,并且还包括 0.5% 至 5% 重量比的粘合剂和 5% 至 80% 重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物,以及 5% 至 80% 重量比的至少一种提供持续释放活性成分的聚合物,其中所述天然聚合物为多糖或来源于动物或来源于植物的天然蛋白。

[0118] 在治疗由于对口腔组织的直接致死和亚致死损伤的由化学疗法和头颈射线疗法产生的口部并发症时,至少两种活性成分的结合也是重要的。此外,许多患者的免疫系统减弱,导致在口腔组织的治愈中存在问题。因此,经历化学治疗和辐照治疗的患者发生的并发症包括口腔粘膜炎症、口腔病毒、细菌和霉菌感染、唾液腺功能障碍、改变的口腔菌丛、味觉功能失调、口腔干燥和胃肠道粘膜炎症,所述胃肠道粘膜炎症引起包括味觉、卫生和饮食完整的口腔状态的继发变化。胃肠道粘膜炎症引起恶心和呕吐。这些并发症需要用一种以上的药物来治疗。例如,能够使用在治疗剧烈的抵抗疼痛特别是与癌症有关的疼痛中非常重要的止痛剂芬太尼碱、枸橼酸芬太尼或舒芬太尼以及止吐剂来治疗恶心和呕吐。应当理解,所使用的不同活性成分的结合基于患者/哺乳动物具有的医学状态和必需的治疗。

[0119] 因此,本发明提供了能够用于治疗由于化学治疗或辐照治疗而导致的口腔并发症的生物粘附缓释载体,其包含含有选自以下至少两种活性成分:抗病毒剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛剂、抗炎剂、止吐剂、抗生素类、防腐剂、抗病毒剂、抗真菌剂、催唾液剂,1% 至 75% 重量比的稀释剂和 1% -10% 重量比的碱金属烷基硫酸盐的润湿剂,并且还包括 0.5% 至 5% 重量比的粘合剂和 5% 至 80% 重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物,以及 5% 至 80% 重量比的至少一种提供持续释放活性成分的聚合物,其中所述天然聚合物为多糖或来源于动物或来源于植物的天然蛋白。

[0120] 粘膜生物粘附缓释载体的独特性质是归因于其配制。通常,本发明的过程涉及在其配制中使用湿法粒化技术。

[0121] 在现有技术的方法中,通常在配制过程的初始步骤中使用润湿剂,例如乳糖。在本发明的过程中没有使用乳糖。相反地,在所述过程中,活性成分、稀释剂和碱金属烷基硫酸盐的组合作为润湿剂。

[0122] 在一方面,本发明还提供了制备粘膜生物粘附缓释载体的方法,包括:

[0123] a) 将至少一种活性成分与碱金属烷基硫酸盐、稀释剂和粘合剂的混合物粒化;

[0124] b) 将所述粒化的混合物与至少一种生物粘附聚合物、至少一种持续释放聚合物和

至少一种压缩剂掺合 ;和

[0125] c) 压紧在 b) 中获得的掺合混合物。

[0126] 另一方面,本发明还涉及制备生物粘附载体的方法,该方法包括:

[0127] a) 将至少一种活性成分与碱金属烷基硫酸盐和稀释剂混合以形成混合物;

[0128] b) 用粘合剂润湿所述混合物;

[0129] c) 干燥和校准所述混合物;

[0130] d) 粒化所述混合物以形成初级颗粒;

[0131] e) 将所述初级颗粒与至少一种生物粘附聚合物和至少一种持续释放聚合物和至少一种压缩剂掺合 ;和

[0132] f) 压紧在 e) 中获得的掺合混合物。

[0133] 更具体地,首先将活性成分、稀释剂和碱金属烷基硫酸盐分别称重、过筛和在混合器中预混合。称重粘合剂并用净化水溶解。然后,将溶解的粘合剂加入包含活性成分的混合物中并搅拌形成湿的颗粒。使用合适的药物混合器或制粒机以粒化混合物,例如行星式混合器或高剪切混合器,然后干燥和校准。

[0134] 将生物粘附聚合物、持续释放聚合物和压缩赋形剂称重和过筛。然后,将这些成分加入到初级粒化的混合物中以形成最终的掺合混合物,然后使用诸如旋转压力机(rotative press)的合适的压片机来进一步压缩最终的掺合混合物。

[0135] 能够用于本发明方法的活性成分以及用于本发明方法的具体的稀释剂、粘合剂、碱金属烷基硫酸盐、生物粘附聚合物和持续释放聚合物如上所述。

[0136] 在另一实施方案中,本发明提供了制备生物粘附载体的方法,该方法包括:

[0137] a) 将至少一种活性成分与1%至10%重量比的碱金属烷基硫酸盐和1%至75%重量比的稀释剂混合,所述至少一种活性成分选自:抗病毒剂、镇痛剂、抗炎剂、抗生素、防腐剂、止吐剂及其混合物;

[0138] b) 用溶解的0.5%至5%重量比的粘合剂润湿所述混合物;

[0139] c) 干燥和校准所述混合物;

[0140] d) 粒化所述混合物以形成初级颗粒;

[0141] e) 将所述初级颗粒与5%至80%重量比的选自天然聚合物或合成聚合物及其混合物的至少一种生物粘附聚合物和5%至80%重量比的至少一种提供持续释放活性成分的聚合物和至少一种压缩剂掺合,所述天然聚合物例如多糖或来源于动物或来源于植物的天然蛋白 ;和

[0142] f) 压紧在 e) 中获得的掺合混合物。

[0143] 在又一方面,本发明涉及将根据本发明的粘膜生物粘附缓释载体用于制备治疗粘膜病的药物。

[0144] 在这方面,粘膜病能够是口腔疾病,包括1-型单纯疱疹病毒(HSV-1)、2-型单纯疱疹病毒(HSV-2)、口腔粘膜炎、口腔念珠菌病、口腔毛状白斑、口腔溃疡、唾液腺障碍、改变的口腔菌丛(减少的细菌菌丛)、味觉功能失调、牙周炎、口腔干燥、引起包括发炎、卫生和饮食完整的口腔状态的继发变化的胃肠道粘膜炎、以及口腔痛。这些疾病能够用至少一种活性成分或至少两种不同的活性成分来治疗。

[0145] 在本发明的又一方面,粘膜疾病能够是生殖器疾病,包括2-型单纯疱疹病毒

(HSV-2)、1-型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 或人乳头瘤病毒。这些疾病能够用至少一种活性成分或至少两种不同的活性成分来治疗。

[0146] 在又一方面,本发明涉及将根据本发明的粘膜生物粘附缓释载体用于制备药物以治疗 1-型单纯疱疹病毒 (HSV-1)、2-型单纯疱疹病毒 (HSV-2)、爱泼斯坦-巴尔病毒、人乳头瘤病毒、细胞巨化病毒、水痘带状疱疹病毒、由人疱疹 V8 引起的卡波西肉瘤和由人乳头瘤病毒引起的生殖器疣。

[0147] 在另一方面,本发明提供将至少一种活性成分递送到需要所述活性成分的哺乳动物的方法,该方法包括本发明的生物粘附缓释载体的给药,如上文所详述。

[0148] 在又一方面,本发明提供了治疗需要这样的治疗的哺乳动物的粘膜病的方法,所述方法包括本发明的生物粘附缓释载体的给药,如上文所详述。粘膜病如上所述。

[0149] 已描述了本发明的很多实施方案。然而,应理解,在不偏离本发明的精神和范围的情况下可以做出多种修改。

[0150] 实施例

[0151] 实施例 1- 本发明的生物粘附缓释载体的制备

[0152] 在混合器中预混合之前,称取 100mg 阿昔洛韦、15% 重量比的微晶纤维素和 45% 重量比的十二烷基硫酸钠,并用 0.7mm 至 2mm 的筛子过筛,以提供“初始混合物”。

[0153] 同时,将 0.4% 重量比的聚乙烯吡咯烷酮溶解于净化水中。将所得溶液加入到初始混合物中并进一步搅拌。然后,使用诸如行星式混合器或高剪切混合器的药物混合器或制粒机将润湿的混合物粒化并干燥,然后校准至 500  $\mu\text{m}$ 。所得小球形成“初级颗粒”。

[0154] 将 20% 乳蛋白浓缩物、15% 羟丙基甲基纤维素、1% 硬脂酸镁和 0.4% 硅溶胶称重,并用 500  $\mu\text{m}$  的筛子过筛。然后,将这些成分加入初级颗粒以形成“最终掺合”混合物。然后,使用诸如旋转压力机的压片机压缩最终掺合混合物来产生本发明的压缩载体。

[0155] 所述片剂为约 10mm 直径的大小。选择尺寸以适合犬齿窝。

[0156] 上述方法适于产生 2kg 至 23kg 的压缩载体批次。

[0157] 实施例 2- 初级颗粒的粒度分布

[0158] 从实施例 1 的步骤中经粒化、干燥、校准后获得的初级颗粒接着通过基于欧洲药典中描述的步骤的筛析来评价。还进行分析以测定在粒化的不同部分或全部颗粒中的阿昔洛韦的含量。用 pH6 的磷酸盐缓冲液测定颗粒中阿昔洛韦的含量。比较两种不同的剂型。第一种剂型与从本发明的实施例 1 中获得的剂型相对应,“对照剂型”是美国专利 6,916,485 中公开的剂型以获得其中图 1 所示的“初始颗粒”。

[0159] 结果如图 2 所示。当根据美国专利 6,916,485 中描述的剂型制备颗粒时(白色柱),颗粒的粒度分布显示出强的不均匀性,并且存在颗粒直径分别为 1000  $\mu\text{m}$  以上或 125  $\mu\text{m}$  以下的两种主要的极端群体。其进一步显示出具有粒度分布小于 125  $\mu\text{m}$  的颗粒中的阿昔洛韦含量是剂量不足的。

[0160] 相反地,当根据本发明的方法制备颗粒时(图 2 中的黑色柱),颗粒的主要部分具有小于 125  $\mu\text{m}$  的直径。其粒度分布与加入到外相中的赋形剂的粒度分布是相似的。此外,根据上述实施例 1 制备的颗粒的流动性质与压缩步骤完全相容,并且最终掺合具有良好的压缩能力。最后,本发明所得的颗粒包含 100% 所需要的阿昔洛韦含量以及相应的压缩载体,因此证明了掺合的均匀性和制造过程的可靠性。

[0161] 实施例 3- 阿昔洛韦生物粘附缓释载体的体外评价

[0162] 通过溶出度方法检测由实施例 1 中所述的过程获得的生物粘附缓释载体中的阿昔洛韦的释放。根据 23 版美国药典第 711 章（溶出度）第 1791-1793 页中描述的当前的溶出试验来进行该检测。更具体地，将样品管浸没在 37℃ 的水浴中，样本在 pH6 的磷酸盐缓冲液的适当的溶出介质中，使用与轴连接的“转篮”来搅动所述管中的内容物，所述杆也与另一轴连接。在计时起点，将本发明的固态生物粘附缓释载体放置于填充介质的试管中。在整个实验中，水浴保持在 37℃，并且搅拌速度保持在 60rpm。在前 8 小时中的每一小时，随后在第 10、11、12、15 和 24 小时，从管中每次取出 1ml 等分试样，通过 HPLC 测定溶出介质中释放的阿昔洛韦的量。

[0163] 溶出曲线如图 3 所示。如该图所表明的，从本发明的生物粘附缓释载体中释放的阿昔洛韦在 24 小时内是渐进的和持续的，阿昔洛韦的主要量（80%）在 10 小时后释出。

[0164] 实施例 4- 阿昔洛韦生物粘附缓释载体的药代动力学

[0165] 该药代动力学研究的主要目的在于，在健康志愿受试者的犬齿窝（上牙龈）的水平应用生物粘附缓释载体后，评价阿昔洛韦的系统通道（systemic passage）。其它目的是评价在唾液中和嘴唇水平中的阿昔洛韦的局部浓度，其中所述唾液代表病毒贮主位点，并且所述嘴唇水平构成 1- 型单纯疱疹感染的表达位点。

[0166] 为了评价通过本发明的新的给药方式的阿昔洛韦的吸收水平，获得本发明的生物粘附缓释载体的数据并与 200mg 阿昔洛韦片剂的口服给药相比较。此外，为了评价本发明的新的生物粘附缓释载体的治疗潜力，将血浆浓度和局部浓度与阿昔洛韦对 HSV-1 病毒的最小抑菌浓度（MIC），22.5ng/ml 进行比较。

[0167] 使用 12 名健康受试志愿者进行研究，并且该研究是单中心的、随机的、交叉的和开放的评价。

[0168] 对根据实施例 1 合成的、含有 50mg 或 100mg 阿昔洛韦的两种阿昔洛韦生物粘附缓释载体进行测试。

[0169] 在治疗给药前，对血浆、唾液和唇（嘴唇）样本进行取样，然后在给药后 24 小时、36 小时和 48 小时有规律地进行取样。通过使用剥离法实现唇取样；即，使用吸盘来收集唇的表面细胞层。为了避免唇被唾液污染，仔细地擦拭唇后，在唾液取样之前实施唇取样。

[0170] 然后提取阿昔洛韦并且通过 HPLC 测定。血浆和唾液样本的定量限度设为 10ng/ml，而唇样本的定量限度设为 6.5ng/cm<sup>2</sup>。

[0171] 实施例 5- 阿昔洛韦系统转移的评价

[0172] 血浆浓度曲线如图 4 所示。

[0173] 与口服给药的阿昔洛韦对应的对照片剂显示出了以快速吸收阶段为特征的速释曲线，在 1.5 小时具有 254ng/ml 的最大浓度。如图 4 所示，在 14 小时内，对照片剂允许阿昔洛韦的血浆浓度保持高于最小抑菌浓度（MIC）。

[0174] 相反地，本发明的阿昔洛韦生物粘附缓释载体显示出在阿昔洛韦的吸收中具有 6 小时延迟的持续释放曲线，在 12 小时具有 45.9 μg/ml 的最大浓度。在吸收增加的阶段后，平均血浆浓度在 30.9ng/ml 至 37.8ng/ml 保持恒定 8 小时。此外，现在阿昔洛韦的血浆浓度维持在最小抑菌浓度（MIC）以上 16 小时。从对照片剂的结果能够计算生物粘附载体中释放出的阿昔洛韦的相对生物利用度。该生物利用度是 35%，但是对照剂量的一半的剂量。

当用与对照相同的剂量计算时,生物利用度是 70%。

[0175] 该实施例证明了阿昔洛韦的系统转移可能在注入强的血管口腔粘液链球菌 (vascular oral mucosis) 后通过经粘膜途径发生,或者在吞咽富集溶解的阿昔洛韦的唾液后通过口服途径发生。

[0176] 实施例 6- 阿昔洛韦唾液浓度的评价

[0177] 图 5 表明了从对照片剂或者根据本发明的生物粘附缓释载体中获得的阿昔洛韦唾液浓度曲线。如图 5 所示,当给予对照片剂时,给药后约 30 分钟在唾液中出现阿昔洛韦,具有与 112ng/ml 的最大浓度相对应的峰。阿昔洛韦唾液浓度保持高于最小抑菌浓度 (MIC) 4 小时,但是在给药 10 小时后的所述峰之后迅速降低而变得不可检测。

[0178] 相反地,本发明的生物粘附缓释载体具有高水平的阿昔洛韦唾液浓度,即使是在给药后 30 分钟采集的第一个样品后。例如,在给予 50mg 生物粘附缓释载体 30 分钟后,阿昔洛韦的唾液浓度估计为 6.8  $\mu$ g/ml,在给予 100mg 生物粘附缓释载体 30 分钟后,阿昔洛韦的唾液浓度估计为 20  $\mu$ g/ml。

[0179] 在 24 小时至 36 小时阿昔洛韦保持很高的浓度,50mg 和 100mg 的生物粘附缓释载体的最大浓度值分别为 387  $\mu$ g/ml 和 471  $\mu$ g/ml。这表明了本发明的生物粘附缓释载体允许阿昔洛韦迅速释放 (30 分钟) 并且在 1- 型单纯疱疹病毒的位点长时间释放 (36 小时)。这些浓度比治疗 1 型 - 单纯疱疹病毒所需的阿昔洛韦的最小抑菌浓度 (MIC) 高很多,因为它们分别高于所需的最小抑菌浓度 (MIC) 17,000 倍 (对于 50mg 载体) 至 21,000 倍 (对于 100mg)。

[0180] 此外,本发明的生物粘附载体的 AUC/MIC (曲线下面积 / 最小抑菌浓度) 比值在局部唾液中达到 103,000 至 216,000,而速释载体仅提供 AUC/MIC 比值为 8。这些特别高的比值表明了接近感染部位的唾液中存在非常高的阿昔洛韦,因此,显著促进其局部效率。

[0181] 综合来看,这些结果表明了本发明的阿昔洛韦生物粘附缓释载体促进了阿昔洛韦在病毒贮主位点较早地且持续地释放。此外,唾液中的阿昔洛韦的十分重要的量可有助于限制个体内和个体间的污染,因为众所周知的是,唾液的病毒贮主潜力在病毒播散中起关键作用。

[0182] 实施例 7- 阿昔洛韦唇浓度的评价

[0183] 如图 6 所公开的,给予对照片剂后阿昔洛韦在唇样本中是不可检测的。

[0184] 相反地,当给予本发明的阿昔洛韦缓释载体时,唇上测定的阿昔洛韦的量高达 1mg/ml 的浓度。阿昔洛韦在唇部上的这种高浓度存在保持至少 24 小时。

[0185] 因此,此处提出的结果表明了根据本发明的载体促进阿昔洛韦在唇上的高量存留,即,在疾病的表达位点上。这意味着对 HSV-1 病毒施加的压力增高,特别是在表皮水平,并且提示阿昔洛韦对唇疱疹具有更高的有效性。

[0186] 实施例 8- 采用不同生物粘附聚合物制备生物粘附缓释载体

[0187] 在混合器中预混合之前,称取 50mg 阿昔洛韦、15% 重量比的微晶纤维素和 4.5% 重量比的十二烷基硫酸钠,并用 0.7mm 至 2mm 的筛子过筛,以提供“初始混合物”。

[0188] 同时,将 0.4% 重量比的聚乙烯吡咯烷酮溶解于净化水中。将所得溶液加入到初始混合物中并进一步搅拌。然后,使用诸如行星式混合器或高剪切混合器的药物混合器或制粒机粒化润湿的混合物并干燥,然后校准至 500  $\mu$ m。所得小球形成“初级颗粒”。

[0189] 称取 20% 的粘膜粘附剂 (mucoadhesive agent) (乳蛋白浓缩物或豌豆蛋白或卡波泊尔 974 或壳聚糖)、15% 羟丙基甲基纤维素、1% 硬脂酸镁和 0.4% 硅溶胶,并用 500  $\mu\text{m}$  的筛子过筛。然后将这些成分加入初级颗粒以形成“最终掺合”混合物。然后,使用诸如旋转压力机的压片机压缩最终掺合混合物来产生本发明的压缩载体。

[0190] 所述片剂为为约 8mm 直径的大小。选择尺寸以适合犬齿窝。

[0191] 上述方法适于产生从 2kg 至 23kg 的压缩载体批次。

[0192] 实施例 9- 阿昔洛韦生物粘附缓释载体的粘附能力的体外评价

[0193] 使用稠度测定仪来测定实施例 8 的生物粘附缓释载体的粘附能力。将阿昔洛韦载体固定于塑料探针上。探针下降到浸没的不锈钢台上,停止,然后上升。

[0194] 粘附能力以“粘附力”(g) 来表示,其为从不锈钢中心部件分离固定于探针的片剂所需的最大力量。

[0195] 不同的粘膜粘附剂的粘附力的结果如图 7 所示。

[0196] 该结果显示出不同的粘膜粘附剂能够赋予相似的粘附性质。

[0197] 实施例 10- 阿昔洛韦生物粘附缓释载体的粘附持久性的体内评价

[0198] 为了评价本发明的生物粘附缓释载体的粘附时间,在 12 名健康受试志愿者的上唇内部施用该阿昔洛韦载体。在不同时间检查载体的存在,直至 48 小时。仅到施用后的 24 小时,在常规基础上检查志愿者的载体损失。该评价的结果示于下表 1。

[0199] 表 1- 粘附时间 (小时)

[0200]

|    | 50mg 载体 | 100mg 载体 |
|----|---------|----------|
| 中  | 14      | 18       |
| 最小 | 6       | 10       |
| 最大 | 18      | 24       |

[0201] 这些结果表明载体粘附与“每日一次”的给药方式完全适宜。实际上,只要载体保持在施用部位,则阿昔洛韦在接近目标感染部位局部地释放。因此,用实施例 1 中公开的方法获得的阿昔洛韦生物粘附缓释载体现在致使阿昔洛韦“每日一次”的局部给药成为可能,同时达到活性成分相对于 MIC 的有效的局部浓度。

[0202] 实施例 11- 芬太尼生物粘附缓释载体的制备

[0203] 在混合器中预混合之前,称取 2,000  $\mu\text{g}$  枸橼酸芬太尼、30% 重量比的微晶纤维素和 2% 重量比的十二烷基硫酸钠,并用 0.7mm 至 2mm 筛子过筛,以提供“初始混合物”。

[0204] 同时,将 0.5% 重量比的聚乙烯吡咯烷酮溶解于净化水中。将所得溶液加入到所述初始混合物中并进一步搅拌。然后,使用诸如行星式混合器或高剪切混合器的药物混合器或制粒机粒化润湿的混合物并干燥,然后校准至 500  $\mu\text{m}$ 。所得小球形成“初级颗粒”。

[0205] 称取 30% 的乳蛋白浓缩物、20% 羟丙基甲基纤维素、0.2% 硬脂酸镁和 0.2% 硅溶胶,并用 500  $\mu\text{m}$  的筛子过筛。然后,将这些成分加入初级颗粒以形成“最终掺合”混合物。然后,使用诸如旋转压力机的压片机压缩所述最终掺合混合物来产生本发明的压缩载体。

[0206] 按照与上述相同的步骤来制备 800  $\mu\text{g}$  剂量的芬太尼。

[0207] 实施例 12- 芬太尼生物粘附缓释载体的粘附持久性的体内评价

[0208] 为了评价本发明的生物粘附缓释载体的粘附时间,按照与实施例 8 相同的步骤,在 12 名健康受试志愿者的上唇内部施用该芬太尼载体。评价的结果示于下表 2。

[0209] 表 2- 粘附时间 ( 小时 )

[0210]

|    | 800 $\mu$ g 载体 | 2,000 $\mu$ g 载体 |
|----|----------------|------------------|
| 中  | 20             | 24               |
| 最小 | 17             | 19               |
| 最大 | 36             | 38               |

[0211] 实施例 13- 使用三种活性成分的生物粘附缓释载体的制备

[0212] 按照实施例 1, 使用 70mg 阿昔洛韦、80  $\mu$  g 芬太尼和 5% 重量比的匹鲁卡品来制备相似的生物粘附缓释载体。为了评价该载体的粘附, 采取与实施例 8 相同的步骤。所得的粘附时间与实施例 10 所得的粘附时间相似。

[0213] 虽然就不同优选实施方案已描述了本发明, 但技术人员应理解, 在不偏离其范围的情况下可以做出多种修改、替换、省略和变更。因此, 意在本发明的范围由下述权利要求的范围所限定, 包括其等价物。

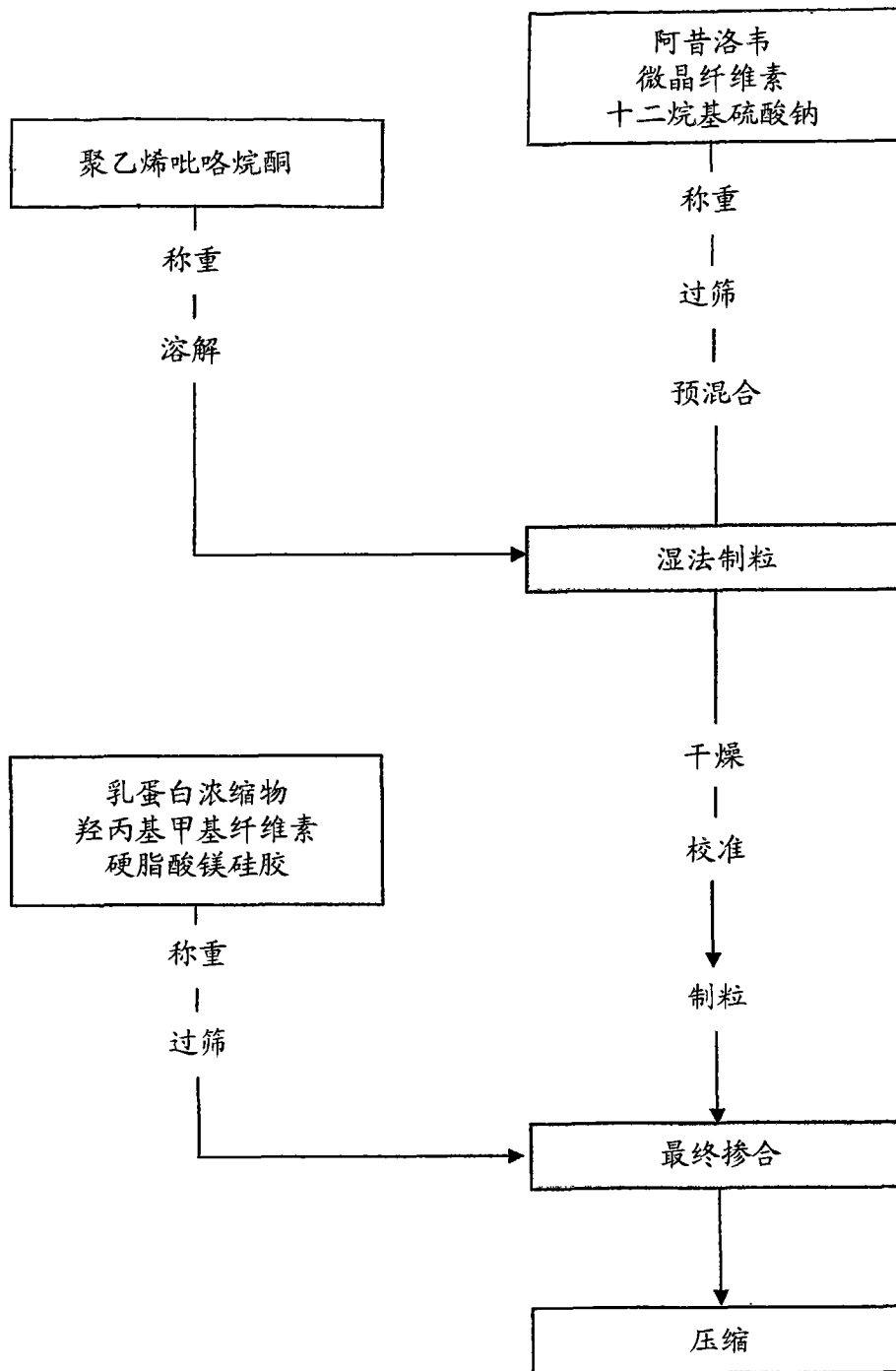


图 1

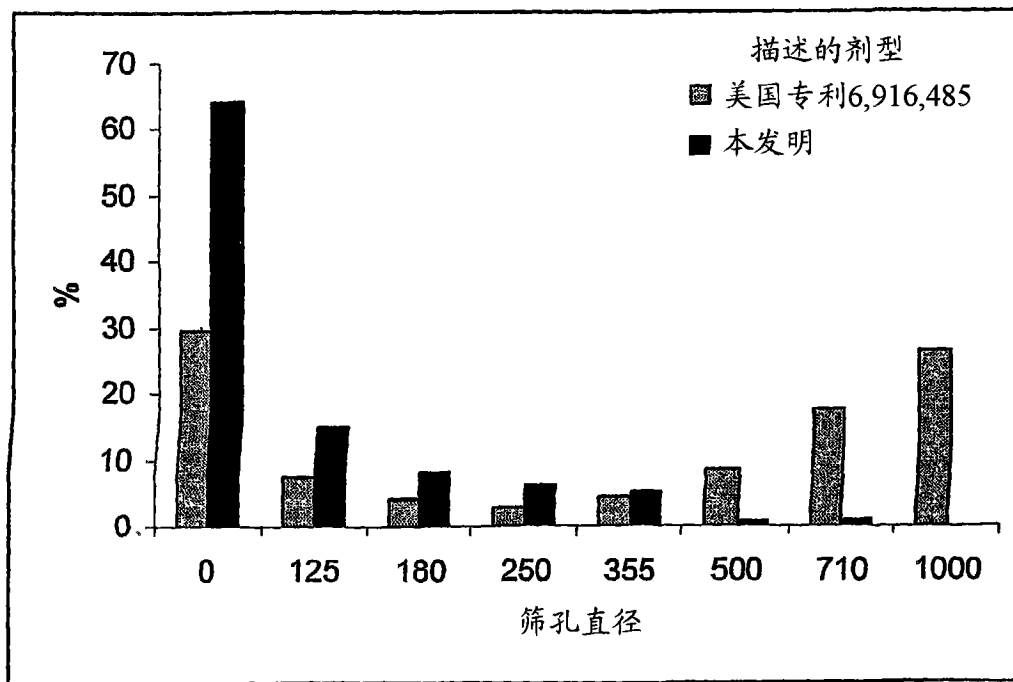


图 2

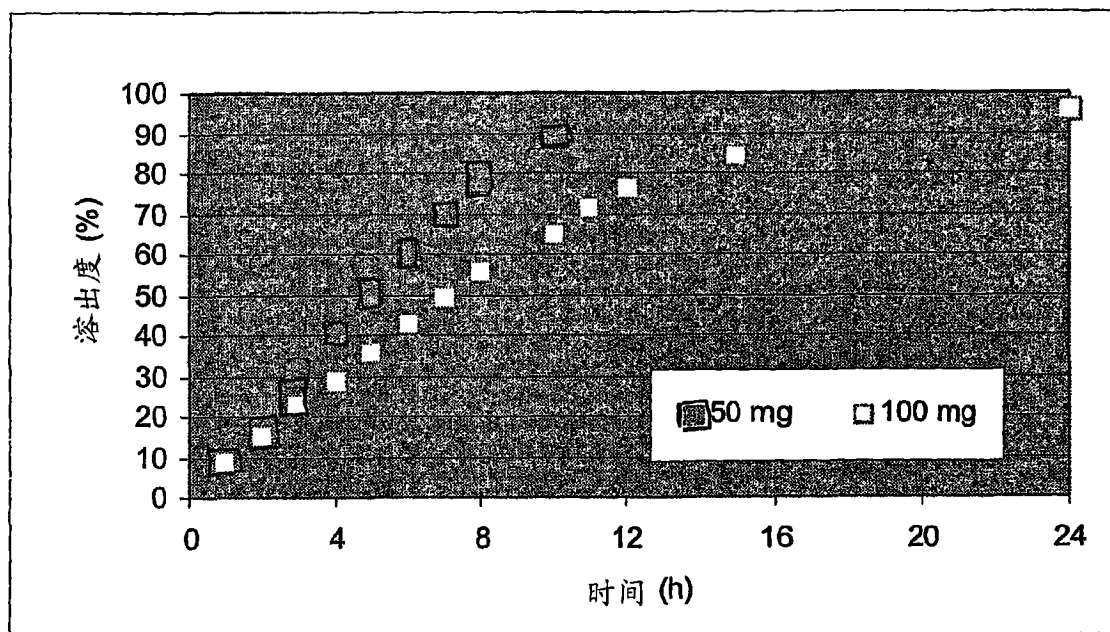


图 3

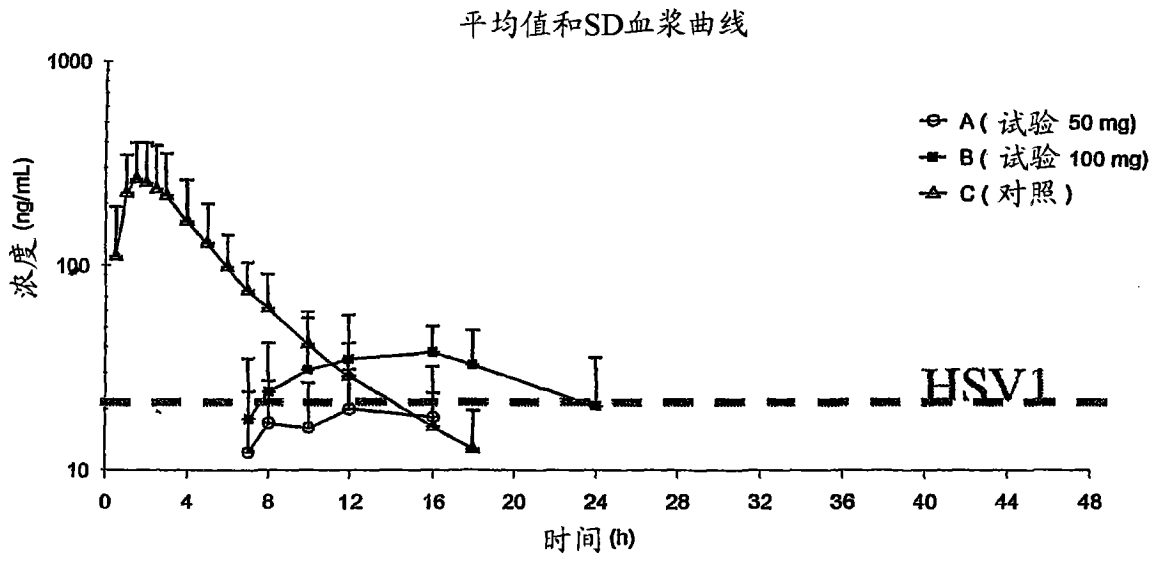


图 4

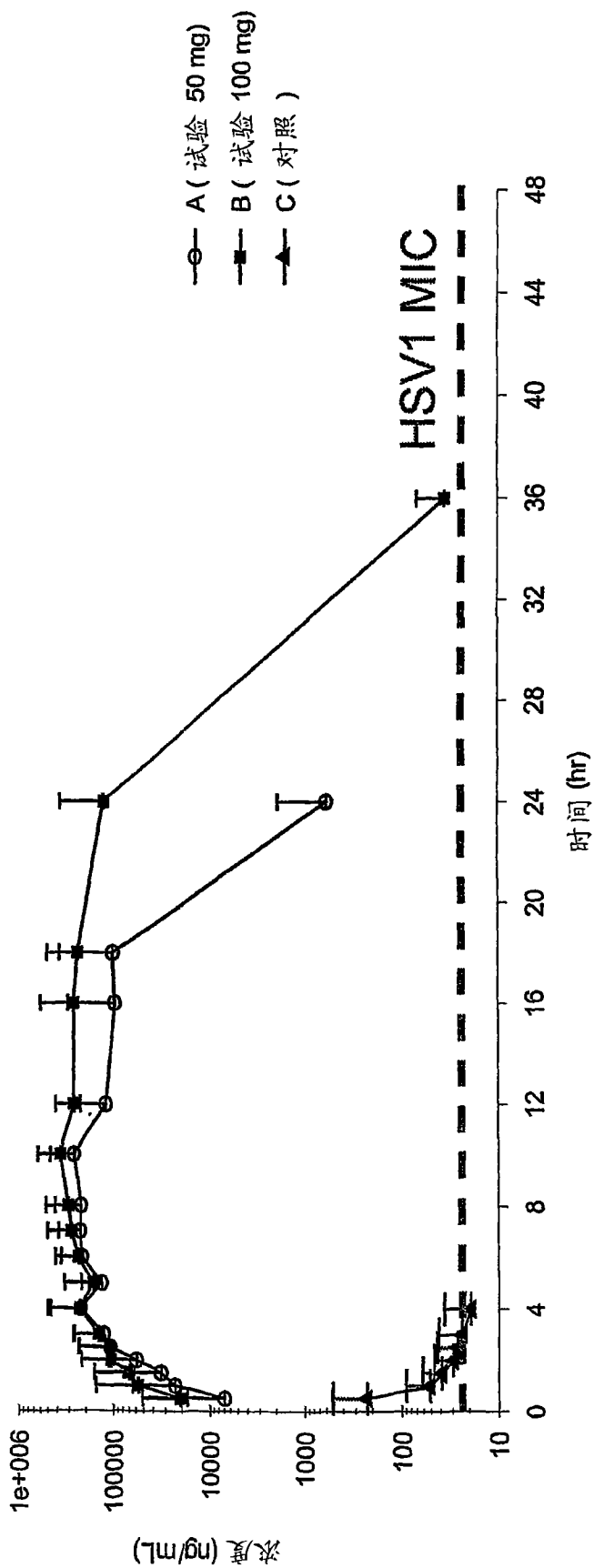


图 5

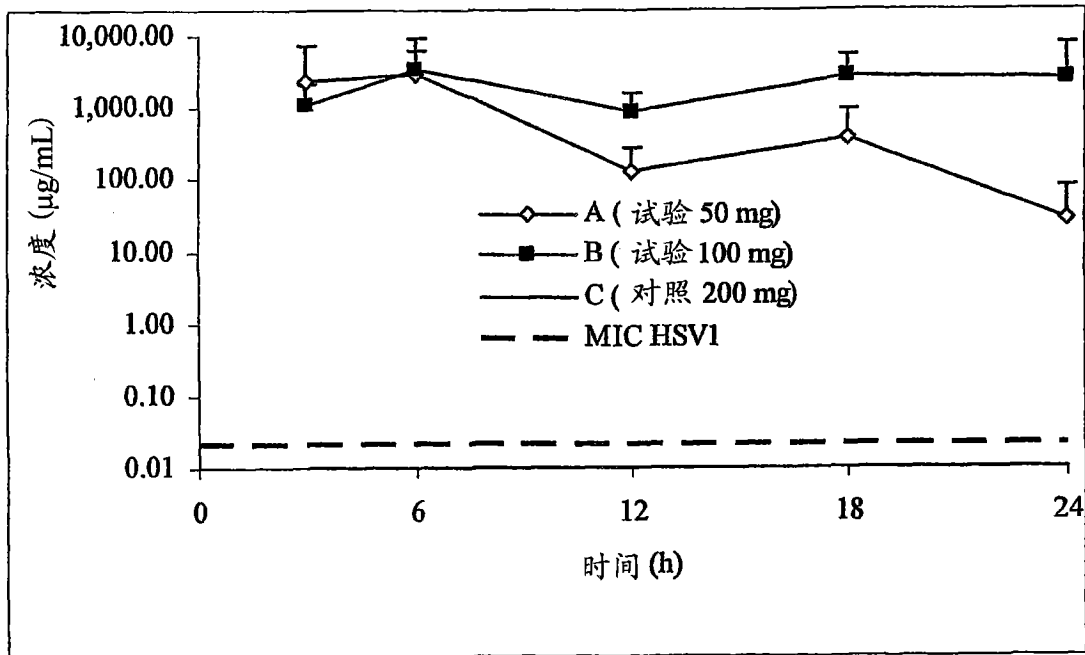


图 6

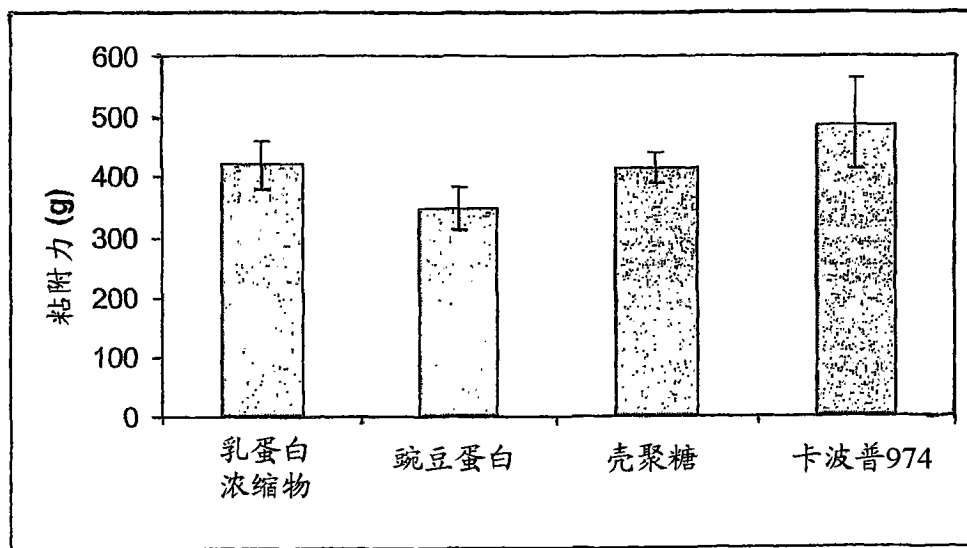


图 7