

(19) 国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118021770 A

(43) 申请公布日 2024.05.14

(21) 申请号 202410181298.4

A61K 47/40 (2006.01)

(22) 申请日 2016.09.06

A61P 1/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/217,362 2015.09.11 US

(62) 分案原申请数据

201680065967.5 2016.09.06

(71) 申请人 博多尔实验仪器公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 N·S·博多尔

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

专利代理人 于磊

(51) Int.Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

权利要求书4页 说明书20页

(54) 发明名称

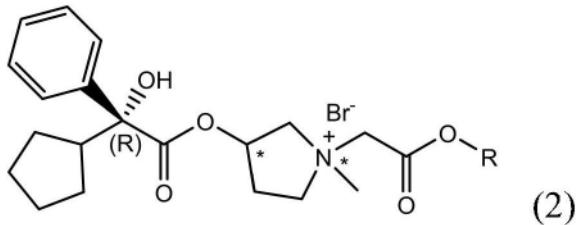
软性抗胆碱能酯的方法和组合物

(57) 摘要

包含软性胆碱能烷基酯的口腔内制剂可用于治疗患有流涎的受试者(如人)的过度流口水状况。优选地,至少一种软性抗胆碱能剂以能抑制因被称为流涎的状况引起的过度流口水的有效量或浓度提供在无水口腔内制剂中。

1. 一种贴剂, 其包含:

至少一种具有下式的化合物:



其中R为甲基或乙基, 所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型, 或者是其混合物; 和

药学上可接受的无毒载体或赋形剂;

式(2)的化合物的量为:

每成人剂量约1mg至约10mg, 或

每儿科剂量约0.02mg/kg至约1.0mg/kg, 或

所述贴剂的约1重量%至约20重量%,

其中所述贴剂优选为颊贴剂。

2. 根据权利要求1所述的贴剂, 其还包含至少一种胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附成分, 其中所述胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附成分优选地为羟丙基纤维素。

3. 根据权利要求1或2所述的贴剂, 其中所述载体或赋形剂包含环糊精, 其中所述环糊精优选地包含选自以下的一个或多个成员: α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、无规甲基化 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、羟乙基- γ -环糊精和磺丁基化- β -环糊精。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的贴剂, 其中式(2)的化合物选自:

(iii) (2R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(iv) (2R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(v) (2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(vi) (2R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(vii) (2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(viii) (2R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(ix) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(x) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓;

(xi) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-

甲基溴化吡咯烷鎓；

(xii) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓；

(xiii) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓；

(xiv) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓；

(xv) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓；和

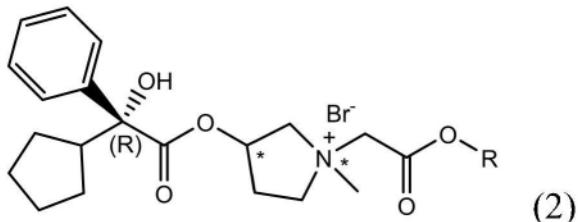
(xvi) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓，

其中式(2)的化合物优选地是(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓或(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1- 甲基溴化吡咯烷鎓。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的贴剂，其中所述贴剂被配制成每天使用1至3次，和/或所述贴剂被配制成每天使用两次，早上和下午使用，间隔约6至约8小时。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的贴剂在制备用于治疗流涎的口腔内药物中的用途。

7. 一种组合物，其包含至少一种具有下式的化合物：



其中R为甲基或乙基，所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型，或者是其混合物；和药学上可接受的无毒载体或赋形剂；并且

还包含增塑剂、粘膜粘附剂、稳定剂、掩味剂、风味剂、口气清新剂、着色剂、惰性填料、防腐剂、非离子聚合物、阴离子聚合物、软化剂、溶胀剂、螯合剂、发泡剂、泡腾剂，或其任何组合；

其中所述组合物是唾液腺中毒蕈碱受体的长效拮抗剂。

8. 根据权利要求7所述的组合物，其中所述组合物还包含至少一种胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附成分，其中所述胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附成分优选地为羟丙基纤维素，

其中所述载体或赋形剂优选地包含环糊精，

其中所述环糊精优选地包含选自以下的一个或多个成员： α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、无规甲基化 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、羟乙基- γ -环糊精和磺丁基化- β -环糊精，

其中所述掩味剂优选地为糖、甜蜜素及其盐、糖精及其盐、甘草酸铵、阿斯巴甜、三氯蔗糖和甜菊糖，或其任何组合，并且其中所述掩味剂优选地以约0.001重量%至约70重量%的

量存在，

其中式(2)的化合物优选地选自：

(iii) (2R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(iv) (2R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(v) (2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(vi) (2R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(vii) (2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(viii) (2R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(ix) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(x) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(xi) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(xii) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(xiii) (2R,1'R,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(xiv) (2R,1'S,3'S) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；

(xv) (2R,1'R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓；和

(xvi) (2R,1'S,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓，

更优选地，式(2)的化合物是(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (乙氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓或(2R,3'R) 3- (2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基) -1- (甲氧基羰基甲基) -1-甲基溴化吡咯烷鎓。

9. 根据权利要求7或8所述的组合物，其中式(2)的化合物被配制成以每成人剂量约1mg至约10mg或约1mg至约2mg的量使用；和/或被配制成以每儿科剂量约0.02mg/kg至约1.0mg/kg的量使用；或被配制成以组合物的约1重量%至约20重量%的量使用。

10. 根据权利要求7至9中任一项所述的组合物，其中所述组合物被配制成每天使用1至3次，和/或所述组合物被配制成每天使用两次，早上和下午使用，间隔约6至约8小时。

11. 根据权利要求7至10中任一项所述的组合物，其中所述组合物为无水的。

12. 根据权利要求7至11中任一项所述的组合物在制备用于治疗流涎的口腔内药物中的用途。

软性抗胆碱能酯的方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为2016年9月6日、申请号为201680065967.5、发明名称为“软性抗胆碱能酯的方法和组合物”的申请的分案申请。

[0002] 背景

[0003] 以前已经描述了多种抗胆碱能化合物和这些化合物的制剂。毒蕈碱受体拮抗剂是经常使用的治疗剂,其通过阻断其与平滑肌、心肌和腺细胞上以及周围神经节和中枢神经系统(CNS)中的神经效应器位点处的毒蕈碱胆碱能受体的结合来抑制乙酰胆碱的作用。然而,它们的副作用(其可包括口干、畏光、视力模糊、排尿踌躇和潴留、嗜睡、头晕、烦躁不安、易怒、定向障碍、幻觉、心动过速和心律失常、恶心、便秘和严重的过敏反应)常常限制了它们的临床使用。将抗胆碱能剂局部施用至靶向区域如口腔粘膜(在此局部阻断毒蕈碱受体将具有临床益处)将是期望的治疗策略。然而,目前使用的局部活性的抗胆碱能药可能表现出不想要的全身性副作用,这可能会限制可以安全施用的剂量。

[0004] 格隆溴铵(Glycopyrrolate)是一种季铵抗胆碱能药,所述季铵抗胆碱能药减少了CNS相关副作用,因为它们不能穿过血脑屏障;然而,因为格隆溴铵主要是作为未改变的药物或活性代谢物被消除,其外用和其他局部施用常常与常见的不期望的抗胆碱能药全身性副作用相关。为了增加抗胆碱能药的治疗指数,在由各种先导化合物开始的许多不同的设计中已应用软性药物方法,但是还需要其他具有临幊上有意义的生物学活性的新的软性抗胆碱能药。这些新型毒蕈碱拮抗剂正如所有其他软性药物一样,被设计为在施加部位引出它们的预期的药理学作用,但是在进入体循环后快速代谢为它们的已设计好的非活性代谢物,并将迅速从体内消除,导致减少的全身性副作用和增加的治疗指数。

[0005] 软性抗胆碱能两性离子已在美国专利公开号2012/0141401(现为USP 8,568,699)及其相关专利US 8,071,639;7,538,219和7,417,147中描述过。软性抗胆碱能酯已在美国专利公开号2012/0177590(现为USP 8,628,759)及其相关专利USP 8,147,809;7,576,210和7,399,861中描述过。尽管这些公开的申请和专利确定了抗胆碱能药的两性离子或酯形式用于治疗多种状况的潜力,但是基于与已公布的散瞳数据的比较,本文中所述的针对流涎(sialorrhea)的活性和作用持续时间出乎意料的高的事实不是已知的或是以前未描述过的。事实上,以前并没有表明用这些特定的化合物治疗流涎。

[0006] 美国专利公开号2012/0141401(USP 8,568,699)和2012/0177590(USP 8,628,759)及其相关专利USP 8,147,809;8,071,693;7,576,210;7,538,219;7,417,147和7,399,861的每一个以其整体通过引用的方式并入本文,并被依据。

[0007] 流涎是持续性或过度流口水,可以定义为唾液超出嘴唇的边缘。3岁或4岁后,这种流口水被认为是异常的,通常发现于具有运动缺陷或神经功能障碍的受试者。对于患有脑瘫的儿童以及患有神经变性病症(如帕金森病、ALS或Lou Gehrig病、肌营养不良或多发性硬化)的成年人来说,流涎是一个严重的问题。流涎也影响智力迟钝的儿童和任何年龄的具有持续性脑损伤或中风或患有食管癌或其他口腔和消化道癌症的患者。对镇静剂、抗胆碱酯酶和抗惊厥药物的不良药物反应也可导致流涎。

[0008] 流涎可导致多种身体和社会障碍,如嘴唇皲裂、脱水、气味、语言受损、严重的摄食

和吞咽问题、呼吸、皮肤、浸渍(maceration)和感染风险,更不用说患者和护理人员的尴尬。

[0009] 已经提出了多种管理流涎治疗的方法,包括生物反馈、正和负增强、针刺、某些抗胆碱能药物、肉毒杆菌毒素、胃食管反流控制、放射疗法和手术选择。

[0010] 关于抗胆碱能剂,格隆溴铵已经以口服片剂形式用于治疗成人和儿童的流涎;口服液也可用于儿科使用。不幸的是,发生了抗胆碱能药的以下典型副作用:便秘、过度的口腔干燥、视力模糊、尿潴留、多动和易怒。在儿童的固体口服形式的临床试验中,其中大多数儿童患有脑瘫,超过20%的因为对药物的这些副作用而退出研究。虽然格隆溴铵有效减少流口水,但此类不良事件影响69%的服用该药物的儿童。基于该数据,约0.1mg/kg格隆溴铵的个体剂量应显示儿童有明显改善。[参见 MIER, RICHARD J. et al., Arch Pediatr Adolesc Med, 2000, 154:1214-1218 (American Medical Association, 出版商)]。在液体口服形式的临床试验中,超过85%的儿童患有脑瘫。格隆溴铵的最大推荐剂量为0.1mg/kg或3mg TID,以较低者为准。观察到的最常见的不良事件与如在早期的固体形式研究中格隆溴铵作为抗胆碱能药的作用机制有关。[参见 ZELLER, ROBERT S. et al., Ther Clin Risk Manag, 2012, 8, 15-23 (Dove Medical Press Ltd., 出版商)]。成人,如帕金森病患者,通常开始口服0.5mg,每日1至3次。

[0011] 外用抗胆碱能药东莨菪碱(Scopolamine)已经以透皮贴剂形式用于治疗流涎,但副作用包括贴剂部位的瘙痒、尿潴留、视力模糊、头晕、易怒和青光眼。除瘙痒外,这些是抗胆碱能药的典型全身性副作用。参见 HOCKSTEIN, et al., Am Fam Physician, 2004:69:26:28-34 (American Academy of Family Physicians, 出版商)。

[0012] 口腔内托吡卡胺(tropicamide)膜也已经被提出用于通过暂时降低个体的唾液产生来治疗流涎。托吡卡胺是一种起效相对较快的抗胆碱能药物。在Morello等人的美国专利申请公开号US2008/0102102A1中描述了许多已知的抗胆碱能药包括托吡卡胺的快速溶解膜组合物。还描述了托吡卡胺口腔内膜组合物在帕金森病患者中的临床试验。其他口腔内剂型也在Morello等人的文献中描述。另见NH004-Treatment of Sialorrhea, NH004 Program Summary-2015, info@neurohealing.com。

[0013] 2001年2月8日公开的W02001/0008681A1描述了格隆溴铵的多种施用方法。为了治疗流涎以及许多其他状况,建议通过颊膜和舌下膜进行全身性施用。如该W0文献第20页所述,这种全身性施用提供了快速起效作用,提供高血液水平并避免首过效应。可以包括渗透促进剂以提供改善的全身性格隆溴铵的透粘膜递送。

[0014] 2008年10月23日公开的Dillaha的美国专利申请公开号US2008/0260823中也描述了用于治疗流涎的包含格隆溴铵的口腔崩解片。该公开的申请要求保护其中描述的口腔崩解片尤其可用于吞咽困难的患者,并且在几分钟内崩解。与W02001/0008681的教导相反,还非常笼统地暗示了减少全身性副作用;然而,在经颊递送系统中,Dillaha包括了渗透促进剂,其倾向于增加向血流的递送,而不是降低它。

[0015] Tapolsky等人也描述了适用于将药物化合物递送至粘膜表面的药物载体装置。该装置包括粘附层和非粘附背衬层,并且药物可以在任一层或这两层中。要求保护一种用于实现快速起效活性或血液中期望的全身性药物水平的全身性药物的透粘膜递送方法。在许多药物中,泛泛提及了抗胆碱能药。

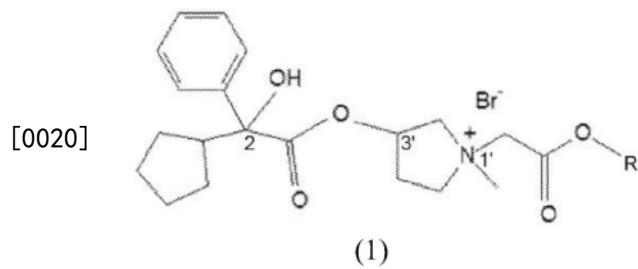
[0016] 唾液在消化、润滑和免疫以及在维持体内稳态方面起主要作用。分泌唾液的主要

唾液腺包括腮腺(最大的)、下颌下腺和舌下腺。当处于未受刺激的状态时,70%的唾液由下颌下腺和舌下腺分泌。然而,当处于刺激状态时,腮腺分泌大部分的唾液。流涎可能是由于唾液产生增加所致,或者其可能是由于从口腔中除去或清除唾液的机制失效所致。例如,肌肉不协调会抑制吞咽反射。当患有神经系统病症的患者出现流涎时,该状况通常由吞咽受损引起。用抗胆碱能药治疗通常但不幸地受到其全身性副作用的限制。

[0017] 美国专利号8,628,729、8,147,809、7,576,210和7,399,861的软性胆碱能酯以前已被提出以多种药物形式用于需要使用局部活性而不是全身性活性的抗胆碱能剂的多种状况。也就是说,这些抗胆碱能药是软性药物,被设计用于在施加部位引起其期望的药理学作用,但在进入体循环后迅速代谢为其已设计好的非活性代谢物,从而减少副作用。然而,这些软性抗胆碱能剂以前从未被提出用于治疗流涎。这是由于以下事实:在散瞳研究中发现该酯类是非常短效的。在眼睛中,这些化合物的独特烷基酯官能团被快速水解和失活,从而使得活性是非常短期的。据教导,软性酯的独特烷基酯官能团也被快速水解和失活,从而使得这些化合物不能用于治疗流涎。

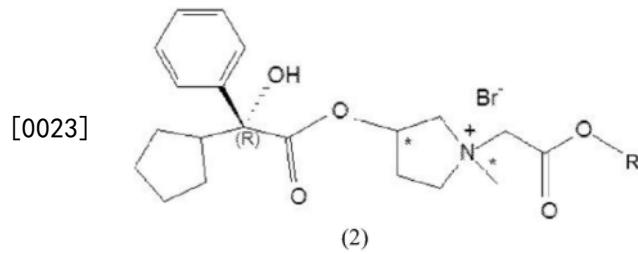
[0018] 概述

[0019] 本申请涉及用于治疗患有流涎的受试者(特别是人)的过度流口水状况的方法和口腔内制剂。本文中的组合物包含有效抑制过度流口水或流涎的量或浓度的至少一种软性抗胆碱能剂,该软性抗胆碱能剂为以下更详细描述的格隆溴铵的软性酯类似物。一个优选实施方案是口腔内组合物,其包含:(a)有效地抑制或减少流涎的量的至少一种具有式(1)的化合物:



[0021] 其中R为甲基或乙基,所述化合物在2位和1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或是其混合物,和(b)至少一种药学上可接受的载体或赋形剂,条件是所述口腔内组合物是无水的,或所述口腔内组合物为固体或膜形式,其中至少所述组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的。在一个具体的实施方案中,R是乙基,并且药学上可接受的载体或赋形剂(b)包含无水乙醇。另一个实施方案是至少一种式(1)的化合物在制备用于治疗或抑制流涎的包含所述至少一种载体或赋形剂的口腔内组合物中的用途。

[0022] 口腔内组合物的一个优选实施方案包含:(a)有效抑制或减少流涎的量的至少一种具有以下立体特异性式(2)的化合物:



[0024] 其中R为甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位(星号)

所指示的)具有R、S或RS立体异构构型或者是其混合物,和(b)至少一种药学上可接受的载体或赋形剂,条件是所述口腔内组合物为无水的,或所述口腔内组合物为固体或膜形式,其中至少所述组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的。在一个具体的实施方案中,R是乙基并且药学上可接受的载体或赋形剂(b)包含无水乙醇。化合物(2)的量足以抑制流涎。另一个实施方案是至少一种所述式(2)的化合物在制备用于治疗/抑制流涎的包含所述至少一种化合物和至少一种载体或赋形剂的口腔内药物组合物中的用途。

[0025] 又一个实施方案提供了一种口腔内药物组合物,其包含(a)一种或多种上述式(2)的R=乙基的化合物,(b)无水乙醇和(c)一种或多种另外的药学上可接受的载体或赋形剂,条件是所述口腔内组合物是无水的,或者所述口腔内组合物为固体或膜形式,其中至少组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的。另一个实施方案提供了一种口腔内组合物,其包含如本段上面所述的(a)和(b);(c)任选地,至少一种成膜或胶凝或粘度控制或粘膜粘附成分;和(d)任选地,至少一种另外的载体或赋形剂;条件是所述口腔内组合物是无水的,或者所述口腔内组合物为固体或膜形式,其中至少组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的,并且包含足以显著减少过度流口水即抑制流涎的量的式(2)的化合物。又一个实施方案是式(2)的化合物在制备用于抑制流涎的口腔内药物组合物中的用途。

[0026] 尽管如此,虽然无水形式适合储存稳定性,但口腔内制剂在施用时不必是无水的。例如,可以使用新鲜制备的水性溶液。因此,在密封的铝包装剂型中的无水粉末或片剂可以溶于水或果汁中,并保持在口中并在口腔中漱动。无水乙醇溶液如果浓度太高以致不能喷入口中,可以在即将施用前用过量的水稀释。

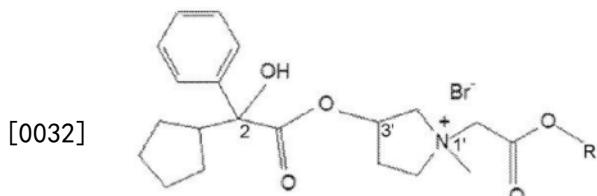
[0027] 还包括使用至少一种上述式(1)或(2)的化合物或如本文所述的口腔内组合物治疗或抑制或改善过度流口水(包括流涎)的方法。所述方法包括例如将至少一种式(2)的化合物或包含至少一种上述式(2)的烷基酯和至少一种无水药学上可接受的无毒载体或赋形剂的口腔内制剂口腔内施用于患有流涎的受试者的口腔粘膜(特别是经颊施用于颊粘膜、舌下施用于舌下粘膜,或向舌施用于舌,或向牙龈施用于牙龈粘膜),条件是所述口腔内制剂是无水的,或所述口腔内制剂是固体或膜形式,其中至少组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的,并且式(2)的化合物的量足以使显着减少过度流口水,即抑制流涎。当R是乙基时,无水载体可以是乙醇或含有乙醇;如果其不是乙醇,则应选择使其不会导致不希望的乙酯基团的酯交换反应。

[0028] 本申请的组合物可被配制成固体或半固体剂、粉剂、膜组合物、凝胶剂、乳膏、洗剂、泡沫剂、溶液、混悬液、气雾剂、贴剂、拭剂或乳剂等,并且被配制用于口腔内施用来治疗、抑制或缓解流涎。更优选地,将如上定义的组合物配制为无水口腔内固体或膜组合物,或其中至少与活性化合物接触的一个或多个部分为无水的固体或膜组合物,其可以含有无水乙醇,这可以提供一定的优点,包括优异的组合物稳定性或增加的组合物储存期限,以及最小化或消除组合物对单独防腐剂的需要的益处。

[0029] 本文中的口腔内无水固体或膜组合物或其中至少与活性化合物接触的一个或多个部分是无水的固体或膜组合物的另外的优点包括以下性能,如经颊、舌下、舌和牙龈施用的受控的溶出和吸收时间,以及促进每次施加以预定的产品量分配的能力。特定制剂还能掩盖一些软性抗胆碱能药如本文所述的某些化合物可能具有的粘性性能。

[0030] 一种示例性制剂包含在约90%至99.99%的非水溶剂乙醇中的约0.01%至约10%的乙酯化合物。该制剂还可包括一种或多种另外的载体或赋形剂,如成膜或胶凝或粘度控制或粘膜粘附赋形剂,其本身是无水的,即非水性的。

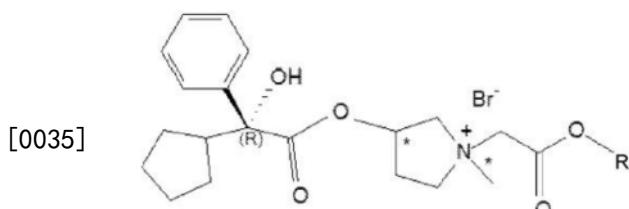
[0031] 因此,本文的一个方面提供了用于治疗、抑制或改善患有流涎的受试者的流涎的方法,所述方法包括向所述受试者口腔内施用至少一种具有式(1)的化合物或口腔内组合物,该口腔内组合物包含:(a)至少一种具有式(1)的化合物:



(1)

[0033] 其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位和1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物;(b)任选地,无水乙醇;(c)任选地,至少一种胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附成分;和(d)至少一种无水的药学上可接受的无毒载体或赋形剂;条件是所述口腔内组合物或至少其与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的;所述式(1)的化合物以每剂量约0.01mg至约10mg的有效治疗/抑制流涎的量施用,每日至多三次。特别感兴趣的是这种为适合施加于颊、舌下或齿龈粘膜的固体或膜形式的口腔内组合物。

[0034] 本文的另一方面还提供了用于治疗、抑制或改善患有流涎的受试者的流涎的方法,所述方法包括向所述受试者口腔内施用至少一种具有以下式(2)的化合物,或口腔内组合物,该口腔内组合物包含:每剂量约0.01mg至约10mg的有效治疗/抑制流涎的量的所述具有式(2)的化合物,每日至多三次:



(2)

[0036] 其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型并且在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物;所述组合物包含(a)所述化合物;(b)任选地,无水乙醇;(c)任选地,至少一种胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附成分;和(d)至少一种无水的药学上可接受的无毒载体或赋形剂;条件是所述口腔内组合物是无水的,或者当所述组合物是固体或膜时,至少该组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分是无水的。特别感兴趣的是这种为适合施加于颊、舌下或牙龈粘膜的固体或膜形式的口腔内组合物。

[0037] 有利地,所述方法可以令人惊讶地提供与基线状况相比持续至少约六(6)小时的过度流口水的减少,其减少量基本上相当于施用包含相同量的格隆溴铵的组合物后同样与基线状况相比的流口水的减少。以前认为软性酯水解得太快而不能提供基本上同等的活性。

[0038] 本发明的方法优选通过对人类受试者口腔内施用该化合物或组合物至该受试者的口腔粘膜来进行。优选地,施加或施用该组合物的解剖学区域选自颊粘膜、舌下粘膜、舌

和牙龈,尤其是颊粘膜。

[0039] 本方法可以使唾液产生减少至少25%。在使用格隆溴铵治疗流涎的一些儿童临床试验中,使用改良的教师流口水量表(modified Teacher's Drooling Scale,mTDS)测量唾液减少。这是一个9分量表,基于流口水对衣服和周围区域的影响的频率和程度。量表从1分(干,从不流口水)到4-5分(中度;偶尔或频繁地在唇和下巴上是潮湿的)到7分(严重,流口水至衣服经常变潮的程度)到9分(大量;衣服、手和物体经常变湿)。该评分相对于基线下降3分被认为在格隆溴铵口服液的临床试验中对疗法有反应。施用与格隆溴铵等量的式(1)或(2)的酯可以提供同等的反应,但具有改善的安全性特性,正如使用格隆溴铵所造成的全身性副作用的发生率极低或甚至不存在所证明的。因此,三分的改善是指示治疗流涎的临床显著终点。

[0040] 如前所述,该方法可以使用配制成固体或半固体、膜组合物、粉剂、凝胶剂、乳膏、洗剂、泡沫剂、溶液、混悬液、气雾剂、贴剂、拭剂或乳剂等的组合物,并且可以包含每剂量或每单位剂量约0.01mg至约10mg的化合物。而且如前所述,所述方法可以使用即将施用之前从无水粉末或片剂(例如,在密封的铝包装中),甚至可以从无水溶液或混悬液制备的水性溶液(例如在水或果汁中)。

[0041] 根据本说明书的方法可以包括向有需要的受试者(prn)口腔内施用如本文所定义的组合物(无水或非无水)。施用优选为每天1-3次,更优选为每天两次,在早上和下午,间隔约6-8小时。成人的典型单剂量为约1mg至约10mg,优选约1至约2mg。对于儿童,典型的剂量是约0.02mg/kg至约1.0mg/kg,每天施用1、2或3次,优选每天施用2次。

[0042] 令人惊讶的是,在单次或多次施用后,本发明方法可以将流涎减少至临床有效程度,并且具有比格隆溴铵更少的全身性副作用。

[0043] 本文优选的组合物包含:

[0044] 作为活性成分的一种或多种式(1)或(2)的软性酯;和

[0045] 至少一种无水载体;

[0046] 条件是所述组合物是无水的或者在固体或膜的情况下至少所述组合物的与活性成分接触的一个或多个部分是无水的;

[0047] 或如前所述的同时制备的水性溶液或混悬液。

[0048] 如本文所述,本发明的制剂优选为固体或膜组合物。因此,更优选的组合物包含:

[0049] 作为活性成分的一种或多种式(1)或(2)的软性酯;和至少一种无水载体;和

[0050] 一种或多种胶凝或粘度控制或成膜或粘膜粘附剂,

[0051] 条件是所述制剂是无水的,或者当制剂为固体或膜时,至少其与活性成分接触的部分是无水的。

[0052] 式(1)或(2)的软性酯是软性抗胆碱能酯。不存在水产生高得多的储存稳定性。下文将描述适合的无水制剂和其中与活性成分接触的部分是无水的制剂。

[0053] 有利地,当式(1)或(2)中的R为乙基时,无水乙醇可以提供自我保存组合物,其可以在不添加防腐剂的情况下为组合物提供微生物稳定性。

[0054] 无水乙醇还可以抑制细菌生长并为组合物提供除臭性能。

[0055] 根据本说明书的这种组合物的另一个优点在于以下事实:非水溶剂无水乙醇是挥发性的。因此,可以使用无水乙醇作为药物的溶剂来制备含有药物的层,然后将其掺入最终

的口腔内膜或固体组合物中。

[0056] 优选的胶凝或粘度控制剂可以是改性纤维素,例如羟丙基纤维素(HPC),如可商购的KLUCELTM,其可优选地提供约100至约10,000cps的组合物粘度。

[0057] 详述

[0058] 在本说明书和权利要求书通篇中,以下定义、一般描述和例示均适用:

[0059] 本文所引用的专利、公开的申请和科学文献建立了本领域技术人员的知识体系并特此通过引用的方式以其整体并入本文,如同每一篇明确地且独立地通过引用的方式并入本文。在本文中引用的任何参考文献与本说明书的具体教导之间的任何冲突应以后者为准。同样,在词语或短语在本领域中理解的定义与该词语或短语如本说明书具体教导的定义之间的任何冲突应以后者为准。

[0060] 如本文中所用,无论在过渡短语还是在权利要求主体中,术语“包含”应解释为具有开放式的含义。也就是说,该术语应解释为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。当用于工艺或方法的内容时,术语“包括”是指该工艺或方法包括至少所述步骤,但是可以包括另外的步骤。当用于组合物的内容时,术语“包含”指的是该组合物包括至少所述特征或组分,但是还可以包括另外的特征或组分。

[0061] 术语“基本上由……组成”具有部分封闭式的含义,也就是说,它们不允许包括实质上改变工艺或组合物的本质特性的步骤或特征或组分;例如,显著干扰本文所述的化合物或组合物的期望性能的步骤或特征或组分,即,该工艺或组合物限于指定的步骤或材料以及实质上不影响该工艺或组合物的基本的和新颖的特性的那些步骤或材料。

[0062] 术语“由……组成”和“组成”是封闭式用语,仅允许包括所述的步骤或特征或组分。

[0063] 除非另有明确说明,本文中所用的单数形式“一个”、“一种”和“该”明确地还包含它们所指术语的复数形式。

[0064] 术语“约”在本文中用于表示大概、在……范围内、粗略地或在……周围。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过延伸所提出的数值的上下边界来修饰该范围。一般来说,术语“约”或“大概”在本文中用于修饰该数值在所述值上下20%的偏差内。

[0065] 如本文中所用,对变量的数字范围的描述意在传达该变量可以等于该范围内的任何值。因此,对于本质上不连续的变量,该变量可以等于该数值范围内的任何整数值,包括该范围的端点。类似地,对于本质上连续的变量,该变量可以等于该数值范围内的任何实数值,包括该范围的端点。例如,描述为具有0至2的值的变量,对于本质上不连续的变量来说,可以是0、1或2;而对于本质上连续的变量,可以是0.0、0.1、0.01、0.001或任何其他实数值。

[0066] 在本说明书和权利要求中,单数形式包括复数形式,除非本文另有明确规定。如本文中所用,除非另行明确说明,词语“或”以“和/或”的“包括性”意义使用,而不是以“要么/或者”的“排他性”意义使用。

[0067] 在本文中使用的技术和科学术语具有本说明书所属领域技术人员通常理解的含义,除非另行定义。本文参考了本领域技术人员已知的各种方法和材料。阐述药理学普遍原理的标准参考书包括Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)。

[0068] 如本文中所用,“治疗”是指与未施用化合物或组合物的个体的症状相比,在已经

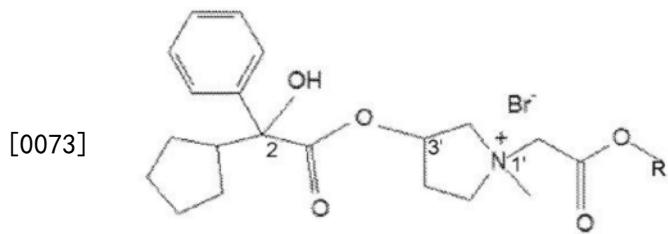
向其施用式(1)或式(2)的化合物或包含式(1)或式(2)的化合物的组合物的个体中减少、制约或抑制症状的发展,控制、抑制、减轻和/或逆转该症状。从业者将理解,本文中描述的组合、组合物、剂型和方法伴随着熟练从业者(医师或兽医)进行的连续临床评估来使用,以确定后续治疗。这种评估有助于和报告评估是否增加、减少或继续特定的治疗剂量,和/或是否改变施用模式。

[0069] 与未施用化合物或组合物的个体的症状相比,本发明的化合物或组合物还可以在已经向其施用包含上述式(1)或式(2)的化合物的组合物的个体中预防症状或防止症状的发生。这不是绝对意义上的预防流涎或过度流口水;它不预防该医学状况,而是它在施用剂量有效的时间段(小时)内抑制该状况的表现。

[0070] 本文中描述的方法意在用于可以体验其益处的任何受试者/患者。由此,术语“受试者”以及“患者”、“个体”和“温血动物”和“哺乳动物”包括人类以及非人类受试者,如可能经历过度流口水的动物。

[0071] 术语“口腔内”是指在口腔粘膜和口腔中但不延伸到消化道的施用途径。口腔内施用包括经颊、舌、舌下和齿龈施用,即经颊施用[至颊(脸颊)粘膜]、舌施用(至舌头)、舌下施用至舌下粘膜(舌头下面)和牙龈施用[至牙龈粘膜(到牙龈)]。

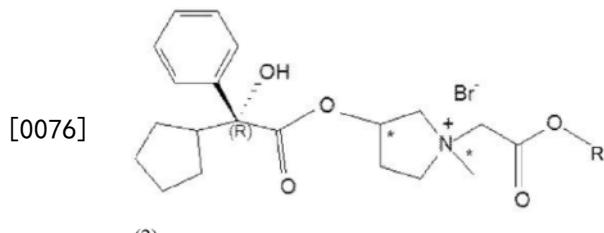
[0072] 可用于本文的方法或组合物的化合物包括式(1)的那些:



(1)

[0074] 其中R是甲基或乙基,并且化合物在2位以及在1'和3'位具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物。

[0075] 就用于本发明的方法和组合物而言,手性中心2为R构型的化合物是特别受关注的。例如,可用于本文的方法或组合物的优选化合物具有立体特异性式(2):



(2)

[0077] 其中R是甲基或乙基,所述化合物在2位具有R立体异构构型,在1'和3'位(星号所指示的)具有R、S或RS立体异构构型,或者是其混合物。

[0078] 就用于本说明书的方法或组合物而言,以下化合物是特别受关注的:

[0079] (i) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓;

[0080] (ii) 3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓;

- [0081] (iii) (2R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0082] (iv) (2R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0083] (v) (2R,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0084] (vi) (2R,3'S)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0085] (vii) (2R,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0086] (viii) (2R,3'S)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0087] (ix) (2R,1'R,3'S)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0088] (x) (2R,1'S,3'S)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0089] (xi) (2R,1'R,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0090] (xii) (2R,1'S,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(乙氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0091] (xiii) (2R,1'R,3'S)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0092] (xiv) (2R,1'S,3'S)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；
- [0093] (xv) (2R,1'R,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓；和
- [0094] (xvi) (2R,1'S,3'R)3-(2-环戊基-2-苯基-2-羟基乙酰氧基)-1-(甲氧基羰基甲基)-1-甲基溴化吡咯烷鎓。

[0095] 上述化合物(i)-(xvi)可单独使用,或者上述化合物中的两种或更多种可联合用于单个组合物中。制备本发明化合物的各种方法在本领域中有描述。本文使用的优选化合物是上述化合物(v)或(vii),分别也被称为BOD-06和BOD-07。

[0096] 抗胆碱能有效量的此类药剂通过阻断乙酰胆碱与神经效应器位点处的毒蕈碱胆碱能受体的结合来抑制乙酰胆碱的作用。需要引发抗胆碱能响应的方法的受试者是患有对用抗胆碱能剂治疗有响应的状况的那些受试者,包括患有过度流口水或流涎的受试者。

[0097] 式(1)或式(2)的化合物通常以药物组合物的形式施用,该药物组合物包含抗胆碱能有效量的该化合物、无水乙醇和/或其他无毒的药学上可接受的无水载体或赋形剂,条件是组合物本身或至少组合物的与所述化合物接触的一个或多个部分也是无水的。药学上可接受的载体或稀释剂是本领域中公知的。该载体可以是适合施用的任何惰性材料(有机或无机的)、粉末、液体或气体,如:醇(如己二醇)、明胶、阿拉伯树胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、

羟乙酸淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石、胶体二氧化硅等,条件是这些成分或至少与所述化合物接触的那些是无水的。

[0098] 已经发现,当不向该制剂添加水或水性载体时,得到具有有利性能的本发明制剂。因此,本文中的组合物是无水制剂。术语“无水”是指该词语的普通科学含义,即不向制剂添加水或水性赋形剂。然而,如前面所指出的,在施用时,可以将无水粉末、片剂等溶解或悬浮于水或其他水性载体中。

[0099] 无水组合物还可以含有常规添加剂,如溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、芳香剂、润滑剂、助流剂、抗粘着剂、推进剂等,只要添加剂和组合物(或其与所述化合物接触的部分)是无水的,即以避免对于组合物的储存稳定性的显著负面影响(通过甲酯或乙酯类药物的水解)所需的程度不含水。

[0100] 当式(1)或(2)中的R为乙基时,如果需要,活性成分可以容易地溶于作为溶剂的无水乙醇中,在该溶剂中化合物是可溶或至少微溶的。在较高浓度下,可以制备混悬液或浆液,例如可以制备约15%至约50%的乙酯在无水乙醇中的溶液或混悬液作为制备合适的膜组合物的一部分。

[0101] 本文中的无水组合物可以被配制成固体、半固体或液体,如为片剂、膜组合物、粉剂、溶液、洗剂、乳膏、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂、溶液、混悬液或乳剂等形式,并且被配制用于口腔内施用。仅举例说明,为了治疗流涎,口腔内固体或膜组合物常是优选的。

[0102] 在制备制剂时,将活性化合物与其他成分合并之前,对活性化合物进行研磨以提供合适的粒度可能是适当的。活性化合物可以被研磨至小于200目的粒度。

[0103] 待添加到本文的组合物的合适口腔内载体或赋形剂的一些实例包括醇,如丙二醇;聚二甲基硅氧烷;PGE;尿囊素;甘油;维生素A和E油;矿物油;PPG2;丙酸肉豆蔻酯;乳糖;右旋糖;蔗糖;山梨醇;甘露醇;淀粉;阿拉伯树胶;磷酸钙;藻酸盐;黄蓍胶;明胶;硅酸钙;微晶纤维素;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素、甲基纤维素和环糊精,包括 α -、 β -和 γ -环糊精及其烷基化和羟基烷基化衍生物,如无规甲基化 β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、羟乙基- γ -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、磺丁基化- β -环糊精及其混合物。 β -环糊精、 γ -环糊精和无规甲基化 β -环糊精是特别优选的载体。制剂可另外包括:润滑剂如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和助悬剂;和防腐剂如甲基羟基苯甲酸酯和丙基羟基苯甲酸酯。可以配制组合物以便在通过采用本领域已知的步骤施用和/或施加至受试者后提供活性成分的快速、改良或持续或延迟的释放或活性。可以通过明智地选择其他成分来避免使用单独的防腐剂,如下面更详细讨论的。

[0104] 该组合物可以另外含有一种或多种任选的添加剂,如着色剂、调味剂、增甜剂等。在实践中,这些任选的添加剂中的每一种都应与活性化合物相容。相容的添加剂是不会阻碍以本文所述的方式使用化合物或导致该化合物降解的那些添加剂。

[0105] 为了说明的目的,除非另有说明,否则液体制剂剂量是基于百分比溶液(g/100ml)或百分比浓度(w/v)来表示的。对于固体制剂剂量,除非另有说明,否则百分比浓度可表示为mg/mg或w/w浓度。本领域普通技术人员将容易地理解在所描述的制剂类型的上下文中的百分比浓度。

[0106] 通常,本文的式(1)或(2)的化合物的治疗有效或抗胆碱能有效量是足以显著减少过度流口水/抑制流涎的量。在成人患者中,该量一般为约1mg至约10mg,优选约1mg至约

2mg,每日一至三次。在儿童中,该量一般为约0.02mg/kg至约1.0mg/kg体重,每日一至三次。本发明的组合物中化合物的确切剂量可根据其效力、施用方式、施加区域、受试者的年龄和体重以及待治疗状况的性质和严重程度而变化。

[0107] 与施用含有相同浓度的格隆溴铵的组合物相比,施用如本文所述的组合物可以在受试者中提供基本相同或相似的临床响应(流口水的频率和量被降低)。因此,这一发现的结果相对于以前公布的散瞳研究是令人惊讶的,所述散瞳研究表明,为显示出相似或基本上相同的临床响应,要求组合物中的所述化合物以格隆溴铵组合物浓度的5倍至10倍存在。

[0108] 此外,这一发现的结果是特别令人惊讶的,因为以前认为软性烷基酯水解得太快而不能用于治疗流涎。事实上,已知这些酯在血浆中的半衰期为约10分钟,据信它们在唾液中会被乙酰胆碱酯酶(BChE)迅速水解。现已预料不到地发现这些酯被对氧磷酶1水解。虽然对氧磷酶2存在于唾液中,但对氧磷酶1不存在于唾液中。因此,令人惊讶的是,式(1)和(2)的酯不被唾液水解,并且可以成功地递送到口腔粘膜(经颊、舌、舌下或齿龈)以在唾液腺中起作用以治疗流涎。唾液腺中不存在对氧磷酶1促进了在治疗流涎中的特别长效的活性。同时,当药物到达血流时,在那里通过水解为无毒实体的已设计好的分解避免或极大地最小化了表征抗胆碱能药如格隆溴铵的全身性副作用。甚至进一步,对氧磷酶1也不存在于胃肠道或胃中,这令人惊讶地允许用式(1)和(2)的化合物治疗诸如溃疡、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎等状况。

[0109] 本文用于治疗流涎的示例性组合物可以包括一种或多种赋形剂,选自增塑剂、粘膜粘附剂、稳定剂、掩味剂(如增甜剂)、风味剂、口气清新剂、着色剂、惰性填料、防腐剂、非离子聚合物、阴离子聚合物、软化剂、溶胀剂、螯合剂、发泡剂和泡腾剂。便利的剂型包括口腔喷雾剂或滴剂、膜、糖果、口香糖、颊贴剂、舌片、舌下片和快速溶解片,尤其是膜、糖果(如锭剂或棒棒糖、糖果锭剂或糖锭)和口香糖。

[0110] 无论最终剂型为何,式(1)或(2)的酯的易水解性在制备剂型时必须予以考虑。必须注意的是,制备方法不将药物与含水成分合并,含水成分在制备或储存剂型期间会水解药物。此外,为了避免通过酯交换引入不同的、不太期望的酯,当R为乙基时,应使用无水乙醇溶解或在高浓度下悬浮乙酯药物。这并不意味着乙醇必须保留在最终组合物中,或者在制备组合物中的不含药物的部分时不能使用水。举例来说,可分层制备膜或片剂或其他剂型。一个或多个层本身可以在其制备中使用水或含水成分。干燥后,可以用药物的绝对(无水)乙醇溶液或混悬液(药物浓度为15重量%至50重量%)涂布一层或多层。然后蒸发乙醇,在一层或多层先前构建的层上留下一层药物,然后可以将其合并。也可以如上文所确定的通过环糊精领域中熟知的捏合方法将式(1)或(2)的甲酯或乙酯与一种或多种无水环糊精(无定形或结晶,取决于所选的具体环糊精)合并。这种合并方法不引入水。其他无水载体成分可以在捏合方法期间或之后引入。产品可以干燥并压缩或注塑或挤出成剂型,如口腔内(例如颊)片剂,其可以铝箔包装以保护其无水性质。或者,可将其粉碎并用于形成例如层状片剂或膜中的层或粉碎并置于铝箔包装中以保护其无水性质直至施用(在施用时其可以在即将给药之前与水或其他水性载体混合)。

[0111] 用于本文所述的膜组合物中的增塑剂可包括甘油、山梨醇、丙二醇、聚乙二醇、三醋精、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯和其他柠檬酸酯。

[0112] 用于本文所述的膜组合物中的稳定剂包括抗氧化剂、螯合剂和酶抑制剂,如抗坏

血酸、维生素E、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、没食子酸丙酯、硫代二丙酸二月桂酯、硫代二丙酸、阿拉伯树胶、柠檬酸及其盐和谷胱甘肽。

[0113] 膜剂型的尺寸可变化,取决于在口中的放置。

[0114] 一些优选的膜剂型具有粘附层或粘附性能,如粘膜粘附层或粘膜粘附性能,其在润湿后用于将组合物粘着于口腔的上皮表面。还可以设计粘着层以优先将式(1)或(2)的化合物释放到口腔中,并使药物全身性释放到血流中(在此药物将失活)的释放最小化。优选地,这种粘着剂型在干燥时不会粘在手指上,以便于插入。

[0115] 可在膜组合物中使用的天然和人造风味剂或调味剂包括本领域技术人员已知的那些。根据它们不能增加催涎反应和/或它们掩盖活性剂味道的能力来选择风味剂。典型的调味剂可以选自合成风味油、调味香料、油树脂和来源于植物、叶、花和果实的提取物。代表性的风味油包括留兰香油、肉桂油、薄荷油、丁香油、月桂油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油和苦杏仁油。还可用的是人造的、天然的或合成的水果风味剂,如香草、巧克力、咖啡、可可、葡萄和多种柑橘油,如柠檬、橙、青柠和葡萄柚。包括苹果、梨、桃、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏等的水果香精也是可用的。调味剂也可以单独使用或组合使用。可在本文的组合物中使用的其他调味剂包括醛和酯,包括乙酸肉桂酯、肉桂醛、柠檬醛、二乙基乙缩醛、甲酸丁香酚酯(eugenyl formate)、对甲基茴香醚等。醛类调味剂的其他实例包括例如乙醛(苹果);苯甲醛(樱桃、杏仁);肉桂醛(肉桂);柠檬醛,例如 α -柠檬醛(柠檬、青柠);橙花醛,即 β -柠檬醛(柠檬、青柠);癸醛(橙、柠檬);乙基香草醛(香草、奶油);洋茉莉醛,例如胡椒醛(香草、奶油);香草醛(香草、奶油); α -戊基肉桂醛(辛香水果风味剂);癸醛(柑橘类水果);醛C-8(柑橘类水果);醛C-9(柑橘类水果);醛C-12(柑橘类水果);2-乙基丁醛(浆果);己烯醛,例如反式-2(浆果);甲苯醛(樱桃、杏仁);藜芦醛(香草);2,6-二甲基-5-庚烯醛,例如甜瓜醛(甜瓜);2,6-二甲基辛醛(绿色果实);和2-十二烯醛(柑橘(citrus),柑橘(mandarin));樱桃;葡萄及其组合。通常,可使用任何调味剂或食品添加剂,如在Chemicals Used in Food Processing (National Academy of Sciences, publication 1274, pages 63-258) 中所述的那些。使用风味增强剂,如酒石酸、柠檬酸、香草醛和高级醇可增强风味剂的效果。

[0116] 用于膜组合物中的口气清新剂包括薄荷醇和其他通常用于口腔卫生或口腔清洁的调味剂或芳香剂,并且包括多种季铵碱。

[0117] 该膜组合物还可含有一种或多种着色剂(颜料、色料)。这些色料在本领域中被称为“FD&C”染料和色淀。

[0118] 适用于膜组合物的非离子聚合物包括例如纤维素聚合物,如羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);聚乙烯醇(PVA);聚环氧乙烷;改性淀粉;明胶;琼脂;瓜尔胶;刺槐豆胶;膨润土;及其组合。可用于膜组合物的优选非离子聚合物是聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙基纤维素或其组合。特别可用于本文的非离子聚合物是聚乙烯醇、明胶、羟丙基甲基纤维素或其组合。用于本文的还高度优选前面提到的环糊精。

[0119] 可用于膜组合物中的阴离子聚合物包括聚丙烯酸如卡波姆、聚卡波非、聚(甲基乙基基醚-共-甲基丙烯酸)、聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(氰基丙烯酸异丁酯)、聚(氰基丙烯酸异己基酯)和聚甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯;阿拉伯树胶;藻酸

盐；角叉菜胶；瓜尔胶衍生物；卡拉亚胶；果胶；黄蓍胶；黄原胶；葡聚糖；羧甲基纤维素钠（“CMC钠”）；透明质酸；及其组合。优选地，可用于本文的阴离子聚合物是卡波姆、聚卡波非、藻酸盐、角叉菜胶、果胶、CMC钠或其组合。最优选地，可用于本文的阴离子聚合物是卡波姆、聚卡波非、藻酸盐、角叉菜胶、CMC钠或其组合。

[0120] 适合用于制备膜组合物中的软化剂可包括丙二醇、水、聚乙二醇、甘油、三醋精、二乙酰化单甘油酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯及其组合。更优选地，可用于组合物中的软化剂是丙二醇、水、甘油、聚乙二醇或其组合。最优选地，适用于组合物的软化剂是水、丙二醇、甘油或其组合。然而，与所有成分一样，必须小心除去水或除无水乙醇外的醇，以使最终组合物是无水的（或至少与活性成分接触的那些部分），从而避免水解药物的酯基团或将其交换成不太期望的酯的风险。

[0121] 适合用于膜中的螯合剂包括例如乙二胺四乙酸（“EDTA”）及其盐，如EDTA二钠、EDTA四钠和EDTA二钠钙；二亚乙基三胺五乙酸（“DTPA”）及其盐；羟乙基乙二胺三乙酸（“HEDTA”）及其盐；次氨基三乙酸（“NTA”）；及其组合。优选地，可用于本文的螯合剂是EDTA、HEDTA、其盐或其组合。最优选地，可用于本发明的螯合剂是EDTA或其盐。

[0122] 本文提供的另一种类型的膜组合物是用于粘着于粘膜表面的水可蚀性膜装置，例如具有背衬层和粘附层并且在所述层的一层或多层中或在它们之间具有式(1)或(2)的化合物的层状膜盘。

[0123] 在另一个实施方案中，水可蚀性膜装置还包括在第一粘附层和第二背衬层之间的第三层。第三层是水可蚀性粘附层，其具有足以包围第一粘附层并接触粘膜表面的表面积。以这种方式，可以单向方式完成软性酯向粘膜层的局部递送。

[0124] 该一个或多个粘附层包含成膜聚合物，如单独或组合的羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷、环氧乙烷-环氧丙烷共聚物、胶原及衍生物、明胶、白蛋白、聚氨基酸及衍生物、聚磷腈、多糖及衍生物、几丁质或壳聚糖；和生物粘附聚合物，如单独或组合的聚丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮或羧甲基纤维素钠。

[0125] 该一个或多个非粘附背衬层包含单独或组合的羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷或环氧乙烷-环氧丙烷共聚物。

[0126] 在另一个实施方案中，水可蚀性膜装置的层数可以进一步变化以调节可蚀性的动力学，并提供改变药物释放和装置使用寿命的便利方式。

[0127] 在一个优选实施方案中，背衬层包括具有不同可腐性动力学的两个或更多个层。

[0128] 而且，与本领域已知的生物粘附片剂不同，本文的生物可蚀性膜装置使与施加外来物质持续足以提供有效的药物递送至治疗部位的时间段相关的不适感最小化。通常，现有技术的生物粘附片剂的使用者由于它们的固体性、庞大(bulkiness)和可蚀时缓慢的溶出时间而经历不愉快的感觉，尤其是当用于口腔中时。此外，由于可能是水溶性或可能不是水溶性的生物粘附片剂的典型厚度，优选的施加部位是在上牙龈区域上。由于要递送的化合物的类型、其生物利用度和药物动力学受限，因此该部位对于局部递送通常是令人不满意的。与片剂不同，本文中的膜装置具有有效停留时间、最小的不适和容易使用的优点，并且鉴于其较薄的柔性形式，它是局部递送软性酯的适当载体。

[0129] 与本领域已知的用于通过皮肤或粘膜递送药物的膜系统不同,本文提供的膜装置由水可蚀性组分制成,因此是生物可蚀性的。使用水可蚀性组分使得装置在一段时间内被侵蚀,其中天然体液(唾液)缓慢地溶解或侵蚀掉载体,而活性成分仍留在施加部位。与绷带和其他非水可蚀性膜系统不同,受试者或护理人员不需要在治疗后移除膜装置。此外,考虑到在施加后水吸收软化了装置,并且随着时间的流逝,装置缓慢地溶解或侵蚀掉,受试者不经历粘膜表面或口腔中存在外来物的感觉。

[0130] 本发明的生物可蚀性膜装置的停留时间取决于制剂中使用的水可蚀性聚合物的侵蚀速率及其浓度。例如,可通过以下方法调节侵蚀速率:通过将具有不同溶解性质的组分或化学上不同的聚合物(例如羟乙基纤维素和羟丙基纤维素)混合在一起;通过使用不同分子量级的相同聚合物,例如混合低分子量和中等分子量的羟乙基纤维素;通过使用多种亲脂性或水溶性特性的赋形剂或增塑剂(包括基本上不溶的组分);通过使用水溶性无机盐和有机盐;通过使用诸如乙二醛的交联剂与诸如羟乙基纤维素的聚合物进行部分交联;或者通过后处理照射或固化,一旦获得,这可以改变膜的物理状态,包括其结晶度或相变。这些方法可以单独使用或组合使用,以改变装置的侵蚀动力学。

[0131] 施加后,膜递送装置粘附于粘膜表面并保持不动。水吸收软化装置,从而减少异物感。当装置停留在粘膜表面时,发生药物递送。停留时间可在很宽的范围内进行调整,这取决于化合物递送的期望时间设置和载体的期望使用寿命。优选,将停留时间调整为约1小时至约8小时。

[0132] 在一个实施方案中,提供了具有粘附层和非粘附背衬层的膜盘,所述非粘附背衬层可以由具有相似或不同亲水性的组分组成。活性成分可以包含在任一层中,尽管优选地,它被包含在粘附层中,粘附层最接近处理部位,并且考虑到背衬层保护内部粘附层并且通常先被侵蚀,粘附层将具有较慢的侵蚀时间。

[0133] 粘附层可以包含至少一种成膜水可蚀性聚合物(“成膜聚合物”)和至少一种已知其生物粘附能力的药理学上可接受的聚合物(“生物粘附聚合物”)。成膜聚合物可包含单独或组合的羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷、环氧乙烷-环氧丙烷共聚物、胶原及衍生物、明胶、白蛋白、聚氨基酸及衍生物、聚磷腈、多糖及衍生物、几丁质和壳聚糖。优选地,成膜聚合物包含羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。优选地,在羟乙基纤维素的情况下,平均分子量(由特性粘度测量值估计的Mw)在 10^2 至 10^6 的范围内,并且更优选在 10^3 至 10^5 的范围内,而在羟丙基纤维素的情况下,平均分子量(从尺寸排阻色谱测量值获得的Mw)在 50×10^3 至 1.5×10^6 的范围内,更优选为 80×10^3 至 5×10^5 之间。

[0134] 粘附层的生物粘附聚合物可包含可以是部分交联的或可以不是部分交联的聚丙烯酸(PAA)、羧甲基纤维素钠(NaCMC)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或其组合。这些生物粘附聚合物是优选的,因为它们在干的膜状态下具有良好和瞬时的粘膜粘附性能。在羧甲基纤维素钠的情况下,典型的平均分子量包括50,000至700,000,优选60,000至500,000,取代度为0.7。取代范围在0.5至1.5之间、优选在0.6至0.9之间变化。聚乙烯吡咯烷酮可以根据其平均分子量来表征并且通常在5,000至150,000之间,优选在10,000至100,000之间。同时使用PAA和一些等级的PVP可导致一种或这两种组分沉淀。这种沉淀对于获得均匀层可能是不理想的,并且可能稍微改变装置的整体粘附性能。

[0135] 根据待使用的式(1)或(2)的化合物的量,在粘附层中的生物粘附聚合物与成膜聚合物的比例可以变化。然而,粘附层中合并组分的含量通常为5重量%至95重量%,优选10重量%至80重量%。就不同生物粘附聚合物PAA、NaCMC和PVP的重量百分比而言,本领域技术人员将能够容易地调节百分比以获得具有用于本文的期望特性的膜装置。优选的组合包括PAA和NaCMC、NaCMC和PVP或者PAA和PVP,并且还包括使用不同等级的相同聚合物。

[0136] 非粘附背衬层可包含水可蚀性的成膜的药学上可接受的聚合物,如单独或组合的羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚环氧乙烷、环氧乙烷-环氧丙烷共聚物、胶原蛋白及衍生物、明胶、白蛋白、聚氨基酸及衍生物、聚磷腈、多糖及衍生物、几丁质和壳聚糖。取决于期望的侵蚀动力学,背衬层组分可以是交联的或可以不是交联的。在一个实施方案中,优选的背衬层组分包含羟乙基纤维素或羟丙基纤维素,并且更优选包含羟乙基纤维素。优选地,在羟乙基纤维素的情况下,平均分子量(由特性粘度测量值估算的Mw)为在10²至10⁶的范围内,更优选为在10³至10⁵的范围内,而在羟丙基纤维素的情况下,平均分子量(从尺寸排阻色谱测量值得到的Mw)在50×10³至1.5×10⁶的范围内,更优选为80×10³至5×10⁵。

[0137] 此外,已经发现用于背衬层的特别优选的组合包含羟丙基纤维素和烷基纤维素,如是甲基纤维素或乙基纤维素。这种组合包含成膜量的烷基纤维素、羟丙基纤维素和合适的溶剂。有利的是,由凝胶形成的膜的特性可根据羟丙基纤维素与烷基纤维素的比例而改变。这种可修改的特性有利地包括可蚀性的动力学。

[0138] 通常,羟丙基纤维素与烷基纤维素的比例是形成合适的膜所必需的比例。该比例可以基于其他组分和烷基纤维素的类型而变化。然而,如果使用乙基纤维素,则羟丙基纤维素与乙基纤维素的比例通常为约1000:1至约3:1,优选约200:1至约4:1,更优选约200:1至约8:1。通常,随着羟丙基纤维素与烷基纤维素的比例增加,水可蚀性增加,即膜更容易被洗掉。因此,乙基纤维素是起到调节装置的可侵蚀性动力学的作用的组分。

[0139] 本领域已知的交联剂适用于膜装置,并可包括乙二醛、丙二醇、甘油、不同大小的二羟基-聚乙二醇、丁二醇及其组合。交联剂的用量可以根据特定的聚合物和交联剂而变化,但通常不应超过聚合物材料的5%摩尔当量,并且优选包含聚合物材料的0%-3%摩尔当量。

[0140] 此外,在水不溶性聚合材料如聚酯脂族家族(丙交酯-乙交酯共聚物,己内酯等)的情况下,平均分子量(Mw)在10²至10⁵、更优选10³至10⁴的范围内,而在纤维素家族(乙基纤维素、乙酸纤维素等)的情况下,平均分子量(由特性粘度测量值估计的Mw)在10²至10⁶的范围内,更优选在10³至10⁵的范围内。

[0141] 改变任何层的侵蚀动力学的另一种方式是通过伴随使用使膜塑化的赋形剂。赋形剂或增塑剂通常改善装置的机械性能和/或改变活性成分的释放曲线或崩解时间。改变层的侵蚀行为的合适的赋形剂或增塑剂可包括烷基-二醇,如丙二醇、聚乙二醇、油酸酯、癸二酸酯、硬脂酸酯或甘油酯、邻苯二甲酸酯等。其他合适的增塑剂包括酯,如乙酰柠檬酸酯、油酸戊酯、乙酸肉豆蔻酯、油酸丁酯和硬脂酸酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸酯如邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯和邻苯二甲酸二乙氧基乙酯等;脂肪酸如油酸和硬脂酸;脂肪醇如鲸蜡醇、肉豆蔻醇和硬脂醇。而且,在一些情况下,聚合物或溶剂残留物可以充当增塑剂。

[0142] 也可以通过调整层的厚度和数量来改变膜装置的侵蚀动力学。通常,层越厚,式

(1) 或 (2) 的化合物的释放越慢, 并且释放曲线越长。相应地, 层越多, 软性药物的释放越慢, 并且释放曲线越长。在一个优选的实施方案中, 背衬层包含具有不同侵蚀动力学的两个或更多个层。

[0143] 此外, 可使用具有确定分子量特性的不同聚合物或类似聚合物的组合以实现优选的成膜能力、机械性能和任何层中溶出的动力学。用于本文的一些组合可包括3/4的羟乙基纤维素和1/4的羟丙基纤维素; 4/5的低分子量羟乙基纤维素和1/5的中等分子量羟乙基纤维素; 和8/9的低分子量羟乙基纤维素和1/9的高分子量羟乙基纤维素。可使用水可蚀性聚合物的组合以改变装置的侵蚀动力学。特别优选的组合包括1/2羟乙基纤维素、1/6羟丙基纤维素和2/6丙交酯-乙交酯共聚物的假乳胶 (pseudolatex), 即聚合物的乳状液。

[0144] 增塑剂、调味剂和着色剂以及防腐剂也可被包含在本发明的膜递送装置的粘附层、背衬层或这两层中。各自的量可以变化, 但是通常这些组分不超过装置总重量的50%, 优选不超过装置总重量的30%, 最优选不超过装置总重量的15%。

[0145] 装置的厚度可根据每个层的厚度和层数而变化。如上所述, 可以调整层的厚度和量以改变侵蚀动力学。优选地, 如果装置仅具有两层, 则厚度在0.05mm至3mm、优选0.1至1mm、更优选0.1至0.5mm的范围内。每层的厚度可以在层状装置总厚度的10%至90%之间变化, 并且优选在30%至60%之间变化。因此, 每层的优选厚度可以在0.01mm至0.9mm、更优选在0.03mm至0.6mm之间变化。

[0146] 尽管该膜装置只需要两层即粘附层和背衬层, 但通常优选具有另外的层。这可以是有利的一个实例是当式(1)或(2)的化合物需要向粘膜层特定单向流动时。上述层状装置提供了一些定向释放, 即释放将主要朝向粘膜而不是例如进入口腔。但是, 由于薄膜的溶胀特性, 如果所有层都具有大致相同的表面积并且基本上位于另一层的顶部上, 少量的软性药物也可通过装置的侧面和背衬层释放。

[0147] 在这样的需要单向释放的情况下, 可在第一粘附层和第二背衬层之间放置另外的层。第三层是水可蚀性粘附层, 其具有足以包围所述第一粘附层并接触粘膜表面的表面积。第三层可由上述用于第一粘附层的任何组分构成, 因此可与第一粘附层相同或不同。

[0148] 如果生物粘附层比其他层具有更小的表面积, 那么其通常比其他层小约5%至约50%, 优选小约10%至约30%。

[0149] 本文另一种合适的剂型是口腔内片剂, 其在与唾液接触后崩解以将软性甲酯或乙酯递送到口腔粘膜和唾液腺中。

[0150] 由于口腔内崩解片在口中崩解或溶解, 因此优选掩盖软性药物和其他辅助成分的味道。可以以任何合适的方式实现味道掩盖, 包括加入调味剂和/或增甜剂, 与其他赋形剂一起碾压以使软性药物呈现的表面积最小化, 喷雾干燥, 用合适的包衣材料 (例如羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基丙烯酸酯、KollicoatTM和聚乙烯吡咯烷酮) 密封, 和包封。KollicoatTM包含甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物。

[0151] 例如, 药物和崩解剂 (例如低取代的羟丙基纤维素) 的细颗粒可用水不溶性聚合物 (例如乙基纤维素) 包衣以掩盖软性药物的味道。

[0152] 合适的调味剂包括上文所述的那些。调味剂或其混合物通常以约0.0001重量%至约5重量%的量存在。

[0153] 合适的增甜剂包括例如糖, 如蔗糖、乳糖和葡萄糖、甜蜜素及其盐、糖精及其盐、甘

草酸铵和阿斯巴甜。其他可能的增甜剂是三氯蔗糖和甜菊糖。增甜剂或其混合物通常以约0.001重量%至约70重量%的量存在。

[0154] 口腔内崩解片可通过制药领域熟知的方法制备,例如使用诸如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005中所述的那些方法的方法。这些方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体(即,药学上可接受的载体)结合的步骤。这些辅助成分包括本领域中常规的辅助成分,如填充剂(例如多元醇,如甘露醇、山梨醇和木糖醇或其混合物);粘合剂(例如阿拉伯树胶、黄蓍胶、明胶、蔗糖、预糊化淀粉、淀粉、藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚丙烯酰胺);稀释剂;崩解剂;润滑剂(例如滑石、硬脂酸镁、矿物油及其混合物);色料;调味剂;防腐剂(例如羟基苯甲酸烷基酯或其盐,如羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯和/或丁酯;山梨酸或其盐;苯甲酸或其盐及其混合物);润湿剂;和环糊精,尤其是 β -环糊精、 γ -环糊精和无规甲基化 β -环糊精。

[0155] 特别地,口腔内崩解片可通过包括但不限于片剂模塑、直接压片、大量挤出(mass extrusion)和微囊化的工艺来制备。

[0156] 如果压片过程中包括崩解剂和/或基于糖的赋形剂,则可将直接压片应用于口腔内崩解片。通过直接压片制备口腔崩解片的方法是本领域已知的。微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代或部分取代的羟丙基纤维素吸收水并由于毛细管作用而溶胀,使它们在制备口腔内崩解片中是有效的崩解剂。琼脂粉也可用作崩解剂,因为该粉末在生理温度下吸收水并显著溶胀而不形成凝胶。也可在直接压片过程中使用基于糖的赋形剂如右旋糖、果糖、异麦芽酮糖醇(isomalt)、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露醇、山梨醇、淀粉水解物、聚右旋糖和木糖醇以提供水溶性和甜度。此外,如果需要,可通过掺入产生气体的泡腾崩解剂来实现片剂的快速崩解。

[0157] 合适的泡腾崩解剂包括通过泡腾崩解剂在口中暴露于唾液中的水时发生化学反应而产生气体的物质。该反应最常见是可溶性酸源与碱性单碳酸盐或碳酸盐源反应的结果,其在与唾液中的水接触时产生二氧化碳气体。酸源可以是对于人体消耗是安全的任何酸源,包括柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸和琥珀酸。碳酸盐源包括干的固体碳酸盐和碳酸氢盐,如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸钾和碳酸镁。产生氧气或其他对于人体消耗是安全的气体的反应物也是合适的。

[0158] 在另一个实施方案中,用于本文的施用,优先用于颊递送系统的口腔内崩解片包括粘附层,所述粘附层包含亲水性聚合物,其中一个表面适于接触口腔的第一组织并在湿润时粘着于其上,且相反的表面接触并粘着于包含软性酯组合物的相邻药物层。当粘附层接触并且粘着于第一组织优选牙龈时,药物层与颊粘膜接触并与颊粘膜处于药物转移关系。通常,亲水性聚合物包括选自以下的化合物:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、葡聚糖、瓜尔胶、聚乙烯吡咯烷酮、果胶、淀粉、明胶、酪蛋白、丙烯酸聚合物、丙烯酸酯聚合物、丙烯酸共聚物、乙烯基共聚物、乙烯基共聚物、乙烯醇聚合物、烷氧基聚合物、聚环氧乙烷聚合物、聚醚及其混合物。

[0159] 粘附层可另外包含一种或多种成分,包括例如填充剂、压片赋形剂、润滑剂、风味剂和染料。药物层另外可含有一种或多种成分,如压片赋形剂、填充剂、调味剂、掩味剂、染料、稳定剂、酶抑制剂和润滑剂。

[0160] 以下实施例进一步说明了本文所述的组合物。这些是说明性的，并且无论如何不应被视为是以任何方式进行限制，因为对材料和方法的许多修改对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0161] 实施例1

[0162] 使用机械混合器混合77.8克聚环氧乙烷，并在混合期间加入以下另外的成分：化合物(v)即BOD-06或化合物(vii)即BOD-07(5.5g)、薄荷(3.7g)、丙二醇(3.7g)、阿斯巴甜(3.0g)、柠檬酸(2.6g)、聚氧乙烯氢化蓖麻油CREMOPHORTMEL40(3.7g)和苯甲酸(0.05g)。使混合物混合，同时保持在约70℃下，直至均匀。然后迫使其通过挤出模具形成0.125mm厚的膜。然后将该膜切割成准备包装的剂型。

[0163] 实施例2

[0164] 使用刮刀辊涂技术涂布背衬层制品，其使用42.49重量%的水、43.49重量%的乙醇、0.02重量%的FD&C红染料40、10重量%的羟乙基纤维素(分子量为 9×10^4)、4重量%的羟丙基纤维素(分子量为 5×10^5)。然后直接在先前的干的膜(第一层厚度为0.07mm)的顶部上浇铸并干燥背衬制品，该背衬制品由42.49重量%的水、42.49重量%的乙醇、0.02%的FD&C红染料40、12重量%的羟乙基纤维素(分子量为 9×10^4)和3重量%的油酸制成。得到的双层背衬膜厚度为0.15mm。

[0165] 实施例3

[0166] 使用45.6重量%的USP水、45重量%的乙醇、2重量%的羟乙基纤维素NATROSOL[®]99-250LNF(Aqualon)、2.9重量%的聚丙烯酸NOVEON[®]AA1USP(BF Goodrich)和4.5重量%的羧甲基纤维素钠纤维素胶7LF PH(Aqualon)制备粘附层制品。这种制品是一种生物粘附制品，但不含任何活性成分。

[0167] 实施例4

[0168] 使用45.1重量%的USP水、46重量%的乙醇、1.8重量%的羟乙基纤维素NATROSOL[®]99-250L NF(Aqualon)、2.6重量%的聚丙烯酸NOVEON[®]AA1 USP(BF Goodrich)、4.5%羧甲基纤维素钠纤维素胶7LF PH(Aqualon)制备100ml粘附层溶液。

[0169] 实施例5

[0170] 使用按照实施例2获得的膜作为本实施例的最终多层膜的基材。将实施例3的生物粘附制品直接浇铸到实施例2的膜上并干燥。由此获得三层膜，最后一层是生物粘附的但不含任何活性成分。然后使用掩膜涂布实施例4的制剂并干燥(该掩膜是0.500mm的聚酯膜，其中椭圆体已经模切沉积在三层层压制品上)。然后施加化合物(vii)(即BOD-07)的20重量%在无水乙醇中的溶液，并且使其干燥。如有必要，可以重复前面的一个或两个步骤。然后掩膜脱层。所得膜是由层压背衬层和层压生物粘附层构成的多层膜，其中最终组分包含活性成分并具有较小的表面。使用该系统，通过侧面或背面的扩散受到限制，并允许活性成分单向释放到粘膜组织中。

[0171] 实施例6

[0172] 制备用于背衬层的凝胶，其包含按重量计79.44%水、0.01%FD&C红染料40、0.05%苯甲酸钠、2.5%薄荷风味剂、13.5%羟乙基纤维素和4.5%羟丙基纤维素。然后通过首先在基材上涂布0.8mm厚的制剂层，然后在80℃下干燥8分钟，将凝胶制成厚度为0.17mm的双层柔性背衬膜。然后将0.8mm厚的第二层直接涂布在第一层的顶部上，并在80℃下干燥

8分钟。

[0173] 制备用于生物粘附层的凝胶,其包含按重量计45.2%USP水、47.2%乙醇、1.6%羟乙基纤维素、0.6%羟丙基纤维素、2.8%聚丙烯酸NOVEON®AA1USP、2.5%羧甲基纤维素钠和0.1%二氧化钛。使用凝胶,将0.5mm的第一生物粘附层直接涂覆在两层柔性背衬膜的顶部上,并在60°C下干燥8分钟或直到除去足够的水。然后施加化合物(vii)(即BOD-07)以20重量%溶于无水乙醇中的溶液,并干燥以蒸发乙醇。然后将0.7mm的第二生物粘附层直接涂布在BOD-07层的顶部上,并在60°C下干燥20分钟,或蒸发足够的水。

[0174] 实施例7

[0175] 制备用于背衬层的凝胶,其包含按重量计42.49%水、42.49%乙醇、0.02%FD&C红染料40、14%羟乙基纤维素($mw\ 9 \times 10^4$)和1%甜薄荷。使用该凝胶,使用刮刀辊涂技术将0.7mm的第一背衬层涂布到基材上。该层在60°C下干燥8分钟。然后将0.8mm的第二背衬层直接涂布在第一背衬层的顶部上,并在60°C下干燥8分钟,或直到除去足够的水。最后的双层膜背衬厚度为约0.20mm。

[0176] 制备用于生物粘附层的凝胶,其包含按重量计45.95%水USP、46.85%乙醇、1.6%羟乙基纤维素NATROSOL®99-250LNF(Aqualon)、2.2%聚丙烯酸NOVEON®AA1USP(BF Goodrich)和3.4%羧甲基纤维素钠纤维素胶7LF PH(Aqualon)的。使用该凝胶,将0.5mm的第一生物粘附层涂布到双背衬层上并在60°C下干燥10分钟,或直至除去水。然后,施加化合物(vii)或BOD-07以20重量%溶解于无水乙醇中的混合物,干燥以蒸发乙醇。将0.8mm的第二生物粘附层涂布到化合物(vii)层上并在60°C下干燥20分钟,或者直到除去足够的水。

[0177] 实施例8

[0178] 将500mg BOD-06与5g β -环糊精混合,分配到铝袋中,每袋含5mg BOD-06和50mg β -环糊精,并密封。在即将使用之前,将袋中的内容物溶解在50ml水中并在口中冲洗/漱口。

[0179] 实施例9

[0180] 将500mg BOD-07与5g γ -环糊精混合,分配到铝袋中,每袋含5mg BOD-07和50mg γ -环糊精,并密封。在即将施用之前,将袋中的内容物溶解在50ml水中并在口中冲洗或漱口。

[0181] 实施例10

[0182] 使用具有增强杆(intensifierbar)的V-Blender将以下成分混合,并混合约5-10分钟:

成分	量
BOD-06 或 BOD-07	2.0 g
山梨醇 N.F.	988.0 g
十二烷基硫酸钠	<u>10.0 g</u>
	1000.0 g

[0184] 使用约1000psi的压缩力形成重约0.05g/片的片剂。这些适用于经颊使用。

[0185] 实施例11

[0186] 将下面列出的所有成分混合,然后通过直接压片方法用旋转式压片机在1.2吨/

cm²的压力下压片,所述旋转式压片机带有直径为10mm的具有斜边的模制冲压机,以提供每片重400mg并含有5mg活性成分的颗粒:

成分	量
BOD-06 或 BOD-07	10 g
赤藓醇	255 g
[0187] 甘露醇	255 g
结晶纤维素	240 g
交聚维酮或交联羧甲基纤维素钠	<u>40 g</u>
	800 g

[0188] 虽然为了公开的目的已经阐述了某些优选和替代实施方案,但是本领域技术人员将会想到对所公开的实施方案进行修改。因此,本说明书旨在覆盖不偏离所附权利要求的精神和范围的所有实施方案及其组合和修改。