[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819890.5

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1314451C

[22] 申请日 2002.9.27 [21] 申请号 02819890.5

[30] 优先权

[32] 2001.10.10 [33] US [31] 09/974,347

[86] 国际申请 PCT/US2002/030641 2002.9.27

[87] 国际公布 WO2003/030877 英 2003.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.8

[73] 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 D·J·多布罗齐

J·W·海斯二世

F·J·D·比林-凯利

J·E·卡诺尔卡 B·M·穆莱特

S·M·德拉哈珀 B·J·罗宾斯

[56] 参考文献

WO0041693A2 2000.7.20

JP1135715A 1989.5.29

WO0122967A1 2001.4.5

审查员 李凤云

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 1 页

[54] 发明名称

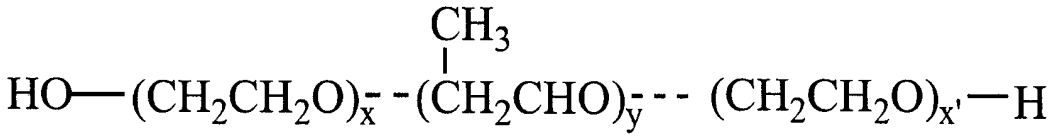
包括愈创木酚甘油醚和聚氧化烯嵌段共聚物的口服液体组合物

[57] 摘要

本发明为口服液体药物组合物，其在递送浓缩量的药物组合物时具有优异的物理稳定性。具体地讲，这些组合物在较长时间内使活性物质不会从溶液中沉淀或沉积出来。本发明的优点之一在于组合物在使用前不需要搅拌/振荡作为一种方法来重新悬浮或溶解活性药物，就可保证均匀稳定给药。

1. 口服液体组合物，所述口服液体组合物包括 2% 至 40% 的愈创木酚甘油醚和赋形剂，所述赋形剂包括：

a. 5% 至25% 的聚氧化烯嵌段共聚物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物具有下式：



x 的值为 1 至 130，y 的值为 1 至 72，x' 的值为 0 至 130，其中所述共聚物的平均分子量为 3000-15000；

b. 30% 至 90% 的选自一元醇和多元醇的亲水溶剂；和

c. 5% 至 45% 的水。

2. 如权利要求1所述的口服组合物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物的含量为5% 至25%，亲水溶剂的含量为35% 至90%，且其中所述水的含量为所述赋形剂的5% 至40%。

3. 如权利要求1所述的口服组合物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物的含量为5% 至20%，亲水溶剂的含量为40% 至90%，且其中所述水的含量为所述赋形剂的5% 至40%。

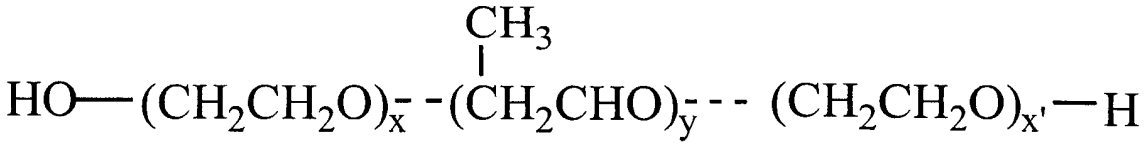
4. 如权利要求1所述的口服组合物，所述口服组合物包括多元醇，所述多元醇选自二元醇、单糖、低聚糖、甘油以及它们的混合物。

5. 如权利要求 4 所述的口服组合物，其中所述二元醇选自丙二醇、聚乙二醇以及它们的混合物。

6. 权利要求1的组合物在制备用于治疗以无痰干咳和呼吸道内存在粘液为症状的呼吸道疾病的药物中的应用。

7. 口服液体组合物，所述口服液体组合物包括 2% 至 40% 的愈创木酚甘油醚和赋形剂，所述赋形剂包括：

a. 5% 至 25% 的聚氧化烯嵌段共聚物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物具有下式：



x 的值为 100，y 的值为 70，x' 的值为 100；

b. 30% 至 90% 的选自一元醇和多元醇的亲水溶剂；和

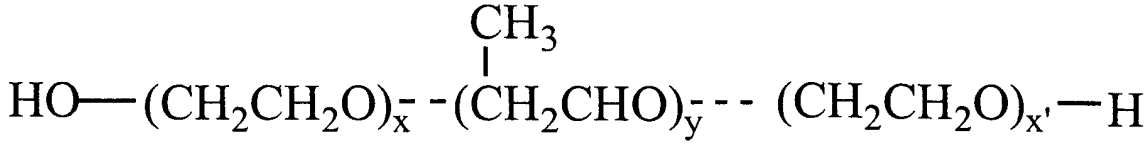
c. 5% 至 45% 的水。

8. 如权利要求7所述的口服组合物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物的含量为5% 至25%，亲水溶剂的含量为35% 至90%，且其中所述水的含量为所述赋形剂的5% 至40% 。

9. 如权利要求7所述的口服组合物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物的含量为5% 至20%，亲水溶剂的含量为35% 至90%，且其中所述水的含量为所述赋形剂的5% 至40% 。

10. 口服液体组合物，所述口服液体组合物包括 5% 至 30% 的愈创木酚甘油醚和赋形剂，所述赋形剂包括：

a. 5% 至20% 的聚氧化烯嵌段共聚物，其中所述聚氧化烯嵌段共聚物具有下式：



x 等于 100，y 等于 70，x' 等于 100，所述共聚物的平均分子量为 12,600；

c. 40% 至 90% 的丙二醇和乙醇；和

d. 5% 至 40% 的水。

11. 如权利要求 10 所述的口服组合物，所述组合物另外包括氨溴索。

12. 如权利要求 11 所述的口服组合物，所述组合物另外包括溴已新。

13. 如权利要求 10 所述的口服组合物，所述组合物另外包括美沙芬。

14. 如权利要求 13 所述的口服组合物，所述组合物另外包括氨溴索。

15. 如权利要求 13 所述的口服组合物，所述组合物另外包括溴已新。

16. 如权利要求 13 所述的口服组合物，所述组合物另外包括氨溴索和溴已新。

17. 权利要求 10 的组合物在制备用于治疗以无痰干咳和呼吸道内存在粘液为症状的呼吸道疾病的药物中的应用。

包括愈创木酚甘油醚和聚氧化烯嵌段共聚物的口服液体组合物

技术领域

本发明涉及口服液体组合物领域，所述组合物用于将药物活性物质递送给人和动物。

发明背景

药物活性物质通常使用这样一种剂型来递送，该剂型设计用于促进应用的方便性，同时促进活性物质最大功效。制造口服剂型的困难之一是将产物配制为足够小的剂型以便于吞咽。

当所需的剂型为液体时，药物活性物质必须能够溶于赋形剂中，其中该组合物易于使用，并最大化疗效。一种这样的组合物是药物悬浮液。悬浮液就是将固体活性颗粒分散在液体赋形剂内。尽管悬浮液是非常有用的方法，可在较小体积内浓缩活性物质，但是它们也具有一些内在的缺点。一个缺点就是经过一段时间后，活性颗粒沉积到底部，或浮至液体顶部，产生不均匀的悬浮液。因此，在这种情况下使用悬浮液的患者易于接收多于或少于目标剂量的活性物质。在一些情况下，这可能导致消费者服用的剂量很高且具有潜在危险，或相反，消费者服用的活性物质的剂量达不到最低含量，所述最低含量是提供目标治疗有益效果所必需的。悬浮液的另一个缺点涉及活性物质的吸收。要使吸收发生，药物活性物质必须首先为溶解状态。因此，包含预先未溶解的活性物质的悬浮液必须在吸收前溶解于体液中。这样的溶解步骤可能减缓了所需治疗效果的开始。

考虑到上述悬浮液的缺点，本领域的技术人员已制备了酏剂和糖浆形式的溶液来递送活性物质。这些溶液可容易和方便地以 5、10 或甚至 50ml 的不同体积被吞咽。但是在某些情况下，希望在真实溶液中递送活性物质，所述溶液体积为小于约 3 ml、甚至小于 1 ml 的小体积。迄今为止，实现这样的小体积一直是个问题，而对于一些活性物质，这几乎是不可能的。当要求活性物质的剂量为很大，或其中活性试剂特别不溶于药物所用的常规赋形剂时，这个问题被加剧。

为了解决这个问题，开发了液体填充的软明胶胶囊。然而，使用这些胶囊受到一些限制。一个限制就是所需含量的活性物质不能被包含在小体积中。为了解决如上所述的那些问题，包含对乙酰氨基酚的液体填充的软明胶胶囊已成为许多研究的主题。例如，转让给 R.P. Scherer 的美国专利 5,505,961 认为已解决了这些与软明胶胶囊相关的问题，尤其是当其中要求高剂量的对乙酰氨基酚来提供治疗有益效果时。其中公开了对乙酰氨基酚在有或没有其它活性物质的情况下可溶于溶剂中，所述溶剂包括聚乙二醇、水、丙二醇、增溶剂，所述增溶剂包括乙酸钾(或乙酸钠)和聚乙烯吡咯烷酮或 PVP。其中公开了对于抑制这些组合物的结晶而言 PVP 是必需的。Coapman 的 PCT 申请 WO93/00072 公开了增溶药物活性物质的方法，所述药物活性物质被认为是难溶的。该方法需要 PVP 来帮助增溶活性试剂并防止沉淀。也公开了对于对乙酰氨基酚溶液的类似限制，其描述于 Dhabhar 的 PCT 申请 WO95/23595 中，其中 PVP 被公开作为组合物的基本组分，所述组合物是该专利的主题。

PVP 为高分子量聚合物，它不仅能抑制结晶，还能增加液体组合物的组分粘度。这样的粘度增加对于包含在用于吞咽的胶囊中的产品来说不是很显著。但是与包含 PVP 的这种液体组合物相关的高粘度不会抑制小体积产品的有效口服剂量给药，特别是从精确剂量给药工具，如医用滴管、口服注射器、剂量杯和小药囊中剂量给药。高粘度液体组合物难以很方便地从这些类型的精确剂量给药工具中给药，并且不能很方便地扩散至口腔粘膜组织的大表面区域。

在避免 PVP 及其相关问题时，与口服给药相关的新问题出现了。例如，转让给 R.P. Scherer 的美国专利 5,360,615 公开了通过加入酸或碱来使活性物质部分离子化，从而增溶活性物质。但是已发现，这种方法对于液体溶液被递送至口腔内以通过粘膜吸收的情况不太理想，因为活性物质的离子化抑制这种吸收。

因此，在选择产品形式时，一个非常重要的考虑因素就是确定活性物质在体内的目标递送部位。描述药物被递送至胃的现有技术包括液体填充的明胶胶囊。包含在这些胶囊内的液体在明胶壳在胃内溶解之前不希望接触躯体。在这样的产品中，在明胶内的液体是否具有高粘性，或甚至是否为糊剂或固体都无关紧要。但是，对于口服给药，组合物的流动性是很关键的。低粘度液体允许从现有的或正在研制的精确的分配或剂量给药装置

中精确给药，以将液体组合物递送至服用者。低粘度液体较容易吞咽，并使组合物具有满意的口感。消费者的这种认可是非常重要的，可以鼓励消费者遵循服药指导来获得所需的治疗有益效果。除了考虑美观因素外，还希望制剂扩散到粘膜组织的大表面区域上，以增强在制剂内的相应活性物质扩散通过粘膜。

发明概述

本发明人已研究开发了包括药物活性物质的组合物以递送至口腔，所述活性物质通常难以在高浓度下增溶。药物活性物质和包含该活性物质的赋形剂之间的基本关系为：活性物质被保持在溶液中，而组合物的使用特征为可流动的以及可倾倒的，以增强药物活性物质至口腔的递送。

在认真研究以设法得到这样的组合物后，本发明人已惊奇地发现组分的重要关系，所述组分包括用于增溶活性物质的赋形剂。当赋形剂组分彼此具有特定含量和比率时，如图 1 所示，药物活性物质保留在溶液中，在非室温的温度如体温下是可倾倒的和可流动的。

因此，本发明为口服液体药物组合物，其显示出优异的物理稳定性，同时可递送浓缩含量的药物活性物质。具体地讲，这些组合物在较长时间内不会在溶液中发生活性物质沉淀。本发明的其它优点包括对患者进行均匀和准确的剂量给药。另外，组合物在口腔内保持为液体，从而使口腔粘膜组织的大面积区域可接触药物活性物质，所述活性物质用于穿过口腔粘膜组织。因此，组合物具有功效，并且由于具有改善的可口性，它们也是患者优选的。制剂还同时使得亲脂活性试剂与亲水赋形剂和制剂助剂同时增溶。

附图概述

图 1 为三元混合相图，它是本发明组合物的赋形剂的三种主要组分的三种变化关系的图示。相图的轴对应这三种组分。

定义

可用于本发明的术语的定义如下所述。另外，本领域中所用术语以及普通概念进一步描述于 Schramm, “The Language of Colloid and Interface Science”, American Chemical Society, (1993)，该文献引入本文以供参考：

本发明所使用的“亲水溶剂”是指极性、可药用的溶剂，它们与水混溶，介电常数(ε)为约 20 或更大，可参见“Martin's Physical Pharmacy”，Fourth Edition, 第 213 至 214 页。

如本发明所使用的“小体积剂量”是指小于约 3 ml 的液体组合物剂量，其中药物活性物质被充分浓缩以在口服后产生所需的治疗效果。

“光密度”或“OD”是成分混合物的辐射吸收的量度，所述成分形成液体或所述液体的层。OD 在数学上表示为混合物的光透射比(T)的负常用对数。光密度值使用下式计算，OD = log10 (1/T)。

如本发明所使用的“口服”是指组合物被引入至口腔，与口腔内的组织接触，然后被吞咽或吸收。

用于本组合物的“物理稳定性”是指组合物对所具有的物质相的数量和相对含量的变化的抵抗性。

如本发明所使用的“可倾倒的”是指液体保持高度可流动状态的性能，与所述液体在正常大气压下处于约 15℃ 至约 40℃ 的温度无关。

如本发明所使用的“溶液”是指一种或多种药物活性物质(溶质)在一种或多种其它物质(溶剂)中的分子或离子水平的均匀分散的混合物。在正常环境条件下，溶液的物理状态为其易于通过倾倒从容器中分配。

发明详述

本发明为口服液体药物组合物，其具有优异的物理稳定性，同时包含浓缩量的药物活性物质。除了这些药物活性物质外，这些组合物还包括用于增溶活性物质的赋形剂，其中赋形剂包括彼此以一定含量和比率混合在一起的亲水溶剂、聚氧化烯嵌段共聚物和水，其中活性物质被增溶并在较长时间内保持这种状态。亲水溶剂和水还有助于将其它化合物如甜味剂和稳定剂包含到本发明的组合物中。本发明的组合物提供了活性物质的准确递送，特别是当组合物以精确剂量测量装置被包装时，所述装置包括刻度管、滴管、移液管、单一剂量或单位剂量的液体酏剂包装、喷雾器、液体填充的可食用胶囊或滴剂，或其它类似的包装。另外，这些溶液易于扩散到位于口腔、咽喉、口咽及其组合内的粘膜组织的大表面区域，使得一些活性物质被快速吸收。

消费者非常喜欢较小的给药体积，其包含足够高浓度的药物活性物质以提供活性物质的所需治疗有益效果。由于这些研究满足了消费者的需

求，所以本发明的组合物可用于以小体积给药。在本发明中，预计本发明组合物的单一剂量的最大体积不超过约 3 ml、可供选择地不超过 2.5 ml。

在本文中，包含在本发明中组分的所有百分比均按组合物的重量计。

药物活性物质：

本发明的药物活性物质是指那些特别难以在小体积溶剂中增溶的物质，这是因为活性物质已经接近它们的溶解度极限。在这样的浓度下，这些药物活性物质倾向于物理上不稳定，当组合物有小的变化时，它们就会从溶液中沉淀析出，所述变化因素包括室温、溶液中污染物含量、或通常已知的使活性物质在溶液中沉淀的其它因素。沉淀可能在组合物刚刚制备和包装后至正常期望的架藏期内的任意时间发生。

本发明组合物包含可溶于聚氧化烯嵌段共聚物、亲水溶剂和水的药物活性物质，所述聚氧化烯嵌段共聚物、亲水溶剂和水包括本发明组合物的赋形剂。药物活性物质可仅包括愈创木酚甘油醚，或包括其与其它活性物质的组合，所述其它活性物质选自抗组胺剂、镇咳药、祛痰剂/粘液溶解药、支气管扩张药、减充血剂以及它们的混合物。

已知愈创木酚甘油醚可缓解呼吸道疾病的症状，所述疾病症状为无痰干咳和呼吸道内存在粘液。愈创木酚甘油醚的作用为通过降低痰粘度和吐痰难度、增加痰体积来改善无痰干咳。(参见“Remington The Science and Practice of Pharmacy”, 20 第三版, 第 1303 页, Philadelphia College of Pharmacy and Sciences 出版；该文献引入本文以供参考)。另外，愈创木酚甘油醚被认为是妇女的生育助剂，可减少生殖道的内源性粘膜。

有许多活性物质可以与愈创木酚甘油醚组合。这些活性物质来自合适类型的试剂，其包括但不限于下列物质：

抗组胺剂：包括羟嗪、吡拉明、苯茚胺、右氯苯钠敏、克立马丁、苯海拉明、氮卓斯汀、阿伐斯汀、左卡巴斯汀、美喹他嗪、阿司咪唑、依巴斯汀、氯雷他定、西替利嗪、特非那定、普鲁米近、乘晕宁、美其敏、曲吡那敏、卡比沙明、赛庚啶、阿扎他定、溴苯那敏、曲普立啶、赛克利嗪、宋齐拉敏、非尼腊明，以及它们的混合物。

镇咳药：包括氢可酮、那可汀、苯佐那酯、苯海拉明、氯二苯二甲丙胺醇、氯苯胺丁醇、福米诺苯、海罂粟碱、福柯定、齐培丙醇、二氢吗啡

酮、妥克拉司、卡拉米芬、左丙氧芬、可待因、右美沙芬、福柯定以及它们的混合物。

祛痰剂/粘液溶解药：包括氨溴索、溴已新、松油二醇、碘化钾、正乙酰半胱氨酸，以及它们的混合物。

支气管扩张药：优选用于吸入，包括舒喘宁、肾上腺素、麻黄碱、二羟苯基异丙氨基乙醇、叔布他林、茶碱、氨茶碱(aminphylline)异他林、叔布他林、异他林、吡布特罗、比托特罗、非诺特罗、利米特罗、异丙托铵，以及它们的混合物。

减充血剂：包括假麻黄碱、苯肾上腺素、苯丙醇胺和它们的盐以及它们的混合物。

本发明组合物中药物活性物质含量按组合物计为约 2% 至约 40%、可供选择地为 3% 至 40%、也可以为 5% 至 30% 。组成药物活性物质的聚集体或组合的各种活性物质的含量可由本领域的技术人员确定，其可以考虑各种因素，包括活性物质的物化性质和生物利用度、给药方案和患者的年龄、体重和身体状况、以及包含这些活性物质的系统的稳定性。对于最后一点，本发明人花费了很多精力以在本组合物组分的范围内研究确定这样的系统是否会保持物理稳定性。

赋形剂

除了上述活性物质外，本发明组合物还包括赋形剂。赋形剂的含量可以是 100% 的组合物减去活性物质和下述的任选成分。在本发明中，组合物的赋形剂含量典型地为约 40% 至约 98%，可供选择地为约 60% 至约 90%。本发明的赋形剂包括三种组分的混合物，所述三种组分为(a)聚氧化烯嵌段共聚物、(b)亲水溶剂和(c)水，其中这三种组分彼此以特定的比例存在。使用三元(或三组分)混合相图可最容易地表示这些具体比例。这些相图是本领域所熟知的，用于描述这些混合物，参见“Experiments with Mixtures”, John A. Cornell, 1990, John Wiley and Sons, New York, pp. 2-8；该文献引入本文以供参考。对于这些混合物，所存在的三种组分的总量表示 100% 的赋形剂，各个组分为该总量的一个比例。本发明组合物的赋形剂可使用三组分混合相图来精确描述，在这里称为图 1。赋形剂是指图 1 的区域 1，由连接平行四边形的顶点 A、B、C 和 D，或线段 AB、BC、CD 和 DA 来限定。

这些顶点位于相图上，其中聚氧化烯嵌段共聚物比例占赋形剂的 5% 和 25%，亲水溶剂部分占赋形剂的 30%、50%、70% 和 90%，水部分占赋形剂的 5% 和 45% 。平行四边形的顶点参见下述四点：

	组分			
点	聚氧化烯嵌段共聚物	亲水溶剂	水	全部组分
A	5	50	45	100
B	5	90	5	100
C	25	70	5	100
D	25	30	45	100

在确定包括赋形剂的各个组分的百分比时，组分不能彼此独立地改变。一个组分的比例取决于另两个组分的比例。例如，如果水比例的范围为 5-45%，聚氧化烯嵌段共聚物的范围为 5-25%，那么通过下式可确定亲水溶剂的范围：

100% -(聚氧化烯嵌段共聚物% + 水%)；

在这个实施例中，计算所得范围为约 30% 至约 90% 。

聚氧化烯嵌段共聚物，在本文中也称为“泊洛沙姆”，为环氧乙烷和氧化丙烯的非离子嵌段共聚物，其具有下式：

$$HO\text{—}(CH_2CH_2O)_x\text{-}(CH(CH_3)CHO)_y\text{--}(CH_2CH_2O)_{x'}\text{—}H$$

可用于本发明的聚氧化烯嵌段共聚物包括这些物质，其中 x 的值为约 1 至约 130，y 的值为约 1 至约 72，x' 的值为约 0 至约 130，其中所述共聚物的平均分子量为约 3000 至约 15,000。可供选择地，本发明的聚氧化烯嵌段共聚物为这样的物质，其中 x 等于 100，y 等于 70，x' 等于 100，所述共聚物的平均分子量为约 12,600；可供选择地，其中 x 等于 76，y 等于 31，x' 等于 76，所述共聚物的平均分子量为 8400。本发明的赋形剂包括约 5% 至约 25%、可供选择地约 5% 至约 20% 的泊洛沙姆。

聚(氧乙烯)片段是亲水的，而聚(氧丙烯)片段是疏水的。泊洛沙姆系列有市售，其嵌段数量、总平均分子量和亲水分子的百分比可以变化。嵌段是指单个聚氧乙烯或聚氧丙烯片段。二嵌段和三嵌段聚合物已有描述。对于三嵌段共聚物，嵌段可排列为两个聚氧乙烯嵌段环绕一个聚氧丙烯嵌段的形式，这是最常见的泊洛沙姆结构，或可供选择地，嵌段排列为两个聚氧丙烯嵌段环绕一个聚氧乙烯嵌段的形式，后者有时被称为反泊洛沙姆。泊洛沙姆有市售，其商品名为 Lutrol®、Monolan®或 Pluronic®。[聚(氧乙烯)/聚(氧丙烯)]嵌段共聚物表面活性剂的化学结构、合成和性质已描述于 Paschalis Alexandridis, “Current Opinions in Colloid and Interface Science”, 第 2 卷, 第 478-489 页(1997)；该文献引入本文以供参考。

对于卫生保健领域，优选的泊洛沙姆包括 Pluronic® F127、Pluronic® L1220 和 Pluronic® F68。这些具体的聚合物都得自 BASF Corporation。

在本发明中，预计将亲水溶剂与泊洛沙姆和水混合可提供适于增溶药物活性物质的环境，其中组合物具有先前讨论的物理稳定性。本发明的赋形剂包括约 30% 至约 90%、可供选择地约 35% 至约 90% 和最后约 40% 至约 90% 的亲水溶剂。

特别感兴趣的亲水溶剂选自一元醇和多元醇。本发明优选的一元醇包括乙醇和四甘醇。无水乙醇得自 Aaper Alcohol & Chemical Co., Shelbyville, KY。本发明的多元醇选自二元醇、单糖、低聚糖以及它们的混合物。二元醇尤其可用作本发明的亲水溶剂。用于本发明的二元醇选自甘油、丙二醇和聚乙二醇。本发明的单糖选自甘油醛、核糖、葡萄糖、果糖、转化糖(如蜂蜜)以及它们的混合物。本发明的低聚糖选自麦芽糖、蔗糖、棉子糖、乳糖、纤维二糖、核糖、山梨醇、甘露糖醇、木糖醇、肌醇、半乳糖、甘露糖、木糖、鼠李糖、戊二醛以及它们的混合物。

除了先前讨论的组分外，本发明还包括水。在本发明的赋形剂中的水的含量为约 5% 至约 45%、可供选择地为约 5% 至约 40% 。

任选成分

组合物可包括常规包括在口服液体组合物中的任选成分，其典型地用于改善组合物的美观。这些任选成分包括但不限于染料、芳香剂、防腐剂、抗氧化剂和相似类型的化合物。具体的任选成分包括但不限于表面活

性剂，其包括泰洛沙泊、聚山梨酸酯 80、月桂二醇(lauroglycol)90、聚氧(polyox/polyoxy)40 硬脂酸酯、辛醇 90；聚合物，其包括聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、β-环糊精；或溶剂，如碳酸丙烯、正甲基吡咯烷酮、乙氧基二乙二醇(transcutol)、二甲基异山梨醇以及它们的混合物。这些任选成分以充足的量包括在组合物中，以实施它们的预定作用，所述预定作用不会损害与本发明相关的有益效果。

方法

治疗疾病的方法

通过将药剂放入口内可将药物递送至血流，所述递送可分为两个主要的小类，这取决于所需的作用。在一种情况下，其中药物在吞咽后(即从胃、小肠或结肠)通过吸收被递送至血液；在另一种情况下，其中当组合物在吞咽前停留在口腔中时，通过口腔的膜很快或者经较长的时间来吸收或大量吸收。这种途径通常称为“口腔”或“口腔粘膜”吸收。相比之下，前面的途径通常称为活性物质的口服给药。活性物质的口服给药到目前为止是所有药物中最常见的使用方式，且已被充分研究，其详细说明于：Mayerson,M.,Principles of Drug Absorption; "Modern Pharmaceutics", 第二版,第二章，G.S. Banker 和 C.T. Rhodes, editors, Marcel Dekker Inc., New York, 1990；该文献引入本文以供参考。

根据活性物质的递送方法，通常认为在口腔内的口腔粘膜递送是针对舌下区域，以达到快速治疗效果，参见 D. Harris and J.R. Robinson, “Drug Delivery via the Mucus Membranes of the Oral Cavity”, Journal of Pharmaceutical Sciences 81: 1, 1992。这些药剂在舌下被递送至口腔底部，在那里停留一段时间。但是，本发明人已发现当本组合物放置在口腔、咽喉、舌、口咽及其组合的粘膜的任意一处并被吞咽时，对于特定药物活性物质可实现生物利用度的大量增加，并有非常快的吸收；参见公布于 2000 年 7 月 20 日的 Dobrozsi 等人的 PCT 出版物 00/41693，该文献引入本文以供参考。

本发明的形式为液体或酏剂，用于涂敷到口腔内任意粘膜上。这可以使用医用滴管来实现，所述滴管被校准来显示待施用的适合剂量，然后将酏剂喷射到舌上，再进行吞咽。酏剂可通过喷雾进入口腔和咽喉，然后被吞咽。它也可被胶囊封装到一些可食用的和/或可咀嚼的壳内，所述壳使其可携带以及便于运输和服用，无需测量液体酏剂的量。胶囊封装壳的实施

例包括硬质糖果，它们用于药糖块、明胶和淀粉基的壳及其组合。酏剂可被包装为易于打开的单一剂量的一次性小瓶，其中酏剂被喷射或倒入口中。本发明组合物的典型药剂体积为不超过约 3 ml、可供选择地约 0.2 ml 至约 3ml。

确定本发明的物理稳定性的方法

组合物的形态和外观改变的敏感性是组合物的物理稳定性的指征。在这些测量稳定性的试验中包括测量液体的光密度。这种方法是热化学的，其中制备组合物样品和对照样品的方法公开于下面的实施例中，所述样品被包装在 30 ml 琥珀玻璃瓶中，仅留下最少量的顶部空间。瓶子放在绝热室内，其温度为小于 5°C 的恒定温度，直至瓶子被取出进行试验。通过测量各样品的光密度，来评估包括对照样品和本发明样品的 OD 的物理稳定性。试验使用分光光度计如 Jenway Model 6405 UV/VIS，其透射比波长为 530 nm。物理稳定性为组合物的光透射比的函数。组合物的光透射比直接与液体浊度、沉降/沉淀、和/或液体中的晶体含量相关。

每隔 7 天进行样品的测量。对在整个 3 个月的测试时间内所测得的值取平均数。具有较低光密度的制剂被认为具有较高总体物理稳定性。要求本发明组合物的光密度(OD)值小于或等于 0.05，这表示组合物具有优异的物理稳定性。

实施例

实施例 1：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.39
美沙芬碱	1.13
丙二醇	41.32
水	20.38
醇，96% v/v	10.65
泊洛沙姆[1]	7.01
三氯蔗糖	1.40
风味剂	1.50
糖精钠	0.40
丁磺氨	0.40

偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.20
甘草素一铵	0.02

'Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物，充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)加入醇、美沙芬碱和甘草素一铵，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入主容器中，继续混合，直至均匀，随后加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 2：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.39
美沙芬碱	1.13
丙二醇	25.77
泊洛沙姆'	15.00
水	13.59
醇，(100%)	10.00
乙氧基二乙二醇	10.00
泰洛沙泊	5.00
三氯蔗糖	1.40
风味剂	1.50
糖精钠	0.40
丁磺氨	0.40
偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.20

甘草素一铵	0.02

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇、泰洛沙泊和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)加入醇、美沙芬碱、乙氧基二乙二醇和甘草酸一铵，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 3：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.39
美沙芬碱	1.13
泊洛沙姆[1]	15.56
水	20.81
丙二醇	34.24
醇，96% v/v	10.65
三氯蔗糖	0.40
风味剂	1.12
糖精钠	0.20
丁磺氨	0.10
偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.20

[1]Pluronic® F68，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)加入醇、美沙芬碱，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含水的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下冷却，并将包含醇的预混物加入到主容器中，继续搅拌直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例4：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.40
美沙芬碱	1.13
丙二醇	27.74
泊洛沙姆[1]	18.52
水	18.09
醇，(100%)	10.00
泰洛沙泊	5.00
三氯蔗糖	1.40
风味剂	1.50
糖精钠	0.40
丁磺氨	0.40
偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.20
甘草素一铵	0.02

[1]Pluronic® F127，得自BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇、泰洛沙泊和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器

中(醇预混物)加入醇、美沙芬碱和甘草素一铵，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例5：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.40
美沙芬碱	1.13
丙二醇	29.67
水	17.81
泊洛沙姆[1]	11.87
醇，(100%)	10.00
乙氧基二乙二醇	10.00
三氯蔗糖	1.40
风味剂	1.50
糖精钠	0.40
丁磺氨	0.40
偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.20
甘草素一铵	0.02

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中 (醇预混物)加入醇、美沙芬碱、乙氧基二乙二醇和甘草素一铵，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 6：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.39
美沙芬碱	1.13
丙二醇	52.82
水	20.38
醇，(96% v/v)	0.44
泊洛沙姆[1]	7.01
三氯蔗糖	0.40
风味剂	1.12
糖精钠	0.10
丁磺氨	0.10
偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.91

[1]Pluronic® L1220，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物，以充分溶解泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)，加入醇、美沙芬碱，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含水的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下冷却，同时将包含醇的预混物加入到主要容器中，继续搅拌直至均匀，随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 7：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.38
美沙芬碱	1.12
泊洛沙姆[1]	14.00
丙二醇	30.00
水	17.00
醇，(96% v/v)	10.00
乙氧基二乙二醇	10.00
风味剂	1.00
三氯蔗糖	0.90
糖精钠	0.20
丁磺氨	0.20
偏亚硫酸氢钠	0.10
乙二胺四乙酸二钠	0.10

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中（醇预混物)，加入醇、美沙酚碱、乙氧基二乙二醇，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 8：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.39
美沙芬碱	1.13
四甘醇	25.25

丙二醇	20.21
泊洛沙姆[1]	14.03
水	10.00
醇，(96% v/v)	10.65
三氯蔗糖	1.40
糖精钠	0.44
丁磺氨	0.40
偏亚硫酸氢钠	0.10
乙二胺四乙酸二钠	0.10
风味剂	0.90

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇、四甘醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)加入醇、美沙芬碱，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 9：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	25.00
美沙芬碱	1.83
泊洛沙姆[1]	16.36
水	20.50
丙二醇	24.34
醇，96% v/v	10.65
三氯蔗糖	0.40

风味剂	0.40
糖精钠	0.20
丁磺氨	0.20
偏亚硫酸氢钠	0.10
乙二胺四乙酸二钠	0.02

[1]Pluronic® F68，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中（醇预混物)加入醇、美沙芬碱，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续搅拌直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 10：与祛痰剂一起治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	20.00
美沙芬碱	1.47
丙二醇	19.75
泊洛沙姆[1]	16.07
水	13.59
醇，(100%)	10.00
乙氧基二乙二醇	10.00
四甘醇	5.00
三氯蔗糖	1.40
风味剂	1.52
糖精钠	0.40
丁磺氨	0.40

偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.20

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇、四甘醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)，加入醇、美沙酚碱和乙氧基二乙二醇，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

实施例 11：与祛痰剂一起治疗支气管炎的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.26
氨溴索	2.36
丙二醇	47.27
水	17.94
醇，100%	10.00
泊洛沙姆[1]	7.17

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。在搅拌下加入愈创木酚甘油醚和氨溴索。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。最后，将醇和水加入到容器中，混合直至均匀。

实施例 12：液体咳嗽药糖块

材料	% (w/w)
美沙芬碱	2.05
愈创木酚甘油醚	20.00
泊洛沙姆[1]	15.50
丙二醇	46.71
水	13.44
醇，(96% v/v)	0.40
三氯蔗糖	0.40
糖精钠	0.15
丁磺氨	0.15
偏亚硫酸氢钠	0.15
乙二胺四乙酸二钠	0.15
风味剂	0.90

[1]Pluronic® L1220，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)加入醇、美沙芬碱，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。通过常规使用方法如挤出来制备单个填充的药糖块，每个药糖块包含约 1.0 ml 液体。

实施例 13：可咀嚼的软明胶胶囊

组分	% (w/w)
美沙芬碱	2.05
泊洛沙姆[1]	12.25
丙二醇	47.56

水	10.44
醇，(96% v/v)	10.46
三氯蔗糖	0.40
糖精钠	0.10
丁磺氨	0.10
偏亚硫酸氢钠	0.20
乙二胺四乙酸二钠	0.15
愈创木酚甘油醚	15.39
风味剂	0.90

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化和溶解泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，继续搅拌。在分开的容器中(醇预混物)加入醇和美沙芬碱，混合直至均匀。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、丁磺氨、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中。混合直至均匀。在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。制备单个填充的软明胶胶囊，其包含约 1.0 ml 液体。

实施例 14：治疗窦炎或变应性鼻炎症状的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.37
溴已新	0.67
丙二醇	48.00
水	18.46
醇，100%	10.00
泊洛沙姆[1]	7.50

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。在搅拌下加入愈创木酚甘油醚和溴已新。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。最后将醇和水加入到容器中，混合直至均匀。

实施例 15：与祛痰剂一起治疗支气管炎的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	15.37
溴已新	0.67
氨溴索	2.30
丙二醇	46.70
水	17.46
泊洛沙姆[1]	7.50
醇，100%	10.00

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。在搅拌下，加入愈创木酚甘油醚、溴已新和氨溴索。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。最后将醇和水加入到容器中，混合直至均匀。

实施例 16：治疗不育的组合物

组分	% (w/w)
愈创木酚甘油醚	18.50
丙二醇	26.75
泊洛沙姆[1]	19.00
水	16.50
醇，(100%)	10.00
风味剂	1.40

四甘醇	5.00
三氯蔗糖	1.20
风味剂	1.20
糖精钠	0.25
偏亚硫酸氢钠	0.10
乙二胺四乙酸二钠	0.10

[1]Pluronic® F127，得自 BASF Specialty Chemicals, Mt. Olive, NJ。

制备：

将丙二醇、四甘醇和泊洛沙姆加入到清洁容器中(主要混合物)。在搅拌下，适当加热混合物以充分熔化泊洛沙姆。加入愈创木酚甘油醚，并继续搅拌。一旦得到均匀溶液，就去除热源，并继续搅拌。加入醇，并继续搅拌。在另一个容器中(水预混物)，加入水、EDTA、糖精钠、三氯蔗糖和偏亚硫酸氢钠。混合直至所有的物质都溶解。

将包含醇的预混物加入到包含泊洛沙姆的主混合容器中，混合直至均匀。 在搅拌下，将包含水的预混物加入到主要容器中，继续混合直至均匀。随后，加入所需的风味剂组分，混合直至均匀。

图1

