



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102548535 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201080041829. 6

(22) 申请日 2010. 08. 05

(30) 优先权数据

12/537, 571 2009. 08. 07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 03. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/044488 2010. 08. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/017483 EN 2011. 02. 10

(73) 专利权人 RB 医药品有限公司

地址 英国伯克郡

(72) 发明人 G · L · 迈尔斯 S · D · 希尔伯特

B · J · 布恩 B · A · 博格 P · 桑维

M · 哈利哈兰

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限

公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006. 01)

A61K 31/485 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 1897543 A1, 2008. 03. 12, 说明书第
0031、0039、0040、0043、0051、0053、0060、0061、
0072、0100 段.

CN 1943575 A, 2007. 04. 11, 全文.

W0 03/030883 A1, 2003. 04. 17, 全文.

GB 2447016 A, 2008. 09. 03, 全文.

US 2005/0192309 A1, 2005. 09. 01, 全文.

审查员 李黎

权利要求书1页 说明书19页

(54) 发明名称

舌下和口腔用薄膜组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗使用者的麻醉药依赖的产品和方法。本发明更具体而言涉及自支持型剂型,所述剂型提供了用于治疗麻醉药依赖的活性剂,同时提供了所述剂型的足够的口腔粘附性。

1. 一种膜剂组合物,所述膜剂组合物通过口腔施用来施用给使用者,所述组合物包含:

- a. 高分子载体基质;
- b. 治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐;
- c. 治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐;和
- d. 缓冲剂,所述缓冲剂的量提供给所述组合物的局部 pH 值足以使所述丁丙诺啡的吸收最优化,

其中,所述局部 pH 为 3 ~ 3.5;所述膜剂组合物每剂量包含 2mg ~ 16mg 的丁丙诺啡,每剂量包含 0.5mg ~ 5mg 的纳洛酮,而且所述膜剂组合物以丁丙诺啡:纳洛酮为 6:1 ~ 2:1 的比率包含纳洛酮,而且,所述缓冲剂以缓冲剂:丁丙诺啡按重量计为 2:1 ~ 1:5 的量存在。

2. 如权利要求 1 所述的膜剂组合物,其中,所述口腔施用是舌下施用。

3. 如权利要求 1 所述的膜剂组合物,其中,所述高分子载体基质以所述组合物的至少 25 重量%的量包含至少一种聚合物。

4. 如权利要求 1 所述的膜剂组合物,其中,所述高分子载体基质包含至少一种自支持型成膜聚合物。

5. 如权利要求 1 所述的膜剂组合物,其中,所述缓冲剂包括柠檬酸钠、柠檬酸或其组合。

6. 如权利要求 1 所述的膜剂组合物,其中,所述缓冲剂包括乙酸、乙酸钠或其组合。

舌下和口腔用薄膜组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及与包含治疗活性物的薄膜 (film) 相关的组合物、制造方法、产品和使用方法。本发明更具体而言涉及自支持型薄膜剂型,该薄膜剂型提供了基本上与目前销售的包含相同活性物的片剂相匹配的治疗有效剂量。此类组合物特别可用于治疗麻醉药依赖,同时提供了所述剂型的足够的口腔 (buccal) 粘附性。

背景技术

[0002] 如果意图使一种活性物得到人体吸收而另一种活性物基本上不被吸收,那么单一剂型中的两种治疗活性物的口服施用可能是复杂的。例如,一种活性物在某一 pH 时在口中是相对可溶的,而另一种活性物在同一 pH 时可能是相对不溶的。此外,各治疗剂的吸收动力学因带电物种和不带电物种的吸收差异而可能大为不同。这些因素代表了在适当地共同施用治疗剂时的一些挑战。

[0003] 治疗剂的共同施用具有很多应用。此类治疗领域中包括治疗患有麻醉药依赖的个体。此类个体倾向于患有对麻醉药的严重的身体依赖,由此在不对该个体施用麻醉药时会导致潜在危险的戒断效应。为帮助对麻醉药上瘾的个体,已知的是提供较低水平的药物,其能够提供满足身体对麻醉药的迫切需求的效果,但又不会提供滥用麻醉药所提供的“兴奋态 (high)”。提供的药物可以是激动剂或部分激动剂,该药物能提供较低的兴奋感,因而可有助于降低对药物的依赖。不过,即使这些药物仅仅提供较低水平的欣快效果,但是它们仍然能够被个体进行肠胃外滥用。在这类情况中,理想的是提供该药物与第二种药物的组合,所述第二种药物可能降低第一种药物转移和滥用的可能性。例如,已知提供拮抗剂与激动剂或部分激动剂组合的剂型 (dosage)。抗麻醉剂与脑中的受体结合从而阻断该受体,由此减弱激动剂的效果。

[0004] 一类这样的药物组合已经作为口服吸收片而以商品名Suboxone®销售。然而,此类片剂形式的组合仍然有滥用的可能。在一些情况中,供给了该药物的患者可能将片剂保存在其口内而不吞咽该片剂,稍后由从片剂中提取激动剂并将药物注射到个体体内。尽管一些拮抗剂 (例如,高度水溶性拮抗剂) 可用来帮助降低分离激动剂的能力,但仍然存在滥用的可能。需要提供一经施用则不能容易地从口中移出的剂型。

[0005] 目前仍然需要一种口服可溶性薄膜剂型,其能够提供所需的激动剂和拮抗剂的吸收水平,同时在口内提供粘附效果,使其一经放入口内则难以移出,由此使激动剂的滥用变得困难。

发明内容

[0006] 在本发明的一个实施方式中,提供了一种膜剂 (film dosage) 组合物,所述组合物包含:高分子载体基质;治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐;治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐;和缓冲剂,所述缓冲剂的量提供给所述组合物的 pH 值足以使所述丁丙诺啡的吸收最优化。

[0007] 在本发明的另一实施方式中,提供了一种膜剂组合物,所述组合物包含:高分子载体基质;治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐;治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐;和缓冲剂,所述缓冲剂的量足以在口服施用抑制所述纳洛酮的吸收。

[0008] 在又一些实施方式中,可以提供一种膜剂组合物,所述组合物包含:高分子载体基质;治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐;治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐;和缓冲体系;其中,所述缓冲体系包括在所述组合物处于使用者口腔中时足以维持纳洛酮离子化的缓冲容量。

[0009] 在本发明的另一实施方式中,提供了一种治疗使用者的麻醉药依赖的方法,所述方法包括以下步骤:提供包含以下成分的组合:高分子载体基质;治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐;治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐;和缓冲剂,所述缓冲剂的量提供给所述组合物的 pH 值足以使所述丁丙诺啡的吸收最优化;以及将所述组合物施用至使用者的口腔。

[0010] 在本发明的又一实施方式中,提供了一种形成膜剂组合物的方法,所述方法包括以下步骤:模制成膜组合物,所述成膜组合物包含以下成分:高分子载体基质;治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐;治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐;和缓冲剂,所述缓冲剂的量提供给所述组合物的 pH 值足以使所述丁丙诺啡的吸收最优化;以及干燥所述成膜组合物以形成自支持型膜剂组合物。

[0011] 在另一实施方式中,提供了一种膜剂组合物,所述组合物包含治疗有效量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐和治疗有效量的纳洛酮或其药学上可接受的盐,所述膜剂组合物具有与包含约 2 倍量的丁丙诺啡或其药学上可接受的盐的Suboxone®片剂生物等效的释放曲线。

[0012] 本发明的又一些实施方式提供了一种口服溶解薄膜制剂,所述制剂包含丁丙诺啡和纳洛酮,其中,所述制剂提供 $C_{\max}$ 为约 0.624ng/ml ~ 约 5.638ng/ml 的丁丙诺啡的体内血浆曲线,和 $C_{\max}$ 为约 41.04pg/ml ~ 约 323.75pg/ml 的纳洛酮的体内血浆曲线。

具体实施方式

[0013] 定义

[0014] 本文中使用的术语 $C_{\max}$ 是指在将所述组合物施用给人类受试对象后的平均最大血浆浓度。本文中使用的术语 AUC 是指施用本文中形成的所述组合物后的血浆浓度-时间曲线下的平均面积值。正如下文中将更为详细地阐明的,术语“使吸收最优化”并非是指达到所述组合物的最大吸收,而是指在 pH 为约 2 ~ 约 4 时达到最佳吸收水平。“最佳”吸收例如可以是提供与施用目前可得的Suboxone®片剂生物等效吸收的水平。在给定的 pH 且丁丙诺啡的剂量为 2mg ~ 16mg 时丁丙诺啡的“最佳” $C_{\max}$ 为约 0.67mg/ml ~ 约 5.36mg/ml。类似地,在给定的 pH 且丁丙诺啡的剂量为 2mg ~ 16mg 时丁丙诺啡的“最佳”AUC 可以是约 7.43hr*ng/ml ~ 约 59.46hr*ng/ml。正如下文中将更为详细地说明的,已经意外地发现到一种特定激动剂,即丁丙诺啡的吸收在 pH 为约 2 ~ 4 以及约 5.5 ~ 6.5 时可提供最佳吸收。因此,技术人员可以通过提供约 2 ~ 4 或约 5.5 ~ 6.5 的 pH 而使丁丙诺啡的吸收“最优化”。

[0015] “使吸收最大化”是指在 pH 为约 4 ~ 约 9 时取得的最大体内吸收值。

[0016] 术语“局部 pH”是指例如在使用者的口内即刻包围作为基质水合物和 / 或溶解物

的活性剂的载体基质区域的 pH。

[0017] “抑制”活性物的吸收意思是使活性物实现尽可能完全的离子化状态,以致微量活性物乃至没有活性物是测量可吸收的。例如,在 pH 为 3 ~ 3.5 时,对于 0.5mg ~ 4.0mg 的剂量,诸如纳洛酮等活性物的 $C_{\max}$ 为 32.5pg/ml ~ 260pg/ml,对于 0.5mg ~ 4.0mg 的剂量,纳洛酮的 AUC 为 90.55hr*pg/ml ~ 724.4hr*pg/ml。可以理解在 pH 低于 3.0 时,预计将进一步离子化,从而导致较低的吸收。

[0018] 术语“生物等效”是指对于不同产品中的给定活性物获得 $C_{\max}$ 和 AUC 值的 80% ~ 125%。例如,假定对于市售的Suboxone®片剂(包含 2mg 的丁丙诺啡和 0.5mg 的纳洛酮)丁丙诺啡的 $C_{\max}$ 和 AUC 值分别为 0.780ng/ml 和 6.789hr*ng/ml,则生物等效产品的丁丙诺啡的 $C_{\max}$ 在 0.624ng/ml ~ 0.975ng/ml 的范围内,丁丙诺啡的 AUC 值为 5.431hr*ng/ml ~ 8.486hr*ng/ml。

[0019] 应当理解,术语“薄膜”包括任何形状的薄膜和片材,所述形状包括长方形、正方形或其他所需形状。本文中描述的薄膜可具有使其能够放入使用者的口腔内的任何所需厚度和尺寸。例如,所述薄膜可具有约 0.1 密耳~约 10 密耳的相对较薄的厚度,或者也可以具有约 10 密耳~约 30 密耳的稍厚的厚度。对于一些薄膜而言,厚度甚至可以更大,即大于约 30 密耳。薄膜可以是单层的,也可以是多层的,包括层积膜。

[0020] 口服溶解薄膜通常分成三种主要类别:快速溶解的、中速溶解的和慢速溶解的。快速溶解膜通常在约 1 秒钟~约 30 秒钟内溶解在口中。中速溶解膜通常在约 1 分钟~约 30 分钟内溶解在口中,而慢速溶解膜通常在超过 30 分钟内溶解在口中。快速溶解膜通常可由低分子量的亲水性聚合物(即,分子量为约 1000 ~ 9000 的聚合物,或分子量至多 200,000 的聚合物)构成。相反,慢速溶解膜通常具有高分子量的聚合物(即,具有以百万计的分子量)。

[0021] 中速溶解膜倾向于落入快速溶解膜和慢速溶解膜之间。中速溶解膜溶解得相对较快,但还具有良好的粘膜粘附(mucoadhesion)水平。中速溶解膜还是柔软的、快速润湿的,而且通常对使用者没有刺激性。对于本发明而言,优选使用落入快速溶解和中速溶解类别之间的薄膜。此类中速溶解膜提供了足够快的溶解速率,最理想的为约 1 分钟~约 20 分钟,同时提供可以接受的粘膜粘附水平以使所述薄膜一经放入使用者的口腔内则将不易移出。

[0022] 本文中所描述的本发明的薄膜可包含一种或多种用于治疗药物成瘾的激动剂或部分激动剂。本文中使用的术语“激动剂”是指能够在使用者的体内提供生理响应或生理活性的化学物质。本文中描述的薄膜还可以包含一种或多种拮抗剂。本文中使用的术语“拮抗剂”是指在使用者的体内产生作用以降低另一种化学物质的生理活性的任何化学物质。在一些实施方式中,本文中使用的拮抗剂可以起到降低和/或阻断激动剂的生理活性的作用。活性物可以是水溶性的,也可以是水不溶性的。本文中使用的术语“水溶性”是指至少部分在溶剂(包括但不限于水)中可溶解的物质。术语“水溶性”并不一定意味着物质 100%溶解在溶剂中。术语“水不溶性”是指在溶剂(包括但不限于水)中不可溶解的物质。溶剂可包括水,或作为另一选择可单独包括其他极性溶剂或包括与水组合的极性溶剂。

[0023] 本发明的薄膜

[0024] 本发明涉及治疗个体的麻醉药依赖的方法。更理想的是,本发明涉及治疗个体的阿片类依赖,同时使用防止麻醉药滥用的制剂和递送物。目前,通过施用Suboxone®(一

种口服可溶性片剂)来辅助治疗阿片类依赖。该片剂提供了丁丙诺啡(阿片类激动剂)和纳洛酮(阿片类拮抗剂)的组合。因此,本发明通过提供口服可溶性膜剂(其提供与Suboxone®生物等效的效果)而提供了治疗麻醉药依赖的方法。所述膜剂在处于使用者的口内时优选提供口腔粘附性,以使该薄膜在放入后难以移出。

[0025] 所述膜剂组合物优选包含高分子载体基质。可以使用任何所需的高分子载体基质,只要其具有口服可溶性。理想的是,所述剂型应当具有足够的生物粘附性以致不容易移出,并且其还应当在施用时形成凝胶状结构。口服消耗性薄膜优选中速溶解在口腔内,并特别适用于递送活性物,不过快速释放型组合物和持续释放型组合物也均在预期的各实施方式中。

[0026] 医药产品中使用的薄膜可以通过组合至少一种聚合物和溶剂,可选地包括本领域中已知的其他填料来制造。溶剂可以是水或极性有机溶剂,其包括但不限于乙醇、异丙醇、丙酮或其任何组合。在一些实施方式中,溶剂可以是非极性有机溶剂,例如二氯甲烷。薄膜可通过使用选定的模制或沉积法和受控干燥过程来制备。例如,薄膜可通过如下受控干燥过程来制备,该过程包括对湿薄膜基质施加热和/或辐射能来形成粘弹性结构,由此控制薄膜内容物的均匀性。这样的过程更详细地描述于2002年2月14日递交并作为美国专利公报第2003/0107149A1号公布共同转让的美国申请第10/074,272号中,通过引用将其内容整体并入本文中。作为另一选择,薄膜还可以如2004年5月28日递交并作为美国专利公报第2005/0037055A1号公布共同转让的美国申请第10/856,176号中所描述的进行挤出,通过引用将其内容整体并入本文中。

[0027] 薄膜中含有的聚合物可以是水溶性的、水溶胀性的、水不溶性的,或者是水溶性聚合物、水溶胀性聚合物或水不溶性聚合物中的一种或多种的组合。聚合物可包括纤维素或纤维素衍生物。有用的水溶性聚合物的具体实例包括但不限于聚氧化乙烯、支链淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、藻酸钠、聚乙二醇、黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、阿拉伯树胶、阿拉伯胶、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯共聚物、淀粉、明胶及其组合。有用的水不溶性聚合物的具体实例包括但不限于乙基纤维素、羟丙基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素及其组合。对于较高剂量来说,与较低剂量相比,理想的是加入可提供高水平粘度的聚合物。

[0028] 本文中使用的短语“水溶性聚合物”及其变型是指至少部分溶解在水中、理想的是全部或绝大部分溶解在水中的聚合物,或者吸水的聚合物。吸水的聚合物往往称为水溶胀性聚合物。本发明可用的材料可以在室温和其他温度(例如高于室温的温度)下具有水溶性或水溶胀性。此外,所述材料可以在低于大气压的压力下具有水溶性或水溶胀性。理想的是,水溶性聚合物是具有至少20重量%吸水量的水溶性或水溶胀性聚合物。具有25重量%以上吸水量的水溶胀性聚合物也是可用的。在一些实施方式中,由此类水溶性聚合物形成的薄膜可以是充分水溶性的,以在与体液接触时可溶。

[0029] 可用来加入至所述薄膜中的其他聚合物包括生物可降解性聚合物、共聚物、嵌段聚合物及其组合。应当理解,与物理裂解的材料(即生物可蚀性材料)相对,术语“生物可降解性”意在包括化学降解的材料。满足以上标准的已知可用的聚合物或聚合物类是:聚(羟基乙酸)(PGA)、聚(乳酸)(PLA)、聚二噁烷、聚草酸酯、聚(α -酯)、聚酐、聚乙酸酯、聚

己内酯、聚(原酸酯)、聚氨基酸、聚氨基碳酸酯、聚氨酯、聚碳酸酯、聚酰胺、聚(氰基丙烯酸烷基酯)及其混合物和共聚物。其他可用的聚合物包括L-乳酸和D-乳酸的立体聚合物、双(对羧基苯氧基)丙烷酸和癸二酸的共聚物、癸二酸共聚物、己内酯的共聚物、聚(乳酸)/聚(羟基乙酸)/聚乙二醇共聚物、聚氨酯和聚(乳酸)的共聚物、聚氨酯和聚(乳酸)的共聚物、 α -氨基酸的共聚物、 α -氨基酸和己酸的共聚物、谷氨酸 α -苄酯和聚乙二醇的共聚物、琥珀酸酯和聚(二醇)的共聚物、聚磷腈、聚羟基-链烷酸酯及其混合物。二元和三元体系是可预期的。

[0030] 可用的其他具体聚合物包括以 Medisorb 和 Biodel 商标销售的那些聚合物。Medisorb 材料由 Dupont Company of Wilmington, Delaware 销售,且通常标示为“丙交酯/乙交酯共聚物”,其包含“丙酸、2-羟基-聚合物与羟基-聚合物和羟基乙酸”。四种此类聚合物包括丙交酯/乙交酯 100L,其据认为是熔点处于 $338^{\circ}\text{F} \sim 347^{\circ}\text{F}$ ($170^{\circ}\text{C} \sim 175^{\circ}\text{C}$) 范围内的 100% 丙交酯;丙交酯/乙交酯 100L,其据认为是熔点处于 $437^{\circ}\text{F} \sim 455^{\circ}\text{F}$ ($225^{\circ}\text{C} \sim 235^{\circ}\text{C}$) 范围内的 100% 乙交酯;丙交酯/乙交酯 85/15,其据认为是熔点处于 $338^{\circ}\text{F} \sim 347^{\circ}\text{F}$ ($170^{\circ}\text{C} \sim 175^{\circ}\text{C}$) 范围内的 85% 的丙交酯和 15% 的乙交酯;和丙交酯/乙交酯 50/50,其据认为是熔点处于 $338^{\circ}\text{F} \sim 347^{\circ}\text{F}$ ($170^{\circ}\text{C} \sim 175^{\circ}\text{C}$) 范围内的 50% 的丙交酯和 50% 的乙交酯的共聚物。

[0031] Biodel 材料表示一族化学上不同的多种聚酐。

[0032] 尽管可以使用多种不同的聚合物,不过需要选择对所述薄膜提供粘膜粘附性以及所需的溶解速率和/或分解速率的聚合物。特别是,维持所述薄膜与粘膜组织接触所需的时间取决于组合中含有的活性物的种类。一些活性物可能仅需要几分钟递送通过粘膜组织,而其他的活性物可能需要多达几小时甚至更长。因此,在一些实施方式中,可以使用如上所述的一种或多种水溶性聚合物来形成所述薄膜。然而,在其他的实施方式中,理想的是使用水溶性聚合物与如上提供的水溶胀性、水不溶性和/或生物可降解性的聚合物的组合。加入一种或多种水溶胀性、水不溶性和/或生物可降解性的聚合物可提供给所述薄膜比单独由水溶性聚合物形成的薄膜更慢的溶解速率或分解速率。这样,所述薄膜可以在更长的周期或时间(例如多达几个小时内)粘附于粘膜组织,这对于递送某些活性物成分可能是理想的。

[0033] 理想的是,单个的膜剂具有较小的尺寸,为约 0.5 英寸 $\sim$ 1 英寸 $\times$ 约 0.5 英寸 $\sim$ 1 英寸。更具体而言,所述膜剂为约 0.75 英寸 $\times$ 0.5 英寸。所述膜剂在放入使用者口腔内或处于使用者舌下区域时应具有良好的粘附性。此外,所述膜剂应当以中速分散溶解,最理想的是在约 1 分钟内分散并在约 3 分钟内溶解。在一些实施方式中,所述膜剂能够以约 1 分钟 $\sim$ 约 1.5 分钟的速率分散溶解。

[0034] 例如,在一些实施方式中,所述薄膜可以单独包含聚氧化乙烯或者包含聚氧化乙烯与第二聚合物成分的组合。第二聚合物可以是另一种水溶性聚合物、水溶胀性聚合物、水不溶性聚合物、生物可降解性聚合物或其任何组合。适宜的水溶性聚合物包括但不限于以上提供的任一种。在一些实施方式中,水溶性聚合物可包括亲水性纤维素类聚合物,例如羟丙基纤维素和/或羟丙基甲基纤维素。根据一些实施方式,聚氧化乙烯在聚合物成分中可以为约 20 重量% $\sim$ 100 重量%,更具体为约 30 重量% $\sim$ 约 70 重量%,进而更具体为约 40 重量% $\sim$ 约 60 重量%。在一些实施方式中,聚氧化乙烯类薄膜中还可以包含一种或多种水

溶胀性的、水不溶性的和 / 或生物可降解性的聚合物。可以使用以上提供的水溶胀性的、水不溶性的或生物可降解性的聚合物中的任一种。第二聚合物成分在聚合物成分中可以以约 0 重量%~约 80 重量%、更具体为约 30 重量%~约 70 重量%、进而更具体而约 40 重量%~约 60 重量%的量使用。

[0035] 聚氧化乙烯的分子量也可以不同。在一些实施方式中,可能需要诸如约四百万的高分子量聚氧化乙烯来增加薄膜的粘膜粘附性。在一些其他的实施方式中,分子量可以为约 100,000 ~ 900,000,更具体为约 100,000 ~ 600,000,进而更具体为约 100,000 ~ 300,000。在一些实施方式中,理想的是在聚合物成分中结合高分子量聚氧化乙烯(600,000 ~ 900,000)与低分子量聚氧化乙烯(100,000 ~ 300,000)。

[0036] 还可以将多种可选的成分和填料添加到所述薄膜中。这些物质可包括但不限于:表面活性剂;增塑剂;多元醇;消泡剂,例如含硅酮化合物,其通过释放薄膜中的氧来促使薄膜表面更平滑;热固性凝胶,例如果胶、角叉菜胶和明胶,其有助于维持各成分的分散性;包合物,例如环糊精和笼状分子;着色剂;以及调味剂。在一些实施方式中,薄膜中可以包含多于一种的活性成分。

[0037] 所述薄膜中可包含添加剂。添加剂类别的实例包括赋形剂、润滑剂、缓冲物、稳定剂、发泡剂、颜料、着色剂、填料、填充剂、甜味剂、芳香剂、香料、离型改性剂、佐剂、增塑剂、流动促进剂、脱模剂、多元醇、成粒剂、稀释剂、粘合剂、缓冲剂、吸收剂、助流剂、胶粘剂、防粘剂、酸化剂、软化剂、树脂、缓和剂、溶剂、表面活性剂、乳化剂、弹性体及其混合物。这些添加剂可以与活性组分一同添加。

[0038] 可用的添加剂包括例如明胶;植物蛋白,如葵花籽蛋白、大豆蛋白、棉籽蛋白、花生蛋白、葡萄籽蛋白、乳清蛋白、分离乳清蛋白、血蛋白、卵蛋白和酰化蛋白;水溶性多糖,如藻酸盐、角叉菜胶、瓜尔胶、琼脂、黄原胶、结冷胶、阿拉伯树胶和相关胶(印度胶、刺梧桐树胶、黄蓍胶)以及果胶;纤维素的水溶性衍生物:烷基纤维素、羟烷基纤维素和羟烷基烷基纤维素(如甲基纤维素、羟甲基纤维素、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、羟丁基甲基纤维素),纤维素酯和羟烷基纤维素酯(如邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)),羧烷基纤维素、羧烷基烷基纤维素、羧烷基纤维素酯(如羧甲基纤维素)和它们的碱金属盐;水溶性合成聚合物,如聚丙烯酸和聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸和聚甲基丙烯酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、PVY/乙酸乙烯酯共聚物和聚巴豆酸;同样适宜的有:邻苯二甲酸酯化的明胶、琥珀酰明胶、交联化明胶、虫胶、淀粉的水溶性化学衍生物、具有例如叔氨基和季氨基(如二乙基氨基乙基,必要时可以季铵化)的阳离子化改性的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯;以及其他类似的聚合物。

[0039] 所述补充剂可选地可以以任何所需的量,理想的是基于全部薄膜成分的重量在至多约 80%的范围内、理想地为约 3%~50%、更理想为 3%~20%的范围进行添加。

[0040] 其他的添加剂可以是流动剂和遮光剂,例如镁、铝、硅、钛等的氧化物,理想的是其浓度基于全部薄膜成分的重量为约 0.02 重量%~约 3 重量%,理想地为约 0.02%~约 1%。

[0041] 添加剂的其他实例是增塑剂,所述增塑剂包括:聚氧化烯烃,如聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙-丙二醇;低分子量的有机增塑剂,如甘油、单乙酸甘油酯、二乙酸甘油酯或三乙酸

甘油酯、乙酸甘油酯、聚山梨醇酯、鲸蜡醇、丙二醇、山梨糖醇、二乙基磺基琥珀酸钠、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯等；所述增塑剂以基于所述聚合物的重量为约 0.5%~约 30%，理想地为约 0.5%~约 20% 的浓度进行添加。

[0042] 还可以再加入一些化合物来改善淀粉材料的质地特性，例如动物或植物脂肪（理想的是其氢化形式），尤其是在室温为固体的那些物质。理想的是这些脂肪具有 50℃ 以上的熔点。优选的是具有 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀- 和 C₂₂- 脂肪酸的甘油三酯。这些脂肪可以在不添加补充剂或增塑剂时单独添加，有利的是其可以单独添加或者与甘油单酯和 / 或甘油二酯或磷脂、尤其是卵磷脂一同添加。甘油单酯和甘油二酯理想地源自上述类型脂肪，即具有 C₁₂-、C₁₄-、C₁₆-、C₁₈-、C₂₀- 和 C₂₂- 脂肪酸的脂肪。

[0043] 所述脂肪、甘油单酯、甘油二酯和 / 或卵磷脂的总用量占全部薄膜组合物为至多约 5 重量%，优选在约 0.5 重量%~约 2 重量% 的范围内。

[0044] 还可能有用的是以全部组合物的约 0.02 重量%~约 1 重量% 的浓度添加二氧化硅、硅酸钙或二氧化钛。这些化合物可充当流动剂和遮光剂。

[0045] 卵磷脂是本文描述的薄膜中使用的一种表面活性试剂。卵磷脂可以以约 0.25 重量%~约 2.00 重量% 的量包含在原料中。其他的表面活性试剂（即表面活性剂）包括但不限于鲸蜡醇、十二烷基硫酸钠、可由 ICI Americas, Inc. 商购得的 Spans™ 和 Tweens™。还可用的是乙氧基化油，包括乙氧基化的蓖麻油，例如可由 BASF 商购得的 Cremophor® EL 等。Carbowax™ 是在本发明中极为有用的另一种改性剂。Tweens™ 或与表面活性试剂的组合可用于实现所需的亲水-亲油平衡（“HLB”）。不过，本发明并不要求使用表面活性剂，而且本发明的薄膜或成膜组合物可基本上不含表面活性剂，而同时仍然提供本发明理想的均匀性特征。

[0046] 其他的组分包括对薄膜形成的便易性和薄膜的总体品质有贡献的粘合剂。粘合剂的非限制性实例包括淀粉、预糊化淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、聚丙烯酰胺、聚乙烯基噁唑烷酮（polyvinylloxazolidone）和聚乙烯醇。

[0047] 其他可能的添加剂包括增溶剂，例如与活性成分形成包合物的物质。此类试剂可用于改善极不溶的和 / 或极不稳定的活性物的性质。通常，这些物质是具有疏水性内腔和亲水性外表的环状分子。不溶的和 / 或不稳定的活性物可以装入该疏水腔中，由此生成可溶于水中的包络物。因此，包络物的形成使得极不溶的和 / 或极不稳定的活性物能够溶解在水中。此类试剂的一种特别理想的实例是环糊精，其是源自淀粉的环状碳水化合物。不过，其他类似的物质也被视为处在本发明的范围内。

[0048] 适宜的着色剂包括食品、药物和化妆品色料（FD&C），药品和化妆品色料（D&C），或外用药品和化妆品色料（Ext. D&C）。这些色料是染料、其相应的色淀和一些天然和衍生的着色物。色淀是吸附于氢氧化铝上的染料。

[0049] 着色剂的其他实例包括已知的偶氮染料、有机或无机颜料、或天然来源的着色剂。优选的是无机颜料，例如铁或钛的氧化物，这些氧化物以基于全部成分重量的约 0.001%~约 10%，优选约 0.5%~约 3% 的浓度进行添加。

[0050] 调味剂可以选自天然的和合成的调味液。此类试剂的示例性目录包括挥发油，合成调味油，调味芳香剂，源自植物、叶子、花、果实、茎及其组合的油、液、油树脂或提取物。非限制性代表性实例的目录包括薄荷油，可可和诸如柠檬、甜橙、葡萄、酸橙和西柚等柑橘油，

以及包括苹果、梨、桃、葡萄、草莓、树莓、樱桃、李子、菠萝和杏在内的水果香精,或其他的水果调味剂。

[0051] 其他可用的调料包括醛和酯,例如苯甲醛(樱桃、杏仁)、柠檬醛即 α -柠檬醛(柠檬、酸橙)、橙花醛即 β -柠檬醛(柠檬、酸橙)、癸醛(甜橙、柠檬)、C-8 醛(柑橘类水果)、C-9 醛(柑橘类水果)、C-12 醛(柑橘类水果)、甲基苯甲醛(樱桃、杏仁)、2,6-二甲基辛醇(未成熟果实)和 2-十二烯醛醇(柑橘、桔子)及其组合等。

[0052] 甜味剂可选自以下非限制性目录:葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖及其组合;糖精及其各种盐,如钠盐;二肽甜味剂,如阿斯巴甜;双氢查耳酮化合物、甘草甜素;甜叶菊(甜菊苷);蔗糖的氯衍生物,如三氯蔗糖;糖醇,如山梨糖醇、甘露醇和木糖醇等。还可以预期的是氢化淀粉水解产物和合成的甜味剂 3,6-二氢-6-甲基-1-1-1,2,3-氧杂噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物,特别是其钾盐(AK 糖)和钠盐及钙盐,以及天然的高倍甜味剂,如罗汉果。还可以使用其他甜味剂。

[0053] 所述薄膜还可以使用消泡和/或除泡成分。这些成分有助于从成膜组合物中除去如夹带空气等空气。该夹带空气可能造成薄膜不均匀。二甲基硅油是一种特别有用的消泡剂和/或除泡剂。不过,本发明并不受限于此,可以适当地使用其他的消泡剂和/或除泡剂。

[0054] 作为相关的问题,二甲基硅油及其相关试剂可以用于稠化目的。更具体而言,这样的试剂便于除去气孔、空气、水汽和类似的不需要的成分,由此提供更致密的因而也更均匀的薄膜。实现该功能的试剂或成分可称为稠化剂或稠密剂。如上所述,夹带空气或不需要的成分可能导致薄膜不均匀。

[0055] 二甲基硅油通常在医疗领域中用以治疗婴儿的胀气或腹绞痛。二甲基硅油是含有聚二甲基硅氧烷重复单元(由三甲基硅烷氧基封端单元稳定)的完全甲基化的线性硅氧烷聚合物与二氧化硅的混合物。其通常包含 90.5%~99%的聚甲基硅氧烷和 4%~7%的二氧化硅。所述混合物是灰色的、半透明的且不溶于水的粘稠液体。

[0056] 二甲基硅油在分散于水中时将铺展在整个表面上,形成低表面张力的薄膜。这样,二甲基硅油降低了位于溶液中的气泡(例如泡沫泡)的表面张力,导致其破裂。二甲基硅油的功能模仿了油和醇水溶液的双重作用。例如,在油性溶液中,任何被截留的气泡都将上升至表面,并较为快速且容易地消散,这是因为油性液体具有比水溶液更轻的密度。另一方面,已知醇/水混合物能够降低水的密度并降低水的表面张力。因此,该混合物溶液内部所截留的任何气泡也将容易地消散。二甲基硅油溶液同时提供了这些优点。其降低了水溶液内部截留的任何气泡的表面能,并降低了水溶液的表面张力。由于具有该独特的功能性,二甲基硅油具有优异的消泡性而可用于生理过程(消除胃中的气体),以及用于需要从产品中除去气泡的任何外部过程。

[0057] 为了防止在薄膜中形成气泡,可以在真空下进行混合步骤。不过,一旦混合步骤完成且薄膜溶液恢复至常压条件,空气将再次引入至混合物中或与混合物接触。在许多情况中,微小的气泡将再次截留在该高分子粘稠溶液内部。将二甲基硅油加入成膜组合物中将基本上减少或消除气泡的形成。

[0058] 二甲基硅油可以作为消泡剂以下述量添加到成膜混合物中,所述量为约 0.01 重量%~约 5.0 重量%,更理想为约 0.05 重量%~约 2.5 重量%,最理想为约 0.1 重量%~约 1.0 重量%。

[0059] 本文所述的薄膜中还可以包含以上提及的共同转让的美国专利第 7,425,292 号和美国专利申请第 10/856,176 号中描述的任何其他可选成分。

[0060] 当所述剂型包含至少一种拮抗剂时,可能需要控制所述拮抗剂的释放,由此在口服时延迟或完全防止拮抗剂从剂型中释放。理想的是,所述剂型是可放入使用者的口腔内的自支持型薄膜组合物。在将要放入口腔内的剂型中,需要在口内吸收激动剂,以提供激动剂进入使用者体内的快速融合。同时,理想的是防止或减少任何拮抗剂在口内的吸收,由此使得拮抗剂能够被吞下并在胃中破坏。减少拮抗剂的吸收可通过物理手段、例如通过将拮抗剂包封在阻断吸收的材料中来实现。不过,理想的是通过化学手段、例如通过控制剂型的局部 pH 来减少拮抗剂的吸收。

[0061] 已经发现,通过控制剂型的局部 pH,可以控制其中的活性物的释放和 / 或吸收。例如,在包含一定量的激动剂的剂型中,可以将局部 pH 控制在使激动剂在使用者口腔内的释放和 / 或吸收最大化的水平。在加入了一定量的激动剂和一定量的拮抗剂的剂型中,可以将局部 pH 控制在使激动剂的释放和 / 或吸收最大化而同时使拮抗剂的释放和 / 或吸收最小化的水平。

[0062] 所述剂型优选包含部分激动剂与拮抗剂的组合,同时所述剂型具有受控的 pH。在一个实施方式中,部分激动剂可包括丁丙诺啡或其药学上可接受的盐,而拮抗剂包括纳洛酮或其治疗上可接受的盐。应当理解,本发明并不限于使用丁丙诺啡和纳洛酮,而任何激动剂(或部分激动剂)和任何拮抗剂都可以加入至本发明中以用于治疗药物成瘾。激动剂和可选的拮抗剂应当选自可用于治疗特定的麻醉药依赖(治疗中)的那些激动剂和拮抗剂。

[0063] 如上所述,优选控制剂量的局部 pH 以提供激动剂和拮抗剂的所需释放和 / 或吸收。已知丁丙诺啡具有约 8.42 的 pKa,而纳洛酮具有约 7.94 的 pKa。根据 pH 分配理论,可以预计的是唾液(具有约 6.5 的 pH)将使两种活性物的吸收最大化。不过,申请人意外地发现,通过将剂型缓冲至特定的 pH 水平,可以实现激动剂和拮抗剂的最佳吸收水平。理想的是,包含激动剂和拮抗剂的组合物的局部 pH 为约 2 ~ 约 4,最理想为 3 ~ 4。在此种局部 pH 水平下实现了激动剂和拮抗剂的最佳吸收。正如在以下的实施例中将更为详细描述,控制本发明的薄膜组合物的局部 pH 提供了这样一种体系,其中各成分的所需释放和 / 或吸收与类似的 Suboxone® 片剂的释放和 / 或吸收生物等效。

[0064] 在一个实施方式中,所述剂型是自支持型薄膜。在该实施方式中,所述膜剂包含聚合物载体基质和治疗有效量的丁丙诺啡(激动剂)。缓冲剂优选能够将所述组合物的局部 pH 提供在可提供丁丙诺啡的所需吸收水平的范围内。所得剂型是一种使得丁丙诺啡能够快速有效地释放进入使用者口腔内的薄膜组合物。同时,所述薄膜组合物优选具有足够的粘附曲线,以致所述薄膜一经放入口腔内则不能容易地从使用者的口腔移出。丁丙诺啡的完全释放优选在少于约 30 分钟内进行,并优选在口腔内保留至少 1 分钟。

[0065] 如上所述,尽管提供药学上可接受的水平激动剂有助于治疗麻醉药上瘾的人群,不过理想的是提供丁丙诺啡与纳洛酮(拮抗剂)的组合以降低激动剂的效果,并由此有助于减少麻醉药依赖。因此,理想的是在薄膜组合物中组合阿片类激动剂(或部分激动剂)与阿片类拮抗剂或其药学上可接受的盐。活性物可以单独分散在整个剂型中,也可以组合在一起而分散入剂型中。最理想的是,拮抗剂包括纳洛酮,但是根据需要还可以选择任何合适的碱性拮抗剂。所述拮抗剂可选地可以是水溶性的,从而使拮抗剂与激动剂的难以分离,

由此减少滥用激动剂的可能。

[0066] 与包含激动剂的薄膜相同,理想的是通过加入缓冲剂来对包含激动剂和拮抗剂的薄膜进行 pH 控制。在此类组合薄膜中,已经发现薄膜组合物的局部 pH 应当优选在约 2 ~ 约 4 的范围内,更优选为约 3 ~ 约 4,从而提供与市售的Suboxone®片剂生物等效的产品。最优选的是,薄膜组合物的局部 pH 为约 3.5。在该局部 pH 水平下,在抑制了纳洛酮的吸收的同时可使丁丙诺啡的吸收最优化。

[0067] 所述薄膜还可以包含任何所需水平的自支持型成膜聚合物,由此提供自支持型薄膜组合物。在一个实施方式中,所述薄膜组合物以所述组合物的至少 25 重量%的量包含成膜聚合物。作为另一选择,所述成膜聚合物可以以所述组合物的至少 50 重量%的量存在。如上所述,需要时可以使用能够赋予所需的粘膜粘附和薄膜溶解速率的任何成膜聚合物。

[0068] 所述剂型中可以包含任何所需水平的激动剂和可选的拮抗剂,由此提供所需效果。在一个特定的实施方式中,所述薄膜组合物每剂量包含约 2mg ~ 约 16mg 的激动剂。更理想的是,所述薄膜组合物每剂量包含约 4mg ~ 约 12mg 的激动剂。必要时,所述薄膜组合物每剂量可包含约 0.5mg ~ 约 5mg 的拮抗剂。更理想的是,所述薄膜组合物每剂量包含约 1mg ~ 约 3mg 的拮抗剂。如果将拮抗剂加入至薄膜中,则薄膜组合物可以以激动剂:拮抗剂为约 6 : 1 ~ 2 : 1 的比率包含拮抗剂。最理想的是,所述薄膜组合物每剂量包含约 4 : 1 的激动剂和拮抗剂。例如,在一个实施方式中,所述剂量包含约 12mg 量的激动剂,并包含约 3mg 量的拮抗剂。

[0069] 所述薄膜组合物理想地还包含缓冲剂以控制薄膜组合物的局部 pH。薄膜组合物中可以加入任何所需水平的缓冲剂以提供所需的局部 pH 水平。所述缓冲剂优选以下述量提供,所述量足以控制激动剂和可选的拮抗剂从薄膜中的释放和 / 或吸收进入体内。在理想的实施方式中,所述薄膜组合物以缓冲剂与激动剂的比率为约 2 : 1 ~ 约 1 : 5 (缓冲剂:激动剂) 的量包含缓冲剂。作为另一选择,缓冲剂也可以以缓冲剂与激动剂为 1 : 1 的比率提供。如上所述,薄膜组合物优选具有约 2 ~ 约 4 的局部 pH,最优选具有约 3.5 的局部 pH。根据需要可以使用任何缓冲剂体系。在一些实施方式中,缓冲剂可包括柠檬酸钠、柠檬酸及其组合。

[0070] 在该实施方式中,所得薄膜组合物包含聚合物基质、激动剂和可选的拮抗剂,同时该薄膜组合物具有受控至所需水平的局部 pH。缓冲剂优选以下述量存在,所述量可以提供激动剂的治疗充分吸收,同时限制拮抗剂的吸收。局部 pH 的控制实现了各成分的所需释放和 / 或吸收,因此提供了更有用且有效的剂量。

[0071] 所述膜剂组合物可包含聚合物载体基质、治疗有效量的激动剂、治疗有效量的拮抗剂和缓冲体系。所述缓冲体系可包括缓冲剂以及溶剂。所述缓冲体系理想地包括足够水平的缓冲剂以提供所述膜剂组合物所需的局部 pH 水平。

[0072] 除了所需的局部 pH 水平之外,所述缓冲剂优选具有下述缓冲容量,所述缓冲容量在组合物处于使用者口腔中时足以维持可选的拮抗剂的离子化。维持拮抗剂的离子化用来限制拮抗剂的吸收,因此提供了对拮抗剂的所需控制。在限制拮抗剂的离子化时,可不必如此限制激动剂的离子化。这样,所得剂型提供使用者对激动剂的吸收,同时充分地减少和 / 或防止了拮抗剂的吸收。通过保持拮抗剂离子化并使局部 pH 处于最佳 pH,限制了拮抗剂的吸收 (如存在吸收),但产品经不同的施用途径进行滥用或服用仍然存在。然而,在以施用

原样(as administered)服用时,拈抗剂几乎没有阻断激动剂的作用,或完全没有阻断激动剂的作用。

[0073] 包含激动剂的膜剂组合物可以被配制为提供在所需范围内具有平均最大血浆浓度($C_{\max}$)的体内血浆曲线。申请人已经发现,控制薄膜组合物的 $C_{\max}$ 使得技术人员能够控制活性物(例如激动剂)进入使用者的吸收。所得薄膜组合物能够更为有效且适宜地递送给使用者。

[0074] 如前所述,所述膜剂组合物提供了与市售的Suboxone®片剂生物等效的结果。正如将在以下的实施例中更多描述的,市售的Suboxone®根据所施用的丁丙诺啡和纳洛酮的量而提供不同的吸收水平。本发明理想地提供了一种薄膜产品,所述薄膜产品能够提供与Suboxone®产品生物等效的释放。与Suboxone®产品相同,丁丙诺啡可以以每剂量为约2mg~约16mg的量存在,或者必要时以每剂量约4mg~约12mg的量存在。另外,纳洛酮可以以任何所需的量存在,优选以丁丙诺啡水平的约25%存在。例如,本发明的薄膜产品可具有2mg的丁丙诺啡和0.5mg的纳洛酮、4mg的丁丙诺啡和1mg的纳洛酮、8mg的丁丙诺啡和2mg的纳洛酮、12mg的丁丙诺啡和3mg的纳洛酮、16mg的丁丙诺啡和4mg的纳洛酮,或者任何类似的量。

[0075] 还发现通过控制所述薄膜组合物的曲线下平均面积(AUC)值,可以提供更为有效的剂型。正如在以下的实施例中更为详细描述,本发明的薄膜组合物优选提供的AUC值能够提供与市售的Suboxone®片剂所提供的结果生物等效的结果。在一个实施方式中,所述薄膜组合物可以包括约6.8hr. ng/ml以上的平均 $AUC_{\inf}$ 值。作为另一选择,所述薄膜组合物可包括约6.8hr. ng/ml~约66hr. ng/ml的平均 $AUC_{\inf}$ 值。

[0076] 如上所述,所述薄膜组合物可包含纳洛酮(拈抗剂)。当薄膜组合物包含激动剂与拈抗剂的组合时,该薄膜组合物可被配制为对拈抗剂提供特定的 $C_{\max}$ 和/或 $AUC_{\inf}$ 。例如,当薄膜组合物中加入有丁丙诺啡激动剂和纳洛酮拈抗剂时,纳洛酮可被配制为提供小于约400pg/ml、小于约318pg/ml、小于约235pg/ml、小于约92pg/ml或小于约64pg/ml的 $C_{\max}$ 。在这样的薄膜中,纳洛酮可以提供小于约1030hr. ng/ml的平均 $AUC_{\inf}$ 值。

[0077] 在组合包含激动剂与拈抗剂的制剂中,可以将薄膜组合物制备为对激动剂和拈抗剂中任一种提供所需的 $C_{\max}$ 和/或 $AUC_{\inf}$ 值。在一个实施方式中,所述薄膜组合物对激动剂提供 $C_{\max}$ 小于约6.4ng/ml的体内血浆曲线,并且对拈抗剂提供 $C_{\max}$ 小于约400pg/ml的体内血浆曲线。在此类实施方式中,所述制剂对激动剂可提供超过约6.8hr. ng/ml的 $AUC_{\inf}$ 值。必要时,所述制剂对拈抗剂可提供小于约1030hr. ng/ml的 $AUC_{\inf}$ 值。这样的组合物可包含任何所需量的激动剂和拈抗剂,在优选的实施方式中,所述组合物包含每剂量约2mg~约16mg的激动剂和每剂量约0.5mg~约4mg的拈抗剂。

[0078] 本发明提供了一种治疗患者的麻醉药依赖的方法。在一个实施方式中,患者依赖于阿片类麻醉药,但患者还可能对非阿片类麻醉药有依赖。理想的是,通过对患者提供剂型来治疗该患者,所述剂型提供了活性物的有效释放但同时又提供了合适的粘附,从而使所述剂型不能容易地取出。在一个治疗方法中,将口服可溶性薄膜组合物提供给患者。

[0079] 根据患者受依赖的特定麻醉药,所述薄膜组合物可包含一种或多种特定的活性成分。在一个实施方式中,所述薄膜组合物包含聚合物载体基质和治疗有效量的激动剂。理想的是激动剂是部分激动剂。对于阿片类药物依赖,激动剂可以是阿片类激动剂,例如丁丙

诺啡或其药学上可接受的盐。所述薄膜组合物优选以下述量包含缓冲剂,所述量足以控制该薄膜组合物的局部 pH。可以使用包含柠檬酸钠、柠檬酸及其组合的任何缓冲剂体系。在仅包含激动剂的组合物中,薄膜组合物的局部 pH 理想地为约 5 ~ 约 6.5,最理想的是局部 pH 为约 5.5。在该水平时激动剂的吸收最为有效。为治疗依赖而将所述薄膜组合物施用给患者,最理想的是施用至患者的口腔中。

[0080] 必要时,所述组合物可包含治疗有效量的拮抗剂以防止激动剂的滥用。拮抗剂的“治疗有效量”意指下述拮抗剂的量,所述量可用于牵制使用者对激动剂的滥用。所述拮抗剂可以是任何所需的拮抗剂,并且在一个实施方式中包括纳洛酮或其药学上可接受的盐。所述薄膜组合物优选通过患者口腔施用给患者,但还可以以任何所需的手段施用。然后使口服可溶性薄膜组合物能够在足够的时间内溶解在患者的口腔中,从而释放其中的活性物。在一些实施方式中,所述薄膜组合物可以在口腔中保留至少 30 秒,而在一些实施方式中可以在口腔中保留至少 1 分钟。在将所述薄膜组合物放入患者的口腔中后,薄膜优选变得足够粘着从而使其难以除去。在将该薄膜组合物施用给患者后,活性物从组合物中充分释放出并能够对患者生效。

[0081] 本发明的薄膜组合物可以经由任何所需的方法形成。适宜的方法如美国专利第 7,425,292 号和第 7,357,891 号中所述,通过引用将其全部内容并入本文中。在一个实施方式中,所述膜剂组合物通过首先制备湿样组合物来形成,所述湿样组合物包含高分子载体基质、治疗有效量的激动剂和下述量的缓冲剂,所述量足以将所述组合物的局部 pH 控制至所需水平。将湿样组合物模制成薄膜,然后使其充分干燥以形成自支持型薄膜组合物。湿样组合物可以模制成单个剂量,或者其也可以模制成片材,然后将该片材切割成单个剂量。激动剂可以是部分激动剂。必要时,湿样组合物可以包含治疗有效量的拮抗剂。

[0082] 优选将激动剂和可选的拮抗剂选择为治疗特定的麻醉药依赖。例如,对于阿片类药物依赖,激动剂可包括丁丙诺啡或其药学上可接受的盐,而拮抗剂可包括纳洛酮或其药学上可接受的盐。所述薄膜组合物的局部 pH 理想地保持在约 2 ~ 约 4。

[0083] 实施例

[0084] 实施例 1:多个强度下的丁丙诺啡 / 纳洛酮薄膜的组成

[0085] 制备包含丁丙诺啡和纳洛酮的组合物薄膜带。制备四个不同强度的薄膜组合物,其包括丁丙诺啡与纳洛酮的比率为 16/4、12/3、8/2 和 2/0.5。该组合物汇总在下表 1 中。

[0086] 表 1:膜剂的多种组合物

[0087]

成分	丁丙诺啡/纳洛酮薄膜			
	单位配方(mg/薄膜带)			
丁丙诺啡/纳洛酮的比率	16/4	12/3	8/2	2/0.5
活性成分				
盐酸丁丙诺啡	17.28	12.96	8.64	2.16
盐酸纳洛酮二水合物	4.88	3.66	2.44	0.61
非活性成分				
聚氧化乙烯, NF (MW 200,000)	27.09	20.32	13.55	--
聚氧化乙烯, NF (MW 100,000)	12.04	9.03	6.02	19.06
聚氧化乙烯, NF (MW 900,000)	4.82	3.62	2.41	2.05
麦芽糖醇, NF	12.04	9.03	6.02	5.87
调味剂	6.0	4.5	3.0	2.4
柠檬酸, USP	5.92	4.44	2.96	2.96
HPMC	4.22	3.16	2.11	2.34
AK 糖	3.0	2.25	1.5	1.2
柠檬酸钠, 无水的	2.68	2.01	1.34	1.34
着色剂	0.03	0.02	0.01	0.01
总计(mg)	100	75	50	40

[0088] 实施例 2 : Suboxone®产品的吸收研究

[0089] 制备多种薄膜和片剂产品,并测定其吸收数据(包括 C_{max} 和 AUC 吸收水平)。测试的产品包括用或者 2mg 或者 16mg 丁丙诺啡和 0.5mg 或者 4.0mg 纳洛酮制得的Suboxone®片剂。对于 16mg 的丁丙诺啡片剂,将两个 8mg 的丁丙诺啡片剂组合在一起以提供 16mg 丁丙诺啡片剂的成分水平。在评估 12mg 的丁丙诺啡片剂的情况中,该剂量是通过组合一个 8mg 的丁丙诺啡片剂与两个 2mg 的丁丙诺啡片剂而得到的。测试这些产品的吸收水平,并将其量列于下表 2 中。

[0090] 表 2 :Suboxone®产品的吸收数据

[0091]

样品	C_{max}	AUC
丁丙诺啡(2 mg) Suboxone®片剂	0.780 ng/ml	6.789 hr*ng/ml
纳洛酮(0.5 mg) Suboxone® 片剂	51.30 pg/ml	128.60 hr*pg/ml
丁丙诺啡(16 mg) Suboxone®片剂	4.51 ng/ml	44.99 hr*ng/ml
纳洛酮(4 mg) Suboxone®片剂	259.00 pg/ml	649.60 hr*pg/ml

[0092] 使用表 2 的数据,下表 2A 中列出了其他水平的丁丙诺啡和纳洛酮的Suboxone®片剂的吸收数据。

[0093] 表 2A :Suboxone®产品的推算吸收数据

[0094]

样品	C _{max}	AUC
丁丙诺啡(4 mg) Suboxone®片剂	1.35 ng/ml	12.25 hr*ng/ml
纳洛酮(1 mg) Suboxone®片剂	80.97 pg/ml	203 hr*pg/ml
丁丙诺啡(8 mg) Suboxone®片剂	2.29 ng/ml	23.17 hr*ng/ml
纳洛酮(2 mg) Suboxone®片剂	140.31 pg/ml	351.8 hr*pg/ml
丁丙诺啡(12 mg) Suboxone®片剂	3.23 ng/ml	34.08 hr*ng/ml
纳洛酮(3 mg) Suboxone®片剂	199.7 pg/ml	500.6 hr*pg/ml

[0095] 实施例 3 : Suboxone®片剂的生物等效性评估

[0096] 使用以上表 2 中产生的Suboxone®片剂的数据,生成了可接受的生物等效性范围以提供与Suboxone®片剂相同的治疗水平。按照目前的理解,如果产品提供了Suboxone®片剂的约 80%~约 125%的吸收水平,则该产品提供了生物等效的效果。认为该范围内的吸收是生物等效的。

[0097] 表 3 :Suboxone®片剂的可接受的生物等效性范围 (80%~ 125%)

[0098]

样品描述	C _{max}	AUC
丁丙诺啡 2mg	0.624ng/ml ~ 0.975ng/ml	5.431hr*ng/ml ~ 8.486hr*ng/ml
纳洛酮 0.5mg	41.04pg/ml ~ 64.13pg/ml	102.88hr*pg/ml ~ 160.75hr*pg/ml
丁丙诺啡 16mg	3.608ng/ml ~ 5.638ng/ml	35.992hr*ng/ml ~ 56.238hr*ng/ml
纳洛酮 4mg	207.20pg/ml ~ 323.75pg/ml	519.68hr*pg/ml ~ 812.00hr*pg/ml

[0099] 因此,认为与Suboxone®片剂生物等效的值如下,丁丙诺啡的 C_{max} 为约 0.624 ~ 5.638,丁丙诺啡的 AUC 为约 5.431 ~约 56.238。同样,认为与Suboxone®片剂生物等效的值如下,纳洛酮的 C_{max} 为约 41.04 ~约 323.75,纳洛酮的 AUC 为约 102.88 ~约 812.00。

[0100] 实施例 4 :pH 为 3.5 时薄膜产品的吸收研究

[0101] 制备多种薄膜产品,并测定其吸收数据,包括 C_{max} 和 AUC 吸收水平。测试的产品包括本发明的薄膜带,所述薄膜带具有 2mg 或 16mg 的丁丙诺啡以及 0.5mg 或 4.0mg 的纳洛酮。测试这些产品的吸收水平,并将各量列于下表 4 中。

[0102] 表 4 :pH 为 3.5 时本发明的薄膜产品的吸收数据

[0103]

样品	C _{max}	AUC
丁丙诺啡 (2mg) 舌下用薄膜	0.947ng/ml	7.82hr*ng/ml
纳洛酮 (0.5mg) 舌下用薄膜	51.10pg/ml	128.60hr*pg/ml

丁丙诺啡 (16mg) 舌下用薄膜	5.47ng/ml	55.30hr*ng/ml
纳洛酮 (4mg) 舌下用薄膜	324.00pg/ml	873.60hr*pg/ml

[0104] 可以看出,在该试验中,丁丙诺啡的吸收度值刚好处于以上评估的生物等效性范围内。因此,可以确定本发明的薄膜在局部 pH 为 3.5 时提供了与市售的Suboxone®片剂生物等效的丁丙诺啡吸收。纳洛酮的吸收值非常接近于Suboxone®的生物等效范围。纳洛酮的吸收稍高并非是因为局部 pH,而是由于缓冲剂的量(本申请中所述的缓冲容量)。这可以由较低的 2/0.5mg 剂量处于纳洛酮的范围内的的事实得以证实,而且这是因为如缓冲容量图中所指出的对于 2/0.5 剂量缓冲容量较高。

[0105] 实施例 5:体内研究用薄膜的制备

[0106] 制备用于体内研究的膜剂,以确定丁丙诺啡/纳洛酮片剂以及薄膜制剂的生物利用度。具体而言,测试薄膜以确定所述薄膜是否提供了与片剂制剂生物等效的效果。

[0107] 制备包含 8mg 丁丙诺啡和 2mg 纳洛酮的三个薄膜制剂,将各个制剂缓冲至不同的 pH。第一薄膜不包含任何缓冲剂,并提供了约 6.5 的局部 pH。第二薄膜缓冲至局部 pH 水平为约 3~3.5。第三薄膜缓冲至局部 pH 值为约 5~5.5。下表 5 中列出各个制剂。

[0108] 表 5:不同 pH 水平下的测试薄膜制剂

[0109]

成分	测试制剂 1		测试制剂 2		测试制剂 3	
	8 mg/2 mg pH = 6.5		8 mg/2 mg pH = 3~3.5		8 mg/2 mg pH = 5~5.5	
	重量%	Mg/薄膜	重量%	Mg/薄膜	重量%	Mg/薄膜
盐酸丁丙诺啡	21.61	8.64	17.28	8.64	17.28	8.64
盐酸纳洛酮二水合物	6.10	2.44	4.88	2.44	4.88	2.44
聚合物	5.05	2.02	4.82	2.41	4.82	2.41
聚合物	28.48	11.39	27.09	13.55	27.09	13.55
聚合物	12.65	5.06	12.04	6.02	12.04	6.02
聚合物	4.43	1.77	4.22	2.11	4.22	2.11
甜味剂	12.65	5.06	12.04	6.02	12.04	6.02
甜味剂	3	1.2	3	1.5	3	1.5
调味剂	6	2.4	6	3	6	3
柠檬酸	0	0	5.92	2.96	2.51	1.26
柠檬酸钠	0	0	2.68	1.34	6.08	3.04
FD&C 黄 #6	0.025	0.01	0.03	0.02	0.03	0.02
总计	100	40	100	50	100	50

[0110] 实施例 6:pH 为 6.5 的薄膜的体内吸收分析

[0111] 分析局部 pH 为 6.5 的膜的膜剂组合物。具体而言,对如实施例 5 中制备的测试制剂 1 进行体内分析以确定丁丙诺啡和纳洛酮的吸收。将比较用薄膜与由一剂量片剂(Suboxone®)所提供的丁丙诺啡和纳洛酮的吸收相比较。比较测试薄膜以确定其是否提供

了与片剂产品生物等效的效果。

[0112] 局部 pH 为约 6.5 的测试制剂 1 与一剂量片剂相比的结果列在下表 6 和表 7 中。

[0113] 表 6 :测试制剂 1 的丁丙诺啡体内吸收数据

参数	Suboxone®舌下用				测试制剂1 (pH = 6.5)			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	1.60	0.47	29.41	15	1.50	0.62	41.23
C _{max} (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	15	2.60	0.872	33.53
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	15	31.00	12.93	41.72
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	15	33.37	13.88	41.61
T _{1/2} (小时)	15	44.76	20.86	46.60	15	40.73	14.93	36.66

[0115] 表 7 :测试制剂 1 的纳洛酮体内吸收数据

参数	Suboxone®舌下用				测试制剂1 (pH = 6.5)			
	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	0.90	0.23	25.32	15	0.68	0.18	25.75
C _{max} (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	15	410	122	29.75
AUC _{last} (hr*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	15	914.8	158.1	17.29
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	15	924.2	158.8	17.18
T _{1/2} (hr)	15	6.62	2.60	39.26	15	6.86	2.08	30.27

[0117] 可以看出,体内数据表明在局部 pH 为 6.5 时来自薄膜制剂的丁丙诺啡吸收非常好,并与在Suboxone®一剂量片剂中所观察到的吸收极为匹配。不过,纳洛酮的吸收也达到最大化,这是不利的。可以确定,具有丁丙诺啡与纳洛酮的组合且局部 pH 为 6.5 的薄膜并未提供丁丙诺啡和纳洛酮均与Suboxone®片剂生物等效的效果。

[0118] 实施例 7 :pH 为 5 ~ 5.5 的薄膜的体内吸收分析

[0119] 在确定局部 pH 为 6.5 的薄膜中丁丙诺啡和纳洛酮的吸收后,分析薄膜局部 pH 为 5 ~ 5.5 的膜剂组合物。具体而言,对实施例 5 中制备的测试制剂 3 进行体内分析以确定丁丙诺啡和纳洛酮的吸收。将比较用薄膜与由Suboxone®一剂量片剂所提供的丁丙诺啡和纳洛酮的吸收相比较。比较测试薄膜以确定其是否提供了与Suboxone®片剂生物等效的效果。

[0120] 局部 pH 为约 5 ~ 5.5 的测试制剂 3 与Suboxone®片剂相比的结果列在下表 8 和表 9 中。

[0121] 表 8 :测试制剂 3 的丁丙诺啡体内吸收数据

[0122]

	Suboxone®舌下用				测试制剂3			
					(pH = 5~5.5)			
参数	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	1.60	0.47	29.41	14	1.50	0.43	28.50
C _{max} (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	14	3.47	1.57	45.40
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	14	33.25	16.01	48.16
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	13	38.34	15.38	40.13
T _{1/2} (hr)	15	44.76	20.86	46.60	13	41.71	17.70	42.42

[0123] 表 9 :测试制剂 3 的纳洛酮体内吸收数据

[0124]

	Suboxone®舌下用				测试制剂3			
					(pH = 5~5.5)			
参数	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	0.90	0.23	25.32	14	0.98	0.62	63.51
C _{max} (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	14	173	84.5	48.79
AUC _{last} (hr*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	14	455.2	195.5	42.94
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	13	474.4	203.1	42.81
T _{1/2} (hr)	15	6.62	2.60	39.26	13	9.45	6.90	73.00

[0125] 可以看出,体内数据表明丁丙诺啡的吸收随局部 pH 水平降低而增大。看起来通过使局部 pH 由 6.5 降至 5.5,丁丙诺啡的吸收移向更远离一剂量片剂的水平。另外,纳洛酮值并未提供与一剂量片剂生物等效的结果。因此,可以确认对于丁丙诺啡和纳洛酮,局部 pH 为 5.5 的薄膜并未提供与Suboxone®片剂生物等效的效果。

[0126] 应当注意,通过使薄膜的局部 pH 降至 5.5 的水平,将提供增大的丁丙诺啡吸收水平。因此,理想的是将独自包含丁丙诺啡的薄膜组合物缓冲至约 5.5 的水平以提供增大的吸收。

[0127] 实施例 8 :pH 为 3 ~ 3.5 的薄膜的体内吸收分析

[0128] 在确定局部 pH 为 6.5 和 5.5 的薄膜中丁丙诺啡和纳洛酮的吸收后,分析薄膜局部 pH 为约 3 ~ 3.5 的膜剂组合物。由于在局部 pH 为 5.5 时已经证实,因此推测丁丙诺啡的吸收将持续增加。因此,推测局部 pH 为 3.5 时薄膜将不与片剂将生物等效。

[0129] 具体而言,对实施例 5 中制备的测试制剂 2 进行体内分析以确定丁丙诺啡和纳洛酮的吸收。将比较用薄膜与由Suboxone®一剂量片剂所提供的丁丙诺啡和纳洛酮的吸收相比较。比较测试薄膜以确定其是否提供了与片剂产品生物等效的效果。

[0130] 局部 pH 为约 3 ~ 3.5 的测试制剂 2 与Suboxone®片剂相比的结果列在下表 10 和表 11 中。

[0131] 表 10 :测试制剂 2 的丁丙诺啡体内吸收数据

[0132]

	Suboxone®舌下用				测试制剂2			
					(pH = 3~3.5)			
参数	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	1.60	0.47	29.41	14	1.68	0.58	34.68
C _{max} (ng/mL)	15	2.27	0.562	24.77	14	2.68	0.910	33.99
AUC _{last} (hr*ng/mL)	15	27.08	10.40	38.41	14	29.73	12.05	40.54
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	15	29.58	11.15	37.68	14	31.45	12.98	41.26
T _{1/2} (hr)	15	44.76	20.86	46.60	14	30.03	13.95	46.46

[0133] 表 11 :测试制剂 2 的纳洛酮体内吸收数据

[0134]

	Suboxone®舌下用				测试制剂2			
					(pH = 3~3.5)			
参数	n	平均	SD	CV%	n	平均	SD	CV%
T _{max} (hr)	15	0.90	0.23	25.32	14	0.84	0.19	22.19
C _{max} (pg/mL)	15	94.6	39.1	41.33	14	130	72.9	56.04
AUC _{last} (hr*pg/mL)	15	297.1	120.7	40.62	14	362.2	155.9	43.03
AUC _{inf} (hr*pg/mL)	15	306.1	122.6	40.06	12	350.4	142.3	40.61
T _{1/2} (hr)	15	6.62	2.60	39.26	12	8.07	4.75	58.84

[0135] 可以看出,体内数据表明,当薄膜组合物的局部 pH 降至约 3 ~ 3.5 时丁丙诺啡的吸收与一剂量片剂基本上生物等效。这一结果令人意外,因为其看似并未遵循 pH 分配理论。此外,在局部 pH 为约 3 ~ 3.5 时,可以看出纳洛酮的吸收与一剂量片剂基本上生物等效。

[0136] 因此,可以确认,在局部 pH 为 3 ~ 3.5 下包含丁丙诺啡和纳洛酮的薄膜产品与 Suboxone®一剂量片剂基本上生物等效。

[0137] 实施例 9 :薄膜和片剂中纳洛酮的归一化值

[0138] 制备并分析以下多种薄膜组合物,所述薄膜组合物包含 8mg/2mg 剂量和 2mg/0.5mg 剂量的丁丙诺啡和纳洛酮并具有 6.5 ~ 3.5 间的不同局部 pH 值。数据进行归一化并与一剂量片剂进行比较。结果列在下表 12 中。

[0139] 表 12 :纳洛酮薄膜相比于片剂的归一化值

[0140]

pH	剂量(mg) 丁丙诺啡/纳洛酮	AUC (归一化的)	C _{max}	Mg 柠檬酸	柠檬酸 (mg)/ 纳洛酮(mg)的 比率
6.5	8/2	3.02	4.33	1.34	0.67
5.5	8/2	1.55	1.83	1.34	0.67
3.5	8/2	1.14	1.37	1.34	0.67
3.5	2/0.5	0.98	0.90	1.34	2.68
5.5	2/0.5	1.41	1.41	1.34	2.68

[0141] 数据表明,不仅局部 pH 极为重要,而且配方中存在的缓冲剂的量也很重要。由 8/2 剂量改善至 2/0.5 剂量 (局部 pH 为 3.5) 证实了该重要性。8/2 剂量的缓冲剂 / 纳洛酮的比率为 0.67,且该剂量提供了勉强可接受的生物等效结果。相反,2/0.5 剂量的缓冲剂 / 纳洛酮的比率为 2.68,并提供了比 8/2 剂量更为生物等效的吸收值。

[0142] 事实上,如由 AUC 和 C_{max} 的归一化值可以看出,数据显示局部 pH 为 3.5 时 2/0.5 剂量甚至具有比一剂量片剂更低的口腔吸收。这表明,薄膜制剂在局部 pH 为 3.5 时发生了比片剂制剂更少的纳洛酮吸收。考虑到目的在于减少纳洛酮的吸收,看起来缓冲至局部 pH 为 3.5 且缓冲剂 / 纳洛酮的缓冲比率为 2.68 的薄膜产品提供了比 Suboxone® 片剂制剂更好的结果。