(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112236133 B
(45)授权公告日 2025.02.25

(21)申请号 201980034455.6
(22)申请日 2019.05.23
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112236133 A
(43)申请公布日 2021.01.15
(30)优先权数据
1808462.4 2018.05.23 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/063376 2019.05.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/224323 EN 2019.11.28
(73)专利权人 卡里亚制药控股有限公司
地址 瑞典乌普萨拉
(72)发明人 斯科特·博伊尔 蔡盛臻
弗雷德里克·哈比涅特
利夫·英格玛森
(74)专利代理机构 北京市万慧达律师事务所 11111
专利代理师 谢敏楠 段晓玲
(51)Int.Cl.
A61K 9/70(2006.01)
A61K 31/137(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
(56)对比文件
US 2009221489 A1,2009.09.03
WO 2006096913 A1,2006.09.21
GB 201709141 D0,2017.07.26
审查员 吴冲
权利要求书3页 说明书40页 附图8页

(54)发明名称

药物制剂

(57)摘要

本发明涉及一种膜,其包含一价阳离子的海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物,和式(I)化合物如肾上腺素或其药学上可接受的盐。本发明还涉及用于制造这种膜的方法,以及这种膜在治疗人类患者中的用途,特别是这种膜在治疗选自过敏反应、浅表出血和心脏停搏的病症中的用途。

CN 112236133 B

1.一种适于向口腔施用的膜,包含:

(i)按重量计29%至93%的一价阳离子海藻酸盐,或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物;

(ii) 按重量计0.15%至50%的活性药物成分(API),其是肾上腺素或其药学上可接受的盐;

(iii) 按重量计0.01至10%的抗氧化剂,所述抗氧化剂选自亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、EDTA及其组合;以及

(iv) 至少一种增塑剂,选自山梨糖醇、甘油,木糖醇或其组合,其中存在的每种增塑剂的量按重量计多至40%;

此外,其中一价阳离子海藻酸盐(a)包含按重量计25至35%的β-D-甘露糖醛酸盐和/或按重量计65至75%的α-L-古洛糖醛酸盐,且(b)具有30,000 g/mol至90,000 g/mol的平均分子量;以及

其中所述膜中存在的总抗氧化剂与所述膜中存在的总API的重量比为0.01:1至10:1。

2.根据权利要求1所述的膜,其中所述API是(-)-肾上腺素或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1所述的膜,其中所述API是肾上腺素的酒石酸盐。

4.根据权利要求3所述的膜,其中所述API是(-)-肾上腺素的酒石酸盐。

5.根据权利要求1所述的膜,其中所述一价阳离子海藻酸盐选自海藻酸钠、海藻酸钾和海藻酸铵。

6.根据权利要求1所述的膜,其中所述一价阳离子海藻酸盐是海藻酸钠。

7.根据权利要求1所述的膜,其中所述膜包含按重量计5%至15%的水。

8.根据权利要求1所述的膜,其中所述膜包含至少两种抗氧化剂。

9.根据权利要求8所述的膜,其中所述膜包含至少三种抗氧化剂。

10.根据权利要求8所述的膜,其中所述抗氧化剂各自独立地选自抗坏血酸、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和EDTA。

11.根据权利要求1所述的膜,其中所述膜中存在的总抗氧化剂与所述膜中存在的总API的重量比为0.5:1至10:1。

12.根据权利要求8所述的膜,其中所述膜包含(i)抗坏血酸和(ii)亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠。

13.根据权利要求12所述的膜,其中抗坏血酸的摩尔量相对于总API的摩尔量为0.01或更小。

14.根据权利要求12所述的膜,其中亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠的摩尔量相对于总API的摩尔量为0.025或更大。

15.根据权利要求1所述的膜,其中所述膜包含EDTA。

16.根据权利要求15所述的膜,其中膜中存在的EDTA的量为0.03重量%或更大。

17.根据权利要求1所述的膜,其中所述膜还包含:

碱化剂。

18.根据权利要求17所述的膜,其中所述碱化剂是氢氧化钠水溶液。

19.根据权利要求17所述的膜,其中所述膜包含山梨糖醇和甘油。

20.权利要求1至19中任一项所述的膜在制备药物中的用途。

21.权利要求1至19中任一项所述的膜在制备用于治疗人类患者的过敏反应、浅表性出血或心脏停搏的药物中的用途。

22.根据权利要求21所述的用途,其中所述药物用于治疗过敏反应。

23.根据权利要求21所述的用途,其中将所述膜施用至所述人类患者的口腔。

24.一种制造根据权利要求1至19中任一项所述的膜的方法,所述方法包括以下步骤:

(a)要么以下步骤:

(i)将至少一种抗氧化剂混合在水中;

(ii) 将肾上腺素或其药学上可接受的盐混合在步骤(i)中获得的溶液中;

(iii) 将一种或多种赋形剂混合到步骤(ii)中获得的溶液中;以及

(iv) 在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,形成粘性浆液;

或者以下步骤:

(i)将一种或多种赋形剂混合在水中;

(ii) 单独地,将肾上腺素或其药学上可接受的盐溶解在含有一种或多种抗氧化剂的水溶液中;

(iii) 将步骤(i)中获得的溶液与一价阳离子海藻酸盐混合;以及

(iv) 在合适的条件下将步骤(ii)中获得的溶液加入到步骤(iii)中获得的溶液中,形成粘性浆液;

(b) 将浆液倒到表面上,并将所述浆液铺开至所需厚度;以及

(c)干燥该浆液层,直到膜的残余水含量为按重量计0-20%并形成固体膜。

25.根据权利要求24所述的方法,其中,在将所述粘性浆液倒到表面上之后,首先通过狭缝高度为2 mm的涂覆器将所述粘性浆液展开成2 mm的厚度,然后通过狭缝高度为1 mm的涂覆器将所述粘性浆液展开成1 mm的厚度。

26.根据权利要求24所述的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(a)要么以下步骤:

(i)将至少一种抗氧化剂混合在水中;

(ii) 将肾上腺素或其药学上可接受的盐混合在步骤(i)中获得的溶液中,随后通过加入酸或碱将溶液的pH调节至所需水平;

(iii) 将一种或多种赋形剂混合到步骤(ii)中获得的溶液中;以及

(iv) 在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,形成粘性浆液;

或者以下步骤:

(i)将一种或多种赋形剂混合在水中;

(ii) 单独地,将肾上腺素或其药学上可接受的盐溶解在含有一种或多种抗氧化剂的水溶液中,随后通过加入酸或碱将溶液的pH调节至所需水平;

(iii) 将步骤(i)中获得的溶液与一价阳离子海藻酸盐混合;以及

(iv) 在合适的条件下将步骤(ii)中获得的溶液加入到步骤(iii)中获得的溶液中,形成粘性浆液;

(b) 将浆液倒到表面上,并将所述浆液铺开至所需厚度;以及

(c)干燥该浆液层,直到膜的残余水含量为按重量计0-20%并形成固体膜。

27.根据权利要求24所述的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(a)要么以下步骤:

(i)将至少一种抗氧化剂混合在水中;

(ii) 将肾上腺素或其药学上可接受的盐混合在步骤(i)中获得的溶液中,随后通过加入稀释的酸或碱的水溶液将溶液的pH调节至所需水平;

(iii) 将一种或多种赋形剂混合到步骤(ii)中获得的溶液中;以及

(iv) 在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,形成粘性浆液;

或者以下步骤:

(i)将一种或多种赋形剂混合在水中;

(ii) 单独地,将肾上腺素或其药学上可接受的盐溶解在含有一种或多种抗氧化剂的水溶液中,随后通过加入稀释的酸或碱的水溶液将溶液的pH调节至所需水平;

(iii) 将步骤(i)中获得的溶液与一价阳离子海藻酸盐混合;以及

(iv) 在合适的条件下将步骤(ii)中获得的溶液加入到步骤(iii)中获得的溶液中,形成粘性浆液;

(b) 将浆液倒到表面上,并将所述浆液铺开至所需厚度;以及

(c)干燥该浆液层,直到膜的残余水含量为按重量计0-20%并形成固体膜。

28.根据权利要求24所述的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(a)要么以下步骤:

(i)将至少一种抗氧化剂混合在水中;

(ii) 将肾上腺素或其药学上可接受的盐混合在步骤(i)中获得的溶液中,随后通过加入稀释的碱的水溶液将溶液的pH调节至所需水平;

(iii) 将一种或多种赋形剂混合到步骤(ii)中获得的溶液中;以及

(iv) 在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,形成粘性浆液;

或者以下步骤:

(i)将一种或多种赋形剂混合在水中;

(ii) 单独地,将肾上腺素或其药学上可接受的盐溶解在含有一种或多种抗氧化剂的水溶液中,随后通过加入稀释的酸或碱的水溶液将溶液的pH调节至所需水平;

(iii) 将步骤(i)中获得的溶液与一价阳离子海藻酸盐混合;以及

(iv) 在合适的条件下将步骤(ii)中获得的溶液加入到步骤(iii)中获得的溶液中,形成粘性浆液;

(b) 将浆液倒到表面上,并将所述浆液铺开至所需厚度;以及

(c)干燥该浆液层,直到膜的残余水含量为按重量计0-20%并形成固体膜。

29.根据权利要求26至28任一所述的方法,其中将溶液的pH调节至3.8至5.5。

30.根据权利要求24所述的方法,其中在(a)和(b)之间,使浆液脱气。

31.根据权利要求24所述的方法,其中在(c)中,所述的干燥该浆液层是在30-60 °C的温度下。

32.根据权利要求24所述的方法,其中在(c)之后,将所述固体膜切成期望大小的小块,将这些小块置于小袋中,将所述小袋密封并标记。

药物制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种膜,其包含一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物,和式(I)化合物如肾上腺素或其药学上可接受的盐。本发明还涉及用于制造这种膜的方法,以及这种膜在疾病治疗中的用途,特别是在过敏反应、浅表出血和心脏停搏的治疗中的用途。

背景技术

[0002] 肾上腺素是激素和神经递质,其通常由肾上腺和某些神经元在人体中产生。它通过(例如)增加肌肉的血流量、心率、心输出量、呼吸速率、支气管扩张、瞳孔扩张和血糖水平而在“战斗或逃跑”(flight or fight)反应中起重要作用。在分子水平上,肾上腺素作用于α-和β-肾上腺素受体。

[0003] 肾上腺素还可用作治疗许多病症的药物。特别是,它用于治疗包括过敏反应、浅表性出血和心脏停搏的病症。在过敏反应中,其是严重的、威胁生命的全身反应,肾上腺素被指示在过敏反应的紧急治疗中,包括对叮咬、造影剂、药物的过敏反应或在具有对已知触发剂的过敏反应史的人中。据信肾上腺素通过(a)刺激α-肾上腺素受体,增加外周血管阻力,从而改善血压和冠状动脉灌注,逆转外周血管舒张,并减少血管性水肿,(b)刺激β_1肾上腺素受体,产生正性肌力和变时性心脏效应,和(c)刺激β_2肾上腺素受体,引起支气管扩张并增加肥大细胞和嗜碱性粒细胞中细胞内环一磷酸腺苷产生,减少炎性介质的释放,来介导过敏反应的作用。[1]在过敏反应的治疗中,肾上腺素的推荐剂量为成人约0.3-1.0mg,婴儿和儿童约0.01mg/kg。[1]肾上腺素还用于治疗浅表出血,包括擦伤和鼻出血。肾上腺素通过收缩小血管来减少流向皮肤的血流,因此可以使用肾上腺素的局部或全身应用来使血流转向从而远离损伤部位,并因此减少来自伤口的出血。肾上腺素也已用作栓剂来收缩血管并从而缩小痔疮。在相关的应用中,肾上腺素也可以与局部麻醉剂(例如利诺卡因)混合,以防止麻醉剂从作用部位扩散开来,延长其麻木作用,并且通过收缩小血管来减轻毒性和阻止出血。[2]

[0004] 唯一当前可获得的用于例如过敏反应治疗的肾上腺素制剂是可注射制剂;特别推荐肌内注射。然而,肌肉内注射是侵入性的,并且在急救人员和护理者中具有针刺伤害的风险。此外,由于患者之间皮下脂肪的深度不同,肌内注射可能是困难的,并且可能导致皮下或静脉内注射。皮下注射被认为与肌肉内注射相比,与肾上腺素的峰值血浆浓度的显著延迟时间相关。[3]同时,肾上腺素的静脉内给药可能与许多患者的不良副作用有关,有时甚至严重或致命,并且应当仅为具有无反应过敏反应的那些患者保留。[1]

[0005] 此外,已知肾上腺素的溶液制剂具有低稳定性,导致制剂的低保存期限。特别地,氧化是肾上腺素在水溶液中降解的主要途径。该过程通过暴露于光、氧、中性或碱性pH或升高的温度而加速。pH的影响被认为是肾上腺素稳定性的主要决定因素。肾上腺素的稳定性在pH 3-4左右最佳,在pH 5.5以下可接受。[4]

[0006] 总之,目前没有可用的肾上腺素制剂,其可以以非侵入性方式施用、且其是无针

的、且其导致可接受的肾上腺素的生物利用度和血浆浓度,且在患者之间具有低的差异性、且其是足够稳定的以便具有作为药品的可接受的保质期。

发明内容

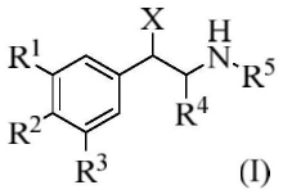
[0007] 本发明基于出乎意料的发现,即在适于对给口腔施用的膜剂中式(I)化合物如肾上腺素或其药学上可接受的盐的制剂可提供有利的性质平衡。这种性质平衡对于在治疗诸如过敏反应、浅表性出血和心脏停搏的病症中的使用是期望的。特别地,在膜剂包含肾上腺素或其药学上可接受的盐的情况下,所述膜的性质与肌内含肾上腺素的制剂的性质相比是有利的。肾上腺素的膜制剂可以潜在地提供肌肉内制剂的无针替代物,同时使得能够将可接受的肾上腺素的血浆水平递送至患者,其中患者之间的差异性低。此外,发现肾上腺素的膜制剂在室温下83天基本上稳定。

[0008] 因此,本发明首次提供了一种适于向口腔施用的包含式(I)化合物例如肾上腺素的膜,其在治疗患有病症例如过敏反应、浅表性出血和心脏停搏的患者中的用途,及其制备方法。

[0009] 在一个方面,本发明提供了一种适于口腔施用的膜,其包含:

[0010] (i)一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物;以及

[0011] (ii)一种活性药物成分(API),其是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐

[0012] 

(I)

[0013] 其中:

[0014] X选自氢和OH;

[0015] R^1选自氢、OH和CH_2OH;

[0016] R^2和R^3独立选自氢和OH;

[0017] R^4选自氢和甲基;以及

[0018] R^5选自氢和C_{1-4}烷基;

[0019] 此外,其中一价阳离子海藻酸盐(a)包含按重量计25至35%的β-D-甘露糖醛酸盐和/或按重量计65至75%的α-L-古洛糖醛酸盐,且(b)具有30,000g/mol至90,000g/mol的平均分子量。

[0020] 在另一方面,本发明提供用于治疗人类患者的本发明所述的膜。

[0021] 在另一方面,本发明提供了用于治疗人类患者的过敏反应、浅表性出血或心脏停搏的本发明所述的膜。

[0022] 在另一方面,本发明提供了治疗人类患者的过敏反应、浅表性出血或心脏停搏的方法,其中所述方法包括向人类患者施用至少一种本发明所述的膜。

[0023] 在另一方面,本发明提供了本发明所述的膜用于制造用于治疗人类患者的过敏反应、浅表性出血或心脏停搏的药物的用途。

[0024] 在另一方面,本发明提供了一种制造本发明所述的膜的方法,所述方法包括以下

步骤:

[0025] (a)以下任一步骤:

[0026] (i)可选地,将至少一种抗氧化剂混合在水中;

[0027] (ii)将API混合在水中,或在步骤(i)中获得的溶液中,并可选地随后通过加入合适的酸或碱,通常是稀释的酸或碱的水溶液,更通常是稀释的碱的水溶液,并优选将溶液的pH调节至3.8至5.5,将溶液的pH调节至所需水平;

[0028] (iii)可选地,将一种或多种赋形剂混合到步骤(ii)中获得的溶液中;以及

[0029] (iv)在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,产生粘性浆液(cast);

[0030] 或者以下步骤:

[0031] (i)将一种或多种赋形剂混合在水中;

[0032] (ii)单独地,将API溶解在水或含有一种或多种抗氧化剂的水溶液中,并可选地通过加入合适的酸或碱,通常是稀释的酸或碱的水溶液,更通常是稀释的碱的水溶液,并优选将溶液的pH调节至3.8至5.5,将溶液的pH调节至所需水平;

[0033] (iii)将步骤(i)中获得的溶液与一价阳离子海藻酸盐混合;以及

[0034] (iv)在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,产生粘性浆液;

[0035] (b)可选地,使浆液脱气;

[0036] (c)将浆液倒到表面上,并将所述浆液铺开至所需厚度;

[0037] (d)干燥该浆液层,通常在30-60℃的温度下,直到膜的残余水含量为按重量计0-20%并形成固体膜;以及

[0038] (e)可选地将所述固体膜切成期望大小的小块,进一步可选地将这些小块置于小袋中,优选地其中所述小袋由衬有PET的铝制成,将所述小袋密封,并进一步可选地对其进行标记。

附图说明

[0039] 图1显示了当在室温(25℃;每对的左手侧上的条)或40℃(每对的右手侧上的条)下储存83天的时间段时,在各个时间点存在于还包含抗坏血酸的膜剂中的肾上腺素的量(以mg/剂计)。

[0040] 图2显示了对于制剂#50、#51、#52和#53,随着抗坏血酸的摩尔比对肾上腺素的摩尔比的增加,相对保留时间(RRT)为0.89、1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%)。膜在40℃/相对湿度75%下储存8周。

[0041] 图3显示了对于制剂#54、#55、#56和#57的RRT为0.89、1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%),亚硫酸氢钠的摩尔比对肾上腺素的摩尔比增加。膜在40℃/相对湿度75%下储存8周。

[0042] 图4显示了对于制剂#50、#51、#52和#53,RRT为0.89、1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%),其中抗坏血酸的摩尔比对肾上腺素的摩尔比增加。膜在40℃/相对湿度75%下储存12周。

[0043] 图5显示了对于制剂#54、#55、#56和#57的RRT为0.89、1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%),亚硫酸氢钠的摩尔比对肾上腺素的摩尔比增加。膜在40℃/相对湿度75%下储存12周。

[0044] 图6显示了对于制剂#81、#82、#83和#84的RRT为1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%),其中抗坏血酸的摩尔比对肾上腺素的摩尔比增加。膜在40℃/相对湿度75%下储存4周。

[0045] 图7显示了(A)在40℃/相对湿度75%下储存4周后,对于随着EDTA含量增加的制剂#83、#88和#90的RRT为0.89、1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%),和(B)在40℃/相对湿度75%下储存4周后,对于随着EDTA含量增加的制剂#87、#89和#91的RRT为1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%)。

[0046] 图8显示了对于制剂#81、#82、#83和#84的RRT为1.14、1.68、2.32、2.86和3.16的杂质的相对物质面积(%),其中抗坏血酸的摩尔比对肾上腺素的摩尔比增加。膜在40℃/相对湿度75%下储存8周。

[0047] 图9显示了(A)在40℃/相对湿度75%下储存8周后,对于随着EDTA含量增加的制剂#83、#88和#90的RRT为0.89、1.14、1.68和3.16的杂质的相对物质面积(%),和(B)在40℃/相对湿度75%下储存8周后,对于随着EDTA含量增加的制剂#87、#89和#91的RRT为1.14、1.68和3.16的杂质的相对物质面积(%)。

[0048] 图10显示了在制剂#81、#82、#83和#84中,随着抗坏血酸的摩尔比对肾上腺素的摩尔比的增加,RRT为1.14、1.68、2.86、3.16和3.9的杂质的相对物质面积(%)。膜在40℃/相对湿度75%下储存12周。

[0049] 图11显示(A)在40℃/相对湿度75%下储存12周后,对于随着EDTA含量增加的制剂#83、#88和#90的RRT为1.14、1.68和3.16的杂质的相对物质面积(%),和(B)在40℃/相对湿度75%下储存12周后,对于随着EDTA含量增加的制剂#87、#89和#91的RRT为1.14、1.68和3.16的杂质的相对物质面积(%)。

[0050] 图12显示(A)随抗坏血酸含量的增加(以对肾上腺素的摩尔比计)的杂质C(RRT 1.15)的含量;注意x轴在0.01与0.05间断开,和(B)随EDTA浓度的增加的杂质C(RRT 1.15)的含量(%)。AA=抗坏血酸;BS=焦亚硫酸钠。

[0051] 图13显示了随着抗坏血酸含量的增加的(A)RRT 1.11的杂质,(B)杂质C(RRT 1.15),(C)RRT 1.28的杂质,(D)RRT 1.31的杂质,(E)RRT 1.33的杂质,和(F)RRT 1.56的杂质,的含量(以对肾上腺素的摩尔比计);注意x轴在0.01与0.05间断开。AA=抗坏血酸;BS=焦亚硫酸钠。

[0052] 图14显示了随着EDTA浓度的增加的(A)RRT 1.11的杂质,(B)杂质C(RRT 1.15),(C)RRT 1.31的杂质,的含量。AA=抗坏血酸;BS=焦亚硫酸钠。

具体实施方式

[0053] 本发明涉及一种适于给口腔施用的膜,其可用于将式(I)化合物,如肾上腺素,或其药学上可接受的盐,递送至人类患者。这种膜还可称作可口腔溶解膜(ODF)和/或透口腔粘膜膜(OTF)。所述膜通常是海藻酸盐膜,其由患者自身或其他人,例如医师、护士、护理人员、社会工作者、患者同事或患者家庭成员施用于口腔粘膜。所述膜具有生物粘附性,在施用之后粘附至口腔表面。在施用之后,海藻酸盐膜开始溶解,释放活性药物成分。本发明特别用于过敏反应、浅表性出血和心脏停搏的治疗。

[0054] 为避免疑义,所有与膜本身相关的替代和优选特征同样适用于所述膜在人类患者

治疗中的用途。

[0055] 定义

[0056] 如本文所定义,术语“烷基”是指具有前缀中所示的碳原子数的直链或支链饱和一价烃基。因此,术语“C_{1-4}烷基”是指一至四个碳原子的直链饱和一价烃基或三或四个碳原子的支链饱和一价烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0057] 如本文所定义,术语“酰基”是指-COR基团,其中R是烷基、卤代烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基或杂环基烷基,各自如本文所定义,或聚(乙二醇),且其中R任选进一步被一个、两个、三个、四个或更多个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、-OH、-NH_2、烷氨基、-COOH或烷氧羰基。

[0058] 如本文所定义,术语“烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁基、异丁基、叔丁基等。

[0059] 如本文所定义,术语“烷氧羰基”是指-C(O)OR基团,其中R是各自如本文所定义的烷基、卤代烷基、环烷基、环烷烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基或杂环烷基,或聚(乙二醇),并且其中R可选地进一步被一个、两个、三个、四个或更多个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、-OH、-NH_2、烷氨基、-COOH或烷氧羰基。

[0060] 如本文所定义,术语“烷氨基”是指-NHR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基等。

[0061] 如本文所定义,术语“芳基”是指具有6至10个环原子的一价单环或双环芳族烃基,例如苯基或萘基等。

[0062] 如本文所定义,术语“芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的芳基。

[0063] 如本文所定义,术语“氨基甲酸酯”是指-C(O)NR^xR^y基团,其中R^x和R^y独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基或杂环烷基,各自如本文所定义,或聚(乙二醇),并且其中R^x和R^y可选地进一步被一个、两个、三个、四个或更多个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、OH、-NH_2、烷基氨基、-COOH或烷氧羰基。

[0064] 如本文所定义,术语“环烷基”是指三至十个碳原子的环状饱和一价烃基,其中一个或两个碳原子可被氧代基置换,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基等。

[0065] 如本文所定义的,术语“环烷烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的环烷基,例如环丙甲基、环丁甲基、环戊乙基或环己甲基等。

[0066] 如本文所定义,术语“卤代”是指氟代、氯代、溴代或碘代,优选氟代或氯代。

[0067] 如本文所定义,术语“卤代烷基”是指如上定义的烷基,其被一个或多个卤原子,优选一至五个卤原子,优选氟或氯取代,包括被不同卤素取代者,例如CH_2Cl、-CF_3、-CHF_2、-CH_2CF_3、-CF_2CF_3、-$CF(CH_3)_2$等。

[0068] 如本文所定义,术语“卤代烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的卤代烷基,例如-OCF_3、-$OCHF_2$等。

[0069] 如本文所定义,术语“杂芳基”是指5至10个环原子的一价单环或双环芳族基团,其中一个或多个,优选一个、两个或三个环原子为选自N、O或S的杂原子,其余环原子为碳。代表性的实例包括但不限于吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吲哚基、异吲哚基、噁唑基、异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪

基、三唑基、四唑基等。

[0070] 如本文所定义的，术语“杂芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团，其中R是如上定义的杂芳基。

[0071] 如本文所定义，术语“杂环基”是指4至8个环原子的饱和或不饱和一价单环基团，其中一个或两个环原子为选自N、O或$S(O)_n$的杂原子，其中n为0至2的整数，其余环原子为C。杂环基环任选稠合至如本文所定义的(一个)芳基或杂芳基环，条件是芳基和杂芳基环为单环。另外，杂环基环上的一个或两个环碳原子可任选被-CO-基团替代。更具体地说，术语杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶子基、高哌啶子基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉代、哌嗪子基、四氢吡喃基、硫代吗啉代等。当杂环基环不饱和时，其可含有一个或两个环双键，条件是该环不是芳香的。

[0072] 如本文所定义的，术语“杂环烷基”是指-(亚烷基)-R基团，其中R是如上定义的杂环基环，例如四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基等。

[0073] 如本文所定义，“室温”是指25℃的温度。

[0074] 如本文所定义，术语“口腔”被理解为指口腔，包括内上唇和下唇、内颊的所有部分、舌下区域、舌本身、以及上齿龈和下齿龈以及硬腭和软腭。

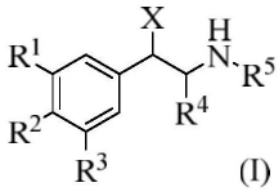
[0075] 如本文所定义的，术语“口腔粘膜”应理解为指口腔内部的粘膜衬里，并且包括(但不是唯一指)颊、唇、舌下、齿龈或唇区域、软腭和硬腭中的粘膜。

[0076] 本发明的膜

[0077] 本发明提供了一种适于口腔施用的膜，其包含：

[0078] (i)一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物；以及

[0079] (ii)一种活性药物成分(API)，其是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐

[0080] 

(I)

[0081] 其中：

[0082] X选自氢和OH；

[0083] R^1选自氢、OH和CH_2OH；

[0084] R^2和R^3独立选自氢和OH；

[0085] R^4选自氢和甲基；以及

[0086] R^5选自氢和C_{1-4}烷基。

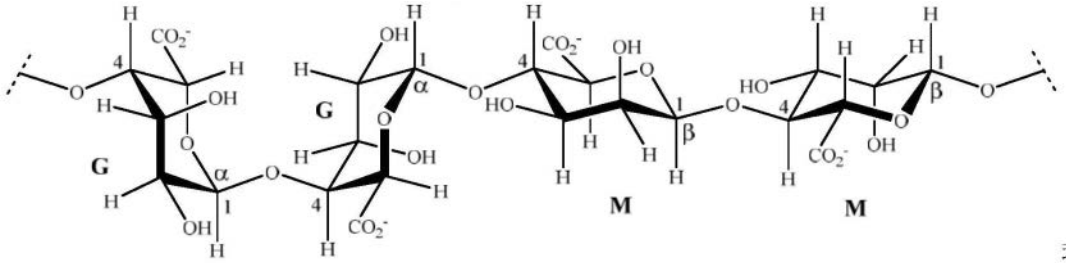
[0087] 优选地，式(I)化合物是肾上腺素。更优选地，式(I)化合物是(-)-肾上腺素。或者，式(I)化合物是(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物。

[0088] 所述一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物在膜内的功能是作为成膜剂。如本文中所使用，术语“成膜剂”是指一种化学品或一群化学品，其在施用至表面时会形成韧性的、粘着的并且连续的覆盖。

[0089] 海藻酸盐是海藻酸的盐，是由褐藻(褐藻纲，主要是海带属)天然产生的直链聚多糖。本发明中使用的海藻酸盐通常包含在柔性链中连接在一起的100至3000个单体残基。这

些残基有两种类型,即β-(1,4)-连接的D-甘露糖醛酸(M)残基和α-(1,4)-连接的L-古洛糖醛酸(G)残基。通常,聚合物中每个残基的羧酸基团在生理pH下通常会被离子化。所述两种残基类型互为差向异构体,仅在其C5位置处的立体化学方面不同,D-甘露糖醛酸残基在聚合后通过酶转化为L-古洛糖醛酸残基。但是,在聚合物链中,所述两种残基类型会产生非常不同的构型:如以下式(II)所示,相邻的任意两个D-甘露糖醛酸残基是$^4C_1$-双平伏键式连接,而相邻的任意两个L-古洛糖醛酸残基则是$^4C_1$-双直立键式连接。

[0090]



式(II)

[0091] 通常在海藻酸盐聚合物中,残基以重复或严格交替的残基嵌段组织,例如MMMMM……、GGGGG……或GMGMGM……。不同的一价和多价阳离于可以作为海藻酸盐聚合物的D-甘露糖醛酸和L-古洛糖醛酸残基的带负电荷的羧酸根基团的反离子存在。通常,所述膜包含海藻酸盐,其中海藻酸盐聚合物的反离子为一价阳离子。作为单个海藻酸盐聚合物分子的反离子的阳离子可全部彼此相同,或可彼此不同。优选地,海藻酸盐聚合物的反离子选自由Na^+、K^+和NH_4^+组成的群组。更优选地,海藻酸盐聚合物的反离子是Na^+。或者是,所述膜可包含含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物。海藻酸盐混合物可包含阳离子选自由Na^+、K^+和NH_4^+组成的群组的海藻酸盐。

[0092] 通常,所述膜包含海藻酸盐组合物,其动力粘度使用BrookfieldLVF粘度计(从Brookfield Engineering Laboratories,Inc.获得)使用2号锭子在其10%的水溶液(w/w)上在20℃的温度下在20rpm的剪切速率下所测量为100-1000mPa·s,或200-800mPa·s,或300-700mPa·s。

[0093] 优选地,所述膜包含平均古洛糖醛酸盐(G)含量为按重量计50%至85%、更优选按重量计60%至80%、最优选按重量计65%至75%的海藻酸盐组合物。优选地,所述膜包含平均甘露糖醛酸盐(M)含量为按重量计15%至50%、更优选按重量计20%至40%、最优选按重量计25%至35%的海藻酸盐组合物。优选地,所述膜包含平均分子量为30,000g/mol至90,000g/mol的海藻酸盐组合物,例如35,000g/m0l至85,000g/mol,或者40,000g/mol至70,000g/mol,或者40,000g/mol至50,000g/mol。优选地,所述膜包含古洛糖醛酸盐(G)平均含量为50%至85%、甘露糖醛酸盐(M)平均含量为15%至50%、平均分子量为30,000g/mol至90,000g/mol的海藻酸盐组合物。更优选地,所述膜包含平均古洛糖醛酸盐(G)含量为60至80%、平均麦洛糖醛酸盐(M)含量为20至40%、且平均分子量范围为30,000g/mol至90,000g/mol的藻酸盐组合物。最优选地,所述膜包含平均古洛糖醛酸盐(G)含量为65%至75%、平均甘露糖醛酸盐(M)含量为25%至35%、平均分子量为30,000g/mol至90,000g/mol的海藻酸盐组合物。不希望受任何特定理论的束缚,(a)海藻酸盐组合物中麦洛糖醛酸盐和古洛糖醛酸盐的特定平均相对比例和(b)海藻酸盐组合物的特定平均分子量的组合被认为赋予了膜期望的生物粘附性质。

[0094] 一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物

可以是膜中存在的仅有的成膜剂。或者是,除了一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物之外,所述膜还可包含一种或多种进一步的成膜剂。

[0095] 所述膜优选包含Protanal® LFR5/60或Protanal® LF10/60(两者均为可从FMC BioPolymer商购的海藻酸钠产品)作为海藻酸盐。Protonal®LFR5/60是一种从海带Laminaria hyperborea的茎提取低分子量低粘度海藻酸钠。Protanal®LF10/60是一种G/M%比例为65-75/25-35,粘度如使用BrookfieldLVF粘度计使用2号锭子在其1%的水溶液上在20℃的温度下在20rpm的剪切速率下所测量为20-70mPa·s的海藻酸钠。Protanal®LF10/60具有比Protanal® LFR5/60更高的平均分子量和更高的粘度。

[0096] 不希望受到任何特定理论的约束,在通过粘附至所述口腔的粘膜给口腔施用之后,包含较高粘度海藻酸盐的膜被认为具有比包含类似厚度的较低粘度海藻酸盐的膜具有更长的停留时间(即溶解时间)。可以设想,可通过将任意数量的具有不同粘度的海藻酸盐混合对膜内的海藻酸盐组合物的粘度进行调节。通常,包含Protanal®LFR5/60作为仅有的海藻酸盐组分的约1mm厚的膜在粘附至口腔粘膜之后具有大约3-10分钟的停留时间。对比之下,包含Protanal®LF10/60作为仅有的海藻酸盐组分的约1mm厚的膜在粘附至口腔粘膜之后则具有大约30分钟的停留时间。

[0097] 因此,如果期望所述膜在口腔内具有较长的停留时间,那么所述膜通常优选包含Protanal®LF10/60作为海藻酸盐。但是,与包含Protanal®LFR5/60作为海藻酸盐的膜相比,包含Protanal®LF10/60作为海藻酸盐的膜在施用至口腔粘膜时通常会展现出较差的粘附特性。更通常地,据信具有较长平均链长的成膜剂会展现出比具有较短平均链长的成膜剂更差的粘膜粘附。不希望受任何特定理论的束缚,所述膜与口腔粘膜的更好粘膜粘附被认为使得包含在膜内的任何活性成分能够更有效地递送至其作用部位。因此,如果并不特别需要膜在口腔内的停留时间较长,那么可优选使用Protanal®LFR5/60作为海藻酸盐。

[0098] 所述膜特别优选包含Protanal®LFR5/60作为海藻酸盐。

[0099] 所述膜还可包含一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物之外的成膜剂。这些其它成膜剂包括诸如聚(乙烯基吡咯烷酮)(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、普鲁兰多糖(pullulan)等的试剂。但是,如果除了一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物之外在膜中还存在任何其它成膜剂,那么一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物通常将以比存在的任何其它成膜剂更多的量存在于膜中。优选地,所述膜中存在的单价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种单价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物与膜中存在的所有其它成膜剂(例如PVP、HPMC和/或普鲁兰多糖)的合并总和的比例(以重量计)是1:1或更高,或者2:1或更高,或者3:1或更高,或者4:1或更高,或者5:1或更高,或者10:1或更高,或者20:1或更高,或者50:1或更高,或者100:1或更高,或者500:1或更高,或者1000:1或更高,或者10000:1或更高。优选地,一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物会构成膜中存在的所有成膜剂的按重量计至少50%,更优选构成膜中存在的所有成膜剂的按重量计至少60%、按重量计至少70%、按重量计至少80%、按重量计至少90%、按重量计至少95%、按重量计至少98%、按重量计至少99%、按重量计至少99.5%、按重量计至少99.9%、按重量计至少99.95%,或按重量计至少99.99%。

[0100] 优选地,一价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐

混合物基本上是膜中存在的仅有的成膜剂。更优选地,一价阳离子的藻酸盐或含有至少一种一价阳离子的藻酸盐混合物是存在于膜中的唯一成膜剂。或者是,所述膜优选不包含任何或基本上任何聚(乙烯基吡咯烷酮)。或者是,所述膜优选不包含任何或基本上任何普鲁兰多糖。或者是,所述膜优选不包含任何或基本上任何羟丙基甲基纤维素。

[0101] 如本文中所使用,在提及不包含"基本上任何"特定组分的膜时是指所述膜可含有痕量的所述特定组分,只要所述特定组分不会实质影响膜的基本特征。通常,因此,不包含基本上任何特定组分的膜通常含有小于5重量%的所述特定组分,优选小于1重量%的所述特定组分,最优选小于0.1重量%的所述特定组分。

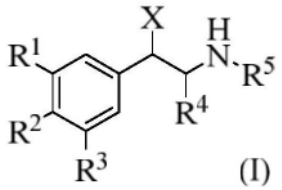
[0102] 本发明的发现是,使用一价阳离子的藻酸盐或含有至少一种一价阳离子的藻酸盐混合物作为成膜剂,与使用其它成膜剂如PVP、HPMC和/或普鲁兰多糖相比,具有益处。特别地,使用海藻酸盐作为主要成膜剂会确保本发明的膜具有比主要包含其它成膜剂(例如PVP、HPMC和/或普鲁兰多糖)的膜更佳的粘性特性。本发明的膜具有生物粘附性;也就是说,本发明的膜可在其完全溶解之前牢固地粘附至哺乳动物对象的口腔内的潮湿表面(即粘膜)。海藻酸盐不是主要成膜剂的膜通常不具有这一期望的特性。本发明的一个进一步的有利发现是,选择海藻酸盐作为主要成膜剂使得能够向膜中加载治疗有效剂量的活性药物成分(例如肾上腺素),同时保持膜的均匀性和其它期望物理特性。

[0103] 不希望受任何特定理论的束缚,据信海藻酸盐是例如PVP、HPMC和普鲁兰多糖的优选成膜剂的原因之一是带负电荷的藻酸盐可以作为式(I)化合物(即API)的带正电荷的胺盐的反离子,因此在膜制备过程中产生固体的无定形分散体(即能够制备具有所需物理特性的透明膜)。

[0104] 通常,所述膜包含按重量计25%至99%的单价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种单价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物,优选包含按重量计27%至95%、更优选按重量计29%至93%、再更优选按重量计30%至91%、最优选按重量计35%至90%的单价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种单价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物。

[0105] 本发明所述的膜还可含有残留的水含量。通常,所述膜包含按重量计0%至20%的残留水。更通常地,所述膜包含按重量计5%至15%的残留水。优选地,所述膜包含按重量计9%至11%的残留水。最优选地,所述膜包含按重量计约10%的残留水。

[0106] 本发明所述的膜还包含活性药物成分(API),其是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐

[0107] 

(I)

[0108] 其中:

[0109] X选自氢和OH;

[0110] R^1选自氢、OH和CH_2OH;

[0111] R^2和R^3独立选自氢和OH;

[0112] R^4选自氢和甲基;以及

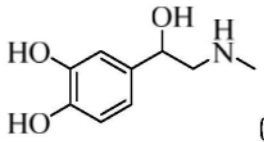
[0113] R^5选自氢和C_{1-4}烷基。

[0114] 因此,R^2选自氢和OH。R^3选自氢和OH。

[0115] 优选地,在式(I)化合物中,X为OH。优选地,在式(I)化合物中,R^1为OH。优选地,在式(I)化合物中,R^2为OH。优选地,在式(I)化合物中,R^3为氢。优选地,在式(I)化合物中,R^4为氢。优选地,在式(I)化合物中,R^5为氢或甲基,更优选为甲基。

[0116] 优选地,式(I)化合物选自由肾上腺素、去甲肾上腺素、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丙胺、沙丁胺醇、特布他林、奥西那林、异丙肾上腺素和酪胺,所组成的群组。

[0117] 更优选地,式(I)化合物是肾上腺素。肾上腺素的结构如以下通式(III)所示。

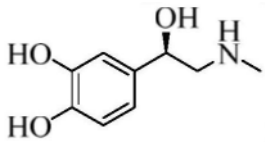
[0118] 

(III)

[0119] 式(I)化合物可以含有一个或多个立体中心。例如,当式(I)中的取代基X为OH时,X所键合的碳原子为立体中心。类似地,当式(I)中的取代基R^4为甲基时,R^4所键合的碳原子为立体中心。因此,某些式(I)化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。如何制备光学活性形式,如通过材料的拆分(resolution),在本领域中是众所周知的。为了避免疑义,式(I)包括其化合物的所有对映体、非对映体和外消旋形式,以及其化合物的对映体和非对映体的所有混合物。

[0120] 因此,例如,当式(I)的化合物是肾上腺素时,这意味着式(I)的化合物可以是(+)-肾上腺素、(-)-肾上腺素、或(+)-肾上腺素和(-)-肾上腺素的混合物。

[0121] 最优选地,式(I)化合物是(-)-肾上腺素。(-)-肾上腺素的结构如以下通式(IV)所示。

[0122] 

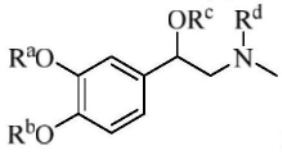
(IV)

[0123] 肾上腺素(adrenaline)也可以称为肾上腺素(epinephrine)。为了避免疑惑,如本文所使用,术语“肾上腺素”(adrenaline)和“肾上腺素”(epinephrine)可互换使用。(-)-肾上腺素(adrenaline)也可以称为(-)-肾上腺素(epinephrine)、L-肾上腺素(adrenaline)、L-肾上腺素(epinephrine)、L-(-)-肾上腺素(adrenaline)、L-(-)-肾上腺素(epinephrine)或(R)-(-)-3,4-二羟基-α-(甲氨甲基)苄醇。这些如本文所使用的术语,为了避免疑惑,所以是可互换的。

[0124] 所述API可以是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药学上可接受的多晶型物、共晶体、水合物或溶剂化物,优选肾上腺素或其药学上可接受的盐的药学上可接受的多晶型物、共晶体、水合物或溶剂化物,更优选(-)-肾上腺素或其药学上可接受的盐的药学上可接受的多晶型物、共晶体、水合物或溶剂化物。

[0125] 或者,API可以是式(I)化合物的前药或其药学上可接受的盐,优选肾上腺素的前药,更优选(-)-肾上腺素的前药。本文所用的术语式(I)化合物的“前药”是指在给予人体后可在体内代谢成式(I)化合物的任何化合物或其药学上可接受的盐。典型的前药包括式(I)化合物的酰基、酯、烷氧羰基和氨基甲酸酯衍生物。例如,肾上腺素的前药包括地匹福林(dipivefrine)。

[0126] 因此,API可以是式(V)的化合物

[0127] 

(V)

[0128] 其中:

[0129] R^a、R^b和R^c独立地为氢或生物不稳定的接头(linker),例如酰基、烷氧羰基、氨基甲酸酯、磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯;以及

[0130] R^d是氢或生物不稳定的接头,例如酰基、烷氧羰基或氨基甲酸酯;

[0131] 条件是R^a、R^b、R^c和R^d不都是氢。

[0132] 因此,R^a是氢或生物不稳定的接头,如酰基、烷氧羰基、氨基甲酸酯、磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。R^b是氢或生物不稳定的接头,如酰基、烷氧羰基、氨基甲酸酯、磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。R^c是氢或生物不稳定的接头,例如酰基、烷氧羰基、氨基甲酸酯、磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯。

[0133] 优选地,当API是式(V)的化合物时,R^c和R^d是氢。

[0134] 通常,API是式(I)化合物的药学上可接受的盐。通常,每种式(I)化合物的药学上可接受的盐选自由其乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、己二酸盐、二甲磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌、精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N′-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、组氨酸、海巴胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨丁三醇盐,所组成的群组。式(I)化合物的优选盐形式包括式(I)化合物的乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、己二酸盐、二甲磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和磷酸盐。式(I)化合物的更优选的盐形式包括式(I)化合物的酒石酸盐、二羧酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐或苯磺酸盐。

[0135] 如本文所定义,术语“式(I)化合物”指式(I)化合物的形式,其中分子以中性(即未电离的)形式存在。术语“式(I)化合物的药学上可接受的盐”指式(I)化合物的任何盐。例如,当式(I)的化合物是肾上腺素时,术语“肾上腺素的药学上可接受的盐”是指肾上腺素的仲胺基团被质子化或者肾上腺素中的羟基(酚)基团中的一个或两个被去质子化的任何肾上腺素的盐。优选地,术语“肾上腺素的药学上可接受的盐”是指其中仲胺基团被质子化的任何肾上腺素的盐。

[0136] 通常,API是肾上腺素的药学上可接受的盐,其选自由肾上腺素的乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、己二酸盐、二甲磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和磷酸盐,所组成的群组。肾上腺素的优选盐形式包括肾上腺素的二羧酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐或酒石酸盐。更优选地,所述肾上腺素的药学上可接受的盐是肾上腺素的二羧酸盐或酒石酸盐,最优选肾上腺素的酒石酸盐。

[0137] 通常,API是(-)-肾上腺素的药学上可接受的盐,所述(-)-肾上腺素的药学上可接受的盐选自由(-)-肾上腺素的乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、己二酸盐、二甲磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和磷酸盐,所组成的群组。优选的(-)-肾上腺素的盐形式包括(-)-肾上腺素的二羧酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐或酒石酸盐。更优选地,所述(-)-肾上腺素的药学上可接受的盐是(-)-肾上腺素的二羧酸盐或酒石酸盐,最优选(-)-肾上腺素的酒石酸盐。

[0138] 通常,API是(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的药学上可接受的盐,所述(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物选自由(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、己二酸盐、二甲磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和磷酸盐,所组成的群组。(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的优选盐形式包括(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的二羧酸盐、盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐或酒石酸盐。更优选地,(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的药学上可接受的盐是(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的二羧酸盐或酒石酸盐,最优选(-)-肾上腺素和(+)-肾上腺素的外消旋混合物的酒石酸盐。

[0139] API可以以不同的量存在于膜内。通常,所述膜包含按重量计0.001%至75%的API,优选按重量计0.01%至60%的API,更优选按重量计0.15%至50%的API,还更优选按重量计0.2%至45%的API,最优选按重量计0.25%至40%的API。

[0140] 通常,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是存在于膜中的唯一API。然而,除了式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外,所述膜可以选择性地包含种或多种其它活性药物成分。

[0141] 优选地,所述膜包含按重量计25%至99%的单价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种单价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物、按重量计0%至20%的水,以及按重量计0.001%至75%的API。更优选地,所述膜包含按重量计29%至93%的单价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种单价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物、按重量计5%至15%的水,以及按重量计0.15%至50%的API。甚至更优选地,所述膜包含按重量计35%至91%的单价阳离子海藻酸盐或者含有至少一种单价阳离子海藻酸盐的海藻酸盐混合物、按重量计9%至11%的水,以及按重量计0.2%至45%的API。

[0142] 本发明的膜除了API、水和成膜剂外,还可以可选地包含其它组分。通常,本发明所述的膜还包含以下中的一种或多种:

[0143] (i)至少一种抗氧化剂;

[0144] (ii)至少一种药学上可接受的溶剂;

[0145] (iii)至少一种缓冲组分;

[0146] (iv)至少一种赋形剂,如一种或多种增塑剂、填料、掩味剂或调味剂;

[0147] (v)至少一种酸化剂或碱化剂;

[0148] (vi)至少一种渗透增强剂;

[0149] (vii)自乳化药物递送系统(SEDDS),例如自微乳化药物递送系统(SMEDDS)或自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS);

[0150] (viii)至少一种螯合剂;

[0151] (ix)至少一种抗微生物剂;以及

[0152] (x)至少一种无机盐。

[0153] 所述膜可以另外包含任何合适的抗氧化剂。如本文所定义,“抗氧化剂”是抑制其它化学物质氧化的任何化合物。合适的抗氧化剂的实例包括但不限于:抗坏血酸;柠檬酸;亚硫酸氢钠;焦亚硫酸钠;乙二胺四乙酸(EDTA);丁基羟基甲苯;及其组合。优选地,如果存在抗氧化剂,则其为抗坏血酸、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、EDTA或其组合。因此,通常,至少一种抗氧化剂存在于本发明的膜中。优选地,所述膜包含至少两种抗氧化剂。更优选地,所述膜包含至少三种抗氧化剂。最优选地,所述抗氧化剂选自抗坏血酸、柠檬酸、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、EDTA和丁基羟基甲苯。

[0154] 更优选地,如果存在抗氧化剂,则其为抗坏血酸。还更优选地,抗坏血酸和亚硫酸氢钠都作为抗氧化剂存在。或者,抗坏血酸和焦亚硫酸钠都作为抗氧化剂存在。甚至更优选地,抗坏血酸、亚硫酸氢钠和EDTA全部作为抗氧化剂存在。或者,抗坏血酸、焦亚硫酸钠和EDTA全部作为抗氧化剂存在。

[0155] 因此,在本发明特别优选的膜中,所述膜包含(i)抗坏血酸和(ii)亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠。或者,该膜可包含(i)抗坏血酸和(ii)EDTA。或者,所述膜可包含(i)亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠和(ii)EDTA。在本发明的甚至更优选的膜中,所述膜包含(i)抗坏血酸,(ii)亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠,和(iii)EDTA。

[0156] 膜可以包含按重量计0.01%至10%的存在的每种抗氧化剂。优选地,所述膜可包含按重量计0.1%至8%的每种存在的抗氧化剂,更优选按重量计0.25%至6%的每种存在的抗氧化剂,还更优选按重量计0.5%至5%的每种存在的抗氧化剂。存在于膜中的总抗氧化剂与存在于膜中的API的比率(按重量计)通常为0.01:1至10:1,优选0.05:1至10:1,更优选0.1:1至10:1,还更优选0.25:1至10:1,还更优选0.5:1至10:1,甚至更优选1:1至3:1,并且最优选约2:1。存在于膜中的总抗氧化剂与存在于膜中的API的比率(以摩尔量计)通常为0.01:1至5:1,优选0.02:1至2:1,更优选0.03:1至1:1,还更优选0.05:1至0.5:1,甚至更优选0.08:1至0.3:1,并且最优选0.1:1至0.2:1。

[0157] 如果抗坏血酸作为抗氧化剂存在,则其存在的摩尔量通常为0.0005至0.5每摩尔存在于膜中的API,优选为0.001至0.1,更优选为0.005至0.05,还更优选为0.008至0.02,最优选为0.01或更低。

[0158] 如果亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠作为抗氧化剂存在,则其通常以0.001至1.0每摩尔存在于膜中的API,优选0.005至0.5,更优选0.01至0.2,还更优选0.025至0.1,最优选约0.05。

[0159] 如果EDTA作为抗氧化剂存在,则其存在的摩尔量通常为0.001至1.0每摩尔存在于膜中的API,优选为0.005至0.5,更优选为0.01至0.3,还更优选为0.02至0.2,最优选为0.03或更高。如果EDTA作为抗氧化剂存在,则它在膜中的存在量通常为按重量计0.01%至5%,优选0.03%至1%,更优选0.06%至0.5%,最优选0.12至0.25%。

[0160] 该膜可以另外包含任何药学上可接受的溶剂。这种溶剂可以是非水溶剂,或水和非水溶剂的组合。非水溶剂的实例应该是无毒的,并且包括但不限于乙醇、丙酮、苯甲醇、二乙二醇单乙醚、甘油、己二醇、异丙醇、聚乙二醇、甲氧基聚乙二醇、癸二酸二乙酯、异山梨醇

二甲酯、碳酸异丙烯酯、二甲亚砜、transcutol、三醋精、脂肪酸酯和油，例如大豆油、花生油、橄榄油、棕榈油、菜籽油、玉米油、椰子油、其它植物油等。

[0161] 所述膜可另外还包含任何合适的缓冲组分。如本文所定义，“缓冲组分”是指任何化学实体，其在溶于溶液中时，会使得所述溶液能够防止其在随后添加酸或碱之后的pH改变。用于本发明的膜的合适的缓冲组分是在3.0至5.5的pH范围内是有效缓冲剂的缓冲组分。优选地，所述缓冲组分是pH范围为3.8至5.5的有效缓冲剂。合适的缓冲组分的实例包括但不限于：磷酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。缓冲剂可以是一价阳离子的盐，例如钠、钾或铵盐。特别优选的缓冲组分包括柠檬酸和磷酸二氢钠。不希望受任何特定理论的束缚，认为肾上腺素在大于5.5的pH下对氧化具有低稳定性。此外，不希望受任何特定理论的束缚，认为海藻酸盐倾向于在小于3.8的pH下胶凝。

[0162] 膜可包含按重量计0.1％至10％的缓冲组分，通常按重量计0.2％至8％，通常按重量计0.3％至6％，通常按重量计0.5％至5％。或者，所述膜可以不另外包含缓冲组分。

[0163] 所述膜可以另外包含任何合适的赋形剂，例如一种或多种填料或增塑剂。所述膜可以同时包含增塑剂和填料。或者，所述膜可以仅包含增塑剂或填料中的一种。所述膜优选包含增塑剂。在一些情况下，可能期望所述膜不包含填料。所述膜特别优选包含增塑剂但是不包含填料。所述膜可另外还包括掩味剂或调味剂。掩味剂可以是甜味剂。

[0164] 增塑剂在存在时可选自由聚乙二醇、甘油、山梨醇、木糖醇及其组合组成的群组。通常，所述膜包含选自由甘油、山梨醇及其组合组成的群组的增塑剂。优选地，所述膜包含增塑剂，所述增塑剂选自甘油、山梨糖醇、以及它们的组合。更优选地，所述膜包含甘油和山梨糖醇作为增塑剂。最优选地，所述膜包含甘油、山梨醇和木糖醇。所述膜可包含按重量计0％至40％的每种增塑剂、优选按重量计5％至35％的每种增塑剂、更优选按重量计5％至30％的每种增塑剂、最优选按重量计3％至25％的每种增塑剂。不希望受任何特定理论的束缚，添加增塑剂，例如甘油、山梨醇和木糖醇的组合，被认为增加膜的柔性和韧性，降低脆性。这被认为使得膜更容易处理和使用。

[0165] 填料在存在时可以是例如微晶纤维素或二氧化钛。合适的填料的量可以是按总的药物组合物的重量计0％至20％，例如按总的药物组合物的重量计0.1％至10％。

[0166] 调味剂在存在时可以例如选自阿拉伯胶、茴香油、葛缕子油、小豆蔻、樱桃糖浆、肉桂、柠檬酸糖浆、丁香油、可可、芫荽油、乙基香草醛、茴香油、姜、甘油、甘草、蜂蜜、熏衣草油、柠檬油、甘露醇、肉豆蔻油、橙油、橙花水、薄荷油、覆盆子、玫瑰油、玫瑰花水、迷迭香油、洋菝葜糖浆、留兰香油、百里香油、甲苯酰香脂糖浆、香草、野生樱桃糖浆及其混合物。膜可以包含按重量计0.001％至10％的存在的每种调味剂，优选按重量计0.01％至5％的每种调味剂，并且最优选按重量计0.1％至3％的每种调味剂。

[0167] 所述膜可以另外包含酸化剂或碱化剂。如本文所定义，“酸化剂”是指可单独或与其它化合物组合用于酸化药物组合物的化合物。如本文所定义，“碱化剂”是指单独或与其它化合物组合可用于碱化药物组合物的化合物。

[0168] 通常，所述膜包含碱化剂。通常，碱化剂是碱(alkali)。合适的碱化剂的实例包括但不限于：氢氧化钠、氢氧化锂、氢氧化钾、氢氧化镁和氢氧化钙。优选的碱化剂是氢氧化钠。或者，所述膜可包含酸化剂。合适的酸化剂的实例包括但不限于：乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、柠檬酸、依地酸、盐酸、异硬脂酸、乳酸、硝酸、油酸、磷酸、山梨酸、硬脂

酸、硫酸、酒石酸和十一碳烯酸。优选的酸化剂是磷酸。

[0169] 通过干燥成膜溶液(见下文)制备本发明的膜。通常,加入足够量的酸化剂或碱化剂将成膜溶液的pH调节(在将其干燥从而形成膜之前)到pH 3.0至5.5,优选pH 3.8至5.5。

[0170] 膜可以另外包含任何合适的渗透增强剂。如本文所定义,"渗透增强剂"是指单独或与其它化合物组合可用于帮助穿过上皮或其它生物膜摄取其它物质的化合物。特别地,术语"渗透增强剂"在本文中用于指单独或与其它化合物组合可用于帮助穿过颊粘膜摄取其它物质的化合物。渗透增强剂根据其作用机制通常可分为两种不同的类型,细胞旁(para)或跨细胞(trans)渗透增强剂。副细胞渗透增强剂是那些帮助通过上皮或其它生物膜中的细胞间空隙吸收其它物质的增强剂。跨细胞渗透增强剂是帮助通过上皮或其它生物膜中的细胞摄取另外的物质的那些增强剂,其中所述另外的物质通过上皮或其它生物膜中的顶端和基底外侧细胞膜。

[0171] 通常,所述膜可包含一种或多种细胞旁渗透增强剂。或者,所述膜可包含种或多种跨细胞渗透增强剂。或者,所述膜可包含至少一种细胞旁渗透增强剂和至少一种跨细胞渗透增强剂。

[0172] 通常,渗透增强剂,如果存在,是一种或多种选自由非离子、阳离子、阴离子或两性离子表面活性剂(例如辛酰己酰聚氧乙烯-8-甘油酯、月桂基硫酸钠、十六烷基三甲基溴化铵、癸基二甲基铵基丙烷磺酸盐);胆汁盐(例如脱氧胆酸钠);脂肪酸(例如己酸、庚酸、油酸);脂肪胺;脂肪脲;脂肪酸酯(例如月桂酸甲酯、棕榈酸甲酯);取代或未取代的含氮杂环化合物(例如甲基吡咯烷酮、甲基哌嗪、氮酮);萜烯(例如柠檬烯、小茴香酮、薄荷酮、桉树脑);亚砜(例如二甲亚砜(DMSO));乙二胺四乙酸(EDTA);以及其组合的群组,的化合物。优选地,渗透增强剂,如果存在,选自由EDTA、油酸及其组合所组成的群组。

[0173] 通常,所述膜可包含EDTA。不希望受任何特定理论的束缚,EDTA被认为通过瞬时影响互连膜细胞的紧密连接,随后增加细胞旁或孔转运,而充当细胞旁渗透增强剂。EDTA还被认为通过与磷脂首基相互作用和增加膜流动性而充当跨细胞渗透增强剂[5]。或者,所述膜可包含油酸。不希望受任何特定理论的束缚,油酸被认为通过与细胞膜中或细胞膜上的磷脂的极性头部基团相互作用并增加细胞膜柔性而充当跨细胞渗透增强剂,从而促进跨细胞药物渗透性。已经表明油酸在1-10%的浓度下显示出对猪颊上皮增强的渗透性[6]。

[0174] 该膜可另外包含自乳化药物递送系统(SEDDS)或其所得的乳液。这种系统优选是自微乳化药物递送系统(SMEDDS)或其产生的乳液,或自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS)或其产生的乳液。自微乳化药物传递系统是微乳预浓缩物或无水形式的微乳。自纳米乳化药物递送系统是纳米乳剂预浓缩物或纳米乳剂的无水形式。这些体系通常是油(例如甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯或其混合物)和至少一种表面活性剂(例如Span®、吐温(Tween®))的无水各向同性混合物,当在温和搅拌的条件下将其引入到水相中时,自发地形成(分别)水包油(O/W)微乳液或纳米乳液。SNEDDS系统通常形成具有小于200nm的小球尺寸的乳液[7]。SEDDS(例如SMEDDS或SNEDDS)也可包含辅助乳化剂或辅助表面活性剂和/或增溶剂以促进乳化(例如微乳化或纳米乳化)或改善药物掺入SEDDS(例如SMEDDS或SNEDDS)。通常,SEDDS(例如SMEDDS或SNEDDS)组件选自:吐温与一种或多种甘油酯和亲水性共溶剂的混合物;吐温与低HLB辅助表面活性剂和亲水性助溶剂的混合物;聚乙二醇(PEG)、Labrasol和Chremophore EL的混合物;聚乙二醇(PEG)、Labrasol和Kollihorse EL的混合物;以及聚乙

二醇(PEG)、Labrasol、Chremophore EL和Chremophore RH40的混合物。PEG可以是任何合适的聚乙二醇,例如平均分子量为100至＞1000Da的PEG,优选200至800Da,更优选300至600Da,最优选约400。

[0175] 如本文所定义,术语“甘油酯”是指在甘油和一种或多种脂肪酸之间形成的任何酯。术语“甘油酯”可以与术语“酰基甘油”互换使用。通常,甘油酯是甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯。优选地,甘油酯是甘油三酯。通常,甘油酯是简单的甘油酯。术语“简单甘油酯”是指其中两种脂肪酸彼此相同的甘油二酯,或其中三种脂肪酸彼此相同的甘油三酯。或者,甘油酯是混合甘油酯。术语“混合甘油酯”是指其中两种脂肪酸彼此不同的甘油二酯,或其中三种脂肪酸中的任种与另外两种不同或所有三种脂肪酸彼此不同的甘油三酯。因此,甘油酯通常是甘油单酯、简单甘油二酯、简单甘油三酯、混合甘油二酯或混合甘油三酯。优选地,甘油酯是简单的甘油三酯或混合的甘油三酯。

[0176] 如本文所定义,“亲水性共溶剂”是可与水混溶的任何溶剂。合适的亲水性助溶剂的实例包括但不限于:甘油、乙醇、2-(2-乙氧基乙醇)、PEG-400和丙二醇。

[0177] 如本文所定义,术语“低HLB辅助表面活性剂”是指落入C.W.Pouton[8]所述的脂质制剂分类系统的IIIA、IIIB或IV类的任何脂质,其内容通过引用整体并入本文。

[0178] 通常,所述膜可以另外包含任何合适的螯合剂。螯合剂可以加入到膜中作为防腐剂。“螯合剂”如本文所定义是指,能够与单个中心原子,通常为金属离子,形成两个或更多个单独的键的多齿配体,的化合物。合适的螯合剂的实例包括但不限于:乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇-双(β-氨基乙醚)-N,N,N′,N′-四乙酸(EGTA)、1,2-双(邻氨基苯氧基)乙烷-N,N,N′,N′-四乙酸(BAPTA)、柠檬酸、膦酸、谷氨酸、组氨酸、苹果酸盐及其衍生物。优选地,螯合剂,如果存在的话,是乙二胺四乙酸(EDTA)。所述膜可包含0.001重量%至4重量%的存在的每种螯合剂。优选地,所述膜可包含按重量计0.001%至0.1%的每种存在的螯合剂。

[0179] 通常,所述膜可以另外包含任何合适的抗微生物剂。如本文所定义,“抗微生物剂”是杀死微生物或阻止其生长的任何化合物。合适的抗微生物剂的实例包括但不限于:苯甲醇;苯扎氯铵;苯甲酸;对羟基苯甲酸甲酯、乙酯或丙酯;和季铵化合物。所述膜可包含按重量计0.001%至4%的每种存在的抗微生物剂。优选地,所述膜可包含按重量计0.001%至0.1%的每种存在的抗微生物剂。

[0180] 因此EDTA可以作为抗氧化剂、渗透促进剂或螯合剂存在于本发明的膜中。通常,如果存在EDTA,EDTA作为所有的抗氧化剂、渗透增强剂和螯合剂。或者,如果存在EDTA,EDTA可能仅起抗氧化剂的作用。或者,如果存在EDTA,EDTA可能仅作为渗透增强剂。或者,如果存在EDTA,EDTA可以仅作为螯合剂。

[0181] 可选地,所述膜可以另外包含至少一种无机盐。所述无机盐可以是任何适用于制备药物的盐。这些盐的实例包括但不限于碱金属、碱土金属、铝、锌和铵的卤化物、氧化物、氢氧化物、硫酸盐、碳酸盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐和草氨酸盐。通常,所述无机盐可选自由氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙和氯化铵组成的群组。优选地,无机盐是氯化钠。通常,无机盐在膜中的总浓度为至少0.05重量%,优选为0.1至5重量%,更优选为0.2至2重量%,还更优选为0.25至1重量%,最优选为约0.5重量%。或者,所述膜不包含任何无机盐。在这样的实施方式中,所述膜通常包含中性(即未电离)形式的API。

[0182] 通常,所述膜可以另外包含至少一种抗氧化剂、至少一种赋形剂、任选的至少一种

碱化剂或酸化剂、任选的至少一种渗透促进剂、任选的至少一种药学上可接受的溶剂、任选的至少一种缓冲组分和任选的SEDDS(例如SMEDDS或SNEDDS)。例如,所述膜可以包含至少一种抗氧化剂、至少一种赋形剂、任选的至少一种碱化剂或酸化剂、任选的至少一种渗透促进剂和任选的至少一种缓冲组分。优选地,所述膜可以包含至少一种抗氧化剂、甘油、山梨糖醇、可选地至少一种碱化剂或酸化剂、可选地至少一种渗透促进剂和可选地至少一种缓冲组分。更优选地,所述膜可以包含至少一种抗氧化剂、甘油、山梨糖醇和任选的至少一种碱化剂。甚至更优选地,所述膜可以包含:抗氧化剂,其选自抗坏血酸、亚硫酸氢钠及其组合;甘油;山梨醇;和任选的至少一种碱化剂,优选氢氧化钠。还更优选地,所述膜可以包含:抗坏血酸;甘油;山梨醇;和任选的至少一种碱化剂,优选氢氧化钠。最优选地,所述膜可以包含:抗坏血酸;亚硫酸氢钠;甘油;山梨醇;和任选的至少一种碱化剂,优选氢氧化钠。

[0183] 优选地,本发明所述的膜包含按重量计25%至99%的一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的混合物、按重量计0%至20%的水、按重量计0.001%至75%的API、按重量计0.01%至10%的至少一种抗氧化剂、按重量计0%至40%的甘油、按重量计0%至40%的山梨糖醇、可选地按重量计0%至40%的木糖醇、可选地碱化剂或酸化剂、可选地按重量计0.01%至5%的渗透增强剂、可选地按重量计0.1%至10%的SEDDS(例如SMEDDS或SNEDDS)和可选地按重量计0.001%至4%的螯合剂。更优选地,本发明所述的膜包含按重量计30%至91%的一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的混合物、按重量计9%至11%的水、按重量计0.2%至45%的API、按重量计0.01%至10%的至少一种抗氧化剂、按重量计10%至20%的甘油、按重量计10%至20%的山梨糖醇、可选地按重量计10%至20%的木糖醇和任选的碱化剂或酸化剂,并且其中膜中存在的总抗氧化剂与膜中存在的API的比率(按重量计)为0.5:1至10:1。

[0184] 或者,本发明所述的膜由按重量计25%至99%的一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐混合物、按重量计0%至20%的水、按重量计0.001%至75%的API、按重量计0.1%至10%的至少一种抗氧化剂、按重量计0%至40%的甘油、按重量计0%至40%的山梨糖醇、可选地按重量计0%至40%的木糖醇、可选地碱化剂或酸化剂、可选地按重量计0.01%至5%的渗透增强剂、可选地按重量计0.1%至10%的SEDDS(例如SMEDDS或SNEDDS)和可选地按重量计0.001%至4%的螯合剂组成。或者,本发明所述的膜由按重量计30%至91%的一价阳离子海藻酸盐或含有至少一种一价阳离子海藻酸盐的混合物、按重量计9%至11%的水、按重量计0.2%至45%的API、按重量计0.1%至10%的至少一种抗氧化剂、按重量计10%至20%的甘油、按重量计10%至20%的山梨糖醇、可选地按重量计10%至20%的木糖醇和任选碱化剂或酸化剂组成,并且其中膜中存在的总抗氧化剂与膜中存在的API的比率(按重量计)为0.5:1至10:1。

[0185] 本发明所述的膜在干燥之前具有优选200至2000μm、更优选300至1750μm、甚至更优选400至1500μm、最优选约1000μm的厚度。

[0186] 本发明所述的膜优选在其最大的两个表面上各自具有0.1至20cm^2、更优选0.5至15cm^2、甚至更优选1至10cm^2、最优选2至6cm^2的表面积。优选地,膜的两个最大表面各自的表面积是约3cm^2。

[0187] 本领域技术人员考虑到给定应用的期望溶解时间,将能够通过简单地制备一系列不同厚度和表面积的膜,并对所得膜进行测试,从而测量溶解时间,来选择合适的膜的厚和

表面积。

[0188] 本发明所述的膜的机械性能是非常令人满意的。特别地,所述膜是柔性的(即其允许弯曲和折叠而不断裂),并且具有高拉伸强度。重要的是,本发明的膜不是凝胶,因为海藻酸盐聚合物链并未彼此交联。本发明的膜具有生物粘附性;也就是说,所述膜包含可充当粘合剂的天然聚合材料(海藻酸盐)。所述膜对于像粘膜这样的潮湿表面具有粘性。特别地,该膜对口腔粘膜是粘性的,例如颊、唇、舌下、齿龈或唇区域的粘膜,软腭和硬腭。

[0189] 本发明所述的膜可以在其上提供印刷的文本内容或印刷的图像,例如商标名称、商标、剂量指示或符号。

[0190] 膜的给药和在治疗中的应用

[0191] 通常,本发明的膜给人类患者施用,以便向患者递送其中含有的治疗有效量的活性药物成分(API),优选(-)-肾上腺素或其药学上可接受的盐。

[0192] 如本文中所使用,术语“治疗有效量”是指API的量足以降低或缓解所治疗的疾病的严重程度、持续时间、进展,或发作,防止所治疗的疾病进展,使得与所治疗的疾病相关的症状退化,防止与所治疗的疾病相关的症状复发、产生、发作或进展,或者增强或改进另一种疗法的预防效果或治疗效果。给患者施用的API的精确量将取决于疾病或状况的类型和严重程度,还取决于患者的特征,例如一般健康状况、年龄、性别、体重,以及对药物的抗性。它还会取决于所治疗的疾病的程度、严重性和类型。本领域技术人员将能够根据这些因素和其它因素确定适当的剂量。

[0193] 如本文中所使用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”是指所治疗的疾病的进展、严重程度和/或持续时间减少或改善,或者通过给患者施用本发明所述的膜来治疗的疾病的一种或多种症状(优选为一种或多种可辨别的症状)改善。

[0194] 通常,本发明所述的膜被提供用于治疗人类患者。通常,本发明所述的膜被提供用于治疗选自由:过敏反应、浅表性出血、心脏停搏、低血压、脓毒性休克、神经原性休克、哮喘、发作性睡病、肥胖症、鼻充血、窦充血、咽鼓管充血、血管舒缩性鼻炎、过敏性鼻炎、哮吼、窦炎、中耳炎、气管支气管炎、充血、水肿、阴茎异常勃起、注意力缺陷多动症(ADHD)、抑郁、慢性疼痛、支气管收缩、慢性阻塞性肺病(COPD)、高钾血症、早产、心动过缓和心脏阻塞,所组成的群组,的病症。

[0195] 通常,式(I)的化合物是肾上腺素,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由过敏反应、浅表性出血和心脏停搏,所组成的群组,的病症。

[0196] 或者,式(I)化合物是去甲肾上腺素,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由低血压、脓毒性休克和神经性休克,所组成的群组,的病症。

[0197] 或者,式(I)化合物是麻黄碱,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由低血压、哮喘、发作性睡病、肥胖和鼻充血,所组成的群组,的病症。

[0198] 或者,式(I)化合物为伪麻黄碱,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由鼻充血、窦充血、咽鼓管充血、血管舒缩性鼻炎、过敏性鼻炎、哮吼、鼻窦炎、中耳炎、气管支气管炎、充血、水肿和阴茎异常勃起,所组成的群组,的病症。

[0199] 或者,式(I)化合物是苯丙胺,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由注意力缺陷多动障碍(ADHD)、发作性睡病、肥胖症、抑郁症和慢性疼痛起,所组成的群组,的病症。

[0200] 或者,式(I)化合物是沙丁胺醇,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由哮喘、

支气管收缩、慢性阻塞性肺病(COPD)和高钾血症起,所组成的群组,的病症。

[0201] 或者,式(I)化合物是特布他林,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由哮喘、支气管收缩和早产起,所组成的群组,的病症。

[0202] 或者,式(I)化合物是奥西那林,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由哮喘和支气管收缩起,所组成的群组,的病症。

[0203] 或者,式(I)化合物是异丙肾上腺素,且本发明所述的膜被提供用于治疗选自由心动过缓、心脏停搏和哮喘起,所组成的群组,的病症。

[0204] 优选地,本发明所述的膜被提供用于治疗过敏反应、浅表性出血和/或心脏停搏。因此,通常,本发明所述的膜用于过敏反应的治疗。或者,本发明所述的膜被提供用于治疗表面出血。或者,本发明所述的膜被提供用于治疗心脏停搏。

[0205] 本发明提供了用于治疗过敏反应的本发明所述的膜。患者的过敏反应的影响可能是严重的。过敏反应的作用可以包括以下一种或多种:瘙痒性皮疹;咽喉或舌头肿胀;呼吸短促;呕吐;头晕;和低血压。这些症状通常在几分钟到几小时的时间内发展。在最严重的情况下,过敏反应的影响可以导致患者死亡。

[0206] 本发明提供了用于治疗表面出血的本发明所述的膜。浅表出血由浅表伤口引起。这些是影响皮肤的外部两层,即表皮和真皮中的一层或两层的小切口、擦伤和刺伤。

[0207] 本发明提供了用于治疗心脏停搏的本发明所述的膜。心脏停搏是由于心脏不能有效地泵部差血液而导致的突然的血流损失。心脏停搏的影响通常是严重的。心脏停搏的影响可以包括以下中的一个或多个:意识丧失;异常或缺乏呼吸;胸痛;呼吸短促;以及恶心。如果不在几分钟内治疗,心脏停搏通常导致患者死亡。

[0208] 因此,本发明提供了用于治疗或改善选自由:瘙痒性皮疹;咽喉或舌头肿胀;呼吸短促;呕吐;头晕;低血压;浅表性伤口出血;意识丧失;异常或缺乏呼吸;胸痛;呼吸短促;恶心;及其组合,所组成的群组的症状的本发明所述的膜。

[0209] 通常,待治疗的患者是成人。或者,待治疗的患者可以是儿童。待治疗的患者可以是老年患者。待治疗的患者可以是患有过敏症的儿童。

[0210] 通常,所述膜施用于患者口腔。所述膜优选施用于颊部或唇部或舌下区域或软腭中的口腔粘膜。所述膜通常由患者自己施用。或者,由另一个人,例如执业医生、护士、护理人员、社会工作者、患者同事或患者的家庭成员将膜施用给患者。

[0211] 所述膜具有生物粘附性,在施用之后粘附至口腔表面。在施用之后,海藻酸盐膜开始溶解,释放活性药物成分。通常,所述膜在给口腔粘膜施用之后的0.1至60分钟或更久的时间段内完全溶解。优选地,在施用于口腔粘膜后,所述膜在0.5至30分钟,更优选1至20分钟,还更优选3至10分钟,最优选3至5分钟的时间段内完全溶解。

[0212] 不希望受任何特定理论的束缚,当膜在口腔内溶解时,认为伴随释放的活性药物成分可通过两种不同途径中的一种或两种进入血流:(a)通过口腔粘膜直接吸收进入血流(“口腔经粘膜途径”);和(b)通过吞咽进入胃,随后通过肠上皮吸收进入血流。通常,患者中API的峰值血浆浓度超过1ng/mL。可在膜粘附至口腔粘膜后120分钟内,优选粘附后60分钟内,更优选粘附后45分钟内,甚至更优选粘附后30分钟或20分钟内,最优选粘附后10分钟内达到峰值血浆浓度。

[0213] 通常,在给定时间将单个膜施用于患者,通常施用于口腔粘膜。然而,在一些情况

下,可能期望同时施加两个膜以实现用于个体患者的正确剂量。当API是肾上腺素,并且其用于治疗急性过敏性反应时,对于成人的推荐剂量是每次过敏性事件0.6至3mg肾上腺素。当API是肾上腺素,并且其用于治疗急性过敏性反应时,对婴儿和儿童的推荐剂量是每次过敏性事件0.3至1.5mg肾上腺素。[1]在一些情况下,可能期望同时施加多于两个膜以实现用于个体患者的正确剂量,例如三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多个。

[0214] 因此,本发明还提供了治疗人类患者的病症的方法,其中所述方法包括将至少一种本发明所述的膜施用至人类患者的口腔,可选地其中待治疗的病症是过敏反应、浅表性出血或心脏停搏。

[0215] 本发明还提供了本发明所述的膜用于制造用于治疗人类患者的病症的药物的用途,可选地其中待治疗的病症是过敏反应、浅表性出血或心脏停搏。

[0216] 本发明还提供了一种包含一个或多个本发明所述的膜的产品,以及包装。每个薄膜可以单独地包裹在一个小袋内,或者多个薄膜可以一起包裹在同一小袋内。可选地,所述小袋由衬有PET的铝制成。所述产品可进一步包含使用所述膜的说明书。这些说明书可含有关于患者使用所述膜的建议频率或时间、如何将膜从其小袋或包装除去、如何将膜粘附至粘膜,以及在口腔内的哪个位置将膜粘附至粘膜,的信息、。

[0217] 本发明的任何一种或多种膜还可联合一种或多种其它药物或药物组合物组合用于治疗疾病或者状况,对本发明的膜和/或其它药物或药物组合物可用于其的疾病或状况的治疗中使用。

[0218] 可通过任何一种或多种以下途径给患者施用一种或多种其它药物或药物组合物:口服、系统(例如经皮肤、经鼻内、透粘膜或通过栓剂),或肠胃外(例如肌内、静脉内或皮下)。一种或多种其它药物的组合物或者药物组合物可采用片剂、丸剂、胶囊剂、半固体、粉末、缓释制剂、溶液、悬浮液、酏剂、气熔胶、透皮贴片、生物粘附性膜的形式,或者可以是任何其它适当的组合物。制剂的选择取决于各种因素,例如药物给药方式(例如对于口服给药,制剂优选采用片剂、丸剂或胶囊剂的形式)和药物物质的生物利用度。

[0219] 膜的制造

[0220] 本发明所述的膜可如下制造:通过添加和混合膜的构成组分制备成膜溶液,将该溶液分布到固体表面上,并让溶液在表面上干燥,形成膜。为了将溶液或组合物分布到固体表面上,可简单地将所述溶液或组合物倒到且/或均匀地铺展到表面上,例如使用刮涂刀(draw-down blade)或类似设备倒到且/或均匀地铺展到表面上。

[0221] 典型的方法包括以下工艺步骤:

[0222] (a)可选地,将至少一种抗氧化剂混合在水中;

[0223] (b)将API混合在水中,或在步骤(a)中获得的溶液中,并任选地随后通过加入合适的酸或碱,通常是稀释的酸或碱的水溶液,更通常是稀释的碱的水溶液,并优选将溶液的pH调节至3.8至5.5,将溶液的pH调节至所需水平;

[0224] (c)可选地,将一种或多种赋形剂混合到步骤(b)中获得的溶液中;

[0225] (d)在合适的条件下添加一价阳离子海藻酸盐,形成粘性浆液;

[0226] (e)可选地,使浆液脱气;

[0227] (f)将浆液倒到表面上,并将浆液展开至期望厚度,例如约1mm;

[0228] (g)干燥该浆液层,通常在30-60℃的温度下,直到膜的残余水含量为0-20重量%

并形成固体膜;以及

[0229] (h)可选地,将所述固体膜切成期望大小的小块,进一步可选地将这些小块置于小袋中,优选地其中所述小袋由衬有PET的铝制成,将所述小袋密封,并进一步可选地对其进行标记。

[0230] 因此,用于制备本发明的膜的示例性方法包括以下工艺步骤:

[0231] (a)将至少一种抗氧化剂混合在水中,可选地其中所述抗氧化剂选自由抗坏血酸、柠檬酸、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、丁基羟基甲苯及其组合,所组成的群组;

[0232] (b)在步骤(a)中获得的溶液中混合API,优选肾上腺素或其药学上可接受的盐,更优选酒石酸肾上腺素,并且可选地随后通过添加合适的酸或碱,通常是稀释的酸或碱的水溶液,更通常是稀释的碱的水溶液,并且优选将溶液的pH调节至3.8至5.5,将溶液的pH调节至期望的水平;

[0233] (c)可选地,在进一步混合下,向步骤(b)中获得的溶液中加入另外的水和/或一种或多种增塑剂和/或一种或多种填料;

[0234] (d)在合适的条件下加入一价阳离子海藻酸盐,例如通过混合约30分钟或直到获得无团块分散体,从而形成粘稠的浆液;

[0235] (e)可选地,使浆液脱气,通常5-14小时;

[0236] (f)将浆液倒到表面上,例如倒到板上,优选倒到玻璃板上,并将浆液展开为期望厚度,通常借助于涂覆器展开;

[0237] (g)通常在30至60℃,优选35至45℃的温度下干燥所述浆液层,直到所述膜的残余水含量为按重量计0至20%,优选按重量计5至15%,更优选按重量计9至11%,并且形成固体膜;以及

[0238] (h)可选地,将所述固体膜切成期望大小的小块,进一步可选地将这些小块置于小袋中,优选地其中所述小袋由衬有PET的铝制成,将所述小袋密封,并进一步可选地对其进行标记。

[0239] 根据本发明的用于制造膜的替代方法包括以下工艺步骤:

[0240] (a)将一种或多种赋形剂在水中混合;

[0241] (b)单独地,将API溶解在水或含有一种或多种抗氧化剂的水溶液中,并可选地通过加入合适的酸或碱,通常是稀释的酸或碱的水溶液,更通常是稀释的碱的水溶液,并优选将溶液的pH调节至3.8至5.5将溶液的pH调节至所需水平;

[0242] (c)将步骤(a)中获得的溶液与一价阳离子海藻酸盐混合例如约10分钟;

[0243] (d)在合适的条件下,例如通过混合约20分钟或直到获得无团块的分散体,将步骤(b)中获得的溶液加入到步骤(c)中获得的溶液中,从而形成粘稠的浆液;

[0244] (e)可选地,使浆液脱气,通常5-14小时;

[0245] (f)将浆液倒到表面上,例如倒到板上,优选倒到玻璃板上,并将浆液展开为期望厚度,例如约1mm,通常借助于涂覆器展开;

[0246] (g)通常在30至60℃,优选35至45℃的温度下干燥所述浆液层,直到所述膜的残余水含量为按重量计0至20%,优选按重量计5至15%,更优选按重量计9至11%;以及

[0247] (h)可选地,将所述固体膜切成期望大小的小块,进一步可选地将这些小块置于小袋中,优选地其中所述小袋由衬有PET的铝制成,将所述小袋密封,并进一步可选地对其进

行标记。

[0248] 通常,在根据本发明的制备膜的方法中,当抗氧化剂存在于膜中时,在加入API之前将抗氧化剂溶解在水溶液中。

[0249] 在上述方法的任一替代变型中,在将粘性浆液倒到表面上之后,首先通过狭缝高度为约2mm的涂覆器将粘性浆液展开至厚度为约2mm,然后通过狭缝高度为约1mm的涂覆器将粘性浆液展开至厚度为约1mm。

[0250] 通常来说,向含有API的水溶液中添加海藻酸盐。或者是,API和海藻酸盐一起溶于溶液中。或者是,可向海藻酸盐溶液中添加API,以便在海藻酸盐溶液中得到API的乳液或悬浮液。或者是,本发明的成膜组合物可包含溶解的和未溶解的活性成分。例如,成膜组合物可包含海藻酸盐溶液中溶解的活性成分和溶液中悬浮的活性成分的组合。

[0251] 可在干燥之前或之后向膜的表面施加更多的API,例如将API作为气溶胶喷雾剂施加到干燥膜或湿膜上。还可作为粉末将活性成分施加到膜的表面上。可以这种方式另外施加调味剂。

[0252] 本文提及的公开物、专利公开物和其它专利文件通过引用整体并入本文。在本文中,任何对单数形式的术语的引用也包括其复数形式。在使用术语“包含”(comprising)、“包含”(comprise)或“包含”(comprises)时,所述术语可分别被“由……组成”(consisting of)、“由……组成”(consist of)或“由……组成”(consists of)替代,或者分别被“基本上由……组成”(consisting essentially of)、“基本上由……组成”(consist essentially of)或“基本上由……组成”(consists essentially of)替代。任何时候提及一个数值范围或者单个数值也包括约为该范围或该单个值的值。任何对式(I)化合物例如肾上腺素的提及也包括其生理学可接受的盐,除非另有说明。任何涉及海藻酸盐的内容包括其任何生理学上可接受的盐,除非另有说明。任何%值都是基于所讨论的一种或多种组分的相对重量,除非另有说明。

[0253] 实施例

[0254] 以下是说明本发明的实施例。然而,这些实施例决不打算限制本发明的范围。除非另外说明,在整个实施例部分中提及“肾上腺素”或其药学上可接受的盐具体地是指肾上腺素的(-)对映体,即(-)-肾上腺素或其药学上可接受的盐。除非另有说明,在本实施例部分中提及的“酒石酸盐”具体是指酒石酸的L-(+)-异构体或其盐。

[0255] 实施例1:含肾上腺素的膜的制备

[0256] 开发了两种基本的膜配制方案。一种膜制剂方案在不进行pH调节的情况下制备含肾上腺素的膜。另一种膜制剂方案产生含肾上腺素的膜,其中在涂覆和干燥之前将膜制剂的pH调节至约5。

[0257] pH调至5的肾上腺素口腔膜的制备

[0258] 表1中列出了包含1mg/剂酒石酸肾上腺素作为API的批次配方,并且表2中列出了包含10mg/剂酒石酸肾上腺素作为API的批次配方。每种制剂包含抗坏血酸和/或亚硫酸氢钠。该组分被认为起抗氧化剂的作用。提供了抗氧化剂与API的比例。计算基于1000剂/批次的产率(剂量大小=3cm^2)。

[0259] 表1用于制备pH调整至5的含有1mg/剂的酒石酸肾上腺素的肾上腺素膜的批次配方。AA=抗坏血酸;Na-B=亚硫酸氢钠;AT=酒石酸肾上腺素;q.s.=足量(quantum

satis)。

[0260]

组分	目标剂量强度1 mg/剂的肾上腺素膜的批次配方（pH 调整至5）			功能
AA/Na-B/AT 摩尔比	4/0/1	0/5/1	4/5/1	
酒石酸肾上腺素（g）	2	2	2	API
抗坏血酸（g）	4	0	4	抗氧化剂
亚硫酸氢钠（g）	0	3	3	抗氧化剂
水（mL）	300	300	300	溶剂
山梨醇（g）	10.5	10.5	10.5	增塑剂
甘油（g）	10.5	10.5	10.5	增塑剂
海藻酸钠（g）	37.5	37.5	37.5	成膜聚合物
碳酸氢钠（稀）	足量至pH5	足量至pH5	足量至pH5	pH 调节

[0261] 表2用于制备pH调调整至5的含有10mg/剂的酒石酸肾上腺素的肾上腺素膜的批次配方。AA＝抗坏血酸;Na-B＝亚硫酸氢钠;AT＝酒石酸肾上腺素;q.s.＝足量(quantum satis)。

[0262]

组分	目标剂量强度10 mg/剂的肾上腺素膜的批次配方（pH 调整至5）			功能
AA/Na-B/AT 摩尔比	4/0/1	0/5/1	4/5/1	
酒石酸肾上腺素（g）	20	20	20	API
抗坏血酸（g）	40	0	40	抗氧化剂
亚硫酸氢钠（g）	0	30	30	抗氧化剂
水（mL）	300	300	300	溶剂
山梨醇（g）	10.5	10.5	10.5	增塑剂
甘油（g）	10.5	10.5	10.5	增塑剂
海藻酸钠（g）	37.5	37.5	37.5	成膜聚合物
碳酸氢钠（稀）	足量至pH5	足量至pH5	足量至pH5	pH 调节

[0263] 根据以下程序制备膜：

[0264] •将亚硫酸氢钠或抗坏血酸或亚硫酸氢钠和抗坏血酸的混合物在混合下溶解在大部分纯化水中,随后加入酒石酸肾上腺素。

[0265] •在混合下将甘油和山梨糖醇加入到溶液中。

[0266] •通过加入必需量的稀氢氧化钠将溶液的pH调节至5。

[0267] •通过加入剩余的纯化水将批料体积增加至正确的总量。

[0268] •在混合下加入海藻酸钠约30分钟或直至获得无团块的分散体,得到粘性的浆液。

[0269] •将浆液放置过夜以进行脱气。

[0270] •将浆液倒到玻璃板上,并通过涂覆器铺展至1mm的厚度。

[0271] •将浆液层在加热至约40℃的干燥箱中干燥,直至残留的水含量达到按重量计约10％,形成固体膜。

[0272] •使用小刀将固体膜切成15×20mm的小块。

[0273] •将所得膜单独放入铝/聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)袋中,用热封机密封并贴标签。

[0274] 一种无pH调节的肾上腺素口腔膜的制备方法

[0275] 表3中列出了包含3mg/剂的酒石酸肾上腺素作为API且在涂覆和干燥之前没有pH

调节的批次配方。每种制剂包含抗坏血酸和/或亚硫酸氢钠。该组分被认为起抗氧化剂的作用。提供了抗氧化剂与API的比例。含亚硫酸氢钠的制剂之一还包括木糖醇。计算基于1000剂/批次的产率(剂量大小＝3cm^2)。

[0276] 表3用于制备没有pH调节,含有3mg/剂的酒石酸肾上腺素的肾上腺素膜的批次配方。AA＝抗坏血酸;Na-B＝亚硫酸氢钠;AT＝酒石酸肾上腺素。

[0277]

组分	目标剂量强度3 mg/剂的肾上腺素膜的批次配方（无pH 调整）				功能
AA/Na-B/AT 摩尔比	3/0/1	0/2/1	0/2/1	1/1/1	
酒石酸肾上腺素（g）	5.5	5.5	5.5	5.5	API
抗坏血酸（g）	9	0	0	2.9	抗氧化剂
亚硫酸氢钠（g）	0	3.4	3.4	1.7	抗氧化剂
水（mL）	200	230	230	230	溶剂
山梨醇（g）	7	7	7	7	增塑剂
甘油（g）	7	7	7	7	增塑剂
木糖醇（g）	0	0	5	0	增塑剂
海藻酸钠（g）	26.7	26.7	26.7	26.7	成膜聚合物

[0278] 根据以下程序制备膜:

[0279] • 将亚硫酸氢钠或抗坏血酸或亚硫酸氢钠和抗坏血酸的混合物在混合下溶解在大部分纯化水中,随后加入酒石酸肾上腺素。

[0280] • 在混合下将甘油和山梨糖醇(木糖醇,如果存在)加入到溶液中。

[0281] • 在混合下加入海藻酸钠约30分钟或直至获得无团块的分散体,得到粘性的浆液。

[0282] • 将浆液放置过夜以进行脱气。

[0283] • 将浆液倒到玻璃板上,并通过涂覆器铺展至1mm的厚度。

[0284] • 将浆液层在加热至约40℃的干燥箱中干燥,直至残留的水含量达到按重量计约10%,形成固体膜。

[0285] • 使用小刀将固体膜切成15×20mm的小块。

[0286] • 将所得的各个膜分别置于铝袋中,用热封机密封,并进行标记。

[0287] 实施例2:含肾上腺素的膜的物理评价

[0288] 在制造之后,根据以下标准评价如上在实施例1中所述制备的含肾上腺素的膜的每个批次:

[0289]

特性	标准
1. 浆液质地:	无结块均质粘稠浆液（目视检查）
	在涂覆之前无气泡（目视检查）
2. 残留水分*:	9-11%（过程中控制）
3. 膜外观:	- 半透明、透明且颜色均匀（目视检查）
	- 平滑的表面结构（目视检查）
	- 韧性且柔性的（目视检查）
4. 剂量重量均匀性:	在膜批次内随机选择的剂量的称重
5. 肾上腺素内容物**:	稳定性研究后的剂量强度变化的RP-HPLC 分析

[0290] *目标残留水分:IR引起的水蒸发与实时重量测量的组合。从开始时观察重量变化

百分比,直到观察不到进一步的变化,作为残留水分的量度。

[0291] **肾上腺素含量和均匀性:使用在220nm检测的反相高效液相色谱(RP-HPLC)分离。使用肾上腺素标准曲线计算每剂肾上腺素的量。[9]

[0292] pH调节至5的肾上腺素口腔膜的评价

[0293] 肾上腺素完全溶解在液体(水)相中,并且可以用每个单独的批次配方/方案制备无结块的均匀(微黄色)粘稠浆液,其中pH调节如上文实施例1中所述。通过在涂覆之前将浆液在室温下放置过夜从而进行被动脱气,除去在制备浆液的过程中产生的气泡,这些气泡的产生使得在膜中引入不均匀性。

[0294] 所有制备的膜具有光滑且平坦的表面结构,当干燥至水含量为9-11%时具有柔性。

[0295] 膜中肾上腺素的定量测定在RP-HPLC上以等度模式进行。乙酸铵作为流动相,在280nm进行UV检测。

[0296] 不调节pH的肾上腺素口腔膜的评价

[0297] 无结块(微黄色)粘性浆液可用各单独的批次配方/方案制备,而无需如上实施例1所述进行pH调节。在制备浆液期间产生的大部分气泡通过将浆液在室温下放置过夜以在涂覆之前被动脱气而除去。

[0298] 除了一些气泡,所有制备的膜在干燥至含水量为9%-11%时具有光滑且平坦的表面结构,并具有柔性。通过加入木糖醇作为另外的增塑剂可以进一步改善柔性。

[0299] 实施例3:对含肾上腺素的膜的稳定性研究

[0300] 还进行了稳定性研究以确定实施例1中制备的口腔膜内的肾上腺素API的稳定性。如上所述,肾上腺素易于通过氧化降解,并且期望使这种降解最小化(即,优化口腔膜的稳定性)。

[0301] pH调至5的肾上腺素口腔膜的稳定性研究

[0302] 在涂覆和干燥之前,对pH调节至5的10mg/剂肾上腺素口腔膜进行初始稳定性研究,并且所述口腔膜仅含有抗坏血酸作为抗氧化剂(即,在以上实施例1中,表2的第2栏中列出的制剂)。

[0303] 图1示出了温度对由抗坏血酸稳定的所述肾上腺素膜的氧化过程的影响。将待测试的肾上腺素口腔膜分别在室温(RT)和40℃下储存,并且在0、7、18、41和83天后分析每剂量的肾上腺素含量。从这些结果清楚的是,含有抗坏血酸的肾上腺素膜的氧化过程可以通过升高的温度而加速。肾上腺素膜在室温(RT)下83天后几乎是稳定的,而在40℃下储存的肾上腺素膜发生了逐渐降解,其中观察到83天后损失约30%的肾上腺素含量。

[0304] 不调节pH的肾上腺素口腔膜稳定性研究

[0305] 对在没有pH调节的情况下制备的四种肾上腺素口腔膜制剂(即,在以上实施例1中的表3中列出的制剂)中的每一种进行pH测量和稳定性研究。这些研究的结果列于下表4中。

[0306] 表4在初始时间点和三周后,在没有pH调节但添加了不同的抗氧化剂和增塑剂的情况下制备的批次配方的浆液的pH,以及存在于每种制剂中的肾上腺素API的量。括号中提供了标准偏差(每个试验中测试的样品数量=5)。AA=抗坏血酸;Na-B=亚硫酸氢钠;AT=酒石酸肾上腺素。

[0307]

AA/Na-B/AT 摩尔比	来自表3的组分			
	3/0/1	0/2/1		1/1/1
		无木糖醇	有木糖醇	
浆液的 pH	3.8	4.3	4.1	4.0
测定肾上腺素（mg/剂）初始薄膜样品	2.8 (0.1)	3.1 (0.1)	-	2.9 (0.2)
测定肾上腺素（mg/剂）三周后	2.5 (0.1)	1.9 (0.1)	-	2.8 (0.1)
测定肾上腺素（μg/mg 膜）三周后	60.0 (2.0)	43.6 (0.4)	-	62.1 (1.0)

[0308] 观察到,在没有任何外部pH调节的情况下,所有制备的浆液(含有不同的稳定剂)的pH都大于3.8。这是有益的,因为海藻酸钠可以转化成海藻酸,并在低于3.8的pH下开始胶凝。因此,可以制备含有肾上腺素作为API的可接受的浆液而不需要外部pH调节。

[0309] 通过在初始时间点和在室温下储存3周后评价每种制剂中每剂量的肾上腺素含量,进行基于这些批次配方的稳定性研究。如表5中所示,稳定性研究表明,在室温3周后,包含抗坏血酸作为唯一抗氧化剂的肾上腺素膜比包含亚硫酸氢钠作为唯一抗氧化剂的肾上腺素膜更稳定。这可能是由于含抗坏血酸的浆液的pH相对较低和/或抗坏血酸与亚硫酸氢钠相比具有优异的抗氧化特性。然而,对于含有抗坏血酸和亚硫酸氢钠两者的肾上腺素膜,观察到对肾上腺素的最大稳定作用,这令人惊讶地表明,协同作用源自膜中的这两种抗氧化剂的组合。

[0310] 在该研究中获得的剂量-重量变化被认为对于实验室规模的样品制备是可接受的,并且均匀性数据(mg肾上腺素/mg膜)显示批次内的良好一致性。

[0311] 结论

[0312] 实施例1至3中的结果显示配制稳定的肾上腺素口腔膜剂的可能性。本研究的主要结论总结如下。

[0313] • 通过使浆液脱气超过15小时,获得了具有很少气泡的无结块的均匀粘性浆液。

[0314] • 所制备的膜是均匀的并且具有光滑且平坦的表面。它们是韧性且柔性的,并且被认为易于处理和对患者给药。

[0315] • 本研究所得剂量重量变化被认为是实验室规模样品制备可接受的,并且均匀性数据(mg肾上腺素/mg膜)在批次内显示出良好的一致性。

[0316] • 对于其中浆液前溶液中的pH被调节到5的膜,肾上腺素膜在室温(RT)下83天后几乎是稳定的,而在40℃下储存的肾上腺素膜发生逐渐的降解。

[0317] • 对于pH约为4的膜,在室温下,含有抗坏血酸的肾上腺素膜比含有亚硫酸氢钠的膜更稳定。然而,使用抗坏血酸和亚硫酸氢钠的协同效应,对膜中的肾上腺素具有最佳的稳定效果。

[0318] 实施例4:抗坏血酸的影响:亚硫酸氢钠对膜稳定性的比例

[0319] 在环境条件(室温和相对湿度)和加速条件(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%)下跟踪含有抗坏血酸和/或亚硫酸氢钠作为抗氧化剂的基于二十五种肾上腺素海藻酸盐的口腔膜制剂的物理和化学稳定性。

[0320] 本研究中制备的制剂列于下表5中。在本研究中测试的组合物描述于表5中,在pH 4.1±0.2制备含有增塑剂和稳定剂的组合的制剂和组合物。

[0321] 表5本研究中测试的单个含抗氧化剂的膜的组成。

批次#	#50	#51	#52	#53	功能
肾上腺素	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
抗坏血酸	0.05 mg	0.10 mg	0.25 mg	0.5 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
亚硫酸氢钠	-	-	-	-	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 2 mg	约 2 mg	约 2 mg	约 2 mg	溶剂

批次#	#54	#55	#56	#57	功能
肾上腺素	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
抗坏血酸	-	-	-	-	稳定剂 / 抗氧化剂
亚硫酸氢钠	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 2 mg	约 2 mg	约 2 mg	约 2 mg	溶剂

[0322]

批次#	#58	#59	#60	#61	功能
肾上腺素	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
抗坏血酸	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
亚硫酸氢钠	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 2 mg	约 2 mg	约 2 mg	约 2 mg	溶剂

批次#	#62	#63	#64	#65	功能
肾上腺素	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
抗坏血酸	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg	0.10 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
亚硫酸氢钠	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	约 13.4 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	约 3.5 mg	增塑剂

甘油	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
水	约2 mg	约2 mg	约2 mg	约2 mg	溶剂

[0323]

批次#	#66	#67	#68	#69	功能
肾上腺素	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
抗坏血酸	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	0.25 mg	稳定剂/抗氧化剂
亚硫酸氢钠	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	稳定剂/抗氧化剂
海藻酸钠	约13.4 mg	约13.4 mg	约13.4 mg	约13.4 mg	成膜剂
山梨糖醇	约3.5 mg	约3.5 mg	约3.5 mg	约3.5 mg	增塑剂
甘油	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
水	约2 mg	约2 mg	约2 mg	约2 mg	溶剂

批次#	#70	#71	#72	#73	功能
肾上腺素	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg	API
抗坏血酸	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	稳定剂/抗氧化剂
亚硫酸氢钠	0.03 mg	0.06 mg	0.15 mg	0.30 mg	稳定剂/抗氧化剂
海藻酸钠	约13.4 mg	约13.4 mg	约13.4 mg	约13.4 mg	成膜剂
山梨糖醇	约3.5 mg	约3.5 mg	约3.5 mg	约3.5 mg	增塑剂
甘油	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
水	约2 mg	约2 mg	约2 mg	约2 mg	溶剂

[0324] 制备后立即将膜包装在铝/PET袋中。所有样品避光并在环境条件(室温和湿度)和加速条件(40℃/相对湿度75％和50℃/相对湿度75％)下储存。

[0325] 分析时间和方法

[0326] 根据表6中列出的稳定性程序分析制剂。肾上腺素口腔膜表型的稳定性追踪12周。分析方法和所用的规格限制描述于表7中。

[0327] 表6本研究中使用的稳定性程序

[0328]

时间点	日期	室温及相对湿度	40℃/相对湿度75％	50℃/相对湿度75％
起始	2018/12/21	A-D	A-D	A-D
2周	2019/01/04	A-B	A-B	A-B
4周	2019/01/18	A-D	A-D	A-D
8周	2019/02/15	A-D	A-D	A-D
12周	2019/03/15	A-D	A-D	A-D

[0329] 表7稳定性分析方法和本研究中应用的指标(specification)。

[0330]

项目	分析	方法描述	限制
A	检测	使用HPLC-RPC测量mg肾上腺素/mg膜	±5-10%
B	相关物质	使用HPLC-RPC测定杂质含量	待定
C	外观	目视检查。分为1-5级: 1. 完全不均匀的膜。 2. 有很多可见斑点的膜。	4-5通过 1-3不通过

[0331]

		3. 有一些可见斑点的膜。 4. 大致上为均匀的膜。 5. 均匀的膜。	
D	韧性	膜会被弯折5次: 1. 非常脆且硬。 2. 硬且脆 3. 硬 4. 有些硬。 5. 软且柔。	4-5通过 1-3不通过
E	外观 — 晶体	偏光显微镜	N/A

[0332] 所用的HPLC-RPC(高效液相色谱-反相色谱)方法(由瑞典乌普萨拉Klaria Pharma Holding AB开发)如下:

[0333] • 使用磁力搅拌器将5g磷酸二氢钾溶解在1000mL MilliQ水中,制备溶剂混合物A。然后用1mol/L氢氧化钠将pH调节至5.5。

[0334] • 通过将溶剂混合物A与乙腈以13:87(体积比)的比例混合制备溶剂混合物B。

[0335] • 通过称重30mg重酒石酸(bitartrate)肾上腺素并溶解在100g溶剂混合物B中,制备300μg/mL重酒石酸肾上腺素的母液。

[0336] • 按照下表8所示的母液的稀释方案制备重酒石酸肾上腺素标准品。

[0337] 表8重酒石酸肾上腺素标准品的制备

[0338]

标准品	稀释	重酒石酸肾上腺素浓度(μg/mL)	肾上腺素浓度(μg/mL)
空白	流动相	0	0
1	用稀释剂以1:4的比例稀释母液	60	33
2	用稀释剂以1:2的比例稀释原液	100	55
3	用稀释剂以1:1的比例稀释原液	150	82.5
4	母液	300	165

[0339] • 为了制备1mg API剂/膜的测试样品,将20g溶剂混合物B加入到100mL烧杯中。称重两个测试膜,并使用磁力搅拌器将其溶解在溶剂混合物B中10分钟。将样品溶液的等分试样通过0.45um HPLC级过滤器过滤。弃去最初的2-3mL溶液,然后收集大约1mL样品溶液。

[0340] • 为了制备3mgAPI剂/膜的测试样品,使用相同的方案,不同的是所用溶剂混合物B的量为60g。

[0341] • HPLC按以下设定进行:所用的柱=ReproSil-Pur 120C18-AQ;流速=1.0mL/min;注射体积(样品环)=20μL;运行时间=15分钟;检测波长=210nm;柱温=35℃。

[0342] • 该柱在1mL/min流速的流动相中以用至少5倍柱体积平衡。

[0343] • 如下进行梯度运行分析(流动相A=乙腈:溶剂混合物A(5:95,按体积计)并且连接至泵A1;流动相B=乙腈:溶剂混合物A(45:55,按体积计)并目连接至泵B2):

[0344]

时间(分钟)	%流动相A	%流动相B
0	95	5
10	67	33
11	95	5

15	95	5

[0345] • 样品按以下顺序通过HPLC:(1)空白;(2)空白;(3)空白;(4)标准1;(5)标准品2;(6)标准品3;(7)标准品4;(8)样品1;(9)样品2;(10)继续采样直到最后一个采样;(11)空白;(12)标准品1;(13)标准品2;(14)标准品3;(15)标准品4;(16)停止。

[0346] • 在数据收集之后,使用标准样品产生校准曲线,然后可以针对该校准曲线测量样品数据以确定样品中肾上腺素和杂质的浓度。

[0347] 使用目前的RP-HPLC方法的已知杂质的近似相对保留时间(RRT)提供于下表9中。

[0348] 表9.特定杂质的相对保留时间。RRT计算为与主峰的保留时间相比。

[0349]

特定的杂质	RRT
去甲肾上腺素(杂质B)	0.92
肾上腺酮(杂质C)	1.12
肾上腺素磺酸(杂质F)	0.89

[0350] 2周和4周保存后的研究结果

[0351] 物理变化

[0352] 根据表7通过目测进行外观和韧性的判断。所有制剂最初都通过了外观和韧性的规格。

[0353] 在环境和加速条件下储存4周后,所有研究的制剂均通过韧性规范,在任何研究的膜制剂中没有肾上腺素的结晶迹象。然而,含有抗坏血酸的肾上腺素膜在50℃/相对湿度75%下储存4周后变成浅黄色。颜色变化被认为与抗坏血酸含量和储存温度相关。在环境温度和40℃/相对湿度75%下储存4周后,在任何制剂中都没有观察到颜色变化。随着抗坏血酸含量的增加,观察到颜色变化的梯度(例如批号57、50、51、52和53分别显示了越来越强烈的黄色)。

[0354] 化学变化

[0355] 在40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%的环境条件下2和4周后通过HPLC测试研究的制剂的化学稳定性。

[0356] 在环境条件下,2周后在具有和不具有稳定剂(即抗氧化剂)的膜制剂之间没有观察到化学稳定性的显著差异。在含有亚硫酸氢盐或抗坏血酸中的其中一种的制剂中,在4周后检测到杂质F含量的轻微增加,而在含有两种稳定剂的膜制剂中,检测到较少或甚至没有杂质F。通常,所有研究的制剂在环境条件下是相对稳定的,其中在储存4周后总杂质的含量低于1.0%。

[0357] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%),杂质的浓度随制剂中稳定剂的浓度而增加。在仅含亚硫酸氢盐作为稳定剂的膜制剂中可以看到杂质F的增加趋势,而两种未知杂质在RRT 2.86和3.16的含量随膜制剂中抗坏血酸的浓度而增加。向含亚硫酸氢盐的膜剂中加入抗坏血酸可以抑制杂质F(RRT 0.89)和C(RRT 1.14)的形成。与低浓度(例如与肾上腺素的摩尔比为0.05)的抗坏血酸混合的亚硫酸氢盐具有改善的稳定效果。在这些制剂中观察到较少的杂质和通常较低的杂质含量。然而,高浓度的抗坏血酸(即,与肾上腺素的摩尔比为0.25和0.5)对化学稳定性具有次优的影响,导致更高含量的总杂质。

[0358] 8周后的研究结果

[0359] 物理变化

[0360] 在环境条件下,所有研究的制剂均通过了据表7中所列限度的外观和韧性规格。

[0361] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%),注意到肾上腺素膜的颜色变化。颜色的变化主要与制剂中抗坏血酸的浓度和储存温度相关。随着抗坏血酸含量的增加,观察到颜色变化的梯度,并且在较高温度下储存后更明显。

[0362] 化学变化

[0363] 通常,所有研究的制剂在环境条件下是相对稳定的,其中在储存8周后总杂质的含量低于1.0%。对于含有亚硫酸氢盐的制剂,可以获得改善的稳定效果(总杂质含量<0.6%)。在含有亚硫酸氢盐或抗坏血酸的制剂中观察到少量杂质F(RRT 0.89),而在含有两种稳定剂的膜制剂中没有观察到杂质F。在某些含有抗坏血酸的制剂中,形成在RRT 3.16的杂质。

[0364] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%),总杂质的含量随制剂中抗坏血酸的浓度而增加,而亚硫酸氢盐浓度的影响不显著。高浓度(例如与肾上腺素的摩尔比为0.5)的抗坏血酸导致比不含稳定剂的制剂(即批次#74)更高的总杂质含量。RRT 2.86和3.16的杂质含量随着制剂中抗坏血酸浓度的增加而增加,而RRT 1.14、1.68和2.32的杂质含量随着抗坏血酸浓度的增加而降低。此外,在所有研究的制剂中都可以发现杂质F(RRT 0.89)的形成,但是在亚硫酸氢盐含量增加的膜制剂中可以看到杂质F的量增加。在40℃/相对湿度75%下抗坏血酸和亚硫酸氢钠浓度对每种测量的杂质的影响可以在图2和3中看出。

[0365] 12周后的研究结果

[0366] 物理变化

[0367] 在环境条件(室温)下,根据表7中列出的限制,所有制剂均通过外观和韧性规格。没有观察到任何含肾上腺素的膜的颜色变化。

[0368] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%),注意到一些膜的颜色变化,并且比在8周储存后观察到的颜色变化更严重。随着抗坏血酸含量的增加,仍然观察到颜色变化的梯度,并且在较高温度下储存后其更加明显。亚硫酸氢盐含量对颜色变化的影响不显著。

[0369] 化学变化

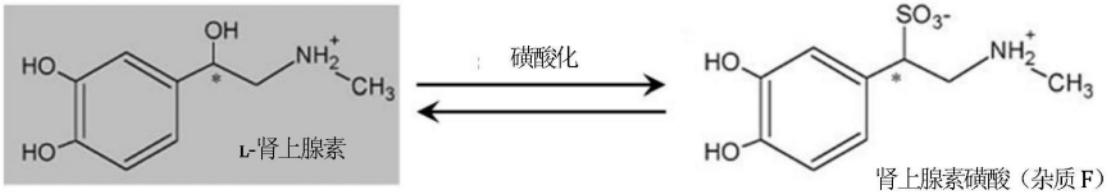
[0370] 在环境条件下,所有研究的制剂都相对稳定。在大多数研究的制剂中,除了主要由于形成杂质F(RRT 0.89)而导致的#56(1.77%)和#57(136%)外,总杂质的含量低于1.0%。另外,在含有抗坏血酸的制剂中可以发现RRT 3.16的少量杂质。

[0371] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%),与储存8周后的结果相比,发现了类似的趋势(关于在40℃/相对湿度75%储存的膜的数据,参见图4和图5)。所有在40℃/相对湿度75%储存后的制剂,其中的杂质含量比在50℃/相对湿度75%储存后的高得多。总杂质含量随制剂中抗坏血酸浓度而增加,而随着亚硫酸氢钠含量的增加,没有观察到明显的趋势。对于单独的杂质,制剂中抗坏血酸含量的增加导致RRT 2.86和3.16的杂质的含量增加,而抗坏血酸含量的增加导致RRT 1.14、1.68和2.32的杂质的含量降低(见图4和5)。在具有增加的亚硫酸氢盐含量的膜制剂中可以看到含量增加的杂质F。

[0372] 实施例5:加入EDTA对稳定性的影响

[0373] 通常,实施例4中研究的肾上腺素制剂在环境条件下储存4周后是稳定的。与对照

相比,含有抗坏血酸和亚硫酸氢钠(与肾上腺素的摩尔比在0.05和0.5之间)的大多数制剂已经显示出稳定效果。然而,注意到,在4周贮存后随着制剂中稳定剂浓度的增加,RRT 0.89(杂质F)和3.16的杂质加速形成。这些杂质的形成可能是由肾上腺素与亚硫酸氢钠的磺化反应引起的,并且由更高浓度的抗坏血酸的可能的助氧化剂活性所辅助:

[0374] 

[0375] 由于在稳定剂和肾上腺素之间的较高摩尔比下这些杂质的形成加速,研究了在与肾上腺素的低摩尔比(小于或等于0.05)下含有稳定剂的制剂以进一步优化膜稳定性

[0376] 因此,在本实施例研究中,制剂中亚硫酸氢钠和抗坏血酸与肾上腺素的摩尔比降低,加入EDTA作为另外的稳定剂。作为制药中更常用的亚硫酸盐源,也使用焦亚硫酸钠代替亚硫酸氢钠。因此,在冷藏条件(5℃)、环境条件(室温和湿度)和加速条件(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%)下研究了十四种肾上腺素口腔制剂,pH为4.1±0.2。研究了1mg和3mg肾上腺素膜二者。本研究中制备的制剂列于下表10中。

[0377] 表10研究的制剂的组成。

[0378]

批次#	#79	#80	#81	#82	#83	批次#
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	API
抗坏血酸	-	0.07 mg	-	0.03 mg	0.07 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
焦亚硫酸钠	-	-	0.004 mg	0.004 mg	0.004 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
EDTA	-	-	-	-	-	稳定剂 / 抗氧化剂

海藻酸钠	约13 mg	约13 mg	约13 mg	约13 mg	约13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
甘油	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
水	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	溶剂

[0379]

批次#	#84	#85	#86	#87	#88	功能
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	API
抗坏血酸	0.144 mg	0.07 mg	0.144 mg	-	0.07 mg	稳定剂/抗氧化剂
焦亚硫酸钠	0.004 mg	0.015 mg	0.015 mg	0.05 mg	0.004 mg	稳定剂/抗氧化剂
EDTA	-	-	-	-	0.002 mg	稳定剂/抗氧化剂
海藻酸钠	约13 mg	约13 mg	约13 mg	约13 mg	约13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
甘油	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
水	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	溶剂

批次#	#89	#90	#91	#92	功能
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	1 mg	API
抗坏血酸	-	0.07 mg	-	0.02 mg	稳定剂/抗氧化剂
焦亚硫酸钠	0.05 mg	0.004 mg	0.05 mg	0.001 mg	稳定剂/抗氧化剂
EDTA	0.002 mg	0.078 mg	0.078 mg	-	稳定剂/抗氧化剂
海藻酸钠	约13 mg	约13 mg	约13 mg	约13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
甘油	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	增塑剂
水	约3 mg	约3 mg	约3 mg	约3 mg	溶剂

[0380] 制备后立即将膜包装在铝/PET袋中。所有样品避光保存,并在冷藏条件(5℃)、环境条件(室温和湿度)或加速条件(40℃/相对湿度75%和50℃/相对湿度75%)下保存。

[0381] 分析时间表和方法

[0382] 根据表11中列出的稳定性程序分析制剂。肾上腺素口腔膜表型的稳定性追踪12周。分析方法和所用的规格限制描述于上表7中。

[0383] 表11本研究中使用的稳定性程序

[0384]

时间点	日期	5℃	环境	40℃/相对湿度75%
起始	2019/01/17	A-E	A-E	A-E
2周	2019/01/31	A-D	A-D	A-D
4周	2019/02/14	A-D	A-D	A-D
8周	2019/03/14	A-D	A-D	A-D
12周	2019/04/11	A-D	A-E	A-D

[0385] 使用目前的RP-HPLC方法的已知杂质的近似相对保留时间(RRT)提供于上表9中。

[0386] 研究结果——初始膜

[0387] 制备了十四种具有不同稳定剂组成和浆液pH的制剂。在涂覆之前测量粘度。尽管在pH接近4时,浆液的粘度通常较高,但所有的制剂都可以容易地涂覆并形成均匀的膜。在偏振显微镜下没有反射斑点表明在新制得的膜中没有晶体。

[0388] 在大多数不含抗坏血酸的膜制剂中,检测到杂质F(RRT 0.89)(#79、#81和#87)的形成。据推测,磺化反应由于抗坏血酸的存在而延迟。

[0389] 2周和4周保存后的研究结果

[0390] 物理变化

[0391] 根据表7中列出的限制,所有制剂均通过了外观和韧性的规格。

[0392] 化学变化

[0393] 在冷藏条件(+5℃)下,在大多数制剂中在4周储存后没有发现杂质含量。含有杂质的唯一制剂是#92,其中检测到杂质F。尽管杂质F的形成与亚硫酸氢钠浓度有关,但亚硫酸氢钠摩尔比高于#92的制剂不含杂质F。推测是由于分析方法中的错误,检测的峰是假阳性。

[0394] 在环境条件(室温)下,在含有低浓度稳定剂的制剂中,在储存4周后没有发现杂质含量。RRT 2.32和3.16的杂质在含有抗坏血酸的制剂中形成,所述抗坏血酸与肾上腺素,即#80、#84、#85和#86的摩尔比≥0.025。在#87和#88中发现形成了杂质F。

[0395] 在40℃/相对湿度75%下储存4周后,所有制剂中的杂质含量较高。观察到RRT 3.16的杂质量随着制剂#81-84中抗坏血酸含量的增加而增加(见图6)。RRT 2.86的杂质随着制剂#81-84中抗坏血酸含量的增加而略微增加(图6)。然而,随着抗坏血酸含量的增加,阻碍了杂质C(RRT 1.14)和RRT 1.68的杂质的形成。考虑到这两种效果,预期低含量的抗坏血酸与焦亚硫酸钠的组合应当具有降低总杂质含量的效果。

[0396] 如图7A和B所示,观察到浆液中0.06%的EDTA含量延迟了杂质C(RRT 1.14)的形成。

[0397] 随着焦亚硫酸钠含量的增加,没有观察到制剂稳定性的明显趋势。

[0398] 8周后的研究结果

[0399] 物理变化

[0400] 根据表7中列出的限制,所有配方均通过了外观和韧性的规格。

[0401] 化学变化

[0402] 在冷藏条件(+5℃)下,在8周贮藏后在所有制剂中均未发现杂质含量。

[0403] 在环境条件(室温)下,在一些制剂中,即#79、#80、#81、#82、#88、#89和#92中发现低含量的杂质F(0.05%-0.2%)。

[0404] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%),观察到与储存4周后的结果相同的趋势。RRT 2.86和3.16的杂质含量随着制剂#81-84中抗坏血酸的量的增加而增加(图8)。在浆液中0.06%的EDTA含量延迟了杂质C(RRT 1.14)的形成(图9A和B)。

[0405] 12周后的研究结果

[0406] 物理变化

[0407] 在冷藏和环境条件下储存的制剂通过了根据表7中所列限制的外观和韧性规格。在冷藏和环境条件下储存12周后,在所有制剂中均未发现晶体。

[0408] 在40℃/相对湿度75%下,在储存12周后在3mg肾上腺素制剂(#79-#91)中已经注意到结晶。然而,在1mg制剂(#92)中没有发现晶体,表明结晶可能是剂量依赖性的。

[0409] 化学变化

[0410] 在冷藏条件(+5℃)下,在12周的储存后在任何制剂中都没有发现杂质含量。

[0411] 在环境条件(室温)下,在大部分制剂中发现低含量(0.05%-0.14%)的未知杂质

(RRT 2.32)。在抗坏血酸浓度相对较高的制剂,即#80、#84、#86、#88和#90中发现了另一种未知杂质(RRT 3.16)。

[0412] 在加速条件下(40℃/相对湿度75%),在某些制剂中出现了RRT 1.2、2.06和3.9的一些新的未知杂质。RRT 2.86、3.16和3.9的杂质含量随着制剂#81-84中抗坏血酸含量的增加而增加(见图10)。制剂中较高含量的抗坏血酸略微阻碍了杂质C(RRT 1.14)和RRT 1.68的未知杂质的形成。在浆液中EDTA含量为0.06%的制剂显示出比含0.0012%EDTA的制剂稍低的杂质C(RRT 1.14)含量和RRT 1.68和3.16(见图11A&B)的未知杂质含量。

[0413] 实施例6:膜稳定性的进一步优化

[0414] 在实施例4中,注意到抗坏血酸和亚硫酸氢钠在肾上腺素颊制剂中显示出稳定作用。然而,观察到一些杂质在较高抗坏血酸浓度下浓度增加(尽管仍然以相对低的量即可接受的量存在)。此外,在实施例5中注意到,降低存在于膜中的抗氧化剂的总量可以导致这些特定杂质的量减少,而且导致由肾上腺素氧化产生的杂质的水平增加。为了优化所述膜制剂,似乎应该在所用稳定剂,即抗坏血酸、焦亚硫酸钠和EDTA的混合物的抗氧化效果和相关杂质形成之间达到平衡。

[0415] 在该实施例研究中,进一步优化了十个3mg肾上腺素颊制剂在冷藏条件(5℃)、长期储存条件(25℃/相对湿度60%)、中间储存条件(30℃/相对湿度65%)和加速储存条件(40℃/相对湿度75%)下的物理和化学稳定性。研究设计受实施例4和5的结果影响。可由实施例4和5确定的三种稳定剂组分中每一种的效果总结如下:

[0416] 焦亚硫酸钠:在环境和加速条件下储存4周后具有最低总杂质含量的制剂是不含亚硫酸氢钠或与实施例4中肾上腺素的摩尔比为0.05的亚硫酸氢钠的制剂,即#54和#58。因此,在本研究中,制剂中亚硫酸氢盐的含量与肾上腺素的摩尔比≤0.05。

[0417] 抗坏血酸:由于抗坏血酸在较高浓度下的助氧化剂作用,可以预期,较低浓度的抗坏血酸可以导致RRT为2.86和3.16的杂质的量减少(因此杂质的总含量减少)。较低浓度的抗坏血酸(其可能总体上导致对肾上腺素的抗氧化作用降低)应通过包含其它稳定剂来减轻。

[0418] EDTA:在实施例5中,浆液中EDTA含量为0.06%对杂质C(RRT 1.14)的延迟形成有积极作用。因此,在本研究中也将研究浆液中较高浓度的EDTA,即0.12%。

[0419] 在实施例4和5中,在加速条件下具有最低总杂质含量的三种制剂被选择作为用于该研究的基础制剂,即制剂#54、#58和#81。基于这些制剂,研究了抗坏血酸和EDTA的不同浓度。制备十八种含有pH 3.9±0.2的稳定剂组合的颊制剂。研究的制剂的组成在表12中给出。

[0420] 表12研究的制剂的组成。

批次#	#100	#101	#102	#103	#104	功能
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	API
抗坏血酸	-	-	-	0.003 mg	0.003 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
焦亚硫酸钠	0.004 mg	0.004 mg	0.004 mg	0.004 mg	0.004 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
EDTA	-	0.078 mg	0.156 mg	-	0.078 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	溶剂

[0421]

批次#	#105	#106	#107	#108	#109	功能
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	API
抗坏血酸	0.003 mg	-	-	-	0.003 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
焦亚硫酸钠	0.004 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
EDTA	0.156 mg	-	0.078 mg	0.156 mg	-	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	溶剂

批次#	#110	#111	#112	#113	#114	功能
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg	API
抗坏血酸	0.003 mg	0.003 mg	0.03 mg	0.03 mg	0.03 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
焦亚硫酸钠	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
EDTA	0.078 mg	0.156 mg	-	0.078 mg	0.156 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	溶剂

[0422]

批次#	#115	#116	#117	功能
肾上腺素	3 mg	3 mg	3 mg	API
抗坏血酸	0.15 mg	0.15 mg	0.15 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
焦亚硫酸钠	0.05 mg	0.05 mg	0.05 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
EDTA	-	0.078 mg	0.156 mg	稳定剂 / 抗氧化剂
海藻酸钠	约 13 mg	约 13 mg	约 13 mg	成膜剂
山梨糖醇	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
甘油	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	增塑剂
水	约 3 mg	约 3 mg	约 3 mg	溶剂

[0423] 制备后立即将膜包装在铝/PET袋中。批次#110和批次#114的膜出包装在用N_2吹扫的铝/PET袋中。所有样品避光保存，并在冷藏条件(5℃)、长期储存条件(25℃/相对湿度60％)、中间储存条件(30℃/相对湿度65％)和加速储存条件(40℃/相对湿度75％)下储存。

[0424] 分析时间表和方法

[0425] 根据表13中列出的稳定性程序分析制剂。肾上腺素颊膜表型的稳定性追踪8周。分析方法和所用的规格限制描述于上表7中。

[0426] 表13本研究中使用的稳定性程序

[0427]

时间点	日期	5℃	25℃/相对湿度60％	30℃/相对湿度65％	40℃/相对湿度75％
起始	2019/02/21	A-E	A-E	A-E	A-E
2周	2019/03/07	A-D	A-D	A-D	A-D
4周	2019/03/21	A-D	A-D	A-D	A-D
8周	2019/04/17	A-E	A-E	A-E	A-E

[0428] 用于评价样品的HPLC方法由Recipharm(瑞典乌普萨拉)开发,并且不同于用于评价上述实施例4和5中的样品的方法。该HPLC-RPC方法如下:

[0429] •使用Agilent 100系列液相色谱系统,其由二元泵、脱气器、自动进样器、恒温柱室组成,并使用二极管阵列UV检测器进行分析。HPLC柱是YMC公司的YMC-TriartPFP(150×3.0mm,3μm)。滤膜来自Membrane Solutions的MS®Nylon Syringe Filter,直径30mm,孔径0.45μm。旋涡振荡混合(Vortex-Mix)是UK plug VWR。

[0430] •使用磁力搅拌器将5.0g磷酸二氢钾和2.6g辛烷磺酸钠一水合物溶解在1000mL水中,制备缓冲溶液A。必须搅拌至少10分钟以实现完全溶解。然后用正磷酸溶液将pH调节至4.0。

[0431] •以1mg/mL的浓度制备肾上腺素、杂质B、C、D、E、F、D,L-肾上腺色素和赋形剂(E1、E2、E3、E4和E5)的母液。将所有杂质和赋形剂以1/8/1(v/v/v)的比例溶于HCl 1M/缓冲液A/MeOH。必须按照HCl 1M/缓冲液A/MeOH的顺序分别加入这三种溶液。肾上腺素直接在样品稀释剂中制备。然后使用样品稀释剂将母液稀释至50、5和0.5μg/mL的浓度。还制备了所有化合物的混合物,浓度为约50μg/ml。

[0432] •将每种化合物分别注入混合物溶液中。测定保留时间和相对保留时间,并用于鉴定API和杂质。测量峰之间的分辨率。由于D,L-肾上腺色素的低稳定性,制备该杂质并立即注射。

[0433] •为了制备1mg API剂/膜的测试样品,精确称重2个测试膜,然后转移到10mL容量瓶中,加入5mL缓冲液A。然后将溶液旋涡振荡5分钟,加入1.0mL MeOH。继续混合2分钟。加入缓冲液A至终体积为10mL。用0.45微米过滤器过滤该溶液。弃去前3mL,将下一个1mL收集在琥珀色1mL小瓶中。

[0434] •为了制备3mg API剂/膜的测试样品,精确称重2个测试膜,然后转移到30mL容量瓶中,加入18mL缓冲液A。然后将溶液旋涡振荡5分钟,加入3mLMeOH。继续混合2分钟。加入缓冲液A至终体积为30mL。用0.45微米过滤器过滤该溶液。弃去前3mL,将下一个1mL收集在琥珀色1mL小瓶中。

[0435] •HPLC按以下设定进行:流速＝0.8mL/min;注射体积＝5.0μL;运行时间＝30分钟;检测波长＝210±4nm;柱温＝50℃;注射温度＝25℃;针洗溶剂＝缓冲液A(pH 4.0)的溶剂混合物:MeOH为9:1(v/v),1倍;稀释溶剂＝90％流动相A:10％流动相B(v/v)。

[0436] •柱被平衡然后如下进行梯度运行分析(流动相A＝缓冲溶液A;流动相B＝MeOH):

[0437]

时间(分钟)	％流动相A	％流动相B
0	100	0

2	100	0
16	45	55
20	45	55
21	100	0
30	100	0

[0438] • 在数据收集之后,使用标准样品产生校准曲线,然后可以针对该校准曲线测量样品数据以确定样品中肾上腺素和杂质的浓度。

[0439] 使用该方法,鉴定的杂质的近似相对保留时间(RRT)列于下表14中。

[0440] 表14.特定杂质的相对保留时间。RRT计算为与主峰的保留时间相比。

[0441]

特定的杂质	RRT
杂质 B（去甲肾上腺素）	0.73
杂质 C（肾上腺酮）	1.17
杂质 D	1.66
杂质 E	1.78
杂质 F（肾上腺素磺酸）	0.15
D,L-肾上腺色素	0.42

[0442] 研究结果——初始膜

[0443] 用不同的稳定剂组合物在pH 3.9±0.2制备十八种制剂。在涂覆之前测量粘度。所有的制剂都可以容易地被涂覆并形成均匀的膜。在偏振显微镜下没有反射斑点表明在新制得的膜中没有晶体。除了批次#115之外,在研究的制剂中最初没有发现杂质。在批次#115中发现了高含量的未知杂质(RRT 1.04),这可能是由样品制备过程中肾上腺素的意外降解引起的。

[0444] 2周和4周保存后的研究结果

[0445] 物理变化

[0446] 根据表7中列出的限制,所有制剂均通过了外观和韧性的规格。

[0447] 化学变化

[0448] 在冷藏条件(+5℃)和长期储存条件(25℃/相对湿度60%)下,在大多数配制剂中发现低的总杂质含量(<0.5%)。在制剂#112和#115中观察到较高含量的总杂质,这主要归因于RRT 1.04的杂质。怀疑#112中的检测峰由于分析方法中的错误而为假阳性。

[0449] 在中间储存条件(30℃/相对湿度65%)下储存4周后,在一些制剂中,即#110、#114、#107、#108、#111中可发现低总杂质含量(≤1%)。然而,在加速储存条件(40℃/相对湿度75%)下,几乎所有研究的制剂(除#113外)显示更高的总杂质含量(>3.5%)。#113的总杂质含量在40℃为3.4%,这仍然在可接受的限度内。

[0450] 具有0.05(与肾上腺素的摩尔比)的焦亚硫酸钠含量的制剂显示出比0.025的更好的稳定效果。较高量的焦亚硫酸钠与较低浓度的抗坏血酸(与肾上腺素的摩尔比为≤0.01)的组合导致较低的总杂质含量。RRT 0.77的杂质在与肾上腺素的摩尔比中抗坏血酸含量>0.01的膜剂中可以是明显的。

[0451] 加入EDTA对延缓RRT 1.04杂质的形成有积极作用。根据#110和#110N2、#114和#114N2的结果,储存气氛(N_2或空气)对化学稳定性的影响在储存4周后不显著。

[0452] 8周后的研究结果

[0453] 物理变化

[0454] 在冷藏条件(5℃)、长期条件(25℃/相对湿度60％)和中间条件(30℃/相对湿度65％)下储存的制剂通过了根据表7中所列的限度的外观和韧性规格。在一些储存在25℃/相对湿度60％或30℃/相对湿度65％的制剂中观察到一些晶体。

[0455] 在40℃/相对湿度75％下储存8周后,所有制剂变得不透明,并且在偏光显微镜下观察到结晶。

[0456] 化学变化

[0457] 在研究的制剂中没有检测到杂质,除了在冷藏条件(5℃)下储存8周后的批次#115中。由于最初检测到RRT 1.04和1.07的杂质,因此怀疑这些杂质是膜制备过程中污染的结果。

[0458] 在环境条件下(25℃/相对湿度60％),在储存8周后,对于大多数制剂观察到低的总杂质含量(＜1％)。在制剂#105、#107、#113和#114中没有检测到杂质。

[0459] 在除了批次#115在中间条件(30℃/相对湿度65％)下储存之外的所有制剂中,总杂质含量＜2％。杂质C(RRT 1.15)和在RRT 1.56的未知杂质是在制剂中发现的主要杂质。自前一时间点(4周)以来,这两种杂质的含量加倍。增加抗坏血酸(与肾上腺素的摩尔比为0至0.05)和EDTA(0至0.12％)的含量可稍微延迟杂质C(RRT 1.15)的形成(参见图12A和B)。

[0460] 在加速条件(40℃/相对湿度75％)下储存的制剂中观察到更多的杂质和更高的总杂质浓度。膜中抗坏血酸的含量越高,RRT为1.11、1.15、1.28、1.31、1.33和1.56的所有杂质的生长都受到抑制(图13A-F)。然而,在含有与肾上腺素的摩尔比为0.05的抗坏血酸的制剂中,即#115、#116和#117中发现RRT为0.72和0.77的杂质。在含有较高浓度EDTA 0.12％的制剂中发现了比不含EDTA的制剂中更低含量的杂质C(RRT 1.15)和未知杂质RRT 1.11和1.31(参见图14A-C)。

[0461] 结论

[0462] 总之,已经观察到抗坏血酸、焦亚硫酸钠和EDTA的存在都可以改善含肾上腺素的口腔膜的稳定性。然而,对于最佳的膜而言,应在防止肾上腺素氧化和抑制由稳定添加剂本身产生的杂质形成之间达到平衡。尤其是,似乎将抗坏血酸的浓度限制为0.01或更低(与肾上腺素的摩尔比)与更高浓度的焦亚硫酸钠(与肾上腺素的摩尔比0.05或更高)和EDTA(0.06重量％或更高;或与肾上腺素的摩尔比0.03或更高)的组合是特别有益的。

[0463] 参考文献

[0464] [1]McLean-Tooke AP,Bethune CA,FayAC,Spickett GP.Adrenaline in the treatment of anaphylaxis:what is the evidence?BMJ,2003,327(7427):1332-1335.

[0465] [2]Upfal,J.The Australian Drug Guide.2007,7th Ed.,pub.Black Inc.

[0466] [3]Simons EEpinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis.J Clin Immunol,1998,101:33-37.

[0467] [4]Tuleu,C.et al.Shortterm stability of pH-adjusted lidocaine-adrenaline epidural solution used for emergency caesarean sectior.International Journal of obstetric anesthesia,17.2.118-122.

[0468] [5]Prachayasittikul,V.;Isarankura-Na-Ayudhya,C.;Tantimongcolwat,T.;

Nantasenamat,C.;Galla,H.J.EDTA-induced Membrane Fluidization and Destabilization:Biophysical Studies on Artificial Lipid Membranes.Acta biochimica et biophysica Sinica,2007,39(11),901-913.

[0469] [6]Managaro,A.;Wertz,P.The effect of permeabilizer on the in vitro penetration of propranolol through porcine buccal epithelium.

[0470] [7]Date,A.A.;Desai,N.;Dixit,R;Nagarsenker,M.Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems:Formulation Insights,Applications andAdvances.Nanomedicine,2010,5(10),1595-1616.

[0471] [8]Pouton,C.W.Formation of poorly water-soluble drugs for oral administration:Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system.European Journal of Pharmaceutical Sciences,2006,29(3-4),278-287.

[0472] [9]European Pharmacopoeia Commission&European Directorate for the Quality of Medicines&Healthcare.European Pharmacopoeia,2013,Council of Europe,Vol.1,1490-1492.

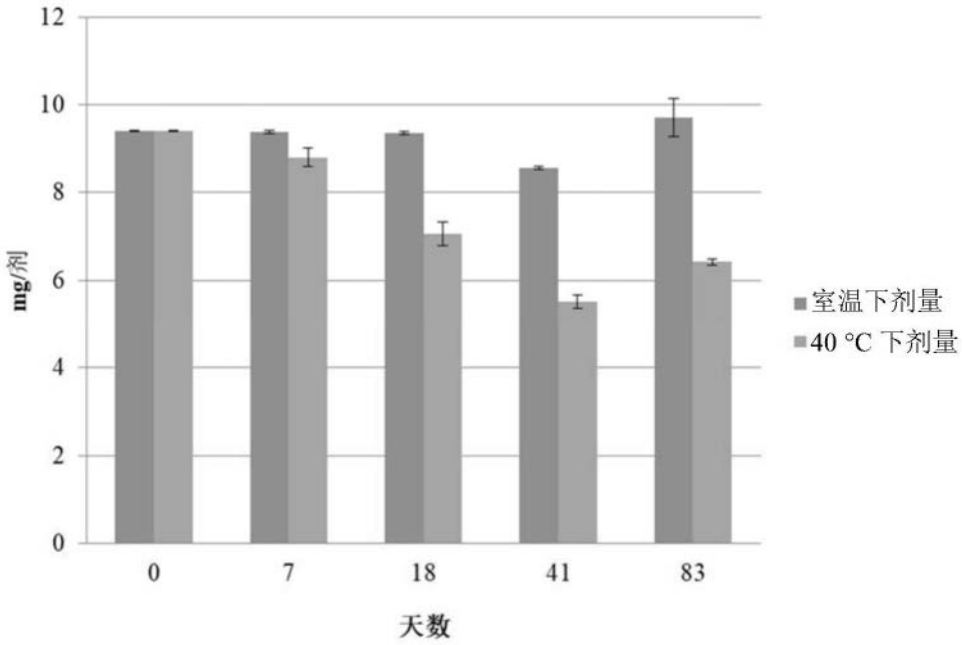

12
10
8
6
4
2
0
mg/剂
0
7
18
41
83
天数
室温下剂量
40 °C 下剂量

图1

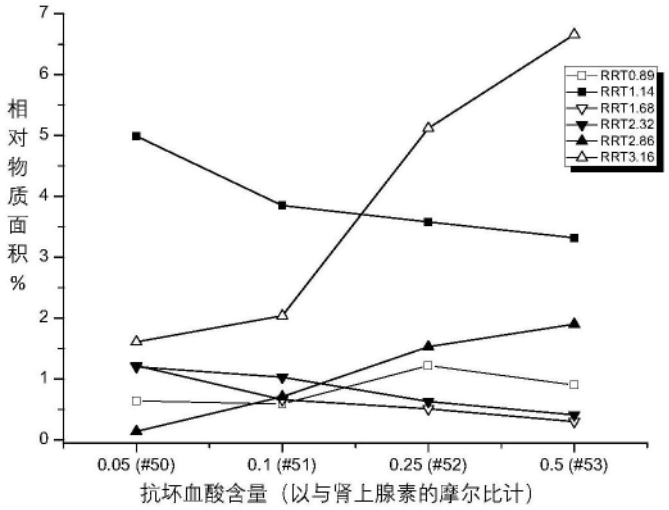

7
6
5
4
3
2
1
0
相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0.05 (#50)
0.1 (#51)
0.25 (#52)
0.5 (#53)
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图2

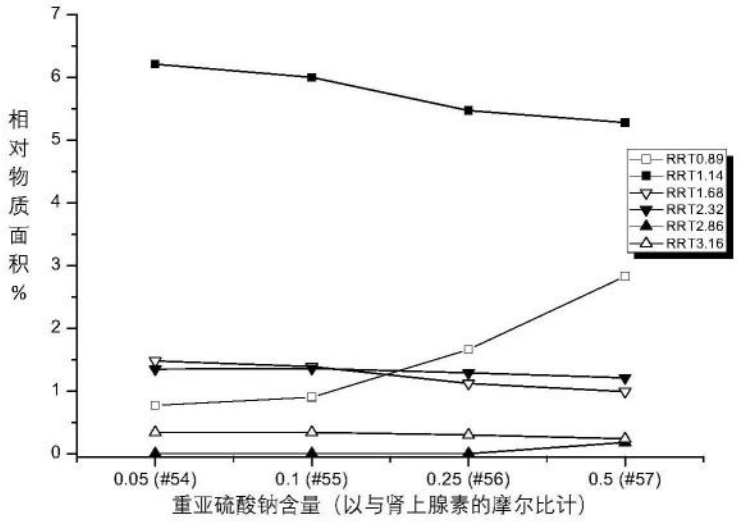

相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0.05 (#54)
0.1 (#55)
0.25 (#56)
0.5 (#57)
重亚硫酸钠含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图3

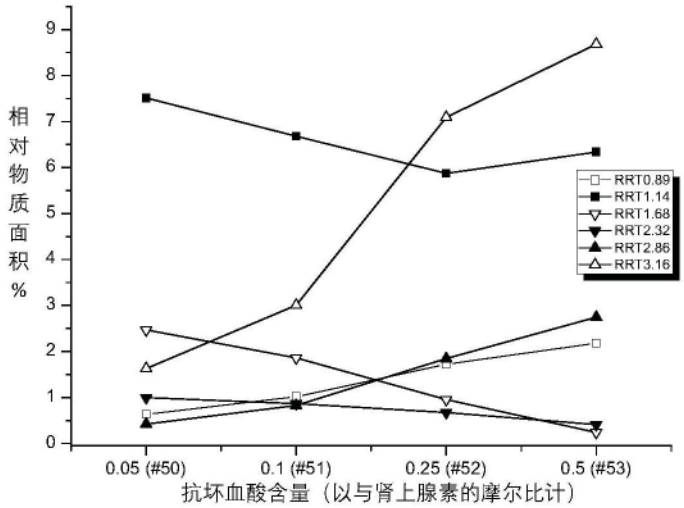

相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0.05 (#50)
0.1 (#51)
0.25 (#52)
0.5 (#53)
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图4

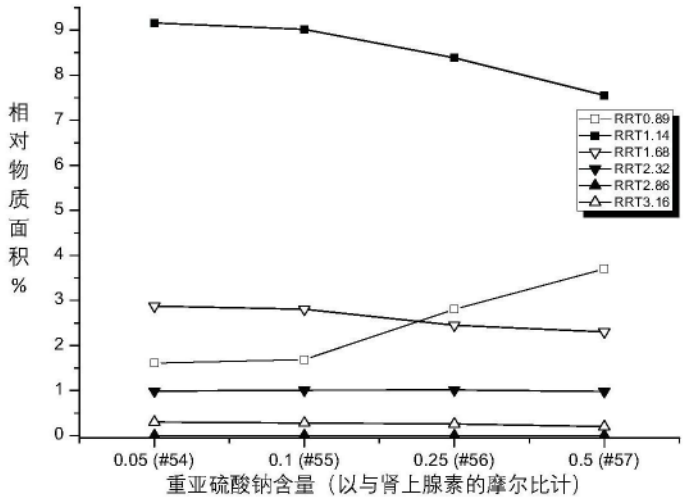

相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0.05 (#54)
0.1 (#55)
0.25 (#56)
0.5 (#57)
重亚硫酸钠含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图5

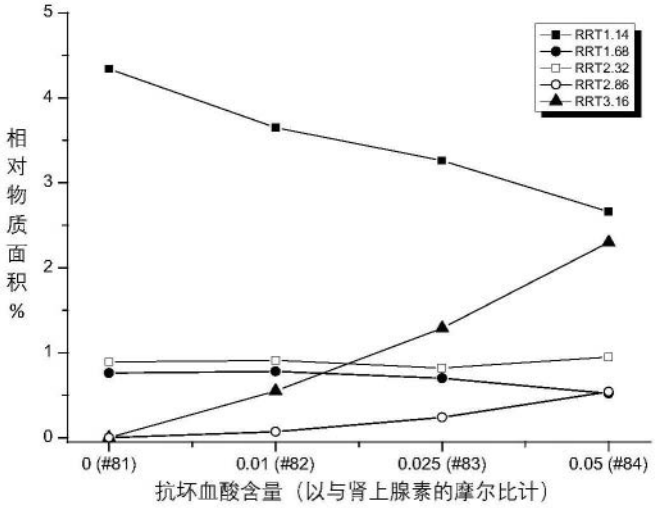

相对物质面积%
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0 (#81)
0.01 (#82)
0.025 (#83)
0.05 (#84)
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图6

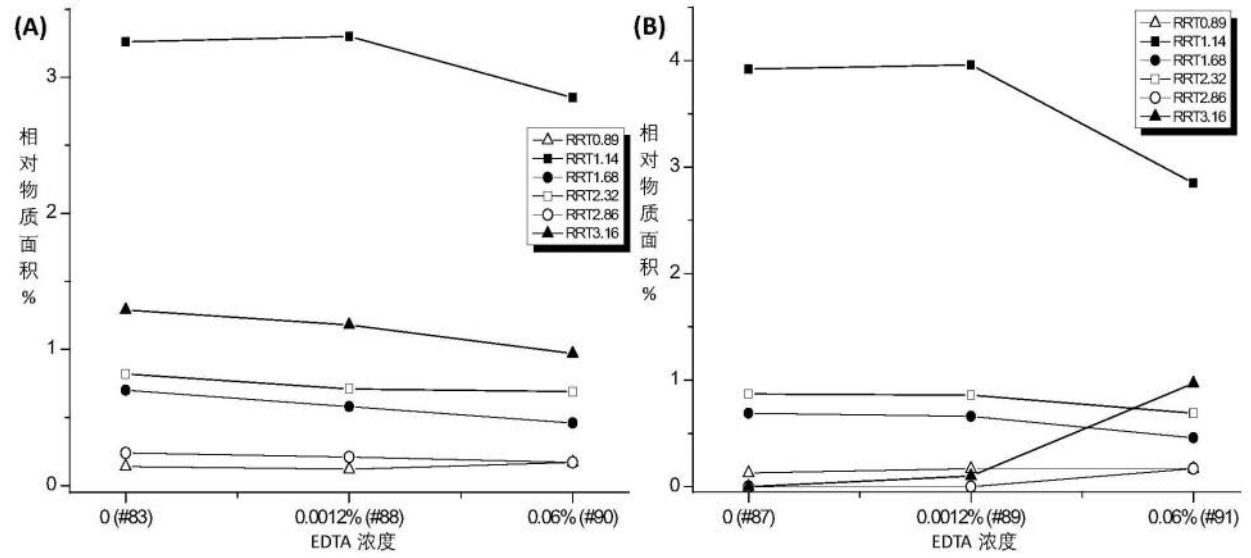

(A)
相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0 (#83)
0.0012% (#88)
0.06% (#90)
EDTA 浓度
(B)
相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0 (#87)
0.0012% (#89)
0.06% (#91)
EDTA 浓度

图7

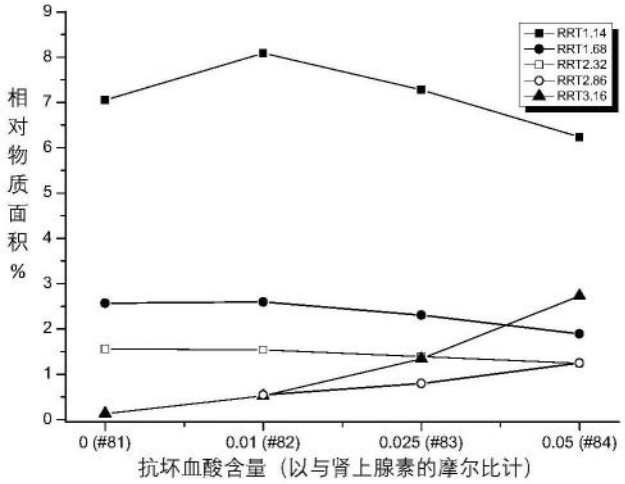

相对物质面积%
RRT1.14
RRT1.68
RRT2.32
RRT2.86
RRT3.16
0 (#81)
0.01 (#82)
0.025 (#83)
0.05 (#84)
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图8

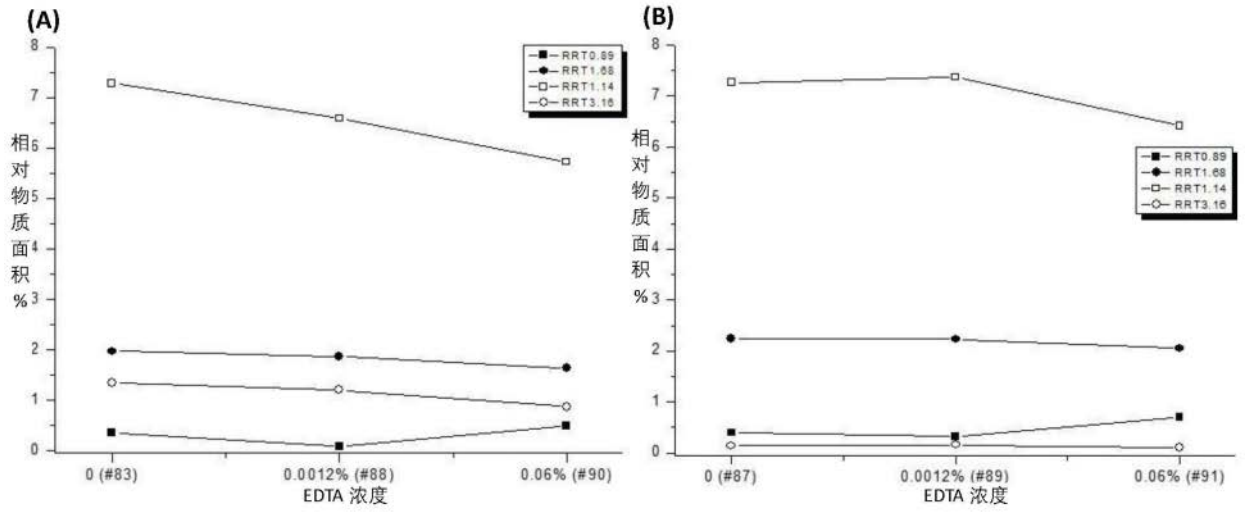

(A)
(B)
相对物质面积%
RRT0.89
RRT1.68
RRT1.14
RRT3.16
0 (#83)
0.0012% (#88)
0.06% (#90)
0 (#87)
0.0012% (#89)
0.06% (#91)
EDTA 浓度

图9

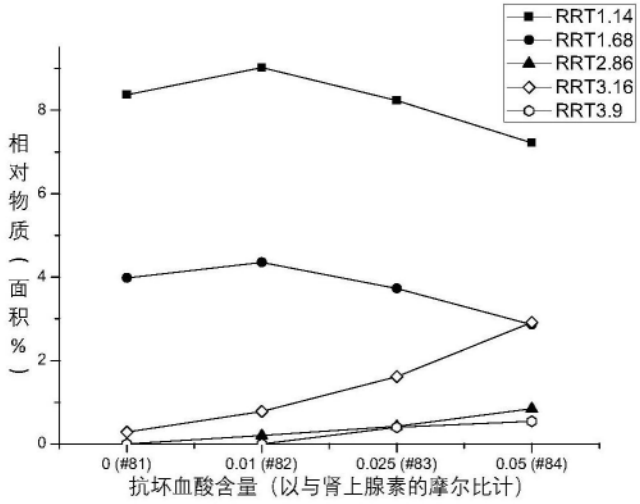

RRT1.14
RRT1.68
RRT2.86
RRT3.16
RRT3.9
相对物质（面积%）
0 (#81)
0.01 (#82)
0.025 (#83)
0.05 (#84)
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图10

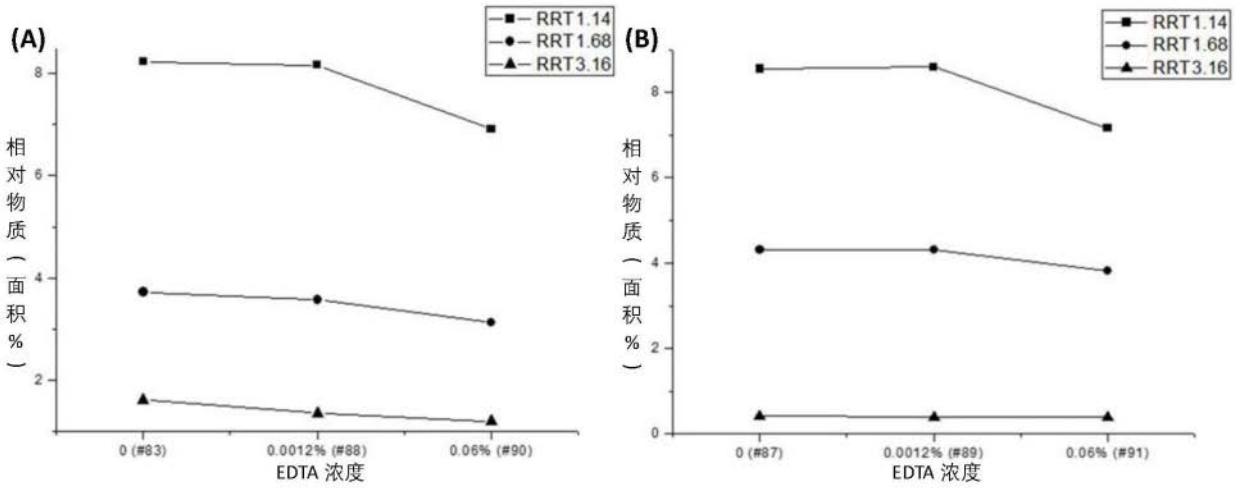

(A)
RRT1.14
RRT1.68
RRT3.16
相对物质（面积%）
0 (#83)
0.0012% (#88)
0.06% (#90)
EDTA 浓度
(B)
RRT1.14
RRT1.68
RRT3.16
相对物质（面积%）
0 (#87)
0.0012% (#89)
0.06% (#91)
EDTA 浓度

图11

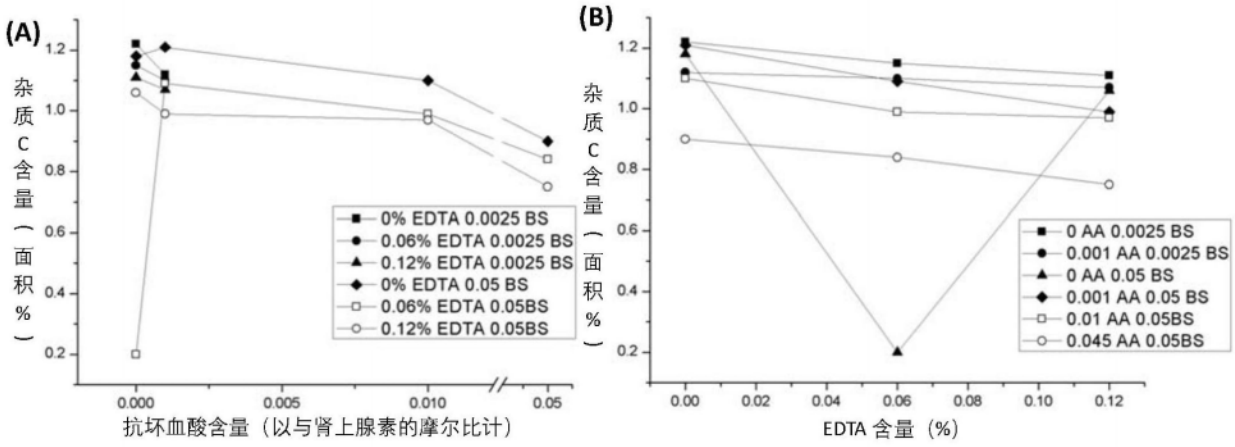

(A)
杂质C含量（面积%）
0% EDTA 0.0025 BS
0.06% EDTA 0.0025 BS
0.12% EDTA 0.0025 BS
0% EDTA 0.05 BS
0.06% EDTA 0.05BS
0.12% EDTA 0.05BS
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）
(B)
杂质C含量（面积%）
0 AA 0.0025 BS
0.001 AA 0.0025 BS
0 AA 0.05 BS
0.001 AA 0.05 BS
0.01 AA 0.05BS
0.045 AA 0.05BS
EDTA 含量（%）

图12

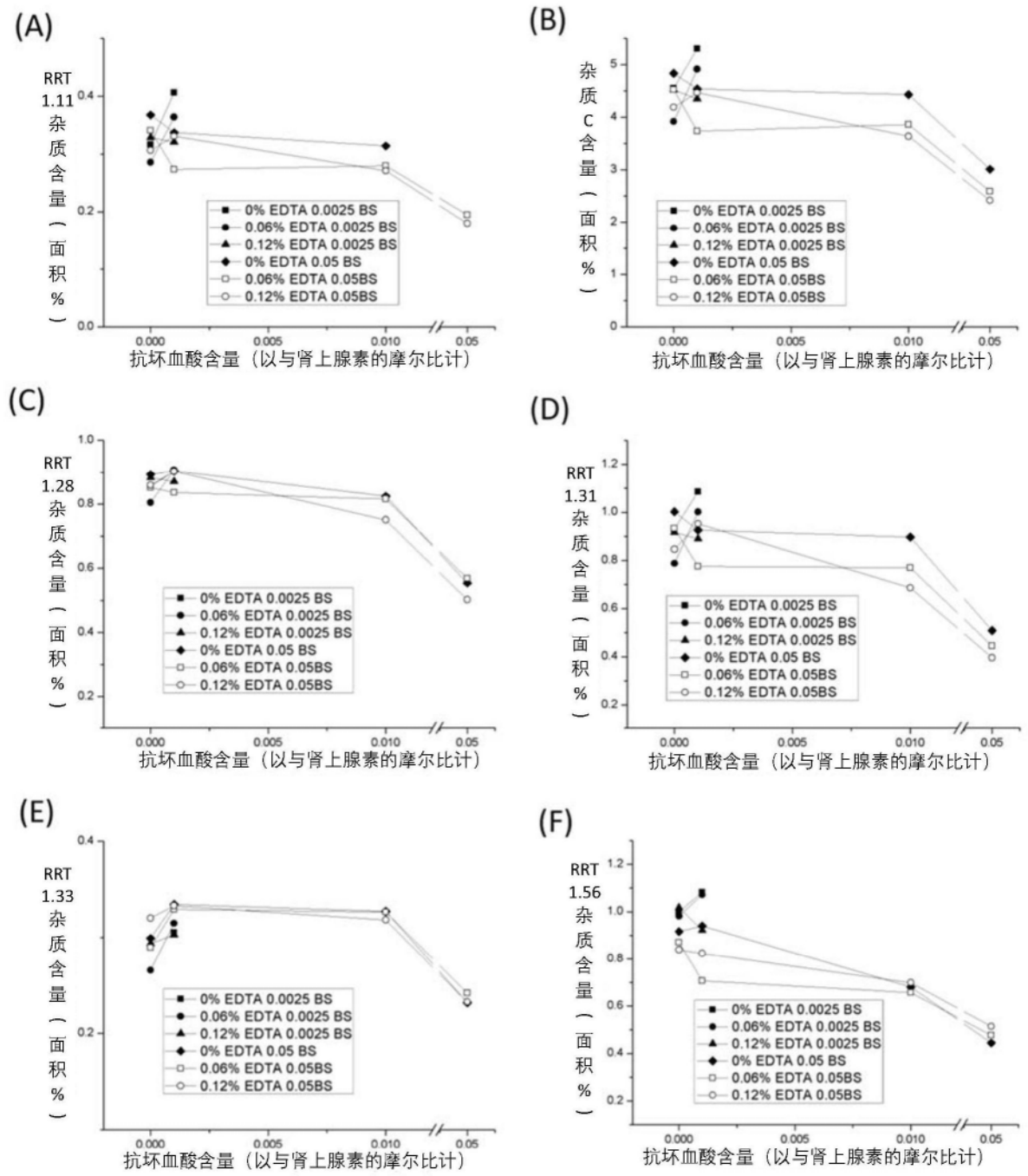

(A)
RRT 1.11 杂质含量（面积%）
(B)
杂质C含量（面积%）
(C)
RRT 1.28 杂质含量（面积%）
(D)
RRT 1.31 杂质含量（面积%）
(E)
RRT 1.33 杂质含量（面积%）
(F)
RRT 1.56 杂质含量（面积%）
0% EDTA 0.0025 BS
0.06% EDTA 0.0025 BS
0.12% EDTA 0.0025 BS
0% EDTA 0.05 BS
0.06% EDTA 0.05BS
0.12% EDTA 0.05BS
抗坏血酸含量（以与肾上腺素的摩尔比计）

图13

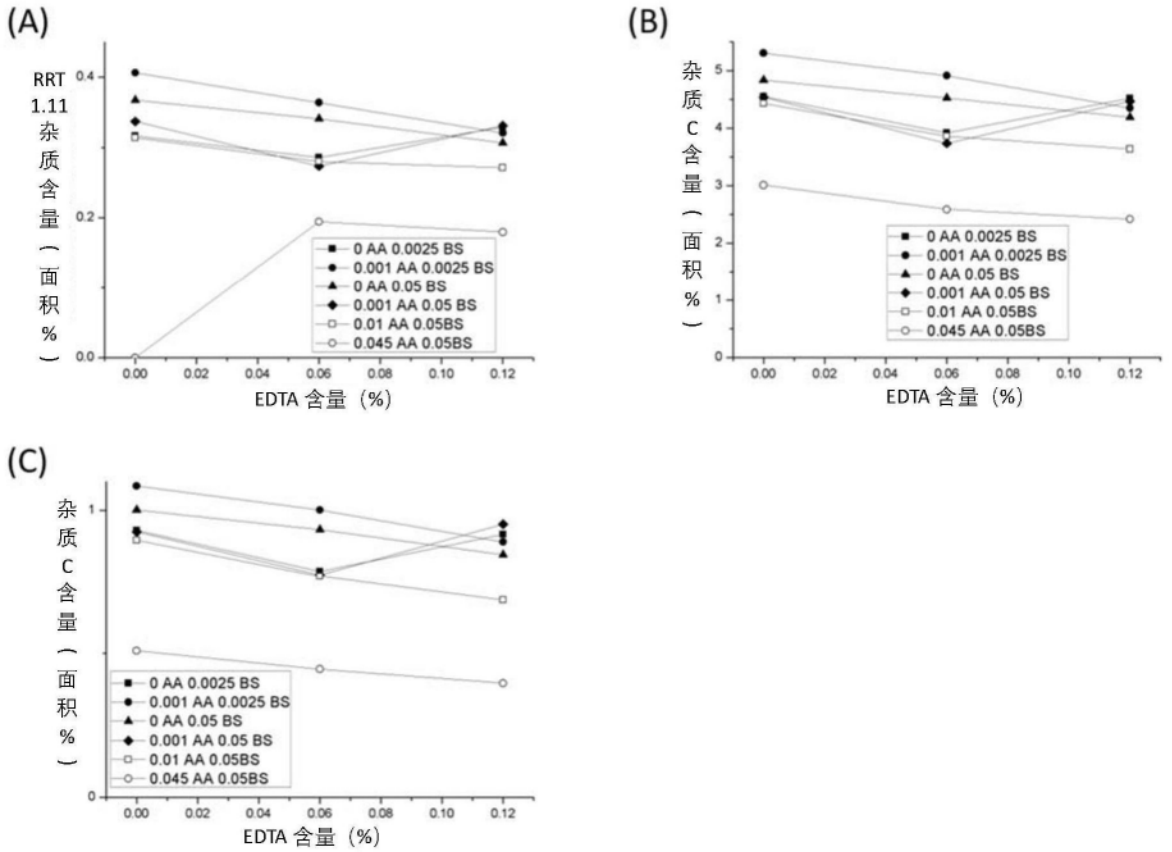

(A)
RRT 1.11 杂质含量（面积%）
EDTA 含量（%）
0 AA 0.0025 BS
0.001 AA 0.0025 BS
0 AA 0.05 BS
0.001 AA 0.05 BS
0.01 AA 0.05BS
0.045 AA 0.05BS
(B)
杂质C含量（面积%）
EDTA 含量（%）
0 AA 0.0025 BS
0.001 AA 0.0025 BS
0 AA 0.05 BS
0.001 AA 0.05 BS
0.01 AA 0.05BS
0.045 AA 0.05BS
(C)
杂质C含量（面积%）
EDTA 含量（%）
0 AA 0.0025 BS
0.001 AA 0.0025 BS
0 AA 0.05 BS
0.001 AA 0.05 BS
0.01 AA 0.05BS
0.045 AA 0.05BS

图14