

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680008781.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 26 日

[11] 公开号 CN 101151021A

[22] 申请日 2006.3.28

[21] 申请号 200680008781.2

[30] 优先权

[32] 2005.3.28 [33] US [31] 60/665,377

[86] 国际申请 PCT/GB2006/001133 2006.3.28

[87] 国际公布 WO2006/103418 英 2006.10.5

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.18

[71] 申请人 奥瑞克索股份公司

地址 瑞典乌普萨拉

[72] 发明人 安德斯·彼得松

托马斯·伦德奎维斯特

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 王 旭

权利要求书 4 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

用于疼痛治疗的新药物组合物

[57] 摘要

本发明提供用于治疗疼痛的药物组合物，所述药物组合物包含药理学有效量的阿片样物质镇痛药，或其药用盐；药理学有效量的止吐的化合物，或其药用的盐；生物粘附和/或粘膜粘附促进剂；和载体颗粒，其中所述活性成分以微粒形式存在于所述载体颗粒的表面上，其载体颗粒在尺寸上比活性成分的颗粒大；并且生物粘附和/或粘膜粘附促进剂至少部分存在于所述载体颗粒的表面上。

1. 用于治疗疼痛的药物组合物，所述药物组合物包含：

(a) 药理学有效量的阿片样物质镇痛药，或其药用盐；

(b) 药理学有效量的止吐化合物，或其药用盐；

(c) 生物粘附和/或粘膜粘附促进剂；和

(d) 载体颗粒，其中

(1) 活性成分(a)和(b)以微粒形式存在于所述载体颗粒的表面上，所述载体颗粒在尺寸上比所述活性成分的颗粒更大；并且

(2) 所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂至少部分存在于所述载体颗粒的表面上。

2. 根据权利要求 1 中所述的组合物，其中所述阿片样物质镇痛药是天然存在的阿片来源的化合物，阿片化合物的半合成衍生物，或具有阿片样物质或吗啡样性质的合成化合物。

3. 根据权利要求 2 中所述的组合物，其中所述合成化合物是吗啡喃衍生物、苯并吗啡烷(benzomorphan)衍生物、苯基哌啶、苯基庚胺(phenylheptamine)、开链化合物、二苯基丙胺衍生物、混合的激动剂/拮抗剂或另一种合成的阿片样物质。

4. 根据权利要求 2 或权利要求 3 中所述的组合物，其中所述阿片样物质镇痛药选自吗啡、可待因、蒂巴因或其 Diels-Alder 加合物、二醋吗啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、氢可酮、羟考酮、埃托啡、尼可吗啡、氢化可待因、二氢可待因、美托酮、去甲吗啡、N-(2-苯乙基)去甲吗啡、消旋啡烷、左啡诺、右美沙芬、左洛啡烷、塞克罗酚(cyclorphan)、布托啡诺、纳布啡、环佐辛、喷他佐辛、非那佐辛、派替啶(派替啶)、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、凯托米酮、卡芬太尼(carfentanyl)、阿尼利定、匹米诺定、依索庚嗪、阿法罗定、倍他罗定、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶、地芬诺酯、洛哌丁胺、美沙酮、异美沙酮、丙氧芬、盐酸左醋美沙朵、右吗拉胺、哌替米特、贝齐米特、右丙氧芬、丁丙诺啡、烯丙吗啡、奥昔啡烷、替利定、曲马多和地佐辛。

5. 根据权利要求 4 中所述的组合物，其中所述阿片样物质镇痛药是芬太尼。

6. 根据权利要求 4 中所述的组合物，其中所述阿片样物质镇痛药是丁丙诺啡。

7. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中所述止吐化合物选自吩噻嗪、5-HT₃拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、抗组胺药、哌嗪衍生物、丁酰苯、大麻素、抗胆碱(anticholinergic)药物、草酸铈和姜。

8. 根据权利要求 7 中所述的组合物，其中所述止吐化合物是吩噻嗪、抗组胺药或 5-HT₃受体拮抗剂。

9. 根据权利要求 7 或权利要求 8 中所述的组合物，其中所述止吐化合物是昂丹司琼或格拉司琼。

10. 根据权利要求 9 中所述的组合物，其中所述止吐化合物是昂丹司琼。

11. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中所述活性成分(a)和(b)以微粒形式存在。

12. 根据权利要求 11 中所述的组合物，其中所述微粒具有小于约 15 μm 的基于重量的平均直径。

13. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中基于所述组合物的总重量，存在的活性成分(a)和(b)的总量在约 0.1 至约 20 重量%的范围内。

14. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂是具有重均分子量在 5,000 以上的聚合物质。

15. 根据权利要求 14 中所述的组合物，其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂选自纤维素衍生物、淀粉衍生物、丙烯酸类聚合物、聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、壳聚糖、天然聚合物、菌核葡聚糖、黄原胶、瓜尔胶、聚共-(甲基乙烯基醚/顺式丁烯二酸酐)和交联羧甲纤维素，或其混合物。

16. 根据权利要求 15 中所述的组合物，其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂选自羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、改性羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、适度交联的淀粉、改性的淀粉、羟基乙酸淀粉钠、卡波姆或其

衍生物、交联聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、壳聚糖、明胶、藻酸钠、果胶、菌核葡聚糖、黄原胶、瓜尔胶、聚共-(甲基乙烯基醚/顺式丁烯二酸酐)和交联羧甲基纤维素钠，或其混合物。

17. 根据权利要求 16 中所述的组合物，其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂是交联羧甲基纤维素钠或交联聚乙烯吡咯烷酮。

18. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中基于所述组合物的总重量，存在的生物粘附和/或粘膜粘附促进剂的量在约 0.1 至约 25 重量% 的范围内。

19. 根据权利要求 18 中所述的组合物，其中所述范围是约 1 至约 15 重量%。

20. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中所述载体颗粒大小在约 50 和约 750 μm 之间。

21. 根据权利要求 20 中所述的组合物，其中所述颗粒大小在约 100 和约 600 μm 之间。

22. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中所述载体颗粒包含糖类、药用的无机盐或聚合物。

23. 根据权利要求 22 中所述的组合物，其中所述颗粒包含糖、甘露糖醇、乳糖、氯化钠、磷酸钙、磷酸二钙水合物、磷酸二钙脱水物、磷酸三钙、碳酸钙、硫酸钡、微晶纤维素、纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮或其混合物。

24. 根据权利要求 23 中所述的组合物，其中所述颗粒包含甘露糖醇和/或乳糖。

25. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂具有约 1 至约 100 μm 范围内的颗粒大小。

26. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，其中采用的活性成分颗粒和载体颗粒的相对大小和量足以保证所述载体颗粒可以由所述活性成分覆盖至少约 90%。

27. 根据前述权利要求任一项中所述的组合物，所述组合物以适于舌下给药的片剂形式存在。

28. 根据权利要求 27 中所述的组合物，其中所述组合物还包含崩解剂。

29. 根据权利要求 28 中所述的组合物，其中所述崩解剂选自交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉、天然淀粉及其混合物。

30. 根据权利要求 28 或权利要求 29 中所述的组合物，其中基于所述组合物的总重量，崩解剂的量在约 2 和约 7 重量%之间。

31. 一种用于制备根据权利要求 1 至 30 任一项所限定组合物的方法，所述方法包含：

(i) 将载体颗粒与所述活性成分(a)和(b)干燥混合；和

(ii) 将生物粘附和/或粘膜粘附促进剂与载体颗粒混合。

32. 一种用于制备根据权利要求 27 至 30 任一项中所限定的舌下片剂的方法，所述方法包含直接压制或压紧根据权利要求 1 至 26 任一项中限定的组合物。

33. 根据权利要求 1 至 30 任一项中限定的组合物用于制备用于治疗疼痛的药物的用途。

34. 一种治疗疼痛的方法，所述方法包含将根据权利要求 1 至 30 任一项中限定的组合物施用至遭受或易感这样一种病症的患者。

35. 根据权利要求 33 中所述的用途，或根据权利要求 34 中所述的方法，其中所述疼痛是严重的、急性的和/或突破性疼痛。

用于疼痛治疗的新药物组合物

本发明涉及用于疼痛治疗的新的、快速起效的药物组合物，其组合物可以透过粘膜施用并且特别是舌下施用。

阿片样物质广泛用于药物如镇痛药。实际上，目前接受的是，在减轻更严重的疼痛中，不存在更有效的治疗剂。

术语“阿片样物质”一般用于描述活化阿片样物质受体的药物，其存在于脑、脊髓和消化道。存在三种类别的阿片样物质：

(a)天然存在的阿片生物碱。这些包括吗啡和可待因；

(b)在它们的化学结构上类似于天然存在的阿片生物碱的化合物。这些所谓的半合成物质是由后者的化学修饰产生的并且包括二醋吗啡(海洛因)、羟考酮和氢可酮等；和

(c)真正合成的化合物诸如芬太尼和美沙酮。这样的化合物依据它们的化学结构完全不同于天然存在的化合物。

三种主要类别的阿片样物质受体(μ 、 κ 和 δ)中，阿片样物质的镇痛和镇静性质源自于 μ 受体的激动。

阿片样物质镇痛药通常与非甾体抗炎药物(NSAIDs)组合用于治疗晚期癌症的严重的、慢性疼痛，以及急性痛(acute pain)(例如在外科手术的痊愈期间)。另外，它们在处理慢性、非恶性疼痛中的用途逐渐增加。

通常为需要阿片样物质的癌症患者提供缓慢-释放的麻醉剂(缓慢-释放的吗啡或凯托米酮，或透皮的芬太尼)。这样治疗的特有特征是不充分镇痛(所谓的“突破(breakthrough)”疼痛)的时期。认为这样的时期是由于患者身体活动性增加。然而，已知通过增加的时间-不定时剂量的长作用镇痛药制剂的施用克服疼痛的治疗，引起不利的副作用，包括过度镇静、恶心、和便秘。

目前可用的口服的、直肠的和舌下的阿片样物质镇痛药制剂具有相对长的发作时间和/或不定的吸收特征，则其不完全适于控制急性痛和/或突破疼痛。

为了在治疗其它类型急性痛中获得镇痛的迅速起效，经常肠胃外施用(例如通过静脉内或肌内注射)阿片样物质镇痛药，所述其它类型急性痛包括手术疼痛、术后疼痛、外伤性疼痛、外伤后疼痛、和由严重疾病诸如心肌梗死、肾石病所引起的疼痛等。然而，注射是施用的不常见方式，经常被认为是不方便的和疼痛的。

鉴于以上，对于快速作用的经口递送的包含阿片样物质镇痛药的药物组合物存在真实的和日益增长的临床需要。特别是，对于另外的或更好的包含阿片样物质镇痛药的快速作用制剂存在需要，其可以通过方便的路径施用，例如透过粘膜地，特别是，由于不良的和/或可变的生物利用度，当这样的活性成分不能经口递送时，通常是所述情况。

国际专利申请 WO 00/16750 和 WO 2004/067004 公开了用于通过例如舌下施用治疗急性病症的药物递送系统，其中所述活性成分是以微粒形式存在并且在生物粘合和/或粘膜粘合促进剂存在下粘附于更大载体颗粒的表面。在这些文献的任何地方没有提到或建议阿片样物质镇痛药和止吐药剂的具体组合。

根据本发明的第一方面，提供用于治疗疼痛的微粒药物组合物，其包含：

- (a)药理学有效量的阿片样物质镇痛药，或其药用盐；
- (b)药理学有效量的止吐化合物，或其药用盐；
- (c)生物粘附和/或粘膜粘附促进剂；和
- (d)载体颗粒，

其中

(1)活性成分(a)和(b)以微粒形式存在于所述载体颗粒的表面上，所述载体颗粒在尺寸上比所述活性成分的颗粒更大；和

(2)所述生物粘附和/或粘膜粘附促进剂至少部分地存在于所述载体颗粒的表面上，

所述组合物在下文中称为“本发明的组合物”。

本发明的组合物是相互作用的混合物。本领域技术人员应当理解所述术语“相互作用的”混合物表示其中颗粒不作为如在随机混合物中的单一单位出现的混合物，但是，而是其中较小的(例如活性成分或生物粘附和/

或粘膜粘附促进剂的)颗粒附着于(即粘附或缔合)更大载体颗粒的表面。这样混合物的特征在于载体和表面缔合的颗粒之间的相互作用力(例如范德华力、静电力或库仑力、和/或氢键)(见, 例如, Staniforth, *Powder Technol.*, 45, 73 (1985))。在最终混合物中, 相互作用力需要足够强以保持粘附的颗粒在所述载体表面, 以便产生均匀的混合物。

所述术语“药理学有效量”指能够将所需治疗效果赋予被治疗患者的活性成分的量, 无论单独或与另一个活性成分组合施用。这样一种效果可以是客观的(即可由一些测试或标记物测量的)或主观的(即受试者给出效果的指示或感觉)。

技术人员应当理解所述术语“阿片样物质镇痛药”包括具有阿片样物质或吗啡样性质和/或结合至阿片样物质受体特别是 μ -阿片样物质受体, 具有至少部分激动剂活性的任何物质, 无论天然存在的或合成的, 从而能够产生镇痛效果。

可以提到的阿片样物质镇痛药包括阿片衍生物和麻醉剂, 包括阿片中天然存在的菲(诸如吗啡、可待因、蒂巴因及其Diels-Alder加合物)和阿片化合物的半合成衍生物(诸如二醋吗啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、氢可酮、羟考酮、埃托啡、尼可吗啡、氢化可待因、二氢可待因、美托酮、去甲吗啡和N-(2-苯乙基)去甲吗啡)。可以提到的其它阿片样物质镇痛药包括具有类似阿片样物质或吗啡性质的完全合成的化合物, 包括吗啡喃衍生物(诸如消旋啡烷、左啡诺、右美沙芬、左洛啡烷、塞克罗酚、布托啡诺和纳布啡(nalbufine)); 苯并吗啡烷(benzomorphan)衍生物(诸如环佐辛、喷他佐辛和非那佐辛); 苯基哌啶(诸如派替啶(派替啶)、芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、凯托米酮、卡芬太尼、阿尼利定、匹米诺定、依索庚嗪、阿法罗定、倍他罗定、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)、地芬诺酯和洛哌丁胺), 苯基庚胺或“开链”化合物(诸如美沙酮、异美沙酮、丙氧芬和盐酸左醋美沙朵(LAAM)); 二苯基丙胺衍生物(诸如右吗拉胺、哌替米特、贝齐米特和右丙氧芬); 混合激动剂/拮抗剂(诸如丁丙诺啡、烯丙吗啡和奥昔啡烷)及其它阿片样物质(诸如替利定、曲马多和地佐辛)。更优选的阿片样物质镇痛药包括丁丙诺啡和芬太尼。

优选的止吐剂包括吩噻嗪类，诸如丙氯拉嗪、美托派丙嗪、硫乙拉嗪、阿利马嗪(alimenazine)、异丙嗪和氯普马嗪；5-HT₃拮抗剂，诸如昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、阿扎司琼、多拉司琼和雷莫司琼；多巴胺受体拮抗剂，诸如甲氧氯普胺、氯波必利、阿立必利、溴必利、伊托必利和多潘立酮；抗组胺药，诸如茶苯海明、多西拉敏、苯海拉明、布克力嗪，和赛克力嗪，和哌嗪衍生物，诸如 ceterazine 和美克洛嗪；丁酰苯，诸如氟哌啶醇和氟哌利多；大麻素，诸如屈大麻酚、左南曲多和大麻隆；抗胆碱能药，诸如地芬尼多；及其它药物，诸如草酸铈和姜。更优选的止吐药包括吩噻嗪、抗组胺药和 5-HT₃受体拮抗剂，特别是昂丹司琼和格拉司琼。

上面的分组中提到的任何活性成分也可以根据需要组合使用。而且，以上活性成分可以以游离形式或者，如果能够形成盐，以与适合的酸或碱的盐的形式使用。如果所述药物具有羧基，则可以采用它们的酯。可以将活性成分用作外消旋混合物或单一对映异构体。

本发明组合物中的活性成分优选以微粒形式存在，优选具有约 0.5 μm 和约 15 μm 之间的基于重量的平均直径，诸如约 1 μm 和约 10 μm 之间。技术人员应当理解，所述术语“基于重量的平均直径”包括从按重量计算的颗粒大小分布所表征并限定平均颗粒大小，所述分布即其中将每个尺寸类别的存在部分(相对量)规定为重量部分的分布，如例如通过筛析所获得。

可以通过标准微粉化技术制备有效成分的微粒，诸如研磨、干磨、湿磨、沉淀等。

可以在本发明组合物中采用的活性成分的量可以由医师或技术人员根据最适于个体患者的量而确定。这可能随着给药途径、要治疗病症的类型和严重性，以及要治疗的特定患者的年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和响应而改变。

基于所述组合物的总重量，本发明组合物中可以采用的活性成分(a)和(b)的总量可以在 0.1(例如 1, 诸如 2)至 20 重量% 的范围内。更优选，本发明组合物可以含有 4 和 17 重量% 的活性成分，并且特别是从约 5 至约 15 重量% 的活性成分。活性成分的量也可以表示为单位剂量(例如片剂)中

活性成分的量。在这样一种情况下，可以存在的活性成分的量可足以提供每一单位剂型的剂量，即总共在约 5 μg 和约 20 mg 活性成分之间的范围内。

上述剂量是正常情况例举性的；当然可以是应当更高或更低剂量范围的个别情况，并且这样的是在本发明的范围之内。

对于某些活性成分有可能的是，采用的活性成分颗粒和载体颗粒的相对大小和量足以保证载体颗粒可以由所述活性成分覆盖至少约 90%，例如至少约 100% 并高达约 200% (例如约 130% 和约 180% 之间) 覆盖的。技术人员应当理解，在上下文中，由活性成分“100% 覆盖”载体颗粒指的是采用的相关颗粒的相对颗粒大小和量足以保证每个载体颗粒的全部表面积可以由活性成分颗粒所覆盖，尽管其它成分(例如粘膜粘附促进剂)也可以存在于组合物中。显然，如果采用其它这样的成分，则由活性成分覆盖载体颗粒的实际程度可以小于上面说明的量。200% 覆盖指的是存在充分的活性成分颗粒以完全覆盖载体颗粒表面两次，尽管存在其它成分。

意外的是，大于 90% 理论覆盖的组合物是有效的。基于当前的知识，技术人员将理解，为了保证迅速溶解，重要的是保证活性成分/载体颗粒的相对大小/量足以保证 70% 或更少的后者表面可以由前者覆盖。

本发明组合物包含一种或多种生物粘附和/或粘膜粘附促进剂并且因而可以促进活性成分部分或完全粘附至生物表面，诸如粘膜。

术语“粘膜粘合”和“粘膜粘附”指的是物质粘附或附着至身体内的粘膜，其中粘液存在于所述膜(例如基本上(例如>95%)由粘液覆盖的膜)的表面上。术语“生物粘合”和“生物粘附”指的是物质以更一般的意义粘附或附着至生物表面。象这样的生物表面可以包括粘膜，其中粘液不存在于该表面，和/或基本上(例如<95%)不由粘液覆盖的表面。技术人员将理解，例如，措辞“粘膜粘附”和“生物粘附”经常可互换地使用。在本发明上下文中，有关术语意欲表达当与该表面接触放置时(在粘液存在下或相反)能够粘附至生物表面的物质，以便能够使本发明的组合物粘附至该表面。这样的物质在下文中一起称为“生物/粘膜粘附”或“生物/粘膜粘附促进剂”，并且这样的性质一起称为“生物/粘膜粘附”或“生物/粘膜粘合”。

多种本领域已知的聚合物可以用作生物/粘膜粘附促进剂，例如聚合物物质，优选具有平均(重均)分子量在 5,000 以上。优选这样的物质与水和/或

更优选粘液接触放置时能够迅速溶胀，和/或在室温和大气压力下基本上不溶于水。

生物/粘膜粘附性质可以常规地以一般意义在体外确定，例如由G. Sala等在 *Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat.*, 16, 420, 1989 中所描述。适合的生物/粘膜粘附促进剂的实例包括纤维素衍生物诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、改性的羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠(NaCMC)；淀粉衍生物诸如适度交联的淀粉、改性的淀粉和羟基乙酸淀粉钠；丙烯酸类聚合物诸如卡波姆及其衍生物(Polycarbophil, Carbopol®, 等)；聚乙烯吡咯烷酮；聚环氧乙烷(PEO)；壳聚糖(聚-(D-葡糖胺))；天然聚合物诸如明胶、藻酸钠、果胶；菌核葡聚糖；黄原胶；瓜尔胶；聚共-(甲基乙烯基醚/顺式丁烯二酸酐)；和交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)。这样的聚合物可以是交联的。还可以使用两个或更多生物/粘膜粘合聚合物的组合。

典型的生物/粘膜粘合聚合物的适合商业来源包括：Carbopol®丙烯酸系共聚物(BF Goodrich Chemical Co, Cleveland, OH, 美国)；HPMC (Dow Chemical Co., Midland, MI, 美国)；NEC (Natrosol; Hercules Inc., Wilmington, DE, 美国)；HPC (Klucel®; Dow Chemical Co., Midland, MI, USA)；NaCMC (Hercules Inc. Wilmington, DE, 美国)；PEO (Aldrich Chemicals, 美国)；藻酸钠 (Edward Mandell Co., Inc., Carmel, NY, 美国)；果胶(BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, 美国)；交联的聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon CL®, BASF, Germany, Polyplasdone XL®, Polyplasdone XL-10®和Polyplasdone INF-10®, ISP Corp., 美国)；Ac-Di-Sol® (具有高溶胀性的改性的羧甲基纤维素；FMC Corp., 美国)；Actigum (Mero-Rousselot-Satia, Baupre, 法国)；Satifaxana (Sanofi BioIndustries, 巴黎, 法国)；Gantrez® (ISP, Milan, 意大利)；壳聚糖(Sigma, St Louis, MS, 美国)；和羟基乙酸淀粉钠 (Primojel®, DMV International BV, 荷兰, Vivastar®, J. Rettenmaier & Söhne GmbH & Co., 德国, Explotab®, Roquette America, 美国)。

本发明的组合物中可以采用的优选的生物/粘膜粘附促进剂包括内部交联的羧甲基纤维素钠，诸如交联羧甲基纤维素钠 NF(例如 Ac-Di-Sol[®] (FMC Corp., USA)) 和，特别是，交联的聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidine) (例如 Kollidon CL®, BASF, 德国)。

取决于所用的生物/粘膜粘附促进剂的类型，可以改变生物/粘膜粘附的速率和强度。

适合地，存在于本发明组合物中的生物/粘膜粘附促进剂的量，基于所述组合物的总重量，可以在约 0.1 至约 25 重量% 的范围之内。优选的范围是约 0.5 至约 15 重量%，诸如约 1 至约 10 重量%(例如约 2 至约 8 重量%)。

生物/粘膜粘附促进剂至少部分地存在于和/或粘附于本发明组合物中的载体颗粒表面。

优选地，在本发明组合物中使用的载体颗粒具有约 50 和约 750 μm 并且优选约 100 和约 600 μm 之间的大小。

可以使用的适合的载体颗粒物质包括药用物质，诸如糖类，例如糖、甘露糖醇和乳糖；药用无机盐，诸如氯化钠、磷酸钙、磷酸二钙水合物、磷酸二钙脱水物、磷酸三钙、碳酸钙、和硫酸钡；聚合物，诸如微晶纤维素、纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮；或其混合物。

本发明的组合物，一旦制备，优选地直接压制/压紧成单位剂型(例如片剂)用于施用至哺乳动物(例如人)患者，例如下文所描述。

崩解剂(disintegrating agent)，或“崩解剂(disintegrand)”也可以包括在本发明的组合物中，特别是以例如舌下施用的片剂形式存在的那些。这样一种试剂可以限定为能够加速本发明组合物，特别是本文限定的载体颗粒的崩解/分散到可测量程度的任何物质。例如，这可以由与水和/或粘液(例如唾液)接触放置时能够溶胀和/或展开的物质实现，因而当如此润湿时引起片剂制剂/载体颗粒崩解。适合的崩解剂包括交联的聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉和天然淀粉及其混合物。

如果存在，基于所述组合物的总重量，优选以 0.5 和 10 重量% 之间的量采用崩解剂。优选的范围是 1 至 8 重量%，诸如约 2 至约 7 重量%(例如约 5 重量%)。

从上面提供的可能崩解剂的列表显而易见的是，某些物质可以作为生物/粘膜粘附促进剂和作为崩解剂在以片剂形式存在的本发明组合物中起作用。因而，这些功能可以由不同物质提供或由相同物质提供。

当采用所述“相同”物质作为生物/粘膜粘合剂并作为崩解剂时，可以将所述物质描述成两个单独的级分(生物/粘膜粘合级分和崩解剂级分)。在这样的情况下，优选崩解剂级分之内的颗粒比生物粘合剂级分中的那些更粗糙(即是，相对而言，更大的颗粒大小)(见下文)。

在任何情况下，技术人员将理解，在以片剂形式存在的本发明组合物中，任何崩解剂(或崩解剂级分)不大量存在于(即附着于、粘附于和/或缔合于)所述载体颗粒表面上，但是相反地在这样的颗粒之间大量存在(即存在至少约 60 重量%，诸如约 70 重量%，例如约 80 重量% 和，更具体而言，约 90 重量%)。相反地，生物/粘膜粘合剂(或生物/粘膜粘合剂的级分)总是与所述载体颗粒大量缔合的(即至少约 60 重量%，诸如约 70 重量%，例如约 80 重量% 和，更具体而言，约 90 重量% 缔合的)，即存在于(即附着于、粘附于和/或缔合于)所述载体颗粒的表面上，或者存在于这样的颗粒之内(见下文)，或者两者。

以例如舌下施用的片剂形式存在的本发明组合物也可以包含粘合剂。可以将粘合剂限定为能够作为粘合形成增强剂起作用的物质，促进将所述粉末团(mass)压缩成结合的压块。适合的粘合剂包括羧甲基纤维素和微晶纤维素。如果存在，基于片剂制剂的总重量，优选以 0.5 和 20 重量% 之间的量采用粘合剂。优选的范围是 1 至 15 重量%，诸如约 2.0 至约 12 重量%(例如约 10 重量%)。

本发明组合物可以包含药用表面活性剂或润湿剂，其可以增强活性成分和载体颗粒的水合，导致生物/粘膜粘附和溶解的更快引发。如果存在，所述表面活性剂应该以精细分散的形式提供并与所述活性成分密切混合。适合的表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠、卵磷脂、聚山梨醇酯、胆汁酸盐及其混合物。如果存在，基于所述组合物的总重量，可以包含约 0.3 和约 5 重量% 之间，并且优选约 0.5 和约 3 重量% 之间的表面活性剂。

本发明组合物，特别是以例如舌下施用的片剂形式存在的那些中可以采用的适合的其它添加剂和/或赋形剂可以包含：

(a)润滑剂(诸如硬脂酰延胡索酸钠或，优选硬脂酸镁)。当采用润滑剂时，应当以非常少的量使用(例如，基于所述片剂制剂的总重量，高达约 3 重量%，并且优选高达 2 重量%);

(b)调味剂(例如柠檬、薄荷醇或，优选地，薄荷粉末)，甜味剂(例如新橙皮苷)和染料；

(c)抗氧化剂，其可以是天然存在的或相反(例如维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素、尿酸、uniquion、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶或过氧化物酶过氧化氢酶)；和/或

(d)其它成分，诸如载体试剂、防腐剂和滑移剂。

可以通过技术人员已知的标准技术并且利用标准装置制备本发明组合物。

例如，生物/粘膜粘附促进剂可以与载体颗粒以数种方式混合。在一个实施方案中，以细微粒形式存在的生物/粘膜粘附促进剂与粗糙的载体一起混合充分的时间，以便产生有序的或相互作用的混合物。这导致生物/粘膜粘附促进剂的离散颗粒存在于和/或粘附于所述载体颗粒的表面上。技术人员应当理解，为了获得以相互作用混合物形式存在的干粉制剂，较大的载体颗粒必须能产生足够的力以破裂较小颗粒的附聚物。这能力将主要由颗粒密度、表面粗糙度、形状、流动性和，特别是，相对颗粒大小而确定。

所述生物/粘膜粘附促进剂适合地具有重量基的平均直径为约 0.1 和约 100 μm 之间(例如约 1 和约 50 μm)的颗粒大小。

可以将活性成分的颗粒与载体颗粒经过充分长的一段时间干燥混合以使适当量的活性成分粘附于所述载体颗粒的表面(在有或者没有生物/粘膜粘附促进剂存在的情况下)。在这方面可以使用标准混合装置。混合时间周期可能根据所使用的装置而改变，并且技术人员通过常规实验，对于活性成分，生物/粘膜粘附促进剂和载体颗粒物质的给定组合确定适合的混合时间将没有困难。

可以由如上所述的标准混合结合其它成分(例如崩解剂和表面活性剂)用于包含活性成分。

本发明组合物可以经由技术人员已知的适当给药方式透过粘膜施用，诸如含服地、经直肠、经鼻或优选舌下施用。舌下片剂可以放在舌下，并且通过周围的粘膜吸收所述活性成分。

在这方面，可以利用标准技术将本发明的组合物结合到意欲透过粘膜(例如舌下)施用的多种药物制剂中(参见，例如，Lachman 等, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 第 3 版(1986)和 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 第 19 版(1995))。

可以通过将本发明组合物与本领域中用于这种制剂的常规药物添加剂和/或赋形剂组合而获得用于舌下施用的药物制剂，并且其后优选直接压制/压紧成单位剂型(例如片剂)。(参见，例如，*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.* 卷 1, 第 2 版, Lieberman 等 (eds.), Marcel Dekker, New York and Basel (1989) p. 354-356 及其中引用的文献)。适合的压制装置包括标准压片机，诸如 Kilian SP 300 或 Korsch EK0。

适合的最终舌下片剂重量在 30 至 400 mg 范围中，诸如 50 至 200 mg，例如 60 至 180 mg，更优选约 70 和约 160 mg 之间。适合的最终片剂直径在 4 至 10 mm 的范围内，例如 5 至 9 mm，并且更优选约 6 至约 8 mm。

不考虑上述，本发明组合物应该基本无水(例如基于所述制剂的总重量，小于约 20 重量%)。对于技术人员显而易见的是，“过早的”水合将显著减少这种片剂制剂的粘膜粘附促进性质并且可以导致所述活性成分的过早溶解。

无论在哪里，在尺度(例如片剂大小和重量，颗粒大小，等)、表面覆盖(例如由有效成分覆盖的载体颗粒)、量(例如组合物中单独成分或组合物成分的相对量以及有效成分的绝对剂量)的上下文中在这里采用术语“约”，应当理解，这样的变量是近似的，并且如此可以从本文说明的数量改变土 10%，例如土 5% 并且优选土 2%(例如土 1%)。

可以经由技术人员已知的适当的给药方式施用本发明的组合物。例如，舌下片剂可以放在舌下，并且通过周围的粘膜吸收所述活性成分。

本发明组合物在治疗疼痛中是有用的，例如疼痛特别是严重的、急性和/或突破性疼痛的症状治疗。根据本发明的另外方面，提供治疗疼痛的方法，所述方法包含将本发明组合物施用至遭受或易感这样一种病症的人。

为了避免疑问，所谓“治疗”，本发明发明人包括病症的治疗法，以及症状治疗、预防、或诊断。

本发明组合物能够生产容易并便宜制造的单位剂型，并且其能够通过所述粘膜迅速释放和/或迅速摄取所用的活性成分，诸如口腔粘膜，因而能够迅速缓解疼痛症状，诸如上文中描述的那些。

本发明的组合物也可以具有下列优点，它们基本上减少活性成分经由所吞咽唾液的吸收程度，以及能够施用“减少”量的所采用的活性成分，所以基本上减少副作用的风险，以及患者内和患者间的治疗响应变化性。

本发明组合物也可以具有下列优点，可以利用确定的制药加工方法制备它们，并且使用批准用在食品或药物中或在类似调控状态下的物质。

本发明组合物也可以具有下列优点，无论在治疗疼痛或其它中使用，它们可以比现有技术中已知的药物组合物更灵验，更低毒性，更长的作用，更有效，产生更少的副作用，更容易吸收，和/或具有更好药物代谢动力学模式，和/或具有超过现有技术中已知的药物组合物的其它有用的药理学的、物理的或化学性质。

经由下列实施例举例说明本发明。

实施例 1

首先将芬太尼和昂丹司琼微粉化，然后以能够与在下面提到的多种成分的绝对量产生片剂的适当比例与其它的赋形剂(见下文)一起精确称重。

然后将预称重数量的活性成分和甘露糖醇(Parteck M200; Merck, 德国)在 Turbula 混合器中混合 96 小时。然后，加入预称重数量的硅化微晶纤维素(ProSolv®; JRS Pharma, 德国)和羧甲基纤维素钠(Croscarmellose Sodium NF; Ac-Di-Sol®; FMC Corp., 美国)并将混合继续 30 分钟。最后，加入预称重数量的硬脂酸镁(Peter Greven, 荷兰)并将混合继续另外 2 分钟。

然后利用具有 6 mm 平斜边冲孔的单一冲床(Korsch EK0)压制所述粉末混合物，以产生总重量约为 85 mg 的片剂。

单独成分的绝对量如下表中所示。

采用过程质量控制(片剂重量、挤压强度、脆碎度和崩解时间)，在整个压片过程中取测试样品。包装并标记片剂。

<u>成分</u>	<u>量 (mg)</u>
芬太尼	0.005
昂丹司琼	5.000
甘露糖醇	65.000
硅化微晶纤维素	10.000
羧甲基纤维素钠	4.000
<u>硬脂酸镁</u>	<u>1.000</u>
<u>总片剂重量</u>	<u>85.005</u>

实施例 2

根据上面的实施例 1 中描述的方法制备布托啡诺片剂组合物。单独成分的绝对量如下表中所示。

<u>成分</u>	<u>量 (mg)</u>
布托啡诺	1.00
昂丹司琼	5.00
甘露糖醇	20.00
硅化微晶纤维素	18.00
羧甲基纤维素钠	35.00
<u>硬脂酸镁</u>	<u>1.00</u>
<u>总片剂重量</u>	<u>80.00</u>

实施例 3

根据上面的实施例 1 中描述的方法制备纳布啡片剂组合物。单独成分的绝对量如下表中所示。

成分	量 (mg)
纳布啡	10.00
昂丹司琼	5.00
甘露糖醇	35.00
硅化微晶纤维素	9.00
羧甲基纤维素钠	40.00
硬脂酸镁	1.00
总片剂重量	80.00