



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104271114 A

(43) 申请公布日 2015.01.07

(21) 申请号 201380024379.3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013.04.11

A61K 9/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/00 (2006.01)

13/445,716 2012.04.12 US

A61K 9/16 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/057552 2013.04.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/153145 EN 2013.10.17

(71) 申请人 LTS 勒曼治疗系统股份公司

地址 德国安德纳赫

(72) 发明人 M·H·C·李

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 崔锡强

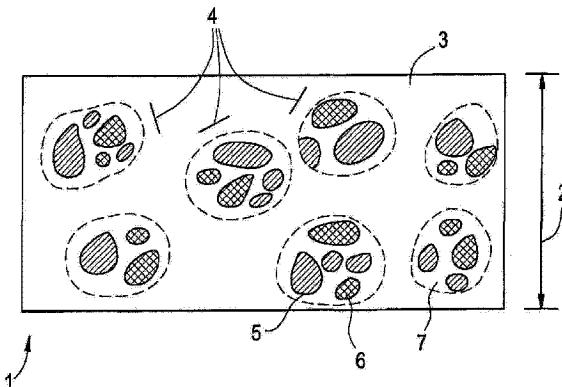
权利要求书5页 说明书24页 附图1页

(54) 发明名称

含鸦片剂肠释放小珠的口腔膜剂

(57) 摘要

本发明提供了控制释放和抗滥用的鸦片制剂药物递送的口服糯米纸或可食用的口腔膜剂剂型以治疗疼痛和物质滥用。药物递送的口服糯米纸或可食用的口腔膜剂剂型包含控制释放层，其包含分散在聚合物基质中的肠释放小珠。所述肠释放小珠由在肠释放聚合物中包衣或包封的治疗量的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐和亚治疗量的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐形成。在口服糯米纸或可食用的口腔膜剂施用或消耗后，控制释放聚合物基质溶解或崩解，释放待吞咽的肠释放小珠，随后活性成分在患者的肠内被吸收。



1. 口腔膜剂剂型，其包含至少一个由控制释放组合物形成的层，其递送治疗有效量的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐和临床有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐的肠释放；

所述控制释放组合物包含至少一种控制释放基质聚合物和分散在所述基质聚合物中的肠释放小珠，其中

所述肠释放小珠由至少一种具有包封在其中的所述阿片类激动剂和所述阿片类拮抗剂和 / 或它们相应的盐的肠释放聚合物形成；

所述控制释放组合物还包含有效调节组合物的 pH 至比阿片类激动剂、拮抗剂和它们相应的盐的 pKa 低约 2.0 至 3.0 pH 单位的量的 pH 调节剂，和

所述控制释放组合物还任选地包含一种或多种选自味道掩蔽剂、乳化剂、增塑剂、着色剂、抗氧化剂、微生物防腐剂和渗透促进剂的添加剂，所述肠释放小珠还任选地包含小珠稳定剂。

2. 如权利要求 1 中所述的口腔膜剂剂型，其中肠释放聚合物选自醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酞纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯和聚甲基丙烯酸酯共聚物中的一种或多种。

3. 如权利要求 1 和 / 或 2 中所述的口腔膜剂剂型，其中肠释放聚合物是聚甲基丙烯酸酯共聚物，且聚甲基丙烯酸酯共聚物是以下的混合物：(i) 源自甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和 / 或其他中性甲基丙烯酸酯的阳离子共聚物和 (ii) 源自甲基丙烯酸和丙烯酸酯的阴离子共聚物。

4. 如权利要求 1 至 3 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中阳离子共聚物是聚 (甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2- 二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物，且阴离子共聚物源自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯。

5. 如权利要求 1 至 4 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中聚 (甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2- 二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物具有 1:2:1 的各单体比例，且源自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的阴离子共聚物具有 1:1 或 1:2 的各单体比例。

6. 如权利要求 1 至 5 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中阿片类激动剂选自以下的一种或多种：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、安非拉酮、苯丙胺、苯丙胺苄氯、阿尼利定、阿朴可待因、阿朴吗啡、阿西马多林、阿索马多、苄吗啡、贝齐米特、布马佐辛、布芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、卡芬太尼、氯尼他秦、可待因、环佐辛、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、cypromine 、 δ 吗啡肽、地索吗啡、右美沙芬、右吗拉胺、右丙氧芬、地佐辛、二醋吗啡、diamorphine 、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、二氢可待因酮、二氢埃托啡、双氢吗啡、地美沙朵、dimephetamol 、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地芬诺酯、地匹哌酮、二丙诺啡、屈大麻酚、甲硫脑啡肽、亮氨酸脑啡肽、强啡肽 A、强啡肽 B、 β - 内啡肽、依他佐辛、内啡肽、依索庚嗪、14- 乙氧基美托酮、乙酮环佐辛、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、extromoramide 、芬坎法明、芬乙茶碱、芬普雷司、芬太尼、 α - 甲基芬太尼、 β - 富纳曲胺、 β - 羟基 -3- 甲基芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、hydromorphone 、羟基甲基吗啡喃、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、京都啡肽、左旋 - α - 醋美沙朵、左醋美沙朵、左洛啡烷、左美沙酮、左旋乙酰美沙醇、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、洛非西定、洛哌丁

胺、malbuphine、马吲哚、美芬雷司、哌替啶、甲丙氨酯、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、甲二氢吗啡、甲基二氢吗啡酮、甲基吗啡、甲基纳曲酮、哌甲酯、甲乙哌酮、美托酮、米芬太尼、莫达非尼、吗啡肽、吗啡喃、吗啡、麦罗啡、大麻隆、nalbuphene、纳布啡、纳美芬、烯丙吗啡、纳洛酮、纳洛酮苯甲酰脲、纳曲酮、naltriben、纳曲吲哚、纳曲吲哚异硫氰酸酯、那碎因、natbuphine、尼可吗啡、 κ 阿片受体拮抗剂、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、诺斯卡品、羟甲芬太尼、o- 甲基纳曲酮、阿片、onitazene、羟考酮、羟吗啡酮、阿片金碱、罂粟碱、鸦片樟脑酊、匹莫林、pernoline、喷他佐辛、哌替啶、苯甲曲秦、phendimetrazone、芬美曲秦、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、福尔可定、匹米诺定、哌苯甲醇、哌腈米特、丁基原啡因、普罗法朵、丙哌利定、普罗庚噪、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧酚、丙己君、瑞芬太尼、螺朵林、舒芬太尼、舒芬太尼、他喷他多、蒂巴因、曲马多、曲芬太尼、替利定、维米醇或它们的盐或菲的阿片类药物、吗啡喃、苯并吗啡烷、美沙酮、苯基哌啶、丙酰苯胺 4- 苯胺哌啶、4- 芳基哌啶和 4- 杂芳基哌啶类。

7. 如权利要求 1 至 6 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中阿片类激动剂是丁丙诺啡和 / 或其可药用盐。

8. 如权利要求 1 至 7 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中阿片类拮抗剂选自以下的一种或多种：alazocine、阿米苯唑、布托啡诺、氯代纳屈胺、clocinnamox、cyclazacine、环佐辛、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、二丙诺啡、乙唑辛、 β - 富纳曲胺、左洛啡烷、美普他酚、美他佐辛、辅酶 I、纳布啡、nalide、纳美芬、nalmefendiprenorphine、纳美酮、烯丙吗啡、烯丙吗啡二烟酸酯、纳洛酮、6- 氨基 - 纳洛酮、N- 甲基纳洛酮、 κ 阿片受体拮抗剂、naltrendol、纳曲酮、6- 氨基 - 纳曲酮、7- 苯亚甲基纳曲酮、N- 甲基纳曲酮、纳曲吲哚、naluphine、奥昔啡烷、喷他佐辛、哌啶 -N- 烷基羧酸酯阿片类拮抗剂和阿片类拮抗剂多肽。

9. 如权利要求 1 至 8 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中阿片类拮抗剂是纳洛酮和 / 或其可药用盐。

10. 如权利要求 1 至 9 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放基质聚合物是成膜聚合物，其选自以下的一种或多种：纤维素和 / 或其衍生物；合成的或天然的树胶、丙烯酸系聚合物和 / 或其共聚物、聚环氧烷、聚亚烷基二醇、普鲁兰多糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、角叉菜胶、藻酸和 / 或其盐、羧乙烯聚合物、果胶和 / 或其衍生物、黄原胶和 / 或其衍生物和淀粉和 / 或其衍生物。

11. 如权利要求 1 至 10 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述纤维素和 / 或其衍生物是甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其混合物；所述合成的或天然的树胶是黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯胶、角豆胶或其混合物，所述丙烯酸系聚合物和 / 或其共聚物是甲基丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚丙烯酰胺或其混合物，且所述淀粉是豆淀粉、豌豆淀粉或其混合物。

12. 如权利要求 1 至 11 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放基质聚合物是粘膜粘附聚合物，其选自以下的一种或多种：可食用的硅酮、聚丙烯酸类、与聚链烯基醚或二乙烯乙二醇交联的丙烯酸的聚合物。

13. 如权利要求 1 至 12 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放基质聚合物包含两种或多种在水、丙酮和醇中可溶的聚合物的组合。

14. 如权利要求 1 至 13 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述口腔膜剂剂型还包含一种或多种味道掩蔽成分,且所述味道掩蔽成分选自甜味剂、冷感剂、味感受器阻滞剂和香料中的一种或多种。

15. 如权利要求 1 至 14 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述甜味剂是以下的一种或多种:右旋糖、乳糖、果糖、甘露醇、蔗糖、海藻糖、三氯蔗糖、木糖醇、甘露醇、阿司帕坦、糖精、山梨醇、糖精钠、环拉酸钠、乙酰舒泛、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、麦芽糖糊精、糊精和葡萄糖结合剂,所述冷感剂是薄荷醇,所述味感受器阻滞剂是以下的一种或多种:聚乙氧基化蓖麻油或离子交换树脂,且所述香料是以下的精油或提取物的一种或多种:薄荷醇、冬绿树、薄荷、甜薄荷、留兰香、香草醛、樱桃、奶油糖果、巧克力、肉桂、丁香、柠檬、橙、覆盆子、玫瑰、香料、紫罗兰、本草、水果、草莓、葡萄、菠萝、香草、薄荷、桃、猕猴桃、番木瓜、芒果、椰子、苹果、咖啡、李子、西瓜、坚果、绿茶、葡萄柚、香蕉、奶油或黄春菊。

16. 如权利要求 1 至 15 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述膜剂剂型还包含一种或多种乳化剂。

17. 如权利要求 1 至 16 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述乳化剂选自以下的一种或多种:蓖麻油衍生物、鲸蜡醇和棕榈醇、乙醇、氢化植物油、聚乙烯醇、西甲硅油、山梨坦酯、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆和聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯。

18. 如权利要求 1 至 17 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的增塑剂:烧撑二醇、聚亚烷基二醇、甘油、三醋精、脱乙酰单酸甘油酯、聚乙二醇、diethyl salate 和柠檬酸三乙酯。

19. 如权利要求 1 至 18 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的着色剂:食用色素、染料、天然食用色素和合成着色剂。

20. 如权利要求 1 至 19 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的抗氧化剂:螯合剂、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸和抗坏血酸棕榈酸酯。

21. 如权利要求 1 至 20 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述螯合剂为以下的一种或多种:乙二胺四乙酸或乙二醇四乙酸。

22. 如权利要求 1 至 21 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的微生物防腐剂:丁基化羟基苯甲醚、丁羟甲苯、对羟苯甲酸酯类和其衍生物、山梨酸和其衍生物、苯甲酸和其衍生物、丙酸和其衍生物及乙酸和其衍生物。

23. 如权利要求 1 至 22 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述膜剂剂型还包含选自以下的一种或多种的渗透促进剂:阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂、胆汁盐类、甘氨脱氧胆酸钠、甘氨胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、脂肪酸类、环糊精、螯合剂、柠檬酸钠、聚丙烯酸酯类、多糖聚合物和阳离子型氨基酸类。

24. 如权利要求 1 至 23 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型,其中所述阴离子型表面活性剂是十二烷基硫酸钠和 / 或月桂酸钠,所述阳离子型表面活性剂是十六烷基氯化吡啶鎓,所述非离子型表面活性剂是泊洛沙姆、聚氧乙烯表面活性剂、脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙二醇 -100 硬脂酸酯和 / 或聚山梨酯 20,所述脂肪酸是油酸和 / 或辛酸;所述环糊精是 α -、 β -、 γ - 环糊精和 / 或甲基化 β - 环糊精;所述螯合剂是乙二胺四乙酸和 / 或乙

二醇四乙酸；所述多糖聚合物是脱乙酰壳多糖和 / 或三甲基壳聚糖，且所述阳离子型氨基酸类是聚-L-精氨酸和 / 或 L-赖氨酸。

25. 如权利要求 1 至 24 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中对于阿片类成瘾治疗剂量，所述膜中的所述阿片类激动剂的所述临床有效量超过 2 毫克；对于急性痛治疗剂量，所述临床有效量为约 100 至 400 微克，且对于慢性痛剂量，所述临床有效量为约 20 至 70 微克 / 小时；且

阿片类拮抗剂的所述临床有效量为亚治疗量，对于阿片类成瘾治疗剂量，所述临床有效量范围为超过 0.5 毫克；对于急性痛治疗剂量，所述临床有效量为约 25 至 100 微克，且对于慢性痛治疗剂量，所述临床有效量为约 5 至 17.5 微克 / 小时。

26. 如权利要求 1 至 25 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放层包含约 30.0 至 70.0 重量% 的范围的量的控制释放基质聚合物和分散在所述基质聚合物中的约 5.0 至 50 重量% 的范围的量的肠释放小珠，且 pH 调节剂的有效量范围为约 3.0 至 10.0 重量%，均基于控制释放层的重量。

27. 如权利要求 1 至 26 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型是单层膜。

28. 如权利要求 1 至 27 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型是多层膜，其还包含粘膜粘附层。

29. 如权利要求 1 至 28 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型，其中所述剂型具有圆形、椭圆形、方形、长方形或其他不规则几何形状。

30. 制备如权利要求 1 至 29 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型的方法，所述方法包括

(a) 通过以下步骤形成肠释放的释放小珠：

(i) 将有效量的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐和有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐溶于选自乙醇或丙酮的非水性溶剂中，形成活性成分溶液；

(ii) 将至少一种肠释放聚合物混入活性成分溶液中，并混合以溶解所述肠释放聚合物，形成肠释放小珠溶液；

(iii) 将小珠稳定剂混入极性溶剂，形成成核浓缩物；

(iv) 滴加成核浓缩物将其混入肠释放小珠溶液中，形成预收获的肠释放小珠；

(v) 通过将第二极性溶剂混入含成核浓缩物的肠释放小珠溶液中硬化预收获的肠释放小珠；和

(vi) 通过过滤从肠释放小珠溶液收获硬化的肠释放小珠；

(b) 通过以下步骤形成控制释放组合物：

(i) 调节水溶液的 pH 至比阿片类激动剂和阿片类拮抗剂的 pKa 低 3 单位；

(ii) 加入收获的肠释放小珠；

(iii) 加入任选的加工和 / 或香料掩蔽组分；

(iv) 加入至少一种控制释放基质聚合物，形成控制释放包衣组合物；

(c) 通过以下步骤形成口腔膜剂剂型：

(i) 对控制释放包衣组合物的至少一个层包衣；

(ii) 干燥包衣的控制释放包衣，形成控制释放层；

(iii) 将干燥的控制释放切割为含有效量的阿片类激动剂和 / 或其盐和有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其盐的几何形状。

31. 如权利要求 30 中所述的制备口腔膜剂剂型的方法, 所述方法还包括形成含所述任选的加工和 / 或香料掩蔽组分的预混合物。

32. 如权利要求 30 和 / 或 31 中所述的制备口腔膜剂剂型的方法, 其中所述极性溶剂和第二极性溶剂是水。

33. 治疗慢性关节炎、骨关节炎、急性肌腱炎、滑囊炎、头痛、偏头痛、慢性神经源性疼痛、带状疱疹、经前期症状、运动损伤、恶性肿瘤痛或物质滥用症状的方法, 其包括通过将膜剂剂型分配至患者或将膜剂放置于患者的口腔以随后在肠道中释放治疗有效剂量的阿片类激动剂和临床有效剂量的阿片类拮抗剂而施用如权利要求 1 至 32 中的一项或多项中所述的口腔膜剂剂型。

34. 如权利要求 33 中所述的治疗方法, 其中在没有水或不是唾液的液体的情况下施用所述口腔膜剂剂型。

含鸦片剂肠释放小珠的口腔膜剂

发明领域

[0001] 本发明涉及提供治疗活性物质的控制的肠释放的膜剂。本发明更具体地涉及膜剂，其提供以治疗量存在的阿片类激动剂和以亚治疗水平存在的阿片类拮抗剂的控制的肠释放。

[0002] 发明背景

[0003] 安全、经口摄入的鸦片剂 (opiate) 止痛药的研究是药物化学中历史最悠久的挑战之一。众所周知阿片类难以置信地可治疗急性或慢性重度痛，且或许是人类已知最古老的药物之一。慢性痛治疗的市场巨大，包括与纤维肌痛、关节炎、运动损伤和恶性肿瘤相关的慢性痛的治疗。目前的疼痛控制方案使用疼痛控制药物 -2010 销售排名第一的处方药物氢可酮 /APAP，产生了数十亿美元的处方药市场。

[0004] 不幸地是，当健康个体摄入时，疼痛控制药物、特别是阿片类引起欣快和其他副作用，因此阿片类极其容易上瘾的。处方药物向物质滥用的转化是不能忽视的社会问题。

[0005] 治疗麻醉品成瘾的产品众所周知。麻醉品成瘾的个体可罹患严重的依赖性，导致潜在地严重的脱瘾性脑综合征。一个众所周知的治疗麻醉品成瘾的方法是以足以满足成瘾者对麻醉剂的欲望、但不足以诱导欣快（通常称为“高”）的量提供减少的量的鸦片剂。产品可包括特别强效的鸦片剂、丁丙诺啡连同拮抗剂、纳洛酮，提供减少的欣快效应并潜在地避免成瘾者进行鸦片剂提取（及随后的滥用）。麻醉剂拮抗剂与脑中的受体结合以阻断受体，由此减少鸦片剂的作用。该产物开始作为片剂开发。然而，片剂形式的含丁丙诺啡的药物具有滥用的可能性。随后开发了直接提供丁丙诺啡颊吸收膜剂，其为一旦施用不能轻易从嘴除去的形式由此防止滥用。在美国专利申请 2011/0033541 中描述了该粘膜粘附膜剂，据此将其引入本文作为参考。

[0006] 本领域中对于治疗成瘾的更长作用时间的鸦片剂药物形式仍然有需求。本领域中还存在为慢性或急性疼痛提供更延长的治疗的膜剂形式的阿片类的需求。

[0007] 本发明有利实施方案的概述

[0008] 因此本发明为成瘾、急性痛和慢性痛的治疗提供了更长作用时间的鸦片剂药物形式。本发明的口腔膜剂剂型 (dosages) 包含至少一个由控制释放组合物形成的层，其递送治疗有效量的阿片类激动剂或其可药用盐和临床有效量的阿片类拮抗剂或其可药用盐的肠释放。所述控制释放组合物包括至少一种控制释放基质聚合物和分散在基质聚合物中的肠释放小珠。所述肠释放小珠由包含至少一种肠释放聚合物和包封在其中的阿片类激动剂和阿片类拮抗剂和 / 或它们相应的盐的肠释放 - 小珠组合物形成。控制释放组合物还混有有效调节组合物的 pH 至比阿片类激动剂、拮抗剂和它们相应的盐的 pKa 低约 2.0 至 3.0 pH 单位的量的 pH 调节剂，以将阿片类与肠释放聚合物结合。口腔膜剂剂型或控制释放组合物或层进一步任选地包含一种或多种选自味道掩蔽剂、乳化剂、增塑剂、着色剂、抗氧化剂、微生物防腐剂和渗透促进剂的添加剂。

[0009] 在特别有利的实施方案中，可食用的口腔膜剂剂型包含作为阿片类激动剂的丁丙诺啡以及作为阿片类拮抗剂的纳洛酮。

[0010] 本发明进一步的方面包括形成本发明的口腔膜剂剂型的方法以及它们随后的施用方法。

[0011] 附图简述

[0012] 图 1 为本发明示例性的单层口腔膜剂剂型的横断面图。

[0013] 本发明的有利的实施方案的详述

[0014] 本发明概括而言涉及在患者中使用还阻止麻醉剂的滥用的剂型治疗阿片类依赖或慢性或急性疼痛。本发明提供了治疗慢性 / 急性痛或麻醉剂依赖的方法，其通过施用口服可溶性膜剂（本文也称为口服糯米纸）提供与已知的鸦片剂片剂和膜剂、特别是 **SUBOXONE[®]** 片剂和膜剂相比的生物等价作用，但经肠递送活性成分以提供更长时间的功效。在特别有利的实施方案中，本发明的膜剂优选提供了对于使用者嘴的颊粘着，使得其在施用后难以除去、进一步放置产品滥用。

[0015] 图 1 中阐述了示例性的单层的本发明的口腔膜剂剂型。本发明的口腔膜剂剂型 (1) 通常包含至少一个控制释放层 (2)，其递送临床有效的、即治疗量的阿片类激动剂和临床有效的、即亚治疗量的阿片类拮抗剂的肠释放。用于形成控制释放层的组合物（即控制释放组合物）通常包括至少一种控制释放基质聚合物 (3) 和分散于其中的肠释放小珠 (4)，所述肠释放小珠包含阿片类激动剂 (5)，且阿片类拮抗剂 (6) 包封在肠释放聚合物壳 (7) 内。但不希望受理论所束缚，申请人假定肠释放聚合物壳 (7) 是非晶形的，因此在聚合物壳 (7) 和控制释放基质聚合物 (3) 之间可能没有可见的、明确的分界，如图 1 中虚线所示。控制释放组合物还包含有效调节组合物的 pH 至比阿片类激动剂、拮抗剂和 / 或它们相应的盐的 pKa 低约 2.0 至 3.0 pH 单位的量的 pH 调节剂以将阿片类激动剂和拮抗剂和 / 或它们相应的盐与聚合物壳结合。

[0016] 如下设计口腔膜剂剂型：当应用于口腔时，其崩解以释放含鸦片剂的肠释放小珠，然后将其吞入以在肠内吸收。在特别有利的实施方案中，本发明的口腔膜剂带 (oral film strip) 在口腔的唾液中特别容易分散，不需要另外的口腔液体来释放肠释放小珠以使得活性成分可在患者的肠内吸收。

[0017] 用于形成本发明的口腔膜剂带基质的唾液可分散和可崩解的薄膜剂可以是应用于口区或口区中或口腔粘膜上的本领域已知以扁平状或糯米纸 - 状施用形式使用的任何已知的专门的成膜物质。本发明的口腔膜剂剂型通常包含至少一种可溶于丙酮的、可溶于醇的和 / 或水溶性的和 / 或可分散于水的成膜聚合物、特别是至少一种可溶于唾液的和 / 或可分散于唾液的成膜聚合物，其能在药理学可接受的溶剂中浇铸后形成适当强韧的膜。

[0018] 控制释放基质聚合物可因此从任何口中可溶的 / 可分散的或经口摄入而胃中溶解或膨胀的、在水、丙酮和 / 或醇中可溶的或可膨胀的药物级聚合物形成。控制释放基质聚合物还可从两种或多种在水、丙酮和醇中可溶的或可膨胀的聚合物的组合形成。控制释放基质聚合物在制备、储存等期间为剂型提供了内聚力，但足以溶解、膨胀或崩解以释放用于其施用后肠吸收的含阿片类激动剂和拮抗剂的肠释放小珠。

[0019] 非限制性的示例性的适合用作控制释放基质聚合物的聚合物包括以下的一种或多种：纤维素和 / 或其衍生物；合成的或天然的树胶、丙烯酸系聚合物和 / 或其共聚物、聚环氧烷、聚亚烷基二醇、普鲁兰多糖 (pullulan)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、角叉菜胶、藻酸和 / 或其盐、羧乙烯聚合物、果胶和 / 或其衍生物、黄原胶和 / 或其衍生物和淀粉和 / 或

其衍生物。

[0020] 适合用于形成本发明的口腔膜剂带的示例性的纤维素衍生物包括甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其混合物。在特别有利的实施方案中，本发明的口腔膜剂带由羧甲基纤维素钠或羟丙基甲基纤维素和 / 或羟丙基纤维素的混合物形成。羧甲基纤维素钠、通常称为纤维素胶，购自多个供应商中的任何一家，包括来自 Ashland Inc. , of Covington, Kentucky 的作为 **AQUALON®** CMC-7LF 的羧甲基纤维素钠 (“CMC”)。羟丙基甲基纤维素 (“HPMC”) 也称为羟丙甲纤维素，购自多个供应商，包括来自密歇根州米德兰的 Dow Chemical Company 的 **METHOCEL®**，来自肯塔基州卡温顿的 Ashland, Inc. 的 **BENECEL®**，和来自日本东京的 Shin-Etsu Chemical Col, Ltd. 的 **PHARMACOAT®**，和同样来自东京的 Shin Etsu Chemical Co. Ltd. 的 **METOLOSE®**。羟丙基纤维素 (“HPC”) 为 **KLUCEL®**，购自 Hercules Incorporated, 威明顿, 特拉华州。

[0021] 有利地，本发明的口腔膜剂剂型混有含较低和较高粘度的纤维素衍生物的成膜混合物。本发明的口腔膜剂带可混有例如较低和较高粘度 HPMC 的混合物。较低粘度纤维素衍生物的示例性的范围为约 1.5 至 25mPas、诸如约 2 至 20mPas、特别是约 3mPas。较高粘度纤维素衍生物的示例性的范围为约 25 以上至 100mPas、诸如约 40 至 80mPas、特别是约 50mPas。具有 3mPas 的粘度的 HPMC 以 **PHARMACOAT®** 603 商购获得，且具有 50 的粘度的 HPMC 以 **METOLOSE®** 60 SH50 商购获得。在成膜混合物中较低粘度纤维素衍生物通常以比较高粘度纤维素衍生物高的量存在。在成膜混合物中较低粘度纤维素衍生物与较高粘度纤维素衍生物可以以任何有效的重量比存在，诸如约 1.5:1 至 6:1、特别是约 2.0:1 至 4:1、诸如约 3:1 的重量比（较低粘度纤维素衍生物：较高粘度纤维素衍生物）。

[0022] 在特别有利的实施方案中，将羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素的混合物用作成膜物质或基质，因为该混合物经测定具有优秀的成膜能力、口腔膜剂带加工性能、有利的口感，以及快速的溶出时间。选择羧甲基纤维素钠与羟丙基甲基纤维素的特定比例得到对于适当的薄膜的期望的溶出时间和口感，并进一步赋予可接受的产品加工性能。但不希望受理论所束缚，申请人假设羧甲基纤维素赋予口中的易溶性和浓郁的口感，而羟丙基甲基纤维素赋予改善的机械强度、特别是改善的撕裂强度。

[0023] 用作控制释放基质聚合物的示例性的合成的或天然的树胶包括黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯胶、角豆胶或其混合物。用作本发明的控制释放基质聚合物的可接受的淀粉包括豆淀粉、豌豆淀粉或其混合物。

[0024] 可用作控制释放基质聚合物的示例性的丙烯酸系聚合物和 / 或共聚物包括甲基丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚丙烯酰胺或其混合物。

[0025] 在尤其有利的实施方案中，控制释放基质聚合物是粘膜粘附聚合物。示例性的粘膜粘附聚合物包括以下的一种或多种：可食用的硅酮、聚丙烯酸类和交联丙烯酸聚合物、共聚物和互聚物。交联丙烯酸的聚合物以 **CARBOPOL®** 聚合物购自 Lubrizol Corp. of

Wickliffe, OH。

[0026] 控制释放基质聚合物在控制释放层中以典型范围为约 30 至 70wt%、诸如约 40 至 60wt%、且特别是约 45 至 55wt% 的量存在（基于控制释放层的重量）。为方便讨论，除非另外指定，如本文使用的术语“控制释放层”是指干燥之后的控制释放层，即在除去显著量（如果不是全部的话）的形成控制释放层中使用的溶剂。与之相对，除非相反地指出，术语“控制释放层组合物”是指包含控制释放基质聚合物、肠释放小珠、任选的添加剂和溶剂的混合物，即是指干燥之前的混合物。

[0027] 本发明的剂型适用于美国药典 / 美国处方集 (U. S. Pharmacopeia/National Formulary) 中指定接受的任何不溶于水的阿片类激动剂的延长的释放。控制释放组合物可包含的非限制性的示例性的阿片类激动剂包括以下的一种或多种：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、安非拉酮、苯丙胺、苯丙胺苄氯、阿尼利定、阿朴可待因、阿朴吗啡、阿西马多林、阿索马多、苄吗啡、贝齐米特、布马佐辛、布芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、卡芬太尼、氯尼他秦、可待因、环佐辛、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、cyprodime、 δ 吗啡肽、地索吗啡、右美沙芬、右吗拉胺、右丙氧芬、地佐辛、二醋吗啡、diamorphine、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、二氢可待因酮、二氢埃托啡、双氢吗啡、地美沙朵、dimephetadol、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯 (dioxyaphetyl butyrate)、地芬诺酯、地匹哌酮、二丙诺啡、屈大麻酚、甲硫脑啡呔、亮氨酸脑啡肽、强啡肽 A、强啡肽 B、 β -内啡肽、依他佐辛、内啡肽 (eridorphin)、依索庚嗪、14-乙氧基美托酮、乙酮环佐辛、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、extromoramide、芬坎法明、芬乙茶碱、芬普雷司、芬太尼、 α -甲基芬太尼、 β -富纳曲胺、 β -羟基-3-甲基芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、hydromorphone、羟基甲基吗啡喃、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、京都啡肽、左旋- α -醋美沙朵、左醋美沙朵、左洛啡烷、左美沙酮、左旋乙酰美沙醇、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、洛非西定、洛哌丁胺、malbuphine、马吲哚、美芬雷司、哌替啶、甲丙氨酯、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、甲二氢吗啡、甲基二氢吗啡酮、甲基吗啡、甲基纳曲酮、哌甲酯、甲乙哌酮、美托酮、米芬太尼、莫达非尼 (modafinil)、吗啡肽、吗啡喃、吗啡、麦罗啡、大麻隆、nalbuphene、纳布啡、纳美芬、烯丙吗啡、纳洛酮、纳洛酮苯甲酰胺、纳曲酮、naltriben、纳曲吲哚、纳曲吲哚异硫氰酸酯、那碎因、natbuphine、尼可吗啡、 κ 阿片受体拮抗剂、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、诺斯卡品、羟甲芬太尼、 σ -甲基纳曲酮、阿片、依托尼秦 (onitazene)、羟考酮、羟吗啡酮、阿片金碱、罂粟碱、鸦片樟脑酊、匹莫林、pernoline、喷他佐辛、哌替啶、苯甲曲秦、phendimetrazone、芬美曲秦、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、福尔可定 (pholcodeine)、匹米诺定、哌苯甲醇、哌替啶、丁基原啡因 (prenorphine)、普罗法朵、丙哌利定、普罗庚嗪 (proheptazine)、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧酚、丙己君、瑞芬太尼、螺朵林、舒芬太尼 (sufentanil)、舒芬太尼 (sufentanyl)、他喷他多、蒂巴因、曲马多、曲芬太尼、替利定、维米醇或它们的盐或菲的阿片类药物、吗啡喃、苯并吗啡烷、美沙酮、苯基哌啶、丙酰苯胺 4- 苯胺哌啶、4- 芳基哌啶和 4- 杂芳基哌啶类。阿片类激动剂可以以其游离碱形式存在，或以其盐、前药、酯、类似物、衍生物、溶剂化物、络合物、多晶型物、水合物、外消旋体形式存在，或者作为单一非对映异构体和 / 或它们的对映异构体和它们相应的葡萄糖苷酸衍生物存在。在特别有利的实施方案中，阿片类激动剂是丁丙诺啡和 / 或其可药用盐。除非有相反描述，为方便讨论，如本文使用的术语“激动剂”包括激动剂和 / 或其可药用盐。

[0028] 此外,如本文使用的术语“不溶于水的”(或其他不溶于极性溶剂的)是指在水(或其他特定的极性溶剂)中具有低于10mg/ml的溶解度的物质或成分、例如激动剂、拮抗剂、肠聚合物等;诸如在水(或其他特定的极性溶剂)中溶解度低于1mg/ml,且特别是在水(或其他特定的极性溶剂)中溶解度低于或等于100μg/ml。

[0029] 阿片类激动剂在控制释放组合物中以治疗有效量存在。预期用于治疗鸦片剂成瘾的本发明的剂型的示例性的阿片类激动剂治疗有效量包括超过2毫克;诸如约2mg至约16mg/剂量、特别是约4mg至约12mg/剂量。预期在非-阿片类耐受个体中控制急性痛的剂型的示例性的阿片类激动剂治疗有效量范围为约100至400微克、诸如约200微克。预期控制慢性痛的剂型的示例性的阿片类激动剂治疗有效量范围为约20至70微克/小时/剂量。

[0030] 本发明的剂型同样适用于美国药典/美国处方集中指定的可接受的与阿片类激动剂联合使用的任何不溶于水的阿片类拮抗剂的延长的释放。控制释放组合物可包含的非限制性的示例性的阿片类拮抗剂包括以下的一种或多种:alazocine、阿米苯唑、布托啡诺、氯代纳屈胺、clo cinnamonox、cyclazacine、环佐辛、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、二丙诺啡、乙唑辛、β-富纳曲胺、左洛啡烷、美普他酚、美他佐辛、辅酶I、纳布啡、nalide、纳美芬、nalmefendiprenorphine、纳美酮、烯丙吗啡、烯丙吗啡二烟酸酯、纳洛酮、6-氨基-纳洛酮、N-甲基纳洛酮、κ阿片受体拮抗剂、naltrendol、纳曲酮、6-氨基-纳曲酮、7-苯亚甲基纳曲酮、N-甲基纳曲酮、纳曲吲哚、naluphine、奥昔啡烷、喷他佐辛、哌啶-N-烷基羧酸酯阿片类拮抗剂和阿片类拮抗剂多肽。

[0031] 阿片类拮抗剂可以以其游离碱形式存在,或以其盐、前药、酯、类似物、衍生物、溶剂化物、络合物、多晶型物、水合物、外消旋体形式存在,或者作为单一非对映异构体和/或它们的对映异构体和它们相应的葡萄糖苷酸衍生物存在。在特别有利的实施方案中,阿片类拮抗剂是纳洛酮和/或其可药用盐。除非有相反描述,为方便讨论,本文使用的术语“拮抗剂”包括激动剂和/或其可药用盐。

[0032] 在控制释放组合物中阿片类拮抗剂通常以临床有效量存在。术语“阿片拮抗剂的临床有效量”是指当经口施用时阿片拮抗剂的亚治疗量,即阿片拮抗剂通过口服途径不会引起显著的治疗效果。术语“阿片类拮抗剂的临床有效量”更具体地意指可能或常规用于有效地阻止本发明的膜剂剂型的滥用(例如通过活性成分提取和随后的静脉注射)的阿片拮抗剂的最低量。因此本文使用的术语“阿片类拮抗剂的临床有效量”是指足以阻止本发明的膜剂剂型的滥用的阿片类拮抗剂的口服无效剂量、但静脉内有效剂量。

[0033] 阿片类拮抗剂通常以显著低于阿片类激动剂的量存在。常规的剂型可包括激动剂与拮抗剂的重量比为约6:1至2:1的阿片类拮抗剂,诸如约4:1的重量比(激动剂:拮抗剂)。

[0034] 预期治疗鸦片剂成瘾的本发明的剂型中的示例性的阿片类拮抗剂的临床有效量可包括超过0.5毫克拮抗剂/剂量、诸如约0.5至约4mg/剂量;特别是约1mg至约3mg/剂量。预期在非-阿片类耐受个体中控制急性痛的剂型的示例性的阿片类拮抗剂临床有效量范围为约25至100微克/剂量、诸如约50微克/剂量。预期控制慢性痛的剂型的示例性的阿片类拮抗剂临床有效量范围为约5至17.5微克/小时/剂量。在另外的备选的实施方案中,诸如在医疗设施中单独施用的本发明的剂型,本发明的剂型可不包含阿片类拮抗剂。

[0035] 相比于商购获得的 **SUBOXONE[®]** 产物、特别是其中激动剂是丁丙诺啡且拮抗剂是纳洛酮的有利的实施方案，本发明的口腔膜剂剂型有利地提供的生物等价结果，例如生物等价的释放。因此本发明的口腔膜剂剂型有利地显示提供与商购可得的 **SUBOXONE[®]** 片剂相比的生物等价结果的 AUC 值。在该点上，可制备口腔膜剂剂型组合物以为各激动剂和拮抗剂提供 Cmax 和 / 或 AUCinf 值，其提供了与商购可得的 **SUBOXONE[®]** 片剂相比的生物等价释放，即提供商购产品中的给出的活性成分的 Cmax 和 AUC 值的 80% 至 125%。例如，在有利的实施方案中可制备口腔膜剂剂型以提供以下体内血浆性质：其具有 0.624 至 0.975ng/ml 的范围的激动剂 Cmax、诸如约 6.4ng/ml 的激动剂 Cmax，和 5.431 至 8.486hr*ng/ml 的激动剂 AUC 值，相应地具有低于约 400pg/ml 的拮抗剂 Cmax 和低于约 1030hr*pg/ml 的拮抗剂 AUCinf 值。

[0036] 阿片类激动剂和阿片拮抗剂（其在下文还可被共同称为“活性成分”）存在于悬浮在控制释放基质聚合物中的肠释放小珠中。肠释放小珠通过包衣、混悬和 / 或将活性成分溶解于至少一种肠释放聚合物中而形成，所述肠释放聚合物保护活性成分直至它们在肠中从肠释放聚合物中释放出来。如下文将更详细讨论地，起初，将活性成分溶于加入了肠释放聚合物和任选的助剂的溶剂中，随后收获肠释放小珠。除非另外指定，为方便讨论，如本文使用的术语“肠释放小珠”是指随后收获的肠释放小珠，即除去显著量（如果不是全部的话）肠释放小珠 - 溶剂之后的肠释放小珠。与之相对，除非相反地指出，术语“肠释放小珠组合物”是指包含肠释放聚合物、激动剂、拮抗剂、任选的助剂和溶剂的混合物，即小珠收获之前的混合物。此外，为方便讨论，术语“包衣”和“装入胶囊”应当被解释为相等的术语。

[0037] 有利地，同样的肠释放聚合物或肠释放聚合物共混物用于对阿片类激动剂和阿片类拮抗剂包衣。在备选的实施方案中，阿片类激动剂和阿片类拮抗剂可以用不同的肠释放聚合物或聚合物共混物进行包衣。

[0038] 收获的肠释放小珠通常具有核心 / 壳或核心 / 岛构型，肠释放聚合物形成壳或包衣，其围绕阿片类激动剂和 / 或阿片拮抗剂形成的一个或多个核心或岛。壳通常包封或包围活性成分，使得至少 50% 的活性成分表面面积被肠释放聚合物形成的壳覆盖或位于其中。在有利的实施方案中，至少 75% 的活性成分表面面积、特别是 100% 的活性成分表面面积被肠释放聚合物形成的壳或包衣覆盖或位于其中。所述肠释放小珠可包含阿片类激动剂、阿片类拮抗剂、或在有利的实施方案中包含阿片类激动剂和阿片类拮抗剂的混合物。

[0039] 适合用作对活性成分包衣的肠释放聚合物的聚合物包括美国药典 / 美国处方集指定的可接受的作为活性成分的胃和 / 或肠递送的包衣的任何不溶于水的聚合物。至少一部分的肠聚合物由纤维素、乙烯基或丙烯酸衍生物形成，其在胃液中发现的较低 pH 下不溶或仅中等溶解度、但在肠液中发现的较高 pH 下容易溶解、膨胀或渗透，由此使得大部分（即至少 50%）的活性成分扩散至肠液中。申请人已发现通过选择在预设 pH 下具有特定溶解性质的肠释放聚合物或聚合物共混物组分，肠释放聚合物包衣能使大部分（如果不是全部）的包衣的活性成分通过胃而随后释放在肠内，因为包衣变得更易溶和 / 或渗透。仅为方便讨论，如本文使用的术语肠释放聚合物包括在 pH 低于约 5 的液体中可溶的聚合物，例如在胃液的 pH 可溶的聚合物，原因是这些聚合物通常作为整个肠释放聚合物共混物（预期在肠中释放至少大部分活性成分）中的组分而使用。

[0040] 在特别有利的实施方案中，肠释放聚合物为共混物或混合物、诸如含一种或多种在较低 pH 可溶的肠释放聚合物和一种或多种在较高 pH 可溶的肠释放聚合物的共混物或混合物。所述在较低 pH 可溶的肠释放聚合物可溶于 pH 低于约 5 的液体、诸如低于约 4.5 的 pH、特别是约 1 至 2 的范围的 pH(例如胃液的 pH)。在较高 pH 可溶的肠释放聚合物可溶于具有超过约 5.5 的 pH 的液体、诸如超过约 6.0 的 pH、特别是超过约 7.0 至约 8.5 的 pH(例如肠液的 pH)。在此类有利的实施方案中，在较低 pH 可溶的肠释放聚合物溶解于胃液中，由此在制备和摄入期间保护活性成分，还使得较薄的肠释放聚合物包衣、即在较高 pH 可溶的肠释放聚合物得以保留，以在肠中更容易释放大部分(如果不是全部的话)的活性成分。含在较低 pH 可溶的肠释放聚合物和在较高 pH 可溶的肠释放聚合物的共混物的示例性的重量比范围通常为 1:10 至 10:1(在较低 pH 可溶的肠释放聚合物的重量：在较高 pH 可溶的肠释放聚合物的重量)，诸如约 1:5 至 5:1、特别是 1:1。

[0041] 适合用于将活性成分包衣 / 装入胶囊的示例性的肠释放聚合物包括醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酞纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯和聚甲基丙烯酸酯共聚物中的一种或多种。在特别有利的实施方案中，肠释放聚合物是聚甲基丙烯酸酯共聚物，特别是聚甲基丙烯酸酯共聚物共混物或混合物，其包括 (i) 源自甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和其他中性甲基丙烯酸酯的阳离子聚甲基丙烯酸酯共聚物和 (ii) 源自甲基丙烯酸和丙烯酸酯的阴离子聚甲基丙烯酸酯共聚物。在此类有利的实施方案中，阳离子聚甲基丙烯酸酯共聚物可部分或完全溶解于胃中(例如在低于约 5 的 pH)，而剩余的阴离子聚甲基丙烯酸酯共聚物随后溶解于肠中(例如在超过约 7.0 的 pH)。

[0042] 示例性的阳离子聚甲基丙烯酸酯共聚物包括聚(甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2-二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物。各单体比例为 1:2:1 的聚(甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2-二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯的共聚物以 **EUDRAGIT® E** 购自 Evonik Rohm GmbH of Darmstadt, 德国。

[0043] 示例性的阴离子聚甲基丙烯酸酯共聚物包括源自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的共聚物。在尤其有利的实施方案中，源自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的阴离子聚甲基丙烯酸酯共聚物具有 1:1 或 1:2 的甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯单体的比例。具有 1:1 的甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯单体的比例的阴离子聚甲基丙烯酸酯共聚物以 **EUDRAGIT® L** 购自 Evonik Rohm GmbH of Darmstadt, 德国。具有 1:2 的甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯单体的比例的阴离子聚甲基丙烯酸酯共聚物以 **EUDRAGIT® S** 购自 Evonik Rohm GmbH of Darmstadt, 德国。

[0044] 在肠释放小珠中肠释放聚合物通常以约 5 至 60wt%、诸如约 10 至 40wt%、特别是约 15 至 30wt% 的范围的量的存在(基于肠释放小珠的重量)。在其中肠释放聚合物是阳离子聚甲基丙烯酸酯共聚物和阴离子甲基丙烯酸酯共聚物的共混物的有利的实施方案中，阳离子共聚物和阴离子共聚物通常以约 10:1 至 1:10 的范围的比例存在，诸如阳离子聚合物与阴离子聚合物的重量比为 1:1。

[0045] 在肠释放小珠中阿片类激动剂和 / 或其盐通常以约 10 至 90wt%、诸如约 20 至 80wt%、特别是约 30 至 70wt% 的量存在(基于肠释放小珠的重量)。

[0046] 在肠释放 - 小珠组合物中阿片类拮抗剂和 / 或其盐通常以远低于阿片类激动剂的

量存在,诸如约 1 至 30wt%、诸如约 5 至 25wt%、特别是约 10 至 20wt% 的量存在(基于肠释放小珠的重量)。

[0047] 肠释放聚合物或肠释放 - 小珠组合物可进一步任选地包含本领域技术人员已知的任何常规添加剂或助剂。

[0048] 肠释放聚合物或肠释放小珠 - 壳组合物可进一步包含至少一种小珠稳定剂、增塑剂或乳化剂中的一种或多种。

[0049] 示例性的小珠稳定剂包括减少或消除肠释放小珠在形成和 / 或收获时的团块和 / 或聚集的任何化合物或聚合物。适合的小珠稳定剂包括以基本或完全消除肠释放小珠团块的量存在的纤维素和 / 或纤维素衍生物、诸如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素等。

METOLOSE® 60 SH 50 来自 Shin Etsu Chemical Co. Ltd of Tokyo, 特别适合用作小珠稳定剂, 具有约 28.0 至 30.0% 的范围的甲氧基含量和 7.0 至 12.0% 的范围的羟基丙氧基含量。典型的小珠稳定剂量范围为约 1 至 10wt%、诸如 3 至 7wt%、特别是约 4wt% (基于肠释放小珠的重量)。

[0050] 示例性的增塑剂包括以下的一种或多种 : 烷撑二醇、聚亚烷基二醇、甘油、三醋精、脱乙酰单酸甘油酯、聚乙二醇、diethyl salate 和柠檬酸三乙酯。

[0051] 示例性的乳化剂包括一种或多种的十二烷基硫酸钠和聚山梨酯 80。在肠释放小珠中常规的添加剂或助剂可以以本领域技术人员已知的常规量存在、诸如范围约 1 至 10wt% 的量 (基于肠释放小珠的重量)。

[0052] 在控制释放层中肠释放小珠以通常约 5 至 50wt%、诸如约 10 至 45wt%、特别是约 20 至 40wt% 的量存在 (基于控制释放层的重量)。

[0053] 肠释放小珠可进一步有利地具有多至 2.5mm (即平均直径) 的目标小珠尺寸, 该尺寸变化不超过 10%, 至 2.8mm 的最大尺寸, 符合 FDA 药物产品中小珠大小的一般推荐。在该方面, FDA 已指出具有上述尺寸的小珠能让患者无需刺激咀嚼冲动吞咽。在特别有利的实施方案中, 肠释放小珠范围非常小, 尺寸范围为约 5 至 400 微米、诸如约 10 至 200 微米 (直径或宽度)。肠小珠不受它们的几何形状限制, 且通常可以是球形、圆的无定形、多边形或任何其他形状。

[0054] 肠小珠将大部分 (如果不是全部) 的活性成分释放至肠液中。在该方面, 肠释放小珠在约 5 分钟内在 pH 7.4 (即肠液中发现的反映条件的 pH) 的水性溶液中释放至少 50wt%、诸如至少 75wt% 和优选 100wt% 的活性成分。肠释放小珠在较低的 pH 释放显著更低的活性成分、诸如低于 50wt%、优选低于 25wt% 且特别优选低于约 20wt% (在约 5 分钟内, 在 pH 4.5 的水性溶液)。有利地, 肠释放小珠在胃中中发现的极低的 pH、即范围约 1 至 2 的 pH 释放最少的活性成分或不释放活性成分, 诸如释放低于 5wt%、优选低于 2wt% 且更优选低于约 1wt% (在约 5 分钟内, 在 pH 2 的水性溶液)。在备选的较少优选的实施方案中, 还设想可以形成“肠释放”制剂以在胃中提供大部分 (如果不是全部) 的活性成分的释放, 如果在任何时候需要这样的实施方案的话。

[0055] 控制释放层还包含至少一种 pH 调节剂, 以将控制释放组合物 pH 降低至比阿片类激动剂和阿片类拮抗剂的 pKa 低约 2.0 至 3.0 单位来实现阿片类激动剂和阿片类拮抗剂与肠释放聚合物的结合。本领域人员可容易地确定适合掺入控制释放组合物中的 pH 调节剂的量, 例如使用汉 - 哈二氏方程 (Henderson Hasselbalch equation)。丁丙诺啡 (示例性

的阿片类激动剂)的 pKa 被理解为约 8.31。纳洛酮(示例性的阿片类拮抗剂)的 pKa 被描述为约 7.94。因此, pH 调节剂通常以有效赋予控制释放组合物和 / 或控制释放层具有约 4.94 至 6.31 的范围的 pH、诸如约 5.0 至 6.0 的 pH 的量存在。通常, pH 调节剂以约 3.0 至 10.0wt%、诸如约 4 至 9wt%、特别是约 4.5 至 8wt% 的范围的量存在(基于控制释放层的重量)。示例性的 pH 调节剂包括适用于药物的任何专门的 pH 调节剂、诸如柠檬酸钠、柠檬酸、酒石酸、酒石酸钠、乙酸、醋酸钠等中的一种或多种。

[0056] 在有利的实施方案中,本发明的膜剂剂型、特别是控制释放层(和用于形成其的组合物)还包括任选的选自一种或多种味道掩蔽成分、乳化剂、增塑剂、着色剂、抗氧化剂、微生物防腐剂、渗透促进剂的添加剂。

[0057] 在尤其有利的实施方案中,味道掩蔽成分完全阻止与活性成分有关的任何残留的使人不快的味道。示例性的味道掩蔽成分包括甜味剂、矫味剂、冷感剂和味感受器阻滞剂中的一种或多种。在尤其有利的实施方案中,第二味道掩蔽组合物或共混物中包含多种组分。

[0058] 示例性的甜味剂包括任何专门的甜味剂,其包括右旋糖、乳糖、果糖、甘露醇、蔗糖、海藻糖、三氯蔗糖、木糖醇、甘露醇、阿司帕坦、糖精、山梨醇、糖精钠、环拉酸钠、乙酰舒泛、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、麦芽糖糊精、糊精、葡萄糖结合剂及其混合物。控制释放层中可以包含任何有效量的甜味剂、诸如约 0 至 3wt%、诸如约 0.5 至 1.5wt% (基于控制释放层的重量)。

[0059] 示例性的矫味剂包括美国药典 / 美国处方集指定的可接受的任何矫味剂,包括以下的多种精油或提取物:薄荷醇、冬绿树、薄荷、甜薄荷、留兰香、香草醛、樱桃、奶油糖果、巧克力、肉桂、丁香、柠檬、橙、覆盆子、玫瑰、香料、紫罗兰、本草、水果、草莓、葡萄、菠萝、香草、薄荷、桃、猕猴桃、番木瓜、芒果、椰子、水果冰激凌、苹果、咖啡、李子、西瓜、坚果、绿茶、葡萄柚、香蕉、奶油、黄春菊、掩蔽香料及其混合物。在尤其有利的实施方案中,控制释放层混有一种或多种选自酸橙、水果冰淇淋、樱桃、冬绿树、留兰香、薄荷和橙的矫味剂。适合的药物级矫味剂可从众多供应商中任何一家获得。除它们作为矫味剂的用途之外,若干前述矫味剂同样可用作冷却剂。

[0060] 控制释放层中可包含任何有效量的矫味剂、诸如约 1.0 至 5.0 重量%、诸如约 2.0 至 3.0wt% (基于控制释放层的重量)。

[0061] 掩蔽香料还可掺入控制释放层中,特别是与另外的矫味剂组合。掩蔽香料购自多个供应商,包括 Firmenich of Geneva, 瑞士。可包含任何有效量的掩蔽香料、诸如约 0 至约 2.5wt% (基于控制释放层的重量)。

[0062] 控制释放层中还可包含一种或多种冷感剂以减少或完全消除任何灼热感、特别是任何与活性成分有关的残留的灼热感。示例性的冷感剂包括以下的精油或提取物:薄荷醇、冬绿树、薄荷、甜薄荷、留兰香及其混合物。可包含任何有效量的冷感剂、诸如约 0 至约 5.0 重量%、诸如约 1.0 至 3.0 重量% (基于控制释放层的重量)。

[0063] 在控制释放层中还可有利地包含一种或多种味感受器阻滞剂。示例性的味感受器阻滞剂包括任何专门的味感受器阻滞剂。在有利的实施方案中,本发明的口腔膜剂带包括作为味感受器阻滞剂的 PEG-40 氢化蓖麻油。PEG-40 氢化蓖麻油以 **CREMOPHOR®** 购自 BASF SE of Ludwigshafen, 德国。

[0064] 控制释放层中可包含任何有效量的味感受器阻滞剂、诸如约 0.0 至约 6.5 重量%、

且特别是约 0.30 至 4.50wt% (基于控制释放层的重量)。

[0065] 控制释放层可以另外有利地包含至少一种乳化剂。任何熟知的水溶性的专门的乳化剂适合用于本发明的口腔膜剂带。适合的乳化剂的实例包括但不限于蓖麻油衍生物、鲸蜡醇和棕榈醇、乙醇、氢化植物油、聚乙烯醇、西甲硅油、山梨坦酯、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆、聚乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯及其混合物。

[0066] 控制释放层中可包含任何有效量、诸如约 0 至 2.25wt%、特别是 0.50 至 1.50wt% 的范围的量的乳化剂 (基于控制释放层的重量)。

[0067] 适合掺入本发明的口腔膜剂剂型、特别是控制释放层的另外的辅助组分包括但不限于以下可药用赋形剂中的一种或多种：用于粘膜粘附的生物粘附剂（也称为粘膜粘着剂）、着色剂、稳定剂、抗氧化剂、填充剂、渗透促进剂、增塑剂和微生物防腐剂。本发明的口腔膜剂带中包含本领域技术人员认为的对于给出组分的常规量的此类辅助组分。

[0068] 粘膜粘着剂粘附于本领域已知的口腔粘膜、诸如颊、腭或舌的表面。示例性的粘膜粘着剂包括可食用的硅酮和聚丙烯酸类、特别是与聚链烯基醚或二乙烯乙二醇交联的丙烯酸的聚合物，诸如**CARBOPOL®** 聚合物、共聚物和互穿网络聚合物 (interpolymer) 家族，购自 Lubrizol Corporation of Wickliffe, OH。

[0069] 适合的着色剂的实例包括批准的食用色素、染料、天然食用色素和合成着色剂、诸如 FD&C 着色剂及其混合物。

[0070] 适合的稳定剂和 / 或抗氧化剂的实例包括螯合剂、诸如乙二胺四乙酸 (“EDTA”)、乙二醇四乙酸 (“EGTA”)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯及其混合物。

[0071] 示例性的填充剂包括任何水溶性惰性填充剂。用于掺入本发明的口腔膜剂剂型的适合的水溶性惰性填充剂包括甘露醇、木糖醇、葡萄糖、果糖、蔗糖、三氯蔗糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、糊精、改性淀粉、右旋糖、山梨醇、葡萄糖结合剂及其混合物。

[0072] 本发明的膜剂、特别是控制释放层还可包含天然或合成的渗透促进剂。如本领域所熟知“渗透促进剂”是促进粘膜表面、诸如肠道表面对活性剂的吸收的天然或合成的化合物。示例性的渗透促进剂包括阴离子型表面活性剂、诸如十二烷基硫酸钠和月桂酸钠；阳离子型表面活性剂、诸如十六烷基氯化吡啶鎓 (cetylpyridium chloride)；非离子型表面活性剂、诸如泊洛沙姆、Brij、Span、Myrj 和 Tween；胆汁盐类；甘氨脱氧胆酸钠；甘氨胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、**Azone®**；脂肪酸类、诸如油酸和辛酸；环糊精、诸如 α -、 β -、 γ - 环糊精、甲基化 β - 环糊精；螯合剂、诸如 EDTA、柠檬酸钠和聚丙烯酸酯类；聚合物、诸如脱乙酰壳多糖、三甲基壳聚糖和阳离子型氨基酸类、诸如聚-L-精氨酸和 L-赖氨酸。Brij 是非离子聚氧乙烯家族的商品名，购自多个供应商。Span 是山梨坦表面活性剂家族的商品名、诸如脱水山梨醇三油酸酯 (Span 85) 和三硬脂山梨坦 (Span 65) 等，购自多个供应商。Myrj 是聚乙氧基化脂肪酸家族的商品名，购自多个供应商，诸如单硬脂酸聚氧乙烯 (Myrj 49) 等。Tween 是聚氧乙烯失水山梨醇或聚山梨酯表面活性剂家族的商品名、诸如聚氧乙烯失水山梨醇三油酸酯 (Tween 85) 和聚山梨酯 80 (Tween 80)，购自多个供应商。**Azone** 是 1-十二烷基六氢-2H-氮杂草-2-酮的商品名。

[0073] 用于掺入本发明的膜剂、特别是控制释放层的适合的增塑剂包括任何专门的增塑

剂。示例性的增塑剂包括但不限于烷撑二醇、聚亚烷基二醇、甘油、三醋精、脱乙酰单酸甘油酯、聚乙二醇、diethyl salate、柠檬酸三乙酯及其混合物。

[0074] 本发明的膜剂、特别是控制释放层还可包含微生物防腐剂、诸如丁基化羟基苯甲醚、丁羟甲苯、对羟苯甲酸酯类、对羟苯甲酸酯类衍生物、山梨酸和衍生物、苯甲酸和衍生物、丙酸和衍生物、乙酸和衍生物及其混合物。

[0075] 本发明的口腔膜剂剂型可以是单层或多层膜形式。对于多层的实施方案，每一层或单个的层可包含相同或不同量的相同或不同的赋形剂。可配制多个膜的层以显示例如不同的溶出时间或包含不同的活性成分填充量。在特别有利的实施方案中，本发明的膜剂包括非-粘膜粘附控制释放层以及与其组合的由粘膜粘附聚合物形成的层。

[0076] 以基于糯米纸或薄膜的口腔药物膜剂的常规厚度制备本发明的口腔膜剂剂型，诸如 50 至 120 微米、特别是约 60 至 115 微米的范围的厚度。

[0077] 本发明的口腔膜剂剂型可具有本领域已知的用于药物口腔膜剂带或剂型的任何形状。例如，口腔膜剂剂型可具有圆形、椭圆形、方形、长方形或其他不规则几何形状。本发明的口腔膜剂剂型可进一步具有本领域已知的适合用于口腔膜剂带、口服糯米纸或口腔膜剂剂型的任何尺寸。

[0078] 适合用于形成肠释放小珠、控制释放层和 / 或口腔膜剂剂型的适合的溶剂包括以下的一种或多种：纯化水、丙酮、乙醇或其他药理学可接受的长度为 4 个或更少个碳的醇。除非相反地指出，药理学可接受的溶剂可以任意组合并以任何溶剂比例使用。

[0079] 例如，初始使用特定的溶剂形成肠释放小珠，尤其是以有效混悬肠释放聚合物和活性成分的量使用极性较低的溶剂（本文也称为非极性溶剂）。然后使用有效初始成核和随后硬化在聚合物溶液中得到的肠释放小珠的量的另外的具有较高极性的溶剂（本文也称为极性溶剂）、诸如水。为方便讨论，如本文使用的术语“极性”溶剂和“非极性”溶剂仅作为相对术语使用，表明给出溶剂与水（为极性最强溶剂）相比的极性。但不希望受理论所束缚，申请人通常假设对于极性键来说具有相对较低 Hansen 溶解度参数值的溶剂、即 δP 低于约 13 应当被认为非极性溶剂，且对于极性键来说具有更高 Hansen 溶解度参数值的溶剂、诸如 δP 超过约 13 应当被认为极性溶剂。具有低于 13 的 δP 的示例性的溶剂包括丙酮 ($\delta P = 10.4$)；乙醇 ($\delta P = 8.8$)；正丙醇 ($\delta P = 6.8$)；异丙醇 ($\delta P = 6.1$)；正丁醇 ($\delta P = 5.7$) 和甲醇 ($\delta P = 12.3$)。具有超过 13 的 δP 的示例性的溶剂包括水 ($\delta P = 16.0 \delta P$)。

[0080] 在口腔膜剂形成、特别是口腔膜剂剂型浇铸、包衣或挤出之前，还使用在控制释放层中有效溶解和 / 或混悬全部成分至液体团块的量的溶剂。得到的液体团块具有适度升高的粘度，如用于形成可食用口腔膜剂带或糯米纸薄膜剂型的成膜共混物的常规粘度。溶剂在液体团块中可以以高至 95% 的量存在、诸如约 60 至 90% 的范围的量（基于浇铸 / 包衣 / 挤出组合物的重量）。然后在浇铸、包衣或挤出湿膜后，在口腔膜剂剂型制备中的随后的干燥步骤中除去溶剂。

[0081] 本发明还提供了制备可食用口腔膜剂剂型的方法。

[0082] 本发明的方法通常包括形成含活性成分的肠释放小珠，并将其掺入含控制释放基质聚合物（和任选的赋形剂）的 pH 经调节的溶液中，并将得到的团块浇铸 / 包衣 / 挤压成为口腔膜剂剂型。

[0083] 肠释放小珠通常通过以下步骤形成：将有效量的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐和有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐溶于非极性（即非水性）溶剂、特别是选自乙醇或丙酮的溶剂中，形成活性成分溶液。然后将至少一种肠释放聚合物混入活性成分溶液中，同时混合以溶解肠释放聚合物，并形成肠释放小珠溶液。在有利的实施方案中，肠释放小珠溶液包括约 1.0 至 30.0 重量% 的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐；约 1.0 至 20.0 重量% 的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐；约 1 至 60.0 重量% 的肠释放聚合物和约 30 至 80% 的非极性溶剂（全部基于肠释放小珠溶液的重量）。

[0084] 以两步骤方法从肠释放小珠溶液中收获肠释放小珠：成核和硬化。首先，在肠释放小珠溶液中通过冷却肠释放小珠溶液至低于室温并在轻柔地搅拌下将极性的成核浓缩物缓慢添加至肠释放小珠溶液中（即成核步骤）形成相对软的肠释放小珠。在形成预收获的软的肠释放小珠后，保持在冷却和轻柔的混合下将另外的极性溶剂缓慢加入预收获的肠释放小珠溶液中以硬化肠释放小珠（即硬化步骤）。随后从得到的混悬液通过过滤等收获硬化的肠释放小珠。

[0085] 在肠释放小珠的形成中，将肠释放小珠溶液和 / 或成核浓缩物和 / 或第二极性溶剂冷却至室温下（即约 23°C）、诸如至 0 至 20°C、优选约 15 至 20°C（中等温度成核）或 0 至 4°C（低温成核）。然后将肠释放小珠溶液进行相对轻柔、非紊流地混合、诸如速度低于 6,000rpm 的混合、特别是速度约 500rpm 至 2000rpm 的混合。在小珠收获方法的两个步骤全程（即成核浓缩物和另外的极性溶剂的添加期间）均有利地保持前述抑制的温度和非紊流混合（即以不足以升高以引起匀化的速度）。温度和搅拌速度在整个小珠收获方法全程、即成核和硬化步骤全程可保持恒定。或者，成核和硬化步骤中可使用不同的温度和 / 或搅拌速度。

[0086] 通常通过在极性溶剂、优选水中混合小珠稳定剂形成极性成核浓缩物。在所述成核浓缩物中小珠稳定剂通常以约 0.5 至 10 重量%、诸如约 0.75 至 10 重量% 的范围的量存在（基于成核浓缩物的重量）。如上所述，然后将成核浓缩物缓慢滴加混合至轻柔搅拌的、冷却的肠释放小珠溶液中，直至预收获的肠释放小珠溶液中形成相对软的、胶状的肠释放小珠。成核浓缩物的示例性的添加的流速通常范围为约 1 至 2 滴 / 秒，每滴通常包含约 25 至 35 微升浓缩物。尽管优选较高的滴速，但如果软的肠释放小珠开始形成团块，即小珠开始相互融合，则降低成核浓缩物流速直至凝集停止。

[0087] 通常添加与肠释放小珠溶液相比适度过量的成核浓缩物。因此在预收获的肠释放小珠溶液中成核浓缩物通常以至少 1:1 的重量比、诸如 1:1 至 2:1 的重量比、特别是约 1.3:1 的重量比（成核浓缩物重量 : 肠释放小珠溶液重量）存在。在该方面，将充足的成核浓缩物加入肠释放小珠溶液中，得到如上文所述的通常范围为约 1 至 10wt%、诸如 3 至 7wt%、特别是约 4wt%（基于得到的干燥的肠释放小珠的重量）的小珠稳定剂量。

[0088] 完成小珠稳定剂添加（即完成成核浓缩物添加）后，将另外的第二极性溶剂、诸如水通常以每分钟约 5g 的速度滴加至保持在冷却和轻柔混合下的预收获的肠释放小珠溶液中以硬化小珠。在轻柔的混合下滴加充足的极性溶剂以硬化软的肠释放小珠，使其足以经受随后的从溶液的分离，例如通过过滤等。通常添加与含极性成核浓缩物的预收获的肠释放小珠溶液相比至少适度过量的极性溶剂，诸如约 1:1.25 至 1:4、特别是约 1:1.50 至 1:2.0 的重量比（含极性成核浓缩物的预收获的肠释放小珠溶液的重量 : 另外的极性溶剂

的重量)。极性溶剂的添加速度同样是轻缓的,示例性的第二极性溶剂添加的流速通常范围为约 1 至 10 克 / 分钟。

[0089] 在软的肠释放小珠的硬化中,将肠释放小珠溶液保持在降低的温度、诸如低于室温(即约 23°C)的温度,特别是 0 至 20°C、优选约 15 至 20°C(中等温度成核)或 0 至 4°C(低温成核)的范围的温度。在第二溶剂添加期间将肠释放小珠溶液类似地进行轻缓、非紊流的混合,诸如以低于 6000rpm、特别是约 200rpm 至 2000rpm、优选约 250rpm 至 1000rpm 的速度混合。如上所述,在第二溶剂添加期间的温度和混合速度可以与软的肠释放小珠的形成期间使用的混合速度相同或不同。

[0090] 将得到的混悬于溶剂中的硬化的肠释放小珠通过过滤等从溶剂分离,并干燥。

[0091] 在备选项中,适合用于本发明的膜剂的肠释放小珠可通过本领域已知的任何其他方式、诸如通过喷雾干燥等来形成。

[0092] 但不希望受理论所束缚,申请人假设在缓慢添加极性成核浓缩物时,非极性肠释放聚合物和肠释放小珠溶液中的活性成分经历相转化,导致软的小珠结构的形成。

[0093] 在预收获和收获步骤期间,最佳的搅拌速度、即可确保充分混合的最小的搅拌速度,较低的预收获和收获温度,和较慢的成核浓缩物和 / 或极性溶剂添加速度均单独促进肠释放小珠稳定性。因此,在预收获或收获步骤期间,在凝结发生时可调节一种或多种前述变量。

[0094] 通常通过以下步骤形成控制释放组合物:在混合下将水装入容器,并通过将 pH 调节剂混合至水溶液中将水的 pH 调节至比阿片类激动剂和阿片类拮抗剂的 pKa 低约 2 至 3 单位。然后将肠释放小珠加入 pH 经调节的水中,并搅拌至分散。随后可在继续搅拌下加入任选的甜味剂和增塑剂。然后可在继续搅拌下将另外的任选的辅助成分(包括香料、冷却剂和表面活性剂)加入水溶液中,直至溶液均匀。然后可在继续混合下将肠释放聚合物缓慢加入该均匀的溶液中直至形成均一的包衣团块,即得到控制释放组合物。

[0095] 在膜形成之前,可以对粘稠的均质包衣团块进行超声处理、吸气和 / 或抽真空以除去成膜组合物内含的气体。或者,可以加入一种或多种除泡剂、例如不溶的油类、二甲基聚硅氧烷和其他有机硅类、基于醇的除泡剂、基于硬脂酸酯的除泡剂或基于二醇的除泡剂。随后使用本领域众所周知的方法、诸如通过浇铸(casting)、包衣或挤出将任选地脱气的成膜组合物形成具有确定湿膜厚度的薄膜。更特别地可对本发明的成膜组合物进行浇铸、包衣或挤出至适合的浇铸基底上、例如包衣的纸、聚乙烯膜等,由此形成具有确定湿膜厚度的湿膜。然后诸如用均匀层流加热炉或其他适合的干燥器、使用本领域技术人员众所周知的常规的工艺设备和条件、诸如在 30 至 60°C 的干燥温度进行 5 至 30 分钟可将该湿膜干燥。然后可将该干燥膜从包衣基底移去,随后使用适合的切割方法、诸如冲切、冲压、小刀或旋转切割机将其切割为多种几何形状和尺寸。

[0096] 本文还提供了施用本发明的口腔膜剂剂型的方法。本发明的施用方法通常包括将口腔膜剂剂型分配至患者用于吞咽或将所述口腔膜剂剂型应用于患者或个体的口腔,并使其有利地不使用另外的水或不是唾液的口腔液体而溶解或崩解,以随后在患者或个体的肠道中被吸收。有利地,基于浸没在生理溶液或此类液体的人工模拟物中的 10cm² 口腔膜剂带,本发明的口腔膜剂带具有低于 15 分钟的溶出时间、诸如低于 5 分钟的溶出时间、且最优先低于 1 分钟的溶出时间。

[0097] 在有利的实施方案中，本发明的施用方法涉及使用本发明的口腔膜剂剂型施用临床有效剂量的丁丙诺啡和纳洛酮至个体，随后在肠道中吸收以减轻与急性痛、慢性痛相关的症状或成瘾、诸如鸦片剂成瘾的症状。申请人谦恭地认为活性成分与肠释放聚合物的有利的结合（特别是经由pH调节），能在肠道中释放活性成分、例如丁丙诺啡和纳洛酮以提供延长的功效。申请人还谦恭地认为在有利的实施方案中，与片剂形式的**SUBOXONE[®]**单剂量相比，单口腔膜剂剂型提供了生物等价作用。

[0098] 本发明的味道掩蔽的口腔膜剂带可用于治疗与多种疾病状态或病症中的任何一种有关的症状，所述疾病状态或病症包括来自慢性关节炎、骨关节炎、急性肌腱炎、滑囊炎、头痛、偏头痛、慢性神经源性疼痛、带状疱疹、经前期症状、运动损伤、恶性肿瘤疼痛的急性或慢性痛，或物质滥用症状、特别是鸦片剂成瘾。

[0099] 可将本发明的口腔膜剂带分配至个体或患者以让患者根据需要自我施用以减轻与上述疾病状态或病症中的一种或多种有关的症状。或者，对于在口腔膜剂剂型中不包含粘膜粘着剂的实施方案，尤其可通过医学专业人员将口腔膜剂带施用至患者的口腔、尤其是通过粘膜粘附方式粘附于粘膜、诸如颊、腭或舌的表面。

[0100] 本发明的口腔膜剂带通常在约30至45分钟后开始起效，效果持续至多6小时。因此，本发明的口腔膜剂带非常稳健，起效快，与常规片剂相比剂量低，运输容易，容易施用，保存限期长，且与常规口腔膜剂剂型相比还提供了更长的缓解功效。

[0101] 虽然本文已经在崩解口服糯米纸或薄膜剂方面描述了含鸦片剂的肠释放小珠，但本发明的含鸦片剂的肠释放小珠可掺入众多药理学可接受的固体剂型。例如，含鸦片剂的肠释放小珠可掺入在口腔中快速崩解并释放吞咽的活性成分的口腔崩解片中。

[0102] 在该方面，本发明中描述的肠释放小珠技术可以应用于任何已知的剂型，包括膜剂、片剂、口腔液体、霜剂等。特别地，通过形成本发明所述的相同比例的含肠释放小珠的活性成分、控制释放聚合物、pH调节剂和任选的添加剂的混合物可形成任何剂型。得到的混合物可以是固体或液体形式，条件是如果预期将剂型压制为片剂，则所述液体形式可以冻干除去溶剂。

[0103] 申请人还注意到本发明的口腔膜剂剂型可用于递送多种包含在肠释放小珠中的药物活性成分。施用本发明的口腔膜剂剂型可不用水和可食用液体，能实现容易的患者坚持性和顺应性，尤其是对于青少年和某些具有吞咽困难的一般患者和老年患者。

[0104] 工作实施例

[0105] 仅为阐述特别有利的本发明实施方案和用于形成的所述方案有利的相关方法，提供以下非限制性实施例。

[0106] 除非有相反的说明或根据上下文显而易见，否则本发明的口腔膜剂带在环境温度、即约23°C的温度和大气压下形成。

[0107] 比较实施例1：

[0108] 从表I中描述的组合物制备含酮洛芬的小珠溶液：

[0109] 表I：

[0110]

成分	量(g)

酮洛芬	15. 07
聚甲基丙烯酸酯	5. 01
乙醇	40. 01
总计	60. 09

[0111] 将约 40g 乙醇装入容器作为溶剂。将约 15g 酮洛芬和约 5g 作为聚甲基丙烯酸酯的**EUDRAGIT® L 100** 加入溶剂中，并混合直至溶解，形成聚合物相。

[0112] 然后使用表 II 中的成分由前述聚合物相形成并收获小珠：

[0113] 表 II:

[0114]

成分	量 (g)
CaCl ₂	0. 5
表面活性剂	0. 13
HPMC	0. 81
纯化水	350. 02
总计	351. 46

[0115] 将约 0. 5g 作为去凝结剂的 CaCl₂、约 0. 13g 作为表面活性剂的聚山梨酯 80 和约 0. 8g HPMC 聚合物、**METOLOSE® 60HS50** 溶于约 350g 纯化水中，并冷却至 4°C，形成水相。在 6, 500rpm 的匀化下，将水相非常缓慢地加入聚合物相中。将该混合物过滤，得到小珠。发现得到的小珠非常软并聚集在一起。

[0116] 比较实施例 2:

[0117] 由表 III 中描述的组合物制备含酮洛芬的小珠溶液：

[0118] 表 III:

[0119]

成分	量 (g)
聚甲基丙烯酸酯	5. 06
酮洛芬	15. 06
乙醇	40. 47
总计	70

[0120] 将约 40g 乙醇装入容器中作为溶剂。然后将约 15g 酮洛芬和约 5g 作为聚甲基丙

烯酸酯的**EUDRAGIT® L 100**加入溶剂中，并经顶置式搅拌器混合至溶解，形成有机相。

[0121] 然后使用表 IV 中的成分从前述聚合物相形成和收获小珠：

[0122] 表 IV:

[0123]

成分	量 (g)
HPMC 聚合物	0.5
步骤 1 纯化水	50.02
步骤 2(第二部分) 纯化水	170
总计	220.52

[0124] 将约 0.5g HPMC 聚合物、**METOLOSE®**加入步骤 1 的纯化水中，并混合至溶解，形成水相。将水相冷却至 15 至 20°C，并使用滴管缓慢并小心地滴加至有机相中，同时以 1000rpm 搅拌有机相。当滴加水相后形成小珠，但是软的。继续搅拌 10 分钟。除去约二分之一的软的小珠溶液，并将其放置。该部分的软的小珠溶液最终连合。将剩余的一半软的小珠溶液保持搅拌，同时滴加同样冷却至 15 至 20°C 的第二部分水，将酮洛芬 / 聚甲基丙烯酸酯小珠硬化，并形成其混悬液。使用布氏漏斗和 Whatman#4 过滤器通过过滤从该混悬液中除去硬化的小珠。得到球形的、硬的小珠，然后将小珠转移至培养皿中，并真空干燥。得到的小珠为球形和均一的。

[0125] 将小珠进行溶出试验。在测试的前 5 分钟，在 pH 4.5 的缓冲液中，小珠释放 15 至 18% 的药物，而在 pH 7.4 的缓冲液中，小珠释放 98 至 100% 的药物，由此证实小珠的肠释放性质。

[0126] 比较实施例 3:

[0127] 通常基于表 V 和 VI 中描述的材料和相应的工艺条件重复比较实施例 2:

[0128] 表 V:

[0129]

成分	量(g)
聚甲基丙烯酸酯 (EUDRAGIT® L100-55)	5.05
酮洛芬	15.03
丙酮	40.06
总计	60.14

[0130] 将约 40g 丙酮装入容器中作为溶剂。将约 15g 酮洛芬混入丙酮中，并以 450rpm 将

溶液混合以溶解。然后将约 5g 作为聚甲基丙烯酸酯的 **EUDRAGIT® L 100-55** 加入溶剂 / 酮洛芬组合物中，并以 450rpm 混合至溶解，由此形成有机相。

[0131] 然后使用表 VI 中的成分从前述聚合物相形成并收获小珠：

[0132] 表 VI：

[0133]

成分	量 (g)
HPMC 聚合物	0.56
步骤 1 纯化水	50.25
步骤 2(第二部分) 纯化水	340
总计	390.25

[0134] 将约 0.56g HPMC 聚合物、**METOLOSE®** 加入步骤 1 的纯化中水，并混合至溶解，形成水相。将水相冷却至 15 至 20°C，然后用滴管缓慢并小心地滴加至有机相中，同时搅拌有机相。当加入水相后小珠形成，但是软的。继续搅拌，同时滴加同样冷却至 15 至 20°C 的第二部分水，硬化酮洛芬 / 聚甲基丙烯酸酯小珠，形成其混悬液。使用布氏漏斗和 Whatman#4 过滤器通过过滤从该混悬液中除去硬化的珠。然后将小珠转移至培养皿中，并真空干燥。得到的小珠形状普遍为球形的或圆形的，且与比较实施例 2 中得到小珠相比均一程度差得多。

[0135] 实施例 1:

[0136] 通过逐渐加入约 165gm 水溶解约 1.62 克丁丙诺啡盐酸盐（约 12 个步骤水添加）形成丁丙诺啡溶液来将丁丙诺啡盐转化为丁丙诺啡游离碱。将约 0.13gm NaOH 溶于 10gm 水中，然后滴加至丁丙诺啡溶液中，形成沉淀。将丁丙诺啡溶液以 4,0000rpm 离心约 30 分钟，收集得到的沉淀的丁丙诺啡游离碱（约 1.5gm）。

[0137] 然后由表 VII 中描述的组合物制备含丁丙诺啡游离碱的肠释放小珠溶液：

[0138] 表 VII：

[0139]

成分	量 (g)
丁丙诺啡游离碱	1.5
聚甲基丙烯酸酯 1	1.5
丙酮	60
总计	62

[0140] 在烧杯中混合下开始将约 1.5g 丁丙诺啡游离碱（混悬于约 7.4 克水中）和 0.5g 聚甲基丙烯酸酯 1（为 **EUDRAGIT® L-100** 乳液，含在 1.0g 水中的 0.506g 聚合物）加

入 4 克丙酮中。然后在持续搅拌下将约 15g 丙酮加入烧瓶中的混合物中，随后再加入约 44 克丙酮，直至聚甲基丙烯酸酯和丁丙诺啡溶解，由此形成肠释放小珠溶液。

[0141] 然后使用表 VIII 中的成分由前述肠释放小珠溶液形成并收获肠释放小珠：

[0142] 表 VIII：

[0143]

成分	量 (g)
HPMC 聚合物	1
步骤 1 纯化水	100
步骤 2(第二部分) 纯化水	200
总计	301

[0144] 将约 1g HPMC 聚合物、**METOLOOSE® 60HS50** 加入步骤 1 的纯化水中，并混合直至溶解，形成成核聚合物浓缩物。然后将成核聚合物浓缩物冷却至 15 至 20℃，然后以约 35 微升 / 秒滴加至表 VII 中描述的肠释放小珠溶液中，同时以约 350rpm 的速度搅拌，导致软的小珠的形成。然后将同样冷却至 15 至 20℃ 的步骤 2(第二部分) 的纯化水以 50g/10 分钟的速度滴加至含成核聚合物浓缩物的肠释放小珠溶液中（即含软的肠释放小珠的溶液），同时将溶液以约 500rpm 的速度搅拌以硬化肠释放小珠。然后降低搅拌速度至 250rpm，随后收获硬化的肠释放小珠，并在显微镜下检查。收获的肠释放小珠一般为多边形的，宽度为约 30 微米至 100 微米。

[0145] 实施例 2:

[0146] 从表 IX 中描述的有利的示例性的组合物可以进一步制备含丁丙诺啡和纳洛酮的肠释放小珠溶液：

[0147] 表 IX：

[0148]

成分	量 (g)
丁丙诺啡或其他激动剂	1-12
纳洛酮或其他激动剂	0.25-3
聚甲基丙烯酸酯 1	0.5 - 1.5
聚甲基丙烯酸酯 2	0.5 - 1.5
乙醇或丙酮	50-100
总计	52.25 - 118

[0149] 可将约 50 至 100g 乙醇或丙酮装入容器中作为溶剂。然后将约 1 至 12g 丁丙诺啡

和约 0.25 至 3g 纳洛酮加入溶剂中，并混合直至溶解。然后将约 0.5 至 1.5g 作为聚甲基丙烯酸酯 1 的 **EUDRAGIT® E**（将在胃中溶解的成膜聚合物）和约 0.5 至 1.5g 作为聚甲基丙烯酸酯 2 的 **EUDRAGIT® L** 或 **S**（将在肠道中溶解的成膜聚合物）加入含活性成分的溶剂混合物中，并混合直至溶解，由此形成肠释放小珠溶液。

[0150] 然后可以使用表 X 中的成分从前述肠释放小珠溶液形成并收获肠释放小珠：

[0151] 表 X:

[0152]

成分	量 (g)
HPMC 聚合物	0.9
步骤 1 纯化水	90
步骤 2(第二部分) 纯化水	300
总计	390.9

[0153] 可以将约 0.9g HPMC 聚合物、**METOLOSE® 60HS50** 加入步骤 1 的纯化水中，并混合直至溶解，形成成核聚合物浓缩物。然后将该成核聚合物浓缩物冷却诸如至约 15 至 20℃ 的温度。然后将成核聚合物浓缩物滴加至表 IX 中描述的肠释放小珠溶液，这时将其保持在约 15 至 20℃ 的温度，同时以约 200 至 1000rpm 的速度搅拌。然后可以将同样冷却至约 15 至 20℃ 的步骤 2(第二部分) 的纯化水滴加至含成核聚合物浓缩物的肠释放小珠溶液中，这时将该溶液保持在约 15 至 20℃ 的温度，同时以约 100 至 1000rpm 的速度搅拌。

[0154] 可以例如使用 Bruckner 漏斗等通过过滤从该溶液收获得到的混悬的肠释放小珠。

[0155] 然后可以从表 XI 的成分形成掺有肠释放小珠的本发明的膜剂包衣团块：

[0156] 表 XI:

[0157]

成分	量 (g)
肠释放小珠	30.0
控制释放基质聚合物	50.0
矫味剂	4.0
表面活性剂	3.0
pH 调节剂	5.0
冷却剂	2.0

甜味剂	1. 0
增塑剂	5. 0
总计	100

[0158] 可以将约 100g 纯化水装入容器中，并混合。然后使用柠檬酸、柠檬酸钠、酒石酸、酒石酸钠、乙酸、醋酸钠等中的一种或多种将溶液的 pH 调节至丁丙诺啡和纳洛酮的 pKa 以下 3 个单位。加入肠释放小珠，并搅拌直至充分混合。接着加入甜味剂和增塑剂，并继续搅拌。将矫味剂、冷却剂和表面活性剂预混合，并加入制剂中，继续搅拌直至均匀。然后缓慢加入控制释放基质聚合物，同时混合直至得到均质的包衣团块。然后使用具有适合包衣间隙的手工包衣机并在 30 至 60℃ 的干燥温度达 5 至 15 分钟，将该包衣团块形成单层膜。然后基于特定应用所需的丁丙诺啡和纳洛酮剂量，将单层膜切割为适合的尺寸。

[0159] 总之，本发明因此概括而言涉及：

[0160] (1) 口腔膜剂剂型，其包含至少一个由控制释放组合物形成的层，其递送治疗有效量的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐和临床有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐的肠释放；

[0161] 所述控制释放组合物包含至少一种控制释放基质聚合物和分散在所述基质聚合物中的肠释放小珠，其中

[0162] 所述肠释放小珠由至少一种具有包封在其中的所述阿片类激动剂和所述阿片类拮抗剂和 / 或它们相应的盐的肠释放聚合物形成；

[0163] 所述控制释放组合物还包含有效调节组合物的 pH 至比阿片类激动剂、拮抗剂和它们相应的盐的 pKa 低约 2.0 至 3.0 pH 单位的量的 pH 调节剂，和

[0164] 所述控制释放组合物还任选地包含一种或多种选自味道掩蔽剂、乳化剂、增塑剂、着色剂、抗氧化剂、微生物防腐剂和渗透促进剂的添加剂，所述肠释放小珠还任选地包含小珠稳定剂。

[0165] (2) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中肠释放聚合物选自醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酞纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯和聚甲基丙烯酸酯共聚物中的一种或多种。

[0166] (3) 如 (2) 中的口腔膜剂剂型，其中肠释放聚合物是聚甲基丙烯酸酯共聚物，且聚甲基丙烯酸酯共聚物是以下的混合物：(i) 源自甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和 / 或其他中性甲基丙烯酸酯的阳离子共聚物和 (i i) 源自甲基丙烯酸和丙烯酸酯的阴离子共聚物。

[0167] (4) 如 (3) 中的口腔膜剂剂型，其中阳离子共聚物是聚 (甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2- 二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物，且阴离子共聚物源自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯。

[0168] (5) 如 (4) 中的口腔膜剂剂型，其中聚 (甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸 2- 二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物具有 1:2:1 的各单体比例，且源自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯的阴离子共聚物具有 1:1 或 1:2 的各单体比例。

[0169] (6) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中阿片类激动剂选自以下的一种或多种：阿芬太尼、烯丙罗定、阿法罗定、安非拉酮、苯丙胺、苯丙胺苄氯、阿尼利定、阿朴可待因、阿朴吗

啡、阿西马多林、阿索马多、苯吗啡、贝齐米特、布马佐辛、布芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、卡芬太尼、氯尼他秦、可待因、环佐辛、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、cyprodime、 δ 吗啡肽、地索吗啡、右美沙芬、右吗拉胺、右丙氧芬、地佐辛、二醋吗啡、diamorphine、地恩丙胺、二醋吗啡、双氢可待因、二氢可待因酮、二氢埃托啡、双氢吗啡、地美沙朵、dimephetamol、地美庚醇、二甲噻丁、吗苯丁酯、地芬诺酯、地匹哌酮、二丙诺啡、屈大麻酚、甲硫脑啡呔、亮氨酸脑啡肽、强啡肽 A、强啡肽 B、 β -内啡肽、依他佐辛、内啡肽、依索庚嗪、14-乙氧基美托酮、乙酮环佐辛、乙甲噻丁、乙基吗啡、依托尼秦、埃托啡、extromoramide、芬坎法明、芬乙茶碱、芬普雷司、芬太尼、 α -甲基芬太尼、 β -富纳曲胺、 β -羟基-3-甲基芬太尼、海洛因、氢可酮、氢吗啡酮、hydromorphone、羟基甲基吗啡喃、羟哌替啶、异美沙酮、凯托米酮、京都啡肽、左旋- α -醋美沙朵、左醋美沙朵、左洛啡烷、左美沙酮、左旋乙酰美沙醇、左洛啡烷、左啡诺、左芬啡烷、洛芬太尼、洛非西定、洛哌丁胺、malbuphine、马吲哚、美芬雷司、哌替啶、甲丙氨酯、美普他酚、美他佐辛、美沙酮、美托酮、甲二氢吗啡、甲基二氢吗啡酮、甲基吗啡、甲基纳曲酮、哌甲酯、甲乙哌酮、美托酮、米芬太尼、莫达非尼、吗啡肽、吗啡喃、吗啡、麦罗啡、大麻隆、nalbuphene、纳布啡、纳美芬、烯丙吗啡、纳洛酮、纳洛酮苯甲酰腙、纳曲酮、naltriben、纳曲吲哚、纳曲吲哚异硫氰酸酯、那碎因、natbuphine、尼可吗啡、 κ 阿片受体拮抗剂、去甲左啡诺、去甲美沙酮、烯丙吗啡、去甲吗啡、诺匹哌酮、诺斯卡品、羟甲芬太尼、 ω -甲基纳曲酮、阿片、oni tazene、羟考酮、羟吗啡酮、阿片金碱、罂粟碱、鸦片樟脑酊、匹莫林、pernoline、喷他佐辛、哌替啶、苯甲曲秦、phendimetrazone、芬美曲秦、苯吗庚酮、非诺啡烷、非那佐辛、苯哌利定、福尔可定、匹米诺定、哌苯甲醇、哌腈米特、丁基原啡因、普罗法朵、丙哌利定、普罗庚嗪、三甲利定、丙哌利定、丙吡兰、右丙氧酚、丙己君、瑞芬太尼、螺朵林、舒芬太尼、舒芬太尼、他喷他多、蒂巴因、曲马多、曲芬太尼、替利定、维米醇或它们的盐或菲的阿片类药物、吗啡喃、苯并吗啡烷、美沙酮、苯基哌啶、丙酰苯胺 4-苯胺哌啶、4-芳基哌啶和 4-杂芳基哌啶类。

[0170] (7) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中阿片类激动剂是丁丙诺啡和 / 或其可药用盐。

[0171] (8) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中阿片类拮抗剂选自以下的一种或多种：alazocine、阿米苯唑、布托啡诺、氯代纳屈胺、clocinnamox、cyclazacine、环佐辛、环丙甲吗喃醇、环丙诺啡、二丙诺啡、乙唑辛、 β -富纳曲胺、左洛啡烷、美普他酚、美他佐辛、辅酶 I、纳布啡、nalide、纳美芬、nalmediprenorphine、纳美酮、烯丙吗啡、烯丙吗啡二烟酸酯、纳洛酮、6-氨基-纳洛酮、N-甲基纳洛酮、 κ 阿片受体拮抗剂、naltrendol、纳曲酮、6-氨基-纳曲酮、7-苯亚甲基纳曲酮、N-甲基纳曲酮、纳曲吲哚、naluphine、奥昔啡烷、喷他佐辛、哌啶-N-烷基羧酸酯阿片类拮抗剂和阿片类拮抗剂多肽。

[0172] (9) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中阿片类拮抗剂是纳洛酮和 / 或其可药用盐。

[0173] (10) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放基质聚合物是成膜聚合物，其选自以下的一种或多种：纤维素和 / 或其衍生物；合成的或天然的树胶、丙烯酸系聚合物和 / 或其共聚物、聚环氧烷、聚亚烷基二醇、普鲁兰多糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、角叉菜胶、藻酸和 / 或其盐、羧乙烯聚合物、果胶和 / 或其衍生物、黄原胶和 / 或其衍生物和淀粉和 / 或其衍生物。

[0174] (11) 如 (10) 中的口腔膜剂剂型，其中所述纤维素和 / 或其衍生物是甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维

素钠或其混合物；所述合成的或天然的树胶是黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯胶、角豆胶或其混合物，所述丙烯酸系聚合物和 / 或其共聚物是甲基丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物、聚丙烯酰胺或其混合物，且所述淀粉是豆淀粉、豌豆淀粉或其混合物。

[0175] (12) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放基质聚合物是粘膜粘附聚合物，其选自以下的一种或多种：可食用的硅酮、聚丙烯酸类、与聚链烯基醚或二乙烯乙二醇交联的丙烯酸的聚合物。

[0176] (13) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放基质聚合物包含两种或多种在水、丙酮和醇中可溶的聚合物的组合。

[0177] (14) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述口腔膜剂剂型还包含一种或多种味道掩蔽成分，且所述味道掩蔽成分选自甜味剂、冷感剂、味感受器阻滞剂和香料中的一种或多种。

[0178] (15) 如 (14) 中的口腔膜剂剂型，其中所述甜味剂是以下的一种或多种：右旋糖、乳糖、果糖、甘露醇、蔗糖、海藻糖、三氯蔗糖、木糖醇、甘露醇、阿司帕坦、糖精、山梨醇、糖精钠、环拉酸钠、乙酰舒泛、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、麦芽糖糊精、糊精和葡萄糖结合剂，所述冷感剂是薄荷醇，所述味感受器阻滞剂是以下的一种或多种：聚乙氧基化蓖麻油或离子交换树脂，且所述香料是以下的精油或提取物的一种或多种：薄荷醇、冬绿树、薄荷、甜薄荷、留兰香、香草醛、樱桃、奶油糖果、巧克力、肉桂、丁香、柠檬、橙、覆盆子、玫瑰、香料、紫罗兰、本草、水果、草莓、葡萄、菠萝、香草、薄荷、桃、猕猴桃、番木瓜、芒果、椰子、苹果、咖啡、李子、西瓜、坚果、绿茶、葡萄柚、香蕉、奶油或黄春菊。

[0179] (16) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型还包含一种或多种乳化剂。

[0180] (17) 如 (16) 中的口腔膜剂剂型，其中所述乳化剂选自以下的一种或多种：蓖麻油衍生物、鲸蜡醇和棕榈醇、乙醇、氢化植物油、聚乙烯醇、西甲硅油、山梨坦酯、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯硬脂酸酯、泊洛沙姆和聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯。

[0181] (18) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的增塑剂：烷撑二醇、聚亚烷基二醇、甘油、三醋精、脱乙酰单酸甘油酯、聚乙二醇、diethyl salate 和柠檬酸三乙酯。

[0182] (19) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的着色剂：食用色素、染料、天然食用色素和合成着色剂。

[0183] (20) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的抗氧化剂：螯合剂、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸和抗坏血酸棕榈酸酯。

[0184] (21) 如 (20) 中的口腔膜剂剂型，其中所述螯合剂为以下的一种或多种：乙二胺四乙酸或乙二醇四乙酸。

[0185] (22) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型还包含一种或多种选自以下的微生物防腐剂：丁基化羟基苯甲醚、丁羟甲苯、对羟苯甲酸酯类和其衍生物、山梨酸和其衍生物、苯甲酸和其衍生物、丙酸和其衍生物及乙酸和其衍生物。

[0186] (23) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型还包含选自以下的一种或多种的渗透促进剂：阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂、胆汁盐类、甘氨脱氧胆酸钠、甘氨胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠、脂肪酸类、环糊精、螯合

剂、柠檬酸钠、聚丙烯酸酯类、多糖聚合物和阳离子型氨基酸类。

[0187] (24) 如 (23) 中的口腔膜剂剂型，其中所述阴离子型表面活性剂是十二烷基硫酸钠和 / 或月桂酸钠，所述阳离子型表面活性剂是十六烷基氯化吡啶鎓，所述非离子型表面活性剂是泊洛沙姆、聚氧乙烯表面活性剂、脱水山梨醇单月桂酸酯、聚乙二醇 -100 硬脂酸酯和 / 或聚山梨酯 20，所述脂肪酸是油酸和 / 或辛酸；所述环糊精是 α -、 β -、 γ -环糊精和 / 或甲基化 β -环糊精；所述螯合剂是乙二胺四乙酸和 / 或乙二醇四乙酸；所述多糖聚合物是脱乙酰壳多糖和 / 或三甲基壳聚糖，且所述阳离子型氨基酸类是聚-L-精氨酸和 / 或 L-赖氨酸。

[0188] (25) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中对于阿片类成瘾治疗剂量，所述膜中的所述阿片类激动剂的所述临床有效量超过 2 毫克；对于急性痛治疗剂量，所述临床有效量为约 100 至 400 微克，且对于慢性痛剂量，所述临床有效量为约 20 至 70 微克 / 小时；且

[0189] 阿片类拮抗剂的所述临床有效量为亚治疗量，对于阿片类成瘾治疗剂量，所述临床有效量范围为超过 0.5 毫克；对于急性痛治疗剂量，所述临床有效量为约 25 至 100 微克，且对于慢性痛治疗剂量，所述临床有效量为约 5 至 17.5 微克 / 小时。

[0190] (26) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述控制释放层包含约 30.0 至 70.0 重量% 的范围的量的控制释放基质聚合物和分散在所述基质聚合物中的约 5.0 至 50 重量% 的范围的量的肠释放小珠，且 pH 调节剂的有效量范围为约 3.0 至 10.0 重量%，均基于控制释放层的重量。

[0191] (27) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型是单层膜。

[0192] (28) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述膜剂剂型是多层膜，其还包含粘膜粘附层。

[0193] (29) 如 (1) 中的口腔膜剂剂型，其中所述剂型具有圆形、椭圆形、方形、长方形或其他不规则几何形状。

[0194] (30) 制备如 (1) 中的口腔膜剂剂型的方法，所述方法包括

[0195] (a) 通过以下步骤形成肠释放的释放小珠：

[0196] (i) 将有效量的阿片类激动剂和 / 或其可药用盐和有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其可药用盐溶于选自乙醇或丙酮的非水性溶剂中，形成活性成分溶液；

[0197] (ii) 将至少一种肠释放聚合物混入活性成分溶液中，并混合以溶解所述肠释放聚合物，形成肠释放小珠溶液；

[0198] (iii) 将小珠稳定剂混入极性溶剂，形成成核浓缩物；

[0199] (iv) 滴加成核浓缩物将其混入肠释放小珠溶液中，形成预收获的肠释放小珠；

[0200] (v) 通过将第二极性溶剂混入含成核浓缩物的肠释放小珠溶液中硬化预收获的肠释放小珠；和

[0201] (vi) 通过过滤从肠释放小珠溶液收获硬化的肠释放小珠；

[0202] (b) 通过以下步骤形成控制释放组合物：

[0203] (i) 调节水溶液的 pH 至比阿片类激动剂和阿片类拮抗剂的 pKa 低 3 单位；

[0204] (ii) 加入收获的肠释放小珠；

[0205] (iii) 加入任选的加工和 / 或香料掩蔽组分；

[0206] (iv) 加入至少一种控制释放基质聚合物，形成控制释放包衣组合物；

- [0207] (c) 通过以下步骤形成口腔膜剂剂型：
- [0208] (i) 对控制释放包衣组合物的至少一个层包衣；
- [0209] (ii) 干燥包衣的控制释放包衣，形成控制释放层；
- [0210] (iii) 将干燥的控制释放切割为含有有效量的阿片类激动剂和 / 或其盐和有效量的阿片类拮抗剂和 / 或其盐的几何形状。
- [0211] (31) 如 (30) 中的制备口腔膜剂剂型的方法，所述方法还包括形成含所述任选的加工和 / 或香料掩蔽组分的预混合物。
- [0212] (32) 如 (30) 中的制备口腔膜剂剂型的方法，其中所述极性溶剂和第二极性溶剂是水。
- [0213] (33) 治疗慢性关节炎、骨关节炎、急性肌腱炎、滑囊炎、头痛、偏头痛、慢性神经源性疼痛、带状疱疹、经前期症状、运动损伤、恶性肿瘤痛或物质滥用症状的方法，其包括通过将膜剂剂型分配至患者或将膜剂放置于患者的口腔以随后在肠道中释放治疗有效剂量的阿片类激动剂和临床有效剂量的阿片类拮抗剂而施用如 (1) 中的口腔膜剂剂型。
- [0214] (34) 如 (33) 中的治疗方法，其中在没有水或不是唾液的液体的情况下施用所述口腔膜剂剂型。
- [0215] 可理解多种其他改进对于本领域技术人员而言将是显而易见的，而且本领域技术人员可以容易地进行上述改进而不背离本发明的范围和实质。因此，所附权利要求的范围并不局限于本文的描述，而是要将权利要求解释为涵盖所有属于本发明的具有专利意义上的新颖性的所有特征，其包括所有被本发明所属领域技术人员当做其等同物的特征。因此，本发明应当不限于本文所述的任何单个的说明性的实施方案。如本文和所附权利要求使用的单数形式可以表示单数或复数形式。
- [0216] *****

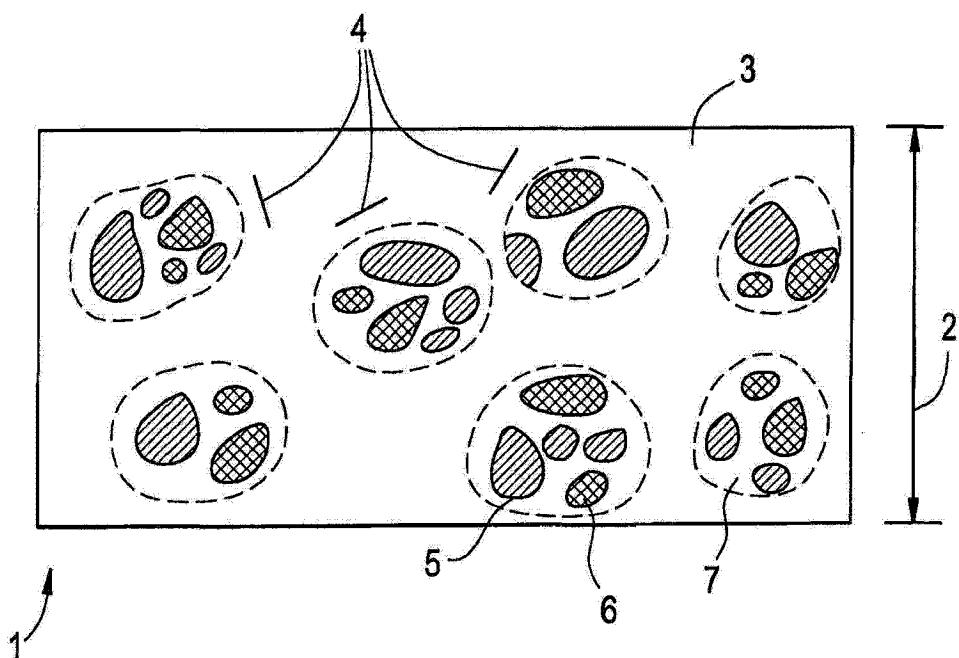


图 1