(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108697656 A
(43)申请公布日 2018.10.23

(21)申请号 201780009348.9

(22)申请日 2017.01.25

(30)优先权数据
15/014,269 2016.02.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2017/050072 2017.01.25

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/132752 EN 2017.08.10

(71)申请人 因特根克斯公司
地址 加拿大魁北克省

(72)发明人 M·比拉尔 R·奥贝德 N·帕耶蒙特

(74)专利代理机构 北京市联德律师事务所 11361
代理人 黄大正

(51)Int.Cl.
A61K 9/70(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/30(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
C07D 267/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

洛沙平薄膜口服剂型

(57)摘要

洛沙平薄膜口服剂型包含分散在聚合物薄膜形成系统中的洛沙平盐、自由基或前药，其量有效地通过口腔经粘膜递送、提供与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越的缓解。有利地，该薄膜口服剂型还包含甜味剂、清新剂、抗氧化剂、pH稳定剂、渗透增强剂、粘膜粘附剂和增塑剂。该洛沙平薄膜口服剂型提供与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越的缓解的快速开始而不会出现肺部健康风险，从而降低对患者和他人的风险。

CN 108697656 A

1.一种洛沙平薄膜口服剂型,其包含:

a.洛沙平盐、自由基或前药,其量有效地通过经粘膜递送途径、提供与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越的缓解;以及

b.聚合物薄膜形成系统,其包含至少一种成膜聚合物。

2.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含甜味剂。

3.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含清新剂。

4.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含抗氧化剂。

5.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含pH稳定剂。

6.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含渗透增强剂。

7.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含粘膜粘附剂。

8.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含增塑剂。

9.如权利要求1所述的洛沙平薄膜口服剂型,其中该聚合物薄膜形成系统包含以干基计、按该薄膜的重量计从3%至50%的量的聚维酮。

10.如权利要求9所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含有效地促进该薄膜的稳定性的量的亚硫酸盐。

11.如权利要求10所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含有效地增加该薄膜的柔性的量的聚乙二醇。

12.如权利要求11所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含有效地促进通过粘膜组织增强的洛沙平吸收的量的透明质酸钠或牛磺脱氧胆酸钠和/或甘氨脱氧胆酸钠。

13.一种制备洛沙平薄膜口服剂型的方法,其包括:

a.将洛沙平盐、自由基或前药,以及聚合物薄膜形成系统溶解/悬浮在溶剂中以制备薄膜制剂;

b.将该薄膜制剂分散在基材上;

c.从该薄膜制剂中除去该溶剂以产生干薄膜;以及

d.将该薄膜切割成单独的剂型。

14.如权利要求13所述的方法,其中该溶剂包括甲醇和/或乙醇。

15.如权利要求13所述的方法,其中该溶剂包括甲醇和/或乙醇和水的组合。

16.如权利要求14所述的方法,其中该聚合物薄膜形成系统包含以干基计、按该薄膜的重量计从3%至50%的量的聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)。

17.如权利要求16所述的方法,其还包括以有效地增加该薄膜的柔性的量将聚乙二醇添加到该薄膜制剂中。

18.如权利要求17所述的方法,其还包括以有效地促进通过粘膜组织增强的洛沙平吸收的量将透明质酸钠或牛磺脱氧胆酸钠和/或甘氨脱氧胆酸钠添加到该薄膜制剂中。

19.如权利要求18所述的洛沙平薄膜口服剂型,其还包含有效地促进该薄膜的稳定性的量的亚硫酸盐。

20.如权利要求1至12和19中任一项所述的洛沙平薄膜口服剂型,其用于治疗精神分裂症或双相1型障碍。

21.一种洛沙平在制造用于治疗或缓和精神分裂症或双相1型障碍的影响的口服薄膜剂型中的用途。

洛沙平薄膜口服剂型

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年2月3日提交的美国申请号15/014,269的优先权,将其全部内容通过引用特此并入。

技术领域

[0003] 本公开涉及洛沙平剂型,其提供与精神分裂症或双相1型障碍(bipolar 1disorder)相关的急性激越激越(acute agitation)的治疗性缓解的快速开始。

背景技术

[0004] 与精神分裂症或双相躁狂(bipolar mania)相关的激越并不罕见,并且如果不及时治疗,可迅速升级为对激越的个体和他人有潜在危险的身体攻击行为。在临床环境中,通常用行为和心理技术有效地控制与精神分裂症和双相躁狂相关的激越,通常用肠胃外给予的镇静剂(如苯二氮卓类(benzodiazepines))和/或抗精神病药(如奥氮平(olanzapine)和齐拉西酮(ziprasidone))治疗意想不到的急性激越。

[0005] 在2012年12月21日,美国食品和药物管理局批准了一种洛沙平产品,其被配制成用于直接给予至肺部的吸入粉末并且被指示用于治疗成人的与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越。在给药后2小时出现统计学上显著的激越减少,并且在10分钟实现改善。在5分钟出现统计学上显著的激越减少的开始。然而,为了减轻支气管痉挛的风险,吸入的洛沙平粉末必须仅在登记的医疗保健机构给予,并且仅给予已预筛选以确保他们不受患肺部问题影响的患者。

[0006] 自1988年左右以来,洛沙平口服胶囊已可用于治疗精神分裂症,典型剂量为每日两次30-50mg。洛沙平胶囊不适于治疗与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越,因为治疗性缓解的开始在给药后大约20-30分钟出现。这种延迟的缓解开始将显著增加对受治疗的人和给予治疗的人的伤害的风险。

[0007] 有患者已成功治疗精神分裂症或双相1型障碍,所以他们可以摆脱临床监督。然而,仍然存在间歇性急性激越可能出现的可能性,如当患者未服用已开处方的抗精神病药物或从事诸如沉溺于麻醉剂等的危险行为时。已经发现这样的患者感觉到即将发生的急性激越的症状,并且如果患者在感觉到症状时立即用洛沙平治疗,则可以避免这种急性激越。

[0008] 需要一种快速作用的洛沙平剂型,其可以用于有效地治疗未被收容的患者的与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越,同时降低肺部问题的风险。通过预防或减少急性激越发作的持续时间和严重程度,这种剂型将大大降低对患者和他人的暴力和伤害的风险。

发明内容

[0009] 公开了一种洛沙平薄膜口服剂型,其提供与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越的缓解的快速开始,而不会使患者暴露于支气管痉挛或其他危及生命的并发症,并

且不需要对患者进行肺部或其他问题的预筛选。所公开的洛沙平口服剂型具有另外的优点,即它可以在临床机构中或在临床机构外安全地给药。

[0010] 所公开的洛沙平剂型被配制成口服给予的薄膜,其包含置于适于口服给药的聚合物薄膜之内或之上的洛沙平盐、自由基或前药。该薄膜可以被配制为用于在胃肠道中快速分解和分布活性剂的微米观颗粒(micro-scopic particle)或纳米观颗粒(nano-scopic particle),或者被配制成促进通过口腔粘膜组织来快速吸收洛沙平的粘膜粘附薄膜,即经颊薄膜剂型(buccal film dosage form)或舌下薄膜剂型。

[0011] 还公开了一种用于通过向需要治疗的这样的患者给予如本文所述的洛沙平薄膜口服剂型来治疗或改善与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越的方法。

[0012] 参考以下说明书和权利要求书将更好地理解各种实施方案的这些和其他特征、优点和目的。

具体实施方式

[0013] 包含置于聚合物薄膜形成系统之中或之上的洛沙平盐、前药或自由基(free base)的薄膜可以有益地包含清新剂、甜味剂、渗透增强剂、抗氧化剂、pH稳定剂或pH稳定系统、或两种或更多种前述组分的组合。

[0014] 洛沙平的IUPAC名称为2-氯-11-(4-甲基哌嗪-1-基)二苯并[b,f][1,4]氧氮杂卓(2-chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)dibenzo[b,f][1,4]oxazepine)。它主要用作用于治疗精神分裂症和双相1型障碍的抗精神病药物。这样的药物目前以商品名“Loxapac”和“Loxitane”出售。以商品名“Adasuve”出售的可吸入形式用于快速治疗与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越,但是仅限于不受肺部问题影响的预筛选的患者在批准机构中的临床应用。

[0015] 可以用于本文披露的薄膜剂型中的药学上可接受的盐通常包括已经或可能被美国FDA或其他适当的国外或国内机构批准用于向人给予的任何盐。非限制性例子包括洛沙平的盐酸盐(hydrochloric)、氢溴酸盐(hydrobromic)、硝酸盐(nitric)、碳酸盐(carbonic)、一氢碳酸盐(monohydrocarbonic)、磷酸盐(phosphoric)、一氢磷酸盐(monohydrogen phosphoric)、二氢磷酸盐(dihydrogen phosphoricacid)、硫酸盐(sulfuric acid)、硫酸氢盐(hydrogen sulfuric acid)和氢碘酸盐(hydroiodic acids)。其他例子包括衍生自无毒有机酸(包括乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸(maleic)、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸)的盐、或这些酸式盐的组合。

[0016] 可以用于本文披露的薄膜剂型中的药学上可接受的前药包括在体内反应以产生洛沙平的任何药学上可接受的化合物。洛沙平前药的例子包括Krise et al., J.Pharm.Sci.(1999)88:922中描述的洛沙平的膦酰氧基甲基前药(phosphonooxymethyl prodrugs)。

[0017] 活性洛沙平剂能以干基计、占薄膜重量的约2%至25%或5%至20%。

[0018] 聚合物薄膜形成系统可以包含单一的药学上可接受的成膜聚合物或成膜聚合物的组合。可以用于制备所披露的洛沙平剂型的成膜聚合物的例子包括聚环氧乙烷、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、共聚维酮(N-乙烯基-2-吡咯烷酮(N-vinyl-2-pyrrolidone)和乙酸乙

烯酯的共聚物)、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯共聚物、羧乙烯基共聚物(carboxyvinyl copolymers)、聚右旋糖、支链淀粉、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethyl cellulose)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、海藻酸钠、黄原胶、黄蓍胶(tragancath gum)、瓜尔胶、阿拉伯树胶(acacia gum)、阿拉伯胶(arabic gum)、淀粉和明胶。

[0019] 成膜聚合物可以被选择成在足以确保通过口腔粘膜递送治疗有效量的洛沙平,但不长到对给予洛沙平的受试者造成烦扰或不适的一段时间内完全溶解。例如,薄膜剂型可以被配制成在口腔或舌下区域中停留1分钟至1小时、10分钟至30分钟或15分钟至30分钟的时间。在受试者之间,存在从1分钟到1小时的较大变异。

[0020] 成膜聚合物或成膜聚合物的组合能以干基计、占薄膜口服剂型重量的10%至90%、20%至80%或30%至70%。聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)能以干基计、按薄膜的重量计从3%至50%的量存在。

[0021] 由于洛沙平的通常被认为令人不愉快的味道,添加甜味剂、调味剂、清新剂、掩味剂或这些材料的组合是有益的。可以用于所披露的洛沙平薄膜剂型中的甜味剂的例子包括乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜(aspartame)、阿斯巴甜-乙酰磺胺酸盐、环己氨基磺酸盐、赤藓醇、甘油、甘草甜素、氢化淀粉水解物、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、甘露糖醇、纽甜、聚右旋糖、糖精、山梨糖醇、三氯蔗糖、塔格糖、木糖醇、右旋糖、葡萄糖、果糖和蜂蜜。可以添加到所披露的洛沙平薄膜剂型中的调味剂包括乙酸异戊酯(香蕉香料)、苯甲醛(樱桃香料)、肉桂醛(肉桂香料)、丙酸乙酯(水果香料)、邻氨基苯甲酸甲酯(葡萄香料)、柠檬烯(橙香料)、癸二烯酸乙酯(梨香料)、己酸烯丙酯(菠萝香料)、乙基麦芽酚(ethyl meltol)、乙基香兰素(ethylanillin)(香草香料)和水杨酸甲酯(冬青香料)。清新剂(也称为清凉剂)是触发冷敏受体产生冷觉的化学物质。可以添加到本文披露的洛沙平薄膜口服剂型中的清新剂包括薄荷醇、百里酚、樟脑和桉油精。

[0022] 甜味剂、调味剂和清新剂能以常规量添加,通常总重量是以干基计、薄膜重量的至多5%至10%,例如0.1%至10%或0.5%至5%。

[0023] 本文披露的洛沙平薄膜口服剂型可以有利地使用抗氧化剂或氧清除剂以在使用前防止或减少洛沙平盐、自由基或前药的氧化降解。大幅改善洛沙平薄膜口服剂型对抗活性剂氧化降解的长期稳定性的氧清除剂或抗氧化剂的例子是亚硫酸盐,如亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠以及类似的钾盐和钙盐。

[0024] 盐(例如,亚硫酸钠)的合适量为以干基计、薄膜重量的从约0.01%至5%或0.1%至1%。

[0025] 发现当薄膜制剂被维持在从6至8、或6.5至7.5的中性pH时,通过口腔粘膜的洛沙平的吸收显著增强。因为成膜聚合物和其他成分的共混物(blend)倾向于产生酸性pH,所以添加提高薄膜产品的pH并使薄膜在中性pH下稳定的碱性物质是有益的。可以添加到本文披露的薄膜中的pH稳定剂的例子包括碳酸氢盐(例如,碳酸氢钠)、柠檬酸盐(例如,柠檬酸钾)、碳酸盐(例如,碳酸钙)、乳酸盐(例如,乳酸钠)和乙酸盐(例如,乙酸钙)。

[0026] 碳酸氢钠或其他pH稳定剂能以有效地将pH稳定在从6至8或6.5至7.5的范围内的量添加到本文披露的洛沙平薄膜口服剂型中,其合适量例如为以干基计、基于薄膜重量的0.5%至10%或1%至5%。

[0027] 为了进一步促进通过口腔粘膜吸收洛沙平盐、自由基或前药并减少引入胃肠道中的洛沙平的量，向洛沙平薄膜制剂中添加渗透增强剂是有利的。已经发现，促进通过口腔粘膜吸收洛沙平的特别有效的渗透增强剂是透明质酸或其盐。渗透增强剂(如透明质酸或胆盐)能按以干基计、薄膜剂型的重量的从约0.1％至约10％、0.5％至5％或1％至3％的量添加到洛沙平薄膜口服剂型中，从而显著增强通过口腔粘膜从薄膜中吸收洛沙平。

[0028] 为了促进洛沙平薄膜口服剂型对口腔粘膜的粘附，将粘膜粘附剂添加到薄膜产品中是有利的。可以添加到洛沙平薄膜口服剂型中以促进对口腔粘膜的粘附的粘膜粘附剂的例子包括海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、卡拉胶(karya gum)、甲基纤维素、聚环氧乙烷、惹烯和黄蓍胶。这种粘膜粘附剂能按以干基计、薄膜总重量的从约0.5％至约20％、或约1％至约5％的量添加到薄膜制剂中。

[0029] 根据需要，增塑剂可以有利地用在薄膜制剂中，以适当地改变薄膜的柔性从而有助于加工并允许薄膜容易地符合薄膜所施用的口腔粘膜的形状。可以有效地用在所披露的洛沙平薄膜口服剂型中以增强薄膜柔性的增塑剂包括乙二醇、丙二醇、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯和甘油。取决于所选择的成膜聚合物和薄膜制剂的其他组分，增塑剂的合适量通常为从约0.1％至10％、0.5％至5％或1％至5％。

[0030] 可以根据期望添加膨胀剂(bulking agent)或填充剂以增加成品薄膜产品的尺寸，从而有助于薄膜制剂的加工和制造、或改变薄膜制剂的性能(例如，增加或减少停留时间或增加硬度)。可以添加到所披露的薄膜产品中的合适填充剂包括淀粉、钙盐(如碳酸钙)、以及糖(如乳糖)。可以添加到本文披露的薄膜口服剂型中的填充剂的量通常为以干基计、薄膜重量的至多约25％、0.5％至20％、1％至15％或约2％至约10％。

[0031] 本文披露的洛沙平薄膜口服剂型可以通过将洛沙平盐、自由基或前药和成膜聚合物连同任何其他期望的添加剂(包括但不限于pH稳定剂、抗氧化剂、增塑剂、渗透增强剂、粘膜粘附剂、调味剂、着色剂、清新剂、甜味剂、填充剂或添加剂的组合)溶解或精细分散在溶剂中来制备。然后可以通过从制剂中除去(例如，蒸发)一种或多种溶剂以产生干薄膜，从而使薄膜在合适的基材上铸型。通常，洛沙平薄膜可以被铸型以产生厚度为从100微米至1.5毫米、或500微米至1000微米的薄膜。可以将干薄膜切割成适当的尺寸，通常为从约1平方厘米至约15平方厘米的面积，以提供用于经粘膜(transmucosal)递送洛沙平盐、自由基或前药的适当剂量，从而治疗与精神分裂症或双相1型障碍相关的急性激越。

[0032] 根据此披露的具体方面，提供一种同时维持中性pH同时保持洛沙平完全或几乎完全溶解的薄膜剂型是有益的。不幸的是，洛沙平的溶解度在中性pH或接近中性pH的情况下特别低。然而，已经发现，通过在制备洛沙平薄膜期间使用甲醇和/或乙醇作为溶剂或助溶剂，并且按以干基计、按薄膜的重量计从约5％至50％、或10％至40％的量将聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)在制剂中用作成膜聚合物，可以在同时添加pH稳定剂以维持中性pH时，将洛沙平保持处于高度溶解的形式，从而促进快速经粘膜吸收和令人期望的治疗效果的快速开始。据信添加聚乙二醇(增塑剂)和透明质酸钠(渗透增强剂)也显著地有助于快速吸收和期望的治疗效果的快速开始。

[0033] 以下例子是本发明的说明：

[0034] 实施例1

[0035]

成分	%湿重（w/w）	%干重（w/w）	功能
水	22.7	-	溶剂
甲醇	53.1	-	溶剂
碳酸氢钠	0.5	2.2	pH 稳定剂
亚硫酸钠	0.1	0.4	抗氧化剂
聚乙二醇	1.2	5.0	增塑剂
牛磺脱氧胆酸钠（Sodium taurodeoxycholate）	0.6	2.6	渗透增强剂

[0036]

聚环氧乙烷	1.5	6.1	粘膜粘附剂
琥珀酸洛沙平（Loxapine succinate）	2.1	8.8	活性剂
L-薄荷醇	0.1	0.6	清新剂和掩味剂
三氯蔗糖	0.2	0.8	甜味剂
碳酸钙	1.7	7.0	填充剂
聚维酮	4.9	20.4	成膜剂
羟丙基纤维素	11.2	46.1	成膜剂
总计	100.0	100.0	

[0037] 实施例2

[0038]

成分	%湿重（w/w）	%干重（w/w）	功能
水	22.7	-	溶剂
甲醇	53.0	-	溶剂
碳酸氢钠	0.5	2.2	pH 稳定剂
亚硫酸钠	0.1	0.4	抗氧化剂
聚乙二醇	1.2	5.0	增塑剂
透明质酸钠	0.6	2.5	渗透增强剂
聚环氧乙烷	1.5	6.1	粘膜粘附剂
琥珀酸洛沙平	3.3	13.7	活性剂
L-薄荷醇	0.1	0.6	清新剂和掩味剂
三氯蔗糖	0.2	0.8	甜味剂
碳酸钙	1.7	7.0	填充剂
聚维酮	4.9	20.3	成膜剂
羟丙基纤维素	10.1	41.4	成膜剂
总计	100.0	100.0	

[0039] 实施例3

[0040]

成分	%湿重（w/w）	%干重（w/w）	功能
水	23.0	-	溶剂
甲醇	53.8	-	溶剂
碳酸氢钠	0.6	2.6	pH 稳定剂
丁羟甲苯（Butylated Hydroxytoluene）	0.01	0.02	抗氧化剂
聚乙二醇	1.3	5.5	增塑剂
聚环氧乙烷	1.8	7.6	粘膜粘附剂
焦亚硫酸钠	0.01	0.2	抗氧化剂
琥珀酸洛沙平	3.7	15.7	活性剂
L-薄荷醇	0.4	1.6	渗透增强剂和清新剂
三氯蔗糖	0.2	0.9	甜味剂
FD&C 蓝色二号（FD&C Blue No 2）	0.02	0.1	着色剂
聚维酮	5.0	21.7	成膜剂
羟丙基纤维素	10.2	44.1	成膜剂
总计	100.00	100.00	

[0041] 实施例4

[0042]

成分	%湿重（w/w）	%干重（w/w）	功能
甲醇	74.1	-	溶剂
碳酸氢钠	0.6	2.2	pH 稳定剂
亚硫酸氢钠	0.1	0.2	抗氧化剂
三乙酸甘油酯	3.3	12.7	增塑剂
共聚维酮	1.7	6.7	成膜剂
琥珀酸洛沙平	3.0	11.6	活性剂

[0043]

L-薄荷醇	0.3	1.1	渗透增强剂和清新剂
三氯蔗糖	0.3	1.1	甜味剂
聚维酮	5.4	21.1	成膜剂
羟丙基纤维素	11.2	43.3	成膜剂
总计	100.0	100.0	

[0044] 实施例5

[0045]

成分	**%湿重** (w/w)	**%干重** (w/w)	**功能**
乙醇	71.8	-	溶剂
水	8.0	-	溶剂
碳酸氢钠	0.5	2.6	pH 稳定剂
焦亚硫酸钠	0.04	0.2	抗氧化剂
甘油	0.8	3.9	增塑剂
共聚维酮	1.6	7.9	成膜剂
琥珀酸洛沙平	2.9	14.5	活性剂
三氯蔗糖	0.3	1.3	甜味剂
L-薄荷醇	0.2	1.1	渗透增强剂和清新剂
聚维酮	5.9	29.1	成膜剂
羟丙基纤维素	8.0	39.4	成膜剂
总计	100.0	100.0	

[0046] 实施例6

[0047]

成分	**%湿重** (w/w)	**%干重** (w/w)	**功能**
水	22.7	-	溶剂
甲醇	53.0	-	溶剂
碳酸氢钠	0.6	2.2	pH 稳定剂

[0048]

焦亚硫酸钠	0.1	0.4	抗氧化剂
聚乙二醇	1.2	5.0	增塑剂
甘氨脱氧胆酸钠（Sodium glycodeoxycholate）	0.6	2.5	渗透增强剂
聚环氧乙烷	1.5	6.1	粘膜粘附剂
琥珀酸洛沙平	3.3	13.7	活性剂
L-薄荷醇	0.1	0.6	清新剂和掩味剂
三氯蔗糖	0.2	0.8	甜味剂
碳酸钙	1.7	7.0	填充剂
聚维酮	10.1	41.4	成膜剂
羟丙基纤维素	4.9	20.3	成膜剂
总计	100.0	100.0	

[0049] 实施例7

[0050]

成分	**%湿重**（w/w）	**%干重**（w/w）	**功能**
水	64.5	-	溶剂
乙醇	10.0		溶剂
牛磺脱氧胆酸钠	0.7	2.6	渗透增强剂
聚乙二醇	1.3	5.2	增塑剂
碳酸氢钠	0.7	2.6	pH 稳定剂
羟丙甲纤维素	5.0	19.4	成膜剂
羟丙甲纤维素	1.3	5.3	成膜剂
聚环氧乙烷	10.8	42.3	成膜剂
琥珀酸洛沙平	5.3	21.0	活性剂
Evospray 酸橙香料（Evospray Lime Flavor）	0.4	1.6	调味剂

[0051]

总计	100.0	100.0	

[0052] 以上描述仅被认为是优选实施方案的描述。本领域技术人员以及制造或使用所说明的实施方案的人员将想到对这些实施方案的修改。因此，应当理解，上述实施方案仅仅是示例性的，并不旨在限制本公开的范围，本公开的范围由根据专利法原则(包括等同原则)解释的所附权利要求限定。