



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110812331 A

(43)申请公布日 2020.02.21

(21)申请号 201810908949.X

(22)申请日 2018.08.10

(71)申请人 北京普德康利医药科技发展有限公司

地址 101111 北京市大兴区科创六街88号  
亦庄生物医药园孵化楼1508室

(72)发明人 林静文

其他发明人请求不公开姓名

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 11/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54)发明名称

一种氟比洛芬咽部滞留颗粒

(57)摘要

本发明提供一种氟比洛芬咽部滞留颗粒,包含氟比洛芬和卡波姆,其中,氟比洛芬占颗粒的重量百分比为0.5%-10%,卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-10%,优选为0.5%-5%,进一步优选为0.5%-3%。本发明提供的氟比洛芬咽部滞留颗粒能够在咽喉发炎部位滞留较长时间,同时能够加速药物在炎症部位的渗透,获得更好的治疗效果。

1. 一种氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,包含氟比洛芬和卡波姆,氟比洛芬占颗粒的重量百分比为0.5%-10%,卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-10%。

2. 根据权利要求1所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,所述的卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-5%。

3. 根据权利要求2所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,所述的卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-3%。

4. 根据权利要求3所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,还包含填充剂、pH调节剂,甜味剂,矫味剂。

5. 根据权利要求4所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,所述的填充剂选自蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、半乳糖、木糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨醇、异麦芽糖醇,或者其组合。

6. 根据权利要求4所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,所述的pH调节剂选自碳酸氢钠、柠檬酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢二钠、磷酸氢二钠、乙酸钠、柠檬酸钠,或其组合。

7. 根据权利要求4所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,所述的矫味剂选自薄荷脑、薄荷香精、香草香精、柠檬香精、草莓香精、桔子香精、什锦味香精,或者其组合。

8. 根据权利要求1-7任一所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,每单位剂量中氟比洛芬的量为2.5-20mg。

9. 根据权利要求8所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒,其特征在于,每单位剂量中氟比洛芬的量为5-12.5mg。

10. 一种权利要求1-9任一所述的氟比洛芬咽部滞留颗粒的制备方法,包括以下步骤:

(1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

(2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

(3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

## 一种氟比洛芬咽部滞留颗粒

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,具体涉及一种氟比洛芬咽部滞留颗粒。

### 背景技术

[0002] 氟比洛芬是一种非甾体类消炎镇痛药物,其作用机制为抑制前列腺素环氧酶,阻断前列腺素的生物合成,从而发挥疗效,其消炎镇痛能力强于阿司匹林和布洛芬,并且副作用较小,具有良好的耐受性。氟比洛芬被开发为片剂用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎等,也被用于牙科领域小手术后的镇痛消炎。氟比洛芬的前体药物氟比洛芬酯被开发为脂肪乳制剂,用于术后及癌症的镇痛。

[0003] 急性咽炎是一种临床中十分常见的病症,其发病原因多为细菌、病毒感染所致,临床初期表现为咽干、瘙痒、微痛、灼热感及异物感,继而咽部疼痛难忍。目前临床上多采用抗生素进行治疗,大量频繁使用抗生素容易产生耐药,并且使用口服抗生素药物治疗对于患者的炎症部位缓解速度较慢,患者咽部不适感维持的时间也较长,急性咽炎得不到有效治疗会逐渐转变为慢性咽炎后,病程迁延难愈,严重影响患者日常生活。在临床上,也有使用口腔局部直接给药的方式,能够快速缓解不适。目前,氟比洛芬已经被制备为锭剂和喷雾剂用于治疗咽喉疼痛。

[0004] 专利CN96199729.X提供了一种用于治疗咽喉疼痛的氟比洛芬药物组合物,具体公开了用于治疗咽喉疼痛的氟比洛芬锭剂和氟比洛芬喷雾剂。

[0005] 但是上述氟比洛芬锭剂和喷雾剂在使用时,在咽喉部位滞留时间较短,局部吸收少,透过咽喉黏膜速率较慢,从而影响药物疗效,不能达到快速缓解咽喉肿痛的目的。

[0006] 本申请提供一种新型的氟比洛芬咽部滞留颗粒,该颗粒剂服用后能够在咽喉发炎部位滞留较长时间,同时能够加速药物在炎症部位的渗透,获得更好的治疗效果。

### 发明内容

[0007] 为了实现上述发明目的,本发明的技术方案如下:

[0008] 本发明提供一种氟比洛芬咽部滞留颗粒,包含氟比洛芬和卡波姆,氟比洛芬占颗粒的重量百分比为0.5%-5%,卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-10%。

[0009] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,所述的卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-5%。

[0010] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,所述的卡波姆占颗粒的重量百分比为0.5%-3%。

[0011] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,还包含填充剂、pH调节剂,甜味剂,矫味剂。

[0012] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,所述的填充剂选自蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、半乳糖、木糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、山梨醇、异麦芽糖醇,或者其组合。

[0013] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,所述的pH调节剂选自碳酸氢钠、柠檬酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢二钠、磷酸氢二钠、乙酸钠、柠檬酸钠,或其组合。

[0014] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,所述的矫味剂选自薄荷香精、香草香精、柠檬香精、草莓香精、桔子香精、什锦味香精,或者其组合。

[0015] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,所述的甜味剂选自糖精、安赛蜜、阿斯巴甜,或者其组合。

[0016] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,每单位剂量中氟比洛芬的量为2.5-20mg。

[0017] 上述的氟比洛芬咽部滞留颗粒中,每单位剂量中氟比洛芬的量为5-12.5mg。

[0018] 一种上述氟比洛芬咽部滞留颗粒的制备方法,包括以下步骤:

[0019] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0020] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0021] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0022] 氟比洛芬以两种对映体的形式存在,本申请中的术语氟比洛芬包括其各种对映体和它们的任何比例的混合物,包括1:1混合物。

[0023] 氟比洛芬可以为可药用盐或者衍生物,本申请中氟比洛芬包括其可药用盐或者衍生物。

### 具体实施方式

[0024] 对比例1

[0025] 按照专利CN96199729.X说明书中实施例3的处方和方法制备氟比洛芬锭剂,作为对比例1样品。

[0026] 对比例2

[0027] 按照专利CN96199729.X说明书实施例14中的处方和方法制备氟比洛芬喷雾剂,作为对比例2样品。

[0028] 对比例3

[0029]

成分	含量
氟比洛芬	8.75mg
卡波姆	1.54mg
蔗糖	200mg
甘露醇	300mg
薄荷脑	4mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节pH至6.0-8.0

[0030] 制备方法:

[0031] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0032] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0033] (3) 干燥,得到氟比洛芬颗粒剂。

[0034] 实施例1

[0035]

成分	含量
氟比洛芬	8.75mg
卡波姆	2.6mg
蔗糖	200mg
甘露醇	300mg
薄荷脑	4mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节pH至6.0-8.0

[0036] 制备方法:

[0037] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0038] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0039] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0040] 实施例2

[0041]

成分	含量
氟比洛芬	8.75mg
卡波姆	16mg
蔗糖	200mg
甘露醇	300mg
薄荷脑	4mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节pH至6.0-8.0

[0042] 制备方法:

[0043] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0044] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0045] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0046] 实施例3

[0047]

成分	含量
氟比洛芬	8.75mg
卡波姆	27mg
蔗糖	200mg
甘露醇	300mg
薄荷脑	4mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节pH至6.0-8.0

[0048] 制备方法:

[0049] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0050] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0051] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0052] 实施例4

[0053]

成分	含量
氟比洛芬	8.75mg

[0054]

卡波姆	57mg
蔗糖	200mg
甘露醇	300mg
薄荷脑	4mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节 pH 至 6.0-8.0

[0055] 制备方法:

[0056] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH值至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0057] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0058] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0059] 测试例1溶散时间测定

[0060] 对于口腔含服药物来说,在咽部滞留时间越长,局部药物浓度保持的时间越长。对于药物开发来说,药物的溶散时间越长,在口腔中滞留的时间越长。本实验采用ZB-1D型崩解仪模拟测定药物在口腔内的溶散时间。取对比例1锭剂6片、对比例3组氟比洛芬颗粒剂和实施例1-4组氟比洛芬咽部滞留颗粒剂6份,加入智能崩解仪进行测定,测定温度为(37±0.5)℃,测定粉粒完全通过筛网的时间即为口腔内的溶散时间。

[0061] 表1

[0062]

组别	溶散时间 (min)
对比例1	14.2
对比例3	15.4
实施例1	34.2
实施例2	35.0
实施例3	36.3
实施例4	37.5

[0063] 根据上述实验结果可以发现,本申请实施例1-4制备的氟比洛芬咽部滞留颗粒的溶散时间30min,远大于对比例1的氟比洛芬锭剂和对比例3的氟比洛芬颗粒剂。其在实际使用时能够显著延长药物在咽部的滞留时间,从而保持药物在炎症部位的浓度。

[0064] 测试例2体外透膜吸收试验

[0065] 离体皮肤准备青蛙5只处死,取下背部皮肤,用生理盐水反复冲洗,直至无浑浊。置于4℃冰箱保存。

[0066] 试验样品取实施例1和实施例3组单位剂量氟比洛芬咽部滞留颗粒剂(含8.75mg氟比洛芬)溶于5ml生理盐水中制成样品1和样品2,取对比例1组锭剂(含8.75mg氟比洛芬)溶于5ml生理盐水中制成释放样品3,取对比例2组喷雾剂(含8.75mg氟比洛芬)用生理盐水稀释至5ml,制成释放样品4,取对比例3组氟比洛芬颗粒剂(含8.75mg氟比洛芬)用生理盐水稀释至5ml,制成释放样品5。

[0067] 透膜试验采用双室扩散装置进行体外透膜试验,取青蛙皮剪成适宜大小,固定在在供给室与接收室之间,在接收室中注入生理盐水作为接收液,使取样管液面略高于膜。释放样品用量为0.5ml,接收液5.0ml,振速为150次/min,扩散面积为0.5cm<sup>2</sup>,在1h、3h、6h、12h、24h时间点分别取4.0ml接收液,同时补加等量的接收液,测定每个取样点的药物浓度(μg·mL<sup>-1</sup>)。

[0068] 高效液相色谱柱:采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-4%冰醋酸溶液(70:30)为流动相;检测波长为276nm。

[0069] 结果处理将每次测定的浓度代入下式,计算累积透过量Q。

$$[0070] \quad Q = \frac{C_n \times 5 + \sum_{j=1}^{n-1} C_j \times 4}{A} \quad (\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$$

[0071] 其中,C<sub>n</sub>为第n个取样点的药物浓度(μg·mL<sup>-1</sup>),C<sub>i</sub>为第i个取样点的药物浓度(μg·mL<sup>-1</sup>),A为扩散面积。以累积透过量Q对时间t进行线性回归,所得方程的斜率即为透膜速率,结果如下表1所示。

[0072] 表2

[0073]

组别	v (透膜速率) / μg·cm <sup>-2</sup> ·h <sup>-1</sup>
实施例 1 组	52.276±4.221
实施例 3 组	54.129±4.312
对比例 1 组	38.951±3.826
对比例 2 组	40.219±3.986
对比例 3 组	41.197±3.819

[0074] 根据上述实验结果可以发现,实施例1和实施例3组的样品透膜吸收速率显著优于对比例1-2组,因此,本发明制备的凝胶颗粒剂中氟比洛芬的吸收和起效速率高于对比例1的锭剂和对比例2的喷雾剂。实施例1、3组的样品透膜吸收率显著优于对比例3组的氟比洛芬颗粒剂,由此可见,当卡波姆的含量低于本发明的范围时,颗粒剂的透膜吸收率显著较低。

[0075] 根据测试例1-2的检测结果可以发现,本申请的氟比洛芬咽部滞留颗粒可以在咽喉发炎部位滞留较长时间,并且也具有较高的透膜吸收,因此,在剂量相同的情况下,本申请的氟比洛芬咽部滞留颗粒可以获得更高的吸收度,发挥更好的疗效。

[0076] 测试例3对急性咽炎模型大鼠的治疗作用

[0077] 实验动物SD大鼠70只,雌雄各半,随机分为7组,每组10只,分别为空白对照组、模型对照组、实施例1组、实施例3组、对比例1组、对比例2组、对比例3组。

[0078] 用喉头喷雾器将25%的氨水向大鼠咽部喷雾(散布面积150mm<sup>2</sup>),每日两次,每次3揆,连续3天,使咽部黏膜因急性刺激而充血肿胀,形成急性炎症。空白对照组用蒸馏水代替氨水。造模3天后,各组给予相应药物0.8mg/kg,每日两次,连续3天。每天观察记录造模后各组大鼠活动情况。末次给药后次日,使用10%水合氯醛(3ml/kg)腹腔麻醉,仰卧固定,暴露咽喉,取咽壁组织,生理盐水冲洗后,取其中一半常规制片,HE染色,镜下观察各组大鼠咽壁组织病理学形态表现。另外一半组织匀浆后测定NO, MPO等指标。

[0079] 病理组织评分标准

[0080]

评分	黏膜、固有膜层	炎性细胞
-	无水肿	无炎性细胞
+	固有膜层水肿	少量炎性细胞浸润
++	固有膜层血管充血, 部分黏膜腺上皮细胞坏死	有炎性细胞浸润
+++	固有膜层血管充血, 黏液腺上皮细胞坏死	大量炎性细胞浸润

[0081] 统计分析统计软件采用SPSS13.0, 计量资料均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 等级资料采用秩和检验,  $P < 0.05$ 为有统计学意义。

[0082] 实验结果造模第1天开始, 与空白对照组对比, 大部分大鼠逐渐出现搔抓口部, 跳跃不安, 黏液分泌增多, 咽部黏膜充血、肿胀呈鲜红色等现象, 第3天症状较为明显。给药后, 用药组大鼠症状逐渐恢复正常, 模型对照组大鼠精神状态欠佳、咽部红肿症状无明显改善。

[0083] 大鼠咽部粘膜组织病理学影响结果如下表3所示:

[0084] 表3

[0085]

组别	病变评分结果
空白对照组	1.5 ± 1.05
模型对照组	4.7 ± 1.98
实施例1组	1.6 ± 1.11
实施例3组	1.6 ± 0.78
对比例1组	2.5 ± 1.17
对比例2组	2.7 ± 1.23
对比例3组	2.4 ± 1.14

[0086] 根据大鼠咽部黏膜组织病理学影响的结果, 空白对照组的大鼠咽喉表面黏膜完整, 咽部组织淡红色, 未见充血、肿胀等现象; 模型对照组大鼠咽部呈充血状态, 暗红色, 光泽度欠佳, 黏液性分泌物增多, 部分咽后壁颗粒状隆起, 黏液腺肥大, 分泌功能亢进; 对比例1-3组以及实施例1和实施例3组与模型组相比, 上述病理表现有不同程度的改善, 其中以实施例1和实施例3组的改善最为明显。根据上述表2中的评分数据可见, 实施例1和实施例3组

相对于对比例1-2组,病变评分结果明显更低。可见,本发明制备的氟比洛芬咽部滞留颗粒相较于现有技术的锭剂和喷雾剂,对于大鼠急性咽炎症状具有更优的缓解作用。实施例1和实施例3组相对于对比例3组的结果可以发现,当卡波姆重量百分比在本发明范围时,对于急性咽炎症状具有明显更优的缓解作用。

[0087] 大鼠咽部组织NO,MPO含量检测结果如下表4所示:

[0088] 表4

[0089]

组别	NO ( $\mu\text{mol/g}$ )	MPO (U/g)
空白对照组	0.87 $\pm$ 0.14	0.17 $\pm$ 0.08
模型对照组	2.94 $\pm$ 1.13	0.51 $\pm$ 0.17
实施例1组	1.08 $\pm$ 0.49	0.19 $\pm$ 0.10

[0090]

实施例3组	1.02 $\pm$ 0.41	0.18 $\pm$ 0.10
对比例1组	1.74 $\pm$ 0.63	0.26 $\pm$ 0.11
对比例2组	1.83 $\pm$ 0.69	0.30 $\pm$ 0.14
对比例3组	1.72 $\pm$ 0.59	0.25 $\pm$ 0.11

[0091] 根据表4的检验结果可以发现,与空白对照组相比,模型对照组咽部组织的NO,MPO含量明显升高( $P < 0.01$ )。给药后,与模型对照组相比,实施例1和实施例3组与对比例1-3组的NO,MPO含量均明显降低,实施例1和实施例3组与模型对照组相比 $P < 0.01$ ,对比例1-3组与模型对照组相比 $P < 0.05$ 。实施例1和实施例3组的NO,MPO含量与对比例1-3组相比 $P < 0.05$ ,即实施例1和实施例3组的氟比洛芬咽部滞留颗粒对于大鼠急性咽炎的缓解效果优于对比例1-3组。

[0092] 实施例5

[0093]

成分	含量
氟比洛芬	2.5mg
卡波姆	20mg
甘露醇	200mg
薄荷香精	4mg
薄荷脑	4mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节pH至6.0-8.0

[0094] 制备方法:

[0095] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0096] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0097] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0098] 实施例6

[0099]

成分	含量
氟比洛芬	5mg

[0100]

卡波姆	50mg
甘露醇	400mg
木糖醇	200mg
柠檬香精	10mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节 pH 至 6.0-8.0

[0101] 制备方法:

[0102] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0103] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0104] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0105] 实施例7

[0106]

成分	含量
氟比洛芬	12.5mg
卡波姆	60mg
甘露醇	400mg
葡萄糖	400mg
阿斯巴甜	2mg
什锦香精	7mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节pH至6.0-8.0

[0107] 制备方法:

[0108] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0109] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0110] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0111] 实施例8

[0112]

成分	含量
氟比洛芬	20mg
卡波姆	40mg

[0113]

甘露醇	600mg
阿斯巴甜	2mg
什锦香精	7mg
碳酸氢钠/柠檬酸	调节 pH 至 6.0-8.0

[0114] 制备方法:

[0115] (1) 将pH调节剂溶于纯化水中调节pH至6.0-8.0,加入氟比洛芬和卡波姆,搅拌均匀后,得到混合溶液;

[0116] (2) 向步骤(1)混合溶液中加入其它药用辅料,混合均匀制成软材后过筛;

[0117] (3) 干燥,得到氟比洛芬咽部滞留颗粒。

[0118] 实施例5-8组的样品经过透膜试验和急性咽炎大鼠模型试验,所得结果均能符合要求。

[0119] 上述内容详细描述了本发明的优选实施方式。但是,本发明并不限于上述实施方式中的具体细节,在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,这些简单变型均属于本发明的保护范围。

[0120] 另外需要说明的是,在上述具体实施方式中所描述的各个具体技术特征,在不矛盾的情况下,可以通过任何方式进行组合。为了避免不必要的重复,本发明对各种可能的组合方式不再另行说明。

[0121] 此外,本发明的各种不同的实施方式之间也可以进行任意组合,只要不违背本发明的思想,其同样应当视为本发明所公开的内容。