

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/19

A61K 9/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96199729.X

[43]公开日 1999年2月10日

[11]公开号 CN 1207677A

[22]申请日 96.11.21 [21]申请号 96199729.X

[30]优先权

[32]95.11.22 [33]GB [31]9523833.3

[86]国际申请 PCT/EP96/05208 96.11.21

[87]国际公布 WO97/18802 英 97.5.29

[85]进入国家阶段日期 98.7.21

[71]申请人 布茨公司

地址 英国英格兰诺丁汉

[72]发明人 D·M·巴雷特 C·S·史密斯

D·M·图尔古德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含氟比洛芬的药物组合物

[57]摘要

本发明涉及氟比洛芬在治疗咽喉疼痛中的应用,包括对需此治疗的患者施用可咀嚼或可吮吸的固体剂量形式或喷雾剂形式的、含有治疗有效量的氟比洛芬的药物组合物,所述组合物在口腔中释放氟比洛芬,以使氟比洛芬运送到疼痛的咽喉表面。

权 利 要 求 书

1. 氟比洛芬用于制备治疗咽喉疼痛药物的用途, 所述药物是可咀嚼或可吮吸固体剂型或喷雾剂形式, 并旨在将有效量的氟比洛芬释放到口腔中以将氟比洛芬运送到咽喉表面。

5 2. 氟比洛芬在治疗咽喉疼痛中的用途, 包括对需此治疗的患者施用可咀嚼或可吮吸的固体剂量形式或喷雾剂形式的、含有治疗有效量的氟比洛芬的药物组合物, 所述组合物在口腔中释放氟比洛芬, 以使氟比洛芬运送到疼痛的咽喉表面。

10 3. 一种治疗咽喉疼痛的方法, 包括从可咀嚼或可吮吸的固体剂型或喷雾剂形式的药物组合物将治疗有效量的氟比洛芬施用到疼痛咽喉的表面。

4. 一种如前述任一项权利要求的用途或方法, 其中每单位剂量中氟比洛芬的量为 2.5-20mg。

15 5. 如权利要求 4 的用途或方法, 其中每单位剂量中氟比洛芬的量为 5-12.5mg。

说明书

含氟比洛芬的药物组合物

5 本发明涉及氟比洛芬的新医药用途。氟比洛芬[2-(2-氟-4-联苯基)丙]酸是一种熟知的非甾类抗炎药，它还具有镇痛和解热活性。氟比洛芬分子以两种对映体形式存在，本文采用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，本文称之为外消旋氟比洛芬。氟比洛芬可以可药用盐或衍生物如酯形式存在，本
10 文采用的术语“氟比洛芬”包括这类盐和酯。

氟比洛芬和其 S(+)-对映体被建议用于治疗牙龈适应症。

EP 137668-A(Upjohn)描述了氟比洛芬用于防止或抑制牙槽骨吸收的应用。

15 EP 486561-A(Sepracor)描述了 S(+)-氟比洛芬治疗牙周疾病和促进与该疾病有关的骨再生的用途。所述的牙周疾病包括牙周炎、牙龈炎和牙周变性。

这两篇文献具体描述了牙龈的治疗，但未涉及口腔的任何其它部位的治疗。

20 本发明涉及氟比洛芬在治疗咽喉疼痛中的用途，该用途包括对需此治疗的患者施用可咀嚼或可吮吸的固体剂量形式或喷雾剂形式的、含有治疗有效量的氟比洛芬的药物组合物，所述组合物在口腔中释放氟比洛芬，以使氟比洛芬运送到疼痛的咽喉表面。

25 固体剂量形式可以是为患者吮吸的锭剂或可咀嚼或可吮吸片、胶囊、软锭剂或胶状物，如口香糖。本文采用的术语“锭剂”包括所有通过冷却含活性成分的糖基或糖醇基(如山梨糖醇)的熔融基质形成的产品剂型。本文采用的术语“片剂”包括压制粉末或颗粒或者压制膏状物制成的单位剂型。优选药物组合物是通过冷却含糖、液体葡萄糖、氟比洛芬和其它赋形剂的热的锭剂基质形成固体锭剂而制成的锭剂。

30 已发现，治疗有效量为普通成人剂量的 5% - 40%，该剂量是指通过摄入获得全身性抗炎和/或镇痛作用的剂量。因此，氟比洛芬在药物组合物中的存在量可以为 2.5-20mg，优选 5-12.5mg。使用氟比洛芬的可药用盐时，使用的盐量应是能提供所需量氟比洛芬的量。适合

的盐包括氟比洛芬的碱金属盐如钠盐或氨基酸盐如赖氨酸、精氨酸或葡甲胺盐。

5 预期氟比洛芬会与其它非甾类抗炎药一样，留在口中时会在口后部产生令人不快的灼烧感。显然，这是患者所不能接受的。本申请人出人意料地发现当使用本发明的组合物治疗咽喉疼痛时患者并未经历无法接受的灼烧感，而是确实感到了咽喉疼痛症状的缓解。

10 固体剂型可采用本领域生产锭剂、片剂、胶囊或口香糖的熟知方法制备，这类制剂中可含有已知的其它成分，如酸性调节剂、遮光剂、稳定剂、缓冲剂、芳香剂、甜味剂、着色剂和防腐剂。例如，优选的本发明固体制剂可通过在真空下加热锭剂基质(如糖和液体葡萄糖的混合物)除去过量水份，然后将剩余的成分混入该混合物中制备成锭剂。再将所得混合物抽制为长柱状物，由此形成单个锭剂。然后将锭剂冷却，随后用肉眼检查并进行适当包装。一种适当的包装形式是由金属如铝箔密封的防水塑料材料(聚氯乙烯)泡罩包装。患者通过对泡罩加压使锭剂将金属箔封压破并由此取出锭剂。锭剂通常为患者吮吸而释放氟比洛芬。咀嚼固体剂型可采用制备咀嚼糖果或口香糖的方法制备。例如口嚼固体剂型可由其中加入了氟比洛芬的糖和葡萄糖浆的挤出混合物制备，该混合物中还可任选加入打泡剂(whipping agent)、湿润剂、润滑剂、芳香剂和着色剂。(参见药物剂型：片剂，20 第1卷，H A Lieberman 编辑，第2版，L Lachman 和 J B Schwartz 于1989年出版)。

25 通过将氟比洛芬溶解或悬浮于液体介质中制备喷雾剂，该喷雾剂中还可含有其它成分，如稳定剂、缓冲剂、芳香剂、甜味剂、着色剂、缓冲剂、芳香剂、甜味剂、着色剂和防腐剂。例如，可通过将水溶性成分溶于水，非水溶性成分溶于共溶剂(如，醇)中制备喷雾剂。然后将两相混合并过滤，再装入配送用容器中。配送用容器可安装有计量的、人工操作的喷雾机械或配送器可含有加压抛射剂并安装有适当的配送阀门。

30 用于本发明的一种优选制剂的形式是可为患者吮吸或咀嚼的并且可缓慢释放氟比洛芬的组合物。氟比洛芬经过咽喉粘膜被部分吸收，提供局部缓解作用。未被吸收的氟比洛芬经患者消化吸收进入血流。除氟比洛芬对咽喉粘膜的局部应用产生的缓解作用外，经吸收的氟比

洛芬还可全身性地发挥作用，提供镇痛、抗炎和解热活性。

用于本发明的第二种优选制剂的形式是喷雾剂，喷雾剂给药可使液体制剂与咽喉粘膜接触，从而部分活性成分被吸收，提供局部缓解作用。除氟比洛芬对咽喉粘膜的局部应用产生的缓解作用外，液体组5 合物的消化意味着未被吸收的氟比洛芬可被吸收入血流，提供全身性镇痛、抗炎或解热活性。

本发明将通过仅以举例方式给出的下列实施例加以说明。

实施例 1-4

10 制备含下列成分的锭剂，各分量以就每个锭剂而言的毫克重量表示。

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
外消旋氟比洛芬	2.5	5	8.75	12.5
芳香剂(樱桃)	7.05	7.05	7.05	7.05
碳酸钙	7.5	7.5	7.5	7.5
二氧化硅(Aerosil 300)	0.75	0.938	0.94	1.5
糖和液体葡萄糖的 1:1 混合物固体	至 2350	至 2350	至 2350	至 2350

15 将糖和液体葡萄糖的混合物加热到 140°并施加真空降低该混合物的水含量。在密封容器中加入芳香剂。将氟比洛芬、二氧化硅(助流剂)和碳酸钙混合，将该混合物加到剩余组分中。将所得混合物冷却形成长柱状物，由此形成各个锭剂。该各个锭剂经肉眼检查，然后包装。

发现所得锭剂对咽喉镇痛提供了令人愉快、稳定的和有效的治疗。

实施例 5-7

20 以类似于上面实施例 1-4 描述的方式，制备含下列成分的锭剂，各分量的量以就每个锭剂而言的毫克重量表示。

	实施例 5	实施例 6	实施例 7
外消旋氟比洛芬	5	8.75	12.5
左旋薄荷醇	4	4	4
芳香剂(橙)	1.645	1.645	1.645
芳香剂(葡萄)	2.5	2.5	2.5
糖精钠	2	2	2
碳酸钙	7.5	7.5	7.5
二氧化硅(Aerosil 300)	0.94	1.22	1.5
糖和液体葡萄糖的 1:1 混合物固体	至 2350	至 2350	至 2350

实施例 8 和 9

5 以类似于上面实施例 1-4 描述的方式, 制备含下列成分的錠剂, 各成分的量以就每个錠剂而言的毫克重量表示。

	实施例 8	实施例 9
外消旋氟比洛芬	5	12.5
左旋薄荷醇	1.551	1.551
芳香剂(橙)	1.645	1.645
薄荷油	2	2
天冬酰苯丙氨酸甲酯	4	4
碳酸钙	7.5	7.5
二氧化硅(Aerosil 300)	0.94	1.5
糖和液体葡萄糖的 1:1 混合物固体	至 2350	至 2350

实施例 10 和 11

10 以类似于上面实施例 1-4 描述的方式, 制备含下列成分的錠剂, 各成分的量以就每个錠剂而言的毫克重量表示。

	实施例 10	实施例 11
外消旋氟比洛芬	5	12.5
左旋薄荷醇	4	4
芳香剂(橙)	1.645	1.645
芳香剂(酸柚)	2.5	2.5
天冬酰苯丙氨酸甲酯	4	4
碳酸钙	7.5	7.5
二氧化硅(Aerosil 300)	0.94	1.5
糖和液体葡萄糖的 1:1 混合物固体	至 2350	至 2350

实施例 12 和 13

以类似于上面实施例 1-4 描述的方式，制备含下列成分的锭剂，
5 各成分的量以就每个锭剂而言的毫克重量表示。

	实施例 12	实施例 13
外消旋氟比洛芬	5	12.5
左旋薄荷醇	4	4
芳香剂(酸柚)	2.5	2.5
天冬酰苯丙氨酸甲酯	4	4
碳酸钙	7.5	7.5
二氧化硅(Aerosil 300)	0.94	1.5
糖和液体葡萄糖的 1:1 混合物固体	至 2350	至 2350

实施例 14

10 将下列组分混合，得到药物制剂，该制剂可包装到安装有计量的
手动喷雾机制的分配容器中，该容器可将制剂以细雾喷雾到咽喉粘膜
上。所有百分数均是指占最终制剂重量的百分数。

外消旋氟比洛芬	0.624%	
乙醇	34.71%	
山梨糖醇(70%溶液)	13.90%	
甘油	13.58%	
着色剂、芳香剂	适量	
水	加至	100%

经临床试验证实了疗效，在试验中，对咽喉疼痛患者施用实施例 2、3 和 4 之一描述的制剂或安慰剂。询问患者与咽喉疼痛有关的疼痛缓解、咽喉肿胀减轻和/或治疗后吞咽改善方面的因素，评价疗效。患者还经临床医师检查确定扁桃体咽炎 (tonsillopharyngitis) 的量。