



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103622926 A

(43) 申请公布日 2014. 03. 12

(21) 申请号 201310629706. X

A61K 31/192 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 10. 17

A61P 11/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/733, 127 2005. 11. 02 US

60/810, 417 2006. 06. 01 US

(62) 分案原申请数据

200680033639. 3 2006. 10. 17

(71) 申请人 帝国制药美国公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 日比彻

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 9/08 (2006. 01)

A61K 9/12 (2006. 01)

A61K 9/68 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

感官上可接受的布洛芬口服给药制剂、制备和使用它的方法

(57) 摘要

本发明提供了感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂, 以及制备和使用所述制剂的方法。本发明制剂的特点是它们包括布洛芬和掩蔽组分。在某些实施方案中, 所述掩蔽组分包括一种或多种冷却剂、有机酸和环糊精。本发明在许多应用上得以利用。

1. 感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂,所述制剂含有:
布洛芬;和
掩蔽组分;
其中所述制剂不包括含量是所述制剂中布洛芬的量的两倍或两倍以上环糊精。
2. 根据权利要求1的制剂,其中所述掩蔽组分包括冷却剂。
3. 根据权利要求2的制剂,其中所述冷却剂选自1-薄荷醇、d1-薄荷醇、WS-23 (N, 2, 3-三甲基-2-异丙基丁酰胺)、WS-3 (环己烷甲酰胺, N-乙基-5-甲基-2-(1-甲基乙基))、胡椒薄荷油和留兰香油。
4. 根据权利要求1的制剂,其中所述掩蔽组分包括有机酸。
5. 根据权利要求4的制剂,其中所述有机酸选自天冬氨酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸、牛磺酸、酒石酸和琥珀酸。
6. 根据权利要求1的制剂,其中所述掩蔽组分包括环糊精。
7. 根据权利要求1的制剂,其中所述掩蔽组分包括两种或多种冷却剂和有机酸。
8. 根据权利要求7的制剂,其中所述掩蔽组分包括冷却剂、有机酸和环糊精。
9. 根据权利要求1的制剂,其中所述固体口服剂制剂是锭剂、药片、片剂、含漱剂、喷雾或胶质物。
10. 感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂,所述制剂含有:
(a) 布洛芬;和
(b) 掩蔽组分,其包含下述至少一种:
(i) 冷却剂;和
(ii) 有机酸;
其中所述制剂不包括含量是所述制剂中布洛芬的量的两倍或两倍以上环糊精。
11. 根据权利要求10的制剂,其中所述掩蔽组分包括所述冷却剂和所述有机酸。
12. 根据权利要求10的制剂,其中所述制剂包括环糊精。
13. 根据权利要求10的制剂,其中所述冷却剂选自1-薄荷醇、d1-薄荷醇、WS-23 和 WS-3、胡椒薄荷油和留兰香油。
14. 根据权利要求10的制剂,其中所述有机酸选自天冬氨酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸、牛磺酸、酒石酸和琥珀酸。
15. 根据权利要求10的制剂,其中所述固体口服剂制剂是锭剂、药片、片剂或胶质物。
16. 向需要口服给予布洛芬的受试者口服给予布洛芬的方法,所述方法包括:
向所述受试者给予根据权利要求1的制剂。
17. 根据权利要求16的方法,其中所述方法是治疗所述受试者的咽喉痛或嗓音嘶哑的方法。
18. 制备非刺激性的布洛芬口服固体剂制剂的方法,所述方法包括:
(a) 生产中间组合物,所述中间组合物含有:
布洛芬;和
掩蔽组分;
其中所述中间组合物不包括含量是所述制剂中布洛芬的量的两倍或两倍以上环糊精;和

(b) 从所述中间组合物制备固体口服剂制剂。

19. 根据权利要求 18 的方法,其中所述掩蔽组分包括冷却剂和有机酸中的至少一种。

20. 根据权利要求 18 的方法,其中所述固体口服剂制剂是锭剂、药片、片剂或胶质物。

21. 包括感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂的药盒。

22. 根据权利要求 21 的药盒,其中所述固体口服剂制剂是锭剂、药片、片剂或胶质物。

感官上可接受的布洛芬口服给药制剂、制备和使用它的方法

[0001] 本申请是申请日为 2006 年 10 月 17 日、发明名称为“感官上可接受的布洛芬口服给药制剂、制备和使用它的方法”的 PCT/US2006/041024 的发明专利申请的分案申请,原申请的中国专利申请号为 200680033639.3。

[0002] 交叉引用的相关申请

[0003] 按照 35U.S.C. § 119(e),本申请要求 2005 年 11 月 2 日提交的美国临时专利申请序号 No. 60/733,127 和 2006 年 6 月 1 日提交的美国临时专利申请序号 No. 60/810,417 的申请日的权益;上述申请的公开内容在此被引入作为参考。

背景技术

[0004] 咽喉痛、喉炎、口腔和咽喉溃疡、过多的粘液以及其它口腔和咽喉刺激通常伴有普通感冒、流行性感 冒和类似疾病。已经研制出各种不同的药物(包括非处方可得到的药物)来治疗这些类型的疾病。这些药物包括:达克罗宁锭剂(例如,以商标 SUCRETS™ 销售);苯佐卡因+薄荷醇锭剂(例如,以商标 CEPACOL™ 销售);薄荷醇锭剂(例如,以商标 VICKS™ 销售);和含阿斯匹林的口香糖(例如,以商标 ASPERGUM™ 销售)。

[0005] 布洛芬(2-(对异丁基苯基)丙酸)是一种非甾体类抗炎药(NSAID),已知其具有止痛和退热的活性。它用于治疗与各种疾病有关的疼痛和炎症,所述疾病包括普通感冒、牙痛、头痛、背痛、月经痛性痉挛(痛经)、与经前综合征、类风湿性关节炎和骨关节炎以及退烧过程中有关的肌肉疼痛。

[0006] 因而,像其它 NSAID,布洛芬已被广泛地用在处方和非处方制剂中以用于治疗与较小和慢性炎症有关的疼痛。然而,它的缺点之一是布洛芬具有使人不愉快的苦味,这趋向于限制了布洛芬在许多口服剂型中的可接受性。减轻这种局限性的方法包括试图用调味和/或增加甜味的介质来掩盖苦味或者通过用物质给布洛芬包衣来防止布洛芬在口服给药期间接触味蕾。例如,目前非处方可以得到的口服布洛芬制剂包括布洛芬在口服的含糖浆制剂中的悬浮液。

[0007] JP-4-26618 描述了含布洛芬的锭剂和它们在治疗咽喉痛中的用途。为了克服布洛芬活性剂的苦味以及由此制备感官上可接受的锭剂,公开的锭剂剂型包括大量的环糊精(例如,至少两倍于布洛芬的环糊精)作为掩蔽剂。

[0008] 由于环糊精的成本相对昂贵,因此存在继续研制新的感官上可接受的口服布洛芬制剂的兴趣,例如,即使有的话,制剂中环糊精存在的量小于 JP-4-26618 中教导的量。

[0009] 相关文献

[0010] 美国专利 No. 5,024,997、5,055,461、5,780,046、6,166,083、6,194,003、6,517,870 和 6,616,083。有关的还有日本专利公开号昭 62-298528 和平 4-26618。其它有关的参考文献包括:Breslin 等人,Chem. Senses(2001)26:55-65;Hahn, Int. J. Clin. Pharm. Res. VI(1)81-86(1986);Schactel 等人, Clin. Pharmacol. Ther. (1988)44:704-711 和 Wilson 等人, Drugs made in Germany38, No. 3(1995)。

发明内容

[0011] 发明简述

[0012] 提供感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂以及制备和使用它的方法。本发明制剂的特征是它们包括布洛芬和掩蔽组分。在某些实施方案中,所述掩蔽组分包括一种或多种冷却剂、有机酸和环糊精。本发明在许多应用中得到使用。

[0013] 详细说明

[0014] 提供感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂以及制备和使用它的方法。本发明制剂的特征是它们包括布洛芬和掩蔽组分。在某些实施方案中,所述掩蔽组分包括一种或多种冷却剂、有机酸和环糊精。本发明在许多应用中得到使用。

[0015] 在更详细地描述本发明之前,应理解本发明并不限于描述的具体实施方案,因而当然可以有所改变。还应理解在此使用的术语只用于描述具体实施方案的目的,并不意在进行限制,因而本发明的范围仅由所附加的权利要求书来限定。

[0016] 除非在上下文中清楚地指出其它含义,应理解在提供的数值范围中,在范围上下限之间对下限单位十等分的各中间值以及在规定范围内的任何其它规定或中间值包括在本发明之内。根据所述规定范围中任何具体地排除界限,这些较小范围的上下限可独立地归入较小范围并且也包括在本发明之内。所述规定范围包括一个或两个界限,排除一个或两个包括界限的范围也包括在本发明之内。

[0017] 除非另有规定,在此使用的所有技术和科学术语具有如本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。虽然任何类似或等效于在此描述的方法和物质也可以用于实践或试验本发明,但是现在描述代表性的例证性方法和物质。

[0018] 在本说明书中引用的所有出版物和专利在此引入作为参考,如同各单独出版物或专利具体和单独地显示被引入作为参考并且在此引入作为参考来公开和描述与引用出版物有关的方法和/或物质。任何出版物的引证属于其在申请日前的公开并且不应解释为允许本发明借助于在先发明而没有资格先于此类出版物。此外,提供的公布日期可以不同于实际出版日期,实际出版日期需要独立确定。

[0019] 注意到,如在此和所附的权利要求书中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物,除非在上下文中清楚地指出其它含义。此外注意到可以修正权利要求以排除任何任选的要素。因而,本声明意在作为先行基础以便使用诸如“只”、“仅”等与叙述权利要求要素有关的排除术语,或使用否定限定。

[0020] 在阅读本公开时对于本领域技术人员是显而易见的,在此描述和说明的每个单独的实施方案具有不连续的组分和特征,在不背离本发明范围或精神的情况下可以容易地与任何其它的一些实施方案的特征分开或相结合。任何叙述的方法可以按照叙述事件的次序或以任何其它在逻辑上可能的顺序进行。

[0021] 如以上评述,本发明提供感官上可接受的布洛芬口服固体给药制剂以及制备和使用它的方法。在进一步更详细地描述本发明的代表性实施方案中,首先更详细地评述该感官上可接受的制剂,接着评述制备所述制剂的代表性方案和评述所述制剂得到使用的代表性应用。

[0022] 感官上可接受的布洛芬口服固体给药制剂

[0023] 如以上概述,本发明提供感官上可接受的布洛芬口服固体给药制剂。当所述制剂在感官上可接受时,它们可以接触接受者口腔的味觉感受器并且认为对接受者的感官,特别是对味觉是通常可接受的。更详细地,本发明的感官上可接受的制剂是固体口服制剂,其中布洛芬的使人不愉快的和苦的味道被充分地掩盖。具体地,在使用在以下实验部分报告的评价方案时,如果组合物得分为1或更少,例如0或更少,如-1或更少,包括-2,则认为布洛芬的使人不愉快的和苦的味道被充分地掩盖。

[0024] 一般意义上,本发明的制剂不限于布洛芬制剂,而是可以被看作是丙酸衍生物制剂。丙酸衍生物是一类公知的止痛化合物。将在此使用的丙酸衍生物被理解为包括,但不限于布洛芬、萘普生、苯噻洛芬、萘普生钠、氟比洛芬、非诺洛芬、芬布洛芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬、卡洛芬 (carprofen)、噁洛芬 (oxaprofen)、普拉洛芬、微噁洛芬 (microprofen)、硫噁洛芬、超噁洛芬 (suprofen)、阿明洛芬、噻洛芬酸、氟洛芬和布氯酸。结构式在美国专利号 4,923,898 中阐明,在此引入作为参考。将如在此定义的丙酸衍生物规定为具有游离 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 或药学上可接受的盐基团如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}-\text{Na}^+$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}-\text{Na}^+$ 的药学上可接受的止痛药 / 非甾体类抗炎药,这些基团通常直接或通过羰基官能性地连接到芳香环系。

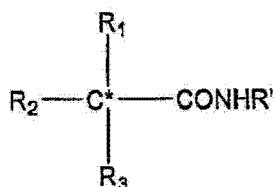
[0025] 为了描述方便和容易,在此主要通过布洛芬制剂的实施方案来描述本发明。因而,这些代表性的布洛芬制剂的实施方案的本发明制剂包括有效量的布洛芬。布洛芬是一种广泛使用的、公知的非甾体类抗炎的丙酸衍生物。布洛芬在化学上被称为 2-(4-异丁基苯基)-丙酸。如在此使用的,将布洛芬理解为包括 2-(4-异丁基苯基)丙酸及其药学上可接受的盐。合适的布洛芬盐包括精氨酸、赖氨酸、组氨酸以及其它在美国专利号 4,279,926、4,873,231、5,424,075 和 5,510,385 中描述的盐,将其内容引入作为参考。应注意到布洛芬活性剂可以以外消旋混合物或以立体异构体例如 S(+) 或 R(-) 布洛芬立体异构体的形式存在。

[0026] 本发明制剂中存在的布洛芬的量可以变化,只要它能有效地达到所述制剂的预定目的,例如依照下面的评述,使需要治疗的受试者得到咽喉痛减轻。在代表性的实施方案中,制剂中存在的布洛芬的量在大约 5 至大约 600 毫克的范围,如从大约 20 至大约 400 毫克,包括从大约 50 至大约 200 毫克。

[0027] 除了布洛芬活性剂之外,本发明的制剂还包括掩蔽组分。掩蔽组分是指由一种或多种准备用于足以掩蔽布洛芬的苦味以制备感官上可接受的制剂的试剂所组成的组分。在代表性的实施方案中,所述掩蔽组分由一种或多种冷却剂、有机酸和环糊精组成。在某些实施方案中,所述掩蔽组分包括两种或多种冷却剂、有机酸和环糊精,包括冷却剂、有机酸和环糊精全部三种组分。

[0028] 因而,本发明的某些实施方案包括一种或多种冷却剂。“冷却剂”是指在接触受试者的皮肤时,给予受试者冷却感官或效果的试剂。冷却剂可以选自各种各样的任何物质。包括在此类物质当中的是甲酰胺、薄荷醇、酮缩醇、二醇及其混合物。在某些实施方案中,所述冷却剂是非环状酰胺,其中代表性的非环状酰胺包括如下的通式化合物:

[0029]



[0030] 其中

[0031] R_1 、 R_2 和 R_3 各自是 C_1 - C_5 烷基并且一起提供总共至少 5 个碳原子,如大约 5-10 个碳原子;并且 R' 是 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_8 羟基烷基或至多 8 个碳原子的烷基羧基烷基。在基团 R_1 中代表性的实施方案是甲基、乙基或正丙基以及 R_2 和 R_3 之一或二者在相对于标记(*)的碳原子的 α 或 β 位支链化。在代表性的实施方案中,所述冷却剂是 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺(也称为 WS-23;CAS#51115-67-4)。可以使用任何适宜的方案来生产上述化合物,其中代表性的方案被描述于美国专利号 4,296,255 中。其它感兴趣的代表性的冷却剂包括,但不限于:荜茇醇、香叶醇、羟基香茅醛、环己烷甲酰胺、N-乙基-5-甲基-2-(1-甲基乙基)(也称为 WS-3;CAS#39711-79-0)、Frescolat MGA(Haarman&Reimer)、Frescolat ML(Haarmann&Reimer)、PMD38(Takasago)、CoolactP(Takasago) 和 Cooling Agent10(Takasago)。其它优选的冷却剂选自薄荷醇、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇(称为 TK-10,由 Takasago 生产);薄荷醇和薄荷基,其中在此使用的这些化合物包括这些化合物的右旋-和左旋的异构体以及其外消旋混合物。TK-10 描述于 Amano 等人于 1984 年 7 月 10 日发布的美国专利号 4,459,425。WS-3 和其它试剂描述于 Watson 等人于 1979 年 1 月 23 日发布的美国专利号 4,136,163;其公开内容在此引入作为参考,以及各种油类,如胡椒薄荷油、留兰香油等。

[0032] 在制剂中存在的冷却剂的量是足以(例如,单独或与掩蔽组分的其它掩蔽剂组合在一起)掩盖或遮蔽布洛芬苦味的量并且由此将制剂制成感官上可接受的。在代表性的实施方案中,基于布洛芬的比例,冷却剂与存在于制剂中的布洛芬的数量比为大约 0.25 至大约 2,如大约 0.5 至大约 1.5,并且包括大约 0.5 至大约 1。

[0033] 所述掩蔽组分还可以包括一种或多种有机酸,包括氨基酸。感兴趣的有机酸包括,但不限于:乙醇酸、乳酸、甲基乳酸、多元羧酸,例如,苹果酸、柠檬酸、羟基丙二酸、酒石酸、琥珀酸等。感兴趣的氨基酸包括,但不限于:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、甲硫氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、赖氨酸、5-羟基赖氨酸、组氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、3-羟基脯氨酸、4-羟基脯氨酸、脯氨酸、高半胱氨酸、高胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸、肌酸、天冬氨酸、3-丙氨酸、茶氨酸、2-氨基丁酸、4-氨基丁酸、2-氨基-2-甲基丙酸、2-氨基-3-氨基丙酸、2,6-二氨基庚二酸、2-氨基-3-苯基丁酸、苯基甘氨酸、刀豆氨酸、副刀豆氨酸、4-羟基精氨酸、4-羟基鸟氨酸、高精氨酸、4-羟基高精氨酸、 β -赖氨酸、2,4-二氨基丁酸、2,3-二氨基丙酸、2-甲基丝氨酸、3-苯基丝氨酸内铵盐、含硫的氨基酸,如牛磺酸、半胱氨酸亚磺酸、甲硫氨酸亚砷和甲硫氨酸砷。

[0034] 存在于制剂中的有机酸(包括氨基酸)掩蔽剂的量是足以(例如,单独或与掩蔽组分的其它掩蔽剂组合在一起)掩盖或遮蔽布洛芬苦味的量并且由此将制剂制成感官上可接受的。在代表性的实施方案中,基于布洛芬的比例,有机酸与存在于制剂中的布洛芬的数量比为大约 0.5 至大约 4,如大约 1 至大约 3,并且包括大约 1 至大约 2。

[0035] 在代表性的实施方案中,所述掩蔽组分包括环糊精。所述环糊精可以是任何适宜的环糊精或环糊精的混合物,包括 α -、 β -或 γ -环糊精。在代表性的实施方案中,环糊精是 β -环糊精。本发明实施方案的特征是给定制剂中存在的环糊精的总量小于制剂中布洛芬活性剂的两倍量,如小于大约 1.5 倍量的布洛芬活性剂,包括小于大约 1 倍量布洛芬活性剂,按质量计。

[0036] 如以上概述,本发明的制剂是口服可接受的固体制剂。所述固体制剂可以以很多不同的形式存在,其中代表性的形式包括,但不限于:锭剂、药片、片剂、液体制剂(如含漱剂和喷雾剂)和胶质物。在此使用的术语“锭剂”意在包括通过冷却含活性物质的基于糖或基于糖醇(例如,山梨糖醇)的熔化物所形成的产品的所有剂型。在此使用的术语“片剂”意在包含由压紧的粉末或颗粒或者压紧的糊剂制成的单位剂型。固体剂型可以通过本领域中生产锭剂、片剂、药片、胶囊或咀嚼胶的公知方法来制备并且可以含有这些剂型中已知的其它成分,如酸度调节剂、乳浊剂、稳定剂、缓冲剂、调味剂、甜味剂、着色剂、缓冲剂、甜味剂和防腐剂。

[0037] 例如,本发明的固体制剂可以被制备成锭剂,通过在真空条件下加热锭剂基质(例如,糖和液体葡萄糖的混合物)以除去过量的水。然后将剩余组分混合成混合物。然后将得到的混合物拉成连续的圆柱形物质,从中形成单独的锭剂。然后将锭剂冷却、经目视检查并装入合适的包装。一种合适的包装形式是由金属箔(例如,铝箔)封闭的不渗透水的塑料物质(例如,聚氯乙烯)的泡罩包装。患者通过向泡罩施加压力迫使锭剂破裂并穿过金属箔密封来取出锭剂。锭剂通常被患者吮吸以释放布洛芬。需要时,乙醇可以用于溶解布洛芬、薄荷醇、WS-23 和 WS-3。

[0038] 对于药片的制备,湿法制粒法通常可用来制备用于压制药片制剂的颗粒。必要时,乙醇可以用于溶解布洛芬、薄荷醇、WS-23 和 WS-3。制粒后,将湿的颗粒干燥,然后与润滑剂混合,最后压成药片。

[0039] 可咀嚼的固体制剂可以通过用于制备可咀嚼的糖果产品或口香糖的方法来制备。例如,可咀嚼的固体剂型可以从挤压的糖浆混合物来制备,所述糖浆的混合物已经添加了布洛芬和任选加入的发泡剂、湿润剂、润滑剂、调味剂和着色剂。(参见 Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 第 1 卷,由 H A Lieberman、L Lachman 和 J B Schwartz Second 编辑的第 2 版,1989 年出版)。

[0040] 因而,许多不同的固体制剂由本发明提供。而且,固体制剂不需要用于它们的制备的专门方法,因为可以使用常规方法容易地制备出这些制剂。例如,可以将味道-掩蔽剂、稀释剂、粘合剂或其它合适的添加剂加入布洛芬,必要时向其中加入水或有机溶剂,然后均匀混合以压紧或造粒,然后与润滑剂混合以压紧密。对于稀释剂,主要使用糖并且一种或多种类型的糖,如白糖、糖粉、乳糖、果糖、淀粉糖浆、还原的麦芽糖、D-甘露糖醇、D-山梨糖醇和蔗糖。对于粘合剂,使用聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、玉米淀粉、明胶和阿拉伯胶。对于润滑剂,适当选择和使用硬脂酸镁、滑石粉、蔗糖脂肪酸酯等。

[0041] 在许多实施方案中,生产方法的特征可以包括:生产中间体组合物的第一步,该组合合物包括活性剂和掩蔽组分,然后,从中间体组合物生产口服制剂的第二步。

[0042] 使用本发明制剂的方法

[0043] 本发明的感官上可接受的布洛芬固体口服剂制剂在向需要治疗的受试者给予布

洛芬,特别是向受试者咽喉部(例如,喉部)给予布洛芬的应用中得到利用。在实践本发明的过程中,可将制剂放入受试者口中,例如,由受试者自己或护士将制剂放入受试者口中,于是受试者在其口中保留所述制剂以得到所需的益处,其中术语保留被广泛地使用,根据具体的制剂类型,其包括吮吸、咀嚼等。以这种方式,溶于唾液或口腔的布洛芬直接作用于粘膜,例如用于治疗咽喉痛。

[0044] 在实践本发明方法的过程中,可将制剂在给定时间内给予一次或多次,例如在疾病状态下,例如要治疗炎症,在给定时间内给予许多制剂时的服药时间表可以是每小时、每天等。

[0045] 以上描述的制剂和方法在向受试者给予布洛芬,特别是向其咽喉部给予布洛芬中得到使用是期望的。在其它应用中,在此描述的本发明的方法有效地用于治疗炎症、疼痛等,包括在本申请的介绍部分评述的疾病,例如咽喉痛、嗓音嘶哑等。

[0046] 通常,这些受试者是“哺乳动物”或“哺乳类动物”,这些术语被广泛地使用以描述哺乳类范围内的生物,包括驯养的食肉动物(例如,家犬和猫)、啮齿目动物(例如,小鼠、豚鼠和老鼠)和灵长目动物(例如,人、黑猩猩和猴子)。在许多实施方案中,主体是人。

[0047] 在代表性的实施方案中,本发明的方法在咽喉痛的治疗中得到应用。在另外的其它实施方案中,本发明方法在嗓音嘶哑的治疗中得到应用,例如可以延长嗓音使用(例如说话、唱歌等)的时间。治疗是指至少改善使主体苦恼的疼痛,其中改善以广义使用,是指至少降低疼痛的程度。因而,治疗还包括疼痛被完全抑制的情况,例如预防发生或停止,例如结束,以使主体不再遭受疼痛。因而,治疗包括治疗和控制疼痛,例如喉咙痛。

[0048] 药盒

[0049] 还提供药盒,其中本发明的药盒至少包括一种或多种,例如多种如上所述的感官上可接受的口服固体给药制剂。药盒中的本发明的制剂可以存在于包装中。药盒的制剂通常存在于单独的小袋或类似的容器中,以在使用前保存制剂的组分。本发明的药盒通常还包括用于如何使用所述制剂的说明书,其中说明书通常包括有关如何给予所述制剂、服用时间表等的介绍。说明书通常记录在合适的记录介质上。例如,说明书可以印刷在例如纸或塑料等的基底上。因而,说明书可作为包装附加物存在于药盒中、药盒或其组分的容器的标签中(即与包装或分装包装有关)等。在其它实施方案中,说明书以电子存储数据文件的形式存在于合适的计算机可读的存储介质,例如 CD-ROM、磁盘等上。

[0050] 提供下列实践和比较实施例作为例证,但不作为限制。

具体实施方式

[0051] 1、操作实施例 1

[0052] 在将 1.0g 布洛芬和 0.5g L-薄荷醇溶于 2ml EtOH 之后,将得到的溶液加入到在电动机中的 4g D-山梨糖醇中,并适当地捏和得到的组合物。将所述组合物在室温下干燥过夜后,通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分,然后与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 20 片药片,每片重 200mg(36.4mg 布洛芬,18.2mg L-薄荷醇)。

[0053] 2、操作实施例 2

[0054] 将 1.0g 布洛芬和 0.5g WS-23(商品化的冷却化合物;N,2,3-三甲基-2-异丙基丁

酰胺;来自 Millennium Specialty Chemicals) 溶于 2ml EtOH,并将得到的溶液加入到在电动机中的 4g D- 山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在室温下干燥过夜,通过电动机粉碎并用 0.5mm 孔进行筛分。然后将得到的颗粒与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。然后将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒)以得到 20 片药片,每片重 200mg(36.4mg 布洛芬,18.2mg WS-23)。

[0055] 3、操作实施例 3

[0056] 将 1.0g 布洛芬和 0.5g WS-3(商品化的冷却化合物;环己烷甲酰胺,N-乙基-5-甲基-2-(1-甲基乙基);来自 Millennium Specialty Chemicals) 溶于 2ml EtOH,并将得到的溶液加入到在电动机中的 4g D- 山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在室温下干燥过夜,通过电动机粉碎并用 0.5mm 孔进行筛分。然后将得到的颗粒与 0.1gMg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。然后将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 20 片药片,每片重 200mg(36.4mg 布洛芬,18.2mg WS-3)。

[0057] 4、操作实施例 4

[0058] 分别将 1.0g 布洛芬溶于 2ml EtOH 和将 1.0g 柠檬酸溶于 1ml 纯净水。合并两种溶液并用涡旋混合机彻底混合。将得到的溶液加入到在电动机中的 4g D- 山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在 50℃、减压条件下干燥 5 天。将组合物通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分,然后与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。然后将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 25 片药片,每片重 200mg(33.3mg 布洛芬,33.3mg 柠檬酸)。

[0059] 5、操作实施例 5

[0060] 分别将 1.0g 布洛芬溶于 2ml EtOH 和将 1.0g 苹果酸溶于 1ml 纯净水。合并两种溶液并用涡旋混合机彻底混合。将得到的溶液加入到在电动机中的 4g D- 山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在 50℃、减压条件下干燥 7 天,通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分,然后与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 25 片药片,每片重 200mg(33.3mg 布洛芬,33.3mg 苹果酸)。

[0061] 6、操作实施例 6

[0062] 分别将 1.0g 布洛芬溶于 2ml EtOH 和将 1.0g 谷氨酸溶于 1ml 纯净水。合并两种溶液并用涡旋混合机彻底混合。将得到的溶液加入到电动机中的 4g D- 山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在室温下干燥过夜,通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分,然后与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。然后将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 25 片药片,每片重 200mg(33.3mg 布洛芬,33.3mg 谷氨酸)。

[0063] 7、操作实施例 7

[0064] 分别将 1.0g 布洛芬溶于 2ml EtOH 和将 1.0g 牛磺酸溶于 1ml 纯净水。合并两种溶液并用涡旋混合机彻底混合。将得到的溶液加入到电动机中的 4g D- 山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在室温下干燥过夜,通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分,然后与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。然后将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 25 片药片,每片重 200mg(33.3mg 布

洛芬, 33.3mg 牛磺酸)。

[0065] 8、操作实施例 8

[0066] 分别将 3.0g 布洛芬溶于 4ml EtOH 和将 3.0g β -环糊精与 2ml 纯净水在电动机中捏和。将布洛芬溶液加入到电动机中的 β -环糊精成分中。然后适当地捏和得到的组合物。然后, 将组合物在室温下干燥过夜, 通过电动机粉碎, 用 0.5mm 孔进行筛分, 然后与 0.1g Mg-st(硬脂酸镁)混合 10 秒。然后将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm, 在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒), 得到 60 片药片, 每片重 80mg (40mg 布洛芬, 40mg β -环糊精)。

[0067] 9、操作实施例 9(作为比较样品)

[0068] 将 1.0g 布洛芬溶于 2ml EtOH, 然后加入 1.0ml 纯净水。将得到的溶液加入到在电动机中的 4g D-山梨糖醇中。然后适当地捏和得到的组合物。然后, 将组合物在 50-60°C 干燥过夜, 通过电动机粉碎并用 0.5mm 孔进行筛分, 然后与 0.1g 滑石粉混合 10 秒。将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm, 在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒), 得到 20 片药片, 每片称重 200mg (40mg 布洛芬)。

[0069] 10、试验实施例: 减少布洛芬不可接受的刺激性感官的效果

[0070] (方法) 布洛芬的使人不愉快的刺激感官由评估小组成员使用操作实施例 1-9(作为比较样品)的方法制备的布洛芬锭剂来试验。

[0071] (结果) 如表 1 所示, 证实了添加以下成分减少了布洛芬的使人不愉快的刺激感官: L-薄荷醇、WS-23、WS-3、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸、牛磺酸和 β -环糊精。

[0072] 表 1

[0073]

成分/操作实施例编号	刺激程度*				
	-2	-1	0	+1	+2
1-薄荷醇/1		1	1		
WS-23/2		3			
WS-3/3			2		
柠檬酸/4		1	1		
苹果酸/5		1	1		
谷氨酸 6		2			
牛磺酸/7		2			
β -环糊精/8	1				
无成分/9 (比较样品)					2

[0074] *+2: 强刺激, +1: 中等刺激, 0: 小刺激,

[0075] -1: 几乎无刺激, -2: 无刺激

[0076] 注意到本发明的布洛芬锭剂 (5mg 和 10mg) 有 8 个志愿者表现出疼痛减轻的效果,

并且 10mg 锭剂表现的效果优于 5mg 锭剂,类似于采用平 4-26618 中另一种制剂所观察到的结果。

[0077] 如上证明,通过对口腔粘膜和咽部粘膜的直接作用,进一步包含上面列出成分的含布洛芬的固体制剂(如锭剂、药片或胶质物)可以减轻咽喉部的炎症或疼痛。每单位剂量的布洛芬含量低于 OTC 口服制剂的含量并且制剂是安全的,证实没有不良反应。

[0078] 11、试验实施例:布洛芬药片缓解咽喉疼痛和掩蔽刺激感官的效果

[0079] (方法)缓解咽喉疼痛的效果由志愿者使用如下制备的布洛芬药片来评价:

[0080] 分别将 1.0g 布洛芬溶于 2ml EtOH 和将 1.0g β -环糊精与 0.5ml 纯净水在电动机中捏和。将布洛芬溶液加入到电动机中的 β -环糊精成分中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在室温下干燥过夜,通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分以生成布洛芬/ β -环糊精颗粒。

[0081] 分别将 0.5g L-薄荷醇溶于 2ml EtOH 和将 2.5g D-山梨糖醇与 0.5ml 纯净水在电动机中捏和。将 L-薄荷醇溶液加入到电动机中的 D-山梨糖醇成分中。然后适当地捏和得到的组合物。然后,将组合物在室温下干燥过夜,通过电动机粉碎,用 0.5mm 孔进行筛分以生成 L-薄荷醇/D-山梨糖醇颗粒。

[0082] 然后,将布洛芬/ β -环糊精颗粒和 L-薄荷醇/D-山梨糖醇颗粒与 0.1gMg-st(硬脂酸镁)适当混合 10 秒。将制备好的颗粒放入制模机压片(直径 13mm,在 1.5-2.0t 压力下压制 20 秒),得到 25 片药片,每片重 200mg(40mg 布洛芬,40mg β -环糊精,20mg L-薄荷醇)。

[0083] (结果)

[0084] 如表 2 所示,证实了布洛芬药片能很好地缓解咽喉疼痛并且应用现在的制剂减少了布洛芬的刺激感官。

[0085] 表 2

[0086]

自愿者	年龄	性别	对咽喉疼痛的效果	刺激感官*	注释
1	38	女性	没有试验	-2	使用操作实施例 1
2	48	女性	改善的	-2	她还得到清晰的鼻部通道。 但她优先选择胡椒薄荷味， 而不选择 L-薄荷醇，因为 L-薄荷醇味道对她来说太强。
3	36	女性	改善的	-2	她也优先选择胡椒薄荷味， 而不选择 L-薄荷醇。
4	27	女性	改善的	0	第二天她的咽喉痛没有加重。
5	27	女性	没有试验	-2	在操作实施例 10 中使用 胡椒薄荷代替 L-薄荷醇。
6	55	女性	没有试验	-1	在操作实施例 10 中使用 胡椒薄荷代替 L-薄荷醇。
7	56	男性	没有试验	-2	在操作实施例 10 中使用 胡椒薄荷代替 L-薄荷醇。
8	38	女性	没有试验	-1	在操作实施例 10 中使用 胡椒薄荷代替 L-薄荷醇。
9	60	女性	改善的	-2	- 在操作实施例 10 中使用 胡椒薄荷代替 L-薄荷醇。 - 主要成分的量不同于实施例 10, 如下: 20 mg 布洛芬、30 mg 环糊精、10 mg 胡椒薄荷油。

[0087] *+2 :强刺激, +1 :中等刺激, 0 :小刺激,

[0088] -1 :几乎无刺激, -2 :无刺激

[0089] 从上述结果和讨论可知, 本发明提供重要的新的口服布洛芬制剂, 该制剂是感官上可接受的和生产上经济的。因而, 本发明代表了一种对本领域的显著的贡献。

[0090] 虽然通过用于清楚理解的例证和实施例已经较为详细地描述了上述发明, 但是显而易见的是本领域的普通技术人员按照本发明的教导可以对本发明作出不背离附加权利要求书的精神或范围的某些变化和改进。

[0091] 因此, 前面的描述只说明本发明的原理。应理解的是虽然在此没有明确地描述或显示, 但是本领域的技术人员能够作出将本发明原理具体化并包括在本发明精神和范围内的各种方案。而且, 在此叙述的所有实施例和条件性的语言主要意在帮助读者理解本发明

的原理和由发明人贡献的概念以增进本领域,并且应理解为没有限制这些具体叙述的实施例和条件。此外,在此叙述本发明的原理、方向和实施方案以及具体实施例的所有陈述意在包括其结构和功能的等效物。另外,计划将这些等效物包括目前已知的等效物和未来开发的等效物,即开发执行相同功能的任何要素,与结构无关。因此,本发明的范围不有意限制于在此显示和描述的示范性实施方案。而是,通过附加的权利要求书具体体现本发明的范围和精神。