



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102131496 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 23

(21) 申请号 200980132886. 2

(22) 申请日 2009. 08. 18

(30) 优先权数据

0815405. 6 2008. 08. 22 GB

0900288. 2 2009. 01. 09 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/002014 2009. 08. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02010/020772 EN 2010. 02. 25

(73) 专利权人 雷克特本克斯尔保健(英国)有限公司

地址 英国伯克郡

(72) 发明人 阿利斯泰尔·坎贝尔

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 丁香兰 庞东成

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 9/16(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101227914 A, 2008. 07. 23, 说明书第9页第1-2, 4段, 第10页第6段, 第10页倒数第1段至第11页第1段, 第12页第1段, 第15页实施例5.

US 2008/0014290 A1, 2008. 01. 17, 权利要求15-19, 28-45.

审查员 吕霖

权利要求书1页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

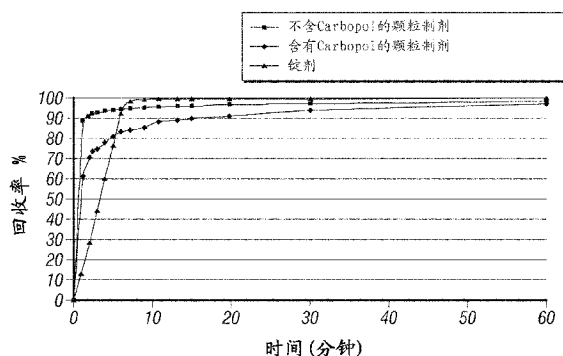
组合物的改进或与组合物有关的改进

(57) 摘要

一种可吸收的微粒组合物, 所述组合物包含:

a) 选自自由2, 4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组中的至少一种化合物; 和 b) 一种或多种生物粘附性材料。所获得的微粒组合物具有优异的流动特性、抑尘性、感官特性和稳定性。所述组合物高度适合于直接施用至患者口腔中, 并得到吸收, 从而缓解咽喉痛症状。

氟比洛芬释放曲线



1. 一种可吸收的微粒组合物,所述组合物包含:
 - a) 选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组中的至少一种化合物;和
 - b) 一种或多种生物粘附性材料,所述一种或多种生物粘附性材料为卡波姆。
2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中,所述组合物为可流动的微粒。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其中,所述至少一种化合物选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、己基间苯二酚和氟比洛芬组成的组。
4. 如权利要求 3 所述的组合物,其中,所述至少一种化合物为氟比洛芬。
5. 如权利要求 1 所述的组合物,其中,所述组合物包含碳酸氢盐和有机酸。
6. 如权利要求 5 所述的组合物,其中,所述碳酸氢盐为碳酸氢钠,所述有机酸为柠檬酸。
7. 如权利要求 1 所述的组合物,其中,所述组合物提供有助流剂。
8. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物应用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。
9. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物应用于咽喉痛的治疗中。
10. 一种含有单剂量组合物的单包装剂型,所述组合物如权利要求 1~7 中任一项所述,所述单包装剂型是将所述组合物必要地沉积在口腔内的较小区域上的导向出口包装。
11. 如权利要求 10 所述的单包装剂型,所述单包装剂型为棒状小袋。
12. 一种零散包装,所述零散包装含有如权利要求 1~7 中任一项所述的组合物的散料源和剂量计量工具或剂量信息。
13. 权利要求 1~7 中任一项所述的组合物在咽喉痛治疗用药物的制造中的应用。
14. 以下物质在适于倾倒入患者口腔的微粒组合物的制造中的应用,所述物质为选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组中的至少一种药物活性化合物;和一种或多种生物粘附性材料,所述一种或多种生物粘附性材料为卡波姆。
15. 一种导向出口包装,所述导向出口包装包含单剂量可吸收的可流动微粒组合物,并适于将所述组合物沉积至口腔内的较小区域上,所述组合物包含:
 - a) 选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组中的至少一种药物活性化合物;和
 - b) 一种或多种生物粘附性材料,所述一种或多种生物粘附性材料为卡波姆。
16. 生物粘附性材料用来在口腔中保留包含药物活性化合物的微粒组合物的应用,所述生物粘附性材料为卡波姆。
17. 如权利要求 16 所述的应用,其中,所述药物活性化合物选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组。
18. 如权利要求 16 或 17 所述的应用,其中,所述卡波姆是 Carbopol974P 和 Carbopol941P。

组合物的改进或与组合物有关的改进

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物,特别是用于治疗咽喉痛的药物组合物。

[0002] 背景技术

[0003] 咽喉痛通常通过吮含糖类锭剂来治疗。所述锭剂含有至少一种对咽喉痛有效的化合物。另外,吮含作用可导致唾液的产生,所述唾液润滑咽喉,并可减轻个体感受到的疼痛和不适。

[0004] 煮沸的糖锭剂为“玻璃”或过冷液体,在粘度极高时具有无定形的非晶态。在此状态下,其他组分可以是溶解态的或悬浮态的(色素、风味剂和药物活性物等)。这种锭剂中水分含量较低(大约为2%)。所述水分中的一部分处于“游离”态,但是大部分水分不是这种状态。这提供了稳定的化学和物理环境。

[0005] 然而,这种锭剂的水分含量中的些许提高都会具有以下的不利影响。“玻璃”的粘度降低,这会导致锭剂中出现有梯度的“冷流”。“游离”水的存在提供了其中所添加的组分可发生加速降解的反应介质。水导致锭剂变得粘稠,并且既不适于也难以通过包装设备来处理或者由使用者来处理。水参与糖中二糖键的水解反应,该反应在通常包含增香有机酸所提供的酸性条件下进行催化。二糖键的断裂会形成葡萄糖和果糖,此二者比糖(蔗糖)更具吸湿性,并易于促进从周围环境中吸收更多的水。糖含量的降低不利于锭剂的物理硬度。在一些情况下,锭剂会完全液化。由于水的吸收是一个加速过程,因此初始水含量较低、从锭剂环境中排出至少量的水对于使货架寿命最大化十分重要。对于含有药物成分的药物锭剂而言,与糖果锭剂相比,稳定性的问题尤其重要。例如,药品要求的货架寿命更长、与水含量增加所间接造成的化学变化与健康风险相关和货物变质的代价较高。

[0006] 因此,理想的是开发一种用于治疗咽喉痛、避免使用糖类锭剂的替代性产品。

[0007] 在本发明中,优选实施方式的一个重要目的在于获得一种可流动的微粒组合物,所述微粒组合物可直接施用至口腔中。围绕口服施用锭剂的问题与围绕口服施用微粒组合物的问题的区别很大,例如锭剂可以简单地进行吞服,或者更优选进行吮含。吮含刺激唾液的释放,这可以润滑咽喉,从而减轻疼痛和不适,或者降低对其的感觉。当施用微粒组合物时,其在口腔中可能具有快速干燥的作用,并且没有吮含来减轻那种作用。

[0008] 本制剂的开发目的在于产生一种作为适当的药物活性化合物用递送方法的颗粒形式,以提供局部的疼痛缓解和减轻咽喉中的炎症。虽然已知一些颗粒组合物,但是这些组合物不包含生物粘附剂并将从咽喉处快速地冲刷走。

发明内容

[0009] 根据本发明的第一个方面,提供了一种可吸收的微粒组合物,所述组合物包含:

[0010] a) 选自2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀(hexitidine)、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组中的至少一种化合物;和

[0011] b) 一种或多种生物粘附性材料。

[0012] 优选的是,所述组合物为可流动的微粒,我们用该短语来表示其可以以糖或盐的方式从例如小袋等容器中倒出。

[0013] 优选的一种或多种化合物包括但不限于 2,4- 二氯苄醇、戊间甲酚、己基间苯二酚和氟比洛芬及其组合。在一个优选实施方式中,所述至少一种药物活性化合物选自氟比洛芬。

[0014] 本发明的组合物可以还包含碳酸氢盐和 / 或有机酸。本发明的组合物可以在患者口腔中泡腾;所述碳酸氢盐和有机酸优选形成泡腾对 (effervescent couple)。

[0015] 碳酸氢盐的实例为碱金属碳酸氢盐 (如碳酸氢钠和碳酸氢钾) 和碱土金属碳酸氢盐。可以使用一种或多种不同的碳酸氢盐。

[0016] 适当的是,碳酸氢盐在存在时以至多 15 重量%、优选 5 重量%~10 重量%的量存在于本发明的组合物中;在多于一种碳酸氢盐存在时所述量为累计量。

[0017] 优选的是,有机酸为羧酸。最优选的是,该有机酸为多羧酸。优选的是,该多羧酸具有 2~5 个羧酸基团、更优选 3~4 个羧酸基团、特别是 3 个羧酸基团。优选的有机酸的实例包括柠檬酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸、抗坏血酸、己二酸和富马酸。

[0018] 有机酸:碳酸氢盐 (存在多于一种时为总重) 的摩尔比可以为:

[0019] 3(酸):1(碳酸氢盐);

[0020] 2(酸):1(碳酸氢盐);

[0021] 1(酸):1(碳酸氢盐);

[0022] 1(酸):大于 1(碳酸氢盐);

[0023] 1(酸):至少 1.5(碳酸氢盐);

[0024] 1(酸):至少 2(碳酸氢盐);和

[0025] 1(酸):3(碳酸氢盐)。

[0026] 优选的泡腾对为碳酸氢钠和柠檬酸。

[0027] 优选的是,所述微粒组合物含有的有机酸至少为 0.3 重量%、更优选为至少 1 重量%、更优选为至少 2 重量%、最优选为 2.5 重量%。这些值在多于一种有机酸存在时表示累计量;并且这些值以组合物的总重为基准。

[0028] 适当的是,所述一种或多种生物粘附性材料为多聚或寡聚化合物;优选的是多聚或寡聚化合物具有至多数百万道尔顿的大分子量。

[0029] 优选的一种或多种生物粘附性材料选自由卡波姆 (如 Carbopol 974P 和 Carbopol941P)、黄原胶、刺槐豆胶、藻酸盐、卡拉胶 (carageenan) 或纤维素组成的组。可以使用其他适合的卡波姆。

[0030] 本发明优选的组合物不含有聚乙烯基吡咯烷酮或阿拉伯胶。

[0031] 所述一种或多种生物粘附性材料优选以至多 10 重量%、优选至多 5 重量%、最优选至多 3 重量%的量存在。在各情况下,这些限定在多于一种生物粘附性材料存在时均指累计量;并且这些限定以组分的总量为基准。

[0032] 本发明的组合物还可以包含另外的可选组分。

[0033] 本发明的组合物还可以包含一种或多种稀释剂、一种或多种色素、甜味剂、风味剂、pH 调节成分、填料、助流剂、防腐剂、抗氧化剂、除水剂、着色剂和加工助剂。也可以包含其他适当的赋形剂。当本发明的组合物旨在用作缓释组合物时,所述组合物将还包含至少

一种适于定向递送至胃部的活性成分,例如药物。优选的稀释剂为木糖醇,和/或甘露醇,和/或益寿糖(isomalt),和/或蔗糖。优选的甜味剂包括阿司帕坦。优选的风味剂包括欧薄荷和薄荷粉用清凉混合物(coolmix)。优选的赋形剂为氯化钠、氯化钾等盐。

[0034] 优选的是,本发明的组合物不含考来烯胺(chloestyramine)。

[0035] 当然,优选的是,本发明的所有组分均是可吸收的,并为管理机构视为可接受的。

[0036] 优选的是,所述组合物不含硬脂酸镁。更优选的是,所述组合物不含任何硬脂酸盐或氢化脂。优选的是,所述组合物不含任何助压剂(press aid)或脱模剂。优选的是,所述组合物不含任何压片助剂。优选的是,所述组合物不含包括碳酸磷灰石在内的磷灰石。

[0037] 本发明优选的组合物保持为可流动的形态,使其可以例如通过汤匙或通过倾倒而直接配送至口中。优选的是,所述组合物为粉末和/或颗粒形态。优选的是,可以认为所述组合物是粉末和颗粒的混合物。即使所述组合物包含粉末,优选的是其也基本不向空气中释放粉尘。因此,优选的是,所述组合物没有因吸入而引起咳嗽或噎塞的倾向。

[0038] 优选的是,使用筛分法确定的所述组合物的平均粒径不超过 1.0mm,并优选不超过 0.5mm。优选的是,其至少为 0.1mm。优选的是,本发明中所使用的微粒组合物基本上不具有不能通过 1mm 标准筛的微粒。

[0039] 优选的是,所述组合物提供有助流剂。通常助流剂为二氧化硅。

[0040] 在本发明的另一个方面中,提供了含有单剂量组合物的单包装剂型(其也可另外称作单位剂量包),所述组合物如本发明第一方面或第二方面所述。单包装剂型可以是安瓿,也可以通过泡罩包装的泡穴(well)提供,但优选为小袋。

[0041] 优选的是,用于本发明中的单包装剂型包含 0.5g~2g、更优选为 0.75g~1g 组合物。

[0042] 最优选的是,使所述单包装剂型适于将其内容物配送至口腔内的一点或较小区域(优选在舌上),而不是配送至较宽区域。因此其优选为也称作导向出口包装的包装。例如,其可以是管状安瓿,但优选为棒状小袋。可以获得用于诸如调味汁和可溶性咖啡颗粒等食品的棒状小袋。棒状小袋主要包含细长的封袋或管并且在其端部进行密封,所述封袋或管优选由柔韧性材料形成。使用者可以除去(例如撕掉)一端,然后可以例如利用倾倒动作通过开口端配送其内容物。优选的是,适当的棒状包装小袋的长宽比至少为 2、更优选至少为 3、最优选至少为 5(而常见小袋的长宽比通常为 1.3)。出于本说明书的目的,将长宽比定义为小袋长度与在棒状包装小袋装载有设定的单剂量的本发明组合物时测得的其中心区域(远离密封端)最大宽度(即,直径,当棒状包装小袋处于圆柱形式时)的比率。

[0043] 作为另外一种选择,组合物可以以零散包装提供,所述零散包装含有本发明的组合物和剂量计量信息或工具(例如汤匙或量杯)。

[0044] 根据本发明的又一个方面,提供了导向出口包装,所述导向出口包装将组合物必要地沉积在口腔内的较小区域上,并含有单剂量的如第一方面中所限定的可吸收微粒组合物。

[0045] 所述导向出口包装还可以如先前段落的限定,并优选为棒状包装小袋。

[0046] 根据本发明的再一方面,提供了一种如本文限定的本发明的组合物,所述组合物应用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中。

[0047] 本发明的组合物由此可以应用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中,特别是应

用于咽喉痛的治疗中。

[0048] 本发明的组合物可以应用于用于治疗咽喉痛、或用作缓释或导向递送组合物的药物的制造中。

[0049] 本发明的组合物可以应用于治疗咽喉痛、或用于缓释或引导递送组合物的方法中,所述方法包括对有需要或可能有需要的对象口服施用有效量的所述组合物。

[0050] 组合物通常以每剂量有如下量的药物活性物施用,所述量为 1mg ~ 100mg、优选为 5mg ~ 50mg、更优选为 5mg ~ 15mg 量。

[0051] 本发明的组合物优选为可流动的,基本上不会结块,并且基本上不会释放可能诱发咳嗽的粉末或粉尘材料。通过以下事实使在口腔中变得过粘的任何趋势看起来得到了降低:其不是非粉末状的,而且酸和 / 或其引发的泡腾促进了唾液的释放,并且通过搅动促进了分散,从而防止了结块。另外,据信,泡腾的产生有助于制剂粘附 / 附着于使用者的咽喉上。在本发明使用棒状包装品或用于将所述微粒组合物引导至舌部特定区域上的另一制品的实施方式中,还存在额外的益处;而将所述微粒材料施用至口腔表面的较大面积在使用者感受其经历的舒适度方面是不利的:大部分口腔可能因此而变粘。

[0052] 可通过混合成分来制备本发明的组合物。特别优选的是,将微粒形式的某些组分混合在一起,然后使用诸如水、C₂-C₄ 醇(如乙醇或异丙醇等)或其混合物等适当的造粒剂来对其造粒,随后加入余下的组分。可以使用其他造粒剂和诸如 HPMC 和淀粉糊等纤维素衍生物。优选的淀粉糊使用水作为造粒溶剂。还可使用 C₂-C₅ 多元醇或多种级别的聚亚烷基二醇作为造粒剂。

[0053] 适合用这种方式进行造粒的组分是药物活性组分、碳酸氢盐、一种或多种生物粘附性材料和稀释剂。

[0054] 在本发明的另一个方面中,提供了生物粘附性材料用来在口腔中保留包含药物活性化合物的微粒组合物的应用。

[0055] 所述药物活性化合物可以选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组。特别优选的化合物为 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、己基间苯二酚和氟比洛芬。

[0056] 优选的一种或多种生物粘附性材料选自由卡波姆(如 Carbopol 974P 和 Carbopol941P)、黄原胶、刺槐豆胶、藻酸盐、卡拉胶或纤维素组成的组。可以使用其他适合的卡波姆。

[0057] 在又一个实施方式中,提供了一种通过对个体施用包含药物活性化合物和生物粘附性材料的微粒组合物来改善药物活性组合物的局部作用的方法。

[0058] 药物活性化合物可以选自由 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、氯化十六烷基吡啶、海西汀、己基间苯二酚、氟比洛芬、利多卡因、苯佐卡因、布洛芬、扑热息痛、果胶、薄荷醇和苄达明组成的组。特别优选的化合物为 2,4-二氯苄醇、戊间甲酚、己基间苯二酚和氟比洛芬。

[0059] 优选的一种或多种生物粘附性材料选自由卡波姆(如 Carbopol 974P 和 Carbopol941P)、黄原胶、刺槐豆胶、藻酸盐、卡拉胶或纤维素组成的组。可以使用其他适合的卡波姆。

[0060] 在本申请的上下文中,生物粘附性材料是水可膨胀且不溶于水的,并且附着于诸

如粘膜或皮肤组织等表面上。可以由所治疗的动物体,例如通过胃液或通过唾液等黏膜分泌物来提供用于膨胀的水。

附图说明

- [0061] 本发明将在以下实施例和附图中得到进一步描述,其中:
- [0062] 图 1 示出了用于制备本发明制剂的过程;
- [0063] 图 2 示出了用来确定本发明的生物粘附性中的改善的 IVOR 模型;
- [0064] 图 3 示出了所获得的体外氟比洛芬释放数据;
- [0065] 图 4a 示出了不含 Carbopol 的制剂所获得的图像;
- [0066] 图 4b 示出了本发明含有 Carbopol 的制剂所获得的图像;
- [0067] 图 5 示出了用来确定制剂在局部递送活性药剂的能力的 FRANZ 池;并且
- [0068] 图 6 示出了使用 FRANZ 池所获得的结果。

具体实施方式

- [0069] 实施例
- [0070] 组合物的组分和定量如下表中所示:
- [0071] 实施例 1
- [0072]

组分	用量(mg)	作用
氟比洛芬	8.750	活性成分
木糖醇 CM170	315.000	稀释剂
甘露醇 100SD	384.945	稀释剂
卡波姆 974P	25.500	生物粘附剂/造粒助剂
碳酸氢钠, 中等颗粒	63.750	泡腾剂
薄荷用清凉混合物(Cool Mix) 506070 TP0504	19.670	风味剂
欧薄荷 201500 TP0504	5.100	风味剂
阿司帕坦	4.250	甜味剂
无水柠檬酸	21.250	泡腾剂
二氧化硅	1.785	助流剂
总计	850.00	

- [0073] 实施例 2
- [0074]

组分	用量(mg)	作用
氟比洛芬	8.750	活性成分
木糖醇 CM170	315.000	稀释剂
甘露醇 100SD	359.945	稀释剂
卡波姆 974P	25.500	生物粘附剂/造粒助剂
碳酸氢钠, 中等颗粒	63.750	泡腾剂
风味剂	24.770	风味剂
阿司帕坦	4.250	甜味剂
无水柠檬酸	21.250	泡腾剂
氯化钠	25.000	赋形剂
二氧化硅	1.785	助流剂
总计	850.00	

[0075] 实施例 3

[0076]

组分	用量(mg)	作用
氟比洛芬	8.750	活性成分
木糖醇 CM170	315.000	稀释剂
甘露醇 100SD	384.945	稀释剂
卡波姆 974P	25.500	生物粘附剂/造粒助剂
碳酸氢钠, 中等颗粒	63.750	泡腾剂
风味剂	24.770	风味剂
阿司帕坦	4.250	甜味剂
无水柠檬酸	21.250	泡腾剂
二氧化硅	1.785	助流剂
总计	850.00	

[0077] 氟比洛芬是有效的非甾体抗炎药 (NSAID), 其已经在多次第 II 阶段和第 III 阶段临床研究的咽喉痛治疗中显示出效力。

[0078] 木糖醇和甘露醇广泛用作药物稀释剂。它们也表现出对口腔中溶解作用的冷却作用。

[0079] 卡波姆在药物中用作增稠剂或胶凝剂, 并在低浓度下形成粘度很高的凝胶, 且具有良好的成膜性能。但是, 在本发明的制剂中, 其主要作用是在产品溶解在口腔内时提供包衣的感觉。赋形剂也用作造粒助剂, 且有助于使成分保持在一起, 由此产生更耐用的颗粒。卡波姆还优选以流动但基本上不向空气中释放可导致患者咳嗽或噎塞的细粒 (即“粉尘”) 的形式使组分保持在一起。

[0080] 碳酸氢钠和柠檬酸使产品能够泡腾。

[0081] 为在颗粒制造和包装中优化混合物的流动, 加入二氧化硅作为助流剂。二氧化硅也用作除水剂, 由此使产品成分所吸收的水分最少。

[0082] 采用高剪切造粒技术使用纯化水作为处理溶剂来制造颗粒。湿团块经流化床干燥

至水分含量的重量百分比不变,然后通过锯齿筛研磨,从而产生更为均一的粒径。

[0083] 将风味剂、阿司帕坦、柠檬酸和二氧化硅混入研磨的颗粒中,然后包装在铝箔棒包装中,从而形成最终产品。

[0084] 以下微粒组合物的制备如下:

[0085] 通过 1000 μm 的筛子对氟比洛芬、木糖醇、甘露醇、卡波姆和碳酸氢钠进行筛分,然后使用转鼓混合技术进行预混。然后使用 PMA150 (GEA) 造粒机,利用 4.5 重量%的纯化水对该混合粉末进行造粒 3 分钟。

[0086] 然后将湿颗粒团块转移至 T/SG3 (GEA) 流化床干燥器中,在气流设置为 500 m^3 /小时下于 55 $^{\circ}\text{C}$ 的温度干燥 15 分钟。

[0087] 通过锯齿筛研磨所获得的干燥颗粒团块,以产生均一的颗粒粒径。

[0088] 通过 1000 μm 的筛子对薄荷用清凉混合物和欧薄荷风味剂、阿司帕坦、柠檬酸和二氧化硅进行筛分,然后使用带式混合 (ribbon blending) 技术将其与研磨的氟比洛芬颗粒混合。将所获得的混合物贮存在聚乙烯衬里的容器中。

[0089] 在包装前,使用转鼓混合技术使零散颗粒混合物混合 10 分钟,以确保在由制造区域运输到包装区域的过程中不会发生产品的偏析。

[0090] 将颗粒转移至包装线加料斗中,然后将 0.85g 填充到单独形成的棒状包装中。

[0091] 在使用中,将制剂倾倒入口腔中,进而颗粒开始泡腾。据信,当将颗粒置于口腔中时,泡腾 (柠檬酸 / 碳酸氢盐反应) 提供了必要的剪切力,来使 carbopol 有效延展并全部水合,从而在短时间内提供水性分散体。然后立即吞服作为唾液和聚合物的半凝胶充气团块、且溶解 / 悬浮有活性组分 (氟比洛芬) 的产品。据信, carbopol 凝胶将随吞咽而附着于咽喉表面,并形成附着膜或凝胶层。在该层中,氟比洛芬剂量将得以保持并进行局部化,而不是因吞咽而立即转移至胃部中。该局部化使得氟比洛芬能够对咽喉组织发挥局部 (local (topical)) 作用。还据信,除氟比洛芬的药理 (抗炎) 作用外,凝胶层还会减轻咽喉中的刺激,并且通过物理方式提供舒缓感。

[0092] 使用 IVOR 模型和 FRANZ 池来测试实施例中制得的制剂的生物粘附性和活性物递送。IVOR 模型、FRANZ 池和由其获得的结果在附图中进行描述。

[0093] 将 IVOR 模型设计用来使得颗粒能够被添加到斜面顶部的平台上以模仿口腔 / 舌部。间歇施加进来的人造唾液用于冲洗产品和模拟自然吞咽作用。(30 $^{\circ}$ 斜面 ~ 15 $^{\circ}$ 斜面)。通过使用体外食管保留模型,确定了活性氟比洛芬在 90 分钟的时段内的保留曲线。

[0094] 在含与不含 Carbopol 的制剂之间,以及针对市售锭剂产品进行了比较,其中每个样品中含有相同量氟比洛芬。

[0095] 保留曲线表明,不同形式之间的表面粘附性不同。总体上,可以将锭剂和颗粒样品的曲线描述为较快的初始活性物释放 (5 分钟后达 75%),随后是较慢的残余活性物释放 (本发明的制剂大于锭剂或不具有 Carbopol 的颗粒)。

[0096] 对于全部样品,90 分钟时,大约 100% 的氟比洛芬已从表面得到释放。

[0097] 在制剂中加入 Carbopol 提高了模型表面上的保留,并且还使活性物能够在适于咽喉痛治疗的时间段内得到释放。不含 Carbopol 的对照制剂不会附着于目标表面上,并且不会像本发明的制剂那样减缓活性物的释放。

[0098] 来自 FRANZ 池的数据证明,包含生物粘附性聚合物会延缓氟比洛芬的释放和输

送,从而确保了局部目标(所附着的表面)能够接受连续且持久的剂量。

[0099] 不具有这些性质的制剂将立即递送活性氟比洛芬,结果大部分疼痛缓解作用将称为全身性的,而不是局部性的。

[0100] 本发明的制剂确保了在目标区域咽喉中发生生物粘附,并且制剂中保留的活性物为(1)保留在目标区域中作为部分生物粘附作用,并且(2)保留的活性物能够在适当的时间段内从生物粘附剂中游离至周围体积中。

[0101] 在不偏离本文所述的本发明的范围的情况下,可以进行进一步的改进和发展。

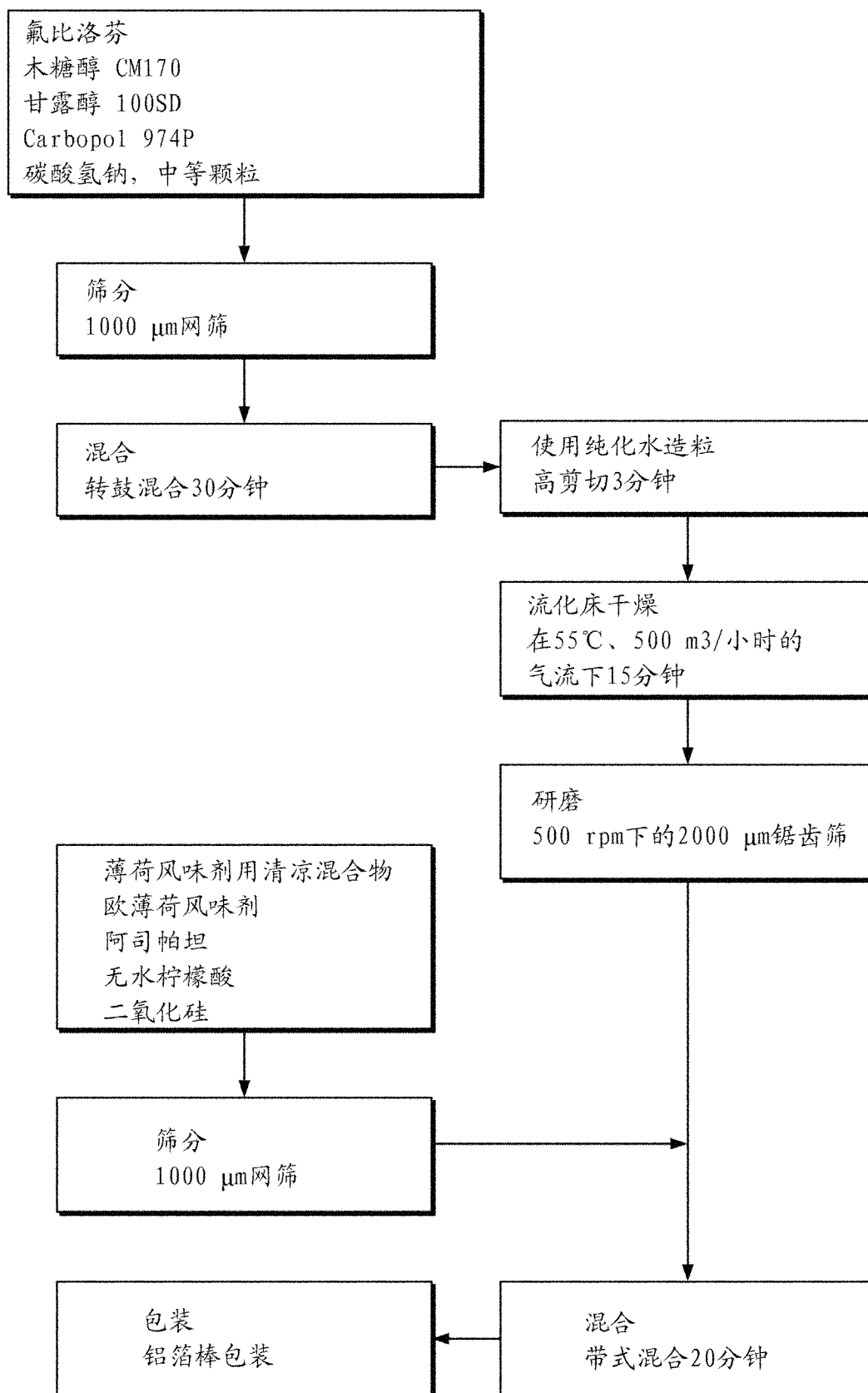


图 1

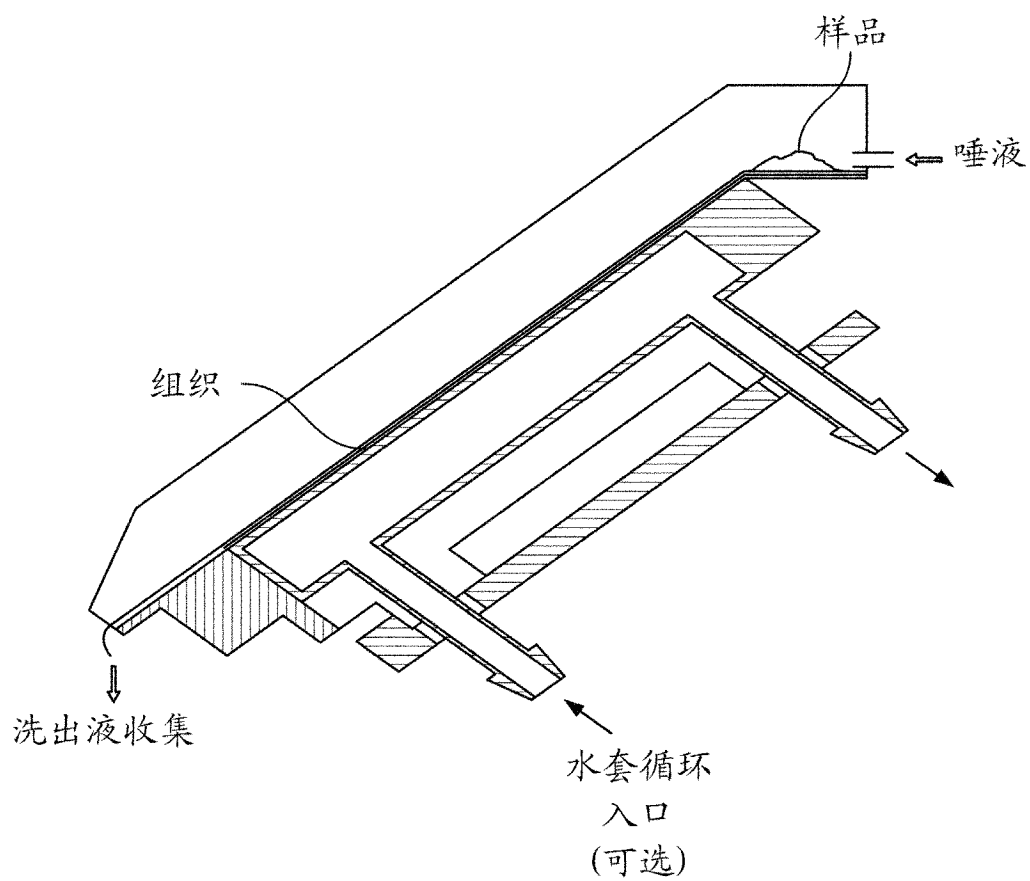


图 2

氟比洛芬释放曲线

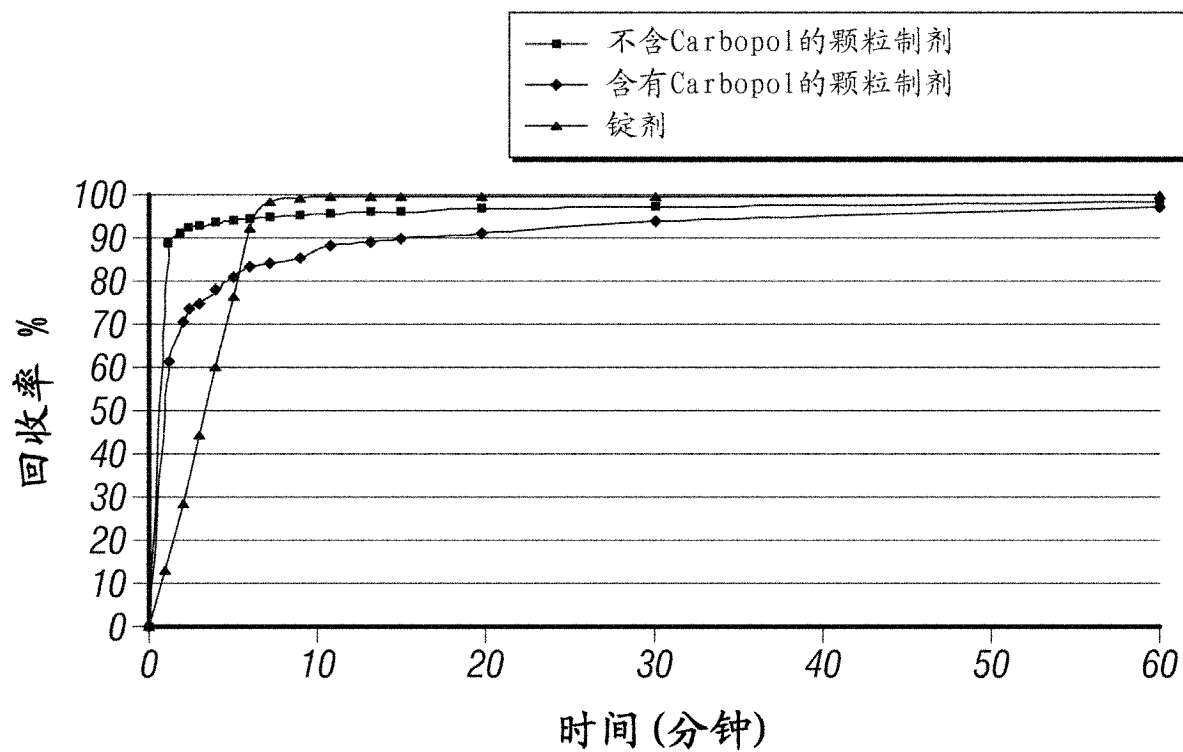


图 3

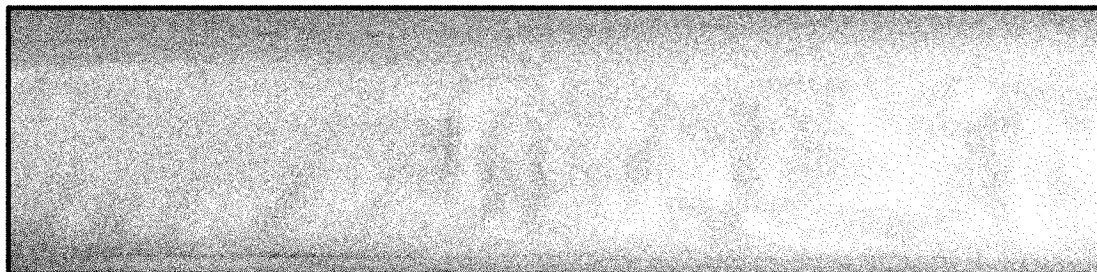


图 4a

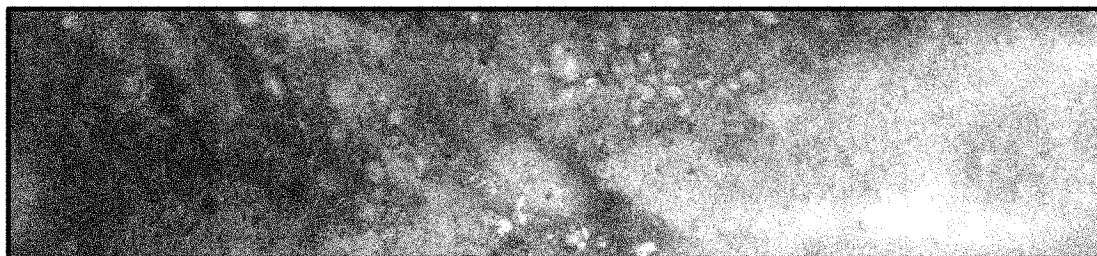


图 4b

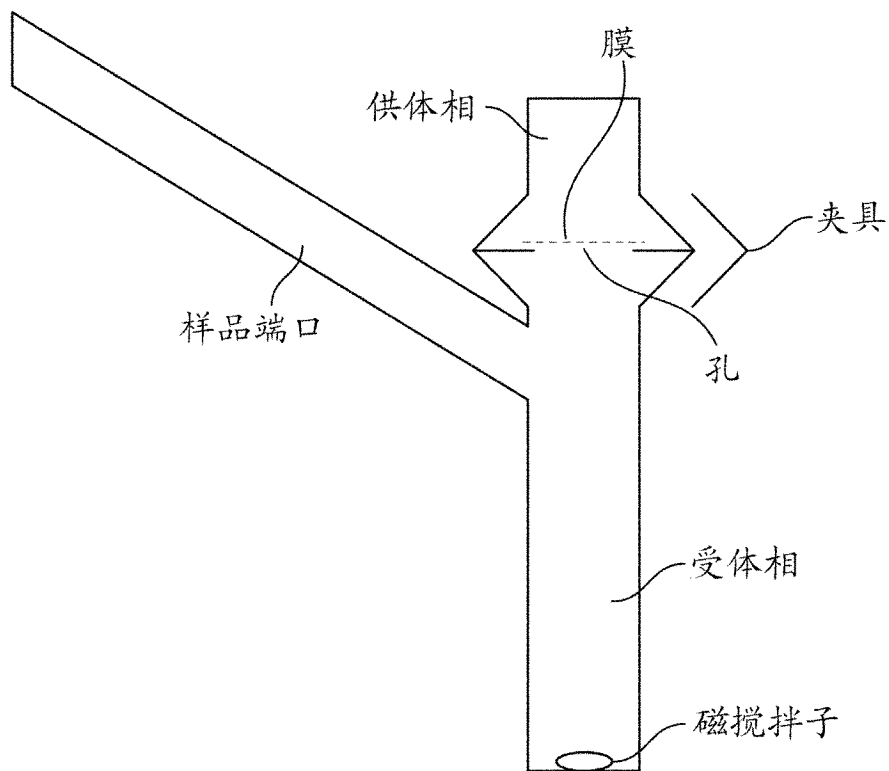


图 5

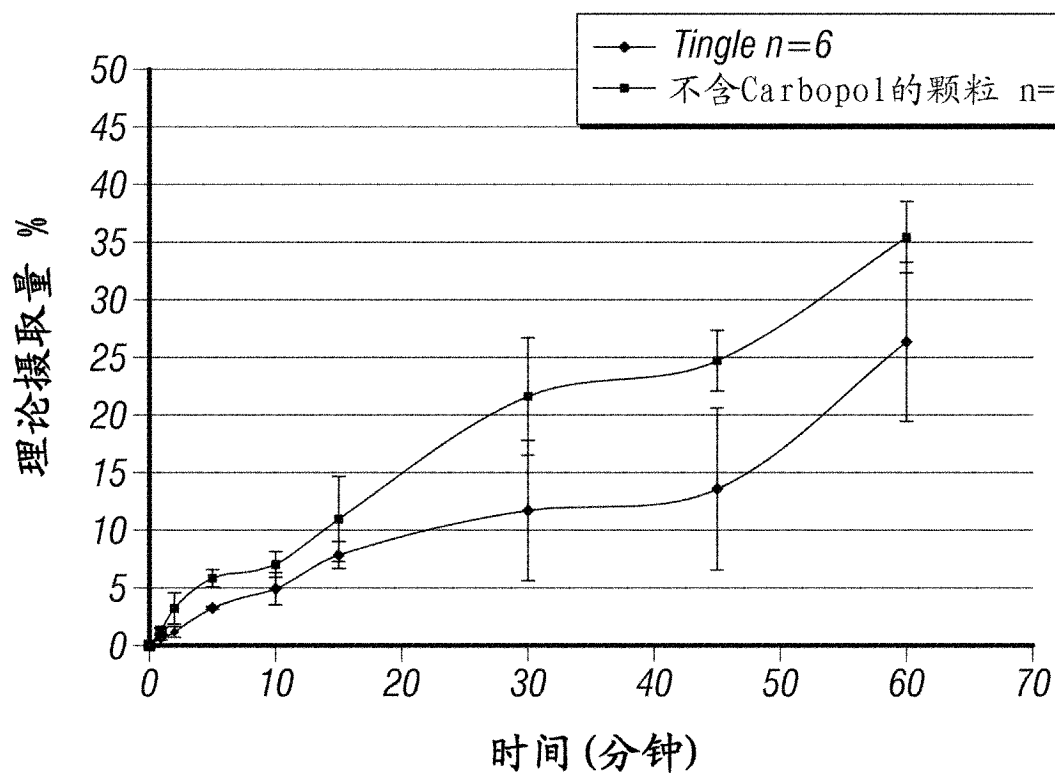


图 6