



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191950.1

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/00

[43]公开日 1996 年 10 月 2 日

[22]申请日 94.3.25

[30]优先权

[32]93.4.30 [33]US[31]08 / 056,010

[86]国际申请 PCT / US94 / 03279 94.3.25

[87]国际公布 WO94 / 25003 英 94.11.10

[85]进入国家阶段日期 95.10.30

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 威廉·弗莱彻·贝克

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 吴惠中

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 鼻用释放芳香的组合物

[57]摘要

本发明涉及含有选自包括 3-1- 肟基丙烷-1, 2-二醇、N-取代的对-肟烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺的一种或多种挥发性芳香化合物及其混合物组成的局部施用并释放芳香的组合物。在进一步的具体方案中这些组合物同时提供用于缓解鼻子病症。

权 利 要 求 书

1. 一种鼻用局部芳香鼻充血减轻剂,其特征主要在于包括:

(a) 自约 0.001%至 1%的一种或多种挥发性芳香化合物系选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇、N-取代的-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的组;以及

(b) 自约 0.01%至 99.99%的一种医药上可接受的水质溶液载体,较佳地为具有 pH3 至 7 的水质盐溶液。

2. 如权利要求 1 所述的局部施用的芳香充血减轻剂,其特征主要在于所述的芳香化合物包含约 0.001%至 0.3%的化合物系选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇、N-取代的-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺,以及较佳地,其比例分别依次为 2:1:1。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的局部施用芳香充血减轻剂,其特征主要在于包括一种 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇和 N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺的混合物。

4. 如上述 1 至 3 任一项权利要求所述的局部芳香充血减轻剂,其特征主要在于包括 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇、N-乙-对-盖烷-3-羧酰胺和 N-2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺的混合物。

5. 如权利要求 1 至 4 任一项所述的局部芳香充血减轻剂,其特征主要在于进一步包括 0.5%至 10%的表面活性剂,较佳地所述的表面活性剂选自包括山梨醇酐部分脂肪酸酯的聚氧乙烯衍生物和氧乙基化的叔辛基苯酚甲醛聚合物的组。

6. 如权利要求 1 至 5 任一项所述的局部芳香充血减轻剂,其特征主要在于进一步包括自 0.01%至 5%的致湿剂和自 0.01%至 5%的医药上可接受的增稠剂。

7. 一种治疗鼻症状的方法,其特征主要在于包括施用如权利要求 1

至 6 所述的任一种安全和有效量的局部释放芳香的充血减轻剂。

说明书

鼻用释放芳香的组合物

技术领域

本发明涉及鼻用局部芳香充血减轻剂的医药组合物,尤其是涉及含有一种或多种选自包括 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇、N-取代的对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺的挥发性化合物及其混合物以及伴随着医药上可接受的含水载体的局部芳香组合物。

发明背景

通常的伤风感冒虽然不是一种严重的疾病,但它是高度流行的,很不舒服和使人难受。“感冒”是由于各种不同的呼吸道病毒引起的局部的疾病,而鼻病毒是引起普通感冒的已知的主要原因,在成年人中统计约 30%的感冒是与其它组的某些病毒有关。当免疫响应的出现,使某些呼吸道的病毒感染,可通过疫苗进行预防。但多变疫苗的开发,欲使其覆盖所有的药剂是不可能的。于是,面临的综合挑战是控制急性的上呼吸道疾病的问题。人们一直希望发现一种简单治愈感冒的手段,但这是不切实际的。

随着鼻病毒的感染,鼻子发生流鼻涕,鼻粘膜充血,在发病的第一天常打喷嚏,第二、第三天进入最厉害的程度。在美国感冒治疗的费用,单计算药品的费用估计每年超过 15 亿美元,门诊治疗的直接费用几乎达到 40 亿美元,间接费用(由于活动受到限制)基于工资的损失也相当高昂。

目前,对一般感冒只能对症治疗,这些药多半是口服的,以前治疗鼻炎及其他伤风、流感、过敏和鼻窦炎以及不适、疼痛、发热和一般

性稍有不舒的例示的口服组合物,一般含有一种止痛药(阿斯匹林或扑热息痛)和一种或多种抗组胺药、充血减轻剂、止咳剂、镇咳药和祛痰剂。对鼻的综合症状(如,充血症)的其它特殊的医药活性剂,它经常含有羟甲唑啉或有去氧肾上腺素。这些活性剂一般局部使用,通过鼻子喷雾,进入鼻粘膜。对于某些疾病的个别病例诸如,心脏病、高血压、糖尿病或甲状腺疾病,口服药如,充血减轻剂可能相互作用而成为不适用并可能引起相反的反应。因此,迫切希望借助没有这类医药上的活性物的组合物以缓解鼻子的病症。

供鼻用的治疗剂业已熟知了好多年。参见,Wening 的美国专利 4,749,700(公布于 1988.6.7),Wening 等的美国专利 4,778,810(公布于 1988.10.18)和 Wening 的美国专利 4,729,997(公布于 1988.3.8)。鼻用盐水喷雾剂已用于使鼻子通道润湿并溶解鼻粘液;然而,单单盐水溶液不能缓解鼻粘膜充血。口服来自锭剂的薄荷醇以及从含有一导线而无其它赋型剂的吸入器传到鼻子粘液,参见,例如: *Clinical Otolaryngology*, 1988, 13 卷, 25—29 页。但是以这种方式输送薄荷醇业已发现也不能提供足够使其缓解的水平。

本发明揭示一种局部芳香的充血减轻剂医药组合物,它含有一种或多种选自包括 3-1-盖氧丙烷-1,2-二醇, N-取代的-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的组的挥发性芳香化合物,提供给使用者实质上的改进和/或从诸如,充血症等的鼻症状中可觉察到的缓解,而无需用诸如,羟甲唑啉类的医药上的活性剂。另外,这类组合物将不致由于口服充血减轻剂引起瞌睡或其它副反应伴生的现象。

于是,本发明的目的在于提供一种治疗诸如由伤风、流感、过敏和鼻窦炎引起的鼻子症状的局部芳香充血减轻剂组合物。本发明的进一步目的在于提供给使用者实质上改进的组合物和/或从诸如,充血症的鼻症状中得到缓解,而无需用诸如,医药上的活性剂。本发明的再一个目的是提供的组合物具有最小的药物副作用以及进一步

提供独特的药品使用。

本发明的简要说明

本发明涉及鼻用局部芳香充血减轻剂组合物,基本包括:

(a) 自约 0.001% 至约 1% 的一种或多种挥发性芳香化合物,系选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇, N-取代的-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的组;以及

(b) 自约 0.01% 至 99.99% 的一种医药上可接受的盐水溶液载体。

本发明同时涉及治疗鼻病症的方法,它包括施用一种安全有效数量的可释放的局部芳香的充血症减轻剂组合物。当所述的鼻的症状是充血症、干燥、刺激、流涕、阻塞以及诸如此类。

除了另有说明外,均为基于总的组合物的重量份数和比例。

本发明的详细说明

本发明的组合物包含的基本组分和各种选择性的组分如以下所说明的。

更具体地,本发明为鼻用组合物,含有治疗有效数量的选定的芳香剂或多种药剂,较佳地为提供一种等渗溶液、悬浮液或粘稠组合物或通过缓冲达到选定的 pH 值。

芳香组分

本发明的第一个基本组分为一种挥发性芳香组分。该芳香组分包括自约 0.001% 至约 1%, 较佳地自约 0.1% 至约 0.5% 以及最佳地自约 0.1% 至约 0.3% 的一种或多种挥发性芳香化合物,它选自包括 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇、N-取代的-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的组。不受理论的限制,可以相信将这些冷却剂用在本发明中的好处在于对这些化合物产生均匀独特的冷却的效果。

3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇在 Amano 等的美国专利 4,459,425 (公布于 1984.7.10) 中有详细的充分说明,在此全文作为参考。该挥

发性芳香物在商业上可从日本东京的 Takasago Perfumery Co. 购买到。

N-取代的-对-苄烷-3-羧酰胺在 Watson 等的美国专利 4,136,163(公布于 1979.1.23)中有详细的充分说明,在此全文作为参考。此类别中最佳的挥发芳香剂是 N-乙基-对-苄烷-3-羧酰胺,它以 WS-3 可从 Wilkinson Sword Limited 从商业上购买到。

有用的无环羧酰胺在 Rowsell 等的美国专利 4,230688 中有较详细的充分说明,在此全文作为参考。最佳的这类挥发性芳香物是 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺,它以 WS-23 可从 Wilkinson Sword Limited 从商业上购买到。

用在此处的 3-1-苄氧基丙烷-1,2-二醇和 N-乙基-对-苄烷-3-羧酰胺的混合物,较佳的重量比为 3:1。最佳的组合物包括 3-1-苄氧基丙烷-1,2-二醇、N-乙基-对-苄烷-3-羧酰胺和 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺分别以 2:1:1 的重量比的混合物。

医药上可接受的鼻嗅水质载体:

本发明的第二种基本组分是一种医药上可接受的水质载体。用于此处的较佳的是盐水溶液载体。这些溶液一般含有氯化钠作为盐类,在 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 17 版(1985),835 页中作了充分说明,在此作为参考。盐在溶液中的含量约 0.01%至 2%,较佳地自约 0.5%至 1.0%以及最佳的自 0.5%至 0.75%。

任何一种上述芳香剂与非毒性的医药上可接受的鼻嗅载体一起配方形成一种以鼻药形式可对温血动物鼻饲给药而产生所需的治疗响应。如前面所说明,在本发明的组合物中可采用芳香剂。合适的非毒性的医药上可接受的鼻嗅载体是本领域中技术人员所熟知的,并且在 Remington's Pharmaceutical sciences,第 17 版,1985 年中作了充分说明,在此作为参考。明显地,合适的载体形式的选择将取决于所需的确切性能的具体的鼻药形式,例如,该药配制成一种鼻饲溶

液(用作滴鼻或喷鼻剂)、一种鼻饲悬浮体、一种鼻用油膏、一种鼻用凝胶或其它鼻饲药物形式。较佳的鼻饲剂量形式为溶液、悬浮液和凝胶,它们在主要数量是水(较佳为纯水)的氯化钠的溶液中添加芳香剂,也可存在少量的其它成分诸如,pH调节剂(如,一种 NaOH 碱)、乳化剂或分散剂、缓冲剂、防腐剂、润湿剂和胶凝剂(如,甲基纤维素)。

最佳地,该鼻药组合物是等渗的,即,它具有相同于血液和泪液的渗透压。如果需要的话,可以采用持续释放的鼻药组合物,即,持续释放的凝胶可合适地使用。

在本领域一般技术人员知道具体药剂的治疗有效数量取决于具体的药剂、患者的年龄、大小、重量和身体状况;然而,本发明的优点超过了含有医药活性传统的局部鼻充血减轻剂,本发明的组合物如果需要可以频繁地使用。

作为实际使用的治疗组合物将制备成含有治疗有效量的选定的芳香剂的剂量单位形式。在具体的例子中,采用剂量单位或复合剂量单位组成。典型地,剂量单位可制成自 0.01mg 至 5mg,较佳地自 0.5mg 至 1mg 以及最佳地自 0.1mg 至 0.5mg 芳香剂/每剂(即,50mg 配成约 150mg 喷雾剂)。典型的剂量含有喷 2 至 3 次/1 鼻孔。

本发明组合物所需的等渗性可通过采用如,已存在的氯化钠或其它医药上可接受的药剂,诸如,葡萄糖、硼酸、酒石酸钠、磷酸钠、磷酸钾、丙二醇或其它无机或有机溶质来完成。氯化钠是含钠离子的特别较佳的缓冲剂。

该组合物的粘度可采用医药上可接受的增稠剂保持在所选的水平上。甲基纤维素是较佳的,因为它容易便宜地买到和容易操作。其它合适的增稠剂包括如,黄蓍胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆(Carbomer)以及诸如此类。增稠剂的较佳的浓度取决于选择的试剂,采用的数量的重要点在于要达到的所选择的粘度。通常粘性组合

物是通过在溶液中加入这类增稠剂而制备的。

本发明范围内较佳的组合物含有约 0.01% 至 5% 的致湿剂以抑制鼻粘膜干燥和避免刺激。可以采用任何一种药学上可接受的致湿剂,例如,山梨醇、丙二醇或甘油。作为增稠剂,其浓度将随所选择的试剂而不同,尽管这些试剂或者它们的浓度并不是本发明的基本特征。

通过鼻膜吸收的提高可采用治疗上可接受的表面活性剂来完成,典型的这些治疗组合物的有用的表面活性剂包括山梨醇酐的脂肪酸部分酯,诸如,士温 80, Polyoxyl 40 硬脂酸脂,聚氧乙烯 50 硬脂酸脂和辛苯昔醇(Octoxynol)类聚氧乙烯衍生物,以及氧乙基化的叔辛基苯酚甲醛聚合物(可从 Sterling Organics 以 tyloxapol 购买到)。采用的浓度为基于总重的 0.5% 至 10%。

一般采用医药上可接受的防腐剂来延长组合物的贮藏期限。苯甲醇是合适的,虽然也可以采用各种防腐剂包括例如,对羟基苯甲酸(parabens)、乙基汞硫代水杨酸钠、氯代丁醇、乙酸苯汞或洁而灭。用于此处最佳的防腐剂系统包括洁而灭、洗必泰葡萄糖酸酯,(chlorhexidne gluconate)和 EDTA 二钠的一种组合物。防腐剂的合适的浓度为自 0.001% 至 2%(基于总重),虽然取决于所选择的试剂可以适当的变动。

芳香剂

也可采用各种其它芳香组分(如,醛和酯类),这些芳香剂包括例如,薄荷、樟脑、桉树脑、苯甲醛(樱桃、杏仁);柠檬醛(柠檬、枸橼);橙花醛,癸醛(桔子、柠檬);C-8 醛;C-9 醛和 C-12 醛(柑桔类果实);甲基苯甲醛(樱桃、杏仁);2,6-二甲基辛醛(绿色果实)以及 2-C-12 醛(柑、桔)。也可采用这些芳香剂的混合物。

其他可选择性组分

可以将各种附加的成分加至本发明的乳液组合物中。这些附加

成分包括赋予成膜性能和配方的耐久性的各种聚合物；保持组合物免受微生物沾染的防腐剂，抗氧剂以及为了美学目的适当的药剂，诸如，芳香剂、颜料和着色剂，该组合物也可含有少量添加的不溶成分，例如，为了视觉效果可以加入热致变色液晶材料，如，微胶囊的胆甾烯基酯和手性向列型（非固醇 nonsterol）基本的化学品诸如，（2-甲基丁基）苯基-4-烷基（氧）苯甲酸酯类可从美国依利诺斯 60025 的 Halleressf, Glenview 购买到。

组合物的 pH 较佳自约 5—9，更佳地自 5.5—7。

对鼻子病症的治疗时，将该组合物以局部施用的安全和有效量的组合物施用于鼻粘膜是较佳的。芳香剂的数量和局部施用于鼻粘膜的次数取决于个人的需要，但作为建议，局部施用的范围自每日 1 次—20 次，较佳地为每日 2 次—10 次，用量为 0.01mg—5mg 芳香剂/日（即，50mg—150mg 的喷剂）。

实施例

以下的实施例将进一步描述和说明本发明范围内的具体方案。实施例仅为了说明的目的而不是限定本发明，在不背离本发明精神和范围下可以有許多变换。

成分由化学命名或 CTFA 命名

实施例 1

一种局部鼻用芳香组合物通过惯常的混合技术混合以下的成分制备：

成分	w/w %
泰洛沙泊 (Tyloxapol)	0.700
磷酸钠	0.100
磷酸钾	0.350
氯化钠	0.650
3-1-蓋氧基丙烷-1,2-二醇	0.007

N-乙基-对-苄烷-3-羧酰胺	0.003
EDTA 二钠	0.010
洁而灭 (50%)	0.040
洗必泰葡萄糖酸酯 (20%)	0.270
纯化水 (QS)	至 100.000

将泰洛沙泊(一种表面活性剂)和水加至适当大小的容器中,在低热下完成混合。将上述成分在混合下加入(前一个溶解后再加入后一个)。芳香剂在加入前将其预混合在一起(再分批加入)。将洗必泰葡萄糖酸酯分别进行预混合。在所有组分加入后,用纯水使该批次达到合适的重量。

施用约 0.5 克的组合物作为局部鼻部治疗使鼻部病症缓解。

实施例 2

一种局部鼻用芳香组合物通过惯常的混合技术混合以下的成分制备:

成分	w/w %
普卢龙尼克(pluronic) L44	2.500
磷酸钠	0.100
磷酸钾	0.350
氯化钠	0.650
3-1-苄氧基丙烷-1,2-二醇	0.007
N-乙基-对-苄烷-3-羧酰胺	0.003
N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺	0.003
EDTA 二钠	0.010
洗必泰葡萄糖酸酯 (20%)	0.270
洁而灭 (50%)	0.040
纯水 (QS)	至 100.000

给药约 0.5 克的组合物用于局部鼻子病症的治疗,使鼻部病症缓解。

实施例 3

一种局部鼻用芳香组合物,通过惯常的混合技术,混合以下的成分制备:

成分	w/w %
泰洛沙泊 (Tyloxapol)	0.700
磷酸钠	0.100
磷酸钾	0.350
氯化钠	0.650
3-1-苣氧基丙烷-1,2-二醇	0.007
N-乙基-对-苣烷-3-羧酰胺	0.003
N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺	0.003
对羟基苯甲酸	0.300
纯化水 (QS)	至 100.000

给药约 0.5 克的组合物用于局部鼻子病症的治疗,使病症缓解。

实施例 4

一种局部鼻用芳香组合物通过惯常的混合技术混合以下的成分制备:

成分	w/w %
泰洛沙泊 (Tyloxnpol)	0.700
磷酸钠	0.100
磷酸钾	0.350
氯化钠	0.650
3-1-苣氧基丙烷-1,2-二醇	0.007

N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺	0.003
N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺	0.003
薄荷醇洁而灭	0.034
纯水 (QS)	至 100.000

给药约 0.5 克的组合物用于局部鼻子病症的治疗,使鼻部病症缓解。