

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810105087.3

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 101264329A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/138 (2006.01)

[22] 申请日 2008.4.25

[21] 申请号 200810105087.3

[71] 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司

地址 100070 北京市丰台区富丰路 4 号
A1603

[72] 发明人 陈卫军

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种用于消炎镇痛的药物组合物及其制备方法，用途

[57] 摘要

本发明提供了一种用于消炎镇痛的药物组合物，它是以选自右旋布洛芬、布洛芬或右旋布洛芬的氨基酸盐、右旋酮洛芬、酮洛芬或右旋酮洛芬的氨基酸盐中的一种与另外一种中枢镇痛药或镇静药为活性成分与药用载体形成的组合物。优选组合方式有：赖氨酸右旋布洛芬 + 磷酸可待因、精氨酸右旋布洛芬 + 咖啡因、右旋布洛芬 + 羟考酮、赖氨酸右旋酮洛芬 + 氢可酮、精氨酸右旋酮洛芬 + 苯海拉明。将它们制备成各种口服制剂，获得良好的协同效应。

1. 一种用于消炎镇痛的药物组合物，其特征在于，是以选自右旋布洛芬、布洛芬或右旋布洛芬的氨基酸盐、右旋酮洛芬、酮洛芬或右旋酮洛芬的氨基酸盐中的一种与另外一种中枢镇痛药或镇静药为活性成分与药用载体形成的组合物。
2. 权利要求 1 所述的氨基酸盐，优选精氨酸盐及赖氨酸盐。
3. 权利要求 1 所述的镇痛药，优选磷酸可待因、咖啡因、羟考酮、氢可酮。
4. 权利要求 1 所述的镇静药，优选苯海拉明。
5. 权利要求 1 所述的组合物，优选组合方式有，赖氨酸右旋布洛芬+磷酸可待因、精氨酸右旋布洛芬+咖啡因、右旋布洛芬+羟考酮、赖氨酸右旋酮洛芬+氢可酮、精氨酸右旋酮洛芬+苯海拉明。
6. 权利要求 1 所述的组合物，可制成口服制剂。
7. 权利要求 5 所述的口服制剂，包括片剂、胶囊、颗粒剂、分散片、咀嚼片、口含片、缓释片、缓释胶囊、泡腾片、泡腾颗粒、干混悬剂等
8. 权利要求 1 所述的组合物在制备消炎镇痛药物中的用途。

一种用于消炎镇痛的药物组合物及其制备方法，用途

技术领域

本发明涉及一种用于消炎镇痛的药物组合物及其制备方法、用途，属于医药技术领域。

背景技术

疼痛是一种由组织损伤或疾病引起的不愉快的感觉及情感体验，疼痛如果持续3—6个月以上则称为慢性疼痛，慢性疼痛常伴有心理或精神改变甚至功能障碍。据统计，大约30%的成年人患有疼痛，每3个门诊病人中，就有2个是伴有各种疼痛病症或症状的病人，我国至少有1亿以上疼痛患者。基于不同的发病机理，疼痛在各种疾病中有迥异的表现，给临床的疼痛治疗带来一定难度。非甾体类解热镇痛药（NSAID）和阿片类药物是治疗疼痛最常用的药物，非甾体类解热镇痛药其主要是通过抑制组织中环氧化酶活性，干扰花生四烯酸代谢，阻止其合成前列腺素（PG），发挥解热镇痛作用。非甾体类抗炎药小剂量即可产生镇痛效果，而大剂量则产生抗炎作用。阿片类药物对中枢神经系统有兴奋和抑制作用，对大脑皮层主要为抑制作用，对呼吸中枢有强大的选择性抑制作用，具有较好的止痛及镇咳作用。阿片类药物治疗疼痛止痛效果确切，效果稳定。

布洛芬是临床使用最普遍的 NSAID 类药物之一，被广大医师广泛地用于治疗风湿或类风湿疾病，以及关节肌肉痛、头痛、痛经等多种疼痛。布洛芬是 20 世纪 50 年代和 60 年代，在开发治疗类风湿关节炎的“超级阿司匹林”过程中长期研究的产物。将布洛芬誉为“超级阿司匹林”，意味着与当时的其他药物相比，疗效相同，但更具安全性。布洛芬是一种非选择性环氧合酶（COX）抑制剂，最近的证据表明，其抗炎特性是通过调节白细胞活性、减少细胞因子产生、抑制自由基和信号转导等途径达成的。布洛芬可能也通过背角发挥中枢镇痛作用，其应用前景还可能包括在某些癌症和阿尔茨海默病、老年痴呆症中具有的保护作用。布洛芬是一种疗效适中的 NSAID，具有可预测的药代动力学，而且没有因代谢物而产生的潜在毒性。

近 20 年以来随着药学研究工作的深入，已表明药物对映体的立体选择性的不同，使其与各受体的亲和力不同而导致药理作用的极大差异。如熟知的 DL-（+）-氯霉素的疗效仅为 D（-）氯霉素的一半；普萘洛尔 L-异构体的药物活性比 D-异构体大 100 倍。利用“手性”技术，人们可以有效地将药物中不起作用或有毒副作用的成分剔除，生产出具有单一定向结构的纯手性药物，从而让药物成分更纯，在治疗疾病时疗效更快、疗程更短。因此，手性药物的研究目前已成为国际新药研究的新方之一。

右旋布洛芬是已被广泛应用的非甾体抗炎药布洛芬（外消旋体）的 S-（+）-异构体，1994 年在奥地利上市，用于治疗类风湿性关节炎，在临床上被广泛应用的外消旋化合物，其抗炎作用就是由 S-异构体抑制前列腺素的合成而产生的。现已阐明 30%～60% 的 R-异构体会在体内经过一种辅酶 A 硫酯中间体转化成其 S-异构体，R-布洛芬辅酶 A 的生成竞争性的抑制了许多依赖于辅酶 A 的反应，从而对肝细胞中间代谢和线粒体功能产生干扰。

因此，应用纯的 S-布洛芬的优点主要是可以降低剂量和减少副作用。

发明内容

本发明提供的是一组用于消炎镇痛的药物组合物，就其组合方式而言，是以选自右旋布洛芬、布洛芬或右旋布洛芬的氨基酸盐、右旋酮洛芬、酮洛芬或右旋酮洛芬的氨基酸盐中的一种与另外一种中枢镇痛药或镇静药为活性成分与药用载体形成的组合物。

鉴于右旋布洛芬及其药用盐及右旋酮洛芬及其药用盐与之消旋体相比较，有着更好的药理作用及较低的不良反应，因此，在进行组方组合时，优选其右旋的旋光异构体及其盐类。

对于本发明所描述的右旋布洛芬及右旋酮洛芬所形成的盐，多以其与碱性氨基酸为主，其中碱性氨基酸选自精氨酸及赖氨酸，所形成的盐分别是右旋布洛芬精氨酸盐、右旋布洛芬赖氨酸盐、右旋酮洛芬精氨酸盐、右旋酮洛芬赖氨酸盐。

在形成的组方组合物中，除了以上所描述的非甾体化合物外，还有一种中枢镇痛药或镇静药。其中，中枢镇痛药优选磷酸可待因、咖啡因、羟考酮、氢可酮，而镇静药则右旋为苯海拉明。

根据以上组方原理，形成的组方组合物有很多种，但具体而言，右旋的组方有：赖氨酸右旋布洛芬+磷酸可待因、精氨酸右旋布洛芬+咖啡因、右旋布洛芬+羟考酮、赖氨酸右旋酮洛芬+氢可酮、精氨酸右旋酮洛芬+苯海拉明。

当以上组方进行给药途径设计时，优选为其最为简单快捷的方式口服剂型。这些组合物可供设计和开发的剂型有片剂、胶囊、颗粒剂、分散片、咀嚼片、口含片、缓释片、缓释胶囊、泡腾片、泡腾颗粒、干混悬剂等。

具体组合物所选取的剂型需要根据各组方种药物的理化性质而进行确定。

具体实施方式

通过以下实例来对本发明的各组合物做进一步具体说明，但并不仅限于以下实例。

实施例 1 赖氨酸右旋布洛芬+磷酸可待因片剂

处方：

组分	用量
赖氨酸右旋布洛芬	300g
磷酸可待因	30g
微晶纤维素	130g
CMS-Na	10g
微粉硅胶	10g
共制成	1000 片

制备方法：

将赖氨酸右旋布洛芬、微晶纤维素分别过 80 目筛，混合均匀，在采用等量递加法与磷酸可待因混合，充分搅拌使均匀，备用；将 50%乙醇溶液加入到混合粉中，制软材，24 目筛制粒，干燥，20 目筛整粒，加入微粉硅胶、CMS-Na，混合均匀后采用适宜冲模压制片剂，

即得。

如果给上述片剂进行包衣，则得到包衣片剂，可为薄膜衣片、肠溶片等。

实施例 2：精氨酸右旋布洛芬+咖啡因胶囊剂

处方：

组分	用量
精氨酸右旋布洛芬	300g
咖啡因	100g
硬脂酸镁	10g

制备方法：

将精氨酸右旋布洛芬、咖啡因均过 80 目筛，按照等量递加法混合均匀后，加入硬脂酸镁，混合均匀，分装，即得。

所用胶囊壳可为普通胶囊，也可为肠溶胶囊。

实施例 3：右旋布洛芬+羟考酮咀嚼片剂

处方：

组分	用量
右旋布洛芬	300g
羟考酮	5g
木糖醇	500
甘露醇	250
甜橙香精	50g
阿斯巴甜	15g
2%PVPk-30 乙醇溶液	适量
硬脂酸镁	15g

制备方法：

将右旋布洛芬、羟考酮、木糖醇、甘露醇等原辅料分别过 80 目筛，采用等量递增法混合均匀，加入 2%PVP-k30 乙醇溶液，制软材，16 目筛制粒，干燥，20 目筛整粒，加入其他的矫味剂、甜味剂、助流剂混合均匀，压片，即得。

实施例 4：赖氨酸右旋酮洛芬+氢可酮分散片剂

处方

组分	用量
赖氨酸右旋酮洛芬	25g
氢可酮	5g
微晶纤维素	150g
PPVP	15g

L-HPC	10g
甜菊苷	15g
甜橙香精	10g
微粉硅胶	2g
75%乙醇溶液	适量

制备方法:

将赖氨酸右旋酮洛芬、氢可酮、微晶纤维素等原辅料分别过 80 目筛, 采用等量递增法混合均匀, 备用; 加入 75%乙醇溶液, 制软材, 16 目筛制粒, 干燥, 20 目筛整粒, 加入其他的矫味剂甜橙香精、甜味剂甜菊苷、助流剂微粉硅胶、崩解剂 PPVP、L-HPC 等混合均匀, 压片, 即得。

实施例 5: 精氨酸右旋酮洛芬+苯海拉明颗粒

处方

组分	用量
精氨酸右旋酮洛芬	25g
苯海拉明	25g
蔗糖	935g
50%糖浆溶液	适量
共制成	1000 袋

制备方法:

将精氨酸右旋酮洛芬、苯海拉明、蔗糖等过 80 目筛, 混合均匀; 用 50%糖浆溶液制软材, 16 目制粒, 干燥, 12 目整粒, 分装即得。

实施例 6、药理实验

以下药理实验以精氨酸右布洛芬(以下简称 A)的复方为代表, 进一步说明本发明各组化合物的镇痛、安神作用, 但并不仅限于此。

1. 对小鼠扭体反应次数的影响

取KM种小鼠60只, 雌雄各半, 体重18—22g, 随机分为6组, 每组10只。按10mL·kg⁻¹灌胃给药。给药45min后, 各鼠腹腔注射0.6%醋酸溶液0.1 mL / 10 g。观察15min内出现的小鼠扭体反应次数, 计算镇痛抑制率, 进行组间比较。结果表明, 相对于对照组, 各治疗组均有明显的镇痛作用。见表1

表1 药物对小鼠醋酸性扭体反应的抑制作用 ($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (g/kg)	扭体次数	抑制度 (%)
模型对照	等容积生理盐水	45.6 ± 10.7	—
A+磷酸可待因	0.006	10.3 ± 8.6	77.4
A+咖啡因	0.007	9.6 ± 7.3	78.9
A+羟考酮	0.005	8.2 ± 5.4	82.0

A+氢可酮	0.005	11.3±9.4	75.2
A	0.004	15.7	65.6

2. 对大鼠机械刺激痛阈的影响

将大鼠置于特制的大鼠测痛装置上，压痛部位选在敏感性较高的尾尖端1/3处，用120 mmHg压力，以产生嘶叫为痛阈值，给药前测痛1次，不叫者剔除。将合格大鼠按体重随机分为6组，每组10只，各组大鼠分别在给药后60、90 min测痛1次，给药方法如实验1，进行组间比较t检验。结果表明，相对于对照组，各治疗组均有明显的镇痛作用。见表1

表2 对大鼠机械刺激痛阈的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (g/kg)	药后痛阈 (s)	
		60min	90min
模型对照	等容积生理盐水	51.0±10.7	52.14±18.43
A+磷酸可待因	0.006	120.1±10.3	108.9±12.10
A+咖啡因	0.007	119.4±20.32	98.7±14.57
A+羟考酮	0.005	124.5±16.41	104.8±22.33
A+氢可酮	0.005	102.77±21.03	91.44±9.32
A	0.004	84.53±15.68	76.37±20.13

3. 对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响

选用40只小鼠，雌雄各半，体重18—22g，随机分为4组，每组10只。按10mL·kg⁻¹灌胃给药。给药前8小时禁食，前1小时禁水，给药后1h，小鼠ip戊巴比妥钠50mg/kg，观察小鼠翻正反射消失的维持时间。表2结果显示，与对照组比较，睡眠时间均延长。

表3. 对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	剂量 (mg/kg)	睡眠时间 (min)
对照组	等容积生理盐水	43.7±5.6
A+苯海拉明	4.5	92.7±21.4
苯海拉明	0.5	63.4±18.9
A	4	54.7±11.8