

公告本
發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92/35802

A61K31/137 (2006.01)

※ 申請日期：92.12.17

※IPC 分類：A61K31/192 (2006.01)

A61K31/495

A61P27/14 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

非類固醇之抗發炎藥，解除充血劑及抗組織胺之組成物

COMPOSITIONS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS,
DECONGESTANTS AND ANTI-HISTAMINES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

柏林 羅傑 G. / BERLIN, ROGER GLEN

住居所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州曼德漢·雷德曼農場路 1 號

1 Redman Farm Road, Mendham, NJ 07945, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002/12/18；60/434,342

2.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本申請案係請求在2002年12月18日所提申之美國臨時申請案第60/434,342號的利益，其全部內容係以引用的方式併入本文中。

5 【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係關於治療過敏及感冒相關鼻炎之藥學上改良的劑量型式。

【先前技術】

10 發明背景

解除充血劑及抗組織胺

鼻炎係指鼻道的一種發炎性疾患。典型的鼻炎症狀含有打噴涕、鼻溢、鼻充血，以及鼻分泌物增加。不治療鼻炎可能導至其它的疾患，包括竇、眼睛及下呼吸道的感染。

15 兩種口服藥品通常被用於治療鼻炎：解除充血劑及抗組織胺。解除充血劑及抗組織胺於作用機制、治療效果，及副作用上有所不同。通常習慣將這兩種藥品結合使用甚於可能單獨使用其中一種，以得到鼻炎更完整的症狀減輕。

解除充血劑通常用於治療鼻炎，包括假麻黃鹼及脫羥腎上腺素的擬交感神經劑。這些藥劑的作用為收縮鼻黏膜
20 內之血管並因此降低組織膨脹及鼻充血。解除充血劑被發現對恢復充血鼻道的開放度比抗組織胺為佳。鼻解除充血劑具刺激性。然而，解除充血劑可能產生神經質、不安及失眠，特別若是在晚上服用。

組織胺為沿著鼻黏膜排列之細胞(肥大細胞)所釋放的一中介物。當被釋放時，已知組織胺會與局部受體結合並因此造成打噴涕、鼻癢、鼻黏膜膨脹及鼻分泌物增加。抗組織胺可減輕這些影響，雖然相較於解除充血劑為不同的
5 機制。抗組織胺阻斷組織胺與鼻黏膜內組織胺受體的結合。抗組織胺的副作用包括精神敏銳度的損傷及鎮靜作用。

結合解除充血劑及抗組織胺利用了兩種機制方法，且已顯示比單獨使用其中之一成份的治療對鼻炎症狀提供更完整的減輕。近來，許多減輕感冒及過敏的產品皆含有兩
10 者。合併解除充血劑及鎮靜性抗組織胺成一單一劑量單位可平衡該成份的刺激性及鎮靜作用。然而，某些個體對該解除充血劑或者該抗組織胺的敏感性不同。因此，某些個體使用這些結合物會經歷興奮及/或鎮靜作用。

含有解除充血劑及鎮靜性抗組織胺之市售配方的範例
15 包括：

1. CHLOR-TRIMETON™。含有4毫克之氯苯吡胺(鎮靜性抗組織胺)及60毫克之假麻黃鹼鹽類(刺激性解除充血劑)的4小時過敏/解除充血劑，且其被建議每隔4至6小時服用(6至12歲以下孩童為該劑量的1/2)。
- 20 2. CHLOR-TRIMETON™。含有8毫克之氯苯吡胺(鎮靜性抗組織胺)及120毫克之假麻黃鹼鹽類(刺激性解除充血劑)的12小時過敏/解除充血劑，且其被建議每隔12小時服用(限成人及12歲以上孩童)；
3. BROMFED™。含有4毫克之溴苯比胺(鎮靜性抗組織

胺)及60毫克之假麻黃鹼鹽類(刺激性解除充血劑)的錠劑，且其被建議每隔4至6小時服用(6至12歲以下孩童為該劑量的1/2)；

4. BROMFED™。含有12毫克之溴苯比胺(鎮靜性抗組織胺)及120毫克之假麻黃鹼鹽類(刺激性解除充血劑)的膠囊，且其被建議每隔12小時服用(限成人及12歲以上孩童)；

5. BENADRYL™。含有25毫克之鹽酸二苯胺明(鎮靜性抗組織胺)及60毫克之假麻黃鹼鹽類(刺激性解除充血劑)的過敏解除充血劑錠劑，且其被建議在成人及12歲以上孩童每隔4至6小時服用，24小時內不超過4錠；及

6. TAVIST-D™。含有1.34毫克之富馬酸克雷滿汀(clemastine fumarate)(鎮靜性抗組織胺)及75毫克之鹽酸苯丙醇胺(刺激性解除充血劑)的錠劑，且其被建議每隔12小時服用(限成人及12歲以上孩童)。

15 合併一種解除充血劑及一種非鎮靜性抗組織胺二者至一單一劑量單位的配方已被商品化。該配方提供非鎮靜性之優點時，其效力不及鎮靜性抗組織胺所提供的效力，特別對於感冒所造成之鼻炎。

非類固醇抗發炎藥

20 非類固醇抗發炎藥(NSAIDS)因其止痛、抗發炎，及抗發熱作用與不良副作用的低發生率，理想上適合使用於感冒配方。含有非類固醇抗發炎劑之感冒配方的示範包括 Advil Cold and Sinus™、Motrin Cold and Flu™及Dristan Sinus™，分別含有200毫克布洛芬(ibuprofen)及30毫克假麻

對相同病患組別的核准劑量(例如，成人對成人或小孩對小孩)，及核准的相同劑量型式(例如，糖漿、錠劑、膠囊、橢圓藥錠、控制釋放劑，等等)。

本發明的實施中，一通常熟習此項技藝者可使用任何
 5 不用處方箋(OTC)或處方之一核准劑量型式的解除充血劑
 及/或抗組織胺，減少其，例如，25%至50%或更多，並和
 一核准量(劑量)的一NSAID共同投予以達到減少副作用之
 鼻炎的有效減輕。在一具體例中，本發明預期使用一或更
 多的解除充血劑、止咳藥或抗組織胺，其比存在在一核准
 10 劑量中之一量少於或等於約75%及多於1%，與該NSAID的
 一量而定，該相應之NSAID以一標準強度劑量型式約100%
 的量存在。一供選擇的範圍從約10%至約65%。其它的範圍
 從約30%至約55%。範圍也有可能從約35%至約50%。

當本發明預期組成物含有所有三種成份(例如，解除充
 15 血劑、抗組織胺及NSAID)，與該解除充血劑或抗組織胺，
 或兩者，相對於市面上常見的OTC解除充血劑及/或抗組織
 胺產品以較低量存在時，便可藉由減少市面上常見之抗組
 織胺及/或解除充血劑的產品劑量來容易的達到本發明，在
 它們與含有一標準劑量的一NSAID產品一起投予時。此等
 20 減少可藉由將一成人劑量切分一半來達成，例如，投予一
 半量的糖漿或將一錠劑切成一半，或藉由使用一減少的劑
 量型式，諸如為孩童配製的一解除充血劑及/或抗組織胺產
 品，其為結合一核准劑量之NSAID的成人配方。

抗組織胺

該名詞“抗組織胺”，其與用來治療過敏或感冒相關之鼻部症狀有關，通常意指組織胺H₁受體拮抗劑。已知許多化學物質具有組織胺H₁受體拮抗劑活性。許多有用的化合物可被分類為乙醇胺、乙二胺、烷基胺、硫二苯胺或呱啶。

- 5 典型的H₁受體拮抗劑，包括，不限制為：阿司咪唑(astemizole)、阿扎他定(azatadine)、阿斯拉汀(azelastine)、阿伐斯汀(acrivastine)、溴苯比胺、氯苯吡胺、克雷滿汀(clemastine)、苯甲、卡瑞斯汀(carebastine)、賽庚啶(cyproheptadine)、卡比諾沙明(carbinoxamine)、迪卡波伊辛
- 10 諾那他定(descarboethoxyloratadine)(也已知為SCH-34117)、地洛他定多西拉敏(desloratadine doxylamine)、二甲茛定(dimethindene)、伊巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、乙氟利嗪(efletirizine)、非索非那丁(fexofenadine)、羥嗪(hydroxyzine)、酮替芬
- 15 (ketotifen)、氯雷他定(loratadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、咪唑斯汀(mizolastine)、美喹他嗪(mequitazine)、米安色林(mianserin)、諾貝斯汀(noberastine)、氯苯甲嗪(meclizine)、去甲阿司咪唑(norastemizole)、皮可斯特(picumast)、吡拉明(pyrilamine)、
- 20 異丙嗪(promethazine)、特非那定(terfenadine)、曲吡那敏(tripelenamine)、替美斯汀(temelastine)、三甲丙咪嗪(trimeprazine)及曲普利啶(triprolidine)。其它化合物可容易的藉由已知的方法評估以決定其在H₁受體的作用，包括對分離的天竺鼠迴腸中之組織胺收縮反應的特定阻斷。

NSAIDs

本發明之藥學組成物及使用方法所使用的非類固醇抗發炎藥(NSAID's)可選自以下任何類型：

- (1) 該丙酸衍生物；
- 5 (2) 該醋酸衍生物；
- (3) 該芬那酸衍生物；
- (4) 該鄰苯基苯甲酸衍生物；
- (5) 該昔康類(oxicams)，及
- (6) Cox-2抑制物

10 因此，於此所使用之該名詞“NSAID”任何非類固醇抗發炎化合物，由此所包括藥學上可接受的無毒性鹽類，屬於上述六種結構類型其中之一。

本發明所使用之屬於前述非類固醇抗發炎藥定義的該特定化合物，已被熟習此項技藝者所熟知，並且其有關的
15 化學結構、藥學作用、副作用、標準劑量範圍等等之參考可在數種文獻參考來源中找到。例如，醫生桌上參考手冊(Physician's Desk Reference)及默克索引。

在此所使用之丙酸衍生物中，布洛芬、奈普生、氟比洛芬(flurbiprofen)、菲諾洛芬(fenoprofen)、酮布洛芬
20 (ketoprofen)、舒洛芬(suprofen)、芬布芬(fenbufen)和氟洛芬(fluprofen)可作為示範化合物。在該醋酸衍生物中，示範的化合物包括托美汀鈉(tolmetin sodium)、佐美酸(zomepirac)、舒林酸(sulindac)及引朵美酒辛(indomethacin)。在該芬那酸衍物中，示範的化合物包括美

芬那酸(mefenamic acid)及甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)。本發明中使用之示範的鄰苯基苯甲酸衍生物包括二氟尼柳(diflunisal)及氟芬尼柳(flufenisal)。示範的昔康類(oxicams)包括匹洛西卡(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及伊索昔康(isoxicam)。示範的Cox-2抑制物包括希樂葆(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、美洛昔康(meloxicam), 及尼美舒利(nimesulide)。前述之非類固醇抗發炎藥, 在本發明實施中示範的具體例, 以布洛芬來示範。

有關本發明組成物內該非類固醇抗發炎藥的劑量的量, 雖然特定劑量會依病患的年齡及體重、症狀的嚴重性、副作用及其相似作用的發生而有所不同, 對人類, NSAID的典型有效止痛量為約100-500毫克之二氟尼柳(diflunisal)、約25-100毫克之佐美酸鈉(zomepirac sodium)、約50-400毫克之布洛芬, 更佳的為100-200毫克之佐美酸鈉、約10-20毫克之奈普生(naproxen)、約125-250毫克之美非那酸、約100-400毫克之芬布芬(fenbufen)或約25-50毫克之酮布洛芬(ketoprofen); 然而, 若想要或有需要, 可使用較多或較少的量。

抗咳嗽劑

抗咳嗽劑作用於頭腦以抑制咳嗽反射。此咳嗽抑制物被使用來減輕持續性的乾咳。最常用的藥物為右美沙芬(dextromethorphan)(一種NMDA受體拮抗劑), 可待因(codeine)和福可汀(pholcodine)(其為鴉片類藥物)。然而, 熟習此項技藝者會瞭解可使用許多其它已被熟知及常見的抗

咳嗽劑。本發明選擇性的針對使用抗咳嗽劑。該抗咳嗽劑可以較核准劑量少於或等於75%的使用量。

藥學組成物

本發明組成物以單一劑量型式配製，且其可能為固體
5 (諸如錠劑、膠囊、小袋、片劑及其相似物)、液體(諸如溶液或懸浮液)或吸入性煙霧劑或貼片。當該固體化合物典型地以口服投予，該液體可被口服或注射投予。其它劑量型式，諸如栓劑，也是有用的。

本發明作為示範的組成物係針對固體型式，諸如散裝
10 粉末、錠劑、橢圓藥錠、藥丸、膠囊、小袋、顆粒，及任何適合口服投予的劑量型式。為了此規格及伴隨申請專利的用途，該名詞“錠劑”同樣意指一錠劑、一橢圓藥錠或任何其它適合口服投予的固體劑量型式。

黏結劑為用來給予粉末原料凝聚特性的物質。黏結劑
15 給予錠劑配方凝聚性以確保該錠劑在壓縮後仍保持完整，且藉由形成所欲之硬度及大小的顆粒來增進其自由流動的特性。合適的黏結劑原料包括，但不限制於，澱粉(包括玉米澱粉及前明膠澱粉)、明膠、糖類(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖及山梨醇)、聚乙二醇、臘、自然及合成的樹脂，
20 例如，阿拉伯樹膠、特拉加康斯樹膠、褐藻酸鈉、纖維素，及矽酸鋁鎂，及諸如丙稀酸酯與聚乙烯吡咯烷酮的合成聚合物。

潤滑劑在錠劑製造上有許多功能。它們預防錠劑原料黏著至鋼模及穿孔機，減少顆粒間的摩擦，增進錠劑從鋼

診病患、複合劑量、安慰劑控制的、雙盲的、雙類比的、平行小組、隨機的試驗。

病患選擇。該研究納入1070位適當選擇的病患，其至少為12歲並同時包括男性及女性。研究參與者被要求具有：

5 有：(1)至少二年病史之季節性過敏性鼻炎(其包含一或更多以下症狀，流鼻水、眼睛發癢/流淚/發紅、鼻充血、打噴涕、鼻/喉嚨/顎發癢、過敏相關之頭痛及臉部疼痛/壓迫/不舒服)及(2)經歷至少中度的頭痛，及/或臉部疼痛/壓迫/不舒服的一病史，其在過敏季節期間惡化且對不用處方箋(OTC)的止痛藥有反應(基於自我報告)。合格的個案被要求接受3-30

10 天的一預備期以確定該病患有足夠嚴重的過敏症狀，在此期間於早晨(醒來時)和晚上(就寢前)評估他們以下反應症狀的嚴重程度：鼻充血、打噴涕、鼻溢、鼻/喉嚨/顎發癢、眼睛發癢/流淚/發紅和頭痛/臉部疼痛/壓迫/不舒服。每個症狀的嚴重性利用一種4點絕對級別來評估，其中0=無(無症狀呈現)、1=輕微(最小察覺到症狀，症狀容易忍受)、2=中等(症狀呈現且擾人，但可忍受)及3=嚴重(症狀難以忍受；可能造成日常活動/睡眠的干擾)。他們也被要求若該疼痛為一頭痛或臉部疼痛/壓迫/不舒服時，需將該疼痛從0=無(無

15 症狀呈現)、1=輕微(最小察覺到症狀，症狀容易忍受)、2=中等(症狀呈現且擾人，但可忍受)和3=嚴重(症狀難以忍受；可能造成日常活動/睡眠的干擾)分級。當病患經歷至少中等強度之過敏相關疼痛，並在前六個早晨及晚上的症狀嚴重度評估為總和反應過敏症狀評分的至少48分，病患被

20

投予第一劑量之研究藥物(第1天)。如果他們正在疼痛中，也對病患的過敏相關之疼痛進行評估及詢問。

本研究所納入及包括在安全性分析的1070位個案中，有1044位個案有資格進行傾向治療分析，且在這1044位病患中，256位接受第1治療法；265位接受第2治療法；266位接受第3治療法；及257位接受第4治療法。以下為該治療法的說明。此外1032位病患被包括在修改的傾向治療分析。

劑量組成物。本研究之病患被隨機分配至四個治療組。第1治療法包含1安慰劑錠劑加上2橢圓藥錠之布洛芬/假麻黃鹼/氯苯吡胺(每橢圓藥錠分別為200/30/2毫克)至一每6小時總劑量為400/60/4毫克的布洛芬/假麻黃鹼/氯苯吡胺。第2治療法包含每6小時1安慰劑錠劑、1安慰劑橢圓藥錠加上1橢圓藥錠之布洛芬/假麻黃鹼/氯苯吡胺(每橢圓藥錠分別為200/30/2毫克)。第3治療法包含每6小時1錠劑之假麻黃鹼/氯苯吡胺(每錠劑分別為30/2毫克)加上2安慰劑橢圓藥錠。第4治療法包含每6小時1安慰劑錠劑和2安慰劑橢圓藥錠。

劑量時間和症狀監測。該病患大約每天3次每6小時投藥(早晨、中午及晚上)超過7天直到總共19-21劑。在服用第一劑後第二和第三小時，以一種4點級別來評估該病患之過敏相關疼痛的嚴重性，0=無(無症狀呈現)、1=輕微(最小察覺到症狀，症狀容易忍受)、2=中等(症狀呈現且擾人，但可忍受)和3=嚴重(症狀難以忍受；可能造成日常活動/睡眠的干擾)。在每一次接下來投藥之前，病患指出他們是否正經

- 歷任何過敏相關的頭痛及/或臉部疼痛/壓迫/不舒服(要求回答是或不是)。在第1天晚上(就寢前)及每個早晨(醒來時)和第2-7天的晚上，該病患自我評估以下過敏症狀的嚴重性：鼻充血、打噴涕、鼻溢、鼻/喉嚨/顎發癢、眼睛發癢/流淚/發紅及與過敏相關的頭痛及/或臉部疼痛/壓迫/不舒服。每一症狀的嚴重性利用一種4點絕對級別來評估，其中0=無(無症狀呈現)、1=輕微(最小察覺到症狀，症狀容易忍受)、2=中等(症狀呈現且擾人，但可忍受)和3=嚴重(症狀難以忍受；可能造成日常活動/睡眠的干擾)。在第7天晚上，完成過敏症狀評估後，個案們提供該研究藥物的一全面性評估，以0(差)至4(很好)的級別對該過敏症狀的治療作分級。此外，該病患評估在這7天研究藥物期間任何他們曾經歷過的負面經驗。該病患以輕微、中等或嚴重來評估該負面經驗。負面經驗的範例包括，但不限制於，困倦、口乾、頭昏眼花，及失眠症。

- 評估標準。該主要效力參數為在這7天內從基礎線變化的量，全部平均反應總症狀的評分。第二效力參數包含關鍵變項：(1)該研究第一次投藥後在第二和第三小時之疼痛強度差異評分的時間加權總合；(2)從基礎線變化的全部平均反應總抗組織胺症狀評分(打噴涕、眼睛發癢/流淚/發紅、鼻/喉嚨/顎發癢)減去該全部平均反應總症狀評分；(3)前投藥過敏相關疼痛的發生(基礎線測量除外)(4)從基礎線變化的每一治療天之平均總反應症狀評分(5)該研究藥物的全部評估。

- 統計分析。所有分析係使用SAS第6.12版執行。症狀減輕的開始係被定義為一個案經歷在總症狀評分中從基礎線減少 $\geq 15\%$ 的該第一時間點。如果一個案在整個研究過程中沒有經歷從基礎線減少 $\geq 15\%$ ，開始的時間會被審查且被指派至一7天的評分。如果在治療組別間的隨機發生機率為 ≤ 0.05 則宣告在統計學上有顯著的治療差異。如果在治療組別間隨機發生機率為 $0.05 < p \leq 0.15$ 或觀察到在治療組別間的差異至少為10%，則宣告有統計學上的趨勢。其它合適的統計學方法被熟習此項技藝者適當的應用來証實該研究。
- 10 所有自基礎線改變的變項經由一ANOVA模式分析，包括對治療的效果、對應的基礎線和中心。此外，評估以基礎線治療與以中心治療的相互影響效果。前投藥過敏相關疼痛(基礎線除外)之發生經由一重覆測量邏輯模式分析。該模式經由廣義估計方程式與可變的相關結構來配合。該研究藥物評分的全部評估是藉由Cochran-Mantel-Haenszel 檢驗、中心控制來分析，使用修改的ridit評分。此外，使用擬同質性檢驗計算該中心治療的相互影響。使用Kaplan-Meier估計法來估計症狀減輕開始時時間的分佈；以Simon and Lee方法導出中間時間及它們95%的信賴極限。
- 15 對每個經由ANOVA模式分析的參數，該治療差異的95%信賴區間係基於最小平方法及對應標準誤差之差異所導出。對於每配對聰明治療差異的過敏相關疼痛及症狀減輕開始時間之發生的95%信賴區間，係基於對數勝算比率及對數危害比率，及它們分別對應的標準誤差(基於Wald檢
- 20

驗)。對該研究藥物全部評估之該治療差異的信賴區間是基於Goodman-Kruskal Gamma統計量及其標準誤差。

效力結果。全部1044位病患被納入且服用至少一劑量的研究藥物。全部957位病患完成該研究。全部1044位病患
5 被包括在所有效力變項的分析，保留該疼痛強度差異的時間加權總和，其中1032位病患被評估。

在效力變項的分析中，以基礎線治療及以中心治療的相互影響效果被發現在變項間一般為不顯著($p>0.1$)。個體反應症狀的該基礎線平均值分別為鼻充血2.3、打噴涕1.7、
10 流鼻水2.0、鼻/喉嚨/顎發癢2.0、眼睛發癢/流淚/發紅2.0及頭痛/臉部疼痛/壓迫/不舒服2.3。該平均反應症狀評分及該平均總反應抗組織胺評分在基礎線分別為12.21及5.71。當給予病患該研究藥劑的第一劑量時，在1032位病患中之個案，是評估其疼痛強度差異的時間加權總和，該過敏相關
15 疼痛有49%被列為中等及51%被列為嚴重。幾乎所有個案(99.6%)在服用該研究藥物的第一劑量時都曾經歷過敏相關的疼痛。有關上述基礎線變項，該治療組別可如同該基礎線個體反應症狀一樣比較。

該主要效力參數及關鍵第二參數的結果強調第1治療
20 法和第2治療法(較低劑量)可得到比第3治療法(無布洛芬)和第4治療法(完全安慰劑)顯著較好的結果。

第1治療法及第2治療法組別之病患疼痛強度差異超過3小時的時間加權總合為2.8。第3治療法及第4治療法的評分分別為2.1及2.0。第1-4治療法從基礎線平均改變之全部

平均反應總症狀評分分別為5.6、5.4、4.6，及3.8。治療組別從基礎線的平均改變之舊有全部總反應抗組織胺症狀評分分別為2.9、2.8、2.4及1.9。

因此第2治療法組別之該病患在經歷疼痛強度差異超過3小時的時間加權總和增進33%，且在從基礎線平均改變之全部平均反應總症狀評分比第3治療法組別(無布洛芬)增進17%。第2治療法組別的該病患也經歷比第4治療法組別從基礎線的平均改變之舊有全部總反應抗組織胺症狀評分增進47%。當第1治療法組別在對於所有過敏症狀及組織胺引致症狀之數據上有較佳之共同評分顯示，一統計學趨勢無法被確立。此外第1治療法及第2治療法組別在疼痛強度差異的時間加權總合擁有幾乎同樣的評分。

該結果顯示2毫克劑量的氯苯吡胺作為一抗組織胺是足夠的，因它在減輕組織胺引致症狀比安慰劑有效很多。同樣也證實第1治療法組別較第2治療法組別病患的困倦增加。

結論。本研究的結果顯示所給予之布洛芬/假麻黃鹼/氯苯吡胺劑量比單獨相關的解除充血劑及抗組織胺治療之測試症狀有顯著的止痛/解除充血劑/類抗組織胺的效力。意外的發現布洛芬在該結合物中所貢獻的全部效果不但減輕過敏相關疼痛且降低其它季節性過敏性鼻炎症狀的嚴重性。此由第2治療法(其含有布洛芬)較第3治療法(其不含布洛芬)有全部較佳效果所顯示。也意外的發現兩種布洛芬/假麻黃鹼/氯苯吡胺(總量分別為400/60/4及200/30/2毫克)的

劑量在減輕季節性過敏性鼻炎的組織胺引致症狀同樣有效。此外，在第1治療法及第2治療法組別間沒有見到明顯的劑量反應。

所有治療法皆可忍受且與含有同樣劑量之假麻黃鹼及
 5 氯苯吡胺類似藥物所報告的負面經驗發生一致。該提議之
 布洛芬/假麻黃鹼/氯苯吡胺劑量為每4至6小時1橢圓藥錠 -
 24小時期間內不超過6橢圓藥錠-因為兩種I/P/C劑量都同樣
 有效且證明2-橢圓藥錠I/P/C劑量相對於1-橢圓藥錠劑量發
 生較多的困倦、口乾及無力感。此種劑量將允許該產品在
 10 就寢前及/或在夜間服用(除了白天的劑量)，並與核准之布
 洛芬OTC的每日劑量(1200毫克)一致，且仍較假麻黃鹼(240
 毫克)及氯苯吡胺(24毫克)的專著每日劑量為低。

* * *

本發明之範圍係非限制於在此所描述的特定實施例。
 15 當然，除了該等在此所描述的實施例，本發明的不同改良
 對熟習此項技藝者將由前面的描述及隨附的圖式，而變得
 明顯。此等改良因此係落在後述之申請專利範圍的範圍內。

上面提及的所有專利、申請案、文章、發表，和檢驗
 方法係以引用的方式併入本文中。

20 【圖式簡單說明】

(無)

【圖式之主要元件代表符號表】

柒、指定代表圖：

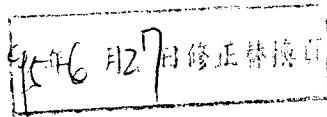
(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)



黃鹼。

美國專利第5,025,019號教導使用含有一非類固醇抗發炎藥之一結合物的藥學組成物及方法，該組成物與至少一種選自抗組織胺、解除充血劑、咳嗽抑制劑或祛痰劑的其它活性成份結合。

當這些結合物產品對導因於感冒及過敏之鼻炎提供有效的症狀治療，在敏感性個體它們並不會緩和解除充血劑及抗組織胺的副作用。因此本技藝中對治療鼻炎症狀但降低治療副作用的需求仍存在。

10 【發明內容】

發明概要

本發明係針對一藥學組成物，其分別包括有效量的一種非類固醇抗發炎藥(NSAID)、一種解除充血劑及一種抗組織胺，其中，相對於該NSAID的量，該解除充血劑或該抗組織胺或兩者的有效量係約少於75%以該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之核准劑量存在之量，該NSAID的量係約對應於100%以該NSAID之標準強度核准劑量形式存在之量。

本發明一具體例為一藥學組成物，其每劑量單位含有從約10至約60毫克之鹽酸假麻黃鹼、每劑量單位含有從約1至約4毫克之氯苯吡胺，及每劑量單位含有從約200至約400毫克之布洛芬。

本發明進一步針對減輕一哺乳動物鼻炎症狀的方法。本方法包含投予一類抗組織胺有效劑量之一種抗組織胺、

15年6月27日修正替換頁

一解除充血劑有效劑量之一種解除充血劑，及一抗發炎有效劑量之一種非類固醇抗發炎劑，其中，相對於該NSAID的量，該解除充血劑或該抗組織胺或兩者的有效量係約少於75%以該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之核准劑量存在之量，該NSAID的量係約對應於100%以該NSAID之標準強度核准劑量形式存在之量。依照本方法，該抗組織胺、該解除充血劑及該非類固醇抗發炎劑以一單一劑量型式存在為較佳。然而，它們也可以提供分開劑量型式來一起投予，或依如何達到本發明之有效劑量的指示來作分開劑量型式。

除了此三種成份，依據本發明也可投予一種抗咳嗽劑。

【實施方式】

發明詳細說明

已發現加入一種非類固醇抗發炎劑至含有一種抗組織胺及/或一種解除充血劑的一組成物會增強該抗組織胺及解除充血劑的效力，因此允許降低其中之一或兩者之總劑量。特別地，相對於該NSAID的量，該解除充血劑或該抗組織胺或兩者的有效量係約少於或等於75%以該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之核准劑量存在之量，該NSAID的量係約對應於100%以該NSAID之標準強度核准劑量形式存在之量。此100%劑量的一NSAID與降低劑量的一種抗組織胺或一種解除充血劑或兩者的組成物，可產生該解除充血劑及/或抗組織胺的一增強效果。此一種新的非類固醇抗發炎劑與降低劑量的抗組織胺及/或解除充血劑的結合物提

95年6月29日修正替換頁

供同樣或更佳的鼻炎症狀之減輕，包括過敏、感冒、類感冒，及流行性感感冒症狀，如同含有較高量之抗組織胺和解除充血劑的常見產品。本發現是特別有益的，因為降低抗組織胺和解除充血劑的量可能會分別降低這些成份所不想要的副作用，例如解除充血劑的刺激效果及與抗組織胺相關的睡意。

如在此所使用，該名詞“鼻炎”係指鼻黏膜的發炎，其可由感冒、流行性感感冒，或過敏所造成。鼻炎可為一或更多類感冒症狀的特徵。

10 如在此所引用之類感冒症狀係指鼻炎、鼻充血、上呼吸道感染、過敏性鼻炎、耳炎、竇炎，及諸如此類。流鼻涕和鼻充血也可為感冒症狀。

如在此所提供之一活性劑的該名詞“有效量”或“治療有效量”定義為該藥劑提供所欲治療效果之最低足量的一量。如上所說明，本發明係基於一解除充血劑及/或抗組織胺之該有效劑量，如與一標準劑量的一NSAID共同投予可被減少的發現。該所需準確量在個案與個案間有所不同，取決於年齡、該個案的一般狀況、被治療情況的嚴重性，及所投予的特定活性劑，諸如此類。

20 如在此所提供之一活性劑的該名詞“普通核准劑量”定義為該藥劑被美國食品及藥物管理局所核准之安全及有效的一量，以一特定劑量型式在人類投予。因此一核准劑量為在一藥學產品中所發現的劑量，每單位劑量型式之活性劑的一量。在本發明中，所引用之一核准劑量的比例意指

98年(月)2日修正替換頁

前述之組織胺H₁受體拮抗劑，在此以氯苯吡胺作為特別示範。如有需要時氯苯吡胺的一般成人劑量為每4-6小時口服4毫克，每天最多至24毫克。氯苯吡胺的一般小孩劑量為每4-6小時口服2毫克，每天最多至12毫克。較佳的鹽類為馬來酸氯苯吡胺。依照本發明，一般成人劑量因此降低至3毫克，或進一步至2毫克，如有需要時每4-6小時口服，每天最多至12-18毫克。同樣地，在本發明的一具體例，其小孩劑量為1.5毫克，或1毫克，每4-6小時口服，每天最多至6-9毫克。在一進一步的具體例，本發明允許將一小孩劑量的氯苯吡胺與一成人劑量的一NSAID結合，諸如布洛芬。

解除充血劑

本發明之藥學組成物及使用方法所使用的解除充血劑包括，但不限於，假麻黃鹼、脫羥腎上腺素(phenylephrine)和苯丙醇胺。熟習此項技藝者已知道許多其它合適的解除充血劑及其核准劑量。

作為示範的解除充血劑為假麻黃鹼。假麻黃鹼的一般成人劑量為每4-6小時60毫克，每天最多至240毫克。一般小孩劑量在2-5歲為每6小時15毫克，每天最多至60毫克，以及在6-12歲為每6小時30毫克，每天最多至120毫克。因此，在本發明實施之特定具體例，該成人劑量可被減少至每4-6小時45或30毫克，每天最多120至180毫克，及該小孩劑量可被減少至約每6小時11或7.5毫克，每天最多至30-45毫克。從前述顯而易見本發明預期投予一雙倍小孩劑量與一標準成人劑量之一種NSAID至一成人。

95年6月27日修正替換頁

模腔射出及可能改善錠劑形成顆粒時流動的速率。合適的潤滑劑範例包括，但不限制於，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、甲酯甘油、滑石、硫酸月桂酸鈉、硬脂醯富馬酸鈉 (sodium stearyl fumarate)、聚乙稀乙二醇或其混合物。一般，該潤滑劑以佔最終組成物從約2.5%至約5%之重量的一量存在，及更明確的佔最終組成物從約0.5%至約1.5%的重量。

分解劑為一物質，或是物質的一混合物，加至一錠劑以增進其投予後的分裂或崩散。用來當作分解劑的原料在化學上已被分類為澱粉、黏土、纖維素、藻膠、樹脂及交叉結合聚合物。合適的分解劑範例包括，但不限制於，硬脂酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、澱粉、鎂鋁矽酸鹽、膠體二氧化矽、甲基纖維素、瓊脂、膠質狀黏土、藻膠酸、瓜爾豆膠、柑橘果泥、羧甲基纖維素、微晶纖維素，或其混合物。一般，該分解劑以佔最終組成物從約0.5%至約25%之重量的一量存在，及更明確的佔最終組成物從約1%至約15%的重量。

滑動劑為增進一粉末混合物之流動特性的一物質。滑動劑的範例包括，但不限制於膠體二氧化矽、滑石粉或其混合物。一般，該滑動劑以佔最終組成物從約0.1%至約10%之重量的一量存在，及更明確的佔最終組成物從約0.1%至約5%的重量。

吸收劑可能為，例如膠體二氧化矽、微晶纖維素、矽酸鈣或其混合物。一般，該吸收劑以佔最終組成物從約

95年6月7日修正替換頁

0.05%至約42%之重量的一量存在，及更明確的佔最終組成物從約0.05%至約37%的重量。

如有要求，其它原料，諸如常見使用於藥學配方的稀釋液、穩定劑及抗黏著劑，可包括在本配方。可選擇的原料包括本技藝中已熟知的色素及調味劑。

本發明所描述之該藥學組成物可以一維持釋放方式中釋放活性原料來配製。不同配方，包括糖漿、懸浮液、錠劑、橢圓藥錠，及其相似物被預期為這些組合物的劑量型式。

該發明藉由以下範例作進一步的描述，其不以任何方式限制該申請發明的範圍。

第1範例

本發明之藥學組成物劑量型式為以下所列之劑量數量的該活性成份所製成。

15

第1表

NSAID	解除充血劑	抗組織胺
布洛芬200毫克	假麻黃鹼30毫克	氯苯吡胺2毫克
布洛芬400毫克	假麻黃鹼60毫克	氯苯吡胺4毫克
布洛芬200毫克	假麻黃鹼30毫克	溴苯比胺2毫克
布洛芬200毫克	假麻黃鹼30毫克	鹽酸二苯胺明12.5毫克
布洛芬200毫克	鹽酸苯丙醇胺37.5毫克	富馬酸克雷滿汀0.67毫克

第2範例

進行一研究以評估及比較一橢圓藥錠組成物之止痛/解除充血/抗組織胺的效力，該橢圓藥錠包括一分別有效量的布洛芬、鹽酸假麻黃鹼及馬來酸氯苯吡胺，至該假麻黃鹼與氯苯吡胺之結合物於一錠劑。該研究為一多中心、門

伍、中文發明摘要：

第092135802號 專利申請案 說明書修正頁 95.06.27

本發明係針對治療鼻炎及類感冒症狀的一種藥學組成物與方法，其包括一種非類固醇抗發炎藥(NSAID)、一種解除充血劑，和一種抗組織胺。已發現一NSAID可增強一解除充血劑及一抗組織胺的作用，因此允許在投予分開劑量型式時降低任何之一或兩者。同樣的增強效果也發生於一抗咳嗽劑。因此，相對於該NSAID的量，該解除充血劑或該抗組織胺或兩者的有效量係約少於75%以該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之核准劑量存在之量，該NSAID的量係約對應於100%以該NSAID之標準強度核准劑量形式存在之量。

陸、英文發明摘要：

The present invention is directed to a pharmaceutical composition and method for the treatment of rhinitis and cold-like symptoms which includes a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), a decongestant, and an antihistamine. It has been found that an NSAID enhances the activity of a decongestant and an anti-histamine, thus permitting a reduction in either or both in administration of separate dosage forms. The same enhancement can also occur with an anti-tussitive. Thus, the effective amount of the decongestant or the antihistamine or both is less than about 75% of an amount present in an approved dose of the decongestant or the antihistamine, or both, relative to an amount of the NSAID corresponding to about 100% of the amount present in a normal strength dosage form of the NSAID.

公告本

拾、申請專利範圍：

1. 一種包含各有效量之(a)布洛芬、(b)解除充血劑及(c)抗組織胺的藥學組成物，其中，相對於該布洛芬的量係對應於一該布洛芬之標準強度核准劑量形式存在量的100%，該解除充血劑或該抗組織胺或兩者的有效量係少於或等於該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之核准劑量中存在量的約75%且大於1%。
5
2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中各該解除充血劑及抗組織胺係以少於75%且大於1%之該核准劑量存在。
10
3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中各該布洛芬、解除充血劑及抗組織胺之核准劑量為一成人劑量。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之有效量係約核准劑量存在之量的50%。
15
5. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該布洛芬的量為200毫克。
6. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該解除充血劑為假麻黃鹼。
- 20 7. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該抗組織胺為一組織胺H₁受體拮抗劑。
8. 如申請專利範圍第7項之藥學組成物，其中該組織胺H₁受體拮抗劑為氯苯吡胺。
9. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其型式為錠劑、

片劑、分散劑、懸浮液、溶液、糖漿、膠囊或貼片。

10. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其進一步含有至少一賦形劑，該賦形劑係選自由潤滑劑、分解劑、滑動劑、吸收劑，及其混合物所構成之組群。
- 5 11. 一種含有以下活性成份之組合的藥學組成物：
 - (a) 每劑量單位之約10至約60毫克的假麻黃鹼鹽酸鹽；
 - (b) 每劑量單位之約1至約4毫克的氯苯吡胺馬來酸鹽；及
 - 10 (c) 每劑量單位之約200至約400毫克的布洛芬；

其中相對於各核准劑量，該假麻黃鹼或氯苯吡胺或兩者對布洛芬之量的比例為少於或等於約0.75:1且大於0.01:1。
12. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中每劑量單位
 - 15 之假麻黃鹼之量範圍係約20至約45毫克。
13. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中每劑量單位
 - 之氯苯吡胺之量範圍係約1至約3毫克。
14. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中每劑量單位
 - 之布洛芬之量約200毫克。
- 20 15. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中每劑量單位
 - 之假麻黃鹼及布洛芬的量，以毫克計，係選自由(i)30毫克假麻黃鹼、200毫克布洛芬及(ii)60毫克假麻黃鹼、400毫克布洛芬所構成之組群；且氯苯吡胺劑量為2毫克。
16. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中每劑量單位

之氯苯吡胺及布洛芬的量，以毫克計，係選自由(i)2毫克氯苯吡胺、200毫克布洛芬及(ii)4毫克氯苯吡胺、400毫克布洛芬所構成之組群；且假麻黃鹼劑量為30毫克。

5 17. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其中每劑量單位之假麻黃鹼、氯苯吡胺，及布洛芬的量，以毫克計，係選自由(i)30毫克假麻黃鹼、2毫克氯苯吡胺、200毫克布洛芬及(ii)30毫克假麻黃鹼、2毫克氯苯吡胺、400毫克布洛芬所構成之組群。

10 18. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其型式為為一錠劑、片劑、分散劑、懸浮液、溶液、糖漿、膠囊或貼片。

19. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其型式為一錠劑。

20. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其型式為一膠囊。

15 21. 如申請專利範圍第18項之藥學組成物，其型式為一糖漿。

22. 如申請專利範圍第11項之藥學組成物，其進一步含有至少一種賦形劑，該賦形劑係選自由潤滑劑、分解劑、滑動劑、吸收劑，及其混合物所構成之組群。

20 23. 一種使用

(a) 一對抗組織胺之有效量的抗組織胺；

(b) 一解除充血之有效量的解除充血劑；

(c) 一抗發炎之有效量的布洛芬

於製造一用於減輕哺乳動物之鼻炎症狀之藥物的用

途，

其中，相對於以相同劑量形式存在之該布洛芬的量
係對應於一該布洛芬之標準強度核准劑量形式存在量
的100%，該解除充血劑或該抗組織胺或兩者的有效量
5 係少於或等於該解除充血劑或該抗組織胺或兩者之核
准劑量中存在量的約75%且大於1%，且其中該抗組織
胺、該解除充血劑及布洛芬係以一單一劑量形式存在。

24. 一種包含各有效量之(a) 布洛芬、(b)解除充血劑、(c)
抗組織胺及(d)抗咳嗽劑的藥學組成物，其中，相對於該
10 布洛芬的量係對應於一該布洛芬之標準強度核准劑量
形式存在量的100%，一或多個該解除充血劑或該抗組
織胺或該抗咳嗽劑的有效量係少於或等於該解除充血
劑、該抗組織胺或該抗咳嗽劑之核准劑量中存在量的約
75%且大於1%。

15 25. 一種製備藥學組成物的方法，該方法包含：摻合治療上
各有效量之(a)布洛芬、(b)解除充血劑及(c)抗組織胺，
其中，相對於該布洛芬的量係對應於一該布洛芬之標準
強度核准劑量形式存在量的100%，該解除充血劑或該
抗組織胺或兩者之有效量係少於或等於該解除充血
20 劑、該抗組織胺或兩者之核准劑量中存在量的75%且大
於1%。