

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380106488.6

[51] Int. Cl.

*A61K 31/44 (2006.01)*

*A61K 31/19 (2006.01)*

*A61K 31/135 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 1 月 25 日

[11] 公开号 CN 1726035A

[22] 申请日 2003.12.18

[21] 申请号 200380106488.6

[30] 优先权

[32] 2002.12.18 [33] US [31] 60/434,342

[86] 国际申请 PCT/US2003/040748 2003.12.18

[87] 国际公布 WO2004/056320 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.17

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·G·伯林

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 王景朝

权利要求书 3 页 说明书 14 页

## [54] 发明名称

非甾体抗炎药、解充血药和抗组胺药的组合物

## [57] 摘要

本发明涉及一种药物组合物以及用于治疗鼻炎和类似感冒的症状的方法,所述药物组合物包括非甾体抗炎药(NSAID)、解充血药、和抗组胺药。已经发现 NSAID 能增强解充血药和抗组胺药的活性,因而允许减少其中任何一种或两者在分开的剂型的给药。同样的增强作用也可以发生在镇咳药中。因此,解充血药或抗组胺药或两者的有效量,相对于 NSAID 的量,小于在解充血药或抗组胺药或两者规定剂量中所存在的量的约 75%,其中所述 NSAID 的量相应于 NSAID 标准强度剂型中存在的量的约 100%。

1. 一种药物组合物，其含有有效量的以下各成分：(a)非甾体抗炎药(NSAID)，(b)解充血药；和(c)抗组胺药，其中解充血药或抗组胺药或两者的有效量，相对于 NSAID 的量，小于在解充血药或抗组胺药、  
5 或两者的规定剂量中存在的量的约 75%，所述 NSAID 的量相应于 NSAID 标准强度规定的剂型中存在的量的约 100%。

2. 权利要求 1 的药物组合物，其中解充血药和抗组胺药各以小于规定剂量的 75%存在。

3. 权利要求 1 的药物组合物，其中 NSAID、解充血药和抗组胺  
10 药各自的规定剂量为成人剂量。

4. 权利要求 1 的药物组合物，其中解充血药或抗组胺药或两者的有效量为规定剂量中存在的量的约 50%。

5. 权利要求 1 的药物组合物，其中 NSAID 为布洛芬。

6. 权利要求 5 的药物组合物，其中 NSAID 的量为 200 mg。

15 7. 权利要求 1 的药物组合物，其中解充血药为伪麻黄碱。

8. 权利要求 1 的药物组合物，其中抗组胺药为组胺 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂。

9. 权利要求 8 的药物组合物，其中组胺 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂为氯苯那敏。

20 10. 权利要求 1 的药物组合物，其中非甾体抗炎药为布洛芬。

11. 权利要求 1 的药物组合物，其为片剂、锭剂、分散体、混悬液、溶液、酏剂、胶囊或贴剂的形式。

12. 权利要求 1 的药物组合物，其进一步包含至少一种选自润滑剂、崩解剂、滑移剂、吸附剂及其混合物的赋形剂。

25 13. 一种药物组合物，其包含以下活性成分的组合：

(a)每 HCl 剂量单位约 10 至 约 60 mg 伪麻黄碱；

(b)每剂量单位约 1 至 约 4 mg 氯苯那敏；和

(c)每剂量单位约 200 至 约 400 mg 布洛芬；

30 其中伪麻黄碱或氯苯那敏、或两者与布洛芬的量之比，相对于各自的规定剂量，不超过约 0.75 : 1。

14. 权利要求 13 的药物组合物，其中伪麻黄碱的量的范围为每剂量单位约 20 至 约 45 mg。

15. 权利要求 13 的药物组合物, 其中氯苯那敏的量的范围为每剂量单位约 1 至约 3 mg。

16. 权利要求 13 的药物组合物, 其中布洛芬的量的范围为每剂量单位约 200 mg。

5 17. 权利要求 13 的药物组合物, 其中每剂量单位中伪麻黄碱和布洛芬的量, 以毫克计, 选自(i) 30 mg 伪麻黄碱, 200 mg 布洛芬, 和(ii) 60 mg 伪麻黄碱, 400 mg 布洛芬;且氯苯那敏的剂量为 2 mg。

18. 权利要求 13 的药物组合物, 其中每剂量单位中氯苯那敏(chlorpheniramine)和布洛芬的量, 以毫克计, 选自(i) 2 mg 氯苯那敏(chlorpheniramine), 200mg 布洛芬, 和(ii) 4 mg 氯苯那敏, 400 mg 布洛芬;且伪麻黄碱的剂量为 30 mg。

19. 权利要求 13 的药物组合物, 其中每剂量单位中伪麻黄碱、氯苯那敏(chlorpheniramine)和布洛芬的量, 以毫克计, 选自(i) 30 mg 伪麻黄碱、2 mg 氯苯那敏(chlorpheniramine), 200mg 布洛芬, 和(ii) 30 mg 伪麻黄碱、2 mg 氯苯那敏, , 400mg 布洛芬。

20. 权利要求 13 的药物组合物, 其为片剂、锭剂、分散体、混悬液、溶液、酏剂、胶囊或贴剂的形式。

21. 权利要求 20 的药物组合物, 其为片剂的形式。

22. 权利要求 20 的药物组合物, 其为胶囊的形式。

20 23. 权利要求 20 的药物组合物, 其为酏剂的形式。

24. 权利要求 13 的药物组合物, 其进一步包含选自润滑剂、崩解剂、滑移剂、吸附剂及其混合物的至少一种赋形剂。

25. 一种缓解哺乳动物中鼻炎症状的方法, 该方法包含给药: (a) 抗组胺有效量的抗组胺药; (b)缓解充血有效量的解充血药; 和(c)抗炎有效量的非甾体抗炎药, 其中解充血药或抗组胺药、或两者的有效量, 相对于 NSAID 的量, 小于在解充血药或抗组胺药、或两者规定剂量中存在的量的约 75%, 所述 NSAID 的量相应于在相同剂型中 NSAID 标准强度规定剂量中存在的量的约 100%, 且其中抗组胺药、解充血药和非甾体抗炎药存在于单一剂型中。

30 26. 如权利要求 25 的方法, 其中抗组胺药、解充血药, 和 NSAID 存在于单位剂型中。

27. 一种药物组合物, 其包含有效量的以下各成分: (a)非甾体抗

5 炎药(NSAID), (b)解充血药;和(c)抗组胺药和(d)镇咳药, 其中解充血药、或镇咳药或抗组胺药中一种或多种的有效量, 相对于 NSAID 的量, 小于在解充血药、镇咳药或抗组胺药或两者的规定剂量中存在的量的约 75%, 所述 NSAID 的量相应于 NSAID 标准强度规定的剂型中存在的量的约 100%。

10 28. 一种制备药物组合物的方法, 该方法包含将治疗有效量的以下各成分混合: a)非甾体抗炎药(NSAID), (b)解充血药;和 c)抗组胺药, 其中解充血药或抗组胺药或两者的有效量, 相对于 NSAID 的量, 小于在解充血药或抗组胺药、或两者的规定剂量中存在的量的约 75%, 所述 NSAID 的量相应于 NSAID 标准强度规定的剂型中存在的量的约 100%。

## 非甾体抗炎药、解充血药和抗组胺药的组合物

本申请要求在2002年12月18日提交的美国临时申请号60/434,342  
5 为优先权，该专利在此全文引入本文作为参考。

### 发明领域

本发明涉及用于治疗与变态反应和感冒相关的鼻炎的药物的改进剂型。

### 发明背景

#### 10 解充血药和抗组胺药

鼻炎是一种鼻部通道的炎症性病症。鼻炎的症状通常包括打喷嚏、流鼻涕、鼻充血、和鼻分泌物增加。未经治疗的鼻炎可能导致其它病症，包括鼻窦、耳和下呼吸道的感染。

两类口服药通常用于治疗鼻炎：解充血药和抗组胺药。解充血药和  
15 抗组胺药在作用机理、治疗效果和副作用方面不同。通常的做法是联合使用这两类药物以产生鼻炎症状更彻底的缓解，这是用两者之中任一类单独的药物不可能的。

通常用于治疗鼻炎的解充血药包括拟交感神经药（sympatomimetic agent）伪麻黄碱和去氧肾上腺素。这些试剂起作用，以收缩鼻粘膜中的血管并从而减少组织肿胀和鼻充血。发现解充血药用于恢复阻塞的鼻腔通气道的开放好于抗组胺药。鼻解充血药具兴奋性（stimulatory）。不过解充血药可能产生神经过敏、不安和失眠，尤其是在晚上服用时。  
20

组胺是顺鼻粘膜壁排列的细胞(肥大细胞)释放的一种介质。释放  
25 时，已知组胺与局部的受体结合从而引起打喷嚏、鼻痒、鼻粘膜肿胀、以及鼻分泌物增加。抗组胺药能缓解这些效应，虽然是通过与解充血药不同的机制缓解。抗组胺药阻断组胺与鼻粘膜中的组胺受体结合。抗组胺药的副作用包括精神敏度（mental acuity）损伤和镇静。

解充血药和抗组胺药的组合采用了两种机理的方法，并已显示出  
30 比用两者之中任一成分进行单独治疗提供更彻底的鼻炎症状的缓解。目前，许多缓解感冒和变态反应的产品含有这两类药物。解充血药和具有镇静作用的抗组胺药结合成单一的剂量单位平衡了组分的兴奋和

镇静作用。不过，一些个体在其对解充血药或抗组胺药的敏感性方面有差异。因此，一些个体感受了这类组合的兴奋和 / 或镇静作用。

含解充血药和具有镇静作用的抗组胺药的市售制剂的例子包括：

5 1. CHLOR-TRIMETON. <sup>TM</sup>. 4 小时 Allergy / Decongestant, 其中含 4 mg 氯苯那敏(具有镇静作用的抗组胺药)和 60 mg 硫酸伪麻黄碱(具有兴奋作用的解充血药), 且推荐每 4 至 6 小时服用(对于 6 岁至不到 12 岁的儿童用该剂量的 1/2);

10 2. CHLOR-TRIMETON. <sup>TM</sup>. 12 小时 Allergy / Decongestant, 其中含 8 mg 氯苯那敏(具有镇静作用的抗组胺药)和 120 mg 硫酸伪麻黄碱(具有兴奋作用的解充血药), 且推荐每 12 小时服用(只用于成人和超过 12 岁的儿童);

3. BROMFED<sup>TM</sup>. 片剂, 其中含 4 mg 溴苯那敏(具有镇静作用的抗组胺药)和 60 mg 硫酸伪麻黄碱(具有兴奋作用的解充血药), 且推荐每 4 至 6 小时服用(对于 6 岁至不到 12 岁的儿童用该剂量的 1/2);

15 4. BROMFED. <sup>TM</sup>. 胶囊, 其中含 12 mg 溴苯那敏(具有镇静作用的抗组胺药)和 120 mg 硫酸伪麻黄碱(具有兴奋作用的解充血药), 且推荐每 12 小时服用(只用于成人和超过 12 岁的儿童);

20 5. BENADRYL<sup>TM</sup>. Allergy Decongestant 片剂, 其中含 25 mg 盐酸苯海拉明(具有镇静作用的抗组胺药)和 60 mg 硫酸伪麻黄碱(具有兴奋作用的解充血药), 且推荐成人和超过 12 岁的儿童每 4 至 6 小时服用, 在 24 小时内不超过 4 片;和

6. TAVIST-D. <sup>TM</sup>. 片剂, 其中含 1.34 mg 氯马斯汀的富马酸盐(具有镇静作用的抗组胺药)和 75 mg 盐酸苯丙醇胺(具有兴奋作用的解充血药), 且推荐每 12 小时服用(只用于成人和超过 12 岁的儿童)。

25 将解充血药和无镇静作用的抗组胺药两者结合成单一剂量单位的制剂已经变成商品。尽管这类制剂提供无镇静作用的优点, 但其效力不能接近具有镇静作用的抗组胺药提供的效力, 尤其是对于由感冒引起的鼻炎。

#### 非甾体抗炎药

30 非甾体抗炎药(NSAIDS)因为其止痛、抗炎和退热的活性以及不当的副作用的低发生率, 较理想地适合用于感冒制剂中。示例性的含非甾体抗炎药的感冒制剂包括 Advil Cold 和 Sinus<sup>TM</sup>、Motrin Cold

和 Flu<sup>TM</sup>、Motrin IB Sinus<sup>TM</sup>和 Dristan Sinus<sup>TM</sup>，各含 200mg 布洛芬和 30 mg 伪麻黄碱。

美国专利 5,025,019 教导了含与至少一种另外的活性组分结合的非甾体抗炎药的药物组合物和使用该组合物的方法，其中另外的活性  
5 组分选自抗组胺药、解充血药、咳嗽抑制剂或祛痰剂。

尽管这些组合产品提供了对由感冒和变态反应引起的鼻炎的有效症状治疗，但它们不能缓解敏感个体中解充血药和抗组胺药的副作用。因此在技术上还存在既能治疗鼻炎的症状又能缓解由治疗引起的副作用需要。

### 10 发明概述

本发明涉及一种药物组合物，其包括有效量的以下各成分：非甾体抗炎药(NSAID)、解充血药、和抗组胺药，其中解充血药或抗组胺药或两者的有效量，相对于 NSAID 的量，小于在解充血药或抗组胺药、或两者的规定剂量中存在的量的约 75%，所述 NSAID 的量相应于  
15 于 NSAID 标准强度的剂型中存在的量的约 100%。

本发明的一个实施方案是一种药物组合物，其中每剂量单位含约 10 至约 60 mg 盐酸伪麻黄碱、每剂量单位约 1 至约 4 mg 氯苯那敏、和每剂量单位约 200 至约 400 mg 布洛芬。

本发明进一步涉及一种缓解哺乳动物中鼻炎症状的方法。该方法  
20 包含给药抗组胺有效量的抗组胺药、缓解充血有效量的解充血药、和抗炎有效量的非甾体抗炎药，其中解充血药或抗组胺药或两者的有效量，相对于 NSAID 的量，小于在解充血药或抗组胺药、或两者的规定剂量中存在的量的约 75%，所述 NSAID 的量相应于 NSAID 标准强度的剂型中存在的量的约 100%。按照该方法，抗组胺药、解充血  
25 药和非甾体抗炎药优选地存在于单一剂型中。不过，它们也能以用于一起给药的分开的剂型提供，或以分开的剂型提供并附有如何达到本发明有效剂量的说明。

除上述三种成分外，按照本发明还可递送镇咳药。

### 发明详述

30 已经发现将非甾体抗炎药加入到含抗组胺药和 / 或解充血药的组合物中能增强抗组胺药和解充血药的效力，因而可以减少其中任何一种药或两种药的总剂量。尤其是，抗组胺药和 / 或解充血药的量相对

于 NSAID 的量可小于或等于在解充血药或抗组胺药规定剂量中存在的量的约 75%，其中 NSAID 的量相应于在 NSAID 标准强度剂型中存在的量的约 100%。这种 100%剂量的 NSAID 与减少剂量的抗组胺药或解充血药或两者的组合导致解充血药和 / 或抗组胺药的作用增强。这种非甾体抗炎药与减少含量的抗组胺药和 / 或解充血药的新组合，使鼻炎包括变态反应、感冒、类感冒、以及流行感冒症状产生与含较高量的抗组胺药和解充血药的常规产品同等的或比其更强的症状缓解。该发现尤其有利，因为降低抗组胺药和解充血药的量很可能降低这些组分各自不希望有的副作用，如解充血药的兴奋效应以及与抗组胺药有关的睡意。

本文中使用的术语"鼻炎"是指鼻粘膜的炎症，它可能由感冒、流行性感、或变态反应产生。鼻炎可以由一种或多种类似感冒的症状表征。

本文中使用的类似感冒的症状是指卡他 (coryza)、鼻充血、上呼吸道感染、过敏性鼻炎、耳炎、鼻窦炎等。流鼻涕和鼻充血也可以是感冒症状。

术语本发明提供的活性剂的"有效量"或"治疗有效量"定义为试剂至少足以提供所需治疗效果。如上所述，本发明基于这样的发现：如果与常规剂量的 NSAID 一起给药，则解充血药和 / 或抗组胺药的有效剂量可以减少。需要的精确量将在不同的受试者之间有差异，取决于年龄、受试者总的状况、正在接受治疗的疾病的严重程度、和给药的具体活性剂等。

术语本发明提供的活性剂的"标准规定剂量(normal approved dose)"定义为已经由美国食品药品监督管理局批准用于以特定剂型在人体内给药时安全和有效的试剂的量。因此规定剂量为在药物产品中发现的剂量，即每个单位剂型中活性剂的量。本发明中，谈到规定剂量之比是指对于相同的患者群(例如，成人与成人或小儿与小儿)规定的剂量，和对于相同的剂型(例如，酏剂、片剂、胶囊、小胶囊 (caplet)、控释等)规定的剂量。

在本发明的实施中，本领域的普通技术人员可采用任何非处方 (OTC)或处方解充血药和 / 或抗组胺药的规定剂型，将其减少例如 25%至 50%或更多，并且与规定量(剂量)的 NSAID 共同给药，以达



到在副作用减小情况下鼻炎的有效缓解。在一实施方案中，本发明考虑使用小于或等于在解充血药、镇咳药或抗组胺药中一种或多种的规定剂量中存在的量的约 75% 且大于 1%，其中所述的量是相对于 NSAID 量而言的，所述 NSAID 的量相应于 NSAID 标准强度剂型中存在的量的约 100%。另一范围为约 10% 至约 65%。还有另一范围为约 30% 至约 55%。约 35% 至约 50% 的范围也是可行的。

由于本发明考虑含共三种组分(即解充血药、抗组胺药和 NSAID)的组合物, 其中解充血药或抗组胺药、或两者相对于上市的常规 OTC 解充血药和 / 或抗组胺药产品以较低的量存在, 人们能够通过减少上市的常规抗组胺药和 / 或解充血药产品的剂量很容易实现本发明, 当抗组胺药和 / 或解充血药与含标准剂量的 NSAID 的产品一起给药时。如此的减量可通过以下方式实现: 将成人剂量分成两半例如给药酞剂的一半量或将片剂分成两半、或采用减量的剂型如为儿童配制的解充血药和 / 或抗组胺药产品与规定剂量的 NSAID 成人制剂结合。

15 抗组胺药

术语“抗组胺药”，与治疗与变态反应或感冒有关的鼻症状结合使用时，一般指组胺  $H_1$  受体拮抗剂。已知许多化学物质具有组胺  $H_1$  受体拮抗剂活性。许多有用的化合物可分类为乙醇胺类、乙二胺类、烷基胺类、吩噻嗪类或哌啶类。代表性的  $H_1$  受体拮抗剂包括但不限于：阿司咪唑、阿扎他定、氮卓斯汀、阿伐斯汀、溴非尼腊明、氯苯那敏、氯马斯汀、新止吐嗪、卡瑞斯汀、塞庚啶、吡氯下氧胺、descarboethoxyloratadine (又名 SCH-34117)、地氯雷他定、多西拉敏、二甲吡茛、依巴斯汀、依匹斯汀、乙氟利嗪、非索非那定、羟嗪、甲哌噻庚酮、氯雷他定、左卡巴斯汀、咪唑斯汀、美喹他嗪、米塞林、诺柏斯汀、氯苯甲嗪、诺阿斯咪唑、哌香豆司、特吡拉明、异丙嗪、特非那定、曲吡那敏、替美斯汀、异丁嗪和曲普利啶。其它化合物可通过已知的方法测定其对  $H_1$  受体的活性而评估，包括特异性阻断离体豚鼠回肠对组胺的收缩反应。

在上述组胺 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂中，本文中具体以氯苯那敏举例说明。

30 氯苯那敏的常规成人剂量为根据需要每 4-6 小时口服 4 mg，最高达每天最多 24 mg。氯苯那敏的常规小儿剂量为每 4-6 小时口服 2mg，最高达每天最多 12mg。优选的盐为氯苯那敏马来酸盐。按照本发明，

常规的成人剂量于是可根据需要减少至每 4-6 小时口服 3mg, 或进一步减少至 2mg, 最高达每天最多 12-18 mg。类似地, 在本发明的一实施方案中, 小儿剂量为每 4-6 小时口服 1.5 mg、或 1 mg, 最高达每天最多 6-9 mg。在进一步的实施方案中, 本发明允许将小儿剂量的氯苯那敏与成人剂量的 NSAID 如布洛芬组合。

#### 解充血药

用于本发明的药物组合物和使用方法中的解充血药包括但不限于伪麻黄碱、去氧肾上腺素(phenylephedrine)、苯丙醇胺。本领域技术人员会知道许多其它合适的解充血药及其规定剂量。

示例性的解充血药有伪麻黄碱。伪麻黄碱的通常成人剂量为每 4-6 小时 60mg, 最高达每天最多 240mg。伪麻黄碱的常规小儿剂量对于 2-5 岁的儿童为每 6 小时 15 mg, 最高达每天最多 60mg, 对于 6-12 岁的儿童为每 6 小时 30 mg, 最高达每天最多 120 mg。因此, 在实施本发明的具体实施方案中, 成人剂量可减少至每 4-6 小时 45 或 30 mg, 每天最多 120 至 180 mg, 小儿剂量可减少至每 6 小时约 11 或 7.5 mg, 最高达每天最多 30 - 45 mg。根据以上所述很明显, 本发明考虑给成人应用双倍小儿剂量的解充血药与常规成人剂量的 NSAID。

#### NSAIDs

用于本发明的药物组合物和使用方法的非甾体抗炎药(NSAID's)可以选自下述种类中的任何一种:

- (1)丙酸衍生物;
- (2)乙酸衍生物;
- (3)灭酸(fenamic acid)衍生物;
- (4)二苯基羧酸衍生物;
- (5)昔康类(oxicams), 和
- (6) Cox-2 抑制剂。

因此, 本文中使用的术语"NSAID"是用来指任何属于以上六种结构类型之一的非甾体抗炎化合物, 包括其药学上可接受的无毒的盐。

落在用于本发明中的非甾体抗炎药的上文定义的具体化合物为本领域的技术人员公知的化合物, 对于其化学结构、药理活性、副作用、常规的剂量范围等可以在各种文献来源中找到参考文献。例如, 参见 Physician 's Desk Reference 和 The Merck Index 。

在用于本发明的丙酸衍生物中，布洛芬、naxproxen、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、舒洛芬、芬布芬、以及氟洛芬可作为示例性的化合物被提到。在乙酸衍生物中，示例性的化合物包括甲苯酰吡啶乙酸钠(tolmetin sodium)、佐美酸、舒林酸以及消炎痛。在灭酸衍生物中，  
5 示例性的化合物包括甲灭酸和甲氯灭酸结合碱的钠盐(meclofenamate sodium)。用于本发明中的示例性的联二苯羧酸衍生物包括二氟苯水杨酸和氟苯乙酰水杨酸。示例性的昔康类包括吡罗昔康、舒多昔康和依索昔康。示例性的 Cox-2 抑制剂包括塞来考昔、罗非考昔、美洛昔康、和尼美舒利。在上述非甾体抗炎药中，在本发明示例性的实施方案的实施中以布洛芬举例说明。

关于本发明组合物中非甾体抗炎药的剂量，虽然具体剂量将随患者的年龄和体重、症状的严重程度、副作用的发生等而变化，但对于人，NSAID 's 典型的有效止痛量为约 100-500 mg 二氟苯水杨酸、约 25-100 mg 佐美酸钠、约 50-400 mg 布洛芬，更优选 100-200 mg 布洛芬、约 125-500 mg 萘普生、约 25-100 mg 氟比洛芬、约 50-199 mg 非  
15 诺洛芬、约 10-20 mg 吡罗昔康、约 125-250 mg mefanaic acid、约 100-400 mg 芬布芬或约 25-50 mg 酮洛芬；不过，需要时或必要时可使用较大的或较小的量。

### 镇咳药

20 镇咳药作用于脑抑制咳嗽反射。这类咳嗽抑制剂用于缓解持续性干咳。最常用的药物为美沙芬(一种 NMDA 受体拮抗剂)、可待因和福尔可定(为阿片样物质)。不过，本领域技术人员会理解有许多其它公知和常用的镇咳药可以使用。任选地本发明涉及镇咳药的使用。镇咳药可以以小于或等于规定剂量的 75% 的量使用。

### 药物组合物

25 本发明的组合物以单一剂型配制，它们可以是固体(如片剂、胶囊、囊剂、锭剂等)、液体(如溶液或混悬液)或吸入气雾剂或贴剂。固体化合物通常口服给药，而液体可口服或注射应用。其它的剂型如栓剂也可以用。

30 示例性的本发明的组合物涉及固体剂型如整装粉剂、片剂、小胶囊、丸剂、胶囊、囊剂、颗粒剂、以及任何其它适合于口服给药的剂型。对本说明书和所附的权利要求书而言，术语“片剂”同样指片剂、

小胶囊或任何其它适合于口服给药的固体剂型。

粘合剂为赋予粉末物质粘合性能的试剂。粘合剂赋予片剂制剂的粘合性，确保片剂在压缩后完整无损，而且通过制成所需硬度和大小的颗粒改善其自由流动性。适宜的粘合剂材料包括但不限于淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨醇)、聚乙二醇、蜡、天然的和合成的树胶，例如阿拉伯胶、西黄蓍胶、海藻酸钠、纤维素、和 Veegum、以及合成的聚合物如聚甲基丙烯酸酯和聚乙烯吡咯烷酮。

润滑剂在片剂制备过程中有许多作用。它们防止片剂物料粘着到模具和冲头的表面上，减少颗粒间摩擦，促成片剂从模具腔顶出，并可以改善片剂制粒的流速。适宜的润滑剂的例子包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、山萘酸甘油酯、滑石粉、月桂基硫酸钠、硬脂基富马酸钠、聚乙二醇或其混合物。通常，润滑剂以最终组合物重量的约 0.25%至约 5%的量存在，更尤其以最终组合物重量的约 0.5至约 1.5%的量存在。

崩解剂是一种加入到片剂中促使其在给药后破裂或崩解的物质或物质混合物。起崩解剂作用的物质在化学上分为淀粉、粘土、纤维素、aligns、树胶和交联聚合物。适宜的崩解剂的例子包括但不限于 crosscarmellose sodium、淀粉乙醇酸钠、淀粉、硅酸镁铝、胶体二氧化硅、甲基纤维素、琼脂、膨润土、藻酸、瓜尔胶、桔浆(citrus pulp)、羧甲基纤维素、微晶纤维素、或其混合物。通常，崩解剂以最终组合物重量的约 0.5%至约 25%的量存在，更尤其以最终组合物重量的约 1%至 15%的量存在。

助流剂是改善粉末混合物流动特性的物质。助流剂的例子包括但不限于胶体二氧化硅、滑石粉或其混合物。通常，助流剂以最终组合物重量的约 0.1%至约 10%的量存在，更尤其以最终组合物重量的约 0.1%至 5%的量存在。

吸附剂可为，例如胶体二氧化硅、微晶纤维素、硅酸钙或其混合物。通常，吸附剂以最终组合物重量的约 0.05%至约 42%的量存在，更尤其以最终组合物重量的约 0.05%至约 37%的量存在。

如果需要，本发明的制剂中可以包括其它药物制剂常规使用的组分如稀释剂、稳定剂和防粘剂。任选的组分包括本领域公知的着色剂

和矫味剂。

可以将本发明所述的药物组合物进行配制以使活性成分以持续释放的方式释放。对于这些组分的剂型可考虑各种制剂，包括酞剂、混悬液、片剂、小胶囊、胶囊等。

5 本发明通过下列实施例进一步描述，这些实施例决不用来以任何方式限制该要求保护的发明的范围。

具体实施方式

实施例 1

本发明的药物组合物剂型由以下剂量用量的下列活性成分制成。

10

表 1

| NSAID     | 解充血药          | 抗组胺药           |
|-----------|---------------|----------------|
| 布洛芬 200mg | 伪麻黄碱 30mg     | 氯苯那敏 2mg       |
| 布洛芬 400mg | 伪麻黄碱 60mg     | 氯苯那敏 4mg       |
| 布洛芬 200mg | 伪麻黄碱 30mg     | 溴苯那敏 2mg       |
| 布洛芬 200mg | 伪麻黄碱 30mg     | 盐酸苯海拉明 12.5mg  |
| 布洛芬 200mg | 盐酸苯丙醇胺 37.5mg | 富马酸氯马斯汀 0.67mg |

实施例 2

15 进行研究以评价和比较含有效量的布洛芬、盐酸伪麻黄碱和马来酸氯苯那敏的小胶囊组合物中与片剂中伪麻黄碱和氯苯那敏的组合时的止痛/解充血/抗组胺的效力。该研究为多中心、门诊患者、多剂量 (multiple-dose)、安慰剂对照、双盲、双模拟 (double-dummy)、平行组、随机试验。

20 患者的选择 该研究有 1070 名经适当挑选的患者参加，他们的年龄至少为 12 岁，包括男性和女性。研究参与者要求有：(1)至少两年季节性变态反应性鼻炎的历史(包括一种或多种下列症状：流鼻涕、眼睛发痒/有分泌液/红肿、鼻充血、打喷嚏、鼻子/咽喉/腭发痒、与变态反应相关的头痛以及面部疼痛/压迫感/不适)和(2)有至少中等头痛、和/或面部疼痛/压强感/不适的历史，这些症状在变态反应性季节期间恶  
25 化并对非处方(OTC)镇痛药有反应(以自我报告为基础)。合格的受试者要求经历 3-30 天试验期以确定患者有足够严重的变态反应性症状，

在此期间根据反映对他们的以下症状在早晨（醒来时）和在晚上（在就寝之前）的严重程度进行评价：鼻充血、打喷嚏、流鼻涕、鼻子/咽喉/腭发痒；眼睛发痒/有分泌液/红肿和头痛/面部疼痛/压强感/不适。采用 4 点分类分级（4-point categorical scale）评价各种症状的严重程度，其中 0 = 无症状（没有出现症状），1 = 轻微（最轻微地意识到症状，症状容易耐受），2 = 中等（出现症状并令人烦恼，但可耐受）和 3 = 严重（症状难以耐受；可能对日常的活动/睡眠产生干扰）。还要询问他们疼痛是头疼还是面部疼痛/压迫感/不适，且还要对他们进行询问，以便疼痛分级：0 = 无症状（没有出现症状），1 = 轻微（最轻微地意识到症状，症状容易耐受），2 = 中等（出现症状并令人烦恼，但可耐受）和 3 = 严重（症状难以耐受；可能对日常的活动/睡眠产生干扰）。当患者经受至少中等强度的与变态反应相关的疼痛时给予患者第一次剂量的药物治疗研究（第 1 天），对于先前六个早晨和晚上症状严重程度的评价，患者反映性变态反应症状总计分为至少 48。还对患者与变态反应相关的疼痛进行评价并询问他们是否处于疼痛中。

在 1070 名参加该研究和安全性分析的受试者中，有 1044 名适于作治疗分析，且在这 1044 名患者中，256 名接受治疗 1；265 名接受治疗 2；266 名接受治疗 3；257 名接受治疗 4。关于治疗的描述参见下文。另外 1032 名患者参加改进的治疗分析计划。

给药组合物。将所研究的患者随机地分成四个治疗组。治疗 1 的组成为一片安慰剂加上 2 个布洛芬/伪麻黄碱/氯苯那敏（每个小胶囊中分别为 200/30/2 mg）小胶囊，每 6 小时的总剂量为 400/60/4 mg 布洛芬/伪麻黄碱/氯苯那敏。治疗 2 的组成为每 6 小时一片安慰剂、一个安慰剂小胶囊加上一个布洛芬/伪麻黄碱/氯苯那敏（每个小胶囊中分别为 200/30/2 mg）小胶囊。治疗 3 的组成为每 6 小时一个伪麻黄碱/氯苯那敏片（每片分别为 30/2 mg）加上 2 个安慰剂小胶囊。治疗 4 的组成为每 6 小时 1 片安慰剂和两个安慰剂小胶囊。

给药时间和症状的监测。每天 3 次约每 6 小时给患者服一剂药（早晨、中午和晚上）以至在 7 天内最高达总共 19-21 剂药。在第一次给药两小时和三小时后，患者采用 4 点分级（4 point scale）评价他们与变态反应相关的疼痛的严重程度，其中 0 = 无症状（没有出现症状），1 = 轻微（最轻微地意识到症状，症状容易耐受），2 = 中等（出现症状并令人烦

恼,但可耐受)和 3 =严重(症状难以耐受;可能对日常的活动/睡眠产生干扰)。在每次后续给药之前患者要表明他们是否正经受任何与变态反应相关的头痛和/或面部疼痛/压迫感/不适(要求回答是与否)。在第 1 天的晚上(就寝之前)和每天早晨(醒来时)和第 2-7 天的晚上患者自我  
5 评价下列变态反应症状的严重程度:鼻充血、打喷嚏、流鼻涕、鼻子/咽喉/腭发痒;眼睛发痒/有分泌液/红肿和与变态反应相关的头痛和/或面部疼痛/压强感/不适。采用 4 点分类分级(4-point categorical scale)评价各种症状的严重程度,其中 0 =无症状(没有出现症状),1 =轻微(最轻微地意识到症状,症状容易耐受),2 =中等(出现症状并令人烦恼,  
10 但可耐受)和 3 =严重(症状难以耐受;可能对日常的活动/睡眠产生干扰)。在第 7 天的晚上,变态反应症状评价完成后,受试者提供该药物治疗研究的总体评价,将变态反应症状的治疗按 0 (差)至 4 (极好)的级别分等级。此外,患者还评价他们在 7 天的药物治疗研究期间经历的任何不良体验。患者以轻微、中等或严重评价不良体验。不良体验  
15 的例子包括但不限于嗜眠、口干、眩晕、和失眠。

评价标准。第一效力参数为 7 天内从基线的变化量,反映的所有症状评分的总平均值。第二效力参数包括以下主要变数:(1)在该研究第一次给药后两小时和三小时疼痛强度差评分的时间加权总和;(2)在反映的所有抗组胺症状评分(打喷嚏、眼睛发痒/有分泌液/红肿,鼻子/咽喉/腭发痒)的总平均值减去反映的所有症状评分的总平均值中从  
20 基线的变化;(3)给药之前与变态反应相关的疼痛的发生率(除基线测量外);(4)在每个治疗日所有反映的症状评分的平均值中从基线的变化;(5)该药物治疗研究的综合评价。

统计分析。使用 6.12 版本的 SAS<sup>®</sup>完成所有的分析。症状缓解的开始定义为受试者在所有症状评分中从基线降低 $\geq 15\%$ 的第一时间点。若在整个研究期间受试者没有经历从基线 $\geq 15\%$ 的降低,则删改(censored)开始的时间并指定 7 天中的某一评分。若在治疗组之间随机事件的概率 $\leq 0.05$ 则表示统计学上显著性的治疗差异。若在治疗组之间随机事件的概率为 $0.05 < p \leq 0.15$ 或所观察的治疗组之间的差异  
25 为至少 10%则表示统计学上有倾向(trend)。在合适时和本领域技术范围内也可采用其它合适的统计当量度,以确保该研究有效。

30 所有基于从基线变化的变量均以 ANOVA 模型分析,包括治疗的

效果、相应的基线和中心点。此外，还评价按基线计算的治疗 (treatment-by-baseline) 和按中心点计算的治疗 (treatment-by-center) 相互作用效应。给药之前与变态反应相关的疼痛(不包括基线)的发生率以重复测量 logistics 模型进行分析。该模型由以可交换的相关性结构归纳的估算方程拟合。治疗效果和基线疼痛的严重程度被归入该模型中。药物治疗研究评分的综合评价通过 Cochran-Mantel-Haenszel 检验、与中心点对照、用修正的 ridit 评分进行分析。此外，按中心点计算的治疗的相互作用由计算机使用伪齐性检验 (pseudo-homogeneity test) 计算。用 Kaplan-Meier 估算法估计症状缓解的开始时间的分布;中位时间值以及它们 95% 的置信限通过 Simon 和 Lee 法推导得出。

对于由 ANOVA 模型分析的各参数而言，治疗差异的 95% 置信区间是基于最小均方的差异和相应的标准误差推导出的。在与变态反应相关的疼痛的发生率和症状缓解开始的时间中各成对治疗差异的 95% 置信区间建立在对数优势(log-odds)比和对数危险比、以及它们各自相应的标准误差的基础之上(基于 Wald's 检验)。在该药物治疗研究的综合评价中治疗差异的置信区间建立在 Goodman-Kruskal Gamma 统计量及其标准误差的基础之上。

效力结果。总共 1044 名患者参加并进行了至少一次用药的药物治疗研究。总共有 957 名患者完成了该研究。总共有 1044 名患者被归入所有效力变量的分析中，除疼痛强度差的时间加权总和之外，其中对 1032 名患者进行评价。

在效力变量的分析中，发现按基线计算的治疗和按位点计算的治疗 (treatment-by-site) 的相互作用效应通常对变量不显著 ( $p > 0.1$ )。个体反映的症状的基线平均值分别是鼻充血 2.3，打喷嚏 1.7，流鼻涕 2.0，鼻子/咽喉/腭发痒 2.0，眼睛发痒/有分泌液/红肿 2.0 以及头痛/面部疼痛/压迫感/不适 2.3。基线上平均反映的 (reflexive) 症状评分和平均所有反映的抗组胺评分分别为 12.21 和 5.71。当给予患者第一次剂量的药物治疗研究时评价与变态反应相关的疼痛，在进行疼痛强度差的时间加权总和评价的 1032 名患者之中 49% 的受试者为中等而 51 % 的受试者为严重。几乎所有的受试者 (99.6%) 在接受第一次剂量的药物治疗研究时经历了与变态反应相关的疼痛。可对各治疗组在上述基线



变量和基线个体反映的症状方面进行比较。

第一效力参数和主要的第二参数的结果突出显示治疗 1 和治疗 2 (较低的剂量)产生比治疗 3 (无布洛芬)和治疗 4 (全部为安慰剂)明显好的结果。

5 治疗 1 组和治疗 2 组在 3 小时内患者疼痛强度差的时间加权总和为 2.8。治疗 3 组和治疗 4 组的评分分别为 2.1 和 2.0。治疗 1-4 反映的所有症状评分的总平均值从基线的平均变化分别为 5.6、5.4、4.6 和 3.8。各治疗组所有反映的抗组胺症状评分的总平均值从基线的平均变化分别为 2.9、2.8、2.4 和 1.9。

10 因此治疗 2 组中的患者比治疗 3 组(无布洛芬)在 3 小时内疼痛强度差的时间加权总和和 33%的改善,且反映的所有症状评分的总平均值从基线的平均变化比治疗 3 组有 17%的改善。治疗 2 组中的患者所有反映的抗组胺症状评分的总平均值从基线的平均变化比治疗 4 组也有 47%的改善。尽管治疗 1 组中的患者对所有变态反应症状和组胺介导的症状在数字上显示出较好的综合试验评分 (composite scores),  
15 但还不能确定有统计学上的倾向。此外治疗 1 组和治疗 2 组疼痛强度差的时间加权总和和几乎相同的评分。

这些结果表明 2 mg 剂量的氯苯那敏作为抗组胺药是有效的,因为它在缓解组胺介导的症状方面比安慰剂更有效。还有治疗 1 组中的患者与治疗 2 组中的患者相比被鉴定为嗜眠增加。  
20

结论 研究结果表明相对于单独的充血药和抗组胺药,在给定剂量下布洛芬/伪麻黄碱/氯苯那敏在治疗所试验的症状方面有显著的止痛/缓解充血/抗组胺效力。令人惊奇地发现布洛芬有助于总体的综合效果,不仅能缓解与变态反应相关的疼痛而且也能减轻其它季节性变态反应性鼻炎症状的严重程度。这一点可由治疗 2(含布洛芬)与治疗 3 (不含布洛芬)相比总体上效果更强来证明。还令人惊奇地发现布洛芬/伪麻黄碱/氯苯那敏的两组剂量(分别为总共 400/60/4 和 200/30/2 mg)在缓解组胺介导的季节性变态反应性鼻炎症状方面同等有效。此外,在治疗 1 组和治疗 2 组之间没有发现明显的剂量反应。  
25

30 所有的治疗都能被耐受且不良体验的发生率与报道的含相同剂量的伪麻黄碱和氯苯那敏的类似药物治疗相一致。布洛芬/伪麻黄碱/氯苯那敏的建议剂量为每四至六小时 1 个小胶囊—在 24 小时内不超过 6

5 个小胶囊—因为两组剂量的 I/P/C 同等有效而 2 个小胶囊 I/P/C 的剂量相对于 1 个小胶囊剂量显示出嗜眠、口干和乏力的发生率增加。该剂量给药将允许这种产品就寝之前和 / 或夜间(除白天剂量给药之外)服用且与布洛芬的规定的 OTC 日剂量(1200 mg)一致, 还低于专题论文中伪麻黄碱(240 mg)和氯苯那敏(24 mg)的日剂量。

\* \* \*

10 本发明不限于本文中描述的具体实施方案的范围。实际上, 根据前面的说明书和附图对本发明进行本文中的描述之外的各种变化对本领域的技术人员来说是显而易见的。这样的变化将落于所附权利要求书的范围内。

上述所有的专利、申请、制品、出版物以及试验方法都在此引入本文作为参考。