



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101431991 B

(45) 授权公告日 2012. 04. 04

(21) 申请号 200780015142. 3

(22) 申请日 2007. 04. 27

(30) 优先权数据

11/413, 766 2006. 04. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 10. 27

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2007/051583 2007. 04. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02007/125501 EN 2007. 11. 08

(73) 专利权人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

(72) 发明人 凯利·李·马丁

苏珊·伊莱恩·克里斯

道格拉斯·威廉姆·格里德希尔

阿洛伊修斯·艾克·奥诺伊

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 陈平

(51) Int. Cl.

A61K 31/137(2006. 01)

A61K 31/167(2006. 01)

A61K 31/485(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61K 47/12(2006. 01)

A61K 47/20(2006. 01)

A61P 11/02(2006. 01)

A61P 11/04(2006. 01)

A61P 11/10(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03047502 A1, 2003. 06. 12, 实施例 1-12.

WO 2004066978 A1, 2004. 08. 12, 说明书表
1、第 6 页第 9 至 16 行和第 7 页第 10-12 行、权利
要求 3、5、9.

WO 9614828 A1, 1996. 05. 23, 实施例 1.

US 3480185 A, 1969. 11. 25, 实施例 VI.

审查员 马彦冬

权利要求书 2 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

包含去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚的液体组合物以及它们治疗呼吸道疾病的用途

(57) 摘要

本发明公开了组合物,所述组合物包含去氧肾上腺素、其盐、以及它们的混合物与对乙酰氨基酚的组合;并且任选地与附加的药物活性物质的组合。所述组合物具有约 6.5 至约 7.5 的 pH 并且基本上不含醛。本发明还提供了一种稳定去氧肾上腺素的方法。还公开了通过施用组合物来治疗呼吸道疾病的方法,所述组合物包含去氧肾上腺素、其盐、以及它们的混合物与对乙酰氨基酚的组合;并且任选地与附加药物活性物质的组合,其中所述组合物具有约 6.5 至约 7.5 的 pH 并且基本上不含醛。

CN 101431991 B

1. 一种液体组合物,所述组合物包含无醛美化剂、药物活性物质、对乙酰氨基酚和按所述组合物的重量计 30%至 90%的总溶剂,所述药物活性物质选自由下列组成的组:去氧肾上腺素、其游离和加成盐形式、以及它们的混合物;其中所述组合物具有 6.5 至 7.5 的 pH,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计小于 0.1%的醛。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物包含附加药物活性物质。

3. 如权利要求 2 所述的组合物,其中所述附加药物活性物质选自由下列组成的组:镇咳药、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、止痛药、解热抗炎剂、局部麻醉剂、抗炎剂、镇痛剂、以及它们的混合物。

4. 如权利要求 3 所述的组合物,其中所述附加药物活性物质选自由下列可药用形式的物质组成的组:右美沙芬、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丙醇胺、布洛芬、阿司匹林、酮洛芬、愈创甘油醚、氨溴索、溴己新、苯海拉明、氯苯那敏、多西拉敏、曲普利啶、氯马斯汀、美吡拉敏、异丙嗪、西替利嗪、氯雷他定、羟考酮、氢可酮、萘普生、溴苯那敏、卡比沙明、咖啡因、苯佐那酯、非尼拉敏、芬太尼、阿扎他定、地氯雷他定、卡马西平、丁丙诺啡、氢吗啡酮、吲哚美辛、羟吗啡酮、苯酚、可待因、5-氨基水杨酸、双氯芬酸、舒林酸、丙酸氯地米松 (beclo methaxone)、美洛昔康、非诺洛芬 (fenoproten)、莫米松、薄荷醇、苯佐卡因、双嘧达莫、甲基东莨菪碱、以及它们的混合物。

5. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物还包含螯合剂。

6. 如权利要求 5 所述的组合物,其中所述螯合剂选自由下列组成的组:乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二胺四乙酸的二钠和钙盐、乙二胺四乙酸四钠、六偏磷酸钠 (SHMP)、柠檬酸、磷酸、二(羟乙基)甘氨酸、8-羟喹啉,它们的盐和它们的混合物。

7. 如权利要求 5 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.0001%至 1%的所述螯合剂。

8. 如权利要求 7 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.01%至 0.3%的所述螯合剂。

9. 如权利要求 1 所述的组合物,所述溶剂选自由下列组成的组:水、丙二醇、乙醇、聚乙二醇、甘油、山梨醇、以及它们的混合物。

10. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 35%至 80%的总溶剂。

11. 如权利要求 10 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 40%至 70%的总溶剂。

12. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物还包含还原剂。

13. 如权利要求 12 所述的组合物,其中所述还原剂选自由下列组成的组:偏亚硫酸氢盐和亚硫酸氢盐、二硫苏糖醇、硫脲、硫代硫酸钠、巯基乙酸、叔丁基对苯二酚、乙酰基半胱氨酸、对苯二酚、它们的盐和它们的混合物。

14. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.025%至 5%的所述无醛美化剂。

15. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物还包含甜味剂。

16. 如权利要求 15 所述的组合物,其中所述甜味剂包括蔗糖。

17. 如权利要求 15 所述的组合物,其中所述甜味剂包括人造甜味剂。

18. 如权利要求 17 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.0001%至 5%的所述人造甜味剂。

19. 如权利要求 17 所述的组合物,其中所述人造甜味剂选自由下列组成的组:糖精钠、丁磺酸钾、三氯半乳糖(sucralose)、天冬甜素、甘草酸单铵盐、新橙皮苷二氢查耳酮、奇甜蛋白、纽甜(neotame)、环拉酸盐、以及它们的混合物。

20. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物还包含盐,所述盐选自由下列组成的组:氯化钠、氯化钾、氯化铵、以及它们的混合物。

21. 如权利要求 20 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.0001%至 2%的所述盐。

22. 如权利要求 21 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.25%至 1%的所述盐。

23. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.0001%至 1%的去氧肾上腺素。

24. 如权利要求 1 所述的组合物,所述组合物包含按所述组合物的重量计 0.01%至 10%的对乙酰氨基酚。

25. 液体组合物用于制备用于治疗患有呼吸道疾病的哺乳动物的药物的应用,其中所述液体组合物包含无醛美化剂、药物活性物质和对乙酰氨基酚,所述药物活性物质选自由下列组成的组:去氧肾上腺素、其游离和加成盐形式、以及它们的混合物;其中所述组合物具有 6.5 至 7.5 的 pH,其中所述组合物包含按所述组合物的重量计小于 0.1%的醛。

26. 如权利要求 25 所述的应用,所述组合物还包括附加药物活性物质,所述附加药物活性物质选自由下列组成的组:镇咳药、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、止痛药、解热抗炎剂、局部麻醉剂、抗炎剂、镇痛剂、以及它们的混合物。

27. 如权利要求 26 所述的应用,其中所述附加药物活性物质选自由下列可药用形式的物质组成的组:右美沙芬、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丙醇胺、布洛芬、阿司匹林、酮洛芬、愈创甘油醚、氨溴索、溴己新、苯海拉明、氯苯那敏、多西拉敏、曲普利啶、氯马斯汀、美吡拉敏、异丙嗪、西替利嗪、氯雷他定、羟考酮、氢可酮、萘普生、溴苯那敏、卡比沙明、咖啡因、苯佐那酯、非尼拉敏、芬太尼、阿扎他定、地氯雷他定、卡马西平、丁丙诺啡、氢吗啡酮、吲哚美辛、羟吗啡酮、苯酚、可待因、5-氨基水杨酸、双氯芬酸、舒林酸、丙酸氯地米松、美洛昔康、非诺洛芬(fenoproten)、莫米松、薄荷醇、苯佐卡因、双嘧达莫、甲基东莨菪碱、它们的游离和加成盐形式、以及它们的混合物。

28. 如权利要求 25 所述的应用,所述组合物还包括试剂,所述试剂选自由下列组成的组:还原剂、螯合剂、以及它们的混合物。

29. 如权利要求 28 所述的应用,所述组合物包括所述还原剂和所述螯合剂。

30. 如权利要求 25 所述的应用,其中包括每剂量施用 5mL 至 50mL 的所述组合物。

31. 如权利要求 25 所述的应用,其中所述组合物每日施用至少一次。

包含去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚的液体组合物以及它们 治疗呼吸道疾病的用途

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及用于治疗呼吸道疾病例如感冒、流感、过敏、鼻窦炎和鼻炎的液体组合物。更具体地讲,本发明涉及液体组合物,所述液体组合物包含去氧肾上腺素、其游离和加成盐形式、以及它们的混合物,和对乙酰氨基酚,其中所述组合物具有限定的 pH。

[0003] 发明背景

[0004] 呼吸道疾病包括许多疾病,包括病毒感染例如感冒和流感,以及过敏、鼻窦炎、鼻炎等。呼吸道疾病可呈现出众多症状中的任何一种,例如流鼻涕、鼻腔或胸腔发闷、咳嗽、打喷嚏、压迫感、头痛、疼痛、发热或喉痛。通常用于治疗这些症状的药物活性物质一般属于以下药物类别中的一种:抗组胺剂、减充血剂、镇咳药、祛痰剂、镇痛剂、麻醉剂、止痛药、退热剂和抗炎剂。可以多种产品形式来制备用于治疗与呼吸道疾病相关的呼吸道症状的产品,最常见的是用于吞咽的液体糖浆和酞剂、口腔和咽喉滴剂以及药糖块、片剂、囊片、胶囊、以及填充液体的胶囊和药糖块、泡腾片剂和可溶的干粉、以及可释放挥发剂以通过鼻腔吸入到呼吸道中的吸入剂与局部用药霜膏和洗剂。口部组合物通常可被立即吞咽,或缓慢溶解于口腔中。

[0005] 缓解多种症状的产品可包括各种药物活性物质,例如伪麻黄碱、去氧肾上腺素和苯丙醇胺(减充血剂)、愈创甘油醚(祛痰剂)、氯苯那敏、苯海拉明和多西拉敏(抗组胺剂)、右美沙芬(镇咳剂)、对乙酰氨基酚、布洛芬和阿司匹林(止痛药)。

[0006] 由于这些活性物质具有不同的特性和稳定性,因此配制包含活性物质的总组合物是一项挑战,其中所述活性物质均是稳定的和有效的。具体地讲,某些药物活性物质的稳定性已是一个长期存在的问题,尤其是与其它活性物质组合配制时。通常,例如,液体溶液变色或一种或多种活性物质从溶液中沉淀出来或降解。为举例说明,其中期望去氧肾上腺素为药物活性物质,一个与配制和使用去氧肾上腺素相关的常见问题是降解。去氧肾上腺素可在氧、醛、某些酸(包括柠檬酸)和金属的存在下降解。还已报导了去氧肾上腺素、甚至是固体剂型的去氧肾上腺素的降解。

[0007] 因此,长期存在对于可用于治疗呼吸道疾病及相关症状的稳定有效的组合物的需要。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及组合物,所述组合物包含去氧肾上腺素、其游离和加成盐形式、以及它们的混合物,和对乙酰氨基酚。所述组合物优选具有约 6.5 至约 7.5 的 pH。为了进一步增强稳定性,所述组合物基本上不含醛。所述组合物的形式可以为例如液体、酞剂、填充液体的胶囊、填充液体的药糖块、可溶组合物和吸入剂,但优选为口服液体形式。本发明还涉及一种稳定去氧肾上腺素的方法。本发明还涉及治疗呼吸道疾病及其症状的方法,所述方法包括口服如本文所述的组合物。

[0010] 本发明的这些和其它方面更详细地描述于本文中。

[0011] 发明详述

[0012] 除非另外指明,本文所有重量、量度和浓度均是在 25°C 下对整个组合物进行测量的。

[0013] 除了提出的实际测量值的具体实施例之外,本文所参考的数值应被视为受单词“约”限制。

[0014] 贯穿此公开列举了包括例如出版物和专利的多种文献。所有这些文献均引入本文以供参考。

[0015] 除非另外指明,所有百分比和比率按重量计算。除非另外指明,所有百分比和比率均基于总组合物计算。

[0016] 本文引用的可以是本发明所用的包括多种成分的组分商品名。本发明的发明者不旨在限于某一商品名的物质。在本文的描述中与以商品名引用的那些材料等价的材料(如以不同的名称或参考号从不同来源得到的那些)可以被取代和应用。

[0017] 在本发明的说明书中公开了多种实施方案或个别特征。对于本领域的普通技术人员来说显而易见的是,这些实施方案和特征的所有组合都是可能的并可导致本发明的优选实施。

[0018] 虽然举例说明和描述了本发明的多种实施方案和个别特征,但在不背离本发明的精神和范围的情况下,可对其进行多种其它改变和变型。还显而易见的是,前述公开中提出的实施方案和特征的所有组合都是可能的并可导致本发明的优选实施。

[0019] 本发明的组合物

[0020] 本发明的组合物以众多实施方案来在本文中详细说明,所有实施方案均涉及发明人取得的发现。具体地讲,发明人已发现,通过在限定的 pH 下在制剂中组合去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚可致使本发明的组合物稳定。如果所述组合物基本上不含醛,则可获得额外的稳定性有益效果。

[0021] 去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚

[0022] 在一个实施方案中,本发明的液体组合物包含去氧肾上腺素、其游离和加成盐形式、以及它们的混合物,和对乙酰氨基酚。

[0023] 例证性的去氧肾上腺素盐包括盐酸去氧肾上腺素和氢溴酸去氧肾上腺素。本文为简化起见,去氧肾上腺素和其游离和加成盐形式、以及它们的混合物可统称为“去氧肾上腺素”。

[0024] 在一个实施方案中,本发明组合物包含去氧肾上腺素,所述去氧肾上腺素的含量按每剂量所述组合物计在约 0.0001mg 至约 20mg,或约 0.01 至约 15mg,或约 5mg 至约 10mg 的范围内。作为非限制性实例,本发明的实施方案可包含每剂量约 10mg 的去氧肾上腺素。本发明的另一个实施方案可包含每剂量约 5mg 的去氧肾上腺素。

[0025] 作为另外一种选择或除此之外,在本发明的一个实施方案中,本发明组合物包含按所述组合物的重量计约 0.0001% 至约 1%,或约 0.001% 至约 0.5%,或约 0.01% 至约 0.25% 的去氧肾上腺素。

[0026] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含对乙酰氨基酚,所述对乙酰氨基酚的含量按每剂量所述组合物计在约 150 至约 1,000mg,或约 200 至约 750mg,或约 500 至约 650mg 的范围内。

[0027] 作为另外一种选择或除此之外,在本发明的一个实施方案中,本发明的组合物包

含按所述组合物的重量计含量在约 0.01% 至约 10%，或约 1% 至约 7%，或约 2% 至约 5% 范围内的对乙酰氨基酚。

[0028] 附加药物活性物质

[0029] 本发明的组合物还可包含附加药物活性物质。药物活性物质及其可药用形式易于为普通技术人员所知，并且同样地所述活性物质不受本文所提供描述的束缚。作为例证性的实例，药物活性物质包括但不限于镇咳药、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、止痛药、解热抗炎剂、局部麻醉剂、抗炎剂、镇痛剂、以及它们的混合物。

[0030] 作为进一步的例证，具体的附加药物活性物质包括下列所有可药用形式的物质：右美沙芬、麻黄碱、伪麻黄碱、苯丙醇胺、布洛芬、阿司匹林、酮洛芬、愈创甘油醚、氨溴索、溴己新、苯海拉明、氯苯那敏、多西拉敏、曲普利啶、氯马斯汀、美吡拉敏、异丙嗪、西替利嗪、氯雷他定、羟考酮、氢可酮、萘普生、溴苯那敏、卡比沙明、咖啡因、苯佐那酯、非尼拉敏、芬太尼、阿扎他定、地氯雷他定、卡马西平、丁丙诺啡、氢吗啡酮、吲哚美辛、羟吗啡酮、苯酚、可待因、5-氨基水杨酸、双氯芬酸、舒林酸、丙酸氯地米松 (beclomethaxone)、美洛昔康、非诺洛芬 (fenoproten)、莫米松、薄荷醇、苯佐卡因、双嘧达莫、甲基东莨菪碱、它们的游离和加成盐形式、以及它们的混合物。

[0031] 在一个实施方案中，附加的药物活性物质包括但不限于右美沙芬、多西拉敏和愈创甘油醚。

[0032] 在一个实施方案中，本发明的组合物可包含附加药物活性物质，至少一种附加药物活性物质中每一种的含量按每剂量所述组合物计在约零 (0)mg 至约 1,000mg，或约 2.5mg 至约 750mg，或约 5mg 至约 500mg 的范围内。

[0033] 在一个实施方案中，本发明的组合物可包含按所述组合物的重量计约 0% 至约 15%，或者 0.0001% 至约 10%，或约 0.001% 至约 7%，或约 0.01% 至约 5% 的附加药物活性物质。

[0034] pH

[0035] 本文的发明人已发现，本文液体组合物中所含的去氧肾上腺素可获得增强的稳定性，其中所述组合物具有约 6.5 至约 7.5，或约 6.75 至约 7.25 的 pH。

[0036] 根据已公布的引证酸性 pH 对于去氧肾上腺素稳定性而言是有利的或甚至是必需的文献，这些结果是令人惊奇的。

[0037] 无论实际机理如何，本发明人发现，组合物具有本文所限定的 pH 可大大有助于在去氧肾上腺素与对乙酰氨基酚的组合中稳定去氧肾上腺素。然而本发明人还注意到，某些药物活性物质可与某些有机缓冲剂例如柠檬酸盐缓冲剂发生不利的反应。因此，在其中使用某些缓冲液的情况下，所述缓冲液应以低含量使用，用量恰好足以获得和保持所期望的 pH。

[0038] 因此，作为非限制性实例，本发明的组合物可包含一种或多种缓冲剂以达到并保持本文限定的 pH。可通过已知的和常规的方法将 pH 调节至并维持在需要的范围。如本文所用，缓冲剂是加入到组合物中以调节并且维持所述组合物 pH 的物质。有机和无机可食用缓冲剂例如磷酸盐缓冲剂可用于调节本文液体组合物的 pH。

[0039] 基本上不含醛

[0040] 本发明的组合物还基本上不含醛。如本文所用，基本上不含醛是指所述组合物包

含按所述组合物的重量计小于约 0.1%，或者小于约 0.05%，或者小于约 0.01%，或者小于约 0.001% 的所有醛（即包含至少一个醛部分的化合物）。本发明人已发现，在制备时将本发明组合物配制成基本上不含醛可抵消组合物在储存状态期间生成若干量醛的潜在可能性。

[0041] 醛是普通技术人员熟知的化合物。

[0042] 人们熟知，风味剂可用于健康产品中以改善消费者的接受性，并且许多此类风味剂在结构上为醛。例如，樱桃风味剂的特征化合物包括苯甲醛和对甲基苯甲醛。然而，发明人已发现，这些相同的风味剂还通常造成本文所用去氧肾上腺素的降解。

[0043] 本发明人已发现，如本文所指定，基本上移除醛可大大稳定所得组合物。因此，如果期望提供美学上可接受的并且稳定的组合物，则本发明还可提供任选的替代物来代替通常包含显著量醛的风味剂和芳香化物。此类替代物在本文中被称为无醛美化剂。

[0044] 为举例说明，本发明人已发现，典型的风味剂和芳香化物可被无醛美化剂例如风味剂组分所替代，以配制气味和味道类似于樱桃或其它所期望风味剂的风味剂，所述风味剂组分选自由下列组成的组：酯、酮和醇、以及甜味剂、以及它们的混合物。

[0045] 作为进一步的实例，本发明组合物可包含无醛美化剂例如酯，所述酯选自由下列组成的组：丁酸乙酯、乙酸苄酯、丁酸苄酯、异戊酸烯丙酯、己酸烯丙酯、2-甲基丁酸乙酯、乙基甲基苯基缩水甘油酸酯、以及它们的混合物。使用这些果味酯可易于产生类似于樱桃和浆果风味的风味。

[0046] 在使风味剂具有特色和持久性方面，风味剂的浓郁性也是重要的。为此目的，可使用酮例如紫罗兰酮。为举例说明，噁烷酮（4-（对羟基苯基）-2-丁酮，悬钩子酮）与痕量紫罗兰酮一起可提供风味剂浓郁性。

[0047] 作为进一步的实例，可将化合物例如顺式-3-己烯醇和乙酸反式-2-己烯酯加入到风味剂中。呋喃酮和麦芽酚可增添类似蜜饯的微妙感。

[0048] 此外，本发明的组合物可任选地包含低醛果汁浓缩物作为调味剂，例如包括但不限于桃子、柑橘和杏。

[0049] 本发明的组合物可任选地包含按所述组合物的重量计约 0.0001% 至约 5%，或约 0.01% 至约 2%，或约 0.025% 至约 1.5% 的无醛美化剂。

[0050] 本发明组合物中的其它任选组分

[0051] 通常与呼吸道疾病和症状治疗产品有关的任何或所有组分可按需要使用，或者用作本文的任选组分。例如，示例性组分公开于美国专利 5,196,436 中。

[0052] 甜味剂

[0053] 本发明的液体组合物可任选地包含糖和 / 或其它甜味剂以提供甜味和对药物活性物质的掩味作用，以及提供一定的浓郁性和稠密度。可使用通常为液体形式的蔗糖或普通糖。然而，蔗糖可水解成其糖组分，即葡萄糖和果糖。葡萄糖是醛，因此较不适用于本文中。然而，本文发明人发现，葡萄糖对去氧肾上腺素的影响小于传统含醛风味剂和芳香化物对去氧肾上腺素的影响。虽然如此，但是如果使用美化剂的话，除了包含无醛美化剂之外，当使用少量糖时可获得稳定性的改善，以使得所述组合物如本文所述保持基本上不含醛。较不易经水解成单糖的较高纯度级别的糖也可有助于降低醛的含量。还可使用玉米糖浆（包括高果糖级玉米糖浆），然而这是不适宜的，因为玉米糖浆包含醛。

[0054] 例如,本发明的组合物可在液体溶液中包含糖例如蔗糖,所述液体溶液的含量按所述组合物的重量计在约 10%至约 70%糖溶液,或约 15%至约 60%糖溶液,其中所述糖溶液可包含按所述糖溶液的重量计约 50%至约 70%的糖。

[0055] 作为另外一种选择或除此之外,如果期望更大的甜度,可使用糖醇例如甘油、山梨醇、麦芽糖醇和甘露糖醇来提供甜味和浓郁性。

[0056] 如果使用此类糖醇溶液,则它们的用量按所述组合物的重量计在约 0%至约 30%糖醇溶液,或约 10%至约 25%糖醇溶液,其中所述糖醇溶液可包含按所述糖醇溶液的重量计约 60%至约 100%的糖醇。例如,可使用按所述组合物的重量计 20%的按重量计 70%的糖醇溶液,得到按所述组合物的重量计 14%的糖醇。

[0057] 还可使用人造甜味剂来补充甜度。人造甜味剂的非限制性实例选自糖精钠、丁磺氨钾、三氯半乳糖(sucralose)、天冬甜素、甘草酸单铵盐、新橙皮苷二氢查耳酮、奇甜蛋白、纽甜(neotame)、环拉酸盐、以及它们的混合物。一般来讲,当用于增甜组合物中时,此类人造甜味剂为固体,例如本发明中的那些。

[0058] 在人造甜味剂用于本发明的组合物中的情况下,所述组合物可包含按所述组合物的重量计约 0.0001%至约 5%,或约 0.0425%至约 3.5%,或约 0.05%至约 2.0%的人造甜味剂。

[0059] 溶剂

[0060] 本发明液体组分通常包含溶剂。在一个实施方案中,所述溶剂是水溶性的或水易混溶的。如本文所用,“溶剂”是指用于溶解去氧肾上腺素、其它药物活性物质以及所述组合物中其它组分的物质。“总溶剂”用于指所有此类物质的总量。一般来讲,液体糖溶液中的水不包括在“总溶剂”计算中。

[0061] 溶剂的非限制性实例可选自水、丙二醇、乙醇、聚乙二醇、甘油、山梨醇、以及它们的混合物。

[0062] 在一个实施方案中,所述溶剂选自水、丙二醇、乙醇、以及它们的混合物。还可以是溶剂的混合物,其可用于本发明的某些产品形式中。例如,在其中所述产品形式为酞剂、填充液体的胶囊或填充液体的药糖块的情况下,所述溶剂可任选地为丙二醇、乙醇和水的混合物。

[0063] 组成混合物的每种溶剂的含量取决于活性物质的溶解度以及配制人员所寻求的美学有益效果。例如,对于本发明的组合物而言,所述组合物可任选地包含按所述组合物的重量计约 30%至约 90%,或约 35%至约 80%,或约 40%至约 70%的总溶剂。如果在所述组合物中使用液体糖溶液,则上文给定的总溶剂实例范围不包括存在于糖溶液中的水。

[0064] 金属螯合剂

[0065] 本发明的组合物可任选地包含金属螯合剂。已发现,痕量重金属离子可催化自氧化反应,其可影响最终组合物的稳定性。

[0066] 因此,所述组合物可任选地包含螯合剂。螯合剂是普通技术人员所熟知的。螯合剂的非限制性实例包括但不限于乙二胺四乙酸(EDTA)的二钠盐和钙盐、乙二胺四乙酸四钠、六偏磷酸钠(SHMP)、柠檬酸、磷酸、二(羟乙基)甘氨酸、8-羟喹啉、以及它们的混合物。还可使用三价金属螯合剂,例如与铁配合的半乳甘露聚糖。

[0067] 在本文组合物包含螯合剂的情况下,所述组合物可任选地包含按所述组合物的重

量计约 0.0001% 至约 1%，或约 0.001% 至约 0.5%，或约 0.01% 至约 0.3% 的螯合剂。

[0068] 还原剂

[0069] 本发明的组合物还可任选地包含还原剂。包含还原剂可对用于本发明中的药物活性物质具有有益的化学稳定功效。因此，可用于所述组合物中的还原剂取决于所选的活性物质及其溶解度。

[0070] 如本文所用，所述还原剂为氧化还原电势低于药物活性物质或其它旨在辅剂的物质，所述辅剂旨在防止氧化反应。因此，还原剂比药物活性物质或其它辅剂更易被氧化，并且可在氧化剂存在下生效。

[0071] 还原剂具有“电极电位值”。所述电极电位值由 Nernst 公式限定，并且可使用标准电化学参比电池来测定。因此，所得值被称为“标准电极电位”或 E^0 ，以伏特 (V) 为单位测定。不同物质标准电极电位的比较可用于评定不同还原剂的效力。

[0072] 用于本发明中的还原剂可任选地具有大于约 -0.119V，或约 -0.119V 至 +0.250V 的 E^0 值。例证性的还原剂选自偏亚硫酸氢盐和亚硫酸氢盐（包括它们的钠盐和钾盐）、二硫苏糖醇、硫脲、硫代硫酸钠、巯基乙酸、叔丁基对苯二酚 (TBHQ)、乙酰基半胱氨酸、对苯二酚，它们的盐、以及它们的混合物。

[0073] 在使用还原剂的情况下，本发明的组合物可包含按所述组合物的重量计约 0.001% 至 1%，或约 0.01% 至约 0.5%，或约 0.05% 至约 0.1% 的还原剂。

[0074] 盐

[0075] 本发明的组合物可任选地包含盐，例如氯化物盐。所述盐进一步证明可提供稳定电位的有益效果。盐的非限制性实例包括氯化钠、氯化钾、氯化铵、以及它们的混合物。

[0076] 在所述组合物包含盐的情况下，所述组合物可任选地包含按所述组合物的重量计约 0.0001% 至约 2%，或约 0.25% 至约 1% 的盐。此类盐可减缓药物活性物质从药物活性物质盐酸盐中的分离。例如，含有氯化物盐可减缓去氧肾上腺素从盐酸去氧肾上腺素中的分离。

[0077] 本发明的方法

[0078] 在另一个实施方案中，本发明涉及治疗呼吸道疾病的方法，所述方法包括使需要此类治疗的哺乳动物口服如本文所述的组合物。如本文所用，术语“呼吸道疾病”包括许多呼吸道疾病，包括病毒感染例如流行性感冒和感冒，以及过敏、鼻窦炎、鼻炎等。如本文所用，与呼吸道疾病相关的术语“治疗”是指施用所述组合物以预防、缓减、改善、抑制或减轻一种或多种呼吸道疾病症状或呼吸道疾病自身，或任何与需要其的哺乳动物受试者体内、优选人体内呼吸道疾病相关的类似有益效果。同样，这包括例如：防止哺乳动物体内出现呼吸道疾病或其相关症状，例如当哺乳动物易于患有呼吸道疾病但仍未诊断患有所述疾病时；抑制呼吸道疾病或其相关症状；和 / 或减缓、扭转或治愈呼吸道疾病或其相关症状。在本发明方法涉及预防呼吸道疾病的情况下，应当理解，术语“预防”不需要完全阻止呼吸道疾病。相反，如本文所用，术语“预防”等涉及技术人员确定（例如冬季人体内）呼吸道疾病易患性的能力，以使得所述组合物的施用可在与所述疾病相关症状出现之前进行。

[0079] 呼吸道疾病可呈现多种症状中的任何一种，例如流鼻涕、鼻腔或胸腔发闷、咳嗽、打喷嚏、压迫感、头痛、疼痛、发热或喉痛。所治疗的哺乳动物可以是人。

[0080] 如本文所用，与哺乳动物相关的术语“口服”是指哺乳动物吞咽、或在指导下吞咽、

或咽下一种或多种本发明的组合物。在其中指导人吞咽所述组合物的情况下,此类指导可以是教导和 / 或告知人使用所述组合物可以和 / 或将会对呼吸道疾病提供缓解作用(例如缓解症状,无论是短效的还是长效的)(例如缓解充血)的那些。例如,此类指导可以是口头指示(例如,通过来自如下方面的口头说明:例如医师、药剂师或其它保健专家、无线电或电视媒体(即广告)),或书面指导(例如,通过来自如下方面的书面指导:如医师、药剂师或其它保健专家(例如手稿)、专业销售人员或组织(如通过例如营销手册、小册子或其它传播信息的附件)、书面媒体(例如因特网、电子邮件或其它计算机相关媒体)、和 / 或与组合物有关的包装(例如,包含组合物的容器上的标签))。如本文所用,“书面”是指通过文字、图像、符号和 / 或其它可见或可触知的描述符例如布莱叶盲文。此类信息不需要使用用于本文中的实际文字,例如“呼吸道”、“疾病”或“哺乳动物”,但可设想在本发明的范围之内使用传达相同或相似意思的文字、图片、符号等。

[0081] 给药可基于按需要或按要求,例如每月一次、每周一次或每日一次,包括每日多次,例如每日至少一次、每日两次、每日三次或每日四次或更多次。

[0082] 组合物的施用量可取决于多种因素,包括哺乳动物的综合健康性、哺乳动物类型、年龄、性别或症状严重程度。

[0083] 在本文的一个实施方案中,向哺乳动物施用液体口腔组合物,其每剂量的总剂量容量为约 5mL 至约 50mL,或约 10mL 至约 30mL 的液体口腔组合物。

[0084] 实施例

[0085] 下列实施例进一步描述和证明了本发明范围内的实施方案。所给出的这些实施例为了举例说明目的,不可看作是对本发明的限制。

[0086] 可由以下非限制性实施例方法制备下面的组合物。首先,将丙二醇和 / 或聚乙二醇和 / 或山梨醇加入到干净的容器中。加入对乙酰氨基酚和任何任选的附加药物活性物质例如右美沙芬以及风味剂,并且搅拌直至溶解。在一个单独的容器中,加入水来溶解去氧肾上腺素、着色剂、缓冲剂和甜味剂,然后加入甘油。向丙二醇 / 聚乙二醇 / 山梨醇溶液中加入所述水溶液。将所得溶液与液体糖和额外的水(即适量)混合,以使体积达到 100%,并且搅拌所述组合物直至均匀。

[0087] 实施例 1

[0088] 以下是本发明组合物的各种示例性非限制性实施例。以下所有实施例均具有约 7.1 的 pH。

[0089]

材料描述	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
乙二醇预混物					
丙二醇 USP	16	16	12	8	16
聚乙二醇 400NF	0	4	8	8	8
山梨醇	8	4	4	8	0
对乙酰氨基酚 USP	1.78	1.78	1.78	1.78	1.78
右美沙芬 HBr USP	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
风味剂	0.30	0.30	0.30	0.30	0.31
水预混物					
纯化水 USP	6.6	4	8	8	6.6
含水柠檬酸钠 USP	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
去氧肾上腺素	0.033	0.033	0.033	0.033	0.033
无水柠檬酸 USP	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
糖精钠 USP	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
颜色	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
甘油 USP	4	8	16	12	4.1
液体糖 #1	53.8	49	40	45	53.8
纯化水 USP	适量	适量	适量	适量	适量

[0090] 丙二醇, 得自 Dow Chemical Corp. Plaquemine, LA, USA

[0091] 右美沙芬 HBr, 得自 Hoffman-LaRoche, Branchburg, NJ, USA

[0092] 对乙酰氨基酚, 得自 Mallinckrodt, Raleigh, NC, USA

[0093] 甘油, 得自 Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH, USA

[0094] 柠檬酸钠, 得自 Hoffman-LaRoche, Branchburg, NJ, USA

[0095] 柠檬酸, 得自 ADM, Cork, Ireland

[0096] 去氧肾上腺素 HCL, 得自 Iwaki, Ku Tokyo, Japan

[0097] 糖精钠, 得自 PMC Specialties Group, Inc., Cincinnati, OH, USA

[0098] 液体糖, 得自 Imperial Sugar, Port Wentworth, CA, USA

[0099] 在发明详述中引用的所有文件都在相关部分中引入本文以供参考。对于任何文件的引用均不应当解释为承认其是有关本发明的现有技术。当本发明中术语的任何含义或定义与引入以供参考的文件中术语的任何含义或定义矛盾时, 应当服从在本发明中赋予该术语的含义或定义。

[0100] 虽然已经举例说明和描述了本发明的具体实施方案, 但是对于本领域技术人员来说显而易见的是, 在不背离本发明实质和范围的情况下可以做出多个其他改变和变型。因此, 权利要求书意欲包括在本发明范围内的所有这样的改变和变型。