



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107635549 A

(43)申请公布日 2018.01.26

(21)申请号 201680030862.6

(22)申请日 2016.03.18

(30)优先权数据

62/138,665 2015.03.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/023200 2016.03.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/154028 EN 2016.09.29

(71)申请人 杰奎琳·M·艾弗森

地址 美国纽约州

申请人 詹姆斯·M·艾弗森

(72)发明人 杰奎琳·M·艾弗森

詹姆斯·M·艾弗森

(74)专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291

代理人 黄志华 石磊

(51)Int.Cl.

A61K 31/10(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

A61K 31/473(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

抑制与宿醉相关的症状的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及减少或预防与酒精摄入相关的症状的方法。所述方法包括在酒精摄入之前向对象施用有效量的药物组合物。所述药物组合物包含非甾体消炎药和H₁-抗组胺剂。

1. 一种抑制与酒精摄入相关的症状的方法,所述方法包括:
在酒精摄入之前向对象施用有效量的药物组合物,其中,所述药物组合物包含:
a) 非甾体消炎药和/或其盐;和b) H₁-抗组胺剂,
其中,所述与酒精摄入相关的症状受抑制。
2. 如权利要求1所述的方法,其中,所述酒精是呈饮料形式的乙醇。
3. 如权利要求1所述的方法,其中,所述非甾体消炎药选自由以下组成的组:阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、美洛昔康、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、水杨酰水杨酸、舒林酸和托美丁。
4. 如权利要求1所述的方法,其中,所述H₁-抗组胺剂选自由以下组成的组:非索非那定、氯雷他定、西替利嗪和地氯雷他定。
5. 如权利要求1所述的方法,其中,所述非甾体消炎药是萘普生钠且所述H₁-抗组胺剂是非索非那定。
6. 如权利要求5所述的方法,其中,所述萘普生钠的量是约220mg至约880mg且所述非索非那定的量是约60mg至约120mg。
7. 如权利要求6所述的方法,其中,所述萘普生钠和所述非索非那定组合为一个单位剂量。
8. 如权利要求6所述的方法,其中,所述萘普生钠和所述非索非那定呈片剂、锭剂或口香糖的形式。
9. 如权利要求1所述的方法,其中,过量的酒精摄入量是提供高达约0.17%的血液酒精浓度的量。
10. 如权利要求1所述的方法,其中,所述药物组合物在酒精摄入之前至多60分钟施用。
11. 如权利要求1所述的方法,其中,所述药物组合物在酒精摄入之前至多5分钟施用。
12. 如权利要求1所述的方法,其中,所述症状包括疲劳和/或头痛。
13. 如权利要求5所述的方法,其中,布洛芬的量是约200mg至约800mg。
14. 如权利要求5所述的方法,其中,阿司匹林的量是约325mg至约1000mg。
15. 如权利要求5所述的方法,其中,氯雷他定的量是约10mg至约20mg。
16. 如权利要求5所述的方法,其中,西替利嗪的量是约5mg至约20mg。
17. 如权利要求5所述的方法,其中,地氯雷他定的量是约5mg至约10mg。
18. 如权利要求1所述的方法,其中,所述症状包括口渴。
19. 一种抑制与酒精摄入相关的症状的方法,所述方法包括:
在酒精摄入之前向对象施用有效量的药物组合物,其中,所述药物组合物基本上由以下组成:
a) 约220mg至约880mg的萘普生钠,和约60mg至约120mg的非索非那定,
其中,所述与酒精摄入相关的症状受抑制。
20. 一种药物组合物,包含:a) 非甾体消炎药和/或其盐;和b) 非镇静H₁-抗组胺剂。
21. 如权利要求20所述的药物组合物,其中,所述组合物呈口溶片剂或锭剂的形式。
22. 如权利要求20所述的药物组合物,其中,所述非甾体消炎药选自由以下组成的组:阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、美洛昔康、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、水杨酰水杨酸、舒林酸和托美丁。

23. 如权利要求20所述的药物组合物,其中,所述非镇静H₁-抗组胺剂选自以下组成的组:非索非那定、氯雷他定、西替利嗪和地氯雷他定。

24. 如权利要求20所述的药物组合物,其中,所述非甾体消炎药是萘普生钠且所述H₁-抗组胺剂是非索非那定。

25. 如权利要求24所述的药物组合物,其中,所述萘普生钠的量是约110mg至约900mg且所述非索非那定的量是约25mg至约200mg。

抑制与宿醉相关的症状的方法和组合物

[0001] 本申请要求2015年3月26日提交的美国临时申请序列号61/138,665的权益,其通过引用整体并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于减少/预防与适量或过量摄入酒精、特别是呈酒精饮料形式的酒精相关的急性症状的方法和组合物。

背景技术

[0003] 由适量或过量(即醉酒)酒精摄入引起的症状令人不悦,特别是在提神之后或宿醉(veisalgia)阶段(即“宿醉(hangover)”)。此类症状包括例如实质性的身体和精神疲劳、恶心、食欲不振、手和四肢颤抖(“发抖”)、关节无力/疼痛、脱水、易怒、缺乏协调性、注意力不集中、失眠、记忆和视觉空间能力受损、头痛、困倦、口干、头晕、胃肠不适、出汗和焦虑。

[0004] 过量饮酒被定义为女性一次喝酒四杯或更多;男性一次喝酒五杯或更多;高的每周使用;及孕妇或年龄在21岁以下的那些人的任何饮酒行为。过量饮酒通常与达到0.055%以上的血液酒精浓度(BAC)相关。

[0005] 然而,在一些人中,即使适量饮酒仍引起实质性的宿醉症状。适量饮酒被定义为:每次饮酒事件不超过3-4标准杯;每周喝酒女性不超过9杯和男性12-14杯;和限制饮酒速率以保持BAC低于0.055%。

[0006] 有趣的是,当BAC恢复至零时宿醉症状出现。这些症状为何在酒精及其代谢物从体内消除之后出现是未知的(“The alcohol hangover—a puzzling phenomenon”Joris C.Verster, Alcohol and Alcoholism, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agm163>; 124-126 (2008年1月))。

[0007] 此外,同源物,即一些饮料中含有的在发酵期间产生的痕量化学物质,促成宿醉症状。研究显示高-同源物、较深色液体、如波旁酒和威士忌比较浅色或澄清液体、如伏特加导致了更严重的宿醉症状,而伏特加没有导致(“The role of beverage congeners in hangover and other residual effects of alcohol intoxication: a review” Rohsenow 等, Curr Drug Abuse Rev., 3(2): 76-9 (2010年6月)。)已表明一种特定的同源物甲醇可能导致持久的宿醉症状影响。

[0008] 根据American Journal of Preventive Medicine中公开的2011年和2013年研究,过量饮酒和所导致的宿醉使美国经济全国损失超过2230亿美元。疾病控制和预防中心(Center for Disease Control and Prevention) (其研究每十年饮酒的负外部效应)估计,此类损失中有百分之七十以上来自于工作场所的生产力损失,这表明由宿醉导致的经济负累约为1600亿美元。

[0009] 由于这个原因,寻求宿醉症状的补救措施一直存在。2005年的研究评估了用于预防或治疗酒精宿醉的医疗干预措施的有效性的临床证据(“Interventions for Preventing or Treating Alcohol Hangover: Systemic Review of Randomised

Controlled Trials”Pittler等,BMJ331(7531):1515-1518(2005年12月24日))。特别地,综述了评估八种不同干预措施的八种随机控制试验。所测试的试剂是普萘洛尔、托烷司琼、托芬那酸、果糖或葡萄糖,以及膳食补充剂琉璃苣(*Borago officinalis*, borage)、菜蓟(*Cynarascolymus*) (朝鲜蓟)、梨果仙人掌(*Opuntia ficus-indica*) (仙人掌)和基于酵母的制剂。仅针对托芬那酸、来自琉璃苣的 γ 亚麻酸和基于酵母的制剂报告了总体症状评分和个体症状的显著组间差异。得出的结论是:“不存在令人信服的证据表明任何常规或补充性干预措施对于预防或治疗酒精宿醉是有效的。”

[0010] 显然,需要一种更有效且可及的管理宿醉症状的方式。

发明内容

[0011] 一方面,本发明提供抑制与酒精摄入相关的症状的方法。所述方法包括在酒精摄入之前向对象施用有效量的药物组合物。所述药物组合物包含a) 非甾体消炎药和/或其盐;和b) H_1 -抗组胺剂,典型地非镇静 H_1 -抗组胺剂。典型地,症状包括疲劳和/或头痛和/或口渴。

[0012] 典型地,所述酒精呈饮料形式的乙醇。典型地,过量的酒精摄入量是提供高达约0.17%的血液酒精浓度的量。典型地,药物组合物在酒精摄入之前至多60分钟或在酒精摄入之前至多5分钟施用。

[0013] 典型地,非甾体消炎药是阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、美洛昔康、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、水杨酰水杨酸、舒林酸、托美丁或其组合。典型地, H_1 -抗组胺剂是非索非那定、氯雷他定、西替利嗪、地氯雷他定或其组合。

[0014] 在一个优选的实施方案中,非甾体消炎药是萘普生钠且 H_1 -抗组胺剂是非索非那定。在一个实施方案中,萘普生钠的量是约220mg至约880mg,且非索非那定的量是约60mg至约120mg。在一个实施方案中,萘普生钠和非索非那定组合为一个单位剂量。在一个实施方案中,萘普生钠和非索非那定呈片剂、锭剂或口香糖的形式。

[0015] 在一个实施方案中,布洛芬的量是约200mg至约800mg。在一个实施方案中,阿司匹林的量是约325mg至约1000mg。在一个实施方案中,氯雷他定的量是约10mg至约20mg。在一个实施方案中,西替利嗪的量是约5mg至约20mg。在一个实施方案中,地氯雷他定的量是约5mg至约10mg。

[0016] 一方面,本发明提供抑制与酒精摄入相关的症状的方法,所述方法包括在酒精摄入之前向对象施用有效量的药物组合物,其中药物组合物基本上由约220mg至约880mg萘普生钠和约60mg至约120mg非索非那定组成。

[0017] 一方面,本发明提供药物组合物,其包含a) 非甾体消炎药、和/或其盐;和b) 非镇静 H_1 -抗组胺剂。在一个实施方案中,药物组合物呈口溶片剂或锭剂的形式。

[0018] 在一个实施方案中,药物组合物包含非甾体消炎药阿司匹林、布洛芬、萘普生、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸、美洛昔康、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、水杨酰水杨酸、舒林酸、托美丁或其组合。

[0019] 在一个实施方案中,药物组合物包含非镇静 H_1 -抗组胺剂非索非那定、氯雷他定、西替利嗪、地氯雷他定或其组合。

[0020] 在一个实施方案中,药物组合物包含萘普生钠和非索非那定。典型地,萘普生钠的

量是约110mg至约900mg,且非索非那定的量是约25mg至约200mg。在一个实施方案中,萘普生钠的量是约220mg且非索非那定的量是约60mg。在一个实施方案中,萘普生钠和非索非那定呈组合为一个单位剂量的口溶片剂或锭剂的形式。

[0021] 在一个实施方案中,药物组合物包含约200mg至约800mg的量的布洛芬。在一个实施方案中,药物组合物包含约325mg至约1000mg的量的阿司匹林。在一个实施方案中,药物组合物包含约10mg至约20mg的量的氯雷他定。在一个实施方案中,药物组合物包含约5mg至约20mg的量的西替利嗪。在一个实施方案中,药物组合物包含约5mg至约10mg的量的地氯雷他定。

具体实施方式

[0022] 本发明涉及减少和/或预防与适量和过量酒精摄入相关的症状的方法和药物组合物。所述方法包括在此类症状发作之前施用特定的药物组合物。

[0023] 在本说明书全文中,数量由范围和范围的下限和上限定义。每个下边界可以与每个上边界组合以定义范围。下边界和上边界各自应被视为一个单独的元素。

[0024] 药物组合物包含a)至少一种非甾体消炎药(“NSAID”)和/或其盐,和b)非镇静H₁拮抗剂组的至少一种抗组胺(“H₁-抗组胺”)。

[0025] 本发明的NSAID包括任何NSAID。适合的NSAID的实例包括但不限于阿司匹林(即乙酰水杨酸);布洛芬(即异丁基苯基丙酸);萘普生(即6-甲氧基- α -甲基-2-萘乙酸);双氯芬酸(即2-[(2,6-二氯苯基)-氨基]苯乙酸);二氟尼柳(即2',4'-二氟-4-羟基联苯-3-羧酸);依托度酸(即(RS)-2-(1,8-二乙基-4,9-二氢-3H-吡喃并[3,4-b]吡啶-1-基)乙酸);吲哚美辛(即2-[1-[(4-氯苯基)-羰基]-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙酸);酮洛芬(即3-苯甲酰基- α -甲基-苯乙酸);酮咯酸(即2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇);美洛昔康(即4-羟基-2-甲基-N-(5-甲基-2-噻唑基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物);萘丁美酮(即4-(6-甲氧基-2-萘基)-2-丁酮);奥沙普秦(即3-(4,5-二苯基-1,3-噁唑-2-基)丙酸);吡罗昔康(即4-羟基-2-甲基-N-2-吡啶基-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物);水杨酰水杨酸(即2-(2-羟基苯甲酰基)-氧基苯甲酸);舒林酸(即{(1Z)-5-氟-2-甲基-1-[4-(甲基亚硫酸基)-苯亚甲基]-1H-茛-3-基]乙酸);和托美丁(即[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸)。

[0026] NSAID包括所有药学上可接受形式的NSAID,包括例如立体异构体和/或其任何混合物、所有药学上可接受的两性离子和/或其任何混合物、所有药学上可接受的多晶型物和/或其任何混合物、及所有药学上可接受的复合物(包括溶剂合物)和/或其任何混合物。

[0027] NSAID盐包括所有的药学上可接受的(即在治疗有效剂量的情况下无毒)的NSAID盐。例如,NSAID盐包括它们的外消旋物、对映异构体或其任何混合物。

[0028] 特别适合的NSAID盐包括碱金属盐(如钠盐和/或钾盐)、碱土金属盐(如镁盐和/或钙盐)、铝盐、铵盐、适合的有机碱的盐(如烷基胺盐和/或-甲基-D-谷氨酰胺盐)、氨基酸的盐(如精氨酸盐和/或赖氨酸盐)。NSAID盐还包括与药学上可接受的手性酸和/或手性碱形成的所有对映异构体盐,和/或此类盐的对映异构体的任何混合物(如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐和/或其任何混合物(包括外消旋混合物))。例如,NSAID的典型盐是萘普生钠。

[0029] 本发明的H₁-抗组胺包括任何H₁-抗组胺、优选任何非镇静H₁-抗组胺。适合的H₁-抗

组胺的实例包括但不限于氯雷他定(即4-(8-氯-5,6-二氢-11H-苯丙[5,6]环庚-[1,2-b]吡啶-11-烯基)-1-哌啶羧酸乙酯);西替利嗪(即(±)-[2-[4-[(4-氯苯基)苯基甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酸);地氯雷他定(即8-氯-6,11-二氢-11-(4-哌啶烯基)-5H-苯丙[5,6]环庚[1,2-b]吡啶);和非索非那定(即(±)-4-[1羟基-4-[4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶基]-丁基]-α,α-二甲基苯乙酸)。

[0030] 在酒精摄入之后,许多人出现被称为“宿醉(hangover)”症状或宿醉(veisalgia)的症状。这些症状包括例如,明显的身体和精神疲劳、困倦、恶心、食欲不振、手和四肢颤抖(“发抖”)、关节无力/疼痛、脱水、口干(即口渴)、易怒、焦虑、缺乏协调性、头晕、注意力不集中、睡眠障碍(如失眠)、记忆和视觉空间能力受损、胃肠不适、出汗和头痛。

[0031] 本发明的方法包括向人施用有效抑制在适量或过量酒精摄入之后发生的症状的量的药物组合物。

[0032] 令人惊讶的是,本发明的组合物抑制了宿醉的症状。例如,与饮酒相关的口渴(即口干)被认为是由酒精抑制加压素(也称为抗利尿激素(ADH))引起的。通过抑制ADH,发生利尿。据信这种利尿负责与宿醉相关的口渴。此外,口渴从下丘脑调节,并且酒精可能在下丘脑处有影响以引起口渴。并不知道NSAID会影响ADH或对下丘脑有任何影响,也不知道通过任何机制减少口渴。不知道非镇静抗组胺影响ADH或影响下丘脑至任何可调节口渴的程度。例如,无论是单独的蔡普生还是单独的非索非那定,都不显示出减少口渴的任何作用或副作用。然而,当在饮酒之前组合使用时,已经惊奇地发现它们预防、抑制或减少酒精诱导的口渴。

[0033] 典型地,酒精以含有乙醇且有时是甲醇的酒精饮料的形式摄入。此外,酒精饮料可借助于娱乐用途的蒸发或雾化装置被直接吸入呼吸系统,和/或通过粘膜吸收,诸如通过阴道或直肠组织吸收。

[0034] 酒精摄入的常用度量是“血液酒精含量”(BAC),也称为血液酒精浓度、血液乙醇浓度或血液酒精水平。血液酒精含量通常表示为血液中乙醇的百分比,以每体积血液的酒精质量或每质量血液的酒精质量为单位,依各国情况而定。例如,在北美,0.1%(0.1%或百分之一的十分之一)的BAC意味着每dL血液中有0.10g酒精。

[0035] 本发明的方法有效抑制一种或多种宿醉症状,其中酒精摄入导致可被认为是中度到过量酒精摄入的BAC。例如,所述方法对于导致BAC为约0.01%至约0.3%的酒精摄入是有效的。该范围的其它下边界的实例包括约0.03%、约0.06%、约0.09%、约0.10%和约0.12%。该范围的其它上边界的实例包括约0.15%、约0.17%、约0.19%、约0.20%和约0.25%。

[0036] 在本说明书中,术语“抑制”包括“减少”和/或“预防”和/或“缩短持续时间”。也就是说,如果它导致以下的一种或多种,则本发明的方法被认为是有效的:减少/抑制/预防与宿醉有关的任何症状和/或缩短任何此类症状的事件的持续时间。

[0037] 可以通过比较两个不同场合下对象中至少一种宿醉症状的程度和/或持续时间来评估症状的减轻,即i)当施用药物组合物时,然后对象摄入酒精以获得一定的BAC;和ii)当不施用药物组合物时,然后对象摄取酒精以获得基本上相同的BAC。典型地,宿醉症状减少至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或至少约100%。

[0038] 例如,如果本发明的方法减少/抑制/预防头痛和/或疲劳和/或口渴,或缩短头痛和/或疲劳和/或口渴的事件的持续时间,则本发明的方法被认为是有效的。例如,通过本发明的方法,疼痛和疲劳的宿醉症状被完全预防或减少至少60%或80%,其中BAC高达约0.17;并且口渴的宿醉症状完全预防或减少至少约75%,其中BAC范围为约0.05至0.1。

[0039] 药物组合物在指定情况下的实际优选量将根据所配制的特定组合物、施加模式、特定施加位点和治疗对象(如年龄、性别、大小、药物耐受性等)而有所不同。

[0040] 待在本发明的方法中施用的NSAID的典型量的实例如下。约150mg至约900mg的萘普生钠:该范围的其它下边界的实例包括约220mg、约275mg、约320mg和约420mg。该范围的其它上边界的实例包括约580mg、约680mg、约780mg和约880mg。萘普生的其它适合量包括约110mg至约950mg。

[0041] 约150mg至约900mg的布洛芬:该范围的其它下边界的实例包括约200mg、约220mg、约320mg和约420mg。该范围的其它上边界的实例包括约580mg、约680mg、约780mg和约800mg。布洛芬的其它适合量包括约100mg至约950mg。

[0042] 约250mg至约1200mg的阿司匹林:该范围的其它下边界的实例包括约325mg、约450mg、约550mg和约650mg。该范围的其它上边界的实例包括约750mg、约850mg、约950mg和约1000mg。

[0043] 待在本发明的方法中施用的H₁-抗组胺的典型量的实例如下。约25mg至约200mg的非索非那定:该范围的其它下边界的实例包括约60mg、约70mg、约80mg和约90mg。该范围的其它上边界的实例包括约95mg、约100mg、约110mg和约120mg。约5mg至约40mg的氯雷他定:该范围的其它下边界的实例包括约10mg、约12mg和约15mg。该范围的其它上边界的实例包括约16mg、约18mg和约20mg。约2mg至约40mg的西替利嗪:该范围的其它下边界的实例包括约5mg、约12mg和约15mg。该范围的其它上边界的实例包括约16mg、约18mg和约20mg。约2mg至约40mg的地氯雷他定:该范围的其它下边界的实例包括约5mg、约6mg和约7mg。该范围的其它上边界的实例包括约8mg、约9mg和约10mg。

[0044] 在本发明的方法中,在症状发作前施用药物组合物。例如,施用是酒精摄入前至多约120分钟、酒精摄入前至多约90分钟、酒精摄入前至多约60分钟、酒精摄入前至多约30分钟、酒精摄入前至多约20分钟、正好在酒精摄入前或与酒精摄入同时进行。在一些实施方案中,药物组合物可以在酒精摄入后多达约2小时至约4小时、但在症状发作之前施用。宿醉症状通常在BAC开始下降时、通常当BAC恢复到基本上为零时发生。

[0045] 药物组合物可以通过本领域已知的方法施用。例如,药物组合物可全身施用。出于本说明书的目的,“全身施用”意指通过使组合物吸收到血流中的方法施用给人。

[0046] 在一个实施方案中,药物组合物通过本领域已知的任何方法口服施用。例如组合物可以以下形式施用:片剂,包括口溶片剂、咀嚼片剂;胶囊剂;锭剂;丸剂(如软锭剂(pastille)、糖衣丸);含片;酏剂;混悬剂;糖浆剂;干胶片(wafer);口香糖;带状物;薄膜(如口溶薄膜);可溶性粉剂;泡腾组合物等。

[0047] NSAID(和/或其盐)和H₁-抗组胺剂可组合为一个单位剂量供给,或者可以单独供给,例如以含有单位剂量的NSAID和单位剂量的H₁-抗组胺剂的包装供给。

[0048] 另外,药物组合物可肠内或肠胃外施用,如静脉内;肌内;皮下,作为可注射溶液或混悬剂;腹膜内;舌下;或经直肠(如通过栓剂)。也可以例如鼻内喷雾的形式鼻内施用;或以

例如贴剂的形式经皮施用。

[0049] 本发明的药物组合物化合物本身可任选与适合的药物载体(媒介物)或赋形剂一起配制为药物制剂,如本领域技术人员所理解的。这些制剂可根据常规化学方法进行。

[0050] 在口服使用片剂的情况下,通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉,并且通常加入润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服施用,有用的载体包括乳糖和玉米淀粉。载体和赋形剂的其它实例包括牛奶、糖、某些类型的粘土、明胶、硬脂酸或其盐、硬脂酸钙、滑石、植物脂肪或植物油、树胶和二醇。

[0051] 当含水混悬剂用于口服施用时,通常添加乳化剂和/或悬浮剂。另外,可以将甜味剂和/或调味剂加入到口服组合物中。

[0052] 对于肌内、腹膜内、皮下和静脉内使用,可以使用药物组合物的无菌溶液,并且可以适当地调节和缓冲溶液的pH。对于静脉内使用,可以控制溶质的总浓度以使制剂等渗。

[0053] 本发明的优选实施方案是包含NSAID和非镇静抗组胺的口溶片剂,其具有或不具有掩味成分、稀释剂等。此类片剂可以无水施用到舌头上,导致立即溶解,并且经胃肠道或经颊吸收。口溶片剂可以通过如本领域技术人员所已知的许多技术来配制,包括压制和冻干。

[0054] 本发明的另一个优选实施方案是包含NSAID和非镇静抗组胺的锭剂或含片,其具有或不具有掩味成分、稀释剂等。此类锭剂/含片可以在没有水的情况下施用,并可在嘴中缓慢溶解,或可以吞咽或咀嚼。如本领域技术人员已知的,此类锭剂/含片可以通过压制来配制。

[0055] 本发明的药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的额外成分,例如明矾、稳定剂、缓冲剂、着色剂、调味剂等。在一些实施方案中,口服施用的药物组合物可以含有呼吸中和剂,如薄荷或薄荷醇香料。

[0056] 在一些实施方案中,药物组合物还可含有其它活性成分。此类活性成分的实例包括质子泵抑制剂和H₂拮抗剂。

[0057] 药物组合物可以通过控制释放来施用。控制释放施用是一种用于在特定时间段内达到药物的一定水平的药物递送方法。通常通过血浆浓度来测量水平。药物的控制释放方法是本领域公知的。

[0058] 药物组合物可被配制用于控制释放。例如,在一个实施方案中,组合物可以是含有珠粒的胶囊,其中一些珠粒瞬间溶解并且由于不同类型的珠粒涂层,一些珠粒在延迟时间溶解。

[0059] 在一个实施方案中,药物组合物包含活性成分,其中活性成分由以下组成:a) NSAID和/或其盐,和b) H₁-抗组胺。

[0060] 在一个实施方案中,药物组合物由以下组成:a) NSAID和/或其盐,b) H₁-抗组胺,和c) 至少一种载体和/或赋形剂。

[0061] 在一个实施方案中,药物组合物基本上由以下活性成分组成:a) NSAID和/或其盐,和b) H₁-抗组胺。也就是说,可能实质性影响本发明的活性成分的基本特征和新特征的任何其它成分被特别地从组合物中排除。可能潜在的引起不良影响/副作用(包括例如过敏反应)的任何成分都可能实质性影响本发明活性成分的基本特征和新特征。

[0062] 以下是可能实质性影响药物组合物的活性成分的基本特征和新特征并且可以从

本发明的某些实施方案中排除的组分的一些实例：减充血剂、镇静抗组胺、烟酰胺；NAD；大麻素受体激动剂；N-苄基吡咯化合物；抗CGRP抗体/抗体片段或包含此类片段的多肽；4-甲基吡唑或其盐；和/或人参皂苷。

[0063] 上述成分可能由于不良影响和/或潜在的过敏反应而实质性改变了本发明药物组合物的特征。例如，在本发明的一些实施方案中不需要减充血作用和/或镇静作用。烟酰胺和NAD的不良潜在影响的实例包括胃部不适、恶心、呕吐、腹泻、黑便/柏油样便、易瘀伤/出血、水肿和黄疸。大麻素受体激动剂的不良潜在影响的实例包括短期记忆困难、激动、感觉紧张、焦虑、头晕或头昏眼花、混乱和失去协调、精神病事件和恐慌。N-苄基吡咯化合物的不良潜在影响的实例包括过敏反应。抗CGRP抗体/抗体片段的不良潜在作用的实例包括过敏反应、发热和呕吐。4-甲基吡唑的不良潜在影响的实例包括血清转氨酶值升高。人参皂苷的不良潜在影响的实例包括激素样影响（如月经问题、乳房疼痛、阴道出血）、失眠、心率增加、血压变化、头痛、腹泻、瘙痒、皮疹、头晕、情绪变化。

[0064] 在一个实施方案中，药物制剂不包含减充血剂、镇静抗组胺、烟酰胺；烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）；大麻素受体激动剂；N-苄基吡咯化合物；抗CGRP抗体/抗体片段或包含此类片段的多肽；4-甲基吡唑或其盐；和人参皂甙。

[0065] 实施例

[0066] 以下实施例说明了当使用本发明的方法时，减少或预防头痛和疲劳的宿醉症状。使用视觉模拟疼痛量表0-10测量头痛疼痛，其中10是最高级别的疼痛。使用视觉模拟疲劳量表0-10测量疲劳，其中10是最疲劳的。

[0067] 实施例#1：

[0068] 体重约120磅、健康状况良好且没有服用药物的58岁老年女性刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。她在4小时的时间内饮用5杯白葡萄酒（每杯5oz）。这与约0.13%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒，然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为1。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早上/天的疲劳记录为0。

[0069] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物，对象在5小时的时间内饮用4.5杯白葡萄酒（每杯5oz）。这与约0.10%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒，然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为8。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为4。

[0070] 实施例#2：

[0071] 体重约130磅、健康状况良好且没有服用药物的54岁老年女性刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在3.5小时内，她饮用3杯红葡萄酒（每杯5oz）。这与约0.07%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒，然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为0。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为2。

[0072] 在4天清除期后，对象刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2小时内，她饮用3杯酒精含量为8-10%的啤酒（每杯12oz）。这与约0.09%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒，然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为3。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为0。

[0073] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在3.5小时内饮用5杯白葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.11%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为4。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为5。

[0074] 在彻底清除期后,对象刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2.5小时内,她饮用3杯啤酒(每杯12oz)。这与约0.07%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为0。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为0。

[0075] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在3小时内饮用3杯啤酒(每杯12oz)、1杯龙舌兰酒(1.25oz)和红葡萄酒(5oz)。这与约0.11%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为7。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为9。

[0076] 在彻底清除期后,对象刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2小时内,她饮用3杯啤酒(每杯12oz)。这与约0.09%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为0。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为3。

[0077] 实施例#3

[0078] 体重约120磅、健康状况良好且进行激素替代疗法的52岁老年女性刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2.5小时内,她饮用1杯白葡萄酒和2杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.07%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为1。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为1。

[0079] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在2小时内饮用1杯白葡萄酒和1杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.05%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为4。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为3。

[0080] 在彻底清除期后,对象刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2小时内,她饮用1杯白葡萄酒和2杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.08%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为1。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为1。

[0081] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在2小时内饮用1杯白葡萄酒(5oz)和2杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.08%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为6。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为4。

[0082] 在彻底清除期后,对象刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在4小时内,她饮用龙舌兰酒(1.25oz)、1杯白葡萄酒(5oz)和4杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.17%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为0。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为1。

[0083] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在4小时内饮用2杯白葡萄酒(每杯5oz)和4杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.17%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为8。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为7。

[0084] 实施例#4

[0085] 220磅、健康状况良好且服用氯沙坦(用于血压)的52岁老年男性刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2.5小时内,他饮用2杯加冰伏特加酒(每杯2.5oz)、3杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.08%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为0。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为0。

[0086] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在2.5小时内饮用2杯加冰伏特加酒(每杯2.5oz)、3杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.08%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为5。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为7。

[0087] 在彻底清除期后,对象刚好在饮酒之前摄入萘普生钠220mg和非索非那定60mg。在2.5小时内,他饮用2杯加冰伏特加酒(每杯2.5oz)、2杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.06%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为0。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为0。

[0088] 彻底清除期后且饮酒前不服用任何药物,对象在2.5小时内饮用2杯加冰伏特加酒(每杯2.5oz)、2杯红葡萄酒(每杯5oz)。这与约0.06%的血液酒精浓度相关。在整个晚饭期间和晚饭后饮酒,然后睡觉。使用视觉模拟疼痛量表将第二天早晨/第二天的头痛疼痛记录为5。使用视觉模拟疲劳量表将第二天早晨/第二天的疲劳记录为7。

[0089] 下表概述了前述实施例的结果。

实施例		疼痛	疲劳		Est. BAC
[0090]	#1	无药物	8	4	0.10%
		药物	1	0	0.13%
	#2	无药物	4	5	0.11%
		无药物	7	9	0.11%
		药物	3	0	0.09%
		药物	0	3	0.09%
	#3	无药物	4	3	0.05%
		无药物	6	4	0.08%
		无药物	8	7	0.17%
		药物	1	1	0.07%
		药物	1	1	0.08%
		药物	0	1	0.17%
	#4	无药物	5	7	0.08%
		无药物	5	7	0.06%
		药物	0	0	0.08%
		药物	0	0	0.06%
	注意：使用量度 0-10 用于疼痛和疲劳两者。				
		<u>平均值 +/-标准偏差</u>			
		疼痛：	无药物= 5.80 +/- 1.64		
			药物 =0.75 +/-1.03		
		疲劳：	无药物= 5.75 +/- 1.64		
			药物 = 0.75 +/- 1.03		

[0091] 以下实施例说明当使用本发明的方法/组合物时,预防或减少口渴的宿醉症状。

[0092] 每个志愿者对象在两个不同的场合进行了测试。在一种场合下,在适量饮酒前,向对象施用蔡普生220mg和非索非那定60mg的药物组合。在另一种场合下,对象饮用基本上相同量和类型的酒精,但不施用药物。

[0093] 在饮酒后的第二天,在通常与宿醉样症状相关的时间段内测量对象口渴。使用0-7量度测量口渴,其中0=无口渴,4=适度口渴,且7=失能性口渴。结果如下。

[0094] 实施例#5:

[0095] 58岁老年女性,约120磅

[0096] 当不施用药物时口渴等级=5,BAC=0.05%

[0097] 当施用药物时口渴等级=1,BAC=0.09%

[0098] 实施例#6:

[0099] 54岁老年女性,约130磅

[0100] 当不施用药物时口渴等级=4,BAC=0.07%

[0101] 当施用药物时口渴等级=0, BAC=0.07%

[0102] 实施例#7:

[0103] 52岁老年女性, 约120磅

[0104] 当不施用药物时口渴等级=4, BAC=0.10%

[0105] 当施用药物时口渴等级=1, BAC=0.10%

[0106] 实施例#8:

[0107] 52岁老年男性, 约220磅

[0108] 当不施用药物时口渴等级=5, BAC=0.08%

[0109] 当施用药物时口渴等级=1, BAC=0.08%

[0110] 评价口渴的结果概述

[0111] 在无药物的情况下: 平均值 $\pm$ SD=4.5 $\pm$ 0.5

[0112] 在有药物的情况下: 平均值 $\pm$ SD=0.75 $\pm$ 0.5

[0113] 因此, 虽然已经描述了目前被认为是本发明的优选实施方案的内容, 但是本领域技术人员将了解其它和进一步的实施方案、修改和改进, 并且旨在包括落入下面所阐述的权利要求的真实范围内的所有此类的其他实施方案、修改和改进。