[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/14 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480002371.8

[43] 公开日 2006 年 2 月 22 日

[11] 公开号 CN 1738604A

[22] 申请日 2004.1.16
[21] 申请号 200480002371.8
[30] 优先权
[32] 2003. 1.23 [33] US [31] 10/349,665
[86] 国际申请 PCT/US2004/001249 2004.1.16
[87] 国际公布 WO2004/066978 英 2004.8.12
[85] 进入国家阶段日期 2005.7.18
[71] 申请人 宝洁公司
地址 美国俄亥俄州
[72] 发明人 L·E·阿琼 O·D·罗梅罗

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 陶家蓉

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

粉末药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及可溶于液体(例如热水)的粉末药物组合物，其中该组合物对于治疗与普通感冒和/或流感有关的症状提供治疗效果。 这些粉末药物组合物包含精选的药物活性物质，该活性物质对于减轻感冒和/或流感症状尤其有效。

1. 一种粉末药物组合物，所述组合物包含：

(a) 去氧肾上腺素药物活性物质；

其中所述组合物可溶于热的液体。

2. 如权利要求 1 所述的粉末药物组合物，其中所述组合物包含按重量计约 0.05% 至约 0.5% 的去氧肾上腺素药物活性物质，优选按重量计约 0.05% 至约 0.5% 的盐酸去氧肾上腺素药物活性物质。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的粉末药物组合物，其中所述组合物还包含药物活性物质，所述药物活性物质选自镇咳药、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、祛痰剂、黏液溶解剂、止痛药、退热剂、抗炎剂，以及它们的混合物，其中所述止痛药选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、水杨酸钠、水杨酰胺、二氟苯水杨酸、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、酮咯酸、萘普生，以及它们的混合物。

4. 如权利要求 1 所述的粉末药物组合物，其中所述组合物包含盐酸去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚药物活性物质的组合，优选按重量计约 0.08% 至约 0.4% 的盐酸去氧肾上腺素和按重量计约 1% 至约 20% 的对乙酰氨基酚的组合。

5. 如权利要求 1、2 或 4 中任一项所述的粉末药物组合物，其中所述热的液体选自热水、热茶、热牛奶、热苹果汁， 以及它们的混合物，优选地其中所述热的液体为热水。

6. 如权利要求 1、2 或 4 中任一项所述的粉末药物组合物，其中所述组合物还包含调味剂，所述调味剂选自茴芹、胡椒薄荷油、丁香油、桉树油、柠檬、酸橙、蜂蜜、蜂蜜柠檬、红果、薄荷、柚子、橙、葡萄、樱桃、樱桃可乐、浆果，以及它们的混合物。

7. 如权利要求 1、2 或 4 中任一项所述的粉末药物组合物，其中所述组合物还包含甜味剂。

8. 一种治疗普通感冒或流感症状的方法，所述方法包括以下步骤：

(a) 制备包含去氧肾上腺素药物活性物质的粉末药物组合物；和

(b) 将(a)的粉末药物组合物溶于热的液体。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中所述粉末药物组合物还包含药物活性物质，所述药物活性物质选自镇咳药、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、祛痰剂、黏液溶解剂、止痛药、退热剂、抗炎剂，以及它们的混合物，其中所述止痛药选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、水杨酸钠、水杨酰胺、二氟苯水杨酸、依托度酸、非诺洛芬、

氟比洛芬、酮洛芬、酮咯酸、萘普生，以及它们的混合物，并且其中所述药物活性物质是盐酸去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚的组合。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的方法，其中所述热的液体选自热水、热茶、热牛奶、热苹果汁，以及它们的混合物。

粉末药物组合物

发明领域

本发明涉及粉末药物组合物，该组合物对于治疗与普通感冒和流行性感冒有关的症状高度有效。具体地讲，本发明涉及粉末药物组合物，该组合物包含对于抑制和/或治疗似感冒和/或流行性感冒症状高度有效的药物活性物质，其中所述粉末药物组合物在被摄食以减轻这些症状之前可溶于液体例如热水。

发明背景

普通感冒和/或流感（即流行性感冒）的典型症状包括咳嗽、打喷嚏、头痛、充血、喉咙痛、鼻塞、流鼻涕、发烧，等等。用来治疗这些与普通感冒和/或流感有关症状的药物产品可以分为液体酏剂、止咳糖浆、感冒和流感胶囊、感冒和流感片剂、泡腾片剂、口鼻喷剂、止咳药片，等等。这些药物产品已经显示可有效抑制和/或治疗普通感冒和/或流感的症状。

最常用的感冒和/或流感治疗药物产品是摄食或口服给药，以抑制和/或治疗感冒和/或流感症状的发作或充分发展。这些药物产品典型地包含一种或多种溶解或分散于载体体系的药物活性物质，用于摄食或口服递送进入血流。例如，以商品名 Nyquil®、Dayquil® 和 Vicks®出售的药物产品是消费者尤其偏爱的滴剂、液体和胶囊制剂，这些制剂对于抑制和/或治疗感冒或流感症状高度有效。

尽管大部分消费者更喜欢止咳药片、液体或胶囊形式的感冒和流感药物产品，适销的粉末和泡腾片形式的感冒和流感药物产品在对抗感冒和/或流感方面满足了消费者的需要。通常已知的粉末和泡腾片产品包括以商品名 TheraFlu® 和 Alka Seltzer Plus® 销售的那些药物产品。以商品名 TheraFlu® 销售的药物产品已经显示包含多种药物活性成分的组合，以治疗普通感冒和/或流感的症状，具体地讲，为对乙酰氨基酚、盐酸伪麻黄碱、马来酸氯苯吡胺和氢溴酸右美沙芬活性成分的组合。

除了 TheraFlu® 和其它商业上销售的适于抑制和/或治疗感冒和/或流感症

状的粉末和泡腾片药物产品之外，还存在水溶性粉末和泡腾剂制剂的较早公开内容。例如，CA 2084028 描述了在摄食以治疗感冒和流感症状之前溶入热水的泡腾剂组合物。已公布的文献 EP 418,564 公开了水溶性泡腾剂感冒或鼻窦过敏反应内服药组合物，该组合物可用于粉末一颗粒形式，并且具有降低的钠含量。

尽管有以粉末和片剂形式制造的水溶性感冒和/或流感组合物的商业产品和较早公开内容，仍然需要对于感冒和/或流感组合物例如非泡滕的水溶性粉末，该粉末对于抑制和/或治疗感冒和/或流感症状高度有效。据发现，感冒和/或流感组合物可以被配制成包含一种或多种特效的药物活性物质，以减轻与普通感冒和/或流感有关的症状。这些组合物被配制成尤其可溶于液体例如热水的粉末。

发明概述

本发明涉及包含去氧肾上腺素药物活性物质的粉末药物组合物，其中该组合物优选在被摄食之前溶于热的液体。

据发现，粉末药物组合物，尤其是包含去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚活性成分组合的粉末药物组合物，对于治疗与普通感冒和/或流感有关的症状尤其有效。本发明的粉末药物组合物也可被配制成包含美学上令人愉悦的风味剂和甜味剂成分。

发明详述

本发明的粉末药物组合物优选在被摄食以减轻与普通感冒和/或流感有关的症状之前溶于热的液体。这些组合物包含一种或多种精选的药物活性物质，尤其是用于抑制和/或治疗感冒和/或流感症状的止痛剂和减充血剂药物活性物质的精选组合。

本文所用术语“溶解的”或“可溶解的”是指粉末药物组合物溶解在液体例如冷水和热水中。在将粉末与液体混合直到形成澄清的、半透明的或透明的溶液时，本发明的粉末药物组合物被认为可溶于液体。

本文所用术语“液体”是指自由流动的似水或半固体物质，并且该物质可以与本文所定义的粉末药物组合物形成溶液，使得粉末药物组合物在被摄食以递送有效剂量的本文所定义的药物活性物质之前，非均一地或均一地混合成溶液。

本文所用术语“有效剂量”是指本文所定义的任何药物活性物质的浓度，该活性物质被摄食（包括通过口服给药摄食）以提供与普通感冒和/或流感有关症状的预期减轻。“有效剂量”可以随所摄食的药物活性物质而变化。然而，有效剂量典型地可以在每份粉末药物组合物约 1mg 至约 1000mg 的范围内变化。

本发明的粉末药物组合物可以包含、由或基本上由本文所述的本发明的成分和限制以及本文所述的任何附加的或任选的成分、组分或限制组成。

除非另外指明，所有百分比、份数及比率均按所述粉末药物组合物的重量计。所有这些与所列成分相关的重量均基于具体的成分含量，因此除非另外指明，不包括在市售物质中可能包括的载体或副产品。

药物活性物质

本发明的粉末药物组合物包含药物活性物质，该活性物质提供与普通感冒和/或流感有关症状的安全有效量的减轻。药物活性物质可以单独的活性化合物或以活性成分的组合被包括在组合物中，前提条件是当粉末药物组合物在组合物溶于下文所定义的液体之后被给药时，药物活性物质在身体上提供所需的治疗效果。典型地，粉末药物组合物在被摄食之前与液体掺合，使得有效剂量的药物活性物质以安全有效量被给药。本文所用术语“安全有效量”是指在最小或没有有害反应的情况下提供治疗有益效果的量。

适用于本文的药物活性物质典型用于治疗与感冒和/或流感呼吸疾病有关的症状，这些症状包括鼻塞或流鼻涕、鼻子疼痛和炎症、喉咙疼痛和炎症、突然发作的咳嗽、身体上的常见疼痛、发烧、头痛、打喷嚏，等等症状。对于感冒和/或流感症状的有效治疗，本发明的粉末药物组合物包含的药物活性物质的浓度按所述组合物的重量计在约 0.01% 至约 20%，优选约 0.02% 至约 13%，更优选约 0.05% 至约 10% 的范围内变化。

适用于本文的药物活性物质的非限制性实施例包括那些活性化合物和它们的可药用盐，这些化合物具有的分子量低于 500 克每摩尔，并且属于下述药理学分类的至少一种：镇咳药、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、黏液溶解剂、止痛药、退热剂、消炎剂，以及它们的混合物。描述这些活性物质用法的文献包括 J. G. Hardman，The Pharmacologic Basis of Therapeutics， 第九版，McGraw-Hill，New York，1995，其描述引入本文以供参考。

适于用作本文药物活性物质的镇咳药的非限制性实施例包括这样的镇咳药化合物，它们对于抑制无法控制的突发咳嗽尤其有效，它们的具体非限制性实施例包括可待因、右美沙芬、右啡烷、氢可酮、那可丁、羟考酮、喷托维林，以及它们的混合物。右美沙芬是适于用作本文药物活性物质的最优选镇咳药，并且进一步描述于 1993 年 3 月 23 日授予 Smith 的美国专利 5,196,436，该描述引入本文以供参考。本文所用“右美沙芬”是指消旋甲啡烷、（±）-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃、dl--顺式-1,3,4,9,10,10a-六氢-6-甲氧基-11-甲基-2H-10,4a-亚氨乙醇菲，以及它们的可药用盐（包括氢溴酸右美沙芬）。

适于用作本文药物活性物质的抗组胺剂的非限制性实施例包括阿伐斯丁、阿扎他定、溴苯那敏、马来酸溴苯吡胺、氯屈米通、马来酸氯苯吡胺、氯马斯汀、赛庚啶、右溴苯那敏、茶苯海明、苯海拉明、盐酸苯海拉明、多西拉敏、琥珀酸多西拉敏、羟嗪、敏克静、pheninamine、苯托沙敏、普鲁米近、吡拉明、马来酸吡拉明、苄吡二胺、丙吡咯啶，以及它们的混合物。

适于用作本文药物活性物质的非镇静性抗组胺剂的非限制性实施例包括阿司咪唑、西替利嗪、依巴斯汀、非索非那定、氯雷他定、特非那丁，以及它们的混合物。

适于用作本文药物活性物质的减充血剂的非限制性实施例包括苯丙醇胺、伪麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、硫酸伪麻黄碱、麻黄碱、去氧肾上腺素、盐酸去氧肾上腺素、羟甲唑啉，以及它们的混合物。

适于用作本文药物活性物质的祛痰剂的非限制性实施例包括氯化铵、guafenesin、吐根流体提取物、碘化钾，以及它们的混合物。

适于用作本文药物活性物质的黏液溶解剂的非限制性实施例包括乙酰半胱氨酸、氨溴索、溴已新，以及它们的混合物。

适于用作本文药物活性物质的止痛药、退热剂和抗炎剂的非限制性实施例包括对乙酰氨基酚、阿司匹林、水杨酸钠、水杨酰胺、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、酮咯酸、萘丁美酮、萘普生、吡罗昔康、咖啡因，以及它们的混合物。

优选地，本发明的粉末药物组合物包含去氧肾上腺素药物活性物质，尤其是盐酸去氧肾上腺素。最优选地，本发明的粉末药物组合物包含盐酸去氧肾上腺素和对

乙酰氨基酚的组合作为药物活性物质。据发现，粉末药物组合物可以被配制成包含这种精选的药物活性物质的组合，以高度有效地减轻感冒和/或流感症状。当本发明的粉末药物组合物包含这种精选的药物活性物质的组合时，盐酸去氧肾上腺素的浓度按所述组合物的重量计在约 0.05% 至约 0.5%，优选约 0.08% 至约 0.4%，更优选约 0.1% 至约 0.3% 的范围内变化；其中对乙酰氨基酚的浓度按所述组合物的重量计在约 1% 至约 20%，优选约 4% 至约 15%，更优选约 6% 至约 13% 的范围内变化。

可溶解的液体

本发明的粉末药物组合物在组合物被摄食以治疗普通感冒和/或流感的症状之前可溶于液体以形成溶液。可以用来溶解粉末药物组合物的液体量将随以下因素而变化，例如组合物与液体的比率、组分成分、液体的类型，等等。典型地，约 4 克至约 20 克的粉末药物组合物溶解于约 147.8mL （5 盎司）至约 236.5mL（8 盎司）的液体以形成溶液，该溶液被摄食以治疗普通感冒和/或流感症状。

适合用于溶解本发明粉末药物组合物的液体通常在环境温度为液体。该液体在环境条件下可以是似水的或半固体的液体物质，前提条件是该液体可以溶解粉末药物组合物以形成可摄食的溶液。本文可交换使用的术语“环境温度”和“环境条件”是指周围条件为约一个大气压，相对湿度为约 50%，温度为约 25℃。

适用于本文的液体优选为热的液体，然而粉末药物组合物也可溶于冷的液体。优选的热的液体物质的非限制性实施例包括热水、热茶、热牛奶、热苹果汁，以及它们的混合物。合适的冷的液体物质的非限制性实施例包括冷水、冰茶、橙汁、葡萄汁、苹果汁、柚子汁、越橘汁、菠萝汁，以及它们的混合物。

任选组分

本发明的粉末药物组合物还可包括一种或多种已知或换句话讲可有效用于药物组合物的任选组分，前提条件是该任选组分与本发明上文所述药物活性物质在物理和化学上相容，或换句话讲不会不适当地损害产品的稳定性、美观性或性能。可以包括在粉末药物组合物中的任选组分的浓度按所述组合物的重量计在约 0.001% 至约 89.8%，优选约 0.01% 至约 80% 的范围内变化。这些任选组分包括例如调味剂、甜味剂、染料、抗氧化剂（包括柠檬酸、抗坏血酸）、防腐剂，等等的物质。合适的任选调味剂的非限制性实施例包括例如茴芹、胡椒薄荷油、丁香油、桉树油、

柠檬、酸橙、蜂蜜、蜜柠檬、红果、薄荷、柚子、橙、葡萄、樱桃、樱桃可乐、浆果，以及它们的混合物的物质。合适的任选甜味剂的非限制性实施例包括例如天冬甜素、糖精及其盐（包括糖精钙和糖精钠）、天然糖，以及它们的混合物的物质。

治疗方法

本发明的粉末药物组合物可溶于液体（例如热水）以治疗与普通感冒和/或流感有关的症状。据发现，这些组合物在组合物剂量为约 4 克至约 20 克每份粉末药物化合物的范围内变化时，对于治疗感冒和/或流感症状尤其有效。据信，本发明粉末药物组合物的药物活性组分对于减轻感冒和/或流感症状提供有效剂量，其中有效剂量可以随包括在精选的粉末药物组合物中的药物活性物质而变化。

通常，粉末药物组合物可以按本文所规定的组合物剂量被给药，以导致给药的药物活性物质的有效剂量在约 1mg 至约 1000mg 的范围内变化。作为实施例，本发明粉末药物组合物典型的组合物剂量被制备以包含精选的药物活性物质，该活性物质对于减轻感冒和/或流感症状提供治疗效果，其中精选的药物活性物质包含盐酸去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚的组合，每份粉末药物组合物中盐酸去氧肾上腺素的剂量在约 9mg 至约 11mg 的范围内变化，并且对乙酰氨基酚的剂量在约 450mg 至约 550mg 的范围内变化。

本文所定义的粉末药物组合物可以按所需或必需给药以减轻感冒和/或流感症状，然而该粉末药物组合物典型地每天一至六次（例如，在 24 小时期间内一至六次）给药。例如，对于年龄为 12 岁至 18 岁的个体，本发明的粉末药物组合物典型地每 6 小时给药一次，并且在 24 小时期间内不超过四次。对于超过 18 岁的成人，组合物典型地每 4 小时给药一次，并且在 24 小时期间内不超过六次。本发明的粉末药物组合物优选不对小于 12 岁的儿童给药。本发明的粉末药物组合物可以低于典型频次（每天一至六次）给药，取决于症状的严重程度、患者的顺从性，等等，然而该组合物优选给药不超过连续十天。据发现，当以本文所定义的组合物剂量（典型频次为每天一至六次）给药时，本发明的粉末药物组合物对于治疗感冒和/或流感症状尤其有效。

制造方法

本发明的粉末药物组合物可以通过任何已知的或换句话讲有效的技术进行制备，该技术适于提供包含本文所定义药物活性物质的药物组合物，前提条件是该粉

末药物组合物可溶于本文所定义的液体。

通常，粉末药物组合物通过干混药物活性物质以及任何任选成分例如柠檬酸和抗坏血酸来形成干预混物来制备。然后将这种预混物与任何任选调味剂和甜味剂连续混合。

所得的本发明粉末药物组合物在组合物被溶于本文所定义的液体之前，适于储存在例如小袋、小药囊、小包裹，等等容器中。粉末药物组合物在液体中的溶解可以通过从容器倒空组合物以与液体形成溶液来实现。粉末药物组合物与液体形成的溶液优选作为热的液体溶液给药，用于有效减轻感冒和/或流感症状。

实施例

下列实施例进一步描述和说明了本发明范围内的实施方案。所给的这些实施例仅仅是说明性的，而不可理解为是对本发明的限制，因为在不背离本发明精神和范围的条件下可以进行多种改变。除非另外指明，所有示例浓度均为重量-重量百分比。

下文在表 1 中所例示的粉末药物组合物是粉末干混物，该混合物包含药物活性物质以及任何任选成分例如调味剂和甜味剂。然后将这些粉末药物组合物溶于液体例如热水，用于有效减轻感冒和/或流感症状。

表 1

组分	样本 1 (Wt.%)	样本 2 (Wt.%)	样本 3 (Wt.%)	样本 4 (Wt.%)	样本 5 (Wt.%)
对乙酰氨基酚[1]	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
盐酸去氧肾上腺素[2]	0.20	--	0.20	0.20	--
抗坏血酸	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
柠檬酸	10.50	10.50	10.50	10.50	10.50
蜂蜜芽风味剂[3]	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
蜂蜜粉末风味剂[4]	2.00	--	2.00	--	2.00
天然柠檬风味剂[5]	1.20	--	1.40	1.40	1.20
天然酸橙风味剂[6]	--	4.00	--	--	--
Sweet-Ung[7]	3.40	--	3.20	3.40	3.40
糖精钠	--	0.30	--	--	--

天冬甜素	--	0.80	--	--	--
特精颗粒状食糖	69.4985	71.1985	69.4985	71.2985	69.6985
染料[8]	0.0015	0.0015	0.0015	0.0015	0.0015
总计:	100	100	100	100	100

Wt. % - 重量百分比

1 - 药物活性物质，购自 Rhodia Incorporation

2 - 药物活性物质，购自 Iwaki Seiyaku Co., LTD / R.W. Greef & Company

3 - 蜂蜜芽风味剂，购自 Complementos Alimenticios S.A. C&K 315-S de C.V.

4 - 蜂蜜粉末 RT-798-01 风味剂，购自 Givaudan de Mexico S.A de C.V.

5 - 天然柠檬 FLVP FH4857 风味剂，购自 Ungerer & Company

6 - 天然酸橙风味剂，Fries & Fries 212750，购自 Fries & Fries

7 - sweet-ung 4601，购自 Innovación Alimentaria S.A. de C.V. / Ungerer de Mexico

8 - D&C 黄色染料 No.10，购自 Warner Jenkinson Company Inc.