

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 3 月 24 日 (24.03.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/041438 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/7048 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2015/088433

(22) 国际申请日:

2015 年 8 月 28 日 (28.08.2015)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201410479695.6 2014 年 9 月 18 日 (18.09.2014) CN

(71) 申请人: 中山大学 (SUN YAT-SEN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号, Guangdong 510000 (CN)。

(72) 发明人: 苏薇薇 (SU, Weiwei); 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号中山大学测试大楼, Guangdong 510000 (CN)。 焦豪妍 (JIAO, Haoyan); 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号中山大学测试大楼, Guangdong 510000 (CN)。 廖彦 (LIAO, Yan); 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号中山大学测试大楼, Guangdong 510000 (CN)。 李沛波 (LI, Peibo); 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号中山大学测试大楼, Guangdong 510000 (CN)。 彭维 (PENG, Wei); 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号中山大学测试大楼, Guangdong 510000 (CN)。 王永刚 (WANG, Yonggang); 中国广东省广州市海珠区新港西路 135 号中山大学测试大楼, Guangdong 510000 (CN)。

(74) 代理人: 广州番禺容大专利代理事务所 (普通合伙) (GUANGZHOU PANYU RONDA PATENT AGENCY); 中国广东省广州市越秀区东风中路 300 号之一金安大厦 14 楼 B 室, Guangdong 510000 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: NARINGIN AND FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PREPARATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种柚皮苷与盐酸非索非那丁药物组合物及其制剂

(57) Abstract: A naringin pharmaceutical composition for relieving cough, eliminating phlegm and relieving asthma and a preparation thereof. The pharmaceutical composition is characterized in that the pharmaceutical composition contains 27.5-275 mg of naringin and 30-300 mg of fexofenadine hydrochloride. Preferably, the mass ratio of the naringin to the fexofenadine hydrochloride in the composition is 1:1, preferably, the naringin of 40 mg per unit and the fexofenadine hydrochloride of 40 mg per unit. The pharmaceutical composition can be used to treat the cough and the phlegm caused by various reasons as well as the cough variant asthma; the efficacy generated by the pharmaceutical composition is superior to that generated when the naringin or the fexofenadine hydrochloride is used alone. The pharmaceutical composition can be added with conventional excipients and can be prepared into a drug for relieving cough, eliminating phlegm and relieving asthma by using any conventional method.

(57) 摘要: 一种用于止咳、化痰和平喘的柚皮苷药物组合物及其制剂, 其特征在于: 该药物组合物含柚皮苷 27.5~275mg, 和盐酸非索非那丁 30~300mg。优选其中组合物中质量比为柚皮苷:盐酸非索非那丁=1:1, 其优选为每单位含柚皮苷 40mg、盐酸非索非那丁 40mg。该药物组合物可以治疗各种原因引起的咳嗽和痰多, 以及治疗咳嗽变异性哮喘, 药物组合物的药效优于柚皮苷或盐酸非索非那丁单独应用时的药效。该药物组合物可加入常规辅料, 根据任何常规方法制备成止咳、化痰和平喘的药物。



WO 2016/041438 A1

一种柚皮苷与盐酸非索非那丁药物组合物及其制剂

技术领域

本发明涉及一种用于止咳、化痰和平喘的柚皮苷药物组合物及其制剂。

背景技术

咳嗽、咯痰是呼吸系统疾病常见的两大症状，在病理上密切相关，一般咳嗽多夹痰，而痰多也常致咳嗽，长期不愈可能引发肺气肿、支气管扩张、肺心病等。咳嗽变异性哮喘，是指以慢性咳嗽为主要或唯一临床表现的一种特殊类型哮喘。

目前，药学药物中应用最广泛的止咳药物有磷酸可待因和氢溴酸右美沙芬等。

磷酸可待因是广泛用于止咳或感冒的中枢神经类化学药品，但近几年由于其严重不良反应一再被国家食品药品监督管理局提高其管理级别。常见的不良反应有：心理变态或幻想；呼吸微弱、缓慢或不规则；心率或快或慢、异常。少见的不良反应：惊厥、耳鸣、震颤或不能自控的肌肉运动等；荨麻疹；疹痒、皮疹或脸肿等过敏反应；精神抑郁和肌肉强直等。长期应用可引起依赖性。常用量引起依赖性的倾向较其他吗啡类药为弱。典型的症状为：鸡皮疙瘩、食欲减退、腹泻、牙痛、恶心呕吐、流涕、寒颤、打喷嚏、打呵欠、睡眠障碍、胃痉挛、多汗、衰弱无力、心率增速、情绪激动或原因不明的发热。

氢溴酸右美沙芬也是常用的中枢神经类化学止咳药，消费者在药店可以买到。但随着其用量的增大，也出现了严重不良反应，特别是滥用情况，国外多次报道患者因过量服用粉状右美沙芬包装成的胶囊

造成死亡。美国食品药品监督管理局时刻关注右美沙芬的滥用情况，并发出不要滥用右美沙芬的警告。美国食品药品监督管理局表示，右美沙芬小剂量正确使用，可以安全有效地抑制感冒症状，但滥用可造成死亡和其他严重的不良反应，如脑损伤、癫痫发作、意识丧失和心跳不规则。

柚皮苷具有良好的止咳化痰平喘作用，且没有成瘾性，副作用极小。因此，开发疗效更好的柚皮苷复方制剂是开拓柚皮苷临床应用的很好途径。

发明内容

本发明提供了一种用于止咳、祛痰和平喘的柚皮苷药物组合物及其制剂。

该药物组合物由柚皮苷和盐酸非索非那丁组成，该组合物优选质量配比为：柚皮苷：盐酸非索非那丁=1:1。日用量推荐柚皮苷含量为 27.5~275mg、盐酸非索非那丁含量为 30~300mg。其优选剂量为每一配剂(制剂)单位含柚皮苷 40mg、盐酸非索非那丁 40mg。

本发明两种药物组合物制成的药物具试验数据表明柚皮苷和盐酸非索非那丁按本发明的配比使用具有协同作用，复方疗效明显优于单组分的作用，更好的发挥了止咳、化痰和平喘的作用。采用本发明所述及的药物组合物能治疗咳嗽、咯痰和咳嗽变异性哮喘引起的喘息，且在服用时不会引起嗜睡、嗜睡、恶心、呕吐的副作用，该药物组合物可加入常规辅料，根据任何常规方法制备成止咳、祛痰和平喘的药物。

在研究中我们还对柚皮苷组合其他药物的作用进行了研究，结果表明柚皮苷分别与盐酸茶海拉明、盐酸茶苯海明马来酸氯苯那敏、氯

雷他定、地氯雷他定、盐酸氮卓斯汀、咪唑斯汀、盐酸依匹斯汀联合应用时，之间无协同。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步的说明。

实施例1：对枸橼酸所致豚鼠咳嗽的抑制

1. 材料

1.1 实验动物 合格 Hartley 豚鼠，体重 250~300g，雌雄各半，由广东省医学实验动物中心提供。

1.2 药物及试剂 惠菲宁；柚皮苷按人日用量 120mg 配制；盐酸非索非那丁按人日用量 60mg 配制；组合物（1）组按人日用量柚皮苷 27.5mg 、盐酸非索非那丁 30mg 配制；组合物（2）组按人日用量柚皮苷 27.5mg 、盐酸非索非那丁 300mg 配制；组合物（3）组按人日用量柚皮苷 275mg 、盐酸非索非那丁 30mg 配制；组合物（4）组按人日用量柚皮苷 275mg 、盐酸非索非那丁 300mg 配制；组合物（5）组按人日用量柚皮苷 120mg、盐酸非索非那丁 120mg 配制。

1.3 仪器 YLS-8A 诱咳引喘仪（山东省医学科学设备站产品）。

2. 方法

取合格 Hartley 豚鼠 72 只，体重 250~300g，随机分为空白对照组、柚皮苷组、惠菲宁组、盐酸非索非那丁、组合物（1）~组合物（5）组，共 9 组，每组 8 只。各组豚鼠按 0.5ml/100g 体重灌胃给药，其中空白对照组给等体积生理盐水，灌胃给药 1h 后，开始接受枸橼酸喷雾 7min，喷雾结束，观察并记录从喷雾开始时十分钟内咳嗽次数（典型咳嗽为咳嗽声音清脆响亮，常有前扑动作）。

3. 结果

由表 1 可见, 柚皮苷和盐酸非索非那丁药物单独给药, 均具有显著镇咳作用 (与空白组比较, $P<0.05$ 或 0.01); 各柚皮苷和盐酸非索非那丁药物组合也均有良好的镇咳效果, 且镇咳效果显著优于柚皮苷单独给药组或盐酸非索非那丁单独给药组, 差异具有统计学意义 (与单独给药组比较, $P<0.05$ 或 0.01)。结果证明: 该药物组合物具有良好的镇咳效果, 且显著优于各自的单独给药组。

表 1 受试药物对枸橼酸诱导的咳嗽的抑制情况 ($n=8$)

组别	咳嗽次数 (次)
空白对照组	29.4 ± 3.4
惠菲宁组	$22.3 \pm 5.4^*$
柚皮苷组	$21.0 \pm 2.8^{**}$
盐酸非索非那丁组	$25.7 \pm 5.7^*$
组合物 (1) 组	$13.6 \pm 4.2^{**} \times \square \square$
组合物 (2) 组	$12.1 \pm 2.3^{**} \times \times \square \square$
组合物 (3) 组	$10.2 \pm 3.5^{**} \times \times \square \square$
组合物 (4) 组	$9.5 \pm 3.4^{**} \times \times \square \square$
组合物 (5) 组	$6.3 \pm 1.7^{**} \times \times \square \square$

注:

- 1、与空白对照组比较, $^* P<0.05$, $^{**} P<0.01$;
- 2、与柚皮苷组比较, $^* P<0.05$, $^{**} P<0.01$;
- 3、与盐酸非索非那丁组比较, $\square P<0.05$, $\square \square P<0.01$ 。

实施例 2: 对小鼠酚红排泌实验的影响

1. 材料

1.1 实验动物 昆明小鼠, 雌雄各半, 体重 $30 \sim 40\text{g}$, 由广东省医学实验动物中心提供。

1.2 药物及试剂 氨溴索；柚皮苷按人日用量 120mg 配制；盐酸非索非那丁按人日用量 120mg 配制；组合物（1）组按人日用量柚皮苷 27.5mg、盐酸非索非那丁 30mg 配制；组合物（2）组按人日用量柚皮苷 27.5mg、盐酸非索非那丁 300mg 配制；组合物（3）组按人日用量柚皮苷 275mg、盐酸非索非那丁 30mg 配制；组合物（4）组按人日用量柚皮苷 275mg、盐酸非索非那丁 300mg 配制；组合物（5）组按人日用量柚皮苷 120mg、盐酸非索非那丁 120mg 配制。

1.3 仪器 日立 3010 紫外可见分光光度计。

2. 方法

取昆明小鼠，雌雄各半，随机分为空白对照组、氨溴索组、柚皮苷组、盐酸非索非那丁、组合物（1）～组合物（5）组，每组10只。0.2ml/10g连续灌胃给药2d，末次给药后30min腹腔注射5%酚红生理盐水0.2ml/10g，30min后处死小鼠并分离气管，剪下自甲状软骨至气管分支处的一段气管，放入盛有3ml生理盐水的试管中，再加入0.1ml 15%的碳酸氢钠溶液，离心后取上清液，于546nm处测OD值。根据酚红标准曲线折算出酚红含量。标准曲线：分别配制0.1 μg/ml、0.3 μg/ml、0.5 μg/ml、0.7 μg/ml、1 μg/ml、3 μg/ml、5 μg/ml、10 μg/ml的酚红标准液。药物若能增加呼吸道的分泌功能，则能增加酚红的排泌量，所以测得酚红含量的高低，可以比较出药物排痰效果的差异。

3. 结果

由表 2 可见，柚皮苷和盐酸非索非那丁药物单独给药，均能显著提高小鼠酚红排泌量（与空白组比较， $P < 0.05$ 或 0.01 ）的作用，具有显著祛痰作用；各柚皮苷和盐酸非索非那丁药物组合也均有良好的提高小鼠酚红排泌量效果，且提高小鼠酚红排泌量效果显著优于柚皮苷单独给药组或盐酸非索非那丁单独给药组，差异具有统计学意义（与单独给药组比较， $P < 0.05$ 或 0.01 ）。结果

证明：柚皮苷和盐酸非索非那丁药物组合有良好的祛痰效果，且祛痰效果优于柚皮苷单独给药组和盐酸非索非那丁单独给药组。

表 2 受试药物对小鼠酚红排泌实验的影响 (n=10)

组别	酚红浓度 (ug/ml)
空白对照组	0.83±0.12
氨溴索组	1.76±0.37**
柚皮苷组	1.85±0.62**
盐酸非索非那丁组	1.25±0.26*
组合物(1)组	2.58±0.53** ※ □□
组合物(2)组	2.69±0.41** ※ □□
组合物(3)组	2.95±0.72** ※※ □□
组合物(4)组	3.13±0.81** ※※ □□
组合物(5)组	3.14±0.43** ※※ □□

注：

1. 与空白对照组比较，* P<0.05，** P<0.01；
2. 与柚皮苷组比较，※ P<0.05，※※ P<0.01；
3. 与盐酸非索非那丁组比较，□ P<0.05，□□ P<0.01。

实施例 3：对卵清蛋白诱导所致过敏性咳嗽（咳嗽变异哮喘）的影响

1. 材料

1.1 实验动物：Hartley 豚鼠，雄性，体重 250~300g，SPF 级，由广东省医学实验动物中心提供。

1.2 药物及试剂 环磷酰胺；卵清蛋白；辣椒素；乙酰甲胆碱；奥亭止咳露（复方磷酸可待因溶液）；柚皮苷按人日用量 120mg 配制；盐酸非索非那丁按人日用量 120mg 配制；组合物（1）组按人日用量柚皮苷 27.5mg、盐酸非索非那丁 30mg 配制；组合物（2）组按人日用量柚皮苷 27.5mg、盐酸非索非那丁 300mg 配制；组合物（3）组按人日用量柚皮苷 275mg、盐酸非索非那丁 30mg 配制；组合物（4）组按人日用量柚皮苷 275mg、盐酸非索非那丁 300mg 配制；组合物（5）组按人日用量柚皮苷 120mg、盐酸非索非那丁 120mg

配制。

1.3 仪器设备: BUXCO 咳嗽系统和全身体积描记系统(美国 BUXCO 公司)。

2. 方法

2.1 分组: 雄性 Hartley 豚鼠, 体重 250~300g, 随机分为正常对照组、模型对照组、奥亭组、柚皮苷组、盐酸非索非那丁组、组合物(1)~组合物(5)组, 每组 10 只。

2.2 造模: 除正常对照组外, 其余各组豚鼠按如下方法致敏: 即第 1d 以 30mg/kg 剂量腹腔注射环磷酰胺; 第 3d 腹腔注射含卵蛋白 2mg 和氢氧化铝 100 mg 的混悬液 1mL; 3 周后再次注入含卵蛋 0.01mg 和氢氧化铝 100mg 的混悬液 1mL, 正常组豚鼠腹腔注射生理盐水 1mL; 3 周后所有造模动物雾化吸入 1%卵蛋白溶液 90s 激发, 正常对照组雾化吸入生理盐水 90s。

2.3 给药: 激发后 24h, 各组按照表 1 所示剂量给药, 连续给药 7 天。豚鼠咳嗽次数的测定: 末次给药 1h 后, 将豚鼠置于 Buxco 咳嗽记录仪中, 采用 50 μ mol/L 的辣椒素引咳, 总量 1ml, 记录 10min (含雾化时间) 内的咳嗽次数。

2.4 豚鼠气道反应性 (AR) 的测定: 咳嗽测定后 24h, 用 Buxco 全身体积描记系统中检测豚鼠的增强呼气间歇 (Enhanced Pause, Penh)。测定乙酰甲胆碱 (MeCh) 雾化激发后 Penh 的变化, MeCh 激发浓度由低到高, 依次为 100mg/L, 200mg/L, 400mg/L, 800mg/L, 1600mg/L, 记录各浓度级 MeCh 激发下的 Penh 平均值。将每个 MeCh 激发浓度下的 Penh 值转换为与生理盐水 (NS) 激发时 Penh 值的百分比, 以 Penh%表示, 作为 AR 的评价指标。

2.5 支气管肺泡灌洗及支气管肺泡灌洗液 (BALF) 白细胞分类计数: AR 测定结束后, 豚鼠采用戊巴比妥钠 30 mg/kg 进行麻醉, 然后剪开颈部皮肤, 并于气管正中处剪开小口, 插入气管套管。以生理盐水 5mL 行支气管肺泡灌洗, 来回冲洗 3 次, 收集支气管肺泡灌洗液。全部的支气管肺泡灌洗液 4℃

离心 1500rpm×10min, 上清液-80℃保存备用。

2.6 肺组织切片: 取右肺部分组织行冰冻切片, 常规固定, 脱水, 行 H E 染色, 观察气道及肺组织病理学改变。

3. 结果

3.1 咳嗽次数

由表 3 可见, 模型组与正常对照组比较, 咳嗽次数显著增多 ($P<0.01$)。给药后, 各个给药组均能降低咳嗽次数, 与模型对照组比较, 在统计学上有差异。各柚皮苷和盐酸非索非那丁组合物组与柚皮苷单独给药组或盐酸非索非那丁单独给药组比较, 咳嗽次数显著降低, 差异具有统计学意义 (与单独给药组比较, $P<0.05$ 或 0.01)。以上结果证明, 药物组合物对于卵清蛋白诱导的咳嗽有良好的镇咳效果, 且均优于各自单独给药的镇咳效果。

表 3 受试药物对豚鼠辣椒素引咳的抑制 ($n=10$)

组别	咳嗽次数 (次)
正常对照组	24.5 ± 6.7
模型对照组	39.9 ± 6.1 ^{##}
奥亭组	29.3 ± 4.6 [*]
柚皮苷组	25.6 ± 7.7 ^{**}
盐酸非索非那丁组	30.6 ± 8.9 [*]
组合物 (1) 组	17.3 ± 5.8 ^{**} ※ □□
组合物 (2) 组	17.8 ± 6.9 ^{**} ※ □□
组合物 (3) 组	11.2 ± 2.4 ^{**} ※※ □□
组合物 (4) 组	9.5 ± 1.8 ^{**} ※※ □□
组合物 (5) 组	10.0 ± 1.2 ^{**} ※※ □□

注:

1. 与正常对照组比较, ^{##} $P<0.01$;
2. 与模型对照组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$;
3. 与柚皮苷组比较, [※] $P<0.05$, ^{※※} $P<0.01$;
4. 与盐酸非索非那丁组比较, [□] $P<0.05$, ^{□□} $P<0.01$ 。

3.2 气道反应性

由表 4 可见，与正常对照组比较，模型组气道反应性明显提高（与正常对照组比较， $P<0.01$ ）；给药后，各组药物均能降低气道反应性；其中，各柚皮苷和盐酸非索非那丁组合物，降低乙酰甲胆碱（MeCh）所致气道高反应的作用优于柚皮苷单独给药组或盐酸非索非那丁单独给药组（与单独给药组比较， $P<0.05$ 或 0.01 ）。结果表明，柚皮苷和盐酸非索非那丁药物组合物对卵清蛋白诱导的咳嗽变异性哮喘有显著的平喘作用，且均优于各自的单独给药组。

表 4 受试药物对豚鼠气道反应性的影响（ $n=10$ ）

正常对照组	123±36	298±41	647±145	1368±314	2045±368
模型对照组	746±98 ^{##}	1697±367 ^{##}	3028±439 ^{##}	7894±1527 ^{##}	12008±259 ^{##}
奥亭组	368±75 ^{**}	867±81 ^{**}	1238±138 ^{**}	2057±267 ^{**}	3428±367 ^{**}
柚皮苷组	357±123 ^{**}	813±214 ^{**}	984±115 ^{**}	2011±187 ^{**}	3023±467 ^{**}
盐酸非索非那丁组	331±55 ^{**}	824±164 ^{**}	886±97 ^{**}	1956±241 ^{**}	2649±558 ^{**}
组合物（1）组	248±37 ^{**※□}	648±134 ^{**※□}	735±99 ^{**※□}	1554±254 ^{**※※□}	2214±359 ^{**※※□}
组合物（2）组	266±67 ^{**※□}	597±241 ^{**※□}	712±115 ^{**※※□}	1358±246 ^{**※※□□}	1967±345 ^{**※※□}
组合物（3）组	198±57 ^{**※□}	601±67 ^{**※□}	425±67 ^{**※※□□}	967±137 ^{**※※□□}	1869±346 ^{**※※□□}
组合物（4）组	98±27 ^{**※※□□}	358±94 ^{**※※□□}	401±114 ^{**※※□□}	864±94 ^{**※※□□}	1489±258 ^{**※※□□}
组合物（5）组	109±26 ^{**※※□□}	268±48 ^{**※※□□}	316±57 ^{**※※□□}	759±127 ^{**※※□□}	1679±379 ^{**※※□□}

注：1. 与正常对照组比较，[#] $P<0.01$ ，^{##} $P<0.01$ ；

2. 与模型对照组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ ；

3. 与柚皮苷组比较，[※] $P<0.05$ ，^{※※} $P<0.01$ ；

4. 与盐酸非索非那丁组比较，[□] $P<0.05$ ，^{□□} $P<0.01$ 。

3.3 肺泡灌洗液白细胞分类计数结果

由表 5 可见，模型对照组与正常对照组比较，白细胞总数、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞总数均明显升高（与正常对照组比较， $P<0.01$ ）；柚皮苷、盐酸非索非那丁单独给药，也能显著降低白细胞总数、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞总数（与模型组比较， $P<0.05$ 或 0.01 ）；各柚皮苷和盐酸非索非那丁组合物，均能显著降低白细胞总数、淋巴细胞、中性粒

细胞和嗜酸性粒细胞总数（与模型组比较， $P<0.05$ 或 0.01 ），且与柚皮苷单独给药组或盐酸非索非那丁单独给药组相比，其降低白细胞总数、中性粒细胞数、淋巴细胞数和嗜酸性粒细胞数的作用更显著（与单独给药组比较， $P<0.05$ 或 0.01 ）。结果证明药物组合物在抑制炎症细胞方面均优于各自的单独给药组。

表 5 受试药物对豚鼠肺泡灌洗液白细胞分类计数的结果（ $n=10$ ）

组别	白细胞总数 ($10^7/L$)	中性粒细胞 ($10^7/L$)	淋巴细胞 ($10^7/L$)	嗜酸性粒细胞 ($10^7/L$)
正常对照组	39.7 ± 12.5	3.7 ± 1.2	4.2 ± 1.3	3.5 ± 1.5
模型对照组	$173.6 \pm 34.3^{##}$	$46.9 \pm 9.3^{##}$	$46.5 \pm 12.6^{##}$	$36.8 \pm 13.5^{##}$
奥亭组	$138.3 \pm 28.9^*$	$32.5 \pm 16.8^*$	42.5 ± 6.9	$30.1 \pm 4.4^*$
柚皮苷组	$141.7 \pm 26.7^*$	$29.6 \pm 5.8^{**}$	$25.9 \pm 4.8^{**}$	$27.6 \pm 6.7^{**}$
盐酸非索非那丁组	$140.1 \pm 27.3^*$	42.6 ± 19.8	$36.8 \pm 5.7^*$	32.6 ± 9.7
组合物（1）组	$110.3 \pm 24.1^{***\square\square}$	$20.3 \pm 2.9^{**\square\square}$	$17.3 \pm 3.8^{**\square\square}$	$21.3 \pm 5.8^{**\square\square}$
组合物（2）组	$112.6 \pm 34.8^{***\square\square}$	$21.3 \pm 4.6^{**\square\square}$	$18.6 \pm 8.7^{**\square\square}$	$20.9 \pm 4.9^{**\square\square}$
组合物（3）组	$79.6 \pm 27.3^{***\square}$	$17.8 \pm 9.8^{***\square\square}$	$13.8 \pm 5.7^{***\square\square}$	$19.7 \pm 5.7^{***\square\square}$
组合物（4）组	$59.7 \pm 24.3^{***\square}$	$12.5 \pm 3.5^{***\square\square}$	$6.9 \pm 1.4^{***\square\square}$	$10.2 \pm 2.7^{***\square\square}$
组合物（5）组	$69.7 \pm 20.7^{***\square}$	$13.6 \pm 4.5^{***\square\square}$	$6.3 \pm 1.7^{***\square\square}$	$8.3 \pm 2.4^{***\square\square}$

注：

1. 与正常对照组比较， $^* P<0.01$ ， $^{##} P<0.01$ ；
2. 与模型对照组比较， $^* P<0.05$ ， $^{**} P<0.01$ ；
3. 与柚皮苷组比较， $^{**} P<0.05$ ， $^{***} P<0.01$ ；
4. 与盐酸非索非那丁组比较， $^{\square} P<0.05$ ， $^{\square\square} P<0.01$ 。

3.4 肺组织切片结果

给药后，从炎症细胞浸润程度，肺泡壁水肿和充血程度，肺泡腔结构和支气管腔完整程度等方面综合评价，柚皮苷与盐酸非索非那丁药物各组合物组明显比奥亭组、柚皮苷组、盐酸非索非那丁组改善明显。

实施例 4:

取柚皮苷 40g, 盐酸非索非那丁 40g。先将盐酸非索非那丁与柚皮苷混匀, 再加淀粉 65g 混匀, 再加入微粉硅胶 5g, 混匀, 装入 1000 粒胶囊中, 即得胶囊剂。

实施例 5:

取柚皮苷 40g, 盐酸非索非那丁 40g, 再加乳糖 65g 混匀, 再加入微粉硅胶 5g, 混匀, 装入 1000 粒胶囊中, 即得胶囊剂。

实施例 6:

取柚皮苷 40g, 盐酸非索非那丁 40g。先将盐酸非索非那丁与柚皮苷混匀, 再加入淀粉 120 克, 湿法制粒, 颗粒干燥, 加入硬脂酸镁 1g, 混匀, 压成 1000 片, 即得片剂。

实施例 7:

取柚皮苷 40g, 盐酸非索非那丁 40g。先将柚皮苷、盐酸非索非那丁混匀, 加糊精 30g、淀粉 88 克混匀, 加入微粉硅胶 2g, 混匀, 装入 1000 粒胶囊中, 即得胶囊剂。

实施例 8:

取柚皮苷 40g, 盐酸非索非那丁 40g。先将盐酸非索非那丁加乳糖 48g 混匀, 再加入柚皮苷、淀粉 98 克混匀, 湿法制粒, 颗粒干燥, 加入硬脂酸镁 1g, 混匀, 压成 1000 片, 即得片剂。

权 利 要 求 书

1. 一种柚皮苷药物组合物，其特征在于：该种药物组合物由柚皮苷 27.5~275mg 及盐酸非索非那丁 30~300mg 组成。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：柚皮苷和盐酸非索非那丁的质量配比为 1:1。
3. 根据权利要求 1 和 2 所述的药物组合物，其特征在于：该种药物组合物由柚皮苷 40mg 和盐酸非索非那丁 40mg 组成。
4. 根据权利要求 1 至 3 所述药物组合物所制成的临床可接受的制剂。
5. 根据权利要求 4 所述的制剂，其特征在于：所述制剂为片剂、胶囊剂、水剂或气雾剂。
6. 根据权利要求 5 所述的制剂，其特征在于：所述的制剂辅料为淀粉、乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、羧甲基淀粉或其盐及基团取代物、糊精、壳聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素及其衍生物或聚乙二醇。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/088433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/7048 (2006.01) i; A61P 11/14 (2006.01) i; A61P 11/10 (2006.01) i; A61P 11/06 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61K 31/445 (2006.01) i;

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN, CNABS, CNKI, CHINA TCM PATENT DATABASE, DWPI, SIPOABS, EMBASE: Naringin,
(7-[[2-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]]oxy]-2,
3-dihydro-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one), 10236-47-2, fexofenadine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 1267221 A (HOECHST MARION ROUSSEL, INC.) 20 September 2000 (20.09.2000) see claim 14, description, page 2, the first paragraph and the second paragraph, page 3, the fourth paragraph, page 6, the second paragraph and the third paragraph	1-6
Y	Ming Thau Sheu et al. A quantitative structure-activity relationship for the modulation effects of flavonoids on p-glycoprotein-mediated transport Chem.Pharm.Bull. 30 September 2010 (30.09.2010) no. 9, vol. 58, the abstract, page 1190, figure 2	1-6
PX	CN 104188998 A (SUN YAT-SEN UNIVERSITY) 10 December 2014 (10.12.2014) claim 1-6	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 November 2015	Date of mailing of the international search report 04 December 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YAO, Zhanghuan Telephone No. (86-10) 62089871

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/088433

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1267221 A	20 September 2000	PT 1003528 E	28 February 2003
		JP 2001515041 A	18 September 2001
		NO 20000706 D0	11 February 2000
		HU 0003189 A3	28 April 2001
		EE 200000069 A	16 October 2000
		PL 338579 A1	06 November 2000
		HU 0003189 A2	28 March 2001
		ID 24463 A	20 July 2000
		CA 2301267 A1	25 February 1999
		NO 325148 B1	11 February 2008
		HU 226823 B1	30 November 2009
		WO 9908690 A1	25 February 1999
		EP 1003528 A1	31 May 2000
		AU 725965 B2	26 October 2000
		PT 1003528 T	28 February 2003
		ZA 9807221 A	15 February 1999
		RU 2197967 C2	10 February 2003
		IL 134521 A	25 July 2005
		DE 69808303 T2	22 May 2003
		CZ 20000522 A3	13 September 2000
		JP 4295913 B2	15 July 2009
		NZ 502133 A	28 March 2002
		NO 20000706 A	13 April 2000
		ES 2179523 T3	16 January 2003
		HK 1025901 A1	28 March 2003
		PL 191607 B1	30 June 2006
		AT 224721 T	15 October 2002
		AU 725965 C	22 April 2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/088433

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 1003528 B1	25 September 2002
		CN 1143680 C	31 March 2004
		UA 64765 C2	15 November 2000
		TWI 240633 B	01 October 2005
		AR 018505 A1	28 November 2001
		AU 8505098 A	08 March 1999
		CA 2301267 C	13 July 2004
		DK 1003528 T3	03 February 2003
		IL 134521 D0	30 April 2001
		BR 9811937 A	05 September 2000
		SK 1842000 A3	14 August 2000
		DE 69808303 D1	31 October 2002
		CZ 293666 B6	16 June 2004
		OA 11287 A	22 October 2003
		TR 200000419 T2	21 September 2000
		EE 04263 B1	15 April 2004
		SK 283868 B6	02 March 2004
CN 104188998 A	10 December 2014	None	

A. 主题的分类		
A61K 31/7048(2006.01)i; A61P 11/14(2006.01)i; A61P 11/10(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
A61K A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
STN, CNABS, CNKI, 中国药物专利数据库, DWPI, SIPOABS, EMBASE: 柚皮苷, 柚苷, 柑桔苷, 异橙皮苷, 川陈皮素, 非索非那丁, 非索非那定, Naringin, (7-[[2-O-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]]oxy]-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one), 10236-47-2, fexofenadine		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 1267221 A (赫斯特 马里昂 罗素公司) 2000年 9月 20日 (2000 - 09 - 20) 权利要求14, 说明书第2页第1-2段, 第3页第4段, 第6页第2-3段	1-6
Y	Ming Thau Sheu 等. "A quantitative structure-activity relationship for the modulation effects of flavonoids on p-glycoprotein-mediated transport" Chem. Pharm. Bull., 第58卷, 第9期, 2010年 9月 30日 (2010 - 09 - 30), ISSN: 摘要, 第1190页, 图2,	1-6
PX	CN 104188998 A (中山大学) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 权利要求1-6	1-6
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2015年 11月 12日		2015年 12月 4日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		姚张欢
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62089871

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/088433

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
CN	1267221	A	2000年 9月 20日	PT	1003528	E 2003年 2月 28日
				JP	2001515041	A 2001年 9月 18日
				NO	20000706	D0 2000年 2月 11日
				HU	0003189	A3 2001年 4月 28日
				EE	200000069	A 2000年 10月 16日
				PL	338579	A1 2000年 11月 6日
				HU	0003189	A2 2001年 3月 28日
				ID	24463	A 2000年 7月 20日
				CA	2301267	A1 1999年 2月 25日
				NO	325148	B1 2008年 2月 11日
				HU	226823	B1 2009年 11月 30日
				WO	9908690	A1 1999年 2月 25日
				EP	1003528	A1 2000年 5月 31日
				AU	725965	B2 2000年 10月 26日
				PT	1003528	T 2003年 2月 28日
				ZA	9807221	A 1999年 2月 15日
				RU	2197967	C2 2003年 2月 10日
				IL	134521	A 2005年 7月 25日
				DE	69808303	T2 2003年 5月 22日
				CZ	20000522	A3 2000年 9月 13日
				JP	4295913	B2 2009年 7月 15日
				NZ	502133	A 2002年 3月 28日
				NO	20000706	A 2000年 4月 13日
				ES	2179523	T3 2003年 1月 16日
				HK	1025901	A1 2003年 3月 28日
				PL	191607	B1 2006年 6月 30日
				AT	224721	T 2002年 10月 15日
				AU	725965	C 2004年 4月 22日
				EP	1003528	B1 2002年 9月 25日
				CN	1143680	C 2004年 3月 31日
				UA	64765	C2 2000年 11月 15日
				TW	I240633	B 2005年 10月 1日
				AR	018505	A1 2001年 11月 28日
				AU	8505098	A 1999年 3月 8日
				CA	2301267	C 2004年 7月 13日
				DK	1003528	T3 2003年 2月 3日
				IL	134521	D0 2001年 4月 30日
				BR	9811937	A 2000年 9月 5日
				SK	1842000	A3 2000年 8月 14日
				DE	69808303	D1 2002年 10月 31日
				CZ	293666	B6 2004年 6月 16日
				OA	11287	A 2003年 10月 22日
				TR	200000419	T2 2000年 9月 21日
				EE	04263	B1 2004年 4月 15日
				SK	283868	B6 2004年 3月 2日
CN	104188998	A	2014年 12月 10日	无		

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)