



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102641266 A

(43) 申请公布日 2012.08.22

(21) 申请号 201210108193.3

A61P 31/16(2006.01)

(22) 申请日 2012.04.13

(71) 申请人 石家庄中硕药业集团有限公司

地址 050021 河北省石家庄市仓丰路 58 号

(72) 发明人 杨丽英 田建宣 刘福利 赵晓雷

张伟锋 李志永 孙丽亚 李巍

岳丽娜 沈芳 汪泳

(74) 专利代理机构 石家庄冀科专利商标事务所

有限公司 13108

代理人 李羨民 郭绍华

(51) Int. Cl.

A61K 31/4045(2006.01)

A61K 31/13(2006.01)

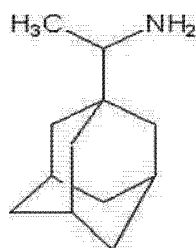
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种治疗病毒性感冒的药物组合物

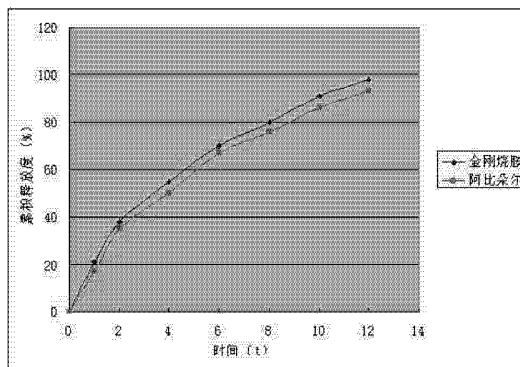
(57) 摘要

一种治疗病毒性感冒的药物组合物,所述药物组合物中含有如下重量份的成分:盐酸金刚乙胺或盐酸金刚烷胺,以金刚乙胺或金刚烷胺计为 1-4 份;阿比朵尔或其可药用盐,以阿比朵尔计为 2-8 份;所述盐酸金刚乙胺为如下结构:



• HCL • 本发明药物组合物

既能有效发挥协同效应,又能有效降低组合物中金刚乙胺的给药剂量,从而降低药物不良反应,减少耐药性的产生。本发明能达到所需要的治疗病毒性流感的目标水平,而这样的水平是现有治疗药物所不能达到的。

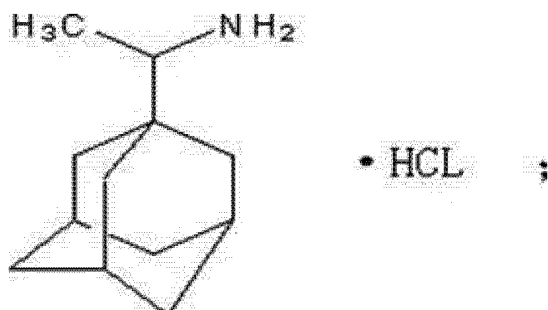


1. 一种治疗病毒性感冒的药物组合物,其特征在于,所述组合物中含有如下重量份的成分:

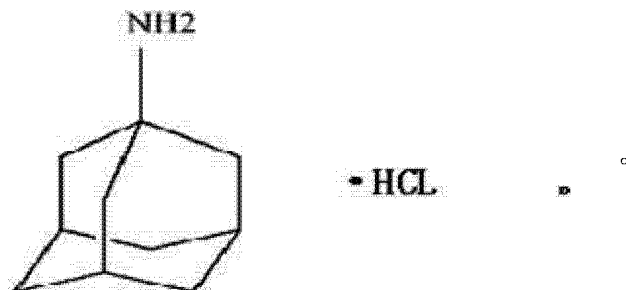
盐酸金刚乙胺或盐酸金刚烷胺,以金刚乙胺或金刚烷胺计为 1-4 份;

阿比朵尔或其可药用盐,以阿比朵尔计 2-8 份;

所述盐酸金刚乙胺为如下结构:



所述盐酸金刚烷胺为如下结构:



2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于,所述盐酸金刚乙胺以金刚乙胺计为 2-3 重量份,阿比朵尔或其可药用盐以阿比朵尔计为 5-7 重量份。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其特征在于,所述盐酸金刚乙胺以金刚乙胺计为 2 重量份,阿比朵尔或其可药用盐以阿比朵尔计为 6 重量份。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物,其特征在于,所述阿比朵尔可药用盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、硫酸盐或乙酸盐。

5. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述组合物中还含有临床或药学上可接受的辅料。

6. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为片剂、胶囊或颗粒剂。

一种治疗病毒性感冒的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物组合物,尤其涉及一种治疗病毒性感冒的药物组合物,属医药技术领域。

背景技术

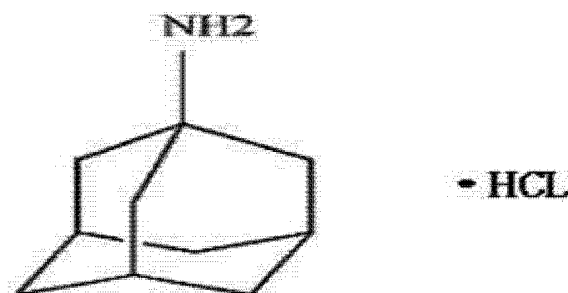
[0002] 流行性感冒(influenza,简称流感)是流感病毒引起的急性呼吸道感染,也是一种传染性强、传播速度快的疾病。其主要通过空气中的飞沫、人与人之间的接触或与被污染物品的接触传播。典型的临床症状是:急起高热、全身疼痛、显著乏力和轻度呼吸道症状。一般秋冬季节是其高发期,所引起的并发症和死亡现象非常严重。

[0003] 流感病毒属正粘病毒科,直径 80 ~ 120nm,球形或丝状。可分为甲(A)、乙(B)、丙(C)三型,甲型病毒经常发生抗原变异,传染性大,传播迅速,极易发生大范围流行。甲型 H1N1 也就是甲型一种。20 世纪发生过 4 次甲型流感世界大流行,中国近半个世纪内(1953 年至今)流感流行共计发生大中小规模的流感流行 17 次,其中 2 次为大流行。乙型流感病毒变异较少,可感染人类,引起爆发或小流行。丙型较稳定,可感染人类,多为散发病例。

[0004] 流感病毒有一层脂质囊膜,膜上有蛋白质,由血凝素(H)和神经氨酸酶(N)组成,均具有抗原性。A 型流感病毒变异是常见的自然现象,主要是 H 和 N 的变异。一般感染人类的流感病毒的血凝素有 H1、H2 和 H3 三种。H4 至 H16 则只会感染人类以外的其他动物,如鸡、猪及鸟类。N 分为 N1~N9 共 9 个亚型。

[0005] 盐酸金刚烷胺是最早用于抑制流感病毒的抗病毒药,美国于亚洲感冒流行的 1966 年批准其作为预防药。并于 1976 年在预防药的基础上确认其为治疗药。该药对成年患者的疗效及安全性已得到广泛认同。

[0006] 盐酸金刚烷胺的结果如下:



本品为白色结晶或结晶性粉末;无臭,味苦。本品在水或乙醇中易溶,在氯仿中溶解。

[0007] 早在 1964 年就发现金刚烷胺对甲型流感病毒具有抑制作用。1976 年在全面考察金刚烷胺对流感治疗作用的临床资料基础上,美国食品及药品管理局(FDA)又批准金刚烷胺应用于流感的防治。目前金刚烷胺及其类似物金刚烷胺被认为是治疗甲型流感的首选药物。金刚烷胺用于预防甲型流感,特别当该病毒的抗原变异株引起甲型流感大流行而流感疫苗一时尚不能使用时,该药的应用价值更大。

[0008] 治疗甲型流感性疾病一般持续 5~7 天,或在症状改善后再持续 48 小时。在发病早期(48 小时内)用药可以减轻症状,缩短病程。成人每天 200 毫克剂量可有效预防甲型流感,

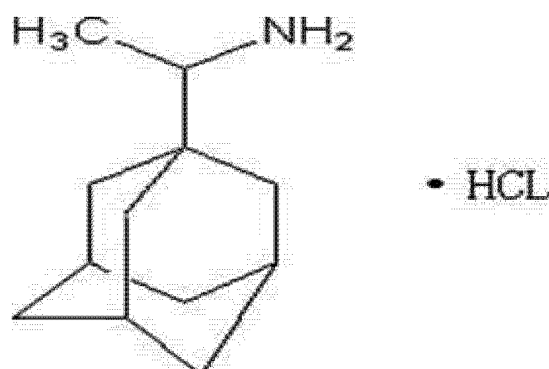
但需在整个流行期间(约 4~8 周)用药。

[0009] 研究显示,M2 蛋白是流感病毒第 7 节段基因编码的蛋白,位于流感病毒外膜上,具有离子通道活性。其横跨膜部为 α 螺旋束状相同四聚体糖蛋白的氢离子通道。M2 蛋白在流感病毒的生活周期中在两个方面起着重要的作用:一是随着病毒的内吞作用和形成内涵体,M2 蛋白被激活,导致病毒内酸化,使病毒核酸和病毒衣壳的结合减弱而易于进入细胞进而繁殖;二是在病毒脱出时保护病毒 HA 蛋白构象不发生因酸化引起的不可逆变化。

[0010] 生物医药学观点认为 M2 是金刚烷胺的靶位,是甲型流感病毒的抑制剂。金刚烷胺的抗病毒作用是阻止病毒脱壳而抑制甲型流感病毒早期的复制与增生,以及阻断病毒进入细胞的通道。多数甲型流感病毒的毒株,包括 H3N2、H1N1 均可被每毫升 0.4 微克或更低浓度的金刚烷胺所抑制。

[0011] 虽然金刚烷胺的疗效显著,但治疗剂量与产生副作用的剂量很接近,对高龄者及有慢性心肺疾病或肾脏疾病者的剂量和给药计划很难确定。另外,随着金刚烷胺的长时间广泛应用,耐药性病毒的产生也是一个不容忽视的问题。

[0012] 盐酸金刚乙胺是金刚烷胺的衍生物,其结构如下:



本品为白色结晶性粉末,溶于乙醇、氯仿或水。

[0013] 金刚乙胺的抗病毒作用与金刚烷胺类似,但抗病毒谱较广,抗 A 2 型病毒、副流感病毒等效果均优于金刚胺。用于预防亚洲 A 2 型流感病毒的感染,疗效优于金刚烷胺。另外,金刚乙胺的毒副反应较小。

[0014] 但在耐药性问题上,金刚乙胺和金刚烷胺面临一样的境地,那就是长时间用药,流感病毒容易变异。

[0015] 病毒的强变异性往往导致现有抗流感病毒药物专属性不强,直接体现是药物对病毒的杀灭效果并不显著,尤其是长时间大剂量给药,病毒往往产生耐药性。

[0016] 流感的易感人群通常包括以下人群:

- 1、老人、小孩,因其自身抵抗力较差,感冒流行时易被感染;
- 2、青年人机体免疫力下降时,也易成为易感人群;
- 3、冠心病、肝病、肾病等慢性病患者抵抗力弱,易患感冒。

[0017] 单纯采用现有的金刚烷胺和金刚乙胺治疗流感,为了发挥抗病毒效果,病人往往会自己增大给药剂量。实际情况是,金刚烷胺的中毒剂量与发挥药效的剂量接近,如此大的给药剂量很容易让病人产生与治疗不相关的不良反应。对于上述三类易感人群,因其本身年龄、体质、疾病,代谢排泄药物的器官尚未发育成熟或器官衰竭,其不良反应发生的频率和程度更甚。

[0018] 阿比朵尔属于非核苷类广谱抗病毒药物,对机体的非特异性免疫系统具有激活作用,包括诱导干扰素产生以及激活吞噬细胞。干扰素是体内一类具有广谱抗病毒功能的免疫活性蛋白,阿比朵尔可能通过诱导干扰素生成,调节宿主免疫环境,间接实现抗病毒作用。药理试验表明,正常小鼠灌胃给予盐酸阿比朵尔后,血清中可检测到干扰素生成,以 18 h 后浓度最高。另外,阿比朵尔同时能够促进正常和免疫低下小鼠的非特异性免疫、体液免疫功能和细胞免疫功能。

[0019] 目前没有关于盐酸金刚烷胺、金刚乙胺与阿比朵尔或其可药用盐联合应用治疗流感病毒引起的感冒的相关研究。

发明内容

[0020] 本发明所要解决的技术问题是克服现有技术之缺陷提供一种治疗流感病毒引起的感冒的药物组合物,该药物组合物既能有效发挥协同效应,又能有效降低组合物中金刚烷胺或金刚乙胺的给药剂量,从而降低药物不良反应,减少耐药性的产生;此外,本发明还要提供该药物组合物的制备方法。

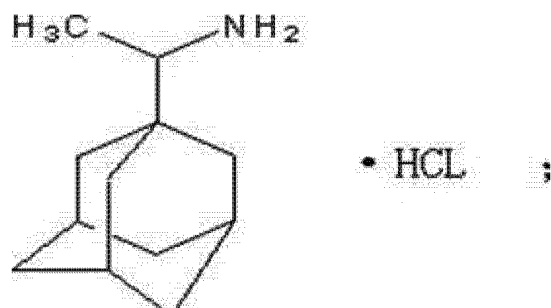
[0021] 本发明所述技术问题是由以下技术方案实现的。

[0022] 一种治疗病毒性感冒的药物组合物,所述药物组合物中含有如下重量份的成分:

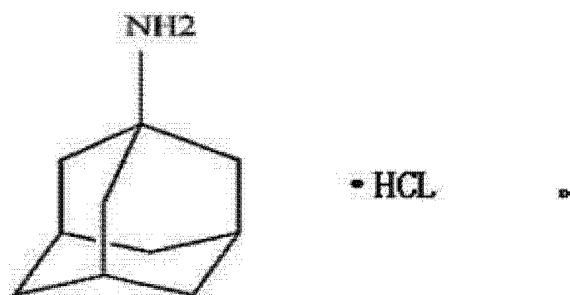
盐酸金刚乙胺或盐酸金刚烷胺,以金刚乙胺或金刚烷胺计为 1-4 份;

阿比朵尔或其可药用盐,以阿比朵尔计 2-8 份;

所述盐酸金刚乙胺为如下结构:



所述盐酸金刚烷胺为如下结构:



作为优选的技术方案,上述药物组合物,所述盐酸金刚乙胺以金刚乙胺计为 2-3 重量份,阿比朵尔或其可药用盐以阿比朵尔计为 5-7 重量份;更优选的,上述药物组合物,所述盐酸金刚乙胺以金刚乙胺计为 2 重量份,阿比朵尔或其可药用盐以阿比朵尔计为 6 重量份。

[0023] 上述药物组合物,所述阿比朵尔可药用盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、硫酸盐或乙酸盐。

[0024] 上述药物组合物,所述组合物中还含有临床或药学上可接受的辅料。

[0025] 上述药物组合物,所述药物组合物为片剂、胶囊或颗粒剂。

[0026] 本发明对流感病毒的致病机理及相关药物治疗进行了深入研究,发现采用现有的金刚乙胺或金刚乙胺与阿比朵尔组合在一起具有良好的治疗病毒性流感的效果,含有阿比朵尔的药物组合物既能有效发挥协同效应,又能有效降低组合物中金刚烷胺或金刚乙胺的给药剂量,从而降低药物不良反应,减少耐药性的产生。该药物组合物能达到所需要的治疗病毒性流感的目标水平,而这样的水平是现有治疗药物所不能达到的。

附图说明

[0027] 图 1 为实施例 1 中金刚烷胺和阿比朵尔的复方缓释片的释放曲线；
图 2 为实施例 2 中金刚烷胺和阿比朵尔的复方缓释片的释放曲线。

具体实施方式

[0028] 下面结合具体实施方式对本发明做进一步详细说。

[0029] 实施例 1 阿比朵尔 + 金刚烷胺组合物的片剂配方及工艺
配方如下(1000 片)：

盐酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 250g
盐酸金刚烷胺	以金刚烷胺计 75g
乳糖	30g
羟丙甲纤维素(K15)	45g
90% 乙醇	适量
硬脂酸镁	4g

制备工艺：

按配方精密称取盐酸金刚烷胺、阿比朵尔、乳糖、羟丙甲纤维素，一起过筛混匀，混合均匀后用 90% 乙醇溶液为粘合剂制软材，20 目筛制粒，50℃烘干 2-3 小时，然后以 18 目筛整粒，最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min，压片。

[0030] 释放度测定

取金刚烷胺和阿比朵尔复方缓释片，照释放度测定方法，以 900 毫升水为介质，转速 100 r/ min,温度 37.0±0.5℃,于规定时间取样 5ml,过滤后,经适当稀释,摇匀。采用高效液相色谱法测定所取样品溶液中的金刚烷胺和阿比朵尔含量。计算出累积释放量。

[0031] 金刚烷胺和阿比朵尔的复方缓释片的释放曲线见图 1。

[0032] 实施例 2 阿比朵尔 + 金刚烷胺组合物的片剂配方及工艺
配方如下(1000 片)：

氢溴酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 200g
盐酸金刚烷胺	以金刚烷胺计 75g
微晶纤维素	20g
乳糖	30g
羟丙甲纤维素(K15)	45g
90% 乙醇	适量
硬脂酸镁	4g

制备工艺：

按配方精密称取金刚烷胺、阿比朵尔、乳糖、羟丙甲纤维素，一起过筛混匀，混合均

匀后用 90% 乙醇溶液为粘合剂制软材, 20 目筛制粒, 50℃ 烘干 2-3 小时, 然后以 18 目筛整粒, 最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min, 压片。

[0033] 释放度测定

取金刚烷胺和阿比朵尔复方缓释片, 照释放度测定方法, 以 900 毫升水为介质, 转速 100 r/ min, 温度 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 于规定时间取样 5ml, 过滤后, 经适当稀释, 摇匀。采用高效液相色谱法测定所取样品溶液中的金刚烷胺和阿比朵尔含量。计算出累积释放量。

[0034] 金刚烷胺和阿比朵尔的复方缓释片的释放曲线见图 2。

[0035] 实施例 3 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的胶囊配方及工艺

配方如下(1000 粒):

酒石酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 50g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 25g
乳糖	30g
微晶纤维素	45g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	1.5g

制备工艺:

按配方精密称取盐酸金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素, 一起过筛混匀, 混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材, 20 目筛制粒, 50℃ 烘干 2-3 小时, 然后以 18 目筛整粒, 最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min, 灌装胶囊。

[0036] 实施例 4 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片):

枸橼酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 200g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 25g
乳糖	100g
微晶纤维素	100g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	4.5g

制备工艺:

按配方精密称取盐酸金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素, 一起过筛混匀, 混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材, 20 目筛制粒, 50℃ 烘干 2-3 小时, 然后以 18 目筛整粒, 最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min, 压制成片。

[0037] 实施例 5 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片):

硫酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 50g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 100g
乳糖	50g
微晶纤维素	50g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	2.5g

制备工艺:

按配方精密称取盐酸金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素, 一起过筛混匀, 混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材, 20 目筛制粒, 50℃ 烘干 2-3 小时, 然后以 18 目筛整粒, 最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min, 压制成片。

[0038] 实施例 6 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片)：

乙酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 200g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 100g
乳糖	100g
微晶纤维素	100g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	5.0g

制备工艺：

按配方精密称取盐酸金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素，一起过筛混匀，混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材，20 目筛制粒，50℃烘干 2-3 小时，然后以 18 目筛整粒，最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min，压制成片。

[0039] 实施例 7 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片)：

盐酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 240g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 80g
乳糖	75g
微晶纤维素	75g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	3.5g

制备工艺：

按配方精密称取盐酸金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素，一起过筛混匀，混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材，20 目筛制粒，50℃烘干 2-3 小时，然后以 18 目筛整粒，最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min，压制成片。

[0040] 实施例 8 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片)：

盐酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 150g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 75g
乳糖	75g
微晶纤维素	75g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	3.5g

制备工艺：

按配方精密称取盐酸金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素，一起过筛混匀，混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材，20 目筛制粒，50℃烘干 2-3 小时，然后以 18 目筛整粒，最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min，压制成片。

[0041] 实施例 9 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片)：

氢溴酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 200g
盐酸金刚乙胺	以金刚乙胺计 75g
微晶纤维素	20g
乳糖	30g
羟丙甲纤维素(K15)	45g
90% 乙醇	适量
硬脂酸镁	4g

制备工艺：

按配方精密称取金刚乙胺、阿比朵尔、乳糖、羟丙甲纤维素,一起过筛混匀,混合均匀后用 90% 乙醇溶液为粘合剂制软材,20 目筛制粒,50℃ 烘干 2-3 小时,然后以 18 目筛整粒,最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min,压片。

[0042] 释放度测定

取金刚乙胺和阿比朵尔复方缓释片,照释放度测定方法,以 900 毫升水为介质,转速 100 r/ min,温度 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,于规定时间取样 5ml,过滤后,经适当稀释,摇匀。采用高效液相色谱法测定所取样品溶液中的金刚乙胺和阿比朵尔含量。计算出累积释放量。

[0043] 实施例 10 阿比朵尔 + 金刚烷胺组合物的片剂配方及工艺

配方如下(1000 片):

盐酸阿比朵尔	以阿比朵尔计 150g
盐酸金刚烷胺	以金刚烷胺计 50g
乳糖	75g
微晶纤维素	75g
10%PVP 水溶液	适量
硬脂酸镁	3.5g

制备工艺:

按配方精密称取盐酸金刚烷胺、阿比朵尔、乳糖、微晶纤维素,一起过筛混匀,混合均匀后用 10%PVP 水溶液为粘合剂制软材,20 目筛制粒,50℃ 烘干 2-3 小时,然后以 18 目筛整粒,最后加入硬脂酸镁作为润滑剂混合 3-5min,压制成片。

[0044] 实施例 11 阿比朵尔 + 金刚烷胺组合物治疗病毒性流感的效果

(1) 试验设计 78 例流感患者均是确诊的门诊患者,其中男性 41 例,女性 37 例。年龄从 21-66 岁。随机分成两组不同的治疗方案组,A 组为金刚乙胺与阿比朵尔组,B 组为金刚乙胺组,治疗后电话随访疗效。两组的资料见表 1,两组病例间年龄,发病期均无显著差异。

[0045] 表 1 两组流感患者的临床治疗

组别	病例数	年龄(岁)	发病期(天)
A 组	39	41.35 ± 9.12	3.10 ± 1.23
B 组	39	43.70 ± 10.29	3.36 ± 1.35
t 值		1.07	0.89
p 值		> 0.05	> 0.05

[0046] (2) 治疗方案

A 组:实施例 1 所得金刚烷胺阿比朵尔缓释片,口服,每次一片,含阿比朵尔 250mg、金刚烷胺 75mg,一日 2 次,共 4 日。B 组:单用金刚烷胺片剂,口服,一次 100mg,一日 2 次,共 4 日。

[0047] (3) 疗效的判定及观察指标%:以治愈率为指标来考察治疗效果。

[0048] (4) 两种方案的治疗效果见表 2。

[0049] 表 2 两种方案的治疗效果

组别	例数	治愈率(%)
A 组	39	76.92
B 组	39	53.85
卡方		4.59
P 值		< 0.05

[0050] 从表 2 的结果可以看出,应用联合方案治疗流感,治愈率明显高于单用金刚烷胺

组,两组之间差别具有显著性意义。另外,应用药物组合物可以降低金刚烷胺的给药剂量。

[0051] 实施例 12 阿比朵尔 + 金刚乙胺组合物治疗病毒性流感的效果

(1) 试验设计 93 例流感患者均是确诊的门诊患者, 其中男性 51 例, 女性 42 例。年龄从 30-71 岁。随机分成两组不同的治疗方案组, A 组为金刚乙胺与阿比朵尔组, B 组为金刚乙胺组, 两组的资料见表 3, 两组病例间年龄, 发病期均无显著差异。

[0052] 表 3 两组流感患者的临床治疗

组别	病例数	年龄(岁)	发病期(天)
A 组	46	43.10±8.26	2.48±1.03
B 组	47	45.03±8.45	2.61±1.31
t 值		1.02	0.48
p 值		> 0.05	> 0.05

[0053] (2) 治疗方案

A 组: 实施例 7 所得金刚乙胺阿比朵尔片, 口服, 每次 1 片, 含阿比朵尔 240mg、金刚乙胺 80mg, 一日 2 次, 共 4 日。B 组: 单用金刚乙胺片剂, 口服, 一次 100mg, 一日 2 次, 共 4 日。

[0054] (3) 疗效的判定及观察指标 %: 以治愈率为指标来考察治疗效果。

[0055] (4) 两种方案的治疗效果见表 4。

[0056] 表 4 两种方案的治疗效果

组别	例数	治愈率(%)
A 组	46	86.96
B 组	47	53.19
卡方		12.6
P 值		< 0.01

[0057] 从表 4 的结果可以看出, 应用联合方案治疗流感, 治愈率明显高于单用金刚乙胺组, 两组之间差别具有显著性意义。另外, 应用药物组合物可以降低金刚乙胺的给药剂量。

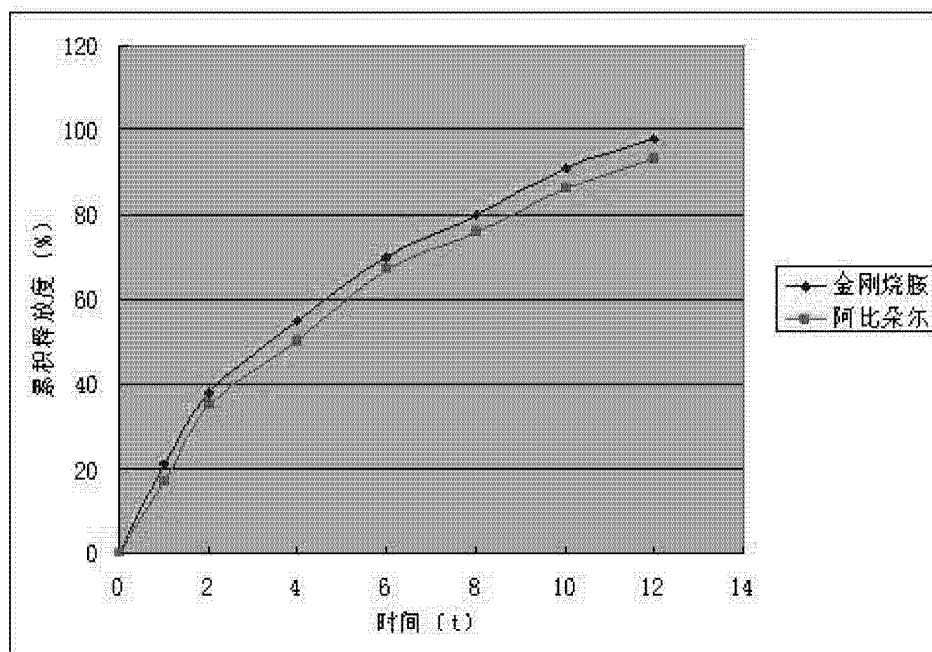


图 1

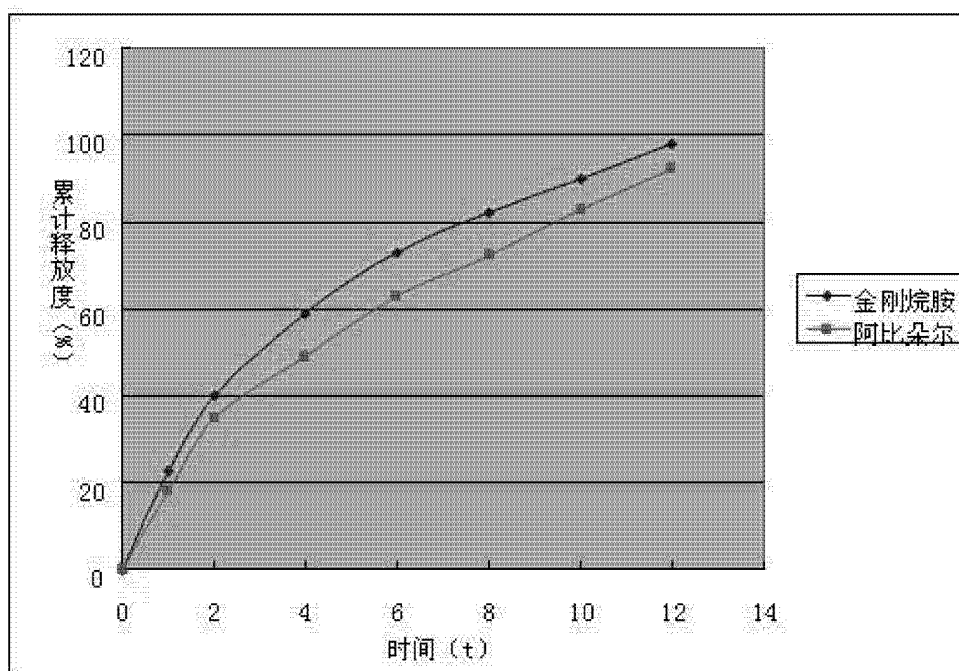


图 2