



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109640956 A

(43)申请公布日 2019.04.16

(21)申请号 201780053781.2

(22)申请日 2017.08.31

(30)优先权数据

62/382319 2016.09.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.03.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/049618 2017.08.31

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/045170 EN 2018.03.08

(71)申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

(72)发明人 V.J. 诺顿 J. 牛顿 M. 芬利

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 童春媛 黄登高

(51)Int.Cl.

A61K 9/08(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 31/09(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 31/167(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

A23L 27/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书17页

(54)发明名称

具有改善的味道和感官体验的药物

(57)摘要

本发明提供一种瓶中的液体药物,该液体药物包含三至四种药物活性物质,该药物活性物质选自愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬、去氧肾上腺素、其药学上可接受的盐、以及它们的组合、3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯和薄荷醇。液体药物可提供吸引消费者的味道和感官体验。

1. 一种液体药物,所述液体药物包含:
 - a. 三至四种药物活性物质,所述药物活性物质选自愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬、去氧肾上腺素、其药学上可接受的盐、以及它们的组合;
 - b. 按所述液体药物的重量计0.01%至1%的3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯;以及
 - c. 按所述液体药物的重量计0.01%至1%的薄荷醇;其中所述液体药物容纳在瓶中。
2. 根据权利要求1所述的液体药物,其中所述药物活性物质由对乙酰氨基酚、右美沙芬HBr和去氧肾上腺素HCl组成。
3. 根据权利要求1所述的液体药物,其中所述药物活性物质由愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬HBr和去氧肾上腺素HCl组成。
4. 根据权利要求3所述的液体药物,其中所述液体药物包含按所述液体药物的重量计0.1%至6%的愈创甘油醚,优选地按所述液体药物的重量计0.5%至4%,更优选地1%至3%的愈创甘油醚。
5. 根据权利要求4所述的液体药物,其中愈创甘油醚与3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯的比率为40:1至80:1。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物,其中薄荷醇与3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯的比率为1.2:1至3:1。
7. 根据权利要求4所述的液体药物,其中所述液体药物包含2.6:1的薄荷醇与3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯的比率。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物,所述液体药物包含按所述液体药物的重量计0.02%至0.25%的薄荷醇,优选地按所述液体药物的重量计0.03%至0.1%的薄荷醇。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物,所述液体药物包含按所述液体药物的重量计约0.04%的薄荷醇。
10. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物,其中所述液体药物基本上不含N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺。
11. 根据权利要求2所述的液体药物,所述液体药物包含按所述液体药物的重量计0.015%的3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯。
12. 根据权利要求3所述的液体药物,所述液体药物包含按所述液体药物的重量计0.03%的3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物,所述液体药物还包含丙二醇。
14. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物,所述液体药物还包含2%至25%的甜味剂。
15. 根据前述权利要求中任一项所述的液体药物在提供缓解感冒和流感症状的方法中的用途,所述方法包括口服所述液体药物。

具有改善的味道和感官体验的药物

技术领域

[0001] 本发明涉及液体药物,更具体地涉及提供令人愉快的味道和感官体验的液体药物。

背景技术

[0002] 液体药物通常被消费者用于治疗疾病、减轻症状和/或改善他们的健康状态。然而,许多液体药物具有对消费者而言不可取的感官体验。消费者已经将一些药物的味道和口感描述为苦味、金属味、涩味、咸味、麻木感、刺痛感、灼热感、痛感或刺激感。这些令人不愉快的味道和/或感觉可由一些活性成分和赋形剂引起。

[0003] 为减轻负面美感,液体药物通常包含风味剂、甜味剂和/或感觉剂,以有助于改善消费者的体验。然而,尽管做了这些努力,但是许多液体药物被消费者被评级为差,并且未能提供消费者与有效药物相关联的感官体验。

[0004] 因此,需要一种液体药物,该液体药物使消费者感觉到药物强而有效,同时仍然提供消费者将接受的令人愉快的风味和均衡的味道。

发明内容

[0005] 一种液体药物,该液体药物包含:(a) 三至四种药物活性物质,该药物活性物质选自愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬、去氧肾上腺素、其药学上可接受的盐、以及它们的组合;(b) 按液体药物的重量计约0.01%至约1%的3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯;以及(c) 按液体药物的重量计约0.01%至约1%的薄荷醇;其中液体药物容纳在瓶中。

[0006] 一种液体药物,该液体药物包含:(a) 按液体药物的重量计约1%至约3%的愈创甘油醚;(b) 按液体药物的重量计约0.01%至约0.1%的3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯;以及(c) 按液体药物的重量计约0.01%至约0.1%的薄荷醇;其中愈创甘油醚与3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯的比率为约40:1至约80:1。

[0007] 一种个人保健系列,该个人保健系列包括:(a) 第一液体多症状缓解感冒和流感产品,该产品包含由对乙酰氨基酚、右美沙芬HBr和去氧肾上腺素HCl组成的药物活性物质,以及选自N-乙基-对甲烷-3-甲酰胺、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、香草基丁基醚、2-异丙基-N,2,3-三甲基丁酰胺、以及它们的组合的其它感觉剂;以及(b) 第二液体多症状缓解感冒和流感产品,该产品包含由愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬HBr和去氧肾上腺素HCl组成的药物活性物质;按液体药物的重量计约0.01%至约0.1%的3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯;以及按液体药物的重量计约0.03%至约0.1%的薄荷醇。

具体实施方式

[0008] 许多液体药物具有令人不愉快的味道和/或余味并且未能提供理想的感官体验。这可能导致一些消费者逃避和/或害怕服用液体药物。

[0009] 愈创甘油醚是最苦的活性药剂之一。用全剂量的愈创甘油醚配制液体药物以消费

者可接受的方式覆盖味道可能是具有挑战性的。薄荷醇是一种清凉的感觉物质,通常用于尝试减轻液体药物的负面美感。虽然薄荷醇可产生消费者喜欢的生理清凉效果,但在一些制剂中,薄荷醇会加剧药物活性物质如愈创甘油醚的苦味。

[0010] 已经发现,WS-5、薄荷醇和风味剂的组合可有助于覆盖药物活性物质的苦味并且允许薄荷醇的清凉感觉升高而不引起灼热感。

[0011] 还发现,提供特定感官体验的产品获得更高的总体评级,并且给人的感觉为该药物是强大且有效的。消费者研究表明,产品评级可通过令人愉快的风味剂以及甜味和苦味的均衡味道来驱动。此外,当产品提供均衡的味道、总体清凉和/或温暖感觉以及喉咙涂层时,消费者认为药物是有效的。

[0012] 通过均衡感觉剂和风味剂,可配制液体药物以向消费者提供与有效药物相关联的感官体验,同时仍提供可接受的味道,即使在存在全剂量的苦味活性物质和/或赋形剂的情况下也是如此。在一个示例中,液体药物可提供增强的清凉感觉和更强、更均衡的风味。

[0013] 在一个示例中,液体药物可包含药物活性物质,该药物活性物质选自愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬、去氧肾上腺素、其药学上可接受的盐、以及它们的组合、感觉剂和风味剂。在一个示例中,感觉剂可以是清凉感觉剂,诸如3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯(可作为“WS-5”商购获得)和薄荷醇。在一个示例中,风味剂可以是柑橘风味剂。在一个示例中,风味剂可以是浆果风味剂。

[0014] 已经发现,WS-5、薄荷醇和风味剂的组合可有助于覆盖药物活性物质的苦味并且允许薄荷醇的清凉感觉升高而不引起灼热感。

[0015] 如本文所用,“剂量”是指根据可靠的医学经验,包含一定量药物活性物质的适于在单个场合给药的液体药物体积。剂型可口服。在一个示例中,剂量可为约30mL,在另一个示例中为约25mL,在另一个示例中为约20mL,在另一个示例中为约15mL,并且在另一个示例中为约10mL。在另一个示例中,液体药物的剂量可为约10mL至约75mL,在另一个示例中约15mL至约50mL,在另一个示例中约25mL至约40mL,并且在另一个示例中约28mL至约35mL。给定液体剂量大小下,可调节药物活性物质的浓度以提供适当剂量的活性物质。在一个示例中,剂量旨在每4小时,在另一个示例中每6小时,在另一个示例中每8小时,并且在另一个示例中每12小时服用。

[0016] 如本文所用,冠词“一个”和“一种”被理解为受权利要求书保护的或描述的材料中的一种或多种,例如,“活性物质”。

[0017] 除非另外指明,否则本文的所有重量、测量和浓度均是在23摄氏度(°C)和50%的相对湿度下测量的。

[0018] 除非另外指明,否则所有百分比、份数和比率均基于液体药物的总重量。所有涉及所列成分的此类重量均基于活性物质的水平,并且因此不包括可能被包含在可商购获得的材料中的载体或副产物。

[0019] 感官测试

[0020] 由描述性特征小组(DPP)进行感官测试以理解包含三种药物活性物质或四种药物活性物质的液体测试制剂的感官属性。DPP小组包括多达15名小组成员,他们在Spectrum™描述性分析方法中接受过培训和验证。

[0021] 在测试的第一阶段,如下所述,每名小组成员接受30mL具有三种药物活性物质和

对照的测试样品。小组成员首先评估样品的香气,并且然后将全剂量啜饮到他们的口中以评估粘度和口内属性。然后小组成员吞下样品并评估吞咽后的属性。小组成员在4个时间点(口内、吞咽后立即、吞咽后3分钟和吞咽后10分钟)测量每个属性,每个时间点以0-60的等级测量,其中总属性分数记录为所有时间点的总和。

[0022] 在测试的第二阶段,如下所述,相同的小组成员各自接受30mL具有四种药物活性物质和对照的测试样品。小组成员首先评估样品的香气,并且然后将全剂量啜饮到他们的口中以评估粘度和口内属性。然后小组成员吞下样品并评估吞咽后的属性。小组成员在4个时间点(口内、吞咽后立即、吞咽后3分钟和吞咽后10分钟)测量每个属性,每个时间点以0-60的等级测量,其中总属性分数记录为所有时间点的总和。

[0023] 表1描述了DPP小组成员摄取的样品中的四个的制剂。

[0024] 表1

	样品 1 重量%	样品 2 (对照) 重量%	样品 3 重量%	样品 4 (对照) 重量%
丙二醇	23.02	23.02	23.02	23.02
对乙酰氨基酚	2.006	2.006	1.993	1.993
氢溴酸右美沙芬 (HBr)	0.062	0.062	0.061	0.061
盐酸去氧肾上腺素 (HCl)	0.031	0.031	0.031	0.031
愈创甘油醚	0	0	1.227	1.227
薄荷醇	0.04	0	0.04	0.0046
WS-5	0.015	0	0.03	0.0149
[0025] 其它感觉剂	0	0.17	0	0.0010
风味剂, 柑橘	0.03	0.102	0	0
风味剂, 浆果	0	0	0.07	0.0699
黄原胶	0.150	0.150	0.150	0.150
纯化的水	52.23	52.043	50.962	51.011
苯甲酸钠	0.100	0.100	0.100	0.100
柠檬酸钠二水合物	0.204	0.204	0.204	0.204
柠檬酸	0.221	0.221	0.221	0.221
糖精钠	0.100	0.100	0.100	0.100
氯化钠	0.500	0.500	0.500	0.500
[0026] 三氯蔗糖	0.07	0.07	0.07	0.07
着色剂	0.067	0.067	0.067	0.067
甘油	8.00	8.00	8.00	8.00
山梨糖醇	13.154	13.154	13.154	13.154

[0027] 评估的测试样品的感官结果彼此没有显著差异。表2总结了基于成本节约标准选择的三种和四种药物活性物质测试样品和对照的结果。所显示的数字表示对每种制剂进行评分的小组成员的平均分数,其中总属性分数记录为所有时间点的总和。

[0028] 表2:DPP感官测试结果

感官属性	平均分数乘以实施例编号			
	3 活性制剂		4 活性制剂	
	样品 1	样品 2 (对照)	样品 3	样品 4 (对照)
[0029] 香气特征	12.71	4.70	17.06	16.49
总清凉	53.00	61.89	59.69	52.05
吞咽后蒸气	13.16	16.76	12.09	8.11
鼻腔总蒸气	20.17	24.33	17.44	12.75
喉咙总温暖	24.37	33.19	30.68	24.67
喉咙总清凉	43.52	50.23	49.82	44.69

[0030] 发现与包含0.102%柑橘风味和0.17%其它感觉剂的样品2相比,包含0.03%柑橘风味、0.04%薄荷醇和0.015%WS-5的样品1对于评估的大多数感官属性评级较低。具体地,与样品2相比,小组成员发现样品1中的总清凉、喉咙总温暖和喉咙总清凉较少。此外,与样品2相比,样品1中的吞咽后蒸气和鼻腔蒸气减少。然而,与样品2相比,样品1的香气特征被评级为更高。据信,总清凉、喉咙总温暖和喉咙总清凉的减少可能是消费者可察觉的。

[0031] 发现与包含0.0699%浆果风味、0.0149%WS-5、0.0046%薄荷醇和0.0010%其它感觉剂的样品4相比,包含0.07%浆果风味、0.03%WS-5和0.04%薄荷醇的样品3对于大多数感官属性评级较高。具体地,与样品4相比,小组成员发现样品3中的总清凉、喉咙总温暖和喉咙总清凉较多。总清凉、喉咙总温暖和喉咙总清凉的增加可能是消费者可察觉的。此外,与样品4相比,样品3中的吞咽后蒸气和鼻腔蒸气增加。样品3和样品4的香气特征类似。

[0032] 消费者研究

[0033] 进行消费者研究以了解液体药物制剂中优选的感官属性和所需的风味特征。

[0034] 使用以下标准选择小组成员:

[0035] • 在过去的12个月里,所有人都患有咳嗽、感冒或流感

[0036] • 在过去的12个月里,所有人都用非处方药物治疗

[0037] • 所有人都是液体咳嗽、感冒或流感药物的使用者,或者开放使用液体咳嗽、感冒或流感药物。

[0038] 在第一个消费者研究中,消费者如下评价可商购获得的液体药物产品。

[0039] 进行均衡的不完全区组随机化顺序型单一产品盲显示和味觉测试。285名消费者小组成员使用了20种可商购获得的液体药物产品中的8种,从而导致每种产品被114名小组成员使用。每名小组成员吞下30mL产品,并且然后根据他或她注意到的感官属性填写评级产品的问卷。评级为100分等级,如下:(100)优秀,(75)非常好,(50)良好,(25)一般和(0)差。在摄取每种产品之间需要至少6小时的等待期。

[0040] 在另一时间进行的第二次消费者研究中,消费者如下评价具有三种药物活性物质的液体测试制剂。

[0041] 进行了7个测试分支的随机化完全区组顺序型单一产品。100名消费者小组成员吞

下30mL每种测试制剂。吞咽后,每名消费者小组成员填写一份调查问卷,并根据他或她在制剂中注意到的感官属性对该制剂进行评级。评级为100分等级,如下:(100)优秀,(75)非常好,(50)良好,(25)一般和(0)差。消费者小组成员每天测试2种制剂,持续3天,并且1种制剂测试1天。摄取每种制剂之间需要至少4小时的等待期。

[0042] 在另一时间进行的第三次消费者研究中,消费者如下评价具有四种药物活性物质的液体测试制剂。

[0043] 进行了8个测试分支的随机化完全区组顺序型单一产品。由100名消费者组成的单独小组吞下30mL每种测试制剂。吞咽后,每名消费者小组成员填写一份调查问卷,并按上述方法对制剂进行评级。消费者小组成员每天测试2种制剂,持续5天。摄取每种制剂之间需要至少4小时的等待期。

[0044] 表3中描述了在第一次消费者研究中评价的可商购获得的产品中的五种。所呈现的产品代表评价的柑橘风味的三种药物活性产品和四种药物活性产品。

[0045] 表3

[0046]

制剂	剂量大小	每剂量的活性成分	赋形剂
TYLENOL [®] Cold Max Daytime Citrus Burst Liquid ¹	15mL	对乙酰氨基酚(325mg), 右美沙芬 HBr (10mg)和去氧肾上腺素 HCl (5mg)	酒精, 无水柠檬酸, FD&C 黄色 6 号, 风味剂, 甘油, 丙二醇, 纯化水, 苯甲酸钠, 山梨糖醇溶液, 三氯蔗糖
Walgreens [®] Daytime Non-Drowsy Cold & Flu Relief ²	15mL	对乙酰氨基酚(325mg), 右美沙芬 HBr (10mg)和去氧肾上腺素 HCl (5mg)	丁基羧基苯甲醚, 依地酸二钠, FD&C 黄色 6 号, 风味剂, 甘油, 薄荷醇, 磷酸二氢钠, 聚乙二醇, 丙二醇, 纯化水, 糖精钠, 蔗糖, 黄原胶
Mucinex [®] Fast-Max [®] Cold, Flu & Sore Throat ³	20mL	对乙酰氨基酚(650mg), 右美沙芬 HBr (20mg), 愈创甘油醚(400mg)和去氧肾上腺素 HCl (10mg)	无水柠檬酸, 依地酸二钠, FD&C 蓝色 1 号, FD&C 红色 40 号, 风味剂, 甘油, 丙二醇, 没食子酸丙酯, 纯化水, 苯甲酸钠, 山梨糖醇, 三氯蔗糖, 柠檬酸三钠二水合物, 黄原胶
Tylenol [®] Severe Daytime Cool Burst [®] Cold Multi-Symptom ⁴	15mL	对乙酰氨基酚(325mg), 愈创甘油醚(200mg), 右美沙芬 HBr (10mg)和去氧肾上腺素 HCl (5mg)	无水柠檬酸, 乙醇, FD&C 蓝色 1 号, 风味剂, 甘油, 丙二醇, 纯化水, 苯甲酸钠, 山梨糖醇溶液, 三氯蔗糖
TYLENOL [®] Cold + Flu Severe Warming Honey Lemon ⁵	15mL	对乙酰氨基酚(325mg), 愈创甘油醚(200mg), 右美沙芬 HBr (10mg)和去氧肾上腺素 HCl (5mg)	无水柠檬酸, FD&C 蓝色 1 号, FD&C 红色 40 号, FD&C 黄色 6 号, 风味剂, 甘油, 丙二醇, 纯化水, 苯甲酸钠, 山梨糖醇溶液, 三氯蔗糖

[0047] ¹批号ENCA; 到期时间: 2014年11月; 于2013年5月16日从CVS.com购买

[0048] ²批号3AK0721; 到期时间: 2014年6月; 于2013年5月16日从Walgreens.com购买

[0049] ³批号1002471; 到期时间: 2013年10月

[0050] ⁴批号DGCU; 到期时间: 2013年6月

[0051] ⁵批号FBCT; 到期时间: 2015年1月; 于2013年5月16日从CVS.com购买

[0052] 表4和5总结了具有三种药物活性物质的样品的消费者测试结果(消费者研究1和2)。下表中呈现的样品1和2未与可商购获得的产品同时或通过相同的小组成员进行测试; 但是, 为便于比较, 数据一起显示。

[0053] 使用类似的测试方案进行消费者测试, 并且有理由相信即使在测试期间使用不同的小组成员, 结果也不会显著不同。这些数字表示对每种制剂进行评分的消费者小组成员

的平均分数。

[0054] 表4

单独属性	样品 1	样品 2	TYLENOL [®] Cold Max Daytime Citrus Burst Liquid	Walgreens [®] Daytime Non-Drowsy Cold & Flu Relief
总体 (OA) 产品评级	62	57	53	59
感知有效性	69	65	54	65
口内厚度	68	63	51	65
易于吞咽	76	63	69	63
香气	69	54	62	54
OA 风味	58	49	50	48
风味强度	60	55	54	54
甜味	60	47	52	47
苦味	55	46	45	43
药用味道	51	50	48	48
余味	58	44	50	42
OA 清凉感觉	67	68	52	66
OA 温暖感觉	59	60	47	58
喉咙涂层	62	63	54	66

[0056] 表5

[0057]

因子平均值	样品 1	样品 2	TYLENOL [®] Cold Max Daytime Citrus Burst Liquid	Walgreens [®] Daytime Non- Drowsy Cold & Flu Relief
OA 清凉/温暖&喉咙涂层	63	64	51	63
令人愉快的风味 (香气, OA 风味, 风味 强度)	62	53	56	52
均衡的味道 (甜味, 苦味, 药用味, 余味)	56	47	49	45

[0058] 进行因子分析后,发现某些感官属性聚集在一起,并且推动了总体消费者的接受度以及药物有效的观念。结果发现,消费者对提供令人愉快的风味和均衡味道的产品给出了总体更高的评级。令人愉快的风味是香气、总体风味和风味强度的组合,而均衡的味道是甜味、苦味、药用味道和余味的组合。如果液体药物太甜,则消费者认为该药物是为儿童配制的,对成人来说可能效果较差。然而,如果液体药物太苦,则消费者认为该药可能具有太多副作用。还发现,当消费者提供总体清凉/温暖和喉咙涂层的感觉并且还提供均衡的味道

时,消费者认为产品是有效的药物。

[0059] 根据DPP小组,样品1的清涼和温暖感官属性评级较低,与样品2相比,消费者具有更高的总体产品评级和有效性感。还发现消费者将样品1的总体清涼感觉评级为类似于样品2,即使样品1的感觉剂的总水平较低。此外,与样品2相比,消费者将样品1评级为对于令人愉快的风味较高和均衡的味道,即使样品2具有更高水平的风味和感觉剂也是如此。

[0060] 在与包含三种药物活性物质的可商购获得的柑橘风味液体药物相比时,消费者将样品1评级为总体产品评级、有效性感、令人愉快的风味和均衡味道较高。

[0061] 表6和7总结了具有四种药物活性物质的样品的消费者测试结果(消费者研究1和3)。下表中呈现的样品3和4未与可商购获得的产品同时或通过相同的小组成员进行测试;但是,为便于比较,数据一起显示。

[0062] 使用类似的测试方案进行消费者测试,并且有理由相信即使在测试期间使用不同的小组成员,结果也不会显著不同。这些数字表示对每种制剂进行评分的消费者小组成员的平均分数。

[0063] 表6

[0064]

单独属性	样品 3	样品 4	Mucinex [®] Fast Max [®] Cold, Flu & Sore Throat	Tylenol [®] Severe Daytime Cool Burst [®] Cold Multi-Symptom	Tylenol [®] Cold and Flu Severe Warming Honey Lemon
OA 产品评级	58	53	49	46	31
感知有效性	63	59	49	55	44
口内厚度	64	63	60	46	46
易于吞咽	69	62	62	57	58
香气	63	58	66	49	38
OA 风味	50	44	40	34	23
风味强度	53	50	47	45	33
甜味	51	43	44	36	27
苦味	46	42	35	40	31
药用味道	45	41	41	41	30
余味	46	40	34	34	24
OA 清涼感觉	60	52	35	66	28
OA 温暖感觉	56	50	40	51	31
喉咙涂层	56	60	50	53	36

[0065] 表7

[0066]

因子平均值	样品 3	样品 4	Mucinex [®] Fast Max [®] Cold, Flu & Sore Throat	Tylenol [®] Severe Daytime Cool Burst [®] Cold Multi- Symptom	Tylenol [®] Cold and Flu Severe Warming Honey Lemon
OA 清凉/温暖&喉咙 涂层	57	54	42	57	32
令人愉快的风味 (香气, OA 风味, 风味强度)	55	50	51	42	31
均衡的味道 (甜味, 苦味, 药用	47	42	39	38	28

[0067]

味, 余味)					
--------	--	--	--	--	--

[0068] 发现根据DPP小组评级的感官属性较高的样品3与样品4相比具有较高的总体产品评级和有效性感。此外,与样品4相比,消费者对样品3的总体清凉/温暖和喉咙涂层、令人愉快的风味和均衡的味道评级更高。与样品4相比,样品3具有十倍的薄荷醇和两倍量的WS-5,这可能导致更高水平的苦味,但仍具有更高的总体产品评级。

[0069] 在与包含四种药物活性物质的可商购获得的液体药物相比时,样品3具有类似于Tylenol[®] Severe Daytime Cool Burst[®] Cold Multi-Symptom的总体清凉/温暖和喉咙涂层的感觉,但评级高于Mucinex[®] Fast Max[®] Cold, Flu & Sore Throat和Tylenol[®] Cold and Flu Severe Warming Honey Lemon。此外,消费者评级样品3的总体产品评级、有效性感、令人愉快的风味和均衡的味道是最高的。

[0070] 消费者更喜欢液体药物,其提供均衡的味道和感官体验,与产品的广告有益效果相匹配。在一些示例中,与三种药物活性产品相比,消费者可能更喜欢四种药物活性产品,其可被视为更强的药物,以提供更强的感官体验。在其它示例中,与四种药物活性产品相比,消费者可能更喜欢三种药物活性产品以提供更强的感官体验。在一个示例中,消费者可能更喜欢提供更强香气、总体风味和/或风味强度的液体药物。在其它示例中,消费者可能更喜欢具有较少香气、总体风味和/或风味强度的液体药物。在一些示例中,消费者可能更喜欢具有更多甜味、苦味和/或余味的液体药物。在其它示例中,消费者可能更喜欢具有较少甜味、苦味和/或余味的液体药物。

[0071] 在一个示例中,液体药物可包含三种药物活性物质,并且可具有如通过DPP小组确定的大于约40,在另一个示例中大于约50,并且在另一个示例中大于约55的总清凉度。在一个示例中,液体药物可包含四种药物活性物质,并且可具有如通过DPP小组确定的大于约40,在另一个示例中大于约45,在另一个示例中大于约50,并且在另一个示例中大于约55的总清凉度。在一个示例中,液体药物可包含三种药物活性物质,并且可具有如通过DPP小组

确定的大于包含四种药物活性物质的液体药物的总清凉度的总清凉度。在另一个示例中，液体药物可包含三种药物活性物质，并且可具有如通过DPP小组确定的小于包含四种药物活性物质的液体药物的总清凉度的总清凉度。在另一个示例中，液体药物可包含三种药物活性物质，并且可具有如通过DPP小组确定的近似等于包含四种药物活性物质的液体药物的总清凉度的总清凉度。

[0072] 液体组合物可包含一种或多种感觉剂。感觉剂的非限制性示例可包括清凉感觉剂、温暖感觉剂、麻刺感觉剂、以及它们的组合。感觉剂可向口、喉咙、鼻腔和/或鼻窦通道递送感觉信号，使得使用者可感知到液体药物立即起作用以减轻疾病。在一个示例中，感觉剂可通过舒缓喉咙和/或给予更自由的呼吸感觉来为使用者提供症状缓解。

[0073] 清凉感觉剂的非限制性示例可包括WS-23 (2-异丙基-N,2,3-三甲基丁酰胺)、WS-3 (N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺)、WS-30 (1-甘油基-对薄荷烷-3-羧酸酯)、WS-4 (乙二醇-对薄荷烷-3-羧酸酯)、WS-14 (N-叔丁基-对薄荷烷-3-甲酰胺)、WS-12 (N-(4-,乙氧基苯基)-对薄荷烷-3-甲酰胺)、WS-5 (3-(对薄荷烷-3-甲酰胺基)乙酸乙酯)、薄荷醇、1-薄荷酮甘油缩酮 (由Symrise,Holzminden,Germany以Frescolat[®] MGA出售)、(-)-乳酸薄荷酯 (由Symrise,Holzminden,Germany以Frescolat[®] ML出售)、(-)-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇 (由Vantage Specialty Ingredients,Inc.,Warren,NJ以Coolact[®] 10出售)、3-(1-薄荷氧基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇、(-)-异胡薄荷醇 (由Takasago International,Tokyo,Japan以Coolact P[®]出售)、顺式和反式对薄荷烷-3,8-二醇 (由Takasago International以Coolact[®] 38D出售)、薄荷基吡咯烷酮羧酸酯 (由Givaudan Active Beauty,Verbuer,Switzerland以Questice[®]出售)、(1R,3R,4S)-3-薄荷基-3,6-二氧杂庚酸酯 (购自Firmenich,Geneva,Switzerland)、(1R,2S,5R)-3-薄荷基甲氧基乙酸酯 (购自Firmenich)、(1R,2S,5R)-3-薄荷基3,6,9-三氧杂癸酸酯 (购自Firmenich)、(1R,2S,5R)-薄荷基11-羟基-3,6,9-三氧杂十一酸酯 (购自Firmenich)、(1R,2S,5R)-3-薄荷基(2-羟基乙氧基)乙酸酯 (购自Firmenich)、Icilin (也被称为AG-3-5 (化学名称1-(2-羟基苯基)-4-(3-硝基苯基)-3,6-二氢嘧啶-2-酮))、4-甲基-3-(1-吡咯烷基)-2[5H]-咪喃酮、薄荷油、L-琥珀酸单薄荷酯、L-戊二酸单薄荷酯、2-1-薄荷氧基乙醇 (Coolact[®] 5)、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇 (由Takasago International以TK10出售)、N-(4-氰基甲基苯基)-对薄荷烷甲酰胺 (由Givaudan以Evercool[™] 180出售)、以及它们的组合。

[0074] 在一个示例中，液体药物可包含按液体药物的重量计约0.001%至约1%的清凉感觉剂，在另一个示例中约0.01%至约0.5%的清凉感觉剂，在另一个示例中约0.02%至约0.25%，并且在另一个示例中约0.03%至约0.10%的清凉感觉剂。

[0075] 在一个示例中，液体药物可包含按液体药物的重量计约0.001%至约1%的WS-5。在一个示例中，液体药物可包含约0.01%至约0.8%的WS-5，在另一个示例中约0.015%至约0.5%，在另一个示例中约0.02%至约0.25%，并且在另一个示例中约0.03%至约0.15%。在一个示例中，液体药物可包含约0.01%至约0.05%的WS-5。在一个示例中，液体药物可包含约0.03%的WS-5。在一个示例中，液体药物可包含约0.015%的WS-5。使用WS-5的一个优点是它可能有助于制剂稳定性。在一个示例中，WS-5比WS-3可更易溶解。使用WS-5

的另一个优点是它可在喉咙和口腔中以低水平提供持久、强烈的清凉感觉。清凉感觉剂,诸如WS-3或3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇,可分别仅在口腔或喉咙中提供清凉感觉。

[0076] 在一个示例中,液体药物基本上不含WS-3。如本文所用,基本上不含WS-3是指液体组合物包含按液体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WS-3。

[0077] 在一个示例中,液体药物不包含3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇,因为它可增加愈创甘油醚的苦味。

[0078] 在一个示例中,WS-5可提供比WS-3、WS-12和WS-23更强的清凉特性和/或更持久的清凉感觉。

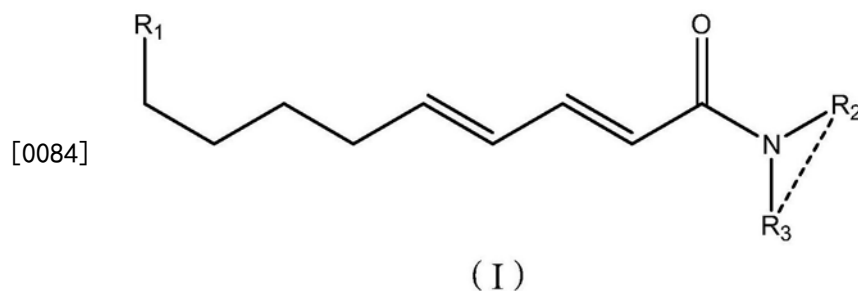
[0079] 在一个示例中,液体药物可包含按液体药物的重量计约0.001%至约1%的薄荷醇。在一个示例中,液体药物可包含约0.01%至约0.5%,在另一个示例中约0.02%至约0.25%,并且在另一个示例中约0.03%至约0.1%。在一个示例中,液体药物可包含约0.04%的薄荷醇,并且在另一个示例中约0.05%的薄荷醇。在一个示例中,薄荷醇可发挥鼻腔减充血作用、咳嗽抑制、口服麻醉和/或镇咳作用。在一个示例中,液体药物不包含大于约0.04%的薄荷醇,因为较高水平的薄荷醇可能增加包含愈创甘油醚的液体制剂的苦味。

[0080] 在一个示例中,液体药物可仅包含一种清凉感觉剂,并且在另一个示例中,液体药物可包含多余一种清凉感觉剂。在一个示例中,液体药物可包含WS-5和薄荷醇作为清凉感觉剂。在一个示例中,薄荷醇与WS-5的比率可为约1:1至约4:1,在另一个示例中约1.2:1至约3:1,并且在另一个示例中约1.3:1至约2.6:1。

[0081] 温暖感觉剂的非限制性示例可包括香草醇正丁基醚(由Takasago International以TK-1000出售)、Heatenol™(购自Sensient Pharmaceutical, St. Louis, MO)、Optaheat(由Symrise, Holzminden, Germany出售)、姜提取物、辣椒酞、肉桂、辣椒素、咖喱、异丁酸香兰酯、诺香草胺、香草基丁醚(可以商品名Hotact® VBE商购获得)、胡椒碱、以及它们的组合。温暖感觉剂可以按液体药物的重量计约0.005%至约2%,在另一个示例中约0.01%至约1%,并且在另一个示例中约0.1%至约0.5%存在。

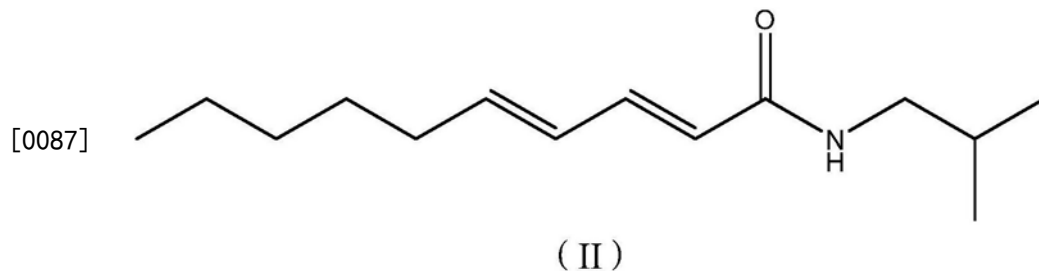
[0082] 麻刺感觉剂的非限制性示例可包括四川胡椒、羟基甲位山椒醇、粉头果提取物(jambu extracts)、千日菊酰胺、以及它们的组合。在一个示例中,麻刺感觉剂可以按液体药物的重量计约0.005%至约1%,在另一个示例中约0.01%至约0.5%,并且在另一个示例中约0.015%至约0.3%存在。

[0083] 组合物可任选地包含一种或多种流涎剂。流涎剂的非限制性示例包括式(I):



[0085] 其中R₁表示C1-C2正烷基;R₂为2-甲基-1-丙基,并且R₃为氢,或者R₂和R₃合在一起为具有式-(CH₂)_n-的部分(由虚线表示),其中n为4或5,以及它们的组合。

[0086] 在一个实施方案中,流涎剂包括以下材料,其中R₂为2-甲基-1-丙基,并且R₃为氢,在另一个实施方案中,流涎剂包括以下材料,其中R₁为C1正烷基,R₂为2-甲基-1-丙基,并且R₃为氢。在另一个实施方案中,流涎剂包括反式墙草碱,一种具有根据式(II)的结构的化学品:



[0088] 在另一个实施方案中,流涎剂可包括碳酸氢钠、氯化钠、反式墙草碱、以及它们的组合。在一个示例中,流涎剂可以按液体药物的重量计约0.05%至约2%,在另一个实施方案中约0.1%至约1%,并且在另一个示例中约0.25%至约0.75%存在。

[0089] 在一个示例中,液体药物可包含一种或多种活性药剂。在一个示例中,液体药物可包含三种或更多种活性药剂。在一个示例中,液体药物包含三种活性药剂。在另一个示例中,液体药物包含四种活性药剂。

[0090] 在一个示例中,活性药剂是多症状缓解(MSR)感冒/流感活性物质,其可用于治疗一种或多种感冒/流感症状。MSR感冒/流感活性物质可用于治疗多种感冒/流感症状,该症状包括鼻充血、流鼻涕、打喷嚏、头痛、干咳、喉咙痛、窦压力或疼痛、胸闷、肌肉酸痛/疼痛、湿咳/胸咳、发烧、以及它们的组合。MSR感冒/流感活性物质可包括减充血剂、祛痰剂、抗组胺剂、止咳药、镇痛药、以及它们的组合。

[0091] 祛痰剂的非限制性示例可包括愈创甘油醚、氨溴索、溴己新、以及它们的组合。在一个示例中,祛痰剂可为愈创甘油醚。

[0092] 在一个示例中,剂量可包含约50mg的愈创甘油醚,在另一个示例中约100mg,在另一个示例中约200mg,并且在另一个示例中约400mg。在一个示例中,液体药物可包含按液体药物的重量计约0.1%至约6%的愈创甘油醚,在另一个示例中约0.5%至约4%,并且在另一个示例中约1%至约3%。

[0093] 在一个示例中,液体药物可包含愈创甘油醚和WS-5,并且愈创甘油醚与WS-5的比率可为约10:1至约1,000:1,在另一示例中约20:1至约100:1,并且在另一个示例中约40:1到约80:1。

[0094] 抗组胺剂的非限制性示例可包括氯苯那敏、地氯雷他定、左西替利嗪、苯海拉明、琥珀酸多西拉敏、曲普利啶、氯马斯汀、非尼拉敏、溴苯那敏、右溴苯那敏、氯雷他定、西替利嗪和非索非那定、氨来咕诺、烷基胺衍生物、可玛林、阿伐斯汀、异丁司特、巴米品、酮替芬、奈多罗米、奥马珠单抗、二甲茛定、奥沙米特、吡嘧司特、吡咯他敏、喷替吉肽、噻苯哌胺、哌香豆司特、托普帕敏、雷马曲班、瑞吡司特、甲磺司特、氨基烷基醚、他扎司特、溴苯海拉明、曲尼斯特、卡比沙明、曲咕诺、氯苯沙明、二苯拉林、恩布拉敏、对甲基苯海拉明、莫沙斯汀、奥芬那君、苯托沙敏、赛达斯丁、乙二胺衍生物、氯吡拉敏、氯森、美沙吡林、吡拉明、他拉斯丁、西尼二胺、盐酸桑西胺、曲吡那敏、哌嗪、氯环利嗪、氯西尼嗪、高氯环嗪、羟嗪、三环类、吩噻嗪、美喹他嗪、异丙嗪、甲硫噻丙铵、阿扎他定、赛庚啶、地普托品、地氯雷他定、异西喷

地、奥洛他定、卢帕他定、安他唑啉、阿司咪唑、氮卓斯汀、贝他斯汀、克立咪唑、依巴斯汀、依美斯汀、依匹斯汀、左卡巴斯汀、美海屈林、咪唑斯汀、苯茛胺、特非那定、曲托喹啉、苯福林(PE)、伪麻黄碱(PSE)、以及它们的组合。

[0095] 在一个示例中,液体药物可包含按液体药物的重量计约0.01%至约0.1%的抗组胺剂,在另一个示例中约0.02%至约0.07%的抗组胺剂,并且在另一个示例中约0.03%至约0.05%的抗组胺剂。

[0096] 在一个示例中,抗组胺剂可以是PE及其药学上可接受的盐。在一个示例中,液体药物的剂量可包含约2.5mg的PE,在另一个示例中约5mg的PE,在另一个示例中约10mg的PE,并且在另一个示例中约20mg的PE。例示性的PE盐包括盐酸去氧肾上腺素和氢溴酸去氧肾上腺素。

[0097] 在另一个示例中,抗组胺剂可为PSE。在一个示例中,液体药物的剂量可包含约120mg的PSE,并且在另一个示例中约30mg的PSE。在一个示例中,抗组胺剂可为琥珀酸多西拉敏,并且液体药物的剂量可包含约12.5mg的琥珀酸多西拉敏。在另一个示例中,抗组胺剂可为氯苯那敏。在一个示例中,液体药物的剂量可包含约2mg的氯苯那敏,并且在另一个示例中液体药物的剂量可包含约4mg的氯苯那敏。

[0098] 镇咳药的非限制性示例可包括右美沙芬(DXM)、可待因、氯苯达诺、左羟丙哌嗪、以及它们的组合。在一个示例中,液体药物可包含按液体药物的重量计约0.01%至约0.2%的镇咳药,在另一个示例中约0.025%至约0.1%,并且在另一个示例中约0.04%至约0.075%的镇咳药。

[0099] 在一个示例中,镇咳药是DXM及其药学上可接受的盐,诸如氢溴酸右美沙芬。在一个示例中,液体药物的剂量可包含约5mg的DXM,在另一个示例中约10mg的DXM,在另一个示例中约15mg的DXM,在另一个示例中约20mg的DXM,并且在另一个示例中约30mg的DXM。

[0100] 镇痛药的非限制性示例可包括对乙酰氨基酚(APAP)、布洛芬、酮洛芬、双氯芬酸、萘普生、阿司匹林、以及它们的组合。在一个示例中,液体药物可包含按液体药物的重量计约0.5%至约3.5%的镇痛药,在另一个示例中约1%至约3%的镇痛药,并且在另一个示例中约1.5%至约2%的镇痛药。在一个示例中,镇痛药是APAP。在一个示例中,液体药物可包含约80mg的APAP,在另一个示例中约160mg,在另一个示例中约325mg,并且在另一个示例中约650mg。

[0101] 在一个示例中,液体药物可包含水和丙二醇。在一个示例中,液体药物可包含约15%至约80%的水,在另一个示例中约25%至约75%的水,在另一个示例中约40%至约70%的水,在另一个示例中约35%至约65%的水,并且在另一个示例中约45%至约60%的水。在另一个示例中,液体药物可包含约5%至约40%的丙二醇,在另一个示例中约15%至约35%的丙二醇,并且在另一个示例中约20%至约30%的丙二醇。

[0102] 在一个示例中,液体药物可包含约1%至约15%的乙醇,在另一个示例中约3%至约12%的乙醇,并且在另一个示例中约6%至约10%的乙醇。

[0103] 液体药物可包含甜味剂以提供甜味,并且味道掩蔽提供苦味特征的活性物质和赋形剂。在一个示例中,液体药物可包含约2%至约25%的甜味剂,在另一个示例中约5%至约20%的甜味剂,在另一个示例中约7%至约15%的甜味剂,并且在另一个示例中约8%至约12%的甜味剂。

[0104] 甜味剂的非限制性示例包括营养性甜味剂、糖醇、合成糖、高强度天然甜味剂、以及它们的组合。营养性甜味剂的非限制性示例可包括果糖、半乳糖、以及它们的组合。在一个示例中，甜味剂可为高果糖玉米糖浆。糖醇的非限制性示例可包括木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、异麦芽、赤藓糖醇、甘油、以及它们的组合。在一个示例中，液体药物可包含约1%至约30%的糖醇，在另一个示例中约5%至约28%的糖醇，在另一个示例中约10%至约25%的糖醇，并且在另一个示例中约13%至约23%的糖醇。在一个示例中，液体药物可包含约5%至约20%的山梨糖醇，在另一个示例中约7%至约18%的山梨糖醇，并且在另一个示例中约10%至约15%的山梨糖醇。在另一个示例中，液体药物可包含约3%至约15%的甘油，在另一个示例中约5%至约10%的甘油，并且在另一个示例中约7%至约9%的甘油。

[0105] 合成甜味剂的非限制性示例可包括糖精钠、丁磺氨钾、三氯蔗糖、天冬甜素、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、环拉酸盐、以及它们的混合物。在一个示例中，液体药物可包含约0.01%至约0.5%的人造甜味剂，在另一个示例中约0.1%至约0.3%的人造甜味剂，并且在另一个示例中约0.15%至约0.25%的人造甜味剂。

[0106] 高强度天然甜味剂的非限制性示例可包括蛇菊苷、莱鲍迪甙A、莱鲍迪甙C、杜克甙、甘草酸铵、奇异果甜蛋白、以及它们的组合。

[0107] 在一个示例中，液体药物可包含缓冲剂。缓冲剂可有助于保持液体药物内恒定的pH。在一个示例中，液体药物可包含约0.05%至约2%的缓冲剂，在另一个示例中约0.1%至约1%的缓冲剂，在另一个示例中约0.15%至约0.5%的缓冲剂，并且在另一个示例中约0.18%至约0.25%的缓冲剂。缓冲剂的非限制性示例可包括乙酸、乙酸钠、柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、碳酸钠、碳酸氢钠、琥珀酸、琥珀酸钠、磷酸二氢钾和磷酸。

[0108] 在一个示例中，液体药物可包含防腐剂。在一个示例中，液体药物可包含约0.01%至约1%的防腐剂，在另一个示例中约0.05%至约0.5%的防腐剂，在另一个示例中约0.07%至约0.3%的防腐剂，并且在另一个示例中约0.08%至约0.15%的防腐剂。防腐剂的示例可包括苯扎氯铵、乙二胺四乙酸(EDTA)、苯醇、山梨酸钾、对羟苯甲酸酯、苯甲酸、苯甲酸钠、以及它们的混合物。

[0109] 在一个示例中，液体药物可包含增稠剂。在一个示例中，液体药物可包含约0.01%至约3%的增稠剂，在另一个示例中约0.05%至约1.5%的增稠剂，在另一个示例中约0.1%至约0.75%的增稠剂，并且在另一个示例中约0.12%至约0.3%的增稠剂。增稠剂的非限制性示例可包括黄原胶、角叉菜胶、聚丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、和羟丙基甲基纤维素)、以及它们的组合。

[0110] 液体药物可为任何颜色。颜色的非限制性示例可包括红色、绿色、琥珀色、橙色、黄色、蓝色、粉红色、紫罗兰色、蓝绿色、以及它们的组合。在一个示例中，液体药物为绿色。在另一个示例中，液体药物为透明的。

[0111] 液体药物可包含提供颜色的染料。可用于本发明中的染料的非限制性示例包括FD&C蓝色1号、FD&C蓝色2号、D&C蓝色4号、D&C蓝色9号、FD&C绿色3号、D&C绿色5号、D&C绿色6号、D&C绿色8号、D&C橙色4号、D&C橙色5号、D&C橙色10号、D&C橙色11号、FD&C红色3号、FD&C红色4号、D&C红色6号、D&C红色7号、D&C红色17号、D&C红色21号、D&C红色22号、D&C红色27号、D&C红色28号、D&C红色30号、D&C红色31号、D&C红色33号、D&C红色34号、D&C红色36号、D&

C红色39号、FD&C红色40号、D&C紫罗兰色2号、FD&C黄色5号、FD&C黄色6号、D&C黄色7号、Ext.D&C黄色7号、D&C黄色8号、D&C黄色10号、D&C黄色11号、以及它们的组合。在一个示例中,液体药物可包含约0.001%至约0.1%的染料,在另一个示例中约0.002%至约0.05%的染料,并且在另一个示例中约0.003%至约0.01%的染料。

[0112] 液体药物可包含风味剂。风味剂的非限制性示例可包括天然风味剂、人工风味剂、人工提取物、天然提取物、以及它们的组合。风味剂的非限制性示例包括:香草、蜂蜜柠檬樱桃香草、苹果、杨梅、山竹、桃、蜂蜜姜、春黄菊、樱桃、樱桃奶油、薄荷、香草薄荷、黑浆果、黑莓、悬钩子、胡椒薄荷、留兰香、蜜桃、巴西莓、越橘、蜂蜜越橘、热带水果、火龙果、枸杞、红茎薄荷、石榴、红醋栗、草莓、柠檬、酸橙、桃姜、橙、香橙奶油、奶昔、杏、对丙烯基茴香醚、姜、菠萝蜜、杨桃、蓝莓、果汁喷趣酒、柠檬草、春黄菊柠檬草、薰衣草、香蕉、草莓香蕉、葡萄、蓝悬钩子、柠檬酸橙、咖啡、蒸汽加压煮出的浓咖啡、热牛奶咖啡、蜂蜜、冬青薄荷、泡泡糖、果馅饼蜂蜜柠檬、酸柠檬、绿苹果、博伊增莓、大黄、草莓大黄、柿子、绿茶、黑茶、红茶、白茶、蜂蜜酸橙、樱桃酸橙、苹果、橘子、柚子、猕猴桃、梨、香草醛、乙基香草醛、麦芽酚、乙基麦芽酚、南瓜、胡萝卜饼、白巧克力悬钩子、巧克力、白巧克力、牛奶巧克力、黑巧克力、巧克力草棉糖、苹果馅饼、肉桂、榛实、杏仁、奶油、焦糖炖蛋、焦糖、蕉糖果仁、黄油、黄油太妃糖、焦糖太妃糖、芦荟、威士忌、朗姆酒、可可、甘草、菠萝、番石榴、甜瓜、西瓜、接骨木莓、山莓和奶油、桃芒果、冷浆果、冰柠檬、花蜜、香料花蜜、热带芒果、苹果酱、花生酱、橘子、橘子酸橙、草棉糖、棉花糖、苹果汁、橙巧克力、以及它们的混合物。

[0113] 液体药物可包含约0.01%至约1%的风味剂,在另一个示例中约0.03%至约0.5%,并且在另一个示例中约0.1%至约0.3%。

[0114] 在一个示例中,液体药物可包含柑橘风味剂。在一个示例中,液体药物可包含浆果风味剂。

[0115] 在一个示例中,液体药物可出售和/或储存在初级容器中。在一个示例中,初级容器可以是用于容纳液体的瓶子。在一个示例中,初级容器可以是半透明的。在一个示例中,初级容器可以是不透明的。

[0116] 初级容器可由任何合适的材料制成。用于初级容器的合适材料的非限制性示例可包括玻璃、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)、乙二醇改性的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETG)、定向聚丙烯(OPP)、聚氯乙烯(PVC)、聚偏二氯乙烯(PVDC)、尼龙、聚对苯二甲酸乙二醇酯聚酯(PETP)、聚苯、以及它们的组合。在一个示例中,初级容器可由PET制成。

[0117] 在一个示例中,初级容器可包含任何数量的单位剂量。在一个示例中,初级容器包含一个单位剂量。在一个示例中,初级容器可包含打算在2小时至8小时内消耗的单位剂量,在另一个示例中4小时至8小时,在另一个示例中8小时至16小时,在另一个示例中12小时至24小时,在另一个示例中2天至14天,在另一个示例中3天至12天,在另一个示例中4天至10天,在另一个示例中5天至9天,在另一个示例中6天至8天,并且在另一个示例中7天。打算如何消耗剂量可通过包装说明或制造商、政府健康监管机构或美国联邦药物管理局(FDA)的指导来确定。在一个示例中,说明可打印在初级容器上,打印在次级容器上,或者可以其它方式伴随初级容器诸如包装插页。在一个示例中,初级包装包括1液量盎司(fl.oz.) (0.03L)至24fl.oz. (0.71L),在另一个示例中1.5fl.oz. (0.04L)至18fl.oz. (0.53L),在另一个示例2fl.oz. (0.06L)至16fl.oz. (0.47L),在另一个示例中3fl.oz. (0.9L)至12fl.oz.

(0.35L), 在另一个示例中4fl.oz. (0.1L) 至10fl.oz. (0.30L), 并且在另一个示例中6fl.oz. (0.17L) 至8fl.oz. (0.24L)。

[0118] 基于其中所包含的单位剂量的数量、尺寸和类型, 根据需要, 初级容器可具有不同的形状和尺寸。在一个示例中, 初级容器的尺寸可被设计成便于携带。

[0119] 在一个示例中, 初级容器可被包装在次级包装中。次级容器可由多种材料制成, 其非限制性示例包括纸材、硬纸板、纸板、透明包装、套管、塑料、以及它们的组合。在一个示例中, 没有次级容器。

[0120] 在一个示例中, 消费者可去商店, 因为她患有感冒和/或流感并且需要一种或多种产品来帮助缓解她的症状。消费者可在商店的货架上找到一系列感冒和/或流感产品。在一个示例中, 货架上的系列可包括第一液体多症状缓解感冒和流感产品, 该第一液体多症状缓解感冒和流感产品包含三种药物活性物质, 该第一液体多症状缓解感冒和流感产品邻近或接近第二液体多症状缓解感冒和流感产品, 该第二液体多症状缓解感冒和流感产品包含四种药物活性物质。在一个示例中, 第一液体产品可包含对乙酰氨基酚、右美沙芬HBr和去氧肾上腺素HCl。在一个示例中, 第二液体产品可包含愈创甘油醚、对乙酰氨基酚、右美沙芬HBr和去氧肾上腺素HCl。

[0121] 在一个示例中, 第一液体产品可包含比第二液体产品少的WS-5。在一个示例中, 第一液体产品可包含第二液体产品的约一半量的WS-5。在一个示例中, 第一液体产品和第二液体产品可具有约等量的WS-5。

[0122] 在一个示例中, 第一液体产品可包含选自N-乙基-对薄荷烷-3-甲酰胺、3-1-薄荷氧基丙烷-1,2-二醇、香草基丁基醚、2-异丙基-N,2,3-三甲基丁酰胺、以及它们的组合的其它感觉剂。在一个示例中, 第一液体产品基本上不含WS-5。如本文所用, 基本上不含WS-5是指第一液体产品包含按液体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WS-5。

[0123] 在一个示例中, 第二液体产品基本上不含香草基丁基醚。在一个示例中, 第二液体产品中唯一的感受剂是薄荷醇和WS-5。

[0124] 在一个示例中, 第一液体产品可包含比第二液体产品少的薄荷醇。在一个示例中, 第一液体产品可包含第二液体产品的约一半量的薄荷醇。在一个示例中, 第一液体产品和第二液体产品可包含约等量的薄荷醇。在一个示例中, 第一液体产品不包含薄荷醇。

[0125] 在一个示例中, 第一液体产品可任选地包含小于约0.03%的WS-5, 并且第二液体产品可包含约0.01%至约0.20%的WS-5。

[0126] 在一个示例中, 产品可被配制以用于白天使用。在一个示例中, 产品可被配制以用于夜间使用。在一个示例中, 液体药物可包括指导使用者在晚上睡前摄取药物的说明书。

[0127] 在一个示例中, 该系列位于药房附近的商店内, 在另一个示例中, 其位于结账处附近的商店内, 在另一个示例中, 该系列是可移动的并且可改变商店内或商店外的位置。在一个示例中, 该系列位于端架中的过道的末端处。该系列可占据整个端架, 或可占据端架的一部分。在另一个示例中, 该系列位于过道中; 其可位于过道的末端或过道的中间。在一个示例中, 该系列可以是独立的自助服务终端, 其可位于开放区域中, 因此消费者可从多个方向到达它。在另一个示例中, 该系列能够容易地移动到商店的不同区域。

[0128] 液体药物可与其它物品一起包装, 作为个人保健试剂盒的一部分。在一个示例中,

试剂盒可包括第一液体多症状缓解感冒和流感产品以及第二液体多症状缓解感冒和流感产品。

[0129] 样品1至2可如下制得。首先,通过以下制得二醇预混物:将丙二醇放入容器中,并且开始搅拌。然后将APAP、DXM、薄荷醇、WS-5、其它感觉剂和风味剂(如果存在于制剂中)加入到二醇预混物中并混合直至所有组分完全溶解。然后加入增稠剂、黄原胶并混合直至均匀,然后制成最终预混物。

[0130] 然后,通过以下制得主要混合物:将纯化水加入到容器中,并且开始搅拌。然后加入包含二水合柠檬酸钠和柠檬酸的缓冲盐并混合直至溶解。然后加入糖精钠、三氯蔗糖、色素、苯甲酸钠和PE并混合直至溶解,制成主要混合物。

[0131] 接下来,将最终预混物加入到主要混合物中,并用纯化水冲洗最终预混合容器并加入到主要混合物中。然后将山梨糖醇和甘油加入到混合物中并将其混合直至完全均匀。

[0132] 样品3至4可如下制得。首先,通过以下制得二醇预混物:将丙二醇放入容器中,并且开始搅拌。然后将APAP、DXM、GG、薄荷醇、WS-5、其它感觉剂和风味剂(如果存在于制剂中)加入到二醇预混物中并混合直至所有组分完全溶解。然后加入增稠剂、黄原胶并混合直至均匀,然后制成最终预混物。

[0133] 然后,通过以下制得主要混合物:将纯化水加入到容器中,并且开始搅拌。然后加入包含二水合柠檬酸钠和柠檬酸的缓冲盐并混合直至溶解。然后加入糖精钠、三氯蔗糖、色素、苯甲酸钠和PE并混合直至溶解,制成主要混合物。

[0134] 接下来,将最终预混物加入到主要混合物中,并用纯化水冲洗最终预混合容器并加入到主要混合物中。然后将山梨糖醇和甘油加入到混合物中并将其混合直至完全均匀。

[0135] 本文所公开的量纲和值不应理解为严格限于所引用的精确数值。相反,除非另外指明,否则每个此类量纲旨在表示所述值以及围绕该值功能上等同的范围。例如,公开为“40mm”的量纲旨在表示“约40mm”。

[0136] 除非明确排除或以其它方式限制,本文中引用的每一篇文献,包括任何交叉引用或相关专利或专利申请以及本申请对其要求优先权或其有益效果的任何专利申请或专利,均据此全文以引用方式并入本文。对任何文献的引用不是对其作为与本发明的任何所公开或本文受权利要求书保护的现有技术的认可,或不是对其自身或与任何一个或多个参考文献的组合提出、建议或公开任何此类发明的认可。此外,当本发明中术语的任何含义或定义与以引用方式并入的文献中相同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。

[0137] 虽然已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,在不脱离本发明的实质和范围的情况下可作出多个其它变化和修改。因此,本文旨在于所附权利要求中涵盖属于本发明范围内的所有此类变化和修改。