

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/36 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015651.6

[43] 公开日 2009 年 5 月 13 日

[11] 公开号 CN 101431987A

[22] 申请日 2007.4.3

[21] 申请号 200780015651.6

[30] 优先权

[32] 2006.4.4 [33] US [31] 11/398,390

[86] 国际申请 PCT/US2007/008129 2007.4.3

[87] 国际公布 WO2007/114898 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.30

[71] 申请人 麦克内尔 - PPC 股份有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 L·莱维 J·索马尼 J·K·李

A·P·G·怀特

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
代理人 张宜红

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

膜包衣的固体剂型

[57] 摘要

本发明提供了一种用于固体剂型的口腔可溶解薄膜包衣，其含有支链淀粉、一种或多种感觉指示剂和增塑剂。该薄膜包衣在口中崩解，从而释放感觉指示剂，导致即刻可感知的感觉指示。本发明还提供了用所述支链淀粉包衣组合物包衣固体口服剂型的方法。

1. 一种薄膜包衣的固体口服剂型，其包含：

a) 固体芯；

b) 口腔可溶解的薄膜包衣组合物，其含有：

i) 支链淀粉；

ii) 至少一种感觉指示剂；和

iii) 增塑剂；

其中所述薄膜包衣被施加于所述芯上。

2. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述支链淀粉占所述组合物的约 0.1-约 20 w/w %。

3. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述增塑剂选自下组：多元醇、多元醇的酯和它们的混合物。

4. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述增塑剂是多元醇的酯。

5. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述增塑剂占约 0.01-约 10 w/w %。

6. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述至少一种感觉指示剂的含量是该薄膜的约 0.01-约 25 w/w %。

7. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述感觉指示剂是挥发性感觉指示剂。

8. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，所述感觉指示剂选自下组：冷却试剂、发热感觉试剂、精油、调味剂、酸化剂和它们的混合物。

9. 如权利要求 1 所述的口腔可溶解薄膜包衣组合物，其特征在于，还包含表面活性剂。

10. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述固体芯选自下组：片剂、小胶囊、薄片、颗粒剂、粉末剂和可咀嚼片剂。

11. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，所述口腔可溶解的薄膜包

衣占总固体口服剂型的约 1-15 w/w %。

12. 一种治疗患者的方法，该方法包括：给予被口腔可溶解薄膜包衣所包衣的药物剂型，使得所述感觉指示剂在口或鼻通道中赋予即刻可感知的感觉指示，所述包衣含有支链淀粉、增塑剂和至少一种感觉指示剂。

13. 一种制备薄膜包衣的固体口服剂型的方法，该方法包括以下步骤：

- a) 将支链淀粉与增塑剂混合达到足以形成均匀混合物的时间；
- b) 将挥发性感觉指示剂加入 a) 中的均匀混合物中；和
- c) 将该混合物施加于固体口服剂型芯上。

膜包衣的固体剂型

发明领域

本发明涉及固体剂型的口腔可溶解膜包衣。更具体地说，本发明涉及具有芯和包衣的固体剂型，其中所述包衣含有支链淀粉、一种或多种感觉指示剂(sensory cue agent)和增塑剂。

发明背景

支链淀粉(4,4,6-三葡糖基(triglucosyl)-多糖)是通过培养真菌出芽短梗霉(*Aureobasidium pullulans*)产生的多糖，即主要由麦芽三糖作为重复单元通过 α -1,6-糖苷键经线性连接构成的 α -葡聚糖。获得的支链淀粉通常是无定形白色粉末形式，并且无毒、无嗅、可食用但不能消化。其通常用于食品和粘合剂领域，也可用于市售产品中以杀死形成噬斑的微生物(plaque-producing germ)，如美国专利号 6,596,298 所述。支链淀粉很少用于药物组合物。

出于各种原因要将固体剂型包衣，包括：掩盖不良的味道或气味，保护不稳定的芯组合物，用肠衣保护芯通过胃部，改善芯的外观，或将诸多成分分隔成芯段和包衣段。

现已开发了包衣固体剂型的许多方法，包括糖包衣、缓释包衣、颗粒包衣、薄膜包衣。制备这些包衣通常需要有机溶剂。一种常见的包衣是可以商品名 OpadryTM 购得的羟丙基甲基纤维素。这些纤维素薄膜包衣，例如 OpadryTM 的问题之一是它们不能容纳挥发性成分也不能容纳调味剂。

即使已有上述和其它芯包衣组合物，但仍需要改进的芯包衣，它要能提供更好口感，同时能容纳大量感觉指示剂，例如调味剂成分，特别是挥发性调味剂成分。还需要高挥发性成分内含物的薄膜包衣，其应足够湿润从而不发脆，但又不能太湿润以致于会感觉其发粘或明显粘住毗邻的剂型。

发明概述

本发明的一个实施方式提供固体口服剂型的包衣，其中所述包衣是含增塑剂和一种或多种感觉指示剂的支链淀粉膜。

在另一实施方式中，本发明提供被支链淀粉膜包衣的固体口服剂型。

在另一实施方式中，本发明提供制备口腔可溶解薄膜包衣的方法，包括以下步骤：将支链淀粉与增塑剂混合达到足以形成均匀混合物的时间，并将感觉指示剂加入该均匀混合物。

在另一实施方式中，本发明提供通过将口腔可溶解薄膜以粘附方式施加于固体芯从而来制备被薄膜包衣的固体剂型的方法。

在本发明的各种实施方式中，将所述薄膜包衣施加于以治疗有效量存在的安慰剂或至少一种全身性作用治疗剂上。

本发明还包括有其他实施方式，它们提供治疗需要所述治疗的患者的方法，包括给予该患者治疗有效量的被支链淀粉薄膜包衣的口服剂型，该剂型含有治疗有效量的对所述患者有益的药物。

本发明的其它实施方式还提供组合物和施与包含两种或多种治疗剂组合的组合物的方法，所述治疗剂促进患者的高接受性和顺应性。

发明详述

除非另有表述，诸成分术语应理解成包括一种或多种所述成分。

本发明涉及包衣固体剂型的方法和组合物，其中所述包衣是含支链淀粉、增塑剂和感觉指示剂的薄膜，其中所述薄膜溶解于口中，从而能在口和鼻通道中赋予即刻的感觉效应。

其中所述剂型含有治疗性成分，而所述感觉指示剂配制成：使患者当治疗性成分立刻起作用时能感觉到该治疗性成分。当该薄膜包衣在口中与唾液一起乳化时，其释放感觉指示剂，在鼻通道内提供刺激性气体。由此，虽然全身性起作用的治疗剂尚未开始减轻导致病痛的各种症状，但是患者能获得感觉上的轻松。包衣的感觉指示剂在舌头上持续至少 5 秒，对片剂而言，这段时间足以在该片剂产生任何不良的苦味之前使其吞咽。

包衣还能提供顺滑的质地和融化在口中的感觉，二者与良好的味觉一起提

供改善的患者顺应性。对于吞咽困难的患者，无齿患者，老年、儿童、卧床不起的患者和必须限制摄入流体的患者而言，本发明的薄膜包衣组合物特别有益。

“感觉指示”定义为口腔/鼻通道中可感知的感觉。其包括诸如刺痛、辛辣、烧灼、冷却、麻木、发热、蒸汽作用等感觉，其程度不会让患者觉得这些感觉很讨厌。本发明的感觉指示剂包括能提供包括愉悦、苦味、酸味等在内的感觉的任何组分，这些指示剂在本性上可以是或不是挥发性的。

挥发性感觉指示剂定义为：具有刺激神经系统温度感受器从而产生冷或热感觉的特性的任何化合物。如果需要口和喉部的效应，感觉指示剂应该是挥发性的。如果需要，口腔可溶解的薄膜可以包含非挥发性感觉指示剂和挥发性感觉指示剂。

可从技术人员已知的物质中选择感觉指示剂。称为冷却剂的试剂包括但不限于：琥珀酸薄荷酯 (PHYSCOOL)，取代的-对-薄荷烷-3-羧酰胺，例如 N-乙基-对-薄荷烷-3-羧酰亚胺 (WS-3)，N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺 (WS-23)，3-1-薄荷氧基 (menthoxy)丙烷-1,2-二醇，薄荷氧基丙烷二醇，薄荷酮甘油缩酮 (Frescolat)，对-薄荷烷-3,8-二醇，萆澄茄醇 (cubebol)，N,N-二甲基薄荷基琥珀酰胺，英丝灵 (incilin)，薄荷醇，异蒲勒醇 (isopulegol)，木糖醇和已知具有冷却作用的其它化合物及它们的混合物。能提供发热感觉的试剂包括但不限于：辣椒、辣椒素生物碱 (capsaicinoids)、胡椒碱 (piperine)、姜醇、异硫氰酸酯，和诸如红辣椒胡椒粉 (chili pepper)、辣根、生姜、黑胡椒等物质。感觉指示剂还包括精油，例如薄荷油、冬青油、桉树油、留兰香油、肉桂油、丁香油、月桂油 (bay)、百里香油、苦杏仁油、鼠尾草油、肉豆蔻油、柑橘油 (例如，柠檬油、橙油、酸橙油) 和调味剂，例如桉叶油素、百里酚、樟脑油、水杨酸甲酯、苯甲醛、生姜等。感觉指示剂还包括酸化剂，例如柠檬酸、苹果酸等。一种实施方式利用冷却剂。利用薄荷醇是优选的实施方式。

本领域技术人员不难确定感觉指示剂的加入量。感觉指示剂的总量可以是薄膜组合物的约 0.01 重量%-约 25 重量%。该试剂的含量可以是该薄膜组合物的约 0.01 重量%-约 4 重量%，优选该薄膜的约 0.50 重量%-约 3.0 重量%。总含

量不应产生粘性或其它加工问题。

薄膜包衣可任选含有一种或多种调味剂，例如纳入本文的美国专利号 6,596,298 所述的。所用调味剂的含量通常在薄膜包衣的约 0.01%-约 10% w/w 之间，优选 0.01%-4%。可以选择调味剂来增强感觉指示从而添加调味作用。类似地，可按照能提供的调味作用来选择感觉指示剂。

依据制备过程，支链淀粉可具有范围约 1×10^4 - 2×10^6 的各种分子量。适合于本发明的支链淀粉的分子量约 5×10^4 -约 1×10^6 ，优选约 7×10^4 -约 5×10^5 ，更优选约 1×10^5 -约 3×10^5 。依据其分子量，可掺入包衣的支链淀粉的浓度范围广泛，但在该范围中合适的支链淀粉浓度是约 0.1-约 20 w/w %、优选约 2-约 17 w/w %、特别优选约 4-约 15 w/w %。当支链淀粉的浓度过高时，组合物显示不利的表面光滑度较低。

利用支链淀粉的优点之一是挥发性感觉指示剂的超保留性。可以预计制备期间采用的高温会导致挥发性感觉指示剂在应用过程、，例如喷涂或盘涂(pan coating)中挥发。在实际实施本发明时，出乎意料的是：当将挥发性感觉指示剂掺入支链淀粉包衣分散体时，它们被保留。事实上，它们可以在意料长的时间内得以保留。

可任选将其它水溶性聚合物加入包衣。有用的水溶性聚合物描述于授予 Leung 的美国专利号 6,596,298。任选的聚合物应选择既不会影响维持挥发性感觉指示剂的能力，又不会影响包衣的柔韧性和非粘性的特性的聚合物。

本发明的包衣具有高可塑性和优良的机械特性。支链淀粉的弹性远好于含有纤维素衍生物的包衣，例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)的包衣、或已知的其它包衣，这对于包衣片剂的苛刻机械应力是有利的。包衣组合物在应用过程或进一步的加工过程中不显示粘性。包衣材料最好适于制片而不损坏该包衣。支链淀粉显示出优良的扩散特征并能很好地粘附到芯片剂上。

此外，虽然 HPMC 在不溶于水，但它易于被水溶胀并使水透过，从而获得粘糊糊的口感。另一方面，本发明的涂层融化或溶解，而获得愉悦或光滑的口感。涂层的高柔韧性意味着不会在喷涂过程中或片剂的吞咽过程中产生裂缝，而活性成分会因龟裂而在通过口腔期间扩散而造成苦味。

本发明人发现如何提供高挥发性成分内含物的薄膜包衣，该包衣足够湿润

从而不会有苦味，但又不会太湿润从而感觉其发粘或明显粘住毗邻的剂型。

将一种或多种增塑剂加入薄膜包衣来调节该包衣的柔韧性和增加弹性，以提供不会破裂的光滑包衣。增塑剂通过消除或尽可能降低破裂、剥离、刻痕(nicking)、拣选(picking)、脱色(off-color)等来改善外观。增塑剂包括但不限于多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇、丙二醇；多元醇的酯，例如三乙酸甘油酯、三醋精、三辛酸甘油酯、一醋精和二醋精及它们的混合物，等等。本发明的增塑剂优选多元醇的酯。甘油酯是一具体实施方式。优选的增塑剂包括三醋精。

增塑剂以这样的有效量加入：能有效提供所需弹性。依据总的支链淀粉组合物，所用的增塑剂通常是约 0.01 wt/wt %-约 10 wt/wt %，优选约 0.1 wt/wt %-约 5 wt/wt %。

任选将一种或多种表面活性剂加入薄膜包衣。表面活性剂有助于任何油性组分的分散。合适的表面活性剂的例子包括但不限于：聚山梨酸酯，聚氧乙烯(POE)脱水山梨糖醇酯，例如 POE 单油酸酯(聚山梨酸酯 80，吐温 80)；脱水山梨聚糖酯，失水山梨糖醇脂肪酸酯，例如失水山梨糖醇单油酸酯、单月桂酸酯、单硬脂酸酯、单油酸酯和单棕榈酸酯，失水山梨糖醇三硬脂酸酯。优选的表面活性剂应是该表面活性剂的 HLB 在 5-11 的中间范围，优选 8-10。优选的实施方式利用表面活性剂的混合物。合适的表面活性剂的例子是聚山梨酸酯和失水山梨糖醇酯的组合。优选约 1/1 的混合物，其中 HLB 是 9-10。

表面活性剂以这样的有效量加入：应能有效提供所需分散作用。依据总的支链淀粉组合物，所用的表面活性剂通常是约 0.1 wt/wt %-约 2 wt/wt %，优选约 0.25 wt/wt %-约 1.0 wt/wt %。

口腔可溶解的薄膜包衣可包含本领域已知的其它药学上可接受的赋形剂，例如填充剂或载体(如乳糖、蔗糖、直链淀粉、葡萄糖、甘露醇、肌醇)、渗透剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、色素或着色剂、pH 调节剂(如延胡索酸、柠檬酸、乙酸钠)、粘合剂(如聚乙二醇、可溶性羟基烷基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、天然胶)等。这些试剂优选在化学上和物理学上与活性和感觉指示剂相容。

“药学上可接受的”，例如所述“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可

接受的添加剂”表示不是生物学上或其它方面不良的材料，即可将该材料掺入给予患者的药物组合物而不会导致任何不良的生物学作用或以有害方式与该组合物所含的任何其它组分相互作用。

可以将合适的色素或着色剂加入本发明的薄膜包衣。本文可用的说明性色素或着色剂包括但不限于：颜料、染料、色淀和氧化物等。其中该剂型含有治疗剂，可以选择颜色来提供可见信号以补充感觉指示剂。

本发明的口腔可溶解薄膜包衣可含有甜味剂。有用的甜味剂包括但不限于：糖，例如蔗糖、葡萄糖(玉米糖浆)、右旋糖、转化糖、果糖和它们的混合物；酸性糖精及其各种盐，例如钠盐或钙盐；环己基磺酸及其各种盐，例如钠盐；二肽甜味剂，例如阿司帕坦(aspartame)和阿力甜(alitame)；三氯蔗糖、天然甜味剂，例如二氢查尔酮(dihydrochalcone)化合物；甘草甜素；甜菊(*Stevia rebaudiana*) (蛇菊苷)；糖醇，例如山梨醇、山梨醇糖浆、甘露醇、木糖醇等；合成甜味剂，例如乙酰舒泛钾及其钠盐和钙盐等；氢化淀粉水解物(lycasin)；蛋白质甜味剂，例如多花的(talin) (芍矛考丹尼荔(*thaumaococcus danielli*))和/或现有技术已知的任何其它药学上可接受的甜味剂，和它们的混合物。

在一具体实施方式中，本发明的制剂不含糖。无糖制剂的优点在于方便给予但具有血糖紊乱或糖尿病的需要这种制品的消费者。优选的甜味剂包括三氯蔗糖、乙酰舒泛钾和阿司帕坦，这些甜味剂都具有诸如无苦味和金属回味等特性。

剂型中甜味剂的总量是口腔可溶解薄膜包衣的约 0.002 wt/wt %-约 10 wt/wt %。然而，根据增甜组合物的性质该含量可极为不同。

可加入糖醇以进一步增强挥发性感觉指示剂的作用。合适的糖醇包括但不限于：山梨醇、木糖醇、甘露糖醇、半乳糖醇、麦芽糖醇、异麦芽糖(isomalt)(PALATINITTM)和它们的混合物。典型的糖醇是木糖醇、甘露糖醇和山梨醇。所用糖醇的精确含量取决于诸如所需冷却效应程度等。因此，可以改变糖醇的含量以获得最终产物所需的结果，本领域技术人员能作出这种改变而无需过多实验。

可以将有效量的任何常规接受的药物润滑剂加入薄膜包衣。加入量的范围

可以是约 0.25 重量%-约 6 重量%，优选 0.5 重量%-约 3 重量%。润滑剂选自(但不限于)下组：高度分散性二氧化硅、细颗粒淀粉或纤维素和细颗粒磷酸盐或它们的组合。合适的润滑剂的例子包括硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂酸钙钠(calcium stearate sodium)、月桂基硫酸钠或镁、钙皂、硬脂酸锌、聚氧乙烯单硬脂酸酯、硅酸钙、二氧化硅、氢化植物油和脂肪、硬脂酸。优选的润滑剂是滑石粉。

本发明的口腔可溶解薄膜包衣还可含有治疗有效量的治疗成分。这些治疗剂包括但不限于：治疗有效量的营养和促健康试剂，退热剂-镇痛剂-抗炎药(例如，阿司匹林、NSAID 和对乙酰氨基酚)、抗精神病药、抗焦虑药、抗抑郁药、安眠-镇静剂、解痉药、胃肠功能调节剂、抗酸剂、镇咳药-祛痰药 (例如，右美沙芬和愈创木酚甘油醚)、牙齿含服药(dental buccal drug)、抗组胺、戒烟药 (例如烟碱)、强心剂、抗心律不齐药、利尿剂、抗高血压药、血管收缩剂、冠状动脉扩张剂、外周血管扩张剂、利胆剂、抗生素、化疗药物、抗糖尿病药、骨质疏松药、骨骼肌松弛剂、解充血剂、缓和剂、局部麻醉剂和它们的混合物。

芯可以是本领域已知用于递送活性组分的任何固体口服剂型。这些剂型具有固体载体，例如多糖基质或无机材料，例如磷酸二钙等，这些剂型包括但不限于甜食和药物领域已知的剂型：片剂、可咀嚼片剂、颗粒剂、小胶囊(caplet)、薄片、粉末剂等。这些剂型与软剂型，例如明胶胶囊、硬树胶(hard gum)等不同。

芯可以是安慰剂或可含有上述治疗性或活性成分。活性成分可以与掺入包衣中的活性成分相同或不同。

本发明特别可用于治疗呼吸道疾病，例如上呼吸道适应症，如感染、咳嗽和哮喘。这是因为感觉指示剂能在口和鼻通道中赋予即刻可感知的感觉指示或汽化作用。然而，应该强调的是本发明不限于任何具体的活性成分或治疗类别。

在一实施方式中，全身性活性治疗剂是鼻解充血剂。合适的全身性鼻解充血剂的例子包括但不限于：伪麻黄碱、苯肾上腺素、麻黄碱和苯丙醇胺。

为在固体剂型上形成包衣，制备含有至少一种支链淀粉、增塑剂和有效量的感觉指示剂的水性组合物。组合物还可任选包含表面活性剂、甜味剂、崩解

辅助剂、着色剂和调味剂。可以任何合适的顺序混合这些成分，可先混合两种或多种成分，再与其余成分混合。

形成薄膜包衣的芯的过程包括以下步骤：在有效剪切下混合支链淀粉、增塑剂、水和任选的甜味剂及着色剂直至溶解，一般要 4-5 小时。将该均匀的混合物静置过夜。在另一容器中混合芳香挥发性成分和其它加工辅助试剂，充分混合。将该混合物加入支链淀粉悬浮液，混合直至均匀。然后将得到的包衣组合物施加于芯，如果需要的话可干燥。

盘涂或喷涂芯以提供均匀的表面或外层(finish)。形成芯的其它常规方法也属于本发明的范围。例如，可接受的包衣施加系统包括但不限于：平流床系统(plain fluid bed system)，流化床喷雾塔(fluid bed spray tower)。各种侧面开孔的涂布盘(coating pan)、喷雾干燥器、连续涂布盘和常规涂布盘来制备本发明的包衣芯也是可接受的。能将本发明的组合物施加于芯上的任何施加系统是利用本发明的支链淀粉包衣组合物包衣芯的可接受系统。

薄膜包衣的有效厚度应使之能保留。也要求本文所述的薄膜包衣在一定程度上能耐处理、剥离和剥落以及从被包衣的片剂上擦掉。

可以将支链淀粉包衣组合物包衣在这样的芯上：它未包衣或已预先用能粘附支链淀粉的可接受包衣组合物包衣了一层或多层(保护层)。例如，原始包衣可包含一种或多种聚合物，例如纤维素、糊精、丙烯酸、色素和其它药物包衣材料。

根据需要，可将支链淀粉包衣作为基础包衣、二级包衣或三级包衣(视需要)中的至少一种施加。根据本发明，可对包衣或未包衣的芯进行一次或多次包衣应用。

供给芯表面的包衣量应足够、通常是有效覆盖芯外表面的最少量。在实施本发明中作为薄膜包衣在芯上的支链淀粉量通常是这样的用量：它能提供具有以下重量增量的支链淀粉薄膜包衣，即：重量增量(包衣过程中)约为总固体口服剂型的 1-15 w/w %，优选约为总固体口服剂型的 4-约 10 w/w %。

得到的固体口服剂型足够硬从而能存在于常规包装系统，例如瓶或泡罩包装中，而在口腔的唾液中薄膜包衣能在约 30 秒内分散。

虽然出于公开本发明的目的列举了本发明的某些优选和供选择的实施方

式，但本领域技术人员能改进所公开的实施方式。

提供以下实施例是为了进一步理解本发明，而不表示以任何方式限制本发明的有效范围。除非另有表述，本说明书的所有百分比是最终递送系统的重量百分比。

实施例

本发明的支链淀粉薄膜包衣配方列于下表 1 和 2。

表 1

编号	组分	%w/w 克
1	纯化水	32.78
2	绿色着色剂	0.003
3	乙酰舒泛钾	0.45
4	三氯蔗糖	0.42
5	支链淀粉	12.00
6	薄荷调味剂	2.70
7	琥珀酸薄荷酯 (Physcool)	0.09
8	百里酚	0.13
9	水杨酸甲酯	0.19
10	桉叶油素	0.19
11	1-薄荷醇	2.20
12	聚山梨酸酯 80	0.35
13	失水山梨糖醇单油酸酯	0.35
14	滑石粉	0.60
15	聚乙二醇(Poly Glycol) 600	0.72
16	纯化水	46.83
	总计	100.003

将组分 1 称入配衡的(tared)5 升容器中。加入组分 2、3、4、5 和 15，同时快速混合。将混合物混合约 5 小时直至所有组分溶解。将该溶液静置过夜。在另一容器中混合组分 6、7、8、11、12 和 13 直至溶解且均匀。加入组分 9 和 10，同时混合。合并该第二溶液与第一溶液，并充分混合。加入组分 14，混合直至均匀。加入其余的水 16，混合 10 分钟。最终混合物的粘度是用 2 号转轴以 30 rpm 测得为 495 cps。

表 2

编号	组分	%w/w 克
1	纯化水	33.58
2	乙酰舒泛钾	0.45
3	三氯蔗糖	0.42
4	支链淀粉	10.00
5	薄荷调味剂	2.70
6	琥珀酸薄荷酯 (Physcool)	0.09
7	树莓调味剂	1.00
8	1-薄荷醇	2.20
9	聚山梨酸酯 80	0.25
10	失水山梨糖醇单油酸酯	0.25
11	滑石粉	0.60
12	三醋精	0.50
13	纯化水	47.96
	总计	100.00

将组分 1 称入配衡的 5 升容器中。加入组分 2、3、4 和 12，同时快速混合。将混合物混合约 5 小时直至所有组分溶解。将该溶液静置过夜。在另一容器中混合组分 5、6、7、8、9 和 10，直至溶解且均匀。合并该第二溶液与第一溶液，充分混合。加入组分 11，并混合直至均匀。加入其余的水 13，混合 10 分钟。最终混合物的粘度是用 2 号转轴以 30 rpm 测得为 196 cps。