

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510097943.1

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 31/714 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006年2月15日

[11] 公开号 CN 1732902A

[22] 申请日 2005.9.1

[21] 申请号 200510097943.1

[71] 申请人 晏四平

地址 102218 北京市昌平区东小口镇天通西
苑二区3号楼3单元702室

[72] 发明人 周华英

权利要求书1页 说明书13页

[54] 发明名称

含有维生素类物质的喷雾剂

[57] 摘要

本发明涉及一种含有维生素类物质的喷雾剂，其药液中含有一种或一种以上的维生素类物质，和包括一种或多种合成的或天然的脂肪油组成的油脂性药液载体。本发明的含有维生素类物质，特别是脂溶性维生素的喷雾剂，药物使用方便、药液的粘度低、分剂量准确、适用人群广，制成的喷雾剂具有良好的稳定性和可喷雾性能。

1. 一种含有维生素类物质的喷雾剂，其药液中含有：

- (1) 一种或一种以上的维生素类物质，和
- (2) 油脂性药液载体；

所述的油脂性药液载体是由一种或一种以上的合成或天然的脂肪油组成。

2. 按权利要求 1 所述的喷雾剂，其药液中还含有乙醇。

3. 按权利要求 1 或 2 所述的喷雾剂，其药液中还含有选自矫味剂类、抗氧化剂类、表面活性剂类、增粘剂类的附加剂。

4. 按权利要求 1~3 中任意一项所述的喷雾剂，按 100ml 计，其药液中含有：

- (1) 0.1mg~25g 维生素类物质，
- (2) 0~40g 乙醇，
- (3) 0~10g 药用附加剂，选自矫味剂类、抗氧化剂类、表面活性剂类、增粘剂类，
- (4) 加至 100ml 的油脂性药液载体。

5. 按权利要求 4 所述的喷雾剂，按 100ml 计，其药液中含有：

- (1) 0.5mg~15g 维生素类物质，
- (2) 0~30g 乙醇，
- (3) 0~5g 药用附加剂，选自矫味剂类、抗氧化剂类、表面活性剂类、增粘剂类，
- (4) 加至 100ml 的油脂性药液载体。

6. 按权利要求 1~5 中任意一项所述的喷雾剂，其中所述的维生素类物质是选自维生素 A 类、维生素 B 类、维生素 C、维生素 D 类、维生素 E 类、维生素 K 类中的维生素及它们的类似物。

7. 按权利要求 1~5 中任意一项所述的喷雾剂，其中所述的维生素类物质是选自维生素 A 及其类似物、维生素 D 及其类似物、维生素 E 及其类似物、维生素 K 及其类似物。

8. 按权利要求 1~5 中任意一项所述的喷雾剂，其中所述的油脂性药液载体是 C₈~C₁₂ 脂肪酸的甘油一酯、二酯或三酯中的一种或多种的混合物。

9. 按权利要求 1~5 中任意一项所述的喷雾剂，其中所述的油脂性药液载体主要是辛酸/癸酸甘油三酯。

10. 按权利要求 1~5 中任意一项所述的喷雾剂，其中所述的油脂性药液载体是菜籽油。

含有维生素类物质的喷雾剂

【技术领域】

本发明属医药技术领域，涉及一种喷雾剂，特别是涉及含有维生素类物质的喷雾剂。

【背景技术】

中国现行的 2000 年版药典收录的各类维生素类制剂主要有片剂、注射液、软胶囊、滴剂等，如维生素 A 胶丸、维生素 AD 胶丸、维生素 AD 滴剂、维生素 D2 胶丸、维生素 E 片、维生素 E 注射液等。

在维生素类物质的口服制剂中，特别是脂溶性维生素的口服制剂中，胶丸剂和滴剂是比较常见的剂型，如在中国市场销售的伊可新[®]软胶囊、贝特令[®]软胶囊、小施尔康[®]滴剂等。但是这些剂型的缺点是显而易见的：

(1) 软胶囊生产设备复杂：常规的维生素 AD 胶丸为软胶囊，威海达因的“伊可新”为水滴形状的软胶囊，这两种胶囊的生产工艺过程控制复杂，并且需要较特殊的设备，生产成本低；

(2) 咀嚼和使用吞咽不便：事实上儿童多在 1 岁以上才能顺利地咀嚼吞咽软体食物，要求 1 岁小儿咀嚼吞咽是困难的。但是，保健医生通常建议婴儿在满月后就开始服用维生素 AD。中国药政部门规定的剂量是（滴剂）：小儿一日一次，一周岁以下，维生素 A1500 单位，维生素 D500 单位（约 3~4 滴）；1~3 周岁，维生素 A2000 单位，维生素 D700 单位（约 4~5 滴）；3~6 周岁，维生素 A2500 单位，维生素 D800 单位（约 6~7 滴）；6 周岁以上酌量增加；

(3) 分剂量不准确：使用滴剂时，刻度滴管和滴液环境等因素都会对用药剂量产生影响，这还没有考虑小儿吐出的部分，而象伊可新[®]这种滴剂，药液挤出后，每次胶囊中的残余量都会有所不同。再有就是现有的维生素 AD 制剂的药液体积较大，如 1 岁的小儿使用小施尔康[®] 的日剂量为 1ml，每粒伊可新[®]的内容物量重达 0.35g，并且是油溶液，非常容易吐出、或流出，影响了用药剂量的准确性；

(4) 口感问题：现有的维生素 AD 制剂均以鱼肝油或植物油为溶媒，体积较大，尽管药液采用香料掩味，但仍然难以克服药液的油腻感；

(5) 稳定性问题：本身维生素 A 和维生素 D 的化学稳定性就不好，制剂中使用植物油更进一步增加了药液的不稳定因素，药液容易酸败、变味、甚至产生沉淀。

为此，开发一种生产过程简单、咀嚼和使用吞咽方便、口感良好、分剂量准确、稳定性良好的含有维生素类物质的制剂是非常有意义的。喷雾剂便是一种非常好的技术方案。

美国 Mayor 制药公司基于 1985 年的一件美国专利 US4525341，成功开发

出了数十个维生素喷雾剂，近 20 年来在美国市场上畅销不衰，正是由于喷雾剂这一剂型优势。尽管 Mayor 公司的维生素喷雾剂产品连续多年被收录在指导全美国医生用药的著名参考书《医生案头手册（PDR）》上，但是，这些专利制剂使用的药液载体是酒精、含水酒精或水，其实施例则用浓度近 100% 的酒精（200 proof spirit）为药液载体，这种技术方案是有缺陷的，表现在：

（1）用高浓度乙醇作药液载体对某些使用人群是敏感的；

（2）使用水为载体时，在多数情况下（特别是脂溶性维生素存在时），药液可能形成多相分散的乳剂，本领域技术人员都知道，这是一种物理不稳定的药物体系，这也是为什么其实施例中使用 Tween-80 作为乳化剂，以达到更稳定状态的原因。

中国专利申请（CN1061720A）公开的维生素喷雾剂的技术方案与美国专利 US4525341 基本一致。

再如，美国专利（US4170229）公开了一种基于水为溶媒的维生素 A 乳剂，用于喷雾治疗头痒等头部疾病。国际专利（WO0109000）公开了一种基于环甲基硅酮多聚体的维生素 E 喷雾剂。而美国专利申请（USPA20040175461）公开了一种维生素喷雾剂，将日使用量的维生素喷雾在食物上，据说这种喷雾剂使用更方便。

20 多年来，人们在开发含有维生素的喷雾剂方面，主要着眼点在于以无水乙醇、乙醇-水混合物、或水为溶媒载体，而许多投放市场的产品主要还是用无水乙醇为溶媒载体。

众所周知，酒精、含水酒精或水，它们的粘度是比较低的。这对于喷雾剂而言是有益的，并且非常重要，即要获得准确的定量喷雾、喷口不阻塞，就要求药液的粘度较低。这说明喷雾剂中的溶液应当有适当的、较低的粘度。

用乙醇作为维生素类物质，特别是脂溶性维生素喷雾剂的溶剂，对于药物的溶解是有益的。但是，由于乙醇具有挥发性，药液在喷雾泵传液管道中可能浓集，造成喷口阻塞而不能顺利地喷雾；也可能因喷雾泵传液管道中的药液挥发，造成第一喷药物剂量下降，这对于药物传递系统是不利的。

当然，含有适当浓度的醇，比如含有低于 40%（w/w）的乙醇对产品的卫生学稳定性也是有益的，即可以有效地抑制微生物生长。另一方面，由于乙醇具有一定的扩张血管的作用，在喷雾剂中加入少量的乙醇对于提高药物在喷雾粘膜上的吸收速度是有益的。

这样，将维生素类物质，特别是脂溶性维生素，制成含有较低浓度（或不含）乙醇、适于喷雾的较低的粘度、用药方便、分剂量准确、稳定性良好、生产、贮运和使用时安全性高的喷雾剂是非常有意义的。也就是说，将维生素，特别是脂溶性维生素，配制成溶液，再通过机械泵（如喷雾器或雾化器）力的作用，将药液喷成雾状的制剂（即维生素喷雾剂），便成了本领域科技工作者的研究目标。

为此，本发明的目的是提供一种含有维生素类物质，特别是脂溶性维生素

的喷雾剂，其药液具有这样一种性质，即药物使用方便，其药液的粘度低，分剂量准确，即使药物在经过一段时间贮藏后，药物的第一喷剂量仍然可达到所需剂量（或设计剂量）的活性药物。

本发明的目的还在于提供一种含有维生素类物质，特别是脂溶性维生素的喷雾剂，这种喷雾剂的含醇量低（或根本不含醇），从而适用于上面提到的不宜使用醇制剂的患者，药液对粘膜等用药部位的刺激性小，毒性低。而且制剂在生产、贮藏、运输和使用过程中的安全性更好。

本发明人惊喜的发现，使用低粘度的合成或天然的脂肪油，特别是中链脂肪酸甘油酯为溶剂，制备含有维生素类物质，特别是脂溶性维生素的喷雾剂，可以顺利地实现本发明，并且制得的产品具有良好的稳定性和可喷雾性能。这是现有技术所不能导教的。

【发明内容】

本发明是一种含有维生素类物质，特别是脂溶性维生素的喷雾剂，这种喷雾剂由：

- (1) 含有生理活性成分维生素类物质的药液，和
- (2) 由手动喷雾泵和瓶体组成的喷雾装置

两部分组成。

众所周知，其中的喷雾装置是作为喷雾剂的必不可少的。因此本发明的技术特征在于药液，勿用置疑的是，这一技术特征是延及喷雾装置的，即本发明术语“喷雾剂”既可指药液和喷雾装置组成的喷雾系统，也可单指药液。基于药物转送的喷雾系统，每次喷雾量按喷雾出的药液计算，可以在 20—500mg 间，更优选的，每次喷雾量在 40—250mg 间。

用于本发明所指的“维生素类物质”，指现在已经从自然界发现或已经人工合成出来了的维生素类生理活性物质。包括以下，但并不限于以下种类的维生素：

维生素 A 类：包括维生素 A、维生素 A 的异构体、聚合体、它们的醇、它们的酯化物等，可见于鱼油、蛋黄及蔬菜中，其缺乏会引起夜盲症及上皮组织病变。典型的有维生素 A₁、维生素 A₂、维生素 A 乙酯、维生素 A 棕榈酸酯、β-胡萝卜素等及其他维生素 A 类似物。

维生素 B 类：包括维生素 B₁（硫胺素）、维生素 B₂（核黄素）、维生素 B₆（吡哆醇类）、烟酸、泛酸、维生素 H、纤维醇、叶酸、维生素 B₁₂（包括氰钴胺、羟钴胺、甲钴胺、腺苷钴胺等）等及其他维生素 B 类似物。

维生素 C：又名抗坏血酸，还包括维生素 C 钠。

维生素 D 类：可见于鱼油、蛋黄，其缺乏会引起佝偻病。包括维生素 D₁、维生素 D₂、维生素 D₃ 等及它们的类似物。

维生素 E 类：包括 α-生育酚（α-tocopherol）、β-生育酚、γ-生育酚、δ-生育酚等，及 α-生育酚胺（α-tocotrienol）、β-生育酚胺、γ-生育酚胺、δ-生育酚胺

等，及其他维生素 E 类似物。

维生素 G：即维生素 B₂（核黄素）。

维生素 H：即生物素。

维生素 K 类：存在于绿色蔬菜、鱼肉中，具有促凝血，防止出血等作用，主要有两种形态，即维生素 K₁ 和维生素 K₂；还可见维生素 K₃、维生素 K₄。

维生素 P 类：为一种黄酮类的混合物，存在于桔汁、辣椒，其缺乏会引起毛细血管壁的通透性增加，从而造成出血机率增加，又称柠檬素。

优选的，本发明所指的“维生素类物质”，是指脂溶性维生素，包括但不限于维生素 A 及其类似物、维生素 D 及其类似物、维生素 E 及其类似物、维生素 K 及其类似物。

更优选的，本发明所指的“维生素类物质”，是指维生素 A₁、维生素 A₂、维生素 A 类物质的酯化物、维生素 D₁，维生素 D₂、维生素 D₃、 α -生育酚、 β -生育酚、维生素 K₁、维生素 K₂。

本发明含有维生素类物质的喷雾剂，其药液中，包括：

(1) 一种或一种以上的维生素类物质，和

(2) 油脂性的药液载体，其中包括一种或多种合成的或天然的脂肪油。

上述的“药液载体”，在药剂学领域，其定义是明确的，即形成药剂的主要材料，或主要辅料，对药剂的理化性质起重要作用。比如在本发明中，油脂性药液载体（脂肪油）对溶解药物，同时使药液具有较低的粘度具有重要作用，是实现本发明的关键材料。同样容易理解，这种载体万分的用量，比较好的确定方法是，根据制备制剂时的最终体积确定，这是制剂工业领域的常识。

上述的油脂性的药液载体，可以是所有可以作为药用的中性油。

优选的，上述的油脂性药液载体，是具有中等链长的脂肪酸甘油酯，通常指具有 C₆~C₁₄ 链长的脂肪酸甘油酯。

更优选地，指 C₈~C₁₂ 的脂肪酸甘油酯；如以具有 C₈~C₁₂ 饱和脂肪酸制备的脂肪酸甘油酯，如中链酸甘油一酯、中链酸甘油二酯、中链酸甘油三酯中的一种或多种的混合物，其中前二者统称为中链酸甘油部分酯，英文名为 Medium Chain Partial Glycerides。更优选地可用中链酸甘油三酯（简称 MCT、GTCC；欧洲药典名 medium Chain Triglycerides；日本药典名 Caprylic/Capric Triglyceride）。

中链酸甘油部分酯可选用德国 SASOL 公司的产品 IMWITOR[®] 742。

中链酸甘油三酯可用购自德国 CONDEA 化学品公司（CONDEA Chemie GmbH）的产品 MIGLYOL[®] 812 或 MIGLYOL[®] 810；或购自法国 GATTEFOSSE 公司的产品 LABRAFAC CC；或购自美国 LONZA 公司的产品 ALDO[®] MCT。这些不同品牌的产品在辛酸（C₈）和癸酸（C₁₀）的比例方面稍有差别，如 MIGLYOL[®] 812 含辛酸 50~65%、癸酸 30~45%；MIGLYOL[®] 810 含辛酸 65~80%、癸酸 20~35%；LABRAFAC CC 含辛酸 50~80%、癸酸 20~50%；ALDO[®] MCT 含辛酸 65~80%、癸酸 20~35%。但它们在酸值、皂化值、碘值、羟值、粘度、

凝固点、水分等理化性质方面基本相同，并且两种脂肪酸比例的差别不会对制剂性质产生明显的影响。当然，以制药领域中“杂质”的概念理解的少量的其他脂肪酸是允许存在的，这在概念上并不违背本发明的精神。

上述的油脂性的药液载体，还可以是天然的脂肪油，这种脂肪油中可以含有少量的不饱和的脂肪酸。含有较多量的不饱和脂肪酸的脂肪油可以通过氢化反应降低不饱和脂肪酸的量。优选的天然脂肪油是菜籽油。

本发明所述的油脂性的药液载体，其关键因素在于它们具有较低的粘度，这是实现本发明的一个重要因素，因为对于喷雾剂而言，只有药液具有较低的粘度，才能顺利地喷雾、才能使每次喷出的药液量一致。

本发明含有维生素类物质的喷雾剂，其药液中除包括维生素类物质和油脂性的药液载体外，还可以包括增加维生素类物质溶解性的溶剂，如羟基醇，优选的是乙醇。

进一步地，本发明含有维生素类物质的喷雾剂，其药液中还可以含有少量选自矫味剂类、抗氧剂类、表面活性剂类、增粘剂类的附加剂。

所述的矫味剂类，可以改善产品口味，如薄荷醇、薄荷油、牛奶巧克力香精（如 BFL1227 型，International Flavors & Fragrances 公司产品）、山梨醇等。

所述的抗氧剂类，可以提高产品化学稳定性，如对羟基叔丁基茴香醚（BHA）、二叔丁基对甲苯酚（BHT）等。

所述的表面活性剂类可增加药物的溶解度，使药液均匀，如吐温-80、司盘-80 等。

所述的增粘剂类，可以调节药液的粘度到预期范围，使药液具有最佳的喷雾效果，如甘油、丙二醇、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）等。

由于使用脂肪油等油脂性药液载体，因此本发明的喷雾装置（包括喷雾瓶和喷雾泵）的材质可以选自高密度聚乙烯、聚丙烯、金属（如铝）、玻璃等中的一种或多种的组合，从而可以使药剂获得更佳稳定性。

另外，喷雾剂的每次喷雾量通常为 20~500mg，优选 40~250mg，这可以根据用药需要，从市场上选择购买适当规格的手动泵（或称阀门系统）来实现，如德国菲弗公司（Pfeiffer）的定量喷雾泵。

本发明含有维生素类物质的喷雾剂，按 100ml 计，其药液中包括：

- （1）0.1mg~25g 维生素类物质；
- （2）加至 100ml 的油脂性药液载体。

确切地，本发明含有维生素类物质的喷雾剂，按 100ml 计，其药液中包括：

- （1）0.1mg~25g 维生素类物质，
- （2）0~40g 乙醇，
- （3）0~10g 药用附加剂，
- （4）加至 100ml 的油脂性药液载体；

所述的药用附加剂选自矫味剂类、抗氧剂类、表面活性剂类、增粘剂类。为了制备均一的喷雾剂溶液，在需要使用乙醇的情况下，上述的乙醇应控

制含水量，即乙醇浓度应大于 95%，优选地，所述的乙醇为无水乙醇。

更优先的，本发明含有维生素类物质的喷雾剂，按 100ml 计，其药液中包括：

- (1) 0.5mg~15g 维生素类物质，
- (2) 0~30g 乙醇，
- (3) 0~5g 药用附加剂，
- (4) 加至 100ml 的油脂性药液载体；

所述的药用附加剂选自矫味剂类、抗氧剂类、表面活性剂类、增粘剂类。

制备本发明含有维生素类物质的喷雾剂，可将维生素类物质溶解或混悬在油脂性药液载体中，必要时加入乙醇或其他的药物附加剂等，使药液溶解，必要时药液用滤器（如垂熔玻璃滤器、微孔滤膜）过滤，再将药液灌装到高密度聚乙烯喷雾瓶中，旋紧手动喷雾泵（如选用标准喷雾泵，0.1ml，螺纹 18/415，德国 Pfeiffer 公司中国部提供），即得。

以上制备方法并不受制剂过程限制，不言而喻，其他有益于制剂的工艺过程也是在本发明范畴之内的。

本发明制备的含有维生素类物质的喷雾剂的产品，可通过以下方法考察其药剂学性质：

1. 喷雾均匀性：水平方向喷雾，观察喷雾形态及其均匀性。

2. 药液挥发量：将装有药液的喷雾剂的喷雾瓶和喷雾泵旋紧，保持密封状态，喷雾 10 次，确认喷雾正常后，在 40°C 的恒温箱中放置 3 个月，称取放置前后喷雾剂的重量，按下式计算药液挥发量。重复测定 10 瓶，求算平均值。

$$\text{药液挥发量} = \frac{\text{放置后重量} - \text{放置前重量}}{\text{放置前重量} - \text{瓶重}^*} \times 100\%$$

式中的“瓶重*”为由喷雾瓶和喷雾泵组成的喷雾装置的平均重量（n=10）。

3. 第 1 喷量差异：取含有维生素类物质的喷雾剂，喷雾 10 次，确认喷雾正常，再将喷雾剂置于室温处，放置 7 天后，精密称取第 1 喷重量，再喷 10 次，精密称取 10 次的总重量，计算每喷平均重量；按下式计算第 1 喷量的差异度。重复测定 10 瓶，求算平均值。

$$\text{第 1 喷量差异} = \frac{\text{第 1 喷重量}}{\text{每喷平均重量}} \times 100\%$$

4. 最大喷量差异：取含有维生素类物质的喷雾剂，喷雾 10 次，去除，确认喷雾正常后，再喷 10 次，精密称取每次的重量及 10 次的总重量，计算每喷平均重量，按下式计算单次的喷量差异，从而求得 10 次喷雾中的最大喷量差异。

$$\text{喷量差异} = \frac{|\text{单次喷量} - \text{每喷平均重量}|}{\text{每喷平均重量}} \times 100\%$$

5. 维生素 A 的相对浓度：将装有药液的喷雾剂的喷雾瓶和喷雾泵旋紧，

保持密封状态,在 40°C 的恒温箱中放置 3 个月,照《中华人民共和国药典(2005 年版二部)》附录 VII J “维生素 A 测定法”,测定喷雾剂的药液中的 0 月和 3 月的维生素 A 的浓度,以 0 月的浓度为 100%,计算 3 月时药液中维生素 A 的浓度的相对百分数,即为 40°C 保存 3 月时的维生素 A 的相对浓度。即如下式计算:

$$\text{维生素 A 的相对浓度} = \frac{\text{3 月时药液中维生素 A 的浓度}}{\text{0 月时药液中维生素 A 的浓度}} \times 100\%$$

6. 维生素 D 的相对浓度:照《中华人民共和国药典(2005 年版二部)》第 672~674 页中维生素 D₂ 及维生素 D₃ 及它们的制剂项下的测定方法测定含量;试验方法和结果处理方法同以上第 5 条“维生素 A 的相对浓度”。

7. 维生素 E 的相对浓度:照《中华人民共和国药典(2005 年版二部)》第 674~675 页中维生素 E 及其制剂项下的测定方法测定含量;试验方法和结果处理方法同以上第 5 条“维生素 A 的相对浓度”。

8. 维生素 K₁ 的相对浓度:照《中华人民共和国药典(2005 年版二部)》第 676 页中维生素 K₁ 及其制剂项下的测定方法测定含量;试验方法和结果处理方法同以上第 5 条“维生素 A 的相对浓度”。

由于本发明含有维生素类物质的喷雾剂中的脂肪油对皮肤和粘膜无刺激性,甚至眼部对这种脂肪油也具有好的耐受性,而且产品中的醇含量低,或者根本不含醇,因此产品的毒性低、安全性好。

按本发明的喷雾剂,其粘度低,挥发性低,喷雾均匀,分剂量准确,稳定性良好。药物的第一喷剂量即可达到设计剂量 90% 以上的活性药物。含醇量低,或者根本不含醇,适用于一些不宜使用醇制剂的患者,而且制剂在生产和贮藏过程中的安全性良好。

【具体实施方式】

本发明提供了一种含有维生素类物质的喷雾剂。以下通过具体的实施方式进一步详述本发明,但并非限制本发明。

实施例 1

处方:

维生素 A	0.3g
LABRAFAC CC	加至 100ml

制备方法:

取维生素 A,加入 50ml 的 LABRAFAC CC,搅拌溶解,加 LABRAFAC CC 至 100ml,用干燥的 G6 垂熔玻璃滤器过滤,分装到喷雾剂瓶中,旋紧喷雾泵,即得。

实施例 2处方:

维生素 A 醋酸酯	0.35g
维生素 D ₂	5mg
薄荷油	0.5g
LABRAFAC CC	加至 100ml

制备方法:

取维生素 A 醋酸酯、维生素 D₂，加入 80ml 的 LABRAFAC CC 和薄荷油，搅拌溶解，加 LABRAFAC CC 至 100ml，用干燥的 G6 垂熔玻璃过滤器过滤，分装到喷雾剂瓶中，旋紧喷雾泵，即得。

实施例 3处方:

维生素 D ₃	15mg
β-胡萝卜素	1g
薄荷油	0.7g
牛奶巧克力香精	1g
LABRAFAC CC	加至 100ml

制备方法:

取维生素 D₃ 和 β-胡萝卜素，加入 50ml 的 LABRAFAC CC、薄荷油和牛奶巧克力香精，搅拌溶解，加 LABRAFAC CC 至 100ml，用干燥的 G6 垂熔玻璃过滤器过滤，分装到喷雾剂瓶中，旋紧喷雾泵，即得。

实施例 4处方:

维生素 E	25g
IMWITOR 742	8g
薄荷油	1g
牛奶巧克力香精	4g
菜籽油	10g
LABRAFAC CC	加至 100ml

制备方法:

在室温下，取维生素 E，加入 30ml 的 LABRAFAC CC、IMWITOR 742、菜籽油、薄荷油和牛奶巧克力香精，搅拌溶解，加 LABRAFAC CC 至 100ml，分装到喷雾剂瓶中，旋紧手动喷雾泵，即得。

实施例 5

处方:

维生素 K ₁	10g
无水乙醇	30g
1,2-丙二醇	9.5g
薄荷醇	0.5g
二叔丁基对甲苯酚	0.02g
MIGLYOL 810	加至 100ml

制备方法:

取维生素 K₁，加乙醇、丙二醇、薄荷醇、二叔丁基对甲苯酚，搅拌溶解，加 MIGLYOL 810 至 100ml，分装到喷雾剂瓶中，旋紧手动喷雾泵，即得。

实施例 6处方:

维生素 A 棕榈酸酯	0.5g
维生素 D ₂	5mg
维生素 D ₃	0.5mg
维生素 E	15g
维生素 K ₁	5g
二叔丁基对甲苯酚 (BHT)	0.02g
对羟基叔丁基茴香醚 (BHA)	0.05g
吐温-80	0.5g
薄荷油	0.5g
98%乙醇	20g
LABRAFAC CC	加至 100ml

制备方法:

取维生素 A 棕榈酸酯、维生素 D₂、维生素 D₃、维生素 E、维生素 K₁，加乙醇溶解，加入薄荷油、二丁基羟基甲苯、叔丁基对羟基茴香醚、吐温-80 和 30ml 的 LABRAFAC CC，搅拌溶解，加 LABRAFAC CC 至 100ml，分装到喷雾剂瓶中，旋紧手动喷雾泵，即得。

实施例 7处方:

维生素 A	0.4g
维生素 B ₁	0.4g
维生素 B ₂	0.5g
维生素 B ₆	1g
维生素 B ₁₂ (氰钴胺)	0.1mg

维生素 C	0.1g
维生素 D ₂	2.5mg
维生素 D ₃	2.5mg
维生素 E	5g
维生素 K ₁	2g
维生素 K ₃	0.5g
烟酰胺	50mg
烟酸	50mg
叶酸	100mg
β-胡萝卜素	0.3g
薄荷醇	0.5g
95%乙醇	40g
LABRAFAC CC	加至 100ml

制备方法:

取各种维生素、烟酰胺、烟酸、叶酸、β-胡萝卜素，加乙醇溶解，加入薄荷醇、二丁基羟基甲苯、叔丁基对羟基茴香醚和 30ml 的 LABRAFAC CC，搅拌溶解，加 LABRAFAC CC 至 100ml，分装到喷雾剂瓶中，旋紧手动喷雾泵，即得。

对照例 1——参考美国专利 (US4525341) 中的实施例 1 制备含有维生素 A 的喷雾剂

处方:

维生素 A	0.3g
甘油	2g
吐温-80	0.16g
无水乙醇	加至 100ml

制备方法:

取维生素 A、甘油、吐温-80，加入无水乙醇适量，搅拌溶解，加乙醇至 100ml，用干燥的 G6 垂熔玻璃滤器过滤，分装到喷雾剂瓶中，旋紧喷雾泵，即得。

对照例 2——参考美国专利 (US4525341) 中的实施例 1 制备含有维生素 A、维生素 D 的喷雾剂

处方:

维生素 A 醋酸酯	0.35g
维生素 D ₂	5mg
甘油	2g

吐温-80	0.16g
薄荷油	2g
无水乙醇	加至 100ml

制备方法:

取维生素 A 醋酸酯、维生素 D₂、甘油、吐温-80 和薄荷油，加入无水乙醇 60ml，搅拌溶解，加乙醇至 100ml，用干燥的 G6 垂熔玻璃滤器过滤，分装到喷雾剂瓶中，旋紧喷雾泵，即得。

对照例 3——参考美国专利 (US4525341) 中的实施例 1 制备含有多种维生素的喷雾剂

处方:

维生素 A	0.4g
维生素 B ₁	0.4g
维生素 B ₂	0.5g
维生素 B ₆	1g
维生素 B ₁₂ (氰钴胺)	0.1mg
维生素 C	0.1g
维生素 D ₂	2.5mg
维生素 D ₃	2.5mg
维生素 E	5g
维生素 K ₁	2g
维生素 K ₃	0.5g
烟酰胺	50mg
烟酸	50mg
叶酸	100mg
β-胡萝卜素	0.3g
甘油	2g
吐温-80	0.16g
薄荷醇	1.5g
95%乙醇	加至 100ml

制备方法:

取各种维生素、烟酰胺、烟酸、叶酸、β-胡萝卜素、甘油、吐温-80 和薄荷醇，加乙醇 80ml，搅拌溶解，加乙醇至 100ml，分装到喷雾剂瓶中，旋紧手动喷雾泵，即得。

实验例 1——制剂学性质考察

按照前述方法考察 7 个实施例样品和 3 个对照例样品，均用 0.1ml 的喷雾

泵，测定喷雾均匀性、40°C*3 月的药液挥发量、室温放置 7 天后的第 1 喷量差异、最大喷量差异、40°C*3 月的维生素相对浓度（实施例 1、2、6、7 及对照例 1、2、3 的样品均测定维生素 A 或维生素 A 的酯，实施例 3 的样品测定维生素 D，实施例 4 的样品测定维生素 E，实施例 5 的样品测定维生素 K）。结果见表 1。

表 1 样品的制剂学性质考察结果

样品	喷雾均匀性	40°C*3 月的药液挥发量	第 1 喷量差异	最大喷量差异	40°C*3 月的维生素相对浓度
实施例 1	喷雾均匀, 雾滴细小	0.73%	96.6%	4.6%	VA=97.1%
实施例 2	喷雾均匀, 雾滴细小	0.11%	94.1%	5.7%	VA 酯=96.4%
实施例 3	喷雾均匀, 雾滴细小	-0.67%	93.7%	3.9%	VD ₃ =97.9%
实施例 4	喷雾均匀, 雾滴细小	-0.49%	95.4%	4.8%	VE=98.2%
实施例 5	喷雾均匀, 雾滴细小	0.68%	92.9%	5.4%	VK ₁ =96.3%
实施例 6	喷雾均匀, 雾滴细小	0.29%	94.6%	6.3%	VA 酯=95.3%
实施例 7	喷雾均匀, 雾滴细小	-0.44%	93.8%	4.2%	VA 酯=95.9%
对照例 1	喷雾均匀, 雾滴细小	-2.82%	88.4%	5.7%	VA =93.1%
对照例 2	喷雾均匀, 雾滴细小	-2.38%	84.2%	6.1%	VA 酯=93.7%
对照例 3	喷雾均匀, 雾滴细小	-2.64%	87.5%	4.8%	VA =94.3%

从测定结果可见，本发明的喷雾剂喷雾均匀，雾滴细小，在聚乙烯为材质的喷雾瓶和喷雾泵组成的喷雾装置中保存，40°C 的恒温箱中放置 3 个月后产品稳定性良好，第一喷量与每喷平均量接近，最大喷量差异小，分剂量准确。

实验例 2——喷雾均匀性考察

将实施例 1~7 的药液装入喷雾瓶中，每瓶 15ml(20ml 喷雾瓶)，分别用 0.05ml、0.1ml 的喷雾泵进行喷雾，比较喷雾均匀性和最大喷量差异。结果见表 2。

表 2 不同规格喷雾泵的喷雾均匀性考察结果

样品	喷雾泵型号	喷雾均匀性	最大喷量差异
实施例 1	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.8%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	4.6%
实施例 2	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.3%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	4.9%
实施例 3	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	6.5%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	4.4%
实施例 4	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.8%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.6%
实施例 5	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	4.4%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	4.6%
实施例 6	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.9%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.4%
实施例 7	0.05ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.1%
	0.10ml 泵	喷雾呈实心锥形, 雾滴分布均匀, 液滴细小	5.7%

可见, 本发明的喷雾剂用不同型号的喷雾泵喷雾, 均可以获得均匀的喷雾效果, 最大喷量差异也基本一致, 分剂量准确。

尽管本发明已进行了一定程度的描述, 明显地, 在不脱离本发明的精神和范围的条件下可进行组分条件等的变化。可以理解, 本发明不限于所述实施例, 而归于权利要求的范围, 其包括所述每个因素的等同替换。