

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 9/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96192677.5

[45] 授权公告日 2004 年 2 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1136837C

[22] 申请日 1996.1.16 [21] 申请号 96192677.5

[30] 优先权

[32] 1995.1.30 [33] US [31] 08/380,540

[86] 国际申请 PCT/US96/00577 1996.1.16

[87] 国际公布 WO96/23486 英 1996.8.8

[85] 进入国家阶段日期 1997.6.19

[71] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·D·波普利 Z·O·勾

审查员 郑永锋

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 温宏艳

权利要求书 4 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 药物掩味液

[57] 摘要

提供一种药用可接受的掩味液态赋形剂基质用于味道不良药物的较大剂量投药，该赋形剂基质的粘度，由于聚乙二醇和纤维素的并用而高于常规粘度。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种药用可接受的掩味液态赋形剂基质，用于味道不良药物活性化合物的较大剂量投药，该液态赋形剂基质包含：(a)分子量 950 - 2200 的聚乙二醇，以及 (b) 一种纤维素化合物，液态赋形剂基质的旋转粘度在 50RPM 和 10RPM 下分别为 150 - 1000 厘泊和 150 - 1200 厘泊。
2. 权利要求 1 的液态赋形剂基质，其中聚乙二醇的分子量是在 1400 - 1600 之间。
3. 权利要求 1 的液态赋形剂基质，其中聚乙二醇与纤维素化合物的重量比是在 100 : 1 - 20 : 1 之间。
4. 权利要求 1 的液态赋形剂基质，其中纤维素化合物选自甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素，它们的混合物以及盐。
5. 权利要求 1 的液态赋形剂基质，其中纤维素化合物是羧甲基纤维素钠。
6. 权利要求 5 的液态赋形剂基质，其中聚乙二醇与羧甲基纤维素钠的重量比是 100 : 1 - 20 : 1。
7. 权利要求 1 的液态赋形剂基质，其 pH 介于 2.5 - 5 之间。
8. 一种药物组合物，包含 (i) 一种液态赋形剂基质，它包含 (a) 分子量为 950 - 2200 的聚乙二醇，和 (b) 一种纤维素化合物，选自甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、它们的混合物以及盐，该液态赋形剂基质的旋转粘度介于 50RPM 时，为 150 - 1000 厘泊之间和 10RPM 时为 150 - 1200 厘泊之间，以及 (ii) 至少一种选自下列各类的药物活性化合物：抗组胺药、减充血药、镇咳药、祛痰药、非甾类消炎药以及镇痛药。
9. 权利要求 8 的组合物，其中药物活性化合物是一种抗组胺药，该药选自氯苯那敏、溴苯那敏、右氯苯那敏、右溴苯那敏、曲普利啶、苯海拉明、多西拉敏、曲吡那敏、赛庚啶、溴马嗪、苯茚胺、美吡拉敏以及阿扎他定。
10. 权利要求 8 的组合物，其中药物活性化合物是一种减充血药，该药选自盐酸伪麻黄碱、苯丙醇胺以及苯福林。
11. 权利要求 10 的组合物，其中药物活性化合物是盐酸伪麻黄碱，其含量是 10 - 60mg/5ml 液态赋形剂基质。

12. 权利要求 11 的组合物，其中药物活性化合物是盐酸伪麻黄碱，其含量是 15 - 30mg/5ml 液态赋形剂基质。
13. 权利要求 8 的组合物，其中药物活性化合物是一种祛痰药，该药选自水合萜品醇、愈创甘油醚、碘化钾、柠檬酸钾以及愈创木酚磺酸钾。
- 5 14. 权利要求 13 的组合物，其中祛痰药是愈创甘油醚，其含量最高可达 300mg/5ml 液态赋形剂基质。
15. 权利要求 14 的组合物，其中愈创甘油醚的含量是 100 - 200mg/5ml 液态赋形剂基质。
16. 权利要求 8 的组合物，其中药物活性化合物是一种镇咳药，该药
10 选自卡拉美芬、氢溴酸右美沙芬、可待因磷酸盐以及可待因硫酸盐。
17. 权利要求 8 的组合物，其中镇咳药是氢溴酸右美沙芬，其含量是 5 - 20mg/5ml 液态赋形剂基质。
18. 权利要求 17 的组合物，其中镇咳药是氢溴酸右美沙芬，其含量是 10 - 15mg/5ml 液态赋形剂基质。
- 15 19. 权利要求 8 的组合物，其中非甾类消炎药选自丙酸衍生物、乙酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物、联苯羧酸衍生物以及苯并噻嗪类。
20. 权利要求 19 的组合物，其中非甾类消炎药选自布洛芬、酮洛芬以及萘普生。
21. 权利要求 20 的组合物，其中布洛芬的含量是 50 - 150mg/5ml 液
20 态赋形剂基质。
22. 权利要求 21 的组合物，其中布洛芬的含量是 100 - 150mg/5ml 液态赋形剂基质。
23. 权利要求 20 的组合物，其中萘普生的含量是 50 - 250mg/5ml 液
态赋形剂基质。
- 25 24. 权利要求 23 的组合物，其中萘普生的含量是 100 - 150mg/5ml 液态赋形剂基质。
25. 权利要求 8 的组合物，其中镇痛药是扑热息痛。
26. 权利要求 25 的组合物，其中扑热息痛的含量最高可达 200mg/5ml 液态赋形剂基质。
- 30 27. 权利要求 26 的组合物，其中扑热息痛的含量是 150 - 175mg/5ml 液态赋形剂基质。
28. 用于掩蔽至少一种味道不良药物活性化合物的味道的方法，该法

包括把该化合物溶于一种液态赋形剂基质中，该液态赋形剂基质包含分子量为 950 - 2200 的聚乙二醇和一种选自下列物质的纤维素化合物：甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、它们的混合物和盐，该液态赋形剂基质的
5 旋转粘度是 50RPM 时，为 150 - 1000 厘泊和 10RPM 时为 150 - 1200 厘泊。

29. 权利要求 28 的方法，其中聚乙二醇的分子量是 1400 - 1600。

30. 权利要求 28 的方法，其中聚乙二醇与纤维素化合物的重量比是 100 : 1 - 20 : 1。

10 31. 权利要求 28 的方法，其中纤维素化合物是羧甲基纤维素钠。

32. 权利要求 31 的方法，其中聚乙二醇与羧甲基纤维素钠的重量比是 100 : 1 - 20 : 1。

33. 权利要求 28 的方法，其中液态赋形剂基质的 pH 是 2.5 - 5。

15 34. 权利要求 28 的方法，其中药物活性化合物选自抗组胺药、减充血药、镇咳药、祛痰药、非甾类消炎药以及镇痛药。

35. 权利要求 28 的方法，其中药物活性化合物是一种抗组胺药，该药选自氯苯那敏、溴苯那敏、右氯苯那敏、右溴苯那敏、曲普利啶、苯海拉明、多西拉敏、曲吡那敏、赛庚啶、溴马嗪、苯茚胺、美吡拉敏以及阿扎他定。

20 36. 权利要求 28 的方法，其中药物活性化合物是一种减充血药，该药选自盐酸伪麻黄碱、苯丙醇胺以及苯福林。

37. 权利要求 36 的方法，其中药物活性化合物是盐酸伪麻黄碱，其含量是 10 - 60mg/5ml 液态赋形剂基质。

25 38. 权利要求 37 的方法，其中药物活性化合物是盐酸伪麻黄碱，其含量是 15 - 30mg/5ml 液态赋形剂基质。

39. 权利要求 28 的方法，其中药物活性化合物是一种祛痰药，该药选自水合萜品醇、愈创甘油醚、碘化钾、柠檬酸钾以及愈创木酚磺酸钾。

40. 权利要求 39 的方法，其中祛痰药是愈创甘油醚，其含量最高可达 300mg/5ml 液态赋形剂基质。

30 41. 权利要求 40 的方法，其中愈创甘油醚的含量是 100 - 200mg/5ml 液态赋形剂基质。

42. 权利要求 28 的方法，其中药物活性化合物是一种镇咳药，该药

选自卡拉美芬、氢溴酸右美沙芬、可待因磷酸盐以及可待因硫酸盐。

43. 权利要求 42 的方法，其中镇咳药是氢溴酸右美沙芬，其含量是 5 - 20mg/5ml 液态赋形剂基质。

44. 权利要求 42 的方法，其中镇咳药是氢溴酸右美沙芬，其含量是 5 10 - 15mg/5ml 液态赋形剂基质。

45. 权利要求 28 的方法，其中非甾类消炎药选自丙酸衍生物、乙酸衍生物、邻氨基苯甲酸衍生物、联苯羧酸衍生物以及苯并噻嗪类。

46. 权利要求 45 的方法，其中非甾类消炎药选自布洛芬、酮洛芬以及萘普生。

10 47. 权利要求 46 的方法，其中布洛芬的含量是 50 - 150mg/5ml 液态赋形剂基质。

48. 权利要求 47 的方法，其中布洛芬的含量是 100 - 150mg/5ml 液态赋形剂基质。

49. 权利要求 46 的方法，其中萘普生的含量是 50 - 250mg/5ml 液态 15 赋形剂基质。

50. 权利要求 49 的方法，其中萘普生的含量是 100 - 150mg/5ml 液态赋形剂基质。

51. 权利要求 28 的方法，其中镇痛药是扑热息痛。

52. 权利要求 51 的方法，其中扑热息痛的含量最高可达 200mg/5ml 20 液态赋形剂基质。

53. 权利要求 51 的方法，其中扑热息痛的含量是 150 - 175mg/5ml 液态赋形剂基质。

药物掩味液

发明简述

5 本发明涉及一种药用可接受的掩味液态赋形剂基质，用于味道不良药物的较大剂量投药。更具体地说，把增粘剂量的常态固体聚乙二醇与羧甲基纤维素钠混合在一起加到该液态赋形剂基质中使其粘度增高而产生这种掩味作用。

本发明另外涉及一系列包含所申请专利的液态赋形剂基质和所述味道不良药物药物组合物。

本发明另外还涉及一种味道不良药物的味觉掩蔽方法，此法是把味道不良药物加到所申请专利的液态赋形剂基质中。

发明背景

15 药用可接受的液态赋形剂基质用于味道不良药物的投药在本领域中是众所周知的。美国专利证书 5,260,073 (Roger J. Phipps) 第 7 栏上描述一种典型体系，该体系包含药物、溶剂、共溶剂、缓冲剂、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、增香剂、染料或颜料、粘度调节剂以及水。该专利还为体系中的各个成分提供了若干实例。

20 尽管液态赋形剂基质及其许多成分是熟知的，而为不良味道药物的单用和并用提供更好的掩味产品，在某些情况下为较大剂量有味道不良药物在较小量赋形剂基质中提供味觉掩蔽，对本领域的技术人员仍然提出了种种挑战。

发明概要

25 本发明提供一种药用可接受的掩味液态赋形剂基质用于不良味道药物活性化合物的较大剂量投药。该液态赋形剂基质包含分子量至少 1000 的聚乙二醇和一种纤维素物质，液态赋形剂基质的旋转粘度 (spindle viscosity) (50RPM) 在约 150 与约 1000 厘泊之间。

本发明另外提供一系列包含所申请专利的液态赋形剂基质和所述味道不良药物的药物组合物。

30 意想不到的，业已发现，高粘度液态赋形剂基质所提供的掩味效果竟达到这样程度，以致能够制出种种含有高浓度味道不良的药物活性化合物的超浓配方。例如，常规投药剂量不大于 100mg/5ml 液体的愈创

甘油醚能够以 200mg/5ml 液体的剂量投药而患者不致感到过浓不良味道。

发明详述

可用于本发明的药用可接受的掩味液态赋形剂基质是每 100ml 液态
5 赋形剂基质中添加约 5 - 约 20g, 优选是约 10 - 约 15g 聚乙二醇, 其平均
分子量是约 950 - 约 2200, 优选是约 1400 - 约 1600, 以及一种纤维素质,
聚乙二醇与纤维素质的重量比在约 100:1 - 约 20:1 之间, 以使液态赋
形剂基质的旋转粘度 (50RPM) 在约 150 - 约 1000 厘泊之间。这些液态
10 赋形剂基质的旋转粘度 (10RPM) 通常是约 150 - 约 1200 厘泊。这些液
态赋形剂基质的高粘度有利于某些用途, 因为这种液态赋形剂基质较易
从玻璃瓶里倒出, 而且在投药, 尤其给儿童投药时不会从药匙里溅出来。

液态赋形剂基质的 pH 是约 2.5 - 约 5。pH 低于此值, 纤维素会结晶
出来, 而 pH 高于此值, 味道变坏且须使用防腐剂。

可用于实施本发明的聚乙二醇的平均分子量是约 950 - 约 2200, 优
15 选的是约 1400 - 约 1600, 最优选的是约 1450。而且使用这类聚乙二醇的
混合物也在本发明的实施范围以内。如上所述, 聚乙二醇成分的用量是,
每 100ml 液态赋形剂基质约 5 - 约 20g, 优选是约 10 - 约 15g。在特定实
例中用的聚乙二醇是 Polyethylene Glycol 1450 N.F. 这种分子量为
1450 的聚乙二醇可从许多供应厂商购买, 如 Union Carbide Chemicals
20 and Plastic 公司 (Danbury, CT) 的 CARBOWAX[®] 1450[®] 以及 Dow
Chemical 公司 (Midland, Michigan) 的 Dow Polyglycol E1450。

可用于实施本发明的纤维素质是食品级物质, 包括甲基纤维素、羟
乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、
羧甲基纤维素以及它们的混合物。同样可用的是这类物质的盐, 诸如羧
25 甲基纤维素的钠盐, 通常用氢氧化钠中和纤维素的羧酸衍生物制成。使
用这种羧甲基纤维素的钠盐是优选的。如上所述, 这种物质的用量是:
(a) 使聚乙二醇与纤维素物质之比在约 100:1 - 约 20:1 之间, 以及 (b)
使液态赋形剂基质的旋转粘度 (50RPM) 在约 150 - 约 1000 厘泊之间。
在本发明的一个其纤维素物质是羧甲基纤维素钠的优选实施方案中, 这
30 种物质的含量是每 100ml 液态赋形剂基质为约 0.05 - 约 0.6g 之间, 优选
是约 0.1 - 约 0.5g。

在特定实例中用的纤维素质是 HERCULES[®] Cellulose Gum

7MF, 这是一种 2% (重量) 羧甲基纤维素钠的水溶液形式, 平均粘度范围是 400 - 800 厘泊, 物质的最低纯度是 99.5%, 食品级, 取代度为 7 型。各药物活性化合物以及除聚乙二醇和羧甲基纤维素钠以外的赋形剂基质都符合美国药典标准 (USP)。

- 5 可用于实施本发明的药物活性化合物包括抗组胺药、减充血药、镇咳药、祛痰药、非甾类消炎药 (NSAID) 以及其它镇痛药诸如扑热息痛 (acetaminophen) 和非那西丁。这些物质加到申请专利的液态赋形剂基质里的量取决于其在该液态赋形剂基质中的溶解度而且其常规剂量必须符合食品药品监督管理局 (FDA) 的有关规定。例如在液态赋形剂基质中易溶的物质的添加量不可大到使得一份常用剂量 (如一茶匙) 中所含该物质超出了上述规定的容许范围。

- 10 可用于实施本发明的抗组胺药 (以及其优选的盐) 中有: 氯苯那敏 (马来酸盐)、溴苯那敏 (马来酸盐)、右氯苯那敏 (马来酸盐)、右溴苯那敏 (马来酸盐)、曲普利啶 (HCl)、苯海拉明 (HCl)、多西拉敏 (琥珀酸盐)、曲吡那敏 (HCl)、赛庚啶 (HCl)、溴马嗪 (HCl)、苯茛胺 (酒石酸盐)、美吡拉敏 (马来酸盐、鞣酸盐) 以及阿扎他定 (马来酸盐)。

可用于实施本发明的镇咳药 (以及其优选的盐) 是卡拉美芬 (乙二磺酸盐)、右美沙芬 (HBr) 以及可待因 (磷酸盐、硫酸盐)。

- 20 可用于实施本发明的减充血药 (以及其优选的盐) 是伪麻黄碱 (HCl)、苯丙醇胺 (HCl) 以及苯福林 (酒石酸氢盐、鞣酸盐、HBr、HCl)。业已发现, 如果有浓果糖玉米糖浆甜味剂存在时苯丙醇胺 (HCl) 就不适用于本发明。因此, 当苯丙醇胺 (HCl) 与一种甜味剂一起使用时就应该使用诸如山梨糖醇之类的甜味剂。

- 25 可用于实施本发明的祛痰药 (以及其优选的盐) 是水合萜品醇 (oterpin)、愈创甘油醚、钾盐 (碘化物、柠檬酸盐) 及愈创木酚磺酸钾。

供实施本发明之用的非甾类消炎药 (NSAID) 可选自下列各类的任何一种:

- 30 (1) 丙酸衍生物;
(2) 乙酸衍生物;
(3) 邻氨基苯甲酸 (fenamic acid) 衍生物;

(4) 联苯羧酸衍生物; 以及

(5) 苯并噻嗪类。

可以作为优选化合物提出, 供这里使用的丙酸衍生物中有布洛芬、萘普生、酮洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、舒洛芬、芬布芬, 以及氟洛芬。

5 供这里使用的乙酸衍生物包括托美丁钠、佐美酸、舒美酸以及吲哚美辛。

供这里使用的邻氨基苯甲酸衍生物包括甲芬那酸以及甲氯芬那酸钠。

二氟尼柳和氟苯柳是联苯羧酸衍生物。

10 苯并噻嗪类包括吡罗昔康、舒多昔康以及伊索昔康。

当然, 本领域的技术人员会理解, 任何上述化合物都能够以其药用可接受的盐的形态, 如 $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 等加以应用。

上述 NSAID 中布洛芬、萘普生是最优选的。

可用于实施本发明的其它镇痛化合物包括扑热息痛和非那西丁。

15 下面列出上述药用活性化合物中特别优选的以及其在申请专利的液态赋形剂基质中含量的优选范围。

愈创甘油醚的含量最高可达 300mg/5ml 液态赋形剂基质, 优选的是约 10 - 约 300mg/5ml 液态赋形剂基质, 最优选的是约 100 - 约 200mg/5ml 液态赋形剂基质。

20 右美沙芬的含量可在约 5 - 约 20mg/5ml 液态赋形剂基质, 最优选的是约 10 - 约 15mg/5ml 液态赋形剂基质。

溴苯那敏的含量可为约 0.5 - 约 4.0mg/5ml 液态赋形剂基质, 最优选的是约 2.0mg/5ml 液态赋形剂基质。

25 伪麻黄碱的含量可为约 10 - 约 60mg/5ml 液态赋形剂基质, 最优选的是约 15 - 约 30mg/5ml 液态赋形剂基质。

扑热息痛的含量最高可达约 200mg/5ml 液态赋形剂基质, 优选的是约 50 - 约 200mg/5ml 液态赋形剂基质, 最优选的是约 150 - 约 175mg/5ml 液态赋形剂基质。

30 布洛芬的含量最高可达约 150mg/5ml 液态赋形剂基质, 优选的是约 50 - 约 150mg/5ml 液态赋形剂基质, 最优选的是约 100mg/5ml 液态赋形剂基质。

萘普生的含量是约 50 - 约 250mg/5ml 液态赋形剂基质, 优选的是约

100 - 约 150mg/5ml 液态赋形剂基质。

可用于实施本发明的除聚乙二醇和羧甲基纤维素钠以外的赋形剂基质是本领域已知的。其中包括湿润剂诸如甘油和丙二醇，防腐剂诸如苯甲酸钠和对羟苯甲酸酯，甜味剂诸如糖精钠、玉米糖浆及山梨糖醇溶液，薄荷醇及各种增香剂和着色剂。

尽管不拟因此受约束，我们认为，常态固体聚乙二醇当熔融并与丙二醇混合时，可用来增溶活性成分并防止其在室温下结晶。

接着将要就下列各个特定实施例来描述本发明。

实施例 1

10 下面列出的本发明制剂是按照下列方法制备的。实施例以一种每 5ml 制剂中含 200mg 愈创甘油醚的配方为例说明，为常规量的两倍，而制剂的味道仍是可接受的。

成分	量/5ml	%	量/500ML
愈创甘油醚, USP	200.0MG	4.0	20.0g
氢溴酸右美沙芬, USP	10.0MG	0.20	1.0g
盐酸伪麻黄碱, USP	30.00MG	0.60	3.0g
聚乙二醇 1450, NF	500.00MG	10.00	50.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.00	75ml
甘油, USP	0.25ML	5.00	25ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.00	225ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.00	25ml
1-薄荷醇, USP	1.20MG	0.024	0.12g
无水柠檬酸, USP	45.00MG	0.90	4.5g
苯甲酸钠, USP	5.00MG	0.10	0.5g
糖精钠, USP	35.00MG	0.70	3.5g
着色剂和甜味剂	5.15MG	0.103	0.515g
羧甲基纤维素钠 7MF, USP	25.00MG	0.50	2.5g
合成果味香料	0.036ML	0.72	3.6ml
净化水, USP 足量至	5.00ML	100.0	500ml

把 PEG 1450 加到烧瓶里并在 50° - 60°C 下熔融，然后在搅拌的情况下添加 62.5ml 丙二醇。于是把愈创甘油醚，氢溴酸右美沙芬及盐酸伪麻黄碱溶于上述混合物中。在单独的烧瓶里，羧甲基纤维素钠分散在甘油中；在第三个烧瓶里，苯甲酸钠和糖精钠溶于 60ml 净化水中。把羧甲基纤维素钠分散液加到第三个烧瓶里并搅拌至少 30 分钟，或者直到制剂变稠为止。把粘稠制剂加到第一个烧瓶里的罐中。然后在连续搅拌的情况下向第一个烧瓶添加山梨糖醇溶液及玉米糖浆。然后把溶于 12.5ml 丙二醇的薄荷醇加到主体中，再把溶于 10ml 水的柠檬酸加到主体中。加增香剂及着色剂然后用净化水充至 500ml。

10 所得制剂的 pH 为 3.38、3.40，#3 旋转粘度 (10RPM) 为 590 厘泊，旋转粘度 (50RPM) 为 534 厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 20:1。

该制剂的气味和味道是可接受的。

实施例 2

15 本实施例配方中的药物与聚乙二醇之比和前一实施例一样，只是羧甲基纤维素钠只有 1/5 的量。

成分	量/5ML	%	量/1.0L
愈创甘油醚, USP	200.0MG	4.0	40.0g
氢溴酸右美沙芬, USP	10.0MG	0.20	2.0g
盐酸伪麻黄碱, USP	30.00MG	0.60	6.0g
聚乙二醇 1450, NF	500.00MG	10.00	100.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.00	150.0ml
甘油, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.00	450.0ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
1-薄荷醇, USP	1.20MG	0.024	0.24g
无水柠檬酸, USP	25.00MG	0.5	5.0g
苯甲酸钠, USP	7.5MG	0.15	1.5g
糖精钠, USP	35.00MG	0.70	7.0g
着色剂和甜味剂	5.5MG	0.11	1.1g

羧甲基纤维素钠 7MF, USP	5.00MG	0.1	1.0g
合成果味香料	0.003ML	0.06	0.6ml
净化水, USP 足量至			1L

本配方制剂的制备方法与前一实施例基本上相同, 只是盐酸伪麻黄碱随着柠檬酸一起溶于水, 而着色剂单独添加、溶于水。

所得制剂的 pH 为 3.509, #1 旋转粘度 (10RPM) 为 236 - 256 厘泊, 旋转粘度 (20RPM) 为 243 - 248 厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 100 : 1。

该制剂的味道是可接受的。

实施例 3

本配方中只使用两种药物: 愈创甘油醚和 氢溴酸右美沙芬。

成分	量/5ML	%	量/1.0L
愈创甘油醚, USP	200.0MG	4.0	40.0g
氢溴酸右美沙芬, USP	10.0MG	0.20	2.0g
聚乙二醇 1450, NF	500.00MG	10.00	100.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.00	150.0ml
甘油, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.00	450.0ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
1-薄荷醇, USP	1.20ML	0.024	0.24g
无水柠檬酸, USP	30.0MG	0.6	6.0g
苯甲酸钠, USP	7.5MG	0.15	1.5g
糖精钠, USP	28.0MG	0.56	5.6g
着色剂和甜味剂	5.5MG	0.11	1.1g
羧甲基纤维素钠 7MF, USP	5.0MG	0.1	1.0g
合成香料	0.003ML	0.06	0.6ml
净化水, USP 足量至	5.00ML	100.0	1.0L

10

本配方的制备方法与实施例 2 基本相同。

所得制剂的 pH 为 3.45、3.51, #1 旋转粘度 (10RPM) 为 177 厘泊,

旋转粘度 (20RPM) 为 178 厘泊。在 24 小时内上列两粘度 (10RPM 和 20RPM) 都升高到 210 厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 100 : 1。该制剂的味道是可接受的。

实施例 4

- 5 本配方与实施例 2 类似，只是愈创甘油醚是 100mg 而 PEG 含量是 350mg，表明 PEG 含量必须与羧甲基纤维素钠含量相称以达到合适的粘度。

成 分	量/5ML	%	量/1.0L
愈创甘油醚, USP	100.0MG	2.0	200g
氢溴酸右美沙芬, USP	10.0MG	0.20	2.0g
聚乙二醇 1450, NF	350.00MG	7.00	70.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.00	150.0ml
甘油, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.00	450.0ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
1-薄荷醇, USP	1.20ML	0.024	0.24g
无水柠檬酸, USP	25MG	0.5	5.0g
苯甲酸钠, USP	7.5MG	0.15	1.5g
糖精钠, USP	35.0MG	0.7	7.0g
着色剂和甜味剂	5.5MG	0.11	1.1g
羧甲基纤维素钠 7MF, USP	5.0MG	0.1	1.0g
合成香料	0.003ML	0.06	0.6ml
净化水, USP 足量至			1 L
盐酸伪麻黄碱, USP	30.0MG	0.60	6.0g

- 10 本配方的制备方法与前面的实施例基本相同，只是伪麻黄碱随着柠檬酸一起溶于水。

所得制剂的 pH 为 3.40，#1 旋转粘度 (10RPM) 为 101 厘泊，#1 旋转粘度 (20RPM) 为 102 厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 70 : 1。

实施例 5

本配方与实施例2类似，只是使用了100mg愈创甘油醚，聚乙二醇降到350mg而羧甲基纤维素钠升到12.5mg。

成分	量/5ML	%	量/1.0L
愈创甘油醚, USP	100.0MG	2.0	20.0g
氢溴酸右美沙芬, USP	10.0MG	0.20	2.0g
聚乙二醇 1450, NF	350.00MG	7.00	70.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.00	150.0ml
甘油, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.00	450.0ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.00	50.0ml
l-薄荷醇, USP	1.20ML	0.024	0.24g
无水柠檬酸, USP	25MG	0.5	5.0g
苯甲酸钠, USP	7.5MG	0.15	1.5g
糖精钠, USP	35.0MG	0.7	7.0g
着色剂和甜味剂	5.5MG	0.11	1.1g
羧甲基纤维素钠 7MF, USP	12.5MG	0.25	2.5g
合成香料	0.003ML	0.06	0.6ml
净化水, USP 足量至			1L
盐酸伪麻黄碱, USP	30.0MG	0.60	6.0g

5 本配方的制备方法与实施例4基本相同。

所得制剂的pH为3.49，#1旋转粘度（10RPM）为176厘泊，旋转粘度（20RPM）为174厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为28:1。该制剂的味道是可接受的。

实施例6

10 在本实验中，愈创甘油醚的含量提高到200mg/5ml，其它成分的含量保持与实施例5相同。所得制剂的pH为3.63，#1旋转粘度（10RPM）、（20RPM）分别为363厘泊和357厘泊。该制剂的味道是可接受的。

实施例7

本配方与实施例3类似，只是使用了100mg愈创甘油醚，聚乙二醇

降到 350mg 而羧甲基纤维素钠升到 12.5mg。

成 分	量/5ML	%	量/1.0L
愈创甘油醚, USP	100MG	2.0	20.0g
氢溴酸右美沙芬, USP	10.0MG	0.2	2.0g
聚乙二醇 1450, NF	350MG	7.0	70.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.0	150.0ml
甘油, USP	0.25ML	5.0	50.0ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.0	450ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.0	50ml
1-薄荷醇, USP	1.20ML	0.024	0.24g
无水柠檬酸, USP	30.0MG	0.6	6.0g
苯甲酸钠, USP	7.5MG	0.15	1.5g
糖精钠, USP	28.0MG	0.56	5.6g
着色剂和甜味剂	5.5MG	0.11	1.1g
羧甲基纤维素钠 7MF, USP	12.5MG	0.25	2.5g
合成香料	0.003ML	0.06	0.6ml
净化水, USP 足量至			1L

本配方的制备方法与实施例 3 基本相同。

- 5 所得制剂的 pH 为 3.45, #1 旋转粘度 (10RPM) 为 202 厘泊, 旋转粘度 (20RPM) 为 197 厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 28:1。该制剂的味道是可接受的。

实施例 8

在本配方中含有作为药物活性化合物存在的扑热息痛。

成分	量/5ML	%	量/0.5L
扑热息痛, USP	160.0MG	3.2	40.0g
聚乙二醇 1450, NF	500.00MG	10.00	50.0g
丙二醇, USP	0.75ML	15.00	75.0ml
甘油, USP	0.25ML	5.00	25.0ml
浓果糖玉米糖浆 95	2.25ML	45.00	225.0ml
山梨糖醇溶液, USP	0.25ML	5.00	25.0ml
l-薄荷醇, USP	1.20ML	0.024	0.12g
无水柠檬酸, USP	30.0MG	0.6	3.0g
苯甲酸钠, USP	7.5MG	0.15	0.75g
糖精钠, USP	28.0MG	0.56	2.8g
着色剂和甜味剂	5.5MG	0.11	0.55g
羧甲基纤维素钠 7MF, USP	5.0MG	0.1	0.5g
净化水, USP 足量至			500ML

- 把 PEG 1450 加到烧瓶里, 并在 50° - 60°C 下熔融并在搅拌的情况下
- 5 下添加 60ml 丙二醇。于是把扑热息痛添加并溶于上述混合物中。在单独的烧瓶里, 羧甲基纤维素钠分散在甘油中; 在第三个烧瓶里, 苯甲酸钠和糖精钠溶于 55ml 净化水中。把羧甲基纤维素钠分散液加到第三个烧瓶里并搅拌至少 45 分钟, 或者直到制剂变稠为止。把粘稠制剂加到第一个烧瓶里的罐中 (含扑热息痛)。然后在连续搅拌的情况下向第一个烧瓶
- 10 添加山梨糖醇溶液和玉米糖浆。然后把溶于 15ml 丙二醇的薄荷醇加到主体中, 添加甜味剂和着色剂, 然后添加净化水直到溶液体积等于 500ml 为止。然后把溶于 10ml 水的柠檬酸加到主体中直到 pH 为约 3.5 为止。

所得制剂的 pH 为 3.48、3.56, #3 旋转粘度 (10RPM) 为 234 厘泊。聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 100 : 1。

- 15 该制剂的气味和味道是可接受的。

实施例 9

重复实施例 8 的制备方法, 只是使用 20.0g 扑热息痛。制成的每 5ml

组合物包含 200mg 扑热息痛。

所得制剂的 pH 为 3.45、3.51，#3 旋转粘度（10RPM）为 256 厘泊。
聚乙二醇与羧甲基纤维素钠之比为 100:1。

该制剂的气味和味道是可接受的。