

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/10

A61K 7/48 A61K 7/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00812639.9

[43] 公开日 2002 年 10 月 9 日

[11] 公开号 CN 1373674A

[22] 申请日 2000.9.11 [21] 申请号 00812639.9

[30] 优先权

[32] 1999.9.11 [33] US [31] 60/153,260

[86] 国际申请 PCT/US00/24732 2000.9.11

[87] 国际公布 WO01/19329 英 2001.3.22

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.8

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 D·J·多布罗奇 J·W·海斯二世

B·O·林德曼 R·H·伊凡诺瓦

P·亚利山德迪

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 徐 迅

权利要求书 3 页 说明书 21 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 易流动液体载体

[57] 摘要

本发明包括可与组合物、材料和物质联合的易流动液体载体。在这种易流动液体载体的优点中,组合物保留在湿润的表面上一段时间,足以使组合物、材料和物质在所述表面上起作用,抵抗侵蚀或从另外加上的水分流出。这种易流动液体载体具有许多实用性,包括但不限于清洁和处理物体和生物体或活的生命体,包括活的生物的表面。

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

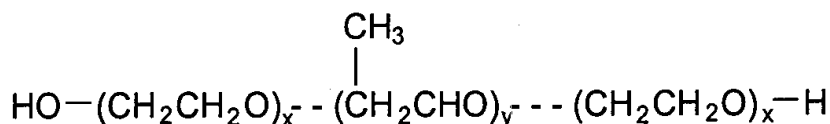
权 利 要 求 书

1. 一种易流动液体载体，其特征在于，该载体含有：

- (d) 约 26%-100%的聚氧化烯嵌段共聚物；
- 5 (e) 约 0%-70%二醇； 和
- (f) 约 0%-50%水；

其中所述载体用于对湿润表面和水性环境传递组合物、材料和物质，所述载体具有小于或等于 7 帕斯卡-秒的粘度值 η_f 和大于或等于约 1.3 的 T 值。

2. 如权利要求 1 所述的易流动液体载体，其特征在于，所述聚氧化烯嵌段共聚物对应下列结构：



其中 x、y 和 x' 所具有的数值使所述载体的粘度具有小于或等于 7 帕斯卡-秒的粘度值 η_f 和大于或等于约 1.3 的 T 值。

3. 如权利要求 2 所述的载体，其特征在于，该载体含有约 27.8%-95%的药物学上可接受的聚氧化烯嵌段共聚物，其中所述载体具有小于或等于 2 帕斯卡-秒的粘度 η_f 和大于或等于 2 的 T 值。

4. 如权利要求 2 所述的组合物，其特征在于，该组合物含有约 30%-90%的药物学上可接受的聚氧化烯嵌段共聚物，其中所述载体具有小于或等于 2 帕斯卡-秒的粘度 η_f 和大于或等于 5 的 T 值。

5. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，该组合物含有约 10%-70%的二醇。

6. 如权利要求 5 所述的组合物，其特征在于，所述二醇选自单糖、二糖、核糖、甘油、山梨糖醇、木糖醇、环己六醇、丙二醇、半乳糖、甘露糖、木糖、鼠李糖、戊二醛、转化糖、乙醇、蜂蜜、甘露醇、聚乙二醇、甘油及其混合物。

7. 如权利要求 1 所述的组合物，其特征在于，该组合物含有约 1%-46%的水。

8. 一种易流动液体载体，其特征在于，该载体含有：

- (a) 约 26%-100%聚氧化烯嵌段共聚物；
- (b) 约 0%-70%甘醇； 和
- (c) 约 0%-50%水；

其中所述载体用于对湿润表面和水性环境传递药物活性物质，所述载体具有

18. 如权利要求 8 所述的组合物, 其特征在于, 该组合物含有:

(a) x 值等于 128, y 等于 58, x' 等于 128, 平均分子量约 14,600 的约 52%-60% 的聚氧化烯嵌段共聚物;

(b) 约 2%-25% 的乙醇; 和

5 (c) 约 17%-27% 的水。

19. 如权利要求 8 所述的组合物, 其特征在于, 该组合物含有:

(a) x 值等于 37, y 等于 58, x' 等于 37, 平均分子量约 6500 的约 37%-77% 的聚氧化烯嵌段共聚物;

(b) 约 2%-28% 的乙醇; 和

10 (c) 约 10%-45% 的水。

20. 如权利要求 8 所述的组合物, 其特征在于, 该组合物含有:

(a) x 值等于 100, y 等于 70, x' 等于 100, 平均分子量约 12,600 的约 26%-49% 的聚氧化烯嵌段共聚物;

(b) 约 2%-12% 的乙醇;

15 (c) 约 30%-68% 的丙二醇; 和

(d) 约 7%-40% 的水。

21. 一种对哺乳动物传递药物活性物质的方法, 其特征在于, 该方法包括对所述哺乳动物上或体内的湿润位点施用权利要求 8 所述的易流动液体载体, 其中所述载体具有小于或等于 7 帕斯卡-秒的粘度 η_f 和大于或等于 1.4 的 T 值。

说明书

易流动液体载体

5 交叉引用

本申请根据美国法典 119(e)35 条要求 1999 年 9 月 11 日提交的美国临时申请号 60/153,260 的优先权。

技术领域

10 聚氧化烯嵌段共聚物的浓缩的水平用于掺入产品的载体，这些产品设计用于对湿润表面和水性环境传递组合物、材料和物质。在使用过程中获得水分时，载体从液体充分地转变成凝胶样的形式，对使用者提供了益处。例如，身体的粘膜表面含有足够的水，使含有浓缩水平的聚氧化烯嵌段共聚物的易流动液体载体有效传递到所需位点，其中伴随的组合物、材料和物质与湿润表面牢固粘附，抵抗水或生物
15 液的溶解或侵蚀。这些用途包括但不限于传递个人护理组合物、制剂和化合物，这些包括但不限于药物(OTC 和处方药)、营养品等。

在药物组合物学科中有各式各样的剂型。例子包括用于口服给药的片剂、胶囊、酞剂、糖浆、充液胶囊、悬液、上糖衣的片剂或胶囊；口腔内给药的凝胶、嗽
20 口液、牙粉、锭剂、喷雾、药用棒棒糖、充液胶囊；用于眼内或耳内给药的凝胶、悬液或溶液；用于直肠内或阴道内给药的栓剂和灌洗剂或灌肠剂；和用于皮肤和头皮外用的霜剂、油膏、凝胶、洗液和药物贴片；和针筒注射用的液态悬液或溶液、用特殊的涂药器或喷雾器鼻部给药的鼻部凝胶、溶液或悬液。

大部分这些组合物的物理形式是粘度范围从易流动液体到粘性凝胶的液体。易流动液体通常是优选的，因为它们是给药的最佳形式。例如，只有液体或可能低
25 粘度凝胶能用针筒注射，或从瓶中倒到药杯中，或吸到针筒或药物滴管中，或从滴瓶挤到眼或耳中，或喷雾到鼻腔中。除了与药物给药装置和引入身体的形式的兼容性外，组合物常常需要容易的在给药后散播，而不需要手工或装置的帮助。例如滴眼组合物需要在眼睛表面散布，同样吞服的液体也需要布满喉咙、食管或胃。对于直肠灌肠剂或阴道灌洗组合物也是这样。

30 然而在许多情况下，易流动液体的药物剂型不一定是理想的，因为一旦给药，这些易流动液体容易从需要的治疗位点移开。在这种情况下，组合物的治疗优点将

或“剪切应变”。随时间的剪切改变率称为“剪切速率”。

需要某种作用力以产生流体的变形。对于流体中某个点周围的平面面积，和在逐渐减少的面积的限制内。单位面积上与平面平行作用的变形力的分量是“剪切应力”。

5 粘性物质的“粘度”也称为粘性指数，定义为加到物质上的剪切应力除以它所导致的剪切速率之比。粘度越高的物质对流动或引起流动的力的阻力比粘度低的物质大。本文列出的所有粘度除非另外说明，其剪切速率大约是每秒 50。可在能以受控模式进行一些操作的受控速率或受控应力旋转粘度计，例如 Haake GmbH, Karlsruhe, Germany 的 Haake RS 150; TA Instruments, New Castle, Delaware
10 的 Carrimed CSL 500 受控应力流速计；和 Rheometric Scientific, Piscataway, NJ 的 Rheometric SR5 测量本文提出的所有流变学特征。

特别是，当在正常环境温度(约 25℃)下受到恒定的每秒 50 的剪切速率时，本发明液态组合物具有小于 7 帕斯卡秒，优选小于约 2 帕斯卡秒，更优选小于 1 帕斯卡秒的粘度。

15 组合物的触发粘度比(“T”)值用于测定组合物显示上述胶凝化特征的程度。测定触发粘度比的公式和方法如下。

理想的是本发明的组合物显示至少约 1.3，优选至少约 2，更优选至少约 5，最优选至少约 10 的触发粘度比，其中触发粘度比定义为下式：

$$T = \eta_g / \eta_f$$

20 其中 η_g = 凝胶的粘度，

η_f = 易流动液体的粘度

必须选择并配制本发明易流动液体载体，使得所述载体与身体或其它某些体内的流体接触和混合时，触发易流动液体转化成更粘的凝胶样混合物。这些流体的例子是唾液、胃液、小肠液、在皮下的皮下注射位点、或在肌肉组织内的肌肉内注射位点存在的胞外液、脑脊液、阴道液、从开放伤口或溃疡流出的液体、泪液、直
25 肠液、或任何含有大量水的动物的其它体液。换言之，在易流动液体载体与体液接触后，易流动液体载体的粘度变得大于混合前的易流动液体载体本身或体液单独的粘度。

可由本领域熟练技术人员用合适的粘度测量仪器测定易流动液体载体的触发
30 粘度比，例如下列方法。第一，用 25℃，剪切速率为每秒 50 在流速计中测定易流动液体载体的粘度 (η_f)。为了测定 η_f ，将 1 毫升易流动液体载体置于 Haake RS150

二糖，如蔗糖、乳糖、甘露糖、纤维双糖和其它糖、核糖、甘油、山梨糖醇、木糖醇、肌醇、丙二醇、半乳糖、甘露糖、木糖、鼠李糖、戊二醛、转化糖、乙醇、蜂蜜、甘露醇、聚乙二醇、甘油及其混合物。优选二醇选自乙醇、甘油和丙二醇及其混合物。纯乙醇购自 Asper Alcohol & Chemical Co. Shelbyville, KY。

5 水

除了泊洛沙姆和/或二元醇，本发明的某些易流动液体载体中还需要含有水。水在易流动液体载体约 0%-50%，优选约 1%-46%，最优选约 2%-41%的水平下是有用的。

优选例

10 本发明的优选例利用泊洛沙姆、多元醇和水，包括如下：

1. 约 26%-65%的 Pluronic F127、约 22%-38%的乙醇、和约 8%-45%的水。
2. 约 52%-60%的 Pluronic F108、约 20%-25%的乙醇、和约 17%-27%的水。
3. 约 25%-50%的 Pluronic P105、约 45%-65%的丙二醇、和约 5%-20%的水。
4. 约 37%-77%的 Pluronic P105、约 12%-28%的乙醇、和约 10%-45%的水。

15 5. 约 26%-49%的 Pluronic F127、约 2%-12%的乙醇、约 30%-68%的丙二醇和约 7%-40%的水。

要传递的物质

如前所述，本发明的易流动液体载体用作传递载体，传递能分散入该载体的所需组合物、材料和物质。这可包括需要在施用位点保持一段时间，传递益处的组
20 合物、材料和物质。例子包括清洁洗涤盆、便器和浴缸表面的抗菌药；身体伤口；牙龈和颊组织和牙表面口腔治疗；消除有害植物、动物、病毒、细菌、昆虫等的农业用途。

本发明特别用于传递个人护理组合物、材料和物质。这些物质包括饮食组合物，其范围从促进营养或或减肥药物有效量的药剂，这些药剂选自抗菌物质、抗组
25 胺药、镇咳药、消炎药、祛痰剂/溶粘蛋白剂、肥大细胞稳定剂、白三烯拮抗剂、甲黄嘌呤、抗氧化剂、类固醇、支气管扩张药、抗病毒剂、生物制剂、镇痛药、麻醉药、关节炎治疗药、平喘药、尿道杀菌剂、抗凝剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗糖尿病药、抗肿瘤药、抗精神病药、降压药、肌肉松弛剂、抗原生物剂及其混合物。

30 本发明的优选例涉及含有药物可接受的聚氧化烯嵌段共聚物和二醇，联合药物活性剂的组合物。可通过本发明的实施例施用的合适药物种类包括：

抗菌物质：例如 β -内酰胺抗生素，例如头孢菌素、n-氨基甲酰基噻唑霉素和

其它噻唑霉素衍生物、四环素、氯霉素、新霉素、短杆菌肽、杆菌肽素、磺胺药；氨基糖苷抗生素，如庆大霉素、卡那霉素、氨基卡霉素、西苏霉素和托布拉霉素；萘啶酸及类似物，如氟哌酸和氟丙氨酸/戊胺唑酮的抗菌药组合；呋喃西林及其混合物。

- 5 抗组胺药，包括安泰乐、吡拉明、苯茛胺、右氯苯那敏、氯马斯汀可那敏、氨葶斯汀、阿伐斯汀、左卡巴斯汀、美喹他嗪、阿司咪唑、依巴斯汀、氯雷他定、西替利嗪、特非那定、普鲁米近、晕海宁、敏克静、去敏灵、卡比沙明、赛庚啶、阿扎他定、溴苯那敏、丙吡咯啶、赛克利嗪、桑西胺、苯吡胺及其混合物。

- 镇咳药，包括氢可酮、诺斯卡品、苯佐那酯、苯海拉明、敌退咳、氯丁替诺、福米诺苯、海罂粟碱、福尔可定、镇咳嗪、氢吗啡酮、维静宁、卡腊米芬、左旋丙氧吩、可待因、美沙芬及其混合物。

- 消炎药，优选非甾体消炎药(NSAIDs)包括酮洛芬、吲哚洛芬、消炎痛、苏灵大、二氟尼柳、酮咯酸、吡罗昔康、甲氯芬那酸、消炎灵、卡洛芬、双氯芬酸、依托度酸、芬布芬、非诺洛芬、氟比洛芬、扑湿痛、萘丁美酮、保泰松、吡咯洛、托美丁、布洛芬、萘普生、萘普生钠、阿司匹林及其混合物。

- 15 祛痰剂/溶粘蛋白剂，包括安溴素、必消痰、松油二醇、愈创木酚甘油醚、碘化钾、N-乙酰半胱氨酸及其混合物。

肥大细胞稳定剂，优选鼻内或口腔给药的肥大细胞稳定剂，包括色甘酸、奥沙美特、酮替芬、洛草氨酸、奈多罗米及其混合物。

- 20 白三烯拮抗剂，包括齐留酮(zileuton)等。

甲黄嘌呤，包括咖啡碱、茶碱、恩丙茶碱、己酮可可碱、氨茶碱、喘定及其混合物。

抗氧化剂或辐射抑制剂，包括抗坏血酸、生育酚、比精醇(pycnogenol)及其混合物。

- 25 类固醇，优选鼻内给药的类固醇，包括，倍氯米松、氟替卡松、布地缩松、莫米松、去炎松、地塞米松、氟尼缩松、强的松、氢化可的松及其混合物。

支气管扩张药，优选用于吸入，包括沙丁胺醇、肾上腺素、麻黄碱、奥西那林、特布他林、异他林(isoetharine)、吡布特罗、比托特罗、非诺特罗、利米特罗、异丙托铵及其混合物。

- 30 抗病毒药，包括金刚烷胺、金刚乙胺、恩韦胍、壬苯醇醚、阿昔洛韦、 α -干扰素、 β -干扰素及其混合物。

生物制剂，包括细胞因子和细胞粘着分子抑制剂、ICAM 拮抗剂、白细胞介素激动剂或拮抗剂、激素、多肽、氨基酸、核苷酸、抗体及其混合物。

镇痛药，例如阿司匹林、醋氨酚、二氟尼柳及其混合物。

麻醉药，例如利多卡因、普鲁卡因、苯佐卡因、木卡因及其混合物。

- 5 关节炎治疗药，例如保泰松、消炎痛、苏灵大、地塞米松、布洛芬、别嘌醇、羟保泰松、丙磺舒及其混合物。

平喘药，例如茶碱、麻黄碱、倍氯米松、二丙酸酯、肾上腺素及其混合物。

尿道抗感染剂，例如新明磺、甲氧苄啶、呋喃妥英、诺氟沙星及其混合物。

抗凝剂，例如肝素、双羟基香豆素、华法林及其混合物。

- 10 抗惊厥剂，例如苯妥英、地西洋及其混合物。

抗抑郁药，例如阿米替林、利眠宁、奋乃静、普罗替林、丙米嗪、多虑平及其混合物。

抗糖尿病药，例如胰岛素、甲糖宁、妥拉磺脲、醋磺己脲、氯磺丙脲及其混合物。

- 15 抗肿瘤药，例如阿霉素、氟尿嘧啶、氮甲蝶呤、天冬酰胺酶及其混合物。

抗精神病药，例如丙氯拉嗪、碳酸锂、柠檬酸锂、硫利哒嗪、吗啉吲酮、氟非那嗪、三氟拉嗪、奋乃静、阿米替林、三氟丙嗪及其混合物。

降压药，例如螺内酯、爱道美、胍苯哒嗪、氯压定、氯噻嗪、地舍平、噻吗洛尔、普萘洛尔、美托洛尔、盐酸哌唑嗪、利血平及其混合物。

- 20 肌肉松弛药，例如美法仑、丹曲洛林、环苯扎林、美索巴莫、地西洋及其混合物。

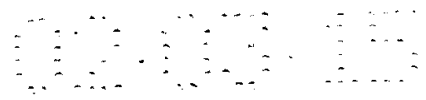
抗原虫剂，例如氯胺苯醇、氯喹、甲氧苄啶、新明磺及其混合物。

- 25 为了治疗阴道和尿道需要抗真菌药、杀阿米巴药、杀毛滴虫药或止痒药的病况，可使用下列药物：聚氧乙烯壬基苯酚、磺酸烷芳酯、硫酸羟基喹啉、硝酸咪康唑、磺胺、杀念珠菌素、磺胺异噁唑、利霉菌素、克霉唑、灭滴灵及其混合物；止痒剂，例如氯胺苯醇、氯喹、甲氧苄啶、新明磺及其混合物；抗病毒有效的化合物，例如金刚烷胺和干扰素。可用杀精剂如壬基醇醚。

实施例

- 30 实施例 I：治疗咳嗽的组合物

组分	% (w/w)
----	---------



美沙芬碱	1.47
载体 ¹	98.18
糖精钠	0.3
甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)	0.05
香料和色素	香料和色素

1. 载体含有(w/w%):

Pluronic F127	55.51%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	26.48%
水	18.01%

制备:

在洁净容器中加入美沙芬碱、糖精钠和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)。加入乙醇然后加入泊洛沙姆和水。混合至澄清和均匀。

5

实施例 II: 治疗咳嗽和减充血的组合

组分	%(w/w)
美沙芬碱	1.47
马来酸氯苯亚胺	0.26
载体 ¹	97.92
糖精钠	0.3
甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)	0.05
香料和色素	如所需

1. 载体含有(w/w%):

Pluronic F127	55.66%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	26.55%
水	17.79%

制备:

10 研磨并过筛马来酸氯苯亚胺, 减小产物粒径。在洁净容器中加入马来酸氯苯亚胺、美沙芬碱、糖精钠和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)。加入乙醇, 然后加入泊洛沙姆和水。混合至悬液均匀。

实施例 III：治疗喉咙痛的润喉组合物

组分	%(w/w)
载体 ¹	96.845
薄荷醇	1.00
苯佐卡因	2.00
桉树油	0.005
糖精钠	0.10
甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)	0.05
香料和色素	如所需

1. 载体含有(w/w%)：

Pluronic F108	56.79%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	21.69%
水	21.52%

制备：

- 5 研磨并过筛薄荷醇和苯佐卡因，减小产物粒径。在洁净容器中加入薄荷醇、苯佐卡因、糖精钠和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)。在容器中加入桉树油、乙醇。然后在容器中加入泊洛沙姆和水。混合至均匀。

实施例 IV：直肠传递醋氨酚的组合物

组分	%(w/w)
载体 ¹	95.0
醋氨酚	5.0

1. 载体含有(w/w%)

Pluronic P105	44.21%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
丙二醇	52.63%
水	3.16%

10

制备：

研磨并过筛醋氨酚，减小产物粒径。在洁净容器中加入醋氨酚。在容器中加入丙二醇。然后在容器中加入泊洛沙姆和水。混合至均匀。

实施例 V: 局部传递麻醉药的组合物

组分	%(w/w)
载体 ¹	98.0
酮洛芬	2.0
香料	如所需

1. 载体含有(w/w%)

Pluronic F127	56.12%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	30.61%
水	13.27%

制备:

- 5 过筛酮洛芬, 减小产物粒径。在洁净容器中加入酮洛芬。在容器中加入乙醇。然后在容器中加入泊洛沙姆和水。混合至均匀。

实施例 VI: 局部传递麻醉药的组合物

组分	%(w/w)
载体 ¹	95.0
布洛芬	5.0
香料	如所需

1. 载体含有(w/w%)

Pluronic P105	63.16%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	18.95%
水	17.89%

制备:

- 10 过筛布洛芬, 减小产物粒径。在洁净容器中加入布洛芬。在容器中加入乙醇。然后在容器中加入泊洛沙姆和水。混合至均匀。

实施例 VII: 传递口腔抗微生物药的组合物

组分	%(w/w)
载体 ¹	98.57

一磷酸三氯生	0.28
薄荷醇	1.00
糖精钠	0.10
甘草酸一铵 (monoammonium Glycerizinate)	0.05
香料和色素	如所需

1. 载体含有 (w/w%)

Pluronic F108	55.80% (BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	21.30%
水	22.90%

制备:

- 5 研磨并过筛薄荷醇和一磷酸三氯生，减小产物粒径。在洁净容器中加入薄荷醇、一磷酸三氯生、糖精钠和甘草酸一铵 (monoammonium Glycerizinate)。在容器中加入丙二醇。然后在容器中加入泊洛沙姆和水。混合至均匀。

实施例 VIII: 鼻内传递减充血剂的组合物

组分	%(w/w)
载体 ¹	99.32
盐酸羟甲唑啉	0.05
泰洛沙泊	0.15
磷酸二氢钠	0.04
磷酸一氢钾	0.13
苯扎氯铵	0.04
葡糖酸洗必泰	0.26
EDTA 二钠盐	0.01

制备:

在洁净容器(主要混合器)中加入丙二醇和泊洛沙姆。一边搅拌,一边适当加热混合物,使泊洛沙姆充分融化。当获得均匀溶液时,离开热源继续混合。在另一个容器(酒精预混合器)中加入酒精、美沙芬碱和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate),混合至均匀。在另一个容器中(水预混合器)加入水、EDTA、糖精钠、乙酰舒泛和偏亚硫酸氢钠。混合至所有物质溶解。

将含有酒精的预混合物加到含有泊洛沙姆的主要混合容器中。混合至均匀。一边搅拌,一边在主要容器中加入含有水的预混合物,继续混合至均匀。然后,加入所需的香味组分,混合至均匀。

10 制备物具有 0.67 帕斯卡秒的粘度(η_f),在用水稀释到 50%时具有 10.5 的触发粘度比。

实施例 XIV: 治疗咳嗽的组合物

组分	%(w/w)
美沙芬碱	2.20
载体 ¹	95.15
偏亚硫酸氢钠	0.10
EDTA 二钠	0.10
糖精钠	0.40
甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)	0.15
乙酰舒泛	0.50
香料	1.40

1. 载体含有(w/w%):

Pluronic F127	29.08%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N. J.)
乙醇	10.51%
水	24.61%
丙二醇	35.80%

15 **制备:**

在洁净容器(主要混合器)中加入丙二醇和泊洛沙姆。一边搅拌,一边适当加热混合物,使泊洛沙姆充分融化。一旦获得均匀溶液,离开热源继续混合。在另一



个容器(酒精预混合器)中加入酒精、美沙芬碱和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate),混合至均匀。在另一个容器中(水预混合器)加入水、EDTA、糖精钠、乙酰舒泛和偏亚硫酸氢钠。混合至所有物质溶解。

将含有酒精的预混合物加到含有泊洛沙姆的主要混合容器中。混合至均匀。

- 5 一边搅拌,一边在主要容器中加入含有水的预混合物,继续混合至均匀。然后,加入所需的香味组分,混合至均匀。

制备物中泊洛沙姆:甘油:水的比例是 29.08:46.31:24.61。

制备物具有 0.97 帕斯卡秒的粘度(η_f),和在用水稀释到 50%时具有 4.95 的触发粘度比。

10

实施例 XV: 治疗咳嗽的组合物

组分	%(w/w)
美沙芬碱	2.20
载体 ¹	95.15
偏亚硫酸氢钠	0.10
EDTA 二钠	0.10
糖精钠	0.40
甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)	0.15
乙酰舒泛	0.50
香料	1.40

1. 载体含有(w/w%):

Pluronic F127	40.27%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	10.51%
水	13.42%
丙二醇	35.80%

制备:

- 15 在洁净容器(主要混合器)中加入丙二醇和泊洛沙姆。一边搅拌,一边适当加热混合物,使泊洛沙姆充分融化。当获得均匀溶液时,离开热源继续混合。在另一个容器(酒精预混合器)中加入酒精、美沙芬碱和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate),混合至均匀。在另一个容器中(水预混合器)加入水、EDTA、糖精

钠、乙酰舒泛和偏亚硫酸氢钠。混合至所有物质溶解。

将含有酒精的预混合物加到含有泊洛沙姆的主要混合容器中。混合至均匀。一边搅拌，一边在主要容器中加入含有水的预混合物，继续混合至均匀。然后，加入所需的香味组分，混合至均匀。

5 制备物中泊洛沙姆：甘油：水的比例是 40.27:46.31:13.42。

制备物具有 2.14 帕斯卡秒的粘度 (η_f)，在用水稀释到 50% 时具有 6.05 的触发粘度比。

实施例 XVI：治疗咳嗽的组合物

组分	%(w/w)
美沙芬碱	2.20
载体 ¹	97.8
香料	1.40

10 1. 载体含有 (w/w%)：

Pluraflo 1220	40.90% (BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N. J.)
乙醇	10.22%
丙二醇	46.83%
无水甘油	2.05

制备：

在洁净容器中称入美沙芬，加入乙醇，开始混合。加入丙二醇直到混合至均匀和澄清。加入 Pluraflo 并混合。加入甘油混合至均匀。

15 在洁净容器中加入丙二醇和 Pluraflo (主要混合器)。搅拌。适当加热混合物，使泊洛沙姆充分融化。当获得均匀溶液时，离开热源继续混合。在另一个容器 (酒精预混合器) 中加入酒精、美沙芬碱和甘草酸一铵 (monoammonium Glycerizinate)，混合至均匀。在另一个容器中 (水预混合器) 加入水、EDTA、糖精钠、乙酰舒泛和偏亚硫酸氢钠。混合至所有物质溶解。

20 将含有酒精的预混合物加到含有泊洛沙姆的主要混合容器中。混合至均匀。一边搅拌，一边在主要容器中加入含有水的预混合物，继续混合至均匀。然后，加入所需的香味组分，混合至均匀。

制备物中泊洛沙姆：甘油：水的比例是 29.08:46.31:24.61。

实施例 XVII：治疗耳炎的组合

组分	%(w/w)
氧氟沙星	0.30
载体 ¹	98.95
香料	0.75

1. 载体含有(w/w%)：

Pluraflo 1220	45.48%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	5.05%
丙二醇	41.23%
无水甘油	8.24%

制备：

- 5 在洁净容器中加入丙二醇、Pluraflo、甘油和乙醇。一边搅拌，一边加入氧氟沙星。搅拌直到获得澄清溶液。然后加入香料并混合均匀。

实施例 XVIII：治疗青光眼的组合

组分	%(w/w)
马来酸噻吗洛尔	0.25
载体 ¹	99.75

1. 载体含有(w/w%)：

Pluraflo 1220	0.25%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N.J.)
乙醇	2.11%
无水甘油	5.16

制备：

- 10 在洁净容器中加入甘油、乙醇和 Pluraflo。加入噻吗洛尔。轻微覆盖并搅拌直到获得澄清溶液。



实施例 XIX：治疗溃疡的组合物

组分	% (w/w)
奥美拉唑(游离碱)	2.00
载体 ¹	95.89
偏亚硫酸氢钠	0.10
EDTA 二钠	0.10
糖精钠	0.25
甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)	0.11
香料	1.20

1. 载体含有(w/w%)：

Pluronic F127	34.07%(BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N. J.)
乙醇	10.43%
水	13.32%
丙二醇	42.18%

制备：

5 在洁净容器(主要混合器)中加入丙二醇和泊洛沙姆。一边搅拌，一边适当加热混合物，使泊洛沙姆充分融化。当获得均匀溶液时，离开热源继续混合。在另一个容器(酒精预混合器)中加入酒精、奥美拉唑碱和甘草酸一铵(monoammonium Glycerizinate)，混合至均匀。在另一个容器中(水预混合器)加入水、EDTA、糖精钠、乙酰舒泛和偏亚硫酸氢钠。混合至所有物质溶解。

10 将含有酒精的预混合物加到含有泊洛沙姆的主要混合容器中。混合至均匀。一边搅拌，一边在主要容器中加入含有水的预混合物，继续混合至均匀。然后，加入所需的香味组分，混合至均匀。

实施例 XX：食欲抑制药控释组合物

组分	% (w/w)
苯丙醇胺	3.3
载体 ¹	96.5
偏亚硫酸氢钠	0.10
EDTA 二钠	0.10

1. 载体含有 (w/w%) :

Pluraflo 1220	70.12% (BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N. J.)
丙二醇	11.27
乙醇	2.26
无水甘油	16.35

制备:

5 在洁净容器中加入酒精、丙二醇和苯丙醇胺, 开始搅拌。然后在容器中加入 Pluraflo 和二醇。混合至均匀。可将该液体填入硬明胶胶囊中, 然后嵌带防止渗漏, 或可用它作为软弹性明胶胶囊的填充物。

制备了一个含有 0.75 毫升液体的胶囊, 每日服用 3 次, 以控制苯丙醇胺活性的释放。吞服后, 明胶壳在胃肠道中溶解, 液体填充物立即转化为缓慢溶解的凝胶, 提供了苯丙醇胺的控释。

10 实施例 XXI: 注射镇痛药的组合物

组分	% (w/w)
硫酸吗啡	1.0
载体 ¹	99.0

1. 载体含有 (w/w%) :

Pluraflo 1220	52.63% (BASF Specialty Chemicals, Mount Olive, N. J.)
丙二醇	35.79%
乙醇	3.16%

制备:

15 在洁净容器中加入丙二醇、乙醇、甘油和硫酸吗啡, 并开始混合。然后加入泊洛沙姆 (Pluraflo), 混合直到均匀。

当肌肉内注射 1 毫升时, 组合物提供了缓解疼痛的作用。