



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191964.1

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/48

[43]公开日 1996年5月8日

[22]申请日 94.4.13

[30]优先权

[32]93.4.30 [33]US[31]08 / 056,701

[86]国际申请 PCT / US94 / 04089 94.4.13

[87]国际公布 WO94 / 25009 英 94.10.11

[85]进入国家阶段日期 95.10.30

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 C·M·拉塞尔 A·I·丹斯

J·G·厄普森

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 林蕴和

A61K 9/28

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 包衣药剂组合物

[57]摘要

一种适合包衣的药剂组合物包含以单一剂型口服的组合物, 其中所述组合物包有组合物重量约 0.01% ~ 10% 的选自 3-1-羟基丙烷-1, 2-二醇, N-取代一对一-羟基-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的挥发性芳香剂化合物。

权 利 要 求 书

1. 一种口服药剂组合物,它包含适合以单一剂型包衣的组合物,其中所述组合物包含组合物重量 0.01%~10%的选自由 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇,N-取代-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物组成的挥发性芳香化合物。

2. 如权利要求 1 的组合物,其中所述的组合物包含 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇和 N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺的混合物,以 3:1 重量比较好。

3. 如权利要求 1 的组合物,其中所述的组合物包含 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇,N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺和 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺的混合物,以 2:1:1 的重量比较好。

4. 如权利要求 1 的药剂组合物,它进一步包含药物活性剂。

5. 如权利要求 4 的药剂组合物,其中所述的药物活性剂为选自镇痛剂,消炎药,麻醉剂,抗组织胺药,减充血剂,止咳剂,润药,镇咳剂,祛痰剂及其混合物的治疗各种感冒活性剂。

6. 如权利要求 5 的药剂组合物,其中药物活性剂选自伪麻黄碱,苯丙醇胺,苯福林,麻黄碱,右美沙芬,氯苯达诺,喷托维林,卡拉美芬,那可丁,苯海拉明,可待因,薄荷醇,氢可酮,氢吗啡酮,福米诺苯,愈创木酚甘油醚,萘品醇,氯化铵,N-乙酰半胱氨酸和溴己新,氨溴索,氯苯那敏,溴苯那敏,右氯苯那敏,右溴苯那敏,曲普利啶,阿扎他定,多西拉敏,曲吡那敏,赛庚啶,羟嗪,氯马斯汀,卡比沙明,苯茛胺,溴马秦,美吡拉敏,阿伐斯汀,AHR-11325,阿司咪唑,氮萘斯汀,西替利嗪,依巴斯汀,酮替芬,洛草氨酸、氯雷他定,左卡巴斯汀,美喹他嗪,奥沙米特,司他斯汀,他齐茶碱,替美斯汀,特非那定,特布他林,阿托品,氨茶碱,肾上腺素,异丙肾上腺素,奥西那林,比托特罗,

茶碱,沙丁胺醇,阿司匹林,对乙酰氨基酚,布洛芬,萘普生,苯酚,苯佐卡因,己雷琐辛,达克罗宁,它们的药用盐,及其混合物。

7. 如权利要求 4 的药剂组合物,其中组合物为选自片剂,胶囊,丸剂和锭剂的剂型。

8. 如权利要求 7 的药剂组合物,其中组合物为选自硬胶囊和软胶囊的胶囊形式。

9. 如权利要求 8 的药剂组合物,其中组合物为软胶囊。

10. 一种包含软胶囊壳的口服药剂组合物,其中所述的胶壳包含组合物重量 0.01%~10%的选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇,N-取代-对盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的挥发性芳香化合物。

11. 如权利要求 10 的药剂组合物,它进一步包含药物活性剂。

12. 如权利要求 11 的药剂组合物,其中所述的药物活性剂为选自镇痛剂,消炎药,麻醉剂,抗组织胺药,减充血剂,止咳剂,润药,镇咳剂,祛痰剂及其混合物的治疗各种感冒活性剂。

13. 一种治疗人类或低等动物的咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症,和流行性感冒症状的方法,所述方法包括给需要这种治疗的人类或低等动物服用权利要求 1 的组合物。

14. 一种治疗人类或低等动物的咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症,和流行性感冒症状的方法,所述方法包括给需要这种治疗的人类或低等动物服用权利要求 2 的组合物。

15. 一种治疗人类或低等动物的咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症,和流行性感冒症状的方法,所述方法包括给需要这种治疗的人类或低等动物服用权利要求 5 的组合物。

说明书

包衣药剂组合物

技术领域

本发明涉及口服给药的药剂组合物,它包有一种或多种选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇,N-取代-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的挥发性芳香剂。

发明背景

普通感冒,尽管通常不是一种严重的疾病,却是一种非常流行的,不舒服的且令人讨厌的苦痛。术语“普通感冒”适用于由各种不同的呼吸道病毒引起的轻微呼吸道疾病。尽管在约 30%的成年人感冒中,鼻病毒是普通感冒的主要已知的起因,但其它几族的病毒也是重要的。当发生免疫应答时,一些呼吸道病毒感染因此可藉疫苗得到预防,发展多型疫苗(polytypic vaccine)以覆盖所有可能的病毒是不切实际的。因此,控制急性上呼吸道疾病的问题成为复杂的难题,同时长期以来希望发现一种单一的(治愈)普通感冒的良药只是一种不实际的期望。

普通感冒的典型症状是轻微不适,咽喉疼痛和鼻子不适。通常存在鼻涕,鼻子充血和/或打喷嚏。咽喉疼痛,干燥或发沙及嗓音变哑和咳嗽也常见。其它症状包括有眼睛轻微发热,失去嗅觉和味觉,关节处或耳朵感到压迫或发胀,头痛和发声阻碍,流行性感冒的症状与普通感冒相类似,但通常更严重,包括发烧,全身痛和疼痛,乏力和虚弱,及胸口不适。过敏症的症状与普通感冒更相似,伴有更经常/严重的关节压迫,排水和头痛。

众所周知,药剂组合物对治疗感冒,流行性感冒和过敏症是安全

有效的。非处方所售的药物可以减轻这些疾病的症状。目前,对普通感冒只能对症治疗,大部分这些药品采取口服。用于治疗鼻塞和其它感冒,流行性感冒,过敏症和关节症状以及不适,疼痛,发烧和由此引起的全身不适所例举的已有文献的口服组合物通常包括镇痛剂(阿司匹林或乙酰氨基苯酚)和一种或多种抗组织胺药,减充血剂,止咳剂,镇咳剂和祛痰剂。用于鼻子症状(例如充血)的其它特定药物活性剂通常包括羟甲唑啉或苯福林。这些活性剂通常经鼻喷雾局部传递至鼻粘膜。对于患有某些医学疾病例如心脏病,高血压,糖尿病或甲状腺紊乱的人来说,口服药物(例如减充血剂)会造成不利的药物相互作用并可引起不良反应。因此非常希望通过不需要这样的药物活性剂的组合物减轻各种鼻子症状。

多年来已众所周知治疗剂的鼻腔给药。例如参见 Wening 在 1988,6,7 公开的 U.S.P 4,749,700,Wening 等在 1988,10,18 公开的 U.S.P 4,778,810 和 Wening 在 1988,3,8 公开的 U.S.P 4,729,997。薄荷醇已用锭剂等口服给药以及用含有药蕊,无其它赋形剂的吸入剂鼻粘膜给药,例如参见 Clinical Otolaryngology,1988, Vol. 13, pp. 25—29。

为使片剂美观,遮蔽味道和/或嗅味并提供香气和香味,也已使用包衣药剂组合物,例如参见 McCabe 等在 1992,3,24 公开的 U.S.P 5,089,715。

已发现包有一种或多种选自 3-1-苄氧基丙烷-1,2-二醇,N-取代-对-苄烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺的挥发性芳香化合物的口服药剂组合物为使用者提供改进的真正的和/或看得见的减轻鼻症状,例如鼻塞等及咽喉疼痛等。另外,这种组合物不会引起瞌睡或其它由口服减充血剂带来的副作用。

对于治疗咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症和/或流行性感冒及不适,疼痛,发烧和由此引起的全身不适,以前的典型处方含有一种或

多种药物活性剂,这种活性剂为镇痛剂,麻醉剂,抗组织胺药,减充血剂,止咳剂,镇咳剂和祛痰剂。

本发明的一个目的是对于需要治疗的人和低等动物提供治疗咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症和流行性感冒症状的组合物和方法。本发明的另一个目的是提供具有改进的真正的和/或看得见的优点(例如减轻的速度和/或减轻症状的持续时间,和/或改进的美观)的组合物和方法。

本发明的这些和其它目的通过下面的详细描述会很容易显现出来。

本发明的概述

本发明涉及适于包衣的药剂组合物,它包括一种以单一剂型口服的组合物,其中所述的组合物包含组合物重量约 0.01%~约 10% 的选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇,N-取代-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的挥发性芳香化合物。

本发明也涉及治疗人或低等动物的咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症和流行性感冒症状的方法,所述方法包括给需要这种治疗的人类或低等动物服用这些组合物。

除另有说明外,此处所用的所有百分数和比率都以重量计,所有的测量都在 25℃ 时进行。

本发明的详细说明

本发明涉及适于包衣的药剂组合物,它包括含一种以单一剂型口服的组合物,其中所述组合物包含组合物重量约 0.01%-约 10% 的选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇,N-取代-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的挥发性芳香化合物。

下面详细描述本发明组合物的组份和其代表量,及本发明的方法。

挥发性芳香剂

本发明的药剂组合物包含选自 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇, N-取代-对-盖烷-3-羧酰胺和无环羧酰胺及其混合物的挥发性芳香剂的包衣。虽然理论上没有限制, 但是认为在本发明的组合物中使用这些冷却剂获得的好处是这些化合物独特的冷却特性的结果。

3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇在 Amano 等于 1984. 7. 10 公开的 U. S. P 4,459,425 中有完整的详细描述, 在此完整地参考引用。这种挥发性芳香剂可以商品购得, 由 Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japan 销售。

N-取代-对-盖烷-3-羧酰胺在 Watson 等于 1979, 1, 23 公开的 U. S. P 4,136,163 中有完整的描述, 在此完整地参考引用, 这类挥发性芳香剂中最好的是 N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺, 它可从 Wilkinson Sword Limited 以 WS-3 商品购得。

有用的无环羧酰胺在 Rowsell 等于 1980, 10, 28 公开的 U. S. P 4,230,688 中有完整的描述, 在此完整地参考引用, 这类挥发性芳香剂中最好的是 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺, 它可从 Wilkinson Sword Limited 以 WS-23 商品购得。

在此较好的是使用 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇和 N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺约 3:1 的混合物。最好的包衣为 3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇, N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺和 N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺的 2:1:1 的混合物。

这些挥发性芳香化合物的存在量为本发明药剂组合物重量的约 0.001%~约 10%, 较好的为约 0.001%~约 5%, 更好的为约 0.001%~约 0.5%。这些挥发性芳香材料可直接施用于本发明的组合物, 或如下所述加入药用包衣中。

药用剂型

可使用各种适于包衣的口服剂型, 包括固体剂型如片剂, 胶囊, 丸剂和锭剂。这些口服剂型可包含安全有效量的药物活性成份。固

体口服剂型包含约 0.1%~约 99% 的药物活性成份较好,约 25%~约 99% 更好,约 50%~约 99% 最好。

这些剂型包含适于人类或低等动物口服的相容固体或液体填充稀释剂或包胶囊物质。在此所用的术语“相容”是指本发明组合物的成份能与药物活性剂混合以及相互混合而不会产生在通常使用条件下可降低组合物药效的相互作用。当然,药用载体材料必须是有足够高的纯度和足够低的毒性以适于需治疗的人服用。本发明的组合物包含约 0.1%~约 99.99% 的一种或多种药用载体材料较好。

片剂可是压制的,模型的,研碎的,肠衣的,糖衣的,薄膜包衣的或多层压制的,并含有合适的粘合剂,润滑剂,稀释剂,崩解剂,着色剂,矫味剂,防腐剂 and 助流剂。

制备固体口服剂型的技术和组成在 Marshall 的“固体口服剂型”Modern Pharmaceutics Vol. 7 (Banker 和 Rhodes, 编辑), 359~427(1979)中有叙述,在此参考引用。制备片剂(压制片和模型片),胶囊(硬和软明胶囊)和丸剂的技术和组成在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, 编辑), 1553-1593(1980)中有叙述,在此参考引用,可用于配制口服剂型的药用载体和赋形剂的具体例子在 Robert 于 1975, 9, 2 公开的 U. S. P. 3, 903, 297 中有描述,在此参考引用。

也使用软胶囊和硬胶囊,其中胶壳被包衣,或者挥发性芳香化合物包含在胶壳材料中。胶壳较好的要求是透明的以提高胶囊的外观质量。软和硬胶囊壳一般包含明胶,增塑剂和水。通常用于制造这些胶囊的原料明胶材料是由胶原材料经部分水解获得。适用于制备胶囊的明胶可以商品购自 Sigma Chemical Company, St. Louis Mo。对明胶和以明胶为基质的胶囊的一般性描述可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980), P1245 和 P. 1576~1582, 和 Borkan 等于

1990,6,19 公开的 U. S. P 4,935,243,这两篇文献在此完整地参考引用。

加入一种或多种增塑剂制备胶壳,本发明所用增塑剂包括甘油,脱水山梨醇,山梨醇,或类似的低分子量多醇,及其混合物。

本发明的胶壳可由下述过程制得,将适量明胶,水,增塑剂和任何选用的组份于合适的容器中在加热至约 65℃ 的同时搅拌混合,至获得均匀溶液,然后使用熟练技术人员已知的方法将所需量的填料制成硬胶囊。含所需量填料成分的软胶壳组合物通过使用标准制胶囊方法制得,获得单个的密封软胶囊。

将胶囊制成所需的形状和大小使它们易于吞服。本发明的胶囊具有合适的大小易于吞服,典型胶囊含有约 100mg~2000mg 的药物活性成份。冷却剂可以作为一种单独的包衣直接施与胶囊,或混入明胶壳中,不需要单独包衣步骤。胶囊和包囊方法在 P. K. Wilkinson 等的“Softgels: Manufacturing Considerations”, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 41 (Specialized Drug Delivery systems), P. Tyle, Ed (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990)pp. 409—449; F. S. Hom 等的“Capsules, Soft”, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, J. Swarbrick 和 J. C. Boylan, eds. (Marcel Dekker, Inc., New York, 1990)pp. 269—284; M. S. Patel 等的“Advances in Softgel Formulation Technology”, Manufacturing Chemist, Vol. 60, no. 7, pp. 26—28 (1989. 7); M. S. Patel 等的“Softgel Technology”, Manufacturing Chemist, Vol. 60, no. 8, pp. 47—49 (1989, 8); R. F. Jimerson, “Softgel (Soft Gelatin Capsule) Update”, Drug Development and Industrial Pharmacy (Interphex'86 Conference), Vol. 12, no. 8 & 9, pp. 1133—1144 (1986); 和 W. R. Ebert, “Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form”, Pharmaceutical Technology, Vol. 1, no. 5, pp. 44

—50(1977)中有描述；这些文献在此完整地参考引用。

在药剂师行业众所周知的其它任选组份也可包括通常所知量的这些组份,例如,天然或人造增甜剂,矫味剂,着色剂等,为最终产品提供可口和令人悦目的外观;抗氧化剂,例如丁基化的羟基茴香醚或丁基化的羟基甲苯,和防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯,山梨酸钾,或苯甲酸钠,以延长和增加胶壳寿命。较好的任选组分也有咖啡因。

药物活性剂

本发明的药剂组合物任选地包含安全有效量的药物活性剂,较好的为用于治疗咳嗽,感冒,感冒之类,过敏症和/或流行性感冒症状的药物活性剂。这些药物活性剂是众所周知的,且通常认为是具有镇痛,消炎,麻醉,抗组织胺,减轻充血,止咳,滋润,镇咳,和/或祛痰性质的活性剂。

在此所用的术语“安全有效量”是指在合理可靠的医学鉴定范围内,化合物或组合物的量在口服时足够高以显著有效地改善需要治疗的病情,又足够低以避免严重的副作用(以合理的利益/危险比)。药物活性剂的安全有效的量视特定的治疗情况,被治疗病人的年龄和体质,病情的严重程度,治疗的持续时间,同时进行的治疗的特性,所用的具体的药物活性剂,所用的特定的药物和药用载体,及在护理医生的知识和技能范围内类似的因素而变。药物活性剂典型地包含约 0.001 重量%~约 99.9 重量%本发明的药剂组合物,约 0.001%~约 75%较好,约 0.01%~约 30%更好。

通常用于咳嗽/感冒的制剂中的活性剂是例如减充血剂,如伪麻黄碱,苯丙醇胺,苯福林和麻黄碱及其药用盐;镇咳剂,如右美沙芬,氯苯达诺,喷托维林,卡拉美芬,那可丁,苯海拉明,可待因,薄荷醇,氢可酮,氢吗啡酮,福米诺苯,及其药用盐;祛痰剂或溶粘蛋白剂如愈创木酚甘油醚,萜品醇,氯化铵,N-乙酰半胱氨酸和溴己新,氨溴索,

及其药用盐；和抗组织胺药，如氯苯那敏，溴苯那敏，右氯苯那敏，右溴苯那敏，曲普利啉，阿扎他定，多西拉敏，曲吡那敏，赛庚啉，羟嗪，氯马斯汀，卡比沙明，苯茛胺，溴马秦，美吡拉敏，其药用盐，及非镇静作用的抗组织胺药，包括阿伐斯汀，AHR-11325，阿司咪唑，氮萘斯汀，西替利嗪，依巴斯汀，酮替芳，洛草氨酸、氯雷他定(loratadine)，左卡巴斯汀，类唑他嗪，奥沙米特，司他斯汀，他齐茶碱，替美斯汀和特非那定，及其药用盐；所有这些组份，及其可接受的剂量范围在下述专利中有描述：Sanshine 等 1988, 11, 8 公开的 U. S. P. 4, 783, 465, Sunshine 等在 1986, 10, 28 公开的 U. S. P 4, 619, 934, 在此结合参考引用。同样支气管扩张药也有用，如特布他林，阿托品，氨茶碱，肾上腺素，异丙肾上腺素，奥西那林，比托特罗，茶碱和沙丁胺醇；镇痛化合物也可用如阿司匹林，对乙酰氨基酚，布洛芬，和萘普生；和局部麻醉剂/镇痛剂，如苯酚，苯佐卡因，己雷琐辛，和达克罗宁。

其它较好的药物活性剂包括对治疗胃肠道症状(例如胃灼热，胃痛和不消化的症状)有效的可摄取的药物。例如含铋剂和 H₂ 受体阻断抗分泌剂。较好的抗酸剂具有胃酸中和能力，如那些选自碳酸铝，氢氧化铝，磷酸铝，羟基碳酸铝，碳酸二羟基铝钠，甘氨酸铝镁，氨基乙酸二羟基铝，二羟基铝氨基乙酸，碳酸钙，磷酸钙，水合硫酸铝镁，铝酸镁，硅酸铝镁，碳酸镁，甘氨酸镁，氢氧化镁，氧化镁、三硅酸镁，硫糖铝，及其混合物。含铋剂包括，例如碱式水杨酸铋，铝酸铋，柠檬酸铋，碱式柠檬酸铋，硝酸铋，碱式碳酸铋，碱式倍酸铋，及其混合物。特别好的铋盐是碱式水杨酸铋。H₂ 受体阻断抗分泌剂的例子包括雷尼替丁和西咪替丁。在此使用较好的抗酸剂为氢氧化铝，氢氧化镁，碳酸二羟基铝钠，碳酸钙，及其混合物，最好是碳酸钙。

用于本发明的其它药物活性剂为钙通道阻滞剂，β 阻断剂，抗菌剂，抗抑郁剂，抗糖尿病药，止吐剂，大脑兴奋剂，镇静剂，抗寄生物药，利尿剂，肌肉松弛药，抗帕金森氏症剂，支气管舒张剂，强心药，抗

生素, 抗病毒剂, 营养补充剂(例如维生素, 矿物质, 脂肪酸, 氨基酸等), 及其混合物。

对于固体剂型, 可将本发明挥发性芳香冷却剂直接单独施与剂型表面, 或混入任何常规药用包衣中较好。合适的包衣技术在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa (1985), P1233-43 中有描述, 该文献在此结合参考引用。本发明较好的薄膜包衣包含为水性薄膜包衣设计的商品薄膜包衣产品, 所述水性薄膜包衣含有水溶性的膜形成树脂, 羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇(或其它合适的增塑剂如丙二醇或甘油), 并选择性地含有二氧化钛(或其它着色剂或不透明剂)。这种产品可以商品名为 Opadry White™ (Colorcon, West Point, Pa.) 购得。合适的混合物含 0~约 20%w/w 的二氧化钛或着色剂, 约 5~约 95%w/w 的羟丙基甲基纤维素, 和 0~约 25%w/w 的聚乙二醇。最佳的实施例包含 10.5% 非水附加剂, 其中 7.5% 是 Opadry。因此, 包衣分散体的非水附加剂的大部分重量由 Opadry 组成。大于 25% 的 Opadry 可使包衣太厚不易喷雾, 而当浓度太低时会降低包衣效率。将加有矫味剂和增甜剂的这种混合物于室温下, 在旋涡式混合机如 Lightnin Mixer Model V-7 (Mixing Equipment Co., Rochester, N. Y.) 中加入纯水中。其它 Opadry 包衣产品如 Opadry Clear 或含有各种颜料色淀的 Opadry 也可用于本发明以改变片剂外观, 而对本发明(香)味特性无不良影响。也可使用其它水性薄膜形成聚合物以代替羟丙基甲基纤维素。

治疗方法

本发明也涉及治疗人类或低等动物的咳嗽, 感冒, 感冒之类, 过敏症和流行性感冒症状的方法, 所述方法包括给需要治疗的人类或低等动物服用本发明的组合物。

下述例子进一步描述和说明本发明范围内的实例。这些实施例

只用于说明的目的,不作为本发明的限制,在不偏离本发明的实质和范围下可作出许多改变。

实施例 1

口服包衣片组合物由混合下述各组份制得:

片剂:

<u>组份</u>	<u>mg</u>
扑热息痛	500.0
伪麻黄碱	30.0
聚维酮	37.5
乳糖	102.9
乙醇	qs*
硬脂酸	15.0
滑石粉	22.5
玉米淀粉	71.2

* 非最终片剂或囊片

包衣

3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇	1.5
乙醇	4.0
羟丙基甲基纤维素	8.5
水	86.0

将扑热息痛,聚维酮和乳糖混合在一起。缓慢地加入乙醇并混合完全。湿块通过#4目筛网。颗粒于50℃干燥过夜,然后通过#20目筛网、剩余的组份通过#60目筛网。两种颗粒混合,然后使用本领域技术熟练者已知的常规压片设备压成片剂。随后使用常规包衣设备将

包衣混合物衣锅包衣。

在需要治疗时服 1 或 2 片上述片剂可减轻咳嗽,感冒之类,流行性感
冒和流行性感类症状。

实施例 II

口服包衣硬胶囊组合物由混合物下列组份制得:

胶囊

<u>组份</u>	<u>量</u>
布洛芬	100mg
伪麻黄碱 HCl	30mg
阿司咪唑	5mg
愈创木酚甘油醚	100mg

包衣

3-1-盖氧基丙烷-1,2-二醇	0.750
N-乙基-对-盖烷-3-羧酰胺	0.375
N,2,3-三甲基-2-异丙基丁酰胺	0.375
羟丙基甲基纤维素	8.500
乙醇	4.000
水	86.000

将活性组份和适量乳糖研制成经选择的胶囊大小。然后如上述
实施例 1 所述用冷却剂混合物包囊胶囊。

需要治疗时服 1 或 2 粒上述胶囊可减轻咳嗽,感冒之类,流行性
感冒和流行性感类症状。

实施例 III

口服软胶囊由混合物下述组份制得:

加溶的填料

<u>组份</u>	<u>W/W%</u>
聚乙烯基吡咯烷酮 12pf ¹	150.00
聚乙二醇 600	200.00
布洛芬	200.00
伪麻黄碱 HCl	30.00
水	40.00
氢氧化铵 30%	3.00

¹ 以 Kollidon^R12pf 购自 BASF, Parsippany, NJ, 07054.

软明胶包衣

<u>组份</u>	<u>W/W%</u>
明胶	47.00
甘油	15.00
水	Q. S.
3-1-盖氧基丙烷-1,2-二 醇	1.5

填料组份在合适的容器中混合,并在约 65℃下混合加热形成均匀溶液,将软胶组份混合并加热至约 65℃形成均匀混合物。使用标准包胶束方法将所得溶液制备含约 623mg 填料的软胶囊,其中将挥发性芳香剂混入软胶囊壳中。所得软胶囊适合口服。