

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/48 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580013935.2

[43] 公开日 2007年6月13日

[11] 公开号 CN 1980646A

[22] 申请日 2005.5.5

[21] 申请号 200580013935.2

[30] 优先权

[32] 2004.5.6 [33] US [31] 10/840,143

[86] 国际申请 PCT/US2005/015746 2005.5.5

[87] 国际公布 WO2005/107709 英 2005.11.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.31

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 J·E·卡诺尔卡尔

S·M·德拉阿尔普

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 陈平

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

软明胶胶囊包封的包含浓缩活性成分的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含悬浮于溶剂中的高浓缩药物活性物质和稳定剂。这些药物组合物适于胶囊包封在具有改善稳定性的软明胶胶囊中。

1. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含:
 - (a) 按重量计 55% 至 90% 的悬浮药物活性物质;
 - (b) 按重量计 0.001% 至 1.00% 的悬浮稳定剂; 和
 - (c) 按重量计 9% 至 39% 的溶剂;其中所述组合物被包封在软明胶胶囊中。
2. 如权利要求 1 所述的组合物, 其中所述组合物包含按重量计 58% 至 80% 的悬浮药物活性物质, 所述悬浮药物活性物质选自镇咳剂、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、黏液溶解剂、止痛剂、退热剂、抗炎剂、局部麻醉剂、以及它们的混合物。
3. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的组合物, 其中所述组合物包含按重量计 0.01% 至 1.00% 的悬浮稳定剂, 其中所述悬浮稳定剂选自植酸、乙二胺四乙酸的二钠盐、乙二胺四乙酸的钙盐、乙二胺四乙酸四钠、六偏磷酸钠、二(羟基乙基)甘氨酸、8-羟基喹啉、以及它们的混合物。
4. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其中所述组合物包含按重量计 20% 至 39% 的溶剂, 其中所述溶剂选自聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇、月桂酸丙二醇酯、一亚油酸甘油酯、一油酸甘油酯、二甘醇一乙基醚、C₈-C₁₀ 甘油三酯、分级椰子油、以及它们的混合物。
5. 如前述任一项权利要求所述的组合物, 其中所述组合物还包含按重量计 0.1% 至 5% 的水。
6. 一种改善软明胶胶囊稳定性的方法, 其中所述方法包括以下步骤:
 - (a) 配制药物组合物, 所述组合物包含:
 - i) 按重量计 55% 至 90% 的悬浮药物活性物质;
 - ii) 按重量计 0.001% 至 1.00% 的悬浮稳定剂; 和
 - iii) 按重量计 9% 至 39% 的溶剂; 和
 - (b) 将 (a) 中的组合物包封在所述软明胶胶囊中。

7. 如权利要求 6 所述的方法, 其中所述悬浮药物活性物质选自镇咳剂、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、黏液溶解剂、止痛剂、退热剂、抗炎剂、局部麻醉剂、以及它们的混合物。
8. 如权利要求 6 或 7 所述的方法, 其中所述悬浮稳定剂选自植酸、乙二胺四乙酸的二钠盐、乙二胺四乙酸的钙盐、乙二胺四乙酸四钠、六偏磷酸钠、二(羟基乙基)甘氨酸、8-羟基喹啉、以及它们的混合物。
9. 如权利要求 6 至 8 所述的方法, 其中所述溶剂选自聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇、月桂酸丙二醇酯、一亚油酸甘油酯、一油酸甘油酯、二甘醇一乙基醚、C₈-C₁₀ 甘油三酯、分级椰子油、以及它们的混合物。
10. 如权利要求 6 至 9 所述的方法, 其中所述药物组合物还包含按重量计 0.1% 至 5% 的水。

软明胶胶囊包封的包含浓缩活性成分的药物组合物

发明领域

本发明涉及包含浓缩活性成分的药物组合物。具体地讲，本发明涉及包含高浓缩药物活性物质的药物组合物，其中所述药物组合物适于掺入到具有改善的稳定性的软明胶胶囊中。

发明背景

药物组合物可以多种形式存在，所述形式包括液体和固体药物制剂。已知这些药物组合物可有效地治疗多种疾病，如感冒和/或流行性感冒症状，并且可以多种产品形式使用，如液体酞剂、胶囊包封的软明胶胶囊、胶囊包封的硬壳胶囊、片剂、药糖块等。

与液体药物组合物使用相关的技术已取得了进步，已可成功配制包含高浓缩活性成分的药物组合物来治疗感冒和/或类流感症状。参见，例如，美国专利 5,484,606、5,141,961、5,641,512 和 6,251,426；WO 95/19759、WO 03/013481 和 WO 95/04527。包含高浓缩活性物质的液体药物组合物典型包含聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮溶剂的组合，以溶解浓缩的活性物质。

还已知，可使用软明胶胶囊（还称为“软明胶”）来胶囊包封包含高浓缩活性物质的液体药物组合物。包含在软明胶胶囊中的液体药物组合物典型地为包含溶解或悬浮的浓缩活性成分的组合。所述软明胶胶囊适用作维生素补充剂以用于预防和治疗感冒和/或流行性感冒症状，并可用于其它药用治疗，如抗酸性胶囊、苯并二氮胶囊、抗肠胃气胀胶囊等。

一个制备包含液体药物组合物的软明胶胶囊的尝试公开于美国专利 5,002,777 中，其中所述组合物包含浓缩活性物质的悬浮液。此专利涉及胶囊包封具有特定尺寸和形状的碳酸钙颗粒的浓缩液体悬浮液，其中所述胶囊适用作抗酸性胶囊。

另一个制备包含液体药物组合物的软明胶胶囊的尝试是美国专利

6,387,400 中公开的方法,其中所述组合物包含浓缩活性物质的悬浮液。此专利公开了通过使包含活性物质的悬浮液与氢氧化物离子源混合来配制浓度增加的药物活性物质成分悬浮液的方法。

其它制备包含液体药物组合物的软明胶胶囊的尝试还描述于美国专利 5,908,636、5,916,590、5,919,481 和 6,024,980 中,其中所述组合物包含活性成分的悬浮液。这些专利公开了装有含治疗有效量药物活性物质的半固体物质的软明胶胶囊。

另一个制备包含液体药物组合物的软明胶胶囊的尝试还公开于美国专利 5,360,615 中,其中所述组合物包含浓缩活性成分,所述专利描述了包含浓缩活性物质和电离剂的溶剂体系,其中所述溶剂体系胶囊包封在软明胶中。

先前的公开内容还描述了包含亲水性悬浮液填料的软明胶胶囊的稳定性效果,其中所述填料包含对乙酰氨基酚。参见,例如, Karunakar S.、John T.、Chidambaram N. 和 Dale K. 的标题为“Effect of acetaminophen concentration, as a hydrophilic suspension fill, on the stability of soft gelatin capsules”的公布(Banner Pharmacaps, Inc.)。此公布表明,包含高剂量对乙酰氨基酚的软明胶胶囊可显示具有物理性能降低的变化,如接缝变宽、变软、变粘以及明胶外壳重量增加。

尽管本领域已有关于装有含浓缩活性成分的液体药物组合物的软明胶胶囊方面的描述,但却没有关于具有改善稳定性的上述软明胶胶囊方面的公开内容。已发现,可将特定的稳定剂掺入到液体组合物中,以向组合物和包含所述组合物的软明胶胶囊提供改善的稳定性。已发现,稳定剂可阻碍或最小化不利的胶囊属性,如软明胶胶囊的水解、过早溶解、接缝变宽、变软、变粘、外壳重量增加或鞣化。此外,已发现所述稳定剂可使活性成分填料或明胶外壳产生最小程度的或不产生氧化或降解作用。

发明概述

本发明涉及药物组合物,所述组合物包含 (a) 按重量计约 55% 至约 90% 的悬浮药物活性物质; (b) 按重量计约 0.001% 至约 1.00% 的悬

浮；和 (c) 按重量计约 9% 至约 39% 的溶剂；其中所述组合物包封在软明胶胶囊中。

已发现，通过将所选稳定剂掺入到包封在软明胶胶囊中的液体药物组合物中可改善软明胶胶囊的稳定性。已知，包含浓缩活性成分的液体药物组合物可包封在软明胶胶囊中，然而上述软明胶胶囊可能显示具有不稳定性，如水解、过早溶解、接缝变宽、变软、变粘、外壳重量增加和/或鞣化（硬化）。已发现，本发明稳定剂可向软明胶胶囊、尤其是包含液体药物组合物的软明胶胶囊提供改善的稳定性，其中所述组合物包含悬浮的高浓缩活性成分。

发明详述

本发明的药物组合物是包含药物活性物质和稳定剂的液体药物组合物，所述药物活性物质和稳定剂悬浮于溶剂中，其中所述组合物包封在软明胶胶囊中。这些软明胶胶囊可尤其有效地预防和/或治疗伤风和类流感症状。

术语“悬浮的和悬浮液”在本文中可交替使用，其是指至少包含溶剂、药物活性物质和稳定剂的溶液，其中所述活性物质和/或稳定剂被悬浮而不是溶解或溶于溶剂中。

本文所用术语“伤风和类流感症状的治疗”是指治疗伤风和类流感症状发作、延续和/或结束后的影响。换句话讲，“伤风和类流感症状的治疗”包括预防伤风和类流感症状的发作和减缓伤风和类流感症状。

本文所用术语“伤风和类流感症状”是指典型与呼吸道病毒感染有关的症状。这些症状包括，但不限于，鼻充血、胸充血、打喷嚏、鼻液溢、疲乏或不适、咳嗽、发烧、发冷、全身酸痛、喉痛、头痛，以及其它已知的伤风和类流感症状。

伤风和类流感症状典型是由因呼吸道病毒导致的呼吸道病毒感染所产生的。因此，本文所用术语“呼吸道病毒”是指那些作为伤风和类流感症状致病原的病毒。这些病毒包括鼻病毒、黏病毒（流感病毒）、副粘病毒（副流感病毒）、呼吸道合胞病毒、腺病毒和冠状病毒。

本发明的药物组合物可以包括、由和基本上由本文所述的成分和限

定、以及本文所述的任何附加或任选成分、组分或限定组成。

除非另外指明，所有百分比、份数和比率均按所述药物组合物的重量计。所有这些都与所列成分相关的重量均基于具体的成分含量，因此除非另外指明，不包括在市售物质中可能包括的载体或副产品。

本文所引用的所有文献，包括本文所提到的出版物、专利申请和公布专利的相关部分均引入本文以供参考。任何文献的引用并不是承认确定其可作为本发明的现有技术获得。

药物活性物质

本发明的药物组合物包含药物活性物质。所述药物活性物质可作为单独的活性成分或作为活性成分的组合包含在所述组合物中。所述药物活性物质优选为活性成分的组合，所述活性成分可尤其有效地预防和治疗伤风和类流感症状。

所述药物活性物质可作为高浓缩药物活性物质包含在本发明的药物组合物中。在此文中，“高浓缩”是指包含在所述组合物中的药物活性物质在很高的浓度范围内，其中所述药物组合物包含高浓缩药物活性物质，活性物质的总浓度范围按所述药物组合物的重量计为约 55% 至约 90%，优选约 58% 至约 80%，更优选约 60% 至约 75%。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的活性成分的非限制性实施例包括这样的那些活性成分，它们在药理学上划分为镇咳剂、抗组胺剂、非镇静性抗组胺剂、减充血剂、祛痰剂、黏液溶解剂、止痛剂、退热剂、抗炎剂、局部麻醉剂、以及它们的混合物。这些活性成分更完备地描述于 J. G. Hardman 的 “The Pharmacologic Basis of Therapeutics” 第九版中 (McGraw-Hill, New York, 1995)，其描述引入本文以供参考。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的镇咳剂的具体非限制性实施例包括那些在治疗感冒症状如突发性咳嗽上尤其有效的镇咳剂化合物。适宜的具体镇咳剂包括可待因、右美沙芬、右啡烷、氢可酮、诺斯卡品、氧可酮、喷托维林、以及它们的混合物。右美沙芬是最优选的镇咳剂。本文所用“右美沙芬”是指消旋甲啡烷、(±)-3-甲氧基-17-甲基吗啡喃、外消旋-顺式-1,3,4,9,10,10a-六氢-6-甲氧基-11-甲基-2H-10,4a-亚氮乙醇菲，以及它们的药物盐，包括氢溴酸右美沙芬。右美沙芬及其药用盐更充

分地描述于1993年3月23日授予 Smith 的美国专利 5,196,436, 其描述引入本文以供参考。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的抗组胺剂的具体非限制性实施例包括, 阿伐斯汀、阿扎他定、溴苯那敏、溴苯那敏马来酸盐、扑尔敏、扑尔敏马来酸盐、氯马斯丁、赛庚啶、右溴苯那敏、舟车宁、苯海拉明、盐酸苯海拉明、羟嗪、氯苯甲嗪、抗敏胺、苯托沙敏、异丙嗪、吡拉明、吡拉明马来酸盐、曲吡那敏、曲普利啶、多西拉敏、多西拉敏琥珀酸盐、以及它们的混合物。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的非镇静性抗组胺剂的具体非限制性实施例包括, 阿司咪唑、西替利嗪、依巴斯汀、非索非那定、氯雷他定、特非那定、以及它们的混合物。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的减充血剂的具体非限制性实施例包括去甲麻黄碱、伪麻黄碱、伪麻黄碱盐酸盐、伪麻黄碱硫酸盐、麻黄碱、去氧肾上腺素、去氧肾上腺素盐酸盐、羟甲唑啉、以及它们的混合物。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的祛痰剂的具体非限制性实施例包括氯化铵、愈创甘油醚、吐根流体提取物、碘化钾、以及它们的混合物。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的黏液溶解剂的具体非限制性实施例包括乙酰半胱氨酸、氨溴索、溴己新、以及它们的混合物。

适于用作本文高浓缩药物活性物质的止痛剂、退热剂和抗炎剂的具体非限制性实施例包括对乙酰氨基酚、阿司匹林、水杨酸钠、水杨酰胺、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、酮咯酸、萘丁美酮、萘普生、吡罗昔康、咖啡因、酮咯酸、消炎痛、甲氯芬那酸、COX-2 抑制剂(如伐地考昔、塞来考昔和罗非考昔)、以及它们的混合物。

稳定剂

本发明药物组合物包含稳定剂, 所述稳定剂可向所述组合物和包含所述组合物的软明胶胶囊提供改善的稳定性。包含含有本文指定稳定剂的药物组合物的软明胶胶囊显示具有最小程度的或不发生明胶胶囊的水解、过早溶解、接缝变宽、变软、变粘、外壳重量增加或鞣化。所述稳定剂还可

使活性成分填料或明胶外壳产生最小程度的或不产生氧化或降解作用。

所述药物组合物可包含一种或多种稳定剂，只要稳定剂的总浓度范围按所述组合物的重量计为约 0.001% 至约 1.00%，优选约 0.01% 至约 1.00%，更优选约 0.01% 至约 0.1%。

适宜稳定剂的非限制性实施例包括植酸、乙二胺四乙酸 (EDTA) 的二钠盐、乙二胺四乙酸的钙盐、乙二胺四乙酸四钠、六偏磷酸钠 (SHMP)、二(羟基乙基)甘氨酸、8-羟基喹啉、以及它们的混合物。优选乙二胺四乙酸的二钠盐。

如本文所述，稳定剂可使活性成分填料或明胶外壳产生最小程度的或不产生氧化作用。当本发明的药物组合物包含可提供抗氧化有益效果的稳定剂时，适宜的稳定剂包括亚硫酸氢盐（包括亚硫酸氢钠盐和亚硫酸氢钾盐）、偏亚硫酸氢盐（包括偏亚硫酸氢钠盐和偏亚硫酸氢钾盐）、二硫苏糖醇、硫脲、硫代硫酸钠、巯基乙酸、对苯二酚、特丁基对苯二酚 (TBHQ)、乙酰基半胱氨酸、以及它们的混合物。

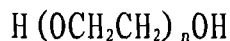
溶剂

本发明药物组合物优选为包含上述药物活性物质和稳定剂的液体药物组合物，所述药物活性物质和稳定剂悬浮于溶剂中。一种或多种溶剂物质适用于本文，只要所述溶剂能够提供组成成分的悬浮液，并且所述溶剂适于包封在软明胶胶囊中。

液体药物组合物包含一种或多种溶剂，溶剂的总浓度按所述液体药物组合物的重量计为约 9% 至约 39%，优选约 20% 至约 39%，更优选约 30% 至约 39%。

适用于本文的溶剂的非限制性实施例包括聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇、月桂酸丙二醇酯、一亚油酸甘油酯、一油酸甘油酯、二甘醇一乙基醚、C₈-C₁₀ 甘油三酯、分级椰子油、以及它们的混合物。这些溶剂更完备地描述于“CTFA Cosmetic Ingredient Handbook”第一版 (1988) 和“Merck Index”第十版 (1989) 中，其描述引入本文以供参考。聚乙二醇是优选的溶剂物质。

优选聚乙二醇的具体非限制性实施例包括符合以下通式的那些聚乙二醇：



其中 n 具有的平均值为 4 至 35, 优选 5 至 30, 更优选 5 至 20。这些物质是环氧乙烷的聚合物, 并且还称为聚环氧乙烷、聚氧乙烯和 PEG。聚乙二醇可典型通过它们的平均分子量范围和如上面通式中所述的它们的平均“ n ”值来进行命名。例如, 聚乙二醇 400, 其还被 CTFA 命名称为 PEG-8, 具有的数均分子量范围 (M_n) 为约 380 至约 420, 并且平均 n 值为 8.2 至 9.1。聚乙二醇的数均分子量 (M_n) 可通过已知的滴定方法来测定, 所述方法可用于测定具有羟基末端的分子数, 其中 M_n 是基于指定聚乙二醇的重量除以聚乙二醇聚合物中包含羟基末端的分子数, 计算出来的。

适用于本文的聚乙二醇的具体实施例包括命名为 PEG-5、PEG-6、PEG-8、PEG-12、PEG-14、PEG-18、PEG-20、PEG-32 及它们混合物的那些聚乙二醇。优选数均分子量为约 190 至约 1500, 优选约 300 至约 1200, 更优选约 400 至约 1000, 并且平均 n 值为约 5 至 35, 优选 5 至 30, 更优选 5 至 20 的那些聚乙二醇。最优的聚乙二醇的具体实施例包括但不限于, PEG-8, 其中 n 具有的平均值为约 8 (PEG-8 还被称为 Carbowax[®] 400, 可购自 Dow Chemicals); PEG-12, 其中 n 具有的平均值为约 12 (PEG-12 还被称为 Carbowax[®] 600, 可购自 Dow Chemicals); 和 PEG-20, 其中 n 具有的平均值为约 20 (PEG-20 还被称为 Carbowax[®] 900, 可购自 Dow Chemicals)。

水

本发明药物组合物包含水, 水的浓度范围按所述组合物的重量计为约 0.1% 至约 5%, 优选约 1% 至约 2.5%。已知水可与软明胶胶囊物质作用, 因此本发明药物组合物应包含上文所指定浓度的水。

任选成分

本发明药物组合物还可包含一种或多种已知的任选组分或可有效用于药物组合物中的其它任选组分, 只要所述任选组分在物理性质和化学性质上与上文所述的组成组分以及明胶胶囊相容, 或不会不适当损害产品的稳

定性、美观或性能。适用于本文的任选组分包括以下物质，如香味剂，其包括茴芹、薄荷油、丁香油、桉树、柠檬、酸橙、甜柠檬、红果、薄荷、柚子、橙和樱桃可乐；感觉剂，其包括冷却剂、流涎剂和加温剂；和着色剂，其包括染料、色淀染料和颜料如二氧化钛和二氧化钛涂层云母。任选组分可包含在药物组合物中，所述任选组分的浓度范围按所述组合物的重量计为约 0.001% 至约 20%，优选约 0.01% 至约 10%。

制备方法

可通过任何已知的或其它有效的适于提供药物组合物的技术来制备本发明的药物组合物，其中所述药物组合物可提供治疗有益效果，尤其是在预防和治疗与感冒和流行性感冒相关的症状方面提供治疗有益效果。优选配制药物组合物使其包含悬浮在溶剂中的药物活性物质和稳定剂，它们均在本文中进行了描述，其中这些组合物接着被包封在软明胶胶囊中，以预防和治疗呼吸道病毒感染，如与感冒和流行性感冒相关的那些。

本发明的药物组合物可被胶囊包封在任何已知的或其它有效的软明胶胶囊中，如1995年7月27日公布的 Dadi J. Dhabhar 的 WO 95/19759 中所描述的那些软明胶胶囊，该描述引入本文以供参考。

本发明药物组合物的典型制备涉及将溶剂（如 PEG 400 和丙二醇）的溶液加热至 40°C，然后通过加入药物活性成分（如氢溴酸右美沙芬、对乙酰氨基酚和伪麻黄碱盐酸盐）和稳定剂预混物（如溶于水中的乙二胺四乙酸二钠），形成悬浮液，其后将悬浮液从热源上移开。然后，将所得悬浮液包封在软明胶胶囊中。

使用方法

本发明的药物组合物被包封在软明胶胶囊中，以用于高浓缩药物活性成分的施用。药物活性物质的施用量取决于许多因素，如药物活性物质的类型和所需的治疗反应，然而每个软明胶胶囊中典型施用量约 400mg 至约 800mg 的高浓缩药物活性物质。已发现，可使用软明胶胶囊来施用本发明的药物组合物使得与典型两个或多个胶囊的剂量服用相比，使用单剂量服用，即可施用高浓度的药物活性物质。

一个使用本发明药物组合物的优选方法涉及服用软明胶胶囊来治疗和预防与感冒和流行性感冒相关的症状。典型地，每天一至三次，每次服用

一个包含约 500mg 至约 800mg 药物活性物质的软明胶胶囊，以有效预防和治疗伤风和类流感症状。

可设想，将包含本发明药物组合物的软明胶胶囊作为白天服用剂量和/或作为夜间服用剂量来服用。换句话说讲，本发明的药物组合物可包含适于白天服用的活性成分和/或适于夜间服用的活性成分。同样，剂量服用可包括服用一种或多种包含药物组合物的软明胶胶囊，其中所述药物组合物包含一种或多种典型适于在白天治疗症状的活性物质；和服用一种或多种包含药物组合物的软明胶胶囊，其中所述药物组合物包含一种或多种典型适于在夜间治疗症状的活性物质。

实施例

以下实施例进一步描述和例证了本发明保护范围内的实施方案。所给的这些实施例仅仅是说明性的，不可理解为是对本发明的限制，因为在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可以进行许多改变。除非另外指明，所有示例浓度均为重量-重量百分比。

通过将一种或多种药物活性物质和稳定剂悬浮于溶剂如 PEG 400 中来制备如下所示的药物组合物。这些组合物被包封在软明胶胶囊中，并且适用于伤风和类流感症状的预防和治疗。

药物组合物

组分	样本 1 (Wt. %)	样本 2 (Wt. %)	样本 3 (Wt. %)	样本 4 (Wt. %)	样本 5 (Wt. %)
右美沙芬 HBr ¹	2.500	2.500	2.73	2.50	2.375
对乙酰氨基酚 ²	54.167	54.167	59.09	54.167	51.46
伪麻黄碱 HCl ³	5.000	5.000	5.45	5.00	4.75
多西拉敏琥珀酸盐 ⁴	---	1.041	1.14	---	---
PEG 400 ⁵	36.323	35.282	30.24	34.283	38.405
乙二胺四乙酸二钠 ⁶	0.010	0.010	0.02	0.05	0.01
去离子水	2.000	2.000	1.33	4.00	3.00

Wt. % - 重量百分比

- 1 - 氢溴酸右美沙芬，购自位于印度的 Reddie Cheminor
- 2 - 对乙酰氨基酚，购自位于法国的 Rhodia
- 3 - 伪麻黄碱盐酸盐，购自位于美国的 BASF
- 4 - 多西拉敏琥珀酸盐，购自位于爱尔兰的 Iropharm (Honeywell)
- 5 - 聚乙二醇 400，购自位于美国的 Dow Chemicals
- 6 - 乙二胺四乙酸二钠，购自位于德国的 E Merck AG

尽管已用具体实施方案来描述了适用于本发明的药物组合物，但对于本领域的技术人员显而易见的是，在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可作出许多变化和修改。在所附的权利要求书中旨在包括所有这些属于本发明保护范围内的修改。