

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580007587.8

[43] 公开日 2007年3月14日

[11] 公开号 CN 1929821A

[22] 申请日 2005.3.1

[21] 申请号 200580007587.8

[30] 优先权

[32] 2004.3.8 [33] DE [31] 102004011512.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/002133 2005.3.1

[87] 国际公布 WO2005/084647 英 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.8

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆维特梅迪卡有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 马丁·A·富尔格

伯恩哈德·哈塞尔 斯蒂芬·亨克

詹斯·施梅尔兹

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

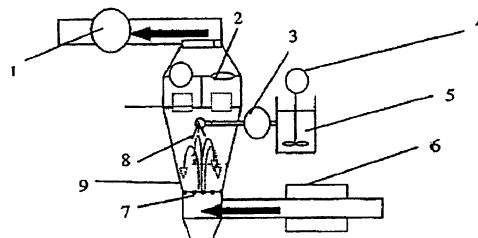
权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图 7 页

[54] 发明名称

包含匹莫苯的药物组合物

[57] 摘要

本发明是关于包含作为药物活性化合物的匹莫苯的新固体制剂及用于制备该固体制剂的方法。本发明亦是关于制备用于预防及/或治疗充血性心力衰竭的药物的方法，其中使用根据本发明的固体制剂。



1. 固体制剂，其包含匹莫苯或其药物上可接受的盐及适于小动物的矫味剂，该匹莫苯或其药物上可接受的盐均匀分散于选自醋酸、酒石酸或其酸酐的多价酸中。

2. 根据权利要求1的固体制剂，还包含药物上可接受的载体及/或赋形剂。

3. 根据权利要求1或2的固体制剂，其特征在于该载体及/或赋形剂选自稀释剂、崩解剂、载体、粘合剂、流动调节剂、润滑剂及溶剂。

4. 根据权利要求1-3任一项的固体制剂，其特征在于该载体是淀粉及乳糖。

5. 根据权利要求1-4任一项的固体制剂，其特征在于该淀粉或该多种淀粉选自天然淀粉、胶凝淀粉、部分胶凝淀粉、淀粉粉末、淀粉颗粒、经化学改进的淀粉及经物理改进的可溶胀淀粉。

6. 根据权利要求1-5任一项的固体制剂，其特征在于该淀粉是玉米淀粉。

7. 根据权利要求1-6任一项的固体制剂，其特征在于该乳糖由粒径超过200微米的粗颗粒组成。

8. 根据权利要求1-7任一项的固体制剂，其包含0.5至20毫克的匹莫苯。

9. 根据权利要求1-8任一项的固体制剂，其包含选自1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯的剂量。

10. 根据权利要求1-9任一项的固体制剂，其特征在于该整个固体制剂重量在250至3000毫克的范围内。

11. 根据权利要求1-11任一项的固体制剂，其特征在于该固体制剂或片剂由1.25毫克、2.5毫克、5毫克或10毫克匹莫苯组成，且进一步由乳糖、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、50毫克/克柠檬酸、人工牛肉矫味剂、聚维酮(polyvidone)、胶体无水二氧化硅及硬脂酸镁组成。

12. 根据权利要求1-11任一项的固体制剂，其特征在于该固体制剂是片剂或颗粒剂。

13. 流化床制粒方法，其包括下述步骤：

a) 将匹莫苯与粘合剂的水溶液喷洒于固体载体上，该固体载体包含一种或几种载体及/或赋形剂、矫味剂及柠檬酸酐，及

b) 干燥 a) 的混合物，及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集，及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂，及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂，及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀，以获得最终颗粒，及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压片。

14. 根据权利要求 13 的流化床制粒方法，其包括下述步骤：

a) 将匹莫苯及聚维酮的水溶液喷洒于固体载体上，该固体载体包含乳糖、淀粉、矫味剂及柠檬酸酐，及

b) 干燥 a) 的混合物，及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集，及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂，及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂，及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀，以获得最终颗粒，及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压片。

15. 制备用于预防及/或治疗充血性心力衰竭药物的方法，其特征在于使用根据权利要求 1-12 任一项的固体制剂。

16. 试剂盒，其包含根据权利要求 1-12 任一项的固体制剂及包装说明书或使用说明书，该说明书包括该制剂用于预防及/或治疗有此预防或治疗需要的哺乳动物的充血性心力衰竭的信息。

## 包含匹莫苯的药物组合物

### 发明所属的技术领域

本发明是关于动物健康的领域。本发明特别是关于包含作为药物活性化合物的匹莫苯的新口服药物组合物。

### 背景技术

匹莫苯(4,5-二氢-6-[2-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基-3(2H)-吡啶酮)公开于 EP 008 391 B1 中, 该专利的全文以参考文献引入本文。匹莫苯是强心药、降血压药及抗血栓形成药。该物质是充血性心力衰竭适应症的标准用药。

匹莫苯几乎不溶于水。若该活性物质混入经口给药的已知或常规药物形式, 则经口给药时匹莫苯的吸收易于出现明显的个体内和个体间波动。其原因是, 匹莫苯的特征在于在含水介质中溶解度较低且溶解度高度依赖于 pH。为克服此一问题, 使用包含用柠檬酸调配的匹莫苯的硬质明胶胶囊, 特别是匹莫苯与柠檬酸重量比介于 1:10 至 1:20 之间的情况下(EP 439 030 B1, 该专利的全文以参考文献引入本文中)。然而, 大多数动物并不愿意接受大量柠檬酸及柠檬酸的酸味, 因此必须向动物强制喂食该胶囊或在使用前将该胶囊与食物混合。

本发明欲解决的问题是提供哺乳动物受治疗者(特别是小动物)愿意接受的匹莫苯固体制剂。

### 发明概要

本发明是关于新的固体制剂, 其包含作为药物活性化合物均匀分散于多价酸中的匹莫苯或其药物上可接受的盐及小动物可接受的矫味剂。该固体制剂优选是颗粒剂或片剂。最优选片剂, 其特征在于该片剂包含下述组分, 优选由下述组分组成: 1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克或 10 毫克匹莫苯, 且进一步由下述组分组成: 乳糖、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、柠檬酸(优选含量为 50 毫克/克固体制剂)、人工牛肉矫味剂、聚维酮、胶体无水

二氧化硅及硬脂酸镁。

本发明进一步是关于制备固体制剂的流化床制粒方法，其包含下述步骤或由下述步骤组成：

a) 将如上所定义匹莫苯与粘合剂的水溶液喷洒于固体载体床上，该固体载体床包含一种或几种载体及/或赋形剂、矫味剂及柠檬酸酐，及

b) 干燥 a) 的混合物，及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集，及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂，及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂，及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀，以获得最终颗粒，及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压制成固体制剂。

若该固体制剂是颗粒剂，则省略步骤 g)。若该固体制剂是片剂，则进行步骤 g)。

此外，本发明是关于预防及/或治疗其中强心药、降血压药及抗血栓形成药具有治疗效果的疾病的方法，包括给药有此治疗需要的哺乳动物治疗有效量的上文所公开的本发明固体制剂。

优选预防及/或治疗充血性心力衰竭的方法，包括给药有此治疗需要的哺乳动物治疗有效量的上文所公开的本发明固体制剂。该方法最优选包含给药上述本发明片剂。

而且，本发明是关于制备用于预防及/或治疗充血性心力衰竭药物的方法，其特征在于使用根据本发明的固体制剂。本发明优选是关于制备用于预防及/或治疗充血性心力衰竭药物的方法，其特征在于所用片剂包含下述组分，优选由下述组分组成：1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克或 10 毫克匹莫苯，且进一步由下述组分组成：乳糖、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、50 毫克柠檬酸/克、人工牛肉矫味剂、聚维酮、胶体无水二氧化硅及硬脂酸镁。

#### 附图简单说明

图 1: 说明基本的顶喷流化床方法

参考符号：1 排气通风器；2 过滤器；3 泵；4 搅拌器；5 经粉碎的匹莫苯及粘合剂溶液(PVP、HPMC、淀粉、明胶)的水悬浮液；6 进气加热设备；7 筛；8 喷嘴，将水悬浮液喷洒于粉末床(柠檬酸、乳糖、淀粉、矫味剂)上；

## 9 粉末床

图 2: 制备方法的流程图

图 3: 溶出曲线图, 匹莫苯 1.25 毫克片剂, 显示平均值的 95%置信区间; USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0。比较于 40°C/75%下, 在 HDPE 瓶中存储 1 及 6 个月的片剂的溶出曲线; 批号 PB020049

图 4: 溶出曲线图, 匹莫苯 1.25 毫克片剂, 显示平均值的 95%置信区间; USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0。比较于 25°C/60%下在敞口玻璃瓶中存储 12 天的片剂的溶出曲线; 批号 PB010080

图 5: 溶出曲线图, 匹莫苯 2.5 毫克片剂, 显示平均值的 95%置信区间; USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0。比较于 40°C/75%下在 Alu-Alu 泡罩中存储 3 及 6 个月的片剂的溶出曲线; 批号 PB010076

图 6: 溶出曲线图, 匹莫苯 5.0 毫克片剂, 显示平均值的 95%置信区间; USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0。比较于 40°C/75%下在 HDPE 瓶中存储 6 个月的片剂溶解的曲线图; 批号 PB020059

图 7: 溶出曲线图, 匹莫苯 5.0 毫克片剂, 显示平均值的 95%置信区间; USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0。制备变量: 不同压制力; 批号 PB020205

### 本发明的详细说明

在理解本发明的实施方案前, 必须注意, 除非上下文中另有明确规定, 本说明书及所附权利要求中所用单数形式“一(a, an)”及“该(the)”包括复数形式。因此, 例如, 提及“片剂”时是包括多个该片剂, 提及该“载体”是指本领域技术人员知道的一种或多种载体及其等效物等。除非另有说明, 本文所用全部技术及科学术语具有与本发明所属领域普通的技术熟练人员通常所理解的相同的意义。除非另有说明或本领域技术熟练人员另外知道, 所有给定范围及值可在 1 至 5%范围内变化, 因此, 术语“约(about)”可自说明中省略。尽管任何类似或等同于本文所述的方法及材料可用于本发明的实践或测试中, 但现在说明优选方法、设备及材料。所有本文提及的公开皆以参考文献引入本文中以阐述及公开如可与本发明一起使用的公开中所报导的物质、赋形剂、载体及方法。绝不能由于此公开内容为先前发明而理解为承认本发明无权先于此公开内容。

通过本说明书和权利要求中所说明的实施方案可实现上述技术难题的解决。

为解决此项技术中的难题，发明了一种方法。只有本发明的新的流化床制粒方法能配制出被自愿接受的本发明固体制剂。用本发明的方法，有可能调配一均匀分散的快速释放固体制剂，该固体制剂可被自愿接受，长期保持稳定且可大规模生产。尽管颗粒大，但匹莫苯仍可均匀分散。该固体制剂包含适用于小动物的矫味剂，意想不到地，此仍允许制剂包含多价酸且仍具有超过70%(在许多情况下超过90%)的适合性。由于不必向动物强制喂食，因此根据本发明的固体制剂在治疗应用中是一重大改进。

在第一重要实施方案中，本发明是关于固体制剂，其包含均匀分散于多价酸中的匹莫苯或其药物上可接受的盐，参见例如 EP 008 391 B1 或 EP 439 030 B1(二者的全文皆以参考文献引入本文中)，及小动物可接受的矫味剂，该多价酸选自柠檬酸、醋酸、马来酸、酒石酸或任何该多价酸的酸酐。根据本发明的该矫味剂优选选自人工牛肉矫味剂、人工鸡肉矫味剂、猪肝提取物、人工肉类矫味剂、蜂蜜矫味剂等。该矫味剂不仅掩盖了多价酸的味道，而且掩盖了匹莫苯的味道。

根据本发明的固体制剂优选是片剂或颗粒制剂。根据本发明的颗粒制剂在下文中更详细地阐述。该固体制剂更优选可咀嚼。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其进一步包含一种或几种药物上可接受的赋形剂。根据本发明的赋形剂优选选自稀释剂、崩解剂、载体、粘合剂、流动调节剂、润滑剂及溶剂。技术熟练的人员已知及已发现适用于本发明固体制剂的任何其他赋形剂亦可包含于本发明固体制剂中。亦参见 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(2000). 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, US。该赋形剂更优选选自下列的载体/崩解剂：乳糖、淀粉、纤维素、微晶纤维素及纤维素衍生物，例如，甲基纤维素等。技术熟练的人员已知且已发现适用于本发明固体制剂的任何其他载体可包含于本发明的固体制剂中。亦参见 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(2000). 20th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, US。

根据本发明的一种或几种粘合剂优选选自：聚维酮(用作聚乙烯吡咯酮(Povidone)的同义词)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟甲基纤

纤维素、淀粉、明胶等。技术熟练的人员已知且已发现适用于本发明固体制剂的任何其他粘合剂亦可包含于本发明固体制剂中。亦参见 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(见上述引文)。

根据本发明的固体制剂亦可包含一种或几种选自下列的流动调节剂：二氧化硅，优选胶体无水二氧化硅、硅酸钙、硅酸镁、滑石等。技术熟练的人员已知且已发现适用于本发明固体制剂的任何其他流动调节剂亦可包含于本发明固体制剂中。亦参见 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(见上述引文)。

根据本发明的固体制剂亦可包含一种或几种选自下列的崩解剂：交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、预胶凝淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮等。技术熟练的人员已知且已发现适用于本发明固体制剂的任何其他崩解剂亦可包含于本发明固体制剂中。亦参见 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(见上述引文)。

根据本发明的固体制剂亦可包含一种或几种选自下列的润滑剂：硬脂酸镁、硬脂酸钙、甘油山嵛酸酯、聚乙二醇、硬脂酸、滑石等。技术熟练的人员已知且已发现适用于本发明固体制剂的任何其他润滑剂亦可包含于本发明固体制剂中。亦参见 Remington, J.P. The science and Practice of Pharmacy(见上述引文)。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于该载体是淀粉及乳糖。本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于该乳糖由粒径超过 200 微米的粗颗粒组成。本领域技术熟练的人员熟知其他合适乳糖类型及本发明载体，例如，粒径等于或小于 200 微米的精制乳糖或经喷雾干燥的乳糖。优选是由粒径超过 200 微米的粗颗粒组成的乳糖。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于该淀粉或该多种淀粉选自：天然淀粉、胶凝淀粉、部分胶凝淀粉、淀粉粉末、淀粉颗粒、经化学改进的淀粉及经物理改进的可溶胀淀粉。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于该淀粉是玉米淀粉。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其包含 0.5 至 20 毫克的匹莫苯。更优选的固体制剂包含 1 至 10 毫克的匹莫苯。还更优选的固体制剂包含 1.25 至 5 毫克的匹莫苯。最优选的固体制剂包含 1.25 毫克、2.5 毫



克、5毫克或10毫克的匹莫苯。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其包含由1:10至1:40，优选是1:20的匹莫苯：柠檬酸酐构成的内容物。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于整个固体制剂的重量介于250至3000毫克之间，优选重量范围介于500毫克至2000毫克之间，且最优选重量是500毫克、1000毫克或2000毫克。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于该固体制剂可通过包括下述步骤或由下述步骤组成的流化床制粒方法制备：

a) 将如上所定义匹莫苯与粘合剂的水溶液喷洒于固体载体床上，该固体载体床包括一种或几种如上所定义的载体及/或赋形剂、矫味剂及柠檬酸酐，及

b) 干燥 a) 的混合物，及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集，及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂，及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂，及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀，以获得最终颗粒，及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压制成固体制剂。

若该固体制剂是颗粒，则省略步骤 g)。若该固体制剂是片剂，则进行步骤 g)。

本发明优选亦是关于根据本发明的固体制剂，其特征在于该固体制剂通过包括下述步骤或由下述步骤组成的流化床制粒方法制备：

a) 将匹莫苯与聚乙烯吡咯酮的水溶液及喷洒于固体载体床上，其中该固体载体床包含乳糖、淀粉、矫味剂及柠檬酸酐，及

b) 干燥 a) 的混合物，及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集，及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂，及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂，及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀，以获得最终颗粒，及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压制成固体制剂。

若该固体制剂是颗粒，则省略步骤 g)。若该固体制剂是片剂，则进行步骤 g)。

本发明优选是关于一通过上述方法所获得的颗粒状制剂，其可以颗粒形式或于将最终颗粒压制成片剂后以片剂给药。因此，根据本发明的固体制剂优选是颗粒(或多个该颗粒)或片剂。颗粒的给药可通过与食物混合或通过直接将颗粒施予动物(例如，在碗中)进行。颗粒形式的应用将容许根据动物体重个体给药匹莫苯。

根据本发明的片剂具有意想不到的优点。溶出曲线保证匹莫苯的立即释放。意想不到地，可证实当压制上述最终颗粒时，未观测到溶解特性降低。通过确保匹莫苯的立即释放曲线，待给药的药物量可尽可能保持较低，由此可改进安全曲线，特别是对于长期治疗而言。

而且，片剂的给药精确性极佳。这是由于下述事实：依照本发明的制备方法，可获得匹莫苯内容物的极佳均匀性。而且，片剂可分成两半以给药每一片剂的一半剂量。与现有的明胶胶囊相比，可确保投药准确性及动物和动物主人二者的依从性。由于该药物是用于终生治疗给药，因此这是尤为重要的。

该片剂的适口性亦优良。给药本发明片剂的狗中，有 90%以上自愿接受片剂，只要在碗中提供该片剂即可。与现有明胶胶囊相比，动物及动物主人二者的依从性明显改善。由于该药物是用于终生治疗给药，因此这是尤为重要的。

本发明优选亦是关于根据本发明的片剂，其特征在于该片剂在 25℃及 60%相对湿度下可保持稳定至少 18 个月。在该实施例中，试验参数测定在对于匹莫苯的降解、溶解、干燥损失、片剂的硬度及崩解中公开。本发明的片剂关于匹莫苯的降解、溶解、干燥损失、硬度及崩解在技术规格范围内。

本发明片剂的合适包装材料选自但不限于铝/铝泡罩、PVC/PVDC 泡罩及 HDPE(高密度聚乙烯瓶)。

本发明优选亦是关于根据本发明的片剂，其特征在于该片剂是椭圆形。对于此片剂，诸如抗碎强度、崩解、重量均匀性及内容物均匀性等特性皆可满足欧洲药典的要求(European Pharmacopoeia)(ISBN/ISSN 92-871-5106-7 of 4<sup>th</sup> Edition 2004, Vol. 4.8, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>)及美国药典(United States Pharmacopoeia)

(<http://www.usp.org>; in print: USP-NF, catalog No.2270001).

本发明优选亦是关于固体制剂，且最优选是根据本发明的片剂，其特征在于该固体制剂或片剂包含 0.5-20 毫克匹莫苄，优选包含 1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克或 10 毫克匹莫苄，且进一步包含下述组分，优选由下述组分组成：乳糖(以固体制剂/片剂的干重计, 35-50%w/w)、玉米淀粉(25-50%w/w)、交联羧甲基纤维素钠(1-5%)、柠檬酸(2.5-10%w/w)、人工牛肉矫味剂(5-30%w/w)、聚维酮(1-5%w/w)、胶体无水二氧化硅(0.1-1, 优选 0.1-0.5%w/w)及硬脂酸镁(0.25-1.5%w/w)，其中匹莫苄的重量百分比优选含有约 0.25%(w/w)，且包括匹莫苄在内的固体制剂所有组分的重量百分比总和是 100%(w/w)。技术熟练的人员能够制备该固体制剂，优选片剂。因此，技术熟练的人员可了解，若乳糖量是 32.625%(w/w)，则可在 0.25%(w/w)匹莫苄中加入至多 32.625%(w/w)玉米淀粉、4%(w/w)交联羧甲基纤维素钠、5%(w/w)柠檬酸、20%(w/w)人工牛肉矫味剂、4%(w/w)聚维酮、0.5%(w/w)无水二氧化硅、1%(w/w)硬脂酸镁。而且，技术熟练的人员亦可了解，若决定降低人工牛肉矫味剂的用量，例如，降至最低 5%(w/w)，则可增加乳糖用量，例如，增至 47.625%(w/w)。本发明亦是关于固体制剂，优选片剂，其包含约 0.25%(w/w)匹莫苄及在上述规定范围内的该固体制剂，优选该片剂的任何上述其他组分，以使各制剂组分的重量总和是 100%。

本发明亦是关于一固体制剂，优选片剂，其包含下列组分，优选由下列组分组成：对于每 400 毫克的该固体制剂，优选片剂的总重量，1 毫克匹莫苄、100-200 毫克乳糖、100-200 毫克玉米淀粉、4-20 毫克交联羧甲基纤维素钠、10-40 毫克无水柠檬酸、20-120 毫克人工牛肉矫味剂、4-20 毫克聚维酮、0.4-4 毫克胶体无水二氧化硅及 1-6 毫克硬脂酸镁。根据本发明的另外的实施方案，该固体制剂，优选片剂，包含下列组分，优选由下列组分组成：对于每 400 毫克的该固体制剂/片剂的总重量，1 毫克匹莫苄、120-180 毫克乳糖、120-180 毫克玉米淀粉、8-18 毫克交联羧甲基纤维素钠、15-30 毫克无水柠檬酸、40-100 毫克人工牛肉矫味剂、8-18 毫克聚维酮、0.5-2 毫克胶体无水二氧化硅及 2-5 毫克硬脂酸镁。例如，本发明是关于固体制剂，其包含：对于每 400 毫克总重量，1 毫克匹莫苄、20 毫克无水柠檬酸、130.5 毫克乳糖、130.5 毫克玉米淀粉、16 毫克聚维酮、16 毫克交联羧甲基纤维素钠、80 毫克人工牛肉矫味剂、4 毫克硬脂酸镁及 2 毫克胶体无水二氧化

硅。技术熟练的人员能够制备该固体制剂/片剂。技术熟练的人员亦应了解，可在上述给定范围内改变该固体制剂/片剂的每个组分的用量，只要对于每1毫克匹莫苯该固体制剂/片剂的总重量是400毫克。例如，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，乳糖的用量可是100、101、102、...、108、109、110等；111、112、...、118、119、120等；121、122、...、128、129、130等；131、132、...、138、139、140等；141、142、...、148、149、150等；151、152、...、158、159、160等；161、162、...、168、169、170等；171、172、...、178、179、180等；181、182、...、188、189、190等；191、192、...、198、199、200毫克。同样地，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，玉米淀粉的用量可是100、101、102、...、108、109、110等；111、112、...、118、119、120等；121、122、...、128、129、130等；131、132、...、138、139、140等；141、142、...、148、149、150等；151、152、...、158、159、160等；161、162、...、168、169、170等；171、172、...、178、179、180等；181、182、...、188、189、190等；191、192、...、198、199、200毫克。而且，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，无水柠檬酸的用量可是10、11、12、...、18、19、20等；21、22、...、28、29、30等；31、32、...、38、39、40毫克。而且，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，人工牛肉矫味剂的用量可是20、21、22、...、28、29、30等；31、32、...、38、39、40等；41、42、...、48、49、50等；51、52、...、58、59、60等；61、62、...、68、69、70等；71、72、...、78、79、80等；81、82、...、88、89、90等；91、92、...、98、99、100等；101、102、...、108、109、110等；111、112、...、118、119、120毫克。而且，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，聚维酮的用量可是4、5、6、...、8、9、10等；11、12、...、18、19、20毫克。而且，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，交联羧甲基纤维素钠的用量可是4、5、6、...、8、9、10等；11、12、...、18、19、20毫克。而且，对于包含约1毫克匹莫苯的每400毫克总重量的固体制剂，优选片剂而言，硬脂酸镁的用量可是1.0、1.1、1.2、...、1.8、1.9、

2.0 等; 2.1、2.2、...、2.8、2.9、3.0 等; 3.1、3.2、...、3.8、3.9、4.0 等; 4.0、4.1、4.2、...、4.8、4.9、5.0 等; 5.1、5.2、...、5.8、5.9、6.0 毫克。而且, 对于包含约 1 毫克匹莫苯的每 400 毫克总重量的固体制剂, 优选片剂而言, 胶体无水二氧化硅的用量可是 0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、...、1.8、1.9、2.0 等; 2.1、2.2、...、2.8、2.9、3.0 等; 3.1、3.2、...、3.8、3.9、4.0 毫克。技术熟练的人员能够制备任何本发明的固体制剂, 优选片剂。

在另一个重要实施方案中, 本发明是关于包括下述步骤, 优选地由下述步骤组成的流化床制粒方法:

a) 将如上所定义匹莫苯与粘合剂的水溶液喷洒于固体载体床上, 该固体载体床包含一种或几种如上所定义的载体及/或赋形剂、矫味剂及柠檬酸酐, 及

b) 干燥 a) 的混合物, 及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集, 及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂, 及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂, 及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀, 以获得最终颗粒, 及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压制成固体制剂。

若该固体制剂是颗粒, 则省略步骤 g)。若该固体制剂是片剂, 则进行步骤 g)。

本发明优选是关于包括下述步骤, 优选由下述步骤组成的流化床制粒方法:

a) 将匹莫苯与聚维酮的水溶液喷洒于固体载体上, 该固体载体包含乳糖、淀粉、矫味剂及柠檬酸酐, 及

b) 干燥 a) 的混合物, 及

c) 筛分 b) 的混合物并解聚集, 及

d) 向 c) 的混合物中加入流动调节剂, 及

e) 向 d) 的混合物中加入润滑剂, 及

f) 混合 e) 的混合物使颗粒均匀, 以获得最终颗粒, 及/或

g) 将 f) 的最终颗粒压片。

若该固体制剂是颗粒，则省略步骤 g)。若该固体制剂是片剂，则进行步骤 g)。

另一个实施方案是用于预防及/或治疗其中强心药、降血压药及抗血栓形成药具有治疗效果的疾病的方法，该方法包括给药于有此治疗需要的哺乳动物治疗有效量的上文所公开的本发明固体制剂。优选是预防及/或治疗充血性心力衰竭的方法，其包括给药有此治疗需要的哺乳动物治疗有效量的上文所公开的本发明固体制剂。该方法最优选包括给药本发明片剂，其特征在于该片剂包含下列组分，优选由下列组分组成：1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克或 10 毫克匹莫苯，且进一步包含下列组分，优选由下列组分组成：乳糖、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、柠檬酸(其优选含量为 50 毫克/克)、人工牛肉矫味剂、聚维酮、胶体无水二氧化硅及硬脂酸镁。亦优选，此治疗通过经口给药本发明固体制剂。

根据本发明的哺乳动物优选选自狗、猫及啮齿动物(例如，兔子)。

而且，本发明是关于制备用于预防及/或治疗充血性心力衰竭药物的方法，其特征在于使用根据本发明的固体制剂。本发明优选是关于制备用于预防及/或治疗充血性心力衰竭药物的方法，其特征在于使用片剂，该片剂由 1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克或 10 毫克匹莫苯组成，且进一步由乳糖、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、50 毫克柠檬酸/克、人工牛肉矫味剂、聚维酮、胶体无水二氧化硅及硬脂酸镁组成。

而且，本发明是关于试剂盒，其包含固体制剂，优选本文所述的本发明片剂，及包装说明书或使用说明书，该说明书包含下列信息：该固体制剂，优选该片剂，优选经口途径用于预防及/或治疗有此预防或治疗需要的哺乳动物(优选狗、猫或啮齿动物)的充血性心力衰竭。

## 实施例

下述实施例用于进一步阐述本发明；但不应将这些实施例理解为限制本说明书所公开的本发明的范围。

**实施例 1: 组合物****组合物 A**

组分	毫克/1.25 毫克咀嚼片	毫克/2.5 毫 克咀嚼片	毫克/5.0 毫 克咀嚼片	挥发性 组分	公斤/批
(01)匹莫苳	1.250	2.500	5.000		0.175
(02)无水柠檬酸<200 微米	25.000	50.000	100.000		3.500
(03)淀粉	163.125	326.250	652.500		22.8375
(04)乳糖, 粗的	163.125	326.250	652.500		22.8375
(05)聚维酮	20.000	40.000	80.000		2.800
(06)交联羧甲基纤维素钠	20.000	40.000	80.000		2.800
(07)人工粉末状牛肉矫味剂	100.000	200.000	400.000		14.000
(08)二氧化硅, 胶体无水	2.500	5.000	10.000		0.350
(09)硬脂酸镁	5.000	10.000	20.000		0.700
(10)纯水				+	
	500.000	1000.000	2000.000	-	70.000

**组合物 B**

组分	毫克/1.25 毫 克咀嚼片	毫克/2.5 毫 克咀嚼片	毫克/5.0 毫 克咀嚼片	挥发性 组分	公斤/批
匹莫苳	1.250	2.500	5.000		0.175
无水柠檬酸<200 微米	25.000	50.000	100.000		3.500
淀粉	163.125	326.250	652.500		22.8375
乳糖, 粗的	238.125	476.250	952.500		22.8375
聚维酮	20.000	40.000	80.000		2.800
交联羧甲基纤维素钠	20.000	40.000	80.000		2.800
肉类矫味剂	25.000	50.000	100.000		14.000
二氧化硅, 胶体无水	2.500	5.000	10.000		0.350
硬脂酸镁	5.000	10.000	20.000		0.700
纯水				+	
	500.000	1000.000	2000.000	-	70.000

**实施例 2: 原料**

## (01) 匹莫苯

作用: 活性组分

## (02) 柠檬酸酐&lt;200 微米

作用: 稀释剂, 崩解剂

## (03) 淀粉

作用: 载体, 崩解剂

## (04) 乳糖(粗的)

作用: 载体, 崩解剂

## (05) 聚维酮

作用: 粘合剂

## (06) 交联羧甲基纤维素钠

作用: 崩解剂

## (07) 人工粉末状牛肉矫味剂

作用: 矫味剂

## (08) 二氧化硅, 胶体无水

作用: 流动调节剂, 崩解剂

## (09) 硬脂酸镁

作用: 润滑剂

## (10) 纯水

作用: 溶剂

**实施例 3: 产物说明**

外观: 褐色, 椭圆形片剂, 具有断纹。

	片剂	片剂	片剂
重量	500 毫克	1000 毫克	2000 毫克
长度	约 19.0 毫米	约 24.0 毫米	约 25.0 毫米
宽度	约 7.0 毫米	约 7.5 毫米	约 15.0 毫米
厚度	约 4.2 毫米	约 5.6 毫米	约 6.0 毫米

**实施例 4: 制备方法**



1 批=140000 片剂(1.25 毫克剂量)

1 批=70000 片剂(2.50 毫克剂量)

1 批=35000 片剂(5.0 毫克剂量)

### 1. 制粒

在预筛选后转移于适当制粒机上:

(01) 淀粉(例如, 18 目筛)	22.8375 公斤
(02) 乳糖(例如, 18 目筛)	22.8375 公斤
(03) 无水柠檬酸(例如, 18 目筛)	3.500 公斤
(04) 交联羧甲基纤维素钠(例如, 18 目筛)	2.800 公斤
(05) 人工牛肉矫味剂(例如, 45 目筛)	14.000 公斤
(05) 聚乙烯吡咯酮(喷涂溶液)	2.800 公斤
(06) UDCG 115BS(喷涂液体)	<u>0.175 公斤</u>

在制粒机中预混合及制粒 68.950 公斤

纯水(例如, 16.8 公斤, 范围: 12.0-18.0 公斤)用作聚乙烯吡咯酮喷涂溶液及匹莫苯分散液的溶剂。

### 2. 筛分

筛分预混合料	1.	<u>68.950 公斤</u>
		68.950 公斤

### 3. 最终混合

加入

(07) 二氧化硅, 胶体无水(例如, 25 目筛)	0.350 公斤
(08) 硬脂酸镁(例如, 25 目筛)	0.700 公斤

在转鼓混合器中, 混合经筛分的

预混合料(2.)及该两种组分	<u>70.000 公斤</u>
	70.000 公斤

### 4. 压制

使用旋转压片机, 将最终混合物

(3.)压制成 500 毫克、1000 毫克、 2000 毫克的片剂	<u>70.000 公斤</u>
	70.000 公斤

## 5. 包装

将该片剂转移于一适当容器中  
包装该片剂，例如通过在一适当  
机器内将片剂封入泡罩中。

### 实施例 5: 工艺过程控制

#### 1. 颗粒

- |           |                          |
|-----------|--------------------------|
| 1.1 外观:   | 有白点的褐色颗粒                 |
| 1.2 干燥失重: | 测定干燥失重                   |
|           | 例如: HR73; 3 克/105°C/5 分钟 |
|           | 指标: 约 3.0%               |
|           | 容许限: 低于 5.0%             |

#### 2. 片剂

2.1 外观: 有白点的褐色椭圆形片剂，具有断纹

2.2 重量均匀性:

- |               |                    |
|---------------|--------------------|
| 1) 1.25 毫克咀嚼片 | 平均重量: 475-525 毫克   |
| 2) 2.5 毫克咀嚼片  | 平均重量: 950-1050 毫克  |
| 3) 5 毫克咀嚼片    | 平均重量: 1900-2100 毫克 |

2.3 硬度: 测定硬度

- |            |               |
|------------|---------------|
| 1) 1.25 毫克 | 指标: 140N      |
|            | 容许范围: 60-250N |
| 2) 2.5 毫克  | 指标: 160N      |
|            | 容许范围: 60-250N |
| 3) 5.0 毫克  | 指标: 190N      |
|            | 容许范围: 60-300N |

2.4 崩解时间: 根据 USP/EP 测定崩解时间:

容许范围 ≤ 15 分钟, 37°C 用水, 盘

### 实施例 6: 适口性研究

进行关于含匹莫苯片剂的适口性研究。在四天的时间内，将两种产物分别给予自愿摄取食物的 20 只或 10 只狗。例如，检查下述含有 5 毫克/500

毫克活性组分的制剂:

Ch.010122(含有 10%人工牛肉矫味剂的片剂)		Ch.010123(含有 10%人工牛肉矫味剂的片剂)	
匹莫苯(UD-CG 115 BS)	5 毫克	匹莫苯(UD-CG 115 BS)	5 毫克
乳糖	85.5 毫克	乳糖	55.5 毫克
玉米淀粉	199.5 毫克	玉米淀粉	129.5 毫克
交联羧甲基纤维素钠	20 毫克	交联羧甲基纤维素钠	20 毫克
柠檬酸	100 毫克	柠檬酸	100 毫克
人工牛肉矫味剂	50 毫克	人工牛肉矫味剂	150 毫克
聚维酮	25 毫克	聚维酮	25 毫克
聚乙二醇 6000	15 毫克	聚乙二醇 6000	15 毫克
	总重量: 500 毫克		总重量: 500 毫克

在 Ch.010123 的状况下, 与呈颗粒状形式的相同的制剂竞争, 观测到在 40 次可能机会中有 36 次的自愿摄食(即, 当在 10 天内给予 10 只狗时)。这相当于 90.0% 的接受率。

在 Ch.010122 的状况下, 与含有 30% 矫味剂的等量呈颗粒状形式的制剂竞争, 观测到在 40 次可能机会中有 31 次自愿摄食。这相当于 77.5% 的接受率。

### 实施例 7: 溶出曲线

本发明片剂的典型溶出曲线的实施例如图 3 中所公开。

#### 溶出曲线, 匹莫苯 1.25 毫克片剂

显示平均值的 95% 置信区间

USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0 比较于 40°C/75% 下在 HDPE 瓶中存储 1 及 6 个月的片剂的溶出曲线

批号 PB020049

本发明片剂的典型溶出曲线的实施例如图 4 中所公开。

#### 溶出曲线, 匹莫苯 1.25 毫克片剂

显示平均值的 95% 置信区间

USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0, 比较于 25°C /60% 下在敞口玻璃瓶中存储 12 天的片剂的溶出曲线

批号 PB010080

**溶出曲线, 匹莫苯 1.25 毫克片剂**

制备变量: 不同压制力

批号	时间(分钟)	已溶出%, 平均值(n=6)片剂硬度			
		70N	105N	135N	157N
020102	10	82	82	81	84
	20	98	97	97	98
	30	101	99	100	100
	45	101	101	102	102

本发明片剂的典型溶出曲线的实施例如图 5 中所公开。

**溶出曲线, 匹莫苯 2.5 毫克片剂**

显示平均值的 95%置信区间

USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0, 比较于 40℃  
/75%下在 Alu-Alu 泡罩中存储 3 及 6 个月的片剂的溶出曲线

批号 PB010076

本发明片剂的典型溶出曲线的实施例如图 6 中所公开。

**溶出曲线, 匹莫苯 5.0 毫克片剂**

显示平均值的 95%置信区间

USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0, 比较于 40℃  
/75%下在 HDPE 瓶中存储 6 个月的片剂的溶出曲线

批号 PB020059

本发明片剂的典型溶出曲线的实施例是如图 7 中所公开。

**溶出曲线, 匹莫苯 5.0 毫克片剂**

显示平均值的 95%置信区间

USP 仪器 2(搅拌桨), 旋转速度 75 转/分, 缓冲液 pH4.0

制备变量: 不同压制力

## 批号 PB020205

批号	时间(分钟)	已溶解%, 平均值(n=6)片剂硬度			
		117N	150N	186N	222N
020205	10	56	56	56	56
	20	76	75	76	76
	30	79	79	80	80
	45	80	80	81	81

## 稳定性研究中所用各匹莫苯咀嚼片批次的分析结果

片剂强度 (strength)	批号	包装	于 t=30 分钟内已溶解%, 平均值(n=6)			
			初始值	6 个月 25°C/60%	6 个月 30°C/70%	6 个月 40°C/75%
1.25 毫克	PB020049	HDPE 瓶	97	95	94	93
	PB020049	Alu-Alu 泡罩		95	93	94
	PB020049	PVC/PVDC 泡罩		94	93	93
	PB020050	HDPE 瓶	94	92	93	91
	PB020050	Alu-Alu 泡罩		92	92	91
	PB020050	PVC/PVDC 泡罩		93	93	92
	PB020051	HDPE 瓶	94	93	92	92
PB020051	Alu-Alu 泡罩		94	93	92	
PB020051	PVC/PVDC 泡罩		93	93	91	
2.5 毫克	PB020052	HDPE 瓶	98	n.d.	n.d.	93
	PB020052	Alu-Alu 泡罩		n.d.	n.d.	94
	PB020052	PVC/PVDC		n.d.	n.d.	92

		泡罩				
	PB020053	HDPE 瓶	97	n.d.	n.d.	91
	PB020053	Alu-Alu 泡罩		n.d.	n.d.	91
	PB020053	PVC/PVDC 泡罩		n.d.	n.d.	91
	PB020054	HDPE 瓶	97	n.d.	n.d.	91
	PB020054	Alu-Alu 泡罩		n.d.	n.d.	92
	PB020054	PVC/PVDC 泡罩		n.d.	n.d.	91
5.0 毫克	PB020059	HDPE 瓶	95	93	92	92
	PB020059	Alu-Alu 泡罩		93	92	92
	PB020059	PVC/PVDC 泡罩		92	92	91
	PB020060	HDPE 瓶	92	91	90	89
	PB020060	Alu-Alu 泡罩		91	91	90
	PB020060	PVC/PVDC 泡罩		91	91	89
	PB020061	HDPE 瓶	94	91	91	89
	PB020061	Alu-Alu 泡罩		92	92	90
	PB020061	PVC/PVDC 泡罩		91	91	89

n.d.=未测定出

### 实施例8: 含量均匀性

样品取自压片前的最终混合物及压片过程二者。下述结果证实匹莫苯含量的均匀性。

#### 混合物均匀性

批次	测定[毫克/克]	指标%
0007LP-A	2.37	94.8
0007LP-B	2.48	99.2
0007LP-C	2.43	97.2
0007LP-D	2.44	97.6
0007LP-E	2.47	98.8
0007LP-F	2.50	100.0
0007LP-G	2.49	99.6
0007LP-H	2.49	99.6
0007LP-I	2.50	100.0
0007LP-J	2.43	97.2
平均值	2.46	98.4
0008LP-A	2.41	96.4
0008LP-B	2.48	99.2
0008LP-C	2.45	98.0
0008LP-D	2.45	98.0
0008LP-E	2.46	98.4
0008LP-F	2.43	97.2
0008LP-G	2.46	98.4
0008LP-H	2.44	97.6
0008LP-I	2.47	98.8
0008LP-J	2.50	100.0
平均值	2.46	98.2

#### 过程均匀性

批次	测定[毫克/克]	指标%
PM020080-1	2.48	99.2
PM020080-2	2.52	100.8

PM020080-3	2.50	100.0
PM020080-4	2.52	100.8
PM020080-5	2.49	99.6
PM020080-6	2.52	100.8
平均值	2.51	100.2
PM020081-1	2.45	98.0
PM020081-2	2.51	100.4
PM020081-3	2.48	99.2
PM020081-4	2.45	98.0
PM020081-5	2.47	98.8
PM020081-6	2.45	98.0
平均值	2.47	98.7

#### 实施例9: 破碎片剂的准确性

根据本发明的片剂是破碎片剂含量均匀性测试的一部分。在压片过程开始时、中间及结束时选取10个片剂，并分裂成两半。测定匹莫苯含量。

匹莫苯 5 毫克片剂, 批号 0000251607				
	技术规格	开始	中间	结束
CU 最小值(毫克)	≥ 2.13	2.44	2.43	2.41
CU 最大值(毫克)	≤ 2.87	2.61	2.57	2.57
CU 平均值(毫克)	2.25-2.62	2.52	2.51	2.50
RSD(%)	≤ 6.0	2.3	1.9	2.0

匹莫苯 1.25 毫克片剂, 批号 0000251604				
	技术规格	开始	中间	结束
CU 最小值(毫克)	≥ 0.532	0.577	0.590	0.582
CU 最大值(毫克)	≤ 0.718	0.644	0.650	0.645
CU 平均值(毫克)	0.563-0.656	0.621	0.621	0.616
RSD(%)	≤ 6.0	5.4	3.4	3.6



**实施例 10: 24 个月后稳定性数据(溶出/匹莫苯测定/匹莫苯降解)**

产物: 匹莫苯咀嚼片 1.25 毫克				
批号: PB020049				
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	25°C/60°C	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 24 个月 96-99/97	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 24 个月 96-99/97	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 24 个月 92-96/94
	30°C/70°C	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 24 个月 96-97/97	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 24 个月 96-98/97	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 24 个月 95-99/97
	40°C/75°C	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 6 个月 92-94/93	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 6 个月 91-94/93	0 个月 95(最小值)-102(最大值)/97(平均值); 6 个月 92-95/94
批号: PB020049				
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹测定	25°C/60°C	0 个月 1.251; 24 个月 1.233	0 个月 1.251; 24 个月 1.236	0 个月 1.251; 24 个月 1.237
	30°C/70°C	0 个月 1.251; 24 个月 1.229	0 个月 1.251; 24 个月 1.242	0 个月 1.251; 24 个月 1.236
	40°C/75°C	0 个月 1.251; 6 个月 1.221	0 个月 1.251; 6 个月 1.214	0 个月 1.251; 6 个月 1.231
批号: PB020049				
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹降解	25°C/60°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的)	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);

		(unspecified)); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	30°C/7°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)0.35; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.35	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40°C/75°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)0.10; 2)0.11; 3)<0.10; 4)0.21	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)0.55; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.55	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10

产物: 匹莫茶咀嚼片 1.25 毫克				
		批号: PB020050		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	25°C/60°C	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 24 个月 96-104/99	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 24 个月 84-101/95	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 24 个月 92-96/94
	30°C/70°C	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 24 个月 94-102/97	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 24 个月 93-102/97	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 24 个月 97-105/99
	40°C/75°C	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 6 个月	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 6 个月	0 个月 91(最小值)-96(最大值)/94(平均值); 6 个月

		91-92/91	91-93/92	91-92/91
		批号: PB020050		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹测定	25°C/60°C	0 个月 1.231; 24 个月 1.224	0 个月 1.231; 24 个月 1.201	0 个月 1.231; 24 个月 1.228
	30°C/70°C	0 个月 1.231; 24 个月 1.213	0 个月 1.231; 24 个月 1.217	0 个月 1.231; 24 个月 1.230
	40°C/75°C	0 个月 1.231; 6 个月 1.205	0 个月 1.231; 6 个月 1.202	0 个月 1.231; 6 个月 1.215
		批号: PB020050		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹降解	25°C/60°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	30°C/7°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)0.37; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.37	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40°C/75°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.11 ;	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)0.58; 2)<0.10; 3)<0.10;	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ;

		3)<0.10; 4)<0.10	4)0.58	3)<0.10; 4)<0.10
--	--	------------------	--------	------------------

产物: 匹莫茶咀嚼片 1.25 毫克				
		批号: PB020051		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	25℃/60℃	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 92-100/96	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 94-101/97	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 91-100/95
	30℃/70℃	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 92-99/96	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 95-98/97	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 92-100/97
	40℃/75℃	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 6 个月 91-93/92	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 6 个月 90-92/91	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 6 个月 91-94/92
		批号: PB020051		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶丹测定	25℃/60℃	0 个月 1.230; 24 个月 1.222	0 个月 1.230; 24 个月 1.225	0 个月 1.230; 24 个月 1.228
	30℃/70℃	0 个月 1.230; 24 个月 1.214	0 个月 1.230; 24 个月 1.221	0 个月 1.230; 24 个月 1.230
	40℃/75℃	0 个月 1.230; 6 个月 1.210	0 个月 1.230; 6 个月 1.202	0 个月 1.230; 6 个月 1.218
		批号: PB020051		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶丹降解	25℃/60℃	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计);
	30℃/7℃	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);

		4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.33 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)0.33	4)<0.10(总计);
	40°C/75°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10; 2)0.10; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.54 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.54	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计);

产物: 匹莫茶咀嚼片 2.5 毫克				
		批号: PB020052		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	30°C/70°C	0 个月 97(最小值)-99(最 大值)/98(平均值); 12 个 月 93-95/94	0 个月 97(最小值)-99(最 大值)/98(平均值); 12 个 月 93-94/94	0 个月 97(最 小 值)-99(最大值)/98(平均 值); 12 个月 94-97/96
	40°C/75°C	0 个月 97(最小值)-99(最 大值)/98(平均值); 6 个 月 93-94/93	0 个月 97(最小值)-99(最 大值)/98(平均值); 6 个 月 91-93/92	0 个月 97(最 小 值)-99(最大值)/98(平均 值); 6 个月 93-95/94
		批号: PB020052		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶 丹测定	30°C/70°C	0 个月 2.49; 12 个月 2.49	0 个月 2.49; 12 个月 2.47	0 个月 2.49; 12 个月 2.50
	40°C/75°C	0 个月 2.49; 6 个月 2.41	0 个月 2.49; 6 个月 2.41	0 个月 2.49; 6 个月 2.45
		批号: PB020052		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶 丹降解	30°C/7°C	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12 个月	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12 个月	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12 个月

		1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)0.43; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.43	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10

产物: 匹莫茶咀嚼片 2.5 毫克				
		批号: PB020053		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	30℃/70℃	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 12个 月 92-94/93	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 12个 月 90-93/92	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 12个 月 91-95/93
	40℃/75℃	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 6个月 89-93/91	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 6个月 91-91/91	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 6个月 90-92/91
		批号: PB020053		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶 丹测定	30℃/70℃	0个月 2.44; 12个月 2.44	0个月 2.44; 12个月 2.41	0个月 2.44; 12个月 2.46
	40℃/75℃	0个月 2.44; 6个月 2.41	0个月 2.44; 6个月 2.40	0个月 2.44; 6个月 2.40
		批号: PB020053		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶 丹降解	30℃/70℃	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12个月	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12个月	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12个月

		1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.11 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)0.39; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.39	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10

产物: 匹莫苯咀嚼片 2.5 毫克				
		批号: PB020054		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	30℃/70℃	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 12个 月 93-95/94	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 12个 月 90-93/91	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 12个 月 93-94/94
	40℃/75℃	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 6个月 90-92/91	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 6个月 90-92/91	0个月 96(最小值)-98(最 大值)/97(平均值); 6个月 91-93/92
		批号: PB020054		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯 丹测定	30℃/70℃	0个月 2.45; 12个月 2.47	0个月 2.45; 12个月 2.45	0个月 2.45; 12个月 2.44
	40℃/75℃	0个月 2.45; 6个月 2.40	0个月; 6个月 2.39	0个月 2.45; 6个月 2.41
		批号: PB020054		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯 丹降解	30℃/7℃	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12个月	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12个月	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 12个月

		1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)0.36; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.36	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10

产物: 匹莫茶咀嚼片 5 毫克				
		批号: PB020059		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	25℃/60%	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 24个月 83-90/88	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 24个月 83-92/88	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 24个月 85-89/87
	30℃/70℃	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 24个月 83-95/89	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 24个月 82-97/88	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 24个月 83-91/87
	40℃/75℃	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 6个月 91-92/91	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 6个月 90-92/91	0个月 94(最小值)-96(最大值)/95(平均值); 6个月 81-93/92
		批号: PB020059		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫茶 丹测定	25℃/60%	0个月 4.95; 24个月 4.94	0个月 4.95; 24个月 4.92	0个月 4.95; 24个月 4.92
	30℃/70℃	0个月 4.95; 24个月 4.90	0个月 4.95; 24个月 4.92	0个月 4.95; 24个月 4.96
	40℃/75℃	0个月 4.95; 6个月 4.88	0个月 4.95; 6个月 4.91	0个月 4.95; 6个月 4.95
		批号: PB020059		



		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹降解	25℃/60%	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	30℃/7℃	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)0.23; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.23	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10

产物: 匹莫苯咀嚼片 5 毫克				
		批号: PB020060		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	25℃/60%	0 个月 91(最小值)-94(最大值)/92(平均值); 24 个月 85-90/87	0 个月 91(最小值)-94(最大值)/92(平均值); 24 个月 84-90/86	0 个月 91(最小值)-94(最大值)/92(平均值); 24 个月 82-88/86
	30℃/70℃	0 个月 91(最小值)-94(最大值)/92(平均值); 24 个月 85-90/87	0 个月 91(最小值)-94(最大值)/92(平均值); 24 个月 82-90/87	0 个月 91(最小值)-94(最大值)/92(平均值); 24 个月 86-90/88
	40℃/75℃	0 个月 94(最小值)-96(最	0 个月 91(最小值)-94(最	0 个月 91(最小值)-94(最

		大值)/95(平均值); 6个月 88-89/89	大值)/92(平均值); 6个月 88-90/89	大值)/92(平均值); 6个月 89-92/90
		批号: PB020060		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯 丹测定	25°C/60%	0个月 4.87; 24个月 4.88	0个月 4.87; 24个月 4.86	0个月 4.87; 24个月 4.90
	30°C/70°C	0个月 4.87; 24个月 4.83	0个月 4.87; 24个月 4.86	0个月 4.84; 24个月 4.89
	40°C/75°C	0个月 4.87; 6个月 4.86	0个月 4.87; 6个月 4.87	0个月 4.87; 6个月 4.86
		批号: PB020060		
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯 丹降解	25°C/60%	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	30°C/7°C	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40°C/75°C	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ;	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)0.22; 2)<0.10; 3)<0.10;	0个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ;

		3)<0.10; 4)<0.10	4)0.22	3)<0.10; 4)<0.10
--	--	------------------	--------	------------------

产物: 匹莫苯咀嚼片 5 毫克				
批号: PB020061				
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
溶出	25℃/60%	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 83-90/87	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 86-91/88	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 65-92/84
	30℃/70℃	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 84-88/87	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 81-87/85	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 24 个月 88-91/90
	40℃/75℃	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 6 个月 88-90/89	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 6 个月 88-90/89	0 个月 92(最小值)-95(最大值)/94(平均值); 6 个月 88-91/90
批号: PB020061				
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹测定	25℃/60%	0 个月 4.87; 24 个月 4.83	0 个月 4.87; 24 个月 4.85	0 个月 4.87; 24 个月 4.88
	30℃/70℃	0 个月 4.87; 24 个月 4.82	0 个月 4.87; 24 个月 4.80	0 个月 4.87; 24 个月 4.90
	40℃/75℃	0 个月 4.87; 6 个月 4.83	0 个月 4.87; 6 个月 4.82	0 个月 4.87; 6 个月 4.88
批号: PB020061				
		HDPE 瓶(m)	PVC/PVDC(m)	铝泡罩(m)
匹莫苯丹降解	25℃/60%	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	30℃/7℃	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的);

		4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	4)<0.10(总计); 24 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10
	40℃/75℃	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)0.22; 2)<0.10; 3)<0.10; 4)0.22	0 个月 1)<0.10(K2006a); 2)<0.10(DU-CG 134BS); 3)<0.10(任何未规定的); 4)<0.10(总计); 6 个月 1)<0.10 ; 2)<0.10 ; 3)<0.10; 4)<0.10

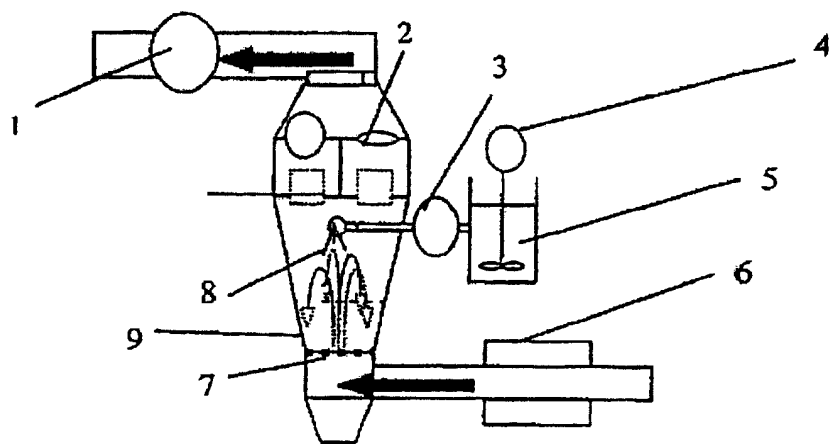


图 1

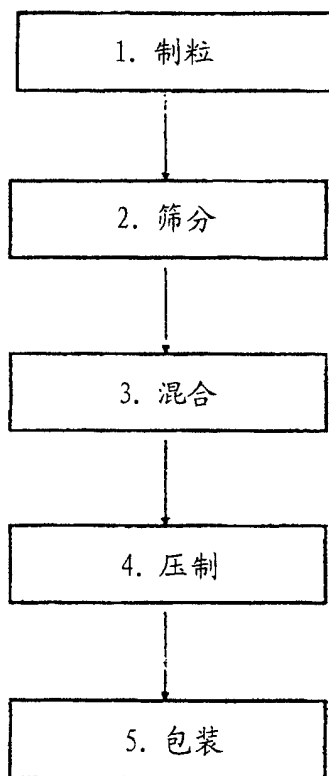


图 2

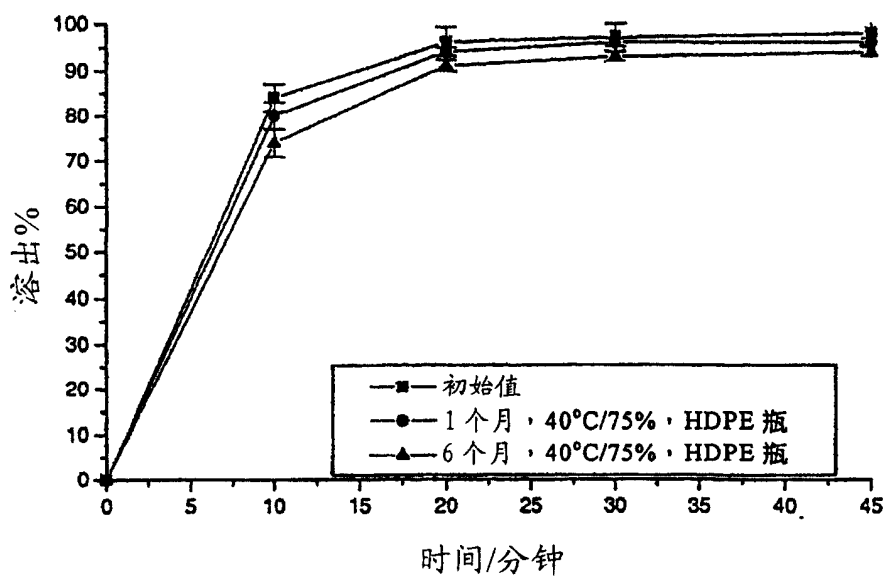


图 3

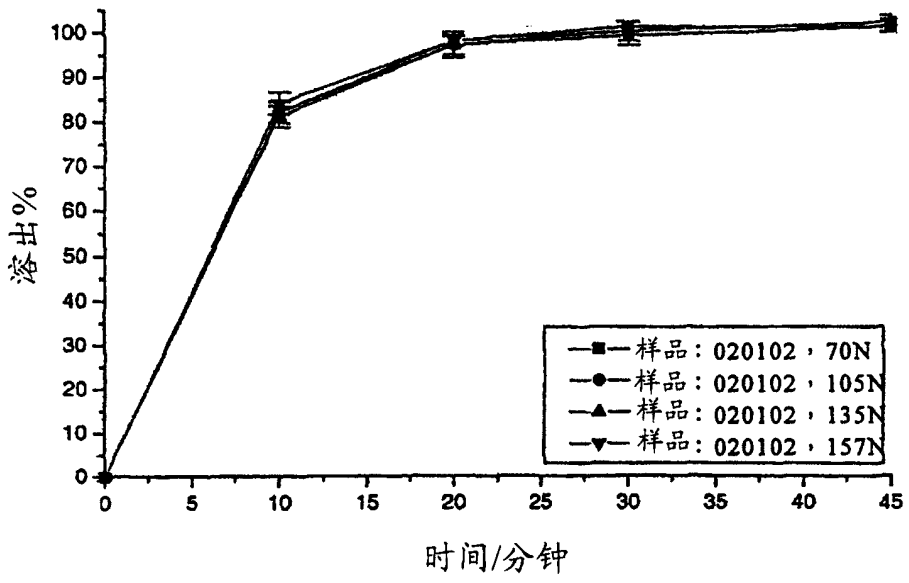


图 4



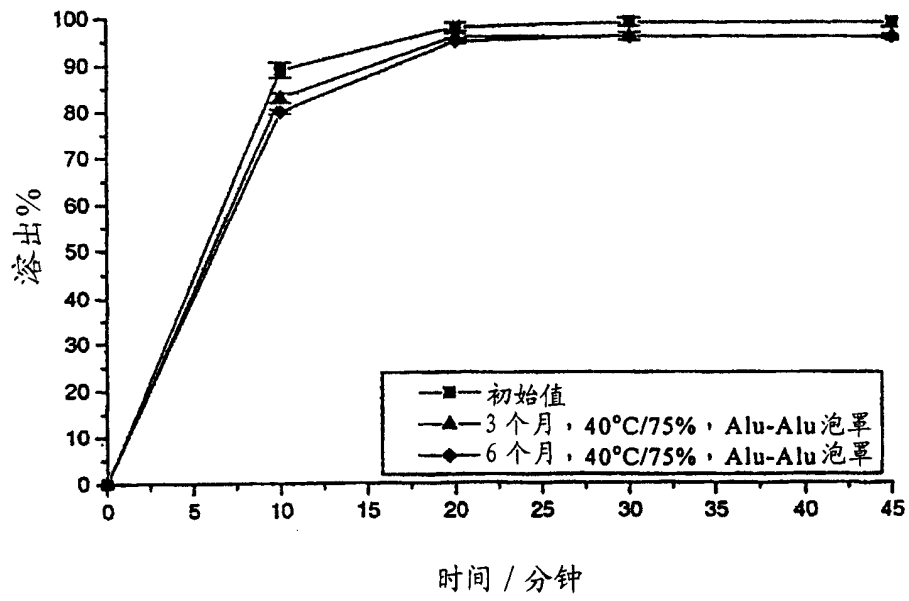


图 5

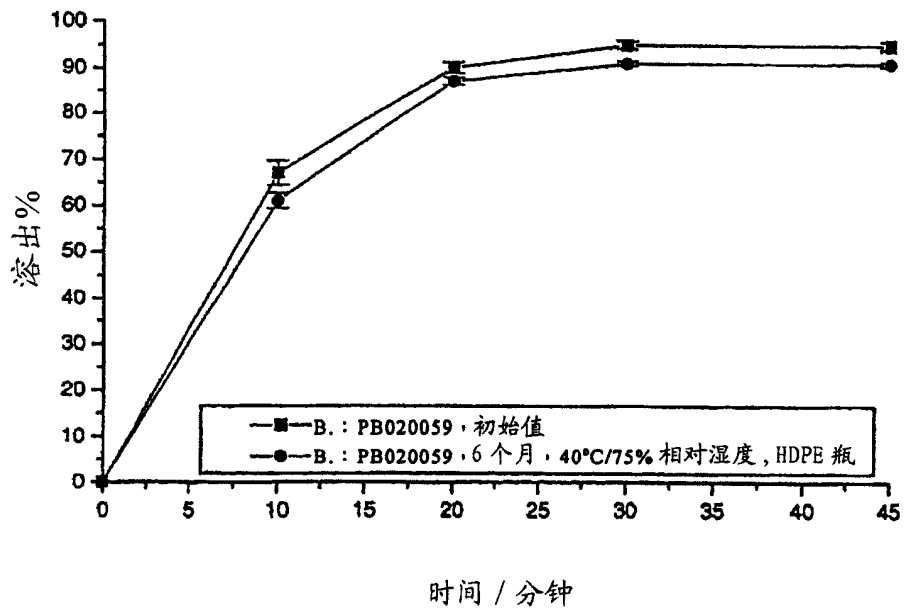


图 6

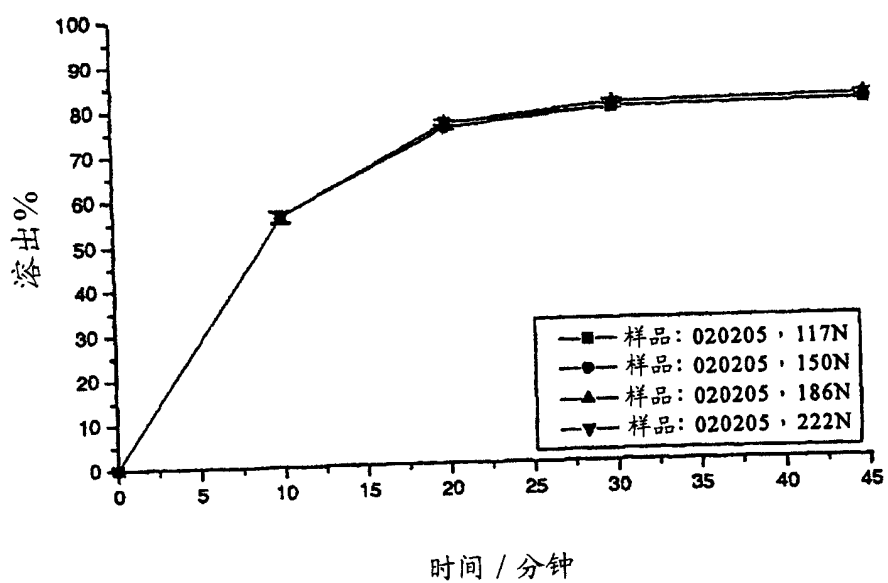


图 7