

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 9/107

A61K 47/34 A61K 47/10

A61K 31/19

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97195169.1

[43]公开日 1999年6月23日

[11]公开号 CN 1220598A

[22]申请日 97.5.1 [21]申请号 97195169.1

[30]优先权

[32]96.5.2 [33]JP [31]111468/96

[86]国际申请 PCT/JP97/01496 97.5.1

[87]国际公布 WO97/41832 日 97.11.13

[85]进入国家阶段日期 98.12.1

[71]申请人 大正制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 内藤真由美 中野洋 长谷川和夫

中岛俊明 奥平一郎

角田健司

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 杨宏军

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 水难溶性酸性药物的悬浮液

[57]摘要

本发明的目的在于提供一种水难溶性酸性药物特别是非甾体类消炎镇痛药的长期稳定、溶出性高的悬浮剂,以及简便且容易地制造这种悬浮剂的方法。

本发明涉及(1)含有平均粒径 1-15 μ m 的水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪 酸酯、水溶性多元醇和水,以及进一步含有平均粒径 1-15 μ m 的无机粉体, pH2-5 的悬浮液;(2)上述悬浮液的制造方法,特征在于将水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪 酸酯、水溶性多元醇和水用粉碎机微粉碎分散,所说的粉碎机由在机箱中旋转的主轴和与主轴的旋转连动公转的数根副轴构成,在各副轴上分别安装有多个环状粉碎介质。

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

权 利 要 求 书

1. 悬浮剂, 由平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪酸酯、水溶性多元醇和水组成, 其 pH 为 $2 \sim 5$ 。
2. 悬浮剂, 由平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的水难溶性酸性药物、平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的无机粉体、聚甘油脂肪酸酯、水溶性多元醇和水组成, 其 pH 为 $2 \sim 5$ 。
3. 权利要求 1 或 2 记载的悬浮剂, 其中水难溶性酸性药物为布洛芬。
4. 权利要求 1 ~ 3 中任一项记载的悬浮剂, 其中的无机粉体是含有选自由镁成分、铝成分、钛成分和硅酸成分组成的一组中的 1 种或 1 种以上成分的无机化合物。
5. 权利要求 1 ~ 4 中任一项记载的悬浮剂, 其中配合有高分子化合物。
6. 权利要求 1 ~ 5 中任一项记载的悬浮剂, 其特征在于将悬浮剂在 $50 \sim 60 \text{ }^\circ\text{C}$ 下加热处理。
7. 悬浮剂的制造方法, 其特征在于, 将水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪酸酯、水溶性多元醇和水用粉碎机进行粉碎或微细分散, 所说的粉碎机由在机箱中旋转的主轴和与主轴的旋转连动公转的数根副轴构成, 在各副轴上分别安装有多个环状粉碎介质。

水难溶性酸性药物的悬浮液

技术领域

本发明涉及水难溶性酸性药物(及无机粉体)以微粒形态悬浮形成的组合物及其制备方法。

背景技术

水难溶性酸性药物,例如非甾体类药物等具有镇痛和抗炎活性的药物的液体剂型,有特开平 1-258618 号和特开平 2-286615 号中公开的悬浮型糖浆剂,但存在经时性的悬浮粒子稳定性问题。也就是说,到目前为止所提供的悬浮液,其中布洛芬的粒径优选在 30 ~ 250 μm 范围内,如小于该范围,则发生浮游,如大于该范围,则发生沉降,因此不理想。但是,当为所记载的粒径时,悬浮物质牢固地沉淀于容器底部,服用时必须用力振荡使其再分散,这一再分散是非常困难的,而且即使再分散了,在服用时也会因为很强的粗糙感而导致不快感的发生,进而还会在胃内发生药物凝集,无法发挥充分的效果。

为解决上述问题,考虑到将药剂进行微粒子化的方法,但使用匀浆机等现有有机器的方法在药剂及稳定化剂的高浓度、高粘度、低温控制等条件设定方面很困难,很难微粒子化至所需的粒径。

另外,很多种表面活性剂和增粘剂聚合物可以用来溶解布洛芬等,这些悬浮稳定化成分的选择在悬浮粒子的稳定性方面以及刺激性方面都很重要。

此外,很多水难溶性酸性药物在灭菌温度附近溶解,制造时经高温灭菌处理后性状发生变化,服用性差。

本发明的公开

本发明的目的在于提供一种长期稳定、溶出性高、可高温灭菌处理、减轻对口咽粘膜的刺激性、服用性良好的水难溶性酸性药物悬浮剂。

本发明的另一个目的在于提供一种简便且容易地制造具有如上所述

优良特性的悬浮剂的方法。

本发明人等为提高水难溶性酸性药物特别是非甾体类消炎镇痛药的溶出性和稳定性，进行了深入的研究，结果得到了一种由平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪酸酯、水溶性多元醇及水组成的悬浮剂，其中的水难溶性酸性药物能够长期保持稳定，并且溶出性高，另外，通过在所说的悬浮剂中加入平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的无机粉体，可以实现高温灭菌处理，而且还可以减轻对口咽粘膜的刺激性，从而完成了本发明。

也就是说本发明是一种由平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪酸酯、水溶性多元醇和水组成的水难溶性酸性药物的悬浮剂，以及一种在上述悬浮剂中加入了平均粒径 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的无机粉体的水难溶性酸性药物的悬浮剂。本发明还涉及一种悬浮剂的制造方法，该方法的特征在于将水难溶性酸性药物、聚甘油脂肪酸酯、水溶性多元醇和水在粉碎机中微粉碎分散，从而制得水难溶性酸性药物的平均粒径为 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ 的悬浮剂，其中所说的粉碎机是由在机箱中旋转的主轴和与主轴的旋转连动公转的数根副轴构成，在各副轴上分别装有多环状的粉碎介质。

本发明中所说的水难溶性酸性药物是指，熔点在 $40 \sim 120^\circ\text{C}$ 附近、结晶性的、在低 pH 区域对水难溶、且具有酸性基或其盐如羧基、硫代羧基、二硫代羧基、磺基、亚磺基等的物质，例如布洛芬。该水难溶性酸性药物的平均粒径必须是 $1 \sim 15 \mu\text{m}$ ，如小于该范围，则服用时水难溶性药物的刺激变强，如大于此范围，则服用性和悬浮粒子的沉降稳定性变差。

表面活性剂必须是聚甘油脂肪酸酯，单油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐类表面活性剂(多乙氧基醚 80 等)和聚氧乙烯硬化蓖麻油类表面活性剂(HCO 60 等)会提高布洛芬的溶解性，经时性地发生浮游物，所以不优选使用。

作为聚甘油脂肪酸酯，优选甘油聚合度为 3 以上、脂肪酸碳数 $12 \sim 22$ 、酯键结合的脂肪酸数为 $1 \sim 7$ 、最终 HLB 为 4 以上的物质。

这些聚甘油脂肪酸酯中优选十甘油单硬脂酸酯、十甘油二硬脂酸酯、

七甘油单硬脂酸酯、十甘油七(二十二烷酸)酯等，可单独或2种以上混合使用。

聚甘油脂肪酸酯的配合量，换算成最终制剂的量为0.001 ~ 1.0重量%，优选0.002 ~ 0.5重量%。如果低于0.001重量%，则悬浮粒子的分散性不充分，如果大于1.0重量%，则药物的溶解性增加，刺激性也增加。

作为水溶性多元醇，例如可以举出甘油、乙二醇、丙二醇、1, 3-丁二醇、二甘油、聚甘油、二甘醇、聚乙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、山梨糖醇酐、山梨糖醇、甘露醇、木糖醇、赤藓醇、海藻糖等。

其中优选甘油、二甘油、聚甘油。

水溶性多元醇的配合量为0.01 ~ 20%，优选0.1 ~ 10%。如果少于0.1%，则悬浮物的分散性和再分散性差，如果多于20%，则粘性增加，服用性变差。

无机粉体是指含有从镁成分、铝成分、钛成分和硅酸成分中选择的1种或1种以上成分的无机化合物。

作为这种无机化合物，例如可以举出氧化镁、氢氧化镁、氢氧化铝镁、硅铝酸镁、碳酸镁、氯化镁、硫酸镁、氧化铝、氢氧化铝凝胶、氧化钛、轻质无水硅酸等，可单独或2种以上混合使用。

特别优选的无机化合物是氧化钛、氢氧化铝镁、氢氧化铝凝胶、轻质无水硅酸中的一种或2种以上的混合物。

上述水难溶性酸性药物虽然对口咽粘膜有非常大的无法容许的刺激性，但通过配合上述的无机粉体，提高了高温灭菌后悬浮粒子的稳定性，而且大大降低了水难溶性酸性药物的刺激性，所以优选加入无机粉体。

本发明中，悬浮液的pH优选为2 ~ 5，用缓冲液(如柠檬酸缓冲液)来调节pH2 ~ 5的悬浮液。另外，pH特别优选为3 ~ 4。

本发明中，不只是使悬浮粒子的沉降稳定性提高，而且为使悬浮粒子的经时稳定性进一步提高，优选配合加入高分子化合物。作为可加入的高分子化合物，例如可以举出咕吨胶、结晶纤维素、羧乙烯基聚合物、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸、糊精、透明质酸钠、硫酸软骨素等。这些高分子化合物可单独使用，或2种以上混合

使用。这些高分子中，优选助溶能力特别低的高分子如咕吨胶、结晶纤维素等。

本发明的制备方法中，水难溶性酸性药物(和无机粉体)在粉碎工序中相对于水的比例为 5 ~ 50%，如低于该范围，则粉碎性变差，如高于该范围，则粉碎物的粘度增加，粉碎不充分。被微粉碎的水难溶性酸性药物(和无机粉体)以微细状态存在，悬浮粒子粒径为 15 μ m 以下，特别优选 1 ~ 10 μ m。

本发明的悬浮剂例如可利用如下操作来制备：混合各成分，使用粉碎机微粉碎至水难溶性酸性药物(及无机粉体)的平均粒径为 1 ~ 15 μ m，所说的粉碎机由在机箱中旋转的主轴和与主轴的旋转连动公转的数根副轴构成，在各副轴上分别安装有多个环状粉碎介质。

此时，粉碎机因机械的大小不同而异，例如，作为环优选外径 25 ~ 45mm、厚度数 mm 的环，转数优选设定在 50 ~ 5000rpm 的范围内。

此外，也可以另外将无机粉体微粉碎至 1 ~ 15 μ m 后再加入到悬浮剂中。应予说明，配合高分子化合物调整悬浮剂后加热至 50 ~ 60 $^{\circ}$ C，对于提高悬浮物的经时稳定性有好处。

本发明中可以配合其他的具有粘膜保护作用的物质。

作为其他的粘膜保护物质，可以使用胃溃疡宁、其他的衍生物或钙盐、粘蛋白、羟丙基甲基纤维素、丙烯酸及其他的天然和/或合成的聚合物材料。

在本发明的悬浮剂中还可以在不损害本发明效果的范围内配合添加其他的药效成分，例如叶绿酸铜钠、甘菊环、尿囊素、尿囊酸铝、硅油、东莨菪浸膏、桂皮油、丁香油、其他的生药成分、阿托品、莨菪胺、氨基苯甲酸乙酯等胃肠药成分、维生素 B₁、B₂、B₆、维生素 C、维生素 A、维生素 D、维生素 E 等维生素类、天冬氨酸钙、乳酸钙等钙制剂，上述之外的解热镇痛药、肌肉松弛剂、镇静剂、抗组胺药、交感神经兴奋药等。

此外还可以配合药理学允许的甜味剂、pH 调节剂、保存剂、香料、着色剂等传统制药技术常用的物质。

矫味剂例如可以举出乳糖、蔗糖、果糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露糖

醇、赤藓醇、木糖醇、海藻糖、Stevia 提取物等。

pH 调节剂例如可以举出乳酸、柠檬酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、磷酸及其盐等。

保存剂例如可以举出对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯等对羟基苯甲酸酯类，苯甲酸及其盐等。

香料例如可以举出橙、葡萄柚黄、苹果、柠檬、酸橙、红桔、香橙、温州密桔、夏桔、葡萄、草莓、菠萝、香蕉、桃子、甜瓜、西瓜、李子、樱桃、梨、杏、小葡萄、梅、芒果、倒捻子、槟榔、树莓、越橘等果实类香精，绿茶、红茶、可可、巧克力、咖啡、苦扁桃、槭树、香草、威士忌、白兰地、朗姆、葡萄酒、利口酒、鸡尾酒、薄荷等香精，可单独使用或使用 2 种以上的混合香精。

实施发明的最佳方案

以下利用试验例和实施例具体说明本发明。

(试验例 1)表面活性剂的研究 1

取 450mg 布洛芬、0.05 ~ 0.1 重量%表面活性剂、100mg 柠檬酸，用 1N 氢氧化钠调节 pH 至 3，用匀浆器以 8000 转处理 20 分钟后，离心分离使布洛芬粒子沉降，上清液用 0.2 μ m 过滤器过滤，用 HPLC 法定量溶解的布洛芬浓度。

由表 1 的结果可知，与其他的表面活性剂相比，聚甘油脂肪酸酯可以很好地保持布洛芬为低溶解度。

表 1：表面活性剂的布洛芬溶解度

表面活性剂	浓度(%)	布洛芬溶解浓度 (μ g/ml)
TO 10M*	0.05	90.8
	0.1	134.4
蔗糖硬脂酸酯	0.05	44.7
	0.1	72.6
十甘油单硬脂酸酯	0.05	28.6
	0.1	29.0

* TO 10M: 单油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐(20E.O.)

试验例 2)表面活性剂的研究 2

取布洛芬 450mg、0.1 重量%的表面活性剂、100mg 柠檬酸,用 1N 氢氧化钠调节 pH 至 3,用匀浆器以 8000 转/分处理 20 分钟,在 65 ℃、25 ℃、5 ℃保存,评价布洛芬悬浮剂的稳定性。

由表 2 的结果可知,聚甘油脂肪酸酯在悬浮剂的经时稳定性方面优良。

表 2: 表面活性剂对布洛芬悬浮剂稳定性的影响

表面活性剂	浓度(%)	经时变化条件		
		65 ℃/1 周	25 ℃/1 个月	5 ℃/1 个月
TO10M*	0.1	× 发生浮游物	× 发生浮游物	× 发生浮游物
HCO 60**	0.1	× 发生浮游物	× 发生浮游物	× 发生浮游物
十甘油单硬脂酸酯	0.1	○ 无变化	○ 无变化	○ 无变化

* TO10M: 单油酸聚氧乙烯山梨糖醇酐(20E.O.)

** HCO60: 聚氧乙烯硬化蓖麻油

(试验例 3)增粘剂的研究

取布洛芬 450mg、增粘剂 0.1 ~ 1.0 重量%、柠檬酸 100mg,用 1N 氢氧化钠调节 pH 至 3,用分散器以 1500 转/分处理 20 分钟后,离心分离使布洛芬粒子沉降,上清液用 0.2 μ m 过滤器过滤,以 HPLC 法定量溶解的布洛芬浓度。

由表 3 结果可知,与其他增粘剂相比,咕吨胶可以保持布洛芬为低溶解度。

表 3：增粘剂的布洛芬溶解度

增粘剂	浓度(%)	布洛芬溶解浓度 (μ g/ml)
CMC-Na*	0.1	63.0
	0.5	79.0
	1.0	88.5
咕吨胶	0.1	0
	0.5	0
	1.0	4.7

* CMC-Na：羧甲基纤维素钠

(试验例 4)微粒化方法的研究

将 60g 布洛芬、12g 表面活性剂(聚甘油单硬脂酸酯)、50g 甘油、200g 0.5%的柠檬酸缓冲液(pH4)的混合物用 Micros MIC-O 型混合机(奈良机械制作所)以 1000 转/分处理 10 分钟后,用上述柠檬酸缓冲液稀释 50 倍作为对比,将用柠檬酸缓冲液稀释 50 倍的布洛芬、表面活性剂和甘油用表 4 中给出的粉碎分散机处理(分散按试验例 2 的方法进行,匀浆按试验例 1 的方法进行),用粒度分布计(Microtrack 公司)测定粒径。

表 4：不同的处理机器对布洛芬的微粒化能力

粉碎分散机器	处理条件	布洛芬粒径(μ m) 平均粒径(粒径分布)
未处理	-	37(12.8-66.8)
分散混合器	1500 转/分,20 分钟	41(16.7-72.3)
匀浆器	8000 转/分,20 分钟	36(14.1-62.5)
胶体磨	12 小时	溶解
粉碎机	650 转/分,10 分钟	3(1.3-7.3)

如表 4 所示,经过粉碎机处理后布洛芬的粒径被微细分散至 7.3 μ m,没有布洛芬的浮游物。其他机器不能实现微细化。干式的胶体磨使布洛芬溶解,微细化很困难。

(试验例 5)溶出试验

按照日本药典，使用溶出液 I 液，在 37 ℃、100rpm 的条件下利用桨法进行溶出试验，用 HPLC 法定量布洛芬。

表 5：布洛芬的溶出试验结果

处理机器	平均粒径 (μm)	溶出时间			
		0 分	5 分	10 分	30 分
粉碎机	3	0%	93.2%	98.2%	100%
匀浆器	36	0%	41.3%	59.0%	83.7%

用粉碎机微粒子化的布洛芬悬浮剂(平均粒径 3 μm)比用匀浆器分散的布洛芬悬浮剂(平均粒径 36 μm)溶出速度明显地快。

(试验例 6)高温灭菌稳定性评价

表 6：处方例(mg/30ml)

	比较例 1	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
布洛芬	150	150	150	150	150	150
聚甘油脂肪酸酯	15	15	15	15	15	15
甘油	2	2	2	2	2	2
氢氧化铝镁	0	80	0	0	0	80
硅铝酸镁	0	0	150	0	0	0
氢氧化铝凝胶	0	0	0	50	0	50
氢氧化镁	0	0	0	0	80	0
氧化钛	0	0	0	0	100	100
咕吨胶	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
柠檬酸	500	500	500	500	500	500
氢氧化钠	适量	适量	适量	适量	适量	适量
pH	4	4	4	4	4	4
浮游油状物	×	○	○	○	○	○
结晶凝集度	×	○	○	○	○	○

〈评价方法〉

浮游油状物通过目视观察液面上浮游的油滴程度来判断，将见不到油状物~几乎见不到油状物定义为合格(○)，将可见到油状物~明显看到油

状物定义为不合格(×)。结晶凝集度通过目视观察沉降的结晶大小来判断,将结晶大小无变化~几乎没有变化定义为合格(○),将增大~明显增大定义为不合格(×)。

对于表6的处方例,将布洛芬与表面活性剂一起用试验例4的粉碎机处理条件进行微粉碎,然后将微粉碎的无机粉体(也可以是用粉碎机微粉碎的产物)与咕吨胶一起混合,稀释至规定量。之后于95℃下加热5分钟,观察在界面(液体-气体)处的布洛芬油状物的浮游和冷却后的布洛芬结晶凝集度。

如果配合加入了无机粉体,则在界面处看不到布洛芬油状物,冷却后也没有大块的布洛芬。

(试验例7)刺激性评价

对于表6中给出的处方例,服用1次服用量全量,进行评价。评价通过6名健康正常成人志愿者进行。官能评价是按以下的基准将对咽喉的刺激强度数值化后进行相互比较。

试验结果表明配合无机粉体使刺激性降低。

表7: 官能评价结果(平均值)

	比较例1	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
喉刺激感	3.3	0.7	1.3	0.7	1.2	0

(官能评价方法)

- 0: 完全感觉不到对咽喉的刺激。
- 1: 几乎感觉不到对咽喉的刺激。
- 2: 很弱地感觉到对咽喉的刺激。
- 3: 感觉到对咽喉的刺激。
- 4: 很强烈地感觉到对咽喉的刺激。

实施例6

将60g布洛芬、12g表面活性剂(聚甘油单硬脂酸酯)、50g甘油和200g 0.5%柠檬酸缓冲液(pH3)的混合物用粉碎机(MIC-O型,奈良机械制作所制)以1000转/分处理10分钟,之后用上述柠檬酸缓冲液稀释50倍,加入作为增粘剂的咕吨胶,均匀分散后,加入其他药物磷酸二氢可待因,

混合物全体用混合分散器分散均匀。加入精制水至总量为 100%后，在 55 ~ 65 ℃ 范围内加热处理 20 分钟。

(30ml 中)

布洛芬	144mg
磷酸二氢可待因	8mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	120mg
咕吨胶	90mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH3)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 7

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	144mg
对乙酰氨基酚	200mg
马来酸氯苯吡胺	2.5mg
盐酸甲基麻黄素	20mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
咕吨胶	60mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH4.5)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 8

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	144mg
磷酸二氢可待因	8mg
马来酸氯苯吡胺	2.5mg
dl-盐酸甲基麻黄素	20mg
盐酸溶菌酶	30mg(效价)
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
咕吨胶	60mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH4)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 9

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	144mg
磷酸二氢可待因	8mg
盐酸溴己新	12mg
马来酸氯苯吡胺	2.5mg
dl-盐酸甲基麻黄素	20mg
盐酸溶菌酶	30mg(效价)
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
咕吨胶	60mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH4)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 10

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	144mg
无水咖啡因	16.6mg
肝脏提取物	166.7mg
桂皮提取物	100mg
生姜提取物	75mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
咕吨胶	60mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH3.5)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 11

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	144mg
无水咖啡因	25mg
磷酸二氢可待因	8mg
盐酸溴己新	12mg
马来酸氯苯吡胺	2.5mg
dl-盐酸甲基麻黄素	20mg
盐酸溶菌酶	30mg(效价)
胡萝卜提取物	30mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
咕吨胶	60mg
氢氧化铝镁	100mg

氧化钛	100mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH4)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 12

与实施例 6 同法得到含有下列成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	100mg
对乙酰氨基酚	200mg
无水咖啡因	25mg
磷酸二氢可待因	8mg
盐酸溴己新	12mg
马来酸氯苯吡胺	2.5mg
dl-盐酸甲基麻黄素	20mg
肝脏提取物	150mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
1-薄荷醇	1mg
咕吨胶	60mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH3.5)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 13

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液。

(30ml 中)

布洛芬	100mg
对乙酰氨基酚	200mg

无水咖啡因	25mg
磷酸二氢可待因	8mg
盐酸氨溴索	15mg
马来酸氯苯吡胺	2.5mg
盐酸甲基麻黄素	20mg
dl-盐酸甲基麻黄素	20mg
盐酸溶菌酶	30mg(效价)
肝脏提取物	150mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
1-薄荷醇	1mg
咕吨胶	60mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH4)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

实施例 14

与实施例 6 同法得到含有以下成分的悬浮液
(30ml 中)

布洛芬	144mg
无水咖啡因	16.6mg
肝脏提取物	166.7mg
桂皮提取物	100mg
生姜提取物	75mg
聚甘油单硬脂酸酯	28.8mg
甘油	60mg
咕吨胶	60mg
氢氧化铝镁	80mg
氢氧化铝凝胶	50mg

氧化钛	100mg
甜味剂	10000mg
0.5%柠檬酸缓冲液(pH3)	300mg
防腐剂	适量
精制水	适量

产业上的可利用性

利用本发明可以提供一种水难溶性的酸性药物(特别是布洛芬等)的热稳定性和分散稳定性长期保持良好、溶出性高、且悬浮粒子不牢固地沉淀于容器底部、服用时无需振荡再分散的悬浮剂。另外,本发明的悬浮剂可高温灭菌处理,可以调整为服用时不产生因很强的粗糙感而导致的不快感的口服液。

进而,根据本发明的制造方法可以简便且容易地制造具有优良特性的悬浮剂。