



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105362228 B

(45)授权公告日 2018.09.18

(21)申请号 201410438408.7

王伟 田华 肖强 吴迪 杨菁
张毅

(22)申请日 2014.08.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105362228 A

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事
务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(43)申请公布日 2016.03.02

(73)专利权人 武汉光谷人福生物医药有限公司

地址 430075 湖北省武汉市东湖高新技术
开发区高新大道666号人福医药集团
综合办公大楼

专利权人 湖北生物医药产业技术研究院有
限公司
人福医药集团股份有限公司

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

A61K 31/18(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

审查员 段洁

(72)发明人 李莉娥 王学海 许勇 廖娟娟

黄怡 黄璐 涂荣华 杨仲文

乐洋 江曦 朱垒 余艳平 刘荃

权利要求书1页 说明书14页

(54)发明名称

美索舒利干混悬剂及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了美索舒利干混悬剂及其制备方法,该美索舒利干混悬剂包括:美索舒利;以及药学上可接受的辅料。本发明的美索舒利干混悬剂溶出好,口感好,质量稳定,很好的解决了患者服药不便、用药依从性差的问题。而且还解决了小儿由于只需较小剂量治疗,而片剂和胶囊剂不利于分开给药等不足之处。

1. 一种美索舒利干混悬剂,其特征在于,由以下成分组成:

美索舒利25-125重量份;

甘露醇200-800重量份;

阿斯巴甜5-40重量份;以及

聚维酮25-200重量份,

其中,在制备所述美索舒利干混悬剂的过程中,将所述美索舒利与所述甘露醇混合之后进行微粉化至粒径为1-100微米。

2. 根据权利要求1所述的美索舒利干混悬剂,其特征在于,所述美索舒利、所述聚维酮、所述阿斯巴甜和所述甘露醇的质量比为1:0.6-0.8:0.2-0.4:5-16。

3. 根据权利要求2所述的美索舒利干混悬剂,其特征在于,所述美索舒利、所述聚维酮、所述阿斯巴甜和所述甘露醇的质量比为1:0.7:0.3:8。

4. 根据权利要求1所述的美索舒利干混悬剂,其特征在于,选自下列之一:

美索舒利25重量份、甘露醇200重量份、阿斯巴甜7.5重量份、聚维酮50重量份;

美索舒利25重量份、甘露醇200重量份、阿斯巴甜10重量份、聚维酮25重量份;

美索舒利25重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜5重量份、聚维酮50重量份;

美索舒利50重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮100重量份;

美索舒利50重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮50重量份;

美索舒利50重量份、甘露醇500重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮100重量份;

美索舒利75重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜21.5重量份、聚维酮150重量份;

美索舒利75重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮100重量份;

美索舒利75重量份、甘露醇450重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮150重量份;

美索舒利100重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜30重量份、聚维酮200重量份;

美索舒利100重量份、甘露醇300重量份、阿斯巴甜30重量份、聚维酮150重量份;

美索舒利100重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜40重量份、聚维酮100重量份;

美索舒利125重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜20重量份、聚维酮200重量份;

美索舒利125重量份、甘露醇500重量份、阿斯巴甜12.5重量份、聚维酮100重量份;

美索舒利125重量份、甘露醇375重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮150重量份。

5. 一种制备权利要求1-4中任一项所述的美索舒利干混悬剂的方法,其特征在于,包括:

(1) 提供干燥的所述美索舒利、甘露醇、聚维酮以及阿斯巴甜;

(2) 将所述美索舒利和所述甘露醇混合,并将所得到的混合物进行微粉化处理;

(3) 将步骤(2)中得到的微粉颗粒和所述聚维酮、所述阿斯巴甜混合。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,在所述步骤(3)中,在将步骤(2)中得到的微粉颗粒和所述聚维酮、所述阿斯巴甜混合之前,将所述聚维酮、所述阿斯巴甜过80目筛。

美索舒利干混悬剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于制药技术领域,具体地,涉及美索舒利干混悬剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 美索舒利原料及制剂是由人福医药集团研发的全球首创1.1类化学药物,美索舒利是一种非甾体抗炎药(简称NSAID),主要作用机制为抑制环氧合酶(COX-2)活性,从而抑制花生四烯酸最终生成前列环素(PG II)、前列腺素(PGE1,PGE2)和血栓素A2(TXA2),即减少前列腺素、血栓素等炎性介质的合成,因而具有很好的解热、镇痛、抗炎、消肿等作用。

[0003] 美索舒利可制备成片剂,但对于儿童和老年患者、或对于不能吞咽或吞咽困难的患者,其对于片剂的服用是比较困难的,导致患者用药依从性差。美索舒利味微苦,如不能解决口感问题,也会对病人服用产生不便。

[0004] 目前,对美索舒利制剂的研究仍有待加强。

发明内容

[0005] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此,本发明的一个目的在于提出一种质量稳定、溶出好、口感好、用药依从性好的美索舒利干混悬剂。

[0006] 干混悬剂对于老、幼和有吞咽功能障碍的患者服用非常方便,具有重要的临床意义。

[0007] 在本发明的一个方面,本发明提供了一种美索舒利干混悬剂。根据本发明的实施例,该美索舒利干混悬剂包括:美索舒利;以及药学上可接受的辅料。发明人发现,本发明的美索舒利干混悬剂溶出好,口感好,质量稳定,很好的解决了患者服药不便、用药依从性差的问题。而且还解决了小儿由于只需较小剂量治疗,而片剂和胶囊剂不利于分开给药等不足之处。

[0008] 根据本发明的实施例,所述药学上可接受的辅料为选自填充剂、助悬剂和矫味剂中的至少一种。

[0009] 根据本发明的实施例,所述填充剂为选自乳糖、甘露醇、淀粉中的至少一种,优选甘露醇。

[0010] 根据本发明的实施例,所述助悬剂为选自聚维酮、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠的中至少一种,优选聚维酮。

[0011] 根据本发明的实施例,所述矫味剂为选自阿斯巴甜、香橙香精中的至少一种,优选阿斯巴甜。由此,美索舒利干混悬剂的口感较好,患者依从性较好。

[0012] 根据本发明的实施例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂包含:美索舒利25-125重量份、填充剂200-800重量份、助悬剂15-75重量份、矫味剂5-40重量份。

[0013] 根据本发明的实施例,在所述美索舒利干混悬剂中,所述美索舒利、所述助悬剂、所述矫味剂和所述填充剂的质量比为1:0.6-0.8:0.2-0.4:5-16,优选1:0.7:0.3:8。

[0014] 本发明的发明人通过大量实验发现,在美索舒利干混悬剂中,当美索舒利与助悬

剂的重量比为1:0.6-0.8时,美索舒利处于良好的混悬状态,不会沉淀;另外当美索舒利与矫味剂的重量比为1:0.2-0.4时,其口感最好。最优选所述美索舒利、助悬剂、矫味剂的重量比为1:0.7:0.3。以上很好的解决了儿童和老年患者对该药的用药依从性问题。

[0015] 进一步的,本发明的发明人通过实验,意外的发现,先将美索舒利与甘露醇混合,进行微粉化至粒径为1-100微米的颗粒,且当美索舒利:甘露醇的重量配比在1:5-16时,美索舒利的溶出效果好。其原因可能是:微粉化的美索舒利与甘露醇混合,甘露醇本身有甜味,无吸湿性,干燥快,化学稳定性好,制粒性好,且是水溶性辅料,微粉化的药物粒子周围吸附着大量甘露醇的粒子,这样就可以防止美索舒利的细小药物粒子的相互聚集,使其稳定地存在于混合物中。当甘露醇溶于水时,美索舒利细小的药物粒子便直接暴露于溶出介质中,直接导致药物溶解(和溶出)的速度大大加快。因此,美索舒利与甘露醇混合,对美索舒利药物的溶解(和溶出)起到了良好的促进作用,大大增强的美索舒利药物的溶解度和溶出度。

[0016] 经过大量的实验,发明人发现:当美索舒利和甘露醇混合微粉的粒径为30-60微米,且美索舒利:甘露醇的重量配比在1:8时,其溶出的效果最好。

[0017] 根据本发明的实施例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,包含:美索舒利25-125重量份、甘露醇200-800重量份、阿斯巴甜5-40重量份、聚维酮25-200重量份。

[0018] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利25重量份、甘露醇200重量份、阿斯巴甜7.5重量份、聚维酮50重量份。

[0019] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利25重量份、甘露醇200重量份、阿斯巴甜10重量份、聚维酮25重量份。

[0020] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利25重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜5重量份、聚维酮50重量份。

[0021] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利50重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮100重量份。

[0022] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利50重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮50重量份。

[0023] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利50重量份、甘露醇500重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮100重量份。

[0024] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利75重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜21.5重量份、聚维酮150重量份。

[0025] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利75重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮100重量份。

[0026] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利75重量份、甘露醇450重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮150重量份。

[0027] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利100重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜30重量份、聚维酮200重量份。

[0028] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利100重量份、甘露醇300重量份、阿斯巴甜30重量份、聚维酮150重量份。

[0029] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包

含:美索舒利100重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜40重量份、聚维酮100重量份。

[0030] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利125重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜20重量份、聚维酮200重量份。

[0031] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利125重量份、甘露醇500重量份、阿斯巴甜12.5重量份、聚维酮100重量份。

[0032] 根据本发明的一个具体示例,按照重量份数,本发明的美索舒利干混悬剂,可以包含:美索舒利125重量份、甘露醇375重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮150重量份。

[0033] 在本发明的另一方面,本发明提供了制备前面所述的美索舒利干混悬剂的方法。根据本发明的实施例,该方法包括:将美索舒利和药学上可接受的辅料混合,以便获得美索舒利干混悬剂。利用本发明的该方法,能够快速有效地制备获得前面所述的美索舒利干混悬剂,且操作简单、容易控制,适合工业化生产。

[0034] 根据本发明的实施例,所述将美索舒利和药学上可接受的辅料混合进一步包括:(1) 提供干燥的所述美索舒利、填充剂、助悬剂以及矫味剂;(2) 将所述美索舒利和所述填充剂混合,并将所得到的混合物进行微粉化处理;(3) 将步骤(2)中得到的微粉颗粒和所述助悬剂、所述矫味剂混合。

[0035] 由于美索舒利不溶于水,如果按照一般的干混悬剂制备工艺,其溶解性剂差,溶出度也远达不到药典规定要求。本发明将美索舒利与药学上可接受的辅料混合,先进行微粉化处理,制备所得到的美索舒利干混悬剂中美索舒利的溶解度和溶出效果均较好。

[0036] 利用本发明的美索舒利制备方法得到的美索舒利干混悬剂溶出好,口感好,质量稳定,很好的解决了患者服药不便、用药依从性差的问题。而且还解决了小儿由于只需较小剂量治疗,而片剂和胶囊剂不利于分开给药等不足之处。

[0037] 根据本发明的实施例,在所述步骤(2)中,微粉化处理得到的所述微粉颗粒的粒径为1-100微米。由此,有利于提高美索舒利的溶解度和溶出度。

[0038] 根据本发明的实施例,在所述步骤(3)中,在将步骤(2)中得到的微粉颗粒和所述助悬剂、所述矫味剂混合之前,将所述助悬剂、所述矫味剂过80目筛。

[0039] 根据本发明的一个具体示例,本发明所述的美索舒利干混悬剂的制备方法如下:

[0040] 1) 将美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜、聚维酮,均分别干燥,

[0041] 2) 将处方量的美索舒利与甘露醇混合,微粉化至粒径为1-100微米的微粉颗粒,

[0042] 3) 将阿斯巴甜、聚维酮过80目筛备用;

[0043] 4) 将上述步骤2)和步骤3)中得到的原料混合均匀,并测定粉末主药含量,确定装量,测定重量差异,包装成干混悬剂即得。

[0044] 本发明具有的有益效果如下:

[0045] 1、本发明提供了一种质量稳定、溶出好、口感好、用药依从性好的美索舒利干混悬剂,对于老、幼和有吞咽功能障碍的患者服用非常方便,而且还解决了小儿由于只需较小剂量治疗,而片剂和胶囊剂不利于分开给药等不足之处,具有非常重要的临床意义。

[0046] 2、本发明不同于一般干混悬剂的制备方法,本发明在原辅料的前处理上,将美索舒利与填充剂辅料混合,先进行微粉化处理,再与其它辅料混合进行干混悬剂的制备,所得到的美索舒利的溶解度和溶出效果均优于用一般前处理得到的美索舒利干混悬剂,溶出度达到药典规定要求。

具体实施方式

[0047] 下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

[0048] 实施例1：美索舒利干混悬剂的处方筛选及制备工艺优化

[0049] 在本实施例中，以50mg美索舒利干混悬剂为例（即规格：50mg），进行美索舒利干混悬剂配方的筛选，具体如下：

[0050] 美索舒利是淡黄色粉末，不溶于水。干混悬剂处方设计初步从干混悬剂的口感、混悬性、以及干混悬剂的溶出度等方面考虑，筛选处方见表1，按照表1的处方和下述的制备方法制备美索舒利干混悬剂，然后根据制备获得的美索舒利干混悬剂的性状、口感和溶出度筛选处方，处方筛选结果见表2。

[0051] 美索舒利干混悬剂的制备工艺如下：

[0052] 1) 将美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜和聚维酮分别干燥，并将主药、辅料分别粉碎。主药过200目筛，辅料过80目筛备用；

[0053] 2) 准确称取处方量的美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜和聚维酮混合均匀，测定颗粒主药含量，确定装量，测定重量差异，包装即得美索舒利干混悬剂。

[0054] 溶出度测定按照中国药典2010年版规定的方法，在pH8.8缓冲液中进行，口感由志愿者口服尝试，试验结果见表2：

[0055] 表1处方筛选表

[0056]

主药与辅料	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6
美索舒利	50	50	50	50	50	50
甘露醇	500	500	400	400	500	500
阿斯巴甜	/	5	10	15	20	25
聚维酮	40	60	80	100	100	100
制成	1000袋	1000袋	1000袋	1000袋	1000袋	1000袋

[0057] 表2处方筛选结果

指标	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6
性状	时有粘壁现象	时有粘壁现象	时有粘壁现象	合格	合格	合格
口感	微苦	微甜	甜味适中	甜味适中	很甜	很甜
溶出度 (平均值)	54.0%	56.8%	74.2%	76.4%	74.9%	74.0%

[0059] 由上表2的处方筛选结果可知，综合口感、混悬性、溶出度来看，处方4的干混悬剂的效果最好。且当美索舒利：甘露醇的重量配比在1：8时，其溶出的效果最好。

[0060] 但是,还需要更进一步的提高美索舒利干混悬剂的溶出度。

[0061] 发明人创造性的在原辅料的前处理上进行改进和优化,将美索舒利与填充剂辅料混合,并进行微粉化处理后,再进行美索舒利干混悬剂的制备,具体工艺如下:

[0062] 1) 将美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜、聚维酮,均分别干燥,

[0063] 2) 将处方量的美索舒利与甘露醇混合,进行微粉化处理,至粒径为1-100微米的颗粒,

[0064] 3) 将阿斯巴甜、聚维酮过80目筛备用;

[0065] 4) 将上述步骤2) 和步骤3) 中得到的原辅料混合均匀,测定颗粒主药含量,确定装量,测定重量差异,包装成干混悬剂即得。

[0066] 发明人在处方4的基础上,将美索舒利、甘露醇混合做微粉化处理,进一步筛选得处方7-处方11,处方7-处方11见表3。

[0067] 表3进一步的处方筛选表

[0068]

主药与辅料	处方7	处方8	处方9	处方10	处方11	处方12
美索舒利	50	50	50	50	50	50
甘露醇	400	400	400	400	400	400
阿斯巴甜	15	15	15	15	15	15
聚维酮	100	100	100	100	100	100
制成	1000袋	1000袋	1000袋	1000袋	1000袋	1000袋

[0069] 其中,处方7中,美索舒利、甘露醇经2次微粉化处理后,测定的粒径为0.1-1微米;

[0070] 其中,处方8中,美索舒利、甘露醇经2次微粉化处理后,测定的粒径为1-30微米;

[0071] 其中,处方9中,美索舒利、甘露醇经2次微粉化处理后,测定的粒径为30-60微米;

[0072] 其中,处方10中,美索舒利、甘露醇经2次微粉化处理后,测定的粒径为60-100微米;

[0073] 其中,处方11中,美索舒利、甘露醇经2次微粉化处理后,测定的粒径为100-150微米。

[0074] 按照表3所示配方、采用先微粉化,再进行美索舒利干混悬剂的制备方法制备获得的美索舒利干混悬剂的溶出度测定结果见表4。

[0075] 表4

指标	处方7	处方8	处方9	处方10	处方11	处方4
溶出度 (平均值)	83.3%	88.7%	92.9%	91.1%	82.7%	77.7%

[0077] 从表4的结果可以看出,处方7-处方11的美索舒利干混悬剂的溶出度效果,均优于用未经微粉化前处理得到的美索舒利干混悬剂,溶出度达到药典规定要求。特别的,当美索舒利和甘露醇混合微粉化在1-100微米范围内时,其溶出度均可达到85%以上。且美索舒利:甘露醇的重量配比在1:8时,微粉化在30-60微米,其溶出的效果最好。

[0078] 另外,发明人对处方中辅料对主药的30天影响因素实验进行了实验,以考察处方中辅料与主药的药物相容性和对药物的稳定性影响,具体如下:

[0079] 将制备获得的美索舒利干混悬剂袒露于培养皿中,在高温(60℃)、高湿(相对湿度(RH)92.5%,25℃)、强光光照(4500lx±500lx)条件下放置30天,并于0天、5天、10天及30天时,采用中国发明专利申请201310476323.3实施例8公开的液相色谱法测定美索舒利口服混悬液的有关物质和含量。实验测定结果见表5。

[0080] 表5处方中辅料对主药的30天影响因素实验结果

[0081]

试验条件	外观	有关物质(%)	含量(标示量%)
0天	淡黄色	0.21	100.4
光照5天	淡黄色	0.22	98.7
光照10天	淡黄色	0.24	98.6
光照30天	淡黄色	0.30	99.5
60℃5天	淡黄色	0.26	99.7
60℃10天	淡黄色	0.28	99.9
60℃30天	淡黄色	0.29	98.5
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.26	99.3
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.31	99.8
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.33	98.9

[0082] 上述表5中,有关物质是指在合成过程中产生的中间体、副产物等或储藏运输过程中所降解的产物。标示量是指主药理论上的投料量。含量是指主药占标示量的重量百分比。

[0083] 由表5的结果可以看出,处方中各辅料与主药的药物相容性良好,辅料对主药稳定性无影响。

[0084] 发明人用同样的方法,研究了规格为25mg、75mg、100mg、125mg等不同规格的处方和制备工艺,都得到了与上面规格为50mg的处方和工艺相同的技术效果。

[0085] 实施例2

[0086] 处方:

[0087] 美索舒利25重量份、甘露醇200重量份、阿斯巴甜7.5重量份、聚维酮50重量份

[0088] 制备工艺如下:

[0089] 1) 将美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜、聚维酮,均分别干燥,

[0090] 2) 将处方量的美索舒利与甘露醇混合,进行微粉化处理,至粒径为1-30微米的颗粒,

[0091] 3) 将阿斯巴甜、聚维酮过80目筛备用;

[0092] 4) 将上述步骤2)和步骤3)中得到的原辅料混合均匀,测定粉末主药含量,确定装量,测定重量差异,包装成干混悬剂即得。

[0093] 按照上述配方和制备方法,制备三批美索舒利干混悬剂(批号分别为130701、130702、130703),然后,对制备得到的三批美索舒利干混悬剂样品的加速6个月稳定性试验(试验条件,温度40±2℃,湿度75±5%)进行了研究,结果表明,美索舒利干混悬剂中试样品经加速6个月稳定性试验,质量稳定。研究数据见表6。

[0094] 表6三批美索舒利干混悬剂中试样品的加速6个月稳定性数据

[0095]

批号	时间 (月)	性状	溶出度 (%)	总杂质 (%)	含量(%)
130701	0	淡黄色粉末	93.8	0.24	100.1
	1	淡黄色粉末	94.5	0.26	101.2
	2	淡黄色粉末	92.9	0.29	100.2
	3	淡黄色粉末	94.7	0.31	100.3
	6	淡黄色粉末	91.9	0.34	100.3
130702	0	淡黄色粉末	92.4	0.21	100.5
	1	淡黄色粉末	92.3	0.22	100.4
	2	淡黄色粉末	94.5	0.26	101.4
	3	淡黄色粉末	92.7	0.29	100.8
	6	淡黄色粉末	93.2	0.32	101.3
130703	0	淡黄色粉末	92.3	0.23	101.7
	1	淡黄色粉末	94.3	0.27	101.1
	2	淡黄色粉末	91.4	0.28	101.1
	3	淡黄色粉末	92.9	0.29	101.5
	6	淡黄色粉末	93.2	0.32	101.3

[0096] 实施例3

[0097] 处方:

[0098] 美索舒利25重量份、甘露醇125重量份、阿斯巴甜10重量份、聚维酮25重量份

[0099] 制备工艺如下:

[0100] 1) 将美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜、聚维酮,均分别干燥,

[0101] 2) 将处方量的美索舒利与甘露醇混合,进行微粉化处理,至粒径为30-60微米的颗粒,

[0102] 3) 将阿斯巴甜、聚维酮过80目筛备用;

[0103] 4) 将上述步骤2) 和步骤3) 中得到的原辅料混合均匀,测定粉末主药含量,确定装量,测定重量差异,包装成干混悬剂即得。

[0104] 实施例4

[0105] 处方:

[0106] 美索舒利25重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜5重量份、聚维酮50重量份

[0107] 制备工艺如下:

[0108] 1) 将美索舒利、甘露醇、阿斯巴甜、聚维酮,均分别干燥,

[0109] 2) 将处方量的美索舒利与甘露醇混合,进行微粉化处理,至粒径60-100微米的颗粒,

- [0110] 3) 将阿斯巴甜、聚维酮过80目筛备用;
- [0111] 4) 将上述步骤2) 和步骤3) 中得到的原辅料混合均匀, 测定粉末主药含量, 确定装量, 测定重量差异, 包装成干混悬剂即得。
- [0112] 实施例5
- [0113] 处方:
- [0114] 美索舒利50重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮100重量份
- [0115] 制备工艺同实施例2。
- [0116] 实施例6
- [0117] 处方:
- [0118] 美索舒利50重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮50重量份
- [0119] 制备工艺同实施例3。
- [0120] 实施例7
- [0121] 处方:
- [0122] 美索舒利50重量份、甘露醇500重量份、阿斯巴甜15重量份、聚维酮100重量份
- [0123] 制备工艺同实施例4。
- [0124] 实施例8
- [0125] 处方:
- [0126] 美索舒利75重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜21.5重量份、聚维酮150重量份
- [0127] 制备工艺同实施例2。
- [0128] 实施例9
- [0129] 处方:
- [0130] 美索舒利75重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮100重量份
- [0131] 制备工艺同实施例3。
- [0132] 实施例10
- [0133] 处方:
- [0134] 美索舒利75重量份、甘露醇450重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮150重量份
- [0135] 制备工艺同实施例4。
- [0136] 实施例11
- [0137] 处方:
- [0138] 美索舒利100重量份、甘露醇400重量份、阿斯巴甜30重量份、聚维酮200重量份
- [0139] 制备工艺同实施例2。
- [0140] 实施例12
- [0141] 处方:
- [0142] 美索舒利100重量份、甘露醇300重量份、阿斯巴甜30重量份、聚维酮150重量份
- [0143] 制备工艺同实施例3。
- [0144] 实施例13
- [0145] 处方:
- [0146] 美索舒利100重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜40重量份、聚维酮100重量份
- [0147] 制备工艺同实施例4。

[0148] 实施例14

[0149] 处方:

[0150] 美索舒利125重量份、甘露醇600重量份、阿斯巴甜20重量份、聚维酮200重量份

[0151] 制备工艺同实施例2。

[0152] 实施例15

[0153] 处方:

[0154] 美索舒利125重量份、甘露醇500重量份、阿斯巴甜12.5重量份、聚维酮100重量份

[0155] 制备工艺同实施例3。

[0156] 实施例16

[0157] 处方:

[0158] 美索舒利125重量份、甘露醇375重量份、阿斯巴甜25重量份、聚维酮150重量份

[0159] 制备工艺同实施例4。

[0160] 发明人用与实施例1中同样的方法,对实施例3-实施例16所得的美索舒利干混悬剂进行了30天影响因素试验,实施例3-实施例16制备获得的美索舒利干混悬剂的30天影响因素试验结果分别见下表。结果表明,各处方所得的药品稳定性好,所得的美索舒利干混悬剂质量稳定。

[0161] 实施例3

[0162]

试验条件	外观	有关物质(%)	含量(标示量%)
0天	淡黄色	0.21	99.8
光照5天	淡黄色	0.22	99.4
光照10天	淡黄色	0.24	98.9
光照30天	淡黄色	0.30	99.6
60℃5天	淡黄色	0.22	99.7
60℃10天	淡黄色	0.24	99.3
60℃30天	淡黄色	0.28	99.7
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.23	99.3
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.30	99.8
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.33	99.6

[0163] 实施例4

[0164]

试验条件	外观	有关物质(%)	含量(标示量%)
0天	淡黄色	0.21	99.1
光照5天	淡黄色	0.23	99.9
光照10天	淡黄色	0.25	99.3
光照30天	淡黄色	0.32	99.2
60℃5天	淡黄色	0.21	99.8
60℃10天	淡黄色	0.23	99.7
60℃30天	淡黄色	0.25	99.8

相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.22	99.4
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.30	99.6
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.31	99.2

[0165] 实施例5

[0166]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.20	99.2
光照5天	淡黄色	0.22	99.5
光照10天	淡黄色	0.27	99.2

[0167]

光照30天	淡黄色	0.30	99.8
60℃5天	淡黄色	0.20	99.4
60℃10天	淡黄色	0.26	99.5
60℃30天	淡黄色	0.29	99.2
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.21	99.6
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.33	99.9
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.36	99.7

[0168] 实施例6

[0169]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.18	99.3
光照5天	淡黄色	0.25	99.7
光照10天	淡黄色	0.26	99.4
光照30天	淡黄色	0.28	99.9
60℃5天	淡黄色	0.22	99.1
60℃10天	淡黄色	0.23	99.3
60℃30天	淡黄色	0.25	99.6
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.20	99.4
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.30	99.8
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.32	99.5

[0170] 实施例7

[0171]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.19	99.6
光照5天	淡黄色	0.22	99.9
光照10天	淡黄色	0.24	99.8
光照30天	淡黄色	0.27	99.7
60℃5天	淡黄色	0.21	99.5
60℃10天	淡黄色	0.22	99.4

60℃30天	淡黄色	0.26	99.3
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.22	99.1
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.27	99.2
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.29	99.8

[0172] 实施例8

[0173]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.18	99.5
光照5天	淡黄色	0.21	99.4
光照10天	淡黄色	0.22	99.9
光照30天	淡黄色	0.26	99.8
60℃5天	淡黄色	0.20	99.7
60℃10天	淡黄色	0.23	99.5
60℃30天	淡黄色	0.25	99.3
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.21	99.0
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.24	99.3
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.27	99.4

[0174] 实施例9

[0175]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.17	99.6
光照5天	淡黄色	0.20	99.5
光照10天	淡黄色	0.23	99.7
光照30天	淡黄色	0.29	99.9
60℃5天	淡黄色	0.21	99.8
60℃10天	淡黄色	0.25	99.6
60℃30天	淡黄色	0.29	99.4
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.23	99.5
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.27	99.7
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.29	99.8

[0176] 实施例10

[0177]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.18	99.5
光照5天	淡黄色	0.21	99.9
光照10天	淡黄色	0.25	99.8
光照30天	淡黄色	0.28	99.7
60℃5天	淡黄色	0.20	99.7
60℃10天	淡黄色	0.26	99.3

60℃30天	淡黄色	0.27	99.1
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.21	99.0
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.25	99.8
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.27	99.9

[0178] 实施例11

[0179]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.16	99.8
光照5天	淡黄色	0.20	99.7
光照10天	淡黄色	0.24	99.6
光照30天	淡黄色	0.26	99.9
60℃5天	淡黄色	0.21	99.0
60℃10天	淡黄色	0.24	99.1
60℃30天	淡黄色	0.25	99.5
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.20	99.3
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.22	99.4
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.23	99.6

[0180] 实施例12

[0181]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.17	99.4
光照5天	淡黄色	0.21	99.5
光照10天	淡黄色	0.25	99.1
光照30天	淡黄色	0.29	99.0
60℃5天	淡黄色	0.20	99.5
60℃10天	淡黄色	0.23	99.6
60℃30天	淡黄色	0.29	99.3
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.21	99.4
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.25	99.8
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.29	99.9

[0182] 实施例13

[0183]

试验条件	外观	有关物质 (%)	含量 (标示量%)
0天	淡黄色	0.19	99.3
光照5天	淡黄色	0.24	99.2
光照10天	淡黄色	0.29	99.0
光照30天	淡黄色	0.33	99.8
60℃5天	淡黄色	0.21	99.7
60℃10天	淡黄色	0.24	99.9

60℃30天	淡黄色	0.28	99.4
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.20	99.6
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.24	99.7
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.28	99.5

[0184] 实施例14

[0185]

试验条件	外观	有关物质(%)	含量(标示量%)
0天	淡黄色	0.19	99.8
光照5天	淡黄色	0.21	99.7
光照10天	淡黄色	0.25	99.5
光照30天	淡黄色	0.30	99.6
60℃5天	淡黄色	0.20	99.4

[0186]

60℃10天	淡黄色	0.23	99.5
60℃30天	淡黄色	0.25	99.3
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.21	99.4
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.25	99.6
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.29	99.1

[0187] 实施例15

[0188]

试验条件	外观	有关物质(%)	含量(标示量%)
0天	淡黄色	0.18	99.5
光照5天	淡黄色	0.23	99.4
光照10天	淡黄色	0.26	99.2
光照30天	淡黄色	0.31	99.3
60℃5天	淡黄色	0.22	99.6
60℃10天	淡黄色	0.25	99.7
60℃30天	淡黄色	0.28	99.9
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.22	99.5
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.24	99.3
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.28	99.0

[0189] 实施例16

[0190]

试验条件	外观	有关物质(%)	含量(标示量%)
0天	淡黄色	0.21	99.6
光照5天	淡黄色	0.25	99.5
光照10天	淡黄色	0.28	99.9
光照30天	淡黄色	0.30	99.1
60℃5天	淡黄色	0.21	99.3

60℃10天	淡黄色	0.24	99.8
60℃30天	淡黄色	0.29	99.5
相对湿度92.5%5天	淡黄色	0.23	99.9
相对湿度92.5%10天	淡黄色	0.25	99.4
相对湿度92.5%30天	淡黄色	0.29	99.9

[0191] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0192] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。