



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106333925 B

(45)授权公告日 2019.06.18

(21)申请号 201510404873.3

(22)申请日 2015.07.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106333925 A

(43)申请公布日 2017.01.18

(73)专利权人 上海美悦生物科技发展有限公司
地址 201206 上海市浦东新区申江路3333
号1幢A座5楼

专利权人 武汉启瑞药业有限公司
武汉中有药业有限公司
武汉朗来科技发展有限公司

(72)发明人 陈昂 谈邹念 靳华林 王培全
刘勇 王朝东

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 余化鹏

(51)Int.Cl.

A61K 9/10(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

(56)对比文件

CN 1499930 A,2004.05.26,

CN 1988887 A,2007.06.27,

unknown.Posaconazole oral suspension
shows potential in fungal infections.

《Inpharma Weekly》.2005,第1512卷(第1期),

审查员 孔越

权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

一种泊沙康唑液体混悬剂及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种泊沙康唑液体混悬剂及其制备方法。其原料包括：泊沙康唑、微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、非离子表面活性剂、缓冲溶液、二甲硅油、苯甲酸钠、二氧化钛、果葡糖浆以及药学上可接受的液体载体；所述的药学上可接受的液体载体为纯净水和甘油。本发明提供的泊沙康唑液体混悬剂稳定性高、各批次之间重现性好、不易沉降，且制备工艺简单，易于工业化。

1. 一种泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,其原料包括:2-8g/100mL的泊沙康唑、0.5-5g/100mL的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、0.5-3.0g/100mL的非离子表面活性剂、0.04-0.20g/100mL的柠檬酸钠、0.05-0.50g/100mL的柠檬酸、0.1-0.3g/100mL的二甲硅油、0.1-0.3g/100mL的苯甲酸钠、0.2-0.6g/100mL的二氧化钛、20-50g/100mL的果葡糖浆、0.2-1g/100mL的食用香精以及药学上可接受的液体载体;所述的药学上可接受的液体载体为纯净水和甘油;其中,所述的甘油为5-15g/100mL,其余为所述的纯净水。

2. 如权利要求1所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,所述的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物为美国FMC BioPolymer公司提供的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物CL-611型、RC-581型和RC-591型中的一种或多种。

3. 如权利要求1或2所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,所述的泊沙康唑液体混悬剂的制备步骤如下:

(1) 步骤(1)包括步骤S1和步骤S2,且步骤S1和步骤S2的先后顺序不限;

步骤S1:将二甲硅油、非离子表面活性剂、苯甲酸钠、泊沙康唑、一部分纯净水和一部分甘油混合均匀,用高压均质机均质至泊沙康唑的平均粒径为1000nm-2300nm,得泊沙康唑浓溶液;所述的均质的压力为800-2500bar;

步骤S2:将微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、柠檬酸钠、柠檬酸、果葡糖浆、二氧化钛、剩余的纯净水和剩余的甘油混合均匀,得辅料浓溶液;

(2) 将所述的泊沙康唑浓溶液和所述的辅料浓溶液混合均匀,用高压均质机均质,即可;

步骤S1中,所述的一部分甘油的量为占甘油处方量的30-90%,所述百分比为质量百分比。

4. 如权利要求1或2所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,所述的非离子表面活性剂为环氧乙烷和氧化丙烷的嵌段共聚物、脂肪酸的乙二醇及其衍生物、脂肪酸的甘油酯及其衍生物、脂肪酸的聚氧乙烯酯、脂肪酸的聚氧乙烯醚及其衍生物、脂肪酸聚乙醇醇和脱水山梨糖醇酯中的一种或多种。

5. 如权利要求4所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,所述的脱水山梨糖醇酯为聚山梨酯80;所述的脂肪酸的甘油酯及其衍生物为单硬脂酸甘油酯;

所述的食用香精为水蜜桃香精、橘子香精、草莓香精和柚子香精中的一种或多种;所述的食用香精与所述的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物一起参与制备。

6. 如权利要求5所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,所述的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方为:4g/100mL的泊沙康唑、1g/100mL的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物CL-611、3g/100mL的聚山梨酯80、0.08g/100mL的柠檬酸钠、0.25g/100mL的柠檬酸、0.2g/100mL的二甲硅油、0.2g/100mL的苯甲酸钠、0.25g/100mL的二氧化钛、35g/100mL的果葡糖浆、0.5g/100mL的水蜜桃香精、7g/100mL的甘油,其余为纯净水。

7. 如权利要求3所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,步骤S1中,所述的混合均匀的方法为以剪切或搅拌的方式使之混合均匀;所述的搅拌的速率为50-500rpm;步骤S1中,所述的均质的压力为1000bar;

步骤S2中,所述的混合均匀的方法为以剪切或搅拌的方式使之混合均匀;所述的搅拌的速率为50-500rpm;

步骤(2)中,所述的混合均匀的方法为以剪切或搅拌的方式使之混合均匀;所述的搅拌的速率为50-500rpm;步骤(2)中,所述的均质的压力为200-1400bar。

8.如权利要求1、2、5-7中任一项所述的泊沙康唑液体混悬剂,其特征在于,所述的泊沙康唑液体混悬剂的平均粒径为1000-2300nm。

9.一种泊沙康唑液体混悬剂的制备方法,其原料如权利要求1、2、4-6中任一项所述,其制备步骤如权利要求3或7所述。

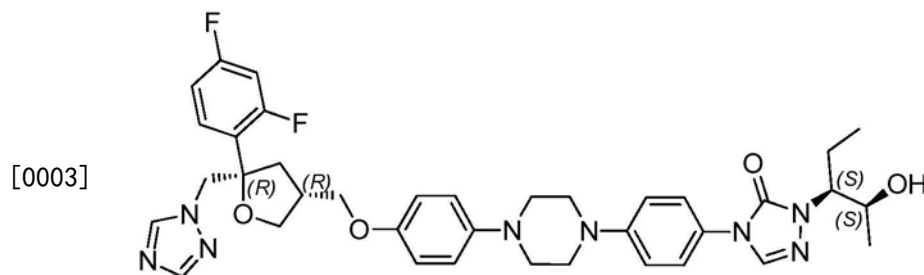
一种泊沙康唑液体混悬剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种泊沙康唑液体混悬剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 泊沙康唑,化学名4-[4-[4-[4-[[(3R,5R)-5-(2,4-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)氧杂戊环-3-基]甲氧基]苯基]哌嗪-1-基]苯基]-2-[(2S,3S)-2-羟基戊-3-基]-1,2,4-三唑-3-酮,结构式如式I所示,是一种预防或治疗真菌感染的药物,由先灵葆雅研发的广谱类抗真菌药,商品名Noxafi。2005年12月在德国首次上市,2006年在美国和英国等国家上市,至今在全球60多个国家或地区上市。



式 I

[0004] 泊沙康唑适用于多种对两性霉素不能耐受或难治性成人侵袭性真菌感染的治疗;对高危患者预防用药,用于13岁以上、免疫功能低下的患者,特别是患有移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的造血干细胞移植者、白血病患者和由于长期化疗而白细胞减少的患者。泊沙康唑比对照药物氟康唑和伊曲康唑,能更有效地预防侵袭性曲霉感染并降低与侵袭性真菌感染相关的病死率。

[0005] 由于泊沙康唑难溶于水,一般制成口服混悬剂。混悬剂是指难溶性固体药物以微粒状态分散于介质中形成的非均匀的液体或固体制剂。混悬剂属于热力学不稳定的粗分散体系,所用的分散介质大多数为水,也可以用植物油。

[0006] CN100415234C公开了一种泊沙康唑液体混悬剂及其制备方法。其实施例1公开的泊沙康唑液体混悬剂制备工艺中,需要使用微流化器多次微流化,操作复杂,很难工业化。

发明内容

[0007] 本发明所要解决的技术问题在于克服现有的泊沙康唑液体混悬剂容易沉降,在超声分散前后泊沙康唑的粒径变化很大;批次之间的粒径波动也较大;且制备工艺复杂、很难工业化的缺陷,而提供了一种泊沙康唑液体混悬剂及其制备方法。本发明提供的泊沙康唑液体混悬剂稳定性高、各批次之间重现性好、不易沉降,且制备工艺简单,易于工业化。

[0008] 本发明的发明人按照CN100415234C公开的方法制备泊沙康唑液体混悬剂后,发现泊沙康唑的粒径无法达到该专利声称的粒径,只有在超声分散后才能达到,说明该专利制得的产品稳定性较差,容易沉降;而且批次实验也表明,批次之间的粒径波动也较大。

[0009] 本发明提供了一种泊沙康唑液体混悬剂;其原料包括:泊沙康唑、微晶纤维素-羧

甲基纤维素钠复合物、非离子表面活性剂、缓冲溶液、二甲硅油、苯甲酸钠、二氧化钛、果葡糖浆以及药学上可接受的液体载体；所述的药学上可接受的液体载体为纯净水和甘油。

[0010] 本发明中，所述的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物较佳地为美国FMC BioPolymer公司提供的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物CL-611型、RC-581型和RC-591型中的一种或多种。所述的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物CL-611型、RC-581型和RC-591型都是白色、无臭无味的吸湿性粉末，含有82-89%的微晶纤维素和11-18%的羧甲基的羧甲基纤维素钠，中等粘度。

[0011] 本发明中，所述的泊沙康唑液体混悬剂的制备步骤为本领域常规，较佳地为：

[0012] (1) 步骤(1)包括步骤S1和步骤S2，且步骤S1和步骤S2的先后顺序不限；

[0013] 步骤S1：将二甲硅油、非离子表面活性剂、苯甲酸钠、泊沙康唑、一部分纯净水和一部分甘油混合均匀，用高压均质机均质至泊沙康唑的平均粒径为1000nm-2300nm，得泊沙康唑浓溶液；所述的均质的压力为800-2500bar；

[0014] 步骤S2：将微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、缓冲溶液、果葡糖浆、二氧化钛、剩余的纯净水和剩余的甘油混合均匀，得辅料浓溶液；

[0015] (2) 将所述的泊沙康唑浓溶液和所述的辅料浓溶液混合均匀，用高压均质机均质，即可；

[0016] 步骤S1中，所述的一部分甘油的量为占甘油处方量的30-90%，较佳地为占60%，所述百分比为质量百分比。

[0017] 本发明中，所述的非离子表面活性剂为本领域常规物质，较佳地为环氧乙烷和氧化丙烷的嵌段共聚物、脂肪酸的乙二醇及其衍生物、脂肪酸的甘油酯及其衍生物、脂肪酸的聚氧乙烯酯、脂肪酸的聚氧乙烯醚及其衍生物、脂肪酸聚乙醇醇和脱水山梨糖醇酯中的一种或多种。其中，所述的脱水山梨糖醇酯较佳地为聚山梨酯80(即吐温80)。所述的脂肪酸的甘油酯及其衍生物较佳地为单硬脂酸甘油酯。

[0018] 本发明中，所述的缓冲溶液为本领域常规物质，较佳地为柠檬酸和柠檬酸钠。

[0019] 本发明中，所述的泊沙康唑液体混悬剂的原料较佳地还包括食用香精。所述的食用香精为本领域常规物质，较佳地为水蜜桃香精、橘子香精、草莓香精和柚子香精中的一种或多种，更佳地为水蜜桃香精。所述的食用香精与所述微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物一起参与制备。

[0020] 本发明中，所述的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方可以在本领域常规范围内进行调整，较佳地为：2-8g/100mL的泊沙康唑、0.5-5g/100mL的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、0.5-3.0g/100mL的非离子表面活性剂、0.04-0.20g/100mL的柠檬酸钠、0.05-0.50g/100mL的柠檬酸、0.1-0.3g/100mL的二甲硅油、0.1-0.3g/100mL的苯甲酸钠、0.2-0.6g/100mL的二氧化钛、20-50g/100mL的果葡糖浆、0.2-1g/100mL的食用香精和5-15g/100mL的甘油，其余为纯净水。

[0021] 其中，所述的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方更佳地为：4g/100mL的泊沙康唑、1g/100mL的微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物CL-611、3g/100mL的聚山梨酯80、0.08g/100mL的柠檬酸钠、0.25g/100mL的柠檬酸、0.2g/100mL的二甲硅油、0.2g/100mL的苯甲酸钠、0.25g/100mL的二氧化钛、35g/100mL的果葡糖浆、0.5g/100mL的水蜜桃香精、7g/100mL的甘油，其余为纯净水。

[0022] 本领域技术人员均应理解,纯净水和甘油属于常规的药学上可接受的液体载体,除此之外,药学上使用的能与纯净水和甘油等同替换的其他液体载体也在本发明的保护范围之内。

[0023] 步骤S1中,所述的一部分纯净水的量可以在本领域常规范围内进行调整,较佳地为占纯净水处方量的20%-30%,所述百分比为质量百分比。

[0024] 步骤S1中,所述的混合均匀的方法为本领域常规方法,较佳地为以剪切或搅拌的方式使之混合均匀。其中,所述的搅拌的速率较佳地为50-500rpm。

[0025] 步骤S1中,所述的均质的压力为较佳地为1000bar。

[0026] 步骤S2中,所述的混合均匀的方法为本领域常规方法,较佳地为以剪切或搅拌的方式使之混合均匀。其中,所述的搅拌的速率较佳地为50-500rpm。

[0027] 步骤(2)中,所述的混合均匀的方法为本领域常规方法,较佳地为以剪切或搅拌的方式使之混合均匀。其中,所述的搅拌的速率较佳地为50-500rpm。

[0028] 步骤(2)中,所述的均质为常规的一次均质。所述的均质的压力较佳地为200-1400bar。

[0029] 本发明中,所述的泊沙康唑液体混悬剂的平均粒径较佳地为1000-2300nm。

[0030] 本发明还提供了一种泊沙康唑液体混悬剂的制备方法,其原料和制备步骤如前述。

[0031] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。

[0032] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0033] 本发明的积极进步效果在于:

[0034] (1) 本发明制得的泊沙康唑液体混悬剂稳定性高、各批次之间重现性好;不易沉降,超声前后粒径变化较小;能获得比市售产品更好的生物利用度;

[0035] (2) 本发明提供的制备方法中泊沙康唑原料不需要微粉化或均质,只需在制备过程中与辅料共同均质,制备工艺简单,更适合工业化。

具体实施方式

[0036] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0037] 实施例1(采用微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物CL-611型作为助悬剂制备泊沙康唑液体混悬剂)

[0038] 以泊沙康唑液体混悬剂的原料总量为100mL计,本实施例的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方如表1所示:

[0039] 表1实施例1的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方

| | 组分 | 含量 |
|--------|--------------------------------|-----------|
| [0040] | 泊沙康唑 | 4g |
| | 聚山梨酯 80 | 3g |
| | 甘油 | 7g |
| | 二甲硅油 | 0.2g |
| | 苯甲酸钠 | 0.2g |
| | 柠檬酸钠 | 0.08g |
| | 柠檬酸 | 0.25g |
| | | |
| [0041] | 果葡糖浆 | 35g |
| | 二氧化钛 | 0.25g |
| | 水蜜桃香精 | 0.5g |
| | 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物 (CL-611 型) | 1g |
| | 纯净水 | 补足至 100mL |

[0042] 本实施例中泊沙康唑液体混悬剂的制备方法包括如下步骤：

[0043] (1) 向一部分纯净水中加入二甲硅油、聚山梨酯80、一部分甘油、苯甲酸钠和泊沙康唑，搅拌（搅拌速率300rpm）混合均匀，用高压均质机均质（均质压力1000bar）至泊沙康唑的粒径为2000nm，得泊沙康唑浓溶液；步骤（1）中，所述的一部分纯净水的量占处方量的25%，所述的一部分甘油的量占处方量的60%，所述百分比为质量百分比；

[0044] (2) 向剩余的纯净水中加入微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、柠檬酸和柠檬酸钠、果葡糖浆、二氧化钛、水蜜桃香精和剩余的甘油，搅拌混合均匀（搅拌速率300rpm），得辅料浓溶液；

[0045] (3) 将所述的泊沙康唑浓溶液和所述的辅料浓溶液搅拌混合均匀（搅拌速率300rpm），用高压均质机均质（均质压力1000bar），即可。

[0046] 实施例2（采用微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物RC-581型作为助悬剂制备泊沙康唑液体混悬剂）

[0047] 以泊沙康唑液体混悬剂的原料总量为100mL计，本实施例的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方如表2所示：

[0048] 表2实施例2的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方

| | 组分 | 含量 |
|--------|--------------------------------|-----------|
| [0049] | 泊沙康唑 | 2g |
| | 聚山梨酯 80 | 0.5g |
| | 甘油 | 5g |
| | 二甲硅油 | 0.1g |
| | 苯甲酸钠 | 0.1g |
| | 柠檬酸钠 | 0.04g |
| | | |
| [0050] | 柠檬酸 | 0.05g |
| | 果葡糖浆 | 20g |
| | 二氧化钛 | 0.2g |
| | 橘子香精 | 0.2g |
| | 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物 (CL-611 型) | 0.5g |
| | 纯净水 | 补足至 100mL |

[0051] 本实施例中泊沙康唑液体混悬剂的制备方法包括如下步骤：

[0052] (1) 向一部分纯净水中加入二甲硅油、聚山梨酯80、一部分甘油、苯甲酸钠和泊沙康唑，搅拌(搅拌速率50rpm)混合均匀，用高压均质机均质(均质压力800bar)至泊沙康唑的粒径为1000nm，得泊沙康唑浓溶液；步骤(1)中，所述的一部分纯净水的量占处方量的30%，所述的一部分甘油的量占处方量的30%，所述百分比为质量百分比；

[0053] (2) 向剩余的纯净水中加入微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、柠檬酸和柠檬酸钠、果葡糖浆、二氧化钛、橘子香精和剩余的甘油，搅拌混合均匀(搅拌速率50rpm)，得辅料浓溶液；

[0054] (3) 将所述的泊沙康唑浓溶液和所述的辅料浓溶液搅拌混合均匀(搅拌速率50rpm)，用高压均质机均质(均质压力200bar)，即可。

[0055] 实施例3(采用微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物RC-591型作为助悬剂制备泊沙康唑液体混悬剂)

[0056] 以泊沙康唑液体混悬剂的原料总量为100mL计，本实施例的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方如表3所示：

[0057] 表3实施例3的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方

| | 组分 | 含量 |
|--------|--------------------------------|-----------|
| [0058] | 泊沙康唑 | 8g |
| | 单硬脂酸甘油酯 | 3g |
| | 甘油 | 15g |
| | 二甲硅油 | 0.3g |
| | | |
| [0059] | 苯甲酸钠 | 0.3g |
| | 柠檬酸钠 | 0.20g |
| | 柠檬酸 | 0.50g |
| | 果葡糖浆 | 50g |
| | 二氧化钛 | 0.6g |
| | 草莓香精 | 1g |
| | 微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物 (CL-611 型) | 5g |
| | 纯净水 | 补足至 100mL |

[0060] 本实施例中泊沙康唑液体混悬剂的制备方法包括如下步骤：

[0061] (1) 向一部分纯净水中加入二甲硅油、非离子表面活性剂、一部分甘油、苯甲酸钠和泊沙康唑，搅拌（搅拌速率500rpm）混合均匀，用高压均质机均质（均质压力2500bar）至泊沙康唑的粒径为2000nm，得泊沙康唑浓溶液；步骤(1)中，所述的一部分纯净水的量占处方量的20%，所述的一部分甘油的量占处方量的90%，所述百分比为质量百分比；

[0062] (2) 向剩余的纯净水中加入微晶纤维素-羧甲基纤维素钠复合物、柠檬酸和柠檬酸钠、果葡糖浆、二氧化钛、草莓香精和剩余的甘油，搅拌混合均匀（搅拌速率500rpm），得辅料浓溶液；

[0063] (3) 将所述的泊沙康唑浓溶液和所述的辅料浓溶液搅拌混合均匀（搅拌速率500rpm），用高压均质机均质（均质压力1400bar），即可。

[0064] 对比实施例1（采用黄原胶作为助悬剂制备泊沙康唑液体混悬剂）

[0065] 以泊沙康唑液体混悬剂的原料总量为100mL计，本对比实施例的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方如表4所示：

[0066] 表4对比实施例1的泊沙康唑液体混悬剂的原料配方

| | 组分 | 含量 |
|--------|---------|-----------|
| [0067] | 泊沙康唑 | 4g |
| | 聚山梨酯 80 | 3g |
| | 甘油 | 7g |
| | 二甲硅油 | 0.2g |
| | | |
| [0068] | 苯甲酸钠 | 0.2g |
| | 柠檬酸钠 | 0.08g |
| | 柠檬酸 | 0.25g |
| | 果葡糖浆 | 35g |
| | 二氧化钛 | 0.25g |
| | 水蜜桃香精 | 0.5g |
| | 黄原胶 | 0.3g |
| | 纯净水 | 补足至 100mL |

[0069] 本对比实施例的泊沙康唑液体混悬剂的制备步骤和工艺条件均同实施例1。

[0070] 下述效果实施例中：所涉及的粒径是采用马尔文公司提供的马尔文激光粒度仪直接测定的，仪器型号为Mastersizer 3000。

[0071] 效果实施例1

[0072] 本效果实施例考察的是实施例1的产品与对比实施例1的产品分别在初始状态和放置30天后的粒径变化和沉降体积比的变化，并以此评价稳定性优劣，具体的测试结果如表5所示：

[0073] 表5泊沙康唑液体混悬剂的粒径测试结果

[0074]

| 测试项目 | | | 实施例 1 | 对比实施例 1 |
|----------|---------|------|-------|---------|
| 初始 | 粒径 (nm) | Dv50 | 1430 | 1420 |
| | | Dv65 | 1790 | 1750 |
| | | Dv99 | 4040 | 3810 |
| | 沉降体积比 | | 1 | 1 |
| 放置 30 天后 | 粒径 (nm) | Dv50 | 1860 | 1970 |
| | | Dv65 | 2310 | 2440 |
| | | Dv99 | 5230 | 5570 |
| | 沉降体积比 | | 1 | 0.73 |

[0075] 表5中的Dv50、Dv65和Dv99是采用马尔文激光粒度仪直接测定的。其中,Dv50是指样品颗粒中50%的颗粒粒径低于此值;Dv65是指样品颗粒中65%的颗粒粒径低于此值;Dv99是指样品颗粒中99%的颗粒粒径低于此值。

[0076] 表5中的沉降体积比的检测方法如下:用具塞量筒量取供试品50mL,密塞,用力振摇1min,记下混悬物的开始高度 H_0 ,静置3小时,记下混悬物的最终高度H,按下式计算:沉降体积比= H/H_0 。

[0077] 表5的结果表明,实施例1制备的泊沙康唑液体混悬剂在放置30天后的粒径Dv50、Dv65和Dv99相较初始时有一定程度的增大,但对比实施例1得到的样品在放置30天后的Dv50、Dv65和Dv99粒径是明显增大的。而且,沉降体积比的数据也表明,实施例1制备的泊沙康唑液体混悬剂在放置30天后沉降体积比仍然维持为1,说明本发明制得的泊沙康唑液体混悬剂的稳定性好,不易沉降;而对比实施例1的样品的体积沉降比却由1降至0.73,无法满足《中国药典》二部(2010版)规定的口服混悬剂的沉降体积比不低于0.90的要求,说明其稳定性很差,容易沉降。

[0078] 效果实施例2

[0079] 本效果实施例考察的是实施例1的样品和市售产品在超声前、后的粒径测试结果(如表6所示),其中,市售产品为按照本申请背景技术中提及的专利CN100415234C公开的方法制备的产品。

[0080] 表6实施例1的样品与市售产品在超声前、后的粒径数据

[0081]

| 样品 平均粒径 | 实施例 1 | | | 市售产品 | | |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 平行样 ① | 平行样 ② | 平行样 ③ | 平行样 ① | 平行样 ② | 平行样 ③ |
| 直接测定的平均粒径 | 2000nm | 1980nm | 2050nm | 5000nm | 5160nm | 5050nm |
| 超声后测定的平均粒径 | 1800nm | 1750nm | 1780nm | 1700nm | 1710nm | 1780nm |

[0082] 表6中,平均粒径又称为Dv50或中位径,是指一个样品的累计粒径分布百分数达到50%时所对应的粒径。

[0083] 表6中的超声的方法为:取样品震荡15秒后,称取约4.0g,置于50mL烧杯中,加40mL纯化水,搅拌均匀,超声1min(功率:130W,超声间隔时间:2秒),作为供试品溶液,进行粒径检测。

[0084] 表6的结果表明,本发明提供的泊沙康唑液体混悬剂在超声分散前后泊沙康唑的粒径变化很小。而按照CN100415234C公开的方法制备的泊沙康唑液体混悬剂的粒径无法达到该专利声称的粒径,只有在超声分散后才能达到,说明该专利制得的产品稳定性很差,容易沉降。

[0085] 效果实施例3

[0086] 生物利用度的测试设备、方法步骤及条件为:在Beagle犬中,餐后灌胃市售产品(按照本申请背景技术中提及的专利CN100415234C公开的方法制备的产品)或实施例1制得的泊沙康唑液体混悬剂(批号:20141101)5mL,给药前(0h)及给药后1h、2h、4h、6h、8h、10h、12h、14h、24h、32h、48h、72h和120h分别颈静脉血1.5mL,经前处理后测定血药浓度,测定的数据如表7所示(表7中的1#犬、2#犬可以理解为两个平行样),再计算生物利用度,结果如表8所示。

[0087] 表7生物利用度的测试数据

[0088]

| 参数 | 单位 | 实施例 1 | | 市售产品 | |
|------------|--------|----------|----------|----------|----------|
| | | 1#犬 | 2#犬 | 1#犬 | 2#犬 |
| AUC(0→t) | ug/L*h | 70062.05 | 93020.95 | 65854.51 | 83080.67 |
| AUC (0→∞) | ug/L*h | 95502.22 | 111292.5 | 78499.77 | 101755.1 |
| MRT(0→t) | h | 32.593 | 32.612 | 30.833 | 31.382 |
| MRT (0→∞) | h | 55.65 | 45.006 | 42.784 | 45.362 |
| R AUC(t/∞) | % | 73.4 | 83.6 | 83.9 | 81.6 |
| Tmax | h | 24 | 24 | 24 | 24 |
| Cmax | ug/L | 1506 | 2077 | 1614 | 2056 |

[0089] 表8生物利用度的计算结果

| 实施例 1 的相对生物利用度 F (%) | 1#犬 | 2#犬 |
|----------------------|-------------|--------|
| | 以 AUC(0→t)计 | 106.39 |
| 以 AUC (0→∞) 计 | 121.66 | 109.37 |

[0091] 表7和表8中:

[0092] AUC (0→t) 是指药时曲线下面积,血药浓度曲线对时间轴(从0点到实验设计最长时间)所包围的面积;

[0093] AUC (0→∞) 是指药时曲线下面积,血药浓度曲线对时间轴(从0点到∞)所包围的面积;

[0094] MRT (0→t) 是指平均驻留时间,药物分子在体内停留时间的平均值,表示从体内消除63.2%药物所需要的时间,从0点到实验设计最长时间;

[0095] MRT (0→∞) 是指平均驻留时间,药物分子在体内停留时间的平均值,表示从体内消除63.2%药物所需要的时间,从0点到∞;

[0096] R AUC (t/∞) 是指AUC (0→t) 与AUC (0→∞) 比值;

[0097] Tmax是指达峰时间,给药后达到药峰浓度所需的时间;

[0098] Cmax是指药峰浓度,给药后出现的血药浓度最高值;

[0099] F是指生物利用度,即药物被吸收进入血液循环的速度和程度的一种量度,是评价药物吸收程度的重要指标。表8中的F使用的是相对生物利用度的含义,即实施例1制得的泊沙康唑液体混悬剂的生物利用度与市售产品的生物利用度之比值,采用实施例1的AUC与市售产品的AUC的比例结果来确定。

[0100] 表8的结果表明,不管以AUC (0→t) 的方式计算还是以AUC (0→∞) 的方式来计算相对生物利用度,都能看出,实施例1制得的泊沙康唑液体混悬剂的生物利用度优于市售产品。