



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102836172 B

(45) 授权公告日 2015.04.29

(21) 申请号 201210348873.2

审查员 洪丽娟

(22) 申请日 2012.09.20

(73) 专利权人 王伟

地址 510200 广东省广州市海珠区宝岗直街  
40号

(72) 发明人 王伟

(51) Int. Cl.

A61K 33/14(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61P 3/12(2006.01)

A61K 31/7004(2006.01)

A61K 31/194(2006.01)

(56) 对比文件

胡荣峰. 粉碎、过筛与混合. 《工业药剂学》. 中国中医药出版社, 2010, 第 202-203、207-209 页.

韩树荣. 口服补液盐. 《铁路红十字救护员培训教材》. 中国铁道出版社, 2010, 第 37 页.

韩树荣. 口服补液盐. 《铁路红十字救护员培训教材》. 中国铁道出版社, 2010, 第 37 页.

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

包含葡萄糖的散剂组合物

(57) 摘要

本发明涉及包含葡萄糖的散剂组合物, 及其制备方法。具体地, 本发明粉末组合物包含葡萄糖, 以及钾的卤盐、钠的卤盐等。本发明组合物具有良好的药学性能。

1. 一种呈粉末状的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、1.3~2.5重量份的氯化钠、1.5~2.5重量份的枸橼酸钠、和6~15重量份的无水葡萄糖;所述枸橼酸钠是枸橼酸钠二水合物,该组合物照固定漏斗法测定的休止角为 $30^{\circ}$  ~  $45^{\circ}$ ,并且该组合物65%以上的粒子径在50目~80目之间;

其中,测定休止角所用的固定漏斗法如下:

将漏斗固定于水平放置的坐标纸上的适宜高度,使漏斗下口距坐标纸的距离为H,小心将粉粒倒入漏斗中,直到漏斗下形成的圆锥体的尖端接触漏斗的出口为止,由坐标纸测出圆锥体底部的半径r,由下式计算得到的角度 $\alpha$ 即为休止角: $\tan \alpha = H \div r$ 。

2. 根据权利要求1的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、1.56~1.91重量份的氯化钠、1.74~2.13重量份的枸橼酸钠、和8~10重量份的无水葡萄糖。

3. 根据权利要求1的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、1.65~1.82重量份的氯化钠、1.84~2.03重量份的枸橼酸钠、和8.55~9.45重量份的无水葡萄糖。

4. 根据权利要求1的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、1.73重量份的氯化钠、1.93重量份的枸橼酸钠、和9重量份的无水葡萄糖。

5. 根据权利要求1的组合物,其70%以上的粒子径在50目~80目之间。

6. 根据权利要求1的组合物,其75%以上的粒子径在50目~80目之间。

7. 一种呈粉末状的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、2.1~2.57重量份的氯化钠、1.74~2.13重量份的枸橼酸钠、和12~14.67重量份的无水葡萄糖;所述枸橼酸钠是枸橼酸钠二水合物,该组合物照固定漏斗法测定的休止角为 $30^{\circ}$  ~  $45^{\circ}$ ,并且该组合物65%以上的粒子径在50目~80目之间;

其中,测定休止角所用的固定漏斗法如下:

将漏斗固定于水平放置的坐标纸上的适宜高度,使漏斗下口距坐标纸的距离为H,小心将粉粒倒入漏斗中,直到漏斗下形成的圆锥体的尖端接触漏斗的出口为止,由坐标纸测出圆锥体底部的半径r,由下式计算得到的角度 $\alpha$ 即为休止角: $\tan \alpha = H \div r$ 。

8. 根据权利要求7的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、2.22~2.45重量份的氯化钠、1.84~2.03重量份的枸橼酸钠、和12.67~14重量份的无水葡萄糖。

9. 根据权利要求7的组合物,其组成为:1重量份的氯化钾、2.33重量份的氯化钠、1.93重量份的枸橼酸钠、和13.3重量份的无水葡萄糖。

10. 根据权利要求7的组合物,其70%以上的粒子径在50目~80目之间。

11. 根据权利要求7的组合物,其75%以上的粒子径在50目~80目之间。

12. 制备权利要求1-6任一项所述组合物的方法,其包括以下步骤:使四种物料各自独立地或者任意两种或多种一起进行粉碎;将各粉碎的粉末混合均匀;分装到包装袋中,即得。

13. 制备权利要求7-11任一项所述组合物的方法,其包括以下步骤:使四种物料各自独立地或者任意两种或多种一起进行粉碎;将各粉碎的粉末混合均匀;分装到包装袋中,即得。

## 包含葡萄糖的散剂组合物

### 技术领域

[0001] 本发明属医药技术领域,涉及一种呈粉末状或颗粒状可作为散剂的组合物,该组合物中包含葡萄糖以及 Na 离子和 K 离子的盐。

### 背景技术

[0002] 口服用的补充体液中盐份的药物是世界卫生组织推荐治疗急性腹泻脱水的药物,这些药物处方组成合理,价廉易得,方便高效,其纠正脱水的速度优于静脉滴注。用于治疗小儿消化不良和秋季腹泻引起的轻度及中度脱水。

[0003] 已经发现一种有效的可用于补充体液中盐份的配方,该配方包含作为活性成分的葡萄糖、氯化钠、氯化钾、和枸橼酸钠,并且该配方中可以不加其它物料而直接制备成制剂,例如颗粒剂、散剂等。从制药工艺的可操控性、生产成本,以及临床应用的顺应性讲,对于该配方而言,散剂都有许多比颗粒剂更好的优点。例如散剂可以经粉碎、混合后直接分装到单剂量包装药袋中;而颗粒剂需要经粉碎、混合后,加含水粘合剂制成颗粒、干燥,然后再分装到单剂量包装药袋中。相对于散剂而言颗粒剂的制备工艺周期大大延长,而且由于需要有干燥过程,需要消耗大量的能源。另外,散剂由于其颗粒比颗粒更小,加入到水中后溶解更快,因此更有利于临床使用。

[0004] 然而在散剂制备过程中,以及在成品贮藏期间,可能会遇到各种问题,例如制备过程中出现结块成团、抱团成球等现象,会影响药品分装;在贮藏期间结块成团则可能影响药物使用时的溶解。

[0005] 因此本领域技术人员需要有新的方法来制备新的具有上述配方的药物。

### 发明内容

[0006] 本发明人出人意料地发现,包含作为活性成分的葡萄糖、氯化钠、氯化钾、和枸橼酸钠的散剂,当该散剂具有特定物理性能时显示出了令人期待的药学效果,例如方便制备。本发明因此而得以完成。

[0007] 为此,本发明第一方面提供了可以称之为散剂的呈细颗粒或者粉末状的组合物,在该组合物中,包含氯化钾、氯化钠、枸橼酸钠和葡萄糖。

[0008] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:

[0009] 1 重量份的氯化钾、

[0010] 1.3 ~ 2.5 重量份的氯化钠、

[0011] 1.5 ~ 2.5 重量份的枸橼酸钠、和

[0012] 6 ~ 15 重量份的葡萄糖。

[0013] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:

[0014] 1 重量份的氯化钾、

[0015] 1.5 ~ 2.4 重量份的氯化钠、

[0016] 1.6 ~ 2.2 重量份的枸橼酸钠、和

- [0017] 7 ~ 14 重量份的葡萄糖。
- [0018] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:
- [0019] 1 重量份的氯化钾、
- [0020] 1.56 ~ 1.91 重量份的氯化钠、
- [0021] 1.74 ~ 2.13 重量份的枸橼酸钠、和
- [0022] 8 ~ 10 重量份的葡萄糖。
- [0023] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:
- [0024] 1 重量份的氯化钾、
- [0025] 1.65 ~ 1.82 重量份的氯化钠、
- [0026] 1.84 ~ 2.03 重量份的枸橼酸钠、和
- [0027] 8.55 ~ 9.45 重量份的葡萄糖。
- [0028] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:
- [0029] 1 重量份的氯化钾、
- [0030] 约 1.73 重量份的氯化钠、
- [0031] 约 1.93 重量份的枸橼酸钠、和
- [0032] 约 9 重量份的葡萄糖。
- [0033] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:
- [0034] 1 重量份的氯化钾、
- [0035] 2.1 ~ 2.57 重量份的氯化钠、
- [0036] 1.74 ~ 2.13 重量份的枸橼酸钠、和
- [0037] 12 ~ 14.67 重量份的葡萄糖。
- [0038] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:
- [0039] 1 重量份的氯化钾、
- [0040] 2.22 ~ 2.45 重量份的氯化钠、
- [0041] 1.84 ~ 2.03 重量份的枸橼酸钠、和
- [0042] 12.67 ~ 14 重量份的葡萄糖。
- [0043] 根据本发明第一方面的组合物,其中包含:
- [0044] 约 1 重量份的氯化钾、
- [0045] 约 2.33 重量份的氯化钠、
- [0046] 约 1.93 重量份的枸橼酸钠、和
- [0047] 约 13.3 重量份的葡萄糖。
- [0048] 根据本发明第一方面的组合物,其中所述枸橼酸钠是无水枸橼酸钠或其水合物。在一个实施方案中,所述枸橼酸钠是枸橼酸钠的二水合物。
- [0049] 根据本发明第一方面的组合物,其中所述葡萄糖是无水葡萄糖或其水合物。在一个实施方案中,所述葡萄糖是无水葡萄糖。
- [0050] 根据本发明第一方面的组合物,其休止角为  $25^{\circ} \sim 55^{\circ}$ 。
- [0051] 根据本发明第一方面的组合物,其休止角为  $28^{\circ} \sim 50^{\circ}$ 。
- [0052] 根据本发明第一方面的组合物,其休止角为  $29^{\circ} \sim 48^{\circ}$ 。
- [0053] 根据本发明第一方面的组合物,其休止角为  $30^{\circ} \sim 45^{\circ}$ 。

[0054] 在本发明中,如未另外说明,参数“休止角”的测定方法参见教科书《药剂学》(奚念朱主编,第三版,人民卫生出版社出版,1996年4月第3版,ISBN 7-117-00026-0)第248-249页描述的方法,具体使用第249页第3-5行所述的“固定漏斗法”。需要说明的是,表征或者测定本发明组合物颗粒/粉末休止角的方法有许多,例如在奚念朱主编的第三版《药剂学》教科书还列举了其它一些测定方法。在本发明上下文中,如果未另外说明,表征或者测定本发明组合物颗粒/粉末休止角的方法是使用上述“固定漏斗法”进行的。

[0055] 本发明人还发现,具有特定粒度特征的本发明组合物具有一些令人期待的独特特点。因此,根据本发明第一方面的组合物,其粒度为:65%以上的粒子径在50目~80目之间。根据本发明第一方面的组合物,其粒度为:70%以上的粒子径在50目~80目之间。根据本发明第一方面的组合物,其粒度为:75%以上的粒子径在50目~80目之间。

[0056] 根据本发明第一方面的组合物,其配方中除了氯化钾、氯化钠、枸橼酸钠和葡萄糖四种物料外,基本上未另外添加其它物料。然而本领域技术人员理解,本发明组合物中还可添加适量的非活性成分,例如可以添加少量的矫味剂,例如添加少许糖精钠以改进口感,或者例如添加少许着色剂以作为区分包装剂量用,这些少许的添加剂不会对本发明目的产生不良影响。

[0057] 本发明第二方面提供了制备本发明第一方面所述粉末组合物的方法,其包括以下步骤:

[0058] 使四种物料各自独立地或者任意两种或多种一起进行粉碎;

[0059] 将各粉碎的粉末混合均匀;分装到包装袋中,即得。

[0060] 根据本发明第二方面的方法,其中所述四种物料是各自独立地进行粉碎,然后进行混合的。

[0061] 根据本发明第二方面的方法,其中所述四种物料是一起混合并一同进行粉碎的。

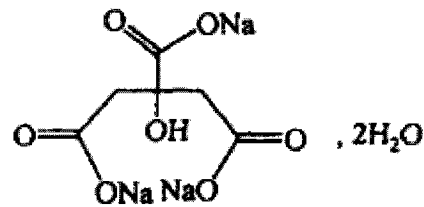
[0062] 在本发明第二方面方法的一个实施方案中,使所述物料在适宜的粉碎机上粉碎,粉碎过程中随时通过测定物料的休止角以监控物料的流动性(优选地使粉体物料的休止角达到本发明第一方面组合物所述范围),必要时随时监控物料的粒子尺寸变化和外观均匀度(在本发明中,上述随时监控物料的“粒子尺寸变化”可照本文所述方法A进行;“外观均匀度”可参考2012年版中国药典二部附录散剂项下[外观均匀度]检查法进行,以确保氯化钾、氯化钠和枸橼酸钠三者物料中的均匀度)。

[0063] 下面对本发明作进一步的说明。

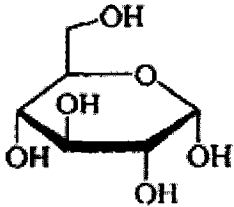
[0064] 在本发明中,术语“重量份”表示可以以任意重量单位或者质量单位计算的量,该量可以是整数量,亦可以是小数量。例如,在本发明组合物的一个实例中,例如在一个配方中,所述每1“重量份”可以表示约0.375g。由此,在一个实例的配方中,本发明组合物中包括约0.375g氯化钾、约0.65g氯化钠、0.725g枸橼酸钠、和3.375g葡萄糖。

[0065] 在本发明的一个实例中,所述枸橼酸钠是枸橼酸钠的二水合物,即下式所示化合物:

[0066]



[0067] 在本发明的一个实例中,所述葡萄糖是无水葡萄糖,即下式所示化合物:



[0068] 在本发明中,短语“65%以上的粒子径在 50 目~80 目之间”用于表征本发明呈粉末状的组合物粉体的物理尺寸,其含义是,本发明组合物中有 65% (w/w) 以上的粒子,这些粒子能够通过 50 目的药筛但不能通过 80 目的药筛。其它类似表述的短语亦有类似含义。本领域技术人员容易理解,上述表征组合物粉体的物理尺寸的短语“65%以上的粒子径在 50 目~80 目之间”至少可以通过以下方法 A 测定得到:

[0069] 方法 A:方法照 2010 年版的中华人民共和国药典二部(国家药典委员会编,中国医药科技出版社出版,ISBN 978-7-5067-4438-6,在本发明中可简称为 2012 年版中国药典二部)附录 IX E “粒度和粒度分布测定法”中的第二法(筛分法),用“手动筛分法”中的“双筛分法”进行;上层药筛为 50 目,下层药筛为 80 目;取截留在两个药筛之间的颗粒/粉末,称定重量,计算其所占比例(%)。

[0070] 如果该测定结果在 65% 以上,则符合短语“65%以上的粒子径在 50 目~80 目之间”的规定。另外,如果测定结果为 75%,则表示该组合物有 75% 的粒子可通过 50 目筛但是不能通过 80 目筛。

[0071] 需要说明的是,表征或者测定本发明组合物颗粒/粉末物理尺寸的方法有许多,例如在 2010 年版的中华人民共和国药典二部附录 IX E “粒度和粒度分布测定法”中还描述了其它一些测定方法。在本发明上下文中,如果未另外说明,表征或者测定本发明组合物颗粒/粉末物理尺寸的方法是使用上述方法 A 进行的。

[0072] 在本发明中,如未另外说明,%是指重量百分数。

[0073] 在本发明中,制备本发明组合物时需要将各种物料粉碎到规定性能即具有特定的休止角,以及任选地粉碎到规定的粒子大小。就实现本发明目的而言,粉碎的方法以及所用设备是不受特别限制的,例如可以使用搅拌式粉碎法(例如剪切搅拌),还可以使用研磨法(例如球磨法)等,只要在粉碎过程中监测本发明组合物的粉体特征例如休止角即可。就本发明组合物而言,它的四种物料特别是无水葡萄糖、枸橼酸钠二水合物以及氯化钠和氯化钾未经粉碎直接混合时,流动性非常好经测定直接混合的混合物体休止角可达到 30 度以下,然而在粉碎的过程中,随着粒度的降低,休止角会慢慢增大,基于此特征,在此休止角逐渐增大的过程中可以获得具有本发明期待的流动性特别是具有特定休止角的粉体。

[0074] 在本发明中,表示粒子大小或者药筛规格的“目”具有本领域技术人员公知的含义,特别地,对于本发明而言,其具有 2010 年版的中华人民共和国药典二部凡例“计量”项下第二十八条第(9)款关于该药典所用药筛的含义。

## 具体实施方式

[0075] 以下通过实施例进一步详细描述本发明,但本发明不应局限于这些实施例。在下面实施例中,以“重量份”表述配方组成时,均以制备总量 5kg 组合物的量投料。在下面实施例中,提及葡萄糖时,如未另外说明,使用的是无水葡萄糖。在下面实施例中,提及枸橼酸钠时,如未另外说明,使用的是枸橼酸钠二水合物。在下面实施例中,制备的组合物可以密封包装在纸铝复合膜袋中,每袋可以为大约 3g ~ 30g,例如每袋约 5.125g 或者其 2 倍、2.5 倍、3 倍、4 倍、5 倍的量,或者例如每袋约 5.58g 或者其 2 倍、2.5 倍、3 倍、4 倍、5 倍的量,如未另外说明,每包分装量为 5.125g。

### [0076] 实施例 1

[0077] 处方:1 重量份的氯化钾、1.73 重量份的氯化钠、1.93 重量份的枸橼酸钠、和 9 重量份的葡萄糖。

### [0078] 制备方法:

[0079] (1) 称取相应量的各物料,混合均匀;

[0080] (2) 在适宜的粉碎机上粉碎,粉碎过程中随时监控物料的流动性(以休止角为参数),同时还可以监测粒子尺寸变化和外观均匀度(在本发明中,上述随时监控物料的“粒子尺寸变化”可照上文所述方法 A 进行;“外观均匀度”可参考 2012 年版中国药典二部附录散剂项下[外观均匀度]检查法进行;流动性参数休止角照固定漏斗法测定);

[0081] (3) 待物料粉体经固定漏斗法测定,休止角在 35° ~ 40° 时,停止粉碎,分包装,即得组合物(可记为 R1,下文所得本发明组合物可类似表示)。

### [0082] 实施例 2

[0083] 处方:1 重量份的氯化钾、2.33 重量份的氯化钠、1.93 重量份的枸橼酸钠、和 13.3 重量份的葡萄糖。

[0084] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R2)。

### [0085] 实施例 3

[0086] 处方:1 重量份的氯化钾、2.4 重量份的氯化钠、1.6 重量份的枸橼酸钠、和 14 重量份的葡萄糖。

[0087] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R3)。

### [0088] 实施例 4

[0089] 处方:1 重量份的氯化钾、1.5 重量份的氯化钠、2.2 重量份的枸橼酸钠、和 7 重量份的葡萄糖。

[0090] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R4)。

### [0091] 实施例 5

[0092] 处方:1 重量份的氯化钾、1.65 重量份的氯化钠、2.03 重量份的枸橼酸钠、和 8.55 重量份的葡萄糖。

[0093] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R5)。

### [0094] 实施例 6

[0095] 处方:1 重量份的氯化钾、1.82 重量份的氯化钠、1.84 重量份的枸橼酸钠、和 9.45 重量份的葡萄糖。

[0096] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R6)。

[0097] 实施例 7

[0098] 处方:1 重量份的氯化钾、2.45 重量份的氯化钠、1.84 重量份的枸橼酸钠、和 14 重量份的葡萄糖。

[0099] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R7)。

[0100] 实施例 8

[0101] 处方:1 重量份的氯化钾、2.22 重量份的氯化钠、2.03 重量份的枸橼酸钠、和 12.67 重量份的葡萄糖;此外还加入总物料重量 0.01% 的糖精钠,以用于改善口感。

[0102] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,得本发明组合物(可记为 R8)。

[0103] 经测定,以上实施例 1-8 粉体的粒度为:65% 以上的粒子径在 50 目~80 目之间。

[0104] 实施例 9

[0105] 处方:同实施例 1。

[0106] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,但在控制粉碎过程中粉体的流动性时,制备得到具有不同休止角的组合物,分别如下:

[0107] 控制粉体休止角达到  $25 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-1;

[0108] 控制粉体休止角达到  $27 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-2;

[0109] 控制粉体休止角达到  $29 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-3;

[0110] 控制粉体休止角达到  $31 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-4;

[0111] 控制粉体休止角达到  $33 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-5;

[0112] 控制粉体休止角达到  $35 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-6;

[0113] 控制粉体休止角达到  $37 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-7;

[0114] 控制粉体休止角达到  $39 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-8;

[0115] 控制粉体休止角达到  $41 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-9;

[0116] 控制粉体休止角达到  $43 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-10;

[0117] 控制粉体休止角达到  $45 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-11;

[0118] 控制粉体休止角达到  $47 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-12;

[0119] 控制粉体休止角达到  $49 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-13;

[0120] 控制粉体休止角达到  $51 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-14;

[0121] 控制粉体休止角达到  $53 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-15;

[0122] 控制粉体休止角达到  $55 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-16;

[0123] 控制粉体休止角达到  $57 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R9-17。

[0124] 实施例 10

[0125] 处方:同实施例 2。

[0126] 制备方法:参照实施例 1 的方法进行,但在控制粉碎过程中粉体的流动性时,制备得到具有不同休止角的组合物,分别如下:

[0127] 控制粉体休止角达到  $25 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R10-1;

[0128] 控制粉体休止角达到  $27 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R10-2;

[0129] 控制粉体休止角达到  $29 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R10-3;

[0130] 控制粉体休止角达到  $31 \pm 1^\circ$ ,得组合物 R10-4;



- [0131] 控制粉体休止角达到  $33 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-5 ;
- [0132] 控制粉体休止角达到  $35 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-6 ;
- [0133] 控制粉体休止角达到  $37 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-7 ;
- [0134] 控制粉体休止角达到  $39 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-8 ;
- [0135] 控制粉体休止角达到  $41 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-9 ;
- [0136] 控制粉体休止角达到  $43 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-10 ;
- [0137] 控制粉体休止角达到  $45 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-11 ;
- [0138] 控制粉体休止角达到  $47 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-12 ;
- [0139] 控制粉体休止角达到  $49 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-13 ;
- [0140] 控制粉体休止角达到  $51 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-14 ;
- [0141] 控制粉体休止角达到  $53 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-15 ;
- [0142] 控制粉体休止角达到  $55 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-16 ;
- [0143] 控制粉体休止角达到  $57 \pm 1^\circ$  ,得组合物 R10-17。

[0144] 另外,参考以上 R9-6,不同的是仅将其中的无水葡萄糖替换为葡萄糖一水合物,即得组合物(记为 R9-18)。

[0145] 另外,参考以上 R10-6,不同的是仅将其中的无水葡萄糖替换为葡萄糖一水合物,即得组合物(记为 R10-18)。

[0146] 在以上实施例 9 和实施例 10 中,休止角小于  $30^\circ$  的粉体,其粒子较粗,仅有不到 50% 的粒子径在 50 目~80 目之间,有较多粒子不能通过 50 目筛子,例如 R9-1 和 R10-1 两个试样,其仅有约 26% 的粒子径在 50 目~80 目之间。然而,当休止角小于  $45^\circ$  时,粉体粒子较细,仅有不到 45% 的粒子径在 50 目~80 目之间,有较多粒子通过 80 目筛子,例如 R9-14 和 R10-14 两个试样,其仅有约 31% 的粒子径在 50 目~80 目之间。

#### [0147] 实施例 11

[0148] 处方:同实施例 1。

[0149] 制备方法:基本同实施例 1,但是通过监控粉体粉碎过程中,随时测定粉体的的粒子尺寸变化和外观均匀度:

[0150] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 30% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-1);

[0151] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 40% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-2);

[0152] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 50% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-3);

[0153] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 60% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-4);

[0154] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 65% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-5);

[0155] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 70% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-6);

[0156] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 75% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止

粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-7);

[0157] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 80% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-8);

[0158] 待物料的粒子尺寸经方法 A 检测,有约 85% 的粒子径在 50 目~80 目之间时,停止粉碎,分包装,即得组合物(记为 R11-9)。

[0159] 实施例 12

[0160] 处方:氯化钠 3.5 重量份,氯化钾 1.5 重量份,碳酸氢钠 2.5 重量份,无水葡萄糖 20 重量份。

[0161] 制备方法:照上文组合物 R9-6 制法进行,控制粉体休止角达到  $35 \pm 1^\circ$ ,分包装,即得组合物(记为 R12-1)。

[0162] 另外,参照上文组合物 R9-6 进行制备,不同的仅是将其中的无水葡萄糖替换为葡萄糖一水合物,控制粉体休止角达到  $35 \pm 1^\circ$ ,分包装,即得组合物(记为 R12-2)。

[0163] 试验例 1:考察组合物的性状变化

[0164] 上文各实施例制备的样品,每袋密封分装 5.125g。

[0165] 本发明可以照以下方法测试各实施例制备的组合物中枸橼酸钠的含量:取组合物约 2.1g,精密称定,置 100ml 量瓶中,加冰醋酸 80ml,振摇,加热至  $50^\circ\text{C}$ ,放冷,加冰醋酸稀释至刻度,摇匀,静置,精密量取上清液 20ml,加结晶紫指示液 1 滴,用高氯酸滴定液 (0.1mol/L) 滴定至溶液显蓝色,并将滴定结果用空白试验校正。每 1ml 高氯酸滴定液 (0.1mol/L) 相当于 9.803mg 的  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。

[0166] 针对各个实施例制备的各配方样品(每个配方制备的为一批样品),每批样品随机抽取 20 包,照上文所述方法测试其中枸橼酸钠的含量,以枸橼酸钠在组合物中所占的百分数表示枸橼酸钠含量,然后计算枸橼酸钠含量的平均值以及标准偏差,并计算各批样品 20 个试样中枸橼酸钠含量的相对标准偏差 (RSD, %),结果显示如下:

[0167]

样品	RSD	样品	RSD	样品	RSD	样品	RSD
R1	2.93	R9-7	3.34	R10-3	7.92	R10-17	15.9
R2	3.28	R9-8	3.92	R10-4	3.22	R10-18	8.87
R3	2.78	R9-9	2.67	R10-5	1.93	R11-1	15.3
R4	3.82	R9-10	1.87	R10-6	3.29	R11-2	16.6
R5	2.26	R9-11	4.07	R10-7	2.02	R11-3	9.31
R6	4.02	R9-12	7.78	R10-8	2.89	R11-4	7.52
R7	3.23	R9-13	8.42	R10-9	4.11	R11-5	4.21
R8	2.93	R9-14	9.73	R10-10	3.20	R11-6	3.11

R9-1	17.2	R9-15	12.5	R10-11	2.73	R11-7	2.98
R9-2	13.9	R9-16	14.1	R10-12	8.02	R11-8	3.36
R9-3	7.75	R9-17	16.3	R10-13	8.97	R11-9	2.34
R9-4	3.92	R9-18	9.53	R10-14	10.8	R12-1	3.28
R9-5	4.11	R10-1	16.4	R10-15	12.3	R12-2	2.08
R9-6	2.87	R10-2	14.6	R10-16	13.9		

[0168] 通常来讲,对于本发明组合物,以其中较少组份枸橼酸钠的含量评价产品的含量差异是比较好的选项,并且通常而言,对于本发明组合物,其枸橼酸钠的RSD在5%以下是优选的,RSD在7.5%以上时人们会对药品质量产生疑虑,当RSD大于10%时该药品基本上不能被本领域技术人员接受。

[0169] 试验例2:考察组合物的性状变化

[0170] 上文各实施例制备的样品,每袋密封分装5.125g。

[0171] 将R11-1至R11-9九个样品样品在55℃放置40天,用下面方法测试各试样的溶解速度变化:

[0172] (1) 取待测样品1包,倾入装有100ml双蒸水的烧杯中,烧杯容量为500ml,直径约9.2cm;向水中倾入样品时,尽量快地倾入,并且尽量均匀分布在烧杯底;整个过程中烧杯静置,不进行搅拌;计算从倾入样品到完全溶解的时间,每个试样重复5次,取均值作为该样品的溶解时间;

[0173] (2) 未经55℃放置40天处理样品的溶解时间为 $t_1$ (秒),经55℃放置40天处理样品的溶解时间为 $t_2$ (秒),以下式计算溶解时间变化百分数 $\Delta t(\%)$ :

$$[0174] \quad \Delta t(\%) = \frac{t_2 - t_1}{t_1} \times 100\%$$

[0175] 上文制备的各试样,经测定溶解时间变化百分数,结果显示,R11-1至R11-4四个样品的 $\Delta t(\%)$ 在75~130%之间,并且在50目~80目之间的粒子越少, $\Delta t(\%)$ 越大,例如R11-1的 $\Delta t(\%)$ 为75.8%,R11-3的 $\Delta t(\%)$ 为94.5%;而R11-5至R11-9五个样品的 $\Delta t(\%)$ 在15~45%之间,例如R11-5的 $\Delta t(\%)$ 为43.8%,例如R11-8的 $\Delta t(\%)$ 为16.4%。经另外测定,以上R11-1至R11-4四个样品的休止角 $< 30^\circ$ ,R11-5至R11-9五个样品的休止角在 $33^\circ \sim 39^\circ$ 之间。

[0176] 在发明人的另外的试验中,用实施例1和实施例2的样品,在40℃下放置6个月,结果显示其碱度均在7.0~8.8之间,总钠量、钾量、总氯量以及枸橼酸钠(二水合物)和无水葡萄糖的含量,与0月样品(即,未经40℃放置6个月处理)含量相比,均在95%~105%之间。显示本发明组合物具有良好的药学性能。