

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015070.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 13 日

[11] 公开号 CN 101431982A

[22] 申请日 2007.4.26

[21] 申请号 200780015070.2

[30] 优先权

[32] 2006.4.26 [33] US [31] 60/745,653

[86] 国际申请 PCT/GB2007/001552 2007.4.26

[87] 国际公布 WO2007/125339 英 2007.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.27

[71] 申请人 罗斯蒙特制药有限公司

地址 英国利兹

[72] 发明人 P·德莱佛

[74] 专利代理机构 上海三和万国知识产权代理事务
所

代理人 章鸣玉

权利要求书 4 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

口服液体组合物

[57] 摘要

一种适合于口服给药的混悬液，包含辛伐他汀、至少一种助悬剂和至少一种防腐剂，其中至少 90wt% 辛伐他汀颗粒的直径小于 100 μm 。本发明也包括混悬液的应用及混悬液的制备方法。

- 1、一种适合于口服给药的混悬液，包含辛伐他汀、至少一种助悬剂和至少一种防腐剂，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 $100\mu\text{m}$ 。
- 2、如权利要求 1 所述的混悬液，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 $80\mu\text{m}$ 。
- 3、如权利要求 1 所述的混悬液，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 $50\mu\text{m}$ 。
- 4、如权利要求 1 所述的混悬液，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 $30\mu\text{m}$ 。
- 5、如权利要求 1 所述的混悬液，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 $20\mu\text{m}$ 。
- 6、如权利要求 1 所述的混悬液，其中混悬液的 pH 约小于或等于 7。
- 7、如权利要求 6 所述的混悬液，其中 pH 的范围约为 4~7。
- 8、如权利要求 6 所述的混悬液，其中 pH 的范围约为 6.4~7。
- 9、如权利要求 1 所述的混悬液，其中混悬液还包括一个缓冲系统。
- 10、如权利要求 9 所述的混悬液，其中缓冲系统包含一种或多种磷酸盐、一种或多种柠檬酸盐，或它们的混合物。
- 11、如权利要求 10 所述的混悬液，其中所述一种多种磷酸盐的浓度范围约为 5~20mg/5ml 混悬液。
- 12、如权利要求 10 所述的混悬液，其中所述一种或多种磷酸盐包括无水磷酸氢二钠。
- 13、如权利要求 12 所述的混悬液，其中无水磷酸氢二钠的浓度范围约为 5~20mg/5ml 混悬液。
- 14、如权利要求 10 所述的混悬液，其中所述一种或多种柠檬酸盐的浓度范围约为 2~10mg/5ml 混悬液。
- 15、如权利要求 10 所述的混悬液，其中所述一种或多种柠檬酸盐为 2-羟基丙烷-1, 2, 3-三羧酸。
- 16、如权利要求 15 所述的混悬液，其中 2-羟基丙烷-1, 2, 3-三羧酸的浓度范围约为 2~10mg/5ml 混悬液。
- 17、如权利要求 1 所述的混悬液，其中所述防腐剂的浓度范围约为 5~20mg/5ml 混悬液。
- 18、如权利要求 1 所述的混悬液，其中所述防腐剂包括一种或多种羟基苯甲酸酯。
- 19、如权利要求 18 所述的混悬液，其中所述一种或多种羟基苯甲酸酯的浓度范围约为 5~20mg/5ml 混悬液。

20、如权利要求 18 所述的混悬液，其中所述一种或多种羟基苯甲酸酯选自羟苯甲酯、羟苯乙酯和羟苯丙酯和它们的混合物。

21、如权利要求 20 所述的混悬液，其中所述一种或多种羟基苯甲酸酯的浓度范围约为 5~20mg/5ml 混悬液。

22、如权利要求 1 所述的混悬液，其中所述至少一种助悬剂选自硅酸盐、羧甲基纤维素盐、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、树胶和它们的混合物。

23、如权利要求 22 所述的混悬液，其中所述至少一种助悬剂的浓度范围约为 20~50mg/5ml 混悬液。

24、如权利要求 1 所述的混悬液，其中所述至少一种助悬剂选自硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、黄原胶和它们的混合物。

25、如权利要求 24 所述的混悬液，其中所述至少一种助悬剂的浓度范围约为 20~50mg/5ml 混悬液。

26、如权利要求 1 所述的混悬液，还包括一种或多种分散剂。

27、如权利要求 26 所述的混悬液，其中所述一种或多种分散剂的浓度范围约为 0.01~0.2mg/5ml 混悬液。

28、如权利要求 26 所述的混悬液，其中所述一种或多种分散剂包括十二烷基硫酸钠。

29、如权利要求 28 所述的混悬液，其中所述一种或多种分散剂的浓度范围约为 0.01~0.2mg/5ml 混悬液。

30、如权利要求 1 所述的混悬液，其中所述混悬液还包括一种或多种下述添加组分：消泡剂、抗氧化剂、增甜剂、香料和操作助剂。

31、如权利要求 30 所述的混悬液，其中所述添加组分选自二甲硅油、抗坏血酸、蔗糖、糖精、乙酰舒泛 K、阿斯巴甜、乙二醇和它们的混合物。

32、如权利要求 1 所述的混悬液，其中所述混悬液不含或基本不含下述一种或多种成分：糖、乳糖、抗氧化剂、麸质和乙醇。

33、如权利要求 1 所述的混悬液，其中辛伐他汀的浓度范围约为 10~400mg/5ml 混悬液。

34、如权利要求 33 所述的混悬液，其中辛伐他汀的浓度范围约为 10~100mg/5ml 混悬液。

35、如权利要求 34 所述的混悬液，其中辛伐他汀的浓度范围约为 20~80mg/5ml 混悬液。

36、如权利要求 35 所述的混悬液，其中辛伐他汀的浓度范围约为 20~40mg/5ml 混悬液。

37、如权利要求 36 所述的混悬液，其中辛伐他汀的浓度约为 20mg/5ml 混悬液。

38、如权利要求 36 所述的混悬液，其中辛伐他汀的浓度约为 40mg/5ml 混悬液。

39、一种降低和/或控制人或动物的胆固醇和/或血液低密度脂蛋白水平的方法，包括给所述人或动物口服有效量的权利要求 1 所述的混悬液。

40、一种治疗人或动物高脂血症或高胆固醇血症的方法，包括服用有效量的权利要求 1 所述的混悬液。

41、一种适合于口服给药的混悬液，包括约 20mg 辛伐他汀/5ml 混悬液和选自硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、黄原胶及其混合物的至少一种助悬剂，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 50 μm 。

42、如权利要求 41 所述的混悬液，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 20 μm 。

43、一种降低和/或控制人或动物的胆固醇和/或血液低密度脂蛋白水平的方法，包括给所述人或动物服用有效量的权利要求 42 所述的混悬液。

44、一种治疗高脂血症或高胆固醇血症的方法，包括服用有效量的权利要求 42 所述的混悬液。

45、一种适合于口服给药的混悬液，包括约 40mg 辛伐他汀/5ml 混悬液和选自硅酸镁铝、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、黄原胶及其混合物的至少一种助悬剂，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 50 μm 。

46、如权利要求 45 所述的混悬液，其中辛伐他汀颗粒的 d_{90} 约小于 20 μm 。

47、一种降低和/或控制人或动物的胆固醇和/或血液低密度脂蛋白水平的方法，包括给所述人或动物服用有效量的权利要求 45 所述的混悬液。

48、一种治疗高脂血症或高胆固醇血症的方法，包括服用有效量的权利要求 45 所述的混悬液。

49、一种辛伐他汀混悬液的制备方法，包括以下步骤：

- a、将一种或多种助悬剂加入纯水中；
- b、加入一种或多种防腐剂；
- c、加入辛伐他汀，混合至湿透；
- d、调整 pH，如必要，直至 pH 小于或等于 7.0；和
- e、加入纯水以补足终体积。

50、如权利要求 49 所述的方法，其中加入辛伐他汀和调整 pH 的步骤在其它步骤

之前进行。

51、如权利要求 49 所述的方法，其中加入辛伐他汀和调整 pH 的步骤在除了步骤 e 之外的其它步骤之后进行。

52、如权利要求 49 所述的方法，还包括加入分散剂的步骤。

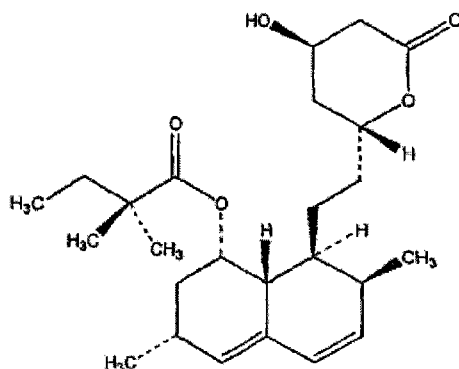
口服液体组合物

发明领域

本发明涉及适合于口服给药的包含辛伐他汀的液体药物组合物。本发明也涉及利用液体组合物治疗人或动物的方法。

背景技术

辛伐他汀 ($C_{25}H_{38}O_5$) 是 2,2-二甲基-1,2,3,7,8,8a-六氢-3,7-二甲基-8-[2-四氢-4-羟基-6-氧-2H-吡喃-2-基-乙基]-1-萘基丁酸酯, [1S-[1 α ,3 α ,7 β ,8 β (2S*,4S*),-8 $\alpha\beta$]], 属于他汀类化合物, 它的结构式为:



辛伐他汀是一种降脂剂, 它是由土曲霉的发酵产物中得到的。辛伐他汀经口服后由非活性内酯 (如上所示) 水解为相对应的 β -羟酸代谢产物形式。该 β -羟酸代谢产物是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂。该酶催化 HMG-CoA 转变为甲羟戊酸, 胆固醇的生物合成中的一个早期限速步骤。

辛伐他汀通过抑制内源胆固醇的产生, 有助于减少初期和中期冠心病, 例如心肌梗塞、心绞痛和诸如心房外围疾病、中风等心血管事件。

辛伐他汀是一种白色或类白色、不吸潮的、几乎不溶于水的晶状粉末。现有 Zocor® 品牌是以固体片剂形式出售的。该片剂为薄膜包衣片, 制剂中的其它组分包括抗氧化剂抗坏血酸和丁羟茴醚, 用以指示产品对氧化的敏感程度。最近可购得的 Zocor® 片剂含量为 10mg、20mg、40mg 和 80mg, 对于成人, 辛伐他汀的最高日剂量为 80mg/天。对于年龄范围在 10~17 岁的病人, 最高日剂量为 40mg/天。

辛伐他汀的制备方法已有描述, 例如美国专利 No.6,995,277; 6,984,399; 6,833,461;

6,825,362; 6,806,290; 6,797,831; 6,686,481; 6,649,775; 6,603,022; 6,576,775; 6,573,392; 6,506,929; 6,100,407 和 4,444,784。上述美国专利在此被整体引用作为参考。

许多病人，特别是年纪较大的，吞咽片剂和/或胶囊困难，这导致了压碎片剂和打开胶囊成为普遍的习惯。但对于这种习惯已产生了忧虑，特别是弄碎那些缓释或有肠衣的药品会导致超剂量，危害病人。压碎或打开药品给药构成了未经许可的药物使用方式，会使改变给药方式的人对引起的任何危害负责任。

现在正需要一种可以液体剂型购得、适合于口服给药的药品，同时经口服后可维持药物和/或它的活性代谢产物适合的生物利用度。因此，本发明寻求通过提供液体剂型、适合于口服给药、包含辛伐他汀的药物组合物以解决这些问题。优选的是，混悬液是一种水性悬液。

发明概述

根据本发明的第一个方面，提供了一种适合于口服给药的混悬液，包含辛伐他汀、至少一种助悬剂和至少一种防腐剂，其中至少 90wt% 的辛伐他汀的颗粒直径小于 100 μm 。

优选的是，至少 90wt% 辛伐他汀颗粒的直径约小于 80 μm ；更优选的是，至少 90wt% 辛伐他汀颗粒的直径约小于 50 μm ；更优选的是，至少 90wt% 辛伐他汀颗粒的直径约小于 30 μm ；最优选的是，至少 90wt% 辛伐他汀颗粒的直径约小于 20 μm 。

根据本发明的第二个方面，提供了本发明第一个方面所述混悬液作为药剂的应用。

根据本发明的第三个方面，提供了本发明第一个方面所述混悬液在制备治疗或预防高胆固醇血症药剂中的应用。高胆固醇血症可能是杂合子家族性高胆固醇血症，表明应用可能涉及诸如 10~17 岁的未成年人。

本发明的混悬液适合于治疗任何已使用辛伐他汀的已知状况和/或疾病。这包括初期和中期冠心病，例如心肌梗塞、心绞痛和诸如心房外围疾病、中风等心血管事件。

根据本发明的第四个方面，提供了一种降低和/控制人或动物的胆固醇和/或血低密度脂蛋白水平的方法，包括给所述人或动物口服有效剂量的本发明第一个方面所述混悬液。

优选的是，组合物不含或基本不含一种或多种糖、乳糖、抗氧化剂、麸质和乙醇。优选的是，组合物是水性组合物。

发明详述

本发明基于适合组分的选择加上适合的辛伐他汀颗粒大小(粒度),提供了一种显示至少可接受的稳定性和/或生物利用度和/或混悬液特性的基本均匀的组合物。本发明的混悬液显示合适的沉降速率和可接受的沉降和再分散性水平。

为了保持一段时间的均匀性,辛伐他汀原料的颗粒大小需要小心控制。至少保持90wt%辛伐他汀颗粒的直径小于 $100\mu\text{m}$ (即 $d_{90}<100\mu\text{m}$)。优选的是, $d_{90}<80\mu\text{m}$;更优选的是, $d_{90}<50\mu\text{m}$;更优选的是, $d_{90}<30\mu\text{m}$;最优选的是, $d_{90}<20\mu\text{m}$ 。辛伐他汀颗粒的 $d_{90}/\mu\text{m}$ 值是用购自 Malvern Instruments 的马尔文粒度分析仪(Mastersizer 型)测量的。将氦氖气体激光束投射穿过一个含有悬浮于水溶液中的辛伐他汀颗粒的透明测量皿。碰撞颗粒的光线以与颗粒大小成反比的角度发生散射。光检测器阵列在几个预设的角度测量光量,然后从试样和水性分散剂的折光率确定的理论颗粒预测的散射图像,通过微计算机系统处理与光通量值成比例的光信号,从而确定辛伐他汀的颗粒大小分布。

辛伐他汀颗粒可轻微捣碎制备,如碾磨或磨碎。可采用塑料珠或颗粒,如尼龙、碾磨或磨碎辅助物等进行捣碎。辛伐他汀颗粒可以以已知的颗粒大小分类操作进行处理,如筛选和/或离心法,从而获得具有所需颗粒大小和/或分布的颗粒。

辛伐他汀可以适量存在,每5ml混悬液中约含10mg~400mg辛伐他汀,例如约10mg/5ml、约20mg/5ml、约40mg/5ml和约80mg/5ml。优选的是,每5ml混悬液中约含10~100mg辛伐他汀;更优选的是,每5ml约含20~80mg;更优选的是,每5ml约含20~40mg;最优选的是,每5ml含20mg辛伐他汀或每5ml含40mg辛伐他汀。

为了使组合物在适当的一段时间内保持稳定性,可将pH保持在使组合物呈酸性或中性(即使可耐受弱碱环境),比如pH约为7.1或7.2。这样,pH值约较佳约为7或更小,例如约4~7,更佳约为6.4~7。辛伐他汀的水解速率受pH影响,本发明者发现采用适宜的pH缓冲系统较好。优选的缓冲系统可包含或基本由一种或多种磷酸盐和/或一种或多种柠檬酸盐组成,例如,无水磷酸氢二钠和/或柠檬酸一水合物(2-羟基丙烷-1,2,3-三羧酸)。柠檬酸盐如柠檬酸一水合物的合适浓度范围约为每5ml混悬液中约2~10mg混悬液,优选约3~7mg。磷酸盐如无水磷酸氢二钠的合适浓度约为每5ml混悬液中约5~20mg混悬液,优选约8~15mg。

使用一种或多种在所需pH范围内起效的防腐剂是必需的。优选的防腐剂,如抗微生物防腐剂,包括一种或多种羟基苯甲酸酯。这些羟基苯甲酸酯较佳为选自羟苯甲酸酯、羟苯乙酯和羟苯丙酯中的一种或多种。防腐剂的浓度最适为在最小浓度内可提供

充分的微生物保护。总的来说，一种或多种防腐剂（如苯甲酸盐）的浓度范围通常为每 5ml 混悬液中约不少于 175mg，例如约 5~20mg，优选的是，约 9~14mg。

辛伐他汀疏水性强且不易分散于水中。可采用高剪切混合使辛伐他汀分散到适合的程度。为了使产品充气程度降到最低，可使用一种或多种分散剂或湿润剂（或表面活性剂）。在本发明中适合采用离子和/或非离子型表面活性剂。分散剂的合适例子为包含一个硫酸盐部分，例如十二烷基硫酸钠被发现特别有用，因其具有促进辛伐他汀分散到水中而不混入空气的能力。分散剂或湿润剂加上水的量可最适化为达到辛伐他汀迅速湿润的量。分散剂或湿润剂的合适量约在约 0.01mg 至不导致混悬液起泡量的范围，例如，每 5ml 混悬液中约 0.2mg，优选的是，每 5ml 混悬液中约 0.03~0.1mg。

混悬液的粘度可用悬浮剂加以控制。合适的悬浮剂选自以下物质中的一种或多种：硅酸盐，包括硅酸镁铝；羧甲基纤维素盐例如羧甲基纤维素钠；甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素；海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮；树胶例如黄原胶。一种或多种悬浮剂的合适量一定程度上取决于特定的悬浮剂，然而，一般来说，一种或多种悬浮剂的浓度约为 20~50mg/5ml 混悬液。

本发明的组合物可任选地包括一种或多种添加组分。这些添加组分包括以下一种或多种：消泡剂例如二甲硅油；抗氧化剂例如抗坏血酸；增甜剂例如蔗糖、糖精如糖精钠、乙酰舒泛或阿斯巴甜，优选人造甜味剂；香料；操作助剂。任何合适的香料都可用于本发明，这些合适的香料是本领域公知的。有助于溶解一种或多种防腐剂及分散一种或多种悬浮剂的合适的操作助剂包括二醇类，例如丙二醇。

为了配制本发明的组合物，较好的是任选地在分散剂存在下，将辛伐他汀和控制 pH 在所需范围内的物质混合在水溶液中，以使辛伐他汀充分地稳定化。优选的是，将辛伐他汀湿透。将辛伐他汀的缓冲溶液与包含至少一种悬浮剂和至少一种防腐剂的水溶液合并，较好的是高剪切混合。在与辛伐他汀缓冲溶液混合前也可将悬浮剂和防腐剂的水溶液高剪切混合。

实施例

本发明的实施方式现仅用实施例进行描述，参见下面的实施例。

材料

除了香料和二甲硅油，其它所有材料均为欧洲药典要求规格，并可在市场上买到。香料为制造厂商要求规格，二甲硅油为美国药典 29（USP 29）要求规格。根据英国药典 2004/欧洲药典第四版，辛伐他汀依据无水物计算，可包含 97.0~102.0%辛伐他汀。

实施例 1

包含 20mg/5ml 辛伐他汀的制剂制备如下。物质含量如表 1 所示。

向装有纯水 (A) 的主制造瓶中加入硅酸镁铝, 然后用高剪切混合机混合 30 分钟。将丙二醇和甲基乙基丙基羟基苯甲酸酯加入一个分离器, 混合至溶解。将 Carmellose Sodium 7H3SF (羧甲基纤维素钠) 加入上面所形成的溶液中, 混合至分散。将所得溶液加入主容器内, 用高剪切混合机混合 5 分钟, 将二甲硅油加入主容器内, 用高剪切混合机混合 2 分钟。将纯水 (B)、柠檬酸和无水磷酸氢二钠在另一个容器中混合直至溶解, 将十二烷基硫酸钠加入该溶液中轻轻混合直至溶解, 再将辛伐他汀 ($d_{90} < 20\mu\text{m}$) 加入该溶液中混合直至湿透。将形成的分散液加入主制造器中, 用高剪切混合机混合 2 分钟。用叶片状搅拌机替代高剪切混合机, 加入乙酰舒芬 K 混合 5 分钟, 加入香料 (如柠檬或草莓) 混合 5 分钟。同时监控产物的 pH 值, 如果产物的 pH 值在优选范围约 6.4~7.0 之外, 则用 10% w/w 柠檬酸一水合物溶液调节降低 pH 值, 或用 1.0% w/w 无水磷酸氢二钠溶液增加 pH 值。将纯水加入主容器以补足终体积, 并使用叶片状搅拌机混合 5 分钟。

表 1 (20mg/5ml)

成分	含量 (每 5ml 终产物)	含量 (每升终产物)
纯水 (A)	3500 mg	700.00 g
硅酸镁铝	20 mg	4.00 g
丙二醇	75 mg	15.00 g
羟苯甲酯	8 mg	1.60 g
羟苯乙酯	2 mg	0.40 g
羟苯丙酯	0.8 mg	0.16 g
羧甲基纤维素钠 7H3SF	10 mg	2.00 g
二甲硅油	1 mg	0.20 g
纯水 (B)	1000 mg	200.00 g
柠檬酸	3.75 mg	0.75 g
磷酸氢二钠 (无水)	11.25 mg	2.25 g
十二烷基硫酸钠	0.05 mg	0.01 g
辛伐他汀	20 mg	4.00 g

乙酰舒泛 K	2.5 mg	0.50 g
草莓香料	15 mg	3.00 g

按照表 1 再制备试样，其中羟苯甲酯的量为 9mg。这样可使组合物有较长的贮存期（货架寿命）。

实施例 2

除了物质含量如表 2 所示外，按照实施例 1 的步骤制备包含 40mg/5ml 辛伐他汀的制剂。

表 2 （40mg/5ml）

成分	含量 (每 5ml 终产物)	含量 (每升终产物)
纯水 (A)	3500 mg	700.00 g
硅酸镁铝	20 mg	4.00 g
丙二醇	75 mg	15.00 g
羟苯甲酯	8 mg	1.60 g
羟苯乙酯	2 mg	0.40 g
羟苯丙酯	0.8 mg	0.16 g
羧甲基纤维素钠 7H3SF	10 mg	2.00 g
二甲硅油	2 mg	0.40 g
纯水 (B)	1000 mg	200.00 g
柠檬酸	3.75 mg	0.75 g
磷酸氢二钠（无水）	11.25 mg	2.25 g
十二烷基硫酸钠	0.10 mg	0.02 g
辛伐他汀	20 mg	4.00 g
乙酰舒泛 K	2.5 mg	0.50 g
柠檬香料	15 mg	3.00 g

按照表 2 再制备试样，其中羟苯甲酯为 9mg。这样可使组合物有较长的贮存期。

实施例 3

在一定的温度范围内测试本发明组合物的稳定性，历时一个月。表 3 列出了实施

例 1 中羟苯甲酯含量为 9mg 的组合物的测试结果，表 4 列出了实施例 2 中羟苯甲酯含量为 9mg 的组合物的测试结果。

结果

表 3

测试	t=0	<u>t=1 个月</u> <u>(4℃)</u>	<u>t=1 个月</u> <u>(25℃)</u>	<u>t=1 个月</u> <u>(30℃)</u>	<u>t=1 个月</u> <u>(40℃)</u>	<u>t=1 个月</u> <u>(50℃)</u>
外观	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀
气味	草莓	草莓	草莓	草莓	草莓	草莓
pH	6.7	6.8	6.9	6.8	6.8	6.7
每 ml 重量 (g)	1.006	1.007	1.007	1.007	1.007	1.007
辛伐他汀 含量测定 (%)	98.62	98.89	98.80	97.87	96.46	90.89
辛伐他汀酸 含量测定 (%)	0	0.1	0.6	1.0	3.0	8.0
尼泊金甲酯 含量测定	100.65	98.68	99.51	98.87	97.27	94.67
羟苯乙酯 含量测定	99.81	99.71	100.53	100.25	99.29	98.33
羟苯丙酯 含量测定	100.07	98.88	99.26	100.29	99.36	98.44

表 4

测试	t=0	t=1 个月 (4℃)	t=1 个月 (25℃)	t=1 个月 (30℃)	t=1 个月 (40℃)	t=1 个月 (50℃)
外观	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀	白色、 无沉淀
气味	柠檬	柠檬	柠檬	柠檬	柠檬	柠檬
pH	6.7	6.7	6.8	6.7	6.8	6.7
每 ml 重量 (g)	1.007	1.007	1.007	1.007	1.007	1.007
辛伐他汀 含量测定 (%)	98.12	98.01	98.08	98.49	97.17	95.65
辛伐他汀酸 含量测定 (%)	0	0.1	0.3	0.6	1.5	4.4
尼泊金甲酯 含量测定	99.49	98.35	98.21	98.44	96.79	94.07
羟苯乙酯 含量测定	99.27	99.35	99.34	99.73	98.62	97.71
羟苯丙酯 含量测定	97.99	97.97	98.41	98.61	98.17	97.03

测试结果表明本发明的混悬液在一定的温度范围内显示可接受的货架寿命，且仍在要求的规格内。

除了 pH 值，用在本说明书中与数量或数值（例如重量、体积、长度、粒径、时间期限）相关的术语“约”指参考值的 $\pm 10\%$ 。例如，“约 5mg 重”包括 4.5~5.5 的重量范围。用在本说明中与 pH 值相关的术语“约”指 ± 0.2 个 pH 单位。例如，“pH 约 7.0”包括 6.8~7.2 的 pH 范围。

此处描述的每个专利、专利申请和出版物在此被整体引用作为参考。

上述实施例起更详细阐述本发明的作用，而无意以任何方式限制本发明的范围。尽管很明显，此处公开的本发明的优选实施方案完成了本发明目的、实现了其益处和优点，但可以理解，易于本发明进行修改、变更和变化而不背离所附权利要求的适当范围或合理含义。鉴于以上所述，除了那些在此已描述过的，本发明的不同变体对本技术领域人员是显而易见的。这些变体也意在落入所附权利要求的范围内。