

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/46

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98808262.4

[43]公开日 2000年9月20日

[11]公开号 CN 1267215A

[22]申请日 1998.7.23 [21]申请号 98808262.4

[30]优先权

[32]1997.7.23 [33]IT [31]MI97A001746

[86]国际申请 PCT/EP98/04517 1998.7.23

[87]国际公布 WO99/04765 英 1999.2.4

[85]进入国家阶段日期 2000.2.18

[71]申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

[72]发明人 P·奇斯 P·范图拉 R·密萨德里

G·布拉姆比拉 D·艾克比

[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 陈文平

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有泡腾酸碱对的药物组合物

[57]摘要

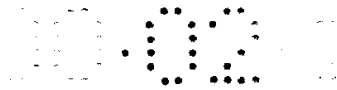
一种泡腾片形式的药物组合物,它含有活性成分和泡腾混合物,该泡腾混合物包括酸性成分和作为碱性成分的甘氨酸碳酸钠。优选的酸性成分是富马酸、马来酸或其盐。泡腾片通过在正常温湿条件下,用普通压片设备直接压制而成。

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

## 权利要求书

---

- 1、泡腾片形式的药物组合物，它含有活性成分和泡腾对，该泡腾对包括酸性成分和碱性成分，特征在于碱性成分是甘氨酸碳酸钠。
- 2、权利要求 1 的药物组合物，特征在于酸性成分是富马酸或其盐。
- 3、权利要求 1 的药物组合物，特征在于酸性成分是马来酸或其盐。
- 4、权利要求 1-3 的药物组合物，特征在于活性成分在水存在下是不稳定的。
- 5、权利要求 1-4 的药物组合物，它含有在水存在下不稳定的赋形剂。
- 6、权利要求 1-5 的药物组合物，它还含有环糊精。
- 7、权利要求 1-6 的药物组合物，特征在于活性成分是吡罗昔康- $\beta$ -环糊精复合物。
- 8、权利要求 1-7 的药物组合物，特征在于活性成分是左旋多巴甲酯与一水合卡比多巴的混合物。
- 9、权利要求 1-8 的药物组合物，特征还在于选自如下的至少一种另外的赋形剂：配位剂、润滑剂、甜味剂、增溶剂、着色剂、芳香剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂和它们的混合物。
- 10、权利要求 1-9 的药物组合物，其中的稀释剂是喷雾干燥的乳糖。
- 11、权利要求 1-10 的泡腾片形式的药物组合物，特征在于泡腾对被水或唾液激活，所述片剂在水中和直接放入口中时都基本上完全崩解。
- 12、权利要求 1-11 的药物组合物，特征在于泡腾片通过在正常温湿条件下，用普通压片设备直接压制而成。



# 说明书

## 含有泡腾酸碱对的药物组合物

本发明涉及含有泡腾酸碱对的口服给药的固体速溶药物组合物，它适宜溶于水或水溶液并适于吸吮。在剂型中，作为成人和儿童的共同选择形式，泡腾片占有重要的位置。许多药物，尤其是镇痛药、维生素和抗生素常被设计为这类形式。

泡腾片在加入冷水中时，常产生导致泡腾的气体并生成澄明透亮的溶液。产生泡腾的气体一般是二氧化碳，而二氧化碳是由一种酸和一种如碳酸盐或碳酸氢盐的碱反应生成的。

泡腾片至少由下列三种成分组成：

- 活性成分；
- 酸；
- 由碳酸盐或碳酸氢盐构成的碱性化合物（碱性成分）。

酸和碱是必要成分，当泡腾片与水接触时，它们导致泡腾和片剂的崩解。

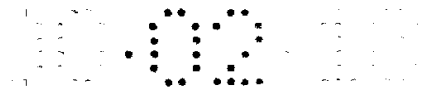
作为酸性成分，较为常用的是水合和无水形式的柠檬酸，但也可使用其它可食用的酸，如酒石酸、富马酸、己二酸、苹果酸。

代表产生泡腾的二氧化碳来源的碳酸盐通常是水溶性碱性碳酸盐。碳酸盐的选择非常重要，这是因为碳酸盐除提供泡腾外，它还能影响片剂的稳定性。

碳酸氢钠是一种最常使用的碳酸盐，因为它非常易溶并且成本低。另外，也可以使用通过加热普通碳酸氢钠使其颗粒表面转化为碳酸钠获得的改性碳酸氢钠，这种改性碳酸氢钠提高了片剂的稳定性。

也可使用其它生理可接受的碱金属或碱土金属碳酸盐，例如碳酸（氢）钾或钙盐、碳酸钠或甘氨酸碳酸钠。

泡腾片的组成还可包括润滑剂，它们需选自完全水溶的化合物，以形成澄明的溶液。这类润滑剂的实例是苯甲酸钠、乙酸钠、富马酸、4000



以上的聚乙二醇 (PEG)、丙氨酸和甘氨酸。

常规赋形剂, 如稀释剂、配位剂 (ligands)、缓冲剂、甜味剂、芳香剂、着色剂、增溶剂、崩解剂、润湿剂和其它常用的赋形剂可加到该制剂中。

泡腾片是一种方便、有吸引力的易于服用的剂型。然而这些优点常由于某些技术难题而被抵消, 最主要的两个技术难题是吸湿性和润滑性。

泡腾片的不稳定性、它们的易吸湿性和易失去反应性是公知的。由于在水存在下的不稳定性, 常规的湿法制粒和随后的颗粒压片都难于进行。

有时, 可使用很少量的水进行制粒, 例如通过与一水合柠檬酸融合, 该水合柠檬酸在加热下释放部分结晶水作为制粒液体。然后, 制粒必须在严格控制的相对湿度, 通常低于 20% 的条件下进行。

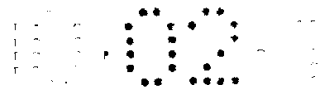
另一种在没有水相下的无水制粒技术, 使用挥发性的有机溶剂, 如乙醇进行制粒。但是, 这种技术要求具有严格控制相对湿度条件 (通常低于 20%) 和防爆设备的特殊制造环境。

另一种技术, 较为费时和耗力, 典型的是将酸性颗粒和碱性颗粒分别制粒, 随后将它们混合并压制成最终的药物组合物。

将配方成分的简单物理混合物直接压片代表了一种排除了上述技术困难的尝试。然而, 这种操作要在控制的温湿条件下进行, 例如在低于 20-25℃ 和相对湿度低于 30% 的条件下, 使用具有锥形冲模和面上为铬合金的冲头的压片机。

由于操作和稳定性问题, 这类制造方法不易应用于特定活性成分的泡腾片的制备, 所述特定活性成分是指不能湿法制粒或含有难除去的残留结晶水的。这类药物的代表性实例是药物环糊精复合物、水合活性成分和它们的盐, 它们在水的存在下可能存在着稳定性问题。当组合物含有带水合水或残留有难除去的水分的赋形剂时, 会遇到同样的问题。这类赋形剂的代表性实例是环糊精。

影响泡腾片制造的另一主要技术难题是润滑性, 因为润滑剂要具有良好的润滑性必须具有亲脂性, 但要获得足够的崩解性并快速生成澄明溶液, 它还应具有较高的水溶性。用作润滑剂的绝大多数物质, 如硬脂酸



镁是有效的，但是非水溶的。崩解后得到的溶液发混并常有股皂味。理想地是，需要一种具有高水溶性和可接受口味的无毒润滑剂。此外，泡腾碱本身难以被润滑，这部分是由于使用的原料的性质，部分是由于需要快速的片剂崩解作用，这些都限制了高百分比润滑剂的使用。

现在发现，泡腾片可通过简单的技术制备，这种技术具有直接工业应用性，它基于使用酸和甘氨酸碳酸钠的特定泡腾混合物，提供了足量泡腾气体，达到了快速分散和有助于配方成分溶解的作用，这正是本发明的目的。

本发明在第二方面，特别发现使用某些酸和甘氨酸碳酸钠的混合物可在普通的温湿条件下，采用标准制片技术通过直接压片制备泡腾片。

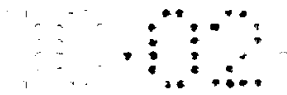
更出人意料地发现，该技术还可应用于不能湿法制粒或含有残留的难以除去的结晶水的活性成分和/或赋形剂。

本发明在另一方面发现，尽管存在环糊精带有水合水并且极易于吸湿的事实，但在含有作为包合复合物成分或作为赋形剂的环糊精的泡腾片制备中，使用某些酸/甘氨酸碳酸钠混合物特别有益。

可用于制备泡腾片的赋形剂的特性记述于 Aiache JM, Pharm Acta Helv 49 (5/6), 169-178, 1974 和 Boymond C, Labo-Pharma Probl Tech 25(271), 987-995, 1977.

无论如何，Faguet JP 等在 Labo-Pharma Probl Tech 26(274), 207-210 (1978) 中评价了水分对酸、碳酸盐和碳酸氢盐的稳定性影响后，得出的结论是当甘氨酸碳酸钠（它本身对水分敏感）与一种酸，尤其是柠檬酸混合得到的碳酸盐对水分非常不稳定，要较甘氨酸碳酸钠本身不稳定地多。

在一些专利中，在各种不同的赋形剂中，简单地提及过甘氨酸碳酸钠，作为泡腾混合物的可能组成，它可用于咀嚼片（EP 396335），用于当与水接触时形成悬浮液的制剂中（EP 528846），用于由独立的酸性和碱性颗粒构成的组合物，该组合物还可含有水分清除剂（ZA 9307745），用于口服的冷水可溶的含非甾类抗炎药的 $\beta$ -环糊精复合物制剂中，这类抗炎药是例如布洛芬、萘普生或酮洛芬（WO 9504528）。



然而，上述文献没有一篇教导了使用甘氨酸碳酸钠作为碱性成分制备泡腾片，也没有提及这样可能获得的益处。

在泡腾制剂中使用甘氨酸碳酸钠已记述于专利申请和科学文献中，它们涉及含水合阿莫西林 (PCT WO 9115197)、异山梨醇-5-单硝酸酯 (DE 4416769) 和酶 (FR 2305194) 的制剂。这些制剂中的酸性成分包括柠檬酸、酒石酸、苹果酸或己二酸，制造方法预知的步骤为粉碎、研磨、混合和压片，或者使用无水赋形剂，或者在机器上使用外部润滑剂进行。

Amela J. 等在 “Drug Dev Ind Pharm 22(5), 407-16, 1996” 的论文中分析了在泡腾片的制备中可使用的各种成分，他们得出的结论是甘氨酸碳酸钠是一种压缩特性不够好的碳酸盐。

本发明的制剂主要包括：

- 活性成分；
- 甘氨酸碳酸钠；
- 可与甘氨酸碳酸钠快速反应释放二氧化碳的酸。

一种优选的酸是富马酸，它可以盐如富马酸单钠盐或钾盐形式存在。一些制剂由于利用了富马酸的润滑特性，从而限制了润滑剂的用量。

另一种优选的酸是最终以盐形式存在的马来酸。

可根据活性成分的特性来选择酸。在某些情况下，酸和/或盐的混合物特别适于调节酸的强度或润滑特性。

在泡腾制剂中使用富马酸在涉及不同制剂的数篇文献中都有描述，但它们从未提及将富马酸与甘氨酸碳酸钠合用。

EP 443381、FR 2715849、WO 9300886、WO 9107174、WO 9104757 是在泡腾药物形式中常用的其它酸中提到了富马酸的专利文献的实例，US 4153678、US4812303 和 US 4704269 涉及特定活性成分的制剂。在其它文献(其中，例如有 GB 1178294, Roscheisen G. 和 Schmidt PC Eur J. Pharm. Biopharm 41(5), 302-308, 1995) 中，富马酸被作为润滑剂。

马来酸也已被作为泡腾剂的酸性成分，但也从未将它与甘氨酸碳酸钠合用。

在本发明的特定实施方案中，制剂的活性成分含有残留百分量的水分

或难以除去的结晶水。这类活性成分的实例是药物复合物，例如吡罗昔康- $\beta$ -环糊精复合物、左旋多巴甲酯和水合卡比多巴。

吡罗昔康- $\beta$ -环糊精复合物记述于 EP 153998 中，其中也有泡腾片剂的实施例。在此，柠檬酸-甘氨酸碳酸钠代表了泡腾混合物。但是，EP 153998 中例举的相应制剂的片剂具有所形成的溶液浑浊、需压缩的混合物体积大且重并且流动性差的缺点。此外，存在蔗糖作为稀释剂和甜味剂，损害了该制剂的稳定性（正如后来证实的那样）。

该制剂还可含有其它赋形剂，例如：

- 选自高于 4000 的 PEG（优选 PEG 6000）、苯甲酸钠、富马酸钠或钾、亮氨酸和丙氨酸的润滑剂；

- 选自阿司帕坦、糖精、环己氨磺酸盐、糖类的甜味剂，优选阿司帕坦；

- 选自乳糖、甘露醇、山梨醇或它们的混合物（优选喷雾干燥（SD）的乳糖）的稀释剂；和任选的芳香剂、配位剂、防腐剂或其它添加剂。

特别优选 SD 乳糖作为稀释剂，因为它有助于混合物的流动，从而改善压缩特性和制剂的机械加工性。

本发明的特定泡腾混合物与上述的添加剂一起，通过直接压制各成分的混合物可制备高度水溶的、稳定的和小体积的泡腾片，压制可在普通药物生产设备的标准温湿条件下，使用有普通冲头和冲模的压片机进行。随后的加工、片剂的贮存和包装可在常温和常湿条件下进行。

本发明的泡腾组合物遇水溶解并形成澄明的口服溶液。对于口服，溶液优于悬浮液，因为溶液中的药物可被更快速地吸收。从口感来说，溶液经常更易被病人接受。然而在某些活性成分不溶的情况下，该组合物得到的将不是溶液，而是悬浮液。对于这类活性成分，可采用直接压缩的方法制片并获得快速崩解制剂也代表显著的制剂改进。

该组合物的其它优点是钠离子含量低，这是由于使用了甘氨酸碳酸钠，相对于其它碳酸盐而言，泡腾泡沫较少，更易于为患者接受。

此外，本发明的组合物，由于体积小，泡腾轻微和崩解快速，可制成在口中快速溶解或吸吮的制剂。事实上，当放入口中，遇到唾液时，该



片剂就崩解并快速形成溶液或水悬浮液，很容易吞咽。

下列实施例将进一步说明本发明。

### 实施例 1

含 20 mg 吡罗昔康的泡腾片组成：

吡罗昔康- $\beta$ -环糊精复合物 (1:2.5)	191.2 mg
甘氨酸碳酸钠	260.0 mg
富马酸	180.0 mg
PEG 6000	20.0 mg
乳糖 (喷雾干燥的) (SD)	208.8 mg
柠檬香料	25.0 mg
阿司帕坦	15.0 mg

将吡罗昔康- $\beta$ -环糊精、乳糖 SD、甘氨酸碳酸钠、柠檬香料、阿司帕坦和 PEG 6000 过筛并进行预混。加入富马酸，将这些成分混合直至获得均匀的混合物。然后将该混合物在安装有圆形镀铬冲头的标准旋转式压片机中压片。该过程在室温和不超过 55~60% 的相对湿度下进行。生产的片剂直径为约 13 mm，厚 5 mm，重量为约 900 mg。

### 实施例 2 - 活性成分溶液试验

将按照实施例 1 制得的片剂进行分析，测定在泡腾结束时溶解的活性成分的百分数。随泡腾溶出的最长时间为 1.5 分钟。实验条件模拟患者服用泡腾片。

将泡腾片溶于三种水中。在泡腾结束时 (1.5 分钟)，测定溶液中的吡罗昔康- $\beta$ -环糊精的量。

获得的数据 (在表 1 中报告) 表明溶液中活性成分的浓度总是超过每片标称含量的 70%。



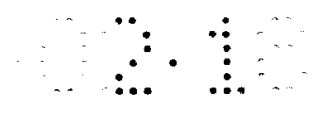


表 1: 吡罗昔康- $\beta$ -环糊精在 50 毫升水中的溶出

水的种类	溶出的活性成分 %
去离子水	72.4
饮用水	85.6
天然非脱气水	77.0

实施例 3 - 含吡罗昔康- $\beta$ -环糊精复合物的泡腾片与普通片剂的溶出速率比较。

采用 USP 装置 2 (桨式的), 在 37°C 的蒸馏水中, 将实施例 1 制备的泡腾片的溶出速率与普通吡罗昔康- $\beta$ -环糊精片剂进行比较。

	溶出时间 (分钟)	溶出的吡罗昔康
20 mg 普通片	5	65%
	10	100%
20 mg 泡腾片	5	100%

#### 实施例 4

将按照本发明制备的吡罗昔康- $\beta$ -环糊精复合物 ( $\beta$ -CD) 的泡腾片与市售的普通片释放的吡罗昔康的口服吸收率进行比较。该试验在 16 名志愿者单次口服两种相当于 20 mg 吡罗昔康的制剂后, 按照随机化的双向交叉方法进行。

结果 (报告于表 2) 证实了两种组合物在溶出试验中的表现, 表明服用本发明的泡腾片后, 活性成分被更快速地吸收。给药 15 分钟后, 与普通片比较, 泡腾片给出的血浆浓度明显要高 (二者的血浆浓度  $C_p$  分别为 1.93  $\mu\text{g/ml}$  和 0.77  $\mu\text{g/ml}$ ); 同时如 1 小时后累计的 AUC (AUC = 曲线下面积, 即血浆浓度对时间曲线下的面积) 数据所示, 在给药后 1 小时内也具有较高的药物接触强度。

表 2: 主要药代动力学参数 (几何平均值 ± 标准偏差), 统计学比较, 标准 90% 置信区间 (90% CI)。

药代动力学参数	普罗昔康-β-CD 片 (n = 16)	普罗昔康-β-CD 泡腾片 (n = 16)	90% CI P*
Cp15min (μg/mL)	0.77 (0.310-1.90)	1.93 (1.33-2.80)	160%-389% 0.003
Cp30min (μg/mL)	2.01 (1.47-2.73)	2.26 (1.64-3.10)	100%-127% 0.106
Cp45min (μg/mL)	2.15 (1.76-2.62)	2.22 (1.66-2.97)	94%-114% 0.570
Cp 1h (μg/mL)	2.08 (1.75-2.46)	2.09 (1.58-2.77)	93%-109% 0.845
Cmax (μg/mL)	2.23 (1.83-2.72)	2.35 (1.74-3.16)	96%-116% 0.330
AUC 1h (μg·h/mL)	1.55 (1.19-2.01)	1.88 (1.40-2.53)	107%-138% 0.018

\*由方差分析计算显著性水平 (ANOVA)

C<sub>max</sub> = 最大血浆浓度

### 实施例 5

在 25℃ 和不同相对湿度条件下试验按照实施例 1 制备的泡腾混合物和泡腾片的稳定性。在相对湿度为 11%、33%、52% 和 75% 下贮存泡腾混合物和泡腾片，在研究开始时，显示重量增加了，之后显示重量有微弱减轻（见表 3 和 4）。

这种表现是由于两种相关现象：水分的吸收和随后二氧化碳的释放。相对于二氧化碳的释放而言，在头几天，主要是水分吸收。

二氧化碳的释放缓慢，不会影响片剂的泡腾特性。

表 3: 在室温（约 25℃）和不同相对湿度（R.H.）条件下的混合物的 % 重量变化。

R. H.	天数						
	1	2	3	4	7	9	11
11%	0.06	0.09	0.11	0.09	0.08	0.07	0.07
33%	0.22	0.24	0.23	0.22	0.21	0.20	0.20
52%	0.30	0.30	0.29	0.29	0.27	0.27	0.27
75%	0.42	0.42	0.41	0.40	0.35	0.33	0.34

表 4: 在室温（约 25℃）和不同相对湿度（R.H.）条件下片剂的 % 重量变化。

R. H.	天数						
	1	2	3	4	7	9	11
11%	0.05	0.10	0.14	0.10	0.08	0.07	0.07
33%	0.19	0.20	0.20	0.18	0.17	0.16	0.16
52%	0.26	0.25	0.24	0.23	0.21	0.21	0.20
75%	0.17	0.15	0.13	0.12	0.08	0.07	0.07

甚至在非常不利的贮存条件下，例如在 75% 的相对湿度下贮存 11 天，本发明的泡腾混合物和泡腾片也仅吸收很少量的水（混合物为 3.5%，片剂

为 3.0%)。

从表 5 和 6 可以看出，在这些特别不利的条件下，片剂的化学、技术和泡腾特性基本上没有改变。

表 5: 在不同相对湿度条件下贮存 11 天后的水分百分含量和混合物纯度

试验	开始值	11 天的值			
		11% R. H	35% R. H.	52% R. H.	75% R. H.
1) 水分 (%)	2.4	3.6	4.1	4.5	5.9
2) 纯度	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005

表 6: 在不同相对湿度条件下贮存 11 天后片剂的化学和技术特性

试验	开始值	11 天的值			
		11% R. H	35% R. H.	52% R. H.	75% R. H.
泡腾特性(崩解 ≤ 5 分钟)	具备	具备	具备	具备	具备
1) 水分 (%)	2.5	3.3	3.9	4.4	5.5
2) 纯度	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005

1) 吸收水分的百分数采用 Karl Fischer 法测定。

2) 纯度通过吡罗昔康的主要降解产物 2-氨基吡啶的百分含量估测。

### 实施例 6-14

类似于实施例 1 描述的方法，制备下列片剂：

#### 实施例 6

盐酸氨溴索

a)

盐酸氨溴索	30 mg
乳糖 SD	800 mg
甘氨酸碳酸钠	400 mg
富马酸	260 mg
PEG 6000	40 mg
阿司帕坦	30 mg

将该混合物直接压制为直径 17 mm、厚 5.5 mm 的片。

b)

盐酸氨溴索	60 mg
乳糖 SD	600 mg
甘氨酸碳酸钠	400 mg
马来酸	250 mg
PEG 6000	40 mg
阿司帕坦	30 mg

将该混合物直接压制为直径 17 mm、厚 5.0 mm 的片。

### 实施例 7

#### 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚 (乙酰氨基苯酚)	500 mg
甘氨酸碳酸钠	260 mg
富马酸	180 mg
PEG 6000	10 mg

将该混合物直接压制为直径 13 mm、厚 5.1 mm 的片。

### 实施例 8

#### 对乙酰氨基酚/马来酸多潘立酮

对乙酰氨基酚 (乙酰氨基苯酚)	500 mg
马来酸多潘立酮	10 mg
甘氨酸碳酸钠	400 mg
富马酸	300 mg
PEG 6000	10 mg
阿司帕坦	20 mg

将该混合物直接压制为直径 15 mm、厚 5.7 mm 的片。

### 实施例 9

尼美舒利

a)

尼美舒利	50 mg
乳糖 SD	500 mg
甘氨酸碳酸钠	800 mg
富马酸	180 mg
PEG 6000	40 mg

将该混合物直接压制为直径 17 mm、厚 5.2 mm 的片。

b)

尼美舒利	50 mg
$\beta$ -环糊精	300 mg
乳糖 SD	50 mg
甘氨酸碳酸钠	300 mg
富马酸	180 mg
PEG 6000	20 mg

将该混合物直接压制为直径 13 mm、厚 4.98 mm 的片。

实施例 10

布洛芬

布洛芬	200 mg
乳糖 SD	610 mg
甘氨酸碳酸钠	600 mg
富马酸	360 mg
PEG 6000	30 mg

将该混合物直接压制为直径 20 mm、厚 5.2 mm 的片。

实施例 11

莫尼氟酯



莫尼氟酯	175 mg
乳糖 SD	300 mg
甘氨酸碳酸钠	650 mg
富马酸	800 mg
PEG 6000	50 mg

将该混合物直接压制为直径 20 mm、厚 5.0 mm 的片。

### 实施例 12

#### 左旋多巴甲酯 (LDME)

LDME	314 mg
乳糖 SD	146 mg
甘氨酸碳酸钠	260 mg
富马酸	180 mg

将该混合物直接压制为直径 13 mm、厚 5.0 mm 的片。

### 实施例 13

#### 一水合卡比多巴

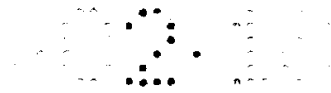
一水合卡比多巴	27 mg
乳糖 SD	433 mg
甘氨酸碳酸钠	260 mg
富马酸	180 mg

将该混合物直接压制为直径 13 mm、厚 5.0 mm 的片。

### 实施例 14

#### LDME/一水合卡比多巴复方

LDME	314 mg
一水合卡比多巴	27 mg
乳糖 SD	539 mg
甘氨酸碳酸钠	520 mg
富马酸	360 mg
PEG 6000	40 mg



将该混合物直接压制为直径 17 mm、厚 5.0 mm 的片。

### 实施例 15、16 和 17

用 USP 装置 2 (桨式) 测定实施例 6、7 和 14 制剂的溶出速率。

#### 实施例 15: 盐酸氨溴索

条件: 介质 = 0.1N HCl; 体积 = 750 ml; 速度 = 50 rpm (每分钟转数);  
温度 = 37°C;

时间 = 5 分钟

溶出药物 %: 98%

#### 实施例 16: 对乙酰氨基酚

条件: 介质 = 蒸馏水; 体积 = 900 ml; 速度 = 50 rpm (每分钟转数); 温  
度 = 37°C;

时间 = 5 分钟

溶出药物 %: 90.9%

#### 实施例 17: LDME/一水合卡比多巴

条件: 介质 = 0.1N HCl; 体积 = 750 ml; 速度 = 50 rpm (每分钟转数);  
温度 = 37°C;

时间 = 5 分钟

溶出卡比多巴 %: 94%

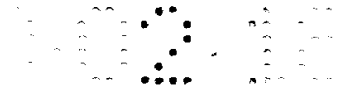
溶出 LDME %: 99%

### 实施例 18

将按照实施例 14 制备的 LDME/一水合卡比多巴复方泡腾片与市售普通片 (Sinemet®) 中释放的左旋多巴和卡比多巴的口服吸收曲线进行比较。该研究在 6 名志愿者单次口服两种制剂后, 按照双向交叉方法进行。

结果 (报告于表 7 和 8) 显示, 与普通市售制剂相比, 本发明的泡腾制剂在给药后头几个小时内表现出活性成分的快速吸收和较强接触强





度。

在表中,  $C_p$  = 血浆浓度;  $C_{\max}$  = 最大血浆浓度;  $T_{\max}$  = 达最高浓度的时间;  $AUC_{1h}$ 、 $AUC_{2h}$ 、 $AUC_t$  = 分别为 1 小时、2 小时后和整个血浆浓度对时间的曲线下面积。

表 7: 6 名志愿者口服实施例 14 的 LDME/一水合卡比多巴复方泡腾片与普通市售的左旋多巴/一水合卡比多巴复方片 (Sinemet®) 后左旋多巴的主要药代动力学参数 (几何平均值 ± 标准偏差)

左旋多巴药代动力学参数	Sinemet®片	LDME/卡比多巴泡腾片
Cp 15 min (ng/mL)	1292 ± 321	2787 ± 1338
Cp 30 min (ng/mL)	965 ± 304	1705 ± 989
Cp 45 min (ng/mL)	1158 ± 703	1339 ± 882
Cp 1h (ng/mL)	999 ± 541	1023 ± 691
Cmax (ng/mL)	2218 ± 1289	3000 ± 1592
Tmax (h)	0.6 ± 0.3	0.3 ± 0.2
AUC 1h (ng·h/mL)	966 ± 466	1683 ± 1074
AUC t (ng·h/mL)	5473 ± 4678	5123 ± 4485

表 8: 6 名志愿者口服实施例 14 的 LDME/—水合卡比多巴泡腾片与普通市售的左旋多巴/—水合卡比多巴片 (Sinemet®) 后卡比多巴的主要药代动力学参数 (几何平均值 ± 标准偏差)

卡比多巴药代动力学参数	Sinemet®片	LDME/卡比多巴泡腾片
Cp 30 min (ng/mL)	52 ± 31	46 ± 33
Cp 45 min (ng/mL)	52 ± 32	63 ± 46
Cp 1 h (ng/mL)	59 ± 39	66 ± 45
Cp 1.5 h (ng/mL)	69 ± 47	72 ± 46
Cp 2 h (ng/mL)	49 ± 32	68 ± 42
Cmax (ng/mL)	75 ± 51	88 ± 65
Tmax (h)	2.6 ± 1.7	1.5 ± 0.8
AUC 2h (ng·h/mL)	44 ± 12	105 ± 72
AUC t (ng·h/mL)	230 ± 144	255 ± 168