

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510008903.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/205 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 6 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1322860C

[22] 申请日 2005.2.24

[21] 申请号 200510008903.5

[30] 优先权

[32] 2004.8.31 [33] CN [31] 200410073674.0

[73] 专利权人 北京正大绿洲医药科技有限公司

地址 100176 北京市经济技术开发区宏达
北路 12 号创新大厦 B 座二层 201

[72] 发明人 曲韵智

[56] 参考文献

GB 2052976 A 1981.2.4

US 6441039 B1 2002.8.27

US 5591450 A 1997.1.7

CN 1513445 A 2004.7.21

JP 57-126420 A 1982.8.6

审查员 刘桂英

权利要求书 1 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

左旋肉碱滴丸及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于肥胖病、肝病的治疗药物，特别涉及以左旋肉碱(或者其盐类)为活性药物成分，且具有减肥和抑制肝病的药物组合物口服制剂。本发明的目的，在于补充现有用于肥胖病、肝病的治疗药物制剂之不足，提供一种生物利用度高，快速释药，快速显效，毒副作用更小，且服用成本低，生产过程对环境无污染的组合物口服制剂左旋肉碱滴丸。本发明所述及的左旋肉碱滴丸是以左旋肉碱或其酒石酸盐、富马酸盐为药物活性成分，与作为基质的可药用载体一起制备而成。

1. 一种用于治疗肥胖病和肝病的左旋肉碱滴丸，以左旋肉碱、或其酒石酸盐、或其富马酸盐为活性药物成分，与作为基质的可药用载体一起制备而成，其特征在于：

(1)所述基质是聚乙二醇和硬脂酸聚羟氧40酯或羧甲基淀粉钠的混合物，按重量份计，硬脂酸聚羟氧40酯或羧甲基淀粉钠与聚乙二醇的混合比例为1:1~1:10，所述活性药物成分与基质的比例为1:1~1:5；

(2)按照上述比例，准确称取各原、辅料，将其置于加热容器内边搅拌边加热，直至得到含有所述活性药物成分和基质的熔融液和/或乳浊液和/或混悬液备用；

(3)调整滴丸机的温度控制系统，使滴丸机的滴头加热并保持温度在50℃~90℃，冷凝剂冷却并保持温度在40℃~-5℃；

(4)待滴丸机滴头和冷凝剂分别达到所述温度状态时，将含有所述活性药物成分和基质的熔融液和/或乳浊液和/或混悬液，置于滴丸机的滴头罐内，滴入冷凝剂中收缩成形即得。

2. 如权利要求1所述的左旋肉碱滴丸，其特征在于：所述冷凝剂是液体石蜡或/和甲基硅油或/和植物油。

左旋肉碱滴丸及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种用于肥胖病、肝病的治疗药物，特别涉及以左旋肉碱(或者其盐类)为活性药物成分，且具有减肥和抑制肝病的药物组合物口服制剂。

背景技术

当前，随着我国人民的生活水平提高，肥胖症的发生率逐步升高，1982年、1989年及1992年全国城市超重及肥胖症的发生率分别是9.7%、12.0%和14.9%，呈逐步升高的趋势。由于肥胖症本身及与之密切并发的高血压、血脂紊乱、II型糖尿病、冠心病及部分肿瘤等已严重影响人们的生活质量并缩短寿命。目前公认体重降低5%~10%就能明显改善上述与肥胖症相关的危险因素，对经控制饮食和加强运动而体重减轻效果不够显著的患者需短期加用有效的药物^[1]。

据《中国临床药理学与治疗学》刊载王绘、陈斌的研究文章介绍：肥胖症是一种严重的健康问题，在过去十年中患病率增加了30%，在美国成人中约三分之一患有此病。对中国肥胖症的患病率现尚缺乏精确的大样本的流行病学调查资料，从上海、香港一些资料提示有增加倾向。许多有力的证据提示，减轻体重能减少肥胖的危害。1992年在NIH技术评价会议上提出的证据显示，在大部分通过饮食、锻炼或行为治疗成功减轻体重的个体中，约1/3~2/3在一年后体重会反弹，而在五年以后几乎所有的人都会恢复到原来的体重。对肥胖病理生理的进一步了解，可推动大家进一步寻求肥胖的新治疗方法。

肥胖症是一种慢性疾病，对许多病人来说与高血压相类似，也是一种需要长期治疗的慢性疾病，目前尚无药物能够治愈。肥胖治疗的目标是减轻多余的体重，适当减重确实有益于健康，如何寻求一种既有效又经济、耐受性又好、副作用又少的药物，为广大医务工作者共同研究的课题。

左旋肉碱(L-carnitine，以下称肉碱)又名维生素B₁₂，化学名为L-β-羟-γ-甲铵丁酸，是人体自身可以合成的营养素。肉碱的生物学作用涉及能量代谢，概括起来有3个方面。1)作为长链脂肪酰基的载体将长链脂肪酸从线粒体膜外运送到膜内，起到促进脂肪酸β-氧化的作用。2)作为短链脂肪酰基的载体将短链脂肪酸(乙酰基、丙酰基、支链酰基)从线粒体膜内运送到膜外，起到调节线粒体CoA/乙酰CoA比率的作用。3)网罗过量的和非生理性的酰基团，将它们排出体外，起到排除机体因酰基积累而造成的代谢毒性；还能促进乙酰乙酸和β-羟丁酸的氧化，在酮体的消除和利用中起促进作用。除此以外，肉碱三羧酸循环、尿素循环及必需脂肪酸花生四烯酸的合成。

肉碱在线粒体脂肪酸β-氧化及三羧酸循环中起重要作用，肉碱缺乏时，脂肪酸β-氧化将受抑制，会导致脂肪浸润。动物研究显示，酒精及四氯化碳致肝损伤时，肝和血液的肉碱水平虽不降低，但补充肉碱能改善脂肪代谢紊乱，纠正脂肪肝。Goa KL等给慢性肝炎或肝硬化患者

口服肉碱，每天 1g，14 天后血浆自由脂肪酸浓度降低。Rossics 和 Polap 等的研究表明，肉碱对 II 型，IV 型，V 型高脂血症有效，每天服 3-4g，可以降低血清胆固醇和甘油三酯水平，增加高密度脂蛋白胆固醇含量^[1]。

通过对 37 名优秀游泳运动员在正常训练状况下补充左旋肉碱，并观察运动员体脂与各不同部位的围度变化情况发现，在相同的膳食条件下，受试者补充左旋肉碱 70 天，其平均体重、体脂百分比以及六个部位的皮褶厚度均有明显下降，这说明体内的脂肪含量下降，体重减轻，从实践上证实了左旋肉碱具有促进脂肪酸的 β -氧化，帮助燃烧掉体内多余的脂肪，从而达到消除多余的脂肪，减轻体重，以达到增进健康的目的^[2]。

申请号为 03111770.8 号，公开号为 1520810 号的中国发明专利公开了一种左旋肉碱的口服制剂——片剂和胶囊，据该专利说明书介绍，该药物具有易吸收、见效快、疗效明显的特点，用于治疗脂肪肝、减肥、治疗心脑血管疾病等。

由于制备技术等原因，大多数药物的口服制剂均存在着溶散时限长、溶出度低、吸收较差、肝肠首过效应和生物利用度较低等问题，从而影响药效的发挥，也直接影响着治疗效果。同时，常规的片剂或胶囊，由于其生产工艺、设备复杂，生产成本低，使得患者服用的成本较高。再者，片剂和胶囊在生产中会产生较大的粉尘，对环境的污染也比较严重。

滴丸作为一种新型的药物制剂，可以在很大程度上克服常规口服制剂所具有的以上种种缺陷，是一种很有发展前途的新型口服制剂。据查，目前尚未有任何关于左旋肉碱滴丸的公开技术资料或报道。

发明内容

本发明的目的，在于补充现有用于肥胖病、肝病的治疗药物制剂之不足，提供一种生物利用度高，快速释药，快速显效，毒副作用更小，且服用成本低，生产过程对环境无污染的药物组合物口服制剂——左旋肉碱滴丸。

本发明所述及的左旋肉碱滴丸是以左旋肉碱或其盐类为药物活性成分，与作为基质的非离子表面活性剂一起，经特定的工艺制备而成的一种颗粒型药物组合物口服制剂。

采用以下技术方案进行制备，即可得到本发明所涉及的左旋肉碱滴丸：

[制备方法]

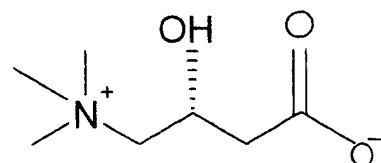
1 左旋肉碱或其盐类(如：左旋肉碱酒石酸盐、左旋肉碱富马酸盐)

1.1 左旋肉碱——英文名 L-carnitine，中文译名-康丽亭，别名-左卡尼汀，维生素 B₁₁；

化学名称——化学名为 L- β -羟- γ -甲铵丁酸；

分子式——C₇H₁₅NO₃；

化学结构式：



1.2 左旋肉碱酒石酸盐

化学名称——(R)-双[(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵基]-L-酒石酸盐；

分子式—— $C_{18}H_{36}N_2O_{12}$;

1.3 左旋肉碱富马酸盐

化学名称——(R)-3-羧基-2-羟基-N,N,N-三甲基丙铵富马酸盐,

(R)-3(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵基-富马酸盐;

分子式—— $C_{11}H_{19}NO_7$;

2. 基质——聚乙二醇_(2000~20000)、硬脂酸聚烃氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体中的一种或两种以上的混合物;

3. 配比: 以g或kg为单位, 左旋肉碱(或其盐类): 基质=1:1~1:5;

4. 按照配方所给出的比例, 准确称取各原辅料, 将其置于加热容器内边搅拌边加热, 直至得到含有活性药物成分和基质的熔融液和/或乳浊液和/或混悬液备用;

5. 采用自制的或通用的滴丸机(如北京长征天民高科技有限公司生产的TZDW-1型滴丸机), 并调整滴丸机的温度控制系统, 使滴丸机的滴头温度加热并保持在(50~90)℃, 冷凝剂的温度冷却并保持在(40~-5)℃;

6. 待滴丸机滴头和冷凝柱内冷凝剂的温度分别稳定达到所要求的温度状态时, 将含有活性药物成分和基质的熔融液和/或乳浊液和/或混悬液, 置于滴丸机的滴头罐内; 滴入冷凝剂中, 冷凝剂可以是液体石蜡、甲基硅油、植物油中的任意一种;

7. 由滴丸机出口将收缩成型的滴丸取出, 去掉表面冷凝剂, 干燥即得。

有益效果

现有的左旋肉碱口服制剂都是片剂或胶囊, 临床上在治疗肥胖病、肝病以及部分心血管并方面有着广泛的应用。然而由于制备技术等原因, 使大多数口服制剂服用后存在着溶散时限长、溶出度低、吸收较差、肝肠首过效应和生物利用度较低等问题, 从而影响药效的充分发挥, 也直接影响着治疗效果。另外常规的口服制剂使用大量的辅料, 不仅使药物含量降低, 体积增加, 而且也相应的提高了成本, 增加了患者的经济负担。

本发明所述及的左旋肉碱滴丸, 利用表面活性剂聚乙二醇等基质与左旋肉碱(或其盐类)制成固体分散剂, 使药物呈分子、胶体或微晶状态均匀分散于基质中, 使药物的总表面积增大。且基质为亲水性, 对药物具有润湿作用, 能使药物迅速溶散成微粒或溶液, 因而使药物的溶解和吸收加快, 从而提高了生物利用度, 发挥了高效、速效作用。与其它常规口服制剂相比, 本发明所述及的左旋肉碱滴丸具有如下有益效果:

1. 利用固体分散技术制备而得的滴丸, 可采用舌下给药, 能使药物有效成分与粘膜表面充分接触, 通过粘膜上皮细胞吸收, 直接进入循环系统。尤其舌下含化给药, 与唾液接触即迅速溶化, 由口腔黏膜吸收, 不经胃肠道和肝脏直接进入循环系统, 不仅避免了肝肠首过效应, 而且发挥了起效迅速, 生物利用度高, 副作用小的优点。

2. 本发明所涉及的左旋肉碱滴丸生产工艺、设备简单, 周期短, 自动化程度高, 生产效率

高,通常生产成本在同品种片剂的50%以下,可大大降低患者的用药成本。以目前市售的康比特(左旋肉碱)胶囊为例,每瓶150粒,优惠售价为165元,标签服用量为3~10粒/每天,如果按照每日服用6粒计算,服用一个月需要200元,平均每天的服药成本为6元以上。而本发明所述及的左旋肉碱滴丸,按照相同的用药量计算,根据成本预测和经济分析,每天的服药成本仅需1.5~2元,为胶囊剂的(25~33)%,大大降低了患者的经济负担,使得大多数患者都有能力使用这种迄今为止被世界公认有效的减肥药物。

3. 本制剂是由固体药物与基质加热、熔融成液态后,滴入不相混溶的冷凝液中制成,药物的稳定性高,不易水解、氧化,不易受晶型的影响,从而保证了药品质量,增加了稳定性。

4. 本发明所述及的左旋肉碱滴丸,主要的生产过程均在液态下进行,无粉尘污染,有利于劳动保护和环保。

具体实施方式

现以几组具体实施例,就本发明所述左旋肉碱滴丸的制备方法作进一步说明。

[第一组:以左旋肉碱为药物活性成分制备而成的左旋肉碱滴丸]

1. 采用单一基质的实施例

1.1 左旋肉碱英文名——L-carnitine,中文译名——康丽亭;

别名——左卡尼汀,维生素B₁₁;

化学名称——化学名为L-β-羟-γ-甲铵丁酸;

1.2 基质——聚乙二醇(2000~20000)、硬脂酸聚羟氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶;

1.3 配比——以g或kg为单位,左旋肉碱:基质=1:1~1:5;

1.4 按照[制备方法]4~7的步骤进行制备,即可制得不同规格的左旋肉碱滴丸。

[试验结果]

试验1:为了观察左旋肉碱与不同基质在1:1的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异,按照1:1的比例,将左旋肉碱分别与聚乙二醇₂₀₀₀、聚乙二醇₄₀₀₀、聚乙二醇₆₀₀₀、聚乙二醇₈₀₀₀、聚乙二醇₁₀₀₀₀、聚乙二醇₂₀₀₀₀、硬脂酸聚羟氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合,按照制备方法中规定的步骤进行制备,可得到15个含有左旋肉碱与不同基质的药物组合物实验,并得到15组不同的实验结果见表1。

试验2:为了观察左旋肉碱与不同基质在1:2的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异,按照1:2的比例,将左旋肉碱分别与聚乙二醇₂₀₀₀、聚乙二醇₄₀₀₀、聚乙二醇₆₀₀₀、聚乙二醇₈₀₀₀、聚乙二醇₁₀₀₀₀、聚乙二醇₂₀₀₀₀、硬脂酸聚羟氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合,按

照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 15 个含有左旋肉碱与不同基质的药物组合物实验, 并得到 15 组不同的实验结果见表 1。

试验 3: 为了观察左旋肉碱与不同基质在 1:5 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异, 按照 1:5 的比例, 将左旋肉碱分别与聚乙二醇₂₀₀₀、聚乙二醇₄₀₀₀、聚乙二醇₆₀₀₀、聚乙二醇₈₀₀₀、聚乙二醇₁₀₀₀₀、聚乙二醇₂₀₀₀₀、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 15 个含有左旋肉碱与不同基质的药物组合物实验, 并得到 15 组不同的实验结果见表 1。

2. 采用两种辅料作为复合基质的实施例

2.1 左旋肉碱英文名——L-carnitine, 中文译名——康丽亭;

别名——左卡尼汀, 维生素 B₁₁;

化学名称——化学名为 L-β-羟-γ-甲铵丁酸;

2.2 基质:

聚乙二醇——英文名 Macrogol,

硬脂酸聚羟氧 40 酯——英文名 Polyoxyl (40) Stearate,

分子式以 C₁₇H₃₅COO(CH₂CH₂O)_nH 表示, n 约为 40,

泊洛沙姆——英文名 Poloxamer, 聚氧乙烯聚氧丙烯醚,

分子式 HO(C₂H₄O)_a(C₃H₆O)_b(C₂H₄O)_cH,

羧甲基淀粉钠——英文名 Carboxymethylstach Sodium, 淀粉在碱性条件下与氯乙酸作用生成的淀粉羧甲基醚的钠盐,

倍他环糊精——英文名 Betacyclodextrin, 分子式 C₆H₁₀O₅, 本品为环状糊精葡萄糖基转移酶作用于淀粉而生成的 7 个葡萄糖以 α-1, 4-糖苷键结合的环状低聚糖;

2.3 配比——以 g 或 kg 为单位, 按重量份计, 药物提取物 : 基质=1:1~1:5;

2.4 按照 [制备方法] 4~7 给出的过程进行制备, 即可制得不同规格的左旋肉碱滴丸。

[试验结果]

试验 4: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:1 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:1 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 4。

试验 5: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:2 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:1 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 5。

试验 6: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:5 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:1 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 6。

试验 7: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:1 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 7。

试验 8: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:2 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 8。

试验 9: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:5 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 9。

试验 10: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:1 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 10。

试验 11: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:2 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 11。

试验 12: 为了观察左旋肉碱与复合基质在 1:5 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸的质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 12。

表 1 左旋肉碱与单一基质的组合实验
(左旋肉碱 : 基质=1:1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 2000	50.0	65	< 30	> 10	+
聚乙二醇 4000	50.0	74	< 30	> 10	++
聚乙二醇 6000	50.0	74	< 30	> 10	++
聚乙二醇 8000	50.0	76	< 30	> 10	++
聚乙二醇 10000	50.0	78	< 30	> 10	++
聚乙二醇 20000	50.0	77	< 30	> 10	++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	50.0	74	< 30	> 10	++
倍他环糊精	50.0	70	< 30	> 10	+
泊洛沙姆	50.0	75	< 30	> 10	++
羧甲基淀粉钠	50.0	73	< 30	> 10	+
十二烷基硫酸钠	50.0	69	> 30	> 10	++
硬脂酸	50.0	56	> 30	> 10	++
硬脂酸钠	50.0	55	> 30	> 10	++
甘油明胶	50.0	57	> 30	> 10	+
虫胶	50.0	56	> 30	> 10	+

表2 左旋肉碱与单一基质的组合实验
(左旋肉碱：基质=1:2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 2000	33.3	82	< 30	> 10	++
聚乙二醇 4000	33.3	87	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 6000	33.3	90	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 8000	33.3	92	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 10000	33.3	92	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 20000	33.3	92	< 30	< 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	33.3	90	< 30	< 10	++
倍他环糊精	33.3	83	< 30	> 10	++
泊洛沙姆	33.3	90	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠	33.3	86	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	33.3	81	< 30	> 10	++
硬脂酸	33.3	79	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	33.3	79	> 30	> 10	+++
甘油明胶	33.3	74	> 30	> 10	+++
虫胶	33.3	73	> 30	> 10	+++

表3 左旋肉碱与单一基质的组合实验
(左旋肉碱：基质=1:5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 2000	16.7	83	< 30	> 10	++
聚乙二醇 4000	16.7	90	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 6000	16.7	92	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 8000	16.7	93	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 10000	16.7	91	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 20000	16.7	91	< 30	< 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	16.7	92	< 30	< 10	++
倍他环糊精	16.7	87	< 30	< 10	++
泊洛沙姆	16.7	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠	16.7	90	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	16.7	81	< 30	> 10	+++
硬脂酸	16.7	82	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	16.7	83	> 30	> 10	+++
甘油明胶	16.7	77	> 30	> 10	+++
虫胶	16.7	76	> 30	> 10	+++

表 4 左旋肉碱与混合基质的组合实验
(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	50	85	< 30	> 10	++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	50	83	< 30	> 10	++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	50	80	< 30	> 10	++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	50	74	< 30	> 10	+

表 5 左旋肉碱与混合基质的组合实验
(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	33.3	89	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	33.3	89	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	33.3	87	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	33.3	83	< 30	> 10	++

表 6 左旋肉碱与混合基质的组合实验
(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	16.7	88	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	16.7	88	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	16.7	84	< 30	> 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	16.7	81	< 30	> 10	+++

表 7 左旋肉碱与混合基质的组合实验

(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	50	90	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	50	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	50	91	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	50	87	< 30	< 10	++

表 8 左旋肉碱与混合基质的组合实验

(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	33.3	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	33.3	93	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	33.3	91	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	33.3	88	< 30	< 10	+++

表 9 左旋肉碱与混合基质的组合实验

(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	16.7	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	16.7	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	16.7	92	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	16.7	90	< 30	< 10	+++

表 10 左旋肉碱与混合基质的组合实验
(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	50	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	50	90	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	50	89	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	50	83	< 30	> 10	+++

表 11 左旋肉碱与混合基质的组合实验
(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	33.3	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	33.3	93	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	33.3	90	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	33.3	86	< 30	< 10	+++

表 12 左旋肉碱与混合基质的组合实验
(左旋肉碱 : 混合基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	16.7	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	16.7	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	16.7	91	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	16.7	89	< 30	< 10	+++

[第二组：以左旋肉碱酒石酸盐为药物活性成分制备而成的左旋肉碱滴丸]

1. 采用单一基质的实施例

1.1 左旋肉碱酒石酸盐化学名称——(R)-双[(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵基]-L-酒石酸盐；

1.2 基质——聚乙二醇_(2000~20000)、硬脂酸聚羟氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶；

1.3 配比——以 g 或 kg 为单位，左旋肉碱：基质=1:1~1:5；

1.4 按照 [制备方法] 4~7 的步骤进行制备，即可制得以左旋肉碱酒石酸盐为活性药物成分的不同规格的左旋肉碱滴丸。

[试验结果]

试验 1: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与不同基质在 1:1 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异，按照 1:1 的比例，将左旋肉碱酒石酸盐分别与聚乙二醇 2000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 20000、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合，按照制备方法中规定的步骤进行制备，可得到 15 个含有左旋肉碱酒石酸盐与不同基质的药物组合物实验，并得到 15 组不同的实验结果见表 1。

试验 2: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与不同基质在 1:2 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异，按照 1:2 的比例，将左旋肉碱酒石酸盐分别与聚乙二醇 2000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 20000、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合，按照制备方法中规定的步骤进行制备，可得到 15 个含有左旋肉碱酒石酸盐与不同基质的药物组合物实验，并得到 15 组不同的实验结果见表 2。

试验 3: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与不同基质在 1:3 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异，按照 1:3 的比例，将左旋肉碱酒石酸盐分别与聚乙二醇 2000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 20000、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合，按照制备方法中规定的步骤进行制备，可得到 15 个含有左旋肉碱酒石酸盐与不同基质的药物组合物实验，并得到 15 组不同的实验结果见表 3。

2. 采用两种辅料作为复合基质的实施例

2.1 左旋肉碱酒石酸盐化学名称——(R)-双[(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵基]-L-酒石酸盐；

2.2 基质：

聚乙二醇——英文名 Macrogol，

硬脂酸聚羟氧 40 酯——英文名 Polyoxyl (40) Stearate，

分子式以 $C_{17}H_{35}COO(CH_2CH_2O)_nH$ 表示, n 约为 40,

泊洛沙姆——英文名 Poloxamer, 聚氧乙烯聚氧丙烯醚,

分子式 $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_cH$,

羧甲基淀粉钠——英文名 Carboxymethylstach Sodium, 淀粉在碱性条件下与氯乙酸作用生成的淀粉羧甲基醚的钠盐,

倍他环糊精——英文名 Betacyclodextrin, 分子式 $C_6H_{10}O_5$, 本品为环状糊精葡萄糖基转移酶作用于淀粉而生成的 7 个葡萄糖以 α -1, 4-糖苷键结合的环状低聚糖;

2.3 配比——以 g 或 kg 为单位, 按重量份计, 药物提取物 : 基质=1:1~1:5;

2.4 按照 [制备方法] 4~7 的步骤进行制备, 即可制得以左旋肉碱酒石酸盐为活性药物成分的不同规格的左旋肉碱滴丸。

[试验结果]

试验 4: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:1 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:1 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 4。

试验 5: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:2 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:1 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 5。

试验 6: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:5 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:1 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 6。

试验 7: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:1 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 7。

试验 8: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:2 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 8。

试验 9: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:5 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 9。

试验 10: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:1 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 10。

试验 11: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:2 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 11。

试验 12: 为了观察左旋肉碱酒石酸盐与复合基质在 1:5 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚羟氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱酒石酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱酒石酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 12。

表1 左旋肉碱酒石酸盐与单一基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐 : 基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 2000	50.0	64	< 30	> 10	+
聚乙二醇 4000	50.0	75	< 30	> 10	++
聚乙二醇 6000	50.0	76	< 30	> 10	++
聚乙二醇 8000	50.0	75	< 30	> 10	++
聚乙二醇 10000	50.0	78	< 30	> 10	++
聚乙二醇 20000	50.0	77	< 30	> 10	++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	50.0	75	< 30	> 10	++
倍他环糊精	50.0	70	< 30	> 10	+
泊洛沙姆	50.0	78	< 30	> 10	++
羧甲基淀粉钠	50.0	74	< 30	> 10	+
十二烷基硫酸钠	50.0	69	> 30	> 10	++
硬脂酸	50.0	55	> 30	> 10	++
硬脂酸钠	50.0	56	> 30	> 10	++
甘油明胶	50.0	58	> 30	> 10	+
虫胶	50.0	56	> 30	> 10	+

表2 左旋肉碱酒石酸盐与单一基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐 : 基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 2000	33.3	80	< 30	> 10	++
聚乙二醇 4000	33.3	87	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 6000	33.3	90	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 8000	33.3	91	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 10000	33.3	91	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 20000	33.3	92	< 30	< 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	33.3	90	< 30	< 10	++
倍他环糊精	33.3	80	< 30	> 10	++
泊洛沙姆	33.3	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠	33.3	87	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	33.3	82	< 30	> 10	++
硬脂酸	33.3	78	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	33.3	78	> 30	> 10	+++
甘油明胶	33.3	73	> 30	> 10	+++
虫胶	33.3	73	> 30	> 10	+++

表3 左旋肉碱酒石酸盐与单一基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐 : 基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 ₂₀₀₀	16.7	84	< 30	> 10	++
聚乙二醇 ₄₀₀₀	16.7	90	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₆₀₀₀	16.7	93	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₈₀₀₀	16.7	93	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₁₀₀₀₀	16.7	93	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₂₀₀₀₀	16.7	94	< 30	< 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	16.7	93	< 30	< 10	++
倍他环糊精	16.7	87	< 30	< 10	++
泊洛沙姆	16.7	93	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠	16.7	90	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	16.7	81	< 30	> 10	+++
硬脂酸	16.7	81	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	16.7	82	> 30	> 10	+++
甘油明胶	16.7	77	> 30	> 10	+++
虫胶	16.7	76	> 30	> 10	+++

表4 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	50	82	< 30	> 10	++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	50	80	< 30	> 10	++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	50	80	< 30	> 10	++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	50	76	< 30	> 10	+

表5 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐：混合基质=1:2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	33.3	89	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	33.3	89	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	33.3	87	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	33.3	84	< 30	> 10	++

表6 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐：混合基质=1:5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	16.7	88	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	16.7	88	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	16.7	84	< 30	> 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	16.7	82	< 30	> 10	+++

表7 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐：混合基质=1:1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	50	91	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	50	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	50	90	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	50	87	< 30	< 10	++

表 8 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验

(左旋肉碱酒石酸盐 : 混合基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	33.3	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	33.3	93	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	33.3	92	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	33.3	90	< 30	< 10	+++

表 9 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验

(左旋肉碱酒石酸盐 : 混合基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	16.7	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	16.7	93	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	16.7	93	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	16.7	90	< 30	< 10	+++

表 10 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验

(左旋肉碱酒石酸盐 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	50	90	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	50	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	50	86	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	50	84	< 30	> 10	+++

表 11 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐 : 混合基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	33.3	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	33.3	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	33.3	91	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	33.3	87	< 30	< 10	+++

表 12 左旋肉碱酒石酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱酒石酸盐 : 混合基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	16.7	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	16.7	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	16.7	91	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	16.7	90	< 30	< 10	+++

[第三组：以左旋肉碱富马酸盐为药物活性成分制备而成的左旋肉碱滴丸]

1. 采用单一基质的实施例

1.1 左旋肉碱富马酸盐化学名称：

(R)-3-羧基-2-羟基-N,N,N-三甲基丙铵富马酸盐；

(R)-3(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵基-富马酸盐；

1.2 基质——聚乙二醇₍₂₀₀₀₋₂₀₀₀₀₎、硬脂酸聚烃氧40酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶；

1.3 配比——以 g 或 kg 为单位，左旋肉碱 : 基质=1 : 1~1 : 5；

1.4 按照 [制备方法] 4~7 的步骤进行制备，即可制得以左旋肉碱富马酸盐为活性药物成分的不同规格的左旋肉碱滴丸。

[试验结果]

试验 1: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与不同基质在 1:1 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异, 按照 1:1 的比例, 将左旋肉碱富马酸盐分别与聚乙二醇 2000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 20000、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 15 个含有左旋肉碱富马酸盐与不同基质的药物组合物实验, 并得到 15 组不同的实验结果见表 1。

试验 2: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与不同基质在 1:2 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异, 按照 1:2 的比例, 将左旋肉碱富马酸盐分别与聚乙二醇 2000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 20000、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 15 个含有左旋肉碱富马酸盐与不同基质的药物组合物实验, 并得到 15 组不同的实验结果见表 2。

试验 3: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与不同基质在 1:5 的配比时所制得的左旋肉碱滴丸在质量上的差异, 按照 1:5 的比例, 将左旋肉碱富马酸盐分别与聚乙二醇 2000、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000、聚乙二醇 10000、聚乙二醇 20000、硬脂酸聚羟氧 40 酯、倍他环糊精、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油明胶、虫胶等可药用载体相配合, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 15 个含有左旋肉碱富马酸盐与不同基质的药物组合物实验, 并得到 15 组不同的实验结果见表 3。

2. 采用两种辅料作为复合基质的实施例

2.1 左旋肉碱富马酸盐化学名称:

(R)-3-羧基-2-羟基-N,N,N-三甲基丙铵富马酸盐,

(R)-3(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵基-富马酸盐;

2.2 基质:

聚乙二醇——英文名 Macrogol,

硬脂酸聚羟氧 40 酯——英文名 Polyoxyl (40) Stearate,

分子式以 $C_{17}H_{35}COO(CH_2CH_2O)_nH$ 表示, n 约为 40,

泊洛沙姆——英文名 Poloxamer, 聚氧乙烯聚氧丙烯醚,

分子式 $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_cH$,

羧甲基淀粉钠——英文名 Carboxymethylstach Sodium, 淀粉在碱性条件下与氯乙酸作用生成的淀粉羧甲基醚的钠盐,

倍他环糊精——英文名 Betacyclodextrin, 分子式 $C_6H_{10}O_5$, 本品为环状糊精葡萄糖基转移

酶作用于淀粉而生成的7个葡萄糖以 α -1, 4-糖苷键结合的环状低聚糖;

2.3 配比——以g或kg为单位,按重量份计,药物提取物:基质=1:1~1:5;

2.4 按照[制备方法]4~7的步骤进行制备,即可制得以左旋肉碱富马酸盐为活性药物成分的不同规格的左旋肉碱滴丸。

[试验结果]

试验4:为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在1:1的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异,将硬脂酸聚烃氧40酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等4种载体分别和聚乙二醇以1:1的比例混合均匀作为混合基质,再按照1:1的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与4种不同复合基质相混合并使均匀,按照制备方法中规定的步骤进行制备,可得到4个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验,并得到4组不同实验结果见表4。

试验5:为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在1:2的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异,将硬脂酸聚烃氧40酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等4种载体分别和聚乙二醇以1:1的比例混合均匀作为混合基质,再按照1:2的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与4种不同复合基质相混合并使均匀,按照制备方法中规定的步骤进行制备,可得到4个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验,并得到4组不同实验结果见表4。

试验6:为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在1:5的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异,将硬脂酸聚烃氧40酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等4种载体分别和聚乙二醇以1:1的比例混合均匀作为混合基质,再按照1:5的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与4种不同复合基质相混合并使均匀,按照制备方法中规定的步骤进行制备,可得到4个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验,并得到4组不同实验结果见表6。

试验7:为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在1:1的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异,将硬脂酸聚烃氧40酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等4种载体分别和聚乙二醇以1:5的比例混合均匀作为混合基质,再按照1:1的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与4种不同复合基质相混合并使均匀,按照制备方法中规定的步骤进行制备,可得到4个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验,并得到4组不同实验结果见表7。

试验8:为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在1:2的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异,将硬脂酸聚烃氧40酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等4种载体分别和聚乙二醇以1:5的比例混合均匀作为混合基质,再按照1:2的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与4种不同复合基质相混合并使均匀,按照制备方法中规定的步骤进行制备,可得到4个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验,并得到4组不同实验结果见表8。

试验 9: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在 1:5 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:5 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 9。

试验 10: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在 1:1 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:1 的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 10。

试验 11: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在 1:2 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:2 的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 11。

试验 12: 为了观察左旋肉碱富马酸盐与复合基质在 1:5 的配比时所制得左旋肉碱滴丸质量差异, 将硬脂酸聚烃氧 40 酯、泊洛沙姆、羧甲基淀粉钠、倍他环糊精等 4 种载体分别和聚乙二醇以 1:10 的比例混合均匀作为混合基质, 再按照 1:5 的比例将左旋肉碱富马酸盐分别与 4 种不同复合基质相混合并使均匀, 按照制备方法中规定的步骤进行制备, 可得到 4 个左旋肉碱富马酸盐与复合基质所构成的药物组合物实验, 并得到 4 组不同实验结果见表 12。

表1 左旋肉碱富马酸盐与单一基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 基质=1:1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 ₂₀₀₀	50.0	60	< 30	> 10	+
聚乙二醇 ₄₀₀₀	50.0	72	< 30	> 10	++
聚乙二醇 ₆₀₀₀	50.0	74	< 30	> 10	++
聚乙二醇 ₈₀₀₀	50.0	74	< 30	> 10	++
聚乙二醇 ₁₀₀₀₀	50.0	76	< 30	> 10	++
聚乙二醇 ₂₀₀₀₀	50.0	78	< 30	> 10	++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	50.0	74	< 30	> 10	++
倍他环糊精	50.0	70	< 30	> 10	+
泊洛沙姆	50.0	77	< 30	> 10	++
羧甲基淀粉钠	50.0	74	< 30	> 10	+
十二烷基硫酸钠	50.0	68	> 30	> 10	++
硬脂酸	50.0	57	> 30	> 10	++
硬脂酸钠	50.0	57	> 30	> 10	++
甘油明胶	50.0	55	> 30	> 10	+
虫胶	50.0	56	> 30	> 10	+

表2 左旋肉碱富马酸盐与单一基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 基质=1:2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 ₂₀₀₀	33.3	80	< 30	> 10	++
聚乙二醇 ₄₀₀₀	33.3	86	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₆₀₀₀	33.3	90	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₈₀₀₀	33.3	91	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₁₀₀₀₀	33.3	91	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 ₂₀₀₀₀	33.3	92	< 30	< 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	33.3	89	< 30	< 10	++
倍他环糊精	33.3	84	< 30	> 10	++
泊洛沙姆	33.3	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠	33.3	86	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	33.3	80	< 30	> 10	++
硬脂酸	33.3	77	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	33.3	78	> 30	> 10	+++
甘油明胶	33.3	72	> 30	> 10	+++
虫胶	33.3	73	> 30	> 10	+++

表3 左旋肉碱富马酸盐与单一基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
聚乙二醇 2000	16.7	82	< 30	> 10	++
聚乙二醇 4000	16.7	88	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 6000	16.7	91	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 8000	16.7	92	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 10000	16.7	92	< 30	< 10	+++
聚乙二醇 20000	16.7	93	< 30	< 10	+++
硬脂酸聚羟氧 40 酯	16.7	93	< 30	< 10	++
倍他环糊精	16.7	87	< 30	< 10	++
泊洛沙姆	16.7	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠	16.7	89	< 30	< 10	+++
十二烷基硫酸钠	16.7	81	< 30	> 10	+++
硬脂酸	16.7	82	> 30	> 10	+++
硬脂酸钠	16.7	82	> 30	> 10	+++
甘油明胶	16.7	79	> 30	> 10	+++
虫胶	16.7	78	> 30	> 10	+++

表4 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	50	80	< 30	> 10	++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	50	80	< 30	> 10	++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	50	78	< 30	> 10	++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	50	72	< 30	> 10	+

表5 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐：混合基质=1:2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	33.3	89	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	33.3	89	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	33.3	87	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	33.3	83	< 30	> 10	++

表6 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐：混合基质=1:5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:1	16.7	88	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:1	16.7	87	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:1	16.7	86	< 30	> 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:1	16.7	83	< 30	> 10	+++

表7 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐：混合基质=1:1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	50	91	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	50	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	50	90	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	50	88	< 30	< 10	++

表 8 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 混合基质=1 : 2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	33.3	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	33.3	93	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	33.3	92	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	33.3	89	< 30	< 10	+++

表 9 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 混合基质=1 : 5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:5	16.7	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:5	16.7	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:5	16.7	93	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:5	16.7	90	< 30	< 10	+++

表 10 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 混合基质=1 : 1)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚烃氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	50	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	50	91	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	50	88	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	50	84	< 30	> 10	+++

表 11 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 混合基质=1:2)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	33.3	92	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	33.3	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	33.3	90	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	33.3	87	< 30	< 10	+++

表 12 左旋肉碱富马酸盐与混合基质的组合实验
(左旋肉碱富马酸盐 : 混合基质=1:5)

基质名称	有效成分(%)	圆整率(%)	溶散时限(分钟)	丸重差异(%)	硬度
硬脂酸聚羟氧 40 酯: 聚乙二醇=1:10	16.7	93	< 30	< 10	+++
泊洛沙姆:聚乙二醇 =1:10	16.7	92	< 30	< 10	+++
羧甲基淀粉钠:聚乙 二醇=1:10	16.7	90	< 30	< 10	+++
倍他环糊精:聚乙二 醇=1:10	16.7	91	< 30	< 10	++-

1. 从以上几组表中的结果可以看到: 当左旋肉碱与基质的比例为 1:1 时, 其圆整率、丸重差异和硬度等指标均不理想, 而溶散时限受影响不明显。

2. 当左旋肉碱与基质的比例为 1:2 时, 圆整率、丸重差异和硬度等指标稍均开始进入较佳的状态。

3. 当左旋肉碱与基质的比例为 1:5 时, 圆整率、丸重差异和硬度等指标提高已不明显。

4. 复合基质的总体效果优于单一基质。

5. 附表中的硬度表示方法, 采用将滴丸置于玻璃板上, 用手指按之, 观察其形态变化。“+”表示轻按即变形, “++”表示用力按之变形, “+++”表示按之不变形。

参考资料:

1. 洪卫国.左旋肉碱的营养药理作用.浙江实用医学 1998.3-1P.25-27;
2. 曹遵雄,余卫东.服用康之美对游泳运动员体脂等的影响.体育科研 1996.12.17-4P.51-53.