[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 02809808.0

[51] Int. Cl.
*A61K 31/197 (2006.01)*
*A61K 9/08 (2006.01)*
*A61K 47/10 (2006.01)*
*A61P 19/00 (2006.01)*
*A61P 21/00 (2006.01)*
*A61P 25/04 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 100346779C

[51] Int. Cl. (续)
*A61P 25/08 (2006.01)*
*A61P 25/20 (2006.01)*
*A61P 25/22 (2006.01)*
*A61P 25/24 (2006.01)*
*A61P 25/28 (2006.01)*
*A61P 29/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2002.4.29 [21] 申请号 02809808.0

[30] 优先权

[32] 2001. 5.25 [33] US [31] 60/293,832

[32] 2001.10.25 [33] US [31] 60/343,733

[86] 国际申请 PCT/IB2002/001500 2002.4.29

[87] 国际公布 WO2002/094220 英 2002.11.28

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.13

[73] 专利权人 沃纳 - 兰伯特公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 尼马·M·库尔卡尼

迈克尔·施奈德

史蒂文·B·西尔伯林

汉斯·R·迈耶 - 旺内伊

纳希德·萨尼 - 亚雅

[56] 参考文献

EP0652012A1 1993.11.5

WO99/59573A1 1999.11.25

审查员 豆波建

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 2 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

液体药物组合物

[57] 摘要

本发明描述了包括至少一种含有 2 - 6 个碳原子的多元醇的具有约 5.5 - 约 7.0 的 pH 的 GABA 类似物的液体药物组合物且还公开了包括第一种成分和第二种成分的两成分液体药物组合物，其中所述的第一种成分包括含有 GABA 类似物和固体多元醇的粉末混合物，而所述的第二种成分包括液体基质；本发明还描述了这些组合物的制备方法和使用治疗有效量的所述药物组合物治疗下列疾病的方法：大脑疾病，包括癫痫、昏晕发作、运动机能减退和颅内创伤；神经变性疾病；抑郁症；躁狂和双相性精神障碍；焦虑；恐慌；炎症；肾绞痛；失眠症；胃肠损害；失禁；疼痛，包括神经病性疼痛、肌痛、骨骼疼痛和偏头痛。

1. 液体药物组合物，包括GABA类似物，水，以及至少一种选自甘油、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇的多元醇，其中该至少一种多元醇的含量为25%－75%重量/组合物体积(w/v)，该组合物具有 5.5－7.0 的 pH，并且所述的GABA类似物指具有末端氨基和羧基并且是来源于或基于γ-氨基丁酸结构的化合物。

2. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述的至少一种多元醇含有 3－5 个碳原子。

3. 权利要求 1 所述的组合物，其中所述的至少一种多元醇的含量为 40%－75%重量/组合物体积(w/v)。

4. 权利要求 1 所述的组合物，其中液体药物组合物的 pH 为 6.0－7.0。

5. 权利要求 1 所述的组合物，进一步包括防腐剂和味道改进剂中的至少一种，其中该味道改进剂不含醛或酮官能基。

6. 一种制备根据权利要求 1 的液体药物组合物的方法，该方法包括:

(a) 将至少一种多元醇加入到水中，形成第一溶液;

(b) 将 GABA 类似物加入到第一溶液中，形成第二溶液; 和

(c) 任选用已知方式将第二溶液的 pH 调节至 5.5－7.0 而得到所述的组合物。

7. 权利要求 6 所述的方法，其中至少一种多元醇的含量为 40%－75%(w/v) 且组合物的 pH 为 6－7。

8. 权利要求 6 所述的方法，其中所述的 GABA 类似物是加巴喷丁或普加巴林。

9. 权利要求 1 的组合物，其中所述的 GABA 类似物是加巴喷丁或普加巴林。

10. 权利要求 1 的组合物，其中所述的组合物含有低于 0.5%重量的相应的 GABA 类似物的内酰胺。

11. 液体药物组合物，该组合物含加巴喷丁或普加巴林、水、至少一种选自甘油、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇的多元醇，其中该组合物的 pH 为 5.5－7.0 ，且该组合物在 2℃－10℃下储存 18 个月－2 年后含有低于 0.5% 重量的加巴喷丁内酰胺或普加巴林内酰胺，其中该至少一种多元醇的含量为

25%～75％重量/组合物的体积。

12. 权利要求1的组合物在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途：大脑疾病，包括癫痫、昏晕发作、运动机能减退和颅内创伤；神经变性疾病；抑郁症；躁狂和双相性精神障碍；焦虑；恐慌；炎症；肾绞痛；失眠症；胃肠损害；失禁；疼痛，包括神经病性疼痛、肌痛、骨骼疼痛和偏头痛。

# 液体药物组合物

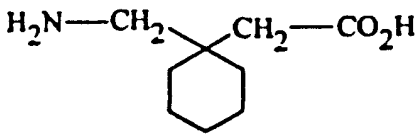
## 发明领域

本发明涉及包括γ-氨基丁酸(GABA)类似物的液体药物组合物及其制备方法以及使用这类组合物治疗患有下列疾病的受治疗者、包括人体受治疗者的方法：某些大脑疾病，包括癫痫、昏晕发作、运动机能减退和颅内创伤；神经变性疾病；抑郁症；躁狂和双相性精神障碍；焦虑；恐慌；炎症；肾绞痛；失眠症；胃肠损害；失禁；疼痛，包括神经病性疼痛、肌痛、骨骼疼痛和偏头痛。

## 发明背景

GABA 是在哺乳动物中枢神经系统(CNS)中发现的抑制性氨基酸。据报导CNS中GABA神经传递功能障碍可以产生乃至导致精神病和神经性疾病，诸如癫痫、精神分裂症、帕金森病、亨廷顿舞蹈病和运动机能减退(Saletu B.等, International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology, 1986; 24: 362-373)。

将加巴喷丁(1-(氨基甲基)-环己烷基乙酸（cyclohexaneoceticacid）)称为GABA 类似物：



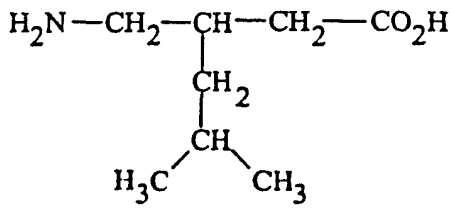

它可以通过血脑屏障。

发现加巴喷丁具有抗惊厥和解痉活性且对人体的毒性极低。目前加巴喷丁以 Neurontin®的商标销售作为治疗患有癫痫的患者的部分发作的辅助疗法。

美国专利US 4, 024, 175和US 4, 087, 544中公开了加巴喷丁在治疗某些类型的癫痫、昏晕发作、运动机能减退和颅内创伤中的用途。另外，加巴喷丁可以改善大脑功能且因此用于治疗老年病患者。美国专利US 5,084,479公

开了加巴喷丁在神经变性疾病中的用途。美国专利US 5,025,035公开了加巴喷丁在治疗抑郁症中的用途；美国专利US 5,510,381公开了加巴喷丁在治疗躁狂和双相性精神障碍中的用途。美国专利US 5,792,796公开了加巴喷丁在治疗焦虑和恐慌中的用途。美国专利US 6,127,418公开了加巴喷丁在治疗胃肠损害中的用途；美国专利US 4,894,476和US 4,960,931公开了加巴喷丁的新结晶一水合物形式；且美国专利US 5,133,451、US 5,319,135、US 5,362,883、US 5,693,845 、US 5,091,567和US 5,068,413公开了加巴喷丁的制备方法和用于这些方法的中间体。将上述全部美国专利引入本文作为参考。

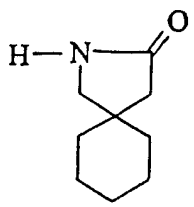
普加巴林((S)-4-氨基-3-(2-甲基丙基)丁酸)是美国专利US 5,563,175公开的另一种治疗癫痫发作病、包括癫痫的GABA类似物：



将该文献引入本文作为参考。

美国专利US 6,117,906公开了普加巴林在治疗焦虑中的用途；美国专利US 6,001,876公开了普加巴林在治疗疼痛中的用途；美国专利US 6,127,418公开了普加巴林在专利胃肠损害中的用途；且美国专利 US 5,599,973、US 5,608,090、US 5,684,189、US 5,710,304、US 5,616,793、US S,629,447 、US 5,637,767、US 5,840,956、US 6,046,353和US 6,028,214公开了普加巴林的制备方法和用于这些方法的中间体。将上述全部美国专利引入本文作为参考。

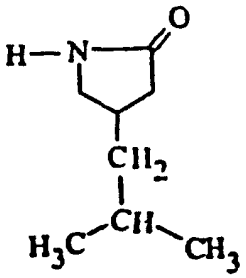
美国专利US 4,024,175公开了经肠道或非肠道给予宽剂量范围的液体和固体剂型的加巴喷丁的方法。随后在美国专利US6, 054, 482中公开了将加巴喷丁转化成内酰胺，即2-氮杂螺[4.5]癸-3-酮：



此外，令人意外地在固相中和干燥储存条件下形成了内酰胺。由于加巴喷丁内酰胺显示出一定的毒性，所以必须使该化合物的浓度降至安全性所允许的最低值。在其它研究中，证实加巴喷丁的液体制剂比在固态中更易于环化成内酰胺。另外，发现加巴喷丁具有极苦的味道。最终在治疗某些疾病中给予高剂量加巴喷丁存在需求。在某些情况中，对患者给予的剂量最高可达1500 mg/天。

鉴于上述情况，所以将加巴喷丁的药物组合物限制在固体剂型，诸如胶囊和片剂。

与加巴喷丁类似，普加巴林也倾向于环化成内酰胺，即 4-异丁基-吡咯烷-2-酮：



因此，存在对 GABA 类似物的液体药物组合物的需求。特别需要加巴喷丁和普加巴林的液体制剂来治疗儿童和中老年患者，因为这些患者群体需要易于吞咽且可以各自给药的加巴喷丁或普加巴林的剂量。

本发明的目的是适合于高浓度 GABA 类似物、稳定、具有低浓度内酰胺且具有适宜味道的液体药物组合物。

我们意想不到地和令人意外地发现可以将 GABA 类似物配制成稳定的液体药物组合物，该组合物具有低浓度的 GABA 类似物内酰胺且 pH 为约 5.5－约 7.0 并含有至少一种多元醇。另外，本发明的组合物具有适宜的味道。

发明概述

因此，本发明的第一个方面是 GABA 类似物的液体药物组合物，包括至少一种含有 2－6 个碳原子的多元醇且所述的组合物具有约 5.5－约 7.0 的 pH。优选地，所述的组合物含有低于 0.5%重量的相应的 GABA 类似物的内酰胺。

本发明的第二个方面是 GABA 类似物的液体药物组合物的制备方法，该方法包括：

步骤(1) 将含有 2－6 个碳原子的多元醇加入到水中；

步骤(2) 将 GABA 类似物加入到来自步骤(1)的溶液中；和

步骤(3) 任选将该组合物的 pH 调节至约 5.5－约 7.0 而得到所述的液体药物组合物。

优选地，所述的液体药物组合物的制备方法包括:

(a) 将至少一种多元醇加入到水中，形成第一溶液;

(b) 将 GABA 类似物加入到第一溶液中，形成第二溶液；和

(c) 任选用已知方式将第二溶液的 pH 调节至 5.5－7.0 而得到所述的组合物。

优选地，在所述的方法中，至少一种多元醇的含量为 40%－75%(w/v) 且组合物的 pH 为 6－7。

本发明的第三个方面是 GABA 类似物的两成分液体药物组合物，包括:

(a) 含有 GABA 类似物与固体多元醇的粉末混合物的第一种成分;

(b) 含有液体基质的第二种成分，其中将来自(a)的粉末成分加入到来自(b)的液体基质中而得到液体药物组合物。本发明的第四个方面是 GABA 类似物的两成分液体药物组合物的制备方法，该方法包括:

步骤(1) 将 GABA 类似物与固体多元醇混合而得到粉末混合物;

步骤(2) 将多元醇与增甜剂和调味剂在水中混合而得到液体基质；和

步骤(3) 将所述的粉末混合物加入到所述的液体基质中而得到所述的液体药物组合物。

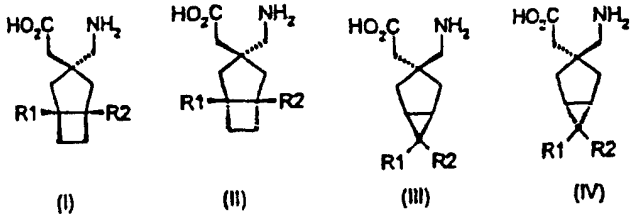
本发明的第五个方面是具有低于 0.5%重量的相应内酰胺的 GABA 类似物的液体药物组合物。具体地，本发明涉及一种液体药物组合物，该组合物含加巴喷丁或普加巴林、水、至少一种选自甘油、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇的多元醇，其中该组合物的 pH 为 5.5～7.0，且该组合物在 2℃～10℃下储存 18 个月～2 年后含有低于 0.5% 重量的加巴喷丁内酰胺或普加巴林内酰胺，其中该至少一种多元醇的含量为 25%～75％重量/组合物的体积。

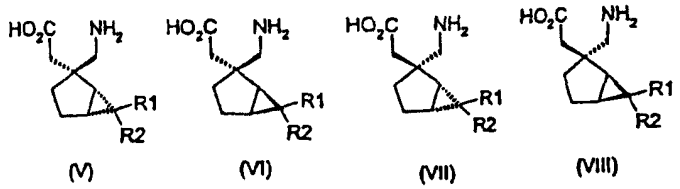
本发明的第六个方面是使用 GABA 类似物的液体药物组合物治疗患有下列疾病的受治疗者、包括人体受治疗者的方法：大脑疾病，包括癫痫、昏晕发作、运动机能减退和颅内创伤；神经变性疾病；抑郁症；躁狂和双相性精神障碍；焦虑；恐慌；炎症；肾绞痛；失眠症；胃肠损害；失禁；疼痛，包括神经病性疼痛、肌痛、骨骼疼痛和偏头痛。

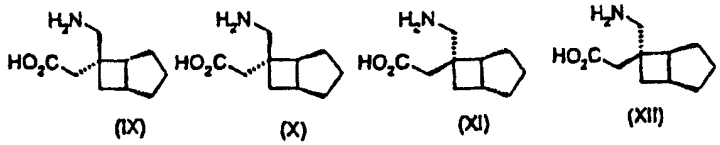
发明详述

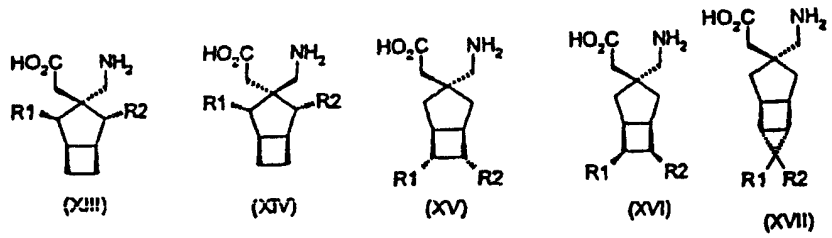
术语"多元醇"指的是含有 2－6 个碳原子和 2－6 个羟基的烷基醇或脂族醇，诸如：例如甘油、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇等。

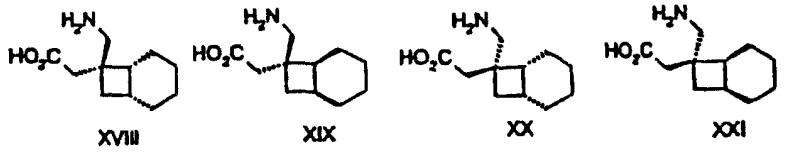
术语"GABA 类似物"指的是来源于或基于γ-氨基丁酸结构的化合物，诸如：例如加巴喷丁、普加巴林等。可以用于本发明液体药物组合物中的其它GABA类似物参照2001年10月26日提交的英国临时专利申请GB 0125807.8和2001年4月19日提交的英国临时专利申请GB 0109635.3以及要求上述两临时申请优先权且于2002年4月提交的PCT专利申请中所述的那些。将上述申请的全部内容引入本文作为参考。上述参考文献中涉及的 GABA 类似物的实例如下所列。

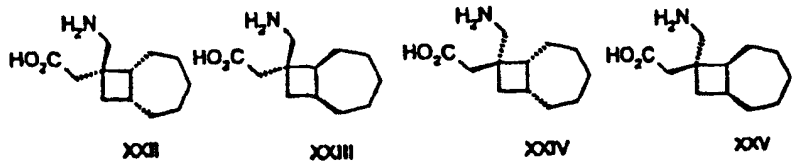



其中 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地选自 H、1-6 个碳原子的直链或支链烷基、3-6 个碳原子

的环烷基、苯基和苄基，条件是除通式(XVII)的三环辛烷化合物外，$R^1$和$R^2$不同时为氢。

合适的化合物(包括其盐、溶剂合物和药物前体)是：

((1R,5S)-3-氨基甲基-1,5-二甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；((1S,5R)-3-氨基甲基-1,5-二甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1R,5S)-3-氨基甲基-6,6-二甲基-二环[3.1.0]己-3-基)-乙酸；((1S,5R)-3-氨基甲基-6,6-二甲基-二环[3.1.0]己-3-基)-乙酸；

((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-6,6-二甲基-二环[3.1.0]己-2-基)-乙酸；((1R,2S,5S)-2-氨基甲基-6,6-二甲基-二环[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1S,2R,5R)-2-氨基甲基-6,6-二甲基-二环[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R,2R,5S)-2-氨基甲基-6,6-二甲基-二环[3.1.0]己-2-基)-乙酸；

((1R,5R,6S)-6-氨基甲基-二环[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

((1S,5S,6S)-6-氨基甲基-二环[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

((1R,5R,6R)-6-氨基甲基-二环[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

((1S,5S,6R)-6-氨基甲基-二环[3.2.0]庚-6-基)-乙酸；

顺式-((1S,2R,4S,5R)-3-氨基甲基-2,4-二甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)乙酸；

反式-((1S,2R,4S,5R)-3-氨基甲基-2,4-二甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；

((1S,5R,6S,7R)-3-氨基甲基-6,7-二甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)乙酸；((1S,5R,6R,7S)-3-氨基甲基-6,7-二甲基-二环[3.2.0]庚-3-基)-乙酸；((1R,2S,5S)-7-氨基甲基-3,3-二甲基-三环[3.3.0.0]辛-7-基)-乙酸；

((1R,6R,7S)-7-氨基甲基-二环[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1S,6S,7S)-7-氨基甲基-二环[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1R,6R,7R)-7-氨基甲基-二环[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1S,6S,7R)-7-氨基甲基-二环[4.2.0]辛-7-基)-乙酸；

((1R,7R,8S)-8-氨基甲基-二环[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

((1S,7S,8S)-8-氨基甲基-二环[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

((1R,7R,8R)-8-氨基甲基-二环[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

((1S,7S,8R)-8-氨基甲基-二环[5.2.0]壬-8-基)-乙酸；

[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基) 二环[3.2.0]庚-6-基] 乙酸；

[(1S,5S,6R)-6-(氨基甲基)二环[3.2.0]庚-6-基]乙酸；

(1RS,5RS,6RS)-6-(氨基甲基)二环 [3.2.0]庚-6-基]乙酸；和

[(1RS,6RS,7SR)-7-(氨基甲基)二环[4.2.0]辛-7-基]乙酸。

本发明的液体药物组合物包括 GABA 类似物，诸如：例如加巴喷丁、普加巴林等。

如美国专利 US 5,132,451、US 5,319,135、US 5,362,883、US 5,693,845、US 5,091,567 和 5,068,413 中所述易于制备加巴喷丁。

如美国专利 US 5,563,175、US 5,599,973、US 5,608,090、US 5,684,189、US 5,710,304、US 5,616,793、US 5,629,447、US 5,637,767、US 5,840,9856、US 6,046,353 和 US 6,028,214 中所述易于制备普加巴林。

在制备本发明化合物的液体药物组合物的过程中，药物上可接受的载体是固体和液体。

液体剂型包括溶液、混悬液和乳剂，例如水或某些乙二醇溶液。为了进行非肠道注射，可以用含水的聚乙二醇溶液将液体制剂配制成溶液。

可以通过将活性成分溶于水并根据需要加入合适的着色剂、调味剂和稳定剂和增稠剂来制备适合于口服应用的水溶液。

可以通过使活性成分细粉分散于水与诸如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它众所周知的悬浮剂这样的粘性物质中来制备适合于口服应用的含水混悬液。

还包括在使用前立即转化成用于口服给药的液体剂型的固体剂型。这类液体剂型包括溶液、混悬液和乳剂。这些制剂除含有活性成分外还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然增甜剂、分散剂、增稠剂、加溶剂等。

在本发明的液体药物组合物中，发现如果将该制剂缓冲至 pH 为约 5.5－约 7.0，那么可以基本上避免形成不需要的内酰胺。然而，这一条件限制了诸如校味酸或防腐剂这样可以使用的某些佐剂或载体的应用。尤其适合于口服组合物的防腐剂通常在酸性环境中显示出最佳抗菌活性。此外，诸如对羟基苯甲酸酯、山梨酸或苯甲酸这样的常用防腐剂的溶解度在本发明液体组合物所要求的低温储存条件下降低。因此，预计因防腐剂在这些低温下浓度低而导致抗菌活性下降和/或不足。常用防腐剂的盐具有良好的溶解性，但其抗菌活性一般过弱。

在研发本发明液体药物组合物的过程中，证实在理论上大多数醇类在水溶液中具有防腐和稳定作用。然而，某些醇具有不需要的特性且无法用于本发明的药物组合物。例如，乙醇对儿科制剂不理想，丙二醇和苄醇具有不合意的味道，而氯丁醇不足以在约 5.5－约 7.0 的 pH 下保持稳定。

意想不到地且令人意外地发现含有 2－6 个碳原子、优选 3－6 个碳原子的多元醇例如甘油、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇等可以用作加巴喷丁和普加巴林口服液体组合物的佐剂。优选将甘油和/或木糖醇用于本发明第一个方面的液体组合物。可以以高浓度在所需约 5.5－约 7.0 的 pH 范围内使用这些佐

剂。优选 pH 约为 6.0－约 7.0。它们不仅作为防腐剂并对活性成分具有稳定作用，而且它们还因产生甜味而基本上遮盖了活性成分的苦味且另外不会生龋。因此，应用一种或多种多元醇使 GABA 类似物、尤其是加巴喷丁或普加巴林产生了可接受的糖浆味道，当将它们冷却至约 2℃－约 10℃的冰箱温度时，它们具有至少 2 年的储存稳定性。可以使用约 25% －约 75% (重量/体积, w/v)、优选约 30%－75% (w/v)且最优选约 40% －约 75%(w/v)浓度范围的多元醇。一般来说，没有必要向本发明的液体组合物中加入另外防腐剂。然而，添加另一种防腐剂可能有利(例如，就无菌灌注的糖浆而言，当容器用于多剂量以防止容器污染时)。就无菌灌注的糖浆而言，必须谨慎选择可以在不与活性成分发生相互作用且不会加速内酰胺形成的所需 pH 范围(约 5.5－约 7.0)内使用的其它防腐剂。我们发现苄索氯铵可以用作另外的防腐剂。

另外，可以将味道改善剂加入到本发明的液体组合物中以增强多元醇的味道遮盖作用。然而，仅可以使用不含活性醛或酮官能团的佐剂，因为这些官能团与活性成分发生反应。此外，味道改善剂必须不改变所需的约 5.5－约 7.0 的 pH 范围。例如，已经证实水果味的组合物特别实用，例如茴香子、草莓与薄荷或茴香子、黑果木，和薄荷等。

需要约 2℃－约 10℃、优选约 2℃－约 8℃且更优选约 4℃－约 7℃的储存温度以确保活性成分的稳定性和液体组合物的味道。

此外，在约 2℃－约 10℃、优选约 2℃－约 8℃下储存 18 个月－2 年、优选 18 个月后，GABA 类似物的液体药物组合物含有约低于 0.5% (重量/重量, w/w)的 GABA 类似物内酰胺、优选 0.4% (w/w)的内酰胺。

可以将本发明的糖浆样药物组合物灌注入单剂量或多剂量容器。例如，单剂量容器可以是含有两个半数剂量的包铝箔的双药囊。多剂量容器的实例是玻璃或塑料瓶，优选使用儿童打不开的密封物。多剂量容器在剂量体积上是可变的且可以配有适宜的剂量辅助器，诸如量杯、测量吸管等。

本发明的另一个方面是 GABA 类似物、诸如、例如加巴喷丁、普加巴林等的两成分液体药物组合物。该组合物包括第一种成分和第二种成分，所述的第一种成分包括 GABA 类似物与固体多元醇，例如山梨醇、木糖醇、甘露糖醇等，优选山梨醇的粉末混合物，而所述的第二种成分包括液体糖浆基质，其中含有诸如甘油等这样的多元醇和诸如人造薄荷醇香料、人造茴香子香料、人造笃斯越桔香料以及糖和水这样的一种或多种调味剂。通过 将产品分发给患者时使粉末掺合物溶于糖浆载体来制备液体药物组合物。一旦制备了液体组合物，就应将其储存在约 2 ℃－约 10℃、优选约 2℃－约 8℃，

且更优选约 4℃－约 7℃下。然而，可以将该液体组合物储存在室温下约 2 个月而没有上述不需要浓度的内酰胺产生。

加巴喷丁和普加巴林的剂量在本领域中是众所周知的且本领域技术人员能够基于受治疗者的体重和病史确定其所需的剂量。

一般来说，加巴喷丁和普加巴林的剂量公开在上述美国专利中。加巴喷丁的剂量特别公开在美国专利 US 4, 024, 175、US 4, 087,544 和 US 6,054,482 中且普加巴林的剂量特别公开在美国专利 US 5,563,175 中。

下列非限制性实施例解释了制备和使用本发明液体药物组合物的本发明者优选的方法。

加巴喷丁液体组合物的一般制备方法

将水和甘油加热至 40℃－50℃并加入木糖醇，同时进行搅拌。因木糖醇溶解而产生吸热反应并将该溶液冷却。在木糖醇溶解后，该溶液被冷却至 30℃－40℃，并加入加巴喷丁，同时搅拌。在加巴喷丁完全溶解后，加入调味剂，同时在 25℃－30℃下搅拌。用酸，诸如 0.1N 盐酸(HCl)或碱，诸如 0.1N 氢氧化钠(NaOH)将该均匀溶液调节至 pH 为 5.5－7.0 并过滤。

可以使用上述一般方法制备普加巴林的液体组合物。

表 1 中包含有代表性的加巴喷丁液体组合物。

表 1.加巴喷丁的液体组合物

| | 实施例 1[a] | 实施例 2 | 实施例 3 | 实施例 4 |
|---|---|---|---|---|
| 加巴喷丁 | 2.000 | 5.000 | 5.000 | 5.000 |
| 木糖醇 | 20.000 | 30.000 | 30.000 | 29.940 |
| 草莓/茴香香料 | 1.000 | -- | -- | 1.000 |
| 黑果木/茴香香料 | -- | 1.000 | 1.000 | -- |
| 95%甘油 | 50.000 | 40.000 | 30.000 | 43.790 |
| 0.1N 盐酸 | -- | 7.720 | -- | -- |
| 0.1N 氢氧化钠 | -- | -- | 0.770 | -- |
| 纯水 | 27.000 | 16.280 | 33.230 | 20.27 |
| pH 值 | 6.2 | 5.5 | 7.0 | 6.5 |

[a] 以克/100mL 计的量

加巴喷丁的两成分液体组合物的一般制备方法

步骤[A]粉末掺合物

将加巴喷丁或加巴喷丁一水合物(US 专利号 US 4, 894, 476)与山梨醇掺合。

步骤[B]糖浆基质

将山梨醇溶液、甘油、糖颗粒、薄荷醇香料、人造茴香子香料和人造笃斯越桔香料溶于蒸馏水。

步骤[C]糖浆成品

通过将来自步骤[A]的粉末掺合物溶于来自步骤[B]的糖浆基质制备糖浆。在室温下将粉末掺合物储存在铝囊中并将糖浆基质储存在玻璃瓶中。在临时制备该糖浆后，将糖浆储存在冰箱中。

可以使用上述一般方法制备普加巴林的两成分液体组合物。

表 2 中包含有代表性的加巴喷丁的液体组合物。

表 2. 加巴喷丁的两成分液体组合物

| 粉末掺合物 | |
|---|---|
| 加巴喷丁一水合物（相当于 9.00g 加巴喷丁） | 9.90g |
| 山梨醇 | 22.50g |
| **糖浆基质** | |
| 山梨醇溶液 | 225.00g |
| 甘油，USP | 180.00g |
| 糖颗粒 | 45.00g |
| 人造薄荷醇香料[a] | 56.25mg |
| 人造茴香子香料[b] | 22.50mg |
| 人造笃斯越桔香料 | 4.725g |
| 蒸馏水 | qs[c] 至 450mL |

[a] 实际称重为 2.5%的薄荷醇的乙醇溶液

[b] 实际称重为 2.5%的茴香子的水溶液

[c] 足量