



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102834091 B

(45) 授权公告日 2015.04.22

(21) 申请号 201180017614.5

(22) 申请日 2011.03.28

(30) 优先权数据

743/DEL/2010 2010.03.29 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.09.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/054699 2011.03.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/120904 EN 2011.10.06

(73) 专利权人 辉凌公司

地址 荷兰霍夫多普

(72) 发明人 施瑞塔·古普塔 瓦林德·阿胡贾

特贾·京吉卡 克里斯廷·万纳贝里

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

A61K 9/19(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 38/11(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

A61K 31/426(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

(56) 对比文件

US 2004096569 A1, 2004.05.20, 说明书第9、24、27、61、86-87、91-92段、实施例8、10和30.

EP 1428526 A1, 2004.06.16, 说明书第9-10、15、20、27、33-40段和权利要求1-13.

EP 1514553 A1, 2005.03.16, 说明书第25-29、37-38、46-64段和实施例1.

CN 1919908 A, 2007.02.28, 说明书第5-6、13-14、21、33、36、46段.

WO 2007143676 A2, 2007.12.13, 说明书第10、21、43-46、65-68和71段.

US 20090246257 A1, 2009.10.01, 说明书第9、20-21、30、36、39段.

EP 1308171 A1, 2003.05.07, 说明书第1、8-10、29、35-36段.

rafael beine et al. Directed optimization of biocatalytic transglycosylation processes by the integration of genetic algorithms and fermentative approaches into a kinetic model. 《process biochemistry》. 2009, 第44卷(第10期), 第1103-1114页.

审查员 马彦冬

权利要求书1页 说明书39页

(54) 发明名称

一种快速溶解药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种药物组合物, 该药物组合物包含携带药学活性成分的开放式基质网络, 其中所述开放式基质网络包含果聚糖。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含携带药学活性成分的开放式基质网络,其中所述开放式基质网络由果聚糖作为主要基质形成剂和任选的甘露糖醇或海藻糖或棉子糖或它们的组合作为辅助基质形成剂构成,且所述组合物可通过从包含在溶剂中的所述活性成分和果聚糖的液体制剂升华溶剂获得,其中包括:(a)将单位剂量量的所述液体制剂引入到开放式泡罩包装的凹陷中;以及(b)升华所述制剂以在所述凹陷内获得固体单位剂型,并且所述组合物当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水中按照 Ph Eur. 1997 第 2.9.1 节进行测量时在 10 秒内崩解,其中所述药学活性成分选自醋酸去氨加压素、氯雷他定、法莫替丁、孟鲁司特钠或昂丹司琼。

2. 一种药物组合物,所述药物组合物包含携带药学活性成分的基质,所述基质由果聚糖作为基质形成剂和任选的甘露糖醇或海藻糖或棉子糖或它们的组合作为辅助基质形成剂构成,且所述组合物可通过从包含在溶剂中的所述活性成分和果聚糖的液体制剂升华溶剂获得,其包括:(a)将单位剂量量的所述液体制剂引入到开放式泡罩包装的凹陷中;以及(b)升华所述制剂以在所述凹陷内获得固体单位剂型,并且所述组合物当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水中按照 Ph Eur. 1997 第 2.9.1 节进行测量时在 10 秒内崩解,其中所述药学活性成分选自醋酸去氨加压素、氯雷他定、法莫替丁、孟鲁司特钠或昂丹司琼。

3. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述基质包含果聚糖和甘露糖醇。

4. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述基质包含果聚糖和海藻糖。

5. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述基质包含果聚糖和棉子糖。

6. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述药物组合物的至少 80% 在 10 秒内崩解。

7. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其具有约 $0.05\text{--}1.6\text{N}/\text{mm}^2$ 的抗拉强度。

8. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其为口服剂型。

9. 根据权利要求 8 的药物组合物,其适用于舌下给药。

10. 根据权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中所述升华通过冷冻干燥所述制剂进行。

11. 一种用于制备药物组合物的方法,所述方法包括从包含在溶剂中的药学活性成分和果聚糖的液体制剂升华所述溶剂,所述方法包括:(a)将单位剂量量的所述液体制剂引入到开放式泡罩包装的凹陷中;以及(b)升华所述制剂以在所述凹陷内获得固体单位剂型,其中所述组合物是根据权利要求 1-10 中任一项的组合物。

12. 根据权利要求 11 的方法,其中所述升华通过冷冻干燥所述制剂进行。

13. 根据权利要求 11 的方法,其中所述溶剂是水。

14. 一种用于制备药物组合物的方法,所述方法包括:

(a) 制备包含在溶剂中的果聚糖和活性成分的溶液;

(b) 冷冻所述溶液;

(c) 从所述冷冻的溶液升华所述溶剂,

其中如此获得的所述药物组合物在接触水溶液或唾液后 10 秒内崩解,并且其中所述组合物是根据权利要求 1-10 中任一项的组合物。

一种快速溶解药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及快速溶解药物组合物、制备它们的方法以及它们在哺乳动物特别是人的疾病的治疗和预防中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 被设计成在口腔中释放活性成分的快速溶解药物剂型是熟知的并且可以用来递送宽范围的药物 (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 21(6) :433-475(2004) ;Seager H. (1998), J. Phar. Pharmacol 50 :375-382 ;Bandari et al. (January 2008), Asian Journal of Pharmaceutics2-11)。

[0004] 在快速溶解剂型中,药物可以物理地被俘获在由例如甘露糖醇和鱼明胶 (EP 1501534 ;EP1165053)、改性淀粉 (US6509040)、与氨基酸结合的普鲁兰 (pullulan) (EP1803446)、或与山梨糖醇结合的麦芽糊精 (maltodextrin) (US2004/0228919) 组成的基质中。药物和载体材料的溶液、混悬液或分散液可以填充到泡罩 (blister) 空腔中,冷冻,之后冻干。然而,以这种方式生产的剂型大多数易碎且是脆性的,具有有限的物理强度,并且不能承受任何压力。另外,如此生产的剂量单位很难包装和拆开。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供新的快速溶解口服药物组合物,其通常为单位剂型,通常为口服冻干物 (还称为口服崩解片剂)。本发明的快速溶解剂型一方面具有相对高的抗拉强度 (即,在三点弯曲试验中破坏片剂所需的力),在另一方面具有快速崩解 / 溶出时间。尤其,此相对较高抗拉强度允许更容易地将该组合物从其容器 (通常为泡罩包装) 取出,而无需崩解。本发明的单位剂型通常可以以类似于传统压缩片剂的方式进行处理,其中仅在接触口腔内的含水液体或唾液后才发生崩解。

[0007] 在一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含携带药理学活性成分的开放式基质网络,其中所述开放式基质网络由果聚糖构成。

[0008] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含携带药理学活性成分的基质,所述基质在接触水溶液或唾液后快速崩解,所述基质包含果聚糖。

[0009] 本发明的药物组合物的特征在于,一方面它具有相对较高的抗拉强度,以及另一方面具有在水介质或唾液中的快速溶出。

[0010] 相对较高的抗拉强度允许以类似于常规压缩片剂的方式处理该组合物,尤其包括从保持它们的包装例如泡罩包装中取出,而没有在手指之间损害该剂型的风险。尽管具有此抗拉强度,但本发明的组合物在接触水介质或唾液时快速崩解,尤其该组合物在口服使用时快速崩解。在水介质中或服用后在口腔中 (在那里它接触唾液后崩解) 的崩解通常在少于 30 秒内,并且更通常在少于 10 秒内,有时少于 9、8、7、6、5、4、3、2 或甚至 1 秒。

[0011] 因此,本发明还提供一种药物组合物,所述药物组合物包含药理学活性成分、具有抗拉强度以允许消费者以类似于压缩片剂的方式处理该组合物 (通常为单位剂型),本发明的药物组合物通常具有范围在约 0.05 至 1.6N/mm² 的抗拉强度和使得所述组合物的至少 80% 在少于 30 秒内,有时少于 10 秒,甚至少于 9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 秒在水介质或唾液中

崩解的快速溶出速率。

[0012] 本发明的药物组合物可以通过例如在冷冻干燥工艺中从包含在溶液中的活性成分和基质形成剂的液体制剂升华溶剂（例如水）而获得。根据一个实施方案，液体制剂的单位剂量量被引入到凹陷（depression）中，然后进行升华，由此获得（在升华后）单位剂型的药物组合物。所述凹陷可以是开放式泡罩包装的凹陷，并且在升华步骤，以及由此在该凹陷中形成所述组合物的固体单位剂型后，将密封膜或箔置于所述凹陷上以形成密封的泡罩包装。

[0013] 本发明还提供一种用于制备药物组合物的方法，所述方法包括从包含在溶剂中的药学活性成分和果聚糖的液体制剂升华所述溶剂。

[0014] 本发明还提供一种用于制备药物组合物的方法，所述方法包括（a）制备包含在溶剂中的果聚糖和活性成分的溶液；（b）冷冻所述溶液；（c）从所述冷冻的溶液升华所述溶剂，其中由此获得的药物组合物为快速分散剂型，其在接触水溶液或唾液后少于 30 秒内崩解。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明提供一种快速溶解（通常是口分散（orodispersible））的药物组合物，其通常以单位剂型制备和提供，通常是口服冻干物，所述药物组合物包含活性成分和一种或多种赋形剂。所述赋形剂（通常是主要基质形成剂）中的至少一种是多糖果聚糖。

[0017] 以下是本专利说明书和权利要求书上下文中使用的一些术语：

[0018] 术语“活性成分”或“药学活性成分”在本文中可互换地使用。

[0019] 术语“药物组合物”和“组合物”在本文中可互换地用来指本发明的药物组合物。

[0020] 术语“单位剂型”或“剂型”在本发明中用来指以用于作为单个剂量给药目标个体的剂量的活性药物成分（API）的量配制的所述组合物。根据活性成分的性质、适应症、疾病阶段和本身已知的各种其他因素，单位剂型可以适应用于一次、两次、三次或任何其他次数的每日给药。

[0021] 术语“携带”应理解为涵盖活性成分和基质之间的任何形式的相互作用，其允许该基质保持和/或容纳活性成分的量并在基质崩解后将其释放到水介质或唾液。

[0022] 术语“基质”应理解为是指用于活性成分的固体载体介质。所述基质包括一种或多种赋形剂。形成所述基质的赋形剂在本文中有时可以称为“基质形成剂”并且所述试剂中的每一个称为“基质形成剂”。

[0023] 术语“开放式基质网络”应理解为涵盖整体分散有空隙的水溶性或水分散性载体材料（基质形成剂）的基质。所述基质在接触水溶液或唾液后快速崩解。

[0024] 在一个实施方案中，果聚糖是所述组合物中的唯一基质形成剂。在另一个实施方案中，一种或多种辅助基质形成剂可以存在于所述组合物中。

[0025] 可用作辅助基质形成剂的糖、糖醇、单糖、二糖、三糖、多糖、蛋白质、氨基酸、树胶等的非限制性实例包括但不限于甘露糖醇，海藻糖，棉子糖，肌醇，普鲁兰，蔗糖，乳糖，右旋糖，赤藓醇，木糖醇，乳糖醇，麦芽糖醇，益寿糖（isomalt），丙氨酸，精氨酸，苏氨酸，甘氨酸，半胱氨酸，丝氨酸，组氨酸，缬氨酸，脯氨酸，赖氨酸，天门冬酰胺，谷氨酰胺，核糖，葡萄糖，半乳糖，果糖，麦芽糖，麦芽三糖，瓜尔胶，黄原胶，黄耆胶，硅酸镁铝（veegum）等。

[0026] 一般地,制剂的余量 (balance) 可以是基质。因此,果聚糖基质的百分比可以接近 100%。根据本发明可用的辅助基质形成剂的量的范围可以为约 0 至约 90%。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,果聚糖是所述组合物中的主要基质形成剂。在另一个实施方案中,所述组合物还包括甘露糖醇或棉子糖或海藻糖或它们的组合作为辅助基质形成剂。

[0028] 在一个实施方案中,果聚糖是构成所述组合物的总重量的 10-99.99% 的基质形成剂。在另一个实施方案中,果聚糖构成所述组合物的总重量的 30-75%。在另一个实施方案中,果聚糖构成所述组合物的总重量的 40-70%。在另一个实施方案中,果聚糖构成所述组合物的总重量的 50-65%。

[0029] 在其他实施方案中,甘露糖醇或海藻糖或棉子糖或它们的组合用作辅助基质形成剂,其构成所述组合物的总重量的 0-89.99%。在一个实施方案中,这些辅助基质形成剂构成所述组合物的总重量的 15-50%。在另一个实施方案中,这些辅助基质形成剂构成所述组合物的总重量的 25-50%。

[0030] 因此,本发明的组合物可以是包含果聚糖作为主要基质形成剂和甘露糖醇或海藻糖或棉子糖 (或它们的组合) 作为辅助基质形成剂的组合物,其中果聚糖构成 10-99.99% (成分的所有 % 为 w/w, 表示合并的所述组合物的所有组分的重量中的所述成分的重量), 而辅助基质形成剂构成 0-89.99%, 通常为 25-50%。活性成分的含量通常 (但不排他地) 可以高达整个组合物的 90%, 通常在 0.01-70% 的范围, 取决于活性成分的性质。在一个实施方案中,活性成分构成所述组合物总重量的 0.01-1%。在另一个实施方案中,活性成分构成所述组合物总重量的 0.5-2%。在另一个实施方案中,活性成分构成所述组合物总重量的 5-30%。在其他实施方案中,活性成分构成所述组合物总重量的 20-40%。在其他实施方案中,活性成分构成所述组合物总重量的 60-90%。

[0031] 在一个实施方案中,本发明的组合物不包含鱼明胶。在另一个实施方案中,本发明的组合物不包含改性淀粉。在另一个实施方案中,本发明的组合物不包含与氨基酸结合的普鲁兰。在另一个实施方案中,本发明的组合物不包含与山梨糖醇结合的麦芽糊精。

[0032] "崩解时间" 和 "溶出时间" 在本文中可互换使用并且应当理解为是指将本发明的组合物在口腔内的水溶液或唾液中溶解或崩解所需的时间。

[0033] 如本文使用的 "口服溶解时间" 应理解为是指将本发明的组合物溶解在口腔中所需的时间。

[0034] 如本文使用的 "快速 / 迅速崩解 / 溶出" 应理解为涵盖在 30 秒内, 通常 10 秒内以及有时甚至 9、8、7、6、5、4、3、2 或 1 秒内, 本发明组合物的至少 80%, 通常所述组合物的 90% 并且更通常 100% 在水介质或唾液 (在口腔中) 的崩解。

[0035] 如本文使用的水介质的实例是水或缓冲液 (例如, 磷酸二氢钾, 磷酸氢二钾, 磷酸氢钠) 或如由 Morjaria 等 (May 2004), *Dissolution Technologies* 12-15 中描述的人工唾液。

[0036] 如本文使用的唾液是指哺乳动物尤其是人的口腔中的唾液。

[0037] 如本文使用的 "抗拉强度" 应理解为破坏片剂所需的力, 其通过三点弯曲试验测量, 其中所述片剂经受弯曲应力 (Mohd 等 (2002), *Drug Development and Industrial Pharmacy* 28(7):809-813)。

[0038] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物具有在约 0.05-1.6N/mm² 范围内的抗拉强度。在另一个实施方案中,本发明的药物组合物具有在约 0.15-1.4N/mm² 范围内的抗拉强度。在另一个实施方案中,本发明的药物组合物具有在约 0.3-0.85N/mm² 范围内的抗拉强度。

[0039] 预期本发明的药物组合物具有使得所述组合物的至少 80% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解于水介质或唾液中的快速崩解 / 溶出速率。在一个实施方案中,本发明的药物组合物具有使得所述组合物的至少 90% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解于水介质或唾液中的快速崩解 / 溶出速率。

[0040] 在一个实施方案中,本发明的组合物具有在约 0.05-1.6N/mm² 范围内的抗拉强度和使得所述组合物的至少 80% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解在水介质或唾液的快速崩解 / 溶出速率。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含药学活性成分、具有范围在约 0.15 至 1.4N/mm² 的抗拉强度和使得所述组合物的至少 80% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解在水介质或唾液的快速崩解 / 溶出速率。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含药学活性成分、具有范围在约 0.3 至 0.85N/mm² 的抗拉强度和使得所述组合物的至少 80% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解在水介质或唾液的快速崩解 / 溶出速率。

[0043] 在一个实施方案中,本发明的组合物具有在约 0.05-1.6N/mm² 范围内的抗拉强度和使得所述组合物的至少 90% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解在水介质或唾液的快速崩解 / 溶出速率。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含药学活性成分、具有范围在约 0.15 至 1.4N/mm² 的抗拉强度和使得所述组合物的至少 90% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解在水介质或唾液的快速崩解 / 溶出速率。

[0045] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含药学活性成分、具有范围在约 0.3 至 0.85N/mm² 的抗拉强度和使得所述组合物的至少 90% 在 30 秒内、通常在 10 秒内溶解在水介质或唾液的快速崩解 / 溶出速率。

[0046] 所述开放式基质网络使得液体能够通过空隙进入所述剂型并渗透通过其内部。通过水介质(如唾液,水等)的渗透将所述剂型的内部和外部的载体材料暴露于水介质或唾液的作用,由此载体材料的网络快速崩解 / 溶解。

[0047] 所述开放式基质结构具有多孔性质并且相比于普通固体形状的药物剂型如(制粒的和压缩的)片剂、丸剂、胶囊、栓剂和子宫托,增强所述剂型的崩解。快速崩解导致由该基质携带的活性成分的快速释放。

[0048] 在本发明中,开放式基质网络的载体材料是果聚糖或其衍生物。

[0049] 果聚糖(也称为 leaven, 聚果糖(levulosan), 多聚果糖(polyfructosan), 多果糖(polyfructose) 和 polylevulan) 是果糖 C₆H₁₂O₆ 的聚合物。果聚糖是果糖环之间具有 β-(2- > 6) 键接的多糖,其中数字描述连接的果糖环中的碳原子并且 β 描述立体化学关系。果聚糖还被描述为果聚糖(fructan),其中 D- 呋喃果糖苷单体单元之间的主要糖苷键是 β-(2- > 6)。果聚糖通常由微生物制备并且不作为高分子量化合物出现在植物中。一些分子量小于 100,000 道尔顿的低分子量果聚糖可以出现在草中。

[0050] 如本文使用的“果聚糖”应理解为涵盖来源于任何来源的果聚糖,所述来源例如但不限于印度滑刃线虫 (*A. indicus*), 杂色曲霉 (*A. versicolor*), 弱氧化醋杆菌 (*Acetobacter suboxydans*), 无色杆菌属 (*Achromobacter spp.*), 放线菌 (*Actinomyces sp.*), 粘性放线菌 (*Actinomyces viscosus*), 产气杆菌 (*Aerobacter aerogenes*), 产果聚糖气杆菌 (*Aerobacter levanicum*), 萨氏曲霉 (*Aspergillus sydowi*), 褐球固氮菌 (*Azotobacter chroococcum*), 多粘杆菌 (*Bacillus polymyxa*), 地衣芽孢杆菌 (*Bacillus licheniformis*), 浸麻芽孢杆菌 (*Bacillus macerans*), 巨大芽孢杆菌 (*Bacillus megatherium*), 糖化菌 (*Bacillusmesentericus*), 枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*), 痰唾纤小杆菌 (*Bacillus vulgates*), 青枯雷尔氏菌 (*Corynbacterium laevaniformans*), 冰核活性细菌 (*Erwinia herbicola*), 氧化葡萄糖酸菌 (*Gluconobacter oxydans*), 肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesenteroides*), 粘液牙霉菌 (*Odontomyces viscosus*), 玻璃植物杆菌 (*Phytobacterium vitrosum*), 桃李植物单胞菌 (*Phytomonas pruni*), 荧光假单胞菌 (*Psuedomonas Fluorescens*), 丁香假单胞菌 (*Pseudomonas Syringae*), 栖李假单胞菌 (*Pseudomonas prunicola*), 齧齿罗氏菌 (*Rothis dentocariosa*), 基利恩沙雷氏菌 (*Serratia kiliensis*), 牛链球菌 (*Streptococcus bovis*), 变形链球菌 (*Streptococcus mutans*), 链球菌属唾液块菌 (*Streptococcus salivarius*), 野油菜黄单胞菌 (*Xanthomonas campestris*), 桃李黄单胞菌 (*Xanthomonas pruni*), 运动发酵单胞菌 (*Zymomonas mobilis*) 等。在具体实施方案中,果聚糖获自发酵单胞菌和芽孢杆菌物种。在更具体的实施方案中,果聚糖获自运动发酵单胞菌。

[0051] 应理解,也可以使用果聚糖的衍生物(例如,如 W098/03184 中描述的)代替果聚糖。

[0052] 所述药理学活性成分可以涵盖任何药物成分如药物、化合物、肽、核苷酸等。

[0053] 可以由本发明的开放式基质网络携带的药物的非限制性实例是镇痛药, α 阻滞剂 (α blockers), 抗过敏药, 抗哮喘药, (变应性鼻炎, 慢性荨麻疹 (*chronic urticaria*)), 抗炎药, 抗酸药 (antacids), 抗蠕虫药 (anthelmintics), 抗心律失常药 (anti-arrhythmic agents), 抗关节炎药 (anti-arthritis), 抗菌药, 抗焦虑药, 抗凝血药 (anti-coagulants), 抗抑郁药, 抗糖尿病药, 止泻药 (anti-diarrheals), 抗利尿药 (anti-diuretics), 抗癫痫药 (anti-epileptics), 抗真菌药, 抗痛风药 (anti-gout), 抗高血压药 (anti-hypertensive), 抗失禁药 (anti-incontinence), 抗失眠药 (anti-insomnia), 抗疟药 (anti-malarials), 抗偏头痛药 (anti-migraine), 抗毒蕈碱药 (anti-muscarinic), 抗肿瘤药 (anti-neoplastic) 和免疫抑制剂 (immunosuppressants), 抗原生动植物药 (anti-protozoal), 抗风湿药 (anti-rheumatics), 抗鼻炎药 (anti-rhinitis), 抗痉挛药 (anti-spasmodic), 抗甲状腺药 (anti-thyroid), 抗病毒药 (antivirals), 抗焦虑剂 (anxiolytics), 镇静药 (sedatives), 催眠药 (hypnotics) 和精神松弛剂 (neuroleptics), β -阻滞剂, 抗良性过度增生药 (anti-benign hyperplasia (BHP)), 心肌收缩药 (cardiac inotropic), 皮质甾类 (corticosteroids), 止咳药 (cough suppressants), 细胞毒性剂 (cytotoxics), 解充血药 (decongestants), 糖尿病胃潴留 (diabetic gastric stasis), 利尿药 (diuretics), 酶类 (enzymes), 抗震颤麻痹药 (anti-parkinsonian), 胃肠, 组胺受体拮抗剂, 绝育药 (infertility), 子宫内膜异位症 (endometriosis), 激素替代疗

法 (hormone replacement therapy), 调血脂药 (lipid regulating agents), 局麻药 (local anesthetics), 神经肌肉药 (neuromuscular agents), 硝酸盐类和抗心绞痛药 (anti-anginal agents), 月经失调 (menstrual disorders), 晕动病 (motion sickness), 抗痛素 (anti-pain), 抗恶心药 (anti-nausea), 运动障碍 (movement disorders), 营养剂 (nutritional agents), 阿片类止痛剂 (opioid analgesics), 口服疫苗 (oral vaccines), 蛋白质类, 肽类和重组药物, 预防化疗诱发和术后恶心和呕吐质子泵抑制剂, 精神分裂症, 性激素和避孕药, 癫痫发作 / 惊恐障碍, 性功能障碍 (男性和女性), 杀精子剂 (spermicides), 兴奋剂排泄功能障碍, 兽医药等。

[0054] 这些药物的具体非限制性实例是:

[0055] α 阻滞剂: 他索罗辛 (Tamsulosine)

[0056] 镇痛药和抗炎药: 阿司匹林, 阿洛普令 (aloxiprin), 金诺芬 (auranofin), 阿扎丙宗 (azapropazone), 扑炎痛 (benorylate), 二氟尼柳 (diflunisal), 依托度酸 (etodolac), 芬布芬 (fenbufen), 苯氧布洛芬钙 (fenoprofen calcium), 氟比洛芬 (flurbiprofen), 布洛芬 (ibuprofen), 吲哚美辛 (indomethacin), 酮洛芬 (ketoprofen), 甲氯芬那酸 (meclofenamic acid), 甲芬那酸 (mefenamic acid), 萘丁美酮 (nabumetone), 萘普生 (naproxen), 奥沙普秦 (oxaprozin), 羟布宗 (oxyphenbutazone), 保泰松 (phenylbutazone), 吡罗昔康 (piroxicam), 舒林酸 (sulindac), 扑热息痛 (paracetamol)。

[0057] 抗酸药: 氢氧化铝, 碳酸镁, 三硅酸镁, 水滑石, 二甲硅油。

[0058] 抗蠕虫药: 阿苯达唑 (albendazole), 羟萘苄芬宁 (bephenium hydroxynaphthoate), 坎苯达唑 (cambendazole), 二氯芬 (dichlorophen), 伊维菌素 (ivermectin), 甲苯达唑 (mebendazole), 奥沙尼喹 (oxamniquine), 奥芬达唑 (oxfendazole), 间酚嘧啶 (oxantel embonate), 吡喹酮 (praziquantel), 噻嘧啶恩波酸盐 (pyrantel embonate), 噻苯哒唑 (thiabendazole)。

[0059] 抗过敏药: 地氯雷他定 (desloratidine), 氯雷他定 (loratidine), 孟鲁司特 (Montelukast), 孟鲁司特钠 (Montelukast sodium), 西替利嗪 (Cetirizin), 非索非那定 (Fexofenadin), 依巴斯汀 (Ebastine)。

[0060] 抗心律失常药: 胺碘酮 HCl (amiodarone HCl), 丙吡胺 (disopyramide), 氟卡胺乙酸盐 (flecainide acetate), 硫酸奎尼丁 (quinidine sulphate)。

[0061] 抗细菌药: 苯明青霉素 (benethamine penicillin), 西诺沙星 (cinoxacin), 环丙沙星 HCl (ciprofloxacin HCl), 克拉霉素 (clarithromycin), 氯法齐明 (clofazimine), 氯唑西林 (cloxacillin), 地美环素 (demeclocycline), 多西环素 (doxycycline), 红霉素 (erythromycin), 乙硫异烟胺 (ethionamide), 亚胺培南 (imipenem), 萘啶酸 (nalidixic acid), 呋喃妥因 (nitrofurantoin), 利福平 (rifampicin), 螺旋霉素 (spiramycin), 磺胺苯酰 (sulphabenzamide), 磺胺多辛 (sulphadoxine), 磺胺甲基嘧啶 (sulphamerazine), 磺胺醋酰钠 (sulphacetamide), 磺胺嘧啶 (sulphadiazine), 磺胺异噁唑 (sulphafurazole), 磺胺甲噁唑 (sulphamethoxazole), 磺胺吡啶 (sulphapyridine), 四环素 (tetracycline), 甲氧苄啶 (trimethoprim)。

[0062] 抗凝血药: 双香豆素 (dicoumarol), 双嘧达莫 (dipyridamole), 醋硝香豆素 (nicoumalone), 苯茛二酮 (phenindione)。

[0063] 抗抑郁药:阿莫沙平(amoxapine),苯噻啉(ciclazindol),马普替林HCl(maprotiline HCl),米安色林HCl(mianserin HCl),去甲替林HCl(nortriptyline HCl),曲唑酮HCl(trazodone HCl),马来酸曲米帕明(trimipramine maleate)。

[0064] 抗糖尿病药:醋酸己脲(acetohexamide),氯磺丙脲(chlorpropamide),格列本脲(glibenclamide),格列齐特(gliclazide),格列吡嗪(glipizide),妥拉磺脲(tolazamide),甲苯磺丁脲(tolbutamide)。

[0065] 止泻药:硫酸阿托品(atropine sulphate),磷酸可待因(codeine phosphate),地芬诺酯+阿托品(co-phenotrope),地芬诺辛(difenoxin),盐酸洛哌丁胺(loperamide hydrochloride),柳氮磺吡啶(suphasolazine),美沙拉嗪(mesalazine),奥沙拉秦(olsalazine),皮质甾类(corticosteroids),泼尼松龙(prednisolone)。

[0066] 抗利尿药:去氨加压素(desmopressin),醋酸去氨加压素。

[0067] 抗癫痫药:贝克拉胺(beclamide),卡马西平(carbamazepine),氯硝西洋(clonazepam),乙苯妥英(ethotoin),美芬妥英(methoin),甲琥按(methsuximide),甲苯比妥(methylphenobarbitone),奥卡西平(oxcarbazepine),甲乙双酮(paramethadione),苯乙酰脲(phenacemide),苯巴比通(phenobarbitone),苯妥英(phenytoin),苯琥胺(phensuximide),扑米酮(primidone),舒噻美(sulthiame),丙戊酸(valproic acid)。

[0068] 抗真菌药:两性霉素(amphotericin),硝酸布康唑(butoconazole nitrate),克霉唑(clotrimazole),硝酸益康唑(econazole nitrate),氟康唑(fluconazole),氟胞嘧啶(flucytosine),灰黄霉素(griseofulvin),伊曲康唑(itraconazole),酮康唑(ketoconazole),咪康唑(miconazole),纳他霉素(natamycin),制霉菌素(nystatin),硫康唑(sulconazole nitrate),特比萘芬HCl(terbinafine HCl),特康唑(terconazole),噻康唑(tioconazole),十一碳烯酸(undecenoic acid)。

[0069] 抗痛风药:别嘌醇(allopurinol),丙磺舒(probenecid),磺吡酮(sulphinpyrazone)。

[0070] 抗高血压药:氨氯地平(amlodipine),贝尼地平(benidipine),达罗地平(darodipine),地尔硫卓HCl(diltiazem HCl),二氮嗪(diazoxide),非洛地平(felodipine),胍那苄醋酸盐(guanabenz acetate),吲哚拉明(indoramin),伊拉地平(isradipine),米诺地尔(minoxidil),尼卡地平HCl(nicardipine HCl),硝苯地平(nifedipine),尼莫地平(nimodipine),酚苄明HCl(phenoxybenzamine HCl),哌唑嗪HCl(prazosin HCl),利血平(reserpine),特拉唑嗪HCl(terazosin HCl)。

[0071] 抗失眠药:唑吡坦(Zolpidem)。

[0072] 抗疟疾药:阿莫地喹(amodiaquine),氯喹(chloroquine),氯丙胍HCl(chloroproguanil HCl),卤泛群HCl(halofantrine HCl),甲氟喹HCl(mefloquine HCl),氯胍HCl(proguanil HCl),乙胺嘧啶(pyrimethamine),硫酸奎宁(quinine sulphate)。

[0073] 抗偏头疼药:利扎曲普坦(rizatriptan),双氢麦角胺甲磺酸盐(dihydroergotamine mesylate),麦角胺酒石酸盐(ergotamine tartrate),马来酸二甲麦角新碱(methysergide maleate),马来酸苯噻啉(pizotifen maleate),琥珀酸舒马曲坦(sumatriptan succinate),咖啡因(caffeine)。

[0074] 抗毒蕈碱药:奥昔布林 (oxybutinin), 托特罗定 (tolterodin), 阿托品 (atropine), 苯海索 HCl (benhexol HCl), 比哌立登 (biperiden), 普罗吩胺 HCl (ethopropazine HCl), 东莨菪碱丁基溴 (hyoscyne butyl bromide), 莨菪碱 (hyoscyamine), 溴美喷酯 (mepenzolate bromide), 奥芬那君 (orphenadrine), 羟苄利明 HCl (oxyphencylamine HCl), 托吡卡胺 (tropicamide)。

[0075] 抗肿瘤药和免疫抑制剂:氨鲁米特 (aminoglutethimide), 安吡啶 (amsacrine), 咪唑硫嘌呤 (azathioprene), 白消安 (busulphan), 苯丁酸氮芥 (chlorambucil), 环孢素 (cyclosporin), 达卡巴嗪 (dacarbazine), 雌氮芥 (estramustine), 依托泊甙 (etoposide), 洛莫司汀 (lomustine), 美法仑 (melphalan), 巯嘌呤 (mercaptopurine), 甲氨蝶呤 (methotrexate), 丝裂霉素 (mitomycin), 米托坦 (mitotane), 米妥蒽醌 (mitozantrone), 丙卡巴肼 HCl (procarbazine HCl), 枸橼酸他莫昔芬 (tamoxifen citrate), 睾内酯 (testolactone)。

[0076] 抗原生动物药:苯硝唑 (benznidazole), 氯碘羟喹 (clioquinol), 地考喹酯 (decoquinat), 双碘喹啉 (diiodohydroxyquinoline), 二氯尼特 (diloxanide furcate), 二硝托胺 (dinitolmide), 呋喃唑酮 (furzolidone), 甲硝唑 (metronidazole), 尼莫唑 (nimorazole), 硝基糠棕 (nitrofurazone), 奥硝唑 (ornidazole), 替硝唑 (tinidazole)。

[0077] 抗风湿药:布洛芬 (ibuprofen), 醋氯芬酸 (aceclofenac), 阿西美辛 (acemetacin), 阿扎丙宗 (azapropazone), 双氯芬酸钠 (diclofenac sodium), 二氟尼柳 (diflunisal), 依托度酸 (etodolac), 酮洛芬 (ketoprofen), 吲哚美辛 (indomethacin), 甲芬那酸 (mefenamic acid), 萘普生 (naproxen), 吡罗昔康 (piroxicam), 阿司匹林, 扑炎痛 (benorylate), 金诺芬 (auranofin), 青霉胺 (penicillamine)。

[0078] 抗鼻炎药、抗荨麻疹药:西替利嗪, 非索非那定, 依巴斯汀, 氯雷他定, 孟鲁司特

[0079] 抗痉挛药:间苯三酚脱水物 (phloroglucinol anhydre)

[0080] 抗甲状腺药:卡比马唑 (carbimazole), 丙硫氧嘧啶 (propylthiouracil)。

[0081] 抗病毒药:阿昔洛韦 (acyclovir), 盐酸金刚烷胺 (amantadine hydrochloride), 泛昔洛韦 (famciclovir), 齐多夫定 (zidovadine), 去羟肌苷 (didanosine), 扎昔他宾 (zalcitabine), 膦甲酸钠 (foscarnet sodium)。

[0082] 抗焦虑药、镇静药、安眠药和精神松弛剂:阿普唑仑 (alprazolam), 异戊巴比妥 (amylobarbitone), 巴比妥 (barbitone), 苯他西洋 (bentazepam), 溴西洋 (bromazepam), 溴哌利多 (bromperidol), 溴替唑仑 (brotizolam), 正丁巴比妥 (butobarbitone), 卡溴脲 (carbromal), 氯氮卓 (chlordiazepoxide), 氯苯那敏 (Chlorpheniramine), 氯美噻唑 (chlormethiazole), 氯丙嗪 (chlorpromazine), 氯巴占 (clobazam), 氯硝西洋 (clonazepam), 氯噻西洋 (clotiazepam), 氯氮平 (clozapine), 地西洋 (diazepam), 氟哌利多 (droperidol), 炔己蚁胺 (ethinamate), 氟阿尼酮 (flunanisone), 氟硝西洋 (flunitrazepam), 氟丙嗪 (fluopromazine), 三氟噻吨癸酸酯 (flupenthixol decanoate), 癸氟奋乃静 (fluphenazine decanoate), 氟西洋 (flurazepam), 氟哌啶醇 (haloperidol), 劳拉西洋 (lorazepam), 氯甲西洋 (lormetazepam), 美达西洋 (medazepam), 甲丙氨酯 (meprobamate), 甲喹酮 (methaqualone), 咪达唑仑 (midazolam), 硝西洋 (nitrazepam), 奥沙西洋 (oxazepam), 戊巴比妥 (pentobarbitone), 奋乃静 (perphenazine) 去氧肾上

腺素 (phenylephrine), 匹莫齐特 (pimozide), 丙氯拉嗪 (prochlorperazine), 假麻黄碱 HCl (pseudoephedrine HCl), 舒必利 (sulpride), 替马西泮 (temazepam), 硫利达嗪 (thioridazine), 三唑仑 (triazolam), 佐匹克隆 (zopiclone)。

[0083] β -阻滯剂: 醋丁洛尔 (acebutolol), 阿普洛尔 (alprenolol), 阿替洛尔 (atenolol), 拉贝洛尔 (labetalol), 美托洛尔 (metoprolol), 纳多洛尔 (nadolol), 氧烯洛尔 (oxprenolol), 吲哚洛尔 (pindolol), 心得安 (propranolol)。

[0084] 心肌收缩药: 氨力农 (amrinone), 洋地黄毒甙 (digitoxin), 地高辛 (digoxin), 依诺昔酮 (enoximone), 毛花苷 C (lanatoside C), 甲地高辛 (medigoxin)。

[0085] 皮质甾类: 倍氯米松 (beclomethasone), 倍他米松 (betamethasone), 布地奈德 (budesonide), 醋酸可的松 (cortisone acetate), 脱氧米塞松 (desoxymethasone), 地塞米松 (dexamethasone), 醋酸氟氢可的松 (fludrocortisone acetate), 氟尼缩松 (flunisolide), 氟可龙 (flucortolone), 丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate), 氢化可的松 (hydrocortisone), 甲泼尼龙 (methylprednisolone), 泼尼松龙 (prednisolone), 泼尼松 (prednisone), 曲安西龙 (triamcinolone)。

[0086] 镇咳药: 磷酸可待因 (codeine phosphate), 右美沙芬 (dexomethorphan), 愈创甘油醚 (guaifenesin), 福尔可定 (pholcodine), 二醋吗啡 (diamorphine), 美沙酮 (methadone)。

[0087] 细胞毒性剂: 异环磷酰胺 (ifosfamide), 苯丁酸氮芥 (chlorambucil), 美法仑 (melphalan), 白消安, 细胞毒性抗体, 多柔比星 (doxorubicin), 表柔比星 (epirubicin), 普利霉素 (plicamycin), 博来霉素 (bleomycin), 甲氨蝶呤 (methotrexate), 阿糖胞苷 (cytarabine), 氟达拉滨 (fludarabine), 吉西他滨 (gencitabine), 氟尿嘧啶 (fluorouracil), 巯嘌呤 (mercaptopurine), 硫鸟嘌呤 (thioguanine), 长春新碱 (vincristine), 长春碱 (vinblastine), 长春地辛 (vindesine), 依托泊甙 (etoposide)。

[0088] 解充血药: 盐酸伪麻黄碱 (pseudoephedrine hydrochloride)。

[0089] 利尿药: 乙酰唑胺 (acetazolamide), 阿米洛利 (amiloride), 苄氟噻 (bendrofluazide), 布美他尼 (bumetanide), 氯噻嗪 (chlorothiazide), 氯噻酮 (chlorthalidone), 依他尼酸 (ethacrynic acid), 呋塞米 (furosemide), 美托拉宗 (metolazone), 螺内酯 (spironolactone), 氨苯蝶啶 (triamterene)。

[0090] 酶: 胰酶 (pancreatin), 胃蛋白酶 (pepsin), 脂肪酶。

[0091] 癫痫: 加巴喷丁 (Gabapentin)

[0092] 抗震颤麻痹药: 甲磺酸溴隐亭 (bromocriptine mesylate), 马来酸麦角乙脲 (lysuride maleate), 司立吉林 (selegiline), 对氟司立吉林 (para-fluoroselegiline), 拉扎贝胺 (lazabemide), 雷沙吉兰 (rasagiline), 2-BUMP [N-(2-丁基)-N-甲基炔丙胺], M-2-PP [N-甲基-N-(2-戊基)-炔丙胺], MDL-72145 [β -(氟亚甲基)-3,4-二甲氧基-苯乙胺], 莫非吉兰 (mofegiline), 阿扑吗啡 (apomorphine), N-丙基去甲阿扑吗啡 (N-propylnorapomorphine), 卡麦角林 (cabergoline), 甲麦角林 (metergoline), 那高利特 (naxagolide), 培高利特 (pergolide), 吡贝地尔 (piribedil), 罗匹尼罗 (ropinirole), 特麦角脲 (terguride), 喹高利特 (quinagolide)。

[0093] 胃肠病用药: 比沙可啶 (bisacodyl), 西咪替丁 (cimetidine), 西沙必利

(cisapride), 地芬诺酯 HCl(diphenoxylate HCl), 多潘立酮 (domperidone), 甲氧氯普胺 (metoclopramide), 法莫替丁 (famotidine), 洛哌丁胺 (loperamide), 美沙拉嗪 (mesalazine), 尼扎替丁 (nizatidine), 艾美拉唑 (esomeprazole), 美托哌丙嗪 (metopimazine), 泮托拉唑 (pantoprazole), 昂丹司琼 HCl(ondansetron HCl), 格拉司琼 (Granisetron), 托烷司琼 (tropisetron), 多拉司琼 (dolasetron), 雷尼替丁 HCl(ranitidine HCl), 柳氮磺吡啶 (sulphasalazine), 兰索拉唑 (Lanzoprazole),

[0094] 组胺受体拮抗剂:阿伐斯汀 (acrivastine), 阿司咪唑 (astemizole), 桂利嗪 (cinnarizine), 赛克力嗪 (cyclizine), 赛庚啶 HCl(cyproheptadine HCl), 茶苯海明 (dimenhydrinate), 氟桂利嗪 HCl(flunarizine HCl), 氯雷他定, 美克洛嗪 HCl(meclozine HCl), 奥沙米特 (oxatomide), 特非那定 (terfenadine), 曲普利啶 (triprolidine)。

[0095] 激素替代疗法:地屈孕酮 (dydrogesterone)

[0096] 高血压:依那普利 (Enalapril)

[0097] 泌乳:催产素 (Oxytocin), 催产素激动剂

[0098] 脂质调节剂:苯扎贝特 (bezafibrate), 氯贝丁酯 (clofibrate), 非诺贝特 (fenofibrate), 吉非贝齐 (gemfibrozil), 普罗布可 (probucol)。

[0099] 局麻药:丁卡因 (amethocaine), 阿米卡因 (amylocaine), 苯佐卡因 (benzocaine), 丁吡卡因 (bucricaine), 布比卡因 (bupivacaine), 布他卡因 (butacaine), 布坦卡因 (butanilicaine), 丁托西卡因 (butoxycaine), 氨基苯甲酸丁酯 (butyl aminobenzoate), 卡替卡因 (carticaine), 氯普鲁卡因 (chloroprocaine), 辛可卡因 (cinchocaine), 氯丁卡因 (clibucaine), 氯美卡因 (clormecaine), 古柯 (coca), 可卡因 (cocaine), 环美卡因 (cyclomethycaine), 二甲异喹 (dimethisoquin), 地哌冬 (diperodon), 达克罗宁 (dyclocaine), 氯乙烷, 对哌啶并乙酰基氨基苯甲酸乙酯 (ethyl p-piperidinoacetylaminobenzoate), 依替卡因 (etidocaine), 海克卡因 (hexylcaine), 氨基异丁酯 (isobutamben), 凯托卡因 (ketocaine), 利诺卡因 (lignocaine), 甲哌卡因 (mepivacaine), 美普卡因 (meprylcaine), 麦替卡因 (myrtecaine), 奥他卡因 (octacaine), 奥昔卡因 (oxethazaine), 奥布卡因 (oxybuprocaine), 对乙氧卡因 (parethoxycaine), 普拉卡因 (pramoxine), 丙胺卡因 (prilocaine), 普鲁卡因 (procaine), 丙美卡因 (propranocaine), 丙氧卡因 (propoxycaine), 丙美卡因 (proxymetacaine), 罗哌卡因 (ropivacaine), 托利卡因 (tolycaine), 三卡因 (tricaine), 三甲卡因 (trimecaine), 伐多卡因 (vadocaine)。

[0100] 晕动病:苯海拉明 (diphenhydramine)

[0101] 神经肌肉药:吡啶斯的明 (pyridostigmine)。

[0102] 硝酸盐类和其他抗心绞痛药:亚硝酸异戊酯 (amyl nitrate), 三硝酸甘油酯 (glyceryl trinitrate), 硝酸异山梨酯 (isosorbide dinitrate), 单硝酸异山梨酯 (isosorbide mononitrate), 四硝酸五赤藓醇酯。

[0103] 营养剂: β 胡萝卜素 (betacarotene), 维生素, 如维生素 A、维生素 B₂、维生素 D、维生素 E、维生素 K、矿物质。

[0104] 阿片类镇痛药:可待因 (codeine), 右丙氧芬 (dextropropoxyphene), 二醋吗啡 (diamorphine), 双氢可待因 (dihydrocodeine), 美普他酚 (meptazinol), 美沙酮

(methadone), 吗啡 (morphine), 纳布啡 (nalbuphine), 喷他佐辛 (pentazocine)。

[0105] 口服疫苗: 用于防止或减少疾病的症状, 所述疾病如流感、肺结核 (Tuberculosis), 脑膜炎 (Meningitis), 肝炎 (Hepatitis), 百日咳 (Whooping Cough), 小儿麻痹症 (Polio), 破伤风 (Tetanus), 白喉 (Diphtheria), 疟疾 (Malaria), 霍乱 (Cholera), 疱疹 (Herpes), 伤寒 (Typhoid), HIV, AIDS, 麻疹 (Measles), 莱姆病 (Lyme disease), 旅行者腹泻 (Traveller's Diarrhea), 甲、乙和丙型肝炎, 中耳炎 (Otitis Media), 登革热 (Dengue Fever), 狂犬病 (Rabies), 副流感 (Parainfluenza), 风疹 (Rubella), 黄热病 (Yellow Fever), 痢疾 (Dysentery), 军团病 (Legionnaires Disease), 弓形体病 (Toxoplasmosis), Q 热 (Q-Fever), 出血热 (Haemorrhagic Fever), 阿根廷出血热 (Argentina Haemorrhagic Fever), 龋 (Caries), Chagas 病 (Chagas Disease), 由大肠杆菌引起的尿道感染, 肺炎球菌病 (Pneumococcal Disease), 腮腺炎 (Mumps), 切昆贡亚热 (Chikungunya), 枯草热 (Hayfever), 哮喘症 (Asthma), 风湿性关节炎, 癌, 球虫病 (Coccidiosis), 新城疫 (Newcastle Disease), 地方性动物肺炎 (Enzootic pneumonia), 猫白血病 (Feline leukemia), 萎缩性鼻炎 (Atrophic rhinitis), 丹毒 (Erysipelas), 口蹄疫和猪肺炎, 或者用于防止或减少由以下物种引起的疾病的症状: 弧菌物种 (Vibrio species), 沙门菌物种 (Salmonella species), 博德特菌物种 (Bordetella species), 嗜血菌物种 (Haemophilus species), 弓形虫病 (Toxoplasmosis gondii), 巨细胞病毒 (Cytomegalovirus), 衣原体物种 (Chlamydia species), 链球菌物种 (Streptococcal species), 诺沃克病毒 (Norwalk Virus), 大肠杆菌 (Escherichia coli), 幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori), 轮状病毒 (Rotavirus), 淋病奈瑟氏菌 (Neisseria gonorrhoeae), 奈瑟氏脑膜炎双球菌 (Neisseria meningitidis), 腺病毒, EB 病毒 (Epstein Barr Virus), 日本脑炎病毒 (Japanese Encephalitis Virus), 卡氏肺孢子虫 (Pneumocystis carini), 单纯疱疹 (Herpes simplex), 梭状芽胞杆菌物种 (Clostridia species), 呼吸道合胞体病毒 (Respiratory Syncytial Virus), 克雷伯氏菌物种 (Klebsiella species), 志贺氏菌物种 (Shigella species), 铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa), 细小病毒 (Parvovirus), 弯曲菌物种 (Campylobacter species), 立克次氏体物种 (Rickettsia species), 水痘带状疱疹 (Varicella zoster), 耶尔森氏菌物种 (Yersinia species), 罗斯河病毒 (Ross River Virus), JC 病毒 (J.C. Virus), 马红球菌 (Rhodococcus equi), 粘膜炎莫拉菌 (Moraxella catarrhalis), 伯氏疏螺旋体 (Borrelia burgdorferi) 和溶血巴斯德菌 (Pasteurella haemolytica)。

[0106] 排泄功能障碍: 坦洛新 (Tamsulosine), 曲司氯铵 (trospium chloride), 托特罗定 (tolterodine), 奥昔布林 (oxybutinin)

[0107] 蛋白质、肽和重组药: 重组激素和异激素, 重组细胞因子, 重组血纤维蛋白溶酶原 (recombinant plasminogens), TNF 受体融合蛋白, 单克隆抗体, 核酸, 反义寡核苷酸, 寡核苷酸, 糖蛋白和粘附分子。

[0108] 兽鼻炎: 替泊沙林 (Tepoxalin)

[0109] 性激素和避孕药: 柠檬酸氯芪酚胺 (clomiphene citrate), 达那唑 (danazol), 去氧孕烯 (desogestrel), 炔雌醇 (ethinylloestradiol), 炔诺醇 (ethynodiol), 双醋炔诺醇 (ethynodiol diacetate), 左炔诺孕酮 (levonorgestrel), 醋酸甲羟孕酮

(medroxyprogesterone acetate), 美雌醇 (mestranol), 甲睾酮 (methyltestosterone), 炔诺酮 (norethisterone), 庚酸炔诺酮 (norethisterone enanthate), 炔诺孕酮 (norgestrel), 雌二醇 (estradiol), 共轭雌激素类 (conjugated estrogens), 地屈孕酮 (dydrogesterone), 孕酮 (progesterone), 司坦唑醇 (stanozolol), 己烯雌酚 (stilboestrol), 睾酮 (testosterone), 替勃龙 (tibolone)。

[0110] 精神分裂症: 奥氮平 (Olanzapine), 尼麦角林 (Nicergoline)

[0111] 性功能障碍: 卡麦角林 (Cabergolin), 催产素, 他达拉非 (tadalafil), 西地那非 (sildenafil), 伐地那非 (vardenafil)。

[0112] 杀精子药: 壬苯醇醚 9 (nonoxynol 9)。

[0113] 兴奋剂: 安非他命 (amphetamine), 右旋安非他命 (dexamphetamine), 右芬氟拉明 (dexfenfluramine), 芬氟拉明 (fenfluramine), 马吲哚 (mazindol), 匹莫林 (pemoline)。

[0114] 在一个具体的非限制性实施方案中, 活性成分是醋酸去氨加压素。在此实施方案中, 所述剂型可以用于排泄延缓或者治疗或预防失禁、原发性夜间遗尿症 (PNE)、夜尿或中枢性尿崩症 (central diabetes insipidus)。在一个实施方案中, 所述组合物中的醋酸去氨加压素的量构成 0.01-2.00% w/w。在另一个实施方案中, 所述组合物中的醋酸去氨加压素的量构成 0.04-1.00% w/w。

[0115] 在一个具体的非限制性实施方案中, 活性成分是氯雷他定。在此实施方案中, 所述剂型可以例如用于减轻过敏性鼻炎和慢性自发性荨麻疹 (chronic idiopathic urticaria) 的鼻或非鼻症状。在一个实施方案中, 所述组合物中的氯雷他定的量构成 20-40% w/w。在另一个实施方案中, 所述组合物中的氯雷他定的量构成约 25-40% w/w。

[0116] 在一个具体的非限制性实施方案中, 活性成分是法莫替丁。在此实施方案中, 所述剂型可以例如用于治疗胃食管反流 (gastroesophageal reflux) 疾病、十二指肠和胃溃疡、病理性高分泌病症 (pathological hypersecretory condition) (例如, 佐-埃二氏综合征 (Zollinger-Ellison syndrome) 和多发性内分泌腺瘤 (multiple endocrine adenomas))。在一个实施方案中, 所述组合物中的法莫替丁的量构成 50-90% w/w。在另一个实施方案中, 所述组合物中的法莫替丁的量构成 60-90% w/w。

[0117] 在一个具体的非限制性实施方案中, 活性成分是孟鲁司特钠。在此实施方案中, 所述剂型可以例如用于预防和慢性治疗哮喘、过敏性鼻炎和运动诱发的支气管收缩 (exercise-induced bronchoconstriction)。在一个实施方案中, 所述组合物中的孟鲁司特钠的量构成 5-40% w/w。在另一个实施方案中, 所述组合物中的孟鲁司特钠的量构成 5-30% w/w。

[0118] 在一个具体的非限制性实施方案中, 活性成分是昂丹司琼。在此实施方案中, 所述剂型可以例如用于预防术后恶心和 / 或呕吐以及预防恶性和 / 或与癌化疗和放射疗法相关的。在一个实施方案中, 所述组合物中的昂丹司琼的量构成 10-30% w/w。在另一个实施方案中, 所述组合物中的昂丹司琼的量构成约 20% w/w。

[0119] 本发明的药物剂型在接触流体 (水介质或唾液) 后崩解, 由此释放所述活性成分。

[0120] 通常, 本发明的药物剂型是口分散药物剂型, 其在嘴中在 30 秒内, 通常 10 秒以下崩解。

[0121] 如本文使用的术语“口分散”应理解为涵盖在 (至多) 30 秒内在嘴中崩解或溶解

的固体剂型。在另一个实施方案中,该口分散剂型在 10、9、8、7、6、5、4、3、2 或甚至 1 秒内在嘴中分散。

[0122] 本发明剂型的合适给药途径是口服给药,包括含服和舌下给药。在一个具体实施方案中,所述剂型舌下给药。本发明的剂型也可以置于舌头上靠着颊或齿龈。

[0123] 本发明的药物剂型适于将活性成分提供到例如口腔。活性成分可以穿过给药部位处的粘膜而被吸收,所述粘膜例如舌下粘膜,和 / 或在口服给药的情况下,从口腔(例如穿过颊粘膜和 / 或齿龈粘膜)和 / 或胃肠道分布全身。

[0124] 所述剂型给药的精确剂量和方案必需取决于要实现的疗效并且可以随着特定活性成分、给药途径以及给予药物的个体对象的年龄和状况变化。有时患者可以被指令在单次给药中服用两个或任何其他数量的单位剂型或者有时在单次给药中仅服用单位剂型的一部分如一半或四分之一。

[0125] 本发明的剂型实现了性能的平衡:抗拉强度、稳定性和快速崩解。它可以通过已知的冻干技术生产。它可以储存(和包装)在泡罩中但由于其抗拉强度,也可以储存和 / 或包装在瓶中或散装。本发明在单个加工步骤中实现这些结果,而不需要采取多个步骤包括制粒。

[0126] 除了之前讨论的成分外,所述基质还可以包括其他赋形剂(助剂,辅助试剂)如但不限于填料、基质形成剂、增稠剂(包括但不限于瓜尔胶和黄原胶)、粘合剂、稀释剂、润滑剂、pH 调节剂、保护剂、增粘剂、芯吸剂(wicking agents)、非泡腾崩解剂、泡腾崩解剂、表面活性剂、抗氧化剂、润湿剂、着色剂、调味剂、掩味剂、增甜剂、防腐剂等。

[0127] 在一个实施方案中,本发明的组合物可通过从包含在溶剂中的活性成分、果聚糖和任选的辅助基质形成剂的液体制剂升华溶剂获得。通常,该液体制剂被置于例如模具中,以使在升华后,在该模具内通常以剂量单位形成固体组合物。所述模具可以是开放式泡罩包装,由此该固体剂量单位在之后被密封膜或箔密封的该泡罩包装的凹陷中形成。

[0128] 在一个实施方案中,所述方法包括将单位剂量量的所述制剂引入到开放式泡罩包装的凹陷中;然后升华所述制剂以在所述凹陷内获得固体剂型。

[0129] 所述升华可以通过冷冻干燥包含在溶剂中的活性成分、果聚糖和任选的辅助基质形成剂的制剂进行。在一个实施方案中,溶剂是水。

[0130] 因此,本发明公开了一种通过冻干活性成分、果聚糖和任选的辅助基质形成剂的组合来制备快速分散剂型的方法。该快速分散剂型包含活性成分和载体果聚糖以及任选的辅助基质形成剂的网络,该网络已通过从含有活性成分、果聚糖和其他任选基质形成剂的液体制剂升华溶剂获得。所述制剂可以是溶液、混悬液或分散液。

[0131] 通常,制备包含在溶剂中的活性成分、果聚糖和任选的辅助基质形成剂的初始制剂,接着进行升华。所述升华可以通过冷冻干燥该制剂进行。

[0132] 在冷冻干燥程序中,包含在溶剂中的活性成分、果聚糖和任何其他任选的基质形成剂的制剂(液体形式)被填充到模具中。每个模具通常包含限定量的这样的溶液,以及限定量的活性成分。模具中的制剂然后被冷冻,例如通过使气态冷却介质在该模具上方通过。在制剂已被冷冻之后,使溶剂从其升华。升华在冷冻干燥机中进行。结果,由此形成任选地连同所述溶液中含有的其他基质形成剂的果聚糖的开放式基质网络。

[0133] 所述制剂在冷冻干燥工艺期间容纳在模具中以产生任何期望形状的固体形式。在

冻干之前,该模具可以被冷却和冷冻(例如在快速冷冻管道中或在冷冻干燥器的搁板上),例如使用液氮或固体二氧化碳。在一个实施方案中,冷冻速率为 0.1 至 2°C / 分钟。在另一个实施方案中,冷冻速率为 0.5 至 1.5°C / 分钟。在另一个实施方案中,冷冻速率为 10 至 260°C / 分钟。在另一个实施方案中,冷冻速率为 20 至 260°C / 分钟。在另一个实施方案中,冷冻速率为 20 至 160°C / 分钟。

[0134] 在冻干后,该冷冻干燥的组合物如果需要可以从模具移出或者储存在其内直至后来使用。通常,每个模具被设计成生产组合物的单位剂型。如此获得的组合物在接触流体后在至多 30 秒内,通常在少于 10 秒内快速分散和崩解。

[0135] 所述溶剂通常是水,但可以任选地还包含共溶剂(如醇,例如叔丁醇)以改善该化学品的溶解性。

[0136] 所述组合物可以包含 pH 调节剂以将制备所述剂型的溶液的 pH 调节在 2 至 10,通常为 3.5 至 9.5 或 4.5 至 8。柠檬酸、氢氧化钠和碳酸钠可以用作 pH 调节剂,但也可以使用其他,包括盐酸和苹果酸。非挥发性 pH 调节剂通过冷冻干燥或其他升华过程不会被除去,所以可能存在于终产物中。

[0137] 当使用主要基质形成剂果聚糖而不添加辅助基质形成剂来制备本发明的快速溶解剂型时,在冻干工艺期间可以使用退火工艺(温度改变)以使剂型的表面平滑。进行这样的退火步骤仅用于审美目的并且对所得到的剂型的溶解时间或抗拉强度没有影响。当辅助基质形成剂存在时,不需要这样的平滑退火步骤。

[0138] 所述模具在其内可以包括一系列的圆筒形或其他形状的凹陷,各个尺寸对应于要形成的剂型的期望尺寸。

[0139] 在一个实施方案中,所述模具是膜状材料的板材中的凹陷。该膜状材料可以包含超过一个的凹陷。该膜状材料可以类似于在用于包装口服避孕药片剂和相似药物形式的传统泡罩包装中采用的膜状材料。例如,该膜状材料可以由具有通过热成型或冷成型形成的凹陷的热塑性材料制成。聚氯乙烯膜可以用作膜状材料。也可以使用膜状材料的层合体。

实施例

[0140] 在以下实施例中进一步描述本发明,这些实施例不以任何方式限制所要求保护的发明的范围。

[0141] A. 实施例中使用的材料提供如下

[0142]

材料	获自
果聚糖 (发酵单胞菌(<i>Zymomonas spp.</i>))	RealBiotech, Korea
果聚糖 (芽孢杆菌(<i>Bacillus spp.</i>))	Montana Polysaccharides, USA
柠檬酸	Merck, India
甘露糖醇	Merck, India
醋酸去氨加压素	由 Polypeptide Labs A/S 生产 并由 Ferring 供应提供
氯雷他定((Loratadine))	Ultratech India Ltd
法莫替丁	Exim Pharma International, India
孟鲁司特钠	MSN Pharma Chem Pvt. Ltd., India

	昂丹司琼碱(ondansetron base)	Cadila Pharma Ltd., India
	瓜尔胶	Merck, India
	月桂基硫酸钠(SLS)	Merck, India
	黄原胶	SD Fine Chem Ltd., India
	柠檬酸钠	Merck, India
	普鲁兰	Hyashibara, Japan
	甘氨酸	Sigma Aldrich
	羟丙甲纤维素 (HPMC)	Shin-Etsu Chemical Co. Japan
	甲基纤维素	Shin-Etsu Chemical Co. Japan
	黄菁树胶	Merck, India
[0143]	鱼明胶	Croda Chemicals Pvt. Ltd, India
	对羟基苯甲酸甲酯钠盐	Alta Lab Pvt. Ltd., India
	棉子糖	Loba Chemie Pvt. Ltd., India
	海藻糖	Loba Chemie Pvt. Ltd., India
	对羟基苯甲酸丙酯钠盐	Prayosha Healthcare, India
	羟丙基 β 环糊精	Gangwal Chemicals Pvt. Ltd., India
	氢氧化钠	Merck, India
	纽甜(Neotame)	Nutrasweet, USA
	草莓香料(Strawberry flavor)	Virginia Dare, USA
	樱桃香料(Cherry flavor)	Virginia Dare, USA

[0144] B. 用于制备安慰剂制剂的方法

[0145] 1) 在以 200 至 500 转 / 分钟 (rpm) 的搅拌下将果聚糖和如果存在的其他赋形剂溶解在净化水中。

[0146] 2) 任选地使用柠檬酸溶液或 NaOH 调节溶液的 pH。

[0147] 3) 用净化水补足溶液的终体积。

[0148] 4) 在 200 至 500rpm 的搅拌下降所述溶液混合 15 分钟。

[0149] 5) 将所述溶液按剂量放入所用泡罩板的每个空腔中 (通常使用分配移液管)。

[0150] 6) 在 -20 至 -110°C 范围内的温度冷冻所填充的泡罩。

[0151] 7) 在冷冻干燥机中冷冻干燥这些泡罩。

[0152] 8) 将包含经干燥的冻干物的泡罩板置于泡罩包装机的冲压载体网上。

[0153] 以将这些泡罩板传输通过包装机的密封站 (sealing station)。

[0154] 9) 用封盖箔密封这些泡罩并冲压成最终泡罩。

[0155] C1. 制剂

[0156] 以下制剂利用以上方法部分 " B " 中描述的方法制备, 通过在步骤 6 中以 0.1-2°C / 分钟的速率冷冻这些泡罩。

[0157] 实施例 -1

[0158]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (芽孢杆菌)	25mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0159] 实施例 -2

[0160]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	25mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0161] 实施例 -3

[0162]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (芽孢杆菌)	37.5mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0163] 实施例 -4

[0164]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	37.5mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0165] 实施例 -5

[0166]

组分	量 / 单位	% w/w

果聚糖（发酵单胞菌）	18.75mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0167] 实施例-6

[0168]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	12.5mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0169] 实施例-7

[0170]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	18.75mg	99.99
柠檬酸（5% w/v）	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0171] 实施例-8

[0172]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	18.75mg	99.99
柠檬酸（5% w/v）	适量至 pH 5.0	适量至 pH 5.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0173] 实施例-9

[0174]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	25mg	99.99
0.1N NaOH	适量至 pH 7.0	适量至 pH 7.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0175] 实施例-10

[0176]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	25mg	99.99
0.1N NaOH	适量至 pH 8.0	适量至 pH 8.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0177] 实施例 -11

[0178]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	25mg	99.99
0.1N NaOH	适量至 pH 9.0	适量至 pH 9.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0179] 实施例 -12

[0180]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	75
甘露糖醇	6.25mg	25
净化水	适量至 250 μ l	-

[0181] 实施例 -13

[0182]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	12.5mg	50
甘露糖醇	12.5mg	50
净化水	适量至 250 μ l	-

[0183] C2. 制剂

[0184] 以下制剂利用上文 " B " 中描述的方法制备, 通过在步骤 6 中在 ≤ 4 分钟以 20-160 $^{\circ}$ C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0185] 实施例 -14

[0186]

组分	量 / 单位	% w/w

果聚糖（发酵单胞菌）	25mg	100
净化水	适量至 250 μ l	-

[0187] 实施例 -15

[0188]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	25mg	99.99
柠檬酸（5% w/v）	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0189] 实施例 -16

[0190]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	16.25mg	64.99
甘露糖醇	8.75mg	34.99
柠檬酸（5% w/v）	适量至 pH 4.0	适量至 pH 4.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0191] 实施例 -17

[0192]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	16.25mg	64.99
甘露糖醇	8.75mg	34.99
柠檬酸（5% w/v）	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0193] 实施例 -18

[0194]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖（发酵单胞菌）	16.25mg	64.99
甘露糖醇	8.75mg	34.99

柠檬酸 (5% w/v)	适量至 pH 5.0	适量至 pH 5.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0195] 实施例 -19

[0196]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	12.5mg	49.99
甘露糖醇	12.5mg	49.99
柠檬酸 (5% w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0197] 实施例 -20

[0198]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	74.99
甘露糖醇	6.25mg	24.99
柠檬酸 (5% w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0199] 实施例 -21

[0200]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	75.0
棉子糖	6.25mg	25.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0201] 实施例 -22

[0202]

组分	量 / 单位	% w/w
果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	74.99

海藻糖	6.25mg	24.99
柠檬酸 (5% w/v)	q. s. 至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0203] D. 用于制备含有去氨加压素的剂型的方法

[0204] 1) 在 200 至 500rpm 的搅拌下将果聚糖以及如果存在的其他赋形剂溶解在净化水中；

[0205] 2) 将醋酸去氨加压素溶解在净化水中并加入到步骤 1 中制备的溶液中。

[0206] 3) 使用柠檬酸溶液 (5% w/v) 调节溶液的 pH。

[0207] 4) 用净化水补足所述溶液的最终体积。

[0208] 5) 在 200 至 500rpm 的搅拌下将所述溶液再混合 5-15min。

[0209] 6) 将所述溶液按剂量放入所用泡罩板的空腔中 (通常使用分配移液器)。

[0210] 7) 在 -20 至 -110 $^{\circ}$ C 范围内的温度冷冻所填充的泡罩。

[0211] 8) 在冷冻干燥机中冷冻干燥这些泡罩。

[0212] 9) 将包含经干燥的冻干物的泡罩板置于泡罩包装机的冲压载体网上, 以将这些泡罩板传输通过包装机的密封站。

[0213] 10) 用封盖箔密封这些泡罩并冲压成最终泡罩。

[0214] E. 去氨加压素制剂

[0215] 以下去氨加压素冻干物制剂利用以上 "D" 中描述的方法制备, 通过在步骤 7 中以 0.1-2 $^{\circ}$ C / 分钟或 20-160 $^{\circ}$ C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0216] 实施例 -23

	组分	量/单位	% w/w
	醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	0.63
[0217]	果聚糖 (芽孢杆菌)	37.5mg	99.36
	柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
	净化水	适量至 250 μ l	-

[0218] 实施例 -24

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	1.3
[0219] 果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	98.7
柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0220] 实施例 -25

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	1.3
[0221] 果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	98.7
柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 5.0	适量至 pH 5.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0222] 实施例 -26

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	0.95
[0223] 果聚糖 (发酵单胞菌)	16.25mg	64.4
甘露糖醇	8.75mg	34.7
柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0224] 实施例 -27

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	1.26
[0225] 果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	98.73
柠檬酸钠缓冲液(2.5 mM)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0226] 实施例 -28

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	1.26
[0227] 果聚糖 (发酵单胞菌)	18.75mg	98.73
柠檬酸钠缓冲液(5.0 mM)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0228] 实施例 -29

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	240 μ g	0.79
[0230] 果聚糖 (发酵单胞菌)	19.5mg	64.48
甘露糖醇	10.5mg	34.72
柠檬酸钠缓冲液(5.0 mM)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0231] 实施例 -30

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	60 μ g	0.19
[0232] 果聚糖 (发酵单胞菌)	19.5mg	64.87
甘露糖醇	10.5mg	34.93
柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0233] 实施例 -31

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	25 μ g	0.08
[0234] 果聚糖 (发酵单胞菌)	19.5mg	64.94
甘露糖醇	10.5mg	34.97
柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0235] 实施例 -32

组分	量/单位	% w/w
醋酸去氨加压素 相当于去氨加压素	10 μ g	0.03
[0237] 果聚糖 (发酵单胞菌)	19.5mg	64.97
甘露糖醇	10.5mg	34.99
柠檬酸 (5%w/v)	适量至 pH 4.5	适量至 pH 4.5
净化水	适量至 250 μ l	-

[0238] F. 用于制备含有氯雷他定的剂型的方法

[0239] 1) 在搅拌下将瓜尔胶分散在净化水中。

[0240] 2) 在搅拌下制备果聚糖和其他赋形剂在水中的溶液,并将此溶液在 200-500rpm 的搅拌下加入步骤 1 中获得的瓜尔胶溶液中。

[0241] 3) 在 200-500rpm 的连续搅拌下将氯雷他定加入步骤 2 中获得的溶液。

[0242] 4) 将该氯雷他定混悬液均化 10-20 分钟以形成均匀混悬液。

[0243] 5) 使用柠檬酸溶液 (5% w/v) 调节所述混悬液的 pH。

[0244] 6) 用净化水补足所述混悬液的最终体积。

[0245] 7) 在 200 至 500rpm 的搅拌下将所述混悬液再混合 5-15min。

[0246] 8) 在中等搅拌所述混悬液以维持均匀性下,将所制备的混悬液按剂量放入所用泡罩板的每个空腔中。

[0247] 9) 在 -20 至 -110 $^{\circ}$ C 范围内的温度冷冻所填充的泡罩。

[0248] 10) 在冷冻干燥机中冷冻干燥这些泡罩。

[0249] 11) 将包含经干燥的冻干物的泡罩板置于泡罩包装机的冲压载体网上,以将这些泡罩板传输通过包装机的密封站。

[0250] 12) 用封盖箔密封这些泡罩并冲压成最终泡罩。

[0251] G. 氯雷他定制剂

[0252] 以下氯雷他定冻干物制剂利用以上“F”中描述的方法制备,通过在步骤9中以0.1-2°C / 分钟或20-160°C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0253] 实施例-33

[0254]

组分	量 / 单位	% w/w
氯雷他定	10mg	28.5
果聚糖 (发酵单胞菌)	25mg	70.5
瓜尔胶	0.437mg	0.01
柠檬酸 (5% w/v)	适量至 pH 4.3	适量至 pH 4.3
净化水	适量至 350 μ l	-

[0255] 实施例-34

[0256]

组分	量 / 单位	% w/w
氯雷他定	10mg	35.8
果聚糖 (发酵单胞菌)	17.5mg	62.6
瓜尔胶	0.437mg	0.01
柠檬酸 (5% w/v)	适量至 pH 4.8	适量至 pH 4.8
净化水	适量 350 μ l	-

[0257] 实施例-35

[0258]

组分	量 / 单位	% w/w
氯雷他定	10mg	35.7
果聚糖 (发酵单胞菌)	17.5mg	62.4
瓜尔胶	0.437mg	0.01
SLS	0.087mg	0.003
柠檬酸 (5% w/v)	适量至 pH 4.8	适量至 pH 4.8

净化水	适量 350 μ l	-
-----	----------------	---

[0259] H. 用于制备含有法莫替丁的剂型的方法

[0260] 1) 在搅拌下将黄原胶或瓜尔胶分散在净化水中。

[0261] 2) 在 200-500rpm 的搅拌下将果聚糖溶解在步骤 1 中获得的溶液中。

[0262] 3) 在 200-500rpm 的连续搅拌下将法莫替丁加入步骤 2 的溶液中直至形成适当混悬液。

[0263] 4) 将步骤 3 中获得的法莫替丁混悬液均化 10min 以形成均匀混悬液。

[0264] 5) 使用 0.1N NaOH 调节所述混悬液的 pH。

[0265] 6) 用净化水补足所述混悬液的最终体积。

[0266] 7) 在 200 至 500rpm 的搅拌下将所述混悬液再混合 5-15min。

[0267] 8) 在中等搅拌所述混悬液以维持均匀性下,将所制备的混悬液按剂量放入所用泡罩板的每个空腔中。

[0268] 9) 在 -20 至 -110 $^{\circ}$ C 范围内的温度冷冻所填充的泡罩。

[0269] 10) 在冷冻干燥机中冷冻干燥这些泡罩。

[0270] 11) 将包含经干燥的冻干物的泡罩板置于泡罩包装机的冲压载体网上,以将这些泡罩板传输通过包装机的密封站。

[0271] 12) 用封盖箔密封这些泡罩并冲压成最终泡罩。

[0272] I. 法莫替丁制剂

[0273] 以下法莫替丁分散剂型利用以上“H”中描述的方法制备,通过在步骤 9 中以 0.1-2 $^{\circ}$ C / 分钟或 20-160 $^{\circ}$ C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0274] 实施例 -36

[0275]

组分	量 / 单位	% w/w
法莫替丁	20mg	65.5
果聚糖 (发酵单胞菌)	10.5mg	34.4
黄原胶	0.023mg	0.07
0.1N NaOH	适量至 pH 8.0	适量至 pH 8.0
净化水	适量 250 μ l	-

[0276] 实施例 -37

[0277]

组分	量 / 单位	% w/w
法莫替丁	20mg	60.8

果聚糖（发酵单胞菌）	12.5mg	38.0
黄原胶	0.37mg	1.1
0.1N NaOH	适量至 pH 8.0	适量至 pH 8.0
净化水	适量 250 μ l	-

[0278] 实施例 -38

[0279]

组分	量 / 单位	% w/w
法莫替丁	20mg	65.10
果聚糖（发酵单胞菌）	10.5mg	34.18
黄原胶	0.219mg	0.71
0.1N NaOH	适量至 pH 8.0	适量至 pH 8.0
净化水	适量 250 μ l	-

[0280] 实施例 -39

[0281]

组分	量 / 单位	% w/w
法莫替丁	40mg	88.03
果聚糖（发酵单胞菌）	5mg	11.00
瓜尔胶	0.437mg	0.96
0.1N NaOH	适量至 pH 8.0	适量至 pH 8.0
净化水	适量 250 μ l	-

[0282] J. 用于制备含有孟鲁司特钠的剂型的方法

[0283] 1) 在搅拌下将孟鲁司特溶解在净化水中。

[0284] 2) 在 200-500rpm 的搅拌下将果聚糖和如果存在的其他赋形剂溶解在步骤 1 的孟鲁司特溶液中。

[0285] 3) 用净化水补足所述溶液的最终体积。

[0286] 4) 在 200 至 500rpm 的搅拌下将所述溶液再混合 15min。

[0287] 5) 将所述溶液按剂量放入所用泡罩的每个空腔中。

[0288] 6) 在 -60 至 -80°C 范围内的温度冷冻所填充的泡罩。

[0289] 7) 在冷冻干燥机中冷冻干燥这些泡罩。

[0290] 8) 将包含经干燥的冻干物的泡罩板置于泡罩包装机的冲压载体网上,以将这些泡罩板传输通过包装机的密封站。

[0291] 9) 用封盖箔密封这些泡罩并冲压成最终泡罩。

[0292] K. 孟鲁司特钠制剂

[0293] 以下孟鲁司特分散剂型利用以上“J”中描述的方法制备,通过在步骤6中以0.1-2°C / 分钟或20-160°C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0294] 实施例 -40

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	10mg	28.57
果聚糖	25mg	71.42
净化水	适量至 250 μ l	-

[0296] 实施例 -41

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	10mg	28.57
果聚糖	18.75mg	53.57
甘露糖醇	6.25mg	17.85
净化水	适量至 250 μ l	-

[0299] 实施例 -42

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	10mg	27.93
果聚糖	18.75mg	52.37
甘露糖醇	6.25mg	17.45
纽甜	0.3mg	0.83
樱桃香料	0.5mg	1.39
净化水	适量至 250 μ l	-

[0301] 实施例 -43

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	10mg	27.93
果聚糖	18.75mg	52.37
甘露糖醇	13.5mg	17.45
羟丙基 β -环糊精	11.3mg	
纽甜	0.3mg	0.83
樱桃香料	0.5mg	1.39
净化水	适量至 250 μ l	-

[0303] 实施例 -44

[0304]

组分	量 / 单位	% w/w
孟鲁司特钠	10mg	17.84
相当于孟鲁司特		
果聚糖	18.75mg	33.45
甘露糖醇	14.0mg	24.97

海藻糖	12.5mg	22.30
纽甜	0.3mg	0.53
樱桃香料	0.5mg	0.89
净化水	适量至 250 μ l	-

[0305] 实施例 -45

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	4.0mg	13.64
果聚糖	18.75mg	63.94
甘露糖醇	6.25mg	21.31
纽甜	0.12mg	0.41
樱桃香料	0.2mg	0.68
净化水	适量至 250 μ l	-

[0307] 实施例 -46

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	4.0mg	8.06
果聚糖	18.75mg	37.82
甘露糖醇	14.0mg	28.24
海藻糖	12.5mg	25.21
纽甜	0.12mg	0.24
樱桃香料	0.2mg	0.41
净化水	适量至 250 μ l	-

[0310] 实施例 -47

组分	量/单位	% w/w
孟鲁司特钠 相当于孟鲁司特	5.0mg	9.89
果聚糖	18.75mg	37.08
[0311] 甘露糖醇	14.0mg	27.68
海藻糖	12.5mg	24.72
纽甜	0.12mg	0.23
樱桃香料	0.2mg	0.39
净化水	适量至 250 μ l	-

[0312] L. 用于制备含有昂丹司琼的剂型的方法

[0313] 1) 在搅拌下将果聚糖、甘露糖醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、pH 调节剂、增甜剂和 / 或香料溶解在净化水中。

[0314] 2) 在 200-500rpm 的搅拌下将昂丹司琼分散在步骤 1 获得的溶液中。

[0315] 3) 用净化水补足所述溶液的最终体积。

[0316] 4) 在 200 至 500rpm 的搅拌下将所述溶液再混合 15min。

[0317] 5) 将所述溶液按剂量放入所用泡罩的每个空腔中。

[0318] 6) 在 -60 至 -80 $^{\circ}$ C 范围内的温度冷冻所填充的泡罩。

[0319] 7) 在冷冻干燥机中冷冻干燥这些泡罩。

[0320] 8) 将包含经干燥的冻干物的泡罩板置于泡罩包装机的冲压载体网上, 以将这些泡罩板传输通过包装机的密封站。

[0321] 9) 用封盖箔密封这些泡罩并冲压成最终泡罩。

[0322] M. 昂丹司琼制剂

[0323] 以下昂丹司琼分散剂型利用以上“L”中描述的方法制备, 通过在步骤 6 中以 0.1-2 $^{\circ}$ C / 分钟或 20-160 $^{\circ}$ C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0324] 实施例 -48

[0325]

组分	量 / 单位	% w/w
昂丹司琼	8.0mg	20.64
果聚糖	24.0mg	61.94
甘露糖醇	6.25mg	16.12

对羟基苯甲酸甲酯	0.133mg	0.34
对羟基苯甲酸丙酯	0.016mg	0.04
纽甜	0.1mg	0.26
草莓香料	0.25mg	0.64
净化水	适量至 250 μ l	-

[0326] 实施例 -49

[0327]

组分	量 / 单位	% w/w
昂丹司琼	8.0mg	20.72
果聚糖	24.0mg	62.18
甘露糖醇	6.25mg	16.19
纽甜	0.1mg	0.26
草莓香料	0.25mg	0.65
0.1N NaOH	适量至 pH 8.0	适量至 pH 8.0
净化水	适量至 250 μ l	-

[0328] N. 比较例

[0329] 实施例 -50

[0330] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但使用普鲁兰代替果聚糖并且在步骤6中以20-260°C / 分钟的速率在 \leq 4分钟冷冻所述泡罩。

[0331]

组分	量 / 单位	% w/w
普鲁兰	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0332] 实施例 -51

[0333] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但用 HPMC 代替果聚糖并且在步骤6中以0.1-2°C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0334]

组分	量 / 单位	% w/w

HPMC	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0335] 实施例 -52

[0336] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但使用 HPMC 代替果聚糖并且在步骤 6 中以 20-160°C / 分钟的速率在 \leq 4 分钟冷冻所述泡罩。

[0337]

组分	量 / 单位	% w/w
HPMC	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0338] 实施例 -53

[0339] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但用甲基纤维素代替果聚糖并且在步骤 6 中以 0.1-2°C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0340]

组分	量 / 单位	% w/w
甲基纤维素	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0341] 实施例 -54

[0342] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但使用甲基纤维素代替果聚糖并且在步骤 6 中以 20-160°C / 分钟的速率在 \leq 4 分钟冷冻所述泡罩。

[0343]

组分	量 / 单位	% w/w
甲基纤维素	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0344] 实施例 -55

[0345] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但用黄菁树胶代替果聚糖并且在步骤 6 中以 0.1-2°C / 分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0346]

组分	量 / 单位	% w/w
黄菁树胶	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0347] 实施例 -56

[0348] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但使用黄菁树胶代替果聚糖并且在步骤6中以20-160°C/分钟的速率在≤4分钟冷冻所述泡罩。

[0349]

组分	量/单位	% w/w
黄菁树胶	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0350] 实施例 -57

[0351] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但用鱼明胶代替果聚糖并且在步骤6中以0.1-2°C/分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0352]

组分	量/单位	% w/w
鱼明胶	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0353] 所获得的冻干物非常脆并且破碎成小片。不能进行进一步的分析。

[0354] 实施例 -58

[0355] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但使用鱼明胶代替果聚糖并且在步骤6中以20-160°C/分钟的速率在≤4分钟冷冻所述泡罩。

[0356]

组分	量/单位	% w/w
鱼明胶	25mg	100
净化水	适量 250 μ l	-

[0357] 实施例 -59

[0358] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但用鱼明胶代替果聚糖并且在步骤6中以0.1-2°C/分钟的速率冷冻所述泡罩。

[0359]

组分	量/单位	% w/w
鱼明胶	12.5mg	50
甘露糖醇	12.5mg	50
净化水	适量 250 μ l	-

[0360] 实施例 -60

[0361] 比较冻干物根据本文以上“B”中描述的方法制备,但使用鱼明胶代替果聚糖并且在步骤 6 中以 20-160°C / 分钟的速率在 ≤ 4 分钟冷冻所述泡罩。

[0362]

组分	量 / 单位	% w/w
鱼明胶	12.5mg	50
甘露糖醇	12.5mg	50
净化水	适量 250 μ l	-

[0363] O. 崩解试验

[0364] 0a. 培养皿中的崩解试验

[0365] 此试验测量本发明的组合物在水介质中的预期崩解时间,这是其在唾液中的崩解时间的指示。

[0366] 所有冻干物在湿滤纸上的崩解速率根据 PCT 申请 W02009002084 第 12 页第 129 段中描述的方法确定,其中该试验在约 25 ± 2°C 的温度进行。

[0367] 0b. 安慰剂的口溶解时间 (ODT) 的测量

[0368] 安慰剂冻干物在口腔中的溶解时间根据 PCT 申请 W02009002084 第 12 页第 132 段中描述的方法确定,其中将所述冻干物置于健康成人的舌头上,然后在于舌头和上颚之间摩擦冻干物的同时测量其完全溶解所需的时间。平均 ODT 根据从 5 位健康成人获得的数据进行计算。

[0369] P. 测试崩解时间 (体外 DT) 的方法

[0370] 此试验测量本发明的组合物在水介质中的崩解时间,其是它们在唾液中的崩解时间的指示。

[0371] 设备 :Electrolab, 型号 :ED2SAPO

[0372] 程序 : 该方法按照 USP 31-NF 26 (通用章节, <701> 崩解) 和 Ph Eur. 1997 (2.9.1. Disintegration of tablets and capsules (片剂和胶囊的崩解)) 进行。水被填充到大口杯中并使用水浴保持在 37°C ± 0.5°C。将冻干物置于由直径为约 0.5mm (± 0.05mm) 和长度为约 15mm 的铜线制成的沉头 (sinker) 中。然后将冻干物放入篮架 (basket rack) 组合件的篮中并启动仪器。崩解时间以秒计。

[0373] Q. 测试抗拉强度的方法

[0374] 设备 :Engineering Systems (NOTTM) Ltd, 型号 :5kN 试验机

[0375] 程序 :将用于确定抗拉强度的方法输入仪器。将参数试验速度 (15mm/min)、断裂类型、单位 (牛顿, [N])、断裂百分比 (80%)、下限 (0.1)、以及支撑边缘之间的距离 (4.5mm) 设置到仪器中。使用 10kg 的测力元件 (load cell) 并利用下式计算抗拉强度 :

[0376]

$$N/mm^2 = \frac{3 \times \text{平均值}(N) \times \text{两个支撑轴之间的距离}(mm)}{2 \times (\text{厚度}(mm))^2 \times (\text{直径}(mm))}$$

[0377] 厚度和直径利用游标卡尺确定。

[0378] 发现商购获得的 Nimulid-MD(通过传统压缩技术制备的尼美舒利(Nimesulide)的口分散片剂)的抗拉强度为 $1.14\text{N}/\text{mm}^2$ 。

[0379] R. 溶出方法

[0380] 此试验测量在水介质中活性成分从本发明的组合物的溶出度(%),其是活性成分从组合物的释放速率的指示。

[0381] 设备:Varian,型号:VK7025

[0382] 程序:含有活性成分的冻干物的溶出时间测量如下:该方法依照 USP32-NF 27(通用章节,<711>溶出)进行。基于组合物中的活性成分来选择溶出介质(0.1N HCl,磷酸盐缓冲液 pH 6.8,乙酸盐缓冲液 pH 4.5,或水中的 0.5% SLS)。基于组合物中的活性成分以适当介质体积(500mL 或 900mL)填充溶出杯(dissolution bowl)并且使用水浴将介质的温度保持在 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。使用的设备是 II 型 USP(桨(Paddle))并根据试验程序设置在所需的 rpm(50rpm)。根据试验程序中限定的时间点(5min,10min,15min,and 30min)收回样品。根据试验程序通过色谱法或通过 UV 来分析样品并计算%释放。

[0383] 根据实施例 1 至 37、以及比较例 38 至 48 制备的冻干物的崩解速率、ODT、体外 DT、抗拉强度和溶出数据提供在表 1 中。

[0384] 表 1

[0385]

实施例编号	培养皿中的崩解试验(sec)	口腔溶解时间(sec)	体外 DT (sec)	抗拉强度 (N/mm^2)	溶出(5/15 分钟)(%)
1	7	5	5	1.07	NA
2	4	6	2	1.58	NA
3	5	6	4	1.41	NA
4	8	7	5	1.38	NA
5	3	5	4	0.61	NA
6	2	2	3	0.22	NA
7	4	5	3	0.64	NA
8	5	5	3	0.73	NA
9	2	3	4	0.22	NA

[0386]

实施例编号	培养皿中的崩解试验(sec)	口腔溶解时间(sec)	体外 DT (sec)	抗拉强度 (N/mm ²)	溶出(5 / 15 分钟) (%)
10	2	4	4	0.21	NA
11	2	4	5	0.18	NA
12	3	4	3	0.44	NA
13	5	4	2	0.23	NA
14	2	4	3	0.32	NA
15	4	6	2	0.27	NA
16	2	4	4	0.09	NA
17	3	3	3	0.07	NA
18	4	3	3	0.09	NA
19	5	4	3	0.07	NA
20	2	4	4	0.16	NA
21	2	2	2	0.16	NA
22	2	3	4	0.10	NA
23	2	NA	3	0.32	98/99
24	6	NA	4	0.78	85/96
25	6	NA	3	0.64	99/99
26	4	NA	3	0.10	76/92
27	4	NA	3	0.84	87/95
28	4	NA	3	0.53	102/102
29	3	NA	3	0.09	102/92
30	3	NA	2	0.15	99/101
31	3	NA	2	0.13	93/95
32	3	NA	2	0.17	103/103
33	6	NA	7	0.68	102/103
34	3	NA	6	0.37	100/101
35	2	NA	3	0.19	100/102
36	6	NA	8	0.34	69/89
37	5	NA	2	0.34	68/85
38	6	NA	2	0.38	61/92
39	5	NA	9	0.19	51/75
40	6	NA	9	0.28	97/100
41	5	NA	6	0.12	93/92
42	4	NA	4	0.08	97/97
43	4	NA	2	0.14	97/97
44	5	NA	2	0.16	97/97
45	3	NA	2	0.08	97/98
46	4	NA	2	0.12	99/98
47	3	NA	2	0.20	96/96
48	2	NA	2	0.09	101/12
49	2	NA	2	0.10	101/19
50	32	30	196	0.80	NA
51	150	39	124	0.97	NA
52	35	51	128	0.27	NA
53	> 300	190	> 30 分钟	< 0.05	NA
54	> 300	192	> 30 分钟	< 0.05	NA
55	25	22	40	< 0.05	NA

[0387]

实施例编号	培养皿中的崩解试验(sec)	口腔溶解时间(sec)	体外 DT (sec)	抗拉强度 (N/mm ²)	溶出(5 / 15 分钟) (%)
56	36	30	20	<0.05	NA
58	2	5	<2	<0.05	NA
59	2	3	<2	0.15	NA
60	2	4	<2	0.06	NA

[0388] NA- 不适用于第 3 栏, 因为口腔溶解时间仅对安慰剂冻干物进行测量。

[0389] NA- 不适用于第 6 栏, 因为溶出时间仅对含有药物的冻干物进行测量。

[0390] S. 药代动力学试验

[0391] 进行比较试验以评价实施例 26 的组合物 (240 μg 醋酸去氨加压素, 果聚糖和甘露糖醇) (试验组合物) 与包含 240 μg 醋酸去氨加压素、鱼明胶和甘露糖醇的参比组合物 (Minirin Melt®) 的药代动力学曲线。该试验以平行设计进行, 通过对每个治疗组中的八只新西兰兔进行相应的组合物的单个舌下给药。从每个治疗组以规定时间间隔提取血样并对去氨加压素含量进行分析。

[0392] 使用非房室分析来计算单个兔的药代动力学参数。去氨加压素的吸收的速率和程度在实验组合物和参比组合物中类似, 并且 C_{max} (峰值或最大浓度) 和 AUC_{last} (计算的直至最后取样时间的曲线下面积) 的试验 / 参比的比在参比组合物的 20% 内。而且, 相比于参比组合物, 实验组合物的 C_{max} 更高。