

- 1 -

一种替扎尼定液体制剂及其用途

本申请要求于2021年5月26日提交中国专利局、申请号为202110577512.4、发明名称为“一种替扎尼定液体制剂及其用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

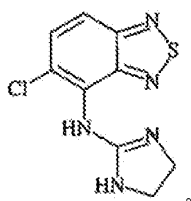
技术领域

本发明涉及医药技术领域，更具体地说，涉及一种替扎尼定液体制剂及其用途。

背景技术

替扎尼定是一种中枢 α -2肾上腺素能激动剂，用于治疗肌肉痉挛。

替扎尼定的化学结构如下所示：



替扎尼定目前在市场上的商标是Zanaflex®，用于治疗因脊髓损伤或多发性硬化症引起的肌肉痉挛。

替扎尼定处方用药人群，老年人群占比最大。根据美国医疗照护研究及质量机构(AHRQ)医疗费用调查(MEPS)显示，替扎尼定处方用药人数约206万人。根据美国MEDICARE部分处方药用药数据，2018年约有146万老年/残疾/重疾患者为替扎尼定处方用药的患者。由此可推算，老年人占比超60%。

老年神经系统疾病者，更易患吞咽障碍：吞咽障碍是临床常见的症状，而中枢神经系统疾病是引起吞咽障碍的常见疾病。在国外，急性脑卒中患者吞咽困难的发生率37%-78%；在国内，其吞咽困难的发生率为51%-73%。尽管多数患者在卒中后1个月恢复吞咽功能，但有部分患者在卒中6个月后仍存在吞咽困难。MS患者吞咽困难总体患病率约33-43%，急性颈髓损伤吞咽困难发生率约30.9%，脑损伤吞咽困难发生率为27-30%。

固体口服剂型在整个药物制剂中起着最大和最重要的作用。目前替扎尼定上市剂型多为普通片剂，也有胶囊制剂；由于普通片剂/胶囊制剂的药物在服用时一般都需要借助饮水以帮助吞咽，因此，盐酸替扎尼定普通片剂/胶囊制剂对于一些特殊人群如幼儿、老年人、吞咽困难的患者、某些精神疾病患者及卧床体位难变动的患者依从性差，不能满足临床用药的需要。临床实践中常将片剂压碎或将胶囊打开后给予吞咽困难患者，压碎/打开/混合其他药物给药有引发不良反应及医疗过错的风险。由于有大量的病人吞咽固体口服剂型有困难，因此医学上开发出了含片、舌下片、泡腾片、咀嚼片、口崩片、可溶片等多种固体形式的口服药物。

口服固体制剂在剂量滴定过程中，存在一定的局限性：1) 剂量分割不准确；2)

—2—

需开发多个规格，企业制剂开发成本变高；3）根据患者病情变化进行剂量滴定期间，规格需求的变化易导致浪费。而液体制剂则在剂量滴定过程中不存在上述问题。

由此可见，与口服固体制剂相比，开发替扎尼定液体制剂具有剂量滴定调整更为方便的优势，同时也易于提高如幼儿、老年人、吞咽困难的患者、某些精神疾病患者及卧床体位难变动的患者服药的依从性，满足临床需要。

众所周知，液体形式的活性药物制剂比固体形式的活性药物制剂更容易受到化学不稳定性的影响，虽然液体形式的活性药物制剂具有明显良好的临床上的优势，但往往因为稳定性问题，而让制剂开发人员望而却步。

药品有关物质杂质检测是衡量药品化学稳定性的重要指标，有关物质杂质含量越高，其化学稳定性越差。而液体制剂的化学稳定性极大的影响了其临床上的推广使用，同时有关物质杂质的含量影响了用药的安全性，杂质越多，可能出现的用药风险越大。

由于目前市场上并未有替扎尼定液体制剂的上市产品，药典对替扎尼定液体制剂的有关物质并未做相关规定，因此替扎尼定液体制剂的有关物质应参照于中国药典中关于替扎尼定片有关物质的相关规定——替扎尼定片有关物质的杂质总量不得大于0.5%。

目前替扎尼定上市的普通片剂和胶囊制剂人体服用后具有较大概率发生不良反应，以Zanaflex®(盐酸替扎尼定)片剂和胶囊为例，其说明书写明，单剂量给药情况下，患者出现的不良反应中，仅‘嗜睡(somnolence)’这一项不良反应的发生率便高达78%（单剂量8mg）/92%（单剂量16mg）。药物不良反应是指药物在正常用法和用量使用当中产生的与用药目的无关或对集体有害的反应，不仅指药物的副作用。药物的质量、剂型、杂质、辅料、含量等都是致使药品不良反应发生的因素之一。替扎尼定的普通片剂和胶囊制剂不良反应极大的影响了替扎尼定药品使用的安全性，与此同时，其不良反应中嗜睡的高发生率也一定程度上影响了服药患者的正常生活，大大减少了患者服药的依从性。因此，如何减少正常使用下替扎尼定药品的不良反应发生率，对于增强药品使用的安全性以及患者服药的依从性具有重要意义。

同时，对于肌肉痉挛来说，药物作用的速度越快，越能快速缓解患者的痛苦。而对于口服药物，食物对药物作用速度的影响往往较大，现有的替扎尼定的普通片剂和胶囊制剂在餐后条件下的药物达峰时间明显延长，不利于快速减轻患者的痛苦。因此，如何减小食物对药物达峰时间的影响，加快替扎尼定药品在餐后条件下的药物作用速度，也是需要解决的问题之一。

替扎尼定液体药物新剂型的开发除了稳定性、不良反应以及药物作用速度等因素的考虑以外，剂型的改变对药效的影响，也是必须考虑的因素。药物剂型决定着给药途径和方法，直接影响药物吸收程度，从而对药效造成影响；药物的理化性质将直接影响药物的释放，从而影响药物的治疗效果；药物制剂中赋形剂的选择不仅影响到生产工艺及制剂的外观和物理性质，而且会改变制剂的生物利用度，从而影响制剂的疗

效。

因此，开发出一种杂质的含量少、稳定性强、不良反应率小、食物对药物作用速度影响小、餐后条件下药物作用速度快，且与固体制剂生物利用度等效的替扎尼定液体制剂满足临床需要是亟待解决的问题。

发明内容

有鉴于此，本发明的目的在于提供一种替扎尼定液体制剂，其杂质的含量少、稳定性强；相比于替扎尼定固体制剂，其不良反应率小、食物对药物作用速度影响小、餐后条件下药物作用速度快，且与替扎尼定固体制剂生物利用度等效。

在本发明中，替扎尼定液体制剂包括活性成分、EDTA二钠以及其他药物赋形剂；活性成分为替扎尼定或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物中的一种或多种。

优选的，替扎尼定液体制剂的pH值大于3.5且小于6.5。

优选的，替扎尼定液体制剂的pH值为4.0-6.1。

优选的，替扎尼定液体制剂包括溶剂，所述溶剂为水。

优选的，其他药物赋形剂为pH调节剂、防腐剂、助溶剂、增稠剂、芳香剂、甜味剂和着色剂中的一种或多种。

优选的，pH调节剂为柠檬酸、抗坏血酸、乙酸、酒石酸、柠檬酸三钠、柠檬酸钠、柠檬酸钾、磷酸钠、磷酸三钙、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸钙、碳酸钙、氢氧化镁、盐酸、氢氧化钠中的一种或多种；

助溶剂为山梨糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、异麦芽糖、木糖醇、葡萄糖、果糖中的一种或多种；

防腐剂为苯甲酸钠、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、尼泊金甲酯钠、尼泊金乙酯钠、尼泊金丙酯钠、苯甲酸、苯丙酸钾、山梨酸、山梨酸钠、山梨酸钙、山梨酸钾、脱氢乙酸、双乙酸钠、丙酸钙中的一种或多种；

增稠剂为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、胶态二氧化硅、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、环糊精中的一种或多种；

芳香剂为草莓芳香剂、橘子芳香剂、香蕉芳香剂、樱桃芳香剂、柠檬芳香剂、小豆蔻芳香剂、茴香芳香剂、薄荷芳香剂、薄荷脑芳香剂、香兰素芳香剂中的一种或多种；

甜味剂为三氯蔗糖、甘油、糖精钠、葡萄糖、甜菊糖、甜菊甙、阿斯巴甜、甜蜜素、安赛蜜、阿力甜、纽甜中的一种或多种；

着色剂为苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、柠檬黄、日落黄、靛蓝、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红中的一种或多种。

优选的，pH调节剂为柠檬酸和柠檬酸钠的混合物；

防腐剂为尼泊金甲酯钠和尼泊金丙酯钠的混合物，或，苯甲酸钠；

助溶剂为山梨糖醇；

—4—

增稠剂为羟丙纤维素和胶态二氧化硅的混合物，或，羟丙纤维素；

芳香剂为草莓芳香剂；

甜味剂为三氯蔗糖。

优选的，每100mL液体制剂中包括以下组分：活性成分0.02-1g、EDTA二钠0-0.2g；其中，EDTA二钠的含量不为0。

优选的，每 100mL 液体制剂中包括以下组分：

替扎尼定 0.02-1g

EDTA 二钠 0.005-0.2g。

优选的，每 100mL 液体制剂中包括以下组分：

替扎尼定 0.02-1g

EDTA 二钠 0.005-0.2g

柠檬酸 0.01-0.2g

柠檬酸钠 0.01-0.1g。

优选的，每 100mL 液体制剂中包括以下组分：

替扎尼定 0.04-0.09g

EDTA 二钠 0.008-0.12g

柠檬酸 0.06-0.14g

柠檬酸钠 0.02-0.06g。

优选的，替扎尼定液体制剂括以下组分：

替扎尼定、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、EDTA 二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、山梨糖醇、EDTA 二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、羟丙纤维素、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、山梨糖醇、EDTA 二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、羟丙纤维素、胶态二氧化硅、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、山梨糖醇、EDTA 二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、羟丙纤维素、苯甲酸钠、甘油、山梨糖醇、EDTA 二钠、三氯蔗糖、草莓香精以及水。

优选的，每 100mL 液体制剂包括以下组分：

盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.083g、柠檬酸钠 0.042g、草莓香精 0.05g，其余为水；

或，盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 25 g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.035g、草莓香精 0.05g，其余为水；

-5-

或, 盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.046g、草莓香精 0.05g, 其余为水;

或, 盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、胶态二氧化硅 0.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.04g、草莓香精 0.05g, 其余为水;

或, 盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 5g、苯甲酸钠 0.1g、甘油 15g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、草莓香精 0.05g, 其余为水。

本发明替扎尼定液体制剂中药物活性成分优选为盐酸替扎尼定, 其药物活性成分盐酸替扎尼定的含量为 0.046g/100mL 且本发明的液体制剂还含有 EDTA 二钠; 所述液体制剂在室温下保存时其有关物质杂质总量 $\leq 0.2\%$, 和/或, 所述液体制剂给药后, 其替扎尼定 $C_{\max}$ 均值、 AUC_{0-t} 均值和/或 $AUC_{0-\infty}$ 均值, 分别在下列液体制剂以替扎尼定计同等剂量给药后替扎尼定 $C_{\max}$ 均值、 AUC_{0-t} 均值和/或 $AUC_{0-\infty}$ 均值的 80%-120% 范围内:

(1) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.083g、柠檬酸钠 0.042g、草莓香精 0.05g, 其余为水; 或

(2) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.035g、草莓香精 0.05g, 其余为水; 或,

(3) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.046g、草莓香精 0.05g, 其余为水; 或

(4) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、胶态二氧化硅 0.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.04g、草莓香精 0.05g, 其余为水; 或

(5) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 5g、苯甲酸钠 0.1g、甘油 15g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、草莓香精 0.05g, 其余为水。

本发明的替扎尼定液体制剂在 40°C/75%RH 的条件下密闭存放 0-3 个月, 其有关物质杂质总量 $\leq 0.2\%$, 和/或, 本发明的替扎尼定液体制剂在 25°C/60%RH 的条件下密闭存放 0-6 个月, 其有关物质杂质总量 $\leq 0.2\%$ 。

本发明的液体制剂与 Zanaflex®替扎尼定片剂餐前、餐后的生物利用度等效, 和/或, 本发明液体制剂与 Zanaflex®替扎尼定胶囊餐前、餐后的生物利用度等效。

—6—

本发明的液体制剂与替扎尼定片剂/胶囊的餐后条件下生物利用度等效的评判标准为：

C_{max} 的单侧 95% 置信区间上限 ≤ 0 ;

AUC_{0-t} 的 90% 置信区间介于 80%-125% 之间;

$AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间介于 80%-125% 之间。

本发明的替扎尼定液体制剂餐后条件下的 T_{max} 均值小于替扎尼定片剂/胶囊的餐后条件下的 T_{max} 均值。

本发明的替扎尼定液体制剂以替扎尼定计同等剂量给药条件下，本发明的不良反应发生率小于替扎尼定片剂/胶囊的不良反应发生率。

更加具体的，本发明的替扎尼定液体制剂以替扎尼定计同等剂量给药条件下，本发明液体制剂的餐前不良反应项-困倦的发生率小于替扎尼定片剂/胶囊；

和/或，本发明液体制剂的餐后不良反应项-困倦的发生率小于替扎尼定片剂/胶囊；

和/或，本发明液体制剂的餐后不良反应项-头痛的发生率小于替扎尼定片剂/胶囊；

和/或，本发明液体制剂的餐后不良反应项-呕吐的发生率小于替扎尼定胶囊。

一种替扎尼定液体制剂在制备治疗肌肉痉挛的药物中的用途。

影响药物化学稳定性的因素很多，其中温度是影响药物制剂稳定性的重要因素之一，一般说来，温度升高，降解反应速度加快；光也是可能影响药物制剂稳定性的原因，光可以引发链反应，加快降解速度；氧的存在也可能会加速氧化反应，影响药物稳定性，其他比如环境湿度、包材、pH值、辅料等也可能是影响药物化学稳定性的原因。不同的药物，其稳定性的影响因素千差万别。

本发明的制剂研究人员研究过程中发现，溶液中的金属离子对替扎尼定溶液的化学稳定性有影响，金属离子的存在具有加快替扎尼定有关物质降解的作用。本发明采用EDTA二钠作为螯合剂，其可以结合替扎尼定溶液中的金属离子，制备出化学稳定性强且有关物质杂质含量符合药典规定的替扎尼定液体制剂。EDTA二钠溶于水后能与铬、铁、铅、汞、铜、铝、镍、锌、钙、钴、锰和镁等矿物和金属离子结合并保持，当这些矿物和金属离子被结合时，它们对替扎尼定溶液的化学稳定性不再具有影响，极大程度的保证了本发明替扎尼定液体制剂的化学稳定性。

本发明的替扎尼定液体制剂在液体药品常规储存器玻璃瓶和聚酯瓶中都具有良好的化学稳定性，可见，本发明对存储容器要求并不苛刻，存储运输过程中可根据实际需要选择存放容器。本发明的药液可在常温下保存，有利于降低储藏和运输成本。

本发明的替扎尼定液体制剂外观澄清，经过长期放置，未出现沉淀、浑浊等现象，其物理稳定性强；其有关物质的杂质含量远低于药典对替扎尼定产品有关物质杂质含量规定的限度，符合药品申报的要求，可在临床上推广应用。

本发明制备的替扎尼定液体制剂相比于市场上现有的替扎尼定固体制剂，人体不良反应降低，提高了替扎尼定药品使用的安全性和患者服药的依从性。

本发明的液体制剂通过口腔给药方式进行给药，优选为口服给药。具有剂量滴定准确，便于幼儿、老年人、吞咽困难的患者、某些精神疾病患者及卧床体位难变动的患者服药的优势。

与此同时，本发明制备的替扎尼定液体制剂与现有的片剂和胶囊相比，在人体生物利用度方面，本发明均实现了餐前和餐后的等效，具有不低于现有固体制剂的药效。而且，食物对发明液体制剂药物作用速度的影响小于其对现有固体制剂的影响，本发明相比于现有固体制剂，在餐后条件下药物作用起效更快，能更快速的缓解患者的痛苦。

综上所述，本发明获得了杂质少、化学和物理稳定性强的替扎尼定液体制剂，其不良反应少且其生物利用度与现有的替扎尼定固体制剂餐前/餐后等效，与此同时，本发明的液体制剂相比于现有的替扎尼定固体制剂其药物作用在餐后条件下起效更快，满足市场上对替扎尼定口服药物剂型的需求，满足了临床需求。

具体实施方式

下面将结合本发明实施例，对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分优选实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

本发明提供一种稳定的替扎尼定液体制剂，所述液体制剂的药物活性成分为替扎尼定或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物中的一种或多种。所述本发明术语中的稳定指的是化学稳定和/或物理稳定。

本发明的药物活性成分无论是所述哪一种存在形式，待其溶解后，产生药效作用的是溶解在药液中的替扎尼定。为了方便进行数据对比，本发明的实施例优选以盐酸替扎尼定作为原料药，进行各方面的考察。

对盐酸替扎尼定原料药溶液pH值范围进行考察：

实验方法：

- (1) 称取盐酸替扎尼定0.323g，溶于400mL纯化水中；
- (2) 将上步溶液分成四等份，用0.1N HCl及0.1N NaOH调节pH至3.5，4.5，5.5，6.5；
- (3) 冻融试验—将四份的样品溶液放置于2-8℃、室温、40℃/75% RH各条件下保存24小时，重复3次。

测得盐酸替扎尼定原料药溶液pH及外观和冻融试验的有关物质检测的变化差异如下表：

表1 盐酸替扎尼定原料药溶液pH影响考察表

样品	pH 值	外观	有关物质总杂%增量 (±)
1	3.5	澄清无色溶液	0.79%
2	4.5	澄清无色溶液	0.21%
3	5.5	澄清无色溶液	0.34%
4	6.5	澄清淡黄色溶液	0.22%

物理观察表明，当pH为6.5时，溶液颜色发生变化，由无色变为淡黄色。

冻融实验前后有关物质总杂变化差异最大的是上表中1号样品溶液，其冻融实验前后有关物质总杂变化量为0.79%。

由盐酸替扎尼定原料药溶液外观变化和冻融实验前后有关物质总杂变化差异，可知，盐酸替扎尼定原料药溶液的pH值在大于3.5和小于6.5的区间范围内具有更为优良的稳定性。

因此本发明的pH值优先选择为大于3.5且小于6.5。

接下来通过具体实施例对本发明替扎尼定液体制剂的稳定性进行考察。

由于玻璃瓶/聚酯瓶是现在常用的固体药片或者是液体制剂存放的内包装之一。玻璃瓶具有耐热性较好、不易吸附等优良特质，但其比较脆，容易破碎，不能挤压，给生产和运输带来不便，而且玻璃中含有的微量金属离子有可能会影响药品的稳定性；聚酯瓶不易破碎，破损率为零，价格低廉，生产运输成本低，但其耐热性较差，而且其生产过程中附加剂添加较多，容易导致药品质量发生变化，同时，聚酯瓶还具有透气、易吸附等缺点，该缺点也可加速药品氧化变质的速度，引起药品变质。

因此，本发明在稳定性考察过程中，将替扎尼定液体制剂存放于玻璃瓶和聚酯瓶这两种常用的药品存放容器，进行有关物质检测。

本发明稳定性考察的试验方法为：

a 加速试验步骤：

- (1) 设置稳定性试验箱的温度为 40℃，相对湿度为 75%；
- (2) 取密封装入玻璃瓶和聚酯瓶的液体制剂置于设置好的稳定性试验箱；
- (3) 取放置后的样品进行有关物质检测。

b 常温试验步骤：

- (1) 设置稳定性试验箱的温度为 25℃，相对湿度为 60%；
- (2) 取密封装入玻璃瓶和聚酯瓶的液体制剂置于设置好的稳定性试验箱；
- (3) 取放置后的样品进行有关物质检测。

本发明所有实施例中的加速试验和常温试验的试验方法均采用该方法。

实施例1

本发明的液体制剂除了替扎尼定原料药，还包括EDTA二钠和其他一种或多种药学上可接受的赋形剂。因此，加入相关辅料，制成盐酸替扎尼定液体制剂后，对该液体制剂的稳定性和pH值范围进行研究：

(一) 实验处方:

表2 处方表

物料名称	1	2	3
	单位计量 (g/1000mL)	单位计量 (g/1000mL)	单位计量 (g/1000mL)
盐酸替扎尼定	0.46	0.46	0.46
尼泊金甲酯钠	1.00	1.00	1.00
尼泊金丙酯钠	0.10	0.10	0.10
EDTA 二钠	1.00	1.00	1.00
三氯蔗糖	0.50	0.50	0.50
柠檬酸	0.83	0.83	0.83
柠檬酸钠	0.42	0.42	0.42
草莓香精	0.50	0.50	0.50
0.1N HCl	调节 pH 约至 4.0	-	-
0.1N NaOH	-	-	调节 pH 约至 6.0
纯化水 (适量)	定容至 1000mL	定容至 1000mL	定容至 1000mL

对于本申请的处方表,应当理解,本申请所公开的发明不限于特定的配制体积,在其液体制剂各组分浓度确定的情况下,因为生产和试验的需求,其配制体积是可以变化的。

本申请全文所提供的关于液体制剂体积的描述仅出于描述特定实施方案或各组分的目的而给出,其不旨在限制本发明的范围。

(二) 工艺:

按照处方量称量物料备用;

- (1) 将EDTA二钠溶于适量水中,搅拌均匀;
- (2) 将三氯蔗糖溶于适量水,加入到步骤(1)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (3) 将尼泊金甲酯钠溶于适量水,加入至步骤(2)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (4) 将尼泊金丙酯钠溶于适量水,加入至步骤(3)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (5) 将柠檬酸溶于适量水,加入步骤(4)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (6) 将柠檬酸钠溶于适量水,加入步骤(5)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (7) 将盐酸替扎尼定溶于适量水,加入步骤(6)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (8) 用0.1N HCl或0.1N NaOH调节步骤(7)溶液的pH值约至4.0或6.0或不进行pH值调节。
- (9) 在搅拌下将草莓香精加入至步骤(8)所得的溶液中,搅拌均匀;
- (10) 加入水,调节体积至1000mL,过滤,得到盐酸替扎尼定液体制剂。

(三) 有关物质检测方法:

采用高效液相色谱法测定有关物质。

供试品溶液：取盐酸替扎尼定液体制剂约10g，精密称定（约相当于替扎尼定4mg），置100mL量瓶中，加稀释剂[流动相A与流动相B按一定比例混合]稀释至刻度，摇匀，过滤，取滤液。

对照溶液：精密量取供试品溶液1.0mL，置100mL量瓶中，加稀释剂稀释至刻度，摇匀。

色谱柱选用十八烷基硅烷键合硅胶柱C18（4.6×250mm，5μm），以戊烷磺酸钠溶液（取戊烷磺酸钠3.5g，溶于1000mL水中，用磷酸溶液或氢氧化钠试液调pH至3.0）为流动相A，乙腈为流动相B，按表3进行梯度洗脱；流速为1.0mL/min；检测波长为230nm；进样体积为50μL；柱温为30℃。

表3 梯度洗脱程序

时间（分钟）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
0	94	6
5	94	6
20	80	20
25	78	28
45	72	45
50	55	50
55	50	50
60	94	6
0	94	6

限度：供试品溶液色谱图中如显杂质峰，杂质峰面积总和不得大于对照溶液主峰面积的0.5倍（即有关物质杂质总量不得超过0.5%）。

本检测方法可用于本说明书中所有实施例的有关物质的检测，但本发明有关物质的检测方法不限于本检测方法；本领域技术人员通过常规手段部分调整检测方法/检测参数也可对本发明的有关物质进行检测。

表4 不同pH的盐酸替扎尼定液体制剂加速试验有关物质检测结果

样品	条件	0 天	1 月加速-40℃/75%RH		3 月加速-40℃/75%RH	
			玻璃瓶	聚酯瓶	玻璃瓶	聚酯瓶
1	pH	4.0	-	-	4.05	4.04
	含量 %	101.1	101.1	102.1	101.2	101.3
	有关物质总杂%	未检出	0.02	0.03	0.05	0.05
2	pH	5.0	-	-	5.18	5.17

- 11 -

	含量 %	100.5	101.3	101.8	100.8	102.8
	有关物质总杂%	0.02	0.03	0.02	0.05	0.04
3	pH	6.1	-	-	6.08	6.06
	含量 %	100.4	100.8	100.5	100.1	99.8
	有关物质总杂%	未检出	0.08	0.04	0.14	0.14

表4结果表明,在加速条件下,pH为4.0/5.0/6.1时,替扎尼定液体制剂0天、1月、3月的有关物质的总杂含量均小于0.2%,远小于药典规定的0.5%;与此同时,不同pH值的液体制剂均未发生浑浊、沉淀等现象。可见,本发明替扎尼定液体制剂的pH在4.0-6.1范围内变化时候,pH值对制剂的物理和化学稳定性无实质性影响,不会影响药品的上市和使用。

为了进一步验证本实施例的液体制剂长期稳定性,对本实施例所制备的替扎尼定液体制剂进行常温试验。为了节省资源,本次考察仅对表2中未添加HCl或NaOH的2号处方进行考察。

表5 为2号处方的盐酸替扎尼定液体制剂常温试验有关物质检测结果

条件	6月室温-25°C/60%RH	
	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	98.6	102.5
有关物质总杂%	0.03	0.03

本实施例的液体制剂常温下放置6月的有关物质总杂为0.03% (玻璃瓶)、0.03% (聚酯瓶),其有关物质总杂含量均小于0.2%,远小于药典规定的0.5%的限度,具有良好的化学稳定性。

本实施例的液体制剂存储在玻璃瓶和聚酯瓶中的有关物质的检测结果区别不大,可见本实施例的液体制剂对存储容器要求并不苛刻,存储运输过程中可根据实际需要选择存放容器。

与此同时,无论是在加速试验还是在常温试验中,本实施例替扎尼定液体制剂均未出现沉淀、浑浊等现象,说明本实施例的液体制剂在加速条件下和在常温条件下长期储存过程中均具有良好的物理稳定性。

由此可见,本实施例的液体制剂不仅杂质含量低,而且具有良好的化学/物理稳定性,符合药典规定,满足药品上市要求,而且其对存储容器耐用性强,临床上可提供多种存储选择。

实施例2

本实施例在处方中添加辅料—助溶剂，对稳定性进行考察。

(一) 实验处方

表6 处方表

物料名称	在处方中的作用	单位计量 (g/1000mL)
盐酸替扎尼定	活性成分	0.46
尼泊金甲酯钠	防腐剂	1.00
尼泊金丙酯钠	防腐剂	0.10
70%山梨糖醇	助溶剂	250.00
EDTA 二钠	螯合剂	1.00
三氯蔗糖	甜味剂	0.50
柠檬酸	pH 调节剂	0.90
柠檬酸钠	pH 调节剂	0.35
草莓香精	芳香剂	0.50
纯化水 (适量)	稀释剂	定容至 1000mL

(二) 工艺:

按照处方量称量物料备用;

- (1) 将EDTA二钠溶于适量水中, 搅拌均匀;
- (2) 将三氯蔗糖溶于适量水中, 加入至步骤 (1) 所得的溶液中;
- (3) 在搅拌下, 将浓度为70%山梨糖醇加入步骤 (2) 所得的溶液中;
- (4) 将尼泊金甲酯钠和尼泊金丙酯钠溶于水, 搅拌下加入至步骤 (3) 所得的溶液中;
- (5) 将柠檬酸和柠檬酸钠搅拌下加入至步骤 (4) 所得的溶液中;
- (6) 将盐酸替扎尼定单独溶于水后, 在持续搅拌下加入至步骤 (5) 所得的溶液中;
- (7) 在搅拌下将草莓香精加入至步骤 (6) 得到的溶液中;
- (8) 加入水, 调节体积至1000mL, 过滤, 得到盐酸替扎尼定液体制剂。

(三) 稳定性考察

对本实施例制备的液体制剂进行加速试验。

表7 加速试验有关物质检测结果

条件	0 天	1 月加速 -40℃/75%RH		3 月加速 -40℃/75%RH	
		玻璃瓶	聚酯瓶	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	101.4	101.5	104.8	101.4	101.7
有关物质总杂%	未检出	未检出	未检出	0.15	0.16

0天时，测得本实施例液体制剂的pH值为5.0。由于本发明替扎尼定液体制剂pH值在4.0-6.1的范围内变化对本发明的稳定性无实质性影响，因此本实施例对pH值不做考察。

本实施例的液体制剂在加速条件下，0、1、3月有关物质总杂含量均小于0.2%，均远小于药典规定的0.5%的限度，具有良好的化学稳定性，且符合药典规定。

为了进一步验证本实施例液体制剂长期稳定性，对本实施例所制备的替扎尼定液体制剂进行常温试验。

表8 常温试验有关物质检测结果

条件	6 月室温-25℃/60%RH	
	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	102.3	106.0
有关物质总杂%	0.15	0.19

本实施例液体制剂常温下放置6月的有关物质总杂为0.15%(玻璃瓶)、0.19%(聚酯瓶)，均小于0.2%，远小于药典规定的0.5%的限度，具有良好的化学稳定性，且符合药典规定。

本实施例的液体制剂存储在玻璃瓶和聚酯瓶中的有关物质总杂的检测结果区别不大，可见本实施例的液体制剂对存储容器要求并不苛刻，存储运输过程中可根据实际需要选择存放容器。

与此同时，无论是在加速试验还是在常温试验中，本实施例替扎尼定液体制剂外观上均未出现沉淀、浑浊等现象，说明本实施例的液体制剂在加速条件下和在常温条件下长期储存过程中也具有良好的物理稳定性。

本实施例的液体制剂不仅杂质含量低，而且具有良好的长期稳定性，符合药典规定，满足药品上市要求。

本实施例与实施例1相比，液体制剂的处方中增加了助溶剂，可见助溶剂的添加与否对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

实施例3

本实施例处方中添加辅料—增稠剂，并调整助溶剂的加入量，对稳定性进行考察。

(一) 实验处方

表9 处方表

物料名称	在处方中的作用	单位计量 (g/1000mL)
盐酸替扎尼定	活性成分	0.46
羟丙纤维素	增稠剂	25.00
尼泊金甲酯钠	防腐剂	1.00

— 14 —

尼泊金丙酯钠	防腐剂	0.10
70%山梨糖醇	助溶剂	150.00
EDTA 二钠	螯合剂	1.00
三氯蔗糖	甜味剂	0.50
柠檬酸	pH 调节剂	0.90
柠檬酸钠	pH 调节剂	0.46
草莓香精	芳香剂	0.50
纯化水（适量）	稀释剂	定容至 1000mL

（二）工艺

按照处方量称量物料备用；

- （1）将羟丙纤维素加入至适量水中分散，搅拌至澄清。
- （2）将 EDTA 二钠溶于水，搅拌下加入至步骤（1）所得的溶液中。
- （3）搅拌下将浓度为 70%山梨糖醇加入至步骤（2）所得的溶液中，搅拌至澄清。
- （4）将尼泊金甲酯钠和尼泊金丙酯钠溶于水，搅拌下加入至步骤（3）所得的溶液中。
- （5）将柠檬酸和柠檬酸钠搅拌下加入至步骤（4）所得的溶液中。
- （6）将三氯蔗糖溶于水，搅拌下加入步骤（5）所得的溶液中。
- （7）将盐酸替扎尼定单独溶于水后，在持续搅拌下加入至步骤（6）所得的溶液中。
- （8）草莓香精在持续搅拌下加入至步骤（7）所得的溶液中。
- （9）加水调节体积至 1000mL，过滤，得到盐酸替扎尼定液体制剂。

（三）稳定性考察

对本实施例制备的液体制剂进行加速试验。

表10 加速试验有关物质检测结果

条件	0 天	1 月加速 -40℃/75%RH		3 月加速 -40℃/75%RH	
		玻璃瓶	聚酯瓶	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	103.8	100.7	101.5	102.5	102.4
有关物质总杂%	未检出	未检出	未检出	0.12	0.10

0天时，测得本实施例制备的药液pH值为5.2，由于本发明替扎尼定液体制剂pH值在4.0-6.1的范围内变化对本发明的稳定性无实质性影响，因此本实施例对pH值不做考察。

本实施例的液体制剂在加速条件下，0、1、3月有关物质总杂含量均小于0.2%，远小于药典规定的0.5%的限度，具有良好的化学稳定性，符合药典规定。

为了进一步验证本实施例液体制剂长期稳定性，对本实施例所制备的替扎尼定液

体制剂进行常温试验。

表11 常温试验有关物质检测结果

条件	6 月室温-25℃/60%RH	
	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	104.3	104.3
有关物质总杂%	0.06	0.06

本实施例液体制剂常温下放置 6 月的有关物质总杂为 0.06%(玻璃瓶)、0.06%(聚酯瓶),均小于 0.2%,远小于药典规定的 0.5%的限度,具有良好的化学稳定性,且符合药典规定。

本实施例的液体制剂存储在玻璃瓶和聚酯瓶中的有关物质总杂的检测结果区别不大,可见本实施例的液体制剂对存储容器要求并不苛刻,存储运输过程中可根据实际需要选择存放容器。

与此同时,无论是在加速试验还是在常温试验中,本实施例替扎尼定液体制剂外观上均未出现沉淀、浑浊等现象,说明本实施例的液体制剂在加速条件下和在常温条件下长期储存过程中也具有良好的物理稳定性。

本实施例的液体制剂不仅杂质含量低,而且具有良好的长期稳定性,符合药典规定,满足药品上市要求。

本实施例与实施例 2 相比,添加了增稠剂,并减少了助溶剂的添加量,由此可知,本发明改变液体制剂的粘度、调整助溶剂的加入量对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响,不会影响药品的上市和使用。

实施例4

本实施例调整处方中增稠剂的种类和加入量,对稳定性进行考察。

(一) 实验处方

表 12 处方表

物料名称	在处方中的作用	单位计量 (g/1000mL)
盐酸替扎尼定	活性成分	0.46
羟丙纤维素	增稠剂	25.00
胶态二氧化硅	增稠剂	5.0
尼泊金甲酯钠	防腐剂	1.0
尼泊金丙酯钠	防腐剂	0.1
70%山梨糖醇	助溶剂	150.00
EDTA 二钠	螯合剂	1.00
三氯蔗糖	甜味剂	0.50
柠檬酸	pH 调节剂	0.90

— 16 —

柠檬酸钠	pH 调节剂	0.40
草莓香精	芳香剂	0.50
纯化水（适量）	稀释剂	定容至 1000mL

（二）工艺

按照处方量称量物料备用；

- （1）将羟丙纤维素加入至适量水中分散，搅拌至澄清。

（2）将 EDTA 二钠溶于水，搅拌下加入至步骤（1）所得的溶液中，搅拌至澄清。

（3）搅拌下将浓度为 70%山梨糖醇加入至步骤（2）所得的溶液中，搅拌至澄清。

（4）将尼泊金甲酯钠和尼泊金丙酯钠溶于水，加入至步骤（3）所得的溶液中。

（5）将柠檬酸和柠檬酸钠溶于水，搅拌下加入至步骤（4）所得的溶液中。

（6）将三氯蔗糖溶于水，加入步骤（5）所得的溶液中。

（7）将胶态二氧化硅分散在水中，搅拌下加入至步骤（6）所得的溶液中。

（8）将盐酸替扎尼定单独溶于水后，在持续搅拌下加入至步骤（7）所得的溶液中。

（9）将草莓香精在持续搅拌下加入至步骤（8）所得的溶液中。

（10）加水调节体积至1000mL，过滤，得到盐酸替扎尼定液体制剂。

（三）稳定性考察

对本实施例制备的液体制剂进行加速试验。

表13 加速试验有关物质检测结果

条件	0 天	1 月加速-40℃/75%RH		3 月加速-40℃/75%RH	
		玻璃瓶	聚酯瓶	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	102.2	101.2	101.4	102.9	101.7
有关物质总杂%	未检出	未检出	未检出	0.08	0.09

0天时，测得本实施例液体制剂的pH值为5.1，由于本发明替扎尼定液体制剂pH值在4.0-6.1的范围内变化对本发明的稳定性无实质性影响，因此本实施例对pH值不做考察。

本实施例的液体制剂在加速条件下，0、1、3月有关物质总杂含量均小于0.2%，远小于药典规定的0.5%的限度，具有良好的化学稳定性，符合药典规定。

本实施例的处方在实施例3的基础上添加了胶态二氧化硅的，对增稠剂的配方进行调整，由表10和表13的有关物质总杂的检测对比结果可知，增稠剂处方的改变对本发明的化学稳定性无实质性影响；且，由表7/表10与表13的对比结果可知，本实施例的替扎尼定液体制剂明显具有不低于实施例2/实施例3的替扎尼定液体制剂的化学稳定性，其加速条件下，0-3月有关物质杂质含量符合药典的规定。

本实施例的液体制剂存储在玻璃瓶和聚酯瓶中的有关物质的检测结果区别不大，

可见本实施例的液体制剂对存储容器要求并不苛刻，存储运输过程中可根据实际需要选择存放容器。

与此同时，本实施例的液体制剂未出现沉淀、浑浊等现象，具有良好的物理稳定性。

由此可知，增稠剂的配方的调整对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

实施例5

本实施例加大辅料调整力度，对稳定性进行考察。

(一) 实验处方

表 14 处方表

物料名称	在处方中的作用	单位计量 (g/1000mL)
盐酸替扎尼定	活性成分	0.46
羟丙纤维素	增稠剂	50.0
苯甲酸钠	防腐剂	1.0
甘油	甜味剂	150.0
70%山梨糖醇	助溶剂	250.0
EDTA 二钠	螯合剂	1.0
三氯蔗糖	甜味剂	0.5
草莓香精	芳香剂	0.5
纯化水 (适量)	稀释剂	定容至 1000mL

(二) 工艺

按照处方量称量物料备用；

- (1) 将羟丙纤维素加入至适量水中分散，搅拌至澄清。
- (2) 将苯甲酸钠溶于水中，加入至步骤 (1) 所得的溶液中。
- (3) 接着将 EDTA 二钠溶于水，搅拌下加入至步骤 (2) 所得的溶液中。
- (4) 将三氯蔗糖加入至步骤 (3) 所得的溶液中，搅拌均匀。
- (5) 将甘油加入至步骤 (4) 所得的溶液中。
- (6) 在搅拌下将浓度为 70%山梨糖醇加入至步骤 (5) 所得的溶液中。
- (7) 将盐酸替扎尼定单独溶于水后，在持续搅拌下加入至步骤 (6) 所得的溶液中。

- (8) 将草莓香精在持续搅拌下加入至步骤 (7) 所得的溶液中。
- (9) 加水调节体积至1000mL，过滤，得到盐酸替扎尼定液体制剂。

(三) 稳定性考察

对本实施例制备的药液进行加速试验。

表15 加速试验有关物质检测结果

条件	0 天	1 月加速-40°C/75%RH		3 月加速-40°C/75%RH	
		玻璃瓶	聚酯瓶	玻璃瓶	聚酯瓶
含量%	97.9	97.8	98.5	101.8	101.4
有关物质总杂%	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

本实施例在加速条件下，0、1、3月有关物质总杂未检出，总杂含量均小于0.2%，远小于药典规定的0.5%的限度，具有良好的化学稳定性，符合药典规定。

本实施例存储在玻璃瓶和聚酯瓶中的有关物质的检测结果无区别，可见本实施例对存储容器要求并不苛刻，存储运输过程中可根据实际需要选择存放容器。

与此同时，本实施例替扎尼定液体制剂未出现沉淀、浑浊等现象，具有良好的物理稳定性。

本实施例与实施例2处方相比，删除了pH值调节剂，本实施例药液0天时测得pH值为4.9，在pH值为4.0-6.1的范围内。由本实施例与实施例2在加速试验下的有关物质总杂对比结果可知（表15与表7对比），删除pH值调节剂对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

本实施例将实施例2处方中的防腐剂更换为苯甲酸钠，由本实施例与实施例2在加速试验下的有关物质总杂对比结果可知（表15与表7对比），更换防腐剂对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

本实施例与实施例2处方相比，添加了甘油作为甜味剂，由本实施例与实施例2在加速试验下的有关物质总杂对比结果可知（表15与表7对比），变更甜味剂处方对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

本实施例与实施例2处方相比，添加了羟丙纤维素作为增稠剂，由本实施例与实施例2在加速试验下的有关物质总杂对比结果可知（表15与表7对比），增加增稠剂对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

本实施例与实施例2处方对比，本实施例处方中除了盐酸替扎尼定活性物质外，只保留了辅料山梨糖醇、EDTA二钠以及仅起矫味作用的三氯蔗糖、草莓香精，其余辅料均不相同。可见，除山梨糖醇、EDTA二钠以外，其他辅料在本领域技术人员的认知范围内做相应的改变和删除，对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

与此同时，由实施例1与实施例2对比可知，助溶剂—山梨糖醇的添加与否对本发明液体制剂的物理和化学稳定性无实质性影响，不会影响药品的上市和使用。

可见，本发明除EDTA二钠以外的其他辅料的改变和删除不会对本发明的物理和化学稳定性有实质性的影响，所述其他辅料包括且不限于：

pH调节剂（柠檬酸、抗坏血酸、乙酸、酒石酸、柠檬酸三钠、柠檬酸钠、柠檬酸

- 19 -

钾、磷酸钠、磷酸三钙、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸钙、碳酸钙、氢氧化镁、盐酸、氢氧化钠等);

和/或, 助溶剂(山梨糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、异麦芽糖、木糖醇、葡萄糖、果糖中等);

和/或, 防腐剂(苯甲酸钠、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、尼泊金甲酯钠、尼泊金乙酯钠、尼泊金丙酯钠、苯甲酸、苯丙酸钾、山梨酸、山梨酸钠、山梨酸钙、山梨酸钾、脱氢乙酸、双乙酸钠、丙酸钙等);

和/或, 增稠剂(羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、胶态二氧化硅、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、环糊精等);

和/或, 芳香剂(草莓芳香剂、橘子芳香剂、香蕉芳香剂、樱桃芳香剂、柠檬芳香剂、小豆蔻芳香剂、茴香芳香剂、薄荷芳香剂、薄荷脑芳香剂、香兰素芳香剂等);

和/或, 甜味剂(三氯蔗糖、甘油、糖精钠、葡萄糖、甜菊糖、甜菊甙、阿斯巴甜、甜蜜素、安赛蜜、阿力甜、纽甜等);

和/或, 仅其增色作用的着色剂(苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、柠檬黄、日落黄、靛蓝、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红等)。

本发明的替扎尼定液体制剂稳定性研究设计的考察时间为24个月或更长时间, 目前本发明的替扎尼定液体制剂的0-3月加速试验和0-6月常温试验的数据显示在40°C/75%RH、25°C/60%RH下其有关物质杂质含量均小于0.2%, 远小于药典规定的0.5%的限度。这表明, 可以预期药品贮藏条件下本发明液体制剂的稳定性与如上所述稳定性试验所获得的稳定性相当。

本发明所述替扎尼定液体制剂加入了防腐剂, 进行了防腐剂效力考察, 并有24个月或更长时间的稳定性考察, 可以预期本发明液体制剂的微生物指标符合药品的质量标准。

以下通过临床试验, 分餐前(即空腹)和餐后对本发明进行人体药代动力学试验, 同时对不良反应发生率进行考察:

实验样品:

i 实施例1制备的盐酸替扎尼定液体制剂;

ii 实施例2制备的盐酸替扎尼定液体制剂;

iii Zanaflex®(盐酸替扎尼定)4mg片剂(标准品1);

iv Zanaflex®(盐酸替扎尼定)4mg胶囊(标准品2)。

餐前(空腹)生物等效试验方法及试验结果:

本试验在餐前条件下的25名健康成人受试者中进行, 随机、开放、交叉、单剂量(以替扎尼定计4mg), 5周期, 5序列的交叉实验设计, 周期清洗时间为2天, 受试者给药前经过至少10小时禁食, 给药前一小时和给药后一小时禁止饮用水(给药期间的240mL水除外), 给药后4h、8h提供标准餐; 受试者在每周周期前48h以及在整个试验

期间，禁止进食含有咖啡因和/或含黄嘌呤的食物或饮料（例如，咖啡、茶和含有咖啡因的苏打水、可乐等），同时禁止进食葡萄柚和/或葡萄柚果汁，以及含有罂粟的食物。

给药方式：

液体制剂给药方式为：受试者保持坐姿，用口服注射器将10mLi/ii注入受试者口中；受试者将其与50mL水一同吞下，用10mL水清洗注射器并注入受试者口中，重复三次，接着给予受试者水，保证受试者服药过程中的给水总量为240mL；受试者在服药后两小时内保持坐姿。

片剂/胶囊的给药方式为：受试者保持坐姿，将单剂量的iii/iv放入受试者口中，服用240mL水将其整个吞下（受试者不得咀嚼或粉碎药片/胶囊）；受试者在服药后两小时内保持坐姿。

每周期受试者将在给药前（0.00h）及给药后0.08h、0.16 h、0.25 h、0.33 h、0.50 h、0.67 h、0.83 h、1.00 h、1.25 h、1.50 h、1.75 h、2.00 h、2.50 h、3.00 h、4.00 h、6.00 h、8.00 h、10.00 h和12.00 h分别采集血样2.5mL。计算相关的药代动力学参数。

T_{max} 为药物的达峰时间。

C_{max} 为峰浓度即测得的最大血药浓度。

AUC_{0-t} 为以线性梯形法进行计算。

$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / \lambda_z$ 。t为最后一次可实测血药浓度的采样时间； C_t 为末次可测定样本药物浓度， λ_z 为末端消除速率常数。

表16 餐前条件下人体药代动力学试验结果

参数（均值）	i	ii	iii	iv
C_{max} （pg/mL）	6891.0570	6700.6869	6214.9907	6884.0184
AUC_{0-t} （pg·hr/mL）	16452.1907	16750.9623	15326.0384	15937.0213
$AUC_{0-\infty}$ （pg·hr/mL）	16770.7496	17017.0368	15570.9400	16190.1320
T_{max} （hr）	0.80	0.71	0.87	0.87

表17 i与iii餐前条件下生物等效评价结果

参数	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
C_{max}	84.51%	125.59%	69.56–143.76 %	等效
AUC_{0-t}	84.98%	118.93%	73.50–136.06%	等效
$AUC_{0-\infty}$	85.75%	117.62%	74.87–133.57%	等效

— 21 —

表18 i与iv餐前条件下生物等效评价结果

参数	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
C _{max}	86.83 %	128.34%	69.56–143.76 %	等效
AUC _{0-t}	92.29%	128.55%	73.50–136.06%	等效
AUC _{0-∞}	91.72%	125.24%	74.87–133.57%	等效

表19 ii与iii餐前条件下生物等效评价结果

参数	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
C _{max}	86.42%	128.38%	69.56–143.76 %	等效
AUC _{0-t}	87.94%	123.02%	73.50–136.06%	等效
AUC _{0-∞}	89.03%	122.07%	74.87–133.57%	等效

表20 ii与iv餐前条件下生物等效评价结果

参数	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
C _{max}	88.78%	131.22 %	69.56–143.76 %	等效
AUC _{0-t}	95.47%	132.99 %	73.50–136.06%	等效
AUC _{0-∞}	95.20%	130.00 %	74.87–133.57%	等效

结论：本发明制备的替扎尼定液体制剂在餐前条件下能与现有市售的标准品—Zanaflex®(盐酸替扎尼定)4mg片剂/胶囊均实现生物等效。

餐前（空腹）不良反应考察试验及试验结果：

在餐前生物等效试验的过程中通过观察、采访和主动上报的方式记录受试者的在整个实验过程中的不良反应。

表21 餐前条件下不良反应及其发生率的考察结果

样品	i	ii	iii	iv
困倦(Drowsiness)	无	8.00%	40.00%	16.00%
头痛 (Headache)	无	无	无	无
衰弱 (Asthenia)	无	无	无	无
晕眩 (Vertigo)	无	4.00%	无	无
不良反应发生率	0	12.00%	40.00%	16.00%

由上表实验结果可知，本发明实施例1/实施例2的餐前的不良反应（困倦、头痛、衰弱、晕眩）发生率为0/12.00%，而片剂/胶囊的不良反应（困倦、头痛、衰弱、晕眩）发生率为40.00%/16.00%；可见，在餐前条件下，本发明的替扎尼定液体制剂的不良反应（困倦、头痛、衰弱、晕眩）发生率小于现有的固体制剂。

餐后生物等效试验方法及试验结果：

本试验在餐后条件下的27名健康成人受试者中进行,采用随机、开放、交叉、单剂量(替扎尼定4mg)、6周期、3序列的部分重复试验设计。周期清洗时间为2天,受试者给药前经过至少10小时禁食后,给药前一小时和给药后一小时禁止饮用水(给药期间的240mL水除外),在给药前0.5h小时提供高热量高脂肪非蔬菜标准餐,在餐后0.5h内给药,并于给药后4h、8h、12h提供高热量高脂肪非蔬菜标准餐;受试者在每周周期前48h以及在整个试验期间,禁止进食含有咖啡因和/或含黄嘌呤的食物或饮料(例如,咖啡、茶和含有咖啡因的苏打水、可乐等),同时禁止进食葡萄柚和/或葡萄柚果汁,以及含有罂粟的食物。

给药方式:

液体制剂给药方式为:受试者保持坐姿,用口服注射器将10mL i/ii注入受试者口中;受试者将其与50mL水一同吞下,用10mL水清洗注射器并注入受试者口中,重复三次,接着给予受试者水,保证受试者服药过程中的给水总量为240mL;受试者在服药后两小时内保持坐姿。

片剂/胶囊的给药方式为:受试者保持坐姿,将单剂量的iii/iv放入受试者口中,服用240mL水将其整个吞下(受试者不得咀嚼或粉碎药片/胶囊);受试者在服药后两小时内保持坐姿。

每周受试者将在给药前(0.00h)及给药后0.08h、0.16 h、0.25 h、0.33 h、0.50 h、0.67 h、0.83 h、1.00 h、1.25 h、1.50 h、1.75 h、2.00 h、2.50 h、3.00 h、4.00 h、6.00 h、8.00 h、10.00 h和12.00 h分别采集血样2.5mL。计算相关的药代动力学参数。

C_{max} 为峰浓度即测得的最大血药浓度。

AUC_{0-t} 为以线性梯形法进行计算。

$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$ 。t为最后一次可实测血药浓度的采样时间; C_t 为末次可测定样本药物浓度, λ_z 为末端消除速率常数。

表22餐后条件下人体药代动力学试验结果

参数(均值)	i	ii	iii	iv
C_{max} (pg/mL)	4879.123	4852.799	5395.440	4832.833
AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	14551.615	14810.490	14943.559	15267.928
$AUC_{0-\infty}$ (pg·hr/mL)	14783.945	15051.702	15180.678	15557.618
T_{max} (hr)	0.94	1.00	1.74	2.02

上表中本发明实施例1/实施例2的盐酸替扎尼定液体制剂的 T_{max} 为0.94/1.00小时;而现有(盐酸替扎尼定)片剂/胶囊 T_{max} 为1.74/2.02小时;可见,餐后条件下,本发明的液体制剂相比于现有固体制剂的 T_{max} 有了明显降低,药物作用明显加快。

由表16与表22的对比结果可知,本发明实施例1/实施例2的盐酸替扎尼定液体制剂餐后条件相比于其餐前条件下的 T_{max} 仅延长了0.14/0.29小时,而现有片剂/胶囊餐后条件相比于其餐前条件下的 T_{max} 延长了0.87/1.15小时,可见食物对本发明的 T_{max} 影响小。

于其对现有固体制剂的影响。

由此可知，食物对本发明的盐酸替扎尼定液体制剂药物作用速度的影响小于其对现有固体制剂的影响；餐后条件下，本发明相比于现有固体制剂的药物作用更快。

由于餐后生物等效试验方法采用部分重复试验设计，本领域技术人员所公知的，若 S_{WR} （个体内标准差） ≥ 0.294 （即 $ISCV\% \geq 30\%$ ），可采用RSABE方法进行等效性评价（应用于 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 两者之中任意一个或全部采用）；采用RSABE方法判定受试制剂与参比制剂的药动力学参数（ AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ 或 C_{max} ）具有生物等效性等效的标准为：计算参数几何均值比的点估计值（以下简称点估值）在80%-125%范围内，同时，该计算参数单侧95%置信区间上限（简称95%置信上限） ≤ 0 即可。若 $S_{WR} < 0.294$ （即 $ISCV\% < 30\%$ ），则应采用ABE方法评价生物等效性。

表23-1 i与iii餐后条件下 C_{max} 生物等效评价结果

参数	ISCV%	点估值 (%)	95%置信上限	结果
C_{max}	51.62%	98.60%	-0.1251	等效

表23-2 i与iii餐后条件下 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 生物等效评价结果

参数	ISCV%	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
AUC_{0-t}	25.75%	94.27%	115.44%	80.00-125.00%	等效
$AUC_{0-\infty}$	25.62%	94.48%	115.54%	80.00-125.00%	等效

表24-1 i与iv餐后条件下 C_{max} 生物等效评价结果

参数	ISCV%	点估值 (%)	95%置信上限	结果
C_{max}	33.64%	108.39%	-0.0241	等效

表24-2 i与iv餐后条件下 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 生物等效评价结果

参数	ISCV%	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
AUC_{0-t}	26.04%	92.62%	116.22%	80.00-125.00%	等效
$AUC_{0-\infty}$	25.46%	92.50%	115.82%	80.00-125.00%	等效

表25-1 ii与iii餐后条件下 C_{max} 生物等效评价结果

参数	ISCV%	点估值 (%)	95%置信上限	结果
C_{max}	51.62%	103.73%	-0.122	等效

表25-2 ii与iii餐后条件下 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 生物等效评价结果

参数	ISCV%	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
AUC_{0-t}	25.97%	104.12%	123.69%	80.00-125.00%	等效
$AUC_{0-\infty}$	25.74%	104.30%	123.74%	80.00-125.00%	等效

表26-1 ii与iv餐后条件下 C_{max} 生物等效评价结果

参数	ISCV%	点估值 (%)	95%置信上限	结果
C_{max}	33.64%	114.46%	-0.0041	等效

表26-2 ii与iv餐后条件下 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 生物等效评价结果

— 24 —

参数	ISCV%	Lower 90% CI	Upper 90% CI	90% CI等效范围	结果
AUC _{0-t}	25.85%	103.32%	122.33%	80.00-125.00%	等效
AUC _{0-∞}	25.30%	103.10%	121.88%	80.00-125.00%	等效

结论：本发明制备的替扎尼定液体制剂在餐后条件下能与现有市售的标准品—Zanaflex®(盐酸替扎尼定)4mg片剂/胶囊均实现生物等效。

餐后不良反应考察试验及试验结果：

在餐后生物等效试验的过程中通过观察、采访和主动上报的方式记录受试者的在整个实验过程中的不良反应。

表27 餐后条件下不良反应及其发生率的考察结果

样品	i	ii	iii	iv
困倦(Drowsiness)	3.70%	3.70%	25.92%	22.22%
呕吐(Vomiting)	无	无	无	1.85%
头痛(Headache)	无	无	3.70%	1.85%
不良反应发生率	3.70%	3.70%	29.62%	25.92%

由上表实验结果可知，本发明实施例1/实施例2的餐后的不良反应（困倦、呕吐、头痛）发生率为3.70%/3.70%，而片剂/胶囊的不良反应（困倦、呕吐、头痛）发生率为29.62%/25.92%；可见，在餐后条件下，本发明的替扎尼定液体制剂的不良反应（困倦、呕吐、头痛）发生率小于现有的固体制剂。

由表21和表27的不良反应及其发生率的考察结果可知，本发明的替扎尼定液体制剂在餐前/餐后条件下其不良反应项-困倦（Drowsiness）的发生率均小于固体制剂（即片剂和胶囊制剂）；其不良反应项-头痛（Headache）的发生率在餐后条件下的发生率小于固体制剂（即片剂和胶囊制剂）；而其不良反应项-呕吐（Vomiting）的发生率在餐后条件小于胶囊制剂。

由此可见，本发明的替扎尼定液体制剂无论在餐前还是餐后条件下，其不良反应发生率小于现有的固体制剂。本发明的液体制剂改变了替扎尼定药物剂型以及相关辅料，使得药物不良反应明显降低，这是本领域技术人员所意料不到的。本发明药物不良反应率的降低，提高了本发明药物使用的安全性和患者服药的依从性。

综上所述，本发明的替扎尼定液体制剂杂质的含量少、稳定性强；相比于现有的替扎尼定固体制剂，其不良反应率小、食物对药物作用速度影响小、餐后条件下药物作用速度快，且与现有固体制剂生物利用度等效，满足了临床需要。

所公开的实施例的上述说明，使本领域专业技术人员能够实现或使用本发明。对这些实施例的多种修改对本领域的专业技术人员来说将是显而易见的，本文中所定义的一般原理可以在不脱离本发明的精神或范围的情况下，在其它实施例中实现。因此，本发明将不会被限制于本文所示的这些实施例，而是要符合与本文所公开的原理和新颖特点相一致的最宽的范围。

权 利 要 求

1、一种替扎尼定液体制剂，其特征在于，包括活性成分、EDTA二钠以及其他药物赋形剂；所述活性成分为替扎尼定或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物中的一种或多种。

2、根据权利要求1所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂的pH值大于3.5且小于6.5。

3、根据权利要求1所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂的pH值为4.0-6.1。

4、根据权利要求1所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂包括溶剂，所述溶剂为水。

5、根据权利要求1所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述其他药物赋形剂为pH调节剂、防腐剂、助溶剂、增稠剂、芳香剂、甜味剂和着色剂中的一种或多种。

6、根据权利要求5所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述pH调节剂为柠檬酸、抗坏血酸、乙酸、酒石酸、柠檬酸三钠、柠檬酸钠、柠檬酸钾、磷酸钠、磷酸三钙、碳酸钙、碳酸氢钠、磷酸钙、碳酸钙、氢氧化镁、盐酸、氢氧化钠中的一种或多种；

所述助溶剂为山梨糖醇、麦芽糖醇、甘露醇、异麦芽糖、木糖醇、葡萄糖、果糖中的一种或多种；

所述防腐剂为苯甲酸钠、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、尼泊金甲酯钠、尼泊金乙酯钠、尼泊金丙酯钠、苯甲酸、苯丙酸钾、山梨酸、山梨酸钠、山梨酸钙、山梨酸钾、脱氢乙酸、双乙酸钠、丙酸钙中的一种或多种；

所述增稠剂为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、胶态二氧化硅、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、环糊精中的一种或多种；

所述芳香剂为草莓芳香剂、橘子芳香剂、香蕉芳香剂、樱桃芳香剂、柠檬芳香剂、小豆蔻芳香剂、茴香芳香剂、薄荷芳香剂、薄荷脑芳香剂、香兰素芳香剂中的一种或多种；

所述甜味剂为三氯蔗糖、甘油、糖精钠、葡萄糖、甜菊糖、甜菊甙、阿斯巴甜、甜蜜素、安赛蜜、阿力甜、纽甜中的一种或多种；

所述着色剂为苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、柠檬黄、日落黄、靛蓝、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红中的一种或多种。

7、根据权利要求5所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述pH调节剂为柠檬酸和柠檬酸钠的混合物；

所述防腐剂为尼泊金甲酯钠和尼泊金丙酯钠的混合物，或，苯甲酸钠；

所述助溶剂为山梨糖醇；

所述增稠剂为羟丙纤维素和胶态二氧化硅的混合物，或，羟丙纤维素；

— 26 —

所述芳香剂为草莓芳香剂；

所述甜味剂为三氯蔗糖。

8、根据权利要求6所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，每100mL液体制剂包括以下组分：

活性成分 0.02-1g、EDTA二钠 0-0.2g；其中，EDTA二钠的含量不为0。

9、根据权利要求6所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，每100mL液体制剂中包括以下组分：

替扎尼定 0.02-1g

EDTA二钠 0.005-0.2g。

10、根据权利要求6所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，每100mL液体制剂中包括以下组分：

替扎尼定 0.02-1g

EDTA二钠 0.005-0.2g

柠檬酸 0.01-0.2g

柠檬酸钠 0.01-0.1g。

11、根据权利要求6所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，每100mL液体制剂中包括以下组分：

替扎尼定 0.04-0.09g

EDTA二钠 0.008-0.12g

柠檬酸 0.06-0.14g

柠檬酸钠 0.02-0.06g。

12、根据权利要求6所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂包括以下组分：

替扎尼定、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、EDTA二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、山梨糖醇、EDTA二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、羟丙纤维素、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、山梨糖醇、EDTA二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、羟丙纤维素、胶态二氧化硅、尼泊金甲酯钠、尼泊金丙酯钠、山梨糖醇、EDTA二钠、三氯蔗糖、柠檬酸、柠檬酸钠、草莓香精以及水；

或，替扎尼定、羟丙纤维素、苯甲酸钠、甘油、山梨糖醇、EDTA二钠、三氯蔗糖、草莓香精以及水。

13、根据权利要求12所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述每100mL液体制剂包括以下组分：

- 27 -

盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.083g、柠檬酸钠 0.042g、草莓香精 0.05g，其余为水；

或，盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.035g、草莓香精 0.05g，其余为水；

或，盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.046g、草莓香精 0.05g，其余为水；

或，盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、胶态二氧化硅 0.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.04g、草莓香精 0.05g，其余为水；

或，盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 5g、苯甲酸钠 0.1g、甘油 15g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、草莓香精 0.05g，其余为水。

14、根据权利要求 1-13 任一项所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂中盐酸替扎尼定含量为 0.046g/100mL 并含有 EDTA 二钠；且，所述液体制剂在室温下保存时其有关物质杂质总量 $\leq 0.2\%$ ，和/或，所述液体制剂给药后，其替扎尼定 C_{max} 均值、 AUC_{0-t} 均值和/或 $AUC_{0-\infty}$ 均值，分别在下列液体制剂以替扎尼定计同等剂量给药后替扎尼定 C_{max} 均值、 AUC_{0-t} 均值和/或 $AUC_{0-\infty}$ 均值的 80%-120% 范围内：

(1) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.083g、柠檬酸钠 0.042g、草莓香精 0.05g，其余为水；或

(2) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.035g、草莓香精 0.05g，其余为水；或

(3) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.046g、草莓香精 0.05g，其余为水；或

(4) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 2.5g、胶态二氧化硅 0.5g、尼泊金甲酯钠 0.1g、尼泊金丙酯钠 0.01g、70%山梨糖醇溶液 15g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、柠檬酸 0.09g、柠檬酸钠 0.04g、草莓香精 0.05g，其余为水；或

(5) 每 100mL 液体制剂含盐酸替扎尼定 0.046g、羟丙纤维素 5g、苯甲酸钠 0.1g、甘油 15g、70%山梨糖醇溶液 25g、EDTA 二钠 0.1g、三氯蔗糖 0.05g、草莓香精 0.05g，其余为水。

15、根据权利要求 1-13 任一项所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液

体制剂在 40°C/75%RH 的条件下密闭存放 0-3 个月，其有关物质杂质总量 $\leq$ 0.2%；

和/或，所述液体制剂在 25°C/60%RH 的条件下密闭存放 0-6 个月，其有关物质杂质总量 $\leq$ 0.2%。

16、根据权利要求 1-13 任一项所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂与 Zanaflex®替扎尼定片剂餐前、餐后的生物利用度等效；

和/或，所述液体制剂与 Zanaflex®替扎尼定胶囊餐前、餐后的生物利用度等效。

17、根据权利要求 16 所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，餐后条件下，所述生物利用度等效的评判标准为：

$C_{\max}$ 的单侧 95%置信区间上限 $\leq$ 0；

AUC_{0-t} 的 90%置信区间介于 80%-125%之间；

$AUC_{0-\infty}$ 的 90%置信区间介于 80%-125%之间。

18、根据权利要求 1-13 任一项所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，所述液体制剂餐后条件下的 $T_{\max}$ 均值小于替扎尼定片剂/胶囊的餐后条件下的 $T_{\max}$ 均值。

19、根据权利要求 1-13 任一项所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，以替扎尼定计同等剂量给药条件下：

所述液体制剂的不良反应发生率小于替扎尼定片剂/胶囊的不良反应发生率。

20、根据权利要求 1-13 任一项所述的替扎尼定液体制剂，其特征在于，以替扎尼定计同等剂量给药条件下：

所述液体制剂的餐前不良反应项-困倦的发生率小于替扎尼定片剂/胶囊；

和/或，所述液体制剂的餐后不良反应项-困倦的发生率小于替扎尼定片剂/胶囊；

和/或，所述液体制剂的餐后不良反应项-头痛的发生率小于替扎尼定片剂/胶囊；

和/或，所述液体制剂的餐后不良反应项-呕吐的发生率小于替扎尼定胶囊。

21、一种如权利要求 1-20 任一项所述的替扎尼定液体制剂在制备治疗肌肉痉挛的药物中的用途。