



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105326837 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 17

(21) 申请号 201510647592. 0

(22) 申请日 2015. 10. 09

(71) 申请人 北京万全德众医药生物技术有限公  
司

地址 102206 北京市昌平区中关村生命科学  
园博达大厦万全(北京)创新基地

(72) 发明人 冯思欣 张庭

(51) Int. Cl.

A61K 31/445(2006. 01)

A61K 9/62(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

A61K 31/13(2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种盐酸美金刚缓释-多奈哌齐速释复方胶  
囊

(57) 摘要

本发明提供了一种盐酸美金刚缓释-多奈哌齐速释复方胶囊及其制备方法。其特征在于该制剂由盐酸美金刚缓释微丸和多奈哌齐颗粒组成。其特征在于缓释微丸由内到外的结构依次为:空白丸心,含药层、缓释包衣层;多奈哌齐颗粒由主药与其他填充剂、崩解剂、粘合剂等制备而成。该制剂与其他剂型相比,两种药物组合有互补增效作用,可以减少药片数量,减轻每天服药负担,还可以改善患者的依从性和顺应性。

1. 一种盐酸美金刚缓释 - 盐酸多奈哌齐速释复方胶囊, 包括盐酸美金刚缓释微丸与多奈哌齐颗粒组成。

2. 其特征在于盐酸美金刚缓释微丸的结构由内到外依次为空白丸芯、含药层、缓释包衣层, 其中各部分重量百分比分别为: 空白丸芯 20% ~ 60%, 含药层 10% ~ 80%, 缓释包衣层 1% ~ 50%。

3. 所述的缓释微丸和颗粒的粒径控制范围为 30 目 ~ 100 目, 优选地为 40 目 ~ 80 目, 所述的复方胶囊中缓释微丸与颗粒的重量比例为 1:1~3:1。

4. 如权利要求 1 所述的盐酸美金刚缓释微丸, 其特征在于: 其成型所用的空白丸芯选自微晶纤维素丸芯、淀粉丸芯、预交化淀粉丸芯、糊精丸芯、蔗糖丸芯中的一种或多种, 优选为微晶纤维素丸芯。

5. 如权利要求书 1 所述的盐酸美金刚缓释微丸, 其特征在于: 所述的含药层盐酸美金刚的重量百分比为 50% ~ 90%, 优选地为 40% ~ 70%。

6. 如权利要求书 1 所述的盐酸美金刚缓释微丸, 其特征在于: 所述的含药层除有效成分盐酸美金刚, 还包括乙醇、水、羟丙甲纤维素、聚维酮、二氧化硅、滑石粉其中的一种或多种。

7. 如权利要求书 1 所述的盐酸美金刚缓释微丸, 其特征在于: 所述的缓释包衣层的缓释包衣材料包括乙基纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、羟乙基纤维素、单硬脂酸甘油酯、聚丙烯酸树脂其中的一种或多种, 优选地为, 乙基纤维素、羟丙甲纤维素、单硬脂酸甘油酯。

8. 如权利要求 1 所述的盐酸美金刚缓释微丸, 其特征在于: 所述的缓释包衣层还包括增塑剂, 所述的增塑剂选自甘油、聚乙二醇、甘油三醋酸中的一种或多种, 优选地为, 聚乙二醇或甘油。

9. 如权利要求书 1 所述的多奈哌齐速释颗粒, 其特征在于: 所述的颗粒除有效成分多奈哌齐, 还包括填充剂、崩解剂、粘合剂。

10. 所述的填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、玉米淀粉、预交化淀粉其中的一种或多种, 优选地为, 乳糖和微晶纤维素; 所述的粘合剂选自聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素其中的一种或多种, 优选地为, 羟丙甲纤维素; 所述的崩解剂选自羧甲淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠其中的一种或多种, 优选地为, 低取代羟丙基纤维素。

11. 如权利要求书 1 所述盐酸美金刚缓释 - 盐酸多奈哌齐速释复方胶囊, 其特征在于: 胶囊中还包括润滑剂, 所述的润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、二氧化硅、氢化蓖麻油其中的一种或多种, 优选地为, 硬脂酸镁。

12. 如权利要求 1 所述的盐酸美金刚缓释 - 多奈哌齐速释复方胶囊, 其制备方法为:

步骤一 盐酸美金刚缓释微丸的制备

1) 含药层制备 称取处方量的盐酸美金刚溶解于适宜溶剂中, 配制成含药液;

2) 以空白丸芯为核心, 将步骤 1) 配制的含药液喷雾包裹于空白丸芯上, 制成含药小丸;

3) 将缓释包衣材料、增塑剂溶解于水或乙醇或其他溶剂中, 配制成缓释包衣液;

4) 将缓释包衣液喷雾包裹于步骤 3) 所制得的含药小丸外层, 制得盐酸美金刚缓释微丸

步骤二 多奈哌齐速释颗粒制备

将多奈哌齐与填充剂混合均匀,再与崩解剂混合均匀,向上述混合物中加入一定浓度的粘合剂,20目~80目制粒,50℃~60℃干燥,20目~80目整粒,得到多奈哌齐颗粒。

13. 步骤三 将上述两部分药物混合,再加入润滑剂,混合均匀,填充胶囊。

## 一种盐酸美金刚缓释 - 多奈哌齐速释复方胶囊

### 技术领域

[0001] 本发明公开了一种治疗中度至重度阿尔茨海默氏型老年性痴呆症的药物组合物。具体涉及一种盐酸美金刚缓释 - 多奈哌齐速释复方胶囊及其制备方法,属于药物制剂技术领域。

### 背景技术

[0002] 阿尔茨海默病 (AD) 是以记忆力减退、认知功能障碍、精神行为异常为临床特征的一种慢性进行性精神衰退性疾病。研究显示,随着年龄的增大,该疾病的发病率呈上升趋势,80 岁以上老年人发病率达 20%。在美国大约有 520 万人目前患有老年痴呆症,死亡的年龄基本在 65 岁以上。我国 AD 发病率约为 1% 左右,估计目前我国 60 岁以上老年人中 AD 患者可高达 500 万人,65 岁以上发病率在 3%~5%,并呈逐年递增趋势。由于本病患病率和致残率高,给患者家庭和社会带来巨大的负担,随着社会老龄化进程的加速,该疾病已逐渐发展成为严重的公共卫生问题。

[0003] 盐酸美金刚和多奈哌齐在全球阿尔茨海默型老年性痴呆症治疗中均属于一线品种。盐酸美金刚和多奈哌齐的联用是已经得到确认的治疗中度至重度阿尔茨海默型老年痴呆症的选择,是一套行之有效的治疗方案。这种治疗将 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体激动剂与乙酰胆碱酯酶抑制剂合二为一,两种作用机制互补,增加疗效。两种药物联合使用的疗效超过单独使用乙酰胆碱酯酶抑制剂,可明显改善患者的认知功能、情感和日常生活能力,较单用盐酸多奈哌齐效果更好。

[0004] 盐酸美金刚目前上市的剂型主要为片剂、口服溶液、缓释胶囊。多奈哌齐国内上市的剂型主要为片剂、胶囊、口崩片。目前暂未有两种药物组合的剂型上市。本发明的复方胶囊,其同时含有缓释与速释部分,速释部分使药物快速达到治疗血药浓度,缓释部分可以通过缓慢释放,使药物维持在一定的血药水平,减少普通剂型所呈现的血药浓度峰谷现象,减少服用次数。

### 发明内容

[0005] 本发明旨在公开一种药物释放稳定、适于阿尔茨海默型患者服用的盐酸美金刚缓释 - 多奈哌齐速释复方胶囊。

[0006] 盐酸美金刚缓释 - 多奈哌齐速释复方胶囊能减少普通剂型所呈现的血药浓度的峰谷现象,减少服用次数。

[0007] 本发明所述的盐酸美金刚缓释微丸的结构由内到外依次为空白丸芯、含药层、缓释包衣层,其中各部分重量百分比分别为:空白丸芯 20%~60%,含药层 10%~80%,缓释包衣层 1%~50%。

[0008] 本发明所述的缓释微丸和颗粒的粒径控制范围为 30 目~100 目,优选地为 40 目~80 目,所述的复方胶囊中缓释微丸与颗粒的重量比例为 1:1~3:1。

[0009] 本发明所述的盐酸美金刚缓释微丸成型所用的空白丸芯选自微晶纤维素丸芯、淀

粉丸芯、预交化淀粉丸芯、糊精丸芯、蔗糖丸芯中的一种或多种,优选为微晶纤维素丸芯。

[0010] 本发明所述的盐酸美金刚缓释微丸,其特征在于所述的含药层盐酸美金刚的重量百分比为 50%~90%,优选 40%~70%。

[0011] 本发明所述的盐酸美金刚缓释微丸,其含药层除有效成分盐酸美金刚,还包括乙醇、水、羟丙甲纤维素、聚维酮、二氧化硅、滑石粉其中的一种或多种。

[0012] 本发明所述的盐酸美金刚缓释微丸,其缓释包衣层的缓释包衣材料包括乙基纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、羟乙基纤维素、单硬脂酸甘油酯、聚丙烯酸树脂其中的一种或多种。优选地为,乙基纤维素、羟丙甲纤维素、单硬脂酸甘油酯。

[0013] 本发明所述的盐酸美金刚缓释微丸,其增塑剂选自甘油、聚乙二醇、甘油三醋酸其中的一种或多种。优选地为,聚乙二醇或甘油。

[0014] 本发明所述的多奈哌齐颗粒,除有效成分多奈哌齐,还包括填充剂、崩解剂、粘合剂。填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、玉米淀粉、预交化淀粉其中的一种或多种,优选地为,乳糖和微晶纤维素;所述的粘合剂选自聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素其中的一种或多种,优选地为,羟丙甲纤维素;所述的崩解剂选自羧甲淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠其中的一种或多种,优选地为,低取代羟丙基纤维素。

[0015] 本发明所述的盐酸美金刚缓释-盐酸多奈哌齐速释复方胶囊,还包括润滑剂,其润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、二氧化硅、氢化蓖麻油其中的一种或多种,优选地为,硬脂酸镁。

[0016] 本发明提供了一种盐酸美金刚缓释-多奈哌齐速释复方胶囊的制备方法,所述方法具体如下:

[0017] 步骤一盐酸美金刚缓释微丸的制备

[0018] 1) 含药层制备称取处方量的盐酸美金刚溶解于适宜溶剂中,配制成含药液。

[0019] 2) 以空白丸芯为核心,将步骤 1) 配制的含药液喷雾包裹于空白丸芯上,制成含药小丸;

盐酸美金刚	3%~15%
PVP K30 或 HPMC	5%~15%
30% 乙醇或水	10%~50%
二氧化硅或滑石粉	5%~15%

含药层药液的均匀性和流动性会影响空白丸芯的载药量,先将盐酸美金刚溶解于 30% 乙醇或水中,药物溶解,再加入 HPMC 或 PVP K30,配制成含药液,加入二氧化硅或滑石粉,增加药液的流动性。在上药过程中,空白丸芯载药均匀,包衣过程顺利。

[0020] 3) 将缓释包衣材料、增塑剂溶解于水或乙醇或其他溶剂中,配制成缓释包衣液;

[0021] 4) 将缓释包衣液喷雾包裹于步骤 3) 所制得的含药小丸外层,制得盐酸美金刚缓释微丸

[0022] 步骤二多奈哌齐颗粒制备

[0023] 将多奈哌齐与填充剂充分混合,再与崩解剂混合均匀,向上述混合物中加入一定浓度的粘合剂,20 目~80 目制粒,50℃~60℃干燥,20 目~80 目整粒,得到多奈哌齐颗粒。

具体实施例

[0024] 步骤三将上述两部分药物混合,再加入润滑剂,混合均匀,填充胶囊。

在优选的实施方案中,本发明提供的盐酸美金刚缓释-多奈哌齐速释复方胶囊包括以下成分:

- 1) 空白丸芯蔗糖丸芯或微晶纤维素丸芯 10%~20%
- 2) 含药层的药液配方如下:

盐酸美金刚	3%~15%
PVP K30 或 HPMC	5%~15%
30%乙醇或水	10%~50%
二氧化硅或滑石粉	5%~15%

含药层药液的均匀性和流动性会影响空白丸芯的载药量,先将盐酸美金刚溶解于30%乙醇或水中,药物溶解,再加入 HPMC 或 PVP K30,配制含药液,加入二氧化硅或滑石粉,增加药液的流动性。在上药过程中,空白丸芯载药均匀,包衣过程顺利。

- 3) 缓释层的包衣液配方如下

乙基纤维素或羟丙甲纤维素	15%~22%
聚乙二醇或甘油	1%~8%
滑石粉或氢化蓖麻油	1%~10%

缓释材料的包衣量是决定缓释微丸释药速率的主药因素,实际包衣操作中聚合物的包衣量是决定包衣后的小丸是否可以达到所要求释放度。本发明通过对包衣量的范围进行筛选,采用纤维素类包衣,尤其是乙基纤维素、羟丙基纤维素,有利于药物的释放。此外,包裹量为20%-40%时,所制备的缓释微丸的释放度如下:10-30%(1.5小时),30-90%(3小时), $\geq 85\%$ (8小时)。

- 4) 多奈哌齐颗粒的配方如下:

多奈哌齐	1%~5%
乳糖	10%~40%
微晶纤维素	5%~20%
PVP K30 或 HPMC	1%~10%
二氧化硅或滑石粉	1%~5%

在湿法制粒过程中,需控制颗粒范围为20目~80目,所制备颗粒流动性好。

综上所述,本发明所述的盐酸美金刚缓释-多奈哌齐速释复方胶囊质量可控,收率稳定,释放度符合要求,使药物达到临床用药的目的。

#### 实施例 1

原辅料名称	百分比(%)	剂量(mg)
缓释部分		
盐酸美金刚	4	14
蔗糖丸芯	28	100
HPMC	5	20
30%乙醇	15	55

二氧化硅	1.5	5
乙基纤维素	11.5	40
聚乙二醇-6000	1.8	6
滑石粉	1.5	5
速释部分		
多奈哌齐	3	10
乳糖	18	60
PVP K30	3	10
低取代羟丙基纤维素	5	18
二氧化硅	1.5	5
<p>步骤一 盐酸美金刚缓释微丸的制备</p> <p>1) 含药层制备 称取处方量的盐酸美金刚溶解于 30%乙醇中，配制成含药液。</p> <p>2) 以蔗糖丸芯为核心，将含药液喷雾包裹于空白丸芯上，制成含药小丸；</p> <p>3) 将乙基纤维素溶解于 30%乙醇中，并与聚乙二醇-6000 混合均匀，配制成缓释包衣液；</p> <p>4) 将缓释包衣液喷雾包裹于所制得的含药小丸外层，盐酸美金刚缓释微丸</p> <p>步骤二 多奈哌齐颗粒制备</p> <p>将多奈哌齐与乳糖、PVP K30 充分混合，再与 L-HPC 混合均匀，向上述混合物中加入适量纯化水润湿，24 目制粒，50℃干燥，30 目整粒，得到多奈哌齐颗粒。</p> <p>步骤三 将上述两部分药物混合，再加入二氧化硅，混合均匀，填充胶囊。</p>		

### 实施例 2

原辅料名称	百分比(%)	剂量(mg)
缓释部分		

盐酸美金刚	8	28
微晶纤维素丸芯	25	90
HPMC	4	15
纯化水	15	50
二氧化硅	1.5	5
羟丙甲纤维素	13	45
甘油	2.8	10
滑石粉	1.5	5
速释部分		
多奈哌齐	3	10
乳糖	18	60
PVP K30	3	10
低取代羟丙基纤维素	4	18
二氧化硅	1.5	5

#### 步骤一 盐酸美金刚缓释微丸的制备

1) 含药层制备 称取处方量的盐酸美金刚溶解于纯化水中，配制成含药液。

2) 以微晶纤维素空白丸芯为核心，将含药液喷雾包裹于空白丸芯上，制成含药小丸；

3) 将羟丙甲纤维素溶解于水中，并与甘油混合均匀，配制成缓释包衣液；

4) 将缓释包衣液喷雾包裹于所制得的含药小丸外层，盐酸美金刚缓释微丸

#### 步骤二 多奈哌齐颗粒制备

将多奈哌齐与乳糖、PVP K30 充分混合，再与 L-HPC 混合均匀，向上述混合物中加入适量纯化水润湿，20 目制粒，50℃干燥，24 目整粒，得到多奈哌齐颗粒。

步骤三 将上述两部分药物混合，再加入二氧化硅，混合均匀，填充胶囊。

实施例 1 与实施例 2 释放度对比



溶出方法：篮法，转速 100rpm，溶出介质 pH 1.2 的氯化钠 - 盐酸缓冲溶液，溶出体积 900ml

处方	实施例 1		实施例 2	
	盐酸美金刚累积 释放度 Q(%)	多奈哌齐累积 释放度 Q(%)	盐酸美金刚累积 释放度 Q(%)	多奈哌齐累积 释放度 Q(%)
5	50.72	—	53.15	—
10	81.96	—	79.22	—
15	95.29	—	96.73	—
30	100.65	—	101.20	—
45	—	—	—	—
60	—	10.22	—	12.14
120	—	31.63	—	32.91
180	—	42.65	—	41.43
240	—	52.98	—	53.72
360	—	64.65	—	67.29
480	—	85.98	—	88.72
600	—	93.19	—	95.42
720	—	100.32	—	102.21

从实施例 1 和实施例 2 所制得的盐酸美金刚缓释 - 多奈哌齐速释复方胶囊的溶出行为可知，多奈哌齐的释放行为符合速释的要求，盐酸美金刚释放行为符合缓释药物的要求。两者协同作用，在体内快速发挥药效的同时，又能维持稳定的药物疗效，减少服药次数，能有效改善患者的服药顺应性。