

[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 200510041063.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年7月1日

[11] 授权公告号 CN 100506227C

[22] 申请日 2005.7.15

[21] 申请号 200510041063.2

[73] 专利权人 苏州长征-欣凯制药有限公司

地址 215128 江苏省苏州市东吴南路2号

[72] 发明人 刘志祥 米靖宇 王金陵 阎政

戈冬眠 杨南林

[56] 参考文献

US5369131A 1994.11.29

CN1526390A 2004.9.8

CN1444944A 2003.10.1

EP0572942A2 1993.12.8

审查员 刘会英

[74] 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有限公司

代理人 孙仿卫

权利要求书2页 说明书5页

[54] 发明名称

含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)滴丸口服药物制剂及其制备工艺。药剂中含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)和基质,并有薄膜包衣。制备时先将基质和药物加热至熔融状态,再采用滴制法在冷却液中冷凝成丸,除冷却液,干燥,制成滴丸,包衣即得。与(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)已有剂型相比,本发明的优点是生物利用度高,给药剂量灵活。

1、一种含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：它包括滴丸芯，所述的滴丸芯是至少为(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基、基质、药用溶剂的混合物，所述的药用溶剂是指能使(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基分散其中并形成混悬液的溶剂。

2、根据权利要求1所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的滴丸芯的外面有包衣。

3、根据权利要求1所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的基质为40℃以下为固态的、可形成滴丸的药用基质，是固态聚乙二醇、聚氧乙烯40硬脂酸酯、泊洛沙姆、尿素、单硬脂酸、十八醇、十六醇、单硬脂酸甘油酯、吐温中的一种或两种以上的混合物。

4、根据权利要求2所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的包衣为糖衣。

5、根据权利要求2所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的包衣为薄膜衣。

6、根据权利要求5所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的薄膜衣是纤维素醚、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸酯共聚物、乙基纤维素、醋酸纤维素酞酸酯、甲基丙烯酸共聚物、虫胶、聚乙烯醇酞酸酯、苯三酸醋酸纤维素酯、欧巴代之一或两种以上的混合物。

7、根据权利要求1所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的每粒滴丸芯中含(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基为4~400毫克。

8、根据权利要求1所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，其特征在于：所述的药用溶剂为水、甘油、丙二醇、聚乙二醇、脂肪油之一或其两种以上的混合物。

9、一种含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型的制备方法，其特征在于：它包括如下步骤：

先取基质加热至熔融状态，再向熔融状态下的基质中加入药用溶剂与(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的混悬液，搅拌均匀后，滴加到冷却液中冷凝成丸，除去冷却液，干燥后即得滴丸芯。

10、根据权利要求9所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型的制备方法，其特征在于：所述的药用溶剂为水，在所述的混悬液中，水的重量含量为15~75%。

11、根据权利要求9所述的含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型的制备方法，其特征在于：所述的冷却液为二甲基硅油、液体石蜡、植物油之一或两种以上的混合物。

含有 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型及其制备方法

技术领域

本发明属医药技术领域，具体涉及一种含免疫刺激调节剂 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 的滴丸，用于细胞免疫功能低下患者的治疗。

背景技术

(R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德、英文为 pidotimod)，是一种全合成的免疫刺激调节剂，通过刺激和调节细胞免疫产生效应。成人预防量为每次 800mg，每日一次。(R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 自从 1994 年在欧洲上市以来，基础实验及临床结果表明其在提高机体抗感染免疫功能上与以往免疫促进剂相比更突出。(R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 能在 3 天内迅速提高吞噬细胞活性，对因吞噬细胞活性降低所致的医院感染疗效显著，为临床控制感染除抗生素外又提供了新的思路 and 手段。

(R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 为免疫促进剂，既能促进非特异性免疫反应又促进特异性免疫反应。(R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 可促进巨噬细胞及中性粒细胞的吞噬活性，提高其趋化性；激活自然杀伤细胞；促进有丝分裂原引起的淋巴细胞增殖，使免疫功能低下时降低的辅助性 T 细胞 (CD+4) 与抑制性 T 细胞 (CD+8) 的比值升高恢复正常；通过刺激白介素-2 和 γ -干扰素促进细胞免疫反应。

动物实验及临床实验均表明 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羧基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 尽管无直接的抗菌和抗病毒活性；但通过对机体免疫功能的促进可发挥显著的治疗细菌 (肺炎球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌等) 及病毒 (流感病毒、单纯疱疹病毒、心肌炎病毒和门哥病毒等) 感染的疗效。

临床上适用于细胞免疫功能低下患者：1、呼吸道反复感染 (气管炎、支气管炎)；2、耳鼻喉科反复感染 (鼻炎、鼻窦炎、耳炎、咽炎、扁桃体炎)；3、

泌尿系统反复感染； 4、妇科反复感染； 可用于预防感染性期病症，缩短病程，减轻疾病的严重度，减少反复发作次数，也可作为急性感染时抗菌药物治疗的辅助用药。目前常用的剂型为口服液，体积大，携带不便；颗粒剂、散剂需要冲服，吃药时需要溶解，不方便。

发明内容

本发明的目的在于为免疫缺陷患者提供一种含有 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 滴丸剂型及其制备方法，在这种剂型中 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基 (匹多莫德) 溶出快，生物利用度高，质量稳定，使用方便有效。

本发明的技术方案是：一种含有 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型，它包括滴丸芯，所述的滴丸芯是至少为 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基、基质、药用溶剂的混合物，所述的药用溶剂是指能使 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基分散其中并形成混悬液的溶剂。

所述的滴丸芯的外面有包衣。

所述的基质为 40℃ 以下为固态的、可形成滴丸的药用基质，是固态聚乙二醇、聚氧乙烯 (40) 硬脂酸酯、泊洛沙姆、尿素、单硬脂酸、十八醇、十六醇、单硬脂酸甘油酯、吐温中的一种或两种以上的混合物。

所述的包衣为糖衣。

所述的包衣为薄膜衣。

所述的薄膜衣是纤维素醚、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸酯共聚物、乙基纤维素、醋酸纤维素酞酸酯、甲基丙烯酸共聚物、虫胶、聚乙烯醇酞酸酯、苯三醋酸纤维素酯、欧巴代之一或两种以上的混合物。

所述的每粒滴丸芯中含 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基为 4~400 毫克。

所述的药用溶剂为水、甘油、丙二醇、聚乙二醇、脂肪油之一或其两种以上的混合物。

一种含有 (R) -3-[(S) - (5-氧-2-吡咯烷基) 羰基]-噻唑烷-4-羧基的滴丸剂型的制备方法，它包括如下步骤：

先取基质加热至熔融状态，再向熔融状态下的基质中加入药用溶剂与 (R)

-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基的混悬液，搅拌均匀后，滴加到冷却液中冷凝成丸，除去冷却液，干燥后即得滴丸芯。

所述的药用溶剂为水，在所述的混悬液中，水的重量含量为15~75%。

所述的冷却液为二甲基硅油、液体石蜡、植物油之一或两种以上的混合物。

本发明的积极效果是：提供了一种(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)滴丸制剂及其制备工艺，具有崩解溶散快，溶出速率和溶出度高，质量稳定，药丸体积小，携带和服用方便，剂量灵活，适合老人、儿童和吞咽困难者服用，依从性好的特点。

本发明和现有的滴丸剂制作最大的不同之处是：现有的滴丸制作方法均要求主药在基质中溶解或者可以达到熔融状态。但是本发明中的(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)在现有的可作为滴丸的所有基质中均不溶解，而且其熔点在180℃以上，而且在达到熔点之前有部分分解，导致产生杂质，这样获得的滴丸剂是不符合质量要求的。而本发明的积极之处在于：在滴丸的制作中加入了一定量的药用溶剂，例如是水，(以往的工艺均为无水工艺)，使得(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)在水存在的情况下形成混悬液，可以和基质混和均匀，制造出符合药品质量要求的滴丸剂。

具体实施方式：

一种含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)的滴丸剂型，它包括(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)、基质所构成的滴丸芯，所述的滴丸芯的外面有包衣，所述的基质为40℃以下室温条件下为固定态的、可形成滴丸的药用基质，是固态聚乙二醇、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯、泊洛沙姆、尿素、单硬脂酸、十八醇、十六醇、单硬脂酸甘油酯、吐温中的一种或几种的混合物。

所述的包衣为糖衣或所述的包衣为薄膜衣，当包衣为薄膜衣时，所述的薄膜衣是纤维素醚、丙烯酸聚合物、甲基丙烯酸酯共聚物、乙基纤维素、醋酸纤维素酞酸酯、甲基丙烯酸共聚物、虫胶、聚乙烯醇酞酸酯、苯三酸醋酸纤维素酯、欧巴代之一或其混合物。

所述的每粒滴丸芯中含(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)为4~400毫克。

一种含有(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)的滴丸剂型的制备方法,它包括如下步骤:

先取基质加热至熔融状态,再向熔融状态下的基质中加入含有15~75%水的(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德)混悬液,搅拌均匀,保温条件下滴入冷却液中冷凝成丸,除去冷却液,干燥即得滴丸芯;所述的冷却液包括二甲基硅油、液体石蜡、植物油之一或其混合物。

加热时,先取基质加热至熔融状态,再向熔融状态下的基质中加入(R)-3-[(S)-(5-氧-2-吡咯烷基)羰基]-噻唑烷-4-羧基(匹多莫德),加热,使成溶液状,搅拌均匀,保温条件下滴入冷却液中冷凝成丸。

实施例 1:

匹多莫德	10g
水	10g
聚乙二醇 6000	160g
吐温-80	1.5g
羟丙甲纤维素	适量

实施例 2:

匹多莫德	10g
水	2g
单硬脂酸	200g
聚乙烯醇酞酸酯	适量

实施例 3:

匹多莫德	10g
水	12g
聚乙二醇 6000	200g
聚乙二醇 4000	50g
羟乙基纤维素	适量

实施例 4:

匹多莫德	10g
水	7g
单硬脂酸甘油酯	60g
聚乙二醇 4000	150g
甲基丙烯酸氨基酯共聚物	适量

以上的适量指能把滴丸芯包裹住即可。