

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/13

A61K 9/20

A61P 25/28



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510075289.4

[43] 公开日 2005 年 12 月 21 日

[11] 公开号 CN 1709229A

[22] 申请日 2005.6.10

[21] 申请号 200510075289.4

[71] 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司

地址 100070 北京市丰台科兴路 9 号 307 室

[72] 发明人 严轶东 蔡金巧

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

代理人 王 为 涂荣昌

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 盐酸美金刚口腔崩解片及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种盐酸美金刚口腔崩解片及其制备方法，包括盐酸美金刚活性成分和辅料，辅料包括填充剂、崩解剂、矫味剂，各组分重量百分比如下：组分 重量百分比 % 盐酸美金刚 2 - 20 填充剂 20 - 92 崩解剂 5 - 30 矫味剂 1 - 30。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种盐酸美金刚口腔崩解片，含有活性成份盐酸美金刚及其盐和适合制成口腔崩解片的药物辅料，其中盐酸美金刚的重量百分比为 2—20%，辅料的重量百分比为 80—98%。
2. 根据权利要求 1 所述的口腔崩解片，其特征在于，其中含有重量百分比为 5—15%活性成份盐酸美金刚及其烷胺盐。
3. 根据权利要求 2 所述的口腔崩解片，其中所述辅料选自崩解剂、填充剂、泡腾剂、矫味剂、润滑剂、粘合剂，其中填充剂的重量百分比为 20—92%，崩解剂的重量百分比为 5—30%，矫味剂的重量百分比为 1—30%。
4. 根据权利要求 3 所述的口腔崩解片，其特征在于，其中崩解剂选自交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸钙铵、羧甲基纤维素钙；泡腾剂选自，酸源为：枸橼酸、酒石酸、赖氨酸或精氨酸；碱源为：碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾或碳酸氢钾其中的一种或几种的混合物；填充剂选自：乳糖、预胶化淀粉、甘露醇、微晶纤维素、山梨醇、木糖醇、赤藓糖醇、蔗糖中的一种或其中几种的混合物；粘合剂选自糖浆、淀粉浆、羧甲基纤维素钠溶液、聚维酮溶液、乙醇、乙醇—水溶液中的一种或其中几种的混合物，占口腔崩解片的重量百分比为 1—5%；矫味剂选自：明胶、阿拉伯胶、黄原胶、丙烯酸树脂共聚物、硅酸镁铝、巴西棕榈蜡、桔子、薄荷、葡萄、樱桃、香蕉、菠萝、香草、柠檬、阿司帕坦、糖精钠、甜菊糖甙中的一种或几种的混合物；润滑剂选自微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉中的一种或几种的混合物，占口腔崩解片重量百分比为 0.5—5%。
5. 根据权利要求 4 所述的口腔崩解片，其配方组成为

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
木糖醇	40
赤藓糖醇	35
阿拉伯胶	10
交联羧甲基淀粉钠	3.5
薄荷香精	1.5

6. 根据权利要求4所述的口腔崩解片，其配方组成为

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	8
交联羧甲基纤维素钠	5
淀粉	25
山梨醇	35
甜菊苷	0.5
蔗糖	25
草莓香精	0.5
微粉硅胶	1

7. 根据权利要求4所述的口腔崩解片，其配方组成为

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
CMC-Ca	6
甘露醇	42
微晶纤维素	32
阿斯巴甜	2.5
柠檬香精	1.0
滑石粉	1.5
淀粉浆	5

8. 根据权利要求4所述的口腔崩解片，其配方组成为

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
微晶纤维素	20
木糖醇	40
蔗糖	14
柠檬酸	3
碳酸氢钠	4
桔子香精	1.0

PVP-K30(无水乙醇)	5
CMS-Na	1.5
硬脂酸镁	1.5

9. 权利要求 1 的口腔崩解片的制备方法，其特征在于，采用冷冻干燥法或粉末直接压片法或制粒压片法制备，其中冷冻干燥法的制备步骤是：将盐酸美金刚与矫味剂的水溶液混合均匀后，加入填充剂、崩解剂，用适量水搅匀使成混悬状，置于适宜片剂模具中，放入冷冻干燥机中冷冻干燥，至物料完全干燥成形；其中粉末直接压片法制备步骤是：将盐酸美金刚与矫味剂充分混合，加入填充剂、崩解剂混合均匀，加入润滑剂直接压片即得；其中制粒压片法制备步骤是：将盐酸美金刚与矫味剂充分混合，加入填充剂、崩解剂，用适量粘合剂制粒，干燥，整粒，加入余量的崩解剂和润滑剂，混合均匀后，压片。
10. 权利要求 9 的制备方法，其特征是，其中加入泡腾剂的步骤是，将泡腾剂中的酸源与碱源分开制粒，或将酸源与碱源混合，采用含无水乙醇粘合剂制粒，干燥、整粒，加入余量的崩解剂和润滑剂，混合均匀后，压片。

盐酸美金刚口腔崩解片及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种新型药物盐酸美金刚及改进制法，特别涉及用于治疗老年痴呆疾病的盐酸美金刚口腔崩解片及其制备方法。

背景技术

老年痴呆症（阿尔茨海默症）是老年人的常见病之一，主要表现为记忆力减弱及识别能力障碍等，是一种渐进性的神经功能退化性失调。国内外的大量研究资料表明每十个老年人就有一个显现不同程度的痴呆症状，严重影响着人们的健康和生活质量。美国用于老年痴呆相关的研究费用仅次于艾滋病而排行第二。据报道，美国早发性痴呆症的发病率在65岁左右的老年人中约占10%，在85岁以上的老年人中约占47%，已经成为继心脏病、肿瘤和脑卒中之后的第四号杀手。目前本病的病因尚未得到充分阐明，一直是治疗上的一个棘手问题，给社会、家庭和患者带来沉重的负担，给患者带来极大的痛苦。随着世界老龄化社会的到来，老年性记忆力减退、老年性痴呆等老年性记忆功能障碍的防治显得日益重要。盐酸美金刚是一种新型的抗老年痴呆新药，主要作用于大脑中的谷胺酰胺系统，通过延缓兴奋性神经递质谷氨酸盐的释放起作用，是唯一一个开发用于阿尔茨海默病的NMDA拮抗剂。

口腔崩解片是近十几年来国外研究开发的新型固体制剂，指在口腔内1分钟内不需用水即可崩解或溶解的片剂。该剂型的特点是：应在口腔内迅速崩解、无沙砾感、口感良好、容易吞咽，对口腔粘膜无刺激性。口腔崩解片与普通片比较，优势在于患者服此药时，不用水或只需用少量水服药，无需咀嚼，在口腔中5秒至60秒内崩解，借吞咽动力，药物入胃起效，无苦味，无刺激性，使病人得到及时有效的治疗，尤其适用于吞咽困难的人如老人和儿童，或在特殊环境下用水不便的病人。

盐酸美金刚胺由德国Merz公司研发并已在德国上市，有常规片剂和胶囊、口服液。本品正在美国进行III期临床以期获得在美国上市。目前国内市场上还没有盐酸美金刚的剂型上市，但很多药厂、政府部门、科研院所等机构正在进行

该药的研究工作。本发明涉及的盐酸美金刚口腔崩解片，提供一种新的服用方法，方便病人服用。

口腔崩解片为一种新的药物制剂形式，英文名为“Orally disintegrating tablets”。美国FDA已经批准该剂型上市，理由是：方便部分人群用药，如老人、儿童、吞咽困难或特殊环境下的病人用药。

口腔崩解片定义：指在口腔内1分钟内不需用水即可崩解或溶解的片剂。技术要求：①应在口腔内迅速崩解、无沙砾感、口感良好、容易吞咽，对口腔粘膜无刺激性。质量标准中性状项下应规定：在口腔内迅速崩解、无沙砾感、口感良好；②建立合适的崩解时限测定方法和限度，并定入标准；③对难溶药物，应建立合适的溶出度测定方法和限度；④其它应符合片剂项下通则要求。

采用本发明技术将盐酸美金刚制备成口腔崩解片，不仅拓展了盐酸美金刚的剂型应用范围，特别是经过对本发明配方的选择，得到了味觉好，崩解迅速、吸收快、服用方便、能提高药物的生物利用度和血药浓度，提高抗病毒作用的新制剂。

本发明提供一种盐酸美金刚口腔崩解片，它崩解迅速，起效快，生物利用度高，提高治疗老年痴呆症的疗效，口感好，服用方便，而且制备方法简单，适合大规模生产。

发明内容

盐酸美金刚水溶性差，口味苦，普通口服剂型的生物利用度较低，片剂崩解慢，本发明的目的是提供一种崩解快、吸收迅速，能有效提高药物的生物利用度和血药浓度，同时改善苦味、服用方便、副作用少的盐酸美金刚口服剂型—盐酸美金刚口腔崩解片及其制备方法。

本发明提供的盐酸美金刚口腔崩解片，含有盐酸美金刚活性成份和适合制成口腔崩解片的药物辅料，其中盐酸美金刚的重量百分比为2—20%，辅料的重量百分比为80—98%。所述的盐酸美金刚口腔崩解片优选含有重量百分比为5—15%的盐酸美金刚，85—95%的辅料。

本发明经过选择，找到了适合盐酸美金刚口腔崩解片的药物辅料，所述辅料选自崩解剂、填充剂、泡腾剂、矫味剂、润滑剂、粘合剂，其中填充剂的重量百分比为20—92%，崩解剂的重量百分比为5—30%，矫味剂的重量百分比为1—30%。

本发明提供的盐酸美金刚口腔崩解片，其特征在于辅料还含有润滑剂，润

滑剂选自微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉中的一种或几种的混合物，占口腔崩解片重量百分比为 0.5—5%。

本发明提供的盐酸美金刚口腔崩解片，其特征在于辅料还含有粘合剂，粘合剂选自糖浆、淀粉浆、羧甲基纤维素钠溶液、聚维酮溶液、乙醇、乙醇—水溶液中的一种或其中几种的混合物，占口腔崩解片的重量百分比为 1-5%。

崩解剂的种类和用量的选择对于本制剂能否在规定时间内完全崩解至关重要。本发明提供的盐酸美金刚口腔崩解片，其特征在于所述的崩解剂选自交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、海藻酸钙铵、羧甲基纤维素钙、

泡腾剂（酸源选自：枸橼酸、酒石酸、赖氨酸、精氨酸；碱源选自：碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾）等其中的一种或几种的混合物。

本发明提供的盐酸美金刚口腔崩解片，其特征在于所述的填充剂选自：甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、微晶纤维素、山梨醇、木糖醇、赤藓糖醇、蔗糖中的一种或其中几种的混合物。

本发明提供的盐酸美金刚口腔崩解片，其特征在于所述的矫味剂选自：明胶、阿拉伯胶、黄原胶、丙烯酸树脂共聚物、硅酸镁铝、巴西棕榈蜡、桔子、薄荷、葡萄、樱桃、香蕉、菠萝、香草、柠檬、阿司帕坦、糖精钠、甜菊糖甙中的一种或几种的混合物。

本发明提供盐酸美金刚的制备方法，可以采用冷冻干燥法，粉末直接压片法和湿法制粒压片法。

冷冻干燥法：其特征在于组分包括盐酸美金刚活性成份和辅料，辅料包括填充剂、崩解剂、矫味剂，各组分重量百分比如下：

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	2-20
填充剂	20-92
崩解剂	5-30
矫味剂	1-30

主要操作方法：将盐酸美金刚与矫味剂的水溶液混合均匀后，加入填充剂、崩解剂，用适量水搅匀使成糊混悬状，置于适宜片剂模具中，放入冷冻干燥机中

冷冻干燥，至物料完全干燥成形。

粉末直接压片法：其特征在于组分包括盐酸美金刚活性成份和辅料，辅料包括填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂，各主分重量百分比如下：

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	2-20
填充剂	15-91.5
崩解剂	5-30
矫味剂	1-30
润滑剂	0.5-5

主要操作方法步骤是：将盐酸美金刚与矫味剂充分混合，加入填充剂、崩解剂混合均匀，加入润滑剂直接压片即得。

湿法制粒压片：其特征在于其特征是组分包括盐酸美金刚活性成份和辅料，辅料包括有填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、矫味剂，各组分重量百分比如下：

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	2-20
填充剂	10-90.5
崩解剂	5-30
矫味剂	1-30
粘合剂	1-5
润滑剂	0.5-5

主要操作方法步骤是：将盐酸美金刚与矫味剂充分混合，加入填充剂、崩解剂，用适量粘合剂制粒（如加泡腾剂，酸源与碱源分别常法制粒），干燥，整粒，加入剩余量的崩解剂和润滑剂，混合均匀后，压片。

以上组方中，其中填充剂选自乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、山梨醇、木糖醇等中的一种或几种的混合物。

崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠中之一或其中几种的混合物。

泡腾剂中酸源选自枸橼酸、酒石酸、四己酸、赖氨酸、精氨酸中的一种或几种

的混合物,碱源选自碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾等其中的一种或几种的混合物。

如果必要,上述配方中还可加入掩味剂,选自丙烯酸树脂共聚物、硅酸铝镁、明胶、瓜儿胶、阿拉伯胶、黄原胶、石蜡、巴西棕榈蜡中的一种或几种的混合物。

粘合剂选自糖浆、淀粉浆、羧甲基纤维素钠溶液、聚维酮溶液中的一种或几种的混合物。

润滑剂选自微粉硅胶、硬脂酸镁、滑石粉中的一种或几种的混合物。

矫味剂选自明胶、阿拉伯胶、黄原胶、丙烯酸树脂共聚物、硅酸镁铝、巴西棕榈蜡、桔子、薄荷、葡萄、樱桃、香蕉、菠萝、香草、柠檬、草莓、水蜜桃香精、麦芽糖醇、糖精钠、蛋白糖、蔗糖、阿司帕坦、糖精钠、甜菊糖甙中的一种或几种的混合物。

本发明最优的配方组成列在实施例1中。

采用本发明技术将盐酸美金刚制备成口腔崩解片,不仅拓展了盐酸美金刚的剂型应用范围,特别是经过对本发明配方的选择,得到了味觉好,崩解迅速、吸收快、服用方便、能提高药物的生物利用度和血药浓度,提高抗病毒作用的新制剂。

本发明提供一种盐酸美金刚口腔崩解片,它崩解迅速,起效快,生物利用度高,提高治疗老年痴呆症的疗效,口感好,服用方便,而且制备方法简单,适合大规模生产。

具体实施方式

通过以下实例来对本发明的盐酸美金刚口腔崩解片做进一步具体说明,但并不仅限于以下实例。

实施例1

处方:

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	2
甘露醇	73
交联聚维酮	5
明胶	15
阿司帕坦	2

 桔子香精

3

制备方法:

将明胶加入适量水中充分溶胀溶解后, 搅拌加入盐酸美金刚, 混合均匀, 加入交联聚维酮、甘露醇、阿司帕坦、桔子香精, 加适量水搅拌使成混悬状, 灌入适宜片剂模具中, 冷冻干燥, 至物料完全干燥成型。

实施例 2:

处方:

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
乳糖	40
蔗糖	25
微晶纤维素	20
丙烯酸树脂 Eudrgit L30D-55	3
糖精钠	0.5
柠檬香精	1.5

制备方法:

将加适量使丙烯酸树脂 Eudrgit L30D-55 成混悬液, 加入盐酸美金刚混合均匀, 加入乳糖、蔗糖、微晶纤维素、糖精钠、柠檬, 加入适量水搅拌使成混悬状, 灌入适宜的片剂模具中, 冷冻干燥, 至物料完全干燥成型。

实施例 3:

处方:

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
木糖醇	40
赤藓糖醇	35
阿拉伯胶	10
交联羧甲基淀粉钠	3.5
薄荷香精	1.5

实施例 4:

处方:

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	8
交联羧甲基纤维素钠	5
淀粉	25
山梨醇	35
甜菊苷	0.5
蔗糖	25
草莓香精	0.5
微粉硅胶	1

制备方法:

将盐酸美金刚、淀粉、山梨醇、蔗糖、交联羧甲基纤维素钠、草莓香精、微粉硅胶等原辅料过 80 目筛后，混合均匀，粉末直接压片，即可。

实施例 5:

处方

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	5
硅酸铝镁	10
L-HPC	30
乳糖	11.5
甘露醇	40
蛋白糖	1
菠萝香精	1
硬脂酸镁	1.5

制备方法:

将均过 80 目筛的盐酸美金刚、L-HPC、甘露醇、硅酸铝镁混合均匀，另取蛋白糖、菠萝香精与以上混合物采用等量递加法进行混合，加入硬脂酸镁混合均匀，粉末直接压片，即可。

实施例 6:

处方

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
甘露醇	35
微晶纤维素	30
乳糖	11.5
交联聚乙烯吡咯烷酮	3
碳酸氢钠	4
枸橼酸	5
阿司帕坦	1
滑石粉	1.5

制备方法:

将均过 80 目筛的盐酸美金刚、微晶纤维素、甘露醇、乳糖、碳酸氢钠、枸橼酸混合均匀，另取交联聚乙烯吡咯烷酮、阿司帕坦与以上混合物采用等量递加法进行混合，加入滑石粉混合均匀，粉末直接压片，即可。

实施例 7:

处方

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
CMC-Ca	6
甘露醇	42
微晶纤维素	32
阿斯巴甜	2.5
柠檬香精	1.0
滑石粉	1.5
淀粉浆	5

制备方法:

将均过 80 目筛的盐酸美金刚、甘露醇、阿斯巴甜、柠檬香精、部分微晶纤维素，用淀粉浆制软材，制粒，干燥、整粒，加入余量的微晶纤维素、CMC-Ca、滑石粉，

混合均匀，压片，即可。

实施例 8:

处方

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
微晶纤维素	15
木糖醇	30
蔗糖	15
淀粉	20.5
甜菊苷	1.5
交联羧甲基纤维素钠	3.5
桔子香精	1.0
交联聚维酮（50%乙醇溶液）	2.0
硬脂酸镁	1.5

制备方法:

将均过 80 目筛的盐酸美金刚、木糖醇、蔗糖、淀粉、阿斯巴甜、桔子香精、部分微晶纤维素混合均匀，用交联聚维酮醇液制软材，制粒，干燥、整粒，加入余量的微晶纤维素、CMC-Na、硬脂酸镁，混合均匀，压片，即可。

实施例 9:

处方

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
微晶纤维素	20
木糖醇	40
蔗糖	14
柠檬酸	3
碳酸氢钠	4
桔子香精	1.0
PVP-K30(无水乙醇)	5

CMS-Na	1.5
硬脂酸镁	1.5

制备方法:

将均过 80 目筛的盐酸美金刚、蔗糖、微晶纤维素、柠檬酸、碳酸氢钠混合均匀，用 PVP-K30 无水乙醇液制软材，制粒，干燥、整粒，加入 CMS-Na、滑石粉，混合均匀，压片，即可。

实施例 10:**处方**

组分	重量百分比%
盐酸美金刚	10
微晶纤维素	32.5
甘露醇	40
低取代羟丙基纤维素	2.5
碳酸钠	4.5
碳酸氢钠	0.5
酒石酸	5.5
阿司帕坦	2
硬脂酸镁	1.5
微粉硅胶	1.0

制备方法:

将均过 80 目筛的盐酸美金刚、微晶纤维素、碳酸氢钠、碳酸钠混合均匀，用 L-HPC50%乙醇液制软材，制粒，干燥、整粒；另取甘露醇，加入酒石酸，混合均匀，用 L-HPC50%乙醇液制软材，制粒，干燥、整粒，两种颗粒混合均匀后，外加入阿司帕坦、硬脂酸镁、微粉硅胶，混合均匀后压片，即可。