(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101166543 B
(45)授权公告日 2014.07.16

(21)申请号 200680014194.4
(22)申请日 2006.04.28
(30)优先权数据
132593/2005 2005.04.28 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2007.10.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2006/309021 2006.04.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2006/118265 JA 2006.11.09
(73)专利权人 卫材R&D管理有限公司
地址 日本东京都
(72)发明人 木村进 植木洋祐 野原正美 堂田征史
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 杨宏军
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 31/13(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61K 47/30(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
(56)对比文件
US 2004087658 A1,2004.05.06,
WO 03101458 A1,2003.12.11,
JP H1017497 A,1998.01.20,
JP H09188617 A,1997.07.22,
JP 2003267889 A,2003.09.25,
JP 2004521146 A,2004.07.15,
JP H03193733 A,1991.08.23,
审查员 张恺佳

权利要求书1页 说明书19页 附图3页

(54)发明名称

含抗痴呆药物的组合物

(57)摘要

本发明的一个目的是提供一种对痴呆有良好疗效并具有极好依从性的组合物，用于实施同时使用至少两种抗痴呆药物的治疗方法。本发明的另一个目的是提供一种含有至少两种抗痴呆药物的组合物，其中抗痴呆药物从组合物中的释放是可控的，由此得以很好地达到抗痴呆药物的联用效果。本发明的另一个目的是提供一种其给药频率和给药量减少、因而其依从性可能改善的组合物，以及制备该组合物的方法。根据本发明，提供了一种含有至少两种抗痴呆药物的组合物；该组合物含有至少一个含抗痴呆药物的缓释部分；且该组合物含有至少一种胆碱酯酶抑制剂，和至少一种N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。

CN 101166543 B

1. 一种组合物，其包含：

作为抗痴呆药物的多奈哌齐或其药理学可接受的盐以及美金刚或其药理学可接受的盐，和

缓释部分，所述缓释部分包含非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物，所述非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物的配合量为 10 ～ 80％，所述非 pH 依赖型多聚物与所述 pH 依赖型多聚物的配合比为 0.8 ～ 2，所述非 pH 依赖型多聚物为乙基纤维素，所述 pH 依赖型多聚物为 Eudragit L100-55，

所述作为抗痴呆药物的多奈哌齐或其药理学可接受的盐以及美金刚或其药理学可接受的盐均被包含在缓释部分。

2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，该缓释部分包含的多奈哌齐或其药理学可接受的盐为盐酸多奈哌齐。

3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，该缓释部分包含的美金刚或其药理学可接受的盐为盐酸美金刚。

4. 根据权利要求 1 ～ 3 中任一项所述的组合物，其中所述缓释部分包括颗粒或压缩成型产物。

含抗痴呆药物的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种含抗痴呆药物的组合物。更具体而言，本发明涉及一种至少含有两类抗痴呆药物的组合物。

背景技术

[0002] 近年来，对于痴呆如老年性痴呆和阿尔茨海默型痴呆的护理已成为一个社会问题，有许多用于治疗痴呆的药物正在进行研发。在这些药物之中，多奈哌齐由于具有乙酰胆碱酯酶抑制作用而广泛用作轻中度阿尔茨海默型痴呆的治疗药物，其剂型为其盐酸盐的片剂或颗粒剂（商品名安理申 (Aricept)，Eisai Co.，Ltd. 生产）。此外，对 N- 甲基 -D- 天冬氨酸 (NMDA) 受体表现拮抗作用的盐酸美金刚也被研制为中重度阿尔茨海默型痴呆的治疗药物，其通常为薄膜包衣片或液体剂型（商品名 Axura，由 Merz Pharmaceuticals 生产；商品名 Namenda，由 Forest Pharmaceuticals，Inc. 生产）。

[0003] 最近，已经进行了同时使用这两种药物的试验。报导了使用双盲试验对已经施用盐酸多奈哌齐的中重度阿尔茨海默型痴呆患者进一步施用盐酸美金刚或安慰剂，结果显示与安慰剂组相比，同时施用盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚组患者的认知能力和日常生活活动得到改善（见非专利文件 1）。并且，也已经揭露了关于含有乙酰胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂的制剂的想法（见专利文件 1 和专利文件 2）。

[0004] 同时，大多数阿尔茨海默型痴呆患者不仅认知能力降低，还具有吞咽困难，因此必须对患者自身的依从性给予足够的重视，还要致力于减少护理人员的负担。然而，对于同时使用商品化药物的治疗方法，例如，必须每天一次服用一片盐酸多奈哌齐片，以及每天两次服用盐酸美金刚片，每次一片；其服药频率和给药量均较高，因而出现了依从性的问题。此外，对于含有两种或更多种药物的组合物，药物之间具有不同的溶解性和 pKa 值。因此在单一剂型中难于同时控制两种或更多种抗痴呆药物的释放，目前的情形是，对于抗痴呆药物的具体控制方法尚未见有任何公开文献报道，并且也没有任何关于需要改善依从性的提示，或者用于制备使同时使用的两种或多种抗痴呆药物发挥联合效果的制剂的技术。

[0005] 专利文件 1：国际公开号 03/101458

[0006] 专利文件 2：美国专利申请公开号 2004/0087658

[0007] 非专利文件 1：Pierre N. Tariot 等，“Memantine Treatment inPatients with Moderate to Severe Alzheimer Disease Already ReceivingDonepezil-a Randomized Controlled Trial”（已服用多奈哌齐的中重度阿尔茨海默型痴呆患者的美金刚治疗 - 一项随机对照试验），JAMA，Vol. 291，No. 3，p. 317-324。

发明内容

[0008] 本发明将要解决的问题

[0009] 如上所述，为了实现同时使用至少两种抗痴呆药物的治疗方案，需要一种对痴呆具有良好治疗效果并且具备极好的依从性的组合物。更具体地，需要一种至少含两类抗痴

呆药物的组合物，该组合物中抗痴呆药物的释放是可控的，由此可很好发挥抗痴呆药物的并用效果。并且，需要研制一种至少含两种抗痴呆药物的组合物，可减少给药频率和给药量，以此改善依从性。

[0010] 而且，从生产能力和成本的角度，也需要研制一种易于生产并且能够根据不同目的容易地控制至少两种药物的释放的组合物。

[0011] 此外，需要一种组合物，其中盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的血药浓度谱等同，或是需要一种药物制剂，其中对于每种药物而言，在酸性溶液中的溶出与在中性溶液中的溶出之间的关系等同，从而使药物的血药浓度谱不受胃排空时间的影响。

[0012] 解决问题的方法

[0013] 考虑到上述情形，本发明者进行了不懈的研究，力图寻找这样一种组合物：其含有至少两种抗痴呆药物，可有效治疗痴呆，并且给药频率可少至每天一次，从而获得良好依从性。最终，本发明者发现可以通过以下途径达到上述目的，从而作出了本发明。

[0014] 换言之，本发明提供了一种含有至少两种抗痴呆药物的组合物。本发明的一个优选方案是，上述组合物含有至少一个缓释部分，该部分含有至少一种抗痴呆药物。本发明的另一个优选方案是，上述组合物含有至少一个速释部分，该部分含有至少一种抗痴呆药物。本发明更为优选的方案是，上述组合物含有至少一个含有至少一种抗痴呆药物的缓释部分，和至少一个含有至少一种抗痴呆药物的速释部分。

[0015] 本发明提供了一种含有至少两种抗痴呆药物的组合物，其中抗痴呆药物包括胆碱酯酶抑制剂和作用机制不同于该胆碱酯酶抑制剂的化合物的组合。本发明的一个优选方案是，提供了其中抗痴呆药物包括至少一种胆碱酯酶抑制剂和至少一种 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体拮抗剂的组合物。本发明更为优选的方案是，提供了其中抗痴呆药物包括多奈哌齐或其药理学可接受的盐以及美金刚或其药理学可接受的盐的组合物。

[0016] 本发明的一个优选方案是，提供了上述组合物，其中缓释部分含有的抗痴呆药物是盐酸美金刚。本发明更为优选的方案是，提供了上述组合物，其中缓释部分含有的抗痴呆药物是盐酸美金刚，且速释部分含有的抗痴呆药物是盐酸多奈哌齐。本发明的另一优选方案是，提供了含有两个缓释部分的上述组合物，其中一个缓释部分中含有的抗痴呆药物是盐酸美金刚，另一个缓释部分中含有的抗痴呆药物是盐酸多奈哌齐。

[0017] 本发明的一个优选方案是，提供了上述组合物，其中缓释部分含有的抗痴呆药物是盐酸多奈哌齐。本发明更为优选的方案是，提供了上述组合物，其中缓释部分含有的抗痴呆药物是盐酸多奈哌齐，且速释部分含有的抗痴呆药物是盐酸美金刚。

[0018] 本发明提供了一种组合物，其缓释部分中含有至少一种选自非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物的化合物。本发明的一个优选方案是，非 pH 依赖型多聚物包括不溶于水的多聚物。本发明的另一个优选方案是，pH 依赖型多聚物包括肠溶性多聚物。本发明更为优选的方案是，非 pH 依赖型多聚物包括不溶于水的多聚物，且 pH 依赖型多聚物包括肠溶性多聚物。本发明的另一个更为优选方案是，提供了上述组合物，其中缓释部分包括颗粒或压缩成型 (compression-molded) 产品。

[0019] 本发明的一个优选实施方式是，提供一种组合物，其中抗痴呆药物的溶出可根据目的加以控制。例如，根据本发明，提供了一种组合物，其中盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的溶出都是可控的。具体而言，本发明的组合物可以用在体外溶出试验中的溶出谱或溶出百

分率随溶解时间的改变或 f_2 函数值等来说明。在该例中，对于这样一种组合物，可以从具有相同组合物的载体中释放出至少两种药物。

[0020] 根据本发明，可提供一种用在中性溶出试验溶液中的特定溶出谱来说明的组合物，作为其中两种抗痴呆药物为缓释的组合物。可以使至少两种抗痴呆药物各自至少 80％在 3 至 10 小时的特定溶出时间内释放。在此情况下，抗痴呆药物的溶出时间可设定为彼此相同或不同。

[0021] 而且，根据本发明，可提供一种组合物，其中一种抗痴呆药物在酸性区的早期被释放，另一种抗痴呆药物在中性区的后期被释放。例如，可提供一种组合物，其中一种抗痴呆药物的至少 80％在 3 小时的溶出时间内释放，且另一种抗痴呆药物的至少 80％在 3 至 10 小时的指定溶出时间内释放。

[0022] 此外，根据本发明，可提供一种组合物，其中至少两种抗痴呆药物的每一种在酸性区的早期释放。例如，可提供一种组合物，其中至少两种抗痴呆药物在酸性溶出试验溶液中各自的溶出百分率在溶出时间为 1 小时时至少达到 60％。

[0023] 并且，根据本发明，可提供一种组合物，其中至少两种抗痴呆药物的溶出谱彼此相近或相同。例如，可以用两种抗痴呆药物在用来比较溶出百分率的特定溶出时间点的溶出百分率的比值或 f_2 函数值来说明该组合物。

[0024] 此外，根据本发明，可提供一种组合物，其中至少两种抗痴呆药物各自在酸性溶出试验溶液中的溶出谱与在中性溶出试验溶液中的溶出谱非常接近或等同。在此情形下，溶出谱的相似或等同可以通过在酸性溶出试验溶液中的溶出百分率与其在中性溶出试验溶液中的溶出百分率的比值来说明，或是通过 f_2 函数值来说明。

[0025] 本发明的有益效果

[0026] 根据本发明的组合物，不仅可发挥至少两种抗痴呆药物各自的作用，同时由于这些抗痴呆药物间的协同作用，还因此提供了一种新型治疗方法。具体来说，根据本发明，可提供一种含有抗痴呆药物的组合物，其中能够根据患者的症状和状况以及治疗方法来控制药物的溶出。并且，根据本发明的组合物，可提供一种药物，其具有优良的依从性和品质，可使表现痴呆症状的患者得以轻松服药，或者能够减轻护理人员给药的负担。此外，根据本发明，设计一种药物制剂以达到控制抗痴呆药物释放的目的也易于实现，而不需要使用特殊生产设备，并且能够提供一种简单方便的药物组合物生产方法，该药物组合物中的抗痴呆药物保持稳定。

附图说明

[0027] 图 1 是显示本发明组合物实施例中各成分的混合比例的表格；

[0028] 图 2 是列出实施例 1 和 2 的溶出试验测定结果的表格；

[0029] 图 3 是列出实施例 5 至 8 的溶出试验测定结果的表格；

[0030] 图 4 是列出两种抗痴呆药物溶出谱的 f_2 函数值的表格；

[0031] 图 5 是列出在酸性和中性溶出试验溶液中的溶出谱的 f_2 函数值的表格。

具体实施方式

[0032] 以下是对本发明实施方式的描述。然而，以下实施方式只是举例说明本发明，而不

是指本发明仅限于这些实施方式。本发明可应用各种方式实施，只要不背离发明的宗旨与范围。

[0033] （抗痴呆药物）

[0034] 对本发明中采用的抗痴呆药物无特别限制，只要该药物是一种可用于对抗痴呆的药物。本发明的组合物含有至少两种这样的抗痴呆药物。可用于本发明的抗痴呆药物的实例包括但不限于：胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂（如美金刚等）、胆碱摄取促进剂（如 MKC-231 等）、生长抑素释放增强剂（如 FK960 等）、神经递质调节剂（如奈非西坦等）、毒蕈碱 M1 受体激动剂（如他沙利定等）、苯二氮䓬受体部分反相激动剂（如 S-8510 等）和乙酰胆碱 / 去甲肾上腺素释放增强剂（如 T-588、T-817MA 等）等。胆碱酯酶抑制剂的实例包括但不限于：他克林、利凡斯的明、加兰他敏、多奈哌齐、毒扁豆碱、吡斯的明、新斯的明、胞磷胆碱、维叮啶、石杉碱（如石杉碱甲）、美曲磷酯、heptastigmine、滕喜隆、苯羟基丙氨酸 (phenserine)、tolserine、phenethylnorcymserine、更斯的明、依斯的明 (epastigmine)、3-[1-（苯甲基）哌啶 -4- 基]-1-(2,3,4,5- 四氢 -1H-1- 苯并氮杂䓬 -8- 基)-1- 丙烷富马酸酯（下文中称为“TAK-147”）、5,7- 二氢 -3-[2-[1-（苯甲基）-4- 哌啶基] 乙基]-6H- 吡咯并 [4,5-f]-1,2- 苯异噁唑 -6- 酮马来酸酯（下文中称为“CP118954”）、T-82、upreazine 和它们的药理学可接受的盐。抗痴呆药物的其他实例包括但不限于：维生素 E、银杏叶提取物、泛癸利酮和磷脂酰丝氨酸。注意每种抗痴呆药物可为游离形式、或作为有机酸盐或无机酸盐形式使用，优选有机酸盐或无机酸盐，更优选无机酸盐。

[0035] 优选用于本发明中的抗痴呆药物是他克林、利凡斯的明、加兰他敏、多奈哌齐、美金刚和它们的药理学可接受的盐，以及 TAK-147 和 CP118954。特别优选的抗痴呆药物为他克林、酒石酸氢利凡斯的明、氢溴酸加兰他敏、盐酸多奈哌齐（化学名 (±)-2-[(1- 苄基哌啶 -4- 基）甲基]-5,6- 二甲氧基茚满 -1- 酮单盐酸盐）、TAK-147、CP118954 和盐酸美金刚。

[0036] 对于抗痴呆药物的联用无特别限制，可以是具有相同作用机制的抗痴呆药物联用，或是不同作用机制的抗痴呆药物联用。一个实例为胆碱酯酶抑制剂和作用机制不同于该胆碱酯酶抑制剂的化合物联用，优选胆碱酯酶抑制剂与 NMDA 受体拮抗剂联用，更优选多奈哌齐或其药理学可接受的盐与美金刚或其药理学可接受的盐联用。尤其优选盐酸多奈哌齐与盐酸美金刚联用。注意本发明的组合物还可以含有抗痴呆药物以外的治疗性药物。

[0037] （药物剂量）

[0038] 对于本发明组合物所采用的每种抗痴呆药物的剂量无特别限制。但该剂量为（例如）0.1 至 500mg/ 天，优选 0.5 至 100mg/ 天，更优选 1 至 50mg/ 天。

[0039] 胆碱酯酶抑制剂的剂量优选为 0.5 至 50mg/ 天，更优选 1 至 25mg/ 天。特定实例中，他克林或其药理学可接受的盐的剂量为 5 至 50mg/ 天，多奈哌齐或其药理学可接受的盐的剂量为 1 至 20mg/ 天，利凡斯的明或其药理学可接受的盐的剂量为 1 至 15mg/ 天，加兰他敏或其药理学可接受的盐的剂量为 2 至 25mg/ 天。

[0040] 此外，对于 NMDA 受体拮抗剂，剂量为 0.1 至 500mg/ 天，优选 0.5 至 100mg/ 天，更优选 1 至 50mg/ 天。特定实例中，美金刚或其药理学可接受的盐的剂量为 1 至 40mg/ 天。抗痴呆药物的剂量可通过每天多次施用组合物而分开给予，但优选每天施用组合物不超过一

次。因此本发明的组合物优选含有至少两种抗痴呆药物各自至少一天的剂量。

[0041] （释放的控制）

[0042] 本发明的组合物使得能够容易地实现从含有至少两种抗痴呆药物的组合物中的控制释放；例如，可以实现每天一次或以更低频率给药的给药方法或形式。本发明中使用的术语“控制释放”是指药物从组合物中的释放可根据不同目的进行控制。当实现本发明中这样的控制释放时，至少两种抗痴呆药物的释放可从单个组合物制剂中加以控制，这种控制可通过单独的缓释功能或速释功能或它们的组合来实现。此处的术语“缓释”不仅指抗痴呆药物比速释更能随着时间逐渐释放，还包括在一段时间之后开始药物释放的延长释放或脉冲释放，以及药物浓度可随时间维持的延长释放。此外，“速释”的目的是在给药后药物迅速释放，例如在溶出试验中，在溶出开始后 1 至 3 小时内抗痴呆药物的释放可以达到至少 85％。

[0043] 对于本发明的组合物，抗痴呆药物的种类和含量的组合或控制释放的类型没有特别限制。例如，在存在两种抗痴呆药物的情况下，一种抗痴呆药物可为速释，另一种为缓释。也就是说，以不同频率给药的两种抗痴呆药物，例如一种每天给药两次的抗痴呆药物，和一种每天给药一次的抗痴呆药物，可以组合为一种每天给药一次的组合物形式。一个实例为至少含有两种抗痴呆药物的组合物，其获得方法是制备有效剂量的常规每天给药两次的缓释抗痴呆药物如他克林、美金刚、加兰他敏或利凡斯的明，进而再加入通常每天给药一次的多奈哌齐。

[0044] 作为另一个实例，一种抗痴呆药物可控制为速释和缓释，而另一种为缓释或速释。一个实例是这样一种组合物，其中所含的 10mg 盐酸美金刚和 10mg 盐酸多奈哌齐制成速释，另外 10mg 盐酸美金刚控制在给药 6 至 8 小时后释放。

[0045] 作为另一个实例，两种通常在不同剂量方案中使用的抗痴呆药物均可制成缓释，或均制成速释。在该例中，将抗痴呆药物制成缓释或速释的方法可为相同类型或不同类型的释放控制。例如，对于单个组合物，可将 10mg 盐酸多奈哌齐和 20mg 盐酸美金刚均控制在给药后 6 至 12 小时逐渐释放。可替代地，对两种药物的释放的控制可以这样施行，使得盐酸多奈哌齐在给药后 6 至 12 小时逐渐释放，同时盐酸美金刚在给药后立刻以及在给药后 6 至 8 小时脉冲释放。

[0046] 另一个实例为一种组合物，其中两种抗痴呆药物均控制为速释。一个实例是含有 10mg 盐酸美金刚和 10mg 盐酸多奈哌齐的组合物，该组合物每天仅给药一次就可达到良好的抗痴呆效果，与同时使用 10mg 盐酸美金刚的商品制剂（每天给药两次）和 10mg 盐酸多奈哌齐的商品制剂（每天给药一次）相比药物剂量也有减少。本发明组合物的另一个实例包括一个速释部分，可以是每天给药两次的含有 10mg 盐酸美金刚和 5mg 盐酸多奈哌齐的组合物。注意在制备含盐酸美金刚和盐酸多奈哌齐的本发明组合物时，对于盐酸美金刚和盐酸多奈哌齐的量无特别限制。

[0047] 对于本发明的组合物中所含的每种抗痴呆药物没有特别限制，然而从控制释放的角度来看，在碱性水溶液中的溶解度低于在酸性水溶液中的溶解度、并且溶解度随水溶液的 pH 值在中性 pH 值附近改变的碱性药物及其盐是有效的。并且，根据本发明的组合物，能够同时控制溶解度在中性 pH 值附近随水溶液 pH 值的变化相对较小的抗痴呆药物和这种变化相对较大的抗痴呆药物。在本发明中所用的抗痴呆药物是（例如）碱性药物或它的盐，该

抗痴呆药物的碱性官能团的 pKa 值是 7 至 12，优选 7.5 至 11，更优选 8 至 10.5，最优选 8.5 至 10.5。例如，盐酸多奈哌齐是 pKa ＝ 8.90 的碱性药物，而盐酸美金刚是 pKa ＝ 10.27 的碱性药物。

[0048] （组合物的实施方式）

[0049] 本发明的组合物含有至少一个缓释部分，用于在控制至少两种抗痴呆药物的释放时发挥缓释功能。该组合物还含有至少一个发挥速释功能的速释部分。在此，术语“含有至少一个速释部分或缓释部分”是指在组合物中可以含有一个速释部分或缓释部分，或多个速释部分或缓释部分。优选含有缓释部分、而该缓释部分含有至少一种抗痴呆药物的组合物。也优选含有速释部分、而该速释部分含有至少一种抗痴呆药物的组合物。更优选含有缓释部分和速释部分的组合物，该缓释部分含有至少一种抗痴呆药物，该速释部分含有至少另外一种抗痴呆药物。在此，本发明中的每个缓释部分对至少一种抗痴呆药物发挥缓释功能。在此情形中，组合物的形式可以是一个缓释部分组成整个组合物，也可以是该组合物至少有一个缓释部分作为组合物的一部分。前者的实例包括具有缓释薄膜包衣的片剂或颗粒剂，和以蜡或树脂作为基质材料的基质型缓释制剂。此外，后者的实例包括由组成缓释部分的缓释颗粒与组成速释部分的速释颗粒混合而成的片剂、由缓释颗粒和速释颗粒填充胶囊获得的胶囊制剂、以及在构成缓释部分的内核上形成构成速释部分的外层的压制包衣片。并且，该组合物可以是这样一种类型，其中含有构成缓释部分的缓释颗粒的片剂进一步采用缓释薄膜包衣，由此赋予组合物完整的缓释功能。然而，对上述实施方式并无限制。而且，对各抗痴呆药物在组合物或速释部分或缓释部分中的存在状态无特别限制；抗痴呆药物可均一分散在组合物、速释部分或缓释部分中，或仅包含在组合物、速释部分或缓释部分的一部分中，或以存在浓度梯度的方式存在。

[0050] 本发明组合物的具体实施方式在下文给出，但并非限于这些。在此，给出了不同类型的组合物的实例，其可以每天给药一次，并且含有常规每天给药一次的盐酸多奈哌齐，和常规每天给药两次的盐酸美金刚，作为抗痴呆药物。

[0051] （基质型制剂）

[0052] 第一个实例是基质型制剂。将羟丙基纤维素水溶液加入盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd. 生产)、盐酸美金刚 (Lachema s.r.o.，CzechRepublic 生产)、乙基纤维素 (Ethocel 10FP，Dow ChemicalCompany，USA 生产)、Eudragit L100-55(R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生产）和乳糖的混合物中，进行湿法制粒，然后将所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，接着过筛获得所需大小的颗粒。过筛后，将硬脂酸镁加入获得的缓释颗粒中并混合，然后采用旋转压片机制备片剂，由此得到含有 10mg 盐酸多奈哌齐和 20mg 盐酸美金刚的片剂。可替代地，也可以分别制备盐酸美金刚和盐酸多奈哌齐的缓释颗粒，然后加入硬脂酰富马酸钠并混合，再采用旋转压片机制备片剂。在该例中，对于每种类型的缓释颗粒，本发明的非 pH 依赖型多聚物或 pH 依赖型多聚物的用量可依照两种药物的释放谱而不同。在任何情况下，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚均可制成缓释，因此可使用这样的片剂作为每天给药一次的片剂形式。

[0053] 凝胶基质型制剂

[0054] 第二个实例是凝胶基质型制剂。将盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd. 生产)、盐酸美金刚 (Lachema s.r.o.，Czech Republic 生产)、聚氧化乙烯 (Polyox，Dow Chemical

Company，USA 生产）与羧基乙烯聚合物（BF Goodrich 生产）和羟丙基纤维素（这三种聚合物均可遇水溶胀或在水中形成凝胶）互相混合，再采用旋转压片机进行压缩成型，由此得到压缩成型产品作为缓释部分。可进一步采用 Opadry Yellow(Japan Colorcon) 覆以水溶性薄膜包衣而得到薄膜包衣片，该水溶性薄膜包衣（包衣量 :5mg/ 片）含有羟丙基甲基纤维素作为其主要成分。根据最后得到的片剂，其中盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚均可为缓释，因此该片剂可用作每天给药一次的片剂。

[0055] （多层片剂）

[0056] 第三个实例是多层叠加的片剂。这些多层可以是基于抗痴呆药物的释放谱而适当地具有不同功能的缓释部分与速释部分的组合。一个实例是一种双层片剂，其中构成速释部分的第一层含有盐酸多奈哌齐，构成缓释部分的第二层含有盐酸美金刚。在该例中，Eudragit RS(R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生产）和 EudragitL100-55(R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生产）包含在第二层中。此外，对于凝胶基质型制剂可采用聚氧化乙烯和羧基乙烯聚合物 (BF Goodrich 生产）获得缓释功能。通过这种构造，使得盐酸美金刚可以从第二层中持续释放，而盐酸多奈哌齐则从第一层中快速释放。此外，在这种双层片剂中，两层内各自含有的药物可以互相交换，即，盐酸美金刚从第一层中快速释放，盐酸多奈哌齐从第二层中以持续方式释放。可替代地，该组合物可以是每天给药一次的形式，其中第一层制成含 10mg 盐酸多奈哌齐和 10mg 盐酸美金刚的缓释部分，第二层制成以脉冲方式释放 10mg 盐酸美金刚的缓释部分。另一个实例是一种双层片剂的组合物，两层均制成速释部分，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚分别包含在各层中。在该例中，两个速释部分具有相同的速释功能，或不同的速释功能，根据抗痴呆药物的种类等等自由地进行释放的控制。

[0057] （压制包衣片）

[0058] 第四个实例是具有内核层和覆盖该内核层的外层的压制包衣片。实例如下 :(1) 一种压制包衣片，其在作为速释部分的外层中含有盐酸多奈哌齐，并且在作为缓释部分的内核层中含有盐酸美金刚。在该例中，内核层可含有乙基纤维素 (Ethocel 10FP，Dow ChemicalCompany，USA 生产）和 EudragitL100-55(R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生产），使得盐酸多奈哌齐从外层快速释放，而盐酸美金刚从内核层持续释放。(2) 一种组合物，其中盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚均从含有这些药物的外层快速释放，经过一定时间段后，盐酸美金刚以脉冲方式从内核层释放。为实现脉冲释放，内核层可以包裹一层用于脉冲释放的包衣层，或将崩解剂包含在内核层中。(3) 一种组合物，其内核层为双层片剂，包括快速释放盐酸美金刚的速释部分和持续释放盐酸美金刚的缓释部分，并且具有包含盐酸多奈哌齐的外层。

[0059] （多颗粒制剂）

[0060] 第五个实例是含有多种类型颗粒的组合物。每种类型的颗粒都可被制成速释、缓释、脉冲释放或类似方式，以自由建立需要的溶出谱。例如，(1) 组合物中可含有含盐酸美金刚的速释颗粒、含盐酸多奈哌齐的缓释颗粒和含盐酸美金刚的脉冲释放颗粒，由此经一次给药，盐酸美金刚血药浓度达到峰值的时间之间的间隔可达到 8 小时或更长，而盐酸多奈哌齐在给药后逐渐释放。可替代地，(2) 可制备一种每天给药一次的制剂形式，其制备方法包括 :使在给药后 2 小时、4 小时、6 小时或 8 小时开始释放的缓释颗粒含有 5mg 盐酸美金

刚，将其与以持续方式释放 10mg 盐酸多奈哌齐的颗粒组合。对上述释放谱无限制。而且，对制剂剂型也无限制，可以是不同类型颗粒混合而成的颗粒剂，或者可以是不同类型颗粒压缩成型而成的片剂，或是将不同类型颗粒充入 HPMC 胶囊等制成的胶囊剂。

[0061] （多层颗粒）

[0062] 第六个实例是一种颗粒，其中在 Nonpareil 等的核心颗粒上形成多个含有抗痴呆药物的层。一个实例是通过交替涂覆含盐酸美金刚的薄膜包衣液和含盐酸多奈哌齐的薄膜包衣液而在 Nonpareil 101 上形成多个含抗痴呆药物层的颗粒。在该例中，抗痴呆药物的释放可通过改变各层中抗痴呆药物的浓度进行控制。可替代地，可以制备在含药层和最外层之间设置有含乙基纤维素和增塑剂的薄层的缓释颗粒。可替代地，为使每个含药层具有缓释功能，可预先将抗痴呆药物与乙基纤维素、Eudragit RS 等相混合。注意还可这样制备此种颗粒：采用含至少一种抗痴呆药物的颗粒代替 Nonpareil 作为核心颗粒，并且在这些核心颗粒上形成多个含有相同抗痴呆药物或不同抗痴呆药物的层。所得颗粒可单独使用，或多种类型的颗粒可以联合使用；这些颗粒既可作为颗粒制剂，也可作为填装 HPMC 胶囊的胶囊制剂而用作本发明的组合物。

[0063] （薄膜包衣片）

[0064] 第七个实例是薄膜包衣片。将盐酸美金刚、盐酸多奈哌齐、微晶纤维素、乳糖和玉米淀粉一起混合，向其中加入羟丙基纤维素水溶液，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，再过筛得到所需大小的颗粒。过筛后，向制备的速释颗粒中加入硬脂酸镁并混合，再采用旋转压片机制备片剂，由此得到作为含盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的速释部分的压缩成型产品。接着进一步采用 OpadryYellow(Japan Colorcon) 覆以含有羟丙基甲基纤维素作为主要成分的水溶性薄膜包衣，得到速释薄膜包衣片。可替代地，也可选用不溶于水的多聚物如乙基纤维素或 Eudragit RS 和水溶性多聚物或增塑剂的混合物进行包衣，来替代水溶性薄膜包衣，以得到缓释薄膜包衣片。此外，将组成速释部分的压缩成型产物作为小型片剂，可以制备具有不同厚度或组成的缓释膜的多个薄膜包衣片，然后将其填装入 HPMC 胶囊中。

[0065] 第八个实例是一种组合物，其中压缩成型产物作为速释部分，缓释颗粒分散在该压缩成型产物中。一个实例是通过以下步骤得到的片剂：将盐酸美金刚和乙基纤维素相互混合，颗粒化，以制备缓释颗粒，然后将这些缓释颗粒与盐酸多奈哌齐、稀释剂、粘合剂等混合，最后使该混合物压缩成型。该缓释颗粒可以是具有单一溶出谱的颗粒，或类似第五个实例具有多种溶出谱的颗粒，或类似第七个实例的多层颗粒。此外，作为缓释部分，缓释颗粒可用含抗痴呆药物的脂质体或微粒体代替。

[0066] （剂型）

[0067] 对本发明组合物的剂型无特别限制，可以是任何剂型，包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、微粒剂、粉剂、口服快速崩解片、软膏剂、注射剂、泥罨剂、液体剂、经管给药制剂、吸入剂、胶冻剂等。该剂型优选地适宜口服给药，如片剂、胶囊剂、颗粒剂、微粒剂、口服快速崩解片、液体剂、经管给药制剂或胶冻剂，尤其优选片剂、胶囊剂、颗粒剂、微粒剂或口服快速崩解片。

[0068] （用于控制释放的添加剂）

[0069] 本发明组合物中的缓释部分包含至少一种非 pH 依赖型多聚物或 pH 依赖型多聚物，用于控制抗痴呆药物的释放，优选含有这样的非 pH 依赖型多聚物和这样的 pH 依赖型多

聚物。

[0070] （非 pH 依赖型多聚物）

[0071] 本发明中采用的非 pH 依赖型多聚物是在胃肠道的常见 pH 条件下、尤其是在 pH1 至 pH8 时电荷态基本不变的多聚物。这表示，例如，该多聚物没有电荷态依 pH 值而改变的官能团，例如碱性官能团如氨基，或酸性官能团如羧酸基团。注意在本发明中可以为了给本发明的组合物提供缓释功能而含有非 pH 依赖型多聚物，但也可以为了其他目的而含有。此外，本发明中采用的非 pH 依赖型多聚物可以是不溶于水的、或遇水膨胀的、或溶解于水形成凝胶。水不溶性非 pH 依赖型多聚物的实例包括但不限于纤维素醚、纤维素酯和甲基丙烯酸 - 丙烯酸共聚物（商品名 Eudragit，R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生产）。实例包括但不限于：纤维素烷基醚如乙基纤维素（商品名 Ethocel，Dow Chemical Company，USA 生严）、乙基甲基纤维素、乙基丙基纤维素或异丙基纤维素和丁基纤维素，纤维素芳烷基醚如苯甲基纤维素，纤维素氰烷基醚如氰乙基纤维素，纤维素有机酸酯如醋酸丁酸纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素或丁酸纤维素和醋酸丙酸纤维素，丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（商品名 Eudragit NE，R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生严）和氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS（商品名 Eudragit RL、EudragitRS）。本发明中使用的水不溶性多聚物的平均粒径（微粒直径）无特别限制，但通常情况下平均粒径约小性能越好，平均粒径优选为 0.1 至 100μm，更优选 1 至 50μm，尤其优选 3 至 15μm，最优选 5 至 15μm。此外，水溶性或遇水膨胀的非 pH 依赖型多聚物的实例包括但不限于聚氧化乙烯（商品名 Polyox，Dow Chemical Company 生严，分子量 100,000 至 7,000,000）、低取代羟丙基纤维素（商品名 L-HPC，Shin-Etsu Chemical，Japan 生产）、羟丙基纤维素（商品名 HPC，Nippon Soda，Co.，Ltd，Japan 生产）、羟丙基甲基纤维素（商品名 Metolose 60SH、65SH、90SH，Shin-Etsu Chemical，Japan 生产）和甲基纤维素（商品名 Metolose SM，Shin-Etsu Chemical，Japan 生产）。

[0072] 注意在本发明中，组合物中可含有单一的非 pH 依赖型多聚物，或含有多种非 pH 依赖型多聚物。本发明中采用的非 pH 依赖型多聚物优选为水不溶性多聚物，更优选乙基纤维素、丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（商品名 Eudragit NE）或氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS（商品名 Eudragit RL、Eudragit RS）。尤其优选至少一种乙基纤维素和一种氨烷基甲基丙烯酸酯共聚物 RS。最优选的是乙基纤维素。对组合物中所含非 pH 依赖型多聚物的量无特别限制；该量可根据诸如控制药物缓释等目的而适当地调整。

[0073] （pH 依赖型多聚物）

[0074] 本发明中所采用的 pH 依赖型多聚物是在胃肠道的常见 pH 条件下、尤其是在 pH1 至 pH8 时电荷态有改变的多聚物。这表示，例如，该多聚物具有电荷态依 pH 值而改变的官能团，例如碱性官能团如氨基，或酸性官能团如羧酸基团。pH 依赖型多聚物的 pH 依赖型官能团优选地是酸性官能团，最优选地是具有羧酸基团的 pH 依赖型多聚物。

[0075] 本发明中采用的 pH 依赖型多聚物可以是不溶于水的、或遇水膨胀的、或溶解于水形成凝胶。本发明采用的 pH 依赖型多聚物的实例包括但不限于肠溶性多聚物。肠溶性多聚物的实例包括但不限于甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物（Eudragit L100、Eudragit S100，R ö hm GmbH & Co.KG，Darmstadt，Germany 生产）、甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚

物(Eudragit L100-55、Eudragit L30D-55,R ö hm GmbH& Co.KG,Darmstadt,Germany 生产)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HP-55、HP-50,Shin-Etsu Chemical,Japan 生产)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(AQOAT,Shin-Etsu Chemical,Japan 生产)、羧甲基乙基纤维素(CMEC,Freund Corporation,Japan 生产)和醋酸邻苯二甲酸纤维素。遇水膨胀的或溶于水形成凝胶的 pH 依赖型多聚物的实例包括但不限于海藻酸、果胶、羧乙烯聚合物和羧甲基纤维素。在本发明中,组合物可含有单一的 pH 依赖型多聚物,或者可含有多种 pH 依赖型多聚物。本发明采用的 pH 依赖型多聚物优选地是肠溶性多聚物,更优选甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸 - 甲基丙烯酸甲酯共聚物、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、或醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,尤其优选甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物。

[0076] 在本发明组合物的制备方法中使用 pH 依赖型多聚物时,可使用商品化的粉末型或颗粒型产品、或事先将 pH 依赖型多聚物分散于溶剂中的混悬型产品,这种商品化产品也可分散于水或有机溶剂中使用。pH 依赖型多聚物的粒径越小其性能越好,pH 依赖型多聚物优选地是粉末型。对于甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物,一个实例是 Eudragit L100-55。对本发明中采用的 pH 依赖型多聚物的平均粒径无特别限制,但优选地平均粒径为 0.05 至 100μm,更优选 0.05 至 70μm,最优选 0.05 至 50μm。此外,对于 pH 依赖型多聚物的用量无特别限制,例如,对于肠溶性多聚物,基于 100 重量份的组合物,其用量通常为 0.1 至 90 重量份,优选 1 至 70 重量份,更优选 5 至 60 重量份,尤其优选 10 至 50 重量份。

[0077] (添加剂)

[0078] 本发明组合物必要时还可包含各种添加剂,如各种药理学可接受的载体,如稀释剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂,以及防腐剂、着色剂、增甜剂、增塑剂、薄膜包衣剂等等。稀释剂的实例包括但不限于乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、淀粉、预胶凝淀粉、微晶纤维素、硅酐(light silicic anhydride)、合成硅酸铝、铝酸偏硅酸镁等。润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、硬脂酰富马酸钠等。粘合剂的实例包括但不限于羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。崩解剂的实例包括但不限于羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等。防腐剂的实例包括但不限于对氧苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢醋酸、山梨酸等。着色剂的优选实例包括但不限于水不溶性沉淀色料(lake pigment)、天然色素(如 β - 胡萝卜素、叶绿素、红氧化铁)、黄氧化铁、红氧化铁、黑氧化铁等。增甜剂的优选实例包括但不限于糖精钠、甘草酸二钾、天冬甜精、甜菊素(stevia)等。增塑剂的实例包括但不限于甘油脂肪酸酯、枸橼酸三乙酯、丙二醇、聚乙二醇等。薄膜包衣剂的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等。

[0079] (制备方法)

[0080] 为制备本发明的组合物,可采用单一的常规方法,或是常规方法的组合。例如,在制备作为本发明中缓释部分或速释部分的含抗痴呆药物颗粒时,颗粒化是主要的操作,但它还可与其他操作如混合、干燥、过筛和分选粒相结合。作为颗粒化方法,例如,可以采用湿式制粒法,其中将粘合剂和溶剂加入粉末中进行制粒;干式制粒法,其中将粉末压制并制粒;熔融制粒法,其中将粘合剂加热熔化后加入再进行加热、制粒;或其他类似的方法。此外,根据制粒方法,可使用以下操作方法,如采用行星式拌和机、螺旋混合机或类似设备的混合制粒法,采用 Henschel 混合机、Super 混合机或类似设备的高速混合制粒法,采用转筒

制粒机、旋转式制粒机、螺旋压出制粒机、制丸磨型制粒机或类似设备的压出制粒法，以及高剪切湿式制粒法、流化床制粒法、压缩制粒法、破碎制粒法或喷雾制粒法。颗粒化之后，采用干燥机、流化床或类似设备进行干燥，破碎，过筛，从而获得颗粒或微粒供使用。此外，制备本发明的组合物时可以使用制粒溶剂。对于该制粒溶剂无特别限制，可以是水或各种有机溶剂，例如水、低级醇如甲醇或乙醇、酮类如丙酮或甲乙酮、二氯甲烷或它们的混合物。

[0081] （制备颗粒的方法）

[0082] 为制备本发明组合物所含的缓释颗粒，将至少一种抗痴呆药物与至少一种选自非pH依赖型多聚物和pH依赖型多聚物的化合物互相混合，必要时加入稀释剂和粘合剂，进行制粒，以得到颗粒物质。所得颗粒物质采用盘式干燥机、流化床干燥机或类似设备进行干燥，采用碾磨机或振荡器进行过筛，由此获得缓释颗粒。可替代地，作为一种制备本发明缓释颗粒的方法，可以采用干燥压实机如转筒压实机或挤压式压片机，加入至少一种抗痴呆药物、至少一种选自非pH依赖型多聚物和pH依赖型多聚物的化合物和（必要时）稀释剂与粘合剂，在混合的同时进行压缩成型，然后通过破碎至合适大小进行制粒。采用这样的制粒机制备的颗粒物质可以用作本发明的颗粒或微粒，或者可以采用动力碾磨机、滚动制粒机、高速旋转碾磨机或类似设备进一步破碎，再通过过筛获得缓释颗粒。注意速释颗粒也可通过制备缓释颗粒的方法制造。

[0083] （制造压缩成型产品的方法）

[0084] 压缩成型产品可以采用单一常规方法或常规方法的组合制备为含抗痴呆药物的缓释部分或速释部分或本发明的组合物。例如，使用至少一种抗痴呆药物、至少一种选自非pH依赖型多聚物和pH依赖型多聚物的化合物、稀释剂如甘露醇或乳糖、粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮或微晶纤维素、崩解剂如羧甲基纤维素钠或交联聚乙烯吡咯烷酮、润滑剂如硬脂酸镁或滑石，采用常规方法进行压片，由此得到压缩成型严品。在该例中，压片是压缩成型产品制备方法中的主要操作，但它可与其他操作如混合、干燥、糖衣形成和包衣相结合。压片方法的实例包括但不限于直接压缩成型，其中将至少一种抗痴呆药物和药理学可接受的添加剂相互混合并采用压片机直接压缩成型为片剂，和颗粒干压或颗粒湿压，其中根据本发明的缓释颗粒或速释颗粒在加入必要的润滑剂或崩解剂后进行压缩成型。对于压缩成型中使用的压片机无特别限制，例如可采用单冲式压片机、旋转式压片机或压力包衣压片机。

[0085] （包衣方法）

[0086] 含抗痴呆药物的缓释颗粒或速释颗粒或本发明的压缩成型产品可以作为与本发明组合物相同的颗粒或片剂形式使用，但是也可以经过进一步加工制备组合物。例如，压缩成型产品或颗粒可采用膜基材料如乙基纤维素、酪蛋白、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物L、醋酸邻苯二甲酸纤维素、虫胶等进行薄膜包衣，或使用含蔗糖、糖醇、阿拉伯树胶粉末、滑石等的糖衣液包糖衣，以生产薄膜包衣片或糖衣片。在该包衣技术中优选的溶剂为纯水，但也可使用有机溶剂如醇、酮、醚或氯化烃或其混合物。例如，可以使用乙醇、丙酮、二氯甲烷等作为有机溶剂。此外，可使用在包衣技术中常用的设备作为包衣设备生产药物，实例包括通过喷射包衣液等进行包衣的喷雾包衣设备，和用于分层的旋转流化床制粒机。

[0087] （其他制备方法）

[0088] 在制备胶囊制剂时，可采用自动胶囊充填机将上述缓释颗粒或速释颗粒或小型片

剂填充入硬明胶胶囊或 HPMC 胶囊中制备胶囊制剂。可替代地，在制备经管给药制剂或服用时需与水等混合使用的干糖浆剂时，上述缓释颗粒或速释颗粒与增稠剂或分散剂混合以分散这些颗粒，接着再将该混合物制成颗粒或片剂。此外，液体剂或胶冻剂的制备可使用水和选自下列的物质：分散剂、乳化剂、增稠剂、防腐剂、pH 调节剂、增甜剂、调味剂、芳香剂等等。然而，对其他制备方法而言，不限于以上所述。

[0089] （溶出试验）

[0090] 应用本发明的组合物，抗痴呆药物的释放可被控制。《日本药典》第 14 版、《美国药典》等描述的溶出试验方法可用于鉴别抗痴呆药物的控释方式，或评价控释状态。例如，可采用《日本药典》中的第一种溶出试验方法（转篮法）、第二种溶出试验方法（桨法）或第三种溶出试验方法（流通池法）进行测定。采用该实验方法可获得根据本发明具有特定溶出谱的组合物。例如，根据本发明，可得到一种组合物，在溶出试验中，该组合物所含的两种抗痴呆药物在溶解早期阶段各自的溶出维持低 pH 依赖性，而随着溶出试验进行，在溶解后期，药物在酸性溶液中的溶出率与在中性溶液中的溶出率的比值下降。

[0091] 作为溶出试验溶液，假定为胃液或肠液，可使用 pH 范围在 1 至 9 的水溶液。例如，可使用缓冲液如磷酸盐缓冲液（如由 50mM 磷酸钠水溶液和盐酸配制的缓冲液）、G.L.Miller 缓冲液、Atkins-Pantin 缓冲液、或 Good 缓冲液、或 0.1N 盐酸溶液、或 0.1mol/L 氢氧化钠溶液、或类似缓冲液。通过以 15 分钟、30 分钟、1 小时或 2 小时的间隔测定药物浓度计算溶出率。关于溶出试验的测定期，测定一直进行到溶出率达到至少 85％，或对于酸性溶出试验溶液至少测定 2 小时，或对于中性溶出试验溶液至少测定 24 小时。

[0092] （控释组合物）

[0093] 本发明的组合物含有至少两种抗痴呆药物，有可能同时或单独控制这些抗痴呆药物的溶出。例如，本发明提供了一种组合物，经采用《日本药典》的第二种溶出试验方法以 50rpm 的桨转速进行测定，该组合物中所含的至少一种抗痴呆药物在 pH1 的 0.1N 盐酸溶液中的溶出率在溶出时间为 1 小时时是 20 至 50％，在溶出时间为 3 小时时为 85 至 100％。而且，该组合物还可能达到，在相同的溶出条件下，该组合物含有的至少一种抗痴呆药物在 pH1 的 0.1N 盐酸水溶液中的溶出率在溶出时间为 1 小时时是 5 至 20％，在溶出时间为 8 小时时为 90 至 100％。通过组合这些溶出特性，本发明的组合物所含的抗痴呆药物均可被制成缓释或速释。可替代地，其中一种抗痴呆药物可制成速释，而其余的为缓释。

[0094] （溶出谱）

[0095] 根据本发明，可提供一种用在中性（如 pH6 至 8）溶出试验溶液中的溶出谱来说明的组合物，作为其中两种抗痴呆药物被制成缓释的组合物。具体地，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，该组合物中盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚在 pH6 至 8 的溶出试验溶液中各自的溶出率在溶出时间为 1 小时时低于 60％，而在溶出时间为 8 小时时不低于 80％。为延缓这些药物的溶出，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚各自的溶出率在溶出时间为 1 小时时优选低于 50％，更优选低于 40％。

[0096] 而且，根据本发明，可提供一种组合物，其中的盐酸多奈哌齐在酸性区（如 pH1 至 3）的早期释放，而盐酸美金刚在中性区（如 pH6 至 8）的后期释放。例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，盐酸多奈哌齐在 pH1 至 2 的溶出试验溶液中的溶出率在溶出时间为 1 小时时不低于 60％，而盐酸美金刚在 pH6 至 8 的溶出试验溶液中

的溶出率在溶出时间为 1 小时时低于 60％，在溶出时间为 8 小时时不低于 80％。

[0097] 为加速盐酸多奈哌齐的溶出，盐酸多奈哌齐在溶出时间为 1 小时时的溶出率优选不低于 80％，更优选不低于 85％。而且，为延缓盐酸美金刚溶出，盐酸美金刚在溶出时间为 1 小时时的溶出率优选低于 50％，更优选低于 40％。

[0098] 此外，根据本发明，可提供一种组合物，其中的盐酸美金刚在酸性区的早期释放，而盐酸多奈哌齐在中性区的后期释放。例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，盐酸美金刚在 pH1 至 2 的溶出试验溶液中的溶出率在溶出时间为 1 小时时不低于 60％，而盐酸多奈哌齐在 pH6 至 8 的溶出试验溶液中的溶出率在溶出时间为 1 小时时低于 60％，在溶出时间为 8 小时时不低于 80％。

[0099] 为加速盐酸美金刚的溶出，盐酸美金刚在溶出时间为 1 小时时的溶出率优选不低于 80％，更优选不低于 85％。而且，为延缓盐酸多奈哌齐的溶出，盐酸多奈哌齐在溶出时间为 1 小时时的溶出率优选低于 50％，更优选低于 40％。

[0100] 此外，根据本发明，可提供一种组合物，其中的盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚在酸性区的早期均释放。例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚在 pH 1 至 2 的溶出试验溶液中各自的溶出率在溶出时间为 1 小时时不低于 60％，优选不低于 80％，更优选不低于 85％。

[0101] （溶出率的比值）

[0102] 根据本发明，可提供一种组合物，其中盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的溶出谱彼此类似或相同。通过使溶出性质相似，预期可获得两种药物的协同作用。例如，可提供一种组合物，对于利用《日本药典》桨法溶出试验方法在相同的溶出试验溶液中测得的溶出率，在不少于三个溶出时间点，盐酸美金刚的溶出率与盐酸多奈哌齐的溶出率的比值为 1±0.3。而且，为使两种抗痴呆药物的溶出性质彼此相似，溶出率的比值优选为 1±0.2，更优选 1±0.15。

[0103] 注意“相同的溶出试验溶液”是指具有相同组成和相同 pH 值的溶出试验溶液。

[0104] 而且，进行溶出率比较的三个或更多溶出时间点可以根据需要进行选择。具体而言，若假定在胃中溶出而选用 pH1 至 2 的水溶液作为试验溶液，则可在 15 分钟至 4 小时之间选择多个溶出时间点。此外，若假定在肠中溶出而选用 pH6 至 8 的水溶液，则可在 6 至 10 小时之间选择多个溶出时间点。例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法采用 pH6 至 8 的溶出试验溶液测定，其中盐酸美金刚的溶出率与盐酸多奈哌齐的溶出率的比值在溶出时间为 1 小时、4 小时和 8 小时时为 1±0.3。

[0105] 并且，可提供一种组合物，其中在溶出后期的溶出谱互相类似或相同。例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法采用 pH6 至 8 的溶出试验溶液测定，其中盐酸美金刚的溶出率与盐酸多奈哌齐的溶出率的比值在溶出时间为 6 小时、8 小时和 10 小时时为 1±0.3。

[0106] 而且，可提供一种组合物，其中在溶出早期的溶出谱互相类似或相同。例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法采用 pH 1 至 2 的溶出试验溶液测定，其中盐酸美金刚的溶出率与盐酸多奈哌齐的溶出率的比值在溶出时间为 15 分钟、30 分钟和 45 分钟时为 1±0.3。

[0107] 并且，可提供一种组合物，其中在酸性溶出试验溶液中直到溶出时间 3 小时时的

溶出谱互相类似，而在中性溶出试验溶液中在溶出时间范围在 4 至 8 小时之间的溶出谱互相类似。

[0108] 可根据需要选择一种抗痴呆药物的溶出率达到 30％、50％和 80％时的溶出时间点，作为比较溶出率的溶出时间点。具体地，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法采用 pH6 至 8 的溶出试验溶液测定，在一种抗痴呆药物的溶出率为 30±5％、50±5％和 80±5％的各个溶出时间点时，盐酸美金刚的溶出率与盐酸多奈哌齐的溶出率的比值范围为 1±0.3。

[0109] 此外，可选择在溶出试验中溶出率达到约 85％的溶出时间，以及该溶出时间的 1/4、1/2 和 3/4 的时间点，作为比较溶出率的溶出时间点。

[0110] 具体地，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法采用 pH6 至 8 的溶出试验溶液测定，在盐酸多奈哌齐溶出率达 85±5％的溶出时间点和该溶出时间的 1/4、1/2 和 3/4 的各个时间点时，盐酸美金刚的溶出率与盐酸多奈哌齐的溶出率的比值范围为 1±0.3。

[0111] （f_2 函数）

[0112] 本发明的组合物可用 f_2 函数值（相似系数）来说明，该 f_2 函数值由在体外溶出试验中的溶出率计算获得。例如，根据本发明，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的溶出谱的 f_2 函数值范围是 42 至 100，即，该组合物中的两种抗痴呆药物的溶出谱相似。F_2 函数值范围优选为 50 至 100，更优选为 60 至 100。需要注意，一般而言，f_2 函数值越接近 100，所比较的两条溶出谱越相似，而如果 f_2 函数值不低于 50，则认为所比较的两条溶出谱“等同 (equivalent)”。

[0113] 在此，f_2 函数值采用以下公式计算。

[0114] $$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^{n} (Di - Ri)^2}{n}}} \right]$$

[0115] 其中 Di 和 Ri 为抗痴呆药物各自的溶出率，n 为比较溶出率的溶出时间点数目。

[0116] 注意若一种抗痴呆药物在小于 30 分钟之内的溶出率达到至少 85％，则应选择比较溶出率的溶出时间点为 15 分钟、30 分钟和 45 分钟 (n = 3)。此外，若一种抗痴呆药物的溶出率达到至少 85％的溶出时间大于 30 分钟，则取溶出率达到至少 80％的特定溶出时间（以下用“T”表示）作为标准时间，比较溶出率的溶出时间点选择 1/4T、1/2T、3/4T 和 T(n = 4)。

[0117] 根据本发明，还可提供一种组合物，其中至少两种抗痴呆药物各自在酸性溶出试验溶液中的溶出和在中性溶出试验溶液中的溶出等同。依照该组合物，药物的血药浓度随胃排空时间变化而改变的风险降低。例如，本发明中可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，从溶出时间 2 小时起，盐酸多奈哌齐在酸性溶出试验溶液中的溶出率与在中性溶出试验溶液中的溶出率的比值范围是 1±0.3，且盐酸美金刚在酸性溶出试验

溶液中的溶出率与在中性溶出试验溶液中的溶出率的比值范围是 1±0.3。在该例中，溶出率比值范围优选为 1±0.2，更优选为 1±0.15。

[0118] 利用 f_2 函数值说明，例如，可提供一种组合物，根据《日本药典》桨法溶出试验方法测定，其中盐酸多奈哌齐的酸性溶出试验溶液和中性溶出试验溶液溶出谱的 f_2 函数值的范围是 42 至 100，且其中盐酸美金刚的酸性溶出试验溶液和中性溶出试验溶液溶出谱的 f_2 函数值范围是 42 至 100。在该例中，盐酸多奈哌齐的 f_2 函数值和盐酸美金刚的 f_2 函数值至少有一个的范围优选为 50 至 100，更优选为 60 至 100。

[0119] 注意可采用 pH1 至 2 的溶出试验溶液作为酸性溶出试验溶液，采用 pH6 至 8 的溶出试验溶液作为中性溶出试验溶液。

[0120] 具体而言，可采用缓释技术解决患者服用抗痴呆药物的依从性问题。例如，本发明提供一种组合物，采用《日本药典》第二种溶出试验方法以 50rpm 的桨转速进行测定，在溶出时间为 3 小时时，该组合物中所含的至少一种抗痴呆药物在 pH1 的 0.1N 盐酸溶液中的溶出率与其在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶出率的比值范围是 0.3 至 1.3。也就是说，在停留胃中时溶出率受到抑制，或溶出速度降低，由此避免了药物在血浆中的浓度突然升高。因此防止了副作用的发生，这也是将药物制成缓释的优点之一。

[0121] 在另一个实例中，本发明提供了一种组合物，采用《日本药典》第二种溶出试验方法以 50rpm 的桨转速进行测定，该组合物中所含的至少一种抗痴呆药物在 pH1 的 0。1N 盐酸溶液中的溶出率与其在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶出率的比值随溶出时间下降，直到其在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶出率达 90％的溶出时间时为止。也即是说，在胃中的溶出率保持较低，而且该组合物在从胃进入小肠时药物生物利用度的降低也被抑制，从而可靠地达到了药理作用。

[0122] 应用本发明的组合物，可在单个组合物中同时控制多种抗痴呆药物的释放。例如，对于含有两种在 pH6.8 下具有不同溶解度的药物的组合物，可以通过以下方法得到需要的缓释制剂：制备由含溶解性较小的抗痴呆药物的第一层和含溶解性较大的抗痴呆药物的第二层形成的双层片剂，并且使作为控释物质加入的非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物的总量在第二层中高于在第二层中。

[0123] 作为另一个实例，对于含有两种药物的组合物，该两种药物在 pH1 的 0.1N 盐酸溶液中和在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶解度比值（即在 pH1 的 0.1N 盐酸溶液中的溶解度／在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶解度）不同，可以通过以下方法得到需要的缓释制剂：制备由含较低溶解度比值的抗痴呆药物的第一层和含较高溶解度比值的抗痴呆药物的第二层形成的两层片剂，并且使 pH 依赖型多聚物的含量（基于 1 重量份的非 pH 依赖型多聚物）在第二层中高于在第一层中。此外，作为另一个实例，如果两种药物同时 (1) 在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶解度不同，且 (2) 在 pH1 的 0.1N 盐酸溶液中和在 pH6.8 的 50mM 磷酸盐缓冲液中的溶解度比值不同，通过适当调整作为控释物质加入的非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物的总量，以及如以上实例中所述的 pH 依赖型多聚物相对于非 pH 依赖型多聚物的含量，从而获得需要的缓释制剂。

[0124] 本发明的一个优选方面，提供了一种组合物，其中盐酸美金刚和盐酸多奈哌齐被包含在同一个缓释部分或速释部分中。这对于生产效率和成本都是有利的，因为至少两种抗痴呆药物可被控制从而具有上述溶出谱，并且是同时包含在一个制剂中。一个实例是含

有作为抗痴呆药物的盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚、包含作为控释物质的非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物、并且进一步含有药理学可接受的添加剂的基质型制剂。该基质型制剂优选地是片剂、胶囊制剂、颗粒剂、微粒剂或口服快速崩解剂。并且，优选的控释物质是乙基纤维素和甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物。此外，制备基质型制剂采用的制备方法包括混合抗痴呆药物、控释物质和药理学可接受的添加剂的混合步骤，以及必要时向混合物中加入粘合剂并制粒的制粒步骤。对于片剂或口服快速崩解片，可采用的制备方法包括将混合步骤所得的混合物或制粒步骤所得的颗粒物质压缩成型的压缩成型步骤。此外，制备方法可能包括对压缩成型产品进行包衣的步骤。而且，制粒步骤所得的颗粒物质可以作为颗粒或微粒使用，但是也可以采用进一步包括将颗粒物质与药理学可接受的添加剂进行混合的步骤的制备方法进行制备。胶囊制剂可通过将制粒步骤所得的颗粒物质或颗粒或微粒充填入胶囊的步骤制得。

[0125] 在本发明中，不论组合物含有一个缓释部分还是多个缓释部分，每个缓释部分中的控释物质含量（非 pH 依赖型多聚物和 pH 依赖型多聚物）通常为 1 至 99％，优选 5 至 90％，更优选 10 至 80％。同样的，在本发明中，每个缓释部分中的 pH 依赖型多聚物的含量（基于 1 重量份的非 pH 依赖型多聚物）通常为 0.1 至 20 重量份，优选 0.2 至 10 重量份，更优选 0.3 至 5 重量份。

[0126] 当然，根据本发明的组合物并不限于以上所述。本发明的组合物可以实现溶出控制，从而达到抗痴呆药物的加成或协同作用，或防止或抑制副作用的发生，或满足其它目的，这符合抗痴呆药物的结构特征和物理化学特性。

[0127] 实施例

[0128] 下面借助以下实施例对本发明进行更详尽的说明，但本发明并不局限于此。药物组合物中所采用的添加剂为符合官方文件如《日本药典》(Japanese Pharmacopoeia) 第 14 版、《日本药物赋形剂 2003》(Japanese Pharmaceutical Excipients 2003, JPE) 和 JapanPharmaceutical Codex 1997, JPC 的试剂或添加剂。

[0129] 实施例 1

[0130] 将 6g 盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd.)、12g 盐酸美金刚 (Lachema s.r.o.)、28.8g Ethocel 10FP(乙基纤维素，DowChemical Company)、36g Eudragit L100-55(R ö hm GmbH & Co.KG) 和 45.6 乳糖在制粒机中相互混合。将 2.4g 羟丙基纤维素溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大小的颗粒。经过筛后，每 109g 颗粒加入 1g 硬脂酸镁并混合，接着使用旋转压片机制片，由此得到直径 8mm 的压缩成型产品，其在 220mg 的片剂中含有 10mg 盐酸多奈哌齐和 20mg 盐酸美金刚。采用 Opadry yellow(Colorcon JapanLimited) 给所得产品提供水溶性薄膜包衣，该包衣的主要成分为羟丙基甲基纤维素（包衣量 :8mg/ 片），最终得到薄膜包衣片。

[0131] 实施例 2

[0132] 将 5g 盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd.)、10g 盐酸美金刚 (Lachema s.r.o.)、20g 玉米淀粉 (Nihon Shokuhin Kako Co., Ltd.)、15g 微晶纤维素 (Asahi Kasei Corporation) 和 81.75g 乳糖在制粒机中相互混合。将 3.0g 羟丙基纤维素溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大小的颗粒。经过筛后，每 134.75g 颗粒加入 0.25g 硬脂酸镁并混合，接着使用旋转压片机制片，由此

得到直径 7mm 的压缩成型产品，其在 135mg 的片剂中含有 5mg 盐酸多奈哌齐和 10mg 盐酸美金刚。采用 Opadry yellow(Colorcon Japan Limited) 给所得产品提供水溶性薄膜包衣，该包衣的主要成分为羟丙基甲基纤维素（包衣量 :5mg/ 片），最终得到薄膜包衣片。

[0133] 实施例 3

[0134] 将 12g 盐酸美金刚 (Lachema s.r.o.)、28.8g Ethocel 10FP(乙基纤维素，Dow Chemical Company)、36g Eudragit L100-55(R ö hmGmbH & Co.KG) 和 39.6g 乳糖在制粒机中相互混合。将 2.4g 羟丙基纤维素溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大小的颗粒。经过筛后，每 99g 颗粒加入 1g 硬脂酸镁并混合，接着使用旋转压片机制片，由此得到直径 8mm 的压缩成型产品，其在 200mg 的片剂中含有 20mg 盐酸美金刚。在另一边，将 3g 盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd.)、19.2g 玉米淀粉 (Nihon Shokuhin Kako Co.Ltd.)、14.4g 微晶纤维素 (Asahi Kasei Corporation) 和 89.88g 乳糖在制粒机中相互混合。将 2.88g 羟丙基纤维素溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大小的颗粒。经过筛后，每 215.6g 颗粒加入 0.4g 硬脂酸镁并混合，由此得到含盐酸多奈哌齐的混合物。随后，每一片含盐酸美金刚的压缩成型产品配以 216mg 含盐酸多奈哌齐的混合物，采用压力包衣压片机制片，由此得到压力包衣片 (press-coated tablet)，其在 416mg 的片剂中包括含 5mg 盐酸多奈哌齐的外层和含 20mg 盐酸美金刚的内核层。

[0135] 实施例 4

[0136] 将 6g 盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd.)、28.8g Ethocel 10FP(乙基纤维素，Dow Chemical Company)、36g Eudragit L100-55(R ö hmGmbH & Co.KG) 和 57.6g 乳糖在制粒机中相互混合。将 2.4g 羟丙基纤维素溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大小的颗粒。经过筛后，每 99g 颗粒加入 1g 硬脂酸镁并混合，接着使用旋转压片机制片，由此得到直径 8mm 的压缩成型产品，其在 200mg 的片剂中含有 10mg 盐酸多奈哌齐。在另一边，将 6g 盐酸美金刚 (Lachemas.r.o.)、19.2g 玉米淀粉 (Nihon Shokuhin Kako Co.Ltd.)、14.4g 微晶纤维素 (Asahi Kasei Corporation) 和 86.88g 乳糖在制粒机中相互混合。将 2.88g 羟丙基纤维素溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大小的颗粒。经过筛后，每 215.6g 颗粒加入 0.4g 硬脂酸镁并混合，由此得到含盐酸美金刚的混合物。随后，每一片含盐酸多奈哌齐的压缩成型产品配以 216mg 含盐酸美金刚的混合物，采用压力包衣压片机制片，由此得到压力包衣片，其在 416mg 的片剂中包括含 10mg 盐酸美金刚的外层和含 10mg 盐酸多奈哌齐的内核层。

[0137] 实旋例 5

[0138] 将 6g 盐酸多奈哌齐 (Eisai Co.Ltd.)、12g 盐酸美金刚 (Lachema s.r.o.)、30g Ethocel 10FP(乙基纤维素，Dow ChemicalCompany)、18g Eudragit L100-55(R ö hm GmbH & Co.KG) 和 50.04g 乳糖（商品名 Pharamatose 200M，日本 DMV) 在制粒机中相互混合。将 3.6g 羟丙基纤维素（商品名 HPC-L，Nippon Soda，Co.，Ltd，Japan) 溶于适量纯水的水溶液加入该混合物中，进行湿法制粒，所得颗粒采用盘式干燥机加热干燥，然后过筛得到所需大

小的颗粒。经过筛后，每 119.64g 颗粒加入 0.36g 硬脂酸镁并混合，接着使用单冲式压片机制片，由此得到直径 8mm 的压缩成型产品，其在 200mg 的片剂中含有 10mg 盐酸多奈哌齐和 20mg 盐酸美金刚。

[0139] 实施例 6 至 9

[0140] 采用与实施例 5 相同的方法制备压缩成型产品。各成分的混合比例如图 1 所示。

[0141] （溶出试验）

[0142] 使用实施例中制得的压缩成型产品进行溶出试验。每个溶出试验均依照《日本药典》第 14 版描述的溶出试验方法进行，下面以试验溶液 A 代表酸性试验溶液，试验溶液 B 代表中性试验溶液，设定桨转速为 50rpm。

[0143] 试验溶液 A :0.1N 盐酸溶液（表现为 pH1 至 2）

[0144] 试验溶液 B :pH6.8 的 50mM 磷酸缓冲液（用盐酸调节为 pH6.75 至 6.84 的 50mM 磷酸钠溶液的缓冲液）

[0145] <盐酸多奈哌齐的测定>

[0146] 为测定盐酸多奈哌齐的溶出率，采用分光光度法或 HPLC 分析计算随时间收集的每个样本溶液中的盐酸多奈哌齐浓度。进行分光光度法的测定条件是检测波长 315nm，参考波长 650nm。另一方面，HPLC 分析按照下列测定条件进行 :检测柱 :Capcell Pak UG120 C18（资生堂），流动相 :0.1％甲酸 / 乙腈＝ 82/18 的混合液，检测波长 :230nm。

[0147] <盐酸美金刚的测定>

[0148] 盐酸美金刚的溶出率如下测定 :在用荧光胺荧光标记盐酸美金刚后，采用 HPLC 分析计算随时间收集的每个样本溶液中的盐酸美金刚浓度。

[0149] 荧光标记和 HPLC 分析的条件通常如下 :将随时间收集的样本溶液 (1mL) 与 pH9.0 的硼酸盐缓冲液 (9mL)(USP) 混合后，加入含荧光胺 (1.2mg/mL) 的丙酮溶液 (5mL) 并充分搅拌。试验样本通过 HPLC 分析。进行 HPLC 分析的测定条件为 :检测柱 :CAPCELLPAK UG120 C18（资生堂）或等效的柱，柱温 :40℃，流动相 :pH9.0 的硼酸盐缓冲液 (USP) / 乙腈＝ 60/40 的混合液 ;检测条件 :荧光检测器（激发波长 / 检测波长＝ 391nm/474nm)。

[0150] （对薄膜包衣片的评价）

[0151] 实施例 1 和实施例 2 中的薄膜包衣片的评价结果列于图 2 中。对于实施例 1，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚均表现为缓释谱。两种药物在溶液 B 中的溶出率在溶出时间为 1 小时时低于 30％，而在溶出时间为 8 小时时高于 85％。对于实施例 2，盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的溶出率均表现为快速释放。两种药物的溶出率在溶出时间为 1 小时时均高于 85％。

[0152] （对压缩成型产品的评价）

[0153] 对实施例 5 至 8 中的压缩成型产品进行溶出试验。溶出率相对于溶出时间的结果列于图 3 中。结果证实，通过改变乙基纤维素或 Eudragit 的含量，能够获得其中盐酸美金刚和盐酸多奈哌齐具有不同类型的溶出谱的组合物。

[0154] （药物之间溶出谱的相似性）

[0155] 盐酸美金刚溶出率与盐酸多奈哌齐溶出率的比值（表中以“溶出率的比值 (Mema/Done”表示）列于图 3 中。例如，对于实施例 6，证实所得组合物在整个溶出试验中的几乎所有溶出时间时在溶液 A 中的溶出率的比值为 1±0.3，而在从溶出时间 6 小时起的溶出后期，在溶液 B 中的溶出率的比值为 1±0.3。此外，对于实施例 7，在溶出时间 3 小时及其后，

盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚在溶液 B 中的溶出率的比值为 1±0.3，表明盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚具有相似的溶出谱。

[0156] 根据图 3 中的溶出谱数据，计算出盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚溶出谱的 f_2 函数值。在此，标准时间设定为溶出时间 8 小时或 4 小时。结果列于图 4 中。

[0157] 对于实施例 7，溶液 B 的 f_2 函数值是 50，表明盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚的溶出谱等同。该制剂是使盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚在同一组合物中以相同溶出谱缓释的组合物。

[0158] 对于实施例 8，标准时间设定为 4 小时，溶液 A 的 f_2 函数值是 38，而溶液 B 的 f_2 函数值是 47，因此溶出谱相似，表明该制剂可用于在给药后 4 小时内释放药物。

[0159] （溶出试验溶液之间溶出谱的等同性）

[0160] 盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚各自在溶液 A 中的溶出率和在溶液 B 中溶出率的比值列于图 3 中。

[0161] 对于实施例 5、实施例 6 和实施例 8，盐酸多奈哌齐溶出率的比值和盐酸美金刚溶出率的比值从溶出时间 2 小时起各自的范围是 1±0.3。特别地，对于实施例 5 和 6，从溶出时间 1 小时起，盐酸美金刚的溶出率的比值为 1±0.1。

[0162] 根据图 3 的溶出谱数据计算盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚各自在溶液 A 和溶液 B 中的溶出谱的 f_2 函数值。在此，标准时间设定为溶出时间 8 小时或 4 小时。结果列于图 5 中。

[0163] 对于实施例 5 和实施例 6，每种药物的 f_2 函数值都大于 50，因此发现溶出谱未受到溶出试验溶液 pH 值过多地影响。这些组合物可以用作不易受胃排空时间影响的制剂。

[0164] 工业实用性

[0165] 根据本发明的组合物，不仅能发挥至少两种抗痴呆药物各自的作用，并且由于这些抗痴呆药物之间的协同作用更提供了一种新型治疗方法。具体地，根据本发明，可提供一种含抗痴呆药物的组合物，其中根据患者的症状和状况以及治疗方法对药物溶出进行控制。并且，根据本发明的组合物，可提供一种具有极好依从性和高质量的药物，其可由表现出痴呆症状的患者轻松服用，或是减少护理人员给药的负担。此外，根据本发明，按照预期目的设计制剂以控制抗痴呆药物的释放变得容易，不需使用特殊生产设备，而且能提供一种简单、便捷的药物组合物制造方法，该药物组合物中的抗痴呆药物保持稳定。

	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9
盐酸多奈哌齐	10	10	10	10	20
盐酸美金刚	20	20	20	20	40
ETHOCEL 10FP	50	50	40	—	40
EUDRAGIT L100-55	30	25	50	30	20
乳糖	83.4	88.4	73.4	133.4	73.4
HPC-L	6	6	6	6	6
硬脂酸镁	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
总计 (mg)	200	200	200	200	200

图 1

实施例 1	盐酸多奈哌齐		盐酸美金刚	
时间（小时）	溶液 A	溶液 B	溶液 A	溶液 B
1	12.4	12.9	32.2	29.9
2	21.0	25.3	48.0	46.0
3	26.3	38.5	58.8	61.0
4	31.8	51.5	70.0	—
5	36.0	62.2	75.1	80.6
6	40.3	74.6	82.0	89.3
8	45.6	87.2	88.4	95.7
10	51.1	94.6	94.3	98.0

实施例 2	盐酸多奈哌齐		盐酸美金刚	
时间（小时）	溶液 A	溶液 B	溶液 A	溶液 B
1	87.9	92.9	107.5	102.2
2	92.4	94.9	103.7	103.3
3	91.8	94.6	105.4	104.5
4	91.9	95.0	105.4	103.9

图 2

	溶出时间（小时）	盐酸多奈哌齐			盐酸美金刚			溶出率的比值（Mema/Done）	
		溶液A	溶液B	溶出率的比值（溶液A／溶液B）	溶液A	溶液B	溶出率的比值（溶液A／溶液B）	溶液A	溶液B
实施例5	0	0.0	0.0	–	0.0	0.0	–	–	–
	1	27.6	19.9	1.39	38.2	35.5	1.08	1.39	1.78
	2	38.6	30.0	1.28	52.4	49.0	1.07	1.36	1.63
	3	46.2	38.8	1.19	62.2	58.5	1.06	1.35	1.51
	4	52.0	47.6	1.09	70.3	67.8	1.04	1.35	1.42
	5	57.1	59.1	0.97	75.8	77.4	0.98	1.33	1.31
	6	62.6	69.5	0.90	80.6	84.7	0.95	1.29	1.22
	8	69.5	84.2	0.83	86.7	92.2	0.94	1.25	1.09
	10	74.5	94.8	0.79	90.4	93.5	0.97	1.21	0.99
	12	78.5	97.5	0.81	91.4	95.0	0.96	1.16	0.97
	14	81.9	97.9	0.84	93.0	94.9	0.98	1.13	0.97
实施例6	0	0.0	0.0	–	0.0	0.0	–	–	–
	1	32.0	23.3	1.37	40.5	38.5	1.05	1.27	1.66
	2	43.8	33.4	1.31	53.8	52.7	1.02	1.23	1.58
	3	52.3	41.0	1.28	61.7	62.7	0.99	1.18	1.53
	4	58.6	47.7	1.23	77.6	72.9	1.06	1.32	1.53
	5	64.8	58.2	1.11	81.7	77.3	1.06	1.26	1.33
	6	68.8	70.3	0.98	82.1	87.1	0.94	1.19	1.24
	8	75.9	87.7	0.87	93.0	96.3	0.97	1.23	1.10
	10	80.4	97.4	0.83	96.4	98.1	0.98	1.20	1.01
	12	84.1	99.2	0.85	97.9	94.0	1.04	1.16	0.95
	14	87.0	99.7	0.87	94.5	97.9	0.96	1.09	0.98
实施例7	0	0.0	0.0	–	0.0	0.0	–	–	–
	1	21.6	20.3	1.07	36.4	34.9	1.04	1.68	1.72
	2	30.3	36.5	0.83	51.2	51.6	0.99	1.69	1.41
	3	37.5	51.3	0.73	62.4	64.3	0.97	1.67	1.26
	4	43.3	64.7	0.67	71.0	76.3	0.93	1.64	1.18
	5	47.8	76.3	0.63	77.3	84.7	0.91	1.62	1.11
	6	52.2	86.1	0.61	81.2	90.1	0.90	1.56	1.05
	8	59.3	97.3	0.61	87.7	93.2	0.94	1.48	0.96
	10	64.8	98.5	0.66	89.7	91.7	0.98	1.38	0.93
	12	70.1	99.1	0.71	92.0	92.9	0.99	1.31	0.94
	14	75.9	99.7	0.76	91.3	92.6	0.99	1.20	0.93
实施例8	0	0.0	0.0	–	0.0	0.0	–	–	–
	1	41.2	30.3	1.36	59.5	45.9	1.30	1.44	1.52
	2	66.0	54.3	1.22	85.0	67.8	1.25	1.29	1.25
	3	81.3	78.1	1.04	97.1	88.0	1.10	1.19	1.13
	4	87.9	98.1	0.90	105.6	93.6	1.13	1.20	0.95
	5	92.4	101.6	0.91	95.4	95.6	1.00	1.03	0.94
	6	95.7	102.2	0.94	104.1	97.5	1.07	1.09	0.95
	8	98.3	102.4	0.96	102.0	97.3	1.05	1.04	0.95
	10	99.7	101.9	0.98	101.1	94.7	1.07	1.01	0.93
	12	100.4	102.3	0.98	104.8	95.5	1.10	1.04	0.93
	14	100.8	102.6	0.98	101.1	94.5	1.07	1.00	0.92

单位：溶出率 (%)

图 3

	溶液 A	溶液 B	标准时间
实施例 5	39	39	8 小时
实施例 6	41	37	8 小时
实施例 7	29	50	8 小时
实施例 8	38	47	4 小时

图 4

	盐酸多奈哌齐	盐酸美金刚	标准时间
实施例 5	51	69	8 小时
实施例 6	51	70	8 小时
实施例 7	28	61	8 小时
实施例 8	51	44	4 小时

图 5