

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/445

A61K 9/20 A61P 25/28



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 02110065.9

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1175813C

[22] 申请日 2002.2.7 [21] 申请号 02110065.9

[71] 专利权人 王志刚

地址 250100 山东省济南市工业南路 106 号

[72] 发明人 王志刚 尼富苓

审查员 许 磊

[74] 专利代理机构 济南信达专利事务所有限公司

代理人 姜 明

权利要求书 1 页 说明书 2 页

[54] 发明名称 盐酸多奈哌齐滴丸

[57] 摘要

本发明提供一种盐酸多奈哌齐滴丸剂，该制剂包含盐酸多奈哌齐，水溶性辅料聚乙二醇 4000 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯成份，各成份的重量百分比为盐酸多奈哌齐 6 - 16、聚乙二醇 4000 ≤ 94、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯 ≤ 94，聚乙二醇 4000 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯的含量都不为零。本发明剂量分割方便，减小了增加剂量的梯度，提高了生物利用度，且产品质量稳定，生产条件易控制。

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

1、一种盐酸多奈哌齐滴丸剂，其特征在于包含盐酸多奈哌齐、水溶性辅料聚乙二醇 4000 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯成份，各成份的重量百分比为盐酸多奈哌齐 6—16、聚乙二醇 4000 $\leq$ 94、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯 $\leq$ 94，聚乙二醇 4000 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯的含量都不为零。

盐酸多奈哌齐滴丸

1、技术领域

本发明涉及一种盐酸多奈哌齐滴丸剂，属于西药制剂技术领域。

2、技术背景

盐酸多奈哌齐是一种治疗阿尔茨海默型轻度至中度痴呆的药物，同时也获准了对儿童注意力障碍缺乏症的治疗。临床中可减缓阿尔茨海默病发展的药物有抗氧化剂，单胺氧化酶抑制剂、抗炎药和胆碱酯酶抑制剂以及尚在试验阶段的生物工程药物如脑神经修复剂。其中可纠正或减缓中枢神经系统中胆碱功能减退的药物疗效已得到公认。近几年获美国 FDA 批准治疗阿尔茨海默型轻度至中度痴呆的药物只有盐酸他克林和盐酸多奈哌齐。盐酸多奈哌齐是哌啶类胆碱酯酶抑制剂，其治疗作用是可逆性抑制乙酰胆碱酯酶引起的乙酰胆碱水解而增加受体部位的乙酰胆碱量，也可能有对肽的处置、神经递质受体或离子通道的直接作用。该药对乙酰胆碱酯酶有高度的选择性，其作用超过丁酰胆碱酯酶 1000 倍以上，而他克林则基本相同，故此，盐酸多奈哌齐比盐酸他克林引起中枢外周胆碱能副作用小，且盐酸他克林有血液神经肝毒性。因此盐酸多奈哌齐更具市场前景。

目前临床上常用的盐酸多奈哌齐制剂为 5mg 的普通片剂。该药(1)价格高，用药疗程长；(2)根据患者的病情不同，分别需要 2.5-10mg 不同剂量，且病人顺应性差；(3)为难溶性药物，生物利用度低。

3、发明内容

本发明的目的是针对上述问题，提供一种水溶性小剂量，剂量分割方便，减小增加剂量的梯度，提高生物利用度的滴丸剂，剂量为 2.5mg。

本发明的技术特点是：选用了水溶性固体分散物性药用辅料聚乙二醇和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯为载体，将药物混悬在熔融的载体中，采用滴制法制成微丸。

本发明盐酸多奈哌齐滴丸是这样实现的：其成份包括盐酸多奈哌齐、水溶性辅料聚乙二醇 4000 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯，各成份的重量百分比为盐酸多奈哌齐 6—16、聚 L-醇 4000 $\leq$ 94 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯 $\leq$ 94，聚乙二醇 4000 和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯的含量都不为零。

本发明盐酸多奈哌齐滴丸的制备是将盐酸多奈哌齐原料药加入熔融的辅料聚乙二醇和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯中，80℃ 搅拌、混匀、滴入液体石蜡中固化、过滤、干燥、包装即得。

4、实施方式

本品在温度 40℃，相对湿度 75% 的条件下存放六个月，其含量和溶出度结果如下：

盐酸多奈哌齐滴丸放置稳定性

时间 (月)	含量 (%)	溶出度 (%)
0	99.7	93.36
1	100.4	94.28
3	101.2	94.57
6	99.6	92.78

本滴丸优点是(1)吞咽方便,尤其适合痴呆病人给药;(2)剂量分割方便,可因治疗需要,使用适合于患者的对症用量;(3)减少了增加剂量的梯度,因而减少了病人因剂量突然增加而出现的副作用,并可选择最佳的价格治疗比;(4)可以舌下含服,提高生物利用度。另外,滴丸的生产车间无粉尘,有利于劳动保护。本产品质量稳定且生产条件易控制,丸重差异小,含量较准确。

本发明实施例:

例 1:

处方	每 1000 粒用量
盐酸多奈哌齐	2.5g
聚乙二醇 4000	7.85g
聚氧乙烯(40)硬脂酸酯	7.85g

液体石蜡

冷凝剂

操作工艺:将聚乙二醇和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯放烧杯中,加热至 80℃ 熔融,将盐酸多奈哌齐加入其中,搅拌、混匀,80℃±2℃ 以下保温,用中 1mm 的针头,将混合液滴入在冷却的液体石蜡中,沉降放置 30 分钟后,过滤,擦干,即得。每粒丸重约 17mg,含盐酸多奈哌齐 2.5mg

处方	每 1000 粒用量
盐酸多奈哌齐	5g
聚乙二醇 4000	15.7g
聚氧乙烯(40)硬脂酸酯	15.7g

液体石蜡

冷凝剂

操作工艺:将聚乙二醇和聚氧乙烯(40)硬脂酸酯放烧杯中,加热至 80℃ 熔融,将盐酸多奈哌齐加入其中,搅拌、混匀,80℃±2℃ 以下保温,用中 2mm 的针头,将混合液滴入在冷却的液体石蜡中,沉降放置 30 分钟后,过滤,擦干,即得。每粒丸重约 34mg,含盐酸多奈哌齐 5mg。