

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680055155.9

[51] Int. Cl.

*A61K 9/20 (2006.01)*  
*A61K 31/13 (2006.01)*  
*A61K 9/16 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*

[43] 公开日 2009年9月9日

[11] 公开号 CN 101528202A

[22] 申请日 2006.9.20

[21] 申请号 200680055155.9

[30] 优先权

[32] 2006.7.5 [33] US [31] 60/818,823

[86] 国际申请 PCT/US2006/036628 2006.9.20

[87] 国际公布 WO2008/005036 英 2008.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.29

[71] 申请人 特瓦制药工业有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

[72] 发明人 J·贺拉科夫斯基 H·塞班

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 王颖煜 李连涛

权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

美金刚的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及容易溶解、稳定、剂量成比例的包含粒状美金刚的药物组合物，以及制备它们的方法。特别地，本发明涉及呈薄膜包衣片剂形式的粒状美金刚药物组合物。

1. 包含粒状美金刚的组合物。
2. 权利要求 1 所述组合物，包含湿的粒状美金刚。
3. 一种药物剂型，包含权利要求 1 所述组合物。
4. 权利要求 3 所述药物剂型，其中该剂型具有针对多个该剂型的含量均匀度，使得 10 个单独取样剂型具有目标值的 90 至 110% 的平均分析值，以及不超过 5.0% 的相对标准偏差。
5. 权利要求 3 和 4 任一项所述药物剂型，其中该剂型置于 900 ml 的 0.1N HCl 中、在 37°C 下、在篮法装置中以 100rpm 旋转，约 95% 的美金刚在约 60 分钟内释放。
6. 权利要求 3 至 5 任一项所述药物剂型，其中该剂型置于 0.1N HCl 中，约 95% 的美金刚在约 45 分钟内释放。
7. 权利要求 3 至 5 任一项所述药物剂型，其中该剂型置于 0.1N HCl 中，约 95% 的粒状美金刚在约 30 分钟内释放。
8. 权利要求 3 至 5 任一项所述药物剂型，其中该剂型置于 0.1N HCl 中，不低于约 85% 的美金刚在约 15 分钟内释放。
9. 权利要求 3 至 8 任一项所述药物剂型，进一步包含至少一种药学可接受的赋形剂。
10. 权利要求 3 至 9 任一项所述药物剂型，其中药学可接受的赋形剂选自稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、和润滑剂。
11. 权利要求 3 至 10 任一项所述药物剂型，其中稀释剂是一水合乳糖或微晶纤维素中的至少一种。
12. 权利要求 3 至 11 任一项所述药物剂型，其中稀释剂是以组合物重量的约 40% 至约 95% 的量存在。
13. 权利要求 3 至 12 任一项所述药物剂型，其中粘合剂是聚维酮。
14. 权利要求 3 至 13 任一项所述药物剂型，其中粘合剂是以组合物重量的约 0.5% 至约 10% 的量存在。
15. 权利要求 3 至 14 任一项所述药物剂型，其中崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。
16. 权利要求 3 至 15 任一项所述药物剂型，其中崩解剂是以组合物重量的约 3% 至约 10% 的量存在。
17. 权利要求 3 至 16 任一项所述药物剂型，其中助流剂是胶体二

氧化硅或滑石粉中的至少一种。

18. 权利要求 3 至 17 任一项所述药物剂型，其中助流剂是以组合物重量的约 0.5%至约 3%的量存在。

19. 权利要求 3 至 18 任一项所述药物剂型，其中润滑剂包含硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、和滑石粉中的至少一种。

20. 权利要求 3 至 19 任一项所述药物剂型，其中润滑剂是以组合物重量的约 0.5%至约 2%的量存在。

21. 一种薄膜包衣片剂，包含权利要求 3 至 20 任一项所述剂型以及包衣。

22. 权利要求 3 至 21 任一项所述固体口服剂型，其中该固体口服剂型是片剂、胶囊剂、或颗粒的袋装剂。

23. 权利要求 1 所述组合物，其中粒状美金刚是湿的粒状盐酸美金刚。

24. 权利要求 1 所述组合物，其中粒状美金刚是粒状盐酸美金刚。

25. 权利要求 24 所述组合物，其中粒状盐酸美金刚是以组合物重量的约 2 至 6%的量存在。

26. 权利要求 24 和 25 任一项所述组合物，进一步包含一水合乳糖、聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、和硬脂酸镁。

27. 盐酸美金刚的药物口服剂型，包含权利要求 24 至 26 任一项所述组合物。

28. 权利要求 27 所述剂型，其中盐酸美金刚 HCl 是以约 5 mg 的量存在，一水合乳糖是以约 70 mg 的量存在，聚维酮是以约 1 mg 的量存在，交联羧甲基纤维素钠是以约 9 mg 的量存在，微晶纤维素是以约 32.5 mg 的量存在，胶体二氧化硅是以约 1 mg 的量存在，以及硬脂酸镁是以约 1.5 mg 的量存在。

29. 权利要求 27 所述剂型，其中美金刚 HCl 是以约 10 mg 的量存在，一水合乳糖是以约 140 mg 的量存在，聚维酮是以约 2 mg 的量存在，交联羧甲基纤维素钠是以约 18 mg 的量存在，微晶纤维素是以约 65 mg 的量存在，胶体二氧化硅是以约 2 mg 的量存在，以及硬脂酸镁是以约 3 mg 的量存在。

30. 制备美金刚组合物的湿法制粒法，包括将美金刚与液体制粒以

形成颗粒，将该颗粒干燥并研磨，和从该颗粒形成组合物。

31. 权利要求 30 所述方法，其中所述液体是水。

32. 权利要求 30 和 31 任一项所述方法，进一步包括在用液体制粒之前将美金刚与至少一种药学可接受的赋形剂混合。

33. 权利要求 30 至 32 任一项所述方法，进一步包括将颗粒与至少一种另外的药学可接受的赋形剂混合以形成组合物。

34. 权利要求 33 所述方法，其中另外的药学可接受的赋形剂选自稀释剂、助流剂、崩解剂、和润滑剂。

35. 制备美金刚组合物的干法制粒法，包括将美金刚压缩或压制，研磨所得压缩物或压制物以形成颗粒，和从该颗粒形成组合物。

36. 权利要求 35 所述方法，进一步包括在压缩或压制前将美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂混合以形成混合物。

37. 权利要求 35 和 36 任一项所述方法，其中组合物是通过将颗粒与至少一种另外的药学可接受的赋形剂混合而从颗粒形成的。

38. 权利要求 37 所述方法，其中另外的药学可接受的赋形剂选自稀释剂、助流剂、崩解剂、和润滑剂。

39. 权利要求 3 至 20 以及 27 至 29 任一项所述固体口服剂型，其通过一种方法制备，该方法包括将美金刚制粒，将美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂在液体中制粒以形成颗粒，将该颗粒干燥并研磨，和从该颗粒形成组合物。

40. 权利要求 39 所述固体口服剂型，其中所述液体是水。

41. 权利要求 3 至 20 以及 27 至 29 任一项所述固体口服剂型，其通过一种方法制备，该方法包括将美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂混合以形成混合物，将该混合物压缩或压制，将该混合物研磨以形成颗粒，和从该颗粒形成组合物。

42. 权利要求 3 至 20 以及 27 至 29 任一项所述剂型用于治疗阿尔茨海默氏病的用途。

## 美金刚的药物组合物

相关申请的交叉引用

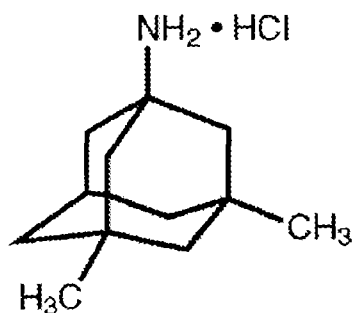
[0001] 本申请要求于 2006 年 7 月 5 日提交的美国临时申请 No. 60/818,823 的权益，通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及容易溶解、稳定、剂量成比例的包含美金刚的药物组合物，以及制备它们的方法。特别地，本发明涉及呈薄膜包衣片剂形式的粒状药物组合物。

发明背景

[0003] 据报道美金刚是一种口服有效的 NMDA 受体拮抗剂。美金刚的盐酸盐可以 NAMENDA<sup>®</sup> 商购获得。报道的盐酸美金刚的 IUPAC 名称为 3,5-二甲基金刚烷-1-胺盐酸盐，还报道已知盐酸美金刚的化学名称为 1-氨基-3,5-二甲基金刚烷盐酸盐。盐酸美金刚被理解为具有以下结构式：



盐酸美金刚的分子式为  $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ ，分子量为 215.76。

[0004] 美金刚 HCl 目前由 Forest 以薄膜包衣片剂形式上市，商品名为 NAMENDA<sup>®</sup>。在欧洲，盐酸美金刚由 Merz (AXURA<sup>®</sup>) 和 Lundbeck (EBIXA<sup>®</sup>) 上市。NAMENDA<sup>®</sup> 已由 FDA 批准用于治疗中到重度阿尔茨海默氏病。据报道薄膜包衣的 NAMENDA<sup>®</sup> 片剂含有美金刚 HCl 和以下非活性成分：微晶纤维素、一水合乳糖、胶体二氧化硅、滑石粉、

硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、三醋精(triacetin)、二氧化钛、FD&C 黄#6、FD&C 蓝#2、和氧化铁黑。

[0005] 美国公开出版物 No. 2006/0002999 A1 (“即‘999 出版物”), 其中的教导以其全部内容通过引用并入本文, 报道了通过直接压制方法制备的 1-氨基环己烷类化合物例如美金刚或 neramexane 的药物组合物, 该药物组合物在 60 分钟内以至少约 80% 的溶出速度释放, 并且具有 3 至 40 Kp, 即约 4.2 至 56 SCU (Strong Cobb 单位) 的硬度。

[0006] 尽管理论上讲直接压制是一种相当简单的方法, 事实上它有多种缺点, 例如, 要求仔细选择成分以确保所有成分相当均匀的粒度, 以便不发生分离, 并且, 因此, 在直接压制组合物中均一性的缺乏是一个反复出现的问题。换言之, 通过直接压制法制备的组合物存在均一性的缺乏。直接压制组合物经常要求使用流动性增强成分和压制助剂, 因为粉体更容易有差的流动性、差的可压性和粘性, 以及“顶裂(capping)”, 如在‘999 公开出版物中公开的。

[0007] 美国专利申请公开出版物 2006/0198884 A1 (“即‘884 公开出版物”), 其中的教导以其全部内容通过引用并入本文, 报道了 1-氨基环己烷类化合物例如美金刚或 neramexane 的药物组合物。用于此申请中的术语在其确切含义方面是非常不清楚的, 但此申请似乎要求了美金刚的多种剂量单元, 包括不同量的美金刚。

### 发明概述

[0008] 本发明涉及包含美金刚的粒状组合物, 其中置于 37°C 的 0.1N HCl 中, 约 95% 的美金刚在约 60 分钟内释放。优选的, 置于 37°C 的 0.1N HCl 中, 约 95% 的美金刚在约 45 分钟内释放, 更优选在约 30 分钟内释放, 并且最优选在约 15 分钟内释放。

[0009] 优选的, 该美金刚是呈盐酸美金刚的形式。更优选的, 该盐酸美金刚是以该组合物重量的约 2 至约 6% 的量存在。

[00010] 根据本发明, 该粒状美金刚组合物优选包含美金刚, 和至少一种药学可接受的赋形剂。更优选的, 该美金刚是盐酸美金刚。优选的, 该至少一种药学可接受的赋形剂选自稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、和润滑剂。优选的稀释剂包括一水合乳糖和微晶纤维素。优选的, 该稀释剂是以该组合物重量的约 40% 至约 95% 的量存在。优选

的粘合剂包括聚维酮。优选的，该粘合剂是以该组合物重量的约 0.5% 至约 10% 的量存在。优选的崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠。优选的，该崩解剂是以该组合物重量的约 3% 至约 10% 的量存在。优选的助流剂包括胶体二氧化硅和滑石粉。优选的，该助流剂是以该组合物重量的约 0.5% 至约 3% 的量存在。优选的润滑剂包括硬脂酸镁。优选的，该润滑剂是以该组合物重量的约 0.5% 至约 2% 的量存在。

[00011] 根据本发明，该粒状美金刚或盐酸美金刚组合物优选是呈固体口服剂型的形式。优选的，该固体口服剂型是片剂或胶囊剂或颗粒的袋装剂 (sachet)。

[00012] 根据本发明，该粒状美金刚组合物优选是呈薄膜包衣片剂的形式，其包含美金刚、一水合乳糖、聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、硬脂酸镁、和包衣。此外，该美金刚优选是盐酸美金刚。

[00013] 本发明还涉及用于制备美金刚组合物的湿法制粒法，其包括使美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂优选稀释剂、粘合剂、和/或崩解剂在液体中制粒以形成颗粒，再干燥和研磨该颗粒。然后优选的使用该颗粒以形成组合物，然后，例如，该组合物可以被压制成片芯或者填充到胶囊中，例如通过与一种或多种赋形剂优选崩解剂、助流剂、和/或润滑剂混合。该颗粒还可以“就此使用”，即，以该颗粒使用而不作进一步处理。

[00014] 本发明还涉及用于制备美金刚组合物的干法制粒法，其包括使美金刚和至少一种赋形剂优选稀释剂、粘合剂、崩解剂、和/或润滑剂混合以形成混合物，压缩或压制(slugging)该混合物，再研磨该混合物以形成颗粒。然后优选使用该颗粒形成组合物，然后，例如，该组合物可以压制成片芯或者填充到胶囊中，例如通过与一种或多种赋形剂优选崩解剂、助流剂、和/或润滑剂混合。

[00015] 本发明还涉及由湿法制粒法制备的粒状美金刚组合物。

[00016] 本发明还涉及由干法制粒法制备的粒状美金刚组合物。

[00017] 本发明还涉及本发明组合物在治疗中的用途。如上文讨论的，美金刚已被批准用于治疗阿尔茨海默氏病。因此，本发明的组合物可以被批准用于治疗阿尔茨海默氏病。在治疗阿尔茨海默氏病的方法中，将治疗有效量的本发明的粒状美金刚组合物施用至需要的患者。

### 发明详述

[00018] 本发明通过提供由颗粒化制备的美金刚组合物介绍了直接压制法的缺点。本发明的该粒状美金刚组合物具有可以与报道的直接压制组合物相媲美的或者更好的溶出度曲线，而不需要增加片剂硬度以避免粘附冲头或顶裂，如在‘999 公开出版物中所报道的。此外，该片剂的硬度对溶出度速度无实质性影响。制粒方法，特别是湿法制粒，使得活性成分在组合物中具有良好的均一性，并且在加速条件下(40°C 和 75%相对湿度)在稳定性试验期间终产物具有非常良好的稳定性，以及良好的流动性。

[00019] 本发明提供了包含美金刚的通过制粒制备的组合物，其中该制粒优选是湿法制粒。本发明的粒状美金刚组合物优选是速释(immediate-release)组合物，其中以篮法在 100 rpm (USP 装置 I)下置于 37°C 的 0.1N HCl 中在约 60 分钟内释放约 95%的美金刚。优选的，以篮法在 100 rpm 下，置于 37°C 的 0.1N HCl 中在约 45 分钟内、更优选在约 30 分钟内释放约 95%的美金刚，最优选在约 15 分钟内释放不少于约 85%的美金刚。

[00020] 在湿法制粒中，将活性成分混合，优选地与粉末形式的赋形剂一起混合，然后进一步在液体特别是水的存在下混合，这会引起该粉末粘团成颗粒。可以将所获得的颗粒过筛和/或研磨，干燥，然后过筛和/或研磨至期望的粒度。然后该颗粒可以与另外的赋形剂组合和/或配制成固体剂型。

[00021] 在干法制粒中，将活性成分混合，优选地与粉末形式的赋形剂一起混合，然后压制成药条或薄片或带状物，然后粉碎成紧密的颗粒。可以接着将该紧密的颗粒配制成固体剂型。优选的，干法制粒是通过碾压或“压制”来进行的。

[00022] 本发明的组合物可包含美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂。优选的，该组合物包含美金刚、稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、表面活性剂、润滑剂、和包衣。优选的，该美金刚是呈盐酸美金刚的形式，其更优选的是以该组合物重量的约 2 至约 6%，优选约 3 至约 5%的量存在。

[00023] 有用的稀释剂包括在固体药物组合物中通常使用的稀释

剂。例如，有用的稀释剂包括但不限于磷酸钙（二碱价和/或三碱价）、硫酸钙、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、糊精、果糖、高岭土、拉克替醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、微晶纤维素、山梨醇、淀粉、和蔗糖中的至少一种。优选的，该稀释剂是一水合乳糖或微晶纤维素中的至少一种。更优选的，该稀释剂是以该组合物重量的约 40%至约 95%，优选约 50 至约 90%的量存在。

[00024] 有用的粘合剂包括在固体药物组合物中通常使用的粘合剂。例如，有用的粘合剂包括但不限于阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆（carbomer）、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、葡萄糖、瓜尔胶、羟丙纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖、甲基纤维素、微晶纤维素、聚氧化乙烯、淀粉、或聚维酮中的至少一种。尽管可以使用乙基纤维素，但乙基纤维素的使用可能阻止溶出，并且不是最优选的粘合剂。优选的，该粘合剂是聚维酮。更优选的，该粘合剂是以该组合物重量的约 0.5%至约 10%，优选约 1 至约 5%的量存在。

[00025] 有用的崩解剂包括在固体药物组合物中通常使用的那些崩解剂。例如，有用的崩解剂包括但不限于交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、微晶纤维素、波尔阿克林钾、淀粉羟基乙酸钠、低取代羟丙基纤维素、和淀粉中的至少一种。优选的，该崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。更优选的，该崩解剂是以该组合物重量的约 3%至约 10%的量存在。

[00026] 有用的助流剂包括在固体药物组合物中通常使用的那些助流剂。例如，有用的助流剂包括但不限于胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、和滑石粉中的至少一种。优选的，该助流剂是胶体二氧化硅和滑石粉中的至少一种。更优选的，该助流剂是以该组合物重量的约 0.5%至约 3%的量存在。

[00027] 有用的润滑剂包括在固体药物组合物中通常使用的那些润滑剂。例如，有用的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、山萘酸甘油酯、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、月桂硫酸钠、和硬脂酸锌中的至少一种。优选的，该润滑剂是硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠和/或滑石粉。更优选的，该润滑剂是以该组合物重量的约 0.5%至约 2%的量存在。

[00028] 该组合物可以配制成供口服施用的固体剂型。优选的，该

固体剂型是片剂、胶囊剂、或颗粒剂。更优选的，该固体剂型是片剂。最优选的，该固体剂型是薄膜包衣片剂。

[00029] 在一个特别优选的实施方案中，该组合物可以配制薄膜包衣片剂，其包含盐酸美金刚、一水合乳糖、聚维酮、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、硬脂酸镁、和包衣。优选的，该包衣包括羟丙甲纤维素、聚乙二醇、聚山梨醇酯、二氧化钛和/或氧化铁。例如，该包衣可以从商业可得的粉末混合物例如 OPADRY<sup>®</sup>制备。得自 Colorcon 的 OPADRY<sup>®</sup>通常包含羟丙甲纤维素、聚乙二醇、聚山梨醇酯、和着色剂例如二氧化钛和氧化铁。

[00030] 本发明还提供通过湿法制粒制备美金刚组合物的方法。该方法包括将美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂优选稀释剂、粘合剂、和崩解剂在液体中制粒以形成颗粒。然后优选将该颗粒干燥和研磨。然后优选的使用该颗粒以形成组合物，然后，例如，该组合物可以压制成片芯或者填充到胶囊中，例如通过与一种或多种药学可接受的赋形剂优选崩解剂、助流剂、和润滑剂混合。

[00031] 本发明还提供通过干法制粒制备美金刚组合物的方法。该方法包括将美金刚和至少一种药学可接受的赋形剂优选稀释剂、粘合剂、崩解剂、和润滑剂混合以形成混合物，压缩或压制该混合物，再研磨该压制物以形成颗粒。然后优选使用该颗粒形成组合物，然后，例如，该组合物可以压制成片芯或者填充到胶囊中，例如通过与一种或多种药学可接受的赋形剂优选崩解剂、助流剂、和润滑剂混合。

[00032] 本发明的组合物可以施用于哺乳动物。优选的，该哺乳动物是人，并且该组合物是以药物组合物施用。优选的，该药物组合物是以根据对 NAMENDA<sup>®</sup>所批准的适应症施用以治疗阿尔茨海默氏病，参见处方资料。

[00033] 美金刚在药物组合物中的量优选是提供治疗有效量的美金刚的量。可以理解的是，所用美金刚的量将根据影响治疗应答所需的量而不同。

[00034] 药物或药理活性剂的“有效的”或“治疗有效的”量是指该药物或药剂无毒并且足以提供所需作用的量，例如中到重度阿尔茨海默型痴呆的治疗，如果美金刚对此治疗的确是有效的。

[00035] 施用的美金刚化合物的量以及所用的给药方案将取决于具

体所选化合物、接受治疗的受试者的年龄和一般状况、受试者病情的严重程度、和处方医生的判断。

[00036] 如本文所用的，“治疗 (treating)”、“治疗 (treated)”和“治疗 (treatment)”表示下列的至少一种：症状的严重程度和/或频率的减轻、症状和/或引起该症状的原因的消除、症状和/或引起所述症状的原因的发生的预防、或者损害的改善或治疗。例如，“治疗”阿尔茨海默氏病的本方法，如本文使用的该术语，因此包括易感染个体中该疾病的预防以及有临床症状的个体中该疾病的治疗。如上文讨论的，美金刚已被批准用于治疗阿尔茨海默氏病。因此，本发明的组合物可以被批准用于治疗阿尔茨海默氏病。

[00037] 已因此参考具体优选的实施方案和说明性实施例描述了本发明，本领域技术人员会理解那些如所描述和说明的不会脱离如本说明书所公开的本发明的精神和范围的对本发明的修饰。给出以下实施例有助于理解本发明，但不是意欲、并且不应解释为以任何方式限制其范围。所述实施例不包括常规方法的详细说明。此类方法是本领域技术人员公知的，并且描述于众多出版物中。

### 实施例

[00038] 除非另有说明，所用的分析方法如下：在 6 容器装配装置 I (篮法) 中，在 0.2% NaCl / 0.1N HCl 的 900 ml 介质中，在 37°C 下，以 100rpm 转速测量溶出度。在规定的时间内取样，接着通过用丹磺酰氯衍生化制备，通过 HPLC 分析，使用荧光检测器，用 C<sub>18</sub> 柱以及乙腈和水的流动相。

[00039] 使用 GC 仪进行分析，该 GC 仪配备有 FID 检测器和 Rtx-5 胺交联 5% 联苯基-95% 二甲基聚硅氧烷柱以及氮载气。自动取样器和梯度参数详见方法中。将样品溶解在含有氯化钠的碳酸钾溶液中，接着用含有作为内标物的二甲苯的己烷萃取。将标准品和样品注入 GC 柱，运行达 35 分钟。

### 实施例 1: 通过湿法制粒制备的美金刚组合物

[00040] 将盐酸美金刚 (5 mg/片)、一水合乳糖 (70 mg/片)、聚维酮 (1 mg/片)、和交联羧甲基纤维素钠 (7 mg/片) 的混合物 [部分 I] 用纯化

水作为制粒剂制粒以形成颗粒。将该颗粒干燥、过筛，再与交联羧甲基纤维素钠 (2 mg/片)、微晶纤维素 (32.5 mg/片)、和胶体二氧化硅 (1 mg/片) [部分 II]的混合物以及硬脂酸镁 (1.5 mg/片) [部分 III]混合以形成混合物。总混合时间为 30 分钟。然后将该混合物压制成片芯。成分概述于表 1。

表 1:

<u>成分</u>	<u>(mg/片)</u>
部分 I:	
美金刚 HCl	5
一水合乳糖	70
聚维酮	1
交联羧甲基纤维素钠	7
部分 II	
交联羧甲基纤维素钠	2
微晶纤维素	32.5
胶体二氧化硅	1
部分 III	
硬脂酸镁	1.5
总计	120.0

### 实施例 2: 通过湿法制粒制备的美金刚组合物

[00041] 将盐酸美金刚 (10 mg/片)、一水合乳糖 (140 mg/片)、聚维酮 (2 mg/片)、和交联羧甲基纤维素钠 (14 mg/片) 的混合物[部分 I] 用纯化水作为制粒剂制粒以形成颗粒。将该颗粒干燥、研磨，再与交联羧甲基纤维素钠 (4 mg/片)、微晶纤维素 (65 mg/片)、和胶体二氧化硅 (2 mg/片)的混合物[部分 II]以及硬脂酸镁 (3 mg/片) [部分 III]混合以形成混合物。总混合时间为 30 分钟。然后将该混合物压制成片芯。成分概述于以下表 2。

表 2:

<u>成分</u>	<u>(mg/片)</u>
部分 I	
美金刚 HCl	10
一水合乳糖	140
聚维酮	2
交联羧甲基纤维素钠	14
部分 II	
交联羧甲基纤维素钠	4
微晶纤维素	65
胶体二氧化硅	2
部分 III	
硬脂酸镁	3
总计	240

实施例 3: 通过湿法制粒制备的美金刚组合物

[00042] 将盐酸美金刚 (10 mg/片)、一水合乳糖 (50 mg/片)、微晶纤维素 (100 mg/片)、和交联羧甲基纤维素钠 (8 mg/片)的混合物[部分 I] 用纯化水作为制粒剂制粒以形成颗粒。将该颗粒干燥、过筛, 再与交联羧甲基纤维素钠 (4 mg/片)、一水合乳糖 (60 mg/片)、和滑石粉 (5 mg/片)的混合物[部分 II]以及硬脂酸镁 (3 mg/片) [部分 III]混合以形成混合物。总混合时间为 30 分钟。然后将该混合物压制成片芯。成分概述于以下表 3。

表 3:

<u>成分</u>	<u>(mg/片)</u>
部分 I	
美金刚 HCl	10

一水合乳糖	50
微晶纤维素	100
交联羧甲基纤维素钠	8
部分 II	
交联羧甲基纤维素钠	4
一水合乳糖	60
滑石粉	5
5	
部分 III	
硬脂酸镁	3
总计	240

#### 比较实施例 4: 通过直接压制法制备的美金刚组合物

[00043] 将盐酸美金刚 (5 mg/片)、一水合乳糖 (55 mg/片)、微晶纤维素 (55 mg/片)、胶体二氧化硅 (1 mg/片)、滑石粉 (2.5 mg/片)、和硬脂酸镁 (1.5 mg/片)过筛, 再一起混合以形成混合物。总混合时间为 30 分钟。然后将该混合物压制成片芯, 再包衣。成分概述于以下表 4。

表 4:

<u>成分</u>	<u>(mg/片)</u>
美金刚 HCl	5
一水合乳糖	55
微晶纤维素	55
胶体二氧化硅	1
滑石粉	2.5
硬脂酸镁	1.5
OPADRY®	3.6
总计	123.6

[00044] 针对分析和溶出度测试实施例 1 和 2 中制备的药物组合物。结果概述于表 5。

表 5

样品	美金刚 HCl 的量	60min 内的 溶出度(%)	分析(%)
实施例 1	5 mg/片	102	98.5
实施例 2 (硬度=15 SCU)	10 mg/片	101	101.7

[00045] 使用 U.S.P. 的 I 型装置(篮法), 用 900 ml 的 0.1N HCl, 在 37°C 下, 以 100rpm 旋转速度测试实施例 3 制备的药物组合物的溶出速率。实施例 3 制备的药物组合物的溶出曲线概述于表 6。

表 6

样品	溶解%			
	15 min	30 min	45 min	60 min
实施例 3 (硬度=7 SCU)	96	96	96	96

[00046] 对实施例 1 (湿法制粒)和 4 (直接压制法)制备的药物组合物测试混合均匀度。从贮藏容器的不同位置对最终混合物抽取 10 个样品, 对每个样品进行测试分析。结果概述于表 7, 其中“RSD”是指相对标准偏差。

表 7

样品	混合均匀度
实施例 1	101.8%, RSD 1.2%
实施例 4	101.2%, RSD 5.4%

[00047] 来自实施例 1 的本发明样品的 RSD 限度显著低于 5.0%, 这是 FDA 可接受的, 而比较实施例 4 为 5.4%。因此, 如表 7 所述的,

通过湿法制粒制备的本发明粒状美金刚组合物落入可接受的 RSD 限度内；而通过直接压制法制备的那些落在可接受的 RSD 限度之外，即缺乏均匀度。

[00048] 此外，如以上提供的数据所示，优选通过湿法制粒制备的本发明的该粒状美金刚组合物具有优良的物理和化学性质。此外，考虑到物理加工，发现制备美金刚片剂的优选方法是湿法制粒。当使用湿法制粒时，没有必要生产更硬的片剂以避免沾粘，并且没有必要增加混合时间以达到良好的混合均匀度。

#### 实施例 5: 通过干法制粒制备的美金刚组合物

[00049] 将盐酸美金刚 (5 mg/片)、一水合乳糖 (35 mg/片)、聚维酮 (1 mg/片)、交联羧甲基纤维素钠 (7 mg/片)、和硬脂酸镁 (0.5 mg/片) [部分 I] 混合以形成混合物。然后将该混合物压缩或压制，然后再研磨以形成颗粒。然后将所得颗粒与交联羧甲基纤维素钠 (2 mg/片)、微晶纤维素 (32.5 mg/片)、和胶体二氧化硅 (1 mg/片) [部分 II] 以及硬脂酸镁 (1 mg/片) [部分 III] 混合以形成组合物。总混合时间为 30 分钟。成分概述于表 8。

表 8

<u>成分</u>	<u>(mg/片)</u>
部分 I:	
美金刚 HCl	5
一水合乳糖	35
微晶纤维素	35
聚维酮	1
交联羧甲基纤维素钠	7
硬脂酸镁	0.5
部分 II	
交联羧甲基纤维素钠	2
微晶纤维素	32.5
胶体二氧化硅	1

部分 III	
硬脂酸镁	1
OPADRY®	4
总计	124

### 实施例 6: 通过干法制粒制备的美金刚组合物

[00050] 将盐酸美金刚 (10 mg/片)、一水合乳糖 (50 mg/片)、微晶纤维素 (100 mg/片)、交联羧甲基纤维素钠 (8 mg/片)、和硬脂酸镁 (1 mg/片) [部分 I] 混合以形成混合物。然后将该混合物压缩或压制, 然后研磨以形成颗粒。然后将所得颗粒与交联羧甲基纤维素钠 (4 mg/片)、一水合乳糖 (50 mg/片)、和滑石粉 (5 mg/片) [部分 II] 以及硬脂酸镁 (2 mg/片) [部分 III] 混合以形成组合物。总混合时间为 30 分钟。成分概述于表 9。

表 9:

<u>成分</u>	<u>(mg/片)</u>
部分 I	
美金刚 HCl	10
一水合乳糖	50
微晶纤维素	100
交联羧甲基纤维素钠	8
硬脂酸镁	1
部分 II	
交联羧甲基纤维素钠	4
一水合乳糖	60
滑石粉	5
部分 III	
硬脂酸镁	2
OPADRY®	8

总计

248

[00051] 如果所选赋形剂对水敏感，或者如果发现含水处理会加速降解过程，则干法制粒作为湿法制粒的备选方案是有利的。有助于通过湿法制粒制备的组合物的若干优点可以通过示例性方法使用干法制粒、经碾压或“压制”而实现。

[00052] 虽然明显的是，本文公开的本发明充分适合于实现上文所述目的，应当理解，本领域技术人员可以设计出众多修饰和实施方案。因此，所附权利要求将覆盖落入了本发明真正的精神和范围内的所有的这些修饰和实施方案。