

[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 200610113468.7

[51] Int. Cl.

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61K 31/13 (2006.01)*

*A61K 47/38 (2006.01)*

*A61P 25/16 (2006.01)*

[43] 公开日 2008 年 4 月 2 日

[11] 公开号 CN 101152153A

[22] 申请日 2006.9.29

[21] 申请号 200610113468.7

[71] 申请人 北京德众万全药物技术开发有限公司  
地址 100097 北京市海淀区四季青金庄 3 号  
万全大厦

[72] 发明人 岳本花

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

一种含有雷沙吉兰的药用组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种口服固体药用组合物，含有 0.5%~3% 重量份的雷沙吉兰及其盐、低于 60% 重量份的五元醇和/或六元醇和 0.5~3% 重量份的有机酸，用于治疗帕金森氏病。

1. 一种口服固体药用组合物，含有 0.5%~3%重量份的雷沙吉兰及其盐、不低于 40%且低于 60%重量份的五元醇和/或六元醇和 0.5~3%重量份的有机酸。
2. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于所述五元醇和/或六元醇，选自甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇中的一种或几种的混合物，优选甘露醇或山梨醇。
3. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于所述的有机酸，选自柠檬酸、硬脂酸、酒石酸中的一种或几种的混合物，优选硬脂酸。
4. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其特征在于所述的辅料包含填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂中的一种或几种的混合物。
5. 根据权利要求 4 所述的药用组合物，其特征在于所述的润滑剂选自 0.5%~4%重量份的微粉硅胶或滑石粉。
6. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其为片剂、胶囊或分散片形式，各组分的比例为：

| 原辅料名称   | 百分比（%，重量） |
|---------|-----------|
| 甲磺酸雷沙吉兰 | 3.12      |
| 甘露醇     | 45.00     |
| 微晶纤维素   | 33.38     |
| 淀粉      | 15.00     |
| 微粉硅胶    | 0.50      |
| 滑石粉     | 1.00      |
| 硬脂酸     | 2.00      |
| 总计      | 100.00    |

7. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其为片剂、胶囊或分散片形式，各组分的比例为：

| 原辅料名称    | 百分比（%，重量） |
|----------|-----------|
| 甲磺酸雷沙吉兰  | 1.56      |
| 山梨醇      | 58.00     |
| 预交化淀粉    | 17.94     |
| 淀粉       | 15.00     |
| 交联羧甲纤维素钠 | 4.00      |
| 微粉硅胶     | 0.50      |
| 滑石粉      | 1.00      |
| 柠檬酸      | 2.00      |
| 总计       | 100.00    |

8. 根据权利要求1所述的药用组合物，其为片剂、胶囊或分散片形式，各组分的比例为：

| 原辅料名称    | 百分比（%，重量） |
|----------|-----------|
| 甲磺酸雷沙吉兰  | 1.56      |
| 山梨醇      | 58.00     |
| 微晶纤维素    | 30.54     |
| 交联羧甲纤维素钠 | 6.00      |
| 橘子粉末香精   | 0.50      |
| 阿司巴坦     | 0.50      |
| 滑石粉      | 2.00      |
| 硬脂酸      | 0.90      |
| 总计       | 100.00    |

## 一种含有雷沙吉兰的药用组合物

### 技术领域

本发明涉及一种药用组合物，特别是一种新型治疗帕金森氏病的雷沙吉兰口服固体药用组合物。

### 背景技术

帕金森氏病是继阿尔茨海默病之后的第二大神经慢性疾病，帕金森氏病的发病主要是由于大脑黑质—纹状体系统中多巴胺能神经元进行性变性，导致纹状体的主要运动区域中神经递质多巴胺的耗竭所致。

目前治疗帕金森氏病的药物有左旋多巴、DA受体激动剂、MAO-B抑制剂、COMT抑制剂。自20世纪60年代以来左旋多巴始终是治疗帕金森氏病的主力军，左旋多巴虽然有其不可取代的优越性，但仅仅是作为DA的前体来补充DA含量，容易出现严重的并发症。相对于左旋多巴雷沙吉兰具有更好的安全性，能改善运动和认知功能，可以单独用于早期帕金森氏病患者的治疗。

EP0436492公开了雷沙吉兰在治疗帕金森氏病、记忆障碍等方面疾病的应用，公开了雷沙吉兰以口服固体制剂、液体制剂、乳膏、透皮制剂等剂型给药均起一定作用。

WO9511016公开了雷沙吉兰在治疗脑神经退化、脑缺血、脑外伤、神经分裂疾病等方面的应用，实施例公开了采用乳、微晶纤维素、淀粉、羧甲淀粉钠制备片剂，液体制剂、糖浆等剂型的处方组成，但制剂稳定性不佳；

WO9718523公开了一种稳定的药物组合物，含有至少为60%重量份的五元醇和/或六元醇，在其最优选的实施例中还含有柠檬酸和硬脂酸镁。但口服大量的甘露醇会产生腹泻、过敏反应。因此，有必要克服上述缺陷的，提供一种新的雷沙吉兰药物组合物

### 发明内容

本发明的目的是提供一种稳定的治疗帕金森氏病的雷沙吉兰口服固体药用组合物，甘露醇用量较少，稳定性较好。

本申请人致力于研制开发含有少量甘露醇且稳定性较好的制剂,申请人在大量的实验过程中惊奇的发现,与 WO9718523 的启示于教导相反,含量低于 60%重量份的甘露醇时,同样可以获得稳定性良好的雷沙吉兰口服固体制剂。

本发明提供的药用组合物,含有 0.5%~3%重量份的雷沙吉兰及其盐、40%~60%重量份的五元醇和/或六元醇、0.5~3%重量份的有机酸。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的 40%~60%重量份的五元醇和/或六元醇,选自甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖醇中的一种和/或几种混合物。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的五元醇和/或六元醇最优选甘露醇、山梨醇。

本发明提供的药用组合物,为片剂、胶囊或分散片形式。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的有机酸可选自于硬脂酸、柠檬酸或酒石酸。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的有机酸最优选硬脂酸。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的辅料含有填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂或矫味剂。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的填充剂还可含有淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素中的一种或几种的混合物。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的粘合剂可选自于聚维酮、羧甲基纤维素钠、淀粉浆、预胶化淀粉、明胶、黄原胶、不同浓度乙醇、水中的一种或几种的混合物,重量为 2%~20%重量份。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的崩解剂可选自于交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素中的一种或几种混合物,重量为 2%~10%重量份。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的润滑剂可选自于硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种的混合物,重量为 0.5%~3%重量份的滑石粉、微粉硅胶,重量为 0.2%~0.5%硬脂酸镁。

本发明提供的药用组合物,作为适合本发明的矫味剂可选自于阿司巴坦、三氯蔗糖、甜菊甙、明胶、黄原胶、乙基纤维素、丙烯酸树脂、糖精钠、香精、甜蜜素、香精、薄荷脑中的一种或几种的混合物。

### 具体实施方式

下面对本发明作进一步的详细说明，但不仅仅局限于下述实施例。

#### 实施例 1:

| 原辅料名称   | 百分比 (%) | mg    |
|---------|---------|-------|
| 甲磺酸雷沙吉兰 | 3.12    | 3.12  |
| 甘露醇     | 45.00   | 45.00 |
| 微晶纤维素   | 33.38   | 33.38 |
| 淀粉      | 15.00   | 15.00 |
| 微粉硅胶    | 0.50    | 0.50  |
| 滑石粉     | 1.00    | 1.00  |
| 硬脂酸     | 2.00    | 2.00  |
| 总计      | 100.00  | 100   |

制备工艺:

1. 将原辅料粉碎、过筛，备用。
2. 称取处方量的甲磺酸雷沙吉兰、甘露醇、微晶纤维素、淀粉按等量递加原则混合均匀，得固体混合物。
3. 将固体混合物中加淀粉浆制粒，干燥，整粒。
4. 计算收率，外加微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸，混合，装胶囊。

#### 实施例 2:

| 原辅料名称    | 百分比 (%) | mg     |
|----------|---------|--------|
| 甲磺酸雷沙吉兰  | 1.56    | 1.56   |
| 山梨醇      | 58.00   | 58.00  |
| 预交化淀粉    | 17.94   | 17.94  |
| 淀粉       | 15.00   | 15.00  |
| 交联羧甲纤维素钠 | 4.00    | 4.00   |
| 微粉硅胶     | 0.50    | 0.50   |
| 滑石粉      | 1.00    | 1.00   |
| 柠檬酸      | 2.00    | 2.00   |
| 总计       | 100.00  | 100.00 |

**制备工艺:**

1. 将原辅料粉碎、过筛, 备用。
2. 称取处方量的甲磺酸雷沙吉兰、山梨醇、微晶纤维素、预交化淀粉、淀粉按等量递加原则混合均匀, 得固体混合物。
3. 将固体混合物中加淀粉浆制粒, 干燥, 整粒。
4. 计算收率, 外加微粉硅胶、滑石粉、柠檬酸, 混合, 压片。

**实施例 3:**

| 原辅料名称   | 百分比 (%) | mg     |
|---------|---------|--------|
| 甲磺酸雷沙吉兰 | 3.12    | 3.12   |
| 甘露醇     | 42.00   | 42.00  |
| 微晶纤维素   | 43.88   | 43.88  |
| 羧甲淀粉钠   | 8.00    | 8.00   |
| 香精      | 0.50    | 0.50   |
| 三氯蔗糖    | 0.1     | 0.1    |
| 薄荷脑     | 0.50    | 0.50   |
| 硬脂酸镁    | 0.50    | 0.50   |
| 柠檬酸     | 1.50    | 1.50   |
| 总计      | 100.00  | 100.00 |

**制备工艺**

1. 将原辅料粉碎、过筛, 备用。
2. 称取处方量的甲磺酸雷沙吉兰、甘露醇、微晶纤维素、羧甲淀粉钠按等量递加原则混合均匀, 得固体混合物。
3. 将固体混合物中加 50%乙醇制粒, 干燥, 整粒。
4. 计算收率, 外加香精、三氯蔗糖、薄荷脑、硬脂酸镁、柠檬酸, 混匀, 压片。

**实施例 4:**

| 原辅料名称    | 百分比 (%) | mg     |
|----------|---------|--------|
| 甲磺酸雷沙吉兰  | 1.56    | 1.56   |
| 山梨醇      | 58.00   | 58.00  |
| 微晶纤维素    | 30.54   | 30.54  |
| 交联羧甲纤维素钠 | 6.00    | 6.00   |
| 橘子粉末香精   | 0.50    | 0.50   |
| 阿司巴坦     | 0.50    | 0.50   |
| 滑石粉      | 2.00    | 2.00   |
| 硬脂酸      | 0.90    | 0.90   |
| 总计       | 100.00  | 100.00 |

**制备工艺**

5. 将原辅料粉碎、过筛，备用。
6. 称取处方量的甲磺酸雷沙吉兰、山梨醇、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠按等量递加原则混合均匀，得固体混合物。
7. 将固体混合物中加 50%乙醇制粒，干燥，整粒。
8. 计算收率，外加橘子粉末香精、阿司巴坦、滑石粉、硬脂酸，混匀，压片。

**实施例 5:**

| 原辅料名称   | 百分比 (%) | mg    |
|---------|---------|-------|
| 甲磺酸雷沙吉兰 | 2.45    | 3.12  |
| 甘露醇     | 51.25   | 64.06 |
| 微晶纤维素   | 45      | 56.25 |
| 硬脂酸     | 1       | 1.25  |
| 硬脂酸镁    | 0.3     | 0.375 |
| 总计      | 100     | 125   |



制备工艺:

1. 将原辅料粉碎、过筛, 备用。
2. 称取处方量的甲磺酸雷沙吉兰、乳糖、甘露醇按等量递加原则混合均匀, 得固体混合物。
3. 将固体混合物中加水制粒, 干燥, 整粒。
4. 计算收率, 外加硬脂酸镁、酒石酸, 混合, 装胶囊。

**实施例 6:** 按照实施例 2 制备的样品之加速稳定性结果见下表:

| 时间 (月) | 性状     | 含量 (%) | 溶出度 (%) | 有关物质 % |
|--------|--------|--------|---------|--------|
| 0      | 类白色圆形片 | 99.23  | 98.91   | 0.21   |
| 1      | 类白色圆形片 | 101.0  | 100.7   | 0.22   |
| 2      | 类白色圆形片 | 98.25  | 99.12   | 0.24   |
| 3      | 类白色圆形片 | 98.14  | 98.76   | 0.25   |
| 6      | 类白色圆形片 | 99.07  | 98.35   | 0.30   |

**实施例 7:** 按照实施例 2 制备的样品之长期稳定性结果见表:

| 时间 (月) | 性状     | 含量 (%) | 溶出度 (%) | 有关物质 % |
|--------|--------|--------|---------|--------|
| 0      | 类白色圆形片 | 99.23  | 98.91   | 0.21   |
| 3      | 类白色圆形片 | 99.15  | 99.41   | 0.23   |
| 6      | 类白色圆形片 | 98.09  | 98.12   | 0.23   |
| 9      | 类白色圆形片 | 98.26  | 97.98   | 0.26   |
| 12     | 类白色圆形片 | 97.07  | 98.05   | 0.32   |
| 18     | 类白色圆形片 | 97.84  | 97.66   | 0.35   |

处方中含有 40%~60%重量份的五元醇和/或六元醇、0.5%~3.0%重量份有机酸制成的制剂加速六个月和长期 18 个月稳定性较好。