

[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 200710122142.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/428 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 25 日

[11] 公开号 CN 101390854A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/32 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

[22] 申请日 2007.9.21

[21] 申请号 200710122142.5

[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 吕青远

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种含有利鲁唑的药用组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种稳定的药用组合物，该组合物含有活性成分利鲁唑和药学上可接受的辅料。临床上主要用于肌萎缩性侧索硬化症的治疗。

1. 一种稳定的药用组合物, 其特征在于含有利鲁唑和药学上可接受的辅料。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述的利鲁唑占组合物重量为 10%~30%。
3. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其特征在于所述的辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂。
4. 根据权利要求 3 所述的组合物, 其特征在于所述的填充剂包括水溶性填充剂和水不溶性填充剂, 占组合物重量为 40%~80%。
5. 根据权利要求 4 所述的组合物, 其特征在于所述的水溶性填充剂选自乳糖、山梨醇、甘露醇、蔗糖中的一种或几种混合物, 水不溶性填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、淀粉、膨速中的一种或几种混合物。
6. 根据权利要求 4 所述的组合物, 其特征在于所述的填充剂至少含有一种水溶性填充剂。
7. 根据权利要求 3 所述的组合物, 其特征在于所述的崩解剂选自羧甲基淀粉钠、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中的一种或几种混合物, 占组合物重量的 3~15%。
8. 根据权利要求 3 所述的组合物, 其特征在于所述的崩解剂占组合物重量的 5%~8%。

一种含有利鲁唑的药用组合物

技术领域

本发明设计一种药物组合物，特别是一种含有利鲁唑的药用组合物。

背景技术

利鲁唑（2-氨基-6-三氟甲氧基-苯并噻唑）属苯噻唑类化合物，具有明确的药理活性，它主要通过抑制钠通道的激活和减少谷氨酸的释放等机制产生神经保护、抗惊厥、抗抑郁、镇静和抗躯体依赖等药理作用。

肌萎缩性侧索硬化症是一种运动神经元疾病，以肌肉无力、肌肉挛缩、肌束颤动以及萎缩为主要临床表现，该病会影响咽喉部肌肉，使患者出现言语和吞咽困难；亦可累及呼吸肌，导致呼吸困难而死亡。虽然肌萎缩性侧索硬化症的发病机理尚未完全阐明，但有学说认为谷氨酸在此疾病中是造成细胞死亡的原因。利鲁唑通过抑制脑内神经递质（谷氨酸及天冬氨酸）的释放，抑制兴奋性氨基酸的活性及稳定电压依赖性钠通道的失活状态来表现其神经保护作用，多种体外细胞模型均证明了利鲁唑可减少兴奋性递质的毒性作用，增加细胞的存活率，目前已成功用于治疗肌萎缩性侧索硬化症并减弱疾病的发展，具有广阔的应用前景。

利鲁唑是一种难溶性的化合物，其溶出是药物在体内吸收和利用的限速步骤，常用的提高固体制剂溶出的方法主要有：改进处方中粘合剂崩解剂等的选择、改进原辅料混合工艺、固体分散技术及环糊精包合技术。目前，利鲁唑的相关专利多以其药理药效作用为主，对如何提高其固体制剂的溶出尚未有人深入探讨。

WO94/13288 中公开了一种含有利鲁唑及其盐的组合物及其在治疗外伤引起的神经性损害中的用量。

CN1780620 中公开了利鲁唑在治疗和/或预防神经或脑疾病和/或损伤的局部药物方面的用途，以及含有利鲁唑和/或损伤有效的药剂的局部组合制剂，该专利实施例中公开了一组含有利鲁唑的乳剂，含有利鲁唑，单硬脂酸甘油酯 60，十六醇，中碳链甘油三酯，白凡士林，聚乙二醇-20-单硬脂酸甘油酯，丙二醇，纯净水，但是乳剂存在乳剂易分层、生物利用度低、稳定性不稳定等缺点，本实验力致研制一种口服固体给药剂型，提高药物生物利用度和稳定性。

CN1326348 中公开了 α -生育酚和利鲁唑或该化合物在药学上可以接受的盐的缔合物以及这种缔合物在治疗肌萎缩性侧索硬化方面的用途。

发明内容

本发明的目的是提供一种含有神经系统类药物利鲁唑的药用组合物，这种组合物通过改进填充剂的选择，从而可以使活性成分利鲁唑更好的溶出。

本发明所提供的组合物，是一种含有可溶性填充剂的组合物，具有提高组合物溶出度的优点。

本发明所提供的组合物，是一种口服固体给药剂型，具有服用方便、易于携带，储藏稳定的优点。

本发明所提供的组合物，作为适合本发明的利鲁唑占组合物重量的 10%~30%。

本发明所提供的组合物，作为适合本发明的辅料含有填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂。

本发明所提供的组合物，作为适合本发明的填充剂含有水溶性填充剂和水不溶性填充剂，占组合物重量的 40%~80%，其中水溶性填充剂可选自乳糖、山梨醇、甘露醇、蔗糖中的一种或几种混合物，水不溶性填充剂可选自微晶纤维素、磷酸氢钙、淀粉预、胶化淀粉中的一种或几种混合物。

本发明所提供的组合物，作为适合本发明的填充剂至少含有水溶性填充剂中的一种或几种辅料。

本发明经过选择，所述辅料中粘合剂可选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、海藻酸钠中的一种或几种混合物。

本发明经过选择，所述辅料中崩解剂可选自羧甲基淀粉钠、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中的一种或几种混合物，占组合物重量的 3~25%，优选重量为 5~8%。

具体实施方式

通过以下实施例来对本发明的医药组合物做进一步具体说明，但并不仅限于以下实例。

实施例 1:

组分	重量百分比 (%)
利鲁唑	10
甘露醇	35
微晶纤维素	42.5
聚乙烯吡咯烷酮	3.5
L-HPC (内加)	4
L-HPC (外加)	4
硬脂酸镁	1.0
Total	100

制备方法:

称取处方量的利鲁唑、甘露醇、微晶纤维素、L-HPC 混合均匀, 称取聚乙烯吡咯烷酮配成水溶液作为粘合剂制粒, 外加剩余部分的 L-HPC, 加入硬脂酸镁, 混合, 压片, 即得。

实施例 2:

组分	重量百分比 (%)
利鲁唑	15.0
淀粉	27.5
山梨醇	48.0
交联聚维酮	5.0
羟丙甲基纤维素	2.5
微粉硅胶	2.0
Total	100

制备方法:

称取处方量的利鲁唑、淀粉、山梨醇、交联聚维酮混合均匀, 称取羟丙甲基纤维素配成水溶液作为粘合剂制粒, 外加微粉硅胶混合均匀, 装入胶囊, 即得。

实施例 3:

组分	重量百分比 (%)
利鲁唑	21.5
微晶纤维素	27.0
乳糖	40.0
交联聚维酮	4.0
交联聚维酮	4.0
羟丙甲基纤维素	2.5
硬脂酸镁	1.0
Total	100

制备方法:

称取处方量的利鲁唑、乳糖、微晶纤维素、部分交联聚维酮混合均匀，称取羟丙甲基纤维素配成水溶液作为粘合剂制粒，外加剩余部分的交联聚维酮，加入硬脂酸镁，混合，压片，即得。

实施例 4:

组分	重量百分比 (%)
利鲁唑	28.5
磷酸氢钙	25.0
微晶纤维素	35.0
低取代羟丙基纤维素	6.5
羟丙甲基纤维素	2.5
硬脂酸镁	2.5
Total	100

制备方法:

称取处方量的利鲁唑、磷酸氢钙、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素混合均匀，称取海藻酸钠配成水溶液作为粘合剂制粒，加入硬脂酸镁，混合，压片，即得。

实施例 3 和实施例 4 的溶出度比较表

时间	5 min	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
实施例 3						
溶出度 (%)	48.8	69.4	83.7	93.3	97.1	97.2
实施例 4						
溶出度 (%)	40.1	55.3	75.2	88.1	90.2	91.1

结果表明：实施例 3 制得样品在各个时间点的溶出均优于实施例 4 的样品。