

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/519

A61K 9/48 A61P 31/12

A61P 11/00 A61P 7/02

A61P 9/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410068903. X

[43] 公开日 2005 年 3 月 2 日

[11] 公开号 CN 1586484A

[22] 申请日 2004. 7. 12
[21] 申请号 200410068903. X
[71] 申请人 北京瑞伊人科技发展有限公司
地址 100037 北京市海淀区西三环北路甲 105
号科原大厦 B 座 306 室
共同申请人 安 英
[72] 发明人 庄大伟 孙丽红 王卓睿 王嘉瑜
张志宏

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 双嘍达莫软胶囊制剂及其制备方法
[57] 摘要

本发明公开了一种双嘍达莫软胶囊及其制造工艺。产品由药液和囊壳两大部分构成，药液含有双嘍达莫、基质、稳定剂，囊壳中含有明胶，甘油，水以及防腐剂、避光剂。与现有双嘍达莫的剂型相比更适合儿童及生活不能自理的患者服用。且有生物利用度较高，稳定性好的优势，含量准确、均匀性好、外形美观，味道与气味刺激性不强，易被接受，服用极为方便。

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

- 1、一种双嘧达莫软胶囊，由药液和囊壳两大部分构成，其特征是药液按重量每粒含有双嘧达莫 5-50mg、并含有基质 40-500mg、稳定剂 0.4-500mg，囊壳中含有 10 份重量的明胶，3-6 份重量的甘油，10 份重量的水以及适量防腐剂、避光剂。
- 2、如权利要求 1 所说的双嘧达莫软胶囊，其特征是可制成普通软胶囊和胶囊型滴剂两种形式。
- 3、如权利要求 2 所说的双嘧达莫软胶囊，其特征是胶囊型滴剂可制成葫芦形，椭圆形等异型软胶囊。
- 4、如权利要求 1 所说的双嘧达莫软胶囊，其特征是基质为液态聚乙二醇、甘油及植物油中的一种或几种；稳定剂为乙基纤维素、PEG6000、蜂蜡、羟丙基纤维素、单硬酯酸铝、卵磷脂、司盘-80 中的一种或几种。
- 5、如权利要求 1 所说的双嘧达莫软胶囊，其特征是防腐剂为羟苯乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯中的一种或几种；避光剂为氧化铁、姜黄素、柠檬黄、二氧化钛中的一种或几种。
- 6、如权利要求 1 所说的双嘧达莫软胶囊，其特征是它的制备工艺包括以下步骤：将明胶、甘油、水、防腐剂、避光剂置化胶罐中，再将此混合物加热至 70~80° C 左右，混合均匀，抽真空，过滤，保温静置，待用；取处方量的基质、稳定剂，加热熔化，再加入处方量的双嘧达莫于混合器内，充分混合，脱气后于软胶囊制造机中压制后，将滴剂置定型机中定型，洗涤干燥后，即得。
- 7、如权利要求 1 所说的双嘧达莫软胶囊，其特征是临床可用于治疗多种儿童病毒性感染疾病、免疫性疾病。例如小儿上呼吸道感染（感冒）、流行性腮腺炎、小儿秋冬季腹泻、水痘和带状疱疹、新生儿硬肿症、病毒性肝炎、乙型病毒性脑炎等。

双嘧达莫软胶囊制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及双嘧达莫软胶囊制剂及其制备方法，属于药品及其制备的技术领域。

技术背景

双嘧达莫（dipyridamole 又名潘生丁）是 1961 年由西德贝林格公司开发的扩张冠状动脉血管、抗血小板凝集的药物。近年来，随着对其药理作用的进一步了解，发现双嘧达莫还具有：1. 广谱抗病毒作用，它能抑制小 RNA 病毒、正粘液病毒和某些 DNA 病毒，能抑制病毒特异增殖过程；2. 诱生干扰素活性，增强免疫应答作用，增加机体抗病毒能力，调节异常的免疫反应和减轻免疫损伤。3. 改善微循环，加速血流。这些作用为这一老药开辟了新的应用途径，临床可用于治疗多种病毒性感染疾病、免疫性疾病。由于毒副作用小、安全速效，双嘧达莫在儿科系统疾病的治疗上取得良好的疗效，例如小儿上呼吸道感染（感冒）、流行性腮腺炎、小儿秋冬季腹泻、水痘和带状疱疹、新生儿硬肿症、病毒性肝炎、乙型病毒性脑炎等，在儿科临床上具有相当广阔的前景。目前双嘧达莫在临床上多为片剂、注射剂及缓释胶囊剂等适合成人使用的剂型，没有儿童专用剂型。而儿童在生理和心理上与成人相比具有很多特殊性，身体各系统发育不健全，吞咽能力差，生活自理的能力不强，给药依从性差，用药上应有所不同，因此迫切需要开发一种适合儿童服用的剂型，使儿童临床用药更安全、方便、经济。同样对于和儿童相似生活自理能力较差的患者，例如老年患者，痴呆症患者等临床上也急需一种合适的药物剂型。

发明内容

本发明的目的就是针对现有双嘧达莫的剂型多适用于成人服用，提供一种儿童及生活不能自理的患者服用安全、方便的双嘧达莫软胶囊剂型及其制备工艺。本发明易包装、运输、贮藏、与片剂相比较，不经过压缩过程，所以崩解及分散速度快，有生物利用度较高的优势，含量准确、均匀性好、外形美观，味道与气味刺激性不强，易被接受，尤其是制成异型软胶囊也可称其为胶囊型滴剂，可刺破后滴入口中，服用极为方便，非常适合儿童及生活不能自理的患者使用。

本发明由药液和囊壳两大部分构成，药液按重量每粒含有 5-50mg 双嘧达莫、并含有基

质 40-500mg、稳定剂 0.4-500mg，囊壳中含有 10 份重量的明胶，3-6 份重量的甘油，10 份重量的水以及防腐剂、避光剂。

本发明可含液态聚乙二醇、甘油及植物油中的一种或几种作为基质；含乙基纤维素、PEG6000、蜂蜡、羟丙基纤维素、单硬酯酸铝、卵磷脂、司盘-80 中的一种或几种作为稳定剂；含羟苯乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯中的一种或几种作为防腐剂；氧化铁、姜黄素、柠檬黄、二氧化钛中的一种或几种作为避光剂。本发明的软胶囊中还可以加入任何可药用的辅料，只要加入的辅料安全、无毒性、不相反地破坏本发明的效果。

本发明是口服给药剂型，在本剂型中，双嘧达莫处于混悬液状态，能够克服已有剂型的缺点，生物利用度显著提高，并且在软胶囊的囊材中加入了避光剂，可以阻断日光对药物的影响，从而保护双嘧达莫不受光解，大大提高了本品的稳定性，且满足该类剂型在外观、硬度、崩解度等合理化稳定性方面的标准。该制剂在保证主药剂量适宜的前提下，通过选用辅料和制剂方法，将双嘧达莫制成混悬液包裹于胶皮中制成软胶囊，有利于药物的口服、吸收，达到较高的生物利用度，同时也为临床提供一种更新、更好的剂型选择。

本发明由于是软胶囊，壳内药物与外界隔绝，可防潮，防氧化、避光、药物稳定性好。为证明此特点做了以下加速试验。

加速试验

时间(月)	性状	有关物质(%)	含量%	崩解时限(分钟)
0	光洁无破裂内容无沉淀	0.23	100	10.3
1	光洁无破裂内容无沉淀	0.31	99.7	10.2
2	光洁无破裂内容无沉淀	0.52	100.1	10.7
3	光洁无破裂内容无沉淀	0.56	98.8	10.9
6	光洁无破裂内容无沉淀	0.52	99.2	11.1

具体实施方案

本发明详细组份由下列实施例给出,但本发明的保护范围,不局限于此。

实施例 1

将 1kg 明胶、350g 甘油、1kg 水、适量色素、2.5g 羟苯乙酯置化胶罐中，再将此混合物

加热至 70~80° C 左右，混合均匀，抽真空，过滤，保温静置，待用。取 15g 的乙基纤维素和 276g 的植物油，加热熔化，再加入 15g 的双嘧达莫于混合器内，充分混合，测定含量，待用。于软胶囊制造机中压制后，将滴剂置定型机中定型。洗涤后，滴剂在 30° C 左右干燥 12 小时。

按照实施例 1 的工艺，以下可改变详细组分。

实施例 2

组份	量(g)
双嘧达莫	15
蜂蜡	9
植物油	276

实施例 3

组份	量(g)
双嘧达莫	15
甘油	285

实施例 4

组份	量(g)
双嘧达莫	15
PEG400	282
PEG6000	3

实施例 5

组份	量(g)
双嘧达莫	25
植物油	260
羟丙基纤维素	15

实施例 6

组份	量(g)
双嘧达莫	25
植物油	239
单硬脂酸铝	6
SP-80	30

尽管已经通过具体的实施方案描述了本发明,但某些修改和等效对于精通此领域的技术人员是显见的,且这些变化被认为包括在本发明的范围之内。