

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410094874.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 2 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 100462078C

[22] 申请日 2004.11.18

[21] 申请号 200410094874.4

[73] 专利权人 范敏华

地址 310004 浙江省杭州市环城北路 167  
号 9 号楼 5 楼

[72] 发明人 范敏华

[56] 参考文献

复方戊酸雌二醇片的溶出度研究. 叶金翠  
等. 中国现代应用药学杂志, 第 20 卷第 2 期.  
2003

药物新剂型与新技术. 陆彬主编, 1, 人  
民卫生出版社. 2002

审查员 张 婷

[74] 专利代理机构 杭州丰禾专利事务所有限公司

代理人 王晓峰

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

一种复方戊酸雌二醇片及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种复方戊酸雌二醇口腔崩解片, 本发明也涉及生产这种片剂的方法。一种复方戊酸雌二醇口腔崩解片, 包括 1%~40% 超微粉碎的戊酸二醇和快诺酮混合物, 3%~30% 的崩解剂, 40%~90% 的可溶性稀释剂, 0.1~5% 的粘合剂和 0.5%~2% 的润滑剂。本发明的口腔崩解片在体内具有较好的生物利用度, 在体外提高了溶出度, 而且具备适当的硬度, 有利于包装和运输。该片剂在体内具有较好的生物利用度, 在体外提高了溶出度, 而且具备适当的硬度, 有利于包装和运输。

1. 一种复方戊酸雌二醇片，其特征在于该片剂由以下的成份组成： 1%~40% 超微粉碎的戊酸雌二醇和炔诺酮混合物，3%~30%的崩解剂，40%~90%的可溶性稀释剂，0.1~5%的粘合剂和 0.5%~2%的润滑剂。
2. 如权利要求1所述的一种复方戊酸雌二醇片，其特征在于所述的崩解剂选自低取代羟丙纤维素、淀粉、聚维酮、羧甲基淀粉钠、交聚维酮以及它们的混合物。
3. 如权利要求1所述的一种复方戊酸雌二醇片，其特征在于所述的可溶性稀释剂选自乳糖、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇和麦芽糖醇。
4. 如权利要求1所述的一种复方戊酸雌二醇片，其特征在于所述的粘合剂选自聚维酮、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉浆。
5. 如权利要求4所述的一种复方戊酸雌二醇片，其特征在于所述的粘合剂选自不同交联度的聚维酮。
6. 如权利要求1所述的一种复方戊酸雌二醇片，其特征在于所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、微粉硅胶。
7. 如权利要求1所述的一种复方戊酸雌二醇片的制备方法，其特征在于该方法包括以下步骤：（1）将戊酸雌二醇原料超微粉碎，辅料过筛；（2）将具粘合特性的可溶性稀释剂、崩解剂混合均匀，得混合辅料；（3）将上述步骤所得的戊酸雌二醇与炔诺酮混匀，加入混合辅料，再加入粘合剂，并高速混合；（4）加入润滑剂，混匀压片。

## 一种复方戊酸雌二醇片及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种复方戊酸雌二醇片，本发明也涉及生产这种片剂的方法。

### 背景技术

因戊酸雌二醇为雌二醇的戊酸酯，在水中几乎不溶，按常规制备方法制备的片剂，其生物利用度低下，影响临床疗效。

### 发明内容

本发明的目的主要是提供提高了生物利用度的复方戊酸雌二醇片，此片剂产品质量稳定，同时具有较好硬度，既可便于包装和运输，又便于工业化生产。此片剂在体内提高了生物利用度，在体外提高了溶出度。

为实现上述发明目的，本发明采用了如下技术方案：

一种复方戊酸雌二醇片，包括1%~40%超微粉碎的戊酸雌二醇和炔诺酮混合物，3%~30%的崩解剂，40%~90%的可溶性稀释剂，0.1~5%的粘合剂和0.5%~2%的润滑剂。

所述的崩解剂选自低取代羟丙纤维素、淀粉、聚维酮、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮以及它们的混合物。

所述的可溶性稀释剂选自乳糖、甘露糖醇、木糖醇、山梨糖醇和麦芽糖醇。

所述的粘合剂可选自聚维酮、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉浆，优选自不同交联度的聚维酮。

所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、微粉硅胶。

本发明还公开了一种复方戊酸雌二醇片的制备方法，首先将活性物质戊酸雌二醇和炔诺酮原料超微粉碎，再采用与崩解剂一起制粒，再与其它辅料混合，

采用常规压片设备进行压片，得到符合运输要求的片剂。

该方法包括以下步骤：（1）将戊酸雌二醇原料超微粉碎，辅料过筛；（2）将具粘合特性的可溶性稀释剂、崩解剂混合均匀，得混合辅料；（3）将上述步骤所得的戊酸雌二醇与炔诺酮混匀，加入混合辅料，再加入粘合剂，并高速混合；（4）加入润滑剂，混匀压片。

本发明得到的复方戊酸雌二醇片，在体内具有较好的生物利用度，在体外提高了溶出度，而且具备适当的硬度，有利于包装和运输。

### 具体实施方式

下面通过具体实施例对本发明做进一步的说明。

#### 实施例 1

##### 复方戊酸雌二醇片处方组成

戊酸雌二醇	2.0g
炔 诺 酮	0.7g
乳 糖	49.0g
淀 粉	21.0g
羟丙甲纤维素	2.1g
硬脂酸镁	0.56g
微粉硅胶	0.19g
<hr/>	
制成片剂	1000 片

#### 具体制备：

- （1）将原、辅料过 100 目筛。
- （2）将乳糖、淀粉按处方量混合均匀，得混合辅料。
- （3）将两种药物准确称量，混合均匀，以等量递增稀释法加入混合辅料，混

匀，最后加入羟丙甲纤维素。

(4) 在高速混合机中高速混合 3 分钟，喷雾加入纯水适量，在适宜操作条件下制粒。

(5) 湿颗粒经 16 目筛整粒，加入硬脂酸镁、微粉硅胶，混匀，压片。

### 检测结果：

(1) 按此方法制备的片剂，硬度在 1.5-3kg；

(2) 按此方法制备的片剂，其脆碎度小于 1%。

(3) 按此方法制备的片剂，其溶出度小于 60%。

方法：中国药典 2000 年版二部附录 XC 第三法测定，以含 0.5%十二烷基硫酸钠的 pH7.3 的磷酸盐缓冲液（中国药典 2000 年版二部附录 XVD）为溶出介质，转速为每分钟 100 转，经 120 分钟时，取溶液适量，经滤膜滤过，采用高效液相色谱法测定，以内标法分别计算出每片的溶出量，炔诺酮与戊酸雌二醇的限度分别为标示量的 80%和 70%。

按此方法制备的片剂，戊酸雌二醇的溶出度 120 分钟为 35-60%。

### 实施例 2

#### 复方戊酸雌二醇片处方组成

戊酸雌二醇	2.0g
炔 诺 酮	0.7g
乳 糖	49.0g
淀 粉	21.0g
羟丙甲纤维素	2.1g
硬脂酸镁	0.56g
微粉硅胶	0.19g

制成片剂

1000 片

### 具体制备:

- (1) 将戊酸雌二醇原料经过超细微粉碎, 辅料过 100 目筛。
- (2) 将乳糖、淀粉按处方量混合均匀, 得混合辅料。
- (3) 将两种药物准确称量, 混合均匀, 以等量递增稀释法加入混合辅料, 混匀, 最后加入羟丙甲纤维素。
- (4) 在高速混合机中高速混合 3 分钟, 喷雾加入纯水适量, 在适宜操作条件下制粒。
- (5) 湿颗粒经 16 目筛整粒, 加入硬脂酸镁、微粉硅胶, 混匀, 压片。

### 检测结果:

- (1) 按此方法制备的片剂, 硬度在 1.5-3kg;
- (2) 按此方法制备的片剂, 其脆碎度小于 1%。
- (3) 按此方法制备的片剂, 其溶出度大于 60%。

按此方法制备的片剂, 戊酸雌二醇的溶出度 120 分钟为 60-80%。

### 实施例 3

#### 复方戊酸雌二醇片处方组成

戊酸雌二醇	2.0g
炔 诺 酮	0.7g
乳 糖	49.0g
淀 粉	21.0g
聚维酮 K30	2.1g
硬脂酸镁	0.56g
微粉硅胶	0.19g

制成片剂

1000 片

**具体制备：**

- (1) 将戊酸雌二醇原料经过超细微粉碎，辅料过 100 目筛。
- (2) 将乳糖、淀粉按处方量混合均匀，得混合辅料。
- (3) 聚维酮 K30 配制成 10%的醇溶液。
- (4) 将两种药物准确称量，混合均匀，以等量递增稀释法加入混合辅料，混匀，在高速混合机中高速混合 3 分钟，喷雾加入聚维酮 K30 的醇溶液适量，在适宜操作条件下制粒。
- (5) 湿颗粒经 16 目筛整粒，加入硬脂酸镁、微粉硅胶，混匀，压片。

**检测结果：**

- (1) 按此方法制备的片剂，硬度在 1.5-2.5kg；
- (2) 按此方法制备的片剂，其脆碎度小于 1%，为负值，为 PVP 引湿所致。
- (3) 按此方法制备的片剂，其溶出度大于 65%。

**实施例 4****复方戊酸雌二醇片处方组成**

戊酸雌二醇	2.0g
炔 诺 酮	0.7g
乳 糖	49.0g
淀 粉	21.0g
聚维酮 K25	2.1g
硬脂酸镁	0.56g
微粉硅胶	0.19g
<hr/>	
制成片剂	1000 片

**具体制备:**

- (1) 将戊酸雌二醇原料经过超细微粉碎, 辅料过 100 目筛。
- (2) 将乳糖、淀粉按处方量混合均匀, 得混合辅料。
- (3) 聚维酮 K25 配制成 10%的醇溶液。
- (4) 将两种药物准确称量, 混合均匀, 以等量递增稀释法加入混合辅料, 混匀, 在高速混合机中高速混合 3 分钟, 喷雾加入聚维酮 K30 的醇溶液适量, 在适宜操作条件下制粒。
- (5) 湿颗粒经 16 目筛整粒, 加入硬脂酸镁、微粉硅胶, 混匀, 压片。

**检测结果:**

- (1) 按此方法制备的片剂, 硬度在 1.5-2.5kg;
- (2) 按此方法制备的片剂, 其脆碎度小于 1%, 为负值, 为 PVP 引湿所致。
- (3) 按此方法制备的片剂, 其溶出度大于 70%。

**实施例 5****复方戊酸雌二醇片处方组成**

戊酸雌二醇	2.0g
炔 诺 酮	0.7g
乳 糖	31.0g
淀 粉	30.0g
低取代羟丙甲纤维素	40.0g
羧甲淀粉钠	40.0g
聚维酮 K25	4.5g
硬脂酸镁	0.56g
微粉硅胶	0.20g



制成片剂

1000 片

**具体制备：**

- (1) 将戊酸雌二醇原料经过超细微粉碎，辅料过 100 目筛。
- (2) 称取处方量的乳糖、淀粉；半处方量的低取代羟丙甲纤维素、羧甲淀粉钠，混合均匀，得混合辅料。
- (3) 维酮 K25 配制成 10%的醇溶液。
- (4) 将两种药物准确称量，混合均匀，以等量递增稀释法加入混合辅料，混匀，在高速混合机中再高速混合 3 分钟，喷雾加入聚维酮 K25 的醇溶液适量，在适宜操作条件下制粒。
- (5) 湿颗粒经 16 目筛整粒，加入硬脂酸镁、微粉硅胶及剩余量的低取代羟丙甲纤维素、羧甲淀粉钠，混匀，压片。

**检测结果：**

- (1) 按此方法制备的片剂，硬度在 2.5-4.0kg；
- (2) 按此方法制备的片剂，其脆碎度小于 1%。
- (3) 按此方法制备的片剂，其溶出度大于 85%。

**实施例 6**

**复方戊酸雌二醇片处方组成**

戊酸雌二醇	2.0g
炔 诺 酮	0.7g
乳 糖	31.0g
淀 粉	30.0g
羧甲淀粉钠	40.0g
聚维酮 K25	4.5g

---

硬脂酸镁	0.56g
微粉硅胶	0.20g
制成片剂	1000 片

---

**具体制备:**

- (1) 将戊酸雌二醇原料经过超细微粉碎, 辅料过 100 目筛。
- (2) 称取处方量的乳糖、淀粉; 半处方量的羧甲淀粉钠, 混合均匀, 得混合辅料。
- (3) 维酮 K25 配制成 10% 的醇溶液。
- (4) 将两种药物准确称量, 混合均匀, 以等量递增稀释法加入混合辅料, 混匀, 在高速混合机中再高速混合 3 分钟, 喷雾加入聚维酮 K25 的醇溶液适量, 在适宜操作条件下制粒。
- (5) 湿颗粒经 16 目筛整粒, 加入硬脂酸镁、微粉硅胶及剩余量的羧甲淀粉钠, 混匀, 压片。

**检测结果:**

- (1) 按此方法制备的片剂, 硬度在 2.5-4.0kg;
- (2) 按此方法制备的片剂, 其脆碎度小于 1%。
- (3) 按此方法制备的片剂, 其溶出度大于 75%。