

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>  
**A61K 31/366**  
A61K 9/08 A61K 9/48  
A61P 1/16 A61P 1/04  
A61P 31/12



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410020563.3

[43] 公开日 2005 年 2 月 16 日 [11] 公开号 CN 1579386A

[22] 申请日 2004.5.19  
[21] 申请号 200410020563.3  
[71] 申请人 沈阳药科大学  
地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103 号药大科研处  
[72] 发明人 邓意辉 徐 峰 吴 琼

[74] 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司  
代理人 李宇彤

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 亮菌甲素溶液型制剂及其制备方法  
[57] 摘要

本发明公开了一种亮菌甲素溶液型制剂及其制备方法，它具有药物溶出、分散、吸收更快、疗效个体差异更小，利于疾病治疗的特点。它采用聚乙二醇类溶剂及其与其他溶剂组合的复合溶剂制备溶液型亮菌甲素，及由此制成的溶液型软胶囊剂、溶液型硬胶囊剂及滴剂等溶液型剂型。聚乙二醇类溶剂是分子量为 200~4000 的聚乙二醇。所述的其他溶剂为丙二醇、丙三醇、乙醇、水。称取处方量的聚乙二醇、亮菌甲素加热 45℃~75℃、搅拌溶解后，加入丙三醇、水、稳定剂混均匀，冷却至室温，调 pH 至 3~9，过滤，得溶液，所得溶液可制备成软胶囊剂、硬胶囊剂。

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

1、亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：通过采用聚乙二醇类溶剂及其与其他溶剂组合的复合溶剂制备溶液型亮菌甲素，及由此制成的溶液型软胶囊剂、溶液型硬胶囊剂及滴剂等溶液型剂型。

2、根据权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：聚乙二醇类溶剂是分子量为200~4000的聚乙二醇。

3、根据权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：所述的其他溶剂为丙二醇、丙三醇、乙醇、水。

4、根据权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：所述的聚乙二醇类溶剂与药物的重量比为100: 0.2~100: 10。

5、根据权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：所制备亮菌甲素溶液中可以加入稳定剂、pH调节剂。

6、根据权利要求5所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：所说的稳定剂包括亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、生育酚、醋酸生育酚中的一种或几种混合物；pH调节剂为柠檬酸、酒石酸、盐酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸（氢）钠中的一种或几种混合物，pH范围为：3~9。

7、根据权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：所说的复合溶剂为：聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、乙醇、水，聚乙二醇与丙二醇、丙三醇、乙醇、水的重量比为1:0~1:0~1:0~1:0~1。

8、根据权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：所说的滴剂中可以加入适量的甜味剂、香精。

9、一种如权利要求1所述的亮菌甲素溶液型制剂，其特征在于：称取处方量的聚乙二醇、亮菌甲素加热45~75℃、搅拌溶解后，加入丙三醇、水、稳定剂混均匀，冷却至室温，调pH至3~9，过滤，得溶液，所得溶液可制备成软胶囊剂、硬胶囊剂。

## 亮菌甲素溶液型制剂及其制备方法

### 技术领域:

本发明涉及医药技术领域,确切地说它是亮菌甲素溶液型制剂及其制备方法。

### 背景技术:

亮菌甲素溶液可由亮菌即环菌属假蜜环菌中提取,亦可人工合成,其性状为黄色或浅黄色针状或结晶性粉末,有促进胆汁分泌的作用,对 Oddi's 括约肌有明显的解痉作用。此外,可能尚有促进免疫功能及增强吞噬细胞的吞噬作用,亦可降低血清转氨酶活性,尚能分解黄曲霉菌毒素。适用于急性胆囊炎、慢性胆囊炎急性发作、慢性胃炎及病毒性肝炎等。

亮菌甲素是在民间验方基础上分离,并最终人工合成的利胆药,国外对其研究很少,而国内对其研究亦不多,孙奋治等人的研究表明,麻醉犬静脉注射本品后能松弛总胆管末端括约肌的紧张度,同时能使肝脏分泌胆汁量明显增加。麻醉大白鼠十二指肠给药或肌肉注射本品后,均能促进肝脏分泌胆汁。麻醉犬静脉注射本品后还能引起十二指肠松弛、血压降低、心率减慢,作用均轻度而短暂。小白鼠腹腔注射和口服本品的急性  $LD_{50}$  分别为  $980\text{mg/kg}$  和  $>5000\text{mg/kg}$ 。以人用每天最高剂量的 25~125 倍分别肌肉注射于大白鼠和狗,每天一次,连续三个月,结果未见到明显的毒副作用(孙奋治,等.新利胆药亮菌甲素的药理和毒性研究:药学学报 1981,16(6):401-406)。由于亮菌甲素在乙醇或甲醇中极微溶解,在水中几乎不溶,所制成的注射液需加入多种有机溶媒,包括聚乙二醇 6000、乙醇,同时还加入了吐温 80(郭建兰,等.亮菌甲素注射液稳定性的研究药学通报:1981,16(11):8-11)。虽然,在该处方中采用了聚乙二醇,但聚乙二醇的分子量仅为 6000,所研制的剂型为注射剂,未见口服剂中采用聚乙二醇。

亮菌甲素在水中几乎不溶,现有的口服制剂临床疗效往往不佳,为了提高亮菌甲素的水中溶解度,有文制成聚乙烯吡咯烷酮(PVP)共沉淀物。采用文献的最佳比例(1:5)所制成的共沉淀物,其水中溶解度仅为  $249.97\mu\text{g/ml}$ (郭建兰,等.用共沉法改善亮菌甲素的溶解度 药学通报 1986,21(5):261,263);同时,共沉淀物存在“老化”问题,长期贮存稳定性差。朱家壁等研制了速溶片(朱家壁,亮菌甲素速溶片剂的研制及其利胆作用研究药学学报 1992,27(3):231~235),作者所制的速溶片由淀粉、糊精、适量国产新辅料组成,所制成的速溶片剂在由 13.5ml 稀盐酸和 30%乙醇水溶液组成的溶出介质(总体积为 650ml)中的溶出量比原片剂大大提高,但其体外溶出 63.2%的时间为 8.5 分钟,我们曾将亮菌甲素制成环糊精包合物,大大缩短了亮菌甲素的体外溶出时间,并申请了专利(申请号:02144851.5)。在现有的文献中,未见采用聚乙二醇类溶剂作为口服制剂的溶剂,我们经过大量的试验发现,聚乙二醇类溶剂及其组合溶剂可以溶解亮菌甲素制成溶液,并可利用此溶液制成多种口服制剂。由于在溶液中,药物是

以分子态方式存在，药物的溶出、分散、吸收更快，疗效个体差异更小。口服制剂最适合于长期用药。

### 发明内容：

本发明的目的是通过如下方案实现的，其特征在于：选择聚乙二醇(PEG200、PEG300、PEG400、PEG600)作为溶媒，或辅以其他溶剂、稳定剂、pH调节剂，制备亮菌甲素溶液，聚乙二醇与其他的溶剂配比为：聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、乙醇、水等按一定比例混合。聚乙二醇与丙二醇、丙三醇、乙醇、水的重量比为 1: 0~1: 0~1: 0~1: 0~1，其最佳范围为 1: 0.05~0.5: 0.05~0.5: 0~0.2: 0.1~0.5；聚乙二醇类溶剂与药物的重量比为 100: 0.2~100: 10，其最佳范围为 100: 0.5~100: 3，所得的溶液可用水任意稀释，可制成溶液型软胶囊剂、溶液型硬胶囊剂及滴剂等剂型。聚乙二醇类溶剂是分子量为 200~4000 的聚乙二醇。所述的其他溶剂为丙二醇、丙三醇、乙醇、水。所制备亮菌甲素溶液中可以加入稳定剂、pH调节剂。所说的稳定剂包括亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、生育酚、醋酸生育酚等中的一种或几种混合物；pH调节剂为柠檬酸、酒石酸、盐酸、磷酸、氢氧化钠、碳酸(氢)钠等中的一种或几种混合物，pH范围为：3~9。所说的复合溶剂为：聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、乙醇、水等。所说的滴剂中可以加入适量的甜味剂、香精。

本发明的优点是：由于在溶液中，药物是以分子态方式存在，药物的溶出、分散、吸收更快，疗效个体差异更小，利于疾病的治疗。口服制剂最适合于长期用药。

### 具体实施方式：

下面结合实施例对本发明作进一步的阐明，但不仅局限于所列出的实施例。

#### 实施例 1：亮菌甲素溶液的制备

处方：

亮菌甲素	0.5g
聚乙二醇 200 (PEG200 )	100g
盐酸	适量
香精	适量

制备工艺：

称取处方量的聚乙二醇 200 与亮菌甲素，置于烧杯中，加热 50~60℃、搅拌溶解后，加入盐酸，调 pH 至约 3，冷却至室温，加入香精，过滤，得溶液。所得溶液可制备成滴剂等。

#### 实施例 2：亮菌甲素溶液的制备

处方：

亮菌甲素	2g
聚乙二醇 400 (PEG400 )	100g
丙三醇	10g
柠檬酸	适量
水	2g

### 制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 400、亮菌甲素加热 65~75℃、搅拌溶解后, 加入丙三醇、水, 混均匀, 冷却至室温, 柠檬酸调 pH 至约 5, 过滤, 得溶液。所得溶液可制备成软胶囊剂、硬胶囊剂等。

### 实施例 3: 亮菌甲素溶液的制备

#### 处方:

亮菌甲素	5g
聚乙二醇 400 (PEG400 )	100g
丙三醇	15g
氢氧化钠	适量
蛋白糖	适量
香精	适量
亚硫酸钠	适量
水	80g

#### 制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 400、丙三醇与亮菌甲素, 置于烧杯中, 加热 60℃、搅拌溶解后, 加入水、亚硫酸钠, 混均匀, 冷却至室温, 用氢氧化钠调 pH 至 9, 过滤, 得溶液。所得溶液可制备滴剂等。

### 实施例 4: 亮菌甲素溶液的制备

#### 处方:

亮菌甲素	5g
聚乙二醇 600 (PEG600 )	20g
聚乙二醇 200 (PEG200 )	100g
丙二醇	15g
乙醇	5g
亚硫酸氢钠	0.1g
盐酸	适量
水	5g

#### 制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 600、聚乙二醇 200、丙二醇、乙醇与亮菌甲素, 置于烧杯中, 加热 50℃、搅拌溶解后, 加入水, 混均匀, 冷却至室温, 用盐酸调 pH 至约 6, 得溶液。所得溶液可制备成软胶囊剂、硬胶囊剂。

### 实施例 5: 亮菌甲素溶液的制备

#### 处方:

亮菌甲素	1g
聚乙二醇 400 (PEG400 )	90g
聚乙二醇 800 (PEG800 )	10g
丙三醇	5g
磷酸	适量

氢氧化钠	适量
水	1g

制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 400、聚乙二醇 800、丙三醇与亮菌甲素，置于烧杯中，加热 70℃、搅拌溶解后，加入水，混均匀，冷却至室温，用磷酸与氢氧化钠调 pH 至约 7，得溶液，制成软胶囊剂、硬胶囊剂。

实施例 6: 亮菌甲素溶液的制备

处方:

亮菌甲素	1g
聚乙二醇 200 (PEG200 )	99g
聚乙二醇 4000 (PEG4000 )	1g
丙二醇	2g
乙醇	0.5g
生育酚	0.1g
水	2g

制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 200、聚乙二醇 4000、丙二醇、乙醇、生育酚与亮菌甲素，置于烧杯中，加 60~70℃、搅拌溶解后，加入水，混均匀，冷却至室温，得溶液。所得溶液可制备成软胶囊剂、硬胶囊剂。

实施例 7: 亮菌甲素溶液的制备

处方:

亮菌甲素	5g
聚乙二醇 400 (PEG400 )	35g
聚乙二醇 600 (PEG600 )	15g
丙三醇	50g
氢氧化钠	适量
蛋白糖	适量
香精	适量
防腐剂	适量
亚硫酸钠	0.1g
水	50g

制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 400、聚乙二醇 600、丙三醇、水混匀溶解，加入亮菌甲素，用氢氧化钠调 pH 至约 8，搅拌溶解后，加入亚硫酸钠、蛋白糖、香精，混均匀，冷却至室温，得溶液。所得溶液可制备成滴剂。

实施例 8: 亮菌甲素溶液的制备

处方:

亮菌甲素	1g
聚乙二醇 400 (PEG400 )	99g

聚乙二醇 1000 (PEG1000 )	1g
丙二醇	2g
盐酸	适量
水	2g

制备工艺:

称取处方量的聚乙二醇 400、聚乙二醇 100、丙二醇与亮菌甲素，置于烧杯中，加热 60℃、搅拌溶解后，加入水，混均匀，用盐酸调 pH 至约 4~6，冷却至室温，得溶液。所得溶液可制备成软胶囊剂、硬胶囊剂。

实施例 9: 亮菌甲素溶液剂的药效

一、亮菌甲素在大鼠体内的利胆实验结果

动物: Wister 大鼠，雄性。

器材: 大鼠固定板、胆汁引流管、粗剪刀、手术剪、平镊、眼科镊、眼科剪、止血钳、注射器。

试药: 亮菌甲素; 亮菌甲素溶液 (实施例 2, 自制)。

药物配制: 亮菌甲素用 1% 羧甲基纤维素钠制成水混悬剂; 亮菌甲素溶液可用水任意稀释。

方法:

雄性大鼠 18 只，称重后随机分为 3 组，实验前禁食不禁水 12 小时。实验时每组以戊巴比妥钠 40mg/kg 麻醉后，仰位固定于固定板上，沿腹正中线切开约 2cm，打开腹腔，找到胃幽门部，翻转十二指肠，在十二指肠降部肠系膜中找到白色有韧性的胆管，在其下穿两根丝线，结扎乳头部，向肝脏方向作 V 型切口，插入塑料管，即可见有淡黄绿色胆汁流出，结扎固定塑料管，用试管收集胆汁。手术后待稳定 30 分钟后，先收集 30 分钟胆汁，然后各组大鼠分别按 30mg/kg 的剂量由十二指肠给予药物，阴性对照组注入等容量生理盐水。

给药后每隔 10 分钟收集胆汁一次，共 3 次，记录胆汁流量，以给药前后胆汁变化百分率为统计指标。

$$\text{胆汁流量变化百分率} = \frac{\text{给药后胆汁流量} - \text{给药前胆汁流量}}{\text{给药前胆汁流量}} \times 100\%$$

结果:

结果见下表，

亮菌甲素及其溶液对大鼠胆汁分泌的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

药物	n	胆汁流量变化百分率			
		给药前	给药后 (min)		
		(min)	10	20	30

生理盐水	6	0.21±0.12	-3.08±0.26	-3.01±0.11	-3.20±0.15
亮菌甲素	6	0.23±0.11	16.3±3.80*	18.6±5.12*	16.5±6.22*
亮菌甲素 溶液	6	0.24±0.12	31.2±2.68** <sub>△</sub>	38.8±3.21** <sub>△</sub>	28.8±1.86* <sub>△</sub>

\*P<0.05,\*\*P<0.01 亮菌甲素及溶液与生理盐水组比较; ^P<0.05 溶液组与亮菌甲素组比较。(参考文献 1.陈奇.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1993; 2.李仪奎,王钦茂(主编).中药药理实验方法学.上海:上海科技出版社,1991)

由以上数据可知,将亮菌甲素制成溶液后,不仅具有“起效快”、“疗效高”特点,而且“个体差异小”,利于疾病的治疗。