

[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 200910050801.8

[51] Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 1 月 13 日

[11] 公开号 CN 101623502A

[22] 申请日 2009.5.8

[21] 申请号 200910050801.8

[71] 申请人 华东理工大学

地址 200237 上海市徐汇区梅陇路 130 号

[72] 发明人 高峰 钟建江 陶少林 谢毅妮

王芬 孙军 孙怡 陈香

李英波 王家乐

[74] 专利代理机构 上海三和万国知识产权代理事
务所

代理人 刘立平

权利要求书 2 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

灵芝酸单体 Me 环糊精包合物及其口服固体制剂的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种灵芝酸单 Me 环糊精包合物及其口服固体制剂的制备方法，先取环糊精或者环糊精衍生物置于研钵中，加入水研磨 2 ~ 10min，形成糊状物，取灵芝酸单体 Me 溶解于乙醇加于研钵中，继续研磨 2.5 ~ 3.5h，真空干燥后制得灵芝酸单体 Me 环糊精包合物；再将其制成口服固体制剂。本发明的优点：制备灵芝酸单体 Me 包合物方法简便，可自动控制，易于工业化；口服制剂具有生物利用度较高，疗效好、毒副作用低的优点。

1. 一种灵芝酸单 Me 环糊精包合物的制备方法，其特征在于，具体步骤为：先取环糊精或者环糊精衍生物置于研钵中，加入水研磨 2~10 min，水的份量占环糊精或者环糊精衍生物质量的 10%~20%，形成糊状物，取灵芝酸单体 Me 溶解于乙醇加于研钵中，继续研磨 2.5~3.5h，真空干燥后制得灵芝酸单体 Me 环糊精包合物。

2. 如权利要求 1 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的制备方法，其特征在于，环糊精或者环糊精衍生物与灵芝酸单体 Me 的摩尔比为 1:1~10:1。

3. 如权利要求 1 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的制备方法，其特征在于，所述的环糊精或者其衍生物选自 γ -环糊精、 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、磺酸基- β -环糊精或人工合成的葡萄糖基- β -环糊精中的一种。

4. 如权利要求 3 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的制备方法，其特征在于，所述的环糊精或者其衍生物为 β -环糊精。

5. 如权利要求 1 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的口服固体制剂的制备方法，其特征在于，所述的口服固体制剂选自胶囊剂或者片剂中的一种。

6. 如权利要求 5 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的口服固体制剂的制备方法，其特征在于，灵芝酸单体 Me 环糊精肠溶胶囊剂的制备方法，具体步骤为：灵芝酸单体 Me 环糊精包合物干燥粉碎，过 80 目筛，微晶纤维素干燥，过 80 目筛，按处方量取微粉硅胶和微晶纤维素，以等量递加法混匀，另按处方量取灵芝酸单体 Me 环糊精包合物，仍以等量递加法把灵芝酸单体 Me 包合物与微晶纤维素混匀物混匀后装入空胶囊中；得到灵芝酸单体 Me 肠溶胶囊剂；其中，处方量是指在每 20 粒肠溶胶囊中，灵芝酸单体 Me 环糊精包合物为 2700~2900mg，微晶纤维素为 140~160mg，微粉硅胶为 40~60mg。

7. 如权利要求 5 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的口服固体制剂的制备方法, 其特征在于, 灵芝酸单体 Me 环糊精片剂的制备方法, 具体步骤为: 将灵芝酸单体 Me 环糊精包合物与辅料混合均匀, 其中, 辅料选自淀粉或者羟丙基甲基纤维素, 滴加淀粉浆, 制成软材, 由 14 目筛制粒, 在 45~55℃烘干, 过 16 目筛整粒, 再加硬脂酸镁压片, 得到灵芝酸单体 Me 片剂。

8. 如权利要求 7 所述的灵芝酸单 Me 环糊精包合物的口服固体制剂的制备方法, 其特征在于, 灵芝酸单体 Me 环糊精包合物与辅料的质量比是 1:0.5~1:3。

灵芝酸单体 Me 环糊精包合物及其口服固体制剂的制备方法

【技术领域】

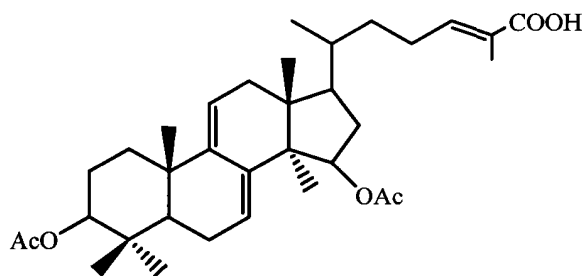
本发明涉及生物医药技术领域，具体地说，是一种灵芝酸单 Me 环糊精包合物及其口服固体制剂的制备方法。

【背景技术】

灵芝酸具有抗肿瘤、抗 HIV-1 病毒、调节免疫、镇痛等功效，是灵芝的主要有效成分之一，灵芝酸单体 Me (GA-Me) 具有增强 NK 细胞活性，提高机体免疫水平，抑制肿瘤生长。胶囊剂 (capsules) 系指将药物填装于空心硬质胶囊中或密封于弹性软质胶囊中而制成的固体制剂，构成上述空心硬质胶囊壳或弹性软质胶囊壳的材料是明胶、甘油、水以及其它的药用材料，但各成分的比例不尽相同，制备方法也不同。

灵芝是我国的名贵药用真菌，它可治疗多种疾病，是滋补强壮、扶正固本、有利于机体保持或恢复稳态。灵芝酸则是近年来从灵芝中分离得到的另一类具有广泛药理活性的物质，是当今灵芝研究的又一热点，研究表明灵芝酸具有抗肿瘤、调节免疫、降血压、降血脂、镇痛等功效，是灵芝的主要有效成分之一。灵芝酸单体 Me (GA-Me, 3 α ,15-diacetoxy-5-lanost -7, 9(11), 24E-trien-26-oic acid,) 是从灵芝酸中提取出来的一种单体，GA-Me 为浅黄色的粉末，具有一定引湿性，无臭，无味，几乎不溶于水，微溶于有机溶剂，其化学结构式如式 (I)，它可以通过调节 IL-2 and IFN- γ 的表达和提高 NK 细胞活性，从而提高机体免疫水平，抑制肿瘤生长，同时，GA-Me 对机体免疫

有一定的调节作用。



I

灵芝酸单体 Me 大鼠体内药物动力学研究表明, GA-Me 在胃液中不稳定, 并且水介质中不溶解, 致使常规剂型片剂、胶囊剂等口服剂型的生物利用度较低, 在疗效方面表现出起效慢、个体差异大等问题。因此提高 GA-Me 在肠道的溶解度将能有效地促进 GA-Me 的吸收, 达到提高口服生物利用度的目的。有日本专利:公开特许公报特开平 4-304890, 公开了灵芝酸的发酵生产工艺, 但所得的产物中灵芝酸的含量仅为 0.46~1.0 毫克/100 毫克干重。钟建江和汤亚杰公开了有关发酵法同时生产灵芝多糖和灵芝酸的专利(专利公开号 CN1375557, CN1316519), 可以高效率生产灵芝酸, 粗灵芝酸的总含量可达 5 毫克/100 毫克, 总产量高达 1 克/升。中国专利公开号 CN1181271 公开了一种高活性灵芝酸多糖和高含量灵芝酸的制备方法, 提取物的得率提高 40%, 中国专利公开号 CN1286119 公开了一种灵芝保健品及其制备方法, 灵芝酸纯度为 15%, 对肿瘤的抑制率达 30%上。中国专利公开号 CN101084905A 公开了体内和体外实验证明: 灵芝酸 T 或灵芝酸 Me 具有显著的抑制人类肿瘤细胞生长或增殖作用, 同时对正常细胞的毒性较小。中国专利公开号 CN101348513A 公开了一种灵芝酸的提取方法及其软胶囊的制备方法; 然而通过制备灵芝酸单体 Me 与环糊精及其衍生物包合物或通过加入环糊精及其衍生物来提高灵芝酸单体 Me 在水中的溶解度、增加灵芝酸单体 Me 的稳定性、

进而提高灵芝酸单体 Me 的生物利用度的方法未见报道。

环糊精为环状低聚糖化合物，结构为中空圆通型，空穴的开口处呈亲水性，空穴的内部呈很强的疏水性。很多分子都能被环糊精分子包嵌在内形成超分子结构。利用环糊精将药物制成包合物后可使液态药物固化，提高药物的稳定性，增大了药物的溶解度，提高药物的生物利用度。

胶囊剂具有如下一些特点：① 能掩盖药物不良嗅味或提高药物稳定性：因药物装在胶囊壳中与外界隔离，避开了水分、空气、光线的影响，对具不良嗅味或不稳定的药物有一定程度上的遮蔽、保护与稳定作用；② 药物在体内起效快：胶囊剂中的药物是以粉末或颗粒状态直接填装于囊壳中，不受压力等因素的影响，所以在胃肠道中迅速分散、溶出和吸收，其生物利用度将高于丸剂、片剂等剂型；③ 液态液药的固体剂型化：含油量高的药物或液态药物难以制成丸剂、片剂等，但可制成胶囊剂，将液态药物以个数计算，服药方便；④ 可延缓药物的释放和定位释药：可将药物按需要制成缓释颗粒装入胶囊中，达到缓释延效作用。

根据囊壳的差别，通常将胶囊剂分为硬胶囊和软胶囊（亦称为胶丸）两大类：

（1）硬胶囊剂（hard capsules）是将一定量的药物（或药材提取物）及适当的辅料（也可不加辅料）制成均匀的粉末或颗粒，填装于空心硬胶囊中而制成；

（2）软胶囊剂（soft capsules）是将一定量的药物（或药材提取物）溶于适当辅料中，再用压制法（或滴制法）使之密封于球形或橄榄形的软质胶囊中；

肠溶胶囊剂（enteric capsules）实际上就是硬胶囊剂或软胶囊剂中的一种，

只是在囊壳中加入了特殊的药用高分子材料或经特殊处理，所以它在胃液中不溶解，仅在肠液中崩解溶化而释放出活性成分，达到一种肠溶的效果，故而称为肠溶胶囊剂。由于 GA-Me 在 pH 值 1-4 的条件下迅速分解，在胃中不稳定，故采用肠溶胶囊。

【发明内容】

本发明的目的在于克服现有技术的不足，提供一种灵芝酸单 Me 环糊精包合物及其口服固体制剂的制备方法。

本发明的目的是通过以下技术方案来实现的：

本发明的目的之一是提供一种灵芝酸单体 Me 环糊精包合物的制备方法，具体步骤为：先取环糊精或者环糊精衍生物置于研钵中，加入水研磨 2~10 min，水的份量占环糊精或者环糊精衍生物质量的 10%~20%，形成糊状物，取灵芝酸单体 Me 溶解于乙醇加于研钵中，继续研磨 2.5~3.5h，真空干燥制备灵芝酸单体 Me 环糊精包合物备用，其中，环糊精或者环糊精衍生物与灵芝酸单体 Me 的摩尔比 1:1~10:1；

所述的环糊精或者其衍生物选自 γ -环糊精、 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、SBE- β -环糊精(磺酸基- β -环糊精)、由其他植物提取或人工合成的葡萄糖基- β -环糊精中的一种；优选 β -环糊精；

所述的灵芝酸单体 Me，为从灵芝中提取出来的一种有效抗肿瘤成份，纯度>99%；

本发明的另外一个目的是提供一种灵芝酸单 Me 环糊精包合物的口服固体制剂的制备方法；

所述的口服固体制剂选自胶囊剂或者片剂中的一种；

灵芝酸单体 Me 环糊精肠溶胶囊剂的制备方法，具体步骤为：灵芝酸单体 Me 环糊精包合物干燥粉碎，过 80 目筛，微晶纤维素干燥，过 80 目筛，按处方量取微粉硅胶和微晶纤维素，以等量递加法混匀，另按处方量取灵芝酸单体 Me 环糊精包合物，仍以等量递加法把灵芝酸单体 Me 包合物与微晶纤维素混匀物混匀后装入空胶囊中；得到灵芝酸单体 Me 肠溶胶囊；其中，处方量是指在每 20 粒肠溶胶囊中，灵芝酸单体 Me 环糊精包合物 2700~2900mg，微晶纤维素 140~160mg，微粉硅胶 40~60mg；

灵芝酸单体 Me 环糊精片剂的制备方法，具体步骤为：将灵芝酸单体 Me 环糊精包合物与辅料混合均匀，其中，辅料选自淀粉或者羟丙基甲基纤维素，滴加淀粉浆，制成软材，由 14 目筛制粒，在 45~55℃烘干，过 16 目筛整粒，再加硬脂酸镁压片，得到灵芝酸单体 Me 片剂；其中，灵芝酸单体 Me 环糊精包合物与辅料的质量比是 1:0.5~1:3。

与现有技术相比，本发明的积极效果是：

(1) 灵芝酸单体 Me (GA-Me) 在水中溶解度极小 (1.06μg/mL)，GA-Me 在 pH 值 1-4 的条件下迅速分解，在胃中不稳定，故采用肠溶胶囊，制剂开发时先制成 GA-Me/β-CD 包合物，提高 GA-Me 溶解度与稳定性，后制成肠溶胶囊，有望提高生物利用度；

(2) 当 GA-Me:β-CD 摩尔比为 1:3 的时候，增溶效果最好，可增加 5 倍 GA-Me 在水中的溶解度；

(3) 采用研磨法制备 GA-Me-β-CD 包合物过程中 β- 环糊精 (β-CD) 仅有 12%发生了降解，这个数值相对于饱和水溶液法和超声法来说是较低的；

(4) 本发明解决了灵芝酸单体 Me 在水中溶解度很小的问题，稳定性提

高;

(5) 本发明的灵芝酸单体 Me 包合物可用于制成各种固体制剂, 所制成的口服制剂具有生物利用度较高, 疗效好、毒副作用低的优点;

(6) 本发明制备灵芝酸单体 Me 包合物方法简便, 可自动控制, 易于工业化。

【具体实施方式】

以下提供本发明灵芝酸单体 Me 环糊精包合物及其口服固体制剂的制备方法的具体实施方式。

实施例 1

灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg, 加入 2ml 乙醇加热使其溶解; 另称取 β -环糊精 120mg 加入 4ml 蒸馏水, 加热搅拌溶解; 搅拌下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液, 维持温度在 50℃, 继续搅拌一小时, 停止加热, 使其逐渐降低至室温, 继续搅拌至溶液剩余 1/5, 经真空干燥/喷雾干燥/冷冻干燥后, 即得灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物。

实施例 2

灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg, 加入 2ml 乙醇加热使其溶解; 另称取 β -环糊精 120mg 加入 4ml 蒸馏水; 超声下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液, 维持温度在 40℃, 继续超声半小时, 停止加热, 使其逐渐降低至室温, 继续超声

至溶液剩余 1/5，减压干燥，即得灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物。

实施例 3

灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg，加入 3ml 乙醇加热使其溶解；另称取 β -环糊精 120mg 加入 5ml 蒸馏水；搅拌下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液，维持温度在 50℃，继续搅拌半小时，停止加热，使其逐渐降低至室温，继续搅拌至溶液剩余 1/10，减压干燥，即得灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物。

实施例 4

灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg，加入 3ml 乙醇加热使其溶解；另称取 β -环糊精 120mg 置于研钵中，加入 3ml 蒸馏水，研磨 30min，使之形成糊状物，在室温下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液，继续研磨 3h。真空干燥，即得灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物。

实施例 5

灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg，加入 3ml 乙醇加热使其溶解；另称取 β -环糊精 120mg 置于研钵中，加入 3ml 蒸馏水，研磨 30min，使之形成糊状物，在室温下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液，继续研磨 3h。抽滤，用 80% 乙醇洗涤三次，减压干燥备用，即得灵芝酸单体 Me- β -环糊精包合物。

实施例 6

灵芝酸单体 Me-羟丙基- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg, 加入 3ml 乙醇加热使其溶解; 另称取羟丙基- β -环糊精包合物 32mg 加 1ml 蒸馏水, 加热搅拌溶解; 搅拌下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液, 维持温度在 40℃, 继续搅拌 1 小时, 停止加热, 使其逐渐降低至室温, 继续搅拌至溶液剩余 1/5, 减压干燥, 即得灵芝酸单体 Me-羟丙基- β -环糊精包合物。

实施例 7

灵芝酸单体 Me-羧丙基- β -环糊精包合物的制备

称取灵芝酸单体 Me 20mg, 加入 3ml 乙醇加热使其溶解; 另称取羟丙基- β -环糊精包合物 200mg 加 6ml 蒸馏水, 加热搅拌溶解; 搅拌下缓慢滴加灵芝酸单体 Me 乙醇溶液, 维持温度在 40℃, 继续搅拌 2 小时, 停止加热, 使其逐渐降低至室温, 继续搅拌至溶液剩余 1/10, 减压干燥, 即得灵芝酸单体 Me-羧丙基- β -环糊精包合物。

实施例 8

灵芝酸单体 Me 环糊精包合物片剂

称取 30.0g 灵芝酸单体 Me 环糊精包合物, 由实施例 4 方法制得, 加入 6.8g 淀粉, 混匀, 滴加 10% 淀粉浆, 制成软材, 过 14 目筛制粒, 50℃ 烘干, 过 16 目筛整粒, 加 1% 硬脂酸镁压片, 共制 100 片, 得灵芝酸单体 Me 环糊精包合物片剂。

实施例 9

灵芝酸单体 Me 环糊精包合物胶囊剂

称取 30.0g 灵芝酸单体 Me 环糊精包合物，由实施例 4 方法制得，与 10.0g 淀粉混匀，装肠溶胶囊，共 100 粒，得灵芝酸单体 Me 环糊精包合物胶囊剂。

实施例 10

灵芝酸单体 Me 环糊精包合物肠溶胶囊剂

称取 30.0g 灵芝酸单体 Me 环糊精包合物，由实施例 4 方法制得，与 10.0g 微晶纤维素混匀，装肠溶胶囊，共 100 粒。灵芝酸单体 Me 环糊精包合物干燥粉碎，过 80 目筛，微晶纤维素干燥，过 80 目筛，按处方量取微粉硅胶和微晶纤维素，以等量递加法混匀，另按处方量取灵芝酸单体 Me 环糊精包合物，仍以等量递加法把灵芝酸单体 Me 包合物与微晶纤维素混匀物混匀后装入空胶囊中；得到灵芝酸单体 Me 肠溶胶囊。

实施例 11

灵芝酸单体 Me 环糊精包合物缓释片

称取 30.0g 灵芝酸单体 Me 环糊精包合物，由实施例 4 方法制得，加入 1.0g 淀粉，6.0g 羟丙基甲基纤维素，混匀，滴加 10%淀粉浆，制成软材，过 14 目筛制粒，50℃烘干，过 16 目筛整粒，加 1%硬脂酸镁混合均匀，压片，共制 100 片，即得灵芝酸单体 Me 环糊精包合物缓释片。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围内。