



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101703479 A

(43) 申请公布日 2010.05.12

(21) 申请号 200910226201.2

(22) 申请日 2009.11.20

(71) 申请人 天津市弗兰德医药科技发展有限公司

地址 300457 天津市天津经济技术开发区第
四大街 80 号

(72) 发明人 魏洪君

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

一种白藜芦醇微丸及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种白藜芦醇微丸制剂,它是由白藜芦醇和药用辅料制备而成,其特征在于药用辅料为赋形剂和粘合剂,白藜芦醇的重量百分含量为 0.2%~10%,赋形剂的重量百分含量 85%~98.8%,粘合剂的重量百分含量为 1%~5%。上述微丸制剂可以按照要求制备成缓释或肠溶制剂。本发明的白藜芦醇微丸制剂溶出率高,生物利用度高,本发明的方法简单、方便、易于操作。

1. 一种白藜芦醇微丸制剂,由白藜芦醇和药用辅料制备而成,其特征在于药用辅料为赋形剂和粘合剂,白藜芦醇重量百分含量为 0.2%~10%,赋形剂重量百分含量为 85%~98.8%,粘合剂的重量百分含量为 1~5%。

2. 根据权利要求 1 所述的一种白藜芦醇微丸制剂制备的缓释剂型。

3. 根据权利要求 1 所述的一种白藜芦醇微丸制剂制备的肠溶剂型。

4. 根据权利要求 1 的所述的一种白藜芦醇微丸制剂,其中所述的赋形剂为选自蔗糖、糊精、淀粉、维晶纤维素、乳糖、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素和明胶中的一种或几种的混合物。

5. 根据权利要求 1 所述的一种白藜芦醇微丸制剂,其中所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类、树脂类、糖类、动物酸中的一种或几种的混合物。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的一种白藜芦醇微丸制剂的制备方法,其步骤为:

(1) 取白藜芦醇,加入赋形剂,粉碎到微粉化的级别,混匀;

(2) 将粘合剂溶于水、无水乙醇或含水乙醇中的溶液中;

(3) 采用微丸成型技术制成微丸。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其中所述的微丸成型技术包括选自泛丸法、挤压-滚圆成丸法或离心-流化造丸法。

一种白藜芦醇微丸及其制备方法

技术领域：

[0001] 本发明涉及一种天然食品提取物的微丸及其制备方法，特别涉及用白藜芦醇制成的微丸及其制备方法。

背景技术：

[0002] 白藜芦醇是蒽醌萜类化合物，主要来源于蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的根茎提取物。白藜芦醇是一种天然的抗氧化剂，可降低血液粘稠度，抑制血小板凝结和血管舒张，保持血液畅通，可预防癌症的发生及发展，对动脉粥样硬化、冠心病、缺血性心脏病和高血脂等具有防治作用，此外其还具有雌激素样作用，可用于治疗乳腺癌等疾病。

[0003] 目前，白藜芦醇已在欧美、日本和我国港台地区被广泛接受。这些产品基本均为普通的片剂和胶囊剂，但上述剂型存在崩解时间长；在体内的某一部位点崩解，对胃粘膜有一定的刺激性；生物利用度低等缺点。基于上述问题，我们将在医药领域发展迅速的微丸技术引进到食品领域，将本品制成了在体内释放可控、且生物利用度高的微丸型产品，以更好地满足广大消费者的需求。

[0004] 微丸制剂的制备过程中一般要加入赋形剂、粘合剂、致孔剂、崩解剂、增塑剂等药用辅料【《缓释控释制剂的设计与开发》颜耀东等，中国医药科技出版社，2006年，257-258】，在微丸的研究过程中，需要对制剂制备进行深入研究，才能制备出合格的微丸产品。

发明内容：

[0005] 基于上述原因，我们通过对白藜芦醇的物理和化学性质进行深入的分析，以溶出度为指标，通过科学的试验，确定药用辅料为赋形剂和粘合剂，并且对赋形剂和粘合剂进行重量百分含量的确定：“药用辅料为赋形剂和粘合剂，其中白藜芦醇重量百分含量为0.2%~10%，赋形剂重量百分含量为85%~98.8%，粘合剂的重量百分含量为1~5%”；通过这个完整的技术方案，本领域的技术人员按照现有技术的微丸的制备方法，就可以制备出符合要求的微丸制剂；将上述微丸制剂可以制备成符合要求的缓释制剂或肠溶制剂，有利于服用者的依从性。我们将白藜芦醇与赋形剂进行了充分的粉碎，即微粉化粉碎，使白藜芦醇很好地分散到了赋形剂中，使粒径达到了微粉级，用这样的物料制成微丸，在体内释放的过程中，主成分可以随着赋形剂的溶解而迅速释放出来，且本品是由几百粒小的微丸单元组成，在体内分散面积大，与吸收器官接触的比表面积也大，故使得本品服用后起效迅速，生物利用度高。

[0006] 本发明的目的是为了克服现有技术中的问题，提供一种白藜芦醇的新制剂——微丸制剂。

[0007] 本发明的另一目的在于提供一种白藜芦醇微丸制剂的制备方法，该方法简单、方便、易于操作。

[0008] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的：

[0009] 一种白藜芦醇微丸制剂,由白藜芦醇、药用辅料组成,其特征在于药用辅料为赋形剂和粘合剂,其中白藜芦醇重量百分含量为 0.2%~10%,赋形剂重量百分含量为 85%~98.8%,粘合剂的重量百分含量为 1~5%。

[0010] 上述白藜芦醇微丸制剂制备的缓释剂型。

[0011] 或上述白藜芦醇微丸制剂制备的肠溶剂型。

[0012] 其中所述的赋形剂为选自蔗糖、糊精、淀粉、微晶纤维素、乳糖、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素和明胶中的一种或几种的混合物。

[0013] 其中所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类、树脂类、糖类、动物酸中的一种或几种的混合物。

[0014] 本发明微丸制剂可以按照上述技术方案,以现有技术微丸制剂的制备方法进行制备,也可以按照下述方法进行制备:

[0015] (1) 取白藜芦醇,加入赋形剂,粉碎到微粉化的级别,混匀;

[0016] (2) 将粘合剂溶于水、无水乙醇或含水乙醇中的溶液中;

[0017] (3) 采用微丸成型技术制成微丸。

[0018] 传统技术中,药材或提取物的粉碎程度为粗粉(内服用、粒径 $850\mu\text{m} \pm 70\mu\text{m}$ 、过 24 目筛)、中粉(内服用、粒径 $250\mu\text{m} \pm 9.9\mu\text{m}$ 、过 65 目筛)、细粉(外伤用、粒径 $150\mu\text{m} \pm 6.6\mu\text{m}$ 、过 100 目筛)、最细粉(点眼用、粒径 $125\mu\text{m} \pm 5.8\mu\text{m}$ 、过 120 目筛)和极细粉(粒径 $75\mu\text{m} \pm 4.1\mu\text{m}$ 、过 200 目筛),本发明则采用微粉化技术将白藜芦醇粉碎成微粉,其平均粒径一般小于 $10\mu\text{m}$,主要分布在 $1 \sim 20\mu\text{m}$ 。微粉化方法可采用现有技术中的方法:物理粉碎法,例如机械冲击式粉碎机、气流粉碎机、球磨机、振动磨、搅拌磨、雷蒙磨、高压微粉磨机等;物理化学合成法,包括喷雾干燥、原位微粉化及超临界流体技术等。与传统粉碎技术相比,本工艺主要优势在于:增加有效成分吸收率,提高生物利用度。有效成分的溶出速度与其颗粒比表面积成正比,而比表面积与粒径成反比。因此,有效成分的粒径越细,则其比表面积越大,越有助于有效成分的溶出。据研究,肠胃对物质颗粒的最佳吸收粒度为 $15\mu\text{m}$ 左右,而微米成分的颗粒就达到了这个最佳吸收细度水平;由于微米级有效成分在胃肠道的溶解度明显增加,从而增加其生物利用度,加快了其起效时间。

[0019] 本发明中的微丸成型技术可以采用现有技术中的任何微丸成型技术,这些技术包括但不限于:泛丸法、挤压-滚圆成丸法、或离心-流化造丸法等。

[0020] 本发明的有益效果在于:

[0021] (1) 我们将白藜芦醇与赋形剂进行了充分的粉碎,使白藜芦醇很好地分散到了赋形剂中,且粒径达到了微粉级,用这样的物料制成微丸,在体内释放的过程中,主成分可以随着赋形剂的溶解而迅速释放出来,且本品每粒胶囊是由几百粒小的微丸单元组成,在体内分散面积大,与胃液接触的比表面积也大,固使得本品服用后起效迅速,生物利用度高。

[0022] (2) 本发明微丸可以根据需要通过不同组方制成快速释放或慢速释放的微丸,属于多剂量剂型,可由不同释药速度的微丸组成。也可通过包衣技术,将微丸制成胃溶型、肠溶型等定位释放微丸。本微丸可以装胶囊制成胶囊剂,或压片制成片剂,或做成其他的各种包装形式。本发明微丸与单剂量剂型(如片剂)相比,辅料用量少,质量稳定,具有较好的疗效重现性,不良反应发生率低;本产品微丸在胃肠道表面分布的面积增大,使生物利用度

提高而局部刺激较少或消除,为广大消费者提供了更多的消费选择。

[0023] 一、溶出度对比实验:

[0024] 我们将本品与市售的片剂和普通胶囊剂进行了体外释放对比试验(实验方法按照中华人民共和国药典 2005 年版溶出度检测分析方法),结果如下:

[0025] 普通胶囊剂(山西某厂家生产,批号:20090112)在胃液中 30min 溶出率为 61%;

[0026] 片剂(山东某厂家生产,批号:081203)在胃液中 30min 溶出率为 46%;

[0027] 而本品在胃液中 30min 溶出率即达 91%。

[0028] 同时,我们还可以通过微丸进行包衣的技术,通过不同的包衣材料,使产品成为缓释、控释、肠溶等不同规格的产品。

[0029] 我们将本品制成缓释微丸后,具有 12h 的缓释功能,因此能有效的控制白藜芦醇的释放量,安全性、有效性较好;缓释微丸可使血药浓度迅速达到疗效浓度,并维持平稳、长时间的有效浓度,血药浓度波动小;同时本品比普通的剂型减少了服用的总剂量,减少了消费者的服用次数。我们将本品通过体外释放模拟试验发现,其释放曲线明显,在 2h 时,释放度为 30%以上;5h 时,释放度为 50%以上;8h 时,释放度为 75%以上;12h 时,释放度为 90%以上。

[0030] 对于一些存在胃部疾患的消费者,为了避免产品对胃的影响,同时使本品更好地被人体吸收,我们还可以将本品制成肠溶制剂,即通过对微丸进行包肠溶衣技术,使产品达到肠溶的目的。我们将本肠溶微丸进行体外释放模拟试验时发现,肠溶微丸在人工胃液中 2 个小时内没有任何的溶出,外观也没有任何变化,当我们将其取出放到人工肠液中进行溶出试验时,其 25min 释放度便达到了 85%以上。

[0031] 二、微丸制剂研究过程:

[0032] 取白藜芦醇,按照现有文献微丸制备的方法【《缓释控释制剂的设计与开发》颜耀东等,中国医药科技出版社,2006 年,257-258】进行制备,制备不出合格的微丸制剂,因此,我们进一步研究,通过下述实验方法进行实验:

[0033] 1、微丸制剂中白藜芦醇重量百分含量为 1%,赋形剂重量百分含量为 97%,粘合剂的百分含量为 2%。

[0034] 2、微丸制剂中白藜芦醇重量百分含量为 3%,赋形剂重量百分含量为 92%,粘合剂的百分含量为 5%。

[0035] 3、微丸制剂中白藜芦醇重量百分含量为 5%,赋形剂重量百分含量为 91%,粘合剂的百分含量为 4%。

[0036] 4、微丸制剂中白藜芦醇重量百分含量为 7%,赋形剂重量百分含量为 89%,粘合剂的百分含量为 4%。

[0037] 5、微丸制剂中白藜芦醇重量百分含量为 7%,赋形剂重量百分含量为 88%,粘合剂的百分含量为 5%。

[0038] 取上述不同实验方案的微丸,按照《中华人民共和国药典》(2005 年版)附录溶出度检测方法,进行检测。

[0039] 实验结果:上述不同方案的微丸在 30 分钟的溶出度达到 90%以上,充分说明本发明制备的微丸制剂具有科学意义。