

[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 200710008550.8

[51] Int. Cl.

*A61K 31/366 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61K 47/38 (2006.01)*

*A61P 1/16 (2006.01)*

[43] 公开日 2007 年 8 月 8 日

[11] 公开号 CN 101011383A

[22] 申请日 2007.2.5

[21] 申请号 200710008550.8

[71] 申请人 福建广生堂药业有限公司

地址 350003 福建省福州市五四路 158 号环  
球广场 32 层

[72] 发明人 康惠燕 梁敬钰

权利要求书 2 页 说明书 8 页

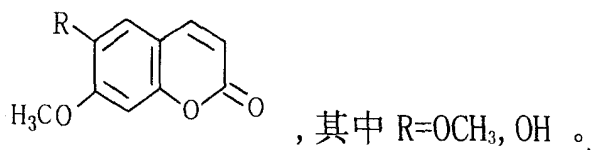
[54] 发明名称

一种香豆素衍生物的分散片及其制备方法

[57] 摘要

一种分散片药物剂型，含有 6，7 - 二甲氧基香豆素或/和 6 - 羟基 - 7 - 甲氧基香豆素及可药用载体，可药用载体包括崩解剂、填充剂、表面活性剂、润湿粘合剂、润滑剂中的一种或多种，采用湿法制粒压片制备。本发明香豆素衍生物分散片，不仅辅料易得、制备简单、成本低廉，而且分散片的崩解速度快、吸收快速，能够提高药物的生物利用度和血药浓度，从而提高药物疗效，并且携带、服用方便。

1. 一种分散片药物剂型, 其特征在于含有含有结构式如下的香豆素衍生物和可药用载体:



2. 一种分散片, 含有 6, 7-二甲氧基香豆素、6-羟基-7-甲氧基香豆素和可药用载体, 其中 6, 7-二甲氧基香豆素和 6-羟基-7-甲氧基香豆素的量是以任何比例配比, 并且所述的香豆素衍生物与可药用载体的质量配比为 1: (1~1000)。

3. 根据权利要求 2 所述的分散片, 其特征在于豆素衍生物与可药用载体的质量配比为 1: (5~500)。

4. 根据权利要求 2 所述的分散片, 其特征在于香豆素衍生物与可药用载体的质量配比为 1: (10~200)。

5. 根据权利要求 1 至 4 所述的分散片, 其特征在于可药用载体包括崩解剂、填充剂、表面活性剂、润湿粘合剂、润滑剂中的一种或多种。

6. 根据权利要求 5 所述, 其特征在于崩解剂至少一种选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙;

填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、木糖醇、果糖、麦芽糖醇、右旋糖酐、葡萄糖、硫酸钙、磷酸氢钙;

表面活性剂选至少一种自十二烷基硫酸钠、十六烷基硫代琥珀酸钠、吐温类、司盘类、磺基丁二酸二辛酯钠;

润湿粘合剂至少一种选自水、乙醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、各种纤维素;

润滑剂至少一种选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁。

7. 一种香豆素衍生物分散片, 其特征在于每片重量为 50~800mg, 含有以重量百分比计的下述成份:

--0.5~50%的 6,7-二甲氧基香豆素或/和 6-羟基-7-甲氧基香豆素,

--2~20%的崩解剂, 且崩解剂至少一种选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙,

--10~60%的填充剂, 且填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、木糖醇、果糖、麦芽糖醇、右旋糖酐、葡萄糖、硫酸钙、磷酸氢钙。

8. 一种替比夫定分散片, 其特征在于每片重量为 100~550mg, 含有以重量百分比计的下述成份:

--5~35%的 6,7-二甲氧基香豆素或/和 6-羟基-7-甲氧基香豆素,

--5~50%的崩解剂, 且崩解剂至少一种选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙,

--10~50%的填充剂, 且填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、木糖醇、果糖、麦芽糖醇、右旋糖酐、葡萄糖、硫酸钙、磷酸氢钙。

9. 权利要求 1、2、7、8 中任意一项所述分散片的制备方法, 它包括:

(1) 先将所述香豆素衍生物和药用辅料分别加工粉碎, 使其细度在 80 目以上, 优选 100 目、120 目或 200 目的粒度等级;

(2) 将处方量的香豆素衍生物与填充剂混合, 不加或先加部份或全部崩解剂;

(3) 加入润湿粘合剂制成软材, 制成湿颗粒, 干燥, 整粒, 加入全部或剩余部份崩解剂, 再加入润滑剂混匀, 压片, 即得香豆素衍生物分散片。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法, 其特征在于崩解剂的加入方式可以是内加、外加或内外都加。

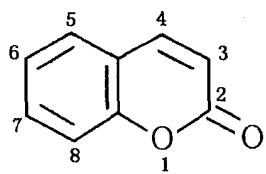
## 一种香豆素衍生物的分散片及其制备方法

## 技术领域:

本发明属于医药技术领域, 涉及一种含有香豆素衍生物的新剂型及其制备方法, 具体来说是含有 6, 7-二甲氧基香豆素和/或 6-羟基-7-甲氧基香豆素的分散片及其制备方法。

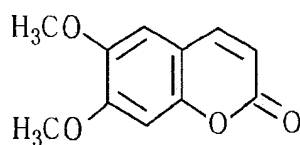
## 背景技术:

香豆素是具有苯骈  $\alpha$ -吡喃酮母核的一类天然化合物的总称, 在结构上可以看成是顺邻羟基桂皮酸失水而成的内酯(结构式如下), 其衍生物具有各方面的生理活性。

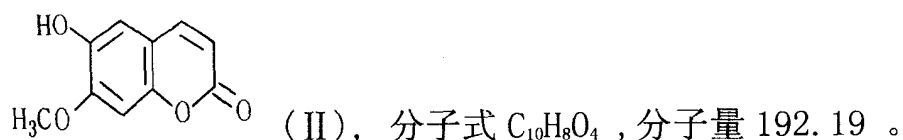


中国专利申请号 96115401.2 公开了一种中药前胡中香豆素的医药用途及提取方法; 中国专利申请号 96180334.7 公开了一种异香豆素衍生物及其在医药上的应用; 中国专利申请号 200410068926.0 公开了 7-羟基-4-甲基香豆素(胆通)的软胶囊剂及其制备方法。

6, 7-二甲氧基香豆素和 6-羟基-7-甲氧基香豆素是从中草药植物茵陈中提取的一种有效成份, 具有良好的降酶保肝作用, 分子结构式如下(I)和(II):



(I), 分子式  $C_{11}H_{10}O_4$ , 分子量 206.19 ;



分散片是近年来发展起来的一种药物新剂型, 英国药典 1993 版和中国药典 2000 版也将分散片这一新药物剂型收录记载, 相比普通片而言, 分散片要求在崩解介质的温度在  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  中, 崩解时限小于 3 分钟, 崩解后的颗粒应全部通过  $710 \mu\text{m}$  筛网(2 号筛)。服用分散片具有释药速度快、生物利用度高、不良反应少等优点, 临床用药既可以像普通片那样吞服, 又可放入水中迅速分散后送服, 有的还可以咀嚼或含吮服用, 携带使用方便, 兼有片剂和液体制剂的优点, 这种速溶速效的片剂很方便老年人和吞咽困难者使用。

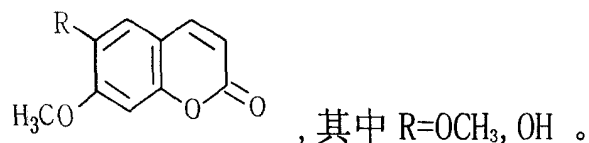
#### 发明内容:

经研究发现, 6, 7-二甲氧基香豆素和/或 6-羟基-7-甲氧基香豆素具有相似的降酶保肝的药理作用, 且这两种香豆素在茵陈中的含量很低。

本发明的目的是提供一种崩解溶出快, 能有效提高药物的生物利用度和血药浓度, 同时服用和携带方便的 6, 7-二甲氧基香豆素和/或 6-羟基-7-甲氧基香豆素的口服剂型——6, 7-二甲氧基香豆素和/或 6-羟基-7-甲氧基香豆素分散片, 以及其制备方法和应用。

本发明的目的是提供一种辅料易得、制备简单、成本低廉的香豆素衍生物的口服药剂, 而且崩解速度快、有利于提高药物的生物利用度和起效速度、服用方便的香豆素衍生物口服剂型——分散片, 及其制备方法。

本发明提供一种分散片药物剂型, 其特征在于含有含有结构式如下的香豆素衍生物。



本发明香豆素衍生物分散片除了主药香豆素衍生物外, 还包括可药用载

体。

应当说明的是,本发明所述的香豆素衍生物可以从茵陈等植物中提取的,也可以是化学合成的;如果是从茵陈植物中提取的,则所述的香豆素衍生物在提取物中的含量是可以变化的,如含量为 5%、10%、30%、70%、80%、90%、95%、99%等,如果是化学合成的,其含量应当在 80%以上,优选在 95%以上。

一种分散片,含有 6,7-二甲氧基香豆素、6-羟基-7-甲氧基香豆素和可药用载体,其中 6,7-二甲氧基香豆素和 6-羟基-7-甲氧基香豆素的量是以任何比例配比,并且所述的香豆素衍生物与可药用载体的质量配比为 1:(1~1000),即 1 质量份的香豆素衍生物与 1 至 1000 质量份的可药用载体配比。优选香豆素衍生物与可药用载体的质量配比为 1:(5~500);更优选香豆素衍生物与可药用载体的质量配比为 1:(10~200)。

其中,本发明所述的香豆素衍生物分散片中,可药用载体包括崩解剂、填充剂、表面活性剂、润湿粘合剂、润滑剂中的一种或多种。

分散片的关键是其在水中的崩解速度,所以药片中的崩解剂体系的选择非常重要,本发明选取的崩解剂至少一种选自羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、交联羧甲基纤维素钠(cCMC-Na)、交联羧甲基淀粉钠(cCMS-Na)、微晶纤维素(MCC)、羧甲基纤维素钙(CMC-Ca);

填充剂是用以增加分散片的重量和体积,利于成型和稀释活性成份,本发明分散片的填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、木糖醇、果糖、麦芽糖醇、右旋糖酐、葡萄糖、硫酸钙、磷酸氢钙;

表面活性剂可以改善分散片中活性成份替比夫定的分散和溶出,也可以促进分散片的崩解,本发明分散片的表面活性剂选至少一种自十二烷基硫酸钠、十六烷基硫代琥珀酸钠、吐温类(聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯类,包括吐温-20、吐温-40、吐温-60、吐温-65、吐温-80、吐温-85等)、司盘类(脱水山梨醇脂肪酸酯类,包括司盘-20、司盘-40、司盘-60、司盘-65、司盘-80、司盘-85

等)、磺基丁二酸二辛酯钠;

润湿粘合剂是便于湿法制粒和压片粘合的药用辅料,本发明分散片的润湿粘合剂至少一种选自水、乙醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、各种纤维素;

润滑剂是为了能顺利加料和出片、使片剂光滑美观的药用辅料,本发明分散片的润滑剂至少一种选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁。

另外,为了改善药片的口味,还可以添加适量矫味剂,如阿司巴甜、甘草甜素、三氯蔗糖、糖精钠、甜菊甙、木糖醇、果糖、柠檬酸、香兰素、药用香精等,为了保证主药或活性成份的稳定,还可以添加适量抗氧化剂和防腐剂等。以上这些药用辅料和用法都是本领域技术人员公知和熟悉的。

特别的,本发明提供一种香豆素衍生物分散片,其特征在于每片重量为50~800mg,含有以重量百分比计的下述成份:

--0.5~50%的香豆素衍生物,

--2~20%的崩解剂,且崩解剂至少一种选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙,

--10~60%的填充剂,且填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、木糖醇、果糖、麦芽糖醇、右旋糖酐、葡萄糖、硫酸钙、磷酸氢钙。

除了上述成份,分散片中当然还可以含有其它需要或适宜的成份,例如表面活性剂、润湿粘合剂、润滑剂、矫味剂、抗氧化剂和防腐剂等。

特别的,本发明提供一种替比夫定分散片,其特征在于每片重量为100~550mg,含有以重量百分比计的下述成份:

--5~35%的香豆素衍生物,

--5~50%的崩解剂,且崩解剂至少一种选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钙,

--10~50%的填充剂, 且填充剂至少一种选自微晶纤维素、蔗糖、淀粉、乳糖、糊精、甘露醇、山梨醇、预胶化淀粉、木糖醇、果糖、麦芽糖醇、右旋糖酐、葡萄糖、硫酸钙、磷酸氢钙。

除了上述成份, 分散片中当然还可以含有其它需要或适宜的成份, 例如表面活性剂、润湿粘合剂、润滑剂、矫味剂、抗氧化剂和防腐剂等。

进一步的, 本发明了上述分散比的制备方法。

本发明分散片的制备方法与普通片剂的制备方法相近, 采用湿法制粒压片, 其制备方法包括:

(1) 先将所述香豆素衍生物和药用辅料分别加工粉碎, 使其细度在 80 目以上, 优选 100 目、120 目或 200 目的粒度等级;

(2) 将处方量的香豆素衍生物与填充剂混合, 不加或先加部份或全部崩解剂;

(3) 加入润湿粘合剂制成软材, 制成湿颗粒, 干燥, 整粒, 加入全部或剩余部份崩解剂, 再加入润滑剂混匀, 压片, 即得香豆素衍生物分散片。

在制备过程中, 崩解剂与处方粉料一起制成颗粒, 称之为崩解剂内加法; 崩解剂与已干燥的颗粒混合后压片称之为崩解剂外加法。崩解剂的内加与外加都会影响分散片崩解的速度, 可采用内加法, 也可采用外加法, 还可以内加、外加共同使用; 在内加、外加共同使用时, 崩解剂可以相同, 也可以不同。

矫味剂、抗氧剂和防腐剂可以在制粒前加入, 也可以在制粒后、压片前加入, 这些制备和加工方法都是本领域技术人员公知和熟悉的。

本发明提供的香豆素衍生物的分散片剂, 在温度为 20℃的水中, 崩解时限均能小于 3 分钟, 经检验, 崩解时限一般小于 170 秒, 甚至小于 120 秒, 且崩解后的颗粒均能全部通过 2 号筛网。

采用本发明技术将香豆素衍生物制为分散片, 辅料易得, 制备简单, 成本低廉, 不仅拓展了替比夫定的剂型范围, 本发明利香豆素衍生物分散片, 不仅辅料易得、制备简单、成本低廉, 而且分散片的崩解速度快、吸收快速, 能够提高药物的生物利用度和血药浓度, 从而提高药物疗效, 并且携带、服用方便。

因此, 更进一步地, 本发明还提供了含有 6, 7-二甲氧基香豆素和/或 6-羟



基-7-甲氧基香豆素的分散片在制备保肝护肝的药物中的应用,它能有效地在减轻各种形式的肝细胞损害(例如肝炎病毒导致的肝损害、化学性药物导致的肝损害等),并能肝脏功能的恢复。尤其适用于血液丙氨酸氨基转移酶 ALT 检测高于正常值的肝炎患者,此时采用本发明香豆素衍生物的分散片剂进行抗保肝护肝治疗是恰当的和必要的。

**具体实施方式** 通过下面的实施例来对本发明的香豆素衍生物分散片做进一步具体说明,但并不表示实施例对本发明的限制。

**实施例 1.**

处方:成份	含量
(6,7-二甲氧基香豆素)+(6-羟基-7-甲氧基香豆素)	10g(以两种成份总量计)
乳糖	55g
预胶化淀粉	41g
微晶纤维素	45g
低取代羟丙基纤维素	24g
十二烷基硫酸钠	1.6g
聚乙烯吡咯烷酮水溶液	适量(以聚乙烯吡咯烷酮计)
硬脂酸镁	1.7g

**制备方法:**先将上述物料分别粉碎过 100 目筛。将两种香豆素衍生物的混合物、乳糖、预胶化淀粉、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠充分混合均匀,加入适量聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,20 目筛制粒后烘干,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁混匀,控制片剂重量,压制成 1000 片,即得 6,7-二甲氧基香豆素/6-羟基-7-甲氧基香豆素分散片(每片含香豆素衍生物 10mg)。

实施例 2. 处方:成份	含量
6,7-二甲氧基香豆素	5g
甘露醇	60g
羧甲基淀粉钠	15g

微晶纤维素	14g
吐温-80	1.4g
水	适量
十二烷基硫酸镁	3g

制备方法:先将上述物料分别粉碎过 100 目筛。将 6,7-二甲氧基香豆素、甘露醇、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素充分混合均匀,加入吐温-80 的水溶液制成软材,40 目筛制粒后烘干,40 目筛整粒,加入十二烷基硫酸镁混匀,控制片剂重量,压制成 1000 片,即得 6,7-二甲氧基香豆素分散片。

实施例 3. 处方:成份	含量
6-羟基-7-甲氧基香豆素	80g
微晶纤维素	95g
甘露醇	150g
低取代羟丙基纤维素	45g
聚乙烯吡咯烷酮水溶液	适量(以聚乙烯吡咯烷酮计)
交联聚乙烯吡咯烷酮	20g
硬脂酸镁	3g

制备方法:先将上述物料分别粉碎过 100 目筛。将 6-羟基-7-甲氧基香豆素、微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,加入适量聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,20 目筛制粒后烘干,20 目筛整粒,加入交联聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁混匀,控制片剂重量,压制成 1000 片,即得 6-羟基-7-甲氧基香豆素分散片。

此例为崩解剂低取代羟丙基纤维素内加和外加交联聚乙烯吡咯烷酮联合应用,另外,微晶纤维素也起到崩解剂的部份作用。

实施例 4. 处方:成份	含量
(6,7-二甲氧基香豆素)+(6-羟基-7-甲氧基香豆素)	50g
乳糖	116g
微晶纤维素	105g

---

羧甲基淀粉钠	40g
十六烷基硫代琥珀酸钠	4g
阿司巴甜	适量
香兰素	适量
聚乙烯吡咯烷酮水溶液	适量(以聚乙烯吡咯烷酮计)
硬脂酸镁	2.5g

制备方法:先将上述物料分别粉碎过 100 目筛。将两种香豆素衍生物的混合物、乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、十六烷基硫代琥珀酸钠、阿司巴甜、香兰素充分混合均匀,加入适量聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,20 目筛制粒后烘干,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁混匀,控制片剂重量,压制成 1000 片,即得具有香甜口味的 6,7-二甲氧基香豆素/6-羟基-7-甲氧基香豆素分散片(每片含香豆素衍生物 50mg)。

#### 实施例 5.

上述实施例制备的分散片剂,在温度为 20℃的水中,崩解时限均小于 150 秒,甚至小于 80 秒,且崩解后的颗粒均能全部通过 2 号筛网。

#### 实施例 6.

取本发明实施例中所提供的香豆素衍生物分散片,给予患者口服使用,用于肝病患者保肝护肝治疗。