

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/192

A61K 9/20

A61P 3/02



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410086319.7

[43] 公开日 2005 年 7 月 6 日

[11] 公开号 CN 1634013A

[22] 申请日 2004. 10. 25

[21] 申请号 200410086319.7

[71] 申请人 北京科信必成医药科技发展有限公司

地址 100086 北京市海淀区北三环西路甲 18  
号中鼎大厦 B 座 3727 室

[72] 发明人 蒋海松 王红喜 王锦刚

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称 葡萄糖酸锌口腔崩解片及其制备工艺

[57] 摘要

本发明涉及一种用于预防和治疗小儿、老年人、妊娠妇女因缺锌引起的生长发育迟缓、营养不良、厌食症、复发性口腔溃疡、皮肤痤疮等症的葡萄糖酸锌口腔崩解片及其制备工艺。以葡萄糖酸锌为原料，填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂等为辅料，根据不同情况可使用粘合剂或包衣材料，也可酌情加入适量泡腾剂，再经过特定的制备方法制备，采用压片机压片即得。本发明的口腔崩解片脆碎度良好，崩解迅速，口感好，无砂砾感，不需要特殊的生产条件；具有生产成本低，携带、储藏、运输和服用方便等特点；特别之处是可以在无水条件下服用并快速起效，从而改善患者的依从性，提高药物的疗效。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 一种用于预防和治疗锌缺乏症的葡萄糖酸锌口腔崩解片，由葡萄糖酸锌、填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂等原辅料，根据情况还可以添加粘合剂、泡腾剂或包衣材料，以适当的配比，经特定的方法制备而成。其特征在于其处方组成如下：葡萄糖酸锌(5—60)%，粘合剂(0—5)%，填充剂(10—80)%，崩解剂(2—35)%，矫味剂(1—40)%，包衣材料(0—40)%，泡腾剂(0—30)%，助流剂(0.01—5)%，润滑剂(0.3—3)%。

2. 按照权利要求1所述及的各种辅料，其特征在于各自的选择种类如下：

粘合剂——包括但不限于淀粉、预胶化淀粉、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、海藻酸及海藻酸盐、黄原胶、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC)，可单独使用，也可组合使用。

填充剂——包括但不限于甘露醇(粒状或粉状)、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、赤藓醇、微晶纤维素、PROSOLV<sup>®</sup> SMCC、聚合糖(EMDEX<sup>®</sup>)、偶合糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖、糊精和淀粉等，可以单独使用，也可以组合应用，用量通常为(10—80)%。

崩解剂——包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基甲基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)和大豆多糖(EMCOSOY<sup>®</sup>)等，可单独使用，也可组合使用。

矫味剂——包括但不限于甘露醇、木糖醇、甜菊甙、乳糖、果糖、蔗糖、蛋白糖、麦芽糖醇、甘草甜素、环己氨基磺酸钠、明胶、阿斯巴甜、香蕉香精、菠萝香精、香兰素、香橙香精、桔子香精、薄荷香精、人参香精、草莓香精、枸橼酸、柠檬酸等，可单独使用，也可组合使用。

包衣材料——包括但不限于明胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、壳聚糖、羧甲基纤维素盐、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂类(国产丙烯酸树脂I、II、III、IV，Eudragit<sup>®</sup>系列)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等，可单独使用，也可组合使用。

助流剂——包括但不限于微粉硅胶、滑石粉、Cab-O-sil、Arosil、水合硅铝酸钠等，可单独使用，也可组合使用。

润滑剂——包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油脂、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸镁、十二烷基硫酸镁和滑石粉等，可单独使用，也可组合使用。

3. 一种用于权利要求 1 所述及的葡萄糖酸锌口腔崩解片的制备方法，其特征在于由以下步骤组成：

第一步 葡萄糖酸锌的预处理：

(1)直接矫味——本法对葡萄糖酸锌原料进行制粒或不作处理，直接进入第二步；

(2)粉末包衣掩味——取所选定的包衣材料，用与之相适应的溶媒溶解并稀释至适当浓度备用，再取葡萄糖酸锌置于沸腾床中使沸腾，然后以适当速度喷入上述溶液进行粉末包衣，得葡萄糖酸锌粉末包衣颗粒，干燥后过筛备用；

第二步 将矫味剂与葡萄糖酸锌或经第一步掩味处理后的原料颗粒按量称取，并混合均匀备用；

第三步 将填充剂、崩解剂、泡腾剂、助流剂按量称取并混合均匀，再与经第二步所得之物料混合使均匀，加入润滑剂混匀备用；

第四步 所得物料经中间体检测，确定片重后，送入压片机压片即得。

4. 按照权利要求 3 所述及的制备方法，其特征在于：第一步的方法(2)需要预先使用包衣材料对葡萄糖酸锌进行掩味处理。

5. 按照权利要求 4 所述及的制备方法，其特征在于：用于掩味处理的包衣材料是明胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、壳聚糖、羧甲基纤维素盐、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、丙烯酸树脂类(国产丙烯酸树脂 I、II、III、IV, Eudragit<sup>®</sup> 系列)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等任意一种或两种以上的混合物。

6. 按照权利要求 3 所述及的任何一种制备方法，其特征在于：根据情况还可加入辅料泡腾剂。

7. 按照权利要求 6 所述及的泡腾剂，其特征在于：该辅料是苹果酸、柠檬酸或枸橼酸与碳酸氢钠或碳酸钠的混合物。

8. 一种用于权利要求 1 所述及的葡萄糖酸锌口腔崩解片的制备方法，其特征在于获得的片剂的硬度在 10 至 45 牛顿之间，崩解时间在 1—60 秒内。

## 葡萄糖酸锌口腔崩解片及其制备工艺

### 技术领域

本发明涉及一种用于预防和治疗小儿、老年人、妊娠妇女因缺锌引起的生长发育迟缓、营养不良、厌食症、复发性口腔溃疡、皮肤痤疮等症的葡萄糖酸锌口腔崩解片及其制备工艺。

### 背景技术

锌参与多种酶的合成与激活，对蛋白质和核酸合成、肠道蛋白质的吸收和消化发挥重要的生理功能，促进生长发育；通过参与味蕾中味觉素的合成及防止颊黏膜上皮细胞角化不全，维持正常的食欲及味觉；增强吞噬细胞的吞噬能力，激化其活力及杀菌功能；而且通过超氧歧化酶保持吞噬细胞内自由基水平，自由基能破坏微生物的细胞膜，发挥杀菌作用，加速创伤、烧伤、遗疡的愈合；对维生素 A 的代谢及视觉起重要作用；促进及维持性机能；稳定细胞膜，改善组织能量代谢及组织呼吸；能改善下肢的血流灌注，减少乳酸积蓄，是治疗间歇性跛行的生化基础。

现有的葡萄糖酸锌制剂的剂型有：普通片剂、硬胶囊、软胶囊、颗粒剂、口服液和糖浆剂。

由于剂型的原因，普通片硬胶囊、软胶囊和颗粒剂在服用时需要大量的水送下，这使得许多老年人、婴幼儿或者吞咽困难、取水不便的患者难以服用，而老年人和婴幼儿又是最需补锌的人群。口服液和糖浆剂携带不便，制造成本相对较高，患者经济负担重的缺点。因此，有必要制备服用更加方便的剂型以满足临床治疗和家庭使用的多种需要。

### 发明内容

本发明的目的在于改进现有的葡萄糖酸锌在口服剂型方面的不足，向广大患者和医务工作者提供一种服用方便、吸收起效快、生物利用度高的葡萄糖酸锌口腔崩解片制剂。本发明涉及服用时不必饮水、在口腔中仅需几十秒即可迅速崩解或溶解、随唾液下咽即

可完成服药的葡萄糖酸锌口腔崩解片及其制备方法。

### 一、处方

本发明所述及的葡萄糖酸锌口腔崩解片，包括原料药物葡萄糖酸锌，共需要以下9类原、辅材料，其中：不作包衣处理时，则不使用包衣材料，泡腾剂为酌情可选用辅料，也可不用。

葡萄糖酸锌(5—60)%，粘合剂(0—5)%，填充剂(10—80)%，崩解剂(2—35)%，矫味剂(1—40)%，包衣材料(0—40)%，泡腾剂(0—30)%，助流剂(0.01—5)%，润滑剂(0.3—3)%。

其中：

粘合剂包括但不限于淀粉、预胶化淀粉、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、海藻酸及海藻酸盐、黄原胶、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC)，可单独使用，也可组合使用。

填充剂包括但不限于甘露醇(粒状或粉状)、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、赤藓醇、微晶纤维素、PROSOLV<sup>®</sup> SMCC、聚合糖(EMDEX<sup>®</sup>)、偶合糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖、糊精和淀粉等，可以单独使用，也可以组合应用，用量通常为(10—80)%。

崩解剂包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基甲基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)和大豆多糖(EMCOSOY<sup>®</sup>)等，可单独使用，也可组合使用。

矫味剂包括但不限于甘露醇、木糖醇、甜菊甙、乳糖、果糖、蔗糖、蛋白糖、麦芽糖醇、甘草甜素、环己氨基磺酸钠、明胶、阿斯巴甜、香蕉香精、菠萝香精、香兰素、香橙香精、桔子香精、薄荷香精、人参香精、草莓香精、枸橼酸、柠檬酸等，可单独使用，也可组合使用。

包衣材料包括但不限于明胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、壳聚糖、羧甲基纤维素盐、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、丙烯酸树脂类(国产丙烯酸树脂I、II、III、IV，Eudragit<sup>®</sup>系列)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等，可单独使用，也可组合使用。

助流剂包括但不限于微粉硅胶、滑石粉、Cab-O-sil、Arosil、水合硅铝酸钠等，

可单独使用，也可组合使用。

润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油脂、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸镁、十二烷基硫酸镁和滑石粉等，可单独使用，也可组合使用。

泡腾剂包括但不限于苹果酸、柠檬酸或枸橼酸与碳酸氢钠或碳酸钠的混合物。

## 二、制备方法

本发明所述及的葡萄糖酸锌口腔崩解片，其制备方法为直接压片法，具有制备常规片剂的生产厂家均可采用。

葡萄糖酸锌无臭，味微涩。本发明可以采用不同方法进行矫味或掩味：① 采用矫味剂直接矫味；② 预先将葡萄糖酸锌进行粉末包衣以掩味。

具体制备方法如下：

第一步 葡萄糖酸锌的预处理方法：

① 直接矫味法——本法对葡萄糖酸锌原料进行制粒或不作处理，直接进入第二步；

② 粉末包衣掩味——取所选定的包衣材料，用与之相适应的溶媒溶解并稀释至适当浓度备用，再取葡萄糖酸锌置于沸腾床中使沸腾，然后以适当速度喷入上述溶液进行粉末包衣，得葡萄糖酸锌粉末包衣颗粒，干燥后过筛备用；

第二步 将矫味剂与葡萄糖酸锌或经第一步掩味处理后的原料颗粒按量称取，并混合均匀备用；

第三步 将填充剂、崩解剂、泡腾剂、助流剂按量称取并混合均匀，再与经第二步所得之物料混合使均匀，加入润滑剂混匀备用；

第四步 所得物料经中间体检测，确定片重后，送入压片机压片即得。

## 有益效果

片剂是一种传统剂型，因其质量稳定、剂量准确、服用、携带方便、机械化程度高、生产成本低而成为目前最常用的剂型之一，但因片剂加压成型，崩解较慢、生物利用度较低，且部分患者吞服较为困难，因而片剂的推广使用在一定程度上受到限制。为此口服固体速释制剂成为近年新药研发的一个热点，特别是口腔崩解片，因其服用方便、起

效快、生物利用度高、口感好而成为片剂开发的重点。

口腔崩解片是指不需用水或只需少量水，无需咀嚼，片剂置于舌面，遇唾液后迅速崩解，或借吞咽动力，药物即可入胃起效的片剂。口腔崩解片的特点是吸收快、生物利用度高，肠道残留少，副作用低，避免肝脏首过效应等。

据《口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要》的要求，口腔崩解片比滴丸和普通片的崩解速度有本质的飞跃，口腔崩解片的崩解一般在 30 秒以内，最多不超过 1 分钟。

## 具体实施例

### 实施例一

#### (一) 处方

|                     |         |
|---------------------|---------|
| 1.原料——葡萄糖酸锌         | 25.0 g; |
| 2.粘合剂——聚乙烯吡咯烷酮 K-30 | 0.5 g;  |
| 3.填充剂——甘露醇          | 45.5 g; |
| 乳糖                  | 15.0 g; |
| 4.矫味剂——阿斯巴甜         | 1.0 g;  |
| 香橙香精                | 5.0 g;  |
| 5.崩解剂——交联聚乙烯吡咯烷酮    | 3.0 g;  |
| 交联羧甲基纤维素            | 3.0 g;  |
| 6.助流剂——微粉硅胶         | 1.0 g;  |
| 7.润滑剂——硬脂酸镁         | 1.0 g。  |

---

总重 100.0 g，共制成 1000 片。

#### (二) 制备方法

- 1) 取聚乙烯吡咯烷酮 K-30 用 50%乙醇溶解并稀释至一定浓度备用；
- 2) 取葡萄糖酸锌和乳糖用高速混合搅拌制粒机制粒，以步骤 1)的溶液为粘合剂，干燥后备用；

- 3) 将甘露醇、微粉硅胶、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素、阿斯巴甜、和香橙香精混合均匀，再和步骤 2) 的颗粒混和均匀，备用；
- 4) 进行中间体含量检测，确定片重；
- 5) 加入硬脂酸镁，混匀，送入压片机压片即得。

## 实施例二

### (一) 处方

|                        |         |
|------------------------|---------|
| 1.原料——葡萄糖酸锌            | 50.0 g; |
| 2.包衣材料——Eudragit® E100 | 10.0 g; |
| 3.填充剂——聚合糖             | 71.0 g; |
| 4.矫味剂——阿斯巴甜            | 1.0 g;  |
| 桔子香精                   | 2.0 g;  |
| 5.崩解剂——交联聚乙烯吡咯烷酮       | 7.0 g;  |
| 低取代羟丙基甲基纤维素            | 5.0 g;  |
| 6.助流剂——微粉硅胶            | 2.5 g;  |
| 7.润滑剂——硬脂酸镁            | 1.5 g。  |

---

总重 150.0 g，共制成 1000 片。

### (二) 制备方法

- 1) 取 Eudragit® E100 用 95% 的乙醇溶解并稀释至一定浓度备用；
- 2) 取葡萄糖酸锌置于流化床中沸腾，按一定速度喷入上述溶液进行粉末包衣，制得葡萄糖酸锌粉末包衣颗粒，干燥后备用；
- 3) 将聚合糖、微粉硅胶、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基甲基纤维素、阿斯巴甜、和桔子香精混合均匀，再和包衣颗粒混匀备用；
- 4) 中间体含量检测，确定片重；
- 5) 加入硬脂酸镁，混匀，送入压片机压片即得。



### 实施例三

#### (一) 处方

|                     |          |
|---------------------|----------|
| 1.原料——葡萄糖酸锌         | 70.0 g;  |
| 2.粘合剂——聚乙烯吡咯烷酮 K-30 | 1.0 g;   |
| 3.泡腾剂——枸橼酸          | 25.0 g;  |
| 碳酸氢钠                | 20.0 g;  |
| 4.填充剂——甘露醇          | 102.5 g; |
| PROSOLV® SMCC       | 10.0 g;  |
| 5.矫味剂——阿斯巴甜         | 1.5 g;   |
| 香橙香精                | 4.0 g;   |
| 6.崩解剂——交联聚乙烯吡咯烷酮    | 8.0 g;   |
| 交联羧甲基纤维素            | 4.0 g;   |
| 7.助流剂——微粉硅胶         | 2.0 g;   |
| 8.润滑剂——硬脂富马酸钠       | 2.0 g。   |

总重 250g, 共制成 1000 片。

#### (二) 制备方法

- 1) 取葡萄糖酸锌和枸橼酸原料混合后粉碎, 用聚乙烯吡咯烷酮 K-30 制粒, 过 26 目筛, 备用;
- 2) 取碳酸氢钠粉碎, 用聚乙烯吡咯烷酮 K-30 制粒, 过 26 目筛, 备用;
- 3) 将除硬脂酸镁外其余所有的辅料分别过 40 目筛后混合均匀, 再加入已制粒的颗粒 1)和 2), 混合均匀, 备用;
- 4) 中间体含量检测, 确定片重后;
- 5) 加入硬脂酸镁, 混匀, 送入压片机压片即得。