

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810302500.5

[43] 公开日 2008 年 11 月 5 日

[11] 公开号 CN 101297797A

[22] 申请日 2008.7.2

[21] 申请号 200810302500.5

[71] 申请人 贵州益康制药有限公司

地址 550025 贵州省贵阳市花溪大道南段 239 号

[72] 发明人 张秋生 高翔 刘智

[74] 专利代理机构 贵阳中新专利商标事务所

代理人 郭防

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

一种齐墩果酸分散片及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种齐墩果酸分散片及其制备方法，以解决现有技术中齐墩果酸的生物利用度不高的问题，提供一种新的齐墩果酸制剂－齐墩果酸分散片，它是将齐墩果酸进行微粉化处理，加入填充剂、42%的崩解剂、表面活性剂、矫味剂和润滑剂，混合均匀，加入粘合剂，过 20 目筛，制粒，45℃干燥，过 24 目筛整粒，加入另外的 58%崩解剂混合均匀，压片，即得齐墩果酸分散片，满足了用药人群对不同剂型的需求，丰富了市场。本发明的齐墩果酸分散片在 60 分钟时其溶出度可达 93%以上，有效利用了齐墩果酸所具有的生物活性，提高了齐墩果酸分散片的疗效，并且其制备方法简单，易于产业化大生产，为本发明分散片的产业应用奠定了基础。

【权利要求1】一种齐墩果酸分散片，其特征在于：按照重量份计算，它是由齐墩果酸微粉1～99份、填充剂1～99份、粘合剂1～99份、崩解剂1～99份、表面活性剂1～99份、矫味剂1～99份和润滑剂1～99份制备而成。

【权利要求2】按照权利要求1所述齐墩果酸分散片，其特征在于：按照重量份计算，它是由齐墩果酸微粉15～25份、填充剂20～80份、粘合剂8～10份、崩解剂20～28份、表面活性剂2～3份、矫味剂0.4～0.6份和润滑剂8～10份制备而成。

【权利要求3】按照权利要求2所述的齐墩果酸分散片，其特征在于：按照重量份计算，它是由齐墩果酸微粉20份、填充剂50份、粘合剂9份、崩解剂24份、表面活性剂2.5份、矫味剂0.5份和润滑剂9份制备而成。

【权利要求4】按照权利要求1—3任一所述的齐墩果酸分散片，其特征在于：所述齐墩果酸微粉的粒径在10 μm以下。

【权利要求5】按照权利要求1—3任一所述的齐墩果酸分散片，其特征在于：所述填充剂为磷酸氢钙和乳糖，粘合剂为10%聚维酮K30的乙醇溶液，崩解剂为交联聚维酮，表面活性剂为十二烷基硫酸钠，矫味剂为三氯蔗糖，润滑剂为硬脂酸镁。

【权利要求6】权利要求1—5任一所述齐墩果酸分散片的制备方法，其特征在于：取齐墩果酸进行微粉化处理使其粒径在10 μm以下，加入填充剂、42%（重量）的崩解剂、表面活性剂、矫味剂和润滑剂，加入粘合剂，过20目筛，制粒，45℃干燥，过24目筛整粒，加入另外的58%崩解剂混合均匀，压片，即得。

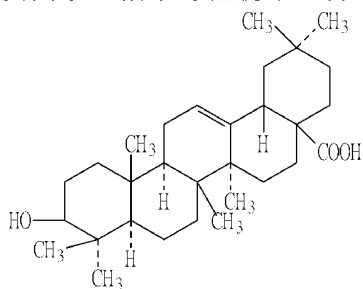
## 一种齐墩果酸分散片及其制备方法

## 技术领域

本发明涉及一种齐墩果酸制剂及其制备方法，特别是涉及一种齐墩果酸分散片及其制备方法。

## 背景技术

齐墩果酸（Oleanolic acid, OA）是五环三萜类化合物，广泛分布于植物界，如在青叶胆、女贞子、柏木等植物中，齐墩果酸以游离或结合成苷的形式存在，其结构式为：



分子式：C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>

分子量：456.71

自20世纪70年代该药用于治疗肝炎以来，不断发现其新的药理作用，临床上得到广泛应用，引起普遍重视，并进行了深入研究。但由于齐墩果酸的脂溶性极强，而目前其药物制剂的溶出度不理想，生物利用度还没有得到真正解决，齐墩果酸所具有的生物活性并没有真正得到充分、广泛的应用。

目前市场上的齐墩果酸制剂有齐墩果酸片和胶囊，主要用于肝炎的治疗，申请号为CN200410044331.1的专利申请公开了一种“齐墩果酸口腔崩解片及其制备方法”，但目前还未见有齐墩果酸分散片的报道。

## 发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种齐墩果酸分散片，同时提供一种该分散片的制备方法，以解决现有技术中齐墩果酸的生物利用度不高的问题，提供一种新的齐墩果酸制剂——齐墩果酸分散片。

为了解决上述技术问题，本发明采用如下的技术方案：

按照重量份计算，齐墩果酸分散片是由齐墩果酸微粉1~99份、填充剂1~99份、粘合剂1~99份、崩解剂1~99份、表面活性剂1~99份、矫味剂1~99份和润滑剂1~99份制备而成。

。

优选的，齐墩果酸分散片是由齐墩果酸微粉15~25份、填充剂20~80份、粘合剂8~10份、崩解剂20~28份、表面活性剂2~3份、矫味剂0.4~0.6份和润滑剂8~10份制备而成。

进一步的，齐墩果酸分散片是由齐墩果酸微粉20份、填充剂50份、粘合剂9份、崩解剂24份、表面活性剂2.5份、矫味剂0.5份和润滑剂9份制备而成。

前述齐墩果酸分散片中的齐墩果酸微粉的粒径在10 μm以下。

前述齐墩果酸分散片中的填充剂为磷酸氢钙和乳糖，粘合剂为10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液，崩解剂为交联聚维酮，表面活性剂为十二烷基硫酸钠，矫味剂为三氯蔗糖，润滑剂为硬脂酸镁。

前述齐墩果酸分散片的制备方法：取齐墩果酸进行微粉化处理使其粒径在10 μm以下，加入填充剂、42%（重量）的崩解剂、表面活性剂、矫味剂和润滑剂，加入粘合剂，过20目筛，制粒，45℃干燥，过24目筛整粒，加入另外的58%崩解剂混合均匀，压片，即得。交联聚维酮分两部分加入，这种加法可使分散片分两步崩解：第一步使分散片崩解为压片前的颗粒；第二步使颗粒崩解为原来的粉粒，这样崩解较为完全。

发明人对齐墩果酸分散片处方和制备工艺的探索如下：

根据分散片的通常设计方法，并考虑到齐墩果酸在水中几乎不溶、在酸碱条件下都不稳定的性质，处方筛选中分别按下述处方和工艺制备了齐墩果酸分散片，并进行考察，具体如下：

一、处方的组成

处方设计：（1）处方1是按照分散片的常规组成设计的处方；（2）处方2在处方1的基础上，参照贵州益康制药有限公司自己研制生产的注册商标为EAKAN<sup>®</sup>的齐墩果酸片处方，增加使用了1%处方量的十二烷基硫酸钠；（3）处方3在处方2基础上，将微晶纤维素换成乳糖；（4）处方4在处方3基础上，改用95%乙醇作润湿剂；（5）处方4-2是将齐墩果酸微粉化处理，其它按处方4相同的组方和工艺制备。

表1 齐墩果酸分散片筛选处方的组成（100片用量）

原辅料	不同处方工艺原料的用量（g）			
	处方1	处方2	处方3	处方4
齐墩果酸	2	2	2	2
磷酸氢钙	10	10	10	10
乳 糖	—	—	10	10
微晶纤维素	10	10	—	—

10%聚维酮K <sub>30</sub> 的乙醇溶液	0.9	0.9	0.9	0.9
交联聚维酮XL-10（内加）	2	1	1	1
交联聚维酮XL-10（外加）	—	1.4	1.4	1.4
十二烷基硫酸钠	—	0.25	0.25	0.25
三氯蔗糖	0.05	0.05	0.05	0.05
硬脂酸镁	0.2	0.2	0.2	0.2
润湿剂	水	水	水	95%乙醇

制备工艺：按照设计的处方，称取处方量的原辅料，混合均匀，加入10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液作为粘合剂，过20目筛制粒，45℃干燥，过24目筛整粒，加入外加部分的交联聚维酮XL-10混合均匀，压片，即得。

## 二、处方的考察

参照《中国药典》2000年版附录 I A对分散片的要求，对不同处方的齐墩果酸分散片的主要指标进行检验，结果见表2。

分散均匀性检查方法：取本品两片，置20±1℃的100ml水中，振摇3分钟，应全部崩解并通过二号筛。

有关物质：取本品细粉适量，加乙醇—氯仿（1：1）制成每1ml含本品1mg的溶液，滤过，取续滤液作为供试品溶液。照薄层色谱法（中国药典2005年版二部附录 V B）试验，吸取上述溶液10 μl，点于硅胶G薄层板上，以氯仿—丙酮（10：1）为展开剂，展开后，取出挥去溶剂，喷以磷钼酸乙醇溶液（5→100）后，置120℃加热数分钟，除主斑点外，不得显其他斑点。

表2 各筛选处方的考察

	处方1	处方2	处方3	处方4	处方4-2
片剂硬度（N）	52	53	55	54	53
崩解时限（秒）	132	69	74	75	77
分散均匀性	部分通过24目筛	全部通过24目筛	全部通过24目筛	全部通过24目筛	全部通过24目筛
口感	良好	良好	良好	良好	良好
有关物质	—	不合格	不合格	合格	合格
脆碎度	—	—	—	合格	合格

结论：

(1) 处方1是按照分散片的常规组成设计的处方。制备过程中, 易成粒, 颗粒流动性好, 制得的片剂光洁美观, 但崩解时限慢, 分散均一性差, 口感良好。

(2) 处方2在处方1的基础上, 参照我公司自己研制生产的注册商标为EAKAN?的齐墩果酸片处方, 增加使用了约1%处方量的十二烷基硫酸钠。结果发现片剂分散速度明显加快, 分散均匀性好, 但考察有关物质不合格。

(3) 处方3在处方2基础上, 将微晶纤维素换成乳糖。结果发现: 制备过程中易制粒, 片剂外观光洁美观, 分散均一性好, 但考察有关物质还是不合格。

(4) 处方4在处方3基础上, 改用95%乙醇作润湿剂。结果发现: 制备过程中易制粒, 制得颗粒硬度适中, 流动性良好, 片剂外观光洁美观, 口感良好, 分散均一性好, 考察有关物质合格。

(5) 处方4-2是将齐墩果酸微粉化处理, 其它按处方4相同的组方和工艺制备的一批样品。结果发现: 制备过程中易制粒, 制得颗粒硬度适中, 流动性好, 片剂外观光洁美观, 口感良好, 分散均一性好, 考察有关物质合格。

(6) 从以上筛选处方的制备过程和考察结果综合考虑, 认为处方4和4-2的组方和工艺较好, 符合分散片的有关规定。

三、溶出度试验

按溶出度测定法(中国药典2000年版二部附录X C, 第二法), 以1%SDS 900ml为溶出介质, 转速100转/分, 对处方4和处方4-2样品进行溶出度测试, 结果见表3。

表3 溶出度试验结果

时间 (min)	处方4样品溶出度 (%)	处方4-2样品溶出度 (%)
15	22.0	33.9
30	42.9	61.6
45	63.4	86.5
60	68.1	93.4

结论: 上述试验表明在处方4-2样品在1% SDS为溶出介质条件下45分钟时溶出大于80%, 60分钟时接近全部溶出, 而处方4样品60分钟时只能部分溶出。

综上所述, 原料经微粉化处理后, 按处方4-2的组成与工艺制备的分散片, 主要指标符合分散片的要求, 说明其辅料组成及工艺比较合适。因此, 确定采用处方4-2的组方和工艺制备样品。

与现有技术相比, 本发明提供了一种新的齐墩果酸制剂—齐墩果酸分散片, 满足了用药

人群对不同剂型的需求,丰富了市场,而且,齐墩果酸采用微粉化处理,提高了分散片中药物制剂的溶出度,本发明的齐墩果酸分散片在60分钟时其溶出度可达93%以上,有效利用了齐墩果酸所具有的生物活性,提高了齐墩果酸分散片的疗效,是一种安全、有效、质量可控的药物制剂。本发明的制备方法简单,现有片剂的生产线均可生产,易于产业化大生产,为本发明分散片的产业应用奠定了基础。

#### 具体实施方式

实施例1:齐墩果酸20g、磷酸氢钙100g、乳糖100g、10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液9g、交联聚维酮24g、十二烷基硫酸钠2.5g、三氯蔗糖0.5g、硬脂酸镁2g、95%乙醇

取齐墩果酸进行微粉化处理,使其粒径在10 μm以下,加入磷酸氢钙、乳糖、10g交联聚维酮、十二烷基硫酸钠、三氯蔗糖和硬脂酸镁,混合均匀,加入10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液,过20目筛,制粒,45℃干燥,过24目筛整粒,加入剩余的14g交联聚维酮混合均匀,压片,制成1000片,即得。

用法用量:口服。一次1~4片,一日3次。

实施例2:齐墩果酸15g、磷酸氢钙100g、乳糖90g、10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液10g、交联聚维酮26g、十二烷基硫酸钠2g、三氯蔗糖0.6g、硬脂酸镁1.5g、95%乙醇

取齐墩果酸进行微粉化处理,使其粒径在10 μm以下,加入磷酸氢钙、乳糖、11g交联聚维酮、十二烷基硫酸钠、三氯蔗糖和硬脂酸镁,混合均匀,加入10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液,过20目筛,制粒,45℃干燥,过24目筛整粒,加入剩余的15g交联聚维酮混合均匀,压片,制成1000片,即得。

用法用量:口服。一次1~4片,一日3次。

实施例3:齐墩果酸25g、磷酸氢钙90g、乳糖120g、10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液8g、交联聚维酮22g、十二烷基硫酸钠3g、三氯蔗糖0.4g、硬脂酸镁2.5g、95%乙醇

取齐墩果酸进行取齐墩果酸进行微粉化处理,使其粒径在10 μm以下,加入磷酸氢钙、乳糖、11g交联聚维酮、十二烷基硫酸钠、三氯蔗糖和硬脂酸镁,混合均匀,加入10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液,过20目筛,制粒,45℃干燥,过24目筛整粒,加入剩余的15g交联聚维酮混合均匀,压片,制成1000片,即得。

用法用量:口服。一次1~4片,一日3次。

实施例4:齐墩果酸20g、磷酸氢钙90g、乳糖100g、10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液10g、交联聚维酮20g、十二烷基硫酸钠3g、三氯蔗糖0.6g、硬脂酸镁2g、95%乙醇

取齐墩果酸进行微粉化处理,使其粒径在10 μm以下,加入磷酸氢钙、乳糖、8.4g交联

---

聚维酮、十二烷基硫酸钠、三氯蔗糖和硬脂酸镁，混合均匀，加入10%聚维酮K<sub>30</sub>的乙醇溶液，过20目筛，制粒，45℃干燥，过24目筛整粒，加入剩余的11.6g交联聚维酮混合均匀，压片，制成1000片，即得。

用法用量：口服。一次1~4片，一日3次。