

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510049008.8

A61K 31/714

A61K 31/7036

A61K 31/166

A61K 9/20

A61P 1/04

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1679616A

[22] 申请日 2005.2.1

[21] 申请号 200510049008.8

[71] 申请人 海南康力元药业有限公司

地址 570216 海南省海口市金盘工业开发区
金盘路 17 号嘉海大厦 6A

共同申请人 海口康力元制药有限公司

[72] 发明人 汤小东 汤旭东

[74] 专利代理机构 浙江杭州金通专利事务所有限公
司

代理人 胡红娟

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 一种用于胃炎治疗的复方片剂及其
制备方法

[57] 摘要

本发明提供的一种用于胃炎治疗的复方片剂，
主要包含硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、维生素 B₁₂
及药用辅料，每片含硫酸庆大霉素 1 万国际单位，
盐酸普鲁卡因 50mg，维生素 B₁₂ 10 μg，药用辅料
0.13-0.25g。本发明还提供了该复方片剂的制备
方法。本发明制备的片剂能快速释放，且分散完
全，尤其适合小孩及吞咽困难的病人服用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1.一种用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：其组成主要包括硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、维生素 B₁₂ 及药用辅料；每片含硫酸庆大霉素 1 万国际单位，盐酸普鲁卡因 50 mg，维生素 B₁₂ 10 μg，药用辅料 0.13 - 0.25g。

2. 如权利要求 1 所述的用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：药用辅料包括崩解剂、填充剂、助流剂和润滑剂。

3. 如权利要求 1 所述的用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：崩解剂为羟丙纤维素。

4. 如权利要求 1 所述的用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：填充剂为乳糖和微晶纤维素。

5. 如权利要求 1 所述的用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：助流剂为微粉硅胶。

6. 如权利要求 1 所述的用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：润滑剂为滑石粉。

7. 如权利要求 1 所述的用于胃炎治疗的复方片剂，其特征是：羟丙纤维素的用量为占片剂总重量的 5% ~ 30%。

8. 一种用于制备权利要求 1 所述的复方片剂的制备方法，包括称取比例为 1 万国际单位的硫酸庆大霉素、50mg 盐酸普鲁卡因，适量的乳糖、微晶纤维素和 50%的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，过 60 目筛；用乙醇制软材，过 40 目筛，80℃以下烘干，30 目筛整粒；另将 10 μg 维生素 B₁₂、剩下的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，再与前述颗粒混匀，加入适量的微粉硅胶及滑石粉，充分混匀；进行中间体测定，计算片重，压片后包装入库。

一种用于胃炎治疗的复方片剂及其制备方法

技术领域

本发明属药物制剂，涉及医药技术领域，确切地说是一种用于胃炎治疗的庆大霉素普鲁卡因维 B₁₂ 片及制备方法。

背景技术

硫酸庆大霉素为氨基糖苷类抗生素，对 Hp 有较强的抑制作用，能够有效地切断病源。盐酸普鲁卡因可对损伤粘膜表面的神经末梢起封闭作用，能阻断病灶对中枢神经系统的刺激从而迅速缓解疼痛；同时具有血管扩张作用，可使胃粘膜血管扩张、微循环改善，粘膜血量增加，修复功能增强，促进炎症消退；另有研究证明盐酸普鲁卡因尚具有一定的促胃肠动力作用，可缓解慢性胃炎患者出现的胃排空推迟、动力不足的症状。维生素 B₁₂ 是形成消化道正常上皮细胞必需的物质。三者合用可起到抗菌、止痛和促进胃粘膜修复的作用。

发明专利 ZL98110391.X 公开了一种治疗胃炎的片剂，包括片芯和包衣层，片芯的主要成份为硫酸庆大霉素 2-4 万国际单位，盐酸普鲁卡因 0.1-0.2 克及维生素 50-100 微克；包衣层的主要成份为 5%IV 号胃溶丙烯酸树脂 0.005-0.01 克，2%羟丙基甲基纤维素 0.005-0.01 克。该片剂采用包衣工艺，剂量较大。

目前同类的上市产品主要有胶囊及颗粒剂，但胶囊壳可含高达 15% 的水分，而庆大霉素又极易吸湿，会影响药品的质量，且胶囊壳会在一定程度上影响药物的释放速度，影响消炎止痛的效果；颗粒剂中所含糖份较多，不利于胃粘膜的修复以及某些病人的服用。

发明内容

本发明提供了一种能快速溶出，用于消炎止痛及修复胃粘膜的硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因和维生素 B₁₂ 的复方片剂及制备方法。

本发明提供的一种用于胃炎治疗的复方片剂，主要包含硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、维生素 B₁₂ 及药用辅料，每片含硫酸庆大霉素 1 万国

际单位，盐酸普鲁卡因 50 mg，维生素 B₁₂ 10 μg，药用辅料 0.13 - 0.25g。

本发明选用的药用辅料包括崩解剂、填充剂、助流剂和润滑剂。选用的崩解剂为羟丙纤维素，填充剂为乳糖和微晶纤维素，助流剂为微粉硅胶，润滑剂为滑石粉。羟丙纤维素的用量为占片剂总重量的 5% - 30%。

本发明的复方片剂的制备方法，包括称取比例为 1 万国际单位的硫酸庆大霉素、50mg 盐酸普鲁卡因，适量的乳糖、微晶纤维素和 50%的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，过 60 目筛；用乙醇制软材，过 40 目筛，80℃以下烘干，30 目筛整粒；另将 10 μg 维生素 B₁₂、剩下的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，再与前述颗粒混匀，加入适量的微粉硅胶及滑石粉，充分混匀；进行中间体测定，计算片重，压片后包装入库。

本发明选用的硫酸庆大霉素对 HP 有较强的杀灭作用，从而消除致病菌；盐酸普鲁卡因对损伤粘膜表面的神经末梢起封闭作用，阻断迷走神经反射，减少胃蛋白酶的刺激性分泌，使胃粘膜层的粘液免遭分解，并且能解除胃部平滑肌痉挛，从而迅速缓解疼痛；维生素 B₁₂ 参与体内碳一单位代谢，对胃粘膜上皮细胞的修复起促进作用；药用辅料选用羟丙纤维素等性能良好的崩解剂辅以其他药用辅料制得复方片剂，使其不仅释药快速而且物理性能良好。制备的片剂突出的优点是能快速释放，且分散完全，尤其适合小孩及吞咽困难的病人服用。

具体实施方式

实施例 1:

(1) 处方

硫酸庆大霉素	1000 万单位
盐酸普鲁卡因	50 g
维生素 B ₁₂	0.01 g
乳糖	55 g
微晶纤维素	65 g
羟丙纤维素	12 g
微粉硅胶	2.5 g
滑石粉	1.5 g
1000 片	

(2) 工艺

主药研细，过 100 目筛，辅料过 80 目筛。称取处方量的硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、乳糖、微晶纤维素和 50%的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，过 60 目筛。用乙醇制软材，过 40 目筛，80℃以下烘干，30 目筛整粒。另将处方量的维生素 B₁₂、剩下的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，再与干颗粒混匀，加入微粉硅胶及滑石粉，充分混匀。进行中间体测定，计算片重后压片，包装入库。

实施例 2:

(1) 处方

硫酸庆大霉素	1000 万单位
盐酸普鲁卡因	50 g
维生素 B ₁₂	0.01 g
乳糖	58 g
微晶纤维素	70 g
羟丙纤维素	20 g
微粉硅胶	2.5 g
滑石粉	1.5 g
<hr/>	
1000 片	

(2) 工艺

主药研细，过 100 目筛，辅料过 80 目筛。称取处方量的硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、乳糖、微晶纤维素和 50%的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，过 60 目筛。用乙醇制软材，过 40 目筛，80℃以下烘干，30 目筛整粒。另将处方量的维生素 B₁₂、剩下的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，再与干颗粒混匀，加入微粉硅胶及滑石粉，充分混匀。中间体测定，计算片重，压片，包装，入库。

实施例 3:

(1) 处方

硫酸庆大霉素	1000 万单位
盐酸普鲁卡因	50 g
维生素 B ₁₂	0.01 g
乳糖	75 g

微晶纤维素	90 g
羟丙纤维素	60 g
微粉硅胶	2.5 g
滑石粉	1.5 g
<hr/>	
1000 片	

(2) 工艺

主药研细，过 100 目筛，辅料过 80 目筛。称取处方量的硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、乳糖、微晶纤维素和 50% 的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，过 60 目筛。用乙醇制软材，过 40 目筛，80℃ 以下烘干，30 目筛整粒。另将处方量的维生素 B₁₂、剩下的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，再与干颗粒混匀，加入微粉硅胶及滑石粉，充分混匀。中间体测定，计算片重，压片，包装，入库。

实施例 4:

(1) 处方

硫酸庆大霉素	1000 万单位
盐酸普鲁卡因	50 g
维生素 B ₁₂	0.01 g
乳糖	65 g
微晶纤维素	80 g
羟丙纤维素	90 g
微粉硅胶	2.5 g
滑石粉	1.5 g
<hr/>	
1000 片	

(2) 工艺

主药研细，过 100 目筛，辅料过 80 目筛。称取处方量的硫酸庆大霉素、盐酸普鲁卡因、乳糖、微晶纤维素和 50% 的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，过 60 目筛。用乙醇制软材，过 40 目筛，80℃ 以下烘干，30 目筛整粒。另将处方量的维生素 B₁₂、剩下的羟丙纤维素用等量递增法充分混匀，再与干颗粒混匀，加入微粉硅胶及滑石粉，充分混匀。中间体测定，计算片重，压片，包装，入库。

本发明的实验测试数据:

1. 影响因素:

取按实施例1处方制备的片剂,放培养皿中,置于4500lx的强光、高湿(25℃, RH92.5%)及60℃高温条件下,于5、10天后取样观察外观,测定溶出度、含量及有关物质。结果如表1所示。

表1 影响因素试验结果

放置条件	时间 (天)	考 察 项 目				
		性状	有关物质 (%)	溶出度 (%)	庆大霉素含量 (%)	盐酸普鲁卡因含量 (%)
光 照 (4500Lx)	0	类白色片	0.1	符合规定	99.3	96.5
	5	类白色片	0.1	符合规定	99.6	96.5
	10	类白色片	0.2	符合规定	99.1	96.7
高 温 (60℃)	5	类白色片	0.2	符合规定	98.6	96.6
	10	类白色片	0.3	符合规定	98.1	95.9
高 湿 (RH92.5%)	5	略带黄色片	0.2	符合规定	98.4	96.5
	10	略带黄色片	0.9	符合规定	97.8	96.5

从影响因素试验结果可见,本发明片剂除高湿(92.5%)条件下色泽略有变黄、有关物质略有增加,其他各项指标基本不变,说明该片剂基本稳定。

2. 质量指标

本发明片剂按2000年版中国药典二部片剂项下有关要求制订了鉴别、检查、含量测定及限度要求,经测定各项指标均符合要求。

3. 药效试验

(1) 对大鼠慢性胃炎的疗效观察

健康体重200-240g的SD大鼠60只,♀♂各半,随机分二组。本发明实施例1水溶液组(试验组)30只,生理盐水组(对照组)30只。按潘氏(1990)方法,用去氧胆酸和乙醇制作大鼠慢性胃炎模型,同时试验

组每日灌服实施例1配制的水溶液0.5ml(17.5mg),对照组每日灌服生理盐水0.5ml,3mo后将大鼠处死,取出鼠胃作检查,结果表明:

肉眼观察,试验组大鼠胃粘膜表面呈粉红色附有较多粘液。而对照组大鼠胃粘膜苍白,粘液稀少,胃粘膜还有散在出血并有胆色渗出液附着。显微镜下见试验组胃粘膜表面粘液较丰富,表面上皮较完整,偶有散在的坏死脱落细胞,脉体结构排列紧密,间质的血管扩张和结缔组织增生较轻。而对照组鼠胃粘膜表面粘液较少,表层上皮细胞坏死、脱落和缺损,部分腺体萎缩或囊状扩张,并见有间质血管明显扩张和多量的结缔组织增生,并伸入腺体间包兜腺体。

两组炎症程度半定量比较显示,试验组胃窦炎症较对照组明显减轻,对照组胃粘膜层较试验组变薄而粘膜肌层却明显增厚(表2-3)

表2: 二组大鼠胃粘膜炎症程度半定量比较

	胃窦部	胃体部
试验组	2.17 ± 0.06*	1.43 ± 0.19
对照组	2.24 ± 0.09*	1.61 ± 0.15

*P<0.05

表3: 二组大鼠胃粘膜层及粘膜肌层厚度比较(μm)

	粘 膜 层 厚		粘 膜 肌 层 厚	
	窦 部	体 部	窦 部	体 部
试验组 n=150	373 ± 118.97	565 ± 163.19	42.55 ± 14.16*	48.34 ± 11.58*
对照组 n=150	356 ± 115.72	572 ± 147.25	87.67 ± 11.6*	99.82 ± 12.45*

*P<0.01

试验组胃粘膜粘液含量较对照组增高(P<0.01),而胃液中酸性粘液,中性粘液及胃蛋白酶含量却明显低于对照组(P<0.05,表4)。

表4: 二组鼠胃液酸、中性粘液及胃蛋白酶含量分析对比(mg/ml)

	酸性粘液	中性粘液	胃蛋白酶
试验组	0.36 ± 0.05*	0.56 ± 0.13*	0.63 ± 0.08**
对照组	0.62 ± 0.02*	1.15 ± 0.07*	1.36 ± 0.17**

*P<0.01

**P<0.05

动物试验表明,在使用本发明后,大鼠慢性胃炎形成数明显减少,有

炎症也较轻微。胃粘膜表面粘液凝胶层保护良好，胃液中胃蛋白酶含量较低，被分解的小分子粘液也较少。这些与对照组比较，差异明显。证明本发明对慢性胃炎的形成有预防和保护作用。

(2) 对大鼠慢性溃疡的疗效观察

选体重 $200 \pm SD20g$ 的 Vistar 大鼠，饥饿 4h 剖腹，在幽门上方 0.5cm 处胃浆膜注入 10% 醋酸 0.05ml，随机缝合，术毕随意进食饮水，并于当天开始用药，共用 8d，第 9d 的上午将动物处死，观察胃病变情况，试验结果表明：本发明有明显的抑制醋酸诱发的慢性溃疡的作用，使胃溃疡面积与容积缩小，与对照组比较差异非常显著 ($P < 0.01$)，本发明对胃溃疡抑制率分别为 78%。

表 5 本发明片剂对大鼠慢性胃溃疡的影响

组别	动物数 (只)	溃疡面积 (mm^2)	溃疡容积 (%)	P
试验组	6	0.15 ± 0.13	9.02 ± 6.27	<0.01
对照组	6	0.72 ± 0.29	41.7 ± 18.9	