

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510063659.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 4 日

[11] 公开号 CN 1839854A

[22] 申请日 2005.4.1

[21] 申请号 200510063659.2

[71] 申请人 安徽省现代中药研究中心

地址 230038 安徽省合肥市蜀山区梅山路安徽中医学院 4103 号信箱

[72] 发明人 刘光东 胡容峰 李 华 王琳琳  
陈光亮 徐希平

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称

甘草甜素新型软胶囊及其制备工艺

[57] 摘要

本发明公开了一种甘草甜素软胶囊新剂型及其制备工艺。软胶囊包括囊心物和囊壳。囊心物每粒含微粉化甘草甜素 50 ~ 250mg，并含有其它药用辅料，药用辅料包括稀释剂、助悬剂等。囊壳中含有明胶、增塑剂、甘油、防腐剂、遮光剂、矫味剂和色素等。制备工艺：将助悬剂加入稀释剂中，加入甘草甜素微粉混匀后模具压制成软胶囊。与已有剂型相比，克服了片剂崩解、溶出慢及生产中的不足，大大缩短了工艺流程，降低了粉尘的环境污染，其崩解时限大大缩短，与片剂相比显著提高了生物利用度，产品质量稳定，携带、给药均很方便。

1、一种甘草甜素软胶囊，由囊心物和囊壳两大部分组成，囊心物中含有效剂量的甘草甜素，并含有稀释剂和助悬剂等，囊壳中含有明胶、增塑剂、助悬剂、防腐剂、遮光剂、色素、矫味剂等。

2、权利要求1所述的软胶囊，其特征在于所述的有效剂量为每粒含甘草甜素50～250mg。

3、权利要求1所述的软胶囊，其特征在于囊壳中按重量百分比含有35～45%的明胶、18～22%的增塑剂、0.08～0.11%的防腐剂、0～1%的遮蔽剂、0～0.35%的色素、0～0.07%的矫味剂。

4、如权利要求1所述的甘草甜素软胶囊，其特征是：所述的稀释剂选自植物油（如花生油、色拉油、豆油、茶油、玉米油、红花油等）、液态聚乙二醇、异丙醇、丙二醇或矿物油中的一种或几种。

5、如权利要求1所述的甘草甜素软胶囊，其特征是：所述的防腐剂选自苯甲醇、尼泊金甲酯、苯甲酸、山梨酸、山梨酸甲酯、丙二醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸苯酯、对羟基苯甲酸丁酯钙、对羟基苯甲酸甲酯钠或对羟基苯甲酸丙酯钠中的一种或几种。

6、如权利要求1所述的甘草甜素软胶囊，其特征是：所述的助悬剂选自蜂蜡、甲壳素、甲壳糖、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、固态聚乙二醇、聚乙二醇单硬脂酸酯、吐温-80、大豆磷脂、琼脂、羟丙基纤维素或羟乙基甲基纤维素中的一种或几种。

7、如权利要求1所述的甘草甜素软胶囊，其特征在于囊心物按重量百分比含有：10～50%的甘草甜素、25～90%的稀释剂和0～30%的助悬剂。

8、据权利要求1所述的甘草甜素软胶囊，其特征是最佳配方中含有：

组份	量（克）
甘草甜素	150
大豆油	344
蜂蜡	5
吐温-80	1

制成 1000 粒，制成的软胶囊每粒含甘草甜素 150mg。

9、一种根据权利要求 1 所述的甘草甜素软胶囊制备工艺，包括囊壳、囊心物和软胶囊的制备。

10、如权利要求 8 所述的甘草甜素软胶囊制备工艺，其特征在于：囊壳的制备为，将所需量的水、增塑剂、防腐剂加入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢锅中搅拌均匀，作为第一液体；将所需量的明胶加入盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温，不断减压搅拌，待明胶膨胀后加热至 50~80℃使明胶粒全部融熔；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30~120 分钟；均匀溶液过滤，将滤液保温静置减压脱气备用。

11、如权利要求 8 所述的甘草甜素软胶囊制备工艺，其特征在于：囊心物的制备为，将稀释剂加热至 25~85℃，加入助悬剂使混合均匀；待温度降至 25~35℃时，将微粉化的甘草甜素加至混合溶液中，搅拌均匀使降至室温，过胶体磨，放置使脱气，备用。

12、如权利要求 8 所述的甘草甜素软胶囊的制备，其特征在于：软胶囊的制备为，将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法和囊壳储备液压制成软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装，即得甘草甜素软胶囊。

13、权利要求 1 所述的甘草甜素软胶囊，其用途在于治疗慢性乙型肝炎。

## 甘草甜素新型软胶囊及其制备工艺

### 所属技术领域

本发明涉及甘草甜素的药物制剂，更具体地说涉及一种甘草甜素软胶囊，同时本发明还涉及该药物制剂的制备方法。本发明属于医药技术领域。

### 背景技术

甘草甜素为甘草经提取制成的甘草酸单钾盐，为类白色或微显淡黄色的粉末，无臭，味甜，在水中易溶，呈胶冻状，在稀醇中溶解，在无水乙醇、乙醚中微溶。具有明显减轻肝细胞脂肪变坏死，减轻肝细胞间质炎症反应，抑制肝细胞纤维增生，降低肝硬化发生率，促进肝细胞再生等作用，对慢性迁移性肝炎，慢性活动性肝炎均有较好疗效（陈业义. 甘草甜素与肝炎灵治疗慢性乙型肝炎 128 例疗效观察. 桂林医学院学报, 1995, 8（1），42~43）。

国家食品药品监督管理局批准的以甘草甜素为主要有效成分的有“甘草甜素片”和以甘草酸二铵为有效成分的“甘草酸二铵注射液”。已有多家制药厂商生产甘草甜素片上市销售，商品每片含甘草甜素 150mg（另有小规格每片含甘草甜素 75mg），口服，一次 150 mg，一日 2 次，但片剂口服时，有效成分溶出慢，不能及时起效，结果不能得到满意的治疗效果，片剂生产时粉尘大，所需辅料多，工艺流程长；连云港正大天晴制药有限公司生产的甘草酸二铵注射液，静脉滴注 30ml（规格：10ml：50mg），用 10%葡萄糖注射液 250ml 稀释后缓慢滴注，一日一次，临床治疗效果显著，但注射给药，患者必须住院治疗，且患者每次注射时都很疼痛，尤其对慢性病患者及长期用药者来说，携带和使用均很不方便。故现有剂型片剂和注射液尚不能满足临床广大患者的需求。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种能够替代注射剂和片剂的甘草甜素软胶囊及其制备工艺，产品为口服给药剂型，其质量稳定，使用方便、有效。

本发明采用了新剂型、辅料和配方组成的物料优选及超微粉碎技术而制成甘

草甜素软胶囊，克服了注射剂的使用不便和片剂的生物利用度差的种种不足，其崩解时限大大缩短，有效成分溶出快，服用后药物以液态形式存在，利于人体吸收。制成的软胶囊外形美观，内容物稳定性好，利于患者口服和长期贮藏，且制备工艺简单，生产周期较片剂短，也不像生产注射剂那样需要苛刻的生产条件，缩短了工艺流程并减少了片剂生产时的粉尘污染，从工业化生产和环境保护来考虑甘草甜素软胶囊应是目前较为理想的甘草甜素的新型制剂。

本发明的技术解决方案包括囊心物、囊壳及软胶囊的制备，其要点如下：

#### 囊心物组方

囊心物组成按重量百分比为：10～50%甘草甜素、25～90%的稀释剂和 0～30%的助悬剂。

稀释剂为植物油（如花生油、色拉油、豆油、茶油、玉米油、红花油等）、液态聚乙二醇、异丙醇、丙二醇或矿物油中的一种或几种。

助悬剂为甲壳素、甲壳糖、甲基纤维素、乙基纤维素羟乙基纤维素、蜂蜡、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇单硬脂酸酯、吐温-80、大豆磷脂、琼脂、羟丙基纤维素或羟乙基甲基纤维素中的一种或几种。

囊壳组方按重量百分比含有 35～45%的明胶、18～22%的增塑剂、0.08～0.11%的防腐剂、0～1%的遮蔽剂、0～0.35%的色素、0～0.07%的矫味剂和余量的水。

#### 软胶囊的制备

囊壳的制备：将所需量的水、增塑剂、防腐剂加入具有搅拌减压装置的夹层不锈钢搅拌均匀，作为第一液体；将所需量的明胶加入盛有第一液体的不锈钢夹层锅内，温度控制在室温，不断减压搅拌，待明胶膨胀后加热至 50～80℃使明胶粒全部融熔；在搅拌状态下加入所需量的遮蔽剂、色素，继续减压搅拌 30～120 分钟；均匀溶液过滤，将滤液保温静置减压脱气备用。

囊心物的制备：将稀释剂加热至 25～85℃，加入助悬剂混合均匀；待温度降至 25～35℃时，将微粉化的甘草甜素加至混合溶液中，搅拌均匀使降至室温，过胶体磨，放置使脱气，备用。

软胶囊的制备：将囊心物放入储液槽中，使用旋转模压法和囊壳储备液压制成软胶囊；然后进行洗丸、干燥、包装，即得甘草甜素软胶囊。制得的软胶囊每

粒含主药-甘草甜素的量是确定的，考虑到经济因素和生产制备方便选定每丸的重量，最终确定软胶囊的具体配方。

本发明产品的最佳配方为：

组份	量（克）
甘草甜素	150
大豆油	344
蜂蜡	5
吐温-80	1

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 150mg

注：最佳配方仅为了对本发明作进一步的说明，而本发明产品的范围不受该最佳配方的局限。

本品与已有剂型“甘草酸二铵注射液”相比，其携带、贮藏、服用均很方便，且长期用药的患者不必住院治疗，大大减轻患者的精神上的痛苦以及经济上的负担，给患者以更多的选择。体外崩解试验（见后附表 1）表明，软胶囊的有效成分溶出速率显著快于片剂，且软胶囊的内容物为溶液型，其崩解后能在人体内以液体形式快速分散，易于吸收，因而生物利用度显著高于片剂，故甘草甜素软胶囊相对片剂来说，其能在体内迅速崩解并分散溶解，及时起效，发挥治疗作用。

本发明产品甘草甜素软胶囊，产品质量稳定，相对于注射剂其携带、贮藏、服用方便，相对于片剂其生物利用度高，吸收好，临床剂量条件下长期服用是安全的。

具体实施方式

本发明不受下述实施例的限制，可根据上述本发明的技术方案和实际情况来确定具体的实施方式。

实施例 1

组份	量（克）
甘草甜素	150
大豆油	344
蜂蜡	5

---

吐温-80	1
-------	---

---

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 150mg

实施例 2

组份	量（克）
甘草甜素	75
花生油	405
蜂蜡	15
吐温-80	5

---

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 75mg

实施例 3

组份	量（克）
甘草甜素	100
色拉油	380
蜂蜡	20

---

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 100mg

实施例 4

组份	量（毫克/粒）
甘草甜素	150
聚乙二醇 400	330
聚乙二醇 4000	20

---

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 150mg

实施例 5

组份	量（克）
甘草甜素	50
色拉油	434
蜂蜡	15
吐温-80	1

---

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 50mg

实施例 6

组份	量(克)
甘草甜素	200
聚乙二醇 400	190
丙二醇	100
蜂蜡	10

制成 1000 粒，每粒含甘草甜素 200mg

以上实例甘草甜素软胶囊的制备工艺为：

称取明胶加入 100L 明胶反应罐，在搅拌状态下加入适量水，密闭，待明胶完全溶解后，再加入甘油、适量防腐剂，搅拌均匀，抽真空脱气 2 小时，放入明胶保温桶中，保温静置过夜，待用。

将稀释剂加热至 25~85℃，加入助悬剂混合均匀；待温度降至 25~35℃时，将微粉化的甘草甜素加至混合溶液中，搅拌均匀使降至室温，过胶体磨，放置使脱气，备用。

将明胶保温桶悬挂至一定高度，配好的药液倒入药液斗中，换上模具开始压软胶囊，调整软胶囊装置至设计范围，室温干燥二天，剔除外观质量差的胶丸洗涤（去除压丸过程中的润滑油），再于 24℃干燥二天，得甘草甜素软胶囊半成品，质量检测合格后分装、贴签、包装，即得甘草甜素软胶囊成品。

由实施例 1 制备的甘草甜素软胶囊制剂作为试验制剂，以市售的甘草甜素片作为对照制剂，进行药物崩解度及释放度试验，结果如附表 1~3 及附图 1~2。

药物崩解度试验结果表明甘草甜素软胶囊的体外崩解时限约为 5 分钟左右，比普通片剂的崩解时限大大缩短；释放度实验结果表明甘草甜素软胶囊的释放度远远好于甘草甜素片的释放度，且在不同的介质中的释放度无显著性差异。上述试验结果表明甘草甜素软胶囊在人体内崩解迅速，生物利用度高，个体差异小，在体内能迅速的达所需的血药浓度，发挥其良好的治疗作用。

由实施例 1 制备的甘草甜素软胶囊制剂作为对照制剂，以普通片剂的制备工艺制备甘草甜素片作为对照组，进行两种制剂的工艺比较：甘草甜素软胶囊的制备采用原料与基质混合后由明胶胶皮直接压制而成，而甘草甜素片需将原料与片剂辅料混合均匀后须经过制粒、干燥、整粒、压片、包糖衣才能成型，片剂工艺流程长，且粉尘较大，甘草甜素软胶囊制备工艺流程简单，利于工业化生产，其



生产周期较片剂短，且减少了片剂生产时的粉尘污染，从工业化生产和环境保护来考虑，甘草甜素软胶囊应是目前较为理想的甘草甜素的新型制剂。

由实施例 1 制备的甘草甜素软胶囊制剂作为试验制剂，以市售的甘草甜素片作为对照组，在室温条件下，在保存时间为 0 月、3 月、6 月、9 月和 12 月时分别取样进行稳定性实验研究，考察制剂的性状、崩解时限及 60 分钟释放度（见附表 4~5 及附图 3~4），结果对照组甘草甜素片剂和软胶囊的性状均无显著变化，甘草甜素片随着贮藏时间的延长崩解时限将大大延迟，影响有效成分的释放，试验制剂甘草甜素软胶囊在贮藏 12 个月后其性状无明显变化，软胶囊的软硬度适中，其崩解时限及释放度均无显著性变化。

上述试验结果表明这种甘草甜素软胶囊的工艺流程简单，其生产周期较片剂短，并减少了片剂生产时的粉尘污染，利于工业化生产。且普通软胶囊制剂在贮藏一段时间后由于药液吸附囊壳中水份而导致囊壳变硬，从而造成软胶囊的崩解时限延长、释放减缓甚至释放不出的共性问题，而本甘草甜素软胶囊的制备很好得解决了此问题，该软胶囊能长期贮藏，其性状、崩解时限、释放度及含量均无显著性变化。故甘草甜素软胶囊应是目前较为理想的甘草甜素的新型制剂。

表 1 片剂与软胶囊剂崩解试验及结果

样品	甘草甜素片			甘草甜素软胶囊		
	广东某公司	黄石某公司	湖北某公司	021223	021225	021227
崩解时限 (分钟)	35	37	39	4.5	5.1	4.8

表 2 甘草甜素片和软胶囊的释放度试验及结果

时间(min)	5	10	20	30	45	60
片剂	0	12.5%	30.3%	50.9%	60.3%	65.2%
软胶囊	68.4%	96.9%	99.2%	99.5%	99.5%	99.5%

表 3 甘草甜素软胶囊在不同介质中释放度比较

时间 (min)	5	10	20	30	45	60
水	68.4%	96.9%	99.2%	99.5%	99.5%	99.5%
0.1mol/L 盐酸溶液	89.1%	97.1%	99.7%	99.7%	99.8%	99.6%
pH6.8 磷酸缓冲液	87.5%	94.7%	98.9%	99.1%	99.2%	99.1%

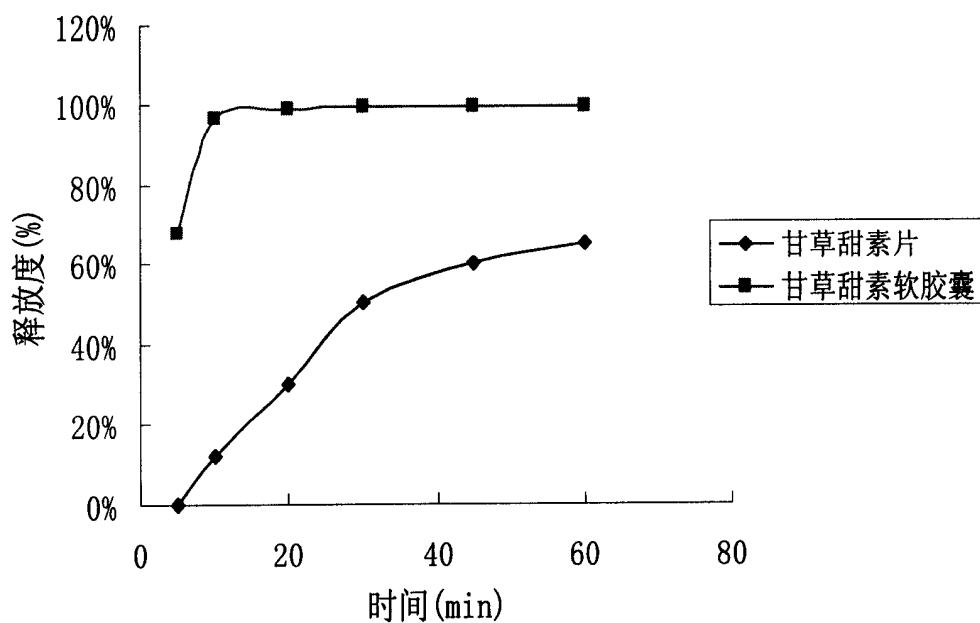
表 4 甘草甜素片剂与软胶囊稳定性崩解试验及结果

样品	0 月	3 月	6 月	9 月	12 月
甘草甜素片	25min	28min	34min	38min	46min
甘草甜素软胶囊	4.5min	5.2min	5.3min	6.8min	10min

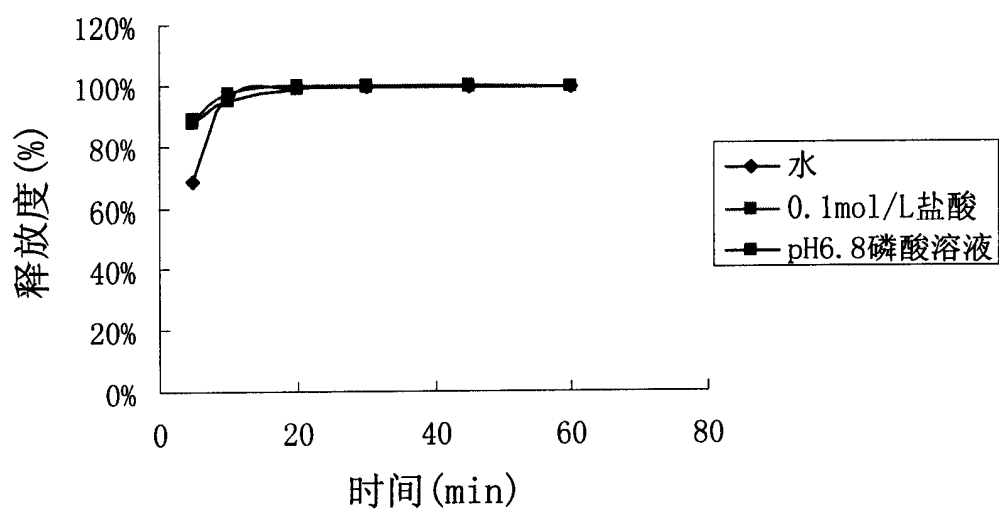
表 5 稳定性考察的释放度试验及结果

时间 (月)	0	3	6	9	12
甘草甜素片	65.2%	65.7%	54.9%	50.9%	45.7%
甘草甜素软胶囊	99.5%	96.9%	98.4%	99.0%	97.8%

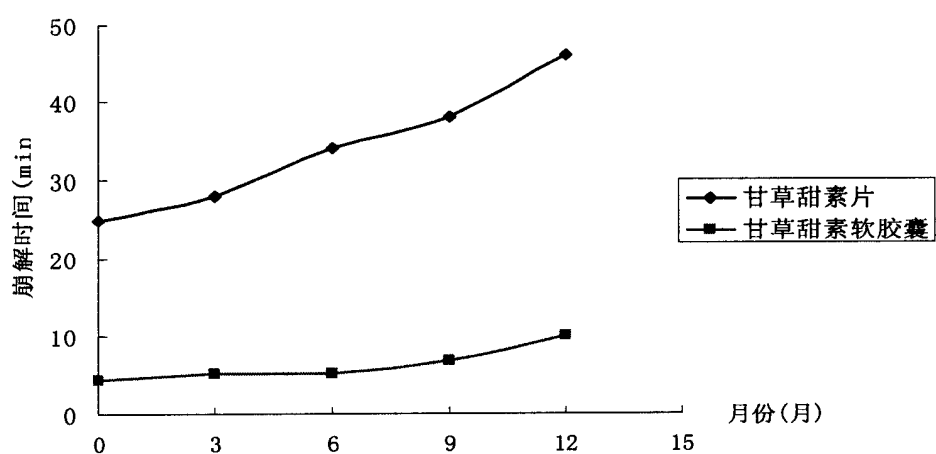
附图1 甘草甜素片和软胶囊的释放度试验及结果



附图2 甘草甜素软胶囊在不同介质中释放度比较



附图3 片剂与软胶囊稳定性崩解试验及结果



附图4 稳定性考察的释放度试验及结果

