

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410044333.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年8月5日

[11] 授权公告号 CN 100522175C

[22] 申请日 2004.5.26

[21] 申请号 200410044333.0

[73] 专利权人 杭州民生药业集团有限公司

地址 310011 浙江省杭州市余杭塘路 108 号

[72] 发明人 张文伟 郭殿武 谢纲 郑文
严易青

[56] 参考文献

抗肝炎中药研究开发的现状与展望. 肖小河等. 传染病药学, 第 11 卷第 2 期. 2001

用固体分散法提高齐墩果酸片溶出速率. 徐晓阳等. 黑龙江医药, 第 10 卷第 6 期. 1997
药剂学. 屠锡德, 694, 719, 1113, 1114, 人民卫生出版社. 2004

审查员 周文

权利要求书 1 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

齐墩果酸缓释片及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种齐墩果酸缓释片及其制备方法。本发明解决了目前已有制剂给药次数多、生物利用度低、疗效发挥差的主要问题。本发明制剂的组成是微粒化的齐墩果酸和缓释材料、填充剂、表面活性剂和润滑剂。该制剂制备方法的技术特征在于将微粒化的齐墩果酸和缓释材料、填充剂、表面活性剂、润滑剂,按照一定的比例混合,采用直接压片工艺或湿法制粒后压片工艺制备成齐墩果酸缓释片。本发明制剂的体外释放度为: 1h: 10 ~ 30%; 6h: 40 ~ 70%; 12h: $\geq 75\%$ 。它一日只需服用一次,便能有效控制急慢性肝炎患者的病症。

1、一种齐墩果酸缓释片，其特征在于：药物活性成份采用微粒化的齐墩果酸为主药，其它成份为辅料，本发明制剂配方按重量百分比由以下组份组成：

a、齐墩果酸 10~75%，微粒化的齐墩果酸粒径为 48~150um；

b、缓释材料 5~50%，缓释材料为羟丙甲纤维素、乙基纤维素、乙基纤维素水分散体和丙烯酸树脂中的一种或者几种的组合；

c、填充剂 15~80%；

d、表面活性剂 0~2%；

e、润滑剂 0.1~5%。

2、如权利要求 1 所述的齐墩果酸缓释片，其特征在于：所述的填充剂为微晶纤维素、乳糖和淀粉中的一种或几种的组合。

3、如权利要求 1 所述的齐墩果酸缓释片，其特征在于：所述的表面活性剂为十二烷基硫酸钠或蔗糖硬脂酸酯。

4、如权利要求 1 所述的齐墩果酸缓释片，其特征在于：所述的润滑剂为微粉硅胶、硬脂酸镁、十二烷基硫酸镁、硬脂酸富马酸钠或蔗糖硬脂酸酯。

5、一种制备如权利要求 1 所述的齐墩果酸缓释片的方法，其特征是：该制剂采用直接压片工艺，具体制备方法如下所述：将微粒化的齐墩果酸、缓释材料、填充剂、表面活性剂按量称取，混合均匀，再与润滑剂混合后直接压片，即得齐墩果酸缓释片。

6、一种制备如权利要求 1 所述的齐墩果酸缓释片的方法，其特征是：该制剂采用湿法制粒后压片工艺制备，具体制备方法如下所述：将微粒化的齐墩果酸、缓释材料、填充剂、表面活性剂按量称取，混合均匀后用 50~75% 乙醇制粒，60℃ 干燥后整粒，加入润滑剂混合后压片，即得齐墩果酸缓释片。

齐墩果酸缓释片及其制备方法

技术领域

本发明属药物制剂，涉及一种适用于急慢性肝炎的缓释剂型，具体是涉及齐墩果酸的缓释片及其制备方法。

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，为一种天然产物化学成分。本品对肝损伤有一定的保护作用，可使升高的血清丙氨酸氨基转移酶下降，促进肝细胞再生，加速坏死组织的修复。它是治疗急性黄疸型肝炎和慢性病毒性肝炎比较理想的药物，且毒性低副作用少。

我国目前市售的只有齐墩果酸普通片和胶囊，剂型单一。由于齐墩果酸的强脂溶性，其制剂的溶出度低，导致人体的吸收利用度差，这大大影响了其疗效的充分发挥。另一方面，齐墩果酸片剂和胶囊均需一日服药三次，这对需长期用药的肝病患者无疑增添了很多麻烦。

发明内容

本发明的目的是为了克服上述现有技术的不足，提供一种齐墩果酸的缓释片及其制备方法。它只需一日服药一次，便能持续 24 小时疗效，可作为高效、安全、低毒、长效、服用方便的保护肝脏的良药。

本发明制剂配方按重量百分比由以下组分组成：

a、齐墩果酸	10~75%
b、缓释材料	5~50%
c、填充剂	15~80%
d、表面活性剂	0~2%
e、润滑剂	0.1~5%

本发明制剂使用直接压片工艺制备，也可以使用湿法制粒后压片工艺制备。具体的制备方法如下所述：

(1) 直接压片工艺：

将主药、缓释材料、填充剂、表面活性剂按量分别称取。过 80 目筛混匀，再加入润滑剂混匀后按规格量压片，即得齐墩果酸缓释片。

(2) 湿法制粒压片工艺:

将主药、缓释材料、填充剂、表面活性剂按量分别称取。过 80 目筛混匀, 用 50~70%乙醇制粒, 60℃干燥后整粒, 加入润滑剂混匀后按规格量压片, 即得齐墩果酸缓释片。

本发明缓释片中主药选用齐墩果酸, 其粒径为 48~150um, 优选 70~120um。

本发明缓释片中缓释材料可选择羟丙甲纤维素 (HPMC)、乙基纤维素 (EC)、乙基纤维素水分散体 (Surelease)、丙烯酸树脂 (Eudragit RS100、Eudragit RL100、Eudragit RS30D、Eudragit RL30D、Eudragit RS PO、Eudragit RL PO、Eudragit NE30、) 之一或者它们的混合物。

本发明缓释片中填充剂可选择微晶纤维素 (MCC)、乳糖、淀粉、磷酸氢钙或它们的混合物。

本发明缓释片中表面活性剂可选择聚山梨酯 80、十二烷基硫酸钠、蔗糖硬脂酸酯。

本发明缓释片中润滑剂可选用微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁、十二烷基硫酸镁、硬脂酸富马酸钠、蔗糖硬脂酸酯等。

本发明缓释片作为治疗急慢性肝炎的理想药物只需一日服药一次, 与现有得制剂相比, 疗效好、安全性高、毒性低、服用方便。

具体实施例

实施例 1:

本发明制剂配方由以下组份组成:

齐墩果酸	60.0g
羟丙甲纤维素	40.0g
乳糖	120.0g
十二烷基硫酸钠	1.0g
硬脂酸镁	2.0g

共制成 1000 片

采用直接压片工艺制备。具体的制备方法如下所述: 齐墩果酸、羟丙甲纤维素、乳糖、十二烷基硫酸钠按量分别称取, 过 80 目筛混合均匀; 再与硬脂酸镁混合, 过筛混匀, 按规格量压片, 即得缓释片。

实施例 2:

本发明制剂配方由以下组份组成:

齐墩果酸	60.0g
羟丙甲纤维素	35.0g

乙基纤维素	10.0g
乳糖	80.0g
淀粉	40.0g
蔗糖硬脂酸酯	4.0g

共制成 1000 片

采用湿法制粒压片工艺制备。具体的制备方法如下所述：将齐墩果酸、羟丙甲纤维素、乙基纤维素、乳糖、淀粉按量分别称取，过 80 目筛混合均匀；用 50%乙醇制粒，60℃干燥 4h 后，整粒，再加入蔗糖硬脂酸酯，混匀后按规格量直接压片，即得齐墩果酸缓释片。

实施例 3：

本发明制剂配方由以下组份组成：

齐墩果酸	180.0g
Eudragit RS PO	15.0g
Eudragit RL PO	15.0g
微晶纤维素	50.0g
淀粉	40.0g
硬脂酸富马酸钠	3.0g

共制成 1000 片

该剂型采用直接压片工艺、使用常规片剂制药设备制备。具体的制备方法如下所述：将齐墩果酸、Eudragit RS PO、Eudragit RL PO、微晶纤维素、淀粉按量分别称取，过 80 目筛混合均匀，用 50%乙醇制粒，60℃干燥 4h 后，整粒，加入硬脂酸富马酸钠，混匀后按规格量直接压片，即得齐墩果酸缓释片。

经考察，上述实施例制成的齐墩果酸缓释片的体外释放度为：1h：10~30%；6h：40~70%；12h：≥75%。

在本前文，已经优选实施方案的具体实施例描述了本发明。然而应理解，本领域技术人员可不悖离本发明精神对本发明作各种改动或修改，但这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围内。