



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106511285 A

(43)申请公布日 2017.03.22

(21)申请号 201610836143.5

A61K 47/38(2006.01)

(22)申请日 2016.09.20

A61P 9/10(2006.01)

(71)申请人 南方医科大学

地址 510515 广东省广州市白云区沙太南路1023号-1063号

(72)发明人 刘强 曹思玮 安佰超 乡世健  
洪军辉 阮世发 朱红霞 翁立冬  
陈活记

(74)专利代理机构 广州新诺专利商标事务所有  
限公司 44100

代理人 周端仪

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/7048(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

一种3D打印灯盏花素口崩片及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种3D打印灯盏花素口崩片及其制备方法,按重量百分比计算,将灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%混合均匀,装入粉末盒中;将黏合剂装入墨盒中;根据预先设定好的参数,建模,并导入3D打印快速成型机的控制系统中;控制系统输出指令,打印灯盏花素口崩片;待分散片黏结和干燥后取出即得。本发明采用3DP技术打印的灯盏花素口崩片具有工艺简单、崩解速度更快、生物利用度更高、服用更方便等特点,在口腔唾液中即可崩解,特别适合于老年人及吞服困难的患者;同时起效更快,达到冠心病、心绞痛等急性发作疾病的治疗要求,而且可以实现个性化给药和精准治疗。

1. 一种3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%,由3D打印而成。

2. 根据权利要求1所述的3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素10-20%、糊精30%-50%、微晶纤维素28-35%、聚维酮10-12%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%。

3. 根据权利要求1所述的3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素13.5%、糊精44%、微晶纤维素32%、聚维酮10%、微粉硅胶0.5%。

4. 根据权利要求1所述的3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:所述的微晶纤维素采用微晶纤维素PH101。

5. 根据权利要求1所述的3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:所述的聚维酮采用聚维酮K30。

6. 根据权利要求1所述的3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:所述的矫味剂为三氯蔗糖、甜菊素、阿斯帕坦、麦力甜或香精。

7. 一种3D打印灯盏花素口崩片的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 按重量百分比计算,将灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%按比例混合均匀,作为药粉装入3D打印快速成型机的粉末盒中;

(2) 将黏合剂装入墨盒中;

(3) 根据预先设定好的参数,建模,并导入3D打印快速成型机的控制系统中;

(4) 控制系统输出指令,控制3D打印快速成型机打印灯盏花素口崩片:铺粉装置先在粉床上铺一层的药粉,然后在选定区域喷涂黏合剂,为分散片的第一层,随后铺粉装置铺第二层粉末,如此逐层打印,层层叠加,直至完成分散片的打印;

(5) 待分散片黏结和干燥后取出,清扫周围残留粉末,即得。

8. 根据权利要求7所述的3D打印灯盏花素口崩片的制备方法,其特征在于:所述步骤(3)的参数中,分散片三维参数为:直径5-12mm、厚度2-5mm、层数15-50层、层高0.1-0.2mm,黏合剂参数为:喷涂速率3.5-4.5nL×10<sup>-14</sup>Hz、喷涂次数1-3次。

9. 根据权利要求7所述的3D打印灯盏花素口崩片的制备方法,其特征在于:所述的黏合剂为水、30%~75%乙醇溶液、淀粉浆、聚维酮的水或乙醇溶液。

## 一种3D打印灯盏花素口崩片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂技术领域,具体为一种3D打印灯盏花素口崩片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 我国心血管病现患人数达2.9亿人,每5个成年人就有1人患心血管病,每10秒钟就有1人死于心血管病。心血管病占居民疾病死亡构成的40%以上,高于肿瘤及其他疾病,为我国居民的首位死因,而心血管病患者率及死亡率仍处于上升阶段。随着心脑血管疾病患者人群的增加,心脑血管用药已成为世界医药市场第一大类药品。

[0003] 灯盏花素(Breviscapine)是从菊科植物短亭飞蓬[Erigeron breviscapus (Vant.) Hand. -Mazz.]的干燥全草一灯盏花中提取的黄酮类有效成分,主要成分是灯盏乙素和少量灯盏甲素。灯盏花素具有广泛、确切的药理活性,如抗组织缺血再灌注的损伤、抗血栓、增加血流量、改善微循环、扩张血管、降低血黏度、调节血脂、抗氧化等药理作用。自20世纪70年代末首次分离得到以来已被制成各种剂型,如片剂(普通片、咀嚼片、分散片)、滴丸、注射剂等,广泛用于中风后遗症,冠心病,心绞痛等相关疾病的治疗,取得了较好的临床疗效。

[0004] 粉液三维印刷(3DP)技术是在上个世纪80年代末由麻省理工学院开发的一种快速成型技术,这种技术采用液体把多层的粉状物黏合在一起形成三维结构。具体的说,该技术先铺设一层薄薄的药粉,然后再在选定区域喷上液滴,液滴与粉末的相互作用会使材料在微观层面上黏结在一起;然后再铺上一层药粉。如此反复进行,直至完成药片的打印。相对传统的压片技术,采用该技术制备的药片具有多孔结构,“就算是一小口水也能使药片快速分散”,从而使药片方便吞咽并快速起效。2015年8月,美国食品和药物管理局(FDA)批准全球首个3D打印药物Spritam(左乙拉西坦,或Levetiracetam)速溶片上市,标志着3D打印成为一种新的制剂加工技术。

[0005] 口崩片是一种在口腔内不需水即能崩解或溶解的片剂。服用该类制剂时不需用水或只需用少量水,无需咀嚼,片剂置于舌面遇唾液迅速崩解,借吞咽动作入胃起效。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的不足之处,提供一种工艺简单、崩解时间短、起效速度快、适合吞咽困难患者的3D打印灯盏花素口崩片。

[0007] 本发明的另一个目的在于提供上述灯盏花素口崩片的制备方法。

[0008] 为了实现上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0009] 本发明的目的是这样实现的:一种3D打印灯盏花素口崩片,其特征在于:按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%,由3D打印而成。

[0010] 按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素10-20%、糊精30%-50%、微晶纤维素28-35%、聚维酮10-12%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%。

[0011] 按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素13.5%、糊精44%、微晶纤维素32%、聚维酮10%、微粉硅胶0.5%。

[0012] 所述的微晶纤维素采用微晶纤维素PH101。

[0013] 所述的聚维酮采用聚维酮K30。

[0014] 所述的矫味剂为三氯蔗糖、甜菊素、阿斯帕坦、麦力甜或香精。

[0015] 一种3D打印灯盏花素口崩片的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

[0016] (1) 按重量百分比计算,将灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%按比例混合均匀,作为药粉装入3D打印快速成型机的粉末盒中;

[0017] (2) 将黏合剂装入墨盒中;

[0018] (3) 根据预先设定好的参数,建模,并导入3D打印快速成型机的控制系统中;

[0019] (4) 控制系统输出指令,控制3D打印快速成型机打印灯盏花素口崩片:铺粉装置先在粉床上铺一层的药粉,然后在选定区域喷涂黏合剂,为分散片的第一层,随后铺粉装置铺第二层粉末,如此逐层打印,层层叠加,直至完成分散片的打印;

[0020] (5) 待分散片黏结和干燥后取出,清扫周围残留粉末,即得。

[0021] 所述步骤(3)的参数中,分散片三维参数为:直径5-12mm、厚度2-5mm、层数15-50层、层高0.1-0.2mm,黏合剂参数为:喷涂速率3.5-4.5nL×10<sup>-14</sup>kHz、喷涂次数1-3次。

[0022] 所述的黏合剂为水、30%~75%乙醇溶液、淀粉浆、聚维酮的水或乙醇溶液。

[0023] 本发明的有益效果:

[0024] 采用3DP技术打印的灯盏花素口崩片具有工艺简单、崩解速度更快、生物利用度更高、服用更方便等特点,在口腔唾液中即可崩解,特别适合于老年人及吞服困难的患者;同时起效更快,达到冠心病、心绞痛等急性发作疾病的治疗要求。而且,相对现有的技术,3D打印技术可以根据患者的个体差异、病证的轻重缓急量身定制适合于患者的剂量,实现个性化给药和精准治疗,从而减少患者服用片数,使药物制剂发挥最大疗效,并使药物毒副作用降到最低。

### 具体实施方式

[0025] 本发明是一种3D打印灯盏花素口崩片,按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%,由3D打印而成。

[0026] 较优选的,按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素10-20%、糊精30%-50%、微晶纤维素28-35%、聚维酮10-12%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%。

[0027] 最优选的,按重量百分比计算,其配方包含以下组分:灯盏花素13.5%、糊精44%、微晶纤维素32%、聚维酮10%、微粉硅胶0.5%。

[0028] 优选的,微晶纤维素采用微晶纤维素PH101。微晶纤维素PH101为由纤维素部分水解而制得的晶体粉末。微晶纤维素对药物的容纳量较大,常作为稀释剂使用。微晶纤维素还具有良好的流动性和崩解作用,遇水可迅速崩解形成均匀的混悬液,具有崩解剂和混悬剂双重作用。

[0029] 优选的,聚维酮采用聚维酮K30。聚维酮K30(PVP K30)是由N-乙基吡咯烷酮(简

称NVP)经自由基聚合而成,平均分子量为5万。聚维酮为优良的黏合剂,作为黏合剂,水溶液、醇溶液或固体粉末都可应用。聚维酮具有亲水性,易湿润、渗入,片剂易崩解,有利于药物的溶出。

[0030] 优选的,矫味剂为三氯蔗糖、甜菊素、阿斯帕坦、麦力甜或香精等。

[0031] 一种3D打印灯盏花素口崩片的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

[0032] (1)按重量百分比计算,将灯盏花素10-30%、糊精30%-60%、微晶纤维素25-40%、聚维酮10-15%、微粉硅胶0-0.5%、矫味剂0-0.5%按比例混合均匀,作为药粉装入3D打印快速成型机的粉末盒中;

[0033] (2)将黏合剂装入墨盒中;其中所述的黏合剂为水、30%~75%乙醇溶液、淀粉浆、聚维酮的水或乙醇溶液;

[0034] (3)根据预先设定好的参数,建模,并导入3D打印快速成型机的控制系统中;

[0035] (4)控制系统输出指令,控制3D打印快速成型机打印灯盏花素口崩片:铺粉装置先在粉床上铺一层厚度为0.1-0.2mm的药粉,然后在选定区域喷涂黏合剂,为分散片的第一层,随后铺粉装置铺第二层粉末,如此逐层打印,层层叠加,直至完成分散片的打印;

[0036] (5)待分散片黏结和干燥后取出,清扫周围残留粉末,即得。

[0037] 优选的,步骤(3)所述参数如下:

[0038]

	参数名称	参数范围
分散片三维参数	直径	5-12mm
	厚度	2-5mm
	层数	15-50层
	层高	0.1-0.2mm
黏合剂参数	喷涂速率 (喷涂体积×喷涂频率)	3.5-4.5nL×10-14kz
	喷涂次数	1-3次

[0039] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明,但并不作为限定本发明的保护范围。

[0040] 实施例1

[0041] 本实施例的3D打印灯盏花素口崩片处方如下:

[0042]

名称	比例(%)
灯盏花素	13.5

[0043]

糊精	32
微晶纤维素 PH101	44
聚维酮 K30	10
微粉硅胶	0.5
黏合剂	2%聚维酮 K30 的水溶液

[0044] 本实施例的3D打印参数如下：

[0045]

	参数名称	参数范围
分散片三维参数	直径	10mm
	厚度	3mm
	层数	30 层
	层高	0.1mm
	片数	25 片
黏合剂参数	喷涂速率	4nL×12kz
	喷涂次数	2 次

[0046] 制备方法如下：

[0047] 1. 将灯盏花素、糊精、微晶纤维素PH101、聚维酮K30、微粉硅胶按比例混合均匀，装入LTY-200三维打印快速成型机的粉末盒中；

[0048] 2. 将黏合剂装入墨盒中；

[0049] 3. 根据预先设定好的参数，利用CAD等软件建模，并转换成stl格式文件导入3D打印机的LTY软件控制系统中；

[0050] 4. 由计算机输出指令，控制3D打印机打印灯盏花素口崩片：铺粉装置先在粉床上铺一层厚度为0.1mm的药粉，然后在选定区域喷涂黏合剂，为分散片的第一层。随后粉床下降，铺粉装置铺第二层粉末，如此逐层打印，层层叠加，直至完成分散片的打印；

[0051] 5. 待分散片黏结和干燥后取出，清扫周围残留粉末，即得。

[0052] 崩解实验

[0053] 按实施例1制得的灯盏花素口崩片，参照2015版《中国药典》第四部“崩解时限检查法”规定，测定灯盏花素口崩片的崩解时限。崩解时间为 $17.5 \pm 2.7$ s，符合规定。

[0054] 实施例2

[0055] 本实施例的3D打印灯盏花素口崩片处方如下：

[0056]

名称	比例(%)
灯盏花素	15

糊精	49.5
微晶纤维素PH101	25
聚维酮K30	10
三氯蔗糖	0.5
黏合剂	水

[0057] 本实施例的3D打印参数如下：

[0058]

	参数名称	参数范围
分散片三维参数	直径	10mm
	厚度	3mm
	层数	30
	层高	0.1mm
	片数	25片
黏合剂参数	喷涂速率	4nL×12kHz
	喷涂次数	1次

[0059] 制备方法如下：

[0060] 1. 将灯盏花素、糊精、微晶纤维素PH101、聚维酮K30、三氯蔗糖按比例混合均匀，装入LTY-200三维打印快速成型机的粉末盒中；

[0061] 2. 将黏合剂装入墨盒中；

[0062] 3. 根据预先设定好的参数，利用CAD等软件建模，并转换成stl格式文件导入3D打印机的LTY软件控制系统中；

[0063] 4. 由计算机输出指令，控制3D打印机打印灯盏花素口崩片：铺粉装置先在粉床上铺一层厚度为0.1mm的药粉，然后在选定区域喷涂黏合剂，为分散片的第一层。随后粉床下降，铺粉装置铺第二层粉末，如此逐层打印，层层叠加，直至完成分散片的打印；

[0064] 5. 待分散片黏结和干燥后取出，清扫周围残留粉末，即得。

[0065] 实施例3

[0066] 本实施例的3D打印灯盏花素口崩片处方如下：

[0067]

名称	比例(%)
灯盏花素	14
糊精	44
微晶纤维素PH101	32
聚维酮K30	10
黏合剂	2%聚维酮K30的水溶液

[0068] 本实施例的3D打印参数如下：

[0069]

	参数名称	参数范围
分散片三维参数	直径	10mm
	厚度	3mm
	层数	15 层
	层高	0.2mm
	片数	25 片
黏合剂参数	喷涂速率	4nL×12kz
	喷涂次数	2 次

[0070] 制备方法如下:

[0071] 1. 将灯盏花素、糊精、微晶纤维素PH101、聚维酮K30按比例混合均匀,装入LTY-200三维打印快速成型机的粉末盒中;

[0072] 2. 将黏合剂装入墨盒中;

[0073] 3. 根据预先设定好的参数,利用CAD等软件建模,并转换成stl格式文件导入3D打印机的LTY软件控制系统中;

[0074] 4. 由计算机输出指令,控制3D打印机打印灯盏花素口崩片:铺粉装置先在粉床上铺一层厚度为0.2mm的药粉,然后在选定区域喷涂黏合剂,为分散片的第一层。随后粉床下降,铺粉装置铺第二层粉末,如此逐层打印,层层叠加,直至完成分散片的打印;

[0075] 5. 待分散片黏结和干燥后取出,清扫周围残留粉末,即得。