



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103494792 B

(45) 授权公告日 2015.03.04

(21) 申请号 201310377383.X

A61P 1/06(2006.01)

(22) 申请日 2013.08.27

(56) 对比文件

(73) 专利权人 寿光富康制药有限公司

地址 262700 山东省寿光市学院东街5号

专利权人 山东富康生物技术生产力促进中心

心

潍坊和康生物技术有限公司

CN 101209249 A, 2008.07.02, 权利要求1-7.

陈丹等. 间苯三酚口服冻干制剂影响因素的考察. 《中国医院药学杂志》. 2013, (第16期), 第1-4页.

(72) 发明人 宋成刚 宋伟国 彼得·普劳克斯
林文翰 陈冀胜 吴伟成 徐邦潜
周洪

审查员 李友

(51) Int. Cl.

A61K 31/05(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/42(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种复方间苯三酚冻干口腔崩解片及制备方法

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种崩解时间控制在10秒内并不易碎的含有间苯三酚/三甲氧间苯三酚活性成分的冻干口腔崩解片及制备方法。本发明复方间苯三酚冻干口腔崩解片(又称复方间苯三酚冻干片)中由主药和辅料组成,其中辅料由四种原料组成,采用冷冻干燥法制成冻干片。优点是本发明制备的复方间苯三酚冻干口腔崩解片,片子的孔隙率高,具有入口即化的感觉,口感好,无沙砾感,辅料用量少,片重体积小,不易碎,可以在无水条件下服用并快速起效。在舌下10秒内即可崩解并释药,同时可以避免胃酸降解和肝首过效应,能够明显降低副作用,减少对消化道刺激等优点。

1. 一种复方间苯三酚的冻干口腔崩解片,其特征在于所述的冻干口腔崩解片由以二水合物计,80 重量份的间苯三酚;80 重量份的三甲基间苯三酚;60-80 重量份的海藻酸钠;30 重量份的低聚木糖醇;5 重量份的玉米朊;和 1 重量份的甜菊甙组成。

2. 根据权利要求 1 所述的冻干口腔崩解片,其特征在于所述冻干口腔崩解片在舌下 10 秒内即可崩解释药;所述冻干口腔崩解片的脆碎度小于等于 1%;所述组合物单位剂量小于 700mg。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的冻干口腔崩解片,其特征在于所述的冻干口腔崩解片由以二水合物计,80 重量份的间苯三酚;80 重量份的三甲基间苯三酚;60 重量份的海藻酸钠;30 重量份的低聚木糖醇;5 重量份的玉米朊;和 1 重量份的甜菊甙组成;冻干口腔崩解片在舌下 5 秒即可崩解释药;冻干口腔崩解片的脆碎度为 0.6%。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的冻干口腔崩解片,其特征在于所述所述的冻干口腔崩解片由以二水合物计,80 重量份的间苯三酚;80 重量份的三甲基间苯三酚;70 重量份的海藻酸钠;30 重量份的低聚木糖醇;5 重量份的玉米朊;和 1 重量份的甜菊甙组成;冻干口腔崩解片在舌下 5 秒即可崩解释药;冻干口腔崩解片的脆碎度为 0.5%。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的冻干口腔崩解片,其特征在于所述所述的冻干口腔崩解片由以二水合物计,80 重量份的间苯三酚;80 重量份的三甲基间苯三酚;80 重量份的海藻酸钠;30 重量份的低聚木糖醇;5 重量份的玉米朊;和 1 重量份的甜菊甙组成;冻干口腔崩解片在舌下 6 秒即可崩解释药;冻干口腔崩解片的脆碎度为 0.4%。

6. 根据权利要求 1 所述的冻干口腔崩解片,其特征在于,所述的冻干口腔崩解片,每片的组分组成为:

a 主药:以二水合物计,80 毫克间苯三酚;80 毫克三甲基间苯三酚;

b 辅料:60-80 毫克海藻酸钠;30 毫克低聚木糖醇;5 毫克玉米朊;1 毫克甜菊甙。

7. 根据权利要求 1 所述的冻干口腔崩解片,其特征在于所述冻干口腔崩解片的制备方法包括以下步骤:

将间苯三酚、三甲基间苯三酚溶解于水溶液中,加入海藻酸钠、低聚木糖醇、甜菊甙溶解,制成溶液 A;将玉米朊加入适量的 75%的乙醇水溶液中溶解,制成溶液 B;将溶液 A 和溶液 B 混合,并加适量的水稀释,充分混均;分装至合适体积的模具中,经低温冻结,放入冻干机中抽真空,并升华至物料完全干燥,压封、包装,为冻干口腔崩解片。

一种复方间苯三酚冻干口腔崩解片及制备方法

技术领域

[0001] 本发明属药剂领域,特别涉及一种复方间苯三酚冻干口腔崩解片及制备方法。

背景技术:

[0002] 褐藻多酚是一类结构独特的天然产物,其基本结构单元是间苯三酚。间苯三酚又名根皮昔酚、藤黄酚,间苯三酚在法国和其他欧洲国家应用已有 40 多年,在我国也有近 8 年了。它的解痉作用迅速,效果显著以及没有毒副作用的特点已广泛地被人们认可。大量的临床试验结果充分肯定了间苯三酚在妇产科、泌尿科、肝-胃肠科等领域的应用价值。

[0003] 间苯三酚/三甲基间苯三酚属于一种新型的解痉止疼药,它直接作用于胃肠道和泌尿生殖道平滑肌,是亲肌性非阿托品非罂粟碱类纯平滑肌解痉药。与其它平滑肌解痉药相比,间苯三酚/三甲基间苯三酚的特点是不具有抗胆碱作用,在解除平滑肌痉挛的同时,不会产生一系列抗胆碱样副作用。间苯三酚及三甲基间苯三酚都不会引起低血压、心率加快、心律失常等症状,对心血管功能没有影响。动物药理试验显示,它只作用于痉挛平滑肌,对正常平滑肌影响极小。亚急性毒性和长期毒性试验显示,间苯三酚及三甲基间苯三酚对动物生长、重要器官的宏观和微观组织学、血液和生化指标没有不良影响;特殊毒性试验研究表明,间苯三酚、1,3,5-三甲氧苯没有致畸、致突变(致癌)性。

[0004] 间苯三酚、三甲基间苯三酚给药后,在肝、肾和小肠组织分布浓度最高,脑组织最低,48 小时后体内仅有少量的药物残留,该药在体内的代谢主要通过肝脏的葡萄糖偶合作用,经尿路和粪便排泄,药物经尿路排泄全部以葡萄糖偶合物的形式排出。

[0005] 该间苯三酚复方制剂适用于消化系统和胆道功能障碍引起的急性痉挛性疼痛;急性痉挛性尿道、膀胱、肾绞痛;妇科痉挛性疼痛。

[0006] 间苯三酚在减轻产妇自然分娩痛苦方面具有广泛的应用前景。研究结果表明,间苯三酚注射液能显著缩短分娩时间,加速宫口扩张,缩短分娩时间,从而减轻产妇痛苦。

[0007] 目前国内外市场上已有间苯三酚的剂型有注射液及冻干口腔崩解片。其注射液已有国内厂家生产;间苯三酚冻干口腔崩解片(又名间苯三酚口服冻干片)国内尚没有产品上市;在法国 Laboratoire L. Lafon 生产间苯三酚口服冻干片,商品名为斯帕丰(Spasfon-Lyoc),但其片的重量极大(约 700 毫克/片),体积大(直径约为 16 毫米),易掉粉的、易碎、生产成本低。冻干口腔崩解片的辅料为右旋糖酐 70、甘露醇。其工艺为冷冻干燥工艺。溶出效果差。法国 Laboratoire L. Lafon 另外生产复方间苯三酚口服包衣片 Spasfon-comprime(rose),活性成分为间苯三酚、三甲基间苯三酚,产品已经上市,该片显然比口腔崩解片吸收慢,起效慢。

[0008] 口腔崩解制剂的最终技术目的是崩解迅速,口感良好,使患者易于接受,提高患者的依从性。根据研究,一般口腔内异物的停留时间超过 15 秒钟,人就有咀嚼异物的条件反射。崩解时间在 15 秒以内是个金标准。本发明的发明者在研究中发现,法国上市的间苯三酚口服冻干片,由于辅料加入量过多,崩解时间超过了 30 秒,而且该上市的冻干片易碎易掉粉。

[0009] 目前无国内外采用冻干法制得复方间苯三酚冻干口腔崩解片的相关文献报道。

发明内容：

[0010] 本发明针对现有产品的上述技术中存在的问题，把现有的复方间苯三酚普通包衣片改进成复方间苯三酚冻干口腔崩解片，新制剂的优点是：可以在无水条件下服用并快速起效，在舌下 10 秒钟内即可崩解并释药，然后通过口腔黏膜吸收，通过胃前黏膜，进入上腔静脉，这样吸收的药物起效快，生物利用度高，同时可以避免胃酸降解和肝首过效应，能够明显降低副作用，减少对消化道黏膜刺激性小等优点。

[0011] 本发明制备的复方间苯三酚冻干口腔崩解片，片子的孔隙率高，具有入口即化的感觉，口感好、辅料用量少，片重体积小，不易碎。

[0012] 本发明者通过对该冻干片制剂工艺的研究，发现在粘合剂海藻酸钠中加入一定量的低聚木糖醇，能大大缩短崩解释药时间，使得该冻干片能够在舌下 10 秒内即可崩解释药。

[0013] 本发明者经过深入研究，出人意料地发现在该口腔崩解片的制备工艺中，加入少量的玉米朊，可以显著增加冻干片的韧性，使之不易破碎不易掉粉，解决了传统冻干片普遍存在的易碎易掉粉的问题。

[0014] 本发明的目的在于提供一种间苯三酚复方制剂的冻干口腔崩解片；其包含活性成分间苯三酚和三甲基间苯三酚，以及主要辅料海藻酸钠、低聚木糖醇和玉米朊。

[0015] 所述冻干口腔崩解片在舌下 10 秒内即可崩解释药，更优选小于等于 8 秒；更优选小于等于 6 秒；和 / 或所述冻干口腔崩解片的硬度小于等于 1%，更优选小于等于 0.6%；和 / 或所述的组合物单位剂量小于 700mg，优选小于等于 600mg，更优选小于等于 500mg，小于等于 400mg，小于等于 300mg，最优选 270-290mg。。

[0016] 所述的间苯三酚复方制剂的冻干口腔崩解片，由：以二水合物计，80 重量份的间苯三酚；80 重量份的三甲基间苯三酚；60-80 重量份的海藻酸钠；30 重量份的低聚木糖醇；5 重量份的玉米朊；和 1 重量份的甜菊甙组成。

[0017] 优选地所述重量份单位为 mg。

[0018] 在一个优选的实施方式中，所述的间苯三酚复方制剂的冻干口腔崩解片，每片的组分组成为：

[0019] a 主药：80 毫克间苯三酚（按二水合物计）、80 毫克三甲基间苯三酚。

[0020] b 辅料：60-80 毫克海藻酸钠、30 毫克低聚木糖醇、5 毫克玉米朊、1 毫克甜菊甙。

[0021] 本发明还提供了该冻干口腔崩解片的制备方法包括以下步骤：

[0022] 将间苯三酚、三甲基间苯三酚溶解于水溶液中，加入海藻酸钠、低聚木糖、甜菊甙溶解，制成溶液 A；将玉米朊加入适量的 75% 的乙醇水溶液中溶解，制成溶液 B；将溶液 A 和溶液 B 混合，并加适量的水稀释，充分混均；分装至合适体积的模具中，经低温冻结，放入冻干机中抽真空，并升华至物料完全干燥，压封、包装，为冻干片。

具体实施方式：

[0023] 以下通过实施例和比较例进一步详细地说明本发明。

[0024] 根据表 1 所示的成分及其数量制备复方间苯三酚冻干口腔崩解片，其具体方法如

下：

[0025] 将间苯三酚、三甲基间苯三酚溶解于水溶液中，加入海藻酸钠、低聚木糖、甜菊甙溶解，制成溶液 A；将玉米朊加入适量的 75% 的乙醇水溶液中溶解，制成溶液 B；将溶液 A 和溶液 B 混合，并加适量的水稀释，充分混均；分装至合适体积的模具中，经低温冻结，放入冻干机中抽真空，并升华至物料完全干燥，压封、包装，为冻干片。

[0026] 表 1

[0027]

组方/片	药物活性成分(mg)	辅 料 (mg)
------	------------	----------

[0028]

	间苯三酚(按二水计)	三甲基间苯三酚	海藻酸钠	低聚木糖	玉米朊	甜菊甙	水	乙醇(70%)
实施例 1	80mg	80mg	60mg	30mg	5mg	1mg	500mg	50mg
甲比较例 1	80mg	80mg	60mg	--	--	1mg	500mg	--
乙比较例 1	80mg	80mg	60mg	30mg	--	1mg	500mg	--
实施例 2	80mg	80mg	70mg	30mg	5mg	1mg	500mg	50mg
甲比较例 2	80mg	80mg	70mg	--	--	1mg	500mg	--
乙比较例 2	80mg	80mg	70mg	30mg	--	1mg	500mg	--
实施例 3	80mg	80mg	80mg	30mg	5mg	1mg	500mg	50mg
甲比较例 3	80mg	80mg	80mg	--	--	1mg	500mg	--
乙比较例 3	80mg	80mg	80mg	30mg	--	1mg	500mg	--

[0029] 为了更好的理解本发明，下面用制备的复方间苯三酚冻干口腔崩解片的口感实验、崩解时限测定、脆碎度测定来说明本发明的优点：

[0030] 1、崩解时限：

[0031] 取实验例 1-3 所制备的制剂以及甲比较例 1-3、乙比较例 1-3 所制备的复方间苯三酚口腔崩解片，按照下述方法测定：取每个样品 1 片，分别置加有 2ml 水 (37℃ ± 1℃) 的试管中，用秒表开始计时，直到药片完全崩解并能通过 2 号筛，必要时可加适量水快速冲洗筛网。按此方法每个样品各检查 10 片。

[0032] 2、口感实验：

[0033] 分别取实施例 1-3 所制备的复方间苯三酚冻干口腔崩解片，经 10 名健康志愿者口尝后，此制剂口感良好：置于舌上后崩解迅速、甜度适中，无苦，无沙砾感。

[0034] 3、脆碎度试验：

[0035] 把 10 片冻干片放入天津国铭医药有限公司的 CS-II 型脆碎度仪，25 转 / 分钟，转动 100 转后，测定减重的百分比为脆碎度，不超过 1% 的为合格品。

[0036] 根据实施例 1-3 和甲乙比较例 1-3 的配方制备的口腔崩解片剂的崩解时间、口感试验、脆碎度试验结果如表 2 所示（每个相同实施例和比较例制备的片剂均测定 10 片，取其平均值）。

[0037] 表 2 各例平均崩解时限、口感实验、脆碎度结果

[0038]

平均值 (n = 5)	崩解时限	口感试验	脆碎度结果
实施例 1	5 秒	入口即化, 口感好	0.6%, 不易碎不掉粉
甲比较例 1	5 秒	入口即化, 口感好	8%, 有断裂易掉粉
乙比较例 1	30 秒	有咀嚼异物感	6%, 有断裂易掉粉
实施例 2	5 秒	入口即化, 口感好	0.5%, 不易碎不掉粉
甲比较例 2	6 秒	入口即化, 口感好	7%, 有断裂
乙比较例 2	35 秒	有咀嚼异物感	5%, 有断裂裂
实施例 3	6 秒	入口即化, 口感好	0.4%, 不易碎不掉粉
甲比较例 3	7 秒	入口即化, 口感好	6%, 有断裂
乙比较例 3	36 秒	有咀嚼异物感	5%, 有断裂裂

[0039] 从表 2 中可以看出, 加入低聚木糖醇后的实施例 1-3 甲比较例 1-3 相比不加低聚木糖的乙比较例 1-3 崩解时间大大缩短在 10 秒以内。

[0040] 从表 2 中可以看出, 加入少量的玉米朊后的实施例 1-3 的冻干片的脆碎度均小于 1%, 属于合格范围。而不加入少量的玉米朊的甲比较例 1-3 和乙比较例 1-3 的冻干片的脆碎度均大于 5%, 属不合格范围, 冻干片加入玉米朊的抗脆碎的效果令人吃惊。

[0041] 本发明的实施例中制备的复方间苯三酚冻干口腔崩解片的片重体积也大大缩小, 片重仅为 280mg, 相比市场上法国 Laboratoire L. Lafon 生产间苯三酚口服冻干片的片重 700mg, 片重体积缩小一半以上, 辅料用料少。

[0042] 本发明的复方间苯三酚冻干口腔崩解片通过舌下给药, 能够避免法国 Lafon 生产的普通复方间苯三酚包衣片 Spasfon-comprime(rose) 存在着药物被胃酸破坏的风险。

[0043] 应该注意的是, 对于本发明的各种细节可以进行任意的修改, 但毫无疑问, 这些修改将落入本发明的保护范围之内。