



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112294883 B

(45) 授权公告日 2023.04.14

---

(21) 申请号 202011320368.8 *A61K 47/32* (2006.01)  
(22) 申请日 2020.11.23 *A61K 47/38* (2006.01)  
(65) 同一申请的已公布的文献号 *A61K 47/10* (2017.01)  
申请公布号 CN 112294883 A *A61K 47/02* (2006.01)  
*A61P 1/04* (2006.01)  
(43) 申请公布日 2021.02.02 审查员 张希琼  
(73) 专利权人 吉林省正和药业集团股份有限公司  
地址 134000 吉林省通化市正和路888号  
(72) 发明人 孟令旭 刘英链 王进  
(74) 专利代理机构 长春众邦菁华知识产权代理有限公司 22214  
专利代理师 裴欣桐  
(51) Int. Cl.  
*A61K 9/22* (2006.01)  
*A61K 36/752* (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

---

(54) 发明名称  
一种正胃片药物制剂及其制备方法

(57) 摘要

公开了一种正胃片药物制剂,其是胃内滞留缓释片剂,原料包括中药和西药;以及,用于形成胃内滞留缓释片剂的辅料。此外,还公开了其制备方法。该药物制剂可以延长药物在胃内的滞留时间同时可持续均匀释放药物;此外,药物制剂中的亲水性高分子辅料有利于降低没食子酸和橙皮苷的药物释放差异,从而提高它们的生物利用度。

1. 一种正胃片药物制剂,其特征在于,所述正胃片药物制剂是胃内滞留缓释片剂,原料包括中药和西药;以及,用于形成胃内滞留缓释片剂的辅料;

所述中药由以下组分组成:猴耳环的重量为187.5g;陈皮、七叶莲和甘草的重量各自为18.75g;木香的重量为9.75g;

所述西药由以下组分组成:次硝酸铋和氧化镁的重量各自为18.75g;氢氧化铝的重量为28.5g;

所述辅料由羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、十六醇、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁组成;其中,羟丙基甲基纤维素的重量为268g;聚乙烯吡咯烷酮的重量为70g;十六醇的重量为150g;聚乙二醇的重量为40g;碳酸氢钠的重量为40g;蔗糖的重量为20g;硬脂酸镁的重量为6g;

所述羟丙基甲基纤维素选自HPMC E50;所述聚乙烯吡咯烷酮选自 PVP K30;所述聚乙二醇选自PEG 6000;

所述正胃片药物制剂的制备方法包括:

(1) 将猴耳环加入水煎煮2次,每次加入10倍重量的水;煎煮液在70℃和0.1MPa的真空度下减压浓缩至相对密度1.4的清膏,然后进行减压干燥,并粉碎成120目的猴耳环粉末,称重为23.8g;

(2) 将陈皮、木香、七叶莲和甘草以及次硝酸铋、氧化镁和氢氧化铝各自粉碎成120目的粉末;

(3) 将40份的聚乙烯吡咯烷酮PVP K30加入少量无水乙醇中溶解,再加入猴耳环粉末和陈皮粉末,搅拌均匀,将其加入40份的熔融聚乙二醇PEG 6000中,搅拌使其分散均匀;置于-20℃冰箱中固化,干燥后粉碎成120目的粉末,得到含有猴耳环和陈皮的固体分散物;

(4) 将固体分散物、西药和其余中药、羟丙基甲基纤维素HPMC E50、十六醇、剩余聚乙烯吡咯烷酮PVP K30、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁混合均匀,过120目筛,直接干法压片,控制硬度在3-4kg,制成1000片,得到胃内滞留缓释片剂。

2. 一种权利要求1所述正胃片药物制剂的制备方法,包括:

(1) 将猴耳环加入水煎煮2次,每次加入10倍重量的水;煎煮液在70℃和0.1MPa的真空度下减压浓缩至相对密度1.4的清膏,然后进行减压干燥,并粉碎成120目的猴耳环粉末,称重为23.8g;

(2) 将陈皮、木香、七叶莲和甘草以及次硝酸铋、氧化镁和氢氧化铝各自粉碎成120目的粉末;

(3) 将40份的聚乙烯吡咯烷酮PVP K30加入少量无水乙醇中溶解,再加入猴耳环粉末和陈皮粉末,搅拌均匀,将其加入40份的熔融聚乙二醇PEG 6000中,搅拌使其分散均匀;置于-20℃冰箱中固化,干燥后粉碎成120目的粉末,得到含有猴耳环和陈皮的固体分散物;

(4) 将固体分散物、西药和其余中药、羟丙基甲基纤维素HPMC E50、十六醇、剩余聚乙烯吡咯烷酮PVP K30、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁混合均匀,过120目筛,直接干法压片,控制硬度在3-4kg,制成1000片,得到胃内滞留缓释片剂。

## 一种正胃片药物制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于中西药复方药物制剂技术领域,具体而言,涉及一种正胃片药物制剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 正胃片属于一类特殊的中西药复方制剂,包括中药和化学药。前者包括猴耳环、陈皮、木香、七叶莲和甘草;后者包括次硝酸铋、氧化镁和氢氧化铝。正胃片功能主治:清热凉血,健脾和胃,制酸止痛;用于胃热烧灼,脘腹刺痛,呕恶吞酸,食少倦怠,慢性胃炎、胃及十二指肠溃疡属上证候者。该复方制剂收载于《卫生部药品标准》中药成方制剂第十七册。

[0003] 该复方制剂采用口服给药后,氧化镁和氢氧化铝用于中和胃酸;甘草、陈皮、木香中的部分活性成分作用于胃壁的溃疡面上,用于保护胃粘膜;猴耳环和次硝酸铋协同增效除去幽门螺杆菌;七叶莲中的活性成分具有镇痛功效。然而,由于胃的生理排空作用,胃液将该复方制剂较快带入小肠,从而减少了复方制剂在胃壁病变部位的停留时间,大大影响了疗效。

[0004] 另外,该复方制剂中含有的猴耳环、陈皮、木香、七叶莲和甘草等组分,物理性质差异较大。而作为复方制剂中君药的猴耳环和陈皮,二者的有效成分分别为没食子酸和橙皮苷,它们在酸性溶液中的溶解性存在较大差异,不利于复合制剂各药物之间的协同作用。

[0005] 发明人发现,将该复方制剂制成胃内滞留缓释药物制剂,可以延长药物在胃内的滞留时间同时可持续均匀释放药物;此外,药物制剂中的亲水性高分子辅料在胃液中形成的胶体使复方制剂中的药物分散在胃液中,有利于降低没食子酸和橙皮苷的药物释放差异,从而提高它们生物利用度。

### 发明内容

[0006] 针对上述问题,本发明目的之一在于提供一种正胃片药物制剂。所述正胃片药物制剂是胃内滞留缓释片剂,可以延长药物在胃内的滞留时间同时可持续均匀释放药物;此外,药物制剂中的亲水性高分子辅料在胃液中形成的胶体使复方制剂中的药物分散在胃液中,有利于降低没食子酸和橙皮苷的药物释放差异,从而提高它们生物利用度。

[0007] 本发明目的之二在于提供上述正胃片药物制剂的制备方法。

[0008] 为实现上述目的,一方面,本发明采取以下技术方案:一种正胃片药物制剂,其特征在于,所述正胃片药物制剂是胃内滞留缓释片剂,原料包括中药和西药;以及,用于形成胃内滞留缓释片剂的辅料。

[0009] 根据本发明所述的药物制剂,其特征在于,所述中药包括:猴耳环的重量为140-240份;陈皮、七叶莲和甘草的重量各自为14-24份;木香的重量为6-14份。

[0010] 优选地,所述中药包括:猴耳环的重量为160-220份;陈皮、七叶莲和甘草的重量各自为16-22份;木香的重量为8-12份。

[0011] 在一个具体的实施方式中,所述中药包括:猴耳环的重量为187.5份;陈皮、七叶莲

和甘草的重量各自为18.75份；木香的重量为9.75份。

[0012] 根据本发明所述的药物制剂，其特征在于，所述西药包括：次硝酸铋和氧化镁的重量各自为14-24份；氢氧化铝的重量为24-33份。

[0013] 优选地，所述西药包括：次硝酸铋和氧化镁的重量各自为16-22份；氢氧化铝的重量为26-31份。

[0014] 在一个具体的实施方式中，所述西药包括：次硝酸铋和氧化镁的重量各自为18.75份；氢氧化铝的重量为28.5份。

[0015] 根据本发明所述的药物制剂，其特征在于，所述辅料包括羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、十六醇、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁。

[0016] 根据本发明所述的药物制剂，其特征在于，羟丙基甲基纤维素的重量为240-300份；聚乙烯吡咯烷酮的重量为60-80份；十六醇的重量为130-170份；聚乙二醇的重量为35-45份；碳酸氢钠的重量为35-45份；蔗糖的重量为16-24份；硬脂酸镁的重量为4-8份。

[0017] 优选地，羟丙基甲基纤维素的重量为250-290份；聚乙烯吡咯烷酮的重量为65-75份；十六醇的重量为140-160份；聚乙二醇的重量为38-42份；碳酸氢钠的重量为38-42份；蔗糖的重量为18-22份；硬脂酸镁的重量为5-7份。

[0018] 在一个具体的实施方式中，羟丙基甲基纤维素的重量为268份；聚乙烯吡咯烷酮的重量为70份；十六醇的重量为150份；聚乙二醇的重量为40份；碳酸氢钠的重量为40份；蔗糖的重量为20份；硬脂酸镁的重量为6份。

[0019] 根据本发明所述的药物制剂，其特征在于，所述羟丙基甲基纤维素选自HPMCE50。

[0020] 根据本发明所述的药物制剂，其特征在于，所述聚乙烯吡咯烷酮选自PVPK30。

[0021] 根据本发明所述的药物制剂，其特征在于，所述聚乙二醇选自PEG 6000。

[0022] 另一方面，本发明提供了一种上述正胃片药物制剂的制备方法，包括：

[0023] (1) 将猴耳环加水煎煮，煎煮液浓缩干燥，得到猴耳环粉末；

[0024] (2) 将猴耳环粉末和陈皮粉末通过熔融法得到含有猴耳环和陈皮的固体分散物；

[0025] (3) 将所述固体分散物、西药和其余中药、羟丙基甲基纤维素、十六醇、剩余聚乙烯吡咯烷酮、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁混合均匀，压片，得到胃内滞留缓释片剂。

[0026] 根据本发明所述的制备方法，其特征在于，所述步骤(2)具体为：将聚乙烯吡咯烷酮加入少量无水乙醇溶解，再加入猴耳环粉末和陈皮粉末，搅拌均匀；将其加入熔融聚乙二醇中，搅拌使其分散均匀；-20℃固化，干燥后粉碎成粉末。

[0027] 根据本发明所述的制备方法，其特征在于，猴耳环粉末和陈皮粉末重量之和：聚乙二醇的重量：聚乙烯吡咯烷酮的重量=1：(0.9-1.1)：(0.9-1.1)。

[0028] 在本发明中，中药药材均符合相关国家标准或地方药材标准。其中，猴耳环为豆科植物猴耳环的干燥叶；木香为菊科植物木香的干燥根；七叶莲为五加科植物密脉鹅掌柴的干燥全株；陈皮为芸香科植物橘的干燥果皮；甘草为豆科植物甘草的干燥根。

[0029] 在本发明中，西药药品均符合中国药典相关药品标准。

[0030] 有利地，在上述正胃片药物制剂的制备方法中，涉及粉碎的情形优选粉碎为100-150目的粉末。

[0031] 有利地，压片时控制硬度为3-4kg。

[0032] 在一个具体的实施方式中，提供了一种上述正胃片药物制剂的制备方法的具体制

备方法,包括:

[0033] (1) 将猴耳环加入水煎煮2次,每次加入8-12倍重量的水;煎煮液减压浓缩至相对密度1.4的清膏后进行减压干燥,并粉碎成100-150目的猴耳环粉末;

[0034] (2) 将陈皮、木香、七叶莲和甘草以及次硝酸铋、氧化镁和氢氧化铝各自粉碎成100-150目的粉末;

[0035] (3) 将聚乙烯吡咯烷酮加入少量无水乙醇中溶解,再加入猴耳环粉末和陈皮粉末,搅拌均匀,将其加入熔融聚乙二醇中,搅拌使其分散均匀;置于-20℃冰箱中固化,干燥后粉碎成100-150目的粉末,得到含有猴耳环和陈皮的固体分散物;其中,猴耳环粉末和陈皮粉末重量之和:聚乙二醇的重量:聚乙烯吡咯烷酮的重量=1:(0.9-1.1):(0.9-1.1);

[0036] (4) 将所述固体分散物、西药和其余中药、羟丙基甲基纤维素、十六醇、剩余聚乙烯吡咯烷酮、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁混合均匀,过100-150目筛,直接干法压片,控制硬度在3-4kg,得到胃内滞留缓释片剂。

[0037] 与现有技术相比,本发明的药物制剂可以延长药物在胃内的滞留时间同时可持续均匀释放药物;此外,药物制剂中的亲水性高分子辅料在胃液中形成的胶体使复方制剂中的药物分散在胃液中,有利于降低没食子酸和橙皮苷的药物释放差异,从而提高它们生物利用度。

[0038] 不希望局限于任何理论,本发明含有猴耳环和陈皮的固体分散物及其进一步形成的胃内滞留缓释片剂在实现上述技术效果中发挥了关键作用。

### 具体实施方式

[0039] 下列实施例仅仅是为了向本领域的普通技术人员提供如何制得和评价本发明所述并受权利要求书保护的化合物、组合物、制品、装置和/或方法的完整公开内容和描述,并且旨在仅仅为示例性的,而非旨在限制发明人视为其发明的范围。已做出了努力以确保关于数字(例如数量、温度等)的准确性,但是应当考虑到一些误差和偏差。

[0040] 除非另外指明,否则份数均为重量份,温度均以℃表示或处于环境温度下,并且压力为大气压或接近大气压。存在反应条件(例如组分浓度、所需的溶剂、溶剂混合物、温度、压力和其它反应范围)以及可用于优化通过所述方法得到的产物纯度和收率的条件的多种变型形式和组合。将只需要合理的常规实验来优化此类方法条件。

[0041] 实施例1

[0042] 原料:

[0043] 猴耳环的重量为187.5g;陈皮、七叶莲和甘草的重量各自为18.75g;木香的重量为9.75g;次硝酸铋和氧化镁的重量各自为18.75g;氢氧化铝的重量为28.5g;羟丙基甲基纤维素HPMCE50的重量为268g;聚乙烯吡咯烷酮PVPK30的重量为70g;十六醇的重量为150g;聚乙二醇PEG6000 的重量为40g;碳酸氢钠的重量为40g;蔗糖的重量为20g;硬脂酸镁的重量为6g。

[0044] 制备方法:

[0045] (1) 将猴耳环加入水煎煮2次,每次加入10倍重量的水;煎煮液在70℃和0.1MPa的真空度下减压浓缩至相对密度1.4的清膏,然后进行减压干燥,并粉碎成120目的猴耳环粉末,称重为23.8g。

[0046] (2) 将陈皮、木香、七叶莲和甘草以及次硝酸铋、氧化镁和氢氧化铝各自粉碎成120目的粉末。

[0047] (3) 将40份的聚乙烯吡咯烷酮PVPK30加入少量无水乙醇中溶解,再加入猴耳环粉末和陈皮粉末,搅拌均匀,将其加入40份的熔融聚乙二醇 PEG6000中,搅拌使其分散均匀;置于-20℃冰箱中固化,干燥后粉碎成 120目的粉末,得到含有猴耳环和陈皮的固体分散物。

[0048] (4) 将固体分散物、西药和其余中药、羟丙基甲基纤维素HPMCE50、十六醇、剩余聚乙烯吡咯烷酮PVPK30、碳酸氢钠、蔗糖和硬脂酸镁混合均匀,过120目筛,直接干法压片,控制硬度在3-4kg,制成1000片,得到胃内滞留缓释片剂。

[0049] 比较例1

[0050] 按照实施例1步骤(3)固体分散物的相对应比例称取聚乙烯吡咯烷酮PVP K30、聚乙二醇PEG6000、猴耳环粉末和陈皮粉末,研磨使其混合均匀;其余步骤和条件同实施例1,得到胃内滞留缓释片剂。

[0051] 比较例2

[0052] 原料:

[0053] 猴耳环的重量为750g;陈皮、七叶莲和甘草的重量各自为75g;木香的重量为39g;次硝酸铋和氧化镁的重量各自为75g;氢氧化铝的重量为114g;蔗糖118g;蛋白糖7.5g;微粉硅胶1.5g。

[0054] 制备方法:

[0055] (1) 将猴耳环加入水煎煮2次,每次加入10倍重量的水;煎煮液在70℃和0.1MPa的真空度下减压浓缩至相对密度1.4的清膏,然后进行减压干燥,并粉碎成120目的猴耳环粉末,称重为95.4g。

[0056] (2) 将陈皮、木香、七叶莲和甘草以及次硝酸铋、氧化镁和氢氧化铝各自粉碎成120目的粉末。

[0057] (3) 将猴耳环粉末、西药和其余中药、蛋白糖、蔗糖和微粉硅胶混合均匀,过120目筛,直接干法压片,控制硬度在3-4kg,制成1000片,得到普通片剂。

[0058] 体外漂浮性能

[0059] 将实施例1和比较例1的胃内滞留缓释片剂置于0.1M盐酸溶液中,测定其起漂时间(min)、持续时间(h)和漂浮期间的外观。

[0060] 结果如表1所示。

[0061] 表1

[0062]	起漂时间 (min)	持续时间 (h)	漂浮期间的外观
实施例1	1.8	12	完整无开裂
比较例1	5.7	11	部分开裂

[0063] 体外释放性能

[0064] 按照中国药典2015年版的相关规定,将实施例1和比较例1-2的片剂置于300ml人工胃液的转篮中,按照规定时间取样,使用0.8μm的微孔滤膜过滤后,取续滤液;再按照唐德智“HPLC法测定正胃片中没食子酸及橙皮苷的含量”(《中国民族民间医药》,2016年02月,第25卷第3期,第12-13 页)记载的方法制备对照品溶液和供试品溶液,并按照其色谱条件测

定实施例1和比较例1-2中没食子酸和橙皮苷的不同时间的累积释放率(%)。

[0065] 结果如表2所示。

[0066] 表2

时间	实施例 1		比较例 1		比较例 2	
	没食子酸	橙皮苷	没食子酸	橙皮苷	没食子酸	橙皮苷
1h	27.7	15.9	30.3	12.4	42.1	7.2
2h	34.6	26.3	38.7	21.8	49.3	13.4
3h	44.8	37.5	49.8	30.9	58.4	19.8
4h	53.2	49.4	62.4	38.6	66.7	25.7
5h	59.4	53.7	74.1	43.9	77.3	29.4
6h	66.1	60.8	78.7	49.5	84.6	35.3
7h	71.6	68.5	83.2	53.2	92.0	41.7
8h	78.2	75.6	89.4	59.8	98.7	46.8

[0069] 结果表明,与比较例1-2相比,本发明实施例1的药物制剂不仅可以延长药物在胃内的滞留时间同时可持续均匀释放药物;此外,药物制剂中的亲水性高分子辅料在胃液中形成的胶体使复方制剂中的药物分散在胃液中,有利于降低没食子酸和橙皮苷的药物释放差异,从而提高它们生物利用度。

[0070] 不希望局限于任何理论,本发明含有猴耳环和陈皮的固体分散物及其进一步形成的胃内滞留缓释片剂在实现上述技术效果中发挥了关键作用。

[0071] 应理解,本发明的具体实施方式仅用于阐释本发明的精神和原则,而不适用于限制本发明的范围。此外应理解,在阅读了本发明的内容之后,本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出各种改动、替换、删减、修正或调整,这些等价技术方案同样落于本发明权利要求书所限定的范围。