



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102000085 A

(43) 申请公布日 2011.04.06

(21) 申请号 201010563760.5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010.11.29

A61K 31/56(2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/00(2006.01)

200910310773.9 2009.12.02 CN

G07J 63/00(2006.01)

(71) 申请人 山东省中医药研究院

地址 250014 山东省济南市历下区燕子山西路7号

(72) 发明人 孙立立 杨书斌 施祖荣 周倩 夏红旻 石典花

(74) 专利代理机构 山东济南齐鲁科技专利事务所有限公司 37108

代理人 宋永丽

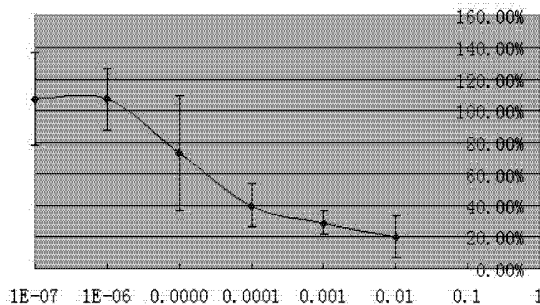
权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图 1 页

(54) 发明名称

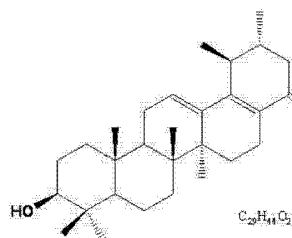
一种治疗乳腺癌的药物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗乳腺癌的药物及其制备方法，包括药物有效成份为：3β-羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮和药用辅料制成的药剂，按重量百分比计药物有效成份为1%-90%、药用辅料为10%-99%，药物有效成份



的结构式为：

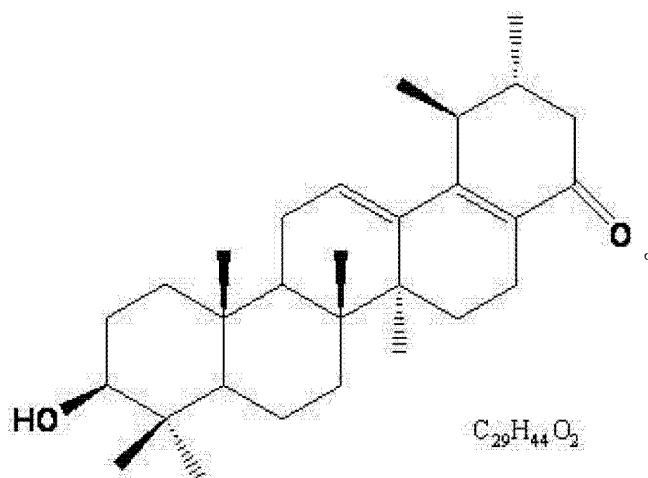


其制

备方法包括以下步骤：①取地榆炭粉碎后为药物原料加入甲醇或乙醇提取过滤，滤液浓缩得到流浸膏；②将步骤①中流浸膏用水分散氯仿萃取，将萃取液回收溶剂得浸膏；③将步骤②的浸膏进行硅胶柱层析分离，抽滤所得固体重结晶得到化合物药物有效成份；④按重量比取药物有效成份，其余为药用辅助料制成药剂。本发明用于治疗乳腺癌使其治疗效果，并可替代手术后化疗期内口服用的西药。

CN 102000085 A

1. 一种治疗乳腺癌的药物,其特征在于:包括药物有效成份为:3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮和药用辅料制成的药剂,按重量百分比计药物有效成份为1%-90%、药用辅料为10%-99%,3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮的结构式为:



2. 根据权利要求1所述的一种治疗乳腺癌的药物,其特征在于:所述药剂剂型为片剂,片剂的药物有效成份为20%-70%、药用辅料为30%-80%。

3. 根据权利要求1所述的一种治疗乳腺癌的药物,其特征在于:所述药剂剂型为胶囊,胶囊的药物有效成份为20%-90%、药用辅料为10%-80%。

4. 根据权利要求1所述的一种治疗乳腺癌的药物,其特征在于:所述药剂剂型为水针剂或冻干粉剂,药物有效成份为1%-5%、药用辅料为95%-99%。

5. 根据权利要求1所述的一种治疗乳腺癌的药物,其特征在于:所述药剂剂型为散剂或颗粒剂,药物有效成份10%-20%、药用辅料为80%-90%。

6. 一种治疗乳腺癌的药物的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

①取地榆炭粉碎后为药物原料,加入原料十倍量的甲醇或乙醇,或含水醇类,常温或加热至60℃-90℃,提取1—24小时,重复提取1—3次,过滤,滤液在常压或减压下浓缩得到流浸膏;

②将步骤①中流浸膏用5-10倍重量水分散,以加水量1/3体积氯仿萃取,可重复萃取5-8次,将萃取液常压或减压回收溶剂,得浸膏;

③将步骤②的浸膏进行柱层析分离,采用石油醚-丙酮系统梯度洗脱,通过薄层层析将90:10洗脱部分合并,再经重结晶纯化得到化合物3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮;

④按重量百分比取3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮为1%-90%、药用辅料为10%-99%,按照药剂的常规制备方法制成药剂。

一种治疗乳腺癌的药物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药品,是一种治疗乳腺癌的药物及其制备方法。

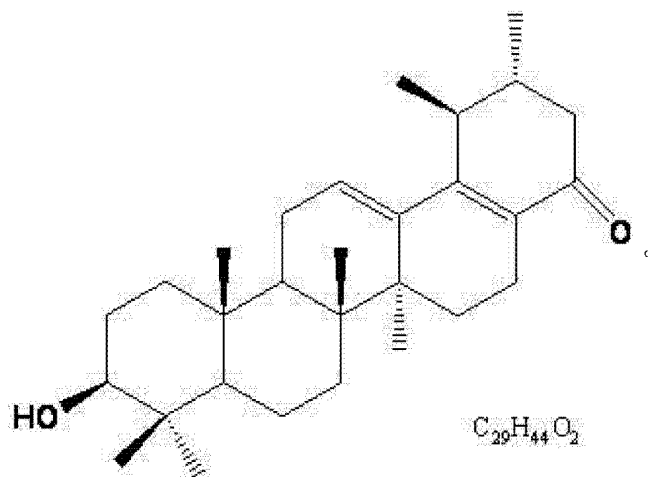
背景技术

[0002] 乳腺癌是一种发病率较高的疾病,据初步统计,近 10 年发病率呈逐渐上升趋势。目前治疗乳腺癌的方法是药物和手术,大多数患者需要手术治疗,手术切除肿瘤后化疗是一种较好的治疗方法,无论药物治疗还是手术后的化疗期内服用的药物,有效的药物一般均为西药,然而,西药的副作用经临床证明是非常明显的。虽然已公开的资料中有治疗乳腺癌的中药,但是,尚未有数据表明其疗效显著。因此,为了降低乳腺癌患者服用西药的毒副作用,本领域多年来一直在不断研究毒副作用小,疗效显著的治疗乳腺癌的药物,以期降低西药的服用量。

发明内容

[0003] 本发明的目的是提供一种治疗乳腺癌的药物及其制备方法,它用于治疗乳腺癌,使其治疗效果好,并可替代手术后化疗期内口服用的西药。

[0004] 本发明为实现上述目的,通过以下技术方案实现:一种治疗乳腺癌的药物,其特征在于:包括药物有效成份为:3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮和药用辅料制成的药剂,按重量百分比计药物有效成份为 1%-90%、药用辅料为 10%-99%,3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮的结构式为:



[0005] 所述药剂剂型为片剂,片剂的药物有效成份为 20%-70%、药用辅料为 30%-80%。

[0006]

所述药剂剂型为胶囊,胶囊的药物有效成份为 20%-90%、药用辅料为 10%-80%。

[0007] 所述药剂剂型为水针剂或冻干粉剂,药物有效成份为 1%-5%、药用辅料为 95%-99%。

[0008] 所述药剂剂型为散剂或颗粒剂,药物有效成份 10%-20%、药用辅料为 80%-90%。

[0009] 一种治疗乳腺癌的药物的制备方法,包括以下步骤:

①取地榆炭粉碎后为药物原料,加入原料十倍量的甲醇或乙醇,或含水醇类,常温或加热至 60℃-90℃,提取 1—24 小时,重复提取 1—3 次,过滤,滤液在常压或减压下浓缩得到流浸膏;

②将步骤①中流浸膏用 5-10 倍重量水分散,以加水量 1/3 体积氯仿萃取,可重复萃取 5-8 次,将萃取液常压或减压回收溶剂,得浸膏;

③将步骤②的浸膏进行柱层析分离,采用石油醚-丙酮系统梯度洗脱,通过薄层层析将 90:10 洗脱部分合并,再经重结晶纯化得到化合物 3β-羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮;

④按重量百分比取 3β-羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮为 1%-90%、药用辅料为 10%-99%,按照药剂的常规制备方法制成药剂。

[0010] 本发明药物有效成份的结构式,以高分辨快原子轰击质谱给出准分子离子峰 m/z 为 425.3393 $[M+H]^+$ ($C_{29}H_{45}O_2$, 计算值:425.3414) 确定化合物的分子式为 $C_{29}H_{44}O_2$ 。DEPT 谱显示分子中含有 7 个 CH_3 , 8 个 CH_2 , 6 个 CH 和 8 个季 C。核磁共振氢谱 (600 兆赫兹, 氘代氯仿) 显示 5 个甲基单峰信号 δ 1.01 (H-23), 0.81 (H-24), 0.98 (H-25), 0.86 (H-26), 0.89 (H-27) 和 2 个甲基双峰信号 0.94 (H-29, 3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.03 (H-30, 3H, d, $J=5.4\text{Hz}$); 一个连氧碳上的氢信号 δ 3.25 (H-3, 1H, dd, $J=11.4, 4.8\text{Hz}$) 和一个烯氢信号 δ 6.24 (H-12, br s)。核磁共振碳谱显示 4 个烯碳特征信号 δ 128.4 (C-12), δ 137.4 (C-13), δ 129.2 (C-17) 和 δ 156.1 (C-18), 1 个连氧碳信号 δ 78.9 (C-3) 以及 1 个羰基碳信号 δ 200.5 (C-22), 推测该化合物可能为 28 位羧酸缺失的乌苏烷型化合物。化合物的异核多重键相关谱 (HMBC 谱) 和异核多量子相干谱 (HMQC 谱) 显示 H-11 与 C-12、C-13, H-27 与 C-13, H-19、H-29 与 C-18, H-15、H-16 与 C-17, H-21 与 C-22 分别有远程相关。综合化合物的核磁共振碳谱、氢谱、无畸变极化转移增强谱 (DEPT 谱)、异核多重键相关谱 (HMBC 谱) 和异核多量子相干谱 (HMQC 谱) 使化合物的 C、H 归属得以确认, 故确定该化合物的结构, 即 3β-羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮。

[0011] 表 1 化合物的核磁共振碳谱 (溶剂为二甲基亚砜- d_6) 及无畸变极化转移增强谱 (DEPT 谱) 数据

碳编号	碳类型	δ_c ppm	碳编号	碳类型	δ_c ppm
1	CH	38.72	22	C	200.48
2	CH	27.17	23	CH	28.06
3	CH	78.88	24	CH	16.02
4	C	38.79	25	CH	15.64
5	CH	55.38	26	CH	16.64
6	CH	18.29	27	CH	20.70
7	CH	33.73			
8	C	38.58	29	CH	12.11
9	CH	46.93	30	CH	19.01
10	C	36.92			
11	CH	24.63			
12	CH	128.42			
13	C	137.44			
14	C	40.52			
15	CH	25.88			
16	CH	20.16			
17	C	129.15			
18	C	156.08			
19	CH	32.02			
20	CH	32.96			
21	CH	39.87			

用。申请人研究发现,地榆炭中的 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮对乳腺肿瘤细胞有显著的抑制其生长的作用,并且还能抑制乳腺肿瘤新生血管的形成,从而为治疗乳腺癌提供了极好的基础。

[0012] 实验表明 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮具有显著的抗乳腺肿瘤的作用。

[0013] 1、抗肿瘤

本发明药物的有效成份为乌苏烷型五环三萜苷类化合物,熊果酸(乌苏酸)是该类化合物的代表性成分。熊果酸为一广谱的抗肿瘤化合物,在体外对多种肿瘤细胞有毒性作用。熊果酸不但能抑制乳腺肿瘤细胞生长,并且还能抑制乳腺肿瘤新生血管的形成。

[0014] 实验材料:

人乳腺癌 MCF-7 细胞细胞株。

[0015] 培养方法:

人乳腺癌细胞 MCF-7 在含 10% 胎牛血清的 DMEM (一种含各种氨基酸和葡萄糖的培养基)中采用开放式单层贴壁培养,培养条件为 37 摄氏度, 5% 二氧化碳,饱和湿度,待细胞生长至 80% 浓度时, 0.25% 胰酶消化,每 3 天更换 1 次培养液。加受试物前 7 天将细胞用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤后改为含 10% 去雌激素胎牛血清的无酚红 DMEM 中培养,以耗尽细胞内

储存的雌激素。

[0016] 噻唑兰(MTT)实验：

将在去雌激素培养基中培养 7 天的 MCF-7 细胞接种于 96 孔板,细胞接种浓度为 5 000 个 / 孔。培养 12 小时待细胞贴壁后弃去旧培养基,每孔加入 200 微升含各浓度受试物的去雌激素培养基。以 0.1% 二甲基亚砜 (DMSO) 为溶剂对照组,设 8 个剂量组,每组 3 个平行样。培养 48 小时后加入噻唑兰(MTT)溶液 20 微升 / 孔,继续孵育 4 小时后终止培养, PBS 洗涤 3 次,每孔加入 150 微升二甲基亚砜,振荡 10 分钟,酶联免疫检测仪上于波长 490 纳米测各孔吸光度 (A) 值,结果以各组 5 孔吸光度值的 $\bar{x} \pm s$ 表示。计算在不同浓度作用下 MCF-7 细胞的存活率。

[0017] 细胞存活率(%) = 实验组吸光度 / 正常组吸光度 \times 100%

剂量 /毫摩尔每升	吸光度			吸光度均值	sd	存活率
0.01	0.218	0.179	0.425	0.274	0.132	20.06%
0.001	0.473	0.398	0.322	0.398	0.076	29.12%
0.0001	0.648	0.393	0.591	0.544	0.134	39.83%
0.00001	0.601	1.328	1.058	0.995	0.367	72.86%
0.000001	1.321	1.684	1.383	1.463	0.194	107.10%
0.0000001	1.381	1.224	1.79	1.465	0.292	107.27%
0	1.458	0.952	1.687	1.366	0.376	-

由图 1 可知,本发明药物有效成份对人乳腺癌细胞 MCF-7 的生长具有较强的抑制作用,并且显示一定的剂量依赖关系,在 0.01 毫摩尔 / 升时,对细胞的抑制作用最强,达 80% 作用。

[0018] 本发明所述药物经动物实验表明对乳腺癌具有极显著的治疗作用；

本发明药物对乳腺癌细胞 MCF-7 荷瘤小鼠的治疗作用动物实验如下：

1、实验材料：

人乳腺癌 MCF-7。裸鼠,雌性,体重 20 ± 2 克(山东大学动物中心,实验动物许可号 SCXK 鲁 20030004)。

[0019] 受试药物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮注射液,生理盐水稀释至所需浓度。

[0020] 2、实验方法：

取对数生长的乳腺癌细胞,在无菌条件下,用 1 毫升注射器将肿瘤细胞接种于裸小鼠左侧第二乳头的脂肪垫,接种量为 1×10^6 / 只;待成瘤后(肿瘤长、短径大于 1 毫米 \times 1 毫米)开始治疗。

[0021] 将植瘤小鼠随机分为 5 组,阳性组为环磷酰胺,空白组和模型组为生理盐水,每天给药 1 次,共用 3 周后停药。治疗 4 周后,处死实验动物,完整切除肿瘤,测量肿瘤长短径,肿瘤体积采用 $ab^2/2$ 公式计算(a 为瘤体长径, b 为瘤体短径),剥离胸腺,计算抑瘤率、胸腺指数。

[0022] 抑瘤率 = (对照组平均肿瘤体积 - 给药组平均肿瘤体积) / 对照组平均肿瘤体积 \times 100%

胸腺指数 = 胸腺重量 / 体重 \times 10

组别	剂量(毫克/千克)	瘤体积(立方毫米)	抑瘤率	体重(克)	胸腺指数(毫克/克)
空白组	生理盐水	-	-	29.9±4.2*	25.70±5.56
模型组	生理盐水	170.2±28.8	-	24.2±3.5#	21.28±4.54
阳性组	20	50.1±13.8**	70.56%	22.2±3.0**##	13.11±3.26**##
高剂量组	20	78.7±14.4**	53.76%	25.6±3.7	24.78±4.80
中剂量组	10	113.8±20.0*	33.14%	23.7±3.0	25.22±3.86
低剂量组	5	128.1±30.9	24.74%	24.5±2.2	24.00±4.79

与模型组相比 *P<0.05 **P<0.01 与正常组相比 :#P<0.05 ##P<0.01

受试本发明药物可抑制小鼠移植性肿瘤的生长,高、中剂量组抑瘤率分别为 53.76%、3.14%,与模型组相比 P<0.01 或 P<0.05;阳性对照环磷酰胺可明显抑制小鼠肿瘤的生长,但小鼠体重明显偏小,胸腺指数明显偏低,本发明药物各剂量组不会降低小鼠体重和胸腺指数,本发明药物对正常机体影响较小,无明显毒副作用。

[0023] 实验表明由于本发明药物对治疗乳腺癌有显著的效果,因此,患者可以在乳腺癌治疗中使用本发明所述的各种药物剂型。本发明药物还可以替代手术后的化疗期联合使用的西药,从而彻底消除西药的毒副作用。

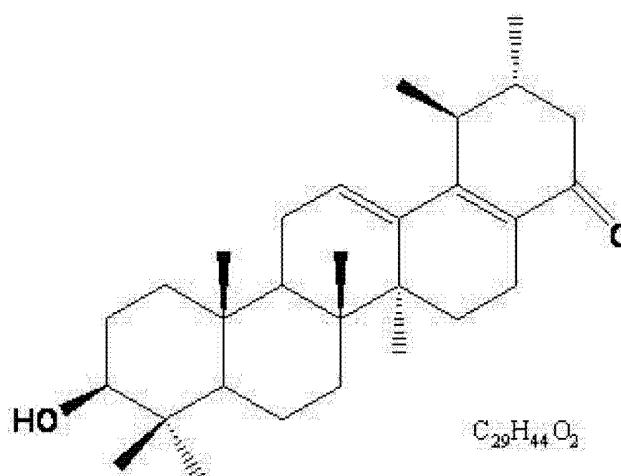
附图说明

[0024] 图 1 为本发明药物有效成份对人乳腺癌细胞 MCF-7 的抑制作用曲线图。

具体实施方式

实施例

[0025] 本发明药物由药物有效成份及药用辅料制成药剂,药物有效成份的结构式为 3β-羟基-28-去甲乌索-12,17-二烯-22-酮



按重量百分比计药物有效成份为 1%-90%、药用辅料为 10%-99%,本发明药物可以制成各种剂型,如:注射剂:水针剂、冻干粉剂,片剂、胶囊、颗粒剂、散剂或口服液。

[0026] 所述药剂剂型为片剂,片剂的药物有效成份为 20%-70%、药用辅料为 30%-80%。

[0027] 所述药剂剂型为胶囊, 胶囊的药物有效成份为 20%-90%、药用辅料为 10%-80%。

[0028] 所述药剂剂型为水针剂或冻干粉剂, 药物有效成份为 1%-5%、药用辅料为 95%-99%。

[0029] 所述药剂剂型为散剂或颗粒剂, 药物有效成份 10%-20%、药用辅料为 80%-90%。

[0030] 本发明药物的制备方法是先采用地榆炭提取药物有效成份, 然后按照常规制药方法制备成所需药剂, 包括以下步骤:

①取地榆炭粉碎后为药物原料, 加入原料十倍量的甲醇或乙醇, 或含水醇类, 常温或加热至 60℃-90℃, 提取 1—24 小时, 重复提取 1—3 次, 过滤, 滤液在常压或减压下浓缩得到流浸膏;

②将步骤①中流浸膏用 5-10 倍重量水分散, 以加水量 1/3 体积氯仿萃取, 可重复萃取 5-8 次, 将萃取液常压或减压回收溶剂, 得浸膏;

③将步骤②的浸膏进行柱层析分离, 采用石油醚-丙酮系统梯度洗脱, 通过薄层层析将 90:10 洗脱部分合并, 再经重结晶纯化得到化合物 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮;

④按重量百分比取 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮为 1%-90%、药用辅料为 10%-99%, 按照药剂的常规制备方法制成药剂。

[0031] 举例说明几种剂型:

一、水针剂:

1. 含药物有效成分 1%, 其余为辅料

1000 毫升

3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 10 克, 吐温 80 10 毫升, 氯化钠 8 克。

[0032] 取 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 10 克, 加吐温 80 10 毫升, 注射用水 250 毫升, 加热溶解, 滤过, 加 10% 碳酸钠调酸碱度至 7.0-7.5, 加入氯化钠, 加注射用水至 1000 毫升, G₃ 垂熔漏斗(玻璃) 滤过, 分装, 灌封, 100 摄氏度流通蒸汽灭菌 30 分钟, 分装于 1 毫升安瓿瓶中, 每支含有含 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 10 毫克。

[0033] 2. 含药物有效成分 2.5%, 其余为辅料

3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 25 克, 吐温 80 10 毫升, 氯化钠 8 克。

[0034] 取 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 25 克, 加吐温 80 10 毫升, 注射用水 250 毫升, 加热溶解, 滤过, 加 10% 碳酸钠调酸碱度至 7.0-7.5, 加入氯化钠, 加注射用水至 1000 毫升, G₃ 垂熔漏斗(玻璃) 滤过, 分装, 灌封, 100 摄氏度流通蒸汽灭菌 30 分钟, 分装于 1 毫升安瓿瓶中, 每支含有含 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 25 毫克。

[0035] 3. 含药物有效成分 5%, 其余为辅料

3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 50 克, 吐温 80 10 毫升, 氯化钠 8 克。

[0036] 取 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 50 克, 加吐温 80 10 毫升, 注射用水 250 毫升, 加热溶解, 滤过, 加 10% 碳酸钠调酸碱度至 7.0-7.5, 加入氯化钠, 加注射用水至 1000 毫升, G₃ 垂熔漏斗(玻璃) 滤过, 分装, 灌封, 100 摄氏度流通蒸汽灭菌 30 分钟, 分装于 1 毫升安瓿瓶中, 每支含有含 3β-羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 50 毫克。

[0037] 二、胶囊剂:

1、含药物有效成分 20%, 其余为辅料

1000 粒

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 40 克, 微晶纤维素 160 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0038] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、微晶纤维素、硬脂酸镁, 混匀, 装胶囊, 每粒重 0.2 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 40 毫克。

[0039] 2、含药物有效成分 50%, 其余为辅料

1000 粒

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 100 克, 微晶纤维素 100 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0040] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、微晶纤维素、硬脂酸镁, 混匀, 装胶囊, 每粒重 0.2 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 100 毫克。

[0041] 3、含药物有效成分 70%, 其余为辅料

1000 粒

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 140 克, 微晶纤维素 60 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0042] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、微晶纤维素、硬脂酸镁, 混匀, 装胶囊, 每粒重 0.2 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 140 毫克。

[0043] 4、含药物有效成分 90%, 其余为辅料

1000 粒

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 180 克, 微晶纤维素 20 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0044] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 90 克, 微晶纤维素 10 克, 硬脂酸镁 1 克, 混匀, 装胶囊, 每粒重 0.2 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 180 毫克。

[0045]

三、散剂:100 包

1、含药物有效成分 10%, 其余为辅料

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 5 克, 乳糖 495 克。

[0046] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、乳糖, 研细, 混匀, 过筛, 分包, 每包重 5 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 50 毫克。

[0047] 2、含药物有效成分 15%, 其余为辅料

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 7.5 克, 乳糖 492.5 克。

[0048] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、乳糖, 研细, 混匀, 过筛, 分包, 每包重 5 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 75 毫克。

[0049] 3、含药物有效成分 20%, 其余为辅料

3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 10 克, 乳糖 490 克。

[0050] 取 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、乳糖, 研细, 混匀, 过筛, 分包, 每包重 5 克, 含 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 100 毫克。

[0051]

四、片剂：

1、含药物有效成分 20%、辅料 80%

1000 片

化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 40 克, 羟丙甲纤维素 60 克, 糊精 100 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0052] 化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、羟丙甲纤维素、糊精混合, 以 75% 乙醇为粘合剂制湿颗粒, 过 22 目筛, 50 摄氏度干燥 3 小时, 22 目筛整粒, 加入硬脂酸镁混匀压片, 每片重 0.2 克, 含化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 40 毫克。

[0053] 2、含药物有效成分 50%、辅料 50%：

1000 片

化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 100 克, 羟丙甲纤维素 40 克, 糊精 60 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0054] 化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、羟丙甲纤维素、糊精混合, 以 75% 乙醇为粘合剂制湿颗粒, 过 22 目筛, 50 摄氏度干燥 3 小时, 22 目筛整粒, 加入硬脂酸镁混匀压片, 每片重 0.2 克, 含化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 100 毫克。

[0055] 3、含药物有效成分 70%、辅料 30%：

1000 片

化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 140 克, 羟丙甲纤维素 20 克, 糊精 30 克, 硬脂酸镁 1 克。

[0056] 化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮、羟丙甲纤维素、糊精混合, 以 75% 乙醇为粘合剂制湿颗粒, 过 22 目筛, 50 摄氏度干燥 3 小时, 22 目筛整粒, 加入硬脂酸镁混匀压片, 每片重 0.2 克, 含化合物 3 β -羟基-28-去甲乌索-12, 17-二烯-22-酮 140 毫克。

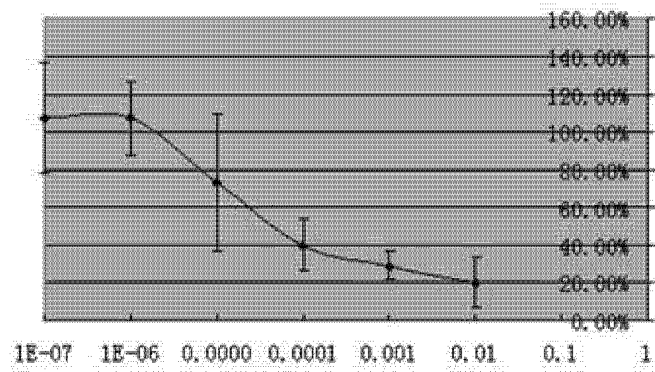


图 1