



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107582954 B

(45)授权公告日 2020.08.28

(21)申请号 201710884063.1

A61K 47/02(2006.01)

(22)申请日 2017.09.26

A61K 47/42(2017.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 47/36(2006.01)

申请公布号 CN 107582954 A

A61P 1/14(2006.01)

A61P 1/00(2006.01)

(43)申请公布日 2018.01.16

A61P 1/04(2006.01)

(73)专利权人 广东一力集团制药股份有限公司

A61P 29/00(2006.01)

地址 526200 广东省肇庆市四会市东城区

A61K 33/10(2006.01)

凤山路88号

A61K 35/618(2015.01)

(72)发明人 曾胜 曾佐达 梁烽焱 张浩

(56)对比文件

潘洁丽

CN 102526593 A,2012.07.04,

WO 2005007105 A2,2005.01.27,

(74)专利代理机构 广州科沃园专利代理有限公司

44416

宋应华等.超临界CO<sub>2</sub>萃取木香挥发油的实验研究及数值模拟.《重庆工商大学学报(自然科学版)》.2010,第27卷(第3期),276-279,297.

代理人 徐翔

(51)Int.Cl.

A61K 36/9064(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

审查员 刘会英

权利要求书2页 说明书11页

(54)发明名称

一种珍黄胃片及其制备方法

(57)摘要

本发明公开一种珍黄胃片及其制备工艺。所述的珍黄胃片包括如下原料：砂仁、樟树子、木香、三七、大黄、石菖蒲、碳酸钙、煅瓦楞子、白及、珍珠层粉、聚乙二醇、微晶纤维素、轻质氧化镁、协同剂、矫味剂，其中所述的协同剂为海藻酸和明胶衍生物以(0.2~1):1的质量比组成，明胶衍生物为羧基化或酸酐化的明胶衍生物。通过超临界流体技术对部分中药原料进行有效提取，并结合热熔制粒技术进行颗粒制备，压片，使制得的片剂外观光洁，硬度较好，脆碎度较低，片重差异少，含量均匀，具有良好的体外溶出行为，并且质量稳定，在不包衣的情况下，显著提高了珍黄胃片的抗吸湿能力，提高药物的稳定性。

1. 一种珍黄胃片,其特征在于,所述的片剂包括如下重量配比的原料:砂仁250~350份、樟树子500~700份、木香500~700份、三七500~700份、大黄500~700份、石菖蒲500~700份、碳酸钙1000~2000份、煅瓦楞子100~200份、白及1000~2000份、珍珠层粉1000~2000份、聚乙二醇500~1000份、微晶纤维素1000~2000份、轻质氧化镁300~500份、协同剂3000~6000份、矫味剂500~700份;

所述的协同剂为海藻酸和明胶衍生物以(0.2~1):1的质量比组成,其中明胶衍生物为羧基化或酸酐化的明胶衍生物;

所述的明胶衍生物的制备包括以下步骤:

(1) 取有机酸或酸酐溶于水,制成浓度为2% (m/m) 的溶液,然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,搅拌至完全溶解,备用;

(2) 取明胶,加入水,加热至60℃使完全溶解,得浓度为10% (m/m) 的明胶溶液,在保温搅拌条件下,滴加步骤(1)制得的溶液,反应60~120min,然后进行真空干燥,即得羧基化或酸酐化的明胶衍生物;

所述明胶衍生物的制备中明胶与有机酸或酸酐的质量比为1:0.05~0.2;

所述的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入量为有机酸或酸酐加入量的0.01~0.1% (m/m);

制备所述珍黄胃片的方法,包括以下步骤:

(1) 取砂仁、樟树子、木香粉碎成粗粉,混合,置于超临界二氧化碳萃取装置中,加入粗粉重量的30~50%体积分数为70~90%的乙醇,调控二氧化碳流量为15~20L/h,萃取压力为15~35MPa,萃取温度为40~60℃,萃取时间为1.5~2h,减压分离制得到超临界萃取物;

(2) 取三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙分别粉碎,过100~120目筛,备用;

(3) 取60~80% (m/m) 经步骤(2)处理的珍珠层粉、碳酸钙与步骤(1)得到超临界萃取物,混匀,加入处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,混匀,加热至60~70℃,达到预定温度后保温15~20min,室温冷却,整粒,得到颗粒A,备用;

(4) 取20~40% (m/m) 经步骤(2)处理的珍珠层粉、碳酸钙与经步骤(2)处理的三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子混匀,加入剩余处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,加热至60~70℃,达到预定温度后保温15~20min,室温冷却,整粒,得到颗粒B,备用;

(5) 将步骤(3)和(4)得到的颗粒A和B混匀,加入轻质氧化镁、微晶纤维素混合均匀,压片,即得珍黄胃片。

2. 根据权利要求1所述的珍黄胃片,其特征在于,所述的片剂包括如下重量配比的原料:砂仁310份、樟树子625份、木香625份、三七625份、大黄625份、石菖蒲625份、碳酸钙1500份、煅瓦楞子180份、白及1250份、珍珠层粉1500份、聚乙二醇800份、微晶纤维素1500份、轻质氧化镁400份、协同剂5000份、矫味剂600份。

3. 根据权利要求1所述的珍黄胃片,其特征在于,所述的协同剂为海藻酸和明胶衍生物以0.5:1的质量比组成。

4. 根据权利要求1所述的珍黄胃片,其特征在于,所述的有机酸为苹果酸、枸橼酸、马来酸、乙二酸中的至少一种;所述的酸酐为乙酸酐、马来酸酐、琥珀酸酐中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的珍黄胃片,其特征在于,所述的矫味剂为蔗糖粉、甜蜜素和香

莨菪素以1:(0.05~0.1):(0.001~0.006)的质量比组成。

6. 根据权利要求1所述的珍黄胃片,其特征在于,所述的聚乙二醇为聚乙二醇PEG4000、聚乙二醇PEG6000、聚乙二醇PEG8000、聚乙二醇PEG10000、聚乙二醇PEG20000中的至少一种。

## 一种珍黄胃片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种珍黄胃片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 珍黄胃片是以珍珠层粉、白及、樟树子、三七、大黄、瓦楞子(煨)、木香、碳酸钙、砂仁、石菖蒲为药效成分,添加一定的辅料制备而成,具有芳香健胃,行气止痛,止血生肌的作用,用于气滞血瘀、湿浊中阻所致的胃脘胀痛、纳差吞酸,慢性胃炎见上述症状者。

[0003] 现有技术主要通过水提法、水提醇沉法、浸渍法、回流提取法等工艺对珍黄胃片配方中的中药成分进行有效提取,再与合适的辅料混合,通过湿法制粒压片法制备而成。然而,中药提取物多含挥发性油成分,采用湿法制粒压片法进行制备的干燥温度对药物的有效成分影响很大,导致药效降低或杂质增多。此外,珍黄胃片中含有煨瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙三种成分,流动性和可压成形性较差,使制得的片剂片重差异较大,甚至表面出现麻孔。

[0004] 另一方面,中药片剂具有易吸湿性,非经包衣处理的中药片剂在长期储藏过程中极易吸收空气中的水分而受潮,影响片剂的崩解和吸收,同时含有挥发性成分的片剂,久贮后成分含量会降低。因此,有必要开发一种新的珍黄胃片制备工艺以提高珍黄胃片的质量,改善珍黄胃片稳定性,满足临床应用。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的是克服现有技术的不足而提供一种珍黄胃片及其制备方法,所得片剂含量均匀,具有良好体外溶出行为,不需包衣处理仍保持较佳的储藏稳定性。

[0006] 具体地,本发明通过以下技术方案实现以上目的:

[0007] 一种珍黄胃片,包括如下重量配比的原料:砂仁250~350份、樟树子500~700份、木香500~700份、三七500~700份、大黄500~700份、石菖蒲500~700份、碳酸钙1000~2000份、煨瓦楞子100~200份、白及1000~2000份、珍珠层粉1000~2000份、聚乙二醇500~1000份、微晶纤维素1000~2000份、轻质氧化镁300~500份、协同剂3000~6000份、矫味剂500~700份。

[0008] 优选地,所述的珍黄胃片包括如下重量配比的原料:砂仁310份、樟树子625份、木香625份、三七625份、大黄625份、石菖蒲625份、碳酸钙1500份、煨瓦楞子180份、白及1250份、珍珠层粉1500份、聚乙二醇800份、微晶纤维素1500份、轻质氧化镁400份、协同剂5000份、矫味剂600份。

[0009] 进一步地,所述的协同剂为海藻酸和明胶衍生物以(0.2~1):1的质量比组成,其中明胶衍生物为羧基化或酸酐化的明胶衍生物。

[0010] 优选地,所述的协同剂为海藻酸和明胶衍生物以0.5:1的质量比组成。

[0011] 进一步地,所述的明胶衍生物的制备包括以下步骤:

[0012] (1) 取有机酸或酸酐溶于水,制成浓度为2% (m/m) 的溶液,然后加入1-(3-二甲氨

基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,搅拌至完全溶解,备用;

[0013] (2)取明胶,加入水,加热至60℃使完全溶解,得浓度为10% (m/m)的明胶溶液,在保温搅拌条件下,滴加步骤(1)制得的溶液,反应60~120min,然后进行真空干燥,即得羧基化或酸酐化的明胶衍生物。

[0014] 上述明胶衍生物的制备中明胶与有机酸或酸酐的质量比为1:0.05~0.2,优选为1:0.1。

[0015] 所述的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入量为有机酸或酸酐加入量的0.01~0.1% (m/m)。

[0016] 进一步地,所述的有机酸为柠檬酸、苹果酸、枸橼酸、马来酸、乙二酸中的至少一种;

[0017] 所述的酸酐为乙酸酐、马来酸酐、琥珀酸酐中的至少一种。

[0018] 优选地,所述的有机酸为马来酸,所述的酸酐为马来酸酐。

[0019] 进一步地,所述的矫味剂为蔗糖粉、甜蜜素和香荚兰素以1:(0.05~0.1):(0.001~0.006)的质量比组成。

[0020] 优选地,所述的矫味剂为蔗糖粉、甜蜜素和香荚兰素以1:0.05:0.005的质量比组成。

[0021] 进一步地,所述的聚乙二醇为聚乙二醇PEG4000、聚乙二醇PEG6000、聚乙二醇PEG8000、聚乙二醇PEG10000、聚乙二醇PEG20000中的至少一种。

[0022] 在本发明珍黄胃片的制备过程中,采用超临界流体技术对部分中药原料进行有效提取,并结合热熔制粒技术进行颗粒制备,压片,使整个制备过程不必使用水或有机溶剂,可避免药物水解和有机溶剂残留,并免除干燥步骤,提高药物的稳定性,节能省时,一步制粒,大大地缩短生产周期。

[0023] 具体地,所述的珍黄胃片的制备工艺,包括以下步骤:

[0024] (1)取砂仁、樟树子、木香粉碎成粗粉,混合,置于超临界二氧化碳萃取装置中,加入粗粉重量的30~50%体积分数为70~90%的乙醇,调控二氧化碳流量为15~20L/h,萃取压力为15~35MPa,萃取温度为40~60℃,萃取时间为1.5~2h,减压分离制得到超临界萃取物;

[0025] (2)取三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙分别粉碎,过100~120目筛,备用;

[0026] (3)取60~80% (m/m)经步骤(2)处理的珍珠层粉、碳酸钙与步骤(1)得到超临界萃取物,混匀,加入处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,混匀,加热至60~70℃,达到预定温度后保温15~20min,室温冷却,整粒,得到颗粒A,备用;

[0027] (4)取20~40% (m/m)经步骤(2)处理的珍珠层粉、碳酸钙与经步骤(2)处理的三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子混匀,加入剩余处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,加热至60~70℃,达到预定温度后保温15~20min,室温冷却,整粒,得到颗粒B,备用;

[0028] (5)将步骤(3)和(4)得到的颗粒A和B混匀,加入轻质氧化镁、微晶纤维素混合均匀,压片,即得珍黄胃片。

[0029] 在本发明珍黄胃片的配方中,添加一定量的轻质氧化镁,并以海藻酸和明胶衍生物混合物作为协同剂,可显著改善片剂制备过程中的流动性和可压成形性,使制得的片剂

具有较佳的性能,外观光洁,硬度较好,脆碎度较低,片重差异少,含量均匀。

[0030] 具体地,在热熔制粒过程中,通过加热、剪切、混合等方式,使药物和辅料在熔融状态下以分子分散的方式混合形成混合物,同时,在海藻酸的协同作用下,羧基化或酸酐化的明胶衍生物在形成的混合物表面上形成一层薄膜,有利于促进形成球形度较高的颗粒,改善颗粒的流动性,并抑制颗粒的吸湿性,提高稳定性,同时还可在一定程度上掩饰中药成分的苦味,改善依从性。此外,海藻酸的加入,还可防止薄膜化的颗粒溶出延缓,促进药物溶出,保持较佳的溶出度,提高生物利用度。

[0031] 另一方面,轻质氧化镁的加入,可显著提高中药片剂有效成分的稳定性,防止中药油性成分在长期储藏过程中散失。同时,轻质氧化镁中的镁元素可与羧基化或酸酐化的明胶衍生物中的羧基进行结合,使轻质氧化镁均分分散于明胶衍生物薄膜化的颗粒表面,进一步提高颗粒的流动性和分散性,避免传统中药片剂制备过程中,为克服中药原料流动性差,可压性差,需加入较大量润滑剂或填充剂,而导致细粉堆积,片重差异增大的问题。

[0032] 与常规的制备方法采用将所有活性成分与辅料混合,再制湿粒,然后压片,制成片剂比较,在本发明珍黄胃片的制备工艺中,通过对活性成分合理分配,分别制粒,再加以混合压片,可克服煅瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙三种成分流动性和可压成形性较差的难题,以及规避中药原料粉末量大致使混合不均的现象,显著降低珍黄胃片的片重差异,提高溶出效果,从而充分发挥各成分的协同效应。

[0033] 本发明人在研究过程中,发现将砂仁、樟树子、木香经超临界二氧化碳萃取得到的萃取物与处方较大的珍珠层粉、碳酸钙,以及处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,混匀,进行热熔制粒;将三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子与处方较小量的珍珠层粉、碳酸钙,以及处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,混匀,进行热熔制粒;最后将分别制得的颗粒加入适量的轻质氧化镁、微晶纤维素混合均匀,压片,得到珍黄胃片,具有较佳的含量均匀度和体外溶出性能,且质量稳定,无需包衣即可获得较佳的储藏稳定性,取得了意料不到的技术效果。

[0034] 与现有技术相比,本发明的优势在于:

[0035] (1) 本发明相较于湿法制粒压片法,制得的珍黄胃片外观光洁,硬度较好,脆碎度较低,片重差异少,含量均匀,具有良好的体外溶出行为,并且质量稳定,在不包衣的情况下,显著提高了珍黄胃片的抗吸湿能力,提高药物的稳定性,并且制备工艺简单,能耗小,无溶剂残留,整个过程不会引入其他杂质,易于实现连续化生产。

[0036] (2) 本发明珍黄胃片的配方中,添加一定量的轻质氧化镁,并以海藻酸和明胶衍生物混合物作为协同剂,使明胶衍生物在颗粒表面形成薄膜层,并进一步结合轻质氧化镁,改善颗粒的流动性和分散性,减低压片后的片重差异,提高含量均匀度。

## 具体实施方式

[0037] 以下通过具体实施方式进一步描述本发明,但本发明不仅仅限于以下实施例。

[0038] 实施例1明胶衍生物的制备

[0039]

组别	成分
A组	明胶100g、马来酸10g
B组	明胶100g、马来酸酐10g

[0040] A组的制备步骤:

[0041] (1) 取马来酸10g溶于水,制成浓度为2% (m/m) 的溶液,然后加入1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,搅拌至完全溶解,备用,其中所述的1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐加入量为马来酸加入量的0.1% (m/m);

[0042] (2) 取明胶100g,加入水,加热至60℃使完全溶解,得浓度为10% (m/m) 的明胶溶液,在保温搅拌条件下,滴加步骤(1)制得的溶液,反应80min,然后进行真空干燥,即得马来酸化的明胶衍生物。

[0043] B组的制备步骤与A组的制备类似。

[0044] 实施例2-4和对比例1-7珍黄胃片的制备

[0045] 实施例2-4珍黄胃片的组成见下表所示:

成分	实施例 2 (g)	实施例 3 (g)	实施例 4 (g)
砂仁	310	250	350
樟树子	625	700	600
木香	625	600	500
三七	625	500	700
大黄	625	600	500
石菖蒲	625	500	600
碳酸钙	1500	1000	2000
煅瓦楞子	180	100	150
白及	1250	1500	2000
珍珠层粉	1500	1000	1500
聚乙二醇 6000	800	700	1000
微晶纤维素	1500	1000	2000
轻质氧化镁	400	400	500
协同剂	5000 海藻酸:明胶衍生物(0.5:1)	5000 海藻酸:明胶衍生物 (0.8:1)	5000 海藻酸:明胶衍生物 (1:1)
矫味剂	600 蔗糖粉:甜蜜素:香荚兰素 (1:0.05:0.005)	600 蔗糖粉:甜蜜素:香荚兰素 (1:0.04:0.004)	600 蔗糖粉:甜蜜素:香荚兰素 (1:0.06:0.006)

[0048] 对比例1-5珍黄胃片的组成见下表所示:

成分	对比例 1 (g)	对比例 2 (g)	对比例 3 (g)	对比例 4 (g)	对比例 5 (g)
砂仁	310	310	310	310	310
樟树子	625	625	625	625	625
木香	625	625	625	625	625
三七	625	625	625	625	625
大黄	625	625	625	625	625
石菖蒲	625	625	625	625	625
碳酸钙	1500	1500	1500	1500	1500
煅瓦楞子	180	180	180	180	180
白及	1250	1250	1250	1250	1250
珍珠层粉	1500	1500	1500	1500	1500
聚乙二醇 6000	800	800	800	800	800
微晶纤维素	1500	1500	1500	1500	1500
轻质氧化镁	400 替换为硬脂酸镁	400	400	400	400
协同剂	5000 海藻酸:明胶衍 生物(实施例 1A	5000 海藻酸:明胶 (0.5:1)	5000 海藻酸	5000 明胶衍生物 (实施例 1A	/

	组) (0.5:1)			组)	
矫味剂	600 蔗糖粉:甜蜜素: 香荚兰素 (1:0.05: 0.005)	600 蔗糖粉:甜蜜素: 香荚兰素 (1:0.05: 0.005)	600 蔗糖粉:甜蜜 素: 香荚兰素 (1:0.05: 0.005)	600 蔗糖粉:甜蜜 素: 香荚兰素 (1:0.05: 0.005)	600 蔗糖粉:甜蜜 素: 香荚兰素 (1:0.05: 0.005)

[0051] 对比例6-7珍黄胃片的组成见下表所示:



	对比例 6		对比例 7 (湿法制粒压片法)	
	成分	含量 (g)	成分	含量 (g)
[0052]	砂仁	310	砂仁	310
	樟树子	625	樟树子	625
	木香	625	木香	625
	三七	625	三七	625
	大黄	625	大黄	625
	石菖蒲	625	石菖蒲	625
	碳酸钙	1500	碳酸钙	1500
	煅瓦楞子	180	煅瓦楞子	180
	白及	1250	白及	1250
	珍珠层粉	1500	珍珠层粉	1500
	聚乙二醇 6000	800	聚维酮 K90	200
	微晶纤维素	1500	微晶纤维素	1500
	轻质氧化镁	400	硬脂酸镁	50
	协同剂	5000 海藻酸:明胶衍生物(0.5:1)	交联聚维酮	200
	矫味剂	600 蔗糖粉:甜蜜素:香荚兰素 (1:0.05: 0.005)	矫味剂	600 蔗糖粉:甜蜜素:香荚兰素 (1:0.05: 0.005)

[0053] 实施例2珍黄胃片的制备

[0054] (1) 取砂仁、樟树子、木香粉碎成粗粉,混合,置于超临界二氧化碳萃取装置中,加入粗粉重量的45%体积分数为75%的乙醇,调控二氧化碳流量为20L/h,萃取压力为35MPa,萃取温度为50℃,萃取时间为2h,减压分离制得到超临界萃取物;

[0055] (2) 取三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙分别粉碎,过100目筛,备用;

[0056] (3) 取75% (m/m) 经步骤(2)处理的珍珠层粉、碳酸钙与步骤(1)得到超临界萃取物,混匀,加入处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,混匀,加热至65℃,达到预定温度后保温15min,室温冷却,整粒,得到颗粒A,备用;

[0057] (4) 取25% (m/m) 经步骤(2)处理的珍珠层粉、碳酸钙与经步骤(2)处理的三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子混匀,加入剩余处方量一半的聚乙二醇、协同剂和矫味剂,加热至65℃,达到预定温度后保温15min,室温冷却,整粒,得到颗粒B,备用;

[0058] (5) 将步骤(3)和(4)得到的颗粒A和B混匀,加入轻质氧化镁、微晶纤维素混合均匀,压片,即得珍黄胃片。

[0059] 实施例3和4珍黄胃片的制备参考实施例2所示。

[0060] 对比例1-5珍黄胃片的制备参考实施例2所示。

[0061] 对比例6珍黄胃片的制备:

[0062] (1) 取砂仁、樟树子、木香粉碎成粗粉,混合,置于超临界二氧化碳萃取装置中,加入粗粉重量的45%体积分数为75%的乙醇,调控二氧化碳流量为20L/h,萃取压力为35MPa,

萃取温度为50℃,萃取时间为2h,减压分离制得到超临界萃取物;

[0063] (2)取三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙分别粉碎,过100目筛,混匀,加入步骤(1)得到超临界萃取物、聚乙二醇、协同剂和矫味剂,混匀,加热至65℃,达到预定温度后保温15min,室温冷却,整粒,备用;

[0064] (3)将步骤(2)得到的颗粒中加入轻质氧化镁、微晶纤维素混合均匀,压片,即得珍黄胃片。

[0065] 对比例6的制备工艺与实施例2的制备工艺比较,区别在于,没有分别制粒,再进行压片。

[0066] 对比例7珍黄胃片的制备:(湿法制粒压片法)

[0067] (1)取砂仁、樟树子、木香粉碎成粗粉,混合,置于超临界二氧化碳萃取装置中,加入粗粉重量的45%体积分数为75%的乙醇,调控二氧化碳流量为20L/h,萃取压力为35MPa,萃取温度为50℃,萃取时间为2h,减压分离制得到超临界萃取物;

[0068] (2)取三七、大黄、石菖蒲、白芨、煅瓦楞子、珍珠层粉、碳酸钙分别粉碎,过100目筛,混匀,加入步骤(1)得到超临界萃取物、微晶纤维素、聚维酮K90和矫味剂,混匀,使用纯化水制软材,放入烘箱中60℃干燥,整粒,和交联聚维酮、硬脂酸镁混合均匀,压片,得到珍黄胃片。

[0069] 试验例一、不同配方和制备工艺对珍黄胃片颗粒制备的影响

[0070] 分别考察实施例2-4和对比例1-7珍黄胃片制备过程中颗粒制备的收率,结果见下表1所示。

[0071] 表1不同制备工艺对珍黄胃片颗粒制备的影响

组别	制粒难易	颗粒收率(%)
实施例2	易,颗粒均匀	96.4
实施例3	易,颗粒均匀	95.6
实施例4	易,颗粒均匀	95.2
对比例1	较易,颗粒均匀	90.4
对比例2	较易,颗粒均匀	91.0
对比例3	难,粘结成团	52.0
对比例4	易,颗粒均匀	94.2
对比例5	难,粘结成团	50.4
对比例6	细粉过多	82.0
对比例7	难,粘结成团	51.8

[0073] 由上表1可知,本发明实施例2-4提供的珍黄胃片配方及制备工艺适宜,易于制备颗粒,得到的颗粒均匀,且收率高,可达到95.2~96.4%。由对比例1-5可知,处方的变化对颗粒收率的制备影响较大,以海藻酸和明胶衍生物组合作为协同剂,配合轻质氧化镁使用,有利于提高颗粒的收率。由对比例6和7可知,采用合适的制备工艺有利于提高颗粒的收率,采用传统的物料一次性制粒,压片工艺,或湿法制粒工艺,均不能提高中药片剂制备中颗粒的收率。

[0074] 试验例二、珍黄胃片的质量检测

[0075] 分别对实施例2-4和对比例1-7制得的珍黄胃片进行外观、硬度、脆碎度、片重差

异、崩解时限检测,结果见下表2所示。

[0076] 表2珍黄胃片的外观、硬度、脆碎度、片重差异和崩解时限检测结果

组别	外观	硬度	脆碎度	片重差异	崩解时限
实施例 2	片面光洁	108N	减重 0.2%	<±2%	16.42 min
实施例 3	片面光洁	105N	减重 0.2%	<±2%	16.60 min
实施例 4	片面光洁	106N	减重 0.2%	<±2%	16.72 min
[0077] 对比例 1	偶有麻面	113N	减重 0.4%	<±5%	17.00 min
对比例 2	偶有麻面	115N	减重 0.3%	<±4%	17.25 min
对比例 3	偶有麻面	92N	减重 1.0%, 有裂片	<±9%	14.64 min
对比例 4	片面光洁	104N	减重 0.5%	<±6%	18.38 min
对比例 5	有麻面	80N	减重 1.4%, 有裂片	<±12%	19.22 min
对比例 6	偶有麻面	102N	减重 0.7%	<±8%	17.50 min
[0078] 对比例 7	有麻面	94N	减重 0.9%	<±10%	20.48 min

[0079] 由上表2可知,本发明实施例2-4制得的珍黄胃片片面光洁,具有合适的硬度,脆碎度检测减重为0.2%,没有出现裂片现象,片重差异<±2%,显著优于对比例1-7制得的珍黄胃片。

[0080] 由对比例1可知,以硬脂酸镁替换本发明的轻质氧化镁,制得的片剂表面偶有麻面,硬度和脆碎度略增加,片重差异较大,崩解时限略延长,这可能与硬脂酸镁存在脂肪酸的空间位阻,使镁离子不能与羧基化明胶衍生物中的羧基结合,不能均匀分散于薄膜化颗粒的表面有关。由对比例2可知,以明胶替换本发明的羧基化明胶衍生物,制得的片剂表面偶有麻面,硬度和脆碎度略增加,片重差异较大,崩解时限略延长,这可能与普通明胶不能与轻质氧化镁结合,不能使轻质氧化镁均匀分散于薄膜化颗粒的表面有关。由对比例3可知,单独以海藻酸作为协同剂,制得的片剂虽然崩解时限缩短,但表面偶有麻面,硬度下降,并出现裂片,片重差异较大明显增加,表明海藻酸虽然在一定程度上可改善片剂的溶出性能,但并不能改善片剂物料的分散性和流动性。由对比例4可知,单独以羧基化明胶衍生物作为协同剂,制得的片剂表面光洁,硬度变化不明显,但脆碎度增加,片重差异增大,崩解时限延长,表明缺乏海藻酸对羧基化明胶衍生物在颗粒表面形成薄膜层具有一定的协同作用,可促进形成球形度较高的颗粒,改善颗粒的流动性,同时改善薄膜化颗粒的溶出性能。由对比例5可知,片剂缺乏协同剂,制得的片剂表面有麻面,硬度降低,脆碎度增加,片重差异明显,崩解时限延长,表明由海藻酸和羧基化明胶衍生物组成的协同剂对珍黄胃片质量具有重要的影响。由对比例6和7可知,直接将配方中的物料一次性进行制粒、压片或采用湿法制粒压片工艺进行片剂的制备,制得的片剂质量较差,片剂外观出现麻面,硬度降低,脆碎度增大、片重差异增大和崩解时限延长,表明采用常规的湿法制粒压片工艺或传统的物料一次性制粒、压片工艺,均不能有效解决珍黄胃片处方中的中药原料量大导致的制剂困难问题。

[0081] 试验例三、珍黄胃片的吸湿性能检测

[0082] 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入40℃的恒温箱中5h,此时干燥器中的相对湿度为75%。取实施例2-4和对比例1-7制得的珍黄胃片置于已恒重的扁称瓶,每例10片,准确称重后放于干燥器中,40℃保存,10h后称量,通过测定吸湿前后的重量来计算

珍黄胃片的吸湿百分率,结果见下表3所示。

[0083] 表3各组制得的珍黄胃片耐湿性测定结果

[0084]	组别	外观	吸湿百分率 (%)
	实施例 2	外观圆整	2.88
	实施例 3	外观圆整	2.94
	实施例 4	外观圆整	3.00
	对比例 1	外观圆整	3.62
[0085]	对比例 2	外观圆整	4.08
	对比例 3	粘连松散	7.80
	对比例 4	外观圆整	3.46
	对比例 5	粘连松散溶化	8.72
	对比例 6	外观圆整	5.84
	对比例 7	粘连松散溶化	9.30

[0086] 由上表可知,本发明实施例2-4制得的珍黄胃片具有较佳的耐湿性,在相对湿度为75%,40℃的条件下保存10h,片剂外观圆整,吸湿百分率为2.88~3.15%,显著优于对比例1-7制得的珍黄胃片的耐湿性能。由对比例3和对比例5可知,处方中不含明胶衍生物或不合协同剂,制得的珍黄胃片耐湿性能差,吸湿百分率明显增大,分别为9.80%和12.25%,表明明胶衍生物可有效抑制片剂的吸收性,提高稳定性。由对比例6可知,直接将配方中的物料一次性进行制粒,制得的片剂虽然仍保持外观圆整,但存在一定的吸湿性,吸收百分率有所增加,为9.80%,表明一次性制粒并不能有效使颗粒表面薄膜化,最终使片剂仍具有吸湿性。由对比例7可知,采用湿法制粒压片工艺进行片剂的制备,制得的珍黄胃片耐湿性能最差,片剂粘连松散溶化,吸湿百分率为13.60%,表明湿法制粒压片在非包衣的情况下不能有效抑制珍黄胃片的吸湿性能。

[0087] 试验例四、珍黄胃片的长期试验检测

[0088] 分别对实施例2和对比例1-7制得的珍黄胃片进行长期稳定性试验(25℃,65%RH),结果见下表4所示。

[0089] 表4各组制得的珍黄胃片长期试验考察结果

[0090]	组别	检测项目	0月	3月	6月	9月	12月
	实施例2	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g
			霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)		2.56	2.60	2.78	2.86	2.98
	对比例1	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g
霉菌和 酵母数			< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
吸湿百分率 (%)		3.40	3.84	4.62	5.32	6.86	

[0091]

对比例2	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g
		霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)	3.76	4.10	5.32	6.72	7.64	
对比例3	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g
		霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)	5.36	5.84	6.70	7.60	8.60	
对比例4	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g
		霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)	3.20	3.65	4.36	5.08	6.80	
对比例5	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g
		霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)	5.60	6.26	7.22	8.80	9.46	
对比例6	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g
		霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)	4.26	4.82	5.76	6.82	7.36	
对比例7	微生物 限度	细菌数	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	< 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g	> 10 <sup>4</sup> cfu/g
		霉菌和 酵母数	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	< 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g	> 10 <sup>2</sup> cfu/g
	吸湿百分率 (%)	5.80	6.44	7.58	9.30	10.06	

[0092] 由上表可知,本发明实施例2制得的珍黄胃片具有较佳的稳定性,长期储藏12个月,微生物限度检测结果符合药典要求,细菌数<10<sup>4</sup>cfu/g,霉菌和酵母数<10<sup>2</sup>cfu/g,同时耐吸湿性较佳,长期储藏12月,吸湿百分率仅增加0.42%,表明采用本发明处方及其工艺制得的珍黄胃片稳定性佳。由对比例1-5可知,处方成分的改变对珍黄胃片的稳定性具有重要的影响,仅且当由海藻酸和明胶衍生物组成的协同剂与轻质氧化镁组合使用,可显著提高片剂的长期储藏稳定性。由对比例6和7可知,采用传统的工艺直接将配方中的物料一次性进行制粒,压片,或采用湿法制粒压片工艺进行片剂的制备,均不能改善片剂的稳定性,尤其以湿法制粒压片工艺制得的片剂稳定性最差。以上结果表明,采用本发明的处方及其工艺制得的珍黄胃片在不包衣的前提下,仍保持较佳的稳定性,取得了意料不到的技术效果。

[0093] 以上仅是本发明的优选实施方式,应当指出的是,上述优选实施方式不应视为对本发明的限制,本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明的精神和范围内,还可以做出若干改进和润饰,这些改

---

进和润饰也应视为本发明的保护范围。