

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510119753.5

[51] Int. Cl.

A61K 36/484 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006年6月21日

[11] 公开号 CN 1788747A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 11/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.11.4

[21] 申请号 200510119753.5

[30] 优先权

[32] 2004.11.5 [33] CN [31] 200410081236.9

[71] 申请人 贵阳云岩西创药物科技开发有限公司

地址 550001 贵州省贵阳市延安东路3号智
诚大厦A-12楼

[72] 发明人 周霞

[74] 专利代理机构 贵阳中新专利商标事务所

代理人 郭防

权利要求书2页 说明书13页

[54] 发明名称

复方甘草药物制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明是一种复方甘草药物制剂及其制备方法，它是用甘草流浸膏、复方樟脑酊和愈创木酚甘油醚加适量辅料制成各种口服制剂；与现有技术相比，本申请人将本方制成深受老少皆宜的流体或半流体口服凝胶、包衣片剂、胶囊或滴丸，老人小儿十分愿意服用，减少了服用的麻烦，不仅美味可口，而且生物利用度高、用于气管炎、咽喉炎及支气管哮喘等疾病的治疗、作用良好，丰富了剂型品种，市场前景十分广阔；本发明提供的药物制剂的制备工艺、使用的辅料种类及用量、比例等；保证其科学、合理、可行；得到的制剂具有有效的治疗效果。

1、一种复方甘草药物制剂，其特征在于：它是由甘草流浸膏 100~150ml、复方樟脑酊 150~200ml 和愈创木酚甘油醚 3~8g 加适量辅料制成的口服凝胶剂、分散片剂、软胶囊剂、口崩片剂、微丸剂、滴丸剂、胶囊剂或片剂。

2、按照权利要求 1 所述的复方甘草药物制剂，其特征在于：它是用甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml 和愈创木酚甘油醚 5g 加适量辅料制成口服凝胶剂、滴丸剂、胶囊剂、片剂、分散片剂、软胶囊剂、口崩片剂或微丸剂。

3、如权利要求 1 或 2 所述复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：按质量百分比，将 0.6%卡帕型卡拉胶、0.2%酰胺化低酯果胶、8%蔗糖，放入冷水中，搅拌，使之分散，浸泡 20~30min，使基质充分吸水溶胀，然后搅拌、加热，过滤；取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚加入基质溶液，混合均匀，加入浓氨溶液和碳酸氢钠，调 pH8.0~9.0，迅速加入到已消毒容器中，封口，迅速降温至 30℃左右，冷凝，干燥，即得凝胶剂。

4、如权利要求 1 或 2 所述复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：凝胶剂这样制备：按质量百分比，以 0.3~0.5%琼脂作为增稠剂和稳定剂，加入适量液体葡萄糖和蒸馏水，搅匀，加入甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚和适量甜菊甙，混合均匀，加入到已消毒容器中，封口，即得。

5、如权利要求 1 或 2 所述的复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚，混匀，加入碳酸氢钠调 pH 值 8.0~9.0，以聚乙二醇 4000 为基质，按照药物：基质=1:2 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 6.0mm 的滴管，滴制温度 70℃、滴速为 25~35d/min、滴距为 4cm，滴入 120cm 长的冷却柱中，再以甲基硅油为冷却液，冷却，制丸，即得滴丸制剂。

6、如权利要求 1 或 2 所述的复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：取甘草流浸膏、愈创木酚甘油醚，加入与药物比例为 1:3 的可压性淀粉、与药物比例为 1:3 的交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀，用 3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材，通过 2 号筛制粒，在 50~60℃鼓风干燥，干粒再过 3 号筛整粒，加入与药物比例为 1:1.5 的羧甲基淀粉钠，混合，喷入复方樟脑酊，压片，然后包衣，欧巴代 2 为包衣材料，包衣采用顶喷法：喷嘴直径 1mm，流化风量 100m³/h，进风温度 50℃，床体温度 30℃，雾化压力 0.15MPa，喷液速率 8mL/min，即得片剂。

7、如权利要求 1 或 2 所述的复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：取

甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚，加入与药物比例为1:3的可压性淀粉、与药物比例为1:3的微晶纤维素，混合均匀，用3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材，通过2号筛制粒，在50~60℃鼓风干燥，干粒再过3号筛整粒，装胶囊，即得胶囊制剂。

8、如权利要求1或2所述复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚，按药物：基质=1:1.2，加入大豆油、大豆卵磷脂的混合基质，加热熔融，混匀，得软胶囊内容物；胶液的制备：以明胶：甘油：水=1:0.5:0.7，取明胶加适量蒸馏水使其吸水膨胀，另将甘油及余下的水置煮胶锅中加热至70~80℃，混合均匀，加入膨胀的明胶搅拌，使之熔融成均匀的胶液，于70℃保温1~2小时，静置，除去上浮泡沫，用布袋滤过，于软胶囊机中压制成软胶囊，置滚桶干燥机中定型，整丸，干燥，即得软胶囊。

9、如权利要求1或2所述复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：取甘草流浸膏、愈创木酚甘油醚，加入与药物比例为3:2的枸橼酸，混合均匀，加入无水乙醇作润湿剂制软材，过24目筛制得湿颗粒，随即投入转速为80~100r/min的半自动包衣制粒机中，制备10~12小时，并置于40℃烘箱中干燥后，喷入复方樟脑酊，取出，包衣，包衣过程中：流化风量： $125\sim 135\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ 、进风温度：55℃、物料温度：45℃、雾化压力：0.2Mpa、喷嘴直径：1.4mm、喷液速率： $10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、出风温度：35℃；包衣，干燥，即得微丸剂。

10、如权利要求1或2所述复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：取甘草流浸膏，干燥粉碎成细粉，与愈创木酚甘油醚、磷酸氢钙、交联聚乙烯吡咯烷酮按1:1.5:1.2的比例混匀，再按上述药物：辅料按2:1加入低取代羟丙基纤维素混和均匀，过5号筛，用5%PVP醇溶液作润湿剂制软材，过2号筛制粒，60℃烘干，2号筛整粒，同时按药物：辅料比例为1:1加入甜菊素，喷入复方樟脑酊，压制成片，即得分散片。

11、如权利要求1或2所述复方甘草药物制剂的制备方法，其特征在于：

取甘草流浸膏、干燥粉碎成细粉，与愈创木酚甘油醚，8%交联聚维酮、4.5%微晶纤维素、4%枸橼酸、3%碳酸氢钠，适量甘露醇混匀，喷入复方樟脑酊，压制成片，即得口腔崩解片。

12、如权利要求1或2所述复方甘草药物制剂，其特征在于：复方樟脑酊是这样制备的：取苯甲酸5g、樟脑3g、八角茴香油3ml，加入浓度为56%乙醇900ml溶解后，缓缓加入阿片酊50ml与56%乙醇3ml，使全量成1000ml，搅匀，滤过，即得。

复方甘草药物制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种复方甘草药物制剂及其制备方法，属于药物的技术领域。

技术背景

复方甘草合剂，亦称布朗氏合剂(Brownmixture)，主要由甘草流浸膏、樟脑、阿片酊、苯甲酸、八角茴香油、酒石酸锑钾等组成，为粘膜保护性镇咳药，能减轻咽部粘膜的刺激，并有缓合胃肠平滑肌痉挛作用，主要用于气管炎、咽喉炎及支气管哮喘等，该制剂为混悬型，属非均相分散体系，故通常加甘油作助悬剂。许多药学工作者对其做了大量的研究，但是鉴于酒石酸锑钾的毒性问题，上世纪90年代初酒石酸锑钾被取消了药用规格，同时中国药典（1995年版）已删除了该品种。为此，1999年国家药品安全监管司组织开展了对复方甘草合剂的再评价工作。根据再评价结果，自2004年7月1日将复方甘草合剂更名为“复方甘草口服溶液”，处方更改为甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚；其中甘草流浸膏为保护性祛痰剂；复方樟脑酊为镇咳药；愈创木酚甘油醚为祛痰止咳剂，并有一定的防腐作用；研究表明，调整后的处方将樟脑、阿片酊、苯甲酸、八角茴香油合并制作为复方樟脑酊，同时增加了其用量，并新增了愈创木酚甘油醚，镇咳与祛痰作用确实比原处方好；处方虽然增加致依赖性物质的含量，但产生身体依赖性的潜力很小，临床应用是安全的；愈创木酚甘油醚不影响复方甘草合剂用药的安全性，既保持了有效祛痰效能，又降低了出现毒副作用的可能性。但是为防止甘草流浸膏中的有效成分甘草甜素在酸性环境下析出甘草酸沉淀，复方甘草口服溶液加入浓氨水调节pH值，浓氨水有较强的臭味，对咽喉部粘膜也有刺激作用，易引起呕吐、恶心等不良反应，而且口服液易沉淀、发霉变质、使用不便；而中国专利公报中公开的专利申请号为“96100065”，名称为“小儿消炎止咳灵及制取工艺”的申请，使用了磺胺嘧啶，副作用较大，能造成泌尿系统损害、过敏反应、造血系统反应中偶见白细胞减少、粒细胞缺乏等、肝脏功能损害、胃肠道反应中如恶心、呕吐等；现有的这些品种、剂型都不是适合儿童、老年人等吞咽功能不好的患者用药特点的剂型品种，患者使用现有产品有一定困难、不乐意接受。鉴于实际生活中气管炎、咽喉炎及支气管哮喘是老人儿童的常见病、多发病，他们对普通剂型的

接受能力差，药物的外观、口感直接影响药物的应用和疗效，选择合适的处方控制疾病及适宜服用的剂型是研究开发的着手点，开发一种市场前景广阔、老人儿童乐于接受的生物利用度高、药效强、分剂量准确、便于服用的理想新剂型是十分必要的。

发明内容

本发明的目的在于：提供一种复方甘草药物制剂及其制备方法；本发明针对现有技术，将本方制成深受老少皆宜的流体或半流体型或果冻型口服凝胶、滴丸剂、胶囊剂、片剂、分散片、口崩片、软胶囊剂、微丸剂，老人小儿十分愿意服用，减少了服用的麻烦，不仅美味可口，而且治疗作用良好，丰富了剂型品种，市场前景十分广阔；将本方制成包衣片剂、滴丸、胶囊，可以掩盖不良气味，挥发性成分复方樟脑酊稳定，口感良好；将本方制成分散片、口崩片、软胶囊、微丸剂，具有服用方便，释药稳定，生物利用度高，局部刺激性小，崩解溶散性优，疗效发挥快等优点，同时携带运输方便；外观美，口感佳，患者易于接受。本申请人选择了合理可行的基质和工艺，质量可控，疗效肯定。

本发明是这样构成的：它是由甘草流浸膏 100~150ml、复方樟脑酊 150~200ml、愈创木酚甘油醚 3~8g，加适量辅料制成口服凝胶剂、分散片剂、软胶囊剂、口崩片剂、微丸剂、滴丸剂、胶囊剂或片剂。准确的说：它是主要用甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g，加适量辅料制成口服凝胶剂、滴丸剂、胶囊剂、片剂、分散片剂、软胶囊剂、口崩片剂、微丸剂。

凝胶剂是这样制备：按质量百分比，将 0.6%卡帕型卡拉胶、0.2%酰胺化低酯果胶、8%蔗糖，放入冷水中，搅拌，使之分散，浸泡 20~30min，使基质充分吸水溶胀，然后搅拌、加热，过滤；取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚加入基质溶液，混合均匀，加入浓氨溶液和碳酸氢钠，调 pH8.0~9.0，迅速加入到已消毒容器中，封口，迅速降温至 30℃左右，冷凝，干燥，即得凝胶剂。

凝胶剂还可以这样制备：按质量百分比，以 0.3~0.5%琼脂作为增稠剂和稳定剂，加入适量液体葡萄糖和蒸馏水，搅匀，加入甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚和适量甜菊甙，混合均匀，加入到已消毒容器中，封口，即得。

滴丸剂这样制备的：取上述处方量甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚，混匀，加入碳酸氢钠调 pH 值 8.0~9.0，以聚乙二醇 4000 为基质，按照药物：基质=1:2 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 6.0mm 的滴管，滴制温度 70℃、滴速为 25~35d/min、滴距为 4cm，滴入 120cm 长的冷却柱中，再以甲基硅油为冷却液，冷却，制丸，即得滴丸制剂。

片剂这样制备的：取上述处方量甘草流浸膏、愈创木酚甘油醚，加入与药

物比例为1:3的可压性淀粉、与药物比例为1:3的交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀,用3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,通过2号筛制粒,在50~60℃鼓风干燥,干粒再过3号筛整粒,加入与药物比例为1:1.5的羧甲基淀粉钠,混合,喷入复方樟脑酊,压片,然后包衣,欧巴代 2为包衣材料,包衣采用顶喷法:喷嘴直径1mm,流化风量100m³/h,进风温度50℃,床体温度30℃,雾化压力0.15MPa,喷液速率8mL/min,即得片剂。

胶囊剂这样制备的:取上述处方量甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚,加入与药物比例为1:3的可压性淀粉、与药物比例为1:3的微晶纤维素,混合均匀,用3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,通过2号筛制粒,在50~60℃鼓风干燥,干粒再过3号筛整粒,装胶囊,即得胶囊制剂。

软胶囊剂这样制备的:取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚,按药物:基质=1:1.2,加入大豆油、大豆卵磷脂的混合基质,加热熔融,混匀,得软胶囊内容物;胶液的制备:以明胶:甘油:水=1:0.5:0.7,取明胶加适量蒸馏水使其吸水膨胀,另将甘油及余下的水置煮胶锅中加热至70~80℃,混合均匀,加入膨胀的明胶搅拌,使之熔融成均匀的胶液,于70℃保温1~2小时,静置,除去上浮泡沫,用布袋滤过,于软胶囊机中压制成软胶囊,置滚桶干燥机中定型,整丸,干燥,即得软胶囊。

微丸剂这样制备的:取甘草流浸膏、愈创木酚甘油醚,加入与药物比例为3:2的枸橼酸,混合均匀,加入无水乙醇作润湿剂制软材,过24目筛制得湿颗粒,随即投入转速为80~100r/min的半自动包衣制粒机中,制备10~12小时,并置于40℃烘箱中干燥后,喷入复方樟脑酊,取出,包衣,包衣过程中:流化风量:125~135m³·h⁻¹、进风温度:55℃、物料温度:45℃、雾化压力:0.2Mpa、喷嘴直径:1.4mm、喷液速率:10mL·min⁻¹、出风温度:35℃;包衣,干燥,即得微丸剂。

分散片这样制备的:取甘草流浸膏,干燥粉碎成细粉,与愈创木酚甘油醚、磷酸氢钙、交联聚乙烯吡咯烷酮按1:1.5:1.2的比例混匀,再按上述药物:辅料按2:1加入低取代羟丙基纤维素混和均匀,过5号筛,用5%PVP醇溶液作润湿剂制软材,过2号筛制粒,60℃烘干,2号筛整粒,同时按药物:辅料比例为1:1加入甜菊素,喷入复方樟脑酊,压制成片,即得分散片。

口腔崩解片这样制备的:取甘草流浸膏、干燥粉碎成细粉,与愈创木酚甘油醚,8%交联聚维酮、4.5%微晶纤维素、4%枸橼酸、3%碳酸氢钠,适量甘露醇混匀,喷入复方樟脑酊,压制成片,即得口腔崩解片。

复方樟脑酊是这样制备的:取苯甲酸5g、樟脑3g、八角茴香油3ml,加入浓度为56%乙醇900ml溶解后,缓缓加入阿片酊50ml与56%乙醇3ml,使全量成

1000ml，搅匀，滤过，即得。

与现有技术相比，本发明提供的产品制剂能减轻咽部粘膜的刺激，并有缓和胃肠平滑肌痉挛作用，主要用于对气管炎、咽喉炎及支气管哮喘等疾病的治疗，本申请人将本方制成深受老少皆宜的流体型或果冻型口服凝胶、包衣片剂、胶囊、滴丸、微丸、软胶囊、分散片、口崩片，老人小儿十分愿意服用，减少了服用的麻烦，不仅美味可口，而且生物利用度高、用于气管炎、咽喉炎及支气管哮喘等疾病的治疗、作用良好，丰富了剂型品种，市场前景十分广阔。

本申请人在研制果冻型凝胶剂的过程中发现，甘草流浸膏中的有效成分甘草甜素在酸性环境下析出甘草酸沉淀，pH值需要在8~9，如果加入浓氨水调节pH值，浓氨水有较强的臭味，对咽喉部粘膜也有刺激作用，易引起呕吐、恶心等不良反应，故改用无不良气味、不刺激咽喉的碳酸氢钠调节pH值；但是大量凝胶基质碱性条件的稳定性差，本申请人采用耐碱的卡帕型卡拉胶，但是其持水性差，易脱水收缩，加入酰胺化低酯果胶虽然改善了持水性，却使凝胶变浑浊；加入阿欧塔卡拉胶，虽然脆性适中，但是透明度差；加入蔗糖改善透明度，但是蔗糖量大，口感甜腻，蔗糖量少，作用不明显；为此，我们进行了一系列实验，最终采用0.6%卡帕型卡拉胶、0.2%酰胺化低酯果胶、8%蔗糖的复配基质制得的产品口感、凝胶强度、透明度良好；

在研制流体或半流体型凝胶过程中，我们尝试了多种功能胶，最后发现以0.3—0.5%琼脂作为增稠剂和稳定剂的时候，凝胶的粘度适中，稳定性良好，因此，选择0.3—0.5%琼脂作为流体或半流体型凝胶的增稠剂和稳定剂；

本申请人在研制滴丸的过程中发现，本产品很难成型，最终采用药物：基质=1:3的重量比例加入聚乙二醇4000，混匀，采用内径为4.0mm、外径为6.0mm的滴管，滴制温度70℃、滴速为25~35d/min、滴距为4cm，滴入120cm长的冷却柱才制得理想的滴丸；

本申请人在研制片剂过程中发现，由于复方樟脑酊易挥发，必须进行包衣才能保持成分的稳定；

本申请人在研制软胶囊时发现，发现软胶囊内容物基质的选择、胶液的制备以及辅料的种类与用量都会影响到软胶囊制剂的质量，为此，本申请人经过大量实验考查了软胶囊内容物的基质和胶液辅料及用量的选择；经考查发现，药物：基质=1:1.2，加入大豆油、大豆卵磷脂的混合基质，能使物料与基质混合均匀，不分层，同时粘度、流动性都较好；在胶囊壳配方筛选中，发现采用明胶：甘油：水=1:0.5:0.7柔软性、弹性、韧性、成膜性都较好；

在研制分散片过程中，发现崩解剂的种类及用量对制剂的质量影响最大，

为此，经过大量实验发现，采用交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素的崩解时间、片剂的硬度较佳；

为保证其工艺的科学、合理、可行，得到的制剂具有有效的治疗效果，本申请人进行了如下一系列实验。

实验例 1：成型工艺研究

1.1 凝胶剂（果冻型凝胶）

甘草流浸膏中的有效成分甘草甜素在酸性环境下析出甘草酸沉淀，pH 值需要在 8~9。在此 pH 值的条件下，采用不同种类的基质制备凝胶，观察凝胶效果及口感，将制备好的胶液倒入果冻杯中，密封，杀菌（85℃，30m：n），冷却，分别进行常温、低温贮藏，将析出的液体倒出，称量凝胶减轻的重量，每 5d 一次，测定一个月，取平均值，计算脱液收缩率，脱液收缩率% = 析出的液体量 / 凝胶总质量 × 100%。

1.1.1 凝胶效果

凝胶效果表

种类	用量%	pH8.0	pH8.5	pH9.0
明胶	0.6	韧性差	韧性差	韧性差
卡帕型卡拉胶	0.6	脆性大, 易收缩	脆性大, 易收缩	脆性大, 易收缩
魔芋胶	0.6	不凝胶	不凝胶	口感涩
槐豆胶	0.6	不凝胶	不凝胶	不凝胶

结果表明：pH 大于 9.0 的凝胶口感咸涩；明胶在碱性环境中易将解，凝胶强度急剧下降；卡帕型卡拉胶耐碱，但是脆性很大，易脱液收缩；魔芋胶需要在 pH 大于 9.0 的条件下水解掉乙酰基，才能形成凝胶，口感咸涩；槐豆胶单独无法形成凝胶；为增强卡帕型卡拉胶的持水性，并且为达到协同互相作用，需要进行基质复配。

1.1.2 脱液收缩率及透明度提高率

卡帕型卡拉胶%	酰胺化低酯果胶%	蔗糖%	脱液收缩率%	透明度提高率%	口感
0.6			7.98	—	微苦
0.6	0.2		4.87	—10.2	微苦
0.6		8	7.88	10.25	适中
0.6	0.2	8	4.67	10.17	适中
0.7	0.1		5.64	—10.1	微苦
0.7		6	7.56	5.42	适中
0.7	0.1	6	5.53	5.38	适中

0.8	0.2		4.90	-10.33	微苦
0.8		9	8.11	10.23	过甜
0.8	0.2	9	4.91	10.30	过甜

结果表明：卡帕型卡拉胶形成的凝胶强而脆，口感弹性不足，加入持水性良好的酰胺化低酯果胶可以降低脆性，提高弹性，降低脱液收缩率，但是透明度差；添加高固形物蔗糖可提高透明度，但最佳的复配条件为0.6%卡帕型卡拉胶、0.2%酰胺化低酯果胶、8%蔗糖。

1.2 凝胶剂（流体或半流体型）

1.2.1 种类筛选

我们筛选了凝胶剂—卡波姆、琼脂、明胶、壳聚糖、西黄芪胶与药物配伍的效果，结果显示，琼脂与复方甘草组方配伍的制剂粘度最适中。

种类	用量	粘度
明胶	0.5%	粘度过大
卡波姆	0.5%	粘度过大
琼脂	0.5%	粘度适中
壳聚糖	0.5%	粘度过小
西黄芪胶	0.5%	粘度过小

1.2.2 用量筛选我们考察了以下琼脂用量的制剂粘度和稳定性，结果显示，0.3%—0.5%的琼脂与复方甘草组方配伍的制剂稳定性最好。

用量	粘度	光照10天后的性状
0.1%	粘度过小	液化
0.3%	粘度适中	无变化
0.5%	粘度适中	无变化
0.8%	粘度适中	部分干涸
1%	粘度过大	干涸

1.3 片剂包衣工艺

复方樟脑酊易挥发，为了保持制剂的稳定性，我们对片剂进行包衣。

组别	进风温度℃	喷雾压力 Mpa	喷液速率 mL/min	包衣效果
1	45	0.18	8	一般,有许多黏连
2	45	0.18	10	较好,有很少量黏连
3	45	0.15	8	一般,有许多黏连
4	45	0.15	10	较好,有很少量黏连
5	50	0.18	8	较好,有很少量黏连
6	50	0.18	10	一般,有许多黏连
7	50	0.15	8	良好,之间不黏连

8 50 0.15 10 较好,有少量黏连
结果表明,最佳工艺为进风温度 50℃,雾化压力 0.15MPa,喷液速率 8mL/min。

1.4 微丸包衣工艺

复方樟脑酊易挥发,为了保持制剂的稳定性,我们进行包衣条件摸索。

组别	进风温度℃	喷雾压力 Mpa	喷液速率 mL/min	包衣效果
1	50	0.15	10	较好,微丸有少量黏连
2	50	0.15	15	较好,微丸有少量黏连
3	50	0.20	10	一般,有许多黏连
4	50	0.20	15	一般,有许多黏连
5	55	0.15	10	较好,微丸有少量黏连
6	55	0.15	15	一般,有许多黏连
7	55	0.20	10	良好,微丸之间不黏连
8	55	0.20	15	一般,有许多黏连

结果表明,最佳工艺为进风温度 55℃,雾化压力 0.2MPa,喷液速度 10mL/min。

1.5 滴丸制备工艺

1.5.1 药物与基质的配比

药物与基质(聚乙二醇 4000)配比

药物与基质配比	融合情况	稠度	滴制情况
1:1	难	稠	难
1:2	易	适中	易
1:3	易	适中	易
1:4	易	适中	易

从上表可知药物与基质比例在 1:2~4 之间,均可成型,但是为了尽量少使用辅料,我们确定药物与基质比例为 1:2。

1.5.2 冷却剂及冷却方式选择

冷却剂及冷却方式选择:以甲基硅油、液体石蜡为冷却剂,药物与基质按 1:2 比例混匀后滴制。滴制条件:(80±2)℃保温滴制,滴口内径为 4.0mm,外径 6.0mm。冷却剂温度采用梯度或非梯度方式,梯度冷却温度分布为:40℃~50℃,10℃~30℃,0℃~4℃(3 个温度平均分割冷却柱的长度),非梯度冷却为 0℃~10℃。滴速为 20~30 滴/min。评价指标:滴丸的圆整度(滴丸最短径/最长径>0.8)合格率。

组别	冷却剂	冷却柱高度/cm	圆整度	合格率/%
1	甲基硅油	120	91.2	90.2
2	甲基硅油	140	85.7	80.3
3	液体石蜡	120	76.9	78.8

4	液体石蜡	140	75.8	72.4
---	------	-----	------	------

从上述表格可以看出，使用甲基硅油和液体石蜡均可以使滴丸成型，但是相比之下，使用甲基硅油时，滴丸的合格率较高，因此确定最优的冷却剂选用甲基硅油。

1.5.3 滴距、滴速、温度的选择

滴距、滴速、温度的选择：滴口的内外径固定为 4.1, 6.1mm。评价指标：丸重合格率按《中华人民共和国药典》2000 年版一部质量差异要求：符合±7.5% 之内。

组别	温度/°C	滴距/cm	滴速/(d·min ⁻¹)	丸重合格率/%
1	80	4	15~25	78.6
2	80	6	25~35	85.7
3	80	10	35~55	81.9
4	70	4	25~35	96.5
5	70	6	35~55	91.3
6	70	10	15~25	93.2
7	60	4	35~55	91.4
8	60	6	15~25	95.5
9	60	10	25~35	87.1

结果表明，本发明制剂滴丸的最佳条件：以聚乙二醇 4000 为基质，按照药物：基质=1:3 的重量比例加入聚乙二醇 4000，混匀，采用内径为 4.0mm、外径为 6.0mm 的滴管，滴制温度 70°C、滴速为 25~35d/min、滴距为 4cm，滴入 120cm 长的冷却柱中，再以甲基硅油为冷却液制丸。

1.6 软胶囊工艺考查

1.6.1 基质用量考查

基质用量考查表

药物量 (g) : 基质 (g)	药液质量
1: 1	粘度大, 流动性差
1: 1.2	粘度、流动性均好
1: 2	粘度差, 流动性大

从上述表格可以看出，基质用量为药物的 1.2 倍时，药液的粘度、流动性均较好，利于软胶囊的成型，因此确定最优的基质用量为药物量的 1.2 倍。

1.6.2 胶囊壳配方筛选

按表所示比例配料，放入 500ml 抽滤瓶中，65 水浴溶化，自动搅拌化胶，同时抽真空，真空度 0.095Mpa 左右，经 5 小时后保温放置 1 小时，过滤胶液，

取一部分胶液测定粘度及其它性能，一部分胶液在铁板上均匀铺成一薄层，放置于次日观察胶皮性能再作评价，将各指标的考查结果由好到差依次用“+++”、“++”、“+”、“-”表示，结果见下表。

胶皮配料筛选表

配方	粘度 (Mpa·s)	柔软性	弹性	韧性	综合评价
1 明胶: 甘油: 水 1: 0.3: 1	3.65	--	-	+	差
2 明胶: 甘油: 水 1: 0.5: 0.7	3.34	+	++	+++	很好
3 明胶: 甘油: 水 1: 0.7: 0.5	3.58	+	++	+	一般
4 明胶: 甘油: 山梨醇: 水 1: 0.3: 0.1: 1	3.51	--	+	++	差
5 明胶: 甘油: 山梨醇: 水 1: 0.3: 0.1: 0.7	3.48	-	+	+	一般
6 明胶: 甘油: 山梨醇: 水 1: 0.3: 0.1: 0.5	3.53	-	+	+	一般
7 明胶: 甘油: 山梨醇: 水 1: 0.5: 0.1: 1	3.42	+	+	+	较好
8 明胶: 甘油: 山梨醇: 水 1: 0.5: 0.1: 0.7	3.29	+	++	+++	很好
9 明胶: 甘油: 山梨醇: 水 1: 0.7: 0.1: 0.7	3.57	+	+	++	较好
10 明胶: 阿拉伯胶: 甘油: 山梨醇: 水 0.85: 0.15: 0.5: 0.1: 1	3.48	+	+	+	一般
11 明胶: 阿拉伯胶: 甘油: 山梨醇: 水 0.85: 0.15: 0.5: 0.1: 0.7	3.28	+	+	++	很好
12 明胶: 阿拉伯胶: 甘油: 山梨醇: 水 0.85: 0.15: 0.5: 0.1: 0.5	3.39	+	-	+	较好

经筛选，综合评价，配方 2、8、11 所制得的胶片质量好，考虑到填充物料的特点及尽量减少辅料用量，选择配方 2，即明胶: 甘油: 水 1: 0.5: 0.7。

1.7 口崩片崩解剂筛选

崩解剂筛选表

处方	微晶纤维素 (%)	交联聚维酮 (%)	羟丙基纤维素 (%)	崩解时间 (s)
1	4	8	0	12
2	4	8	1	10

3	4.5	8	2	6
4	4.5	8	0	5
5	5	8	1	7
6	5	8	2	8

1.8 分散片崩解剂筛选:

分散片中影响制剂质量的一个主要指标就是分散均匀性,即样品在3min内完全崩解并分散均匀。而影响样品分散均匀性的主要是崩解剂的种类和用量,为此本发明人对崩解剂进行筛选结果如下。

药膏 (g)	交联聚乙烯吡咯烷酮	低取代羟丙基纤维素	羧甲基淀粉钠	崩解时间 (min)
10	15	-	-	3.0
10	-	15	-	3.7
10	-	-	15	3.5
10	12	5	-	2.3
10	-	12	5	3.4
10	12	-	5	2.8
10	12	5	5	2.3

从上面的试验结果可以看出,当选用交联聚乙烯吡咯烷酮为药膏的1.2倍,低取代羟丙基纤维素为药膏的0.5倍时崩解效果最理想,因此我们把这作为最优条件组合。

实验例 2: 对实验性咳嗽的镇咳作用的药效学实验

2.1 对小鼠氨水引咳法的镇咳作用

对小鼠氨水引咳法的镇咳作用:取小鼠105只,雌雄各半,随机分为7组,即模型组(H₂O)、阳性药对照组(可待因)、治疗A组(本发明凝胶剂)、治疗B组(本发明片剂)、治疗C组(本发明滴丸剂)、治疗D组(本发明分散片剂)、治疗E组(复方甘草口服液)。每组15只。灌胃给药,给药后1h,将1只小鼠置于容积为1L的玻璃钟罩内,其内放一棉球,用1ml注射器每次吸25%~28%氨水0.2ml注入棉球上,各组动物随机交替进行实验,观察并记录小鼠咳嗽的潜伏期及3min内的咳嗽次数。

对小鼠氨水引咳的镇咳作用

组别	给药剂量(mg/kg)	n	潜伏期(s)	3min内咳嗽次数
模型组	—	15	21.6±12.4	118.5±18.2
阳性对照组	10	15	30.7±14.3	85.8±17.4
治疗A组	10	15	33.2±10.2	81.6±12.5
治疗B组	10	15	33.9±21.1	81.8±23.6

治疗C组	10	15	34.2±18.5	80.5±17.5
治疗D组	10	15	35.1±19.6	79.4±25.1
治疗E组	10	15	32.9±10.0	82.0±11.7

2.2对豚鼠丙烯醛引咳法的镇咳作用

取对丙烯醛敏感的豚鼠70只,雌雄各半,随机分为7组,即模型组(H₂O)、阳性药对照组(可待因)、治疗A组(本发明凝胶剂)、治疗B组(本发明滴丸剂)、治疗C组(本发明滴丸剂)、治疗D组(本发明分散片剂)、治疗E组(复方甘草口服液)。每组动物给药量为3.5ml/250g灌胃。对照组给蒸馏水3.5ml/250g灌胃。给药后1h,将给药组与空白对照组豚鼠各1只,置入容积为8L的密闭钟罩内,由底部注入预先制备的丙烯醛8ml(气体),观察各鼠在5min内咳嗽次数。

对豚鼠丙烯醛引咳的镇咳作用

组别	n	5min内咳嗽次数
模型组	10	30.6±10.2
阳性对照组	10	15.0±7.4
治疗A组	10	14.0±1.9
治疗B组	10	14.2±4.6
治疗C组	10	13.8±2.6
治疗D组	10	13.5±3.1
治疗E组	10	15.2±2.3

结果表明,本发明制剂能有效地抑制小鼠由氨水刺激引起的咳嗽和抑制豚鼠由丙烯醛及电刺激引起的实验性咳嗽,且效果好于复方甘草口服液。

具体的实施方式

本发明的实施例1:甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g

按质量百分比,将0.6%卡帕型卡拉胶、0.2%酰胺化低酯果胶、8%蔗糖,放入冷水中,搅拌,使之分散,浸泡20~30min,使基质充分吸水溶胀,然后搅拌、加热,过滤;取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚加入基质溶液,混合均匀,加入碳酸氢钠,调pH8.0~9.0,迅速加入到已消毒容器中,封口,杀菌,迅速降温至30℃左右,冷凝,干燥,即得凝胶剂,本产品口服、一日三次、每次2袋、每袋15g。

本发明的实施例2:甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g

取上述处方量甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚,混匀,加入碳酸氢钠调 pH 值 8.0~9.0,以聚乙二醇 4000 为基质,按照药物:基质=1:2 的重量比例加入聚乙二醇 4000,混匀,采用内径为 4.0mm、外径为 6.0mm 的滴管,滴制温度 70℃、滴速为 25~35d/min、滴距为 4cm,滴入 120cm 长的冷却柱中,再以甲基硅油为冷却液,冷却,制丸,即得滴丸制剂。

本发明的实施例 3: 甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g

取上述处方量甘草流浸膏、愈创木酚甘油醚,加入与药物比例为 1:3 的可压性淀粉、与药物比例为 1:3 的交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀,用 3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,通过 2 号筛制粒,在 50~60℃鼓风干燥,干粒再过 3 号筛整粒,加入与药物比例为 1:1.5 的羧甲基淀粉钠,混合,喷入复方樟脑酊,压片,然后包衣,欧巴代 2 为包衣材料,包衣采用顶喷法:喷嘴直径 1mm,流化风量 100m³/h,进风温度 50℃,床体温度 30℃,雾化压力 0.15MPa,喷液速率 8mL/min,即得片剂。

本发明的实施例 4: 甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g

取上述处方量甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚,加入与药物比例为 1:3 的可压性淀粉、与药物比例为 1:3 的微晶纤维素,混合均匀,用 3%聚乙烯吡咯烷酮水溶液制成软材,通过 2 号筛制粒,在 50~60℃鼓风干燥,干粒再过 3 号筛整粒,装胶囊,即得胶囊制剂。

本发明的实施例 5: 甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g

取甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚,按药物:基质=1:1.2,加入大豆油、大豆卵磷脂的混合基质,加热熔融,混匀,得软胶囊内容物;胶液的制备:以明胶:甘油:水=1:0.5:0.7,取明胶加适量蒸馏水使其吸水膨胀,另将甘油及余下的水置煮胶锅中加热至 70~80℃,混合均匀,加入膨胀的明胶搅拌,使之熔融成均匀的胶液,于 70℃保温 1~2 小时,静置,除去上浮泡沫,用布袋滤过,于软胶囊机中压制成软胶囊,置滚桶干燥机中定型,整丸,干燥,即得软胶囊。

本发明的实施例 6: 甘草流浸膏 120ml、复方樟脑酊 180ml、愈创木酚甘油醚 5g

取甘草流浸膏、愈创木酚甘油醚,加入与药物比例为 3:2 的枸橼酸,混合均匀,加入无水乙醇作润湿剂制软材,过 24 目筛制得湿颗粒,随即投入转速为 80~

100r/min的半自动包衣制粒机中，制备10~12小时，并置于40℃烘箱中干燥后，喷入复方樟脑酊，取出，包衣，包衣过程中：流化风量： $125\sim 135\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$ 、进风温度： 55°C 、物料温度： 45°C 、雾化压力： 0.2Mpa 、喷嘴直径： 1.4mm 、喷液速率： $10\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、出风温度： 35°C ；包衣，干燥，即得微丸剂。

本发明的实施例7：甘草流浸膏100ml、复方樟脑酊150ml、愈创木酚甘油醚3g

取甘草流浸膏，干燥粉碎成细粉，与愈创木酚甘油醚、磷酸氢钙、交联聚乙烯吡咯烷酮按1：1.5：1.2的比例混匀，再按上述药物：辅料按2：1加入低取代羟丙基纤维素混和均匀，过5号筛，用5%PVP醇溶液作润湿剂制软材，过2号筛制粒， 60°C 烘干，2号筛整粒，同时按药物：辅料比例为1：1加入甜菊素，喷入复方樟脑酊，压制成片，即得分散片。

本发明的实施例8：甘草流浸膏150ml、复方樟脑酊200ml、愈创木酚甘油醚8g

取甘草流浸膏、干燥粉碎成细粉，与愈创木酚甘油醚，8%交联聚维酮、4.5%微晶纤维素、4%枸橼酸、3%碳酸氢钠，适量甘露醇混匀，喷入复方樟脑酊，压制成片，即得口腔崩解片。

本发明的实施例9：甘草流浸膏150ml、复方樟脑酊200ml、愈创木酚甘油醚8g

取0.5%琼脂，加入适量液体葡萄糖和蒸馏水，搅匀，加入甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚和适量甜菊甙，混合均匀，加入到已消毒容器中，封口，即得凝胶剂。