

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/7048

A61K 35/78 A61K 9/20

A61P 9/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410022336.4

[43] 公开日 2005年1月12日

[11] 公开号 CN 1562060A

[22] 申请日 2004.4.19

[21] 申请号 200410022336.4

[71] 申请人 成都圣诺科技发展有限公司

地址 610041 四川省成都市高新区肖家河街
111号1-3-3

[72] 发明人 谢期林

权利要求书3页 说明书10页

[54] 发明名称 山楂叶总黄酮口腔崩解片及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种能够迅速崩解、释放和掩盖不良味道的山楂叶总黄酮口腔崩解片及制备方法，它包含治疗有效剂量的主药山楂叶总黄酮提取物和辅料，其中治疗有效剂量的主药山楂叶总黄酮为处方总重量的20%~60%，余量的辅料为可在口腔内迅速崩解释放药物的可药用赋形剂，所述的可药用赋形剂包括填充剂、崩解剂、泡腾剂、润滑剂和矫味剂，它是经原料的粉碎、称量、混合后直接压片或经原料粉碎、称量混合、制粒、压片工序制得成品，本发明具有活血化瘀，宣通心脉，理气舒络之功效，其吸收快，生物利用度高，服用方便，给一些吞服药物有障碍的老年人、婴幼儿及儿童，或取水不便的患者提供了便利。

ISSN 1008-4274

1、一种山楂叶总黄酮口腔崩解片，它包含治疗有效剂量的主药山楂叶总黄酮和辅料，其中：治疗有效剂量的主药山楂叶总黄酮用量为处方总重量的 20%~50%；余量的辅料为可在口腔内迅速崩解释放药物的可药用赋形剂。

2、如权利要求 1 所述的口腔崩解片，其特征在于：所述的山楂叶总黄酮由渗漉法、水提醇沉法、或树脂吸附提取法得到，其中：

A、渗漉法的具体工艺过程如下：

取山楂叶，粉碎成粗粉，加入乙醇均匀湿润并密闭放置后，再装入渗漉器内，加入乙醇至浸过药材面，浸渍 2~3 小时后，进行渗漉，收集漉液，减压回收乙醇至一定浓度，加等量水稀释后，加入石油醚除去色素，分出水层，用醋酸乙酯振摇提取，提取液减压回收醋酸乙酯并浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 80%。

B、水提醇沉法的具体工艺过程如下：

取山楂叶，粉碎，加入 5 倍量的水，0.4~0.6%的碱溶液，70~90℃加热并缓慢搅拌，提取 3 次。合并提取液，减压浓缩。浓缩液冷却后，加 95%乙醇至含醇量为 40~60%，冷藏静置后过滤，滤液蒸馏回收乙醇后，加热水稀释，静置过滤，滤液用醋酸乙酯振摇提取，提取液减压回收醋酸乙酯并浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 80%。

C、树脂吸附提取法的具体工艺过程如下：

取山楂叶，粉碎成粗粉，用热水或乙醇提取，将提取液减压浓缩至干，加水搅拌，静置过滤，滤液过大孔吸附树脂柱，以乙醇洗脱，减压回收乙

醇后，浓缩至干，得总黄酮。或用聚酰胺柱进一步纯化，得总黄酮。总黄酮含量大于 90%。

3、如权利要求 1 所述的口腔崩解片，其特征在于：所述的可药用赋形剂包括填充剂、崩解剂、泡腾剂、润滑剂和矫味剂，其中填充剂选自微晶纤维素和甘露醇或乳糖、山梨醇、木糖醇、蔗糖，其用量为处方总重量的 30~60%；崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代羟丙基纤维素，其用量为处方总重量的 5%~25%；泡腾剂选自碳酸氢钠或碳酸钠和枸橼酸或酒石酸，其用量为处方总重量的 0.1~5%；润滑剂为硬脂酸镁或微粉硅胶，其用量为处方总重量的 0.5~2%；矫味剂为甜味剂和香精，用量为处方总重量的 0.1~2%。

4、如权利要求 1 或 3 所述的口腔崩解片，其特征在于：所述的甜味剂选自阿斯巴甜、蔗糖素、A K 糖、糖精钠。

5、如权利要求 1 或 3 所述的口腔崩解片，其特征在于：所述的香精选自薄荷香精、樱桃香精、橘子香精、甜橙香精。

6、如权利要求 1 或 3 所述的口腔崩解片，它是经主药、辅料的粉碎、称量、混合后直接压片制得成品，具体工艺步骤如下：

步骤 1：将山楂叶总黄酮以及各种辅料分别粉碎，然后过 50~100 目筛，分别保存备用；

步骤 2：按处方量称取山楂叶总黄酮，按辅料配方中的配方称取各种辅料，并将其充分混合均匀；

步骤 3：将上述混合均匀的组分送入压片机，进行压片制得成品。

7、如权利要求1或3所述的口腔崩解片，包括原料粉碎、称量混合、制粒、压片工序，其特征在于：具体工艺步骤如下：

步骤1：将山楂叶总黄酮以及各种辅料分别粉碎，然后过50~100目筛，分别保存备用；

步骤2：按处方量称取山楂叶总黄酮，按辅料配方称取填充剂和部分量的崩解剂，并将其充分混合均匀；

步骤3：将上述均匀混合的组分，制粒，然后在60℃以下烘干，整粒；

步骤4：在上述颗粒中加入剩余量的崩解剂以及辅料配方中的其他辅料，充分混合均匀；

步骤5：将上述混合均匀的颗粒送入压片机，进行压片。

8、根据权利要求7所述的山楂叶总黄酮口腔崩解片的制备方法，其特征在于：所述的崩解剂的内加和外加的比例为20%~80%。

山楂叶总黄酮口腔崩解片及其制备方法

技术领域:

本发明涉及一种可在口腔中迅速崩解释放药物的具有活血化瘀，宣通心脉，理气舒络作用的山楂叶总黄酮口腔崩解片，本发明同时涉及该制剂的制备方法。

背景技术:

不同品种的山楂叶均含有丰富的黄酮类及其他生物活性成分。从山楂的叶子中提取的黄酮类化合物总称山楂叶总黄酮，已从中分离出三十余种单体，其制剂称“益心酮”。多年研究表明，山楂叶中的黄酮类化合物具有多方面的药理作用，对防治心血管病有良好的应用前景。

目前，山楂叶总黄酮提取物的口服药物剂型有片剂、胶囊、滴丸等，对心脑血管疾病具有广泛确切的治疗作用。该药一方面降低心肌耗氧量，一方面增加冠脉血流量、降低血液粘度，增加心肌营养性血液供应，对心肌缺血缺氧性心脏疾病有显著疗效；品可显著增加脑血流量，减少过氧化脂质的产生；长期服用益心酮对冠心病、心绞痛、心律失常、脑动脉硬化症、脑供血不足、脑血栓、老年性痴呆及各种脑损伤后遗症可产生积极的预防和治疗作用，受到了广大患者和医务人员的欢迎。

目前，尽管山楂叶总黄酮提取物现有各种口服药物剂型，现有剂型对吞咽有一定困难的老人和儿童来说使用也不是十分方便。例如：就常用作口服制剂的片剂和胶囊剂而言，许多吞咽能力较弱的老年人和儿童就不愿

意服用这些固体剂型，并抱怨药物难以吞咽或食道阻塞。就颗粒剂而言，除其吞咽困难外，它们还易滞留于口腔，从而在口内产生不快的感觉，同时在服用上述口服制剂时还需饮水，尤其是老人和儿童又需服用大量的水才得以克服吞咽困难的问题，但是，过多饮水又会影响老年人和儿童的夜间休息。因此，到目前为止，上述这些常规的口服剂型还不能被认为是老人和儿童最适合的剂型。

另外，现有山楂叶总黄酮制剂的工艺较为落后，山楂叶总黄酮提取物中的主要活性成分为难溶于水的总黄酮，所以这些制剂普遍存在溶出慢，生物利用度低的现象。

发明内容：

本发明的目的旨在解决上述口服剂型溶出缓慢，生物利用度低，不易吞咽的问题，提供一种能够迅速崩解、释放和掩盖不良味道的山楂叶总黄酮口腔崩解片及制备方法，从而达到提高山楂叶总黄酮口服制剂的易用性和方便性的目的。

本发明的技术方案如下：

一种山楂叶总黄酮口腔崩解片，它包含治疗有效剂量的主药山楂叶总黄酮和辅料，其中：疗有效剂量的主药山楂叶总黄酮用量为处方总重量的 20%~50%；余量的辅料为可在口腔内迅速崩解释放药物的可药用赋形剂。

所述的山楂叶总黄酮由渗漉法、水提醇沉法、或树脂吸附提取法得到，其中：

A、渗漉法的具体工艺过程如下：

取山楂叶，粉碎成粗粉，加入乙醇均匀湿润并密闭放置后，再装入渗

漉器内，加入乙醇至浸过药材面，浸渍 2~3 小时后，进行渗漉，收集漉液，减压回收乙醇至一定浓度，加等量水稀释后，加入石油醚除去色素，分出水层，用醋酸乙酯振摇提取，提取液减压回收醋酸乙酯并浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 80%。

B、水提醇沉法的具体工艺过程如下：

取山楂叶，粉碎，加入 5 倍量的水，0.4~0.6%的碱溶液，70~90℃加热并缓慢搅拌，提取 3 次。合并提取液，减压浓缩。浓缩液冷却后，加 95%乙醇至含醇量为 60~80%，冷藏静置后过滤，滤液蒸馏回收乙醇后，加热水稀释，静置过滤，滤液用醋酸乙酯振摇提取，提取液减压回收醋酸乙酯并浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 80%。

C、树脂吸附提取法的具体工艺过程如下：

取山楂叶，粉碎成粗粉，用热水或乙醇提取，将提取液减压浓缩至干，加水搅拌，静置过滤，滤液过大孔吸附树脂柱，以乙醇洗脱，减压回收乙醇后，浓缩至干，得总黄酮。或用聚酰胺柱进一步纯化，得总黄酮。总黄酮含量大于 90%。

所述的可药用赋形剂包括填充剂、崩解剂、泡腾剂、润滑剂和矫味剂，其中填充剂选自微晶纤维素和甘露醇或乳糖、山梨醇、木糖醇、蔗糖，其用量为处方总重量的 30~60%；崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代羟丙基纤维素，其用量为处方总重量的 5%~15%；泡腾剂选自碳酸氢钠或碳酸钠和枸橼酸或酒石酸，其用量为处方总重量的 0.1~5%；润滑剂为硬脂酸镁或微粉硅胶，其用量为处方总重量的 0.5~2%；矫味剂为甜味剂和香精，用量为处方总重量的 0.1~2%。

其中填充剂微晶纤维素还兼具崩解剂和粘合剂的作用。

所述的甜味剂选自阿斯巴甜、蔗糖素、AK糖、糖精钠。

所述的香精选自薄荷香精、樱桃香精、橘子香精、甜橙香精。

本发明所述的山楂叶总黄酮口腔崩解片的制备方法，具体工艺步骤包含原料粉碎、称量混合、制粒、压片或者经原料粉碎、称量、混合后直接压片两种途径：

其中：第1种经原料粉碎、称量混合、制粒、压片制得成品的制备具体步骤如下：

步骤1：将山楂叶总黄酮以及各种辅料分别粉碎，然后过50~100目筛，分别保存备用；

步骤2：按处方量称取山楂叶总黄酮，按辅料配方称取填充剂和部分量的崩解剂，并将其充分混合均匀；

步骤3：将上述均匀混合的组分，制粒，然后在60℃以下烘干，整粒；

步骤4：在上述颗粒中加入剩余量的崩解剂以及辅料配方中的其他辅料，充分混合均匀；

步骤5：将上述混合均匀的颗粒送入压片机，进行压片。

所述的崩解剂的内加和外加的比例为20%~80%。

第2种经原料粉碎、称量、混合后直接压片制得成品的制备具体步骤如下：

步骤1：将山楂叶总黄酮以及各种辅料分别粉碎，然后过50~100目筛，分别保存备用；

步骤2：按处方量称取山楂叶总黄酮，按辅料配方中的配方称取各种辅料，并将其充分混合均匀；

步骤3：将上述混合均匀的组分送入压片机，进行压片制得成品。

本发明所述的山楂叶总黄酮口腔崩解片成品的硬度为 15~40N。

本发明的优点在于：

1、本发明克服了崩解剂和泡腾剂单一作用的缺点，充分发挥了二者的联合作用，从而得到崩解性能良好的口腔崩解片。

2、本发明服用时可不需用水辅助吞咽，就能在口腔内快速崩解成细颗粒，仅几个吞咽动作即可完成服药过程，给一些吞服药物有障碍的患者和老年人、或取水不便的患者提供了便利。

3、本发明崩解后进入胃肠道迅速分散、广泛覆盖胃肠粘膜，吸收快，口感好，生物利用度高，且服用方便。

4、本发明配方合理、崩解性能好、入口无沙砾感和不适味道、制备工艺简便，并且利用制药工业中的常规片剂生产设备即可经济方便地大批量生产高质量的口腔崩解片。

本发明具有活血化瘀，宣通心脉，理气舒络之功效。

具体实施方式

实施例一：渗漉法制备山楂叶总黄酮物

取山楂叶，粉碎成粗粉，加入乙醇均匀湿润并密闭放置后，再装入渗漉器内，加入乙醇至浸过药材面，浸渍 2~3 小时后，进行渗漉，收集漉液，减压回收乙醇至一定浓度，加等量水稀释后，加入石油醚除去色素，分出水层，用醋酸乙酯振摇提取，提取液减压回收醋酸乙酯并浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 80%。

实施例二：水提醇沉法制备山楂叶总黄酮提取物

取山楂叶，粉碎，加入 5 倍量的水，0.4~0.6%的碱溶液，70~90℃加热

并缓慢搅拌，提取 3 次。合并提取液，减压浓缩。浓缩液冷却后，加 95% 乙醇至含醇量为 60~80%，冷藏静置后过滤，滤液蒸馏回收乙醇后，加热水稀释，静置过滤，滤液用醋酸乙酯振摇提取，提取液减压回收醋酸乙酯并浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 80%。

实施例三：树脂吸附提取法制备山楂叶总黄酮提取物

取山楂叶，粉碎成粗粉，用热水或乙醇提取，将提取液减压浓缩至干，加水搅拌，静置过滤，滤液过大孔吸附树脂柱，以乙醇洗脱，减压回收乙醇后，浓缩至干，得总黄酮。总黄酮含量大于 90%。

实施例四：处方试验

山楂叶总黄酮	32.0g (总黄酮含量大于 80mg/克)
乳糖	25.0g
甘露醇	10.0g
微晶纤维素	20.0g
低取代羟丙基纤维素	3.0g
交联聚乙烯吡咯烷酮	5.0g
硬脂酸镁	1.0g
碳酸氢钠	1.0g
枸橼酸	1.0g
阿斯巴甜	1.0g
薄荷香精	1.0g
共制得	1000 片

制备方法：取上述各组分，粉碎，过 100 目筛，按上述处方量称取各

组分，然后混合均匀，将粉末送入常规压片机，进行压片，得片重为 100mg 的山楂叶总黄酮口腔崩解片。

试验结果：片剂硬度：15~40N

崩解时限：20~50 秒

口感：无沙砾感和不适味道，无异物感。

总黄酮含量：25.9mg/片。

【用法与用量】口服，一次 2~3 片

实施例五：处方试验

山楂叶总黄酮	50.0g (总黄酮含量大于 80mg/克)
甘露醇	10.0g
微晶纤维素	20.0g
低取代羟丙基纤维素	3.0g
交联聚乙烯吡咯烷酮	10.0g
硬脂酸镁	1.0g
碳酸氢钠	2.0g
枸橼酸	2.0g
阿斯巴甜	1.0g
薄荷香精	1.0g
共制得	1000 片

制备方法：

步骤 1：将山楂叶总黄酮以及各种辅料分别粉碎，然后过 100 目筛，分别保存备用；

步骤 2：按处方量称取山楂叶总黄酮、甘露醇和 75%处方量微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮，并将其充分混合均匀；

步骤 3：将上述混合均匀的组分中加入适量的无水乙醇，并搅拌均匀，制成合适的软材，制粒，然后在 50℃ 的温度下烘干，整粒；

步骤 4：在上述颗粒中加入剩余量的崩解剂以及处方中的其他辅料，充分混合均匀；

步骤 5：将上述混合均匀的颗粒送入压片机，进行压片。得片重为 100mg 的山楂叶总黄酮口腔崩解片。

试验结果：片剂硬度：15~40N

崩解时限：20~50 秒

口感：无沙砾感和不适味道，无异物感。

总黄酮含量：41.5mg/片。

【用法与用量】口服，一次 2 片

实施例六：处方试验

山楂叶总黄酮	64.0g (总黄酮含量大于 80mg/克)
乳糖	70.0g
木糖醇	20.0g
微晶纤维素	26.0g
低取代羟丙基纤维素	3.0g
交联聚乙烯吡咯烷酮	7.0g
碳酸氢钠	2.0g
枸橼酸	2.0g
阿斯巴甜	2.0g

薄荷香精	2.0g
硬脂酸镁	2.0g
共制得	1000 片

制备方法：步骤 1：将山楂叶总黄酮以及各种辅料分别粉碎，然后过 100 目筛，分别保存备用；

步骤 2：按处方量称取山楂叶总黄酮、乳糖、甘露醇和 75%处方量微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮，并将其充分混合均匀；

步骤 3：将上述混合均匀的组分中加入适量的水，并搅拌均匀，制成合适的软材，制粒，然后在 50℃ 的温度下烘干，整粒；

步骤 4：在上述颗粒中加入剩余量的崩解剂以及处方中的其他辅料，充分混合均匀；

步骤 5：将上述混合均匀的颗粒送入压片机，进行压片。得片重为 200mg 的山楂叶总黄酮口腔崩解片。

试验结果：片剂硬度：15~40N

崩解时限：20~50 秒

口感：无沙砾感和不适味道，无异物感。

总黄酮含量：53.6mg/片。

【用法与用量】口服，一次 1 片

实施例七：处方试验

山楂叶总黄酮	32.0g（总黄酮含量大于 80mg/克）
乳糖	58.0g

甘露醇	20.0g
微晶纤维素	30.0g
低取代羟丙基纤维素	4.0g
交联聚乙烯吡咯烷酮	8.0g
硬脂酸镁	2.0g
碳酸氢钠	1.5g
枸橼酸	1.5g
阿斯巴甜	1.5g
薄荷香精	1.5g
<hr/>	
共制得	1000 片

制备方法：按上述处方量称取各组分，粉碎，混合均匀，然后过 100 目筛，将粉末送入常规压片机，进行压片，得片重为 160mg 的山楂叶总黄酮口腔崩解片。

试验结果：片剂硬度：15~40N

崩解时限：10~40 秒

口感：无沙砾感和不适味道，无异物感。

总黄酮含量：26.7mg/片