

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410069353.3

[51] Int. Cl.

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1283267C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.19

[21] 申请号 200410069353.3

[71] 专利权人 北京科信必成医药科技发展有限公司

地址 100080 北京市海淀区知春路甲 63
号北京卫星大厦 1410 室

[72] 发明人 蒋海松 王红喜 王锦刚

审查员 魏 健

权利要求书 3 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

人参茎叶总皂苷口腔崩解片制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种可以健脾补气，用于气虚引起的心悸，气短，疲乏无力，纳呆等证的人参茎叶总皂苷口腔崩解片及其制备工艺。本发明的目的在于弥补现有的人参茎叶总皂苷制剂剂型的不足，向广大患者和医务工作者提供一种服用方便、吸收起效快的人参茎叶总皂苷口腔崩解片及其制备工艺。以人参茎叶总皂苷为原料，填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂等为辅料，根据不同情况可使用粘合剂或包衣材料，也可酌情加入适量泡腾剂，再经过特定的制备方法制备，采用压片机压片即得。本发明的口腔崩解片脆碎度良好，崩解迅速，口感好，无砂砾感，不需要特殊的生产条件；具有生产成本低，携带、储藏、运输和服用方便等特点；特别之处是可以在无水条件下服用并快速起

效，从而改善患者的依从性，提高药物的疗效。

1. 一种人参茎叶总皂苷口腔崩解片, 包含人参茎叶总皂苷、填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂和润滑剂, 任选存在粘合剂、泡腾剂或包衣材料, 其中, 以重量百分含量计算, 人参茎叶总皂苷5%~50%, 粘合剂0~5%, 填充剂10%~80%, 崩解剂2%~35%, 矫味剂1%~40%, 包衣材料0~40%, 泡腾剂0~30%, 助流剂0.01%~5%, 润滑剂0.3%~3%, 且通过下述方法制备而成:

(1) 人参茎叶总皂苷用粘合剂制粒后或者不作处理, 与填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂混匀, 加入润滑剂混匀, 所得物料经中间体检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得; 或者

(2) 人参茎叶总皂苷用包衣材料粉末包衣后, 与填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂混匀, 所得物料经中间体检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得; 或者

(3) 人参茎叶总皂苷和泡腾剂用粘合剂制粒后, 与填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂混匀, 所得物料经中间体检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得。

2. 按照权利要求1 所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片, 其中:

所述的粘合剂选自淀粉、预胶化淀粉、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸或海藻酸盐、黄原胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素中的一种或两种以上;

所述的填充剂选自甘露醇、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、赤藓醇、微晶纤维素、聚合糖、偶合糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖、糊精、淀粉中的一种或两种以上;

所述的崩解剂选自交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠和大豆多糖中的一种或两种以上;

所述的矫味剂选自甘露醇、木糖醇、甜菊甙、乳糖、果糖、蔗糖、蛋白糖、麦芽糖醇、甘草甜素、环己氨基磺酸钠、明胶、阿斯巴甜、香蕉香精、菠萝香精、香兰素、香橙香精、桔子香精、薄荷香精、人参香精、草莓香精、枸橼酸、柠檬酸中的一种或两种以上;

所述的包衣材料选自明胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、壳聚糖、羧甲基纤维素盐、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、丙烯酸树脂类、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇中的一种或两种以上；

所述的助流剂选自微粉硅胶、滑石粉、水合硅铝酸钠中的一种或两种以上；

所述的润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸镁、十二烷基硫酸镁、滑石粉中的一种或两种以上；

所述的泡腾剂为苹果酸、柠檬酸或枸橼酸与碳酸氢钠或碳酸钠的混合物。

3. 根据权利要求2所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片，其中所述的丙烯酸树脂类为国产丙烯酸树脂I、II、III或IV，或者Eudragit®系列树脂。

4. 根据权利要求1所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片，其中：按重量份计算，人参茎叶总皂苷 25.0 份，聚乙烯吡咯烷酮K-30 0.5 份，甘露醇 53.5 份，硅化微晶纤维素 5.0 份，阿斯巴甜 1.0 份，人参香精 1.0 份，交联聚乙烯吡咯烷酮 8.0 份，低取代羟丙基甲基纤维素 4.0 份，微粉硅胶 1.0 份，硬脂富马酸钠 1.0 份，通过下述方法制成：

(1) 人参茎叶总皂苷用聚乙烯吡咯烷酮K-30 制粒；

(2) 将微粉硅胶、人参香精、硅化微晶纤维素和阿斯巴甜混合均匀，再加入已制粒的人参茎叶总皂苷颗粒，混合均匀；

(3) 将甘露醇、低取代羟丙基甲基纤维素和交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀，再加入步骤(2)的物料，混合均匀，最后加入硬脂富马酸钠并混合均匀；

(4) 步骤(3)所得的物料经中间体含量检测，确定片重后，送入压片机压片即得。

5. 根据权利要求1所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片，其中：按重量份计算，人参茎叶总皂苷 25.0 份，Eudragit® E100 3.5 份，Eudragit® NE30D 1.5 份，甘露醇 50.5 份，微晶纤维素 5.0 份，阿斯巴甜 1.0 份，人参香精 1.0 份，交联聚乙烯吡咯烷酮 6.0 份，低取代羟丙基甲基纤维素 4.0 份，微粉硅胶 1.5 份，硬脂富马酸钠 1.0 份，通过下述方法制成：

(1) 取Eudragit® E100 和Eudragit® NE30D用95%以上的药用工业乙醇溶解并稀释至一定浓度备用；

(2) 取人参茎叶总皂苷置于沸腾床中沸腾,按一定速度喷入步骤(1)所得溶液进行粉末包衣,制得人参茎叶总皂苷粉末包衣颗粒,干燥后备用;

(3) 将甘露醇、微晶纤维素、微粉硅胶、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基甲基纤维素、阿斯巴甜、硬脂富马酸钠和人参香精混合均匀,再和步骤(2)所得的包衣颗粒混匀备用;

(4) 步骤(3)所得的物料经中间体含量检测,确定片重后,送入压片机压片即得。

6. 根据权利要求1所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片,其中:按重量份计算,人参茎叶总皂苷 25.0 份,聚乙烯吡咯烷酮K-30 0.5 份,枸橼酸 12.5 份,碳酸氢钠 10.0 份,甘露醇 28.0 份,硅化微晶纤维素 5.0 份,阿斯巴甜 1.0 份,香橙香精 1.0 份,交联聚乙烯吡咯烷酮 10.0 份,低取代羟丙基甲基纤维素 5.0 份,微粉硅胶 1.0 份,硬脂富马酸钠 1.0 份,通过下述方法制成:

(1) 人参茎叶总皂苷和枸橼酸混合后用聚乙烯吡咯烷酮K-30 制粒;

(2) 碳酸氢钠用聚乙烯吡咯烷酮K-30 制粒;

(3) 将其余所有的辅料混合均匀,再加入步骤(1)和(2)所得到的颗粒,混合均匀;

(4) 步骤(3)所得的物料经中间体含量检测,确定片重后,送入压片机压片即得。

7. 一种制备权利要求1-3任一项所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片的方法,其特征在于由以下步骤组成:

第一步 取包衣材料,用适宜的溶媒溶解并稀释至适当浓度备用;

第二步 取人参茎叶总皂苷置于沸腾床中使沸腾,然后以适当速度喷入第一步的溶液进行粉末包衣,得人参茎叶总皂苷粉末包衣颗粒,干燥后过筛备用;

第三步 将填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂混合均匀,再与第二步的过筛后包衣颗粒混匀备用;

第四步 第三步所得物料经中间体检测,确定片重后,送入压片机压片即得。

8. 根据权利要求7所述的方法,其特征在于获得的片剂的硬度在10至45牛顿之间,崩解时间在1-60秒内。

人参茎叶总皂苷口腔崩解片制剂及其制备工艺

[技术领域]

本发明涉及一种可以健脾补气，用于气虚引起的心悸，气短，疲乏无力，纳呆等证的人参茎叶总皂苷口腔崩解片制剂。

[背景技术]

临床研究表明人参茎叶总皂苷具有调节心脏功能，增强心缩力，增加冠状动脉血流量和心肌血流量，从而增加肌血氧供应，又有降低血管外周阻力，减轻心脏负荷，从而降肌耗氧量的作用。扩张冠状动脉，降低血粘度，修复动脉血管骨内皮细胞，使缺血与缺氧的心肌得到改善和保护。

人参茎叶总皂苷能增强心肌收缩力，提高心脏排血量，改善心、脑供血，防止心、脑血管再通后所引起的缺血再灌注损伤。具有提高机体免疫功能，调节内分泌及植物神经功能紊乱，滋补强壮，安神益智，增强机体应激能力，抗疲劳的作用。用于冠心病、脑血栓及后遗症、更年期综合征、隐性糖尿病及抗肿瘤的辅助治疗。

[发明内容]

本发明的目的在于改进现有的人参茎叶总皂苷在口服剂型方面的不足，向广大患者和医务工作者提供一种服用方便、吸收起效快、生物利用度高的人参茎叶总皂苷口腔崩解片制剂。本发明涉及服用时不必饮水、在口腔中仅需几十秒即可迅速崩解或溶解、随唾液下咽即可完成服药的人参茎叶总皂苷口腔崩解片及其制备工艺。

一、处方

本发明所述及的人参茎叶总皂苷口腔崩解片，包括原料药物人参茎叶总皂苷，共需要以下9类原、辅材料，其中：不作包衣处理时，则不使用包衣材料，泡腾剂和粘合剂为酌情可选用辅料，也可不用。以重量百分含量计算，人参茎叶

总皂苷(5—50)%, 粘合剂(0—5)%, 填充剂(10—80)%, 崩解剂(2—35)%, 矫味剂(1—40)%, 包衣材料(0—40)%, 泡腾剂(0—30)%, 助流剂(0.01—5)%, 润滑剂(0.3—3)%, 且其通过下述方法制备而成:

(1) 人参茎叶总皂苷用粘合剂制粒后或者不作处理, 与填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂混匀, 加入润滑剂混匀, 所得物料经中间体检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得; 或者

(2) 人参茎叶总皂苷用包衣材料粉末包衣后, 与填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂混匀, 所得物料经中间体检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得; 或者

(3) 人参茎叶总皂苷和泡腾剂用粘合剂制粒后, 与填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂混匀, 所得物料经中间体检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得。

其中:

粘合剂 包括但不限于淀粉、预胶化淀粉、糊精、麦芽糖糊精、蔗糖、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、海藻酸及海藻酸盐、黄原胶、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(HPMC), 可单独使用, 也可组合使用。

填充剂 包括但不限于甘露醇(粒状或粉状)、木糖醇、山梨醇、麦芽糖、赤藓醇、微晶纤维素、PROSOLV® SMCC(硅化微晶纤维素)、聚合糖(EMDEX®)、偶合糖、葡萄糖、乳糖、蔗糖、糊精和淀粉等, 可以单独使用, 也可以组合应用, 用量通常为(10—80)%。

崩解剂 包括但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、低取代羟丙基甲基纤维素(L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)和大豆多糖(EMCOSOY®)等, 可单独使用, 也可组合使用。

矫味剂 包括但不限于甘露醇、木糖醇、甜菊甙、乳糖、果糖、蔗糖、蛋白糖、麦芽糖醇、甘草甜素、环己氨基磺酸钠、明胶、阿斯巴甜、香蕉香精、菠萝香精、香兰素、香橙香精、桔子香精、薄荷香精、人参香精、草莓香精、枸橼酸、柠檬酸等, 可单独使用, 也可组合使用。

包衣材料 包括但不限于明胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、壳聚糖、羧甲基纤

维生素盐、醋酸纤维素酞酸酯、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、丙烯酸树脂类(国产丙烯酸树脂I、II、III、IV, Eudragit®系列)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等,可单独使用,也可组合使用。

助流剂 包括但不限于微粉硅胶、滑石粉、Cab-0-sil、Arosil、水合硅铝酸钠等,可单独使用,也可组合使用。

润滑剂 包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂富马酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、单月桂蔗糖酸酯、月桂醇硫酸钠、月桂醇硫酸镁、十二烷基硫酸镁和滑石粉等,可单独使用,也可组合使用。

泡腾剂 包括但不限于苹果酸、柠檬酸或枸橼酸与碳酸氢钠或碳酸钠的混合物。

二、制备方法

本发明所述及的人参茎叶总皂苷口腔崩解片,其制备方法为直接压片法,具有制备常规片剂的生产厂家均可采用。

人参茎叶总皂苷味苦,本发明可采用二种不同方法进行矫味或掩味:①采用矫味剂直接矫味;②预先将人参茎叶总皂苷进行粉末包衣以掩味。

具体制备方法如下:

第一步 人参茎叶总皂苷的预处理方法:

① 直接矫味法——本法对人参茎叶总皂苷原料进行制粒或不作处理,直接进入第二步;

② 粉末包衣掩味——取所选定的包衣材料,用与之相适应的溶媒溶解并稀释至适当浓度备用,再取人参茎叶总皂苷置于沸腾床中使沸腾,然后以适当速度喷入上述溶液进行粉末包衣,得人参茎叶总皂苷粉末包衣颗粒,干燥后过筛备用;

第二步 将矫味剂与人参茎叶总皂苷或经第一步掩味处理后的原料颗粒按量称取,并混合均匀备用;

第三步 将填充剂、崩解剂、泡腾剂、助流剂按量称取并混合均匀,再与经第二步所得之物料混合使均匀,加入润滑剂混匀备用;

第四步 所得物料经中间体检测,确定片重后,送入压片机压片即得。

具体来说,本发明的粉末包衣掩味法制备所述的人参茎叶总皂苷口腔崩解片的方法,由以下步骤组成:

第一步 取包衣材料,用适宜的溶媒溶解并稀释至适当浓度备用;

第二步 取人参茎叶总皂苷置于沸腾床中使沸腾,然后以适当速度喷入第一步的溶液进行粉末包衣,得人参茎叶总皂苷粉末包衣颗粒,干燥后过筛备用;

第三步 将填充剂、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂混合均匀,再与第二步的过筛后包衣颗粒混匀备用;

第四步 第三步所得物料经中间体检测,确定片重后,送入压片机压片即得。

上述方法获得的片剂的硬度在10 至45 牛顿之间,崩解时间在1—60 秒内。

[有益效果]

片剂是一种传统剂型,因其质量稳定、剂量准确、服用、携带方便、机械化程度高、生产成本低而成为目前最常用的剂型之一,但因片剂加压成型,崩解较慢、生物利用度较低,且部分患者吞服较为困难,因而片剂的推广使用在一定程度上受到限制。为此口服固体速释制剂成为近年新药研发的一个热点,特别是口腔崩解片,因其服用方便、起效快、生物利用度高、口感好而成为片剂开发的重点。

口腔崩解片是指不需用水或只需少量水,无需咀嚼,片剂置于舌面,遇唾液迅速解或崩后,借吞咽动力,药物即可入胃起效的片剂。口腔崩解片的特点是吸收快、生物利用度高,肠道残留少,副作用低,避免肝脏首过效应等。

据《口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要》的要求,口腔崩解片比滴丸和普通片的崩解速度有本质的飞跃,口腔崩解片的崩解一般在30 秒以内,最多不超过1 分钟。

[具体实施例]

为了更好的说明本发明所述人参茎叶总皂苷口腔崩解片的制备方法,结合直接矫味法和粉末包衣掩味法分别举一个实施例如下:

实施例一 直接矫味法

一. 处方

1. 原料——人参茎叶总皂苷 25.0 g;
2. 粘合剂——聚乙烯吡咯烷酮K-30 0.5 g;
3. 填充剂——甘露醇 53.5 g;
PROSOLV® SMCC 5.0 g;
4. 矫味剂——阿斯巴甜 1.0 g;
人参香精 1.0 g;
5. 崩解剂——交联聚乙烯吡咯烷酮 8.0 g;
L-HPC 4.0 g;
6. 助流剂——微粉硅胶 1.0 g;
7. 润滑剂——硬脂富马酸钠 1.0 g。
总重100g, 共制成1000 片。

二. 制备方法

- 1) 取人参茎叶总皂苷原料粉碎, 用聚乙烯吡咯烷酮K-30 制粒, 过26 目筛, 备用;
- 2) 将微粉硅胶、人参香精、PROSOLV® SMCC 和阿斯巴甜, 分别过40 目筛, 混合均匀, 再加入已制粒的人参茎叶总皂苷颗粒, 混合均匀, 备用;
- 3) 取甘露醇、L-HPC 和交联聚乙烯吡咯烷酮分别过40 目筛, 混合均匀, 再将经矫味的原料加入并混合均匀, 最后加入硬脂富马酸钠并混合均匀;
- 4) 中间体含量检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得。

实施例二 粉末包衣掩味法

一. 处方

1. 原料——人参茎叶总皂苷 25.0 g;
2. 包衣材料——Eudragit® E100 3.5 g;
Eudragit® NE30D(干) 1.5 g;
3. 填充剂——甘露醇 50.5 g;
微晶纤维素 5.0 g;
4. 矫味剂——阿斯巴甜 1.0 g;
人参香精 1.0 g;

5. 崩解剂——交联聚乙烯吡咯烷酮 6.0 g;

L-HPC 4.0 g;

6. 助流剂——微粉硅胶 1.5 g;

7. 润滑剂——硬脂富马酸钠 1.0 g。

总重100g, 共制成1000 片。

二. 制备方法

1) 取Eudragit® E100 和Eudragit® NE30D用95%以上的药用工业乙醇溶解并稀释至一定浓度备用;

2) 取人参茎叶总皂苷置于沸腾床中沸腾, 按一定速度喷入上述溶液进行粉末包衣, 制得人参茎叶总皂苷粉末包衣颗粒, 干燥后备用;

3) 将甘露醇、微晶纤维素、微粉硅胶、PVPP、L-HPC、阿斯巴甜、硬脂富马酸钠和人参香精混合均匀, 再和过筛后的包衣颗粒混匀备用;

4) 中间体含量检测, 确定片重后, 送入压片机压片即得。

实施例三 泡腾剂矫味法

一. 处方

1. 原料——人参茎叶总皂苷 25.0 g;

2. 粘合剂——聚乙烯吡咯烷酮K-30 0.5 g;

3. 泡腾剂——枸橼酸 12.5 g;

碳酸氢钠 10.0 g;

4. 填充剂——甘露醇 28.0 g;

PROSOLV® SMCC 5.0 g;

5. 矫味剂——阿斯巴甜 1.0 g;

香橙香精 1.0 g;

6. 崩解剂——交联聚乙烯吡咯烷酮 10.0 g;

L-HPC 5.0 g;

7. 助流剂——微粉硅胶 1.0 g;

8. 润滑剂——硬脂富马酸钠 1.0 g。

总重100g, 共制成1000 片。

二. 制备方法

- 1) 取人参茎叶总皂苷和枸橼酸原料混合后粉碎，用聚乙烯吡咯烷酮K-30 制粒，过26 目筛，备用；
- 2) 取碳酸氢钠粉碎，用聚乙烯吡咯烷酮K-30 制粒，过26 目筛，备用；
- 3) 将其余所有的辅料分别过40 目筛后混合均匀，再加入已制粒的颗粒，混合均匀，备用；
- 4) 中间体含量检测，确定片重后，送入压片机压片即得。

上述实施例的样品所测得的崩解时限和片子硬度如下：

实施例	崩解时限(秒)	片子硬度(牛顿)
1	11-22	18-26
2	13-29	15-24
3	15-28	16-25