



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105641387 A

(43) 申请公布日 2016.06.08

(21) 申请号 201410730550.9

(22) 申请日 2014.12.05

(71) 申请人 重庆安格龙翔医药科技有限公司

地址 400039 重庆市九龙坡区科城路留学生
创业园 D1-7

(72) 发明人 姚干 高河勇 李锋 梁玉勤

(74) 专利代理机构 重庆弘旭专利代理有限责任
公司 50209

代理人 韩绍兴

(51) Int. Cl.

A61K 36/8967(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/48(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

A61P 39/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

一种具有减肥作用的中药分散片

(57) 摘要

本发明公开了一种具有减肥作用的中药分散片。该中药分散片是由适宜比例的山楂、紫苏子、金银花、枸杞子、山药、白芷、菊花、肉桂、百合和丁香等中药原料以及药用辅料按照适当的制剂流程制成的固体制剂，具有良好的减肥、降脂和抗氧化等药理作用。与普通片剂相比，本发明分散片具有吸收迅速、生物利用度高、服用携带方便、生产成本低等优点，可吞服、咀嚼、含吮或用水分散后服用，尤其适合老年和吞服困难的患者。

1. 一种具有减肥作用的中药分散片,由具有减肥作用中药组合物的提取物和药物辅料制成;所述具有减肥作用的中药组合物为:

山楂	10 ~ 30	份
紫苏子	8 ~ 24	份
金银花	6 ~ 18	份
枸杞子	6 ~ 18	份
山药	5 ~ 15	份
白芷	4 ~ 12	份
菊花	4 ~ 12	份
肉桂	3 ~ 9	份
百合	2 ~ 6	份
丁香	2 ~ 6	份

所述药物辅料为:

包合剂	0.75 ~ 5	份
填充剂	0.45 ~ 4.5	份
崩解剂	0.75 ~ 6.5	份
润滑剂	0.03 ~ 0.7	份
矫味剂	0.0075 ~ 0.7	份

2. 如权利要求1所述的分散片,其特征在于:所述包合剂选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、羟丙基- α -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、甲基- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精或一氯三嗪- β -环糊精中的一种或几种混合。

3. 如权利要求1所述的分散片,其特征在于:所述填充剂选自乳糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、预胶化淀粉、微晶纤维素或糊精中的一种或几种混合。

4. 如权利要求2所述的分散片,其特征在于:所述填充剂选自乳糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、预胶化淀粉、微晶纤维素或糊精中的一种或几种混合。

5. 如权利要求1-3任一项所述的分散片,其特征在于:所述崩解剂选自羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、羟甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或羟丙基淀粉中的一种或几种混合。

6. 如权利要求4所述的分散片,其特征在于:所述崩解剂选自羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、羟甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或羟丙基淀粉中的一种或几种混合。

7. 如权利要求1-3任一项所述的分散片,其特征在于:所述润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶或滑石粉;所述矫味剂选自蔗糖、阿司巴甜、甜菊苷、安赛蜜或甜蜜素中的一种或几种混合。

8. 如权利要求4或6所述的分散片,其特征在于:所述润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶或滑石粉;所述矫味剂选自蔗糖、阿司巴甜、甜菊苷、安赛蜜或甜蜜素中的一种或几种混合。

9. 如权利要求1所述分散片,其特征在于:所述中药组合物采用以下方式提取,包括如下步骤:

(1)紫苏子、金银花、白芷、肉桂和丁香粗粉,加水浸泡4~12h,加热提取,收集挥发油、滤渣I及水溶液;

(2)将步骤(1)所得的滤渣I加6~10倍量水,煎煮1~2小时,过滤,收集滤液得滤

液 I, 取滤液 I 与步骤(1)所得的水溶液合并, 得合并液;

(3) 将山楂、枸杞子、百合三味药, 加 6 ~ 10 倍量 70% ~ 75% 乙醇回流提取 2 次, 每次 1 ~ 1.5 小时, 过滤, 取滤渣合并得滤渣 II, 取滤液合并得滤液 II, 将滤液 II 减压回收乙醇至尽;

(4) 取山药和菊花粗粉, 与步骤(3)所得的滤渣 II 混匀, 加 10 ~ 12 倍量水, 煎煮 2 次, 每次 1 ~ 2 小时, 过滤, 取滤液合并得滤液 III, 将滤液 III 与步骤(2)所得的合并液混匀, 减压浓缩至相对密度为 1.02 ~ 1.04 (50°C ~ 60°C) 的药液时, 每 100mL 药液中加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 A 组分 4.5 ~ 5.5mL, 再加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 B 组分 2.5 ~ 3.5mL, 搅匀, 60°C ~ 70°C 水浴保温 1 ~ 1.5 小时, 2 ~ 4°C 静置 20 ~ 24 小时, 过滤, 收集滤液得滤液 IV, 加入步骤(3)所得的滤液 II, 浓缩, 干燥, 粉碎, 过 40 目筛, 得药物浸膏粉;

(5) 取步骤(1)所得的挥发油和步骤(4)所得的药物浸膏粉, 合并、混匀, 制成中药浸膏, 即本发明中药组合物的提取物。

10. 如权利要求 1-4 任一项所述的分散片, 其特征在于: 所述中药分散片的片重为 100 ~ 1000mg。

一种具有减肥作用的中药分散片

技术领域

[0001] 本发明属于中药制剂领域,具体涉及一种具有减肥作用的中药分散片。

背景技术

[0002] 随着社会经济的发展,人们的生活水平不断提高。在营养过度、高脂饮食摄入增多和运动量减少等多种因素的综合作用下,人体出现脂肪过度蓄积或分布异常的机率越来越高,若不加以重视,最终将导致以脂肪代谢失衡为主的营养性代谢紊乱疾病-肥胖。肥胖极易诱发或加重高血压、高血脂、糖尿病、冠心病、脂肪肝和内分泌失调等疾病,对人类危害极大,已经成为全球性的公共卫生课题。目前,肥胖患者越来越多,在儿童、少年、青年、中年和老年等各类人群中都有发生,发病率呈逐年上升势头,发病人群开始从城市扩展到农村,发病年龄开始呈现低龄化趋势。世界卫生组织的统计资料显示:全球超重人数超过 10 亿多人,有 3 亿多人严重肥胖,而发展中国家的肥胖比例大幅增加;在我国有 2 亿人超重,特别是儿童超重迅速增长。预计今后肥胖患病率还将会有较大幅度的增长,肥胖会给国民健康造成严重的威胁,也会给个人和社会带来沉重的经济负担。由于肥胖影响人们的健康和美观,给工作、学习和生活带来诸多烦恼,并造成极大的精神压力,严重影响了生存质量,因此预防和治疗肥胖已成为医学界、药学界和营养学界的一项重要课题,引起了社会的普遍关注。

[0003] 为了健康或者美丽,人们开展了大量的关于肥胖治疗的方法学研究,在治疗原理和治疗方法方面取得了丰硕的成果。人们在减少能量摄入量和增加能量消耗量等肥胖治疗原理的指导下,提出了节食疗法(不易长期坚持,禁后易复发,极易出现心理问题)、运动疗法(需持之以恒,一般人难以做到,停后更会发胖)、手术疗法(易反弹,易发生术后并发症)和药物疗法(仅适用于某些病理性肥胖群体,不宜长期使用,存在不同程度的副作用)等肥胖治疗方法。对于大多数肥胖患者来说,减少热能摄入和增加体育运动是远远不够的,常常是停止减肥后体重迅速上升,甚至超过了减肥前的体重。而选择外科手术,则可能对患者带来较大的风险。早期应用药物治疗则既可预防并发症的出现,又可增强患者的自信心。

[0004] 目前,市场上的减肥产品琳琅满目,从外用到内服,可谓种类繁多,然而真正具有预防或治疗效果的产品却少之又少,多数产品在疗效、毒性、副作用及价格等方面均难以使消费者满意,故而可以说人们至今尚未找到战胜肥胖的理想方法。现今国际上制定了统一的减肥原则,即不抑制食欲,不引起腹泻,减轻体重而不减轻体力。因此,开发新的、效果显著的和安全性高的减肥产品,具有十分重要的意义及良好的市场前景。随着人类的医疗模式由单纯的治疗疾病变为目前的“防、治、养”相结合,尤其是养身为主的模式,中草药在全面提高机体抵抗能力,增强人类体质方面的作用和优势越来越明显。我国自古即有食补食疗的传统,充分发挥中医药在人体保健方面的优势,研制更多的可供人们选择的减肥产品,已势在必行。

[0005] 对于很多肥胖的老年人而言,容易出现吞咽困难,不利于药物利用。因此,开发减肥作用好,临床顺应性好的减肥药很有必要。

发明内容

[0006] 针对以上现有技术中的不足,本发明的目的是提供一种具有减肥作用的中药分散片。该中药分散片属于中药复方制剂,既具有减肥、降脂和抗氧化等药理作用,还能达到使用安全、质量可控、生物利用度高、服用剂量小和携带方便等要求。

[0007] 本发明的目的是这样实现的:

在无特殊说明的情况下,本发明所述份均以重量份计。

[0008] 一种具有减肥作用的中药分散片,由具有减肥作用中药组合物的提取物和药物辅料制成;所述具有减肥作用的中药组合物为:

山楂	10 ~ 30	份
紫苏子	8 ~ 24	份
金银花	6 ~ 18	份
枸杞子	6 ~ 18	份
山药	5 ~ 15	份
白芷	4 ~ 12	份
菊花	4 ~ 12	份
肉桂	3 ~ 9	份
百合	2 ~ 6	份
丁香	2 ~ 6	份

所述药物辅料为:

包合剂	0.75 ~ 5	份
填充剂	0.45 ~ 4.5	份
崩解剂	0.75 ~ 6.5	份
润滑剂	0.03 ~ 0.7	份
矫味剂	0.0075 ~ 0.7	份

[0009] 本发明所述的中药分散片,是将适当比例的原料和辅料,按照一定的工艺流程制成的。所述的原料是指含有减肥作用的中药组合物的提取物,该中药组合物由山楂、紫苏子、金银花、枸杞子、山药、白芷、菊花、肉桂、百合和丁香组成,各组成药味属于药食同源的中药,临用前采用现代提取纯化工艺制成提取物。所述的辅料均为药用级别,且符合国家标准。

[0010] 本发明采用共沉淀法将药物原料用包合剂包合,再往包合粉中加入适宜的药用辅料,制成分散片,掩盖了药物原料具有的不适味道,不但口感好、服用方便,而且增加了药物原料的溶解度,提高了制剂的成型性和质量稳定性。

[0011] 优选地,上述包合剂选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、羟丙基- α -环糊精、羟丙基- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、甲基- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精或一氯三嗪- β -环糊精中的一种或几种混合。

[0012] 上述填充剂选自乳糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、预胶化淀粉、微晶纤维素或糊精中的一种或几种混合。

[0013] 上述崩解剂选自羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素、羟甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基淀粉或微粉硅胶中的一种或几种混合。

[0014] 上述润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶或滑石粉;所述矫味剂选自蔗糖、阿司巴甜、甜菊苷、安赛蜜或甜蜜素中的一种或几种混合。

[0015] 本发明上述中药分散片的片重为100 ~ 1000mg。

[0016] 本发明中药组合物优选以下方式提取;包括如下步骤:

(1)紫苏子、金银花、白芷、肉桂和丁香粗粉,加水浸泡 4 ~ 12h,加热提取,收集挥发油、滤渣 I 及水溶液;

(2)将步骤(1)所得的滤渣 I 加 6 ~ 10 倍量水,煎煮 1 ~ 2 小时,过滤,收集滤液得滤液 I,取滤液 I 与步骤(1)所得的水溶液合并,得合并液;

(3)将山楂、枸杞子、百合三味药,加 6 ~ 10 倍量 70% ~ 75% 乙醇回流提取 2 次,每次 1 ~ 1.5 小时,过滤,取滤渣合并得滤渣 II,取滤液合并得滤液 II,将滤液 II 减压回收乙醇至尽;

(4)取山药和菊花粗粉,与步骤(3)所得的滤渣 II 混匀,加 10 ~ 12 倍量水,煎煮 2 次,每次 1 ~ 2 小时,过滤,取滤液合并得滤液 III,将滤液 III 与步骤(2)所得的合并液混匀,减压浓缩至相对密度为 1.02 ~ 1.04 (50°C ~ 60°C) 的药液时,每 100mL 药液中加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 A 组分 4.5 ~ 5.5mL,再加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 B 组分 2.5 ~ 3.5mL,搅匀,60°C ~ 70°C 水浴保温 1 ~ 1.5 小时,2 ~ 4°C 静置 20 ~ 24 小时,过滤,收集滤液得滤液 IV,加入步骤(3)所得的滤液 II,浓缩,干燥,粉碎,过 40 目筛,得药物浸膏粉;

(5)取步骤(1)所得的挥发油和步骤(4)所得的药物浸膏粉,合并、混匀,制成中药浸膏,即本发明中药组合物的提取物。

[0017] 本发明上述中药分散片的制备方法,包括如下步骤:

(1)紫苏子、金银花、白芷、肉桂和丁香粗粉,加水浸泡 4 ~ 12h,加热提取,收集挥发油、滤渣 I 及水溶液;

(2)将步骤(1)所得的滤渣 I 加 6 ~ 10 倍量水,煎煮 1 ~ 2 小时,过滤,收集滤液得滤液 I,取滤液 I 与步骤(1)所得的水溶液合并,得合并液;

(3)将山楂、枸杞子、百合三味药,加 6 ~ 10 倍量 70% ~ 75% 乙醇回流提取 2 次,每次 1 ~ 1.5 小时,过滤,取滤渣合并得滤渣 II,取滤液合并得滤液 II,将滤液 II 减压回收乙醇至尽;

(4)取山药和菊花粗粉,与步骤(3)所得的滤渣 II 混匀,加 10 ~ 12 倍量水,煎煮 2 次,每次 1 ~ 2 小时,过滤,取滤液合并得滤液 III,将滤液 III 与步骤(2)所得的合并液混匀,减压浓缩至相对密度为 1.02 ~ 1.04 (50°C ~ 60°C) 的药液时,每 100mL 药液中加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 A 组分 4.5 ~ 5.5mL,再加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 B 组分 2.5 ~ 3.5mL,搅匀,60°C ~ 70°C 水浴保温 1 ~ 1.5 小时,2 ~ 4°C 静置 20 ~ 24 小时,过滤,收集滤液得滤液 IV,加入步骤(3)所得的滤液 II,浓缩,干燥,粉碎,过 40 目筛,得药物浸膏粉;

(5)取步骤(1)所得的挥发油和步骤(4)所得的药物浸膏粉,用乙醇微热溶解;80°C 条件下将包合剂用水制成饱和溶液;搅拌条件下将药物原料乙醇溶液缓慢加入包合剂饱和溶液中,恒温搅拌 1 ~ 2 h 后停止加热,继续搅拌至室温,得白色混悬液,冷藏 72 ~ 120 h,抽滤,沉淀物用乙醇洗涤 2 ~ 4 次,40 ~ 60°C 减压干燥,粉碎,得到药物原料包合物;将填充剂、崩解剂和矫味剂,粉碎,混匀,加入药物原料包合物,混匀,过 60 ~ 200 目筛,用水或 20 ~ 80% 乙醇制软材,20 ~ 30 目筛制粒,60 ~ 70°C 减压干燥 60 ~ 120min,颗粒水分控制在 5% 以下,20 ~ 30 目筛整粒,加入润滑剂压片,质检,包装,即得具有减肥作用的中药分散片。

[0018] 本发明是基于祖国医学对肥胖疾病的认识及治疗原则,参考临床用药经验和现代药理学研究成果,筛选出具有健胃消食、化痰祛脂、补脾益肺和调理气机的功效的中药,按

中医理论组方,采用现代药学技术成果对方中药物进行提取纯化,制成现代中药制剂。

[0019] 本发明所述的具有减肥作用的中药分散片同普通片剂相比具有如下优势:

(1) 吸收更快:该中药分散片服用后,遇水可迅速崩解形成均匀的粘性混悬液,崩解时间短、分散状态佳,故药物活性成分溶出迅速、吸收快。

[0020] (2) 药效更强:该中药分散片服用后药物活性成分可快速溶出、吸收,故起效快、生物利用度高、作用强、顺应性好;该中药分散片具有良好的减肥、降脂和抗氧化等药理作用,而且毒性低,安全性高。

[0021] (3) 适用范围更广:该中药分散片可吞服、咀嚼、含吮或用水分散后服用,尤其适合老年和吞服困难的患者用药;亦可制成有利于糖尿病人服用的无糖类型。

[0022]

具体实施方式

[0023] 下面结合具体实施方式对本发明的发明内容作进一步的详细描述。应理解,本发明的实施例只用于说明本发明而非限制本发明,在不脱离本发明技术思想的情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段,做出的各种替换和变更,均应包括在本发明的范围内。本发明所用原料均为市售产品。

[0024] 实施例 1

[配方]

山楂	53.33	g
紫苏子	128	g
金银花	32	g
枸杞子	96	g
山药	26.67	g
白芷	64	g
菊花	21.33	g
肉桂	48	g
百合	32	g
丁香	32	g
β -环糊精	45.28	g
木糖醇	27.17	g
交联羧甲基纤维素钠	9.05	g
交联聚乙烯吡咯烷酮	18.12	g
低取代羟丙基纤维素	18.12	g
硬脂酸镁	1.81	g
阿司巴甜	0.45	g

将上述重量的原料药和药用辅料共制成 1000 片中药分散片,每片重 200mg。

[0025] 制法] (1) 紫苏子、金银花、白芷、肉桂和丁香粗粉,加水浸泡 6h,加热提取,收集挥发油、滤渣 I 及水溶液;

(2) 将步骤(1)所得的滤渣 I 加 7 倍量水,煎煮 1 小时,过滤,收集滤液得滤液 I,取滤液 I 与步骤(1)所得的水溶液合并,得合并液;

(3) 将山楂、枸杞子、百合三味药,加 7 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,每次 1 小时,过滤,取滤渣合并得滤渣 II,取滤液合并得滤液 II,减压回收乙醇至尽;

(4) 取山药和菊花粗粉,与步骤(3)所得的滤渣 II 混匀,加 10 倍量水,煎煮 2 次,每次

1 小时,过滤,取滤液合并得滤液 III,与步骤(2)所得的合并液混匀,减压浓缩至相对密度为 1.02 (50℃) 的药液时,每 100mL 药液中加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 A 组分 4.5mL,再加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 B 组分 3mL,搅匀,60℃水浴保温 1 小时,2℃静置 21 小时,过滤,收集滤液得滤液 IV,加入步骤(3)所得的滤液 II,浓缩,干燥,粉碎,过 40 目筛,得药物浸膏粉;

(5) 取步骤(1)所得的挥发油和步骤(4)所得的药物浸膏粉,用乙醇微热溶解;80℃条件下制备 β -环糊精饱和水溶液;搅拌条件下将药物原料乙醇溶液缓慢加入 β -环糊精饱和水溶液中,恒温搅拌 1 h 后停止加热,继续搅拌至室温,得白色混悬液,冷藏 72h,抽滤,沉淀物用乙醇洗涤 2 次,60℃减压干燥,粉碎,得到药物原料包合物;将填充剂、崩解剂和矫味剂,粉碎,混匀,加入药物原料包合物,混匀,过 60 目筛,用 30% 乙醇制软材,20 目筛制粒,60℃减压干燥 80min,颗粒水分控制在 5% 以下,20 目筛整粒,加入润滑剂,压片,质检,包装,即得具有减肥作用的中药分散片。

[0026] 实施例 2

[配方]

山楂	80	g
紫苏子	96	g
金银花	48	g
枸杞子	80	g
山药	66.67	g
白芷	48	g
菊花	32	g
肉桂	40	g
百合	21.33	g
丁香	21.33	g
α -环糊精	100.79	g
微晶纤维素	80.62	g
交联羧甲基纤维素钠	50.39	g
羧甲基纤维素钠	35.27	g
羟甲基淀粉钠	40.33	g
滑石粉	2.52	g
甜菊苷	10.08	g

将上述重量的原料药和药用辅料共制成 1000 片中药分散片,每片重 400mg。

[0027] 制法] (1) 紫苏子、金银花、白芷、肉桂和丁香粗粉,加水浸泡 10h,加热提取,收集挥发油、滤渣 I 及水溶液;

(2) 将步骤(1)所得的滤渣 I 加 10 倍量水,煎煮 2 小时,过滤,收集滤液得滤液 I,取滤液 I 与步骤(1)所得的水溶液合并,得合并液;

(3) 将山楂、枸杞子、百合三味药,加 8 倍量 75% 乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 小时,过滤,取滤渣合并得滤渣 II,取滤液合并得滤液 II,减压回收乙醇至尽;

(4) 取山药和菊花粗粉,与步骤(3)所得的滤渣 II 混匀,加 12 倍量水,煎煮 2 次,每次 2 小时,过滤,取滤液合并得滤液 III,与步骤(2)所得的合并液混匀,减压浓缩至相对密度为 1.04 (55℃) 的药液时,每 100mL 药液中加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 A 组分 5.5mL,再加入 1% II 型 ZTC1+1 天然澄清剂 B 组分 3.5mL,搅匀,70℃水浴保温 1.5 小时,4℃静置 20 小时,过滤,收集滤液得滤液 IV,加入步骤(3)所得的滤液 II,浓缩,干燥,粉碎,过 40 目筛,

得药物浸膏粉；

(5) 取步骤(1)所得的挥发油和步骤(4)所得的药物浸膏粉,用乙醇微热溶解;80℃条件下制备β-环糊精饱和水溶液;搅拌条件下将药物原料乙醇溶液缓慢加入β-环糊精饱和水溶液中,恒温搅拌1.5h后停止加热,继续搅拌至室温,得白色混悬液,冷藏84h,抽滤,沉淀物用乙醇洗涤3次,50℃减压干燥,粉碎,得药物原料包合物;将填充剂、崩解剂和矫味剂,粉碎,混匀,加入药物原料包合物,混匀,过120目筛,用60%乙醇制软材,30目筛制粒,70℃减压干燥120min,颗粒水分控制在5%以下,30目筛整粒,加入润滑剂,压片,质检,包装,即得具有减肥作用的中药分散片。

[0028] 实施例3

[配方]

山楂	533.33	g
紫苏子	426.67	g
金银花	320	g
枸杞子	320	g
山药	266.67	g
白芷	213.33	g
菊花	213.33	g
肉桂	160	g
百合	106.67	g
丁香	106.67	g
羟丙基α-环糊精	20.75	g
甘露醇	41.49	g
交联羧甲基纤维素钠	10.37	g
羟丙基淀粉	6.22	g
低取代羟丙基纤维素	12.45	g
微粉硅胶	2.49	g
蔗糖	6.22	g

将上述重量的原料药和药用辅料共制成1000片中药分散片,每片重500mg。

[0029] 制法] (1)紫苏子、金银花、白芷、肉桂和丁香粗粉,加水浸泡4h,加热提取,收集挥发油、滤渣I及水溶液;

(2)将步骤(1)所得的滤渣I加6倍量水,煎煮1小时,过滤,收集滤液得滤液I,取滤液I与步骤(1)所得的水溶液合并,得合并液;

(3)将山楂、枸杞子、百合三味药,加10倍量75%乙醇回流提取2次,每次1.5小时,过滤,取滤渣合并得滤渣II,取滤液合并得滤液II,减压回收乙醇至尽;

(4)取山药和菊花粗粉,与步骤(3)所得的滤渣II混匀,加8倍量水,煎煮2次,每次2小时,过滤,取滤液合并得滤液III,与步骤(2)所得的合并液混匀,减压浓缩至相对密度为1.04(60℃)的药液时,每100mL药液中加入1%II型ZTC1+1天然澄清剂A组分5.5mL,再加入1%II型ZTC1+1天然澄清剂B组分2.5mL,搅匀,70℃水浴保温1.5小时,3℃静置20小时,过滤,收集滤液得滤液IV,加入步骤(3)所得的滤液II,浓缩,干燥,粉碎,过40目筛,得药物浸膏粉;

(5)取步骤(1)所得的挥发油和步骤(4)所得的药物浸膏粉,用乙醇微热溶解;80℃条件下制备β-环糊精饱和水溶液;搅拌条件下将药物原料乙醇溶液缓慢加入β-环糊精饱和水溶液中,恒温搅拌2h后停止加热,继续搅拌至室温,得白色混悬液,冷藏96h,抽滤,

沉淀物用乙醇洗涤 4 次, 40℃减压干燥, 粉碎, 得药物原料包合物; 将填充剂、崩解剂和矫味剂, 粉碎, 混匀, 加入药物原料包合物, 混匀, 过 80 目筛, 用 80% 乙醇制软材, 30 目筛制粒, 70℃减压干燥 60min, 颗粒水分控制在 5% 以下, 20 目筛整粒, 加入润滑剂, 压片, 质检, 包装, 即得具有减肥作用的中药分散片。

[0030] 实施例 4

[配方]

山楂	600	g
紫苏子	288	g
金银花	360	g
枸杞子	240	g
山药	180	g
白芷	144	g
菊花	240	g
肉桂	108	g
百合	120	g
丁香	120	g
羟丙基-β-环糊精	81.82	g
乳糖	43.63	g
交联羧甲基纤维素钠	27.27	g
微粉硅胶	32.73	g
羟甲基淀粉钠	38.18	g
硬脂酸镁	10.91	g
甜蜜素	5.46	g

将上述重量的原料药和药用辅料共制成 1000 片中药分散片, 每片重 600mg。

[0031] 制法]同实施例 1[制法]项下相应内容。

[0032] 实施例 5

[配方]

山楂	900	g
紫苏子	240	g
金银花	540	g
枸杞子	180	g
山药	450	g
白芷	120	g
菊花	360	g
肉桂	90	g
百合	60	g
丁香	60	g
甲基-β-环糊精	96.78	g
山梨醇	145.19	g
交联羧甲基纤维素钠	48.37	g
交联聚乙烯吡咯烷酮	48.37	g
羟甲基淀粉钠	96.78	g
滑石粉	9.69	g
安赛蜜	4.83	g

将上述重量的原料药和药用辅料共制成 1000 片中药分散片, 每片重 900mg。

[0033] 制法]同实施例 1[制法]项下相应内容。

[0034] 实施例 6

[配方]

山楂	53.33	g
紫苏子	128	g
金银花	32	g
枸杞子	96	g
山药	26.67	g
白芷	64	g
菊花	21.33	g
肉桂	48	g
百合	32	g
丁香	32	g
β -环糊精	45.28	g
木糖醇	27.17	g
交联聚乙烯吡咯烷酮	45.29	g
硬脂酸镁	1.81	g
阿司巴甜	0.45	g

将上述重量的原料药和药用辅料共制成 1000 片中药分散片, 每片重 200mg。

[0035] 制法] 参照实施例 1 [制法] 项下相应内容。

[0036] 实施例 7-11 以以下参数运行, 其余参照实施例 1。

	包合剂	填充剂	崩解剂	润滑剂	矫味剂
实施例 7	γ -环糊精	糊精	羧甲基纤维素钠	微粉硅胶	蔗糖
实施例 8	一氯三嗪- β -环糊精	预胶化淀粉	羟丙基淀粉	滑石粉	安赛蜜
实施例 9	羟丙基- γ -环糊精	微晶纤维素	交联聚乙烯吡咯烷酮	硬脂酸镁	甜蜜素
实施例 10	羧甲基- β -环糊精	木糖醇	羟甲基淀粉钠	硬脂酸镁	阿司巴甜
实施例 11	β -环糊精	山梨醇	交联羧甲基纤维素钠	硬脂酸镁	甜菊苷

本发明中药分散片的药效学研究

1、实验材料

(1) 药品: 本发明实施例 1 制备的中药分散片, 每片重 0.6g, 相当于 2.4g 生药; 盐酸西布曲明胶囊 (太极集团重庆涪陵制药厂有限公司, 国药准字 H20000364)。

[0037] (2) 动物: SD 大鼠, 清洁级, 体重 150 ± 10 g, 雌雄各半, 重庆市中药研究院实验动物研究所, 许可证号: SCXK (渝) 2012-0006; 基础饲料, 重庆市中药研究院实验动物研究所, 许可证号: SCXK (渝) 2012-0007; 高脂饲料 (自制): 基础饲料 79.5%, 猪油 10%, 蛋黄粉 10%, 胆固醇 0.5%。

[0038] (3) 试剂: 大鼠血清瘦素 (LEP) ELISA 试剂盒、大鼠血清超氧化物歧化酶 (SOD) ELISA 试剂盒、大鼠血清丙二醛 (MDA) ELISA 试剂盒, 上海江莱生物科技有限公司; 大鼠血清总抗氧化能力 (T-AOC) 试剂盒, 南京建成生物工程研究所。

[0039] 2、试验方法与结果

按照以下描述的内容进行试验, 量反应数据以平均值 \pm 标准差表示, 采用 t 检验进行统计学处理。

[0040] 大鼠 90 只, 经适应性喂养后, 随机分为 2 组, 其中, 空白对照组 (n=10) 喂饲基础饲料, 肥胖造模组 (n=80) 喂饲高脂饲料, 自由饮食饮水, 每周定时称重 1 次。5 周后, 以肥胖造模组体重高于空白对照组平均体重 10% ~ 20% 作为肥胖标准, 筛选肥胖大鼠。取肥胖大鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 继续高脂饲料喂养, 自由饮食饮水, 各组按表 1 灌胃给药, 空白对照组和模型对照组灌胃等体积生理盐水, 每天定时给药 1 次, 每周定时称重 1 次, 相应调整给药剂量, 连续给药 5 周。末次给药后禁食 12h, 称量空腹体重, 麻醉后测量体长。腹腔动脉采血 4mL, 3000rpm 离心 10 min, 分离血清。采集肾及生殖器周围脂肪组织称重, 计

算肥胖指数 [= 体重 (kg) / 体长 (m)²] 和 Lee's 指数 {[体重 (g) × 1000]^{1/3} / 体长 (cm)}。按照试剂盒说明方法测定血清 LEP、SOD、MDA 和 T-AOC 含量。结果详见表 1 ~ 3。

[0041] 表 1 对大鼠体重的影响 ($\bar{X} \pm SD, n=10$)

组别	剂量/g (生药) · kg ⁻¹	体重/g		平均增量/g
		给药前	给药后	
空白对照	/	332.11 ±2.73	396.27 ±9.42	64.16
模型对照	/	387.87 ±9.71 ¹⁾	487.07 ±15.64 ¹⁾	99.20
盐酸西布曲明	0.005	390.41 ±7.63	444.94 ±7.08 ²⁾	54.53
本发明药物	10	386.86 ±6.22	469.27 ±8.71 ⁵⁾	82.41
	5	383.91 ±7.44	474.21 ±9.14 ⁶⁾	90.30
	2.5	382.29 ±7.81	478.28 ±7.23	95.99

注：与空白对照组比较：¹⁾P < 0.001, ²⁾P < 0.01, ³⁾P < 0.05；

与模型对照组比较：⁴⁾P < 0.001, ⁵⁾P < 0.01, ⁶⁾P < 0.05。

[0042] 从表 1 可以看出, 模型对照组大鼠体重明显增大, 与正常对照组比较, 有极显著性差异 (p < 0.001); 本发明药物三个剂量对肥胖大鼠的体重增长有减缓作用, 其中, 5、10g (生药) · kg⁻¹剂量的作用明显, 与模型对照组比较, 有极显著性或显著性差异 (p < 0.01 或 p < 0.05)。

[0043] 表 2 对大鼠体脂、肥胖指数、Lee's 指数和血清 LEP 的影响

($\bar{X} \pm SD, n=10$)

组别	剂量/g(生药) · kg ⁻¹	体脂/g	肥胖指数/%	Lee's 指数	LEP/μg · L ⁻¹
空白对照	/	16.13 ±0.68	4.18 ±0.24	288.13 ±2.24	3.51 ±0.09
模型对照	/	22.56 ±1.38 ²⁾	4.69 ±0.19 ³⁾	297.04 ±2.57 ³⁾	4.94 ±0.08 ³⁾
盐酸西布曲明	0.005	15.54 ±0.67 ⁴⁾	3.62 ±0.14 ⁴⁾	291.74 ±1.86 ⁴⁾	4.67 ±0.11 ⁴⁾
本发明药物	10	19.67 ±0.37 ⁴⁾	3.95 ±0.15 ⁴⁾	290.32 ±3.31 ⁴⁾	4.76 ±0.11 ⁴⁾
	5	20.41 ±0.38 ⁴⁾	4.44 ±0.07 ⁴⁾	294.52 ±1.62 ⁴⁾	4.83 ±0.12 ⁴⁾
	2.5	21.91 ±0.41	4.52 ±0.25	296.74 ±2.97	4.87 ±0.09

注：与空白对照组比较：¹⁾P < 0.001, ²⁾P < 0.01, ³⁾P < 0.05；

与模型对照组比较：⁴⁾P < 0.001, ⁵⁾P < 0.01, ⁶⁾P < 0.05。

[0044] 从表2可以看出,模型对照组大鼠的体脂质量、肥胖指数、Lee's 指数和血清LEP水平平均明显升高,与正常对照组比较,有非常显著性或显著性差异(p<0.001 或 p<0.05);本发明药物三个剂量对肥胖大鼠的上述指标有降低作用,其中,5、10g(生药) · kg⁻¹剂量的作用明显,与模型对照组比较,有非常显著性或显著性差异(p<0.001 或 p<0.05)。

[0045] 表3 对大鼠抗氧化作用的影响(±SD, n=10)

组别	剂量/g (生药) · kg ⁻¹	SOD/U · mL ⁻¹	MDA/nmol · mL ⁻¹	T-AOC/U · mL ⁻¹
空白对照	/	113.77 ±12.68	1.94 ±0.14	6.66 ±0.74
模型对照	/	94.18 ±11.74 ²⁾	2.87 ±0.17 ³⁾	4.91 ±0.68 ³⁾
盐酸西布曲明	0.005	109.79 ±12.48 ⁴⁾	2.47 ±0.14 ⁴⁾	5.45 ±1.51
本发明药物	10	106.81 ±12.42 ⁴⁾	2.58 ±0.15 ⁴⁾	7.86 ±1.47 ⁴⁾
	5	104.74 ±13.09	2.66 ±0.16 ⁴⁾	8.49 ±1.84 ⁴⁾
	2.5	101.7 ±12.31	2.72 ±0.13 ⁴⁾	6.18 ±1.61 ⁴⁾

注：与空白对照组比较：¹⁾P < 0.001, ²⁾P < 0.01, ³⁾P < 0.05；

与模型对照组比较：⁴⁾P < 0.001, ⁵⁾P < 0.01, ⁶⁾P < 0.05。

[0046] 从表 3 可以看出,模型对照组大鼠血中的 SOD、T-AOC 和 MDA 水平均明显降低或升高,与正常对照组比较,有非常显著性或极显著性差异(p<0.001 或 p<0.05);本发明药物三个剂量对肥胖大鼠的上述指标有升高或降低作用,其中,5、10g(生药)·kg⁻¹剂量的作用明显,与模型对照组比较,有非常显著性或显著性差异(p<0.001 或 p<0.05)。

[0047] 表 1~3 结果表明:①高脂饲料致大鼠肥胖模型复制成功;②本发明药物能够降低肥胖大鼠体重、体脂及血中 LEP、SOD、T-AOC 和 MDA 水平,对营养性肥胖有较好的减肥作用,并能增强机体的抵抗能力。

[0048] 上述药理试验证实,本发明中药分散片具有良好的减肥、降脂和抗氧化作用。

[0049] 采用上述药效学评价手段对实施例 2-11 制得的其它具有减肥作用的中药分散片进行评价,其试验结果表明所述中药分散片同样具有良好的减肥、降脂、抗氧化作用。

[0050] 亦即是说,本发明所述中药分散片可有效治疗肥胖疾病;与现有市售制剂相比,具有原料来源广泛、制剂技术先进、服用剂量小和剂型符合临床需要等特点。

[0051] 与普通片剂相比,分散片遇水可迅速崩解形成均匀的粘性混悬液,兼有固体制剂和液体制剂的优点,属速效制剂,具有分散状态佳、崩解时间短、药物溶出迅速、吸收快、生物利用度高、服用携带方便、生产成本低等优点,可吞服、咀嚼、含吮或用水分散后服用,尤其适合老年和吞服困难的患者口服。与液体制剂相比,分散片具有药物稳定性好,包装运输及储存方便的优点,生产工艺与设备无特殊要求。因此,本专利申请选择分散片作为研发剂型,以方便患者服用,达到快速起效的作用,更好地满足患者用药的需要。