(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103623051 A
(43)申请公布日 2014.03.12

(21)申请号 201310637117.6

(22)申请日 2013.12.02

(71)申请人 海南葫芦娃制药有限公司
地址 570311 海南省海口市海口国家高新区药谷工业园二期药谷四路 8 号

(72)发明人 刘全国 陈克领 林文君

(74)专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224
代理人 胡红娟

(51)Int.Cl.
A61K 36/537(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书6页

(54)发明名称

纳米通脉胶囊及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种纳米通脉胶囊及其制备方法，该纳米通脉胶囊主要由如下重量份的组分制成：丹参 500 ～ 1000 份、川芎 500 ～ 1000 份、葛根 500 ～ 1000 份、黏合剂 10 ～ 20 份、崩解剂 10 ～ 20 份、所述的丹参、川芎和葛根为 200 目以下的颗粒。通过超微细化的中药用量，只相当于原方剂用药量的十分之一，从而大大节省了宝贵的中药材资源，也有效保护了中药材种植环境，更使难溶或微溶于水的有效成分，经细胞破壁，可明显提高药品的生物利用度。生产工艺简单，无需提取工序，减少了相应的设备厂房投资以及检验成本和劳动强度，节约时间和能源，且不因工人的经验决定产品的质量，使最终质量稳定，批次间差异小，可操作性强。

CN 103623051 A

1. 一种纳米通脉胶囊，其特征在于，主要由如下重量份的组分制成：

丹参	500~1000 份
川芎	500~1000 份
葛根	500~1000 份
黏合剂	10~20 份
崩解剂	10~20 份；

所述的丹参、川芎和葛根为 200 目以下的颗粒。

2. 根据权利要求 1 所述的纳米通脉胶囊，其特征在于，所述的黏合剂为糊精、羧甲基纤维素钠和聚维酮中的至少一种。

3. 根据权利要求 1 所述的纳米通脉胶囊，其特征在于，所述的崩解剂为微晶纤维素或羧甲基淀粉钠。

4. 根据权利要求 1 所述的纳米通脉胶囊，其特征在于，所述的黏合剂为糊精，所述的崩解剂为微晶纤维素。

5. 根据权利要求 1 所述的纳米通脉胶囊，其特征在于，由如下重量份的组分制成：

丹参	500 份
川芎	500 份
葛根	500 份
糊精	15 份
微晶纤维素	10 份。

6. 根据权利要求 1 所述的纳米通脉胶囊，其特征在于，由如下重量份的组分制成：

丹参	800 份
川芎	800 份
葛根	800 份
糊精	15 份
微晶纤维素	15 份。

7. 根据权利要求 1 所述的纳米通脉胶囊，其特征在于，由如下重量份的组分制成：

丹参	1000 份
川芎	1000 份
葛根	1000 份
糊精	10 份
微晶纤维素	20 份。

8. 根据权利要求 1～7 任一项所述的纳米通脉胶囊的制备方法，其特征在于，包括如下步骤：

（1）将丹参、川芎和葛根粉碎后过 120 ～ 200 目筛得到的纳米粉原料，与过 100 ～ 120 目筛的崩解剂一起投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热使物料处于流化状态，然后喷入所述的黏合剂的水溶液，采用一步制粒法得到胶囊颗粒 ；

（2）将步骤（1）得到的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。

9. 根据权利要求 8 所述的纳米通脉胶囊的制备方法，其特征在于，所述的黏合剂的进液速度为 25 ～ 32ml/min，雾化压力为 0.10 ～ 0.12MPa。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的纳米通脉胶囊的制备方法，其特征在于，进风温度为 75 ～ 90℃，物料温度为 43 ～ 47℃。

纳米通脉胶囊及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于中成药胶囊及其制备领域，具体涉及一种纳米通脉胶囊及其制备方法。

背景技术

[0002] 通脉胶囊是由国内已上市销售的通脉冲剂改变剂型而成，属于中药注册 9 类，功能活血通脉，临床用于缺血性心脑血管疾病，动脉硬化，脑血栓、脑缺血，冠心病，心绞痛。属中医“胸痹”范畴。

[0003] 目前，通脉已上市剂型有颗粒剂和口服液，两种剂型都含有较多蔗糖（通脉颗粒含糖约为 80%，通脉口服液含糖约为 30%），由于含糖量高，限制了部分病人的使用，如肥胖病人、糖尿病患者等，尤其是后者，由于其胰岛素相对或绝对分泌不足以及靶细胞对胰岛素敏感性降低，导致血糖及多种代谢紊乱，需严格控制糖摄入量，若糖分摄入过多易引起多种急、慢性并发症，故不宜使用。

[0004] 公开号为 CN102038920A 的中国专利申请公开了一种通脉胶囊及其制备方法，该通脉胶囊由 16 味药制备而成，主要由部分药材提取成膏状，再与其它粉碎过的药材混合制作成胶囊，提取、浓缩过程中需要加热，药材中不稳定的成分有可能损失。

[0005] 公开号为 CN1456333A 的中国专利申请公开了一种消栓通脉胶囊及其制备方法，该消栓通脉胶囊由 19 味药制备而成，主要由药材粉碎后过 80 目筛，装入胶囊即得。该制备方法制得的药物的崩解时间长，疗效也不好，分装的操作也很困难，容易出现分装装量差异不合格。

[0006] 如果能开发一种能克服上述缺陷的通脉制剂的组成以及合适的制备方法，将具有广阔的市场前景。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种纳米通脉胶囊，该纳米通脉胶囊处方简单且疗效好，同时具有崩解时间短、便于吸收的优点。

[0008] 本发明还提供了一种工序简单、质量可控且适于工业化生产的通脉胶囊的制备方法。

[0009] 一种纳米通脉胶囊，主要由如下重量份的组分制成：

[0010]

丹参	500~1000 份
川芎	500~1000 份
葛根	500~1000 份
黏合剂	10~20 份
崩解剂	10~20 份。

[0011] 本发明中，通过选用了丹参、川芎和葛根 3 味药作为原料药，在保证了疗效的同时，大大简化了原料药的种类，同时提高了纳米通脉胶囊的崩解时间，便于药物的吸收，并且减少了药物中的水分含量，有利于提高药品的稳定性。

[0012] 作为优选，所述的黏合剂为糊精、羧甲基纤维素钠和聚维酮中的至少一种，采用这些黏合剂时，在后续制备胶囊颗粒时，流动性好，便于保证装量差异。

[0013] 作为优选，所述的崩解剂为微晶纤维素或羧甲基淀粉钠，采用该崩解剂能够提高得到的纳米通脉胶囊的崩解时限，使药物便于吸收。

[0014] 作为进一步的优选，所述的黏合剂为糊精，所述的崩解剂为微晶纤维素，此时，得到的纳米通脉胶囊的水分含量、崩解时限以及装量差异各项性能都较优。

[0015] 综合考虑纳米通脉胶囊的疗效和崩解时限等各项性能，作为进一步的优选，所述的纳米通脉胶囊由如下重量份的组分制成：

[0016]

丹参	500 份
川芎	500 份
葛根	500 份
糊精	15 份
微晶纤维素	10 份。

[0017] 作为另外的优选，所述的纳米通脉胶囊由如下重量份的组分制成：

[0018]

丹参	800 份
川芎	800 份

[0019]

葛根	800 份
糊精	15 份
微晶纤维素	15 份。

[0020] 作为另外的优选，所述的纳米通脉胶囊由如下重量份的组分制成：

[0021]

丹参	1000 份
川芎	1000 份
葛根	1000 份
糊精	10 份
微晶纤维素	20 份。

[0022] 一种纳米通脉胶囊的制备方法，包括如下步骤：

[0023] (1)将丹参、川芎和葛根粉碎后过 120 ～ 200 目筛得到的纳米粉原料，与过 100 ～ 120 目筛的崩解剂一起投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热使物料(即所述的丹参、

川芎、葛根和）处于流化状态，然后喷入所述的黏合剂的水溶液，采用一步制粒法得到胶囊颗粒；

[0024] （2）将步骤（1）得到的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。采用该制备方法不需要提取干膏，操作简单，药材用量小，流动性好，得到的通脉胶囊水分含量低，便于保存且成本低，大大提高了产品的合格率。

[0025] 作为优选，所述的黏合剂的水溶液的质量浓度为 1 ～ 3%。

[0026] 作为优选，所述的黏合剂的进液速度为 25 ～ 32ml/min，雾化压力为 0.10 ～ 0.12MPa；作为进一步的优选，进风温度为 75 ～ 90℃，物料温度为 43 ～ 47℃；通过上述参数的控制，可以有效地防止制备过程中活性成分的损失，得到的颗粒合格率高，便于后续操作，减小装量差异。

[0027] 同现有技术相比，本发明的优点如下：超微细化后的中药用量，只相当于原方剂用药量的十分之一，从而大大节省了宝贵的中药材资源，也有效保护了中药材种植环境。通过超微粉碎技术，使难溶或微溶于水的有效成分，经细胞破壁，可明显提高药品的生物利用度。生产工艺简单，无需提取工序，减少了相应的设备厂房投资以及检验成本和劳动强度，节约时间和能源，且不因工人的经验决定产品的质量，使最终质量稳定，批次间差异小，可操作性强。

具体实施方式

[0028] 实施例 1

[0029] 丹参 500g 川芎 500g

[0030] 葛根 500g 糊精 15g

[0031] 微晶纤维素 10g

[0032] 1）粉碎：分别将丹参、川芎、葛根粉碎过 200 目筛（筛网的目数以泰勒制为准），灭菌，即得纳米粉原料；

[0033] 2）黏合剂：配制 2% 糊精水溶液，置喷雾罐中备用；

[0034] 3）混合制粒：微晶纤维素过 100 目筛，称取 15g 与处方量的纳米粉原料投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热，使物料在流化状态下均匀升温，开启喷雾按钮，喷入 2% 糊精水溶液，调整进液速度 27ml/min、雾化压力 0.10 ～ 0.12MPa、进风温度 80 ～ 85℃、物料温度 43 ～ 45℃，直至 2% 糊精水溶液全部喷入，干燥，降温出料，即得胶囊颗粒；

[0035] 4）分装：将步骤（3）制得的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。

[0036] 实施例 2

[0037] 丹参 800g 川芎 800g

[0038] 葛根 800g 糊精 15g

[0039] 微晶纤维素 15g

[0040] （1）粉碎：分别将丹参、川芎、葛根粉碎过 200 目筛，灭菌，即得纳米粉原料；

[0041] （2）黏合剂：配制 2% 糊精水溶液，置喷雾罐中备用；

[0042] （3）混合制粒：微晶纤维素过 100 目筛，称取 15g 与处方量的纳米粉原料投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热，使物料在流化状态下均匀升温，开启喷雾按钮，喷入 2% 糊精水溶液，调整进液速度 26ml/min、雾化压力 0.10 ～ 0.12MPa、进风温度 80 ～ 85℃、物料

温度 45 ～ 47℃，直至黏合剂全部喷入，干燥，降温出料，即得胶囊颗粒；

[0043] （4）分装：将步骤（3）制得的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。

[0044] 实施例 3

[0045] 丹参 1000 川芎 1000

[0046] 葛根 1000 糊精 10g

[0047] 微晶纤维素 20g

[0048] （1）粉碎：分别将丹参、川芎、葛根粉碎过 200 目筛，灭菌，即得纳米粉原料；

[0049] （2）黏合剂：配制 2% 糊精水溶液，置喷雾罐中备用；

[0050] （3）混合制粒：微晶纤维素过 100 目筛，称取 20g 与处方量的纳米粉原料投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热，使物料在流化状态下均匀升温，开启喷雾按钮，喷入糊精水溶液，调整进液速度 25 ～ 32ml/min、雾化压力 0.10 ～ 0.12MPa、进风温度 80 ～ 85℃、物料温度 43 ～ 47℃，直至糊精水溶液全部喷入，干燥，降温出料，即得胶囊颗粒；

[0051] （4）分装：将步骤（3）制得的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。

[0052] 实施例 4

[0053] 丹参 500g 川芎 500g

[0054] 葛根 500g 糊精 15g

[0055] 羧甲基淀粉钠 10g

[0056] 1）粉碎：分别将丹参、川芎、葛根粉碎过 200 目筛，灭菌，即得纳米粉原料；

[0057] 2）黏合剂：配制 2% 糊精水溶液，置喷雾罐中备用；

[0058] 3）混合制粒：羧甲基淀粉钠过 100 目筛，称取 15g 与处方量的纳米粉原料投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热，使物料在流化状态下均匀升温，开启喷雾按钮，喷入糊精水溶液，调整进液速度 25 ～ 32ml/min、雾化压力 0.10 ～ 0.12MPa、进风温度 80 ～ 85℃、物料温度 43 ～ 47℃，直至糊精水溶液全部喷入，干燥，降温出料，即得胶囊颗粒；

[0059] 4）分装：将步骤（3）制得的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。

[0060] 实施例 5

[0061] 丹参 500g 川芎 500g

[0062] 葛根 500g 聚维酮 K30 15g

[0063] 微晶纤维素 10g

[0064] 1）粉碎：分别将丹参、川芎、葛根粉碎过 200 目筛，灭菌，即得纳米粉原料；

[0065] 2）黏合剂：配制 2% 聚维酮 K30 水溶液，置喷雾罐中备用；

[0066] 3）混合制粒：微晶纤维素过 100 目筛，称取 15g 与处方量的纳米粉原料投入一步制粒机的料车内，开启风机并加热，使物料在流化状态下均匀升温，开启喷雾按钮，喷入聚维酮 K30 水溶液，调整进液速度 25 ～ 32ml/min、雾化压力 0.10 ～ 0.12MPa、进风温度 85 ～ 90℃、物料温度 43 ～ 47℃，直至聚维酮 K30 水溶液全部喷入，干燥，降温出料，即得胶囊颗粒；

[0067] 4）分装：将步骤（3）制得的胶囊颗粒装胶囊，得到所述的纳米通脉胶囊。

[0068] 对比例 1

[0069] 连翘 30 克、野菊花 60 克、公英 30 克、地丁 30 克、天葵子 30 克、川黄柏 20 克、生地黄 45 克、丹皮 30 克、丹参 60 克、川芎 30 克、寒水石 60 克、白芍 30 克、鸡血藤 30 克、当归 30

克、苍术 30 克、独活 30 克、草河车 30 克、冰片 5 克、甘草 20 克。

[0070] 该对比例的加工方法为精选地道药材，拣净后共研成粉，过 80 目筛，装入胶囊，分装入瓶，每瓶 100 粒，密封贮存。

[0071] 对比例 2

[0072] 采用对比例 1 的处方代替丹参、川芎和葛根，以 6.3g 糊精作为黏合剂，以 4.2g 微晶纤维素作为崩解剂，操作步骤与实施例 1 相同，得到通脉胶囊，性能数据如表 1 所示。

[0073] 将本发明实施例 1 ～ 5 及对比例 1 ～ 2 制得的通脉胶囊进行崩解时限、装量差异的检测，各项目的检测方法均按照中国药典 2010 年版二部中的记载方法，结果如下表 1 ：

[0074] 表 1 通脉胶囊的相关检验数据

[0075]

项目 / 名称	水分	崩解时限	装量差异	服用后是否有砂砾感的现象
实施例 1	6.19%	10.8min	-1%至-2%	无
实施例 2	6.12%	11.2 min	-1.5%至-2%	无
实施例 3	6.24%	11.5 min	-1.6%至-2%	无
实施例 4	6.33%	12.3min	-1.7%至-2%	无
实施例 5	6.31%	11.3 min	-2.6%至-2%	无
对比例 1	7.21%	17.6 min	-6.5%至-2%	有
对比例 2	6.38%	13.7 min	-4.5%至-2%	有

[0076]

[0077] 结论 ：由以上的检验结果可知，实施例 1 ～ 3 采用的本发明处方和方法制备的通脉胶囊，成品的崩解时限短、水分含量少、装量差异小并且服用后口感好 ；采用对比例 1 的处方和方法得到的通脉胶囊崩解时限长、水分含量多、装量差异大并且服用后口感较差 ；对比例 2 采用与实施例 1 相同的方法，水分、崩解时限和装量差异有所改善 ；对比例 3 采用与实施例 1 相同的辅料，进一步改善了崩解时限和装量差异，并改善了口感。

[0078] 以下通过一些实验数据来说明本发明复方制剂的治疗效果 ：

[0079] 以下数据由本公司委托西安依泰特医药开发有限公司组织实施的通脉胶囊的临床试验，通脉胶囊治疗冠状动脉心肌绞痛 40 例，疗效显著，现报道如下 ：

[0080] 1、临床资料

[0081] 共观察治疗 80 例，均为住院患者。随机分为治疗组合对照组各 40 例。

[0082] 治疗组中，男 31 例，女 9 例 ；年龄最大者 76 岁，最小者 32 岁，平均 53.2 岁 ；病程最长者 7 年，最短者 3 个月，平均 11.5 月。合并高血压病 19 例，合并糖尿病 4 例，心绞痛每周发作（4.1±3.0）次。对照组中，男 29 例，女 11 例 ；年龄最大者 79 岁，最小者 33 岁，平均 55.3 岁 ；病程最长者 8 年，最短者 5 个月，平均 11.8 月。合并高血压病 20 例，合并糖尿病 4 例，心绞痛每周发作（3.5±2.9）次。两组临床资料比较无显著差异（P ＞ 0.05），具有可比性。

[0083] 2、治疗方法

[0084] 治疗组 ：以发明实施例 1 方法制得的通脉胶囊（葛根、丹参、川芎组成）口服，一次 4 粒，一日 3 次。

[0085] 对比组 ：云南优克制药公司（决明子、姜黄、泽泻、三七、铁线草组成）口服，一次 4 粒，每日 3 次。

[0086] 两组均 4 周为 1 个疗程，1 个疗程后判断疗效。

[0087] 3、治疗结果

[0088] 观察用药前后心绞痛发作的次数，胸痛、胸闷、心悸、气短等主要症状的改善情况。

[0089] （1）心绞痛发作次数比较，见表 2。

[0090] 表 2 两组疗效比较

[0091]

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	40	4.0±3.0	2.3±1.7
对照组	40	3.8±2.9	2.6±1.7

[0092] （2）心绞痛症状疗效比较，见表 3。

[0093] 表 3 两组症状比较

[0094]

主要	治疗组					对照组				
症状	例数	显效	有效	无效	总有效率	例数	显效	有效	无效	总有效率
胸痛	23	14	7	2	91.3%	21	13	6	2	90.4%
胸闷	35	25	7	3	91.4%	37	19	4	14	62.2%
心悸	8	5	2	1	87.5%	10	5	2	3	70.0%
气短	7	5	1	1	85.7%	7	1	1	5	28.6%

[0095] 由表 2 和表 3 的结果可知，采用本发明的制备方法制得的通脉胶囊对心绞痛具有更好的疗效。