(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 116077602 B
(45)授权公告日 2023.11.28

(21)申请号 202111304630.4
(22)申请日 2021.11.05
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 116077602 A
(43)申请公布日 2023.05.09
(73)专利权人 上海交通大学
地址 200240 上海市闵行区东川路800号
(72)发明人 邱明丰 刘思雨 苏靖
(74)专利代理机构 上海光华专利事务所(普通合伙) 31219
专利代理师 聂月美 许亦琳
(51)Int.Cl.
A61K 36/9062(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)

(56)对比文件
CN 105920450 A,2016.09.07
CN 109045229 A,2018.12.21
张媛;徐红.复方芪苓配方颗粒对尿酸性肾病模型大鼠作用机制研究.浙江中西医结合杂志.2020,(05),375-379.

审查员 曾平燕

权利要求书1页 说明书12页 附图1页

(54)发明名称

一种傣药组合物、药物制剂及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明公开了一种傣药组合物、药物制剂及其制备方法和用途。一种傣药组合物,所述傣药组合物包括以下重量份的原料组分:土茯苓5~30份,肾茶5~25份,芒果叶5~25份,藤茶5~25份,北沙参5~25份,黄芪5~25份,延胡索5~25份,傣草蔻根5~25份,墨旱莲2~25份。本发明的傣药组合物可以显著降低高尿酸血症小鼠的血尿酸水平,治疗痛风效果显著。

CN 116077602 B

1.一种用于治疗痛风的傣药组合物,其特征在于,所述傣药组合物由以下重量份的原料组分组成:

土茯苓5～30份

肾茶5～25份

芒果叶5～25份

藤茶5～25份

北沙参5～25份

黄芪5～25份

延胡索5～25份

傣草蔻根5～25份

墨旱莲2～25份。

2.如权利要求1所述的傣药组合物,其特征在于,提取所述原料组分的有效成分形成清膏或浸膏粉。

3.如权利要求2所述的傣药组合物,其特征在于,所述清膏在55℃～65℃时的相对密度为1.15～1.30。

4.如权利要求2所述的傣药组合物,其特征在于,所述浸膏粉的粒度为:通过五号筛的总和不低于90%。

5.如权利要求1～4任一项所述的傣药组合物的制备方法,其特征在于,

1)将各原料组分按照配比混合,得到原料混合物;

2)制备所述原料混合物的提取液,然后浓缩成清膏,或浓缩成清膏后继续干燥、粉碎和过筛,得到浸膏粉。

6.如权利要求5所述的制备方法,其特征在于,所述原料混合物的提取液的制备方法为采用20～70wt%t乙醇进行醇提法。

7.一种用于治疗痛风的药物制剂,其特征在于,由权利要求1～4任一项所述的傣药组合物和药学上接受的辅料组成。

8.如权利要求7所述的药物制剂,其特征在于,所述的制剂为煎剂、合剂、口服液、胶囊剂、片剂或颗粒剂。

9.如权利要求8所述的药物制剂,其特征在于,所述颗粒剂包括权利要求2所述的浸膏粉和粘结剂;所述浸膏粉与粘结剂的质量比为25:(3～14),所述粘结剂选自糊精、羟丙基纤维素、共聚维酮中的一种或多种。

10.如权利要求8所述的药物制剂,其特征在于,所述颗粒剂包括权利要求2所述的浸膏粉、赋型剂和润湿剂;所述浸膏粉、赋型剂和润湿剂的质量比为25:20:(11～14);所述赋型剂选自糊精和可溶性淀粉中的一种或两种;所述润湿剂选自乙醇。

11.如权利要求8所述的药物制剂,其特征在于,所述颗粒剂的粒度为:不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不超过15%。

12.如权利要求1～4任一所述的傣药组合物或如权利要求7～11任一所述的药物制剂在制备治疗痛风的药物中的用途。

一种傣药组合物、药物制剂及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及一种傣药组合物、药物制剂及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 痛风是嘌呤代谢紊乱和/或尿酸排泄障碍所致血尿酸增高的一组异质性疾病,其临床特点为痛风性急性关节炎反复发作,形成痛风石、痛风性慢性关节炎及关节畸形,引起间质性肾炎及尿酸肾结石。随着生活水平的提高及饮食结构的改变,其发病率逐年上升且有年轻化的趋势,已成为我国仅次于糖尿病的第二大代谢类疾病,严重威胁人类的健康。

[0003] 目前,傣医药在治疗因高尿酸引发的痛风领域仍属空白,本发明在总结综合治疗成功与失败经验基础上,遵循现代傣医药理论,经过大量试验研究,找到一种有效治疗高尿酸引发痛风的傣药组合物。

发明内容

[0004] 鉴于以上现有技术中存在的问题,本发明的目的在于提供一种傣药组合物、药物制剂及其制备方法和用途,用于解决现有技术中的问题。

[0005] 为实现上述目的及其他相关目的,本发明是通过以下技术方案获得的。

[0006] 本发明的目的之一在于提供一种傣药组合物,所述傣药组合物包括以下重量份的原料组分:

[0007] 土茯苓5～30份

[0008] 肾茶5～25份

[0009] 芒果叶5～25份

[0010] 藤茶5～25份

[0011] 北沙参5～25份

[0012] 黄芪5～25份

[0013] 延胡索5～25份

[0014] 傣草蔻根5～25份

[0015] 墨旱莲2～25份。

[0016] 优选地,土茯苓20～30份。更优选地,所述土茯苓可以为20～24份,也可以为23～27份,也可以为26～30份。

[0017] 优选地,肾茶15～25份。更优选地,所述肾茶可以为15～19份,也可以为18～23份,也可以为20～25份。

[0018] 优选地,芒果叶5～15份。更优选地,所述芒果叶可以为5～9份,也可以为8～12份,也可以为11～15份。

[0019] 优选地,藤茶10～20份。更优选地,所述藤茶可以为10～14份,也可以为13～17份,也可以为16～20份。

[0020] 优选地,北沙参5～15份。更优选地,所述北沙参可以为5～11份,也可以为9～15

份。

[0021] 优选地,黄芪5～15份。更优选地,所述黄芪可以为5～11份,也可以为9～15份。

[0022] 优选地,延胡索10～20份。更优选地,可以为10～14份,也可以为13～17份,也可以为16～20份。

[0023] 优选地,傣草蔻根5～15份。更优选地,所述傣草蔻根可以为5～9份,也可以为8～12份,也可以为11～15份。

[0024] 优选地,墨旱莲2～10份。更优选地,所述墨旱莲可以为2～6份,也可以为5～9份,也可以为6～10份。

[0025] 优选地,提取所述原料组分的有效成分形成清膏或浸膏粉。

[0026] 更优选地,所述清膏在55℃～65℃时的相对密度为1.15～1.30。本申请的相对密度采用密度计测量。

[0027] 更优选地,所述清膏在55℃～65℃时的相对密度为1.15～1.20。

[0028] 更优选地,所述浸膏粉的粒度为:通过五号筛的总和不低于90%。本申请中,浸膏粉的粒度过大过小,进行制粒,均不能获得颗粒剂的要求。本申请中浸膏粉的粒度按照《中华人民共和国药典》2020版中规定的照粒度和粒度分布测定法进行检测,其中五号筛的孔径为180±7.6μm,目数为80目。

[0029] 本发明的目的之二在于提供上述傣药组合物的制备方法,包括如下步骤:

[0030] 1)将各原料组分按照配比混合,得到原料混合物;

[0031] 2)制备所述原料混合物的提取液,然后浓缩成清膏。

[0032] 优选地,所述制备方法还包括,将所述清膏干燥、粉碎和过筛,得到浸膏粉。

[0033] 所述傣药组合物物经提取有效成分后可再经常规的浓缩或纯化获得清膏。其中浓缩的方法包括但不限于:常压蒸发、减压蒸发、薄膜蒸发、多效蒸发;纯化的方法包括但不限于:盐析纯化、大孔树脂吸附纯化、乙醇沉淀纯化、离子交换树脂纯化、絮凝沉淀纯化、膜分离纯化、聚酰胺吸附纯化、硅胶吸附层析纯化等;

[0034] 所述清膏经干燥获得浸膏粉。其中干燥的方法包括但不限于:烘干法、鼓式干燥法、带式干燥法、吸湿干燥法、沸腾干燥法、喷雾干燥法、减压干燥法、冷冻干燥法、红外线干燥法、微波干燥法、真空干燥等。

[0035] 优选地,所述原料混合物的提取液的制备方法为醇提法。

[0036] 更优选地,所述醇提法为,所述原料混合物置于6～15重量倍量20～70wt%乙醇的水溶液中浸泡1～3h,然后回流0.5～1.5h,过滤,获得提取液。

[0037] 进一步优选地,所述过滤后的滤渣重复回流1～5次,与滤液合并,获得所述提取液。

[0038] 更进一步优选地,所述滤渣重复回流3次。

[0039] 本发明的目的之三在于提供一种傣药组合物的药物制剂,由上述所述的傣药组合物和药学上接受的辅料组成。

[0040] 优选地,所述的制剂为煎剂、合剂、口服液、胶囊剂、片剂或颗粒剂。

[0041] 颗粒剂具有如下优点:1)在制药方面,颗粒剂的飞散性、附着性、聚集性、吸湿性都很小,这样能够很好的进行分剂量;2)含有傣药组合物成分的颗粒剂既能够保持传统的汤剂和糖浆剂的基础,又克服了煎煮的麻烦,方便了服用;3)颗粒剂在水中可溶解或混悬,使

得药物在体内被吸收,能够起到快速起效的作用,而且颗粒剂比液体制剂相比较性质更稳定,在服用、携带、贮存等方面都有优势;4)颗粒剂还可以适当加入一些添加剂,使口味更容易被接受。

[0042] 更优选地,所述颗粒剂的粒度为:不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不超过15%。本申请中颗粒剂的粒度按照《中华人民共和国药典》2020版中规定的照粒度和粒度分布测定法进行检测,其中一号筛的孔径为2000±70μm,目数为10目;五号筛的孔径为180±7.6μm,目数为80目。

[0043] 更优选地,所述颗粒剂包括上述所述的浸膏粉和粘结剂;所述浸膏粉与粘结剂的质量比为25:(3~14)。

[0044] 进一步优选地,所述粘结剂选自糊精、羟丙基纤维素、共聚维酮中的一种或多种。

[0045] 具体地,所述粘结剂为糊精和羟丙基纤维素的混合物。

[0046] 更具体地,所述糊精和羟丙基纤维素的质量比为(2~10):1。

[0047] 进一步优选地,上述所述颗粒剂的制备方法,包括如下步骤:将所述浸膏粉与粘结剂混合,然后进行干法挤压造粒,得到所述的颗粒剂。

[0048] 更进一步优选地,挤压造粒时,转速为5~10rpm,压力为8~10Mpa。

[0049] 更优选地,所述颗粒剂包括上述所述的浸膏粉、赋型剂和润湿剂;所述浸膏粉、赋型剂和润湿剂的质量比为25:20:(11~14)。

[0050] 进一步优选地,所述赋型剂选自糊精和可溶性淀粉中的一种或两种。

[0051] 进一步优选地,所述润湿剂选自乙醇。

[0052] 具体地,所述乙醇的浓度为50~70v/v%。

[0053] 进一步优选地,上述所述颗粒剂的制备方法,包括如下步骤:将所述浸膏粉、赋形剂和润湿剂,然后进行湿法造粒,干燥,得到所述的颗粒剂。

[0054] 本发明的目的之四在于提供上述所述的傣药组合物或上述所述的药物制剂在制备或者作为用于治疗痛风的药物中的用途。

[0055] 优选地,本发明的傣药组合物的用法用量,选自如下任一种:

[0056] 1)加水10倍量,浸泡30min,煎煮三次,每次煎煮30min,合并滤液,浓缩至600ml,分早中晚三次,饭后温服;

[0057] 2)全方混合共碾细粉,口服,每次5~10g,加开水冲服,每日三次;

[0058] 3)煮散剂,30g/次,加开水200ml,煮沸后代茶饮。

[0059] 优选地,对于傣药颗粒剂,其用法用量为:口服给药,每次服用13g,每天3次。

[0060] 本申请中的傣药组合物及其药物制剂15日为一个疗程。

[0061] 本发明的傣药组合物从两个方面针对高尿酸引发的痛风具有显著的治疗效果,其一,热燥湿作用较强;其二,是痛风病多因摄入过多膏粱厚味或动物内脏高嘌呤食物,使脾胃功能低下,运化不行,从而生湿之患,须辅以健脾益胃药,以扶正固本,才能防止湿浊内生。

[0062] 本申请的傣药组合物中以土茯苓、肾茶和芒果叶为主药,三者具有补土利水,降酸,通三盘水道,调补四塔,补肺、脾、肾气,降尿酸止痛;

[0063] 以藤茶、黄芪、北沙参、延胡索为辅药,意在解毒活血,协助主药调节气血,发挥利尿、通三盘水道、降尿酸的作用;

[0064] 以傣草蔻根为调节药,具有性温,入土塔,既有补土利湿、行气止痛之功,又可调和方中寒性药物,而不伤土塔;

[0065] 以旱莲草为药引子,因痛风为水火塔失调、水塔不足、火塔过剩所致,旱莲草具有补肾、解毒、止痛之功,可以引药入水塔,使药物发挥最大疗效。

[0066] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0067] (1)在临床应用中,本发明的傣药组合物对尿酸升高引起的肢体关节红肿热痛、变形,即慢性痛风性关节炎,具有显著的效果。

[0068] (2)本申请制备的傣药组合物的颗粒剂,颗粒均匀、成型率高,使用更加方便。

[0069] (3)本发明的傣药组合物可以显著降低高尿酸血症小鼠的血尿酸水平,治疗痛风效果显著。

[0070] (4)本申请的傣药组合物中含有多糖、苷类和黄酮类等主要药效成分,制备的浸膏粉放置于空气中极易吸潮,导致在干法制粒过程中傣药粉会黏附于制粒机转轮上,而且制成的颗粒硬度也较大,溶化时间过长,经多次研究发现,采用糊精和羟丙基纤维素为辅料时,制粒效果比较好。

附图说明

[0071] 图1显示为本申请实施例2制备的颗粒剂的外观图。

具体实施方式

[0072] 以下由特定的具体实施例说明本发明的实施方式,熟悉此技术的人士可由本说明书所揭露的内容轻易地了解本发明的其他优点及功效。

[0073] 在进一步描述本发明具体实施方式之前,应理解,本发明的保护范围不局限于下述特定的具体实施方案;还应当理解,本发明实施例中使用的术语是为了描述特定的具体实施方案,而不是为了限制本发明的保护范围。下列实施例中未注明具体条件的试验方法,通常按照常规条件,或者按照各制造商所建议的条件。

[0074] 当实施例给出数值范围时,应理解,除非本发明另有说明,每个数值范围的两个端点以及两个端点之间任何一个数值均可选用。除非另外定义,本发明中使用的所有技术和科学术语与本技术领域技术人员通常理解的意义相同。除实施例中使用的具体方法、设备、材料外,根据本技术领域的技术人员对现有技术的掌握及本发明的记载,还可以使用与本发明实施例中所述的方法、设备、材料相似或等同的现有技术的任何方法、设备和材料来实现本发明。

[0075] 本申请实施例中,一号筛的孔径为2000±70μm,目数为10目;五号筛的孔径为180±7.6μm,目数为80目。

[0076] 实施例1

[0077] 本实施例中,制备傣药组合物,包括如下步骤:

[0078] 1)将各原料组分按照土茯苓5份、肾茶5份、芒果叶5份、藤茶5份、北沙参5份、黄芪5份、延胡索5份、傣草蔻根5份和墨旱莲2份进行混合,得到原料混合物。

[0079] 2)将原料混合物,浸泡于10倍原料混合物重量的浓度为50wt%的乙醇中浸泡1h,然后回流1h,过滤,获得滤液;然后滤渣重复回流2次,合并3次滤液。

[0080] 3)将滤液减压浓缩成55℃～65℃时相对密度为1.15的清膏,真空干燥,粉碎,过80目的筛网,得到浸膏粉。

[0081] 实施例2

[0082] 本实施例中,制备傣药组合物的颗粒剂,包括如下步骤:

[0083] 将实施例1制备的浸膏粉、糊精和羟丙基纤维素按照质量比为25:10:4进行混合,采用干法挤压造粒,其中挤压转速为5r/min,挤压压力为8Mpa,压片得到片状固体,然后用整粒机进行整理,过筛,不能通过1号筛和能通过5号筛的颗粒和粉末总和不得超过15%,获得傣药组合物的颗粒剂。

[0084] 实施例3

[0085] 本实施例中,采用实施例2制备的傣药组合物的颗粒剂进行药效学评价

[0086] 将实施例2的颗粒剂研磨成粉末,然后溶于水,形成注射液。

[0087] 将48只小鼠随机均分为空白组、模型组、阳性对照组、高剂量傣药组合物试验组、中剂量傣药组合物试验组和低剂量傣药组合物试验组,共6组。空白组经腹腔注射生理盐水,剩下的5组均经腹腔注射氧嗪酸钾进行造模,氧嗪酸钾的剂量为300mg·kg^{-1}体重。造模1h后,空白组和模型组经腹腔注射生理盐水;阳性对照组经腹腔注射别嘌醇,别嘌醇的剂量为5mg·kg^{-1}体重;高剂量傣药组合物试验组、中剂量傣药组合物试验组和低剂量傣药组合物试验组的剂量经腹腔注射,分别为2.96、1.48、0.74g·kg^{-1}体重。

[0088] 连续给药7d,处死小鼠前12h禁食不禁水,第7天给药后1h面颊取血,按尿酸试剂盒(南京建成生物工程研究所20180703)测定各组的血清中血尿酸的质量浓度,单位为mg·L^{-1},结果见表1。采用SPSS22.0软件进行统计学分析,计量资料均以均数±标准方差表示,两组均数比较用t检验,各组对高尿酸血症的影响比较结果见表2。

[0089] 表1

[0090]

组别＼只数	1	2	3	4	5	6	7	8
空白	21.21	24.38	24.46	28.35	27.89	24.57	24.61	25.34
模型	35.13	34.17	36.32	36.48	35.84	32.12	30.97	29.72
阳性对照组	16.07	18.14	17.63	18.93	18.11	17.98	17.52	16.74
高剂量组	18.21	19.65	20.71	21.23	22.19	20.98	20.11	22.54
中剂量组	21.73	24.20	28.15	25.80	28.02	31.40	30.37	30.49
低剂量组	27.89	31.22	33.22	33.98	33.02	32.45	29.47	27.38

[0091] 表2

[0092]

组别	血尿酸的质量浓度/mg·L^{-1}
空白	25.10±2.24
模型	33.84±2.59[1)]
别嘌醇组	17.64±0.89[2)]
高剂量组	20.70±1.39[2)]
中剂量组	27.52±3.38[3)]
低剂量组	31.08±2.54[3)]

[0093] 注:与空白组比较1)**P<0.001;与模型组比较2)**P<0.001,3)**P<0.01。

[0094] 从表1和表2可知,与空白组相比,模型组小鼠的血尿酸质量浓度显著升高(P<0.001)。与模型组相比,高剂量、中剂量和低剂量傣药组合物试验组,均能显著降低高尿酸血症小鼠的血清中的血尿酸水平(P<0.001)。说明,本申请的傣药组合物能显著降低高尿酸血症小鼠的血尿酸浓度。

[0095] 实施例4

[0096] 本实施例中,制备傣药组合物,包括如下步骤:

[0097] 1)将各原料组分按照土茯苓30份、肾茶25份、芒果叶25份、藤茶25份、北沙参25份、黄芪25份、延胡索25份、傣草蔻根25份和墨旱莲25份进行混合,得到原料混合物。

[0098] 2)将原料混合物,浸泡于10倍原料混合物重量的浓度为50wt%的乙醇中1h,进行回流1h,过滤,获得滤液;然后药渣重复回流2次。合并3次滤液。

[0099] 3)将滤液减压浓缩成55℃~65℃时相对密度为1.15的清膏,真空干燥,粉碎成80目的细粉,得到浸膏粉。

[0100] 实施例5

[0101] 本实施例中,制备傣药组合物,包括如下步骤:

[0102] 1)将各原料组分按照土茯苓18份、肾茶15份、芒果叶15份、藤茶15份、北沙参15份、黄芪10份、延胡索12份、傣草蔻根13份和墨旱莲12份进行混合,得到原料混合物。

[0103] 2)将原料混合物,浸泡于10倍原料混合物重量的浓度为50wt%的乙醇中1h,进行回流1h,过滤,获得滤液;然后药渣重复回流2次。合并3次滤液。

[0104] 3)将滤液减压浓缩成55℃~65℃时相对密度为1.15的清膏,真空干燥,粉碎成80目的细粉,得到浸膏粉。

[0105] 实施例6

[0106] 本实施例中,采用湿法造粒制备傣药组合物的颗粒剂,从辅料比例、润湿剂筛选、润湿剂用量等三方面进行考察,包括如下:

[0107] 本申请实施例中以实施例1获得的浸膏粉为原料。

[0108] (一)浸膏粉、赋形剂和润湿剂的考察

[0109] 将25g浸膏粉与20g赋形剂进行混合,然后与浓度为70wt%的乙醇水溶液混合制备成软材,过16目筛,干燥,过16目筛,获得傣药组合物的颗粒剂。其中,赋形剂分别为糊精、可溶性淀粉以及糊精和可溶性淀粉的混合物。

[0110] 以制粒难易、颗粒状态及颗粒成型率为指标,记录结果。结果见表3。

[0111] 表3

[0112]

浸膏粉：糊精：可溶性淀粉（g/g/g）	70%乙醇（g）	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
25:20:0	13.2	均匀	40.9	90.9
25:0:20	13.7	均匀	41.1	91.3
25:6.67:13.33	12.0	不均匀，大颗粒较多	32.5	72.3
25:13.33:6.67	12.4	不均匀，大颗粒较多	34.4	76.5
25:10:10	12.1	较均匀，大颗粒较少	38.8	86.2

[0113] 从表3可知,选用单一的糊精或单一的可溶性淀粉作为赋形剂进行湿法造粒时,颗粒状态较好,颗粒成型率高。

[0114] (二)润湿剂浓度的考察

[0115] 赋形剂分别为糊精和可溶性淀粉,将浸膏粉25g和赋形剂20g混合均匀,分别用浓度为60wt%、70wt%、80wt%的乙醇为润湿剂,制备软材,过16目筛,干燥,过16目筛,获得傣药组合物的颗粒剂。

[0116] 以制粒难易和颗粒成型率为评价指标,记录结果。结果见表4和表5。

[0117] 表4

[0118]

浸膏粉:糊精(g/g)	乙醇浓度(%)	喷入质量（g）	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
25:20	60	11.8	不均匀，大颗粒较多	34.5	76.7
25:20	70	13.2	均匀	40.9	90.9
25:20	80	12.0	不均匀，细粉较多	38.6	85.8

[0119]

[0120] 表5

[0121]

浸膏粉：可溶性淀粉（g/g）	乙醇浓度(%)	喷入质量（g）	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
25:20	60	12.0	不均匀,大颗粒较多	35.9	79.8
25:20	70	13.7	均匀	41.1	91.3
25:20	80	12.0	不均匀,细粉较多	40	88.9

[0122] 从表4和表5可知,70wt%乙醇作为润湿剂,颗粒状态较好,颗粒成型率高。

[0123] (三)润湿剂用量的考察

[0124] 以糊精和可溶性淀粉分别为赋形剂,按浸膏粉25g和赋形剂20g混合均匀,分别用不同质量的浓度为70%乙醇为润湿剂,制备软材,过16目筛,在80℃以下干燥,再过16目筛,获得傣药组合物的颗粒剂。

[0125] 以制粒难易和颗粒成型率为评价指标,记录结果。结果见表6和表7。

[0126] 表6

[0127]

浸膏粉：糊精（g/g）	70%乙醇喷入质量（g）	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
25:20	12	不均匀,大颗粒较多	37.4	83.2
25:20	13	均匀	40.9	90.9
25:20	14	不均匀，细粉较多	39.3	87.3

[0128] 表7

[0129]

浸膏粉：可溶性淀粉（g/g）	70%乙醇喷入质量（g）	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
25:20	12	不均匀，大颗粒较多	30.1	66.9
25:20	13	均匀	40.0	88.9
25:20	14	均匀	41.1	91.3

[0130] 从表6和表7可知,浸膏粉和糊精的质量比为25g:20g,与13g的70wt%乙醇为润湿剂;浸膏粉和可溶性淀粉的质量比为25g:20g,与14g的70wt%乙醇为润湿剂,进行湿法制粒时,颗粒成型率高。

[0131] 从本实施例可知,浸膏粉和糊精的质量比为25g:20g,与13g的70wt%乙醇为润湿剂,80℃鼓风干燥,再过16目筛,制得傣药组合物的颗粒剂在外观和成型率上均比较好。或者,浸膏粉和可溶性淀粉的质量比为25g:20g,与14g的70wt%乙醇为润湿剂,80℃鼓风干燥,再过16目筛,制得的傣药组合物的颗粒剂在外观和成型率上均比较好。

[0132] 实施例7

[0133] 本实施例中,采用流化喷雾法制备傣药组合物的颗粒剂,分别从水侧喷浸膏粉与赋形剂的混合物进行造粒、稠膏稀释液侧喷赋形剂进行造粒两方面进行了考察,包括如下:

[0134] 浸膏粉的制备:

[0135] 步骤同实施例1。

[0136] 稠膏的制备:

[0137] 步骤1)和步骤2)同实施例1。

[0138] 步骤3)为:将滤液减压浓缩成60℃时相对密度为1.25~1.30的稠膏。

[0139] (一)水侧喷浸膏粉与赋形剂的混合物进行造粒

[0140] 将100g浸膏粉和80g赋形剂(分别为糊精和可溶性淀粉)置于一步制粒机混合均匀,预热,使物料在设备内呈沸腾状态,调节风机频率、进风温度、风门开度、雾化压力、供液速度,使浸膏粉和赋形剂的温度到达50℃时侧,侧喷纯化水,干燥,冷却至35℃后出料过筛整粒。

[0141] 以制粒难易和颗粒成型率为评价指标,结果见表8。

[0142] 表8

[0143]

赋形剂	制粒过程	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
糊精	不顺利	颗粒不均匀，粘连较多	104.4	58.00
可溶性淀粉	不顺利	颗粒不均匀，粘连较多	77.4	43.00

[0144] 从表8可知,在试验过程中产生了塌床现象,导致颗粒不均匀,颗粒成型率低。由于用糊精为赋形剂颗粒成型率高一些,进一步将以糊精为赋形剂并调整工艺参数进行试验。

[0145] 将100g浸膏粉和80g糊精置于一步制粒机混合均匀,步骤同上。结果见表9。

[0146] 表9

[0147]

序号	进风风量（m^3/h）	进风温度（℃）	进液速度（r/min）	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
1	90	60	5	95.8	53.2
2	100	70	10	105.3	58.5
3	110	80	15	105.1	58.4

[0148] 由表9可知,调整参数后仍出现塌床现象,颗粒不均匀,颗粒成型率低。

[0149] (二)稠膏稀释液侧喷赋形剂进行造粒

[0150] 取相当于浸膏粉200g的稠膏,然后加水稀释成相对密度分别为①1.05～1.10(60℃)、②1.10～1.15(60℃)、③1.15～1.20(60℃)的混合液,然后通过侧喷,喷到160g赋形剂上。调节进风口温度为70℃,沸腾干燥制粒。结果见表10。

[0151] 表10

[0152]

相对密度	制粒过程	颗粒状态	颗粒重量（g）	颗粒成型率（%）
1.05～1.10(60℃)	不顺利	颗粒不均匀，粘连较多	159.12	44.2
1.10～1.15(60℃)	不顺利	颗粒不均匀，粘连较多	185.04	51.4
1.15～1.20(60℃)	不顺利	颗粒不均匀，粘连较多	174.60	48.5

[0153] 由表10可知,调整不同的相对密度,制粒过程皆不顺利且颗粒状态不佳,颗粒成型率较低。

[0154] 本实施例发现,傣药组合物采用流化喷雾制粒时,颗粒状态均不佳,颗粒成型率较低。大概是由于本申请的傣药组合物的吸湿性强,且赋形剂和傣药组合物难混合均匀等原因导致流化喷雾制粒不适合。

[0155] 实施例8

[0156] 本实施例中,采用干法挤压制备傣药组合物的颗粒剂,从粘结剂的种类、粘结剂的比例以及造粒成型工艺三方面进行考察,括如下步骤:

[0157] 采用实施例1获得浸膏粉为颗粒剂的原料。

[0158] (一)粘结剂种类的考察

[0159] 分别按照浸膏粉、糊精和羟丙基纤维素的质量比为25:10:2,浸膏粉、可溶性淀粉和羟丙基纤维素的质量比为25:10:2,浸膏粉、糊精和共聚维酮S-630的质量比为25:10:2,浸膏粉、可溶性淀粉和共聚维酮S-630的质量比为25:10:2混合,使用干法制粒机制粒,之后用整粒机整粒。

[0160] 以制粒难易、颗粒状态及颗粒成型率为指标,记录结果。结果见表11。

[0161] 表11辅料优选结果表

[0162]

粘结剂及用量(g/g)	制粒难易	颗粒状态	颗粒重量(g)	成型率（%）	溶化性
糊精:羟丙基纤维素=10:2	顺利	较均匀	30.89	83.5	合格
可溶性淀粉:羟丙基纤维素=10:2	顺利	不均匀，细粉较多	26.71	72.2	合格
糊精:S-630=10:2	较困难	难以成型	21.2	57.3	合格
可溶性淀粉:S-630=10:2	较困难	难以成型	18.83	50.9	合格

[0163] 从表11可知,用糊精和羟丙纤维素作为粘结剂时,制粒比较顺利,颗粒状态均匀,成型率较高。

[0164] (二)粘结剂比例的考察

[0165] 按照浸膏粉、糊精和羟丙基纤维素的质量比为50:20:8,浸膏粉、糊精和羟丙基纤维素的质量比为50:20:4分别混合,使用干法制粒机制粒,之后用整粒机整粒。

[0166] 以颗粒成型率和溶化性为指标筛选糊精、羟丙基纤维素与浸膏粉的配比量。结果见表12。

[0167] 表12不同辅料对对颗粒剂的影响

[0168]

浸膏粉用量(g)	辅料及用量(g/g)	制粒难易	颗粒状态	颗粒重量（g）	成型率（%）	溶化性
50	糊精：羟丙基纤维素=20:8	顺利	较均匀	62.24	79.8	合格
50	糊精：羟丙基纤维素=20:4	顺利	较均匀	62.53	84.5	合格

[0169] 由表12可知,当浸膏粉、糊精和羟丙基纤维素的质量比为25:10:2时,制粒结果较好。

[0170] (二)造粒成型工艺的筛选

[0171] 从挤压压力和挤压速率对颗粒剂成型工艺进行考察。在固定滚轮转速为5r/min条件下,考察不同挤压压力对成型率的影响,结果见表13;在挤压压力为8Mpa的条件下,考察不同挤压速率对成型率的影响,结果见表14。

[0172] 表13

[0173]

浸膏粉：糊精：羟丙纤维素（g/g/g）	挤压压力（Mpa）	颗粒重量（g）	成型率（%）	溶化性
50:20:4	4	58.90	79.6	合格
50:20:4	6	59.42	80.3	合格
50:20:4	8	60.09	81.2	合格

[0174] 表14

[0175]

浸膏粉：糊精：羟丙纤维素（g/g/g）	挤压速率（r/min）	颗粒重量（g）	成型率（%）	溶化性
50:20:4	3	57.65	77.9	合格
50:20:4	4	57.42	77.6	合格
50:20:4	5	60.09	81.2	合格

[0176] 从表13和表14可知,将浸膏粉、糊精和羟丙基纤维素的质量比为25:10:2,混合均匀后加入干法制粒机中,调整挤压速率为5rpm,挤压压力8Mpa,压片得到片状固体后用整粒机进行整粒,最后过筛,不能通过1号筛和能通过5号筛的颗粒和粉末总和不得过15%,即得傣药组合物的颗粒剂。

[0177] 在小试研究结果的基础上,进行放大研究,进一步验证其制剂工艺的可行性,并制备样品用于质量研究和稳定性研究。样品制备情况见表15。

[0178] 表15颗粒制备情况

[0179]

批号	2110001	2110002	2110003
药材投量（kg）	3.20	3.20	3.20
提取液量（kg）	91.50	90.10	92.30
提取浓缩液量（kg）	1.92	1.95	1.89
干膏粉量（kg）	0.68	0.68	0.68
加入糊精及羟丙纤维素及质量（g/g）	270/54	270/54	270/54
理论颗粒产量（g）	1000	1000	1000
实际成品产量（g）	928	937	950

[0180]

成品率（%）	92.80	93.70	95.00

[0181] 由表15可知,颗粒剂的成品率都在90%以上,证明颗粒剂的成型工艺稳定可行。

[0182] 实施例9

[0183] 本实施例中,制备傣药组合物的汤剂,包括如下:

[0184] 土茯苓20份、肾茶15份、芒果叶5份、藤茶10份、北沙参5份、黄芪5份、延胡索10份、傣草蔻根5份和墨旱莲2份进行混合,加10倍量水煎煮三次,每煎30分钟,合并水煎液,浓缩

至600ml,分早中晚三次,饭后温服。

[0185] 实施例10

[0186] 本实施例中,制备傣药组合物的合剂,包括如下:

[0187] 1)土茯苓30份、肾茶15份、芒果叶5份、藤茶10份、北沙参15份、黄芪5份、延胡索20份、傣草蔻根5份和墨旱莲2份进行混合,得到原料混合物。

[0188] 2)将原料混合物,浸泡于10倍原料混合物重量的浓度为50wt%的乙醇中浸泡1h,然后回流1h,过滤,获得滤液;然后滤渣重复回流2次,合并3次滤液。

[0189] 3)将滤液减压浓缩成55℃~65℃时相对密度为1.15的清膏,分装,制备合剂。

[0190] 实施例11

[0191] 本实施例中,制备傣药组合物的口服液,包括如下:

[0192] 将实施例1获得的清膏与水进行混合,过滤除杂,用15ml瓶子灌装,灭菌,制备得到口服液。

[0193] 实施例12

[0194] 本实施例中,制备傣药组合物的胶囊剂,包括如下:

[0195] 以实施例2中的颗粒剂,用胶囊灌装机进行胶囊灌装,得胶囊剂。

[0196] 实施例13

[0197] 本实施例中,制备傣药组合物的片剂,包括如下:

[0198] 以实施例1中的浸膏粉加入淀粉和硬脂酸镁混合后,用压片机进行压片,得片剂。

[0199] 上述实施例仅例示性说明本发明的原理及其功效,而非用于限制本发明。任何熟悉此技术的人士皆可在不违背本发明的精神及范畴下,对上述实施例进行修饰或改变。因此,举凡所属技术领域中具有通常知识者在未脱离本发明所揭示的精神与技术思想下所完成的一切等效修饰或改变,仍应由本发明的权利要求所涵盖。



图1