



(10) 授权公告号 CN 117653610 B

(45) 授权公告日 2024.07.05

(21) 申请号 202311271764.X

A61K 31/21 (2006.01)

(22) 申请日 2023.09.28

A61K 47/42 (2017.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 47/32 (2006.01)

申请公布号 CN 117653610 A

A61P 9/10 (2006.01)

(43) 申请公布日 2024.03.08

(56) 对比文件

(73) 专利权人 海南卓科制药有限公司

买尔旦. 硝酸甘油口服控释制剂的研究.《北京医科大学学报》.1996,第28卷(第2期),143-144,147.

地址 570100 海南省海口市美兰区桂江路
36号

审查员 汤明秀

(72) 发明人 李强 刘雅辉 王宇斌 黎克湖
沈淇才

(74) 专利代理机构 广州三环专利商标代理有限公司 44202

专利代理师 王美燕

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

一种硝酸甘油片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种硝酸甘油片及其制备方法,所述硝酸甘油片由硝酸甘油1.3%-1.7%,淡竹叶蛋白肽混合物2%-5%和/或丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%-5%,二氧化硅0.4%-0.7%,预胶化淀粉10%-16%,硬脂酸钙0.4%-0.7%和一水乳糖组成,本发明提供的硝酸甘油片具有更高的稳定性,在高温加速条件下,功效成分含量稳定,杂质含量更低。

1. 一种硝酸甘油片,其特征在于,按质量份计,其原辅料包括:硝酸甘油1.3%-1.7%,淡竹叶蛋白肽混合物2%-5%,丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%-5%,二氧化硅0.4%-0.7%,预胶化淀粉10%-16%,硬脂酸钙0.4%-0.7%和一水乳糖;

所述淡竹叶蛋白肽混合物的制备方法包括以下步骤:

S1-1:取淡竹叶粉,加水混合配成混合液,调节混合液pH=9.0-9.5,50-60°C水浴2—3h,离心取上清液,调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀;

S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50-100U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解0.5—1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物;

所述硝酸甘油片的制备方法包括以下步骤:

(1) 将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在95-100°C水浴中搅拌混合加热60—90min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%;

(2) 将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀,得混合物,用压片机压片,得硝酸甘油片。

2. 根据权利要求1所述的硝酸甘油片,其特征在于,其原辅料包括:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%、硬脂酸钙0.6%和一水乳糖。

3. 根据权利要求1所述的硝酸甘油片,其特征在于,所述淡竹叶蛋白肽混合物的制备方法包括以下步骤:

S1-1:取淡竹叶粉,加水混合配成混合液,调节混合液pH=9.0-9.5,60°C水浴2h,离心取上清液,调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀;

S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

4. 根据权利要求1所述的硝酸甘油片,其特征在于,所述硝酸甘油片的制备方法,包括以下步骤:

(1) 将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在95-100°C水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%;

(2) 将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀,得混合物,用压片机压片,得硝酸甘油片。

一种硝酸甘油片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制药技术领域,具体涉及一种硝酸甘油片的制备方法。

背景技术

[0002] 硝酸甘油($C_3H_5N_3O_9$)用于冠心病、心绞痛的治疗及预防,为应用最早的硝酸酯类抗心绞痛药物,至今仍为较常用的心绞痛急性发作用药。硝酸甘油的给药途径是舌下含服,通过舌粘膜吸收,起效快,约2分钟就可见效,作用时间可维持15~40分钟。硝酸甘油不宜吞服,因其在胃肠道内会被破坏,不易吸收。其药性不稳定,易挥发,容易从片剂中迁移,在遇热、受潮、暴露于阳光下或存放过久时会缓缓分解,药效将降低或失效,影响抢救效果,故保存时应避光、避热、防潮。

[0003] 公开号CN 115154431 A的专利文献中公开一种硝酸甘油片及其制备方法,所述片剂以硝酸甘油为活性成分,还包括稳定剂、填充剂、助流剂、崩解剂、润滑剂。专利US6500456公开了硝酸甘油片的处方及其制备方法,使用硝化甘油、乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙、淀粉、单硬脂酸甘油酯为原辅料。这些技术可以一定程度上解决硝酸甘油片的稳定性问题,在加速实验条件下放置一段时间后,产品质量相对稳定。然而其稳定性还不能令人满意,其仅在较短时间内相对稳定,而且只是含量、均匀度、硬度相对变化不大,然而其杂质含量已经有了明显的提高。因此,技术人员希望提供一种新的硝酸甘油片制备工艺,以解决其稳定性问题。

发明内容

[0004] 为了解决上述技术问题,本发明提供一种硝酸甘油片及其制备方法。

[0005] 本发明技术方案如下:

[0006] 一种硝酸甘油片,按质量份计,其原辅料包括:

[0007] 硝酸甘油1.3%-1.7%,淡竹叶蛋白肽混合物2%-5%和/或丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%-5%,二氧化硅0.4%-0.7%,预胶化淀粉10%-16%,硬脂酸钙0.4%-0.7%和一水乳糖。

[0008] 优选的,所述的硝酸甘油片的原辅料包括:硝酸甘油1.3%-1.7%,淡竹叶蛋白肽混合物2%-5%,丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%-5%,二氧化硅0.4%-0.7%,预胶化淀粉10%-16%,硬脂酸钙0.4%-0.7%和一水乳糖。

[0009] 优选的,所述的硝酸甘油片的原辅料包括:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%,硬脂酸钙0.6%和一水乳糖。

[0010] 优选的,所述淡竹叶蛋白肽混合物的制备方法包括以下步骤:

[0011] S1-1:取淡竹叶粉,加水混合配成混合液,调节混合液pH=9.0-9.5,50-60℃水浴2-3h,离心取上清液,调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀;

[0012] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50-100U/g,

45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解0.5-1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0013] 更优选的,所述淡竹叶蛋白肽混合物的制备方法包括以下步骤:

[0014] S1-1:取淡竹叶粉,加水混合配成混合液,调节混合液pH=9.0-9.5,60°C水浴2h,离心取上清液,调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀;

[0015] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂(可选择市售产品,CAS号:70195-20-9),离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0016] 优选的,硝酸甘油片的制备方法包括以下步骤:

[0017] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在95-100°C水浴中搅拌混合加热60-90min,在10分钟内迅速冷却至室温(通过快速冷却,影响组合物构象,使其与丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合后更有利于提高产品稳定性),加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%;

[0018] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀,得混合物,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0019] 更优选的,所述硝酸甘油片的制备方法,包括以下步骤:

[0020] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在95-100°C水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%;

[0021] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀,得混合物,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0022] 与现有技术相比,本发明的有益成果在于:

[0023] 本发明提供的硝酸甘油片具有更高的稳定性,在高温加速条件下,功效成分含量稳定,杂质含量更低。

[0024] 本发明提供的制备方法较为简便,容易操作,有利于产业化生产高稳定性的硝酸甘油片。

具体实施方式

[0025] 下面结合具体实施方式对本发明做进一步的详细说明,使本领域技术人员更好的理解本发明技术内容。

[0026] 实施例1硝酸甘油片的制备方法

[0027] 产品配方:硝酸甘油1.5%、单硬脂酸甘油酯4%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%、硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0028] 硝酸甘油片的制备方法:

[0029] 将硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、预胶化淀粉混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0030] 实施例2硝酸甘油片的制备方法

[0031] 产品配方:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲

酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%、硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0032] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0033] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60℃水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0034] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50℃水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0035] 硝酸甘油片的制备方法:

[0036] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在95-100℃水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%。

[0037] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0038] 实施例3硝酸甘油片的制备方法

[0039] 产品配方:硝酸甘油1.5%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%、硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0040] 硝酸甘油片的制备方法:

[0041] 将硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体、预胶化淀粉混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0042] 实施例4硝酸甘油片的制备方法

[0043] 产品配方:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%、硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0044] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0045] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60℃水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0046] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50℃水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0047] 硝酸甘油片的制备方法:

[0048] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在100℃水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,浓缩使含水量为10%-20%。

[0049] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0050] 一、将各实施例制备的硝酸甘油片置于玻璃瓶中,在60℃条件下放置一段时间,测定崩解时限、含量、有关物质。测定方法均依据2020年版中国药典“硝酸甘油片”项下的测定方法进行,平行测定10批样品。

[0051] 表1

	0 个月			1 个月			3 个月		
	崩解时限	含量 /%	有关物质 /%	崩解时限	含量 /%	有关物质 /%	崩解时限	含量 /%	有关物质 /%
[0052] 实施例 1	20s	100.0	0.41	25s	96.2	0.88	24s	93.5	1.23
实施例 2	26s	100.2	0.38	24s	99.7	0.44	30s	98.9	0.53
实施例 3	30s	99.9	0.40	25s	99.0	0.49	27s	98.7	0.88
实施例 4	32s	101.3	0.42	30s	100.6	0.52	33s	100.0	0.70

[0053] 表1结果表明,实施例2制得的硝酸甘油片的稳定性最好,在较高温度下放置3个月,实施例2产品的稳定性显著优于其他实施例。其中,实施例2相较于实施例3、实施例4,增加了淡竹叶蛋白肽混合物和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体后,产品稳定性明显上升,说明在配方中增加以上成分作为辅料,可以有效提高硝酸甘油片的稳定性。以上成分可以在替代稳定剂甘油单硬脂酸酯的基础上显著提高稳定性。

[0054] 二、本发明还具体研究了制备工艺对产品稳定性的影响。

[0055] 在实施例2的基础上,设计对照组。对照实施例如下:

[0056] 对比例1:

[0057] 产品配方:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%,硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0058] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0059] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60°C水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0060] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为500U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0061] 硝酸甘油片的制备方法:

[0062] 将硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙、淡竹叶蛋白肽混合物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体、预胶化淀粉等原辅料混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0063] 对比例2

[0064] 产品配方:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%,硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0065] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0066] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60°C水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0067] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为500U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解3h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心

取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0068] 硝酸甘油片的制备方法:

[0069] 将硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙、淡竹叶蛋白肽混合物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体、预胶化淀粉等原辅料混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0070] 将各对比例制备的硝酸甘油片置于玻璃瓶中,在60°C条件下放置一段时间,测定崩解时限、含量、有关物质。测定方法均依据2020年版中国药典“硝酸甘油片”项下的测定方法进行,平行测定10批样品。

[0071] 表2

	0 个月			1 个月			3 个月		
	崩解时限	含量 /%	有关物质 /%	崩解时限	含量 /%	有关物质 /%	崩解时限	含量 /%	有关物质 /%
[0072] 实施例 2	26s	100.2	0.38	24s	99.7	0.44	30s	98.9	0.53
对比例 1	33s	102.3	0.40	33s	100.7	0.52	33s	100.2	0.75
对比例 2	35s	100.1	0.43	30s	99.5	0.55	31s	98.8	0.60

[0073] 实施例2通过将淡竹叶蛋白肽和预胶化淀粉在100°C混合,使蛋白肽基团与淀粉基团共价结合,迅速冷却再加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合形成粘性膜状组合物,进而达到对硝酸甘油的保护作用,提高硝酸甘油的高温稳定性。

[0074] 通过对比例2的结果可知,淡竹叶蛋白肽的酶解程度对于终产品的稳定性也具有明显的影响,实施例2过度酶解,可能不利于后续提高产品稳定性。

[0075] 本发明还提供以下实施例,用以说明本发明发现的最合理的工艺参数范围。在以下合理范围内,60°C加速试验3个月后,崩解时限小于50s,满足中国药典要求的2分钟内。含量无显著变化,有关物质含量低于0.7%。

[0076] 实施例5硝酸甘油片的制备方法

[0077] 产品配方:硝酸甘油1.3%、淡竹叶蛋白肽混合物5%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉16%,硬脂酸钙0.7%和余量一水乳糖。

[0078] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0079] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60°C水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0080] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0081] 硝酸甘油片的制备方法:

[0082] (1) 将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在100°C水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%。

[0083] (2) 将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀(按照常

规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0084] 实施例6硝酸甘油片的制备方法

[0085] 产品配方:硝酸甘油1.7%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体5%、二氧化硅0.7%、预胶化淀粉10%,硬脂酸钙0.4%和余量一水乳糖。

[0086] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0087] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60℃水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0088] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50℃水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0089] 硝酸甘油片的制备方法:

[0090] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在100℃水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%。

[0091] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0092] 实施例7硝酸甘油片的制备方法

[0093] 产品配方:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%,硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0094] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0095] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,50℃水浴3h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集沉淀。

[0096] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为100U/g,45-50℃水浴中进行限制性水解,酶解0.5h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0097] 硝酸甘油片的制备方法:

[0098] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在100℃水浴中搅拌混合加热60min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%。

[0099] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0100] 实施例8硝酸甘油片的制备方法

[0101] 产品配方:硝酸甘油1.5%、淡竹叶蛋白肽混合物2%、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体2%、二氧化硅0.4%、预胶化淀粉15%,硬脂酸钙0.6%和余量一水乳糖。

[0102] 淡竹叶蛋白肽混合物制备方法:

[0103] S1-1:取淡竹叶粉,按料液质量比1:10加水混合配成混合液,用氢氧化钠溶液调节混合液pH=9.0-9.5,60℃水浴2h,离心取上清液,用盐酸溶液调节pH=4.6-5.0,离心收集

沉淀。

[0104] S1-2:取步骤S1-1的沉淀,加水制成质量浓度10%-15%的溶液,加入木瓜蛋白酶,加酶量为50U/g,45-50°C水浴中进行限制性水解,酶解1h后,加入木瓜蛋白酶抑制剂,离心取上清液,冷冻干燥,得淡竹叶蛋白肽混合物。

[0105] 硝酸甘油片的制备方法:

[0106] (1)将淡竹叶蛋白肽混合物按质量浓度3%-5%溶于水中,加入预胶化淀粉,在95°C水浴中搅拌混合加热90min,在10分钟内迅速冷却至室温,加入丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体混合搅拌至少20min,浓缩使含水量为10%-20%。

[0107] (2)将步骤(1)的产物、硝酸甘油、一水乳糖、二氧化硅、硬脂酸钙混合均匀(按照常规等量递加的方式混合均匀),得混合物,干燥,用压片机压片,得硝酸甘油片。

[0108] 以上所述仅为本发明的具体实施例方式,并不用于限制本发明。凡在本发明的精神和原则之内所做的修改、等同替换等,均属于本发明的保护范围。