



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103040876 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201210546892. 6

A61K 36/233(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 12. 17

A61K 9/16(2006. 01)

(73) 专利权人 浙江佐力药业股份有限公司

A61K 9/28(2006. 01)

地址 313200 浙江省湖州市德清县武康镇志
远路 388 号

A61K 9/48(2006. 01)

(72) 发明人 陈建 朱方剑 潘旖 逯振宇

刘华本 彭晓国 林丽萍 姚炳兴

(56) 对比文件

CN 101007157 A, 2007. 08. 01,

CN 101045152 A, 2007. 10. 03,

CN 101279078 A, 2008. 10. 08,

CN 101596303 A, 2009. 12. 09,

(74) 专利代理机构 杭州丰禾专利事务有限公

司 33214

审查员 杨德山

代理人 王从友

(51) Int. Cl.

A61K 36/00(2006. 01)

A61K 36/9066(2006. 01)

A61K 36/535(2006. 01)

A61K 36/532(2006. 01)

A61K 36/258(2006. 01)

A61K 36/236(2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种中药固体颗粒组合物的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种中药固体颗粒组合物的制备方法。一种中药固体颗粒组合物的制备方法，该方法包括以下的步骤：1) 将中药材制备成中药材挥发油和中药材干浸膏；2) 将中药材挥发油用 β -环糊精-水进行包合，通过固液分离得到湿的中药材挥发油包合物；3) 将中药材挥发油包合物与中药材原粉和发酵菌丝体粉体的一种或多种用摇摆式颗粒机预混制粒；4) 将上述预混好的颗粒、中药材干浸膏及其他辅料置制粒机制粒干燥，得颗粒，烘干结束控制水分 4. 0% ~ 9. 0%，制得所述的中药固体颗粒组合物。本发明的优点在于：去除了干燥工序，减少了挥发油的损失，大大缩短工艺时间，提高中药制剂成品中挥发油的保留率，确保了药品质量与有效性。

1. 一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于该方法包括以下的步骤:

1) 将中药材制备成中药材挥发油和中药材干浸膏;

2) 将中药材挥发油用 β -环糊精-水进行包合,所述的中药材挥发油与 β -环糊精质量比为 1:3 ~ 10,通过固液分离得到湿的中药材挥发油包合物,其水分含量为 35% ~ 50%;

3) 将水分含量为 35% ~ 50% 中药材挥发油包合物与中药材原粉和发酵菌丝体粉的一种或多种用摇摆式颗粒机预混制粒;

4) 将上述预混好的颗粒、中药材干浸膏及其他辅料置制粒机制粒干燥,得颗粒,烘干结束控制水分 4.0% ~ 9.0%,制得所述的中药固体颗粒组合物。

2. 根据权利要求 1 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于中药材挥发油包合物采用饱和水溶液法制备,挥发油、 β -环糊精、水比为 1:4 ~ 7:15 ~ 30,包合温度控制在 25 ~ 50°C,搅拌速度 60 ~ 120 转/分钟,反应时间 2 ~ 5 小时。

3. 根据权利要求 1 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于:中药材挥发油包合物的固液分离方法为离心式过滤,板框压滤或减压抽滤,得到湿性物料。

4. 根据权利要求 1 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于:中药材挥发油包合物与中药材原粉或发酵菌丝体粉预混制粒 1 ~ 3 次,不锈钢筛网 10 ~ 30 目。

5. 根据权利要求 1 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于:步骤 4) 将预混颗粒与中药材干浸膏混合,再加入其他辅料混合,进行湿法制粒或一步制粒。

6. 根据权利要求 5 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于湿法制粒的步骤如下:在混合制粒机中加入粘合剂进行制湿颗粒,浆叶转速 70 ~ 150 转/分钟,飞刀转速 200 ~ 800 转/分钟,运行 10 ~ 30 分钟;将湿颗粒置于沸腾干燥机,进风温度 45 ~ 85°C,干燥 5 ~ 30 分钟,得颗粒,控制颗粒水分 4.0% ~ 9.0%。

7. 根据权利要求 5 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于一步制粒的步骤如下:控制物料温度在 $50 \pm 5^\circ\text{C}$,干燥,水分控制在 4.0% ~ 9.0%。

8. 根据权利要求 1~7 任意一项权利要求所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于按质量百分比计原料组分包括:

中药材挥发油	2% ~ 10%
中药材原粉和发酵菌丝体粉中一种或多种	10% ~ 40%
中药材干浸膏	10% ~ 40%
其他制剂辅料	10% ~ 75%;

所述的其他制剂辅料选自填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种组合。

9. 根据权利要求 8 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于:中药材挥发油选自莪术、柴胡、川穹、藿香和紫苏挥发油中的一种或多种组合;中药材原粉选自人参、西洋参、虫草和三七中的一种或多种组合;发酵菌丝体粉选自灵芝菌粉、发酵虫草菌粉、乌灵菌粉或云芝菌粉中的一种或多种组合。

10. 根据权利要求 8 所述的一种中药固体颗粒组合物的制备方法,其特征在于:其他制剂辅料选自预胶化淀粉、微晶纤维素、磷酸氢钙、羟丙基纤维素和聚维酮中的一种或几种。

一种中药固体颗粒组合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中药制剂领域,尤其涉及一种含挥发油的中药固体颗粒组合物的制备方法。

背景技术

[0002] 中药挥发油的应用有着悠久的历史,许多中药挥发油的有效性早为古人所知。根据现代中药的化学研究,含挥发油的中药材数量众多,涉及几乎所有功效类别的中药,如薄荷、柴胡、藿香、莪术、川穹、紫苏挥发油等。中药挥发油的性质差异较大,在常温下为液体,较易挥发,且性质不稳定。目前含油量高的固体制剂可选择软胶囊或特殊硬胶囊,但制备工艺复杂,产品保存期短,而以干浸膏为主的含挥发油制剂则很难采用。

[0003] 现有技术方案:先将药材中提取的挥发油用 β -环糊精-水进行包合,固液分离,成含水挥发油包合物;该含水挥发油包合物采用晾干法或 50°C 以下烘箱法干燥8-12小时,成粉末或颗粒;再与药材原粉、干浸膏等混合,制粒;再次进行干燥后,进一步制成片剂、胶囊等固体制剂。

[0004] 中国发明专利申请(申请号:200510003035.1 申请日:2005-03-28)公开了一种滋补气血的中药制剂及其制备方法,它主要由当归、熟地黄、白芍、川芎等药材及辅料制备而成。该专利公开了当归、川芎先制备挥发性油,采用 β -环糊精包合,再与干浸膏混合。该专利虽然未说明采用 β -环糊精包合后是否干燥,但包合后与干浸膏混合, β -环糊精包合物显然需要干燥,否则,干浸膏吸湿后无法进行有效的混合。

[0005] 中国发明专利申请(申请号:201110121569.X 申请日:2011-05-12)公开了一种治疗感冒的中药制剂及其制备方法,所述中药制剂由600~900份连翘、600~900份柴胡、300~450份麻黄、200~300份广藿香、200~300份肉桂和200~300份桔梗制成。其制备方法是先将连翘、广藿香、肉桂分别提取挥发油制得混合物A;再将连翘提取挥发油后所剩药渣与麻黄、柴胡、桔梗药材合并提取有效成份,喷雾干燥制成粉末B;然后将混合物A与 β -环糊精包合,制得挥发油固体粉末C;最后将粉末B与粉末C混匀装入囊壳中即得。该专利也是明确了挥发油固体粉末C需要进行低温干燥。

[0006] 中国发明专利申请(申请号:201010011610.3 申请日:2010-01-06)公开了一种治疗小儿感冒的系列中药制剂及其制备工艺和质控方法,它们是由中药大青叶、柴胡、黄芩、荆芥、桔梗、甘草和药用辅料制备而成。该专利柴胡挥发油用 β -环糊精包合成包合物,在然后制作中药清膏再加入桔梗细粉及挥发油包合物,混匀,即得提取浸膏,加入选自糊精、乳糖、蔗糖的一种或二种或三种作为制粒辅料,进行一步制粒,混匀,即得小儿解感颗粒。该专利在说明书中也明确了包合物需要在 50°C 、 60°C 的条件下干燥。

[0007] 中国发明专利申请(申请号为:200410081462.7)公开了一种含挥发油的药物制剂及其制备方法,它含有挥发油和能将挥发油固化的药用辅料,其中药用辅料为平均分子量在2500以上的聚乙二醇。制备方法中未对挥发油的含量与利用率等药品关键质量因素进行评价。

[0008] 申请人申请的中国发明专利申请(申请号:200910100513.9 申请日:2009-07-09)公开了治疗前列腺炎、前列腺增生的药物组合物,该药物组合物由包括下述重量份配比的中药原料制备得到:乌灵菌粉60~100份、莪术20~80份、浙贝母20~80份、泽泻20~40份。该专利莪术提取挥发油用 β -环糊精包合,制备挥发油包合物;莪术的药渣与浙贝母、泽泻合并,提取,提取液过滤,减压浓缩至清膏,然后加乙醇,静置过夜,滤过,滤液减压浓缩,干燥制得药材干膏粉;取上述乌灵菌粉、药材干膏粉、挥发油包合物,混匀,即得所述的药物组合物。该专利涉及的挥发油包合物直接与药材干膏粉混合,其也是需要干燥。

[0009] 上述的各个专利中都存在以下的缺点:

[0010] 1、挥发油包合后制成的包合物需先干燥成细粉或颗粒后,再与其他提取物混合后制粒或进一步加工。脱水后的挥发油包合物含水率高(40—60%),干燥工序温度不能超过50℃,需要时间长达8—12小时;

[0011] 2、挥发油包合物干燥过程,有部分挥发油逸出而部分损失,挥发油保留量减少,并造成一定工作环境污染,操作人员不适;

[0012] 3、如果再进一步加工,制粒、颗粒干燥等工序制成片剂、胶囊等固体制剂,则这些固体制剂中的挥发油保留会进一步减少,只有50%左右,影响药品有效性与质量。

发明内容

[0013] 为了解决上述的技术问题,本发明的一个目的是提供一种中药固体颗粒组合物的制备方法,该方法减少了挥发油含量的损失,可以大大缩短工艺时间,提高中药制剂成品中挥发油的保留率,确保了药品质量与有效性。

[0014] 为了实现上述的目的,本发明采用了以下的技术方案:

[0015] 一种中药固体颗粒组合物的制备方法,该方法包括以下的步骤:

[0016] 1)将中药材制备成中药材挥发油和中药材干浸膏;

[0017] 2)将中药材挥发油用 β -环糊精-水进行包合,所述的中药材挥发油与 β -环糊精质量比为1:3~10,通过固液分离得到湿的中药材挥发油包合物,其水分含量为35%~50%;

[0018] 3)将水分含量为35%~50%中药材挥发油包合物与中药材原粉和发酵菌丝体粉体的一种或多种用摇摆式颗粒机预混制粒;

[0019] 4)将上述预混好的颗粒、中药材干浸膏及其他辅料置制粒机制粒干燥,得颗粒,烘干结束控制水分4.0%~9.0%,制得所述的中药固体颗粒组合物。

[0020] 作为进一步改进,上述的中药材挥发油包合物采用饱和水溶液法制备,挥发油、 β -环糊精、水比为1:4~7:15~30,包合温度控制在25~50℃,搅拌速度60~120转/分钟,反应时间2~5小时。

[0021] 作为进一步改进,上述的中药材挥发油包合物的固液分离方法为离心式过滤,板框压滤或减压抽滤,得到的湿性物料。

[0022] 作为进一步改进,上述的中药材挥发油包合物与中药材原粉或发酵菌丝体预混制粒1~3次,不锈钢筛网10~30目。

[0023] 作为进一步改进,上述的步骤4)将预混颗粒与中药材干浸膏混合,再加入其他辅

料混合,进行湿法制粒或一步制粒。

[0024] 作为优选,上述的在混合制粒机中加入粘合剂进行制湿颗粒,浆叶转速 70 ~ 150 转 / 分钟,飞刀转速 200 ~ 800 转 / 分钟,运行 10 ~ 30 分钟;将湿颗粒置于沸腾干燥机,进风温度 45 ~ 85℃,干燥 5 ~ 30 分钟,得颗粒,控制颗粒水分 4.0% ~ 9.0%。

[0025] 作为优选,上述的步制粒的步骤如下:控制物料温度在 50±5℃,干燥,水分控制在 4.0% ~ 9.0%。

[0026] 作为优选,该制备方法按质量百分比计原料组分如下:

[0027]	中药材挥发油	2% ~ 10%
[0028]	中药材原粉和发酵菌丝体粉中一种或多种	10% ~ 40%
[0029]	中药材干浸膏	10% ~ 40%
[0030]	其他制剂辅料	10% ~ 75%。
[0031]	作为再优选,该制备方法按质量百分比计原料组分如下:	
[0032]	中药材挥发油	3% ~ 10%
[0033]	中药材原粉和发酵菌丝体粉中一种或多种	15% ~ 35%
[0034]	中药材干浸膏	10% ~ 40%
[0035]	其他制剂辅料	10% ~ 60%。

[0036] 作为优选,该制备方法采用发酵菌丝体粉制备。

[0037] 作为优选,上述的中药材挥发油选自莪术、柴胡、川穹、藿香和紫苏挥发油中的一种或多种组合。

[0038] 作为优选,上述的中药材原粉选自人参、西洋参、虫草和三七中的一种或多种组合。

[0039] 作为优选,上述的发酵菌丝体选自灵芝菌粉、发酵虫草菌粉、乌灵菌粉或云芝菌粉中的一种或多种组合。

[0040] 作为优选,上述的其他制剂辅料选自填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种组合。作为再优选,上述的其他制剂辅料选自预胶化淀粉、微晶纤维素、磷酸氢钙、羟丙基纤维素和聚维酮中的一种或几种。

[0041] 本发明由于采用了上述的技术方案,采用未经干燥的挥发油包合物与药材原粉、干浸膏的混合方法,使得混合后的物料满足中药制剂成型的需要。从而去除了存在诸多弊端的挥发油包合物干燥工序,减少了挥发油含量的损失,大大缩短工艺时间,提高中药制剂成品中挥发油的保留率,确保了药品质量与有效性。

[0042] 表 1 湿挥发油包合物直接制粒与挥发油包合物经干燥后制粒的各项的比较

[0043]

项目 \ 工艺	传统晾干后 制粒工艺	传统烘干后 制粒工艺	现有直接制粒工艺
包合物干燥时间	8-12h	6-10h	无
颗粒沸腾干燥时间	30min	30min	30min
工艺总时间	2天1批次	1天1批次	1天2批次
挥发油利用率	58.5%	52.1%	87.7%

[0044] 由表 1 可见湿的挥发油包合物直接制粒的工艺比挥发油包合物经干燥后制粒的工艺耗时时间缩短了 8 倍以上,而挥发油利用率却提高了 30% 以上,大大降低了生产成本,提高了挥发油的利用率。

具体实施方式

[0045] 实施例 1

[0046] 本实施例的组成的重量比为:莪术油 2.5%,乌灵菌粉 36%,中药干浸膏 32%,其他辅料 29.5%。

[0047] 含莪术油的薄膜衣片的制备方法,该方法包括以下的步骤:

[0048] 1) 将莪术提取成挥发油,其他中药提取制成干浸膏;

[0049] 2) 挥发油包合:取 β -环糊精配制成饱和水溶液,取莪术油同重量比的 50% 的乙醇溶解,按莪术油: β -环糊精=1:6 的比例加入饱和水溶液中,室温搅拌 3 小时,搅拌速度 100 转/分钟,静置过夜,去掉上清液,下部沉淀真空抽滤,备用;

[0050] 3) 将湿的莪术油包合物与乌灵菌粉置于旋转式制粒机上预混制粒;

[0051] 4) 将以上颗粒与中药干浸膏、磷酸氢钙、微晶纤维素等其他辅料混合置于高效混合制粒机内,加入粘合剂,湿法制成软材;

[0052] 5) 将上述软材置沸腾干燥机内,干燥时间 30min,进风温度 60 ~ 80℃;

[0053] 6) 将干燥的颗粒加入处方量的润滑剂,混合;

[0054] 7) 将混合后的颗粒压片,包衣。

[0055] 实施例 2

[0056] 本实施例的组成的重量比为:川穹油:3%,发酵虫草菌粉 35%,中药干浸膏 25%,其他辅料 37%。

[0057] 含川穹油的颗粒剂的制备方法,该方法包括以下的步骤:

[0058] 1) 川穹提取成挥发油,其他中药提取制成干浸膏;

[0059] 2) 挥发油包合:取 β -环糊精配制成饱和水溶液,取川穹油同重量比的 50% 的乙醇溶解,按莪术油: β -环糊精=1:5 的比例加入饱和水溶液中,25℃搅拌 5 小时,静置过夜,去掉上清液,下部沉淀减压抽滤,备用;

[0060] 3) 将湿的莪术油包合物与发酵虫草菌粉置于摇摆制粒机上预混制粒;

[0061] 4) 将以上颗粒与中药干浸膏、预胶化淀粉、微晶纤维素等辅料加入沸腾制粒干燥机内;喷入粘合剂,进风温度 70℃,物料温度控制在 50±5℃,干燥,水分控制在 6% 以下;

[0062] 5) 将干颗粒分装装袋, 成颗粒剂。

[0063] 实施例 3

[0064] 本实施例的组成的重量比为: 紫苏挥发油: 1.5%, 灵芝菌粉: 30%, 中药干浸膏: 30%, 其他辅料 38.5%。

[0065] 含紫苏油的胶囊剂的制备方法, 该方法包括以下的步骤:

[0066] 1) 川穹提取成挥发油, 其他中药提取制成干浸膏;

[0067] 2) 挥发油包合: 取 β -环糊精配制饱和水溶液, 取川芎挥发油同重量比的 50% 的乙醇溶解, 按紫苏挥发油: β -环糊精 = 1:10 的比例加入饱和水溶液中, 室温搅拌 1.5 小时, 静置过夜, 取掉上清液, 下部沉淀真空抽滤, 备用;

[0068] 3) 将湿的紫苏油包合物与灵芝菌粉置于摇摆制粒机上预混制粒;

[0069] 4) 将以上颗粒与中药干浸膏、其他辅料与填充剂混合均匀, 置于法辊压造粒机内, 制成湿颗粒;

[0070] 5) 将上述颗粒置沸腾干燥机内, 进风温度 65°C , 控制物料温度在 $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$, 干燥 30min, 干颗粒控制水分 4.0% ~ 9.0%;

[0071] 6) 将干燥的颗粒加入润滑剂, 混合, 填充胶囊。