[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1087026A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93118078.3

[51]Int.Cl[5]

[43]公开日 1994 年 5 月 25 日

B01J 2／16

[22]申请日 93.9.25

[30]优先权

[32]92.9.25 [33]JP[31]280960／92

[32]93.9.4 [33]JP[31]243618／93

[71]申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 坂本浩 山口义夫

藤本哲司 伊藤俊一

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 姜建成

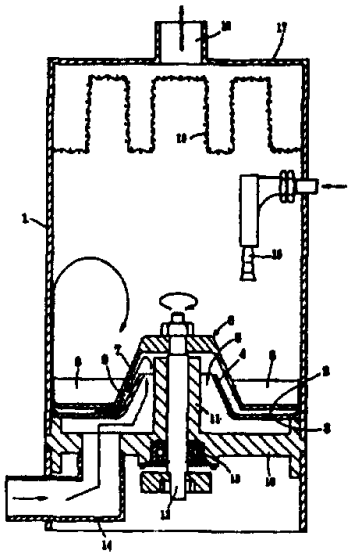
A61K 9／16 B01J 8／24

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 生药的制粒方法及固体制剂

[57]摘要

利用滚转-流化制粒机，将生药粉末和一种或更多种添加剂在旋转器 6 的倾斜表面进行滚转并用经管道 14 送入的气流流化，同时将液体(如水）经喷头 15 喷雾，从而得到包含生药的颗粒。生药提取物的制粒可通过将添加剂(如粘合剂和／或赋形剂）进行滚转和流化，同时将生药提取物喷物来进行。通过这种技术，生药可以很容易地加工成高密度和高强度以及窄粒径分布的颗粒。所得的颗粒可用于固体剂型。



权 利 要 求 书

1. 生药的制粒方法，该方法包括将生药要素在旋转表面上滚转和流化来进行制粒。

2. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，其中将生药要素和一种或更多种添加剂进行滚转和流化制粒。

3. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，该方法包括将液体向滚转和流化下的颗粒组合物喷雾，所述的生药要素包含在颗粒组合物和所述液体中的至少一种中。

4. 根据权利要求 3 的生药制粒方法，该方法包括将生药粉末或包含生药粉末和一种或更多种添加剂的颗粒组合物进行所述的滚转和流化。

5. 根据权利要求 4 的生药制粒方法，该方法包括将生药粉末或包含生药粉末和一种或更多种添加剂的颗粒组合物进行滚转和流化，同时，将同样的物质与一种液体一起喷雾，该液体包含下列物质中的至少一种：水、生药提取物和添加剂。

6. 根据权利要求 4 或 5 的生药制粒方法，其中，相对于每份（重量）生药粉末，所述的一种或多种添加剂的总量为 0.01～12 份（重量）。

7. 根据权利要求 4 或 5 的生药制粒方法，其中所述生药粉末为生药提取物粉末。

8. 根据权利要求 7 的生药制粒方法，其中，相对于每份（重量）生药提取物粉末，所述的一种或多种添加剂的总量为 0.01～100 份

(重量)。

9. 根据权利要求 3 的生药制粒方法，其中，将包含选自生药提取物和添加剂中的至少一种成份的水基或有机溶剂基液体进行喷雾。

10. 根据权利要求 3 的生药制粒方法，其中，将包含至少一种生药提取物的液体在所述的一种或多种添加剂被滚转和流化的同时进行喷雾。

11. 根据权利要求 10 的生药制粒方法，其中，相对于每份（重量）生药提取物(以干重为基准)，所述的一种或多种添加剂的总重为 0.01～20 份(重量)。

12. 根据权利要求 10 的生药制粒方法，其中，将包含生药提取物和一种或更多种添加剂的液体进行喷雾。

13. 根据权利要求 12 的生药制粒方法，其中，相对于每份（重量）生药提取物(以干重为基准)，将包含所述的一种或多种添加剂的液体以 0.01～10 份(重量)的量喷雾。

14. 根据权利要求 4 至 13 中任一项的生药制粒方法，其中，采用赋形剂、粘合剂和崩解剂中的至少一种。

15. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，该方法提供一种表观比体积为 0.5～2.5ml/g 的颗粒。

16. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，该方法包括将生药要素在旋转器 (配置于制粒机的底部) 上滚转，滚转后的颗粒在气流下流化。

17. 根据权利要求 16 的生药制粒方法，其中采用中间升高的、成圆锥形或截头圆锥形的旋转器。

18. 根据权利要求 16 的生药制粒方法，该方法包括使气流从旋转器的周边经由具有中孔的底板和可转动地安装在所述底板上的旋转器之间限定的通道进入制粒机外壳，从而使已经在旋转器表面滚转过的负载粒料流化。

19. 根据权利要求 16 的生药制粒方法，其中，在所述旋转器的周边配置有搅拌装置，以便在搅拌和滚转下进行粒化。

20. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，该方法包括将生药要素在具有包括透气装置的内壁结构的旋转转鼓中滚转，并用来自所述气体透气装置的气流流化。

21. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，其中，生药要素包含至少一种下列物质：大黄、甘草根、肉桂皮、延胡索块茎、蛎壳、茴香、豆蔻子、良姜根茎、地黄根、楝木实、薯蓣根茎、泽泻根茎、茯苓、moutan 皮、加工过的乌头根、人参、茅苍术、木兰皮、citrus unshiu 果皮、莎草根茎、姜、枣子、芍药根、日本当归及蛇床根茎。

22. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，该方法包括将生药粉末或包含生药粉末和一种或多种添加剂的颗粒组合物在旋转表面上滚转并流化，同时将含有生药提取物和添加剂中的至少一种的水性液体进行喷雾，从而制得表观比体积为 0.5～2.5ml/g 的颗粒，其中至少一种添加剂选自赋形剂、粘合剂和崩解剂，其总用量为：相对于每份(重量)生药粉末，用 0.01～12 份(重量)。

23. 根据权利要求 1 的生药制粒方法，该方法包括将一种或更多种添加剂在旋转平面上滚转并流化，同时将包含至少一种生药提取物的液体进行喷雾，从而制得表观比体积为 0.5～2.5ml/g 的颗粒，其中，相对于每份(重量)生药提取物(以干重为基准)，至少使用

一种选自赋形剂、粘合剂和崩解剂的添加剂，其总用量为0.01～20份(重量)。

24. 一种固体剂型，该剂型包含根据权利要求1的方法制得的颗粒。

说　明　书

生药的制粒方法及固体制剂

本发明涉及一种工业用的便利而有效的生药制粒技术及一种固态剂型。

在食品和制药工业中，生药有时以粉末和/或提取物的形式加入。生药，尤其是高吸湿性的生药提取物在喷雾制粒时，由于干燥速度慢而无法得到光滑的颗粒。

关于生药的制粒技术，日本专利公开 No. 12889/1980 中提出了采用流化床制粒机的方法，它包括在气流中将赋形剂流化并将其与包括生药提取物和胶化淀粉的组合物一起喷雾而制得颗粒。Sunada 等人也报道了采用流化床制粒机的制粒方法，该方法包括在气流中将生药粉末流化并将其与粘合剂溶液一起喷雾（第 27 届技术讨论会，“制粒技术及其应用”，1992 年 6 月 30 日，在 Arcadia Ichigaya）。

然而，因为这是一种流化制粒技术，产品颗粒常常很大，且粒径分布较宽。

另一方面，日本专利申请特许公开 No. 300135/1990 中提出了一种采用日本专利公开 No. 10878/1971 中所述的装置的制粒方法，包括在热气流中将 Kampo（中药）提取物粉末与吸湿性添加剂的混合物涡旋搅拌并流化，然后按照间歇程序同水或粘合剂溶液一起喷雾制粒。日本专利申请特许公开 No. 95988/1993 中也叙述了类似的制粒方法，该方法采用日本专利公开 No. 10878. 1971、日本专利申请特许公开 No. 205136/1988 或日本专利申请特许公开 No. 67249/

1989 中所述的装置。

然而，这些方法的程序很复杂，因为必须提供一个在流化床上装有搅拌器的流化制粒机，而且按照间歇程序，水或类似物必须向涡旋流化的悬浮颗粒上喷射。而且，材料的粉末状提取物需要一个预干燥步骤，而生产步骤的增加不利于生药的制粒。还有，Kapmo 提取物粉末的高度吸湿性使得在这些方法中采用水雾或类似物时，常常导致生药的结块或粒径分布加宽。另外，由于涡旋的流化床制粒系统中的滚转和挤压因素不能在产品颗粒中很好地重现及由此无法得到高固体性颗粒，很难选择最佳参数值 (Ishihara 等人，Pharmatech Japan, Vol. 8, No. 6, 75 - 80 (1992))。这样，传统的方法很难得到高体积密度、窄粒径分布和高强度的颗粒。

本发明的目的是提供一种生药制粒技术，该技术可保证用简单的技术手段得到具有窄粒径分布和高强度的粒状制剂以及包含所得粒状制剂的固体剂型。

本发明进一步的目的是提供一种制粒方法，通过该方法，可制得高效能的具有所述理想特性的生药粒状制剂及包含所述粒状制剂的固体剂型，即便生药为高吸湿性的Kampo 提取物粉末时也是这样。

为实现上述目的，经过多方面的研究，本发明的发明者们发现：当生药要素采用常规型号的流化床制粒机(但带有旋转器附件)经滚转和流化制粒时，可以很容易地得到所需的颗粒。本发明就是在上述发现的基础上完成的。

因此，在本发明的方法中，生药要素通过将其在旋转器上滚转和流化制粒来得到生药颗粒。生药要素可以同诸如赋形剂、粘合剂、崩解剂等添加剂一起滚转和流化。这种制粒方法包括将诸如生药粉末

和添加剂等的颗粒滚转和流化以及同液体基质一起喷雾。许多情况下，所得的颗粒均具有窄的粒径分布并且结构紧密而不笨大(例如，表观比体积为大约0.5～2.5ml/g)。这种滚转－流化制粒可通过下述方法实施，例如：(1) 生药要素在安装于制粒机外壳底部的旋转器的表面滚转，滚转的颗粒在气流中流化；(2) 生药要素在具有包括透气膜的内壁结构的转鼓上滚转，并用所述的透气膜供给的空气流流化。

根据本发明的固体剂型包括用上述方法得到的颗粒。

整个本说明书中所用的术语“滚转”指在旋转器的表面进行的滚转运动，术语“流化”指漂悬在气流中，例如，象在流化床中所进行的那样。

本发明的目的和优越性可由下面的包括附图、实施例、对比实施例和实验例等的详细叙述中得到更好的了解。

图1是一个滚转－流化制粒机实例的纵剖面图；

图2是另一个滚转－流化制粒机实例的示意图；

图3是又一个滚转－流化制粒机实例的示意图；

图4是再一个滚转－流化制粒机实例的示意图；

图5是再一个滚转－滚化制粒机实例的纵剖面示意图；

图6是沿图5中的Ⅵ－Ⅵ线切开的剖面示意图。

包含上述生药要素的原材料包括可用作药物的动物或植物的片段、细胞组分、分泌物、提取物、矿物质等。这类材料可提及的实例如下：野梧桐、棕儿茶、茴香子、甜绿球花叶、阿拉伯树胶、芦荟、安息香树胶、茴香、姜黄、熊果叶、蔷薇花实、延胡索块茎、amethystanthi herba、黄芪根、黄岑根、黄柏皮、黄连根茎、远志根、加工过的乌头根、

夏枯草穗、蓬莪术、药鼠李、广藿香 (patchouli, 又称 pogostemon cablin)、葛藤根、日本缬草、德国春黄菊、菖蒲根、栝楼根、栝楼子、干姜、甘草根、洋菜、桔梗根、citri immatuarus fructus、梓树实、未成熟的橙、杏仁、槐根、裂叶荆芥草、肉桂皮、肉桂实、牵牛子、龙胆、老鹳草、红花、红人参、莎草根茎、稻、木兰皮、东方牛黄、牛膝根、胡椒、吴茱萸实、五味子实、小麦淀粉、没食子、米淀粉、咖伦巴、康德郎皮、柴胡根、细辛根、番红花、菝葜根茎、山楂、栀子花实、楛木实、山柰根茎、花椒实、薯蓣根茎、地黄根、毛地黄、紫草根、紫苏子、蚯蚓、芍药根、沙参根、车前子、车前草、蕺菜草、豆蔻子、生姜、小豆蔻、升麻根茎、睡菜叶、睡菜、绿桔皮、日本白蔓、lycoridis bulbus、美远志、蛇麻根茎、萍蓬草根茎、蟾蜍毒液、百金花、番泻叶、獐牙菜草、茅苍术根茎、桑树皮、紫苏草、八角实、大黄、枣子、泽泻根茎、人参根茎、知母根茎、丁香、chuling、citrus unshiu果皮、辣椒、日本当归根、桃仁、干燥苦桔皮、玉米淀粉、吐根、黄蓍胶、动物胆汁 (包括熊胆汁)、nandinae fructus、苦木、人参、贝母球茎、沿阶草块茎、蜂蜜、mentha arvensis (日本胡椒薄荷)、珊瑚菜根、马铃薯淀粉、半夏块茎、葎拔、白芷根、苍术根茎、槟榔、茯苓、泻鼠李皮、颠茄根、防己茎、白茅根茎、防风根、蛇麻草、moutan皮、马钱子、蛎壳、麻黄草、海人草、薄荷脑、木通茎、风毛菊、苦小豆蔻、球根牵牛、杨梅皮、薏苡子、龙骨、日本龙胆、良姜根茎、连翘实、松香和塞茛菪根茎。包含在这些材料中的生药要素可单独使用或混合使用。

优选的原材料包括: 例如大黄、甘草根、肉桂皮、延胡索块茎、蛎壳、茴香、豆蔻子、良姜根茎、地黄根、楛木实、薯蓣根茎、泽泻根茎、茯苓、montan皮、加工过的乌头根、人参、茅苍术、木兰皮、citrus unshiu

果皮、莎草根茎、姜、枣子、芍药根、日本当归根、蛇床根茎等等。

本发明所用的生药要素包括生药粉末和生药提取物。生药粉末包括：例如小片或小块的生药，这些生药可通过切割或研磨整个生药得到；粗的、适中的或细的生药切片以及由整个生药或生药切片得到的粗的、适中的、细的或超细的粉末。

生药提取物可由常规方法制备，例如：在适当的温度（低温或加热）下用溶剂提取。提取用溶剂可根据各个生药要素来选择，所述溶剂包括：例如水、醇类（如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇等）、脂肪烃类（如己烷、庚烷等）、脂环烃类（如环己烷等）、芳香烃类（如苯、甲苯等）、酮类（如丙酮、甲乙酮等）、醚类（如二氧六环、乙醚、异丙醚、四氢呋喃等）、酯类（如乙酸甲酯、乙酸乙酯等）及其混合溶剂。常采用水、亲水溶剂或其混合物作为提取溶剂。

生药提取物可以是提取液本身、它的水和/或添加剂的稀释液或由浓缩所述提取液得到的浓缩物。生药提取物可以生药提取物粉末的形式使用，该粉末可通过将生药提取物（如有必要，可同一种或更多种添加剂一起）粉化（如喷雾干燥法或搅拌制粒法）来制备。在制粒过程中，通常将液态的生药提取物进行喷雾。生药提取物粉末可以溶液或其在水和/或有机溶剂中的悬浮液形式喷雾或就以粉末的形式进行滚转和流化制粒。

就生药要素的制粒而言，将生药粉末或者生药提取物粉末同生药提取物一起使用。因此，可以这样这排，使得当生药粉末或生药提取物粉末被滚转和流化时，将生药提取物进行喷雾。在这种情况下，生药粉末对生药提取物的适当的比例随产品的预期用途而异而不能一概而论。相对于 1 份（重量）生药粉末，生药提取物的用量（以干提

取物为基准)通常为大约0.01～5份(重量),优选大约0.1～3份(重量)。

在本发明的方法中,可将生理活性成分同生药要素结合使用。这些生理活性成分有:中枢神经系统药物、心血管系统药物、呼吸系统药物、消化系统药物、抗菌剂/化学治疗剂、代谢系统药物、维生素类药物、抗酸剂、矿物质等等。

上述的中枢神经系统药物包括:苯甲二氮䓬、idebenone、阿司匹林、布洛芬、对乙酰氨基酚、甲氧基甲基萘乙酸、吡氧噻嗪、二氯苯胺苯乙酸、消炎痛、苏灵大、氯羟安定、硝基安定、二苯基乙内酰脲钠、醋氨酚、乙柳酰胺、酮丙酸、咖啡因等等。

心血管系统的药物的实例包括:去水高长春胺、心得安、甲基多巴、潘生丁、利尿磺胺、氯苯喋啶、心痛定、氨酰心安、螺旋内酯固醇、美多心安、心得乐、巯基甲氧基丙基左旋脯氨酸、异山梨醇二硝酸酯等等。

作为呼吸系统药物的典型实例,可提到的有:amlexanox、右甲吗喃、茶碱、假麻黄碱、喘乐宁、愈甘醚等等。

可提到的用于消化系统的药物是:例如苯并咪唑类药物(如lansoprazole、omeprazole等)、甲腈咪胍、呋喃硝胺、胰酶制剂、双醋苯苯、5－氨基水杨酸、胃溃宁等等。

抗菌剂/化学治疗剂包括:例如氨基苯乙酰去乙酰头孢菌素、头孢氯、头孢环己烯、羟氨苄青霉素、呱呋西林、氨苄青霉素碳酯、双氯青霉素、红霉素、红霉素硬脂酸酯、林可霉素、强力霍素、三甲氧苄二氨嘧啶/磺胺甲基异噁唑等等。

代谢系统的药物包括:例如沙雷肽酶、盐酸溶菌酶、腺苷三磷酸、

优降糖、氯化钾等等。

可提到的维生素类药物的典型实例包括:视黄醇乙酸酯、视黄醇棕榈酸酯、维生素A油、鱼肝油、浓缩鱼肝油、麦角固化醇、胆钙化甾醇、d－α－生育酚琥珀酸酯、dl－α－生育酚琥珀酸酯、dl－α－生育酚琥珀酸钙、d－α－生育酚乙酸酯、dl－α－生育酚乙酸酯、d－α－生育酚、dl－α－生育酚、盐酸硫胺素、硫胺素硝酸酯、二硫胺素硝酸酯、硫胺素二硫化物、硫胺素联十六烷基硫酸酯、乙氧巯硫胺盐酸盐、盐酸呋喃硫胺、辛硫胺、环硫胺、双丁硫胺、呋喃硫胺、优硫胺、苯酰磷酸硫胺、黄素腺嘌呤二核苷酸钠、核黄素、核黄素磷酸钠、核黄素四丁酸酯、盐酸吡哆素、磷酸吡哆醛、盐酸羟钴胺、乙酸羟钴胺、氰钴胺、羟钴胺、抗坏血酸、抗坏血酸钙、抗坏血酸钠、烟酸、烟酰胺、泛酰醇、泛酸钙、泛酸钠、天门冬氨酸钾和天门冬氨酸镁(1:1)、烟酸肌醇酯、熊脱氧胆酸、盐酸L－半胱氨酸、L－半胱氨酸、乳清酸等。

此外，生理活性成分还包括由生药中提取出的称作活性成分的药物，如由大黄或番泻树中提取的番泻叶苷、由甘草根中提取的甘草素等等。

当使用上述的活性成分时，其用量与生药要素的比例在大约0.0001～50:1(重量)的范围内。

在优选的制粒方法中，生药要素同一种或更多种添加剂结合使用。所述添加剂可选自在口服固体制剂制造中常用的各种添加剂。添加剂包括赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等等。添加剂可单独使用或结合使用。在这些添加剂中，经常使用的至少有一种添加剂选自赋形剂、粘合剂和崩解剂。

可提到的赋形剂的典型实例有:乳糖、玉米淀粉、蔗糖、滑石、结

晶纤维、甘露醇、轻无水硅酸、硅酸铝、碳酸镁、碳酸钙、磷酸钙、多孔物质等等。

粘合剂包括：例如羟基丙基纤维素（下文中用HPC表示）、羟丙基甲基纤维素、胶化淀粉（α－淀粉）、部分胶化淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、出牙短梗孢糖、糊精、阿拉伯树胶、明胶等等。

可提到的用作崩解剂的实例有：低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钙（下文中用ECG表示）、淀粉、交联的羧甲醚纤维素、交联的聚烯吡酮等等。

润滑剂包括：例如硬脂酸镁、硬脂酸钙等等。着色剂包括：例如二氧化钛、氧化铁、焦糖、焦油染料等等。矫味剂包括各种甜味剂、香料等等。

当生药要素为生药粉末时，相对于生药粉末的所述添加剂的量依生药粉末的特性而定，但相对于1份（重量）生药粉末，添加剂的量通常为大约0.01～12份（重量），优选大约0.01～7份（重量）。

当生药提取物粉末作为生药要素使用时，添加剂相对于生药提取物粉末的比例依生药提取物的特性而定而不限于一个特定的比例。相对于1份（重量）生药提取物粉末，添加剂的量通常在大约0.01～100份（重量）的范围内，优选大约0.01～80份（重量）。

当生药提取物作为生药要素使用时，相对于生药提取物的所述添加剂的量依生药提取物的特性和浓度而定，但相对于1份（重量）干燥提取物（无水的生药提取物），添加剂的量通常为大约0.01～20份（重量），优选大约0.1～10份（重量）。而且，在生药提取物喷雾时，相对于1份（重量）生药提取物（以干的提取物为基准），所述添加剂

的量通常为大约0.01～10份(重量)，优选大约0.1～5份(重量)。

当生药粉末和生药提取物同时与添加剂一起使用时，相对于1份(重量)生药粉末，生药提取物与生药粉末的比例，同前述情况一样，为大约0.01～5份(重量)，优选0.1～3份(重量)。所述添加剂的量依生药粉末和生药提取物的比例而定而不能一概而论，但相对于1份(重量)所述生药粉末和生药提取物(干提取物)的混合总量，添加剂的量通常为大约0.01～10份(重量)，优选大约0.01～5份(重量)。

当添加剂同生药要素一起使用时，可采用适于生药要素的制粒程序。例如，生药粉末或生药提取物粉末可以同添加剂一起在热气流中进行滚转和流化制粒。当采用生药提取物时，滚转和流化下的添加剂可同生药提取物一起喷雾。

包括将液体向滚转和流化下的颗粒物质负载上喷射的另一优选制粒程序是将生药要素事先加入所述颗粒物质和所述液体中的至少一个之中。在这种情况下，生药粉末、生药提取物粉末和所述添加剂组成颗粒物质，生药粉末、水和有机溶剂组成所述液体。

前述的方法可以多种方式实施，例如：

(1)滚转和流化下的生药粉末同包含选自水、有机溶剂和生药提取物中至少一种成分的液体一起喷雾的制粒方式。

(2)滚转和流化下的生药粉末同包含所述添加剂的液体一起喷雾的制粒方式。该液体除所述的添加剂外，还可包含选自水、有机溶剂和生药提取物中的至少一种成分。

(3)滚转和流化下的生药粉末同包含选自水、有机溶剂、生药提取物和所述添加剂中的至少一种成分的液体一起喷雾的制粒方式。

在这种方式中，最好是任选地将含有生药提取物的水性粘合剂溶液或水性分散体进行喷雾。

(4) 滚转和流化下的所述添加剂同包含生药粉末和生药提取物(优选生药提取物)的液体一起喷雾的制粒方式。

(5) 滚转和流化下的所述添加剂同包含生药提取物和添加剂的液体(优选水溶液或水性分散体)一起喷雾的制粒方式。

本发明优选的实施方案包括上面提到的(2)、(3)、(4)和(5)的制粒方式。

在上述的具体方法中，液体优选为生药提取液或水。当添加剂欲作为喷雾剂使用时，许多情况下，至少要使用一种粘合剂或赋形剂。液体可以是溶液或分散体。液体中添加剂的浓度可根据溶剂类型、干燥温度和其他因素适当选择，但通常大约为0.1～75%(重量)，优选大约0.1～50%(重量)。

按照本发明的方法，滚转挤压作用形成了粒状制剂的具有适当的比体积(体积密度)的颗粒。生药颗粒的表观比体积可以是，例如大约0.5～2.5ml/g，优选大约0.8～2.2ml/g。如果表观比体积小于0.5ml/g，颗粒便会坚硬而致密，这样在制作片剂时，颗粒很不易压缩。另一方面，如果表观比体积超过2.5ml/g的上限，产品的体积便会过于笨大，使得细粒或颗粒需要一个大的包装容器，而且，为限制片剂的重量，辅料填充量将减少。

在本发明的制造方法中，生药要素通过在旋转器表面滚转随后流化来粒化。最好是，生药要素等在安装于外壳底部的旋转器的表面滚转，滚转后的颗粒在热气流中流化。在本发明的方法中，颗粒被回旋旋转器的旋转力在旋转器的表面平滑地滚转，滚转后的颗粒在气

流中悬浮形成流化床。悬浮的颗粒落到旋转器上后，进一步被滚转。在这种方法中，颗粒负载通过重复的滚转和流化循环程序粒化。这样，即使在使用高吸湿性的和/或粘性生药提取物时，负载的密度被提高，大小也变得均一，每个颗粒的表面也通过在旋转器表面进行的螺旋滚转过程被滚转挤压而变光滑，这样便高效率地得到具有高体积密度和高强度以及窄粒径分布的粒剂。而且，如此制得的颗粒可被循环气流有效地干燥。

按照本发明的另一个实施方案，生药要素在具有包括透气膜的内壁结构的转鼓上滚转，并用来自所述的透气膜的气流流化。在该方法的优选制粒方式中，具有透气膜的转鼓转动使得生药要素等沿着内壁滚转，并通过所述透气膜引入流化气体，使之和负载接触。在这种方式中，转鼓构成上文所述的旋转器。转鼓的断面构型可以是多边形。它也可以是沿水平轴旋转的转鼓。另外，该转鼓可以带有搅拌装置，如装在内壁上的导流叶片。

在这种方式中，例如包括生药要素和添加剂的颗粒沿着转鼓的内壁进行阶式滚转，同时，颗粒被转鼓的离心力提升，滚于滚转挤压力而使颗粒密度增大，颗粒大小也变得均一。这样便制得具有高体积密度和高强度以及窄的粒径分布的颗粒。而且，由于流化气体通过所述透气膜引入转鼓，滚转负载以复杂的方式混合、滚转及流化，这样便高效率地制得所需颗粒。此外，颗粒被流化气体有效地干燥。

本发明可用不同种类的可对粉状颗粒负载产生滚转和流化作用的滚转－流化制粒机来实施。优选的这种类型的制粒机包括置于流化床上的旋转器，该旋转器可有效保证旋转负载的滚转。具体地说，对于粉状材料的流化，旋转器较好是表面上带有较少气孔的一种装

置，更好是该装置没有表面气孔，如 Multiplex（由 Powrex 公司制造）。

使用这类滚转－流化制粒机，生药要素可按下述方法粒化。例如，给滚转－流化制粒机加上包括生药粉末和添加剂的粒料，旋转器被驱动使负载滚转。当液体，如生药提取液、水或有机溶剂（必要时用添加剂补足），从喷口喷出时，将流化气体引入腔室中形成流化床，负载便通过滚转和流化粒化。

上面提到的旋转器最好是中心提高的旋转器，其外观一般呈圆锥形或截头圆锥形，这就是说，该旋转器有一个从旋转轴向下延伸的倾斜表面。例如，使用圆锥形或截头圆锥形旋转器有很多优点。旋转器的倾斜表面不必是线性延伸的表面，而可以是向内卷曲的表面，这样有助于提高旋转器同负载粒料的接触面积。在一个优选的实施方案中，旋转器可在周边配置搅拌装置以便保证混合及滚转和流化的进行。

搅拌装置最好是径向延伸至旋转器周边的复合搅拌器。搅拌装置在周边方向上可以是连续的。在这种情况下，搅拌装置最好在径向偏离旋转器轴向的方位周向延伸。

较好是，搅拌装置的周边末端配置在离外壳的内壁较近处，搅拌装置至少包括一个旋转方向上的前导（前部）部分的一个高度逐渐减小的倾斜部分和一个邻近所述倾斜面的水平平面部分。这是因为，如此安排，负载粒料可通过该倾斜部分混合和滚转并通过该平面部分滚转和控制。更好是，搅拌装置是类似于倒置梯形构型的部件，除了所述的倾斜部分和平面部分以外，还包括一个拖带（后部）部分，该部分包括一个在与旋转方向相反的方向上高度逐渐减小，并且任意地

通过一个平面部分同下一个搅拌器的前导倾斜部分相邻。在这样配置下，负载粒料在搅拌器的拖带倾斜部分滚转并平滑地导至下一个搅拌器的前导倾斜部分，这样便保证了有效的混合和滚转。

旋转器的旋转速度可根据旋转器直径、搅拌器的搅拌能力、生药要素的类型、添加剂的性质、待喷雾的液体的性质、所需的颗粒密度等等来适当选择。例如，旋转器的周边速度可以为大约0.1～20米/秒，优选大约1～10米/秒。

液体喷雾的方法并无限制。例如，可通过顶喷法进行喷雾，其中，喷雾由滚转－流化制粒机的上部喷管装置喷出；或通过切向喷雾法进行喷雾，其中，喷雾由与滚转和流化下的负载粒料的流向相切的方向喷出。液体可由一个或更多个喷头喷出。

顶喷法的优点是：由于所述旋转器的旋转产生了负载粒料和流化气体的内螺旋流动，漂悬于喷头上方的颗粒百分数可以降低，颗粒爬升的距离也可控制，从而提高了负载粒料与喷雾的接触效率。而且回旋旋转器的滚转作用阻止了粗粒的形成，因而可高效地制得密度较高，粒径分布窄的颗粒。

在切向喷雾法中，喷雾可更好地集中在滚转负载粒料上，从而达到负载和喷雾之间的高效接触。在该方法中，液体可由腔室中适当的较低位置或中间位置喷雾。

用于形成流化床的气体流可以是任何一种惰性气体，如氮气、氦气、二氧化碳等。但许多情况下使用空气。气流的温度可根据所述添加剂的类型、液体的喷雾量以及溶剂的类型等适当选择，但通常为大约25～120℃，优选30～100℃。

所述流化气体的用量可根据所用滚转－滚化制粒机的生产能

力、负载粒料的量和液体的喷雾量选择。例如，可通常为每平方米滚转－流化制粒机底面积大约5～300m^3/分钟，优选10～200m^3/分钟。

流化气体可由能够形成向上流动的任何适当位置引入，但为了使在旋转器表面滚转的负载粒料可有效地形成流化床，气体最好由旋转器的倾斜部分的周边下方引入。在这种情况下，可这样配置，使流化气体通过一通道从旋转器的周边导入外壳，通道被限定在底板和可转动地装在底板上的旋转器之间，底板有一个象外壳底部一样配置的中心孔，这样，在旋转器表面滚转的负载粒料可被流化。

完成液体喷雾之后，气流可用来干燥所得的颗粒，从而提高了操作效率。

就生药提取物的制粒而言，将添加剂加到滚转－流化制粒机上，驱动旋转器使添加剂滚转和流化，将生药提取液喷雾以完成滚转和流化下的制粒过程。

当带鞘的多管喷头能使颗粒组合物的进料与所述液体的供应成同轴关系时，制粒操作可在驱动旋转器的同时，液体和粉末同时由所述带鞘喷头进料。使用这样一个带鞘喷头，使得液体的喷雾在雾的分散区域同粉末接触。

还可以用常规的充气型涂布机或其变体作为滚转－流化制粒机。这样一个滚转－流化制粒机的制粒机制是：将包括生药要素和添加剂的颗粒组合物置于转鼓(例如：可在水平方向上旋转)中，在转鼓被驱动时，颗粒被阶式滚转和粒化。在这种情况下，负载粒料在其下降路径中被滚转和粒化，而当粒料被转鼓的离心力提升时，通过滚转挤压作用提高密度并控制大小。这样便可制得具有高体积密度和高强度以及窄粒径分布的颗粒。而且，当气体通过透气膜引入转鼓而同

转鼓内的粉末接触时，滚转的负载以混合、滚转和流化的复杂方式流化，这样便高效地得到令人满意的颗粒。另外，可通过继续引进气体而使细粒有效地干燥。

转鼓的转速可根据转鼓的内径、生药要素的类型、添加剂和喷雾液体的性质以及所需的产品颗粒的密度等适当选择。例如，转鼓的圆周速度可以是大约 0.05～20 米/秒，优选 0.5～5 米/秒。

液体的喷雾方法没有特殊的限制，但喷雾最好是直接喷向阶式滚转下的负载粒料的上游面，最好是在负载斜面平均高度的上游面。依转鼓的大小而定，喷头可以是一个或多个。

流化气体可由直接法供给，其中气体的引入方向与液体喷雾的喷射方向相同；或由逆向法供给，其中，气体的引入方向与液体喷雾的喷射方向相反。对于负载粒料的进一步流化，逆向法较好，而对于负载的滚转，直接法较好。流化气体的供给可以是间歇的，也可以是连续的，直接法和逆向法可以混合使用。

从效率的角度来讲，优选在完成喷雾后，继续引入气体使产品颗粒干燥；在此情况下应用逆向法更有利。欲供给的气体的类型和温度与上文描述滚转－流化制粒机时所提及的相同。

用本发明的方法制备的生药颗粒作为固体制剂使用比较有利。如有必要，这些颗粒可筛分或细分（加或不加上文提及的添加剂）并按常规方法进一步加工成粉末、细粒、颗粒、片剂、囊剂及其他固体剂型。

在本发明的实际操作中应用比较有利的滚转－流化制粒机包括一个容纳负载粒料并在其中形成流化床的外壳、一个可转动地安装于所述外壳的底部的旋转器、一个位于所述旋转器的周边和所述外

壳之间并能阻止所述粒料通过的透气装置及一个用来在上行方向通过所述透气装置送进气体的风扇或鼓风装置。该透气装置可配置在旋转器的内部下面，或可由位于旋转器的平面部分并从旋转器的平面部分向外壳的内壁延伸的透气部件组成。该透气装置也可以是配置于旋转器的周边和外壳之间的透气部件。

现参照附图，对适合用于本发明的滚转－流化制粒机详细说明如下：

图 1 是一个流转－流化制粒机的纵剖面示意图。这个滚转－流化制粒机包括圆筒形外壳 1、可转动地安装于所述外壳中较低位置的旋转部件 6 以及安装于外壳 1 中较高位置的喷头 15。

外壳 1 有一个底板 2，它包括自外壳 1 的内壁延伸的平面部分 3、位于底板中部并向所述旋转器 6 的旋转轴斜向延伸的倾斜部分 4 以及中部的贯通孔 5。

旋转器 6 包括一个具有径向向下延伸、与所述底板 2 的倾斜部分一致的倾斜表面的中空截头圆锥形旋转器主体 7 和多重搅拌叶片 8，每个叶片为径向的呈曲线形的部件，按预定的间隔配置于所述旋转器主体 7 的圆周部分，用作搅拌装置。另外，曲径 9 被限定于底板 2 的倾斜部分 4 和旋转器主体 7 之间。

每个搅拌叶片 8 呈倒置的梯形结构，该结构包括一个具有在旋转方向上高度逐渐减小的倾斜表面的前导部分 (前段)、一个通常具有平表面的水平平面部分和一个具有在同旋转方向相反的方向上高度逐渐减小的倾斜表面的拖带部分 (后段)。多重搅拌叶片 8 通过平面部分在圆周方向上互相连续相接。搅拌叶片 8 和底板 2 的平面部分 3 之间留有预定的空隙。

具有通过所述底板 2 的贯通孔 5 延伸的中空圆筒部分的装配平台 10 在所述底板 2 下方，固定于外壳 1 上。旋转器 6 由可旋入所述圆筒部分 11 的旋转轴 12 驱动。这样，通过马达等驱动的旋转轴 12 的一端刚性固定在所述旋转器 6 上，并由所述装置配平台 10 的轴承 13 可旋转地支撑。

此外，用来送进流化气体的管道 14 同所述装置平台 10 相连，从而可与所述底板 2 下的空间相通。这样，送进的气体由底板 2 下的这个空间通过所述贯通孔 5 和曲径 9 经由旋转器主体 7 的周边流入外壳 1。

另外，喷头 15 配置于外壳 1 的顶部自由空间，下方面对偏离旋转器 6 轴的某一位置。因此可避免负载粒料颗粒在旋转器 6 的中心部分的聚集。

在外壳 1 中喷头 15 的上方配置有用来从固体颗粒中分离出气体的袋式滤器 16，经滤器 16 处理的气体由配置于外壳 1 的顶板 17 上的排气口 18 排出。

图 2 是另一个滚转－流化制粒机实例的示意图。该制粒机的基本结构与图 1 所示的制粒机类似，但是，底板 22 的倾斜部分带有多个气孔，且旋转器 26 的旋转器主体 27 具有一个锥形的旋转体。

制粒机中加入负载粒料后，引入流化气的同时将液体喷雾，负载粒料沿旋转器主体的倾斜表面滚转，同时，被引入的气体流化而形成涡旋转流化床。用于形成颗粒的滚转挤压的优越性如上文所述。而且，当旋转器装有叶片时，不仅产生了搅拌作用，而且加强了滚转挤压作用，从而使所得颗粒的密度和强度变大，粒径分布进一步变窄。

应该了解：所述的搅拌叶片并非制粒系统中必不可少的。底板也

不是绝对必要的。这样，用来限制固体颗粒通过的带有透气孔的透气部件可配置于旋转器的周边和外壳的内壁之间，流化的气体可通过透气孔向上送进。这样，旋转器可包括一个具有倾斜表面（如圆锥面或截头圆锥面）的旋转器主体和一个带有与所述旋转器主体相邻的平面并形成旋转器主体的周边部分的平面部件。透气装置可以是金属网筛、多孔板或带孔部件。而且，这种透气装置不仅可以水平装配，也可以在旋转器的周边和外壳的内壁之间倾斜装配。

此外，用作搅拌装置的搅拌叶片可同固定在外壳内壁上的固定叶片联系起来。在这种情况下，每个固定叶片均与所述搅拌装置的平面之间隔开预定的间隙。通过这种搅拌叶片和固定叶片的联系，不仅颗粒的搅拌和滚转可发生在搅拌装置的主倾斜表面上，而且粗粒的挤压可发生在集结在平面和固定叶片之间的负载上，其结果是：所得颗粒的强度进一步提高，粒径分布进一步变窄。搅拌装置的平面与固定叶片之间的间隙可根据所需的料径、颗粒密度和粒径分布适当选择，例如5～15mm。

图3是另一个滚转－流化制粒机的示意图。该制粒机基本类似于图1所示的制粒机，但是它的旋转器36包括一个锥形的旋转器主体37、一个由所述旋转器主体向外壳31的内壁延伸的平面部件38和多个用来限制固体颗粒通过的位于所述平面部件38中的狭缝39、及用来使流化气体向上流动的限定于所述平面部件38和外壳31的内壁之间的间隙。

图4是又一个滚转－流化制粒机的示意图。该制粒机基本类似于图3所示的制粒机，但是一部分平面部件从构成旋转器46的圆锥形旋转器主体47的周边向外壳41的内壁延伸，并且该平面部件由

用来限制固体颗粒通过的透气部件 48(如金属网筛或多孔板)构成。

当气体流速大到能让负载粒料向上漂浮时，图 3 或图 4 所示的装置，其滚转效率较低，但可通过减小气体流速，由旋转器主体 37 或 47 的倾斜表面的高效滚转，可达到本发明的目的。顺便提一句，外壳不必是圆筒形的，只要内壁光滑，可以是任何适当的形状。

图 5 是又一个滚转－滚化制粒机实例的纵剖面示意图。图 6 是沿图 5 的 Ⅵ－Ⅵ线切开的剖面图。该装置称为用于涂布固体颗粒的充气涂布机（参照日本专利公开 No. 19134/1987、19135/1987 和 29980/1988，日本专利申请特许公开 No. 5848/1991 等）。然而，充气涂布机也可用于生药的滚转－流化制粒却不为人所知。

该装置包括断面为九边形并构成旋转器的转鼓主体 51、构成所述转鼓主体九面内壁的透气部件 52、固定于相应的透气部件的内表面并用作搅拌装置的导流叶片 53，以及安装在转鼓主体 51 内的喷头 54。透气装置 52 向着转鼓主体 51 的内部配置并且分别配置有限制固体颗粒通过的气孔。导流叶片 53 使负载粒料均匀混合和/或偏向分布于转鼓主体 51 的内壁上，从而保证固体颗粒的均一流动。喷头 54 固定在伸入转鼓主体 51 内的喷臂 55 上。

多重气体通道 56 被限定于有突出面的转鼓主体 51 和相应的透气装置 52 之间。这些气体通道通过所述透气装置 52 同转鼓主体 51 的内部相通。所述转鼓 51 的两面均由粗变细，每一面的断面均为圆形。一面为用来送进负载粒料并送出产品颗粒的料口57，另一面装有横向延伸并可转动地由轴承 58 支撑的中空轴 59。该中空轴 59 可由马达等驱动而带动转鼓主体 51 旋转。

在转鼓主体 51 的轴承 58 上，配置有与风扇或鼓风机（未示出）

相连的、用来送进或送出流化气体的气体分配器(未示出)。气体分配器将风扇吹来的流化气体分配到与转鼓主体 51 的旋转相联系的九个气流通道 56 中的一个中。这样,气体通过逆向法引入,九个气体通道 56 被与转鼓主体 51 相联系的所述气体分配器一个接一个顺序启用,这样,流化气体从气体通道 56 经所述透气装置 52 送入转鼓主体 51 的内部,这时气体通道 56 已从与装置底部的送气口 60 相通的位置转到转鼓主体 51 下的位置。流化气体流经负载粒料床并经透气装置 52 和气体通道 56 从排气口 61 排出,这时气体通道 56 已移至转鼓主体 51 的顶部。

转鼓主体 51 的旋转形成负载粒料床,该粒料床在旋转方向上的倾斜面较高。在这种情况下,如图 6 所示,喷雾由喷头 54 喷向粒料床的上游部分,这就是说,喷向被转鼓主体 51 的旋转提升的那一部分。

用来以喷雾形式喷射液体的喷头 54 装配于喷臂 55 上,该喷臂与导管 55a 相通,由中空轴 59 的孔伸入转鼓主体 51 的内部,并可以在轴向上自由地前后移动。因此,可通过将喷臂 55 外送至取出产品的所述料口 57 之外来调整和保持喷头 54 的位置。

这样,当负载粒料加入转鼓主体中,在将液体喷向粒料的时候,送入流化气体使粒料进行阶式滚转,在旋转方向上上升,然后下降,同时,粒料被气流流化。通过产生的滚转挤压作用便得到具有上文所述的优越特性的成品颗粒。而且,当装置装有所述搅拌装置时,通过搅拌和混合作用便得到窄粒径分布的颗粒。

在上述装置中,纵向截面的形状可以是多边形,也可以是圆形。若为多边形,其边数可以为 3～25,优选 5～15。旋转器的侧视图也不限于图 5 和图 6 所示的圆锥形,也可以是洋葱形、梨形或苹果形。这

种滚转－流化制粒机不必是具有水平旋转轴的水平制粒机，也可以是带有倾斜旋转轴的倾斜制粒机。另外，也可以不加搅拌装置。

依负载粒料颗粒大小的不同，透气装置可以是细网眼金属筛、多孔烧结金属部件等等。而且，透气装置的孔径比可根据滚转和流化制粒进行的程度来选择。若转鼓主体的截面为多边形，透气装置不必构成转鼓主体的整个内壁。这样，转鼓主体的内部可同时由透气装置和不透气装置适当地交错配置，这就是说，三面内壁中的一面或两面由透气装置构成，而另外一面或两面由不透气装置构成。透气装置通常以相同的坡度配置。透气装置在整个转鼓主体内壁面中所占的比例可根据滚转和流化效率适当选择，通常为 10～100%，优选 20～60%。

透气装置不必固定在转鼓主体的内表面上，也不必与转鼓主体一起被驱动。这样，带孔的送气装置(如管形)可由送入流化气体或送出产品的料口插入转鼓主体内部，或从装置的轴承一面插入转鼓主体内部并掩盖在负载粒料床中。

此外，用直接法引入气体时，可在所述气流分配器和所述风扇间配制一个气流阀门装置 (如调节风门)，这样气体便可由转鼓主体的顶部送入并从其底部排出。因转鼓主体的大小而异，喷头数可以是 1 个或多于 1 个。

下列实施例意在进一步进详细说明本发明，而决不是限定本发明的范围。

在下列实施例和对比实施例中，颗粒的评估按下列方法进行:

表观比体积:

向带有刻度的 200ml 量筒中，逐渐加入 50g 颗粒样品，与颗粒面

平齐读出样品的高度，用ml/g 为单位表示。

颗粒大小:

将一系列标准筛 (内径 20cm)，即 30 目 (500μm)、100 目 (150μm)、140 目 (106μm) 和200 目 (75μm) 顺序叠放，将 50g 颗粒样品置于最上面的筛子的底部。在预定时间内，振摇这一系列筛子并分别称量各筛上的颗粒重量及最下面的一个筛子 (200 目) 底部的颗粒重量。分别计算各筛中颗粒所占的重量百分数。

实施例 1

将 200g 轻无水硅酸加入滚转－流化制粒机中，装备有具有截头圆锥形倾斜表面的旋转器的制粒机转盘以 150rpm 的速度 (圆周速度为 1.2 米/秒) 驱动，另一方面，由 533.6g 大黄和 133.4g 甘草根制得的 2000g 20% (w/w) 的水提取液 (其中 200g 为干燥的提取物) 由上方喷头以 20 克/分钟的速度喷雾，滚转－流化制粒在大约 40℃的流化空气温度下进行。

喷雾完成后，负载粒料进一步滚转和流化 20 分钟以便干燥，得到颗粒状制剂。该颗粒的表观比体积为 2.0ml/g。颗粒的粒径分布如下:

在 30 目筛上: 3%

在 100 目筛上: 86%

在 140 目筛上: 1%

在 200 目筛上: 7%

在 200 目筛下: 3%

实施例 2

将 623g 安中散、59g 玉米淀粉、16.2g ECG 和 35.5g 轻无水硅

酸加入与实施例 1 中所用的相同的滚转－流化制粒机上，制粒机的转盘以 300rpm 的转速(圆周速度为 2.4 米/秒)驱动来进行滚转和混合。623g 安中散的组成为: 3 份重量的肉桂皮粉末、3 份重量的延胡索块茎粉末、3 份重量的蛎壳粉末、2 份重量的茴香粉末、2 份重量的无皮甘草根粉末、2 份重量的豆蔻子粉末和 3 份重量的良姜根茎粉末。

然后，当负载粒料在大约为 60℃的流化空气温度下滚转和流化时，将水以 45 毫升/分钟的速度用顶喷法喷雾 9 分钟，然后将 864g 所述的安中散水提取液(浓度为 23%，相当于 199.3g 干燥提取物)以 96 克/分钟的速度喷雾 9 分钟。之后，再将水以 17 克/分钟的速度喷雾 7 分钟。完成上述的一系列喷雾后，负载粒料再进一步滚转和流化 38 分钟以便干燥，得到同时含有生药粉末和生药提取物的颗粒。该颗粒的表观比体积为 2.1ml/g，颗粒的粒径分布如下:

在 30 目筛上: 1%

在 100 目筛上: 96%

在 140 目筛上: 1%

在 200 目筛上: 2%

在 200 目筛下: 3%

实施例 3

将 160g 地黄根粉末、80g 栀木实粉末、80g 薯蓣根茎粉末、80g 泽泻根茎粉末、80g 茯苓粉末、80g moutan 皮粉末、26.6g 肉桂皮粉末、13.4g 加工过的乌头根粉末、80g 人参粉末、36g 胶化淀粉、1.4g 轻无水硅酸和 2.6g 玉米淀粉加入与实施例 1 中所用的相同的滚转－流化制粒机中，制粒机的转盘以 300rpm 的速度 (周边速度为 2.4 米/

秒)驱动,进行滚转。

另外,在滚转和流化操作在大约60℃的流化气体温度下进行时,将5% (w/w) 的HPC水溶液以50毫升/分钟的速度用切向喷雾法向负载粒料喷雾10分钟。颗粒进一步滚转和流化30分钟以便干燥,制得粒状制剂。该颗粒的表观比体积为1.6ml/g,颗粒的粒径分布如下:

在30目筛上:0%

在100目筛上:97%

在140目筛上:3%

在20目筛上:0%

在200目筛下:0%

实施例4

将5g轻无水硅酸和83g ECG加入与实施例1中所用的相同的滚转-流化制粒机中,制粒机的转盘以300rpm的转速(圆周速度为2.4米/秒)驱动来进行滚转和混合。另一方面,将5268g液体用切向喷雾法喷雾,该液体由得自5135g kosya-heiisan-ka芍药根粗切物的1938g水提取液(水含量为53%,其中1027g为干燥的提取物),同294g轻无水硅酸、147g合成的硅酸铝、122g乳糖和2767g水混合而制得。所述的5135g kosya-heiisan-ka芍药根粗切物的组成为:4份重量的茅苍术、3份重量的木兰皮、3份重量的citrus unshiu果皮、1份重量的甘草根、2份重量的豆蔻子、2份重量的莎草根茎、1份重量的人参、2份重量的枣子和3份重量的芍药根。开始1分钟内的喷雾速度为70克/分钟,随后的2~30分钟内为50克/分钟,从开始喷雾后的第31分钟直至喷雾结束的时间内为30克/分钟。滚转和流化

操作在95℃的流化空气温度下进行。

在完成一系列的喷雾后，将粒料进一步滚转和流化25分钟以便干燥，制得颗粒制剂。该颗粒的表观比体积为1.6ml/g，颗粒的粒径分布如下：

在30目筛上：4%

在100目筛上：95%

在140目筛上：1%

在200目筛上：0%

在200目筛下：0%

实施例5

将230g轻无水硅酸加入与实施例1中所用的相同的滚转－流化制粒机中，制粒机以300rpm的转速(圆周速度为2.4米/秒)驱动，进行滚转。另一方面，将由400g茯苓、芍药根、肉桂皮、日本当归根和茅苍术各300g、甘草根和地黄根各100g和200g蛇床根茎制得的2000g水提取液(水含量为20%，干燥提取物量为400g)以40克/分钟的速度用顶喷法喷雾，滚转和流化操作在70℃的流化气体温度下进行50分钟。负载粒料进一步滚转和流化30分钟以便干燥，得到颗粒制剂。该颗粒的表观比体积为1.5ml/g，颗粒的粒径分布如下：

在30目筛上：0%

在100目筛上：99%

在140目筛上：1%

在200目筛上：0%

在200目筛下：0%

实施例6

用类似于图 5 和 6 所示的充气涂布机 (Dria涂布机DRC 500, Powrex公司) 作为改良的滚转－流化制粒机。上述充气型涂布机有一个具有九个内壁且每个内壁都装有作为透气装置的穿孔金属板的九边转鼓主体。使用时，每三个透气装置中的一个用 150 目的折叠滤网代替，另两面内壁则安装不透气板而不是所述的透气装置。

另一方面，将 2492g 安中散、236g 玉米淀粉、65g ECG 和 142g 轻无水硅酸置于塑料袋中并摇晃 10 次，然后将混合物加入上述滚转－流化制粒机中。流转－流化操作在 20rpm 的转速下进行。当 80℃的空气流以逆向法引入时，将与实施例 2 中所用的同一提取液，即 3456g 安中散水提取液 (浓度为 23%，干燥提取物为 797. 2g) 以 19 克/分钟的速度喷雾 3 小时。

上述喷雾完成后，负载粒料进一步滚转和流化 20 分钟以便干燥，得到包括生药粉末和生药提取物的成品颗粒。该颗粒的表观比体积为 2. 2ml/g，颗粒的粒径分布如下：

在 30 目筛上: 5%

在 100 目筛上: 71%

在 140 目筛上: 10%

在 200 目筛上: 7%

在 200 目筛下: 7%

对比实施例

将 623g 安中散、59g 玉米淀粉、16. 2g ECG 和 35. 5g 轻无水硅酸加入流化制粒机中。623g 安中散的组成为：3 份重量的肉桂皮粉末、3 份重量的延胡索块茎粉末、3 份重量的蛎壳粉末、2 份重量的茴香粉末、2 份重量的无皮甘草根粉末、2 份重量的豆蔻子粉末和 1 份

重量的良姜根茎粉末。

当负载粒料在大约为60℃的流化空气温度下流化时，将水以45毫升/分钟的速度用顶喷法喷雾9分钟，然后将864g所述安中散水提取液(浓度为23%，干燥提取物为199.3g)以96克/分钟的速度喷雾9分钟，接着再将水以17克/分钟的速度喷雾7分钟。

完成上述的一系列喷雾操作后，负载粒料进一步流化38分钟以便干燥，得到含有生药粉末和生药提取物的成品颗粒制剂。该颗粒体积较大，其表观比体积为2.7ml/g。而且，如下面所示，同实施例2所得的颗粒相比，它的粒径分布较宽：

在30目筛上：12%

在100目筛上：62%

在140目筛上：7%

在200目筛上：11%

200目筛下：8%

实验例

将实施例2和对比实施例所得的大小在30～100目范围内的颗粒各5g分别置于不锈钢圆筒（容积为50ml，直径为32mm）中，在Speks碾碎机(德国Speks公司造)上振摇5分钟。然后将样品用100目的圆形网筛筛分，称量筛上颗粒的重量。计算残留颗粒的百分数，作为颗粒的强度指数。

实施例2的颗粒残留百分数(强度)为82%，而对比实施例的颗粒残留百分数(强度)为34%。结果表明，实施例2所得颗粒的强度是对比实施例所得颗粒的强度的2倍多。

图 1

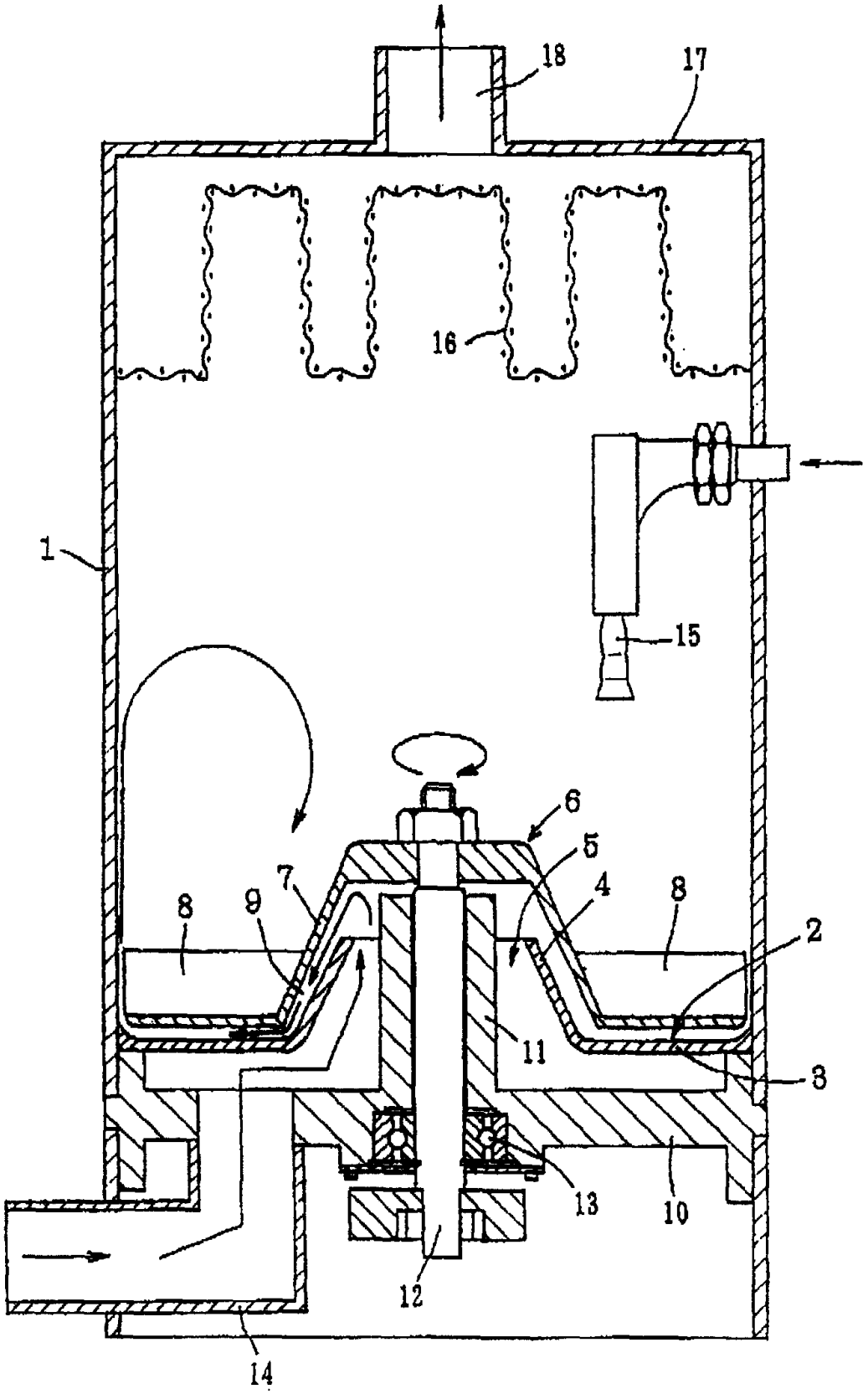


图 2

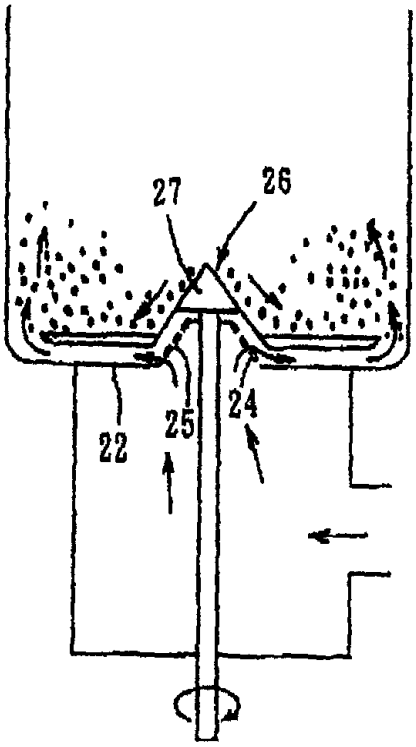


图 3

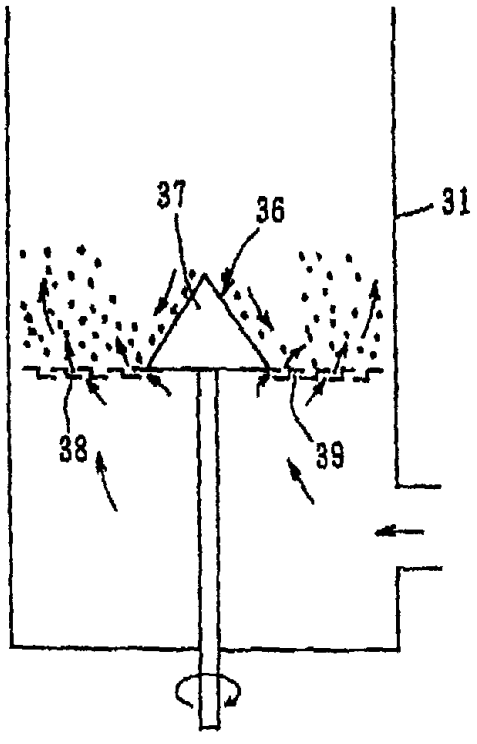


图 4

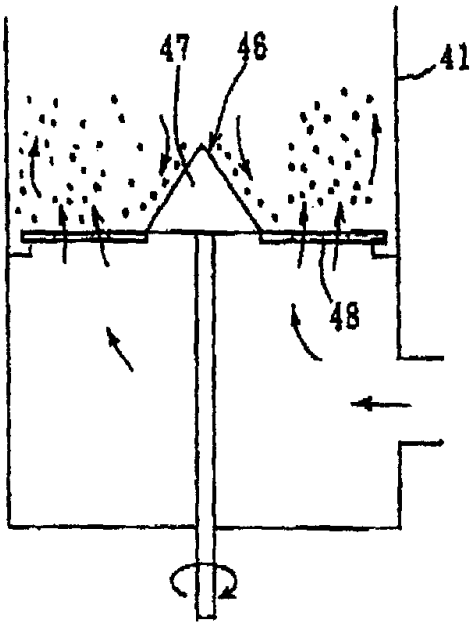


图 5

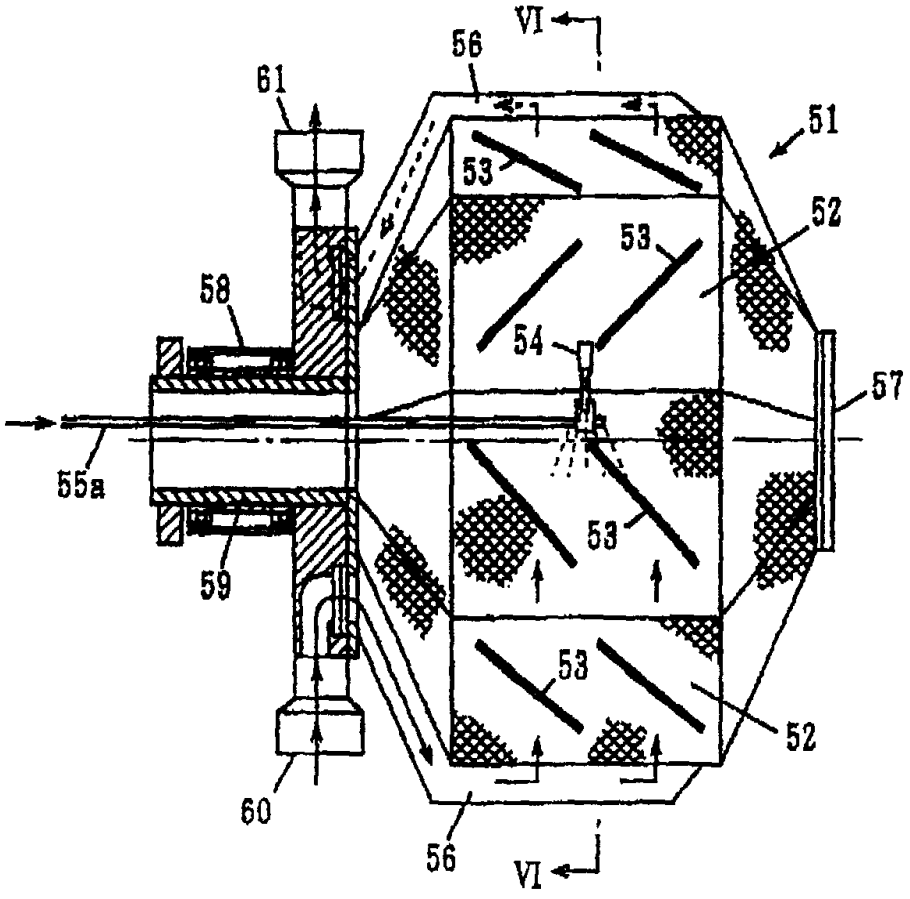


图 6

