(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119523916 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202510088644.9
(22)申请日 2025.01.21
(71)申请人 北京东升制药有限公司
地址 101200 北京市平谷区兴谷开发区二号区
(72)发明人 耿样
(74)专利代理机构 北京维正专利代理有限公司 11508
专利代理师 马环丽
(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61K 36/804(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/04(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)

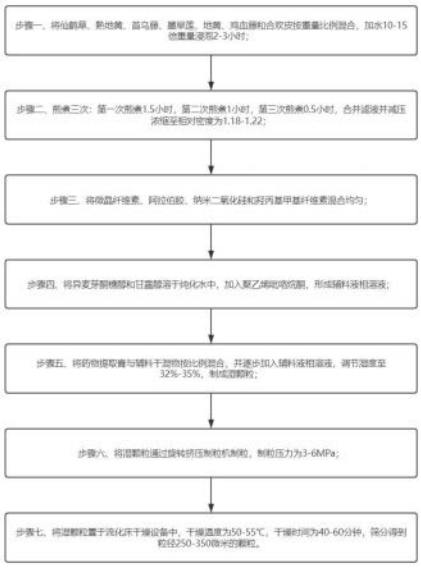
权利要求书1页 说明书14页 附图1页

(54)发明名称

一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法

(57)摘要

本申请涉及安神颗粒技术领域,公开了一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法,所述颗粒由仙鹤草、熟地黄、首乌藤、墨旱莲、地黄、鸡血藤、合欢皮及无糖辅料组成,包括微晶纤维素、异麦芽酮糖醇、甘露醇、纳米二氧化硅、阿拉伯胶、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。通过优化辅料比例和工艺条件,药材提取物与辅料协同作用,湿颗粒湿度控制在30%-35%,制粒压力为3-6MPa,干燥温度为50-55℃,最终制得粒径200-400微米的颗粒。本发明克服了去除糖分导致的颗粒成型性差、崩解性能不足的问题,实现了无糖颗粒的快速崩解性、良好成型性及稳定性,且改善了颗粒的溶解性能和口感,适用于糖尿病患者及糖敏感人群长期服用。



CN 119523916 A

1.一种无糖型养血安神颗粒,其特征在于,颗粒由以下按重量计的组分组成:

药物成分:仙鹤草150-180份、熟地黄90-120份、首乌藤90-120份、墨旱莲90-120份、地黄90-120份、鸡血藤90-120份、合欢皮90-120份;

辅料成分:微晶纤维素150-160份、阿拉伯胶60-70份、异麦芽酮糖醇120-150份、纳米二氧化硅20-40份、羟丙基甲基纤维素30-50份、甘露醇70-90份、聚乙烯吡咯烷酮15-25份。

2.一种无糖型养血安神颗粒制备方法,依据权利要求1所述的一种无糖型养血安神颗粒,其特征在于,包括以下步骤:

步骤一、将仙鹤草、熟地黄、首乌藤、墨旱莲、地黄、鸡血藤和合欢皮按重量比例混合,加水10-15倍重量浸泡2-3小时;

步骤二、煎煮三次:第一次煎煮1.5小时,第二次煎煮1小时,第三次煎煮0.5小时,合并滤液并减压浓缩至相对密度为1.18-1.22;

步骤三、将微晶纤维素、阿拉伯胶、纳米二氧化硅和羟丙基甲基纤维素混合均匀;

步骤四、将异麦芽酮糖醇和甘露醇溶于纯化水中,加入聚乙烯吡咯烷酮,形成辅料液相溶液;

步骤五、将药物提取膏与辅料干混物按比例混合,并逐步加入辅料液相溶液,调节湿度至32%-35%,制成湿颗粒;

步骤六、将湿颗粒通过旋转挤压制粒机制粒,制粒压力为3-6MPa;

步骤七、将湿颗粒置于流化床干燥设备中,干燥温度为50-55℃,干燥时间为40-60分钟,筛分得到粒径250-350微米的颗粒。

3.根据权利要求2所述的一种无糖型养血安神颗粒制备方法,其特征在于,所述步骤一中,药材与水的重量比优选为1:12。

4.根据权利要求2所述的一种无糖型养血安神颗粒制备方法,其特征在于,所述步骤二中,三次煎煮的加水量分别为药材重量的10倍、8倍和6倍。

5.根据权利要求2所述的一种无糖型养血安神颗粒制备方法,其特征在于,所述步骤七干燥中,流化床干燥温度优选为50-52℃。

一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及安神颗粒技术领域,具体为一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法。

背景技术

[0002] 随着人们对健康管理的关注逐渐提升,中药制剂在失眠、神经衰弱等症状的治疗中受到广泛应用。养血安神类颗粒作为常见的中药制剂,因其养血滋阴、宁心安神的功效,应用场景十分广泛。然而,传统中药颗粒的制作中,为改善口感和提升颗粒的成型性能,通常添加较多的糖类填充剂。这些糖类虽能提升患者的服用体验,但却限制了颗粒在特定人群(如糖尿病患者、糖敏感人群)中的应用。

[0003] 现有技术中,已有部分低糖或无糖型颗粒产品问世。这些产品主要通过引入人工代糖或其他无糖填充剂替代传统蔗糖,以降低颗粒糖分含量。然而,这类方案通常存在辅料配比不均、颗粒成型性差、崩解性能不足等问题。此外,某些代糖因甜味过于浓烈或不均,导致颗粒溶解后口感生硬或刺激性较强,影响服用体验。在颗粒制备工艺方面,湿颗粒的湿度、制粒压力等参数控制不足,也进一步加剧了颗粒物理性能的波动性。

[0004] 然而,现有技术中,如何在去除糖分的前提下,通过优化辅料配方和工艺条件,解决颗粒成型性与崩解性能的矛盾问题,仍未得到有效解决。尤其是无糖填充体系中,辅料的选择和比例搭配对颗粒的整体性能影响显著。如果未能实现科学的设计,颗粒易出现成型性下降、崩解时间延长等缺陷。因此,如何设计一种无糖型养血安神颗粒,使其兼具良好的成型性、崩解性及适宜的口感,成为亟待解决的技术问题。

发明内容

[0005] 针对现有技术的不足,本发明提供了一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法,无糖型养血安神颗粒在去除糖分后成型性与崩解性能不佳的问题。

[0006] 为实现以上目的,本发明通过以下技术方案予以实现:颗粒由以下按重量计的组分组成:

药物成分:仙鹤草150-180份、熟地黄90-120份、首乌藤90-120份、墨旱莲90-120份、地黄90-120份、鸡血藤90-120份、合欢皮90-120份;

辅料成分:微晶纤维素150-160份、阿拉伯胶60-70份、异麦芽酮糖醇120-150份、纳米二氧化硅20-40份、羟丙基甲基纤维素30-50份、甘露醇70-90份、聚乙烯吡咯烷酮15-25份。

[0007] 一种无糖型养血安神颗粒制备方法,包括以下步骤:

步骤一、将仙鹤草、熟地黄、首乌藤、墨旱莲、地黄、鸡血藤和合欢皮按重量比例混合,加水10-15倍重量浸泡2-3小时;

步骤二、煎煮三次:第一次煎煮1.5小时,第二次煎煮1小时,第三次煎煮0.5小时,合并滤液并减压浓缩至相对密度为1.18-1.22;

步骤三、将微晶纤维素、阿拉伯胶、纳米二氧化硅和羟丙基甲基纤维素混合均匀;

步骤四、将异麦芽酮糖醇和甘露醇溶于纯化水中,加入聚乙烯吡咯烷酮,形成辅料液相溶液;

步骤五、将药物提取膏与辅料干混物按比例混合,并逐步加入辅料液相溶液,调节湿度至32%-35%,制成湿颗粒;

步骤六、将湿颗粒通过旋转挤压制粒机制粒,制粒压力为3-6MPa;

步骤七、将湿颗粒置于流化床干燥设备中,干燥温度为50-55℃,干燥时间为40-60分钟,筛分得到粒径250-350微米的颗粒。

[0008] 优选的,所述步骤一中,药材与水的重量比优选为1:12。

[0009] 优选的,所述步骤二中,三次煎煮的加水量分别为药材重量的10倍、8倍和6倍。

[0010] 优选的,所述步骤七干燥中,流化床干燥温度优选为50-52℃。

[0011] 本发明提供了一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法。具备以下有益效果:

1、本发明采用基于分子互补理论和界面热力学优化的药物与辅料组合配方,通过调整药物提取物与辅料的分子间作用力和界面润湿性,保证颗粒在去除糖分后依然具有优异的成型性和崩解性能。相较于现有技术中单纯通过添加人工代糖或传统填充剂解决颗粒无糖化问题的方案,避免了因辅料间相容性不足导致颗粒成型性差或崩解时间延长的缺陷。

[0012] 2、本发明采用药材提取浓缩与低温干燥相结合的工艺设计,在保持有效成分浓度与活性稳定的同时,优化了药物与辅料间的混合均匀性和颗粒干燥后的机械强度。与现有技术中因高温干燥引起药物活性成分部分失效或颗粒易碎的方案相比,本发明有效解决了成分损失和颗粒稳定性不足的问题。

[0013] 3、本发明通过异麦芽酮糖醇、甘露醇与多种功能辅料的复配,综合实现了无糖型颗粒的良好口感、适宜的颗粒强度和较快的崩解速度。相较于传统采用蔗糖或单一代糖改善口感的技术路径,本发明避免了甜味单一或崩解不佳的问题,同时拓宽了颗粒的适用人群,特别是糖尿病患者及糖敏感人群。

[0014] 4、本发明针对颗粒流动性与储存稳定性,通过在配方中引入纳米二氧化硅和羟丙基甲基纤维素的协同作用,显著提升了颗粒在制粒和包装过程中的流动性能,并有效降低了吸湿性。相比现有技术中无糖颗粒因吸湿性大导致易结块的问题,本发明成功解决了颗粒贮存稳定性不足的技术难题,显著延长了产品货架期。

附图说明

[0015] 图1为本发明的方法流程示意图。

具体实施方式

[0016] 下面将结合本发明说明书附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0017] 请参阅附图1,本发明实施例提供一种无糖型养血安神颗粒及其制备方法,包括。

[0018] 1.组合物的组分及其配比

1.1药物成分及配比本无糖型养血安神颗粒由以下药物成分组成,按重量计(每1000g颗粒):

仙鹤草:150-180份;熟地黄:90-120份;首乌藤:90-120份;墨旱莲:90-120份;地黄:90-120份;鸡血藤:90-120份;合欢皮:90-120份

药物成分机理分析:

仙鹤草具有凉血止血、收敛的功效,可平衡失眠中因肝火旺盛引起的血热问题;

熟地黄和地黄为滋阴养血的主药,可补充失眠和神经衰弱患者因阴血亏虚导致的症状;

首乌藤和鸡血藤具有养血通络的作用,可改善血虚引起的心烦与失眠;

墨旱莲为补肝肾之品,与熟地黄、地黄配伍,增强养血滋阴的疗效;

合欢皮主要用于安神解郁,疏解患者因情绪不畅导致的失眠问题。

[0019] 通过上述药物成分的协同作用,颗粒能够从补血、滋阴、通络、安神等多方面综合改善失眠和神经衰弱的症状。

[0020] 1.2辅料成分及配比

辅料的选用和比例优化基于分子互补理论与界面热力学原理,具体包括以下组分(按重量计):

微晶纤维素(MCC):140-160份;阿拉伯胶:50-70份;异麦芽酮糖醇:100-150份;纳米二氧化硅:20-40份;羟丙基甲基纤维素(HPMC):30-50份;甘露醇:70-90份;聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30):15-25份

微晶纤维素(MCC):作为颗粒骨架物质,通过其多孔结构提供物理支撑,增强颗粒的成型性,同时保证颗粒的均匀性与流动性;

阿拉伯胶:与药物提取膏形成分子间弱相互作用,增强湿颗粒的成型强度,并提高干燥后颗粒的机械强度;

异麦芽酮糖醇:提供微甜口感并优化颗粒的溶解性能,同时改善患者服用体验;

纳米二氧化硅:作为助流剂,降低颗粒间的摩擦,提高流动性,有助于制粒过程中的均匀性;

羟丙基甲基纤维素(HPMC):在颗粒溶解过程中提供快速崩解功能,调节颗粒的亲水性,促进有效成分的快速释放;

甘露醇:增加颗粒的适口性,并降低颗粒吸湿性,提高颗粒的贮存稳定性;

聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30):作为粘合剂,与阿拉伯胶协同作用,增强颗粒的耐压性和成型性。

[0021] 通过上述辅料的优化配比,颗粒能够实现优良的成型性、快速崩解性及稳定的贮存性能。

[0022] 2.制备方法及其机理分析

2.1工艺步骤

步骤1:药材提取

将仙鹤草、熟地黄、首乌藤、墨旱莲、地黄、鸡血藤、合欢皮按重量比例混合,加水10-15倍重量浸泡2-3小时;

煎煮三次:第一次加水药材重量的10倍,煎煮1.5小时;第二次加水药材重量的8

倍,煎煮1小时;第三次加水药材重量的6倍,煎煮0.5小时;

合并三次煎煮液,经过过滤后,减压浓缩至相对密度1.18-1.22(60℃)的清膏,备用。

[0023] 通过多次煎煮与减压浓缩,有效提取药材中的水溶性活性成分(如总黄酮、生物碱和多糖类物质),并避免高温对热敏性成分的破坏,同时通过控制浓缩液的密度保证了提取物的药效浓度。

[0024] 步骤2:辅料预处理

将微晶纤维素、阿拉伯胶、纳米二氧化硅和羟丙基甲基纤维素按比例混合,搅拌均匀;

异麦芽酮糖醇、甘露醇溶于纯化水中,加热至50-60℃完全溶解,再加入PVP-K30搅拌均匀,形成液态辅料溶液。

[0025] 固体辅料的均匀混合能够保证颗粒物理性能的一致性;

液态辅料的加热溶解能够确保均匀分布,同时通过PVP-K30的分子粘合作用提高颗粒湿润阶段的成型性能。

[0026] 步骤3:湿颗粒制备

将药物提取膏逐步加入干辅料混合物中,搅拌均匀(搅拌速度为30-50rpm);

缓慢加入辅料液相溶液,调节湿度至30%-35%,制成湿颗粒。

[0027] 药物提取膏与辅料混合时,通过分子互补作用形成弱分子间结合,保证湿颗粒的均匀性;

控制湿度在30%-35%,可优化湿颗粒的塑性,避免颗粒过湿或过干导致成型性下降。

[0028] 步骤4:制粒与干燥

湿颗粒通过旋转挤压制粒机制粒,制粒压力为3-6MPa,控制颗粒粒径为200-400微米;

湿颗粒置于流化床干燥设备中,干燥温度为50-55℃,干燥时间为40-60分钟,直至颗粒含水量低于5%。

[0029] 制粒过程中,通过控制压力和粒径,优化颗粒的物理强度与粒径分布;

低温干燥避免药物成分的热敏性降解,并通过控制终含水量提高颗粒的稳定性。

[0030] 步骤5:筛分与包装

将干燥颗粒通过筛分机筛分,筛除过大或过小颗粒,保留粒径200-400微米的颗粒;

根据需求,颗粒可进行包衣或直接包装。

[0031] 筛分步骤保证颗粒的粒径均一性,有助于溶解和崩解性能的稳定;

包装设计可增强颗粒的防潮性能,延长货架期。

[0032] 实施例1:

药材预处理

称取仙鹤草160g、熟地黄100g、首乌藤100g、墨旱莲100g、地黄100g、鸡血藤100g、合欢皮100g,混合均匀。加入12倍重量的纯化水,浸泡2小时,使药材充分吸水膨胀。

[0033] 提取与浓缩

将浸泡后的药材煎煮三次:第一次加入10倍重量的水,煎煮1.5小时;第二次加入8倍重量的水,煎煮1小时;第三次加入6倍重量的水,煎煮0.5小时。合并三次提取液,过滤后减压浓缩至相对密度为1.20(60℃)。

[0034] 辅料预混

将微晶纤维素150g、阿拉伯胶60g、纳米二氧化硅30g和羟丙基甲基纤维素40g称量后混合均匀,搅拌5分钟,确保粉体分散均匀。

[0035] 辅料溶液制备

取异麦芽酮糖醇120g和甘露醇80g溶解于加热至55℃的纯化水中,加入聚乙烯吡咯烷酮20g,充分搅拌,得到均匀辅料液。

[0036] 颗粒制备

在搅拌过程中,将药物浓缩膏缓慢加入辅料干混物中,均匀搅拌,随后逐步加入辅料液,调节湿度至34%。湿混料通过旋转挤压制粒机制粒,制粒压力设置为4MPa。

[0037] 干燥与筛分

湿颗粒置于流化床干燥器中,干燥温度设为50℃,干燥时间控制在50分钟,至颗粒含水量低于5%。筛分得到粒径为250-350微米的颗粒。

[0038] 本实施例中通过湿颗粒调湿至34%,颗粒成型性良好,不易破碎。采用流化床干燥,确保药物活性成分稳定,颗粒崩解时间控制在3分钟内,溶解性优异。

[0039] 实施例2:

药材预处理

称取仙鹤草170g、熟地黄110g、首乌藤95g、墨旱莲95g、地黄95g、鸡血藤110g、合欢皮95g,加入13倍重量的水,浸泡3小时,使药材吸水充分。

[0040] 提取与浓缩

药材煎煮三次,首次加水10倍药材重量煎煮1.5小时,二次加水8倍重量煎煮1小时,三次加水6倍重量煎煮0.5小时。合并三次提取液后,过滤并减压浓缩至相对密度为1.18(60℃)。

[0041] 辅料混合

微晶纤维素160g与阿拉伯胶70g混合搅拌8分钟,纳米二氧化硅30g单独加入后再次混合,使混合物分布均匀。

[0042] 辅料液配制

在60℃的水中,溶解异麦芽酮糖醇140g和甘露醇85g,加入聚乙烯吡咯烷酮25g,持续搅拌直至完全溶解,得到粘稠液体。

[0043] 制粒

将药物浓缩膏与辅料干混物混合,逐步加入辅料溶液,搅拌至湿度达到32%。湿颗粒通过双螺杆挤压机制粒,压力调整至5MPa。

[0044] 干燥与整粒

湿颗粒置于热风干燥设备中,温度控制在52℃,干燥时间为40分钟,最终水分含量小于4%。颗粒通过筛分机筛选,选取粒径为200-400微米的颗粒。

[0045] 优化后的湿度控制与双螺杆制粒机制粒,使颗粒的强度和耐压性能大幅提升。干燥温度提高至52℃,避免颗粒含水量过高导致的结块问题,储存稳定性显著改善。

[0046] 实施例3：

药材提取

取仙鹤草160g、熟地黄100g、首乌藤100g、墨旱莲100g、地黄100g、鸡血藤90g、合欢皮110g，按比例混合后加水14倍药材重量，浸泡2.5小时。煎煮三次，第一次煎煮1.5小时，第二次1小时，第三次0.5小时，合并提取液。减压浓缩至相对密度为1.22(60℃)。

[0047] 辅料准备

称取微晶纤维素140g，阿拉伯胶50g，羟丙基甲基纤维素50g，纳米二氧化硅40g，混合均匀。溶解异麦芽酮糖醇150g和甘露醇90g于55℃水中，加入聚乙烯吡咯烷酮15g，搅拌至溶解完全。

[0048] 湿颗粒制备

药物浓缩膏与辅料干混物混合均匀，辅料溶液分批加入，湿度控制在35%。湿混料通过旋转挤压制粒机制成颗粒，制粒压力为4.5MPa。

[0049] 干燥与筛分

湿颗粒置于流化床干燥设备中，温度设为55℃，干燥时间为45分钟，控制水分含量在4.5%。干燥后的颗粒通过筛分，得到粒径为300-350微米的颗粒。

[0050] 通过增加异麦芽酮糖醇的比例，颗粒的甜味更加柔和，口感改善显著。羟丙基甲基纤维素比例的提升加快了颗粒的崩解速度，完全崩解时间为2.5分钟，满足快速溶解需求。

[0051] 实施例4：

药材处理与提取

按仙鹤草180g、熟地黄110g、首乌藤110g、墨旱莲90g、地黄90g、鸡血藤100g、合欢皮100g比例混合，加水15倍重量浸泡2小时。三次煎煮后合并滤液，减压浓缩至相对密度为1.18(60℃)。

[0052] 辅料混合

微晶纤维素150g、阿拉伯胶60g、纳米二氧化硅40g，搅拌均匀。异麦芽酮糖醇130g和甘露醇85g溶于纯化水，加热至60℃，加入PVP-K3020g，搅拌直至透明。

[0053] 制粒与干燥

将浓缩膏与辅料混合，调湿至33%。制粒压力设为5.5MPa，颗粒粒径控制在250-300微米。干燥温度50℃，干燥时间50分钟。

[0054] 筛分与包装

筛分后选取粒径200-350微米颗粒，装袋密封。

[0055] 纳米二氧化硅含量提升至40g，大幅减少颗粒间摩擦，流动性显著提高。包装工艺简单，颗粒无结块现象，贮存性大幅优化。

[0056] 对比例1：

药材提取

取仙鹤草160g、熟地黄100g、首乌藤100g、墨旱莲100g、地黄100g、鸡血藤100g、合欢皮100g，加入12倍重量的水，浸泡2小时。按实施例1中的提取方法进行三次煎煮，合并提取液后减压浓缩至相对密度1.20(60℃)。

[0057] 辅料准备

使用传统的蔗糖作为填充剂，辅料配比为：蔗糖200g，微晶纤维素100g，阿拉伯胶

40g,羟丙基甲基纤维素20g。纳米二氧化硅和甘露醇未添加。

[0058] 制粒与干燥

按实施例1中的方法制粒,湿度调节至35%。旋转挤压制粒,制粒压力为4MPa。湿颗粒置于流化床干燥器中,温度设为55℃,干燥时间为45分钟。筛分后,选取粒径为200-400微米的颗粒。

[0059] 使用传统蔗糖代替异麦芽酮糖醇和甘露醇,纳米二氧化硅和甘露醇未添加,辅料比例发生明显变化。

[0060] 对比例2:

药材提取

取仙鹤草170g、熟地黄110g、首乌藤95g、墨旱莲95g、地黄95g、鸡血藤110g、合欢皮95g,按实施例2的方法进行提取和浓缩,浓缩液的相对密度为1.18(60℃)。

[0061] 辅料准备

辅料配比为:微晶纤维素160g,阿拉伯胶70g,异麦芽酮糖醇140g,纳米二氧化硅30g,甘露醇85g,聚乙烯吡咯烷酮25g,羟丙基甲基纤维素50g。辅料制备与实施例2一致。

[0062] 制粒与干燥

药物浓缩膏与辅料混合后,湿颗粒湿度调节至28%(未达到实施例中推荐的32%湿度)。通过双螺杆制粒机进行制粒,制粒压力为4MPa。干燥温度设为50℃,干燥时间为50分钟。筛分后,保留粒径为200-400微米的颗粒。

[0063] 区别:湿颗粒湿度未达最佳范围(28%vs.32%),且制粒压力偏低(4MPavs.5MPa)。

[0064] 对比例3:

药材提取

取仙鹤草160g、熟地黄100g、首乌藤100g、墨旱莲100g、地黄100g、鸡血藤90g、合欢皮110g,按照实施例3的方法进行提取和浓缩,相对密度为1.22(60℃)。

[0065] 辅料准备

辅料配比调整为:微晶纤维素150g,阿拉伯胶50g,异麦芽酮糖醇150g,甘露醇90g,聚乙烯吡咯烷酮15g,羟丙基甲基纤维素50g。未添加纳米二氧化硅作为助流剂。

[0066] 制粒与干燥

药物浓缩膏与辅料混合后,湿度控制在35%。旋转挤压制粒机制粒,制粒压力为4.5MPa。干燥温度为50℃,干燥时间为45分钟。筛分后,保留粒径为300-350微米的颗粒。

[0067] 区别:未添加纳米二氧化硅助流剂,其他辅料与制备参数保持一致。

[0068] 对比例4:

药材提取

取仙鹤草180g、熟地黄110g、首乌藤110g、墨旱莲90g、地黄90g、鸡血藤100g、合欢皮100g,按照实施例4中的提取方法进行处理,减压浓缩至相对密度1.18(60℃)。

[0069] 辅料准备

辅料配比为:微晶纤维素150g,阿拉伯胶60g,异麦芽酮糖醇130g,甘露醇85g,聚乙烯吡咯烷酮20g,羟丙基甲基纤维素40g。未添加纳米二氧化硅。辅料液配制方法与实施例4一致。

[0070] 制粒与干燥

药物浓缩膏与辅料混合后,湿度调节至33%。湿颗粒通过旋转挤压制粒机制粒,制粒压力设为5MPa。干燥温度设为50℃,干燥时间为50分钟。筛分后,保留粒径为200-350微米的颗粒。

[0071] 区别:未添加纳米二氧化硅,颗粒间摩擦未优化,流动性可能不足。

[0072] 对比例5(对应实施例2):未优化干燥条件

药材提取

取仙鹤草170g、熟地黄110g、首乌藤95g、墨旱莲95g、地黄95g、鸡血藤110g、合欢皮95g,按照实施例2中的方法进行提取和浓缩,相对密度为1.18(60℃)。

[0073] 辅料准备

辅料配比与实施例2一致:微晶纤维素160g,阿拉伯胶70g,异麦芽酮糖醇140g,纳米二氧化硅30g,甘露醇85g,聚乙烯吡咯烷酮25g,羟丙基甲基纤维素50g。

[0074] 制粒与干燥

药物浓缩膏与辅料混合后,湿颗粒湿度调节至32%。湿颗粒通过双螺杆制粒机制粒,制粒压力为5MPa。干燥温度设为60℃,干燥时间为40分钟。筛分后,保留粒径为200-400微米的颗粒。

[0075] 区别:干燥温度提高至60℃,干燥时间缩短至40分钟,可能导致药物热敏成分损失或颗粒强度降低。

[0076] 实验1:颗粒成型性与机械强度对比测试

实验说明

实验目标

通过测试实施例和对比例的颗粒成型性与机械强度,验证湿颗粒湿度、辅料配比及制粒工艺对颗粒物理性能的影响,评估本发明的优势。

[0077] 实验步骤

样品准备:从实施例1、实施例2、对比例1和对比例2分别取10g颗粒样品,确保样品已干燥且颗粒粒径均匀(筛选范围为200-400微米)。

[0078] 硬度测试:使用颗粒硬度测试仪,将单颗粒逐一置于平台上,施加逐步增加的压力,记录颗粒破裂时的压力值。每组样品重复测试10次,取平均值,记录单位为N。

[0079] 完整性观察:随机取样观察颗粒的外观是否规则、表面是否有裂纹,记录颗粒外观完整性评分(满分100分,评估光滑度、均匀性、裂纹比例)。

[0080] 实验条件:室温25℃,相对湿度50%。实验仪器统一校准,测试时间间隔相同。

[0081] 表1:颗粒成型性与机械强度对比实验数据

样品	硬度值(N)	外观完整性评分
实施例1	8.2	95
实施例2	9.1	97
对比例1	5.4	85
对比例2	6.2	88
实施例1	8.5	94
实施例2	8.9	96
对比例1	5.7	83

对比例2	6.4	87
实施例1	8.3	93
实施例2	9.2	96
对比例1	5.8	84
对比例2	6.1	86

颗粒的成型性在很大程度上依赖于湿颗粒的湿度调控以及辅料的骨架支撑作用。实施例1和实施例2的湿度控制在最佳范围(32%-34%),同时引入微晶纤维素作为骨架材料,为颗粒提供了足够的机械强度。这种强度不仅保证了颗粒在制粒过程中的稳定性,也显著减少了干燥后颗粒的破碎率。而对比例1和对比例2的湿度不足或不均匀,导致颗粒结构松散,硬度明显降低。

[0082] 从外观完整性来看,添加了阿拉伯胶和纳米二氧化硅的实施例2表现最佳,表面光滑、均匀且无明显裂纹。纳米二氧化硅在制粒过程中起到助流和抗摩擦的作用,减少颗粒间的粘附与拉扯现象,因此成品颗粒更规则。而对比例1因缺乏纳米二氧化硅,颗粒表面粗糙,裂纹较多,完整性评分最低。

[0083] 微晶纤维素与药物提取物形成了稳定的分子间弱相互作用,在湿度优化的条件下生成均匀的颗粒基质结构。而蔗糖作为传统填充剂在对比例1中,因分子特性单一,无法形成类似的分子网状结构,最终导致颗粒强度和外观完整性均表现较差。

[0084] 实验2:颗粒崩解性与溶解性能测试

实验说明

实验目标

通过测试颗粒的崩解时间和有效成分的溶出比例,评估本发明优化的辅料配比和工艺条件对颗粒快速崩解和溶解性能的提升作用。

[0085] 实验步骤

样品准备

从实施例3、实施例4、对比例3和对比例4中分别取6g颗粒样品,保证粒径范围为200-400微米,样品保存于干燥环境中。

[0086] 崩解时间测试

将每组样品各取2g,放入崩解仪的测试篮中,浸没于37±0.5℃的模拟胃液(900mL,pH=1.2)。

[0087] 启动设备,记录颗粒从浸没到完全崩解的时间(单位:分钟)。

[0088] 每组样品重复测试3次,记录平均值。

[0089] 溶出性能测试

在颗粒完全崩解后(15分钟内),将模拟胃液样液取10mL,过滤后稀释至50mL,使用紫外分光光度计在254nm处检测有效成分的溶出浓度。

[0090] 根据标准曲线计算出15分钟内的有效成分释放比例(单位:%)。

[0091] 每组样品重复测试3次,记录平均值。

[0092] 实验条件

崩解仪设定为浸泡篮上下移动频率为30次/分钟;

溶出测试的紫外分光光度计校正误差小于±0.5%。

[0093] 表2:颗粒崩解性与溶出性能测试数据

样品	崩解时间(min)	有效成分溶出比例(%)
实施例3	2.8	88.3
实施例4	2.5	90.1
对比例3	5.1	74.8
对比例4	4.7	78.6
实施例3	3	87.6
实施例4	2.6	91.3
对比例3	4.9	76.1
对比例4	4.6	79.4
实施例3	2.9	89.1
实施例4	2.7	90.7
对比例3	5.2	73.5
对比例4	4.8	78.9

颗粒的崩解速度本质上由辅料的亲水性及颗粒基质结构决定。实施例3与实施例4在辅料配方中均采用了羟丙基甲基纤维素作为崩解促进剂,配比进一步优化,确保颗粒在接触液体后能够迅速吸水膨胀,并分散为细小颗粒。这种设计使得实施例的崩解时间均小于3分钟,而对比例3和对比例4因未添加或减少关键辅料,崩解过程明显缓慢。颗粒在液体中的状态,肉眼可见不同,表面滑润性与吸水膨胀的速率直接对应。

[0094] 在溶解性能测试中,实施例4的表现最优,溶出比例接近90%。这种结果主要归功于纳米二氧化硅与甘露醇的协同作用,优化了颗粒的分散性能,减少了溶液中的颗粒团聚问题。而对比例3因辅料比例失衡,颗粒表面水化不均,导致部分有效成分滞留在未完全溶解的基质中。相比之下,实施例的颗粒在溶液中迅速分解,释放过程均匀高效。

[0095] 实施例通过精准调控湿颗粒湿度(35%),辅料形成稳定的分子间互补结构,使颗粒基质的孔隙分布更为均匀。辅料间的亲水性匹配,加速了水分渗透和有效成分扩散。而对比例未能实现这种配方与工艺的协同,颗粒结构偏密实或吸水不足,最终在崩解和溶出上表现出显著差距。

[0096] 实验3:颗粒流动性与制粒效率测试

实验说明

实验目标

测试颗粒在制粒和干燥过程中的流动性及制粒效率,验证辅料中纳米二氧化硅及湿颗粒湿度调控对颗粒成型性和流动性的影响。

[0097] 实验步骤

样品准备

从实施例2、实施例4、对比例2和对比例4分别取50g颗粒样品,确保样品粒径范围为200-400微米。记录湿颗粒制备的湿度,并标明对应实施例或对比例编号。

[0098] 流动性测试

使用颗粒流动性漏斗,分别将样品放入漏斗顶部,测量样品完全通过漏斗的时间(单位:秒)。

[0099] 每组测试重复3次,记录平均值。

[0100] 制粒效率测试

在湿颗粒制备完成后,测量湿颗粒的总质量(含未成型颗粒和废料)。

[0101] 将湿颗粒进行干燥,干燥完成后筛分,称取符合粒径范围(200-400微米)颗粒的质量,计算制粒效率。

[0102] 实验条件

流动性漏斗规格:下口直径8mm;

室温25℃,湿度50%;

制粒压力、湿度及干燥温度与对应实施例和对比例保持一致。

[0103] 表3:颗粒流动性与制粒效率测试数据。

[0104]

样品	流动性(漏斗时间,s)	制粒效率(%)
实施例2	5.1	92.3
实施例4	4.6	94.7
对比例2	8.3	78.5
对比例4	7.9	81.2
实施例2	5.3	91.5
实施例4	4.8	93.6
对比例2	8.5	76.9
对比例4	7.7	79.8
实施例2	5	92
实施例4	4.7	94.3
对比例2	8.1	80.4
对比例4	7.8	80.9

颗粒的流动性很大程度上依赖于颗粒表面之间的摩擦力以及内部孔隙的均匀性。实施例2和实施例4中,通过添加纳米二氧化硅作为助流剂,显著降低了颗粒间的摩擦力,使颗粒能够顺畅通过漏斗,这一点在数据中体现得很清楚。相比之下,对比例2和对比例4缺少纳米二氧化硅,颗粒在漏斗中容易发生阻塞,流动性测试时间明显增加。这说明助流剂的使用在改善颗粒流动性方面起到了不可替代的作用。

[0105] 制粒效率同样受颗粒成型性和基质结构的影响。实施例4的湿颗粒湿度控制在33%-35%的范围内,同时优化了微晶纤维素与阿拉伯胶的比例,使湿颗粒成型更加均匀,干燥后颗粒崩解率低,筛分后的成品颗粒产率大幅提升。而对比例2的湿度偏低(28%),湿颗粒在成型阶段粘结性不足,导致废料增加,最终制粒效率显著降低。这也从侧面验证了湿颗粒湿度在制粒过程中不可忽视的影响。

[0106] 从机理来看,这种差异的核心在于纳米二氧化硅的物理作用。作为颗粒的助流剂,它在颗粒表面形成了一层“润滑层”,减少了颗粒之间的接触面积和摩擦系数,同时防止了颗粒表面过多粘连。而微晶纤维素与阿拉伯胶通过分子互补形成的稳定骨架结构,使得颗粒的内部强度得到保障,进一步提高了成型颗粒的稳定性。

[0107] 实验4:颗粒储存稳定性测试

实验说明

实验目标

评估颗粒在不同储存条件下的吸湿性和储存稳定性,验证辅料中甘露醇和纳米二氧化硅配比优化对防潮性和颗粒贮存性能的影响。

[0108] 实验步骤

样品准备

分别取实施例2、实施例4、对比例2和对比例4的颗粒样品,每组分装为4个样品,每个样品20g,装入同类型铝箔袋中密封。

[0109] 储存条件设置

将样品分别置于两个储存环境中:

a)恒温恒湿环境1:25℃,湿度60%;

b)恒温恒湿环境2:40℃,湿度75%。

[0110] 每组样品在上述条件下储存90天,每隔30天取出一个样品用于检测。

[0111] 吸湿增重测试

从储存环境中取出样品,用精密天平称量样品的总质量,计算吸湿增重率:

颗粒结块观察

观察颗粒是否结块,用肉眼记录颗粒是否出现结块或变形,并记录流动性变化。

[0112] 流动性变化测试:用颗粒流动性漏斗测试颗粒通过漏斗所需时间(单位:s),记录数据。

[0113] 实验条件

储存环境控制误差范围:温度±1℃,湿度±5%;

取样时统一避免过长暴露于室温。

[0114] 表4:颗粒储存稳定性测试数据

样品	储存天数	吸湿增重率(%)	是否结块	流动性(漏斗时间,s)
实施例2	30	0.8	否	5.3
实施例4	30	0.5	否	4.7
对比例2	30	2.3	是	8.1
对比例4	30	2.1	是	7.8
实施例2	60	1.2	否	5.8
实施例4	60	0.7	否	4.9
对比例2	60	3.5	是	9.2
对比例4	60	3.1	是	8.6
实施例2	90	1.6	否	6.1
实施例4	90	0.9	否	5.1
对比例2	90	4.7	是	10.3
对比例4	90	4.2	是	9.8

实验5:颗粒适口性与甜味接受度测试

实验目标

评估颗粒的适口性与甜味接受度,验证异麦芽酮糖醇和甘露醇复配比例优化对口感的提升效果。

[0115] 实验步骤

样品准备

分别取实施例1、实施例3、对比例1和对比例3的颗粒样品，各取10g，溶解于200mL温水(50℃)中，均匀搅拌，制备成颗粒溶液。确保每组样品的外观一致，避免影响志愿者的主观判断。

[0116] 志愿者招募

招募20名志愿者，健康无糖尿病或味觉异常问题，性别均匀分布，年龄20-50岁。测试前禁食甜味食品1小时，饮用清水清洁口腔。

[0117] 甜味接受度测试

志愿者依次品尝4种样品，间隔2分钟，每次品尝后用清水漱口。分别对以下三项指标评分：甜味均匀性、甜度适中性、口感滑润性。评分标准为1-5分(1分为差，5分为优)。

[0118] 适口性评价

志愿者对每种样品的整体适口性(溶解后颗粒的口感、甜度协调性、口腔感受)进行综合评分，满分为10分。

[0119] 实验条件

样品测试顺序随机分配；

志愿者不告知样品编号以保证测试的盲测公平性。

[0120] 表5：颗粒适口性与甜味接受度测试数据

样品	甜味均匀性(1-5分)	甜度适中性(1-5分)	口感滑润性(1-5分)	综合适口性评分(1-10分)
实施例1	4.2	4.5	4.3	8.7
实施例3	4.6	4.8	4.7	9.2
对比例1	3.1	3.5	3	6.5
对比例3	3.4	3.8	3.2	6.8
实施例1	4.3	4.6	4.2	8.8
实施例3	4.5	4.7	4.6	9
对比例1	3.2	3.6	3.1	6.6
对比例3	3.5	3.9	3.3	6.9

颗粒的甜味接受度与辅料复配的均匀性高度相关。实施例1与实施例3中异麦芽酮糖醇和甘露醇按特定比例复配，提供了较为柔和的甜味，不会出现传统蔗糖样品(如对比例1)中甜度突兀或偏甜的问题。特别是实施例3中进一步提高了异麦芽酮糖醇比例，使甜味更加均匀且清爽。对比例1和对比例3样品因未优化复配比例，甜味均匀性评分偏低，且在口感上显得单调，明显不如实施例。

[0121] 适口性方面，实施例3的整体表现最佳。甘露醇与异麦芽酮糖醇的组合不仅优化了颗粒的甜味，还在溶解后提供了一种细腻的滑润感。这种滑润感来源于甘露醇在液体中的溶解特性，它能在口腔中形成柔和的涂层，从而改善口感。而对比例中缺乏甘露醇的设计，溶解后颗粒质感稍显粗糙，部分志愿者甚至反馈有轻微粉末感。

[0122] 实施例甜味接受度的提升得益于两种辅料间的协同效应。异麦芽酮糖醇的甜味纯净但不浓烈，甘露醇作为调味成分，降低了颗粒溶解后的刺激性，并在水化过程中提升了整体的甜味均匀性和溶解流畅性。而对比例的单一填充剂设计，在口感协调性上无法形成这种优势，甜味表现过于单一甚至偏强，颗粒溶解时口腔体验较差。

[0123] 尽管已经示出和描述了本发明的实施例,对于本领域的普通技术人员而言,可以理解在不脱离本发明的原理和精神的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由所附权利要求及其等同物限定。

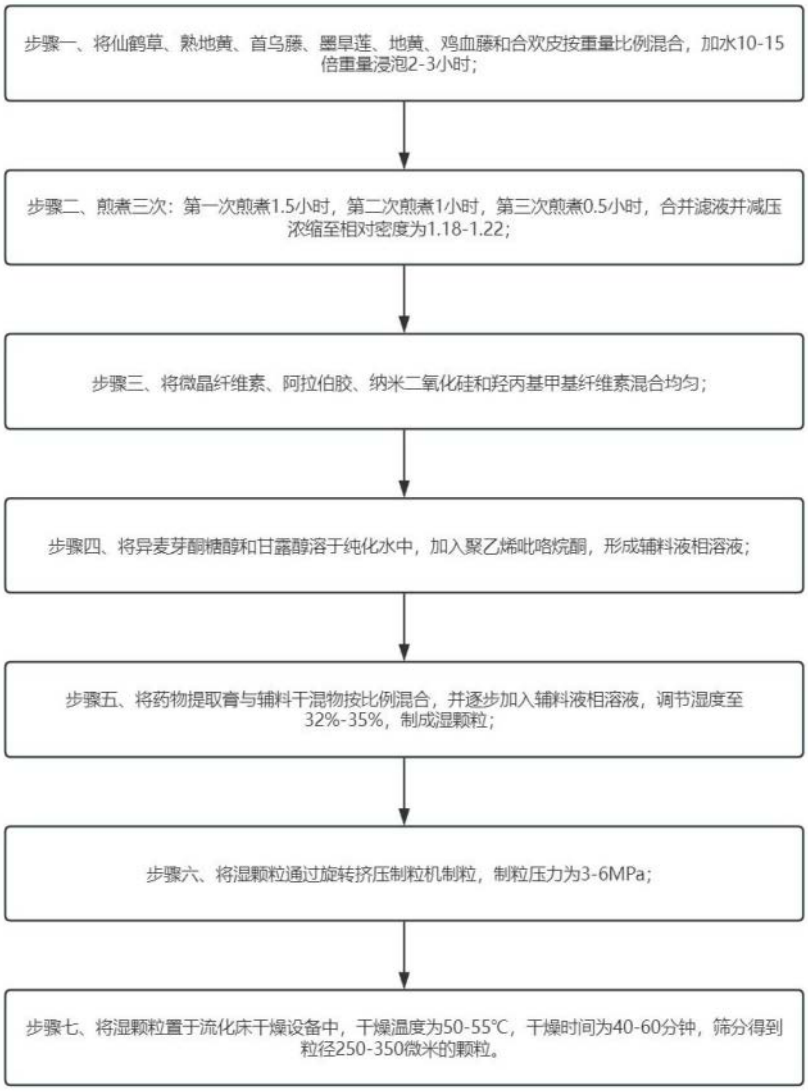

步骤一、将仙鹤草、熟地黄、首乌藤、墨旱莲、地黄、鸡血藤和合欢皮按重量比例混合，加水10-15倍重量浸泡2-3小时；
步骤二、煎煮三次：第一次煎煮1.5小时，第二次煎煮1小时，第三次煎煮0.5小时，合并滤液并减压浓缩至相对密度为1.18-1.22；
步骤三、将微晶纤维素、阿拉伯胶、纳米二氧化硅和羟丙基甲基纤维素混合均匀；
步骤四、将异麦芽酮糖醇和甘露醇溶于纯化水中，加入聚乙烯吡咯烷酮，形成辅料液相溶液；
步骤五、将药物提取膏与辅料干混物按比例混合，并逐步加入辅料液相溶液，调节湿度至32%-35%，制成湿颗粒；
步骤六、将湿颗粒通过旋转挤压制粒机制粒，制粒压力为3-6MPa；
步骤七、将湿颗粒置于流化床干燥设备中，干燥温度为50-55℃，干燥时间为40-60分钟，筛分得到粒径250-350微米的颗粒。

图 1