



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108635552 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 19

(21) 申请号 201810482223.4

A61P 1/16 (2006.01)

(22) 申请日 2018.05.18

A61P 31/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 1/18 (2006.01)

申请公布号 CN 108635552 A

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.10.12

A61P 9/12 (2006.01)

(73) 专利权人 广州志道经方科技有限公司

A61P 9/10 (2006.01)

地址 511458 广东省广州市南沙区丰泽东

A61P 29/00 (2006.01)

路106号(自编1号楼)X1301-B3008

(56) 对比文件

专利权人 广东志道医药科技有限公司

CN 107854312 A, 2018.03.30

(72) 发明人 冯锐 龙飞 方铁铮 罗莉妮  
杨凯

审查员 韩航

(51) Int. Cl.

G01N 30/02 (2006.01)

A61K 36/9068 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

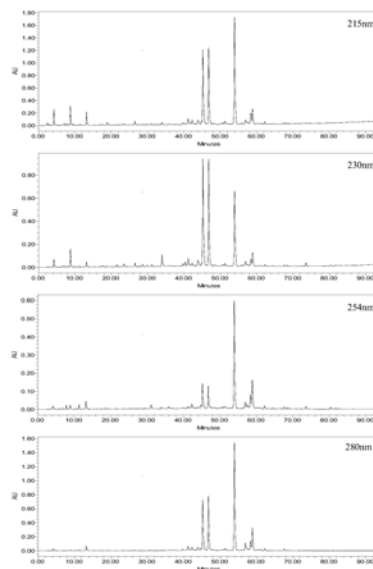
权利要求书2页 说明书6页 附图5页

(54) 发明名称

一种大柴胡汤固体制剂的制备工艺

(57) 摘要

本发明公开了本发明提供的一种大柴胡汤固体制剂的制备工艺包括以下步骤：(1) 选取按国家标准检验合格的药材饮片；(2) 将药材按处方比例混合均匀，加入5~10倍(v/w)水，加热煮沸，并保持微沸1~2小时；(3) 微沸提取结束后，过滤，滤液加热煮沸，保持微沸0.5~1小时；(4) 微沸后的提取液通过高速离心除去杂质和大分子物质，得到澄清的提取液；(5) 提取液通过减压低温浓缩，浓缩到一定的相对密度，备用；(6) 将浓缩液加入一定比例的辅料或不加辅料，混匀，通过喷雾干燥快速干燥成粉末；(7) 通过湿法制粒、干法制粒或沸腾制粒制备成颗粒剂。本发明制备的大柴胡汤固体制剂携带便捷，服用方便，便于储存，有利于市场化。



1. 一种大柴胡汤固体制剂的质量检测方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 选取按国家标准检验合格的柴胡、黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣、大黄、生姜药材饮片,药材主要选取来源于道地产区的优质中药材饮片;

(2) 将步骤(1)的药材按处方比例混合均匀,加入5~10倍(v/w)水,加热煮沸,并保持微沸1~2小时;所述处方比例来源于大柴胡汤中各味药用量,按以下折算系数折算成的现代计量单位:汉代的1两按15.6g计;汉代的1升按200mL计;

(3) 微沸提取结束后,用100~300目筛过滤,滤液加热煮沸,保持微沸0.5~1小时;

(4) 微沸后的提取液通过高速离心除去杂质和大分子物质,得到澄清的提取液;

(5) 将步骤(4)的提取液通过减压低温浓缩,浓缩到一定的相对密度,备用;

(6) 将步骤(5)获得的浓缩液加入一定比例的辅料或不加辅料,混匀,通过喷雾干燥快速干燥成粉末;所述喷雾干燥的进风口温度为160~190℃,出风口温度65~85℃,料液处理量5~100kg/h,其中气流式喷雾干燥气流量为0.4~3.0m<sup>3</sup>/min;离心式喷雾干燥离心速率8000~25000转/分钟,喷雾盘直径为50~350mm;

(7) 将步骤(6)获得的粉末,通过沸腾制粒制备成颗粒剂;所述沸腾制粒进料温度为20~50℃,进风口温度为60~150℃,出风口温度30~75℃,料液处理量10~100kg/h;

(8) 对获得的颗粒剂进行整体质量检测,以标准汤剂为依据建立特征的指纹图谱检测方法,对产品质量进行全面检测,要求样品指纹图谱与对照图谱相比较,相似度在0.90以上,以保证大生产工艺过程中大柴胡汤的物质基础没有明显变化;

所述步骤(8)中指纹图谱色谱的检测方法为高效液相色谱法;

通过高效液相色谱多组分指纹图谱检测方法对产品质量进行全面监控,建立指纹图谱的条件如下:

所述大柴胡汤固体制剂的中药标准汤剂的制备方法为:

柴胡125g,黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣各47g,大黄31g,生姜78g,将以上药材置于药煲中,加入2400mL水,加热煮沸,保持微沸60分钟;微沸提取结束后,过滤,滤液继续加热煮沸,并用小火保持微沸40分钟,即得;

供试品溶液的制备:

取本品的标准汤剂,稀释5倍后,用0.45μm水相滤膜过滤即标准汤剂的供试品溶液;生产过程中的浓缩液、离心液、颗粒、粉末均分别用水定容至1mL含药材0.156g的溶液,用0.45μm水相滤膜过滤即得以上样品的供试品溶液;

色谱条件:Phenomenon C18色谱柱,规格为250mm×4.6mm,5μm,柱温为室温,流速为1ml/min,检测波长:230nm,进样量10μL,流动相及梯度洗脱条件如下:

时间 (min)	甲醇 (%)	0.1%磷酸 (%)
0	1	99
7	8	92
15	8	92
45	36	64
65	45	55
75	50	50
95	55	45
125	95	5

2. 根据权利要求1所述的大柴胡汤固体制剂的质量检测方法,其特征在于:所述步骤(4)中的高速离心为碟片离心或管式离心,其中碟片离心转速为7000~12000转/分钟;管式离心转速为9000~25000转/分钟。

3. 根据权利要求1所述的大柴胡汤固体制剂的质量检测方法,其特征在于:所述步骤(5)中浓缩液的相对密度为1.01~1.30。

## 一种大柴胡汤固体制剂的制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种中药制剂的制备工艺,具体涉及大柴胡汤固体制剂的产业化制备工艺。

### 背景技术

[0002] 大柴胡汤出自张仲景所著的《金匱要略》,由柴胡、黄芩、芍药、半夏、生姜、枳实、大枣、大黄等8味药物组成。用于治疗少阳、阳明合病,症见往来寒热,胸胁苦满,呕不止,郁郁微烦,心下痞硬或满痛,大便秘结或协热下利,舌苔黄,脉弦有力者。现代药理研究表明,大柴胡汤具有利胆、消炎、保护胃黏膜、抗肝病、抗肿瘤、降血脂、改善糖代谢等作用,能治疗胆系急性感染、胆石症、急性胰腺炎、胃及十二指肠穿孔、慢性肝炎、肿瘤以及高血压及脑血管意外等。

[0003] 大柴胡汤的药物组成为:柴胡半斤,黄芩三两,芍药三两,半夏半升(洗),生姜五两(切),大枣十二枚(擘),枳实四枚(炙),大黄二两。制法为:上八味,以水一斗二升,煮取六升,去滓,再煮,温服一升,日三服。

[0004] 当前,中成药大生产中普遍采用的是水提取或醇提取、浓缩后醇沉、高温烘干、粉碎、成型等工艺流程,这种常规的生产工艺具有设备简单、成本低且技术成熟等优势,在实际产业化中深受欢迎。然而,这种生产工艺存在两个明显的缺陷,一是醇沉过程可能产生某些化学反应,二是高温干燥过程会破坏某些热不稳定成分,以上两个主要缺陷均可能会使获得的中药制剂在大生产过程中物质基础发生变化,导致临床疗效上的差异。因此,沿用目前的常规中成药提取工艺对经典名方进行产业化可能存在成药缺陷性,即无法保证大生产与传统工艺获得的产品在内在质量上的一致性。

[0005] 因此,要解决以上问题,必须尊重传统的用药习惯和煎煮工艺,用现代化设备提取获得的制剂应保持与原工艺所得汤剂在化学成分上的一致性,新制剂还应具有携带方便、稳定性好及服用方便等优点。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的是针对上述现有技术的不足,提供一种大柴胡汤固体制剂的制备工艺,通过对传统煎煮工艺的摸索,确定小试工艺的加水量、煎煮时间、过滤及浓缩等具体参数,将小试工艺参数转化到大生产中,调节大生产中的煎煮、工艺、干燥、制粒等的工艺参数,利用HPLC多组分指纹图谱检测方法监控大生产过程中每一步骤前后的化学组分一致性,确保了现代提取工艺获得的大柴胡汤新型制剂与传统煎煮提取获得的汤剂物质组成基本一致。

[0007] 本发明提供的大柴胡汤固体制剂的制备工艺中的处方量和煎煮工艺,采用以下方案实现:

[0008] (1) 处方量的转换;

[0009] 处方量计量换算,由于汉代的计量单位与现代不同,因此要根据汉代的计量单位

与现代的计量单位进行转换。大柴胡汤原方的处方量如下：

[0010] 柴胡半斤，黄芩三两，芍药三两，半夏半升(洗)，生姜五两(切)，大枣十二枚(擘)，枳实四枚(炙)，大黄二两。

[0011] 本发明经文献查阅及临床经方医生的建议，选取白芍作为原方中的芍药使用，姜半夏作为原方中的半夏使用，麸炒枳实作为原方中的枳实使用。

[0012] 本发明按汉代一两等同于现代的15.6g进行折算，汉代一斤为十六两，柴胡半斤即八两，125g。汉代的一斗为十升，一升为现代200mL，半升姜半夏即100mL姜半夏，称重得47g，十二枚大枣的重量平均为47g，四枚枳实的重量平均为47g，即本方中各味药的用量为：

[0013] 柴胡125g，黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣各47g，大黄31g，生姜78g。

[0014] (2) 提取工艺优化；

[0015] 按照国家的有关要求，经典名方的生产工艺与传统工艺应基本一致，因此本发明中提取溶剂及用量、提取时间等参数的确定，均是在与传统的工艺(小试工艺)进行比较的基础上确定，大柴胡汤在《金匱要略》中记载的制法如下：

[0016] 上八味，以水一斗二升，煮取六升，去滓，再煮，温服一升，日三服。

[0017] 煎煮时间根据煎煮液的变化而定，汉代的一斗为十升，一升为现代200mL，加2400mL水(5倍药材量v/w)煎煮至1200mL药液的时间即第一次煎煮时间，去除药渣后，煎煮1200mL药液至600mL药液的时间即第二次煎煮时间，即得小试汤液。

[0018] 以上述小试汤液为标准汤剂，用建立的指纹图谱作为整体质量控制方法，指导摸索大生产工艺参数，建立大柴胡汤的制剂生产工艺路线，本发明获得的大生产工艺参数，保证了与小试工艺获得的产品质量一致性，即临床疗效的一致性。

[0019] 基于上述的方案论述，本发明提供的一种大柴胡汤固体制剂的制备工艺通过以下技术方案予以实现：

[0020] (1) 选取按国家标准检验合格的柴胡、黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣、大黄、生姜等药材饮片，药材主要选取来源于道地产区的优质中药材饮片；

[0021] (2) 将步骤(1)的药材按处方比例混合均匀，加入5~10倍(v/w)水，加热煮沸，并保持微沸1~2小时；

[0022] (3) 微沸提取结束后，用100~300目筛过滤，滤液加热煮沸，保持微沸0.5~1小时；

[0023] (4) 微沸后的提取液通过高速离心除去杂质和大分子物质，得到澄清的提取液；

[0024] (5) 将步骤(4)的提取液通过减压低温浓缩，浓缩到一定的相对密度，备用；

[0025] (6) 将步骤(5)获得的浓缩液加入一定比例的辅料或不加辅料，混匀，通过喷雾干燥快速干燥成粉末；

[0026] (7) 将步骤(6)获得的粉末，通过湿法制粒、干法制粒或沸腾制粒制备成颗粒剂；

[0027] (8) 对获得的颗粒剂进行整体质量控制，以标准汤剂为依据建立特征的指纹图谱控制方法，对产品质量进行全面监控，以保证大生产工艺过程中大柴胡汤的物质基础没有明显变化。

[0028] 优选的，所述步骤(2)中处方比例来源于大柴胡汤中各味药用量，按一定折算系数折算成的现代计量单位，如汉代的1两按15.6g计；汉代的1升按200mL计等。

[0029] 优选的，所述步骤(4)中的高速离心为碟片离心或管式离心，其中碟片离心转速为7000~12000转/分钟；管式离心转速为9000~25000转/分钟。

- [0030] 优选的,所述步骤(5)中浓缩液的相对密度为1.01~1.30。
- [0031] 优选的,所述步骤(6)中的辅料为可溶性淀粉、麦芽糊精、蔗糖的一种或几种。
- [0032] 优选的,所述步骤(6)中喷雾干燥的进风口温度为160~190℃,出风口温度65~85℃,料液处理量5~100kg/h,其中气流式喷雾干燥气流量为0.4~3.0m<sup>3</sup>/min;离心式喷雾干燥离心速率8000~25000转/分钟,喷雾盘直径为50~350mm。
- [0033] 优选的,所述步骤(7)中沸腾制粒进料温度为20~50℃,进风口温度为60~150℃,出风口温度30~75℃,料液处理量10~100kg/h。
- [0034] 优选的,所述步骤(8)中指纹图谱色谱的检测方法为高效液相色谱法。
- [0035] 优选的,所述步骤(8)中指纹图谱要求样品指纹图谱与对照指纹图谱相比较,相似度在0.90以上。
- [0036] 与传统工艺相比,本发明具有以下优点:
- [0037] 1、本发明制备的大柴胡汤固体制剂携带便捷,服用方便,便于储存,适合现代人的快节奏生活,有利于市场推广;
- [0038] 2、大生产工艺参数来源于传统煎煮工艺参数并有等同的提取效果;
- [0039] 3、采用物理方式除去杂质,不会引起化学成分的明显变化;
- [0040] 4、浓缩除杂过程在低温条件下,不会引起化学成分受热分解、氧化还原等物质基础的变化;
- [0041] 5、干燥过程采用瞬间干燥技术,不会引起物质成分因高温而变化;
- [0042] 6、在标准汤剂制备完成后,建立以标准汤剂为参照的整体质量控制模式,采用指纹图谱技术全面监控大柴胡汤大生产工艺过程中化学物质成分的变化趋势,以确立最佳的大生产工艺条件及参数;
- [0043] 7、将建立的多组分指纹图谱控制指标用于大生产的产品稳定性考察以确立成药制剂的有效期。

#### 附图说明

- [0044] 图1为选择方法一所得色谱图及波长的选择;
- [0045] 图2为选择方法二所得色谱图;
- [0046] 图3为选择方法三所得色谱图;
- [0047] 图4为选择方法四所得色谱图;
- [0048] 图5为大柴胡汤对照指纹图谱;
- [0049] 图6为大柴胡汤对照指纹图谱中黄芩苷的定位;
- [0050] 图7为大柴胡汤对照指纹图谱中五种大黄蒽醌的定位;
- [0051] 图8为大柴胡汤固体制剂生产环节质量控制图。

#### 具体实施方式

- [0052] 下面结合实施例,进一步说明本发明的技术方案,但所述实施例仅用于说明本发明而不是限制本发明。
- [0053] 实施例1:大柴胡汤颗粒的制备;
- [0054] 柴胡6.2kg,黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣各2.4kg,大黄1.6kg,生姜3.9kg。

[0055] 将以上药材放入提取罐中,加入水120L(5倍量v/w),加热煮沸,并保持沸腾1小时后,停止加热。

[0056] 将以上提取液用150目的筛网进行过滤,滤液继续加热煮沸,并保持沸腾0.5小时后,停止加热。

[0057] 以上药液放冷后,用碟片离心机(7000~10000转/分钟)离心,得澄清提取液作为取样检测1。

[0058] 提取液减压( $\leq 0.08\text{MPa}$ )低温( $\leq 65^\circ\text{C}$ )浓缩,浓缩至相对密度为1.05~1.10g/mL,停止加热浓缩,作为取样检测2。

[0059] 将以上药液进行喷雾干燥,喷雾干燥参数为:进风口温度 $185^\circ\text{C}$ ,出风口温度 $70^\circ\text{C}$ ,进药速度 $8\text{kg/h}$ ,气流量为 $1.6\text{m}^3/\text{min}$ ,获得干燥粉末,备用,作为取样检测3。

[0060] 将以上粉末,用沸腾制粒机制粒,进料温度为 $37^\circ\text{C}$ ,进风口温度为 $110^\circ\text{C}$ ,出风口温度 $60^\circ\text{C}$ ,料液处理量 $10\text{kg/h}$ 。制粒后的颗粒剂即为大柴胡汤颗粒,作为取样检测4。

[0061] 实施例2:大柴胡汤指纹图谱的建立;

[0062] 1) 中药标准汤剂的制备;

[0063] 在市场上购买15批以上的代表性的柴胡、黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣、大黄和生姜,每批处方量为:柴胡125g,黄芩、白芍、姜半夏、麸炒枳实、大枣各47g,大黄31g,生姜78g。将以上药材置于药煲中,加入2400mL水,加热煮沸,保持微沸60分钟;微沸提取结束后,过滤,滤液继续加热煮沸,并用小火保持微沸40分钟,即得15批大柴胡汤标准汤剂。

[0064] 2) 指纹图谱的建立;

[0065] a. 供试品溶液的制备:

[0066] 取本品的标准汤剂,稀释5倍后,用 $0.45\mu\text{m}$ 水相滤膜过滤即标准汤剂的供试品溶液(1mL含药材0.156g);生产过程中的浓缩液、中间体、粉末均分别用水定容至1mL含药材0.156g的溶液,用 $0.45\mu\text{m}$ 水相滤膜过滤即得以上样品的供试品溶液。

[0067] b. 色谱条件的选择:

[0068] 方法一:Phenomenon C18色谱柱( $250\text{mm}\times 4.6\text{mm}, 5\mu\text{m}$ ),柱温为室温,流速为 $1\text{mL}/\text{min}$ ,检测波长:215、230、254、280nm,进样量 $10\mu\text{L}$ ,流动相及梯度洗脱条件如下表所示:

时间(min)	甲醇(%)	0.1%磷酸(%)
0	5	95
94	95	5

[0070] 得到的色谱图见附图1。

[0071] 结果:色谱峰在40~60min较密集,个别色谱峰之间分离度不好,230nm下的色谱信息较丰富。

[0072] 方法二:Phenomenon C18色谱柱( $250\text{mm}\times 4.6\text{mm}, 5\mu\text{m}$ ),柱温为室温,流速为 $1\text{mL}/\text{min}$ ,检测波长:230nm,进样量 $10\mu\text{L}$ ,流动相及梯度洗脱条件如下表所示:

时间(min)	甲醇(%)	0.1%磷酸(%)
0	1	99
35	36	64
85	60	40
98	95	5

[0074] 得到的色谱图见附图2。

[0075] 结果:4min和40min左右的色谱峰分离效果不好。

[0076] 方法三:Phenomenon C18色谱柱(250mm×4.6mm,5μm),柱温为室温,流速为1mL/min,检测波长:230nm,进样量10μL,流动相及梯度洗脱条件如下表所示:

时间 (min)	甲醇 (%)	0.1%磷酸 (%)
0	1	99
7	8	92
15	8	92
45	36	64
65	45	55
75	50	50
95	55	45
125	95	5

[0078] 得到的色谱图见附图3。

[0079] 结果:色谱峰分离度较好,色谱信息较丰富。

[0080] 方法四:Phenomenon C18色谱柱(250mm×4.6mm,5μm),柱温为室温,流速为1mL/min,检测波长:230nm,进样量10μL,流动相及梯度洗脱条件如下表所示:

时间 (min)	乙腈 (%)	0.1%磷酸 (%)
0	5	95
90	55	45
95	95	5
100	5	95
110	5	95

[0082] 得到的色谱图见附图4。

[0083] 结果:36min和47min左右的色谱峰分离效果不好。

[0084] d. 指纹图谱色谱条件确定:

[0085] 通过上述实验,确认指纹图谱方法为方法三,即:Phenomenon C18色谱柱(250mm×4.6mm,5μm),柱温为室温,流速为1mL/min,检测波长:230nm,进样量10μL,流动相及梯度洗脱条件如下表所示:

时间 (min)	甲醇 (%)	0.1%磷酸 (%)
0	1	99
7	8	92
15	8	92
45	36	64
65	45	55
75	50	50
95	55	45
125	95	5

[0087] e. 指纹图谱的建立:

[0088] 取15批次大柴胡汤标准汤剂,按指纹图谱色谱条件进行高效液相色谱检测,得到的图谱通过中药色谱指纹图谱相似度评价系统进行分析,得到大柴胡汤的对照指纹图谱,见附图5,图中,S为黄芩苷色谱峰。

[0089] f. 指纹图谱中色谱峰的定位:

[0090] 选取黄芩苷对照品溶液和大黄中主要的五种大黄蒽醌类(大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚)混合标准溶液,按指纹图谱色谱条件进行高效液相色谱检测,对大柴胡汤对照指纹图谱中的黄芩苷和大黄蒽醌类成分进行定位,结果如附图6和附图7,其中图6中,S为黄芩苷色谱峰,S1(1)为黄芩苷对照色谱图,S2(1)为大柴胡汤对照指纹图谱,其中图7中,A为芦荟大黄素,B为大黄酸,C为大黄素,D为大黄酚,E为大黄素甲醚,S1(5)为大黄五种游离蒽醌对照色谱图,S2(5)为大柴胡汤对照指纹图谱。

[0091] 实施例3:大柴胡汤颗粒制备过程整体质量控制;

[0092] 按照大柴胡汤指纹图谱方法,对产品制备过程中离心后(实施例1中取样检测1),浓缩后(实施例1中取样检测2),干燥后(实施例1中取样检测3),制粒后(实施例1中取样检测4)得到的样品进行高效液相色谱分析,得到的色谱图见附图8。与大柴胡汤对照指纹图谱进行相似度分析,相似度均在0.90以上。说明各生产环节均能保证大柴胡汤的内在质量基本不发生变化,制备的大柴胡汤固体制剂基本不改变汤剂的物质基础。

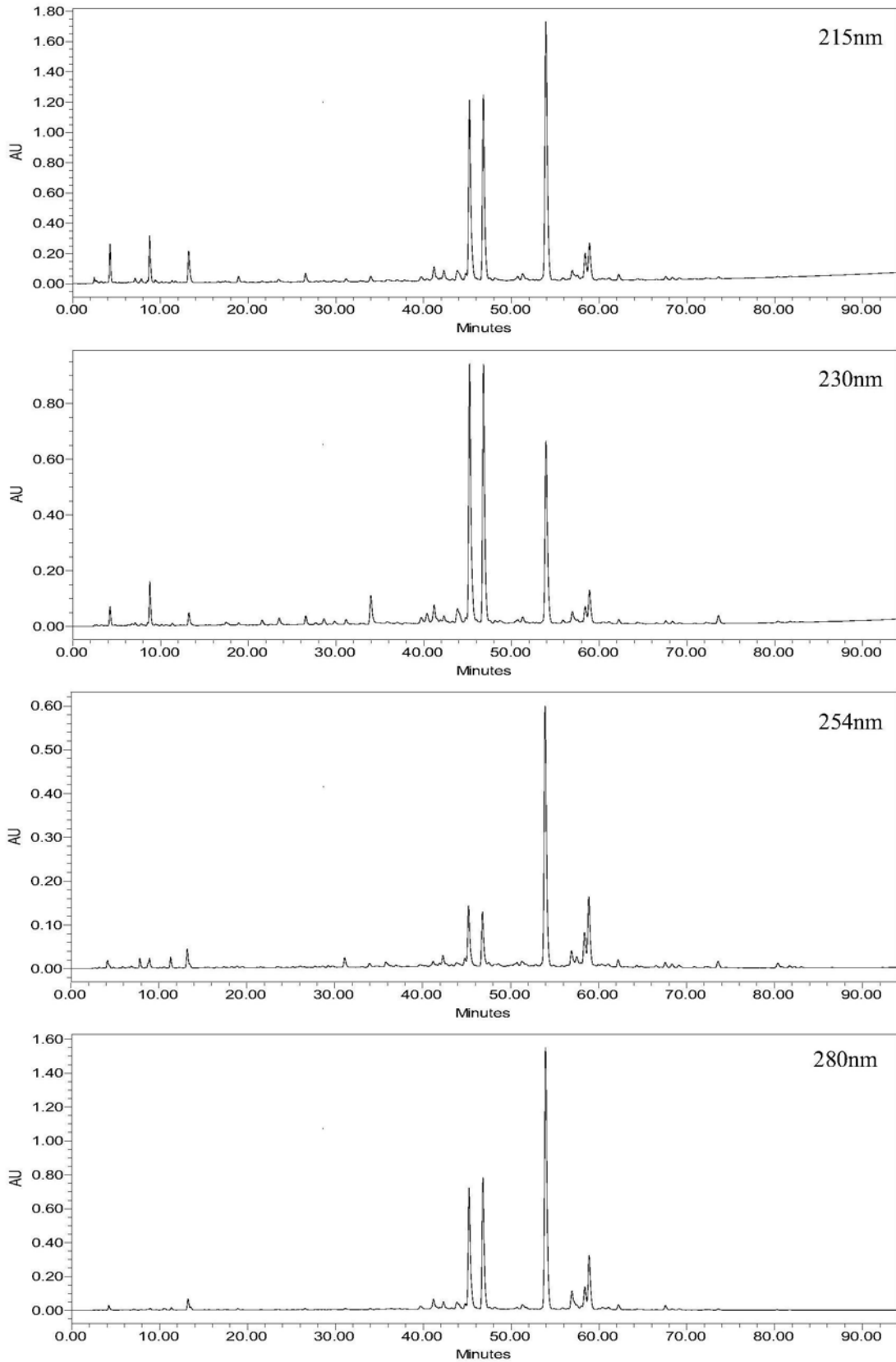


图1

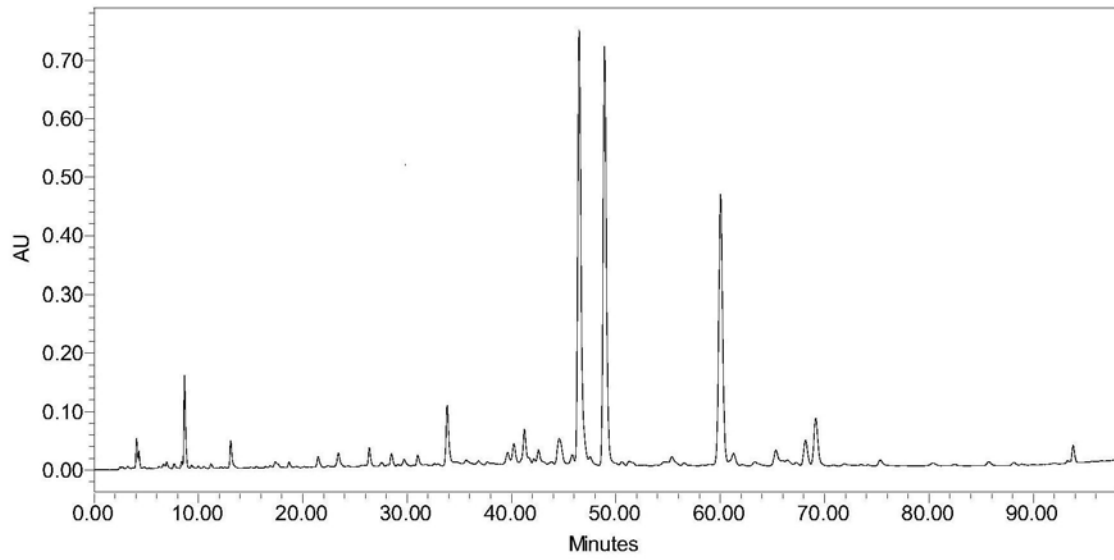


图2

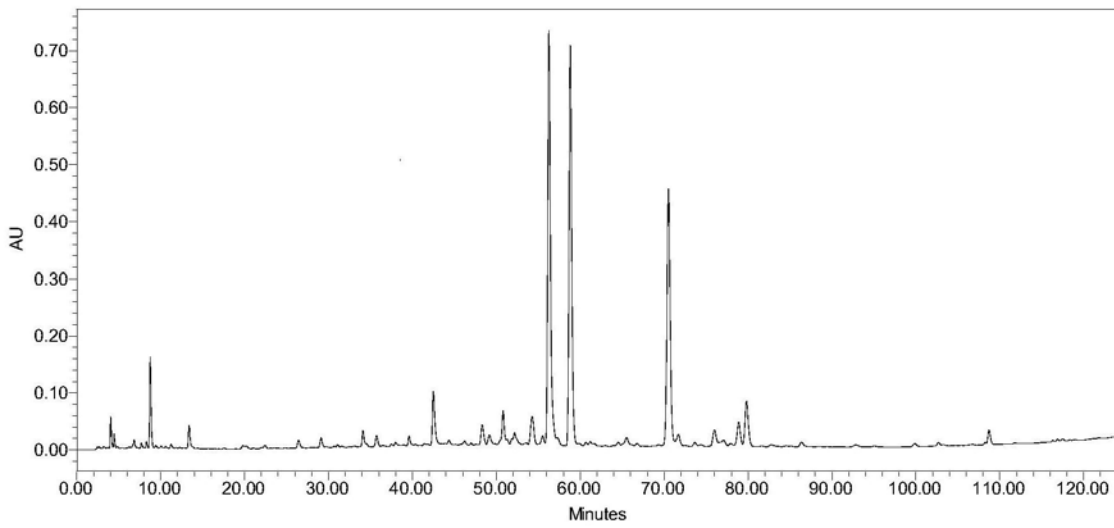


图3

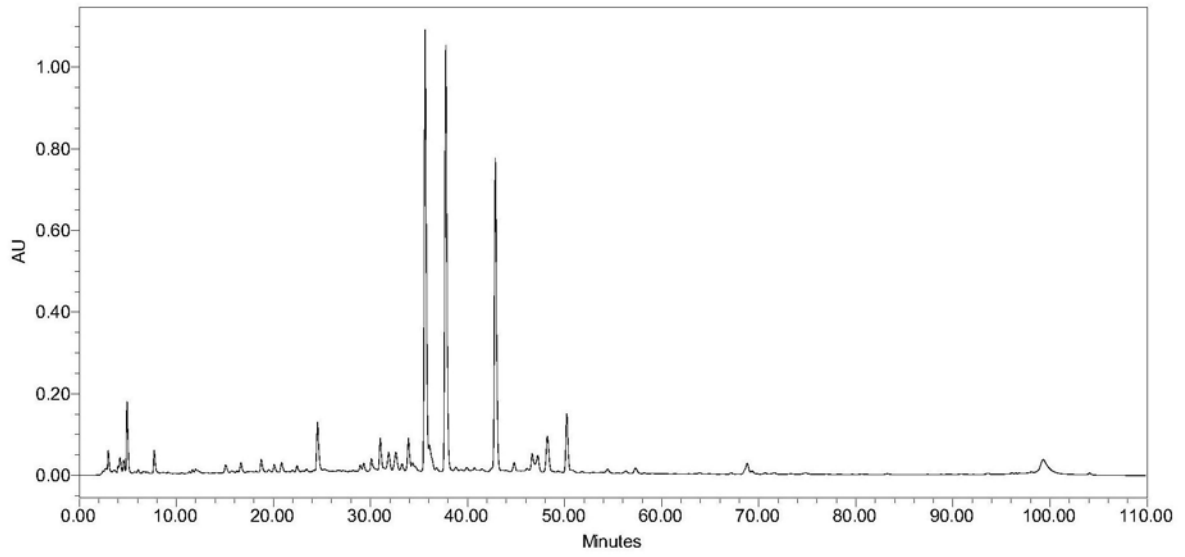


图4

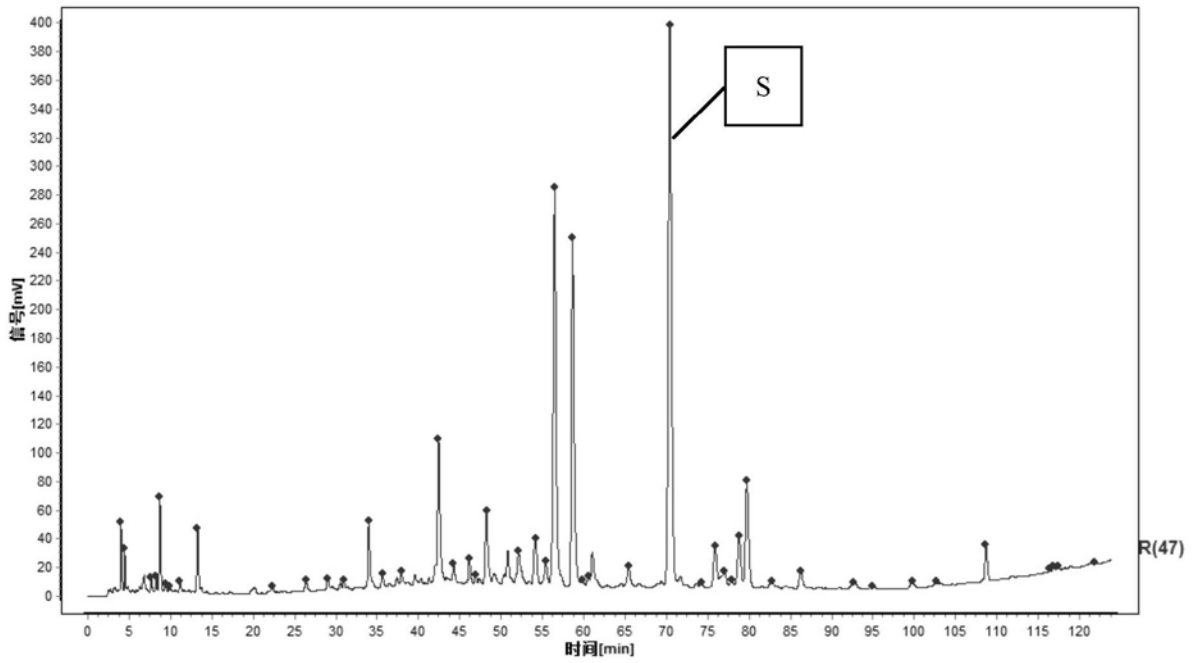


图5

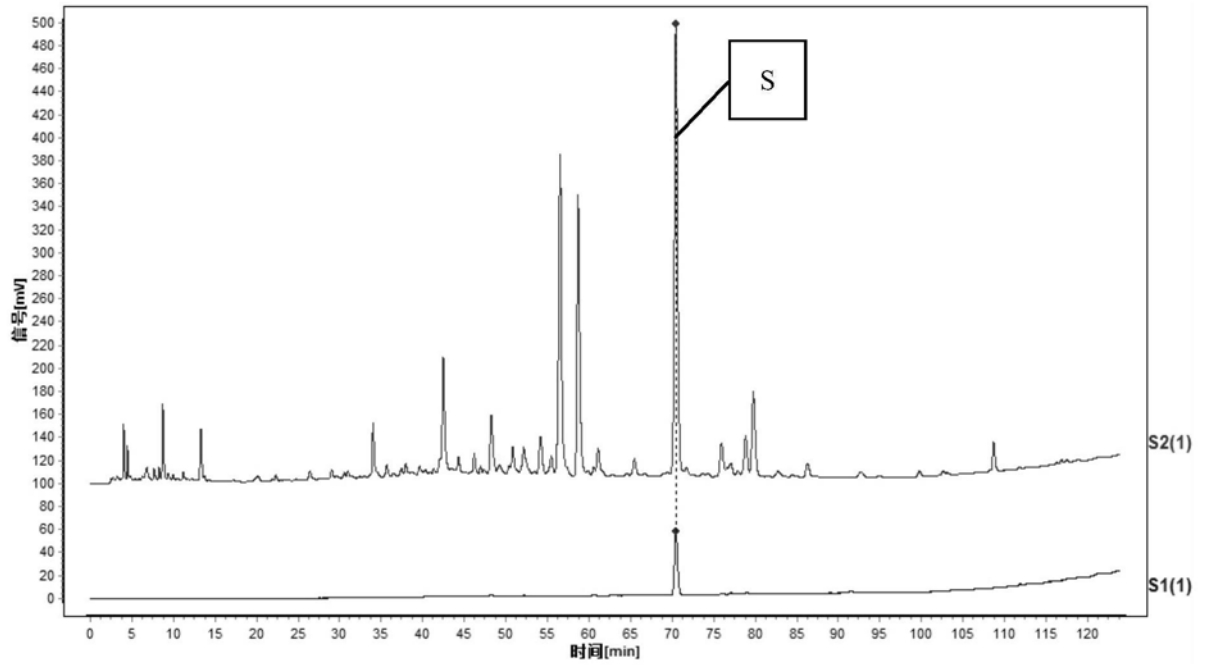


图6

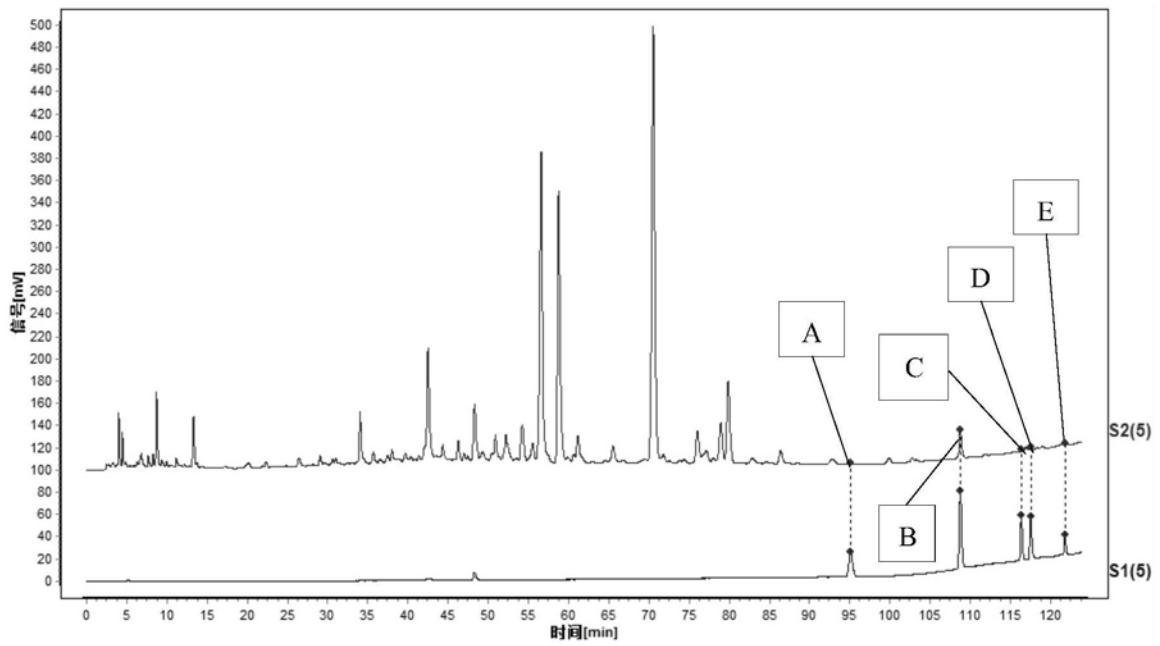


图7

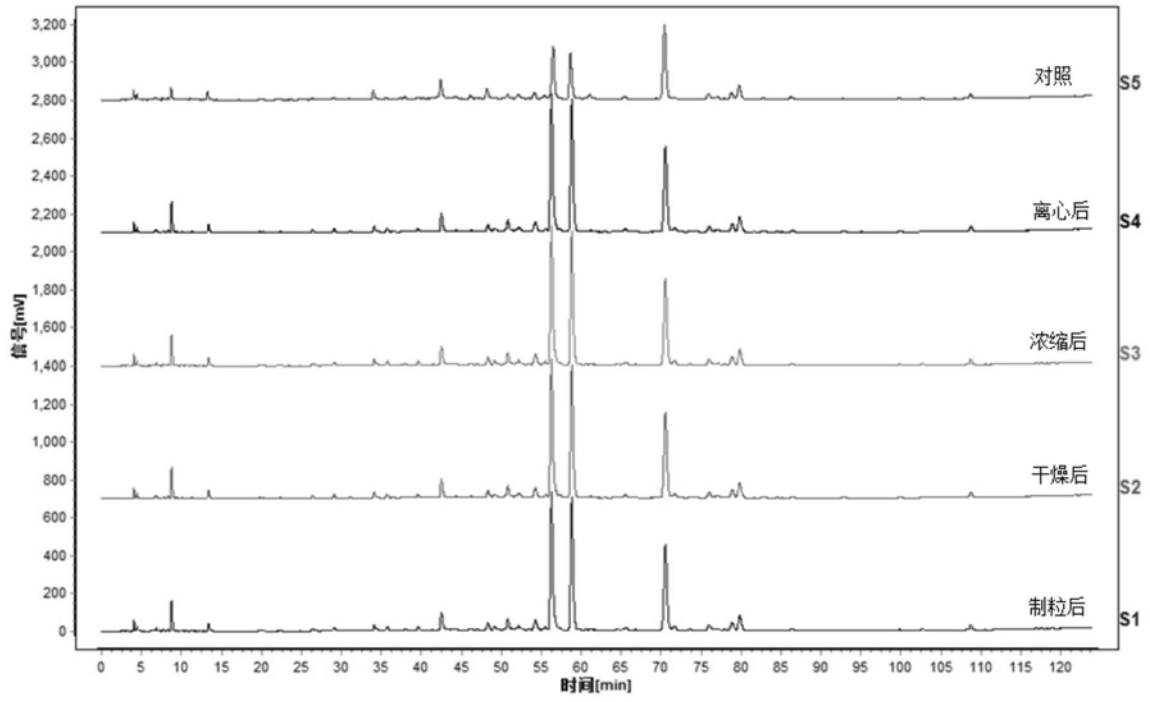


图8