



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115869267 A

(43) 申请公布日 2023.03.31

(21) 申请号 202211559765.X *A61K 47/36* (2006.01)
(22) 申请日 2022.12.06 *A61P 1/14* (2006.01)
(71) 申请人 新疆维吾尔药业有限责任公司 *A61P 1/16* (2006.01)
地址 830026 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市高新区(新市区)沈阳街2号 *A61P 9/06* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(72) 发明人 穆丹丹 尹强 尹海龙 田芳
周琴 杨萌 古丽巴哈尔·艾力
哈斯特尔·木他西
苏丽燕·赛力木江 宋菲 王磊
张新杰 张鹏
(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 张云燕 刘奉丽
(51) Int.Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)

权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54) 发明名称

香青兰配方颗粒及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种香青兰配方颗粒及其制备方法和应用。该制备方法包括如下步骤：S1：对香青兰饮片进行提取，得到提取液；S2：将所述提取液浓缩，得浸膏；将浸膏干燥，得干膏粉；S3：将所述干膏粉和辅料混合均匀后，制粒，即得香青兰配方颗粒；所述制粒为干法制粒或湿法制粒，其中，当所述制粒为干法制粒时，所述辅料包括麦芽糊精，所述干膏粉与所述辅料的质量比为3：(2~3)；当所述制粒为湿法制粒时，所述干膏粉与所述辅料的质量比为1：(0.3~1)。本发明制备的香青兰配方颗粒大小均匀，辅料含量少，成型率较高，溶化性好，使香青兰的转移率保持在71%以上，工艺过程简单合理，制备工艺稳定，所述干法制粒制备工艺适宜推广至大批生产。



1. 一种香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:
S1:对香青兰饮片进行提取,得到提取液;
S2:将所述提取液浓缩,得浸膏;将浸膏干燥,得干膏粉;
S3:将所述干膏粉和辅料混合均匀后,制粒,即得香青兰配方颗粒;
所述制粒为干法制粒或湿法制粒,其中,
当所述制粒为干法制粒时,所述辅料包括麦芽糊精,所述干膏粉与所述辅料的质量比为3:(2~3);
当所述制粒为湿法制粒时,所述干膏粉与所述辅料的质量比为1:(0.3~1)。
2. 如权利要求1所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,步骤S1中,所述提取的方法包括:加水煎煮,过滤,合并滤液;
较佳地,所述煎煮的次数为1~5次,例如2次;
较佳地,所述煎煮的时间为每次0.2~1h,例如0.5h;
较佳地,所述加水的总量为药材量的20~27倍;
更佳地,所述煎煮的次数为2次,第一次加水的量为药材量的11~16倍,例如16倍;第二次加水的量为药材量的9~11倍,例如9倍。
3. 如权利要求2所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,所述煎煮的温度为90~100℃;
和/或,所述煎煮在提取罐中进行;
较佳地,所述煎煮的过程中,所述提取罐中的蒸汽压力为 $\leq 0.3\text{Mpa}$;
和/或,所述过滤的目数为100目;
较佳地,所述煎煮前进行浸泡,其中,所述浸泡的时间较佳地为0.2~2h,例如0.5h。
4. 如权利要求1所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,步骤S2中,所述浓缩的过程中,先采用单效酒精回收浓缩器,再采用球形浓缩器;
其中,采用所述单效酒精回收浓缩器,所述浓缩控制的温度为50~65℃,所述浓缩的真空压力为 $\leq 0.3\text{Mpa}$,较佳地为-0.10~-0.06MPa;采用所述球形浓缩器,所述浓缩控制的温度为 $\leq 65^\circ\text{C}$,较佳地为50~60℃,所述浓缩的真空压力为-0.10~-0.06MPa,例如-0.08MPa;
和/或,所述浸膏的相对密度为1.20~1.35g/mL,例如1.21g/mL、1.23g/mL、1.25g/mL、1.27g/mL、1.29g/mL;所述相对密度为50℃测得的。
5. 如权利要求1所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,步骤S2中,所述干燥为真空干燥;
其中,所述真空干燥的温度较佳地为60~65℃;
所述真空干燥的真空度较佳地为-0.09~-0.07Mpa,例如-0.08Mpa;
所述真空干燥控制水箱温度较佳地为65~75℃,例如70℃;
所述真空干燥的干燥时间较佳地为 $\geq 20\text{h}$,例如20h。
6. 如权利要求1所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,步骤S2中,所述干燥后包括粉碎和过筛的步骤;其中,所述过筛的目数较佳地为80目。
7. 如权利要求1所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,步骤S3中,当所述制粒为干法制粒时,所述干膏粉与所述辅料的质量比为3:2,或11:9,或1:1;
和/或,所述辅料的种类还包括糊精、蔗糖、乳糖、淀粉、微晶纤维素中的一种或多种;

和/或,所述干法制粒的搅拌转速为6~60rpm,例如20rpm;
和/或,所述干法制粒的输料转速为10~140rpm,例如15rpm;
和/或,所述干法制粒的压轮转速为5~25rpm,例如20rpm;
和/或,所述干法制粒的液压压力为8~20MPa,例如10Mpa;
和/或,所述干法制粒的整粒转速为15~150rpm,例如70rpm;
和/或,所述干法制粒的破碎转速为20~270rpm,例如80rpm;
和/或,所述干法制粒后还包括选粒的步骤,所述选粒较佳地为旋振筛选粒;
和/或,所述干法制粒的次数还可为多次。

8.如权利要求1所述的香青兰配方颗粒的制备方法,其特征在于,步骤S3中,当所述制粒为湿法制粒时,所述干膏粉与所述辅料的质量比为1:(0.8~1);

和/或,所述辅料包含糊精、蔗糖、乳糖中的一种或多种,所述辅料较佳地为糊精;

和/或,所述湿法制粒的步骤包括将所述干膏粉与所述辅料进行干混搅拌,加入润湿剂,制备湿颗粒,干燥,整粒;

和/或,所述湿法制粒的次数可为多次;

其中,所述润湿剂较佳地为乙醇水溶液,所述乙醇水溶液中乙醇的体积分数为65%~85%,例如65%、75%、80%或85%;

其中,所述润湿剂相对于干膏粉的用量较佳地为0.3~2mL/g,例如1mL/g;

其中,所述干混搅拌的搅拌转速较佳地为50~100r/min;

其中,所述干混搅拌的搅拌时间较佳地为2~5min;

其中,所述制备湿颗粒的操作较佳地包括切粒和搅拌;其中,所述切粒的过程中切刀转速较佳地为1800~2800r/min,所述切粒的过程中切刀的运行时间较佳地为5~10min,所述搅拌的转速较佳地为100~150r/min,所述搅拌的时间较佳地为5~10min;

其中,所述干燥的温度较佳地为 $\leq 60^{\circ}\text{C}$;

其中,所述整粒较佳地包括过筛,所述过筛较佳地采用14目筛。

9.一种香青兰配方颗粒,其根据权利要求1~8中任一项所述的香青兰配方颗粒的制备方法制得;

其中,所述香青兰配方颗粒的含水量较佳地为 $\leq 8\%$,更佳地为4%~5%,所述百分比为水分占香青兰配方颗粒的百分比。

10.一种如权利要求9所述的香青兰配方颗粒在制备治疗疾病的药物中的应用,其特征在于,所述疾病满足下述条件中的一种或多种:

①心悸心痛,②头晕脑胀,③反应迟钝,④感觉底下,⑤思维不敏,⑥胃虚肝弱,⑦机体自然力下降。

香青兰配方颗粒及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种香青兰配方颗粒及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 香青兰为唇形科青兰属香青兰 (*Dracocephalum moldavica* L.) 的干燥地上部分, 维吾尔名为巴迪然吉布亚, 系维吾尔医常用药材, 是新疆地区的道地药材, 用于心悸心痛, 头晕脑胀, 反应迟钝, 感觉低下, 思维不敏, 胃虚肝弱, 机体自然力下降。收载于《中华人民共和国卫生部药品标准维吾尔药分册》(中华人民共和国卫生部药典委员会, 1998年), 标准号为: WS₃-BW-0073-98。

[0003] 现有技术 (CN103948676A) 公开了一种益心巴迪然吉布亚颗粒药物组合物及其制备方法, 除活性成分香青兰外, 还公开了辅料为糊精, 此外, 还添加了甜菊素。目前, 香青兰复方颗粒已实现大规模产业化制备。但复方颗粒无法像配方颗粒可以按照处方灵活与其他配方颗粒搭配成药品灵活使用, 用于多种疾病的治疗。并且在香青兰复方颗粒的制备过程中普遍存在制备过程复杂和使用辅料较多的问题。虽然这些辅料属于常用的药品制剂, 但其食用过多会对肠道细菌有负面影响, 此外, 这些辅料大多属于多糖, 在升糖指数上与食糖相同, 这意味着食用过量会导致糖尿病人的血糖飙升。

[0004] 中药配方颗粒是由单味中药饮片经提取浓缩制成的、供中医临床配方用的颗粒。中药配方颗粒不仅实现了中药生产自动化, 确保了成品的质量, 同时还有效避免了传统调剂过程中中成药难以随症加减的情况, 也使得药物服用更加便捷, 对于提高患者用药依从性有着积极的作用。

[0005] 维吾尔医药领域目前并没有将维吾尔药饮片制备成配方颗粒的先例。维吾尔药剂型改革是中医药现代化必然趋势的产物, 因此, 以符合炮制规范的优质维吾尔药香青兰饮片为原料, 采用现代高新技术提取浓缩而成的, 其性味、功效与原生药一致的香青兰配方颗粒具有重要意义。

发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中缺乏维吾尔药香青兰配方颗粒的问题, 提供一种香青兰配方颗粒及其制备方法和应用。本发明所述的香青兰配方颗粒的辅料含量少、颗粒成型率好、有效成分转移率高。

[0007] 本发明通过以下技术方案解决上述技术问题:

[0008] 本发明提供了一种香青兰配方颗粒的制备方法, 其包括如下步骤:

[0009] S1: 对香青兰饮片进行提取, 得到提取液;

[0010] S2: 将所述提取液浓缩, 得浸膏; 将浸膏干燥, 得干膏粉;

[0011] S3: 将所述干膏粉和辅料混合均匀后, 制粒, 即得香青兰配方颗粒; 所述制粒包括干法制粒和湿法制粒, 其中, 当所述制粒为干法制粒时, 所述辅料包括麦芽糊精, 所述干膏粉与所述辅料的质量比为3: (2~3); 当所述制粒为湿法制粒时, 所述干膏粉与所述辅料的

质量比为1:(0.3~1)。

[0012] 步骤S1中,所述香青兰饮片以香青兰为原料,按照《中国药典》中中药饮片相关要求及炮制通则的规定进行炮制。所述香青兰饮片的制备方法具体包括:取香青兰药材,净选,剪切为5~10cm,风选、净选,挑选出非药用部位及杂质,得香青兰饮片。

[0013] 步骤S1中,所述提取可采用本领域常规的方法,较佳地,所述提取的方法包括:加水煎煮,过滤,合并滤液。

[0014] 较佳地,所述煎煮的次数可为1~5次,例如2次。当所述煎煮进行多次时,在前一次煎煮结束后,收集滤液,向滤渣中加水继续下一次煎煮。

[0015] 较佳地,所述煎煮的时间可为每次0.2~1h,例如0.5h,每次煎煮的时间是从药液煮沸后开始计时的。

[0016] 较佳地,所述加水的总量可为药材量的20~27倍。

[0017] 更佳地,所述煎煮的次数可为2次,第一次加水的量可为药材量的11~16倍,例如16倍;第二次加水的量可为药材量的9~11倍,例如9倍。

[0018] 较佳地,所述煎煮的温度为90~100℃。

[0019] 其中,所述煎煮可在提取罐中进行;较佳地,所述煎煮的过程中,所述提取罐中的蒸汽压力可为 $\leq 0.3\text{Mpa}$ 。

[0020] 其中,所述过滤可采用本领域常规的方法进行。所述过滤的目数较佳地为100目。

[0021] 较佳地,所述煎煮前可进行浸泡,所述浸泡时间可为0.2~2h,所述浸泡时间较佳地为0.5h。

[0022] 步骤S2中,所述浓缩可采用本领域常规的浓缩器进行。较佳地,所述浓缩的过程中,先采用单效酒精回收浓缩器,再采用球形浓缩器。

[0023] 其中,采用单效酒精回收浓缩器,所述浓缩控制的温度较佳地为50~65℃,所述浓缩控制的真空压力较佳地为 $\leq 0.3\text{Mpa}$,更佳地为-0.10~-0.06Mpa;

[0024] 其中,采用球形浓缩器,所述浓缩控制的温度较佳地为 $\leq 65^\circ\text{C}$,更佳地为50~60℃,所述浓缩控制的真空压力较佳地为-0.10~-0.06Mpa,例如-0.08MPa。

[0025] 步骤S2中,所述浸膏的相对密度较佳地为1.20~1.35g/mL,例如1.21g/mL、1.23g/mL、1.25g/mL、1.27g/mL、1.29g/mL,所述相对密度为50℃测得的。

[0026] 步骤S2中,所述干燥可为真空干燥。

[0027] 其中,所述真空干燥的温度较佳地为60~65℃;所述真空干燥的真空度较佳地为-0.09~-0.07Mpa,例如-0.08MPa;所述真空干燥控制水箱温度较佳地为65~75℃,例如70℃;所述真空干燥的干燥时间较佳地为 $\geq 20\text{h}$,例如20h。

[0028] 步骤S2中,所述干燥后较佳地包括粉碎和过筛的步骤。其中,所述过筛的目数较佳地为80目。

[0029] 步骤S3中,当所述制粒为干法制粒时,所述干膏粉与所述辅料的质量比较佳地为3:2,或11:9,或1:1;所述辅料的种类较佳地还包括糊精、蔗糖、乳糖、淀粉、微晶纤维素中的一种或多种。

[0030] 其中,所述干法制粒的搅拌转速较佳地为6~60rpm,例如20.0rpm。

[0031] 其中,所述干法制粒的输料转速较佳地为10~140rpm,例如15.0rpm。

[0032] 其中,所述干法制粒的压轮转速较佳地为5~25rpm,例如20.0rpm。

- [0033] 其中,所述干法制粒的液压压力较佳地为8~20MPa,例如10.0Mpa。
- [0034] 其中,所述干法制粒的整粒转速较佳地为15~150rpm,例如70.0rpm。
- [0035] 其中,所述干法制粒的破碎转速较佳地为20~270rpm,例如80.0rpm。
- [0036] 其中,所述干法制粒后还包括选粒的步骤,所述选粒较佳地为旋振筛选粒。
- [0037] 步骤S3中,当所述制粒为干法制粒时,所述干法制粒的次数可为多次,进行上一次过筛选粒后,将未通过一号筛和能通过四号筛的颗粒放入干法制粒机再进行制粒、过筛,计为一次。
- [0038] 步骤S3中,当所述制粒为干法制粒时,所述香青兰配方颗粒的含水量可为 $\leq 8\%$;所述百分比为水分占香青兰配方颗粒的百分比。
- [0039] 步骤S3中,当所述制粒为湿法制粒时,所述干膏粉与所述辅料的质量比较佳地为1:(0.8~1);所述辅料较佳地包含糊精、蔗糖、乳糖中的一种或多种,所述辅料更佳地为糊精。
- [0040] 步骤S3中,所述湿法制粒的步骤包括将所述干膏粉与所述辅料进行混合,加入润湿剂,制备湿颗粒,干燥,整粒。
- [0041] 步骤S3中,所述湿法制粒的次数可为多次,其中,将上一次未通过14目筛的颗粒再重新进行制粒、过筛,计为一次。
- [0042] 其中,所述润湿剂较佳地为乙醇水溶液,所述乙醇水溶液中乙醇的体积分数较佳地为65%~85%,例如65%、75%、80%或85%。
- [0043] 其中,所述润湿剂相对于干膏粉的用量较佳地为0.3~2mL/g,例如1mL/g。
- [0044] 其中,所述干混搅拌的转速较佳地为50~100r/min。
- [0045] 其中,所述干混搅拌的时间较佳地为2~5min。
- [0046] 其中,所述制备湿颗粒的操作较佳地包括切粒和搅拌;其中,所述切粒的过程中切刀转速较佳地为1800~2800r/min,所述切粒的过程中切刀的运行时间较佳地为5~10min,所述搅拌的转速较佳地为100~150r/min,所述搅拌的时间较佳地为5~10min。
- [0047] 其中,所述干燥的温度较佳地为 $\leq 60^{\circ}\text{C}$ 。
- [0048] 其中,所述整粒较佳地包括过筛,例如过筛较佳地采用14目筛。
- [0049] 本发明还提供了一种香青兰配方颗粒,其由上述制备方法制得。
- [0050] 其中,所述香青兰配方颗粒的含水量较佳地为 $\leq 8\%$,更佳地为4%~5%,所述百分比为水分占香青兰配方颗粒的百分比。
- [0051] 其中,每克所述香青兰配方颗粒中含田蓟苷的总量不低于4.5mg。
- [0052] 本发明还提供了一种所述香青兰配方颗粒在制备治疗疾病的药物中的应用,所述疾病的病症满足下述条件中的一种或多种:
- [0053] ①心悸心痛,②头晕脑胀,③反应迟钝,④感觉底下,⑤思维不敏,⑥胃虚肝弱,⑦机体自然力下降。
- [0054] 本发明中,所述香青兰配方颗粒的功能主治为益心护脑,保肝健胃,增强感觉力,补充保护力,填充智慧力,开通脑中闭塞。
- [0055] 在符合本领域常识的基础上,上述各优选条件,可任意组合,即得本发明各较佳实例。
- [0056] 本发明的积极进步效果在于:

[0057] 1、本发明通过确定香青兰配方颗粒辅料成分和用量,使制得的配方颗粒大小均匀,辅料用量少,成型率较高,溶化性好。

[0058] 2、本发明提供的香青兰配方颗粒制备方法,可以使香青兰的转移率保持在71%以上,最大的保留了其含量,从而更大幅度保证其产品的质量。

[0059] 3、本发明制备得到的香青兰配方颗粒的辅料麦芽糊精占比少(辅料占香青兰配方颗粒的比例 $\leq 50\%$),避免病人服用较多辅料,节约资源。

[0060] 4、本发明工艺过程简单合理,制备工艺稳定,干法制粒的工艺操作适宜推广至大批生产。

附图说明

[0061] 图1为本发明香青兰配方颗粒的制备工艺流程图。

具体实施方式

[0062] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,按照常规方法和条件,或按照商品说明书选择。

[0063] 本发明所采用的仪器和材料如下:

[0064] 仪器:TC20KHB电子天平(常熟市佳衡天平仪器有限公司)、

[0065] STX12022H电子天平(奥豪斯仪器(常州)有限公司)、

[0066] RE-5205旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)、

[0067] LGP-150干法制粒机(浙江迦南科技股份有限公司)、

[0068] HN101电热鼓风干燥箱(南通沪南科学仪器有限公司)、

[0069] MB25ZH快速水分测定仪(奥豪斯仪器(常州)常州有限公司)。

[0070] GL-50湿法混合制粒机(浙江小伦制药机械有限公司)。

[0071] FBG-50沸腾干燥制粒机(浙江小伦制药机械有限公司)。

[0072] 摇摆制粒机(辽宁祥安制药机械有限公司)。

[0073] 材料:糊精(长岭吉隆生物药业有限公司,批号:F220104)、

[0074] 蔗糖(中粮糖业控股股份有限公司,批号:F211004)、

[0075] 乳糖(镇江市康富生物工程有限公司,批号:20210313)、

[0076] 麦芽糊精(山东西王糖业有限公司,批号:132112183)、

[0077] 淀粉(辽宁东源药业有限公司,批号:F200801)、

[0078] 微晶纤维素(湖州展望药业有限公司,批号:20210317)。

[0079] 乙醇(新疆博圣酒业酿造有限责任公司,批号:F220202)

[0080] 以下实施例的工艺流程如图1所示。

[0081] 实施例1-27和对比例1-12

[0082] 干膏粉制备步骤:

[0083] 干膏粉A

[0084] 取香青兰药材,净选,剪切为5~10cm,风选、净选,挑选出非药用部位及杂质,得香青兰饮片。取香青兰饮片,开启投料与提取罐连接装置,先加相当于药材量16倍水,浸泡

0.5h,开启直筒提取罐,提取罐中的蒸汽压力设为 $\leq 0.3\text{MPa}$,煎煮提取0.5h,煎液100目滤过,取滤渣第二次加9倍水,煎煮提取0.5h,100目滤过。合并两次滤液得提取液。

[0085] 将所述提取液进料至浓缩器中,浓缩的过程中,先采用单效酒精回收浓缩器,再采用球形浓缩器;采用单效酒精回收浓缩器,浓缩控制的温度为 $50\sim 65^{\circ}\text{C}$,控制真空压力为 $-0.10\sim -0.06\text{MPa}$;采用球形浓缩器,浓缩控制的温度为 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$,控制真空压力为 -0.08MPa 。浓缩至相对密度为 1.29g/mL (相对密度为 50°C 测得)的浸膏后进行真空干燥,所述真空干燥的温度为 65°C ,真空度为 -0.08MPa ,控制水箱温度为 70°C ,干燥时间为20h,干燥完成后进行铲粉、粉碎,80目过筛,得干膏粉A。

[0086] 干膏粉B

[0087] 除浸膏的浓缩密度为 1.25g/mL ,其他制备步骤同干膏粉A。

[0088] 干膏粉C

[0089] 除浸膏的浓缩密度为 1.25g/mL ,真空干燥的温度为 $60\sim 65^{\circ}\text{C}$,其他制备步骤同干膏粉A。

[0090] 干膏粉D

[0091] 除浸膏的浓缩密度为 1.27g/mL ,真空干燥的温度为 $60\sim 65^{\circ}\text{C}$,其他制备步骤同干膏粉A。

[0092] 干膏粉E

[0093] 除浸膏的浓缩密度为 1.27g/mL ,其他制备步骤同干膏粉A。

[0094] 干膏粉F

[0095] 除香青兰药材批号与干膏粉E不同,其他制备步骤同干膏粉E。

[0096] 干膏粉G

[0097] 除香青兰药材批号与干膏粉E、干膏粉F不同,其他制备步骤同干膏粉E。

[0098] 干膏粉H

[0099] 除浸膏的浓缩密度为 1.21g/mL ,干燥时间为12h,其他制备步骤同干膏粉A。

[0100] 干膏粉I

[0101] 除浸膏的浓缩密度为 1.23g/mL ,干燥时间为16h,其他制备步骤同干膏粉A。

[0102] 干膏粉J

[0103] 除浸膏的浓缩密度为 1.25g/mL ,干燥时间为18h,其他制备步骤同干膏粉A。

[0104] 按照表1中的配方制备实施例1-14和对比例1-10的香青兰配方颗粒

[0105] 表1实施例1-14和对比例1-10的制备配方

[0106]

编号	干膏粉 编号	干膏粉质量 (kg)	辅料种类	辅料质量 (kg)
实施例 1	A	8.47	麦芽糊精	7.53
实施例 2	B	1.00	麦芽糊精	1.00
实施例 3	B	1.20	麦芽糊精	0.80
实施例 4	C	1.10	麦芽糊精	0.90
实施例 5	C	1.00	麦芽糊精	1.00
实施例 6	D	1.00	麦芽糊精	1.00
实施例 7	D	1.00	麦芽糊精	1.00
实施例 8	E	1.00	麦芽糊精	1.00
实施例 9	E	8.47	麦芽糊精	7.53
实施例 10	F	8.21	麦芽糊精	7.79
实施例 11	G	8.07	麦芽糊精	7.93
实施例 12	E	6.70	麦芽糊精	6.70
实施例 13	B	7.04	麦芽糊精	7.04
实施例 14	A	5.90	麦芽糊精	5.90
对比例 1	H	6.70	麦芽糊精	6.70

[0107]	对比例 2	I	7.79	麦芽糊精	7.79
	对比例 3	J	7.79	麦芽糊精	7.79
	对比例 4	B	1.01	糊精	1.01
	对比例 5	B	1.01	糊精+蔗糖	803.30g: 207.49g
	对比例 6	B	1.02	乳糖	1.01
	对比例 7	B	1.01	淀粉	1.01
	对比例 8	B	1.02	微晶纤维素	1.01
	对比例 9	B	1.40	麦芽糊精	0.60
	对比例 10	C	1.20	麦芽糊精	1.20

[0108] 制备香青兰配方颗粒的制备方法:

[0109] 实施例1、3~5、9~14、对比例1~3、9、10

[0110] 开启混合机,按表1中的配方将上述干膏粉与上述辅料混合均匀;将干混后的粉末放入干法制粒机中进行干法制粒(干法制粒参数:液压压力10.0Mpa,搅拌转速20.0rpm,输料转速30.0rpm,压轮转速15.0rpm,整粒转速70.0rpm,预整粒转速50.0rpm,破碎转速80.0rpm),旋振筛选粒,得合格的香青兰配方颗粒。

[0111] 实施例2、对比例4~8

[0112] 除制备香青兰配方颗粒过程中,将不合格的颗粒(不能通过1号筛的颗粒、能通过四号筛的颗粒)又放入干法制粒机中进行了一次干法制粒并过筛外,其他制备方法均与实施例1相同。

[0113] 实施例6

[0114] 在制备香青兰配方颗粒过程中,除液压压力为8.0Mpa,其他制备方法均与实施例1相同。

[0115] 实施例7

[0116] 在制备香青兰配方颗粒过程中,除液压压力为15.0Mpa,其他制备方法均与实施例1相同。

[0117] 实施例8

[0118] 在制备香青兰配方颗粒过程中,除液压压力为20.0Mpa,其他制备方法均与实施例1相同。

[0119] 按照表2中的配方制备实施例15-27和对比例11、12的香青兰配方颗粒。

[0120] 表2实施例15-27和对比例11、12的制备配方

[0121]

编号	干膏粉种类	干膏粉质量 (kg)	辅料种类	辅料质量 (g)	乙醇浓度 (%)	乙醇用量 (mL)
实施例 15	A	250	糊精	250	85	250
实施例 16	A	250	蔗糖	250	85	115
实施例 17	A	250	乳糖	250	85	105
实施例 18	A	153.85	糊精	46.16	85	60
实施例 19	A	133.34	糊精	66.67	85	60
实施例 20	A	111.11	糊精	88.89	85	70
实施例 21	A	100.02	糊精	102.74	65	30
实施例 22	A	100.05	糊精	101.02	75	30
实施例 23	A	100.08	糊精	102.22	80	80
实施例 24	A	100.00	糊精	100.00	85	120
实施例 25	A	100.00	糊精	100.00	85	110
实施例 26	A	100.00	糊精	100.00	85	95
实施例 27	A	2500	糊精	2500	85	5000
对比例 11	A	109.10	糊精	109.10	85	100
对比例 12	A	103.25	糊精	103.25	85	80

[0122] 实施例15-26和对比例11、12

[0123] 按表2中的配方,将干膏粉和辅料混合均匀,加入乙醇溶液制软材,14目筛网制粒,40℃烘箱烘干,整粒即得香青兰配方颗粒。

[0124] 实施例27

[0125] 按表2中的配方,将干膏粉和辅料放入湿法混合制粒机内,点击搅拌,搅拌转速50~100r/min,干混2~5min后,缓慢加入乙醇溶液,点击切刀,切刀转速1800~2800r/min,运行5~10min,点击搅拌,搅拌转速100~150r/min,运行5~10min。将湿颗粒吸入沸腾制粒机里沸腾干燥,干燥温度控制低于60℃,水分控制在8.0%以内出料。用14目筛选粒,通过14目筛为合格颗粒,未通过的颗粒用摇摆制粒机重新整粒后,再过筛,该步骤重复,直至颗粒全部通过14目筛,得合格香青兰配方颗粒。

[0126] 效果实施例1

[0127] 中间产品-干膏粉干燥时间及水分考察

[0128] 表3中间产品-干膏粉干燥时间及水分考察结果

[0129]

编号	干燥时间 (h)	干膏粉水分 (%)
----	----------	-----------

对比例1	12	7.78
对比例2	16	7.37
对比例3	18	5.62
实施例1	20	4.53

[0130] 结论:表3数据显示,经烘干法测定后,干燥时间越长水分越低,干燥时间20h时,所得中间产品-干膏粉(水分4%~5%时)用于制剂效果最佳;温度一定时,干燥20h以上数据基本稳定。香青兰配方颗粒水分要求 $\leq 8\%$,干膏粉水分为4%~5%时制粒效果最佳。

[0131] 效果实施例2

[0132] 1干法制粒辅料种类对颗粒性能的影响

[0133] (1)成型率测定,取制得的颗粒适量,称重后将颗粒依次放入一号筛和四号筛,筛析,精密称定过一号筛但不过四号筛的颗粒重量,根据以下成型率的公式计算出成型率:

$$[0134] \text{成型率} = \frac{\text{通过一号筛而不能通过四号筛的颗粒重}}{\text{浸膏粉与辅料的总重}} \times 100\%。$$

[0135] (2)堆密度测定按照《中国药典》2020年版四部0993堆密度测定法中的第三法测定。

[0136] (3)水分测定按照《中国药典》2020年版四部通则0832测定。

[0137] (4)溶化性测定:取香青兰配方颗粒10g(中药单剂量包装取1袋),加热水200ml,搅拌5分钟,立即观察,可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊。

[0138] 表4干法制粒辅料考察结果

编号	辅料种类	干膏粉质量(kg)	辅料质量(kg)	成型率(%)	堆密度(g/ml)	溶化性	水分(%)
实施例2	麦芽糊精	1.00	1.00	87.10	0.729	轻微浑浊	4.06
对比例4	糊精	1.01	1.01	13.81	0.689	轻微浑浊	4.15
[0139] 对比例5	糊精+蔗糖	1.01	803.30g: 207.49g	20.40	0.712	轻微浑浊	3.82
对比例6	乳糖	1.02	1.01	29.17	0.708	轻微浑浊	2.16
对比例7	淀粉	1.01	1.01	24.89	0.717	底部有少许沉淀	5.93
对比例8	微晶纤维素	1.02	1.01	32.14	0.670	底部有少许沉淀	3.14

[0140] 结论:表4数据显示,中间产品-干膏粉与淀粉或微晶纤维素进行干法制粒得到的香青兰配方颗粒的溶化性不符合要求;辅料为糊精时,黏在压轮上成型率较低;辅料为糊精+蔗糖时成型率低,乳糖成型率低且乳糖比较贵;辅料为麦芽糊精时,颗粒大小均匀,成型率较高。故选择麦芽糊精作为制备香青兰配方颗粒的最适辅料。

[0141] 2干法制粒辅料量对颗粒性能的影响

[0142] 中间产品-干膏粉和麦芽糊精的质量比按(7:3)、(3:2)、(11:9)、(1:1)、(2:3)比例混合均匀,干法制粒。以成型率,堆密度,水分,溶化性作评价指标,筛选香青兰配方颗粒最

优的辅料量,结果见表5。

[0143] 表5干法制粒辅料量考察试验结果

[0144]	编号	干膏粉与辅料质量比	干膏粉质量(kg)	辅料质量(kg)	成型率(%)	堆密度(g/mL)	溶化性	水分(%)
	对比例 9	7:3	1.40	0.60	47.06	0.687	轻微浑浊	4.67
	实施例 3	3:2	1.20	0.80	55.88	0.668	轻微浑浊	4.71
[0145]	实施例 4	11:9	1.10	0.90	56.41	0.674	轻微浑浊	4.63
	实施例 5	1:1	1.00	1.00	56.76	0.686	轻微浑浊	4.82
	对比例 10	2:3	0.80	1.20	65.62	0.672	轻微浑浊	5.16

[0146] 结论:表5数据显示,干膏粉和麦芽糊精的质量比为7:3时成型率小。干膏粉和麦芽糊精的质量比为(3:2)、(11:9)、(1:1)时,成型率在55%左右,辅料配比60%时,成型率最高,达到了65.62%,但超出配方颗粒要求中间体干膏粉与辅料质量比不超过1:1的限度。确定香青兰配方颗粒的干膏粉和麦芽糊精的质量比为3:(2~3)作为最适的辅料用量范围。

[0147] 3干法制粒设备参数对颗粒性能的影响

[0148] 香青兰配方颗粒中间产品-干膏粉和麦芽糊精按质量比1:1混合均匀,干法制粒。分别测定了8.0、10.0、15.0、20.0Mpa下的液压压力对香青兰配方颗粒的影响。以成型率,堆密度,水分,溶化性作评价指标,筛选香青兰配方颗粒最优液压压力,结果见表6。

[0149] 表6干法制粒的液压压力的筛选及结果

[0150]	编号	液压压力(Mpa)	干膏粉质量(kg)	辅料质量(kg)	成型率(%)	堆密度(g/mL)	溶化性	水分(%)
	实施例 6	8.0	1.00	1.00	55.56	0.662	轻微浑浊	4.98
	实施例 5	10.0	1.00	1.00	56.76	0.686	轻微浑浊	4.82
	实施例 7	15.0	1.00	1.00	53.84	0.669	轻微浑浊	4.75
	实施例 8	20.0	1.00	1.00	53.84	0.660	轻微浑浊	4.71

[0151] 结论:表6数据显示,液压压力的变化,对颗粒成型率无很明显的影。故选择8.0~10.0Mpa液压压力作为香青兰配方颗粒最适的液压压力范围。

[0152] 4干法制粒三批香青兰配方颗粒成品检测结果

[0153] 分别取香青兰药材三份,按照实施例1的制备步骤重复,将制成的三批香青兰进行检测,检测结果见表7。

[0154] 表7三批香青兰配方颗粒成品检测结果

[0155]	编号	实施例 9	实施例 10	实施例 11
	批号	9220603	9220604	9220605

[0156]	性状（棕黄色至棕褐色的颗粒；气香、味微苦。）	符合规定	符合规定	符合规定	
	鉴别（与对照品色谱相应的位置上，显相同颜色的斑点。）	符合规定	符合规定	符合规定	
	检查	粒度（ $\leq 15\%$ ）	3.3%	5.3%	4.2%
		水分（ $\leq 8\%$ ）	5.7%	5.7%	6.2%
		溶化性	符合规定	符合规定	符合规定
		装量差异	符合规定	符合规定	符合规定
浸出物（ $\geq 60\%$ ）		82.8%	83.1%	85.2%	
田蓯苈含量测定（每 1g 含田蓯苈（ $C_{22}H_{22}O_{10}$ ），应为 1.0mg-8.0mg）	4.7mg	5.2mg	4.5mg		

[0157] 由以上结果可得出，上述实施例1-8制得的香青兰配方颗粒通过对辅料种类、辅料用量、干法制粒设备参数等的考察及用量和相关参数的不断摸索，最终可制得符合生产工艺要求和满足标准要求的香青兰配方颗粒。

[0158] 5干法制粒三批香青兰配方颗粒成品转移率结果

[0159] 计算实施例11~13转移率结果，结果见表8。

[0160] 表8田蓯苈含量及转移率测定结果

[0161]	编号	实施例 9	实施例 10	实施例 11
	批号	9220603	9220604	9220605
	药材含量 (mg/g)	1.6113656	1.6113656	1.6113656
	药材投入量 (kg)	56	56	56
	药材总含量 (mg)	90236.4736	90236.4736	90236.4736
	提取液含量 (mg/g)	0.0526279	0.0492931	0.0777664
	提取液重量 (kg)	1127.4288	1170.5463	1150.296
	浸膏含量 (mg/g)	5.3733487	5.4555217	5.3890045
	浸膏重量 (kg)	17.55	16.9	14.95
	干膏粉含量 (mg/g)	9.7454191	10.1598263	9.3109361
	干膏粉重量 (kg)	8.47	8.21	8.07
	成品颗粒含量 (mg/g)	4.6650278	5.1470243	4.4561507
	成品颗粒重量 (kg)	14.3	14.3	14.3
	药材到提取液转移率 (%)	65.7541322	63.94294183	99.13328312
	药材到浸膏转移率 (%)	104.5057125	102.1741133	89.28276346

[0162]	药材到干膏粉转移率 (%)	91.47487317	90.86103985	83.26927165
	药材到成品转化移 (%)	73.92786406	81.56618333	71.11156666

[0163] 药材到提取液转移率 (%) = (提取液含量 (mg/g) * 提取液重量 (kg) * 1000) * 100 / 药材总含量 (mg)

[0164] 药材到浸膏转移率 (%) = (浸膏含量 (mg/g) * 浸膏重量 (kg)) * 1000 * 100 / 药材总含量 (mg)

[0165] 药材到干膏粉转移率 (%) = (干膏粉含量 (mg/g) * 干膏粉重量 (kg)) * 1000 * 100 / 药材总含量 (mg)

[0166] 药材到成品转移率 (%) = (成品颗粒含量 (mg/g) * 成品颗粒重量 (kg)) * 1000 * 100 / 药材总含量 (mg)

[0167] 三批样品含量有差异是因为每次投料不能保证药材的部位完全一致,花与叶中的浸出物含量较高,会导致出膏率高,而干膏粉的量大会则辅料使用量会减少,从而导致成品颗粒含量高,转移率高。

[0168] 效果实施例3

[0169] 干法制粒中试测定结果

[0170] 通过上述实施例1-8确定香青兰干法制粒制备工艺,按照确定的制备工艺连续生产3批中试样品,测定其成型率、堆密度、溶化性、水分,结果见表5,同时按照香青兰配方颗粒质量标准草案对3批成品进行全检,均符合要求,结果见表9。

[0171] 表9三批中试样品测定结果

批号	干膏粉质量(kg)	辅料质量(kg)	成型率 (%)	堆密度 (g/ml)	溶化性	水分 (%)
[0172] 实施例 12	6.70	6.70	94.88	0.684	轻微浑浊	4.75
实施例 13	7.04	7.04	97.04	0.688	轻微浑浊	4.34
实施例 14	5.90	5.90	94.14	0.691	轻微浑浊	4.81

[0173] 效果实施例4

[0174] 1湿法制粒辅料种类对颗粒性能的影响

[0175] 表10湿法制粒辅料种类的考察结果

编号	辅料种类	干膏粉质量(g)	辅料质量(g)	85%乙醇用量	成型率 (%)	堆密度 (g/ml)	溶化性	水分 (%)
[0176] 实施例 15	糊精	250.00	250.00	250 ml	82.66	0.585	轻微浑浊	6.66
实施例 16	蔗糖	250.00	250.00	115 ml	75.06	0.542	轻微浑浊	4.98
实施例 17	乳糖	250.00	250.00	105 ml	56.74	0.599	轻微浑浊	4.09

[0177] 结果可知,使用糊精作为湿法制粒的辅料制得的香青兰配方颗粒的成型较好,成型率最高,蔗糖和乳糖难制粒,出现粘筛网,过筛困难等问题,故选糊精为香青兰配方颗粒湿法制粒的最适辅料。

[0178] 2.湿法制粒辅料量对颗粒性能的影响

[0179] 香青兰配方颗粒中间产品-干膏粉和糊精按不同比例(1:0.3,1:0.5,1:0.8,1:1,1:1.2)混合均匀,加润湿剂85%乙醇溶液制软材,14目筛网制粒,40℃烘箱烘干,整粒,以成型率,水分,堆密度,溶化性为评价指标,筛选辅料用量,结果见表11。

[0180] 表11湿法制粒辅料比例的筛选及结果

编号	糊精比例	干膏粉质量(g)	辅料质量(g)	85%乙醇用量(mL)	成型率(%)	堆密度(g/ml)	溶化性	水分(%)
实施例 18	1:0.3	153.85	46.16	60	69.90	0.568	轻微浑浊	6.00
实施例 19	1:0.5	133.34	66.67	60	55.37	0.542	轻微浑浊	5.09
实施例 20	1:0.8	111.11	88.89	70	61.79	0.533	轻微浑浊	5.34
实施例 15	1:1	250.00	250.00	250	82.66	0.585	轻微浑浊	6.66
对比例 11	1:1.2	90.90	109.10	100	60.06	0.537	轻微浑浊	6.18

[0182] 实验过程中,当干膏粉与糊精比例为1:0.3和1:0.5时难制粒,粘筛网,比例为1:1.2时易制粒,不粘附筛网,但粉末比较多;中间产品与糊精比例为1:0.8和1:1相比,1:1的成型性好,成型率也高,故选择糊精比例1:1选为香青兰配方颗粒的最适用量。

[0183] 3.湿法制粒乙醇浓度对颗粒性能的影响

[0184] 香青兰配方颗粒中间产品-干膏粉和糊精按质量比1:1的比例混合均匀,分别加入体积分数为65%,75%,80%,85%,95%的乙醇水溶液,以成型率,水分,堆密度,溶化性为评价指标,筛选润湿剂浓度,结果见表12。

[0185] 表12湿法制粒润湿剂的筛选及结果

编号	乙醇浓度(%)	干膏粉质量(g)	辅料质量(g)	乙醇用量(mL)	成型率(%)	堆密度(g/mL)	溶化性	水分(%)
实施例 21	65	100.02	102.74	30	76.93	0.484	轻微浑浊	6.20
实施例 22	75	100.05	101.02	30	65.17	0.528	轻微浑浊	5.33
实施例 23	80	100.08	102.22	40	58.14	0.535	轻微浑浊	5.50
实施例 15	85	250.00	250.00	250	82.66	0.585	轻微浑浊	6.66
对比例 12	95	100.10	103.25	80	46.73	0.471	轻微浑浊	4.83

[0187] 实验过程中,乙醇水溶液的体积分数为65%时较难制粒,过筛时颗粒粘附筛网;乙

醇水溶液的体积分数为75%时不易制粒,颗粒较大;乙醇水溶液的体积分数为80%时制粒较易,过筛时颗粒少量粘附;乙醇水溶液的体积分数为85%时成型性好,颗粒均匀,成型率也高,乙醇水溶液的体积分数为95%时,易制粒但粉末比较多,成型率较低;故选择润湿剂浓度为85%作为香青兰配方颗粒最适的润湿剂浓度。

[0188] 4.湿法制粒小试测定结果

[0189] 香青兰配方颗粒中间产品-干膏粉和糊精按质量比为1:1的比例混合均匀,平行3份,加润湿剂85%乙醇溶液,过14目筛网制粒,40℃烘箱烘干,整粒,以成型率,水分,堆密度,溶化性为评价指标,结果见表13。

[0190] 表13湿法制粒小试测定结果

编号	批号	干膏粉质量(g)	辅料质量(g)	85%乙醇用量(mL)	成型率(%)	堆密度(g/mL)	溶化性	水分(%)	
[0191]	实施例 24	YF2202005	100.00	100.00	120	79.91	0.514	轻微浑浊	5.41
[0192]	实施例 25	YF2202007	100.00	100.00	110	76.88	0.509	轻微浑浊	5.08
	实施例 26	YFG2201170 1	100.00	100.00	95	89.94	0.526	轻微浑浊	4.96

[0193] 通过小试研究初步确定香青兰配方颗粒制剂工艺,香青兰配方颗粒中间产品-干膏粉和糊精按1:1比例混合均匀,加润湿剂为85%乙醇溶液,14目筛制粒,40℃烘箱烘干,整粒,即得。

[0194] 小试验证实验过程制粒顺利,无黏筛网,有少量较大硬颗粒难过筛情况,成型性较好,成型率高,小试工艺稳定。

[0195] 5.湿法制粒中试测定结果

[0196] 表14湿法制粒中试测定结果

编号	中间产品-干膏粉(kg)	辅料量(kg)	85%乙醇用量(mL)	成型率(%)	堆密度(g/mL)	溶化性	水分(%)	
[0197]	实施例 27	2.5	2.5	5000	63.63	0.529	轻微浑浊	5.90

[0198] 湿法制粒中试成型率与干法制粒中试成型率相比,湿法制粒成型率较低,并且消耗大量乙醇。

[0199] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“示例”、“具体示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

[0200] 以上公开的本发明优选实施例只是用于帮助阐述本发明。优选实施例并没有详尽叙述所有的细节,也不限制该发明仅为的具体实施方式。显然,根据本说明书的内容,可作很多的修改和变化。本说明书选取并具体描述这些实施例,是为了更好地解释本发明的原

理和实际应用,从而使所属技术领域技术人员能很好地理解和利用本发明。本发明仅受权利要求书及其全部范围和等效物的限制。

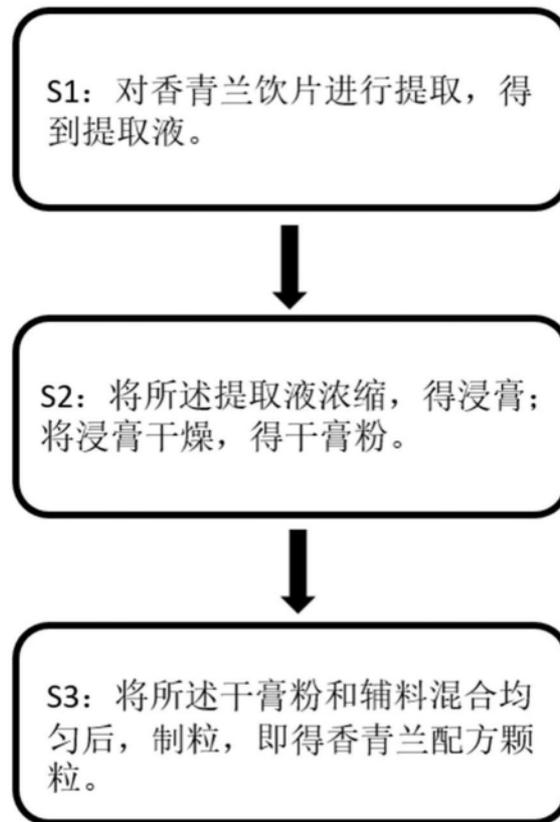


图1