

一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法

技术领域

5 本发明涉及一种中药材破壁粉的加工方法。

背景技术

超微粉碎技术是近年来迅速发展的一项新技术。采用破壁粉碎技术，将中药饮片粉碎至 300 目左右，细胞破壁率将达到 86.7%，提高了药材中有效成分的溶出，大大增强其药效，有效成分利用率在 90%以上，达到减少药材使用量及保护
10 药材资源，同时还可提高药品的质量增加药效。

但是，由于绝大多数中药材是天然动植物，组成成分复杂，包括多种小分子化学成分、大分子有机物（蛋白质、核酸、脂类和糖类）、无机物（如水、盐、矿物质类）和细胞后含物（代谢产物、贮藏物质等）。同时作为发挥药效作用的有效活性成分来说，一般为细胞后含物，含量较低；而且多种有效活性成分在药材的不同部位或同一部位不同构成的细胞中的分布是不一致的。中药材药用部位复杂，包括花、叶、根、茎、全株等各种入药部位，各种不同入药部位间其性质差异很大，从细胞层面，其由外到内的各构成组织，例如木栓层、皮层、韧皮部、形成层、木质部等由不同种类细胞构成，其构成细胞如薄壁细胞、石细胞、导管、木纤维、木栓细胞等细胞的密度、破壁应力等理化性质是不一样的，因此其破壁
15 性能差异很大，只是经过简单的破壁粉碎加工，很容易造成破壁物料中某一段所得破壁粉是粒径很小的易破壁成分，某一部分又是粒径偏大的难破壁成分，整个破壁粉体中成分分布是不均匀的，无法得到粒径和有效成分含量均均匀分布的均一的破壁粉体产品，从而影响临床用药疗效和安全性。

同时，超细制剂细胞破壁率增加，存在破壁制剂表面积增大，形状不规则，流动性、分散性差，易于吸湿，稳定性差等固有问题，目前的处理方法是将超细破壁粉进行制粒，提高产品的稳定性。如申请号为 201610596213.4 的专利公布了一种中药饮片超声破壁方法及其装置，其解决了中药饮片造药成本高的问题，但其存在着中药饮片原料利用效率不高、中药饮片原料破壁均匀性不高、中药饮片稳定性不佳、溶散速度慢的问题。

30 发明内容

本发明的目的在于克服现有技术的不足之处，提供一种制备中药颗粒剂原料破壁均一性好、中药颗粒稳定性高、溶散速度快的破壁中药饮片的制备方法。

本发明解决其技术问题所采用的技术方案是：一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，包括：

- 5 (1) 药材炮制：药材经过挑拣清洗、切片、干燥后得净药材；
- (2) 药材粉碎：取净药材，粉碎机粉碎后得到 80-120 目的药材粗粉；
- (3) 一次破壁粉碎：将得到的药材粗粉进行破壁粉碎，得到 200-1000 目破壁粉体；
- (4) 粒径筛选：将破壁粉体进行筛选，分离出其中 300-1000 目破壁粉；
- 10 (5) 二次破壁粉碎：将筛选出来的 300 目以下的粉体重新返回破壁粉碎腔重新粉碎，使其破壁粉碎成 300-500 目破壁粉；
- (6) 混合：将两次破壁粉碎所得不同物料混合，从而得到不同粒径和不同细胞成分均匀分布的均一破壁粉体；
- (7) 制粒：取步骤(6)中得到回收的破壁粉置于混合搅拌机中，采用高浓
- 15 度乙醇-水溶液和低浓度乙醇-水溶液交替加入方式制软材，经 10-40 目筛的颗粒机挤压制成湿颗粒，将制得的湿颗粒烘干；

其中，高浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 50%-95%，低浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 0-30%；

- (8) 整粒、筛分：将步骤(7)中的颗粒整粒筛分，制成 20-60 目的颗粒。
- 20 如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，在一次破壁粉碎后，对其进行筛选，粉体粒径分布集中在 500-600 目，该部分破壁粉主要由破壁后的薄壁细胞构成，而筛选得到的 300 目以下粉体进行二次破壁，粉体粒径集中分布在 400-500 目，该部分破壁粉主要由导管、木纤维、木栓细胞等破碎应力较大细胞组成。通过对药材进行二次破壁粉碎的操作，实现了对药材不同组织的有效破碎，得到的破壁粉末均一性好，有效利用了中药资源，提高了药物的质量。
- 25 如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步骤(7)中使用的乙醇—水溶液与超细粉的重量比为 (0.1~0.99)：1。

如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步骤(7)中使用的乙醇—水溶液与超细粉的重量比为 (0.3~0.8)：1。

- 30 如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步

步骤（7）中使用的乙醇—水溶液与超细粉的重量比为（0.5~0.7）：1。

如上所述的一种无添加的中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步骤（7）挤压制成湿颗粒时，挤压力度 0.05~1MPa，转速 40~100r/min。

如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，挤压力度为 0.25~0.45MPa，转速 75~85r/min。

如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步骤（3）、（5）的粉碎步骤在气流粉碎机中进行，粉碎间温度为 18-26℃，相对湿度为≤55%，进气工作压力为≥0.7Mpa，分级机转速为 30-35r/s。

如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步骤（7）中高浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 60%-90%，低浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 10%-20%。

如上所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其特征在于，步骤（7）中高浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 70%-80%，低浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 15%-20%。

本发明的有益效果在于：

（1）中药材破壁粉碎至 300 目以上，细胞的破壁率达 99%以上，使得药物的有效成分能够充分的溶出，节约中药材资源；

（2）中药材经两次气流粉碎机的破壁粉碎，破壁粉粒径均匀，各类成分分布均匀，均一性好；

（3）在制粒过程中，交替加入不同浓度的乙醇—水溶液，湿法制粒，使得制得的颗粒剂的溶散性好，崩解迅速，克服了现有技术中破壁颗粒剂难溶散、稳定性差的问题。

附图说明

图 1 实施例 1 黄芪两次破壁混合粉末的粒径分布图。

图 2 实施例 2 丹参两次破壁混合粉末的粒径分布图。

图 3 实施例 3 玄参两次破壁混合粉末的粒径分布图。

图 4 对比例 1 黄芪破壁粉末的粒径分布图。

图 5 对比例 2 黄芪破壁粉末的粒径分布图。

具体实施方式

下面结合具体实施例进一步详细说明本发明，除非特殊说明，本发明采用的

试剂、设备和方法为本领域常规市购的试剂、设备和常规使用的方法。

实施例 1:

- (1) 药材炮制: 黄芪经过挑拣清洗、切片、干燥后得净黄芪;
- (2) 药材粉碎: 取净黄芪, 用 100 目筛的粉碎机粉碎后得到 80-120 目的黄芪粗粉;
- (3) 一次破壁粉碎: 将得到的黄芪粗粉进行破壁粉碎, 得到 200-1000 目破壁粉体;
- (4) 粒径筛选: 将破壁粉体筛选, 分离出其中 300-1000 目破壁粉, 粉体粒径分布集中在 500-600 目;
- (5) 二次破壁粉碎: 将筛选出来的 300 目以下的粉体重新返回破壁粉碎腔重新粉碎, 使其破壁粉碎成 300-500 目破壁粉, 粉体粒径集中分布在 400-500 目;
- (6) 混合: 通过物料转运混合系统将两次所得不同物料混合;
- (7) 制粒: 取步骤 (6) 中得到回收的破壁粉置于混合搅拌机中, 采用 90% 乙醇-水溶液和 20% 乙醇-水溶液交替加入方式制软材, 乙醇-水溶液的总加入量为破壁粉重量的 0.5, 经 30 目筛的颗粒机挤压制成湿颗粒, 将制得的湿颗粒烘干;
- (8) 整粒、筛分: 将步骤 (7) 中的颗粒整粒筛分, 制成 20-60 目的颗粒。

实施例 2:

依据实施例 1 的制备方法, 对丹参进行处理, 得到相应的丹参颗粒, 区别在于在步骤 (7) 中, 使用的高浓度和低浓度的乙醇—水溶液体积分数分别为 75% 和 30%, 乙醇-水溶液的总加入量为破壁粉重量的 0.3, 挤压制粒选择 40 目筛。

实施例 3:

依据实施例 1 的方法, 对玄参进行处理, 得到相应的玄参颗粒。区别仅在于在步骤 (7) 中, 使用的高浓度和低浓度的乙醇—水溶液体积分数分别为 60% 和 10%, 乙醇-水溶液的总加入量为破壁粉重量的 0.8, 挤压制粒选择 20 目筛。

对比例 1:

- (1) 药材炮制: 黄芪经过挑拣清洗、切片、干燥后得净黄芪;
- (2) 药材粉碎: 取净黄芪, 用 100 目筛的粉碎机粉碎后得到 80-120 目的黄芪粗粉;
- (3) 破壁粉碎: 将得到的黄芪粗粉进行超声波破壁粉碎, 得到 50-80 μ m 破壁粉体;

- (4) 二次破壁粉碎：将步骤（3）中的破壁粉超微粉碎，使其破壁粉碎成 500-600 目破壁粉；
- (6) 混合：将两次所得不同物料混合；
- (7) 制粒：取步骤（6）中得到回收的破壁粉置于混合搅拌机中，采用 90% 乙醇-水溶液和 20%乙醇-水溶液交替加入方式制软材，乙醇-水溶液的总加入量为破壁粉重量的 0.5，经 30 目筛的颗粒机挤压制成湿颗粒，将制得的湿颗粒烘干；
- (8) 整粒、筛分：将步骤（7）中的颗粒整粒筛分，制成 20-60 目的颗粒。
- 对比例 2：
- (1) 药材炮制：黄芪经过挑拣清洗、切片、干燥后得净黄芪；
- (2) 药材粉碎：取净黄芪，用 100 目筛的粉碎机粉碎后得到 80-120 目的黄芪粗粉；
- (3) 破壁粉碎：将得到的黄芪粗粉进行破壁粉碎，得到 300 目以上的破壁粉体；
- (4) 破壁粉软材的制备：将制得的破壁粉置于槽型混合机中，加入适量的 80~99%乙醇，制成软材；
- (5) 颗粒制备：先向摇摆式制粒机加入少量步骤（3）制备的黄芪破壁粉，用 30 目的筛网制粒，制粒边将步骤(4)制好的破壁粉软材放入时边加入步骤(4)制备的黄芪破壁粉，软材与干粉的比例为 6:0.5；(6) 将合格的破壁饮片颗粒放在 50℃~60℃烘箱中干燥，干燥后，用上层 20 目，底层 60 目筛的震荡整粒机整粒过筛 3 次，分装，即得黄芪破壁饮片。

粒径均一性检测试验

取实施例 1-3 中两次破壁混合粉末和对比例 1、2 中得到的破壁粉，通过激光粒度仪测定破壁粉的粒度，结果如表 1 所示。

表 1 破壁粉末粒度检测结果

	特征粒径（μm）						
	D10	D25	D50	D75	D90	D95	D99
实施例 1	2.815	4.634	8.150	13.824	21.024	35.483	41.670
实施例 2	3.816	6.498	11.124	18.196	27.448	35.556	37.489
实施例 3	3.966	6.349	10.267	15.993	23.061	28.251	39.277

对比例 1	3.899	7.028	13.243	24.717	45.090	109.157	154.485
对比例 2	5.379	11.540	24.723	49.950	109.687	143.506	175.672

由表 1 数据可知,通过本发明提供的粉碎方法,得到的破壁粉末的粒径均匀,均一性更好。

通过对实施例 1-3 的粒径分布进行统计,结果如图 1-3 所示,破壁粉末粒径呈正态分布,粒径均匀,均一性好。

5 成分均一性检测试验

随机抽取 3 份实施例 3 中玄参破壁粉颗粒,并依照高效液相色谱法(通则 0512)测定粉末中的有效成分——哈巴苷、哈巴俄苷,以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈为流动相 A,以 0.03%磷酸溶液为流动相 B,按下表中的规定进行梯度洗脱;检测波长为 210nm。理论板数按哈巴俄苷与哈巴苷峰计算均不应不

10 低于 5000,

时间(分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
0~10	3→10	97→90
10~20	10→33	90→67
20~25	33→50	67→50
25~30	50→80	50→20
30~35	80	20
35~37	80→3	20→97

对照品溶液的制备取哈巴苷对照品、哈巴俄苷对照品适量,精密称定,加 30%甲醇制成每 1ml 含哈巴苷 60μg、哈巴俄苷 20μg 的混合溶液,即得。

供试品溶液的制备随机取实施例 3 中玄参破壁粉(过三号筛)3 份,0.5g×3,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 50%甲醇 50ml,密塞,称定重量,浸泡 1 小时,超声处理(功率 500W,频率 40kHz)45 分钟,放冷,再称定重量,用 50%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

测定法分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 10μl,注入液相色谱仪,测定,即得。

本品按干燥品计算,含哈巴苷(C15H24O10)和哈巴俄苷(C24H30O11)的总量不得少于 0.45%。

测定三份样品中哈巴苷(C15H24O10)和哈巴俄苷(C24H30O11)的总量

分别为：0.65%、0.63%、0.63%，RSD 为 1.81%。

可见，随机称取的三份样品中有效成分的含量相近，故通过两次破壁混合得到的破壁粉末的颗粒均一性好，保证了药品质量的稳定性。

溶散时间检测试验

5 试验方法：精密称定实施例 1-3 和对比例制得的干燥颗粒各 2g，置于 300 毫升的透明杯中，加 90℃至 95℃的水 100 毫升（在振摇过程中不再加热），以每秒 1 圈的速度顺时针振摇 1 分钟、2 分钟、3 分钟、5 分钟、10 分钟后看杯中颗粒的溶散情况，另取杯中液体 0.5 毫升用激光粒度仪检测遮光率。试验结果见下表 2：

10 表 2 破壁粉颗粒溶散试验结果

	遮光率（%）				
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	对比例 1	对比例 2
1min	1.76	1.35	1.47	0.98	1.35
2min	4.72	4.33	4.51	3.27	3.57
3min	6.38	5.94	6.23	5.08	5.74
5min	8.96	9.43	9.62	6.98	7.65
10min	12.57	12.06	12.23	10.96	11.39

表 2 数据表明，本发明提供的破壁颗粒制备方法的效果更好，溶出扩散速率更快。

以上所述仅为本发明的优选实施例而已，并不用于限制本发明，对于本领域的技术人员来说，本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内，
15 所作的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，包括：
 - (1) 药材炮制：药材经过挑拣清洗、切片、干燥后得净药材；
 - (2) 药材粉碎：取净药材，粉碎机粉碎后得到 80-120 目的药材粗粉；
 - 5 (3) 一次破壁粉碎：将得到的药材粗粉进行破壁粉碎，得到 200-1000 目破壁粉体；
 - (4) 粒径筛选：将破壁粉体进行筛选，分离出其中 300-1000 目破壁粉；
 - (5) 二次破壁粉碎：筛选得到的 300 目以下的粉体重新返回破壁粉碎腔重新粉碎，使其破壁粉碎成 300-500 目破壁粉；
 - 10 (6) 混合：将两次破壁粉碎所得不同物料混合，得到不同粒径和不同细胞成分均匀分布的均一破壁粉体；
 - (7) 制粒：取步骤(6)中得到回收的破壁粉置于混合搅拌机中，采用高浓度乙醇-水溶液和低浓度乙醇-水溶液分次交替加入制软材，经 10-40 目筛的颗粒机挤压制成湿颗粒，将制得的湿颗粒烘干；
 - 15 其中，高浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 50%-95%，低浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 0-30%；
 - (8) 整粒、筛分：将步骤(7)中的颗粒整粒筛分，制成 20-60 目的颗粒。
2. 如权利要求 1 所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其中步骤(4)是在力场中对破壁粉体进行筛选，分离出其中 300-1000 目的破壁粉。
- 20 3. 如权利要求 1 所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其中，步骤(7)中使用的乙醇—水溶液与超细粉的重量比为 (0.1~0.99): 1。
4. 如权利要求 1、2 任一项所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其中，步骤(7)挤压制成湿颗粒时，挤压力度 0.05~1MPa，转速 40~100r/min。
- 25 5. 如权利要求 3 所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其中，挤压力度为 0.25~0.45MPa，转速 75~85r/min。
6. 如权利要求 3 所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其中，步骤(3)、(5)的粉碎步骤在气流粉碎机中进行，粉碎间温度为 18-26℃，相对湿度为≤55%，进气工作压力为≥0.7Mpa，分级机转速为 30-35r/s。
- 30 7. 如权利要求 3 所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其

中，步骤（7）中高浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 60%-90%，低浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 10%-20%。

8. 如权利要求 6 所述的一种无添加中药材破壁粉颗粒制剂的制备方法，其中，步骤（7）中高浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 70%-80%，低浓度乙醇-水溶液中乙醇的体积分数为 15%-20%。
- 5