



天津市科协自然科学学术专著基金资助项目

TIANJINSHI KEXIE ZIRAN KEXUE XUESHU ZUANCHU JIJIN ZIZHU XIANGMU

中药配方颗粒的 研究与应用

ZHONGYAO PEIFANG KELI DE
YANJIU YU YINGYONG

主编 张铁军 高文远



中国医药科技出版社



中国中医药出版社

中药配方颗粒的 研究与应用

中国中医药出版社
北京

中国中医药出版社



中国中医药出版社



天津市科协自然科学学术专著基金资助项目

中药配方颗粒的研究与应用

主 编

张铁军 高文远

编 委 (以姓氏笔画为序)

田成旺 许 浚 孙立亚 龚苏晓 廖茂梁

编著者 (以姓氏笔画为序)

王文燕 田成旺 许 浚 孙立亚 刘可越

周 斌 张铁军 高文远 龚苏晓 廖茂梁

刘新桥 邓轶渊 张鹏威 叶 娟 胡 静

聂晓蒲 董 玄 王 靖 徐晓红

 中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是第一部关于中药配方颗粒工艺和质量标准示范性研究的专著。全书总结了丹参等 48 种常用中药配方颗粒的制备工艺和质量标准研究成果。涵盖了 53 个代表性的经典处方。在 48 种配方颗粒质量标准中 33 种为首次报道,建立了 33 个成分的含量测量方法,首次建立 3 个配方颗粒的指纹图谱。本书涉及的制备工艺,使用正交设计法进行优选,技术成熟,示范性和实用性强,为中药配方颗粒的研制与产业化提供了示范性思路、方法和实验依据。适合中药研究人员、生产企业科研人员及临床工作者使用。

图书在版编目(CIP)数据

中药配方颗粒的研究与应用/张铁军,高文远主编. —北京:
中国医药科技出版社, 2010. 1
ISBN 978 - 7 - 5067 - 4419 - 5

I. 中… II. ①张…②高… III. 中药材—配方—颗粒—研究
IV. R282

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 180609 号

美术编辑 陈君杞

出版 中国医药科技出版社
地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮编 100082
电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938
网址 www.cmstp.com
规格 787 × 1092mm 1/16
印张 43
字数 958 千字
版次 2010 年 1 月第 1 版
印次 2010 年 1 月第 1 次印刷
印刷 北京金信诺印刷有限公司
经销 全国各地新华书店
书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 4419 - 5
定价 108.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编写说明

中药配方颗粒是一种中药饮片的现代商品形式，因此又名“免煎饮片”。早在20世纪60年代，日本就有中药配方颗粒的应用，称为“汉方颗粒”，我国的中药配方颗粒研究兴起于90年代初，以江苏天江药业和广东一方药业等为代表，作为全国饮片改革试点单位对中药配方颗粒进行研制。2001年7月，国家药品监督管理局颁布了《中药配方颗粒管理暂行规定》及《中药配方颗粒质量标准研究的技术要求》，根据“暂行规定”，自2001年12月起，将中药配方颗粒纳入中药饮片的管理范畴，实行批准文号管理。在试行阶段的几年间，初步显示了中药配方颗粒的广泛市场需求和代表现代中药的临床应用趋势，具有广阔的国际国内市场前景。

中药配方颗粒具有无菌、低农残、低重金属及内控标准和免煎速溶的特点，既保留了中药饮片的基本风貌，又克服了饮片本身的缺点和不足，是中药饮片进入国际医药主流市场的最佳形式，可促进中药的国际化，带来更多国际合作的机遇。2004年天津市政府将“中药配方颗粒的研究”列入天津市科技攻关重大项目，由天津药物研究院与天津大学联合攻关，经过3年的研究，完成了48种中药配方颗粒的研制，具体包括：麻黄、桂枝、生姜、紫苏叶、菊花、升麻、葛根、知母、栀子、黄芩、黄连、黄柏、赤芍、金银花、连翘、蒲公英、射干、野菊花、紫花地丁、大黄、草果、苍术、厚朴、茯苓、附子、肉桂、吴茱萸、高良姜、降香、陈皮、香附、薤白、槟榔、小蓟、丹参、半夏、瓜蒌、杏仁、紫菀、款冬花、黄芪、白术、甘草、西洋参、大枣、淫羊藿、当归、白芍。分别对各配方颗粒的制备工艺及质量标准开展了研究。本书对该课题的研究工作进行了总结，为中药配方颗粒的工艺和质量标准研究提供思路、模式和方法。

全书分上篇总论与下篇各论两部分，总论概述了中药配方颗粒的研发、生产和市场概况，各论分述48种中药配方颗粒的具体工艺和质量标准研究。

具体内容包括：

1. 制备工艺研究 制备工艺应用正交设计进行优选。

为了使中药配方颗粒保留原饮片的基本风貌（性味、归经、功效），根据各品种所含化学成份的类型特点，分别采用了如下制备工艺技术：

（1）应用水提工艺对主含水溶性成份的药材进行提取。

（2）用乙醇渗滤、动态温浸、回流提取等工艺对主含醇溶性成分及脂溶性成分的药材进行提取。

（3）应用水蒸汽蒸馏、超临界萃取等工艺对主含挥发性成分的药材进行提取。

（4）应用 β -环糊精包结技术对提取的挥发性成分进行包结。

（5）应用一步制粒技术进行造粒。

2. 质量标准研究

（1）根据《中药配方颗粒质量标准的技术要求》，建立各品种的质量标准。通过对选

定品种的药材来源质量、炮制方法、产品制备工艺、形状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能主治、用法用量、规格、贮藏、有效期等的深入研究，制定出了 48 种配方颗粒的质量标准。

(2) 应用 HPLC、GC、UV、TLCS 等现代分析技术，制定了各品种的质量标准，提高质检质控的科学性和专属性。

(3) 对丹参、小蓟、降香等品种建立了指纹图谱。

(4) 通过指标成分的含量测定、指纹图谱的建立及重金属、农药残毒的限量检测，建立与国际接轨的出口中药配方颗粒的质量标准。

在科研工作和本书编写过程中，得到天津市科委的攻关项目支持，天津药物研究院和天津大学药学院给予高度的重视，天津市科协将本书列为出版基金予以资助。

本书是天津市科技攻关重大项目研究成果的总结，具有较强的指导、示范和参考价值。中药配方颗粒是目前国家政策、生产企业、临床单位和国内外市场关注的焦点，也是中药国际化值得关注的途径之一。本书的出版将为其提供更多的科学依据，会受到从事中药科研、生产和临床工作的广大读者的欢迎。

编者
2007 年

目 录

上 篇 总 论

概述.....	3
第1章 中药配方颗粒的制备.....	7
第2章 中药配方颗粒的质量标准研究	12
第3章 中药配方颗粒的管理	16

下 篇 各 论

概述	25
第1章 小蓟配方颗粒研究	31
第2章 降香配方颗粒研究	87
第3章 丹参配方颗粒研究.....	134
第4章 黄芩配方颗粒研究.....	153
第5章 黄连配方颗粒研究.....	166
第6章 黄柏配方颗粒研究.....	179
第7章 黄芪配方颗粒研究.....	194
第8章 当归配方颗粒研究.....	209
第9章 厚朴配方颗粒研究.....	225
第10章 麻黄配方颗粒研究	238
第11章 杏仁配方颗粒研究	249
第12章 赤芍配方颗粒研究	260
第13章 淫羊藿配方颗粒研究	271
第14章 吴茱萸配方颗粒研究	282
第15章 知母配方颗粒研究	297
第16章 草果配方颗粒研究	312
第17章 桂枝配方颗粒研究	323
第18章 肉桂配方颗粒研究	337
第19章 苍术配方颗粒研究	347
第20章 白术配方颗粒研究	357
第21章 紫菀配方颗粒研究	365
第22章 款冬配方颗粒研究	374

第 23 章	射干配方颗粒研究	385
第 24 章	槟榔配方颗粒研究	399
第 25 章	陈皮配方颗粒研究	408
第 26 章	白芍配方颗粒研究	419
第 27 章	葛根配方颗粒研究	432
第 28 章	大黄配方颗粒研究	445
第 29 章	升麻配方颗粒研究	457
第 30 章	金银花配方颗粒研究	469
第 31 章	紫花地丁配方颗粒研究	482
第 32 章	西洋参配方颗粒研究	491
第 33 章	野菊花配方颗粒研究	505
第 34 章	桔梗配方颗粒研究	517
第 35 章	甘草配方颗粒研究	526
第 36 章	附子配方颗粒研究	539
第 37 章	大枣配方颗粒研究	550
第 38 章	半夏配方颗粒研究	558
第 39 章	蒲公英配方颗粒研究	570
第 40 章	瓜蒌配方颗粒研究	583
第 41 章	薤白配方颗粒研究	592
第 42 章	茯苓配方颗粒研究	601
第 43 章	高良姜配方颗粒研究	610
第 44 章	栀子配方颗粒研究	622
第 45 章	菊花配方颗粒研究	634
第 46 章	生姜配方颗粒研究	650
第 47 章	紫苏叶配方颗粒研究	659
第 48 章	香附配方颗粒研究	667
附录	达原饮不同提取工艺药效比较试验	680

上篇

总论

概 述

1. 中药配方颗粒的概念和特点

中药配方颗粒，又称单味中药浓缩颗粒、中药饮片浓缩颗粒、免煎颗粒、中药精制颗粒等，它是单味中药饮片经水提（水蒸气提）浓缩而成的颗粒，供中医临床配方使用，因此保留了中药饮片可以“临证加减”的优点。中药配方颗粒是适应市场需求对饮片的有益补充。

中药配方颗粒的特点有：一，中药配方颗粒选用道地药材。①中药材既有野生，又有种植；既有原产地，又有移植地，质量极不统一，必然导致临床疗效的差异。中药配方颗粒为人们解决此难题提供了有利条件。首先严格按照标准选用优质道地药材，通过理化检测，选用既新鲜、成分含量又高的药材，防止出现药材产地杂乱、混淆、质量低劣的不良因素。②从中药饮片质量上实施标准化管理。由于中药饮片内在质量受到诸多因素的影响，如药材产地环境、自然条件、采收加工方法、仓储保管，饮片加工炮制工艺等。“中药配方颗粒”是将符合炮制规范的中药饮片经提取、浓缩、干燥、制粒等工艺制成，生产工艺标准化，并制订了产品质量的控制标准，生产工艺的技术参数，使“中药配方颗粒”的内在质量稳定。二，中药配方颗粒符合中医临床用药要求。①“中药配方颗粒”遵循中医药理论基础，符合中药饮片炮制要求，保持传统中药饮片的原汁原味，同样可根据临床辨证施治而随症加减应用，满足中医临床用药需要。②“中药配方颗粒”具有体积小、重量轻、携带方便、服用简便等特点，适应现代生活的快节奏，并有利于市场供应的贮存和运输。③“中药配方颗粒”是用铝箔包装制成的，成品剂量准确。它采用水煎提取工艺，保证了中药饮片气味和功能，是一种相当于生药饮片规定剂量的粉末状颗粒剂，安全、快捷、方便、疗效好，深受临床医生与广大患者的欢迎。三，中药配方颗粒易服易携带。率先实施批准文号管理，不仅在使用上保持了中医辨证的特色和君臣佐使的配伍原则，并使中药治疗效果得到充分发挥，可多途径用药。急症急病、专科专病使用灵活方便，在条件困难的情况下随时能服到中药，可冲服、冲洗、外敷、药浴和美容，可任意灵活组方，单方、复方既可临床配方，又可营养保健，也可用做制药原料，用药范围广，同时省去了煎煮的麻烦，方便了患者，即使工作繁忙或出差、旅游，也不会中断治疗。

2. 中药配方颗粒与传统饮片的比较

中药配方颗粒是指按照中药制剂浸提法，选用适当的溶媒和程序，将中药饮片中的可溶性有效成分浸出，经浓缩干燥，按一定比例制成的颗粒剂。中药配方颗粒单味定量包装，供药剂人员遵临床医师处方，按规定剂量调配给病人直接服用。它不需煎煮，即服即冲，改变了中药饮片的粗、大、黑的形式，使传统中药汤剂摆脱了煎煮麻烦、携带不便、口服量大等缺点，而变得简单、快捷、方便，是中药汤剂改革的一种尝试。然而，中药配

方颗粒与传统饮片并不完全相同。

2.1 在传统中医药理论指导下, 中药配方颗粒与传统饮片的临床疗效差异 在传统中医学理论指导下, 中药组方讲究君、臣、佐、使的配伍原则。中药汤剂的临床疗效往往体现在复方配伍的综合作用和整体疗效上。现代研究表明, 在传统“共煎”的过程中, 能产生一系列物理化学变化, 如化学成分之间的助溶、化合、络合、分解、沉淀等变化, 从而达到增强疗效、缓和药性之目的, 充分发挥中医方剂中各药物的配伍作用。中药“共煎”能改变饮片有效成分的溶解度: 研究显示, 糊化淀粉对芦丁、槲皮素等酚性药物有增加溶解度的作用。在 1% 葛根淀粉糊化溶液中, 芦丁的溶解度为纯水的 3.8 倍。在同样条件下槲皮素可达 6.5 倍。糊化淀粉能增加酚性药物溶解度的原因, 是由于在长时间的“共煎”过程中, 形成了“淀粉-芦丁”的复合体。一项对“甘草与附子配伍前液中甘草黄酮含量的研究”表明: 二药配伍煎煮黄酮含量明显高于甘草单煎液, 其单煎液含量为 1.18%, 配伍煎液含量为 1.85%。又有对 4 种不同工艺制备的黄连解毒汤中栀子甙含量的研究结果表明: 黄连、黄柏、黄芩、栀子 4 味中药, 采用传统方法水煎后总栀子甙的提取率为 97.4%, 而 4 药分别单独提取后合并的样品中, 总栀子甙的提取率仅为 64.3%。相反, 有些药物共煎则会降低有效成分的煎出率, 如黄连与芍药共煎时, 黄连中的小檗碱与芍药中的鞣质类成分络合, 小檗碱的煎出率下降 90%。单煎与共煎的差异说明了中药配方颗粒与传统饮片的临床疗效差异。

2.2 中药配方颗粒的质量控制更规范、合理 质量标准是控制药品质量的重要形式, 中药饮片和中药配方颗粒的质量标准存在一定区别。中药饮片因产地的不同、炮制工艺的差别而存在较大的差别, 其质量控制多采用“性状”、“显微特征”等传统物理方法, 少数采用薄层色谱、化学反应及气液相色谱检测等方法进行有效成分的定性定量检测。中药配方颗粒是一种中成药制剂, 其质量的控制主要通过薄层色谱、化学反应及气液相色谱检测等现代分析方法, 同时增加了装量、粒度、水分、溶化性等专项技术指标的检测, 这样大大提高了产品质量的可控性, 从而有效地保证了用药的安全性。

3. 中药配方颗粒的研究历程

中药配方颗粒始于 20 世纪 70 年代, 由日本、韩国及中国台湾地区首先普遍应用并远销欧美等地。国内于 1993 年由国家中医药管理局倡导并牵头立项研究, 广东一方制药厂与江苏天江制药厂同年承担这一项目, 进行了开发研究。上述两厂家相继于 1996 年前后正式投产并有产品问世, 产品销量逐年上升, 用户从中医院扩展到综合性医院, 同时打进了我国香港特区及国际市场。截止 2000 年底广东一方药厂的国内客户已达 650 家, 遍布全国各省、自治区的大部分大、中城市 (除西藏外), 国际市场已有固定代理商 30 多家, 主要分布于美国、加拿大、澳大利亚、马来西亚、西欧等国家及我国香港特区; 销售额从 1997 年的几十万元上升到 2000 年的 3300 万元, 2001 年已达 4200 万元, 其中国际市场为 600 余万元。1999 年, 广东一方生产的中药配方颗粒一次性通过澳大利亚 TGA 的 GMP 认证, 2001 年 3 月又顺利地通过了复验, 目前该厂现正积极准备申请国内 GMP 认证, 发展态势良好。近 10 年来配方颗粒在不断引起相关管理部门、学术界和用户广泛关注, 在激烈争议中始终保持稳定地向前发展, 每年都有 10 多篇评论性文章发表。为了争取各方面

的认同和支持,国家中医药管理局多次邀请专家研讨和论证并成立专家指导小组指导工作,作为项目实施单位,广东一方在市场开拓方面,一个省一个省地取得市场准入证,其工作量数倍于新药的研制和申报,其艰辛之状难于尽言。国家药品监督管理局于2001年7月将其纳入中药饮片范畴,实行饮片批准文号管理,同年国家经贸委又将其列入中药现代化的切入点之一。2002年江阴天江药业通过“中药配方颗粒”生产企业GMP认证。总投资达1.2亿元的国家发改委“十五”攻关项目“中药配方颗粒产业化示范工程”在江阴天江药业有限公司启动。

4. 中药配方颗粒的发展前景

中药配方颗粒是近十年来对传统中药饮片应用形式的突破。它是以优质中药饮片为原料,经现代工艺提取、真空低温浓缩、瞬间干燥、干法制粒等多道工序精制而成的单味系列产品。在中医药理论的指导下,其性味、归经、功效与原饮片保持基本一致,保留了中药饮片的基本风貌,用于中医临床配方,既满足了临床辨证论治、随症加减的需要,又具有免煎易服、作用迅速、成分完全、疗效确切、安全卫生、携带方便等优点,更有利于药房调剂和药材资源的深度开发,有利于中药的标准化和国际化。中药配方颗粒的出现是中医药现代化的需要,适应了当前医疗市场的需求,必将成为21世纪中医药治疗中的重要内容。

4.1 中药配方颗粒是中医药现代化的需要 中医药是中华民族的国粹,中医药要现代化,要面向世界医学领域,必然要突破自身的缺陷。中药汤剂的应用最能体现中医辨证施治的水平和特色。21世纪中医药的发展如果离开了“辨证施治,随症组方”的特色,则必将是舍本求末,中医药要立足于世界医学之林的愿望也将失去立足根本。因此中医药要发展就必然要将汤剂的精神发扬推广。饮片质量的好坏,直接影响到汤剂的治疗效果。可是中药饮片的现状不容乐观,已经成为中医药持续发展的障碍。汤剂的应用要适应21世纪的医疗需求,就必然要对传统的饮片进行改革,使之适应中医药发展的需要。中药配方颗粒品质优良,效果客观,使用简便快捷,能够适应新形势下的中医配方的需要,必将成为21世纪中医药配方的主流。中药配方颗粒以优质饮片做原料,运用现代技术进行制作,根据成人日常用量精密包装。与传统饮片相比,具有突出的优点,更加适应于中医药的现代化发展。首先,在品质的保证上可望有稳定的技术标准。饮片品种繁多,产地不一,流通渠道多,较难统一规范。中药配方颗粒是饮片经深加工后的产物,在深加工过程中,可通过原料检测、过程控制及成品化验检测等步骤,对其内在质量进行监控,从而达到稳定的质量要求。同时因流通渠道明确,可杜绝伪劣产品的产生。其次,中药配方颗粒使用简便快捷,摆脱了传统汤剂的煎煮繁琐和诸多宜忌,成为适应时代需求的新中药,更易于为广大医患所接受,为中医药的全面复兴提供了必要的基础。中药配方颗粒的应用,保留了传统中医药的精髓——辨证施治、随症组方的医疗特色,且在治疗过程中更具有客观性,便于临床疗效观察和总结经验,使中医药的精华得到进一步发扬光大。

4.2 全球对天然药物的需求为中药配方颗粒的推广提供了广阔的市场 21世纪,随着疾病谱和医学模式发生变化,人类的医学模式由“生物医学”向“生物-心理-社会医学”转变,医疗模式由单纯针对疾病治疗转变为预防、保健、治疗、康复相结合。各

种替代医学和传统医学发挥越来越大的作用。由于化学药物不良反应大，容易产生抗药性，对一些世界性的疑难病症力不从心，滥用药物使药源性疾患增多，已经难以满足人们日益提高的健康需求。在“回归自然”的潮流中，天然药物由于不良反应小，越来越受到人们的青睐。全世界消费者（尤其是欧美国家）自我医疗保健的意识增强，人们越来越追求绿色食品、纯天然制品，使得国际植物药市场和健康营养品市场发展十分迅猛，药用植物及其制品的成交额达到 300 亿美元，并以每年 10% 的速度递增。植物药在世界上日益受到重视，现代医学从天然植物中寻找出路已成趋势，世界各大制药公司均设立天然药物研究开发机构。目前，国际上约有 170 多家公司、40 多个研究团体在从事传统药物的研究和开发工作。与此同时，国际上申请的中药及其他植物药专利数量迅速上升。上述情况促使世界各国政府更加重视植物药，欧共体、加拿大和澳大利亚等国正在考虑将草药地位合法化，美国政府也已起草了植物药管理办法，开始接受天然药物的复方混合制剂作为治疗药。这些为中药作为治疗药进入国际医药市场提供了良好的国际环境。中药配方颗粒作为全新概念的中药配方原料，以其优良的品质和精确的质量控制，获得全球医药界的广泛认可，必将推动中医药在世界范围的传播。

5. 中药现代化产业战略将推动中药配方颗粒的深入研究和发

中药现代化就是要把一个传统产业赋予现代内涵，在继承和发扬中医药传统特长的基础上，将现代医疗保健观、现代科学技术和现代管理方法与中药的优势结合起来，使现代中药能为世界人们所接受。中药现代化产业战略是政府基于世界发展观、世界消费观、世界医疗保健观的变化和国际竞争的考虑，从国家战略角度，在中药现代化的基础上，确定中药产业现代化的战略重点和战略方向，构建政府、市场、企业在中药产业现代化过程中的作用框架，培育市场，支持企业，推进中药产业现代化。以现代技术与传统医药精华相结合的中药配方颗粒必将成为中药现代化产业战略的重要内容。针对国际市场的需求，中药配方颗粒的研究速度需要加快，质量需要不断提高，需要完善和建立符合中医药特点并达到国际认可标准的中药质量控制、安全性评价、药理学实验和临床验证等标准规范，并使之逐步发展成为传统药物研究和开发的国际标准。国家食品药品监督管理局为此专门制定管理法规，规范中药配方颗粒的生产与研究，促进中药配方颗粒产品的早日产业化。预计随着科研进程的不断深入和生产规模的不断扩大，中药配方颗粒将成为中成药、中药材、饮片之外的第 4 支经济增长支柱。

第 1 章 中药配方颗粒的制备

1. 中药配方颗粒的制备工艺

目前中药配方颗粒剂的制备工艺有两种，一是传统中医学理论认为宜入丸散或汤剂冲服的中药材品种，采用一般粉碎成细粉的方法；二是大部分药材品种采用提取、喷雾干燥的方法。针对不同类型的中药，可采取水提法以及水提结合水蒸汽提取挥发油的方法最大限度地获取其中有效成分，使中药配方颗粒成为真正意义上的“浓缩颗粒”。含水溶性成分的中药的配方颗粒制备工艺流程图如图 1-1，同时含有水溶性成分和挥发油成分的中药配方颗粒流程图如图 1-2。

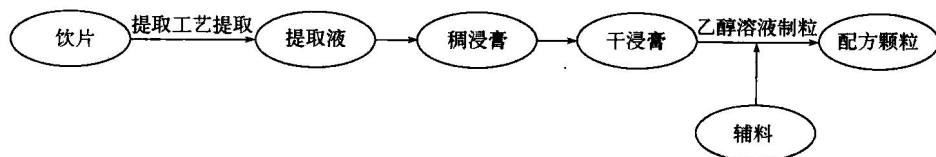


图 1-1 中药配方颗粒（水提）制备工艺流程图

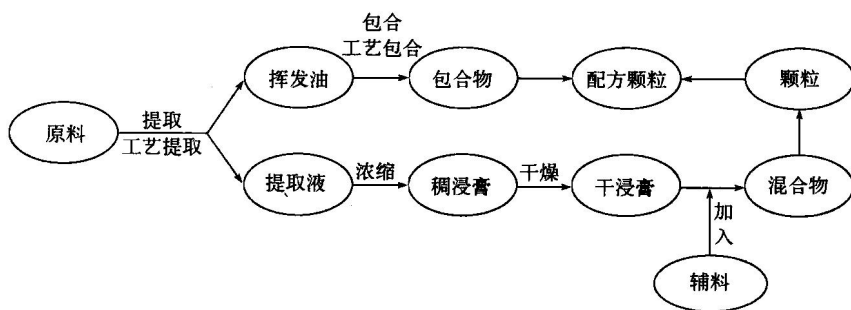


图 1-2 中药配方颗粒（水-蒸汽提）制备工艺流程图

1.1 原料药的提取 中药配方颗粒一般以水为溶剂，采用煎煮法提取有效成分，也可采用渗滤、浸渍、回流等提取方法。含挥发油的药材则宜采用“双提法”。煎煮法是药材加工成片或段，或粗末，按煎煮法常规进行煎煮，滤过，合并滤液，静置澄清，或用离心方法出去悬浮性杂质后，采用低温蒸发浓缩至稠膏状备用。

1.2 浓缩、干燥 提取液经减压浓缩至一定密度后，再通过不同的干燥工艺获得干浸膏药粉。喷雾干燥是高温瞬间干燥技术，可获得均匀的球型粉末，粉末流动性、溶化性好，可直接作为配方颗粒使用；一步造粒（流化床）所用辅料少，获得的颗粒力度小，也是常用的干燥制粒技术；传统和常规的干燥方法应为减压干燥法，所需设备简单，在较

低温度下干燥,获得的干浸膏粉碎后再制粒。

1.3 辅料 目前最常用的辅料为糖类和糊精。上述所用的糖类辅料为淀粉、可溶性淀粉、糊精、蔗糖、麦芽糖、乳糖、果糖、葡萄糖、甘露醇中的一种或两种以上的混合物。

淀粉:本品自植物中提得,《中国药典》(2005年版)规定:本品系自禾本科植物玉蜀黍的颖果或大戟科植物木薯的块根中制得的多糖类颗粒。本品为白色粉末,无臭、无味。在冷水或乙醇中均不溶解。

可溶性淀粉、糊精、麦芽糖:均是淀粉经水解后的产物,但其水解程度不同,依次为可溶性淀粉<糊精<麦芽糖,一般来讲,水解程度越深,其溶解性越好。

蔗糖应选择白砂糖,用前于60℃干燥1~2小时,粉碎,过四号筛得糖粉,密封贮藏,以提高吸水率。也可应用乳糖为辅料,但价格较贵。糖粉用量,与浸膏中所含药物成分的性质及含水量而定,一般稠膏与糖粉的比例为1:(2~4),为了减少糖粉的用量,可酌用部分高溶性糊精。辅料的总用量一般不超过稠膏量的5倍。如药物含有挥发性成分(如挥发油),则常用 β -环糊精制成包合物,再混匀与干浸膏制成的颗粒中,可使药物的有效成分不流失。

甘露醇:是用单糖如甘露糖、葡萄糖等加镍催化电解还原,加氢而制得,亦可用热乙醇或其他适当溶剂从木蜜的树干汁或从其他植物中提取而制得。其形状为白色结晶性粉末,无臭,且清凉味甜。在水中易溶,在乙醇或乙醚中几乎不溶。20%水溶液pH 5.5~6.5,水溶液对稀酸、稀碱、热和空气稳定。熔程为166~169℃。相对密度1.49。旋光度 $[\alpha]_{D}^{20}$,甜度约为蔗糖的57%~72%。本品在药剂制造中有广泛的用途,常用作片剂等的填充剂(10%~90%)。因无吸湿性,可用于易吸湿性药物,便于颗粒的干燥,广泛用于咀嚼片的矫味剂,使片剂溶解时吸热,使口腔清凉有舒适感。颗粒型可作为直接压片的赋形剂。颗粒甘露醇的流动性好,可将其加入不易流动的物质内,以改进其流动性,但加入的量不超过其他物质浓度的25%(w/w%)。它在人胃肠道内不吸收,不产生热量,是糖尿病患者用药的良好辅料,但其价格相对较高。

1.4 制颗粒 制颗粒是制备过程中关键的工艺技术,它直接影响到颗粒剂的质量。目前生产中常用的有挤出制粒、湿法混合制粒和流化喷雾制粒等方法。

1.4.1 挤出制粒 将赋形剂置适宜的容器内混合均匀,加入药物稠膏(或干膏粉)搅拌混匀,必要时加入一定量的乙醇调整湿度,制成“手捏成团、轻压即散”的软材。再以挤压方式通过筛网(板)(10~14目)制成均匀的颗粒。小量的样品用手工制粒筛,大生产多用摇摆式制粒机,而粘性较差的药料宜选用旋转式制粒机制粒。

摇摆式制粒机的主要构造是在加料斗底部装有一个钝六角形棱柱状转动轴,转动轴一端连于一个半月形齿轮带动的转轴上,另一端用一圆形帽盖将其支住,借机械动力做摇摆式往复转动,使加料斗内的软材压过装于转动轴下的筛网面而成为颗粒。转动轴摆动的速度,每分钟约为45次,形成的颗粒落于盘内,凡与筛网接触的部分,均应用不锈钢制成,筛网具有弹性,其余转动轴接触的松紧程度应掌握适当。选材加入加料斗中的量与筛网装置的松紧对所制成湿粒得松紧、粗细有关。如加料斗中软材存量多而筛网显得比较松,转动轴往复转动时可增加选材的粘性,制得的湿粒粗而紧,反之制得颗粒细而松。若调节筛网松紧或增加加料斗内软材的存量仍不能制得适宜湿粒时,应进一步调节稠浸膏与辅料的

用量,或增加通过筛网次数来解决。一般过筛次数愈多,所制得颗粒愈紧且坚硬。

摇摆式制粒机由于产量较高且装拆和清理方便,故在大量生产中多采用,另外,还用一种旋转式制粒机,在圆筒状钢皮筛网内轴心上固定有十字形刮板和挡板,两者转动方向不同,使软材被压出筛孔而成粒。本机由于刮板与圆筒状钢皮筛网间没有弹性,制成颗粒较紧,现在生产上除作为制湿粒用外,还作为刮碎较粗的干颗粒用。

颗粒质量与软材的质量、过筛条件等因素密切相关。若软材过软,制粒时易粘附在筛网中或压出来的颗粒成条状物,可加入适当的辅料或药物细粉调整湿度;若软材过粘则形成团状不易压过筛网,可适当加入高浓度乙醇调整并迅速过筛;若软材太干,粘性不足,通过筛网后呈疏松的粉粒或细粉过多,可加入适当的粘合剂(如低浓度淀粉浆)增加粘度。同时,过筛用筛网应松紧适中,加料量不宜过多,压力亦不宜太大。

1.4.2 快速搅拌制粒 将固体辅料或药物细粉与稠膏(直接由送料口加入)置快速搅拌机的盛器内,密闭。开动机器,通过调整搅拌桨叶和制粒刀的转速可控制力度的大小。

1.4.3 流化喷雾制粒 目前多用于不加糖或低糖型颗粒剂的制备。制粒用辅料粒度40~60目。颗粒成多孔状,大小均匀,外形圆整,流动性好。

1.4.4 干法制粒 将喷雾干燥等方法制成的干浸膏粉,加入适宜的干燥粘合剂等辅料,用干挤制粒机压成薄片,再粉碎成颗粒。这种干法制粒新工艺,可防止有效成分损失,提高颗粒的稳定性、崩解性和溶散性,辅料用量少,剂量减少。

1.4.5 干燥 湿颗粒制成后应及时干燥,久置,颗粒易结块变形,干燥温度一般以60~80℃为宜,干燥室温度应逐渐上升,否则颗粒的表面干燥过快,易结成一硬壳而影响内部水分的蒸发;且颗粒中的糖粉骤遇高温时易熔化,使颗粒变得坚硬;尤其糖粉与柠檬酸共存时,温度稍高,更易粘结成块。颗粒的干燥温度应适宜,一般含水量控制在2%以内。生产中常用的干燥设备有沸腾干燥床、烘箱、烘房等。

1.4.6 整粒 湿粒干燥后,可能会有部分结块、粘连。因此,干颗粒冷却后须再过筛。一般过12~14目筛除去粗大颗粒(磨碎再过),然后过60目筛除去细粉,使颗粒均匀。筛下的细粉可重新制粒,或并入下次同一批号药粉中,混匀制粒。

处方中的芳香挥发性成分,一般应溶于适量乙醇中,雾化喷洒于干燥的颗粒上,密闭放置一定时间,带闷吸均匀后,才能包装。也可制成 β -CD包合物后混入。

1.4.7 包装 整粒后的干燥颗粒应及时密封包装。生产上一般采用自动颗粒包装机进行分装。因颗粒中含有较多的浸膏和糖粉,极易吸湿软化,以至结块霉变,故应选用不易透气、透湿的包装材料,如复合铝塑袋、铝箔袋或不透气的塑料瓶等,并应干燥贮藏。

2. 新技术在中药配方颗粒制备中的应用

2.1 超临界二氧化碳萃取技术 超临界流体萃取技术,作为一种新的分离技术已为人们所公认。其具有高附加值、热敏性、难分离物质的回收和微量杂质的脱除有其优越之处,在天然产物提取和生物技术的下游过程找到其应有的位置。

在常用的500余种中药中,含挥发油的中药约有60余种,其所含挥发油都具有生物活性,传统煎药方法虽选择后下,但大部分挥发油都随水蒸汽挥发掉了。工业化生产采用