



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104274416 B

(45)授权公告日 2018.04.03

(21)申请号 201310291465.2

(22)申请日 2013.07.11

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104274416 A

(43)申请公布日 2015.01.14

(73)专利权人 天士力医药集团股份有限公司

地址 300410 天津市北辰区淮河道与汀江西路交口天之骄园区法务中心知识产权部

(72)发明人 章顺楠 闫希军 董海鸥 孙小兵

王世庆 张洪波 荣昌盛 叶正良

李晨鸣 周立红 张文生 陈聪

刘晓峰 郑永锋 范立君

(74)专利代理机构 北京华科联合专利事务所  
(普通合伙) 11130

代理人 王为

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

(56)对比文件

CN 101518495 A,2009.09.02,

CN 101279220 A,2008.10.08,

CN 201179195 Y,2009.01.14,

CN 101574305 A,2009.11.11,

WO 2006048864 A2,2006.05.11,

审查员 黄强

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

一种振动滴制微滴丸的方法

(57)摘要

本发明涉及一种滴丸的制备工艺,特别是涉及一种载药量高,制备工序简单,生产速率高的滴丸制备方法;该方法可用于制备高载药量滴丸,包衣滴丸以及滴丸胶囊。

1. 一种微滴丸制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 化料步骤:将重量比为1:5-5:1的药物与基质投入均质机中,1000~5000rpm均质混合,时间1~200min,然后3000~10000rpm均质化料,时间1~100min,温度60~100℃,得中间体料液;

(2) 滴制步骤:中间体料液经滴头振动滴制,振动频率为50~300Hz,滴制压力为0.5~4.0Bar,滴头温度70~300℃,滴制速度与步骤(1)化料速度匹配;

(3) 冷凝步骤:滴出的药滴在冷却气体中快速冷却凝固成直径为0.2~4.0mm;

(4) 干燥步骤,采用流化干燥设备干燥,-20℃至100℃干燥1-4小时,得干燥滴丸素丸。

2. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于:还包括步骤(5)包衣步骤,所述的干燥素丸在流化床中包衣,包衣材料与素丸重量比为1:50~1:10,包衣液浓度为5~25%,温度30-65℃包衣即得包衣滴丸。

3. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于:所述步骤(1)前还有物料预混步骤,将药物浸膏或粉末加水后,于30~80℃搅拌10分钟以上,得到药物预混料。

4. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于:所述步骤(1)中混合物料和化料的时间为20~80分钟,温度为80~100℃,药物与基质重量比1:3~3:1。

5. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于,所述的步骤(2)所述的振动频率100~200HZ,加速度1~20G,滴制速度10~40Kg/hr,滴制压力1.0~3.0Bar,滴头温度70~100℃。

6. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于:所述步骤(3)冷却气体为冷却空气、冷却氮气或惰性气体中一种,冷却气体温度为-80~-120℃。

7. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于:所述的步骤(4)中干燥采用梯度升温干燥法,-20~30℃形成流化态,15~35℃干燥10~120分钟,35~55℃干燥10~60分钟,55~100℃干燥0~60分钟。

8. 如权利要求7所述的微滴丸制备方法,其特征在于:所述的步骤(4)中干燥采用梯度升温干燥法,0~20℃形成流化态,25℃干燥60分钟,45℃干燥30分钟,55℃干燥0~30分钟。

9. 如权利要求1所述的微滴丸制备方法,其特征在于,步骤(1)中药物与基质的重量比为1:1-3,低速均质3000~4000rpm,混合时间10~60min,然后高速均质4000~9000rpm,时间5~30min,温度保持在70~90℃,

步骤(1)中所述的辅料基质为聚乙二醇类、山梨醇、木糖醇、乳糖醇、麦芽糖、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、海藻酸、糊精、环糊精、琼脂、乳糖中一种;

步骤(1)中所述的药物是中药提取物,选自:银杏,柴胡,丹参,芪参益气,藿香正气,穿心莲;

步骤(2)所述振动滴制是指利用电动或气动振动原理,使滴头以设定频率,波形及振幅上下左右振动,使振动剪切力作用于流出的液柱,使其形成液滴,所述的滴制振动频率90~200Hz,滴制压力1.0~3.0Bar,滴头温度70~100℃;

步骤(3)中冷却气体温度范围为-60℃--140℃,所述的滴丸直径1.0-2.0mm。

10. 如权利要求2所述的微滴丸制备方法,其特征在于:还包括将素丸或包衣丸装入胶囊中,制得胶囊剂。

## 一种振动滴制微滴丸的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种滴丸的制备工艺,特别是涉及一种载药量高,制备工序简单,生产速率高的滴丸制备方法;该方法可用于制备高载药量滴丸,包衣滴丸以及滴丸胶囊。

### 背景技术

[0002] 滴丸是中药制剂的传统剂型,它的优点在于:生产周期短,无粉尘污染;生物利用率高,起效迅速,局部给药有长效作用;能减小药物挥发,增加药物稳定性;且便于携带贮存。

[0003] 但传统滴丸的制备工艺,采用将融化物料滴到与不相混溶的冷却介质中来获得,由于主要依靠下落重力、药液表面张力及内应力的作用成形,所以基质的使用量大,单位载药量小,主药载药量一般仅在25%左右,不符合国际市场对于PEG类辅料每日最高服用剂量不超过700mg的限制,无法满足国际市场要求。而且传统滴丸工艺很难做到小于2.5mm粒径的滴丸,病人每次需要服用大量不易吞咽的药丸,不适应现代快节奏的要求,也容易出现剂量不准等问题,不易为国际接受。滴制频次较低,圆度不够,丸重及滴丸大小差异较大,为保证滴制效果,需加入大量的基质,导致单位载药量小,服药量较大;使用冷却液凝固滴丸,需加入后期除油工序,且会有冷却液无法除尽带来的有机溶剂残留问题。

[0004] 用传统滴丸干燥方法,时间长,速度慢,干燥不均匀,容易造成含有挥发油的产品挥发或含有冰片的物质在干燥过程中容易析出冰片。

[0005] 如何找到一种能够有效增加生产速率,降低基质使用量,提高载药量,并能制备小粒径滴丸,同时具备制备普通滴丸剂及滴丸胶囊能力的生产工艺,是现在滴丸制备工艺需要发展和探索的重要课题。

### 发明内容

[0006] 本发明所要解决的技术问题是需要提供一种高速,高载药量,工序简单以及滴丸制备能力的滴丸制备方法。

[0007] 为解决上述问题,本发明所采用的滴丸制备方法包括如下步骤:

[0008] 化料步骤:药物与辅料基质加热熔融,

[0009] 滴制步骤:将熔融药液输送到滴头,通过振动滴制法使熔融药液滴出,

[0010] 冷凝步骤:经过冷气冷却,得到滴丸。

[0011] 优选本发明的滴丸制备方法,包括如下步骤:

[0012] (1)化料步骤:将重量比为1:5-5:1的药物与基质投入均质机中,低速均质1000~5000rpm,时间1-200min,混合物料,然后高速均质3000~10000rpm进行化料,时间1-100min,温度保持在60~100℃,得中间体料液;

[0013] (2)滴制步骤:中间体料液经滴头振动滴制,振动频率50~300Hz,滴制压力0.5~4.0Bar,滴头温度70~300℃,滴制速度与步骤(1)化料速度匹配;

[0014] (3)冷凝步骤:滴出的药滴在冷却气体中快速冷却凝固成直径为0.2~4.0mm低温

滴丸素丸,所述的冷却气体温度0~-300℃。

[0015] 为了更好实现本发明,本发明步骤(1)中优选药物基质重量比为1:3-3:1,低速均质3000~5000rpm,时间10~60min,混合物料,然后高速均质4000~9000rpm,时间5~30min,进行化料,温度保持在70~90℃,最佳为药物与辅料基质的配比为1:1-3,最佳为低速均质(3000~4000rpm)混合物料,高速均质4000~6000rpm进行化料,时间6~30分钟,温度为75~85℃。

[0016] 步骤(1)中所述的辅料基质包括但不限于:聚乙二醇类、山梨醇、木糖醇、乳糖醇、麦芽糖、淀粉、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、阿拉伯胶、海藻酸、糊精、环糊精、琼脂、乳糖中一种。优选固体聚乙二醇1000-8000;优选聚乙二醇选择聚乙二醇1000、2000、3000、4000、6000、8000中的一种多种组合,最佳为聚乙二醇6000或4000或聚乙二醇4000-6000组合。

[0017] 步骤(1)中所述的药物包括但不限于:任何适合制备成滴丸的中药和化学药,如果是中药,优选采用其提取物,如:银杏,柴胡,丹参,食参益气,藿香正气,穿心莲,复方丹参的提取物,这些提取物可以从市场上购买,也可以通过现有技术制备。

[0018] 本发明步骤2所述滴制方法采用振动滴制法使熔融药液滴出。所述振动滴制是指利用电动或气动振动原理,使滴头以设定频率,波形及振幅上下左右振动,使振动剪切力作用于流出的液柱,使其形成液滴。本发明优选振动滴制,所述的滴制振动频率(90~200Hz),滴制压力(1.0~3.0Bar),滴头温度(70~100℃);最佳所述的振动频率137Hz,加速度4G,滴制压力1.8Bar滴头温度75~85℃

[0019] 所述的振动方式包括磁力/电动振动的方式、气动振动的方式。其中,气动振动的方式,振动频率,振幅大。当物料黏度超过800cp,电动方式无法将物料有效切割,造成滴头堵塞,影响滴丸制备时,可采用气动振动方式。本发明优选电动,物料粘度(500~1000cp)。所述滴制速度与步骤(1)化料速度匹配(滴制速度10~40Kg/hr)

[0020] 在滴制过程中,利用振动波形作为PAT的监测指标,可测定滴丸的粒径分布情况,并可通过频闪装置对滴丸的流化状态进行实时监控。

[0021] 本发明所述步骤(3)中气体冷凝是指利用低温冷阱或对下落药滴快速冷却,使其凝固成形。冷却气体温度范围为0℃以下,优选冷却温度-60℃--140℃,更优选-80℃--120℃,优选气体为空气、氮气,惰性气体。所述的滴丸直径优选1.0-2.0mm。

[0022] 本发明的滴丸制备方法还包括步骤(4)干燥方法,在大量的干燥方法中筛选出以后几种干燥方法,步骤(3)所述素丸采用低湿度环境下晾晒法、包衣锅干燥法、真空干燥箱烘干法、热风循环干燥箱烘干法、履带式微波干燥机干燥法、流化干燥包衣机干燥法中一种。根据成品率及产能优选包衣锅干燥法、履带式微波干燥机干燥法、和流化干燥包衣机干燥法。根据产业化优选流化床干燥法。详细如下表1不同干燥方法的优劣。

[0023] 表1干燥方式的优缺点对比

[0024]

序号	干燥方式	优点	缺点
1	低湿度环境	(1) 成品率较高, 不考虑滴制因素, 一般在 95%左右	(1) 对晾晒环境要求苛刻, 要求晾晒间为洁净厂房, 相对湿度低于 30%, 温度 20℃以上, 空气流通。(2) 干燥周期长, 在滴丸厚度 2cm 左右情况下, 至少需要 48 小时 (3) 占用大面积的厂房

	下 晾 晒		(4) 需要定期翻动 (5) 长期暴露操作, 容易造成产品的污染
2	包 衣 锅 干 燥	(1) 成品率较高, 不考虑滴制因素, 一般在 95%左右 (2) 可以干燥包衣同机实现	(1) 要求进风具有较低的湿度, 一般不超过 5g/Kg。(2) 干燥效率较低, 至少需要 6 小时/锅 (3) 设备需单独订制 (4) 容易造成滴丸的粘连而整锅报废
3	真 空 干 燥 箱 烘 干	无	(1) 干燥效率较低, 要求长时间低温真空干燥, 至少需要 30 小时/箱 (3) 设备产能低, 每平方米干燥箱的产能不超过 0.2Kg/小时 (4) 容易造成滴丸的粘连变形, 滴丸的外观不圆整
4	热 风 循 环 干 燥 箱 烘 干	无	(1) 干燥效率较低, 要求长时间低温干燥, 至少需要 40 小时/箱 (3) 设备产能低, 每平方米干燥箱的产能不超过 0.1Kg/小时 (4) 容易造成滴丸的粘连变形, 滴丸的外观不圆整 (5) 干燥房间的相对湿度应低于 30%
5	履 带 式 微 波	(1) 干燥效率较高, 产能达 20Kg/小时	(1) 干燥过程很难控制, 非常容易造成滴丸的粘连变形, 滴丸的外观不圆整, 或干燥碳化导致报废 (2) 干燥房间的相对湿度应低于 30% (3) 产品的微波残留无法解决

[0025]

	干燥 机 干燥		
[0026]	流 化 干 燥 包 衣 机 干 燥	(1) 干燥效率较高, 产能达 30Kg/小时 (2) 可以同机实现干燥包衣 (3) 滴丸外观圆整 (4) 成品率高, 不考虑滴制因素的影响, 成品率可达 98%以上 (5) 干燥过程易于控制, 实时显示滴丸水分	(1) 进风湿度需要控制, 一般不超过 7.5Gg/Kg,

[0027] 为了更好的实现本发明的滴丸最佳用流化干燥设备干燥, -20-100℃干燥1-4小时得干燥滴丸素丸。优选采用梯度升温干燥法, 0~20℃形成流化态, 25℃干燥60分钟, 45℃干燥30分钟, 55℃干燥0~30分钟。

[0028] 本发明所述的滴丸制备方法, 还包括步骤(5)包衣步骤, 该方法是将热熔混合药液, 在滴丸流化状态下, 对滴丸在温度30-65℃进行载药包衣或在滴丸的滴制过程中, 对素丸用包衣液包衣即得包衣滴丸; 包衣液浓度为5-25%, 优选18-20%, 其中所述包衣材料选自: 虫胶、苯二甲酸醋酸纤维素、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯或欧巴代。所述包衣材料与素丸重量比优选为1:50~1:25

[0029] 为了更好实现本发明的滴丸制备方法, 优选步骤(1)前还可以有物料预混步骤, 将药物浸膏或粉末加水后, 于30~80℃搅拌10分钟以上, 得到药物预混料, 保证水分均一。该步骤可以弥补干粉投料的不足。

[0030] 本发明的方法制得的滴丸可以直接包装, 还可以装入胶囊后制成胶囊剂。同时还可增加逐粒胶囊称重, 灌装后胶囊在包装之前进行高速逐粒称重, 剔除可能存在的不合格胶囊。

[0031] 本发明的方法特点在于首次将振动滴制, 空气冷却与流化干燥包衣处理的工艺创造性地结合, 并应用于滴丸制剂及滴丸胶囊制剂。提升了滴丸生产速率及成形质量, 更简化了药品生产工序, 具体如下:

[0032] 1. 将传统滴丸制备(自然/压力滴制+冷却液冷却)改变为振动滴制+空气冷却的工艺, 满足了滴丸制备中对高速滴制、制备滴丸能力(直径2.5mm以下)以及提高载药量的要求, 成倍提高滴丸载药量, 大幅度降低辅料用量和服用剂量。从传统滴制的1-2丸/秒提升到1000-1250丸/秒, 扩大产能; 滴制丸径范围从2-4mm扩大到0.2-4mm滴丸均可滴制, 可生产出

能更好地满足胶囊灌装要求的小型中药滴制滴丸;通过调节振动参数及流化载药包衣,可将传统滴丸的载药量从25%左右提高至50%以上,辅料大幅度减少。

[0033] 2.由于采用低温空气或惰性气体进行冷却,避免传统的采用液体石蜡及硅油等液体冷凝方式的后续残留溶剂处理手续,如后续脱油处理步骤,简化了操作工序,完全无有机溶剂残留,并降低了滴丸制备的成本;

[0034] 3.增加的流化干燥包衣工艺,不仅解决了空气冷却方法制备滴丸在存放过程中,可能出现的粘连及成分析出、挥发油成分降低等问题,还能够减少干燥时间,从4-24小时的干燥时间节省到仅需2小时。使用流化包衣技术,喷射热熔药液进行载药包裹,可进一步提高滴丸载药量。也可使用该工序喷射进行滴丸包衣,以满足不同工艺要求(如缓释包衣,薄膜包衣,包糖衣等)。由于流化处理方式较温和,不仅可确保滴丸水分达到稳定值,也提高了着药及包衣的均匀性,不会出现传统滴丸裂丸和白点现象,同时提高了产品收率。

### 具体实施方式

[0035] 以下通过最佳实施示例,对本发明的工艺进一步加以详细说明。该实例仅用于说明本发明,而对本发明没有限制。

[0036] 实施例1制备复方丹参滴丸

[0037] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-6000辅料2000g。先将PEG-6000加入化料罐中,加热至90℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为50Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-20℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为75度。将制成的粒径为1.0~2.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。其中,滴制过程中滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸粒径均匀度及圆度,还可加入筛丸整粒步骤。

[0038] 实施例2制备丹参滴丸

[0039] 取丹参提取物600g,加水60g,加PEG-6000辅料1500g,放入化料罐中加热至90℃,使其完全融化混合均匀成液体。药液加压输送至滴头,滴制振动频率为20Hz,采用红外加热保温,滴制温度控制在80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-10℃。然后进行流化40℃干燥及载药包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品。

[0040] 实施例3制备藿香正气滴丸

[0041] 取藿香正气浸膏200g。广藿香油1ml,紫苏叶油2ml,聚乙二醇600g,同时加入化料罐中,加热至65-85℃,熔融,混合均匀成液体。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。调节电动振动滴头的振动频率为200Hz,保温室采用电加热夹套保温,温度控制80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-20℃。然后进行流化60℃干燥用15%包衣液包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品。

[0042] 实施例4制备芪参益气滴丸

[0043] 取丹参三七浸膏100g,黄芪浸膏200g,降香挥发油10g,以及PEG-6000辅料900g,先将PEG-6000加入化料罐中,加热至70-80℃,预先熔融;再加入混合均匀的黄芪与丹参三七浸膏,混合,均匀成液体。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。调



节气动振动滴头的振动频率为50Hz,保温室采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-40℃。然后进行流化150℃干燥及载药包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品。

[0044] 实施例5制备穿心莲内酯滴丸

[0045] 取穿心莲内酯400g与PEG-6000辅料800g,PEG-4000辅料800g。先将PEG-6000,PEG-4000加入化料罐中,加热至70-80℃,预先熔融;再加入穿心莲内酯,混合,均匀成液体。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。调节气动振动滴头振动频率为30Hz,保温室采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-20℃。然后进行流化干燥及用25%包衣液衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品。

[0046] 实施例6制备藿香正气滴丸

[0047] 取藿香正气浸膏200g,广藿香油1ml,紫苏叶油2ml,聚乙二醇600g。将藿香正气浸膏、聚乙二醇550g,加入1#化料罐中,加热至65-85℃,熔融,混合均匀成液体;取广藿香油1ml,紫苏叶油2ml,聚乙二醇50g,加入2#化料罐中,加热至65-85℃,熔融,混合均匀成液体。2#罐药液通过双层滴头内层,1#罐药液通入双层滴头外层。药液通过加压方式流入滴头,调节振动滴头的振动频率为200Hz,保温室采用电动热夹套保温,温度控制80℃。液滴通过低温气体进行冷却。冷却气体温度为-40℃,药液滴冷却凝固。然后进行流化干燥及载药包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品。

[0048] 实施例7制备复方丹参滴丸

[0049] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及木糖醇辅料600g。先将辅料加入化料罐中,加热至90℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为50Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制40℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-20℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为75度。将制成的粒径为1.0~2.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品,滴丸直径0.2-1.0mm。

[0050] 实施例8制备穿心莲内酯滴丸

[0051] 取穿心莲内酯400g与淀粉辅料400g。先将淀粉加入化料罐中,加热至70-80℃,预先熔融;再加入穿心莲内酯,混合,均匀成液体。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。调节气动振动滴头振动频率为30Hz,保温室采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-20℃。然后进行流化干燥及载药包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品,滴丸直径0.5-1mm。

[0052] 实施例9制备穿心莲内酯滴丸

[0053] 取穿心莲内酯1200g与羧甲基纤维素辅料400g。先将羧甲基纤维素加入化料罐中,加热至90-100℃,预先熔融;再加入穿心莲内酯,混合,均匀成液体。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。调节气动振动滴头振动频率为30Hz,保温室采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-20℃。然后进行流化干燥及载药包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品,滴丸直径1.5-2mm。

[0054] 实施例10制备复方丹参滴丸

[0055] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-6000、PEG-4000辅料3000g。先将PEG-

6000、4000加入化料罐中,加热至120℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为20Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-80℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为150度。将制成的粒径为0.5~1.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。

[0056] 其中,滴制过程中滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸粒径均匀度及圆度,还可加入筛丸整粒步骤。

[0057] 实施例11制备复方丹参滴丸

[0058] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-1000辅料120g。先将PEG-1000加入化料罐中,加热至40℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节电动振动滴头的振动频率为200Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制40-60℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-100℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,20℃形成流化态,25℃干燥60分钟,45℃干燥30分钟,55℃干燥30分钟干燥温度为60度。将制成的粒径为3.0~4.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。其中,滴制过程中滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸粒径均匀度及圆度,还可加入筛丸整粒步骤。

[0059] 实施例12制备丹参滴丸

[0060] 取丹参提取物600g,加水60g,加PEG-6000辅料600g,放入化料罐中加热至90-100℃,使其完全融化混合均匀成液体。药液加压输送至滴头,滴制振动频率为150Hz,采用红外加热保温,滴制温度控制在80-100℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-140℃。然后进行流化150℃干燥并用18-20%包衣液包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品。

[0061] 实施例13制备复方丹参滴丸

[0062] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-6000、PEG-4000辅料3000g。先将PEG-6000、4000加入化料罐中,加热至120℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,投入均质机中,1000rpm均质混合,时间1min,然后3000rpm均质化料,时间1min,温度60℃,得中间体料液;

[0063] 中间体料液经滴头振动滴制,振动频率为50Hz,滴制压力为0.5Bar,滴头温度70℃,药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度0℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为150度。将制成的粒径为0.2mm的滴丸素丸,进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。

[0064] 实施例14制备复方丹参滴丸

[0065] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-6000辅料1800g。先将PEG-6000加入化料罐中,加热至120℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,投入均质机中,5000rpm均质混合,时间200min,然后10000rpm均质化料,时间100min,温度100℃,得中间体料液;

[0066] 中间体料液经滴头振动滴制,振动频率为300Hz,滴制压力为4.0Bar,滴头温度300℃,药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-300℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包

衣,干燥温度为150度。将制成的粒径为4.0mm的滴丸素丸,进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。

[0067] 实施例15制备复方丹参滴丸

[0068] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-4000辅料2400g。先将PEG-4000加入化料罐中,低速均质3000rpm,混合时间10min,然后高速均质4000rpm,时间5min,温度保持在70~90℃,振动滴制,使振动剪切力作用于流出的液柱,使其形成液滴,所述的滴制振动频率90Hz,滴制压力1.0Bar,滴头温度70℃;冷却气体温度范围为0℃以下,优选冷却温度-60℃,-80℃或-140℃,滴丸直径1.0mm。

[0069] 实施例16制备复方丹参滴丸

[0070] 取丹参三七提取物600g,冰片5g,以及PEG-4000辅料2400g。先将PEG-4000加入化料罐中,低速均质4000rpm,混合时间60min,然后高速均质9000rpm,时间30min,温度保持在90℃,振动滴制,使振动剪切力作用于流出的液柱,使其形成液滴,所述的滴制振动频率200Hz,滴制压力3.0Bar,滴头温度100℃;冷却气体温度范围为0℃以下,优选冷却温度-140℃,滴丸直径2.0mm。

[0071] 实施例17制备复方银杏滴丸

[0072] 取丹参银杏提取物600g,以及PEG-6000辅料2000g。先将PEG-6000加入化料罐中,加热至90℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为50Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-20℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为75度。将制成的粒径为1.0~2.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。

[0073] 其中,滴制过程中滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸粒径均匀度及圆度,还可加入筛丸整粒步骤。

[0074] 实施例18制备银杏滴丸

[0075] 取银杏提取物600g,以及PEG-6000辅料2000g。先将PEG-6000加入化料罐中,加热至90℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为50Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-20℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为75度。将制成的粒径为1.0~2.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终产品。

[0076] 其中,滴制过程中滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸粒径均匀度及圆度,还可加入筛丸整粒步骤。

[0077] 实施例19制备冠心丹参滴丸

[0078] 取丹参三七提取物600g,降香油5g,以及PEG-6000辅料2000g。先将PEG-6000加入化料罐中,加热至90℃,预先熔融,再加入丹参三七提取物,混合均匀成液体。调节气动振动滴头的振动频率为50Hz,滴头采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。采用低温惰性气体冷却,冷却温度-20℃,使滴出的药液冷却成固态滴丸。然后将滴丸进行流化干燥及载药包衣,干燥温度为75度。将制成的粒径为1.0~2.0mm滴丸进行胶囊装填,并通过胶囊检重机完成100%在线检重,然后包装成最终

产品。

[0079] 其中,滴制过程中滴丸成形情况通过频闪照射加目测,可进行实时在线监控及调整;在载药包衣后,为提高滴丸粒径均匀度及圆度,还可加入筛丸整粒步骤。

[0080] 实施例20制备血塞通滴丸

[0081] 取三七总皂苷400g与淀粉辅料400g。先将淀粉加入化料罐中,加热至70-80℃,预先熔融;再加入穿心莲内酯,混合,均匀成液体。药液通过加压方式流入滴头,并从滴头底部滴出到冷却管道内。调节气动振动滴头振动频率为30Hz,保温室采用蒸汽夹套保温,温度控制80℃。采用低温氮气冷却,冷却温度为-20℃。然后进行流化干燥及载药包衣,并通过筛丸及整粒,最后包装成最终产品,滴丸直径0.5-1mm。