

心脑血管颗粒成型工艺优选

汪铜芳^{1,2} 张咏梅² 李姗姗^{1,2} 潘金火^{1,2} 王建春² 陈晓峰² 蒋志涛²

(1 南京中医药大学药学院, 南京, 2100232; 2 张家港市中医医院江苏省企业研究生工作站, 张家港, 215600)

摘要 目的: 优选心脑血管颗粒成型工艺。方法: 运用单因素及正交试验设计, 以颗粒吸湿率、成型率、休止角作为判定依据, 优化辅料种类及用量、润湿剂的浓度, 以确定最佳成型工艺条件。结果: 优选辅料为糊精, 浸膏与辅料用量为 1:1, 90% 乙醇作为润湿剂, 干燥温度为 60 ℃ 进行制备。结论: 此法制备的心脑血管颗粒性质稳定、外观好、吸湿性小、溶化性好, 可用于工业化生产。

关键词 心脑血管颗粒; 成型工艺; 正交设计

Optimization for Formation Process of Xinnaosu Granules

Wang Tongfang^{1,2}, Zhang Yongmei², Li Shanshan^{1,2}, Pan Jinhua^{1,2}, Wang Jianchun², Chen Xiaofeng², Jiang Zhitao²

(1 College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2 Enterprises Graduate Workstation of Jiangsu Province, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, China)

Abstract Objective: To optimize formation technology of Xinnaosu granules. **Methods:** A single factor and orthogonal experiment was designed. The particle moisture absorption rate, the forming rate and the repose angle were taken as judging conditions to optimize the type and dosage of auxiliary materials and the concentration of wetting agent. To determine the optimum molding processes conditions. **Results:** The dextrin was optimized as excipient. Prescription of the clear cream and excipient was set as 1:1 and 90% ethanol was set as wetting agent. The drying temperature was set as 60 degrees centigrade. **Conclusion:** Xinnaosu Granule prepared by this method has stable properties, excellent appearance, few moisture absorption and good dissolubility. This method can be utilized in industrial manufacture.

Key Words Xinnaosu granules; Formation technology; Orthogonal design

中图分类号: R943; R284.2 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.044

“心脑血管”处方来源于我院名老中医的临床经验方, 是在清代名医王清任经典名方“补阳还五汤”的基础上, 通过对处方中各味药的分析, 在中医辨证论治理论指导下衍化而来的, 在临床使用多年, 全方由黄芪、三七、制南星、川芎、红花、丹参等 8 味药组成, 具有益气活血、化痰祛瘀、通经活络之效。

本方在我院原为水煎汤剂, 因其煎煮较繁琐, 且不易保存, 需临用新制, 故选用在汤剂基础上发展起来的颗粒剂为本方剂型。本课题在前期优选出提取工艺、确定采取先乙醇提取再水提取的提取方式, 浓缩干燥后, 拟将该方剂型确定为中药颗粒剂^[1]。本实验通过单因素和正交试验, 以颗粒吸湿率、成型率、休止角作为判定依据, 优化辅料种类、用量、润湿剂浓度, 以确定最佳成型工艺条件。提高该制剂的质量, 保障临床使用安全有效。

1 材料与方法

1.1 仪器 GEX-DH400-BS II 干燥箱(上海跃进医

疗器械厂), AUX220 分析天平(莆田市亚太计量仪器有限公司), 分样筛网(浙江绍兴陶堰文齐筛具厂)。

1.2 药物 黄芪、三七、制南星、川芎、红花、丹参等药材均购自南通三跃中药饮片有限公司, 经张家港市中医医院药剂科余辉副主任中药师鉴定, 药材质量均符合《中华人民共和国药典》2015 年版 1 部项下相关要求。糊精、淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)均购自安徽山河药用辅料有限公司。

1.3 方法

1.3.1 评价指标的确定 参考相关文献^[2-3]以吸湿率、成型率、休止角 3 项为评价指标, 总分为 100 分, 并设置相关权重系数^[4-6], 其中颗粒收率权重占 40 分, 吸湿率、休止角权重各占 30 分。公式如下:

综合评分 = 40 × 颗粒收率值/最大颗粒收率值 + 30 × 最小吸湿值/吸湿性值 + 30 × 最小休止角值/

基金项目: 张家港市中医医院青年自然科学基金项目(编号: zzyq1308)

作者简介: 汪铜芳(1991.06—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 主要从事中药制剂及质量分析研究, E-mail: 913163220@qq.com

通信作者: 蒋志涛(1988.05—), 男, 硕士, 药师, 研究方向: 主要从事中药制剂及质量分析研究, E-mail: 253170992@qq.com

休止角值

1.3.2 干膏粉的制备 按处方比例,取上述药材适量,加 10 倍量乙醇煎煮 2 次,每次煎煮 1 h,合并 2 次煎煮液,浓缩成稠浸膏,再分别用 10 倍量水煎煮 2 次,每次 1 h,合并 2 次煎煮液,浓缩成稠浸膏,合并 2 次稠浸膏,于 80 ℃ 真空干燥成干浸膏,粉碎,过 80 目筛,混匀,即得。

1.3.3 辅料的选择 选择的基础条件为干燥温度 60 ℃、乙醇浓度 80%,浸膏与辅料的比例为 1:1,在此基础条件下,进行辅料的选择。分别使用可溶性淀粉、糊精、HPMC 和 CMC-Na 为辅料制成颗粒,分别对其外观和制粒难易度进行考察,结果见表 1。

表 1 不同辅料制得颗粒的指标检查

辅料	外观	制粒难易度
可溶性淀粉	时间久了易黏连在一起	制粒难,不易过筛
乳糖	时间久了微潮,流动性一般	制粒难,易黏成团
HPMC	颗粒很松散,流动性差	易制粒,颗粒中有少许细粉
糊精	不易黏连,流动性好	易制粒,颗粒均匀
CMC-Na	时间久了易黏连在一起,流动性一般	易制粒,颗粒均匀

由表 1 可以看出各辅料制成的颗粒放置一段时间后的外观变化以及制粒的难易程度,综合 2 项因素,糊精为最优辅料。

1.3.4 成型率^[7] 取适量制备好的颗粒称定重量,先将其过 1 号筛,收集通过 1 号筛的部分,再将其过 5 号筛,收集能通过 1 号筛但未能通过 5 号筛的颗粒,称定颗粒重量。成型率 = 过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量 × 100%。

1.3.5 吸湿性测定^[8-9] 将过饱和的氯化钠溶液置于玻璃干燥器底部,于 25 ℃ 的恒温培养箱内放置 24 h,参照饱和盐溶液的平衡相对湿度表及其配制要求可知,此时干燥容器内的相对湿度为 75%。取各处方颗粒适量,平铺在已恒重的称量瓶底部,厚度约为 3 mm,置于 105 ℃ 干燥箱内干燥至恒重,称定重量,置于上述玻璃干燥器内,将称量瓶瓶盖打开,置于 25 ℃ 恒温培养箱保存,72 h 后再称定重量,计算吸湿率。吸湿率 = (吸湿后颗粒重量-吸湿前颗粒质量)/吸湿前颗粒质量 × 100%。

1.3.6 休止角测定^[10] 使用固定漏斗法计算,把漏斗置于绘图纸上方一定的距离,把物料颗粒缓慢加入到漏斗中,物料颗粒沿漏斗下口自由流出至漏下的物料呈一圆锥体。测量圆锥体的直径,记为 2R,圆锥体的高度记为 H,休止角即为锥体斜面与水平面的夹角 $\alpha = \arctan H/R$,重复测定 6 次,取平

均值。 α 越小,流动性越好。一般认为 α 小于 30°,可以自由流动, $\alpha \leq 40^\circ$ 时可以满足生产过程中的流动性需求。

2 结果

2.1 正交试验设计 根据文献考察结果,可知影响颗粒成型率的因素主要有乙醇浓度、料辅比和干燥温度等^[11]。因此采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行正交试验。见表 2。结果及方差分析见表 3、表 4。

表 2 正交试验因素水平表

水平	因素		
	A(浸膏与辅料的比例)	B(乙醇浓度/%)	C(干燥温度/℃)
1	2:1	70	40
2	1:1	80	50
3	1:2	90	60

表 3 正交试验结果

试验号	A	B	C	D (空白)	成型率 (%)	吸湿率 (%)	休止角 (°)	综合评分 (分)
1	1	1	1	1	70.2	28.6	36.5	70.3
2	1	2	2	2	67.3	27.5	34.2	71.0
3	1	3	3	3	75.1	21.5	31.7	82.0
4	2	1	2	3	86.4	27.5	22.6	89.7
5	2	2	3	1	87.3	19.4	26.5	94.6
6	2	3	1	2	89.6	20.7	24.3	96.0
7	3	1	3	2	78.3	24.9	27.5	83.0
8	3	2	1	3	73.3	28.1	33.9	73.4
9	3	3	2	1	81.6	26.7	23.8	86.7
K1	74.4	81.0	79.9	83.9				70.3
K2	93.4	79.7	82.5	83.3				71.0
K3	81.0	88.2	86.5	81.7				82.0
R	19.0	8.6	6.6	2.2				89.7

表 4 综合评分方差分析

方差因素	离差平方和	自由度	F	F 临界值	显著性
A	558.32	2	73.012	19	*
B	127.487	2	16.672	19	
C	67.127	2	8.778	19	
D	7.647	2	1	19	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

2.2 最佳工艺的确定 由上述直观分析表可知各提取因素对综合得分的影响大小依次为料辅比 > 乙醇浓度 > 干燥温度,由上述方差分析表可知,辅料比例因素有显著影响,乙醇浓度和干燥温度的影响无统计学意义。故最佳工艺确定为 $A_2B_3C_3$,即浸膏与辅料的比例为 1:1,乙醇浓度为 90%,干燥温度为 60 ℃。对此条件进行验证,备适量颗粒,发现此工艺条件下制备的颗粒收率为 90.6%,休止角为 23.2°,吸湿率为 20.4%。验证结果与正交试验的结果基本一致,表明优选后的工艺稳定可靠,可用于工

业大生产。

3 讨论

为了最大限度地将有效成分提取出来,保留处方中各药物的有效成分,发挥各有效成分的综合治疗作用,确保临床疗效,我们采取水提取加乙醇提取的提取方式,前期研究结果表明,水提取加乙醇提取,指标性成分的提取率达到最高,但同时处方的出膏率也会提高,为确保各成分的疗效,将本处方制成颗粒剂。预实验时,选用低体积分数的乙醇和淀粉浆作为润湿剂和黏合剂,结果发现制成的软材黏度太大,过筛困难,故选择 70%、80%、90% 的乙醇作为考察因素。中药浸膏通常黏度较大,易吸潮,不易直接制粒,需加入一定量的辅料,文献报道,颗粒剂常用辅料有可溶性淀粉、糊精、HPMC、CMC-Na 等^[12-13],本研究通过单因素试验对以上几种辅料进行了考察,综合颗粒外观及制粒难易程度,最终选择糊精作为本方辅料。为扩大本处方的适用人群,因此将本方制成无糖颗粒剂,生产过程中没有添加糖和其他矫味剂,处方口感较好。本研究从颗粒成型率、休止角和吸湿率 3 个方面综合评价颗粒成型工艺^[14-15],采用加权法考察各因素对成型率的影响,考察指标较全面,优化后的工艺简便、易行,可用于该颗粒剂工业上批量生产。

参考文献

[1] 任荣,金津,王彦,等. 正交试验优选复方红藤颗粒的制备工艺及质量标准研究[J]. 中国药房,2014,25(47):4444-4447.

- [2] 谭莹,邱丽颖,茅海亚,等. “益元抑瘤汤”颗粒剂的成型工艺研究[J]. 中成药,2013,35(9):2050-2053.
- [3] 张健伟,刘力,徐德生. 复方鹿角颗粒的成型工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):15-17.
- [4] 王洪军,肖晏婴,黄德红,等. 益气固肺颗粒成型工艺优选[J]. 湖北中医杂志,2015,37(8):59-60.
- [5] 谢岱,易艳东,马威. 归芪补肾颗粒成型工艺及其质量控制[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(21):1928-1934.
- [6] 郭志烨,杨明,韩丽,等. 乌芍止痒颗粒成型工艺[J]. 中成药,2015,37(9):1942-1946.
- [7] 王勇. 祛白颗粒成型工艺优选[J]. 湖北中医杂志,2015,37(7):69-70.
- [8] 王丽,高家荣,韩燕全,等. 养肝益水颗粒成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(1):32-35.
- [9] 王勇. 祛白颗粒成型工艺优选[J]. 湖北中医杂志,2015,37(7):69.
- [10] 陈梓贤,李建利,罗悦,等. 痛风颗粒剂的成型工艺优选[J]. 中药与临床,2014,5(6):24-26.
- [11] 尚雅文,龚慕辛,翟永松,等. 星点设计一效应面法优选糖肾宁颗粒的成型工艺[J]. 2015,21(16):14-18.
- [12] 袁天荣,赵雪梅,董琼,等. 芪丹颗粒成型工艺的研究[J]. 现代中药研究与实践,2014,28(1):50.
- [13] 夏崇才,周芙琼,顾宁,等. 冠心 V 号颗粒制备工艺优选[J]. 安徽医药,2015,19(6):1051-1054.
- [14] 侯世祥. 现代中药制剂设计理论与实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:461-462.
- [15] 汪海斌,吴电彩,马玲,等. 正交试验研究枇杷清肺颗粒的醇提工艺[J]. 2015,19(2):222-224.

(2015-12-10 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 410 页)

- [2] 严婷,黄方威,王金钱,等. 不同厂家复方丹参片物质组溶出度研究[J]. 药物评价研究,2013,36(6):442-447.
- [3] 魏农农,王霞,苏敏. 药物溶出度试验方法研究进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(10):1119-1124.
- [4] 陈述,席桂同. 高效液相色谱法测定银花感冒冲剂中绿原酸含量[J]. 世界中医药,2015,10(1):97-99,103.
- [5] 郭琪,闫艳,王海波,等. HPLC 波长切换法同时测定清热解毒颗粒中 8 个成分的含量[J]. 药物分析杂志,2015,35(9):1601-1605.
- [6] 胡昌勤,潘瑞雪. 溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效

性的研究进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(1):44-51.

- [7] 黄晓燕,丁野,郑金凤,等. 灯盏花素滴丸的溶出度研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(6):82-84.
- [8] 孟戎茜,郝芳芳,董婧婧,等. 穿心莲内酯滴丸溶出度测定方法的研究[J]. 安徽医药,2013,17(5):756-758.
- [9] 郑琴,周欢,钱佳,等. 大川芎脉冲片的制备工艺及体外释药特性研究[J]. 江西中医学院学报,2013,25(2):48-52.
- [10] 翟允耀,操锋,平其能,等. 心脑欣滴丸中盐酸酚的体外溶出度测定[J]. 药学进展,2013,37(2):73-77.

(2016-06-16 收稿 责任编辑:洪志强)