

补肾壮骨颗粒的最佳成型处方筛选

魏玉平 刘俊 姚文莉 田立武 王青

(解放军北京医学高等专科学校 北京 100071)

摘要 以不同辅料与补肾壮骨方提取的稠膏按不同比例配伍制成药粉及颗粒后,以颗粒剂的制剂学参数为指标,筛选出了补肾壮骨颗粒的最佳成型处方组成。并为成型及分装车间控制相对湿度提供了理论依据。

关键词 补肾壮骨颗粒 处方组成 制剂学参数

Selection of the Most Rational Formula of Bushenzhuanggu Granules

Wei Yuping, Liu Jun, Yao Wenli, Tian Liwu, Wang Qing

(Beijing Medical College of PLA)

Abstract: Pharmaceutics parameters of Bushenzhuanggu granules were used as experimental endpoints to select a best formulation of this granules preparation, including selection of different vehicles and of ratio between the vehicle vs. the extract. Theoretical basis for humidity control in manufacture of the best formula was also provided.

Key words: Bushen zhuanggu granules, formula component, pharmaceutics parameter

补肾壮骨颗粒是根据临床经验方研制而成,该方在防治骨质疏松症方面有独特的疗效。通过初步成型试验发现按提取工艺制得的稠膏粘性很强,加之成型时还要加入粘性极强的胶类药物,直接加入可溶性淀粉作辅料,用95%的乙醇作润湿剂成型困难。经反复试验,将可溶性淀粉与稠膏拌匀、烘干、粉碎成100目细粉,用85%的乙醇作润湿剂可以成型,但存在辅料用量大、成型工艺不稳定、成品颗粒吸湿性强等缺点。为了降低稠膏粘性,减弱成品颗粒的吸湿性,获得稳定、可靠、易行的成型工艺和优质颗粒,根据文献^[1~3]介绍和初步预试我们选择了可溶性淀粉、微晶纤维素、糊精作辅料,以不同辅料与稠膏按不同比例配伍设计了六个处方组成,以吸湿性、

辅料用量、制剂用乙醇浓度、粒径分布、临界相对湿度等颗粒剂的制剂学参数为指标,对各处方进行了筛选,得到了最佳成型处方组成。

1 仪器与材料

仪器 DBZ型电热鼓风恒温干燥箱(成都电烘箱厂制造);电热恒温培养箱(HHB-360型,上海跃进医疗器械厂);电光天平(上海天平仪器厂);标准检验筛(社浦正阳纱筛厂)。

材料 补肾壮骨稠膏(自制);微晶纤维素(进口分装、上海化学试剂站分装厂);可溶性淀粉(成都宏博有限公司);糊精(中国彭县军乐化工厂)。

2 处方筛选

2.1 处方设计 在进行成型工艺研究时,通过预试,一个处方量的稠膏加10g淀粉后,用

85%的乙醇制粒方可成型,但辅料用量太大。文献报道^[1]微晶纤维素可以大幅度地降低强吸湿性中药浸膏粉及颗粒的吸湿性。我们发现该物质能够降低本处方稠膏的粘性,为了降低辅料用量,提高成品颗粒的质量,在预试验的基础上,将不同辅料以不同比例与1个处方量的稠膏(相对密度为1.33,70℃)配伍,得到6个处方,见表1。

表1 成型处方组成

处方号	稠膏	微晶纤维素(g)	可溶性淀粉(g)	糊精(g)
1	1	10	0	0
2	1	0	10	0
3	1	2	8	0
4	1	2	6	0
5	1	1	4	0
6	1	1	3	1

2.2 各处方药物细粉的制备 按表1称取稠膏与辅料,拌匀,使成小碎块,60℃鼓风烘干,粉碎成100目细粉,制得各处方的药物细粉。

2.3 各处方药物细粉的吸湿百分率测定^[2]

将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入25℃恒温培养箱内24h,此时干燥器内相对湿度为75%。在以恒重的扁称量瓶(不要瓶盖)底部放入厚约2mm的药粉,准确称重后置于底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内,于25℃恒温保存,定量称重,计算吸湿百分率

$$\text{吸湿百分率} = \frac{\text{吸湿后药粉重量} - \text{吸湿前药粉重量}}{\text{吸湿前药粉重量}} \times 100\%$$

以各处方药粉的吸湿百分率为纵坐标,时间为横坐标作图,得到各处方药物细粉的吸湿速图,见图1,各处方药物细粉在不同吸湿时间的吸湿百分率见表2。

表2 各处方药物细粉在不同吸湿时间的吸湿百分率

处方号	吸湿百分率(%)		
	4h	8h	20h
1	0.13	0.15	0.26
2	0.21	0.33	0.45
3	0.18	0.25	0.40
4	0.16	0.19	0.29
5	0.14	0.21	0.35
6	0.19	0.28	0.45

由表2及图1可知,不同辅料以不同比例

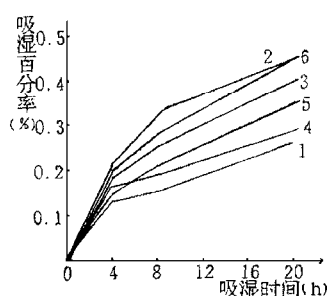


图1 各处方药物细粉的吸湿速度图

与一个处方量的稠膏配伍后制得的药粉吸湿性不同,6个处方药粉的吸湿顺序为:1 < 4 < 5 < 3 < 6 < 2,药物的吸湿性越大,其稳定性

就越差,应降低药物的吸湿性,兼顾辅料用量及生产成本。处方1的组成不符合大生产的实际要求,其辅料用量大且价格较贵。处方4和处方5较优,其吸湿性较弱,且辅料用量少,在一定程度上降低了服用剂量和生产成本。

2.4 各处方药物细粉的制粒状况考察 将各处方药物细粉加乙醇制软材,挤压过12目筛制粒,60℃鼓风烘干,再过12目筛整粒。以制粒用乙醇浓度、颗粒性状、颗粒合格率为指标,对各处方进行评判。根据经验确定乙醇浓度(A)、颗粒性状(B)、颗粒合格率(C)的权重系数分别为0.3,0.3,0.4,将3项指标的最好结果均定为100分,则综合评分(E=0.3×(160-A)+0.3×B÷4×100+0.4×C÷95.23×100,B为“+”数口),评判结果见表3。

由表3可知处方4、5、3较优,结合辅料用量,处方3所用辅料较处方4、处方5均多,处方4和处方5较优。

2.5 各处方药物所制颗粒的粒径分布考察 颗粒的粒径分布越窄,表明颗粒越均匀^[1]。为了更加客观地评价各处方药物所制颗粒的均匀性,对其粒径分布进行测定。

表3 不同处方药物细粉制粒状况评分表

处方号	试验结果			综合评分 E
	A(%)	B	C(%)	
1	60	+++	91.09	90.76
2	85	+++	90.91	83.18
3	60	+++	92.72	98.95
4	60	+++	95.23	100.00
5	60	+++	94.92	99.87
6	60	+++	89.67	90.16

注:颗粒色泽一致、无粘连、感观疏松、细粉稍多+++
颗粒色泽一致、无粘连、感观疏松、颗粒均匀++
颗粒色泽一致、无粘连、感观坚硬、颗粒均匀+

方法^[1]:取样10克,置一套附振荡器的药典筛内,振荡35min,以每一个筛的筛孔孔径为一单元,算出每个单元中颗粒占总颗粒的重量百分率(m%),结果见表4。

表4 各处方颗粒的粒径分布表(n=3)

处方号	各粒径中颗粒的重量百分率					
	150~180	180~250	250~355	355~850	850~2000	>2000
1	4.05	5.07	18.34	40.27	32.15	0.12
2	1.06	5.88	2.66	40.12	48.13	2.15
3	1.46	3.72	3.32	44.23	45.17	2.10
4	0.00	2.77	2.00	43.10	50.13	2.00
5	1.00	2.02	1.68	53.11	40.13	2.06
6	5.21	3.79	5.41	40.32	44.21	1.33

注:粒径单位为 μm

由表4可以看出处方4的颗粒粒径分布最窄,处方5次之。也就是说处方4和处方5的颗粒均匀性优于其他处方的颗粒。

综合前面各项指标结果,处方4和处方5的组成较好,为了进一步做出选择,进行2处方颗粒的临界相对湿度测定。

2.6 临界相对湿度测定 方法^[2]干燥颗粒装入已干燥至恒重的扁称量瓶内(不要瓶盖),其厚度不超过5mm,准确称重,分装置入盛有浓度硫酸或不同盐的饱和溶液的玻璃干燥器内,于25℃恒温放置72h后准确称重,计算吸湿百分率,结果见表5。以吸湿百分率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,得到吸湿平衡曲线,见图2。再作该曲线的两条切线,两切线的交点的横坐标即为其临界相对湿度(CRH)。从图2可以得到处方4及处方5颗粒的临界相对湿度分别为 $CRH_4 = 65\%$, $CRH_5 = 64\%$, 2者相近,表明4号及5号处方颗粒的吸湿性相似。结论:以上实验表明处方4的各项指标结果均优于处方5,但是处方5的辅料用量少,有利于降低服用剂量和生产成本。在保证成型工艺稳定可控和成品颗粒质量的前提下,处方5应是最佳成型处方,其成型及分装车间的湿度应控制在64%以下,以防止颗粒吸湿影响颗粒质量和分装。

表5 4号及5号处方颗粒72h的吸湿百分率

相对湿度	相对吸湿百分率						
	54% H ₂ SO ₄	44% H ₂ SO ₄	NaBr	NaCl	KCl	KNO ₃	KCrO ₄
处方4	0.121	0.123	0.521	1.69	2.53	3.54	5.83
处方5	0.126	0.215	0.641	1.82	3.27	4.78	6.24

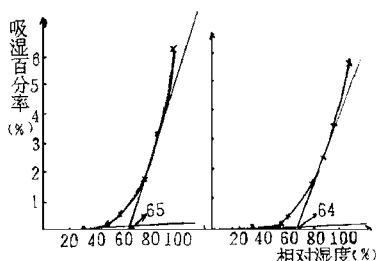


图2 处方4、5吸湿平衡曲线图

3 讨论

3.1 微晶纤维素可大幅度降低中药稠膏的粘性,克服粘性强的制粒困难,减弱成品颗粒的吸湿性,增加药品的稳定性。由于其本身有一定的吸水作用,即使润湿剂稍有过量,或所用浓度略有降低,仍能得到较均匀的颗粒,这对增加成型工艺的稳定性具有重要意义。

3.2 测定颗粒剂的临界相对湿度,不仅可以使我们了解成品颗粒的吸湿性,还能够指导我们控制生产车间的相对湿度,以免颗粒吸湿影响其质量。

参考文献

- 1 陆彬. 中药颗粒剂处方组成的探讨. 华西药学期刊, 1995, 10(4): 229
- 2 周华, 周莉玲. 东方病毒清胶囊的制剂工艺研究. 中成药, 1995, 17(8): 8
- 3 李铜玲, 贾玉蓉, 魏波. 不同辅料对中药冲剂吸湿性的影响. 华西药学期刊, 1993, 8(2): 8

(收稿: 1997-02-03)