

培元颗粒的处方与制备工艺考察

桂双英, 李宛蓉, 黄依鸣, 王键*

(安徽中医药大学, 新安医学教育部重点实验室, 安徽省“115”新安医药研究与
开发创新团队, 安徽省中医药科学院 药物制剂研究所, 合肥 230012)

[摘要] **目的:**优选培元颗粒的处方与成型工艺,为该方的研究与开发提供参考。**方法:**采用单因素试验法,以颗粒成型性、吸湿性、流动性为评价指标,优选培元颗粒的处方组成和成型工艺参数,并对培元颗粒的水分、流动性、堆密度等参数进行测定。**结果:**培元颗粒的最佳处方与成型工艺为干膏粉-糊精-可溶性淀粉(5:3:3),以90%乙醇为润湿剂,湿法制粒,60℃干燥1h。收率、水分、休止角、堆密度及临界相对湿度分别为95.78%,5.08%,30.73度,0.526 g·mL⁻¹,70%。**结论:**优选的培元颗粒处方与成型工艺合理、可行,颗粒剂的水分、流动性、堆密度均符合2010年版《中国药典》的规定。

[关键词] 培元颗粒; 处方; 制备工艺; 吸湿性; 流动性; 临界相对湿度

[中图分类号] R283.6;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0031-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2015220031

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151022.1400.022.html>

[网络出版时间] 2015-10-22 14:00

Investigation of Formulation and Preparation Process of Peiyuan Granules GUI Shuang-ying, LI Wan-rong, HUANG Yi-ming, WANG Jian* (*Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Anhui “115” Innovation Team of Research and Development of Xin’an Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Xin’an Medicine, Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China*)

[Abstract] **Objective:** To optimize formulation and preparation process of Peiyuan granules which will provide scientific references for clinical development of Peiyuan granules. **Method:** Single factor tests were performed to choose formulation and preparation process, with formability, hygroscopicity and fluidity as indexes. Moisture content, fluidity, bulk density and critical relative humidity of Peiyuan granules were inspected. **Result:** Optimum process conditions of Peiyuan granules were as follows: dry extract powder-dextrin-soluble starch (5:3:3), wetting agent of 90% ethanol, wet granulation dried at 60℃ for 1 h. Yield, moisture content, angle of repose, bulk density and critical relative humidity were 95.78%, 5.08%, 30.73°, 0.526 g·mL⁻¹, 70%. **Conclusion:** This formation process is reasonable and feasible. Moisture content, fluidity and bulk density of Peiyuan granules are up to requirements of the 2010 edition of *Chinese Pharmacopoeia*.

[Key words] Peiyuan granules; formulation; preparation process; hygroscopicity; fluidity; critical relative humidity

培元方是根据新安医学家汪机“培本固元”的理论指导^[1-2],在孙一奎“壮元汤”的基础上加减而成的临床经验方^[3],由人参、黄芪、大枣等共6味中药组成,主要活性成分为皂苷类、多糖类等,具有固

本培元、温阳益气之功效。方中人参为君药,黄芪、白术为臣药,共奏益气固本之效;淫羊藿、肉桂具有温阳之效,大枣调和诸药。本方临床上以汤剂应用,但汤剂需要临时煎煮,使用不方便,而颗粒剂携带方

[收稿日期] 20150820(002)

[基金项目] 国家科技部“十二五”科技支撑计划项目(2012BA126B03)

[第一作者] 桂双英,教授,从事中药制剂技术与新制剂研究,Tel:13856002612,E-mail:guishy0520@126.com

[通讯作者] *王键,教授,从事中医基础与临床研究,E-mail:wangjian6301@163.com

便,稳定性好,因此拟开发成颗粒剂。课题组前期研究发现,本方提取物干膏粉吸湿性强、易结块、流动性差。本实验采用单因素试验对颗粒剂的处方和成型工艺进行筛选,为培元方的进一步开发提供实验依据。

1 材料

CP225D 型 1/10 万电子天平(德国赛多利斯), DNP-9052 型电热恒温培养箱(上海市三发科学仪器有限公司), DZF-6050 型真空干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂)。人参、黄芪、大枣等饮片均购自安徽省亳州药材市场,经安徽中医药大学周建理教授鉴定,均符合《中国药典》2010 年版的相关项下要求;可溶性淀粉、糊精、乳糖(安徽山河药用辅料有限公司),葡萄糖(天津市博迪化工有限公司),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制粒方法选择 分别考察湿法制粒、干法制粒及喷雾制粒,但因本方提取物易吸湿,且黏稠性强,喷雾制粒不易成型;而干法制粒制得的颗粒成型率低,粉末较多。采用干膏粉与辅料混合后,加入润湿剂湿法制粒,颗粒成型率高,颗粒性状好。故采用干膏粉湿法制粒。

2.2 干浸膏粉的制备 取处方量药材,共 52 g,按前期优选的工艺提取^[4],即加 12 倍量水提取 3 次,每次 1 h,合并提取液,90 °C 减压浓缩至相对密度 1.11 ~ 1.15(80 °C)的稠浸膏,70 °C 真空干燥,粉碎过 80 目筛,得干浸膏粉,置干燥器中备用。

2.3 稀释剂的选择^[5-7] 颗粒剂常用的稀释剂有糖粉、糊精、乳糖等,以颗粒成型性、吸湿性、流动性为指标,综合考察不同稀释剂对颗粒成型与质量的影响,确定最佳稀释剂。分别以糖粉、糊精、乳糖、可溶性淀粉为稀释剂,与干浸膏粉按照 1:1 混匀,以 90% 乙醇为润湿剂,制软材,过 14 目筛制粒,60 °C 烘干制得颗粒剂。

2.3.1 颗粒成型性考察 将制得的颗粒依次通过一号筛和五号筛,收集通过一号筛而不能通过五号筛的颗粒,称定质量,记为 W,辅料与浸膏的总质量记为 S,按成型率 = $W/S \times 100\%$ 计算,结果见表 1。

2.3.2 颗粒吸湿性考察^[8] 将放有过饱和氯化钠溶液的干燥器置于相对湿度 75%,温度 25 °C 的恒温培养箱中,放置 24 h。向干燥称量瓶中分别放入厚度 2 mm 的 4 组颗粒后精密称定,将瓶盖打开置于干燥器中 25 °C 恒温保存。分别于 6,12,24,48,96 h 称定质量,按 $(W_{吸湿后} - W_{吸湿前})/W_{吸湿前} \times 100\%$

表 1 不同稀释剂所制培元颗粒的外观与成型率

Table 1 Appearance and molding rate of Peiyuan granules with different diluent

处方组成	成型率 /%	外观
干膏 + 乳糖	96.80	颗粒易粘连,成型率良好,大小不均,深褐色
干膏 + 糊精	90.77	颗粒大小均匀,细粉较多,浅褐色
干膏 + 糖粉	95.83	颗粒易粘连,成型性良好,大小不均,深褐色
干膏 + 可溶性淀粉	97.98	颗粒大小较均匀,成型性良好,浅褐色

计算吸湿率,以时间为横坐标,吸湿率为纵坐标,绘制吸湿曲线图,见图 1。结果发现不同辅料制得的颗粒吸湿性不同,吸湿率排序为乳糖组 < 糊精组 < 可溶性淀粉组 < 糖粉组。乳糖组、糊精组的抗吸湿效果好,但乳糖组与糖粉组吸湿后均易结块且颜色较深;而糊精组与可溶性淀粉组吸湿后都可维持其颗粒状、不易结块且颜色较浅。

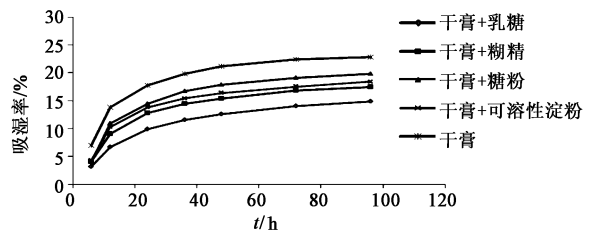


图 1 不同稀释剂制备培元颗粒的吸湿率曲线

Fig. 1 Hygroscopic rate curves of Peiyuan granules with different diluent

2.3.3 颗粒流动性考察 采用固定漏斗法测定颗粒的休止角。将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处,小心地将颗粒沿漏斗壁倒入最上的漏斗中直到坐标纸上形成的颗粒圆锥体尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的直径(2R),按 $\text{tg}\alpha = H/R$ 计算休止角。结果糖粉、糊精、乳糖、可溶性淀粉组的休止角分别为 30.69, 29.75, 30.84, 28.38 度,结果表明 4 组颗粒的流动性均良好。可溶性淀粉制成的颗粒成型性、流动性最好,乳糖制成的颗粒成型性与抗吸湿性均较好。但是由乳糖组与糖粉组制成的颗粒易粘连、结块、颜色较深。糊精制成的颗粒流动性较好,颗粒颜色较浅。故选择糊精与可溶性淀粉混合作为稀释剂。

2.3.4 糊精与可溶性淀粉比例考察 将糊精与可溶性淀粉分别按 1:2, 1:1, 2:1 配比,依优选的条件制备颗粒,分别测定成型率、休止角和 24 h 吸湿率,

见表 2。结果表明糊精-可溶性淀粉(1:1)制粒时,吸湿率与成型率最好,休止角较好。

表 2 培元颗粒中稀释剂比例考察

Table 2 Investigation on proportion of diluents in Peiyuan granules

糊精-可溶性淀粉	休止角/度	24 h 吸湿率/%	成型率/%
1:2	27.91	10.73	95.33
1:1	28.05	9.27	97.38
2:1	29.34	12.78	96.65

2.4 干膏粉与稀释剂比例的优选 将浸膏与混合稀释剂分别按照 1:1,1:1.2,1:1.4 配比制粒,分别测定成型率、休止角和 24 h 吸湿率,见表 3。结果表明浸膏-稀释剂(1:1.2)制颗粒时,各评价指标均为最好。

表 3 培元颗粒中浸膏与混合稀释剂比例考察

Table 3 Investigation on proportion between extract and mixed diluents in Peiyuan granules

干膏-(糊精与可溶性淀粉)	休止角/度	24 h 吸湿率/%	成型率/%
1:1	28.11	10.02	97.08
1:1.2	27.05	9.15	97.76
1:1.4	28.34	9.16	97.01

2.5 润湿剂筛选 在预试验中,以水为润湿剂制软材时,黏性过大、难以过筛,故选择乙醇为润湿剂,并对乙醇体积分数进行考察。将干浸膏粉与可溶性淀粉按(1:1.2)混匀,分别加入不同体积分数乙醇,制软材,过 14 目筛制粒,60℃烘干,见表 4。结果表明 70% 乙醇为润湿剂时黏性大,易成条;80% 乙醇为润湿剂时易成条状颗粒;90% 乙醇为润湿剂时制得的颗粒剂成型率高、颗粒大小均匀;95% 乙醇为润湿剂时颗粒成型率较低、细粉量高;故选用 90% 乙醇为润湿剂。

表 4 培元颗粒的质量检查(n=5)

Table 4 Quality inspection of Peiyuan granules (n=5)

批号	水分/%	休止角/度	堆密度/g·mL ⁻¹
150405	5.08	30.80	0.519 4
150408	4.99	31.45	0.527 4
150411	5.16	29.94	0.531 8

2.6 验证试验 综上所述,培元颗粒的最佳处方工艺为干膏粉-糊精-可溶性淀粉(5:3:3),以 90% 乙醇为润湿剂,湿法制粒,60℃干燥 1 h。取干膏粉 100 g,共 3 份,按最佳处方工艺制备 3 批培元颗粒,结果收率分别为 95.36%,97.12%,94.87%,表明该处方工艺稳定可行。分别检测 3 批培元颗粒的水分、休止角和堆密度,结果见表 4。

2.7 临界相对湿度的测定 配制 7 种饱和盐溶液

(MgCl₂,K₂CO₃,NaBr,KI,NaCl,KCl,K₂CrO₇),将盛有不同饱和盐溶液的烧杯置玻璃干燥器底部,干燥器密闭,置 25℃恒温箱中保存 48 h,使干燥器内形成不同的相对湿度环境。精密称取干燥至恒重的培元颗粒 7 份置扁形称量瓶中,每份 1.5 g,分别放入 7 种盛有饱和盐溶液的干燥器中,25℃放置 48 h 后精密称定,计算吸湿率,绘制吸湿曲线,计算临界相对湿度(CRH)。结果培元颗粒的临界相对湿度 70%。提示在颗粒剂制备和贮存过程中,环境湿度应控制在 70% 以下,以避免该颗粒吸湿。

3 讨论

中药提取物往往吸湿性强,因此稀释剂、润湿剂的选择是湿法制粒的关键。本方提取物中含有多糖等水溶性成分,在稀释剂选择时,首先考察单独使用乳糖、糊精、可溶性淀粉和糖粉,结果 4 种辅料均可降低干膏粉的吸湿性;其中乳糖抗湿性最佳,其次是糊精、可溶性淀粉,糖粉较易吸湿。但制备的颗粒进一步放置后,发现乳糖组颗粒一旦吸湿,其颗粒容易粘连、结块,且颜色较深,综合考虑成本及颗粒性质,本文选择以可溶性淀粉与糊精配伍使用。结果表明以糊精-可溶性淀粉(1:1)为稀释剂,干膏-稀释剂(1:1.2)时,制粒效果最佳。制药环境和贮存环境的相对适度直接影响颗粒剂的制备过程和质量稳定性。培元颗粒的 CRH 70%,故建议在工业化生产及贮存时,环境相对湿度应控制在 <70%。

[参考文献]

[1] 张倩,牛淑平.新安医家汪机、孙一奎“固本培元”学术流派研究[J].中医学报,2012,27(6):697-699.

[2] 王键,黄辉,蒋宏杰.新安固本培元派扶阳理论与临床应用研究[J].安徽中医药大学学报,2014,33(1):15-18.

[3] 张倩,牛淑平.孙一奎壮元汤医案选介[J].中医文献杂志,2012(4):35-37.

[4] 李宛蓉,桂双英,王举涛,等.复方培元颗粒的提取工艺研究[J].安徽中医药大学学报,2015,34(4):78-81.

[5] 李茜,蒋宇宁,张刚,等.太芪培元颗粒的成型工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):34-36.

[6] 魏玉平,刘俊,姚文莉,等.补肾壮骨颗粒的最佳成型处方筛选[J].中国实验方剂学杂志,1997,3(6):15-17.

[7] 伍小燕,龚敏阳,孙翠,等.抗复感颗粒的成型工艺研究[J].中国医院药学杂志,2010,30(20):1728-1730.

[8] 曹斌,孙翠,赖其瑞,等.抗复感颗粒的提取工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):6-9.

[责任编辑 刘德文]