

调胃承气颗粒的成型辅料优选

崔园园¹, 熊瑞¹, 陈志敏¹, 张美¹, 李文兵², 胡昌江^{1*}

(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 四川新绿色药业科技发展股份有限公司, 成都 610081)

[摘要] 目的: 筛选调胃承气颗粒的辅料种类及配比, 解决其成型性、溶化性及吸湿性等问题, 为该制剂的临床推广与开发提供参考。方法: 以颗粒的外观、粒度、水分、溶化性、吸湿性等为质量评价指标, 通过单因素试验筛选调胃承气颗粒的辅料品种、配比及用量, 并对成型颗粒进行质量验证和临界相对湿度、休止角考察。结果: 最佳成型辅料为乳糖和甘露醇混合物, 以浸膏-乳糖-甘露醇(1:3:1)配比混合制粒, 制得的颗粒大小均匀, 成型性、溶解性、流动性均好, 且不易吸湿。临界相对湿度69%, 休止角<40度。结论: 优选的辅料可显著地提高该制剂的稳定性, 且工艺科学合理、简便可行。

[关键词] 调胃承气颗粒; 成型工艺; 辅料; 芒硝; 休止角; 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(2016)05-0022-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050022

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160120.1451.010.html>

[网络出版时间] 2016-01-20 14:51

Optimization of Molding Materials for Tiaowei Chengqi Granules

CUI Yuan-yuan¹, XIONG Rui¹, CHEN Zhi-min¹, ZHANG Mei¹, LI Wen-bing², HU Chang-jiang^{1*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Sichuan Neo-Green Pharmaceutical Technology Development Co. Ltd., Chengdu 610081, China)

[Abstract] **Objective:** To screen optimal shaping and matching excipients of Tiaowei Chengqi granules for solving moldability, dissolvability, hygroscopicity and other issues. **Method:** With appearance, particle size, moisture content, dissolvability and hygroscopicity of granules as indexes, single factor tests were adopted to screen kinds, ratio and amounts of excipients, then quality verification, critical relative humidity and angle of repose were investigated. **Result:** Optimum molding materials was mixture of lactose and mannitol, ratio of extract-lactose-mannitol (1:3:1) for granulating, these prepared granules had uniform particle size, good properties and were not easy to moisture absorption. Critical relative humidity was 69% and angle of repose was less than 40°. **Conclusion:** These optimized excipients can significantly improve stability of Tiaowei Chengqi granules, and this molding process is scientific and rational.

[Key words] Tiaowei Chengqi granules; molding process; excipients; Natrii Sulfas; angle of repose; critical relative humidity

调胃承气汤出自《伤寒论》^[1],由大黄(酒洗)、芒硝、炙甘草3味药材组成,作为张仲景“缓下热结”的代表方,主要适用于燥热与糟粕初结,邪热盛而实邪积聚较轻者,临床疗效确切,一直为历代医家所重视。近年来,随着人们生活方式的改变和效率

的生活状态,传统汤剂因存在不易保存、服药量大、服用不方便等问题,已难以满足患者的需求。熊清平等^[2]试将调胃承气汤改为丸剂,以适应临床用药的需要,但丸剂自身存在着作用缓慢、服用剂量大、小儿服用困难等一些特点。颗粒剂是在汤剂基础上经进一

[收稿日期] 20150705(009)

[基金项目] 四川省突破性川产道地药材新品种选育项目(2011NZ0098-12-06)

[第一作者] 崔园园,在读硕士,从事中药炮制与制剂研究, Tel:18380228308, E-mail:1019194407@qq.com

[通讯作者] * 胡昌江,教授,博士生导师,从事中药炮制学研究, Tel:13980980796, E-mail:hhcejj@hotmail.com

步提取、精制而得,既保持了汤剂吸收快、作用迅速的
优点,又克服了汤剂临用时煎煮不便、易霉变等缺点。
本实验在确定了调胃承气汤的提取、浓缩工艺的基础
上,将传统汤剂经现代化制药技术制成具有中间剂型
优点^[3]的颗粒状制剂,通过综合评价不同辅料制得颗
粒的质量,筛选调胃承气颗粒的最佳成型工艺,为该
制剂的临床推广提供参考。

1 材料

TGL-16B 型离心机(上海安亭科学仪器厂),
BS200S 型电子天平(德国 Sartorius),DHG-9240 型
电热鼓风干燥箱(上海将任实验设备有限公司)。
大黄、芒硝、甘草购于四川成都荷花池药材市场,经
成都中医药大学卢先明教授鉴定,大黄为蓼科植物
药用大黄 *Rheum officinale* 的干燥根和根茎;芒硝为
硫酸盐类矿物芒硝族芒硝,经加工精制而成的晶体;
甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥
根和根茎。可溶性淀粉、糊精、乳糖、微晶纤维素及
 β -环糊精(β -CD)(成都市科龙化工试剂厂),甘露醇
(天津市大茂化学试剂厂),均符合药用标准。

2 方法与结果

2.1 调胃承气颗粒的制备 处方为大黄 24 g,芒硝
24 g 和炙甘草 12 g。称取 2 倍处方量的药材,加 8 倍
量水分别浸泡 60 min,煎煮 2 次,每次 30 min,合并煎
液,加入芒硝溶化。提取液减压浓缩至 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,采
用快速离心沉淀法去杂质(转速 $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,时间
10 min),得浸膏。向浸膏中加入一定比例辅料,放
入托盘中,混合均匀,制成软材,1 号筛制粒,55 $^{\circ}\text{C}$
烘箱中干燥 2 h,4 号筛整粒后,55 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中继续干燥
1 h,即得^[4]。

2.2 质量评价^[5]

2.2.1 外观 制得的颗粒应干燥,外观大小均匀、
色泽一致。

2.2.2 粒度 取制得的颗粒,称重,记为 m_1 ,依次
过一号筛和五号筛。收集不能通过一号筛和能通过
五号筛的颗粒和粉末,称重,记为 m_2 。按 $m_2/m_1 \times$
100% 计算粒度。

2.2.3 水分 按 2010 年版《中国药典》一部附录
项下水分测定方法进行测定。

2.3 溶化性 取制得的颗粒 10 g,加热水(80 ~
90 $^{\circ}\text{C}$)200 mL,搅拌,测定颗粒完全溶化的时间。

2.4 吸湿性^[6] 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的
玻璃干燥器放入恒温培养箱中 27 $^{\circ}\text{C}$ 恒温 48 h,此时
干燥器内的相对湿度(RH)68%。在已恒重的称量
瓶底部放入厚约 2 ~ 3 mm 的颗粒,开盖置于五氧化

二磷干燥器中脱湿平衡,准确称重后置于上述过饱
和溶液的干燥器中(将称量瓶盖揭开),于恒温培养
箱中 27 $^{\circ}\text{C}$ 保存,定时 3,6,12,24,48,72 h 精密称
量,样品平行 3 份,计算吸湿率。

2.5 成型工艺的优选

2.5.1 辅料种类筛选 辅料的性质对颗粒的制备
和质量有显著的影响,合适的辅料可使制得的颗粒
大小均匀、成型率高、溶化性好、吸湿率小。可溶性
淀粉、糊精、乳糖、甘露醇、微晶纤维素及 β -CD 为制
粒最常用的几种辅料。取浸膏 6 份,每份 10 g,分别
与几种辅料混匀制粒,测定粒度、水分、溶化性、吸湿
性等,评定颗粒质量,结果见表 1 和图 1。

表 1 调胃承气颗粒单一辅料筛选

Table 1 Selection of single excipient in Tiaowei Chengqi granules

辅料	用量 /g	外观	粒度 /%	水分 /%	溶化性
乳糖	44.41	稍不均匀	3.7	0.47	全溶(<1 min)
环糊精	44.92	不均匀	1.3	12.46	放置有结晶析出
糊精	18.81	细粉多,色深	0.8	6.69	不溶,有沉淀
甘露醇	35.43	均匀	3.6	0.72	全溶(<1 min)
淀粉	17.81	不均匀,色深	23.2	9.10	不溶,有沉淀
微晶纤维素	16.76	不均匀,色深	10.7	3.86	不溶,有沉淀

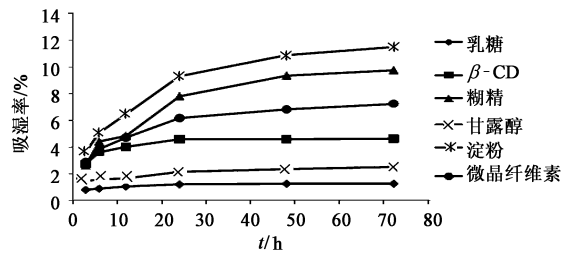


图 1 不同辅料的调胃承气颗粒吸湿曲线

Fig. 1 Moisture absorption curves of Tiaowei Chengqi granules with different excipient

由表 1 可知,只有乳糖和甘露醇 2 种辅料的溶
化性符合要求,且两者的用量、外观、粒度、水分、吸
湿性等测定结果均在合格范围内。由图 1 可知,乳
糖在所有辅料中防潮效果最优。但使用乳糖作辅料
制得的调胃承气颗粒成型性差且辅料用量大,而使
用甘露醇时,所得颗粒大小均匀,成型性最佳。综合
考虑,选用乳糖与甘露醇为混合辅料作为成型辅料。

2.5.2 混合辅料配比的筛选 甘露醇作为辅料的加
入量不宜过高,过高易加剧吸湿^[7],且成本较高。因
此,选择乳糖与甘露醇质量比 1:1,2:1,3:1,4:1,取浸
膏 10 g,共 4 份,混合均匀,制粒。考察不同配比混合
辅料的用量对颗粒剂质量的影响,见表 2 和图 2。结
果表明乳糖-甘露醇(3:1)时,吸湿率最低,即防潮效

果好,且其他各项指标均较好,符合质量要求。

表 2 调胃承气颗粒的混合辅料配比筛选

Table 2 Selection of mixed excipients proportion in Tiaowei Chengqi granules

乳糖-甘露醇	用量/g	外观	粒度/%	水分/%
1:1	38.77	不均匀	13.5	0.68
2:1	36.68	均匀	1.1	0.72
3:1	40.32	均匀	1.1	0.62
4:1	39.59	细粉多	11.4	0.66

注:制备的颗粒剂均在 1 min 内全溶。

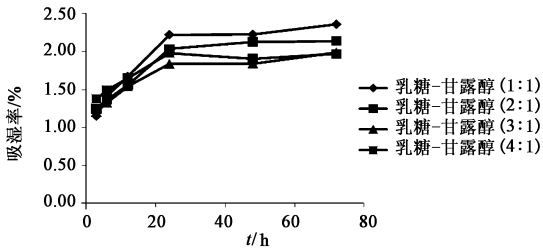


图 2 不同配比混合辅料的调胃承气颗粒吸湿曲线
Fig. 2 Moisture absorption curves of Tiaowei Chengqi granules with different ratio of mixed excipients

2.6 验证试验 为确定辅料工艺参数的稳定性和可行性,取浸膏 3 份,每份 10 g,按最优成型工艺[浸膏-乳糖-甘露醇(1:3:1)]制备颗粒,结果制备的 3 批调胃承气颗粒外观均匀,均可在 1 min 内全溶,其他参数见表 3。说明优选的成型工艺稳定可行。

表 3 调胃承气颗粒质量的验证试验

Table 3 Quality verification test of Tiaowei Chengqi granules

编号	用量/g	粒度/%	水分/%	48 h 吸湿率/%
1	38.89	1.3	0.63	1.75
2	40.57	1.0	0.60	1.88
3	39.94	1.0	0.66	1.83

2.7 临界相对湿度的测定 临界相对湿度作为药物吸湿性指标,可确定药物生产和包装时的环境湿度。按最优工艺制备调胃承气颗粒,将干燥至恒重的颗粒约 0.2 g 置恒重的敞口称量瓶中,精密称量,置盛有不同浓度硫酸和不同盐过饱和溶液的不同相对湿度下^[8]的干燥容器中,48 h 后称量,计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标,图中曲线两端做切线,两切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度,见图 3。结果显示调胃承气颗粒的临界相对湿度 69%,即颗粒的生产、贮存环境湿度应控制在 69% 以内,以减少湿度对颗粒质量的影响。

2.8 休止角的测定 采用固定漏斗法^[9-10]平行测定 3 批调胃承气颗粒的休止角,按 $\text{tg}\alpha = H/R$ 计算平均休止角 $< 40^\circ$,说明制备的颗粒剂可满足生产过

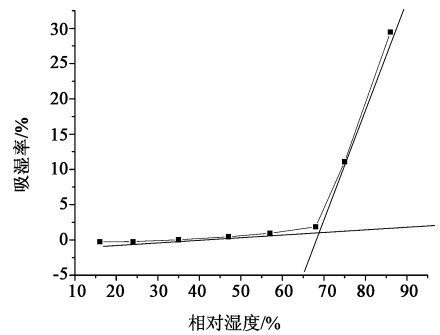


图 3 调胃承气颗粒在不同相对湿度下的吸湿率

Fig. 3 Moisture absorption rate of Tiaowei Chengqi granules under different relative humidity

程中的流动性需求。

3 讨论

本文遵照中医药理论体系,以水为溶媒,在汤剂的基础上提取浓缩制得调胃承气颗粒,完全保留了传统汤剂的成分,基本保持了汤剂的用药特点。实验中为保证制剂性质稳定、便于服用,在单一辅料研究的基础上,进一步考察了混合辅料的配比对颗粒质量的影响,重点解决颗粒的成型性、溶化性及吸湿性等问题,以辅料用量小、产品质量好为原则,最终选择了满足工艺要求并节省生产成本的合适辅料[乳糖-甘露醇(3:1)],为调胃承气颗粒的研制和开发提供实验依据。制备后的颗粒可作为中间剂型进一步制得胶囊剂和片剂,说明本实验可为其进一步开发提供参考。

[参考文献]

- [1] 熊曼琪. 伤寒学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003: 215-240.
- [2] 熊清平,石莹莹,张强华. 调胃承气丸的制备工艺研究[J]. 广东化工,2011,38(9),34-35.
- [3] 罗超,罗越,陈麒同,等. 颗粒剂制备方法的研究进展[J]. 甘肃科技,2014,30(21):140-141.
- [4] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:341-342.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:1064.
- [6] 李小芳,舒予,文怡静,等. 芪连颗粒的吸湿性研究[J]. 中成药,2013,35(12):2746-2749.
- [7] 朱裕林,张兰,彭祥雪,等. 骨疏灵颗粒防潮辅料优选[J]. 中草药,2014,45(14):2005-2008.
- [8] 罗友华,杨辉,黄亦琦. 平脂颗粒的成型处方优选[J]. 中成药,2004,26(9):附5-附6.
- [9] 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.
- [10] 江森,何燕,李冬利,等. 筋菜胶囊的成型工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(13):12-15.

[责任编辑 刘德文]