

5 种常用药用辅料对党参颗粒吸湿性及成型性的影响

高建德, 朱晓玉, 宋开蓉, 刘雄*, 乔婧, 师婷婷
(甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

[摘要] **目的:**研究 5 种常用药用辅料微晶纤维素(MCC),糊精(DE),羧甲基淀粉钠(CMS-Na),可溶性淀粉(ST)和麦芽糊精(MA)对党参颗粒吸湿及其成型性的影响。**方法:**以单一辅料,2 种辅料不同配比混合后分别与党参浸膏按 1:1 混合制粒,通过 Higuch 方程,Weibull 分布和一元二次曲线方程模型拟合党参颗粒的吸湿动力学,并结合成型性和溶化性,筛选制备党参颗粒的最佳处方。**结果:**综合吸湿性和成型性,以党参浸膏-MCC-DE(3:2:1)组合时,党参颗粒均可在 2 min 内全溶,成型率 85.41%,48 h 内平衡吸湿量 6.28%。**结论:**按最优处方所制党参颗粒的阻湿性和成型性均较好,工艺稳定可行,能有效降低党参颗粒的吸湿性。

[关键词] 药用辅料;党参颗粒;浸膏;吸湿性;成型性;平衡吸湿量;微晶纤维素

[中图分类号] R283.6;R942;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0013-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017230013

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1409.028.html>

[网络出版时间] 2017-09-12 14:09

Effect of Five Kinds of Pharmaceutical Excipients on Moisture Absorption and Formability of Codonopsis Radix Granules

GAO Jian-de, ZHU Xiao-yu, SONG Kai-rong, LIU Xiong*, QIAO Jing, SHI Ting-ting
(College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To study on the effect of several medicinal excipients, such as microcrystalline cellulose (MCC), soluble starch (ST), dextrin (DE), maltodextrin (MA) and sodium carboxymethyl starch (CMS-Na), on the moisture absorption and formability of Codonopsis Radix granules. **Method:** A single excipient or two kinds of excipients with different ratio were mixed with Codonopsis Radix extract by 1:1, the moisture absorption kinetics of Codonopsis Radix granules was fitted by Higuch equation, Weibull distribution and unitary quadratic curve equation model, respectively. The best prescription of this granules was evaluated by the moisture absorption, forming and dissolubility. **Result:** Optimum molding materials was mixture of MCC and DE, ratio of Codonopsis Radix extract-MCC-DE was 3:2:1, Codonopsis Radix granules could be totally dissolved in 2 min with forming rate of 85.41%, equilibrium moisture content of this granules within 48 h was 6.28%. **Conclusion:** The optimum process is stable and feasible, it can effectively reduce the hygroscopicity of Codonopsis Radix granules.

[Key words] medicinal excipients; Codonopsis Radix granules; extract; hygroscopicity; formability; equilibrium moisture content; microcrystalline cellulose

党参为桔梗科植物党参、素花党参或川党参的干燥根,具有补中益气、健脾益肺之功效,主治脾肺

[收稿日期] 20170516(007)

[基金项目] 兰州市科技局项目(2014-1-17);甘肃省科技攻关项目(GYC13-05);甘肃省中医药挖掘与创新转化重点实验室开放基金项目(ZYFYZH-KJ-2015-002)

[第一作者] 高建德,博士,副教授,从事中药制剂新技术与新剂型研究,E-mail:13919124704@163.com

[通讯作者] *刘雄,教授,硕士生导师,从事中药有效成分与质量标准研究,Tel:0931-8765391,E-mail:lx@gszy.edu.cn

虚弱、气短心悸、食少便塘、虚喘咳嗽、内热消渴等证^[1]。党参多糖是党参最主要的活性成分,具有增强免疫功能和超氧化物歧化酶的活性、降低丙二醛的含量、抗肿瘤、耐疲劳、清除超氧和羟自由基、促进脾脏造血功能、增强机体免疫力、调节胃收缩及抗溃疡等多重生物学功能^[2]。目前,党参除了作为药材使用外,将其用于保健食品的研制与开发也越来越引起人们的重视^[3]。因此,对党参产品的研究显得很有必要。

中药颗粒剂能有效改善汤剂不易携带、熬药复杂、易霉变等缺点,具有剂量小,服用、携带、贮藏、运输方便,久置不易变质,稳定性更佳等优点,同时大部分的中药颗粒剂已成为制备胶囊剂、片剂等剂型的中间环节。但由于中药提取物普遍具有较强的吸湿性,吸湿后的物料会表现出流动性差、黏性强等不良特点,给颗粒成型研究及其稳定性带来较大的困难。目前,关于中药浸膏及其固体制剂吸湿性的研究虽已有报道^[4-5],但有关党参提取物的吸湿性研究甚少,本实验以党参颗粒为研究对象,拟通过辅料筛选研究分析该制剂的成型性和吸湿性,以期对党参固体制剂及功能性食品的开发提供科学依据。

1 材料

BS110S 型电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],DFA-6020 型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司),766-3 型远红外辐射干燥箱(上海锦屏仪器仪表有限公司通州分公司),CS101-1 型鼓风干燥箱(上海实验仪器总厂)。

微晶纤维素(MCC),糊精(DE)和羧甲基淀粉钠(CMS-Na)均购自天津市光复精细化工研究所;可溶性淀粉(ST,天津市河东区红岩试剂厂),麦芽糊精(MA,天津市巴斯夫化工有限公司);党参购自兰州复兴厚药材有限责任公司,经甘肃中医药大学杜弢教授鉴定为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* 的干燥根,为商品白条党参;试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 党参提取物与颗粒的制备 称取党参药材 2 kg,加 10 倍量水提取 3 次,每次 1 h,合并提取液,浓缩,真空干燥成浸膏,浸膏与辅料按 1:1 的比例混合均匀,以 80% 乙醇为润湿剂制软材,过筛制粒,于 60 °C 烘干,整粒,即得。

2.2 吸湿性数据的采集^[6] 按照 2015 年版《中国药典》附录引湿性实验指导原则,取干燥含盖玻璃称量瓶,置于底部盛有 NaCl 过饱和溶液的干燥器中(将称量瓶盖揭开),于 25 °C 恒温饱和 24 h,精密称

定质量 M_1 ,取 2.1 项下制备的党参颗粒剂适量,平铺于上述称量瓶内,厚度约 2 mm,精密称定质量 M_2 ,将称量瓶敞口与瓶盖一起放于上述恒温恒湿条件下,每隔一定时间精密称定质量,得不同时间点质量 M_n 。按吸湿率 = $(M_n - M_2) / (M_2 - M_1) \times 100\%$ 计算吸湿率。

2.3 成型性考察^[7] 将制备好的党参颗粒先称定质量,先过 1 号筛,再过 5 号筛,收集能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒,称重,按成型率 = 过筛后颗粒的质量/过筛前颗粒的质量 $\times 100\%$ 计算成型率。

2.4 溶化性考察^[8] 称取制得的党参颗粒 10 g,加热水 200 mL,搅拌,记录颗粒全部溶化时的时间。2015 年版《中国药典》(一部)要求颗粒剂应在 5 min 内全部溶化,允许有轻微浑浊。

2.5 单一辅料的筛选

2.5.1 颗粒吸湿率的测定 称取党参浸膏 10 g,分别与 MCC,DE,ST,CMS-Na 和 MA 以质量比 1:1 的比例混匀,按 2.1 项下方法制备党参颗粒,按 2.2 项下方法测定吸湿率,得吸湿曲线,见图 1。结果发现在 0 ~ 180 h,5 种辅料制备的颗粒剂吸湿过程可分为 2 个阶段,0 ~ 25 h 曲线较陡,吸湿速率较快,25 ~ 168 h 曲线上升相对较平缓,各辅料的平衡吸湿量排序为 MCC (9.76%) < ST (10.13%) < DE (11.38%) < MA (11.8%) < CMS-Na (13.85%)。

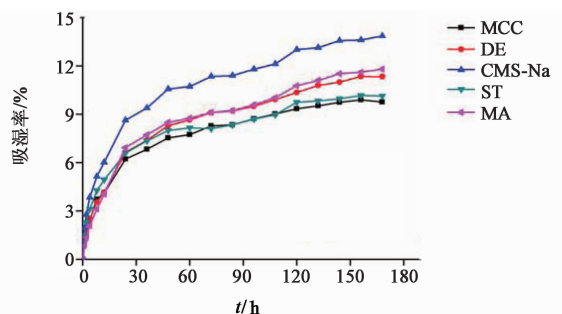


图 1 单一辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿曲线

Fig. 1 Moisture absorption curves of *Codonopsis Radix* granules mixed with single excipient and *Codonopsis Radix* extract

2.5.2 单一辅料与党参浸膏配伍吸湿数据的模型拟合 为全面表征不同辅料下党参颗粒的吸湿特性,科学量化其吸湿过程,选用了 3 种常用于描述中药颗粒的吸湿动力学模型(Higuch 方程,Weibull 分布和一元二次曲线方程模型)对党参颗粒的吸湿数据进行拟合,以相关系数来评价模型的拟合精度。其中 R^2 越接近于 1 表示拟合效果越好,也说明吸湿曲线的适应性越好。拟合的 R^2 结果见表 1。具体

吸湿动力学模型关系分别为 $F = kt^{1/2}$ (Higuch 方程), $\ln[1/(1 - F)] = a \ln t + b$ (Weibull 分布), $F = at^2 + bt + c$ (一元二次曲线方程), 式中 F 为吸湿率, t 为时间, k 为吸湿速率常数, a, b 和 c 均为模型参数。结果发现同种辅料下 3 种吸湿动力学模型拟合的 R^2 均是一元二次曲线方程较大, 说明该模型的拟合精度最高, 对吸湿曲线表现出最好的适应性。

表 1 单一辅料与党参浸膏配伍后颗粒吸湿数据的模型拟合比较
Table 1 Comparison of model fitting of moisture absorption data of Codonopsis Radix granules mixed with single excipient and Codonopsis Radix extract

模型	R^2				
	MCC	DE	ST	CMS-Na	MA
Higuch 方程	0.961 6	0.981 8	0.970 6	0.981 9	0.973 4
Weibull 分布	0.963 8	0.983 4	0.972 7	0.983 8	0.975 3
一元二次曲线方程	0.988 6	0.984 9	0.986 5	0.988 6	0.977 3

2.5.3 单一辅料与浸膏配伍吸湿数据二项回归

表 2 单一辅料与党参浸膏配伍后颗粒吸湿数据的二项式回归分析

Table 2 Binomial regression analysis of moisture absorption data of Codonopsis Radix granules mixed with single excipient and Codonopsis Radix extract

辅料	吸湿方程	吸湿速率方程	吸湿初速度/ $\% \cdot h^{-1}$	吸湿加速度/ $\% \cdot h^{-2}$
MCC	$F = -0.036 7t^2 + 1.293 5t - 1.667 0$	$v = -0.073 4t + 1.293 5$	1.293 5	-0.073 4
DE	$F = -0.035 1t^2 + 1.348 3t - 1.733 4$	$v = -0.070 2t + 1.348 3$	1.348 3	-0.070 2
ST	$F = -0.035 5t^2 + 1.248 5t - 1.021 4$	$v = -0.071 0t + 1.248 5$	1.248 5	-0.071 0
CMS-Na	$F = -0.046 0t^2 + 1.671 0t - 1.630 4$	$v = -0.092 0t + 1.671 0$	1.671 0	-0.092 0
MA	$F = -0.035 2t^2 + 1.390 2t - 2.066 5$	$v = -0.070 4t + 1.390 2$	1.390 2	-0.070 4

2.5.4 单一辅料与党参浸膏配伍的成型性测试

党参颗粒是党参浸膏与适宜的辅料制成的干燥颗粒状制剂, 因此, 辅料的选用是党参颗粒制备不可分割的组成部分, 除可帮助改善党参多糖的稳定性, 还可改善其颗粒成型性。ST, MCC, DE, MA 和 CMS-Na 对党参颗粒的成型性结果见表 3。结果发现 5 种颗粒加水后, 均不足 3 min 便已全部溶解, 溶化性良好。

表 3 单一辅料与党参浸膏配伍后颗粒的成型性测试
Table 3 Evaluation of formability of Codonopsis Radix granules mixed with single excipient and Codonopsis Radix extract

辅料	成型率/ $\%$	外观变化
MCC	84.62	保持颗粒状
DE	82.45	约半数黏结
ST	83.36	约半数黏结
CMS-Na	73.16	少数未黏结
MA	89.00	全部液化

分析 为进一步研究 5 种辅料 (MCC, ST, DE, MA 和 CMS-Na) 对党参颗粒的吸湿影响, 进一步对 5 种辅料吸湿数据进行二项式回归处理, 由吸湿方程 $F = at^2 + bt + c$ 进一步一阶求导得到吸湿速率方程 $v = dF/dt = 2at + b$, 由吸湿速率方程可知, 吸湿速度也是不断变化的。假设吸湿速率方程变化过程为一匀减速过程, 则吸湿加速度则为一确定负值。对上述吸湿速度方程求一阶导得加速度方程 $v' = dv/dt = 2a$, 加速度 v' 为 $2a$, $t = 0$ 时, 吸湿的初始速度 $v_0 = b$ 。对 5 种党参颗粒吸湿曲线二项式进行回归处理, 结果见表 2。

由表 2 可知, 各样品相对应的 v_0 排序为 $ST < MCC < DE < MA < CMS-Na$; 各样品相对应的吸湿加速度排序为 $CMS-Na < MCC < ST < MA < DE$ 。令吸湿速率方程为 $v = dF/dt = 2at + b = 0$, 得各辅料 (MCC, DE, ST, CMS-Na 和 MA) 下吸湿平衡所用时间分别为 17.623, 19.207, 17.585, 18.163, 19.747 h。

2.6 混合辅料的筛选

2.6.1 吸湿率的测定 MCC 是常用辅料, 电镜下为多孔类结晶束和微晶束构成的白色或黄白色粉末, 在药物制备过程中, 由于具有良好的流动性, 低压条件下呈现出良好的可压缩性和成型性, 故常作为固体制剂的填充剂和稀释剂。另外, 根据单一辅料筛选的结果, 如果将党参浸膏制成固体制剂, 选择 MCC 可能有很好的阻湿性和成型性。但单独以 MCC 作为辅料, 可能会造成制剂成本较高, 故进一步将 MCC 分别与 DE, ST, CMS 和 MA 以 1:1 的比例混匀, 再将混合辅料与党参浸膏按 1:1 混合制粒, 考察混合辅料 MCC + DE, MCC + ST, MCC + CMS-Na 和 MCC + MA 对党参颗粒吸湿性的影响, 见图 2。

由图 2 可知, 在 0 ~ 180 h, ST, DE, MA, CMS-Na 分别与 MCC 混合制备的颗粒吸湿过程可分为 3 个阶段, 0 ~ 25 h 曲线较陡, 吸湿速率较快; 25 ~ 75 h 曲线上相对较平缓, 吸湿速率较缓慢; 75 ~ 168 h

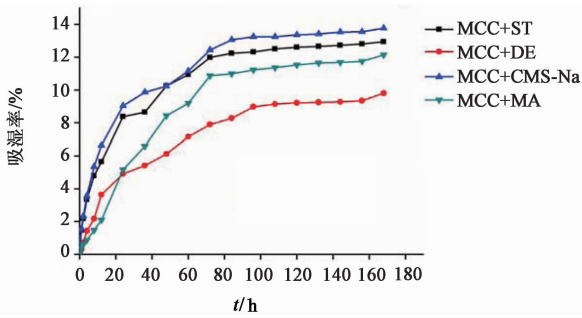


图 2 混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿曲线
Fig. 2 Moisture absorption curves of *Codonopsis Radix* granules mixed with two kinds of excipients and *Codonopsis Radix* extract

曲线趋于和时间轴平行, 整个平衡吸湿量排序为 MCC + DE(9.8%) < MCC + MA(12.13%) < MCC + ST(12.94%) < MCC + CMS-Na(13.76%)。

2.6.2 混合辅料与党参浸膏配伍后吸湿数据的模型拟合 选用吸湿动力学模型(Higuch 方程, Weibull 分布和一元二次曲线方程模型)对 2 种辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿数据进行模拟, 以相关系数来评价模型的拟合精度, 见表 4。结果混合辅料 MCC + DE, MCC + ST, MCC + CMS-Na 和 MCC + MA 吸湿模型均接近一元二次曲线方程, 且 R^2 均 > 0.98。

表 5 混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿数据二项回归分析

Table 5 Binomial regression analysis of moisture absorption data of *Codonopsis Radix* granules mixed with two kinds of excipients and *Codonopsis Radix* extract

辅料	吸湿方程	吸湿速率方程	吸湿初速度/ $\% \cdot h^{-1}$	吸湿加速度/ $\% \cdot h^{-2}$
MCC + ST	$F = -0.056 6t^2 + 1.877 1t - 2.545 8$	$v = -0.113 2t + 1.877 1$	1.877 1	-0.113 2
MCC + DE	$F = -0.031 1t^2 + 1.225 5t - 2.268 7$	$v = -0.062 2t + 1.225 5$	1.225 5	-0.062 2
MCC + CMS-Na	$F = -0.059 6t^2 + 1.973 0t - 2.545 6$	$v = -0.119 2t + 2.545 6$	2.545 6	-0.119 2
MCC + MA	$F = -0.040 5t^2 + 1.615 5t - 3.630 8$	$v = -0.081 0t + 1.615 5$	1.615 5	-0.081 0

2.6.4 成型性测试 按 2.1 项下方法制备党参颗粒, 按 2.3 项下方法测定 2 种辅料混合对党参颗粒成型性的影响, 见表 6。结果发现 2 种辅料混合后与党参浸膏配伍所制颗粒的成型率均 > 83%, 其中 MCC + DE 和 MCC + ST 与党参浸膏配伍制得的颗粒成型率均较单一 DE 和 ST 有所提高; 4 种颗粒加水后溶化性均良好(约 2 min, 全溶)。

表 6 混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒的成型性测试

Table 6 Evaluation of formability of *Codonopsis Radix* granules mixed with two kinds of excipients and *Codonopsis Radix* extract

辅料	成型率/%	外观变化
MCC + DE	84.02	保持颗粒状
MCC + ST	86.37	保持颗粒状
MCC + CMS-Na	83.69	保持颗粒状
MCC + MA	88.69	全部粘连

表 4 混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒吸湿数据的模型拟合比较

Table 4 Comparison of model fitting of moisture absorption data of *Codonopsis Radix* granules mixed with two kinds of excipients and *Codonopsis Radix* extract

模型	R^2			
	MCC + ST	MCC + DE	MCC + CMS-Na	MCC + MA
Higuch 方程	0.967 8	0.954 5	0.962 2	0.973 5
Weibull 分布	0.970 1	0.956 7	0.970 2	0.974 4
一元二次曲线方程	0.987 2	0.982 4	0.990 9	0.987 2

2.6.3 吸湿数据二项回归分析 对 MCC + DE, MCC + ST, MCC + CMS-Na 和 MCC + MA 混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿曲线进行二项式回归处理, 见表 5。结果发现混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿初速度排序为 MCC + DE < MCC + MA < MCC + ST < MCC + CMS-Na; 吸湿加速度排序为 MCC + CMS-Na < MCC + ST < MCC + MA < MCC + DE。令吸湿速率方程 $v = dF/dt = 2at + b = 0$, 得各混合辅料下吸湿平衡所用时间分别为 19.703, 16.582, 21.356, 19.944 h。通过时间对比发现, MCC 和 DE 混合后吸湿开始时速率相对单一辅料减小了。

2.7 辅料用量的筛选 将 MCC 与 DE 分别按质量比 1:0.5, 1:1, 1:1.5 混合, 再分别与党参浸膏粉以 1:1 的比例混合均匀, 按 2.1 项下方法制备党参颗粒, 按 2.2 项下方法测定吸湿率, 按 2.3 项下方法测定成型率, 吸湿曲线见图 3。结果发现在 0 ~ 180 h, 整个平衡吸湿量排序为 MCC-DE(1:0.5) < MCC-DE(1:1) < MCC-DE(1:1.5), 且 MCC-DE(1:0.5) 组合时, 党参颗粒的平衡吸湿率为最低, 成型率及溶化性也较好。

2.8 验证试验 为确定工艺参数的稳定性和可行性, 取党参浸膏 3 份, 每份 15 g, 按最优成型工艺[党参浸膏-MCC-DE(3:2:1)]制备党参颗粒, 结果制备的 3 批党参颗粒外观均匀, 成型率分别为 86.43%, 84.59%, 85.21%, 均可在 2 min 内全溶, 48 h 平衡

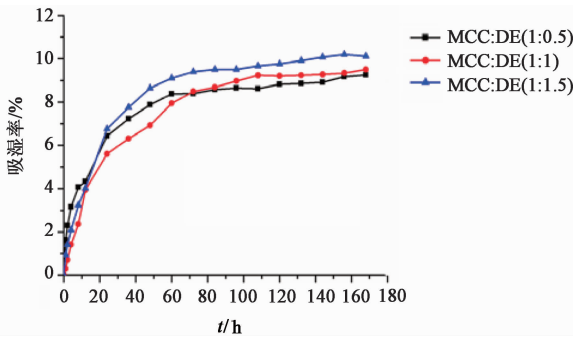


图 3 不同比例的混合辅料与党参浸膏配伍后颗粒的吸湿曲线
Fig. 3 Moisture absorption curves of Codonopsis Radix granules mixed with two kinds of excipients in different ratio and Codonopsis Radix extract

吸湿率分别为 6.13%、6.42%、6.28%。说明优选的成型工艺稳定可行。

3 讨论

党参是一味经典的补气中药,目前,除作为药材使用外,用于保健食品的研制与开发也越来越引起人们的重视,但党参浸膏粉由于含有大量多糖、皂苷等成分而表现出很强的吸湿性,导致生产过程中制剂外观颜色变深、生产时颗粒流动性降低、黏冲等问题,严重影响了该药材固体制剂的制备。因此,深入研究党参浸膏吸湿性并找出其吸湿规律,对其制剂生产过程中的质量控制具有重要意义。

尽管中药提取物的吸湿性研究已有相关文献报道,但通常是以吸湿时间曲线、吸湿等温曲线、平衡吸湿量和临界相对湿度作为判断指标,且这 4 种指标各有其表征上的不足^[9-10]。单纯的吸湿曲线缺乏数据分析,无法客观地比较吸湿能力。临界相对湿度一般只能用来限制提取物生产或储存时的湿度范围,不能直接表征提取物的吸湿能力。本实验采用

3 种不同的数据模型拟合,根据党参浸膏与常用几种药用辅料配伍后颗粒吸湿时间曲线数据及颗粒成型性,优选了适合党参颗粒的数学模型,得出了能直观表征各辅料下颗粒吸湿能力的特性参数及最佳处方[党参浸膏-MCC-DE(3:2:1)],为党参固体制剂的临床推广与开发提供实验依据和理论支持。

[参考文献]

- [1] 李启艳,胡德福,张雪梅,等. 党参多糖提取纯化工艺优化及其组成研究[J]. 中草药,2016,47(15):2663-2667.
- [2] 许爱霞,张振明,葛斌,等. 党参多糖抗衰老作用机制的实验研究[J]. 中国现代应用药学,2006,23(8):729-731.
- [3] 张驰,朱玉昌,周大寨. 板党多糖酶法提取研究[J]. 食品科学,2008,29(11):308-311.
- [4] 张芳,韩丽,张定堃,等. 乳糖微粉研磨改性降低白芷提取物吸湿性的工艺筛选及机制探究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(3):6-9.
- [5] 王洁,赵国巍,廖正根,等. 肿节风混合粉的粉体学基本性质与吸湿性的相关性研究[J]. 中草药,2017,45(2):188-192.
- [6] 李小芳,何倩灵,耿桂香,等. 防潮辅料对黄芪多糖吸湿性的影响[J]. 中成药,2011,33(5):800-803.
- [7] 尚雅文,龚慕辛,翟永松,等. 星点设计-效应面法优选糖肾宁颗粒的成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(16):14-18.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:附录 7.
- [9] 汤成成,贾艾玲,王雅洁,等. 柴胡提取物吸湿过程的模型拟合[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):7-11.
- [10] 杜若飞,冯怡,刘怡,等. 中药提取物吸湿特性的数据分析与表征[J]. 中成药,2008,30(12):1767-1771.

[责任编辑 刘德文]