

糖脂平颗粒的制备工艺优选

罗文蓉¹, 杨扶德², 金智生^{2*}

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730050; 2. 甘肃中医学院, 兰州 730000)

[摘要] **目的:** 优选糖脂平颗粒的水提取工艺和成型工艺。**方法:** 以红芪总多糖含量为考察指标, 通过 $L_9(3^4)$ 正交试验考察加水量、提取时间、提取次数对糖脂平颗粒水提取工艺的影响; 以吸湿率、成型性、休止角及制粒情况为考察指标, 采用单因素试验考察稀释剂、矫味剂、润湿剂种类及用量对糖脂平颗粒成型工艺的影响。采用固定漏斗法测定休止角。**结果:** 优选的水提取工艺条件为加 10 倍量水提取 2 次, 每次 2 h。喷雾干燥工艺为喷雾干燥的工艺条件为提取液减压浓缩至相对密度 1.05~1.10(60℃), 进液物料温度 50~60℃, 进风口温度 170℃, 出风口温度 85℃; 水蛭、僵蚕超微粉碎, 丹皮挥发油采用 β -CD 包合, 以 91% 乙醇为润湿剂, 药粉-稀释剂(1:0.3), 矫味剂用量 2.0%。**结论:** 优选的工艺合理可行, 适用于糖脂平颗粒的制备。

[关键词] 糖脂平颗粒; 提取工艺; 喷雾干燥; 超微粉碎; 正交试验; 辅料; 挥发油

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0011-04

[doi] 10.11653/syjf2013230011

Optimization of Preparation Technology of Tangzhiping granules

LUO Wen-rong¹, YANG Fu-de², JIN Zhi-sheng^{2*}

(1. Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730050, China;

2. Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize water extraction technology and molding process of Tangzhiping granules. **Method:** With the content of total polysaccharides from Hedysari Radix as index, $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize water extraction process of Tangzhiping granules by taking water amount, extraction time and times as factors; With moisture absorption rate, formability, angle of repose and granulation as indexes, single factor tests were adopted to investigate effects of kind and amount of diluents, flavoring agents and wetting agents on molding technology. Angle of repose was determined by fixed funnel method. **Result:** Optimum water extraction process was as following: extracted 2 times with 10-folds the amount of water, 2 h per time. Spray drying process was as following: the relative density of extract 1.05-1.10 (60℃), material temperature 50-60℃, inlet temperature 170℃, outlet temperature 85℃; Ultrafine grinding of Hirudo and Bombyx Batryticatus, volatile oil from Moutan Cortex was prepared β -CD clathrate, with 91% ethanol as wetting agent, powder-diluent (1:0.3), flavoring agent 2%. **Conclusion:** Optimized process was reasonable, feasible and applicable to preparation of Tangzhiping granules.

[Key words] Tangzhiping granules; extraction technology; spray drying; ultrafine grinding; orthogonal test; accessories; volatile oil

糖脂平颗粒是在经方六味地黄丸的基础上, 以 甘肃道地药材红芪为君药制成的复方纯中药制剂,

[收稿日期] 20130504(006)

[基金项目] 教育部重点项目(206150); 甘肃省科技支撑计划项目(0708NKCA127)

[第一作者] 罗文蓉, 副主任中药师, 从事中药制剂的研制与开发, Tel:0931-8765390, E-mail:gszyyfd@163.com

[通讯作者] * 金智生, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治糖尿病及其并发症研究, Tel:0931-8765475, E-mail:jzgszy@163.com

由红芪、瓜蒌皮、菟蔚子、西洋参、水蛭、僵蚕、熟地黄、茯苓、山萸肉、山药、丹皮、泽泻等 12 味药组成,具有益肾健脾、气阴并补、化痰祛瘀、益脑明目之功效,临床用于治疗气阴两虚兼痰瘀阻络证的 2 型糖尿病及并发症,可降低血糖、减低胰岛素抵抗,原方以汤剂用于临床多年,疗效确切。根据本方的功能主治,在保持原有疗效的前提下,结合剂型三效、三小、五方便的原则,同时考虑到稳定性及对药物的容纳量大、制剂工艺工业化程度等因素,最终确定该剂型为无糖型颗粒剂^[1-3]。为保证临床用药的质量与疗效,本实验分别采用正交试验和单因素试验优选糖脂平颗粒的提取工艺和成型工艺,为糖脂平颗粒的临床用药安全性和有效性提供实验依据。

1 材料

BS224S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),V101-2 型电热恒温鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械厂),KJZ-10 型快速搅拌制粒机(中国上海信谊制药设备公司)。红芪等 12 味药材(均采购于兰州黄河药材市场,经甘肃中医学院中药鉴定学教研室杨扶德教授鉴定,均符合《中国药典》2010 年版一部相关项下要求,均按《中国药典》2010 年版各项下规定炮制加工,以饮片投料。为确保微生物限度合格,方中水蛭、僵蚕等动物药材采用环氧乙烷气体灭菌^[4],可溶性淀粉(天津顶峰淀粉开发有限公司),乳糖(河南东昌生物科技有限公司),糊精(山东智源生物科技有限公司),所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 红芪等药材水提工艺优选^[5-7] 在预试验基础上,按处方量称取各药味,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验考察加水量、提取时间、提取次数对糖脂平颗粒提取工艺的影响。因为红芪为方中君药,红芪总多糖为其主要有效成分之一,能够代表本方的功能主治,故选择红芪总多糖作为控制本品质量的指标成分,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 糖脂平颗粒中红芪等药材水提取工艺正交试验因素水平

水平	A 加水量/倍	B 提取时间/h	C 提取数/次
1	8	1	1
2	10	1.5	2
3	12	2	3

由直观分析可知,各因素对水提取工艺的影响顺序为 $C > B > A$ 。方差分析结果表明 B, C 因素对

表 2 糖脂平颗粒中红芪等药材水提取工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D(空白)	总多糖质量分数/%
1	1	1	1	1	4.13
2	1	2	2	2	7.84
3	1	3	3	3	8.81
4	2	1	2	3	7.20
5	2	2	3	1	7.36
6	2	3	1	2	5.81
7	3	1	3	2	6.61
8	3	2	1	3	4.72
9	3	3	2	1	9.12
K_1	20.78	17.94	14.66	20.61	
K_2	20.37	19.92	24.16	20.26	
K_3	20.45	23.74	22.78	20.73	
R	0.41	5.8	9.50	0.47	

表 3 红芪等药材水提工艺方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.031 5	2	0.015 7	0.792 9	>0.05
B	5.794 7	2	2.897 4	145.598 0	<0.01
C	17.565 4	2	8.782 7	441.341 7	<0.01
D(误差)	0.039 7	2	0.019 9		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19, F_{0.01}(2,2) = 99$ 。

水提取工艺具有极显著影响, A 因素的影响则无显著性,综合考虑,最终确定提取工艺 $A_2B_3C_2$,即加 10 倍量水提取 2 次,每次 2 h。

2.2 验证试验 按处方比例称取红芪等药材 110 g,共 5 份,按优选的工艺条件提取,结果平均出膏率 42.84% (RSD 1.68%),总多糖平均提取量 8.86 g (RSD 2.25%),说明优选的水提工艺合理、可行、稳定可靠。

2.3 粉体特征考察 将灭菌后的水蛭、僵蚕药材进行超微粉碎,过 200 目筛,结果不同投药量(100, 250, 500, 1 000, 1 500)的收粉率分别为 95.81%, 95.70%, 97.24%, 98.32%, 98.85%,表明水蛭、僵蚕收粉率应不低于 95%。

2.4 成型工艺优选

2.4.1 浸膏粉的制备 喷雾干燥技术是流态化技术用于液体物料干燥的良好方法,具有干燥效率高、有效成分破坏少、辅料用量少、浸膏损失少、有利于规模化生产等优势。固定出风温度 85 ℃,通过对影响喷雾干燥的主要因素进行考察,确定喷雾干燥的工艺条件为提取液减压浓缩至相对密度 1.05 ~ 1.10(60 ℃),进液物料温度 50 ~ 60 ℃,进风口温度

170 ℃,出风口温度 85 ℃。

2.4.2 稀释剂种类及用量的选择 制粒成型性评价为 14 目筛湿法制粒,粒度在 1~5 号筛之间,符合 2010 年版《中国药典》规定^[8],颗粒收率 $\geq 90\%$ 者为成型性好,收率 70%~90%者为成型性一般,收率 $\leq 70\%$ 者为成型性差。颗粒剂(无糖型)常用辅料有乳糖、糊精、可溶性淀粉。称取喷雾干燥粉与辅料适量,分别混匀,制粒,以吸湿率、成型性、休止角及制粒情况为考察指标,确定辅料种类及其用量,结果见表 4,5。表明用乳糖和糊精为辅料时,易成粒,不黏连,所制颗粒均匀,成型好,吸湿性和休止角无明显差异;可溶性淀粉亦可成粒,但较易粘连,不宜作为本制剂辅料;结合生产成本考虑,故选用药用糊精为赋形剂。显示随辅料用量的增加,颗粒成型性变好,吸湿率降低,流动性增强,考虑到服用量应以少为佳,确定药粉-辅料(1:0.3),见表 5。

表 4 糖脂平颗粒的稀释剂种类考察

辅料	成型性	吸湿率/%	休止角/°	制粒情况
可溶性淀粉	一般	31.47	34.53	成粒,较易粘连
乳糖	好	29.82	28.33	易成粒,不粘连
糊精	好	30.11	27.82	易成粒,不粘连

表 5 糖脂平颗粒的稀释剂用量考察

药粉-辅料	吸湿率/%	休止角/°	制粒情况
1:0.1	31.34	27.41	成粒,较易粘连
1:0.3	30.44	26.77	易成粒,不粘连
1:0.5	29.71	26.01	易成粒,不粘连

2.4.3 润湿剂考察 取浸膏粉与辅料适量,用不同体积分数乙醇制软材,制粒,结果表明 91% 乙醇的制粒效果最佳。

2.4.4 矫味剂用量考察^[9] 为增加患者依从性,加入一定量的矫味剂以掩盖不良口味。根据本品特征,结合临床用药要求,选用蛋白糖为矫味剂进行试验,结果表明当加入蛋白糖为 2.0% 时已能起到较好的矫味作用。

2.5 临界相对湿度(CRH)的测定 取制备好的颗粒适量,干燥至恒重,平铺于干燥至恒重的称量瓶中(厚度约 3 mm),精密称定,打开瓶盖,置于盛有 NaCl 饱和溶液的玻璃干燥器内(相对湿度 75%),于 25 ℃ 恒温培养箱中保存,分别于 0,1,2,3,4,5,6,7 d,取出称量瓶,精密称定质量,计算吸湿率分别为 2.66%, 5.17%, 7.38%, 11.50%, 14.94%, 16.12%, 16.23%, 16.28%。

为考察颗粒生产及贮存是否受湿度影响,用本品干颗粒进行颗粒吸湿性试验,即作颗粒吸湿平衡曲线。取 7 份干燥至恒重的颗粒,每份 1 g,平铺于干燥至恒重的称量瓶中,精密称定,打开瓶盖,分别置于 7 种盛有不同溶液(54% H₂SO₄, 48% H₂SO₄, 44% H₂SO₄, NaBr, NaCl, KCl, KNO₃)及不同相对湿度的玻璃干燥器中,于 25 ℃ 的恒温培养箱中保存 7 d 后,称定质量,计算颗粒吸湿率分别为 1.97%, 2.94%, 3.87%, 7.01%, 16.33%, 28.32%, 40.02%。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标,绘制吸湿平衡曲线图,对曲线的两端做切线,两切线交点对应的横坐标即为 CRH。结果显示糖脂平颗粒的 CRH 约 66.5%,故本制剂生产、包装、贮存时,环境湿度应控制 $< 72\%$ ^[10],以减少水分对药物性质及稳定性的影响。

2.6 颗粒流动性考察 休止角的测定采用固定漏斗法。将漏斗固定于坐标纸上(水平放置),高度(H),小心将颗粒沿漏斗壁倒入至椎体尖端接触到漏斗下口,测定椎体半径(R),根据 $\text{tg}\alpha = H/R$,计算休止角(α),结果显示 5 次测定结果均 $< 30^\circ$,表明本品流动性好,易于分装,可保证颗粒的装量差异^[11]。

3 讨论

考虑丹皮等采用水蒸气蒸馏法提取挥发油成分,选择用 β -环糊精(β -CD)包和;药渣与红芪等加水回流提取 2 次(提取时间分别为 2,1.5 h),过滤,合并滤液,减压浓缩至相对密度 1.05~1.10(60 ℃),进行喷雾干燥;水蛭,僵蚕为动物药材,主要成分提取时易破坏,故进行超微粉碎,以生药原粉入药。将超微粉碎粉、喷雾干燥粉、挥发油 β -CD 包和物、辅料等进行湿法制粒成颗粒剂。

方中君药有效成分为红芪多糖,根据其溶解性能及中药的用药习惯,确定采用水提醇沉提取,以红芪多糖提取率及浸膏得率为考察指标。颗粒的成型工艺选择糊精和蛋白糖为辅料,制备无糖型颗粒,对于糖尿病患者无副作用,扩大了适用范围。目前中药固体制剂的包装材料主要有玻璃、塑料、铝塑复合袋等,不同包装材料对制剂稳定性影响差异很大,在满足质量要求的前提下,选择密封性较好的铝塑复合袋,规格 15 g/袋。按优选的制备工艺投料进行中试试验,制备 3 批试制的样品,按 2010 年版《中国药典》颗粒剂通则检查浸膏量、水分、溶化性、粒度等均符合要求,表明优选的工艺稳定可行。

星点设计-效应面法优化紫荆皮挥发油提取工艺

刘效栓*, 李季文, 李喜香
(甘肃省中医院, 兰州 730050)

[摘要] 目的:利用星点设计-效应面法优选紫荆皮挥发油的提取工艺。方法:以挥发油提取量为因变量,在单因素试验基础上,选取浸泡时间、提取时间、加水量为自变量,通过对不同因素各水平的多元线性回归及二项式拟合,采用星点设计-响应面法优选紫荆皮挥发油的提取工艺,并进行预测分析。结果:挥发油的最佳提取工艺条件为浸泡时间1 h,提取时间5 h,加水量14倍;挥发油提取率0.8%,挥发油平均质量0.391 2 g,与预测值(0.391 5 g)的偏差较小。结论:优选的提取工艺简便合理、稳定、可预测性良好。

[关键词] 紫荆皮;星点设计-效应面法;水蒸气蒸馏法;单因素试验;挥发油

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)23-0014-04

[doi] 10.11653/syjf2013230014

Optimization of Extraction Technology for Volatile Oil from Cortex Cercis Chinensis by Central Composite Design and Response Surface Methodology

LIU Xiao-shuan*, LI Ji-wen, LI Xi-xiang

(Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize extraction technology of volatile oil from Cortex Cercis Chinensis by central composite design and response surface methodology. **Method:** With yield of volatile oil as dependent variable, based on single factor tests, central composite design-response surface methodology was adopted to optimize extraction technology by taking soaking time, extraction time and the amount of water as independent variables, through multiple linear regression and binomial fitting of each level of independent variables to prediction

[收稿日期] 20130415(012)

[基金项目] 甘肃省科技厅科技支撑计划项目(1104FKCA121)

[通讯作者] *刘效栓,硕士,主任药师,从事制剂工艺及质量标准研究,Tel:15117096706,E-mail:Liuxiaoshuan1964@163.com

[参考文献]

- [1] 杨璐,王亮,李福杏,等.“加味白头翁”颗粒剂的制备及稳定性考察[J].中国畜牧兽医,2012,39(10):238.
- [2] 夏新华,胡岚.复方苓柏颗粒剂成型工艺的研究[J].中国中药杂志,2000,25(9):528.
- [3] 汤建成,王溶溶,陈丹菲,等.糖足颗粒的制备工艺研究[J].中药新药与临床药理,2009,20(4):384.
- [4] 王立成,周兴军.药物灭菌技术及其对中药的影响[J].实用药物与临床,2008,11(6):375.
- [5] 沈冬明.无糖型灵芝颗粒剂的研制[J].安徽农业科学,2012,40(11):6447.
- [6] 孙裕,杨玉华,孙岩,等.无糖型小儿感冒颗粒成型工艺的研
- [7] 瞿剑.中药饮片和中药颗粒剂使用情况调研分析[J].长春中医药大学学报,2012,28(6):1106.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:282.
- [9] 把把,徐玲玲,年华.中药颗粒剂制粒技术综述[J].中国药师,2010,13(5):733.
- [10] 张兆旺.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:394,404.
- [11] 钱忠直,叶祖光,肖诗鹰,等.对中药配方颗粒发展的几点建议和应用前景分析[J].中国中药杂志,2004,29(1):1.

[责任编辑 全燕]