

基于制剂原料物理特性的止颤颗粒干法制粒处方与工艺优选

杨秀娟^{1,2}, 洪燕龙^{1,2*}, 阮克锋^{1,2}, 冯怡^{1,2}, 杜若飞^{1,2}, 曹韩韩^{1,3}, 张雪^{1,2}

(1. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203;

2. 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心, 上海 201203; 3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] **目的:**考察止颤颗粒制剂原料的物理特性, 优选止颤颗粒的处方及成型工艺。**方法:**用粉体综合测试仪、激光粒度分布仪等测定止颤颗粒制剂原料的休止角、压缩度、含水量及黏聚力等; 以颗粒成型率、脆碎度和外观评分为指标, 采用单因素与正交试验筛选止颤颗粒最佳辅料与最佳制粒工艺参数。**结果:**制剂原料的休止角 31°, 黏聚力 1.36 kPa, 压缩度 33.96%, 含水量 4.84%, 粒径分布 37.96 μm; 最佳处方组成为 84.0% 浸膏粉, 1.0% 硬脂酸镁, 0.7% 三氯蔗糖, 0.5% 红茶香精, 13.8% 糊精; 干法制粒最优工艺参数为水平转速 30 r·min⁻¹, 辊轮转速 5 r·min⁻¹, 辊轮压力 5 MPa。**结论:**制剂原料的物理特性研究可指导干法制粒制剂处方的筛选; 所制得的颗粒载药量高、成型率较高、外观好、口感好, 优选的干法制粒工艺稳定可行。

[关键词] 止颤颗粒; 物理特性; 辅料筛选; 干法制粒

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0027-04

Optimization of Dry Granulation Prescription and Technology of Zhichan Granules Based on Physical Characteristics of Raw Materials in Preparations

YANG Xiu-juan^{1,2}, HONG Yan-long^{1,2*}, RUAN Ke-feng^{1,2}, FENG Yi^{1,2},
DU Ruo-fei^{1,2}, CAO Han-han^{1,3}, ZHANG Xue^{1,2}

(1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;

2. Zhangjiang Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM,
Shanghai 201203, China;

3. College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate physical characteristics of raw materials in Zhichan granules, and optimize prescription and molding technology of Zhichan granules. **Method:** Physical characteristics of raw materials in Zhichan granules were determined by powder comprehensive test instrument, laser particle size distribution instrument and so on, including water content, compression degree, angle of repose, et al; With forming rate, friability and appearance score as indexes, single factor and orthogonal test were used to select optimum accessory and granulation technology parameters of Zhichan granules. **Result:** Angle of repose of preparation materials was 31°, cohesion 1.36 kPa, compression degree 33.96%, water content 4.84%, particle size distribution 37.96 μm; Optimum prescription consisted of 84.0% extract powder, 1.0% magnesium stearate, 0.7% sucralose, 0.5% black tea flavor, 13.8% dextrin; Optimal dry granulation technology parameters were as follows: horizontal speed 30 r·min⁻¹, roll wheel speed 5 r·min⁻¹, roll wheel pressure 5

[收稿日期] 20120903(009)

[基金项目] 上海市科委中药现代化专项(10DZ1973000); 上海高校选拔培养优秀青年教师科研专项基金(szy09006); 上海市自然科学基金项目(09ZR1429600); 上海市教委创新项目项目(10YZ57); 上海市教委重点学科(J50302)

[第一作者] 杨秀娟, 硕士, 从事中药制剂关键技术及新药开发, Tel:021-58950297, E-mail: yangxiujuants@163.com

[通讯作者] * 洪燕龙, 副研究员, 博士, 从事中药制剂关键技术及新药开发, Tel:021-58950297, E-mail: hfuir@163.com

MPa. **Conclusion:** Study of physical property of preparation materials could guide screening prescription of dry granulation preparations; These prepared Zhichan granules had high drug-loading and forming rate with good taste and appearance, this optimized dry granulation technology was stable and reasonable.

[**Key words**] Zhichan granules; physical characteristics; accessories screening; dry granulation

止颤汤是上海市中医院临床经验方,用于治疗帕金森病(PD)的疗效确切,由钩藤,黄芪,白芍,知母等 7 味药组成,具有益气养阴、熄风清热的功效,可有效改善 PD 人肢体僵硬、震颤等症状^[1-4],与美多巴联合用药有效率可达 64%,且可减少其副作用^[5]。为使患者服用、携带方便,本实验拟将其改制为颗粒剂,对止颤汤的成型工艺进行考察。

近年来,中药干法制粒技术已成为研究的热点,具有辅料用量少、耗能低、生产效率高优点^[6]。制剂处方与干法制粒工艺是影响颗粒质量的 2 个主要因素,而复方制剂原料的物理特性直接决定该物料是否适合进行干法制粒。目前,已有单味中药提取物的物理特性与干法制粒相关性的研究,而对中药复方制剂原料的物理特性及其干法制粒处方筛选指导的研究较少,本实验通过考察复方制剂原料的物理特性,进一步指导干法制粒中处方筛选,为止颤颗粒的新药研发提供实验依据。

1 材料

YP502N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),MA35 型红外水分测定仪(德国赛多利斯科学仪器有限公司),2000 型激光粒度分布仪(英国马尔文仪器有限公司),BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司),ZJ 型应变控制直剪仪(南京土壤科技有限公司),GZL-100-25L 型干法制粒机(石家庄市科源机械有限公司),CJY-300B 型片剂脆碎度测试仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

止颤颗粒浸膏粉(自制,批号 120628),糊精(安徽山河药用辅料股份有限公司),淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司),蔗糖(嘉兴市白浪淀粉制品有限公司),乳糖(常州市朗生生物工程有限公司),硬脂酸镁(国药集团化学试剂有限公司),三氯蔗糖(溧阳维倍化学有限公司),红茶香精(依伦上海香精香料有限公司),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 原料的物理特性评价

2.1.1 味觉评价 止颤颗粒气味特殊,入口即苦,酸涩味较重,难以下咽。为提高病人对药物的依从性,需加入一定量矫味剂,以改善其口感与气味。矫味剂加入量根据口感改善程度而定,随机选择不同

实验人员进行试验。

2.1.2 休止角 取止颤颗粒制剂原料,用固定漏斗法,使用 BT-1000 型粉体综合特性测试仪测定。

2.1.3 压缩度 使用 BT-1000 型粉体综合特性测试仪测试,测定松密度 ρ_a 与振实密度 ρ_p 。

$$\text{压缩度} = (\rho_p - \rho_a) / \rho_p \times 100\%$$

2.1.4 含水量 用快速红外水份测定仪测定。

2.1.5 黏聚力 通过粉末的直接剪切试验,计算粉末的黏聚力,其可表征中药提取物的黏性^[7]。据文献^[8]报道,中药制剂原料的黏性与吸湿性呈正相关,因此通过测定抗剪强度可表征制剂原料的粉末吸湿性。取止颤颗粒制剂原料约 50 g,加至直剪仪的剪切盒中,于 400 kPa 垂直压力预压 5 min,分别记录垂直压力 50,100,200,300,400 kPa 下的测力环数(R),平行测定 3 次。计算抗剪强度($\tau = R \cdot A$, A 为测力环系数 $189.4 \text{ kPa} \cdot \text{mm}^{-1}$)。以抗剪强度为纵坐标,垂直压力为横坐标,绘制抗剪强度与垂直压力关系曲线,线性回归所得直线在纵坐标上的截距即为粉体黏聚力^[9]。

制剂原料的物理特性指物料的可压缩性、流动性及含水量等^[10-11],这些因素直接决定了该物料是否适合进行干法制粒,因此在干法制粒前有必要进行制剂原料的物理特性研究。

结果显示制剂原料的休止角分别为 32,30,31°,表明其流动性较好,因此可少添加或不添加润滑剂;测得其黏聚力分别为 1.38,1.02,1.69 kPa,表明其吸湿性较小^[12],可不添加防潮辅料;压缩度分别为 30.42%,32.12%,39.35%,表明浸膏粉可压性较差,需加入一些可改善制剂原料可压性的辅料;含水量分别为 4.98%,4.59%,4.95%;粒径分布依次为 38.17,38.40,37.30 μm 。

2.2 制剂处方考察

2.2.1 矫味剂筛选 分别考察超甜-100,阿斯巴甜,AK 糖和三氯蔗糖不同矫味剂及其用量对止颤颗粒的影响,选用咖啡香精、巧克力香精、红豆香精和红茶香精以改善药物的气味。结果表明加入三氯蔗糖矫味效果好,苦味改善明显,对三氯蔗糖用量考察,表明 0.7% 三氯蔗糖用量矫味效果较好;对 4 种香精进行考察,表明红茶香精用量为 0.5% 时,气味

清香,味香甜;因此选择 0.7% 三氯蔗糖和 0.5% 红茶香精为矫味剂。

2.2.2 干法制粒辅料筛选 以颗粒成型情况和制粒过程顺利与否为指标,考察加入不同辅料及其用量对处方工艺的影响,结果见表 1。表明蔗糖和乳糖为辅料时,颗粒得率较高,但由于蔗糖甜度较高,

不适宜老年人服用,乳糖成本较高,不适合生产,故选用糊精为辅料,且糊精用量在 10% ~ 20% 均可行。即处方为浸膏粉 84%,硬脂酸镁 1%,糊精 10% ~ 20%,制得的颗粒成型性好、可压性好、不粘轮、色泽均一、硬度适中、成本较低。

表 1 止颤颗粒制剂处方辅料筛选

No.	制剂处方组成	成型率 /%	制粒过程评价
1	含矫味剂浸膏粉	67.41	胚片出片不连续,黏轮,硬度适中,颗粒色差不明显
2	含矫味剂浸膏粉 + 0.5% 硬脂酸镁	70.39	胚片出片不连续,黏轮,硬度适中,颗粒色差不明显
3	含矫味剂浸膏粉 + 1% 硬脂酸镁 + 15% 乳糖	79.00	胚片出片连续,不黏轮,稍有裂片,颗粒色泽均一,硬度适中
4	含矫味剂浸膏粉 + 1% 硬脂酸镁 + 15% 蔗糖	86.30	胚片出片连续,不黏轮,有裂片,硬度适中
5	含矫味剂浸膏粉 + 1% 硬脂酸镁 + 15% 糊精	75.00	胚片出片连续,不黏轮,颗粒色泽均一,硬度适中
6	含矫味剂浸膏粉 + 1% 硬脂酸镁 + 10% 糊精	73.65	胚片出片连续,黏轮稍改善,无色差,硬度适中
7	含矫味剂浸膏粉 + 1% 硬脂酸镁 + 20% 糊精	74.49	胚片出片连续,不黏轮,颗粒色泽均一,硬度适中

2.3 干法制粒工艺参数筛选

2.3.1 成型率的测定^[13] 取制备好的颗粒 20 g,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。成型率 = 过筛后颗粒质量 / 过筛前颗粒质量 × 100%。

2.3.2 脆碎度 取过 24 目和 80 目药筛的颗粒适量,称取过 24 ~ 45 目颗粒约 10 g,精密称定质量,置于脆碎度测定仪中,旋转时间 5 min,转速 100 r · min⁻¹,旋转完毕后,取出颗粒,过 45 目筛,称量剩余颗粒的质量,计算脆碎度。颗粒脆碎度 = (测定前质量 - 测定后质量) / 测定前质量 × 100%。

2.3.3 休止角 测定同 2.1.2 项下方法。

2.3.4 正交试验优选 采用正交试验法对止颤颗粒的处方进行制粒工艺筛选,选取螺旋水平转速、辊轮转速、辊轮压力为考察因素,各因素分别取 3 个水平,以颗粒得率、脆碎度、休止角、制粒过程评分为综合评价指标。制粒过程及颗粒质量评分表见表 2,因素水平见表 3,试验安排及结果见表 4,方差分析见表 5。

表 2 止颤颗粒干法制粒过程及颗粒质量评分

项目	胚片情况	评分/分
出片连续与否	连续	2.5
	不连续,裂片	0.5 ~ 2.0
黏轮	不黏轮	2.5
	黏轮	0 ~ 2
硬度	适中	2.5
	偏软、偏硬,松片	0 ~ 2
色泽	均一	2.5
	有色差	0 ~ 2

表 3 止颤颗粒干法制粒工艺正交试验因素水平

水平	A 螺旋水平转速 /r · min ⁻¹	B 辊轮转速 /r · min ⁻¹	C 辊轮压力 /MPa
1	30		
2	35	5	7
3	40	7	9

表 4 止颤颗粒干法制粒工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D(空白)	综合评分
1	1	1	1	1	0.67
2	1	2	2	2	0.68
3	1	3	3	3	0.46
4	2	1	2	3	0.46
5	2	2	3	1	0.38
6	2	3	1	2	0.35
7	3	1	3	2	0.44
8	3	2	1	3	0.67
9	3	3	2	1	0.41
K ₁	0.603	0.523	0.563	0.487	
K ₂	0.397	0.577	0.517	0.490	
K ₃	0.507	0.407	0.427	0.530	
R	0.206	0.170	0.136	0.043	

注:综合评分 = (成型率 / 最大成型率 × 0.5 - 脆碎度 / 最大脆碎度 × 0.2 + 制粒过程评分 / 制粒过程最大评分 × 0.3)。

由直观分析可知,3 个因素的影响大小顺序为水平转速 > 轧辊压力 > 轧辊转速;方差分析表明 A

表 5 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A	0.064	2	21.33	<0.05
B	0.045	2	15.00	>0.05
C	0.029	2	9.67	>0.05
D(误差)	0.003	2		

注： $F_{0.05}(2,2) = 19.0$ 。

因素对制粒工艺的影响有统计学意义,确定最佳工艺为 $A_1B_2C_1$,即水平转速 $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,轧辊转速 $5 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,辊轮压力 5 MPa 。

2.4 验证试验 分别取止颤颗粒制剂原料 420.0 g ,硬脂酸镁 5.0 g ,矫味剂三氯蔗糖 3.5 g 和红茶香精 2.5 g ,糊精 69.0 g ,混匀,按最佳工艺条件进行 3 次验证试验。结果颗粒成型率分别为 75.20% , 73.77% , 73.50% ;脆碎度分别为 15.02% , 14.90% , 14.94% ,休止角依次为 $29, 28, 28^\circ$ 。止颤颗粒制剂过程中发现,胚片出片连续,不黏轮,制得颗粒色泽均一,硬度适中,成型性好,流动性好,口感好。说明采用本法制粒稳定可行。

3 讨论

本实验通过研究制剂原料口感、流动性、压缩性、含水量等物理特性,结合相关文献,对制剂处方进行有目的的筛选与设计,结果表明复方制剂原料的物理特性研究可用于指导制剂处方的筛选。对干法制粒工艺参数考察结果表明,所制得颗粒载药量高,色泽均一,硬度适中,成型性好,流动性好,口感好,说明采用本法制粒,工艺稳定合理。

文献[14]综述了干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中的应用,同时阐述了单味中药在干法制粒工艺条件、辅料筛选等方面的考察结果。而关于干法制粒在复方制剂的研究报道较少,本实验通过测定复方制剂原料的物理特性,以指导干法制粒中处方筛选,为复方干法制粒的辅料筛选及成型工艺提供实验依据。如果增大样本量进行深入研究,可建立中药复方制剂原料的物理特性与干法制粒处方

筛选的规律,可节省大量的人力物力,为建立制剂原料物理特性的专家系统提供实验基础数据。

[参考文献]

- [1] 刘毅,李如奎. 止颤汤治疗帕金森病 31 例临床观察[J]. 山西中医,2002,18(3):16.
- [2] 王慧新,刘毅,李如奎. 止颤汤联合西药治疗帕金森的临床研究[J]. 中医药导报,2010,16(3):17.
- [3] 李如奎,赵虹,屠英梅,等. 平颤汤对帕金森病模型动物行为和脑内多巴胺含量的影响[J]. 中医药研究,2000,16(2):39.
- [4] 刘毅,王慧新,李如奎. 止颤汤治疗帕金森病的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(11):1064.
- [5] 汪涛,李如奎. 中西医结合治疗 22 例帕金森病的临床观察[J]. 职业卫生与应急救援,1997,15(1):47.
- [6] 宁洪斌,张欣,于庆立,等. 干式制粒在中药颗粒制备中的应用[J]. 中医药信息,2002,19(4):66.
- [7] Paronen P, Juslin M. Compressional characteristics of four starches[J]. J Pharm Pharmacol,1983(35):627.
- [8] R Meldau. 粉体工程手册[M]. 黄长雄,马兴华,张培忠,译. 北京:化学工业出版社,1992:122.
- [9] 付小菊. 中药提取物吸湿特性表征及防潮研究[D]. 上海:上海中医药大学,2010.
- [10] 李丹,丁成. 关于制粒和压片的工艺参数对片剂质量影响的研究分析[J]. 黑龙江科技信息,2011,14(20):17.
- [11] 冯雄峰. 干法制粒及设备的特点与影响干轧效果因素的简述[J]. 机电信息,2006,12(4):49.
- [12] 付小菊,冯怡,徐德生,等. 中药提取物吸湿特性表征方法再研究[J]. 中成药,2010,32(12):2075.
- [13] 王妍,梁志强. 小儿百部止咳颗粒的成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(1):21.
- [14] 董德云,臧深,金日显,等. 干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):306.

[责任编辑 全燕]