

鲜地黄配方颗粒成型工艺优选

苏玉贞¹, 邹慧琴¹, 张志强², 李健¹, 杨晓芸¹, 闫永红^{1*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100102; 2. 北京康仁堂药业有限公司, 北京 101300)

[摘要] 目的:探讨鲜地黄配方颗粒的成型工艺。方法:以制粒粒度、堆密度、流动性、溶化性、吸湿性为指标,考察不同辅料种类及辅料用量;以软材性状、制粒难易程度、成品性状为指标,考察不同体积分数乙醇,优选适宜润湿剂。结果:最佳制粒工艺为干燥粉与麦芽糊精按1:1比例混匀,以85%乙醇为润湿剂制软材,1号药筛挤压制粒,60℃干燥,整粒。成品颗粒的临界相对湿度60%。结论:该优选工艺方法简便易行,成品率高,为鲜地黄配方颗粒大生产提供实验依据。

[关键词] 鲜地黄配方颗粒;成型工艺;辅料

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0050-04

Optimization of Molding Process for Fresh *Rehmannia glutinosa* Formula Granule

SU Yu-zhen¹, ZOU Hui-qin¹, ZHANG Zhi-qiang², LI Jian¹, YANG Xiao-yun¹, YAN Yong-hong^{1*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Beijing Kangrentang Pharmaceutical Co. Ltd, Beijing 101300, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate molding process of fresh *Rehmannia glutinosa* formula granule. **Method:** Kinds and consumption of accessories were investigated with particle size, bulk density, mobility, melting and moisture absorption as indexes; The concentrations of ethanol and optimum wetting agent were investigated with soft material properties, difficulty degree of granulation, product character as indicators. **Result:** Optimum granulation process was: mixing ratio of dry powder-maltodextrin 1:1, 85% ethanol as wetting agent to make soft material, extrusion granulation with one drug sieve, dried at 60℃, sorting particle. Critical relative humidity of product particles was 60%. **Conclusion:** This optimized process was simple with high yield, it could provide experimental basis for large-scale production of fresh *R. glutinosa* formula granule.

[Key words] fresh *Rehmannia glutinosa* formula granule; molding process; accessories

鲜地黄药材具有味鲜汁纯、气味纯正的特点。《名医别录》记载:“地黄,干者补血益阴,鲜者凉血清火,不附相混”,可见自古就有鲜、干地黄之分,明确指出二者功用的差异。现代研究表明,鲜地黄在上中焦温热病、消炎抗菌、止血以及免疫作用等方面

明显优于干地黄^[1-2]。地黄栽培历史悠久,种质资源极其丰富^[3],但鲜地黄不易储运,故临床常缺货断货,以干品代之,严重影响临床应用。中药配方颗粒是以中药饮片为原料,按一定生产工艺与适宜的辅料制成的供临床调配处方用的新型制剂,其免煎、易携带、服用方便的优点备受医患青睐^[4]。将鲜地黄药材制成配方颗粒可很好地解决鲜地黄储运困难、临床缺货断货的困难,保证了其临床应用,同时服用方便。为保证该制剂工艺的科学性与稳定性,本试验在“全成分”提取、浓缩、干燥工艺条件已确定的基础上,以鲜地黄药材经榨汁、喷雾干燥制得的干燥粉为研究对象,进一步对鲜地黄配方颗粒的成型工艺进行优选,为其大生产提供实验依据。

[收稿日期] 20120423(008)

[第一作者] 苏玉贞,在读硕士,从事中药质量评价与标准研究, Tel: 010-84738512, E-mail: suyuzhen1129@163.com

[通讯作者] *闫永红,教授,从事中药质量评价与标准研究, Tel:010-64286447, E-mail: lxdyjh@yeah.net

1 材料

DZ-3BC 型真空干燥箱(上海景洪仪器设备有限公司),BP210S 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),RXZ 型人工气候箱(宁波江南仪器厂),鲜地黄榨汁喷雾干燥粉(实验室自制),可溶性淀粉、糊精、微晶纤维素、羟丙甲纤维素钠、麦芽糊精均为药用规格(上海诺泰化工有限公司),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制粒 由于鲜地黄喷雾干燥粉中糖含量高,样品黏性大,故选择湿法挤压制粒。以下试验均以相应辅料、润湿剂制成适宜软材,挤压过 1 号筛,60 ℃ 干燥 0.5 h,整粒。

2.2 各项指标的测定

2.2.1 粒度的测定^[5] 采用双筛分法,取一定量颗粒,称定质量,分别置 1 号药筛和 5 号药筛中,保持水平状态过筛,左右往返,边筛边动边叩 3 min。取不能过 1 号筛和能通过 5 号筛的颗粒,称定质量,计算所占比例。重复操作测定 5 次,取平均值。规定不得过 15%。

2.2.2 堆密度的测定^[6] 采用量筒法,取一定量颗粒,精密称定,置量筒中,手置使量筒由 5 cm 高处垂直落在木板上,反复 5 次振动后,测定颗粒体积,计算堆密度,堆密度(ρ) = 颗粒质量/容积。重复操作测定 5 次,取平均值。一般认为 ρ 约 200 ~ 600 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ 的颗粒具有良好的溶解性、分散性、流动性。

2.2.3 流动性(休止角)的测定^[7] 采用固定漏斗法,将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm(H) 的高度处,小心的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),计算出休止角($\text{tg}\alpha = H/R$)。重复操作测定 5 次,取平均值。休止角越小,说明摩擦力越小、流动性越好,一般认为 $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 可满足生产过程中流动性的需求。

2.2.4 溶化性的测定^[5] 取一定量颗粒,加入 20

倍量热水,搅拌 5 min,观察是否全部融化,允许有轻微浑浊。

2.2.5 吸湿率(吸湿性)的测定^[8] 取一定量颗粒,置五氧化二磷干燥器内恒重 48 h。将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 25 ℃ 的恒温培养箱内 24 h,此时干燥器内相对湿度 75%。在已恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的样品颗粒,准确称重后置于上述玻璃干燥器内(称量瓶盖打开)于 25 ℃ 保存,定时(1,3,6,12,24,34,96,120 h)称量,计算吸湿率。

2.3 加辅料与否的考察 取适量鲜地黄喷雾干燥粉 2 份,1 份不加任何辅料,1 份以可溶性淀粉-微晶纤维素(3:2)作为复合辅料,与干燥粉按 1:1 混匀。分别以 80% 乙醇为润湿剂制作软材,挤压制粒。结果制成颗粒的粒度分别为 6%,4%;堆密度分别为 0.500 6,0.490 3 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,休止角分别为 41.87°,32.87°;加辅料后溶化性不合格,吸湿曲线见图 1。

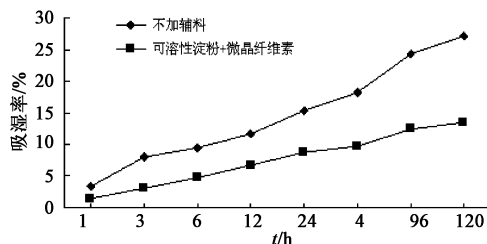


图 1 加辅料与未加辅料制备的颗粒吸湿曲线

由结果可知,鲜地黄喷雾干燥粉不加辅料制得的颗粒流动性差、湿性强,所以选择加辅料制粒,但可溶性淀粉与微晶纤维 1:1 混合辅料溶化性差,故应进一步对辅料种类进行选择。

2.4 辅料种类的选择 取适量鲜地黄喷雾干燥粉 4 份,分别以可溶性淀粉-微晶纤维素(3:2)、糊精-微晶纤维素(3:2)、羟丙甲纤维素钠-微晶纤维素(3:2)、麦芽糊精为辅料,与干燥粉按 1:1 混匀,以 80% 乙醇为润湿剂制作软材,挤压制粒。考察制成颗粒的粒度、堆密度、流动性(休止角)、溶化性、吸湿性,结果见表 1,图 2。

表 1 不同种类辅料制备的颗粒各指标考察

辅料	粒度/%	堆密度/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	休止角/ $^\circ$	溶化性
可溶性淀粉 + 微晶纤维素	4(合格)	490.3(合格)	32.87(合格)	不合格
糊精 + 微晶纤维素	5(合格)	485.5(合格)	33.78(合格)	不合格
羟甲基纤维素钠 + 微晶纤维素	7(合格)	480.9(合格)	30.53(合格)	不合格
麦芽糊精	5(合格)	454.3(合格)	19.33(合格)	合格

结果表明,几种组合辅料制备颗粒的粒度、堆密

度、休止角均合格;吸湿率无显著差异;溶化性,除麦

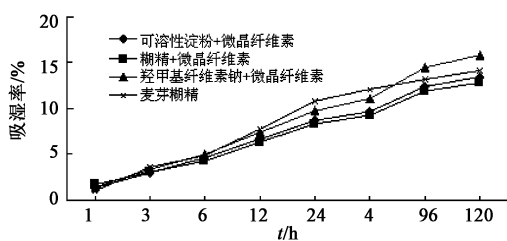


图 2 不同种类辅料制备的颗粒吸湿曲线

芽糊精良好外均不合格。考虑鲜地黄配方颗粒冲服的服用方法对溶化性要求高,故选择麦芽糊精作为辅料。

2.5 辅料用量的选择 取适量鲜地黄喷雾干燥粉 4 份,分别按质量分数 1/3,1/2,2/3,3/4 的麦芽糊精,混匀,以 80% 乙醇为润湿剂制作软材,挤压制粒。结果加入不同质量分数麦芽糊精制备颗粒的粒度、堆密度、休止角、溶化性均合格,吸湿性见图 3。

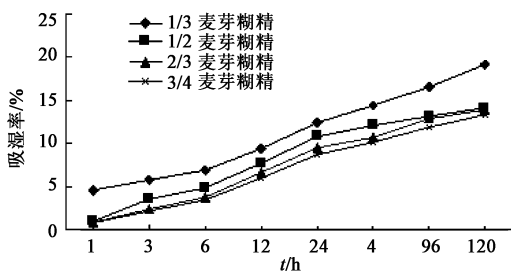


图 3 不同辅料加入量的颗粒吸湿曲线

由图 3 结果可知,除 1/3 麦芽糊精加入量制备的颗粒吸湿性强外,其他制备的颗粒无显著差异。考虑本制剂的临床应用,应尽量减少辅料量,故选择 1/2 的辅料加入量,即干燥粉-麦芽糊精(1:1)。

2.6 润湿剂浓度的选择 取适量鲜地黄喷雾干燥粉 4 份,按干燥粉-麦芽糊精(1:1)混匀,分别以体积分数 70%,80%,85%,90% 的乙醇为润湿剂制作软材,挤压制粒。制备软材时,黏性不同,过筛有难易。因此以软材性状、制粒难易程度、成品性状为指标,考察不同体积分数乙醇作为润湿剂时制粒难易程度,结果见表 2。

表 2 不同体积分数乙醇制粒难易程度考察

乙醇体积分数/%	软材性状	制粒难易程度	成品性状
70	黏湿,有多量团块	不容易	易黏成块
80	黏湿,有少量团块	不容易	较易黏成块
85	湿润,有少量团块	容易	疏松触之即散
90	干散,有少量团块	容易	较硬触之不散

结果表明,以 85% 乙醇作为润湿剂制粒最优。综上所述,最佳成型工艺为取鲜地黄干燥粉适量与

麦芽糊精按 1:1 混合均匀,喷入适量 85% 乙醇,搅拌均匀,捏之成团,挤压过 1 号筛,60 °C 干燥 0.5 h,整粒。

2.7 临界相对湿度(CRH)的测定^[8] 将制备好的颗粒干燥至恒重,在已恒重的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的样品颗粒,准确称重后分别置于盛有下列不同湿度的饱和盐溶液(54% H₂SO₄,48% H₂SO₄,44% H₂SO₄,NaBr,NaCl,KCl,KNO₃)的玻璃干燥器内(称量瓶盖打开),相对湿度分别为 29.55%,40.52%,57.7%,75.28%,84.26%,92.48%,于 25 °C 保存,7 h 后称量,计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,在吸湿曲线的两端做切线,两切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度,见图 4。

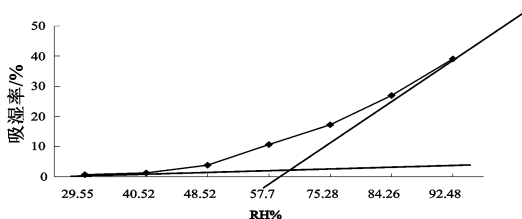


图 4 鲜地黄配方颗粒的临界相对湿度

结果表明,鲜地黄配方颗粒的 CRH 约 60%。

3 讨论

鲜地黄喷雾干燥粉中含糖类成分较多,本课题组测定结果表明其含量 >60% (以干燥粉计),糖类成分具有较强的吸湿性且黏性很大,故直接制粒有一定困难,且颗粒的成品率极低。为改善其黏性,降低吸湿性,本课题组经多次预试验,结果湿法挤压制粒效果较好。

由于配方颗粒制剂在生产及储存过程中容易吸潮,主要是采用冲服,所以辅料的防潮性和溶化性至关重要。研究表明以麦芽糊精为辅料制得的颗粒具有很好的防潮性和溶化性,同时有良好的粒度、堆密度和流动性,满足生产分装和贮存要求。考虑减少病人服用量,所以在各指标无显著差异的情况下,选择辅料-干燥粉 1:1。

鲜地黄配方颗粒的 CRH 约为 60%,大生产中分装颗粒时可参考此值对车间的相对湿度进行控制,且此产品应包装在密封性较好的包装袋中,在干燥处贮存,以避免产品吸湿而影响质量。

由于富含汁液及生物酶,鲜药材易腐烂不便储运,严重影响其临床应用,但正如郝近大^[9]指出,单纯追求鲜药物理性状的保鲜技术,是一种低层次的保鲜。随着现代生活节奏越来越快,要想维持鲜药的长久供应,需将鲜药的使用上升到制剂水平,使医

大孔吸附树脂分离杭白菊中总黄酮的工艺优选

付艳丽, 宋红*, 童志平, 王思文, 曾峥, 周许
(西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 611756)

[摘要] 目的: 优选分离杭白菊中总黄酮的最佳树脂型号及工艺条件。方法: 以总黄酮为指标, 紫外分光光度法测定总黄酮含量, 考察 HPD100, DM130, D101, AB-8 等不同型号大孔树脂对杭白菊中总黄酮的吸附和解吸性能, 筛选最佳大孔树脂型号, 并优选其分离工艺条件。结果: AB-8 型大孔树脂吸附容量和解吸率均最大, 分别为 $44.9 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, 87.9%。当供试液总黄酮质量浓度在 $12.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 于 30 ℃ 下吸附 1 h, 用 95% 乙醇进行解吸, 可较好地对抗白菊中总黄酮进行吸附分离。结论: AB-8 型大孔树脂适用于杭白菊中总黄酮的吸附分离。

[关键词] 大孔树脂; 菊花; 总黄酮; 吸附; 分离

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0053-03

Optimization of Purification Technology for Total Flavonoids from *Chrysanthemum morifolium* by Macroporous Resin

FU Yan-li, SONG Hong*, TONG Zhi-ping, WANG Si-wen, ZENG Zheng, ZHOU Xu

(School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 611756, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize macroporous resin for purifying total flavonoids from *Chrysanthemum morifolium* and its technology conditions. **Method:** Using the content of total flavonoids as index which was determined by UV spectrophotometry, adsorption and desorption performance of HPD100, DM130, D101, AB-8 four macroporous resins for total flavonoids from *C. morifolium* were investigated, in order to screen optimum macroporous resin and optimize its separation technology conditions. **Result:** Adsorption capacity and desorption rate of AB-8 was the most in these resins, values were $44.9 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ and 87.9%, respectively. Optimum

[收稿日期] 20120509(004)

[第一作者] 付艳丽, 本科, 从事天然药物分离纯化的研究, Tel: 15196630407, E-mail: 977692815@qq.com

[通讯作者] * 宋红, 硕士, 高级工程师, 从事药物化学的研究, Tel: 13198519306, E-mail: songho008@163.com

患在使用上更方便。故将鲜药材制备成配方颗粒无疑是解决鲜药材临床缺断货的重要途径, 具有可观的发展前景。

[参考文献]

[1] 马红, 龚婕宁. 论《温病条辨》中地黄之运用[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(5): 348.
[2] 梁爱华, 薛宝云, 王金华, 等. 鲜地黄与干地黄止血和免疫作用比较研究[J]. 中国中药杂志, 1992, 24(11): 663.
[3] 董诚明, 李增光, 李汉伟. 地黄常见品种“温 85-5”性状变异研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 99.

[4] 崔景朝, 赵自明. 中药配方颗粒研究进展(I)—文献综合分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 235.
[6] 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.
[7] 程敏. 心脑血管通胶囊成型工艺研究[J]. 现代中医药, 2006, 26(6): 48.
[8] 刘中秋, 周华, 苏子仁, 等. 生脉成骨胶囊制剂工艺成型工艺研究[J]. 中成药, 1998, 20(4): 2.
[9] 郝近大. 国内鲜药研究的状况与展望[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(12): 896.

[责任编辑 仝燕]