

养肝益水颗粒成型工艺

王丽¹,高家荣^{1,2*},韩燕全²,魏良兵²,吴溪^{1,2},吴亦菲¹,季文博¹
(1. 安徽中医学院药学院,合肥 230031; 2. 安徽中医学院第一附属医院,
国家中医药管理局中药制剂三级实验室,合肥 230031)

〔摘要〕 目的:研究养肝益水颗粒的成型工艺。方法:以吸湿率为指标考察辅料的种类及配比;以颗粒吸湿率和成型率为指标,筛选最佳成型工艺条件,并考察颗粒的休止角,吸湿率,临界相对湿度。结果:以可溶性淀粉-β-环糊精 2:1 为最佳辅料及配比,浸膏粉与辅料按 1:1 的比例混匀,加入 60% 乙醇,60 ℃ 下干燥,制得颗粒流动性好,临界相对湿度约为 68%。结论:该成型工艺合理、可行,为大生产提供了科学依据。

〔关键词〕 养肝益水颗粒;成型工艺;吸湿性;正交试验;临界相对湿度

〔中图分类号〕 R283.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2012)01-0032-04

Molding Techology of Yanggan Yishui Granule

WANG Li¹, GAO Jia-rong^{1,2*}, HAN Yan-quan², WEI Liang-bing², WU Xi^{1,2}, WU Yi-fei¹, JI Wen-bo¹
(1. College of Pharmacy, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China;
2. First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Chinese Drugs Medicament
Laboratory of Grade 3, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

〔Abstract〕 Objective: To study on molding technology of Yanggan Yishui granule. Method: Category and ratio of accessories were investigated by taking moisture absorption percentage as index; Optimum molding

〔收稿日期〕 20110721(003)

〔基金项目〕 安徽省卫生厅医药科研课题项目(2009zy19)

〔第一作者〕 王丽,硕士研究生,从事药剂学研究,Tel:13855176359,E-mail:wangli_0712@163.com

〔通讯作者〕 * 高家荣,主任药师,硕士生导师,从事中药制剂工艺和质量标准研究,Tel:0551-2838556,E-mail:zyfygj2006@163.com

炒白术和清炒白术标准水煎液中白术内酯Ⅰ,Ⅱ含量无显著差异,白术内酯Ⅲ含量土炒品明显高于清炒品,有显著差异。在成分溶出率方面,单一成分比较土炒品、清炒品与生品无显著差异,但以三者含量总和比较,土炒品、清炒品溶出率明显增高,与生品相比有显著差异;土炒品和清炒品白术内酯类成分溶出无明显差异。

3 讨论

中药传统主要以汤剂形式入药,中药经过炮制,除对其固有成分含量及组成有影响外,其化学成分的溶出也可能会发生改变,从而影响药效。以往炮制研究往往重视炮制前后药物成分本身的变化而忽略了对成分溶出的影响。通过本研究对白术各炮制品标准水煎液中总糖、白术内酯Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ的含量及溶出率进行的比较研究,结果证实与辅料土共同加

热炮制后更有利于白术化学成分溶出,这可能是土炒增强白术健脾止泻作用的重要原因。

〔参考文献〕

[1] 中国药典.一部[S].2010:95.

[2] 于永明,贾天柱,梁武学.白术炮制的历史沿革[J].辽宁中医学院学报.2005,7(6):635.

[3] 陈鸿平,刘友平,刘承萍,等.不同土炒白术中白术内酯Ⅲ和白术多糖的含量比较[J].中国药房,2010,21(9):3680.

[4] 段启,许冬谨,谢晨.HPLC法测定白术不同炮制品中白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ的含量[J].中草药,2009,39(9):1343.

[5] 陈鸿平,张杰红,王晓宇,等.土炒对白术中白术内酯Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ含量的影响[J].中药材,2011,34(3):354.

〔责任编辑 仝燕〕

technology were screened by taking moisture absorption percentage and molding rate of granule as indexes, and investigated angle of repose, moisture absorption percentage and critical relative humidity of granule. **Result:** Optimal ratio of soluble starch to β -Cyclodextrin was 2:1, extract powder and adjuvants were mixed evenly in proportion of 1:1, 60% alcohol was added, dried at 60 °C. Granules had a good fluidity, critical relative humidity was about 68%. **Conclusion:** This molding technology was reasonable, feasible and could provide scientific basis for production.

[**Key words**] Yanggan Yishui granule; molding technology; hygroscopicity; orthogonal test; critical relative humidity

养肝益水颗粒是安徽中医学院第一附属医院在临床验方基础上研制的医院制剂,由黄芪、菟丝子、枸杞子、怀牛膝等中药组成,具有养肝阴、益肾水、活血脉、固精微的功效,主要用于治疗高血压病早期肾损害而见肝肾亏虚或兼气虚夹瘀证者,疗效确切。为保证该制剂的质量,在提取、浓缩、干燥工艺条件确定的基础上,对其制粒工艺做进一步的研究。

1 材料

BP211D 型电子天平(德国赛多利斯公司), DF-10A 型摇摆式中药粉碎机(温岭市奥力中药机械有限公司), YE-100 型低温真空干燥箱(南京鑫长江制药设备有限公司), 101A-S1 型数显电热鼓风干燥箱(上海浦东跃欣科学仪器厂), HH·B11-360 型电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械一厂), YK-60 型摇摆式颗粒机(上海天和制药机械厂), 养肝益水浸膏粉(自制), 乳糖、可溶性淀粉、 β -环糊精、微晶纤维素均为药用级,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辅料的筛选 由于养肝益水浸膏含有多糖类成分,极易吸潮,结团,以糊精为辅料不易溶化,参考相关文献^[1-3]及预试验,选择性能优良的新型辅料可溶性淀粉、乳糖、微晶纤维素和 β -环糊精进行试验,以辅料与浸膏粉的混合粉的吸湿率为指标,考察混合粉的吸湿性。

吸湿率的测定将浸膏粉分别与各种辅料(均过 80 目筛)以 4:1 的比例(2 种辅料以 1:1 比例组成)混匀,放入已恒重的称量瓶内约 3 mm,置于干燥箱内, 105 °C 干燥至恒重。准确称量后,置于已在 25 °C 恒温培养箱内放置 24 h 底部盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器中(称量瓶盖打开),分别在 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120 h 各时间取出,称量,按下式计算吸湿率:

吸湿率 = (吸湿后混合粉质量 - 吸湿前混合粉质量) / 吸湿前混合粉质量 × 100%。

浸膏粉与不同辅料的混合粉的吸湿率见表 1。

表 1 浸膏粉与不同辅料的混合粉的吸湿率 %

No.	辅料	3 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h
1	浸膏粉	10.28	11.89	16.45	24.17	29.25	34.56	37.27	39.12
2	可溶性淀粉	6.19	10.03	12.01	14.13	25.96	30.06	32.34	33.81
3	微晶纤维素	5.09	7.99	10.10	11.96	22.35	29.22	31.26	31.88
4	乳糖	4.56	7.30	10.07	11.03	20.98	27.52	31.48	34.02
5	β -环糊精	2.97	5.25	10.16	20.38	26.45	29.43	31.96	32.86
6	可溶性淀粉、微晶纤维素	4.10	6.50	11.21	22.81	27.99	31.65	33.35	33.77
7	可溶性淀粉、乳糖	3.64	6.05	11.90	20.87	29.01	32.64	35.65	36.75
8	可溶性淀粉、 β -环糊精	3.42	5.13	9.20	17.41	22.14	26.63	29.39	31.72
9	乳糖、微晶纤维素	4.95	7.46	12.31	20.92	27.84	32.38	34.76	35.92
10	β -环糊精、微晶纤维素	4.87	7.52	11.10	20.15	27.47	33.06	35.04	36.91
11	乳糖、 β -环糊精	4.04	6.16	9.28	17.19	23.24	28.33	30.50	32.20

从表 1 可看出,各种辅料均可显著降低浸膏粉的吸湿性,其中可溶性淀粉和 β -环糊精的混合辅料抗吸湿性最强。故选择可溶性淀粉和 β -环糊精作

为辅料。为了确定两者之间的比例,分别以可溶性淀粉- β -环糊精按 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 的比例混匀,再与浸膏粉混匀,计算吸湿率,结果可溶性淀粉-

β -环糊精 2:1 时,对浸膏粉吸湿性影响最小,故辅料比例确定为可溶性淀粉- β -环糊精 2:1。

2.2 成型工艺条件的优选

2.2.1 试验设计 根据预试验及文献[4],选择浸膏粉与辅料(可溶性淀粉- β -环糊精 2:1)配比、润湿剂体积分数(乙醇)、干燥温度为考察因素,以颗粒的成型率、吸湿率(24 h)为评价指标,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,因素水平见表 2。取浸膏粉适量,按正交表进行试验,分别加入辅料,混匀,喷入乙醇并搅拌均匀,至“握之成团,触之即散”为止,将制备好的软材过 12 目筛制成湿颗粒,于一定温度下干燥,取出,整粒。

成型率 = 能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒质量/颗粒总质量 $\times 100\%$

表 3 养肝益水颗粒成型工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	颗粒成型率/%	颗粒吸湿率/%
1	1	1	1	1	85.61	11.55
2	1	2	2	2	83.29	11.67
3	1	3	3	3	87.83	11.78
4	2	1	2	3	71.05	10.41
5	2	2	3	1	72.59	11.07
6	2	3	1	2	67.23	10.18
7	3	1	3	2	61.05	13.12
8	3	2	1	3	53.48	15.61
9	3	3	2	1	56.89	13.46
成型率 K_1	85.577	72.570	68.773	71.697		
K_2	70.290	69.787	70.410	70.523		
K_3	57.140	70.650	73.823	70.787		
R	28.437	2.783	5.050	1.174		
吸湿率 K_1	11.667	11.693	12.447	12.027		
K_2	10.553	12.783	11.847	11.657		
K_3	14.063	11.807	11.990	12.600		
R	3.510	1.090	0.600	0.943		

表 4 养肝益水颗粒成型率方差分析

因素	SS	f	MS	F	P
A	1215.249	2	607.62	534.410	<0.01
B	12.179	2	6.09	5.356	>0.05
C	39.832	2	19.92	17.516	>0.05
误差	2.27	2	1.14		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19$, $F_{0.01}(2,2) = 99$ (表 5 同)。

2.2.2 工艺验证 取浸膏粉适量,按上述最佳工艺条件重复试验 3 次,根据 2010 年版《中国药典》一

表 2 养肝益水颗粒成型工艺正交试验因素水平

水平	A 药辅配比	B 乙醇体积分数/%	C 干燥温度/℃
1	1:1	60	50
2	2:1	70	60
3	4:1	80	70

正交试验结果见表 3,方差分析见表 4,5。

通过直观分析得出,成型率的最佳工艺为 $A_1B_1C_3$,吸湿率的最佳工艺为 $A_2B_1C_2$ 。方差分析得出药辅比对成型率有极显著的影响,而吸湿率无显著性影响。以成型率最高,吸湿率最低为最佳搭配原则,经综合考虑,确定药辅配比(1:1),润湿剂体积分数(60%),干燥温度(60℃)为最佳工艺条件。

表 5 养肝益水颗粒吸湿率方差分析

因素	SS	f	MS	F	P
A	19.304	2	9.65	14.246	>0.05
B	2.155	2	1.08	1.590	>0.05
C	0.589	2	0.29	0.435	>0.05
误差	1.35	2	0.68		

部附录相关规定,测定颗粒的成型率分别为 87.28%,88.79%,86.89%;检查颗粒的溶化性均符合规定,水分分别为 3.92%,3.83%,3.88%;吸湿

率分别为 11.35% ,11.17% ,11.29%。结果表明该工艺稳定,可行。

2.3 养肝益水颗粒的流动性与吸湿性及临界相对湿度的考察

2.3.1 休止角的测定^[5] 采用固定漏斗法,将漏斗固定于坐标纸之上,漏斗下口距纸高度为 H ,小心地将颗粒倒入漏斗,至锥体尖端接触到漏斗下口,测定锥体半径 R ,根据 $\text{tg}\alpha = H/R$,计算出 α 。重复 3 次,测定结果分别为 26.1° , 26.5° , 27.0° ,平均为 26.5° ,3 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。

2.3.2 吸湿率的测定 将制备好干燥至恒重的颗粒平铺于干燥至恒重的称量瓶中(约 3 mm),精密称定,打开瓶盖,置盛有氯化钠饱和溶液的玻璃干燥器内(相对湿度为 75%),于 25℃ 的恒温培养箱中保存,分别于各时间点取出称量瓶,精密称定质量,计算吸湿率,结果分别为 2.89% ,5.23% ,7.55% ,11.49% ,15.07% ,16.12% ,16.23% ,16.28%。

2.3.3 颗粒临界相对湿度的测定^[6] 取 7 份干燥至恒重的颗粒 1 g,平铺于已恒重的称量瓶底部,精密称量后,分别置于表 6 所列不同湿度的干燥器内(称量瓶盖打开),于 25℃ 恒温培养箱中保持 7 d 后称重,计算颗粒吸湿率。结果见表 6。

表 6 不同湿度下颗粒的吸湿率			%
溶液	RH	吸湿率	
54% 硫酸	29.55	1.95	
48% 硫酸	40.52	2.92	
44% 硫酸	48.52	3.89	
NaBr	57.70	6.89	
NaCl	75.28	16.36	
KCl	84.26	28.52	
KNO ₃	92.40	39.95	

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其临界相对湿度。结果显示,养

肝益水颗粒的临界相对湿度约为 68%。如图 1 所示。

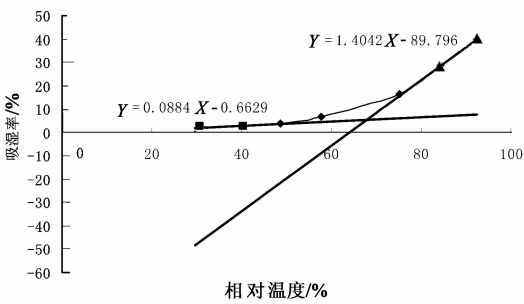


图 1 养肝益水颗粒吸湿平衡曲线

3 讨论

制粒时,为了提高成型率,分别选用低体积分数的乙醇和淀粉浆作为润湿剂和黏合剂,结果发现制成的软材黏度太大,过筛困难,故选择 60% ,70% ,80% 的乙醇作为考察因素。试验结果表明,药物制成颗粒后,吸湿率进一步减少,颗粒的流动性也很好,故有助于成品的分装及增加贮存稳定性。颗粒临界相对湿度约为 68%,大生产时,生产环境的相对湿度应控制在 68% 以下,以免影响产品的质量。

[参考文献]

[1] 何群,李万忠,王净净,等. 不同辅料对愈痛灵颗粒所用原料(干膏粉)吸湿性的影响[J]. 中国药学杂志, 2007,42(10):753.

[2] 孙淑萍,狄留庆,黄耀洲,等. 不同辅料对中药全浸膏制剂防潮效果的比较研究[J]. 中成药,2006,28(6):897.

[3] 张红果,张汝学,贾正平,等. 地黄寡糖胶囊成型工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):9.

[4] 刘金城,杭清,楼云雁,等. 复方茵柏颗粒剂成型工艺的研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(3):646.

[5] 段晓颖,闫艳仓,高卫芳,等. 乳疾宁胶囊成型工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):4.

[6] 李燕燕,边宝林,杨健,等. 葛根丹参胶囊成型工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(4):22.

[责任编辑 全燕]