

柴葛消热颗粒成型工艺的研究

宋金春^{1*}, 谭娟², 曾俊芬¹

(1. 武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉大学药学院, 湖北 武汉 430072)

[摘要] 目的: 筛选出最佳的柴葛消热颗粒的成型工艺条件。方法: 采用正交试验, 以颗粒的粗粒与细粉总和的百分率为指标, 综合评价柴葛消热颗粒成型工艺。结果: 最佳工艺条件是干浸膏粉与糊精为 1:0.75 比例混合均匀, 以 90% 乙醇制软材, 60℃干燥, 其颗粒的各指标均最好。结论: 柴葛消热颗粒制粒工艺条件的筛选为该产品的工业生产提供了科学理论依据。

[关键词] 柴葛消热颗粒剂; 正交试验; 成型工艺

[中图分类号] R286.3 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2009)05-0028-02

柴葛消热颗粒系在明代陶华首创《伤寒论》的柴葛解肌汤的基础上进行加减, 由柴胡、葛根、白芍等组成。主治外感风寒表实, 郁而化热之证。为克服传统汤剂的弊端, 使用方便和减少服用剂量, 将其制成颗粒剂。本颗粒剂采用干浸膏粉配料, 因提取粉吸湿性大, 所以选择合适的辅料来制备颗粒剂对于保证产品的质量和稳定性就尤为重要, 因此本文对柴葛消热颗粒的制备工艺和辅料进行了必要的优选。

1 仪器与试剂

DZG-6050SA 型真空干燥箱(上海森信实验仪器有限公司); AG-205 型电子天平(美国 Mftlertolelo); 处方中柴胡、葛根等药材均购于武汉市汉口国药有限公司, 生姜购于湖北黄陂县, 经武汉大学人民医院药物分析室张洪教授鉴定合格; 乳糖, 淀粉, 糊精, 甜菊素均为药用规格。

2 方法与结果

2.1 柴葛消热浸膏粉的制备 将处方药材加水煎煮 3 次每次 1 h, 过滤, 合并滤液, 于 70℃下烘箱干燥, 得干浸膏。取干浸膏, 粉碎, 过 80 目筛, 得干浸膏粉。防潮保存备用。

2.2 单一辅料对颗粒性状, 制粒情况, 吸湿情况的影响 因本方干浸膏得率较高, 约为 20%, 考虑到

减少辅料用量, 制成颗粒流动性好、颗粒吸湿慢等方面, 分别选择淀粉, 糊精, 乳糖, 蔗糖, 甜菊与干浸膏粉按表 1 混合均匀, 以 90% 乙醇制成软材, 过 20 目筛整粒, 即得。

表 1 处方设计表

序号	干浸膏粉 (g)	淀粉 (g)	糊精 (g)	乳糖 (g)	蔗糖 (g)	甜菊素 (g)	主药: 辅料
1	50	100	—	—	—	—	1:2
2	50	—	100	—	—	—	1:2
3	50	50	—	—	—	—	1:1
4	50	—	50	—	—	—	1:1
5	50	25	—	—	—	—	2:1
6	50	—	25	—	—	—	2:1
7	50	—	50	—	—	—	1:1.1
8	50	—	50	—	15	—	1:1.3
9	50	—	49	—	—	1.5	1:1.01

吸湿性测定: 将底中装有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器在室温中放置 48 h, 达到平衡, 使干燥器内部的相对湿度达 75%。再在已干燥恒重的称量瓶底部按照处方各均匀放入 1 g 颗粒, 铺平, 精确称重, 置于装有氯化钠达饱和的干燥器内(称量瓶盖揭开) 24 h, 称重, 按以下公式计算吸湿百分率:

$$\text{吸湿百分率} = \frac{\text{吸湿后颗粒重} - \text{吸湿前颗粒重}}{\text{吸湿前颗粒重}} \times 100\%$$

试验结果分析: 根据表 3 综合评价可知, 1、2 号制粒较易, 吸湿较慢, 但服用量稍大, 口感有苦涩; 3、4 号制粒情况较好, 颗粒表面有吸潮现象, 口感苦涩; 5、6 号进一步减少辅料用量, 软材有团块形成, 难过筛制粒, 较易吸潮; 7、8、9 号筛选矫味剂试验, 其

[收稿日期] 2008-07-28

[基金项目] 武汉药学会沙东青年药师科研基金 (2008AB301B01)

[通讯作者] * 宋金春, Tel: (027) 88047471; E-mail: Songjc1234@tom.com

中 9 号甜菊素用量少,同时对糖尿病患者无影响,扩大了使用人群范围,因此确定本颗粒剂辅料为糊精,矫味剂为甜菊素。

表 2 各处方所制颗粒考察结果表

序号	颜色	味道	制粒情况	吸湿百分率(%)
1	棕黄色	微苦涩	易制粒	0.47
2	棕黄色	微苦涩	易制粒,颗粒结实	0.49
3	棕色	微苦涩	较易制粒	0.67
4	棕色	微苦涩	较易制粒,颗粒较结实	0.64
5	棕色	苦涩	较难制粒,软材局部形成团块	0.82
6	棕色	苦涩	较难制粒,软材局部形成团块	0.80
7	棕色	微甜	较易制粒	0.60
8	棕色	味甜	较易制粒	0.62
9	棕色	味甜	较易制粒	0.53

2.3 正交试验优选制粒工艺条件 选择干浸膏粉与糊精比例(A),乙醇的浓度(润湿剂)(B)以及湿粒干燥的温度(C)作为考察因素,粗粉和细粉综合的百分率(不合格粒度)为评价指标。用 $L_9(3)^4$ 正交表安排试验,详见表 3。根据表 3 设计,取干浸膏粉适量,分别加入不同比例的辅料混合均匀,加入乙醇制软材,过 20 目筛制粒,干燥整粒。称量不能通过一号筛和能通过五号筛的颗粒及粉末总和,计算粗粒与细粉总和的百分率,结果见表 4,由表 4 可得出,以不合格粒度为评价指标,最佳工艺方案组合是 $A_2B_3C_1$,方差分析,表明 B 因素(乙醇的浓度)对粒度影响最大,其次为 A 因素(干浸膏粉与糊精比例),影响最小并且无显著性的为 C 因素(湿粒干燥的温度),因此选用最佳工艺方案为干浸膏粉与糊精比例 = 1:0.75,乙醇的浓度 = 90%,湿粒干燥的温度为 60 °C 的条件制备成的柴葛消热颗粒剂型的粒度符合药典有关规定。

表 3 因素水平

水平	因素		
	A	B/%	C/°C
1	1:0.95	70	60
2	1:0.75	80	70
3	1:0.65	90	80

2.4 验证试验 取干浸膏粉适量,按最佳方案 $A_2B_3C_1$ 的条件重复试验 3 次,所得颗粒中粗粒与细粉总和的百分率分别为 4.6%,4.3%,4.5%;取按最佳方案所制得的颗粒 10 g,加热水 200 mL,搅拌 5 min,立即观察,其颗粒全部溶化,均符合 2005 版《药典》附录颗粒剂项下的有关规定。

表 4 正交试验结果(n=2)

序号	因素				不合格粒度(%)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	11.08
2	1	2	2	2	8.53
3	1	3	3	3	5.92
4	2	1	2	3	10.17
5	2	2	3	1	6.43
6	2	3	1	2	4.66
7	3	1	3	2	11.75
8	3	2	1	3	7.91
9	3	3	2	1	6.74
\bar{K}_1	8.51	11.00	7.88	8.08	
\bar{K}_2	7.09	7.62	8.48	8.31	
\bar{K}_3	8.80	5.77	8.09	8.00	
r	1.713	5.227	0.597	0.313	

表 5 正交实验方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	F 比值	P
A	5.045	2	31.93	< 0.05
B	42.14	2	266.7	< 0.01
C	0.578	2	3.658	> 0.05
D(空白)	0.16	2		

注: $F_{0.5(2,2)} = 19.00$; $F_{0.01(2,2)} = 99.00$

3 讨论

本方的干浸膏得率较高,不适合制备成片剂,故选择制成颗粒剂型,通过颗粒性状、制粒情况、吸湿性为因素考察单一辅料,初步确定了以糊精作为辅料制备的颗粒剂较好,同时确定了其辅料的最高比例为 1:1,以甜菊素为矫味剂。

正交试验表明,最佳制粒工艺条件为 $A_2B_3C_1$,即干浸膏粉:糊精的比例为 1:0.75,用 90% 乙醇为润湿剂制湿粒,干燥温度为 60 °C。得出 B 因素(乙醇浓度)对颗粒中粗粒与细粉总和的百分率影响最大($P < 0.01$),其中 A 因素即辅料的比例对不合格粒度的百分率影响也有显著性, ($P < 0.05$)。

试验表明,按上述最佳的制备工艺条件制成的柴葛清热颗粒呈棕色,微甜,颗粒成型好,为该产品的工业生产提供了依据。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部,北京:化学工业出版社,2005. 附录 IC.
- [2] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007: 122.
- [3] 常 璞,王四旺,涂剑波,等. 辣蓼颗粒成型工艺的研究[J]. 中国解放军学报,2007,23(6): 436-437.