

## 骨疏灵颗粒防潮辅料优选

朱裕林<sup>1,2</sup>, 张 兰<sup>2</sup>, 彭祥雪<sup>2</sup>, 陈卫东<sup>2\*</sup>

1. 蚌埠医学院第一附属医院 药剂科, 安徽 蚌埠 233004

2. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230031

**摘要:** 目的 评价辅料对骨疏灵吸湿性的影响, 优选骨疏灵颗粒剂防潮辅料。方法 通过吸湿率考察优选辅料的种类及配比; 从乙醇浓度、吸湿率、成型性、休止角、颗粒外观等方面优选成型工艺。结果 骨疏灵颗粒的最佳防潮混合辅料为乳糖-甘露醇(4:1), 药辅比1:2; 85%乙醇制粒, 颗粒大小均匀, 成型性较好, 临界相对湿度76%。结论 为骨疏灵颗粒的开发研制提供了实验依据。

**关键词:** 骨疏灵颗粒; 防潮辅料; 吸湿性; 成型性; 乳糖; 甘露醇; 休止角

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)14-2005-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.14.008

## Optimization of damp-proof excipients for Gushuling Granules

ZHU Yu-lin<sup>1,2</sup>, ZHANG Lan<sup>2</sup>, PENG Xiang-xue<sup>2</sup>, CHEN Wei-dong<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

2. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of the excipients on hygroscopicity of Gushuling Granules and optimize the damp-proof excipients. **Methods** Moisture absorption rate was used to optimize the type and ratio of materials; The concentration of ethanol, moisture absorption rate, formability, angle of repose, and appearance of Gushuling Granules were used to optimize the molding technology. **Results** The best damp-proofing excipients were as follows: the hybrid materials were lactose-mannitol 4:1, medicine-auxiliary ratio of 1:2, and with 85% ethanol to granulate. Gushuling Granules were good uniform, damp-proofing, and formability, the critical relative humidity was 76%. **Conclusion** The preparation technology is stable. The study provides the experimental evidences for the research and development of Gushuling Granules.

**Key words:** Gushuling Granules; damp-proof excipients; hygroscopicity; formability; lactose; mannitol; angle of repose

骨疏灵由淫羊藿、黄芪、牛膝、牡蛎4味中药组成, 具有益气、温阳、活血的功效, 可延缓骨质疏松发展和改善临床症状<sup>[1-2]</sup>, 主要用于治疗骨质疏松症。前期工作已经完成该制剂的提取、干燥工艺, 因其浸膏粉含有黄芪多糖、牛膝多糖等易吸湿性成分, 吸湿后易结块、液化、霉变, 使药品的质量和疗效受到影响, 并给生产和贮存带来困难<sup>[3]</sup>。为保证制剂性质稳定, 便于患者服用, 本实验从优选防潮辅料角度出发, 制备性质稳定、便于储存的骨疏灵颗粒。

### 1 仪器与材料

DZF-6050型真空干燥箱, 上海博远医疗设备

厂; HH-S2数显恒温水浴锅, 金坛市晶玻仪器厂; AB-135S十万分之一电子天平, 德国梅特勒公司。

乳糖, 常州朗生生物工程有限公司; 甘露醇, 广西南宁制药有限公司; 可溶性淀粉、糊精、微晶纤维素(MCC), 安徽山河药用辅料有限公司; 骨疏灵浸膏粉(自制); 试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 吸湿率的测定<sup>[4]</sup>

取约2g颗粒平摊于干燥至恒定质量的称量瓶中, 开盖置于干燥器中12h以上脱湿平衡, 备用。将底部盛有过饱和氯化钠溶液的干燥器在25℃放置48h, 使其内部相对湿度为75%。将装有药物的

收稿日期: 2014-02-24

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(1208085MH127)

作者简介: 朱裕林(1984—), 主管药师, 主要从事中药新药研究与开发。Tel: 13965268580 E-mail: 754176675@qq.com

\*通信作者 陈卫东, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新药研究与开发。Tel: (0551)65136810 E-mail: anzhongdong@126.com

称量瓶精密称定质量后置于干燥器中, 分别于 4、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168 h 后精确称量瓶与药物的质量, 按下式计算吸湿率。以时间为横坐标, 吸湿率为纵坐标绘制出吸湿曲线。

吸湿率 = (吸湿后颗粒质量 - 吸湿前颗粒质量) / 吸湿前颗粒质量

### 2.2 成型性的测定<sup>[5]</sup>

将制备好的颗粒称定质量, 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, 称定质量。

成型性 = 过筛后颗粒质量 / 过筛前颗粒质量

### 2.3 休止角的测定<sup>[6]</sup>

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 的高度处, 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 ( $\alpha$ ,  $\text{tga} = H/R$ ), 平行 3 次, 计算平均值。

### 2.4 吸湿性考察

**2.4.1 浸膏、辅料吸湿性考察** 分别称取约 2 g 空白浸膏、糊精、乳糖、淀粉、MCC、甘露醇, 精密称定, 每份样品平行做 2 份, 取平均值。参照“2.1”项下方法操作, 并观察外观变化。结果见图 1。由图 1 可知, 空白浸膏吸湿率最高, 乳糖与甘露醇几乎不吸湿; 吸湿率大小顺序: 空白浸膏 > 糊精 > 淀粉 > MCC > 乳糖 = 甘露醇。空白浸膏全部液化, 表明需加入辅料才能保持外观的完整性, 辅料的加入是提高制剂稳定性的前提。

**2.4.2 浸膏与辅料不同配比吸湿率考察** 将浸膏与辅料的配比称为药辅比 (EER)。分别称取一定量浸膏与辅料, 混合均匀, 使之配比分别为药辅比 1 : 0.3、1 : 0.7、1 : 1.0、1 : 1.5、1 : 2.0, 每份样品称取 2 g, 平行称取 2 份。参照“2.1”项下方法操作, 并观察外观变化, 结果见表 1、图 2。

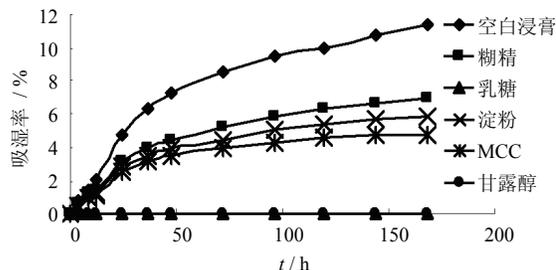


图 1 空白浸膏及辅料的吸湿率

Fig. 1 Hygroscopicity of blank extract and different excipients

由表 1 可知, 辅料加入越多, 液化现象明显好转, 药辅比 1 : 1.0 为液化与否的转折点; 乳糖液化现象明显; 甘露醇抗液化效果较好, 但易结块。

由图 2 可知, 辅料加入越多, 总体吸湿率越小; 乳糖在所有辅料中防潮效果最优; 甘露醇加入量较小时防潮效果较好, 而加入量增加时防潮效果下降。

综上所述, 加入辅料能明显降低吸湿率, 减轻或消除液化现象; 辅料加入量小于浸膏量时, 容易液化, 即辅料的加入量应大于浸膏量; 乳糖与甘露醇几乎不吸湿, 其药辅比样品吸湿率明显低于其他药辅比样品; 甘露醇的加入量不宜过高, 过高反而加剧吸湿。浸膏与辅料混合后总体吸湿率大小: 乳糖 < 甘露醇 < 可溶性淀粉 < 糊精 < MCC。乳糖与甘露醇防潮效果较佳, 甘露醇的加入量不宜过高, 故选用乳糖与甘露醇为混合辅料作为本品的辅料。

### 2.5 混合辅料的筛选

**2.5.1 乙醇体积分数的选择** 本品干浸膏多糖类成分较多, 容易粘黏, 用水做润湿剂制粒困难, 故选用乙醇为润湿剂。根据上述结果, 暂选用药辅比 1 : 2.0 的比例, 混合辅料乳糖-甘露醇 (1 : 1) 制粒。根据文献报道<sup>[6]</sup>, 制粒时选用 65%、75%、85%、95%乙醇及无水乙醇为润湿剂制软材。10 目筛制粒, 55℃烘箱中干燥 2 h, 14 目筛整粒后, 55℃烘箱中继续干燥 1 h, 即得干颗粒。以颗粒的成型性为考察

表 1 浸膏与辅料不同配比吸湿后外观变化

Table 1 Appearance changes of extract and excipients in different ratios after moisture absorption

药辅比	外观变化				
	糊精	乳糖	淀粉	MCC	甘露醇
1 : 0.3	全部液化	全部液化	全部液化	全部液化	全部液化
1 : 0.7	全部液化	全部液化	全部液化	全部液化	结块
1 : 1.0	结块	全部液化	结块	结块	结块
1 : 1.5	部分结块	部分结块	未结块	部分结块	全部结块
1 : 2.0	未结块、颜色变深	未结块、颜色变深	未结块、颜色变深	未结块、颜色变深	全部结块、颜色无明显变化

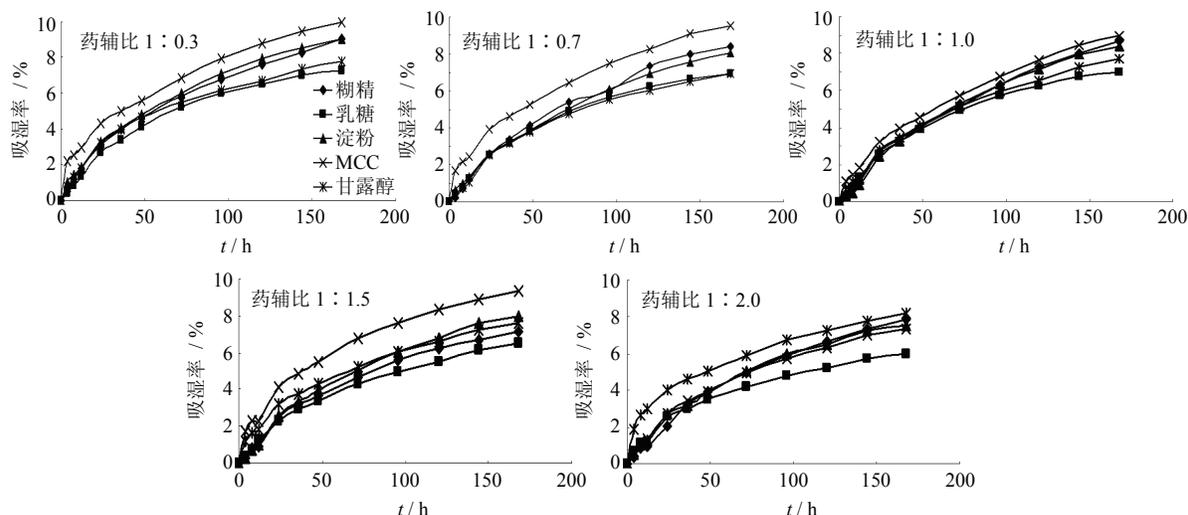


图2 浸膏与辅料不同配比吸湿率考察结果

Fig. 2 Results of hygroscopicity of extraction and excipients in different ratios

指标, 结合颗粒外观选择合适的乙醇浓度, 实验结果见表2。可知85%乙醇制粒成型性较高。

**2.5.2 药辅比及混合辅料配比的选择** 根据上述考察结果, 采用85%乙醇为润湿剂制粒, 选择乳糖与甘露醇为混合辅料, 对药辅比1:1.5和1:2.0进行考察。混合辅料乳糖与甘露醇配比(下称乳甘比)分别选择1:1、2:1、3:1、4:1, 混合均匀, 制粒, 对颗粒吸湿率、成型性、休止角、颗粒外观、

外观变化等进行考察, 考察结果见表3。可知, 药辅比1:2.0, 乳甘比4:1时吸湿率最低, 成型性最高, 休止角最接近30°, 故本品颗粒最佳处方为干浸膏粉-混合辅料(1:2.0), 乳糖-甘露醇(4:1), 即浸膏粉-乳糖-甘露醇(5:8:2)。

**2.6 临界相对湿度的测定<sup>[7]</sup>**

分别称取最佳处方颗粒和干浸膏粉末各7份, 每份约2g, 精密称定, 平摊于干燥至恒定质量的称量瓶中, 开盖置于干燥器中12h以上脱湿平衡, 备用。将底部盛有恒湿溶液的玻璃干燥器放置48h, 使其达到平衡。将上述装有颗粒和浸膏的称量瓶置于干燥器内, 于25℃下保存7d, 取出称量瓶, 精密称定, 计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标, 相对湿度(RH)为横坐标作图, 作图中曲线两端的切线, 两切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度, 结果见图3。实验结果表明, 本品颗粒的临界相对湿度为76%, 因此在制粒过程中, 环境湿度必须控制在

表2 乙醇浓度选择结果

Table 2 Selection results of alcohol concentration

乙醇 / %	成型性 / %	颗粒外观
65	62.35	质硬, 发黏
75	81.07	稍硬, 大小不均
85	83.86	颗粒较均匀
95	79.36	颗粒细, 松散
无水乙醇	60.47	颗粒细, 松散

表3 辅料配比选择结果

Table 3 Selection results of excipient ratios

药辅比	乳甘比	吸湿率 / %	成型性 / %	休止角 / (°)	颗粒外观	外观变化
1:1.5	1:1	6.72	61.35	45.7	质硬, 易黏聚结	颗粒状, 聚结
	2:1	7.45	78.43	41.8	质硬, 细颗粒多	颗粒状, 色深
	3:1	7.67	82.32	38.5	大小均匀	颗粒状, 色深
	4:1	6.70	86.72	35.6	大小均匀	颗粒状, 色深
1:2.0	1:1	6.41	83.86	42.3	质硬, 易黏聚结	颗粒状, 聚结
	2:1	6.96	85.68	38.7	质硬, 细颗粒多	颗粒状, 色深
	3:1	7.16	89.21	35.1	大小均匀	颗粒状, 色深
	4:1	6.41	93.12	32.4	大小均匀	颗粒状, 色深

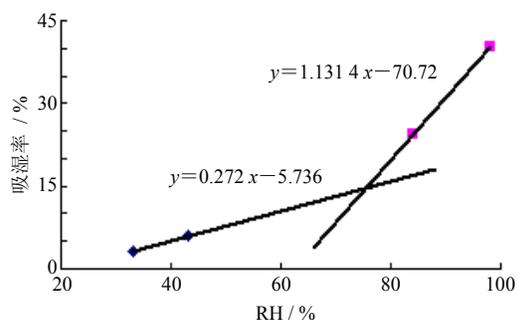


图3 不同RH下吸湿率

Fig. 3 Hygroscopicity with different RH

76%以下,以减少水分对颗粒稳定性的影响,从而确保颗粒的质量。

### 3 讨论

中药干浸膏粉通常具有较强的吸湿性,特别是含有多糖类成分而吸湿性更强,且吸湿后易液化<sup>[8]</sup>。直接制粒较为困难,加入适量的辅料能够降低吸湿性且易于制颗粒。乳糖易溶于水,性质稳定,吸湿性非常小,与大多数药物不起化学反应,对主药含量测定的影响较小,是很好的稀释剂,但乳糖一旦吸湿容易发黏,容易液化。甘露醇几乎不吸湿,与浸膏粉混合制粒后吸湿性增强<sup>[8-9]</sup>,制成的颗粒较硬且难于制粒。甘露醇用量增加吸湿性相应增加的原因可能是一方面甘露醇与浸膏粉混合后,临界相对湿度进一步下降,促进混合物吸湿性加强;另一方面可能为吸湿后的混合物含水量增加,促使水溶性强的甘露醇溶解进而引起混合物吸湿速度加快,吸湿性增强。

本实验为骨疏灵颗粒剂的研制与开发提供了实验数据,优选的混合辅料吸湿性较低,颗粒成型性较好。该制剂辅料含糖量较高,限制了在以糖尿病为多发病的主要目标人群即中老年骨质疏松患者中的应用。在下一步的研究中,进一步精制浸膏以降低含糖辅料的总用量制备低糖型颗粒剂。

### 参考文献

- [1] 舒仪琼,方朝晖,鲍陶陶.温阳益气活血法治疗糖尿病性骨质疏松症临床观察[J].中国中医急症,2010,19(1):49-50.
- [2] 殷弢,方朝晖.骨疏灵防治绝经后骨质疏松症的临床观察[J].安徽医药,2008,12(9):863-864.
- [3] 蒋且英,廖正根,赵国巍,等.吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况[J].中国药房,2007,18(33):2626-2628.
- [4] 潘旭旺,田静,蒋小琴,等.茵柏颗粒的喷雾干燥工艺研究[J].中草药,2009,40(11):1746-1749.
- [5] 王丽,高家荣,韩燕全,等.养肝益水颗粒成型工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(1):32-35.
- [6] 李茜,蒋宇宁,张刚,等.太芪培元颗粒的成型工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(16):34-36.
- [7] 曹兰,王英利,詹先成,等.饱和溶液法和粉末吸湿法测定临界相对湿度的研究[J].华西药学杂志,2010,25(1):103-105.
- [8] 何倩灵.防潮辅料在中药固体制剂中的应用研究[D].成都:成都中医药大学,2011.
- [9] 李小芳,杨红,舒予,等.应用聚类分析方法筛选中药浸膏粉防潮改性剂[J].成都中医药大学学报,2012,35(1):46-47.