

麻杏止咳平喘颗粒剂成型工艺研究

那溪元^{1,2}, 刘毅², 殷明阳^{2,3}, 刘素香², 陈常青^{2*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 目的 优选麻杏止咳平喘颗粒剂的成型工艺。方法 考察不同辅料糊精、糖粉、可溶性淀粉用量对浸膏粉吸湿性的影响, 用正交试验法优选制粒工艺条件, 考察颗粒的流动性与吸湿性, 以成型率、溶解性及吸湿率为指标, 筛选处方中加入辅料的品种、配比及最佳成型工艺。结果 以糖粉加糊精作辅料的颗粒优于以糊精或糖粉或可溶性淀粉作辅料的颗粒, 最佳工艺条件为主药-辅料(1:2)、辅料配比为糊精-糖粉(1:1), 以80%乙醇为润湿剂, 润湿剂的用量占主药的14%。结论 该颗粒剂所选辅料合理, 成型制备工艺可行, 本研究为麻杏止咳平喘颗粒剂制粒工艺条件的确定及生产环境的控制提供了科学的实验依据。

关键词: 麻杏止咳平喘颗粒; 正交试验; 成型性; 溶解性; 相对临界湿度; 成型工艺

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)05-0767-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.013

Study on forming technique of Mxing Antitussive and Antiasthmatic Grannule

NA Xi-yuan^{1,2}, LIU Yi², YIN Ming-yang^{2,3}, LIU Su-xiang², CHEN Chang-qing²

1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To optimize the processing conditions of Mxing Antitussive and Antiasthmatic Grannule (MAAG). **Methods** The influence of different excipients including lactose, soluble amyllum, and dextrine, and usage amount of soluble amyllum to hygroscopicity of powdered extract was investigated; Processing conditions were optimized by orthogonal test, flowability, and hygroscopicity were investigated. Taking forming rate, solubility, and absorption rate as indexes, the materials added prescription varieties, ratio, and optimum molding process were screened. **Results** The particles sugar plus dextrin as excipients were superior to dextrin or sugar or soluble starch as excipient particles; The optimized conditions were obtained with: main drug-accessories (1:2), accessories for the dextrin-powdered sugar (1:1), with 80% ethanol as wetting agent which accounted for 14% of the main drug. **Conclusion** The selected accessories in MAAG is reasonable and forming process is feasible. This research provides the basis for the establishment of forming technique and control of production environment of MAAG.

Key words: Mxing Antitussive and Antiasthmatic Grannule; orthogonal test; formability; solubility; critical relative humidity; forming technique

麻杏止咳平喘颗粒由麻黄、苦杏仁、枇杷叶、甘草、百部、生石膏等组成的颗粒剂, 是按照中药新药研究要求研制的中药新药6类, 为专家临床经验方。具有清宣肺热、止咳平喘的功效, 主治痰热内蕴、肺气失宣而久咳不止等。方中麻黄为君药, 其性味辛、微苦, 温, 具有发汗散寒、宣肺平喘、

利水消肿的作用; 苦杏仁味苦, 性微温, 有小毒, 具有降气平喘、润肠通便的作用, 用于咳嗽气喘、胸满痰多、肠燥便秘; 枇杷叶味苦, 性微寒, 具有清肺止咳、降逆止呕的作用, 用于气逆喘急、胃热呕逆、烦躁口渴; 百部味甘苦, 性微温, 具有润肺下气止咳的作用, 用于新久咳嗽、肺癆咳嗽, 尤以

收稿日期: 2015-11-11

作者简介: 那溪元(1989—), 女, 黑龙江鹤岗人, 硕士研究生。Tel: 15022117324 E-mail: naxiyuan@163.com

*通信作者 陈常青, 研究员。Tel: (022)23006829 E-mail: chencq@tjipr.com

蜜百部润肺止咳效果好;甘草起到调和诸药的作用;生石膏味甘辛,性大寒,具有清热泻火、除烦止渴的作用,用于高热烦渴、肺热喘咳。将该复方制成颗粒剂有利于患者长期服用,携带贮存方便。因此,本研究在参考有关资料^[1]的基础上设计优选颗粒剂的最佳处方,以其成型率、溶解性以及抗吸湿率为筛选指标,对该制剂工艺进行了研究。

1 仪器与材料

851 电热恒温干燥箱,天津东方实验设备厂;JJ600 型电子天平,江苏常熟市徐市镇;LD4-2 离心机,北京医用离心机厂;药用规格的糊精、糖粉、可溶性淀粉;实验中所用的其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 浸膏粉制备方法

按处方量分别取麻黄、枇杷叶、百部等药材,煎煮 2 次,分别加 8、6 倍量的 60% 乙醇提取 2 次,每次 1 h,滤过;再取苦杏仁、甘草、生石膏等药材,分别加 6、4 倍量的水煎煮 2 次,滤过;合并醇提加水提滤液,减压浓缩干燥,将干膏粉进行粉碎,即得麻杏颗粒浸膏粉^[2]。

2.2 辅料的初步选择^[3]

以吸湿率为考察指标,选择吸湿性较小且有助于成型性和溶解性的辅料为处方辅料,将盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 20 °C 的恒温培养箱内培养 48 h,使其内部的湿度平衡为相对湿度(RH)是 75%。分别将各个辅料放入已恒定质量的称量瓶底部并摊开至厚度约为 2 mm,准确称量后放入底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内,并将称量瓶盖打开,放置在 25 °C 恒温培养箱保存,定时称量,计算吸湿率。结果见表 1。可知各辅料中糊精+糖粉的吸湿率最低,因此,初步确定以糊精+糖粉为辅料。

2.3 颗粒剂处方中辅料的选择

2.3.1 辅料选择依据^[4-5] 取“2.1”项下的浸膏粉,

表 1 各辅料在 RH 75% 的环境中的吸湿率

Table 1 Hygroscopic rates of each accessory in RH 75% conditions

辅料种类	吸湿率/%				
	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
可溶性淀粉	1.96	3.27	4.09	6.28	8.57
糖粉	2.15	3.42	4.23	6.48	9.39
糊精	2.01	3.32	4.17	6.32	9.31
可溶性淀粉+糖粉(1:1)	2.07	3.15	3.89	6.09	8.27
糊精+糖粉(1:1)	1.75	3.00	4.27	6.25	8.15

将规定量的浸膏粉与辅料按(1:1.5)比例混合,过 60 目筛混合均匀,加入适量的 85% 乙醇作为润湿剂制软材,20 目筛下进行制粒,于 60 °C 下颗粒干燥后整粒,并测定颗粒的成型性、溶解性及吸湿性。以颗粒的吸湿率、成型率和溶化率作为评价指标综合评分^[6],优选出最佳辅料。

综合指标=(吸湿率值/最大吸湿率值)×50+(成型率值/最大成型率值)×25+(溶化率值/最大溶化率值)×25

(1) 颗粒吸湿率测定^[5,7]:将盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 20 °C 的恒温培养箱内培养 48 h,使其内部的湿度平衡为 RH 是 75%。将约 2 g 的样品颗粒放入已恒定质量的称量瓶底部,并使其均匀摊开,准确称量后放入底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内,并将称量瓶盖打开,放置 48 h 后称量,计算颗粒吸湿率,结果见表 2。

吸湿率=(吸湿后药粉质量-吸湿前药粉质量)/吸湿前药粉质量

(2) 颗粒成型率测定^[8]:取样品颗粒 40 g 分别通过 1 号筛和 5 号筛,成型率为合格颗粒质量除以样品颗粒质量,其中合格颗粒为能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒。由预试验可知,用浸膏粉直接制粒后,软材十分湿软,无法制粒,成型率较低,因此放弃采用浸膏粉直接制粒的方法,考虑以浸膏粉为原料,进行制粒研究,结果见表 2。

(3) 溶化率测定^[9]:将 5 mL 的离心管干燥至恒定质量,将精密称定的样品颗粒 0.25 g 放入到离心管中,精密加入 100 °C 的沸水 5 mL,搅拌并振摇 5 min。放入离心机中离心 15 min,弃去上清液,将残渣在 80 °C 下烘干至恒定质量后精密称定,计算颗粒溶化率,结果见表 2。

溶化率=溶化的颗粒质量/总颗粒质量

根据表中数据及各指标所得评分及综合评分可看出糊精+糖粉的综合评分值最高,所以选定糊精+糖粉作为本颗粒剂的成型辅料。

2.4 正交试验优选制剂工艺

2.4.1 试验设计 选择糊精+糖粉的用量[以浸膏粉-(糊精+糖粉)比例表示]为 A,乙醇(润湿剂)的体积分数为 B,乙醇的用量(以浸膏粉-乙醇用量比表示)为 C 作为考察指标^[10],以粗粉(不能通过 1 号筛)加细粉(能通过 5 号筛)的总质量的百分率作为不合格颗粒比例的多少作为评价指标^[11],考察麻杏颗粒的成型工艺。设计并选用 L₉(3⁴) 正交表安排正交试验,因素水平、正交试验设计及结果见

表 2 综合评分结果
Table 2 Results of comprehensive score

辅料	吸湿率/%	成型率/%	溶化率/%	综合评分
可溶性淀粉	9.37 (49.13)	93.49 (23.37)	90.12 (22.53)	95.03
糖粉	13.47 (26.87)	94.23 (23.56)	88.78 (22.20)	72.63
糊精	10.91 (40.77)	96.57 (24.11)	89.60 (22.40)	87.28
可溶性淀粉+糖粉 (1:1)	13.43 (27.09)	96.23 (24.06)	90.07 (22.52)	73.67
糊精+糖粉 (1:1)	9.21 (50.00)	97.78 (24.44)	90.44 (23.60)	98.04

表 3, 方差分析结果见表 4。

2.4.2 正交试验方法及结果 取适量的浸膏粉, 按照表 3 中的设计方案, 分别加入糊精和糖粉, 并使浸膏粉与糊精及糖粉充分混匀, 然后逐滴加入润湿剂乙醇, 使软材混合均匀无结块, 60 °C 下干燥, 分别依次过 1 号筛和 5 号筛, 将不能通过 1 号筛的粗颗粒和能通过 5 号筛的细粉计为不合格颗粒并标定质量, 计算颗粒的粗粒及细粉总和的百分率, 结果见表 3。由表 3 可知, 极值 *R* 值的大小反映了所设各因素对所测指标的影响程度, 在本实验中, 各因

素对指标影响显著性的大小为 $A > B > C$ 。由方差分析 (表 4) 可以看出各因素对不合格颗粒的百分率均无显著性影响, 由表 3 中 *K* 值可知各水平优劣比较, 最佳工艺条件组合为 $A_2B_2C_3$ 。

2.5 试验结果的验证^[12]

取适量浸膏粉, 按“2.4.2”项选定的最佳工艺条件 $A_2B_2C_3$, 分别制得 3 批麻杏颗粒, 所得颗粒中不能通过 1 号筛的粗粒及能通过 5 号筛的细粉的总质量, 分别占制得合格颗粒 (能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛) 的 5.71%、5.69%、5.65%, 根据《中国药典》2015 年版附录颗粒剂项下有关规定, 结果均符合要求。故选定麻杏颗粒剂最佳成型工艺条件为 $A_2B_2C_3$, 即浸膏粉- (糖粉+糊精) 比例为 1:2, 用 80% 乙醇为润湿剂测颗粒醇的用量为浸膏粉的 14%。

2.6 颗粒流动性及吸湿性考察^[13,14]

2.6.1 颗粒休止角 (α) 的测定 采用固定漏斗法测定颗粒的 α , 用铁架台将 3 只漏斗固定且串联放置, 使其距离水平桌面上的坐标纸高度适宜, 最下方的漏斗下口距离坐标纸的高度即为 *h*, 将样品颗粒沿最上面的漏斗壁缓缓倒入, 直到坐标纸上的药粉堆起并触碰到最下面一只漏斗口为止, 测量坐标纸上堆起的圆锥体其底部的半径即为 *r*, α 计算公式为 $\text{tg}\alpha = h/r$, 结果见表 5。

2.6.2 颗粒吸湿率测定^[15] 按上述浸膏粉吸湿率的测定方法对已干燥至恒定质量的颗粒进行吸湿率的测定, 试验结果 6、12、24、48、60 h 的颗粒吸湿

表 3 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Table 3 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A	B/%	C	D (空白)	不合格颗粒百分率/%
1	1:1 (1)	70 (1)	20:1 (1)	(1)	10.85
2	1:1 (1)	80 (2)	25:1 (2)	(2)	9.21
3	1:1 (1)	90 (3)	30:1 (3)	(3)	11.32
4	1:2 (2)	70 (1)	25:1 (2)	(3)	6.23
5	1:2 (2)	80 (2)	30:1 (3)	(1)	5.68
6	1:2 (2)	90 (3)	20:1 (1)	(2)	7.32
7	1:3 (3)	70 (1)	30:1 (3)	(2)	7.09
8	1:3 (3)	80 (2)	20:1 (1)	(3)	9.04
9	1:3 (3)	90 (3)	25:1 (2)	(1)	10.96
K_1	31.38	24.17	27.21	27.49	
K_2	19.23	23.93	26.40	23.62	
K_3	27.09	29.60	24.09	26.59	
<i>R</i>	12.15	5.67	3.12	3.87	

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	<i>F</i> 值	显著性
A	25.312	2	9.258	无
B	6.855	2	2.507	无
C	1.747	2	0.639	无
D (误差)	2.734	2		

表 5 颗粒 α 测定结果

Table 5 Determination of α in MAAG

试验号	α			平均值
	1	2	3	
1	33.05	33.12	33.09	33.09
2	34.97	34.89	35.01	34.96
3	32.70	32.68	32.99	32.79

率分别为 2.71%、4.87%、6.89%、9.13%、13.02%。

2.6.3 颗粒临界相对湿度 (CRH) 的测定^[13] 按表 6 中分别在不同的玻璃干燥器中配制不同盐的过饱和溶液, 并于室温中放置 48 h, 使其内部湿度达到平衡状态即在不同 RH 的环境下, 将约 1 g 的样品颗粒放入已恒定质量的称量瓶底部, 并使其均匀摊开, 分别放入上述盛有不同过饱和溶液的干燥器内, 打开称量瓶盖, 在恒温培养箱中 25 °C 下放置 48 h, 然后精密称量并计算颗粒的吸湿率, 结果见表 6。

分别以 RH 为横坐标、颗粒的吸湿率为纵坐标作图, 沿曲线两端对曲线做切线, 两切线相交点所对应的横坐标即为颗粒的 CRH。由下图可知颗粒的 CRH 为 62%, 结果见图 1。

3 讨论

由于中药浸膏粉均具有较强的吸湿性, 故直接用浸膏粉进行制粒具有一定的难度, 可以加入适当的辅料降低吸湿性进而便于制粒。本实验经过筛选,

表 6 不同湿度下颗粒的吸湿率
Table 6 Hygroscopic rates in different RH

过饱和盐溶液	RH/(%) (25 °C)	吸湿率/%
LiCl	11.05	1.32
CH ₃ COOK	22.45	0.98
MgCl	33.00	1.45
K ₂ CO ₃	42.76	1.84
LiNO ₃	47.06	2.12
NaBr	57.70	4.78
NaCl	75.28	9.07
KCl	84.26	12.78
KNO ₃	92.48	20.12

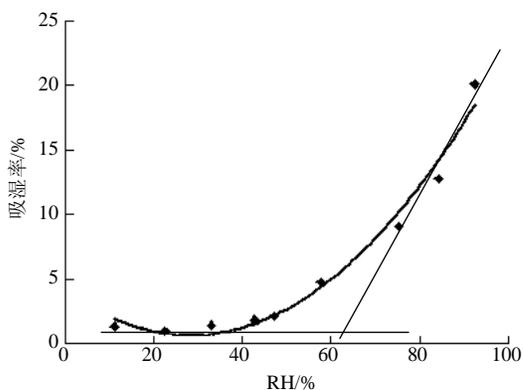


图 1 不同 RH 下颗粒吸湿率

Fig. 1 Hygroscopic rates in different RH

确定选用糊精和糖粉经适当配比作为辅料, 且成型容易, 为大生产提供了参考。在制粒过程中, 当润湿剂乙醇的体积分数为 70% 时出现了由于软材发黏而堵塞筛网的现象; 而改用体积分数为 90% 的乙醇为润湿剂时, 制得的颗粒细粉较多, 颗粒成型率低, 故选用 80% 乙醇为润湿剂。

固体制剂稳定性较好, 对于中药制剂尤为重要, 通过对本方进行生产工艺研究, 得到优化处方。将剂型制成颗粒剂不仅方便患者长期服用, 且携带贮存方便。对麻杏颗粒剂进行工艺学及制剂学、药效毒理学和质量控制及稳定性方便的研究, 表明本颗粒剂安全有效, 质量稳定。

参考文献

- [1] 刘中秋, 周 华, 苏子仁, 等. 生脉成骨胶囊制剂工艺成型研究 [J]. 中成药, 1998, 20(4): 2-3.
- [2] 夏新华, 胡 岗. 复方苓柏颗粒剂成型工艺的研究 [J]. 中国中草杂志, 2000, 25(9): 9-10.
- [3] 黄良永, 郑江萍, 王永惠. 舒肝扶正颗粒处方优选 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(11): 929-931.
- [4] 李铜铃, 贾玉蓉, 魏 波, 等. 不同辅料对中药冲剂吸湿性的影响 [J]. 华西药学杂志, 1993, 8(2): 80-81.
- [5] 朱裕林, 张 兰, 彭祥雪, 等. 骨疏灵颗粒防潮辅料优选 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2005-2008.
- [6] 刘金城, 杭 清, 楼云雁, 等. 复方茵颗粒剂成型工艺的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(3): 52-53.
- [7] 谢冬梅, 刘丛彬. 桂枝茯苓混悬型无糖颗粒剂的制备工艺研究 [J]. 安徽医药, 2005, 9(5): 328-329.
- [8] 王秀良, 向大雄, 赵绪元. 不同赋形剂及配方对中药喷雾干燥浸膏粉制粒的影响 [J]. 中成药, 2002, 24(2): 90-91.
- [9] 韩来敏, 刘 宏, 盛 惟. 沏其日甘颗粒剂成型工艺的研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2005, 5(3): 35-36.
- [10] 袁崇均, 王 筋, 杨 红, 等. 正交试验法优选半枝莲提取工艺的研究 [J]. 华西药学杂志, 2002, 17(2): 112-113.
- [11] 程惠珍. 正交设计法研究坚骨输筋颗粒剂提取工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(1): 19-20.
- [12] 侯立新. 中药制剂中新型甜味剂的选用 [J]. 中成药, 1996, 18(4): 6-7.
- [13] 王 娟, 刘汉清. 通脉颗粒的成型工艺研究 [J]. 中药材, 2006, 29(7): 724-726.
- [14] 肖 琼, 沈平娥, 朱莲华. 中药固体制剂防潮技术与辅料应用的研究 [J]. 中成药, 2007, 29(2): 208-209.
- [15] 汪建平. 益肾需骨颗粒的成型工艺研究 [J]. 中国药师, 2005, 10(8): 845-846.