

基于粉体学表征技术的浙贝母配方颗粒处方和工艺研究

杨 群¹, 胡晓莉¹, 张 锴^{2*}, 殷芳雪¹, 陈思敏¹, 叶真青¹, 李晓辉¹, 周 瑾¹

1. 绍兴文理学院元培学院, 浙江 绍兴 312000

2. 浙江震元制药有限公司, 浙江 绍兴 312000

摘 要: **目的** 研究浙贝母配方颗粒处方和工艺。**方法** 采用煎煮法对浙贝母进行提取; 采用喷雾干燥法制备浙贝母浸膏粉; 采用湿法挤压制粒、挤出-滚圆制粒、流化床制粒 3 种方法制备浙贝母配方颗粒, 设定以粉体流动性参数休止角、最终体积减少度(a)、充填速度常数(b、k)及颗粒一次收得率为指标的综合评价方法, 优选颗粒的最佳制备工艺、处方辅料及其配比; 采用 HPLC 法测定颗粒中有效成分贝母素甲和贝母素乙含量, 色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水-二乙胺 (70:30:0.03); 检测器为蒸发光散射; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温为 30 ℃。**结果** 流化床制粒法制得的浙贝母配方颗粒综合评分最高, 最佳处方为浸膏粉-糊精-95%乙醇 (100:100:160), 颗粒一次收得率为 91.3%, 休止角为 30.73°, a 值为 0.109 1, b 值为 0.025 5, k 值为 0.030 1, 流动性好, 得率高; 高效液相色谱法测得颗粒中贝母素甲含量为 0.305%, 贝母素乙含量为 0.098%。**结论** 优化的浙贝母配方颗粒处方和工艺均达到设计要求, 可用于工业化大生产。

关键词: 浙贝母; 配方颗粒; 湿法挤压制粒; 挤出-滚圆制粒; 流化床制粒; 粉体流动性参数; 川北方程; 久野方程

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)15-3632-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.023

Study on prescription and process of *Fritillariae Thunbergii Bulbus* formula granules based on characterization of powdery

YANG Qun¹, HU Xiao-li¹, ZHANG Kai², YIN Fang-xue¹, CHEN Si-min¹, YE Zhen-qing¹, LI Xiao-hui¹, ZHOU Jin¹

1. Shaoxing University Yuanpei College, Shaoxing 312000, China

2. Zhejiang Zhenyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoxing 312000, China

Abstract: **Objective** To study the prescription and process of *Fritillariae Thunbergii Bulbus* (FTB) formula granules. **Methods** FTB was extracted by decocting method. FTB extract powder was prepared by spray drying method. Wet-extruding granulating, extruded-rolling granulating, and one-step granulating were adopted for preparing the formula granules. A comprehensive evaluation method was based on the powder fluidity parameters such as the rest angle, the final volume reduction degree (a), the filling velocity constant (b, k), and the yield of the particles, to optimize the optimum preparation process, prescription excipients and their proportion. An HPLC method was used to determine the contents of peimine and peiminine. The chromatographic column was the Agilent Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 5 μm), and the flow phase was Acetonitrile-water-diethylamine (70:30:0.03); The volume flow was 1.0 mL/min; The column temperature was 30 ℃. **Results** The synthesis score of the FTB formula granules prepared by one-step granulating method was the highest. The best prescription was the extract powder-dextrin-95% ethanol solution (100:100:160). The particle yield was 91.3%, the rest angle was 30.73°, the value of a was 0.109 1, the value of b was 0.025 5 and the value of k was 0.030 1, the fluidity of the granules was good and the yield was high. The content of peimine was 0.305% and the content of peiminine was 0.098% in the particles by HPLC. **Conclusion** In this experiment, the formulation and process of FTB formula granules were designed to met the design requirements, which could be used in the production of the technology.

Key words: *Fritillariae Thunbergii Bulbus*; formula granules; wet-extruding granulating; extruded-rolling granulating; one-step granulating; powder fluidity parameters; Chuanbei equation; Jiuye equation

收稿日期: 2018-02-26

基金项目: 2016 年浙江省大学生生命科学竞赛一等奖项目; 2016 年度绍兴市大学生科技创新项目[绍市高教(2016)106 号]

作者简介: 杨 群(1973—), 副教授, 高级工程师, 从事药物制剂的新剂型及质量评价研究。Tel: 1335758328 E-mail: yangqun5818@126.com

*通信作者 张 锴(1972—), 工程师, 从事新药研究与开发工作。Tel: 13357583328 E-mail: zhangkai3328@126.com

浙贝母 *Fritillariae Thunbergii Bulbus* 为百合科贝母属植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎^[1], 因主产于浙江而得名, 简称浙贝, 是浙八味之一, 为浙江省道地药材。具有清热化痰止咳、解毒散结消痈功效。用于风热咳嗽、痰火咳嗽、肺病、乳痈、瘰癧、疮毒^[2-5]。现代研究表明, 浙贝母具有镇咳、祛痰、松弛气管平滑肌、抗炎; 抗幽门螺旋杆菌、抗溃疡、镇痛抗炎^[6-8]; 抗肿瘤以及逆转癌细胞耐药^[2,9-10]等药理作用, 临床上用于治疗呼吸系统疾病、胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡及白血病等。浙贝母的主要组分为总生物碱类、总核苷类和总多糖类^[11-13], 其中, 总生物碱和总核苷的含量较高, 总生物碱中所占比例最大的成分为贝母甲素、贝母乙素^[14], 为浙贝母主要有效成分^[15-17]。

中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒而成, 在中医临床配方后, 供患者冲服使用^[18-20]。中药配方颗粒是对传统中药饮片的补充, 具有剂量准确, 使用方便, 质量稳定, 便于贮存、携带和运输的特点, 在药效学上既保持了汤剂吸收快、显效迅速的优点, 又克服了传统汤剂临时煎煮费时、服用量大、不能久置、难以适应现代快节奏生活等缺点, 还可掩盖某些中药的不良臭味, 中药配方颗粒是中医药发展的趋势^[21]。2015年12月24日, 国家食品药品监管总局下发关于征求《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》, 中药配方颗粒进入快速发展阶段, 中药配方颗粒已成为越来越多的医患所接受^[22]。

本实验选择对浙江道地药材浙贝母配方颗粒进行研制, 分别采用目前工业化大生产中广泛使用的湿法挤压制粒、挤出-滚圆制粒、流化床制粒(又称一步制粒)方法^[23]制备, 同时对3种工艺的配方颗粒处方进行优化, 并建立质量评价方法, 为工业化大生产提供基础资料。

1 仪器与试药

1.1 仪器

BSA223S 型电子天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司; 休止角测定仪、FT-100A 微电脑粉体密度测定仪, 瑞柯仪器有限公司; Bioq-80003 型喷雾干燥仪, 汇和堂生物工程设备(上海)有限公司; YK60 摇摆式制粒机, 上海天凡药机制造厂; JW 挤条抛圆微丸机、DLP 多功能流化造粒包衣机, 常州智阳机械公司; Agilent1200 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦科技公司。

1.2 试药

浙贝母(批号 201404)购自安国市轩草商贸公司, 经安徽中医药大学刘守金教授鉴定为百合科植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎; 对照品贝母素甲(批号 110750-201511, 质量分数 $\geq 98\%$)、贝母素乙(批号 110751-201510, 质量分数 $\geq 98\%$), 均购自中国食品药品检定研究院; 糊精(批号 20151125), 镇江市康富生物工程公司; 微晶纤维素(批号 160140), 安徽山河药用辅料公司; 淀粉、乳糖为药用级, 乙醇为食用级。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液制备

2.1.1 贝母素甲、贝母素乙对照品溶液制备 精密称取贝母素甲对照品 2.0 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得含贝母素甲 0.2 mg/mL 的对照品溶液。精密称取贝母素乙对照品 1.5 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇使溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得含贝母素乙 0.15 mg/mL 的对照品溶液。

2.1.2 混合对照品溶液的制备 取贝母素甲对照品、贝母素乙对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成含贝母素甲 0.2 mg/mL、贝母素乙 0.15 mg/mL 的混合对照品溶液, 即得。

2.2 供试品溶液的制备

取浙贝母配方颗粒适量, 研细, 过四号筛, 精密称取 0.2 g, 置烧瓶中, 加浓氨试液 4 mL 浸润 1 h, 精密加入三氯甲烷-甲醇(4:1)的混合液 40 mL, 称定质量, 混匀, 置 80 °C 水浴中加热回流 2 h, 放冷, 再称定质量, 加上述混合溶液补足缺失的质量, 滤过。精密量取续滤液 10 mL, 置蒸发皿中蒸干, 残渣加甲醇溶解并转移至 2 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得。

2.3 阴性对照液的制备

分别按供试品处方称取各辅料, 按“2.2”项下浙贝母配方颗粒工艺制备不含浙贝母的阴性制剂, 按供试品溶液制备方法制备阴性对照液。

2.4 HPLC 测定方法的建立

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ Analytical 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μ m), 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以乙腈-水-二乙胺(70:30:0.03)为流动相; 蒸发光散射检测器检测。理论板数按贝母素甲峰计算不应低于 2 000。

2.4.2 系统适用性考察 分别取贝母素甲、贝母素乙混合对照品溶液、阴性对照液,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,精密量取续滤液各 10、20 μL ,在上述色谱条件下,注入高效液相色谱仪,记录色谱图。结果见图 1。结果表明,在“2.4.1”项色谱条件下,贝母素甲、贝母素乙分离度良好,相互间无干扰,阴性对照液基本无吸收和干扰,方法专属性好。

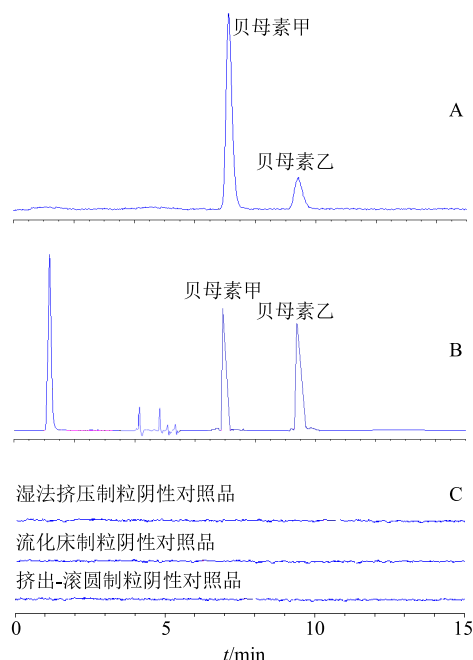


图 1 贝母素甲与贝母素乙混合对照品 (A)、浙贝母配方颗粒供试品 (B)、阴性对照品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of peimine and peiminine reference substance (A), test sample (B), and negative references (C)

2.5 含量测定方法学考察

2.5.1 贝母素甲、贝母素乙对照品外标两点法对数方程绘制 分别精密吸取贝母素甲、贝母素乙对照品溶液各 10、20 μL ,按“2.4.1”项下条件,注入液相色谱仪,测定峰面积,用外标两点法对数方程,即 $\lg(\text{峰面积})$ 对 $\lg(\text{进样量})$ 回归,计算得贝母素甲对照品对数方程为 $\lg A = 0.889 \lg x + 2.6277$,贝母素乙对照品对数方程为 $\lg A = 0.5132 \lg x + 2.7721$ 。

2.5.2 精密度试验 取混合对照品溶液,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.4.1”项下条件连续进样 6 次,每次 20 μL ,记录色谱图,计算贝母素甲、贝母素乙峰面积 RSD。结果,贝母素甲峰面积 RSD 为 1.21%,贝母素乙峰面积 RSD 为 1.24%,表明在上述色谱条件下,仪器精密度良好。

2.5.3 稳定性试验 取同一供试品溶液,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,按“2.4.1”项下色谱条

件,分别于 1、3、6、12 h 进样测定,记录色谱图,计算贝母素甲、贝母素乙峰面积的 RSD。结果贝母素甲、贝母素乙峰面积 RSD 分别为 0.86%、0.67%,表明在上述色谱条件下,供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.5.4 重复性试验 取同一批号样品 6 份,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图,计算得贝母素甲、贝母素乙质量分数的 RSD 分别为 1.16%、1.33%,表明在上述色谱条件下方法重复性良好。

2.5.5 加样回收率试验 精密称取 6 份已测定各成分含量的浙贝母配方颗粒,按“2.2”项下方法制备样品溶液,精密量取样品溶液 2 mL,分别加入贝母素甲对照品 2.0 mg、贝母素乙对照品 1.5 mg,加甲醇稀释至 10 mL,按“2.4.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图,计算平均回收率。结果在上述色谱条件下测定,贝母素甲的平均回收率为 100.86%,RSD 为 0.93%,贝母素乙的平均回收率为 99.68%,RSD 为 0.87%,表明该定量测定方法准确可行。

2.6 提取

采取煎煮法对浙贝母进行提取,采用本实验室通过预试验及 $L_9(3^4)$ 正交试验优化的工艺条件进行提取,即加 12 倍量水、煎煮 3 次,每次煎煮 2 h。

2.7 干燥

取浙贝母浸膏,喷雾干燥,喷雾干燥的工艺参数为:进风温度 160 $^{\circ}\text{C}$ 、喷雾速度 7 r/min、雾化压力 60.0~70.0 MPa、通针频率 30 s/次(由本实验室以浸膏粉得率为指标优化而来),得浙贝母浸膏粉。

2.8 浙贝母配方颗粒的制备

2.8.1 湿法挤压制粒 取浙贝母浸膏粉,与适宜填充剂混匀,加一定体积分数乙醇溶液适量制软材,至软材“握之成团,轻压即散”,置摇摆式颗粒机挤压制湿颗粒,60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥,取出过 10~30 目筛整粒,即得。

2.8.2 挤出-滚圆制粒 取浙贝母浸膏粉,与适宜填充剂混匀,加一定体积分数乙醇溶液适量制湿软材,至软材“团而不黏,裂而不散”,置挤出-滚圆微丸机内,通过螺旋挤出,再滚圆制湿颗粒,60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥,取出过 10~30 目筛整粒,即得(操作参数:挤出频率为 48 Hz、滚圆频率为 33 Hz、滚圆时间 3 min)。

2.8.3 流化床制粒 取浙贝母浸膏粉、适宜填充剂置流化床内,混匀,由雾化器喷入适量乙醇溶液,流化造粒、干燥,至颗粒大小、水分符合要求时,取出过筛整粒(操作参数:进风温度 65 $^{\circ}\text{C}$,蠕动

泵转速 1.5 r/min, 引风机频率 33 Hz, 雾化压力 0.2 MPa)。

2.9 粉体流动性参数测定

粉体流动性参数是固体制剂质量评价的重要指标, 也是处方筛选的依据。将浙贝母浸膏粉与适宜的辅料混合、制粒, 计算颗粒的一次收得率, 测定颗粒的休止角, 绘制川北方程和久野方程, 计算最终体积减少度、充填速度常数。

2.9.1 休止角 (θ) 测定 采用注入法, 调节休止角测定仪至水平, 将颗粒倒入休止角测定仪的漏斗中, 转动搅拌器使颗粒下落, 形成圆锥状堆积体。测量堆积体的高度 (h) 和直径 (d), 按式 $\tan\theta=2h/d$, 计算 θ , 重复操作 2 次, 计算平均 θ 。 $\theta\leq 30^\circ$, 流动性好; $\theta\leq 40^\circ$, 基本满足粉体流动性要求; $\theta\geq 40^\circ$, 流动性差。 θ 越小, 流动性越好。

2.9.2 川北方程、久野方程的绘制 取颗粒适量, 称定质量, 轻轻加入微电脑粉体密度测定仪的量筒中, 测量初体积 (V_0), 计算初始密度 (ρ_0)。将量筒装至微电脑粉体密度测定仪上, 输入振动次数, 启动振动, 待振动停止后, 记录振动 n 次后体积 (V_n), 计算振动 n 次时的密度 (ρ_n), 如此继续重复振动, 计算每次振动后的 ρ_n , 振动至颗粒体积不再减少时, 记录终体积 (V_f), 计算体积不再减少时的密度, 即振实密度 (ρ_f)。

根据上述每次振动后体积 (V_n), 按公式 $C=(V_0-V_n)/V_0$ 计算每次振动后体积减少度 (C), 以 n/C_n 对 n 作图, 绘制川北方程 $n/C=n/a+1/ab$, 根据直线斜率、截距, 计算 a 、 b ; 以 $\ln(\rho_f-\rho_n)$ 对 n 作图, 绘制久野方程 $\ln(\rho_f-\rho_n)=-kn+\ln(\rho_f-\rho_0)$, 根据直线斜率计算 k 。式中, a 为最终体积减少度, 数值上等于 $n\rightarrow\infty$ 时 C , a 值越小, 振动和压缩流动越好; b 、 k 为充填速度常数, 反映粉体的充填特性, b 、 k 越大, 充填速度越大, 充填越容易进行。

2.10 浙贝母配方颗粒处方筛选

综合评分说明: 得率 80% 为 80 分, 每增加 1%, 加 1 分, 反之, 减 1 分; 休止角 40° 为 60 分, 每减少 1° , 加 4 分, 反之减 4 分; $a=0.2$ 为 80 分, 每减少 0.01 加 1 分, 反之减 1 分; $b=0.01$ 为 20 分, 每增加 0.01 加 10 分, 反之减 10 分; $k=0.01$ 为 60 分, 每增加 0.01 加 10 分, 反之减 10 分。其中得率分值占 35%, θ 分值占 20%, a 、 b 、 k 分值各占 15%。综合评分值 $Y=\text{得率分值}\times 35\%+\theta\text{ 分值}\times 20\%+a\text{ 分值}\times 15\%+b\text{ 分值}\times 15\%+k\text{ 分值}\times 15\%$ 。

湿法挤压制粒结果见表 1、2, 挤出-滚圆制粒结果见表 3、4, 流化床制粒结果见表 5、6。

由表 1、2 可知, 湿法挤压制粒法以 17 号处方, 即浸膏粉-糊精-70%乙醇 (10:10:2) 时, 综合评分最高, 为 80.4 分, 一次收得率为 77.5%, 休止角为 33.9° , 小于 40° , a 为 0.081 4, b 为 0.066 9, k 为 0.024 0, 流动性好, 满足粉体充填流动性要求, 为湿法挤压制粒法的最佳处方。

由表 3、4 可知, 挤出-滚圆制粒法以 5 号处方, 即浸膏粉-微晶纤维素-60%乙醇 (10:10:11) 时, 综合评分最高, 为 76.1 分, 一次收得率为 75.8%, 休止角为 34.27° , 小于 40° , a 、 b 、 k 分别为 0.113 6、0.027 7、0.043 7, 流动性好, 满足粉体充填流动性要求, 为挤出-滚圆制粒法的最佳处方。

由表 5、6 可知, 流化床制粒法以 2 号处方, 即浙贝母浸膏粉-糊精-95%乙醇 (100:100:160) 时, 制得颗粒综合评分值最高, 为 82.1 分, 一次收得率为 91.3%, 休止角为 30.73° , 小于 40° , a 、 b 、 k 分别为 0.109 1、0.025 5、0.030 1, 流动性好, 满足粉体充填流动性要求, 为最佳处方。

湿法挤压制粒、挤出-滚圆制粒、流化床制粒 3 种制粒方法中, 以流化床制粒制得颗粒收得率高, 流动性好, 综合评分最高, 为最佳制粒方法。

2.11 浙贝母配方颗粒含量测定

精密吸取供试品溶液 10 μL , 按“2.4.1”项下条件, 注入液相色谱仪, 测定, 用外标两点法代入贝母素甲和贝母素乙对数方程, 计算贝母素甲、贝母素乙的含量。结果见表 7。挤压制粒法制得浙贝母配方颗粒中贝母素甲、贝母素乙含量分别为 0.298%、0.095%; 挤出-滚圆制粒法制备的颗粒中贝母素甲、贝母素乙含量分别为 0.295%、0.092%; 流化床制粒法制得的颗粒贝母素甲、贝母素乙含量分别为 0.305%、0.098%。3 种方法制备的颗粒中贝母素甲、贝母素乙含量无显著性差异。

4 讨论

湿法挤压制粒、挤出-滚圆制粒、流化床制粒是工业化大生产中常用的制粒方式, 本实验以这 3 种制粒方法, 以颗粒的一收收得率、粉体流动性参数为指标, 优化处方和工艺, 制得浙贝母配方颗粒, 经过多次重复试验, 湿法挤压制粒最佳处方为浸膏粉-糊精-70%乙醇 (10:10:2), 综合评分为 80.4 分, 一次收得率为 77.5%, θ 为 33.9° ; 挤出-滚圆制粒最佳处方为浸膏粉-微晶纤维素-60%乙醇 (10:

表1 湿法挤压制粒川北方程和久野方程绘制结果 ($n=3$)Table 1 Results of Chuanbei equation and Jiuye equation by wet-extruding granulating method ($n=3$)

处方号	浸膏粉-糊精-乙醇溶液	川北方程	久野方程
1	13.3 : 6.7 : 4.22 (90%)	$n/C_n=3.020\ 0\ n+54.810$, $r=0.999\ 9$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.043\ 5\ n-2.615$, $r=0.990\ 7$
2	10 : 10 : 12.5 (90%)	$n/C_n=4.081\ 5\ n+58.624$, $r=0.998\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.014\ 4\ n-2.623$, $r=0.991\ 7$
3	10 : 10 : 5.5 (90%)	$n/C_n=3.815\ 0\ n+45.510$, $r=0.999\ 0$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.019\ 0\ n-3.201$, $r=0.987\ 4$
4	10 : 10 : 3.45 (90%)	$n/C_n=4.363\ 9\ n+284.470$, $r=0.995\ 0$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.012\ 9\ n-2.665$, $r=0.993\ 7$
5	10 : 10 : 2.5 (90%)	$n/C_n=3.661\ 0\ n+44.510$, $r=0.998\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.030\ 0\ n-2.725$, $r=0.998\ 0$
6	10 : 10 : 2.5 (85%)	$n/C_n=3.122\ 0\ n+77.100$, $r=0.999\ 0$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.017\ 0\ n-2.480$, $r=0.996\ 5$
7	10 : 10 : 3.12 (85%)	$n/C_n=4.342\ 9\ n+133.310$, $r=0.999\ 3$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.017\ 7\ n-2.650$, $r=0.996\ 0$
8	10 : 10 : 3.4 (85%)	$n/C_n=3.245\ 0\ n+38.080$, $r=0.999\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.022\ 0\ n-2.789$, $r=0.999\ 0$
9	10 : 10 : 3.5 (85%)	$n/C_n=3.380\ 7\ n+59.502$, $r=0.995\ 0$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.023\ 0\ n-2.622$, $r=0.988\ 9$
10	10 : 10 : 5 (80%)	$n/C_n=4.368\ 8\ n+94.603$, $r=0.998\ 3$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.016\ 9\ n-2.716$, $r=0.979\ 6$
11	10 : 10 : 3.5 (80%)	$n/C_n=3.044\ 5\ n+42.479$, $r=0.999\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.023\ 6\ n-2.531$, $r=0.982\ 3$
12	10 : 10 : 2.5 (80%)	$n/C_n=3.562\ 0\ n+84.273$, $r=0.997\ 2$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.014\ 5\ n-2.646$, $r=0.954\ 2$
13	10 : 10 : 2.2 (80%)	$n/C_n=3.654\ 5\ n+80.334$, $r=0.999\ 4$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.019\ 5\ n-2.648$, $r=0.993\ 9$
14	10 : 10 : 4 (75%)	$n/C_n=3.511\ 2\ n+66.724$, $r=0.997\ 6$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.023\ 2\ n-2.461$, $r=0.983\ 6$
15	10 : 10 : 3 (75%)	$n/C_n=3.754\ 1\ n+51.562$, $r=0.999\ 2$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.027\ 2\ n-2.765$, $r=0.978\ 6$
16	10 : 10 : 2.5 (75%)	$n/C_n=3.914\ 9\ n+60.371$, $r=0.999\ 1$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.020\ 0\ n-2.716$, $r=0.978\ 5$
17	10 : 10 : 2 (70%)	$n/C_n=12.280\ 0\ n+18\ 356$, $r=0.979\ 4$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.024\ 0\ n-3.684$, $r=0.999\ 6$
18	8 : 12 : 1.6 (75%)	$n/C_n=4.404\ 8\ n+75.397$, $r=0.998\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.023\ 1\ n-2.931$, $r=0.944\ 7$
19	8 : 12 : 2 (70%)	$n/C_n=5.923\ 1\ n+194.490$, $r=0.991\ 4$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.031\ 9\ n-2.600$, $r=0.940\ 0$
	浸膏粉-乳糖-乙醇溶液		
20	10 : 10 : 2.52 (90%)	$n/C_n=3.405\ 5\ n+112.820$, $r=0.996\ 7$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.019\ 9\ n-2.056$, $r=0.983\ 7$
21	8 : 12 : 2.35 (85%)	$n/C_n=4.343\ 3\ n+59.578$, $r=0.998\ 0$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.026\ 2\ n-2.885$, $r=0.987\ 8$
22	8 : 12 : 2.1 (80%)	$n/C_n=4.023\ 3\ n+79.816$, $r=0.997\ 8$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.018\ 4\ n-2.858$, $r=0.970\ 3$
23	8 : 12 : 1.6 (70%)	$n/C_n=3.693\ 7\ n+49.394$, $r=0.998\ 9$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.032\ 8\ n-2.508$, $r=0.999\ 9$

表2 湿法挤压制粒处方筛选结果 ($n=3$)Table 2 Results of prescription screening by wet-extruding granulating method ($n=3$)

处方号	一次收得率/得分	θ /得分	a/得分	b/得分	k/得分	综合评分 Y 值/分
1	21.5%/21.5	34.3°/82.8	0.331 1/66.9	0.055 1/65.1	0.043 5/93.5	57.9
2	62.5%/62.5	38.3°/66.8	0.245 0/75.5	0.069 6/79.6	0.014 4/68.4	68.8
3	75.5%/75.5	41.4°/54.4	0.262 1/73.8	0.083 8/93.8	0.019 0/69.0	72.8
4	52.0%/52.0	38.0°/68.0	0.229 2/77.1	0.015 3/25.3	0.012 9/62.9	56.6
5	60.0%/60.0	39.1°/63.6	0.273 1/72.7	0.082 3/92.3	0.030 0/80.0	70.5
6	72.0%/72.0	43.6°/45.6	0.320 3/68.0	0.040 5/50.5	0.017 0/67.0	62.1
7	69.5%/69.5	36.5°/74.0	0.230 3/77.0	0.032 6/42.6	0.017 7/67.7	67.2
8	65.5%/65.5	39.5°/62.0	0.308 2/69.2	0.085 2/95.2	0.022 0/72.0	70.8
9	55.5%/55.5	43.5°/46.0	0.295 8/70.4	0.056 8/66.8	0.023 0/73.0	60.2
10	68.0%/68.0	37.6°/69.6	0.228 9/77.1	0.046 2/56.2	0.016 9/66.9	67.8
11	75.5%/75.5	43.1°/47.6	0.328 5/67.2	0.071 7/81.7	0.023 6/73.6	69.3
12	66.0%/66.0	39.9°/60.4	0.280 7/71.9	0.042 3/52.3	0.014 5/64.5	63.5
13	75.5%/75.5	41.6°/53.6	0.273 6/72.6	0.045 5/55.5	0.019 5/69.5	66.8
14	46.0%/46.0	37.6°/69.6	0.284 8/71.5	0.052 6/62.6	0.023 2/73.2	61.1
15	57.5%/57.5	40.5°/58.0	0.266 4/73.4	0.072 8/82.8	0.027 2/77.2	66.7
16	74.5%/74.5	38.2°/67.2	0.255 4/74.5	0.064 8/74.8	0.020 0/70.0	72.4
17	77.5%/77.5	33.9°/84.4	0.081 4/91.9	0.066 9/76.9	0.024 0/74.0	80.4
18	85.0%/85.0	42.9°/48.4	0.227 0/77.3	0.058 4/68.4	0.023 1/73.1	72.3
19	81.0%/81.0	37.7°/69.2	0.168 8/83.1	0.030 5/40.5	0.031 9/81.9	73.0
20	67.5%/67.5	40.6°/57.6	0.293 6/70.6	0.030 2/40.2	0.019 9/69.9	62.3
21	72.5%/72.5	41.2°/55.2	0.230 2/77.0	0.072 9/82.9	0.026 2/76.2	71.8
22	78.5%/78.5	41.4°/54.4	0.248 6/75.1	0.050 4/60.4	0.018 4/68.4	68.9
23	82.0%/82.0	42.1°/51.6	0.270 7/72.9	0.074 8/84.8	0.032 8/82.8	75.1

表 3 挤出-滚圆制粒川北方程和久野方程绘制结果 ($n=3$)

Table 3 Results of Chuanbei equation and Jiuye equation by extruded-rolling granulating method ($n=3$)

处方号	浸膏粉-MCC-乙醇溶液	川北方程	久野方程
1	10:10:10 (65%)	$n/C_n=3.623\ 4\ n+545.45$, $r=0.944\ 9$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.026\ 0\ n-2.374$, $r=0.998\ 8$
2	10:10:13 (65%)	$n/C_n=5.323\ 8\ n+855.11$, $r=0.964\ 8$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.008\ 0\ n-3.212$, $r=0.986\ 7$
3	8:12:14 (60%)	$n/C_n=1.885\ 7\ n+608.00$, $r=0.961\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.032\ 7\ n-1.632$, $r=0.981\ 2$
4	10:10:10.2 (60%)	$n/C_n=6.642\ 9\ n+360.00$, $r=0.927\ 9$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.022\ 1\ n-2.670$, $r=0.988\ 6$
5	10:10:11 (60%)	$n/C_n=8.800\ 0\ n+317.33$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.043\ 7\ n-2.596$, $r=0.992\ 2$
6	10:10:12 (60%)	$n/C_n=9.910\ 7\ n+275.00$, $r=0.990\ 3$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.022\ 3\ n-3.223$, $r=0.987\ 8$
7	10:10:13.5 (60%)	$n/C_n=7.167\ 9\ n+1\ 062$, $r=0.982\ 0$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.012\ 4\ n-3.305$, $r=0.987\ 5$
8	10:10:14 (60%)	$n/C_n=13.086\ 0\ n+331.43$, $r=0.989\ 1$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.017\ 0\ n-3.756$, $r=0.995\ 9$
9	10:10:14.5 (60%)	$n/C_n=9.514\ 3\ n+264.00$, $r=0.990\ 3$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.022\ 2\ n-3.350$, $r=0.996\ 0$
10	10:10:14.8 (60%)	$n/C_n=3.684\ 4\ n+307.81$, $r=0.957\ 8$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.025\ 6\ n-2.083$, $r=0.997\ 3$
11	10:10:15 (60%)	$n/C_n=10.232\ 0\ n+465.00$, $r=0.929\ 3$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.043\ 8\ n-2.777$, $r=0.992\ 5$

表 4 挤出-滚圆制粒处方筛选结果 ($n=3$)

Table 4 Results of prescription screening by extruded-rolling granulating method ($n=3$)

处方号	一次收得率/得分	θ /得分	a/得分	b/得分	k/得分	综合评分 Y 值/分
1	73.3%/73.3	32.6°/89.4	0.276 0/72.4	0.006 6/16.6	0.026 0/76.0	68.3
2	68.2%/68.2	29.4°/102.4	0.187 8/81.2	0.006 2/16.2	0.008 0/58.0	67.7
3	64.6%/64.6	27.2°/111.2	0.530 3/47.0	0.003 1/13.1	0.032 7/82.7	66.3
4	82.1%/82.1	40.4°/58.4	0.150 5/85.0	0.018 5/28.5	0.022 1/72.1	68.3
5	75.8%/75.8	34.3°/82.9	0.113 6/88.6	0.027 7/37.7	0.043 7/93.7	76.1
6	45.2%/45.2	27.1°/111.7	0.100 9/89.9	0.036 0/46.0	0.022 3/72.3	69.4
7	63.9%/63.9	26.9°/112.2	0.139 5/86.1	0.006 7/16.7	0.012 4/62.4	69.6
8	45.6%/45.6	24.1°/123.6	0.076 4/92.4	0.039 5/49.5	0.017 0/67.0	72.0
9	65.9%/65.9	34.7°/81.2	0.105 1/89.5	0.036 0/46.0	0.022 2/72.2	70.5
10	21.1%/21.1	26.0°/116.2	0.271 4/72.9	0.012 0/22.0	0.025 6/75.6	56.2
11	49.5%/49.5	24.1°/123.5	0.097 7/90.2	0.022 0/32.0	0.043 8/93.8	74.4

表 5 流化床制粒川北方程和久野方程绘制结果 ($n=3$)

Table 5 Results of Chuanbei equation and Jiuye equation by fluidized-bed granulating method ($n=3$)

处方号	浙贝母浸膏粉-糊精-95%乙醇	川北方程	久野方程
1	100:100:140	$n/C_n=8.834\ 0\ n+363.54$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.026\ 8\ n-2.454\ 3$, $r=0.992\ 9$
2	100:100:160	$n/C_n=9.166\ 7\ n+359.48$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.030\ 1\ n-3.709\ 6$, $r=0.999\ 9$
3	120:80:140	$n/C_n=8.635\ 6\ n+427.50$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.022\ 4\ n-2.586\ 7$, $r=0.989\ 9$
4	120:80:160	$n/C_n=8.733\ 6\ n+417.86$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.028\ 8\ n-3.234\ 3$, $r=0.995\ 6$
5	133:67:140	$n/C_n=7.385\ 5\ n+369.28$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.020\ 8\ n-3.012\ 1$, $r=0.999\ 8$
6	133:67:160	$n/C_n=8.028\ 4\ n+389.73$, $r=0.949\ 4$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.026\ 6\ n-3.229\ 4$, $r=0.999\ 9$
7	143:57:140	$n/C_n=6.863\ 4\ n+365.07$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.018\ 7\ n-3.431\ 6$, $r=0.997\ 6$
8	143:57:160	$n/C_n=7.037\ 3\ n+357.22$, $r=0.976\ 5$	$\ln(\rho_f-\rho_n)=-0.020\ 2\ n-3.675\ 4$, $r=0.993\ 5$

表 6 流化床制粒处方筛选结果 ($n=3$)

Table 6 Results of prescription screening by fluidized and granulating method ($n=3$)

处方号	一次收得率/得分	θ /得分	a/得分	b/得分	k/得分	综合评分 Y 值/分
1	82.8%/82.8	31.5°/94.0	0.113 2/88.7	0.024 3/34.3	0.026 8/76.8	77.8
2	91.3%/91.3	30.7°/97.1	0.109 1/89.1	0.025 5/35.5	0.030 1/80.1	82.1
3	83.9%/83.9	31.9°/92.4	0.115 8/88.4	0.020 2/30.2	0.022 4/72.4	76.5
4	90.4%/90.4	31.0°/96.0	0.114 5/88.6	0.020 9/30.9	0.028 8/78.8	80.6
5	83.8%/83.8	32.3°/90.8	0.135 4/86.5	0.020 0/30.0	0.020 8/70.8	75.6
6	90.0%/90.0	31.3°/94.8	0.124 6/87.5	0.020 6/30.6	0.026 6/76.6	79.7
7	85.1%/85.1	32.5°/90.0	0.145 7/85.4	0.018 8/28.8	0.018 7/68.7	75.2
8	91.1%/91.1	31.6°/93.6	0.142 1/85.8	0.019 7/29.7	0.020 2/70.2	78.5

表 7 浙贝母配方颗粒贝母素甲和贝母素乙含量

Table 7 Contents of peimine and peiminine in FTB formula granules

工艺	处方号	贝母素甲峰面积	贝母素甲/(mg·g ⁻¹)	贝母素乙峰面积	贝母素乙/(mg·g ⁻¹)
湿法挤压制粒	17	267.79	2.98	252.49	0.95
挤出-滚圆制粒	5	265.49	2.95	248.55	0.92
流化床制粒	2	273.46	3.05	256.88	0.98

10:11) 时, 综合评分为 76.1 分, 一次收得率为 75.8%, θ 为 34.27°; 流化床制粒最佳处方为浸膏粉-糊精-95%乙醇 (100:100:160), 制得颗粒综合评分值为 82.1 分, 一次收得率为 91.3%, θ 为 30.73°。3 种工艺制得颗粒的流动性均满足工业化大生产的需要, 有效成分含量均达到了设计要求, 但其中以流化床制粒制得颗粒得率为最高, 流动性最好, 综合评分最高。3 种制粒方式特点各不相同, 其中挤压制粒具有设备简单, 操作方便, 工艺参数容易控制、颗粒强度高、耐磨性好等优点, 但敞口制粒, 尾料量较大, 颗粒一次收得率较低; 挤出-滚圆制粒制得颗粒外观圆整、美观, 流动性好, 一次收得率相对较低, 对处方和工艺参数控制要求严格; 流化床制粒制得颗粒大小均匀, 流动性好, 一次收得率高, 对处方要求不高, 但操作参数要求较严格, 制粒时间相对较长, 生产效率相对稍低, 3 种制粒方式均可用于产业化生产, 可以根据设备条件、产量等选择制粒方式。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 徐孝琦, 徐孝玮. 贝母的研究综述 [J]. 求医问药, 2013, 11(2): 319-320.
- [3] 卓诗勤, 张 浩, 丁弋娜, 等. 硫熏和鲜切浙贝母的化学成分及其药理作用的比较研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 618-621.
- [4] 祝兴伟, 张少华, 王治维, 等. 一株来自于伊犁贝母的内生尖孢镰孢菌 Y1 的抑菌活性初步研究 [J]. 菌物学报, 2009, 15(3): 332-334.
- [5] 张明发, 沈雅琴. 浙贝母药理研究进展 [J]. 上海医药, 2007, 28(10): 459-461.
- [6] 黄丽晶, 高文远, 李 霞, 等. 平贝母水提物抗炎作用研究 [J]. 天津中医药, 2009, 26(6): 495-496.
- [7] 王云飞, 顾政一, 何承辉. 贝母属植物化学成分与药理活性研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(4): 436-440.
- [8] 陈梅花, 王慧春, 朱艳媚, 等. 贝母的药理研究 [J]. 安徽农业学报, 2007, 13(1): 103-105.
- [9] Pae H O, Oh H, Choi B M, et al. Differentiation-inducing

effects of verticinone, an isosteroidal alkaloids isolated from the bulbus of *Fritillaria ussuriensis*, on human promyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(11): 1409-1411.

- [10] 张 莹, 王 蕾. 中药逆转肺癌多药耐药的研究新进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 686-689.
- [11] 李 萍, 季 晖. 贝母类中药的镇咳祛痰作用研究 [J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(6): 360-362.
- [12] 陈泽乃, 陆 阳. 中药贝母中水溶性成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(7): 420-422.
- [13] Li H J, Jiang Y, Li P. Characterizing distribution of steroidal alkaloids in *Fritillaria* spp. and related compound formulas by liquid chromatography-mass spectrometry combined with hierarchial cluster analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 2142-2149.
- [14] 童志远, 颜晓燕. 贝母化学成分及质量控制方法研究进展 [J]. 西南军医, 2009, 11(2): 260-261.
- [15] 李 伟, 胡凯文, 苏 伟, 等. 浙贝母散剂逆转急性白血病多药耐药的临床研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(1): 63-65.
- [16] 李冬云, 叶霏智, 田劭丹, 等. 浙贝及其配方颗粒治疗难治性急性白血临床疗效观察 [J]. 中医药学刊, 2006, 24(8): 1449-1450.
- [17] 肖志杰, 黄 华, 曾春华, 等. 附子配伍贝母对大鼠心功能的影响 [J]. 上海医药, 2007, 28(10): 459-461.
- [18] 傅凌鸥, 吴春暖, 孙 丽, 等. 2013—2015 年天津市肿瘤医院中药配方颗粒的使用情况分析 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 2057-2063.
- [19] 郝云芳, 倪 艳, 李先荣. 中药配方颗粒的质量控制方法研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(4): 307-310.
- [20] 鹿 岩, 李 妮, 段梦雅, 等. 2010—2013 年 357 种中药配方颗粒的临床使用分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1050-1053.
- [21] 李远辉, 李慧婷, 李延年, 等. 高品质中药配方颗粒与关键制造要素 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3259-3266.
- [22] 徐亚运, 孔 铭, 李松林. 硫熏白芍配方颗粒检控指标的探讨 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3728-3733.
- [23] 张爱丽, 章晨峰, 邵 杰. 基于 Minitab 软件优化天舒胶囊一步制粒工艺 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3131-3135.