

参芪妇康颗粒成型工艺研究

孙臻¹, 陈明聪², 汪杰², 张影², 黄祖光², 高华宏^{3*}

1. 三亚市妇幼保健院, 海南 三亚 572000

2. 三亚市中医院, 海南 三亚 572000

3. 广东省中药研究所, 广东 广州 510000

摘要: **目的** 研究参芪妇康颗粒干法制粒最佳成型工艺条件。**方法** 以颗粒的一次性成型率和吸湿率作为评价指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选最佳辅料配比。**结果** 以干浸膏-微粉硅胶-可溶性淀粉-麦芽糊精 77.5:2.5:5:15 为最佳辅料配比; 干法制粒工艺条件参数为车间温度 20℃, 50%相对湿度, 挤压压力 12 kg/cm³, 侧封压力 14 kg/cm³, 挤压频率 22 Hz, 制粒频率 52 Hz, 送料频率 19 Hz。**结论** 优选的参芪妇康颗粒干法制粒成型工艺稳定可行, 成品流动性、溶化性良好, 吸湿性小, 为大生产提供了可靠实验依据。

关键词: 参芪妇康颗粒; 干法制粒; 正交设计; 成型工艺; 一次性成型率; 吸湿率

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)16-3849-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.16.018

Forming process of Shenqi Fukang Granules

SUN Zhen¹, CHEN Ming-cong², WANG Jie², ZHANG Ying², HUANG Zu-guang², GAO Hua-hong³

1. Sanya City Womenfolk & Infant Health Care Hospital, Sanya 572000, China

2. Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya 572000, China

3. Guangdong Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

Abstract: **Objective** To study the optimum molding process condition of dry granulating of Shenqi Fukang Granules (SFG). **Methods** Using primary formation rate and hygroscopicity rate as evaluation indicators; The optimal excipient ratio was optimized by $L_9(3^4)$ orthogonal test method. **Results** The ratio of dry extract-micro silica gel-soluble starch-maltodextrin 77.5:2.5:5:15 was the optimal ratio of excipients; Dry granulating conditions parameters: workshop temperature of 20℃, relative humidity of 50%, extrusion pressure of 12 kg/cm³, side seal pressure of 14 kg/cm³, extrusion frequency of 22 Hz, granulation frequency of 52 Hz, and feeding frequency of 19 Hz. **Conclusion** The optimized SFG dry granulating molding process is stable and feasible. The finished product showed a fine liquidity, good dissolubility and little hygroscopicity, which provides a reliable experimental basis for large-scale production.

Key words: Shenqi Fukang Granules; dry granulating; orthogonal design; forming process; primary formation rate; hygroscopicity rate

参芪妇康颗粒 (Shenqi Fukang Granules, SFG) 处方来源于三亚市妇幼保健院周玉海主任中医师的临床经验方, 由黄芪、党参、当归、赤芍、红藤、败酱草、川楝子、香附、益母草、丹参、三棱、甘草 12 味药材组成, 具有扶正祛邪、益气升阳、活血化瘀、清热除湿之功。研究表明, 该方能显著改善

血液黏稠度和微循环, 提高人体免疫力, 用于治疗慢性盆腔炎的总有效率达 93.33%, 临床疗效显著^[1]。目前该方的临床应用以汤剂为主, 本实验拟将其改为 SFG, 以体现患者服用方便、用药依从性好、药物剂量准确、易保存携带、安全卫生的优势^[2]。目前颗粒剂成型工艺一般分为湿法制粒和干法制粒,

收稿日期: 2018-03-30

基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目: 参芪妇康颗粒的研制 (2016YW03)

作者简介: 孙臻 (1974—), 男, 海南三亚人, 副主任中药师, 执业中药师, 本科, 从事医院药学、医院中药制剂的研究工作。

Tel: 13976975877 E-mail: sunzhensyzy123@163.com

*通信作者 高华宏 (1975—), 男, 湖北黄陂人, 高级工程师, 博士, 主要从事中药新药新剂型、新工艺研究。

Tel: 15800037828 E-mail: gaohuahong@aliyun.com

与前者相比,干法制粒对生产场地及设备要求不高,生产工艺简单、工序少,具有能耗低、成本低、辅料用量少的优点^[3-5],同时,干法制粒所得制剂合格率高、稳定性更好^[6]。因此在完成提取工艺优选的前期研究基础上^[7],本实验采用干法制粒替代传统的湿法制粒,对 SFG 成型工艺进行研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

DZ-500L 单效浓缩器,温州市凯杰药机有限公司;FZG-15 真空干燥器,常州市范群干燥设备有限公司;DF-20 台式连续投料粉碎机,温岭市林大机械有限公司;LGJ-160 型干法制粒机,宁波市华拳机械有限公司;TC 20KA 电子天平,常熟市双杰测试仪器厂;AUY120 电子分析天平,岛津国际贸易上海有限公司。

1.2 试药

麦芽糊精(批号 20170303),吉林中粮生化能源销售有限公司;可溶性淀粉(批号 170401)、二氧化硅(批号 170403),安徽山河药用辅料股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 干膏粉的制备

2.1.1 提取液制备 按照水提工艺优选的结果^[7],取处方量药材加 8 倍水,浸泡 0.5 h,提取 3 次,每次 60 min,得提取液。

2.1.2 提取液浓缩 根据制剂室生产条件,将提取液进行减压浓缩,真空度为 65~75 kPa,浓缩效果

良好,相对密度控制在 1.25 (60 °C),得稠膏。

2.1.3 真空干燥 将稠膏在 60 °C 左右条件下真空干燥 12 h,使水分控制在 5% 以下。其中操作须注意浸膏粘盘,稠膏铺得越薄,干燥越快,干膏形态越好。将干燥好的干膏粉密闭保存,注意防潮。

2.2 干法制粒辅料配比的优选

2.2.1 辅料的筛选 中药颗粒剂的常用辅料为淀粉、糊精、糖粉等,但是其使用量较大^[8-9]。为了减小 SFG 服用量,并改善颗粒的成型性、吸湿性,拟以性能优良、价格适中的微粉硅胶、可溶性淀粉和麦芽糊精为本制剂辅料。微粉硅胶用量少、粒径小、分布均匀、吸附性强,具有增加物料流动性、改善吸湿与粘连、增加颗粒可压性与硬度等优点,可使药物颗粒装量误差减小,增加颗粒硬度,使其不易于松散破裂,提高干法制粒的颗粒成型率^[10];使用可溶性淀粉,可改善物料溶解性,起到助溶的作用,同时可溶性淀粉成型性能好,可增强物料的成型能力,在干法制粒过程中更容易成型^[11];麦芽糊精作为一种常用的辅料,可压性好,干法制粒过程中物料更容易成型,不易松散,并能增加药物溶解性^[12]。

根据预试验,结合物料性质,以上述微粉硅胶(A)、可溶性淀粉(B)、麦芽糊精(C) 3 种辅料为考察因素。选取每个因素的使用比例为 3 个水平,进行 $L_9(3^4)$ 正交试验,以一次性成型率和吸湿率为评价指标,综合评分(权重系数各为 0.5),筛选最佳辅料配比,因素水平见表 1。

2.2.2 一次性成型率的测定^[13] 根据正交表安排试

表 1 辅料配比考察的正交试验设计与结果

Table 1 Design and result of orthogonal test for investigation of excipients ratio

试验号	A/%	B/%	C/%	D (误差)	一次性成型率/%	吸湿率/%	综合评分
1	2.5 (1)	5 (1)	5 (1)	(1)	30.26	15.07	86.85
2	2.5 (1)	10 (2)	10 (2)	(2)	33.18	14.75	91.73
3	2.5 (1)	15 (3)	15 (3)	(3)	34.46	14.13	95.52
4	5.0 (2)	5 (1)	10 (2)	(3)	34.03	15.99	89.14
5	5.0 (2)	10 (2)	15 (3)	(1)	34.92	14.97	93.32
6	5.0 (2)	15 (3)	5 (1)	(2)	29.66	15.53	84.67
7	7.5 (3)	5 (1)	15 (3)	(2)	37.85	15.15	96.63
8	7.5 (3)	10 (2)	5 (1)	(3)	30.17	15.55	85.29
9	7.5 (3)	15 (3)	10 (2)	(1)	33.10	15.91	88.13
K_1	274.10	272.62	256.81	268.30			
K_2	267.13	270.34	269.00	273.03			
K_3	270.05	268.32	285.47	269.95			
R	6.97	4.30	28.66	4.73			

验,称取干膏粉与 3 种辅料按表 1 比例混匀,在相同工艺条件下干法制粒,收集物料通过第一次干法制粒所制得颗粒,用筛析法获取 2 号筛与 4 号筛之间的颗粒,称定质量,按照公式计算颗粒一次性成型率。

一次性成型率=2 号筛与 4 号筛之间颗粒的质量/颗粒总质量

2.2.3 吸湿率的测定^[14] 取 2 g 左右正交试验所制得颗粒,放在已恒定质量的不同扁称量瓶中,打开称量瓶盖,于底部盛有 NaCl 过饱和溶液的玻璃干燥器 [$T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度(RH)=75%]中按各时间点进行精密称量,并按公式计算 72 h 后的吸湿率。

$$\text{吸湿率}=(M_1-M_0)/M_0$$

M_0 为吸湿前颗粒质量, M_1 为吸湿后颗粒质量

2.2.4 数据统计方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行处理,筛选最优辅料配比。

2.2.5 辅料配比的确定 对正交试验所得的一次性成型率和吸湿率各按权重系数 0.5 进行综合评分,综合评分=(一次性成型率/最高一次性成型率)×0.5+(最低吸湿率/吸湿率)×0.5,以此为考察指标,对实验结果进行分析,正交试验结果见表 1,方差分析结果见表 2。对表 1 中的实验结果进行直观分析,3 种辅料配比中,影响颗粒成型及吸湿率因素顺序为麦芽糊精>微粉硅胶>可溶性淀粉,优化辅料配比为 $A_1B_1C_3$;表 2 方差分析表明,微粉硅胶和可溶性淀粉对颗粒成型及吸湿率影响不显著 ($P>0.05$),而麦芽糊精具有显著性影响 ($P<0.05$)。最后确定最佳辅料配比为 $A_1B_1C_3$,即干浸膏-微粉硅胶-可溶性淀粉-麦芽糊精 (77.5:2.5:5:15)。

表 2 方差分析

Table 2 Variance analysis

误差来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
A	8.167 8	2	2.125 7	
B	3.085 4	2	0.803 0	
C	137.917 0	2	35.893 5	$P<0.05$
D(误差)	3.842 4	2		

2.3 干法制粒工艺条件的筛选

根据干法制粒预实验结果以及各工艺参数常用调节范围,决定选取挤压压力、侧封压力、送料频率、挤压频率、制粒频率为考察因素,以颗粒一次性成型率为考察指标,采用单因素轮换法优选干法制粒工艺参数。分别取参芪妇康干膏粉 1 kg,按上述最佳辅料配比的比例混匀,采用 LGJ-160 型干法制粒机进行制粒,照“2.2.2”项方法测定颗粒一次性成型率,结果表明,在 20℃室温,50%相对湿度,挤压压力 12 kg/cm²,侧封压力 14 kg/cm²,送料频率 19 Hz,挤压频率 22 Hz,制粒频率 52 Hz 制粒条件下的结果最佳,试验设计及结果见表 3。

2.4 成型工艺验证

按照筛选所得最佳辅料配比和制粒工艺参数,称取 3 批进行干法制粒,平行验证结果见表 4,综合评分较高,RSD<3%,说明制剂处方及成型工艺稳定可靠。

2.5 溶化性的测定

按《中国药典》2015 年版四部颗粒剂制剂通则项下的溶化性检测方法^[15],取 SFG 3 批,各 10 g,加热水(70~80℃)200 mL,搅拌 2 min。结果颗粒全部溶化,有轻微浑浊,无焦屑,结果符合规定。

表 3 干法制粒工艺参数筛选结果

Table 3 Screening results of dry granulating process parameters

批次	工艺参数					一次性成型率/%
	挤压压力/(kg·cm ⁻²)	侧封压力/(kg·cm ⁻²)	送料频率/Hz	挤压频率/Hz	制粒频率/Hz	
1	10	12	16	24	54	31.2
2	12	12	16	24	54	32.5
3	12	14	16	24	54	33.6
4	12	14	17	24	54	35.2
5	12	14	18	24	54	35.8
6	12	14	19	24	54	36.3
7	12	14	19	22	54	37.9
8	12	14	19	22	52	38.6

表 4 验证结果

Table 4 Verification Results

序号	一次性成型率/%	吸湿率/%	综合评分
1	37.81	14.11	100.00
2	36.98	14.66	97.02
3	37.23	14.86	96.71
平均值	37.34	14.54	97.91
RSD/%	1.14	2.67	1.86

2.6 堆密度的测定^[16]

准确称取 SFG 3 批各 20 g (颗粒质量, M), 置于恒定质量的 100 mL 量筒中, 反复振荡至颗粒体积基本不变时, 读取颗粒体积 (V), 计算两者的比值 (M/V), 即为堆密度, 结果 3 批的堆密度分别为 0.66、0.69、0.67 g/mL, 平均值为 0.67 g/mL, RSD 为 2.98%。

2.7 休止角的测定^[17]

采用固定漏斗法, 将铁圈固定在铁架台上, 培养皿放在漏斗正下方, 调整培养皿使其中心原点与漏斗成垂直线。取制备好的 3 批颗粒从漏斗缓缓加入, 一直加到培养皿的边缘盛不下为止, 即成规则的圆锥体状为止, 停止加颗粒。用尺子测定物料高度 (h), 再测定培养皿外直径 (R), 按公式计算 $\tan \alpha = 2h/R$, 求 α 值, 即为休止角。结果 3 批次的 α 分别为 37°、36.9°、35.6°, 平均值为 36.5°, RSD 为 2.13%, α 小于 40°, 说明流动性良好。

2.8 临界相对湿度的测定^[18]

称取所制备的适量恒定质量的颗粒 7 份, 在已恒定质量的不同扁称量瓶中分别放入上述的颗粒约厚 2 mm, 精密称量后置于 25 °C 条件下的 7 种不同相对湿度的不同过饱和盐溶液干燥器中 (打开称量瓶盖), 96 h 后精密称定质量, 并计算颗粒在不同相对湿度下的吸湿率, 结果见表 5。以吸湿率 (纵坐

表 5 不同相对湿度下的吸湿率

Table 5 Hygroscopicities at different relative humidity

过饱和盐溶液	相对湿度/%	吸湿率/%
MgCl ₂	32.78	4.82
K ₂ CO ₃	43.16	6.02
NaBr	57.57	8.74
KI	68.86	12.41
NaCl	75.29	14.95
KCl	84.34	19.26
KNO ₃	93.58	26.39

标) 对相对湿度 (横坐标) 作图绘制吸湿平衡曲线, 并以曲线跃升点作切线, 两切线交点对应的横坐标, 即为临界相对湿度 (CRH), 结果见图 1。由结果可知颗粒的 CRH 约为 60%, 吸湿性强, 因此颗粒的制备、包装及储存过程中, 环境的相对湿度应控制在 60% 以下进行。

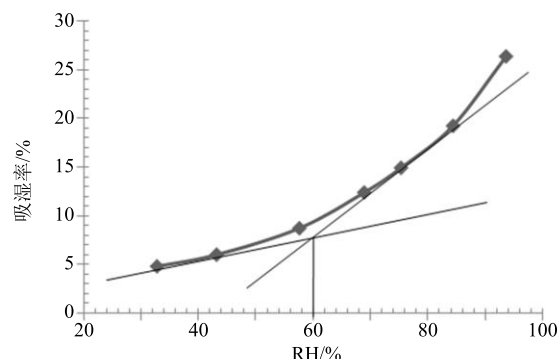


图 1 SFG 的 CRH

Fig. 1 CRH of SFG

3 讨论

干法制粒技术是继“沸腾制粒”后发展起来的一种新型制粒方法, 具有制备过程不需经过水热变化、辅料用量显著减小、生产成本低、效率高、低能耗环保等优点^[19]。本颗粒制粒成型工艺选择干法制粒, 可以大为降低颗粒的服用剂量, 使含药量增高, 提高患者口服剂量, 利于药效的发挥, 达到更好的治疗效果。

一次性成型率是评价干法制粒可行性, 优化制剂处方辅料组成的重要指标。SFG 通过选用微粉硅胶、可溶性淀粉和麦芽糊精等性能优良的辅料, 不仅用量小, 而且能改善颗粒的可压性, 提高了一次成型率干法制粒效率, 提升了颗粒的质量。

吸湿性是影响中药颗粒稳定性和成型率重要的指标之一, SFG 处方中含有较多的多糖类成分, 干浸膏的吸湿性比较大, 直接制粒难以成型, 文献报道^[20], 通过加入适量的药用辅料, 可降低颗粒吸湿性, 改善流动性和溶化性等, 易于制成颗粒。本实验采用正交试验筛选出最佳辅料配比为干浸膏-微粉硅胶-可溶性淀粉-麦芽糊精 77.5:2.5:5:15, 结果颗粒可压性好, 易于成型, 而且流动性、溶化性良好, 吸湿性小, 保证了成品的稳定性, 方便服用、携带、贮存。颗粒 CRH 为 60%, 故在 SFG 制粒、内包装、贮存过程中应严格控制环境湿度不超过 60%, 提高分装包材的密闭性, 避免吸潮。

参考文献

- [1] 周玉海, 章 慧. 益气化瘀法治疗慢性盆腔炎 30 例临床观察 [J]. 中国中医药科技, 2003, 10(5): 303-304.
- [2] 殷 佳, 潘 晔, 蔡雪朦, 等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3871-3875.
- [3] 李更青, 吴 飞, 胡佳亮, 等. 基于制剂原料物理性质的抗甲方颗粒干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 575-581.
- [4] 孙爱萍, 袁 波, 李 娜, 等. 温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1324-1330.
- [5] 李红成. 干法制粒技术在药物研究中的应用进展 [J]. 中国药业, 2013, 22(6): 127-128.
- [6] 董德云, 臧 深, 金日显, 等. 干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 306-309.
- [7] 孙 臻, 张 影, 汪 杰, 等. 正交试验优化参芪妇康颗粒的提取工艺 [J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1332-1334.
- [8] 尹 华, 张春霞, 王知青, 等. 芪参健骨颗粒的制剂工艺研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 465-468.
- [9] 杜建平, 施之琪, 江志强. 健脾化湿颗粒的制备工艺研究 [J]. 药学与临床研究, 2011, 19(5): 478-480.
- [10] 古一雯. 微粉硅胶在制剂工艺中的应用 [J]. 安徽医药, 2008, 12(10): 981-982.
- [11] 富志军, 林以宁, 亢俊伟. 长乐颗粒剂成型工艺的初步研究 [J]. 中成药, 2003, 25(7): 532-534.
- [12] 刘文慧, 王 颀, 王 静, 等. 麦芽糊精在食品工业中的应用现状 [J]. 中国食品添加剂, 2007(2): 183-186.
- [13] 薛彦朝, 常美玲, 粘立军, 等. 正交试验优选参芪颗粒干法制粒工艺 [J]. 中国药房, 2012, 23(31): 2915-2917.
- [14] 年娟娟, 史亚军, 王 媚, 等. 延胡索粉体吸湿性及改性研究 [J]. 江西中医药, 2014, 45(8): 70-72.
- [15] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [16] 薛中峰, 高华宏, 钟 莹, 等. 薏柏痛风颗粒的制备工艺研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2016, 30(4): 57-59.
- [17] 罗文蓉, 杨扶德, 金智生. 糖脂平颗粒的制备工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 11-14.
- [18] 李 燕, 吴皓东, 杨明霞, 等. 消渴健脾颗粒制粒工艺的研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(7): 954-956.
- [19] 曹韩韩, 杜若飞, 冯 怡, 等. 干法制粒技术在中药研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2772-2776.
- [20] 梁雨虹, 邓卓燕. 不同辅料对中药全浸膏剂防潮效果探讨 [J]. 北方药学, 2016, 13(2): 190-191.