

独一味煮散颗粒制备工艺研究

王永, 王猛, 李向军[△]

(石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050035)

摘要:目的 建立独一味煮散颗粒的制备方法。方法 以颗粒的成型性和滤过性确定独一味煮散颗粒的粉碎粒度,以成型的难易、滤过性、总黄酮含量和干膏收率为指标,进行综合加权评分,以确定制备工艺。结果 以独一味细粉制粒,加入细粉量的30%水为黏合剂,采用挤压制粒法制粒,在65℃下干燥90 min。在同一提取条件下,煮散颗粒的总黄酮提取率为32.38 mg/g,出膏率为27.30%,而传统饮片的黄酮含量仅为16.53 mg/g,出膏率为8.80%。结论 煮散颗粒相对于传统饮片在有效成分的提取及降低生产成本方面具有明显的优势。

关键词:独一味煮散颗粒;挤压制粒法;总黄酮;干膏收率;综合加权评分

中图分类号:TQ460.6

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)01-0024-04

Preparation Technology of Duiyiwei Boiled Particles

Wang Yong, Wang Meng, Li Xiangjun

(Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, China 050035)

Abstract: Objective To establish the preparation method of Duiyiwei Boiled Particles. **Methods** The particle size of Duiyiwei Boiled Particles was determined by the moldability and filtration of particles, the preparation process was determined by the method of comprehensive weighting score with the difficulty of molding, filtration, total flavone content and dry paste yield as the indexes. **Results** The preparation method was as follows: granulation with Duiyiwei powder, added the amount of Duiyiwei powder of 30% water as the binder, and the granules were dried at 65℃ for 90 min. Under the same extraction conditions, the total flavonoids extraction rate was 32.38 mg/g, the paste rate was 27.30%, while the traditional slices of flavonoids extraction rate was only 16.53 mg/g, and the paste rate was 8.80%. **Conclusion** Compared with traditional decoction pieces, Duiyiwei Boiled Particles has obvious advantages in extracting effective ingredients and reducing production cost.

Key words: Duiyiwei Boiled Particles; extrusion granulation method; total flavonoids; dry paste yield; comprehensive weighted score

中药“煮散”,是古代在制备中药汤剂时,将中药饮片粉碎成粗粉或颗粒,亦称“药散”。“煮散”一词最早见于唐代孙思邈《备急千金要方》的“续命煮散”“获神煮散”,运用煮散来制备汤剂的方法则是伴着“汤液”的发明而产生的^[1-6]。宋代《圣济总录》《太平惠民和剂局方》中均有关于中药煮散制备汤剂的大量记载,这也从政策层面推广了中药“煮散”^[7-10]。独一味为唇形科植物 *Lamioophlomis rotata* (Benth.) Kudo,以药材的地上部分入药,九、十月采收,晒至足干即成;性平,味甘、苦,归肝经;具有活血止血、祛风止痛的功效,用于治疗跌打损伤、外伤出血、风湿痹痛,以及黄水病^[11-12]。其主要分布在甘肃甘南、四川若尔盖、西藏林芝等地区^[13-14],藏语称为“大巴”“打布巴”,最早见于《月王医诊》等藏医名著,主要化学成分为黄酮类、皂苷类和其他类成分,其中黄酮为主要成分^[15-22]。独一味煮散颗粒是独一味传统饮片经粉碎、制粒、干燥等工序制成的单味中药煮散颗粒剂,是根据中药煮散机理而研制的新型中药饮片,保

留药性、药效的同时,减少独一味的用量和煎煮时间,提高独一味的利用率。本研究中以总黄酮含量、干膏率、成型性、颗粒的外观为评价指标,进一步考察独一味煮散颗粒的制备工艺,并对独一味煮散颗粒进行质量评价。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪,包括 G1311A 四元泵, G1322A 脱气机, G1315-UV 检测器, HP 化学工作站); AG135 型电子分析天平(十万分之一, Mettler 公司); UV-265 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司); WFB02-YZG-600 型减压干燥箱(北京北瑞达医药科技有限公司)。

1.2 试药

独一味药材(安国以岭中药饮片厂,批号为 20161105),经田青存正高级工程师鉴定为独一味;芦丁对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 100080-

第一作者:王永,副主任药师,硕士研究生,主要从事中药复方新药成型工艺、质量标准、分离纯化等工作,(电子信箱)xy4585618@163.com。

[△]通信作者:李向军,硕士研究生导师,正高级工程师,主要从事新药研发工作,(电子信箱)lixiangjun@yiling.cn。

201409); 甲醇(分析纯), 乙腈(色谱纯), 水为乐百氏桶装水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 制粒方式考察

称取独一味药材细粉 500 g, 分别选择挤出制粒、干法制粒、流化床制粒等方法进行颗粒的制备。挤出制粒法: 取水 200 mL, 均匀的喷洒在药粉表面, 混合均匀, 制备软材采用挤出制粒法制粒, 50 ℃ 烘干。干法制粒: 加入药材重量 10% 的纯化水, 混合均匀, 密闭放置 60 min 后, 置干法制粒机中制粒, 50 ℃ 烘干。流化床制粒: 以药材细粉为底料, 以纯化水为黏合剂, 进行制粒、干燥。结果见表 1。可见, 采用挤出制粒法制得的颗粒易成型, 细粉少, 外观圆整, 颗粒的收率相对于其他制粒方法均要好, 且该方法的制备工艺简单, 适用于工业化生产, 故选择挤出制粒为独一味的制粒方法。

2.2 制粒粒度考察

2.2.1 颗粒成型性考察

根据 2015 年版《中国药典(一部)》前言中相关规定, 制备独一味粗粉、中粉、细粉、最细粉, 各称取 1 000 g, 均匀喷水, 采用挤出制粒法(10 目筛)挤压制得煮散颗粒, 置 65 ℃ 烘箱, 干燥 4 h, 取出, 整粒, 得不同粒度制备的独一味煮散颗粒。观察制粒的难易程度、颗粒色泽、颗粒流动性、颗粒松紧, 选择较好的成型粉末粒度, 结果见表 2。可见, 独一味细粉制粒容易、色泽均匀、颗粒的流动性和松紧度均较好, 颗粒中细粉较少。

2.2.2 可滤过性考察

分别称取制备的独一味煮散颗粒各 100 g, 加入 15 倍量水, 煎煮 30 min, 趁热滤过, 观察水煎液滤过情况, 结果见表 3。可见, 药材粉碎成中粉, 加适量的水挤出制粒较容易, 且颗粒色泽均匀、流动性好, 颗粒的松紧度适宜, 细粉较少, 滤过性相对较好。因此, 确定独一味煮散颗粒药材粉末粒度为中粉。

2.2.3 出膏率考察

称取独一味煮散颗粒 200 g, 先加 10 倍量水浸泡 15 min, 煎煮 15 min, 过滤, 放冷, 滤液定容至 250 mL 容量瓶中, 精密吸取 10 mL 滤液置已干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 残渣于 105 ℃ 干燥 3 h, 取出, 在干燥器中冷却, 称定质量, 计算干膏收率。结果见表 3。

2.2.4 总黄酮含量考察

溶液制备: 分别精密称取独一味煮散颗粒 1 g, 精密加入甲醇 50 mL, 称定质量, 超声处理 30 min, 称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 即得供试品溶液。取芦丁对照品 25.2 mg, 精密称定, 置 250 mL 容量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得质量浓度为 0.100 8 g/L 的对照品溶液。

线性关系考察: 精密吸取对照品溶液 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 mL 分别置 25 mL 容量瓶中, 分别加蒸馏水至 6 mL, 加入 5% 亚硝酸钠 10 mL, 摇匀, 放置 6 min, 加入 10% 硝酸铝 10 mL, 摇匀, 放置 6 min, 加入 4% 氢氧化钠 100 mL, 加水至刻度, 摇匀, 放置 15 min,

表 1 独一味煮散颗粒制粒方式考察结果

制粒方式	成型性	颗粒收量(g)	颗粒收率(%)
挤出制粒	易成型、细粉少、颗粒外观圆整	488	97.60
干法制粒	成型性差、细粉多、颗粒外观扁平易碎	463	92.60
流化床制粒	较易成型、细粉少、颗粒外观圆整	368	73.60

表 2 独一味煮散颗粒成型性考察结果

样品	成型性					评分(分)
	难易度	色泽	流动性	松紧度	细粉	
粗粉	难	色泽不均	流动相差	颗粒较松, 易散	细粉较多	5
中粉	较易	色泽不均	流动相好	颗粒较松, 易散	细粉较多	12
细粉	易	色泽均匀	流动性好	颗粒松紧度适宜, 不易散	细粉较少	20
最细粉	易	色泽均匀	流动性差	颗粒较硬, 不易散	细粉较少, 但有结块现象	16

表 3 独一味煮散颗粒滤过性、出膏率和总黄酮含量考察结果

样品	滤过性		出膏率		总黄酮	
	过滤时间(s/100 g)	评分(分)	干膏收率(%)	评分(分)	总黄酮含量(mg/g)	评分
粗粉	110	20	15.61	16.03	13.66	11.79
中粉	126	18	18.75	19.21	21.70	18.82
细粉	159	16	25.50	26.20	33.51	29.05
最细粉	578	9	29.23	30.00	34.68	30.00

表4 独一味煮散颗粒制粒度考察评价指标评分结果(分)

样品	成型性	滤过性	干膏收率	总黄酮含量	总分
粗粉	5	20	16.03	11.79	52.82
中粉	12	18	19.21	18.82	68.03
细粉	20	16	26.20	29.05	91.25
最细粉	16	9	30.00	30.00	85.00

表5 独一味煮散颗粒验证试验结果

批号	成型性	滤过性(s/100 g)	干膏收率(%)	总黄酮含量(mg/g)
160801	色泽均匀、流动性好、颗粒松紧度适宜、不易散、细粉较少	141	26.91	35.60
160802	色泽均匀、流动性好、颗粒松紧度适宜、不易散、细粉较少	136	25.35	32.67
160803	色泽均匀、流动性好、颗粒松紧度适宜、不易散、细粉较少	145	27.83	35.71

表6 独一味煮散颗粒加水量考察结果(n=5)

加水量(mL)	成型性	颗粒外观	颗粒流动性
10	难	颗粒不均匀、易脱粉、细粉多	差
20	较易	颗粒较圆整、易脱粉、有细粉	差
30	易	颗粒圆整、松紧适宜、细粉较少	较好
40	易	颗粒圆整、松紧适宜、细粉少	好
50	易	颗粒圆整、较硬、细粉少	好

表7 独一味煮散颗粒在65℃下烘干时间考察结果(n=5)

烘干时间(min)	含水量(%)	颗粒外观
30	9.73	颗粒圆整、松紧适宜、细粉少
60	6.82	颗粒圆整、松紧适宜、细粉少
90	5.98	颗粒圆整、松紧适宜、细粉少
120	5.60	颗粒圆整、松紧适宜、细粉少
150	5.21	颗粒圆整、松紧适宜、细粉少

表8 独一味煮散颗粒与传统饮片煎煮工艺比较试验结果

样品	黄酮含量(mg/g)				干膏收率(%)			
	1	2	3	$\bar{X}$	1	2	3	$\bar{X}$
煮散颗粒	30.70	32.61	33.83	32.38	25.93	27.61	28.35	27.30
传统饮片	15.72	17.58	16.30	16.53	8.21	9.68	8.52	8.80

于500 nm波长处测定,以吸光度值(Y)为纵坐标、质量浓度(X)为横坐标绘制标准曲线,得回归方程 $Y = 25.101X + 0.062$, $r = 0.9991$ ($n = 6$)。结果表明,芦丁质量浓度在 $10.08 \sim 1008 \mu\text{g/mL}$ 范围内与吸光度值线性关系良好。

含量测定:分别吸取供试品溶液、对照品溶液适量,置石英比色池中,按标准紫外分光光度法测定,以甲醇溶液作为空白参比,于500 nm波长测定吸光度值,计算各提取液中总黄酮含量。结果见表3。

2.2.5 制粒粒度确定

采用综合加权评分法计算,总分为100分,其中以出膏率和总黄酮含量作为重要的2项指标,均给予0.3的权重系数,满分均为30分;成型性和滤过性直接体现了独一味煮散颗粒的质量及临床应用的物理性质,均给予0.2的权重系数,满分均为20分。确定独一味细粉制成的煮散颗粒综合评分较高,可用于煮散颗粒的制备。结果见表4。

2.2.6 制粒粒度验证试验

取独一味细粉1000 g,共3批,均匀喷水后,采用挤出法(10目筛)挤压制得煮散颗粒,置65℃烘箱干

燥4 h,取出,整粒,以颗粒的成型性、滤过性、干膏收率和总黄酮的含量为指标进行验证,结果见表5。可见,3批验证试验的结果与粒度考察试验结果基本一致,说明确定的制粒粒度适合于独一味煮散颗粒的制备,工艺稳定、可靠。

2.3 制备条件考察

2.3.1 加水量考察

根据预试验结果,取药材细粉500 g,加纯化水200 mL,能满足成型的基本要求,可进一步确定制粒中的最佳加水量。称取独一味药材细粉100 g,共5份,分别均匀喷洒10,20,30,40,50 mL于粉末表面,混合均匀,制备软材,并采用挤出制粒法制粒,考察不同加水量制得的独一味煮散颗粒的成型性及颗粒的外观形状,结果见表6。可见,加水量为30~60 mL时,成型更容易,颗粒的外观较圆整、细粉较少,颗粒的流动性也较好。综合考虑,选择以30 mL水制粒,确定加药量为100 g,即独一味细粉中加入30 mL的纯化水制粒。

2.3.2 烘干时间考察

煮散颗粒中含有一定量的水分,对颗粒的质量和稳定性均有一定影响,故制得颗粒应当进行适当地干燥。

文献[18-21]报道独一味药材所含化学成分为黄酮、皂苷类成分,且该类成分对温度不敏感,故选择常规减压干燥方法。称取独一味药材细粉 100 g,共 5 份,分别均匀喷洒 30 mL 于粉末表面,混合均匀,制备软材,采用挤出制粒法制粒,制得颗粒在 65 ℃ 减压干燥箱中分别干燥 30,60,90,120,150 min,以颗粒的含水量和外观为指标,结果见表 7。可见,独一味煮散颗粒在 65 ℃ 干燥 90 min 后,煮散颗粒的含水量小于 6%,颗粒的外观圆整、细粉少,故选择 65 ℃ 干燥 90 min。

2.4 独一味煮散颗粒与传统饮片比较试验

分别称取独一味煮散颗粒和传统的饮片 10 g,共 3 份,分别加 10 倍量水,煎煮 2 次,每次提取 15 min,以总黄酮含量和干膏收率为指标进行比较试验,结果见表 8。可见,独一味药材的煮散颗粒和传统饮片比较,在相同提取条件下,煮散颗粒的总黄酮提取率是传统饮片的 2 倍多,出膏率约为传统饮片的 3 倍,独一味药材的提取率大大提高,有利于节约资源,降低生产成本。

3 讨论

近年来,我国日益缩减的中药材资源储量与不断增加的中药材市场需求之间的矛盾愈加尖锐,中药材资源的保护与可持续发展等问题备受关注,“煮散”这一古老的制备技术再次被提上研究日程。独一味除了作为单味药使用外,还有颗粒、胶囊、片剂、分散片、软胶囊、滴丸等数 10 个剂型,市场产值在 10 亿元以上。目前,独一味野生药材资源(文中独一味的药材仅指地上部分)的实际年消耗量药为 2.5×10^6 kg,但随着深层次的不断开发,如独一味小容量注射剂和独一味巴布剂等的开发,独一味药材的潜在市场需求还将急剧扩大,野生资源面临更大压力,虽然进行了人工栽培试验,但距离规模化的人工栽培还很远,导致其价格上升较快。

独一味被粉碎成粉末后,不同粒径的粉末加入适量水,充分混匀,采用挤出制剂法制备成型,干燥、整理,药材粉碎后表面积增大,有利于有效成分的浸出,但在实际应用中,药材粉碎过细会造成吸附力提高,不易分散,可能会导致有效成分的浸出率、出膏率下降,同时为煎煮后药汁和药渣的分离带来困难。因此,考察对独一味煮散颗粒的性能及制备造成影响的因素,以成型性、滤过性、出膏率和有效成分含量为考察指标,以筛选出制备独一味煮散颗粒的最佳粉末粒度。加强对该药材煮散制备技术的研究,不但可以节约资源,满足市场需求,提高药材的利用率,而且还可大大降低相关中成药的生产成本,将获得良好的经济效益和社会效益。

参考文献:

[1] 陈士林,黄志海,丘小惠,等. 中药精准煮散饮片[J]. 世界科

学技术-中医药现代化,2016,18(9): 1430-1440.

- [2] 孙玉雯,刘起华,陈弘东,等. 10 种中药饮片及其煮散的煎煮效果比较研究[J]. 中国药房,2016,27(13): 1825-1828.
- [3] 李睿,翟华强,田伟兰,等. 中药煮散的历史源流及其与现代配方颗粒的对比性分析[J]. 中国中药杂志,2016,41(5): 965-969.
- [4] 廖维政. 中药煮散、蜜丸联合抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化腹水[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(24): 33-35.
- [5] 文谨,刘起华,柯李晶,等. 表征中药煮散的粉体特征参数及水煎液中的分散溶出行为研究[J]. 中草药,2015,46(23): 3489-3494.
- [6] 彭智平,刘起华,文谨,等. 基于临床疗效探讨传统中药服散与煮散的临床推广价值[J]. 中医杂志,2014,55(13): 1090-1093.
- [7] 刘起华,文谨,章军,等. 根及根茎类中药煮散与传统饮片有效成分煎出量对比研究[J]. 中国新药杂志,2014,23(5): 591-595.
- [8] 刘起华,文谨,孙玉雯,等. 中药煮散的研究应用及开发前景[J]. 世界中医药,2014,9(1): 8-10.
- [9] 庞利霞,王林. 中药煮散的传统用法和变迁[J]. 中国中西医结合儿科学,2013,5(4): 315-316.
- [10] 邢丹,贺莹,郑虎占. 从《太平惠民和剂局方》论中药煮散技术规范[J]. 中国临床医生,2012,40(11): 73-75.
- [11] 袁涛,王森,顿珠,等. 藏药独一味的研究进展[J]. 中成药,2014,36(9): 1958-1961.
- [12] 曾阳,陈学军,陈振宁. 藏药独一味的研究进展[J]. 中草药,2001,32(12): 88-90.
- [13] 泽仁旺姆,于顺利,尼珍,等. 独一味等 13 个藏药植物种在西藏的分布和资源量调查[J]. 北京农业,2010(36): 56-60.
- [14] 孙辉,蒋舜媛,冯成强,等. 独一味野生资源现状与存在的问题[J]. 中国中药杂志,2012,37(22): 3500-3505.
- [15] 王煜,张智艳,程明和,等. 独一味化学成分研究进展与临床应用[J]. 药事实践杂志,2006,24(2): 73-76.
- [16] 刘长余,姚雪芳. 独一味的化学成分与临床应用研究概况[J]. 海峡药学,2005,17(1): 82-83.
- [17] 张娟红,徐丽婷,王荣,等. 藏药独一味生药学及化学成分研究进展[J]. 兰州大学学报,2015,41(5): 57-62.
- [18] 尹雪霏. 独一味化学成分的研究[D]. 武汉:中南民族大学,2015.
- [19] 梅之南,尹雪霏,丁昕,等. 独一味化学成分的研究[J]. 中南民族大学学报,2014,33(4): 57-60.
- [20] 张爱军,任凤霞,赵毅民. 藏药独一味化学成分的研究[J]. 中国药杂志,2011,46(2): 102-104.
- [21] 桑育黎,郝延军,杨松松. 独一味的化学成分研究[J]. 中草药,2008,39(11): 1622-1624.
- [22] 李旨君,张晓琦,轧霁,等. 藏药独一味地上部分的化学成分[J]. 中国天然药物,2008,6(5): 342-344.

(收稿日期:2017-09-05)