

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.012

山参颗粒干法制粒工艺研究

周俊¹,何云华¹,石红霞¹,刁本恕²,杨林^{1△}

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川省成都市第七人民医院刁本恕名医工作室, 四川 成都 610072)

摘要:目的 优选山参颗粒干法制粒最佳工艺。方法 以成型率、溶化性、吸湿率为考察指标,采用单因素试验筛选山参颗粒辅料种类和比例;以成型率为考察指标,通过 $L_9(3^4)$ 正交试验优选山参颗粒干法制粒的最佳工艺。结果 筛选的山参颗粒辅料种类和用量为浸膏粉-糊精-可溶性淀粉(6:3:1);最佳干法制粒工艺为送料频率 8 Hz,压片频率 20 Hz,制粒频率 14 Hz。结论 优选的山参颗粒干法制粒工艺稳定可行,可为山参颗粒生产提供参考。

关键词:山参颗粒;干法制粒;工艺;正交试验

中图分类号:R932;R283

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0043-03

Dry Granulation Process of Shanshen Granules

ZHOU Jun¹, HE Yunhua¹, SHI Hongxia¹, DIAO Benshu², YANG Lin¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. The Studio of Famous TCM

Doctor Diao Benshu, Chengdu No. 7 People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610072)

Abstract: Objective To optimize the optimal granulation process of Shanshen Granules. **Methods** The granulation rate, solubility, and moisture absorption were used to screen the types and dosages of excipients. The granulation rate as an indicator, the $L_9(3^4)$ orthogonal experiment was used to optimize the dry granulation process of Shanshen Granules. **Results** The optimal types and dosages of the Shanshen Granules were extract powder:dextrin:soluble starch(6:3:1); the best dry granulation process was a feeding frequency of 8 Hz, a tableting frequency of 20 Hz, and a granulation frequency of 14 Hz. **Conclusion** The optimal granulation process of Shanshen Granules is stable and feasible, which provides a reference for the production of Shanshen Granules.

Key words: Shanshen Granules; dry granulation; process; orthogonal experiment

山参颗粒来源于四川省名中医刁本恕主任医师的临床验方,具有开胃健脾、润肠通便功效,用于肿瘤放化疗后、老年病、术后食欲不振、肠道功能差、消化不良、便秘等,临床疗效显著,安全性好。目前,颗粒剂成型工艺包括湿法制粒和干法制粒,根据预试验,山参颗粒出膏率大,处方量大,不适宜采用湿法制粒,而干法制粒具有辅料用量少、机械化程度高、工序少等优点^[1]。参莲颗粒^[2]、参芪妇康颗粒^[3]、黄芪百合颗粒^[4]、芪白平肺颗粒^[5]等颗粒剂的成型工艺成熟,且所得颗粒合格率高、稳定性好。在前期研究提取工艺的基础上,本研究中采用干法制粒对山参颗粒进行成型工艺研究。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

GF-80S 型干法制粒机(江苏张家港市创成机械制造有限公司);DHG-9075A 型恒温鼓风干燥箱(上海合恒仪器有限公司);BT25S 型电子分析天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司,精度为十万分之一);JA2003 型电子分析天平(上海良平仪器仪表有限公司,精度为千分之一);药典筛(浙江绍兴上虞道墟化验仪器设备厂)。

1.2 试药

山参提取浓缩液[自制,相对密度为 1.05(60℃)];糊精(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号为 180401);羟丙纤维素(上海昌为医药辅料科技有限公司,批号为 20171202);可溶性淀粉(山东省曲阜市天利药用辅料有限公司,批号为 180902);其余均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 浸膏粉制备

按处方比例称取药材,加 10 倍量水,提取 2 次,每次 60 min,过滤,得山参提取液,浓缩至相对密度为 1.05 的浸膏(60℃),干燥,粉碎,得山参浸膏粉,备用。

2.2 评价指标^[6]测定

成型率:称取一定量山参颗粒,分别过 1 号筛和 5 号筛,收集能通过 1 号筛和不能通过 5 号筛的颗粒,称定质量,计算颗粒成型率^[6]。

成型率 = (能通过 1 号筛的颗粒质量 + 不能通过 5 号筛的颗粒质量) / 颗粒总质量 × 100%

溶化性:称取山参颗粒适量,置 10 g 烧杯中,加 200 mL 热水,搅拌 5 min,待颗粒全部溶化或轻微混浊,

*基金项目:四川省中医药管理局资助项目[2018KF014]。

第一作者:周俊,大学本科,主管中药师,研究方向为医院合理用药及中医药制剂开发,(电子信箱)735506441@qq.com。

△通信作者:杨林,硕士研究生,副主任药师,研究方向为中医药制剂的研究与开发,(电子信箱)1550010063@qq.com。

不得有异物,即为合格^[6]。

吸湿率:称取适量样品,置已干燥至恒重的称量瓶中,打开称量瓶盖,置底部盛有过饱和 NaCl 溶液的玻璃器皿中,保持温度(25±1)℃、相对湿度(75±5)%,分别于 1,2,4,6,8,10,12,24,30,36,48,60 h 时取出样品,精密称定,计算颗粒吸湿率^[7]。

吸湿率=(吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量)/
吸湿前颗粒质量×100%

2.3 辅料筛选

辅料种类:中药颗粒剂常用辅料有糊精、可溶性淀粉、羟丙纤维素、微晶纤维素、乳糖、木糖醇等,山参浸膏粉有一定吸湿性且量较大,糊精、可溶性淀粉和羟丙纤维素吸湿率较小,成型率较好,溶化性较好,稳定性好^[8-11]。查阅文献[12-13],并综合预试验结果,按表 1 加入相应辅料并混合均匀,设置干法制粒机工艺参数(手动泵压力 2 kPa,送料频率 6 Hz,压片频率 18 Hz,制粒频率 15 Hz),制备山参颗粒。以颗粒的一次成型率、溶化性、吸湿率为指标,筛选辅料种类,结果见表 1。可见,各辅料制得的颗粒溶化性合格、一次成型率均大于 50%、吸湿率均小于 20%,各组均随辅料的增加吸湿率减小,一次成型率波动。根据筛选结果,3 种辅料均可用。

表 1 辅料种类筛选结果

编号	浸膏粉 (g)	糊精 (g)	可溶性淀 粉(g)	羟丙纤维 素(g)	溶化性	一次成型 率(%)	吸湿率 (%)
1	150	100			合格	54.34	12.21
2	150		100		合格	51.34	13.63
3	150			100	合格	50.16	13.01

辅料用量:按拟订辅料比例进行试验,设置干法制粒机工艺参数(手动泵压力 2 kPa,送料频率 6 Hz,压片频率 18 Hz,制粒频率 15 Hz),制备山参颗粒。以颗粒的一次成型率、溶化性、吸湿率为指标,筛选辅料用量,结果见表 2。可见,溶化性均合格,当浸膏粉-糊精-可溶性淀粉的比例为 6:3:1 时,一次成型率较高,吸湿率较小,且生产成本低,故筛选的辅料比例为浸膏粉-糊精-可溶性淀粉(6:3:1)。

表 2 辅料用量筛选结果

编号	浸膏粉 (g)	糊精 (g)	可溶性淀 粉(g)	羟丙纤维 素(g)	溶化性	一次成型 率(%)	吸湿率 (%)
1	150	50	50		合格	59.14	12.13
2	150		50	50	合格	56.82	12.05
3	150	50		50	合格	58.02	12.46
4	150	75	25		合格	64.26	11.05
5	150	75		25	合格	60.78	11.59

2.4 工艺筛选

正交试验设计:干法制粒的主要参数有手动泵压

力、送料频率、压片频率、制粒频率等,以一次成型率为指标,采用正交试验设计助手 V3.1 软件设计 $L_9(3^4)$ 正交试验,考察主要影响因素送料频率(因素 A)、压片频率(因素 B)、制粒频率(因素 C),以上述筛选的辅料种类和用量进行详验。设计正交试验因素水平,详见表 3。正交试验结果见表 4,方差分析结果见表 5。

表 3 正交试验因素水平

编号	因素 A(Hz)	因素 B(Hz)	因素 C(Hz)	因素 D(空白)
1	6	16	14	
2	8	18	16	
3	10	20	18	

表 4 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

编号	A	B	C	D	一次成型率(%)
1	1	1	1	1	48.89
2	1	2	2	2	58.03
3	1	3	3	3	62.34
4	2	1	2	3	57.32
5	2	2	3	1	60.03
6	2	3	1	2	65.17
7	3	1	3	2	52.07
8	3	2	1	3	58.36
9	3	3	2	1	64.12
$\bar{X}_1$	56.420	52.760	57.473	57.680	
$\bar{X}_2$	60.840	58.807	59.823	58.423	
$\bar{X}_3$	58.183	63.877	58.147	59.340	
R	4.420	11.117	2.350	1.660	

表 5 方差分析结果

编号	离差平方和	自由度	F 比	F 临界值	P
A	29.704	2	7.161	19.000	
B	185.847	2	44.804	19.000	<0.05
C	8.787	2	2.118	19.000	
D	4.148	2	1.000	19.000	
误差	4.15	2			

正交试验结果分析:由表 4 和表 5 可见,各试验因素的影响顺序为因素 B>因素 A>因素 C,其中因素 B(压片频率)具有显著性。根据试验结果,各因素的最佳水平为 $A_2B_3C_1$,即优选的山参颗粒干法制粒最佳工艺参数为送料频率 8 Hz,压片频率 20 Hz,制粒频率 14 Hz。

验证试验:根据上述优选的工艺,进行 3 批样品验证,结果一次成型率分别为 65.34%,64.78%,64.02%,RSD 为 1.02%。对验证试验制备颗粒进行物理性质考察,结果见表 6。可见,按上述最佳工艺制备的山参颗粒一次成型率高、颗粒合格率高,表明该工艺稳定、可行。

表6 验证试验结果

编号	一次成型率(%)	溶化性	吸湿率(%)
1	65.34	合格	11.12
2	64.78	合格	11.34
3	64.02	合格	11.01

3 讨论

中药颗粒剂具有制备工艺简单、易工业化生产、吸收利用好、携带和服用方便等优点,患者普遍易接受,参照国家经典名方制剂开发要求口服汤剂,均可制成颗粒剂。山参颗粒原处方为汤剂,经过提取、浓缩、制粒等工艺,制成中药颗粒剂,更适合临床应用。根据2015年版《中国药典(四部)》颗粒剂制剂通则要求^[6],应检查颗粒剂的粒度、水分、溶化性。成型率为评价制粒方法可行性的重要指标,也是检查粒度的指标;吸湿率是影响颗粒剂稳定性的关键指标,尤其是中药浸膏粉制成的颗粒剂,吸湿性较强^[3],控制吸湿率可有效控制颗粒剂的稳定性。故本研究中以颗粒成型率、溶化性、吸湿率为指标考察辅料种类和比例,以成型率为指标优选干法制粒的最佳工艺。

手动泵压力一定时,通过改变其他因素可达到最佳制粒效果,故本研究中通过预试验确定手动泵压力。送料频率过快会导致进入的浸膏粉量过多,而发生侧漏或堵塞机器现象,使得一次成型率降低,且制粒效率下降;送料频率过低则机器空运行,损坏机器且生产效率低。压片频率过高,转速过大,浸膏粉在两辊间停留时间过短,条带硬度不够,导致颗粒疏松、细粉太多、成型率降低;压片频率过低,浸膏粉用量少,易发生侧漏,导致成型率降低。制粒频率过高,刀片的转速加快,条带切割越碎,产生细粉较多,导致成型率降低;制粒频率过低,刀片转速减慢,条带切割越大,产生较大块状,导致成型率降低^[14-16]。因此,本研究中考察了送料频率、压片频率、制粒频率,以筛选最佳工艺参数。

颗粒剂的辅料直接影响颗粒剂的成型工艺及稳定性,本试验中采用干法制粒,减少辅料用量,提高制剂含药量,利于药效发挥,且辅料糊精具有无异味、溶解性好、不易吸潮、稳定性好等优点,可溶性淀粉具有成型性好、不易吸潮等优点^[17],共同成为山参颗粒的辅料,可提高山参颗粒成形性,以达到更好的临床使用效果。采用干法制粒的一次成型率,参莲颗粒为69.16%^[2],参草宁心颗粒为74.2%^[18]、复方鹿角颗粒为71.3%^[19],舒肝健脾颗粒为38.52%^[20],健脾化湿颗粒为38.05%^[21]。本研究结果一次成型率均值为64.71%,合格率较高,可提高生产效率。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 方妍, 高原, 贾雪巍, 等. 参莲颗粒的成型工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1127-1129.
- [3] 孙臻, 陈明聪, 汪杰, 等. 参芪妇康颗粒成型工艺研究[J]. 中草药, 2018, 49(16): 3849-3853.
- [4] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 黄芪百合颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中药材, 2017, 40(3): 670-672.
- [5] 李雪峰, 李云宵, 徐振秋, 等. 响应面法优化芪白平肺颗粒干法制粒工艺[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(15): 2975-2978.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 7.
- [7] 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.
- [8] 左文宝, 王荣, 杨建宏, 等. 补青颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1737-1740.
- [9] 刘增平, 黄洁. 盐酸左氧氟沙星片处方优化研究[J]. 中国药业, 2015, 24(14): 40-41.
- [10] 杜俊潮, 程建明, 刘睿, 等. 多指标优选银桑降糖颗粒辅料研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 285-289.
- [11] 江峰. 5种淀粉类辅料吸湿行为初步研究[J]. 海峡药学, 2018, 30(12): 13-16.
- [12] 杨辛欣, 王楚盈, 杨波, 等. 含难溶性黏液质类成分的车前子配方颗粒制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 623-626.
- [13] 韩鹏, 汪涛, 胡伟炬, 等. 阿胶珠配方颗粒制粒工艺研究[J]. 中国药业, 2019, 28(24): 23-25.
- [14] 李晶晶, 张维玲, 李德坤, 等. 参麦胶囊干法制粒工艺研究[J]. 中药材, 2019, 42(4): 867-870.
- [15] 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.
- [16] 况弯弯, 伍振峰, 万娜, 等. 中药干法制粒的研究思路探讨: 基于干法制粒技术研究的国内外研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3195-3202.
- [17] 尹晓琴, 项佳音, 杜林娇, 等. 几种常用辅料在复方中药制剂中阻湿性能的比较[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2297-2301.
- [18] 王科, 叶花, 王鹏飞, 等. 参草宁心颗粒干法制粒处方筛选及工艺参数优化[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(11): 74-78.
- [19] 张建伟, 刘力, 徐德生. 复方鹿角颗粒的成型工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 15-17.
- [20] 陈苑, 谢文健. 舒肝健脾颗粒的制备工艺研究[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(12): 1785-1786.
- [21] 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.

(收稿日期: 2020-03-27)