

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.012

二岩虎果无糖颗粒处方工艺研究*

饶海¹, 罗忠圣^{2,3}, 梁芳瑜⁴, 徐昌艳⁴, 戴洪青⁴, 覃容贵^{4Δ}

(1. 贵州省贵阳市云岩区人民医院, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 3. 贵州医科大学天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550014; 4. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要:目的 优选二岩虎果无糖颗粒处方工艺。方法 采用湿法制粒, 以制粒吸湿性评分、流动性评分、溶解性评分、成型性评分及浸膏辅料比的综合评分筛选湿润剂(乙醇)体积分数、辅料及其用量、质量比, 并验证; 筛选矫味剂及其用量和制粒生产环境相对湿度。结果 筛选出辅料为糊精和可溶性淀粉。最佳处方工艺为, 浸膏、糊精、可溶性淀粉按 1:1.7:0.3 的质量比混合均匀, 以 80% 乙醇溶液为润湿剂, 成品质量 0.5% 的阿斯巴甜为矫味剂。验证试验制得的二岩虎果无糖颗粒的成型性好, 吸湿率、成型率、休止角、溶解率分别为 7.44%, 91.98%, 26.46°, 91.47%; 临界相对湿度为 69%。结论 该处方工艺合理、可行, 可为二岩虎果无糖颗粒的医院制剂及工业化生产提供一定参考。

关键词: 处方; 湿法制粒; 浸膏; 无糖颗粒; 优化

中图分类号: R943; R932

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)16-0049-04

Optimization of the Formulation Process of Eryanhuguo Sugar-Free Granules

RAO Hai¹, LUO Zhongsheng^{2,3}, LIANG Fangyu⁴, XU Changyan⁴, DAI Hongqing⁴, QIN Ronggui⁴

(1. Guiyang Yunyan District People's Hospital, Guiyang, Guizhou, China 550001; 2. State Key Laboratory for the Effectiveness and Utilization of Medicinal Plants, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550025; 3. The Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang, Guizhou, China 550014; 4. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, China 550025)

Abstract: Objective To optimize the formulation process of Eryanhuguo Sugar-Free Granules. **Methods** Wet granulation was used. The volume fraction of wetting agent (ethanol), excipients, and their dosage and mass ratio were screened and verified by the comprehensive scores of hygroscopicity, fluidity, solubility, formability, and the ratio of extract to excipients of the granules. The flavoring agent and its dosage, and the relative humidity (RH) of the granulation production environment were selected. **Results** Dextrin and soluble starch were selected as excipients. The optimal formulation process was as follows: the extract, dextrin and soluble starch were evenly mixed at the mass ratio of 1:1.7:0.3, 80% ethanol solution was used as the wetting agent, and aspartame with the dosage of 0.5% of the final granules was used as the flavoring agent. The verification test showed that the Eryanhuguo Sugar-Free Granules prepared by the test had good formability with moisture absorption rate, molding rate, angle of repose and dissolution rate of 7.44%, 91.98%, 26.46° and 91.47% respectively. The critical RH was 69%. **Conclusion** The formulation process is reasonable and feasible, which can provide a reference for the hospital preparation and industrial production of Eryanhuguo Sugar-Free Granules.

Key words: formulation; wet granulation; extract; sugar-free granules; optimization

二岩虎果汤是贵州医科大学附属医院名老中医的经验方, 由岩豇豆、岩白菜、虎杖、果上叶 4 味苗药组方^[1], 具有清热、止咳、化痰平喘功效, 主治风热犯肺、痰热内蕴所致咳嗽、哮喘^[1-2]。该方以汤剂用于临床, 效果明显, 但因汤剂有煎煮不便、易变质、携带不便、患者服用顺应性差等缺点不利于大范围推广。近年来, 随着呼吸类疾病的发病率不断升高, 呼吸系统用中成药总销售金额逐年增长, 因此二岩虎果无糖颗粒的开发具有良好的市场前景。本研究拟将汤剂改制成携带方便、服用量少、且服用方法与传统汤剂最类似的颗粒剂^[3],

确保二岩虎果无糖颗粒安全、有效、稳定、可控, 适应临床和市场要求^[4]。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

AL204 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); 101-1 型电热恒温鼓风干燥箱(上海路达实验仪器有限公司); R308 型旋转蒸发仪(上海申生科技有限公司); SHZ 型循环水真空泵(巩义市予华仪器有限公司); 98-1-C 型数字控温电热套(天津市泰斯特仪器有限公司); TGL-16C 型离心机(上海安亭科学仪器厂); 实验

*基金项目: 贵州省中药现代化科技产业研究开发专项[黔科合 SY 字[2014]3008-5]。

第一作者: 饶海, 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中医针灸临床, (电子信箱) raohairao@163.com。

Δ通信作者: 覃容贵, 女, 博士, 教授, 研究方向为中药资源与质量评价, (电子信箱) 1346812934@qq.com。

室超纯水设备(四川沃特纯水设备有限公司)。

1.2 试药

可溶性淀粉(批号为2015015)、糊精(批号为20150717),均购自天津市科密欧化学试剂有限公司;食用酒精(余姚市隆欣食用酒精有限公司,批号为20150711);阿斯巴甜(北京索莱宝科技有限公司,批号为22839-47-0);二甲苯(上海化学试剂有限公司,批号为80-07-01);羧甲基纤维素钠(上海山浦化工有限公司,批号为9001);辅料均为药用级别。岩豇豆、岩白菜、虎杖、果上叶等药材均购于贵州省万东桥药材市场,经贵州医科大学药学院中药学教研室覃容贵教授鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 浸膏的制备

称取岩豇豆、岩白菜、虎杖、果上叶4味药材,加8倍量水,煎煮3次,每次1 h,3次煎煮后合并滤液浓缩成相对密度为1.075~1.175的浓缩液。向浓缩液中加入乙醇,使其体积分数为70%,4℃醇沉24 h,浓缩成相对密度为1.15~1.25的浸膏^[5]。

2.2 辅料选择

选择糊精、可溶性淀粉、乳糖等常用辅料进行比较筛选,将浸膏与辅料按1:1(*m/m*)的比例混合,60℃干燥0.5 h,精密称定,放入已烘干至恒重的称量瓶内,平铺约2 mm厚,置氯化钠过饱和溶液干燥箱48 h,分别于0,6,12,24,48,72,96 h时取出,称定质量,计算吸湿率^[6-7]。结果见表1。可见,不同辅料对颗粒吸湿率有不同程度的影响,吸湿程度为糊精>乳糖>可溶性淀粉,可溶性淀粉的抗吸湿性更佳,乳糖、糊精略高。从生产成本和辅料抗吸湿性方面考虑,最终选定可溶性淀粉和糊精为该制剂的辅料。

表1 浸膏与不同辅料混合后的吸湿率(%)

Tab.1 The moisture absorption rate of extract mixed with different excipients (%)							
样品	0 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
浸膏	0	5.65	9.72	10.40	12.64	15.49	15.59
浸膏+糊精	0	5.03	9.12	9.77	11.44	12.67	12.67
浸膏+乳糖	0	4.22	6.84	8.65	10.97	11.00	11.00
浸膏+可溶性淀粉	0	3.86	6.44	6.67	7.57	8.48	8.48

2.3 润湿剂选择

湿法制粒时,以乙醇为润湿剂,制得软材的质量优劣与乙醇的体积分数有关,以“手握成团,轻触即散”为原则^[8]选择润湿剂。称取等量4份浸膏与辅料搅拌均匀,分别加60%,70%,80%,90%乙醇适量,混合均匀,制粒,筛选合适的润湿剂体积分数。结果见表2。可见,当乙醇体积分数为80%时颗粒的成型性好,色泽均匀,颗粒成型好,因此选该体积分数乙醇为该制剂的润湿剂。

表2 乙醇体积分数考察结果

Tab.2 Investigation results of ethanol volume fraction		
处方号	体积分数(%)	制粒情况
1	60	色泽不均匀,不易成型
1	70	不易过筛,成型性较差
1	80	成型性好,色泽均匀,颗粒成型好
1	90	成型性差,结块严重

2.4 辅料用量选择

综合评分:以80%乙醇为润湿剂,取不同比例的辅料和浸膏搅拌均匀,20目筛制粒,24目筛整粒,60℃鼓风干燥箱干燥,得5种不同颗粒^[9],处方配伍见表3。测定并以吸湿率、流动性、成型性及溶解性为指标进行综合评分(权重系数均为0.25)^[10],结合实际生产,优选出最佳药辅比。综合评分=流动性/最大流动性×25%+吸湿率/最小吸湿率×25%+溶解率/最大溶解率×25%+成型率/最大成型率×25%。

表3 处方配伍表

Tab.3 Formulation compatibility			
处方号	浸膏	糊精	淀粉
1	1	1.7	0.3
2	1	1.5	0.5
3	1	1.0	1.0
4	1	0.5	1.5
5	1	0.3	1.7

吸湿性:将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器在室温下放置48 h,此时干燥器内的相对湿度为75%。在已干燥至恒重的5 mL扁型称量瓶底部分别放入样品约1 g,轻摇使其平铺均匀,精确称定质量后,置于盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器内(打开称量瓶盖),48 h后称定质量^[11],计算吸湿率,以吸湿率最低时的评分为25.00分。结果见表4,可见,不同比例的辅料与浸膏混匀后所得颗粒对吸湿率有不同程度的影响,其中处方5吸湿率最小。

表4 吸湿率考察结果

Tab.4 Investigation results of moisture absorption rate				
处方号	吸湿前颗粒质量(g)	吸湿后颗粒质量(g)	吸湿率(%)	评分(分)
1	1.000 1	1.073 3	7.32	24.76
2	1.000 4	1.079 1	7.87	23.03
3	1.000 2	1.088 2	8.80	20.59
4	1.000 4	1.080 1	7.97	22.74
5	1.000 4	1.072 9	7.25	25.00

流动性:采用固定漏斗法,将3只漏斗串联并固定于水平放置的称量纸上高(*h*)1 cm处,分别将不同处方号的颗粒缓慢沿斗壁倒入最上面的漏斗中,直到坐标纸上形成的颗粒圆锥体尖端接触到漏斗口为止。由坐标纸测定出圆锥底部的直径(2*r*),计算休止角 $[\alpha, \alpha =$

表5 流动性考察结果

Tab. 5 Determination results of the fluidity

处方号	$h(\text{cm})$	$r(\text{cm})$	$\text{tg}\alpha$	$\alpha(^{\circ})$	评分(分)
1	1	1.9	0.526	27.74	23.94
2	1	2.0	0.500	26.56	25.00
3	1	1.9	0.526	27.74	23.94
4	1	1.7	0.588	30.45	21.81
5	1	1.6	0.625	32.00	20.75

$\arctg(h/r)$],以 α 最小(即流动性最好)的评分设为25.00分^[12]。结果见表5。可见,不同比例的辅料与浸膏混匀后得到颗粒对流动性有不同程度的影响,其中处方2所制得的颗粒其 α 较小,流动性好;处方1制得颗粒的 α 较大,流动性稍差。

溶解性^[13]:在干燥至恒重的10 mL离心管中加入样品0.5 g,精密称定,精密加入沸水10 mL,搅拌振荡5 min,3 000 r/min离心15 min,弃去上清液,于80 ℃将残渣烘干至恒重,精密称定,计算溶解率^[14],以溶解率100%的处方的评分设作25.00分。结果见表6。可见,不同比例的辅料与浸膏混匀后得到颗粒对溶解性有不同程度的影响,其中处方1的溶解性最好,其溶化率为92.02%。

表6 溶解率考察结果

Tab. 6 Investigation results of dissolution rate

处方号	总颗粒质量(g)	溶解颗粒质量(g)	溶解率(%)	评分
1	0.500 0	0.460 1	92.02	23.00
2	0.500 1	0.441 2	88.22	22.05
3	0.500 4	0.431 5	86.23	21.55
4	0.500 4	0.427 7	85.47	21.37
5	0.500 3	0.415 3	83.01	20.75

成型性^[15]:取各样品10 g,精密称定,置1号筛中,下放5号筛,维持水平位置左右往返过筛3 min,以合格颗粒(能通过1号筛却不能通过5号筛的颗粒)与样品总质量之比为成型率。成型率(%)=颗粒过筛后质量/颗粒过筛前质量 $\times 100\%$,以成型率为100%时的评分设为25.00分。结果见表7。可见,不同比例的辅料与浸膏混匀后得到颗粒对成型率有不同程度影响,其中处方1成型率最高。

表7 成型率考察结果

Tab. 7 Investigation results of molding rate

处方号	样品颗粒质量(g)	合格颗粒质量(g)	成型率(%)	评分(分)
1	10.032 8	9.331 5	93.01	23.25
2	10.066 2	9.215 6	91.55	22.88
3	10.075 4	8.803 8	87.38	21.85
4	10.009 1	8.549 8	85.42	21.35
5	10.061 3	7.307 5	72.63	18.16

2.5 浸膏、可溶性淀粉与糊精比例各指标综合考察

按2.4项下方法得出综合评分,以此对药辅比进行综合评价,结果见表8。浸膏和2种辅料质量比为1:1.7:0.3的综合评分最高,且在流动性、溶解性、成型性方面均优于其他处方号,因此采用该质量比,从而得二岩虎果无糖颗粒的最优处方为,浸膏:糊精:可溶性淀粉1:1.7:0.3($m/m/m$),混匀,润湿剂为80%乙醇,本方汤剂日服用量为120 g生药,一日服用3次(相当于每次服用生药40 g)。按优选的处方试验,测得其出膏率为12.90%,初步确定颗粒的单剂量为每袋15 g,每天3次,每次1袋。

表8 浸膏、可溶性淀粉、糊精比例考察结果

Tab. 8 Investigation results of the ratio of extract, soluble starch and dextrin

处方号	浸膏:糊精:淀粉 (浸膏:糊精:淀粉)	流动性 [(%)]	溶解性 [(%)]	吸湿性 [(%)]	成型性 [(%)]	综合评分
1	1:1.7:0.3	27.74(23.94)	92.02(23.00)	7.32(24.76)	93.01(23.25)	94.95
2	1:1.5:0.5	26.56(25.00)	88.22(22.05)	7.87(23.03)	91.55(22.88)	92.96
3	1:1:1	27.74(23.94)	86.23(21.55)	8.8(20.59)	87.38(21.85)	87.93
4	1:0.5:1.5	30.45(21.84)	85.47(21.37)	7.97(22.74)	85.42(21.35)	87.30
5	1:0.3:1.7	32.00(20.75)	83.01(21.75)	7.25(25.00)	72.63(18.16)	85.66

2.6 验证试验

按最佳成型工艺制备3批二岩虎果无糖颗粒,其吸湿率、流动性(α)、成型率、溶解率均较好且相对稳定,表明此工艺设计合理、稳定,可操作性高。结果见表9。

表9 验证试验结果

Tab. 9 Results of the verification test

项目	1	2	3	$\bar{X}$	RSD(%)
吸湿率(%)	7.35	7.41	7.57	7.44	1.52
成型率(%)	92.55	93.27	90.13	91.98	1.78
$\alpha(^{\circ})$	26.52	27.18	25.69	26.46	2.82
溶解率(%)	90.37	92.11	91.93	91.47	1.05

2.7 矫味剂用量考察

取2.6项下制备的颗粒4份,1份作为空白组,其余3份分别加入0.2%,0.5%,1.0%成品质量的阿斯巴甜,开水冲服。结果,加入0.2%质量的阿斯巴甜时口感不好,较苦,加入0.5%时较适中,1.0%时过甜,故选择加入0.5%成品质量的阿斯巴甜作为矫味剂。

2.8 临界相对湿度的测定

配制不同饱和盐溶液各200 mL,分别置于玻璃干燥器中,密闭,置恒温箱中25 ℃放置48 h,使其内部湿度平衡构成不同相对湿度环境^[16]。在已干燥至恒重的称量瓶中放入约1 g样品,平铺于瓶底(厚约2 mm),称定质量,精密称定并打开瓶盖,放入不同相对湿度的干燥器中,室温下放置48 h,精密称定并计算吸湿率^[17]。结果见表10。依表绘制吸湿曲线,作曲线两端的切线,2条

表 10 不同相对湿度下样品吸湿率测定结果(%)
Tab. 10 Determination results of moisture absorption rate of samples at different RH (%)

饱和盐溶液	相对湿度	吸湿率	饱和盐溶液	相对湿度	吸湿率
MgCl ₂	33	2.91	NaCl	75	11.98
K ₂ CO ₃	43	3.76	KCl	84	17.52
NaBr	58	5.79	K ₂ CrO ₇	98	28.65
KI	69	8.94			

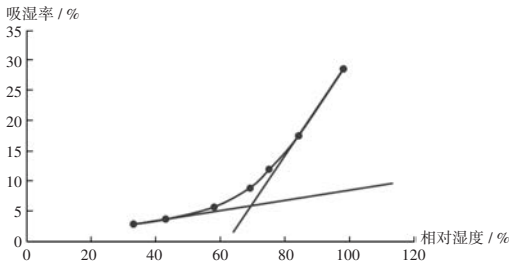


图 1 样品吸湿曲线图
Fig. 1 Moisture absorption profile of samples

切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度。结果见图 1。可见,二岩虎果无糖颗粒的临界相对湿度约为 69%,提示在颗粒制备和保存过程中,生产环境相对湿度应控制在 69% 以下。

2.9 成型制剂溶解性考察

取 2.6 项下制备的颗粒 15 g(中药单剂量包装取 1 袋),加热水 200 mL,搅拌 5 min,立即观察溶解情况。结果颗粒全部溶化。

3 讨论

经预试验发现,在不添加润湿剂的情况下,直接将浸膏与辅料混匀后制粒,颗粒很难成型,加入乙醇后制粒,得到的颗粒成型率高,色泽均匀,且制粒操作简单、对设备条件要求低,产品质量易控制,生产设备可灵活组合,因此选择湿法制粒。

二岩虎果浸膏黏性大、直接制粒成型率低,吸湿性较强。为确保颗粒水分满足 2020 年版《中国药典(一部)》颗粒剂水分测定要求($\leq 8.0\%$),需加入适量辅料降低样品吸湿性,筛选辅料,得出加入适量的糊精和可溶性淀粉后样品的吸湿率明显降低。因浸膏黏性大,制备颗粒剂困难,药典规定膏辅料比为 2~5 倍,本研究中首先选用 5 倍浸膏量的辅料进行制粒,结果发现混合后干燥异常,且细粉过多,很难成粒,而以 2 倍浸膏量的辅料操作可成功制粒,润湿剂的体积分数与制得软材的硬度也有一定关系,通过筛选,最终选择 80% 乙醇。

本研究中对可溶性淀粉、糊精、乳糖等常用辅料进行优选,考察其混匀后制成颗粒的吸湿性。结果显示,不同辅料对颗粒吸湿率有不同程度影响,吸湿程度为,糊精 > 乳糖 > 可溶性淀粉。从生产成本和辅料抗吸湿性方面考虑,选用可溶性淀粉和糊精为辅料。辅料的用量直接影响着颗粒剂质量,因此本研究中以吸湿率、流动性、成型性和溶解性为指标进行综合评价,以考察两

种辅料的用量比,最终确定浸膏:糊精:可溶性淀粉的质量比为 1:1.7:0.3。

本品为无糖颗粒,辅料选用可溶性淀粉和糊精制备的成品口感欠佳,故考虑加入矫味剂。常用的甜味剂主要有甜菊糖,价格适中,但浓度高时有苦味或异味;木糖醇甜度和蔗糖相当,味质好、安全性高,但成本高,用量大;甜蜜素为化学合成产品,成本低,甜度适中,但味质有金属味,用量受限;阿斯巴甜是含蛋白类化合物,甜度约是蔗糖的 200 倍,价格适中、甜味好、安全性高,胰岛素不参与其代谢,为药典收载品种,故选用阿斯巴甜。

综上所述,本研究中所得的二岩虎果无糖颗粒处方工艺合理,成品具有携带方便、口服剂量小、患者易接受等优点。二岩虎果汤改变原有服用剂型制成颗粒剂,科学合理且可行性强,可为后续质量标准研究和大批量生产提供一定依据。

参考文献

[1] 周道堂,曹旭林,徐昌艳,等. 二岩虎果汤水提工艺的优化[J]. 中成药,2016,38(9):2066-2069.
[2] 饶海,桂珊珊,周镁,等. 苗药组方二岩虎果汤的止咳平喘作用[J]. 中国老年学杂志,2015,35(15):4169-4170.
[3] 胡华,谭安蕾,罗宇东,等. 正交试验法优选五指精蓝颗粒的提取工艺[J]. 广西中医药大学学报,2020,23(4):45-50.
[4] 尚芳红,阳勇,宋旭红,等. 正交设计结合药效学实验优选四君子汤颗粒水提及精制工艺[J]. 中草药,2020,51(16):4191-4200.
[5] 罗忠圣,钱志瑶,周镁,等. 正交试验优选二岩虎果汤的水提醇沉工艺[J]. 中成药,2016,38(1):193-197.
[6] 邓桂明,何海,葛金文,等. 连苓解毒颗粒成型工艺研究[J]. 中南药学,2016,14(6):595-598.
[7] 黄涛. 糖肾康胶囊成型辅料的选择与工艺研究[J]. 天津医科大学学报,2019,25(1):14-17.
[8] 程敏,王蓉,文帅,等. 宁神颗粒成型工艺研究[J]. 亚太传统医药,2016,12(20):18-20.
[9] 刘灵杰. 复方清肝无糖颗粒的研制[D]. 南宁:广西中医药大学,2018.
[10] 付亭亭,韩天燕,左文宝,等. 黑果枸杞颗粒成型工艺研究[J]. 中国新药杂志,2018,27(13):1560-1564.
[11] 曲乐婧. 绞股蓝配方颗粒及其质量标准的研究[D]. 西安:西北大学,2020.
[12] 曾真,张永萍,封帆,等. 心衰宁颗粒(无糖型)的成型工艺研究[J]. 时珍国医国药,2020,31(10):2395-2397.
[13] 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.
[14] 程心玲,潘艳琳,肖钦,等. 藿砂颗粒成型工艺研究[J]. 海峡药学,2020,32(9):6-8.
[15] 邱华,黄鹏,刘雪梅,等. 白花香莲解毒颗粒成型工艺研究[J]. 现代中药研究与实践,2020,34(4):30-34.
[16] 赵锋,李江英,张炜华. 和肝理脾颗粒的包合及制粒工艺研究[J]. 中国药房,2016,27(31):4417-4420.
[17] 邓锐涵,彭健波,吴文健,等. 肿节风三清颗粒成型工艺与中试生产研究[J]. 中国畜牧兽医,2020,47(4):1233-1240.

(收稿日期:2021-11-12;修回日期:2022-03-14)