

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)02-0063-03  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.02.013



# 热咳颗粒成型工艺研究\*

袁逾喆, 王平晟, 杨荣波, 郭全军, 申广生, 秦涛

(河南省南阳市中医院, 河南 南阳 473000)

**摘要:**目的 优选热咳颗粒成型工艺。方法 以外观、溶化性、水分、成型性构成的综合评分为评价指标,乙醇体积分数、乙醇:浸膏粉( $m/m$ )、(糖粉+糊精):浸膏粉( $m/m$ )为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选热咳颗粒成型工艺,并验证。结果 最优工艺为乙醇体积分数90%,乙醇:浸膏粉( $m/m$ )为0.05:1,(糖粉+糊精):浸膏粉( $m/m$ )为1.5:1。验证试验中,3批样品综合评分分别为100.00,97.78,99.17分。结论 该成型工艺稳定、可行,可为后续制剂研究和新药开发提供参考。

**关键词:**热咳颗粒;成型工艺;正交试验;工艺优选

## Study on the Molding Process of Reke Granules

YUAN Yuzhe, WANG Pingsheng, YANG Rongbo, GUO Quanjun, SHEN Guangsheng, QIN Tao

(Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang, Henan, China 473000)

**Abstract: Objective** To optimize the molding process of Reke Granules. **Methods** The  $L_9(3^4)$  orthogonal test was used to optimize the molding process of Reke Granules with the comprehensive score of appearance, solubility, moisture and formability as the evaluation indicator, and with the ethanol volume fraction, ratio of ethanol to extract powder ( $m/m$ ) and ratio of (sugar powder + dextrin) to extract powder ( $m/m$ ) as the investigation factors. Then, the verification test was conducted. **Results** The optimal process was as follows: the ethanol volume fraction was 90%, the ratio of ethanol to extract powder ( $m/m$ ) was 0.05:1, and the ratio of (sugar powder + dextrin) to extract powder ( $m/m$ ) was 1.5:1. In the verification test, the comprehensive scores of the three batches of samples were 100.00, 97.78, 99.17 points. **Conclusion** The molding process is stable and feasible, which can provide a reference for subsequent formulation research and new drug development.

**Key words:** Reke Granules; molding process; orthogonal test; process optimization

热咳汤剂为我院临床经验方,由桑叶、菊花、薄荷、杏仁、紫菀、款冬花、鱼腥草等12味中药组方,具有止咳平喘、清肺润燥等作用<sup>[1]</sup>,对治疗小儿鼻塞、流涕、咳嗽、咯痰肺症疗效较好。由于汤剂携带和使用不便,临床应用受限,故将其改良为颗粒剂<sup>[2]</sup>。本研究中外观、溶化性、水分、成型性构成的综合评分为评价指标,以乙醇体积分数、乙醇:浸膏粉( $m/m$ )、(糖粉+糊精):浸膏粉( $m/m$ )为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选成型工艺,为热咳制剂的进一步研究与生产提供依据。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

WKH-14-C型热风循环干燥箱(山东青州市精诚医药装备制造有限公司);DFY-600型摇摆式高速万能粉碎机(温岭市林大机械有限公司);LHH-250SD型药品稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司);XQ201T型电子水分测定仪(上海良平仪器仪表有限公司);标准检验筛(绍兴市上虞沪江仪器厂)。

### 1.2 试药

糖粉(批号为20231106),糊精(批号为20231207B),均购自安徽山河药用辅料股份有限公司,经检验均符合2020年版《中国药典(四部)》辅料检验项下规定。饮片桑叶(批号为20231102)、菊花(批号为20231204)、薄荷(批号为20231016)、杏仁(批号为20240102)、紫菀(批号为20231107)、款冬花(批号为20231024)、鱼腥草(批号为20231119)、连翘(批号为20231025)、芦根(批号为202321014)、焦山楂(批号为20231226)、甘草(批号为20231117)、黄芩(批号为20231106),均购自南阳市方林中药饮片有限公司,经检验均符合2020年版《中国药典(一部)》中药材标准检验项下规定。

## 2 方法与结果

### 2.1 浸膏粉制备

按处方量分别称取12种饮片各适量,加10倍量水,煎煮2h,再加8倍量水,煎煮2h,滤过,合并滤液,减压浓缩(浓缩温度80℃,蒸气压力0.1MPa,真空度-0.05MPa)

\*基金项目:国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培养项目[国中医药人教函[2019]43号];国家中医药管理局科技司中药炮制技术传承基地建议项目[国中医药科技中药便函[2022]136号];河南省南阳市科技发展计划项目[KJGG168]。

第一作者:袁逾喆,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)635613517@qq.com。

进行干燥,粉碎,即得。

## 2.2 辅料初步筛选

分别对糖粉、糊精、糖粉+糊精(1:1,  $m/m$ )进行吸湿性考察(温度为25℃,相对湿度为75%)<sup>[3]</sup>,分别称量8,12,24,48 h吸湿后的质量,并计算吸湿率,结果见表1。可知,糖粉+糊精(1:1,  $m/m$ )在各时间点的吸湿率均低于单种辅料,可减缓颗粒的吸潮现象,利于其稳定成型,故选择糖粉+糊精(1:1,  $m/m$ )作为辅料来源<sup>[4]</sup>。

表1 辅料吸湿率考察结果(%)

Tab. 1 Results of moisture absorption rate investigation of adjuvants (%)

辅料种类	8 h	12 h	24 h	48 h
糖粉	3.79	4.63	6.79	8.93
糊精	3.54	4.32	6.56	8.67
糖粉+糊精(1:1, $m/m$ )	2.96	3.94	6.08	8.02

## 2.3 成型工艺优化

以外观、溶化性、水分、成型性构成的综合评分为评价指标,以乙醇体积分数(A)、乙醇:浸膏粉( $m/m$ , B)、(糖粉+糊精):浸膏粉( $m/m$ , C)为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选热咳颗粒的成型工艺<sup>[5]</sup>。因素与水平见表2。

表2 因素与水平

Tab. 2 Factors and their levels

水平	因素A(%)	因素B	因素C
1	70	0.03:1	1:1
2	80	0.04:1	1.5:1
3	90	0.05:1	2:1

取热咳颗粒浸膏粉适量,分别加入一定比例的糖粉及糊精,量取适量乙醇滴入润湿,将其搓捏混匀,使其“手捏成团,压之即散”;制成软材后过14目筛,置热风循环干燥烘箱内,60℃干燥3 h后进行评价<sup>[6]</sup>。外观按照均匀度、色泽均一性进行评分,范围为1-10分;溶化性按照热咳颗粒在水中的溶解程度进行评分,范围为1-10分;水分采用电子水分测定仪进行测定;成型性按照制备热咳颗粒的成型效果进行评分,范围为1-100分。采用加权评分法计算综合评分,综合评分=[(外观分值/最高外观分值)×20%+(溶化性分值/最高溶化性分值)×20%+(最小含水量/实际测得含水量)×30%+(成型分值/最高成型分值)×30%]×100<sup>[7]</sup>。正交试验设计与结果见表3。方差分析结果见表4。由表可知,影响热咳颗粒成型效果的因素大小为 $A > B > C$ <sup>[8]</sup>,仅因素A对制剂成型性影响显著。综合考虑上述因素,最终选择最优工艺为 $A_3B_3C_2$ ,即90%乙醇,乙醇:浸膏粉( $m/m$ )为0.05:1,(糖粉+糊精):浸膏粉( $m/m$ )为1.5:1。

表3 正交试验设计与结果

Tab. 3 Design and results of the orthogonal test

编号	因素				评价指标				
	A	B	C	D	外观(分)	溶化性(分)	水分(%)	成型性(分)	综合评分(分)
1	1	1	1	1	3	4	4.7	85	65.21
2	1	2	2	2	5	6	4.0	87	79.08
3	1	3	3	3	6	6	3.9	89	82.59
4	2	1	2	3	6	7	3.6	91	87.90
5	2	2	3	1	7	7	4.2	90	85.76
6	2	3	1	2	8	7	4.1	93	89.52
7	3	1	3	2	8	6	4.0	92	87.33
8	3	2	1	3	8	6	3.4	91	91.51
9	3	3	2	1	9	8	3.6	95	98.33
$K_1$	75.623	80.147	82.083	83.100					
$K_2$	87.730	85.450	88.437	85.313					
$K_3$	92.390	90.147	85.223	87.330					
R	16.767	10.000	6.354	4.230					

表4 方差分析结果

Tab. 4 Results of the analysis of variance

方差来源	离差平方和	n	均方	F值	P
A	439.408	2	224.704	1.000	< 0.05
B	150.184	2	75.092	0.336	> 0.05
C	66.550	2	30.275	0.151	> 0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

## 2.4 最优工艺验证

按上述最优工艺制备3批样品(批号分别为20240305,20240306,20240307),并对其外观、溶化性、水分和成型性进行评价。结果3批样品评价指标结果良好,均符合2020年版《中国药典(四部)》制剂通则0104颗粒剂项下的要求,表明该处方工艺合理可行、稳定可靠<sup>[9]</sup>。详见表5。

表5 验证试验结果

Tab. 5 Results of the verification test

批号	外观(分)	溶化性(分)	水分(%)	成型性(分)	综合评分
20240305	9	9	3.5	95	100.00
20240306	8	9	3.5	95	97.78
20240307	9	9	3.6	95	99.17

## 2.5 制剂成型优化工艺试验结果的指标参数考察

### 2.5.1 流动性

以休止角( $\alpha$ )为评价指标。将表面皿倒置于坐标纸上,测量其直径(cm),计算其半径r(cm);将样品从上部漏斗缓慢加入,逐渐堆积,在表面皿底盘上形成椎体,直至得到最高的椎体;测得椎体高度h(cm)。按照公式 $[\alpha = \arctan(h/r)]$ 进行计算<sup>[9]</sup>。结果见表6。

表6 制剂休止角测定结果(°)

Tab. 6 Results of the angle of repose determination of the formulation (°)

编号	1	2	3	$\bar{X}$	RSD(%)
1	34.26	34.53	34.44	34.41	0.3995
2	33.67	33.57	33.87	33.70	0.4532
3	34.59	33.96	33.57	34.04	0.6516

### 2.5.2 吸湿率

参照2020年版《中国药典(四部)》9103 药物引湿性试验指导原则方法进行,分别称量样品8,12,24,48 h 吸湿(相对湿度75%)后的质量,并计算吸湿率。结果分别为3.56%,4.62%,5.73%,7.01%<sup>[10]</sup>。

### 2.5.3 临界相对湿度(CRH)

分别配制不同的过饱和盐溶液,并于室温下放置48 h,使其内部湿度达到平衡状态。称取样品1 g,精密称定,置干燥至恒重的置敞口称量瓶中,共8份,分别置盛有不同过饱和盐溶液的干燥器内,在药品稳定性培养箱中(温度25℃)放置48 h后,精密称定质量并计算不同相对湿度下的吸湿率<sup>[11]</sup>。结果见表7。采用Origin Pro 2018 软件,以相对湿度为横坐标、以吸湿率为纵坐标作图,沿曲线两端做切线,两切线交点对应的横坐标即为CRH<sup>[12]</sup>。测定得样品的CRH为60%,结果见图1。

表7 制剂在不同过饱和盐溶液、不同湿度下的吸湿率测定结果(%)  
Tab. 7 Results of moisture absorption rate determination of formulation in different supersaturated salt solutions and humidities (%)

过饱和盐溶液	相对湿度	吸湿率	过饱和盐溶液	相对湿度	吸湿率
氯化锂	11.30	1.24	溴化钠	57.40	4.82
乙酸钾	22.53	1.06	氯化钠	75.29	9.32
氯化镁	32.83	1.53	氯化钾	84.30	13.26
碳酸钾	43.05	1.92	硝酸钾	93.20	20.57

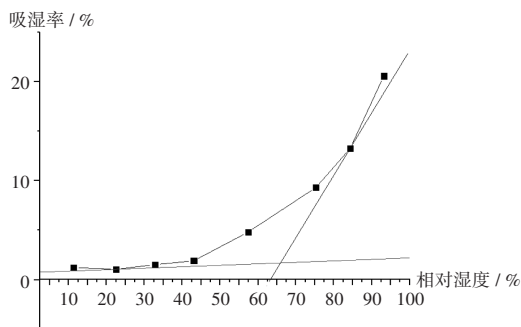


图1 吸湿曲线图

Fig. 1 Moisture absorption curve

## 3 讨论

热咳汤剂是我院治疗儿童风热咳嗽的协定方,方中桑叶疏散风热、清肺润燥、清肝明目,黄芩清热燥湿、泻火解毒,杏仁降气止咳平喘、润肠通便,薄荷疏散风热、清利头目。诸药配伍后发挥止咳平喘、润肺化痰、清热解毒等功效,对风热型咳嗽疗效较好。考虑今后主要

使用对象为患儿,将其制备成颗粒剂便于服用,且可提升患儿的用药依从性。

热咳颗粒浸膏粉吸湿性较强,制备颗粒时黏性较大,制粒较困难。为使中药干浸膏粉制得的颗粒剂具有良好的溶化性和成型性,应选择与辅料混合制粒<sup>[13-14]</sup>。依据颗粒剂的质量要求,应考察其均匀性,色泽一致性,干燥程度,有无吸潮、软化、结块、潮解等现象,故本研究中选择外观、溶化性、水分和成型性为评价指标。其中水分是颗粒剂稳定性考察和质量评价的重要指标参数,对成型后的热咳颗粒进行水分考察,有助于对制剂工艺实现全程控制,为后续稳定性研究提供质量保证,故该指标在综合指标构成中占比较大(30%)。CRH是评估颗粒剂的重要指标参数,在实际的生产和贮存过程中,颗粒剂会受到湿度的影响,吸湿会导致颗粒剂的质量发生改变,故本研究中进行考察。

综上所述,优选的成型工艺简便、经济、稳定、可行,可为后续制剂研究和新药研发奠定基础。

## 参考文献

- [1] 中广生,赵青春. 热咳1号煮散方辅治小儿风热型咳嗽临床研究[J]. 实用中医药杂志,2023,39(5):955-957.
- [2] 唐勇琛,张亚洲,吕建伟. 正交试验优选复方痛风颗粒处方工艺[J]. 中国药业,2022,31(16):45-48.
- [3] 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,2020:485-486.
- [4] 田欢,惠荣,李环娜,等. 定眩饮颗粒剂的制备工艺考察[J]. 中国药师,2022,25(6):1072-1076.
- [5] 彭晶蕊,许晓菲,苏本伟. 仙方清咽颗粒成型工艺实验研究[J]. 亚太传统医药,2019,15(4):37-38.
- [6] 高祖新,刘艳杰,张丕德. 医药数理统计方法(第7版)[M]. 北京:人民卫生出版社2023:305-322.
- [7] 应力健,陈宁姿,樊丽,等. 养血清脑颗粒成型工艺研究[J]. 中药材,2022,45(10):2457-2459.
- [8] 梁健,吴轶,刘丹政,等. 射银咽炎颗粒的制备工艺和含量测定[J]. 中国医药工业杂志,2023,54(11):1601-1606.
- [9] 周萍,葛岩,茹妍,等. 心脑一号颗粒剂生产工艺研究[J]. 药物研究,2022,12(17):67-70.
- [10] 江涛,周颀,王璐璐. 养心颗粒的制备及成型工艺的优化[J]. 华西药学杂志,2023,38(4):366-370.
- [11] 饶剑花,龙国斌,曾韵夏. 儿咳颗粒剂制备工艺研究[J]. 中国民族民间医药,2023,32(14):35-39.
- [12] 杨元凤,熊高才,黎豫川,等. 鹿苓安肾颗粒制备工艺研究[J]. 中国中医药科技,2023,30(2):235-238.
- [13] 席欣欣,翟彦峰. 三子清肺颗粒剂的提取及成型工艺研究[J]. 光明中医,2021,36(15):2528-2530.
- [14] 王瑞红. 新生化颗粒制备工艺的研究[J]. 黑龙江医药,2022,35(2):316-317.

(收稿日期:2024-05-22;修回日期:2024-09-13)