

柴藿颗粒制粒工艺的研究*

阳 敬, 李姝梅, 熊 磊, 韦 静, 高文全, 李安华[△]

(云南中医学院, 云南昆明 650500)

[摘 要] 目的: 优选柴藿颗粒的最佳制剂工艺。方法: 按 $L_9(3^4)$ 进行考察的最佳成型工艺, 即药粉与辅料比, 糖粉与糊精比, 润湿剂(乙醇)浓度 3 个因素, 以成品率及流动性为指标进行综合评价, 筛选出最佳成型工艺参数。结果: 以药粉: 辅料为 1: 1.5, 糊精: 糖粉 1: 5, 乙醇浓度为 70% 为水提浸膏粉颗粒成型最佳条件。结论: 柴藿颗粒制粒工艺条件的筛选, 方法简便, 稳定可控, 为中试工艺的生产提供了科学理论依据。

[关键词] 柴藿颗粒; 正交试验; 制粒工艺

中图分类号: R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2012)01—0013—03

柴藿颗粒是我院熊磊教授的临床经验方柴胡藿香汤加减而成, 由柴胡、藿香、黄芩等提取制成的复方制剂。经临床使用具有解表透热, 利咽消肿的功效^[1]。用于治疗小儿暑湿感冒引起的发热, 咽痛, 咳嗽, 苔腻等, 现代应用于小儿感冒发热^[2]。本文采用现代制药技术, 将原方汤剂改制为服用携带方便, 口感好, 儿童乐于服用的柴藿颗粒。采用 $L_9(3^4)$ 进行考察, 对影响成型的主要因素: 药粉与辅料比, 糖粉与糊精比, 润湿剂(乙醇)浓度以颗粒成品率及颗粒流动性的综合评分为指标优选出最佳成型工艺。

1 仪器与试药

TD10001B 电子天平(余姚市金诺天平仪器有限公司), WK-60 微型制粒机(上海中药机械厂), DHG-9071A 型烤箱(上海精密实验设备有限公司)等。柴胡, 藿香, 连翘等 7 味中药购于云南白药天紫红饮片厂, 糖粉、糊精均为药用规格。

2 方法与结果

2.1 柴藿颗粒浸膏粉的制备

按处方比例称取处方中各药味, 加入 8 倍量的水浸泡 1h, 加热回流 3 次, 每次 1h, 过滤, 滤液浓缩至生药含量 1.6g/mL 的浸膏, 置于减压干燥器中, 于 0.06MPa, 75℃干燥, 粉碎, 过 80 目筛,

得浸膏粉。

2.2 柴藿颗粒的制备

称取浸膏粉适量, 加入一定量的糖粉和糊精, 用一定浓度的食用乙醇作润湿剂制备软材, 置于摇摆式制粒机中制备成颗粒, 所得颗粒于 60℃干燥后(水分符合药典规定)用 10 目筛整粒, 过筛后的颗粒再用 60 目筛去掉细粉, 收集不能过 60 目和能过 10 目的颗粒。

2.3 正交优选最佳成型工艺

称取饮片水提浸膏粉 9 份(每份 30g), 采用正交试验法对影响制粒的主要工艺参数进行优化。选择药粉与辅料比, 糖粉与糊精比, 润湿剂(乙醇)浓度 3 个主要影响因素进行考察(因素水平设计见表 1), 以颗粒成品率及颗粒流动性的综合评分为指标, 用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验方案, 实验基本操作同 2.2 项方法, 结果见表 2、表 3。

表 1 水提药液浸膏粉成型工艺正交试验考察表 (n=3)			
水平	因素		
	药粉:辅料(A)	糊精:糖粉(B)	润湿剂%(C)
1	1:0.5	1:3	60
2	1:1	1:4	70
3	1:1.5	1:5	80

附: 辅料为糖粉与糊精

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金重大项目
收稿日期: 2011—11—21 修回日期: 2011—12—30
作者简介: 阳敬(1984~), 男, 云南会泽人, 云南中医学院在读研究生, 主要从事中药药剂研究。△通讯作者: 李安华, E-mail: anhuakm@yahoo.com.cn.

表 2 水提药液浸膏粉成型工艺正交试验结果表

因素	A	B	C	空白	成品率/%	打分	休止角 α	打分	综合评分
1	1	1	1	1	68.3	56.9	28.4	21.7	78.6
2	1	2	2	2	70	58	28.8	21	79
3	2	3	3	3	70.7	58.9	27	23	81.9
4	2	1	2	3	76.9	64.1	26.6	23.4	87.5
5	2	2	3	1	78	65	25.6	24.5	89.5
6	2	3	1	2	78.9	65.8	24.7	25.4	91.2
7	3	1	3	2	81.3	67.8	24.7	25.4	93.2
8	3	2	1	3	81.2	67.7	22.8	27.8	95.5
9	3	3	2	1	84	70	21.3	30	100
均值 1	79.833	86.433	88.433	89.367					
均值 2	89.400	88	88.833	87.8					
均值 3	91.233	91.033	88.2	88.3					
极差	16.4	4.6	0.633	1.567					

附：颗粒成品率评分占 70%，颗粒流动性评分占 30%，颗粒成品率评分 = 颗粒成品率/颗粒最高成品率 × 70，颗粒流动性评分 = arctgα/最大的 arctgα × 30，综合评分 = 包合物收得率评分 + 包合物包合率评分

表 3 方差分析

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
药粉：辅料	407.176	2	105.98	19	*
糊精：糖粉	32.816	2	8.541	19	
润湿剂浓度	0.616	2	0.16	19	
误差	3.84	2			

从直观分析表可知，影响制粒效果因素的顺序为药粉：辅料（A）> 糊精：糖粉（B）> 润湿剂浓度（C），最佳工艺条件为 A3B3C2。药粉：辅料（ $P<0.05$ ）对颗粒成型具有显著性影响，而糊精：糖粉及润湿剂浓度对试验结果的影响均无显著性，故选择 A3B3C2 作为颗粒成型参数，即最佳工艺参数为药粉：辅料为 1:1.5，糊精：糖粉为 1:5，润湿剂浓度为 70%。

2.4 验证

称取水提浸膏粉 3 份（每份 60g）加入包合物，再加入 15g 糊精，75g 糖粉，即药粉：辅料为 1:1.5，糊精：糖粉为 1:5，以 70% 乙醇为润湿剂，制备颗粒，结果见表 4。

表 4 正交验证结果表

批次	成品率	均值	休止角 α	均值
1	83.5		22.3	
2	81.8	83.2	21.4	21.8
3	84.3		21.7	

2.5 流动性考察

2.5.1 休止角的测定^[3]，结果见表 5

表 5 颗粒休止角考察表

批次	半径	高度	tgα	休止角 α
1	2.44	1	0.41	22.3
2	2.56	1	0.39	21.4
3	2.5	1	0.4	21.7

由于休止角都小于 30°, 说明其流动性良好。

2.5.2 堆密度的测定^[3], 结果见表 6

表 6 颗粒堆密度考察表

颗粒重/g	体积/mL	堆密度/ g · mL ⁻¹	平均堆密度/ g · mL ⁻¹
5.1	9.8	0.52	0.51
4.8	9.8	0.49	
4.9	9.7	0.51	

2.6 吸湿性考察^[4]

配制 6 种试制的过饱和溶液, 与干燥容器中 48h, 构成相对湿度为 100, 92.5, 84.3, 75.3, 58.7, 33 的 6 种不同环境, 取恒重颗粒 6 份, 每份 1g, 精密测定, 于 25℃ 保持 7d 后称重, 结果如下见表 7:

表 7 颗粒吸湿性考察表

序号	吸湿前/g	吸湿后/g	吸湿百分率/%
1(100)	1.05	1.305	24.3
2(92.5)	1.03	1.244	20.8
3(84.3)	1.04	1.234	14.4
4(75.3)	1.04	1.135	9.1
5(58.7)	1.01	1.051	4.05
6(33)	1.03	1.035	0.53

以相对湿度 (RH%) 为横坐标。以吸湿百分率为纵坐标, 在陡直部位作切线, 两切线交点对应

的横坐标为临界相对湿度, 即临界相对湿度为 70%, 见图 1。

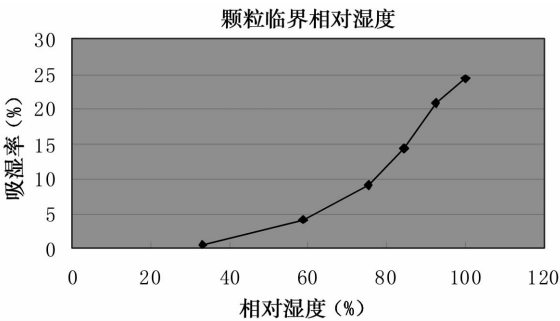


图 1 颗粒临界相对湿度曲线图

3 讨论

在剂型选择方面, 由于本方治疗小儿暑湿感冒, 且考虑到固体制剂的稳定性相对较好, 故选择为颗粒剂。中药浸膏粉通常具有较强的吸湿性, 故直接制粒有一定的难度。为了降低其吸湿性而便于制粒, 一般可加入适量辅料与之混合。实验表明, 药粉与辅料比例的变化对颗粒成型有显著影响。

[参考文献]

[1] 杨艳, 熊磊. 柴胡藿香汤治疗小儿暑湿发热 40 例疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2006, 27 (3): 29.

[2] 赵毅涛, 何雯, 李小珊. 熊磊教授治疗小儿发热常用药对介绍 [J]. 云南中医学院学报, 2005, 28 (4): 48.

[3] 郭品. 六味地黄颗粒流动性的测定及评价 [J]. 大理学院学报, 2008, 7 (2): 87-92.

[4] 王建化. 复方鹿衔草胶囊临界相对湿度的测定 [J]. 中国医院用药评定与分析, 2008, 8 (6): 444-445.

(编辑: 岳胜难)

The Research on Granulating Technology for Granules of Bupleurum and Agastache

YANG Jing, LI Shu - mei, XIONG Lei, WEI Jing, GAO Wen - quan, LI An - hua
(Yunnan University of TCM, Yunnan Kunming 650500, China)

[ABSTRACT] Objective: To select the optimum preparation technology for granules of Bupleurum and Agastache. Methods: The optimum preparation technology examined by L_9 (3^4) refer to the synthetic process that proportion of powder and auxiliary materials, proportion of powdered sugar and dextrin, and adhesive used as detected factors and the mobility as detected index, which aim to find the best preparation of parameters. Result: The proportion of powder and auxiliary materials was 1:1.5, proportion of dextrin and powdered sugar was 1:5, and optimum preparation technology of experiment, which were the best conditions of optimum preparation technology found in this experiment. Conclusion: This preparation technology made in this research was convenient, steady and controllable, which provided pilot process with scientific basis.

[KEY WORDS] granules of bupleurum and agastache; orthogonal test; granulating technology