

软脉灵颗粒剂的成型工艺研究*

郑美娟¹, 王琮琚¹, 胡娟^{2△}

(1. 漳州卫生职业学院, 福建 漳州 363000; 2. 福建省中医药研究院, 福建 福州 350003)

摘要: **目的** 优选软脉灵颗粒剂最佳的制剂成型工艺。 **方法** 考察不同比例的干膏粉、糊精和可溶性淀粉分别制粒后对颗粒剂的成型性、流动性、溶化性和颗粒合格率的影响, 优化软脉灵颗粒剂最佳赋形剂比例; 考察矫味剂的用量, 优化矫味剂的配比。 **结果** 软脉灵颗粒剂最佳的赋形剂比例为干膏粉: 糊精: 可溶性淀粉 4:1:2, 外加 0.05% 甜菊糖, 90% 乙醇适量, 所制得的颗粒成型性、流动性、溶化性较好, 颗粒合格率最高, 于相对湿度 (80±2)%, 温度 (25±1)℃ 的条件下放置 12h, 其吸湿率低于 6%。 **结论** 优选出的软脉灵颗粒剂成型工艺稳定、科学合理, 所制得的颗粒各项指标表现较好, 并且符合《中国药典》对颗粒剂剂型相应的质量要求。

关键词: 软脉灵; 颗粒剂; 成型工艺; 赋形剂

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)05-0025-03

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.05.006

软脉灵颗粒剂是预防与治疗动脉粥样硬化的纯中药复方制剂, 具有滋补肝肾, 益气活血之功效, 经过多年临床实践证明其疗效可靠, 是脑动脉硬化、中风、冠心病等心脑血管疾病的理想药物^[1-2]。该制剂由软脉灵口服液剂改而来, 为保证该制剂的质量, 在处方提取工艺确定^[3]的基础上, 本研究对其成型工艺进行优选。

1 试药与仪器

DHG-9146A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司); SH10A 水分快速测定仪 (上海恒平科学仪器有限公司); 电子分析天平 (上海精密科学仪器有限公司, 型号 FA2104N); 软脉灵颗粒 (批号: 20120601、20120602、20120603) 自制; 可溶性淀粉 (天津市福晨化学试剂厂); 糊精 (西陇化工股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 干膏粉的性质

本品属中药复方制剂, 采用水提取离心分离除杂, 减压浓缩至稠浸膏后, 经减压干燥制得, 所得干膏粉溶解性相对较好, 但吸湿性较大, 流动性与可压性较差, 需加入合适的辅料以改善其特性。

2.2 辅料的选择^[4]

2.2.1 赋形剂种类和比例选择

中药颗粒剂常用的赋形剂有糊精、可溶性淀粉、乳糖及蔗糖等。因为本制剂设计成无糖型颗粒, 所以糖类赋形剂不宜选用。拟选用糊精和可溶性淀粉以不同的比例混合作为本制剂的赋形剂。分别取干膏粉、糊精和可溶性淀粉适量过 80 目筛^[5], 并将干膏粉与相应的赋形剂按表 1 的配比混合均匀, 加 90% 乙醇适量制成软材, 软材原则是“手握之成团, 轻压易碎”, 过 16 目筛制粒, 于干燥箱 60℃ 干燥, 整粒即得。以颗粒的成型性、流动性、溶化性和颗粒合格率为考察指标, 筛选最佳的赋形剂种类和比例。试验结果见表 1。

2.2.1.1 流动性考察^[6]

休止角的测定^[7]: 采用固定漏斗法, 将 3 只漏斗串联并固定于坐标纸上约 1cm 的高度处, 将所制得的软脉灵颗粒沿着漏斗内壁倒入最上的漏斗中, 直到最后的漏斗所形成的颗粒圆锥尖端接触到漏斗口为止, 从坐标纸上测出圆锥的直径 (2R), 并根据公式 $\alpha = \arctg(H/R)$ 计算休止角。试验结果见表 1。

* 基金项目: 福建省教育厅 B 类课题; 漳州卫生职业学院院本课题 (JB12322)

收稿日期: 2016-07-16

作者简介: 郑美娟 (1975-), 女, 福建龙海人, 医学硕士, 副教授, 主要从事中药学教学和研究工作。

△通信作者: 胡娟, E-mail: 793202837qq.com

表 1 赋形剂种类和比例优选

干膏粉:糊精:可溶性淀粉	成型性	休止角 α	溶化率/%	颗粒合格率/%
4:3:0	软材粘,不能过筛	/	/	/
4:2:1	软材改善,不易过筛	47.13°	57.3	49.2
4:1.5:1.5	能制粒,成型一般	41.37°	76.1	79.9
4:1:2	软材适中,成型好	35.59°	94.5	90.3
4:0:3	软材松散,细粉多	35.57°	91.6	84.5

2.2.1.2 溶化性考察

取干燥至恒重的 5mL 离心管(最小的刻度为 0.1mL),加入成品颗粒(精密称定),加沸水 5mL,搅拌 5min 后,于 3000r/min 离心机离心 15min,倾去上清液,残渣烘至恒重(80℃),精密称定重量。溶化率^[8]=(溶化颗粒质量/总颗粒质量)*100%。试验结果见表 1。

2.2.1.3 合格率测定^[9]

按表 1 将干膏粉与糊精、可溶性淀粉以不同的配比混合,加 90%乙醇适量制成软材,软材应该以“手捏之成团,轻压易碎”为原则^[10],过 16 目筛,制粒,于干燥箱 60℃干燥。干燥后的颗粒用 14 目筛整粒,并且用 60 目筛去细粉,即得。称取合格颗粒重量(能过 14 目筛且不能过 60 目筛的粒重),按下述式计算颗粒合格率。试验结果见表 1。

合格率 (%)^[11]=合格颗粒重量(g)/(干膏粉重量+辅料重量)(g) (式 1)

综合上述实验结果可知:不同的赋形剂比例对软脉灵颗粒成型效果影响较大,从表 1 可知,糊精比例较大时所制得的软材粘性较大,难过筛;可溶性淀粉比例较大时,所制得的软材较松散,细粉较多,颗粒合格率较低;而当干膏粉:糊精:可溶性淀粉^[12]的比例为 4:1:2 时,所制得的颗粒成型性、流动性和溶化性好,颗粒合格率最高。据此,选择糊精和可溶性淀粉作为本制剂的赋形剂。

2.2.2 矫味剂的选择

由于本制剂设计成无糖型颗粒,常用的无糖型矫味剂有木糖醇、甜蜜素、阿斯巴甜及甜菊糖等,考虑到木糖醇的甜度低,用量较大,故不宜采用。以口感为考察指标,发现甜蜜素的口感欠佳,在其甜味中总带有金属的异味,故也不宜采纳;考虑到阿斯巴甜为人工合成甜味剂,对酸和热的稳定性较差,也不宜采纳;而甜菊糖是具有低热能,对酸、热及碱较稳定的特点,且在体内不会参与新陈代谢,本身还有一定的降血压及治疗胃酸过多的保健功能。综

合以上分析,拟选甜菊糖作为本制剂的矫味剂。

将干膏粉:糊精:可溶性淀粉以 4:1:2 混合均匀,按表 2 的配比加入甜菊糖,外加 90%乙醇适量制粒,以口感为考察指标,按常用剂量设计 3 个梯度,确定矫味剂用量。结果见表 2。

表 2 矫味剂用量考察结果

甜菊糖用量	0.03%	0.05%	0.07%
口感	较苦	适中	略甜

根据以上试验结果可知,甜菊糖用量为 0.05%时所制得的颗粒口感适中。据此选择 0.05%的甜菊糖作为本制剂的矫味剂。

2.2.3 成型工艺条件验证^[13]

取干膏粉 3 份,分别按上述确定的辅料用量和工艺制粒。以颗粒的成型性和合格率为指标考察成型工艺的稳定性,试验结果见表 3。

表 3 不同辅料比例对颗粒成型的影响

批号	成型性	颗粒合格率/%
1	软材适中,成型好	89.6
2	软材适中,成型好	90.1
3	软材适中,成型好	91.5

由表 3 可知,用此工艺制得的三份颗粒样品成型性好,颗粒合格率波动较小,说明成型工艺稳定,可行。

2.3 颗粒的吸湿性考察^[14]

取干燥后的软脉灵颗粒适量,并置于五氧化二磷干燥器内干燥至恒重,备用。取干燥的具塞玻璃称量瓶,置于恒温(25±1)℃,相对湿度为(80±2)%的干燥器(下部放置氯化铵饱和溶液)内,精密称定重量(m_1)。取干燥至恒重的软脉灵颗粒适量,平铺于上述的称量瓶内,精密称定重量(m_2)。将称量瓶口敞开,并与瓶盖同时置于上述已设定的恒温恒湿的条件下,按照表 4 设定的时间定时称定重量(m_3)。按下述公式计算软脉灵颗粒的吸湿百分率,试验结

果见表4。

$$\text{吸湿百分率} = (m_3 - m_2) / (m_2 - m_1) * 100\%^{[15]} \quad (\text{式} 2)$$

表4 颗粒的吸湿性考察表

颗粒批号	吸湿百分率/%							
	0h	6h	12h	24h	36h	48h	60h	72h
1	0	2.93	5.33	6.99	7.85	8.73	8.99	9.10
2	0	2.99	5.46	6.86	7.92	8.80	9.07	9.15
3	0	3.00	5.51	6.97	7.94	8.92	9.13	9.22

以表4的时间为横坐标,以颗粒的吸湿百分率为纵坐标作3条吸湿性曲线,结果见图1。

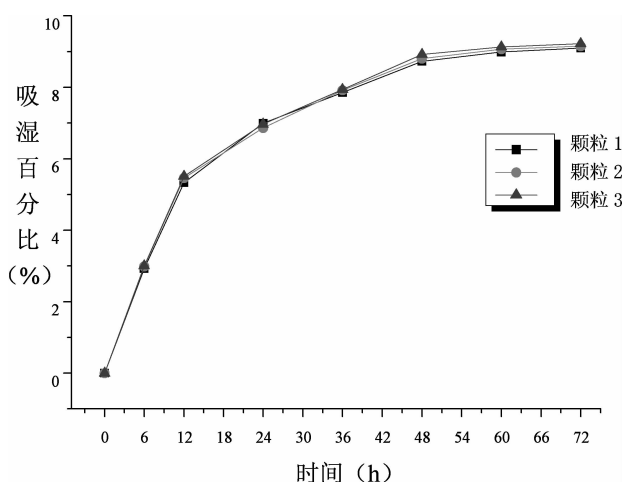


图1 软脉灵颗粒的吸湿曲线((80±2)%,(25±1)℃)

由试验结果可知,各处方颗粒的吸湿百分率随着时间的推移在逐渐增加。根据《中国药典》规定:“颗粒剂的含水量不得超过6.0%”。从表4及图1软脉灵颗粒的吸湿性考察结果可知,各处方颗粒置于恒温(25±1)℃,相对湿度为(80±2)%的环境下,放置12h,其吸湿百分率低于6.0%;超过12h,其吸湿百分率接近于6%。因此,在实际生产过程中应尽量缩减整粒及分装的时间,以免干燥后的颗粒因长时间被暴露在空气中而致其含水量超标。

3 讨论

在预试验中,我们对颗粒的制粒方法进行比较试验,颗粒的成型工艺可将提取液浓缩为稠浸膏,加入一定比例的辅料混合均匀制粒,然而此方法由于稠浸膏本身粘性较大,辅料用量较多,颗粒服用量大,用此方法制成的颗粒每次需服用剂量要15g以上,过大的辅料比例既增加患者服药的负担,也影响药物的吸收和疗效,故不予采纳。本实验中所用辅料糊精和可溶性淀粉的比例占37.5%,克服以

往中药颗粒剂辅料比例^[16]过大的缺陷,保证临床使用安全性与有效性。

制成的半成品颗粒应及时干燥,放置时间过长,易造成颗粒变形或粘结成团块致使成品率降低;另外,干燥温度宜缓缓升高,但不应超过60℃,否则,易在颗粒表面结成一硬膜,使颗粒内部水分难于蒸发。颗粒的吸湿性是反映颗粒剂质量的一个重要指标,可根据它确定生产过程中整粒及分装的时间。

参考文献:

- [1] 刘庆贺. 软脉灵的药理与临床应用 [J]. 首都医药, 1998, 5(6): 51-52.
- [2] 刘海良, 刘耀文, 刘贵成, 等. 《金匱要略》胸痹心痛短气病脉证治探微[J]. 江苏中医药, 2004, 25(4): 48-49.
- [3] 郑美娟, 王琼琚, 胡娟, 等. 正交试验法优选软脉灵颗粒的提取工艺[J]. 中国民族民间医药, 2014, 8(23): 14-16.
- [4] 王佩, 刘晓昱, 徐红, 等. 复方芪苓无糖颗粒剂成型工艺的研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(2): 354-356.
- [5] 谭莹, 邱丽颖, 茅海亚, 等. “益元抑瘤汤”颗粒剂的成型工艺研究[J]. 中成药, 2013, 35(9): 2050-2053.
- [6] 钱坤, 匡琪, 董伟, 等. 苦黄颗粒制剂工艺研究[J]. 中药材, 2008, 31(2): 291-295.
- [7] 尹华, 张春霞, 王知青, 等. 芪参健骨颗粒的制剂工艺研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 465-468.
- [8] 王宏顺, 熊学敏. 中药颗粒剂辅料筛选的研究[J]. 江西中医药, 2010, 41(7): 65-67.
- [9] 欧阳春华. 芪丹颗粒剂成型工艺研究 [J]. 中国药业, 2011, 20(23): 36-37.
- [10] 王宏顺, 熊学敏. 中药颗粒剂辅料筛选的研究[J]. 江西中医药, 2010, 41(7): 65-67.
- [11] 朱慧, 董坤, 于子慧, 等. 蓬子莱总黄酮颗粒剂的制备工艺研究[J]. 中医药学报, 2013, 41(3): 53-56.
- [12] 桂双英, 李宛蓉, 黄依鸣, 等. 培元颗粒的处方与制备工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 31-33.
- [13] 苏艳霞, 施军平. 复方楂金颗粒剂成型工艺研究[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(5): 425-427.
- [14] 金宏. 复方碳酸钙泡腾颗粒剂处方筛选及吸湿性考察[J]. 安徽医药, 2001, 5(3): 221-223.
- [15] 李步阳. 加味野马追胶囊引湿性研究及稳定性考察[J]. 医学前沿, 2012, 2(19): 344-345.
- [16] 魏丽, 姜文雅, 陈挺, 等. 辅料对丹参颗粒剂的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 411-412.

(编辑:徐建平)

(英文摘要见第31页)

- 含量的变化及其鉴别方法的建立 [J]. 江苏大学学报, 2015, 25(1): 81-84.
- [7] 李林, 张志杰, 蔡宝昌. 硫熏对百合有效成分的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(1): 64-65.
- [8] 孔铭, 白映佳, 徐金娣, 等. 白芍初加工方法和质量控制研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(10): 2248-2253.
- [9] 马晓青, 蔡皓, 刘晓, 等. 硫磺熏蒸前后中药菊花中金属元素及微量元素的 ICP-AES 检测 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1031-1034.
- [10] 刘静静, 蔡皓, 刘晓, 等. ICP-AES 法分析硫磺熏蒸前后的白芍中有害重金属、硫及主要微量元素的变化[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1790-1793.
- [11] 李芳. 食品中二氧化硫的危害及检测方法 [J]. 职业与健康, 2009, 25(3): 315-316.
- [12] 杨智海, 宋莉, 乔蓉霞, 等. 中药外源性有害残留物二氧化硫的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(11): 2246-2250.
- [13] 郭婕, 赵海霞, 颜燕, 等. 硫磺熏蒸山药对大鼠肝组织抗氧化能力及 ATP 酶活性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 150-153.
- [14] 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: 208-209.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (三部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 187.

(编辑: 徐建平)

The Sulphur Fumigated Condition Investigation and Analysis of Characteristics of Traditional Chinese Medicine in Anhui

GE Mengmeng, YU Tingting, DING Hong, ZHANG Min, GUO Yuqing, OU Jinmei
(College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

ABSTRACT: **Objective** To investigate the remanent SO₂ in characteristics of Chinese herbal medicine of Anhui. **Methods** The authors collect 43 samples from Chinese medicinal material markets in Bozhou, drugstore in Hefei and Chinese medicine hospital in Hefei, and use acid-base titration in Chp 2015. **Results** According to the Chp 2015, except for yam, fenge, tianma, snakegourd root, white peony root, Atractylodis macrocephalae, which are standard by containing sulfur dioxide no more than 400 mg/kg, the others that content SO₂ no more than 150 mg/kg meet standards, the number of the samples collect from Chinese medicinal material markets, drugstore, Chinese medicine hospital, which exceed criterion, are 4, 5, 3, respectively. **Conclusion** Until now, there remains the phenomenon that remanent SO₂ in Chinese traditional medicine exceeds standard. The related departments should formulate special inspection requirement to make sure the safe medication of Chinese traditional medicine.

KEY WORDS: Chinese traditional medicine; sulfur dioxide; acid-base titration; safety

(原文见第 25 页)

Study on Molding Process of Ruanmailing Granules

ZHENG Meijuan, WANG Qiongjun, HU Juan

(1. Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, China;
2. Fujian Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China)

ABSTRACT: **Objective** Optimizing Ruanmailing granules pellet the best preparation for molding process. **Methods** Different proportion of the dry extract powder, dextrin and soluble starch respectively after granulating formability of granules, liquidity, the influence of the melt and particles percent of pass, optimize Ruanmailing granules pellet best excipient. **Results** Ruanmailing granules best excipient proportion to dry paste powder: dextrin soluble starch 4:1:2, plus 0.05% stevia sugar, 90% alcohol is right amount, the formability of particles, good liquidity, melt fraction particles is highest, In relative humidity (80±2)%, Temperature is (25±1)°C is placed under the condition of 12 h, the moisture absorption rate below 6%. **Conclusion** Optimizing Ruanmailing granules pellet molding process is stable, scientific and reasonable, made by the particles tend to do well the indicators and comply with the "Chinese pharmacopoeia" and corresponding quality requirements of the granules.

KEY WORDS: Ruanmailing granules; granules; molding process; excipients