

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.01.09

复方枫蓼颗粒制备工艺研究

高彪,蒋琪,向蓉,陈文露,徐志宏,彭新宇*

(广东省农业科学院动物卫生研究所 农业部兽用药物与诊断技术广东科学观测实验站
广东省畜禽疫病防治研究重点实验室 广东省中兽药工程技术研究中心,广州 510640)

[收稿日期] 2018-08-16 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 01-0054-10 [中图分类号] S853.7

[摘要] 优选复方枫蓼颗粒的提取工艺和制备工艺。通过单因素和正交试验,确定最佳提取工艺。并考察浸膏的干燥工艺,采用正交设计法对颗粒剂的辅料配比进行优化,最后按照颗粒剂的质量标准方法进行质量检查。确定复方枫蓼颗粒的最佳醇提取工艺为:10 倍量 65% 的乙醇加热回流提取 2 次,每次 60 min,过滤,合并提取液;减压浓缩至密度为 1.15~1.20(60 ℃)的浸膏,80 ℃真空干燥成粉。枫蓼颗粒剂的成型工艺为:85%乙醇作润湿剂,药物与辅料比例 1:1.5,糊精与蔗糖比例 3:2 制软材,过 14 目筛,干燥温度 60 ℃,14 目筛整粒。本实验确定的提取工艺和制备工艺稳定可行,质量可靠。

[关键词] 复方枫蓼颗粒;醇提;正交试验;制备工艺

Study on Preparation Technology of Feng Liao Granule

GAO Biao, JIANG Qi, XIANG Rong, CHEN Wen-lu, XU Zhi-hong, PENG Xin-yu*

*(Institute of Animal Health, Guang dong Academy of Agricultural Sciences, Scientific observing and experimental Station of veterinary drugs and diagnostic techniques of Guangdong Province, Ministry of Agriculture, Guangdong Provincial Key Laboratory of Animal Disease Prevention, Guangzhou Guangdong, Chinese Traditional Medicine Engineering Technology Research Center of Guangdong Province, Guangzhou 510640, China)**Corresponding author: PENG Xin-yu, E-mail:p-xy@163.com*

Abstract: To optimize the extracting and processing conditions of Feng Liao Granule. The best extracting and drying process of Feng Liao Granule was optimized by single-factor and orthogonal test. The orthogonal design method was used to optimize the ratio of the excipients of the granules, and finally the quality inspection was carried out according to the quality standard method of the granules. The optimal ethanol process of Feng Liao Granule was 10 times the amount of 65% ethanol was heated and refluxed for 2 times, each time for 60 min, filtered, and the extracts were combined; concentrated under reduced pressure to an extract having a density of 1.15 to 1.20 (60 ℃), and vacuum dried at 80 ℃ to form a powder. And the granulation condition was selected. 85% ethanol was regarded as wetting agent, the ratio of drug to excipients was 1:1.5, and the latter included a

基金项目: 公益性行业(农业)科研专项(201303040-16);广东省省级科研计划(2014A020208133);广州市科技计划项目(201604020138);2018 广东省农业科技创新及重大项目

作者简介: 高彪,硕士,从事中兽药方向研究。

通讯作者: 彭新宇。E-mail:p-xy@163.com

ratio of dextrin to sucrose of 3 : 2. then filtered through a 14 mesh screen, dried at 60 °C. The extracting process and forming process are feasible and stable, and the quality is reliable.

Key words: Feng Liao Granule; ethanol extraction process; orthogonal design; preparation technology

复方枫蓼是民间防治胃肠道疾病的经典中药复方。由牛耳枫和辣蓼两味中药按 2 : 1 的比例组成^[1]。牛耳枫 (*Daphniphyllum calycinum* Benth.) 又称牛耳铃, 是属虎皮楠科 (*Daphniphyllaceae*) 虎皮楠属植物, 具有极高的药用价值, 果实及其枝叶均可入药^[2]。该药具有活血散瘀、祛风止痛、止痢清热等功效, 主治痢疾、风湿骨痛、感冒发热等疾病^[3]。辣蓼 (*polygonum hydropiper* L) 又称柳蓼, 为蓼科 (*Polygonaceae*) 蓼属 (*polygonum*) 植物^[4]。全草可入药, 具有止痢、活血化瘀、止痒杀虫等功效。主治腹泻、肠胃炎、风湿性关节炎、跌打损伤等^[5]。现代药理研究表明, 该复方中含有黄酮类、倍半萜类、生物碱类、有机酸类等化学成分^[6-7], 具有抗炎、镇痛、抑菌、抗溃疡性结肠炎、保护胃黏膜等多方面的药理作用, 临床用其治疗急性胃肠炎、食滞胃痛等症, 具有良好效果^[8-9]。

牛耳枫、辣蓼临床用于预防及治疗胃肠道时, 多为汤剂。但是汤剂煎煮程序麻烦、口服量大、口味不佳, 且携带、贮存不变, 与现代生活不相符合。而颗粒剂作为一种固体制剂, 携带、贮藏及服用均方便, 且药物稳定性及生物利用度高。研究通过单因素和正交实验确定了最佳提取工艺。在此基础上采用湿法制粒, 考察颗粒剂的制备方法, 以吸湿率、粒度合格率及溶化性、外观为考察指标筛选出枫蓼颗粒剂的制备工艺, 并进行半成品的质量控制。旨在研究出质量稳定, 服用方便的复方枫蓼颗粒。

1 材料与方

1.1 材料 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; RE-5399 型旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; UV-3100PC 型紫外分光光度计, 上海美谱达仪器有限公司; SB25-12DT 型超声波清洗机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; Metter-Toledo-xs 型十万分之一天平, 瑞士梅特勒公司; SHZD-D(Ⅲ) 型循环式真空泵, 巩义市予华仪器有限责任公司; 804R 型低

温离心机, 上海艾本德生物技术有限公司; DZF-6050 型真空干燥箱, 上海申贤恒温设备厂; HWS-158 型恒温恒湿箱, 宁波江南仪器厂; 101-2 型电热鼓风干燥器, 上海浦东跃欣科学仪器厂。

牛耳枫药材购于广东茂名 (批次 201507); 辣蓼药材购于广东茂名 (批次 201508); 经广东药学院李书渊教授鉴定为蓼科植物水辣蓼 *Polygonum hydropiper* Linn. 和虎皮楠科植物牛耳枫 *Daphniphyllum calycinum* Benth.。药材经低温干燥后, 粉碎, 过 20 目筛, 按牛耳枫辣蓼 2 : 1 的比例混合均匀, 备用。

芦丁, 批号 100080-201409, 中国食品药品检定研究院, 纯度 $\geq 98\%$; 槲皮素, 批号 10081-201509, 中国食品药品检定研究院, 纯度 $\geq 98\%$; 乙腈, 色谱纯; 超纯水, 自制; 糊精; 蔗糖; 可溶性淀粉及实验中所用的其他试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 提取液的配制 取枫蓼药粉 (牛耳枫 : 辣蓼 = 2 : 1) 20g, 精密称定, 置于 500 mL 圆底烧瓶中, 按不同的提取工艺对药物进行回流提取, 过滤, 减压浓缩, 溶剂定容至 100 mL。

1.2.2 总黄酮含量的测定^[16] 精密吸取提取液 1 mL, 加 30% 乙醇至 6 mL, 加 5% NaNO_2 溶液 1 mL, 摇匀, 放置 6 min; 加 10% $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 溶液 1 mL, 摇匀, 放置 6 min; 加 4.3% NaOH 溶液 10 mL, 再加 30% 乙醇溶液定容至刻度, 摇匀, 放置 15 min 后, 以相应试剂为空白对照, 于 510 nm 处依照 UV 法测定吸光度, 通过总黄酮标准曲线方程计算总黄酮含量。

1.2.3 槲皮素含量的测定^[17] 色谱条件: Waters Symmetry shield RP18 色谱柱 (4.6 mm \times 250 mm, 5.0 μm); 流动相: A 为乙腈, B 为 0.4% 磷酸水溶液; 梯度洗脱: 0~13 min, A 为 20%~45%; 13~15 min, A 为 45%~60%; 15~20 min, A 为 70%~20%; 流速: 1 mL/min; 检测波长: 370 nm; 柱温: 30 °C; 进样量 10 μL , 理论塔板数按槲皮素峰计算应不低于

3000。测定槲皮素峰面积,通过标准曲线方程计算槲皮素含量。

1.2.4 出膏率的测定 精密量取定容后的枫蓼药液 50 mL,置于已经干燥至恒定重量的蒸发皿中,将其水浴蒸干后,105 ℃恒温干燥 3 h 后,置于干燥器中放冷 0.5 h 后,迅速称重,计算出膏率。

1.2.5 提取工艺优化

1.2.5.1 提取溶剂的考察 水提取法:取枫蓼药粉 20 g,精密称定,置于圆底烧瓶中,加水 200 mL,浸泡 1 h,加热回流 1 h,减压浓缩至 100 mL,过滤,即得,测定槲皮素、总黄酮含量及出膏率。

乙醇提取法:取枫蓼药粉 20 g,精密称定,置于圆底烧瓶中,分别加 45%、65%、85%的乙醇 200 mL,浸泡 1 h,减压浓缩至 100 mL,过滤,即得,测定槲皮素、总黄酮含量及出膏率。

1.2.5.2 正交试验 在提取溶剂考察的基础上,选择料液比、乙醇浓度、提取时间及提取次数为影响提取效率的主要因素,设计三个水平,采用正交试验,见表 1,以总黄酮、槲皮素的含量及出膏率为考察指标,进行综合评分,优选枫蓼药材最佳提取工艺。

表 1 正交试验因素水平表

Tab 1 actors and levels of the orthogonal experiment

水平	因素			
	乙醇浓度/%	提取次数	提取时间/min	加醇量/倍
	A	B	C	D
1	55	1	60	8
2	65	2	90	10
3	75	3	120	12

1.2.6 浓缩干燥工艺的研究

1.2.6.1 浓缩工艺 减压浓缩具有浓缩效率高,温度低、有效成分损失少等特点。故本节对浓缩温度进行考察。按最佳提取工艺平行提取 9 次,制备 9 份提取液,6000 r/min 离心 10 min 后,分别在 0.08 mpa 下以 50 ℃、60 ℃、70 ℃浓缩至相对密度为 1.15~1.25 的浸膏,测定总黄酮平均含量。考察最佳浓缩工艺。

1.2.6.2 减压干燥工艺 温度是影响干燥效率的主要因素。故本节采用单因素变量法重点讨论温度的影响。将相对密度为 1.15~1.25 的浸膏分成 9 份,每份 100 g,于 60 ℃、70 ℃、80 ℃下真空干燥,以总黄酮含量为指标,考察最佳减压工艺。

1.2.7 成型工艺

1.2.7.1 辅料的选择 以制粒难易程度,外观、硬度等作为指标,筛选糊精、蔗糖、可溶性淀粉等辅料,找出最佳比例,确定湿法制粒最佳工艺条件。

1.2.7.2 湿法制粒 预实验表明影响制粒的因素主要包括:干燥温度、乙醇浓度、辅料用量及辅料与药粉的比例。故采用四因素三水平 L₉(3⁴)正交表(表 2)安排正交试验,以吸湿率、粒度合格率、外观溶化性为考察指标进行处方筛选。

取已制备好的干膏粉 30 g,以 14 目筛制颗粒,干燥后取出放冷至室温,14 目筛整粒,即得。

吸湿率 精密称定枫蓼颗粒 2 g,置于干燥至恒定重量的称量瓶底部,将称量瓶放置在相对湿度为 75%干燥器内(瓶盖已打开)25℃放置 48 h 后称定颗粒重量。按公式(2)计算吸湿率。

吸湿率 = (吸湿后颗粒重量 - 吸湿前颗粒重量) / 吸湿前颗粒剂重量 × 100% (2)

粒度合格率 按照 2010 年版《中国药典》一部附录 XIB 法,取颗粒 50 g 于一号筛中,下面放置五号筛。水平往返轻叩 3 min,取合格颗粒称重并按公式(3)计算粒度合格率。

粒度合格率(%) = 合格的颗粒重量 / 过筛前重量 × 100% (3)

外观溶化性 外观根据颗粒硬度、均匀度及色泽进行判断;溶化性按照 2010 年版《中国药典》一部附录 I C 项下溶化性检查法进行考察。二者共同采用十分制进行打分。

1.2.5.3 提取工艺验证试验 取枫蓼药粉 3 份,每份 10 g,按照最佳提取工艺,以 10 倍量 65%的乙醇回流提取 2 次,每次 60 min,收集合并提取液,过滤,测定总黄酮含量、槲皮素含量及出膏率,计算 RSD,对最佳提取工艺进行验证。

表 2 制剂成型工艺因素水平表

Tab 2 Factors of level of orthogonal test

水平	因素			
	药物：辅料 糊精：蔗糖 酒精浓度/% 干燥温度/°C			
	A	B	C	D
1	1 : 1.0	3 : 2	75	60
2	1 : 1.5	4 : 3	85	70
3	1 : 2.0	5 : 4	95	80

1.2.7.3 制备工艺验证试验 按优选出的最佳工艺进行重复性试验验证。

1.2.8 半成品质量控制 为了保证成品颗粒制剂的稳定性及一致性,在制剂的制备过程中需要对颗粒剂半成品进行质量控制,故本研究考察了溶化性、休止角及临界相对湿度。

1.2.8.1 溶化性 照 2010 年版《中国药典》一部附录 I C 项下溶化性检查法进行考察。5 min 内,三批样品全部溶解,达到药典标准。

1.2.8.2 休止角 休止角是考察粉体或颗粒流动性的指标,通常采用漏斗法测定其角度。将漏斗置绘图纸上方一定的距离 H,把制备好的颗粒从漏斗中倒入,直至颗粒形成的圆锥顶端与漏斗的出口处接触,圆锥体的直径为 2R,锥体高度 H,根据公式 $\tan\alpha = H/R$ 即可求出休止角 α , α 越小流动性越好。

1.2.8.3 临界相对湿度 为了确定环境湿度对颗粒制剂生产及贮存的影响,故本节需对颗粒的临界相对湿度作出考察。

取干燥至恒重的成品颗粒 2 g,平行取三份,放入相对湿度为 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%的环境中,25°C 下放置 96 h 后取出,测定

吸湿前后颗粒重量变化。

吸湿率 = (吸湿后颗粒重量 - 吸湿前颗粒重量) / 吸湿前颗粒重量 × 100% (4)

1.2.9 数据处理 采用 SPSS20.0 统计软件对所得所有数据进行处理,正交试验结果进行单因素方差分析。

2 结果与分析

2.1 提取溶剂的考察结果 分别考察了水回流提取以及 45%、65%、85%乙醇提取的提取效率,结果见表 3。以乙醇为提取溶剂时的提取效率优于以水为提取溶剂时的提取效率。故选择乙醇作为提取溶剂。

表 3 不同提取溶剂试验结果

Tab 3 Different extraction solvent tests

	水	45%乙醇	65%乙醇	85%乙醇
总黄酮含量 / (mg · g ⁻¹)	25.32±1.80	27.15±1.62	34.45±1.50	30.46±1.78
槲皮素含量 / (μg · g ⁻¹)	-	230.95±5.90	260.60±9.55	240.32±10.48
出膏率/%	23.09±0.22	22.26±0.84	21.99±0.01	19.99±0.98

2.2 方差分析结果 由正交试验和方差分析结果(表 4 和表 5)可知,A、B 因素对提取效果具有显著性意义($P < 0.05$),C 因素差异不显著,极差 $A > B > C > D$,故对实验结果影响主次顺序为 A(乙醇浓度) > B(提取次数) > C(提取时间) > D(加醇量),A 因素中 $A_2 > A_3 > A_1$,B 因素中 $B_2 > B_3 > B_1$,C、D 为次要因素,故从节约时间原则上确定最优综合评分方案为 $A_2B_2C_1D_2$ 。综合以上分析,确定本次试验最佳工艺为:10 倍量 65%的乙醇回流提取 2 次,每次 60 min。

表 4 正交试验结果表

Tab 4 The results of the orthogonal

试验号	因素				实验结果			
	A	B	C	D	总黄酮 X1 / (mg · g ⁻¹)	槲皮素 X2 / (μg · g ⁻¹)	干膏率 X3 / %	综合评分(X)
1	1	1	1	1	21.02	216.11	12.37	67.47
2	1	2	2	2	29.53	223.25	20.42	85.80
3	1	3	3	3	24.50	207.93	16.57	74.16

续表

试验号	因素				实验结果			综合评分(X)
	A	B	C	D	总黄酮 X1/(mg·g ⁻¹)	槲皮素 X2/(μg·g ⁻¹)	干膏率 X3/%	
4	2	1	2	3	25.87	265.22	19.31	86.58
5	2	2	3	1	33.69	259.65	17.62	93.54
6	2	3	1	2	25.37	274.47	20.48	88.37
7	3	1	3	2	26.20	241.43	16.13	80.67
8	3	2	1	3	31.33	232.28	22.44	91.05
9	3	3	2	1	30.10	260.55	14.74	86.85
K1	227.43	234.72	246.89	247.86				
K2	268.49	270.39	259.23	254.84				
K3	258.57	249.38	248.37	251.79				
$\bar{K1}$	75.81	78.24	82.30	82.62				
$\bar{K2}$	89.50	90.13	86.41	84.95				
$\bar{K3}$	86.19	83.13	82.79	83.93				
\bar{R}	13.69	11.89	4.11	2.33				

$$X = (X1/X1mas) \times 40 + (X2/X2mas) \times 40 + (X3/X3mas) \times 20$$

表 5 醇提取结果方差分析表

Tab 5 Ethanol extraction of variance results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 比	P
A	306.0033	2	153.0016	37.4862	P<0.05
B	214.2983	2	107.1491	26.2521	P<0.05
C	30.2673	2	15.1336	3.7078	P>0.05
D(误差)	8.1631	2	4.0815		

$$F_{0.05}(2,2) = 19$$

2.3 提取工艺验证结果 由表 6 可知,总黄酮 RSD 为 0.88%、槲皮素 RSD 为 0.14%,出膏率 RSD 为 1.85%,说明该法重复性好。

表 6 提取工艺验证结果表

Tab 6 Confirming test of the technology

试验次数	总黄酮 /(mg·g ⁻¹)	槲皮素 /(μg·g ⁻¹)	出膏率/%
1	33.33	271.68	23.68
2	32.74	271.32	23.04
3	32.96	270.94	22.86
Average	33.01	271.31	23.19
RSD/%	0.88	0.14	1.85

的浸膏分成 9 份,每份 100 g,于 60 ℃、70 ℃、80 ℃、90 ℃下真空干燥,计算干燥后总黄酮含量,由表 7 可知 50 ℃时总黄酮含量最高,70 ℃时总黄酮含量最低,50 ℃和 60 ℃含量差别不大,而 70 ℃和 60 ℃含量差别相对较大,因温度越高,浓缩时间越短,故选择浓缩温度为 60 ℃减压浓缩。

表 7 浓缩试验结果表

Tab 7 The results of concentrate test

浓缩温度/℃	50	60	70
总黄酮平均含量 /(mg·g ⁻¹)	29.67±0.29	30.28±0.45	28.94±1.48

2.4 浓缩干燥工艺结果

2.4.1 浓缩工艺结果 将相对密度为 1.15~1.25

2.4.2 减压干燥工艺结果 由表 8 可知 70 ℃总黄酮含量最高,80 ℃时次之,90 ℃最低,可能原因是

60 °C 干燥时间过久,90 °C 温度过高导致成分损失。80 °C 相比之下干燥时间断,成分损失相对较少,故选择干燥温度为 80 °C。

表 8 减压干燥试验结果表

Tab 8 The results of decompression drying

减压温度/°C	60	70	80	90
总黄酮平均含量/(mg · g ⁻¹)	19.98±0.98	18.30±0.53	18.67±0.58	16.64±0.52

2.5 成型工艺

2.5.1 辅料的选择结果 对于颗粒剂来说,目前常用的赋形剂包括乳糖、可溶性淀粉、蔗糖、糊精等。常用的润湿剂包括水和不同浓度的乙醇。预实验中考察了糊精、可溶性淀粉、蔗糖的吸水性。由图 1 知,糊精与蔗糖吸湿性较低。糊精具有价格低廉,且易溶于水,成型性好等特点,蔗糖用于药用辅料时具有矫味及粘合的作用。综合制粒效果及成本方面的考虑,故决定采用糊精及蔗糖组成混合的辅料。

2.5.2 湿法制粒 以干燥温度,乙醇浓度,辅料用量及辅料与药粉的比例为考察因素,选择三个水平,以吸湿率、粒度合格率,外观溶化性作为考察指标进行处方筛选,根据正交试验结果表(表 9)及方差分析表(表 10-表 12)可知,在吸湿率测定中,C 因

素对试验结果具有显著性影响,A、B 因素影响不显著,极差 C>B>A>D,故影响吸湿率的主次顺序是 C (酒精浓度)>B(糊精:蔗糖)>A(药物:辅料)>D(温度),C 因素中 C2>C1>C3,最优组合为处 A3B1C2D1。在粒度合格率测定中,A 因素对试验结果具有显著性影响,B、C 因素影响不显著,极差 A>B>C>D,故影响吸湿率的主次顺序是 A(药物:辅料)>B(糊精:蔗糖)>C(酒精浓度)>D(温度),A 因素中 C2>C1>C3,最优组合为处 A2B2C2D1。在溶化性、外观测定中,A、B、C、D 各因素差异均不显著,所以根据极差 A>C>B=D,最优组合为 A2B3C1D1。由表 13 综合分析可知,优选工艺为 A2B1C2D1。即 85%乙醇作润湿剂,药物与辅料比例为 1:1.5,糊精与蔗糖比例为 3:2,干燥温度为 60 °C。

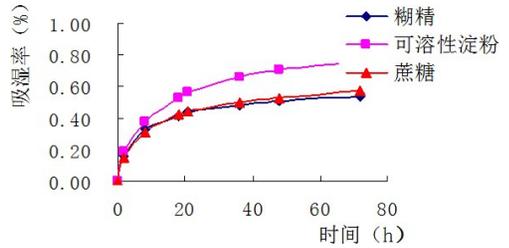


图 1 辅料吸湿性考察

Fig 1 Hygroscopicity test

表 9 制剂成型工艺正交试验结果表

Tab 9 Results of orthogonal test

试验号	因素				实验结果		
	A	B	C	D	吸湿率/%	粒度合 溶化性、 格率(%) 外观	
1	1	1	1	1	14.52	73.82	8.0
2	1	2	2	2	12.74	85.41	7.0
3	1	3	3	3	11.21	70.14	8.0
4	2	1	2	3	14.78	85.96	8.5
5	2	2	3	1	11.56	92.25	8.0
6	2	3	1	2	14.33	82.33	9.5
7	3	1	3	2	12.81	67.37	6.5
8	3	2	1	3	13.27	73.46	7.0
9	3	3	2	1	14.83	70.74	6.0

续表

试验号	因素			
	A	B	C	D
吸湿率				
K1	38.47	42.11	42.12	40.91
K2	40.67	37.57	42.35	39.88
K3	49.91	40.37	35.58	39.26
$\bar{K}1$	12.82	14.04	14.04	13.64
$\bar{K}2$	13.56	12.52	14.12	13.29
$\bar{K}3$	13.64	13.46	11.86	13.09
\bar{R}	0.82	1.52	2.26	0.55
粒度合格率				
K1	229.37	227.15	229.61	236.81
K2	260.54	251.12	242.11	235.11
K3	211.57	223.21	229.76	229.56
$\bar{K}1$	76.46	75.72	76.54	78.94
$\bar{K}2$	86.85	83.71	80.70	78.37
$\bar{K}3$	70.52	74.40	76.59	76.52
\bar{R}	16.33	9.31	4.16	2.42
溶化性、外观				
K1	23.00	23.00	24.50	22.00
K2	26.00	22.00	21.50	23.00
K3	19.50	23.50	22.50	23.50
$\bar{K}1$	7.67	7.67	8.17	7.33
$\bar{K}2$	8.67	7.33	7.17	7.67
$\bar{K}3$	6.50	7.83	7.50	7.83
\bar{R}	2.17	0.5	1.00	0.5

表 10 吸湿率方差分析表

Tab 10 Hygroscopicity of variance results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P
A	1.2057	2	0.6028	2.6036	
B	3.4977	2	1.7488	7.5530	
C	9.8508	2	4.9254	21.2720	$P < 0.05$
D(误差)	0.4631	2	0.2315		

F_{0.05}(2,2)= 19

表 11 粒度合格率方差分析表

Tab 11 Granule pass rate of variance results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P
A	409.6078	2	204.8039	42.7392	$P < 0.05$
B	152.1170	2	76.0585	15.8722	
C	34.3106	2	17.1553	3.58	
D(误差)	9.5839	2	4.7919		

F_{0.05}(2,2)= 19

表 12 溶化性、外观方差分析表

Tab 12 Solubility and exterior of variance results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P
A	7.0556	2	3.5278	18.1429	
B	0.3889	2	0.1944	1.0000	
C	1.5556	2	0.7778	4.0000	
D(误差)	0.3889	2	0.1944		

F_{0.05}(2,2)= 19

表 13 工艺优化综合分析表

Tab 13 The results of process optimization

指标	吸湿率	粒度合格率	溶化性、外观
因素排序	C>B>A>D	A>B>C>D	A>C>B=D
最优工艺	A ₃ B ₁ C ₂ D ₁	A ₂ B ₁ C ₂ D ₁	A ₂ B ₁ C ₁ D ₁

2.5.3 制备工艺验证试验 由表 14 可知,吸湿率 RSD 为 1.72%,粒度合格率 RSD 为 90.99%,溶化性、外观 RSD 为 0%,制备工艺重复性好。

2.6 半成品质量控制结果

2.6.1 溶化性 照 2010 版本《中国药典》一部附录

IC 项下溶化性检查法进行考察。5 min 内,三批样品全部溶解,达到药典标准。

2.6.2 休止角 为锥体直径为 2R,锥体高度为 H, $\tan\alpha = H/R$,计算 α 。由表 13 可知:平均休止角为 $34.2^\circ < 40^\circ$,表明颗粒流动性较好。

表 14 验证试验结果表

Tab 14 Verification of moulding technology

试验次数	吸湿性/%	粒度合格率/%	溶化性、外观
1	12.53	91.45	9.0
2	12.24	90.23	9.0
3	12.66	91.28	9.0
Average	12.48	90.99	9.0
RSD/%	1.72	0.73	0

表 15 止角试验结果表

Tab 15 Angle of repose granule

批次	1	2	3	平均数
休止角	35.7°	32.5°	34.3°	34.2°

2.6.3 临界相对湿度 不同湿度条件下颗粒平均吸湿率见表 16。以环境相对湿度 RH%为横坐标,平均吸湿率(%)为纵坐标作图。由图 2 知,临界相

对湿度在 67%以上时,吸湿率明显加大。因此在制粒、包装、贮藏时,外界湿度应控制在 67%以下。

表 16 颗粒吸湿平衡试验结果表

Tab 16 Moisture absorption rate of granule

RH% (25℃)	30	40	50	60	70	80	90
平均吸湿率 /%	6.78	10.57	12.14	14.60	19.02	26.54	34.26

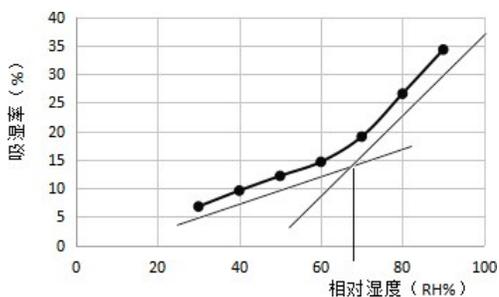


图 2 不同相对湿度下浸膏粉的吸收率

Fig 2 Hygroscopic rates in different RH

3 讨论与结论

中药颗粒剂是指中药材经过不同溶剂的提取,再与适宜的辅料或不封药材细粉以一定比例混匀,制成的感颗粒状剂型。颗粒剂的制备过程通常包括药材提取纯化、浓缩、干燥以及成型等工艺流程。是一种便于携带和服用的疗效显著提高的新剂型,具有易溶解、易吸收,生物利用度高、服用方便等特点^[11]。

提取工艺是制剂过程中最重要的环节之一,对中药制剂的处方筛选及药物疗效起着根本性作用,传统提取方法提取效率低,目前中药复方提取工艺优化主要有正交设计、均匀设计及响应面设计等方法,安排多因素、多水平试验,设计合理试验方案^[12-13]。本研究先采用单因素变量法考察提取溶媒的种类,再运用正交实验法以总黄酮含量、槲皮素含量以及出膏率为指标进行综合评价,筛选出最佳提取工艺为 10 倍量 65% 的乙醇回流提取 2 次,每次 60 min。优选工艺稳定、可靠。苏春梅等^[15]研究益母草颗粒的制备工艺时,采用正交试验优选出了最佳提取工艺。乔鹏等^[16]在研究瓦松颗粒剂制备工艺时,也采用了乙醇连续回流提取法提取黄酮类有效成分。中药提取后,要进行浓缩成浸膏,是关系到制粒工艺的关键技术之一,浸膏相对密度越大,制粒时辅料加入量越少,服用剂量越少。通常采用简易的真空浓缩。该方法具有高效且有效

成分损失小的特点。单因素变量法考察了浓缩温度对总黄酮含量的影响,确定最佳浓缩温度为 60℃。干燥工艺采用真空减压干燥工艺,该法具有干燥时间短及干燥温度低等特点,能有效降低有效成分的。单因素变量法考察了干燥温度对总黄酮含量的影响,结果表明,80℃ 下干燥效率最高。

辅料是制备制剂时必要的物质,颗粒剂常用的辅料有乳糖、糊精、蔗糖。许玲玲等^[17]在研究杉斛颗粒剂制备工艺时,考察了不同的辅料对颗粒剂的影响,发现淀粉和糊精(1:1)混合制成的颗粒剂合格率最高。枫蓼颗粒剂的成型工艺辅料筛选中,考虑到成本因素及颗粒的成型性等因素,本研究选用了糊精和蔗糖。采用正交因素试验进行处方筛选出最佳成型工艺为 85% 乙醇作润湿剂,药物与辅料比例为 1:1.5,糊精与蔗糖比例为 3:2 制软材,过 14 目筛,干燥温度为 60℃,14 目筛整粒即得。中间体质量控制考察了颗粒的溶化性、休止角及临界相对湿度。休止角测量法为评价颗粒流动性的常用且简便的方法,此法精确度不高,容易形成误差,因此要做平行试验 3 次,且注入物料是要尽量使其与标准圆锥形状接近,以减少试验误差。王秀丽等^[18]在研究慈姑多糖部位颗粒剂制备工艺时,休止角测量 3 次,平均值为 39°,流动性符合要求。本次结果显示颗粒全部溶解,休止角平均数为 34.2°,流动性良好,临界相对湿度为 67%。

参考文献:

- [1] 赵丹,安妮,陈常玉,等. 枫蓼肠胃康的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12):1446-1450.
Zhao D, An N, Chen C Y, et al., Research progress on Fengliao Changweikang[J] Drugs & Clinic, 2014, 29(12):1446-1450.
- [2] 郑勉,闵天禄. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社,1980,45(1):1-11.
Zheng M, Min T L. Flora of China[M] Beijing: Science Press, 1980, 45(1):1-11.

- [3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 科技出版社, 1999, 4: 865-867.
Editorial board of state administration of traditional Chinese medicine. The Chinese materia medica [M]. Shanghai Science and Technology Press 1999, 4: 865-867.
- [4] 李安仁. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1998, 25(1): 3-27.
Li A R. Flora of China [M] Beijing: Science Press, 1980, 25 (1): 3-27.
- [5] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典[M]. 2010 版. 北京: 中国农业出版社, 2011: 506-507.
Chinese Veterinary Pharmacopoeia Committees. Chinese Veterinary Pharmacopoeia [M] 2010. Beijing: China Agriculture Press, 2011: 249, 506-507.
- [6] 刘明生, 刘畅, 张小坡, 等. 中药复方-肠胃康化学成分研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2010, 12(40): 614-616.
Liu M S, Liu C, Zhang X P, et al. Chemical Constituents of Compound Changweikang [J]. World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. 2010, 12(40): 614-616.
- [7] 刘明生, 郭小明, 张俊清, 等. 复方肠胃康中黄酮类成分的研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2010, 12(5): 811-813.
Liu M S, Guo X M, Zhang J J, et al. Flavonoids from Prescription changweikang [J]. World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica. 2010, 12 (5): 811-813.
- [8] 王蓓, 戎瑞雪, 郑聪毅, 等. 牛耳枫生物碱 2-hydroxyunnandaphnine D 体外抗肿瘤活性及作用机制[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2013, 33(4): 401-407.
Wang B, Rong R X, Zheng C Y, et al. Anti-tumor activity and the mechanism of 2-hydroxyunnandaphnine D from Daphniphyllum calycinum in vitro [J]. Journal of Hebei University (Natural Science Edition), 2013, 33(4): 401-407.
- [9] 杨卫丽, 曾祥周, 张俊清, 等. 牛耳枫与辣蓼提取物药效学研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9): 2229-2231.
Yang W L, Zeng X Z, Zhang J Q, et al. Pharmacodynamic Study of Extract of Daphniphullum calycinum Benth and Polygonum Hydropiper Linn [J]. Lishizhen Medicine and Materialmedica Research 2008, 19(9): 2229-2231.
- [10] 刘洪梅, 陈玉婷, 何立美, 等. 紫外-可见分光光度法测定枫蓼水煎液中总黄酮含量[J]. 中国畜牧兽医, 2014, 41(6): 140-144.
Liu H M, Chen Y T, He L M, et al. Determination of Total Flavonoids in Fengliao Decoction by UV - visible Spectrophotometry [J]. China animal husbandry & Veterinary medicine, 2014, 41(6): 140-144.
- [11] 何立美, 陈玉婷, 刘洪梅, 等. 高效液相色谱法同时测定水辣蓼提取物中 6 种黄酮成分的含量[J]. 广东农业科学, 2014, 41(13): 94-98+118.
He L M, Chen Y T, Liu H M, et al. Simultaneous determination of six kinds of flavonoid in extract of Polygonum hydropiper L. by HPLC [J]. Guangdong Agricultural Science, 2014, 41(13): 94-98+118.
- [12] 宋开蓉, 刘雄, 高建德, 等. 中药颗粒剂研究现状及展望[J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(03): 79-82.
Song K R, Liu X, Gao J D, et al. Research status and prospect of Chinese medicine granules [J]. J. Gansu University of Chinese Medicine, 2017, 34(03): 79-82.
- [13] 侯小涛, 刘鹏, 邓家刚, 等. 均匀设计优选甘蔗叶多糖颗粒制备工艺[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2636-2639.
Hou X T, Liu P, Deng J G, et al. The preparation process of sugarcane leaf polysaccharide was optimized by uniform design [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2014, 36(12): 2636-2639.
- [14] 赵红, 杨家新, 汪阳. 正交实验在中药中的应用概况[J]. 新疆中医药, 2003(03): 64-66.
Zhao H, Yang J X, Wang Y. Application of orthogonal experiment in traditional Chinese medicine [J]. Xinjiang traditional Chinese medicine, 2003(03): 64-66.
- [15] 苏春梅, 杨红, 姚金凤. 益母草颗粒剂制备工艺研究[J]. 西部中医药, 2015, 28(02): 27-29.
Su C M, Yang H, Yao J H. Xinjiang traditional Chinese medicine [J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 28(02): 27-29.
- [16] 乔鹏, 袁琦, 李佳, 等. 瓦松颗粒剂制备工艺的研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2015, 34(03): 171-174.
Qiao P, Yuan Qi, Li J, et al. Study on granule of orsta. chys fimbriatus [J]. Journal of Henan University (Medical Science), 2015, 34(03): 171-174.
- [17] 许玲玲, 李群力, 麻佳蕾, 等. 杉斛颗粒剂制备工艺研究[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(22): 3389-3391+3395.
Xu L L, Li Q L, Ma J L, et al. Study on preparation process of ShanHu granules [J]. J Mod Med Health, 2017, 33(22): 3389-3391+3395.
- [18] 王秀丽, 王晶, 王春国, 等. 慈姑多糖部位颗粒剂制备工艺研究[J]. 中国现代中药, 2017, 19(11): 1615-1619.
Wang X L, Wang J, Wang C G, et al. Study on Preparation Technology of Granules Containing Polysaccharide Parts of Sagittaria sagittifolia [J]. Mod Chin Med, 2017, 19(11): 1615-1619.