

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2020.11.07

中药复方催情颗粒剂的制备工艺优化

苏圆圆¹, 杨耀森², 尹薪项³, 杨艳艳¹, 褚秀玲^{2*}

(1. 吉林化工学院化学与制药工程学院, 吉林吉林 132022; 2. 聊城大学农学院, 山东聊城 252000;

3. 河北科为生物科技有限公司, 河北衡水 053000)

[收稿日期] 2020-05-07 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2020) 11-0044-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为了优化中药复方催情颗粒的制备参数, 试验采用湿法制粒, 通过单因素试验和正交试验优选药物与辅料及辅料间的比例、乙醇浓度和乙醇用量三个因素, 通过颗粒的成型率、堆密度和休止角来评价颗粒的最佳成型工艺。结果表明, 药物与辅料比为 1:1, 乙醇浓度为 80%, 乙醇用量为(干料:乙醇)1:0.3, 制备的颗粒剂综合评分最高。中药复方催情颗粒的制备工艺优化为其临床中试试验的扩大生产提供了参考依据。

[关键词] 中药颗粒剂; 正交实验; 制备工艺

Optimization of the Preparation Technology for Estrus Granules

SU Yuan-yuan¹, YANG Yao-shen², YIN Xin-xiang³, YANG Yan-yan¹, CHU Xiu-ling^{2*}

(1. School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Jilin Institute of Chemical Technology, Jilin, jilin 132022, China; 2. Agricultural College of Liaocheng University, Liaocheng, shandong 252000, China; 3. Hebei Keweixian Biotechnology Limited Company, Hengshui, Hebei 053000, China)

Corresponding author: CHU Xiu-ling, E-mail: chuxiul@163.com

Abstract: In order to optimize the preparation technology for estrus granules, the dry granulating was used, the ratio of medicine and excipient, ethanol concentration and ethanol volume were optimize by single factor tests and orthogonal test, and the molding ratio, bulk density and angle of repose was determined. The results showed the optimized preparation technology of estrus granules was the ratio of medicine and excipient was 1:1, ethanol concentration 80% and ethanol volume (dry powder: ethanol) 1:0.3. The optimized preparation technology provided reference for clinical pilot test of estrus granules

Key words: granules; orthogonal test; preparation technology

随着毛驴养殖数量的增加和养殖模式的改变, 毛驴人工授精的比例越来越高^[1], 而提供精液的种

公驴由于采精的频繁表现出来精液稀薄, 精子活力低等精液质量不达标现象^[2]。为了改善种公驴

基金项目: 吉林化工学院 2019 年大学生创新训练计划; 中药防治蛋鸡输卵管炎研发横向课题(K19LD3001)

作者简介: 苏圆圆, 从事制药工程专业方向研究。

通讯作者: 褚秀玲。E-mail: chuxiul@163.com

的精液质量,查阅相关文献,自拟种公驴催情散剂方,初步试验效果良好。但是散剂存在体积大、不易运输、保存和储存难使用不便及口感差等缺点,故进一步将其开发为颗粒剂。颗粒剂是在散剂的基础上,进一步提取、浓缩,添加辅料,制成的固体剂型^[3],不仅除去了大量的杂质,起效快,且体积小,易保存,使用方便^[4],更适合现代规模化养驴的饲喂模式。其中,颗粒剂成型是颗粒制备的重要工艺,辅料的选择和制粒的方法是影响颗粒剂质量的关键因素。本试验采用湿法制粒,将散剂配方提取、浓缩和干燥后,优化辅料的种类和比例,选出最佳成型工艺,为处方临床大规模生产提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器 淫羊藿、熟地黄和菟丝子等 7 味中药饮片购自聊城利民大药店;可溶性淀粉和糊精购自天津市科密欧化学试剂有限公司;无水乙醇购于莱阳经济技术开发区精细化工厂。中药万能粉碎机,天津市泰斯特仪器有限公司;标准样筛,振兴中泰五金丝网商贸有限公司;旋转蒸发仪,上海亚荣。

1.2 方法

1.2.1 干膏粉的制备 根据散剂处方准确称量中药饮片,使用万能粉碎机粉碎后,过 60 目筛备用。首先采用 60% 乙醇浸提,料液比 1:20,提取条件为 60 ℃,2 h,提取完成后,双层纱布过滤药渣,重复提取一次,料液比改为 1:10,其他条件不变,完成后布氏漏斗过滤药渣,合并提取液。提取后的药渣再次使用热水浸提,料液比为 1:15,提取温度 90 ℃,提取时间 2 h,提取完成后,过滤,滤液合并。将所有滤液减压蒸馏浓缩,然后 60 ℃ 低温干燥,干燥后的膏剂,粉碎,过 80 目筛,备用。

1.2.2 湿法制粒 按处方准确称取药物(干膏粉)和辅料,混合均匀,使用乙醇作为润湿剂,通过喷淋的方法加入,边加边搅拌,直至能形成软材,使其“握之成团,轻触即散”,使用 14 目筛手动制粒,在 60 ℃ 下干燥,用 10 目筛整粒,用于指标的测定。

1.2.3 测定指标 采用成型率、堆密度和休止角三个指标来评价颗粒的质量^[5],采用加权评分法分

析试验结果,优化辅料的筛选和颗粒的成型工艺。

1.2.3.1 成型率测定 采用双筛分法,将干燥后的颗粒先称重,记为 a,先过 1 号筛,再过 5 号筛,收集能过 1 号筛而不能通过 5 号筛的合格颗粒称重,记为 b,颗粒的成型率(%) = $b/a \times 100$ 。

1.2.3.2 堆密度测定 准确称取样品颗粒 10 g,将其放入干燥的 25 mL 量筒中,轻轻震动,直至颗粒体积不再变化,读出其体积毫升数(mL),记为 c,堆密度值(g/mL) = $10/c$ 。

1.2.3.3 休止角测定 采用固定漏斗法测定,将 3 只相同的玻璃漏斗依次串联固定到铁架台上,前两个漏斗的出口要接触到下一个漏斗的壁上,使最下面的漏斗出口距离桌面约 2 cm,桌面上铺好画有刻度的坐标纸,将制备好的颗粒匀速的从最上面的漏斗缓慢倒入,观察下面颗粒的体积,直到颗粒的顶部接触到最下面的漏斗口时即停止。测量坐标纸上圆锥形颗粒的底部直径,计为 D,休止角 α 按公式计算, $\tan\alpha = \tan(2/0.5D) = \tan(4/D)$ 。

采用加权评分法分析试验结果,设定颗粒的成型率加权系数为 0.4、休止角的加权系数为 0.3,堆密度的加权系数为 0.3,综合评分值 = (成型率/最大成型率 $\times 0.4$ + 最小休止角值/休止角值 $\times 0.3$ + 堆密度值/最大堆密度值 $\times 0.3$) $\times 100$ 。

1.2.4 辅料的筛选 辅料和药物的配比以及辅料的种类是影响颗粒质量的关键因素,根据 2010 年《中国药典》第 I 部中的要求,辅料量一般不超过药物量的 2 倍^[6],因此,试验选择药物和辅料的配比为 1:1。辅料种类是影响制粒成型的重要因素,根据预实验选择可溶性淀粉和糊精作为制粒辅料,辅料的配比见表 1。按 1.2.2 制粒,按 1.2.3 测定颗粒的成型率、休止角和堆密度指标。

表 1 不同处方颗粒配方表(份)
Tab 1 Granules formulation of different formulations(portion)

原料	处方号				
	1	2	3	4	5
干膏粉(份)	4	4	4	4	4
糊精(份)	4	0	2	3	1
可溶性淀粉(份)	0	4	2	1	3

1.2.5 乙醇浓度的优化 中药干膏粉的含糖量高,粘度较大,易吸湿,因此,选择乙醇作为制粒的润湿剂,分别考察乙醇浓度为 60%、70%、80%、90% 和 100% 时,成品颗粒的品质,制粒方法和评价指标见 1.2.4。

1.2.6 乙醇用量的优化 选用 80% 的乙醇,分别考察乙醇和粉剂比例为 0.3:1、0.35:1、0.4:1、0.45:1 和 0.5:1 时,成品颗粒的品质、制粒过程和评价指标见 1.2.4。

1.2.7 正交试验优化 根据已有文献资料和单因素试验结果,选择药物与辅料配比,乙醇浓度和乙醇用量三个因素,进行三因素三水平的 $L_9(3^3)$ 正交试验优化,试验设计见表 2。

表 2 $L_9(3^3)$ 正交试验设计表

Tab 2 The design of orthogonal test			
水平	因素		
	A(药物: 辅料)	B 乙醇浓度	C(粉剂: 乙醇)
1	1:0.5	70%	1:0.3
2	1:1	80%	1:0.4
3	1:1.5	90%	1:0.5

1.2.8 验证性试验 根据正交试验的结果,重复制备三批颗粒制剂。按处方量准确称取原料,按正交试验优选工艺进行制粒,测定各项评价指标,计算综合评分。

1.2.9 统计与分析 采用 SPSS.13 软件对计算处理后的数据进行正交统计分析,两两比较采用 LSD 法。

2 结果与分析

2.1 辅料的筛选 合适辅料的使用是颗粒成型和颗粒质量的关键,辅料包括赋形剂、湿润剂、矫味剂和崩解剂等,由于各种辅料的特性不同,在制粒中通常都是多种辅料的混合使用。辅料筛选和优化试验结果见表 3,综合评分显示淀粉和糊精的比例为 1:3 时,颗粒的综合评分最高,达到 95.96%。因此,选择辅料为淀粉:糊精比例为 1:3 作为制粒的辅料。

表 3 不同比例辅料处方颗粒综合评分

Tab 3 The comprehensive score of granules formulation of different ratio excipient				
处方号	成型率/%	堆密度/ $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	休止角/ $^{\circ}\text{C}$	综合评分/%
1	80.23	0.48	25.24	87.21
2	83.34	0.55	27.35	90.47
3	78.35	0.49	24.57	87.56
4	87.42	0.54	23.14	95.96
5	71.36	0.56	23.85	88.88

2.2 乙醇浓度的优化 乙醇用来作为制粒的润湿剂,通过考察不同浓度的乙醇对制粒的影响效果。由表 4 可知,发现 80% 的乙醇综合评分最高,达到 94.52%。因此,选择 80% 的乙醇作为制粒的润湿剂。

表 4 乙醇浓度对颗粒成型工艺的影响

Tab 4 The effect on granules formation by ethanol concentration				
乙醇浓度/%	成型率/%	堆密度/ $(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	休止角/ $^{\circ}\text{C}$	综合评分/%
60	77.23	0.58	38.29	86.10
70	81.52	0.61	32.65	93.47
80	89.23	0.58	33.81	94.52
90	80.14	0.53	29.3	91.99
100	76.35	0.55	30.02	90.56

2.3 乙醇用量的优化 乙醇的用量关系到软材的硬度,影响颗粒的成型率和颗粒的大小。选用 80% 的乙醇,评价不同用量乙醇的综合评分;由表 5 可知,乙醇用量为 1:0.4 时,综合评分最高,达到 95.00%,因此,乙醇用量选择(原料:乙醇)1:0.4。

表 5 乙醇用量对颗粒成型工艺的影响

Tab 5 The effect on granules formation by ethanol dosage				
乙醇用量	成型率/%	堆密度/ $(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	休止角/ $^{\circ}\text{C}$	综合评分
1:0.3	78.72	0.53	34.12	88.29
1:0.35	83.21	0.49	32.54	89.66
1:0.4	86.35	0.51	29.38	95.00
1:0.45	83.76	0.49	30.56	91.66
1:0.5	78.31	0.51	32.13	88.72

2.4 正交试验结果 通过正交试验优化制粒的最佳工艺,可以系统优化制粒参数,并比较各因素对制粒综合评分影响的大小。由表 6 可知,极差分析显示药物和辅料比为 1:1,乙醇浓度 80%,乙醇用量 1:0.3 时,效果最好,制粒最优工艺程序为 A₂B₂C₁,根据极差 R 值可知,三个因素对制粒影响的顺

序是 C>A>B。正交试验方差分析结果见表 7,C 和 A 显著性均小于 0.05($P<0.05$),说明乙醇用量和药物辅料比显著影响制粒的综合评分。组间差异比较显示,C 与 A 或 B 比较,差异均显著($P<0.05$),A 与 B 之间差异不显著($P>0.05$),既乙醇用量 C 对制粒效果影响最明显。

表 6 正交试验结果
Tab 6 The result of orthogonal test

项目	因素			成型率/%	堆密度/(g·mL ⁻¹)	休止角/℃	综合评分/%
	A	B	C				
1	3	3	1	60.12	0.49	28.75	81.62
2	1	2	3	73.25	0.46	28.96	85.81
3	3	1	3	70.32	0.42	32.17	79.50
4	1	3	2	89.24	0.43	34.56	86.59
5	2	3	3	82.31	0.44	38.24	81.52
6	3	2	2	88.39	0.43	33.17	87.27
7	2	2	1	94.68	0.46	30.54	93.85
8	2	1	2	93.27	0.41	29.87	91.40
9	1	1	1	96.55	0.39	27.69	94.21
K ₁	88.87	88.37	89.89				
K ₂	88.92	88.98	88.42				
K ₃	82.80	83.24	82.28				
R	6.12	5.74	7.61				

表 7 正交试验方差分析

Tab 7 The variance analysis of orthogonal test					
源	Ⅲ 型平方和	df	均方	F	Sig.
校正模型	231.871 ^a	6	38.645	24.857	0.039
截距	67907.148	1	67907.148	43678.618	0.000
A	74.424	2	37.212	23.935	0.040
B	59.522	2	29.761	19.143	0.050
C	97.925	2	48.962	31.493	0.031
误差	3.109	2	1.555		
总计	68142.128	9			
校正的总计	234.980	8			

2.5 验证性试验 为了验证正交试验的结果,根据优选工艺 A₂B₂C₁重复制粒三次。由表 8 可知,平均综合评分达到 94.13%,颗粒外观均匀,呈棕褐色,表明该工艺具有较好的重现性和操作性。

表 8 最佳成型工艺验证

Tab 8 The verification test of granules formation				
试验号	成型率/%	堆密度/(g·mL ⁻¹)	休止角/℃	综合评分/%
1	96.55	0.46	30.01	95.19
2	95.32	0.43	28.73	94.47
3	96.46	0.45	32.15	92.71
均值	96.11	0.45	30.30	94.13

3 讨论与结论

3.1 关于浸膏的干燥 中药提取后,由于含糖量高,浸膏的黏稠度大,干燥过程中经常会外部已经板结,中间还没有完全干透,研磨后,粉剂易吸湿,成块。试验起初将浸膏和辅料混合后,再进行干燥以便减少浸膏粘度,但由于浸膏含水量不好控制,导致辅料的用量不能统一,且浸膏太稠了,导致无法混合均匀。最终采用单独对浸膏进行干燥,将浸

膏铺开,且以发现 60 ℃ 干燥效果较好,优于 75 ℃ -80 ℃ 干燥效果。

3.2 关于辅料的选择 辅料的种类是影响颗粒成型的重要因素之一。乳糖、糊精、可溶性淀粉和蔗糖都是制粒中常用的赋形剂^[7]。由于中药浸膏中含糖量很高,故不宜使用蔗糖和乳糖,否则,会增加软材的粘性和颗粒的吸湿性^[8-10]。选择可溶性淀粉和糊精作为辅料,糊精具有较好的粘合性和成型性,但颗粒的溶化性和抗湿性较差。可溶性淀粉具有较好的流动性和润滑性,但吸湿性较大。通常都是二者配合使用,本研究表明,糊精和可溶性淀粉的比例是 3:1 时,制粒效果较好,既降低了颗粒的吸湿性,又避免了糊精较强的粘性。本试验的结果和裴香萍的实验结果^[11]一致,即采用正交试验法优选中药方剂门氏养荣颗粒的成行工艺,试验结果也显示糊精:可溶性淀粉为 3:1 时,成形性较好。

3.3 关于润湿剂的优化 常用的润湿剂有水和不同浓度的乙醇等,润湿剂的作用主要是使粉剂增加粘性,而便于制粒^[12]。由于中药中含有大量的糖,辅料使用的糊精粘性也很大,故在中药的制粒中通常使用乙醇。高浓度的乙醇由于含水少,制成的软材太松散,不容易成型,且颗粒细粉多,而低浓度的乙醇,由于含水多,软材粘性大,不容易成型,颗粒容易粘结,不易散开^[13-14]。本研究表明采用 80% 的乙醇,制成的颗粒大小适中,成型率较好。

3.4 结论 试验结果表明,药物干膏与辅料比为 1:1,辅料淀粉与糊精比为 1:3,润湿剂乙醇浓度为 80%,用量为(干料:乙醇)1:0.3 时,制备的颗粒剂综合质量评分最高。根据优选条件制备的催情颗粒,大小均匀,流动性好,呈棕褐色,颗粒指标符合药典标准,且制粒工艺简单,操作方便,试验为临床扩大生产提供了较好的参考依据。

参考文献:

- [1] 刘国宇. 驴人工授精技术在集约化养殖中的应用[J]. 畜牧兽医学(电子版), 2019(21):42-43.
- [2] Liu G Y. Application of artificial insemination technique in intensive breeding of donkeys[J]. *Graziery Veterinary Sciences(Elec-*

tronic Version) 2019(21):42-43.

- [2] 张伟,王长法,胡莉萍,等. 德州驴种公驴的饲养管理及常见疾病防控[J]. 安徽农业科学,2018,46(12):89-91.
- [3] Zhang W, Wang C F, Hu L P. Feeding management and common diseases' prevention and control of Dezhou male donkey [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2018,46(12):89-91.
- [3] 殷佳,潘晔,蔡雪朦,等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较[J]. 中草药,2017,48(18):3871-3875.
- [4] Yin J, Pan Y, Cai X M, *et al.* Comparison on traditional decoction, concrete and formula granules of Chinese materia medica [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2017,48(18):3871-3875.
- [4] 李彩东,梁云,张伟. 正交试验优化珠芪复肝颗粒的制粒工艺[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(05):88-90.
- [5] Li C D, Liang Y, Zhang W. Optimization of preparation technology of Zhuqi Fugan granules by orthogonal experiment[J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2015,22(05):88-90.
- [5] 屠锡德,张钧寿,朱家璧. 药剂学(第三版)[M]. 北京:人民卫生出版社 2002:168.
- [6] Tu X D, Zhang J T, Zhu J B. *Pharmacy (The third edition)* [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2002:168.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国兽药典二部(2010 版)[M]. 北京:中国农业出版社,2011.
- [7] Chinese Pharmacopoeia Committees. *Chinese Veterinary Pharmacopoeia* [M]. (2010 edition). Beijing: China Agriculture Press,2011.
- [7] 梁启超. 中药颗粒剂研究进展与应用前景分析[J]. 中外女性健康研究,2019(07):27-28+49.
- [8] Liang Q C. Research progress and application prospect of TCM granule [J]. *Women's Health Research*. 2019(07):27-28+49.
- [8] 李蕊,陈明,尚海巍,等. 益肾颗粒制备工艺研究[J]. 辽宁科技学院学报,2019,21(03):25-27.
- [9] Li R, Chen M, Shang H W, *et al.* Study on preparation process of Yishen granule [J]. *Journal of Liaoning Institute of Science and Technology*, 2019,21(03):25-27.
- [9] 尹晓琴,项佳音,杜林娇,等. 几种常用辅料在复方中药制剂中阻湿性能的比较[J]. 中国中药杂志,2013,38(14):2297-2301.
- [10] Yin X Q, Xiang J Y, Du L Q, *et al.* Influence of several excipients on damp-proof performance of pharmaceutical materials of traditional Chinese medicine [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2013,38(14):2297-2301.

- [10] 薛天乐. 谷精草总黄酮颗粒剂提取及制备工艺[J]. 宜宾学院学报, 2018, 18(06): 109 – 112.
Xue T L. Extraction and preparation technology of total flavone granules from *Eriocaulon buergerianum* Koern [J]. Journal of Yibin University, 2018, 18(06): 109 – 112.
- [11] 裴香萍, 梁惠珍, 靳贝贝, 等. 正交实验法优选门氏养荣颗粒的提取工艺及成型工艺[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(02): 183 – 186.
Pei X P, Liang H Z, Jin B B, *et al.* Optimization of extraction process and molding process of Men's Yangrong Granules by orthogonal test [J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2020, 35(02): 183 – 186.
- [12] 王 丽. 中药颗粒剂制备工艺研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(05): 103 – 105.
Wang L. Research progress on preparation technology of traditional Chinese medicine granules [J]. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 37(05): 103 – 105.
- [13] 沈丹丹, 顾志荣, 马天翔, 等. 扶正救肺颗粒成型工艺的均匀设计优选[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(05): 1122 – 1124.
Shen D D, Gu Z R, Ma T X, *et al.* Research into optimum of forming techniques for compound Fuzheng Jiufei Granule by uniform design method [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2019, 30(05): 1122 – 1124.
- [14] 李笑琼. 现代中药制剂新技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003, 128.
Li X Q. New technology of modern chinese medicine preparation [M]. Beijing: Chemical industry press, 2003, 128.

(编辑: 陈 希)