

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.05.07

中兽药参黄颗粒的制备工艺优化研究

柯群华¹, 吕亚楠¹, 彭晶¹, 吴雪琴¹, 严作廷¹, 王胜义^{1*}

(中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所/农业农村部兽药创制重点实验室, 兰州 730050)

[收稿日期] 2021-09-28 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 05-0053-10 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为了优化中兽药参黄颗粒的制备工艺, 获得最佳制备工艺参数, 采用正交试验设计优化水提、浓缩, 并采用湿法制粒, 通过单因素试验和正交试验优选药物与辅料的比例、乙醇浓度和烘干温度参数, 以颗粒的成型性、堆密度、休止角、溶化性以及吸湿性来评价颗粒的最佳成型工艺。最佳水提工艺为加 9 倍水, 回流提取 3 次, 每次提取时间 1 h; 药物与辅料比例为 3:5 (药物浸膏粉: 可溶性淀粉: 糊精: 蔗糖为 (3:2:2:1)), 乙醇浓度为 80%, 烘干温度为 60 ℃, 制备的颗粒剂综合评分最高。中兽药参黄颗粒的制备工艺优化研究为其临床试验的扩大生产提供了科学参考依据。

[关键词] 参黄颗粒; 正交实验; 综合评分; 工艺优化

Optimization of Preparation Technology of Chinese Veterinary Medicine *Shenhuang* Granules

KE Qun-hua, LV Ya-nan, PENG Jing, WU Xue-qin, YAN Zuo-ting, WANG Sheng-yi*

(Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences/ Key Laboratory of Veterinary Medicine Innovation,

Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Lanzhou 730050, China)

Abstract: In order to optimize the preparation parameters of traditional Chinese veterinary medicine *Shenhuang* granules, orthogonal design was adopted in the experiment for extraction, concentration and drying of traditional Chinese medicine by water extraction process, and wet granulate was adopted. The ratio of drug to excipatory, ethanol concentration and drying temperature were optimized by single factor test and orthogonal test. The best forming process of particles was evaluated by the formability, bulk density, repose Angle, solubility and hygroscopicity of particles. The results showed that the optimal extraction process was to add 9 times of water, reflux extraction for 3 times, each extraction time was 1 h. The ratio of drug to exchants was 3:5 (drug extract powder: soluble starch: dextrin: sucrose was 3:2:2:1), ethanol concentration was 80%, drying temperature was 60 ℃, and the comprehensive score of prepared granules was the highest. The optimization of preparation technology of Chinese veterinary medicine *Shenhuang* granules provides a scientific reference for the expansion of clinical trial production.

Key words: *Shenhuang* granule; orthogonal experiment; comprehensive evaluation; process optimization

基金项目: 甘肃省重点研发计划项目 (20YF8 NA028, 20YF8 NA029); 兰州市人才创新创业项目 (2018-RC-91)

作者简介: 柯群华, 硕士研究生, 主要从事中兽药制剂研究与开发。

通讯作者: 王胜义。E-mail: wangshengyi@caas.cn

母猪围产期常会表现出一系列的症候群,主要包括母猪产前产后便秘、不食,母猪产程长,母猪产后瘫痪、缺乳、奶水质量差,产后不发情等^[1-2]。依据中兽医辨证理论,“气血亏虚”是母猪分娩前后的主要问题,也是影响产仔数和仔猪成活率的核心因素。因此,母猪分娩前后的保健主要围绕“气血”进行。参黄颗粒是针对母猪气血两虚研制的中兽药。固体制剂具有稳定性好、体积小,携带方便,易于兽用临床应用等优点,同时加入矫味剂,可以明显改善药物口感。颗粒剂临床使用、运输便捷,性状稳定,都极大的优于合剂^[3-4]。中药颗粒剂的制备一般要经过中药材提取、分离纯化和浓缩、辅料的选择及制粒成型等过程,处理方式往往会因方剂的不同而有所差异,故中药颗粒剂制备工艺的优化要从药材的性质、提取溶剂的种类、成型工艺的特点等多个方面进行考虑。试验依据药材的性质采用水煎煮并冷凝回流工艺进行提取、真空冷冻浓缩干燥,并采用正交设计法对参黄颗粒剂敷料配比工艺进行优化,优选出成型工艺,为处方临床大规模生产提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器 中药粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司);标准检验筛(浙江上虞市金鼎标准筛具厂),DHG—9240A 电热恒温鼓风干燥箱(上海鸿都电子科技有限公司);Waters2695 高效液相色谱仪(Waters 公司);AL104 电子天平(梅特勒有限公司);KQ5200DE 型台式数控超声波清洗器(东莞市科桥超声波设备有限公司);电热套(上海瑞兹仪器设备有限公司);SCIENT2—10 N 冷冻干燥机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.1.2 药品与试剂 党参、熟地黄和陈皮等中药饮片均购自黄河中药材市场,无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司),橙皮苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110721-201617,含量以 96.1%计),可溶性淀粉(国药集团化学试剂有限公司,批号:20190618),蔗糖(国药集团化学试剂有限公司,

批号:20190617),糊精(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:F1904115)。

甲醇、乙腈为色谱纯,冰醋酸(国药集团化学试剂有限公司,批号:20181030)为优级纯。

1.2 方法

1.2.1 提取工艺设计

1.2.1.1 正交实验: 采用 L9(3⁴)因素水平正交实验对参黄颗粒提取工艺进行优选。以料液比(A)、提取次数(B)和提取时间(C)作为考察因素,每因素分设 3 个水平^[5]。以橙皮苷含量、浸膏率作为考察指标,因素水平安排见表 1。

表 1 工艺因素水平设计表

Tab 1 Design table of process factor level			
水平	A 加水倍数/倍	B 提取时间/h	C 提取次数/次
1	6	0.5	1
2	9	1	2
3	12	1.5	3

按照处方比例分别称取党参、熟地、麦冬、茯苓、白术、木香、陈皮和甘草,共 9 份(每份 100 g)。按照表 1 所示,依次以水为溶媒加热冷凝回流提取、过滤合并滤液,80 ℃浓缩,定容至 100 ml,测定各样品中橙皮苷含量;精确量取各提取液 60 ml,转入干燥至恒重的蒸发皿中水浴蒸干处理,转移至干燥箱中,100 ℃干燥 4 h,于干燥箱中冷却至室温后迅速称重;最后计算得出膏率(总干膏/药材总质量×100%),重复三次。

1.2.2 干浸膏粉的制备 在确定最佳提取工艺后,根据散剂处方准确称取中药饮片,适当粉碎后,放入大容量圆底烧瓶中,冷凝回流提取,药材质量 9 倍的水,回流提取 3 次,每次提取时间 1 h,提取完成后,双层纱布过滤药渣,合并提取液。将所有滤液常压浓缩到粘稠状,之后分装于冷冻干燥托盘中,放置于-80 ℃冰箱冷冻 6 h,后放入冷冻减压(≤-40 ℃,0.1 pa)干燥机中干燥,干燥后的浸膏剂进行粉碎,备用^[6]。

1.2.3 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 2020 年《中国兽药典》第二部(附录 8)中的要求,辅料量一般不超过药物量的 2 倍,因此,试验选择药物和辅料的配比为 3:4。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、糊精和蔗糖作为制粒辅料,干浸膏粉与辅料的配比见表 2。

表 2 不同处方颗粒剂配方表(份)

Tab 2 Formula table of Different prescription Granules (copies)			
原料	处方号		
	1	2	3
干浸膏粉(份)	3	3	3
可溶性淀粉(份)	1	2	3
糊精(份)	1	1	2
蔗糖(份)	1	1	1

1.2.4 湿法制粒 按处方准确称取药物(干浸膏粉)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“手握成团,轻压即散”,使用 10 目筛手动制粒,在 60 ℃下干燥,用 10 目筛整粒,用于指标的测定。

采用成型率、堆密度、休止角、溶化性以及吸湿指标来综合评价颗粒的质量,综合指标 = (20/最大成型性值) × 成型性值 + (15/最大堆密度值) × 堆密度值 + (最小休止角值 × 15)/45 止角值 + (20/最大溶化性值) × 溶化性值 + (最小吸湿率值 × 30)/吸湿率值,通过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。

1.2.5 正交试验优化 根据 2020 版《中国兽药典》及现有文献资料关于制粒的要求,选择药物与辅料配比(A),乙醇浓度(B),烘干温度(C),通过正交设计助手 II V3 软件设计进行 L9(3⁴)的正交实验优化颗粒剂的制备^[7],优化实验表见表 3。按 1.2.4 制粒,测定颗粒的成型率、堆密度、休止角、溶化性、吸湿性指标^[8-10]。

表 3 正交试验设计因素水平表

Tab 3 Factor level table of orthogonal experiment design

水平	因素			
	A 物料辅料比	B 乙醇浓度 /%	C 烘干温度 /℃	D 空白
1	3:1:1:1	80	55	1
2	3:2:1:1	85	60	2
3	3:3:2:1	90	65	3

1.2.5.1 成型率测定 将制备好的颗粒称重,先过一号筛,再过四号筛,收集能通过一号筛但不能通过四号筛的颗粒,称重。成型率 = 过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量 × 100%。成型性分值计算运用公式:(20/最大成型性值) × 成型性值。

1.2.5.2 堆密度的测定 将过筛后的颗粒放入干燥的量筒中,轻轻振动,读出其近刻度处的 mL 数(V);将过筛后的质量作为 M(g),两者的比值即为堆密度。堆密度 = M/V 堆密度分值计算运用公式:(15/最大堆密度值) × 堆密度值。

1.2.5.3 休止角测定 采用固定漏斗法,将 3 只漏斗串联并固定于铁架台上水平放置的同心圆坐标纸上 1 cm 的高度处,小心地将颗粒沿漏斗壁倒入最上的漏斗中,直到坐标纸上形成的颗粒圆锥体尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的直径(2R),计算出休止角 tan = H/R,做 5 次,计算平均值。休止角分值计算运用公式:(最小休止角值 × 15)/休止角值。

1.2.5.4 溶化性测定 在干燥恒重的 50 mL 离心管中加入精密称定的颗粒,精密加入沸水至 50 mL 刻度线,搅拌振摇 5 min,3000 r/分钟离心 15 min,弃去上清液,在 70 ℃将残渣烘干至恒重,精密称定,计算溶化率。溶化率 = 溶化颗粒质量/颗粒质量 × 100%。溶化率分值计算运用公式:(20/最大溶化性值) × 溶化性值。

1.2.5.5 吸湿性测定 取一定量的颗粒剂,置 30 ℃烘箱中恒重 48 h。将底部放有 NaCl 饱和溶液的玻璃干燥器中定时放入 NaCl 直到形成 NaCl 过饱和溶液,此时干燥器内的相对湿度为 75%。在已知恒重的小烧杯中放入约 10 g 参黄颗粒,准确

称重后置于上述干燥器内。48 h 后称量,计算吸湿百分率。共做两组,计算平均值。吸湿百分率% = (吸湿后重量 - 吸湿前重量)/吸湿前重量 × 100%。吸湿率分值计算运用公式:(最小吸湿率值 × 30)/吸湿率值。

1.2.6 验证性实验 根据制备颗粒剂正交试验的结果,重复制备三批颗粒制剂。按处方配比准确称取原料,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。

1.2.7 统计与分析 采用正交设计助手 II V3 软件对计算处理后的数据进行正交统计分析。

2 结果与分析

2.1 橙皮苷系统适应性试验结果 试验结果见图 1 - 图 3。结果,样品中橙皮苷与相邻杂峰分离良好,阴性样品在橙皮苷处无吸收,不干扰参黄颗粒中橙皮苷的含量测定,表明在利用 HPLC - UV 方法测定参黄颗粒中橙皮苷含量中,该方法的系统适用性好。理论塔板数按橙皮苷计为 8132。

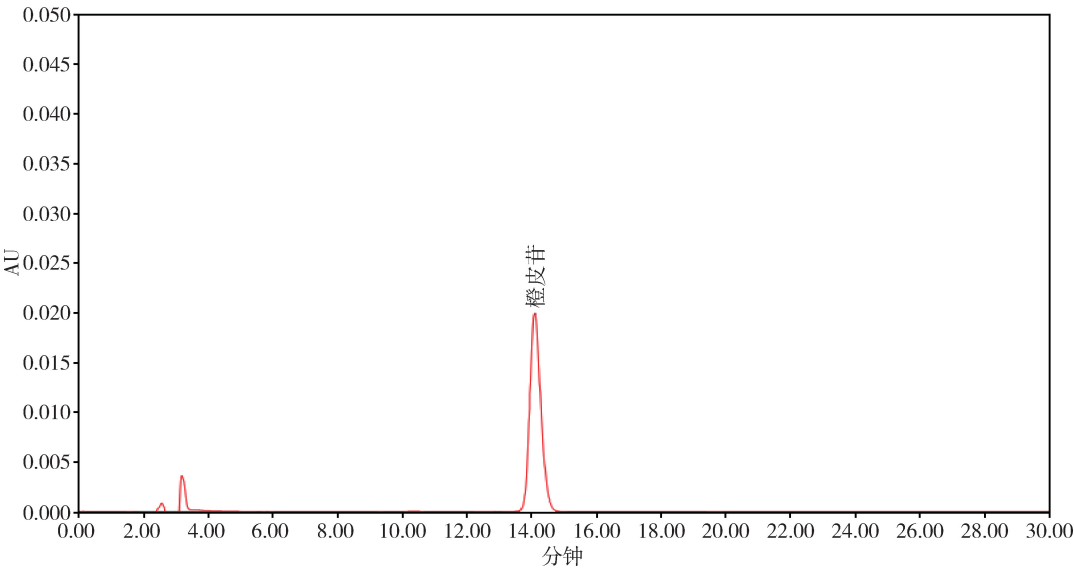


图 1 橙皮苷对照品色谱图

Fig 1 Chromatogram of Hesperidin standard

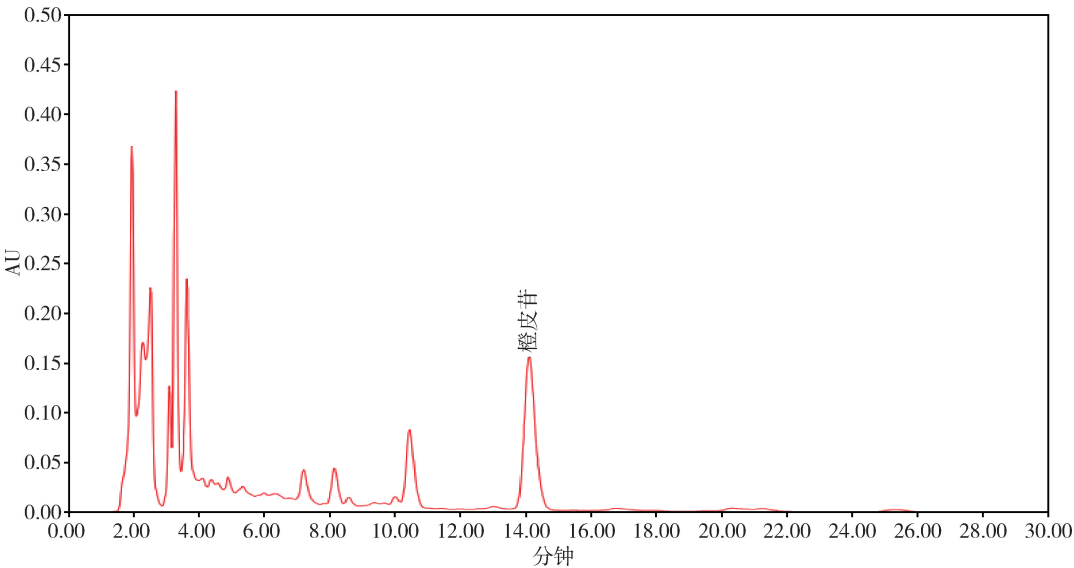


图 2 参黄颗粒剂供试品中中橙皮苷色谱图

Fig 2 Chromatogram of Hesperidin in Shenhuang granules

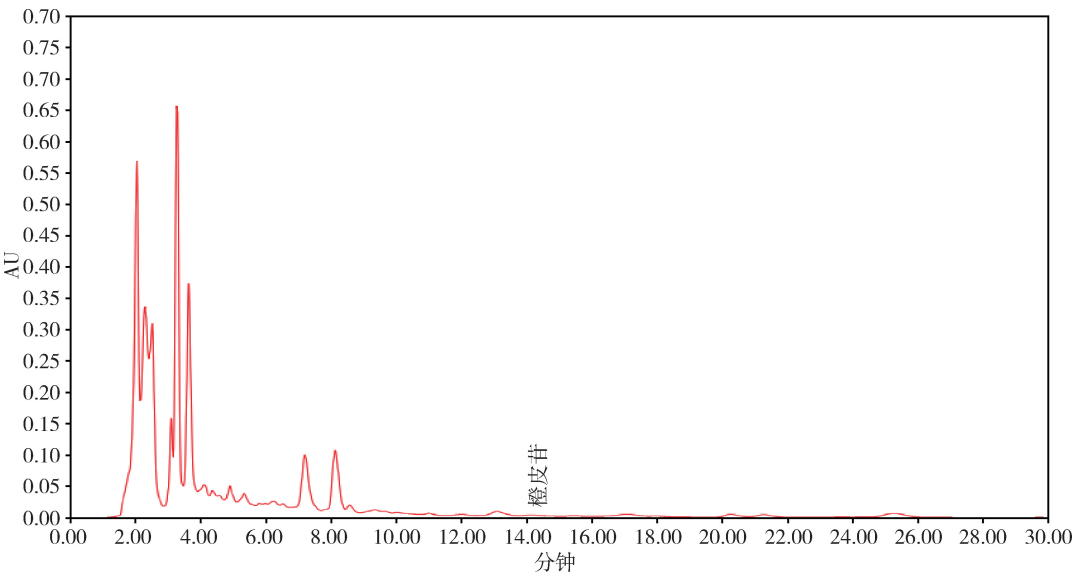


图 3 阴性样品中橙皮苷色谱图

Fig 3 Chromatogram of Hesperidin in negative sample

2.2 中药提取工艺正交实验结果 中药提取工艺正交交试验结果及极差分析见表 4. 1、4. 2, 影响参黄颗粒回流提取效果的因素大小依次为 A > C > B, 最佳组合为 A2B2C3, 即最佳水提工艺为加 9 倍水, 回流提取 3 次, 每次提取时间 1 h。总评分 = A1 + A2; A1 = (橙皮苷/最大橙皮苷含量) × 50、A2 = (出膏率/最大出膏率) × 50; 提取工艺验证: 为考察参黄

颗粒优选工艺的可靠性和稳定性, 需按照最佳优选方案对 3 批次参黄颗粒水提液进行验证, 结果表明橙皮苷含量分别为 1.005、0.995、1.007 mg/g, 出膏率分别为 26.08%、25.31%、26.46%, 符合预期设计。

2.3 成型率测定 成型率测定结果见表 5。

2.4 堆密度测定 堆密度测定结果见表 6。

表 4-1 正交实验结果

Tab 4-1 Orthogonal experiment results

序号	A	B	C	D	橙皮苷/(mg · g ⁻¹)	出膏率/%	总评分
1	1	1	1	1	0.192	13.29	35.19
2	1	2	2	2	0.483	16.15	55.21
3	1	3	3	3	0.779	22.62	82.43
4	2	1	2	3	0.637	20.27	70.83
5	2	2	3	1	1.003	25.94	100.00
6	2	3	1	2	0.501	18.27	60.19
7	3	1	3	2	0.809	23.97	86.53
8	3	2	1	3	0.424	19.25	58.24
9	3	3	2	1	0.589	21.05	69.94
K1	0.485	0.546	0.372	0.595			
K2	0.714	0.637	0.570	0.598			
K3	0.607	0.623	0.864	0.613			
r	0.229	0.091	0.492	0.018			

表 4-2 方差分析表

Tab 4-2 AnOVA table					
因素	偏差平方和	自由度	F 比	P 临界值	显著性
A	0.079	2	79.000	19.000	*
B	0.014	2	14.000	19.000	
C	0.367	2	367.000	19.000	
K	0.001	2	1.000	19.000	
误差	0.00	2			

表 5 成型性测定结果

Tab 5 Test results of formability				
实验号	过筛前质量/g	过筛后质量/g	成型率/%	分值/20 分
1	4.9700	4.2146	84.8	18.63
2	4.3864	3.8732	88.3	19.41
3	5.3923	4.8801	90.5	19.89
4	5.7824	5.2215	90.3	19.85
5	6.2990	5.7321	91.0	20.00
6	5.2143	4.6512	89.2	19.60
7	4.3253	3.7890	87.6	19.25
8	4.1899	3.6159	86.3	18.97
9	4.7406	4.2144	88.9	19.54

表 6 堆密度测定结果

Tab 6 Measurement results of heap density				
试验号	M/g	V/mL	堆密度/(g·ml ⁻¹)	分值/15 分
1	4.2146	9.80	0.4302	15.00
2	3.8732	9.22	0.4203	14.65
3	4.8801	12.21	0.3998	13.94
4	5.2215	12.14	0.4300	14.99
5	5.7321	13.80	0.4155	14.49
6	4.6512	11.80	0.3942	13.75
7	3.7890	9.16	0.4136	14.42
8	3.6159	9.03	0.4003	13.96
9	4.2144	10.02	0.4205	14.66

2.5 休止角测定 休止角测定结果见表 7。

2.6 溶化性测定 溶化性测定结果见表 8。

2.7 吸湿性测定 吸湿性测定结果见表 9。

2.8 综合评价 通过对制备颗粒的成型性、堆密度、休止角、溶化性、吸湿性按一定百分比综合评价来得出颗粒剂的最终评价得分,综合评价结果见

表 10。

2.9 正交试验结果及分析 通过正交实验结果分析可知,确定各因素与水平的最佳组合应为 A2B1C2,即最佳制粒工艺为:选用浸膏粉:可溶性淀粉:糊精:蔗糖比例为 3:2:2:1,用 80% 乙醇制成软材,过 16 目筛制粒,于 60 ℃ 烘干。结果见表 11。

表 7 休止角测定结果

Tab 7 Measurement results of Angle of repose												
试验号	第一次		第二次		第三次		第四次		第五次		α 平均值	分值/15 分
	h (cm)	r (cm)	h (cm)	r (cm)	h (cm)	r (cm)	h (cm)	r (cm)	h (cm)	r (cm)		
1	1.42	1.86	1.52	1.96	1.44	1.89	1.42	1.87	1.49	2.08	37.3	14.76
2	1.49	1.91	1.39	1.79	1.45	1.86	1.55	1.99	1.61	2.07	37.9	14.53
3	1.62	2.01	1.49	1.85	1.59	1.98	1.70	2.11	1.64	2.04	38.8	14.19
4	1.72	2.31	1.68	2.25	1.63	2.19	1.77	2.37	1.66	2.23	36.7	15.00
5	1.49	1.96	1.56	2.06	1.44	1.90	1.66	2.19	1.53	2.02	37.2	14.80
6	1.72	2.13	1.70	2.11	1.64	2.03	1.79	2.22	1.69	2.09	38.9	14.15
7	1.86	2.23	1.83	2.20	1.80	2.16	1.76	2.11	1.84	2.21	39.8	13.83
8	1.79	2.25	1.76	2.21	1.83	2.30	1.74	2.19	1.82	2.29	38.5	14.30
9	1.59	2.02	1.72	2.19	1.66	2.11	1.78	2.21	1.79	2.27	38.2	14.41

表 8 溶性性测定结果

Tab 8 Solubility test results				
试验号	颗粒质量/g	溶化颗粒质量/g	溶化率/%	分值/15 分
1	3.001	2.476	82.49	17.36
2	3.005	2.595	86.34	18.17
3	3.003	2.582	85.99	18.10
4	3.001	2.735	91.12	19.18
5	3.004	2.607	86.77	18.26
6	3.002	2.654	88.42	18.61
7	3.005	2.856	95.04	20.00
8	3.006	2.842	94.55	19.90
9	3.004	2.751	91.57	19.27

表 9 吸湿性测定结果

Tab 9 Results of hygroscopicity measurement								
试验号	吸湿前颗粒重/g		吸湿后颗粒重/g		吸湿百分率/%		平均值/%	分值
1	10.002	10.016	11.683	11.817	16.81	17.98	17.40	24.19
2	10.004	10.020	11.639	11.859	16.34	18.35	17.36	24.26
3	10.000	10.009	11.605	11.833	16.05	18.22	17.14	24.56
4	10.003	10.007	11.457	11.546	14.54	15.38	14.96	28.14
5	9.9960	10.012	11.334	11.441	13.39	14.27	13.11	28.03
6	10.005	10.009	11.352	11.469	13.46	14.59	14.03	30
7	10.010	10.024	11.266	11.706	12.55	16.78	14.67	28.69
8	10.006	10.013	11.288	11.558	12.81	15.43	14.12	29.81
9	10.002	10.008	11.344	11.528	13.42	15.19	14.56	28.91

表 10 综合评价结果

Tab 10 Comprehensive evaluation results

试验号	成型率(20)	堆密度(15)	休止角(15)	溶化性(20)	吸湿性(30)	总分
1	18.63	15.00	14.76	17.36	24.19	89.94
2	19.41	14.65	14.53	18.17	24.26	91.02
3	19.89	13.94	14.19	18.10	24.56	90.68
4	19.85	14.99	15.00	19.18	28.14	97.16
5	20.00	14.49	14.80	18.26	28.03	95.58
6	19.60	13.75	14.15	18.61	30.00	96.11
7	19.25	14.42	13.83	20.00	28.69	96.19
8	18.97	13.96	14.30	19.90	29.81	96.94
9	19.54	14.66	14.41	19.27	28.91	96.79

表 11 正交实验结果

Tab 11 Orthogonal experiment results

序号	A	B	C	D(空白)	总分
1	1	1	1	1	89.94
2	1	2	2	2	91.02
3	1	3	3	3	90.68
4	2	1	2	3	97.16
5	2	2	3	1	95.58
6	2	3	1	2	96.11
7	3	1	3	2	96.19
8	3	2	1	3	96.94
9	3	3	2	1	96.79
K1	90.547	94.430	94.330	94.103	
K2	96.283	95.513	94.990	94.440	
K3	96.640	94.527	94.150	94.927	
R	6.093	0.097	0.840	0.824	

2.10 成型工艺验证 取 1.2.1 项下制得的干浸膏粉,按照选出的成型工艺平行操作制备三批颗粒剂,按照上述制备 3 批颗粒剂,按上述方法综合评分,计算综合评分 97.18,96.99,97.21,*RSD* 值为 0.13%,验证结果与正交试验结果基本一致,说明提取工艺稳定,可行,重复性好。将上述按最佳方案所制得的颗粒分别取 10 g,加热水 200 mL,搅拌 5 min,其颗粒基本全部溶化,均符合 2020 版《中国兽药典》二部(附录 8)颗粒剂项下的有关规定。

3 讨论与结论

长期以来,由于汤剂易吸收、起效快、疗效好、

制备方法简单等特点,一直是中兽医临床的主要用药形式,历代中兽医在使用中兽药时,也大多采用汤剂,然而在实际生产应用过程中汤剂却存在很多缺点,比如口味不佳、不易携带、不易储存、保质期短等,因此本实验本着中兽药制剂向着疗效好、质量稳定可控,便于贮存、携带、运输,使用方便的发展原则,且适用于工业生产,故将颗粒剂作为首选剂型^[11-12]。

中兽药复方的作用与多种成分相关,用一种评价指标筛选参黄颗粒的提取工艺和制备工艺的条件往往不够全面。出膏率是中成药制药行业提取

中一个特有名词以及重要的质量管理指标。同时,浸膏是中兽药药效的物质基础,是中兽药制剂制备的中间品,是提取工艺最直观的产物,对评价一种提取工艺的优劣有着重要意义。有效成分是中兽药复方发挥药效作用的物质基础,但是复方中的有效成分多且复杂,若是选取所有有效成分作为指标考核制备工艺显然无法实现,因此实验中多采用选取复方中主药的有效成分作为指标来评价制备工艺的优劣^[13-14]。在预试验阶段,选择对党参中党参炔苷进行含量测定,结果显示党参炔苷含量较低,不宜作为参黄颗粒工艺优化的定量测定;同时,在预试验阶段也选择了熟地黄中毛蕊花糖苷进行含量测定,结果显示毛蕊花糖苷含量也较低,且分离度较差,故也不宜作为参黄颗粒工艺优化的定量测定;而采用以陈皮中橙皮苷为含量测定指标时,结果表明橙皮苷的峰型较高,分离度和对称性好,阴性无干扰。最终,确定本试验通过多因素正交试验的方法,以橙皮苷含量和浸膏得率为指标,考察提取工艺;以颗粒剂成型性、堆密度、休止角、溶化性以及吸湿性进行综合评价,考察制备工艺。通过综合评价处理数据,以及直观分析和方差分析,优化实验条件,得到的结果更为科学合理。

在对药材水提后的浸膏进行干燥时,因为采用普通烘干箱烘干所需时间会较长,同时制得的干膏干燥程度不够,质地粘软,不宜粉碎,此外,整个干燥过程在低温和非常稀薄的空气下进行,可避免常见的干燥加工过程中物料热敏性成分的破坏和易氧化成分等劣变反应,处理后的产品活性物质(特别是药用有效成分)保存率高,芳香物质挥发性降低,产品性味浓厚,所以在浓缩到稠浸膏后选用冷冻真空干燥进行干燥处理。同时考虑到药材水提物粘度大,干膏打粉后极易吸潮结块,在制粒过程中产生死颗粒,所以将传统制粒步骤加以改进,在真空冷冻干燥步骤前向浸膏中加入一定量的可溶性淀粉搅拌均匀,来防止发生这种问题,结果表明效果良好。

中药提取物工艺采用正交试验法,以橙皮苷及浸膏得率为评价指标,筛选出最佳提取工艺为:称

取党参,熟地,麦冬,木香,茯苓,白术,陈皮,甘草,加 9 倍量回流 3 次,每次 1 h,合并三次提取液,过滤既得。验证试验结果基本一致,该提取方法稳定、可行。

以颗粒剂成型性、堆密度、休止角、溶化性以及吸湿性为综合评价,设计正交试验,筛选出最佳制粒工艺为:选用可溶性淀粉、糊精、蔗糖为辅料,浸膏粉:可溶性淀粉:糊精:蔗糖比例为 3:2:1:1,用 80% 乙醇制成软材,过 16 目筛制粒,于 60 ℃ 烘干。验证结果与正交试验结果基本一致,说明提取工艺稳定,可行,重复性好。

根据以上实验结果,确定了参黄颗粒剂的制备工艺:加 9 倍量的水回流提取 3 次,每次 1 h,合并 3 次提取液,过滤。取滤液浓缩至相对密度为 2 g/mL 的清膏,铺平冷冻干燥圆盘(3 mm 厚度,多次少量),减压冷冻干燥(-50 ℃ 以下,0.0001 Mpa)至恒重,粉碎成细粉得干膏粉。以浸膏粉:可溶性淀粉:糊精:蔗糖 = 3:2:1:1 的比例,混合均匀,加 80% 乙醇制成软材,过 10 目筛制粒,60 ℃ 烘干,整粒后,既得。

参考文献:

- [1] 史万玉. 母猪围产期保健中兽药产品的研发与注意事项[J]. 兽医导刊,2018(09):12-13.
Shi W Y. Research and development of veterinary drug products in perinatal health care of sows and considerations [J]. Veterinary Guide,2018(09):12-13.
- [2] 赵丽娜. 母猪围产期科学饲养与保健[J]. 畜牧兽医科学(电子版),2021(03):34-35.
Zhao L N. Scientific feeding and health care of sows in perinatal period [J]. Animal Husbandry and Veterinary Science (electronic Edition),2021(03):34-35.
- [3] 曾春姣. 中药颗粒剂的研究进展[J]. 现代养生,2019(02):153-154.
Zeng Ch J. Research progress of TCM granules [J]. Modern Health Care,2019(02):153-154.
- [4] 刘月波,章小敏,仇凤梅. 中药配方颗粒与传统汤剂化学成分等效性研究进展[J]. 浙江中医杂志,2018,53(01):73-75.
Liu Y B, Zhang X M, Qiu F M. Research progress on chemical equivalence of traditional Chinese medicine granule and

- traditional decoction [J]. Zhejiang journal of traditional Chinese medicine, 2018, 53(01): 73–75.
- [5] 李胜坤. 乌锦颗粒剂的制备与药效毒理学研究 [D]. 中国农业科学院, 2015.
- Li S K. Preparation and pharmacopharmacotoxicology study of Wujin granules [D]. Chinese Academy of Agricultural Sciences, 2015.
- [6] 冯 怡, 张继全, 王俊杰. 关于中药复方新药工艺研究的思考 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(09): 1125–1129.
- Feng Y, Zhang J Q, Wang Y J. Chinese journal of pharmaceutical industry, 2016, 47(09): 1125–1129.
- [7] 中国兽药典委员会, 中华人民共和国兽药典 [S]. 北京: 中国农业出版社, 2020.
- Chinese Veterinary Pharmacopoeia Committee, Veterinary Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Beijing: China Agriculture Press, 2020.
- [8] 沈永辉, 叶 凤. 辅料对中药制剂药效的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(06): 61–62.
- Shen Y H, Ye F. Effect of excipients on the efficacy of traditional Chinese medicine [J]. Review of traditional Chinese medicine, 2015, 21(06): 61–62.
- [9] 韩鹏军, 薛志峰. 3 种中药颗粒剂的吸湿性及数学模型拟合 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(04): 326–331.
- Han P J, Xue Z F. Hygroscopicity and mathematical model fitting of three Kinds of Chinese medicine granules [J]. Journal of Tianjin university of traditional Chinese medicine, 2018, 37(04): 326–331.
- [10] 秦宇龙. 山东规范中药配方颗粒生产 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(09): 236.
- Qin Y L. Shandong standardized production of traditional Chinese medicine granule [J]. Journal of Management of Traditional Chinese Medicine, 201, 29(09): 236.
- [11] 孟小路, 常 伟, 郭会蕊等. 中药颗粒剂制粒工艺现状和展望 [J]. 中小企业管理与科技(中旬刊), 2016(03): 243.
- Meng X L, Chang W, Guo H R *et al.* Current situation and prospect of Granulation process of TCM granule [J]. Management and Technology of Small and Medium Enterprises (Mid-day), 2016(03): 243.
- [12] 彭艳君. 六合汤剂与单味颗粒剂治疗气虚湿热型腰痛症的临床疗效及药物经济学成本-效果分析 [J]. 海峡药学, 2019, 31(11): 70–72.
- Peng Y J. Clinical efficacy and pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis of Liuhe Decoction and single flavor granules in the treatment of qi-deficiency damp-heat lumbago [J]. Strait pharmacy, 2019, 31(11): 70–72.
- [13] 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 of preparation technology of Traditional Chinese medicine granule [J]. Inner Mongolia traditional Chinese medicine, 2018, 37(05): 103–105.
- [14] 李 鑫, 闫 影, 孙志伟, 等. 基于经典名方中药复方颗粒剂的设计研究进展 [J]. 药学研究, 2020, 39(11): 666–669.
- Li X, Yan Y, Sun Zh W, *et al.* Research progress in the design of traditional Chinese medicine compound granules based on classic prescription [J]. Pharmaceutical research, 2020, 39(11): 666–669.

(编辑: 陈 希)