

补青颗粒成型工艺优化

左文宝，王 荣，杨建宏，牛 阳*
(宁夏医科大学，宁夏 银川 750001)

摘要：目的 优化补青颗粒成型工艺。**方法** 以成型率、吸湿率的综合评分为评价指标，乳糖、甘露醇、硫酸钙用量和乙醇体积分数为影响因素，正交试验优化成型工艺。**结果** 最佳条件为干膏粉与辅料用量比例 1 : 1.14，糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、硫酸钙用量比例 0.5 : 0.5 : 0.02 : 0.06 : 0.06，乙醇体积分数 75%，所得颗粒成型率、吸湿率分别为 97.21%、8.8%。**结论** 该方法简单可靠，所选辅料合理可行，可用于补青颗粒成型工艺。

关键词：补青颗粒；成型；正交试验

中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2018)08-1737-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.08.013

Formation optimization for Buqing Granules

ZUO Wen-bao, WANG Rong, YANG Jian-hong, NIU Yang*
(Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China)

KEY WORDS: Buqing Granules; formation; orthogonal test

补青颗粒源自《杨氏家藏方》，由枸杞、熟地黄、菟丝子、甘菊花、地骨皮、白茯苓、车前子，等药材组成，具有补肝益肾、利水消肿、明目之功效^[1]。以汤剂形式应用于临床多年，对白内障等疾病的疗效确切^[2]，但存在服用剂量大、携带运输不方便等缺点。为了使该方更好地服务于患者，本实验拟将其研制成颗粒剂，在保证汤剂吸收快、显效迅速的同时，还具有携带服用方便的优势，并以成型率、吸湿率的综合评分为评价指标优化其成型工艺。

1 仪器与试药

1.1 仪器 FW177 中草药粉碎机（天津泰斯特仪器有限公司）；DC-NSG-100 提取罐（上海达程实验设备有限公司）；R-1050 旋转蒸发仪（郑州长城科工贸有限公司）；AL-204 电子分析天平（上海精密仪器仪表有限公司）；MS-200 热熔喷雾制粒机（深圳市信宜特科技有限公司）；SHH-SDT-2S 综合药品稳定性试验箱（重庆市永生实验仪器厂）。

1.2 试药 熟地黄（批号 1603063）、枸杞子（批号 1505065）、车前子（批号 1508036）、菟丝子

（批号 1511067）、茯苓（批号 1510079）、地骨皮（批号 1408001）、甘菊花（批号 1505056）均由宁夏明德中药饮片有限公司提供。可溶性淀粉、硬脂酸镁（山东聊城阿华制药有限公司，批号 160415、20151201）；微晶纤维素（上海昌为医药辅料科技有限公司，批号 P110821425）；β-环糊精（山东新大生物科技有限公司，批号 20161001）；滑石粉（广西龙胜有限公司，批号 1511081）；甘露醇（青岛明月海藻集团有限公司，批号 361509011）；糊精、蔗糖（河南正弘药用辅料有限公司，批号 160401、160306）。乳糖（广州市天润药业有限公司，批号 L1434）。乙醇等试剂均为分析纯（徐州天鸿化工有限公司）。

2 方法与结果

2.1 干膏粉制备 取处方比例的熟地黄、车前子、地骨皮、茯苓、甘菊花，粉碎成粗粉（过 20 目筛）备用；菟丝子、枸杞子置于提取罐中浸泡 1 h 后，与上述粗粉用 8 倍量水共同提取 2 次，第 1 次 1.5 h，第 2 次 1 h，合并提取液，过滤，滤液减压浓缩至相对密度为 1.05 [(60 ± 2)℃] 左右，加入

收稿日期：2017-10-23

基金项目：宁夏回族自治区科技支撑项目（2015KJHM35）

作者简介：左文宝（1992—），男，硕士生，研究方向为中药制剂新技术。E-mail: nyyjzwb@163.com

* 通信作者：牛 阳（1964—），男，教授，研究方向为温病卫气营血理论及临床应用。E-mail: niuyang0227@163.com

4% 糊精和 2% β -环糊精进行喷雾干燥（进风温度 130 ℃，风机转速 1 400 r/min，进液速度 4 r/min），即得。

2.2 评价指标测定 均按照 2015 年版《中国药典》四部制剂通则项下要求进行测定^[3]。

2.2.1 成型率 取已制得的干燥颗粒，依次通过 1、5 号筛，收集能通过 1 号筛而不能通过 5 号筛者，称定质量，计算成型率，公式为成型率 = 能通过 1 号筛而不能通过 5 号筛颗粒质量/颗粒总质量 $\times 100\%$

2.2.2 吸湿率 取干燥的具塞玻璃扁形称量瓶，于实验前 1 d 放入综合药品稳定性试验箱 [温度 (25 $\pm$ 0.5) ℃，相对湿度 (80 $\pm$ 2)%] 中饱和 24 h，然后将颗粒放入已饱和好的称量瓶底部，均匀摊开，精密称定质量后开盖，放入综合稳定性试验箱中，于不同时间点取出称定质量，计算吸湿率，公式为吸湿率 = [(吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量] $\times 100\%$ 。

2.2.3 溶化性 取颗粒 10 g，加 200 mL 热水 (70 ~ 80 ℃) 搅拌 5 min，立即观察，颗粒应全部溶化或轻微混浊，但不得有异物，可判定为合格。

2.3 成型工艺优化

2.3.1 药辅比确定 根据干膏得率、颗粒服用剂量、分装剂量，确定干膏粉与辅料比例在 1 : 1.2 左右较适宜。

2.3.2 制粒工艺筛选 由于干膏粉黏性较大，流动性较差，难以直接制粒，故预实验中以微晶纤维素为填充剂，此时其成型性和流动性较好，但颗粒较疏松；加入一定量糊精后，颗粒硬度得到明显改

善。因此，本实验将微晶纤维素和糊精混合作为填充剂，以颗粒成型率及硬度为指标筛选制粒工艺。

2.3.2.1 干法制粒 称取干膏粉、糊精、微晶纤维素按 1 : 0.5 : 0.5 比例混匀，投入干式造粒机中制粒。工艺参数为药物成型压力 0.4 MPa；送料变频 2.50 r/min；压片变频 14.50 r/min；制粒变频 12.70 r/min。

2.3.2.2 湿法制粒 将干膏粉、糊精、微晶纤维素按 1 : 0.5 : 0.5 比例过 60 目筛混匀，加适量 75% 乙醇作为润湿剂制备软材，挤压通过 14 目药典筛制粒，60 ℃烘干，整粒，即得。

2.3.2.3 工艺比较 由表 1 可知，湿法制粒所得颗粒的成型率高，大小均匀，故选择其作为制粒工艺。

表 1 2 种制粒工艺比较

Tab. 1 Comparison of two granulation processes

制粒工艺	成型率/%	颗粒硬度	外观性状
干法制粒	68.8	较硬	褐色,细粉较多
湿法制粒	93.6	较硬	褐色,细粉较少,颗粒均匀

2.3.3 处方筛选 在湿法制粒中，填充剂和黏合剂对颗粒质量有较大影响。本实验以制粒情况、成型率、吸湿率、溶化性为指标，选择制粒容易、吸湿性小、有助于溶化性的辅料。

2.3.3.1 填充剂 本实验将微晶纤维素和糊精混合作为填充剂，以制粒情况、成型率、吸湿率和溶化性为指标筛选两者最佳比例，结果见表 2。由表可知，微晶纤维素、糊精比例为 1 : 1 时制粒容易，成型率较高，吸湿率和溶化性无显著差异，故选择其作为两者最佳比例。

表 2 填充剂筛选结果

Tab. 2 Results of filler screening

微晶纤维素 : 糊精	制粒情况	成型率/%	吸湿率/%	溶化性
1 : 1	不起团,易过筛,细粉少	94.6	10.90	全部溶化
2 : 1	轻微起团,较难过筛,细粉较少	90.0	10.90	全部溶化
1 : 2	起团,难过筛,细粉较多	79.9	10.63	全部溶化

2.3.3.2 润湿剂 常用润湿剂有纯化水和乙醇，预实验发现，以前者为润湿剂制粒时软材黏性大，成型性不佳；后者可降低药物黏性^[4]，便于制粒，因此，本实验选择不同体积分数乙醇作为润湿剂，以制粒情况、成型率、吸湿率、溶化性为指标^[5-6]筛选最佳乙醇体积分数，结果见表 3。由表可知，60%、65%、70% 乙醇含水量较大，导致制粒较困难，颗粒呈长条状聚集；80% 乙醇制粒容易，但所得颗粒松散；75% 乙醇制粒时软材黏度适中，过筛

容易，所得颗粒成型性和溶化性良好，吸湿性较小，故选择其作为最佳润湿剂。

表 3 乙醇体积分数筛选结果

Tab. 3 Results of ethanol concentration screening

乙醇/%	制粒情况	成型率/%	吸湿率/%	溶化性
60	难过筛,颗粒聚结成块	62.8	10.95	全部溶化
65	难过筛,颗粒成长条状	76.7	10.88	全部溶化
70	易过筛,细粉稍多	89.9	10.79	全部溶化
75	易过筛,颗粒均匀	91.2	10.74	全部溶化
80	易过筛,细粉多,颗粒疏松	88.7	10.71	全部溶化

2.4 处方优化 对处方工艺初步筛选后发现，颗粒成型率和溶化性较好，但吸湿性不够理想，故需加入抗吸湿性辅料以改善其吸湿性，从而提高颗粒质量。

2.4.1 抗吸湿性辅料筛选 根据预实验结果，在

原处方基础上加入约占干膏粉质量 6% 的抗吸湿性辅料制粒^[7]，按“2.2.2”项下方法测定吸湿率，结果见表 4。由表可知，加入抗吸湿性辅料后可不同程度地降低原处方吸湿性，以乳糖、甘露醇、硫酸钙更显著，故选择其作为抗吸湿辅料。

表 4 抗吸湿性辅料筛选结果

Tab. 4 Results of anti-hygroscopic excipient screening

辅料	吸湿率/%				
	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
原处方	9.5	10.6	12.5	13.7	14.7
乳糖	7.1	8.7	9.1	9.6	9.9
甘露醇	7.8	8.0	9.3	9.7	10.2
硫酸钙	7.4	8.5	9.6	10.2	10.7
磷酸氢钙	8.8	9.7	9.9	10.6	11.6

2.4.2 正交试验优化 在处方工艺初步筛选的基础上，固定糊精、微晶纤维素用量，选择乳糖（A）、甘露醇（B）、硫酸钙（C）用量和乙醇体积分数（D）作为影响因素，成型率、吸湿率的综合

评分 [（最小吸湿率值/吸湿率值）×50 +（成型率值/最大成型率值）×50] 作为评价指标进行优化。因素水平见表 5，结果见表 6。

表 5 因素水平

Tab. 5 Factors and levels

水平	因素			
	A 乳糖/%	B 甘露醇/%	C 硫酸钙/%	D 乙醇/%
1	2	2	3	70
2	5	6	6	75
3	8	10	9	80

表 6 试验设计及结果

Tab. 6 Design and results of tests

试验号	因素				成型率/ %	吸湿率/ %	综合 评分
	A	B	C	D			
1	1	1	1	1	95.77	9.5	94.46
2	1	2	2	2	97.34	8.6	100.00
3	1	3	3	3	94.17	10.8	88.19
4	2	1	2	3	95.18	10.6	89.46
5	2	2	3	1	94.54	10.1	91.14
6	2	3	1	2	94.79	10.1	91.26
7	3	1	3	2	94.38	10.9	87.93
8	3	2	1	3	93.88	10.4	89.57
9	3	3	2	1	92.73	10.8	87.45
K ₁	94.22	90.61	91.76	91.02			
K ₂	90.62	93.57	92.30	93.06			
K ₃	88.32	89.67	89.09	89.07			
R	5.90	3.90	3.21	3.99			

由表 6 可知，各因素影响程度依次为 A > D > B > C，最优工艺为 A₁B₂C₂D₂，即在原处方（干膏粉、糊精、微晶纤维素比例 1：0.5：0.5）基础上，乳糖用量 2%，甘露醇用量 6%，硫酸钙用量 6%，乙醇体积分数 75%。

2.4.3 验证试验 取适量干膏粉，按“2.4.2”项下优化工艺制得 3 批样品，测得其成型率分别为

97.10%、97.40%、97.13%，平均 97.21%；吸湿率 8.8%、8.6%、9.1%，平均 8.8%，表明颗粒成型性、吸湿性良好。

3 讨论与结论

制备中药颗粒剂的原料主要有两种，即稠膏和干膏粉。本实验中药材提取液因含有糖类等成分，传统蒸发干燥工艺难以进行处理，而且干燥后粉料

软化点低,吸湿性强,故以糊精和环糊精为吸收剂进行喷雾干燥,药液通过雾化器分散成微小的雾状液滴,并在干燥热气流的作用下进行热交换,使雾状液滴中的水分迅速蒸发而得到干膏粉,其粒子紧密度高,孔隙率小,比表面积小,因而降低了干膏粉的吸湿速度^[8]。此外,该过程使得提取液的浓缩、干燥、粉碎操作一步完成,避免了传统蒸发干燥工艺耗时长、温度高等缺点,提高了生产效率。

由于糊精和环糊精的包合和囊化作用,部分吸湿性物质被包覆,使得提取物中亲水基团与水接触的几率下降,有助于降低干膏粉的吸湿性及吸湿后的黏度,使制剂工艺更加易于控制^[9],同时还可有效降低不同批次制剂间的质量差异。

选择合适的填充剂和黏合剂是影响颗粒剂质量的关键因素之一^[10]。本实验以微晶纤维素和糊精为填充剂,其中前者可压性好,便于成型,外观均匀,但单独作为填充剂时所得颗粒较松散,硬度不够,不利于其最后分装及运输;后者具有较强的聚集和结块趋势,可使颗粒变得结实,同时还是良好的矫味剂,故两者联合使用不仅能改善颗粒成型率、硬度和口感,还可降低比表面积,并通过制粒时的挤压作用破坏粉体中的毛细管,从而达到降低吸湿性的目的。同时,选择 75% 乙醇作为润湿剂时,可适当降低黏性,所得软材易过筛,颗粒易成型,溶化性好。

中药干膏粉是多种组分以无定形形式存在的集合体,在生产和贮存过程中容易吸潮,故控制颗粒的吸湿性至关重要^[11]。抗吸湿性辅料筛选结果表明,乳糖、甘露醇、硫酸钙对补青颗粒均具有良好的抗吸湿能力,其中乳糖为结晶性粉末,无引湿性,其小粒子会吸附到干膏粉粒子表面,降低其与外界的接触面积,阻断液体桥的形成,从而降低吸湿性^[12];甘露醇本身不吸湿,抗液化效果好,适量加入可提高干膏粉临界相对温度,进而减少吸湿速率,达到防潮目的;硫酸钙吸湿后,水分以结晶水的形式存在,不易扩散液化,因而具有较好的防潮性能^[13-14],三者联合使用可使补青颗粒吸湿性

得到极大改善,在后续放大生产中通过适宜包装,可有效保证制剂质量。

综上所述,本实验通过正交试验优化补青颗粒成型工艺,发现优化参数科学合理,所得颗粒具有粒度均匀、成型率高、溶化性好、抗吸湿性强的特点,从而保证了该制剂的安全有效和稳定可控性,并可与其他颗粒剂相关研究提供参考。

参考文献:

- [1] 邓自辉,牛 阳,王 荣,等. 补青汤不同提取方式防治大鼠 *D*-半乳糖性白内障的对比实验[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(1): 173-175.
- [2] 俞 洋,冯振娥,赵晓林,等. 补青汤治疗未成熟期年龄相关性白内障 35 例临床观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(5): 496-497.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [4] 郭志烨,杨 明,韩 丽,等. 乌芍止痒颗粒成型工艺[J]. 中成药, 2015, 37(9): 1942-1946.
- [5] 刁艳玲,班俊峰,谢清春,等. 2 种制备工艺对复方芪术颗粒成型性的影响[J]. 中成药, 2017, 39(2): 414-417.
- [6] 付美丽,严铭铭,邵 帅,等. 新扶正除疫颗粒剂的成型性工艺[J]. 中成药, 2016, 38(3): 692-694.
- [7] 那溪元,刘 毅,殷明阳,等. 麻杏止咳平喘颗粒剂成型工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(5): 767-770.
- [8] 蔡 薇,韩 静,李 智. 喷雾干燥技术在中药领域中的应用及进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(9): 613-616.
- [9] 王玉壁,王玉秀,郭 蕾. 补肾益智颗粒成型工艺的研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1615-1616.
- [10] 史亚军,王昌利,赵海峰,等. 星点设计-效应面法优选止鼾颗粒成型工艺[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1863-1866.
- [11] 曾荣贵,蒋且英,廖正根,等. 表面包覆改性技术改善中药浸膏粉体流动性及吸湿性研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2245-2249.
- [12] 李小芳,舒 予,文怡静,等. 芪连颗粒的吸湿性研究[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2746-2749.
- [13] 鄢海燕,邹纯才,卢海峰. 瓜蒌薤白颗粒防潮辅料的研究[J]. 中成药, 2015, 37(4): 902-905.
- [14] 朱裕林,张 兰,彭祥雪,等. 骨疏灵颗粒防潮辅料优选[J]. 中草药, 2014, 45(14): 2005-2008.