

# 益心泰颗粒成型工艺优化及其吸湿性研究

李雅, 易丽娟, 郭志华\*  
(湖南中医药大学, 湖南长沙 410208)

**摘要:** 目的 优化益心泰颗粒成型工艺, 并对其吸湿性进行研究。方法 湿法制粒后, 单因素试验筛选稀释剂种类。以干膏粉与稀释剂(乳糖)比例、复合稀释剂(乳糖-可溶性淀粉)比例、润湿剂(乙醇)体积分数为影响因素, 制粒情况评分、成型率、吸湿率与休止角的总评“归一值”(OD值)为评价指标, 正交试验优化成型工艺。采用 Origin 软件对益心泰颗粒与干膏粉吸湿率随时间变化的函数关系进行拟合, 建立其吸湿过程动力学模型。结果 最佳条件为干膏粉与稀释剂比例 1:1, 复合稀释剂比例 1:0(只用乳糖), 润湿剂体积分数 90%, 其制粒、包装、储存环境相对湿度宜控制在 73% 以下。结论 该方法合理可行, 可用于益心泰颗粒的成型工艺, 并为该制剂的生产和贮存提供了依据。

**关键词:** 益心泰颗粒; 成型工艺; 吸湿性; 正交试验

**中图分类号:** R944

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)09-2954-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.037

成型工艺是颗粒剂制备中的核心技术, 它可以有效地改善药物吸湿性大、流动性差、药粉堆密度较大及溶解性较差等问题, 对提高产品质量和产量具有十分重要的作用。本研究采用单因素与正交设计试验, 以制粒情况、成型率、吸湿率及休止角的总评“归一值”(OD值)为评价指标, 考察辅料种类<sup>[1]</sup>、药辅料比例、复合稀释剂的比例<sup>[2]</sup>、润湿剂浓度<sup>[3-4]</sup>, 优选出湖南中医药大学附属第一医院临床科研方益心泰颗粒的最佳成型工艺参数。通过建立益心泰干膏粉和颗粒的吸湿度曲线数学模型及考察两者的临界相对湿度, 为益心泰颗粒的生产、贮存环境控制提供依据。

## 1 材料

1.1 仪器 YC-1800 型喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司); CP114 型电子天平(上海奥豪斯仪器有限公司); 101 型电热鼓风干燥箱(北京中兴伟业仪器有限公司)。

1.2 试剂与药物 糊精(批号 20181106)、乳糖(批号

20190115)、可溶性淀粉(批号 20190105)(天津市科密欧化学试剂有限公司); 无水乙醇(批号 20181102)、氯化钠(批号 20190216)、氯化钾(批号 20170518)、溴化钠(批号 20170815)、硝酸钾(批号 20170206)(国药集团化学试剂有限公司); 浓硫酸(批号 2016100508)(株洲石英化玻有限公司)。

## 2 方法与结果

2.1 干膏粉制备 采用最优提取工艺进行制备, 水提液在 70℃ 下减压浓缩, 再采用最优喷雾干燥工艺进行干燥, 即得。

2.2 颗粒制备 取“2.1”项下干膏粉, 与辅料混合均匀后喷入润湿剂制软材, 1号筛制粒, 5号筛整粒, 在 60℃ 下干燥, 整粒, 即得。

### 2.3 指标测定

2.3.1 制粒情况评分 参考文献 [5-6], 见表 1。

表 1 制粒情况评分

指标	优	良	差
软材情况(40分)	软材黏度适宜, 几乎无团块	软材较黏且团块较多, 或软材较松散且细粉较多	软材黏性大且团块很多, 或软材松散且细粉过多
制粒难易程度(30分)	易过筛, 制粒容易	较难过筛, 制粒困难	难过筛, 制粒很困难
颗粒成品情况(30分)	颗粒大小、色泽均匀, 硬度适中, 细粉较少	颗粒大小、色泽较均匀, 硬度较小, 细粉稍多	颗粒大小、色泽不均匀, 手捏即散, 细粉偏多

收稿日期: 2021-03-23

基金项目: 国家自然科学基金(81673955); 湖南省中医药科研计划项目重点课题(2020001); 湖南中医药大学中药学一流学科建设项目(4901-0200002006)

作者简介: 李雅(1973—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新药研发工作。Tel: 18229720816, E-mail: liya112@163.com

\*通信作者: 郭志华(1964—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事心血管病研究。Tel: 13975127719, E-mail: Guozhijhua112@163.com

网络出版日期: 2021-10-11

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20211009.1837.002.html>

2.3.2 成型率 按照2020年版《中国药典》制剂通则中的物理检查法0982(第二法双筛分法),将干燥后能通过1号筛而不能通过5号筛的合格颗粒称定质量,计算成型率<sup>[7]</sup>,公式为成型率=(合格颗粒质量/颗粒总质量)×100%。

2.3.3 休止角 采用固定漏斗法,串联连接3个漏斗,将其固定在水平坐标纸上,高度为1 cm,沿漏斗壁小心地将样品倒入顶部,直到样品在坐标纸上形成圆锥形为止,当样品尖端接触漏斗开口时,从坐标纸测量圆锥底部的半径(R),重复6次,计算休止角 $\alpha$ ,公式为 $\text{tg}\alpha = H/R$ <sup>[8]</sup>。

2.3.4 吸湿率 称取1 g颗粒,平行6份,置于P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>干燥器中干燥至恒重,将底部装有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器置于25℃恒温培养箱中24 h(相对湿度75%),再将厚度约2 mm的颗粒铺平放在已恒重称量瓶的底部,准确称定质量后置于玻璃干燥器中,密闭放在25℃下,于3、6、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120 h后取出,称定质量,计算吸湿率<sup>[9-10]</sup>,公式为吸湿率=[(吸湿后样品质量-吸湿前样品质量)/吸湿前样品质量]×100%。

2.4 总评“归一值”(OD值)计算 OD值计算步骤分为2步,第一步为数据标准化,对于取值越小越好的指标,公式为 $d_n = (y_{\max} - y_i)/(y_{\max} - y_{\min})$ ;对于取值越大越好的指标,公式为 $d_n = (y_i - y_{\min})/(y_{\max} - y_{\min})$ , $i = 1, 2, \dots, n$ , $n$ 为组别数, $y_{\max}$ 、 $y_{\min}$ 分别为同一指标的样本数据最大值、最小值;第二步为OD值的计算,公式为 $OD_i = (d_1 \times d_2 \times \dots \times d_n)^{1/n}$ , $n$ 为指标数<sup>[11-12]</sup>。

2.5 稀释剂筛选 干膏粉黏性较大,流动性较差,难以直接制粒,故本实验选择糊精、蔗糖、乳糖、可溶性淀粉、甘露醇作为备选稀释剂,均与干膏粉按1:1比例混合,再以90%乙醇为润湿剂进行制粒,结果见表2。由此可知,乳糖、可溶性淀粉制粒情况较好,可作为稀释剂。

表2 不同稀释剂制粒情况

稀释剂	制粒情况
糊精	无法制备成功的软材,无法制粒
蔗糖	制备的软材较硬,制粒困难
乳糖	可制备软材,可以制粒
可溶性淀粉	可制备软材,可以制粒
甘露醇	制备的软材过疏松,难于制粒

2.6 正交试验 选择干膏粉与稀释剂(乳糖)比例(A)、复合稀释剂(乳糖-可溶性淀粉)比例(B)、润湿剂(乙醇)体积分数(C)作为影响因素,制粒情况评分、成型率、吸湿率、休止角的OD值作为评价指标,采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验优化成型工艺,因素水平见表3,结果见表4,方差分析见表5。

表3 因素水平

水平	因素		
	A 干膏粉与稀释剂比例	B 复合稀释剂比例	C 润湿剂/%
1	1:1	0:1	85
2	1:1.5	1:1	90
3	1:2	1:0	95

表4 益心泰颗粒成型工艺正交试验结果

试验号	因素			评价指标				OD值	
	A	B	C	D(误差)	制粒情况评分/分	成型率/%	吸湿率/%		休止角/(°)
1	1	1	1	1	23	90.139 9	10.311 1	18.433 2	0
2	1	2	2	2	82	91.470 5	6.799 1	18.433 2	0.562 8
3	1	3	3	3	82	94.328 0	5.992 8	20.117 3	0.677 9
4	2	1	2	3	84	92.216 5	9.932 4	18.433 2	0.454 9
5	2	2	3	1	75	91.273 5	9.037 7	15.945 4	0.481 1
6	2	3	1	2	24	97.255 0	5.759 3	26.565 1	0
7	3	1	3	2	73	89.192 1	11.347 3	17.189 3	0
8	3	2	1	3	24	97.814 6	7.444 5	18.433 2	0.272 6
9	3	3	2	1	94	95.704 4	3.722 5	21.801 4	0.762 9
k <sub>1</sub>	1.240 7	0.454 9	0.272 6	1.244 0	—	—	—	—	—
k <sub>2</sub>	0.936 0	1.316 5	1.780 6	0.562 8	—	—	—	—	—
k <sub>3</sub>	1.035 5	1.440 8	1.159 0	1.405 4	—	—	—	—	—
R	0.304 7	0.985 9	1.508 0	0.842 6	—	—	—	—	—

表5 方差分析

来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
A	0.016 0	2	0.008 0	0.121 0	>0.05
B	0.192 0	2	0.096 0	1.441 0	>0.05
C	0.383 0	2	0.191 0	2.872 0	>0.05
D(误差)	0.133 0	2	0.067 0	1.000 0	>0.05

由此可知,因素A、B、C均对结果无明显影响(P>0.05);最优工艺为A<sub>1</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>,即干膏粉与稀释剂比例1:1,复合稀释剂比例1:0(只用乳糖),润湿剂体积分数90%。

2.7 验证试验 将最佳成型工艺结果进行验证试验,结果见表6。

表6 验证试验结果(n=3)

试验号	制粒情况 评分/分	成型率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	OD值
2	92	97.417 4	4.935 1	22.023 1	0.759 9
3	93	97.656 3	4.864 4	21.567 4	0.788 9
平均值	93	97.552 8	4.883 0	21.797 3	0.776 6
RSD/%	1.075 3	0.125 7	0.936 5	1.045 4	1.930 5

2.8 吸湿性考察 吸湿率测定结果见表7, 吸湿曲线见图1。再采用 OriginPro 8.5 版软件, 以常用数学模型(表

8)<sup>[13-15]</sup>拟合吸湿率随时间变化的函数关系, 确定吸湿曲线的动力学模型, 结果见表9~10。

表7 颗粒、干膏粉吸湿率测定结果(I)

时间/h	3	6	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
颗粒吸湿率/%	1.734 4	3.090 1	3.967 3	4.266 3	4.605 3	4.764 8	4.824 6	4.844 5	4.844 5	4.844 5	4.864 4	4.864 4
干膏粉吸湿率/%	2.416 5	4.110 6	7.050 3	11.086 2	13.602 4	15.022 4	16.118 6	17.040 4	17.713 0	18.410 6	18.983 6	19.282 5

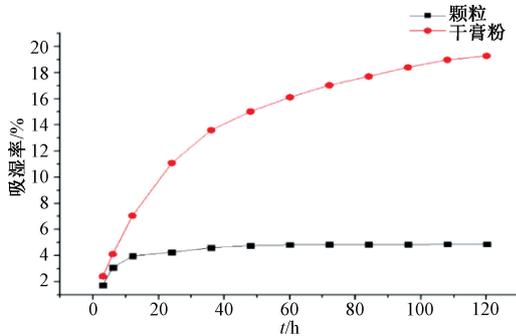


图1 颗粒、干膏粉吸湿曲线

表8 吸湿动力学模型种类

模型	方程
Higuchi 方程	$F = kt^{1/2}$
威布尔分布	$\ln[-\ln(1-F)] = a \ln t + b$
零级过程	$F = F_0 + kt$
一级过程	$F = F^\infty (1 - e^{-kt})$
Logarithmic 模型	$F = a + b \ln t$
二次曲线模型	$F = at^2 + bt + c$
双指数模型	$F = F^\infty - ae^{-k_1 t} - be^{-k_2 t}$

注:  $F$  为吸湿率,  $F_0$  为初始含水率,  $F^\infty$  为平衡吸湿率,  $k_1$  为表面吸湿速率常数,  $k_2$  为扩散速率常数,  $k$  为吸湿速率常数,  $t$  为时间,  $a$ 、 $b$ 、 $c$  为模型参数。

表9 吸湿动力学模型拟合结果

模型	判断指标	干膏粉	颗粒
双指数模型	RSS	0.358 4	0.017 9
	$R^2$	0.999 1	0.998 3
威布尔分布	RSS	0.384 7	0.194 5
	$R^2$	0.999 0	0.981 1
一级过程	RSS	2.156 3	0.255 5
	$R^2$	0.994 4	0.975 1
Logarithmic 模型	RSS	2.968 4	1.227 4
	$R^2$	0.992 3	0.880 5
二次曲线模型	RSS	8.753 4	2.095 7
	$R^2$	0.977 3	0.795 9
Higuchi 方程	RSS	17.415 2	15.524 0
	$R^2$	0.954 8	-0.511 8
零级过程	RSS	58.037 1	4.790 4
	$R^2$	0.849 4	0.533 5

表10 颗粒、干膏粉方程、吸湿速率常数( $k_1$ )

样品	方程	$k_1$
颗粒	$F = 4.88 - 1.61e^{-0.047 0t} - 5.46e^{-0.377 2t}$	0.047 0
干膏粉	$F = 19.75 - 3.72e^{-0.115 9t} - 15.97e^{-0.025 8t}$	0.115 9

由表9可知, 双指数模型拟合度最好, 可用于建立吸湿动力学模型; 由表10可知, 干膏粉  $F^\infty$ 、 $k_1$  均大于颗粒,

即前者吸湿程度、速度均大于后者, 表明乳糖可使颗粒吸湿率降低, 防潮性能提高。

2.9 临界相对湿度测定 将已干燥至恒重的颗粒或干膏粉铺平, 置于已恒重的称重瓶中, 厚度约 2 mm, 平行 3 份, 精密称定质量后置入含 7 种溶液的干燥器中<sup>[13]</sup>, 在 25 ℃ 培养箱中放置 7 d 后取出, 再称定质量, 计算吸湿率, 结果见表 11。

表11 颗粒、干膏粉吸湿率测定结果(II)

溶液	相对湿度/%	吸湿率/%	
		颗粒	干膏粉
54% 硫酸	29.55	0.961 7	3.031 1
48% 硫酸	40.52	1.527 8	6.304 1
44% 硫酸	48.52	1.761 4	8.357 4
NaBr	57.70	2.421 9	13.484 9
NaCl	75.28	4.875 2	22.255 9
KCl	84.26	8.862 0	31.339 8
KNO <sub>3</sub>	92.48	16.822 0	43.104 7

2.9.1 作图法 以表 11 中吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标, 绘制 2 条曲线两端的切线, 横坐标对应于 2 条切线的交点即为临界相对湿度<sup>[14-15]</sup>, 测得颗粒、干膏粉该数值分别约为 78.00%、73.00%, 见图 2~3。

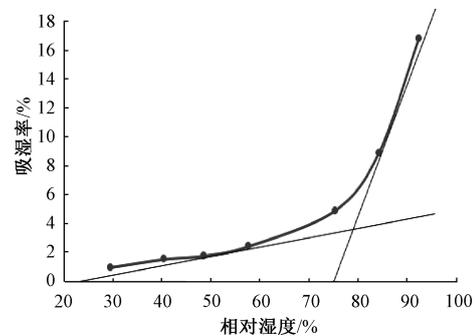


图2 不同相对湿度下颗粒吸湿率

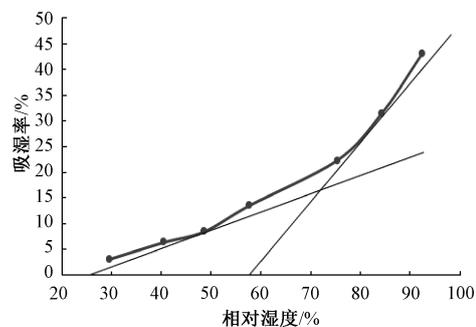


图3 不同相对湿度下干膏粉吸湿率

2.9.2 计算法 分别以吸湿曲线前两点、后两点列出2个线性方程, 颗粒分别为 $Y=0.0516X-0.5632$ 、 $Y=0.9684X-72.733$ , 临界相对湿度为2条直线的横坐标, 即 $X=78.72\%$ ; 干膏粉分别为 $Y=0.2984X-5.7854$ 、 $Y=1.4313X-89.258$ , 临界相对湿度为73.68%。

2.9.3 结果分析 以上2种所得结果相近, 颗粒、干膏粉临界相对湿度均分别约为78%、73%。因此, 为确保颗粒质量, 其制粒、包装、贮存环境相对湿度应控制在78%以下, 而其干膏粉在制备及贮存过程中的环境湿度应控制在73%以下以防止其吸湿, 最终统一确定为73%以下。

### 3 讨论

益心泰干膏粉的吸湿性强, 不适合单独制粒, 需要加一定的稀释剂辅助制粒。本试验选择颗粒剂常用5种稀释剂进行初步筛选, 结果表明, 糊精作为稀释剂时无法增加其抗吸湿性, 制备软材的过程中极易发现吸湿现象, 导致软材难于达到“手握成团, 轻压即散”的要求; 蔗糖作为稀释剂时其抗吸湿性没有明显改善, 制备的软材较硬, 团块较多, 制粒比较困难; 甘露醇抗吸湿性好, 但制粒效果不佳, 软材过于疏松, 可能是甘露醇不易吸附本试验所用的干膏粉, 所以混合后呈现本身的状态; 对比之下乳糖和可溶性淀粉较为适合作为益心泰颗粒的稀释剂, 尤其乳糖极大程度上增加了其抗吸湿性。

目前关于成型工艺文献报道大多采用主观评分法进行综合评价, 此方法直观简单, 但难免偏向主观性, 且一般适合指标取值均越大越好的综合评分计算。本试验中制粒情况评分、成型率、吸湿率与休止角4个评价指标中制粒情况评分与成型率为取值越大越好的指标, 而吸湿率与休止角为取值越小越好的指标, 因此本试验中采用总评归一法计算制粒情况评分、成型率、吸湿率与休止角四个指标的OD值为评价指标, 将这4个指标进行“归一化”处理, 科学准确优选出益心泰颗粒成型工艺的最佳参数。

本研究利用Origin软件对益心泰颗粒和干膏粉两种供试品吸湿率随时间变化规律的函数关系进行数学模型拟合, 根据相关文献报道选择了7种数学模型, 目前大多研究表明, 双指数模型较适用于模拟中药浸膏粉与颗粒剂的吸湿过程, 且双指数模型参数有特定的物理意义。建立吸湿动力学模型, 直观地揭示吸湿规律, 为建立中药制剂防潮技术提供重要理论支持。

### 参考文献:

- [1] 李梅丽, 杨春源, 杨凤琼. 当归补血无糖颗粒成型工艺研究[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1370-1373.
- [2] 邱贞, 樊毅, 聂伟芬, 等. 枸杞叶总黄酮胶囊成型工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(4): 858-862.
- [3] 杨丽, 黄兴国, 路志正, 等. QbD理念的国医大师路志正名方研究: 美颜舒气方提取工艺及颗粒成型工艺优化研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4336-4341.
- [4] 张淑丹, 高建德, 宋萍, 等. 不同药用辅料对枸杞颗粒吸湿性及成型性的影响[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1406-1410.
- [5] 马肖, 要林青, 张瑞堂, 等. 复方当归补血颗粒成型工艺的优化及质量控制[J]. 中成药, 2021, 43(4): 847-852.
- [6] 左文宝, 王荣, 杨建宏, 等. 补青颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1737-1740.
- [7] 杜正彩, 齐彪, 张明哲, 等. 桂枝助眠胶囊成型工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(9): 80-84.
- [8] 戴晶晶. 二黄方颗粒制备工艺、质量标准及药效学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [9] 孙臻, 陈明聪, 汪杰, 等. 参芪妇康颗粒成型工艺研究[J]. 中草药, 2018, 49(16): 3849-3853.
- [10] 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.
- [11] 孙寒, 梁笑, 桂双英. Box-Behnken响应面设计法优化排脓散水提工艺[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(1): 82-86.
- [12] 胡文军, 吴艳萍, 潘卫三, 等. 梔灵复方颗粒的成型工艺优化及其对小鼠自主活动的影响[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 710-714.
- [13] 朱诗竟, 丁青龙, 狄留庆, 等. 不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2833-2840.
- [14] 严云良, 戴晓燕, 吴巧凤, 等. 4种中药颗粒剂吸湿过程的数学模型应用研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2963-2965.
- [15] 韩鹏军, 薛志峰, 张丽娜, 等. 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(4): 326-331.