

抗感冒颗粒的处方筛选

付建武^{1,2*}, 涂瑶生^{1#}, 孙冬梅¹, 张建军¹, 施之琪¹, 谢菲³(1.广东省中医研究所, 广州 510095; 2.广州中医药大学, 广州 510405; 3.广州军区广州总医院, 广州 510010)

中图分类号 R284.2; R283.627 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)15-1371-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.15.10

摘要 目的: 筛选抗感冒颗粒的处方。方法: 以颗粒的成型性、吸湿性和溶解性为评价指标, 筛选稀释剂种类、稀释剂配比以及药物与稀释剂配比; 以颗粒的口感为指标, 确定矫味剂的用量。结果: 筛选的处方以糊精和乳糖混合物(4:6, *m/m*)为稀释剂, 药物与稀释剂比为1:1(*m/m*), 以0.05%甜菊素作为矫味剂, 90%乙醇作为润湿剂制粒, 颗粒休止角为37.98°, 临界相对湿度为77%。结论: 所选处方合理、可行, 制得的颗粒成型性、抗吸湿性和溶解性均较好, 可满足生产需求。

关键词 抗感冒颗粒; 成型工艺; 溶解性; 吸湿性

Study on Prescription Screening of Anti-cold Granules

FU Jian-wu^{1,2}, TU Yao-sheng¹, SUN Dong-mei¹, ZHANG Jian-jun¹, SHI Zhi-qi¹, XIE Fei³(1. Guangdong Province Institute of TCM, Guangzhou 510095, China; 2. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405, China; 3. Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen the prescription of anti-cold granules. METHODS: Using formation, hygroscopicity and solubility as index, the kind and ratio of diluent, and ratio of material to diluent was studied. Using taste as index, the amount of flavoring agent was investigated. RESULTS: The optimum formation process was as follows: dextrin mixed with lactose (4:6, *m/m*) as diluent; ratio of material to diluent 1:1(*m/m*); 0.05% steviosin as flavoring agent, 90% ethanol as the wetting agent, the angle of repose 37.98°, critical relative moisture of 77%. CONCLUSION: The prescription is feasible and practical, and prepared granule has the good formation, hygroscopicity and solubility. It could be applied for industrial production.

KEY WORDS Anti-cold granule; Formation process; Solubility; Hygroscopicity

抗感冒颗粒是由鱼腥草、辛夷、黄芩等5味药材组成的复方制剂, 具有清热解毒、清肺解表的功效, 用于治疗风热感冒、病毒和细菌引起的流感、上呼吸道感染、支气管炎和肺炎等疾病, 疗效确切。本处方原为煎剂, 但煎剂存在久置易发霉变质、不便于患者携带和贮藏、服用剂量大等缺点, 故将其制成颗粒剂。颗粒剂具有方便、稳定、口感较好的特点, 同时也可保持煎剂吸收快、显效迅速等优点。本试验考察不同的辅料对抗感冒颗粒成型性、吸湿性和溶解性的影响, 采用综合评分方法筛选出制备颗粒的较佳处方。

1 材料

1.1 仪器

LXJ-II B型低速大容量多管离心机(上海安亭科学仪器厂); DHG-9070A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏试验设备有限公司); XS205 DualRange 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); JL-A3粉体综合测试仪(成都精新粉体测试设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

浸膏粉(广东省中医研究所自制, 批号: 20120417); 微晶纤维素、糊精(曲阜市药用辅料有限公司); 淀粉、糖粉、麦芽糊

精(山东聊城安信药用辅料有限公司); 乳糖(上海申美医药开发科技有限公司); 甘露醇(山东洁晶集团有限公司); 无水乙醇(广州化学试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 稀释剂种类的筛选

根据参考文献^[1-2]和预试验, 选择糊精、淀粉、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、糖粉和麦芽糊精作为稀释剂, 以颗粒的成型性、溶解性和吸湿性为指标^[3]优选稀释剂种类。

2.1.1 混合粉末的制备 分别称取浸膏粉及各稀释剂适量, 按配伍方案(见表1)分别混匀, 过80目筛, 50℃下烘干2h, 得各混合粉末。

表1 不同稀释剂与浸膏粉的配伍方案(%)

Tab 1 Compatibility of different diluent to powdered extract (%)

处方组成	处方号							
	1	2	3	4	5	6	7	8
药物	浸膏粉	100	50	50	50	50	50	50
辅料	糊精		50					
	淀粉			50				
	微晶纤维素				50			
	乳糖					50		
	甘露醇						50	
	糖粉							50
麦芽糊精								50

* 博士研究生。研究方向: 中药新制剂、新剂型。电话: 020-83501292。E-mail: fujian132@foxmail.com

通信作者: 研究员, 博士研究生导师。研究方向: 中药制剂。电话: 020-83482683。E-mail: tuyao@21cn.com

2.1.2 颗粒的制备 取上述各混合粉末适量,过40目筛,混合均匀,喷入90%乙醇,制软材,过14目筛制成湿颗粒,置烘箱中,50℃、3h烘至干燥,即得。

2.1.3 成型性考察 称取各处方颗粒适量,过10目筛,再过65目筛,收集能通过10目筛不能通过65目筛的颗粒,称质量。按下式计算颗粒成型率:成型率=过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量×100%,并观察颗粒外观性状,结果见表2。

表2 各处方下颗粒成型性、溶解性和吸湿性考察结果

Tab 2 Investigation of formation, hygroscopicity and solubility of granules in different prescriptions

处方号	成型率, %	吸湿率, %	溶解率, %	颗粒外观	硬度	结块
1	74.52	14.29	75.99	不均匀,粒径差异较大	适中	无
2	91.48	7.46	83.63	均匀	适中	无
3	88.85	8.07	30.29	均匀	适中	无
4	80.88	8.67	39.88	稍均匀	适中	无
5	83.11	7.14	86.39	均匀	适中	无
6	79.87	7.44	85.23	均匀	手捏即碎	无
7	89.81	11.86	85.49	均匀	适中	无
8	82.37	10.12	87.97	不均匀	手捏即碎	无

2.1.4 溶解性考察^[4] 称取各处方颗粒约1g,置已干燥至恒质量的离心管中,加入热水(70~80℃)20ml,搅拌振荡5min后以3000r/min离心15min,弃上清液,将残渣于80℃烘干至恒质量,精密称定。按下式计算溶解率:溶解率=(颗粒总质量-未溶解颗粒质量)/颗粒总质量×100%,结果见表2。

2.1.5 吸湿性考察 将各处方颗粒干燥后,置已恒质量的称量瓶底部,厚度约2mm,准确称质量后置于NaCl过饱和溶液的干燥器内(相对湿度75.28%),于25℃恒温培养箱中保持72h后称质量。按下式计算吸湿率:吸湿率=(吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量)/吸湿前颗粒质量×100%,并观察颗粒外观性状,结果见表2。

2.1.6 综合评分 对上述各处方颗粒的成型性、溶解性和吸湿性进行综合评分:综合评分=(成型率/成型率_{max})×25+(溶解率/溶解率_{max})×30+(吸湿率_{min}/吸湿率)×45。结果,由浸膏粉直接制得的颗粒成型性和吸湿性均最差,颗粒易结块,因而综合评分最低,而采用糊精和乳糖为稀释剂制备的颗粒,综合评分相对较高。各处方颗粒的综合评分见表3。

表3 各处方颗粒的综合评分

Tab 3 Comprehensive score of granules in different prescriptions

处方号	成型性评分	溶解性评分	吸湿性评分	综合评分
1	20.37	25.91	22.48	68.75
2	25.00	28.52	43.07	96.59
3	24.28	10.33	39.81	74.43
4	22.10	13.60	37.06	72.76
5	22.71	29.46	45.00	97.17
6	21.83	29.07	43.19	94.09
7	24.54	29.17	27.09	80.79
8	22.51	30.00	31.75	84.27

2.2 稀释剂配比的筛选^[5]

根据“2.1”项下试验结果,糊精具有较好的成型性,乳糖具有较强的抗湿性,故将两者结合作为混合稀释剂。固定药物与稀释剂比为1:1(m/m),对糊精和乳糖的配比进行筛选。取浸膏粉适量,按筛选方案加入不同比例的糊精和乳糖,混匀,照“2.1.3~2.1.6”项下方法测定颗粒的成型性、吸湿性和溶解

性以及综合评分,并以此为指标筛选稀释剂配比。稀释剂配比筛选方案见表4;各处方下颗粒成型性、溶解性和吸湿性考察结果见表5;各处方下颗粒综合评分见表6。

表4 稀释剂配比筛选方案(%)

Tab 4 Proportion of diluent(%)

处方组成	处方						
	1	2	3	4	5	6	7
药物	浸膏粉	50	50	50	50	50	50
辅料	糊精	100	80	60	50	40	20
	乳糖	0	20	40	50	60	80

表5 各处方下颗粒成型性、溶解性和吸湿性考察结果

Tab 5 Investigation of formation, hygroscopicity and solubility of granules in different prescription

处方号	成型率, %	吸湿率, %	溶解率, %	颗粒外观	硬度	结块
1	90.58	7.99	83.17	均匀	适中	无
2	84.27	7.84	86.02	均匀	适中	无
3	85.37	8.95	86.00	均匀	适中	无
4	82.31	8.34	85.72	均匀	适中	无
5	85.55	7.89	86.96	均匀	适中	无
6	80.53	8.01	86.28	均匀	适中	无
7	83.63	7.34	86.02	均匀	适中	无

表6 各处方下颗粒的综合评分

Tab 6 Comprehensive score of granules in different prescription

处方号	成型性	溶解性	吸湿性	综合评分
1	25.00	28.69	41.34	5.03
2	23.26	29.68	42.13	95.07
3	23.56	29.67	36.91	90.14
4	22.72	29.57	39.60	91.89
5	23.61	30.00	41.86	95.47
6	22.23	29.77	41.24	93.24
7	23.08	29.68	45.00	97.77

综合考虑表4~表6结果,由于单用乳糖成本较高,并且流动性较差,故选择综合评分为95.47、处方号为5的处方配比,即糊精占40%,乳糖占60%。

2.3 药物与稀释剂配比的筛选^[6]

根据稀释剂配比的筛选结果,以糊精-乳糖(4:6,m/m)为稀释剂,对药物与稀释剂配比进行筛选。称取浸膏粉适量,按筛选方案加入不同比例的浸膏粉和辅料,混匀,照“2.1.3~2.1.6”项下方法测定颗粒的成型性、吸湿性和溶解性以及综合评分,并以此为指标筛选药物与稀释剂配比。药物与稀释剂配比筛选方案见表7;不同处方下颗粒成型性、溶解性和吸湿性结果见表8;不同处方下颗粒的综合评分见表9。

表7 药物与稀释剂配比筛选方案(m/m)

Tab 7 Selection of material-excipients ratio(m/m)

处方组成	处方					
	1	2	3	4	5	6
糊精+乳糖	1	1	1	1	1	2
浸膏粉	5	4	3	2	1	1

由表7~表9可知,不同配比对颗粒溶解性和吸湿性的影响较大。随着稀释剂比例的增加,制得的颗粒吸湿性逐渐降低,颗粒的溶解性也逐渐提高。药物与稀释剂配比对成型率影响不明显,但是当稀释剂用量超过50%之后,成型率有所下降。综合考虑,以处方号5、6的配比为较佳,但考虑到尽量降

表8 不同处方下颗粒成型性、溶解性和吸湿性结果

Tab 8 The formation, hygroscopicity and solubility of granules in different prescription

处方号	成型率, %	吸湿率, %	溶解率, %	颗粒外观	硬度	结块
1	84.22	14.09	79.56	均匀	适中	无
2	83.13	12.32	77.96	均匀	适中	无
3	84.68	12.21	81.64	均匀	适中	无
4	86.80	10.87	78.84	均匀	适中	无
5	85.55	7.89	86.96	均匀	适中	无
6	82.47	7.35	83.13	均匀	适中	无

表9 不同处方下颗粒的综合评分

Tab 9 Comprehensive score of granules in different prescription

处方号	成型性评分	溶解性评分	吸湿性评分	综合评分
1	24.26	27.45	23.47	75.17
2	23.94	26.90	26.85	77.70
3	24.39	28.16	27.09	79.64
4	25.00	27.20	30.43	82.63
5	24.64	30.00	41.92	96.56
6	23.75	28.68	45.00	97.43

低稀释剂用量和提高成型率,故选择5号处方,即药物与稀释剂配比为1:1(m/m)。

2.4 矫味剂种类和用量的考察

2.4.1 矫味剂种类的考察 因处方中鱼腥草和辛夷辛辣,黄芩苦味较重,所得提取物也具有一定的苦味,故需要加入矫味剂进行矫正。颗粒剂常用的矫味剂有糖粉、甜菊素、阿司帕坦和甜蜜素。糖粉和甜蜜素甜度较低,但使用量较大,故选择天然甜味剂甜菊素和合成甜味剂阿司帕坦为矫味剂进行考察。通过加入并对比甜菊素和阿司帕坦颗粒的口感,发现两者差异较小,故选择成本较低、天然的甜味剂甜菊素为矫味剂。

2.4.2 矫味剂用量的考察 根据通常甜菊素使用量的范围,考察用量分别为0.03%、0.05%和0.07%的甜菊素对颗粒口感的影响。结果,当甜菊素用量为0.05%时,口感稍甜,微苦,有香味,能够接受,故选择1g提取物中加入0.01g甜菊素制成颗粒。甜菊素不同用量的考察结果见表10。

表10 甜菊素不同用量的考察结果

Tab 10 Different amount of steviosin

甜菊素用量, %	口感
0.03	稍苦,有香味,不易接受
0.05	稍甜,微苦,有香味,能够接受
0.07	味甜,微苦,有香味,能够接受

2.5 休止角的测定

试验中采用测定休止角的方法来考察颗粒的流动性,用粉体综合测试仪测定。结果,颗粒休止角均 $<40^\circ$,表明颗粒流动性较好。休止角的测定结果见表11。

表11 休止角的测定结果

Tab 11 Determination of the angle of repose

测定项目	1	2	3	\bar{x}
休止角, $^\circ$	39.06	36.61	38.26	37.98

2.6 临界相对湿度的测定

将颗粒干燥至恒质量后,在已恒质量的称量瓶底部放入厚度约2mm的颗粒,准确称量后分别置于盛有9种不同盐过饱和溶液的干燥器内,于25℃恒温培养箱中保持72h后称质

量,计算吸湿率。并以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标,绘制相对湿度曲线。临界相对湿度和吸湿率的测定结果见表12;抗感冒颗粒的相对湿度曲线见图1。

表12 临界相对湿度和吸湿率的测定结果

Tab 12 Results of critical relative moisture and moisture absorption rate

试验号	临界相对湿度, %	吸湿率, %	试验号	临界相对湿度, %	吸湿率, %
1	32.78	0.34	6	75.29	7.65
2	43.16	0.57	7	79.89	10.71
3	54.38	1.75	8	84.34	18.05
4	57.57	2.43	9	93.58	35.67
5	68.86	6.14			

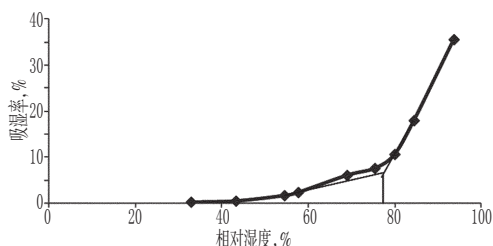


图1 抗感冒颗粒的相对湿度曲线

Fig 1 Relative moisture curves of Anti-cold granules

由表12和图1可知,颗粒的临界相对湿度为77%,故在生产时,车间环境的相对湿度应控制在77%以下,同时对包装材料 and 贮藏条件亦提出了相应的要求。

3 讨论

微晶纤维素作为稀释剂,可以明显改善颗粒的吸湿性,但其水溶性较差,在溶解性测定时发现大量的微晶纤维素沉积在离心管底部,糊精可以明显提高颗粒的成型性,而乳糖具有较高的抗吸湿性,故选糊精和乳糖作为混合稀释剂,以发挥其各自优势,提高颗粒质量。

笔者对润湿剂也进行了考察,发现以95%乙醇作为润湿剂,需较大用量才可保持制粒时膏粉的黏性,且烘干后颗粒粉末较多,成型率较低;以85%乙醇制颗粒,由于含水量较高,膏粉黏性大,易出现软化结块,颗粒硬度亦较大,故最终选择90%乙醇制颗粒,制得的颗粒颜色较浅,且易干燥。

本试验通过测定成品颗粒的休止角和临界相对湿度考察颗粒的流动性和吸湿性,结果表明其流动性和抗吸湿性均较好,符合颗粒剂的质量要求,可为其工业化大生产提供依据和参考。

参考文献

- [1] 蔡伟庆.中药颗粒剂辅料的研究进展[J].黑龙江医药,2008,21(3):88.
- [2] 刘莉,杨丽红.中药颗粒剂辅料的现状调查[J].黑龙江医药,2011,24(2):246.
- [3] 张茂慧,赵军,李献林,等.乳痛宁颗粒成型工艺研究[J].中国药房,2010,21(31):2914.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录6.
- [5] 孙兆荣,武武明,刘逢芹,等.正交试验优选通颗粒成型工艺[J].中国药房,2009,20(12):907.

(收稿日期:2012-06-18 修回日期:2012-11-07)