

复方降脂保肝速溶颗粒的成型工艺研究[△]

杨辛欣*, 贾艾玲, 杨波, 邱智东[#](长春中医药大学药学院, 长春 130117)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4411-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.27

摘要 目的:优化复方降脂保肝速溶颗粒的成型工艺。方法:分别以吸湿率、成型率、溶化率、崩解时限为考察指标,采用多指标综合评分的方法,通过单因素考察和正交试验分别对稀释剂、崩解剂、增溶剂的种类和用量进行优化。结果:优化的成型工艺为干膏粉与稀释剂乳糖的配比为2:3,增溶剂十二烷基硫酸钠用量为2%,崩解剂交联羧甲基纤维素钠用量为1%。验证试验结果显示,优化后所制颗粒溶化率为97.3%,成型率为89.2%,崩解时限为36 s,吸湿率为10.3%,颗粒休止角为33.3°,有效成分水飞蓟宾含量为1.03 mg/g(RSD≤3.60%, n=3)。结论:该成型工艺合理、可行、稳定,可为该制剂的生产提供科学依据。

关键词 复方降脂保肝速溶颗粒;成型工艺;正交试验;吸湿率;成型率;溶化率;崩解时限

Study on Molding Technology of Compound Jiangzhi Baogan Fast-dissolved Granules

YANG Xinxin, JIA Ailing, YANG Bo, QIU Zhidong (School of Pharmacy, Changchun University of TCM, Changchun 130117, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the molding technology of Compound jiangzhi baogan fast-dissolved granules. METHODS: Using hygroscopicity, formability, solubility and disintegration time as index, with multiple index comprehensive score, single factor test and orthogonal test were used to optimize the type and amount of diluents, disintegrating agent and solubilizer. RESULTS: The optimal molding technology as follows as the ratio of dry extract powder and lactose (diluents) was 2:3; the amount of sodium dodecyl sulfate (solubilizer) was 2%; the amount of croscarmellose sodium (disintegrating agent) was 1%. The verification experiments indicated solubility and formability of granules prepared by optimal technology was 97.3% and 89.2%; disintegration time was 36 seconds; hygroscopicity was 10.3%; angle of repose was 33.3°; the content of active ingredient silybin was 1.03 mg/g (RSD≤3.60%, n=3). CONCLUSIONS: This molding technology is reasonable, feasible and stable, and can provide scientific evidence for the production of the preparation.

KEYWORDS Compound jiangzhi baogan fast-dissolved granules; Molding technology; Orthogonal experiment; Hygroscopicity; Formability; Solubility; Disintegration time

复方降脂保肝速溶颗粒(JFG)源于长春中医药大学附属医院临床使用多年的经验方,由君药水飞蓟、臣药人参等多味中药组成,具有清肝热、益气养肝、降血脂等作用。根据该处方药物性质,本课题组分别采用了水提和醇提的提取工艺,由于提取物组成较为复杂,含有溶解性较差的皂苷类等成分,采用传统的颗粒剂组方如浸膏加稀释剂制备的颗粒,其溶化性等检查达不到2015年版《中国药典》的质量要求——颗粒剂溶化性检查样品结果应为全部溶化或轻微混浊^[1]。为改善该制剂的溶化性,提高颗粒的崩解速度,使药物发挥更好的疗效,本研究在已确定的最优提取工艺基础上,对JFG的成型工艺进行优化,在颗粒剂的配方中尝试添加崩解剂和增溶剂,探索适合溶化性相对较差的中药复方颗粒剂的成型工艺。

1 材料

1.1 仪器

Agilent1260 高效液相色谱仪(美国Agilent公司);150B 摇摆式高速中药粉粹机(浙江温州瑞安市永历制药机械厂);PT100 电子天平(江苏常熟意欧仪器仪表有限公司);DHG-9240A 电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);SF-150 自动塑料薄膜封口机(上海阿凡佬机械有限公司);低

速离心机(常州国华电器有限公司);药筛(上海科华工程公司,一号、五号、六号筛)。

1.2 药品与试剂

JFG提取物的干膏粉(本课题组实验室自制,有效成分水飞蓟宾含量:2.93 mg/g,过六号筛);乳糖(上海华茂药业有限公司);交联聚维酮(PPVP)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)、十二烷基硫酸钠(SDS)、可溶性淀粉均来源于安徽山河药用辅料股份有限公司;麦芽糊精(山东西王药业有限公司);聚山梨酯80(四川金山制药有限公司);水飞蓟宾对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110856-200604,供含量测定用);甲醇为色谱纯,水为娃哈哈纯净水,其余试剂均为分析纯;辅料及乙醇均为药用级。

2 方法与结果

通过查阅文献[2-7]及预试验结果,根据影响中药颗粒剂质量因素的多源性,分别以吸湿率、成型率、溶化率、崩解时限为考察指标^[8-10],采用多指标综合评分的方法,通过单因素与正交试验分别对辅料种类及辅料用量进行筛选。

2.1 单因素试验筛选辅料种类

为提高JFG的成型性及溶化性,采用单因素试验,先对颗粒剂传统辅料稀释剂的种类进行优选,再根据处方药物的组成特点,考察添加崩解剂及增溶剂后对该制剂的影响。试验中的原处方为干膏粉与乳糖按1:1配比。

2.1.1 考察指标的确定及测定方法 首先确定各考察指标为溶化率、成型率、崩解时限和吸湿率,各指标在综合评分中的

△ 基金项目:吉林省科技发展计划项目(No.20140309002YY)

* 讲师,硕士。研究方向:药剂学。电话:0431-86172204。E-mail: xinxin_yang1980@126.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药剂学。电话: 0431-86172405。E-mail: qzdczy@163.com

权重分别为40%、30%、20%、10%。综合指标总分=(40×样品溶化率/各组样品最大溶化率)+(30×样品成型率/各组样品最大成型率)+(20×各组样品最小崩解时限)/样品崩解时限+(10×各组样品最小吸湿率)/样品吸湿率^[9]。

(1)颗粒溶化率测定方法^[9]:精密称定合格样品颗粒0.5 g,置于干燥至恒质量的10 ml离心管(最小刻度0.1 ml)中,精密加入沸水10 ml,搅拌振荡5 min,3 000 r/min离心(离心半径为6 cm)20 min,弃去上清液,残渣80℃烘干至恒质量。精密称定恒质量后的残渣质量,溶化颗粒质量=总颗粒质量-残渣质量,计算溶化率(溶化颗粒质量/总颗粒质量×100%)。平行试验3份,计算平均值。

(2)颗粒成型率测定方法:样品依次通过一号筛与五号筛,合格颗粒为能通过一号筛但不能通过五号筛的样品,计算成型率(过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量×100%)。平行试验3份,计算平均值。

(3)崩解时限的测定^[9]:精密称取合格颗粒0.5 g,共6份,分别倒入崩解仪的吊篮中(筛网孔径为0.425 mm;测定前先用滤纸擦干),37℃测定6管中颗粒全部通过筛网时的时间。平行试验3次,计算平均值。

(4)吸湿率的测定^[9]:取一定量样品,置于30℃烘箱中恒质量48 h。在已恒质量的称量瓶中放入厚约2 mm的样品,精密称质量后置于装有氯化钠饱和溶液的玻璃干燥器内(称量瓶盖打开),干燥器内的相对湿度为75%。48 h后精密称量,计算吸湿率[(吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量)/吸湿前颗粒质量×100%]。平行试验3份,计算平均值。

2.1.2 稀释剂的种类筛选 称取干膏粉200 g,共3份,分别与200 g的稀释剂乳糖、麦芽糊精、可溶性淀粉按1:1配比混合均匀,85%乙醇制粒,颗粒于50℃干燥、整粒后测定各指标,试验结果见表1。

表1 稀释剂种类筛选结果

Tab 1 Screening result of type of diluents

稀释剂	溶化率		成型率		崩解时限		吸湿率		总分
	测定结果,%	得分	测定结果,%	得分	测定结果,s	得分	测定结果,%	得分	
乳糖	92.2	40.0	81.4	28	45	20.0	10.5	10.0	98.0
麦芽糊精	89.1	38.7	72.5	25	51	19.1	10.7	9.8	91.1
可溶性淀粉	83.7	35.5	87.1	30	62	16.2	14.1	7.4	88.3

表1结果表明,以乳糖作为稀释剂制备的颗粒综合评分优于其他2种稀释剂,故选择乳糖为JFG的稀释剂。

2.1.3 崩解剂的种类筛选 在稀释剂种类考察的基础上,分别称取干膏粉与稀释剂乳糖各200 g,按1:1配比混合均匀,共取2份,再分别与8 g的崩解剂PPVP、CCNa混合均匀,85%乙醇制粒,颗粒于50℃干燥、整粒后测定各指标,试验结果见表2。

表2 崩解剂种类筛选结果

Tab 2 Screening result of type of disintegrating agents

崩解剂	溶化率		成型率		崩解时限		吸湿率		总分
	测定结果,%	得分	测定结果,%	得分	测定结果,s	得分	测定结果,%	得分	
未加(原处方)	92.2	40.0	81.4	27.9	45	16.7	10.5	10	94.9
PPVP	87.5	37.6	80.5	27.7	40	18.4	12.5	8.4	93.1
CCNa	89.2	38.3	87.1	30.0	38	20.0	11.1	8.1	98.2

表2结果表明,CCNa较PPVP更适合作为JFG的崩解剂。虽然在处方中添加CCNa为崩解剂有利于颗粒的成型,且缩短了颗粒的崩解时限,但崩解剂具有吸湿性并可影响颗粒的溶化性,因此,还应考察CCNa的用量。

2.1.4 增溶剂的种类筛选 为进一步提高该颗粒的溶化性,对添加增溶剂后的影响进行了考察。分别称取干膏粉与乳糖

各200 g,按1:1配比混合均匀,共取2份,再分别与4 g增溶剂SDS及聚山梨酯80混合均匀,85%乙醇制粒,颗粒于50℃干燥、整粒后测定各指标,试验结果见表3。

表3 增溶剂种类筛选结果

Tab 3 Screening result of type of solubilizers

增溶剂	溶化率		成型率		崩解时限		吸湿率		总分
	测定结果,%	得分	测定结果,%	得分	测定结果,s	得分	测定结果,%	得分	
未加(原处方)	92.2	39.0	81.4	27.9	45	16.7	10.5	10.0	97.1
SDS	94.5	40.0	81.8	27.7	42	18.4	10.8	9.5	99.2
聚山梨酯80	92.6	39.2	77.1	30.0	41	15.8	11.0	9.2	97.0

表3结果表明,从总分来看,SDS对本制剂的增溶作用优于聚山梨酯80,其加入后提高了制剂的溶化率,故选用SDS为本制剂的增溶剂。

2.2 正交试验筛选辅料用量

根据单因素优选出的辅料种类,对干膏粉-乳糖比例(A, g/g)及辅料CCNa(B, g)、SDS的用量(C, g),采用L₉(3⁴)正交试验进行筛选。因所选辅料的抗湿性能均较好,故吸湿率不再作为正交试验的考察指标。分别以溶化率、成型率、崩解时限为考察指标,各指标权重分别为40%、30%、30%,综合指标总分=(40×样品溶化率/各组样品最大溶化率)+(30×样品成型率/各组样品最大成型率)+(30×各组样品最小崩解时限/样品崩解时限)。因素与水平见表4,试验设计与结果见表5,方差分析结果见表6。

表4 因素与水平

Tab 4 Factors and levels

水平	因素		
	A, g/g	B, g	C, g
1	300:200	5	2.5
2	250:250	10	5
3	200:300	15	10

表5 试验设计与结果

Tab 5 Experimental design and results

试验号	因素				指标					综合评分	
	A	B	C	D (空白)	溶化率		成型率		崩解时限		
					测定结果,%	得分	测定结果,%	得分	测定结果,s		得分
1	1	1	1	1	82.2	33.7	71.3	22.9	53	18.1	74.7
2	1	2	2	2	85.4	35.0	75.2	24.2	45	21.3	80.5
3	1	3	3	3	88.1	36.1	80.3	25.8	42	22.9	84.8
4	2	1	2	3	93.4	38.3	83.6	26.9	38	25.3	90.4
5	2	2	3	1	95.6	39.2	86.9	27.9	35	27.4	94.6
6	2	3	1	2	87.4	35.9	87.5	28.1	34	28.2	92.2
7	3	1	3	2	97.5	40.0	89.5	28.7	36	26.7	95.4
8	3	2	1	3	90.5	37.1	90.2	29.0	35	27.4	93.5
9	3	3	2	1	89.0	36.5	93.4	30.0	32	30.0	96.5
K ₁	240.1	260.6	260.5	265.8							
K ₂	277.2	268.6	267.5	268.1							
K ₃	285.5	273.5	274.8	268.8							
R	15.1	4.3	4.8	1.0							

表6 方差分析结果

Tab 6 Results of variance analysis

方差来源	偏均差平方和	自由度	F	P
A	389.9	2	243.0	<0.01
B	28.4	2	17.7	>0.05
C	34.1	2	21.3	<0.05
D(误差)	1.6	2	1.00	

注:F_{0.05}(2,2)=19.00;F_{0.01}(2,2)=99.00

Note:F_{0.05}(2,2)=19.00;F_{0.01}(2,2)=99.00

由表6可知,各因素对试验结果影响大小依次为A>C>B。A因素对结果具有显著性影响,通过直观分析结果选择A₃水平;B因素对结果无显著性影响,为降低生产成本,选择CCNa用量最小的B₁水平;C因素对结果具有显著性影响,通过直观分析结果选择C₃水平。故确定最优工艺为A₃B₁C₃,即称取过六号筛的干膏粉200g与乳糖300g,按2:3配比混合均匀,再加入5g CCNa及10g SDS,混合均匀,85%乙醇制粒,颗粒于50℃干燥、整粒,即得。

对优化工艺进行验证试验,并增加休止角为考察指标,结果见表7。

表7 验证试验结果

Tab 7 Results of verification experiments

项目	溶化率,%	成型率,%	崩解时限,s	吸湿率,%	休止角,°
原处方	92.2	81.4	45	10.5	34.2
最优处方					
1(A ₃ B ₁ C ₃)	98.1	88.1	36	10.3	32.1
2(A ₃ B ₁ C ₃)	97.6	87.9	36	10.1	33.3
3(A ₃ B ₁ C ₃)	96.1	91.6	37	10.5	34.5
3次验证试验均值	97.3	89.2	36	10.3	33.3
3次验证试验RSD,%	1.07	2.33	1.59	1.94	3.60

由表7结果可知,最优工艺条件稳定、重现性好,且由最优工艺制备的颗粒各项指标均优于未加辅料时制备的原处方颗粒。故确定的最优工艺为干膏粉-乳糖配比为2:3,SDS用量为干膏粉-乳糖用量的2%,CCNa用量为干膏粉-乳糖用量的1%。

按2015年版《中国药典》颗粒剂的制剂检查项^[1]对样品进行了外观、粒度、水分、溶化性等检查,结果均符合要求。为保证制剂质量,对制剂中主药水飞蓟有效成分水飞蓟宾采用高效液相色谱法进行了含量测定。结果3组样品中水飞蓟宾含量平均值为1.03 mg/g(RSD=2.91%,n=3),表明按最优工艺制备的JFG中有效成分水飞蓟宾含量稳定,工艺重现性好,并达到制剂设计时水飞蓟宾含量不低于0.8 mg/g的要求。

3 讨论

颗粒剂是中药复方中应用较为广泛的剂型,具有服用、携带方便,起效迅速等优点,但由于中药成分复杂,提取物中往往存在很多难溶性成分,这就造成了很多颗粒剂在研发的过程中存在溶化性检查不符合要求的质量问题。而2015年版《中国药典》对于中药颗粒剂的溶化性的相关规定是应全部溶化或轻微混浊,但不得有异物^[1]。由于没有具体的量化指标,这也造成了颗粒剂的溶化性缺乏统一的评定标准的问题。本研究采用测定溶化率的方法对颗粒剂的溶化性进行量化的评定,结果表明该方法准确性高,重现性好,保证了溶化率测定的科学性。

在溶化率的测定中,为保证测定结果的科学性,笔者分别对离心转速和离心时间进行了考察。当离心转速分别为2 000 r/min时,药物不能完全沉降;3 000 r/min时溶化率测定结果重现性好,RSD为0.87%(n=3),不溶物充分沉降;而4 000 r/min时由于转速过高,溶化率测定结果重现性差,RSD为3.45%

(n=3),故选择离心转速为3 000 r/min。在考察离心时间时,分别考察了不同离心时间(10、15、20、25 min)的结果,发现随着离心时间延长沉降物的质量也随之增加;离心时间为20 min时,沉降物的质量基本趋于平衡,故选择离心时间为20 min。

本制剂处方药物组成复杂,提取物中含有溶解性相对较差的皂苷类等成分,并含有吸湿性较强的多糖类成分,这就造成了按传统的颗粒剂制备工艺制备的样品达不到2015年版《中国药典》颗粒剂质量检查的要求,特别是样品在溶化性检查时明显出现浑浊现象。为解决该颗粒剂存在的质量问题,本试验不但对颗粒剂的稀释剂进行了考察,还考察了崩解剂及增溶剂对该制剂的影响。根据影响中药颗粒剂质量因素的多元性,采用多指标综合评分,通过单因素试验与正交试验相结合的方法分别对辅料的种类和用量进行优化。最终优选出成型率、溶化率高并且具有抗湿性能的乳糖作为稀释剂,口服的表面活性剂SDS作为增溶剂,CCNa作为崩解剂。最终按正交试验优化工艺制备的JFG在溶化性检查时溶液无浑浊现象,溶化率为97.3%,成型率为89.2%,崩解时限为36 s,吸湿率为10.3%,休止角为33.3°。结果表明,该制剂具有成型率高、溶化性好、崩解速度快、抗湿性强的特点,解决了以往在中药颗粒剂制备过程中存在的溶化性差、崩解速度慢、容易吸湿的共性问题。同时,本试验也为其他难溶性中药颗粒剂的制备工艺研究提供了参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社,2015:制剂通则0104.
- [2] 魏莉,姜文雅,陈挺. 辅料对丹参颗粒剂的影响[J]. 时珍国医国药,2009,20(2):411.
- [3] 陈卫卫,何炜玲,冯看,等. 星点设计-效应面法优选抗炎退热颗粒剂的成型工艺[J]. 中成药,2011,33(9):1 610.
- [4] 王宏顺,熊学敏. 中药颗粒剂辅料筛选的研究[J]. 江西中医药,2010,41(7):65.
- [5] 朱小勇,徐冬英,陈卫卫. 正交实验优选消痰颗粒剂的成型工艺[J]. 时珍国医国药,2009,20(1):111.
- [6] 宋娟娜,孙文基,王荣,等. 清口颗粒无糖型颗粒成型工艺的研究[J]. 第四军医大学学报,2008,29(14):1 334.
- [7] 刘丽娜,郑林,何迅,等. 莲菊感冒胶囊制备工艺研究[J]. 中国药房,2012,23(31):2 905.
- [8] 王佩,刘晓昱,徐红. 复方芪苓无糖颗粒剂成型工艺的研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(2):354.
- [9] 杨翠平,王秀丽. 参术健脾颗粒成型辅料筛选研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(9):143.
- [10] 李雪峰,李云霄,徐振秋,等. 响应面法优化芪白平肺颗粒干法制粒工艺[J]. 中国中药杂志,2015,40(15):2 975.

(收稿日期:2016-01-21 修回日期:2016-03-10)

(编辑:刘萍)