

- [8] WEITKUNAT K, STUHLNANN C, POSTEL A, et al. Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6109-6112.
- [9] YONAMINE CY, PINHEIRO-MACHADO E, MICHALANI ML, et al. Resveratrol improves glycemic control in type 2 diabetic obese mice by regulating glucose transporter expression in skeletal muscle and liver[J]. *Molecules*, 2017, 22(7): 1180-1192.
- [10] 于秋红, 李苑禾, 宗尧, 等. 菊芋源菊粉对肥胖小鼠缓解作用的研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(1): 141-146+151.
- [11] WILSON B, WHELAN K. Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32 Suppl 1: 64-68.
- [12] DUVAL C, TEIXEIRA-CLERC F, LEBLANC AF, et al. Chronic exposure to low doses of dioxin promotes liver fibrosis development in the C57BL/6J diet-induced obesity mouse model[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(3): 428-436.
- [13] OUCHFON M, EID H M, MUSALLAM L, et al. Labrador tea (*Rhododendron groenlandicum*) attenuates insulin resistance in a diet-induced obesity mouse model[J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(3): 941-954.
- [14] CHOI YH, BAE JK, CHAE HS, et al. α -Mangostin regulates hepatic steatosis and obesity through sirt1-ampk and ppar γ pathways in high-fat diet-induced obese mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(38): 8399-8406.
- [15] YU Y, MENDOZA TM, RIBNICKY DM, et al. An extract of russian tarragon prevents obesity-related ectopic lipid accumulation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(8): e1700856. DOI: 10.1002/mnfr.201700856.
- [16] PARSÉUS A, SOMMER N, SOMMER F, et al. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 429-437.
- [17] LI X, LI C. Analysis of changes in intestinal flora and intravascular inflammation and coronary heart disease in obese patients[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5): 4538-4542.
- [18] VANDEPUTTE D, FALONY G, VIEIRA-SILVA S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota[J]. *Gut*, 2017, 66(11): 1968-1974.
- [19] ZHAO L, ZHANG Q, MA W, et al. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4644-4656.
- [20] DAO M C, EVERARD A, ARONWISNEWSKY J, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology[J]. *Gut*, 2016, 65(3): 426-436.

(收稿日期: 2019-08-28, 修回日期: 2019-09-29)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.008

◇ 药学研究 ◇

滋补酥油颗粒成型工艺研究

韩珊珊, 钟绍金

作者单位: 中南大学湘雅医学院附属海口医院药学部, 海南 海口 570208

摘要: 目的 优选滋补酥油颗粒的成型工艺。方法 2017年10月至2018年10月, 以油腻感和吸附效果为评价指标, 优选吸附剂种类及用量; 以颗粒得率、成型性、溶化性及流动性为评价指标, 优选赋形剂种类及配比; 通过测定脆碎度, 评价颗粒的抗压能力, 优选黏合剂; 以甜味程度为指标, 优选矫味剂用量; 最后以水分含量为指标, 考察颗粒的烘干工艺。结果 最佳工艺为: 将浸膏、蜂蜜与酥油按原处方比例混合加热熔融, 按药物混合物与交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP) 3.5:1的比例加入PVPP混匀; 再按原处方比例称取人参、鹿茸和冬虫夏草的药材粉末(过100目), 按等量递增法与混合辅料(糊精:可溶性淀粉=1:1)及冰糖粉(25%主药量)混匀; 将两种混合物合并混匀, 以50%乙醇[含5%聚乙烯吡咯烷酮(PVP)]作黏合剂湿法挤压制粒, 以60℃的温度烘干4 h后, 整粒, 即得; 成品颗粒得率高, 成型性好, 口感适宜。结论 筛选出的制粒工艺简便可行, 对藏药改剂具有一定的借鉴意义。

关键词: 剂型改进/方法; 冲剂/生产和制备; 蜂蜜; 聚维酮; 藏药; 滋补酥油颗粒

Study on molding process of Zibu Suyou granule

HAN Shanying, ZHONG Shaojin

Author Affiliation: Department of Pharmacy, The Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, Hainan 570208, China

Abstract: Objective To optimize the molding process of Zibu Suyou Granule. **Methods** From October 2017 to October 2018, greasy feeling and adsorption effect were selected as evaluation indicators to optimize the type and amount of adsorbent; the particle yield, formability, meltability and fluidity were selected as evaluation indicators to optimize the excipient types and ratios; the friabil-

ity was measured and the pressure resistance of the particles were evaluated to optimize the binder; the degree of saccharinity was selected as the indexes to optimize correctant dosage. Finally, the moisture content was used as an indicator to investigate the drying process of the particles. **Results** The best process is mixing the extract, honey and ghee in the original prescription with heating and melting, add PVPP according to the ratio of drug mixture to PVPP 3.5:1; weigh the powder of ginseng, velvet and Cordyceps sinensis according to the original prescription ratio (over 100 mesh), then mix in equal increments with mixed excipients (Dextrin: soluble starch = 1:1) and rock candy powder (25% main dose). Mix the two mixtures, using 50% ethanol (containing 5% PVP) as binder to conduct wet extrusion granulation, we can get satisfactory particles after drying at 60°C for 4 h and breaking. The finished product had high grain yield, good formability, and pleasant taste. **Conclusion** The screened forming process is convenient and practicable, which has certain reference significance for dosage form changing of Tibetan medicine.

Key words: Dosage form improving/methods; Medicinal instant granules/Sheng chan he zhi bei; Honey; Povidone; Tibetan drugs; Zibu suyong granule

藏医藏药作为我国民族医药之一,具有完整的理论体系和独特的诊疗方法,其影响不亚于中医中药^[1-3]。滋补酥油丸,源自藏医《四部医典》中的经典名方,由诃子、土当归、毛诃子、手参、余甘子、人参、天冬、冬虫夏草、刺蒺藜、鹿茸、茅膏菜、蜂蜜(制)、黄精、鲜酥油、喜马拉雅紫茉莉等药味组成^[4],其主要有补肾益智、光泽皮肤等功效,可用于治疗各种虚症,临床疗效确切^[5]。但该方以蜜丸入药,存在溶散时限长、微生物难以控制、重量差异大、保存不便等方面的缺陷^[6-7],且载药量较大,服用不便,制约其临床应用;而颗粒剂具有易于保存,方便服用、稳定性好等优势,市场前景良好^[8-9]。基于以上背景,从2017年10月到2018年10月期间,为满足临床应用的需求,拟将其改剂为颗粒剂。

1 仪器与试剂

1.1 仪器 BS-124S型电子分析天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司);SL 6001N型电子天平(上海民析精密科学仪器有限公司);KDM型控温电热套(山东城华鲁电热仪器有限公司);GZX-9070MBE型数显鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);CS-2A型脆碎度仪(天津精拓仪器科技有限公司);8411型电动振荡筛(上虞市学勤筛网厂);标准筛(长沙市思科仪器筛网厂)。

1.2 试剂 滋补酥油方提取物(自制);可溶性淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,美国国际特品公司);糊精(曲阜市药用辅料有限公司);微晶纤维素(MCC,曲阜市药用辅料有限公司);乳糖(曲阜市药用辅料有限公司);聚维酮k30(PVP,美国国际特品公司)。

2 方法与结果

2.1 提取物制备 按处方量称取以上药材(除人参、冬虫夏草、鹿茸、蜂蜜、酥油外),蒸馏水煎2次,每次1 h,合并煎液,滤过,浓缩滤液至相对密度为1.30~1.40 g/mL的浸膏,即得。

2.2 吸附剂考察

2.2.1 吸附剂的选择 酥油熔点低^[10],常温下成熔融状,滋补酥油方中酥油含量高,因此将本方制成颗粒剂应首先采用适宜的辅料吸附酥油,以达到酥油固化及颗粒剂成型的目的。考虑到蜂蜜黏性及吸湿性较强,本实验将浸膏、蜂蜜和酥油按原处方比例混合加热熔融(以下简称混合浸膏),以相同用量配比加入以下几种常用辅料^[11]搅拌均匀,以手抓混合物是否有油腻感为评判标准,考察其吸附性能,结果见表1。

表1 吸附剂的选择

编号	辅料名称	混合浸膏:辅料用量配比	油腻感	吸附效果
1	可溶性淀粉	3:1	强	差
2	PVPP	3:1	弱	好
3	糊精	3:1	强	差
4	MCC	3:1	中	较好
5	乳糖	3:1	强	差

注:油腻感越强,代表吸附效果越差,油腻感越弱,吸附效果越好;PVPP为交联聚乙烯吡咯烷酮,MCC为微晶纤维素

实验结果表明PVPP的吸附效果最佳,故选择PVPP作为本方浸膏、蜂蜜和酥油混合物的吸附剂。

2.2.2 吸附剂用量的考察 将混合浸膏按不同配比加入PVPP,搅拌均匀,考察PVPP加入量对混合浸膏吸附效果的影响,结果见表2。

表2 吸附剂用量的考察

编号	混合浸膏:PVPP用量配比	油腻感	吸附效果
1	4:1	中	较差
2	3.5:1	弱	好
3	3:1	弱	好

注:PVPP为交联聚乙烯吡咯烷酮

由表2可知,混合浸膏:PVPP的比例为3.5:1与3:1时吸附效果都较好,但以PVPP用量少者为宜,故选择3.5:1的比例。

2.3 赋形剂及黏合剂考察 混合药物1:将混合浸

膏与PVPP按3.5:1的比例混匀,即得。

混合药物2:按原处方比例称取人参、鹿茸和冬虫夏草的药材粉末(过100目筛),混合均匀,即得。

主药:混合浸膏、PVPP与人参、鹿茸和冬虫夏草药粉的混合物,即混合物1和混合物2之和。

颗粒得率^[12]为整粒后得到的颗粒总重量占原料总重量的百分比;颗粒的成型性用能过1号筛但不能过5号筛的颗粒重量占颗粒总重量的百分比表示,计算公式分别为:

$$\text{颗粒得率}(\%) = \frac{\text{整粒后得到的颗粒总质量}}{\text{原料总质量}} \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{成型性}(\%) = \frac{\text{能过1号筛但不能过5号筛的颗粒质量}}{\text{颗粒总质量}} \times 100\% \quad (2)$$

混悬性颗粒溶化性测定方法:取颗粒剂15 g,加热水200 mL,搅拌5 min,立即观察,应混悬均匀。

休止角测定方法:将粉体从漏斗上方慢慢加入,从漏斗底部漏出的物料在水平面上形成圆锥状堆积体,测定圆锥状堆积体的高度(h)和半径(r),由 $\tan\theta = h/r$ 测定休止角(θ)。一般颗粒休止角介于 $27^\circ \sim 35^\circ$ 之间流动性较好,可满足颗粒装量差异要求^[13]。

2.3.1 赋形剂的选择 按原方取适量混合药物2,按等量递增法分别与表3中辅料混匀,再加入到适量混合药物1中,再次混匀,用50%乙醇湿法挤压制粒。按2015版中国药典^[14]中制剂通则的颗粒剂项下要求,以颗粒得率、成型率、溶化性及流动性为评价指标,考察不同赋形剂的制粒效果,结果见表3。

表3 赋形剂的选择

编号	赋形剂	颗粒得率/%	成型率/%	溶化性	流动性/休止角
1	糊精	93.31	95.34	混悬均匀	34.2
2	可溶性淀粉	96.22	92.15	混悬均匀	35.1
3	乳糖	88.79	91.48	混悬均匀	35.8

由表3可知糊精和可溶性淀粉的制粒成型效果均较乳糖好,且比乳糖价格便宜;湿法挤压制粒时,发现糊精挤压过筛网时耗力较大,生产时可能对筛网破坏较大;采用可溶性淀粉制粒虽然颗粒得率较高,但其颗粒总体偏细,颗粒成型率偏低,且其成本较糊精高。因此,综合考虑将糊精和可溶性淀粉混合使用,进一步优选两者适宜的比例。

2.3.2 赋形剂比例的考察 取适量糊精和可溶性淀粉,分别按1:1、1:2及2:1混合,制成混合辅料;根据预试及滋补酥油方原处方,混合辅料用量为主药量(包含浸膏、酥油、蜂蜜、人参、鹿茸及冬虫夏草)1.23倍时,制粒效果较佳,故以此配比进行考察。

按原处方称取适量混合药物2,按等量递增法

分别与主药量1.23倍量的上述混合辅料混匀,再加入到适量混合药物1中,再次混匀,用50%乙醇湿法挤压制粒。按中国药典颗粒剂的制剂通则测定颗粒得率、颗粒成型率、溶化性及流动性,结果见表4。

表4 赋形剂比例的选择

编号	赋形剂配比 糊精:可溶性淀粉	颗粒得率/%	成型性/%	溶化性	流动性/休止角
1	1:1	95.92	97.83	混悬均匀	32.5
2	1:2	94.26	96.80	混悬均匀	34.1
3	2:1	95.21	94.97	混悬均匀	33.8

综合表4结果可知,当糊精:可溶性淀粉按照1:1混合,所制颗粒各项考察指标均较佳,故以此配比作为赋形剂。

2.3.3 黏合剂的考察 按原处方称取适量混合药物2,按等量递增法与主药量1.23倍量的糊精:可溶性淀粉(1:1)混合辅料混匀,再加入到混合药物1中再次混匀,分别用表5中不同黏合剂湿法挤压制粒,以颗粒成型率、脆碎度及溶化性为考察指标,50%乙醇作为黏合剂所得颗粒较多,但颗粒抗压能力较差;50%乙醇(含10%PVP)制粒虽具有更好的抗压能力(失重百分率最低),但由于10%PVP黏性过强,导致挤压制粒时易黏附筛网。综合选择原料损耗小、颗粒抗压能力适中的50%乙醇(含5%PVP)作为本研究最终黏合剂。结果见表5。

脆碎度测定方法^[15-16]:取40目以上所制颗粒10 g,加10粒直径为5 mm的玻璃珠一起置脆碎仪中旋转100次,收集,过40目筛,称取筛上颗粒的重量,按下式计算颗粒失重百分率。

$$\text{颗粒失重百分率}(\%) =$$

$$\frac{\text{旋转前颗粒总质量} - \text{旋转后筛上颗粒总质量}}{\text{旋转前颗粒总质量}} \times 100\% \quad (3)$$

表5 黏合剂的考察

编号	黏合剂	颗粒得率/%	成型性/%	失重百分率/%	溶化性
1	50%乙醇	95.41	97.41	35	混悬均匀
2	50%乙醇 (含5%PVP)	96.74	96.74	32	混悬均匀
3	50%乙醇 (含10%PVP)	92.24	97.23	30	混悬均匀

注:PVP为聚乙烯吡咯烷酮

2.4 矫味剂的选择 因本方中的酥油味道特殊,考虑到藏药中常用冰糖粉调味和原方中也是加入冰糖粉和衣,本实验选取冰糖粉进行矫味,当主药:糖粉比例为4:1,即糖粉量为主药量的25%时甜味程度适中,满足矫味要求。结果见表6。

表6 矫味剂用量的考察

实验编号	主药:冰糖粉	甜味程度
1	5:1	较淡
2	4:1	适中
3	3:1	较甜

2.5 烘干工艺的考察 按原处方称取适量混合药物2,按等量递增法与主药量1.23倍量的糊精:可溶性淀粉(1:1)混合辅料混匀,再混以主药量25%的冰糖粉,加入到混合药物1中,再次混匀,以50%乙醇(含5% PVP)作为黏合剂湿法挤压制粒。

因方中含贵重药材,不宜用高温烘干,选取60℃进行烘干工艺考察较为适宜。取上述颗粒,60℃条件下分别烘2 h、4 h及6 h,测定最终水分含量,结果可知烘干6 h,颗粒水分含量最低,但考虑烘干4 h与6 h后,水分含量差别不大,兼顾生产时间节约成本,确定该颗粒剂在60℃烘干4 h为宜。见表7。

表7 烘干工艺的考察

编号	烘干工艺	水分含量
1	2 h(60℃)	7.23%
2	4 h(60℃)	5.63%
3	6 h(60℃)	5.31%

2.6 整粒 根据前述实验结果,确定了滋补酥油颗粒的处方与制备工艺。将浸膏、蜂蜜与酥油按原处方比例混合加热熔融,按药物混合物与PVPP 3.5:1的比例加入PVPP混匀。按原处方比例称取人参、鹿茸和冬虫夏草的药材粉末(过100目),按等量递增法与糊精、可溶性淀粉及冰糖粉(25%主药量)混匀,再加入到浸膏、蜂蜜、酥油与PVPP的混合物中混匀,以50%乙醇(含5% PVP)作黏合剂湿法挤压制粒。以60℃的温度烘干4 h后整粒即得。该工艺经过中试生产验证,制得颗粒均匀,说明该工艺合理可行。

3 讨论

传统中药和藏药多为汤剂、散剂、丸剂,服用与携带均不方便,滋补酥油颗粒保持了液体制剂起效快的特点,但较液体制剂性质稳定,便于服用、携带、贮存^[17-19]。因此,将传统藏药,尤其是含有大量酥油成分的蜜丸改剂为颗粒剂,可有效克服其生产和使用受限于季节影响的缺点,为该产品的规模化生产提供了合适的工艺路径。因此,对该品种的剂型、生产工艺进行合理改进,不仅是藏药自身的创新与提高,而且也是藏药现代化的必然。

本研究基于原方特性,采用现代工艺改进技术,优选出较满意的滋补酥油颗粒成型工艺。首先使用吸附剂将方中含量高的酥油、黏性和吸湿性强的蜂蜜以及浸膏进行吸附,为后续考察奠定成功基

础;另外,将贵重药材人参、鹿茸和冬虫夏草制成混合粉,于制粒前添加,避免了有效成分的流失,并在添加贵重药材时运用等量递增法,达到均匀混合的效果;在进行赋形剂及黏合剂考察时,不只是单纯考察颗粒成型性,而是综合颗粒得率、兼顾颗粒抗压能力等指标,考察因素全面。

总之,整个考察过程都在不违背原方组方原则并考虑实际生产的前提下进行研究,最终为获得既不失传统藏药特色,又与现代科技相结合,符合现代人健康理念的新型滋补藏药,具有一定的科学性及实际应用价值,对藏药现代化具有一定的参考意义。

参考文献

- [1] 鲁星蕊.论藏医的传承与发展[J].中国民族医药杂志,2013,19(4):61-65.
- [2] 扎西次仁.以突出藏医药特色优势为主线让藏医药真正发挥其特色效应[J].中国民族医药杂志,2013,19(11):70-73.
- [3] 尕藏扎西,才让措.现代科技革命对藏医药发展的影响[J].中医药导报,2017,23(13):26-28.
- [4] 陈银芳,余日跃,多吉,等.藏药经方滋补酥油颗粒毒理学研究[J].时珍国医国药,2011,22(11):2634-2636.
- [5] 李国川,朱学梅,程杰,等.RP-HPLC法测定滋补酥油膏中没食子酸含量[J].河北中医报,2010,25(2):39-40.
- [6] 李倩,刘俊,张婷,等.中药丸剂存在的问题及解决对策[J].黄冈职业技术学院学报,2014(6):102-104.
- [7] 李忠思,刘喜纲,刘翠哲.影响蜜丸质量的因素及解决办法[J].承德医学院学报,2011,28(3):280-282.
- [8] 贾丽娜,汪祥,汪涛,等.温脾汤颗粒剂质量标准研究[J].安徽医药,2014,18(11):2058-2061.
- [9] 夏崇才,周美琼,顾宁,等.冠心V号颗粒制备工艺优选[J].安徽医药,2015,19(6):1051-1054.
- [10] 李海朝,贾普友,张辉.不同酥油理化特性及脂肪酸组成分析[J].中国油脂,2013,38(8):93-94.
- [11] 潘秀英.中药颗粒剂辅料的应用与发展探析[J].化工管理,2014(23):44-44.
- [12] 钟绍金,韩珊珊,明良山.高剪切条件下四臣止咳颗粒制备过程中润湿剂的动态分布[J].安徽医药,2018,22(12):2331-2334.
- [13] 宋娟娜,孙文基,王荣,等.清口颗粒无糖型颗粒剂成型处方的研究[J].第四军医大学学报,2008,29(14):1334-1336.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2015年版四部[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [15] 曹光环,王振中,曹苗苗,等.刺玫果片干法制粒工艺研究[J].中药材,2016,39(8):1833-1835.
- [16] 李更青,吴飞,胡佳亮,等.基于制剂原料物理性质的抗甲方颗粒干法制粒工艺研究[J].中草药,2018,49(3):575-581.
- [17] 徐青青.中药颗粒剂优点与不足[J].亚太传统医药,2015,11(22):141-142.
- [18] 宋开蓉,刘雄,高建德,等.中药颗粒剂研究现状及展望[J].甘肃中医药大学学报,2017,34(3):79-82.
- [19] 蓝元华,黄敏,何进.藏药现代化的思考[J].西藏科技,2008(5):40-43.

(收稿日期:2019-01-16,修回日期:2019-02-16)