

复方山楂颗粒的制备及质量控制

李向群, 徐冲, 刘子明, 隋昌海*

(吉林工程职业学院生物工程学院, 吉林 四平 136001)

摘要:本次试验在山楂和决明子(3:1)为原材料的基础上加入辅料, 并采用湿法制粒的制备工艺制成颗粒从而方便携带, 通过单因素法确定最佳辅料种类及配比, 采用正交试验得出最佳制备工艺, 最后对其进行质量检查。结果表明: 选用药用糊精为稀释剂, 浸膏粉与药用糊精比例为1:2, 选择70%乙醇为润湿剂, 浸膏粉与70%乙醇的比例为1:1.5, 干燥温度为50℃, 干燥时间为40 min, 所制得的颗粒最佳, 颗粒质量标准符合药典规定。

关键词: 山楂; 决明子; 湿法制粒; 质量控制

中图分类号: TQ464

文献标识码: A

文章编号: 2096-5877(2019)06-0102-05

Studies on Development and Quality Control of Compound Hawthorn Granules

LI Xiangqun, XU Chong, LIU Ziming, SUI Changhai*

(College of Biological Engineering, Jilin Engineering Professional College, Siping 136001, China)

Abstract: In this experiment, *Crataegus pinnatifida* Bunge and *Semen cassiae* (3:1) as raw material were added with accessories, and wet granulation was used to prepare granules for easy carrying. The optimum type and proportion of excipients were determined by single factor method, and the optimum preparation process was obtained by orthogonal experiment. Finally, the quality of the granules was checked. The results showed that the diluent was used as medical dextrin and the ratio of extract powder and medical dextrin was 1:2. The wetting agent was 70% ethanol, the ratio of extract powder and 70% ethanol was 1:1.5. The drying temperature was 50°C, and the drying time was 40 min. The prepared granules had the best effect and the quality standard of granules met the requirements of pharmacopoeia.

Key words: *Crataegus pinnatifida* Bunge; *Semen Cassiae*; Wet granulation; Quality control

山楂(*Crataegus pinnatifida* Bunge)为蔷薇科植物山楂的果实^[1], 含有丰富的氨基酸、维生素、微量元素等, 因其味酸, 刺激胃粘膜促进胃液分泌, 口服后增强胃液酸度, 具有很好的助消化作用, 此外, 山楂对于降血压、降血脂也有很好的疗效^[2-3], 山楂中的总黄酮有扩张血管和持久降压的作用^[4]。高血脂、高血压及冠心病患者, 每日可取生山楂15~30 g, 水煎代茶饮^[5-7]。

决明子(*Cassia*)为豆科植物, 始载于《神农本草经》, 性味甘、苦、咸, 微寒, 归肝经、大肠经, 可用于清肝明目、润肠通便、降血压、降血脂^[8-11], 其中含有的大黄酚和决明素对高血压高血脂有很好的疗效, 并且具有一定的消炎抗菌功效^[12-15], 决

明子还含有人体所需要的微量元素, 在日常生活中, 决明子代茶饮可以预防疾病及降压调脂^[16]。

研究发现, 山楂能调脂和降低血压^[17-18]; 而决明子的功效是清热明目、利水通便^[19]。并且决明子中的决明素和大黄酚有降压作用, 还能降低胆固醇和甘油三酯, 长期使用可将血压控制在正常水平。目前, 市场上的山楂决明子茶使用广泛, 两味合用, 不仅能起到一定的降压调脂作用, 而且山楂酸涩, 还能制约决明子容易致泻的不良反应, 比单独使用效果更佳^[19-20]。然而此方法虽简单却不方便携带, 本次试验在山楂和决明子原材料的基础上加入辅料并运用湿法制粒的制备工艺制成颗粒, 运用超声波辅助提取, 通过单因素筛选和正交试验及质量检查^[21-23], 筛选出外观圆整, 颜色较佳, 溶化性好, 吸湿性小的复方颗粒, 在确保药效的前提下使其使用方便, 容易携带、贮存。

1 试验材料

收稿日期: 2019-04-15

基金项目: 吉林省教育科学“十三五”规划课题(GH180936)

作者简介: 李向群(1981-), 男, 副教授, 硕士, 主要从事生物制药技术研究。

通讯作者: 隋昌海, 男, 博士, 副教授, E-mail: 23171285@qq.com

1.1 材料

山楂、决明子购于四平市中药店。

1.2 主要仪器

KQ-700V型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)、真空干燥箱(邦西仪器科技(上海)有限公司)、电子天平(上海奥豪斯仪器有限公司)、LG-08A八两装高速中药粉碎机(浙江瑞安市百信机械厂)。

1.3 主要试剂

乙醇(河北瑞康医药科技有限公司)、可溶性淀粉(天津市致远化学试剂有限公司)、乳糖(天津市巴斯夫化工有限公司)、蔗糖(天津市巴斯夫化工有限公司)、药用糊精(天津市福晨化学试剂厂)。

2 试验方法

2.1 药材预处理

将山楂去核,决明子去皮,置烘箱中于180℃干燥1h,然后将山楂和决明子取出,分别置粉碎机中进行粉碎,粉碎后过100目筛,得山楂和决明子粉末,分别装袋备用。

2.2 处方药材的提取

本次试验提取方法为超声波辅助提取,原料药山楂与决明子按3:1用量进行试验。

2.2.1 山楂提取液的制备

取干燥后的山楂粉600g,加入70%乙醇,使其料液比为1:40,采用超声波辅助提取,超声(40kHz)3次,每次进行15min,每次间隔为15min,合并提取液。

2.2.2 决明子提取液的制备

取干燥决明子粉200g,加入4倍体积量95%乙醇,超声波辅助提取两次(40kHz),每次超声提取1h,将提取液减压过滤,得到决明子提取液。

2.3 原料药浸膏的制备

将所得到的山楂和决明子提取液按3:1混合均匀并浓缩至浸膏,最后在真空干燥箱内干燥至浸膏粉,备用。

2.4 颗粒剂的制备

称取浸膏粉6g,加入9g湿法制粒稀释剂,将其混合均匀,加入6g润湿剂制备软材,过14目筛制备湿颗粒,45℃干燥40min,16目筛和80目筛整粒。

2.5 单因素试验

2.5.1 湿法制粒稀释剂选择

将浸膏粉与70%乙醇按1:1.5混合,分别以淀

粉、蔗糖、乳糖、药用糊精作为湿法制粒稀释剂进行制粒,以颗粒剂的溶化性和粒度合格率为评价指标选出最佳稀释剂。

2.5.2 湿法制粒稀释剂用量的选择

将浸膏粉与湿法制粒稀释剂分别以1:1、1:2、1:3混合进行制粒,以颗粒剂的粒度合格率做为评价指标,筛选出最佳的浸膏粉与稀释剂比例。

2.5.3 润湿剂种类选择

以淀粉为湿法制粒稀释剂,将其与浸膏粉进行1:1混合,常用的润湿剂为水和乙醇,由于在制备颗粒剂时乙醇浓度普遍为30%~70%,所以分别以30%、50%、70%的乙醇和水作为润湿剂进行单因素试验,以制得颗粒的外观为评价指标选出最佳的润湿剂。

2.5.4 润湿剂用量的选择

以淀粉为湿法制粒稀释剂,将其与浸膏粉1:1混合,浸膏粉与70%乙醇重量比例分别为1:0.5、1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3,结合颗粒剂的外观和粒度合格率^[20]作为评价指标,选出浸膏粉与润湿剂的最佳比例。

2.5.5 颗粒剂干燥温度的选择

颗粒剂干燥温度在40~60℃之间,选择最佳辅料种类及相应比例制备颗粒,将所制得的颗粒剂分别置于45℃、50℃、55℃、60℃,以颗粒剂的外观和粒度合格率为评价指标,选出最佳温度。

2.6 正交试验

通过单因素试验筛选后,得到最佳辅料种类及相应浸膏粉与辅料比例、颗粒剂干燥温度,以此为基础进行四因素三水平 $L_9(3^4)$ 的正交试验设计。选择颗粒剂制备过程中影响较大的三个因素A:颗粒剂干燥温度,B:乙醇浓度,C:稀释剂用量,进行考察,每个因素取三个水平,以颗粒剂的粒度合格率为评价指标,确定最佳辅料及用量配比,正交试验设计因素-水平设置见表1。

表1 正交试验设计表

水平	因素		
	A:颗粒剂干燥温度	B:乙醇浓度	C:稀释剂用量
1	45℃	65%	1:1.5
2	50℃	70%	1:2.0
3	55℃	75%	1:2.5

2.7 复方颗粒剂质量检查

2.7.1 颗粒剂的外观检查

根据筛选的最佳制备条件制备颗粒,取三批

复方山楂颗粒,观察其外观变化。

2.7.2 颗粒剂的粒度检查

取三批复方山楂颗粒,将筛子保持水平状态,左右轻轻筛动制备好的复方山楂颗粒剂3 min,统计不能通过一号筛和能通过五号筛的颗粒和粉末总和,粒度合格率超过85%为合格品(2015版中国药典通则0982第二法双筛分法)^[19]。

2.7.3 颗粒剂的干燥失重检查

按照干燥失重测定法测定,将制好的三批复方山楂颗粒于105℃干燥至恒重,含糖颗粒应在80℃减压干燥(2015中国药典通则0831)^[19],减失重量不得超过2.0%为合格品,公式如下。

$$\text{干燥失重} = \frac{\text{干燥前颗粒重} - \text{干燥后颗粒重}}{\text{干燥前颗粒重}} \times 100\%$$

2.7.4 颗粒剂的溶化性检查

称取三批复方山楂颗粒10 g,加入热水200 mL,搅拌5 min后观察,颗粒剂应全部溶化^[20],允

许有轻微浑浊。

2.7.5 颗粒剂的休止角检查

固定漏斗法测定休止角,将漏斗3只串联后,固定在铁架台上,将最低处的漏斗口下缘降至离坐标纸的高度为5.0 cm处,取颗粒紧贴漏斗内壁倒入上面漏斗中,使颗粒所形成锥体的尖端恰好接触到漏斗口,最后测量颗粒高度(H)和半径(r),算出休止角,计算公式为:

$$\tan \theta = \frac{H}{r}$$

3 结果与分析

3.1 单因素试验

3.1.1 湿法制粒稀释剂种类的筛选

对常用稀释剂淀粉、蔗糖、乳糖、药用糊精进行单因素试验,以颗粒的溶化性和粒度合格率为评级指标,根据统计结果,各批次颗粒剂的溶化性均合格,以药用糊精为稀释剂的颗粒合格率最高,为

表2 稀释剂筛选结果

编号	稀释剂	溶化性	粒度合格率(%)
1	淀粉	5 min内颗粒剂溶化,轻微混浊,溶化性良好	85.23
2	蔗糖	5 min内颗粒剂全部溶化,溶化性良好	86.55
3	乳糖	5 min内颗粒剂全部溶化,溶化性良好	87.73
4	药用糊精	5 min内颗粒剂全部溶化,溶化性良好	89.67

89.67%(表2),将其作为最佳湿法制粒稀释剂。

3.1.2 湿法制粒稀释剂用量选择

将浸膏粉与药用糊精分别以1:1、1:2、1:3混合,比较颗粒剂的粒度合格率(能通过一号筛不能通过五号筛的颗粒为合格),结果分别为89.98%、92.46%和88.72%。即当浸膏粉与药用糊精比例为1:2时,所得颗粒剂的合格率最高。

3.1.3 润湿剂种类筛选

以水,30%、50%、70%的乙醇作为润湿剂进行单因素试验,观察每次所得颗粒剂的外观选择最佳的润湿剂。观察结果发现,以水和30%乙醇作

为润湿剂时,颗粒大小不均匀,不易过筛,采用50%乙醇时,颗粒易过筛,但仍存在大小形态不均匀的情况;而当70%乙醇作为润湿剂时,颗粒易过筛,外观形态大小,色泽均匀一致,可作为最佳润湿剂。

3.1.4 润湿剂用量选择

浸膏粉与70%乙醇重量比例分别为1:0.5、1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3,结合颗粒剂的外观和粒度合格率作为统计标准,结果见表3。当浸膏粉与润湿剂的比例为1:1.5时,所得的颗粒剂粒度均匀,颜色较佳,颗粒合格率达到87.33%,所以浸

表3 润湿剂筛选结果

编号	浸膏粉与润湿剂比例	外观	粒度合格率(%)
1	1:0.5	颗粒粒度不均匀,颜色稍浅	84.12
2	1:1	颗粒粒度均匀,颜色较佳	86.42
3	1:1.5	颗粒粒度均匀,颜色较佳	87.33
4	1:2	颗粒粒度均匀,颜色较佳	85.11
5	1:2.5	颗粒粒度均匀,颜色较佳	82.73
6	1:3	颗粒粒度均匀,颜色较浅	81.54

膏粉与润湿剂最佳比例为1:1.5。

3.1.5 颗粒剂干燥温度选择

对颗粒剂干燥温度筛选统计结果发现,4个温度梯度中,颗粒的外观和粒度均达到药典合格品要求,其中干燥温度为50℃时,颗粒剂的外观颜色较佳,颗粒均匀,粒度合格率最高。

3.2 正交试验优化颗粒剂处方

由表4可知,各因素对复方颗粒剂质量影响依次为:A>C>B,所以颗粒剂干燥温度的影响较大,其次是稀释剂的用量,对复方颗粒剂影响较小的是乙醇的浓度。综合结果:颗粒剂配方的最优组合为A₂C₂B₂,即浸膏粉与稀释剂比例为1:2,

表4 正交试验结果

编号	A:颗粒剂干燥温度	B:乙醇浓度	C:稀释剂的用量	粒度合格率(%)
1	1	1	1	85.52
2	1	2	2	90.54
3	1	3	3	84.41
4	2	1	2	96.22
5	2	2	3	94.23
6	2	3	1	94.67
7	3	1	3	89.56
8	3	2	1	89.61
9	3	3	2	92.86
k ₁	86.823	90.433	89.933	
k ₂	95.040	91.460	93.207	
k ₃	90.677	90.647	89.400	
R	8.217	1.027	3.807	

干燥温度为50℃,乙醇浓度为70%。

另对三个影响因素的显著水平进行统计,由

表5可知,影响因素A具有显著性,因素B和因素C并没有显著性影响。

表5 方差分析表

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
A	101.400	2	57.581	19.000	*
B	1.761	2	1.000	19.000	
C	25.490	2	14.475	19.000	
误差	1.76				

3.3 颗粒剂的质量检查

3.3.1 外观检查

根据外观检查,三批颗粒干燥、大小形态均匀、色泽一致、无吸潮无软化,没有结块和潮解的现象,均符合药典规定。

3.3.2 粒度检查

三批颗粒的粒度合格率为95.9%、95.7%和95.8%,平均值为95.8%,均超过85%,粒度检查结果符合药典规定。

3.3.3 干燥失重检查

三批颗粒的干燥失重百分比分别为1.89%、1.94%和1.92%,平均值为1.92%,均小于规定的2%,干燥失重检查结果符合药典规定。

3.3.4 溶化性检查

对比三批颗粒剂的溶化性检查结果,最后发现三批颗粒的溶化性良好,颗粒剂全部溶化,均符合药典规定。

3.3.5 休止角检查

三批颗粒进行休止角的检查,所得的休止角结果相近,分别为28.4°、27.5°和28.7°,均小于药典中规定的30°,所以制备的颗粒流动性很好。

4 结论

本研究在原有处方条件下,以山楂和决明子两味药食同源的中药为材料,对传统湿法制粒工艺进行改进优化,根据其条件制备的颗粒剂,通过单因素试验及正交试验筛选最佳制备工艺。结果表明,当选用药用糊精作为湿法稀释剂,浸膏与药用糊精重量比例为1:2,同时以70%乙醇作

为润湿剂,浸膏与70%乙醇重量比例为1:1.5,50℃干燥40 min时,所制得的颗粒剂最好。验证实验证明该制备工艺操作方便,方法可行,对制得的颗粒进行一般质量检查,外观、粒度、干燥失重、溶化性和休止角均符合药典规定,说明本研究所选用的制备工艺良好,为复方山楂颗粒制备工艺的创新提供一定依据,并为山楂及决明子的开发与利用提供新的途径。

参考文献:

- [1] 张文叶,吴刚.山楂总黄酮乙醇热浸提工艺优化研究[J].轻工学报,2018,33(2):20-26.
- [2] Dong P, Pan L, Zhang X, et al. Hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge) leave flavonoids attenuate atherosclerosis development in apoE knock-out mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 198: 479.
- [3] 高婧,姚建伶,赵胜男,等.基于主成分分析研究山楂叶4种提取物对血瘀证相关指标的影响[J].中草药,2018,49(8):1871-1876.
- [4] 董银萍,李拖平.山楂果胶的抗氧化活性[J].食品科学,2014,35(3):29-32.
- [5] 王巍,牟德华,李丹丹.山楂果胶寡糖的抑菌性能及机理[J].食品科学,2018,39(3):110-116.
- [6] 段凝,毕润成,闫明.桔红山楂—山西山楂属一新纪录种[J].山西大学学报(自然科学版),2018(1):248-250.
- [7] 孙敬勇,杨书斌,谢鸿霞,等.山楂化学成分研究[J].中草药,2002,33(6):483-486.
- [8] Liu C, Liu Q, Sun J, et al. Extraction of water-soluble polysaccharide and the antioxidant activity from Semen cassiae[J]. Journal of Food & Drug Analysis, 2014, 22(4): 492-499.
- [9] 郝延军,桑育黎,赵余庆.决明子的研究进展[J].中草药,2001,32(9):858-859.
- [10] 许鹏飞,孙学斌,黄尹琦,等.决明子降脂有效成分的研究进展[J].中华中医药学刊,2018(1):150-153.
- [11] 陈鸿平,刘飞,郭换,等.两基原中药决明子UPLC指纹图谱研究[J].中草药,2017,48(18):3826-3832.
- [12] 刘飞,郭换,梁乙川,等.基于降血脂功效的决明子安全性评价[J].中国实验方剂学杂志,2017(17):183-189.
- [13] 周德勇,骆宜,苏磊,等.决明子萘并吡喃酮类对照提取物研究及其在决明子药材质量控制中的应用[J].中国中药杂志,2017,42(17):3385-3390.
- [14] 郭孝萱,柳嘉,沙晓红,等.苦丁茶、决明子、山楂中功能成分抑制3T3-L1前脂肪细胞增殖和分化的协同作用[J].中国食品学报,2018,18(2):55-62.
- [15] 徐建国,胡青平.决明子水提取物体外清除自由基活性的研究[J].食品科学,2006,27(6):73-76.
- [16] 陈秋东,徐蓉,徐志南,等.决明子中蒽醌类化学成分及其生物活性研究进展[J].中国现代应用药学,2003,20(2):120-124.
- [17] 王宓,锁然,任晓宇,等.红枣山楂混合果酒酿造工艺研究[J].酿酒科技,2017(2):91-92.
- [18] 刘伟,任艳利,让凤菊,等.准噶尔山楂叶抗氧化及抑制 α -葡萄糖苷酶活性[J].食品研究与开发,2017,38(3):20-24.
- [19] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[S].北京:化学工业出版社,2015:附录6.
- [20] 楼陆军,罗洁霞,高云.山楂的化学成分和药理作用研究概述[J].中国药业,2014,23(3):92-94.
- [21] 姜晓坤,范杰英.微波法制备冷水可溶性玉米淀粉工艺研究[J].吉林农业科学,2013,38(6):86-89.
- [22] 李欣欣,马中苏,王楠,等.蜡质玉米交联淀粉的制备[J].吉林农业科学,2013,38(3):64-67.
- [23] 李健,李晓阳,李俊杰,等.一种改进的基于回归分析的人参智能烘干算法[J].吉林农业科学,2015,40(1):100-103.