

归芪多糖颗粒制备工艺

陈虎虎^{1,2},杨金颖¹,龚苏晓²,张铁军^{2*},孙静³

(1. 天津中医药大学,天津 300000; 2. 天津药物研究院,天津 300193; 3. 天津医科大学,天津 300070)

[摘要] 目的:研究归芪多糖颗粒制剂的成型工艺。方法:以吸湿性、溶解度、成型率为指标,筛选出处方中加入辅料的品种、配比及最佳成型工艺。结果:最佳制粒工艺条件为原料-甘露醇-聚维酮(PVP) 1:0.9:0.1,润湿剂为玉米朊乙醇液。结论:颗粒制剂所选辅料合理,成型制备工艺简便可行。

[关键词] 归芪多糖;颗粒剂;成型工艺
[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)04-0032-03

Preparation Technology of Guiqi Polysaccharide Granule

CHEN Hu-hu^{1,2}, YANG Jin-ying¹, GONG Su-xiao², ZHANG Tie-jun^{2*}, SUN Jing³

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China;
2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China;
3. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] Objective: To study on forming technology of Guiqi polysaccharide granule. Method: With hygroscopicity, solubility and forming rate as index, kinds and ratio of excipients and optimum forming process of formulation were screened out. Result: Optimum granulating condition: ratio of raw materials-mannitol-PVP was 1:0.9:0.1, wetting agent was zein ethanol solution. Conclusion: Selected excipients of granule was reasonable, molding technology was convenient and feasible.

[Key words] Guiqi polysaccharide; granule; formulation process

近年来,中药多糖因其具有免疫调节及辅助抗肿瘤等多种药理活性而成为当前的研究热点,含有多糖类的中药辅助抗肿瘤药物也不断涌现。归芪多糖颗粒是以黄芪^[1-2]和当归^[3]为原料,经过合理化工艺研制而成的抗肿瘤辅助新药。本试验针对其制剂成型工艺进行了系统研究。

1 仪器与试药

BS200-S 型电子天平(北京赛多利斯有限公司),DF801 型电热鼓风干燥箱(湖北省黄石市医疗器械厂),XLJ-II 型离心机(上海医用分析仪器厂),

ZGL 型干式制粒机(哈尔滨纳诺制药成套设备有限公司),KJZ-10 型快速搅拌制粒机(中国上海信谊制药设备公司),BT-1000 型粉体综合特征测试仪(丹东市百特仪器有限公司),归芪多糖(自制),乳糖、微晶纤维素(MCC)、甘露醇、聚维酮(PVP)、玉米朊、淀粉均为药用规格,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 归芪多糖提取工艺^[4] 取当归、黄芪药材经过水提醇沉、脱色、干燥等工艺,得到归芪多糖;经 UV 法^[5]测定多糖含量为 51.16%。

2.2 归芪多糖临界相对湿度(CRH)的考察^[6] 配制不同浓度硫酸溶液和饱和盐溶液,分别置于干燥器中,20℃恒温放置 48 h,使其内部湿度平衡,构成不同相对湿度(RH)的环境;精密称取归芪多糖粉末(粉碎过 80 目筛)适量,置于干燥至恒重的称量瓶中,平铺,干燥至恒重,精密称定,按每 2 份 1 组置以下不同 RH 的干燥器中,5 d 后称量,精密称重计

[收稿日期] 20110905(008)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(2007BA137B00)
[第一作者] 陈虎虎,研究生,从事药物分析研究, E-mail: chen hongfei124@163.com
[通讯作者] * 张铁军,研究员, Tel: 022-23006848, E-mail: tiejunzh2000@yahoo.com.cn

算吸湿率,测定其 CRH。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,曲线两端切线的交点对应的横坐标即为临界相对湿度。结果见表 1。

合格颗粒重 = $\frac{\text{合格颗粒重}}{\text{合格颗粒重} + \text{不合格颗粒重}} \times 100\%$

表 1 归芪多糖粉末在不同 RH 中的吸湿率 (n = 3)

硫酸或盐溶液	RH/%	吸湿率/%
54% 硫酸	29.55	1.33
44% 硫酸	48.50	3.14
39.6% 硫酸	59.10	4.01
NaCl	75.30	20.58
KCl	85.00	32.46
KNO ₃	92.48	46.68

由结果可知,归芪多糖临界相对湿度较高

表 2 归芪多糖颗粒辅料及制粒方法筛选

原料与辅料质量配比	润湿剂	方法	制粒情况	成型性	溶化性	外观
①:② = 1:1	无	干法	发散、不成形	差		
①:② = 1:1	乙醇	湿法	较黏	一般		
①:③ = 1:1	无	干法	发散、不成形	差		
①:③ = 1:1	乙醇	湿法	很黏	一般	符合	浅黄色,均一度差
①:④ = 1:1	无	干法	发散、不成形	差		
①:④ = 1:1	乙醇	湿法	发黏	差		
①:②:③ = 1:0.75:0.25	无	干法	发散、不成形	差		
①:②:③ = 1:0.8:0.2	无	干法	发散,不成形	一般		
①:②:③ = 1:0.9:0.1	玉米朊乙醇液	湿法	适中,颗粒适中	好	符合	浅黄色,均一度好
①:②:③ = 1:0.75:0.25	玉米朊乙醇液	湿法	较黏、颗粒软	一般	符合	浅黄色,均一度差
①:②:③ = 1:0.8:0.2	玉米朊乙醇液	湿法	发黏、颗粒较硬	一般	符合	浅黄色,均一度差
①:②:④ = 1:0.75:0.25	玉米朊乙醇液	湿法	较黏、颗粒软	一般	符合	浅黄色,均一度差

注:①归芪多糖;②甘露醇;③聚维酮;④微晶纤维素。

2.4.1 归芪多糖及不同辅料吸湿性的考察^[9] 取归芪多糖以及不同辅料,分别置恒重的称量瓶中,铺平,干燥至恒重,准确称重,置 RH 为 77% 环境中(取氯化钠饱和溶液置干燥器中,置培养箱内 25℃ 放置 24 h 恒湿),于 25℃ 放置,在 0,4,8,12,24,48,72,96 h 时取出,准确称量,计算吸湿率并作图(图 1)。

2.4.2 制粒成型性评价^[9] 按表 1 中各组方制成的颗粒称定质量,置药筛内过筛,按 2010 年版《中国药典》一部附录 IC 中颗粒剂粒度的考察方法进行成型性评价,不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不能过 15%,考察制粒干燥过程中物料制粒的难易程度,并分别称定各处方合格颗粒的质量,计算颗粒合格率,计算公式如下:

(64%),吸湿性较强,对辅料的选择以及环境湿度要求比较高。

2.3 归芪多糖粉体特征考察 一般认为粉体的休止角在 30°~40° 流动性比较好^[7]。采用 BT-1000 粉体综合特征测试仪对制剂原料及加入几种润滑剂、助流剂后的混合粉末进行流动性考察,结果休止角均 >40°,表明各组流动性均不好。

2.4 辅料配比与制粒方法的选择 根据预试验,选取表 2 中辅料按比例混合,润湿剂选用 95% 乙醇,分别采用常规湿法制粒和干式制粒,45℃ 左右干燥至颗粒含水分≤6%,考察颗粒的成型性,确定辅料的种类及制粒方法,并按照 2010 年版《中国药典》^[8]附录颗粒剂项下有关要求对溶化性进行测试,见表 2。

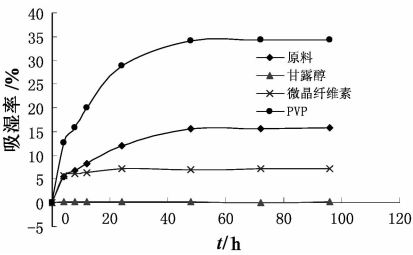


图 1 归芪多糖及不同辅料吸湿曲线

颗粒合格率 = $\frac{\text{合格颗粒质量}}{\text{合格颗粒质量} + \text{不合格颗粒质量}} \times 100\%$

由试验结果可知,综合考虑颗粒成型率、硬度、溶化性、以及颗粒外观等,可得出最佳制备工艺条件为原料-甘露醇-聚维酮 1:0.9:0.1,玉米朊乙醇液为润湿剂。

2.5 验证性试验 按优选处方以及成型工艺进行中试放大试验,制粒 3 批,成型率分别为 91.52%,92.21%,91.68%,成型稳定,均符合 2010 年版《中国药典》附录颗粒剂项下的相关规定。因此,确定最佳的制备工艺条件为原料-甘露醇-PVP1:0.9:0.1,玉米朊乙醇液为润湿剂。

2.6 临界相对湿度的测定 按照 2.2 项下临界相对湿度的测定方法,取最优处方条件制备并干燥至恒重的颗粒 2.0 g,精密称重,置干燥至恒重的敞口称量瓶中,分别放置于盛有不同浓度的硫酸或饱和盐溶液(同表 1)的干燥器中,5 d 后称量,求得吸湿率,结果见表 3。以颗粒吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图,曲线两端切线的交点对应的横坐标即为临界相对湿度,结果为 82%。

表 3 归芪多糖制剂在不同 RH 中的吸湿率(n=3)

硫酸浓度或盐溶液	RH/%	吸湿率/%
54% 硫酸	29.55	0.97
44% 硫酸	48.50	2.54
39.6% 硫酸	59.10	5.99
NaCl	75.30	9.03
KCl	85.00	13.90
KNO ₃	92.48	39.85

2.7 颗粒流动性以及颗粒多糖含量测定 利用 BT-1000 粉体综合特征测试仪对 2.5 项下的 3 批颗粒剂进行休止角的测定,角度均 <35°,说明颗粒的流动性良好;通过采用改良后的苯酚-硫酸法^[5]对颗粒的多糖含量进行测定,结果平均为 31.05%。

3 小结与讨论

制粒辅料常采用一些天然高分子材料,如淀粉及其衍生物(如淀粉、糊精、改性淀粉等)、纤维素类(微晶纤维素等)及其衍生物(甲基纤维素、羟丙甲纤维素等),一些药用合成高分子材料(如聚维酮、

泊洛沙姆等)以及乳糖、甘露醇等小分子材料,考虑到辅料必须不影响多糖含量测定,通过辅料水解测定,去除了淀粉及其衍生物类、乳糖等,通过初步制粒考察,确定了甘露醇、PVP 和 MCC 进行试验。由于原料吸湿性(尤其引湿性)较强,试验选用了目前常用且几乎无吸湿性、容易干燥的甘露醇作为主要辅料,同时为保证颗粒剂的溶解性、成型率、吸湿性等,选用了黏性较好的聚维酮,玉米朊作为黏合剂。

由于归芪多糖颗粒制剂原料本身为植物多糖类成分,在其颗粒剂处方中未加矫味剂,但其口感良好;制粒后临界相对湿度也有明显改善,无需进行包衣处理。

[参考文献]

[1] 金璋,沈洁.注射用黄芪多糖对Ⅱ-Ⅲ期非小细胞肺癌放疗患者免疫功能的影响[J].中草药,2009,40(4):611.

[2] 林晓泉,廖海,梁蔚婷.注射用黄芪多糖联合化疗治疗恶性肿瘤的临床疗效观察[J].中药材,2009,32(6):1010.

[3] 孟慧玲,魏道武.当归多糖的药理学研究新进展[J].甘肃中医,2007,20(1):44.

[4] 许会生,赵广荣,张铁军,等.当归多糖的提取分离研究进展[J].江西科学,2007,25(1):42.

[5] 董群,郑丽伊,方积年.改良的苯酚-硫酸法测定多糖和寡糖含量的研究[J].中国药学志,1996,31(9):550.

[6] 袁羿,马龙,徐芳,等.琐琐葡萄多糖颗粒制备工艺的研究[J].中成药,2011,33(1):153.

[7] 章波,冯怡,徐德生.粉体流动性的研究及其在中药制剂中的应用[J].中成药,2008,30(6):904.

[8] 中国药典.一部[S].2010;附录 IC.

[9] 王洛临,张建军,李智勇.痒宁颗粒成型工艺研究[J].光明中医,2009,24(10):1881.

[责任编辑 仝燕]