

关。另外, 由于葛根素PEG-PE纳米胶束可以降低免疫原性, 针对于葛根素的抗原性引发的过敏反应, 如药物热、药疹、荨麻疹等很可能也会减少, 有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] YU J Q, GAO E. Research progress in pharmacological activities of puerarin on cardio-cerebral-vascular system [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2008, 17(24): 3880-3882.
- [2] ZHANG H Y, LI D W, SHI C H. Advances in studies on clinical practice of puerarin [J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2012, 27(1): 75-78.
- [3] HUANG P, GONG Y S, FAN XW, et al. Effect of puerarin on Apelin/APJ system in right ventricle of pulmonary hypertensive rats induced by hypoxia-hypercapnia [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2008, 39(4): 565-569.
- [4] WU J H, DUAN J H, XU H Y, et al. Quercetin-loaded PEG-PE micelles reverse drug resistance of MCF-7 ADR human breast cancer cells [J]. Basic Med Sci Clin(基础医学与临床), 2015, 35(2): 174-177.
- [5] CUI Y B, JI K H, ZHAO H X, et al. Preparation and *in vitro* characterization of amphotericin B PEG-PE micelles [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2014, 31(10): 760-767.
- [6] GANESAN S, CHAURASIYA N D, SAHU R, et al. Understanding the mechanisms for metabolism-linked hemolytic toxicity of primaquine against glucose 6-phosphate dehydrogenase deficient human erythrocytes: evaluation of eryptotic pathway [J]. Toxicology, 2012, 294(1): 54-60.
- [7] KO C H, LI K, LI C L, et al. Development of a novel mouse model of severe glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficiency for *invitro* and *in vivo* assessment of hemolytic toxicity to red blood cells [J]. Blood Cells Mol Dis, 2011, 47(3): 176-181.
- [8] LIU X Y, LI J H, HU X B, et al. Study on reducing hemolysis by PEGylated puerarin *in vivo* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(4): 402-405.
- [9] QU G H, DING X S. Logistic regression analysis on influential factors of ADR caused by puerarin injection [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2014, 34(14): 1203-1206.
- [10] YUE P F, YUAN H L, ZHU W F, et al. The study to reduce the hemolysis side effect of puerarin by a submicron emulsion delivery system [J]. Biol Pharm Bull. 2008, 31(1): 45-50.

收稿日期: 2016-02-01

复方楂金颗粒中试生产及质量评价研究

李兆翌¹, 施军平², 包剑锋¹, 许静¹, 蒋小琴¹, 田静^{1*} (1. 杭州市西溪医院, 杭州 310023; 2. 杭州师范大学附属医院, 杭州 310015)

摘要: 目的 确立复方楂金颗粒中试生产工艺, 并进行质量综合评价。方法 以中试规模要求, 药材投料量为复方楂金颗粒处方量的 10 倍, 在小试工艺基础上, 制备 3 批复方楂金中试颗粒, 对中试工艺的技术参数进行考察, 以浸膏得率、流动性、成型率、溶化率、堆密度、吸湿性、含量测定为考察指标; 按照颗粒剂相关检查项目对 3 批中试产品进行粒度、水分、溶化性、装量差异检查, 对其制备工艺进行综合评价。结果 复方楂金颗粒中试产品 3 批, 药材投料量 60 kg, 浸膏得率分别为 12.25%, 11.31%, 9.61%, 绿原酸含量分别为 0.016 5%, 0.017 4%, 0.017 1%; 采用湿法制粒, 浸膏粉: 乳糖: 可溶性淀粉=56: 7: 17(以不含水计算), 混匀, 以 85%乙醇为润湿剂制软材, 乙醇的用量为处方总量的 60%~75%, 成型率分别为 88.25%, 89.87%, 88.31%, 休止角、溶化率、堆密度符合颗粒剂制备要求, 平衡吸湿时间分别为 140.3, 136.5, 130.1 h; 颗粒剂相关检查均符合规定。结论 复方楂金颗粒中试工艺可靠, 连续生产的稳定性好, 工艺条件合理可行, 符合大生产要求。

关键词: 复方楂金颗粒; 中试生产; 质量评价

中图分类号: R283.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)09-1152-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.09.014

Study on Pilot Production and Quality Evaluation of Compound Zhajin Granules

LI Zhaoyi¹, SHI Junpin², BAO Jianfeng¹, XU Jing¹, JIANG Xiaoqin¹, TIAN Jing^{1*} (1. Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310023, China; 2. The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China)

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(Y2111316); 杭州市医学重点专科专病项目计划(20120533Q12); 杭州市卫生科技计划(2013A44)

作者简介: 李兆翌, 女, 硕士 Tel: (0571)86481702 E-mail: emily.alice@163.com *通信作者: 田静, 女, 主任药师 Tel: (0571)86481702 E-mail: tjhz2002@aliyun.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the pilot production process of Compound Zhajin granules(CZJG) and make the quality comprehensive evaluation. **METHODS** In pilot scale requirements, the inventory rating of medicinal materials was 10 times of the prescribed amount of CZJG. On the basis of small pilot process, prepared 3 batches of CZJG in the pilot product, assessed the key technical parameters of pilot process, with dry extract rate, mobility, forming rate, melting rate, bulk density, moisture absorption and chlorogenic acid content as index; according to inspection items of granules, particle size, moisture content, melt resistance and load difference examination were determined to give a comprehensive evaluation of the preparation. **RESULTS** Produced 3 batches of CZJG in the pilot production, the crude drug inventory rating was 60 kg, the extract yield was 12.25%, 11.31% and 9.61%, and chlorogenic acid content was 0.016 5%, 0.017 4% and 0.017 1%; using wet granulation, extract powder : lactose : soluble starch = 56 : 7 : 17 (calculated with no water), mixed with 85% ethanol as a wetting agent to make the soft material, the total amount of ethanol as a prescription of 60%–75%, the forming rates were 88.25%, 89.87% and 88.31%, angle of repose, melting rate and bulk density were in compliance with the requirements of granules, equilibrium moisture absorption time was 140.3, 136.5 and 130.1 h; granules relevant checks were conformed to the stipulation. **CONCLUSION** The pilot process is reliable, continuous production is stable, and process conditions are reasonable and feasible, meeting the requirements of large-scale production. **KEY WORDS:** Compound Zhajin granules; pilot production; quality evaluation

复方楂金颗粒(Compound Zhajin granules, CZJG)主要由山楂、郁金、泽泻、水飞蓟等 7 味中药组成, 临床应用于气滞、痰湿、血瘀所致非酒精性脂肪肝病有较好的治疗效果^[1-2], 亦开展了安全性评价相关研究^[3-4]。中试研究是对实验室工艺合理性研究的验证与完善, 是保证制剂制法达到生产可操作性的必经环节。中试过程考察工艺、设备及其性能的适应性, 加强制备工艺关键技术参数的考核, 修订、完善适合生产的制备工艺。本实验在中药制剂室进行中试生产, 旨在通过提供 3 批 CZJG 中试生产数据, 包括投料量、半成品量、质量指标、辅料用量、成品量及成品率等, 提供制剂通则要求的一般质量检查(粒度、水分、溶化性)、流动性、吸湿性、堆密度、含量测定等考察指标, 对其质量进行综合评价。以期将其开发成为具有肝脏保护作用的中药新药。

1 仪器与材料

1.1 药物与试剂

生山楂(产地: 山东, 批号: 120926)、郁金(产地: 四川, 批号: 121007)、泽泻(产地: 福建, 批号: 120905)、海藻(产地: 山东, 批号: 120909)、浙贝(产地: 浙江, 批号: 120926)、桃仁(产地: 山东, 批号: 121010)、水飞蓟(产地: 安徽, 批号: 121010), 均购自杭州华东中药饮片有限公司, 均符合中国药典 2015 版一部规定。药材经杭州华东中药饮片有限公司黄裕益主管中药师鉴定。

可溶性淀粉(安徽山河辅料有限公司, 批号: 20140601); 乳糖(安徽山河辅料有限公司, 批号: 20140401); 95%乙醇(药用级)(太仓新太酒精有限公司, 批号: 20140411); 乙腈为色谱纯(德国 Merck,

批号: 1651130232); 磷酸为分析纯(上海凌峰化学试剂有限公司, 批号: 20120727); 水为纯净水; 绿原酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 110753-200413, 含量: 以 92.6%计)。

1.2 仪器

钢制压力容器(江苏常熟市医药化工设备总厂); WZ 500 外循环真空浓缩罐(江苏常熟市医药化工设备总厂); PZ 可倾式夹层锅(上海天置轻工机械有限公司); DZF-6051 真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); DHG-9240A 电热恒温干燥箱(上海精宏实验设备有限公司); DFY-400 摇摆式高速中药粉碎机(上海隆拓仪器有限公司); LHS16-A 烘干法水分测定仪(上海精密科学仪器有限公司); Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 科技公司); BS224 电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); KQ-1000DE 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 20 方孔试验标准筛(上虞市康南仪器厂); 14 方孔试验标准筛(上虞市康南仪器厂)。

2 方法

2.1 处方用量

复方楂金方由生山楂、郁金、泽泻、海藻、浙贝、桃仁、水飞蓟 7 味中药组成, 临床用量为: 生山楂 30 g, 郁金 15 g, 泽泻 15 g, 海藻 20 g, 浙贝 15 g, 桃仁 10 g, 水飞蓟 20 g, 水煎服, 每日 1 剂, 1 日 2 次。

2.2 小试工艺

对复方楂金方进行剂型改革, 确定了 CZJG 制备工艺的最佳条件: 中药 1 250 g(10 倍临床用量), 浸泡 30 min, 2 次提取均加水 6 000 mL, 煎煮时

间分别为 20 min 和 30 min; 干燥工艺最佳参数: 减压真空干燥, 温度 60 ℃; 成型工艺最佳条件: 浸膏粉与乳糖按 8:1 混匀, 按照药粉与处方总量比例为 7:10, 不足用可溶性淀粉补足(以不含水计算)。以 80%乙醇为润湿剂制软材, 醇的用量与浸膏粉等比例, 制成稳定的 CZJG。制备 3 批小试颗粒。

2.3 提取、浓缩及干燥中试工艺

根据中药新药药学研究技术要求, 以中试规模要求, 制备 3 批 CZJG 中试产品。药材投料量为 CZJG 处方量的 10 倍, 在小试工艺基础上, 根据设备规模及成本核算作适当调整, 采用蒸汽加热溶剂回流的方法进行提取, 确定加水量, 煎煮时间及煎煮次数, 真空浓缩罐进行药液浓缩, 测定浓缩液相对密度, 真空减压干燥, 得干浸膏, 称重, 计算浸膏得率。干浸膏经粉碎机粉碎, 过 100 目筛, 备用。

2.4 制剂成型中试工艺

采用湿法制粒, 根据处方设计, 以干浸膏粉为原料, 可溶性淀粉和乳糖为辅料, 上述原辅料均过 100 目筛网, 按处方称量好的原辅料细粉混匀, 加入适量适宜浓度的乙醇溶液混匀即成软材, 以 14 方孔试验标准筛, 挤压制湿颗粒, 湿颗粒 50 ℃以下干燥, 20 方孔试验标准筛整粒, 包装。

2.4.1 成品率计算 成品率=[颗粒总重量×(1-含水量)]/(干浸膏粉+可溶性淀粉+乳糖)×100%。

2.4.2 休止角测定 采用固定漏斗法: 上下 2 个锥型漏斗固定于圆形培养皿中心点上方高度 3 cm 处(H), 颗粒沿漏斗壁倒入上面的漏斗中直至下面漏斗形成的圆锥体尖端接触到下面漏斗口为止, 测出圆锥底部的直径(2R), 平行测定 5 次。按 $\tan\alpha=H/R$ 公式, 计算休止角 α 。

2.4.3 溶化性测定 精密称定颗粒样品 1 g, 置于干燥至恒重的 10 mL 离心管中, 精密加入沸水 10 mL, 充分振摇后 4 500 r·min⁻¹ 离心 15 min, 弃去上清液, 在 100 ℃将残渣烘干至恒重, 精密称定, 平行测定 3 次, 计算溶化率。溶化率=溶化颗粒重/颗粒总重×100%。

2.4.4 堆密度(ρ)测定 取颗粒适量, 分别缓慢装入干燥的 10 mL 量筒中, 待颗粒表面至 10 mL 刻度处, 称重, 该重减去干燥空量筒重量即为颗粒的重量, 平行测定 3 次, 计算堆密度。堆密度 ρ =颗粒重量/容积×100%。

2.4.5 吸湿性测定 配置氯化钠饱和溶液置于玻璃干燥器中, 于 25 ℃中放置 48 h, 使其达到平衡, 干燥器的相对湿度为 75%。精密称定 2 g, 平行 6 份, 颗粒置于洁净且干燥至恒重的称量瓶中, 轻摇使其分布均匀放置在干燥器内(瓶盖揭开), 于 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 h 后称重, 计算吸湿百分率。以测定时间为横坐标, 粉末吸湿率为纵坐标, 绘制吸湿平衡曲线, 应用 Origin 7.5 软件对各吸湿曲线进行拟合, 得回归曲线。吸湿百分率=(吸湿后颗粒重量-吸湿前颗粒重量)/吸湿前颗粒重×100%。

2.5 中试产品的质量指标

按照颗粒剂相关检查项目对 3 批中试产品进行一般质量检查, 包括粒度、水分、溶化性、装量差异检查, 对指标成分绿原酸进行含量测定, 对其制备工艺进行综合评价。

2.5.1 粒度测定 照粒度和粒度分布测定法(中国药典 2015 年版四部, 通则 0982 第二法双份筛法)测定^[5], 分别称取 3 批供试品 30 g, 称置规定的药筛中, 保持水平状态过筛, 左右往返, 边筛动边轻叩 3 min。取不能通过小号筛(五号筛)和能通过大号筛(一号筛)颗粒及粉末, 称定重量, 计算所占百分比, 所占百分比<15%符合标准。

2.5.2 水分测定 照水分测定法(中国药典 2015 年版四部, 通则 0832)测定^[5], 分别称取 3 批供试品 5 g, 平铺于干燥至恒重的扁形称量瓶中, 厚度不超过 5 mm, 精密称定, 打开瓶盖在 100~105 ℃干燥 5 h, 将瓶盖盖好, 移至干燥器中, 冷却 30 min, 精密称定, 再在上述温度干燥 1 h, 冷却, 称重, 至连续 2 次称重的差异不超过 5 mg 为止。根据减失的重量, 计算供试品中的含水量, 含水量不得>8.0%。

2.5.3 溶化性测定 取供试品 1 袋(10 g), 加热水 200 mL, 搅拌 5 min, 立即观察。应全部溶化或呈混悬状。可溶颗粒应全部溶化, 允许有轻微浑浊; 混悬性颗粒剂应能混悬均匀。均不得有焦屑等。

2.5.4 装量差异检查 取供试品 10 袋, 分别称定每袋内容物的重量, 每袋装量与标示装量相比较, 超出装量差异限度的不得>2 袋, 并不得有 1 袋超出限度 1 倍。标示重量>6 g, 装量差异限度±5%。

2.5.5 绿原酸的含量测定 色谱柱为 Agilent ZORBAX SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μ m); 流动相 A 为乙腈, B 为 0.2% H₃PO₄, 梯度洗脱: 0~5 min,

5%→10%A; 5~15 min, 10%→20%A; 15~45 min, 20%→100%A; 平衡 10 min; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 350 nm; 柱温为 30 ℃; 进样量为 10 μL。在此色谱条件下, 绿原酸和 CZJG 供试品中其他成分色谱峰分离完全, 色谱图见图 1。

取中试颗粒 3 批, 约 1 g, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加 50%甲醇适量, 超声处理 30 min, 稀释至刻度, 5 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得。按上述色谱条件进行绿原酸含量测定。

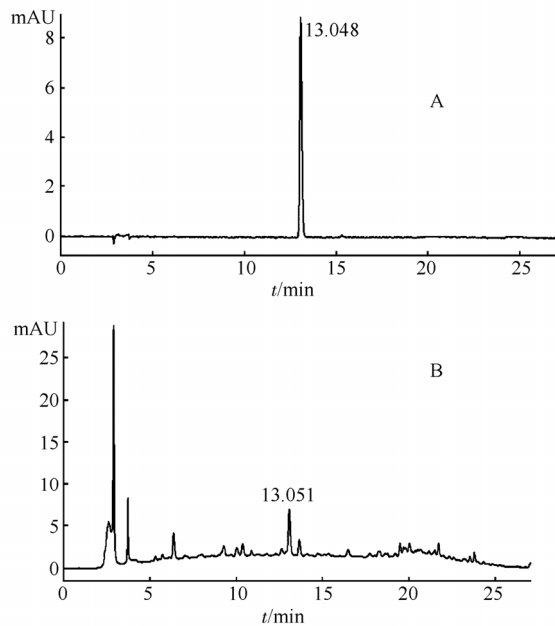


图 1 高效液相色谱图

A—绿原酸对照品; B—CZJG 样品。

Fig. 1 HPLC chromatography

A—reference substance; B—CZJG sample.

表 1 CZJG 小试工艺结果

Tab. 1 Small pilot process results of CZJG

批号	药材/g	干浸膏 粉量/g	干浸膏 水分/%	浸膏得 率/%	浸膏粉绿 原酸含量/%	应得颗 粒/g	实际颗 粒/g	颗粒水 分/%	颗粒粒 度/%	颗粒得 率/%	颗粒绿原 酸含量/%
20121112	1 250	257.43	6.51	19.25	0.016 5	343.82	309.31	4.61	1.60	85.81	0.011 3
20130522	1 250	264.44	8.77	19.30	0.016 3	344.64	332.93	4.91	1.69	91.86	0.011 3
20130801	1 250	257.83	4.68	19.66	0.016 7	351.09	346.33	5.83	5.29	92.89	0.011 4

表 2 CZJG 中试工艺结果

Tab. 2 Pilot process results of CZJG

批号	药材投 料量/kg	流浸膏 相对密度	去除水分的干 浸膏粉量/kg	浸膏得率/ %	浸膏粉绿 原酸含量/%	乳糖、可溶性 淀粉/kg	应收产品/ kg	去除水分实 收产品/kg	成品率/ %
20140327	60	1.193 0	7.350	12.25	0.016 5	3.136	10.666	9.413	88.25
20140708	60	1.191 4	6.786	11.31	0.017 4	3.033	9.819	8.824	89.87
20140809	60	1.173 1	5.766	9.61	0.017 1	2.471	8.237	7.274	88.31

3 结果

3.1 小试工艺结果

根据 CZJG 制备工艺的最佳条件, 制备 3 批小试颗粒。根据小试颗粒得率结果, 制备处方量 1 kg 颗粒, 需要药材>4 kg, 结果见表 1。

3.2 中试工艺结果

根据小试工艺进行优化, 设备规模及成本核算作适当调整, 制备得到 CZJG 中试产品 3 批。药材投料量 60 kg, 浸泡 30 min, 一煎(7.5 倍量水 450 L, 煎煮 40 min), 二煎(5 倍量水 300 L, 煎煮 40 min), 煎出液经 100 目筛网过滤, 真空浓缩至稠膏状, 相对密度为 1.18~1.20。上述浸膏置真空干燥箱中, 60 ℃下减压干燥。采用湿法制粒, 浸膏粉: 乳糖: 可溶性淀粉=56: 7: 17(以不含水计算), 混匀, 以 85%乙醇为润湿剂制软材, 乙醇的用量为处方总量的 60%~75%, 制备得到软材, 以 14 方孔试验标准筛, 挤压制湿颗粒, 湿颗粒 50 ℃干燥 0.5 h, 20 方孔试验标准筛整粒, 分剂量包装。结果见表 2。

3.2.1 休止角测定结果 休止角是指粉体堆积成的自由斜面与水平面形成的最大角。休止角越小, 摩擦力越小, 流动性越好, 一般认为 $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 时可以满足生产过程中对流动性的需求。中试生产的 3 批 CZJG 的休止角分别为 32.12, 32.62, 31.74 均 $<40^\circ$, 表明该工艺生产颗粒满足生产过程对流动性的需求。

3.2.2 溶化性测定结果 实验结果表明, 中试生产的 3 批 CZJG 的溶化率分别为 73.91%, 73.60%, 74.38%, RSD 分别为 2.75%, 3.75%, 2.87%。

3.2.3 堆密度测定结果 实验结果表明, 中试生产的 3 批复方楂金颗粒的堆密度分别为 0.387, 0.378, 0.414 g·mL⁻¹, RSD 分别为 3.54%, 0.53% 和 5.23%。

3.2.4 吸湿性测定 根据吸湿百分率测定结果, 绘制吸湿平衡曲线, 拟合回归曲线。实验结果表明, 中试生产的 3 批 CZJG, 吸湿拟合曲线回归方程的 *R* 值均>0.97, 因此其拟合程度较好, 平衡吸湿时间分别为 140.3, 136.5, 130.1 h, 平衡吸湿率分别为 17.93%, 18.18%, 17.07%。结果见表 3~4。

表 3 CZJG 吸湿百分率测定结果

Tab. 3 The percentage of moisture measurement results of CZJG

批号	时间/h	吸湿率/%								平均吸湿率/%
20140327	24	11.67	11.10	8.70	11.08	10.99	10.49	10.67		
	48	15.57	14.04	11.85	14.78	14.79	14.43	14.24		
	72	17.07	15.82	13.64	16.44	16.70	16.36	16.00		
	96	17.66	16.46	14.47	17.22	17.46	17.18	16.74		
	120	18.31	17.01	14.97	17.94	17.80	17.46	17.25		
	144	18.33	17.56	15.34	18.31	18.37	17.79	17.62		
	168	18.62	17.84	15.60	18.31	18.57	17.94	17.81		
20140708	24	11.22	11.36	11.20	10.93	11.23	11.49	11.24		
	48	15.44	14.93	15.35	14.90	15.30	14.82	15.12		
	72	16.84	16.35	16.64	16.39	16.37	16.53	16.52		
	96	17.27	17.17	17.25	17.24	17.25	17.37	17.26		
	120	17.59	17.65	17.76	17.73	17.77	17.72	17.70		
	144	18.17	17.99	18.16	18.06	18.26	18.11	18.12		
	168	18.32	18.38	18.30	18.49	18.30	18.36	18.36		
20140809	24	11.31	10.54	10.35	11.36	11.20	11.09	10.98		
	48	14.49	14.79	14.08	14.42	14.40	14.30	14.41		
	72	15.85	15.75	15.85	15.89	15.82	15.84	15.83		
	96	16.60	16.47	16.77	16.96	16.81	16.66	16.71		
	120	17.14	16.96	17.24	17.21	17.04	17.18	17.13		
	144	17.46	17.17	17.44	17.71	17.43	17.41	17.44		
	168	17.66	17.34	17.68	17.89	17.68	17.69	17.66		

表 4 CZJG 吸湿拟合曲线回归方程

Tab. 4 Moisture absorption fitting curve regression equation of CZJG

批号	吸湿曲线方程	<i>r</i> 值	平衡吸湿时间/h	平衡吸湿率/%
20140327	$Y=-0.0005X^2+0.1403X+8.0843$	0.9851	140.3	17.93
20140708	$Y=-0.0005X^2+0.1365X+8.8686$	0.9771	136.5	18.18
20140809	$Y=-0.0005X^2+0.1301X+8.6057$	0.9846	130.1	17.07

表 5 CZJG 一般质量检查结果

Tab. 5 General quality inspection results of CZJG

批号	粒度/%	水分/%	溶化性	装量差异
20140327	14.6	3.78	符合规定	3.02
20140708	12.7	4.25	符合规定	2.58
20140809	11.3	4.49	符合规定	3.05

3.3 中试产品的质量检查

3.3.1 一般质量检查 制备 3 批 CZJG 中试颗粒, 按照颗粒剂相关检查项目对 3 批中试产品进行粒度、水分、溶化性、装量差异检查, 3 批中试颗粒的粒度均<15%, 水分均<6%, 装量差异均<5%, 符合颗粒剂相关检查要求。结果见表 5。

3.3.2 绿原酸含量测定

3.3.2.1 线性关系考察 以绿原酸含量为横坐标, 色谱峰峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 得线性回归方程为 $Y=1051.1530X-0.1337$, $r=0.9999$, 绿原酸在 0.0068~0.136 μg 内, 含量与峰面积线性关系良好。

3.3.2.2 仪器精密度试验 精密吸取对照品溶液 10 μL, 连续进样 6 次, 测定色谱峰面积, 计算 RSD 值。结果绿原酸峰面积 RSD 为 0.44%, 表明仪器精密度良好。

3.3.2.3 稳定性试验 取同一供试品溶液, 分别于 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 进样 10 μL, 测定色谱峰面积, 计算 RSD 值。结果绿原酸峰面积 RSD 为 0.69%, 表明样品溶液在 24 h 内基本稳定。

3.3.2.4 重复性试验 取同一批号样品 6 份, 按照“2.5.5”项下制备, 进样 10 μL, 测定色谱峰面积, 计算 RSD 值。结果绿原酸含量 RSD 为 1.64%, 表明此方法重复性良好。

3.3.2.5 加样回收试验 取已知含量的样品适量, 研细, 约 0.5 g, 6 份, 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 按相当于颗粒中等量绿原酸含量加入对照品溶液, 按“2.5.5”项下制备, 进样 10 μL, 测定色谱峰面积, 计算绿原酸的平均回收率及 RSD 值。结果见表 6。平均回收率为 99.30%, RSD 为 2.53%, 表明回收率较高, 此方法可靠。

3.3.2.6 样品含量测定 取 CZJG 中试产品 3 批, 按供试品制备方法制备样品溶液, 进样 10 μL, 按“2.5.5”项下色谱条件进行绿原酸含量测定。结果 3 批样品的绿原酸含量分别为 0.0089%, 0.0090% 和 0.0098%。

表 6 加样回收试验结果(n=6)

Tab. 6 Recovery test results (n=6)

样品量/ g	绿原酸 含量/mg	加入量/ mg	测得量/ mg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
0.500 1	0.057 5	0.054 4	0.111 6	99.45	99.30	2.53
0.500 4	0.057 5	0.054 4	0.110 7	97.79		
0.501 8	0.057 7	0.054 4	0.113 3	102.21		
0.503 2	0.057 9	0.054 4	0.110 4	96.51		
0.500 5	0.057 6	0.054 4	0.113 3	102.39		
0.502 2	0.057 7	0.054 4	0.110 7	97.43		

4 讨论

中试规模应为制剂处方量的 10 倍以上,即生产一批中试颗粒的成品量为 10 kg。根据小试颗粒得率结果,制备处方量 1 kg 颗粒,需要药材 4 kg 以上,考虑中试工艺过程中的损失,以小试工艺药材量的 1.5 倍来确定中试工艺的药材投料量,即投料量为 60 kg,其中生山楂 14.4 kg,郁金 7.2 kg,泽泻 7.2 kg,海藻 9.6 kg,浙贝 7.2 kg,桃仁 4.8 kg,水飞蓟 9.6 kg。

根据设备规模及成本核算作适当调整,对药材提取加水量及提取时间作适当调整,最终确定提取工艺中一煎(7.5 倍量水 450 L,煎煮 40 min),二煎(5 倍量水 300 L,煎煮 40 min),中试工艺生产的 3 批中试颗粒剂浸膏得率分别为 12.25%, 11.31%, 9.61%;成型工艺中辅料比例不变,乙醇浓度及用量有所调整,最终确定以湿法制粒,浸膏粉:乳糖:可溶性淀粉=56:7:17,混匀,以 85%乙醇为润湿剂制软材,乙醇的用量为处方总量的 60%~75%,成品率分别为 88.25%, 89.87%, 88.31%。

按照颗粒剂相关检查项目对中试颗粒粒度、水分、溶化性、装量差异进行检查,3 批中试颗粒的粒度分别为 14.6%, 12.7%, 11.3%, 均<15%,

水分分别为 3.78%, 4.25%, 4.49%, 均<6%,装量差异分别为 3.02%, 2.58%, 3.05%均<5%,均符合要求。复方楂金颗粒君药为山楂,其有效成分绿原酸具有抗自由基作用及抗脂质过氧化作用^[6],与抗非酒精性脂肪肝主要作用机制一致,故建立稳定的指标成分绿原酸含量测定方法,3 批中试颗粒的绿原酸含量分别为 0.008 9%, 0.009 0%和 0.009 8%。

本实验在前期小试工艺研究基础上,进一步开展了 CZJG 中试工艺研究,修订、完善了适合生产的制备工艺。提供了 3 批 CZJG 中试生产数据,对制剂通则要求的一般质量检查(粒度、水分、溶化性)、流动性、吸湿性、堆密度、含量测定等进行了考察,测定结果均符合要求。表明该中试工艺连续生产的稳定性好,工艺条件合理可行,符合大生产要求。

REFERENCES

- [1] XU J, LI Z Y, SHI J P, et al. Study on the pharmacodynamics and mechanism of Compound Zhajin granules intervening the non-alcoholic fatty liver disease [J]. Chin Arch of Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2015, 33(12): 2939-2943.
- [2] JIANG Y M, LU L, QIAN J C, et al. Impact of complex prescription Zhajin Drug granules(CPZD) on oxidative stress in NASH rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2012, 30(9): 2066-2068.
- [3] LI Z Y, SHI J P, XU J, et al. Study on pilot process and acute toxicity of Compound Zhajin granules [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2015, 33(8): 1972-1974.
- [4] LI Z Y, SHI J P, XU J, et al. Study on chronic toxicity of Compound Zhajin granules in rats [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2015, 33(12): 2918-2921.
- [5] 中国药典. 四部 [S]. 2015.
- [6] WANG X H, LI X M, CAI C, et al. Process optimization of chlorogenic acid extraction from Crataegus Pinnatifida Bge using aqueous ionic liquid [J]. Transact Chin Soc Agr Eng(农业工程学报), 2014, 30(10): 270-276.

收稿日期: 2016-02-12

激光散射法测定红参微粉的粒度分布

汤建成, 王溶溶*, 杨苏蓓(浙江省中药研究所有限公司, 杭州 310023)

摘要: 目的 建立激光散射法测定红参微粉粒径分布的方法。方法 采用 Malvern Mastersizer 3000E 激光粒度分析仪, AERO M 型干法进样器进行测定。进样空隙高度: 1.5 mm, 分散气压: 3.5 bar, 进样速度: 60%, 折射率: 1.52, 样品和背景测量时间: 30 s, 吸收度: 0.1, 遮光度: 0.5%~5%。结果 5 批红参微粉重复性测定结果中, Dv(10)、Dv(50)、Dv(90)的 RSD 均<4%, 符合中国药典 2015 年版相关要求。结论 激光散射测定法稳定可靠, 可用于红参微粉的粒度分布测定。

基金项目: 浙江省科技计划项目项目编号(2015F50048)

作者简介: 汤建成, 男, 高级工程师 Tel: (0571)85229644 E-mail: rfdn609@163.com *通信作者: 王溶溶, 女, 教授级高工 Tel: (0571)85241072 E-mail: wrr107@163.com