

含巴西人参中药复方颗粒剂制备工艺优化

刘志青, 李斌*, 颜冬梅, 唐琍萍, 王飞, 黄璐琦, 徐玲霞
(江西中医药大学院士工作站, 江西南昌 330004)

摘要: 目的 优化含巴西人参中药复方颗粒剂制备工艺。方法 在单因素试验基础上, 以赋形剂〔可溶性淀粉+环糊精(1:3)〕用量、乙醇体积分数、乙醇用量为影响因素, 成型率、粒度、溶化率、休止角、吸湿率、感官评价的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化制备工艺。结果 最优条件为赋形剂用量 50 g, 89% 乙醇用量 16 mL, 巴西人参中药复方浸膏冻干粉、可溶性淀粉、环糊精用量比例 50:12.5:37.5, 制软材, 制粒, 在 60 ℃ 下干燥 1 h, 综合评分为 98.83 分。结论 该方法稳定可行, 所得含巴西人参中药复方颗粒剂体验感较好, 可为其后续规模化生产奠定基础。

关键词: 巴西人参; 中药复方颗粒剂; 制备工艺; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)03-0962-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.038

巴西人参是苋科珙菲亚属草本植物巴西人参 *Pfaffia glomerata* (Spreng) Pedersen 的干燥根, 广泛用于治疗慢性疲劳综合症、免疫失调、血液循环、炎症、哮喘、高血糖、高血压等多种疾病, 具有很高的保健、药用价值^[1-3], 课题组前期以其为主药, 在辨证组方的基础上结合具有抗疲劳、调节免疫作用的药食两用中药枸杞、桑椹、白扁豆花、玳玳花, 组成含巴西人参中药复方, 方中各药均显示抗疲劳、调节免疫力活性, 可为相关临床研究及开发应用提供理论依据^[4-9]。

中药复方常用剂型是颗粒剂, 无需煎煮, 可直接冲服, 具有体积小、起效快、安全卫生、易保存、易于调制、适合工业化生产的特点, 更适合现代中医药发展^[10-12]。因此, 本实验将巴西人参中药复方开发成颗粒剂, 并对其制备工艺进行优化。

1 材料

巴西人参购自巴西药材市场, 经安徽中医药大学彭华胜教授鉴定为正品; 枸杞、桑椹、白扁豆花、玳玳花均购自江西敦寿堂国药有限公司, 经江西中医药大学付小梅教授鉴定为正品。LGJ-10 真空冷冻干燥机 (北京松源华兴科技发展有限公司); D1524R 高速冷冻型微量台式离心机 (大龙兴创仪器股份公司); FA2004 电子天平 (万分之一, 上海舜宇恒平科学仪器有限公司); 水分测定仪 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; 标准药典筛全套 (东莞超凡筛网有限公司); GTB 粉体流动性测定仪 (上海万象仪器有限公司); LDZM-80KCS 立式蒸汽灭菌器 (上海申安医疗器械厂)。可溶性淀粉、乳糖均为食品级 (河南万邦

化工科技有限公司); 环糊精、乙醇均为食品级 (华兴生物化工有限责任公司); 水为纯净水 (杭州娃哈哈集团有限公司)。

2 方法与结果

2.1 颗粒剂制备

2.1.1 冻干粉制备 称取组方药材适量, 提取, 提取液在真空冷冻干燥机中冻干, 粉碎, 即得。

2.1.2 湿法制粒 按配方用量精密称取“2.1.1”项下冻干粉适量, 与赋形剂充分混合, 加入润湿剂制软材 (手握成团, 轻按即散), 12 目筛网制粒, 干燥, 冷却整粒, 分级, 包装。

2.2 评价指标确定

2.2.1 感官评分 按照 2020 年版《中国药典》^[13] 附录项下颗粒剂内容, 由 10 名食品专业人员进行感官评分, 具体见表 1。

2.2.2 AHP 法确定权重系数 依据成型率、粒度、溶化率、休止角、吸湿率、感官评价等指标占比及 AHP 法则^[14], 建立各指标顺序为吸湿率=溶化率>成型率=休止角=粒度>感官评价, 构建成对比较优先矩阵, 见表 2。由此可知, CR=0.002 20<0.1, 表明矩阵具有一致性; CI=0.002 77, 表明权重系数合理有效。

2.2.3 熵权法确定权重系数 将第 i 个实验的 j 个评价指标采用离差标准化方法进行处理, 建立矩阵 X_{ij} , 计算信息

熵 H_i 及客观权重系数 W_i ^[15], 公式为 $P_{ij} = \frac{X_{ij}}{\sum_{j=1}^n X_{ij}}$ 、 $H_i =$

收稿日期: 2023-01-21

基金项目: “中医药现代化研究”重点专项 2018 年度拟立项项目 (2018YFC1706100)

作者简介: 刘志青 (1994—), 女, 硕士, 从事中药制剂研究。Tel: 18317912079, E-mail: 1595227121@qq.com

*通信作者: 李斌 (1970—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药化学成分及其开发研究。Tel: (0791) 87118770, E-mail: 20010260@jxutcm.edu.cn

表 1 含巴西人参中药复方颗粒剂感官评分

项目	标准	分值(满分 90 分)/分
色泽(30 分)	类似咖啡的深褐色	21~30
	颜色偏黑色或浅褐色	11~20
	乳白色	0~10
组织状态(30 分)	均匀的乳浊液,无沉淀分层现象	21~30
	底部少许沉淀,或稍微分层	11~20
	底部大量沉淀,分层明显	0~10
口感(30 分)	口感细腻、可口	21~30
	口感普通	11~20
	口感粘稠、粗糙	0~10

表 2 各指标成对比较优先矩阵

指标	成型率	粒度	溶化率	休止角	吸湿率	感官评价	权重
成型率	1	1	1/2	1	1/2	2	0.135 8
粒度	1	1	1/2	1	1/2	2	0.135 8
溶化率	2	2	1	2	1	3	0.2589
休止角	1	1	1/2	1	1/2	2	0.135 8
吸湿率	2	2	1	2	1	3	0.258 9
感官评价	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	0.074 7

$-\frac{1}{\ln n} \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$ 、 $W_i = \frac{1 - H_i}{\sum_{i=1}^n (1 - H_i)}$ ，其中 P_{ij} 为第 i 个实验

的 j 个评价指标概率。结果，成型率、粒度、溶化率、休止角、吸湿率、感官评价 W_i 分别为 0.163 0、0.188 4、0.149 7、0.163 6、0.172 3、0.163 1。

2.2.4 综合权重确定 结合“2.2.2”“2.2.3”项下结果，计算综合权重系数 Z_i ，公式为 $Z_i = \frac{A_i \times W_i}{\sum_{i=1}^n A_i \times W_i}$ ，再计算综

合评分^[15-16]，公式为综合评分=[（溶化率/溶化率最大值）×0.234+（吸湿率最小值/吸湿率）×0.270+（成型率/成型率最大值）×0.134+（休止角最小值/休止角）×0.134+（粒度最小值/粒度）×0.155+（感官评价/感官评价最大值）×0.074]×100。

2.3 制备工艺优化

2.3.1 单因素试验

2.3.1.1 赋形剂种类及用量 称取“2.1.1”项下冻干粉 50 g，分别与不同赋形剂混匀，80%乙醇润湿，制软材，湿法制粒，干燥，计算综合评分，结果见图 1。由此可知，可溶性淀粉与环糊精按一定比例混合作为赋形剂时综合评分较高。

2.3.1.2 润湿剂种类及用量 称取“2.1.1”项下冻干粉 50 g，加入 50 g 赋形剂 [可溶性淀粉+环糊精（1：3）] 混合均匀，加入不同体积分数、用量乙醇制软材，湿法制粒，干燥，计算综合评分，结果见图 2。由此可知，80%~90%乙醇作为润湿剂、用量为 10~20 mL 时综合评分较高。

2.3.2 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上，确定冻干粉用量为 50 g，赋形剂为可溶性淀粉+环糊精（1：3），以赋形剂用量（A）、乙醇体积分数（B）、乙醇用量

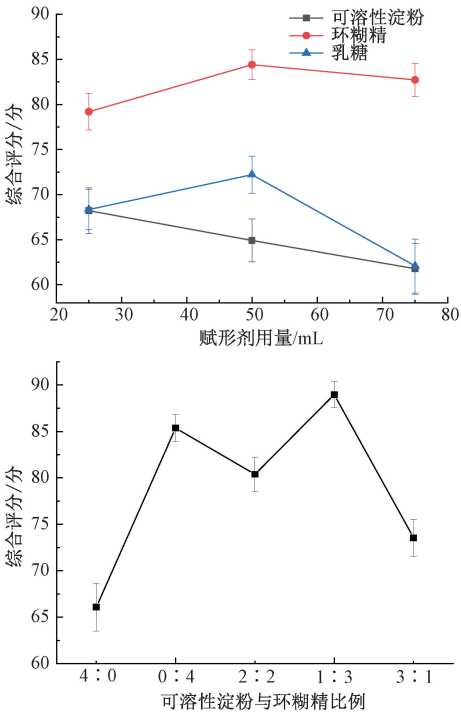


图 1 赋形剂种类及用量对综合评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

(C) 为影响因素，综合评分（Y）为评价指标，结果见表 3。

采用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 3 数据进行分析，得二元多项式回归方程为 $Y = 98.04 + 2.56A + 9.74B + 8.34C - 0.71AB + 1.34AC - 0.036BC - 23.34A^2 - 17.76B^2 - 16.99C^2$ ，方差分析见表 4。由此可知，模型 $P < 0.01$ ，具有高度显著性；因素 B、C、 A^2 、 B^2 、 C^2 具有显著性影响（ $P < 0.01$ ）。

响应面分析见图 3。最终确定，最优工艺为赋形剂用量 51.43 g，89.11%乙醇用量 16.24 mL，综合评分为 99.93

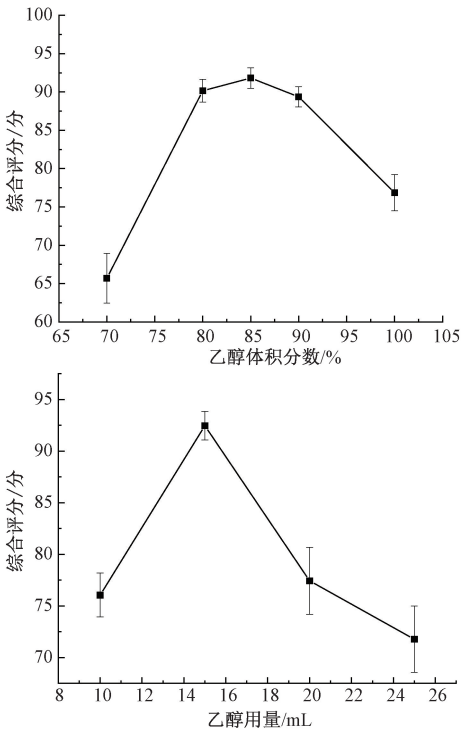


图 2 润湿剂种类、用量对综合评分的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

表 3 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A 赋形剂 用量/g	B 乙醇体积 分数/%	C 乙醇 用量/mL	成型率/%	休止角/ (°)	溶化率/%	吸湿率/%	感官评分/分	粒度/%	Y 综合 评分/分
1	25	85	10	46.34	39.17	52.14	32.49	47.1	10.95	50.17
2	50	85	15	92.54	21.38	94.12	12.11	81.2	6.89	98.40
3	50	70	10	47.89	45.30	50.93	34.18	46.2	21.07	44.13
4	75	100	15	75.81	28.50	61.91	13.99	67.1	23.73	69.50
5	50	100	20	89.77	26.60	87.58	14.02	75.3	13.64	82.39
6	50	85	15	92.47	22.01	94.51	12.33	82.4	6.98	97.55
7	50	85	15	92.29	22.56	94.01	11.89	81.9	6.61	98.81
8	50	85	15	92.77	21.68	94.92	12.02	82.1	6.49	99.62
9	25	100	15	69.46	32.50	56.42	15.53	56.5	19.85	63.59
10	50	85	15	92.32	22.79	90.43	12.54	83.1	7.05	95.56
11	75	70	15	52.27	31.23	48.63	24.13	50.3	19.48	51.71
12	75	85	20	71.16	29.10	70.37	17.65	70.4	16.97	67.93
13	50	70	20	58.71	32.20	70.18	20.85	60.3	13.98	62.71
14	75	85	10	47.37	45.16	50.46	20.91	50.6	20.73	50.39
15	50	100	10	53.03	39.29	57.48	14.13	59.2	14.85	63.95
16	25	85	20	55.89	37.54	68.81	18.54	63.1	15.04	62.36
17	25	70	15	40.77	49.30	57.39	37.23	41.3	21.07	42.97

表 4 方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	6 766.53	9	751.84	196.68	<0.000 1
A	52.27	1	52.27	13.67	0.007 7
B	758.76	1	758.76	198.49	<0.000 1
C	556.79	1	556.79	145.66	<0.000 1
AB	2.01	1	2.01	0.53	0.491 8
AC	7.17	1	7.17	1.88	0.213 1
BC	5.06×10 ⁻³	1	5.06×10 ⁻³	1.32×10 ⁻³	0.972 0
A ²	2 293.74	1	2 293.74	600.05	<0.000 1
B ²	1 328.31	1	1 328.31	347.49	<0.000 1
C ²	1 215.31	1	1 215.31	317.93	<0.000 1
残差	26.76	7	3.82	—	—
失拟项	16.61	3	5.54	2.18	0.232 6
纯误差	10.15	4	2.54	—	—
总离差	6 793.28	16	—	—	—

分，考虑到实际操作，将其调整为赋形剂用量 50 g，89% 乙醇用量 16 mL。另外，冻干粉、可溶性淀粉、环糊精用量比例为 50 : 12.5 : 37.5。

2.3.3 颗粒剂干燥方式优化 按“2.3.2”项下优化工艺平行制备 12 批样品，置于电热鼓风干燥箱中干燥，分别考察干燥温度 40、60、80、100 ℃ 及干燥时间 0.5、1、2 h 对成型率、含水量的影响，结果见图 4。由此可知，湿颗粒于 60 ℃ 电热鼓风干燥箱中干燥 1 h 时成型率较高，含水量也符合 2020 年版《中国药典》规定。

2.3.4 验证试验 按“2.3.2”项下优化工艺平行制备 6 批样品，进行验证试验，结果见表 5，可知模型预测性良好，稳定可行。再观察其颗粒大小、色泽均一度，进行粒度、含水量、溶化性检查，结果见表 5~6，可知均符合 2020 年版《中国药典》一部颗粒剂项下要求。

3 讨论

多指标综合评价是优化中药复方颗粒剂制备工艺的重要方式，其中 AHP 法适用于多层次指标权重分析，但判断较主观，而熵权法是一种客观赋权计算模型，故将两者进行综合加权时既能体现各指标之间的实际影响，又可使权重系数更科学合理^[17-18]。本实验采用 AHP-熵权混合加权法优化含巴西人参中药复方颗粒剂制备工艺，避免了单一方

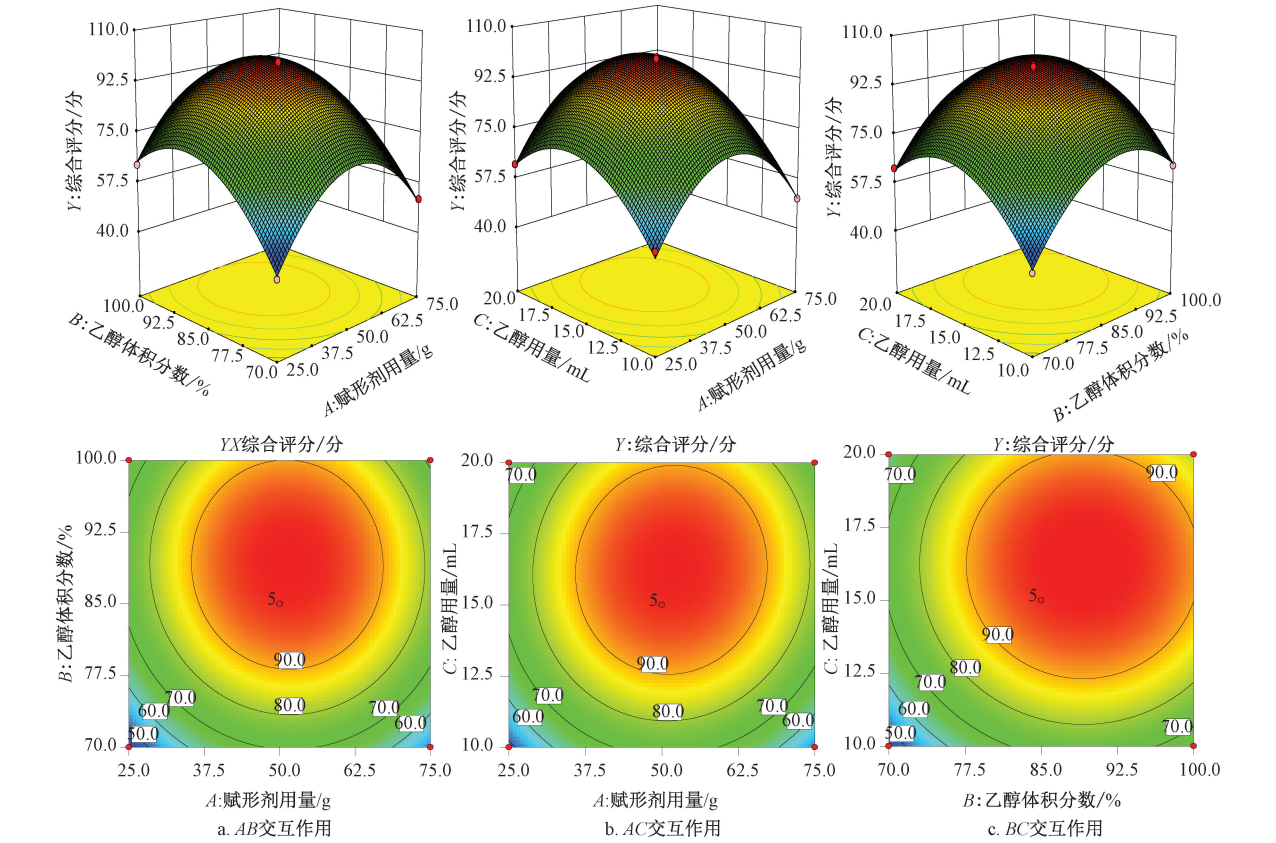


图 3 各因素响应面图

表 5 验证试验结果 (n=6)

试验号	成型率/%	休止角/(°)	溶化率/%	吸湿率/%	感官评分/分	粒度/%	综合评分/分
1	92.34	21.71	90.05	11.57	81.85	6.95	98.33
2	90.38	22.83	94.28	10.59	81.59	7.64	99.68
3	92.55	21.89	92.72	11.75	80.74	6.38	99.68
4	89.59	21.74	91.21	10.85	81.05	7.38	99.13
5	93.68	22.55	89.43	9.63	79.67	6.21	98.06
6	89.43	20.41	88.35	12.09	78.39	6.39	98.10
平均值	91.33	21.86	91.01	11.08	80.55	6.83	98.83

表 6 常规检查结果

试验号	外观检查	含水量/%	溶化性
1	均一的棕褐色,干燥后有一定硬度	4.39	溶化时间<5 min,放置后略有浑浊
2	均一的棕褐色,干燥后有一定硬度	4.41	溶化时间<5 min,放置后略有浑浊
3	均一的棕褐色,干燥后有一定硬度	4.86	溶化时间<5 min,放置后略有浑浊
4	均一的棕褐色,干燥后有一定硬度	4.84	溶化时间<5 min,放置后略有浑浊
5	均一的棕褐色,干燥后有一定硬度	4.45	溶化时间<5 min,放置后略有浑浊
6	均一的棕褐色,干燥后有一定硬度	4.52	溶化时间<5 min,放置后略有浑浊

法的局限性，主客观并重，使所得最优工艺更具合理性、科学性、全面性及稳定性。

含巴西人参中药复方中多糖类成分多，黏性大，吸湿性强，对颗粒剂成型工艺有一定影响^[10-11,14]。颗粒剂常用赋形剂为可溶性淀粉、环糊精及乳糖，其中乳糖溶化性好，但不易成型，成本高昂；环糊精成型率高，但溶化慢；可溶性淀粉溶化性好，但吸湿性大^[11]，本实验发现，可溶性淀粉与环糊精按一定比例混合时制备的颗粒成型率高，溶化性好，吸湿性小。另外，颗粒剂常用润湿剂为乙醇，但其体积分数过高时不易成型，而过低时制粒易粘连^[11]，本实验发现，89%乙醇制备的颗粒大小适中，成型率高，粒度小。

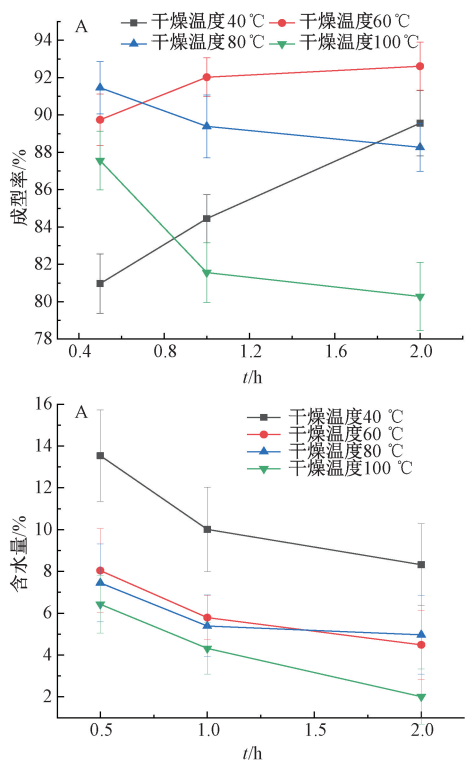


图 4 不同干燥方式对成型率 (A)、含水量 (B) 的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

验证试验结果显示, 含巴西人参中药复方颗粒外观均匀, 呈棕褐色, 综合评分较高, 颗粒指标符合 2020 年版《中国药典》标准, 体验感较好, 具有很高的商业推广价值, 为后续开发相关产品奠定了基础, 也为该外来药材资源的中药化和研发提供参考。但本实验尚未测定含巴西人参中药复方颗粒中有效成分含量, 今后仍需进一步补充和完善。

参考文献:

[1] Pedersen T M. Studies in south American Amaranthaceae[J]. *Darwiniana*, 1967, 14(2-3): 430-462.

[2] 高 辉, 马小军, 温学森, 等. 法菲亚属植物化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21): 1749-1752.

[3] 王 硕, 罗崇念, 袁经权, 等. 巴西人参 3 种提取液对耐缺氧、抗疲劳及抗肿瘤作用的影响[J]. 现代预防医学, 2010, 37(8): 1537-1539.

[4] 蓝鸣生, 陈 路, 谢裕安, 等. 一种国产巴西人参提取物的制备方法及其在医药、保健方面的应用: 中国, CN103127190A[P]. 2013-06-05.

[5] 路 娟, 赵 颖, 柴瑞平, 等. 法菲亚(巴西人参)化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 118-122.

[6] 魏雪松, 王海洋, 孙智轩, 等. 宁夏枸杞化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2513-2520.

[7] 赵秀玲, 范道春. 桑椹的生理活性成分、提取检测及药理作用研究进展[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(3): 378-385.

[8] Shen C Y, Jiang J G, Huang C L, et al. Polyphenols from blossoms of *Citrus aurantium* L. var. *amara* Engl. show significant anti-complement and anti-inflammatory effects[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(41): 9061-9068.

[9] 曹素梅, 袁卫斌, 陈洪英. 扁豆花高效液相色谱指纹图谱研究[J]. 中国药业, 2019, 28(3): 7-9.

[10] 付美丽, 严铭铭, 邵 帅, 等. 新扶正除疫颗粒剂的成型性工艺[J]. 中成药, 2016, 38(3): 692-694.

[11] 尹晓琴, 项佳音, 杜林娇, 等. 几种常用辅料在复方中药制剂中阻湿性能的比较[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2297-2301.

[12] 殷 佳, 潘 晔, 蔡雪朦, 等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较[J]. 中草药, 2017, 48(18): 3871-3875.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版三部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[14] 谢 凡. 加味四妙颗粒制备工艺和质量标准研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.

[15] 吴 璐, 杨华生. 基于信息熵理论的中药提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 29-31.

[16] 刘书斌, 张宏武, 冯晓莉, 等. 基于 AHP 法优化的熵权 TOPSIS 模型对不同产地黄花菜药材质量的综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 168-174.

[17] 黄昱曦, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的气血和胶囊质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2710-2717.

[18] 曲 彤, 袁培培, 张 琳, 等. 基于 AHP-熵权法结合 D-最优设计响应面法优化玄参蒸制工艺[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2325-2331.