

• 论 著 •

参杞强精颗粒成型工艺优化与稳定性研究*

甘典辉¹, 刘金花¹, 马家宝¹, 李 鑫², 夏冰雨², 李晓霞¹, 唐爱存^{1△}

(1. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023; 2. 广西中医药大学, 广西南宁 530200)

[摘要] 目的 探讨参杞强精颗粒成型工艺优化方案, 并考察其成品稳定性。方法 采用单因素试验考察湿法制粒工艺。以浸膏粉与辅料的配比(A)、乙醇浓度(B)、润湿剂用量(C)为主要影响因素, 以吸湿率、溶化率、成型率、休止角为评价指标, 采用 L9(34) 正交试验法优选参杞强精颗粒成型工艺。同时, 考察参杞强精颗粒的长期稳定性和加速稳定性。结果 正交试验法优选的最佳成型工艺为浸膏粉与辅料配比为 1:1, 乙醇浓度为 65%, 0.3% 甜菊素的颗粒口感较好, 润湿剂用量为 15~20 mL, 生产环境的相对湿度应控制在 70% 以下。在稳定性考察过程中加速试验和长期试验均符合规定。结论 优化后的成型工艺方法科学合理, 稳定可行, 操作简便, 所制得颗粒符合各项指标的相关规定, 且稳定性好, 可为参杞强精颗粒的生产及其后续研究开发提供实验依据。

[关键词] 参杞强精颗粒; 正交试验法; 成型工艺优化; 稳定性

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.003

中图法分类号: R283.6

文章编号: 1009-5519(2024)09-1450-06

文献标识码: A

Study on molding process optimization and stability of Shenqi Qiangjing granules*

GAN Dianhui¹, LIU Jinhua¹, MA Jiabao¹, LI Xin², XIA Bingyu², LI Xiaoxia¹, TANG Aicun^{1△}

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the optimization scheme of the molding process of Shenqi Qiangjing granules, and to investigate the stability of the finished product. **Methods** The wet granulation process was investigated by single factor test. Taking the ratio of the extract powder to the excipients(A), ethanol concentration(B) and wetting agent dosage(C) as the main influencing factors, the moisture absorption rate, melting rate, molding rate and angle of repose as the evaluation indexes, the L9(34) orthogonal test method was used to optimize the molding process of Shenqi Qiangjing granules. At the same time, the long-term stability and accelerated stability of Shenqi Qiangjing granules were investigated. **Results** The optimum molding process optimized by orthogonal test was as follows: the ratio of extract powder to excipients was 1:1, the ethanol concentration was 65%, the particle taste of 0.3% stevioside was better, the amount of wetting agent was 15–20 mL, and the relative humidity of the production environment should be controlled below 70%. In the process of stability investigation, the accelerated test and long-term test were in accordance with the regulations. **Conclusion** The optimized molding process is scientific and reasonable, stable and feasible, and easy to operate. The prepared granules meet the relevant regulations of each index and have good stability, which can provide experimental basis for the production of Shenqi Qiangjing granules and its subsequent research and development.

[Key words] Shenqi Qiangjing granules; Orthogonal test method; Molding process optimization; Stability

目前, 随着我国生育政策的改革, 越来越多的家庭选择“二胎”或“三胎”, 但受环境污染、工作压力、生活方式的改变等因素的影响, 男性生育能力逐渐下

降, 这一矛盾严重影响了社会的稳定及家庭的和睦, 同时, 也影响了国家关于人口政策的实施。其中少、弱精子症是男性不育最常见的原因之一^[1]。参杞强

* 基金项目: 广西壮族自治区重点研发计划项目(桂科 AB22035073); 广西壮族自治区中医药管理局科研项目(GXZYA20230085); 广西壮族自治区中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY22-18)。

作者简介: 甘典辉(1973—), 本科, 副主任中药师, 主要从事中药民族药及其制剂质量分析研究。△ 通信作者, E-mail: tacyxb@163.com。

精颗粒具有补肾健脾、活血养血、清热利湿、增强免疫等作用,已在临床应用 10 年以上,是治疗少、弱精症的有效方剂^[2],能更好地服务于国家人口战略与生育政策。因此,优化参杞强精颗粒成型工艺方案具有重要意义,且刻不容缓。

参杞强精颗粒由党参、枸杞子、黄芪、菟丝子、五味子、当归、续断、益母草、生牡蛎、鹿角霜、淫羊藿、神曲、路路通、紫河车等组成,具有补肾健脾、活血养血、清热利湿、增强免疫等作用,方中以枸杞子、黄芪为君药,补肾生精、益气健脾;菟丝子、川续断、党参为臣药,生精固精,健脾益气;牡蛎、益母草、当归为佐药,固精活血,清热利湿;神曲为使药,消食助运,以利受纳。参杞强精传统汤剂已在临床应用 10 年以上,是治疗少、弱精症的有效方剂^[3-4]。为克服汤剂煎煮、携带不便、久置易发霉变质、服用容积大等缺点,有学者将其研发制备成安全有效、质量可控、经济方便、服药剂量小、临床用药方便、便于携带贮藏的颗粒剂^[5]。本研究采用单因素试验考察湿法制粒工艺,以吸湿率、溶化率、成型率、休止角为评价指标,采用 L9(34)正交试验法优选参杞强精颗粒成型工艺,同时,考察参杞强精颗粒的长期稳定性和加速稳定性,旨在为其生产及后续研究开发提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物与试剂 五味子醇甲对照品购自成都曼思特生物科技有限公司(批号:18031905),淫羊藿苷对照品购自中国药品生物制品检定所(批号:0737-9910),淫羊藿对照药材、五味子对照药材均由中国食品药品检定研究院提供(批号:170922-201610、170922-201809),参杞强精颗粒(批号:20220511、20220512、20220513)、参杞强精阴性样品均由广西中医药大学第一附属医院制剂室提供。水(H₂O)、硝酸钾(KNO₃)、氯化钾(KCl)、氯化钠(NaCl)、溴化钠(NaBr)、碳酸钾(K₂CO₃)、氯化镁(MgCl₂)、醋酸钾(CH₃COOK)均为分析纯,购自广西南宁宝顺莱生物科技有限公司。甲醇、乙醇、乙酸乙酯、丁酮、甲酸、石油醚、甲酸乙酯等均为分析纯。糊精、甜菊素等均为药用级。

1.1.2 仪器 YK-80 型摇摆颗粒机(南京腾涌干热设备有限公司)、YP2001 型电子天平(上海佑科仪器仪表有限公司)、GH-50 型槽型混合机(南京腾涌干热设备有限公司)、DXDK40II 型自动颗粒包装机(天津市三桥包装机械有限公司)、CTCI 型热风循环烘箱(余姚市金电仪表公司)、FT-104B 型休止角测定仪(宁波瑞柯伟业仪器有限公司)、KZL-180 型整粒机(常州市乐星干燥设备公司)、硅胶 GF254 薄层板(青岛海洋化工厂)、GB/T6003 型标准检验筛(绍兴市上虞华丰五金仪器有限公司)等。

1.2 方法

1.2.1 浸膏粉制备 采用刘金花等^[6]研究得出的最佳水提取工艺,即药材加 10 倍量水煎煮提取 3 次,每次提取 1.5 h,合并 3 次提取液,过滤后浓缩至密度为 1.2~1.3 的稠膏,加入紫河车细粉混匀,80 ℃减压干燥,粉碎后得浸膏粉,干浸膏出膏率的平均得率为 24.97%。

1.2.2 辅料优选 从甜菊素、乳糖、糊精、淀粉中优选辅料,分别按浸膏粉和辅料为 1:1 的比例混合均匀,以吸湿率、溶化率为考察指标,综合分析现有生产条件,筛选最合适辅料。

1.2.3 颗粒制备 按 1.2.1 项制备方法加入相应辅料糊精粉,采用 65%乙醇为润湿剂,0.3%甜菊素为矫味剂,制软材并过 16 目筛挤压制粒,80 ℃干燥 2 h,整粒,得参杞强精颗粒。

1.2.4 指标测定

1.2.4.1 成型率 采用双筛分法考察参杞强精颗粒的成型率,取样品 20 g,以能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒为合格颗粒,称重并计算成型率。成型率(%)=(合格颗粒质量/总颗粒质量)×100%。

1.2.4.2 溶化率 根据《中华人民共和国药典(2020 年版):四部》有关规定^[7]取参杞强精颗粒 5 g,精密称定,加入沸水 100 mL,振荡搅拌 5 min 直至全部溶化,3 000 r/min 离心 15 min,弃上清液,将残渣置于干燥恒重的蒸发皿中干燥至恒重,精密称定残渣质量,并计算溶化率。溶化率(%)=(溶化颗粒质量/样品质量)×100%。

1.2.4.3 吸湿率 将 NaCl 过饱和水溶液加入具塞玻璃称量瓶中,置于综合药品稳定性试验箱中饱和 24 h,温度(25.0±0.5)℃,相对湿度(80±2)%。称取干燥恒重的颗粒适量,精密称定,置于干燥恒重的具塞玻璃称量瓶中,精密称定质量后开盖,放入药品稳定性试验箱中,48 h 后再精确称定质量,计算吸湿率。吸湿率(%)=(吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量)/吸湿前颗粒质量×100%。

1.2.4.4 休止角测定 将参杞强精颗粒置于休止角测定仪中[圆盘半径(R)=5 cm],记录圆锥体高度(H),计算休止角,重复 3 次取平均值。休止角(°)=arctan(H/R)。

1.2.5 单因素试验

1.2.5.1 浸膏粉与辅料配比 取浸膏粉与辅料分别按 0.5:1、1:1、2:1、3:1 混匀,制粒,考察不同浸膏粉与辅料比例条件下软材的成型和溶化情况,检测颗粒的成型率、吸湿率、溶化率、休止角等。

1.2.5.2 乙醇浓度筛选 设定 55%、65%、75%的乙醇浓度,与浸膏粉混合均匀制软材,制粒,考察不同乙醇浓度下软材的成型情况。

1.2.5.3 甜菊素用量考察 按浸膏粉量的 0.2%、0.3%、0.4%加入甜菊素,混匀后制成颗粒,考察不同甜菊素用量的颗粒口感情况。

1.2.6 正交试验优选参杞强精颗粒的成型工艺 以浸膏粉与辅料的配比(A)、乙醇浓度(B)、润湿剂用量(C)作为主要影响因素,以吸湿率、溶化率、成型率、休止角为评价指标,对其进行归一化后计算综合评分(M),采用 L9(34) 正交设计安排试验。因素水平见表 1。

表 1 正交试验因素水平情况			
水平	A(浸膏粉: 辅料)	B(乙醇浓度, %)	C(润湿剂用量, mL)
1	1: 0.5	55	10~15
2	1: 1	65	15~20
3	1: 2	75	20~25

1.2.7 验证试验

1.2.7.1 最优成型工艺验证 称取参杞强精浸膏 10 g 按正交试验结果的最佳成型工艺制备参杞强精颗粒,并测定其吸湿率、溶化率和成型率,重复试验 3 次。

1.2.7.2 颗粒临界相对湿度测定 采用 H₂O、KNO₃、KCl、NaCl、NaBr、K₂CO₃、MgCl₂、CH₃COOK 制成不同湿度的过饱和溶液,加入不同干燥器皿中室温放置 48 h,配置成相对湿度分别为 100.00%、92.55%、85.15%、75.27%、58.65%、43.77%、35.16%、23.80%的过饱和溶液。称取已干燥至恒重的参杞强精颗粒适量,加入具塞玻璃称量瓶中,均匀摊开在称量瓶底部,精密称定质量后开盖,放入上述不同湿度的干燥器中,恒温吸湿至恒重,精密称定并计算颗粒在不同相对湿度下的平均吸湿率。

1.2.8 稳定性考察

1.2.8.1 长期稳定性试验 取参杞强精颗粒样品(批号:20220511、20220512、20220513)在常规条件下放置 12 个月[温度(25±2)℃、相对湿度(60±10)%],于 0、3、6、9、12 个月取样检测,考察其性状、鉴别、粒度、水分、溶化性、装量差异、浸出物和微生物限度检查。

1.2.8.2 加速稳定性试验 取参杞强精颗粒样品(批号:20220511、20220512、20220513)在加速条件下[温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)%]放置 6 个月,于 0、1、2、3、6 个月取样检测,考察其性状、鉴别、粒度、水分、溶化性、装量差异、浸出物和微生物限度检查。

2 结 果

2.1 辅料优选结果 乳糖水溶性较好,吸湿性也适中,但价格较贵;甜菊素溶化率较好,吸湿率稍偏高,对糖尿病患者无影响;糊精和淀粉吸湿率适中,但溶化率偏低,尤其是淀粉溶化率较低。综合考虑溶化率、吸湿率,以及糖尿病患者并结合生产成本选择以甜菊素与糊精作为辅料。见表 2。

2.2 单因素试验结果

2.2.1 浸膏粉与辅料配比 按 0.5:1 比例制得的软材黏性差,颗粒不易成型且不均匀;按 2:1 比例制得的软材易粘连,不易过筛,颗粒不均匀且溶化性差,

按 1:1 比例制得的颗粒均匀且溶化性好,综合评分效果最佳。见表 3。

表 2 不同辅料配比的吸湿率、溶化率比较(%)		
辅料	吸湿率	溶化率
甜菊素	8.83	91.78
乳糖	7.05	90.01
糊精	7.75	89.27
淀粉	7.16	85.04

表 3 浸膏粉与辅料配比选择					
浸膏粉与 辅料配比	成型率 (%)	吸湿率 (%)	溶化率 (%)	休止角 (°)	综合评分 (分)
0.5:1	91.08	13.45	86.18	12.51	89.62
1:1	94.92	11.65	84.65	16.66	94.55
2:1	88.56	13.13	82.36	13.74	84.57
3:1	84.46	13.55	80.14	12.70	83.55

2.2.2 乙醇浓度 55%乙醇浓度时含水较多,软材黏性强,不易通过筛网,有硬芯;65%乙醇浓度时软材黏性适中,易过筛,颗粒均匀;75%乙醇浓度时含水量变少,软材黏性变差,颗粒不成型,结块多,颗粒松散。故选择 65%乙醇浓度制得颗粒的质量较佳。

2.2.3 甜菊素用量 0.2%甜菊素颗粒口感稍苦,0.3%甜菊素颗粒口感甜度适中,0.4%甜菊素颗粒口感太甜。故选择 0.3%甜菊素的颗粒口感较好。

2.3 正交试验优选结果 影响最佳成型工艺的因素顺序为 B>A>C,即乙醇浓度>浸膏粉辅料配比>润湿剂用量。综合考虑确定的最佳成型工艺为 A₂B₂C₂,即浸膏粉: 辅料为 1:1,乙醇浓度为 65%,润湿剂用量为 15~20 mL。见表 4~5。

表 4 正交试验结果								
试验号	A	B	C	吸湿率 (%)	溶化率 (%)	成型率 (%)	休止角 (°)	综合评分(分)
1	1	1	1	9.55	89.42	87.00	15.53	88.53
2	1	2	2	9.43	85.77	83.53	12.31	85.07
3	1	3	3	9.27	78.55	82.28	13.06	83.44
4	2	1	2	8.08	88.94	86.93	14.59	87.01
5	2	2	3	7.51	91.50	88.01	13.75	90.83
6	2	3	1	8.14	79.06	87.12	16.08	86.38
7	3	1	3	7.83	80.96	84.23	13.34	84.09
8	3	2	1	7.90	83.64	82.65	14.02	82.85
9	3	3	2	7.81	79.12	81.06	13.55	81.29
K ₁	15.11	19.05	16.47					
K ₂	20.13	20.52	21.75					
K ₃	25.61	21.28	22.63					
R	10.58	2.23	6.16					

表 5 正交试验方差分析					
方差来源	偏差平方和	自由度	方差	F	P
A	67.35	2	33.56	8.05	>0.05
B	165.87	2	85.08	21.06	<0.01
C	8.74	2	4.78	1.02	>0.05
误差	8.56	2	4.08	1.00	—

注：—表示无此项； $F_{0.05(2,2)}=19$ ； $F_{0.01(2,2)}=99$ 。

2.4 验证试验结果

2.4.1 最优成型工艺 3 批颗粒成型工艺的吸湿率分别为 7.61%、7.57%、7.48%，溶化率分别为 92.84%、91.69%、91.17%，成型率分别为 88.11%、87.98%、88.09%。表明在最佳成型工艺条件下吸湿率、溶化率、成型率相近，提示该工艺稳定性好。

2.4.2 颗粒临界相对湿度 参杞强精颗粒的临界相对湿度约为 70%，表明生产环境的相对湿度应控制在 70% 以下。见表 6、图 1。

2.5 稳定性考察结果

2.5.1 长期稳定性 样品外观颜色无明显变化，为棕褐色颗粒，水分未超过 8.0%，粒度、溶化性均未发生明显变化，微生物限度等各项指标均符合规定；参杞强精颗粒中淫羊藿苷和五味子醇甲含量未见变化，表明参杞强精颗粒剂长期稳定性良好。见表 7。

2.5.2 加速稳定性 样品外观颜色无变化，均为棕褐色颗粒，水分含量、粒度、溶化性均未发生明显变

化，参杞强精颗粒中淫羊藿苷和五味子醇甲含量未见变化，各项指标均符合规定，表明参杞强精颗粒剂加速稳定性良好。见表 8。

表 6 参杞强精颗粒相对湿度测定		
饱和盐溶液	相对湿度 (%)	吸湿率 (%)
H ₂ O	100.00	15.65
KNO ₃	92.55	12.18
KCl	85.15	8.77
NaCl	75.27	7.27
NaBr	58.65	3.75
K ₂ CO ₃	43.77	2.02
MgCl ₂	35.16	0.90
CH ₃ COOK	23.80	0.53

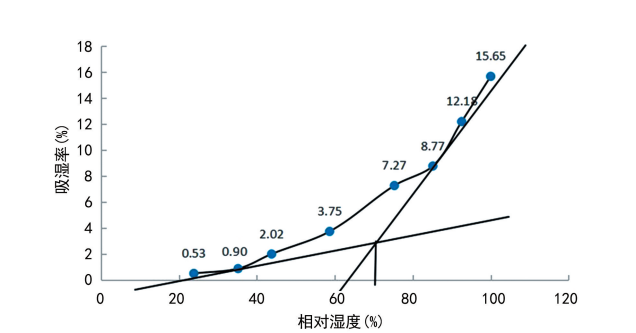


图 1 参杞强精颗粒的吸湿曲线

表 7 参杞强精颗粒长期稳定性										
样品批号	粒度 (%)	水分 (%)	溶化性	水溶性浸出物含量 (%)	需氧菌总数 (CFU/g)	霉菌和酵母菌总数 (CFU/g)	大肠埃希菌 (CFU/g)	沙门菌 (CFU/g)	耐胆盐革兰阴性菌 (CFU/g)	结论
20220511										
0 个月	4.66	5.13	符合规定	54.78	120	<10	0	0	<10	合格
3 个月	4.61	5.14	符合规定	52.81	100	<10	0	0	<10	合格
6 个月	4.62	5.12	符合规定	54.12	125	<10	0	0	<10	合格
9 个月	4.58	5.18	符合规定	50.47	110	<10	0	0	<10	合格
12 个月	4.53	5.23	符合规定	49.89	90	<10	0	0	<10	合格
20220512										
0 个月	4.2	5.01	符合规定	56.17	150	<10	0	0	<10	合格
3 个月	4.58	4.98	符合规定	55.81	125	<10	0	0	<10	合格
6 个月	4.62	5.25	符合规定	53.12	145	<10	0	0	<10	合格
9 个月	4.22	4.91	符合规定	52.47	130	<10	0	0	<10	合格
12 个月	4.39	5.06	符合规定	55.10	140	<10	0	0	<10	合格
20220513										
0 个月	4.52	4.97	符合规定	55.89	90	<10	0	0	<10	合格
3 个月	4.88	5.08	符合规定	54.85	110	<10	0	0	<10	合格
6 个月	4.35	5.05	符合规定	55.72	110	<10	0	0	<10	合格
9 个月	4.27	4.91	符合规定	53.57	95	<10	0	0	<10	合格
12 个月	4.19	5.10	符合规定	53.30	120	<10	0	0	<10	合格

表 8 参杞强精颗粒稳定性加速试验结果

样品批号	粒度 (%)	水分 (%)	溶化性	水溶性浸出 物含量(%)	需氧菌总数 (CFU/g)	霉菌和酵母菌 总数(CFU/g)	大肠埃希菌 (CFU/g)	沙门菌 (CFU/g)	耐胆盐革兰 阴性菌(CFU/g)	结论
20220511										
0 个月	4.66	5.13	符合规定	54.78	120	<10	0	0	<10	合格
3 个月	4.78	5.18	符合规定	53.81	105	<10	0	0	<10	合格
6 个月	4.52	5.25	符合规定	54.12	120	<10	0	0	<10	合格
9 个月	4.43	5.21	符合规定	49.88	130	<10	0	0	<10	合格
12 个月	4.69	5.15	符合规定	51.23	125	<10	0	0	<10	合格
20220512										
0 个月	4.2	5.01	符合规定	56.17	150	<10	0	0	<10	合格
3 个月	4.28	5.09	符合规定	56.81	120	<10	0	0	<10	合格
6 个月	4.22	5.25	符合规定	55.32	130	<10	0	0	<10	合格
9 个月	4.16	4.91	符合规定	54.47	115	<10	0	0	<10	合格
12 个月	4.12	5.06	符合规定	54.50	145	<10	0	0	<10	合格
20220513										
0 个月	4.52	4.97	符合规定	55.89	90	<10	0	0	<10	合格
3 个月	4.88	4.78	符合规定	55.81	110	<10	0	0	<10	合格
6 个月	4.39	4.55	符合规定	53.32	105	<10	0	0	<10	合格
9 个月	4.71	5.07	符合规定	49.77	115	<10	0	0	<10	合格
12 个月	4.79	5.02	符合规定	50.79	95	<10	0	0	<10	合格

3 讨 论

制剂成型工艺优化筛选不仅关系产品的理化特性(包括外观、溶出度、成型率等),而且还可能影响制剂的生物利用度和临床疗效。因此,制剂成型工艺优化在新药研发中占有十分重要的地位^[8]。本研究首先从辅料优选入手,常用颗粒剂辅料主要有蔗糖、淀粉、糊精、乳糖、甘露醇等^[9]。蔗糖水溶性好,具有引湿性,在贮藏中易吸潮软化,制粒时流动性较差且有吸湿性,影响药物稳定性,目前糖尿病患病率持续升高,为扩大适用人群,王萍等^[10]制备成无蔗糖型颗粒剂;淀粉在空气中稳定,与大多数药物不起作用,安全无毒,价格低廉,常用作填充剂、崩解剂和黏合剂,但在水中的溶解性较差,容易吸湿成团块^[11]。乳糖和甘露醇易溶于水,无吸湿性,但价格较高。综合考虑为提高制粒成型率和溶化率、降低吸湿率和成本,经辅料筛选试验最终选择以糊精和甜菊素作为辅料,与相关研究结果相符^[12]。

影响颗粒剂成型的主要因素有混合辅料的 比例、辅料的用量、乙醇浓度、湿润剂用量等^[13]。本研究采用单因素试验法,分别从浸膏粉与辅料配比、乙醇浓度的筛选和甜菊素的用量方面考察了参杞强精颗粒的湿法制粒工艺,结果显示,浸膏粉与辅料按 1:1 比例制得的颗粒均匀且溶化性好,综合评分效果最佳。65%乙醇浓度时软材黏性适中,易过筛,颗粒均匀。0.3%甜菊素颗粒口感甜度适中,颗粒口感较好。本

研究以浸膏粉与辅料的配比(A)、乙醇浓度(B)、润湿剂用量(C)为主要影响因素,以吸湿率、溶化率、成型率、休止角为评价指标,采用 L9(34) 正交试验优选参杞强精颗粒成型工艺,结果显示,最佳成型工艺为浸膏粉与辅料配比为 1:1,乙醇浓度为 65%,0.3%甜菊素的颗粒口感较好,润湿剂用量为 15~20 mL,经验证试验证明该成型工艺稳定可靠。

临界相对湿度是水溶性药物固定的特征参数,是指在一定温度下当空气中相对湿度达到某一定值时药物表面吸附的平衡水分溶解药物形成饱和水溶液层,饱和水溶液产生的蒸气压小于纯水产生的饱和蒸气压,因而不断吸收空气中的水分,不断溶解药物,致使整个物料润湿或液化,含水量急剧上升,从而导致颗粒变软,外观颜色变深、结块,流动性降低,甚至霉变,从而影响药品的质量和疗效^[14-15]。本研究结果显示,参杞强精颗粒的临界相对湿度约为 70%,表明生产环境的相对湿度应控制在 70% 以下。本研究长期及加速稳定性试验结果均表明参杞强精颗粒外观颜色无明显变化,为棕褐色颗粒,水分均未超过 8.0%,淫羊藿苷和五味子醇甲及微生物限度等指标均符合规定。

综上所述,优化后的成型工艺方法科学合理,稳定可行,操作简便,所制得颗粒符合各项指标规定,且稳定性好,可为参杞强精颗粒的生产及其后续研究开发提供实验依据。

参考文献

[1] 林自立,王瑀,陈露,等. 基于 Nrf2-NQO1/ γ -GCS 信号通路探讨续断种子方对少弱精子症模型大鼠附睾氧化损伤的保护机制[J]. 海南医学院学报,2022,28(11):815-820.

[2] 陆海旺,宾彬,林思伟,等. 强精煎介导 PI3K/Akt/mTOR 通路调控少精子症大鼠精子发生的实验研究[J]. 中医药信息,2022,39(7):33-40.

[3] 宾彬,姚重华. 强精煎治疗少弱精子症 62 例疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(11):1586-1587.

[4] 宾彬,王杰,陈定雄,等. 强精煎治疗少弱精子症临床疗效及安全性研究[J]. 西部中医药,2012,25(4):5-7.

[5] 郭静,玄振玉,谢燕. 中药复方新药药学研究中的问题与思考[J]. 中草药,2020,51(8):2267-2272.

[6] 刘金花,黄敏,马家宝,等. 参杞强精颗粒制备工艺优化及质量标准的建立[J]. 湖北农业科学,2022,61(4):141-144.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020 年版):四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:7-11.

[8] 赵毛香,吴雪茹,周艳,等. 筋骨疗伤贴膏中药提

取工艺筛选优化及制剂成型工艺研究[J]. 中药材,2021,44(12):2904-2907.

[9] 张建伟,马静雅,刘力. 中药个体化给药口服固体制剂剂型选择与制备探讨[J]. 中医药导报,2020,26(12):36-39.

[10] 王萍,许刚,王宇鹤,等. 通脉无蔗糖颗粒成型工艺的优化[J]. 现代中药研究与实践,2022,36(3):74-78.

[11] 赵文聪. 替格瑞洛片的制备及其工艺稳定性研究[J]. 食品与药品,2019,21(1):65-70.

[12] 谢谭芳,程哲,覃春捷. 层次分析-熵权法结合星点设计-响应面法优选艾纳香配方颗粒成型工艺[J]. 中国药业,2023,32(13):50-55.

[13] 覃新华,戴薇萍,胡传义. 星点设计-效应面法优选复方益肾利石颗粒的成型工艺[J]. 中国医药导刊,2022,24(3):222-228.

[14] 张东元,张青铃,罗友华,等. 复方板蓝根利咽颗粒防潮制粒工艺优化[J]. 中成药,2023,45(2):545-549.

[15] 应力健,陈宁姿,樊丽,等. 养血清脑颗粒成型工艺研究[J]. 中药材,2022,45(10):2457-2459.

(收稿日期:2023-10-08 修回日期:2023-12-11)

(上接第 1444 页)

[4] BRANAS CASAS R,ZUPPARDO A,RISATO G,et al. Zebrafish polg2 knock-out recapitulates human POLG-disorders; implications for drug treatment[J]. Cell Death Dis, 2024,15(4):281.

[5] ZHENG N,YAN J,QIAN W,et al. Comparison of developmental toxicity of different surface modified CdSe/ZnS QDs in zebrafish embryos[J]. J Environ Sci(China),2021,100:240-249.

[6] AI F,HUANG X,WU Y,et al. Alleviative effects of a novel strain Bacillus coagulans XY2 on copper-induced toxicity in zebrafish larvae[J]. J Environ Sci(China),2023,125:750-760.

[7] 邱钺姿,王传森,徐风华,等. 基于斑马鱼模型和代谢组学技术的西洋参抗骨质疏松作用机制研究[J]. 药学学报,2023,58(7):1894-1903.

[8] 任玉平,张变红. 斑马鱼模型在炎症性肠病研究中的应用[J]. 生物学教学,2023,48(4):2-4.

[9] 陈怡君,钟玉绪,董武,等. 麝香酮对斑马鱼胚胎的发育毒性[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2014,28(2):267-273.

[10] 夏广清,姚慧敏,董丽红,等. 灵芝多糖对斑马鱼存活、发育和衰老的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2014,28(4):491-496.

[11] 陈美琳,李芝奇,范琦琦,等. 基于斑马鱼模型研究闹羊花肝损效应及其作用机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(1):140-147.

[12] 何俊霖,于思,曹治兴,等. 异甘草素对斑马鱼胚胎发育、血管生成和心脏的影响[J]. 四川动物,2018,37(6):672-677.

[13] BO Z, XIANG Q, SHAN-MING R, et al. Investigation on molecular mechanism of fibroblast regulation and the treatment of recurrent oral ulcer by shuizhongcao granule-containing serum[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015,2015:324091.

[14] ZHOU H R, LIN X P. Oral mucosal diseases and psychosocial factors: Progress in related neurobiological mechanisms [J]. J Int Med Res,2023,51(12):3000605231218619.

(收稿日期:2023-08-17 修回日期:2023-12-20)