

消风止痒颗粒成型工艺的优化

马天翔¹, 马转霞¹, 许爱霞², 孙岚萍¹, 顾志荣^{2*}, 石磊², 祁梅², 葛斌^{2*}
(1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院药剂科, 甘肃兰州 730000)

摘要: 目的 优化消风止痒颗粒成型工艺。方法 以药辅比、95%乙醇用量、麦芽糊精与预胶化淀粉比例为影响因素, 成型性、溶化性、堆密度、休止角、吸湿性为评价指标, 在单因素试验基础上采用正交试验结合 G1-熵权法优化成型工艺。结果 最佳条件为药辅比 1:1, 95%乙醇用量 37%, 麦芽糊精与预胶化淀粉比例 1:1.25, 成型率、溶化率、堆密度、休止角、吸湿率分别为 97.95%、73.37%、0.53 g/mL、29.29°、10.57%, 颗粒临界相对湿度为 70%。结论 该方法稳定可行, 可用于消风止痒颗粒成型工艺。

关键词: 消风止痒颗粒; 成型工艺; 正交试验; G1-熵权法

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)08-2161-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.034

消风止痒方是甘肃省人民医院用于治疗荨麻疹的临床经验方, 由生地、白茅根、苦参、荆芥、防风、僵蚕、当归、何首乌等 12 味药材组成, 对于风、湿、热三者结合而为患的荨麻疹疗效显著, 临床以汤剂形式应用多年。为避免传统汤剂煎煮费时、繁琐、耗能, 不易携带, 服药体积大, 服药时间、剂量、次数难以精确化等问题^[1-3], 本实验拟将该方水提后开发为颗粒剂。

目前, 在颗粒剂成型工艺研究中的指标赋权以主观赋权法为主, 但人为因素对结果影响较大。本实验采用正交试验, 以 G1 法与熵权法的组合赋权法结合多指标优化消风止痒颗粒成型工艺, 以期最大限度减少信息损失, 制得安全稳定的制剂。

1 材料

1.1 仪器 LHH-250GSP-UV 综合药品稳定性试验箱、DHG-9140A 电热鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); AL204 电子天平 (万分之一, 瑞士梅特勒-托利多公司); YC-1000 实验室喷雾制粒包衣机 (上海雅程仪器设备有限公司); DD-5M 低速离心机 (湘仪离心机仪器有限公司)。

1.2 试剂与药物 地黄、荆芥、防风、当归、苦参、蝉衣、僵蚕等 12 味中药饮片均购于甘肃陇脉药材有限公司, 经甘肃中医药大学中药鉴定教研室李硕副教授鉴定为正品, 均符合 2015 年版《中国药典》一部相关规定。预胶化淀粉、麦芽糊精、微晶纤维素、聚维酮、甘露醇均为药用级; 乙醇为分析纯 (天津市富宇精细化工有限公司, 批号 20190112)。

2 方法与结果

2.1 颗粒制备 按照消风止痒方配比称取药材, 加入 15 倍量水浸泡过夜, 提取 2 次, 每次 100 min, 趁热过滤, 合并滤液, 浓缩至 300 mL, 喷雾干燥后制得干燥恒重粉末, 置于干燥器中贮存备用。按相应药粉辅料比例混合制成药材 (“握之成团, 触之即散”)^[4], 过 20 目筛制得湿颗粒, 80 °C 下烘干, 整粒, 即得。

2.2 指标测定

2.2.1 成型性 参考文献 [5] 报道, 以能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒为合格颗粒, 计算成型率, 公式为成型率 = (合格颗粒质量 / 总颗粒质量) × 100%。

2.2.2 吸湿性 参考文献 [6] 报道, 取干燥恒重的 5 mL 具塞玻璃扁称量瓶, 于实验前 1 d 放入综合药品稳定性试验箱 [温度 (25±0.5) °C、相对湿度 (80±2)%] 中饱和 24 h, 取颗粒约 2 g, 放入已饱和好的称量瓶底部, 轻摇使其分布均匀, 精密称定质量后开盖, 放入药品稳定性试验箱中, 48 h 后称定质量, 计算吸湿率, 公式为吸湿率 = [(吸湿后颗粒质量 - 吸湿前颗粒质量) / 吸湿前颗粒质量] × 100%。

2.2.3 休止角 参考文献 [7] 报道, 采用固体漏斗法。取 3 只漏斗, 将其串联后固定于平放的坐标纸上, 高度为 1 cm, 将颗粒由漏斗壁倒入最高处漏斗口中, 待坐标纸上颗粒锥体顶端触及漏斗下延时停止 (高度计为 H), 记录锥体底部直径为 2R, 计算休止角 α, 公式为 α = arctan (H/R), 重复 5 次, 取平均值。

2.2.4 堆密度 参考文献 [8] 报道, 将成型颗粒置于干燥量筒中, 轻轻振动, 记录体积为 1 mL, 称定成型颗粒质量, 计算堆密度, 公式为堆密度 = 成型颗粒质量 / 成型颗粒体积。

收稿日期: 2020-01-10

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研项目 (GZK-2019-41); 甘肃省人民医院研发攻关项目 (18GSSY2-3)

作者简介: 马天翔 (1994—), 男, 硕士生, 从事中药制药工艺研究。Tel: 18709449007, E-mail: matx0117@163.com

* 通信作者: 顾志荣 (1988—), 男, 硕士, 主管药师, 从事中药质量控制研究。Tel: (0931) 8281933, E-mail: guzr8817@163.com

葛斌 (1965—), 男, 主任药师, 从事中药制药工艺研究。Tel: (0931) 8281745, E-mail: gjy0630@163.com

2.2.5 溶化率 参考文献 [9] 报道, 50 mL 离心管干燥至恒重, 精密称取 1 g 颗粒至离心管中, 加入 20 mL 沸水搅拌振摇, 4 000 r/min 离心 10 min, 弃上清液, 80 °C 下残渣烘干至恒重, 精密称定质量, 计算溶化率, 公式为溶化率 = (溶化颗粒质量/总颗粒质量) × 100%。

2.3 辅料筛选 通过文献查阅, 初步选择预胶化淀粉、麦

芽糊精、微晶纤维素、聚维酮、甘露醇作为辅料进行筛选。设定药辅比例为 1 : 1, 同时因药粉黏性较大, 故选择 95% 乙醇作为润湿剂, 制备颗粒, 测定其成型率 (A)、溶化率 (B)、堆密度 (C)、休止角 (D)、吸湿率 (E)。结果见表 1。

表 1 辅料筛选结果

辅料	A 成型率/%	B 溶化率/%	C 堆密度/(g·mL ⁻¹)	D 休止角/(°)	E 吸湿率/%
预胶化淀粉	88	31.16	0.414	27	8.965
麦芽糊精	55	91.81	0.388	22	16.46
甘露醇	54	89.13	0.414	32	13.008
微晶纤维素	91	24.74	0.333	27	14.772
聚维酮	—	—	—	—	—

聚维酮作为辅料在制剂过程中极易黏筛, 难以成型, 故不予考虑; 其他 4 种辅料休止角、堆密度差异不大, 但预胶化淀粉、微晶纤维素成型率、吸湿率明显优于其他辅料, 麦芽糊精溶化率明显优于其他辅料。考虑到成型率、吸湿率、溶化率、经济性等因素, 最终确定预胶化淀粉、麦芽糊精作为辅料。

2.4 单因素试验

2.4.1 95% 乙醇用量 固定药辅比为 1 : 1.5, 麦芽糊精与预胶化淀粉比例为 1 : 1.5, 分别以 95% 乙醇用量 26%、30%、34%、38%、40%、42% (占药粉与辅料质量的比例) 制软材, 过 20 目筛制湿颗粒, 80 °C 下烘干, 测定吸湿性、溶化性、成型性。结果, 95% 乙醇用量为 40% 时综合评分最高, 确定其正交试验范围为 37%~43%。

2.4.2 药辅比 固定 95% 乙醇用量为 40%, 麦芽糊精与预胶化淀粉比例为 1 : 1.5, 分别以药辅比 1 : 0.5、1 : 0.75、1 : 1、1 : 1.25、1 : 1.5 制软材, 过 20 目筛制湿颗粒, 80 °C 下烘干, 测定吸湿率、溶化率、成型率。结果, 药辅

比例为 1 : 1 时综合评分最高, 确定其正交试验范围为 1 : 0.75~1 : 1.25。

2.4.3 麦芽糊精与预胶化淀粉比例 固定 95% 乙醇用量为 40%, 药辅比为 1 : 1, 分别以麦芽糊精与预胶化淀粉比例 1 : 0.5、1 : 0.75、1 : 1、1 : 1.25、1 : 1.5 制软材, 过 20 目筛制湿颗粒, 80 °C 下烘干, 测定吸湿率、溶化率、成型率。结果, 麦芽糊精与预胶化淀粉比例为 1 : 1.25 时综合评分最高, 确定其正交试验范围为 1 : 1~1 : 1.5。

2.5 正交试验 在单因素试验基础上, 以药辅比 (a)、乙醇用量 (b)、麦芽糊精与预胶化淀粉比例 (c) 为影响因素, 成型率 (A)、溶化率 (B)、堆密度 (C)、休止角 (D)、吸湿率 (E) 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, 结果见表 2。由此可知, 各因素影响程度依次为 a>c>b, 最优工艺为 a₂b₁c₂, 即药辅比 1 : 1, 乙醇用量 37%, 麦芽糊精与预胶化淀粉比例 1 : 1.25。

表 2 试验设计与结果

试验号	a	b	c	d(误差)	评价指标					M 综合评分
					A 成型率/ %	B 溶化率/ %	C 堆密度/ (g·mL ⁻¹)	D 休止角/ (°)	E 吸湿率/ %	
1	1(1 : 0.75)	1(37)	1(1 : 1)	1	95.71	74.49	0.52	32.82	13.42	0.36
2	1(1 : 0.75)	2(40)	2(1 : 1.25)	2	97.64	74.40	0.64	30.45	9.42	0.61
3	1(1 : 0.75)	3(43)	3(1 : 1.5)	3	98.35	71.71	0.65	28.38	8.49	0.71
4	2(1 : 1)	1(37)	2(1 : 1.25)	3	97.79	69.18	0.48	31.22	11.72	2.04
5	2(1 : 1)	2(40)	3(1 : 1.5)	1	97.07	67.59	0.55	29.73	8.60	0.57
6	2(1 : 1)	3(43)	1(1 : 1)	2	97.61	72.37	0.61	27.75	8.40	0.75
7	3(1 : 1.25)	1(37)	3(1 : 1.5)	2	98.16	65.86	0.50	33.68	10.78	0.38
8	3(1 : 1.25)	2(40)	1(1 : 1)	3	97.86	71.24	0.53	32.00	9.81	0.57
9	3(1 : 1.25)	3(43)	2(1 : 1.25)	1	98.22	68.31	0.53	30.45	7.69	0.67
K ₁	0.560	0.927	0.560	0.533	—	—	—	—	—	—
K ₂	1.120	0.583	1.107	0.580	—	—	—	—	—	—
K ₃	0.540	0.710	0.553	1.107	—	—	—	—	—	—
R	0.580	0.344	0.554	0.574	—	—	—	—	—	—

根据 G1 法^[10-11], 确定各评价指标重要程度依次为 E>A>B>D>C。对相邻两指标之间的相对重要程度 (r_k) 进行赋值, r_k 越大, 则前 1 项指标相对于后 1 项指标越重要,

当其等于 1 时则 2 项指标同样重要, 具体赋值为 r₂ = 1.4, r₃ = 1.0, r₄ = 1.6, r₅ = 1.2, 通过式 (1) 计算主观权重值 (w₁)。根据熵权法, 通过式 (2) 对数据进行归一化, 式

(3) 计算熵值 (H_i), 式 (4) 计算客观权重值 (w_2), 式 (5) 计算组合权重 (w), 见表 3。

$$w_k = \left(1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i\right)^{-1} (w_{k-1} = r_k w_k, k = m, m-1, \dots, 2) \quad (1)$$

指标越大越好, $r_{ij} = (y_{ij} - y_{j_{\min}}) / (y_{j_{\max}} - y_{j_{\min}})$; 指标越小越好, $r_{ij} = (y_{j_{\max}} - y_{ij}) / (y_{j_{\max}} - y_{j_{\min}})$ (2)

$H_i = -k \sum_{i=1}^n f_{ij} \ln f_{ij}$, 其中 $f_{ij} = r_{ij} / \sum_{i=1}^n r_{ij}$, $k = 1/\ln n$, 当 $f_{ij} = 0$ 时, $y_{ij} \ln n = 0$ (3)

$$w_i = (1 - H_i) / \left(1 - \sum_{i=1}^m H_i\right) \quad (4)$$

$$w_j = (w_1 w_2)^{0.5} / \sum_{i=1}^n (w_1 w_2)^{0.5} \quad (5)$$

表 3 各指标权重值

评价指标	w_1	w_2	w
A	0.220 0	0.018 1	0.151 2
B	0.220 0	0.031 3	0.198 5
C	0.114 6	0.040 8	0.163 7
D	0.137 5	0.103 1	0.284 9
E	0.308 0	0.023 1	0.201 7

2.6 验证试验 称取 3 份药粉, 按照优化工艺制备 3 批颗粒, 进行验证试验, 结果见表 4, 可知颗粒成型率、溶化率、休止角、堆密度、吸湿率良好, 工艺稳定可靠。

表 4 验证试验结果 ($n=3$)

试验号	成型率/%	溶化率/%	堆密度/ ($g \cdot mL^{-1}$)	休止角/ ($^\circ$)	吸湿率/ %
1	97.79	74.04	0.54	28.38	10.34
2	98.18	72.60	0.52	29.05	10.85
3	97.87	73.46	0.52	30.45	10.53
平均值	97.95	73.37	0.53	29.29	10.57
RSD/%	0.21	0.98	1.96	3.61	2.43

2.7 临界相对湿度测定 参考文献 [12-13] 报道, 按表 5 在棕色玻璃干燥器中配置 7 种盐过饱和溶液, 室温下放置 48 h, 使其内部湿度平衡形成不同相对湿度的环境, 取干燥至恒重的颗粒 2 g, 置于恒重称量瓶中, 均匀摊开, 开盖放于湿度不同的干燥器中, 室温下放置 48 h 后精密称定质量, 计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标绘制曲线, 在吸湿曲线前后拐点处做切线, 两切线交点对应的横坐标为临界相对湿度, 结果见图 1。由此可知, 曲线前拐点、后拐点处切线的直线方程分别为 $Y = 0.067 6X + 0.849 9$ 、 $Y = 0.796 6X - 49.476 9$, 临界相对湿度为 69.03%, 故建议生产环境相对湿度控制在 70% 以下。

3 讨论

消风止痒方日服生药量为 133 g, 剂量较大, 故将其制成稳定性好、载药量大的颗粒剂, 这样既保持了汤剂吸收快、作用迅速的优点, 又克服了汤剂煎煮不便、服用量大、易霉败变质等缺点。

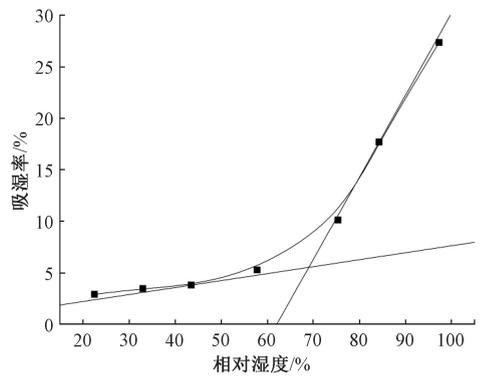


图 1 颗粒吸湿曲线

表 5 颗粒吸湿率测定结果

饱和盐溶液	相对湿度/%	吸湿率/%
CH ₃ COOK	22.5	2.76
MgCl ₂	33.0	3.45
K ₂ CO ₃	43.5	3.79
NaBr	57.8	5.26
NaCl	75.4	10.12
KCl	84.3	17.68
K ₂ SO ₄	97.3	27.35

消风止痒方水提物的干燥粉末吸湿率大, 流动性差, 在制成颗粒剂时要加入合适辅料来改善药粉特性。麦芽糊精具有流动性好, 溶解性能好, 不易吸潮等特点; 预胶化淀粉是淀粉通过物理方法加工, 改善流动性、可压性制得^[14], 具有良好的可压性, 便于成型, 两者相较于其他辅料价格更便宜, 联合使用可降低颗粒吸湿率, 提高成型率、溶化率。颗粒剂中润湿剂常选用水或不同体积分数乙醇, 而本实验发现, 药物粉末吸湿率大, 黏性大, 难以制粒, 故考察了不同体积分数乙醇作为润湿剂, 最终确定为 95%。

在中药制剂工艺研究中, 如何对多指标赋权, 使赋权过程兼顾主观解释性与客观准确性, 这对结果准确性和合理性起着重要作用。本实验采用 G1 法与熵权法相结合的主客观组合赋权方法, 不仅减少了前者人为因素影响, 也避免了后者对数据的过度依赖, 最后优选的消风止痒颗粒成型工艺更科学合理。

参考文献:

[1] 朱荣荣, 李玲, 王靖, 等. 心脉通复方提取工艺优化及颗粒成型性考察[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2018, 20(2): 288-293.

[2] 刘斯琪, 高明阳, 胡昌江, 等. 茵陈蒿汤配方颗粒成型工艺的优化[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2628-2630.

[3] 郑芳, 张宝宝, 吴梅佳, 等. 复方健肾颗粒的制备工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3810-3816.

[4] 刘易陇, 童荣生, 李晋奇. 虎杖解毒无糖颗粒成型工艺的优选研究[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(20): 1759-1763.

[5] 李璐, 王秀海, 王永香, 等. 疏风定喘颗粒辅料的筛选[J]. 中成药, 2017, 39(4): 731-736.

- [6] 左文宝, 王 荣, 杨建宏, 等. 补青颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1737-1740.
- [7] 那溪元, 刘 毅, 殷明阳, 等. 麻杏止咳平喘颗粒剂成型工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(5): 767-770.
- [8] 徐英辉, 申 茹, 郭玉岩. 忍冬藤胶囊的制备及其质量标准[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1790-1794.
- [9] 蔡 霈, 肖作奇, 王哲明, 等. 盆炎灵颗粒剂成型工艺及辅料筛选的研究[J]. 解放军药学报, 2018, 34(2): 131-133.
- [10] 李俊萍, 张 爽, 王谦博, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计多指标优化刺五加提取工艺[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(7): 871-876.
- [11] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺[J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
- [12] 沈丹丹, 顾志荣, 马天翔, 等. 扶正救肺颗粒成型工艺的均匀设计优选[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1122-1124.
- [13] 李 茜, 黄 莹, 李 伟. 丹苓颗粒的成型工艺[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5193-5195.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 556.

宫颈炎伴高危型 HPV 感染的藏医证型与用药规律

娘毛才¹, 李先加^{2*}

(1. 青海省藏医院, 青海 西宁 810007; 2. 青海大学藏医学院, 青海 西宁 810016)

摘要: 目的 考察宫颈炎伴高危型 HPV 感染的藏医证型与用药规律, 为藏医临床诊疗提供参考。方法 收集相关医案 196 例, 应用中医药传承计算平台 V3.0 统计软件中的“数据分析”功能, 分析不同证型症状、方剂、组方频次、关联规则等。结果 2 种证型的高危型 HPV 感染亚型分布无显著差异。藏药方剂频次中, 四味藏木香汤散 (169 次)、三十五味沉香丸 (159 次)、十味豆蔻丸 (103 次) 最高。设定支持度为 60% 时, 三十五味沉香丸、四味藏木香汤散的关联最高; 支持度为 20% 时, 血热型以白带恶臭、下腹灼痛等热性症状的关联最高, 风寒型以下腹胀痛、白带清稀等寒性症状的关联最高。在通用方剂基础上, 与血热型关联最高的方剂为五味麝香丸、八味小檗皮散等具有清热解毒和抑制 HPV 病毒载量类方剂, 而与风寒型关联最高的方剂为日轮散卡茨尖、十味豆蔻丸等具有暖宫养肾和改善免疫防御功能类方剂。结论 宫颈炎伴高危型 HPV 感染在藏医诊疗中可分为血热型、风寒型, 总体用药规律为平隆补益、清热解毒、排泄病邪, 体现了藏医“聚-清-排”及“温者治寒、凉者治热”的治疗原则。其中, 治疗血热型以清热解毒为主, 治疗风寒型以暖宫养肾为主。

关键词: 宫颈炎; 高危型 HPV 感染; 藏医证型; 用药规律

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)08-2164-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.035

宫颈炎是育龄期女性最常见的疾病, 容易反复发作, 相关病原菌有支原体、衣原体、HPV 病毒等, 其类型不同, 累及宫颈组织的深浅也有所差异。高危型 HPV 病毒持续感染和宫颈炎症的刺激, 将导致宫颈癌变的发展, 研究表明, 95% 宫颈癌与其有关^[1-2]。2019 年世界卫生组织指出, 宫颈癌是全世界妇女第四常见癌症, 占有因癌症死亡妇女的 7.5%, 几乎均由 HPV 感染导致^[3], 故防治 HPV 感染导致的宫颈炎是预防宫颈癌变的关键。

目前, 西医对宫颈 HPV 感染的治疗尚无特效药, 虽然

干扰素、局部手术、物理疗法可减轻症状, 但能否彻底清除尚不明确^[4]。藏医学中宫颈炎属于女性生殖系统疾病, 病原体大部分属于子宫虫病, 尽管对于 HPV 感染的藏医现代研究不多, 文献报道少, 但临床上治疗宫颈炎伴 HPV 感染有很大的潜力和优势。根据病毒发病特点及临床症状, 宫颈炎伴 HPV 感染属于“疫毒”范畴, 本研究基于藏医寒热学理论, 采用临床诊疗数据挖掘技术归纳分析藏医症候、证型分布与用药规律, 以期对相关临床诊治提供思路。

收稿日期: 2020-10-30

基金项目: 青海省科技重大专项-重点藏药品种有效性研究与安全性评价 (2020-SF-A3-2); 青海省风湿病临床研究中心 (2018-SF-L1);

作者简介: 娘毛才 (1979—), 女 (藏族), 博士, 主任医师, 从事藏医核心理论与临床诊治研究。Tel: 13709729830, E-mail: 932385640@qq.com

* **通信作者:** 李先加 (1966—), 男 (藏族), 教授, 博士生导师, 从事藏医医师文献与核心理论研究。Tel: 13519704078, E-mail: lxgyal@sina.com