

# 五味消毒颗粒成型工艺优化

潘 力<sup>1,2</sup>, 谢泽宇<sup>1</sup>, 陈吉生<sup>1\*</sup>

(1. 广东药科大学附属第一医院, 广东 广州 510030; 2. 广东药科大学, 广东省药物新剂型重点实验室, 广东 广州 510006)

**摘要:** **目的** 优化五味消毒颗粒成型工艺。**方法** 在单因素试验基础上, 以乳糖与糊精比例、药辅比、乙醇体积分数为影响因素, 成型率、溶化率、吸湿率、休止角为评价指标, G1-熵权法进行赋权, 星点设计-响应面法优化成型工艺。**结果** 最佳条件为乳糖与糊精比例 2.5 : 1, 药辅比 1.7 : 1, 乙醇体积分数 91%, 所得颗粒颜色均匀, 成型率为 91.05%, 溶化率为 77.14%, 吸湿率为 9.06%, 休止角为 25.69°, 综合评分为 89.83 分。**结论** 该方法稳定可行, 可为五味消毒颗粒的制备与生产提供参考。

**关键词:** 五味消毒颗粒; 成型工艺; G1-熵权法; 星点设计-响应面法

**中图分类号:** R943

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2024)10-3431-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.041

五味消毒饮由金银花、蒲公英、野菊花、紫花地丁及天葵子组成, 5 种中药均属寒性, 并且除金银花以外均具苦味, 药专力宏, 是清热解毒的代表方剂, 最早见于《医宗金鉴》中, 具有清热解毒、疏风散热、消散疔疮的功效。现代药理研究表明, 该方有较广的抗菌谱<sup>[1-2]</sup>, 有着消炎镇痛的作用, 临床上广泛用于术后感染、各种急慢性炎症、疱疹、痤疮、痛风等疾病的治疗中<sup>[3-10]</sup>。

对于不同的剂型而言, 其患者依从性、起效速度、作用时间等方面均有差异<sup>[11]</sup>。五味消毒饮的传统剂型为汤剂, 存在煎煮麻烦、携带不便等缺点, 也有学者将其研发为滴丸、分散片及微丸<sup>[12-13]</sup>, 而本实验拟将该方开发成颗粒剂, 与汤剂和散剂相比其易携带, 不易吸潮, 稳定性高, 因剂量准确、方便保管等特点而得到广大患者的认可<sup>[14]</sup>。然后, 采用 G1-熵权法结合星点设计-响应面法优化五味消毒颗粒成型工艺, 前者是一种主客观结合的综合赋权法, 能在综合评价中既避免主观意图影响, 也能使所得各项权重更合理、更科学; 后者是一种适合建立多元非线性回归模型的方法, 较传统的单因素试验更全面, 同时寻优结果更准确, 从而获得更为准确可靠的工艺。

## 1 材料

TC3KH 型电子天平 (常熟市双杰测试仪器厂); BS224S 型电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司); GZX-9246MBE 型电热鼓风干燥箱 (上海博讯医疗生物仪器股份有限公司); DKN612C 型送风定温恒温箱 (重庆雅马拓科技有限公司); MX-S 型可调式混匀仪 [大龙兴创实验仪器 (北京) 有限公司]; TGL-20B 型离心机 (上海安亭科学仪器厂); Master Touch-S30UV 型纯水机 (上海

和泰仪器有限公司)。

金银花、野菊花、蒲公英、天葵子、紫花地丁均购自广东至信药业股份有限公司, 经专家鉴定为正品。五味消毒饮由广东药科大学新药研发中心自制 (批号 211201)。乳糖、糊精、蔗糖、可溶性淀粉、倍他环糊精均为药用级辅料; 其他试剂均为国产分析纯; 水为纯化水。

## 2 方法与结果

**2.1 颗粒制备** 按照辅料比例及药辅比称取一定量辅料及药粉, 混匀, 以“手握成团, 轻捏即散”为标准, 加入一定体积分数乙醇适量, 制软材, 过 14 目筛, 在 60 ℃ 烘箱中干燥 1 h, 14 目筛整粒, 即得。

### 2.2 指标测定

**2.2.1 成型率** 参照 2020 年版《中国药典》四部相关规定, 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 =  $\frac{\text{合格颗粒质量}}{\text{辅料、药料投料量}} \times 100\%$ 。

**2.2.2 溶化率** 参照 2020 年版《中国药典》四部相关规定, 在马云翔等<sup>[15]</sup>报道的基础上适当改进。取合格颗粒约 0.2 g, 精密称定, 转移至 10 mL 离心管中, 精密称定溶化前质量, 加入 5 mL 热水, 在混匀仪上振摇 1 min, 充分溶解, 3 000 r/min 离心 15 min, 弃去上清液, 残渣在 80 ℃ 烘箱中干燥至恒重, 精密称定干燥后质量, 计算溶化率, 公式为溶化率 =  $\frac{\text{溶化前质量} - \text{干燥后质量}}{\text{颗粒质量}} \times 100\%$ 。

**2.2.3 吸湿率** 参考王永洁等<sup>[16]</sup>报道, 精密称取合格颗粒适量, 平铺于干燥至恒重的称量瓶中 (厚度约为 0.2 cm), 精密称定吸湿前质量, 开盖, 置于底部盛有过饱和

收稿日期: 2023-07-18

**基金项目:** 中央财政医疗服务于保障能力提升补助资金项目 (Z155080000004); 广州市民生科技攻关计划项目 (201803010096)

**作者简介:** 潘 力 (1996—), 男, 硕士, 研究方向为临床药学与应用。E-mail: pannyxx890@163.com

**\* 通信作者:** 陈吉生 (1967—), 男, 主任药师, 研究方向为临床药学与药事管理。Tel: (020) 87622305, E-mail: cjslym@163.com

NaCl 溶液的干燥器中, 60 h 后取出, 精密称定吸湿后质量, 计算吸湿率, 公式为吸湿率= $\frac{\text{吸湿后质量}-\text{吸湿前质量}}{\text{颗粒质量}}\times 100\%$ 。

2.2.4 休止角 采用三漏斗串联法<sup>[17]</sup>, 固定最下方漏斗的下延离坐标纸 1 cm, 上方串联另外 2 个同规格漏斗, 倾倒合格颗粒, 使其从最上方漏斗的壁上向下流动, 直至纸上形成的颗粒锥体顶端与最下方漏斗的下延相交, 记录半径  $R$ , 计算休止角, 重复 3 次, 取平均值, 公式为休止角= $\arctan\left[\frac{1}{R}\right]$ 。

2.3 单因素试验

2.3.1 稀释剂 设定药辅比 1 : 1, 分别以蔗糖、糊精、倍他环糊精、乳糖、可溶性淀粉为稀释剂, 95% 乙醇为润湿剂进行制粒, 结果见表 1。由此可知, 不同稀释剂对吸湿率、休止角的影响较小, 对成型率、溶化率的影响较大; 以乳糖为稀释剂时, 除休止角以外各指标均最优, 但考虑到经济性, 再选择吸湿率较低、成型率较高的糊精一起作为稀释剂。

表 1 不同稀释剂对制粒的影响

稀释剂	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)
蔗糖	79.00	96.00	16.00	19.65
可溶性淀粉	74.00	31.74	12.30	20.67
倍他环糊精	68.00	95.98	13.70	22.62
糊精	75.50	34.93	13.30	20.32
乳糖	84.00	97.18	10.40	22.20

2.3.2 乙醇体积分数 设定乳糖与糊精比例 1 : 1, 药辅比 1 : 1, 混匀, 分别加入 80%、85%、87% 乙醇时, 软材黏度大, 易粘筛网, 软材呈条状挤出, 甚至无法过筛; 分别加入 97%、98% 乙醇时, 软材松散, 过筛后细粉多, 成型率低, 故选择 90%~95% 进行后续筛选。

2.3.3 药辅比 设定乳糖与糊精比例 1 : 1, 乙醇体积分数 95%, 分别在药辅比 0.2 : 1、0.5 : 1、1 : 1、2 : 1 下制粒, 结果见表 2。由此可知, 药辅比为 0.2 : 1 时软材黏度增加, 在制粒后期基本无法过筛, 同时所得颗粒颜色深浅不一, 而在其余药辅比下制粒情况均较好, 故选择 0.4 : 1~2 : 1 进行后续筛选。

表 2 不同药辅比对制粒的影响

药辅比	药材颜色	过筛情况
0.2 : 1	深浅不一	粘筛, 难制粒
0.5 : 1	颜色均匀	容易制粒, 颗粒均匀
1 : 1	颜色均匀	容易制粒, 颗粒均匀
2 : 1	颜色均匀	容易制粒, 颗粒均匀

2.4 G1-熵权法

2.4.1 G1 法主观赋权 首先按照重要程度对各指标进行排序, 结果为成型率>溶化率=吸湿率>休止角。再通过专家或决策者的知识经验对  $r_k$  进行主观理性赋值,  $r_k$  越大, 第  $k-1$  项指标相对第  $k$  项越重要, 为 1 时表明 2 项指标同样重要。本实验将  $r_2$ 、 $r_3$ 、 $r_4$  分别赋值 1.4、1.0、1.2, 参

照文献 [18] 报道计算 G1 权重值  $w_k$ , 公式为  $w_k = (1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i)^{-1}$ ,  $k = m, m - 1, \cdots, 2$ , 其中  $m$  表示检测指标数, 结果见表 3。

2.4.2 熵权法客观赋权 参照文献 [19] 报道, 首先采用归一化法处理原始数据, 对于数值越大越好的正向指标, 采用公式  $Y_{ij} = [X_{ij} - X_{jmin}] / [X_{jmax} - X_{jmin}]$ ; 对于数值越小越好的逆向指标, 采用  $Y_{ij} = [X_{jmax} - X_{ij}] / [X_{jmax} - X_{jmin}]$ , 其中  $X_{ij}$  表示第  $i$  次实验第  $j$  个指标,  $i = 1, 2, \cdots, n$ ;  $j = 1, 2, \cdots, m$ 。再根据归一化处理后的数据  $Y_{ij}$  求出第  $j$  个指标的

信息熵  $H_j$ , 公式为  $H_j = -k \sum_{i=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$ ,  $P_{ij} = \sum_{i=1}^n Y_{ij}$ ,  $k = \frac{1}{\ln n}$ 。最后计算熵权系数  $w_j$ , 公式为  $w_j = (1 - H_j) / (m - \sum_{j=1}^m H_j)$ , 结果见表 3。

2.4.3 组合权重 分别按“2.4.1”“2.4.2”项下方法计算  $w_k$  和  $w_j$ , 为方便理解, 令  $w_k = w_a$ ,  $w_j = w_b$ , 计算组合权重  $w_c$ , 公式为  $w_{cj} = w_{aj} w_{bj} / \sum_{j=1}^m w_{aj} w_{bj}$ , 结果见表 3。

表 3 各指标权重赋值

指标	$w_a$	$w_b$	$w_c$
成型率	0.330 8	0.261 8	0.341 7
溶化率	0.236 3	0.314 7	0.293 4
吸湿率	0.236 3	0.230 1	0.214 6
休止角	0.196 9	0.193 5	0.150 3

2.5 星点设计-响应面法 在单因素试验基础上, 选择乳糖与糊精比例 ( $A$ )、药辅比 ( $B$ )、乙醇体积分数 ( $C$ ) 作为影响因素, 成型率、溶化率、吸湿率、休止角的综合评分 ( $Y$ ) 作为评价指标, 采用 Design-Expert 12 软件进行三因素五水平设计, 因素水平见表 4, 结果见表 5。

表 4 星点设计-响应面法因素水平

因素	水平				
	-1.682	-1	0	1	1.682
A 乳糖与糊精比例	0.3 : 1	0.9 : 1	1.7 : 1	2.5 : 1	3 : 1
B 药辅比	0.4 : 1	0.7 : 1	1.2 : 1	1.7 : 1	2 : 1
C 乙醇体积分数/%	90	91	93	94	95

通过 Design-Expert 12 软件中的二次方程 (Quadratic) 模型对表 5 数据进行拟合, 得方程为  $Y = 80.78 + 4.20A - 0.199 3B - 1.20C + 2.99AB + 0.319 2AC - 1.33BC + 0.673 3A^2 + 0.543 7B^2 + 1.69C^2$  ( $r = 0.899 8$ ), 方差分析见表 6。由此可知, 模型  $P < 0.05$ , 失拟项  $P > 0.05$ , 表明失拟项不显著, 拟合度良好; 各因素影响程度依次为  $A > C > B$ ; 因素  $A$ 、 $AB$  有显著或极显著影响 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

响应面分析见图 1, 预测最优工艺为乳糖与糊精比例 2.459 : 1, 药辅比 1.676 : 1, 乙醇体积分数 91.013%, 综合评分为 92.89 分, 结合实际操作的可进行性及便利性, 将其修正为乳糖与糊精比例 2.5 : 1, 药辅比 1.7 : 1, 乙醇体积分数 91%。

表 5 星点设计-响应面法设计与结果

试验号	A	B	C	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	Y 综合评分/分
1	0	0	0	80.68	56.80	8.80	23.05	80.94
2	0	0	0	88.64	55.03	9.19	24.44	81.85
3	0	0	-1.682	78.41	78.77	9.03	23.96	86.47
4	-1	1	1	87.04	35.80	11.27	22.62	72.81
5	0	1.682	0	82.50	49.50	7.07	23.96	82.87
6	0	0	0	84.09	57.43	9.88	24.94	79.51
7	0	-1.682	0	80.36	86.73	14.33	23.05	84.20
8	-1.682	0	0	86.36	42.89	10.16	23.96	75.61
9	1.682	0	0	86.36	87.52	8.49	26.57	92.20
10	0	0	1.682	85.23	75.49	9.21	24.94	87.11
11	1	1	-1	89.81	74.35	7.35	23.96	93.18
12	1	1	1	87.96	69.78	10.21	23.05	85.69
13	0	0	0	87.50	57.68	10.57	21.80	81.75
14	0	0	0	82.95	44.07	9.62	24.44	75.28
15	1	-1	1	85.29	85.01	16.50	23.96	83.58
16	-1	1	-1	87.96	45.98	9.33	22.62	79.38
17	-1	-1	1	86.76	70.46	16.72	21.80	80.47
18	0	0	0	78.41	72.13	8.69	23.96	84.91
19	1	-1	-1	76.47	78.80	10.20	24.44	83.56
20	-1	-1	-1	86.76	68.20	11.65	21.41	83.93

表 6 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	394.27	9	43.81	4.73	0.011 7
A	240.66	1	240.66	25.98	0.000 5
B	0.54	1	0.542 7	0.058 6	0.813 6
C	19.78	1	19.78	2.14	0.174 6
AB	71.72	1	71.72	7.74	0.019 4
AC	0.82	1	0.815 1	0.088	0.772 8
BC	14.09	1	14.09	1.52	0.245 7
A <sup>2</sup>	6.53	1	6.53	0.705 3	0.420 6
B <sup>2</sup>	4.26	1	4.26	0.459 8	0.513 1
C <sup>2</sup>	41.35	1	41.35	4.46	0.060 8
残差	92.63	10	9.26	—	—
失拟项	41.69	5	8.34	0.818 3	0.584 4
纯误差	50.95	5	10.19	—	—
总差	486.90	19	—	—	—

按上述优化工艺平行制备 3 批样品，进行验证试验，结果见表 7。由此可知，该模型准确度高，工艺稳定可行。

表 7 验证试验结果 (n=3)

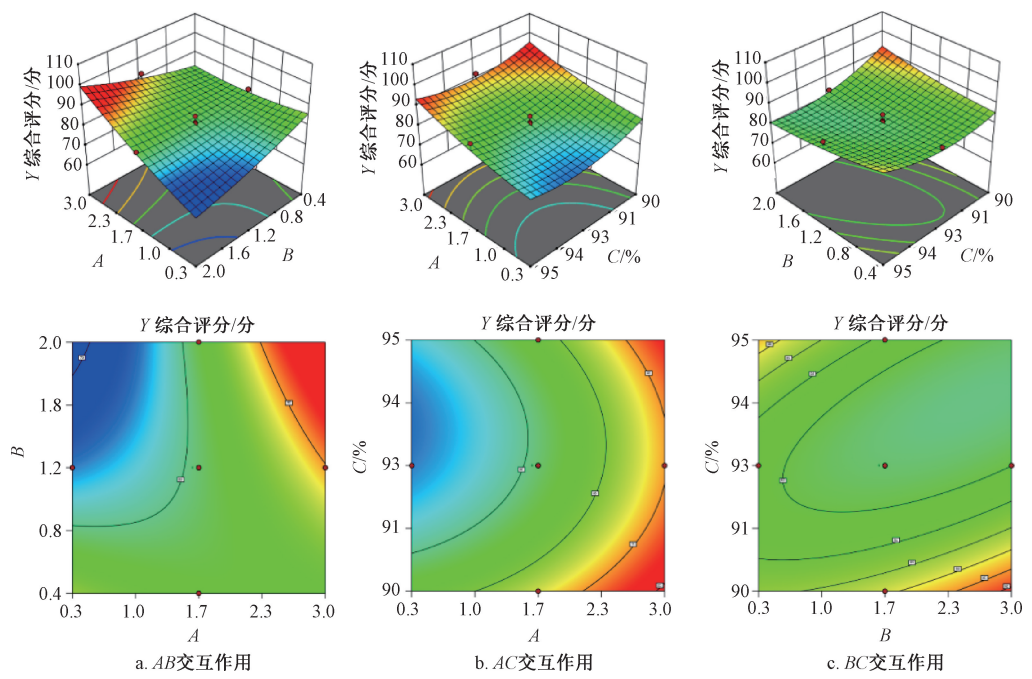
试验号	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	综合评分/分
1	91.67	78.46	9.19	27.15	89.55
2	91.67	77.51	8.60	25.46	91.14
3	89.81	75.45	9.39	24.44	88.80
平均值	91.05	77.14	9.06	25.69	89.83
RSD/%	0.96	1.63	3.70	4.35	1.09

3 讨论与结论

中药颗粒作为传统汤剂与中药饮片的改良品，不仅保

持了汤剂吸收快、显效迅速等特点，还具有携带方便、易于服用等优点<sup>[20]</sup>，在该剂型生产过程中影响其成品质量的因素有很多，本实验选择辅料比、药辅比、乙醇体积分数，同时以成型率、溶化率、吸湿率、休止角为评价指标，在 2020 版《中国药典》四部中，颗粒剂检查项下溶化性的判定标准为“应全部溶化或轻微浑浊”，其中“轻微浑浊”的判断标准较主观<sup>[21]</sup>，而以溶化率（即水不溶性物质的质量）为指标时可得到更科学客观的结果。

采用多指标进行综合评价时，成功的关键在于赋权方法是否科学合理。本实验采用主观赋权法与客观赋权法相结合的方式，既可减少主观知识经验及主观意图对结果的



注：A~C 分别为乳糖与糊精比例、药辅比、乙醇体积分数。上图为三维曲面图，下图为等高线图。

图 1 各因素响应面图

影响，又具有科学性和客观性。另外，本实验在 G1-熵权法的基础上结合星点设计-响应面法，所得最优成型工艺在验证后证实其准确、稳定、可行，可为五味消毒颗粒的大规模工业化生产提供一定参考。

**致谢：**本研究得到国家临床重点专科建设项目（临床药学）和广东省高水平临床重点专科（临床药学）的支持。

参考文献：

[ 1 ] 冯秀丽, 余仲平, 刘 畅, 等. 金银花及其复方的体外抑菌实验[C] //全国医药技术市场协会. 2012 全国天然药物和中药毒理、药理学交流研讨会论文集. 张家界: 全国医药技术市场协会, 2012: 66-72.

[ 2 ] 杨宏静. 五味消毒饮抗感染作用的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.

[ 3 ] 袁晓菲, 夏兆芳, 孙 庆. 五味消毒饮在外科中应用进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 182-185.

[ 4 ] 张海涛, 辛鹏飞, 冯文俊, 等. 基于网络药理学分析五味消毒饮治疗关节假体周围感染的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(36): 5843-5849.

[ 5 ] 张 禹, 王广伟, 吕 哲, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 炎症通路探讨五味消毒饮对 IgA 肾病大鼠的抗炎机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 15-22.

[ 6 ] 冯 强, 吕凡芹. 黄连解毒汤合五味消毒饮治疗急性感染性心内膜炎的临床效果[J]. 世界中医药, 2020, 15(14): 2138-2141.

[ 7 ] 赵 洁. 六味地黄汤联合五味消毒饮治疗慢性前列腺炎疗效的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(1): 251-252.

[ 8 ] 蔡小华, 洪文乐, 曹浩林, 等. 五味消毒饮治疗皮肤病热毒之证的应用体会[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020,

18(12): 76-78.

[ 9 ] 孙 淦. 五味消毒饮加味治疗瘰疬的 Meta 分析及临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[ 10 ] 赵明波. 五味消毒饮加味治疗痛风急性发作 62 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(5): 55-56.

[ 11 ] 刘玉珍. 药物剂型的重要性及合理使用分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(7): 188.

[ 12 ] 张 宇. 五味消毒饮分散片及滴丸的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.

[ 13 ] 李红菊. 五味消毒饮微丸的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.

[ 14 ] 王俊杰, 李益萍, 沈 岚, 等. 中药临方颗粒剂的特点与发展设想[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(15): 3746-3752.

[ 15 ] 马天翔, 马转霞, 许爱霞, 等. 消风止痒颗粒成型工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2161-2164.

[ 16 ] 王永洁, 陈 桧, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.

[ 17 ] 方 妍, 高 原, 贾雪巍, 等. 参莲颗粒的成型工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1127-1129.

[ 18 ] 于亚田, 王智群, 冯建安, 等. 基于 Box-Behnken 及 PCA-G1-熵权法优选香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3631-3636.

[ 19 ] 费良军, 王锦辉, 王光社, 等. 基于改进熵权-G1-博弈论法的灌区运行状况综合评价[J]. 排灌机械工程学报, 2015, 33(10): 895-900.

[ 20 ] 郑黎明, 林 燕. 中药汤剂与中药颗粒剂的对比分析[J]. 海峡药学, 2015, 27(6): 240-241.

[ 21 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.