

五味消毒颗粒成型工艺优化

潘力^{1,2}，谢泽宇¹，陈吉生^{1*}

(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^[1-2], 有着消炎镇痛的作用, 临幊上广泛用于术后感染、各种急慢性炎症、疮疖、痤疮、痛风等疾病的治疗中^[3-10]。

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^[11]。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^[12-13], 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^[14]。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, 在马天翔等^[15]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^[16]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: 中央财政医疗服务与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^[17], 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 $w_k = (1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i)^{-1}$, $k = m, m-1, \dots, 2$, 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 $Y_{ij} = [X_{ij} - X_{j\min}] / [X_{j\max} - X_{j\min}]$; 对于数值越小越好的逆向指标, 采用 $Y_{ij} = [X_{j\max} - X_{ij}] / [X_{j\max} - X_{j\min}]$, 其中 X_{ij} 表示第 i 次实验第 j 个指标, $i=1, 2, \dots, n$; $j=1, 2, \dots, m$ 。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 $Y = 80.78 + 4.204A - 0.1993B - 1.20C + 2.99AB + 0.3192AC - 1.33BC + 0.6733A^2 + 0.5437B^2 + 1.69C^2$ ($r=0.8998$), 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^2	6.53	1	6.53	0.705 3	0.420 6
B^2	4.26	1	4.26	0.459 8	0.513 1
C^2	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($n=3$)

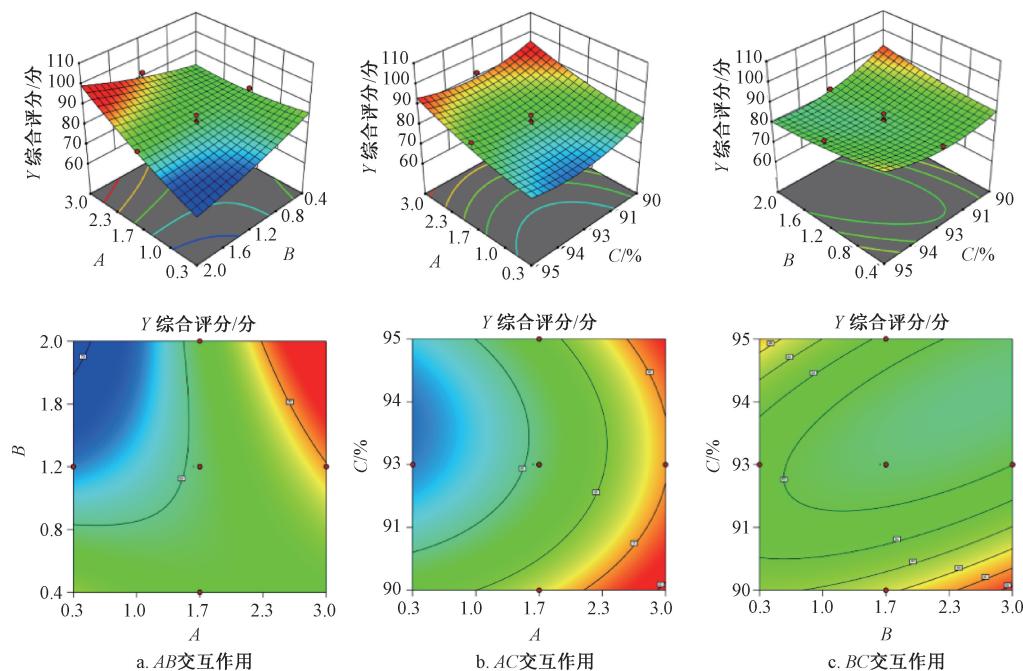
试验号	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	综合评分/分
1	91.67	78.46	9.19	27.15	89.55
2	91.67	77.51	8.60	25.46	91.14
3	89.81	75.45	9.39	24.44	88.80
平均值	91.05	77.14	9.06	25.69	89.83
RSD/%	0.96	1.63	3.70	4.35	1.09

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^[20],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^[21],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-κB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] 孙淞.五味消毒饮加味治疗痤疮的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] 王优杰,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,陈桂,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-熵权法优选青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.