

三七益肾颗粒剂中助悬组合辅料的筛选

赵春草¹, 李洁², 王瀛峰¹, 张继全^{1,3}, 王俊杰^{1,3}, 阮克锋^{1,3}, 陈群力^{4*}, 吴飞^{1,3*}

(1. 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心, 上海 201203; 2. 上海市黄浦区香山中医医院, 上海 200020; 3. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203; 4. 上海医药高等专科学校, 上海 201308)

[摘要] 目的:筛选三七益肾颗粒的助悬组合辅料,为该制剂的工业生产提供参考。方法:考察羧甲基纤维素钠(CMC-Na)-糊精及 CMC-Na-淀粉、阿拉伯树胶-糊精、羟丙基甲基纤维素(HPMC)-淀粉、黄耆树胶粉-淀粉、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)-甘露醇、共聚维酮(PVP-S630)-甘露醇作为助悬剂,以沉降时间、沉降容积比、制剂可行性和液体质感为评价指标,利用模糊数学的方法筛选最优助悬组合辅料,使三七益肾颗粒中的三七生药粉悬浮在药液中,确保用药准确。结果:最佳助悬组合辅料为5% CMC-Na和45%淀粉,其评价峰值出现在“很好”占40.5%。结论:使用 CMC-Na-淀粉作为颗粒中三七生药粉的助悬剂,可以使三七益肾颗粒中三七生药粉的沉降容积比达到最优值并使液体质感达到最优效果,且制剂可行。

[关键词] 助悬辅料; 三七益肾颗粒; 羧甲基纤维素钠; 淀粉; 三七

[中图分类号] R283.6;R283.2;O159 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0005-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210005

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150924.1103.022.html>

[网络出版时间] 2015-09-24 11:03

Screening Pharmaceutical Excipients of Suspending Agent for Notoginseng Radix et Rhizoma Powder Floating in Sanqi Yishen Granules ZHAO Chun-cao¹, LI Jie², WANG Ying-feng¹, ZHANG Ji-quan^{1,3}, WANG You-jie^{1,3}, RUAN Ke-feng^{1,3}, CHEN Qun-li^{4*}, WU Fei^{1,3*} (1. *Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine (TCM) of Zhangjiang, Shanghai 201203, China*; 2. *Xiangshan Hospital of TCM, Shanghai 200020, China*; 3. *Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM, Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China*; 4. *Shanghai Institute of Health Sciences, Shanghai 201308, China*)

[Abstract] **Objective:** To optimize excipients combination of suspending agent for Sanqi Yishen granules. **Method:** Sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na)-dextrin, CMC-Na-starch, gum arabic-dextrin, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC)-starch, gum tragacanth powder-starch, sodium carboxymethyl starch (CMS-Na)-mannitol, PVP-S630-mannitol were chosen as suspending agents, regarded sedimentation time, sedimentation volume ratio, preparation feasibility and texture of liquid as indexes, fuzzy mathematics method was adopted to optimize excipient combination of suspending agents to make the raw powder of Notoginseng Radix et Rhizoma suspend and float well in liquid for ensuring accurate medication. **Result:** The best excipient combination of suspending agents for Sanqi Yishen granules was a mixture of 5% CMC-Na and 45% starch, and there are 40.5% of people who think it was ‘very good’. **Conclusion:** Using CMC-Na-Starch as excipient combination of suspending agent for Sanqi Yishen granules can make sedimentation volume ratio of the raw powder achieve

[收稿日期] 20150418(008)

[基金项目] 上海市中药固体制剂专业技术服务平台项目(13DZ2290400);浦东新区科技发展基金项目(PKF-2003-003)

[第一作者] 赵春草,实验员,从事中药制剂分析研究,Tel:021-58950297,E-mail:18317010757@163.com

[通讯作者] *陈群力,硕士,助教,从事制药工程研究,Tel:021-33755121,E-mail:iqlchen@163.com;

*吴飞,硕士,助理研究员,从事药物分析和中药制剂分析研究,Tel:021-51322491,E-mail:a1983d3891h@126.com

optimum with the best texture of liquid, when the preparation process is feasible.

[**Key words**] pharmaceutical excipients of suspending agent; Sanqi Yishen granules; sodium carboxymethyl cellulose; starch; Notoginseng Radix et Rhizoma

三七益肾颗粒源自临床经验方,是用于治疗儿童血尿的中药复方制剂,由三七、红花、丹参、金银花等 9 味药材组成,具有活血化瘀、清热解毒利湿的功效,临床治疗儿童肾炎性血尿、蛋白尿的效果良好,能防止儿童患者因免疫功能低下肾脏反复感染炎症的问题。与临床用药方式保持一致,三七以生药粉入药^[1],制剂过程中其他 8 味药的提取浓缩液与三七生药粉流化床一步制粒。由于三七生粉不能溶解,冲服过程中易于沉降,考虑到儿童服药有情绪起伏大、依从性差等特点,为保证小儿用药准确性^[2],需应用助悬剂提高颗粒剂冲服后的混悬效果。

评价助悬剂的助悬效果时,本实验选用沉降时间、沉降容积比、入口愉悦感、色泽、口腔后味、制剂可行性 6 个指标^[3]。其中入口愉悦感、色泽、口腔后味受到评价者的主观因素影响较大,具有模糊性,故采用模糊综合评价法^[4]来处理评判结果,以得到一个综合而且较客观的结果。模糊综合评价法是以模糊数学为基础,把定性评价转化为定量评价的一种新方法^[5]。自模糊数学在 20 世纪 60 年代被提出后,已被深入研究^[6],并应用到中药矫味技术^[7]、环境测评^[8]等领域。本实验根据强制决定法确定了 6 种质量因素的权重^[9],利用模糊综合评价法评价并对结果进行定量分析,经过对比分析确定提高三七生粉混悬效果的最优辅料配比,并经过中试放大试验证明工艺可行,为三七益肾颗粒的临床推广与使用提供参考。

1 材料

YP502N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),FL-5 型沸腾制粒机(上海华发制药机械成套发展公司),M394385 型电机旋转式搅拌器(北京中西远大科技有限公司),LXJ-II B 型离心机(上海安亭科学仪器),WJL-602 型激光粒度分析仪(上海精密科学仪器有限公司)。

糊精、淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司),甘露醇(青岛海藻明月集团有限公司),三七益肾颗粒(自制,批号 20141023),羧甲基纤维素钠(CMC-Na,上海富曼实商贸有限公司),羧甲基淀粉钠(CMS-Na,上海甘源实业有限公司),阿拉伯树胶

(上海洋捷贸易有限公司),黄蓍树胶粉(上海华壹生物科技有限公司),共聚维酮(PVP-S630,美国国际特品公司),羟丙基甲基纤维素(HPMC,上海一研生物科技有限公司)。

2 方法与结果

2.1 添加助悬剂 分别取适量三七益肾颗粒溶液(每袋颗粒剂加入热水 200 mL,搅拌 5 min,即得)编为不同组号,分别直接加入等量不同组合的助悬辅料(包括 CMC-Na,阿拉伯树胶,HPMC,黄蓍树胶粉,CMS-Na,PVP-S630 与糊精、淀粉、甘露醇的不同组合)以帮助三七益肾颗粒助悬,搅拌均匀后观察悬浮现象。

2.2 初评 由 5 个相关专业评价人员同时对添加助悬剂后的三七益肾颗粒溶液进行初步评价,各自评价并记录真实感受。5 人同时认可的助悬剂才被选为优良助悬辅料。结果显示用 CMC-Na-糊精,CMC-Na-淀粉,阿拉伯树胶-糊精,HPMC-淀粉,黄蓍树胶粉-淀粉,CMS-Na-甘露醇,PVP-S630-甘露醇组合辅料作为助悬剂时,可使三七益肾颗粒很好地悬浮在溶液里。

2.3 模糊综合评价法评价助悬效果 给出构成样品的因素,并对各因素进行评价,确定各因素的权重系数。由相关专业评价人员(20 人)填写评价表并进行数据统计,将统计的数据进行矩阵合成分析,得出评论。

2.3.1 样品编号 对初步选出的 7 种助悬组合辅料进行编号。1. CMC-Na-糊精(1:9),2. CMC-Na-淀粉(1:9),3. 阿拉伯树胶-糊精(2:9),4. HPMC-淀粉(2:9),5. 黄蓍树胶粉-淀粉(2:9),6. CMS-Na-甘露醇(1:9),7. PVP-S630-甘露醇(2:9),组合比例参考《常用药物辅料手册》。

2.3.2 确定辅料组合评定论域 选择 6 个最能反映助悬效果的指标为论域,其中有 3 个(沉降容积比、沉降时间、制剂可行性)因素可用仪器测量,将测量结果作为评价人员的结果;另外 3 个(入口愉悦感、色泽、口腔后味)因素由 20 人组成的专业评价小组进行评价。该 6 个因素构成助悬指标,则因素集 $X =$ (沉降时间、沉降容积比、入口愉悦感、色泽、口腔后味、制剂可行性)。评价等级按很好、好、中、差、很差评定,则

评语集 $Y = (\text{很好、好、中、差、很差})$ 。

2.3.3 确定权重 由强制决定法^[9]确定各因素的权重,分别为沉降时间(0.083),沉降容积比(0.233),入口愉悦感(0.250),色泽(0.134),口腔后味(0.217),制剂可行性(0.283),其中权重 $A = (0.083, 0.233, 0.250, 0.134, 0.217, 0.083)$,具体分析见表 1。

2.4 评价结果及数据分析 由相关专业人员(20人)对该颗粒制剂的评价填表,统计数据见表 2。

将表 2 中的各指标数据折算成百分比,联合其各自权重,得到形如 R_j 的模糊矩阵^[10]:

表 1 三七益肾颗粒各评价因素的权重设置

Table 1 Weight of each evaluation factor of Sanqi Yishen granules

评价因素	比较结果						得分/分	权重
	沉降时间	沉降容积比	入口愉悦感	色泽	口腔后味	制剂可行性		
沉降时间		0	0	1	1	3	5	0.083
沉降容积比	4		2	3	2	3	14	0.233
入口愉悦感	4	2		3	3	3	15	0.250
色泽	3	1	1		1	2	8	0.134
口腔后味	3	2	1	3		4	13	0.217
制剂可行性	1	1	1	2	0		5	0.083

表 2 三七益肾颗粒的各指标评价

Table 2 Evaluation indexes of Sanqi Yishen granules

组合号	沉降时间					沉降容积比					入口愉悦感				
	很好	好	中	差	很差	很好	好	中	差	很差	很好	好	中	差	很差
1	0	20	0	0	0	0	20	0	0	0	4	4	8	3	1
2	0	20	0	0	0	20	0	0	0	0	13	4	2	1	0
3	0	0	0	20	0	0	0	0	20	0	0	1	7	9	3
4	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	3	4	9	3	1
5	0	0	0	20	0	0	0	0	20	0	0	0	2	6	12
6	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	12	6	2	0	0
7	0	20	0	0	0	0	0	20	0	0	2	2	10	6	0

组合号	色泽					口腔后味					制剂可行性				
	很好	好	中	差	很差	很好	好	中	差	很差	很好	好	中	差	很差
1	1	6	10	3	0	6	12	2	0	0	20	0	0	0	0
2	14	4	2	0	0	10	8	2	0	0	20	0	0	0	0
3	0	1	3	10	6	0	1	4	8	7	0	20	0	0	0
4	0	6	9	5	0	3	9	7	1	0	0	20	0	0	0
5	0	0	2	8	10	0	0	5	7	8	0	0	20	0	0
6	10	6	3	1	0	11	8	1	0	0	0	0	20	0	0
7	7	11	2	0	0	0	4	10	5	1	0	0	0	20	0

$$R_j = \begin{bmatrix} r_{11} & r_{12} & r_{13} & r_{14} & r_{15} \\ r_{21} & r_{22} & r_{23} & r_{24} & r_{25} \\ r_{31} & r_{32} & r_{33} & r_{34} & r_{35} \\ \dots & & & & \\ r_{i1} & r_{i2} & r_{i3} & r_{i4} & r_{i5} \end{bmatrix}$$

$$R_1 = \begin{bmatrix} 0.000 & 1.000 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \\ 0.000 & 1.000 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \\ 0.200 & 0.200 & 0.400 & 0.150 & 0.05 \\ 0.050 & 0.300 & 0.500 & 0.150 & 0.000 \\ 0.300 & 0.600 & 0.100 & 0.000 & 0.000 \\ 1.000 & 0.000 & 0.000 & 0.000 & 0.000 \end{bmatrix}$$

式中 j 为助悬剂组合编号, $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7$; i 为 6 个评价指标, $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$; $r_{i1}, r_{i2}, r_{i3}, r_{i4}, r_{i5}$ 为第 i 个评价因素各评价等级所得票数折算成赞成的比率。如 1 号样品:

根据模糊变换原理^[11]可得第 j 号样品的综合评价结果 $B_j = AR_j$, 其中 $A = (0.083, 0.233, 0.250, 0.134, 0.217, 0.083)$ 。各样品的综合评价结果如下所示:

- $B_1 = (0.217, 0.233, 0.250, 0.150, 0.050)$
- $B_2 = (0.250, 0.217, 0.100, 0.050, 0.000)$
- $B_3 = (0.000, 0.083, 0.250, 0.250, 0.217)$
- $B_4 = (0.150, 0.233, 0.250, 0.150, 0.050)$
- $B_5 = (0.000, 0.000, 0.217, 0.250, 0.250)$
- $B_6 = (0.250, 0.250, 0.134, 0.050, 0.000)$
- $B_7 = (0.134, 0.200, 0.250, 0.250, 0.050)$

经归一修正之后:

- $B'_1 = (0.214, 0.259, 0.278, 0.167, 0.056)$
- $B'_2 = (0.405, 0.352, 0.162, 0.081, 0.000)$
- $B'_3 = (0.000, 0.104, 0.312, 0.312, 0.271)$
- $B'_4 = (0.180, 0.280, 0.300, 0.180, 0.060)$
- $B'_5 = (0.000, 0.000, 0.303, 0.349, 0.349)$
- $B'_6 = (0.365, 0.365, 0.196, 0.073, 0.000)$
- $B'_7 = (0.152, 0.226, 0.283, 0.283, 0.057)$

对归一修正之后的结果进行分析,观察每个样品的峰值出现在哪个等级,根据“少数服从多数”的原则可将该等级作为样品的综合等级;峰值所代表的人数比例能够使同一综合等级样品的排序高低更加明确。通过对各样品进行分析可知,1号样品的峰值出现在“中”,占27.8%;2号样品的峰值出现在“很好”,占40.5%;3号样品的峰值出现在“中”及“差”;均占31.2%;4号样品的峰值出现在“中”,占30%;5号样品的峰值出现在“差”及“很差”,均占34.9%;6号样品的峰值出现在“很好”及“好”,均占36.5%;7号样品的峰值出现在“中”及“差”,占28.3%,且2号样品和6号样品的沉降时间、沉降体积、入口愉悦感、色泽、口腔后味、制剂可行性均较良好。虽然6号样品的沉降时间为很好,而2号样品仅为好,但是6号样品的沉降容积比、入口愉悦感、色泽、口腔后味和制剂可行性都稍逊于2号样品,并且沉降时间的权重仅0.083,与沉降容积比、入口愉悦感、口腔后味及制剂可行性相比不太重要。经综合分析,最终确定2号样品为最佳配方。

2.5 中试放大验证试验 将最佳助悬辅料组合CMC-Na-淀粉与三七益肾颗粒其他几种辅料作为赋形剂,以处方中8味药材的提取浓缩液为黏合剂,将三七生药粉与赋形剂混合均匀后,运用流化床一步制粒法制备3批小试样品和3批中试样品,并评价6个指标。其中3个主观指标人工评价结果无差异($n=5$);对沉降时间、沉降容积比和制剂可行性等3个客观指标进行定量测定,结果表明其与处方筛选2号样品无显著性差异,见表3。结果表明经处方筛选、小试和中试筛选出的最佳助悬辅料可有效提升三七益肾颗粒中三七生药粉的悬浮效果,且处方是

制剂可行的、可放大的,适宜于工业生产。

表3 不同制剂规模三七益肾颗粒的沉降时间、沉降容积比和制剂可行性对比($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Comparison of sedimentation time, sedimentation volume ratio and preparation feasibility among different preparation scale of Sanqi Yishen granules ($\bar{x} \pm s, n=10$)

样品	沉降时间/s	沉降容积比
2号	32.8 ± 4.2	0.482 ± 0.048
小试-1	31.2 ± 3.5	0.467 ± 0.045
小试-2	30.3 ± 3.5	0.444 ± 0.039
小试-3	30.7 ± 3.4	0.452 ± 0.047
中试-1	29.7 ± 3.1	0.461 ± 0.048
中试-2	31.5 ± 4.1	0.441 ± 0.030
中试-3	32.3 ± 4.4	0.428 ± 0.036

注:制剂均为可行。

3 讨论

本文将模糊数学手段应用于中药复方制剂助悬效果的评价,对沉降时间、沉降容积比、制剂可行性、入口愉悦感、色泽、口腔后味6个评价指标以模糊数学方法作数据处理分析时,尝试将前3个客观评价指标模糊化,与后3个主观评价指标一起作为模糊数学的处理对象,最后将数据显示的客观因素结果与人工评价的主观因素结果综合,以优选出三七益肾颗粒的最佳助悬辅料。

模糊数学是用数学的方法处理一些具有模糊现象的数学,在中药领域中,存在广泛的模糊现象,如气味归经、升降沉浮等。但是模糊数学在使用过程中会遇到既存在主观因素,又存在客观因素的情况,而将这2类因素综合以来使用模糊数学处理的,至今未见相关的文献报道。本文采用模糊数学中的模糊综合评价对助悬剂的助悬效果进行分析,不仅能够客观反应各样品对三七生粉的助悬效果,还能定量得出每种样品各个指标的评价结果,有着人工打分评价手段无法比拟的优势^[12]。

目前中药制剂领域常用于助悬的辅料有甘油、卡波姆、西黄蓍胶、二氧化硅等,但这些辅料在作为助悬剂使用时存在各种各样的缺点,如吸湿性增加、不易乳化、受温度的影响较大及易产生胶黏现象等^[13],不能有效满足含生药粉颗粒剂的要求。解决的思路除了通过开发新的辅料和不同的辅料组合之外,还可以将现有的辅料制成复合辅料。已有研究表明复合辅料在改善片剂可压性方面具有良好的表现^[14-17],但对于其助悬效果的影响尚未有报道,本课题组目前正在尝试进行助悬复合辅料的研究。

[参考文献]

- [1] 施佳平,卢建中,刘若轩,等. 2010年版《中国药典》含三七的中成药剂型与工艺分析[J]. 今日药学, 2012, 22(7):392-394.
- [2] 王丽. 高度关注儿童用药的安全性[J]. 儿科药学杂志, 2009, 15(5):1-4.
- [3] 孙莎莎,张国松,刘微,等. 复方穿心莲掩味混悬颗粒的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12):12-17.
- [4] 徐明明,张立军,张潇. 综合评价指标体系的优良标准及测度方法[J]. 统计与决策, 2015(3):18-21.
- [5] León T, Liern V, Ruiz J L, et al. A fuzzy mathematical programming approach to the assessment of efficiency with DEA models[J]. Fuzzy Set Syst, 2003, 139(2):407-419.
- [6] Zimmermann H J. Fuzzy mathematical programming [J]. Comput Oper Res, 1983, 10(4):291-298.
- [7] 王优杰,冯怡,章波. 模糊数学在中药口服液矫味中的应用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2):152-155.
- [8] Si Z, Wang J, Yu Y, et al. Advances in application of models in soil quality evaluation[J]. Asian Agric Res, 2012, 4(11):89-93.
- [9] 姬长英. 感官模糊综合评价中权重分配的正确制定[J]. 食品科学, 1991, 12(3):9-11.
- [10] Thomason M G. Convergence of powers of a fuzzy matrix [J]. J Math Anal Appl, 1977, 57(2):476-480.
- [11] 杨丽. 基于模糊变换的中医辨证论治[J]. 中成药, 2014, 36(6):1331-1333.
- [12] 吴飞,王优杰,张继全,等. 康儿灵颗粒的矫味研究[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(6):701-705.
- [13] 丁波,信卉. 混悬剂用助悬剂的研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(3):231-233.
- [14] Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38(10):1159-1170.
- [15] Lin X, Chyi C W, Ruan K, et al. Development of potential novel cushioning agents for the compaction of coated multi-particulates by co-processing micronized lactose with polymers [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 79(2):406-415.
- [16] 王松涛,张静,林晓,等. 一种基于乳糖与糊化淀粉的新型共处理辅料研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22):4329-4334.
- [17] Li J Z, Wu F, Lin X, et al. Novel application of hydroxypropyl methylcellulose to improving direct compaction properties of tablet fillers by co-spray drying [J]. RSC Adv, 2015, 5(85):69289-69298.

[责任编辑 刘德文]