

丹桃颗粒成型工艺优选

吴建军¹, 刘新^{1*}, 陈犁²

(1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400042; 2. 重庆市希尔安药业有限公司, 重庆 401520)

[摘要] **目的:** 优选丹桃颗粒的成型工艺。**方法:** 以可溶性淀粉和糊精用量比、辅料用量和乙醇体积分数为自变量, 合格颗粒收率、溶化性及临界相对湿度为因变量, 采用星点设计-效应面法和总评归一值法优选丹桃颗粒的成型工艺。**结果:** 最佳成型工艺条件为辅料-浸膏粉混合物用量比 2:1, 可溶性淀粉-糊精(1:1), 润湿剂为 75% 乙醇; 制备的颗粒剂合格收率约 85%, 溶化时间 < 1 min, 临界相对湿度约 58%。**结论:** 优选的成型工艺稳定可靠, 制备的丹桃颗粒具有合格率高、溶化性好、抗吸湿性强的特征, 为丹桃颗粒的制备及生产环境控制提供实验依据。

[关键词] 丹桃颗粒; 星点设计-效应面法; 成型工艺; 临界相对湿度

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)02-0008-03

[doi] 10.11653/syfy2014020008

Optimization of Molding Process for Dantao Granules

WU Jian-jun¹, LIU Xin^{1*}, CHEN Li²

(1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China;

2. Chongqing Hilan Pharmaceutical Co. Ltd, Chongqing 401520, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize forming process of Dantao granules. **Method:** With ratio of soluble starch-dextrin, excipients consumption and ethanol concentration as independent variables, yield of qualified granules, dissolubility and critical relative humidity as dependent variables, forming process of Dantao granules was optimized by central composite design-response surface methodology and overall desirability method. **Result:** Optimal molding technology conditions were as follows: quality ratio of excipients-extract powder (2:1), proportion between starch-dextrin (1:1), with 75% ethanol as wetting agent; yield of qualified granules was about 85%, melting time was less than 1 min, critical relative humidity was about 58%. **Conclusion:** Optimized molding process was stable and reliable with high qualified rate, good dissolubility and strong anti-hygroscopicity, this research could provide basis for preparation and production environmental control of Dantao granules.

[Key words] Dantao granules; central composite design-response surface methodology; molding technology; critical relative humidity

丹桃颗粒为重庆市希尔安药业有限公司研发产品, 由桃仁、牡丹皮、柴胡、蒲公英、忍冬藤、白芍、枳实、甘草共 8 味中药组成, 具有活血化瘀、清热解毒、

行气止痛之功效, 临床用于治疗缓解慢性盆腔炎所致的小腹或腰骶疼痛、带下量多等症。原方以合剂应用于临床, 效果反映良好, 但合剂携带、运输、贮藏不便, 故拟将其改制成颗粒剂。在前期研究基础上, 本实验以合格颗粒收率、溶化性及临界相对湿度的总评“归一值”为评价指标, 采用星点设计-效应面法优选成型工艺, 为丹桃颗粒剂的生产控制提供依据。

1 材料

BS124S 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司), CS101-3ABN 型电热鼓风干燥箱(重

[收稿日期] 20130618(013)

[基金项目] 国家“重大新药创制”专项(2010zx09401-306-3-11)

[第一作者] 吴建军, 在读硕士, 从事中药制剂方面研究, Tel: 13657653987, E-mail: wjjpharmacy@163.com

[通讯作者] * 刘新, 教授, 从事中药学和临床药学方面研究, Tel: 023-68485161, E-mail: liuxin8829@sina.com

庆永生实验仪器厂),78-1型磁力搅拌器(上海实验设备有限公司),DZF-6050型真空干燥箱(上海一恒科技有限公司),可溶性淀粉、糊精(安徽山河药用辅料有限公司),桃仁等药材(均由重庆市希尔安药业有限公司提供,经该公司技术中心工程师唐桂英鉴定,均符合2010年版《中国药典》一部相关项下要求),所用试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 星点试验设计 在预试验基础上,选择可溶性淀粉和糊精用量比、辅料(可溶性淀粉和糊精)用量和乙醇体积分数为自变量,各因素设定5个水平,分别以 $-\alpha, -1, 0, 1, \alpha$ 表示($\alpha = 1.682$),因素水平见表1。

表1 丹桃颗粒成型工艺星点试验因素水平

水平编码	X_1 辅料比例	X_2 辅料用量/倍	X_3 乙醇体积分数/%
-1.682	1	1	60
-1	1.61	1.41	66.08
0	2.5	2	75
1	3.39	2.59	83.92
1.682	4	3	90

2.2 颗粒剂的制备 在前期研究基础上,称取适量牡丹皮、枳实、柴胡,加15倍量水浸渍2h,蒸馏4h,收集蒸馏液200mL,低温静置,分取挥发油及固体针晶,按 β -环糊精与挥发油用量比1:6($\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$)称取 β -环糊精,加入25倍量水,超声使混合均匀,另取所得挥发油及固体针晶用少量乙醇溶解,逐滴入 β -环糊精溶液中,包合温度 40°C ,包合时间20min,取出,冷藏12h,抽滤,分别用水和无水乙醇洗涤滤层,取出,低温干燥。备用;药渣与桃仁等其余5味(桃仁煮沸后下)加8倍量水煎煮3次,每次1h,合并提取液,浓缩成生药质量浓度为 $1\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的清膏,加入药液质量分数10%的1%壳聚糖澄清剂,在磁力搅拌器上加热恒温至 50°C ,搅拌10min,静置一定时间后,用120目滤布双层滤过,得絮凝澄清液,干燥后粉碎加入 β -环糊精包合物得浸膏粉混合物。按设计的工艺条件进行试验,称取适量物料,混匀后用相应体积分数的乙醇溶液制软材,过12目筛制粒, 60°C 烘干,整粒,即得。

2.3 考察指标的测定

2.3.1 合格颗粒收率^[1] 按2010年版《中国药典》附录XIB进行测定。按规定不能通过一号筛与能通过五号筛的颗粒为合格颗粒,计算合格颗粒收率。

2.3.2 溶性性^[1] 取颗粒10g,加热水200mL,立即置磁力搅拌器上恒温搅拌,记录颗粒全部溶化时的时间。2010年版《中国药典》一部要求颗粒剂应在5min内全部溶化,允许有轻微浑浊。

2.3.3 临界相对湿度^[2] 称取各处方颗粒,放入敞口的已恒重的称量瓶中,减压干燥至恒重,精密称重后置于不同相对湿度条件下(不同浓度氯化钙溶液密闭24h可获得),放置7d,取出,精密称重,测定吸水量,计算吸湿率,以吸湿率对相对湿度作图,将吸湿曲线直线部分分别延长,两直线交点对横坐标作垂线,与横坐标的交点即为该样品的临界相对湿度(CRH)。

2.4 星点设计-效应面分析 将每个指标采用Hassan法^[3]分别转化为0~1间的“归一值”,以各指标“归一值”求算几何平均数,得总评“归一值”(OD值),对取值越小越好的因素(溶性性)和取值越大越好的因素(合格颗粒收率和CRH)分别进行数学转换求归一值, $d'_{\min} = (y_{\max} \sum y_i) / (y_{\max} \sum y_{\min})$, $d'_{\max} = (y_i - y_{\min}) / (y_{\max} - y_{\min})$,结果见表2。

采用Design Expert 8.0软件以总评OD值为因变量对3个因素进行多元线性和非线性拟合,得多元线性回归方程为 $Y = 1.1958 - 0.1480X_1 - 0.0307X_2 - 0.0036X_3$ ($r = 0.7264$),二项式方程为 $Y = -0.7141 - 0.1268X_1 + 0.6257X_2 + 0.0372X_3 + 0.0525X_1X_2 + 0.000125X_1X_3 - 0.003438X_2X_3 - 0.02699X_1^2 - 0.1368X_2^2 - 0.000245X_3^2$ ($r = 0.9301$),说明二项式方程拟合效果较好。各因素相互关系的效应面见图1~3,结果显示各因素的取值为 $X_1(1.0 \sim 1.4)$, $X_2(1.8 \sim 2.2)$, $X_3(74 \sim 78)$,综合考察,确定丹桃颗粒最佳成型工艺为辅料-浸膏粉质量比2:1,可溶性淀粉-糊精(1:1),润湿剂乙醇的体积分数75%。

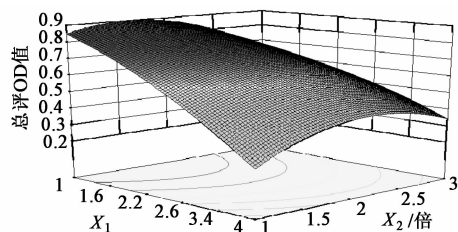


图1 辅料用量比和辅料用量对总评OD值影响的响应面

2.5 验证试验 按优选的成型工艺条件制备3批丹桃颗粒,结果合格颗粒收率分别为88.24%,85.52%,83.92%,溶性性分别为54,58,53s,CRH分别为58%,59%,56%,总评OD平均值0.78,与模型方程理论预测值(0.849)的偏差-8.84%,说

表 2 丹桃颗粒成型工艺星点试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	合格颗粒收率/%	溶化性/s	临界相对湿度/%	总评 OD 值
1	-1	-1	-1	76.35	57	64	0.75
2	1	-1	-1	80.34	80	56	0
3	-1	1	-1	74.28	55	62	0.71
4	1	1	-1	68.75	56	43	0.24
5	-1	-1	1	86.93	66	66	0.77
6	1	-1	1	84.76	52	42	0
7	-1	1	1	67.31	68	58	0.42
8	1	1	1	59.46	73	67	0
9	-1.682	0	0	84.63	58	61	0.81
10	1.682	0	0	82.84	58	45	0.44
11	0	-1.682	0	72.51	65	54	0.49
12	0	1.682	0	66.62	68	50	0.33
13	0	0	-1.682	87.94	63	54	0.66
14	0	0	1.682	66.91	69	56	0.38
15 ~ 20	0	0	0	79.55	62	62	0.71

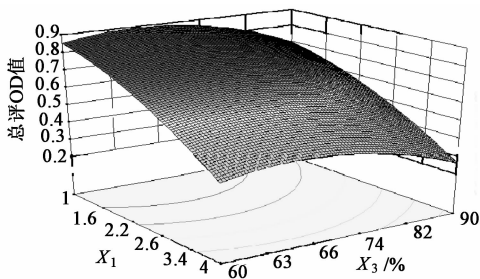


图 2 辅料用量比和乙醇体积分数对总评 OD 值影响的响应面

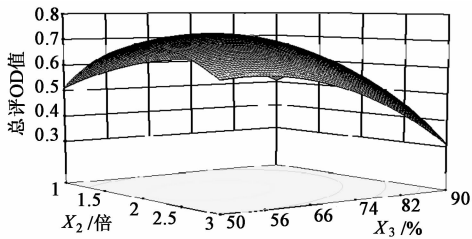


图 3 辅料用量和乙醇体积分数对总评 OD 值影响的响应面

明拟合的数学模型方程合理可行^[10]。取同一批颗粒约 0.5 g, 分别置于 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 的环境下, 按 2.3.3 项下方法测定吸湿率 ($n=3$), 结果见图 4, 表明该颗粒的 CRH 约 58%, 故要求颗粒分装车间的相对湿度应控制 < 58%, 以确保颗粒剂的质量。

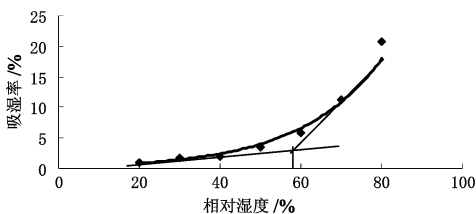


图 4 丹桃颗粒吸湿曲线

3 讨论

通过预试验, 发现采用乙醇作为润湿剂, 得到的

软材黏度适中, 容易过筛; 同时发现综合运用可溶性淀粉与糊精, 混合辅料成型性好, 抗吸湿性强, 与传统颗粒剂相比, 不含蔗糖, 变成了无蔗糖剂型, 为糖尿病患者和糖耐量异常人群提供了方便。

星点试验数据表明, 总评 OD 值的二次回归方程拟合度好, 但各系数值的 P 均 > 0.05, 应对方程删节简化, 以提高可信度, 本文采用 Design Expert 软件的三维效应面来反映最佳区域, 故未将模型进一步简化, 同时联系生产实际从效应面上选取最佳生产条件。

在实际生产过程中, 由于处方组成和制备工艺不同, 均会对产品的合格率、溶化性及吸湿性产生影响, 尤其是含有大量黏液质、油脂类、糖类成分的处方, 更不易制备成型, 本文通过对辅料种类和用量的筛选, 制备的颗粒剂具有粒度适中、合格率高、溶化性好、抗吸湿性强的特征。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 66, 附录 6.
- [2] 滕亮, 马桂芝, 孙殿甲, 等. 采用三种综合指标量化法优选三越麻黄颗粒的处方[J]. 中成药, 2009, 31(5): 707.
- [3] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(5): 292.
- [4] QUE L, WU W, CHENG X F, et al. Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets by a paddle method [J]. Pharm Dev Technol, 2006, 11(3): 295.

[责任编辑 全燕]