

正交设计优选癌痛消颗粒的成型工艺

谭安蔷¹, 蒋林^{1*}, 韦艾凌²

(1. 广西中医学院制药厂, 南宁 530023; 2. 广西中医学院附属第一医院, 南宁 530023)

[摘要] **目的:**通过正交试验筛选出癌痛消颗粒的最佳成型工艺。**方法:**以颗粒的成型率、抗湿性及颗粒色泽均匀度为筛选指标,对影响颗粒制剂工艺的主要因素:混合辅料的组成比例、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)用量及湿润剂乙醇体积分数等进行优化试验,采取正交设计 $L_9(3^4)$ 方法筛选出最佳成型工艺。**结果:**干浸膏粉中加入按糊精:可溶性淀粉(2:1)比例组成的混合辅料,并加入 2% CMC-Na,以 85% 乙醇做为湿润剂混合制粒为最佳工艺。**结论:**该处方制剂的成型率、抗湿性及颗粒色泽均匀度均较好,可为其生产提供科学的实验依据。

[关键词] 正交试验;癌痛消颗粒;成型工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0016-03

Selection on Optimal Molding Technology of Aitongxiao Granules by Orthogonal Design

TAN An-qiang¹, JIANG Lin^{1*}, WEI Ai-ling²

(1. Pharmaceutical Factory Attached to Guangxi Traditional Chinese Medicine University, Nanning 530023, China;
2. First Affiliated Hospital To Guangxi Traditional Chinese Medicine University, Nanning 530023, China)

[Abstract] **Objective:** To select optimal molding technique of Aitongxiao granules by orthogonal design. **Method:** The main influential factors of the molding technique included the proportion between mixed subsidiary materials, CMC-NA dosage, ethanol concentration. Conditions of the molding were evaluated with formation rate, hygroscopic and color uniformity as indexes. The optimal technique of Aitongxiao granules was selected by $L_9(3^4)$ orthogonal design. **Result:** The best molding technique was that the proportion between mixed subsidiary materials (dextrin to soluble starch) was 2:1, 2% CMC-NA, the wetting agent was 85% alcohol. **Conclusion:** The forming technology is feasible, stable, reasonable and reproducible and can serve as theoretic basis for industrial production.

[Key words] orthogonal experiments; Aitongxiao granules; molding technique

癌痛消颗粒源于广西中医学院韦艾凌博士 10 多年的专病特色方癌痛消散,由白花蛇舌草等多味中药组成,具有消积化瘀、清热解毒、行气止痛、健脾益气的功效,能明显改善肝痛早期患者的临床表现

如肝区疼痛、腹胀、纳呆、神疲乏力、舌瘀暗脉弦涩以及并发症腹水等,并且还能改善患者的生存质量,显示出了良好的症状改善疗效。癌痛消制剂对小鼠 H22 移植性肝癌有抑瘤作用,抑制肿瘤生长的机理可能与下调 VEGF, p53 和 p21ras 基因表达的水平,诱导肝癌细胞凋亡有关^[1-2]。癌痛消颗粒拟采用无蔗糖制剂方案,并在马家骅、孙文格等^[3-4]的研究基础上设计方案,以成型率、抗湿性及其成粒色泽均匀度为筛选指标,优选出癌痛消颗粒的最佳成型工艺。

1 仪器与试药

AG135 型电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司);202-2 型电热恒温干燥箱(江苏省通州市);糊

[收稿日期] 20101118009

[基金项目] 广西科技攻关项目(桂科攻 0718002-2-15)

[第一作者] 谭安蔷,助理工程师,学士,从事中药新产品开发工作, Tel: 0771-5086033, E-mail: tan_anqiang@qq.com

[通讯作者] * 蒋林,教授级高工,从事中药新产品开发及质量检验工作, Tel: 0771-5086006, E-mail: bainianlejiang@163.com

精(药用,长沙市园艺场淀粉厂),可溶性淀粉(药用,长沙市园艺场淀粉厂),甜菊糖(药用,河南省新产业商城甜菊糖制品公司)。

2 方法与结果

2.1.1 干浸膏粉的制备 为减小最小单位颗粒包装量,方便患者服用,癌痛消颗粒采用干膏制粒方案。按处方称取一定量的药材,按工艺提取后,取滤液浓缩至相对密度为 $1.25 \sim 1.30 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ($80 \text{ }^\circ\text{C}$) 的浸膏,于 $75 \text{ }^\circ\text{C}$ 下烘箱干燥,得干浸膏,粉碎,过 80 目筛,得干浸膏粉,防潮保存备用。

2.1.2 辅料的选择 癌痛消颗粒初步选定糊精与可溶性淀粉混合并加入少量羧甲基纤维素钠,并以乙醇作润湿剂进行试验,根据试验确定各成分比例。

2.2 指标考察^[4]

2.2.1 成型率考察 颗粒 1 次成型率 = 通过 1 号筛而不能通过 5 号筛颗粒/颗粒总重 $\times 100\%$ 。

2.2.2 吸湿性考察 在敞口小玻璃瓶中加入样品,精密称定,放入下部盛水的玻璃干燥器(已平衡 24 h)中,在室温下(约 $25 \text{ }^\circ\text{C}$),放置 30 h 后,分别取出,迅速精密称量,求算颗粒吸湿率。

2.2.3 颗粒色泽均匀度考察 根据的成型颗粒的均匀度,色泽等因素逐一评分。

2.3 水平因素确定 为找出成型工艺的最佳工艺条件,采用正交设计对糊精与可溶性淀粉混合比例、CMC-Na 加入量,润湿剂乙醇浓度等 3 个因素进行考察。以各因素确定 3 个水平,见表 1。

表 1 癌痛消颗粒成型工艺因素水平表

水平	A 糊精- 可溶性淀粉	B CMC-Na/%	C 乙醇体积 分数/%
1	1:1	1	75
2	2:1	2	85
3	3:1	3	95

2.4 结果 以正交各处方工艺进行试验,以颗粒 1 次成型率、吸湿率、颗粒色泽均匀度作为综合考察指标,指标总分值以 100 分计,其中颗粒一次成型率 60 分,吸湿率 30 分,颗粒色泽均匀度 10 分。

综合评分 = 相对成型率 $\times 60 + (1 - \text{吸湿率}) \times 30 + \text{颗粒色泽均匀度}$

相对成型率 = 成型率/最大成型率 $\times 100\%$

颗粒色泽均匀分级标准:颗粒不均、色泽不一为 0~3 分;颗粒色泽均匀一般为 3.5~6 分;颗粒色泽较均匀为 6.5~9 分;颗粒均匀、色泽一致为 9.5~10 分。结果见表 2。

表 2 癌痛消颗粒成型工艺正交试验

No.	A	B	C	D	成型率 /%	吸湿率 /%	颗粒色泽均匀	综合评分
1	1	1	1	1	81.4	16.15	5	83.07
2	1	2	2	2	81.1	14.94	6	84.24
3	1	3	3	3	79.7	14.71	7	84.40
4	2	1	2	3	88.4	14.77	8	91.03
5	2	2	3	1	92.3	13.91	8	93.83
6	2	3	1	2	88.7	13.32	6	89.66
7	3	1	3	2	78.8	14.93	6	82.75
8	3	2	1	3	78.9	14.16	6	83.04
9	3	3	2	1	79.1	13.55	6.5	83.85
K_1	83.903	85.617	85.257	86.750				
K_2	91.507	87.037	86.207	85.550				
K_3	83.047	85.803	86.993	86.157				
R	8.460	1.420	1.736	1.200				

2.5 数据分析及方差分析 影响合格颗粒收率的因素从表 2 直接分析可知,3 个因素中 $A > C > B$,其中糊精与可溶性淀粉的混合比例(A)影响最大,

乙醇体积分数,再次是 CMC-Na 加入量次之。拟选用最优水平组合 $A_2B_2C_2$ 作为制粒方案。从表 3 方差分析,糊精与可溶性淀粉的混合比例(A)对颗粒

制备工艺有显著意义 ($P < 0.05$), 其他 2 个因素对制粒综合评分无显著影响, 但是对吸湿率和颗粒色泽均匀仍有较大的影响。

表 3 综合评分方差分析

方差来源	<i>f</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
A	2	130.116	65.058	60.239	<0.05
B	2	3.572	1.786	1.654	>0.05
C	2	4.537	2.2685	2.100	>0.05
D 误差	2	2.16	1.08		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

2.6 验证试验 从车间提取的 3 批癌痛消颗粒干浸膏粉 (批号 20091001, 20091002, 20091003) 中分别抽取 10 个处方量 (得膏率分别为 15.7%, 16.1%, 15.3%, 水分 4% ~ 6%), 以优选出的最佳成型工艺进行 3 次颗粒剂验证试验, 同条件分别测定所得颗粒样品的颗粒 1 次成型率、吸湿率, 并对颗粒色泽均匀度进行打分, 结果综合评分平均值 93.91, RSD 0.6229%。见表 4。验证试验所制颗粒均符合颗粒剂^[5]的粒度、水分、溶化性等相关检测项目要求。

表 4 验证试验

批号	成型率 /%	吸湿率 /%	颗粒色泽 均匀	综合评分
20091001	91.6	13.61	8	93.96
20091002	91.9	14.01	8.5	94.04
20091003	92.5	13.35	8.5	94.13

2.7 流动性的考察 本试验的颗粒流动性采用休止角测定来衡量, 测定休止角采用固定漏斗法, 即将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上适宜高处, 使漏斗下口距坐标纸的距离为 H , 小心地将样品沿漏斗壁倒入最上面的漏斗中, 直到最下面漏斗药粉的圆锥体尖端接触到漏斗口为止, 此时由坐标纸测出圆锥体底部的直径 $2R$, 计算出休止角 ($\text{tg}\alpha = H/R$)。结果, 按最佳工艺制得的癌痛消颗粒平均休止角为 $31.22''$ ($n = 6$), 表明癌痛消颗粒的流动性良好^[6]。

3 讨论

在无糖制剂的基础上, 添加适量适宜糖尿病患者和糖耐量异常的人群服用的替代甜味剂, 如甜菊糖和木糖醇等。先将其溶于的乙醇溶液中, 以达到甜味剂在颗粒中均匀分散。

糊精与可溶性淀粉的混合辅料优于单独用糊精, 前者成型性好, 不易吸湿。故辅料宜采用以糊精与可溶性淀粉为基料的混合辅料, 各辅料之间综合作用优于单用辅料。加入少量的 CMC-Na 既起崩解作用, 又有助悬作用, 可以有效改善颗粒的抗湿性和成型效果^[7]。

以混合辅料制得的癌痛消颗粒, 颗粒成型性、流动性及溶解性均较好, 具有服用方便、不含蔗糖、口感合适、方便携带、不易吸潮等优点。与传统颗粒剂相比, 服用方法不变, 只是改变了辅料, 去掉了蔗糖, 变成了无蔗糖剂型, 而且服用方便, 扩大了癌痛消颗粒的适用范围和服用依从性, 为糖尿病患者和糖耐量异常的人群提供了方便。

按优选出的工艺验证试验制备的颗粒呈深棕色, 味微苦, 成形性、抗湿性表现良好, 颗粒均匀, 美观, 达到大生产要求, 为生产提供了可靠的依据。

[参考文献]

[1] 韦艾凌, 唐健. 癌痛消胶囊调节小鼠荷 H22 移植性肝癌细胞 VEGF 表达的实验研究[J]. 广西中医药, 2004, 27(4): 47.

[2] 王庆高, 韦艾凌, 徐志新. 癌痛消胶囊调节小鼠荷 H22 移植性肝癌细胞 VEGF, p53 和 p21ras 表达的实验研究[J]. 广西中医药, 2005, 28(2): 45.

[3] 马家骅, 杨明, 谭玉婷. 中药无糖颗粒剂的研究概况[J]. 中国药业, 2006, 15(5): 47.

[4] 孙文格, 郑倩, 刘凤琴. 正交设计法优选胃颗粒的成型工艺[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 116. 7.

[5] 中国药典. 一部[S]. 2005: 附录 IC.

[6] 宋娟娜, 孙文基, 王荣, 等. 清口颗粒无糖型颗粒剂成型工艺的研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(14): 1134.

[7] 邢燕玲, 万明. 复方梔枣颗粒成型工艺研究[J]. 山西中医学院学报, 2007, 8(4): 48.

[责任编辑 仝燕]