

正交试验优选无糖外感风痧颗粒的成型工艺

刘源焕, 吴玉强, 蒋林*, 谭安蔷, 陈洪涛
(广西中医学院制药厂, 南宁 530023)

[摘要] 目的: 筛选无糖型外感风痧颗粒的成型工艺。方法: 采取正交设计 $L_9(3^4)$ 方法, 以颗粒成型率、吸湿率、溶解性和颗粒色泽均匀度的综合评分作为考察指标, 优选出混合辅料添加量、混合辅料的组成和乙醇体积分数的最佳量化条件。结果: 最佳工艺条件为 $A_2 B_2 C_2$, 即添加 1.75 倍量的混合辅料, 混合辅料组成比例为(糊精 MCC 甜菊素) 94 5 1, 湿润剂为 90% 乙醇; 影响因素强弱依次为 $A > C > B$, 其中因素 A 和 C 对颗粒综合评分有显著意义 ($P < 0.05$)。结论: 该成型工艺稳定合理, 可用于工业生产。

[关键词] 无糖外感风痧颗粒; 正交试验; 综合评分; 成型工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0011-03

Selection on Optimal Molding Technology of Waiganfengsha Sugarless Granules by Orthogonal Design

LIU Yuan-huan, WU Yu-qiang, JIANG Lin*, TAN An-qiang, CHEN Hong-tao

(Pharmaceutical Factory Attached to Guangxi College of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

[Abstract] Objective: To select the optimal molding technology of Waiganfengsha sugarless granules. **Method:** Orthogonal design of $L_9(3^4)$ was used with composite score of formalizing properties, color uniformity, solubility and moisture percentage as the judgement criteria to screen out the kinds and ratio of the excipients and optimal preparation process. **Result:** The optimum conditions was $A_2 B_2 C_2$, that was 1.75 times of mixing excipients; the mixed composition of excipients was dextrin-MCC-stevia hormone (94 5 1); the wetting agent was 90% alcohol. The factors to be affected in descending order were $A > C > B$, among the factors, A and C of the granulation comprehensive score was significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The molding technology was stable and reasonable, and can be applied to industrial production.

[Key words] Waiganfengsha sugarless granules; orthogonal experiments; composite score; molding technology

外感风痧颗粒为国家卫生部药品标准(WS₃-B-2119-96) 收录的品种, 由苍耳草、狗仔花、藤苦参、山芝麻、岗梅、两面针 6 味药制成。具有祛风, 清热的功效, 用于风热感冒, 咽喉肿痛。现代药理表明外感风痧颗粒有明显的抗菌、退热、镇痛、抗炎和增强免疫力作用^[1]。外感风痧颗粒部颁标准成方制剂含蔗

糖比例高, 单次服用量大; 并限制了一部分不适宜摄入蔗糖的患者使用; 同时制剂易吸潮结块, 外观性状易改变, 贮存条件要求高, 贮存期短。为了克服外感风痧颗粒现有制剂的不足, 提高产品质量、扩大应用范围及增强服用依从性, 笔者在文献^[2-4] 的基础上, 采取正交设计方法对影响制粒的主要因素辅料用量、辅料组成、乙醇体积分数进行优化, 优选出无糖型外感风痧颗粒的最佳工艺条件。

1 材料

JA5003N 型电子天平; YK90-II 摇摆式制粒机, HH260-II 型槽型混合机, 202-2 型电热恒温干燥箱, TG-Z-A-1 型热风循环烘箱。

[收稿日期] 20100914(007)

[基金项目] 广西中医学院自然科学研究课题(P20085058)

[第一作者] 刘源焕, 主管药师, 研究方向: 中药制剂, Tel: 0771-5086033, E-mail: liuyahaaa@163.com

[通讯作者] * 蒋林, 教授级高工, 硕士生导师, Tel: 0771-5086006, E-mail: bainianlejiang@163.com

微晶纤维素 (MCC, 陕西和平药用辅料有限公司, 批号 090206), 糊精 (长沙市园艺场淀粉厂, 批号 20090103), 甜菊素 (河南省新产业商城甜菊素制品公司, 批号 20090103) 以上辅料均为药用。KCl 等化学试剂为 AR 级。外感风痧颗粒干浸膏粉由广西中医学院制药厂前处理车间提供 (喷雾干燥, 批号 20100201, 20100202, 20100301)。

2 方法与结果

2.1 正交试验设计 经过单因素预试验分析和参考相关文献, 初选糊精为填充剂, 微晶纤维素 (MCC) 为崩解剂、助流剂, 乙醇为湿润剂, 选择影响制粒成型的主要因素混合辅料倍数、混合辅料组成比例、乙醇浓度, 每个因素设计 3 个水平, 选用 $L_9(3^4)$ 正交表, 设计正交试验 (见表 1)。以颗粒 1 次成型率、吸湿率、溶解性评分和颗粒色泽均匀度作为考察项目, 并以各考察项目的加权综合评分为考察指标, 综合评分总分值以 100 分计, 其中颗粒 1 次成型率权重为 60 分, 吸湿率权重为 20 分, 溶解性评分权重为 10 分, 颗粒色泽均匀度权重为 10 分。

综合评分 = 1 次成型率 $\times 60$ + (1 - 吸湿率) $\times 20$ + 溶解性评分 + 色泽均匀度评分

颗粒 1 次成型率 = 通过 1 号筛并不能通过 4 号筛颗粒量 / 颗粒总量 $\times 100\%$

吸湿率测定: 将干燥器底部盛有饱和 KCl 溶液放置 1 d, 使其内部湿度 (RH) 恒定在 84%, 在已干燥的称量瓶底部放入 0.5 g 左右不同试验号的颗粒, 平铺于瓶底, 称重并干燥至恒重, 精密称定质量 (M_1) 后置于 RH84% 的干燥器中 (打开称量瓶盖), 48 h 后精密称定质量 (M_2) 并计算吸湿率。

吸湿率 = ($M_2 - M_1$) / $M_1 \times 100\%$

溶解性分级标准: 根据《中国药典》2005 年版一部附 IC 有关颗粒剂的溶解性进行检测, 溶解慢而不完全, 溶解性差 0 ~5 分; 溶解较快, 静置有少量沉淀 6 ~8 分; 溶解迅速完全, 静置极少沉淀 9 ~10 分。

颗粒色泽均匀度分级标准: 颗粒色差明显粒度大小不一为 0 ~2 分; 颗粒色泽均匀度较差为 3 ~5 分; 颗粒色泽较均匀为 6 ~8 分; 颗粒均匀、色泽一致为 9 ~10 分。

2.2 制粒 按照正交试验各参数, 依次将相应的混合辅料、外感风痧颗粒干浸膏粉 (批号: 20100201) 加入槽形混合机, 搅拌 30 min 混合均匀, 然后喷入相应浓度的乙醇, 边加边搅拌, 至成软材, 取出放入摇摆制粒机制粒, 65 干燥 30 min, 用 12 目筛网整

粒, 继续 65 干燥 1.5 ~2 h, 即得。(注: 混合辅料按等量倍增法把甜菊素和 MCC 与糊精混合均匀, 过 60 目筛 3 次备用) 测定颗粒 1 次成型率、吸湿率, 并对颗粒色泽均匀情况和溶解性打分。结果见表 2 ~3。

表 1 制粒成型因素水平

| 水平 | A 混合辅料倍数 | B 混合辅料组成 (糊精-MCC-甜菊素) | C 乙醇体积分数 / % |
|----|----------|-----------------------|--------------|
| 1 | 1.50 | 97 2.5 0.5 | 85 |
| 2 | 1.75 | 94 5 1 | 90 |
| 3 | 2.00 | 91 7.5 1.5 | 95 |

2.3 数据分析及方差分析 从表 2 直观分析可知影响颗粒综合评分的 3 个因素中, $A > C > B$, 即混合辅料倍数 (A) 影响最大, 乙醇浓度 (C) 次之, 混合辅料组成比例 (B) 最弱。选用最优水平组合 $A_2 B_2 C_2$ 作为制粒方案。从表 3 方差分析, 混合辅料倍数 (A) 和乙醇体积分数 (C) 对制粒综合评分影响有显著意义 ($P < 0.05$), 混合辅料比例 (B) 对制粒综合评分影响不显著, 但其对溶解性和吸湿性影响较大。

2.4 验证试验 从 3 批外感风痧颗粒干浸膏粉 (批号 20100201, 20100202, 20100301) 抽取 10 个处方量的干浸膏粉 (1.23, 1.26, 1.30 kg; 每个处方的药材质量为 1 000 g, 车间提供的干浸膏粉得率 12% ~13%, 水分 4% ~6%), 以优选出的成型工艺进行 3 次制粒验证实验, 分别测定 3 批颗粒样品 1 次成型率、吸湿率, 对颗粒色泽均匀度和溶解性打分, 并按 2.1 方法计算综合评分, 结果分别为 92 分, 89.7 分, 91 分, 平均为 90.9 分, RSD 1.27%。并符合颗粒剂^[5]的粒度、水分、溶化性等有关检测项目的要求。

3 讨论

喷雾干燥所得的外感风痧颗粒干浸膏粉粒度小、吸湿性较强、粘性较大, 直接制粒困难, 选用适当的辅料是改善其吸湿性、成形性和溶解性的有效方法。MCC 为良好的崩解剂, 可大幅度降低颗粒的吸湿性, 增加药物稳定性和流动性。预试验证实糊精与 MCC 的混合辅料优于单独用糊精, 但 MCC 用量应控制在 5% 以内。

本制剂提取物富含生物碱、黄酮类苦味成分, 溶解性苦涩, 服用依从性差, 需要矫味剂改善口感。经对甜蜜素、甜菊素和三氯蔗糖试验比较, 最后选用安全性高、低热值、稳定好、价格适中、甜味纯正并有药用辅料标准的甜菊素为矫味剂。

表 2 制粒成型正交试验设计及结果

| No. | 因素 | | | | 1 次成 型率 / % | 吸湿率 / % | 溶解性 | 色泽均 一度 | 综合 评分 |
|------------------|-------------|--------|--------|--------|----------------|------------|-----|-----------|----------|
| | A | B | C | D | | | | | |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 81.2 | 18.26 | 7.0 | 5.0 | 77.068 |
| 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 86.8 | 17.37 | 8.5 | 7.5 | 84.606 |
| 3 | 1 | 3 | 3 | 3 | 80.4 | 16.84 | 8.0 | 6.0 | 78.872 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 93.7 | 16.61 | 8.0 | 9.5 | 90.398 |
| 5 | 2 | 2 | 3 | 1 | 89.3 | 14.83 | 9.5 | 9.0 | 89.114 |
| 6 | 2 | 3 | 1 | 2 | 88.6 | 12.25 | 8.5 | 9.0 | 88.210 |
| 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 82.3 | 15.96 | 7.5 | 8.0 | 81.688 |
| 8 | 3 | 2 | 1 | 3 | 81.8 | 14.47 | 8.0 | 8.0 | 82.186 |
| 9 | 3 | 3 | 2 | 1 | 87.9 | 12.16 | 8.5 | 8.0 | 87.308 |
| 综 合 评 分 | \bar{K}_1 | 80.182 | 83.051 | 82.488 | 84.497 | | | | |
| | \bar{K}_2 | 89.241 | 85.302 | 87.437 | 84.835 | | | | |
| | \bar{K}_3 | 83.727 | 84.797 | 83.225 | 83.819 | | | | |
| | R | 9.059 | 2.251 | 4.949 | 1.016 | | | | |

表 3 综合评分方差分析

| 方差来源 | SS | f | MS | F | P |
|-------|---------|---|---------|--------|-------|
| A | 125.206 | 2 | 62.603 | 77.849 | <0.05 |
| B | 8.367 | 2 | 4.1835 | 5.210 | >0.05 |
| C | 42.785 | 2 | 21.3925 | 26.641 | <0.05 |
| D(误差) | 1.61 | 2 | 0.805 | | |

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$; $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$ 。

按优选出的工艺验证试验制备的颗粒呈棕色, 微甜, 成型性、溶化性和抗湿性好, 外观均匀、美观, 为工业化生产提供可靠的依据。

生产中为了让比例很低的甜菊素在颗粒中均匀分布, 根据其易溶于水及乙醇的性质, 可以预先将其溶于制粒所需的乙醇中, 使其在颗粒中均匀分布。同时中间体外感风痧颗粒干浸膏粉的水分和粒度也

是影响制粒的重要因素, 通过规范车间喷雾干燥的工艺条件, 以稳定干浸膏粉的水分和粒度的参数。

[参考文献]

- [1] 林启云, 李爱媛, 周芳, 等. 外感风痧颗粒(片)剂药理研究[J]. 广西中医学院学报, 2001, 4(4): 88.
- [2] 朱小勇, 徐东英, 陈卫卫, 等. 正交实验优选消瘰颗粒剂的成型工艺[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1): 111.
- [3] 孙文格, 郑倩, 刘凤琴. 正交设计法优选调胃颗粒的成型工艺[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 116.
- [4] 马家骅, 杨明, 谭玉婷, 等. 中药无糖颗粒剂的研究概况[J]. 中国药业, 2006, 15(5): 47.
- [5] 中国药典. 一部[S]. 2005: 附录 IC.

[责任编辑 仝燕]