

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.011

正交试验优选复方痛风颗粒处方工艺*

唐勇琛¹, 张亚洲², 吕建伟^{3△}

(1. 广西壮族自治区柳州市中医医院·柳州市壮医医院, 广西 柳州 545000; 2. 贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳 550025; 3. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530000)

摘要:目的 优选复方痛风颗粒处方工艺。方法 在单因素试验基础上,以辅料用量(浸膏粉与辅料的质量比)、乙醇体积分数、料液比(浸膏粉:乙醇, g/mL)为考察因素,以成型率、吸湿率、溶解性、流动性的综合得分为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选复方痛风颗粒处方工艺并验证,测定样品临界相对湿度。结果 复方痛风颗粒最佳处方工艺为,糖粉与糊精以及浸膏粉与辅料的质量比均为1:1,以80%乙醇润湿,料液比为6:1。验证试验结果显示,3批样品平均成型率为97.50%($RSD = 0.56\%$),平均吸湿率为8.45%($RSD = 1.56\%$),平均溶解时间为41.62 s($RSD = 1.53\%$),休止角(α)均值为32.34°($RSD = 1.42\%$),临界相对湿度为74.71%。结论 该处方工艺科学合理、稳定可靠,可为复方痛风颗粒的中试及大生产提供理论依据。

关键词: 复方痛风颗粒; 处方工艺; 正交试验; 临界相对湿度

中图分类号: R943; R932; TQ461

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)16-0045-04

Optimization of the Formulation Process of Compound Tongfeng Granules by the Orthogonal Test

TANG Yongchen¹, ZHANG Yazhou², LYU Jianwei³

(1. Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital · Liuzhou Zhuang Medical Hospital, Liuzhou, Guangxi, China 545000; 2. School of Pharmacy, Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou, China 550025; 3. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China 530000)

Abstract: Objective To optimize the formulation process of Compound Tongfeng Granules. **Methods** Based on the single factor test, the formulation of Compound Tongfeng Granules was optimized and verified by the $L_9(3^4)$ orthogonal test with the dosage of excipients (mass ratio of extract powder to excipients), volume fraction of ethanol, material-liquid ratio (extract powder: ethanol, g/mL) as the investigation factors, and with the comprehensive score of molding rate, moisture absorption rate, dissolution time and fluidity as the evaluation indexes. The critical relative humidity (RH) of the sample was determined. **Results** The optimal formulation of Compound Tongfeng Granules was as follows: the mass ratio of powdered sugar to dextrin was 1:1, the mass ratio of extract powder to excipients was 1:1, 80% ethanol was used as the wetting agent, and the material-liquid ratio was 6:1. The validation test result showed that the average molding rate of the three batches of samples was 97.50% ($RSD = 0.56\%$), the average moisture absorption rate was 8.45% ($RSD = 1.56\%$), the average dissolution time was 41.62 s ($RSD = 1.53\%$), and the average angle of repose (α) was 32.34° ($RSD = 1.42\%$). The critical RH was 74.71%. **Conclusion** The formulation process is scientific, reasonable, stable and reliable, which can provide a theoretical basis for the pilot test and large-scale production of Compound Tongfeng Granules.

Key words: Compound Tongfeng Granules; formulation process; orthogonal test; critical relative humidity

复方痛风颗粒是在柳州市中医医院痛风经验方“健脾化浊汤”基础上拟研发的纯中药制剂,具有促进尿酸排泄作用,临床疗效较好^[1-4]。方中白术益气健脾,燥湿利水,健运中焦,散精于肺,为君药;紫苏梗宽胸利膈,宽中和胃,解鱼蟹毒,加强中焦运化,为臣药;车前子、薏苡仁清热利尿,利湿化浊,助尿酸从膀胱排泄,为佐药;枇杷叶和胃降逆,肃降肺气,使精气得以正常运行,为使药;诸药合用,共奏健脾肃肺、利湿化浊之功效。临床原以汤剂入药,存在服用剂量大、患者顺应性差、易霉变酸臭、携带贮存不便等缺点。为优化临床对该方的使用,需将其开发为医疗机构中药制剂,同时

兼顾到实际生产应用,拟将其研制成颗粒剂。因此,在前期研究的基础上,本研究中拟优化该制剂的最佳辅料及配比,考察不同辅料对颗粒成型性、吸湿性、溶化性和流动性的影响,同时采用正交试验法优化处方工艺,以期为该制剂的开发利用提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

GZX-DH500-BS-II型电热恒温干燥箱(苏州莱顿科学仪器有限公司);DZF-6090型多功能真空干燥箱(上海胜卫电子科技有限公司);AB135-S型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度为0.1 mg);

*基金项目: 广西中医药民族医药传承创新专项[GZZJ14-15]。

第一作者: 唐勇琛,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为中药制剂研发,(电子信箱)710917353@qq.com。

△通信作者: 吕建伟,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院制剂及医院药学,(电子信箱)ljwldy@163.com。

LK-1000A型摇摆式高速中药粉碎机(上海新诺仪器设备有限公司)。

1.2 试药

糊精(药用级,安徽淮南山河药用辅料有限公司,批号为20161106);可溶性淀粉(药用级,西陇化工股份有限公司,批号为20160204);蔗糖(食品级,广西凤糖生化股份有限公司,批号为20160408);其余试剂均为分析纯。白术(批号为20160106)、紫苏梗(批号为20160201)、车前子(批号为20151128)、薏苡仁(批号为20151214)、枇杷叶(批号为20160217)饮片,均购自广西仙茱中药科技有限公司,经贵州中医药大学刘芄教授鉴定为正品,均符合2020版《中国药典(一部)》要求^{[5]69,107,213,354,393}。

2 方法与结果

2.1 浸膏粉制备

按处方比例称取各药材适量,加水浸泡30 min,提取3次,分别加12,10,10倍量水,均提取45 min,滤过,合并滤液,减压浓缩得浸膏(相对密度1.26~1.30,80℃),60℃下减压干燥,粉碎,过60目筛,即得^[6]。

2.2 辅料初筛

以吸湿率为评价指标,选择吸湿性相对较小且有助于成型、可溶性较好的辅料为处方辅料。分别称取一定量的糖粉、糊精、可溶性淀粉及其混合辅料,于30℃烘箱中恒重48 h,称取2 g,分别置已恒重的称量瓶,在底部将其铺开至约2 mm厚度,将称量瓶盖打开,放入相对湿度为75%盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内,于25℃条件下恒温放置48 h,称量并计算吸湿率,共做2组,取平均值。结果见表1。可见,各种辅料中,糖粉:糊精(1:1, m/m)的吸湿率最低,因此初步确定使用糖粉:糊精(1:1, m/m)混合辅料作为成型辅料。

表1 相对湿度75%下各辅料48 h的吸湿率(%)

Tab.1 Moisture absorption rate of various excipients within 48 h

at 75% RH (%)

辅料类别	1	2	$\bar{X}$
糖粉	9.46	9.38	9.42
糊精	9.31	9.27	9.29
可溶性淀粉	8.61	8.57	8.59
糖粉:糊精(1:1, m/m)	8.12	8.18	8.15
糖粉:可溶性淀粉(1:1, m/m)	8.31	8.25	8.28

2.3 辅料选择

采用湿法制粒,称取2.1项下浸膏粉和2.2项下辅料适量,充分混匀,以适量80%乙醇为润湿剂制软材,以达到“手握成团,捏之即散”的状态,以20目筛制粒,60℃下减压干燥2 h,整粒即得,并进行综合评价^[7]。

成型率测定:按2020年版《中国药典(四部)》通则

0982粒度和粒度分布测定法(第二法筛分法)进行测定^{[5]6,146,485}。能通过一号筛且不能通过五号筛的颗粒即为合格颗粒。成型率(%) = 合格颗粒质量 / 颗粒总质量 × 100%。

吸湿率测定:按2020年版《中国药典(四部)》通则9103药物引湿性试验指导原则进行测定。取干燥的具塞玻璃称量瓶,试验前1天置盛有氯化铵过饱和溶液的恒温干燥器中[温度为(25 ± 1)℃,相对湿度为(80 ± 2)%],精密称定质量(m_1);取适量样品,均匀摊布于上述量瓶中(约2 mm厚),精密称定质量(m_2);在上述恒温恒湿条件下敞开称量瓶,并与瓶盖同时放置48 h,盖好称量瓶盖,精密称定质量(m_3),计算吸湿率。吸湿率(%) = ($m_3 - m_2$) / ($m_2 - m_1$) × 100%^[5,8-9]。

溶解性测定:按2020年版《中国药典(四部)》制剂通则0104颗粒剂(可溶颗粒检查法)进行测定^[5,10]。称取样品10 g,加70℃热水200 mL,磁力搅拌直至颗粒完全溶解或有轻微浑浊,记录所需时间。

流动性测定:采用固定漏斗法测定样品的休止角(α)^[10-12]。将3只漏斗串联固定于铁架台上,使其距离水平桌面上的坐标纸高度适宜,则最下方的漏斗下口端距离坐标纸的高度即为 h 。将样品沿最上方的漏斗壁缓慢倒入,直至坐标纸上的样品堆起并触碰到最下方的一只漏斗的下口端为止,测量圆锥体底部的直径 $2r$ 。 $\alpha = \arctg(h/r)$ 。

综合评分及结果分析:上述各指标权重系数依次为0.25,0.25,0.25,0.25,综合得分(%) = 粒度 / 最大粒度 × 0.25 + 最小吸湿率 / 吸湿率 × 0.25 + 最小溶解时间 / 溶解时间 × 0.25 + 最小休止角 / 休止角 × 0.25^[8,13]。结果见表2。可见,糖粉:糊精(1:1, m/m)的综合评分最高,故以其为本制剂的成型辅料。

表2 综合评分结果

Tab.2 Results of comprehensive scoring

辅料类别	成型率 (%)	吸湿率 (%)	溶解时间 (s)	α (°)	综合得分 (%)
糖粉	92.41	9.17	41.18	29.01	84.07
糊精	93.10	6.63	39.26	31.15	89.14
可溶性淀粉	91.22	6.99	34.18	33.12	89.47
糖粉:糊精(1:1, m/m)	97.20	5.36	40.02	28.94	96.35
糖粉:可溶性淀粉(1:1, m/m)	95.11	5.57	37.47	30.95	94.70

2.4 正交试验优选处方工艺

以辅料用量(浸膏粉:辅料, g/g ,因素A),乙醇体积分数(%,因素B),料液比(浸膏粉:乙醇, g/mL ,因素C)为考察因素,以成型率(最大值)、吸湿率、溶解时间和 α (最小值)所得的综合得分为考察指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法考察。因素与水平见表3,正交试验结果见表4,方差分析结果见表5。由表4和表5可见,各影响因素影

表3 因素与水平

Tab. 3 Factors and their levels

水平	因素 A(g/g)	因素 B(%)	因素 C(g/mL)
1	3:1	80	10:1
2	2:1	85	8:1
3	1:1	90	6:1

表4 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Tab. 4 Design and results of the $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	因素				成型率	吸湿率	溶解时	α	综合得分
	A	B	C	D(空白)	(%)	(%)	间(s)	(°)	(%)
1	1	1	1	1	66.27	9.22	41.82	32.50	88.55
2	1	2	2	2	69.31	9.01	44.18	33.92	87.45
3	1	3	3	3	60.08	9.08	41.99	32.96	86.85
4	2	1	2	3	66.15	8.02	43.10	33.58	90.23
5	2	2	3	1	80.23	8.79	45.23	34.10	90.15
6	2	3	1	2	63.13	8.30	43.68	33.12	88.63
7	3	1	3	2	97.56	8.48	41.57	32.46	98.64
8	3	2	1	3	94.02	8.98	43.26	34.12	94.22
9	3	3	2	1	95.13	8.53	42.18	33.21	96.96
K_1	87.617	92.473	90.467	91.887					
K_2	89.670	90.607	91.547	91.573					
K_3	96.607	90.813	91.880	90.433					
R	8.990	1.803	1.413	1.454					

表5 方差分析结果

Tab. 5 Results of the ANOVA

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P
A	133.154	2	66.577	37.936	< 0.05
B	6.283	2	3.141	1.790	> 0.05
C	3.275	2	1.638	0.933	> 0.05
D(误差)	3.510	2			

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

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

响强度依次为 $A > B > C$, 且仅因素 A 对结果有显著影响 ($P < 0.05$)。同时结合直观分析, 确定综合得分最高的即为最佳处方, 即 $A_3B_1C_3$, 具体为浸膏粉(g): 辅料(g) = 1:1, 乙醇体积分数为 80%, 料液比为 6:1。

2.5 验证试验

按优选的处方工艺制备 3 批样品, 并进行验证试验^[12-15]。结果平均成型率为 97.50% ($RSD = 0.56\%$), 平均吸湿率为 8.45% ($RSD = 1.56\%$), 平均溶解时间为 41.62 s ($RSD = 1.53\%$), α 均值为 32.34 ° ($RSD = 1.42\%$)。颗粒剂的外观性状、粒度、水分、溶解性、流动性等均符合 2020 年版《中国药典(四部)》制剂通则 0104 颗粒剂项下的要求, 表明该处方工艺合理可行、稳定可靠。

2.6 颗粒剂临界相对湿度测定

取干燥至恒重的样品 2 g, 精密称定, 置恒重的敞口

称量瓶, 共 7 份, 分别置放有氯化锂 (LiCl, 相对湿度 11.05%)、氯化镁 ($MgCl_2$, 相对湿度 33.00%)、碳酸钾 (K_2CO_3 , 相对湿度 42.76%)、溴化钠 (NaBr, 相对湿度 57.70%)、氯化钠 (NaCl, 相对湿度 75.28%)、氯化钾 (KCl, 相对湿度 84.26%)、硝酸钾 (KNO_3 , 相对湿度 92.48%) 的过饱和盐溶液的玻璃干燥器中, 于 25 °C 条件下放置 7 d, 取出并称定质量, 计算吸湿率^[9, 16-19]。结果见表 6。以相对湿度 (%) 为横坐标 (X)、吸湿率 (%) 为纵坐标 (Y) 绘制吸湿曲线, 沿曲线两端作切线, 得 2 条切线的线性方程分别为 $Y_1 = 0.025\ 96\ X_1 + 0.703\ 33$ 和 $Y_2 = 1.064\ 48\ X_2 - 76.882\ 82$, 此 2 条切线交点所对应的横坐标值即为临界相对湿度。结果见图 1。根据切线方程计算可得, 样品的临界相对湿度为 74.71%, 即在整个生产及贮存过程中, 周围环境相对湿度须低于 74.71%。

表6 不同相对湿度下样品的吸湿率(%)

Tab. 6 Moisture absorption rate of samples at different RH (%)

过饱和盐溶液	相对湿度(25 °C)	吸湿率	过饱和盐溶液	相对湿度(25 °C)	吸湿率
LiCl	11.05	1.23	NaCl	75.28	9.67
$MgCl_2$	33.00	1.56	KCl	84.26	12.81
K_2CO_3	42.76	1.92	KNO_3	92.48	21.56
NaBr	57.70	4.83			

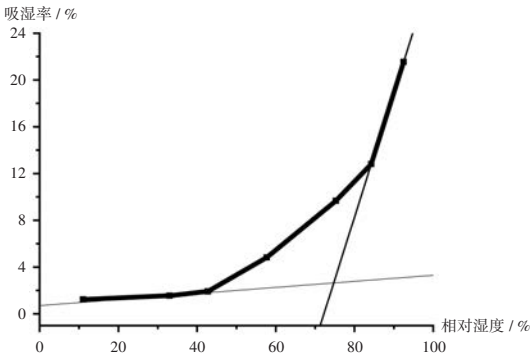


图1 样品吸湿曲线图

Fig. 1 Moisture absorption curve of sample

3 讨论

目前, 国家药品监督管理局 (NMPA) 及药品审评中心 (CDE) 对于医疗机构中药制剂均有相关的工艺制备指导原则或指导规范。如 NMPA《中药注册分类及申报资料要求》^[20] 中制剂成型工艺部分内容规定, 应提供中间体、辅料研究及制剂处方筛选研究资料, 明确所用辅料的种类、级别、用量等; 提供成型工艺方法、主要工艺参数的确定依据等。CDE《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》^[21] 和《中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)》^[22] 的成型研究部分内容规定, 中药复方制剂成型研究应根据制剂成型所用原料的性质和用量, 结合用药经验、适应证等, 选择适宜的剂型、辅料、生产工艺及设备, 明确所用辅料、成型工艺及其

主要工艺参数等。因此,在传统中医药理论的指导下,本研究中以NMPA及CDE发布的相关指导原则和技术要求为蓝本,结合现代制剂研究开发技术,对该临床经验方进行二次开发,重点考察成型工艺所用原辅料的种类、性质、用量及其配比,不同辅料对颗粒成型性、吸湿性、溶化性和流动性的影响;同时还优选其处方工艺条件,考察辅料用量、乙醇体积分数及料液比等参数及其临界相对湿度,最终将传统汤剂研制成颗粒剂。

本研究中制备所得的中药浸膏粉吸湿性较强,口感较苦,难以直接制粒和服用。尽管乳糖、甘露醇等辅料吸湿性小、溶解性好,但价格昂贵,且乳糖还易出现不耐受的症状^[23],不利于实际大生产和患者服用,因而不予考虑。为了改善口感和降低吸湿性,考虑以经济易得的蔗糖为基础辅料,同时辅以糊精、可溶性淀粉等吸湿性较小,成型性、流动性较好的其他辅料来改善其黏合和吸湿等情况。

预试验中发现,浸膏相对密度在1.10~1.25(80℃)时,制粒所需辅料的量较多(超过浸膏的5倍);相对密度高于1.30(80℃)时,则浸膏过于黏稠,搅拌时,浸膏与辅料不易混匀且易粘壁;相对密度在1.26~1.30(80℃)时,制粒所需辅料的量和软材软硬均适中,且较易过筛成型。故本试验中选择浸膏的相对密度为1.26~1.30(80℃)。

预试验中还对各因素水平进行了单因素考察。因素A,由于提取物出膏率约为25%,每次服用的生药材量为30g,故每次服用浸膏粉量约为7.5g,而颗粒剂的口服单剂量一般为每包10~15g,故加入辅料量约为2.5~7.5g。故选择浸膏粉与辅料的配比水平为3:1,2:1,1:1。因素B,选择50%,60%,70%,80%,90%的乙醇进行考察,当加入50%,60%,70%的乙醇时细粉较多,不易成团;加入80%,90%乙醇时,制得的软材适中,可手握成团,捏之即散,故选择水平为80%,85%,90%。因素C,选择80%乙醇作润湿剂,浸膏粉:辅料(1:1,m/m)时,发现料液比为10:1,8:1,6:1时较易制得软材,故选择这3个水平。

综上所述,该处方工艺稳定可靠、简便可行,所选辅料合理,所制得颗粒成型性高、吸湿性低、溶解性好、流动性好,符合2020年版《中国药典(四部)》制剂通则0104颗粒剂项下检查要求,可为该制剂的中试及大生产提供理论依据。

参考文献

- [1] 李拥军,郭玉荣,尹智功.一种治疗痛风的中药:中国,CN103735630B[P].2016-03-30.
- [2] 唐勇琛,李拥军,张亚洲.紫外分光光度法测定复方痛风颗粒中总酚的含量[J].中国民族民间医药,2019,28(19):

34-36.

- [3] 林鹏飞,贾小舟,祁燕,等.酚酸类化合物研究进展[J].广东化工,2017,44(1):50-52.
- [4] 张固,杜丽丽,王冬,等.中药酚酸类成分的研究进展[J].中国现代中药,2006,8(2):25-27.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [6] 唐勇琛,李拥军,张亚洲.正交试验优选复方痛风颗粒的提取工艺[J].世界最新医学信息文摘,2020,20(34):251-252.
- [7] 刘本涛,梁旭华,赵艳艳,等.无糖型银花感冒颗粒的成型工艺[J].医药导报,2020,39(2):202-207.
- [8] 杨梅,余建强,郑萍,等.复方枸杞泡腾片的制备及含量测定[J].食品研究与开发,2019,40(22):138-144.
- [9] 陀海燕,曾佩琴,谭梹恩,等.星点设计-效应面法优选促孕颗粒的成型工艺[J].中药材,2020,43(1):161-164.
- [10] 刘易陇,童荣生,李晋奇.虎杖解毒无糖颗粒成型工艺的优选研究[J].中国医院药学杂志,2016,36(20):1759-1763.
- [11] 付亭亭,韩天燕,左文宝,等.黑果枸杞颗粒成型工艺研究[J].中国新药杂志,2018,27(13):1560-1564.
- [12] 付美丽,严铭铭,邵帅,等.新扶正除痰颗粒剂的成型性工艺[J].中成药,2016,38(3):692-694.
- [13] 郭小红,冷静,徐冲,等.柔肝宝颗粒剂的成型性工艺[J].中国医院药学杂志,2018,38(1):46-49.
- [14] 张湛睿,张寒,冯锁民,等.正交试验优选清肠通便颗粒的成型性工艺[J].中国药师,2018,21(12):2246-2248.
- [15] 辛晓芳,梁志银,曾聪彦.槐花颗粒配制工艺研究[J].中国药业,2021,30(11):43-46.
- [16] 邱贞,樊毅,聂伟芬,等.枸杞叶总黄酮胶囊成型工艺的优化[J].中成药,2021,43(4):858-862.
- [17] 杜正彩,齐彪,张明哲,等.桂枝助眠胶囊成型性工艺研究[J].中国中医药信息杂志,2019,26(9):80-84.
- [18] 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.
- [19] 邱华,黄鹏,刘雪梅,等.白花香莲解毒颗粒成型工艺研究[J].现代中药研究与实践,2020,34(4):30-34.
- [20] 国家药品监督管理局.中药注册分类及申报资料要求[EB/OL].(2020-09-27)[2021-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200928164311143.html>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心.中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)[A/OL].(2020-11-26)[2021-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201204153840138.html>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心.中药新药研究各阶段药学研究技术指导原则(试行)[A/OL].(2020-11-02)[2021-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201105141913181.html>.
- [23] 姚金成,刘颖,饶健,等.引起不良反应的常见中药辅料及监管对策[J].中国药房,2012,23(15):86-89.

(收稿日期:2021-12-19;修回日期:2022-01-20)