

基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究

王永洁, 陈 桢, 邓莉莉, 刘欣妍, 刘 鑫, 赵 颖, 张 燕, 刘 葭, 吴 清*

北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘 要: **目的** 基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念对红花颗粒进行制备工艺研究, 并对颗粒进行质量控制。**方法** 以红花为模型, 采用湿法制粒, 以颗粒的羟基红花黄色素 A 保留率、总黄酮保留率、颗粒成型率、松密度、振实密度、相对均齐度指数、豪斯纳比、休止角、干燥失重及吸湿率作为评价指标, 单因素结合 Box-Behnken 设计响应面法对颗粒制备工艺参数进行研究。采用物理指纹图谱法对红花颗粒各项物理属性指标进行综合表征, 建立由 7 个指标 (松密度、振实密度、相对均齐度指数、豪斯纳比、休止角、干燥失重及吸湿率) 构成的颗粒物理指纹图谱, 评价不同批次颗粒的质量一致性。**结果** 优选出红花颗粒制备工艺: 药辅用量比为 1 : 0.8, 润湿剂 (95%乙醇) 用量为 32%, 于 70 °C 干燥 120 min。10 批红花颗粒物理指纹图谱相似度均高于 0.99。**结论** 建立的红花颗粒制备工艺稳定可行, 物理质量标准科学合理, 可以为中药制剂的研发提供新的思路。

关键词: 质量源于设计; 红花颗粒; Box-Behnken 设计; 制备工艺; 物理指纹图谱

中图分类号: R283.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)17-4123-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.017

Study on preparation technology and physical fingerprint of *Carthami Flos* Granules based on quality by design

WANG Yong-jie, CHEN Cheng, Deng Li-li, LIU Xin-yan, LIU Xin, ZHAO Ying, ZHANG Yan, LIU Jia, WU Qing

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: **Objective** To study the prescription and preparation technology of *Carthami Flos* Granules and evaluate its physical quality based on quality by design. **Methods** *Carthami Flos* was used as a model drug. The evaluation indicators were retention rate of hydroxysafflor yellow A (HSYA) and total flavonoid, primary formation rate, bulk density, tap density, relative homogeneity index, Hausner ratio, angle of repose, loss on drying, and hygroscopicity. The single factor experiments and the Box-Behnken design response surface method were used to investigate the particle forming process parameters. The physical fingerprint of granules was constructed by seven indexes including bulk density, tap density, relative homogeneity index, Hausner ratio, angle of repose, loss on drying, and hygroscopicity. **Results** The optimum conditions were as follows: the dosage ratio of drug to adjuvant was 1 : 0.8, the amount of wetting agent (95% ethanol) was 32%, and dried at 70 °C for 120 min. The similarity of the physical fingerprint of 10 batches of *Carthami Flos* Granules was higher than 0.99. **Conclusion** The prescription and preparation technology of *Carthami Flos* Granules and the physical quality were scientific and reasonable, which can provide ideas and methods for the research and development of Chinese materia medica.

Key words: quality by design; *Carthami Flos* Granule; Box-Behnken design; forming process; physical fingerprint

质量控制和质量评价是制约中药制剂现代化发展的关键因素之一。由于中药本身的复杂性, 结合研究思路和方法、科学技术条件等因素的局限性, 现行中药制剂的质控模式和方法难以对中药制剂的质量进行有效控制和评价, 更难以反映其安全性和

有效性^[1]。

ICH Q8 (R2) 指南中将质量源于设计 (quality by design, QbD) 定义为“一套系统的研发方法, 从预定的目标开始, 基于科学的风险质量管理技术, 重视对影响药品性质的质量属性和制备工艺过程的

收稿日期: 2019-08-05

基金项目: 北京市科技计划“十病十药”研发项目 (Z151100003815019)

作者简介: 王永洁, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: wyj110794@163.com

*通信作者 吴 清, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: qwu@vip.sina.com

理解以及对生产过程的控制”。实施 QbD 理念强调要充分理解原料药性质和工艺参数对药品质量的影响规律,将药物的处方设计开发、工艺参数优化、过程质量控制及质量监管相结合,以增加对药品及其生产过程的理解^[2-5]。

红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花^[6],主产于我国新疆、河南、四川、云南等地,具有活血化瘀、祛瘀止痛之功效,用于治疗痛经闭经、跌打损伤和心绞痛等。文献报道从该植物得到的化学成分包括黄酮类、生物碱类、木脂素类、有机酸类、聚炔类和亚精胺类化合物等^[7-11]。本实验以 QbD 理念为指导,采用单因素结合 Box-Behnken 设计响应面法对红花颗粒制备工艺参数进行优化,采用物理指纹图谱对红花颗粒堆积性、均一性、流动性、稳定性进行综合表征,旨在确保红花颗粒均一稳定安全可控,从而为颗粒剂的制备工艺过程及颗粒质量控制提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Ultimate 3000 高效液相色谱仪、VWD-3100 紫外检测器(德国赛默飞公司);Inertsil[®] ODS-3C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);DZKW4 型恒温水浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司);BZF 50 型真空干燥箱(上海 Boxun 公司);BSA224S 电子天平(北京赛多利斯公司);JY1002 型电子天平、756PC 紫外可见分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);KQ-300V DE 双频数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);FW-200 型粉碎机(北京科伟永兴有限公司);药典筛(浙江上虞有限公司)。

1.2 材料

红花(北京三和药业有限公司,批号 73390801);羟基红花黄色素 A(HSYA)对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110737-201516,质量分数以 91.9%计);亚硝酸钠(北京世纪红星化工有限责任公司,批号 20030310);硝酸铝(天津市福晨化学试剂厂,批号 20140310);氢氧化钠(北京化工试剂厂,批号 20171031);无水乙醇(批号 20171102);可溶性淀粉(湖州展望药业有限公司,批号 20180346);乳糖(天津市光复科技发展有限公司,批号 20150605);糊精(汉中秦发糊精有限责任公司,批号 180204);甲醇(色谱纯)、乙腈(色谱纯)Merck 公司;液相用水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 红花提取液干浸膏粉的制备

称取红花饮片 100 g 于烧杯中,加入 24 倍量的水,搅拌润湿,于 70 ℃ 下温浸提取 2 次,每次 2.5 h,滤过,合并滤液,浓缩,减压干燥(60 ℃),得干浸膏,备用。

2.2 颗粒的制备

经前期研究,将红花浸膏粉与质量比为可溶性淀粉-乳糖-糊精(0.338:0.354:0.308)的辅料过 80 目筛混合均匀,乙醇为润湿剂制备软材,过 18 目筛制粒,干燥后整粒,即得。

2.3 评价指标的选择

选择 6 个一级指标,包括有效成分保留率、成型率、堆积性、均一性、流动性及稳定性;筛选出 10 个二级指标,即 HSYA 保留率和总黄酮保留率 2 个化学指标及颗粒成型率;松密度、振实密度、相对均齐度指数、豪斯纳比、休止角、干燥失重及吸湿率 8 个物理指标。

2.3.1 HSYA 保留率的测定

(1) HPLC 色谱条件^[12]:色谱柱为 Inertsil[®] ODS-3C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以甲醇-乙腈-0.7%磷酸溶液(26:2:72)为流动相;检测波长为 403 nm;柱温 30 ℃;体积流量 1.0 mL/min;进样量 10 μL。理论板数按 HSYA 峰计算应不低于 5 000。

(2) 对照品溶液的制备:取 HSYA 对照品适量,精密称定,加 25%甲醇制成每 1 mL 含 0.15 mg 的溶液,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

(3) 供试品溶液的制备:取所制备的颗粒约 0.6 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,加入 25 mL 水,密塞,称定质量,超声处理(功率 250 W,频率 40 kHz)40 min,放冷,再称定质量,用水补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

(4) 线性关系考察:以 HSYA 对照品质量浓度(X)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得 HSYA 的回归方程为 $Y=0.5831X-1.4947$, $r^2=0.9999$ 。

(5) 精密度考察:取“2.3.1 (2)”项下对照品溶液,按“2.3.1 (1)”项下色谱条件重复进样 6 次,记录色谱峰面积,计算峰面积 RSD 为 0.70%,表明方法精密度良好。

(6) 稳定性考察:取“2.3.1 (3)”项下供试品

溶液,在制备后 0, 2, 4, 8, 12 和 24 h 6 个时间点按“2.3.1 (1)”项下色谱条件测定,记录色谱峰面积,计算峰面积 RSD 为 0.67%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

(7) 重复性考察:按“2.3.1 (3)”项下供试品溶液制备方法制备供试品溶液,平行操作 6 份,按“2.3.1 (1)”项下色谱条件测定,记录色谱峰面积并计算含量,计算得含量 RSD 为 1.28%,表明方法重复性良好。

(8) 加样回收率考察:分别精密量取已知 HSYA 含量的样品溶液各 3 mL,共 6 份,并分别精密加入约等于样品量的 HSYA 对照品溶液,按“2.3.1 (1)”项下色谱条件测定,记录色谱峰面积,计算平均回收率为 97.22%,RSD 为 1.09%,表明方法稳定可靠。

根据测定的 HSYA 质量分数计算 HSYA 保留率。

HSYA 保留率=制粒后 HSYA 含量/制粒前 HSYA 含量

2.3.2 总黄酮保留率的测定^[13] 分别精密移取质量浓度为 0.105 4 mg/mL 芦丁对照品溶液 3 mL 与“2.3.1 (3)”项下供试品溶液 1 mL 于 10 mL 量瓶中,分别加入 5%亚硝酸钠溶液 0.5 mL,摇匀,静置 6 min,然后加入 10%硝酸铝溶液 0.5 mL,摇匀,静置 6 min,再加入 4%氢氧化钠 4 mL,用 70%乙醇定容,摇匀,静置 15 min 后,于 510 nm 处测定吸光度(A)值。以芦丁对照品质量浓度为横坐标(X), A 值为纵坐标(Y)进行线性回归,得到芦丁的标准曲线回归方程为 $Y=0.0112X-0.004$, $r^2=0.9998$ 。

总黄酮保留率=制粒后总黄酮含量/制粒前总黄酮含量

2.3.3 颗粒成型率测定 将制备好的颗粒称定质量,先过 1 号筛,再过 5 号筛,收集能过 1 号筛但不能过 5 号筛的颗粒,称定质量。

成型率=过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量

2.3.4 松密度测定 取干燥、洁净的 25 mL 量筒,将约 5 g 的待测颗粒缓慢加入到量筒中,读取待测颗粒的体积(V_a),用量筒中颗粒质量(W)除以所测颗粒的体积,计算颗粒松密度。

松密度= W/V_a

2.3.5 振实密度的测定 将“2.3.4”项下盛有待测颗粒的量筒,以 2 s/次的频率上下振动 200 次,读取待测颗粒的体积(V_c), W 除以所测颗粒的体积,计算颗粒振实密度。

振实密度= W/V_c

2.3.6 相对均齐度指数的测定 将待测颗粒依次

过二、三、四、七、八、九号筛,振荡 5 min,分别记录每个筛网截留的颗粒质量。取平均孔径分别为 603、303、188、108、83 μm 的筛网截留的颗粒,计算相对均齐度指数。

相对均齐度指数= $F_m/[100+(d_m-d_{m-1})F_{m-1}+(d_{m-1}-d_m)/F_{m+1}+(d_m-d_{m-2})F_{m-2}+(d_{m+2}-d_m)F_{m+2}+\dots+(d_{m+n}-d_m)F_{m+n}]$

2.3.7 豪斯纳比 由松密度和振实密度计算而得。

豪斯纳比=振实密度/松密度

2.3.8 休止角 采用固定漏斗法进行测定。将漏斗水平放置并固定距离坐标纸一定的高度(H),缓慢将颗粒倒入漏斗中,直至颗粒的顶尖接触到漏斗的顶尖位置。底部形成半径为 R 的圆底锥积体。计算休止角。

休止角= $\arctan(H/R)$

2.3.9 干燥失重 取红花颗粒约 2.5 g,精密称定后平铺于干燥至恒定质量的扁形称量瓶中,厚度不超过 5 mm,精密称定,开启瓶盖在 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥箱中干燥 5 h,将瓶盖盖好,移至干燥器中,放冷 30 min,精密称定,再在上述温度下干燥 1 h,放冷,称定质量,至连续 2 次称定质量的差异不超过 5 mg 为止。根据减失的质量计算干燥失重。

干燥失重=(干燥后质量-干燥前质量)/干燥前质量

2.3.10 吸湿率 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器,放入 25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱内,平衡 48 h,使干燥器内相对湿度达到 75%。取约 2 g 待测颗粒精密称定后平铺于已恒定质量的称量瓶底部,厚度约为 2 mm。扁形称量瓶(盖打开)放于干燥器中 12 h 至干燥平衡,放入 25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱内,于 24 h 称定质量,恒湿中吸湿至恒质量,计算吸湿率。

吸湿率=(吸湿前质量-吸湿后质量)/吸湿前质量

2.4 单因素实验

以“2.3”项下方法测定各评价指标,单因素实验分别考察药辅比、润湿剂质量分数及用量、干燥温度、干燥时间对实验结果的影响,确定优化时的因素与水平。药辅比包括 1:0.5、1:0.8、1:1、1:1.2、1:1.5、1:1.8、1:2,润湿剂乙醇质量分数包括 80%、85%、90%、95%,润湿剂用量分别为颗粒总量的 20%、25%、30%、35%、干燥温度包括 40、60、70、80 $^{\circ}\text{C}$,干燥时间包括 30、60、90、120、150、180 min。

随着辅料占比的逐渐增加,颗粒中有效成分含量略有降低,颗粒的均一性、稳定性越差,而颗粒

成型率、堆积性及流动性指标无明显变化规律。因此,选择 1:0.5、1:1、1:1.5 作为优化实验考察的范围。95%乙醇作为润湿剂时,软材黏度适中,容易制粒,且颗粒呈疏松小团、粒度适中,因此,确定红花颗粒成型工艺的润湿剂为 95%乙醇。

随着润湿剂用量的不断增加,颗粒成型率及总黄酮保留率不断增加,但 HSYA 保留率呈现先增加后减少的趋势,说明过多的润湿剂不利于 HSYA 含量的保留;颗粒均一性、堆积性、流动性指标无明显的变化规律;颗粒的干燥失重随润湿剂的增加呈先降低后增加的趋势,吸湿率随润湿剂的增加呈先增加后降低的趋势,说明润湿剂的用量对颗粒的稳定性有较大影响。综上所述,选择润湿剂用量 25%、30%、35%为优化实验考察范围。

干燥温度为 70 ℃时,颗粒中有效成分的保留率、成型率、均一性均为最优,对于颗粒的堆积性、稳定性及流动性指标,虽不是最优值,但均处于实验可接受范围内。因此,综合考虑各指标的影响结果,在保证颗粒中有效成分含量最高,物理性质均较好的情况下,选择 70 ℃为最佳干燥温度。

干燥时间越长,颗粒中有效成分的含量逐渐降低,成型率也逐渐降低;干燥时间的长短对颗粒的均一性、堆积性流动性指标无明显的变化规律;对于稳定性指标,干燥失重随着干燥时间的延长呈逐渐降低的趋势,而干燥时间长短对吸湿率指标无太大影响。因此,综合考虑各评价指标的测定结果,以提高生产效率、缩短干燥时间为目的,选择 60、90、120 min 为优化实验考察范围。

2.5 Box-Behnken 试验设计优化成型工艺参数

2.5.1 试验设计 在单因素实验基础上,以药辅比(A)、润湿剂 95%乙醇用量(B)、干燥时间(C)为考察因素,每个因素选择 3 个水平,以“2.3”项下各评价指标作为考察指标,采用 Box-Behnken 试验设计进行实验,探究 3 因素对红花颗粒成型工艺的影响规律。试验设计的因素水平见表 1,试验设计及评分结果见表 2,各评价指标测定结果见表 3。

2.5.2 模型拟合分析 采用 Design-Expert 11.0.4.0 软件对上述实验结果进行模型拟合及方差分析,方差分析结果见表 4。由各评价指标方差分析结果可知,药辅比、润湿剂用量及干燥时间 3 因素对颗粒的松密度、振实密度及干燥失重指标有极显著的影响($P<0.0001$);对颗粒中总黄酮保留率及成型率有显著性影响($P<0.01$),对其余指标均不具有显

表 1 Box-Behnken 试验设计的因素及水平

Table 1 Factors and levels of Box-Behnken experimental design

水平	影响因素		
	A	B/%	C/min
-1	1:0.5	25	60
0	1:1	30	90
1	1:1.5	35	120

表 2 Box-Behnken 响应面试验设计及结果

Table 2 Design and results of Box-Behnken response surface methodology

编号	A	B	C	综合评分
1	-1	-1	0	0.27
2	1	-1	0	0.27
3	-1	1	0	0.56
4	1	1	0	0.61
5	-1	0	-1	0.53
6	1	0	-1	0.55
7	-1	0	1	0.72
8	1	0	1	0.55
9	0	-1	-1	0.28
10	0	1	-1	0.60
11	0	-1	1	0.59
12	0	1	1	0.73
13	0	0	0	0.60
14	0	0	0	0.72
15	0	0	0	0.68
16	0	0	0	0.60
17	0	0	0	0.74

著性差异($P>0.05$)。以上结果说明成型环节 3 因素主要影响颗粒的有效成分保留率、成型率、堆积性及稳定性,而对颗粒的均一性及流动性的影响无明显差异。剔除其中没有显著性差异的评价指标,采用最小-最大标准化法对剩余评价指标进行数据标准化处理,解决数据同趋化和量纲问题,然后对标准化处理后的数据进行综合权重分析。所剩余的 4 个一级指标权重系数均为 0.25,故各二级指标权重系数分别为总黄酮保留率(0.25)、成型率(0.25)、松密度(0.125)、振实密度(0.125)、干燥失重(0.25)。综合评分=0.25×总黄酮保留率+0.25×成型率+0.125×松密度+0.125×振实密度+0.25×干燥失重,综合评分结果见表 2。

对综合评分结果进行模型拟合,得模型拟合方程为 $Y = -6.4356 + 0.9013X_1 + 37.8274X_2 + 0.0103X_3 + 0.5875X_1X_2 - 0.0033X_1X_3 - 0.0294X_2X_3 - 0.4036X_1^2 - 55.0933X_2^2 + 0.0001X_3^2$, 其中 X_1 、 X_2 、 X_3 分别表示药辅比、润湿剂用量及干燥时间,对模

表 3 Box-Behnken 试验各评价指标测定结果

Table 3 Box-Behnken test results of each evaluation index

编号	HSYA 保 留率/%	总黄酮保 留率/%	相对均齐 度指数	松密度/ (g·mL ⁻¹)	振实密度/ (g·mL ⁻¹)	干燥失 重/%	吸湿 率/%	豪斯 纳比	休止 角/°	成型 率/%
1	88.58	95.24	0.008 2	0.33	0.46	5.53	7.41	1.36	31.17	93.03
2	89.61	93.50	0.006 3	0.29	0.39	3.02	7.66	1.35	30.96	93.45
3	92.13	95.59	0.013 5	0.40	0.48	5.70	7.09	1.19	27.92	97.13
4	92.34	96.00	0.007 1	0.29	0.38	2.94	7.42	1.35	28.81	98.30
5	92.49	95.94	0.006 8	0.36	0.48	5.99	6.33	1.33	32.62	97.57
6	93.94	96.06	0.008 2	0.29	0.38	2.91	7.19	1.31	34.22	96.70
7	93.59	98.36	0.012 2	0.36	0.48	5.58	8.07	1.33	28.59	98.53
8	96.41	97.79	0.009 0	0.28	0.38	3.66	6.85	1.38	30.54	96.50
9	95.69	95.29	0.012 1	0.29	0.40	5.16	8.72	1.40	27.70	95.27
10	93.51	97.25	0.010 9	0.33	0.45	5.09	8.51	1.36	26.34	97.38
11	87.78	98.78	0.006 7	0.29	0.40	3.39	7.93	1.36	28.81	95.07
12	92.10	97.96	0.007 4	0.36	0.48	4.36	6.81	1.33	28.37	97.02
13	93.73	97.42	0.009 5	0.29	0.42	3.97	7.36	1.42	30.96	97.22
14	95.12	98.35	0.010 6	0.33	0.46	4.06	6.96	1.36	30.75	97.06
15	91.77	97.63	0.009 7	0.32	0.43	3.79	6.99	1.35	31.80	97.24
16	92.24	96.43	0.010 5	0.33	0.43	3.93	7.28	1.30	31.17	96.68
17	91.37	98.01	0.010 3	0.32	0.46	3.26	7.09	1.41	28.81	96.51

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

评价指标	平方和	均方	F 值	P 值
HSYA 保留率	52.56	5.84	1.21	0.408 6
总黄酮保留率	30.37	3.37	9.18	0.004 0
相对均齐度指数	0.00	0.00	1.35	0.301 8
松密度	0.02	0.01	22.43	<0.000 1
振实密度	0.02	0.01	22.65	<0.000 1
干燥失重	13.90	4.63	16.24	0.000 1
吸湿率	3.99	0.44	1.40	0.336 3
豪斯纳比	0.03	0.00	1.52	0.297 5
休止角	42.82	4.76	1.48	0.308 1
成型率	21.39	7.13	6.22	0.007 5
综合评分	0.35	0.04	7.99	0.006 0

型回归方程进行方差分析, P 值小于 0.01, 表明所建立的回归方程具有统计学意义, 同时也表明所建立的数学模型具有较好的拟合度, 可用于对成型工艺参数优化过程中对颗粒松密度、振实密度、干燥失重、总黄酮保留率及成型率值的预测。

药辅比、润湿剂用量及干燥时间 3 因素对综合评分的影响规律见图 1。由图 1 可以看出, 颗粒性质的综合评分随着药辅比、润湿剂用量的逐渐增加呈先增大后减小的趋势, 分析原因可能为干浸膏粉本身的性质较黏, 且吸湿性较强, 需加入一定量的

辅料及润湿剂才能使之成型; 但随着辅料及润湿剂的增加, 会对颗粒的物理性质及化学性质产生影响, 故而影响综合评分。颗粒性质的综合评分随干燥时间的增加而增加, 表明干燥时间越长, 颗粒性质越优。

2.5.3 成型工艺参数验证实验 采用 Design-Expert 11.0.4.0 软件中 Numerical 功能得到的最佳成型工艺参数条件为药辅比为 1 : 0.8, 润湿剂用量为 32%, 干燥时间为 120 min, 预测的综合评分值为 0.79。按优选出的工艺条件进行 3 批验证实验, 验证实验结果见表 5。验证实验结果表明各评价指标实测值与预测值结果相近, 说明所建立的数学模型及设计空间稳健、可靠, 可用于预测红花颗粒的成型工艺参数。

2.6 红花颗粒物理指纹图谱

2.6.1 红花颗粒物理质量属性的确定 根据颗粒的物理性质及粉体学性质, 将其物理质量属性分为 4 个方面, 即堆积性、均一性、流动性和稳定性, 作为红花颗粒物理指纹图谱的一级指标。筛选出 7 个物理指标参数构成红花颗粒物理指纹图谱的二级指标, 分别为松密度、振实密度、相对均齐度指数、豪斯纳比、休止角、干燥失重和吸湿性。

2.6.2 红花颗粒物理质量指标的测定 按“2.2”项下方法制备 10 批红花颗粒用于颗粒物理质量指标

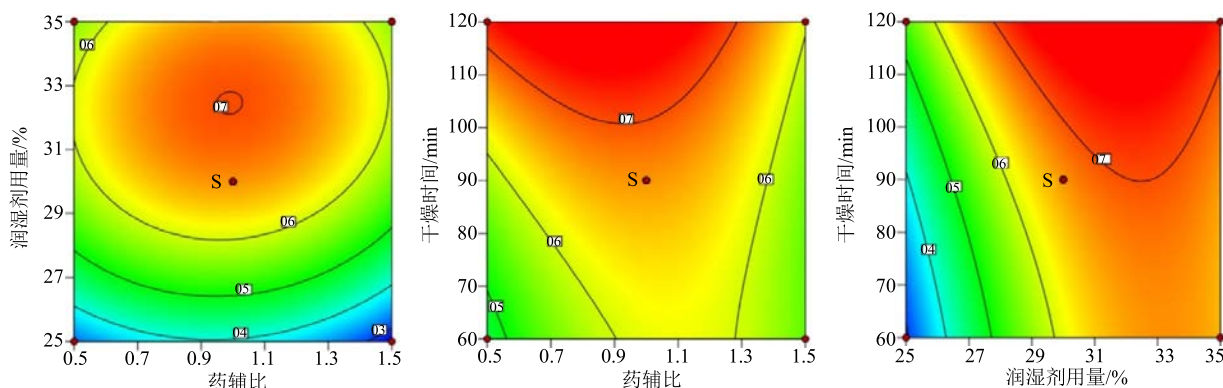


图 1 药辅比、润湿剂用量及干燥时间 3 因素对综合评分的影响等高线图

Fig. 1 Contour map of effect of three factors of medicine auxiliary ratio, wetting agent dosage and drying time on comprehensive score

表 5 验证实验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 5 Verification of experimental results ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

评价指标	预测值	实测值
HSYA 保留率/%	93.90	91.03 ± 0.22
总黄酮保留率/%	99.06	98.92 ± 0.40
相对均匀度指数	0.01	0.01 ± 0.00
松密度/(g·mL ⁻¹)	0.35	0.35 ± 0.00
振实密度/(g·mL ⁻¹)	0.46	0.45 ± 0.01
干燥失重/%	4.56	4.58 ± 0.02
吸湿率/%	7.33	7.35 ± 0.17
豪斯纳比	1.34	1.30 ± 0.03
休止角/(°)	28.85	28.59 ± 0.18
成型率/%	97.25	97.16 ± 0.54

表 6 二级物理质量指标的标准化转换方法

Table 6 Standardized conversion method of secondary physical indexes

一级指标	二级指标	范围	转换公式
堆积性	松密度/(g·mL ⁻¹)	0~1	10 x
	振实密度/(g·mL ⁻¹)	0~1	10 x
均一性	相对均匀度指数	0~0.02	500 x
流动性	豪斯纳比	3~1	(30-10 x)/2
	休止角/(°)	50~0	10-(x/5)
稳定性	干燥失重/%	10%~0	10-x
	吸湿率/%	20%~0	10-(x/2)

x 表示范围的某一值

x represents a certain value of the range

测定,批号分别为 20190313、20190314、20190315、20190316、20190317、20190318、20190319、20190320、20190321、20190322 (G1~G10)

2.6.3 物理质量指标的标准化转换 取 10 批红花颗粒,分别测定上述 7 个物理指标的值,为消除量纲的影响,将实验测定值转化至同一范围,即 0~10。各物理指标标准化转换方法及可能的数值范围参照《中国药典》2015 年版及文献报道^[14-16],各二级指标的转化方法及标准转化值的范围见表 6。

2.6.4 红花颗粒物理指纹图谱的构建 按“2.3”项下方法测得 10 批红花颗粒的 7 个物理指标参数值,并对所测得的实验数据进行标准化转换后,绘制雷达图以描述各批次红花颗粒的物理指纹图谱。以 10 批红花颗粒各二级指标标准化转换后的参数平均值绘制雷达图,作为对照物理指纹图谱,见图 2。

2.6.5 物理指纹图谱相似度分析 将所得 10 批红花颗粒的物理指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析,采用数据处理软件 SPSS 17.0 中的夹角余弦分析方法计算相似度。相似度越接近 1 表明各批次红花颗粒的物理性质越相近。由相似度计算结果可知,10 批红花颗粒间的物理指纹图谱相似度在 0.99 以上;与对照指纹图谱相比,相似度均大于 0.99,表明各批次红花颗粒的物理性质差异不大。

3 讨论

通过对颗粒剂成型工艺参数进行优化,使颗粒剂的物理性质及化学性质在一定程度上达到最优,是中药颗粒剂制备工艺考察中的重点之一。查阅文献发现^[17-20],在优化工艺参数时多以颗粒成型率为评价指标,而忽略了工艺参数变化对颗粒中有效成分含量以及对颗粒物理性质的影响。因此,本实验以颗粒有效成分保留率、成型率、堆积性、均一性、



图 2 红花颗粒物理指纹图谱

Fig. 2 Physical fingerprint spectrum of *Carthami Flos* Granules

流动性和稳定性 6 个指标作为一级评价指标, 根据方差分析结果确定出对实验过程有显著性影响的指标作为关键评价指标, 通过对关键评价指标进行综合权重分析从而优选出红花颗粒的最佳成型工艺, 关键评价指标的选择为颗粒剂成型工艺过程质量控制研究提供了参考。

中药颗粒剂物理指纹图谱的建立可加深对制备工艺过程的理解, 为生产工艺及制剂条件提供理论参考, 与 QbD 理念在中药制药领域的应用相符合, 且仅从化学成分对中药颗粒剂质量进行控制具有一定的局限性。颗粒物理指纹图谱的建立, 作为化学指标评价的补充, 能够更加全面地反映颗粒的整体性质, 为 QbD 理念在中药颗粒剂质量控制研究中的应用提供了数据支持。

参考文献

- [1] 肖小河, 金城, 赵中振, 等. 论中药质量控制与评价模式的创新与发展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1377-1381.
- [2] Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [J]. *J Pharmacol Pharm*, 2015, 6(3): 185-187
- [3] 龚行楚, 陈 滕, 瞿海斌. 基于质量源于设计理念的中成药二次开发研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1031-1036.
- [4] Mehtap S, Sevgi T. Development and *in-vitro* evaluation of pH-independent release matrix tablet of weakly acidic drug valsartan using quality by design (QbD) tools [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 12(44): 1905-1917.

- [5] 连传运, 徐冰, 王秋平, 等. 中药质量源于设计应用: 工艺控制策略 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 561-565.
- [6] 李彤彤, 韩红园, 林瑞超, 等. 红花 UPLC 法特征指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 997-1004.
- [7] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [8] 尹宏斌, 何直升, 叶阳. 红花化学成分的研究 [J]. 中草药, 2001, 32(9): 11-13.
- [9] 刘玉明, 杨峻山, 刘庆华. 红花化学成分研究 [J]. 中药材, 2005, 28(4): 288-289.
- [10] Conte R, Gullich L, Bilibio D, *et al.* Pressurized liquid extraction and chemical characterization of safflower oil: A comparison between methods [J]. *Food Chem*, 2016, 213: 425-430.
- [11] 姜建双, 夏鹏飞, 冯子明, 等. 红花化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(24): 2911-2913.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [13] 李鹏, 张宇燕, 李金辉, 等. 补阳还五汤方中红花黄芪配伍总黄酮的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 10-13.
- [14] 李鹏程, 刘涛, 张文文, 等. 基于 QbD 理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1576-1582.
- [15] 徐玉玲, 谢敏, 梁悦, 等. 基于 QbD 理念优选川明参口含片的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 14-19.
- [16] 刘涛, 付春梅, 唐玉, 等. 不同干燥方式对桑枝提取物物理指纹图谱及其总黄酮含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 34-38.
- [17] 陈坤, 陈凌云, 王华宁. 复方扶正养肝颗粒的制备工艺研究 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(3): 383-388.
- [18] 孙臻, 陈明聪, 汪杰, 等. 参芪妇康颗粒成型工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3849-3853.
- [19] 杨群, 胡晓莉, 张锴, 等. 基于粉体学表征技术的浙贝母配方颗粒处方和工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3632-3638.
- [20] 孙爱萍, 袁波, 李娜, 等. 温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1324-1330.