

基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选

周恩丽^{1,2}, 康小东^{1,2}, 付娟^{1,2}, 吴云^{1,2}, 丁岗^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 利用粉体的物理性质, 优选哮喘颗粒干法制粒工艺。方法 通过考察哮喘颗粒制剂原料的休止角、压缩度、水分等物理特性, 指导干法制粒处方筛选, 以颗粒一次成型率、脆碎度和制粒过程质量评分为指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验方法, 同时采用基于信息熵的评价方法优选哮喘颗粒干法制粒工艺参数。结果 确定最佳辅料为糊精, 最佳干法制粒工艺参数: 轧轮压力为 7 MPa, 轧轮转速为 10 r/min, 送料速度为 18 r/min。结论 制剂原料的物理特性研究可指导制剂处方的筛选, 制得颗粒成型性好, 硬度适中, 流动性好, 优选的干法制粒工艺稳定合理。

关键词: 哮喘颗粒; 物理特性; 辅料筛选; 干法制粒; 信息熵

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)04-0681-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.04.011

Optimization of dry granulation prescription and technology of Xiaochuan Granules based on physical characteristics of raw materials in preparations

ZHOU En-li^{1,2}, KANG Xiao-dong^{1,2}, FU Juan^{1,2}, WU Yun^{1,2}, DING Gang^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To utilize powder physical characteristics, optimize prescription of dry granulation process of Xiaochuan Granules (XG). **Methods** Filtering of granulation prescription was guided by investigating of powder material physical characteristics such as angle repose, compression degree, water content, etc; With one time forming rate, friability and quality score of granulation process as indexes, $L_9(3^4)$ orthogonal test which based on the evaluation method of information entropy was used to optimize the process parameters in XG dry granulation. **Results** The optimum accessory is CD, optimum dry granulation technology parameters was as follows: roll wheel pressure of 7 MPa, roll wheel speed of 10 r/min, and feed speed of 18 r/min. **Conclusion** Study of physical property of preparation materials could guide filtering prescription of dry granulation preparation; The prepared granules have high forming rate with moderate hardness and good flowability, and this optimized dry granulation technology is stable and reasonable.

Key words: Xiaochuan Granules; physical characteristics; accessories screening; dry granulation; information entropy

哮喘颗粒(Xiaochuan Granules, XG)系名老中医晁恩祥教授临床经验方, 其处方由防风、紫苏叶、蜜麻黄、紫菀、苦杏仁等 9 味中药组成^[1], 具有疏风缓急利窍、肃肺平喘的功效。临床主要用于过敏性哮喘的治疗。该药临床疗效确切, 安全性好。为扩大临床使用范围, 方便患者服用, 拟将其开发成颗粒剂。

干法制粒技术(dry granule technology)是继沸

腾制粒后发展起来的一种制粒方法, 与传统制粒工艺相比, 具有生产成本低、效率高、节能环保等独有的优势, 原料的物理性质和制粒工艺参数的设定是影响干法制粒颗粒质量的主要因素^[2-5]。本实验通过考察哮喘颗粒制剂原料的物理特性^[6-7], 指导干法制粒处方的筛选, 以颗粒一次成型率、脆碎度和制粒过程中质量评分为指标, 同时采用基于信息熵的评价方法计算各指标权重系数^[8-9], 将多指标综合成

收稿日期: 2016-09-30

基金项目: 科技部重大新药创制: 现在中药创新集群与数字制药科技平台(2013ZX09402203)

作者简介: 周恩丽(1980—), 女, 高级工程师, 学士, 主要从事中药新药研究。Tel: (0518)81152328 E-mail: zel315@126.com

*通信作者 萧伟, 男, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 主要从事中药新药的研究与开发。Tel: (0518) 81152337 E-mail: kanionlunwen@163.com

单一的度量指标,用以客观评价干法制粒工艺,优选最佳制粒工艺参数。

1 仪器与材料

BT-1000 型粉体综合特性测试仪,丹东市百特仪器有限公司;XP6 型电子分析天平,梅特勒-托利多公司;GL2-25 型干法制粒机,张家港开创机械制造有限公司;CS-2 型脆碎度检查仪,天津盛达三合光学仪器有限公司;HY-04B 型高速粉碎机,北京环亚天元机械技术有限公司;HPP260 恒温恒湿箱,美墨尔特上海贸易有限公司。

哮喘颗粒浸膏,自制,批号 150801;糊精,曲阜市天利药用辅料有限公司;乳糖,江苏道宁药业有限公司;甘露醇,西陇化工股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 辅料的筛选

取哮喘颗粒浸膏 9 份,分别添加浸膏固含量 20%、30%、40%的糊精、乳糖和甘露醇,混合均匀,减压干燥,粉碎,得哮喘颗粒制剂原料。

2.1.1 辅料对颗粒成型性的影响 取哮喘颗粒制剂原料 9 份,每份 500 g,轧轮压力 7 MPa,轧轮转速 10 r/min,送料速度 18 r/min 进行干法制粒,以颗粒成型情况为指标,考察辅料种类及用量对方工艺的影响,结果见表 1。结果显示以糊精、乳糖和甘露醇为辅料时,当辅料用量达到 40%时,3 种辅料制得颗粒的成型性、可压性均较好^[10-11]。

表 1 哮喘颗粒辅料筛选

Table 1 Accessories screening of XG

辅料	一次成型率/%	制粒过程评价
20%糊精	32.36	胚片出片不连续,粘轮
30%糊精	55.75	胚片出片连续,粘轮
40%糊精	63.09	胚片出片连续,不粘轮
20%乳糖	30.42	胚片出片不连续,粘轮
30%乳糖	52.37	胚片出片不连续,粘轮
40%乳糖	61.46	胚片出片连续,不粘轮
20%甘露醇	30.24	胚片出片不连续,粘轮
30%甘露醇	52.73	胚片出片连续,粘轮
40%甘露醇	62.24	胚片出片连续,不粘轮

2.1.2 辅料对制剂原料吸湿性的影响 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器放入 25 °C 的恒温箱 48 h,使其内部的相对湿度(RH)恒定在 75.28%。分别精密称取含 40%糊精、40%乳糖、40%甘露醇的哮喘颗粒制剂原料各 3 份,平铺于已干燥至恒定质

量的称量瓶中,厚度约为 2 mm,开盖置干燥器中 12 h 脱湿平衡,精密称定质量后置盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器内,并将称量瓶盖打开吸湿,定时称量,计算吸湿率,吸湿曲线见图 1。各辅料吸湿速度由小到大次序为糊精<甘露醇<乳糖,表明以浸膏固含量 40%的糊精为辅料,制剂原料的吸湿性最低^[12-14]。

吸湿率=(吸湿后浸膏粉质量-吸湿前浸膏粉质量)/吸湿前浸膏粉质量

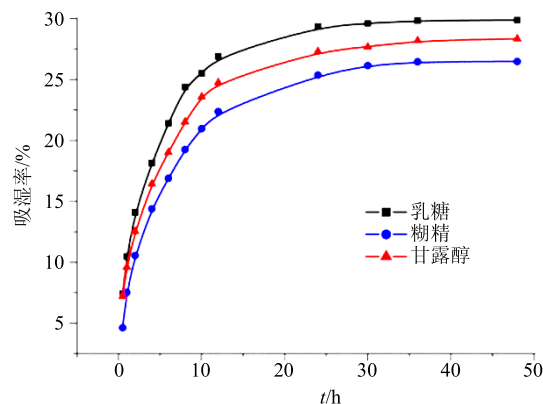


图 1 哮喘颗粒制剂原料吸湿曲线 ($n=3$)

Fig. 1 Moisture absorption curves of XG raw material ($n=3$)

2.1.3 辅料对制剂原料物理特性的影响

(1) 休止角:取哮喘颗粒制剂原料,用固定漏斗法,使用 BT-1000 型粉体综合特性测试仪测定。

(2) 压缩度:使用 BT-1000 型粉体综合特性测试仪测试,测定松密度(ρ_a)与振实密度(ρ_p),计算压缩度。

$$\text{压缩度} = (\rho_p - \rho_a) / \rho_p$$

(3) 含水量:按照《中国药典》2015 年版方法,取供试品 3~5 g 平铺于干燥至恒定质量的扁型称量瓶中,厚度不超过 5 mm,精密称定,打开瓶盖在 105 °C 干燥 5 h,将瓶盖盖好,移至干燥器中冷却 30 min,精密称定,再在 105 °C 干燥 1 h,计算含水量。

表 2 结果显示,以乳糖为辅料时,哮喘颗粒制剂原料的流动性、压缩度均优于糊精和甘露醇,但 3 者之间的差异较小,由于以糊精为辅料制得的制剂原料吸湿率小于甘露醇和乳糖,且乳糖和甘露醇成本均高于糊精,综合考虑,优选糊精为制剂辅料。

2.2 干法制粒与质量评价方法

2.2.1 制剂原料的临界相对湿度(CRH) 取哮喘颗粒浸膏,添加浸膏固含量 40%的糊精,搅拌均匀,减压干燥,粉碎,得哮喘颗粒制剂原料。按表 3 中

表 2 哮喘颗粒制剂原料的物理特性 ($n = 3$)

Table 2 Physical characteristics of XG raw material ($n = 3$)

辅料	休止角/(°)	压缩度/%	含水量/%
40%糊精	38	56.21	4.37
40%乳糖	35	58.73	4.61
40%甘露醇	37	53.03	4.53

表 3 不同湿度下哮喘颗粒制剂原料的吸湿率 (25 °C)

Table 3 Hygroscopic rates in different RH of XG preparation raw material (25 °C)

过饱和盐溶液	RH/%	吸湿率/%
LiCl	11.05	6.03
CH ₃ COOK	22.45	8.48
MgCl	33.00	10.86
K ₂ CO ₃	42.76	13.48
LiNO ₃	47.06	14.94
NaBr	57.70	16.68
NaCl	75.28	22.36
KCl	84.26	30.28
KNO ₃	92.48	36.75

分别在不同的玻璃干燥器中配制不同盐的过饱和溶液，并放入 25 °C 的恒温箱 48 h，使其内部湿度达到平衡状态，分别称取哮喘颗粒制剂原料 9 份，平铺于已恒定质量的称量瓶中，厚度约为 2 mm，开盖置干燥器中 12 h 脱湿平衡，精密称定质量后置上述过饱和溶液的干燥器内，并将称量瓶盖打开吸湿 48 h，定时称量，计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标，RH 为横坐标作图（图 2），计算 CRH，结果见表 3。结果显示，哮喘颗粒制剂原料 CRH 为 68%，具有较强的吸湿性，因此在生产过程中应对制剂原料含水量及生产过程中环境的 RH 加以控制^[15-17]。

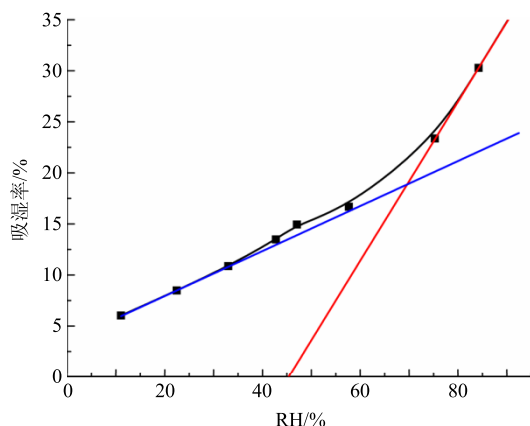


图 2 不同 RH 下的吸湿率 ($n = 3$)

Fig. 2 Hygroscopic rates in different RH ($n = 3$)

2.2.2 质量评价方法

(1) 一次成型率：取干法制粒制得的颗粒 20 g，收集能通过 1 号筛但不能通过 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) 脆碎度：取能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒适量，称取 2~3 号筛（通过 2 号筛，未通过 3 号筛）颗粒 10 g，精密称定质量，置于脆碎度测定仪中，旋转时间 5 min，转速 100 r/min，旋转完毕后取出颗粒，过 3 号筛，称定未通过 3 号筛的颗粒质量，计算脆碎度。

脆碎度 = (测定前颗粒质量 - 测定后颗粒质量) / 测定后颗粒质量

(3) 过程质量评分：以干法制粒压制过程出片连续情况、粘轮情况以及颗粒色泽进行质量评分（表 4）。胚片连续出片 20 s 不断裂的评分为 2.5 分，15~20 s 不断裂的评分为 1.5~2.0 分，10~15 s 不断裂的评分为 1.0~1.5 分，低于 10 s 不断裂的评分为 0.5~1.0 分；无粘轮现象的评分为 2.5 分，粘轮量较少的评分为 1.5~2.0 分，粘轮量偏多的评分为 1.0~1.5 分；色泽均一的评分为 2.5 分，轻微花粒的评分为 1.5~2.0 分，花粒现象较为严重的评分为 0~1.0 分。

表 4 干法制粒过程质量评分

Table 4 Quality score of dry granule process

项目	胚片情况	评分/分
出片连续情况	连续	2.5
	不连续，裂片	0.5~2.0
粘轮情况	不粘轮	2.5
	粘轮	1.0~2.0
颗粒色泽	均一	2.5
	有色差	0~2.0

2.2.3 正交试验优选干法制粒工艺 采用正交试验法对制粒工艺进行筛选，选轧轮压力 (A)、轧轮转速 (B)、送料速度 (C) 为考察因素，以颗粒一次成型率、脆碎度、制粒过程质量评分为考察指标，按 L₉(3⁴) 正交试验因素水平表进行试验^[18-20]，采用熵值法计算各指标权重^[8-9,21-23]，进行制粒工艺优化。试验设计及结果见表 5，方差分析见表 6。

2.2.4 基于信息熵理论的哮喘颗粒干法制粒正交试验数据处理^[8-9] 在正交试验的基础上，采用信息熵法计算各指标权重，将多项评价指标综合成单一的

表 5 干法制粒工艺 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果Table 5 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test of dry granule process

试验号	A/MPa	B/(r·min ⁻¹)	C/(r·min ⁻¹)	D (空白)	一次成型率/%	脆碎度/%	过程质量评分/分	M
1	6 (1)	6 (1)	16 (1)	(1)	48.35	4.73	5.5	0.093 94
2	6	8 (2)	18 (2)	(2)	62.49	4.92	5.8	0.108 88
3	6	10 (3)	20 (3)	(3)	50.54	5.49	4.9	0.095 85
4	7 (2)	6	18	(3)	75.26	4.32	6.5	0.121 38
5	7	8	20	(1)	68.43	4.26	5.1	0.107 30
6	7	10	16	(2)	76.25	5.39	6.0	0.124 15
7	8 (3)	6	20	(2)	58.20	4.24	5.2	0.098 78
8	8	8	16	(3)	73.51	4.56	6.9	0.123 13
9	8	10	18	(1)	78.56	4.21	7.0	0.126 59
K_1	0.298 67	0.314 10	0.341 22	0.327 83				
K_2	0.352 83	0.339 31	0.356 85	0.331 81				
K_3	0.348 50	0.346 59	0.301 93	0.340 36				
R	0.018 05	0.010 83	0.018 31	0.004 18				

表 6 综合评价方差分析

Table 6 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	0.000 60	2	22.096 38	$P < 0.05$
B	0.000 19	2	7.091 44	
C	0.000 53	2	19.542 00	$P < 0.05$
D	0.000 03	2	1.000 00	

 $F_{0.05}(2, 2) = 19.00, F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

$$X = \begin{vmatrix} 48.35 & 62.49 & 50.54 & 75.26 & 68.43 & 76.25 & 58.20 & 73.51 & 78.56 \\ 4.73 & 4.92 & 5.49 & 4.32 & 4.26 & 5.39 & 4.24 & 4.56 & 4.21 \\ 5.50 & 5.80 & 4.90 & 6.50 & 5.10 & 6.00 & 5.20 & 6.90 & 7.00 \end{vmatrix}$$

$$P = \begin{vmatrix} 0.081\ 7 & 0.105\ 6 & 0.085\ 4 & 0.127\ 2 & 0.115\ 7 & 0.128\ 9 & 0.098\ 4 & 0.124\ 3 & 0.132\ 8 \\ 0.112\ 3 & 0.116\ 8 & 0.130\ 3 & 0.102\ 6 & 0.101\ 1 & 0.128\ 0 & 0.100\ 7 & 0.108\ 3 & 0.100\ 0 \\ 0.104\ 0 & 0.109\ 6 & 0.092\ 6 & 0.122\ 9 & 0.096\ 4 & 0.113\ 4 & 0.098\ 3 & 0.130\ 4 & 0.132\ 3 \end{vmatrix}$$

(3) 计算信息熵值, 确定每项评价指标的信息熵 (H)。

$$H_i = -\sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} / \ln n$$

$$H = | 0.993\ 8 \quad 0.997\ 8 \quad 0.996\ 5 |$$

(4) 计算各指标的权重系数 (W)。

$$W_i = (1 - H_i) / \sum_{i=1}^m (1 - H_i)$$

$$W = | 0.819\ 9 \quad 0.184\ 7 \quad 0.295\ 4 |$$

(5) 正交数据的综合分析: 通过对概率矩阵的数据加权处理, 得综合评价指标 (M), 并进行方差分析, 结果分别见表 5、6。

度量指标, 用以客观地评价干法制粒工艺。

(1) 建立原始评价指标矩阵 (X)。

(2) 将原始数据阵 (X) 转为“指标概率”矩阵 (P), 在信息熵公式中 P_i 为某个信息的概率, 满足 $0 \leq P_i \leq 1$, 所以将原始矩阵进行归一化处理。其中 $P_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^n X_{ij}$, P_{ij} 表示第 j 次试验在第 i 指标下的概率。

$$M_m = P_{1m} \times W_1 + P_{2m} \times W_2 + P_{3m} \times W_3 + \cdots + P_{nm} \times W_n$$

由方差分析结果可知, A、C 因素具有显著性差异, B 因素各个水平间无显著性影响, 各因素对综合指标的影响主次顺序为 $A > C > B$, 即轧轮压力 $>$ 送料速度 $>$ 轧轮转速。最终确定最佳制粒工艺为 $A_2B_3C_2$, 即轧轮压力为 7 MPa, 轧轮转速为 10 r/min, 送料速度为 18 r/min。

2.2.5 验证试验 分别称取哮喘颗粒制剂原料 3 份, 每份为 1 kg, 按优选的试验参数进行 3 批验证试验。测得干法制粒一次成型率、脆碎度, 计算制粒过程质量评分, 进行综合评分, 结果见表 7。 M 平均值为 0.125 49, RSD 为 0.88%, 表明基于信息

表7 验证试验结果

Table 7 Determination of verification test

试验号	一次成型率/%	脆碎度/%	过程质量评分/%	M
1	78.65	3.05	7.50	0.124 38
2	77.52	3.78	7.50	0.126 58
3	79.21	3.20	7.50	0.125 53

熵理论优化后干法制粒工艺稳定、可行。

3 讨论

中药制剂的原料或中间体一般为含有多种成分的混合物,物理性质复杂,占制剂比例大,对制剂的性质与质量评价有着重要影响。制剂原料的休止角、压缩度、含水量等因素是影响干法制粒过程及颗粒质量的重要因素^[2,4],其中休止角与颗粒得率呈负相关性,休止角越大,说明原料的流动性越差,影响干法制粒的填料速度,进而影响颗粒得率;压缩度与颗粒得率呈正相关性,压缩度越大,说明可压性越好,在干法制粒过程中压制成胚片越容易,颗粒得率越高;含水量在一定范围内与颗粒得率呈正相关。

制剂原料的吸湿性除受辅料性质影响外,主要与自身的一些特性有关。甘露醇与乳糖的吸湿性均低于糊精,与浸膏混合干燥后吸湿性增强,其原因一方面可能是由于甘露醇与乳糖在水中的溶解快,浸膏粉吸湿后使其迅速溶解,促使浸膏粉的吸湿性增强;另一方面,可能是与混合后浸膏粉的CRH有关,CRH越低,吸湿性越强。

本实验通过研究制剂的流动性、压缩性、含水量等物理特性,同时以轧轮压力、轧轮转速、送料速度为考察因素,颗粒一次成型率、脆碎度、制粒过程质量评分为考察指标,对原料制剂处方及制粒工艺进行有目的的筛选与设计,采用熵值法对试验数据进行客观赋权,计算各指标权重,进行制粒工艺优化。结果表明,所制得颗粒成型性好,硬度适中,流动性好,说明采用本法制粒,工艺稳定合理。

参考文献

- [1] 苟小军,黄强. HPLC法测定哮喘颗粒中苦杏仁苷的含量[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(12): 1594-1595.
- [2] 田守生,孙四海,张淹,等. 阿胶颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中草药, 2014, 45(12): 1714-1717.
- [3] 胡启飞,杨继东,陈曼,等. 中药颗粒剂制粒工艺现状和展望[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012, 14(6): 2212-2216.
- [4] 曹韩韩,杜若飞,冯怡,等. 干法制粒技术在中药研

究中的应用进展[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2772-2775.

- [5] 李洁,杜若飞,冯怡,等. 中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1606-1609.
- [6] 阮克萍,冯怡,刘国平,等. 川参方直接压片工艺量化控制研究[J]. 中草药, 2014, 45(9): 1262-1264.
- [7] 赵立杰,冯怡,徐德生,等. 基于多元数据分析研究中药制剂原料吸湿性与其他物理特性的相关性[J]. 药学报, 2012, 47(4): 517-521.
- [8] 李森,王星星,康小东,等. 基于信息熵理论的哮喘方水提取工艺优选研究[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2113-2117.
- [9] 刘华文. 基于信息熵的特征选择算法研究[D]. 长春: 吉林大学, 2010.
- [10] 孙淑萍,狄留庆,黄耀州,等. 不同辅料对中药全浸膏制剂防潮效果的比较研究[J]. 中成药, 2006, 28(6): 897-899.
- [11] 张卫兵,杨保彦. 桂枝颗粒成型辅料的优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 45-47.
- [12] 何倩灵. 防潮辅料在中药固体制剂中的应用研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [13] 孙淑萍,狄留庆. 不同颗粒制粒方式所制颗粒的粉体学特征与颗粒的引湿性关系的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 279-281.
- [14] 杜松,刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934.
- [15] 杨秀娟,洪燕龙,阮克锋,等. 基于制剂原料物理特性的止颤颗粒干法制粒处方与工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 27-30.
- [16] 谢小珂. 扶正消症片的制剂工艺和质量标准研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [17] 韩丽,张定堃,林俊芝,等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究[J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [18] 董德云,臧深,金日显,等. 干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(44): 307-309.
- [19] 曹韩韩,杜若飞,杨嘉宁,等. 基于多元回归分析干法制粒工艺参数与颗粒质量的相关性[J]. 药学报, 2014, 49(3): 406-410.
- [20] 田守生,孙四海,张淹,等. 阿胶颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中草药, 2014, 45(12): 1714-1717.
- [21] 张姗姗. 信息熵的性质及应用[J]. 科技信息, 2011(14): 14.
- [22] 王仁杰,李森,闫明,等. 信息熵理论在热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺优选中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(5): 683-687.
- [23] 原福永,张晓彩,罗思标. 基于信息熵的精确属性赋权K-means聚类算法[J]. 计算机应用, 2011, 31(6): 1675-1677.