

## 基于 QbD 理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究

李鹏程<sup>1</sup>, 刘涛<sup>2\*</sup>, 张文文<sup>2</sup>, 梁悦<sup>2</sup>, 张佳<sup>2</sup>, 李彬<sup>2</sup>

1. 成都大学四川抗菌素工业研究所, 四川 成都 610052

2. 成都大学药学与生物工程学院, 四川 成都 610106

**摘要:** **目的** 基于质量源于设计 (QbD) 理念对黄槐片进行成型工艺研究, 并对颗粒进行质量控制。 **方法** 以黄槐提取物为主药, 采用湿法制粒压片, 通过单因素实验筛选辅料, 考察片的成型率、片质量差异、硬度、脆碎度和崩解时限, 从而确定黄槐片的最佳处方及制备工艺。采用物理指纹图谱法对黄槐颗粒各项物理质量属性指标进行综合表征, 建立由 9 个指标 (相对均匀度指数、颗粒间空隙率、卡尔指数、松密度、振实密度、干燥失重、吸湿性、豪斯纳比、休止角) 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并对其可压缩性进行分析。 **结果** 黄槐片的最佳处方为黄槐颗粒 0.25 g, 7% 交联羧甲基纤维素钠、2% 滑石粉, 混匀。最佳工艺条件为 16 目筛制粒, 60 °C 干燥 1 h, 18 目筛整粒。5 批黄槐颗粒物理指纹图谱相似度均高于 0.983, 5 批颗粒参数指数均大于 0.4, 参数轮廓指数在 4.82~5.70, 良好可压性指数在 4.44~5.25。 **结论** 建立的黄槐片制备工艺、处方及中间体颗粒物理质量标准科学合理, 工艺稳定可行, 为中药复方制剂的研发提供新的思路。

**关键词:** 黄槐提取物; 质量源于设计; 物理指纹图谱; 制备工艺; 湿法制粒; 成型率; 片质量差异; 硬度; 脆碎度; 崩解时限; 相对均匀度指数; 颗粒间空隙率; 卡尔指数; 松密度; 振实密度; 干燥失重; 吸湿性; 豪斯纳比; 休止角; 质量一致性; 可压缩性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)07-1576-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.014

## Study on preparation technology and physical fingerprint of Huanghuai Tablets based on quality by design

LI Peng-cheng<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>2</sup>, ZHANG Wen-wen<sup>2</sup>, LIANG Yue<sup>2</sup>, ZHANG Jia<sup>2</sup>, LI Bin<sup>2</sup>

1. Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052, China

2. Faculty of Biotechnology Institute, Chengdu University, Chengdu 610106, China

**Abstract: Objective** To study the prescription and preparation technology of Huanghuai Tablets and evaluate the physical quality of intermediate particles based on quality by design. **Methods** Using Huanghuai (*Scutellaria baicalensis* and *Sophora japonica*) extract as the main component, the single factor experiments were used to screen adjuvant, and the forming rate, quality difference, hardness, friability, and disintegration time of tablets were used as indicators to optimize the optimal preparation processing of Huanghuai Tablets by wet granulation process. Physical indicators of granules were characterized by using micromeritics evaluation method. The physical fingerprint of granules were constructed by nine indexes including relative homogeneity index, interparticle porosity, Carr index, bulk density, tapped density, loss on drying, hygroscopicity, Hausner ratio, and angle of repose. The granules physical fingerprint is of great importance to evaluate the quality consistency of different batches of Huanghuai granules and analyze the compressibility of the granules. **Results** The optimum formula was Huanghuai granule 0.25 g, 7% croscarmellose sodium, and 2% talc powder. The optimum conditions were as follows: granulated with 16 mesh sieve, dried at 60 °C for 1 h, and unified with 18 mesh screen. The similarity of the physical fingerprint of five batches of Huanghuai granules was higher than 0.983, the parameters of five batches of particle parameters were all greater than 0.4, and the parameter profile index was 4.82—5.70, and the good pressure index was from 4.44 to 5.25. **Conclusion** The prescription and preparation technology of Huanghuai Tablets and the physical quality of intermediate particles were scientific and reasonable, which can provide ideas and methods for the research and

收稿日期: 2017-11-18

基金项目: 四川省千人计划项目 (2013332); 成都大学教改项目 (cdjgy2017010)

作者简介: 李鹏程 (1993—), 在读硕士, 研究方向为中成药质量再评价研究。Tel: 15008411248 E-mail: signalpc@sina.com

\*通信作者 刘涛, 研究员级高级工程师, 研究方向为中成药质量再评价研究。Tel: 13378118375 E-mail: liutao0578@sina.com

development of Chinese materia medica formula.

**Key words:** Huanghuai extract; quality by design; physical fingerprint; preparation processing; wet granulation; molding rate; tablet weight variation; hardness; fragmentation; the time limit for disintegration; relative homogeneity index; interparticle porosity; Carr index; bulk density; tapped density; loss on drying; hygroscopicity; Hausner ratio; angle of repose; quality consistency; compressibility

崩漏是妇科常见病, 当前临床应用的化学药物有缩宫素 (oxytocin) 和前列腺素 (prostaglandins) 等制剂<sup>[1]</sup>, 这些药物都有不同程度的副作用。中医药治疗包括产后出血在内的妇科出血症, 有着悠久的历史, 无明显副作用。黄槐酒为《济阴纲目》中的传统经典方<sup>[2]</sup>。由黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 及槐米 *Sophora japonica* L. 组成, 以黄酒为溶媒, 以烧红的称砣<sup>?</sup>为热源进行提取。方中黄芩性苦、寒, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血的功效<sup>[3]</sup>。槐米性苦、微寒, 凉血止血, 具有清肝泻火之功<sup>[3]</sup>。两者合用达到泻火解毒、凉血止血之功。

质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念强调制剂原料物理属性、工艺、成品质量之间的关系<sup>[4]</sup>, 中药颗粒物理属性对药品质量、稳定性、成型性等具有重要的影响<sup>[5-6]</sup>, 目前研究多以颗粒的单一粉体学性质控制成品的质量。本实验以 QbD 理念为指导, 通过单因素实验得到最佳处方, 并采用中药颗粒物理指纹图谱评价方法<sup>[7]</sup>, 对黄槐颗粒堆积性、均一性、流动性、可压性和稳定性粉体学性质进行综合表征, 对颗粒物理属性进行聚类分析及成型性分析, 从而可以弥补颗粒质量控制方法不足的问题。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

DZF-6050A 真空恒温干燥箱, 北京中兴伟业仪器有限公司; BS-6KH 型电子天平, 上海友声衡器有限公司; FA2004 分析电子天平, 上海良平仪器仪表有限公司; DSH-10A 电子水分测定仪, 邦西仪器科技有限公司; YK-60 摇摆制粒机, 广州康诺医药机械有限公司; TDP-5 型单冲压片机, 北京国药龙立科技有限公司; SY-2D 片剂四用测定仪, 上海黄海药检仪器有限公司; 药典筛。

### 1.2 试药

黄芩、槐米药材均购自四川省荷花池中药材市场, 经成都大学刘涛研究员鉴定为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根和豆科植物槐 *Sophora japonica* L. 的干燥花蕾。淀粉(批号 161108)、羧甲淀粉钠(批号 170304)、低取代羟

丙纤维素(批号 160732)、交联羧甲基纤维素钠(批号 170301), 安徽山河药用辅料股份有限公司; 滑石粉(批号 20150708), 广西桂林市临桂县航天药用滑石有限责任公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 黄槐中间体的制备

取黄芩 800 g 和槐米 200 g 投料, 6 倍量 40% 乙醇提取 3 次, 每次 2 h, 合并提取液, 70 °C、-0.08 MPa 减压浓缩成相对密度为 1.1, 70 °C、-0.08 MPa 减压干燥制得干膏, 将其粉碎, 用水超声溶解, 在水浴锅中调节 pH 为 2, 80 °C 保温 25 min, 取出。放冷至室温。放入冰箱 (4 °C 左右) 保存 24 h, 取出离心 (5 000 r/min) 5 min, 滤过, 取沉淀减压干燥 (70 °C、-0.08 MPa)。上清液浓缩 (70 °C、-0.08 MPa) 至 2 倍量干膏溶液, 放冷, 放入冰箱低温 (4 °C 左右) 保存 10 d。取出, 离心 (5 000 r/min) 5 min, 取沉淀减压干燥 (70 °C、-0.08 MPa)。混合 2 批干膏, 粉碎。

### 2.2 黄槐片的制备工艺

将黄槐干膏粉末与黏合剂混合均匀, 制备软材。软材过 16 目筛制粒, 所得颗粒于 60 °C 恒温干燥箱中干燥 60 min, 过 18 目筛整粒<sup>[8]</sup>, 得干颗粒, 按比例加入适量的滑石粉, 混合均匀, 压片。

### 2.3 处方筛选

**2.3.1 处方前研究** 根据《济阴纲目》<sup>[2]</sup>中原文记载, 黄槐方日用量为黄芩 12 g, 槐米 3 g, 黄槐中间体出膏率为 20%, 按 1 日 3 次服用, 每次 4 片, 确定每片浸膏为 0.25 g。课题前期, 通过对黄槐中间体进行粉体学研究<sup>[9-10]</sup>, 包括临界相对湿度、流动性、堆密度测定, 发现其临界相对湿度平均值为 37.1%, 休止角平均值为 48.3°。显示其临界相对湿度偏低, 流动性较差。

**2.3.2 黄槐片成型率** 分别统计每组黄槐片剂总数 ( $N_1$ ), 其中裂片、松片、掉粉、麻面、表面粗糙的黄槐片数量为  $N_2$ , 根据公式成型率 =  $(N_1 - N_2) / N_1$ , 计算每组黄槐片成型率。

**2.3.3 黏合剂种类筛选** 考虑采用湿法制粒, 以制软材难易程度和颗粒成型情况为指标, 单因素考察

润湿剂种类最佳工艺为采用 5% 水制得的软材颗粒少、分散较为均匀, 见表 1。

**2.3.4 润滑剂用量筛选** 以片质量差异、硬度、脆碎度、崩解时限为指标, 参考《中国药典》2015 年版四部制剂通则中片剂有关检查项操作, 单因素实验考察润滑剂的用量。结果表明, 2% 滑石粉流动性较好, 见表 2。

表 1 黏合剂种类考察

Table 1 Investigation of adhesive types

种类	用量/%	制粒效果
80%乙醇	5	制粒很困难, 粗颗粒很多, 团块很多
50%乙醇	5	制粒困难, 粗颗粒较多, 团块较多
水	5	制粒较容易, 粗颗粒极少, 几乎无团块

表 3 崩解剂种类考察

Table 3 Investigation schedule of disintegrating agent

名称	用量/%	硬度/kg	脆碎度/%	片质量差异/%	崩解时限 (1 h)
淀粉	3	7.38	0.55	2.39	大部分未崩解
羧甲淀粉钠	3	7.05	0.66	1.53	部分未崩解
低取代羟丙纤维素	3	7.01	0.64	2.15	极小部分未崩解
交联羧甲基纤维素钠	3	6.59	0.67	2.14	全部崩解

年版四部制剂通则中片剂有关检查项操作, 单因素实验考察崩解剂的种类及用量。因 3% 崩解剂的用量, 崩解时限较长, 因此考虑增大崩解剂的用量, 综合考虑了在保证药品质量合格的前提下尽可能减少辅料使用的原则及减少崩解时间 2 个因素, 结果表明采用 7% 交联羧甲基纤维素钠最优, 见表 4。

表 4 交联羧甲基纤维素钠用量考察

Table 4 Investigation of sodium carboxymethyl cellulose amount

用量/%	硬度/kg	脆碎度/%	片质量差异/%	崩解时限/min
5	9.95	0.64	2.13	39
7	7.77	0.78	1.80	27
9	6.25	0.84	2.36	21

**2.3.7 处方确定** 经过前期的研究, 得到黄槐片处方为 250 g 黄槐精制中间体, 加入适宜的水, 混匀, 制软材, 过 16 目筛制粒, 60 °C 烘箱烘干, 过 18 目筛整粒。等量递增法加入 7% 交联羧甲基纤维素钠、2% 滑石粉, 混匀, 压片 (1 000 片)。

## 2.4 黄槐颗粒物理指纹图谱

**2.4.1 颗粒物理质量属性确定** 根据颗粒的物理性质及其粉体学性质, 将其物理质量属性分为 5 个方

表 2 滑石粉用量考察

Table 2 Dosage of talc

用量/%	硬度/kg	脆碎度/%	片质量差异/%	成型率/%
0.5	6.73	0.18	2.13	90.4
1.0	5.64	0.16	2.80	90.5
2.0	6.97	0.00	1.86	98.4

**2.3.5 崩解剂的种类考察** 以片质量差异、硬度、脆碎度、崩解时限为指标, 参考《中国药典》2015 年版四部制剂通则中片剂有关检查项操作, 单因素实验考察崩解剂的种类及用量。结果表明, 采用交联羧甲基纤维素钠最优。见表 3。

**2.3.6 崩解剂的用量考察** 以片质量差异、硬度、脆碎度、崩解时限为指标, 参考《中国药典》2015

面, 即均一性、可压性、堆积性、稳定性和流动性, 作为颗粒物理指纹图谱的一级指标。

筛选出 9 个物理指标参数构成颗粒物理指纹图谱的二级指标, 分别为相对均齐度指数、颗粒间空隙率、卡尔指数、松密度、振实密度、干燥失重、吸湿性、豪斯纳比和休止角。其中, 相对均齐度指数表征颗粒的均一性, 表示粉末粒径分布均匀程度, 影响粉末的润滑性及所制成制剂的剂量。颗粒间空隙率、卡尔指数表征颗粒的可压性。松密度、振实密度表征颗粒的堆积性。干燥失重、吸湿性表征颗粒的稳定性, 它们影响粉末的润滑性能和所制成制剂的稳定性。豪斯纳比和休止角表征颗粒的流动性。

**2.4.2 颗粒物理质量指标的测定方法** 按“2.2”项下方法制备出 5 批黄槐颗粒用于颗粒物理质量指标测定, 批号分别为 20170518、20170521、20170523、20170525、20170526。颗粒物理指纹图谱中各项二级指标参数的测定首选法定标准收载方法<sup>[11]</sup>。

(1) 干燥失重: 使用快速水分测定仪, 取约 2 g 的待测颗粒平铺于样品盘中, 于 105 °C 下加热 10 min, 根据仪器显示的最终读数即得。

(2) 吸湿性<sup>[12]</sup>: 取干燥的蒸发皿置于恒温干燥器 (下部放置氯化钠的饱和溶液) 中, 12 h 后精密

称定质量 ( $m_1$ )。取约 2 g 待测颗粒平铺于上述蒸发皿中, 厚度约为 1 mm, 精密称定质量 ( $m_2$ )。将蒸发皿置于上述恒温恒湿的条件下, 24 h 后精密称定质量 ( $m_3$ )。计算吸湿性。

$$\text{吸湿性} = (m_3 - m_2) / (m_2 - m_1)$$

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

$$\text{休止角} = \arctan(H/R)$$

(4) 松密度: 取干燥、洁净的 25 mL 的量筒, 将约 10 g 的待测颗粒缓慢地加入到量筒中, 读取待测颗粒的体积 ( $V_a$ ), 用量筒中颗粒量 ( $W$ ) 除以所测颗粒的体积, 计算颗粒松密度。

(5) 振实密度: 将上述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 ( $V_c$ ), 用量筒中颗粒量 ( $W$ ) 除以所测颗粒的体积, 计算颗粒的振实密度。

(6) 卡尔指数: 由松密度和振实密度计算而得。

$$\text{卡尔指数} = (\text{振实密度} - \text{松密度}) / \text{振实密度}$$

(7) 豪斯纳比: 由松密度和振实密度计算而得。

$$\text{豪斯纳比} = \text{振实密度} / \text{松密度}$$

(8) 颗粒间空隙率: 由松密度和振实密度计算而得。

$$\text{颗粒间空隙率} = (\text{振实密度} - \text{松密度}) / (\text{松密度} \times \text{振实密度})$$

(9) 相对均齐度指数: 将待测颗粒依次过 24、50、65、120、180、325 目筛, 振荡 5 min, 分别记录每个筛网上截留的颗粒质量。取平均孔径分别为 603、303、188、108、67  $\mu\text{m}$  的筛网截留的颗粒, 计算相对均齐度指数。

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

$d_m)F_{m+n}]$

$F_m$  为颗粒粒径在多数范围的质量百分比,  $F_{m+1}$  为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒的质量百分比,  $F_{m-1}$  为多数粒径范围下一层筛子截留颗粒的质量百分比,  $d_m$  为多数粒径范围的颗粒平均粒径,  $d_{m+1}$  为多数粒径范围上一层筛子截留的颗粒平均粒径,  $d_{m-1}$  为多数粒径范围下一层筛子截留的颗粒平均粒径,  $n$  为确定的粒径范围个数

2.4.3 物理质量指标的标准化转换 分别测定 5 批黄槐颗粒的 9 个物理指标值, 将实际测定值转化至同一尺度, 即 0~10。标准化转换方法及各物理质量指标的可能数值范围参考《中国药典》2015 年版标准<sup>[1]</sup>和相关文献。各二级物理质量指标标准化转换方法见表 5。

表 5 二级物理质量指标标准化转换方法

Table 5 Standardized conversion method of secondary physical indexes

一级指标	二级指标	单位	数值范围 ( $x$ )	转换公式
均一性	相对均齐度指数	—	0~0.02	1 000 $x$
可压性	颗粒间空隙率	—	0~1.2	10 $x$ /1.2
	卡尔指数	%	0~50	$x$ /5
堆积性	松密度	$\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0~1	10 $x$
	振实密度	$\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0~1	10 $x$
稳定性	干燥失重	%	10~0	10 - $x$
	吸湿性	%	20~0	10 - ( $x$ /2)
流动性	豪斯纳比	—	3~1	(30 - 10 $x$ )/2
	休止角	°	50~0	10 - ( $x$ /5)

2.4.4 颗粒物理指纹图谱的构建 按照“2.4.2”项下方法测得 5 批黄槐颗粒的 9 个物理参数值, 并对数值进行标准化后, 见表 6。以雷达图的方式直观呈现各批次颗粒物理指纹图谱。以 5 批黄槐颗粒各个标准化参数值的值为半径绘制雷达图, 得对照物理指纹图谱。结果见图 1。

表 6 黄槐颗粒物理指纹图谱相关指标值

Table 6 Results of indexes contained in physical fingerprint of Huanghuai granules

指标	20170518	20170521	20170523	20170525	20170526
一级					
堆积性	6.65 ± 1.06	6.70 ± 1.13	7.40 ± 1.27	6.75 ± 1.48	6.25 ± 1.06
均一性	3.70	2.20	2.00	7.50	6.10
流动性	5.20 ± 4.96	5.31 ± 4.72	5.23 ± 4.70	4.48 ± 5.27	5.11 ± 4.94
可压性	3.52 ± 0.85	3.62 ± 0.87	3.72 ± 1.15	4.55 ± 1.01	3.79 ± 0.76
稳定性	5.08 ± 1.19	4.98 ± 1.14	5.95 ± 0.91	6.12 ± 1.06	5.98 ± 0.81

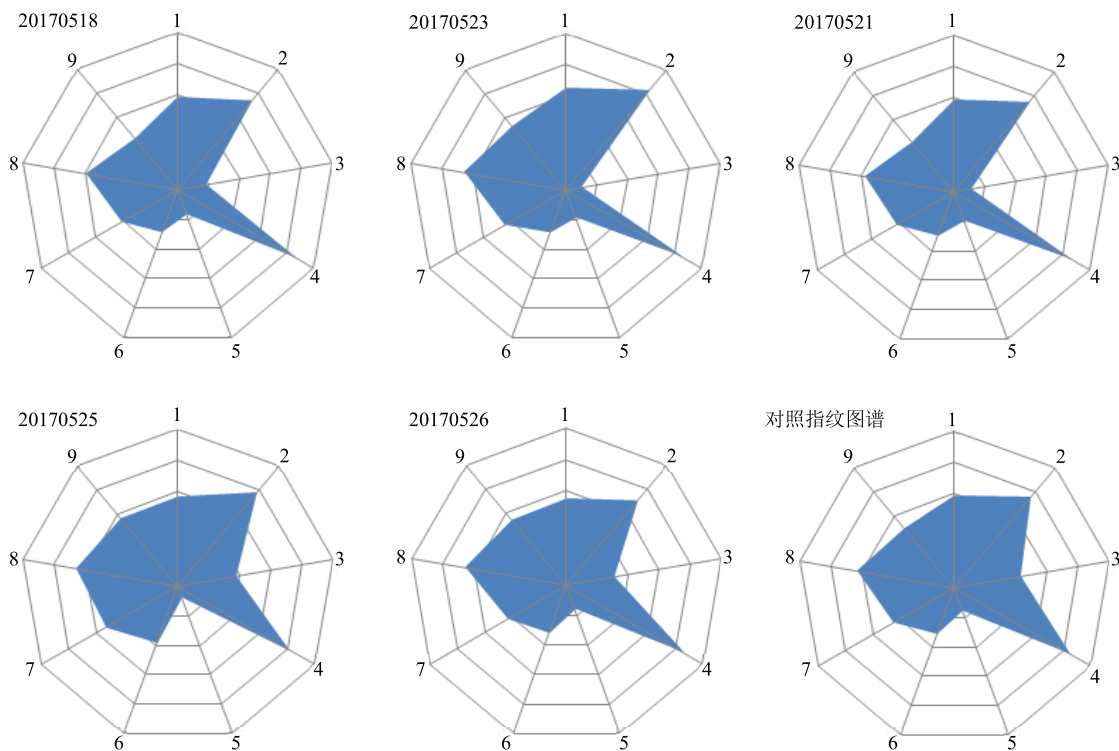


图 1 黄槐颗粒物理指纹图谱

Fig. 1 Physical fingerprint spectrum of Huanghuai granules

**2.4.5 相似度分析** 采用 SPSS 软件, 对 5 批黄槐颗粒的物理指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析, 运用夹角余弦方法比较不同批次颗粒物理质量指标的相似度, 相似度越接近 1, 表明颗粒的粉体学性质越相近。本研究制备的 5 批颗粒 (批号 20170518、20170521、20170523、20170525、20170526) 物理指纹图谱相似度分别为 0.998、0.991、0.993、0.989、0.983。相似度较好, 但各批次颗粒粉体学性质仍存在一定的差异。各批次颗粒与对照物理指纹图谱的相似度均大于 98.3%。拟暂时规定按“2.2”项所确定的工艺制备出的颗粒按“2.4.2”项下方法测定供试品, 所得物理指纹图谱与对照指纹图谱间的相似度不低于 95%。

**2.4.6 样品系统聚类分析** 采用 SPSS 软件, 以 5 批黄槐颗粒的物理参数值为变量, 选取欧氏距离平方作为测度进行系统聚类分析, 绘出树状图<sup>[13]</sup>, 见图 2, 由聚类结果可知, 5 批黄槐片大致分为 2 类, 其中批次 20170518、20170523、20170521 归为一类, 批次 20170525、20170526 归为一类。由相似度分析可知, 批次 20170518、20170523、20170521 相似度较高, 而批次 20170525、20170526 相似度较低, 聚类分析结果与相似度评价结果基本一致, 表明不同

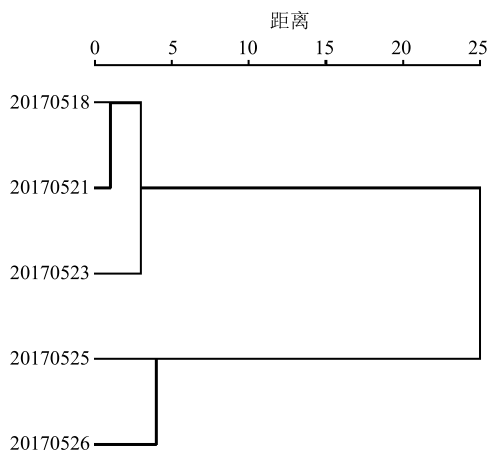


图 2 聚类分析树状图

Fig. 2 Dendrogram of cluster analysis

批次的黄槐颗粒质量基本稳定, 但黄槐颗粒的粉体学性质存在一定的差异。

**2.4.7 可压缩性分析** 基于颗粒物理指纹图谱 9 个二级物理质量指标的半径值, 求得可压性评价参数, 用于判断颗粒是否适合压片并推测其片剂成型性。

参数指数 (index of parameter, IP) 定义为物理质量指标标准值  $\geq 5$  的物理指标的个数占物理指纹图谱中物理指标总数的百分比。参数轮廓指数

(index of parametric profile, IPP) 定义为所有物理质量指标标准值的平均值。良好可压性指数 (index of good compression, IGC) 的计算公式如下。

$$IGC = IPP \times f$$

$f$  表示可靠性因子, 计算公式如下。

$$f = \text{正多边形面积} / \text{圆的面积} (r=10)$$

本研究构建的物理指纹图谱共采用 9 个物理指标值,  $f=0.921$ 。

由表 6 可知其可压缩性平均值为最小 (均值 = 3.84), 均一性平均值其次 (均值 = 4.3), 表明颗粒间孔隙率小, 颗粒粒径分布不均, 造成颗粒流动性较差, 可能是粒径较小, 细粉较多, 降低了其可压缩性。这些不足可直观地从物理指纹图谱中反映出来, 大多数物理性质阴影区域的面积较大 (阴影区域的面积越大, 表明该可压缩性越好)。

按照上述方法, 根据 5 批颗粒的二级物理指标半径值分别计算其可压性评价指数, 结果见表 7。据历史数据和实际经验分析, 若  $IP > 0.4$ ,  $IPP \geq 4$ ,  $IGC \geq 4$ , 表明该批颗粒具有良好的压缩性。结果显

示, 5 批颗粒参数指数均大于 0.4, 参数轮廓指数在 4.82~5.70, 良好可压性指数在 4.44~5.25, 各批次间可压缩性差异不大, 可压缩性评价参数均在可接受范围内, 具有较好的可压缩性。结合压片及片剂成型性实验实际分析, 拟暂时规定  $IP > 0.4$ ,  $IPP \geq 4.16$  和  $IGG \geq 3.83$  时, 符合压片要求。

**2.4.8 工艺验证及质量分析** 按照“2.3.6”项下工艺制备 3 批黄槐片, 结果表明 3 批片剂片质量、硬度、崩解时限、脆碎度均符合《中国药典》2015 年版中片剂要求。相似度良好, 工艺稳定可行。结果见表 8。

表 7 可压缩性评价参数值

Table 7 Parameter values of compressibility evaluation

批号	IP	IPP	IGC
20170518	0.44	4.95 ± 2.22	4.56
20170521	0.44	4.82 ± 2.32	4.44
20170523	0.56	5.18 ± 2.53	4.77
20170525	0.78	5.70 ± 2.31	5.25
20170526	0.67	5.37 ± 2.08	4.95

表 8 验证结果

Table 8 Results of verification

批号	片质量差异/%	硬度/kg	脆碎度/%	片质量/g	崩解时限/min	相似度
201705181	< ± 7.5	11.93 ± 3.00	0.04	0.28 ± 0.01	27.83 ± 1.17	0.999
201705211		12.67 ± 1.70	0.04	0.28 ± 0.01	26.33 ± 0.82	0.993
201705261		11.84 ± 1.26	0.06	0.27 ± 0.01	27.50 ± 0.55	0.991

### 3 结论

黄槐复方是明朝武之望的经典名著《济阴纲目》中的经典名方, 临床主要用于泻火止血, 妇女崩漏所致大出血。在前期体外凝血活性测定实验中, 将其与宫血宁胶囊等 7 个上市品种的体外凝血功能进行了对比研究, 结果表明本方的活血功能较强, 具有较好的开发价值<sup>[14]</sup>。

目前 QbD 理念已经开始应用于化学和生物类新药的研发及质量控制中, 但在中药复方制剂的研究应用较少<sup>[15]</sup>。本实验以黄槐复方作为研究对象, 构建了黄槐颗粒物理指纹图谱, 并在生产过程中(压片前)用其对颗粒进行质量控制, 经过多批验证试验表明该物理指纹图谱能够保证生产的顺利进行, 且成品质量稳定, 性质均一, 符合 QbD 理念强调对工艺控制而不是对成品结果检测的思路。能为以后中药复方颗粒的质量控制提供新的思路。

通过可压缩性评价参数值, 分析颗粒物理属性

和成型工艺及产品质量之间的关系, 显示通过控制黄槐颗粒的粒径及改善粒度分布能更好地对颗粒的质量进行控制。在以后的颗粒的质量控制过程中, 可通过前期的可压缩性预测, 适当添加辅料或改变制粒方法, 改善其物理属性, 提高其可压性。

黄槐精制中间体粉末由于流动性较差, 因此采用湿法制粒, 并加入了润滑剂改善流动性, 而其中黄芩苷、芦丁水溶性较差, 因此考虑采用水为黏合剂, 得到的颗粒成型性较好。

在黄槐片制备工艺中影响实验结果因素还有样筛的选择、干燥温度、干燥时间等。经过预试验确定本实验中的黄槐片制备工艺, 结果表明该工艺稳定可行, 提示该制备工艺可用于黄槐片的制备。另外, 在处方筛选过程中, 未综合考察筛选辅料, 研究结果初步显示黄槐片各项指标均符合药典相关规定, 产品质量稳定可靠。表示该处方工艺稳定可行。本实验建立的黄槐颗粒物理指纹图谱在一定程度上

可以控制黄槐片的质量, 能为以后中药复方制剂的开发及成型工艺优化提供参考。

#### 参考文献

- [1] Enakpene C, Morhason-bello I, Enakpene E, *et al.* Oral misoprostol for the prevention of primary postpartum hemorrhage during third stage of labor [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33(6): 810-817.
- [2] 武之望. 济阴纲目 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 杨明, 杨园珍, 王雅琪, 等. 中药制剂生产过程中的质量风险分析与对策 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1025-1030.
- [5] 张俊鸿, 何雁, 许燕, 等. 基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2061-2066.
- [6] 徐冰, 史新元, 吴志生, 等. 论中药质量源于设计 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1015-1024.
- [7] 张毅, 徐冰, 孙飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [8] 曹春林. 中药药剂学 [M]. 上海: 科学技术出版社, 1993.
- [9] 梁慧, 倪兆成, 颜美秋, 等. 乳香超微粉的制备工艺及理化性质研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1321-1326.
- [10] 刘李梅. 蒺藜缓释片的药学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [11] European Pharmacopeia. Dosage forms monographs [S]. 2013.
- [12] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [13] 周卿意骏, 张水寒, 高尚, 等. 银黄清肺胶囊 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2015, 46(9): 1314-1320.
- [14] 李鹏程, 刘涛, 伍月, 等. 基于凝血活性和星点设计-效应面法的黄槐复方提取工艺研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(2): 290-297.
- [15] 王璐. 基于质量源于设计的中药质量分析方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.