

基于 20 种水醇双提制备工艺中药颗粒剂的溶化性评价研究

陶 振^{1,2}, 安双凤^{1,4}, 洪 韵^{1,4}, 宋学忠^{1,4}, 闫 明^{1,4*}, 章晨峰^{1,4}, 王振中^{3,4}, 肖 伟^{3,4*}

1. 江苏省海洋药物和现代中药创制重点实验室, 江苏 连云港 222047

2. 南京中医药大学康缘中药学院, 江苏 南京 210023

3. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001

4. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘 要: **目的** 采用溶化率对水醇双提中药颗粒剂溶化性进行量化表征与评价。**方法** 在《中国药典》2020 年版四部颗粒剂溶化性检测方法的基础上, 选择溶化率为检测指标, 并对热水温度、搅拌速度、搅拌转子形状、搅拌转子尺寸、除杂方式、离心转速等参数进行优化, 用优化后的方法和目视法对 20 种水醇双提颗粒剂的溶化性进行测试。**结果** 热水温度为 75 ℃, 搅拌转速为 300 r/min, 搅拌转子尺寸为 4.0 cm, 除杂方式为 1 000 r/min 离心 5 min, 此条件下测量结果准确稳定。根据 20 种水醇双提颗粒剂的溶化率和目视法检测结果, 制定了水醇双提颗粒剂溶化性的检测标准。**结论** 用溶化率作为检测指标能对水醇双提颗粒剂的溶解程度进行量化表征, 用溶化率曲线下面积 (area under the dissolution rate curve, ADRC) 作为评价指标, 能为水醇双提颗粒剂溶化性评价和改善研究提供客观方法, 为评价中药颗粒剂溶化性品质提供参考。

关键词: 水醇双提; 中药颗粒剂; 溶化性; 溶化率; 溶化率曲线下面积

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)07-2312-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.008

Evaluation of solubility of traditional Chinese medicine granules based on 20 kinds of water-alcohol double-extraction preparation process

TAO Zhen^{1,2}, AN Shuangfeng^{1,4}, HONG Yun^{1,4}, SONG Xuezhong^{1,4}, YAN Ming^{1,4}, ZHANG Chenfeng^{1,4}, WANG Zhenzhong^{3,4}, XIAO Wei^{3,4}

1. Jiangsu Key Laboratory on Innovation for Marine Medicine and Modern Chinese Medicine, Lianyungang 222047, China

2. Kanion School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222001, China

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

Abstract: Objective The solubility of water-alcohol double-extraction Chinese medicine granules was quantitatively characterized and evaluated by dissolution rate. **Methods** Based on the dissolution test method of granules in the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, the dissolution rate was selected as the detection index, and the parameters such as hot water temperature, stirring speed, stirring rotor shape, stirring rotor size, impurity removal method and centrifugal speed were optimized. The optimized method and visual method were used to test the solubility of 20 kinds of water-alcohol double-extraction granules. **Results** The hot water temperature was 75 ℃, the stirring speed was 300 r/min, the stirring rotor size was 4.0 cm, and the impurity removal method was centrifuged at 1 000 r/min for 5 min. Under this condition, the measurement results were accurate and stable. According to the dissolution rate of 20 kinds of water-alcohol double-extraction granules and the results of visual inspection, the dissolution test standard of water-alcohol double-extraction granules was established. **Conclusion** Using dissolution rate as a detection index can quantify the degree of dissolution of water-alcohol double-extraction granules. Using the area under the dissolution rate curve (ADRC) as an

收稿日期: 2024-11-04

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700)

作者简介: 陶 振 (2000—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药制药技术与产品开发。E-mail: 2561150409@qq.com

*通信作者: 肖 伟, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新药研发及过程质量控制。E-mail: kanionlunwen@163.com

闫 明, 博士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: ymhezhihuo@163.com

evaluation index can provide an objective method for the evaluation and improvement of the solubility of water-alcohol double-extraction granules, and provide a reference for evaluating the solubility quality of traditional Chinese medicine granules.

Key words: water-alcohol double-extraction; traditional Chinese medicinal granules; solubility; dissolution rate; area under the dissolution rate curve

中药颗粒剂是中成药常用剂型，具有制备工艺相对简单、载药量高、携带和服用方便等优点^[1-2]。在来源于古代经典名方的中药新药开发中，颗粒剂也是首选剂型之一^[3]。溶化性是颗粒剂关键质量属性，是颗粒剂感官评价的重要考察质量指标^[4]。齐飞宇等^[5]统计了《中国药典》2020 年版一部中收录的中药颗粒剂品种数目，共 226 个。其中提取方式为水醇双提的有 38 个，占比 16.8%。水醇双提颗粒剂因为含有不易溶于水的醇提成分，部分颗粒的溶化性具有较大改善空间^[6]。《中国药典》2020 年版四部通则 0104 颗粒剂溶化性检测采用目视法检测颗粒溶化性^[7]，在实际检测过程中，溶液的浑浊程度主要凭观察者的视觉来判断，容易受溶液的背景颜色影响判断，具有较强的主观性，不同观察者之间也存在较大差异。

为建立更加客观便捷的颗粒剂溶化性评价方法，袁哲等^[8]率先尝试使用 WGZ-200 散射式浊度计对 19 批中药颗粒剂溶化性进行量化表征，证明了浊度值不受溶液温度和颜色等因素的影响。于佳琦等^[9]通过在线浊度传感器对颗粒剂的溶化性进行客观评价，在线实时检测，并将浊度值与目视法结合，建立分级评价标准，为颗粒剂的溶化程度判断提供量化数据。毕映燕等^[10]采用溶化率评价颗粒的溶化性，用于祛寒逐风颗粒制备工艺筛选。但对于溶化率检测过程中的各个参数对检测结果的影响以及溶化率能否表征颗粒的溶解状态尚未见相关研究报道。本研究在《中国药典》2020 年版四部颗粒剂

溶化性检查的基础上，对溶化率的检测方法进行了优化，并分别采用溶化率和法定方法（目视法）对 20 个品种水醇双提颗粒剂的溶化性进行测试，验证溶化率评价颗粒溶化性的可行性，并在此基础上构建溶液状态的量化评价标准，旨在为中药可溶颗粒剂溶化性检测和评价提供一种新的方法。

1 仪器与材料

1.1 仪器

MYP11-2 型磁力搅拌器，上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司；Mettler Toledo ME204 型万分之一电子天平，梅特勒-托利多仪器有限公司；高型 250 mL 烧杯，泰兴市思美实验器材经营部；DHG-9445A 型电热鼓风干燥箱，上海一恒科学仪器有限公司；UV-2700 型紫外分光光度计，日本岛津公司；ZEN3600 型纳米粒度仪，英国马尔文-帕萨科公司；HWS26 型电热恒温水浴锅，上海一恒科学仪器有限公司。

1.2 材料

20 个品种水醇双提颗粒剂的厂家和批号信息见表 1。

2 溶化性检测方法

2.1 溶化率检测方法考察

文献中的溶化率检测方法过于简单^[10-11]，并没有明确检测过程中的各个参数，故以溶化性有差异的杏贝止咳颗粒（Xingbei Zhike Granules, XZG）与小柴胡颗粒（Xiaochaihu Granules, XG）为检测样品，对溶化率实验方法中的各个参数进行考察优化，以制订可重复的标准方法。XZG 的溶液状态为轻微浑

表 1 颗粒剂厂家与批号信息

Table 1 Granules manufacturers and batch number information

序号	品种	厂家	批号1	批号2	序号	品种	厂家	批号1	批号2
1	XZG	江苏康缘药业股份有限公司	231217	230801	11	九味羌活颗粒	成都永康制药有限公司	221203	231001
2	XG	江苏康缘药业股份有限公司	231001	231002	12	齿痛消炎灵颗粒	河南中杰药业有限公司	2301254	2307012
3	金红颗粒	江苏康缘药业股份有限公司	240304	240301	13	骨疏康颗粒	辽宁沃康辰医药有限公司	221204	240903
4	芪白平肺颗粒	江苏康缘药业股份有限公司	230401	240402	14	小儿柴桂退热颗粒	葵花药业集团隆中有限公司	231081	230817
5	双鱼颗粒	江苏康缘药业股份有限公司	220501	220502	15	七宝美髯颗粒	昆明中药厂有限公司	500746	541269
6	参蒲盆炎颗粒	江苏康缘药业股份有限公司	220801	220802	16	当归调经颗粒	贵州威门药业股份有限公司	230302	231003
7	苏辛通窍颗粒	江苏康缘药业股份有限公司	240301	240302	17	小儿宝泰康颗粒	云南白药集团有限公司	ZGG2406	ZGG2401
8	芪葛颗粒	江苏康缘药业股份有限公司	230401	230402	18	香砂养胃颗粒	四川天德制药有限公司	240102	240306
9	八珍颗粒	宁波立华制药有限公司	231104	240702	19	养血清脑颗粒	天力士医药集团股份有限公司	241057	240327
10	金贝痰咳清颗粒	哈药集团世一堂制药厂	202212508	202301406	20	小青龙颗粒	四川泰乐制药有限公司	240156	241007

浊, XG 的溶液状态为完全溶化, 2 种颗粒的目视法溶液状态均较为明显, 不受个体主观影响。

2.1.1 热水温度与搅拌速度 《中国药典》2020 年版一部凡例对热水的定义为 70~80 ℃, 故热水温度选择中间值 75 ℃。课题组前期比较了 10 位志愿者的手搅速度与溶化率的结果, 发现个体之间的搅拌速度差异大, 最快的有 260 r/min, 最慢的不到 100 r/min, 并且相同手搅速度下的搅拌效果(溶化率)也有较大差异(无法控制人体使得每次搅拌速度都一样), 无法以个体手搅速度形成一个客观可重复的标准, 故选择磁力搅拌进行溶解。以 XZG 和 XG 为考察样品, 比较转速分别为 100、200、300、400、500 r/min 的搅拌溶解效果, 结果见表 2。溶化率变化小于 1% 即认为达到最好的溶化效果, 在 300 r/min 时, XZG 与 XG 均达到了最好的搅拌溶解效果, 此时搅拌速度适中, 也可以防止溶液溅出^[12], 故搅拌转速选择 300 r/min。

表 2 搅拌速度对溶化率的影响 ($n=3$)

Table 2 Effect of stirring speed on dissolution rate ($n=3$)

搅拌转速/ (r·min ⁻¹)	溶化率/%		搅拌转速/ (r·min ⁻¹)	溶化率/%	
	XZG	XG		XZG	XG
100	80.76	98.22	400	87.64	99.50
200	83.31	99.32	500	87.67	99.33
300	87.21	99.43			

2.1.2 搅拌转子形状 不同形状的搅拌转子, 设定相同的转速也可能会导致搅拌效果不一致。以 XG、XZG 为考察样品, 使用底面直径为 6 cm 的 250 mL 烧杯, 比较 5 种类型转子的搅拌效果, 转子形状见图 1, 检测结果见表 3。在转子长度(均为 4 cm)固定的情况下, 只有 A 型的搅拌效果较差, 其余 4

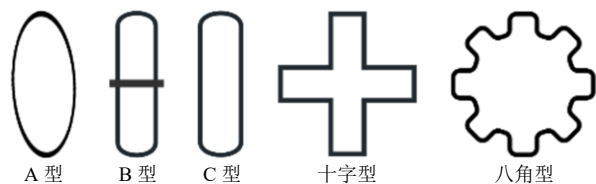


图 1 不同类型转子平面图

Fig. 1 Plan of different types of rotors

表 3 搅拌转子形状对溶化率的影响 ($n=3$)

Table 3 Effect of stirring rotor shape on solubility ($n=3$)

转子 类型	溶化率/%		转子 类型	溶化率/%	
	XZG	XG		XZG	XG
A型	81.33	98.90	十字型	87.83	99.36
B型	87.99	99.49	八角型	87.31	99.43
C型	88.29	99.40			

种转子的溶化率基本无差异, 故转子形状可以选择余下 4 种。

2.1.3 搅拌转子尺寸 不同尺寸的搅拌转子, 设定相同的转速也可能会导致搅拌效果不一致。以 XG、XZG 为考察样品, 使用底面直径为 6 cm 的 250 mL 烧杯, 比较 1.5、2.5、4.0、5.0 cm 4 种尺寸的 B 型搅拌转子的搅拌效果, 结果见表 4。在烧杯大小固定的情况下, 溶化率随着搅拌转子尺寸的增大, 呈现先增大后减小的情况。小尺寸的转子无法将颗粒全部搅拌起来, 搅拌溶解结束后烧杯底部边缘存在没有完全溶解的颗粒, 故溶化率较低。在可以将颗粒全部搅拌起来的情况下, 搅拌转子尺寸与烧杯直径之比可能也会搅拌溶解效果, 根据实验结果, 选择尺寸为 4.0 cm (搅拌转子尺寸与烧杯直径之比为 0.666) 的搅拌转子, 大小适中, 搅拌效果也较好。

表 4 搅拌转子尺寸对溶化率的影响 ($n=3$)

Table 4 Effects of stirring rotor size on solubility ($n=3$)

转子尺寸/ cm	转子尺寸与烧 杯直径之比	溶化率/%	
		XZG	XG
5.0	0.833	85.43	96.90
4.0	0.666	86.56	98.49
2.5	0.416	59.90	97.80
1.5	0.250	31.68	83.56

2.1.4 校正系数(α) 溶化率检测方法是取 20 mL 经过除杂后的溶液, 检测 20 mL 溶液中的固体含量(M), 再乘以 10 即得 10 g 颗粒在 200 mL 水中的溶解量, 默认溶液总体积为 200 mL, 但实验中发现溶液总体积受到多个因素的影响, 并不一定是 200 mL。水的体积会随着温度的上升而膨胀, 200 mL 75 ℃ 的热水在室温(25 ℃)下体积为 196 mL; 10 g 颗粒溶于水后, 溶液体积也会变化, 故引入 α 。

在取溶液测定固含量时, 溶液温度为室温(25 ℃), 取 10 g 该品种样品, 加 200 mL 75 ℃ 热水溶解, 然后冷却至室温, 检测样品体积(V), α 即为 $V/200$ 。每种颗粒平行测定 2 次。品种间不同批次的差异极小, 可以忽略不计, 20 个品种批号 1 的 α 值见表 5。结果显示, 20 种水醇双提颗粒的 α 取值为 0.970 0~1.000 0。

2.1.5 除杂方式考察 常见的去除沉淀的方法有滤过与离心, 比较 2 种方式的去除沉淀的效果。样品仍为 XZG 与 XG, 分别离心和滤过, 平行 3 次, 计算得到溶液的溶化率, 结果显示离心的除杂效果更好, 并且离心的时间固定, 为 5 min, 而滤过耗时长,

表 5 20 种颗粒的 α (批号 1, $n = 2$)
Table 5 α of 20 kinds of particles (batch number 1, $n = 2$)

序号	α	序号	α
XZG	0.995 0	九味羌活颗粒	0.980 0
XG	1.000 0	齿痛消炎灵颗粒	0.985 0
金红颗粒	0.992 5	骨疏康颗粒	0.990 0
芪白平肺颗粒	0.990 0	小儿柴桂退热颗粒	0.987 5
双鱼颗粒	0.970 0	七宝美髯颗粒	0.980 0
参蒲盆炎颗粒	0.987 5	当归调经颗粒	0.990 0
苏辛通窍颗粒	0.982 5	小儿宝泰康颗粒	0.985 0
芪葛颗粒	0.995 0	香砂养胃颗粒	0.992 5
八珍颗粒	0.990 0	养血清脑颗粒	0.990 0
金贝痰咳清颗粒	0.990 0	小青龙颗粒	0.990 0

对于不同的样品,所需滤过时间也不一样,XZG 得到 20 mL 滤液需要 1 h,而 XG 只需要 10 min,选用滤过方式容易引入新的时间变量,故除杂方式选择离心。

2.1.6 离心转速 以溶液状态为轻微浑浊的 XZG 为考察样品,离心半径为 10 cm,比较 1 000、2 000、3 000、4 000、5 000 r/min 离心 5 min 的溶化率。结果发现,5 个离心速度溶化率的 RSD 为 0.51%,5 个转速之间没有显著差异,表明 1 000 r/min 时即可完全除杂,故离心转速选择 1 000 r/min。

2.2 溶化率检测标准方法

经过参数优化后,确定溶化率检测实验方法为称取 10.00 g 颗粒,量取 200 mL 热水,磁力搅拌转速 300 r/min 搅拌 5 min,热水温度 75 ℃,搅拌转子尺寸 4.0 cm,搅拌结束后取适量溶液,1 000 r/min

离心 5 min,离心半径为 10 cm,精密量取上清液 20 mL 置于已恒定质量的蒸发皿中,先水浴蒸干,再用烘箱 105 ℃恒定质量,检测 20 mL 溶液的固含量 (M),计算溶化率,平行 2 次,RSD 要求小于 1%。溶化率计算公式如下。

$$\text{溶化率} = \alpha M \times (200/20)/10 = \alpha M$$

2.3 溶化率检测方法考察

2.3.1 重复性 按“2.2”项下方法,以 XZG 为考察样品,重复检测 6 次溶化率,6 次检测结果的 RSD 为 0.70%,结果表明该方法的重复性良好。

2.3.2 耐用性 为考察在溶化率检测过程中,测试条件的微小波动对检测值是否产生影响,使用 Plackett-Burman 试验设计对该方法的耐用性进行研究^[13],实验安排如表 6 所示,其中热水温度 (75 ± 2) ℃,搅拌转速 (300 ± 10) r/min,热水体积 (200 ± 2) mL。以 5 min 时的溶化率作为响应变量,对结果进行方差分析。热水温度只控制倒入热水的温度,搅拌溶解过程不控温。

12 次溶化率检测的最大值、最小值分别为 89.47%、83.59%,平均值为 86.95%,差异较大。对 Plackett-Burman 实验结果进行方差分析,结果见表 7。3 个因素中,只有热水体积的 P 值为 $0.009 < 0.05$,表明热水温度与搅拌转速的微小变化整体上没有对溶化率产生显著性影响,在检测过程中要注意控制热水体积,证明了引入 α 的合理性。

2.3.3 稳定性 按照“2.2”项下方法,制备 XZG 的溶化性检测溶液,分别于搅拌结束后 0、5、10、15、

表 6 Plackett-Burman 实验安排和结果 ($n = 2$)

Table 6 Arrangement and results of Plackett-Burman experiment ($n = 2$)

试验号	热水温度/ ℃	搅拌转速/ (r·min ⁻¹)	热水体积/ mL	溶化率/ %	试验号	热水温度/ ℃	搅拌转速/ (r·min ⁻¹)	热水体积/ mL	溶化率/ %
1	77	290	198	87.80	7	73	310	202	83.59
2	73	310	198	86.43	8	77	310	198	89.47
3	73	290	202	84.66	9	77	310	202	86.47
4	77	290	202	86.85	10	73	310	202	86.62
5	77	290	202	86.44	11	73	290	198	89.36
6	77	310	198	88.68	12	73	290	198	87.02

表 7 方法耐用性考察实验结果的方差分析

Table 7 Analysis of variance results for method robustness investigation

来源	III类平方和	自由度	均方	F 值	显著性	来源	III类平方和	自由度	均方	F 值	显著性
修正模型	22.075	3	7.358	5.248	0.027	热水体积	16.638	1	16.638	11.866	0.009
截距	90 721.891	1	90 721.891	64 698.911	0.000	误差	11.218	8	1.402		
热水温度	5.373	1	5.373	3.832	0.086	总计	90 755.183	12			
搅拌转速	0.063	1	0.063	0.045	0.837	修正后总计	33.292	11			

30 min 取适量溶液离心, 检测溶化率, 5 次结果的 RSD 为 0.70%, 表明在此检测方法下制备的待检测溶液稳定性好。

3 溶化性标准制订

3.1 溶化性质表征

溶解性质是颗粒剂重要理化性质之一, 表示颗粒分子在水中扩散的性质, 包括扩散程度与扩散速度^[14]。可分为 2 个指标, 一是组分向水中扩散的程度, 表示溶解的“多少”, 表现是溶液是否有沉淀, 可以用溶化率表征; 二是组分向水中扩散的速度, 表示溶解的“快慢”, 表现是溶化率-搅拌时间曲线, 可以用溶解时间表征。颗粒的溶解时间为颗粒在单位时间内溶化率变化小于 1% 时的搅拌时间。

3.2 水醇双提颗粒溶化率检测

20 个品种共 40 批样品的搅拌溶解 5 min 时的溶化率与溶液状态见表 8。根据目视法将颗粒的溶化性分级, 当归调经颗粒、XG 等 8 种样品的溶化

率大于 91%, 肉眼观察药液无焦屑或沉淀固形物, 颗粒全部溶化。骨疏康颗粒、苏辛通窍颗粒等 10 种样品的溶化率在 81%~91%, 该类样品溶液朝向亮处, 在自然光下自上而下观察溶液, 发现存在轻微浑浊, 药液底部基本无焦屑或有轻微固体沉淀物。

金贝痰咳清颗粒、齿痛消炎灵 2 种样品的溶化率小于 81%, 溶液浑浊, 溶液里有肉眼可见的固形物。结果表明溶化率检测结果与目视法具有一致性, 可以用溶化率来表征颗粒的溶解程度。因为市售非处方药中水醇双提颗粒种类较少, 缺少溶化率在 64%~81% 的样品数据, 双鱼颗粒溶化率为 81%, 搅拌结束目视法观察无沉淀, 静置会有固体沉淀物, 表明其溶液状态已接近轻微浑浊, 故轻微浑浊下限暂定 81%。

3.3 溶解时间

颗粒溶解所需搅拌时间是影响患者服药感官的因素之一, 溶解快的药物可以提高患者服药感官。

表 8 颗粒溶化率与溶液状态 (搅拌溶解 5 min, n = 2)

Table 8 Particle solubility and solution state (stirring and dissolving 5 min, n = 2)

样品	批号1	溶化率/%	批号二	溶化率/%	目视法	样品	批号1	溶化率/%	批号二	溶化率/%	目视法
当归调经颗粒	231217	99.49	230801	99.58	全部溶化	金红颗粒	221203	88.70	231001	89.10	轻微浑浊
XG	231001	99.27	231002	99.13	全部溶化	参蒲盆炎颗粒	2301254	88.59	2307012	89.34	轻微浑浊
小青龙颗粒	240304	96.23	240301	97.62	全部溶化	XZG	221204	87.17	240903	86.47	轻微浑浊
七宝美髯颗粒	230401	95.49	240402	95.60	全部溶化	养血清脑颗粒	231081	87.08	230817	85.84	轻微浑浊
小儿柴桂退热	220501	95.09	220502	94.88	全部溶化	香砂养胃颗粒	500746	86.98	541269	84.75	轻微浑浊
小儿宝泰康颗粒	220801	94.19	220802	94.90	全部溶化	八珍颗粒	230302	86.19	231003	69.50	轻微浑浊
芪白平肺颗粒	240301	93.16	240302	92.47	全部溶化	九味羌活颗粒	ZGG2406	82.95	ZGG2401	70.80	轻微浑浊
芪葛颗粒	230401	91.37	230402	91.85	全部溶化	双鱼颗粒	240102	81.18	240306	81.93	轻微浑浊
骨疏康颗粒	231104	89.30	240702	88.74	轻微浑浊	金贝痰咳清颗粒	241057	64.34	240327	63.08	浑浊
苏欣通窍颗粒	202212508	88.81	202301406	89.34	轻微浑浊	齿痛消炎灵颗粒	240156	53.46	241007	73.70	浑浊

可以看出, 虽然品种间各批号的溶化率结果有所差异, 但溶液状态并没有差异。为了得到颗粒的溶解时间差异, 检测上述 20 个品种批号 1 的样品的溶解时间, 观察不同颗粒的溶解时间规律, 分别搅拌 0.5、1、2、3、4、5 min 时的溶化率, 其溶解时间与对应的溶化率结果见表 9。结果表明, 并不是溶化率越高溶解时间越少, 只用溶化率作为评价指标只能表征颗粒的溶解程度并不能表征颗粒的溶解速率。

3.4 溶化率曲线下面积 (area under the dissolution curve, ADRC)

为全面地评价颗粒的溶化性, 根据 20 种批号 1 颗粒的溶解时间的检测结果, 引入曲线下面积概

念^[15], 增加搅拌时间-ADRC 作为评价指标, 从“3.3”项结果可以看出, 除八珍颗粒外, 其余颗粒的溶化时间均在 1~2 min, 区分度不大, 故以 2 min 内搅拌时间-ADRC 作为评价标准, 并绘制 XG (完全溶化)、XZG (轻微浑浊) 和金贝痰咳清颗粒 (浑浊) 这 3 个品种的 2 min 搅拌时间-溶化率折线图, 结果见图 2。20 种颗粒批号 1 的 ADRC 检测结果见表 9。ADRC 计算公式如下。

$$ADRC = (X_{0.5}/2 + 3 X_{1.0}/4 + X_{2.0}/2) / 175$$

X_n 为第 n 分钟时的溶化率, 175 为 2 min 内 ADRC 的理论最大值

3.5 溶化性评价标准

将 20 种颗粒剂的溶化率、ADRC 与目视法结

表 9 20 种颗粒的溶解时间 (批号 1, n = 2)

Table 9 Dissolution time of 20 kinds of particles (batch number 1, n = 2)

样品	溶解时间/min	溶化率/%	ADRC/%	目视法	样品	溶解时间/min	溶化率/%	ADRC/%	目视法
当归调经颗粒	1.0	99.49	98.91	完全溶化	金红颗粒	2.0	88.70	87.01	轻微浑浊
XG	0.5	99.27	98.92	完全溶化	参蒲盆炎颗粒	0.5	88.59	86.42	轻微浑浊
小青龙颗粒	0.5	96.23	96.58	完全溶化	XZG	2.0	87.17	85.28	轻微浑浊
七宝美髯颗粒	1.0	95.49	94.15	完全溶化	养血清脑颗粒	0.5	87.08	78.11	轻微浑浊
小儿柴桂退热	1.0	95.09	92.67	完全溶化	香砂养胃颗粒	0.5	86.98	73.78	轻微浑浊
小儿宝泰康颗粒	2.0	94.19	92.01	完全溶化	八珍颗粒	3.0	86.19	72.83	轻微浑浊
芪白平肺颗粒	1.0	93.16	90.78	完全溶化	九味羌活颗粒	2.0	82.95	72.44	轻微浑浊
芪葛颗粒	2.0	91.37	89.30	完全溶化	双鱼颗粒	1.0	81.18	71.47	轻微浑浊
骨疏康颗粒	1.0	89.30	88.98	轻微浑浊	金贝痰咳清颗粒	1.0	64.34	61.65	浑浊
苏欣通窍颗粒	0.5	88.81	87.43	轻微浑浊	齿痛消炎灵颗粒	1.0	53.46	56.47	浑浊

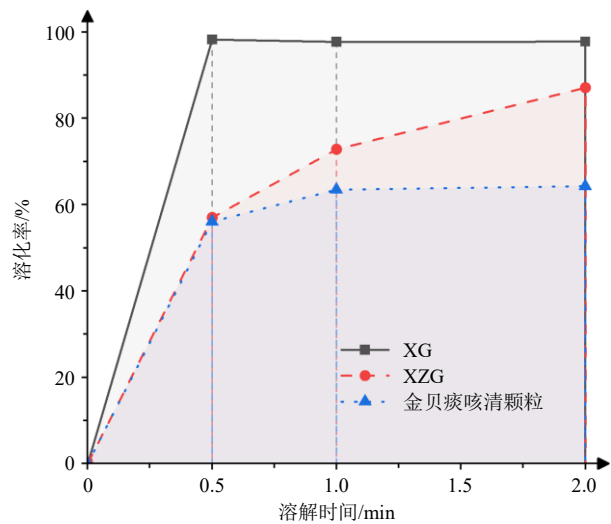


图 2 3 个品种溶解时间-溶化率折线图

Fig. 2 Line plot of dissolution time-dissolution rate of three varieties

果进行 *t* 检验, 分析结果表明, 不同溶液状态样本对于溶化率、ADRC 呈现出显著性差异。根据检测结果, 将颗粒剂的溶化性分为 2 类, 结果见表 10。

按照《中国药典》2020 年版标准进行颗粒剂溶化性检查时, 此时颗粒已经达到溶解极限, 用溶化率区间进行颗粒剂溶化性评价。从表 9 的结果可以看出, 对于目视法中完全溶化性的颗粒, 其溶化率大小排序与 ADRC 大小排序一致, 对于目视法中轻微浑浊的颗粒, 溶化率与 ADRC 的排序并不一致,

表 10 溶化性分类标准

Table 10 Classification standard of solubility

溶化率区间/%	ADRC区间/%	目视法
91~100	89~100	完全溶化
81~91	71~89	轻微浑浊

故对于溶化性合格但表现一般的颗粒, 可以用 ADRC 作为成型工艺和颗粒剂溶化性品质提升研究时的溶化性评价标准, 颗粒的溶化率或者溶解时间均与 ADRC 呈正相关, 因此, ADRC 能够较为准确地反映颗粒剂溶化性的改善效果。

4 讨论

本研究前期考察了溶液粒径^[6]、紫外吸光度与溶化率对 XG 与 XZG 这 2 种溶化性有差异的颗粒的溶化性检测结果, 结果显示 3 个检测指标中只有溶化率可以明确区分不同品种颗粒间的溶化性差异。在《中国药典》2020 年版颗粒剂溶化性检查项的基础上, 通过对溶化率检测过程中的参数进行考察, 构建了溶化率检测的标准方法, 对检测方法进行了重复性、耐用性和稳定性考察, 证明该检测方法稳定可重复; 确定了热水体积为显著影响因素, 证明了引入 α 的合理性。

采用溶化率与目视法结合的方法, 验证了溶化率用于表征颗粒溶解程度的可行性, 在此基础上, 用溶化率、ADRC 作为评价指标对 20 种水醇双提颗粒剂溶化性进行客观评价, 20 种水醇双提颗粒, 其中溶化性不符合标准的只有 2 种, 占比 10%, 建立了水醇双提颗粒溶解程度的量化评价指标与标准。对于溶液颜色深、目视法不易判断的检品, 溶化率能发挥较好的参考作用; 开展成型工艺和颗粒剂溶化性品质研究时, ADRC 也能发挥较好的参考作用。通过溶化率来判断颗粒剂的溶化性, 方法简单, 重复性良好, 测量值不受样品颜色的影响, 便于对颗粒的溶化性给出客观的判断, 消除主观判断的误差。

进行溶化时间考察, 是为了获得不同样本的溶

解时间规律,并不是为了得到某一品种的确切的溶解时间,所以只检测了 20 个品种批号 1 的溶解时间。另外,搅拌转子尺寸筛选实验中发现,并不是搅拌转子尺寸越大搅拌效果越好,建议在进行溶化性检测时固定烧杯与搅拌转子尺寸。

检测过程中还发现,因为温度与颗粒体积的影响,除杂后溶液体积并不是 200 mL,所以引入了 α ,忽略沉淀体积,以溶液室温下体积作为除杂后的体积,故 α 存在一定误差,溶化性越好,误差越小。本研究所选用的样本只有 20 种,共 40 批,样本量较少,后续还需要进一步增加品种与批号,完善评价区间,为更客观地评价中药可溶颗粒剂的溶化性,指导中药颗粒剂成型工艺优化,从而提升溶化性提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄洁. 中药颗粒剂的优势与应用前景 [J]. 中国社区医师, 2023, 39(9): 4-6.
- [2] 王文哲, 吴志生, 张瀚, 等. 基于 QbD 理念和蒙特卡洛抽样法的小儿消食颗粒提取工艺及成本函数优化研究 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5795-5802.
- [3] 张倩, 韩星星, 毛春芹, 等. 中药复方制剂开发的机遇与挑战: 古代经典名方研究开发的问题分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(19): 4300-4308.
- [4] 汪盛华, 秦春娟, 安双凤, 等. 水提干法制粒的中药配方颗粒溶化性与粉体物理属性相关性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1439-1448.
- [5] 齐飞宇, 李文静, 赵晓庆, 等. 中药口服固体制剂制造分类系统 (I): 工艺路线分类 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3169-3179.
- [6] 陶振, 洪韵, 安双凤, 等. 基于不同算法对杏贝止咳颗粒中间体物料属性与颗粒溶解性的相关性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7644-7652.
- [7] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 485.
- [8] 袁哲, 尹燕杰. 浊度计用于中药可溶颗粒剂溶化性测定的探析 [J]. 中国药品标准, 2015, 16(4): 285-287.
- [9] 于佳琦, 徐冰, 黄雨妍, 等. 基于在线浊度传感器的中药颗粒剂溶化性评价和分类研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 259-266.
- [10] 毕映燕, 李俊江, 李季文, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5891-5898.
- [11] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌活颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 787-797.
- [12] 陈勇, 邹献中, 卢瑛, 等. 磁力搅拌法改进土壤阳离子交换量测定的研究 [J]. 土壤学报, 2020, 57(2): 508-514.
- [13] 李文静, 齐飞宇, 霍晓乾, 等. 基于化学成分群加和性分子描述符的中药浸膏粉溶化性预测研究 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7029-7038.
- [14] 叶亮, 熊志伟, 孙娥, 等. 中药液体制剂的剂型设计关键技术: 组分的溶解性质与增溶技术应用 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(12): 3166-3174.
- [15] 潘定举, 崔昊, 梁祝, 等. 基于症状效应-时间曲线下面积分析的中药临床价值探讨 [J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(1): 50-53.
- [16] 张志强, 徐冰, 于佳琦, 等. 一种中药颗粒剂溶化性的检测方法: 中国, CN111198149B [P]. 2022-08-12.

[责任编辑 郑礼胜]