

- 2013, 31(2): 40-41.
- [11] Qi X F, Teng Y C, Yoon Y S, *et al.* Reactive oxygen species are involved in the IFN- γ -stimulated production of Th2 chemokines in HaCaT keratinocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(1): 58-65.
- [12] 刘中建. 血清饥饿对 U251 细胞氧化磷酸化活性的影响及其分子机制研究[D]. 昆明: 云南大学, 2015.
- [13] 郁 博, 何 威, 张 斌, 等. TNF- α 对 HaCaT 细胞核因子- κ B/I κ B α 表达的调节作用[J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(11): 811-813.
- [14] 胡 静, 朱全刚, 张娟娟, 等. 川芎挥发油对 HaCaT 细胞和皮肤的刺激性研究[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(5): 573-576.
- [15] Lim H S, Ha H, Lee M Y, *et al.* Saussurea lappa alleviates inflammatory chemokine production in HaCaT cells and house dust mite-induced atopic-like dermatitis in Nc/Nga mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63: 212-220.
- [16] Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% Tacrolimus Ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan [J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(5): 235-246.
- [17] Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 86(1): 35-42.
- [18] Wooltorton E. Eczema drugs tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns[J]. *Can Med Assoc J*, 2005, 172(9): 1179-1180.
- [19] Albanesi C. Keratinocytes in allergic skin diseases[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(5): 452-456.
- [20] Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 41(3): 245-253.
- [21] Williams C M M, Rahman S, Hubeau C, *et al.* Cytokine pathways in allergic disease [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(2): 205-215.

仙曲片粉体学性质考察及处方设计

韩天燕, 刘 强, 张万年, 杨建宏*
(宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 750004)

摘要: 目的 考察仙曲片粉体学性质, 并进行处方设计。方法 在质量源于设计 (QbD) 理念的基础上, 确定颗粒流动性、可压性作为关键质量属性, 原料吸湿性、流动性、压缩成型性及颗粒含水量作为关键物料属性, 进行合理的处方设计。结果 原料易吸湿, 流动性差, 可压性良好, 故处方设计时将片剂中原料含有量提高至 90%。湿法制粒后, 颗粒成型率高, 粒度分布均匀, 流动性、压缩成型性良好, 吸湿率显著降低。结论 将 QbD 理念应用到仙曲片粉体学性质考察中时, 可在确定原料物理特性的同时为处方设计提供参考, 而且辅料用量减少, 处方重复性良好。

关键词: 仙曲片; 粉体学性质; 处方设计; 质量源于设计 (QbD)

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)08-1982-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.08.004

Powder property investigation and formulation design of Xianqu Tablets

HAN Tian-yan, LIU Qiang, ZHANG Wan-nian, YANG Jian-hong*

(College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

KEY WORDS: Xianqu Tablets; powder properties; formulation design; quality by design (QbD)

收稿日期: 2019-07-22

基金项目: 宁夏回族自治区科技惠民项目 (2014KJHM16)

作者简介: 韩天燕 (1990—), 女, 硕士生, 研究方向为药物新技术与新剂型。Tel: 18295200816, E-mail: 1169808753@qq.com

*通信作者: 杨建宏 (1974—), 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为药物新技术与新剂型。Tel: 18809580768, E-mail: yangjianh217@163.com

仙曲片以墨西哥“米邦塔”仙人掌、红曲、葡萄籽提取物等天然产物为原料，具有增加机体免疫力、预防高血脂等功效。但该制剂成分复杂，吸湿性、黏性、流动性差等不良物理特性会严重影响其成型，并存在服用量大、携带运输不便等缺点。

粉体学性质不仅可考察物料固有理化性质，更能为制剂的处方设计和工艺筛选提供指导。本实验结合质量源于设计(QbD)理念^[1-2]，以颗粒质量为目标，其流动性、压缩成型性为关键质量属性，分析影响仙曲片质量的粉体学性质，对关键原料属性进行表征与改性，在改善原料不良特性的同时减小辅料用量，并通过湿法制粒来提高颗粒流动性和可压性，以期制得原料含有量高、易成型的片剂。

1 材料

粉体综合特性测试仪(丹东百特仪器有限公司);硬度测定仪(天津天大天发科技有限公司);TPH-4花蓝式压片机(上海天弛制药机械有限公司)。墨西哥“米邦塔”仙人掌(上海尚元实业集团有限公司,批号201601016);红曲(浙江三禾生物有限公司,批号2016112201);葡萄籽提取物(南京景竹生物科技有限公司,批号JZ16120311)。预胶化淀粉(批号160415)、硬脂酸镁(批号20151201)(山东聊城阿华制药股份有限公司);微晶纤维素(上海昌为医药辅料技术有限公司,批号P110821425)。

2 方法与结果

2.1 质量考察目的 通过处方设计来改善颗粒流动性和压缩成型性,使仙曲片具有良好的机械性质。

2.2 关键质量属性确定 在预试验及查阅文献[3-6]的基础上,确定影响片剂成型、片重差异较主要的因素作为颗粒的关键质量属性。

2.2.1 流动性 颗粒流动性好,可阻止压片中各成分的离析,增加片剂含有量的均匀度;流动性差,则压片时填充、混匀效果不理想。

2.2.2 可压性 颗粒可压性好,可使片剂具有适宜的机械性质;可压性差,则易发生裂片,并对仪器有磨损。

2.3 关键物料属性确定 鱼骨图又称因果图,是一种发现问题根本原因的方法,本实验采用该图来分析影响颗粒质量的因素,结果见图1。由此可知,工艺因素对颗粒关键质量属性的影响较小;处方因素中,原料吸湿性、流动性、压缩成型性、颗粒含水量是影响其质量的关键物料属性。

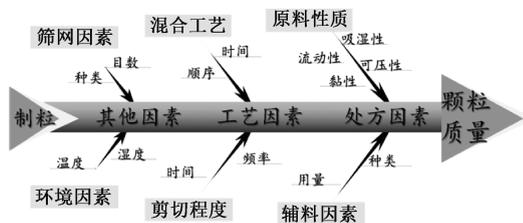


图1 颗粒质量影响因素的鱼骨图

Fig. 1 Fishbone diagram for influencing factors of granule quality

2.4 关键物料属性表征

2.4.1 吸湿性 按照2015年版《中国药典》药物引湿性指导原则方法,于12、24、36h后精密称定样品质量,计算吸湿率,公式为吸湿率=[(吸湿后质量-吸湿前质量)/吸湿前质量]×100%,绘制吸湿曲线,见图2。由此可知,仙人掌粉吸湿率明显高于红曲和葡萄籽提取物,这是因为前者含大量多糖而较易吸湿,而后两者以木脂素为主,与水分的相容性较差。

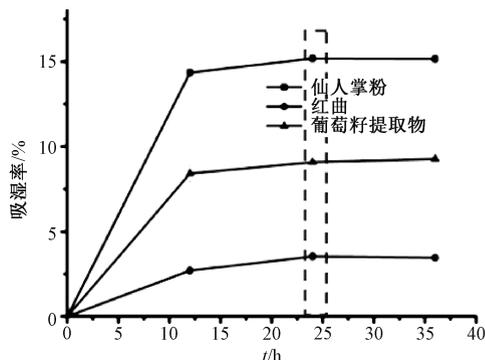


图2 各原料吸湿平衡曲线

Fig. 2 Moisture adsorption equilibrium curves for various raw materials

2.4.2 流动性

2.4.2.1 卡氏指数、霍斯纳比值 振实密度是指将粉体填充在特定容器中,按一定规律振动以破坏孔隙率,体积不再变化时的密度;松密度是指粉体在特定容器中无外力时,体积最大的密度,本实验计算卡氏指数、霍斯纳比值,公式分别为卡氏指数=(1-松密度/振实密度)×100%、霍斯纳比值=振实密度/松密度,结果见表1。由此可知,仙人掌粉卡氏指数大于35%,霍斯纳比值大于1.3,表明流动性较差,而混合物两者有所降低,可能是由于红曲和葡萄籽提取物对仙人掌粉具有分散作用。

2.4.2.2 川北方程 将待测粉体注入100 mL量筒中至松体积为70~100 mL,再将量筒置于振实密度

表1 各原料粉体流动性考察结果

Tab.1 Results of powder flowability investigation of various raw materials

样品	松密度/ (g·cm ⁻³)	振实密度/ (g·cm ⁻³)	卡氏指数/%	霍斯纳比值
仙人掌粉	0.457 4	0.773 4	40.85	1.690 8
红曲	0.512 8	0.798 1	35.74	1.556 3
葡萄籽提取物	0.370 3	0.555 6	33.35	1.500 4
混合物	0.485 4	0.775 2	37.38	1.597 0

测定仪上,开启机器,调节振动次数,绘制川北方程^[7-9],即 $\frac{n}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{1}{a}$, $C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$,其中C为粉体相对体积减小数;n为轻敲次数(即落下次数);a为轻敲次数为无穷大时体积减小数,其数值越小,粉体流动性越好;b为充填速度常数,其数值越大,粉体充填性越好;V₀为初始体积;V_n为轻敲n次时的体积。以n/C为纵坐标,n为横坐标作进一步拟合(斜率为1/a,截距为1/ab),方程见表2,曲线见图3,可知3种原料流动性差,不宜粉末直接压片。

表2 各原料拟合方程

Tab.2 Fitting equations for various raw materials

样品	拟合方程	R ²	a	b
仙人掌粉	n/C=2.033 6n+80.308	0.993 3	0.491 7	0.025 3
红曲	n/C=2.333 1n+104.45	0.993 5	0.428 6	0.022 3
葡萄籽提取物	n/C=2.697 5n+69.729	0.998 2	0.370 7	0.038 7
混合物	n/C=2.225 9n+100.15	0.993 5	0.449 3	0.022 2

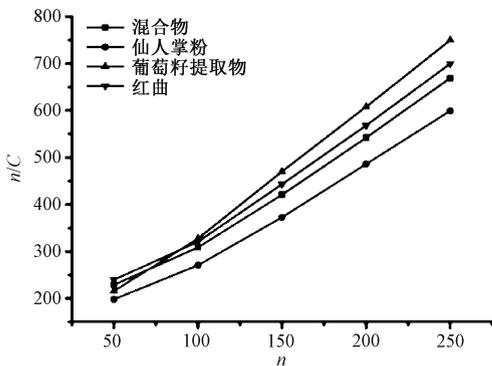


图3 各原料拟合曲线

Fig.3 Fitting curves for various raw materials

2.4.3 压缩成型性 根据文献[10]方法测定屈服压力(P_y)。取待测粉末,选用9 mm平冲,在花蓝式压片机上调节不同压力后进行压片,将所得片剂密封于容器中24 h以使其恢复弹性,测定不同压片压力(P)下片剂厚度(h)及最大压片压力(P)下片剂厚度(h₀),按Heckel方程

$$\ln \frac{1}{1 - \frac{h_0}{h}} = \frac{1}{P_y} P + A$$

(A为常数)计算P_y。再以微晶纤维素、淀粉为对照,考察原料屈服压力,结果见表3,并绘制Heckel曲线,结果见图4。由此可知,微晶纤维素、淀粉P_y较小,其中直链淀粉的基本单位与纤维素类似,易发生塑性变形^[11-12];混合物P_y较大,所得片剂的片面光滑,硬度适宜,表明压缩成型性良好,并发生塑性变形。

表3 各辅料屈服压力测定结果

Tab.3 Results of yield pressure determination of various excipients

样品	Heckel方程	R ²	P _y
微晶纤维素	ln[1/(1-h ₀ /h)]=0.432 7P-3.108 6	0.913 5	1.679 8
淀粉	ln[1/(1-h ₀ /h)]=0.559 2P-4.324 6	0.974 1	1.788 2
混合物	ln[1/(1-h ₀ /h)]=0.595 3P-4.455 6	0.942 8	2.311 0

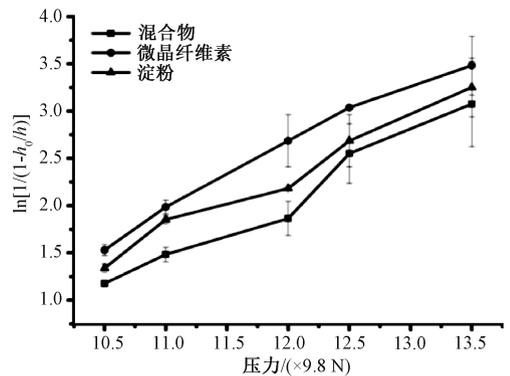


图4 各辅料Heckel曲线

Fig.4 Heckel curves for various excipients

为进一步验证其可压性,本实验考察了粉末直压过程中压力与片剂硬度的相关性,结果见图5。由此可知,混合物变化趋势介于淀粉与微晶纤维素之间,所得片剂的硬度随着压片压力增大而升高,表明物料可压性良好。

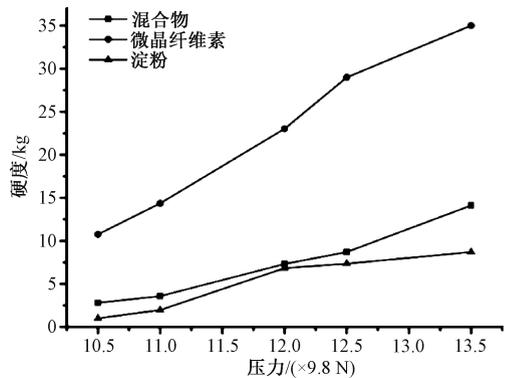


图5 各辅料压力与片剂硬度相关性曲线

Fig.5 Correlation curves of pressure and tablet hardness for various excipients

2.4.4 颗粒含水量 颗粒含水量取决于干燥时间，故本实验通过考察颗粒干燥时间来确定含水量，按照2015年版《中国药典》0832水分测定法中的烘干法，测得未干燥颗粒含水量为9.92%。在60℃下干燥不同时间后计算含水量，公式为含水量 = 9.92% - [(减失质量/颗粒总质量) × 100%]，结果见表4。由此可知，干燥30~50 min时颗粒含水量为3%~5%，为了保证片剂质量，减少资源浪费，最终确定干燥时间为30~40 min。

表4 颗粒含水量测定结果

Tab. 4 Results of water content determination of particles

干燥时间/min	减失质量/g	减失率/%	含水量/%	平均含水量/%
20	0.084	4.08	5.84	5.68
	0.073	3.88	6.04	
	0.019	4.76	5.16	
30	0.100	4.86	5.06	4.94
	0.086	4.57	5.35	
	0.138	5.52	4.40	
40	0.106	5.15	4.77	4.70
	0.090	4.78	5.14	
	0.143	5.72	4.20	
50	0.112	5.44	4.48	4.34
	0.097	5.15	4.77	
	0.154	6.16	3.76	

2.5 处方设计

2.5.1 湿法制粒 将片剂中原料含有量提高至90%，辅料为滑石粉、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、硬脂酸镁（比例0.26 : 0.36 : 0.36 : 0.10），原料与辅料比例为0.892 : 0.108。按处方量将原料、辅料各过80目筛混匀，加入适量75%乙醇作为润湿剂来制软材，挤压过18目筛制粒，60℃下干燥40 min，整粒，即得。

2.5.2 粒度分布测定 按2015年版《中国药典》粒度和粒度分布测定法中的手动筛分法测定颗粒粒度，计算分布比，公式为分布比 = (筛上质量/试样质量) × 100%，并绘制分布图，结果见图6。由此可知，100目以上颗粒质量约占20~40目颗粒的一半，大颗粒之间的粘附力较低，流动性良好，并且小颗粒能填充大颗粒的粗糙表面，增加粒子间的凝聚力，使所得片剂的片面光滑，片重差异小。

2.5.3 流动性测定 采用固定漏斗法，测得平均休止角为(32.69 ± 1.23)°，表明颗粒流动性良好。

2.5.4 压缩成型性测定 以三维图表征颗粒的抗张强度、孔隙率、压力，结果见图7。考虑到片剂崩解和仪器稳定运行，调节压力范围为11~13 kg，增大压力时孔隙率下降，表明压力对孔隙率影响大，颗粒可压缩性较好；抗张强度升高，表明压力

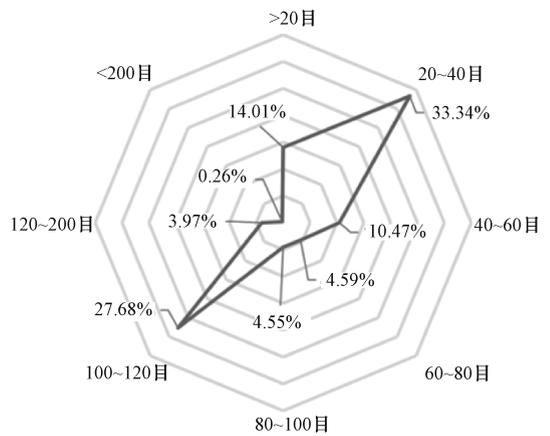


图6 颗粒粒度分布

Fig. 6 Particle size distribution of particles

对抗张强度的影响较大，颗粒可成形性较好；孔隙率减小时抗张强度明显升高，表明孔隙率对抗张强度影响越大，颗粒可压片性越好。

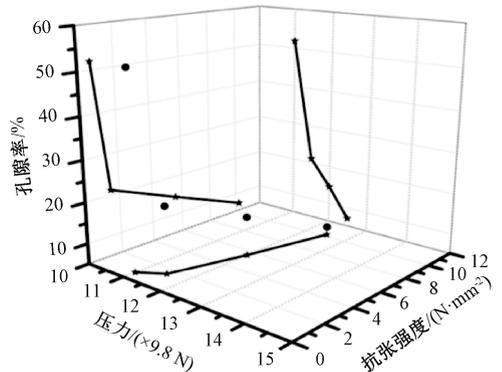


图7 颗粒抗张强度-孔隙率-压力三维立体图

Fig. 7 Three-dimensional stereogram for tensile strength-porosity-pressure of granules

2.5.5 吸湿性 图8显示，同一时间点各样品吸湿度依次为混合物>颗粒>素片，表明加入辅料后可分散吸湿性较强的仙人掌粉，而且湿法制粒能阻断其粒子中毛细管对水分的吸收，导致液体桥作用减弱。

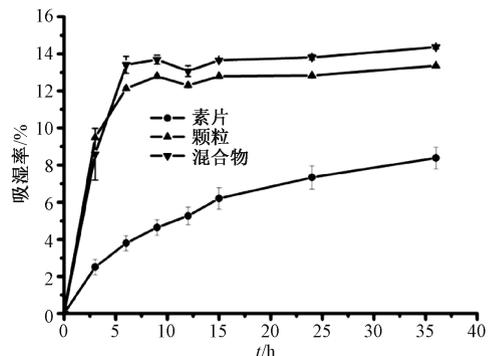


图8 各样品吸湿平衡曲线

Fig. 8 Moisture adsorption equilibrium curves for various samples

2.6 验证试验 按上述处方制得3批片剂,测得休止角分别为27.10°、25.40°、32.13°,平均28.21°。压片后,每批随机取6片测定硬度,发现均大于6 kg;另取10片测定脆碎度,发现均小于0.5%,表明湿法制粒后颗粒流动性、成型性良好,片剂机械性质稳定,处方重复性理想。

3 讨论

本实验确定了仙曲片原料的物理特性,即易吸湿、流动性差、可压性良好,并在此基础上进行处方设计,将原料含有量提高至90%。湿法制粒后,阻断了粉体粒子的毛细管吸水作用,使液体桥作用减弱,颗粒吸湿性降低;改善了颗粒表面的粗糙性,使颗粒间摩擦力减小,流动性提高;减小了辅料用量,使口服剂量降低。

将QbD理念^[13]与粉体表征技术结合来考察仙曲片原料的粉体学性质时,可确定颗粒关键质量属性、原料关键物料属性,从而为该制剂的处方设计提供参考。减少辅料用量后湿法制粒时,颗粒流动性、压缩成型性良好,压片后仙曲片机械性质稳定,处方具有可重复性。

参考文献:

[1] Pallagi E, Karimi K, Ambrus R, *et al.* New aspects of developing a dry powder inhalation formulation applying the quality-by-design approach[J]. *Int J Pharm*, 2016, 511(1): 151-160.
[2] 崇小萌,李进,王琰,等.阿莫西林克拉维酸钾片剂的关键质量属性与控制[J].*药学学报*, 2016, 51(7): 1121-1124.

[3] 陈叶明.以质量源于设计为基础的盐酸二甲双胍缓释片的研究[D].苏州:苏州大学,2014.
[4] Parichat C, Jurairat N. Physicochemical and powder characteristics of various citrus pectins and their application for oral pharmaceutical tablets[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 174: 25-31.
[5] Umang V S, Vikram K, Chinmay G, *et al.* Influence of particle properties on powder bulk behaviour and processability[J]. *Int J Pharm*, 2017, 518(1-2): 138-154.
[6] 杜焰,易奇志,熊耀坤,等.流化工艺对益母草提取物粉体学性质的影响[J].*中国中药杂志*, 2017, 42(15): 2977-2983.
[7] Politis S N, Colombo P, Colombo G, *et al.* Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43(6): 889-901.
[8] 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.
[9] 王星星,张艳军,朱秀辉,等.基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺[J].*中草药*, 2019, 50(6): 1334-1340.
[10] 都胜男,刘辉,卢立,等.口腔崩解片直压预混辅料Starlac的粉体学性能评价[J].*中国医院药学杂志*, 2014, 34(6): 459-464.
[11] 刘辉,都胜男,邹萍,等.口腔崩解片直压预混辅料Parateck® ODT的粉体学性能评价[J].*中国药学杂志*, 2014, 49(18): 1625-1630.
[12] 王晨光,邓丽,施春阳,等.药物粉体可压性影响因素及改善策略[J].*中国药学杂志*, 2013, 48(11): 845-849.
[13] 韩天燕,付亭亭,费文玲,等.基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究[J].*中草药*, 2018, 49(11): 2564-2570.