

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

于佳琦¹, 徐冰^{1,2*}, 黄雨妍¹, 张志强^{2,3,4}, 戴胜云⁵, 付静^{2,3,4}, 乔延江^{1,2,4*}

(1. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400; 2. 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 102400; 3. 北京康仁堂药业有限公司, 北京 101301; 4. 中药配方颗粒关键技术国家地方联合工程研究中心, 天津 301700; 5. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

[摘要] 该文采用在线浊度传感器技术, 对中药颗粒剂溶化过程中溶液的浊度程度进行量化表征。对探头测量位置和磁力搅拌的转速进行优化, 结果搅拌转速选取 $400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 探头位置在烧杯直径的 $1/4$ 处时, 测量结果准确可靠。收集 105 批市售中成药颗粒剂, 按照《中国药典》要求进行溶化性检查, 结果在 5 min 时间点, 有 57 批颗粒剂完全溶化, 对应浊度值在 $0 \sim 70 \text{ FTU}$; 32 批颗粒剂表现为轻微浑浊, 对应浊度值在 $70 \sim 350 \text{ FTU}$; 14 批颗粒剂溶液浑浊, 对应浊度值在 $350 \sim 2\,000 \text{ FTU}$; 2 批颗粒剂溶液重度浑浊, 对应浊度值 $> 2\,000 \text{ FTU}$ 。上述颗粒剂测试结果中, 符合药典溶化性要求的批次占比为 84.76%, 部分品种的溶化性仍有待改进。通过浊度传感器记录浊度值随时间变化的曲线(溶化行为曲线), 按照溶化过程中崩解和溶解的重要程度, 即崩解 $>$ 溶解、崩解 \approx 溶解、崩解 $<$ 溶解, 可将颗粒剂的溶化行为分为 3 类, 通过颗粒剂溶化过程中机制的解析, 为产品质量和工艺改进提供依据。

[关键词] 颗粒剂; 浊度传感器; 溶化性; 溶化机制; 过程分析技术

Evaluation and classification of dissolution behavior and capability of Chinese medicine granules based on an inline turbidity sensor

YU Jia-qi¹, XU Bing^{1,2*}, HUANG Yu-yan¹, ZHANG Zhi-qiang^{2,3,4}, DAI Sheng-yun⁵, FU Jing^{2,3,4}, QIAO Yan-jiang^{1,2,4*}

(1. Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2. Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 102400, China; 3. Beijing Tcmages Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 101301, China; 4. National and Regional Joint Engineering Research Center for Key Technologies of Chinese Medicine Formula Granules, Tianjin 301700, China; 5. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

[Abstract] In this paper, the inline turbidity sensor technology was used to quantify the turbidity of the solution during the dissolution of Chinese medicine granules. The probe measurement position and the magnetic stirring speed were optimized. As a result, the stirring speed was $400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, and the probe position was at $1/4$ of the diameter of the beaker. The measurement results were accurate and reliable. Totally 105 batches of commercially available Chinese medicine granules were collected and dissolved according to the requirements of the *Chinese Pharmacopoeia*. At the time point of 5 min, 57 batches of granules were completely dissolved, and the corresponding turbidity values ranged between $0 \sim 70 \text{ FTU}$; 32 batches of granules showed a slight turbidity, and the corresponding turbidity values ranged between $70 \sim 350 \text{ FTU}$; 14 batches of granule solution were turbid, and the corresponding turbidity values ranged between $350 \sim 2\,000 \text{ FTU}$; two batches of granule solution were heavily turbid, and the corresponding turbidity values were $> 2\,000 \text{ FTU}$.

[收稿日期] 2019-07-19

[基金项目] 北京中医药大学科研项目(2019-JYB-JS-015); 国家自然科学基金项目(81403112)

[通信作者] * 徐冰, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药质量和先进工艺控制研究, E-mail: xubing@bucm.edu.cn; * 乔延江, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药信息学研究, E-mail: yjqiao@263.net

[作者简介] 于佳琦, 博士研究生, E-mail: jiaqiyu0126@163.com

Among the above results, the number of batches in line with the pharmacopoeia dissolution requirement was 84.76%, and the dissolution of some granules still needed to be improved. The turbidity sensor recorded the change curve of turbidity value over time (solubility behavior curve). The degree of important of disintegration and dissolution during the dissolution process showed disintegration > dissolution, disintegration \approx dissolution, disintegration < dissolution. The dissolution behavior of the granules can be classified into three categories. The analysis of the mechanism in the process of granule solubility provides a basis for product process improvement.

[Key words] granules; turbidity sensor; solubility; solubility mechanism; process analysis technique

doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20191219.304

中药颗粒剂是中成药常用剂型,溶化性是颗粒剂关键质量属性。颗粒溶化性的优劣,不仅影响颗粒产品有效成分的溶出和临床有效性,也反应了生产企业的制药工艺和技术水平。《中国药典》2015年版四部检查颗粒剂溶化性的方法为:取供试品10g(中药单剂量包装取1袋),加热水200mL,搅拌5min,立即观察,中药可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊。颗粒剂按上述方法检查,均不得有异物,中药颗粒还不得有焦屑。在实际检验工作中,颗粒溶化或浑浊程度主要凭检验者的视觉来判断,存在一定主观性。尤其对轻微浑浊的判断,检验者间存在较大差异。如溶液存在深色背景,目视法亦不易判断。

为建立更加客观、简便的颗粒剂溶化性评价方法,袁哲等^[1]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。但所使用的浊度仪量程为0~200NTU,超出量程的样品需定量稀释之后再行浊度测量,操作较为繁琐;测定点选取5min溶化过程的终点,无法观察到颗粒溶化过程浊度值的变化。因此该方法在实际应用中存在一定局限。此外,李真等^[2]运用浊度测量技术测量红参提取液的相应浊度值,探究油脂含量与浊度的相关性。王彤等^[3]通过浊度测量技术测量丹参提取液的相应浊度值,探讨了丹酚酸B含量与浊度值的相关性。浊度的表示方法最常应用的领域是水

质^[4]、药物^[5-7]、大气^[8]和农业领域^[9]的检测。上述浊度测量研究为中药颗粒剂溶化性客观评价提供了新的思路。

本文借鉴过程分析技术(process analytical technique, PAT)理念和方法,采用新型在线浊度传感器,在常规颗粒剂溶化性测定过程中,将浸入式探头插入样品溶液,原位同步采集光散射信息,遵循朗伯比尔定律及散射定律获取测量值,信号通过光纤实时传入工业变送器,经电路处理将数值转换为FTU,即获取溶液浊度值。该方法无需样品稀释,可在颗粒溶化过程中实时观察浊度变化。通过对收集105批市售中成药颗粒剂的溶化性进行测试,对颗粒剂溶化行为进行分类,并建立中药颗粒剂溶化性客观化分级评价标准。

1 材料

M800 Process 在线浊度传感器(梅特勒-托利多仪器有限公司); nPro8200/S/Epoxy/120 光缆(梅特勒-托利多仪器有限公司); RCT B S025 控温磁力搅拌器(德国 IKA 公司); 高型 250 mL 烧杯(泰兴市思美实验器材)。

市售中药颗粒剂 105 批,厂家和批号信息见表 1,同名的颗粒剂为不同厂家生产或同一厂家不同批次或规格产品;中药配方颗粒 2 种,由北京康仁堂药业有限公司提供;4 000 FTU 浊度标准溶液(上海越磁电子科技有限公司)。

表 1 中药颗粒剂厂家和批号信息

Table 1 The supplier and batch number information for Chinese medicine granules

No. ¹⁾	名称	厂家	批号
1	感冒咳嗽颗粒	太极集团四川南充制药有限公司	2017015
2	胃苏颗粒	扬子江药业集团尖酸制药股份有限公司	18050491
3	醒脾开胃颗粒	北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂	16112679
4	大山楂颗粒	北京同仁堂天然药物(唐山)有限公司	18110138
5	大山楂颗粒	四川依科制药有限公司	180812
6	解郁安神颗粒	吉林省康福药业有限公司	20180203
7	解郁安神颗粒	吉林省松辽制药有限公司	20180203

续表1

No. 1)	名称	厂家	批号
8	颈复康颗粒	颈复康药业集团有限公司	910216
9	三九胃泰颗粒	华润三九医药股份有限公司	1810014F
10	小儿感冒颗粒	江西新远健药业有限公司	119180508
11	小儿感冒颗粒	云南白药集团股份有限公司	ZBB1802
12	小儿感冒颗粒	葵花药业集团有限公司	18050102
13	小儿感冒颗粒	北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂	17113033
14	气滞胃痛颗粒	辽宁华润本溪三药有限公司	20180630
15	气滞胃痛颗粒	辽宁华润本溪三药有限公司	20180630
16	妇科调经颗粒	福建省泉州罗裳山制药厂	180805
17	妇科调经颗粒	李时珍医药集团有限公司	201804003
18	红花逍遥颗粒	江西桔王药业有限公司	181205
19	逍遥颗粒	江西药都樟树制药有限公司	180701
20	小柴胡颗粒	九寨沟天然药业集团有限责任公司	1808001
21	小柴胡颗粒	江西南昌桑海制药厂	180475
22	八珍颗粒	四川和邦阳光制药股份有限公司	1711107
23	蒲公英颗粒	江西心诚药业有限公司	18055003
24	齿痛消炎灵颗粒	河南中杰药业有限公司	1804031
25	齿痛消炎灵颗粒	河南中杰药业有限公司	1804031
26	西青果颗粒	广西天乐药业股份有限公司	180809
27	清开灵颗粒	广州白云山明兴制药有限公司	581239
28	益母颗粒	株洲千金药业股份有限公司	20180521
29	午时茶颗粒	湖北午时药业股份有限公司	181250
30	板蓝根颗粒	北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂	17112673
31	板蓝根颗粒	太极集团四川绵阳制药有限公司	1804011
32	板蓝根颗粒	广州白云山和记黄埔中药有限公司	J18A027
33	夏桑菊颗粒	健民集团叶开泰国药(随州)有限公司	180507
34	复方金银花颗粒	哈尔滨仁皇药业有限公司	18062801
35	清喉咽颗粒	广西万寿堂药业有限公司	180303
36	二丁颗粒	吉林紫鑫禹拙药业有限公司	1803023
37	川穹茶调颗粒	贵州威门药业股份有限公司	180701
38	玄麦甘桔颗粒	九寨沟天然药业集团有限责任公司	180505
39	玄麦甘桔颗粒	云南白药集团股份有限公司	ZLA1710
40	肺宁颗粒	修正药业集团股份有限公司	1803111
41	金莲花颗粒	承德天原药业股份有限公司	1807224
42	金莲花颗粒	承德天原药业股份有限公司	1804101
43	感冒清热颗粒	北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂	18113155
44	连花清瘟颗粒	北京以岭药业有限公司	1808009
45	银黄颗粒	江西济民可信药业有限公司	180703
46	广东凉茶颗粒	广州王老吉药业股份有限公司	1803305
47	小儿清热止咳颗粒	黑龙江省济仁药业有限公司	181109
48	痔炎消颗粒	广州白云山星群(药业)股份有限公司	PA60005A2
49	清热祛湿颗粒	广州众生药业股份有限公司	180607
50	益母草颗粒	广西维威制药有限公司	180704
51	小儿咳嗽灵颗粒	广东一片天医药集团有限公司	181102
52	抗病毒颗粒	四川光大制药有限公司	1801066
53	补中益气颗粒	北京汉典制药有限公司	180148
54	橘红颗粒	山东孔府制药有限公司	20180701
55	小儿七星茶颗粒	广州王老吉药业股份有限公司	1805009
56	玉屏风颗粒	国药集团广东环球制药有限公司	180819
57	丹溪玉屏风颗粒	云南白药集团股份有限公司	ZLB1803
58	养血清脑颗粒	天士力医药集团有限公司	171149
59	胃炎宁颗粒	哈尔滨中药六厂有限公司	170903

续表1

No. ¹⁾	名称	厂家	批号
60	正柴胡饮颗粒	精华制药集团股份有限公司	41180802
61	止咳枇杷颗粒	河北万岁药业有限公司	170606
62	肝肾安颗粒	江西汇仁药业股份有限公司	1803006
63	温胃降逆颗粒	新疆天山制药工业有限公司	46180509
64	颈痛颗粒	山西明仁福瑞达制药股份有限公司	18101080
65	保和颗粒	安徽九方制药有限公司	181114
66	风寒感冒颗粒	云南白药集团股份有限公司	ZDA1803
67	风热感冒颗粒	云南白药集团股份有限公司	ZDA1811
68	番泻叶颗粒	江苏艾迪药业制药有限公司	18121501
69	人参五味子颗粒	莎普爱思强身药业有限公司	20180301
70	健脾生血颗粒	健民药业集团股份有限公司	180938
71	铁皮枫斗颗粒	浙江天皇药业有限公司	180505
72	精乌颗粒	神威药业集团有限公司	17100621
73	维C银翘颗粒	广西维威制药有限公司	190107
74	清喉利咽颗粒	天津中新药业集团股份有限公司	780876
75	清喉利咽颗粒	桂龙药业(安徽)有限公司	180551
76	小儿咽扁颗粒	兰州和盛堂制药有限公司	20180506113
77	胃灵颗粒	江西药都樟树制药有限公司	180801
78	痛经宝颗粒	仲景皖西制药股份有限公司	180609
79	通窍鼻炎颗粒	成都迪康药业有限公司	180206
80	龙牡壮骨颗粒	建民药业集团股份有限公司	1804212
81	宁神灵颗粒	黑龙江省中医研究院制药厂	1180707
82	山楂麦曲颗粒	广州诺金制药有限公司	8351506
83	消炎退热颗粒	湖北诺得胜制药有限公司	180506
84	小儿增食颗粒	广东众生药业股份有限公司	180102
85	颈舒颗粒	国药集团精方(安徽)药业股份有限公司	180326
86	利咽解毒颗粒	神威药业集团有限公司	18072121
87	灵丹草颗粒	云南盘龙云海药业有限公司	180509
88	肤痒颗粒	四川升和药业股份有限公司	1812110
89	肤痒颗粒	成都迪康药业股份有限公司	181005
90	参苓白术颗粒	山西华康药业股份集团有限公司	20181004
91	口炎清颗粒	广州白云山和记黄埔中药有限公司	L18A002
92	感冒止咳颗粒	湖北香连药业有限责任公司	20171209
93	复方鱼腥草颗粒	广西邦琪药业集团有限公司	18062902
94	颅痛宁颗粒	黑龙江省济仁药业有限公司	180502
95	田七花叶颗粒	云南维和药业股份有限公司	1608070
96	复方瓜子金颗粒	江西汪氏药业有限公司	20180146
97	大黄通便颗粒	江苏晨牌药业集团股份有限公司	1802051
98	养胃舒颗粒	合肥华润神鹿药业有限公司	1805223
99	柴黄颗粒	四川百利药业有限责任公司	180404
100	温胃舒颗粒	合肥华润神鹿药业有限公司	1812002
101	参芪健胃颗粒	河南辅仁堂制药有限公司	20180901
102	参苓健脾胃颗粒	云南白药集团股份有限公司	ZGB1803
103	健胃消炎颗粒	江苏苏中药业集团股份有限公司	18122519
104	参苓白术颗粒	北京同仁堂制药有限公司	18111021
105	参麦颗粒	湖北午时药业股份有限公司	180904

注: ¹⁾ 顺序表4、5同。

2 方法

2.1 在线浊度传感器的校准

精密吸取浊度标准溶液适量,分别配制浊度值为2 000,1 000,500 FTU

的校准液,置棕色量瓶中,备用。取20 mL去离子水置于锡纸包裹的量筒中,将在线浊度传感器垂直置于液面以下1 cm处,在工业参数变送器的控制界面

设定浊度值为 0 FTU; 同时配置 500, 1 000, 2 000 FTU 的校准液, 以及 4 000 FTU 的浊度标准溶液分别置于锡纸包裹的量筒中, 同法操作并分别设定相应浊度值, 完成在线浊度仪的校准。

2.2 在线浊度测量方法的建立 预实验中发现光照对在线浊度测量有影响, 因此整个测量过程在避光条件下进行。将 250 mL 的高型烧杯用锡纸严密包裹后, 置于控温磁力搅拌器上, 加入 200 mL 的热水, 设置转速并开启转子搅拌, 使其温度恒定在 $(74.0 \pm 2.0) ^\circ\text{C}$, 垂直插入浊度传感器探头至液面以下约 0.5 cm, 确保探头至烧杯底部有足够距离, 将烧杯口用锡纸遮挡避光。打开在线浊度传感器的测量软件 M800 TCT, 监控界面显示 0 FTU 时, 立即加入 10 g 颗粒, 记录溶化开始至 300 s 时的浊度值。

2.3 在线浊度测量方法参数优化 由于磁力搅拌的转速以及探头位置会对颗粒溶化的测量过程产生影响, 因此选取搅拌器转速以及探头在烧杯中的测量位置进行优化。采用单因素轮换法, 分别考察控温磁力搅拌器转速和探头在烧杯中的测量位置对测量方法的影响。考察探头测量位置时, 分别选取烧杯中心, 距边缘 1/4 直径处以及烧杯器壁边缘。考察搅拌器转速时, 探头位置选取距边缘 1/4 直径处。

3 结果与讨论

3.1 搅拌器转速的优化 代表性样品: 湿法制粒颗粒 1 种、干法制粒颗粒 1 种。考察 200, 300, 400, 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速, 其他测量参数保持不变, 按 2.2 项下方法进行测量, 记录 5 min 时间点的浊度值, 结果见表 2。当转速选取 200 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 与 300 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 由于转速太低, 颗粒剂没有完全溶化, 部分沉底, 颗粒在水中呈不均匀现象。广藿香配方颗粒的 RSD 分别为 4.3% 与 6.2%, 莲花清瘟颗粒的 RSD 分别为 11% 与 5.9%。当转速选取 500 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 由于转速过快, 液体带动颗粒剧烈运动, 漩涡深度可轻微见底, 广藿香配方颗粒的 RSD 为 4.2%, 莲花清瘟颗粒的 RSD 达到 $1.3 \times 10^3\%$ 。在 400 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 时, 出现深度漩涡, 颗粒在水中呈均匀现象, 广藿香配方颗粒的 RSD 为 0.8%, 莲花清瘟颗粒的 RSD 为 4.9%, 测量过程稳定, RSD 均为最小。陈璇等^[10]在对 30 批中药颗粒剂检查时, 用不锈钢钥匙搅拌时, 搅拌的力度也是以液面出现深度漩涡为宜。因此通过控温磁力搅拌器对转速的优化选择 400 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

表 2 不同转速下颗粒浊度的测量结果 ($n=3$)

Table 2 The turbidity measurement results for different rotational speeds ($n=3$)

名称	转速/ $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$	浊度/FTU	相对标准偏差/%
广藿香配方颗粒	200	911.2	4.3
	300	968.5	6.2
	400	932.5	0.8
	500	962.5	4.2
莲花清瘟颗粒	200	185.9	11
	300	177.9	5.9
	400	185.0	4.9
	500	1 369	1.3×10^3

3.2 在线浊度传感器探头位置的优化 代表性样品: 湿法制粒颗粒 1 种、干法制粒颗粒 1 种。搅拌器的转速选取 400 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 探头位置分别选取烧杯中心, 距边缘 1/4 处以及烧杯器壁边缘分别进行测量。测量结果见表 3。当探头在烧杯中心时, 由于中部漩涡的影响, 无法保证探头完全浸入溶液中, 莲花清瘟颗粒的 RSD 达到 $4.1 \times 10^3\%$, 薄荷配方颗粒的 RSD 为 15%。当探头在烧杯器壁边缘时, 受器壁边缘底部弯曲度的影响, 以水平面为标准界面, 导致入射光角度发生改变, 测量值不够准确且不稳定。因此选择在线浊度传感器的探头位置位于烧杯直径大约 1/4 处最为合适, 薄荷配方颗粒的 RSD 为 0.6%, 莲花清瘟颗粒的 RSD 为 6.1% 均为最小值, 测量过程稳定可靠。

表 3 不同探头位置的测量结果 ($n=3$)

Table 3 The turbidity measurement results at different probe positions ($n=3$)

名称	探头位置	浊度/FTU	相对标准偏差/%
薄荷配方颗粒	烧杯中心	4 834	15
	距边缘 1/4 处	571.5	0.6
	器壁边缘	562.2	1.6
莲花清瘟颗粒	烧杯中心	2 593	4.1×10^3
	距边缘 1/4 处	185.0	4.9
	器壁边缘	194.8	6.1

3.3 中成药颗粒剂测量 按 2.2 项下方法和上述优化后的参数设置, 对 105 批市售中成药颗粒剂的溶化过程进行在线浊度测量, 记录 5 min 测试结果, 见表 4。结果可知, 感冒咳嗽颗粒、大山楂颗粒、三九胃泰颗粒等 34 种颗粒样品的浊度值为 0, 肉眼观察药液无焦屑或沉淀固形物, 表明颗粒全部溶化。

止咳枇杷颗粒、小柴胡颗粒、玉屏风颗粒等 23 种颗粒样品的浊度值低于 70 FTU 时,无肉眼可见漂移固形物,且药液底部基本无焦屑或沉淀的固体物,表明颗粒全部溶化。胃苏颗粒、正柴胡饮颗粒、参苓白术颗粒等 32 种样品的浊度值在 70~350 FTU,该类样品溶液朝向亮处于自然光下由液面上部向下部观察,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。八珍颗粒、清喉利咽颗粒等 16 种

样品的浊度值在 350~2 000 FTU,溶液浑浊,溶液里有肉眼可见的固形物,且药液底部有焦屑或较多的沉淀固形物。其中银黄颗粒和温胃降逆颗粒属于严重浑浊,浊度值大于 2 000 FTU。药液底部的焦屑与沉淀固形物多数来源于前处理过程与生产工艺操作的准确性。例如中药材在水煎煮过程中,提取液中存在不溶性的大分子杂质,如树脂、胶质以及植物蛋白等^[10]。

表 4 105 批颗粒剂测定结果($\bar{x}\pm s$ $n=3$)Table 4 Determination results of 105 batches of granules ($\bar{x}\pm s$ $n=3$)

No.	浊度	No.	浊度	No.	浊度	No.	浊度
1	0	28	68.4±2.6	55	0	82	46.13±2.3
2	300.7±7.1	29	0	56	20.56±0.8	83	0
3	109.4±1.0	30	14.19±0.5	57	14.39±1.8	84	0
4	0	31	0	58	439.5±10.4	85	485.3±6.8
5	22.18±3.3	32	0	59	603.8±9.8	86	382.8±14.0
6	122.0±46.6	33	0	60	94.59±2.4	87	164.4±9.6
7	143.3±3.4	34	0	61	27.01±9.9	88	43.88±6.9
8	617.8±3.2	35	0	62	466.1±4.4	89	354.3±7.5
9	0	36	24.74±3.0	63	6 910±20.6	90	93.64±9.1
10	293.8±9.6	37	224.0±10.2	64	1 131±37.0	91	43.84±2.8
11	297.4±7.4	38	0	65	67.48±2.0	92	0
12	387.5±9.3	39	0	66	294.0±4.1	93	0
13	269.2±3.1	40	0	67	250.0±4.3	94	52.88±5.1
14	101.3±4.9	41	82.12±4.7	68	0	95	0
15	313.5±7.7	42	32.38±1.4	69	0	96	42.88±6.9
16	322.9±4.0	43	45.11±2.7	70	0	97	0
17	103.1±10.0	44	185.0±4.9	71	68.49±7.4	98	0
18	234.8±2.0	45	5 194±931.4	72	17.05±3.5	99	0
19	4.114±1.4	46	0	73	0	100	111.5±2.8
20	0	47	139.1±7.0	74	166.2±2.3	101	57.71±3.7
21	22.40±4.4	48	0	75	492.9±10.7	102	649.4±12.2
22	579.3±3.1	49	0	76	0.328 0±0.6	103	273.3±9.1
23	0	50	0	77	267.3±8.9	104	215.9±0.8
24	316.5±14.2	51	0	78	289.5±10.1	105	0
25	29.86±0.7	52	211.5±3.9	79	1 763±58.1		
26	168.9±0.7	53	318.0±4.0	80	10.20±1.7		
27	0	54	180.4±4.9	81	470.0±20.7		

根据 105 批颗粒剂测量结果,将颗粒剂的溶化性分为以下 4 类,见表 5。浊度值在 0~70 FTU 对应完全溶化;浊度值在 70~350 FTU 对应轻微浑浊;在 350~2 000 FTU 对应浑浊;>2 000 FTU 属于重度浑浊。按照《中国药典》2015 年版标准,允许轻微浑浊。因此,105 批颗粒剂测试结果中,符合药典溶化性要求的批次占比为 84.76%,部分品种的溶化性仍有待改进。

表 5 颗粒剂的溶化性浊度分类标准

Table 5 Classification criteria for dissolving and turbidity of granules

No.	浊度区间/FTU	分类
57	0~70	完全溶化
32	70~350	轻微浑浊
14	350~2 000	浑浊
2	>2 000	重度浑浊

在 105 种中药颗粒剂中,处方组成最少的有 1

味中药,最多的有21味中药,一般为8~16种中药。来源于不同厂家的同一中药颗粒剂产品的浊度值差异不等,例如收集的3批板蓝根颗粒(31号、32号和30号)浊度值分别为0.0,14.19 FTU,其差异较小;2批清喉利咽颗粒(74号和75号)的浊度值分别为166.2,492.9 FTU,差值为326.7 FTU,提示不同厂家该产品溶化性差异较大。来源于同一厂家的不同批次颗粒剂产品的浊度值亦存在差异,如收集到的2批风寒感冒颗粒(66号和67号)的浊度值分别为294,250 FTU;同批号不同包装的气滞胃痛颗粒(14号和15号)的浊度值分别为101.3,313.5 FTU。颗粒溶化性受药品生产过程中人、机、料、法、环等多因素的影响,对于溶化后浊度值较大颗粒可考虑工艺改进。

浊度是光线与液体中的悬浮颗粒相互作用的结果。液体中的悬浮颗粒对光线产生散射现象,导致液体浑浊,即浊度表征的是光线透过液体时受到的阻碍程度,是一个物理参数^[11]。浊度测量常应用于液体测量,如水质检测。水体混浊现象是由水中存在的悬浮物质如泥砂、胶体物、有机物、微生物等所造成。国际标准化组织在ISO 7027标准中对浊度单位给出了明确的定义,以福尔马胂(formazine)为标准浊度液,规定 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 硫酸胂和 $1.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 六次甲基四胺在水溶液中形成的甲胂聚合物为1 FNU(formazin nephelometry units)/NTU(nephelometric turbidity units)。除FNU和NTU外,常用的浊度单位还有FTU(formazin turbidity units),以上单位均为福尔马胂的浊度单位,但由于最初源于不同的专用仪器,因此延续至今^[11]。但无论何种浊度单位,其均由上述福尔马胂标准浊度液定义,故测定福尔马胂标准浊度液时得到的示值均一致^[11]。

3.4 中药颗粒溶化过程机制解析 采用在线浊度传感器测量颗粒溶化过程,每秒记录1个浊度数值。在300 s的溶化过程中,可获取300个浊度数据点。对于表3中105批颗粒产品,总计可获得31 500个数据点。采用主成分分析(PCA)法,对105批颗粒产品的溶化过程数据集 $X(105 \times 300)$ 进行降维分析,前2个主成分可解释自变量99.3%的变异信息,由第一主成分和第二主成分绘制得分图,见图1。溶化性合格(全部溶化或轻微浑浊)的颗粒剂大部分处于坐标轴的左侧,溶化性不合格的颗粒剂处于坐标轴的右侧,2批重度浑浊的颗粒剂离其他颗粒

剂较远,从图中明显看到聚类的趋势。

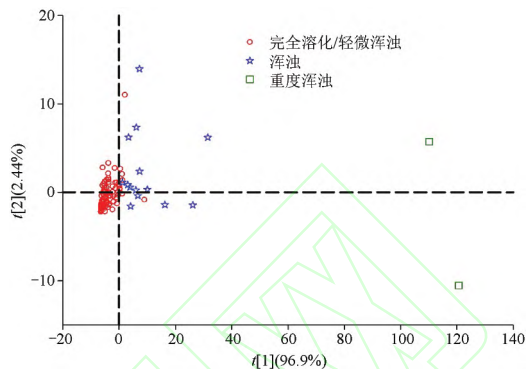


图1 PCA得分图

Fig. 1 Score plot of PCA

颗粒的溶化伴随颗粒的崩解和溶解2个过程,见图2^[12]。首先,大颗粒被润湿之后,水分渗透到颗粒的孔隙中,破坏颗粒内部的固体桥,将颗粒分离成小的团聚体或者粒子,表现为大颗粒发生崩解,成为小颗粒。其次,小的团聚体与小粒子继续被水润湿,继而溶解。

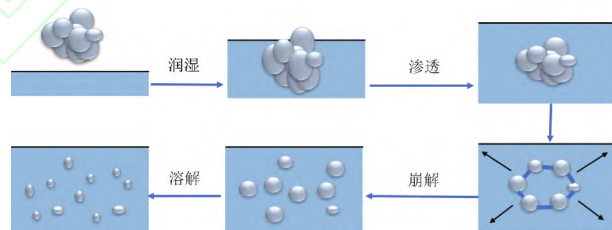


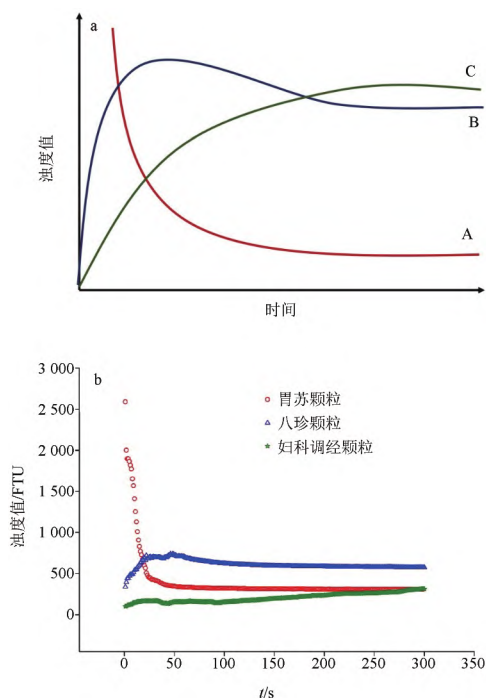
图2 颗粒的溶化过程

Fig. 2 The dissolving process of granules

在总结上述105种颗粒剂溶化过程中浊度值随时间变化的曲线(溶化行为曲线)后,发现根据颗粒溶化过程中崩解和溶解的重要程度,可将溶化行为分为3类,即A、B和C类,见图3a。

A类颗粒的溶化过程属于“溶解>崩解”,即主要以溶解为主,粒子的溶解速度大于大颗粒崩解成团聚体的速度,或是大颗粒边崩解边溶解,直到最后达到平衡,如胃苏颗粒、感冒咳嗽颗粒、醒脾开胃颗粒等共计60种颗粒剂属于此类。

B类颗粒的溶化过程前期崩解的速度大于溶解的速度,大颗粒逐渐崩解成小颗粒;之后崩解的速度略小于粒子溶解的速度,最后趋向于平衡,如八珍颗



A. 颗粒的溶化过程属于“溶解>崩解”; B. 颗粒的溶化过程属于“崩解≈溶解”; C. 颗粒的溶化过程属于“崩解>溶解”; a. 3类总趋势图;
b. 代表性样品趋势。

图3 颗粒剂的溶化行为

Fig. 3 The dissolving behaviors of granules

粒、颈复康颗粒以及参苓白术颗粒等40种颗粒剂属于此类。

C类颗粒的溶化过程属于“崩解>溶解”,在整个颗粒溶化过程中,大颗粒逐渐崩解,团聚体或粒子溶解较慢或者一部分不能溶解,溶解速度小于大颗粒的崩解速度,最后趋向于平衡,如妇科调经颗粒、银黄颗粒以及温胃降逆颗粒等5种颗粒剂属于此类。

需要指出的是,浊度的大小不仅与溶液中的颗粒物有关,而且与其颗粒大小、数量、形状、和表面积都有关。在颗粒剂溶化过程中,这些影响因素不是互异的测量方向,它们同时影响浊度的表征。溶化行为分类旨在通过浊度变化曲线推测不同颗粒剂溶化过程中的机制,为相关产品工艺改进提供依据。

4 总结与展望

本研究通过在线浊度传感器对颗粒剂的溶化性进行客观评价,将浊度值与目视法结合,建立分级评价标准,70 FTU可作为全部溶化和轻微浑浊的区分

阈值,350 FTU可作为轻微浑浊和浑浊的区分阈值,为颗粒剂的溶化程度判断提供量化数据。采用新型的传感器对中药制剂的关键质量属性进行客观化表征,可为中药制药过程智能控制明确目标^[13-44]。通过对大规模样品颗粒剂溶化过程的在线监控,对溶化行为进行分类并推测溶化过程机制,为改进颗粒质量提供参考。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 李真,杨会芳,李德坤,等. 红参提取液浊度测定方法及油脂类物质对浊度影响研究[J]. 人参研究, 2015, 27(2): 4.
- [3] 王彤,刘丽,李德坤,等. 基于浊度测量技术的丹参药材质量快速评价方法[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 4.
- [4] CLOERN J E. Turbidity as a control on phytoplankton biomass and productivity in estuaries[J]. Cont Shelf Res, 1987, 7(11/12): 1367.
- [5] MORRISON J S, NOPHSKER M J, HASKELL R J. A combination turbidity and supernatant microplate assay to rank-order the supersaturation limits of early drug candidates[J]. J Pharm Sci, 2014, 103(10): 3022.
- [6] CLAIS S, BOULET G, VAN KERCKHOVEN M, et al. Comparison of viable plate count, turbidity measurement and real-time PCR for quantification of *Porphyromonas gingivalis*[J]. Lett Appl Microbiol, 2015, 60(1): 79.
- [7] CUI M, YANG C. Implementation of a digital optical phase conjugation system and its application to study the robustness of turbidity suppression by phase conjugation[J]. Opt Express, 2010, 18(4): 3444.
- [8] MARIF Y, BECHKI D, ZERROUKI M, et al. Estimation of atmospheric turbidity over Adrar city in Algeria[J]. J King Saud Univ Sci, 2019, 31(2): 143.
- [9] 万聪,邹燕娣,金瑚,等. 浊度仪法快速测定菜籽油中蜡质含量[J]. 中国油脂, 2017, 42(9): 129.
- [10] 陈璇,侯玉嵩. 30批中药可溶性颗粒剂的溶化性检查[J]. 中国药房, 2006(14): 1117.
- [11] 常艳,余方键,胡昌勤. 2015年版《中国药典》澄清晰度检查法研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(9): 802.
- [12] MUTCH G A, HAPGOOD K P, SHEN R, et al. An investigation on the dissolution qualities of foam granulated products[J]. Powder Technol, 2019(343): 693.
- [13] 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(5): 1015.
- [14] 徐冰,史新元,罗赣,等. 中药工业大数据关键技术与应用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 221.

[责任编辑 孔晶晶]