·实验研究·

基于特征属性相似性的疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒工艺研究

郭成杰[1],鲜洁晨[1],胡佳亮[1],杜若飞[1],吴　飞[1,2],冯　怡[1],林　晓[2]
(上海中医药大学 1 中药现代制剂技术教育部工程研究中心,2 中药学院,上海 201203)

[摘要]　**目的**:以剂型特征属性和视觉特征属性的相似性为原则,优化疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒的工艺条件。**方法**:采用单因素考查实验结合 $L_9(3^4)$ 正交实验法,以水平速度、压辊转速和滚轮压力 3 个因素为自变量,以颗粒成型率、脆碎度、色差值和制粒过程评分为因变量,优化疏风解毒胶囊安慰剂的干法制粒工艺参数,并对最佳工艺条件进行验证。在此基础上,分别测定内容物颗粒的物理性质参数(休止角、松散密度、振实密度、水分、崩解时限),评价成型的安慰剂与受试制剂疏风解毒胶囊的剂型特征属性一致性;测定颗粒的色差值,评价二者在视觉特征属性上的一致性。**结果**:确定最佳干法制粒工艺参数:水平速度 34 $r\cdot min^{-1}$,压辊转速 6 $r\cdot min^{-1}$ 和滚轮压力 1.2×10^6 Pa。3 批工艺验证实验结果显示,最佳工艺下制备的安慰剂颗粒成型率在 73.67% ~75.87%,脆碎度在 45.50% ~46.39%,色差值在 2.34 ~4.11。在颗粒状态下,安慰剂的剂型特征属性、视觉特征属性与受试制剂一致。**结论**:优选的安慰剂的最佳制粒工艺合理可行,制粒过程中胚片出片连续、颗粒色泽均一、硬度适中、成型性较好,干法制粒工艺稳定可行,且安慰剂的剂型特征属性、视觉特征属性与疏风解毒胶囊内容物颗粒一致。

[关键词]　疏风解毒胶囊安慰剂;正交实验;干法制粒;剂型特征属性;视觉特征属性;相似性
[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2021)22 - 2098 - 07

Optimization of dry granulation process of Shufeng Jiedu capsules placebo based on the similarity of characteristic attributes

GUO Cheng-jie[1], XIAN Jie-chen[1], HU Jia-liang[1], DU Ruo-fei[1], WU Fei[1,2], FENG Yi[1], LIN Xiao[2]
(*Shanghai University of Traditional Chinese Medicine* 1 *Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM of Ministry of Education*, 2 *College of Chinese Materia Medica*, *Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To optimize the dry granulation process of Shufeng Jiedu (SFJD) Capsules placebo based on the similarity of the dosage form characteristic attributes and visual characteristic attributes. **Methods**: The technological parameters including horizontal speeds, rotate speed of roller and pressure rollers were screened by single factor experiment as well as $L_9(3^4)$ orthogonal experiment, taking particle formation rate, friability, value of chromatism and comprehensive in granulation process as indexes, and then, the optimum process was verified. On this basis, the physical properties of content particles were determined respectively, including angle of repose, loose and tap bulk density, moisture content and disintegration time, to evaluate the consistency of characteristic attributes of dosage form between the formed placebo and SFJD Capsules; and the chromatism value of the particles was determined to evaluate the consistency of visual characteristic attributes. **Results**: The optimized process parameters were as follows: horizontal speed 34 $r\cdot min^{-1}$, press roll speed 6 $r\cdot min^{-1}$ and press roll pressure 1.2×10^6 Pa. Through the process validation of three batches, it was shown that the particle forming rate of SFJD Capsules placebo prepared under the optimum process was between 73.67% and 75.87%, the friability was between 45.50% and

[基金项目]　上海市卫健委科研基金资助项目(201940296)
[作者简介]　郭成杰,女,硕士研究生,研究方向:中药制剂关键技术。E-mail:gcj2019@126.com。
[通讯作者]　吴飞,男,副研究员,研究方向:中药制剂工艺与质量。联系电话:(021)51322431,E-mail:wufei_shutcm@126.com。冯怡,女,教授,研究方向:中药制剂关键技术。联系电话:(021)51322493,E-mail:fyi@vip.sina.com。

46.39%, the chromatism value was between 2.34 and 4.11. In the granule state, the dosage form characteristic properties as well as visual characteristic properties of placebo were consistent with those of the test preparation. **Conclusion**: The optimized dry granulation preparation technology is feasible, reasonable and stable, which produces good flakes continuously and granules with color uniformity, suitable rigidity and good formability. And both the dosage form characteristic properties and visual characteristics properties of the placebo are consistent with the contents of SFJD Capsules.

[**Key words**] Shufeng Jiedu capsule placebo; orthogonal experiment; dry granulation; dosage form characteristic properties; visual characteristics properties; similarity

疏风解毒胶囊是由民间祖传方“祛毒散”演变而来,全方由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草等8味中药组成。由于其清热解毒、抗感染等功效,近年来已被广泛用于治疗流行性感冒(流感)、上呼吸道感染(上感)、慢性支气管炎、社区获得性肺炎、带状疱疹、手足口病等疾病[1-4],临床疗效显著。此外,近年来文献报道疏风解毒胶囊也被用于辅助治疗银屑病、疱疹性咽峡炎、急性咽炎、新型冠状病毒肺炎等疾病[5-10],并取得了较好的疗效。本研究目的是开发用于临床试验的疏风解毒胶囊安慰剂。

作为一种模拟制剂,安慰剂具有2个基本特征,一是无相关治疗作用,二是其外观应与实验药物相同或相似。安慰剂的制备是以受试制剂为模拟目标,在辅料选择上,除用于模拟颜色、气味和味道的少量辅料外,填充性辅料一般与受试制剂保持基本一致;在制法工艺上,要尽量避免工艺差异过大而影响2种制剂的相似性,故疏风解毒胶囊安慰剂优先选用与受试制剂一致的干法制粒工艺。除作为模拟制剂外,安慰剂同时也是一种普通制剂,具有制剂的基本属性,应符合制剂通则项下的基本要求,其制备过程应包括处方研究、工艺研究、质量控制研究等[11]。本研究以颗粒的成型率、颗粒脆碎度、颗粒色差值和制粒过程评分[12-16]为评价指标,对疏风解毒胶囊安慰剂的干法制粒工艺参数进行单因素考察,然后采用正交实验,进一步优化安慰剂制备的工艺条件,并对最优工艺条件进行验证。

材料与方法

1 仪器

GZL 100-25L干法制粒机(石家庄科源机械设备有限公司);CJY-300B片剂脆碎度测试仪、LB-2D崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);BT-1000粉体综合特性测试仪(丹东百特仪器有限公司);XP205 0.01 mg分析天平(瑞士Mettler Toledo公司);SQP 0.1 g电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];ADCI-60-C实用型全自动测色色差计(北京辰泰克仪器技术有限公司);ZNHW电热套(巩义市予华仪器有限公司)。

2 药品与试剂

试药:疏风解毒胶囊(安徽济人药业有限公司,批号:3170406);糊精(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号:171006);焦糖色素P460(重庆渝龙荣添食品添加剂有限公司,批号:12504);柠檬黄色素(上海染料研究所有限公司,批号:12118139);多种香精[依伦(上海)香精香料有限公司];柠檬酸(潍坊英轩实业有限公司,批号1AX180312)。

3 疏风解毒胶囊安慰剂制备

按处方称取糊精、焦糖色素P460、柠檬黄等色素粉末、多种香精粉末与柠檬酸等味道模拟辅料,混合,过80目筛,作为安慰剂的原料。设置干法制粒机的工艺参数,将安慰剂粉末加入干法制粒机中压成胚片,取出,整粒,备用。

4 参数的测定方法

4.1 颗粒成型率测定[12] 取制备好的颗粒称定质量(M_1),将称定质量后能通过1号筛但不能通过5号筛的颗粒称定质量(M_2)。成型率计算公式如下:

$$\text{成型率}/\% = M_2/M_1 \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

4.2 颗粒脆碎度测定[13] 取颗粒适量,过24和45目药典筛,然后称取24~45目颗粒约10 g,精密称定,置于脆碎度测定仪中,外加约200颗平均直径为4 mm的玻璃珠,旋转时间为10 min,转速为25 $r\cdot min^{-1}$。旋转完毕后,移出玻璃珠,过45目筛,称取剩余颗粒的质量,计算脆碎度,公式如下:

脆碎度=(测定前颗粒质量-测定后颗粒质量)/测定后颗粒质量 公式(2)

4.3 颗粒色差测定 根据参考文献[14-15]以及预实验结果,确定色差测定方法如下:分别取10 g受试制剂和安慰剂,置于直径为5.5 cm的无色透明玻璃

培养皿内平铺,待测。先测定市售疏风解毒胶囊内容物颗粒的明度值(L^*)、红绿值(a^*,$+a^*$表示红色,$-a^*$表示绿色)、黄蓝值(b^*,$+b^*$表示黄色,$-b^*$表示蓝色),并将此数据标记为标准样品数值,然后测定安慰剂样品与标准样品的色差,每个样品平行测定3次,记录L^*,a^*,b^*和色差值(ΔE)。

4.4 干法制粒过程评分[16] 以干法制粒过程中胚片出片是否分层、是否黏轮、硬度是否适中、色泽是否均一(是否有花颗粒、黑颗粒)等进行制粒过程评分。以全部符合要求为10分,每项记2.5分,胚片出片连续计为1.5~2.5分,胚片出片不连续、有裂片记为0.5~1.5分;不黏轮记为1.5~2.5分,黏轮的根据黏轮程度记为0~1.5分;硬度适中记为1.5~2.5分,硬度偏软或偏硬、有松片记为0~1.5分;色泽均一记为1.5~2.5分,有色差或花颗粒记为0~1.5分。

5 疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒工艺的参数优化

本研究以颗粒成型率、脆碎度、颗粒色差值以及制粒过程评分为评价指标,以干法制粒的工艺参数水平速度、压辊转速、滚轮压力为自变量,采用单因素考察结合$L_9(3^4)$正交实验法,对疏风解毒胶囊安慰剂的干法制粒工艺参数进行优化。

5.1 单因素实验 参考文献[16],采用单因素实验对干法制粒工艺的参数水平速度、压辊转速、滚轮压力进行单因素考察,以颗粒成型率、脆碎度、颗粒色差值以及干法制粒过程评分[综合评分=成型率/组间最高值×30%+(组间最高值-色差值)/组间最高值×30%+脆碎度/组间最高值×20%+制粒过程评分/组间最高值×20%]为考察指标,每项条件重复检测2次,参数设置见表1。

表1 疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒工艺参数

水平速度/r·min^{-1}	压辊转速/r·min^{-1}	滚轮压力/×10^5 Pa
30	3	2
32	4	4
34	5	6
36	6	8
38	7	10
40	8	12
—	—	14
—	—	16

5.2 正交实验 采用正交实验法对疏风解毒胶囊安慰剂进行制粒工艺筛选,以水平速度(A)、压辊转速(B)、滚轮压力(C)为实验因素,考察指标与单因素实验相同,按$L_9(3^4)$正交实验因素水平表进行实验,计算每个实验的综合评分并进行统计分析。

5.3 验证实验 分别取疏风解毒胶囊安慰剂粉末3份,每份500 g,按照最佳工艺条件,进行3次重复验证实验,考察颗粒成型率、脆碎度、色差值和制粒过程评分等指标进行综合评分。综合评分=成型率/组间最高值×30%+(组间最高值-色差值)/组间最高值×30%+脆碎度/组间最高值×20%+制粒过程评分/组间最高值×20%

6 基于干法制粒工艺的2种制剂相似性评价

参照《中华人民共和国药典》2020年版胶囊剂以及颗粒剂项下相关检查项目,通过测定以下参数,评价本工艺所制得的安慰剂与受试制剂在颗粒状态下剂型特征属性的一致性;同时,通过测定安慰剂与受试制剂的色差值,评价二者的视觉特征属性的一致性。

6.1 颗粒的物理性质参数测定方法 休止角:使用粉体综合特性测试仪测定。样品通过带筛漏斗均匀流下,在金属平台上形成最高的圆锥体为止,分别从3面测量圆锥体斜面与平面的夹角,取平均值,即得休止角。

松散密度(bulk density,BD):使用粉体综合特性测试仪测定。样品通过漏斗均匀加入容器内,物料加满容器后停止加料,将多余的粉体刮出,称定样品和容器的总质量,计算物料的BD。

振实密度(tapped density,TD):使用粉体综合特性测试仪测定。称定容器质量(G_0),通过振动筛加入样品,开启振动5 min至容器内样品高度不发生变化,刮去多余粉体,再精密称定总质量(G_2)。计算物料的TD[$TD=(G_2-G_0)/100$]。

水分:采用《中华人民共和国药典》2020年版第四法甲苯法测定水分,取样品适量(约相当于含水量1~4 mL),精密称定,置圆底烧瓶中,加甲苯约200 mL,并加入数片碎瓷片,参照《中华人民共和国药典》2020年版连接装置,加热圆底烧瓶,待甲苯开始沸腾时,调节温度,使每秒馏出2滴。待水分完全馏出,先用甲苯冲洗冷凝管内部,再用饱蘸甲苯的长刷将管壁上附着的甲苯推下,继续蒸馏5 min,放冷至室温,拆卸装置,放置使水分与甲苯完全分离。检读水量,并计算供试品的含水量(%)。

崩解时限:采用升降式崩解仪,吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于支架上,浸入1 000 mL烧杯中,并

调节吊篮位置,使其下降至低点时筛网距烧杯底部25 mm,烧杯内盛有温度为(37 ± 1) ℃的水,调节水位高度,使吊篮上升至高点时筛网在水面下 15 mm 处,吊篮顶部不可浸没于溶液中。取样品 6 粒进行检查,应在 30 min 内完全崩解。

6.2 疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂的剂型特征属性对比 取疏风解毒胶囊与疏风解毒胶囊安慰剂内容物颗粒,分别测定以上物理性质参数。

6.3 疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂的视觉特征属性对比 取疏风解毒胶囊与疏风解毒胶囊安慰剂内容物颗粒,测定安慰剂与受试制剂色差值。

结 果

1 疏风解毒胶囊安慰剂干法制粒工艺的参数优化

1.1 单因素实验 单因素实验结果表明,当水平速度在 32 ~ 36 $r \cdot min^{-1}$时,颗粒成型率在 56.93% ~ 68.34%,脆碎度在 22.82% ~ 39.50%,所制得颗粒与受试制剂色差值在 6.00 ~ 9.68,制剂过程中,胚片出片连续、无裂片、不黏轮、硬度适宜、无明显花颗粒;当水平速度过快时,可能会出现辅料堵塞滚轮压轴,使作用于压轮间的压力增大,导致黏轮现象,甚至有胚片发黑的情况出现,因此制得的颗粒成型率较高,脆碎度小,但色差值较大;当水平速度过慢时,作用于压轮间的压力小,使得胚片不成型或形成的胚片过软,导致颗粒成型率低,脆碎度大。当压辊转速在 5 ~ 7 $r \cdot min^{-1}$时,颗粒成型率在 51.43% ~ 67.91%,脆碎度在 36.52% ~ 43.14%,色差值在 5.96 ~ 7.86,制剂过程中,胚片出片连续、无裂片、不黏轮、硬度适宜、肉眼可见颗粒颜色较为均一;随着压辊转速增大,物料的滚压时间减少,粒子塑性减小,胚片中间断裂,颗粒结构疏松,导致安慰剂颗粒成型率略有降低,脆碎度增加,色差值减小。当滚轮压力为(8 ~ 12) × 10^5 Pa 时,颗粒成型率在 65.10% ~ 67.09%,脆碎度在 41.18% ~ 45.33%,所制得颗粒与受试制剂色差值在 6.48 ~ 8.54,制剂过程中,胚片出片连续、无裂片、不黏轮、硬度适宜、颗粒色差较小;随着滚轮压力的增加,粉体粒子空间结构更加紧密,所制得的颗粒更加紧实,脆碎度降低,同时颗粒颜色逐渐加深,色差值变大;当滚轮压力过大时,滚轮间的固体胚片颜色可能会发生变化,胚片中间的颜色较边缘明显加深,形成黑颗粒,从而出现花颗粒的现象。各因素对疏风解毒胶囊安慰剂成型率、脆碎度以及色差值影响见图 1,单因素实验评分结果见表 2。

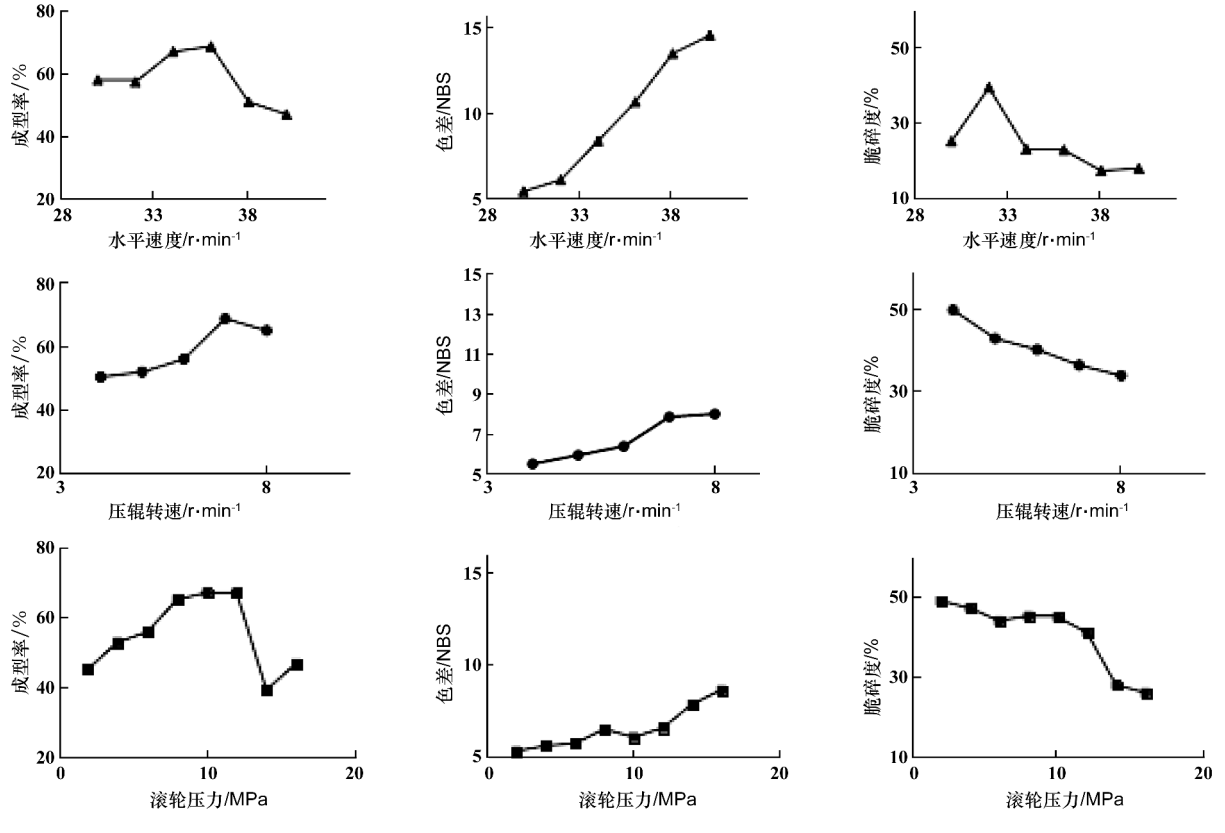


图 1 水平速度、压辊转速、滚轮压力对疏风解毒胶囊安慰剂成型率、色差值、脆碎度的影响

表 2 单因素实验结果

实验组	水平速度 /r·min^{-1}	压辊转速 /r·min^{-1}	滚轮压力 /×10^5 Pa	成型率/%	脆碎度/%	色差/NBS	制粒过程评分	综合评分/%
1	30	7	10	57.59	25.16	5.31	6.50	68.42
2	32	7	10	56.93	39.50	6.00	8.70	82.29
3	34	7	10	66.60	23.02	8.34	8.90	73.87
4	36	7	10	68.34	22.82	9.68	8.90	71.78
5	38	7	10	50.51	17.31	13.59	8.20	51.61
6	40	7	10	46.60	17.92	14.69	6.00	43.01
7	36	3	10	NA	NA	NA	NA	NA
8	36	4	10	49.91	50.17	5.53	5.50	63.12
9	36	5	10	51.43	43.14	5.96	8.70	66.25
10	36	6	10	55.35	40.39	6.39	9.30	66.56
11	36	7	10	67.91	36.52	7.86	9.30	65.05
12	36	8	10	64.23	33.97	7.99	6.00	54.81
13	36	7	2	45.18	49.14	5.28	6.50	66.41
14	36	7	4	52.92	47.31	5.57	6.70	68.57
15	36	7	6	55.82	44.12	5.70	7.20	69.24
16	36	7	8	65.10	45.33	6.48	8.50	74.08
17	36	7	10	67.03	44.98	6.04	8.90	77.23
18	36	7	12	67.09	41.18	6.54	8.90	73.97
19	36	7	14	39.24	27.97	7.84	8.30	50.26
20	36	7	16	46.84	26.04	8.61	6.00	45.02

NA:未形成胚片,无法提供数据

1.2 正交实验 正交实验因素水平及结果见表 3, 表 3 和表 4。对正交实验结果进行极差(R)和方差分析,结果见

表 3 干法制粒工艺正交实验设计及结果

实验组	A/r·min^{-1}	B/r·min^{-1}	C/×10^5 Pa	D(空白)	成型率/%	脆碎度/%	色差/NBS	制粒过程评分	综合评分/%
1	36	5	12	2	62.72	45.44	7.11	8.80	72.72
2	34	7	8	2	69.52	46.92	3.23	9.30	86.25
3	32	7	12	3	71.02	44.61	7.06	5.50	68.78
4	36	6	8	3	81.41	46.27	7.39	5.60	73.39
5	36	7	10	1	59.29	40.59	3.98	9.20	77.86
6	34	6	12	1	81.26	44.12	4.69	9.70	86.71
7	34	5	10	3	75.74	45.34	4.93	9.20	83.57
8	32	6	10	2	75.17	43.18	9.45	6.90	66.81
9	32	5	8	1	72.10	48.76	12.42	8.60	64.30
K_1	66.630	73.530	74.647	76.290					
K_2	85.510	75.637	76.080	75.260					
K_3	74.657	77.630	76.070	75.247					
R	18.880	4.100	1.433	1.043					

表 4 综合评价方差分析

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	538.677	2	250.547	$P<0.05$
B	25.221	2	11.731	
C	4.080	2	1.898	
D	2.150	2	1.000	
D(误差)	2.150	2		

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

由表 4 可知,在置信度为 95% 的情况下,理论值 $F_{(0.05)}(2,2)=19.00$,A 因素(水平速度)的 F 值为 250.547,远大于 19.00,说明其对制粒的影响有统计学意义($P<0.05$),B 因素(压辊转速)和 C 因素(滚轮压力)各个水平间无显著性影响,3 个因素对综合指标影响大小顺序为水平速度 > 压辊转速 > 滚轮压力。由表 3 可知,最终确定最佳制粒工艺为 $A_2B_3C_2$,即水平速度 34 $r\cdot min^{-1}$,压辊转速 6 $r\cdot min^{-1}$,滚轮压力 1.2×10^6 Pa,并对最佳工艺进行验证实验。

1.3 验证实验 结果表明,在水平速度 34 $r\cdot min^{-1}$,压辊转速 6 $r\cdot min^{-1}$,滚轮压力 1.2×10^6 Pa 的条件下进行干法制粒,其制粒过程中胚片出片连续、不黏轮、得到的颗粒色泽均一、硬度适中、流动性好。颗粒成型率为 73.67% ~75.87%,颗粒脆碎度为 45.50% ~46.39%,色差值为 2.34 ~4.11。验证实验结果见表 5。

表 5 验证实验结果

实验号	成型率/%	脆碎度/%	色差/NBS	制粒过程评价
2020082401	73.67	45.90	2.34	胚片硬度适中,不分层,无色差
2020082402	73.97	45.50	4.11	胚片硬度适中,不分层,无色差
2020082403	75.87	46.39	3.73	胚片硬度适中,不分层,无色差

2 基于干法制粒工艺的 2 种制剂相似性评价

2.1 疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂的剂型特征属性对比

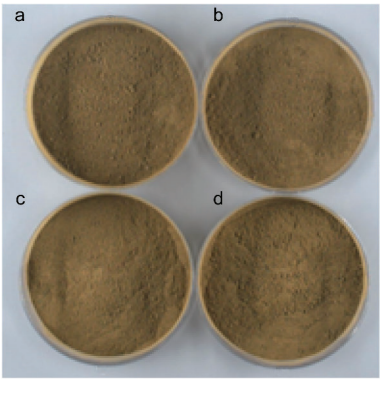
安慰剂与受试制剂的剂型特征属性对比结果见表 6。从剂型特征属性上看,干法制粒最佳工艺条件所制备的疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂在内容物颗粒状态下的物理性质参数基本一致,$t>0.05$,说明在物理属性上没有显著性差异。

表 6 疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂的特征属性比较 $\bar{x}\pm s, n=3$

特征属性	参数	疏风解毒胶囊	疏风解毒胶囊安慰剂	t 值
剂型特征属性	休止角/°	32.58 ± 0.45	30.66 ± 0.69	0.14
	BD/$g\cdot cm^{-3}$	0.61 ± 0.01	0.58 ± 0.02	
	TD/$g\cdot cm^{-3}$	0.87 ± 0.02	0.75 ± 0.02	
	水分/%	5.62 ± 0.26	5.32 ± 0.31	
	崩解时限/min	<30	<30	
视觉特征属性	L^*	40.12	41.12 ± 0.68	0.49
	a^*	−20.49	−21.30 ± 0.27	
	b^*	69.18	69.03 ± 1.27	
	ΔE	—	3.39 ± 0.93	—

2.2 疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂的视觉特征属性对比

安慰剂与受试制剂色差值结果见表 6。3 批验证实验所得安慰剂与受试制剂颗粒对比图见图 2。结果可以看出色差均值为 3.39,Lab 颜色数值所得 $t>0.05$,说明二者在视觉特征属性上无明显差异。从图 2 可以看出,安慰剂与受试制剂颗粒之间几乎无肉眼可见色差,可认为二者颜色无差异。



a:疏风解毒胶囊;b ~ d:安慰剂,批号分别为 2020082401,2020082402,2020082403

图 2 疏风解毒胶囊与疏风解毒胶囊安慰剂内容物颗粒对比图

讨 论

近年来,中药制剂的临床试验鼓励以安慰剂为对照进行受试制剂的优效性评价,以评估制剂的真实临床疗效[17-19];同时,作为盲法的重要保证,安慰剂的质量关系到临床试验的成败[20-21]。经过实验室前期研究,归纳出中药安慰剂四大基本属性,即相

似性、安全性、适用性和可控性[11]。其中,基于安慰剂关键质量属性的相似性直接关系到安慰剂的质量和盲法的实施。为保证安慰剂与受试制剂的相似性,在进行安慰剂制备时,尽量保证制法工艺与受试制剂的一致性[22],从而满足剂型特征属性的相似性。因此在进行疏风解毒胶囊安慰剂制备时,选择与原工艺相同的干法制粒。

中药制剂的干法制粒成型问题主要是由提取物浸膏粉的物理性质所导致的;与受试制剂不同,安慰剂处方组成以填充性辅料为主,其成型性主要受工艺参数的影响[22]。对于疏风解毒胶囊安慰剂而言,处方组成均为糊精、色素、香精等填充性辅料,不含任何提取物浸膏,但其辅料相对质地较轻,为满足原制剂装量的要求,需要对制粒工艺参数进行考察和优选。随着安慰剂干法制粒压制次数的增加,所得颗粒的颜色加深、密度增加,这与干法制粒的基本规律保持一致。在保证安慰剂颜色与疏风解毒胶囊一致的基础上,还要保证密度的一致性,才能不影响安慰剂颗粒的胶囊装填。

本研究以水平速度、压辊转速、滚轮压力为考察因素,以颗粒成型率、脆碎度、色差值以及制粒过程评分等为评价指标,优化疏风解毒胶囊安慰剂的制剂工艺参数。在后续的研究中,将对本研究所优选的制剂工艺进行进一步的验证,同时以疏风解毒胶囊为对照,对样品进行质量标准研究,以体现安慰剂质量的可控性、相似性、适用性和安全性[11]。

色差计是通过模拟人眼对颜色的判断,得到样品颜色的 3 个刺激值 X,Y 和 Z,再根据国际照明委员会 Lab 颜色空间原理计算得出色差值[23]。ΔE 单位为 NBS,当 $\Delta E > 6$ NBS 时,人眼对色差感觉强烈,其目视可察觉概率达到 100%,人人可以区别;当 3.5 NBS $< \Delta E \leqslant 6$ NBS 时,对色差感觉明显,多数人可以辨别;当 2 NBS $< \Delta E \leqslant 3.5$ NBS 时,对色差感觉中等,大约有 1/5 的人区分不开;当 1 NBS $< \Delta E \leqslant 2$ NBS 时,目视对色差感觉很小;当 $\Delta E \leqslant 1$ NBS 时,几乎感觉不到色差,用目视法无法察觉[24]。本研究首次采用色差计测定疏风解毒胶囊安慰剂与受试制剂之间的色差,并将色差值作为安慰剂干法制粒参数筛选和优化的评价指标,既实现了安慰剂质量控制中“相似性”的过程控制;另一方面采用色差计模拟人眼对安慰剂与受试制剂进行色差判别,体现了安慰剂的受众是患者人群的基础,同时将人眼的主观感受与经验客观化、数据化,实现了颜色相似性判断的准确性、稳定性和重复性,为后续安慰剂研究提供参考。

[参 考 文 献]

[1] 牛洁,李国栋,吴志松,等. 疏风解毒胶囊治疗北京地区季节性流行性感冒 100 例临床观察[J]. 北京中医药,2019,38(3):263 - 266.

[2] 刘志群,王国茗,潘巍巍,等. 疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染临床观察[J]. 中国中医急症,2020,29(5):898 - 900.

[3] 魏尤良. 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗慢性支气管炎急性加重期的临床观察[J]. 中国当代医药,2019,26(8):55 - 57.

[4] 瞿香坤,王其凯,唐超,等. 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的临床观察[J]. 中国中医急症,2019,28(6):1059 - 1061.

[5] 张香坡,李燕娜,李咏梅. 疏风解毒胶囊治疗寻常型点滴状银屑病(风热血毒证)的疗效观察[J]. 中国中医急症,2020,29(1):133 - 135.

[6] 杨杨,李东野. 疏风解毒胶囊联合重组 α1b 干扰素治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 中国中医急症,2019,28(5):899 - 900.

[7] 朱世明,毛晓萍,刘全. 疏风解毒胶囊联合布地奈德雾化治疗急性咽炎(风热证)的临床观察[J]. 中国医学创新,2019,16(8):67 - 71.

[8] 瞿香坤,郝树立,马景贺,等. 疏风解毒胶囊联合阿比多尔治疗新型冠状病毒肺炎的回顾性研究[J]. 中草药,2020,51(5):1167 - 1170.

[9] 许洪彬,李珮馨,綦向军,等. 基于网络药理学和分子对接研究疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒的机制[J]. 中药材,2020,43(8):2056 - 2064.

[10] 鲍广兵,廖垚,吴曼,等. 现代中成药治疗早期新冠肺炎的方药分析与临床研究[J]. 中医药临床杂志,2020,32(6):1009 - 1012.

[11] 吴飞,陆章琪,胡佳亮,等. 临床试验用中药安慰剂设计和质量控制研究进展[J]. 中国新药杂志,2018,27(11):1254 - 1261.

[12] 孙爱萍,袁波,李娜,等. 温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究[J]. 中草药,2018,49(6):1324 - 1330.

[13] 周恩丽,康小东,付娟,等. 基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选[J]. 中草药,2017,48(4):681 - 685.

[14] 张语凡,相乐康,王鑫,等. 结合传统性状客观化分析何首乌不同炮制方式与炮制程度的色彩色差[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(20):1 - 7.

[15] 宿莹,李翟,侯晓琳,等. 基于色差原理分析龙胆有效成分含量与颜色的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(13):151 - 156.

[16] 李更青,吴飞,胡佳亮,等. 基于制剂原料物理性质的抗甲方颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中草药,2018,49(3):575 - 581.

[17] 国家药品监督管理局.《药物临床试验质量管理规范》(局令第 3 号)[S]. 2003.

[18] 国家药品监督管理局. 关于征求《药物临床试验质量管理规范》修订稿意见的通知[EB/OL]. (2015 - 02 - 06). http://www.nmpa.gov.cn/xxgx/zhqyj/zhgyp/20150206112701205.html.

[19] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究一般原则[S]. 2015.

[20] 吴飞,王优杰,洪燕龙,等. 中药安慰剂制备和临床使用的研究进展[J]. 中国新药杂志,2012,21(18):2161 - 2164.

[21] 王茹茹,刘玉杰,杨添钧,等. 中药安慰剂评价客观量化的思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2014,16(03):485 - 489.

[22] 吴梅,王优杰,张继全,等. 响应面法优化霍苓生肌颗粒安慰剂干法制粒工艺研究[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(5):61 - 66.

[23] 林华坚,张梓豪,孟江,等. 干姜及其炮制品色差值与活性成分含量的相关性研究[J]. 中国药房,2020,31(10):1197 - 1202.

[24] 刘炜,潘卫松,张嘉莹,等. 色差计法在注射剂溶液颜色检查法中的应用[J]. 药物分析杂志,2015,35(12):2131 - 2137.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 - 07 - 31