

硝硼散的粉体学研究

刘效栓*,李喜香,肖正国,包强,姜玲艳(甘肃省中医院药学部,兰州 730050)

中图分类号 R284;R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)31-2907-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.31.10

摘要 目的:考察硝硼散的粉体学性质。方法:测定12个批次硝硼散粉体的粒度分布、松密度、休止角、卡氏指数、吸湿性等参数,采用多元方差分析对不同季节样品粉体学性质进行综合评价及统计描述。结果:硝硼散粒度频数主要分布在80~120目;松密度为 (0.7129 ± 0.0725) g/cm $(n=12)$,卡氏指数为 (17.86 ± 5.953) % $(n=12)$,休止角为 $(31.2731 \pm 2.6182)^\circ$ $(n=12)$,平衡吸湿量为14.75%,48 h吸湿率最大。温度对硝硼散粉体学性质的影响较小,松密度、休止角、卡氏指数的偏相关系数分别为0.011、0.173、0.061($P=0.21$)。相对湿度对其影响较为明显,偏相关系数分别为-0.352、-0.123、0.311,具统计学意义($P<0.05$)。结论:硝硼散粉体学参数批次间差异具有统计学意义,相对湿度为其主要影响因素,现行的《药品生产质量管理规范》关于生产车间温度与相对湿度的规定不适用于硝硼散的生产过程,该制剂的生产工艺需要进一步验证。

关键词 硝硼散;粉体学;多元方差分析

Study on Micromeritics of Xiaopeng Powder

LIU Xiao-shuan, LI Xi-xiang, XIAO Zheng-guo, BAO Qiang, JIANG Ling-yan (Dept. of Pharmacy, Gansu Province Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the micromeritics characters of Xiaopeng powder. METHODS: The micromeritic properties of 12 batches of powder were measured in respects of particle size distribution, bulk density, angle of repose, carr's index and hygroscopicity. The samples manufactured at different seasons were evaluated comprehensively and analyzed statistically by using multivariate analysis of variance. RESULTS: Particle size distribution arranged from 80-120 mesh; bulk density was (0.7129 ± 0.0725) g/cm $(n=12)$; carr's index was (17.86 ± 5.953) % $(n=12)$; angle of repose was $(31.2731 \pm 2.6182)^\circ$ $(n=12)$; equilibrium moisture content was 14.75% and reached the maximum at 48 h. The indoor temperature had little influence on micromeritic properties, and partial correlation coefficients of bulk density, angle of repose, carr's index were 0.011, 0.173 and 0.061, respectively ($P=0.21$). The relative humidity (RH) had significant effect on properties, and their partial correlation coefficients were -0.352, -0.123 and 0.311, respectively ($P<0.05$). CONCLUSIONS: There is statistical significance in micromeritic properties among various batches of powder, and main influential factor is relative humidity. The indoor temperature and RH stipulated by GMP are not suitable for production of Xiaopeng powder and its production conditions must be verified by specific experimental results.

KEYWORDS Xiaopeng powder; Micromeritics; Multivariate analysis of variance

硝硼散为我院院内制剂(批准文号:甘药制字Z0400836),该方为已故金品三先生运用二仙散化裁而来^[1],由元明粉、月石等多味药材组成,具有清热解毒、燥湿止痒、消肿止痛之功效,对痔疮、脱肛、子宫脱坠以及阴道滴虫、肛门瘙痒等疾患疗效确切^[2-4]。硝硼散为中药传统散剂,系将药材粉碎、混合而成。散剂较为完整地保留了原中药方剂的方旨,具有较高的使用推广价值。但是,由于散剂粒径较小,粒子表面积大,特别是处方中含有结晶水的矿物类药材,在生产过程中受到环境温度、湿度的影响,易产生吸潮、固结及液化等现象,从而影响制剂的生产工艺和产品的质量。

多元方差分析又称多变量方差分析(Multivariate analysis

of variance, MANOVA),主要用于多组均向量的比较。医药学研究中,每个观察对象记录的观察指标往往不止一个,有些研究对象的观察指标可多达十几个,这些指标数据是对同一对象的不同属性进行测量的,往往作为一个整体来描述观察对象^[5]。本研究考察了硝硼散粉体学参数,采用多元方差分析对其做了统计描述及推断,为其生产工艺的改进和质量控制提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

FW-177型高速粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司);标准分析筛(浙江上虞市水八仙筛厂);FA400型电子分析天平

[6] 张微. 盐酸维拉帕米缓释微球的制备及其药动学研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2013.

*主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 医院药学及新型制剂。E-mail: Liuxiaoshuan1964@163.com

[7] 林巧平, 桂彬, 谈颖, 等. 盐酸二甲双胍1 000 mg缓释片的制备及其体外释药机制考察[J]. 中国药房, 2013, 24(13): 1 191.

(收稿日期: 2013-09-29 修回日期: 2013-12-20)

(上海良平仪器仪表有限公司);DXD-80C型散剂包装机(天水方圆制药设备有限公司)。

1.2 药品

硝硼散(甘肃省中医院外用制剂室提供,批号:20120316、20120322、20120411、20120604、20120625、20120906、20120913、20121018、20121019、20121110、20121014、20120223)。

2 方法与结果

2.1 粒度分布的统计

硝硼散使用方法:取本品30g,溶于1500ml沸水中,凉至温度38~41℃时坐浴,属于煮散范畴。2010年版《中国药典》(二部)凡例中有粉末分等的规定,一般散剂除另有规定外应通过六号筛,儿科外用散应通过七号筛,而煮散应通过二号筛。本文采用筛析法^[6],称取硝硼散400g,每批3份,将标准筛按照目数从上到下、由小到大叠合,将称好的硝硼散置于最上面药筛中,加盖振摇,逐一称量各药筛中粉末质量。以频数为纵坐标,粒度为横坐标,作粒度分布图。结果表明,硝硼散粒度频数主要分布在80~120目之间,服从正态分布,Skewness=1.516, Kurtosis=2.713($P=0.051$)。硝硼散粒度分布情况见表1、图1。

表1 硝硼散粒度分布情况($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 1 Distribution of particle size of Xiaopeng powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

粒度,目	质量,g	频数,%
20	22.44±0.43	5.473 2
40	50.28±0.96	12.263 4
60	50.72±0.88	12.370 7
80	84.96±0.33	20.722 0
100	138.04±0.50	33.668 3
120	34.39±0.44	8.387 8
140	7.95±0.59	1.939 0
160	18.02±0.48	4.395 1
180	7.15±0.66	1.743 9
200	5.23±0.78	1.275 6

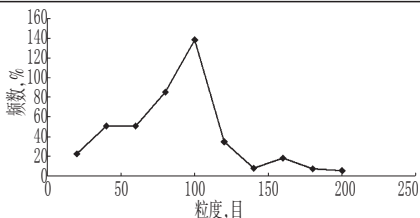


图1 硝硼散粒度分布图

Fig 1 Diagram of particle size distribution of Xiaopeng powder

2.2 松密度的计算

松密度是反映粉体填充性的指标,松密度的大小影响散剂包装机的填充与分装过程。取一定量的硝硼散,填充于100ml量筒中,不加任何外力,所得密度为粉体的松密度。结果,硝硼散松密度为(0.7129±0.0725)g/cm($n=12$)。

2.3 卡氏指数的计算

卡氏指数反映粉体的流动性与填充性。参考文献方法^[7-9],取精密称定质量的100ml量筒,在重力作用下使硝硼散由漏

斗流入量筒至刻度,精密称质量,计算松密度。采用轻敲法使量筒中的物质处于最紧密状态,记录敲实体积,计算敲实密度。根据下面公式计算卡氏指数:(1-松密度/敲实密度)×100%。结果,卡氏指数为(17.86±5.953)%($n=12$)。

2.4 休止角的计算

休止角是表示粉体流动性指标之一。采用固定漏斗法测定:取两个直径为90cm的漏斗垂直串联在铁架台上,下铺绘图纸;取一定量的硝硼散,在重力作用下使均匀流出漏斗,直到圆锥体的上端与漏斗下端相切。结果,休止角为(31.2731±4.6182)°($n=12$)。

2.5 含水量及吸湿性参数的测定

2.5.1 含水量测定 按照2010年版《中国药典》附录中水分测定法第一法(烘干法)测定。结果,其水分含量为(15.7±2.5)%($n=5$)。

2.5.2 吸湿性考察^[10] 取干燥至恒质量的称量瓶,精密称定,放入硝硼散粉体,厚约4mm,精密称定质量后,将称量瓶盖打开,置底部盛有过饱和氯化钠溶液的干燥器中,密闭,放入25℃的恒温箱中,定时称定质量,直至吸湿平衡,计算吸湿率:吸湿率=(吸湿前的质量-吸湿后的质量)/吸湿前的质量×100%。利用随机数字表随机抽取3个批次、5个样品的硝硼散进行测定,以吸湿率为纵坐标,时间为横坐标作图。结果,48h吸湿率最大,6~8d达到吸湿平衡,平衡吸湿量为14.75%。硝硼散的吸湿率-时间曲线见图2。

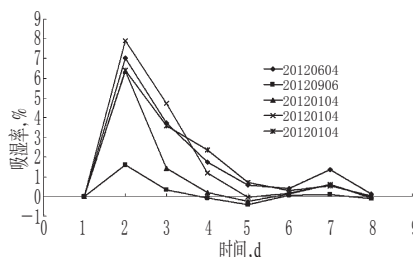


图2 硝硼散的吸湿率-时间曲线

Fig 2 Absorption rate curves of Xiaopeng powder varied with time

2.6 不同季节生产的硝硼散粉体学性能回顾性分析

从质检留样库中抽取硝硼散样本,按“2.2”“2.3”“2.4”项下方法分别测定松密度、卡氏指数、休止角。每个批号重复测定3次,取算数平均值。2012年不同季节生产的硝硼散粉体学参数见表2。

对表2数据做多元方差分析^[11],结果具有统计学意义,其过程简述如下。

2.6.1 均数向量矩阵的计算 均数向量矩阵公式如下:

$$\bar{x}_{\text{春天}}^T = \begin{bmatrix} 0.6911 \pm 0.0072 \\ 11.0533 \pm 0.5611 \\ 30.9445 \pm 0.2584 \end{bmatrix} \quad \bar{x}_{\text{夏天}}^T = \begin{bmatrix} 0.6338 \pm 0.0460 \\ 24.7500 \pm 0.4949 \\ 37.5217 \pm 0.8286 \end{bmatrix}$$

$$\bar{x}_{\text{秋天}}^T = \begin{bmatrix} 0.7850 \pm 0.3859 \\ 16.3500 \pm 1.6517 \\ 27.1573 \pm 2.7179 \end{bmatrix} \quad \bar{x}_{\text{冬天}}^T = \begin{bmatrix} 0.6446 \pm 0.1718 \\ 16.0350 \pm 0.5586 \\ 35.7826 \pm 0.3463 \end{bmatrix}$$

2.6.2 方差分析离差平方和矩阵及自由度的分解 方差分析离差平方和矩阵与自由度结果见表3。

表2 2012年不同季节生产的硝硼散粉体学参数(n=3)

Tab 2 Micromeritic parameters of Xiaopeng powder manufactured at different seasons in 2012(n=3)

季节	批号	温度,℃	相对湿度,%	松密度,g/cm	卡氏指数,%	休止角,°
春天	20120316	19	33	0.689 0	10.40	30.690 0
	20120322	19	40	0.699 1	11.36	31.206 6
	20120411	27	36	0.685 1	11.40	30.963 8
夏天	20120604	30	38	0.666 3	25.10	36.963 8
	20120625	29	45	0.601 2	24.40	38.107 6
秋天	20120906	28	19	0.761 8	13.93	25.149 7
	20120913	27	40	0.733 5	15.71	29.744 9
	20121018	22	43	0.833 7	17.32	27.451 0
	20121019	25	23	0.792 8	16.67	23.690 1
	20121110	23	27	0.803 3	18.12	29.744 9
冬天	20120104	21	24	0.656 7	17.53	36.027 4
	20120223	18	22	0.632 5	14.54	35.537 7

表3 方差分析离差平方和矩阵与自由度结果

Tab 3 Results of SSCP and decomposition of DOF

变异来源	离均差平方和矩阵	自由度
组间	$H = \begin{bmatrix} 0.049 & -2.155 & -3.068 \\ -2.155 & 345.165 & 187.609 \\ -3.068 & 187.609 & 203.788 \end{bmatrix}$	3
组内	$E = \begin{bmatrix} 0.008 & 0.186 & -0.081 \\ 0.186 & 11.640 & 6.607 \\ -0.081 & 6.607 & 30.489 \end{bmatrix}$	8
总变异	$H+E = \begin{bmatrix} 0.1029 & -0.969 & -0.081 \\ -0.969 & 0.356805 & 194.216 \\ -3.1490 & 194.216 & 234.277 \end{bmatrix}$	11

2.6.3 Wilks Λ^* 统计量的计算 Wilks Λ^* 统计量公式如下:

$$\Lambda^* = \frac{|E|}{|E+H|} = 0.022; F = \left(\frac{n-g-1}{g-1} \right) \frac{1-\sqrt{\Lambda^*}}{\sqrt{\Lambda^*}} = 18.882; P = 0.01$$

结果可得,4组硝硼散的粉体学性质均具有统计学意义,即不同季节生产的硝硼散,粉体学性质差异具有显著性。就松密度而言,第3组(秋天)明显高于其他组($P=0.04$ 、 0.01 、 0.01);就卡氏指数而言,夏天最高且有统计学意义;就休止角而言,秋天最小。进一步对其做偏相关分析,结果显示,剔除相对湿度的影响后,温度对松密度、卡氏指数、休止角的影响较小,偏相关系数分别为0.011、0.173、0.061($P=0.21$)。剔除温度的影响后,相对湿度对三者影响较为明显,偏相关系数分别为-0.352、-0.123、0.311,具有统计学意义($P<0.05$)。

研究表明,松密度和卡氏指数二者与相对湿度呈负相关,休止角与相对湿度呈正相关。《药品生产质量管理规范》(GMP)规定的相对湿度为45%~65%,高于实际生产中现场的相对湿度。回归分析显示,当相对湿度超过45%时,休止角 $\geq 40^\circ$,无法完成自动填充与分装。

3 讨论

硝硼散自1953年开始使用,至今已有60年的药用历史,疗效确切,经历了陇上名医金品三先生(已故)手写处方、协定处方、院内制剂手工包装,到CFDA批准制剂车间等过程。硝硼散处方中元明粉具有吸湿性,硼砂具有风化性。因此,制备工艺对生产环境的温度和相对湿度具有较高的要求,制剂室

在生产时也存在因物料的粉体学性质不佳导致产品封装困难的情况。

以往的质量回顾,只重视投诉与返工记录,本研究从粉体学角度对硝硼散进行质量回顾,发现制剂批次间存在粉体学差异且具有统计学意义,相对湿度为其主要影响因素,而且现行GMP对制剂生产车间关于相对湿度的规定不适合硝硼散的生产要求。

笔者对20120104批次做了3次吸湿性试验,原因是留样库中12个批号共60个市售包装,用统一编号、随机数字表法抽样的结果。该方法为经典随机抽样法,结果准确无误。

文献报道室内温度对粉体学性质也有一定的影响^[12-14],但对硝硼散而言,试验数据不支持这一结论。这可能是因为硝硼散由无机盐类药材组成,较低的温度下粉体学参数几乎不受影响。

参考文献

- [1] 明·陈实功.外科正宗[M].北京:人民卫生出版社,2007:131.
- [2] 左进.硝硼散坐浴治疗嵌顿痔116例临床疗效观察[J].甘肃中医,2002,15(6):45.
- [3] 甄熙奎.硝硼散坐浴治疗肛肠术后肿痛的疗效观察[J].社区中医药,2010,31(12):117.
- [4] 赵景文,左进.硝硼散治疗肛周瘙痒35例[J].中医外治,2012,21(1):14.
- [5] 颜虹.医学统计学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2010:33.
- [6] 邹立家.药剂学[M].北京:中国中医药科技出版社,2002:200.
- [7] 张益兰,田超,胡丹蓉,等.直接压片辅料Lubritose AN的粉体学评价[J].药学学报,2012,47(5):640.
- [8] 张琴,刘莉.川芎超微粉的粉体学性质研究[J].中草药,2010,41(11):1796.
- [9] 胡晓峰,吕兴萍,张丽,等.不同干燥工艺的六味地黄提取物的粉体学性能评价[J].中国生化药物杂志,2012,33(5):594.
- [10] 孙振球.医学综合评价方法及其应用[M].北京:化学工业出版社,2005:103.
- [11] 张南,赵国巍,钟绍金,等.主成分分析和聚类分析法用于微晶纤维素分类[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):4.
- [12] 李超,刘欢,王成港,等.愈创木酚甘油醚缓释片不同湿度下颗粒的流动性变化与片剂质量间的关系[J].中国药理学杂志,2012,47(5):358.
- [13] 廖正根,陈绪龙,赵国巍,等.超微粉碎对骨碎补理化性质的影响[J].中草药,2011,43(3):461.

(收稿日期:2013-08-14 修回日期:2013-09-19)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅