

• 技术与方法 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.33.016

## 基于信息熵理论的三生调脂舒丸泛制工艺优选\*

张韶湘, 邹昱蕾, 余晓玲<sup>△</sup>, 李绍兴

(云南省昆明市中医医院制剂室 650011)

**[摘要]** **目的** 应用信息熵理论优选三生调脂舒丸的制丸工艺。**方法** 以干燥时间、胶液浓度、滚丸时间和干燥温度为因素,以水分、溶散时限和丸重变异系数为评价指标,进行 L<sub>9</sub>(34)正交试验,计算多指标的信息熵及权重系数,优选泛制工艺参数。**结果** 最佳工艺为:胶液浓度 4.50 mg/mL,滚丸 2.0 h 后于 70 °C 干燥 4.0 h。**结论** 基于信息熵理论优选出的制丸工艺参数准确可靠、合理可行,适用于三生调脂舒丸的制丸。

**[关键词]** 工艺学;制药;信息熵;综合评价;三生调脂舒丸;泛制工艺

**[中图法分类号]** R944.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)33-4263-03

### Optimization of generic technology for Sanshengtiaozhishu Pill based on information entropy theory\*

ZHANG Shaoxiang, ZOU Yulei, YU Xiaoling<sup>△</sup>, LI Shaoxing

(Preparation Room, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650011, China)

**[Abstract]** **Objective** To optimize the pelleting technology of Sanshengtiaozhishu Pill by using the information entropy theory. **Methods** The L<sub>9</sub>(34) orthogonal test was conducted with the drying time, glue concentration, pill-rolling time and drying temperature as the factors, and moisture, time-limit of dissolution and disintegration and pill weight coefficient of variation as the evaluation indexes. The information entropy and weight coefficient of multi-indexes were calculated to optimize the generic technologic parameters. **Results** The optimal technology was as follows: the glue solution concentration 4.50 mg/mL, pill-rolling for 2.0 h, and then drying for 4.0 h at 70 °C. **Conclusion** The optimized pelleting technology parameters based on the information entropy theory are accurate, reliable, reasonable and feasible, which are suitable for pelleting of Sanshengtiaozhishu Pill.

**[Key words]** technology, pharmaceutical; information entropy; synthesis evaluation; Sanshengtiaozhishu Pill; generic technology

近年来,信息熵理论在药剂学中的应用以提取工艺居多,成型工艺中对其则鲜有报道<sup>[1-6]</sup>。三生调脂舒丸是本院的水泛丸制剂,长期应用于临床疗效显著。但在实际泛制过程中,缺乏客观的工艺参数,主观随意性较大,不利于该制剂的质量控制。因此,本文以干燥时间、胶液浓度、滚丸时间和干燥温度为因素,设计 L<sub>9</sub>(34)正交试验,运用信息熵理论确定多因素权重系数,对《中国药典》(2015 版四部)中规定的丸剂质量评价指标:水分、溶散时限和丸重(以变异系数计)进行客观赋权,优选出三生调脂舒丸最佳制丸工艺。所得参数准确可靠、合理可行,适用于三生调脂舒丸的制丸。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** FN202-OA 型电热干燥箱(长沙仪器仪表厂),JL-180 型电子分析天平(Chyo Balance Corp.

JAPAN),BJ-II 崩解时限仪(天津市光学仪器厂);FZG-15 真空干燥箱(昆明汉光机械设备有限公司);BYJ-400 荸荠式包衣机(天水华圆制药设备科技有限责任公司);三生调脂舒丸浸膏粉(由昆明市中医药制剂中心提供);阿拉伯胶(西安天正药用辅料有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 正交试验** 以干燥时间、胶液浓度、滚丸时间和干燥温度为考察因素,各因素的水平设计见表 1。

**1.2.2 检测指标及方法**<sup>[7]</sup> 按《中国药典》(2015 版)方法测定各供试样品的水分、溶散时限及丸重变异系数。

**1.3 统计学处理** 应用熵理论对样品的水分、溶散时限及丸重变异系数进行矩阵处理,以确定各因素的客观权重系数<sup>[8-10]</sup>,并以该系数计算样品的综合评分。

\* 基金项目:云南省昆明市中药医院内制剂工程技术研究中心项目(2016-2-A-07993)。 作者简介:张韶湘(1979-),副主任药师,硕士,主要从事医院制剂研发及质量管理。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:892535568@qq.com。

通过对综合评分的方差分析<sup>[11]</sup>(*F* 检验),分析制丸过程中的显著影响因素,最终优选出适宜的制丸工艺。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 因素水平表

水平	干燥时间(h)	胶液浓度(mg/mL)	滚丸时间(h)	干燥温度(°C)
1	4.0	3.00	1.0	70
2	5.0	3.75	1.5	80
3	6.0	4.50	2.0	90

## 2 结果

**2.1 水分、溶散时限和丸重变异系数测定结果** 按照《中国药典》(2015 版)附录方法测定样品水分和溶散时限;丸重变异系数( $CV$ ) = (丸重标准偏差  $SD$  / 丸重平均值  $Mean$ )  $\times 100\%$ ,各项结果见表 2。

表 2 水分、溶散时限和丸重变异系数测定结果

序号	水分(%)	溶散时限(min)	丸重变异系数(%)
1	6.11	17	3.57
2	10.15	25	9.25
3	2.38	28	2.39
4	1.26	18	4.19
5	4.82	19	5.21
6	6.08	14	5.90
7	2.86	29	2.58
8	0.17	15	6.42
9	3.43	11	3.39

## 2.2 基于信息熵的数据处理

**2.2.1 建立原始评价矩阵( $X$ )** 以“水分、溶散时限、丸重变异系数”的测定结果为元素,建立原始评价矩阵( $X$ )见图 1。

**2.2.2 “概率”矩阵** 计算  $P_{ij}$ ,将原始评价矩阵转为

“概率”矩阵,见图 2。

$$X = \begin{vmatrix} 6.11 & 10.15 & 2.38 & 1.26 & 4.82 & 6.08 & 2.86 & 0.17 & 3.43 \\ 17 & 25 & 28 & 18 & 19 & 14 & 29 & 15 & 11 \\ 3.57 & 9.25 & 2.39 & 4.19 & 5.21 & 5.90 & 2.58 & 6.42 & 3.39 \end{vmatrix}$$

图 1 水分、溶散时限及丸重变异系数的原始评价矩阵

$$P = \begin{vmatrix} 0.1640 & 0.2724 & 0.0639 & 0.0338 & 0.1294 & 0.1632 & 0.0768 & 0.0046 & 0.0092 \\ 0.0966 & 0.1420 & 0.1590 & 0.1023 & 0.1080 & 0.0795 & 0.1647 & 0.0852 & 0.0625 \\ 0.0832 & 0.2156 & 0.0557 & 0.0977 & 0.1214 & 0.1375 & 0.0601 & 0.1497 & 0.0790 \end{vmatrix}$$

图 2 “概率”矩阵

**2.2.3 各项指标的信息熵值及权重系数表** 由“概率”矩阵计算各项指标的信息熵值( $H_i$ )及权重系数( $W_i$ ),见表 3。

**2.3 综合评价** 《中国药典》(2015 版)中对水泛丸水分限度的规定为小于或等于 9.0%,正交试验中样品 2 的水分 10.15%,超过限度标准,在计算综合评分时该样品的水分项评分应以 0 分计。因此,对样品的各项测定数值进行加权处理,得综合评分( $M_i$ ), $M_i = 0.6529X_i/X_{max} + 0.1196Y_i/Y_{max} + 0.2274Z_{max}/Z_i$ 。其中: $X_i$  为样品的水分值, $X_{max}$  为水分最大值; $Y_i$  为样品溶散时限, $Y_{max}$  为溶散时限最大值; $Z_i$  为样品丸重变异系数值, $Z_{max}$  为丸重变异系数最大值。

表 3 各项指标的信息熵值及权重系数表

计算值	水分	溶散时限	丸重变异系数
$H_i$	0.884 1	0.978 8	0.959 6
$W_i$	0.652 9	0.119 6	0.227 4

**2.4 正交试验数据方差分析** 以  $M_i$  作为各受试样品的考察指标进行方差分析,确定最优实验方案,结果见表 4、5。

表 4 正交试验表及结果

序号	干燥时间(h)	胶液浓度(mg/mL)	滚丸时间(h)	干燥温度(°C)	各项评分			$M_i$
					水分	溶散时限	丸重变异系数	
1	1	1	1	1	0.653	0.070	0.589	1.312
2	1	2	2	2	0.000	0.103	0.227	0.330
3	1	3	3	3	0.254	0.115	0.880	1.249
4	2	1	2	3	0.135	0.074	0.502	0.711
5	2	2	3	1	0.515	0.078	0.404	0.997
6	2	3	1	2	0.650	0.058	0.357	1.065
7	3	1	3	2	0.306	0.120	0.815	1.241
8	3	2	1	3	0.018	0.062	0.328	0.408
9	3	3	2	1	0.367	0.045	0.620	1.032
K1	0.964	1.088	0.928	1.114	—	—	—	—
K2	0.924	0.579	0.691	0.879	—	—	—	—
K3	0.894	1.115	1.163	0.79	—	—	—	—
R	0.070	0.536	0.472	0.324	—	—	—	—

—表示无数据

表 5 方差分析

因素	偏差平方和	F	P
干燥时间	$8.22 \times 10^{-4}$	1.00	
胶液浓度	$6.08 \times 10^{-2}$	74.00	<0.05
滚丸时间	$3.71 \times 10^{-2}$	45.10	<0.05
干燥温度	$1.87 \times 10^{-2}$	22.70	<0.05
误差	$8.22 \times 10^{-4}$		

$$f=2, F_{0.05}(2,2)=19.00, F_{0.01}(2,2)=99.00$$

在所选因素水平范围内,极差(R)值的比较结果显示:影响三生调脂舒丸泛制工艺的因素由大到小依次是胶液浓度、滚丸时间、干燥温度大于干燥时间;均值(K)的比较结果显示:该水泛丸的最佳制丸工艺为A1B3C3D1,即:胶液浓度 4.5 mg/mL,滚丸 2.0 h 后于 70 °C 干燥 4.0 h。其中胶液浓度、滚丸时间和干燥温度是制备过程中的显著影响因素( $P<0.05$ )。

**2.5 工艺验证试验** 根据正交试验结果优选的工艺条件进行 3 批验证试验,各考察指标及综合评分结果见表 6。

表 6 验证试验结果

序号	水分(%)	溶散时限(min)	丸重变异系数(%)	Mi
1	5.58	23	3.36	7.16
2	6.03	24	3.96	7.71
3	6.61	19	3.08	7.29

$$M=0.6529X+0.1196Y+0.2274Z$$

### 3 讨论

本院的三生调脂舒丸是中药水泛丸剂型,是以水为赋形剂,加半浸膏粉泛制而成。丸粒在泛制成型的过程中,粉粒相互堆集,形成许多不规则的毛细管和空隙结构,这些结构既是丸粒干燥时水分自内向外的通道,又是溶散时水分由外向内渗透后与丸粒中淀粉、纤维素等成分结合产生吸湿膨胀促使丸粒疏松、破裂的重要构造。因此,高浓度(4.5 mg/mL)胶液(本试验中为阿拉伯胶)对丸粒质量的影响优于低浓度(3.0 mg/mL)胶液,很可能是因为:低浓度时发挥胶液的黏合剂作用,粉粒紧密堆集,水通道变小;而高浓度时发挥胶液的成膜剂作用<sup>[12]</sup>,在丸粒外形成水化膜,既保留了适当的水分又促进了溶散。而干燥温度过高(>80 °C)时丸粒表面水分会迅速蒸发,形成一层致密的硬壳,使内部水分不易透出而干燥不完全<sup>[13]</sup>。同时,这层致密的硬壳不利于水的渗入,甚至使溶散时限不合格。且三生调脂舒丸处方主要之一的薏苡仁富含淀粉,高温下淀粉发生糊化,使粉粒黏性增加,粒间紧实度增加,不利于水分的出入而影响丸剂

质量。

结合三生调脂舒丸的泛制成型工艺,各关键控制点对其质量的影响主要体现在水分、丸重差异和溶散时限上。因此,参照《中国药典》(2015 版)水丸项下的通则要求,选择上述 3 项内容作为考察指标。应用信息熵对试验数据进行处理,通过计算权重系数对各因素客观赋权,清晰地反映了考察指标(水分、丸重差异和溶散时限)在不同实验条件下的客观变化,在一定程度上减少了主观因素对实验结果的干扰,提高了本研究的科学性和严谨性。3 批三生调脂舒丸的验证结果表明正交试验得出的参数适宜于实际配制,且稳定可行。因此,该优选工艺适用于三生调脂舒丸的制丸。

### 参考文献

- [1] 李森,王星星,康小东,等.基于信息熵理论的哮喘方水提取工艺优选研究[J].中草药,2016,47(12):2113-2117.
- [2] 关志宇,罗晓健,黄潇,等.胆胃通颗粒剂制备工艺研究[J].中成药,2014,36(1):185-188.
- [3] 王仁杰,李森,闫明,等.信息熵理论在热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺优选中的应用[J].中草药,2015,46(5):683-687.
- [4] 谢凡,施崇精,杨秀清,等.基于信息熵理论的正交设计结合指纹图谱优选加味四妙颗粒的提取工艺[J].中草药,2018,49(6):1331-1337.
- [5] 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.
- [6] 吴璐,杨华生.基于信息熵理论的中药提取工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):29-31.
- [7] 国家药典委员会.中国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015:11-13.
- [8] 刘华文.基于信息熵的特征选择算法研究[D].长春:吉林大学,2010.
- [9] 张姗姗.信息熵的性质及应用[J].科技信息,2011(14):14.
- [10] 张东,张宁.物理学中的信息熵理论及其应用研究[J].北京联合大学学报,2007,21(1):4-8.
- [11] 严春临,张季,侯勇,等.吴茱萸次碱羟丙基-β-环糊精包合物的制备工艺研究[J].中国中药杂志,2014,39(5):828-832.
- [12] 罗明生,高天惠.药剂辅料大全[M].成都:四川科学技术出版社,1995:445-446.
- [13] 杜宏伟.中药浓缩丸与水丸生产过程质量影响因素分析[J].中国药业,2011,20(22):54-55.

(收稿日期:2018-03-06 修回日期:2018-05-29)