

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.17.013

Design – Expert 响应面法优选无糖型乳康颗粒成型工艺

刘 勇¹, 吕慧锋^{2△}, 张 琼², 张焕娣²

(1. 陕西省药品技术审核查验中心, 陕西 西安 718865; 2. 西安千禾药业股份有限公司, 陕西 西安 710075)

摘要:目的 优选无糖型乳康颗粒的成型工艺。方法 以干膏粉与辅料用量配比、乙醇体积分数、乙醇用量为考察因素, 以颗粒成型性、溶化性、吸湿性、流动性为评价指标, 采用 Design – Expert 响应面法优选无糖型乳康颗粒的成型工艺。结果 无糖型乳康颗粒的最佳成型工艺为乳糖与甘露醇配比 1:1, 干膏粉与辅料用量配比 1:1.5, 乙醇体积分数 70.94%, 乙醇用量为混合药粉的 12.94%。结论 优化后的工艺稳定、可靠, 所制得的颗粒外观粒度及流动性均较好, 吸湿性小, 溶化性佳, 可用于无糖型乳康颗粒的生产。

关键词:乳康颗粒; 无糖型; 成型性; 吸湿性; 流动性; 溶化性; Design – Expert 响应面法; 成型工艺

中图分类号: R932; TQ460.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2021)17-0050-04

Optimization of Forming Process of Sugar – Free Rukang Granules by the Design – Expert Response Surface Method

LIU Yong¹, LYU Huifeng², ZHANG Qiong², ZHANG Huandi²

(1. Shaanxi Provincial Center for Drug Technical Inspection, Xi'an, Shaanxi, China 718865; 2. Xi'an Chiho Pharmaceutical Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710075)

Abstract: **Objective** To optimize the forming process of sugar – free Rukang Granules. **Methods** The forming process of sugar – free Rukang Granules was optimized by the Design – Expert response surface method with the dosage ratio of dry paste powder and excipients, ethanol volume fraction and ethanol dosage as the investigation factors and with the formability, solubility, hygroscopicity and fluidity of granules as the evaluation indexes. **Results** The optimum forming process of sugar – free Rukang Granules was as follows: the ratio of lactose to mannitol was 1:1, the ratio of dry paste powder to excipient was 1:1.5, the volume fraction of ethanol was 70.94%, and the dosage of ethanol was 12.94% of the mixed powder. **Conclusion** The optimized process is stable and reliable. The granules prepared by this process have good appearance, particle size and fluidity, low hygroscopicity and good solubility. It can be used in the production of sugar – free Rukang Granules.

Key words: Rukang Granules; sugar – free; formability; hygroscopicity; mobility; solubility; Design – Expert response surface method; forming process

乳康颗粒由牡蛎、瓜蒌、海藻、黄芪、天冬、夏枯草、三棱、玄参、白术、莪术、丹参、乳香、没药、浙贝母、鸡内金(炒)15 味药材组方, 具有疏肝解郁、理气止痛、活血破瘀、消积化痰、软坚散结、补气健脾功效^[1], 主要用于治疗女性乳腺增生^[2]。现行批准工艺中, 将鸡内金、浙贝母、乳香、没药粉碎成细粉, 其余 11 味中药加水煎煮, 滤过, 滤液浓缩后醇沉, 静置滤过, 滤液浓缩, 再加入上述药粉, 混匀, 减压干燥, 粉碎成细粉, 然后加入适量乳糖、蔗糖, 制成颗粒^[1]。该制剂为有糖型颗粒, 制粒过程中加入了大量蔗糖, 不符合现代女性和特殊人群的健康及用药需求, 使临床应用受到限制。本研究中参考文献[3-4], 以颗粒的成型性、溶化性、流动性、吸湿性为评价指标, 筛选了无糖型乳康颗粒使用辅料的品种、用量配比及最佳成型工艺。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

HLSG220B 型湿法混合制粒机(辽宁祥安制药机械有限公司); YK-160 型摇摆颗粒机(江苏瑰宝集团有限

公司); TG-Z-A-III 型热风循环烘箱(常州市震华干燥设备有限公司); ZS-515 型旋振筛(天津世纪茂源机械有限公司); AT201 型电子天平(Mettler Toledo 公司, 精度为十万分之一); 标准药典筛(浙江上虞市道墟张兴筛厂)。

1.2 试剂

干膏粉(自制); 乳糖(荷兰 FrieslandCampina DMVB.V. 公司); 微晶纤维素、糊精、可溶性淀粉(湖州展望药业有限公司); 甘露醇(北京奥博星生物技术有限责任公司); 羧甲基纤维素钠(安徽山河辅料有限公司); 乙醇(河南新乡先锋医药新材料有限公司); 乳康颗粒为实验室自制。

2 方法与结果

2.1 干膏粉制备^[1]

取样品处方量药材, 将鸡内金、浙贝母、乳香、没药粉碎成细粉, 其余 11 味药材加水煎煮 2 次, 每次加 12 倍量水, 煎煮 2 h, 合并煎液, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.10~1.20(60℃); 加入乙醇使含醇量达 70%, 静置 24 h, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.30~1.35(60℃); 加入上述药粉, 混匀, 减压干燥(真空度 0.060~0.085 MPa,

第一作者: 刘勇, 男, 大学本科, 工程师, 研究方向为药品生产与经营检查, (电子信箱)1981824923@qq.com。

△通信作者: 吕慧锋, 男, 大学本科, 工程师, 研究方向为药品生产与质量检测, (电子信箱)284057480@qq.com。

表 1 综合指标评价结果

Tab. 1 Evaluation results of comprehensive indicators

辅料种类	制粒情况	成型率(%)	流动性(度)	吸湿率(%)	溶化率(%)	综合评分(分)
甘露醇	软材黏,难过筛,过筛后易粘连	43.59	48.32	30.08	71.54	48.02
乳糖	软材疏松,易过筛,颗粒较小	90.61	36.84	19.68	74.72	69.07
糊精	软材较黏,不易过筛	75.80	34.63	23.52	67.28	64.21
乳糖-甘露醇(1:1)	软材疏松,易过筛,颗粒大小均匀	91.79	28.62	17.26	83.63	72.91
乳糖-糊精(1:1)	软材疏松,易过筛,颗粒大小均匀	90.30	33.68	21.55	70.34	69.47
甘露醇-糊精(1:1)	软材较黏,不易过筛	68.19	32.38	21.01	72.66	63.44
乳糖-甘露醇-糊精(1:1:1)	软材较疏松,易过筛,颗粒较小	85.51	33.17	22.47	75.18	67.93

干燥温度 60~65℃,干燥时间 15~17 h),干膏粉碎成细粉,备用。

2.2 辅料筛选

乳康颗粒为中药复方颗粒,且处方中含有胶质药材乳香、没药,吸湿性较强,若辅料选择不当或配制比例不当均可影响产品质量和效期,故吸湿性较小的无糖型辅料为首选。无糖型颗粒剂常用填充剂主要有糊精、可溶性淀粉、乳糖、微晶纤维素、甘露醇、羧甲基纤维素钠等,其中以甘露醇、乳糖、糊精的抗湿性最佳,故初步选用甘露醇、乳糖、糊精 3 种辅料,设计不同的制剂处方,进一步筛选最佳的配比和用量。

2.3 辅料种类筛选

取甘露醇、乳糖、糊精 3 种辅料,按干膏粉与辅料 1:2 的比例,分别称取各种辅料,加入干膏粉中混匀,用 70% 乙醇制软材,过 16 目筛制成湿颗粒,观察并记录制粒情况,将湿颗粒平铺于烘盘,厚度为 2 cm,于 60℃ 干燥 3 h,以其成型性、流动性、吸湿性、溶化性为评价指标,筛选最优辅料及制剂比例。综合指标评价结果见表 1。

成型性:按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0982 第二法双筛分法进行测定^[5]。将制备好的颗粒先过 1 号筛,再过 5 号筛,收集能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒并称定质量。按公式计算成型率。

成型率(%) = 过筛后颗粒质量 / 过筛前颗粒质量 × 100%

流动性:采用固定漏斗法测定,取已知半径(r)的表面皿,在背面中心处划上标记,将漏斗竖直固定于水平桌面的支架上,漏斗下端对准表面皿的中心,取合格颗粒,自漏斗上方自然流下,当漏斗下方形成的颗粒椎体边缘与表面皿边缘重合后即停止,测量锥体高度(h),颗粒流动性用休止角(α)评价($\alpha = \text{Arctan} h / r$)。

吸湿性:将 3 种配方制得的颗粒于 105℃ 干燥至恒重,分别取 1.0 g,精密称定,将其平铺入 3 个已恒重的称量瓶中,精密称定,再将其放入有 KNO₃ 过饱和溶液的干燥器中(相对湿度为 92.5%),并打开称量瓶盖,48 h 后称定质量^[6],共测定 3 次,计算平均吸湿率。

吸湿率 = (吸湿后颗粒质量 - 吸湿前颗粒质量) /

吸湿前颗粒质量 × 100%

溶化性:取样品 1 g,精密称定,放入干燥至恒重的 50 mL 离心管中,加入 25 mL 沸水,搅拌、振荡 5 min,离心,弃上清液,残渣于 105℃ 烘箱中烘干至恒重,取出。称定干燥后残渣的质量,计算溶化率。

溶化率 = 溶化颗粒质量 / 颗粒质量 × 100%

综合评分及结果分析^[7]:因处方中有生药粉直接入药且所选辅料为可溶性辅料,故其溶化性受生药粉的影响较大,辅料和制粒用乙醇虽对溶化性有一定影响,但非主要因素。因此,综合评价中各指标权重系数分别按成型率 30、流动性 30、吸湿率 30、溶化率 10 进行分配,综合评分(分) = 成型率 × 30 + (1 - α / 90°) × 30 + (1 - 吸湿率) × 30 + 溶化率 × 10。由表 1 可知,乳糖-甘露醇(1:1)的综合评分最高,故选用乳糖-甘露醇(1:1)混合辅料作为成型辅料。

2.4 成型工艺优化

2.4.1 单因素试验

干膏粉与辅料用量配比(X_1):根据综合指标评价结果选择干膏粉与乳糖-甘露醇(1:1)的混合辅料之比分别为 1:1.0, 1:1.5, 1:2.0, 1:2.5, 1:3.0 进行制粒,观察制粒过程中的制粒情况,并测定成型性、流动性、吸湿性和溶化性 4 个关键指标,比较综合评分,筛选最优干膏粉与辅料用量配比。结果见表 2。可见,干膏粉与辅料用量配比在 1:1.5~1:2.5 范围内综合评分差异不大,均可满足生产工艺及检测标准要求。

表 2 不同干膏粉与辅料用量配比制粒与综合评分

Tab. 2 Granulation of different dosage ratios of dry paste powder and excipients and the results of comprehensive score

干膏粉与辅料用量配比	制粒情况	成型率(%)	流动性(度)	吸湿率(%)	溶化率(%)	综合评分(分)
1:1.0	辅料用量较少,易结块,难以制粒	36.20	39.27	20.87	77.65	51.59
1:1.5	软材黏,成型率较好	91.59	28.34	17.52	82.97	72.86
1:2.0	软材疏松,成型率好,大小均匀	89.81	29.62	17.26	83.63	71.97
1:2.5	软材疏松,成型率较好,大小均匀	86.39	30.58	19.34	81.25	70.01
1:3.0	软材疏松,成型率较低,颗粒较小	69.20	34.63	19.73	82.38	63.38

表 3 不同乙醇体积分数制粒情况与综合评分

Tab. 3 Granules prepared with different ethanol volume fractions and their comprehensive scores

乙醇体积分数	制粒情况	成型率(%)	流动性(度)	吸湿率(%)	溶化率(%)	综合评分(分)
50%	用量少软材不易成团,用量稍多易结块,难以制粒	5.14	38.95	25.53	80.97	40.98
60%	用量少软材不易成团,用量稍多易结块,难以制粒	25.40	36.75	24.67	82.01	48.05
70%	软材疏松,手捏成团,轻压即散,成型率好,大小均匀	92.35	26.94	17.44	82.83	73.58
80%	软材疏松,手捏成团,轻压即散,成型率好,大小均匀	90.83	28.86	18.01	83.02	72.31
90%	软材疏松,手捏成团,轻压即散,成型率较好,颗粒较小	86.50	31.24	18.76	81.97	69.99
95%	软材疏松,不易成团,增大用量出现黏糊现象	39.60	37.50	23.13	80.96	52.52

表 4 不同乙醇用量制粒情况与综合评分

Tab. 4 Granules prepared with different ethanol dosage and their comprehensive scores

乙醇用量	制粒情况	成型率(%)	流动性(度)	吸湿率(%)	溶化率(%)	综合评分(分)
6%	不易成团,几乎无颗粒,制后呈粉状	25.81	42.80	24.07	82.86	46.34
8%	不易成团,颗粒较小,细粉较多	33.50	35.10	20.37	83.47	52.32
10%	软材疏松,手捏成团,轻压即散,成型率较好,大小均匀	90.51	27.13	17.23	82.66	73.02
12%	软材疏松,手捏成团,轻压即散,成型率好,大小均匀	91.31	26.09	17.11	82.87	73.64
14%	软材较疏松,手捏成团,按压可散,成型率好,大小均匀	87.60	26.82	17.59	83.15	72.15
16%	软材较黏,手捏成团,按压不易散开,不易过筛	62.69	33.41	22.47	82.18	61.01

乙醇体积分数(X_2):选择干膏粉与乳糖-甘露醇(1:1)的混合辅料为 1:2.0,乙醇体积分数分别为 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 进行制粒,观察制粒过程中的制粒情况,并测定成型性、流动性、吸湿性和溶化性 4 个关键指标,比较综合评分,筛选最佳乙醇体积分数范围。结果见表 3。可见,乙醇体积分数在 70% ~ 90% 便于制粒,可满足生产工艺及检测标准要求。

乙醇用量(X_3):选择干膏粉与乳糖-甘露醇(1:1)的混合辅料为 1:2.0,乙醇体积分数为 70%,乙醇用量分别为混合粉的 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16% 进行制粒,观察制粒过程中的制粒情况,并测定成型性、流动性、吸湿性和溶化性 4 个关键指标,比较综合评分,筛选最佳乙醇用量。结果见表 4。可见,乙醇用量在 10% ~ 14% 便于制粒,可满足生产工艺及检测标准要求。

2.4.2 Design-Expert 响应面法优化工艺

在单因素试验基础上进行三因素三水平设计,详见表 5。采用 Design-Expert 8.0.6 软件,以干膏粉与辅料用量配比(X_1)、乙醇体积分数(X_2)、乙醇用量(X_3)3 个因素为自变量,以颗粒成型性(Y_1)、溶化性(Y_2)、吸湿性(Y_3)、流动性(Y_4)的综合评分(Y)为响应值进行模型拟合。结果见表 6。

利用 Design-Expert 8.0.6 软件处理数据,拟合得到响应值 Y 与自变量 X_1 , X_2 , X_3 之间的二次多元回归模型方程 $Y = 72.09 - 6.14 X_1 - 9.07 X_2 + 2.49 X_3 - 11.59 X_1 X_2 + 13.57 X_1 X_3 + 5.59 X_2 X_3 + 0.74 X_1^2 - 6.69 X_2^2 - 10.66 X_3^2$,对上述回归模型进行方差分析。结果见表 7。

由表 7 可知,乙醇体积分数对响应值的影响最大,

表 5 响应面因素水平表

Tab. 5 Factors and levels of the response surface test

水平	$X_1(m:m)$	$X_2(\%)$	$X_3(\%)$
-1	1:1.5	70	10
0	1:2.0	80	12
1	1:2.5	90	14

表 6 响应面试验设计及结果

Tab. 6 Design and results of the response surface test

序号	$X_1(m:m)$	$X_2(\%)$	$X_3(\%)$	$Y_1(\%)$	$Y_2(\text{度})$	$Y_3(\%)$	$Y_4(\%)$	$Y(\text{分})$
1	0.67	80.00	10.00	5.08	46.92	26.96	77.25	37.87
2	0.54	80.00	12.00	95.59	20.34	17.35	78.56	76.77
3	0.54	80.00	12.00	89.04	21.71	21.71	78.24	73.04
4	0.40	80.00	10.00	91.82	19.33	20.83	81.41	74.93
5	0.54	80.00	12.00	67.57	20.56	23.95	82.51	66.32
6	0.54	90.00	14.00	31.52	40.03	27.12	78.28	48.05
7	0.40	80.00	14.00	61.41	37.42	22.32	80.39	59.33
8	0.40	90.00	12.00	96.27	16.98	16.35	76.12	78.39
9	0.67	80.00	14.00	95.27	18.98	19.35	81.56	76.53
10	0.67	90.00	12.00	9.38	43.43	26.07	78.25	40.59
11	0.54	80.00	12.00	69.75	19.46	22.83	81.58	67.67
12	0.54	70.00	14.00	62.03	36.92	21.79	80.34	59.85
13	0.40	70.00	12.00	72.49	20.06	22.08	82.17	68.52
14	0.54	70.00	10.00	87.61	22.11	21.26	79.04	72.61
15	0.54	80.00	12.00	95.62	18.98	19.35	81.56	76.64
16	0.67	70.00	12.00	95.38	19.54	17.02	78.67	77.07
17	0.54	90.00	10.00	5.85	45.53	27.34	80.55	38.45

干膏粉与辅料用量配比次之,且乙醇用量对响应值的影响是非线性的^[8]。由方差分析结果可知,该模型拟合程

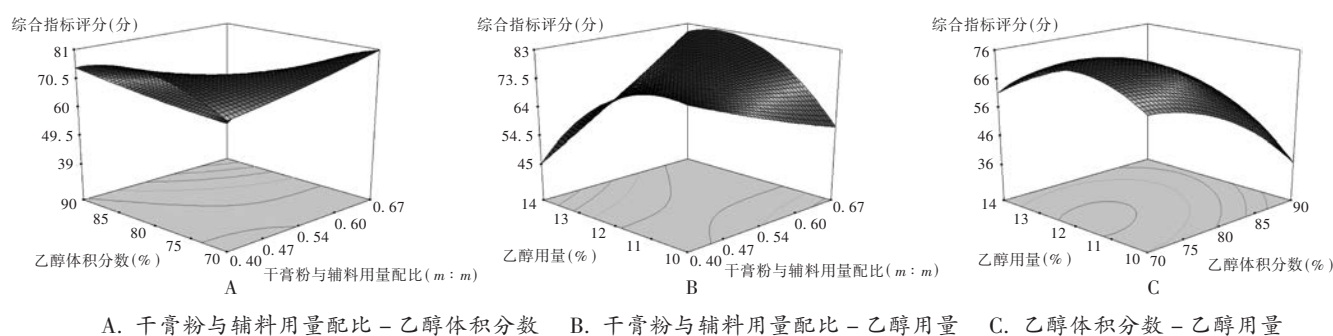


图1 各影响因素交互作用的三维响应面图

A. Dry paste powder to excipient ratio - ethanol volume fraction B. Dry paste powder to excipient ratio - ethanol dosage C. Ethanol volume fraction - ethanol dosage

Fig.1 Three dimensional response surface diagram of interaction of various influencing factors

度较好,试验误差小,且模型的残差可能是由随机误差所产生。模型能较好地反映干膏粉与辅料用量配比、乙醇体积分数、乙醇用量与综合指标评分之间的变化关系,能用于无糖型乳康颗粒的成型工艺分析和预测。

按所得模型绘制干膏粉与辅料用量配比、乙醇体积分数、乙醇用量对无糖型乳康颗粒成型工艺影响的3D响应面图,结果见图1。响应面图中曲线越陡,表明该因素对Y值的影响越大。由图1可知,乙醇体积分数对综合指标评分的影响最大,干膏粉与辅料用量配比次之,乙醇用量最小,与表7方差分析结果一致。根据试验分析结果,计算并预测二次回归方程,结果无糖型乳康颗粒的最佳成型工艺为干膏粉与辅料用量配比1:1.5(m:m),乙醇体积分数70.94%,乙醇用量为混合药粉的12.94%。

2.6 工艺验证

根据最优工艺筛选结果,结合实际情况,将无糖型乳康颗粒的最终成型工艺调整为干膏粉与辅料用量配比1:1.5(m:m),乙醇体积分数70.94%,乙醇用量为混合药粉的12.94%。根据各因素优选的结果进行3组平行验证试验,结果综合指标评分的平均值为82.13分,RSD为0.26%。测定结果稳定,偏差不大,表明该试验结果合理、可靠。

3 讨论

本研究中在原有辅料的基础上选择甘露醇替换原辅料蔗糖,并以颗粒的成型性、溶化性、流动性及吸湿性为评价指标,筛选出无糖型乳康颗粒的最佳成型工艺,即乳糖与甘露醇配比为1:1,干膏粉与辅料用量配比为1:1.5(m:m),乙醇体积分数为70.94%,乙醇用量为混合药粉的12.94%,优化后的工艺稳定、可靠,所制得的颗粒外观粒度及流动性均较好,吸湿性小,溶化性佳,可用于无糖型乳康颗粒的生产。

表7 二次多元回归模型方差分析结果

Tab.7 Results of the ANOVA of quadratic multiple regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	3 108.02	9	345.34	10.07	0.003 0
X ₁	301.47	1	301.47	8.79	0.021 0
X ₂	658.30	1	658.30	19.19	0.003 2
X ₃	49.50	1	49.50	1.44	0.268 7
X ₁ X ₂	537.08	1	537.08	15.66	0.005 5
X ₁ X ₃	736.04	1	736.04	21.46	0.002 4
X ₂ X ₃	124.99	1	124.99	3.64	0.097 9
X ₁ ²	2.30	1	2.30	0.067	0.802 9
X ₂ ²	188.18	1	188.18	5.49	0.051 7
X ₃ ²	478.71	1	478.71	13.96	0.007 3
残差	240.10	7	34.30		
失拟项	143.76	3	47.92	1.99	0.257 8
纯误差	96.34	4	24.08		
合计	3 348.12	16			

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局国家药品标准(修订)颁布件 批件号:ZGB2013-2[J]. 中国药品标准,2014,15(4):304-306.
- [2] 冉淑萍,耿 嘉. 乳康胶囊治疗气滞血瘀型乳腺增生病的临床研究[J]. 黑龙江中医药,2002(4):8-9.
- [3] 崔红华,李习文,王会弟,等. 不同辅料对SN-中药颗粒剂吸湿性的影响[J]. 中国药业,2007,16(4):46.
- [4] 刘本涛,梁旭华,赵艳艳,等. 无糖型银花感冒颗粒的成型工艺[J]. 医药导报,2020,39(2):202-207.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:132-134.
- [6] 白雨鑫. 虎杖解毒颗粒(无糖型)的研制[D]. 泸州:西南医科大学,2016.
- [7] 付美丽,严铭铭,邵 帅,等. 新扶正除疫颗粒剂的成型性工艺[J]. 中成药,2016,38(3):692-694.
- [8] 宋艺君,郭 涛,吕慧锋,等. 响应面法优化甘草制款冬花微波炮制工艺[J]. 中国药理学杂志,2020,55(22):1853-1860.

(收稿日期:2020-12-29;修回日期:2021-03-16)