

# 肿节风颗粒特定条件下最优制粒区间研究

钟绍金\*, 韩珊珊, 吉训恋, 朱刚直\*(海口市人民医院药学部, 海口 570208)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1392-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.26

**摘要** 目的:初步探索获得中药制剂最优制粒区间的可行性。方法:以肿节风颗粒成型工艺为模型,采用析因设计进行试验,以颗粒得率、颗粒成型率加权后的综合评分值为考察指标,采用Origin 8.0软件分别绘制不同含水量混合粉(浸膏粉-可溶性淀粉)综合评分值与润湿剂浓度、液固比关系效果图,并用Origin 8.0软件中的Screen Reader功能进行坐标提取,综合得到肿节风颗粒在特定条件下的最优制粒区间;在该制粒区间下,选择不同批次浸膏粉进行实验室规模及处方放大试验进行验证。结果:当浸膏粉-可溶性淀粉配比为1:2时,肿节风颗粒存在一个最适制粒区间,即当物料含水量在[2.0%, 6.0%]、润湿剂浓度在[50%, 80%]及液固比在[15.3 mL/g, 18.6 mL/g]范围内时,所制肿节风颗粒均符合要求;验证试验的综合评分值均大于85%,证实所制颗粒合格。结论:本研究建立的考察中药浸膏在特定条件下的最优制粒区间的方法,对解决中药制粒工业生产批间差异大、重现性差等问题,具有一定的参考作用。

**关键词** 肿节风颗粒;制粒区间;析因设计;含水量;润湿剂浓度;液固比

## Study on the Optimal Granulation Interval of Zhongjiefeng Granule under Specific Conditions

ZHONG Shaojin, HAN Shanying, JI Xunlian, ZHU Gangzhi (Dept. of Pharmacy, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To preliminarily explore the feasibility of achieving the optimal granulation interval of TCM preparations. METHODS: Using molding technology of Zhongjiefeng granule as model, factorial design was adopted for test, using comprehensive score which was weighted with grain yield and particle formation rate as investigation index, Origin 8.0 software was used to draw relationship effect diagram about comprehensive score of mixture with different moisture contents (extract powder - soluble starch) and wetting agent concentration, solid-liquid ratio; coordinate extraction by Screen Reader in Origin 8.0 software, and the optimal granulation interval of Zhongjiefeng granule under specific conditions was obtained. In the granulation interval, different batches of extract powder were selected for laboratory scale and prescription amplification test, and verification test was conducted. RESULTS: When extract powder-soluble starch was equal to 1:2, there was an optimal granulation interval for Zhongjiefeng granule, which meant when material moisture content ranged in [2.0%, 6.0%], wetting agent concentration ranged in [50%, 80%], and liquid-solid ratio ranged in [15.3 mL/g, 18.6 mL/g], the prepared Zhongjiefeng granule met the requirements. Comprehensive score of verification test were higher than 85%, which proved the prepared granule was qualified. CONCLUSIONS: The established method for exploring optimal granulation interval for TCM extract under specific conditions has certain reference function to solve the problems in industrial production of TCM granulation, such as large difference between batches and poor reproducibility.

**KEYWORDS** Zhongjiefeng granule; Granulation interval; Factorial design; Moisture content; Wetting agent concentration; Liquid-solid ratio

中药颗粒剂传统的制备方法往往是通过层层筛查研究以获得制备颗粒的较优辅料配比、润湿剂浓度及用量等<sup>[1]</sup>,但如此得到的结果往往重现性较差、批间差异很大,对生产的指导意义有限。而在中药制粒的过程中,研究者往往期望获得最优的制剂条件,以得到更好、更多的颗粒产品。但受诸多因素的影响,在追求最优制剂条件的同时,往往由于条件过于苛刻,在实际生产时难以实现。其中最明显者为中药浸膏制剂,在同样的制剂

条件下,所得产品质量不一、批间差异大。此类问题一直困扰着研究者,也在一定程度上制约着中药制剂的发展。

笔者在前期试验中发现,对同种物料而言,当物料含水量不同时,多会导致制粒时所需润湿剂浓度及润湿剂用量(下文统一用液-固百分比即液固比表示,单位为mL/g)不一样,继而影响颗粒得率及颗粒的成型率<sup>[2]</sup>。物料的含水量、制粒所用润湿剂浓度及液固比,无疑是在颗粒制备过程中影响颗粒成型性和颗粒得率的关键因素<sup>[3]</sup>。那么,是否存在这样一个制粒区间,在此区间内,不论物料含水量、润湿剂浓度及液固比如何变化,所制备的颗粒都能达到要求呢?

\* 主管中药师,硕士。研究方向:药剂学。电话:0898-66151049。  
E-mail:zhongshaojin86@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0898-66151102。E-mail:csdb2012@126.com

笔者基于上述分析,以中药肿节风为模型药物,在前期肿节风颗粒的成型处方研究基础<sup>[2]</sup>上,以物料含水量、润湿剂浓度及液固比为考察内容,以颗粒得率(%)及颗粒成型率(%)各占50%进行加权后的综合评分值为考察指标,采用析因设计,借助Origin 8.0软件制图,初步探索肿节风原料混合粉在特定条件下制备肿节风颗粒的最优制粒区间,从而为中药颗粒剂生产提供一定的参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BS 124S 电子分析天平(德国赛多利斯集团);SL 6001N 电子天平(上海民析精密科学仪器有限公司);GZX-9070MBE 数显鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);HK-60 型摇摆式制粒机(上海烨昌食品机械有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

肿节风浸膏粉(江西天兰植物提取有限公司,批号:1011002、1011003);可溶性淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司);乙醇及其他试剂均为分析纯。

### 1.3 绘图软件

Origin 8.0 软件为美国 OriginLab 公司研发的专业制图和数据分析软件。

## 2 方法与结果

本研究旨在考察肿节风原料含水量与颗粒成型关系。试验设计如下:(1)取肿节风浸膏粉(批号:1011002),以固定的配比制备原料与辅料的混合粉,并按试验要求分别控制混合粉含水量,保存备用;(2)以物料含水量、润湿剂浓度及液固比为考察因素,采用析因设计进行制粒,并计算各水平下颗粒得率及颗粒成型率的综合评分值,绘制不同原料含水量的综合评分值与润湿剂浓度、液固比之间关系的效果图,从图中提取出各物料含水量条件下制备最优颗粒所需要的润湿剂浓度及液固比;(3)综合得到本试验条件下满足各物料含水量的最优制粒润湿剂浓度及液固比区间;(4)选取另一批肿节风浸膏粉(批号:1011003),在实验室规模及处方放大条件下进行验证,最终验证并确定最优制粒区间。

### 2.1 混合粉制备及含水量控制

2.1.1 混合粉制备 由前期试验可知,当肿节风浸膏粉-可溶性淀粉配比为1:2时,制粒效果较好<sup>[2]</sup>,故按1:2取肿节风浸膏粉及可溶性淀粉(过100目筛)各适量,置于V型混合器中,混合均匀,得混合粉,测定其含水量(4.5%),密封保存,备用。

2.1.2 混合粉含水量控制 中药颗粒剂制备时要求物料含水量不超过6.0%<sup>[4]</sup>,亦不能过于干燥(一般不低于1.0%),故选择物料含水量在2.0%~6.0%(2.0%、3.0%、4.0%、5.0%、6.0%)内进行考察。

混合粉含水量指标控制:取混合粉适量,含水量低

于4.5%时,采用减压真空干燥方法进行控制,在干燥的过程中间隔测定其干燥程度;含水量高于4.5%时,则在75%湿度环境下采用吸湿法进行控制,间隔测定其吸湿程度。所得混合粉密封保存,备用。

由于制备粉末较多,需多次重复进行,故所得混合粉须经过重新混合,最后测定混合粉含水量与原要求指标相差不得超过 $\pm 10\%$ 。

2.1.3 制粒条件 制粒前先控制环境湿度,以相对湿度在45%~65%范围内为宜。每次称取20g含水量达标的混合粉,采用一次性加入润湿剂的方法,手动湿法制粒,60℃烘干,称质量,计算颗粒得率<sup>[6]</sup>及颗粒成型率。颗粒得率=制得颗粒质量/供试粉末质量 $\times 100\%$ ;颗粒成型率=能通过1号筛但不能通过5号筛颗粒质量/供试颗粒质量 $\times 100\%$ 。

## 2.2 最优制粒区间研究

2.2.1 试验设计 由预试验可知,肿节风浸膏粉黏性较大,润湿剂(乙醇)浓度低于50%易成团,故润湿剂浓度选择50%~90%区间进行考察;考虑软材不宜过黏或过散,选择5~25 mL/g的液固比进行研究。综合以上因素,采用析因设计对肿节风颗粒原料混合粉(每次取样20g)进行试验,记录每次试验所得颗粒质量,并计算颗粒得率和成型率。析因设计因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	混合粉含水量, %	润湿剂乙醇, %	液固比, mL/g
1	2.0	50	5
2	3.0	60	10
3	4.0	70	15
4	5.0	80	20
5	6.0	90	25

以颗粒得率( $y_1, \%$ )及颗粒成型率( $y_2, \%$ )各占50%进行加权,以加权值之和( $y$ )为综合评分值: $y = y_1 \times 50\% + y_2 \times 50\%$ 。

2.2.2 试验结果与分析 以 $y_{\text{综合}}$ 为考察指标进行全因素试验(析因设计),每个条件重复3次,共需进行375次试验。以计算所得的 $y$ 进行Origin 8.0制图分析,分别以润湿剂浓度(%)为 $x$ 轴、液固比(mL/g)为 $y$ 轴,考察不同物料含水量条件下, $y$ 与润湿剂浓度及液固比之间的关系,结果见图1。

经过加权, $y$ 值达到85%的颗粒判定为合格,符合本试验要求。在图1中,深灰色部分为 $y$ 值超过85%的数据。用Origin 8.0软件中自带的Screen Reader功能进行坐标提取,可以得到不同含水量物料制粒后 $y$ 值大于85%区域的对应条件,结果见表2。

物料含水量是生产时最不容易控制的指标,因此,综合选择物料含水量在[2.0%, 6.0%]范围时,对表2中坐标提取的润湿剂浓度及液固比各自取交集,即得综合结果。由此可得,当浸膏粉-可溶性淀粉配比为1:2时,

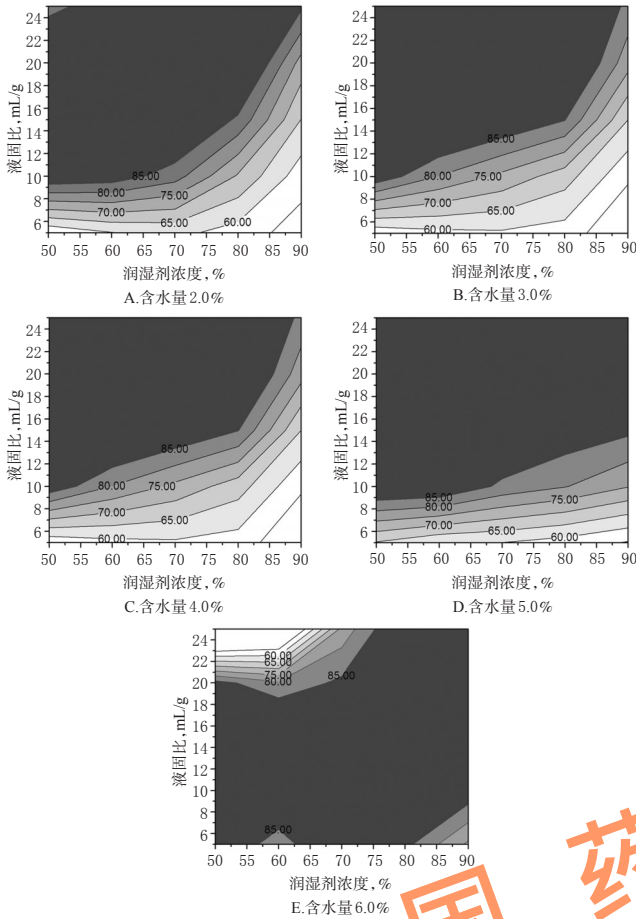


图1 不同含水量物料制备肿节风颗粒的y值结果

Fig 1 y value results of Zhongjiefeng granule prepared by materials with different moisture contents

表2 不同含水量物料的最优制粒区间

Tab 2 The optimal granulation interval of material with different moisture contents

物料含水量, %	润湿剂浓度, %	液固比, mL/g
2.0	[50, 80]	[14.2, 24.2]
3.0	[50, 80]	[15.3, 25.0]
4.0	[50, 80]	[15.0, 25.0]
5.0	[50, 90]	[14.4, 25.0]
6.0	[50, 90]	[8.7, 18.6]
综合	[50, 80]	[15.3, 18.6]

肿节风颗粒存在一个最适制粒区间,即当物料含水量在[2.0%, 6.0%]、润湿剂浓度在[50%, 80%]、液固比在[15.3 mL/g, 18.6 mL/g]范围内时,肿节风颗粒得率及颗粒成型率均符合要求。

### 2.3 试验验证

2.3.1 实验室规模 根据上述试验结果中确定的制粒区间,选择另一批肿节风浸膏粉(批号:1011003),重新按照“2.1”项下方法制备混合粉,选择此区域中条件进行验证(其他制粒条件不变,每次取样20g),结果见表3。

由表3可知,取不同批肿节风浸膏粉,从前面得到的区间中任选不同条件制粒,制备的肿节风颗粒y值均大于85%,符合要求,提示该制粒区间方案在实验室条件

下可行。

表3 验证试验结果(n=3)

Tab 3 Verification test results (n=3)

试验规模	物料含水量, %	润湿剂浓度, %	液固比, mL/g	颗粒得率, %	颗粒成型率, %	y <sub>总</sub>
实验室规模	5.5	60	17.5	88.00	96.30	92.15
	3.5	60	17.5	96.25	96.62	96.44
	3.5	55	17.5	96.75	96.64	96.70
处方放大	5.0	60	17.0	91.84	92.40	92.12
	3.5	65	16.0	93.45	92.68	93.07

2.3.2 处方放大试验 为进一步验证该研究,采用生产常用的摇摆制粒机进行处方放大试验。方法:称取5.0 kg混合粉(同“2.3.1”项混合粉),测得其含水量为5.0%,按照表3条件进行试验,60℃下烘干,称定颗粒质量并计算颗粒得率、颗粒成型率,进而得到y值,结果见表3。

由表3可知,颗粒y值大于85%,符合试验要求。可见,物料含水量、润湿剂浓度及液固比三者存在一个适合制粒的区间,由此验证了前面的假设。

### 3 讨论

析因设计是一种将1个或多个因素的各水平交叉分组进行试验的经典设计方法<sup>[6]</sup>。该方法是一种高效率的试验设计方法,不仅可以准确估计各试验因素效应的大小,还可估计因素之间各级交互作用效应的大小<sup>[7-8]</sup>。所谓存在交互作用,表示各因素不是独立的,一个因素的水平发生变化,会影响其他因素的试验效应;从前期研究<sup>[2]</sup>可知,物料含水量、润湿剂浓度及液固比三者存在紧密的相互作用。因此,该试验方法正适合于考察在原料混合粉配比特定条件下肿节风颗粒的最优制粒区间。

本研究基于肿节风颗粒成型处方研究,采用析因设计方法,考察了不同原料含水量条件下,润湿剂浓度、液固比与颗粒成型关系。结果,当浸膏粉-可溶性淀粉配比为1:2时,肿节风颗粒存在一个最适制粒区间,即物料含水量[2.0%, 6.0%]、润湿剂浓度[50%, 80%]及液固比[15.3 mL/g, 18.6 mL/g],在此区间内任意变化时,所制肿节风颗粒均符合要求。另外,前期研究得到的肿节风颗粒最优制粒条件为浸膏粉与可溶性淀粉按1:2混匀,物料含水量2.0%,以53.5%乙醇为润湿剂且液固比为17.2 mL/g<sup>[2]</sup>。该制粒条件亦落在此区间,提示该结果与前期研究相符,进一步验证了肿节风颗粒在该条件下存在最优制粒区间的假设。

笔者在前期做了很多研究物料间相互作用的工作,甚至包括工艺参数、辅料配比等<sup>[9-10]</sup>,以期找到最大程度获取合格产品的“钥匙”。事实上,同种物料在操作参数固定的条件下,这种相互改变主要取决于物料含水量、润湿剂浓度及液固比三者的共同作用,物料含水量会直接影响到中药粉体的流动性、引湿性及黏性,继而影响制剂成型<sup>[11]</sup>。笔者所在实验室一直致力于对物料含水量-润湿剂浓度-润湿剂用量三者间关系的研究,且发现不同含水量的物料制粒时要求的润湿剂浓度和用

# 星点设计-响应面法优化布地奈德缓释片处方

任远志<sup>1\*</sup>, 张涛<sup>2</sup>, 黄华<sup>1#</sup>, 刘秀洁<sup>2</sup>, 周劲松<sup>2</sup>(1.重庆医科大学药剂学研究室, 重庆 400016; 2.福安药业集团重庆礼邦药物开发有限公司, 重庆 401121)

中图分类号 R944.4; Q577 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1395-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.27

**摘要** 目的: 优化布地奈德缓释片处方。方法: 以2、4、8 h的累积释放度为考察指标, 采用星点设计-响应面法优化布地奈德缓释片处方中羟丙基纤维素L(HPC-L)用量、大豆磷脂用量、填充剂(固定总量200 mg)乳糖-微晶纤维素质量比, 并进行验证。比较所制缓释片与原研制剂在pH 7.2、7.0、6.8的磷酸盐缓冲液中的释药行为。结果: 最优处方为布地奈德9 mg、HPC-L 46.49 mg、大豆磷脂9.23 mg、填充剂乳糖-微晶纤维素质量比为1:2.9; 所制缓释片在2、4、8 h的累积释放度分别为21.9%、50.1%、99.5%, 与预测值(22.0%、50.0%、98.5%)的相对误差分别为0.45%、0.20%、1.02% ( $n=3$ ), 与原研制剂的累积释放度比较相似因子 $f_2$ 均大于50。结论: 成功制得布地奈德缓释片, 其释药行为与原研制剂相似。

**关键词** 布地奈德; 缓释片; 星点设计-响应面法; 处方筛选

## Formulation Optimization of Budesonide Sustained-release Tablet by Central Composite Design-response Surface Method

REN Yuanzhi<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>2</sup>, HUANG Hua<sup>1</sup>, LIU Xiujie<sup>2</sup>, ZHOU Jingsong<sup>2</sup>(1. Pharmaceutics Laboratory, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Chongqing Lybon Pharm-tech Co., Ltd., Fuan Pharmaceutical Group, Chongqing 401121, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the formulation of Budesonide sustained-release tablet. METHODS: Using the cumulative releases in 2, 4, 8 h as investigation indexes, central composite design-response surface method was used to optimize the amount of hydroxypropylcellulose L (HPC-L), amount of soybean phosphatides, and filler (fixed total 200 mg) lactose - microcrystalline cellulose mass ratio in the formulation of Budesonide sustained-release tablet, and the verification test was conducted. The release behaviors of prepared sustained-release tablet and original preparation in pH 7.2, 7.0, 6.8 phosphate buffer were com-

量也不同, 并发现了特定条件下中药颗粒存在最适合制粒区间的可行性, 这有助于解决中药制粒过程中遇到的批间差异大、重现性差等问题, 对工业生产具有一定的参考作用; 另外, 利用实验研究为工业生产提供一个制粒区间, 可大大降低工业生产成本、节约资源。

### 参考文献

- [1] 吴玉霞. 基于中药颗粒设计的制剂规律初探[J]. 中国药业, 2012, 21(18): 17-19.
- [2] 吴玉霞, 钟绍金. 肿节风颗粒原料含水量指标控制及其处方优选[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1881-1884.
- [3] N. Smirani-Khayati, V. Falk, N. Bardin-Monnier, et al. Binder liquid distribution during granulation process and its relationship to granule size distribution[J]. *Powder Technology*, 2009, 195(2): 105-112.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年

\* 硕士研究生。研究方向: 药剂学。电话: 023-86502492。E-mail: 413949346@qq.com

# 通信作者: 教授。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 023-86502492。E-mail: huangh6001@163.com

版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录6.

- [5] 沈翠翠, 徐嘉, 王晓青, 等. 金钱草配方颗粒的制备工艺研究[J]. 中国药房, 2016, 27(4): 521-524.
- [6] 胡纯严, 胡良平. 如何正确运用析因设计: 怎样在药物应用与监测研究中正确运用统计学: 五[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(5): 44-47.
- [7] 李志西, 杜双奎. 试验优化设计与统计分析[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 162-175.
- [8] 程敬丽, 郑敏, 楼建晴. 常见的试验优化设计方法对比[J]. 实验室研究与探索, 2012, 31(7): 7-11.
- [9] 廖正根, 李哲, 明良山, 等. 高速搅拌湿法制备穿心莲颗粒过程中润湿剂的动态分布规律[J]. 中草药, 2014, 45(16): 2321-2325.
- [10] 廖正根, 明良山, 罗云, 等. 高速搅拌制粒过程参数对穿心莲提取物混合粉体成粒性的影响[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(7): 572-577.
- [11] 王文化, 葛少波, 张杰, 等. 中药颗粒剂的防潮措施[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(9): 174-176.

(收稿日期: 2016-06-15 修回日期: 2016-08-09)

(编辑: 刘萍)