

# Box-Behnken设计-效应面法优选四逆泡腾片干法制粒工艺<sup>Δ</sup>

傅亮<sup>1\*</sup>,余晓耕<sup>1</sup>,谭和平<sup>1</sup>,卢庆红<sup>1</sup>,雷光远<sup>1</sup>,姜颖<sup>2</sup>,罗晓健<sup>2#</sup>(1.江西省儿童医院,南昌 330006;2.江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程研究中心,南昌 330006)

中图分类号 R284.2;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)03-0224-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.03.11

**摘要** 目的:优选四逆泡腾片干法制粒工艺。方法:以颗粒得率和颗粒脆碎度为评价指标,以轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水量为考察因素,采用单因素试验考察各因素对指标的影响程度;采用Box-Behnken设计考察各因素对评价指标总评OD值的影响,并采用效应面法预测、分析、选取最佳工艺。结果:最佳干法制粒工艺为浸膏粉含水量为2.1%,轧轮转速为8.8 Hz,轧轮压力为2.3 MPa。结论:所选工艺稳定、可行、重现性好,可用于四逆泡腾片的制粒。

**关键词** 干法制粒;Box-Behnken设计-效应面法;四逆泡腾片

## Optimization of Dry Granulation Technology of Sini Effervescent Tablets by Box-Behnken Design and Response Surface Method

FU Liang<sup>1</sup>, YU Xiao-geng<sup>1</sup>, TAN He-ping<sup>1</sup>, LU Qing-hong<sup>1</sup>, LEI Guang-yuan<sup>1</sup>, JIANG Ying<sup>2</sup>, LUO Xiao-jian<sup>2</sup>(1. Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for TCM Solid Preparation, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the dry granulation technology of Sini effervescent tablets. METHODS: The influence of roller press, roller speed and the water content of extract powder on yield and friability of particle were investigated with single factor test. The effects of those factors on OD value were investigated by Box-Behnken design, and response surface method was used to predict, analyze and select optimal technology. RESULTS: The optimal dry granulation technology was as follows: the water content of extract powder of 2.1%, the roller speed of 8.8 Hz, and roller press of 2.3 MPa. CONCLUSIONS: The technology is stable, feasible and reproducible for the granulation of Sini effervescent tablets.

**KEYWORDS** Dry granulation; Box-behnken design-response surface method; Sini effervescent tablets

四逆泡腾片为经典名方四逆汤的改剂型制剂,由附子、干姜、甘草3味药材组成,为回阳救逆的代表方,临床疗效确切<sup>[1]</sup>。由于原煎剂存在携带、服用不便,易染菌等缺点,笔者将其制备成泡腾片,具有使用方便、释药速度快等优势<sup>[2]</sup>。泡腾片中酸碱辅料共存于同一制剂,如采用湿法制粒,应分别制备酸碱颗粒,但会出现明显的色差,且在含水量较高的的状态下会发生反应,并存在制粒和压片困难、崩解不合格等一系列问题;而干法制粒则会有效避免上述问题。故笔者以颗粒得率和颗粒脆碎度为指标,对影响四逆泡腾片干法制粒工艺的主要因素进行单因素考察,并采用Box-Behnken设计结合效应面法优化其工艺参数,为干法制粒在中药制剂的应用及四逆泡腾片的产业化提供参考和技术支持。

## 1 材料

### 1.1 仪器

GJ干法制粒机(宁波市江东华中机械制造有限公司);MA45快速水分测定仪(德国Sartorius公司);FT-2000脆碎度测定仪(天津市矽新科技有限公司);ZK-025B电热真空干燥箱(上海实

验仪器厂有限公司);TE612-L电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);CFZ3.2BD除湿机(江苏春兰除湿设备有限公司);SH2-D循环水式多用真空泵(巩义市英峪仪器厂);

### 1.2 试剂

四逆浸膏粉(江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程研究中心自制,含水量:25%);酒石酸(安徽丰原生物化学股份有限公司);碳酸氢钠(河北海骅制药厂)。

## 2 方法与结果

### 2.1 颗粒质量评价及干法制粒方法

2.1.1 颗粒得率测定<sup>[3-6]</sup> 取经干法制粒的颗粒30 g,精密称定质量,置于24~60目(即二号与四号)药筛中,保持水平状态过筛,左右往返,边筛动边轻叩3 min,精密称定质量,按下式计算24~60目之间颗粒所占百分比(即颗粒百分率,为一次制粒得率):颗粒百分率=24~60目颗粒质量/颗粒总质量×100%。

2.1.2 颗粒脆碎度测定<sup>[3-6]</sup> 取经干法制粒的颗粒适量,过24目和45目药筛,称取24~45目颗粒约10 g,精密称定质量,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/min。为防止在旋转过程中细小颗粒外泄,可用塑料密封圈密封。旋转完毕后,移出玻璃珠,过45目筛,再称定剩余颗粒的质量,按下式计算颗粒脆碎度:颗粒脆碎度=(测定前颗粒质量-测定后颗粒质量)/测定

Δ 基金项目:国家科技重大新药创制项目(No.2009ZX09310-005)

\* 药师,硕士。研究方向:药物新剂型。电话:0791-86802274。

E-mail:flwahaha2003@163.com

# 通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:中药新剂型。

E-mail:luoxj98@126.com

前颗粒质量×100%。

2.1.3 四逆泡腾颗粒的制备 将酒石酸、碳酸氢钠与四逆浸膏粉按处方要求混合均匀,调节好轧轮压力和转速后,将混合粉末加入到干法制粒机中压成药片,经粉碎机粉碎成小颗粒后,整粒,取出颗粒,备用。

## 2.2 四逆泡腾片干法制粒影响因素考察

2.2.1 轧轮压力对干法制粒的影响 取四逆浸膏粉适量,轧轮转速固定为10 Hz(默认值),分别设定轧轮压力为0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 MPa,考察轧轮压力对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响。结果显示,颗粒得率随着轧轮压力的增加而提高,压力从0.5 MPa上升到2.0 MPa时,颗粒得率显著提高,而从2.0 MPa到2.5 MPa时,提高速率逐渐趋于平缓,原因可能是随着轧轮压力增加,压轮间缝隙变小,致使未压粉末的泄漏减少,并且粒子间排列更紧密,颗粒硬度增加,在破碎胚片过程中细粉减少,从而提高了颗粒的得率;颗粒脆碎度随着轧轮压力下降呈现出直线下降趋势,这是由于粉末受到压力增大时,物料粒子发生塑性形变程度增加,粒子间结合更加牢固。轧轮压力对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响分别见图1、图2。图中数据通过SPSS 11.5软件处理,经ANOVA分析,得知轧轮压力对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响有统计学意义( $P<0.05$ )。

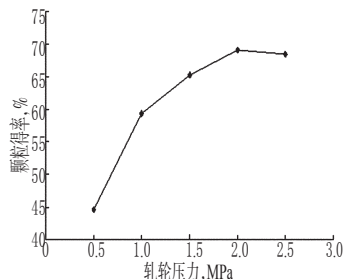


图1 轧轮压力对颗粒得率的影响

Fig 1 Effects of roller press on the yield of granules

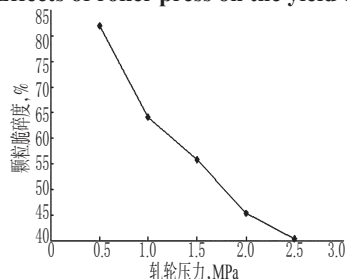


图2 轧轮压力对颗粒脆碎度的影响

Fig 2 Effects of roller press on friability of granules

2.2.2 轧轮转速对干法制粒的影响 取四逆浸膏粉适量,设定轧轮压力为2 MPa,轧轮转速分别设定为6、9、12、15、18 Hz,考察轧轮转速对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响。结果显示,轧轮转速在6~18 Hz时,颗粒得率总体呈急剧下降趋势;颗粒脆碎度随着轧轮转速增加呈现快速增大趋势,原因可能是随着轧轮转速的增加,物料在轧轮间受压的时间减少,粉体粒子塑性形变减小,颗粒结构疏松,从而导致颗粒脆碎度增大和颗粒得率降低。轧轮转速对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响分别见图3、图4。图中数据通过SPSS 11.5软件处理,经ANOVA分析,得知轧轮转速对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2.3 浸膏粉含水量对干法制粒的影响 取四逆浸膏粉适量,调浸膏粉含水量分别为1.0%、1.5%、2.5%、3.5%、4.5%,设

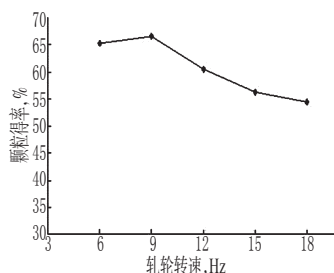


图3 轧轮转速对颗粒得率的影响

Fig 3 Effects of roller speed on the yield of granules

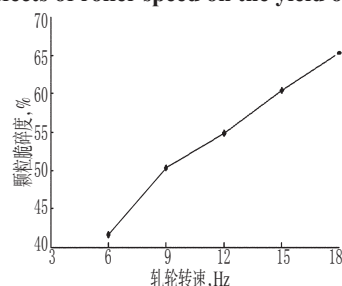


图4 轧轮转速对颗粒脆碎度的影响

Fig 4 Effects of roller speed on the friability of granules

定轧轮转速为9 Hz,轧轮压力为2 MPa,考察浸膏粉含水量对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响。结果显示,随着浸膏粉含水量升高,颗粒得率升高,其中浸膏粉含水量为1.0%~1.5%时,颗粒得率提高较显著,而从1.5%到4.5%时,颗粒得率提高速率趋于平缓;颗粒脆碎度随着浸膏粉含水量升高而降低,其中含水量为1%~2.5%时,颗粒脆碎度变化较显著,而从2.5%到4.5%时,颗粒脆碎度变化趋于平缓,原因可能是当浸膏粉含水量增加时,粉体压缩过程中水能够较好诱发浸膏的黏性,使得相邻颗粒间形成的“固体桥”更加牢固,从而升高得率和降低脆碎度。浸膏粉含水量对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响分别见图5、图6。图中数据通过SPSS 11.5软件处理,经ANOVA分析,得知浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响有统计学意义( $P<0.05$ )。

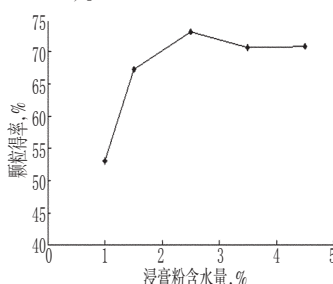


图5 浸膏粉含水量对颗粒得率的影响

Fig 5 Effects of the water content of extract powder on the yield of granules

## 2.3 干法制粒工艺优化

在预试验的基础上,确定了影响干法制粒过程及颗粒质量的主要因素为轧轮压力、轧轮转速和浸膏粉含水量。笔者采用效应面法结合Box-Behnken设计对四逆泡腾片干法制粒工艺进行优化,并绘制三维效应面和二维等高线图。如果三维效应面面的坡度相对平缓,表明其响应值可以忍受处理条件的变异,不影响到响应值的大小;如果坡度非常的陡峭,表明响应值对于处理条件的改变非常敏感。二维等高线的形状

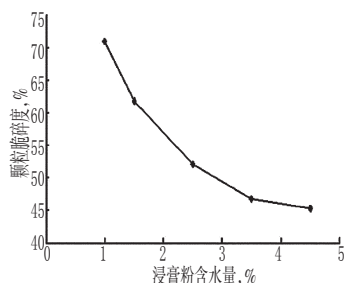


图6 浸膏粉含水量对颗粒脆碎度的影响

Fig 6 Effects of the water content of extract powder on the friability of granules

则反映出交互作用的强弱,椭圆形表示两因素交互作用显著,而圆形则与之相反,此时两因素交互作用可忽略;等值线密的地方,对应的坐标所表示的因素为交互作用中的主要方面。

2.3.1 Box-Behnken设计 在单因素试验基础上,以浸膏粉含水量( $X_1$ )、轧轮转速( $X_2$ )和轧轮压力( $X_3$ )作为自变量,进行3因素3水平Box-Behnken设计。分别以-1、0、1对各自变量的低、中、高水平进行编码,各编码值与试验值( $x_1, x_2, x_3$ )之间的转换公式为: $X_1 = x_1 - 2.5$ ;  $X_2 = (x_2 - 9)/3$ ;  $X_3 = (x_3 - 2)/0.5$ 。再以颗粒得率、颗粒脆碎度作为响应值,进行分析试验。其中1~12为析因设计试验,析因点位于自变量取值在所构成的三维顶点<sup>[7]</sup>; 13~17为中心点重复试验,用来估计模型的误差。对于多个响应值( $n \geq 2$ )的数据分析,常引入一个综合指标归一值(OD)来反映总体的效应结果,从而对试验结果进行综合评价<sup>[8]</sup>。即采用Hansan方法<sup>[9-10]</sup>先将各指标值分别转化为0~1的OD值,对取值越小越好的因素(颗粒脆碎度)和取值越大越好的因素(颗粒得率),先分别进行转换求归一值 $d_{\min}$ 和 $d_{\max}$ ,然后再以各归一OD值求算几何平均数,得到总评OD值。计算公式如下: $d_{\min} = (Y_{\max} - Y)/(Y_{\max} - Y_{\min})$ ;  $d_{\max} = (Y - Y_{\min})/(Y_{\max} - Y_{\min})$ ; 总评OD值 =  $(d_1 d_2 \dots d_K)^{1/K}$  ( $K$ 为响应值个数)。对于颗粒得率来说,取值越大越好;脆碎度则相反,取值在40%~60%范围内则越小越好,然后分别计算其OD值。Box-Behnken设计因素与水平见表1; Box-Behnken设计与试验结果见表2。

表1 Box-Behnken设计因素与水平

Tab 1 Factors and levels of Box-Behnken

水平	因素		
	$X_1, \%$	$X_2, \text{Hz}$	$X_3, \text{MPa}$
-1	1.5	6	1.5
0	2.5	9	2.0
1	3.6	12	2.5

2.3.2 模型拟合与数据分析 采用Design Expert 7.0软件对表2中总评OD值数据进行二项式回归拟合分析。经过 $F$ 检验显示,总评OD值回归总模型有统计学意义( $P < 0.000 01$ ),  $R^2 = 0.978 8$ ,说明该回归方程的代表性和模型的拟合情况良好;校正决定系数 $R^2_{\text{adj}} = 0.951 6$ ,说明该模型可解释91.55%的效应值变化,因此该模型拟合程度良好,能较准确地预测实际情况。其二项式回归方程为 $Y_{\text{总评OD值}} = 0.87 + 0.031X_1 - 0.067X_2 + 0.35X_3 + (7.158 \times 10^{-3})X_1X_2 - 0.047 X_1X_3 + 0.046 X_2X_3 - 0.18 X_1^2 - 0.19 X_2^2 - 0.22 X_3^2$ ;相对而言,其多元线性回归方程为 $Y_{\text{总评OD值}} = 0.59 + 0.031 X_1 - 0.067X_2 + 0.35 X_3$ ,相关系数 $R^2 = 0.626 6$ ,  $R^2_{\text{adj}} = 0.540 4$ ,明显不如二项式回归拟合效果好。总评OD值回归模

型系数显著性检验见表3。

表2 Box-Behnken设计与试验结果( $n=3$ )

Tab 2 Box-Behnken design and experiment ( $n=3$ )

试验号	$X_1, \%$	$X_2, \text{Hz}$	$X_3, \text{MPa}$	颗粒得率, %	颗粒脆碎度, %	总评OD值
1	-1	-1	0	70.10	47.67	0.61
2	1	-1	0	68.43	46.34	0.55
3	-1	1	0	67.99	49.18	0.44
4	1	1	0	68.70	50.93	0.41
5	-1	0	-1	67.93	55.90	0.00
6	1	0	-1	68.05	53.59	0.26
7	-1	0	1	69.54	40.79	0.78
8	1	0	1	70.95	41.69	0.86
9	0	-1	-1	69.74	54.92	0.20
10	0	1	-1	64.31	53.87	0.00
11	0	-1	1	70.55	41.86	0.82
12	0	1	1	71.11	43.64	0.80
13	0	0	0	72.36	43.65	0.87
14	0	0	0	72.07	40.74	0.95
15	0	0	0	71.56	44.42	0.80
16	0	0	0	72.38	43.30	0.89
17	0	0	0	72.82	44.84	0.85

表3 总评OD值回归模型系数显著性检验

Tab 3 Significance test of OD value regression model coefficient

方差来源	平方和	自由度	均方	$F$	$P$
模型	1.603	9	0.178	35.933	<0.000 1
$X_1$	0.008	1	0.008	1.570	0.250 4
$X_2$	0.036	1	0.036	7.204	0.031 4
$X_3$	0.983	1	0.983	198.236	<0.000 1
$X_1X_2$	0.000	1	0.000	0.041	0.342 5
$X_1X_3$	0.009	1	0.009	1.749	0.227 6
$X_2X_3$	0.008	1	0.008	1.687	0.235 1
$X_1$	0.134	1	0.134	26.930	0.001 3
$X_2$	0.159	1	0.159	32.119	0.000 8
$X_3$	0.209	1	0.209	42.102	0.000 3
残差	0.035	7	0.005		
失拟项	0.023	3	0.008	2.478	0.200 7
纯误差	0.012	4	0.003		
总和	1.638	16			

由表3可知,各因素对工艺影响的大小顺序为 $X_3 > X_2 > X_1$ ,即轧轮压力和轧轮转速对总评OD值的影响有统计学意义( $P < 0.05$ );浸膏粉含水量对总评OD值影响较小。

2.3.3 三维效应面和二维等高线图分析 根据二项式回归方程,应用Design-Expert 7.0软件绘制总评OD值与轧轮压力、轧轮转速和浸膏粉含水量的三维效应面和二维等高线图(另外一个自变量设为中心点值)。结果显示,轧轮压力的影响较浸膏粉含水量的影响更大,二者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),当轧轮压力在1.5~2.5 MPa时,总评OD值随着轧轮压力的增大而增加;轧轮转速与浸膏粉含水量的交互作用对总评OD值的影响差异无统计学意义,且等高线呈圆形,此时两因素交互作用可忽略;轧轮压力的影响较轧轮转速的影响更大,二者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),轧轮转速在7.5~10.0 Hz时,总评OD值较高。优选的制粒工艺范围:轧轮压力为2.0~2.5 MPa,轧轮转速为7.5~10.0 Hz,浸膏粉含水量为1.5%~2.5%。三维效应面和二维等高线图见图7。

2.3.4 最佳干法制粒工艺的计算 为了更进一步求证最佳点



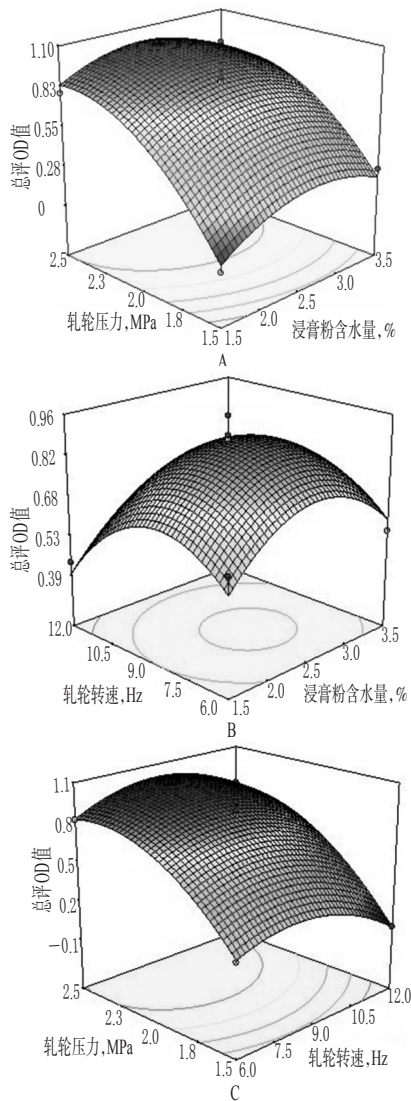


图7 三维效应面和二维等高线图

A. 轧轮压力与浸膏粉含水量对总评OD值的交互影响(轧轮转速为9 Hz); B. 轧轮转速与浸膏粉含水量对总评OD值的交互影响(轧轮压力为2 MPa); C. 轧轮压力与轧轮转速对总评OD值的交互影响(浸膏粉含水量为2.5%)

Fig 7 Three-dimensional response surface and two-dimensional contour map

A. the effects of roller press and water content on OD value(roller speed 9 Hz); B. the effects of roller speed and water content on OD value(roller press 2 MPa); C. the effects of roller press and roller speed on OD value (water content 2.5%)

的值,对回归方程分别求 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 的一阶偏导,并赋值为零,得到以下方程组: $0.031 - 0.36X_1 + 0.007185X_2 - 0.047X_3 = 0$ ;  $-0.067 + 0.007185X_1 - 0.38X_2 + 0.046X_3 = 0$ ;  $0.35 - 0.047X_1 + 0.046X_2 - 0.44X_3 = 0$ 。求得: $X_1 = -0.02$ ,  $X_2 = -0.08$ ,  $X_3 = 0.78$ ,解得预测的总评OD值为:1.014 08(总评值越大越好)。经编码转换后,浸膏粉含水量为2.08%,轧轮转速为8.76 Hz,轧轮压力为2.29 MPa。综合考虑到实际操作的需要与方便,确定最佳工艺为浸膏粉含水量为2.1%,轧轮转速为8.8 Hz,轧轮压力为2.3 MPa。

#### 2.4 工艺验证试验

为了确定预测模型的可靠性,将酒石酸、碳酸氢钠与四逆

浸膏粉按处方要求混合均匀,按上述优选的工艺制备3批四逆泡腾片,并测定颗粒得率和颗粒脆碎度以及总评OD值。结果显示,平均实测OD值与模型预测OD值的相对偏差为-4.07%,说明该模型具有较好的预测性,所选工艺条件重现性较好。工艺验证试验结果见表4。

表4 工艺验证试验结果

Tab 4 Results of validation tests

试验号	颗粒得率,%	颗粒脆碎度,%	实测总评OD值	预测总评OD值	相对偏差,%
1	72.85	41.36	0.98		
2	71.87	40.08	0.96	1.01	-4.07
3	72.94	40.23	0.96		
平均值	72.22	40.56	0.97		

### 3 讨论

笔者在研究过程中发现,当浸膏粉含水量为1.0%~2.5%时,颗粒得率变化较显著,而从2.5%到4.5%时,颗粒得率变化趋于平缓。是否存在一个临界含水量,使得颗粒得率和颗粒脆碎度同时达到极值呢?这将在下一步的试验中继续验证。

本试验采用Box-Behnken设计,数据采用效应面法进行处理,用多元线性方程和二项式回归方程对数据进行拟合,从复相关系数 $R^2$ 和 $P$ 值可见,二项式拟合效果较多元线性效果好。

通过单因素试验发现,轧轮压力、轧轮转速和浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度影响最大,故以颗粒得率和颗粒脆碎度以及总评OD值为评价指标,对四逆泡腾片颗粒干法制粒工艺进行优化,经验证,优选的制备工艺稳定、可行。

### 参考文献

- [1] 王晓林.中药方剂“四逆汤”分析[J].中医中药,2010,7(16):104.
- [2] 傅亮,饶小勇,黄恺,等.四逆泡腾片中挥发油的提取及其包合物的制备工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):5.
- [3] Inghelbrecht S, Remon JP. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures[J]. *Int J Pharm*, 1998, 161(2):215.
- [4] 罗晓健,辛洪亮,饶小勇,等.板蓝根干法制粒工艺研究[J].中国中药杂志,2008,33(12):1402.
- [5] 魏筱华,赖伊娜,黄恺,等.双黄连泡腾片干法制粒工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):1.
- [6] 饶小勇,黄恺,张国松,等.感冒退热泡腾片的干法制粒工艺研究[J].中草药,2009,40(12):1890.
- [7] 魏楨元,钟耀广,刘长江.响应面优化法对香菇多糖提取的工艺研究[J].辽宁农业科学,2010(2):11.
- [8] 伍永富,吴品江,魏萍,等.Box-Behnken设计-效应面法优化木犀草素- $\beta$ -环糊精包合物的制备工艺研究[J].中草药,2010,41(7):1094.
- [9] 吴伟,崔光华,陆彬.实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J].中国药学杂志,2000,35(8):530.
- [10] Abu-Izza KA, Garcia-Contreras L, Lu DR. Preparation and evaluation of sustained release AZT-loaded microspheres. 2. Optimization of multiple response variables[J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(6):572.

(收稿日期:2013-01-22 修回日期:2013-05-09)