

# 星点设计-效应面法优选糖肾宁颗粒的成型工艺

尚雅文, 龚慕辛\*, 翟永松, 王满元, 马莉  
(首都医科大学 中医药学院, 北京 100069)

**[摘要]** 目的: 优选糖肾宁颗粒的成型工艺。方法: 以成型性、溶解性、吸湿性及吸湿后外观为指标, 通过单因素试验确定辅料种类, 采用星点设计-效应面法优选辅料配合比例、用量、润湿剂浓度等成型工艺参数。结果: 最佳成型工艺为提取物-糊精-甘露醇(4:3:3), 加入75%乙醇制软材, 干燥温度55℃。总评“归一值”(overall desirability, OD)平均值0.786, 与模型方程理论预测值(0.78)的偏差0.8%。制备的颗粒剂合格收率88.44%, 溶化时间<0.5 min, 临界相对湿度约70%, 休止角34.8度, 堆密度0.49 g·mL<sup>-1</sup>。结论: 优选的成型工艺稳定可行, 制备的糖肾宁颗粒具有合格率高、溶化性好、抗吸湿性强的特征, 为该制剂的大生产提供参考。

**[关键词]** 糖肾宁颗粒; 成型工艺; 总评“归一值”; 吸湿曲线; 堆密度; 休止角

**[中图分类号]** R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0014-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160014

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150702.1107.011.html>

**[网络出版时间]** 2015-07-02 11:07

**Optimization of Molding Process of Tangshenning Granules with Central Composite Design-response Surface Methodology** SHANG Ya-wen, GONG Mu-xin\*, ZHAI Yong-song, WANG Man-yuan, MA Li (School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize molding process of Tangshenning granules. **Method:** With moldability, dissolubility, hygroscopicity and post-moisture absorption appearance as comprehensive indexes, single factor test was conducted to determine excipient types, central composite design-response surface methodology was adopted to optimize excipient ratio, dosage, wetting agent concentration and other molding process parameters. **Result:** According to optimal molding process, ratio of extract-dextrin-mannitol was 4:3:3, 75% ethanol was added as softening materials, drying temperature was at 55℃. Average value of overall desirability (OD) was 0.786, its deviation from the theoretical prediction value (0.78) of the model equation was about 0.8%. Yield of qualified granules was about 88.44%, melting time was less than 0.5 min, critical relative humidity was about 70%, angle of repose was 34.8 degrees, and bulk density was 0.49 g·mL<sup>-1</sup>. **Conclusion:** This optimized molding process is stable and feasible with a high qualified rate, good dissolubility and high anti-hygroscopicity for these prepared Tangshenning granules, and it can provide basis for mass production of this preparation.

**[Key words]** Tangshenning granules; molding process; overall desirability; moisture absorption curve; bulk density; angle of repose

糖肾宁颗粒处方系首都医科大学高彦彬教授的临床有效验方, 由黄芪、葛根、黄蜀葵花、大黄等7味中药组成, 具有益气固肾、化痰降浊的功效, 可明显

降低糖尿病肾病患者尿蛋白, 改善肾功能疗效确切。该方临床以汤剂为主, 存在服用量大、携带贮存不方便等问题, 考虑到糖尿病肾病病程长、患者的顺应性

**[收稿日期]** 20141113(003)

**[基金项目]** 北京市教育委员会产业转化项目(201325); 北京市教育委员会“首都中医药与护理学研究”专项(12ZYH09)

**[第一作者]** 尚雅文, 在读硕士, 从事中药制剂工艺和质量标准研究, Tel: 010-83950165, E-mail: zhiqiang631015@126.com

**[通讯作者]** \* 龚慕辛, 博士, 教授, 从事中药制剂新技术和质量标准研究, Tel: 010-83911632, E-mail: gongmuxin@126.com

及载药量问题,拟将该复方开发为颗粒剂以方便患者服用。前期已对本方的提取工艺进行研究并得到了最佳提取工艺参数,基于此,本实验采用星点设计-效应面法优选糖肾宁颗粒的成型工艺,为该制剂的开发与利用提供参考。

### 1 材料

CP224C型电子分析天平[奥豪斯仪器(上海)仪器有限公司],VO400型真空干燥箱(德国美墨尔特),N-1100型旋转蒸发仪(上海爱朗仪有限公司)。可溶性淀粉(湘潭县淀粉制品有限公司,批号20121106),糊精(汉中秦发糊精有限责任公司,批号130504),微晶纤维素(曲阜市药用辅料有限公司,批号20130102),甘露醇(广西南宁化学制品有限公司,批号F934A),木糖醇(山东福田药业有限公司,批号12110209),乳糖(美国Foremost Farms,批号8513020714)。

### 2 方法和结果

**2.1 浸膏粉的制备** 称取成人日处方量20倍的饮片共约1.70 kg,按一定工艺流程<sup>[1]</sup>制备浸膏粉,保存在干燥器中备用。

#### 2.2 单因素试验

**2.2.1 单一辅料的筛选** 取干膏粉约10 g,分别与55℃烘干的6种辅料(糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、可溶性淀粉、木糖醇)以质量比1:1均匀混合,

加入适量75%乙醇制软材,过14目筛制成颗粒,在烘箱中55℃烘30 min至干,过10目筛整粒。将底部放有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入烘箱中,于25℃加热3 h,使干燥器内相对湿度75.3%,在恒重的称量瓶中放入各组颗粒约1 g,称定质量,放入干燥器中(打开称量瓶瓶盖),定时将称量瓶瓶盖盖严后取出称定质量,计算吸湿率,绘制吸湿曲线,见图1。观察吸湿试验后外观、制粒难易、溶解性等指标,见表1。结果发现不同辅料与干膏粉等比混合后,均降低了原药粉的吸湿性,但其程度不同,6组样品中吸湿率排序为d < c < b < a < e < f。兼顾各评价指标及生产成本,拟将可溶性淀粉、糊精与降低吸湿性作用较强的乳糖、甘露醇、微晶纤维素混合使用。

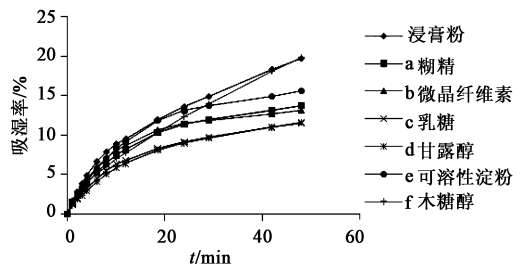


图1 单一辅料所制糖肾宁颗粒的吸湿曲线

Fig.1 Moisture absorption curve of Tangshenning granules with different excipients

表1 不同单一辅料制得糖肾宁颗粒的指标检测

Table 1 Indexes of Tangshenning granules with different single excipient

辅料	制粒难易程度	吸湿后外观	溶化性
糊精	较易制粒,颗粒中有一定的细粉	潮湿不溶化变形	全部溶解
微晶纤维素	较易制粒,颗粒中有一定的细粉	潮湿不溶化变形	全部溶解
乳糖	较易制粒且颗粒均匀	颗粒微潮	有白色粉末状沉淀
甘露醇	略难制粒(黏)	颗粒溶化变形且黏连在一起	全部溶解
可溶性淀粉	略难制粒(黏)	颗粒溶化变形且黏连在一起	全部溶解
木糖醇	难制粒(过黏)	颗粒快速溶化变形且黏连在一起	全部溶解

**2.2.2 不同辅料配比的筛选** 将糊精与微晶纤维素、糊精与乳糖、糊精与甘露醇、可溶性淀粉与甘露醇均分别以1:1,2:1,3:1比例混合。将干膏粉与混合辅料分别以质量比1:1均匀混合,按2.2.1项下方法制备和测定吸湿率,见图2。结果显示所有样品吸湿率较浸膏粉均有下降,其中糊精-甘露醇(1:1)组合降低的较多,颗粒形状维持较好,制粒较易,溶解性较佳,且甘露醇对糖尿病患者自身的代谢有益,综合考虑后选择糊精和甘露醇联合使用。

#### 2.3 评价指标的测定

**2.3.1 合格颗粒收率** 按2010年版《中国药典》附录XI B进行测定。按规定能通过一号筛与不能通过五号筛的颗粒为合格颗粒,计算合格颗粒收率。

**2.3.2 溶化性** 称取颗粒10 g,加热水200 mL,搅拌,记录完全溶解所需时间。《中国药典》2010年版一部中附录规定颗粒剂应在5 min内全部溶化,允许有轻微浑浊。

**2.3.3 吸湿率的测定** 取制得的颗粒,在恒重的称

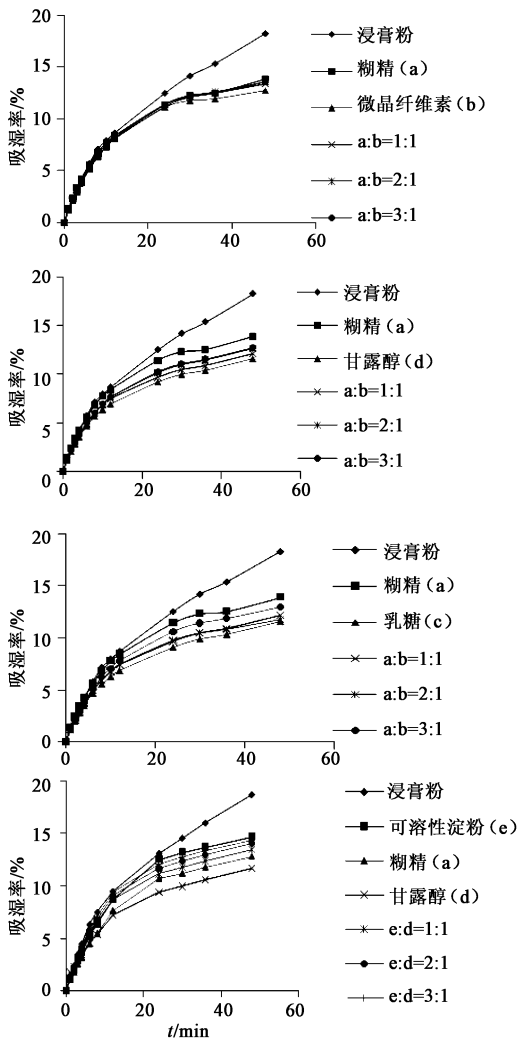


图 2 不同比例混合辅料制得糖肾宁颗粒的吸湿曲线  
Fig.2 Moisture absorption curves of Tangshenning granules with different excipients in different ratios

量瓶中放入恒重的颗粒,精密称定,置于底部放有氯化钠过饱和溶液(相对湿度 75.3%)且湿度平衡的干燥器中 72 h,按时取出称质量,计算吸湿率并观察其外观及颜色变化。

**2.4 星点设计试验**<sup>[2-5]</sup> 在预试验基础上,以糊精-甘露醇、辅料-浸膏粉和润湿剂乙醇体积分数为考察因素,各因素设定 5 个水平,因素水平编码见表 2。称取干膏粉 20 份,每份约 10 g,按试验安排称取适量辅料与干膏粉混合,混匀后用相应体积分数乙醇制软材,过 14 目筛制成颗粒,在烘箱中 55 ℃ 烘 30 min,过 10 目筛整粒,得糖肾宁颗粒。以合格颗粒收率、溶化时间及吸湿率的总评“归一值”(overall desirability, OD)为评价指标,将每个指标分别采用 Hassan 法转化为 0~1 间的“归一值”,对取值越小越好的因素(溶化时间和吸湿率)和取值越大越好

的因素(合格颗粒收率)分别进行数学转换求“归一值”, $d'_{min} = (X_{max} - X_{ij}) / (X_{max} - X_{min})$ ,  $d'_{max} = (X_{ij} - X_{min}) / (X_{max} - X_{min})$ <sup>[6]</sup>。以各指标“归一值”求算几何平均数,得 OD,  $OD = (d_1 \times d_2 \cdots \times d_n)^{1/k}$  ( $n$  为指标数,  $k$  为指标总数),试验安排及结果表 3。

表 2 糖肾宁颗粒成型工艺星点试验因素水平

Table 2 Factors and levels of central composite design of molding process of Tangshenning granules

编码水平	A 糊精-甘露醇 /倍	B 辅料-浸膏粉 /倍	C 乙醇体积分数 /%
-1.682	0.318	0.659	60
-1	1	1	66.08
0	2	1.5	75
1	3	2	83.92
1.682	3.682	2.341	90

表 3 糖肾宁颗粒成型工艺星点试验分析

Table 3 Central composite design of molding process of Tangshenning granules

No.	A	B	C	合格颗粒收率/%	溶化时间 /s	吸湿率 /%	OD
1	-1	-1	-1	90.05	35	7.86	0.40
2	1	-1	-1	82.21	38	9.06	0.10
3	-1	1	-1	85.24	12	7.81	0.59
4	1	1	-1	77.40	32	8.61	0.22
5	-1	-1	1	88.04	33	7.91	0.41
6	1	-1	1	81.50	35	8.46	0.26
7	-1	1	1	76.65	18	4.88	0.57
8	1	1	1	76.91	35	5.61	0.36
9	-1.682	0	0	85.84	18	5.15	0.81
10	1.682	0	0	72.30	24	6.08	0
11	0	-1.682	0	90.41	42	9.13	0
12	0	1.682	0	73.24	15	5.28	0.34
13	0	0	-1.682	80.20	24	5.59	0.59
14	0	0	1.682	85.47	28	5.28	0.66
15	0	0	0	91.13	25	5.69	0.77
16	0	0	0	88.66	22	5.75	0.77
17	0	0	0	88.98	29	5.68	0.67
18	0	0	0	90.71	30	5.71	0.68
19	0	0	0	90.37	32	5.66	0.64
20	0	0	0	88.90	25	5.73	0.73

采用 Design-Expert 8.0 软件对表 3 中数据进行处理,以 OD 为指标进行多元非线性回归拟合,由表

4 模型失拟检验可知,软件推荐采用二次多项式模型,模型项  $P < 0.05$ ,失拟项  $P > 0.05$ 。得回归方程  $Y = 0.710 - 0.180A + 0.083B + 0.029C + 0.016AB + 0.039AC + 0.007BC - 0.110A^2 - 0.190B^2 - 0.033C^2$  ( $r = 0.9515$ ),表明该回归模型的拟合情况良好。

表 4 方差分析及回归模型系数显著性检验

Table 4 Significant test of regression coefficients and variance analysis

变异来源	SS	f	MS	F	P
模型	1.20	9	0.13	21.81	<0.000 1
A	0.42	1	0.42	68.21	<0.000 1
B	0.095	1	0.095	15.21	0.002 8
C	0.012	1	0.012	1.90	0.197 7
AB	0.002 1	1	0.002 1	0.34	0.571 7
AC	0.012	1	0.012	1.96	0.191 6
BC	0.000 43	1	0.000 43	0.07	0.797 1
A <sup>2</sup>	0.18	1	0.18	29.10	0.009 3
B <sup>2</sup>	0.54	1	0.54	8.24	<0.000 1
C <sup>2</sup>	0.015	1	0.015	2.50	0.145 1
残差	0.061	10	0.006 1		
失拟项	0.046	5	0.009 2	3.06	0.122 9
纯误差	0.015	5	0.003		
总值	1.27	19			

各因素相互关系的效应面见图 3~4。结果显示因素 A, B, C 的优化取值分别为 1.00~1.50 倍, 1.20~1.80 倍, 70%~80%, 软件推荐最佳工艺为 A 1.18 倍, B 1.63 倍, C 76.42%。考虑大生产实际, 为保证简便可行, 确定糖肾宁颗粒成型工艺为糊精-甘露醇(1:1), 辅料-浸膏粉(1.5:1), 润湿剂乙醇的体积分数 75%, OD 预测值 0.78。

**2.5 验证试验** 称取干膏粉约 10 g, 按优选的成型工艺条件制备 3 批糖肾宁颗粒, 结果合格颗粒收率分别为 88.06%, 87.23%, 90.04%; 溶化时间分别为 18, 15, 21 s; 72 h 吸湿率分别为 6.03%, 6.04%, 6.02%, OD 平均值 0.786 (RSD 2.2%), 与模型方程理论预测值(0.78)的偏差 0.8%, 说明拟合的数学模型方程合理可行。

**2.6 临界相对湿度的测定** 取同一批颗粒 7 份, 每份约 1 g, 置称量皿中, 精密称定, 打开称量瓶盖, 分别放入相对湿度 (RH) 为 22.4%, 33.0%, 42.8%, 57.7%, 75.3%, 84.3%, 90.2% 的环境中, 于 25 °C 条件下放置 168 h, 取出称量皿, 加盖后精密称定, 计

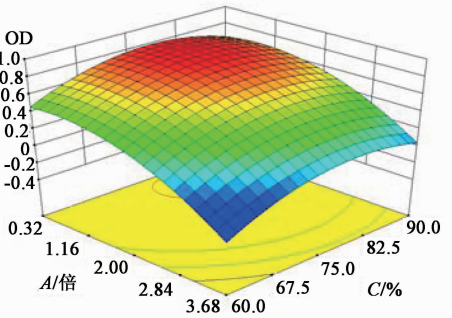
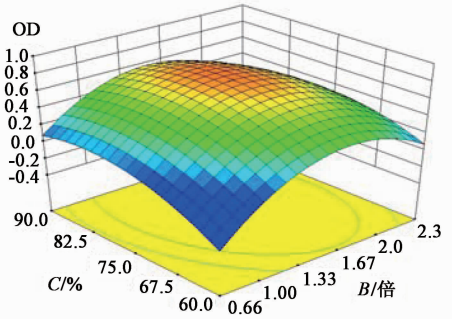
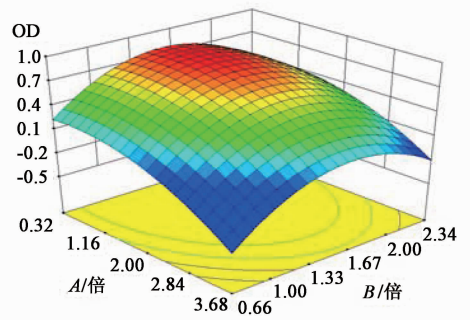


图 3 糊精-甘露醇、辅料-浸膏粉和乙醇体积分数对糖肾宁颗粒成型工艺的响应面

Fig. 3 3D response surface for molding process of Tangshenning granules influenced by dextrin-mannitol, excipient-extract and ethanol concentration

算吸湿量, 以 RH 为横坐标, 吸湿量为纵坐标, 绘制吸湿曲线, 结果显示临界相对湿度 70%, 见图 5。故在生产、分装、贮存过程中, 环境 RH 应控制 < 70%。

**2.7 颗粒流动性考察** 取 3 批样品, 采用固定圆锥槽法测定。漏斗中不断注入颗粒, 由固定大小的圆表面皿来接收由漏斗漏下的颗粒, 直至得到最高的圆锥体为止, 计算休止角分别为 34.5, 36.6, 33.4 度, 均 < 40 度, 说明该颗粒剂流动性较好, 易于分装。

**2.8 堆密度测定** 称取 3 批糖肾宁颗粒各约 3 g, 分别装入 10 mL 量筒中, 以固定高度落下数次 (每次保证试验条件一致), 使松紧适宜, 以质量及容积计算堆密度依次为 0.48, 0.50, 0.49 g·mL<sup>-1</sup>。

### 3 讨论

目前治疗糖尿病肾病的常规剂型有片剂、颗粒

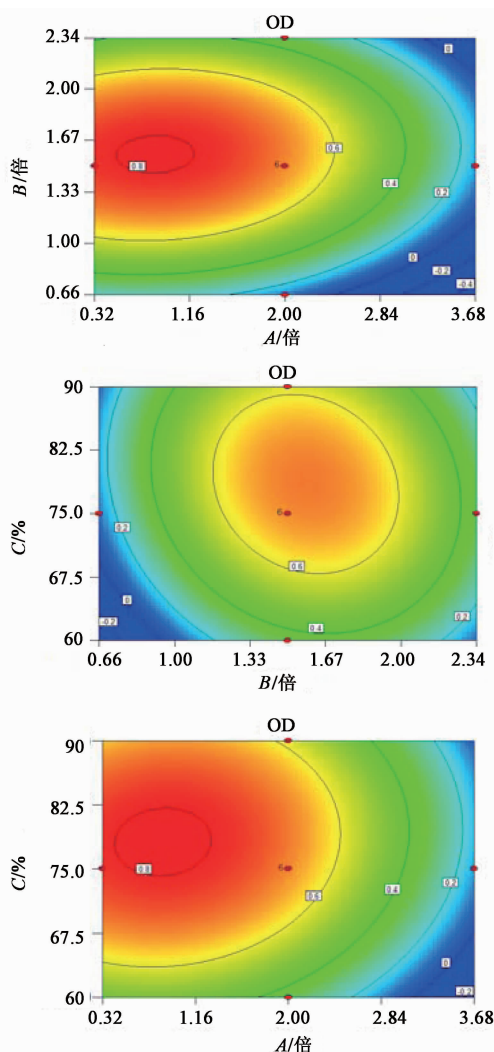


图 4 糊精-甘露醇、辅料-浸膏粉和乙醇体积分数对糖肾宁颗粒成型工艺响应面的等高线

Fig. 4 Contour map of response surface for molding process of Tangshenning granules influenced by dextrin-mannitol, excipient-extract and ethanol concentration

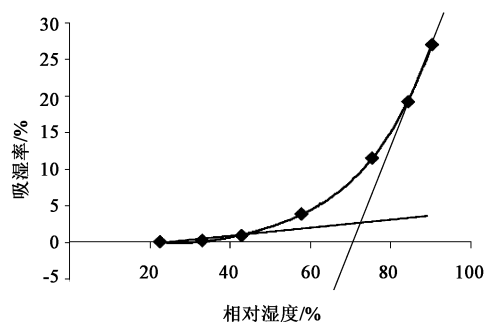


图 5 糖肾宁颗粒的吸湿曲线

Fig. 5 Moisture absorption curve of Tangshenning granules with different relative humidity

“智能”降糖药<sup>[7]</sup>等新剂型。本文采用颗粒剂进行开发研究,主要考虑在兼顾有效成分提取完全的基础上,由于本方出膏率较大<sup>[1]</sup>,故选择载药量多的颗粒剂。

前期研究发现本方提取物黏性较大且吸湿性高,因此辅料选择关键在于降低其黏性与吸湿性。在单一辅料选择时发现,虽然乳糖与甘露醇降低浸膏粉的吸湿性能力最强,但两者和浸膏粉混合制粒易出现过黏不易过筛现象,且吸湿后粘结成块,因此选择成型性较好的糊精、可溶性淀粉与乳糖、甘露醇、微晶纤维素制成不同比例的混合辅料进行考察,最终确定辅料为糊精-甘露醇(1:1)。甘露醇在体内几乎不被代谢,可延缓主药疗效或降低其毒性及副作用,用作口服矫味及缓泻剂<sup>[8-9]</sup>;且甘露醇还可能对胰岛素的分泌有一定促进作用<sup>[10]</sup>,因此适合糖尿病病人使用。试验还分别考察了干膏制粒和稠浸膏制粒 2 种方法,发现后者需要 2 倍量辅料才易成型,干膏制粒则只用 1 倍量辅料制粒即可,故选择干膏制粒。

[参考文献]

[1] 尚雅文,李晶,邹大威,等. 糖肾宁颗粒水提取部分工艺的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(3): 368-372.

[2] 陈卫卫,何炜玲,冯看,等. 星点设计-效应面法优选抗炎退热颗粒剂的成型工艺[J]. 中成药, 2011, 33(9): 1610-1612.

[3] 吴建军,刘新,陈犁. 丹桃颗粒成型工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 8-10.

[4] 李婷,叶豆丹,鲍慧玮,等. 治郁颗粒的成型工艺及质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 19-22.

[5] 李德秀,程天贵. 扶正防喘颗粒剂的成型工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2004, 15(12): 831-832.

[6] 吴伟,崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用[J]. 国外医学: 药学分册, 2000, 27(5): 292-298.

[7] 贺娅,郭伟魁,杨启悦,等. 降糖药物新剂型开发研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 265-269.

[8] 樊德厚. 甘露醇(文献综述)[J]. 中国药学杂志, 1965, 1(11): 522.

[9] 彭琛. 口服固体制剂药用辅料的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 333-337.

[10] 熊学敏,曹珏,石扬,等. 南瓜多糖颗粒剂治疗 II 型糖尿病的临床疗效评价[J]. 中成药, 2001, 23(7): 29-31.

[责任编辑 刘德文]