

Box-Behnken效应面法优化胃爽颗粒剂成型工艺

赫光中

(咸阳职业技术学院医学系, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 目的 优化胃爽颗粒剂的成型工艺。方法 以糊精/浸膏比例(X1)、乙醇浓度(X2)、剪切制软材时间(X3)和流化床进口干燥空气温度(X4)为考察对象, 以合格颗粒收率(Y1%)、溶化时间(Y2/min)及吸湿性(Y3%)作为评价指标, 利用4因素3水平Box-Behnken效应面法优化胃爽颗粒剂成型工艺。结果 最佳成型工艺: 糊精/浸膏比例为3.0, 乙醇浓度为77.2%, 剪切制软材时间为36.3 min, 流化床进口干燥空气温度为98.4 ℃。结论 通过Box-Behnken效应面法可以用于胃爽颗粒剂的成型工艺的优化, 制得颗粒剂各项指标符合规定。

关键词: 胃爽颗粒剂; 成型工艺; Box-Behnken效应面法

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 94047-(2013)03-028-07

慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的一种类型, 临床表现为胃黏膜萎缩变薄、胃黏膜肌层变厚、局部性或广泛性的固有腺体减少或消失^[1]。CAG在中医学属于“痞满”、“胃脘痛”、“胃胀”、“纳呆”、“嘈杂”、“呕吐”等范畴。近年来关于CAG的辨证治疗研究较多, 但由于不同医家对CAG的认识不同, 因此临床证型纷繁芜杂, 治疗方法可谓各有心得、百家争鸣。

胃爽颗粒^[2]原方是治疗慢性胃炎的有效方剂, 具有温中散寒、活血化瘀、行气止痛的作用, 主要由吴茱萸、党参、丹参、郁金、鸡内金、麦冬、白屈菜组成。药理研究表明, 胃爽颗粒能调节胃肠激素的紊乱、消除胃黏膜炎症、改善肠上皮化生及不典型增生等。由于汤剂口服剂量大, 服用疗程长, 且贮存、携带不便, 本研究拟汤剂改为颗粒剂以克服上述缺点。

在工艺优化和处方筛选过程中, 常需同时考察多个因素对结果的影响, 并对结果进行优化。采用固定其他因素而改变某一因素(One Factor at A Time, OFAT)的单因素考察法能收到一定效果, 但条件优选凭经验, 且无法考察各因素间的相互作用。当因素水平数较少时可采用析因设计(Factorial Design); 较多时, 需采用实验次数较少的实验设

计优化法。国内常用均匀设计和正交设计进行优化, 但这两种方法实验精度不够, 建立的数学模型预测性较差。而近年来国内外许多药学工作者采用 Box-Behnken 效应面法(Response Surface Methodology, RSM)对制剂处方工艺进行优化^[3-7], 它适用于多因素多水平试验设计, 使用方便, 优选条件预测性好。因此, 本文利用Box-Behnken效应面法对胃爽颗粒剂成型工艺进行优化。

1. 仪器与材料

PharmX·高剪切制粒机(德国GEA集团); Magnaflo·流化床系统(德国GEA集团); JA2003N电子天平(上海精密科学仪器有限公司); BT100-01蠕动泵(保定齐力恒流泵有限公司)

胃爽浸膏(自制, 批号: 20120914, 浸膏含量: 92.2%); 糊精(浙江湖州展望化学药业有限公司); 乙醇(国药集团化学试剂有限公司); 胃爽颗粒(自制, 批号: P20121012、P20121015、P20121022, 规格: 25 g)

2. 方法与结果

2.1 胃爽颗粒剂的制备

将胃爽浸膏粉碎, 过80目筛, 糊精过80目筛。

收稿日期: 2013-04-30

基金项目: 咸阳市2012年科学技术研究发展计划项目(编号: 2012k16-04)。**课题组成员:** 赫光中、果秋婷、李洋、宋鹏、张小飞、王志德、谢亚文。

作者简介: 赫光中(1960—), 男, 副教授。医学系主任, 院级教学名师, 全国卫生职业教育教学指导委员会委员, 主要从事护理类职业教育教学及管理工作。

按处方用量称取胃爽浸膏细粉和糊精,采用等量递加法混合均匀,将混粉转移到高剪切制粒机中,在一定的剪切速度下喷入一定量乙醇溶液制备湿软材,到达设定的时间后将制备好的湿软材过20目筛制粒,将制备好的颗粒转移到流化床中,在设定的温度条件下干燥,既得胃爽颗粒剂。

2.2 各考察指标的测定

2.2.1 颗粒粒度测定 采用《中华人民共和国药典》2010年版一部附录XIB法测定粒度分布。规定能通过1号筛(10目)不能通过5号筛(80目)的颗粒为合格颗粒,计算收率。合格颗粒收率计算公式为:

$$\text{合格颗粒收率}(\%) = \frac{\text{合格颗粒}(g)}{\text{总颗粒}(g)} \times 100$$

2.2.2 颗粒溶化性测定 采用《中国药品检验标准操作规范》2010年版关于中药颗粒剂测定法,测定颗粒剂溶化性。称取颗粒10 g,加热水200 ml,搅拌,记录完全溶解时间。规定颗粒剂应在5 min内全部溶化,允许有轻微浑浊。

2.2.3 颗粒吸湿率的测定^[9] 取制备的颗粒,在恒质量的称量瓶中放入一定量的颗粒,精密称定后,放到在含有饱和NaCl溶液的干燥器中(RH=75±5%,25℃)48 h,按时取出称重,计算吸湿百分率,并观察其外观及颜色变化。

$$\text{吸湿百分率}(\%) = \frac{\text{吸湿后质量} - \text{吸湿前质量}}{\text{吸湿前质量}} \times 100$$

2.3 Box-Behnken效应面法优化胃爽颗粒剂处方工艺

在参考相关文献^[9-13]及预实验和单因素考察的基础上,发现胃爽颗粒剂的处方和制备工艺都对颗粒剂的指标产生影响。因此本文以:糊精/浸膏(X1)、乙醇浓度(X2)、剪切制软材时间(X3),流化床进口干燥空气温度(X4)为考察对象,以合格颗粒收率(Y1%)、溶化时间(Y2/min)及吸湿性(Y3%)作为评价指标,利用4因素3水平Box-Behnken效应面法优化胃爽颗粒剂成型工艺,因素水平见表1,实验结果见表2。

表1 实验设计水平表

Tab1 Variables in the Box-Behnken design

自变量	水平		
	低 (-1)	中 (0)	高 (+1)
X ₁ : 糊精/浸膏 (g/g)	1	2.5	4
X ₂ : 乙醇浓度 (%)	65	77.5	90
X ₃ : 制粒时间 (min)	20	40	60
X ₄ : 干燥温度 (°C)	80	100	120

表2 Box-Behnken实验设计表与效应值

Tab2 Box-Behnken experiment design independent(X) and dependent variables(Y)

序号	X ₁	X ₂ /%	X ₃ /min	X ₄ /°C	Y ₁ /%	Y ₂ (min)	Y ₃ /%
1	1	77.5	60	100	67.2	3.8	10.5
2	4	77.5	40	80	77.5	1.5	7.2
3	4	77.5	20	100	79.3	1.6	8.7
4	4	90	40	100	73.8	2.1	7.4
5	2.5	65	20	100	83.6	2.0	8.3
6	1	77.5	40	80	68.9	3.9	12.4
7	2.5	65	40	80	79.4	2.0	8.1
8	1	90	40	120	66.3	3.6	11.2
9	1	77.5	40	120	68.3	3.1	10.4
10	2.5	65	60	100	70.2	2.5	8.4
11	2.5	77.5	60	80	74.8	1.5	6.3
12	2.5	77.5	60	120	73.9	1.5	7.2
13	4	77.5	40	120	66.1	2.0	6.2
14	2.5	90	60	100	71.4	2.1	5.9
15	4	77.5	60	100	67.5	1.9	5.5
16	2.5	90	40	80	73.8	2.0	7.0
17	1	77.5	20	80	71.8	3.5	11.3
18	2.5	65	40	80	75.1	2.8	7.1
19	2.5	90	40	120	73.1	1.8	6.3
20	2.5	90	20	100	72.4	2.0	6.9
21	4	65	40	100	68.2	1.5	5.7
22	1	65	40	100	72.4	3.7	10.3
23	2.5	77.5	20	120	87.3	2.5	6.2
24	2.5	77.5	40	100	89.1	1.5	5.7
25	2.5	77.5	40	100	92.1	1.6	6.4
26	2.5	77.5	20	80	81.4	1.2	7.2
27	2.5	77.5	40	100	88.3	1.5	6.0

2.3.1 二次回归模型的建立 采用“Design expert 8.0.5”实验设计软件,对胃爽颗粒剂成型工艺所得数据进行处理,以评价指标(因变量)分别对各因素(自变量)进行多元二项式方程拟合。对二项式方程中的各项系数进行F检验,所得结果如表3、4、5所示。

表3 颗粒收率响应面法方差分析

Tab3 The yield of qualified granules analysis of variance in RSM

方差来源	平方和	自由度	F 值	p 值
模型	1335.65	14	12.62	<0.0001
X_1	85.52	1	8.83	0.0110
X_2	71.87	1	6.10	0.0291
X_3	215.05	1	28.45	0.0002
X_4	4.94	1	0.65	0.4345
$X_1 X_2$	34.22	1	4.53	0.0448
$X_1 X_3$	32.96	1	4.41	0.0473
$X_1 X_4$	29.16	1	3.86	0.0731
$X_2 X_3$	38.44	1	5.09	0.0436
$X_2 X_4$	0.12	1	0.016	0.9008
$X_3 X_4$	11.56	1	1.53	0.2398
X_1^2	808.52	1	106.98	<0.0001
X_2^2	413.01	1	54.65	<0.0001
X_3^2	168.75	1	22.33	0.0005
X_4^2	212.52	1	28.12	0.0002
残差	90.69	12		
失拟项	82.67	10	2.06	0.3708
纯误差	8.03	2		
总和	1426.35	26		

注：P<0.0001 为极显著；P<0.05 为显著

Note: P<0.0001 is highly significant; P<0.05 is significant

$$Y_1 = 90.60 + 1.46X_1 - 1.5X_2 - 4.23X_3 - 0.28X_4 + 2.93X_1X_2 - 1.08X_1X_3 - 2.70X_1X_4 + 3.10X_2X_3 - 1.25X_2X_4 - 1.70X_3X_4 - 12.87X_1^2 - 8.82X_2^2 - 6.19X_3^2 - 6.34X_4^2 \quad (r^2=0.9273) \quad (1)$$

表4 溶化性响应面法方差分析

Tab4 Solubility analysis of variance in RSM

方差来源	平方和	自由度	F 值	p 值
模型	16.19	14	7.71	0.0005
X_1	10.08	1	67.25	<0.0001
X_2	0.24	1	1.61	0.2291
X_3	0.021	1	0.14	0.7158
X_4	0.053	1	0.36	0.5620
$X_1 X_2$	0.12	1	0.82	0.3838
$X_1 X_3$	0.021	1	0.12	0.4125
$X_1 X_4$	0.42	1	2.82	0.1190
$X_2 X_3$	0.04	1	0.27	0.6149
$X_2 X_4$	0.01	1	0.067	0.8006
$X_3 X_4$	0.42	1	2.82	0.1190
X_1^2	6.20	1	3.82	0.0190
X_2^2	9.20	1	58.03	<0.0001
X_3^2	0.083	1	0.56	0.4703
X_4^2	0.19	1	1.25	0.2853
残差	1.80	12		
失拟项	1.79	10	2.57	0.1241
纯误差	6.667×10^{-3}	2		
总和	17.99	26		

注：P<0.0001 为极显著；P<0.05 为显著

Note: P<0.0001 is highly significant; P<0.05 is significant

$$Y_2 = 1.55 - 0.92X_1 - 0.075X_2 + 0.042X_3 + 0.18X_1X_2 + 0.32X_1X_4 - 0.1X_2X_3 + 0.15X_2X_4 - 0.32X_3X_4 + 0.91X_1^2 + 0.40X_2^2 + 0.15X_3^2 + 0.11X_4^2 \quad (r^2=0.9121) \quad (2)$$

表5 吸湿性响应面法方差分析

Tab5 Hygroscopicity analysis of variance in RSM

方差来源	平方和	自由度	F 值	p 值
模型	81.69	14	6.56	0.0012
X_1	45.63	1	51.31	<0.0001
X_2	0.40	1	0.45	0.5134
X_3	0.65	1	0.73	0.4082
X_4	1.20	1	1.35	0.2673
$X_1 X_2$	0.16	1	0.18	0.6790
$X_1 X_3$	3.84	1	4.44	0.0579
$X_1 X_4$	0.25	1	0.28	0.6056
$X_2 X_3$	0.30	1	0.34	0.5705
$X_2 X_4$	0.12	1	0.14	0.7170
$X_3 X_4$	0.90	1	1.01	0.3336
X_1^2	26.30	1	29.58	0.0002
X_2^2	1.74	1	1.95	0.1874
X_3^2	0.94	1	1.06	0.3231
X_4^2	1.06	1	1.19	0.2964
残差	10.67	12		
失拟项	10.43	10	8.45	0.1104
纯误差	0.25	2		
总和	92.37	26		

注：P<0.0001 为极显著；P<0.05 为显著

Note: P<0.0001 is highly significant; P<0.05 is significant

$$Y_3 = 6.05 - 2.17X_1 - 0.27X_2 - 0.35X_3 - 0.23X_4 + 0.20X_1X_2 - 0.44X_1X_3 + 0.25X_1X_4 - 0.27X_2X_3 - 0.43X_2X_4 + 0.48X_3X_4 + 2.28X_1^2 + 0.59X_2^2 + 0.49X_3^2 + 0.46X_4^2 \quad (r^2=0.8953) \quad (3)$$

由三个拟合方程的相关系数(r^2)可知模型拟合程度良好, 可以用此模型对胃爽颗粒剂成型工艺制备进行分析 and 预测。模型(1)中 X_1 (P<0.05)、 X_2 (P<0.05)、 X_3 (P<0.05)、 X_1X_2 (P<0.05)、 X_1X_3 (P<0.05)、 X_2X_3 (P<0.05)、 X_1^2 (P<0.0001)、 X_2^2 (P<0.0001)、 X_3^2 (P<0.05)、 X_4^2 (P<0.05)项显著, 其他项不显著; 模型(2)中 X_1 (P<0.0001)、 X_1^2 (P<0.05)、 X_2^2 (P<0.0001)显著, 其他项不显著; 模型(3)中 X_1 (P<0.0001)、 X_1^2 (P<0.05)显著, 其他项不显著。

各方程对应的3D效应面见图1~3。

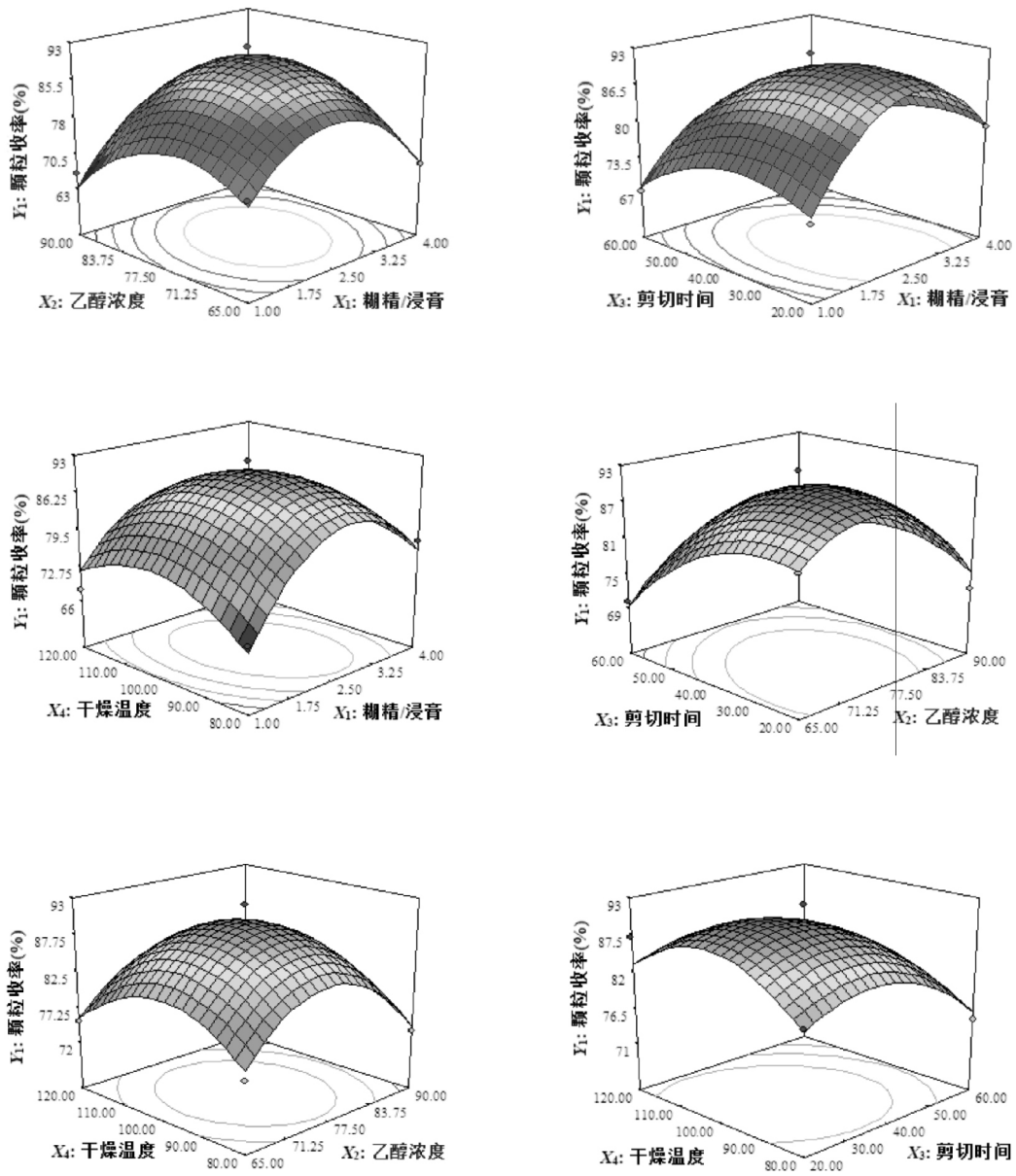
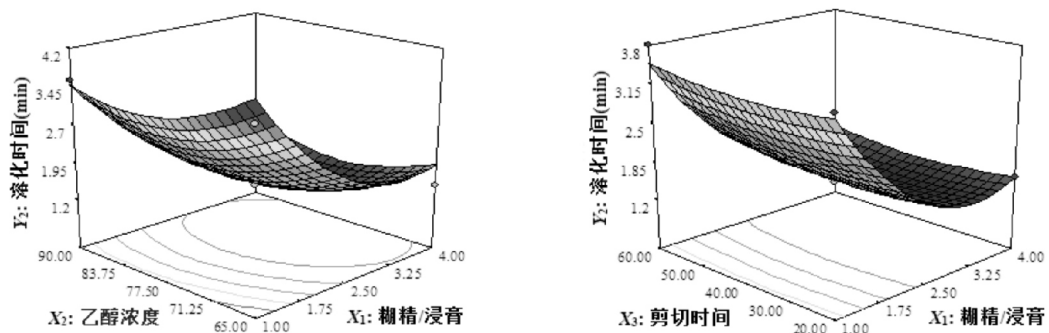


图1 自变量X1, X₂, X₃, X₄之间交互作用与应变量Y₁的效应面图

Fig 1 Response surface plot (3D) showing the effect of the X₁, X₂, X₃, X₄ on the response Y₁



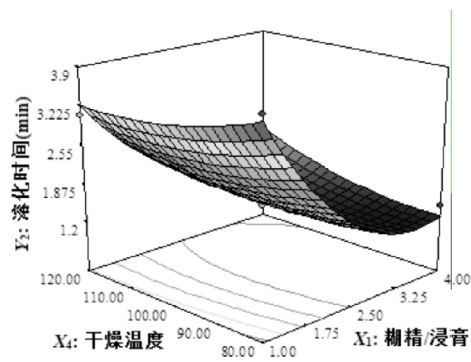


图2 自变量 X_1, X_2, X_3, X_4 之间交互作用与应变变量 Y_2 的效应面图

Fig2 Response surface plot (3D) showing the effect of the X_1, X_2, X_3, X_4 on the response Y_2

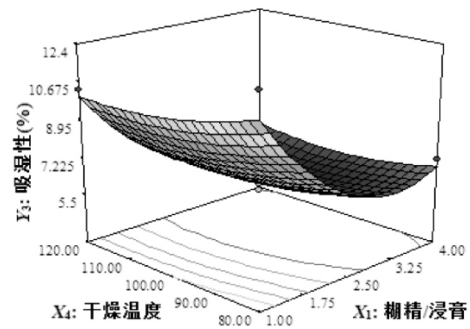
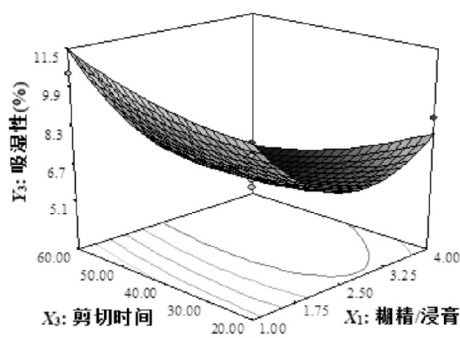
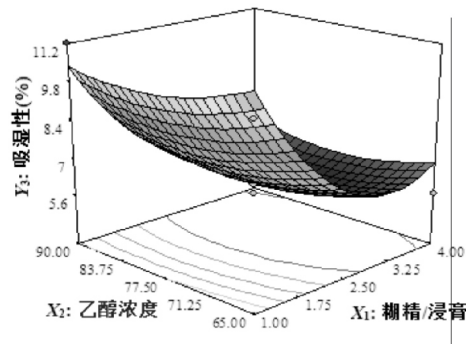


图3 自变量 X_1, X_2, X_3, X_4 之间交互作用与应变变量 Y_3 的效应面图for the optimized molding technics(n=3)

Fig3 Response surface plot (3D) showing the effect of the X_1, X_2, X_3, X_4 on the response Y_3

2.3.2 效应面预测与验证 应用“Design-Expert8.0.5”实验设计软件绘制各指标与影响较显著的2个自变量的效应面图(另2个自变量设为中心点值,图4所示),要求合格颗粒收率($Y_1/\%$)取最大值最大、溶化时间(Y_2/min)和吸湿性($Y_3/\%$)取最小值,得到优化后成型工艺(糊精/浸膏比例为3.0,乙醇浓度为

77.2%,剪切制软材时间为36.3 min,流化床进口干燥空气温度为98.4 °C)。按此成型工艺制备了3批胃爽颗粒剂,合格颗粒收率、溶化时间、吸湿性见表6。从表6可知,实验观察值和模型预测值都比较接近,模型的预测性良好。

表6 成型工艺的观测值与预测值比较(n=3)

Tab 6 The observed and predicted response values for the optimized molding technics(n=3)

指标	$Y_1/\%$	$Y_2/(\text{min})$	$Y_3/\%$
预测值	90.5	1.3	5.7
观测值	87.4±2.8	1.5±0.2	6.3±0.4
预测偏差(%)	3.4	15.4	10.5

注: 预测偏差(%)=(预测值-观测值)/预测值×100

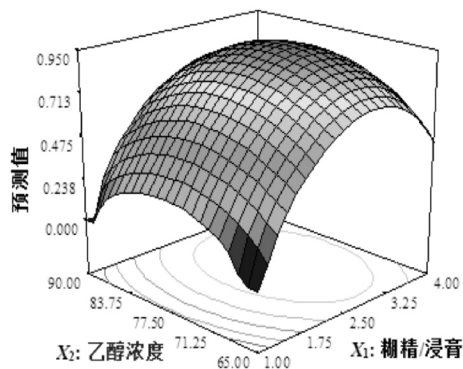


图4 胃爽颗粒剂成型工艺预测值

Fig4 Predictive value of molding technics of Weishuang granules

3 讨论

Box-Behnken效应面法是多因素3水平的实验设计,是在2水平析因设计的基础上加上极值点和中心点构成的,可在试验中进行非线性拟合,具有操作简单、试验次数少、精度高、预测性好等优点。Box-Behnken效应面法也不能完全替代传统的设计,它相对于因子分析,精度仍不够,要求自变量必须是连续的而且能被试验者自由控制,如果先用Box-Behnken效应面法找到最优区,再使用因子分析在较小的范围内应用效应面优化法则效果会更好。因此,Box-Behnken效应面法在药学领域具有较好的推广应用价值。需要注意的是Box-Behnken效应面法因素一般为2~5个,试验次数亦不太多;因素不能太多,否则试验次数无法接受;考察因素应为连续变量,对非连续变量,处理较为困难,一般不宜采用。

本研究在单因素试验的基础上探索采用Box-Behnken效应面法确定胃爽颗粒剂成型工艺最优工艺参数的可行性,取得了比较满意的结果,并最

终确定其最佳成型工艺参数:糊精/浸膏比例为3.0,乙醇浓度为77.2%,剪切制软材时间为36.3 min,流化床进口干燥空气温度为98.4℃。在此条件下制备了3批胃爽颗粒剂,实验结果表明,采用本实验优选的最佳成型工艺,制备所得的颗粒粒度适中,外观均匀、美观,验证试验结果也表明,实验观察值和模型预测值之间的偏差小20%[14],从而说明了Box-Behnken效应面法在确定胃爽颗粒剂成型工艺应用中的可行性。

参考文献

- [1] 王立群,陆为民,周晓虹.慢性萎缩性胃炎中医临床研究进展[J].中医药导报,2010,16(9):121-123.
- [2] 赫光中,王强胃.爽颗粒制备工艺及质量标准研究[J].山东中医药大学学报,2011,35(1):75-77.
- [3] Anees A, Karnachi, Mansoor A.Khan. Box-Behnken design for the optimization of formulation variables of indomethacin coprecipitates with polymer mixtures[J]. International Journal of 1996, 131: 9-17.Pharmaceutics.
- [4] Mohammad TH, Mahmoud S, Soliman, et al.Optimization and characterization of Controllereleased multi-particulate beads coated with starchacetate[J]. International Journal of Pharmaceutics. 2005, 294(1-2): 89-101.
- [5] 柳俊,张建军.Box-Behnken效应面法优化白芍配方颗粒提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):9-13.
- [6] 程怡,吴琼,余秋强,赵菊香.Box-Behnken效应面法优化多西他赛长循环脂质体处方[J].中草药,2012,43(10):1946-1950.
- [7] 邢传峰,胡海洋,晋运环,赵秀丽,陈大为.Box-Behnken效应面法优化长春西汀长循环脂质体处方[J].沈阳药科大学学报,2009,26(10):761-766.
- [8] 陈卫卫,何炜玲,冯看,彭晶蕊,李艳,徐冬英.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.
- [9] 侯世祥.现代中药制剂设计理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2010:461-462.
- [10] 富志军,林以宁.长乐颗粒剂成型工艺的初步研究[J].中成药,2003,25(7):532-534.
- [11] 曲彩红,麦海燕,江先合等.正交设计优选板蓝根蒲公英颗粒制备工艺[J].时珍国医国药,2006,17(9):1726-1727.
- [12] 复方芩柏颗粒剂成工艺的研究[J].中国中药杂志,2000,25(9):528-530.

[13] 罗国庆, 胡文倩. 扶骨颗粒剂的制备工艺[J]. 医药导报, 2001, 20(8): 522-524. 2006, 11(3): 95-301.

[14] Li Que, Wei Wu, Xiao Fengcheng, et al. Evaluation of disintegrating time of rapidly Disintegrating tablets by 2 paddle method[J]. Pharm Dev Technol, (责任编辑、校对: 阮班录)

Optimization of Molding Technics of Weishuang Granules by Box-Behnken Response Surface Methodology

Preclinical Study of Weishuang Granules (Project of Xianyang Science & Technology Bureau)

Project Director: HE Guang-zhong

Abstract: Objective The optimal molding technics of Weishuang granules was selected. Methods: The variables were optimized by “Box-Behnken Design (BBD)” of response surface methodology (RSM) of the dextrin and extractum ratio, the ethanol concentration, shear time and drying temperature as independent variables, and the yield of qualified granules, solubility and hygroscopicity as dependent variables. Results The optimal molding technics were as follows: the dextrin and extractum ratio was 3.0, the ethanol concentration was 77.2%, the shear time was 36.3 min and the drying temperature was 98.4 °C. Conclusion Box-Behnken design-response surface methodology was suitable for optimizing the Weishuang granules, which complying with requirements of the ChP.

Key Words: Weishuang granules; Molding technics; Box-Behnken response surface methodology

(上接第24页)

Views on the Social-service Function of College “Human Body Science Education Center”

ZHANG Cun-li, HE Guang-zhong ZHU Yu-ye, FENG Hua

(Department of Medicine, Xianyang Vocational & Technical College, Xianyang Shaanxi 712046)

Abstract: Based on the introduction of “Human Body Science education Center” of Department of Medicine in XVTC, including the displayed medical specimens in fields of human anatomy, pathology, etiology, biology, histology & embryology and the like, the paper discusses social-service functions of “Human Body Science education Center” in terms of information service, popular science education, cultural inheritance and social communication. The author also puts forward a set of concrete measures to the future development of the center by constructing human body science education base, carrying out quality education actively, enlarge volume of specimens, establishing digital virtual specimen center, constructing informational management system and expanding service scope.

Keywords: medical science, Human Body Science Education Center, social service