

## · 药剂与工艺 ·

## 基于 Minitab 软件优化天舒胶囊一步制粒工艺

张爱丽<sup>1</sup>, 章晨峰<sup>2,3</sup>, 邵杰<sup>2,3</sup>

1. 江苏联合职业技术学院连云港中医药分院, 江苏 连云港 222007
2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

**摘要:** 目的 利用 Minitab 软件优化天舒胶囊一步制粒的工艺条件。方法 利用 Plackett-Burman 设计实验, 以颗粒合格率为指标, 筛选出天舒胶囊一步制粒的 3 个主要影响因素: 流浸膏-糊精配比、输液频率、雾化压力, 并确定非主要影响因素的水平。在此基础上, 利用 Box-Behnken 中心复合原理设计 3 因素 3 水平实验, 以颗粒合格率、含水量、休止角为指标进行多元线性回归和二项式拟合, 并利用 Response Optimizer 优化实验结果。结果 确定最佳一步制粒工艺条件为按流浸膏-糊精(1.57:1)的配比将糊精置于流化床内, 开启风机并加热, 使底料在流化状态下升温至 50 °C, 开启喷雾器, 以 32 Hz 的输液频率喷入 2%羟丙基甲基纤维素的流浸膏、风机频率 30 Hz、进风温度 60 °C、雾化压力 0.21 MPa、料液温度 50 °C。结论 用 Minitab 优化方案制得的颗粒与模型预测值基本一致, 可应用于中药一步制粒工艺的优选。

**关键词:** 天舒胶囊; Minitab 软件; 一步制粒; Plackett-Burman 设计; Box-Behnken 设计

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)22-3131-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.22.008

## Optimization of one-step pelletization technology of Tianshu Capsule by Minitab

ZHANG Ai-li<sup>1</sup>, ZHANG Chen-feng<sup>2,3</sup>, SHAO Jie<sup>2,3</sup>

1. Lianyungang TCM Branch, Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang 222007, China
2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
3. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-teach for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

**Abstract: Objective** To optimize the one-step pelletization technology of Tianshu Capsule by Minitab software. **Methods** Using the qualified rates of particles as the evaluation indexes, three significant impact factors (fluid extract-dextrin ratio, infusion frequency, and atomization pressure) of one-step pelletization technology were selected and the levels of non-significant factors were identified by the Plackett-Burman experimental design. According to single factor experiments, choosing the qualified rates of particles, moisture, and angle of repose as the evaluation indexes, three levels of the three factors were selected by Box-Behnken of central composite design to establish the multiple linear regression and binomial fitting, and the experimental data were optimized by the response optimizer. **Results** The best conditions were as follows: fluid extract-dextrin of 1.57:1 put in fluid-bed and heated by fan; the temperature of the bottom material in the fluidized state was increased to 50 °C, fluid extract of 2% HPMC was sprayed with frequency of 32 Hz, the frequency of fan was 30 Hz, inlet air temperature was 60 °C, atomization pressure was 0.21 MPa, and feed temperature was 50 °C. **Conclusion** Under the Minitab optimized scheme, the average experimental results are similar to the predicted values, and Minitab software could be used in the optimization of one-step pelletization for Chinese materia medica.

**Key words:** Tianshu Capsule; Minitab software; one-step pelletization; Plackett-Burman design; Box-Behnken design

天舒胶囊是江苏康缘药业股份有限公司根据《圣济总录》中大芩丸处方采用现代制剂工艺研制开

发的 6 类中药新药。处方由川芎、天麻 2 味中药组成, 是治疗心脑血管疾病的常用药<sup>[1-2]</sup>, 该药原采用

收稿日期: 2013-06-30

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项“偏头痛治疗药物天舒胶囊大品种技术改造”(2012ZX09201-201-002)

作者简介: 张爱丽(1972—), 女, 江苏连云港人, 副教授, 从事中药制剂研究工作。Tel: 13851274690 E-mail: 251866513@qq.com

传统的湿法制粒工艺,存在干燥时间长、有效成分易损失、易污染、操作繁琐等问题。一步制粒技术具有将流浸膏与辅料的混合、制粒、干燥等多道工序在一台设备中 1 次完成的特点,制得的颗粒粒度分布均匀、流动性好<sup>[3]</sup>。对于下一步改进生产工艺、改善产品质量、提高生产效率都具有重要意义。

Minitab 软件的优点是不仅具有中心复合设计、部分因子重复实验、响应面分析等其他软件常用的实验设计程序,还可以不用编程和复杂计算就能快速有效地找出影响指标结果的主要因素和交互作用,由软件自动生成的数学模型可以直观分析各因素间的关系,最终得到各影响因素的最佳组合<sup>[4]</sup>。尤其在多指标优化中,Minitab 软件特有的响应优化器是解决在实验设计中遇到多指标问题的有力工具。Minitab 软件在化学、质量控制和食品科学等研究领域应用较多<sup>[5-7]</sup>,但在药学中用于工艺优化的报道不多。本实验利用 Minitab 软件对天舒胶囊一步制粒的工艺条件进行优化。

## 1 仪器与材料

WBF—2 型多用途流化床实验机(重庆英格造粒包衣技术有限公司),MA45 型快速水分测定仪(赛多利斯公司),CP124S 电子天平(Sartorius 公司)。

天舒胶囊流浸膏:按天舒胶囊制剂工艺对处方药材分别进行醇提取和水提取,醇提滤液浓缩至相对密度 1.20(60 ℃),水提滤液浓缩至相对密度 1.20(60 ℃),二者合并,过 80 目筛,即得。糊精(天津科密欧化学试剂有限公司,批号 21000110),羟丙基甲基纤维素(HPMC,安徽山河药用辅料有限公司,批号 100221)。

## 2 方法与结果

### 2.1 一步制粒操作方法

取糊精 500 g 作底料,过 80 目筛,采用真空吸料方式,开启引风机,关闭进风阀,打开节流阀,将糊精吸入流化室内,开启程序,使物料在流化床内呈充分沸腾状态。启动喷雾之前先将物料预热一段时间,待物料温度至 50 ℃时,开启雾化器,喷入质量分数为 2% HPMC 的流浸膏。通过预试验,将下面因素作为固定因素:泵速 4 r/min,转盘高度 5.0 mm,转盘速度 300 r/min,按 Minitab 软件设计的不同实验条件,调节风机频率、进风温度、输液频率、雾化压力等工艺参数,使制得的颗粒保持一个良好的流化状态,直到流浸膏喷完,再通入热空气流化干燥一段时间后取料。

### 2.2 考察指标

**2.2.1 颗粒合格率考察**<sup>[8]</sup> 将制得的颗粒称质量,分别过 1 号筛和 5 号筛,收集能通过 1 号筛且不能过 5 号筛的颗粒,称质量。

颗粒合格率=过筛后颗粒质量 / 全部颗粒质量

**2.2.2 颗粒含水量测定** 取颗粒 3 g,参照《中国药典》2010 年版附录 IX H 水分测定法第一法<sup>[9]</sup>。

**2.2.3 休止角测定** 采用圆锥槽法,将固定圆锥槽的底部直径固定,用固定大小的圆盖来接受由漏斗漏下的颗粒,漏斗中不断注入颗粒直到得到最高的圆锥体为止。设锥体高为  $H$ ,锥体底部半径为  $R$ ,则  $\text{tg}\alpha = H/R$ , $\alpha$  角即为休止角。

### 2.3 实验设计

**2.3.1 Plackett-Burman 设计筛选主因素** Minitab 软件中的 Plackett-Burman 主要适用实验因素较多,且假设各因素间不存在交互作用时选用,它可以用较少的实验次数,确定对结果影响显著的因素而达到筛选的目的。Plackett-Burman 实验对每个因素取 2 个水平(-1、1),在前期预试验基础上,本实验选取影响最大的 6 个因素,即:流浸膏-糊精配比(A, 1:1、2:1)、风机频率(B, 20、40 Hz)、进风温度(C, 50、70 ℃)、输液频率(D, 25、45 Hz)、雾化压力(E, 0.2、0.4 MPa)、料液温度(F, 40、60 ℃)。Plackett-Burman 设计生成的 12 次试验,每个试验号重复 3 次,实验结果以颗粒合格率的 3 次平均值为考察指标,试验设计及结果见表 1,6 个因素对考察指标影响的次序见图 1。

由图 1 可知,因素 A、D、E 效应显著,可作为进一步优化的因素。因素 C、B、F 效应不显著,对试验结果影响不大,在下一步研究中,取中间水平即可,对影响效果不做分析。

**2.3.2 Box-Behnken 实验设计** 根据 Box-Behnken 的中心复合实验设计原理,综合单因素实验结果,以颗粒合格率( $Y_1$ )、含水量( $Y_2$ )和休止角( $Y_3$ )为考察指标,选取流浸膏-糊精配比( $X_1$ )、输液频率( $X_2$ )、雾化压力( $X_3$ )3 个对颗粒质量影响较显著的因素为自变量,每个自变量的低、中、高实验水平分别以-1、0、1 进行编码。每个试验号重复 3 次,实验结果取均值,试验设计及结果见表 2。

**2.3.3 Box-Behnken 实验结果分析** 实验数据由 Minitab 软件进行分析,得出回归拟合方程: $Y_1 = 94.49 - 3.06 X_1 - 0.60 X_2 - 0.89 X_3 - 6.45 X_1^2 - 1.83 X_2^2 - 0.25 X_3^2 + 0.51 X_1 X_2 - 0.94 X_1 X_3 + 1.19 X_2 X_3$ ,标

表1 Plackett-Burman 试验设计及结果 (n=3)

Table 1 Design and results of Plackett-Burman tests (n=3)

试验号	A	B/ Hz	C/ ℃	D/ Hz	E/ MPa	F/ ℃	颗粒合格 率 / %
1	2 : 1	40	70	25	0.4	60	73.74
2	2 : 1	20	70	25	0.2	40	77.83
3	1 : 1	40	50	25	0.2	60	90.64
4	1 : 1	40	70	45	0.2	60	83.68
5	1 : 1	40	70	25	0.4	40	81.67
6	2 : 1	40	50	45	0.4	40	71.42
7	1 : 1	20	50	45	0.4	60	80.84
8	2 : 1	20	50	25	0.4	60	75.28
9	1 : 1	20	50	25	0.2	40	89.58
10	1 : 1	20	70	45	0.4	40	83.46
11	2 : 1	40	50	45	0.2	40	73.67
12	2 : 1	20	70	45	0.2	60	72.88

表2 Box-Behnken 试验设计及结果

Table 2 Design and results of Box-Behnken tests

试验号	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> / Hz	X <sub>3</sub> / MPa	Y <sub>1</sub> / %	Y <sub>2</sub> / %	Y <sub>3</sub> / (°)
1	1.5 : 1 (0)	45 (1)	0.4 (1)	91.35	3.89	23.25
2	2 : 1 (1)	35 (0)	0.2 (-1)	86.41	3.02	24.03
3	1 : 1 (-1)	45 (1)	0.3 (0)	88.76	4.20	22.15
4	2 : 1 (1)	35 (0)	0.4 (1)	84.16	3.14	24.92
5	1.5 : 1 (0)	25 (-1)	0.2 (-1)	95.84	3.48	23.46
6	1 : 1 (-1)	35 (0)	0.4 (1)	91.06	4.18	22.82
7	1.5 : 1 (0)	35 (0)	0.3 (0)	95.02	3.76	22.88
8	1 : 1 (-1)	25 (-1)	0.3 (0)	90.89	3.92	22.57
9	1.5 : 1 (0)	35 (0)	0.3 (0)	94.56	3.68	22.78
10	2 : 1 (1)	25 (-1)	0.3 (0)	82.62	3.10	24.32
11	1.5 : 1 (0)	45 (1)	0.2 (-1)	92.17	3.73	21.65
12	1.5 : 1 (0)	25 (-1)	0.4 (1)	90.26	3.56	22.97
13	1.5 : 1 (0)	35 (0)	0.3 (0)	93.88	3.68	22.84
14	1 : 1 (-1)	35 (0)	0.2 (-1)	89.53	3.86	22.42
15	2 : 1 (1)	45 (1)	0.3 (0)	82.56	3.24	24.11

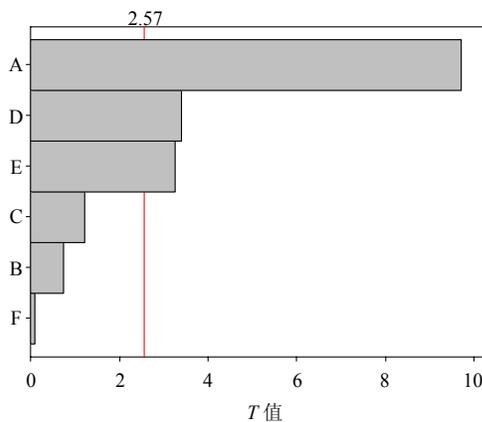


图1 影响因素标准化的帕拉图

Fig. 1 Pareto chart of influencing factor standardization

准偏差 (SD) 为 1.198 75,  $R^2=0.972 6$ ;  $Y_2=3.71-0.46 X_1+0.12 X_2+0.08 X_3-0.10 X_1^2+0.01 X_2^2-0.05 X_3^2-0.03 X_1X_2-0.05 X_1X_3+0.02 X_2X_3$ , SD 为 0.052 38,  $R^2=0.992 9$ ;  $Y_3=22.83+0.93 X_1-0.27 X_2+0.30 X_3+0.58 X_1^2-0.13 X_2^2+0.13 X_3^2+0.05 X_1X_2+0.12 X_1X_3+0.52 X_2X_3$ , SD 为 0.148 57,  $R^2=0.989 8$ 。回归方程系数显著性检验见表 3、方差分析结果见表 4。

Joglekar 等<sup>[10]</sup>认为, 一个相关性好的回归模型,  $R^2$  不应低于 0.8。Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub> 的  $R^2$  分别为 0.972 6、0.992 9、0.989 8, 表示可以使用此回归模型来分析

表3 回归方程的系数显著性检验

Table 3 Significance test of coefficients in regression equation

参 数	Y <sub>1</sub> / %			Y <sub>2</sub> / %			Y <sub>3</sub> / (°)		
	系数标准差	t-检验	P 值	系数标准差	t-检验	P 值	系数标准差	t-检验	P 值
常量	0.692 1	136.522	0	0.030 24	122.576	0	0.085 78	266.193	0
X <sub>1</sub>	0.423 8	-7.223	0.001	0.018 52	-24.706	0	0.052 53	17.657	0
X <sub>2</sub>	0.423 8	-1.407	0.218	0.018 52	6.750	0.001	0.052 53	-5.140	0.004
X <sub>3</sub>	0.423 8	-2.100	0.090	0.018 52	4.590	0.006	0.052 53	5.711	0.002
X <sub>1</sub> <sup>2</sup>	0.623 8	-10.334	0.000	0.027 26	-3.791	0.013	0.077 32	7.561	0.001
X <sub>2</sub> <sup>2</sup>	0.623 8	-2.937	0.032	0.027 26	0.428	0.686	0.077 32	-1.687	0.152
X <sub>3</sub> <sup>2</sup>	0.623 8	-0.400	0.706	0.027 26	-1.957	0.108	0.077 32	1.676	0.155
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	0.599 4	0.863	0.427	0.026 19	-1.336	0.239	0.074 29	0.707	0.511
X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	0.599 4	-1.577	0.176	0.026 19	-1.909	0.114	0.074 29	1.649	0.160
X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	0.599 4	1.985	0.104	0.026 19	0.764	0.480	0.074 29	7.034	0.001

表 4 回归方程的方差分析  
Table 4 ANOVA for regression equation

来源	自由度	Y <sub>1</sub> / %				Y <sub>2</sub> / %				Y <sub>3</sub> / (°)			
		顺序平方和	调整平方和	F 值	P 值	顺序平方和	调整平方和	F 值	P 值	顺序平方和	调整平方和	F 值	P 值
回归	9	254.996	28.332 9	19.72	0.002	1.922 78	0.213 642	77.88	0	10.759 6	1.195 51	54.16	0
线性	3	84.151	28.050 3	19.52	0.003	1.857 25	0.619 083	225.67	0	8.185 3	2.728 42	123.61	0
平方	3	160.538	53.512 5	37.24	0.001	0.049 03	0.016 342	5.96	0.042	1.411 3	0.470 43	21.31	0.003
交互作用	3	10.308	3.435 9	2.39	0.185	0.016 50	0.005 500	2.00	0.232	1.163 1	0.387 69	17.56	0.004
残差误差	5	7.185	1.437 0	—	—	0.013 72	0.002 743	—	—	0.110 4	0.022 07	—	—
失拟	3	6.527	2.175 7	6.61	0.134	0.009 45	0.003 150	1.48	0.428	0.105 3	0.035 10	13.86	0.068
纯误差	2	0.658	0.328 9	—	—	0.004 27	0.002 133	—	—	0.005 1	0.002 53	—	—

考察指标。

回归方程中各变量对指标影响的显著性由 F 检验来判定。由表 4 可知，Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub> 及 Y<sub>3</sub> 的 P 值为 0，表明回归模型显著。

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub> 3 项指标的失拟项 P 值分别为 0.134、0.428、0.068，都大于 0.05，表明失拟项相对于绝对误差是不显著的，说明该回归方程对实验拟合情况较好。

**2.3.4 Response Optimizer 优化多指标** 理想的 天舒胶囊一步制粒工艺除要求颗粒合格率尽可能高外，还需有合适的含水量和较低的休止角，所以需进行多目标优化，即优化一步制粒工艺使颗粒合格率、含水量和休止角均尽可能达到理想值。

在多目标优化中，由于各分目标函数的优化往往存在冲突，有些指标欲求其最大值，而有些指标则越小越好。同时使用所有分目标优化函数达到最优的解一般不存在。因此，多目标优化研究通常求取使其各分目标函数为非劣的有效解，而 Minitab 软件中特有的响应优化器就是解决在实验设计中遇到多目标问题的有力工具<sup>[11]</sup>。运用 Minitab 软件的响应优化器对本实验的多目标函数寻优的结果见图 2。当设定颗粒合格率为 95.0%、含水量为 3.50%、休止角为 23.0°时，相对应的实验条件确定为流浸膏-糊精 (1.566 1 : 1)、输液频率 31.922 9 Hz、雾化压力 0.209 9 MPa。考虑到实际操作的方便，参照此最佳工艺条件修正为流浸膏-糊精 (1.57 : 1)、输液频率 32 Hz、雾化压力 0.21 MPa。

**2.3.5 优化验证** 为检验本实验的可靠性，真空吸入糊精 500 g 至流化室，待物料温度升至 50 °C 时，调节风机频率 30 Hz，进风温度 60 °C，料液温度

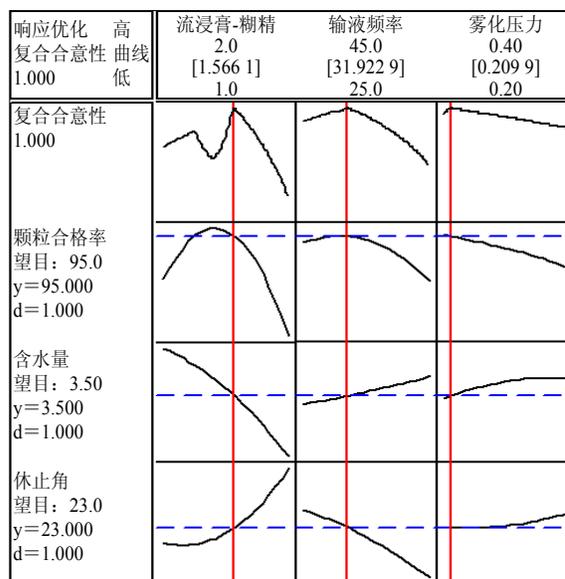


图 2 响应优化器寻优结果

Fig. 2 Result of response optimizer

50 °C，输液频率 32 Hz，雾化压力 0.21 MPa，按流浸膏-糊精 (1.57 : 1) 的比例喷入质量分数为 2% HPMC 的流浸膏 785 g (相对密度为 1.20，60 °C 测定，相当于原药材 244.5 g)，至流浸膏喷完，流化干燥 30 min。采用上述最佳工艺条件进行 3 次重复实验，得颗粒的平均质量为 (814.00 ± 2.35) g。实际测得颗粒的合格率 93.57%，含水量 3.56%，休止角 23.47°。与预测值比较，偏差率分别为 1.50%、1.71%、2.04%。基本与模型预测值一致，优化结果可信。

**3 讨论**

中药浸膏在一步制粒过程中，如果辅料选择和配方设计不当、喷雾工艺参数选择不当，会造成颗

粒产品的质量缺陷。前期文献调研中,参阅目前有关一步制粒和喷雾干燥制粒资料<sup>[5-7]</sup>,确定了可能影响颗粒质量的6个因素。在固定喷雾干燥设备和操作工艺参数的前提下,对不同配方的制粒底料进行预试验研究,本着经济合理的原则,最后确定底料选用糊精。一步制粒工艺选用不同浓度的糊精浆、淀粉浆和 HPMC 作黏合剂以取代黏性差的原辅料二氧化硅,并进行预试验研究,结果发现前两者做黏合剂经一步制粒后得到的颗粒小,细粉过多。改用黏性大的 HPMC 作黏合剂,制成的颗粒圆整致密,细粉少,流动性好,预试验确定 HPMC 的用量为占流浸膏质量分数的 2%,流浸膏的比重控制在 1.20。在此基础上,本实验系统地对各因素进行了研究。因川芎药材中的川芎嗪对热敏感,湿法制粒采用的减压静态干燥时间长,对川芎嗪成分的影响较大,测得颗粒中含川芎嗪为 1.34 mg/g,同样条件测定一步制粒法所得颗粒中含川芎嗪为 2.18 mg/g。由此可见,一步制粒能减少川芎中热敏性成分川芎嗪的损失,且溶化性好,为本产品的大生产工艺优化提供参考。

本实验采用 Plackett-Burman 设计、Box-Behnken 中心复合设计及非线性拟合,避免了传统的基于线性模型设计的正交设计法和均匀设计优选法的不足,且利用响应优化器优化实验方案比传统的通过对回归方程求一阶偏导得出优化方案或采用综合指

标的方差分析法得出的三维响应曲面图更为简单和直观,具有实验精度高、模型预测性好等优点。

#### 参考文献

- [1] 张爱丽,毕宇安,仲艳. 高效液相色谱法测定天舒片中阿魏酸含量 [J]. 中国药业, 2006, 15(20): 19-20.
- [2] 张爱丽,张庆芬. 3种不同天舒固体剂型溶出度研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 10-13.
- [3] 陶德林. 复方骨碎补接骨片一步制粒工艺条件优选 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 293-295.
- [4] 梁艳,卢文玉,闻建平. Minitab 软件在多杀菌素发酵条件优化中的应用 [J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(11): 659-662.
- [5] 王春荣,纪春暖,王海燕,等. Minitab 15.0 软件在制备酚醛树脂型聚合物微球中的应用 [J]. 鲁东大学学报: 自然科学版, 2008, 33(11): 659-662.
- [6] 马小魁,陈五岭,陈勇. 利用 Minitab 软件优化酵母培养基 [J]. 食品与发酵工业, 2005, 31(12): 72-75.
- [7] 杨铭. Minitab 用于中心复合设计与数据处理 [J]. 药学服务与研究, 2007, 7(3): 231-233.
- [8] 王宁,刘志辉,刘汉清,等. 一步制粒法制备热痹消颗粒的工艺研究 [J]. 中成药, 2011, 33(12): 2180-2182.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [10] Joglekar A M, May A T. Product excellence through design of experiments [J]. *Cereal Foods World*, 1987, 32: 857-868.
- [11] 樊慧明,孟凡娜,刘建安. 基于 Minitab 的苯丙乳液合成影响因素分析及方案优化 [J]. 南京理工大学学报, 2012, 36(2): 369-374.