

木贼配方颗粒喷雾干燥工艺优化

邵杰¹, 张爱丽², 施静¹, 王振中¹, 萧伟^{1*}

(1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001;

2. 江苏联合职业技术学院连云港中医药分院, 江苏连云港 222007)

[摘要] 目的: 优选木贼配方颗粒的喷雾干燥工艺条件, 制备合格的中间体, 以利于后续干法制粒工序的开展。方法: 以出粉率和粒径分布为指标, 通过单因素试验筛选辅料种类; 利用 Minitab 16 软件中的 Plackett-Burman 设计, 以出粉率为指标, 筛选影响喷雾干燥的 3 个主要影响因素(进风温度、固含比、进料速度), 并确定非主要影响因素的水平。以山柰素转移率、细粉吸湿率和出粉率为指标, 利用 Box-Behnken 优选工艺参数。结果: 最佳喷雾干燥工艺条件为 3% 微粉硅胶加入固含量 20% 的木贼浸膏中, 料液温度 65 °C, 进风温度 151 °C, 进风量 4 m³·min⁻¹, 进料速度 33 mL·min⁻¹。山柰素转移率 94.2%, 喷干粉吸湿率 20.6%, 出粉率 85.0%。结论: 优选的喷雾干燥工艺稳定可行, 为木贼配方颗粒的大生产提供参考。

[关键词] 木贼; 配方颗粒; 喷雾干燥; 出粉率; 山柰素; 吸湿率

[中图分类号] R283.6; R284.1; R942; R944.2+7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)21-0019-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20161210019

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160906.0915.034.html>

[网络出版时间] 2016-09-06 9:15

Optimization of Spray Drying Process of Equiseti Hiemalis Herba Dispensing Granule

SHAO Jie¹, ZHANG Ai-li², SHI Jing¹, WANG Zhen-zhong¹, XIAO Wei^{1*}

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China;

2. Lianyungang Traditional Chinese Medicine Branch, Jiangsu Union Technical Institute, Lianyungang 222007, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize spray drying process of Equiseti Hiemalis Herba dispensing granule for preparing qualified intermediates. **Method:** Taking flour yield and particle size distribution as indicators to screen the auxiliary materials category. This research was studied based on the Plackett-Burman design in Minitab 16 software, taking flour yield as indicator, screening out three major factors (inlet air temperature, solid content ratio and feed rate) influenced the spray drying process, and determining the level of non-main factors. On this basis, with transfer rate of kaempferol, moisture absorption rate of fine powder and flour yield as indexes, Box-Behnken was employed to optimize process parameters. **Result:** Optimum spray drying process conditions were obtained as follows: adding 3% micro-silica into Equiseti Hiemalis Herba extract with solid content ratio of 20%, temperature of feed liquid 65 °C, inlet air temperature at 151 °C, intake air volume of 4 m³·min⁻¹, feed rate of 33 mL·min⁻¹. Under these conditions, transfer rate of kaempferol was 94.2%, moisture absorption rate of fine powder was 20.6% and flour yield was 85.0%. **Conclusion:** This optimized spray drying process is stable and feasible, which can provide basis for mass production of Equiseti Hiemalis Herba dispensing granule.

[Key words] Equiseti Hiemalis Herba; dispensing granule; spray drying; flour yield; kaempferol; moisture absorption rate

[收稿日期] 20151106(006)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)

[第一作者] 邵杰, 工程师, 从事中药新药的研究与开发, Tel:0518-81152363, E-mail:lucull@163.com

[通讯作者] * 萧伟, 博士, 研究员级高级工程师, 从事中药新药的研究与开发, Tel:0518-81152367, E-mail:kanionlunwen@163.com

木贼功效疏散风热、明目退翳,用于治疗风热目赤、迎风流泪、目生云翳等^[1]。中药服用形式以煎剂为主,煎剂的基础是中药饮片。但是用水煎煮饮片的服药方法和习惯与现代社会快节奏的生活方式和临床应用不相适应。中药配方颗粒保留了原中药饮片的药性和药效,具有无需煎煮,易于调剂、携带、运输、储存,服用方便等优点^[2]。随着近几年中药配方颗粒产业化的快速发展,作为中药调剂的一种形式,部分中药配方颗粒已代替传统饮片供中医临床调剂使用^[3]。木贼配方颗粒是以符合炮制规范的优质木贼饮片为原料,采用现代技术进行水提取、减压浓缩,向浸膏中加入辅料后喷雾干燥,采用干法制粒将其制成颗粒。本实验利用 Minitab 16 软件,以山柰素转移率、细粉吸湿率和出粉率为指标,对影响喷雾干燥过程的进风温度、浸膏固含比、蠕动泵进料速度等因素进行考察,确定木贼配方颗粒喷雾干燥的最佳工艺条件,以制备合格的中间体。

1 材料

G10 型全流程离心喷雾干燥器(无锡市昌盛干燥厂), Winner-2308 型激光粒度分析仪(济南微纳颗粒仪器股份有限公司), AE-240 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司), Milli-Q 型超纯水仪(美国密理博公司), 1200 系列高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。麦芽糊精、微晶纤维素(曲阜市天利药用辅料有限公司), 微粉硅胶(安徽山河药用辅料股份有限公司), 轻质氧化镁(国药集团化学试剂有限公司), 木贼配方颗粒提取浸膏(由江苏康缘药业股份有限公司综合车间提供, 批号 150120, 加水稀释或继续浓缩成固含比分别为 15%, 20%, 25% 的浸膏液), 山柰素对照品(中国食品药品检定研究院, 批号 110861-201305), 水为超纯水, 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 山柰素的含量测定^[4]

2.1.1 色谱条件 Symmetry C₁₈ (钻石) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.4% 磷酸溶液(50:50), 检测波长 365 nm, 柱温 30 °C, 进样量 10 μL。理论板数按山柰素峰计算 > 3 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取山柰素对照品适量, 加 75% 甲醇制成 56.0 mg · L⁻¹ 的溶液, 即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密称取木贼喷雾干燥细粉(简称喷干粉)约 0.5 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 75% 甲醇 10 mL, 密塞, 摇匀, 称定质量, 加热

回流 1 h, 放冷, 用 75% 甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 20 mL, 加盐酸 5 mL, 置水浴中加热水解 1 h, 放冷, 转移至 50 mL 量瓶中, 加 75% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.1.4 线性关系考察 精密吸取对照品溶液 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 按 2.1.1 项下条件测定, 以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标, 得回归方程 $Y = 214.56X + 59.583$ ($r = 0.9999$), 线性范围 0.028 ~ 0.448 μg。

2.1.5 精密度试验 精密吸取同一供试品溶液 6 份, 按 2.1.1 项下条件测定, 计算山柰素峰面积的 RSD 1.3%。

2.1.6 重复性试验 取同一批次木贼喷干粉, 按 2.1.3 项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 按 2.1.1 项下条件测定, 计算山柰素含量的 RSD 0.8%。

2.1.7 稳定性试验 精密吸取同一批次木贼喷干粉, 按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液, 分别于 0, 4, 8, 12, 16, 24 h 按 2.1.1 项下条件检测, 计算山柰素峰面积的 RSD 1.4%, 表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.1.8 加样回收率试验^[5] 取重复性项下已知含量的样品粉末 6 份, 每份约 0.375 g, 精密称定, 各精密加入山柰素对照品 5.25 mg, 按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下条件测定, 计算平均加样回收率 99.07%, RSD 0.2%。

2.2 粒径和粒径分布^[6] 将不加辅料的木贼喷干粉(原粉)和加入 3% 微粉硅胶的木贼喷干粉(改造粉)置于激光粒度分析仪内, 测定粒径及粒径分布(D_{10} 表示累积量为 10% 对应的粒径, D_{50} 表示累积量为 50% 对应的粒径, D_{90} 表示累积量为 90% 对应的粒径)。

2.3 吸湿性的测定^[7] 将底部盛有 NaCl 饱和溶液的玻璃干燥器放入 25 °C 恒温培养箱内恒温 24 h, 培养箱内相对湿度 75%。在已恒重的称量瓶内放入木贼喷干粉, 准确称重, 打开瓶盖, 置于干燥器内。25 °C 恒温箱内保存 24 h, 取样, 称定, 计算吸湿率。

2.4 出粉率的测定^[8] 取一定量木贼浸膏, 于 80 °C 减压干燥 8 h, 称定, 得干膏质量。取相同体积浸膏进行喷雾干燥, 精密称定, 计算出粉率。

2.5 辅料的筛选^[9] 在预试验基础上, 称取不同辅料(20% 麦芽糊精, 3% 微粉硅胶, 10% 轻质氧化镁, 5% 微晶纤维素)及不加任何辅料, 加入含固量 20% 的浸膏液中, 充分搅拌后进行喷雾干燥。喷雾干燥工艺参数固定为料液温度 65 °C, 进风温度 160

℃, 进风量 $4 \text{ m}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, 蠕动泵进料速度 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。收集细粉, 计算出粉率分别为 72.6%, 83.5%, 70.3%, 65.8%, 38.2%, 表明 3% 微粉硅胶可显著改善木贼浸膏喷雾干燥工艺, 其他辅料对改善黏壁现象作用不明显。

将不加辅料的木贼喷干粉(原粉)和加入 3% 微粉硅胶的木贼喷干粉(改造粉)置于激光粒度分析仪内, 测定粒径及粒径分布, 见图 1。结果表明原粉的粒径小($D_{90} = 29 \mu\text{m}$), 加入微粉硅胶进行喷雾干燥后, 粉体粒径增大。且与原粉相比, 改造粉的粒径大小分布均匀。微粉硅胶改善了细粉的粒度分布和流动性, 为下道工序干法制粒提供了合格的中间体, 故选用 3% 微粉硅胶为辅料。

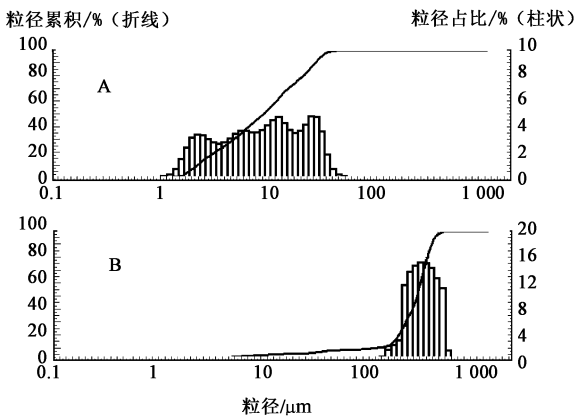


图 1 木贼原粉(A)与改造粉(B)的粒径分布
Fig. 1 Partical size distribution of raw powder (A) and transformation powder (B) of Equiseti Hiemalis Herba

2.6 喷雾干燥工艺优选

2.6.1 Plackett-Burman 试验设计筛选主因素^[10]

在预试验基础上, 选取影响最大的 6 个因素(料液温度、进风温度、微粉硅胶用量、固含比、蠕动泵进料速度、进风量), 每个因素取 2 个水平, 每个试验号称取固含比 20% 的木贼浸膏 5 kg ($n = 3$), 以出粉率为指标, 试验安排及结果见表 1, 6 个因素对考察指标影响的次序见图 2。结果发现各因素对评价指标的影响次序为 $F > D > B > E > A > C$, 其中因素 F, D 和 B 效应显著。因素 E, A 和 C 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, 对影响效果不作分析。

2.6.2 Box-Behnken 试验分析 根据 Minitab 16 软件的中心复合试验设计原理, 结合单因素试验结果, 每个试验号称取木贼浸膏 5 kg ($n = 3$), 以山奈素转移率、细粉吸湿率和出粉率为指标, 选取进风温度、浸膏固含比、蠕动泵进料速度为自变量, 每个自变量设置 3 个水平进行编码, 试验安排及结果见表 2。

表 1 木贼配方颗粒喷雾干燥工艺的 Plackett-Burman 试验分析
Table 1 Plackett-Burman test analysis of spray drying process of Equiseti Hiemalis Herba dispensing granule

No.	A 料液温度 /℃	B 进风温度 /℃	C 微粉硅胶用量 /%	D 固含比 /%	E 进风量 / $\text{m}^3 \cdot \text{min}^{-1}$	F 进料速度 / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	出粉率 /%
1	55	150	2	10	3	20	75.2
2	75	170	2	20	3	20	80.0
3	75	170	4	10	5	40	68.3
4	75	170	2	20	5	20	81.2
5	75	150	2	10	5	40	72.0
6	55	170	4	10	5	20	74.6
7	75	150	4	20	3	40	79.0
8	55	170	4	20	3	40	67.0
9	55	150	2	20	5	40	80.4
10	55	150	4	20	5	20	85.8
11	55	170	2	10	3	40	68.6
12	75	150	4	10	3	20	77.2

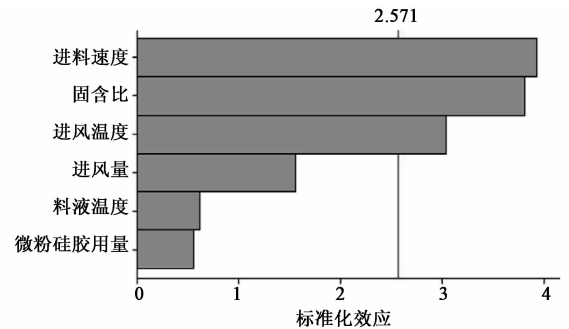


图 2 木贼配方颗粒喷雾干燥工艺中影响因素标准化的帕拉图分析
Fig. 2 Prato analysis of influencing factor standardization in spray drying process of Equiseti Hiemalis Herba dispensing granule

表 2 木贼配方颗粒喷雾干燥工艺 Box-Behnken 试验分析
Table 2 Box-Behnken test analysis of spray drying process of Equiseti Hiemalis Herba dispensing granule

No.	X_1 进风温度 /℃	X_2 浸膏固含比 /%	X_3 进料速度 / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	山奈素转移率 (Y_1) /%	细粉吸湿率 (Y_2) /%	出粉率 (Y_3) /%
1	170	20	30	81.9	20.6	83.5
2	150	15	20	92.5	24.8	82.3
3	160	15	30	87.5	24.5	80.4
4	170	10	30	80.8	27.5	77.2
5	160	20	40	88.9	20.5	83.2
6	170	15	40	82.8	24.0	77.0
7	160	15	30	87.3	24.2	81.3
8	160	20	20	87.8	20.0	84.8
9	150	20	30	93.7	21.3	85.7
10	160	15	30	86.8	24.6	80.2
11	160	10	20	86.6	27.5	78.8
12	160	10	40	87.2	27.0	76.5
13	170	15	20	80.0	24.6	78.0
14	150	10	30	93.3	27.3	81.8
15	150	15	40	92.8	23.8	80.5

由 Minitab 16 软件对表 2 中数据进行分析, 经二项式回归拟合, 得各因变量与自变量的拟合方程

分别为 $Y_1 = 87.2 - 5.85X_1 + 0.55X_2 + 0.60X_3 - 0.19X_1^2 + 0.41X_2^2 + 0.01X_3^2 + 0.17X_1X_2 + 0.62X_1X_3 + 0.12X_2X_3$, $Y_2 = 24.43 - 0.06X_1 - 3.36X_2 - 0.20X_3 + 0.14X_1^2 - 0.40X_2^2 - 0.28X_3^2 - 0.22X_1X_2 + 0.10X_1X_3 + 0.25X_2X_3$, $Y_3 = 80.63 - 1.82X_1 + 2.86X_2 - 0.84X_3 + 0.02X_1^2 + 1.39X_2^2 - 1.20X_3^2 + 0.60X_1X_2 + 0.20X_1X_3 + 0.17X_2X_3$ 。 Y_1, Y_2 和 Y_3 的标准偏差分别为 0.481, 0.343, 0.591, 回归方程的决定系数 (R^2) 分别为 0.995 9, 0.993 7, 0.984 8, 预测 R^2 分别为 0.947 3, 0.911 3, 0.839 2, 调整后 R^2 分别为 0.988 6, 0.982 2, 0.957 5, 说明方程可靠性较高^[10]。失拟项的 P 分别为 0.318, 0.212, 0.528, 表明失拟项相对于绝对误差是不显著的, 说明 3 个回归方程的拟合情况较好。

当设定 Y_1, Y_2 和 Y_3 的望目分别为 93.0%, 21.0%, 85.5% 时, 对应的工艺条件为进风温度 151.331 °C, 浸膏固含比 19.972%, 蠕动泵进料速度 33.503 mL·min⁻¹。考虑到实际操作的方便, 此最佳工艺条件修正为进风温度 151 °C, 浸膏固含比 20%, 蠕动泵进料速度 33 mL·min⁻¹。

2.7 验证试验 称取木贼浸膏 1 kg, 测得固含量 20%, 按干膏质量分数的 3% 称取微粉硅胶 6 g, 加入木贼浸膏中, 充分搅拌, 待料液温度升至 65 °C 后按最佳工艺条件进行 3 次重复试验, 结果山柰素转移率 94.2%, 喷干粉吸湿率 20.6%, 出粉率 85.0%。与预测值的偏差分别为 1.3%, 1.9%, 0.6%, 说明优选的工艺条件稳定可行。

3 讨论

目前, 越来越多的中医院开始接受中药配方颗粒, 临床应用越来越广泛^[11]。工业化的配方颗粒生产中, 除了煎煮, 还有浓缩和干燥工序。最终产品能否与传统汤剂等效, 生产工艺是至关重要的因素。与传统干燥方法相比, 喷雾干燥具有时间短、有效成分损失小、辅料用量少等优点^[8]。但木贼水提液中因含糖、淀粉、黏液质等水溶性杂质^[11-12], 浸膏喷雾干燥过程中易出现黏壁现象, 致使生产中断, 不得不将黏在干燥塔壁内的干浸膏铲掉, 重新制粒, 造成部分产品的损失。单靠改变设备参数条件难以解决黏壁现象, 故考虑加入辅料以抗黏壁。研究发现, 与糊精、微晶纤维素等常用辅料相比, 微粉硅胶用量最少, 且不影响主药成分的含量测定, 但对制剂临床疗效的影响还有待进一步研究证实。

有研究表明, 在处方优化过程中, 往往在最佳处方附近, 效应与因素之间的关系变得非常敏感, 试验

条件的微小变化会造成指标的较大改变, 效应和因素在此区域内的关系一般表现为非线性, 目前常用的正交试验和均匀设计均基于线性模型, 只能表明某一因素的取值方向而无法求得极值, 预测精确度不高^[13]。Minitab 16 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。本文利用响应优化器更改输入变量设置。将输入变量更改为新水平时, 将重新绘制图形并重新计算预测的响应和合意性, 通过调整因子水平, 在各种响应指标中进行折衷, 以搜索更多理想的解^[10]。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 63.
- [2] 孙源源, 施萍. 借助中药配方颗粒推进中药国际化的对策研究[J]. 中草药, 2012, 44(8): 929-934.
- [3] 陈培胜, 朱月信. 中药配方颗粒行业标准研究思路[J]. 中医杂志, 2012, 53(6): 469-472.
- [4] 张宪, 赵惠萍, 张小茜, 等. 木贼质量标准的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(5): 48-50.
- [5] 刘德军, 张源源, 张爱丽, 等. 银翘解毒软胶囊制备过程中绿原酸转移率[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 23-26.
- [6] 宁青, 蒋艳荣, 张振海. 硬脂酰富马酸钠应用于当归提取液喷雾干燥的研究[J]. 中成药, 2013, 35(7): 1424-1426.
- [7] 乌日娜, 那生桑, 包勒朝鲁. 复方沙棘颗粒剂的喷雾干燥工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 56-58.
- [8] 谢彩侠, 刘蕊, 白雁, 等. 玉米须水提液喷雾干燥工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 19-22.
- [9] 王优杰, 冯怡, 杨胤, 等. 辅料对改善强力宁提取液喷雾干燥粘壁现象的作用研究[J]. 中成药, 2012, 34(1): 34-38.
- [10] 张爱丽, 章晨峰, 邵杰. 基于 Minitab 软件优化天舒胶囊一步制粒工艺[J]. 中草药, 2013, 44(22): 3131-3135.
- [11] 张红梅, 宁景政, 谭红胜, 等. 从汤剂到颗粒剂: 中药配方颗粒 20 年回顾与展望[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(4): 1740-1753.
- [11] 杨军. 木贼粗多糖降胆固醇作用及其提取纯化和结构研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [12] 黄礼德, 郭立强, 刘胜利, 等. 正交设计优化木贼多糖的超声提取工艺[J]. 化学研究与应用, 2012, 24(6): 990-995.
- [13] 王晓丹, 刘克, 李芊葵, 等. Box-Behnken 效应面法优化盐酸左氧氟沙星胃漂浮缓释片处方[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(4): 406-411.

[责任编辑 刘德文]