

复方沙棘颗粒剂的喷雾干燥工艺优选

乌日娜, 那生桑*, 包勒朝鲁

(内蒙古医科大学, 呼和浩特 010110)

[摘要] **目的:** 优选复方沙棘颗粒剂的喷雾干燥工艺条件。**方法:** 以含水率和吸湿率为指标, 通过单因素试验考察辅料种类及用量; 以其总黄酮含量、含水率及出粉率的综合评分为指标, 选取相对密度、进风温度、进料速度为考察因素, 采用正交试验法优选复方沙棘颗粒剂的喷雾干燥工艺。**结果:** 浸膏相对密度和进风温度对喷雾干燥工艺影响极显著。最佳工艺条件为相对密度 1.02 (25 °C), 进风温度 100 ~ 110 °C, 进液速度 22 mL·min⁻¹, 颗粒成型率 32%。**结论:** 优选的干燥工艺稳定可行, 可推广于大生产应用。

[关键词] 蒙药复方沙棘颗粒剂; 喷雾干燥; 吸湿率; 含水率; 总黄酮

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)04-0056-03

Optimization of Spray Drying Process for Compound Shaji Granules

WU Ri-na, NA Sheng-sang*, BAO Le-chaolu

(Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize spray drying technology conditions of compound Shaji granules. **Method:** With moisture content and moisture absorption rate as index, type and dosage of accessories were investigated by single factor test; With composite score of total flavonoids content, moisture content and flour yield as index, orthogonal test was used to optimize spray drying process with relative density, inlet air temperature and feed rate as factors. **Result:** Relative density of extract and inlet air temperature had significant effect on spray

[收稿日期] 20120829(020)

[第一作者] 乌日娜, 硕士, 从事民族医学(蒙医)研究, Tel: 15947316013, E-mail: 276437684@qq.com

[通讯作者] * 那生桑, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事临床蒙药研究, Tel: 13847159915, E-mail: 504085531@qq.com

度洗脱同时测定芦荟苷和芦荟大黄素, 洗脱程序为 0 ~ 13 min, 25% A, 360 nm; 13 ~ 15 min, 45% A, 225 nm; 15 ~ 30 min, 45% A, 225 nm。得到的芦荟苷和芦荟大黄素峰形对称, 分离度佳。但由于芦荟苷和芦荟大黄素的含量差异较悬殊, 同时测定易造成芦荟大黄素误差较大, 因此分别建立了含量测定方法。

曾采用 LC-MS 鉴定出药西瓜中富含多种葫芦素类成分, 但由于 LC-MS 使用成本较高, 操作步骤复杂, 日常检验并不可行。因此选择以葫芦素 E 为指标的香草醛-浓硫酸比色法, 于 540 nm 波长处测定总葫芦素的含量, 其操作简便、重复性高。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品质量标准. 维吾尔药分册[M]. 乌鲁木齐:

新疆科技卫生出版社, 1999: 195.

[2] 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, 2010: 151.

[3] 新疆维吾尔自治区食品药品监督管理局. 新疆维吾尔自治区中药维吾尔药材饮片炮制规范. 第 1 册[Z]. 乌鲁木齐: 新疆人民卫生出版社, 2010: 283.

[4] 薛小平, 鹿燕敏, 王倩, 等. HPLC 法测定清热解毒方芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚及大黄素甲醚的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7): 6.

[5] 冯源, 张德全, 周浓, 等. HPLC 测定四季三黄片中 5 种蒽醌类衍生物的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 96.

[6] 方子季, 许自明, 徐霞. 反相高效液相色谱法测定芦荟中芦荟苷及芦荟大黄素[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(9): 541.

[责任编辑 全燕]

drying process. Optimum technology conditions were as followings: relative density 1.02 (25 ℃), inlet air temperature 100-110 ℃, feed rate 22 mL · min⁻¹, forming rate of granules 32%. **Conclusion:** This optimized drying technology was stable and feasible, it could be used in industrial production.

[**Key words**] mongolian medicine compound Shaji granules; spray drying; moisture absorption rate; moisture content; total flavonoids

蒙药复方沙棘散是蒙医治疗支气管炎的经验方,具有止咳、祛痰、平喘的功效,由沙棘、甘草、北沙参、葡萄干等 15 味蒙药组成。沙棘为君药,其主要药效成分为黄酮类。本方的最初剂型为汤散,因服用不方便,后改成为单纯水提口服液。改为口服液后对临床疗效没有影响,但工艺简单、口味一般、不易保存和运输,因此为方便患者和提高疗效本试验拟将沙棘散改为颗粒剂,用乙醇和水提取后干燥制粒。由于沙棘、甘草、葡萄干等药材中含大量糖分,黏性和吸湿性较大,选用普通烘箱进行干燥时,所需时间很长,可能会使浸膏变质,同时不适合大量的制备。故应采用迅速干燥法,如喷雾干燥、冷冻干燥等。其中冷冻干燥法较适合实验室研究,喷雾干燥法不但能达到迅速干燥的目的,亦适用于工业化生产^[1-2]。本实验选用喷雾干燥法干燥复方沙棘散提取液,以吸湿性为指标,通过单因素试验筛选辅料,以减小提取液的黏性;选取进风温度、相对密度、加入辅料比例为影响因素,采用正交试验优选干燥工艺条件。

1 材料

LPG5 型高速离心喷雾干燥机(常州市振兴干燥设备厂生产),SY-10 型密度计(辽宁华科设备科技有限公司生产),芦丁对照品(中国食品药品检定所,批号 100080),试剂均为分析纯。沙棘、甘草、北沙参、川贝母等 15 种药材均购自内蒙古呼和浩特市药材公司,经蒙药专家那生桑教授鉴定。

2 方法与结果

2.1 辅料的筛选^[2] 本方所含药材较多,因此辅料添加宜越少越好。精密量取相对密度 1.03 (25 ℃)的复方沙棘散提取液 500 mL,共 3 份,依次加入 5%的糊精、可溶性淀粉和乳糖,混匀,喷雾干燥。以含水率和吸湿性为评价指标进行考察,筛选最佳辅料^[3-4]。

2.1.1 含水率的测定^[5] 按 2010 年版《中国药典》附录水分测定法测定。结果糊精、可溶性淀粉和乳糖与提取液配伍喷雾干燥后的含水率分别为 4.5%、4.7%、5.1%。

2.1.2 吸湿性的测定^[6] 将底部盛有氯化钠过饱

和溶液的玻璃干燥器放入 40 ℃烘箱中恒温 24 h,此时干燥器内相对湿度 75%。在已恒重的扁型称量瓶底部放入喷干的药粉,准确称重后置于氯化钠过饱和溶液的干燥器中,于 40 ℃恒温箱中保存 24 h,取样,称定质量,计算吸湿率。吸湿率 = (吸湿后质量 - 吸湿前质量) / (吸湿前质量) × 100%。结果依次为 20.13%、24.26%、31.10%。

综上所述可知,提取液与糊精配伍喷干后含水率和吸湿率均最低,故选用糊精进行喷雾干燥。

2.1.3 辅料用量考察 精密量取提取液 500 mL,共 4 份,加入质量分数分别为 1%、3%、5%、7%的糊精,以含水率和吸湿率为指标,确定辅料的最佳用量。结果发现,糊精用量 > 5% 时,吸湿性明显降低,但用量为 7% 时,溶液中有部分糊精沉淀,故确定选用 5% 糊精。

2.2 总黄酮含量测定

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取芦丁对照品 20 mg,置 50 mL 量瓶中,加 60% 乙醇适量,置水浴上微热使溶解,放冷,加 60% 乙醇至刻度,摇匀。精密量取 25 mL 置于 50 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 标准曲线的制备 精密量取对照品溶液 0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mL,分别置于 25 mL 量瓶中,加 30% 乙醇至 6.0 mL,加 5% 亚硝酸钠溶液 1 mL,混匀,放置 6 min;加 10% 硝酸铝溶液 1 mL,摇匀,放置 6 min;加氢氧化钠试液 10 mL,加 30% 乙醇至刻度,摇匀,放置 15 min,以相应试剂为空白,照紫外-可见分光光度法,于 510 nm 处测定吸光度(A),以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得标准曲线 $A = 11.44X - 0.0012$ ($R^2 = 0.9992$)。

2.2.3 样品测定 精密称取喷干的药粉 2.00 g,置锥形瓶中加入 60% 乙醇 30 mL,加热回流 2 次,每次 2 h,过滤,滤液置 100 mL 量瓶中,用 60% 乙醇稀释至刻度,摇匀。精密量取 25 mL,置 50 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,作为供试品溶液。精密量取供试品溶液 3 mL,置 25 mL 量瓶中,加 30% 乙醇至 6.0 mL,按 2.2.2 项下方法测定 A,计算总黄酮含量。

2.3 喷雾工艺优选^[7-9] 在单因素试验基础上,将

5%糊精加入提取液中,以相对密度、进风温度、进料速度为考察因素,总黄酮含量、含水率及出粉率的综合评分为指标(综合评分 = 总黄酮含量 × 0.5 + 出粉率 × 0.3 - 含水量 × 0.2),按 $L_9(3)^4$ 正交表进行试验,确定最佳干燥工艺^[10]。因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 复方沙棘颗粒剂喷雾干燥工艺正交试验因素水平

水平	A 相对密度	B 进风温度 /℃	C 进液速度 /mL·min ⁻¹
1	1.02	100 ~ 110	18
2	1.04	110 ~ 120	22
3	1.06	120 ~ 130	26

表 2 复方沙棘颗粒剂喷雾干燥工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D(空白)	综合评分
1	1	1	1	1	21.657
2	1	2	2	2	19.973
3	1	3	3	3	18.472
4	2	1	2	3	19.689
5	2	2	3	1	19.924
6	2	3	1	2	16.710
7	3	1	3	2	19.601
8	3	2	1	3	19.824
9	3	3	2	1	18.854
K_1	60.10	60.95	58.19		
K_2	56.32	59.72	58.52		
K_3	58.28	54.04	58.00		
R	3.78	6.91	0.56		

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	2.381	2	1.191	51.965	<0.01
B	9.063	2	4.531	197.781	<0.01
C	2.903	2	1.451	63.352	<0.01
D(误差)	0.046	2	0.023		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.0$ 。

直观分析表明,各影响因素对提取液的喷雾干燥影响顺序为 $B > A > C$;方差分析表明提取液的相对密度、进液速度和进风温度均对干燥工艺的影响极显著。确定最佳工艺条件为 $A_1B_1C_2$,即相对密度

1.02,进风温度 100 ~ 110 ℃,进液速度 22 mL·min⁻¹。

2.4 验证试验 提取相对密度为 1.02 的提取液 3 份,每份 2 L,分别加入 100 g 糊精,按优选的工艺进行 3 次验证试验,结果平均综合评分 22.473, RSD 0.024%,说明该工艺稳定可行。

3 讨论

本方以沙棘、甘草、葡萄干等味甜的药材为主,提取液的黏性和吸湿性较大,不适合湿法制粒。提取液干燥后干法制粒,用传统干燥方法干燥时不能迅速干燥,长时间放置可能滋生霉菌使浸膏变质,同时不适合大量的制备。本实验选择喷雾干燥法可达到迅速干燥的目的,实验中进风温度太高会降低提取液黄酮含量,提取液相对密度太大会增加提取液的黏性而影响出粉率。本试验旨在为复方沙棘颗粒剂的生产提供实验依据,同时为此类药方的干燥工艺研究提供参考。

[参考文献]

[1] 余昕,朱焯,张春,等.不同干燥方法对川芎不同部位阿魏酸含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):100.

[2] 张晓丽,史锐,吴品昌,等.不同干燥方法对猕猴桃总黄酮含量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(6):104.

[3] 李智,韩静,岑琴,等.喷雾干燥法改善中药浸膏吸湿性的研究[J].中国药房,2007,18(27):2114.

[4] 张晓冬,何一娜,韩雪燕,等.3种不同配方的消炎胶囊辅料吸湿性对比[J].黑龙江医学,1999,175(1):26.

[5] 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,2005:附录 47.

[6] 武铁生,汝连春,付正中,等.不同辅料对丹参冲剂吸湿性的影响[J].中成药,1997,19(4):3.

[7] 何勇,樊庆蓉,李成蓉.中药浸膏的喷雾干燥技术[J].华西药学杂志,2004,19(6):447.

[8] 陈娇婷,王妙飞,张道英.喷雾干燥法制备断血流皂苷微球[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(17):17.

[9] 陈象青,刘圣,方焱,等.喷雾干燥条件对复方黄连干粉质量的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(18):29.

[10] 张俊英,刘显峰,王文韬.天麻促智颗粒喷雾干燥的工艺研究[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(5):11.

[责任编辑 仝燕]