

肝尔舒微丸的流化床制备工艺优选

蒋志涛, 严国俊, 潘金火*
(南京中医药大学, 南京 210046)

[摘要] **目的:** 优选肝尔舒微丸的成型工艺。**方法:** 以微丸得率、圆整度、堆密度、脆碎度等为指标, 采用流化床侧喷制丸法, 考察影响肝尔舒微丸成型过程中的处方、工艺因素。**结果:** 优选的微丸成型处方及工艺参数为药液相对密度 1.12~1.16 g·mL⁻¹, 6% 滑石粉为抗黏剂, 泵速 4 r·min⁻¹, 雾化压力 300 kPa, 转盘高度 5 mm, 转盘速度 300 r·min⁻¹, 进风温度 75 ℃, 风机频率 25~35 Hz。采用流化床侧喷制备的肝尔舒微丸外观光滑, 圆整度高; 粒径在 600~900 μm 的微丸得率为 86.7%。**结论:** 优选的微丸成型工艺合理、稳定。

[关键词] 肝尔舒微丸; 流化床; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0046-03

Optimization of Preparation Technology for Ganershu Pellet by Fluidized Bed

JIANG Zhi-tao, YAN Guo-jun, PAN Jin-huo*
(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding process of Ganershu pellet. **Method:** With yield of pellets, roundness, bulk density and friability as indexes, prescription and technology in molding process of Ganershu pellet were investigated, pellet was prepared by fluidized bed side spray pelleting method. **Result:** Optimized pellet forming prescription and technology parameters were: relative density of liquid was 1.12-1.16 g·mL⁻¹, 6% talcum powder as antiadhesive agent, rotating rate of spray solution pump 4 r·min⁻¹, atomizing pressure of 300 kPa, height of turntable of 5 mm, speed of turntable of 300 r·min⁻¹, inlet air temperature of 75 ℃, fan frequency of 25-35 Hz. Appearance of Ganershu pellet prepared by fluidized bed side spray pelleting method were smooth with high roundness, yield of pellets was 86.7% with particle size between 600-900 μm. **Conclusion:** This optimized molding technology of pellet was reasonable and stable.

[Key words] Ganershu pellets; fluidized bed; preparation process

肝尔舒处方来源于江苏省中医院史锁芳主任医师的临床经验方, 由垂盆草、绞股蓝、黄精等共 14 味中药组成, 具有疏肝健脾、清化湿热之效, 临床实践证明对急慢性肝炎、肝郁脾虚、湿热结证具有显著疗效。原方一直作为院内制剂(合剂)使用, 但吸收效果不佳。为方便临床用药, 增加吸收效果, 将其制成

微丸, 同时具有外形美观, 服用量小, 释药速度快, 不受胃肠节律影响等特点, 易于患者接受^[1]。

中药微丸制备工艺的研究一般有挤出-滚圆法^[2]和离心造粒法^[3]和流化床制粒法^[4]。其中流化床制粒法将混合、制粒、干燥等多个过程一次完成, 简化操作, 提高生产效率, 适用范围广, 且整个过程都在密闭状态下操作, 可有效地避免粉尘飞扬, 保证生产环境符合 GMP 要求, 且便于工业化规模生产^[5]。本课题组前期已对其进行药效筛选, 纯化富集得到 4 个有效部位群的中间体粉末, 本文在此基础上, 采用流化床侧喷法制备肝尔舒微丸, 主要采用单因素及正交设计试验考察处方和工艺因素对微丸

[收稿日期] 20120119(012)

[基金项目] 江苏省科技支撑计划项目(BE2009682)

[第一作者] 蒋志涛, 在读硕士研究生, 从事中药新剂型开发研究, Tel: 15996314414, E-mail: 253170992@qq.com

[通讯作者] * 潘金火, 教授, 博士后, 从事中药制剂和新药研发, Tel: 13951856876, E-mail: panjinhua@163.com

成型的影响,考察指标的归一化值^[6]作为综合评价指标,为肝尔舒微丸的进一步研究提供依据。

1 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),FA-1104 型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司),85-1 型恒温磁力搅拌器(金坛荣华仪器制造有限公司)。

肝尔舒中间体药粉的 30% 乙醇溶液(相对密度 1.12 ~ 1.16 g·mL⁻¹,自制,批号 110301),淀粉、糊精、滑石粉(药用级,安徽山河药用辅料有限公司),羟丙基甲基纤维素钠(国药集团化学试剂有限公司),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 空白丸芯的制备 称取淀粉 400 g,糊精 200 g 混合均匀,置于侧喷装置中,以质量分数为 1% 的羟丙基甲基纤维素钠溶液为黏合剂,按下列参数进行试验,泵速 12 r·min⁻¹,雾化压力 300 kPa,转盘高度 2.5 mm,转盘速度 250 r·min⁻¹,进风温度 70 ℃,风机频率 25 Hz,喷入黏合剂 300 mL 后停止喷雾,置于流化床内干燥 0.5 h,取出丸芯,筛分 300 ~ 600 μm 粒径的丸芯,备用。

2.2 肝尔舒微丸的制备

2.2.1 处方因素考察

2.2.1.1 黏合剂的考察 取 300 ~ 600 μm 粒径的丸芯共 3 份。取中间体粉末适量,分成 3 份,分别溶于纯水、15% 乙醇、30% 乙醇中,过 100 目筛,置于磁力搅拌器上不断搅拌,防止药液沉淀。按下列试验参数进行微丸制备,泵速 4 r·min⁻¹,雾化压力 300 kPa,转盘高度 5 mm,转盘速度 300 r·min⁻¹,进风温度 75 ℃,风机频率 25 ~ 35 Hz。喷液结束后,干燥 1 h,注意观察流化状况,结果前两者出现粘连现象,后者流化较好,因为黏合剂只用水溶液,药粉吸湿性过大,微丸较易黏连;根据本方服用剂量和成型要求,确定微丸粒径为 600 ~ 900 μm,采用筛分法测定粒径范围内微丸得率分别为 33%,54%,65%。结合大生产安全性考虑,故选择 30% 乙醇为黏合剂。

2.2.1.2 浸膏相对密度的考察 称取 300 ~ 600 μm 的丸芯 300 g,共 3 份。取中间体粉末溶于 30% 乙醇中,配制成相对密度分别为 1.08,1.12,1.16,1.20 g·mL⁻¹ 的药液,备用。按 2.2.1.1 项下方法制备微丸,测定粒径范围内微丸得率分别为 61%,73%,72%,59%;当提取液相对密度为 1.08 g·mL⁻¹ 时,由于较低密度药液中含水量较高,在设定

的工艺条件下,不能较好干燥,导致微丸容易黏连,粒径增大,目标微丸得率低。而当提取液质量浓度为 1.20 g·mL⁻¹ 也出现类似情况,可能与药液比较黏稠,雾化液粒较大,难以在微丸表面均匀分布,出现大粒径微丸较多有关。药液相对密度在 1.12 ~ 1.16 g·mL⁻¹ 微丸成型良好,目标微丸得率相对较高,但目标微丸得率还有待于提高,可考虑在药液中加适当辅料。

2.2.1.3 抗黏剂及用量考察 称取 300 ~ 600 μm 的丸芯 300 g,共 3 份。取中间体药粉适量,配制成相对密度为 1.14 g·mL⁻¹ 的药液,分成 3 份,分别加入质量分数 4%,6%,8% 的滑石粉,过 100 目筛,按 2.2.1.1 项下方法制备微丸。测定微丸得率分别为 74%,87%,81%;前者会出现黏连现象,后两者流化状况均较好。由结果可知,加入滑石粉可明显改善微丸成型性,显著提高目标微丸得率,增加微丸流动性,但当其用量大于 6% 时,目标微丸的得率反而降低,可能是黏性太低,微丸增大困难引起。故选择滑石粉用量为 6%。

2.2.2 工艺因素考察

2.2.2.1 微丸粉体学性质的测定^[7] 平面临界角采用平面临界稳定性法测定,将 15 g 过筛后的微丸(20 ~ 30 目)置于平板上,将平板一侧抬起,测量在微丸开始滚动前倾斜平面与水平面所形成的夹角,此角即为平面临界角。测定微丸的平面临界角可反映微丸圆整度情况。

脆碎度 精密称取一定质量的微丸 G_0 (20 ~ 30 目),置于片剂四用仪脆碎盒中,加入 4 个一定大小的小球,振荡 4 min,25 r·min⁻¹,取出微丸过 30 目筛,精密称重 G_1 ,按公式 $F = (G_0 - G_1)/G_0 \times 100\%$ 计算微丸的脆碎度 F 。 F 值越小,则微丸质量越好。

堆密度 取一定质量微丸 G_0 (20 ~ 30 目),精密称定,置于 10 mL 量筒中,从距离桌面 2 cm 处下落,振动相同次数,记录小丸体积 V ,同一样品测定 5 次,按公式 $\rho = G_0/V$ 计算堆密度 ρ 。

得率 取未过筛微丸约 15 g,精密称重为 G_0 ,过 20 ~ 30 目筛,精密称重 20 ~ 30 目微丸质量为 G_1 ,计算微丸在 20 ~ 30 目间占微丸总重的比例,比值越大,表明微丸粒径分布越集中,所形成最终产品越多。公式为 $f = G_1/G_0 \times 100\%$ 。

2.2.2.2 正交设计 本试验采用流化床侧喷法制备微丸,其工艺参数主要有转盘速度、转盘高度、风机频率、泵速、雾化压力、进风温度。经多次预试验发现,转盘高度和风机频率是根据流化情况来调整

的,室内湿度、温度及仪器的密闭性均对其有影响,故只能固定在一定范围内。进风温度一般控制在 75 ℃ 左右即可。采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排试验,以微丸脆碎度、堆密度、平面临界角、得率为考察指标,采用“归一化值”对 4 个考察指标进行综合评价,确定最佳工艺。考察转盘速度(A),泵速(B)和雾化压力(C)对微丸成型的影响。因素水平见表 1,正交试验结果见表 2~3。

表 1 肝尔舒微丸成型工艺正交试验因素水平

水平	A 转盘速度/ $r \cdot \text{min}^{-1}$	B 泵速/ $r \cdot \text{min}^{-1}$	C 雾化压力/kPa
1	200	4	280
2	300	6	300
3	400	8	320

表 2 肝尔舒微丸成型工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	得率 /%	平面临 界角/ $^\circ$	脆碎度 /%	堆密度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	OD
1	1	1	1	1	84.1	19	0.89	0.86	0.51
2	1	2	2	2	79.6	16	0.87	0.87	0.52
3	1	3	3	3	75.4	22	0.90	0.84	0.35
4	2	1	2	3	86.7	18	0.85	0.85	0.58
5	2	2	3	1	81.5	19	0.89	0.87	0.49
6	2	3	1	2	78.3	20	0.92	0.85	0.40
7	3	1	3	2	80.9	17	0.83	0.86	0.56
8	3	2	1	3	80.4	18	0.84	0.84	0.51
9	3	3	2	1	76.8	21	0.92	0.83	0.36
K_1	0.46	0.55	0.48	0.45					
K_2	0.49	0.51	0.49	0.49					
K_3	0.48	0.37	0.47	0.48					
R	0.03	0.18	0.02	0.04					

注:OD = $(d_1 \cdot d_2 \cdot d_3 \cdot d_4) / k$, k 为指标数,对于取值越大越好的 $d_i = (d_i - d_{\min}) / (d_{\max} - d_{\min})$,反之 $d_i = (d_{\max} - d_i) / (d_{\max} - d_{\min})$

表 3 综合评价方差分析

因素	SS	f	F	P
A	0.001	2	0.5	
B	0.053	2	26.5	<0.05
C	0.001	2	0.5	
D(误差)	0.002	2	1	

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

由表 2 可知,3 个影响因素对微丸成型工艺的影响主次为 $B > A > C$,确定最佳组合为 $A_2B_1C_2$ 。由表 3 可知,因素 B 有显著性影响,同时为节约成本,

最后选择成型工艺为 $A_2B_1C_2$ 。即最佳条件为泵速 $4 r \cdot \text{min}^{-1}$,雾化压力 300 kPa,转盘速度 $300 r \cdot \text{min}^{-1}$,转盘高度 5 mm,进风温度 75 ℃,风机频率 25 ~ 35 Hz。

2.2.3 验证试验 称取 600 ~ 900 μm 的丸芯 1 kg,共 3 份。取药液(相对密度 1.14 $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)共 3 份,按确定的处方、工艺参数制备微丸,测定微丸的圆整度、堆密度、脆碎度、目标微丸得率,结果表明微丸成品得率均在 85% 左右,且流动性较好,微丸堆密度较大,证明该工艺稳定可行。

3 讨论

本试验中药粉经粉体学性质考察,发现其具有亲水性特征,吸湿性强,流动性差,对制丸的制备影响较大。因此采用液相层积法,即将中间体粉末从乙醇溶液中连续层积在空白丸芯上,加入 6% 滑石粉抗黏,较好克服了中药粉末由于黏性大和吸湿性强给微丸成型带来的困难。

本试验采用流化床制粒法,在操作过程中发现泵速是影响工艺的主要因素,且流化床对操作人的要求较高,流化状况及工艺调整必须及时,否则极易导致“塌床”等常见问题。目前流化床制微丸已具有相当的水平,广泛应用于中药微丸的制备,但如何提高载药量、减少辅料等共性问题还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 谢秀琼. 现代中药制剂新技术[M]. 北京:化学工业出版社,2004:282.
- [2] 王锦玉,仝燕,王智民,等. 牛黄上清微丸的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):10.
- [3] 袁亮,张建琴,林婷婷,等. 离心造粒法制备复方丹参微丸[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):10.
- [4] 罗晓健,张国松,黄锋荣,等. 流化床制备芪仙汤微丸的工艺研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(6):690.
- [5] 龚奥娣,陈广惠. 流化床在中药生产中的应用[J]. 中药材,2007,30(10):1329.
- [6] 吴伟,崔光华,陆彬. 实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志,2000,35(8):530.
- [7] 李娅,张霞,郑郑莉,等. 挤出滚圆-流化床包衣法制备决明子微丸的研究[J]. 中国现代应用药学,2011,28(11):1011.

[责任编辑 仝燕]