

## 离心造粒法制备复方丹参微丸

袁亮<sup>1</sup>, 张建琴<sup>3</sup>, 林婷婷<sup>1</sup>, 张国松<sup>2</sup>, 孙莎莎<sup>1</sup>, 官扬<sup>1</sup>, 罗晓健<sup>1,2\*</sup>

(1. 江西中医学院, 南昌 330006; 2. 中药固体制剂制造技术  
国家工程研究中心, 南昌 330006; 3. 江西仁丰药业有限公司, 江西 抚州 344000)

[摘要] 目的: 制备复方丹参微丸。方法: 采用离心造粒法, 以微丸粒径分布、休止角、堆密度、脆碎度等为指标考察影响微丸成型过程的处方因素和工艺因素。结果: 复方丹参微丸成型的优化处方为: 冰片-环糊精包合物与稀释剂 MCC 重量比为 4:3 (g:g), 以 40% 糖浆(含丹参三七混合物) 作为黏合剂。采用离心造粒法, 工艺参数如下: 主机转速 200 r·min<sup>-1</sup>、鼓风流量 8 L·min<sup>-1</sup>、喷气流量 18 L·min<sup>-1</sup>、喷气压力 0.06 Mpa、喷浆泵转速 12~17 r·min<sup>-1</sup>、供粉机转速 15~20 r·min<sup>-1</sup>。复方丹参微丸在 15 min 内的体外溶出度达到 85% 以上。结论: 采用离心造粒法在优化条件下可制得表面较光滑、圆整度高的复方丹参微丸, 20~24 目微丸的得率达 85% 以上, 3 种指标成分体外溶出迅速且同步性良好。

[关键词] 复方丹参; 微丸; 离心造粒法

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)05-0010-05

## The Preparation of Compound Danshen Pellets by Using Centrifugal Granulator

YUAN Liang<sup>1</sup>, ZHANG Jian-qin<sup>3</sup>, LIN Ting-ting<sup>1</sup>, ZHANG Guo-song<sup>2</sup>, SUN Sha-sha<sup>1</sup>, GUAN Yang<sup>1</sup>, LUO Xiao-jian<sup>1,2\*</sup>

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China; 2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 3300006, China; 3. Jiangxi Renfeng Medicines & DRUG Co, Ltd, Fuzhou 344000, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare compound Danshen pellets. **Method:** The compound Danshen pellets were prepared by using a centrifugal granulator. The composition and process factors were optimized by adopting several indices such as sphericity of pellets, repose angle, bulk density and friability. **Result:** The optimal process parameters were as follows: the quality ratio of Borneol- $\alpha$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes and MCC was 4:3, binder

[收稿日期] 2009-11-02

[基金项目] 国家自然科学基金(30760313); 江西省教育厅科技项目(GJJ08324)

[通讯作者] \* 罗晓健, Tel: (0791) 7119619; E-mail: Luoxj98@126.com

高, 随着炒炭程度的加重, 鞣质含量下降; 但是藕节中总多酚的含量炒制到一定程度后升高, 然后下降<sup>[6]</sup>, 因此本研究以总多酚和水溶性浸出物为指标进行炒炭工艺考察。

中试试验时参考小试条件进行了多次预试验, 最后确定中试条件。中试样品的质量研究表明, 其成品性状基本符合 2005 年版《中国药典》一部的规定。其水溶性浸出物、总多酚的含量均高于生品, 略

有差异, 但基本稳定。适合生产投料量的条件还需进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 264.
- [2] 卫生部药政管理局, 全国中药炮制规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 108.

solvent was 40% syrup, which including extractive. The rotating rate of plate was  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , the blower rate was  $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , the rate of air flow was  $18 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ , the spray air pressure was 0.06 MPa, the rotating rate of spray solution pump was  $12 \sim 17 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  and the rotating rate of powder feed machine was  $15 \sim 20 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ . The active components could release more than 85% in 15 minutes. **Conclusion:** Under the optimal conditions, the compound Danshen pellets prepared by using the centrifugal granulator have perfect shape and surface characteristics, the yield of target size pellets are more than 85%. The three index components could release fast and synchronically.

**[Key words]** compound Danshen; pellets; centrifugal granulator

复方丹参片为《中国药典》2005 年版一部收载的中药成方制剂,由丹参、三七、冰片 3 味药组成,其药味简单、疗效确切,具有活血化瘀、理气止痛之功效,临床上用于治疗胸闷、心绞痛、冠心病等<sup>[1]</sup>。本文将复方丹参制成微丸,微丸具有外形美观、流动性好、释药稳定、生物利用度较高、局部刺激性小等优点,进一步采用不同的材料对微丸进行包衣,可制成缓控释制剂等。本文采用离心造粒法制备成复方丹参微丸,比较系统地考察了微丸成型的处方和工艺因素,确定了制备复方丹参微丸的最佳处方与工艺,为复方丹参片的进一步开发奠定了基础。

## 1 材料

**1.1 仪器** BZJ-360M 包衣造粒机(中国航天科技集团公司一院一五所);UV-2550 型紫外可见分光检测器(日本岛津);101-3-BS 电热恒温鼓风干燥箱(广东省医疗器械厂);FT-2000 脆碎度检查仪(天津砂新科技有限公司)。

**1.2 试药** 丹参提取物(含总酚酸约 40.3%,自制);三七提取物(含总皂苷约 70.5%,自制);冰片- $\beta$ -CD 包合物(冰片与  $\beta$ -CD 重量比为 1:7.4, g/g,自制);蔗糖(山东聊城阿华制药有限公司);低取代羟丙基纤维素(L-HPC,湖州展望药用辅料有限公司);微晶纤维素(MCC101,上海昌为医药辅料技术有限公司);淀粉(湖州展望药用辅料有限公司)。

## 2 方法与结果

**2.1 空白丸芯的制备** 利用包衣造粒机进行丸芯起母,取淀粉/羧甲基淀粉钠混合物(重量比 4:1, g/g) 500 g,置包衣造粒机中,50% 糖浆为黏合剂。调节工艺参数:主机转速  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,雾化压力 0.08 MPa,鼓风流量  $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ,喷气流量  $18 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。完成丸芯制备过程,取出丸芯,室温晾至近干,60 烘干,于振动筛筛分出 30~40 目丸芯,备用。

**2.2 复方丹参微丸的制备** 将一定量空白丸芯置造粒机内,按处方比例称取丹参提取物和三七提取

物混匀(以下简称丹参三七混合物),加入至黏合剂中,搅拌均匀,备用。另将处方量冰片- $\beta$ -CD 包合物与稀释剂过 100 目筛,按一定重量比混匀(以下简称供粉料),置造粒机的供粉室内,调节主机转速  $120 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,鼓风流量  $8 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ,喷气流量  $18 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ ,喷气压力 0.06 MPa,喷浆速度  $12 \sim 17 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,供粉速度  $15 \sim 20 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,待微丸达到 20~24 目(目标粒径)后滚圆 5 min,取出,50 烘干即得。

## 2.3 微丸质量评价指标

**2.3.1 粒径分布** 采用筛析法测定微丸的粒度分布。用标准筛对微丸进行筛分,称取通过一系列筛目微丸的重量,绘制粒径分布图。

**2.3.2 堆密度<sup>[2]</sup>** 称取 5 g 微丸,置于 10 mL 量筒中,从距离桌面 2 cm 处下落,振动 10 次,测定其体积  $V$ ,按堆密度 = 微丸重量 / 体积计算。

**2.3.3 休止角<sup>[3]</sup>** 取样品适量,使其通过玻璃漏斗自由落在平面上,直到堆成最大直径的圆锥体为止。测量圆锥体直径  $D$ ,高度  $H$  由方程  $\text{tg} \theta = 2H/D$  计算休止角  $\theta$ ,重复测 3 次,取平均值。

**2.3.4 脆碎度<sup>[4]</sup>** 取 10 g 微丸加 25 粒直径为 7 的玻璃珠一起置脆碎仪中旋转 10 min,收集并称定通过 28 目标筛的碎丸量  $W$ ,按下式计算脆碎度  $Fr$ ,  $Fr = W/W_0 \times 100\%$ 。

## 2.4 微丸处方和工艺因素研究

**2.4.1 丹参三七混合物加入方法的考察** 分别考察丹参三七混合物粉末层积法和液相层积法对微丸成型的影响。丹参三七混合物粉末层积法:按处方比例称取丹参三七混合物、冰片- $\beta$ -CD 包合物(根据《中国药典》2005 年版中复方丹参片的处方,按丹参总酚酸和三七总皂苷的转移率计算得:丹参提取物和三七提取物的处方量分别为 135.2 g,84.8 g;按冰片与  $\beta$ -CD 包合比例计算得:冰片- $\beta$ -CD 包合物的处方量为 403.2 g,以下同),将丹参三七混合物及冰片- $\beta$ -CD 包合物与 MCC 按重量比(g/g) 1:1 混匀后作供

粉, 40% 糖浆为黏合剂; 液相层积法: 将丹参三七混合物加入至 40% 糖浆中, 滤过, 滤液备用。冰片 - CD 包合物与 MCC 按重量比 (g/g) 4/3 混匀后作供粉; 按 2.2 项下操作制备微丸, 以微丸得率、休止角、堆密度及脆碎度为质量评价指标, 结果见表 1。

表 1 丹参三七混合物加入方法对微丸成型的影响

丹参三七混合物加入方法	微丸得率 / %	休止角 / °	堆密度 / g·cm <sup>-3</sup>	脆碎度 / %
粉末层积法	69.1	39.4	0.68	3.49
液相层积法	91.6	27.2	0.73	0.59

从表 1 可知, 液相层积法所得微丸的上述指标均优于粉末层积法。主要是由于丹参三七混合物遇湿容易结块, 流动性差, 采用粉末层积法易使供粉不均匀, 且易出现黏结等现象; 而采用液相层积法时, 丹参三七混合物随糖浆均匀喷洒在丸芯上, 能有效克服上述问题, 有利于微丸的成型。故采用液相层积法制备复方丹参微丸。

**2.4.2 黏合剂种类的选择** 取丹参三七混合物和供粉料各 4 份, 将丹参三七混合物分别加入水, 10% PVPK-30 水溶液, 5% HPMC 水溶液及 40% 糖浆中, 滤过, 滤液备用。按 2.2 项下操作制备微丸, 按 2.3 项下测定微丸各项指标, 结果见表 2。

表 2 黏合剂种类的选择

黏合剂种类	微丸得率 / %	休止角 / °	堆密度 / g·cm <sup>-3</sup>	脆碎度 / %
水	45.8	42.5	0.59	11.24
10% PVPK-30 水溶液	83.9	33.1	0.70	2.26
5% HPMC 水溶液	85.1	34.2	0.68	3.77
40% 糖浆	92.2	28.7	0.72	0.79

由表 2 结果可知, 用 40% 糖浆为黏合剂制得目标微丸得率高, 休止角和脆碎度均最小, 且堆密度最大, 因此确定黏合剂为 40% 糖浆。

**2.4.3 黏合剂浓度的选择** 取丹参三七混合物 3 份, 分别加入至浓度为 35%, 40%, 45% 的糖浆中, 搅拌均匀, 另取供粉料 3 份, 分别按 2.2 项下操作制备微丸, 按 2.3 项下测定各项指标, 结果见表 3。

表 3 黏合剂浓度的选择

黏合剂质量浓度 / g·mL <sup>-1</sup>	微丸得率 / %	休止角 / °	脆碎度 / %
35%	78.9	34.7	5.34
40%	90.6	29.6	0.87
45%	74.2	36.3	2.28

从表 3 可知, 糖浆浓度为 40% 时制得微丸的得率最高, 脆碎度低, 休止角小。因此, 确定黏合剂浓度为 40% 的糖浆。

**2.4.4 稀释剂种类的选择** 称取丹参三七混合物 3 份, 分别加入至 40% 糖浆中, 冰片 - CD 包合物 3 份, 分别与 MCC, L-HPC, 淀粉按重量比 (g/g) 4/3 混匀, 置离心造粒机的供粉室内。按 2.2 项下操作制备微丸, 按 2.3 项下测定各项指标, 结果见表 4。

表 4 稀释剂种类的选择

稀释剂种类	微丸得率 / %	休止角 / °	堆密度 / g·cm <sup>-3</sup>	脆碎度 / %
MCC	91.9	27.5	0.72	0.72
L-HPC	89.5	32.5	0.67	2.85
淀粉	87.2	34.3	0.66	2.49

从表 4 结果可知, 用 MCC 做稀释剂, 微丸得率高, 堆密度高, 脆碎度低, 故选择 MCC 作稀释剂。

**2.4.5 包合物与稀释剂的比例的选择** 称取冰片 - CD 包合物 3 份, 分别与 MCC 按重量比 (g/g) 为 2/1、4/3、1/1 比例混匀, 置离心造粒机的供粉室中, 丹参三七混合物各 3 份, 分别加入至 40% 糖浆中, 按 2.2 项下操作制备微丸, 按 2.3 项下测定各项指标, 结果见表 5。

表 5 包合物与稀释剂的比例

包合物与稀释剂比例	微丸得率 / %	休止角 / °	脆碎度 / %
2/1	87.4	36.5	1.96
4/3	91.2	28.6	0.86
1/1	90.7	27.3	0.97

从表 5 结果可知, 3 个比例下微丸得率无明显差异, 随着 MCC 比例的增加, 休止角有所减小。当两者比例为 4/3 和 1/1 时, 微丸的休止角和脆碎度均较小, 而稀释剂过多会降低载药量, 因此, 确定冰片 - CD 包合物与 MCC 的比例为 4/3 (g/g)。

**2.4.6 主机转速的选择** 称取丹参三七混合物 3 份, 分别加入至 40% 糖浆, 冰片 - CD 包合物与 MCC 按重量比 (g/g) 4/3 混匀后作供粉, 将主机转速分别调为 120, 160, 200 r·min<sup>-1</sup>, 按 2.2 项下操作制备微丸, 按 2.3 项下测定各项指标, 结果见表 6。

从表 6 结果可知, 当主机转速为 200 r·min<sup>-1</sup> 时, 微丸得率高, 休止角小, 故选择主机转速 200 r·min<sup>-1</sup>。

表 6 主机转速选择

主机转速 /r·min <sup>-1</sup>	微丸得率 /%	休止角 /°	堆密度 /g·cm <sup>-3</sup>
120	68.2	39.7	0.62
160	86.4	35.6	0.65
200	91.8	28.3	0.71

**2.4.7 喷浆速度与供粉速度的选择** 称取丹参三七混合物,以冰片-CD 包合物与 MCC 混合粉作为供粉,40% 糖浆为黏合剂,调整不同的喷浆速度与供粉速度,固定主机转速为 200 r·min<sup>-1</sup>,按 2.2 项下

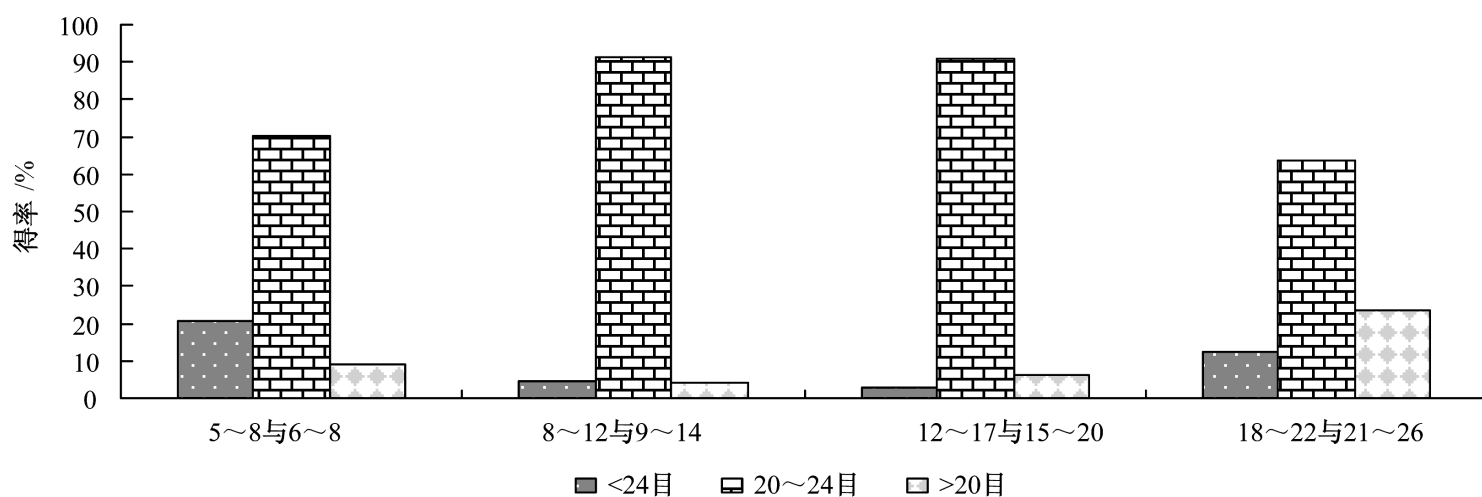


图 1 不同喷浆速度与供粉速度对微丸粒径分布的影响

从表 7 和图 1 结果可知,喷浆速度与供粉速度为 8~12 r·min<sup>-1</sup>,9~14 r·min<sup>-1</sup>和 12~17 r·min<sup>-1</sup>,15~20 r·min<sup>-1</sup>时,微丸得率都能达 90% 以上,休止角小,粒径分布窄。考虑到喷浆速度和供粉速度适当加快又不影响微丸得率,因此选择喷浆转速和供粉转速分别为 12~17 r·min<sup>-1</sup>,15~20 r·min<sup>-1</sup>。

## 2.5 微丸体外溶出度的考察

**2.5.1 指标成分的测定** 以丹参总酚酸、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、冰片为指标,分别采用 UV 法、HPLC 法和 QC 法测定 3 种成分的溶出情况。

**2.5.2 丹参总酚酸 UV 条件** 检测波长:281 nm。回归方程:  $Y=0.0285X-0.0011$  ( $r=0.9998$ ,  $n=5$ ),进样量在 1.7~22.3 μg·mL<sup>-1</sup> 与吸收度呈良好的线性关系,方法学考察符合要求。

**2.5.3 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 色谱条件** 色谱柱 Hypersil ODS 2 柱(4.6 mm ×250 mm, 5 μm);流动相乙腈-水(27/73);柱温 35 °C;流速 1 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长 210 nm。理论塔板数按人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 计不低于 4 000,回归方程为:  $Y=0.7475X-0.132$  ( $r=0.9999$ ),进样量在 12.5~172.4 μg·mL<sup>-1</sup> 与峰面积呈良好的线性关系,方法学考察符合要求。

**2.5.4 冰片色谱条件** 色谱柱 PEG-20M DB-WAX

操作制备微丸,按 2.3 项下测定微丸得率、休止角及粒径分布,结果见表 7 和图 1。

表 7 喷浆速度与供粉速度对微丸得率与休止角的影响

喷浆速度 /r·min <sup>-1</sup>	供粉速度 /r·min <sup>-1</sup>	微丸得率 /%	休止角 /°
5~8	6~8	70.3	32.7
8~12	9~14	91.4	25.6
12~17	15~20	91.0	26.1
18~22	21~26	61.8	41.3

(Agilent 122-7032) (320 μm ×30.0 m, 0.25 μm); 气化室温度 220 °C;分流比 20:1;恒流 1 mL·min<sup>-1</sup>;升温程序初始温度 110 °C,以 10 °C·min<sup>-1</sup> 的速度升温至 180 °C,保持 2 min;流动相氮气;检测器 FID;检测温度 250 °C;尾吹(N<sub>2</sub>) 25 mL·min<sup>-1</sup>。回归方程为:  $Y=6.3014 \times 10^{-4}X-7.61 \times 10^{-1}$  ( $r=0.9999$ )。进样量在 10.46~313.92 μg·mL<sup>-1</sup> 与被测组分(龙脑和异龙脑面积之和)与内标的峰面积比呈良好的线性关系,方法学考察符合要求。

**2.5.5 体外溶出相关性评价** 采用相似因子( $f_2$ )法定量评价复方丹参微丸中 3 种指标成分两两间溶出行为的差异<sup>[5]</sup>。(  $f_2$  )值的公式为:

$$f_2 = 50 \lg \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( \frac{Y_2 - Y_1}{Y_1} \right)^2 \right]^{-0.5} \times 100$$

$Y_2$  和  $Y_1$  为  $t$  时间点参比制剂和供试制剂的释药百分率; $n$  为取样次数;当两条曲线完全相同时, $f_2$  为 100。随着两条曲线近似程度的降低, $f_2$  降低;当  $f_2 \geq 50$  时, $f_2 \geq 100$ ,认为两者的释放曲线相似。

**2.5.6 溶出度实验** 采用 2005 年版《中国药典》二部 XC 第一法。取复方丹参微丸 0.5 g,加至 300 mL pH6.8 磷酸盐缓冲液的溶出介质中,转速 100 r·min<sup>-1</sup>,温度(37.0 ±0.5) °C,从微丸投入释放池开

始计时,于设定时间取样,0.45 μm 微孔滤膜过滤,同时补加同温同体积的溶出介质。按 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4, 2.5.5 项下测定条件分别测定丹参总酚酸的吸收度、人参皂苷 R<sub>g1</sub> 和冰片的峰面积,根据标准曲线方程计算浓度,以微丸的实际含量为 100%,计算丹参总酚酸、人参皂苷 R<sub>g1</sub> 和冰片的溶出百分率,结果如图 2。

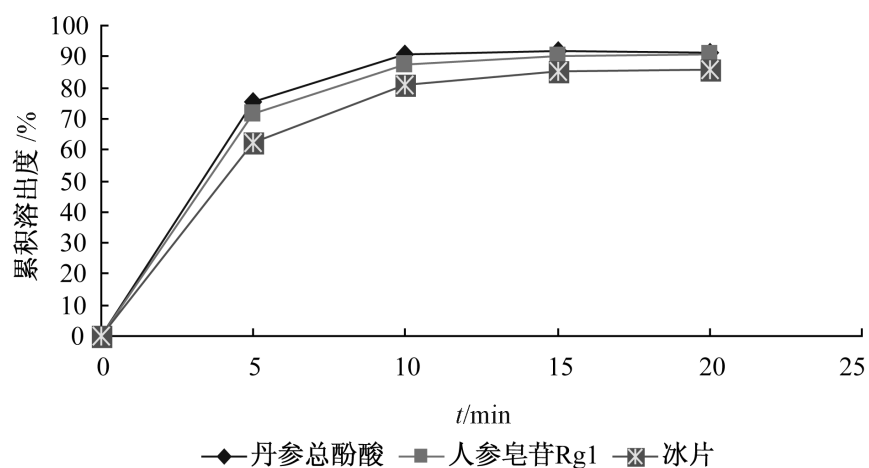


图 2 复方丹参微丸体外溶出曲线图

从图 2 可知,复方丹参微丸中 3 种指标成分的体外累计溶出度在 15 min 内均达到 85% 以上,用相似因子  $f_2$  值对 3 种指标成分的溶出曲线两两间进行拟合,结果丹参总酚酸和人参皂苷 R<sub>g1</sub>、丹参总酚酸和冰片、人参皂苷 R<sub>g1</sub> 和冰片的  $f_2$  值分别为 84.7, 51.4 和 58.1,表明复方丹参微丸中指标性成分丹参总酚酸、人参皂苷 R<sub>g1</sub> 和冰片溶出同步性良好。

### 3 讨论

本实验在微丸成型过程中,如果将丹参三七混合物及冰片包合物同时加入至黏合剂糖浆中,会明显增加黏合剂用量和 MCC 用量,延长成型时间,并且容易导致喷枪堵塞。而将丹参三七混合物加入黏合剂中,冰片包合物与 MCC 作为供粉,较好解决了

丹参三七混合物黏性大、易吸湿结块、流动性差的问题<sup>[6]</sup>,且减少了 MCC 用量。

复方丹参处方中的冰片极易挥发,为了减少其在微丸制备和制剂贮藏过程中挥发而造成的损失,本实验采用 环糊精包合工艺<sup>[7]</sup>制备成冰片-环糊精包合物,从而解决了这一问题。

采用离心造粒法,在优化处方和工艺条件下可制得微丸得率高、脆碎度低、表面光滑、圆整度好的复方丹参微丸,经溶出度检测,微丸中药物能够迅速溶出,微丸在溶出介质中 15 min 的溶出百分率达到 85% 以上,溶出较完全,指标成分溶出同步性良好,为研制新的复方丹参制剂奠定了基础。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005: 527.
- [2] 洪燕龙, 冯怡, 徐德生, 等. 挤出滚圆法制备大川芎方速释微丸的处方工艺研究[J]. 中药材, 2007, 30(12): 1596.
- [3] 王晓丽, 李晓明, 刘吉成. 离心造粒法制备盐酸二甲双胍微丸[J]. 药物制剂, 2008, 27(9): 1092.
- [4] 罗晓健, 张国松. 流化床制备芪仙汤微丸的工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(5): 30.
- [5] Johansen Petal. Improving stability and release kinetics of micro encapsulated tetanus toxoid bucom encapsulation of additives[J]. Phar Res, 1998, 15(7): 1103.
- [6] 钟玲, 许小红. 中药微丸的药学研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 369.
- [7] 熊耀坤, 张国松, 魏慧珍, 等. 胶体磨制备冰片-环糊精包合物工艺研究[J]. 江西中医学院学报, 2009, 21(1): 30.