

正交试验优化银翘败毒片的干法制粒工艺[△]

刘永岭^{1*}, 邵杰², 王永香², 张庆芬², 王振中²(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中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3553-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.26

摘要 目的:优化银翘败毒片干法制粒的工艺条件。方法:以制粒难易程度和崩解时限等为考察指标,对银翘败毒片中辅料微晶纤维素和可压性淀粉的配比、用量及喷干粉的含水量进行筛选;以颗粒得率和休止角为指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验对干法制粒工艺中压轮压力、转速及送料速度等条件进行优化并进行验证试验。结果:微晶纤维素与可压性淀粉的比例为7:3(m/m),二者与(喷干粉+包合物)的混合比例为1:5;控制喷干粉含水量在1%~2%之间。干法制粒最优工艺参数为压轮压力3.5 MPa、压轮转速4 r/min、送料速度10 r/min。验证试验中颗粒平均得率为69.2%,平均休止角为31.5°,绿原酸转移率达92%以上,且各指标RSD均在2.53%以下($n=3$)。结论:按优化辅料处方和工艺制备的颗粒各项指标均具有较好的重现性和可行性,且工艺稳定,适合工业生产。

关键词 银翘败毒片;干法制粒;正交试验;颗粒得率;休止角;转移率;绿原酸

Optimization of Dry Granulation Technology for Yinqiao Baidu Tablet by Orthogonal Test

LIU Yongling¹, SHAO Jie², WANG Yongxiang², ZHANG Qingfen², WANG Zhenzhong² (1.Lianyungang TCM Branch, Jiangsu Union Technical Institute, Jiangsu Lianyungang 222007, China; 2.State Key Laboratory of New-tech for TCM Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the dry granulation technology conditions for Yinqiao baidu tablet. METHODS: Using granulating difficulty degree and disintegration time as investigation indexes, ratio and amount of accessories microcrystalline cellulose and compressible starch in Yinqiao baidu tablet, moisture content of the sprayed powder were screened. Using yield of particle and angle of repose as indexes, $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize the wheel pressure, rotating speed and feeding speed in dry granulation technology, and verification test was conducted. RESULTS: The ratio of microcrystalline cellulose and compressible starch was 7:3, and mixing ratio of the two with spray powder+inclusion compound was 1:5. The moisture content of spray powder was controlled in 1%-2%. The optimal technology was as follow as wheel pressure of 3.5 MPa, roller speed of 4 r/min and feeding speed of 10 r/min. In verification test, average yield of particle was 69.2% and angle of repose was 31.5°. Transfer rate of chlorogenic acid had reached over 92%, and RSD of each index was below 2.53% ($n=3$). CONCLUSIONS: Each index of particle prepared by optimized accessories formulation and technology shows good reproducibility and feasibility, and the technology is stable and suitable for production.

KEYWORDS Yinqiao baidu tablet; Dry granulation; Orthogonal test; Yield of particle; Angle of repose; Transfer rate; Chlorogenic acid

银翘败毒片是用于治疗风热感冒的国家级新药。其制备方法是先提取方中金银花、连翘、薄荷等药材的挥发油,再将挥发油经 β -环糊精包合,其他药材经水提取、采用喷雾干燥方法制颗粒,二者加辅料均匀混合,干法制粒、压制成片即得。由于提取物中含有较多的多糖及皂苷类成分,制成的喷雾干燥粉引湿性强、黏性大。若采用湿法制粒工艺,需添加较多的辅料,且颗粒粒度分布广而不均匀、细粉多,会影响片芯质量。干法制粒是继第二代制粒方法“沸腾制粒”后发展起来的一种制

粒方法^[1]。采用干法制粒技术时,可以在中药浸膏粉中不加或添加少量辅料后制粒,无需润湿剂,物料基本不受热,可最大限度减少物料与水 and 热的接触,提高制剂的稳定性;且该工艺简便,可缩短生产周期,并有效保证药品质量。本试验在对辅料配比及用量进行筛选的基础上,以颗粒的得率及流动性(休止角)为考察指标,采用正交试验对银翘败毒片的干法制粒工艺条件进行优化,确定其干法制粒的最优工艺条件。

1 材料

1.1 仪器

GK-70型干式造粒机、30B型万能粉碎机(江苏瑰宝集团有限公司);LB-812型六管崩解仪(上海黄海药检仪器有限公司);ME104E型电子分析天平(瑞士梅特勒-托

[△] 基金项目:国家重大新药创制项目-现代中药创新集群与数字制药技术平台基金资助项目(No.2013ZX09402203)

* 讲师。研究方向:中药制剂教学与研究。E-mail:13611558616@126.com

利多公司);ZPS-12型旋转式压片机(上海天九机械制造有限公司);SYH-100型三维运动混合机(江阴市苏新干燥设备有限公司);CI-C-I型热风循环烘箱(南京鑫长江制药设备有限公司);RE2002型旋转蒸发器(上海中顺生物科技有限公司);G-10型喷雾干燥机(无锡市昌盛干燥机厂);MA45型快速水分测定仪[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]。

1.2 药品、对照品与试剂

葛根、金银花饮片(安徽亳州市万珍中药饮片厂,批号分别为:Y1501050、Y1401277);连翘、薄荷、板蓝根饮片(安徽亳州市国一堂中药饮片有限公司,批号分别为:Y1503021、Y1503017、Y1502001);蝉蜕、牛蒡子饮片(安徽青阳县九华中药材科技有限公司,批号:Y1503032、Y1503076);上述饮片均经江苏康缘药业股份有限公司吴舟主任药师鉴定,分别为豆科植物野葛 [*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi] 的干燥根、忍冬科植物忍冬 (*Lonicera japonica* Thunb.) 的干燥花蕾、木犀科植物连翘 [*Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl] 的干燥果实、唇形科植物薄荷 (*Mentha haplocalyx* Briq.) 的干燥地上部分、十字花科植物菘蓝 (*Isatis indigotica* Fort.) 的干燥根、婢科昆虫黑炸 (*Cryptotympana pustulata* Fabricius) 的若虫羽化时脱落的皮壳、菊科植物牛蒡 (*Arc tium lappa* L.) 的干燥成熟果实。

绿原酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110753-201415,纯度:96.2%);微晶纤维素(MCC,批号:150204)、可压性淀粉(批号:141220)均来源于安徽山河药用辅料有限公司;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 银翘败毒片喷干粉的制备

按处方量和比例称取葛根等7味饮片,加10倍量水煎煮2次,每次2h,合并滤液,滤液减压浓缩至相对密度为1.12~1.15(60℃);在一定转速(50 r/min)搅拌下,加入95%乙醇,使含醇量达到60%,静置24h,滤过;滤液减压回收乙醇至无醇味,喷雾干燥,得干浸膏粉(简称喷干粉)。经计算其中绿原酸含量为12.66 mg/g。

2.2 挥发油包合物的制备

按处方量和比例称取金银花、连翘、薄荷等3味饮片,加10倍量水,水蒸气蒸馏法提取挥发油,提取时间5h。所得挥发油以 β -环糊精包合,挥发油与 β -环糊精投料量比为1:10,包合温度60℃,包合时间5h,得包合物,备用。

2.3 崩解时限的测定

采用2015年版《中国药典》(四部)崩解时限检查法(通则0921)^[2]。自片剂接触水面开始计时,直至片剂完全崩解通过2mm筛孔,此时间为崩解时限。

2.4 颗粒得率的测定

在干法制粒机中物料经压轮压成薄片状后被挤压

通过16目筛网,并自动筛分为16目以下、16~60目、60目以上3种,以16~60目颗粒质量与总颗粒质量的比值为颗粒得率^[3]。

2.5 休止角测定

采用圆锥槽法^[4]。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,称取适量16~60目颗粒,自漏斗上自由落下。设锥体高为 H ,锥体底部半径为 R ,则 $\tan\alpha=H/R$,求得 α 角即为休止角。

2.6 绿原酸含量测定

2.6.1 色谱条件 色谱柱为Insertsil ODS-SP(250 mm \times 4.6 mm,5 μ m),流动相为乙腈-0.3%磷酸(9:91,V/V),流速为1.0 mL/min,检测波长为327 nm,柱温为室温,进样量为10 mL。取“2.6.2”和“2.6.3”项下溶液进样分析,理论板数按绿原酸计不低于5 000^[5],色谱见图1。

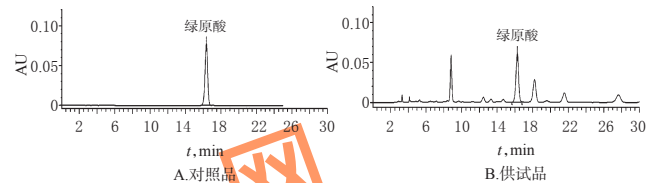


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.6.2 对照品溶液的制备 精密称取绿原酸对照品适量,加甲醇溶解并稀释至125.02 μ g/mL,作为对照品贮备液。精密吸取对照品贮备液适量,分别制成质量浓度为25.0、62.5、125.0、187.5、250.0 μ g/mL的对照品溶液。

2.6.3 供试品溶液的制备 取干法制粒所得样品0.2 g,研细,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入50%甲醇25 mL,称质量,超声(频率:40 kHz,功率:250 W)45 min,用50%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.6.4 线性关系考察 按“2.6.1”项下色谱条件,精密吸取“2.6.2”项下系列对照品溶液,分别进样测定,记录峰面积。以绿原酸进样量(μ g)为横坐标(x)、峰面积为纵坐标(y),绘制标准曲线,得绿原酸的回归方程为 $y=1.38\times 10^{-6}x+5.16\times 10^{-5}$ ($r=0.9998$)。结果表明,绿原酸进样量在0.25~2.50 μ g范围内与峰面积线性关系良好。

2.6.5 精密度试验 精密吸取绿原酸对照品溶液10 μ L,连续进样6次,记录绿原酸的峰面积值,计算RSD为0.62%($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.6.6 稳定性试验 取同一批号银翘败毒片供试品溶液,分别在放置0、2、4、6、8、12 h后进样测定,记录绿原酸的峰面积值,计算RSD为1.43%($n=6$),表明供试品溶液在12 h内保持稳定。

2.6.7 加样回收率试验 取已测得绿原酸含量为7.70 mg/g的同一批号干法制粒法所得颗粒样品,精密称定,共9份,分别按所取样品量中绿原酸质量分数的50%、100%、150%精密加入绿原酸对照品,按“2.6.3”项下方法制备供试品溶液,进样测定,计算平均回收率为

98.17% (RSD=1.29%, n=3)。

2.7 辅料配比及用量考察

结合预试验结果和物料性质,以MCC、可压性淀粉为辅料,以不同配比及用量与喷干粉混合,在固定压轮压力3.5 MPa、压轮转速6 r/min、送料速度15 r/min的条件下,干法制粒。以制粒难易程度(黏性程度)、颗粒得率、休止角及压片后的崩解时限为考察指标,优化2种辅料的配比和用量^[6]。每个工艺重复3次,结果取均值。所用喷干粉的含水量固定为1.2%,辅料配比及用量试验结果见表1。

表1 辅料配比及用量试验结果(n=3)

Tab 1 Test results of ratio and amount of accessories (n=3)

工艺号	MCC-可压性淀粉(m/m)	辅料(喷干粉+包合物)(m/m)	制粒难易程度	颗粒得率, %	休止角, °	崩解时限, min
1	3:7	1:5	较易	59.7	38	21
2	1:1	1:5	易	61.6	45	18
3	7:3	1:5	易	67.5	37	15
4	3:7	1:10	难(黏)	54.6	40	36
5	1:1	1:10	难(黏)	59.8	39	30
6	7:3	1:10	较难(稍黏)	62.3	37	26

由表1结果可知,1~6号工艺的颗粒得率、休止角均无显著差别。而采用3号工艺制备颗粒容易、崩解时限最短,故选择MCC-可压性淀粉的比例为7:3,且二者与(喷干粉+包合物)的比例为1:5。

2.8 喷干粉含水量影响考察

本品喷雾干燥粉引湿性强、黏性大,因此控制喷干粉含水量对制粒尤为重要。通过控制喷雾干燥参数得到不同含水量的喷干粉,采用“2.7”项下优化的辅料配比、用量及相同的制粒参数,以制粒难易程度、颗粒得率、休止角及压片后的崩解时限为考察指标,考察喷干粉含水量对于干法制粒的影响。每个工艺重复3次,结果取均值,详见表2。

表2 喷干粉含水量试验结果(n=3)

Tab 2 Test results of moisture content of spary powder(n=3)

工艺号	喷干粉含水量, %	制粒难易程度	颗粒得率, %	休止角, °	崩解时限, min
1	1.2	易	68.6	36	15
2	1.8	易	67.8	37	14
3	2.4	较难(稍黏)	43.9	44	16
4	3.2	难(黏)	无法制粒	无法制粒	无法制粒

由表2结果及试验观察可知,1、2号工艺制备颗粒容易,颗粒得率较高;3号喷干粉含水量偏高,两个滚动轮在相对转动挤压细粉成胚片的过程中,物料受热易软化,黏附在压轮上,造成颗粒得率下降;4号工艺黏附压轮现象严重,造成最后无法制粒。故选择控制喷干粉含水量在1%~2%之间。

2.9 干法制粒工艺优化

在初步确定MCC和可压性淀粉2种辅料配比和用量的基础上,结合预试验结果,分别制备9份样品,即每

个样品称取银翘败毒片喷干粉和处方比例的β-环糊精挥发油包合物共5.0 kg,按比例加入MCC和可压性淀粉(比例为7:3)共1.0 kg,混匀。以压轮压力(A, MPa)、压轮转速(B, r/min)、送料速度(C, r/min)为考察因素,以颗粒得率和颗粒休止角作为评价指标,按3因素3水平选用L₉(3³)正交表进行试验^[7-8]。所用喷雾干燥粉的含水量均控制在1%~2%。各因素水平及试验结果见表3、表4,颗粒得率和休止角方差分析结果见表5。

表3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素		
	A(压轮压力), MPa	B(压轮转速), r/min	C(送料速度), r/min
1	2.5	4	10
2	3.5	6	15
3	4.5	8	20

表4 正交试验结果

Tab 4 Results of orthogonal test

试验号	因素			颗粒得率, %	休止角, °
	A, MPa	B, r/min	C, r/min		
1	2.5	4	10	53.6	46
2	2.5	6	15	48.2	47
3	2.5	8	20	42.3	52
4	3.5	4	15	69.8	36
5	3.5	6	20	70.6	39
6	3.5	8	10	66.9	40
7	4.5	4	20	67.3	32
8	4.5	6	10	71.8	28
9	4.5	8	15	64.3	30
颗粒得率	K ₁	144.10	190.70	192.30	
	K ₂	207.30	190.60	182.30	
	K ₃	203.40	173.50	180.20	
	R	21.07	5.73	4.03	
休止角	K ₁	145.00	114.00	114.00	
	K ₂	115.00	114.00	113.00	
	K ₃	90.00	122.00	123.00	
	R	18.33	2.67	3.33	

表5 方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis

误差来源	离均差平方和		自由度	均方差		F		P	
	颗粒得率	休止角, °		颗粒得率	休止角, °	颗粒得率	休止角, °	颗粒得率	休止角, °
A	836.22	505.56	2	418.11	252.78	124.15	175.00	0.006	0.004
B	65.36	14.22	2	32.68	7.11	9.70	4.92	0.031	0.046
C	27.87	20.22	2	13.93	10.11	4.14	7.00	0.084	0.178
误差	6.74	2.89	2	3.37	1.44				

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

Note: F_{0.05}(2, 2)=19.00; F_{0.01}(2, 2)=99.00

由表4、表5可知,干法制粒过程中影响颗粒得率最显著的因素是A(P<0.01),其次是B,影响最小的是C,即压轮压力>压轮转速>送料速度;从K值来看,最优组合为A₂B₁C₁。对颗粒休止角影响最显著的因素是A(P<0.01),其次是C,最后是B,即压轮压力>送料速度>压轮转速;从K值来看,最优组合为A₃B₁C₂。综合颗粒得率和休止角试验结果,对颗粒得率, A₂与A₃影响差别不大,为减少机器磨损选A₂;对休止角, C₁与C₂影响

差别不大,选C₁。最终得出银翘败毒片干法制粒的最优工艺条件为A₂B₁C₁,即压轮压力3.5 MPa、压轮转速4 r/min、送料速度10 r/min。

2.10 验证试验

为了进一步验证上述工艺参数的稳定性和可行性,分别称取银翘败毒片喷干粉3.8 kg和处方比例的β-环糊精挥发油包合物1.2 kg,加入MCC 0.7 kg、可压性淀粉0.3 kg,混匀,以优化出的最优工艺条件进行3次验证试验,每个试验号重复3次,试验结果取均值。另计算绿原酸在各中间品及成品中的转移率[(颗粒中绿原酸含量×颗粒质量)/(喷干粉中绿原酸含量×喷干粉质量)×100%]。结果,共制得颗粒5.8 kg,验证试验结果见表6。

表6 验证试验结果(n=3)

Tab 6 Results of verification test(n=3)

试验号	颗粒得率,%	休止角,°	崩解时限,min	片重差异,%	制粒后绿原酸含量,mg/g	喷干粉中绿原酸含量,mg/g	绿原酸转移率,%
1	69.2	31.3	16.0	0.28	7.704 5	12.659 7	92.89
2	69.4	31.8	15.5	0.21	7.703 6	12.659 7	92.87
3	69.0	31.5	16.3	0.14	7.740 5	12.659 7	93.32
\bar{x}	69.2	31.5	15.9	0.21	7.716 2		93.03
RSD,%	0.29	0.80	2.53	0.33	0.27		0.27

试验结果表明,用优化后的制备工艺制备的颗粒得率较高、休止角符合要求、崩解时限短、片重差异小;喷干粉干法制粒后绿原酸转移率高,达92%以上,损失少。该工艺具有较好的重现性(各指标RSD均在2.53%以下,n=3)和可行性,且稳定,适合工业生产。

3 讨论

预试验结果表明,如不加辅料直接采用干法制粒,因喷干粉的软化点低、热塑性强,在压制胚片的过程中,喷干粉容易软化,黏附于制粒机压轮上并越积越多,导致机器最终无法运行。另外直接制粒的颗粒过于粗硬,压制成药片后,片面易出现麻点,不光滑,影响美观,且造成崩解迟缓。故在浸膏粉中加入一定辅料以改善制备工艺条件。干法制粒所用辅料应具有良好的流动性和可压缩成型性,且不易吸潮。文献报道干法制粒常用的辅料有MCC、糊精、乳糖、可压性淀粉、硫酸钙、微粉硅胶、聚乙二醇等^[9]。预试验结果表明,糊精易吸潮,乳糖易黏附在压轮上,最终试验结果表明MCC和可压性淀粉配合使用效果更好。

受处方中药材性质影响,制成的喷干粉软化点低、吸湿性强。当含水量较高时,其易黏附于压轮上,使制粒不顺利,故喷干粉的含水量对颗粒的质量影响较大。且随着含水量的增加,MCC的流动性也减小。试验结果表明,所用喷干粉的含水率控制在1%~2%之间时,制粒效果最好。

文献报道影响干法制粒的因素除了药物的可压缩性、流动性、热敏性及物料所含水分等本身性质外,干法

制粒过程中设备的运行参数如压轮压力、转速、送料速度、压轮的间隙等,均会对颗粒形状、粒度分布造成复杂的影响^[10-11]。其中压轮压力是指加于两个压轮之间的液压力,这个数据与压轮间物料所受压力及所通过的物料数量密切相关,通过加大压力使不易成型的物料成型;压轮的转速决定了物料在压轮之间轧合区域内的停留时间,直接影响到物料中所含空气被排出的状况;送料速度则主要影响物料被压成片的厚度。故本试验选取此3个因素进行优化考察。

干法制粒中颗粒得率是判断颗粒质量的重要指标,另外颗粒的流动性对压片后片重差异的限度也有较大影响。颗粒流动性常以休止角来衡量,休止角越小,颗粒流动性越好。故本次试验以颗粒得率和休止角来衡量颗粒的质量。

本研究采用正交试验得到银翘败毒片在GK-70型干式造粒机上的最优工艺,结果表明,优化的工艺具有较好的重现性和可行性,且工艺稳定,适合工业生产。本研究也可为其他品种的干法制粒工艺优化提供借鉴。

参考文献

- [1] 闫芳,赵娟,郭立新,等.干法制粒技术在中药制剂中的应用[J].中国医药指南,2013,11(27):220-221.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:118.
- [3] 马宏达,张晋,郭桐宇,等.疏辛酸胶囊干法制粒工艺研究[J].解放军药学学报,2014,30(2):156-158.
- [4] 田守生,孙四海,张淹,等.阿胶颗粒干法制粒工艺研究[J].中草药,2014,45(12):1714-1717.
- [5] 张爱丽,刘德军,荀琼心.银翘解毒丸制备工艺中绿原酸转移率的影响因素研究[J].药物评价研究,2016,39(1):92-96.
- [6] 李洁,杜若飞,冯怡,等.中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究[J].中国中药杂志,2011,36(12):1606-1609.
- [7] 薛彦朝,常美玲,粘立军,等.正交试验优选参芪颗粒干法制粒工艺[J].中国药房,2012,23(31):2915-2917.
- [8] 傅亮,余晓耕,谭和平,等.Box-Behnken设计-效应面法优选四逆泡腾片干法制粒工艺[J].中国药房,2014,25(3):224-227.
- [9] 李红成.干法制粒技术在药物研究中的应用进展[J].中国药业,2013,22(6):127-128.
- [10] 曹韩韩,杜若飞,冯怡,等.干法制粒技术在中药研究中的应用进展[J].中草药,2013,44(19):2772-2776.
- [11] 冯雄峰.干法制粒及设备的特点与影响干轧效果因素的简述[J].机电信息,2006(4):49-50.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-03-21)

(编辑:刘 萍)