

离心造粒法制备生血微丸的研究

★ 俞文英¹ 倪玲² (1. 浙江省医学科学院 药物研究所 杭州 310013; 2. 浙江中医药大学药学院 杭州 310053)

摘要:目的:探讨以离心造粒法制备生血微丸的最佳工艺。方法:采用离心造粒法,以微丸粒度分布、堆密度、圆整度、脆碎度等指标,考察了处方因素和工艺因素对成丸过程的影响。结果:微丸成丸的优化处方和工艺参数为:黏合剂为5%羟丙基甲基纤维素(HPMC,5cps),胶液浓度为35%(w/v);主机转速为150 r·min⁻¹,浆泵转速为200 r·min⁻¹,供粉机转速为50 r·min⁻¹,喷气压力为0.3 MPa,抛光时间为10分钟。结论:在此优化条件下采用离心造粒法可制得表面较为光滑、圆整度较高的生血微丸,18~24目微丸的收率达86.9%。

关键词:生血微丸;离心造粒法;制备

中图分类号:TQ 461 **文献标识码:**B

生血片由绿矾、紫河车、阿胶、海螵蛸、肉桂等5味药材组成,具有填精补髓、养阴助阳、补脾益肾、滋补生血等功效,临床适用于各种类型的贫血血虚证,尤其对临床上最常见的缺铁性贫血(IDA)疗效显著^[1]。由于生血片为糖衣片,存在崩解时间长、溶出速度慢、服用量大等缺点,故如能将其制成微丸,不仅具有释药稳定、服用量小、生物利用度高、局部刺激性小等优点,进一步采用不同辅料对微丸进行包衣,还可达到防潮或缓控释作用。为此,本研究对生血片原处方中的5味药材分别进行微粉化处理以及提取纯化,并对肉桂中的挥发油进行β-环糊精包合,制成生血精制中间品。在此基础上,利用离心造粒技术^[2],采用粉末层积和液相层积相结合的方法制备生血微丸,并对影响微丸成型性、收率和各理化性质的诸多因素进行了考察,以期为进一步制备包衣微丸奠定良好的基础。

1 仪器与试药

1.1 仪器

离心流动型包衣造粒机(LLB-400,成都永泰制药化工机械厂);试验标准筛(120目,浙江上虞市华康化验仪器厂)。

1.2 试药

生血精制中间品(含绿矾、紫河车、海螵蛸、肉桂油包合物粉末,过120目筛,自制);阿胶液(自制);羟丙基甲基纤维素(HPMC,黏度5 cps,德国JRS公司);微晶纤维素空白丸芯(40~60目,德国JRS公司);试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 微丸评价

制备微丸的目的是用作缓控释包衣微丸的核心颗粒,因此微丸的收率、粒度分布、堆密度、圆整度、脆碎度等都是主要关心的目标。为此,实验采用筛分法测定了微丸的粒度分布及收率,并按有关文献报道的方法测定了微丸的堆密度、圆整度和脆碎度^[3]。

2.2 处方因素的影响^[4-6]

2.2.1 黏合剂的浓度选择

在层积法制备微丸过程中,其主要过程为母核表面发生轻微的润湿,在不断供粉的情况下黏附于颗粒的表面。黏合剂的浓度大小直接关系着层积的均匀性和最终产品含药微丸的收率及机械强度等。实验中分别以质量浓度为3%、5%和7%的HPMC溶液作为黏合剂,考察其对微丸粒度分布的影响。

结果黏合剂浓度的选择对微丸的粒度分布影响很大,当以3% HPMC溶液为黏合剂时,微丸层积速度缓慢,粉尘大,且在滚动过程中层积部分有脱落现象,从而导致粒径小于24目的微丸含量较高;当以7% HPMC溶液为黏合剂时,目标微丸(18~24目)的收率有所提高,然而微丸之间相互黏连比较严重,导致大于18目的微丸数量也明显增多;而以5% HPMC溶液为黏合剂时,整个操作过程中粉末层积较为顺利,制得的微丸表面光滑,收率可达80%以上,所以选择5%的HPMC溶液作为黏合剂。

2.2.2 胶液浓度的影响 将处方中的阿胶烱化,加

水适量,分别稀释成含固量为 30% (w/v)、35% (w/v)、40% (w/v) 的胶液,等精制中间品粉末层积完、微丸基本成型后加入,作为液相保护层喷在微丸的表面,测定粒度分布。

结果表明,含固量为 40% 的胶液由于黏度大,容易堵塞喷头,以致操作过程经常中断,另外微丸表面过黏也会使其互相黏结,导致目标微丸收率降低;而 30% 和 35% 的胶液都可以顺利包合在微丸的表面,但考虑到 30% 的胶液耗时较长,为节约工时,故用含固量为 35% 的胶液。

2.3 工艺因素的影响^[7-9]

离心造粒法制丸的工艺参数有:主机转速、喷气流量、喷气压力、鼓风流量、喷浆速度、供粉速度及气源压力等,其中主机转速、浆泵转速、供粉速度为主要工艺影响参数。

2.3.1 主机转速 将精制中间品置于供粉室中,以 500 g 微晶纤维素空白丸芯为母核,5% HPMC 水溶液为黏合剂,主机转速分别为 100、150、200 $r \cdot \min^{-1}$,制得的含药微丸室温晾至近干后,再于 40 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中烘干,分别测定粒度分布,结果主机转速在 100 $r \cdot \min^{-1}$ 时,生成的微丸粒径较大,有时有较大的团块产生,这是由于离心力较小,微丸在造粒室中运动速度小,单位时间内通过喷浆液雾化面的微丸量较少,黏合剂在单个微丸表面停留时间长,致使有些微丸聚结;而转速在 150 $r \cdot \min^{-1}$ 时,粒度分布较为集中,微丸不发生聚结,18~24 目微丸收率较高;主机转速在 200 $r \cdot \min^{-1}$ 时,24~32 目和 32 目以下的微丸收率有所增加。说明在其它条件不变的情况下,主机转速增大,微丸之间撞击的机会增加,在增加微丸机械强度的同时也增加了微丸脆碎的可能。故选用主机转速为 150 $r \cdot \min^{-1}$ 。

2.3.2 浆泵转速 将精制中间品置于供粉室中,以 500 g 微晶纤维素空白丸芯为母核,5% HPMC 水溶液为黏合剂,主机转速为 150 $r \cdot \min^{-1}$,浆泵转速分别调节为 150、200、250 $r \cdot \min^{-1}$,考察不同喷浆转速对微丸粒度分布的影响,结果表明,浆泵转速对微丸的性质影响较大,随着喷浆泵转速的增加,颗粒粒径迅速增大。喷浆泵速度小(150 $r \cdot \min^{-1}$)时,黏合剂不足以使粉末润湿聚集即已逐渐干燥,因此粒径小于 24 目的微丸及细粉较多;当其继续增加至 200 $r \cdot \min^{-1}$ 时,黏合剂在干燥前有足够的时间使粉末聚集成微丸,粒径 18~24 目的微丸明显增多;但喷浆泵速度过大(250 $r \cdot \min^{-1}$)时,由于黏合剂在短时间内

喷入过多,粉末与黏合剂混合不够充分,粉末过快黏附在已形成微丸的表面,致使大颗粒显著增加,颗粒表面粗糙不匀。故选择浆泵转速为 20 $r \cdot \min^{-1}$ 。

2.3.3 供粉速度 将精制中间品置于供粉室中,以 500 g 微晶纤维素空白丸芯为母核,5% HPMC 水溶液为黏合剂,主机转速为 150 $r \cdot \min^{-1}$,浆泵转速为 200 $r \cdot \min^{-1}$,供粉速度调节在 25、50、75 $r \cdot \min^{-1}$,考察不同供粉速度下所得微丸的粒度分布情况,结果供粉速度对粒度分布也有明显影响。供粉速度慢(25 $r \cdot \min^{-1}$)时,微丸过湿,使微丸相互间聚集,形成较大颗粒,且耗时长;供粉速度快(75 $r \cdot \min^{-1}$)时,细粉增多,当黏合剂喷入时,细粉间聚结成颗粒,形成许多“假核”,粒度分布变宽;供粉速度适中(50 $r \cdot \min^{-1}$)时,粒径增长均匀,微丸粒径集中在 18~24 目之间。故选择供粉速度为 50 $r \cdot \min^{-1}$ 。

2.3.4 喷枪雾化条件 将适量胭脂红溶解于蒸馏水中,控制浆泵转速为 200 $r \cdot \min^{-1}$,调节喷气压力分别为 0.1、0.3、0.5 MPa,将其喷至白色硬纸板上,喷枪口距纸板距离为 10 cm,观察雾滴大小,评价喷枪喷雾效果。结果表明,喷气压力对雾化效果影响较大。随着喷气压力增大,雾化效果提高,在 0.1 MPa 时雾化效果不好,有较大雾滴产生;而在 0.3 MPa 时雾化效果好,雾化均匀,无明显大雾滴;当喷气压力大于 0.5 MPa 时,雾化效果虽好,但实际操作中药物粉末易被溅起,黏合剂直接喷到底盘上,引起微丸与底盘黏结。故在控制黏合剂有好的雾化效果前提下,选用 0.3 MPa 的喷气压力。

2.3.5 抛光时间 当微丸粒径达到一定要求后即停止供粉,但需要使含药丸芯在料室内继续滚动一定时间,并维持较低速度的供浆,此操作称为抛光。抛光的主要目的是提高微丸的机械强度和改善其外观圆整度。将精制中间品置于供粉室中,以 500 g 微晶纤维素空白丸芯为母核,当微丸增长至合适大小后,停止供料,改用低流速的喷浆速度,分别继续滚圆 5、10、15 分钟,考察所得微丸的各项指标,结果见表 1。表 1 不同抛光时间对微丸性质的影响

滚圆时间 /min	收率(18~24 目) /%	休止角 / $^{\circ}$	堆密度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
5	84.0	29.1	0.71
10	86.9	28.5	0.73
15	82.1	27.9	0.77

可见,抛光时间对微丸的粒度分布影响不大,但随着抛光时间的延长,粒度分布变宽,粒径主要分布区向大粒径转移,试验确定抛光时间为 10 分钟。

2.4 生血微丸制备工艺总结

取 40~60 目母核 500 g,置离心造粒机转盘内,将精制中间品置于供粉室内,以 5% HPMC 溶液为黏合剂,含固量 35% 的胶液为液相层积层。工艺参数如下:主机转速 $150 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,浆泵转速 $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,供粉机转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,鼓风流量 $8 \sim 10 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,喷气流量 $15 \sim 20 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,喷气压力 0.3 MPa 。

在供粉开始前先开动喷浆系统使母核表面润湿约 2 分钟,然后开始供粉,并不断生长至所需粒径为止。待含药微丸长至 18~24 目时,抛光 10 分钟,取出,室温晾至近干,40℃ 烘箱中烘干,对微丸进行各项指标的检测,结果见表 2。

表 2 微丸的各项指标检测结果($n=3$)

指标	$\bar{x} \pm s$
收率(18-24 目)/%	86.9 ± 1.8
堆密度/ $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.73 ± 0.01
临界角/ $^{\circ}$	12.5 ± 0.15
休止角/ $^{\circ}$	28.5 ± 0.23
脆碎度/%	0.89 ± 0.02

3 讨论

目前,微丸的制备方法有离心造粒法、挤出滚圆法、流化床制粒法、喷雾干燥法等多种。其中,离心造粒法是较为新颖的微丸制备技术,这种方法可以在一台设备中完成制丸、干燥和包衣的全过程,可以避免粉尘飞扬和污染等问题,同时还能节约时间、空间、设备、能源和劳动力,因此已被广泛应用到微丸的制备研究中。本实验用离心造粒法制备了生血微丸,并对制备过程中的一些影响因素进行了研究。实验中发现,先将精制中间品粉末层积到微晶纤维素空白丸芯上,再将阿胶液喷在素丸表面,不仅可以保护绿矾,掩盖紫河车的腥味和海螵蛸的涩味,而且可以改善脆碎度,使微丸表面更光洁,流动性更好。

在处方因素考察中发现,黏合剂浓度在粉末层

积制丸中起到重要作用。用 HPMC 水溶液为黏合剂时,微丸形成的结合力来源于黏合剂固体桥和药物水溶液物质形成的固体桥两方面作用,黏合剂浓度太高时,所形成的固体桥作用增强,因此除了与药粉黏结外,微丸之间也形成固体桥而黏结,进而影响微丸的粒度分布。因此作者选择 5% HPMC 为黏合剂。

在工艺因素考察中发现,供粉速度与喷浆速度是影响微丸顺利生长的主要因素。供粉速度过慢,微丸容易粘连,而且生长也比较慢;如果过快则容易产生许多假核,同时细粉飞扬,造成原料浪费,导致产率下降,并且微丸的圆整度也较差。因此应协调好供粉速度和喷浆速度,以保证微丸的质量和收率。

参考文献

- [1] 孙科峰,李少博,张金铎,等.生血片治疗缺铁性贫血的临床观察[J].辽宁中医杂志,2004,31(7):575-576.
- [2] 陆彬.药物新剂型与新技术[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2005.34-36.
- [3] Rashid HA, Hein ämäki J, Antikainen O, et al. Influence of the centrifugal granulating process on the properties of layered pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2001, 51(3):227-234.
- [4] 于淑香,邹梅娟,邓春霞,等.离心造粒法制备卡马西平微丸[J].中国药剂学杂志,2007,5(3):94-101.
- [5] 宋洪涛,郭涛,张晓红,等.离心造粒法制备麝香保心微丸的研究[J].中草药,2003,34(1):23-27.
- [6] 宋洪涛,张倩,康鲁平,等.采用离心造粒工艺制备舒胸微丸的研究[J].中国中药杂志,2006,31(14):1147-1150.
- [7] Tang X, Tian X, Ci L. Preparation and evaluation of pH-dependent gradient-release pellets for TCM [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2004, 30(10):1 079-1 087.
- [8] 李伟,陶秀梅,陈鹏,等.离心造粒粉末层积法制备烟酸微丸[J].中国药剂学杂志,2004,2(5):100-108.
- [9] Hu LD, Liu Y, Tang X, et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained-release metformin hydrochloride pellets [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 64(2):185-192.

(收稿日期:2009-08-11 责任编辑:查青林)

《江西中医药》征订启事

《江西中医药》创刊于 1951 年,是新中国创办最早的中医药杂志,也是第一批进入中文核心期刊的中国医药类核心期刊,并被多家知名权威检索期刊及数据库确定为固定信息源。五十多年来,《江西中医药》发表了数以万计的优秀论文,一大批中医药学者就是从这里走向成功、走向成名的。21 世纪,《江西中医药》迎来了更大的发展机遇,2002 年评为华东地区优秀期刊、江西省优秀期刊,2004 年评为全国高校优秀期刊。2003 年成功改为月刊,赢得了更多读者的青睐。本着“面向临床,面向基层,坚持传统,注重实用”的办刊思路,我们进一步充实内容,调整栏目,使文章更具可读性、实用性、信息性,以满足读者的需要。

《江西中医药》(ISSN 0411-9584, CN 36-1095/R)为月刊,国内外公开发行。国内邮发代号为 44-5,国外代号为 BM1012。每期定价:4.80 元。