

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.05.007

辛白鼻渊颗粒喷雾制粒工艺优选*

刘光先, 陈文飞, 林兆福, 王德珍

(攀枝花学院附属医院, 四川 攀枝花 617000)

摘要:目的 优选辛白鼻渊颗粒喷雾制粒的最佳工艺。方法 采用正交试验法,以喷雾干燥后药粉产量为考察指标优选工艺条件,并进行验证试验和成品质量考察。结果 最佳工艺参数为进风温度 90℃, 喷液转速 6 r/min, 风机频率 45 Hz;薄层鉴别结果显示,供试品溶液色谱中,在与黄芩苷和栀子苷对照品溶液色谱相应位置上显相同颜色的斑点;成品颗粒的主要成分、流动性、粒度、水分、干燥失重和溶化性检查均符合 2015 年版《中国药典(四部)》规定。结论 优选制备工艺所制得的颗粒质量稳定,产品收率高,适宜于工业化生产。

关键词:辛白鼻渊颗粒;喷雾制粒;正交试验;成品颗粒;质量;工艺优选

中图分类号:R932;R283.6;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)05-0026-04

Optimization of Spray Granulation Process of Xinbai Biyuan Granules

LIU Guangxian, CHEN Wenfei, LIN ZhaoFu, WANG DeZhen

(Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua, Sichuan, China 617000)

Abstract: Objective To optimize the optimum conditions for the spray granulation process of Xinbai Biyuan Granules. **Methods** The spray granulation process was optimized by the orthogonal test with the yield of powder after spray drying as evaluation indexes, the validation test and the quality of finished products were carried out. **Results** The optimum process parameters were as follows: the inlet air temperature was 90℃, the jet speed was 6 r/min, the fan frequency was 45 Hz. Thin-layer chromatography (TLC) identification results showed that the TLC chromatogram of the test solution had the same color spots on the corresponding positions of the TLC chromatogram of baicalin and mastoside reference solution. The main components, fluidity, particle size, moisture content, loss on drying and dissolution test of the produced granules could meet the requirements of the Chinese Pharmacopoeia (volume IV, 2015 edition). **Conclusion** The granules produced by the optimized preparation process have stable quality and high yield, which is suitable for industrial production.

Key words: Xinbai Biyuan Granules; spray granulation; orthogonal test; produced granules; quality; process optimization

中药剂型改革应在继承原有制剂特点的基础上加以提高,药物因剂型及给药方式的不同,会呈现出不同的药理作用和疗效,合理的剂型选择可增加药物疗效,减少毒副作用^[1]。1995 年版《中国药典》收载中药外用制剂 29 种,2015 年版《中国药典》增至 51 种,包括贴膏剂、酊剂、膏药、凝胶剂、软膏剂、露剂、搽剂、散剂、洗剂、涂膜剂、栓剂、鼻用制剂、眼用制剂、气雾剂、喷雾剂等。目前,申报改剂型的中药外用制剂基本包括了上述剂型的互改,如洗液改软膏、贴膏改软膏、搽剂改喷雾剂等^[2]。口服液体剂型的剂型改革也较普遍,较常见的有将口服液体剂型改为散剂、膏剂、丸剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂等^[3]。我院目前拥有 24 种有正式批文的中药制剂,但这些制剂大部分为口服液体剂型,剂型较单一,且携带、储存和使用均不方便^[4]。辛白鼻渊合剂由我院中医专家根据经典名方加减而得,是由黄芩、栀子、辛夷、薄荷、川芎等 16 味中药饮片制成的复方口服液体剂型,具有清热解毒、疏风通窍、排脓止痛功效,广泛用于鼻窦炎的防治。

方中,黄芩为君药,主要有效成分黄芩苷能泻实火、除湿热^[5]。辛白鼻渊合剂作为液体剂型,存在携带不方便、存放时间短、口感不佳等缺点^[6]。中药颗粒剂吸收较快,作用迅速^[7],服用剂量小,服用、携带、贮藏、运输都较方便,适用于工业化生产,且产品质量稳定^[8]。本研究中拟将辛白鼻渊合剂改造成颗粒剂,并对其制备工艺进行系统性研究。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LBL-1 型流化床制粒包衣机(重庆科旭制药机械设备制造有限公司);YWS150 型药品稳定性试验箱(上海精宏实验设备有限公司);FB224 型电子分析天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司,精度为 0.1 mg)。

1.2 试药

黄芩苷对照品(批号为 110715-201318),栀子苷对照品(批号为 110749-201718),均购于中国食品药品检定研究院;95% 乙醇(化学纯,成都蜀都实业有限责

*基金项目:2018 年四川省中医药管理局科研项目[2018YY015]。

第一作者:刘光先,男,大学本科,主任中药师,研究方向为药品管理政策法规、中药制剂的开发与研究、医院药事管理及临床用分析,(电话)0812-2213160(电子信箱)pzhlgx9285@163.com。

任公司,批号为 20180602);冰乙酸(分析纯,成都市科隆化学品有限公司,批号为 2018020101);三氯化铁(批号为 2014120601),三氯甲烷(批号为 2014071101),甲醇(批号为 20110727),均为分析纯,购于成都市科龙化工试剂厂;硫酸(分析纯,成都市联合化工试剂研究所,批号为 20131115);黄芩(批号为 190501),栀子(批号为 190901),辛夷(批号为 190401),薄荷(批号为 190801),川芎(批号为 190501)等 16 味中药饮片均购于四川省科力立中药材有限公司。

2 方法与结果

2.1 药液提取

在预试验基础上,按原合剂提取工艺制备药液,即 16 味饮片按处方投料加水煎煮 2 次,第 1 次 1.5 h,第 2 次 1.0 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至相对密度为 1.07~1.10(80℃)的清膏,加入乙醇使含醇量达 65%,静置 10 h,取上清液,回收乙醇至无醇,调整药液至 1 000 mL,灌封于 100 mL 玻璃瓶中,灭菌,即得。

2.2 喷雾制粒工艺优化

2.2.1 正交试验设计

拟采用流化床喷雾干燥技术进行制粒^[9]。影响流化喷雾制粒的因素很多,确定药液提取工艺和辅料后,选用进风温度(因素 A)、喷液转速(因素 B)及风机频率(因素 C)进行考察^[2]。试验因素与水平见表 1。

表 1 喷雾干燥工艺 $L_9(3^4)$ 因素水平表

Tab. 1 The $L_9(3^4)$ factor levels of spray drying process			
水平	因素 A(℃)	因素 B(r/min)	因素 C(Hz)
1	80	6	25
2	85	8	35
3	90	10	45

2.2.2 试验结果

按处方投料和提取工艺要求制得辛白鼻渊合剂(规格为每瓶 100 mL)9 份,每份 1 800 mL,作为喷雾黏合剂,辅料取糖粉,每份 500 g,过 80 目筛,作为底物,加入流化床喷雾制粒机进行喷雾制粒。选择上述 3 种影响因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验进行喷雾制粒试验,以喷雾干燥后药粉的产量(出粉量)为考察指标进行方差分析,以确定喷雾制粒的最佳工艺条件。

正交试验结果见表 2,方差分析结果见表 3。由表 3 可知,各因素对试验结果的影响大小顺序为 $B > A > C$,风机频率对试验影响最小。从生产角度考虑,风机频率过小会导致风量提高不及时,使药液喷洒不均匀^[10],故选择风机频率为 45 Hz;进风温度对试验有一定影响,但不显著,考虑喷雾干燥特点为高温瞬间干燥,温度越高干燥效果越好^[11],故进风温度选择 90℃;喷液转速对试验影响显著,喷液转速过快会造成塌床,最佳水平

表 2 $L_9(3^4)$ 喷雾制粒工艺正交试验结果

Tab. 2 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal test for spray granulation process					
实验号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D(空白项)	出粉量(g)
1	1	1	1	1	467.67
2	1	2	2	2	398.32
3	1	3	3	3	167.25
4	2	1	3	2	431.35
5	2	2	1	3	376.56
6	2	3	2	1	211.47
7	3	1	2	3	579.26
8	3	2	3	1	407.70
9	3	3	1	2	233.50
K_1	1 033.24	1 478.28	1 077.73	1 086.84	
K_2	1 019.38	1 182.58	1 189.05	1 063.17	
K_3	1 220.46	612.22	1 006.30	1 123.07	
R	201.08	866.06	132.75	59.9	

表 3 喷雾制粒工艺方差分析结果

Tab. 3 Results of Variance analysis for spray granulation process					
方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值
因素 A	8 408.51	2	4 204.26	13.86	>0.05
因素 B	129 200.99	2	64 600.50	212.93*	<0.01
因素 C	5 654.66	2	2 827.33	9.32	>0.05
误差	606.77	2	303.39	1	

注: * $F_{0.05}(2,2) = 19$, * $F_{0.01}(2,2) = 99$ 。

Note: * $F_{0.05}(2,2) = 19$, * $F_{0.01}(2,2) = 99$ 。

为 6 r/min。确定最佳工艺为 $A_3B_1C_3$ 。

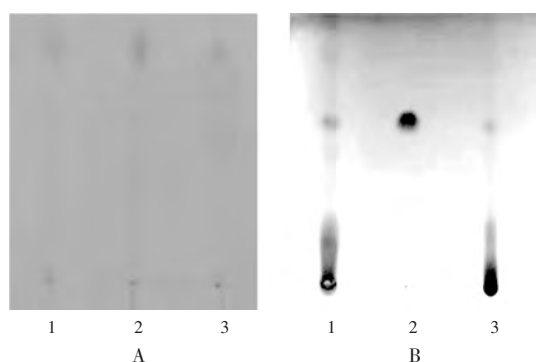
2.2.3 验证试验

按处方比例和提取工艺制得辛白鼻渊合剂 3 批,每份 1 800 mL,糖粉每份 500 g,分批加入流化床制粒机,按最佳工艺条件喷雾制粒,取 3 批样品适量,精密称定,并计算 RSD。结果 3 批合剂出粉量分别为 576.36, 579.36, 578.76 g, 平均为 578.16 g, RSD 为 1.34% ($n=3$)。可见,3 批验证试验数据与优选的最佳干燥制粒工艺相近,且组间无明显差异,稳定性较高,重复性良好。故最后确定喷雾制粒工艺为进风温度 90℃,喷液转速 6 r/min,风机频率 45 Hz。

2.3 成品质量考察

2.3.1 定性鉴别

黄芩苷:取样品 1 g,加 60% 乙醇 10 mL,60℃ 水浴,溶解,过滤,滤液浓缩至 2 mL,取滤液,作为供试品溶液 II。取合剂 2 mL,加 95% 乙醇 5 mL,摇匀,作为供试品溶液 I。另取黄芩苷对照品,加 75% 乙醇制成每 1 mL 含 0.2 mg 的溶液,作为对照品溶液。按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0502 项下方法试验,吸取上述 3 种溶液各 2 μ L,分别点于同一聚酰胺薄膜上,以醋酸为展开剂,展开,取出,晾干。供试品溶液色谱中,在与对照品溶液



1. 供试品溶液 I 2. 对照品溶液 3. 供试品溶液 II
A. 黄芩苷 B. 栀子苷
图 1 薄层色谱图
1. test solution I 2. reference solution 3. test solution II
A. Baicalin B. Geniposide

Fig. 1 TLC chromatograms

色谱相应位置上显相同颜色的斑点。色谱图见图 1 A。

栀子苷:取样品 1.7 g, 95% 乙醇 15 mL, 60 °C 水浴, 溶解, 过滤, 滤液浓缩至 2 mL, 作为供试品溶液 II。取合剂 10 mL, 蒸干, 残渣加 95% 乙醇 5 mL, 溶解, 滤过, 取滤液, 得供试品溶液 I。另取栀子苷对照品, 加乙醇制成每 1 mL 含 0.5 mg 的溶液, 作为对照品溶液。按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0502 项下方法试验, 吸取上述 3 种溶液各 10 μ L, 分别点于同一硅胶 G 薄层板上, 以三氯甲烷-甲醇(3:1, V/V)为展开剂, 展开, 取出, 晾干, 喷以 10% 硫酸乙醇溶液, 105 °C 加热至斑点显色清晰。供试品溶液色谱中, 在与对照品溶液色谱相应位置上显相同颜色的斑点。色谱图见图 1 B。

2.3.2 流动性检查

取流化床喷雾制粒 3 批验证试验制得的成品颗粒, 采用固定漏斗法测定休止角(θ), 重复测定 3 次, 结果分别为 26.5°, 27.9°, 27.3°, 平均 27.2°。3 次测量数据均符合 $\theta < 30^\circ$, 说明成品的摩擦力小, 流动性良好。

2.3.3 颗粒粒度检查

按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0982 第二法双筛分法粒度和粒度分布测定法考察成品颗粒粒度。取样品 300 g, 精密称定, 置 1 号筛和 5 号筛中, 保持水平状态过筛, 左右往返, 边筛动边拍打 3 min; 取不能通过 1 号筛和能通过 5 号筛的颗粒, 称定质量为 35 g, 占 11.67%。结果样品粒度分布小于 15%, 表明辛白鼻渊颗粒粒度符合要求。

2.3.4 水分检查

取样品, 按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0832 项下水分测定法测定, 水分应不超过 8.0%。结果样品水分检查符合要求。

2.3.5 干燥失重检查

取样品, 按 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0831

干燥失重测定法测定, 于 80 °C 减压干燥至恒重, 减失质量应不超过 2.0%。结果样品干燥失重检查符合要求。

2.3.6 溶化性检查

取样品 10 g, 精密称定, 加 55 °C 水 200 mL, 搅拌 5 min, 立即观察。结果颗粒全部溶化, 成品溶化性检查符合 2015 年版《中国药典(四部)》通则 0104 要求。

3 讨论

辛白鼻渊合剂的喷雾速率是影响成型颗粒大小、均匀度的关键因素, 喷雾速率越快, 单位时间、单位质量的底料所需吸收的浸膏量越大, 颗粒越易结块、黏壁^[12]。喷雾干燥制粒生产过程中设定适合的喷雾速率尤为重要, 也是对操作人员技术和操作经验的考验^[13]。通过正交试验优选, 采用喷雾干燥制粒技术, 以出粉量为考察指标, 优选了辛白鼻渊颗粒的最佳喷雾制粒工艺参数, 并对样品颗粒的主要成分、流动性、粒度、水分、干燥失重和溶化性进行了系统考察, 结果表明, 该制备工艺稳定可行, 产品收率高, 适宜于辛白鼻渊颗粒的工业化生产。

将药物制成适宜、有效、科学的剂型, 使其达到更好的疗效, 是中药剂型改革的核心^[14], 最终达到“三效(高效、速效、长效), 三小(体积小、毒副作用小、服用剂量小), 五方便(生产、运输、使用、贮藏、携带方便)”的目的^[15]。本研究中制备的样品颗粒基本符合以上要求。故中药剂型改革不仅需要创新, 也要考虑简单、方便、低廉、经验等^[16]。

作为一个临床疗效确切的中药处方, 确定剂型后, 制订合理的制备工艺和质量标准是保证疗效最大化的重要环节。经过正交试验, 筛选出辛白鼻渊颗粒适宜的喷雾制粒工艺, 并对比原合剂进行鉴别检查, 制定了一套科学、合理的制备工艺和质量标准, 最大限度地保证了其与原合剂有效成分的一致性。下一步拟将研究辛白鼻渊颗粒与原合剂的临床疗效, 评估不同剂型的疗效差异, 从而不断优化辛白鼻渊颗粒的生产工艺。

参考文献

- [1] 朱 婷, 李英鹏, 平 洋, 等. 基于经典剂型科学表征的中药制剂创新策略[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(11):1924-1928.
- [2] 司振阳, 张 骝, 隆红艳, 等. 基于名老中医经验方的儿童中药制剂开发性研究思路探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23):2461-2463.
- [3] 林 渊, 周良良, 吴水生. 对中药汤剂剂型改革研究的思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5):264-266.
- [4] 曹富宁. 药物新剂型与新技术在中药制剂中应用于开发的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(24):177-179.
- [5] 崔 岚, 袁 静, 王平全. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(11):685-686.
- [6] 史同生, 郭 俊, 林彤慧, 等. 影响一步制粒机制粒因素探讨[J]. 世界科学技术-中药现代化, 2002, 4(1):50-51.