

干法制粒技术在 FK 颗粒剂制备中的应用*

钱俊,林夏,刘莉莉,王星星,吴云,萧伟**

(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 连云港 222001)

摘要:目的:确定 FKIV 颗粒剂制粒的最佳工艺条件。方法:比较湿法制粒与干法制粒制得颗粒剂的含量差异,选择干法制粒并考察该法中辅料种类、轧轮压力、轧轮转速和浸膏粉含水量对颗粒成型率、吸湿性和溶化性等影响,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化干法制粒工艺参数。结果:添加 50% 浸膏粉量的微晶纤维素为稀释剂,1.0% 的阿司帕坦为矫味剂,控制轧轮压力 5.0 MPa,转速 400 rpm,浸膏粉含水量约 3.0%,所得颗粒具有成型率高、溶化性好、吸湿率低、口感好等优点。结论:FKIV 颗粒剂干法制粒工艺合理可行,可满足生产需要。

关键词: FKIV 颗粒剂 干法制粒技术 正交试验 最佳工艺

doi: 10.11842/wst.2013.09.024 中图分类号:R283.6 文献标识码:A

妇科 IV 号(FKIV)处方为治疗慢性盆腔炎的临床经验方,处方中含有延胡索、大血藤、蒲公英等药材,具有清热除湿、化瘀止痛等功效。该处方成分复杂,采用传统湿法制粒,辅料用量较大,导致服用量过大,且有效成分如延胡索乙素易被破坏,故湿法制粒技术不适合该处方。干法制粒技术是一种有别于湿法制粒的新技术,通过添加少量辅料后直接制粒,需润湿剂和干燥过程,不存在热敏性成分受热破坏等问题,可有效保证中药质量。

1 湿法制粒与干法制粒对延胡索乙素含量的影响

1.1 浸膏粉制备

FKIV 浸膏粉,按 FKIV 处方量及中间体制备工艺提取、精制、浓缩至适量后减压干燥、粉碎即得 FKIV 浸膏粉。该处方中延胡索乙素为有效成分,故以该成分为指标比较湿法制粒与干法制粒对其影响。

1.2 延胡索乙素含量测定^[1,2]

1.2.1 仪器与试药

Waters 2695-2487 高效液相色谱;延胡索乙素(批号:111558-201006,中国食品药品检定研究

院);FKIV 颗粒剂,缺延胡索的空白对照样品(按全处方缺延胡索制备);乙腈为色谱纯;磷酸二氢钠、磷酸氢二钠为分析纯。

1.2.2 色谱条件

乙腈:磷酸缓冲盐(47:53)为流动相,其中磷酸缓冲盐:取磷酸二氢钠 4 g 及磷酸氢二钠 1 g 加水配成 500 mL 溶液;检测波长 280 nm;柱温 30℃;流速 1 mL·min⁻¹;色谱柱 Kromasil C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm);进样量 10 μL。

1.2.3 标准曲线

取延胡索乙素对照品适量,精密称定,加甲醇制成 32.8 μg·mL⁻¹ 延胡索乙素溶液,作为储备液。精密吸取储备液 0.25、0.5、1.0、2、8 mL,置 10 mL 容量瓶内,加甲醇稀释定容,摇匀即得。分别精密吸取上述对照品溶液各 10 μL,进样检测,按上述色谱条件测定峰面积,以进样浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得回归方程为:Y = 8 668.7X - 12 645 (r = 0.999 9)。结果表明延胡索乙素在 8.2~262.4 μg·mL⁻¹ 范围内线性关系良好。

1.2.4 供试品溶液制备

取本品研细的粉末约 2.0 g,精密称定,加入 60%乙醇 25 mL,称重,超声提取 60 min,放冷至室

收稿日期:2013-11-04

修回日期:2013-12-18

* 科学技术部国家重大新药创制项目(2013ZX09402203) 现仪中药创新集群与数字制药技术平台,负责人:王振中。

** 通讯作者:萧伟,本刊编委,研究员级高级工程师,博士,主要研究方向:中药制剂的研究与开发。

温,称重,加60%乙醇补足减失重量,摇匀,取续滤液,离心,即得。

阴性供试品的制备:按处方中药味的比例,不含延胡索,按工艺制成阴性制剂,再按“1.2.4”项下方法制备供试品溶液。结果见图1~3。

1.2.5 精密度试验

精密吸取 $32.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 延胡索乙素对照品溶液 $10 \mu\text{L}$,连续进样6次,测得延胡索乙素的峰面积RSD为1.5%,表明仪器精密度良好。

1.2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液,分别于0、2、4、6、8、12 h

进样检测,测得延胡索乙素峰面积RSD为1.00%,表明供试品溶液在12 h内稳定。

1.2.7 重复性试验

取同一批颗粒,共6份,按“1.2.4”项方法制备供试品溶液,按“1.2.2”项下色谱条件进行测定,得到延胡索乙素的平均含量为 $0.40 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,RSD=1.72%($n=6$)。表明方法重复性良好。

1.2.8 回收率试验

精密称取样品,加入一定量的延胡索乙素对照品,按“1.2.4”项方法制备供试品溶液,计算加样回收率RSD=1.48% 本法加样回收率符合规定。结果见表1。

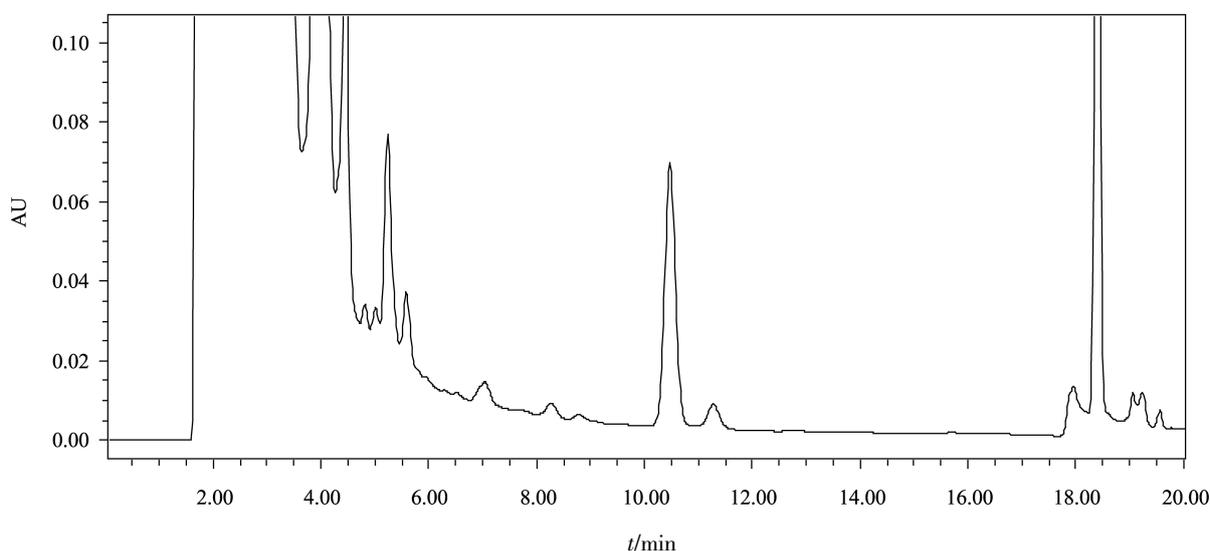


图1 阴性供试品色谱图

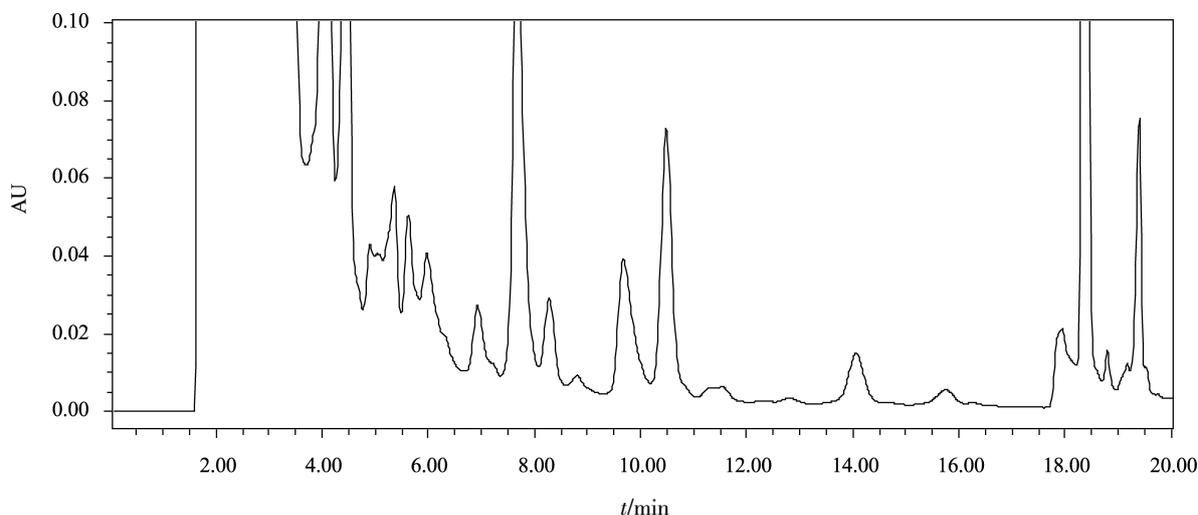


图2 供试品色谱图

1.3 比较湿法制粒与干法制粒制得颗粒中延胡索乙素含量

取一批 FK IV 干膏粉与适量微晶纤维素,按 2:1 比例混合均匀,平均分为 4 份,取 2 份用干法制粒以相同工艺制备成颗粒剂。再取 2 份以相同工艺用 90%乙醇湿法制粒后沸腾干燥制成颗粒剂,控制颗粒水分约 3.0%~4.0%。两种制备方法制得的颗粒剂按照“1.2.4”项下方法制备供试品溶液,测定,计算含量。湿法制粒工艺由于沸腾干燥的受热过程,会导致颗粒中延胡索乙素含量大幅度降低,而干法制粒技术制得颗粒剂延胡索乙素含量高。结果见表 2。

2 优选 FK IV 颗粒剂干法制粒工艺

2.1 设备与试药

GK-70 干法造粒机(江苏瑰宝集团);微晶纤维

素(曲阜市天利药用辅料有限公司);淀粉(曲阜市天利药用辅料有限公司);羧甲基淀粉钠(曲阜市天利药用辅料有限公司);羧甲基纤维素钠(安徽山河药用辅料有限公司);乳糖(江苏道宁药业有限公司);阿司帕坦(湖南尔康制药股份有限公司)。

2.2 辅料及用量考察

本处方中所含成分较多,经减压干燥制成的浸膏粉易吸潮,干法制粒过程中会粘附于制粒机。分别取淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素及乳糖 100 g 与浸膏粉 200 g 混匀,用干法制粒机制粒,以一次成型率、溶化性、吸湿性为评价指标优选稀释剂^[3-6]。

一次成型率测定:取制得的颗粒,称重,依次过一号筛和五号筛。收集通过一号筛但不能通过五号筛的颗粒,称重。即一次成型率=通过一号筛但不能

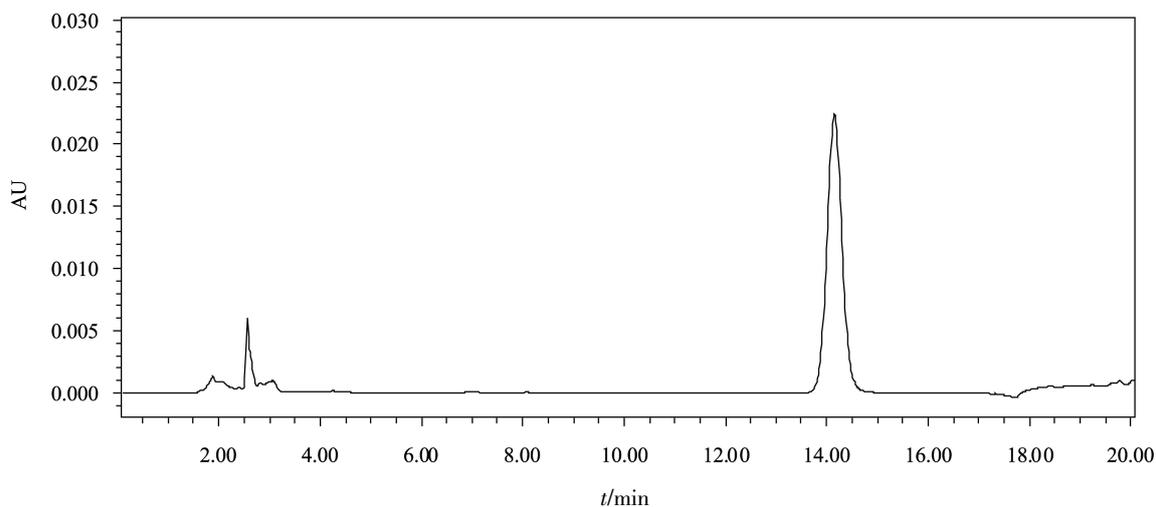


图 3 对照品液相色谱图

表 1 加样回收率试验结果($n=6$)

试验号	取样量/g	样品中含量/mg	加入对照品量/mg	测得量/mg	回收率/%	A	RSD/%
1	1.029 2	0.411	0.328	0.731	102.6		
2	1.095 9	0.438	0.328	0.759	102.0		
3	0.940 1	0.375	0.328	0.688	104.8	103.2	1.48
4	0.990 1	0.395	0.328	0.711	104.0		
5	1.089 8	0.435	0.328	0.759	101.2		
6	0.901 0	0.360	0.328	0.673	104.9		

通过五号筛的颗粒重量/制粒前总重量 $\times 100\%$ 。

溶化性的测定:取制得的颗粒 10 g,加热水 200 mL 搅拌 5 min,测定颗粒完全溶化的时间,观察溶化情况。

吸湿性测定:取制得的颗粒,置 40℃烘箱中恒重 48 h,测定水分,作为样品。取干燥器,分别加水 100 mL,再加浓硫酸调节湿度,密闭一定时间后,达到平衡,使相对湿度(RH)为 75%。在已恒重的敞口称量瓶中放入 10 g 样品,精确称定,置玻璃干燥器内,温度 25℃,18 h 后称重,计算吸湿率。吸湿率=(吸湿后重量—吸湿前重量)/吸湿前重量 $\times 100\%$ 。结果见表 3。

再以上述 3 个指标考察辅料用量,其它参数不变,比较微晶纤维素的加入量,结果见表 4。

以上实验表明微晶纤维素具有成型率高、溶化性好及吸湿率低等优点,且干膏粉与辅料最佳比例为 2:1。考虑到中药口感较苦,不利服用,添加适量的阿斯帕坦调节口感。结果表明,添加颗粒剂量 1.0%的阿斯帕坦制粒,所得颗粒溶化后口感较好。

2.3 干法制粒对成型率影响因素考察

2.3.1 轧轮压力考察

调节轧轮压力分别为 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0 MPa,分析轧轮压力对颗粒一次成型率的影响,从图 4 可知,随着轧轮压力的增大,颗粒得率升高,压力从 1.0~5.0 MPa 时,颗粒得率显著提高,而 5.0~7.0 MPa,颗粒一次成型率增加速度趋于平缓。可能是轧轮压力增加,压轮间缝隙变小,粒子间排列更紧密,从而增加颗粒的得率。

2.3.2 轧轮转速考察

轧轮转速在 200~800 rpm 变化时,颗粒一次成型率相差不大,当转速超过 800 rpm 时,

颗粒一次成型率急剧下降。可能是随着轧轮转速的增大,物料在轧轮间受压的时间减少,颗粒结构疏松从而导致颗粒成型率降低。结果见图 5。

2.3.3 浸膏粉含水量考察

取含水量约为 1.5%、2.5%、3.5%、4.5%的本品浸膏粉,与规定量的微晶纤维素均匀混合,固定其它影响因素,进行制粒。从图 6 可知,随着浸膏含水量升高,颗粒一次成型率升高,可能是当浸

表 2 两种颗粒剂含量测定结果

制粒方法	试验号	取样量/g	含量/mg·g ⁻¹	平均含量/mg·g ⁻¹
湿法制粒	1	2.004 2	0.177	0.175
		2.011 2	0.173	
	2	2.005 0	0.168	0.170
干法制粒	1	1.999 1	0.172	0.393
		2.007 0	0.393	
		2.004 7	0.392	
	2	2.006 2	0.394	0.395
		2.000 3	0.396	

表 3 稀释剂种类考察结果

辅料	一次成型率/%	溶化性	吸湿率/%
淀粉	35.5	5 min 完全溶化	45.1
羧甲基淀粉钠	43.2	1 min 完全溶化	39.0
羧甲基纤维素钠	55.5	5 min 后仍有颗粒不溶化	40.5
微晶纤维素	56.6	1 min 完全溶化	35.4
乳糖	50.8	5 min 完全溶化	36.1

表 4 稀释剂用量考察结果

浸膏粉:辅料	一次成型率/%	溶化性	吸湿率/%
100:25	57.5	1 min 完全溶化	40.1
100:50	57.9	1 min 完全溶化	34.4
100:75	55.5	1 min 完全溶化	32.7
100:100	50.6	1 min 完全溶化	32.4

膏粉含水量增加时,粉体压缩过程中能够较好诱发浸膏粉的粘性,使得相邻粒子间结合更紧密。

2.3.4 正交试验

根据实验结果,确定影响本品干法制粒过程及颗粒质量的主要因素为轧轮压力、轧轮转速及浸膏粉含水量。每个因素分别设3个水平,采用正交表 $L_9(3^4)$ 安排实验,以颗粒一次成型率为指标优化干法制剂工艺。结果见表5~7。

正交试验结果表明,最佳干法制粒工艺为 $A_2B_1C_2$,即压力5.0 MPa,转速400 rpm,浸膏粉含水

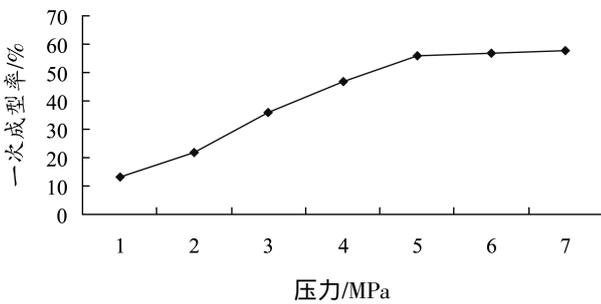


图4 轧轮压力考察

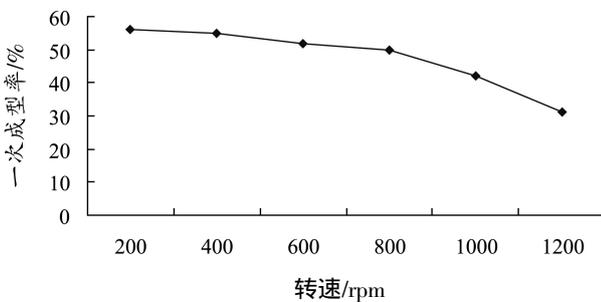


图5 轧轮转速考察

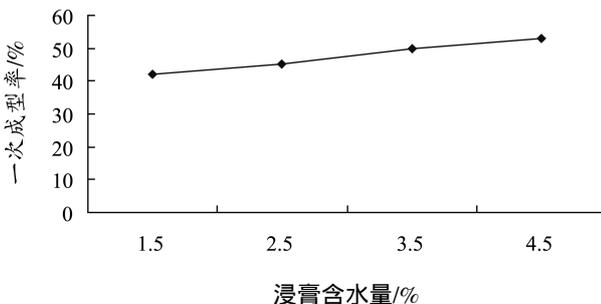


图6 浸膏粉含水量考察

量3.0%或4.0%,考虑到含水量低颗粒不易吸湿结块,浸膏粉含水量最终选择3.0%。

2.4 验证试验

为确定工艺的稳定性及可行性,以优化出的最佳工艺进行3批次验证,把一次制粒过筛后的细粉进行二次制粒及三次制粒,三次制粒后总得率约为95%,结果见表8。

3 临界相对湿度测定

由于环境湿度对颗粒剂吸湿性影响很大,为此测定颗粒临界相对湿度,确定适合颗粒剂贮存、包装等环境湿度。按表9配制不同盐的过饱和溶液,分别置于玻璃干燥器中,室温放置24 h,使其内部湿度平衡构成不同相对湿度的环境,称取已干燥至恒重的FKIV颗粒10.0 g,精密称定置恒重的称量瓶中,打开称量瓶盖,放入上述不同湿度的干燥器中,恒温中吸湿至恒重,精密称定,计算吸湿率及临界相对湿度(Critical Relative Humidity, CRH),每个干燥器中平行做2份,结果见表10。以表10中的颗粒剂吸湿率为纵坐标,相对湿度(RH)为横坐标作图。作图中曲线两端的切线相交对应的横坐标即为CRH。如图7所示。

由以上实验可知,FKIV颗粒剂的CRH为69%,即贮存及分装时,环境湿度必须控制在69%以下,以减少水分对药物性质及稳定性的影响。

4 结果

本文以一次成型率、吸湿率及溶化性等为指标,考察了FKIV颗粒剂干法制粒的辅料及用量、轧轮压力、轧轮转速、浸膏含水量和CRH等对干法制粒工艺的影响,最终确定了FKIV颗粒剂干法制粒的最佳工艺为微晶纤维素为稀释剂,干膏粉与微晶纤维素比例为2:1,加入颗粒剂总量1.0%阿司帕坦

表5 正交试验因素水平

水平	A 轧轮压力/MPa	B 轧轮转速/rpm	C 浸膏粉含水量/%
1	4.0	400	2.0
2	5.0	600	3.0
3	6.0	800	4.0

表6 正交试验直观分析结果

	A	B	C	误差	颗粒一次成型率/%
1	1	1	1	1	51
2	1	2	2	2	52
3	1	3	3	3	48
4	2	1	2	3	60
5	2	2	3	1	59
6	2	3	1	2	55
7	3	1	3	2	59
8	3	2	1	3	56
9	3	3	2	1	54
K1	50.333	56.667	54.000	54.667	
K2	58.000	55.667	55.333	55.333	
K3	56.333	52.333	55.333	54.667	
R	7.667	4.334	1.333	0.666	

表7 方差分析

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
A	97.556	2	109.737	19.000	*
B	30.889	2	34.746	19.000	*
C	3.556	2	4.000	19.000	
误差	0.89	2			

表8 验证试验结果

试验号	颗粒一次成型率/%	颗粒三次制粒成型率/%	溶化性
1	59.4	94.9	1 min 完全溶化
2	60.1	95.7	1 min 完全溶化
3	59.6	95.3	1 min 完全溶化

表9 不同无机盐饱和溶液在 20℃时相对湿度

饱和盐	硫酸铵	醋酸钠	溴化钠	氯化钙	醋酸钾
相对湿度/%	81	76	58	31	20

矫味,控制轧轮压力 5.0 MPa,转速 400 rpm,浸膏粉含水量为 3.0%,该工艺制成的颗粒具有成型率高、溶化性好和吸湿率低等优点,且贮存及分装时,环境湿度控制在 69%以下为宜,可降低水分对药物性质及稳定性的影响。实验表明,干法制粒较湿法制粒制得颗粒剂有效成分含量高。实验所得最佳工艺制成的颗粒一次成型率在 60%左右,把过筛后的细粉进行二次制粒及三次制粒后总得率约为 95%,颗粒成型性好。

5 讨论

FK IV 浸膏粉中含有延胡索乙素等有效成分,采用干法制粒技术较湿法制粒制得颗粒含量高,且湿法制粒在沸腾干燥过程中,存在受热后颗粒发软,易粘连成团等问题。干法制粒不需要加入液体粘合剂和干燥等过程,可以最大限度减少物料与水 and 热的接触,提高制剂稳定性,缩短工艺路线,减少辅料的加入^[7]。适用于湿法制粒时受热后成分易破坏,颗粒易软化粘连成团等情况。一次制粒颗粒得率不高可通过多次制粒解决。FK IV 颗粒剂通过 3 次制粒,得率可达 95%,制得的颗粒外观性状及溶化性均符合要求。

不同品种之间由于处方的差异,制成的浸膏粉的性质有很大的差异。因而需要针对每个具体品种进行工艺条件的优化筛选,该法制得质量优良的颗粒,可在实际应用中值得推广应用。

表 10 吸湿率测定结果

相对湿度		20	31	58	76	81
1	颗粒重/g	10.020	10.006	10.002	10.011	10.007
	吸湿后颗粒重/g	12.575	12.648	12.893	13.945	14.570
	吸湿率/%	25.5	26.4	28.9	39.3	45.6
2	颗粒重/g	10.023	10.010	10.013	10.001	10.010
	吸湿后颗粒重/g	12.539	12.673	12.897	13.911	14.575
	吸湿率/%	25.1	26.6	28.8	39.1	45.6
	平均吸湿率/%	25.3	26.5	28.9	39.2	45.6

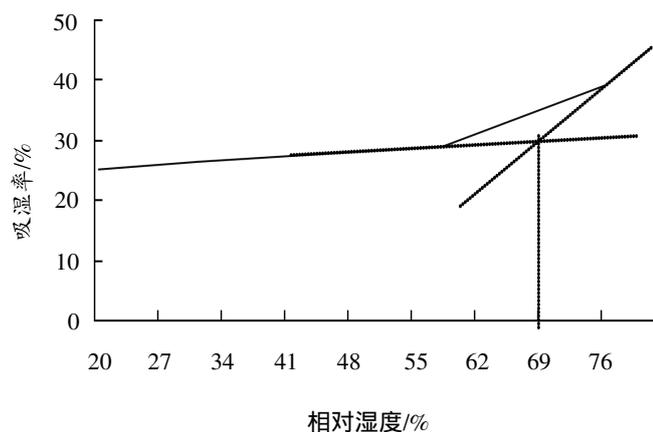


图 7 临界相对湿度的测定

参考文献

- 1 杨书良,田凤,孙婷,等.HPLC 法测定延胡索止痛滴丸中延胡索乙素.中草药,2006,3(12):1810~1811.
- 2 许菊.胃灵合剂中延胡索乙素含量测定.海峡药学,2009,21(8):44~45.
- 3 王宏顺,熊学敏.中药颗粒剂辅料筛选的研究.江西中医药,2010,41(7):65~67.
- 4 陈向东,刘法锦,詹发根,等.中药配方颗粒干法制粒粘合剂的筛选.中成药,2008,30(4):616~618.
- 5 罗晓健,辛洪亮,饶小勇,等.板蓝根泡腾片干法制粒工艺研究.中国中药杂志,2008,33(12):1402~1406.
- 6 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.中国药房,2012,23(31):2915~2917.
- 7 张兆旺.中药药剂学(第1版).北京:中国中医药出版社,2005:82.

Application of Dry Process Granulation Technique in FKIV Granules Preparation

Qian Jun, Lin Xia, Liu Lili, Wang Xingxing, Wu Yun, Xiao Wei

(Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd. / State Key Laboratory of Pharmaceutical New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China)

Abstract: This article was aimed to study the optimum technological conditions of roller compaction of FKIV granules. This experimentation compared content of two granule preparation techniques which were the dry process granulation and the wet process granulation, and adopted $L_9(3^4)$ orthogonal experiment to study the technological parameters of FKIV granules. The dry process granulation was selected. And factors such as roller pressure, roller speed

and moisture content of power, which influence the result of granule yield were also studied in the dry process granulation. The results showed that the optimum technological conditions were roller pressure at 5.0 Mpa, roller speed at 400 rpm, and moisture content of power at 3.0%. It was concluded that the roller compaction process of FKIV granules was feasible in production which was able to meet the requirement of production.

Keywords: FKIV granules, dry process granulation technique, orthogonal experiment, optimum technique

(责任编辑 叶丽萍 张志华 责任译审 汪 晶)