

• 制剂与质量 •

挤出滚圆法制备葛根芩连微丸

李青坡, 游 剑, 杨 蕾, 赵 颖, 王永圣, 崔福德*

(沈阳药科大学 药剂教研室, 沈阳 110016)

摘要:目的 制备能适合于工业化大生产具有较高载药量的葛根芩连微丸。方法 采用挤出滚圆法制备葛根芩连微丸, 对影响成球的4个关键参数水分比例、挤出速度、滚圆转速和滚圆时间进行筛选优化。结果 制得的葛根芩连微丸载药量达70%、圆整度好、粒径分布窄, 收率在90%以上。结论 采用挤出滚圆法制备高载药量的葛根芩连微丸在工艺上是可行的, 对中药微丸工业化大生产具有借鉴作用。

关键词: 葛根芩连微丸; 挤出滚圆法; 制备

中图分类号: R283.6; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)10-1473-04

Preparation of Gegen Qinlian Pellets by extrusion-spheronization method

LI Qing-po, YOU Jian, YANG Lei, ZHAO Ying, WANG Yong-sheng, CUI Fu-de

(Department of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To prepare Gegen Qinlian Pellets with higher yield of drug loading and being good for industrial production. **Methods** The Gegen Qinlian Pellets were prepared by extrusion-spheronization. The effects of four key parameters on spheronization process were the proportion of bond, extrusion speed, spheronisation speed, and spheronisation time, which were investigated to obtain optimal formulation. **Results** Gegen Qinlian Pellets presented perfect sphericity and narrow diameter distribution. Drug loading in the pellets could be up to 70% and yield over 90%. **Conclusion** The Gegen Qinlian Pellets are successfully prepared by extrusion-spheronization. It presents a method for industrialized production of Chinese materia medica.

Key words: Gegen Qinlian Pellets; extrusion-spheronization method; preparation

葛根芩连汤载自张仲景《伤寒论》“太阳病, 桂枝证, 医反下之, 利遂不止, 脉促者, 表未解也; 喘而汗出者, 葛根黄芩黄连汤主之。”该方由葛根、黄芩、黄连、甘草4味中药组成, 能清里兼解表, 为治身热下利之代表方。该方组方严谨、疗效确切、不良反应少, 有效成分明确, 已载入《中国药典》2000年版一部。葛根芩连汤具有解热、抗菌、抗病毒、解痉、抑制胃肠运动、抗缺氧、抗心律失常、增强肌体免疫力等药理作用, 广泛用于治疗菌痢、肠伤寒、急性慢性胃肠炎、小儿麻疹、婴幼儿腹泻、口腔溃疡等内、外、妇、儿、五官科疾病^[1-2]。

目前中药微丸的制备主要采用传统的泛丸法, 该方法操作工作强度大, 产量低, 药物损耗大, 生产污染严重。挤出滚圆法制备微丸为国际上十分重视且实用的工艺方法, 具有生产能力大, 操作方便; 产品收率高, 重现性好; 粒径分布范围窄; 颗粒圆整度好, 易于包衣进一步制剂等优点^[3]。因此, 随着中药

现代化进程的推进, 采用挤出滚圆法制备中药微丸将会得到推广。

本实验在提取葛根芩连有效部位的基础上, 采用挤出滚圆法制备葛根芩连微丸, 考察关键工艺参数对制剂的影响, 制得载药70%微丸, 外观圆整且收率高, 表明工业化生产制备高载药量的中药微丸是可行的。本文总结了中药制剂难度大的原因以及在挤出滚圆制剂工艺中的解决方法, 为工业化生产中药微丸提供借鉴作用。

1 仪器与材料

葛根提取物(1g提取物相当于10.0g生药)、黄芩提取物(1g提取物相当于13.5g生药)、黄连提取物(1g提取物相当于13.9g生药)和甘草提取物(1g提取物相当于12.0g生药)均为自制; 葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱和甘草酸铵对照品均购自中国药品生物制品检定所; 微晶纤维素(MCC PH101)和交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol), 日本旭化成株

收稿日期: 2004-12-08

作者简介: 李青坡(1975--), 硕士研究生。E-mail: liqingpo@yahoo.com.cn

* 通讯作者 崔福德 Tel: (024) 23986353 E-mail: cuifude@163.com

式会社;乳糖(lactose),天津博迪化工有限公司;甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯;高效液相色谱法所用水为重蒸水,其他所用水为蒸馏水。

高效液相色谱仪(配备SPD—M10Avp型二极管阵列检测器,LC—10ATvp型泵,CTO—10ASvp型温控柱温箱,CLASS-VP型色谱工作站),日本岛津仪器公司;色谱柱:Diamondsil™C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)硅胶键合相色谱柱,迪马公司生产;挤出滚圆造粒机,上海华东理工大学化工机械研究所;78X—2型片剂四用测定仪,上海黄海药检仪器厂;ZRD6—8型药物溶出度仪,上海黄海药检仪器厂;国家统一标准检验筛,陶堰文齐筛具厂。

2 方法与结果

2.1 制备工艺因素对微丸的影响:挤出滚圆法制微丸的工艺流程主要有以下步骤:(1)干粉混合均匀;(2)制软材:将混合均匀的物料与适宜的黏合剂捏合均匀;(3)软材挤出:将软材经挤出机挤成直径相等的条状;(4)挤出物滚圆:条状物料在滚圆机中被剪切并进行高速滚圆;(5)小丸干燥。本实验考察了制备中影响微丸质量的关键工艺:黏合剂比例、挤出速度、滚圆速度和滚圆时间。

2.1.1 黏合剂比例:黏合剂用量与特定的物料组成有关。当润湿剂量过少,物料黏性小时不能产生足够塑性,挤出物干燥、粗糙、易碎,在滚圆过程中易产生大量细粉或不能成球;物料黏性大时挤出物过硬甚至不能将其剪切断。当润湿剂量过多、过湿时,挤出滚圆过程中易聚结,制成的微丸粒径较大,形状大小不规则,甚至在滚圆中粘贴于滚圆筒壁上。

因为葛根芩连提取物含有多糖等成分,黏性较大,所以本实验采用水为黏合剂。在初步考察各实验参数的基础上,固定挤出速度为30 r/min,滚圆转速滚圆机频率为900 r/min,滚圆时间为5 min,考察黏合剂的用量对成球结果的影响。当原料、MCC和水混合比例为70:30:50时,产品颗粒中有许多短圆柱或哑铃型,即使延长滚圆时间,短圆柱也无法形成球形颗粒,这说明此时水分少,短圆柱强度高,塑性变形能力差。当水比例增加到70:30:58时,即可获得粒度均匀、圆整度好的球形颗粒。说明此时短圆柱强度、塑性均适宜。若将水的比例增加到70:30:65,短圆柱即变成圆球,但圆球相互黏连、长大,而且很多圆球粘在滚圆筒壁上。原因是此时水分太多,虽然短圆柱塑性好,易变形,但黏度太大。所以选择原料、MCC和水比为70:30:58。

2.1.2 挤出速度:适宜的挤出速度是微丸成形的先

决条件,同时也影响微丸的释药速率。考察了高(45 r/min)、中(30 r/min)、低(20 r/min)3种速度。提高挤出速度可以提高生产效率,但挤出速度过快,挤出物质量越差,物料较疏松,其表面粗糙,呈鳞片状,形成的条状湿物料直径不相等,导致微丸圆整度不高,粒度分布过宽,严重影响微丸质量,并且温度升高现象严重,不利于物料性质的稳定。反之,挤出速度过慢,则耗时太长,且物料在圆筒内反复挤压会造成物料过热,失水干燥,也会影响微丸的圆整度。故本实验选择了中档(30 r/min)挤出速度。

2.1.3 滚圆速度:滚圆速度提供剪切力,使条状物料变形为圆球状,是影响微丸圆整度和收率的关键因素。在葛根芩连原料、MCC和水比例为70:30:58、挤出速度30 r/min、滚圆时间为5 min的情况考察滚圆机的700、900、1100 r/min 3种滚圆速度。

当滚圆机频率为700 r/min时,多数产品颗粒呈短圆柱型。说明此时滚圆转速较低,剪切力不够,不足以使短圆柱产生塑性变形。当滚圆机频率提高到900 r/min时,可获得粒度均匀,圆整度好的球形颗粒,表明此时转速适合。当滚圆机频率为1100 r/min,物料由于离心力作用,部分被甩成细粉或小颗粒,细粉附着于圆筒壁,小颗粒又滚成小球,造成收率低,部分成大球,且有微丸粒在滚圆筒壁上,造成粒度分布宽。所以选择900 r/min。

2.1.4 滚圆时间:固定葛根芩连原料、MCC和水比例为70:30:58,挤出速度30 r/min、滚圆机频率为900 r/min,考察滚圆时间的微丸情况。滚圆时间过短时,产品颗粒呈短圆柱者居多,此时挤出物已被打断成短圆柱,但短时间内多数短圆柱颗粒来不及变形成为球形颗粒。当滚圆时间为4 min以上时,可获得粒度均匀,圆整度好的球形颗粒,随着滚圆时间的延长,药物释放速率减慢。综合考虑选择滚圆时间为5 min。

2.1.5 制备工艺:经过对黏合剂比例、滚圆速度和滚圆时间的优化,得到的最佳工艺条件是:葛根芩连原料、微晶纤维素和水的混合比为70:30:58,滚圆机频率为900 r/min,滚圆时间为5 min。在该条件下制备3批葛根芩连微丸。将制得的微丸于45℃干燥3~4 h,筛分18~28目的微丸,将质量与投料量相比,计算出收率。结果见表1。

2.2 微丸粉体学性质测定

2.2.1 平面临界角(表面滑动角):圆整度是小丸的重要特征之一,反映了小丸成型或成球的好坏。本实验采用测定微丸的平面临界角^[4],即表面滑动角的

方法间接粗略反映圆整度情况。将15 g微丸置一平板上,将平板一侧抬起,测量在小丸开始滚动前倾斜平面与水平面所形成的夹角。此角越小,小丸圆整度越高。结果见表1。

2.2.2 堆密度:称取10 g 20~24目的微丸,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,按堆密度=微丸质量/体积计算。结果见表1。

2.2.3 脆碎度:称取质量 W_1 (约10 g)的微丸,置于片剂四用仪脆碎盒中,加入4个一定大小的小球,震荡5 min,取出微丸,过35目筛,称量留在筛网上的微丸质量 W_2 ,根据脆碎度 $F_r=(W_1-W_2)/W_1$ 计算,结果见表1。

表1 葛根苓连微丸的粉体学性质

Table 1 Micromeritic properties of Gegen Qinlian Pellets

批号	平面临界角/(°)	堆密度/(g·mL ⁻¹)	脆碎度/%	收率/%
040301A	19.8	0.736	0.56	90.8
040302A	18.4	0.743	0.51	91.7
040303A	20.2	0.721	0.50	92.8

2.2.4 粒度分布:采用筛析法测定微丸的粒度分布。取100 g微丸用标准筛筛分15 min,收集通过一系列筛目的微丸的质量,绘制粒度分布图,结果见图1。

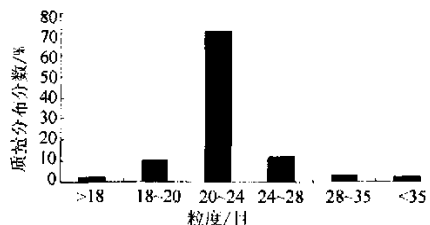


图1 葛根苓连微丸粒度分布图

Fig. 1 Size distribution of Gegen Qinlian Pellets

以上结果表明微丸圆整度较好,硬度适宜,且粒度分布较窄,收率在90%以上,可直接装入胶囊应用,也适于进一步包衣。

2.3 溶出度考察

2.3.1 指标性成分的测定:以葛根苓连微丸中的葛根素、黄芩苷、盐酸小檗碱和甘草酸为指标性成分,采用高效液相色谱分析方法,测定各成分溶出情况。

葛根素色谱条件^[5]:流动相:甲醇-水(30:70,醋酸调pH 5.0);体积流量:1.0 mL/min;柱温:30℃;检测波长:250 nm;进样量:20 μL。实验结果表明,葛根素在0.8~40 μg/mL与峰面积线性关系良好,标准曲线方程为: $A=66\,951\,C+332.31$, $r=0.999\,9$ 。

黄芩苷色谱条件^[6]:流动相:甲醇-水-磷酸(47:

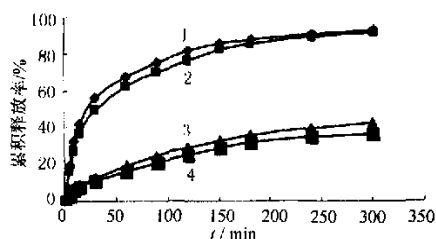
53:0.2);体积流量:1.0 mL/min;柱温:30℃;检测波长:276 nm;进样量:20 μL。实验结果表明,黄芩苷在0.6~60 μg/mL与峰面积线性关系良好,标准曲线方程为: $A=46\,574\,C-2\,906.4$, $r=0.999\,9$ 。

盐酸小檗碱色谱条件:流动相:甲醇-水(50:50,含0.08%三乙胺,用磷酸调pH 5.0);体积流量:1.0 mL/min;柱温:30℃;检测波长:350 nm;进样量:20 μL。实验结果表明,盐酸小檗碱在0.6~60 μg/mL与峰面积线性关系良好,标准曲线方程为: $A=44\,538\,C+2\,732.5$, $r=0.999\,9$ 。

甘草酸色谱条件^[7]:流动相:甲醇-0.2 mol/mL醋酸铵溶液-冰醋酸(67:33:1);体积流量:1.0 mL/min;柱温:30℃;检测波长:250 nm;进样量:20 μL。实验结果表明,甘草酸铵在2.65~53 μg/mL与峰面积线性关系良好,标准曲线方程为: $A=11\,713\,C-4\,244$, $r=0.999\,8$ 。

以上分析方法方法学考察符合要求。

2.3.2 溶出度试验:采用《中国药典》2000年版浆法。精密称取葛根苓连微丸在pH 6.8磷酸缓冲盐溶液溶出介质1 000 mL,水浴温度(37±0.5)℃,转速100 r/min,分别在设定的时间经0.45 μm微孔滤膜滤过,同时补加同体积同温介质。按照其中各成分HPLC法溶出度的测定方法,通过标准曲线计算累计释放量。结果见图2。



1-葛根素 2-甘草酸 3-盐酸小檗碱 4-黄芩苷
1-puerarim 2-glycyrrhizinate
3-berberine hydrochloride 4-baicalin

图2 葛根苓连微丸中4个指标成分溶出曲线

Fig. 2 Dissolution profiles of four index components from Gegen Qinlian Pellets

可看出,释放行为存在很大差异,这是由于4种成分的理化性质差异较大。相对而言黄芩苷和盐酸小檗碱较难溶,释放曲线较慢。

3 讨论

通过控制水分比例、挤出速度、滚圆转速和滚圆时间4个关键参数,可得到粒径分布窄、圆整度好、密度大、表面光滑的70%载药量的葛根苓连微丸,说明采用挤出滚圆法制备高载药量中药微丸在工艺

上是可行的,对大生产具有借鉴作用。

中药提取物一般易吸潮,流动性差,无论在醇中或水中均黏度大。润湿剂或黏合剂的用量稍改变,软材性质将产生较大变化,即在挤出滚圆中适合成球的润湿剂或黏合剂的用量范围较窄。一般经验总结认为滚圆中随载物量增加,颗粒粒径逐渐增大,最后出现结块,通过降低物料湿度可减少由于载物量增加造成的不良影响,提高造粒产量^[8]。但在以中药提取物为原料中降低湿度,挤出物塑性增强韧性增大,滚圆中不易被剪切打断,即使被打断在滚圆中也多呈哑铃型或棒状。控制软材水分比例是挤出滚圆工艺中最为关键的因素。相对增加中药物料软材制备的湿度,能降低黏性和韧性,使之能被剪切打断、成球。某些中药提取物黏性小或呈球形差情况,可以用3%~5% 5 cp HPMC 作为润湿剂和黏合剂。

中药提取物尤其是复方中药提取物剂量大难以制剂,一方面剂量大尤其在速释和缓控释制剂方面制剂困难,且服用不便;另一方面又因为服用剂量大,加入的辅料少,较少的辅料不足以改变中药原料的不良性质进行制剂。对中药材的提取精制,在兼顾药效的同时使服用剂量减少。对制备高载药量制剂本实验优选工艺和辅料制备70%载药量的中药微丸整度好,重现性佳,收率高。重视开发适合中药制剂的辅料,是提升中药制剂技术的基础。

中药提取物之间性质差异大,因为性质差异大,处方不能通用,使得难度增加。当处方改变时,以基本工艺为基础观察挤出物的性质,对工艺相应稍作调整,主要是调整软材的湿度。软材流变学性质对挤出操作和挤出物质量有重要影响,物料的组成不同,其流变学性质不同,可根据挤出物的性质来判断润湿剂加入终点,即挤出物应呈均匀光滑短枝状或面条状。软材的制备好坏直接关系微丸的质量。经验总结当软材制备不当情况下采取的应急措施:如果软材过干,在滚圆中可适当喷洒水,可促使成球;如果软材过湿,在滚圆中可撒入适当的抗黏剂,防止成

球时黏连,干燥后过筛去除。尽管多种中药原料粉体之间存在一些差别,但只要通过优化工艺参数,都可获得满意的目标产品。这表明采用挤出滚圆法制备中药微丸在工艺上是可行的。

国外挤出滚圆工艺制备微丸最常用的辅料为微晶纤维素(MCC)。MCC被认为是一种成球促进剂,其作用在于能控制水在湿料中的分布和运动,能将水保留在球粒内部空隙处,使物料较易变形,当其母核表面水分稍多时,即使无机械压力作用,亦会产生变形与合并。MCC为不同性质和用量的药物做成球材料制微丸,均有较好的圆整度,它是挤出滚圆制丸工艺中较理想的辅料^[9]。

从溶出曲线图中结果可看出,由于4种成分的性质差异较大,释放行为存在很大差异。相对而言黄芩苷和小檗碱较难溶,释放曲线较慢。所以有必要提高难溶性成分的溶出速率,并使4种指标性成分达到同步释放,维持原方用药的整体性。

References:

- [1] Xiang Z W. Experimental studies on anti-typhoid bacilli and antibacterial effect of Gegenqinlian decoction [J]. *Pract J Integration Chin West Med* (实用中西医结合杂志), 1996 (7): 395.
- [2] Tan X M, Chen Y Y. Studies on antibacterial and antiviral effects of Gegenqinlian Pellets [J]. *Pharmacol Clin Chin Tradit Med* (中药药理与临床), 2000, 16 (3): 10-11.
- [3] Vervaeke C, Baert L, Remon J P. Extrusion-spheronisation a literature [J]. *Int J Pharm*, 1995, 116: 131-146.
- [4] Lu B. *New Techniques and New Dosage Forms of Drugs* (药物新剂型与新技术) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998.
- [5] Liang G Y, Cao P X, Xu B X, et al. Determination of puerarin in Gegenqinlian decoction prepared by different methods [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药科学杂志), 2001, 16 (4): 371-373.
- [6] Ch P (中国药典) [S]. Vol 1. 2000.
- [7] Zhao Q H, Tan X M. Determination of the glycyrrhizic acid content in Gegenqinlian prescription [J]. *Acad J First Med Coll PLA* (第一军医大学学报), 2002, 22 (7): 650-651.
- [8] Bao J H, Pan J Z. Effect of spheroniser load on spherical granule quality during extrusion spheronization process [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2003, 34 (7): 333-335.
- [9] Beert L, Remon J P. Influence of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion spheronization [J]. *Int J Pharm*, 1993, 95 (1): 135-141.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本,包括:1974-1975年、1976年、1979年、1985-1994年(80元/年),1995-1997年(110元/年)、1998年(120元/年)、1999年(135元/年)、2000年(180元/年)、2001-2003年(200元/年)、2004年(220元/年)。1996年增刊(50元)、1997年增刊(45元)、1998年增刊(55元)、1999年增刊(70元)、2000年增刊(70元)、2001年增刊(70元)、2002年增刊(65元)、2003年增刊(65元)、2004年增刊(65元)、2005年增刊(65元)。欢迎订购。订购者请直接与《中草药》杂志编辑部联系。

电话:(022) 27474913 23006821 传真:(022) 23006821 E-mail: zcyzzbjb@tjipr.com