

黄藤素微丸的制备工艺研究^{*}

孙 敏, 刘红斌, 刘 波, 韩黎明, 王京昆[△]

(云南省药物研究所, 云南昆明 650111)

〔摘 要〕目的: 制备黄藤素微丸, 并对其制备工艺进行研究。方法: 采用正交试验设计, 筛选出黄藤素微丸的最佳制备工艺, 并优化微丸的包衣工艺, 增强制剂稳定性。结果: 筛选出的最佳工艺条件为 $A_3B_3C_3$, 即蒸馏水用量 215g/1 000 粒、滚圆速度 32Hz、微晶纤维素用量 33%, 成功地制备了黄藤素微丸; 包衣最佳工艺条件如下: 采用爱勒易包衣粉、包衣液浓度 14%、包衣增重 4%, 黄藤素微丸经薄膜包衣后, 增强了微丸的抗湿性。结论: 本工艺科学合理, 制剂稳定。

〔关键词〕黄藤素; 微丸; 正交实验

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2010)06—0031—04

黄藤素 (palmatine) 又名掌叶防己碱、巴马汀、盐酸棕榈碱、非洲防己碱等, 是从防己科植物黄藤的茎部提取所得的生物碱, 有清热解毒的作用。临床用于妇科炎症、菌痢、肠炎、呼吸道及泌尿道感染、外科感染、眼结膜炎等的治疗。

微丸属于多单元给药系统, 具有以下优点^[1]: ①能将一个剂量的药物分散在千百个微小圆形隔室内, 用药后药物广泛分布在胃肠道黏膜表面, 使药物吸收完全, 从而提高生物利用度。②微丸载药量相对较大, 如药物和辅料理化特性允许, 可制成含药量达 80% 以上的微丸。③微丸的粒径均匀, 流动性好, 不易压碎, 易充填。因此研发黄藤素微丸能较好地发挥其药效, 是一种理想的优良剂型。

1 仪器与材料

1.1 原料药与辅料

黄藤素 (云南玉溪万方天然药物有限公司)、微晶纤维素 (湖州展望化学品公司)、淀粉 (廊坊淀粉有限公司)、糊精 (华北制药康欣有限公司)、PEG4000 (上海医药试剂有限公司)、可压性淀粉 (淮南山河物辅料有限公司)、包衣粉 (天津爱勒易医药材料科技有限公司)、包衣粉 (上海卡乐康包衣技术有限公司)。

1.2 仪器与设备

XL-250 型旋转颗粒机 (上海第一制药机械厂)、

JB-10 型搅拌机 (江苏泰州制药机械厂)、FLP-5 型流化沸腾造粒机 (常州佳发机械厂)、脆碎仪 (上海黄海药检仪器厂)、稳定仪 (天津药典标准仪器厂)、恒流泵 (保定兰格恒流泵有限公司)。

2 试验方法与结果

2.1 载药微丸制备工艺

2.1.1 载药丸芯的制备方法

称取黄藤素及其充填辅料分别过 80 目筛后, 混合均匀, 用适量的蒸馏水制成适宜软材, 制颗粒, 将圆柱状颗粒及时投入抛圆机中, 调节风量, 调节转速, 进行滚圆, 待丸粒圆整后, 干燥, 即得载药丸芯。

2.1.2 充填剂辅料的考察

本试验分别选用淀粉、微晶纤维素联合淀粉、可压性淀粉联合淀粉、糊精联合淀粉为填充剂, 以蒸馏水为润湿剂, 采用挤出滚圆法, 制备黄藤素微丸。具体考察实验见表 1。

本实验选用丸径比值、平面临界角、收率、脆碎度、外观为考察指标对黄藤素载药微丸进行考察。微丸圆整度直接反映了微丸真球度的好坏, 是微丸成型的重要指标, 本实验采用平面临界角测定法和丸径比值法共同表征微丸圆整度。丸径比值: 随机抽取 20~40 目粒径的丸粒在电子显微镜下的微丸最小直径与最大直径的比值, 本试验每次随机抽取丸粒 60 粒进行测定。平面临界角: 将 10g 微丸置于平板上, 将

* 收稿日期: 2010—07—01 修回日期: 2010—09—16

作者简介: 孙敏 (1971~), 男, 云南人, 工程师。主要从事制剂研究工作。△ 通讯作者: 王京昆, Tel: 0871-8411937-8003, E-mail: wjkyimm@163.com

平板一侧抬起，测量在小丸开始流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。微丸收率：即称取 20 ~ 40 目的丸粒重量占总微丸重量的比值。脆碎度：称取重量 W1（10g）的微丸放入片剂脆碎仪中，转动 100 次，取出，用 40 目筛筛分，称量留在筛网上的微丸质量 W2，根据脆碎度 $F = (W1 - W2) / W1$ 计算。结果见表 2。

表 1 填充剂辅料的筛选/mg

原辅料	处方编号			
	R1	R2	R3	R4
黄藤素	100	100	100	100
微晶纤维素	100			
淀粉	150	180	250	180
可压性淀粉		70		
糊精				70
PEG4000	10	10	10	10

注：PEG4000 为挤出润滑剂

表 2 考察结果表

处方	项目				
	丸径比值/%	平面临界角/°	收率/%	脆碎度/%	外观
R ₁	86.5	17.53	89.7	2.56	丸表面细腻光洁
R ₂	80.2	18.94	85.6	4.45	丸表面粗糙
R ₃	73.3	24.60	78.4	6.58	丸粒不规则
R ₄	76.9	22.26	81.0	5.13	部分丸粒粘结

选用淀粉为填充剂挤出的黄藤素颗粒，经滚圆后，制备的微丸圆整度不高、脆碎度差、粒度分布带宽，不能满足要求；而在填充剂中加入一定量的可压性淀粉及糊精后，制出的黄藤素微丸脆碎度有所提高，但辅料本身塑性较差，致使微丸表面过于粗糙以及形状不规则；采用微晶纤维素和淀粉为填充剂，制出的黄藤素微丸相比之下有较好的脆碎度和圆整度。

2.1.3 滚圆速度考察

在黄藤素微丸滚圆实验中，微丸在旋转床中主要受到自身重力、空气悬浮力、离心力、旋转舟摩擦力的共同作用。通过实验我们发现，滚圆速度对黄藤素微丸的收率和圆整度影响较大。转速过快时，颗粒由于离心力的作用，受到强烈撞击而产生大量细粉，黄藤素微丸收率变低。转速过慢时，黄藤素微丸圆整度

低，形成大量的椭圆体，外观达不到要求。

2.1.4 润湿剂考察

分别采用 50% 乙醇、蒸馏水、2% HPMC 溶液为润湿剂制备黄藤素微丸，并考察其对微丸质量的影响。实验结果表明以 2% HPMC 溶液制备微丸，在滚圆过程中不易操作，微丸易相互粘连。而以 50% 乙醇制备微丸，经滚圆后，产生了大量细粉，收率较低。以蒸馏水制备微丸，所得黄藤素微丸质量较好。

2.1.5 最佳工艺的选择

根据以上实验考察，在预试验基础上选择微晶纤维素用量、蒸馏水用量及滚圆速度为考察因素，各取 3 水平，采用 L₉（3⁴）表设计试验，以圆整度合格率、收率为考察指标，综合评分后进行考察。水平因素表见表 3。正交设计表见表 4。

备注：微丸收率即称取 20 ~ 40 目的丸粒重量占总微丸重量的比值。圆整度即随机抽取 20 ~ 40 目粒径的丸粒在电子显微镜下的微丸最小直径与最大直径的比值，比值大于 0.8 为圆整度合格，圆整度合格率为圆整度合格的微丸重量占所测微丸重量的比值。综合评分确定圆整度合格率（X）的权重为 0.4，收率（Y）的权重为 0.6，指标满分为 100 分。综合评分 $S = 0.4X + 0.6Y$

表 3 水平因素表

水平	因素		
	A 蒸馏水用量 /g/1 000 粒	B 滚圆速度 /Hz	C 微晶纤维素用量/%
1	195	40	13
2	235	25	23
3	215	32	33

注：滚圆机转速频率 40Hz 相当于转速 1 150r/min

分析表 4 和表 5，结果表明对黄藤素微丸成丸的主要影响因素是微晶纤维素用量，其次是蒸馏水用量，滚圆速度影响最小，工艺条件以 A₃B₃C₃ 为最佳。

根据最佳 A₃B₃C₃ 方案按上述实验方法验证 3 批，所制备的 3 批黄藤素微丸平均圆整度合格率为 90.5%、平均微丸收率为 92.0%，验证实验结果表明黄藤素微丸的制备工艺成熟稳定。

2.2 微丸包衣工艺研究

由于黄藤素微丸的主药和辅料都具有一定的引湿性，制成微丸后，微丸众多的数量和球形体积都极大提高了微丸与空气的接触面积，为了避免微丸吸潮和

保证药品的质量，有必要在黄藤素微丸表面包制薄膜衣层以增加制剂的稳定性。

表 4 正交试验方案及结果

实验号	A	B	C	D（空白）	圆整度合格率 X/%	微丸收率 Y/%	成球性综合评分/S
1	1	1	1	1	83.7	85.8	84.96
2	1	2	2	2	85.9	88.5	87.46
3	1	3	3	3	87.3	93.2	90.84
4	2	1	2	3	86.3	88.1	87.38
5	2	2	3	1	88.4	93.8	91.64
6	2	3	1	2	87.6	86.3	86.82
7	3	1	3	2	91.3	92.1	91.78
8	3	2	1	3	89.4	86.4	87.60
9	3	3	2	1	91.2	88.9	89.82
均值 1	87.753	88.040	86.460	88.807			
均值 2	88.613	88.900	88.220	88.687			
均值 3	89.733	89.160	91.420	88.607			
R	1.980	1.120	4.960	0.200			

表 5 正交试验设计及方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
蒸馏水用量	5.914	2	96.951	19.000	显著
滚圆速度	2.062	2	33.803	19.000	显著
微晶纤维素用量	37.939	2	621.951	19.000	显著
误差	0.06	2			

注： $F_{0.95}(2, 2) = 19.0$

2.2.1 包衣液的配制

将适量纯化水注入烧杯内，装上带有搅拌桨的电动搅拌器，启动仪器，将包衣粉沿着搅拌漩涡处匀速、缓慢的加入，调节搅拌速度以使加入的包衣粉均匀溶散，加料完毕后继续搅拌 30min，控制搅拌速度以免卷入过多的空气，影响包衣质量。

2.2.2 微丸薄膜包衣操作

将载药微丸置流化床中，调节风量，保持微丸正常沸腾，采用底喷式包衣^[2]，在正式喷液前，于 45℃ 预热微丸 3min，床温控制在 50℃ 左右，喷气压力控制在 0.4MPa，由慢至快调节恒流泵转速为 1.0 ~ 3.0r/min，喷入配制好的包衣液，连续喷液直到微丸表面衣膜完整光洁、色泽均匀，停止喷液，干燥 10min 取出，即得黄藤素薄膜包衣微丸。

2.2.3 薄膜包衣正交试验

为了得到黄藤素微丸最佳的包衣抗湿性，本实验

选择包衣增重、包衣材料、包衣液浓度为考察因素，各取 3 水平，采用 $L_9(3^4)$ 表设计正交试验，并将包衣后的微丸填充胶囊，铝塑泡罩包装后，置恒温（40℃）恒湿（RH75%）稳定仪 3 个月，以置稳定仪 3 个月后的微丸抗湿度为考察指标，进行考察。水平因素表见表 6，正交设计表见表 6，方差分析表见表 7。

表 6 水平因素表

水平	因素		
	A 包衣增重 /%	B 包衣材料	C 包衣液浓度 /%
1	2	爱勒易包衣粉	12
2	3	自制包衣粉	14
3	4	卡乐康包衣粉	16

备注：抗湿度评分 $S = 100\% - (\text{吸湿后微丸重量} - \text{吸湿前微丸重量}) / \text{吸湿前微丸重量} \times 100\%$

据正交试验结果可知各因素对抗湿性影响的大小顺序为：B > A > C，确定各因素最优水平组合为 $A_3B_1C_3$ ，但由于选用较高浓度（16%）包衣液进行操作时，易发生堵塞喷枪的情况，而选用低浓度包衣液则耗时较长，考虑到 C 因素为不显著性因素，故优选 $A_3B_1C_2$ 方案。即包衣增重为 4%，包衣材料为爱勒易包衣粉，包衣液浓度为 14%。

表 7 正交试验方案及结果

实验号	A	B	C	D (空白)	抗湿度评 分 S (%)
1	1	1	1	1	94.15
2	1	2	2	2	91.82
3	1	3	3	3	93.59
4	2	1	2	3	95.26
5	2	2	3	1	92.31
6	2	3	1	2	93.80
7	3	1	3	2	96.74
8	3	2	1	3	93.47
9	3	3	2	1	95.03
均值 1	93.187	95.383	93.807	93.830	
均值 2	93.790	92.533	94.037	94.120	
均值 3	95.080	94.140	94.213	94.107	
R	1.893	2.850	0.406	0.290	

根据最佳 A₃B₁C₂ 方案按上述实验方法验证 3 批, 将 3 批黄藤素包衣微丸和黄藤素微丸分别填充胶囊, 铝塑泡罩包装后, 置恒温 (40℃) 恒湿 (RH 75%) 稳定仪中^[3], 放置 30d, 60d, 90d 考察其吸湿性。考察结果见表 8。

表 8 正交试验设计及方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值	显著性
包衣增重	5.613	2	34.863	19.000	显著
包衣材料	12.250	2	76.087	19.000	显著
包衣液浓度	0.249	2	1.547	19.000	
误差	0.16	2			

注: $F_{0.95}(2, 2) = 19.0$

(编辑: 岳胜难)

表 9 吸湿性考察表

考察对象	考察项目		
	30d 吸 湿性/%	60d 吸 湿性/%	90d 吸 湿性/%
黄藤素包衣微丸样品 1	1.65	2.51	3.19
黄藤素包衣微丸样品 2	1.70	2.48	3.21
黄藤素包衣微丸样品 3	1.73	2.57	3.36
黄藤素微丸	7.13	10.85	12.06

注: 吸湿性 (Y) = (放置后的重量 - 放置前的重量) / 放置前的重量 × 100%

实验结果表明, 黄藤素微丸采用薄膜包衣后, 其抗湿性较素丸有了较大提高, 显著增强了制剂稳定性。

3 讨论与小结

在挤出滚圆制备微丸颗粒的过程中, 如果物料粘性较强时, 可以采用一定浓度的乙醇或蒸馏水为润湿剂制备软材, 以稀释物料粘性, 避免在滚圆过程中出现并粒现象; 但如果物料粘性较弱时, 仍采用乙醇为润湿剂, 则滚圆后, 会产生一定量的细粉, 影响微丸收率。另外在微丸包衣过程中, 应控制和掌握好喷液量, 当喷液量过小时, 将致使包衣操作时间延长, 不利于节能降耗, 当喷液量过大时, 常常出现微丸之间相互粘接, 严重影响产品质量。

[参考文献]

[1] 陆辛逸. 国内外口服释药微丸的制备及展望 [J]. 机电信息, 2004, 72 (12): 15.

[2] 邹龙贵. 微丸缓、控释包衣及设备 [J]. 医药工程设计杂志, 2003, 24 (2): 41-43.

[3] 斐志强, 尹莉芳, 周建平, 等. 氧氟沙星缓释微丸的研制 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28 (07): 543-546.

Preparation of Palmatine Pellets

SUN Min, LIU Hong-bin, LIU Bo, HAN Li-ming, WANG Jing-kun
(Yunnan Institute of Materia Medica, Yunnan Kunming 650111)

[ABSTRACT] Objective: To prepare and research Palmatine pellets. Methods: According to the orthogonal experimental design, and selected the best palmatine pellets preparation, and optimize the coating process pellets, and enhance the stability of preparations. Results: The optimum conditions were screened out as A₃B₃C₃, which was distilled water (215g/1 000 tablets), spheronization machine frequency (32Hz) and microcrystalline cellulose (33%), Palmatine pellets were successfully prepared; The optimized coating conditions were established as follows; ILE coating powder, coating concentration (14%), coating weight (4%), Palmatine pellets were coated, Palmatine pellets enhanced the anti-wet. Conclusion: The process was scientific and rational.

[KEY WORDS] palmatine; pellets; orthogonal experiment