

文章编号：(2007) 02-0044-07

## 鼠掌老鹳草微丸的制备

刘娟, 张凯

(佳木斯大学 化学与药学院, 黑龙江 佳木斯 154004)

**摘要:** **目的** 优选鼠掌老鹳草微丸的制备工艺。**方法** 以微晶纤维素为辅料, 药材浓缩液为润湿剂, 采用挤出-滚圆法制备鼠掌老鹳草微丸; 在单因素考察的基础上, 以 $(850 \pm 29) \mu\text{m}$  粒径范围微丸的圆整度和收率为评价指标, 用正交试验法对工艺条件进行优化。**结果** 影响挤出-滚圆工艺的主要因素有3个, 即挤出转速、滚圆转速和滚圆时间。确定最佳工艺条件为: 挤出转速为  $30 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、滚圆转速为  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  和滚圆时间为 4 min。**结论** 采用本工艺制得的微丸圆整度较好、粒径分布窄、堆密度大、脆碎度小、收率较高。

**关键词:** 药剂学; 鼠掌老鹳草; 鞣质; 正交试验; 微丸; 挤出-滚圆法

**中图分类号:** R94      **文献标志码:** A

腹泻是危害我国儿童健康的常见病。老鹳草是我国一种传统中药, 有祛风湿, 通经络, 止泻痢的功效, 其在发挥抗腹泻作用方面, 临床疗效较好, 且无明显的不良反应。鼠掌老鹳草是老鹳草药材的来源之一, 在黑龙江省分布广, 资源丰富。微丸是国际上迅速发展的一种新剂型, 具有血药浓度平稳, 毒性和不良反应小, 可以和流质一起服用, 价格相对低廉等特点, 受到医生和病患者尤其是吞咽困难的幼儿及老年患者的欢迎。作者在对鼠掌老鹳草的提取工艺基础上, 考察了鼠掌老鹳草微丸的制备工艺, 旨在确定该制剂的合理生产工艺, 为中药治疗肠炎、痢疾等肠道疾病提供一种较为理想的药物剂型, 同时对中药微丸工业化大生产具有借鉴作用。

## 1 仪器与材料

挤出滚圆造粒机(上海华东理工大学化工机械研究所), WFZ800-紫外可见分光光度计(北京第二光学仪器厂), ZDR-6B型药物溶出测定仪(上海黄海药检仪器厂), DGF-2型电热散风干燥箱(大连实验设备厂)。

微晶纤维素(MCC, 日本 Asahi Kasei 公司)、鼠掌老鹳草浓缩液(鞣质含量为  $8.930 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 自制)。

## 2 方法与结果

### 2.1 微丸的质量评价

#### 2.1.1 微丸的圆整度

休止角(angle of repose)是指颗粒松堆积时料堆的圆锥斜面与水平面所夹的角, 它是一种微丸圆整度的间接表示法。休止角小, 说明微丸的流动性好, 间接反应微丸的成球性即圆整度好。作者

收稿日期: 06-06-07

作者简介: 刘娟(1949-), 女(汉族), 黑龙江佳木斯人, 教授, 硕士生导师, 主要从事生药(中药)鉴定、品质评价研究, Tel. 0454-8610828, E-mail liujuan1949@163.com。

采用固定漏斗法测定微丸的休止角。

### 2.1.2 收率的测定

将制得的微丸进行筛分，以干燥后一定粒径范围内的微丸重量与投料量相比，计算出收率。

## 2.2 制备微丸处方因素及工艺因素的考察

### 2.2.1 工艺的初步选定

根据查阅的文献资料选择微晶纤维素 (MCC) 作为制备微丸的辅料，药物浓缩液即为润湿剂。将药物浓缩液直接喷在辅料微晶纤维素 [粒径为  $(150 \pm 6.6) \mu\text{m}$ ] 上混匀制成软材。

#### 2.2.1 浓缩液用量的选择

称取一定量的微晶纤维素，均匀地喷入药物浓缩液，使 MCC 的质量与浓缩液的质量比为 1.0:0.8、1.0:1.0 与 1.0:1.2 3 种比例，混合均匀后制备微丸。收集粒径为  $(850 \pm 29) \mu\text{m}$  的微丸，干燥后取样观察微丸的形状，并测微丸的休止角  $\theta$  (圆整性的量化指标) 和收率，浓缩液用量的选择结果如表 1。

Table 1 Investigate forms in consumption of concentrated solution

$m(\text{MCC}) : m(\text{concentrated solution})$	Appearance	$\theta / ^\circ$	Yield / %
1.0:0.8	Uneven, irregular, uncommon	40.2	42.55
1.0:1.0	Uneven, irregular, uncommon	4.5	57.40
1.0:1.2	Uniform rules, luster	26.3	69.35

结果表明，只有当  $m(\text{MCC}) : m(\text{浓缩液}) = 1:1.2$  时，挤出的条状颗粒湿度适中，易滚制成粒径均匀、圆整度好的微丸。

#### 2.2.2 挤出速度

称取 30 g 的 MCC 3 份，分别均匀地喷入药物浓缩液，使  $m(\text{MCC}) : m(\text{浓缩液}) = 1.0:1.2$ ，混合均匀。将挤出-滚圆造粒机的滚圆速度设定为  $1\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，滚圆时间为 4 min，把挤出速度分别设定为：300、200、100  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，制备微丸。干燥后收集之间的微丸，观察微丸的形状，并测定微丸的休止角和收率。3 种挤出速度下微丸的休止角和收率见表 2。

Table 2 Effect of extrusion speed on pellet properties

$n / (\text{r} \cdot \text{min}^{-1})$	$\theta / ^\circ$	Yield / %
300	31.4	54.40
200	20.2	70.60
100	25.2	61.75

由表 2 中数据可以看出，挤出速度对成丸有明显影响。挤出速度快时，可以提高生产效率，但挤出速度越高，挤出物质量越差，这种物料在滚圆初期会发生破裂，形成大量细粉，严重影响微丸的质量，使粒度分布过宽，微丸收率降低。反之，挤出速度过慢，则耗时太长，且螺旋轴长时间与筒壁摩擦生热，易使物料失水干燥，影响微丸的圆整度和收率。

#### 2.2.3 滚圆速度

将挤出-滚圆造粒机的挤出速度设定为  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，滚圆时间为 4 min，把滚圆速度分别设定为：1 000、800、600  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，其他操作同“2.2.2”条，制备微丸。3 种滚圆速度对微丸质量的影响结果

见表3。

Table 3 Effect of spheronization speed on pellet properties

$n / (\text{r}\cdot\text{min}^{-1})$	$\theta / ^\circ$	Yield/ %
600	24.4	49.94
800	33.8	60.60
1 000	40.0	44.20

由表3中数据可以看出,滚圆速度对微丸的圆整度及一定粒径范围内的收率影响显著。滚速低,微丸多呈短棒状,不易被打断成丸,圆整度差;滚速加快,碎片及微粉量下降,微丸圆整度好,但粒径增大,如果物料较湿则相互聚集,大粒子增多。

#### 2.2.4 滚圆时间

将挤出-滚圆造粒机的挤出速度设定为  $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 滚圆速度为  $1\ 000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 把滚圆时间分别设定为: 6、4、2 min, 其他操作同“2.3.3”条, 制备微丸。

在预实验的基础上选择了3个时间点考察滚圆时间对微丸质量的影响, 结果见表4。

Table 4 Effect of spheronization time on pellet properties

$t / \text{min}$	$\theta / ^\circ$	Yield/ %
2	28.4	58.80
5	21.8	66.57
8	18.8	55.65

由表4中数据可以看出,在一定范围内滚圆时间延长,微丸圆整度越好,一定范围内的收率增加,但时间过长,则微丸粒径增大,理想范围内小丸的收率降低;滚圆时间过短,则微丸圆整度差,且不规则粒子较多。

#### 2.2.5 挤出机筛板特性

称取20 g的MCC 3份,分别均匀地喷入药物浓缩液,使  $m(\text{MCC}):m(\text{浓缩液}) = 1.0:1.2$ , 混合均匀。选用网眼直径  $R$  分别为0.8、0.9、1.0 mm的筛网制备微丸。

挤出筛网特性有2个参数特征,即网厚( $L$ )与网眼直径( $R$ )。通常以  $L/R$  值来表示筛网特性,其值过小,即筛网较薄,挤出物疏松粗糙;当  $L/R$  值大时,即筛网较厚时,挤出物密度高;可塑性好,表面光滑,但网壁过厚时,也会由于网壁压力过大造成挤出物表面粗糙,影响微丸质量。网孔大小主要决定微丸的粒度,作者考察了3种不同网眼直径的筛网对微丸粒度的影响,以  $(850 \pm 29) \mu\text{m}$  间的粒子的收率为评价指标,结果见表5。

Table 5 Effect of productivity with different hole diameter

$R / \text{mm}$	0.8	0.9	1.0
Yield/ %	56.76	69.45	46.13

根据实验结果分析,确定选择  $R = 0.9 \text{ mm}$  的筛网来制备微丸。

### 2.3 制丸工艺条件的优化

挤出滚圆工艺制备的微丸质量与粘合剂用量有很大关系。本实验以药物浓缩液为粘合剂,为了

保证药物的含量和防止浓缩液用量过大引起的粘度增加，本实验将 MCC 的质量与浓缩液的质量比为 1:1.2。在此基础上，通过各工艺因素的考察，认为影响挤出滚圆工艺的主要因素有 3 个，即挤出转速 ( $A$ )、滚圆转速 ( $B$ )、滚圆时间 ( $C$ )。本实验采用  $L_9(3^3)$  正交试验进行工艺条件的优化，因素及水平见表 6。将选定的因素水平按  $L_9(3^3)$  正交设计表 2 安排实验，以  $(850 \pm 29)\mu\text{m}$  粒径范围微丸的休止角和收率为评价指标，筛选最佳制丸的工艺条件。

Table 6 Factors and levels for orthogonal test

Lever	Factor		
	A	B	C
	$n(\text{extrusion speed})/(\text{r}\cdot\text{min}^{-1})$	$n(\text{spheronisation speed})/(\text{r}\cdot\text{min}^{-1})$	$n(\text{spheronisation speed})/(\text{r}\cdot\text{min}^{-1})$
1	300	1 000	6
2	200	800	4
3	100	600	2

以  $(850 \pm 29)\mu\text{m}$  粒径范围内微丸的休止角和收率为评价指标，正交试验表及结果如表 7，方差分析结果见表 8、9。

Table 7 The orthogonal design and experimental results

No.	A	B	C	$\theta/^\circ$	Yield/ %
1	1	1	1	25.4	55.73
2	1	2	2	23.8	50.40
3	1	3	3	32.4	38.12
4	2	1	2	20.6	75.65
5	2	2	3	27.6	66.01
6	2	3	1	26.6	39.91
7	3	1	3	30.2	45.52
8	3	2	1	31.8	54.02
9	3	3	2	33.4	34.83
$\theta/^\circ$		27.20	25.40	27.93	
$K_1$		24.93	27.73	25.93	
	$K_2$	31.80	30.80	30.07	
	$K_3$	6.87	5.40	4.14	
	R				
Yield/ %	$K_1$	48.08	58.96	49.87	
	$K_2$	60.52	56.81	53.62	
	$K_3$	44.79	37.62	49.88	
	R	15.73	21.34	3.75	

Table 8 Analytical table of variance for the angle of repose

Variation source	SSi	$\nu$	$f$	$P$
A	73.45	2	2.86	> 0.05
B	44.01	2	1.72	>0.05
C	25.64	2	1.00	>0.05
Error	25.64	2		

$$F_{0.01}(2,2) = 99.00 \quad F_{0.05}(2,2) = 19.00$$

Table 9 Analytical table of variance for the yield

Variation source	SSi	$\nu$	$f$	$P$
A	412.95	2	14.75	> 0.05
B	828.44	2	29.63	< 0.05
C	27.96	2	1.00	>0.05
Error	27.96	2		

$$F_{0.01}(2,2) = 99.00 \quad F_{0.05}(2,2) = 19.00$$

对休止角的测定结果进行直观分析,可知各因素对休止角的影响大小为  $A > B > C$ ,方差分析结果表明: A、B、C 3 因素对休止角的影响均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

对收率的测定结果进行直观分析,可知各因素对收率的影响大小为  $B > A > C$ ,方差分析结果表明: B 因素对微丸收率的影响有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。

从实验结果来看,采用挤出滚圆法制备微丸的最佳工艺条件为  $A_2B_1C_2$ ,即为正交试验中 4 号实验方案。

## 2.4 微丸的制备

### 2.4.1 处方组成

浓缩液 60 mL (含鞣质  $89.30 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ),微晶纤维素 50 g[粒径为 ( $150 \pm 6.6$ )  $\mu\text{m}$ ]。

### 2.4.2 实验方法

称取微晶纤维素 50 g,向其中喷洒药物浓缩液 60 mL,使混合均匀制得具有适度粘弹性和可塑性的软材。将挤出机的转速调至  $200 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,将制好的软材倒入进料漏斗,经挤压机挤出,得到一定直径和长度的均匀柱状短枝,把滚圆机的转速调至  $1000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,将挤出物倒入滚圆机中,滚动 4 min 收集小丸。将滚制好的小丸干燥后,收集( $850 \pm 29$ )  $\mu\text{m}$  粒径范围的微丸即可。

## 3 讨论

a. 由于中药浸膏粉体颗粒细小,表面能大而流动性大,易吸湿结块,不易保存、运输和制成制剂,为此一般需将粉体制成微丸或片剂。挤出滚圆制粒法是国外广泛应用的微丸制备方法,具有制粒效率高、颗粒分布带窄、圆整度高、颗粒表面光滑等优点。但中药浸膏的粘性在一定程度上影响了挤出滚圆制粒法的应用。加入大量的药用辅料或通过改变粘结剂配比来改善物料的物理性能,以降低

软材粘度，可达到最佳的造粒效果。本文直接以药物的浓缩液作为润湿剂喷入辅料中，既有利于保存药性，又有一定的粘性便于制丸。

b.作者以微晶纤维素为辅料，药物浓缩液为润湿剂，采用挤出-滚圆法制备了鼠掌老鹳草微丸。以 $(850\pm 29)\mu\text{m}$  粒径微丸的圆整度和收率为评价指标，单因素考察了处方因素和工艺因素对制丸工艺的影响，结果表明影响挤出-滚圆工艺的主要因素有3个，即挤出转速、滚圆转速和滚圆时间。采用正交试验法对工艺条件进行了优化，结果表明最佳工艺条件为：挤出转速 $30\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，滚圆转速 $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 和滚圆时间4 min。采用最佳工艺制得的微丸圆整度好，粒径分布窄，堆密度大，脆碎度小，收率高。

c.实验表明，挤出滚圆工艺制备的微丸质量与润湿剂药物浓缩液的比例有很大关系。当浓缩液太少时，挤出的条状颗粒很干，在滚圆机中不易被切断，最终只能得到哑铃状小棒，而不能滚制成丸；若浓缩液过大，则在滚圆过程中，物料中的水分在离心力作用下易经毛细管透至表面，致使微丸间相互粘连，越滚越大。故加入浓缩液的多少对能否滚制成丸具有关键作用。

d.挤出机的挤出速度相对于滚圆过程对整个制备微丸的质量影响不大，同文献报道一致。但挤出速度过慢或挤出时间越长，将产生大量的摩擦热，使湿物料中水溶性成分溶解在粘合剂中，或者是使水分蒸发，改变物料体系的塑性和粘性，从而影响微丸的制备。所以实验中为控制工艺的可操作性，应在挤出机的挤出钢管外加一制冷装置如湿毛巾等。

### 参考文献：

- [1] 刘娟, 王良信. 老鹳草的本草考证[J]. 中草药, 1992, 23(5): 276.
- [2] 国家药典委员会. 《中华人民共和国药典》一部 [Z]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 91.
- [3] 周海燕. 老鹳草的研究概况[J]. 国外医药—植物药分册, 1996, 11(4): 67.
- [4] LU Ye, JU Bao-ling, MENG Xiao-li, et al. Resource survey of *Geranium* in Heilongjiang province[J]. Chinese Wild Plant Resource(中国野生植物资源), 2004, 23(2): 23-24.
- [5] PAN Jia-zhen, SUN Xiao-ming, ZHU Da-bin, et al. Spherical pellets prepared by extrusion-sphronization . Principles, and properties of the equipment[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 1998, 29(8): 378-380.
- [6] BAO Yong-chu, CHEN Qing-hua, LIU Wei-lun, et al. Spherical pellets prepared by extrusion-sphronization .preparation technplogy[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 1999, 30(1): 18-21.

## Preparation process of *Geranium sibirium* L. pellets

LIU Juan, ZHANG Kai

(School of Chemistry and medicine, Jiamusi university, Jiamusi 154004, China)

**Abstract: Objective** To optimize the preparation process of *Geranium sibirium* L. pellets. **Method** MCC was chosen as assistant material, water as bind pharmaceutical, and adopted extrusion-sphronization method to prepare *Geranium sibirium* L. pellets. On the basis of examination of single factor, we chose

sphericity and yield of pellets whose diameter distribution was between 24 and 32 eye as the assessment index, and adopting orthogonal test to optimize the technics conditions. **Results** There were three key factors which affected the extrusion-spheronization technics: extrusion speed, pheronisation speed, spheronisation time. The optimum technics conditions were as follows: extrusion speed  $30 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , spheronisation speed  $50 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$  and spheronisation time 4 minutes. **Conclusion** The pellets which were prepared by the optimum technics presented perfect sphericity, narrow diameter distribution, big piles density, small crisp garrulous and high receiving rate.

**Key words:** pharmaceutics; *Geranium sibirium* L.; tannin; orthogonal test; pellets; extrusion-spheronization method

本篇责任编辑：吕向一