

文章编号:1001-6880(2018)Suppl-0206-06

一步制粒联合喷雾干燥在复方颗粒制剂中的应用研究

蔺建忠*

玉门市第一人民医院,玉门 735211

摘要:本文联合喷雾干燥对复方颗粒一步制粒参数进行优化。采用提取、浓缩、喷雾干燥方法得到复方喷干粉,喷干粉与糊精按一定比例混合作为一步制粒底料,部分浓缩浸膏作为一步制粒粘合剂。利用 PB 设计,以颗粒合格率为指标,确定影响颗粒一步制粒的 6 个因素中主要因素。以颗粒合格率、休止角为指标,建立 3 因素 3 水平 Box-Behnken 实验,对一步制粒工艺进行优化。将按一定比例混合的喷干粉和糊精作为一步制粒底料,本颗粒的最佳一步制粒工艺为:进样速度 28 rpm,进风温度 60 ℃,进风频率 29 Hz,雾化压力 0.4 MPa,浸膏相对密度 1.15,料液温度 40 ℃。本研究的优选制粒方法制得颗粒辅料使用量低,同时可控性强,制粒速度快,工序简单。

关键词:喷雾干燥;一步制粒;复方颗粒;Plackett-burman;Box-Behnken

中图分类号:R944.2 + 7

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.S.032

Application Study of One-step Pelletization Technology Combined Spray Drying on Preparation of Chinese Herbal Compound

LIN Jian-zhong*

First People's Hospital of Yumen, Yumen 735211, China

Abstract: In this study, to optimize one-step pelletization technology of Chinese herbal compound based on spray drying, the dry powder of compound was obtained by extraction, concentration, and spray drying. The mixture of dry powder and dextrin was used as the carrier, while some concentrated solution of compound was used as the bond. Six factors affecting one-step pelletization technology were investigated with the evaluation indexes of particle pass rate of granules, and the primal influential factors were determined by Plackett-Burman experimental design. In order to optimize one-step pelletization technology of Chinese herbal compound, the particle pass rate of granules and angle of repose of granules were used as the evaluation indexes. Then, Box-Behnken design with three levels and three factors was established. The best one-step pelletization technology process conditions were determined as follows: sample flow rate of 28 rpm, inlet air temperature of 60 ℃, wind frequency of 29 Hz, atomization pressure of 0.4 MPa, relative density of 1.15, and liquid temperature of 40 ℃. This optimized one-step pelletization technology process showed that dextrin usage was low, and the method was quality controllable, quick, and simple.

Key words: spray drying; one-step pelletization technology; Chinese herbal compound; Plackett-burman; Box-Behnken

本实验研究的复方制剂以地黄为主,并配合黄精、五味子、党参、黄芪等药材组成,可降低血糖、益精血,延缓和预防糖尿病并发症。本制剂颗粒利用湿法制粒易粘合成块,需加入大量辅料,增加日服用量;干法制粒颗粒色泽、形态、均匀度等均不符合产品需求。一步制粒技术具有将流浸膏与辅料混合、制粒、干燥等多道工序在 1 台设备中 1 次完成特点,制得颗粒粒度分布均匀,且流动性好^[1]。研究发现,影响一步制粒的因素包括浸膏相对密度、进

样速度、进风温度、出风温度、物料温度、风机频率、喷雾压力、干燥时间、辅料种类、辅料量等^[2]。然而传统优化方法,依赖于各因素确定的不同水平,通过变更相关变量,进而寻求最优实验结果,这种方法工作量大、耗时,同时也很难在有限的实验中估算出不同变量的交互作用。Box-Behnken 设计是多因素 3 水平实验设计,是在 2^k 析因设计的基础上加上极值点和中心点构成的,可在实验中进行非线性拟合,具有操作简单、实验次数少、精度高、预测性好等优点^[3]。本实验联合喷雾干燥对复方颗粒的一步制粒参数进行研究,将提取、浓缩所得部分浸膏进行喷

雾干燥以获得喷干粉，喷干粉与糊精按一定比例混合作为一步制粒底料，余下部分浸膏作为一步制粒粘合剂。以颗粒合格率为指标，确定影响复方颗粒一步制粒的6个因素（进样速度、雾化压力、浸膏密度、进风频率、进风温度、料液温度）中主要影响因素。以颗粒合格率、休止角为指标，建立3因素3水平的Box-Behnken实验对一步制粒工艺进行优化。

1 仪器及材料

WBF-2型多用途流化床实验机（重庆英格造粒包衣技术有限公司）；BT600-2J蠕动泵（保定兰格恒流泵有限公司）；BS323S电子天平（北京赛多利斯科学仪器有限公司）；G10型全流程离心喷雾干燥器（无锡市昌盛干燥机厂）。

配方包含药材均购自安徽亳州药材市场，均符合《中国药典》2015版相关规定。辅料糊精（曲阜天利药用辅料有限公司）。复方颗粒浸膏：地黄、黄精、五味子、党参、黄芪等药材加热水提3次，第一次加10倍量，提取1.5 h；第二次加10倍量，提取1.5 h；第三次加8倍量，提取1 h，减压浓缩至相对密度1.10左右（60 °C），过100目筛，备用。

2 方法与结果

2.1 喷雾干燥

影响喷雾干燥的主要因素有浸膏相对密度、热风温度、进料速度、出口温度等。本实验所用喷雾干燥器为G10型全流程离心喷雾干燥器，出口温度、塔内负压均为显示值，非人为控制。本实验选取对喷雾干燥工艺影响较大进样温度、浸膏相对密度、进风温度和进料速度作为实验因子。

毛蕊花糖苷转移率：取一定量复方颗粒浸膏于80 °C减压干燥8 h，测定干膏中毛蕊花糖苷含量，取相同体积浸膏进行喷雾干燥，测定喷干粉中毛蕊花糖苷含量，计算毛蕊花糖苷转移率。

出粉率的测定^[4]：取一定量复方颗粒浸膏于80 °C减压干燥8 h，得干膏质量，取相同体积浸膏进行喷雾干燥，精密称定喷干粉质量，计算出粉率。

2.1.1 料液温度对喷雾干燥的影响

以毛蕊花糖苷转移率、出粉率为指标，进风温度为170 °C，进样速度40 mL/min，浸膏相对密度1.10，分别考察30、40、50、60 °C浸膏温度对喷雾干燥后喷干粉毛蕊花糖苷转移率的变化情况，结果见图1。

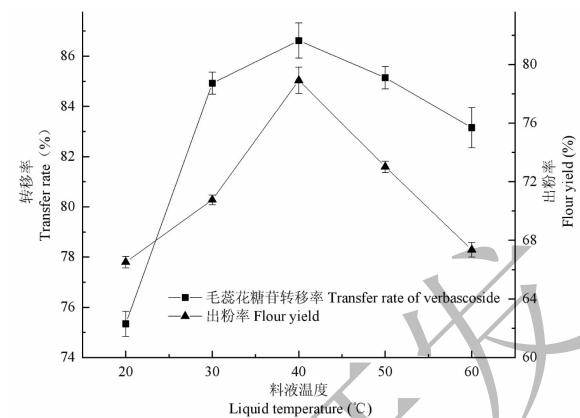


图1 不同料液温度对喷雾干燥的影响

Fig. 1 Effects of different liquid temperature on spray drying

由图1可知，40 °C复方颗粒浸膏中的毛蕊花糖苷转移率较高，同时，出粉率也较高。这是由于温度较低的浸膏在雾化后加热不充分，进而导致喷干粉粘壁率提升；而温度较高对毛蕊花糖苷的转移率有影响，同时出粉率也受到影晌，故进料温度定为40 °C。

2.1.2 进风温度对喷雾干燥的影响

以毛蕊花糖苷转移率、出粉率为指标，进样速度40 mL/min，将40 °C相对密度1.10浸膏进行喷雾干燥，考察不同进风温度（150、160、170、180、190 °C）对喷雾干燥的影响，结果见图2。

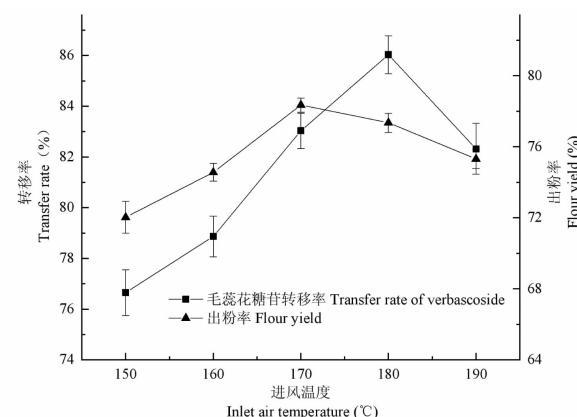


图2 不同进风温度对喷雾干燥的影响

Fig. 2 Effects of different inlet air temperatures on spray drying

由图2可知，进风温度对喷雾干燥有一定影响，进风温度为180 °C时毛蕊花糖苷的转移率最高，170 °C时出粉率达到最高，考虑到物料质量，同时170 °C和180 °C的出粉率相差较小，将进风温度定为180 °C。在较高温度下，物料表面的非结合水的释放不仅取决于干燥温度，还受限于物料的自身属性，表现

为干燥速率的缓慢提高,当高温度过高会使物料表层形成干膜,阻止内部水分向外蒸发,因而,进风温度不宜过高^[5]。

2.1.3 浸膏相对密度对喷雾干燥的影响

以毛蕊花糖苷转移率、出粉率为指标,引风温度为180℃,进样速度40mL/min,将40℃浸膏相对密度分别调成1.05、1.10、1.15、1.20进行喷雾干燥,观察浸膏相对密度对喷雾干燥的影响,结果见图3。

由图3可知,浸膏相对密度在1.15时毛蕊花糖苷的转移率最高,浸膏相对密度在1.10出粉率最高,考虑到物料的品质,同时浸膏相对密度1.15的出粉率略低于1.10,相差较小,所以将浸膏相对密度确定为1.15。

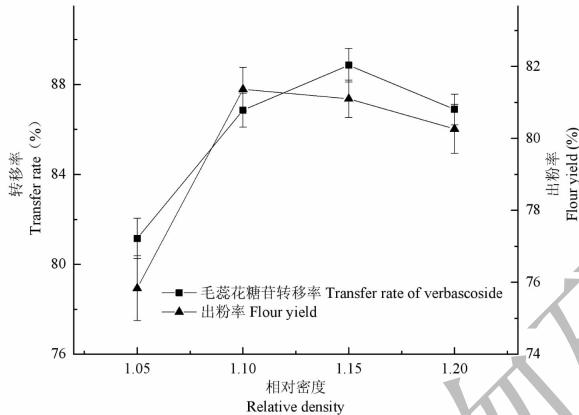


图3 不同浸膏相对密度对喷雾干燥的影响

Fig. 3 Effects of different relative density of concretes on spray drying

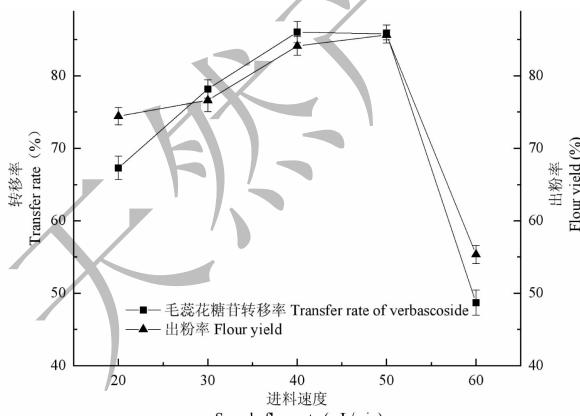


图4 不同进料速度对喷雾干燥的影响

Fig. 4 Effects of different sample flow rate of concrete on spray drying

2.1.4 进料速度对喷雾干燥的影响

以毛蕊花糖苷转移率、出粉率为指标,进风温度

为180℃,将40℃相对密度1.15浸膏进行喷雾干燥,进样速度分别设置为20、30、40、50、60mL/min,考察不同进样速度对喷雾干燥的影响,结果见图4。

由图4可知,进样速度在40~50mL/min范围,毛蕊花糖苷转移率、出粉率较高,为了提高喷雾干燥的效率,在不影响喷干粉的品质的前提下,将进样速率定为50mL/min。

2.1.5 喷雾干燥验证

按上述喷雾干燥条件进行喷雾干燥,即:料液温度为40℃;进风温度:180℃;浸膏相对密度为1.15;进样速度50mL/min。测得喷干粉的毛蕊花糖苷转移率为88.56%,出粉率约为84.01%。

2.2 一步制粒

2.2.1 一步制粒颗粒合格率考察^[6]

将制得的颗粒称定质量,照粒度测定法(《中国药典》2015年版附录XI B第二法,双筛分法)测定,收集能通过1号筛且不能过5号筛的颗粒,称定质量。

$$\text{颗粒合格率} (\%) = \frac{m}{M} \times 100\%$$

m : 过筛颗粒质量, M : 全部颗粒质量

2.2.2 一步制粒颗粒休止角考察^[7]

采用圆锥槽法,将固定圆锥槽的底部直径固定,用固定大小的圆盖来接受由漏斗漏下的颗粒,漏斗中不断注入颗粒直到得到最高的圆锥体为止。设 H 为锥体高, R 为锥体底部半径,则 $\text{tg}\alpha = H/R$, α 角为休止角。

2.2.3 一步制粒操作方法

取喷雾干燥所得喷干粉与辅料糊精各500g混合后过100目筛,混合物作为底料,预热仪器至50℃,同时使底料充分沸腾。开启雾化器,按照Minitab软件设定工艺参数,分别设定不同进风温度、雾化压力、浸膏相对密度、风机频率、进风温度、料液温度等参数,喷入浸膏。制粒过程保持颗粒有较好沸腾状态,浸膏喷完后再通入热空气干燥后取料。

2.2.4 PB设计筛选主因素

在预实验基础上筛选主因素,利用Minitab软件中Plackett-Burman设计对影响一步制粒较大的进样速度(A, 20, 40 rpm)、雾化压力(B, 0.2, 0.4 MPa)、浸膏密度(C, 1.15, 1.25)、进风频率(D, 20, 40 Hz)、进风温度(E, 50, 70 ℃)、料液温度(F, 40, 60 ℃)的6个因素取2水平(-1, 1)筛选主因素实验。实验设计生成12次实验,以颗粒合格率为实验考察指标,实验设计及结果见表1,对考察指标产生影响6个因素的次序见图5。

由图 5 和表 2 可知, A 进样速度、D 进风频率、E 进风温度 3 个因素效应显著, 需进一步优化。因素 B 雾化压力、C 浸膏相对密度、F 料液温度效应不显著, 对结果影响不大, 依据 Plackett-Burman 原理, 如

若影响不显著的因素为负效应则选择其(-1)水平, 正效应则选择其(+1)水平^[8], 所以上述 B 雾化压力、C 浸膏相对密度、F 料液温度取值分别为 0.4 MPa(+1)、1.15(-1)、40 °C(-1)。

表 1 PB 实验设计及结果

Table 1 Independent and dependent variables in Plackett-Burman experiment design

编号 Run No.	进样速度 Sample flow rate (rpm)	雾化压力 Atomization pressure (MPa)	相对密度 Relative density	进风频率 Wind frequency (Hz)	进风温度 Inlet air temperature (°C)	料液温度 Liquid temperature(°C)	颗粒合格率 Particle pass rate (%)
1	40	0.2	1.25	20	50	40	78.42
2	20	0.4	1.25	40	50	60	86.33
3	40	0.4	1.15	40	70	40	68.76
4	20	0.4	1.25	20	70	40	83.25
5	20	0.2	1.25	40	70	40	65.38
6	40	0.2	1.25	40	50	60	72.53
7	20	0.4	1.15	20	50	60	89.67
8	20	0.2	1.15	20	50	40	92.03
9	40	0.4	1.25	20	70	60	75.01
10	40	0.2	1.15	20	70	60	76.28
11	20	0.2	1.15	40	70	60	82.16
12	40	0.4	1.15	40	50	40	75.02

表 2 各因素主次效应值及显著性分析

Table 2 Primary and secondary effect values of each factor and significance analysis

因素 Factor	效应 Effect value	系数 Coefficient	T 值 T-value	P 值 P-value
常量 Constant		68.223	12.8	0.000
A 进样速度 Sample flow rate	-8.800	-4.400	-3.43	0.019
B 雾化压力 Atomization pressure	1.873	0.937	0.73	0.498
C 相对密度 Relative density	-3.833	-1.917	-1.49	0.195
D 进风频率 Wind frequency	-7.413	-3.707	-2.89	0.034
E 进风温度 Inlet air temperature	-7.193	-3.597	-2.8	0.038
F 料液温度 Liquid temperature	4.780	2.390	1.24	0.269

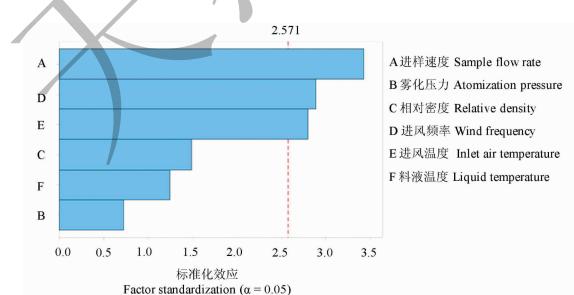


图 5 影响因素标准化的帕拉图

Fig. 5 Pareto chart of influencing factor standardization

2.2.5 Box-Behnken 实验设计

依据 PB 实验结果, 以颗粒合格率和休止角为指标, 选择 A 进样速度、B 进风温度、C 进风频率 3 个因素为自变量, 以 -1, 0, 1 将每个自变量的低、中、高实验水平分别进行编码。实验设计及结果见表 3。

2.2.6 Box-Behnken 实验结果分析

根据表 3 实验数据, 利用 Design-Expert 7.1.3

表 3 Box-Behnken 实验设计及结果

Table 3 Independent and dependent variables in Box-Behnken experiment design

实验号 No.	A 进样速度 Sample flow rate (rpm)	B 进风温度 Inlet air temperature (°C)	C 进风频率 Wind frequency (Hz)	颗粒合格率 Particle pass rate (%)	休止角 Angle of repose (°)
1	30	60	30	90.89	22.0
2	40	60	20	59.99	26.7
3	30	60	30	97.23	22.9
4	20	60	20	82.12	23.7
5	20	70	30	79.66	24.8
6	30	50	40	80.98	26.2
7	20	50	30	82.97	24.9
8	40	60	40	62.17	23.3
9	30	60	30	92.78	23.1
10	40	70	30	57.32	24.0
11	30	60	30	97.52	22.4
12	30	50	20	82.91	26.0
13	20	60	40	61.58	26.9
14	30	60	30	93.89	23.3
15	30	70	20	84.00	26.1
16	40	50	30	62.16	25.8
17	30	70	40	71.37	24.2

软件,得出二次拟合回归方程。合格率: $Y_1 (\%) = 94.46 - 8.09A - 2.08B - 4.12C + 0.38AB + 5.68AC - 2.68BC - 18.64A^2 - 5.29B^2 - 9.35C^2$, 标准差为 3.65, $R^2 = 0.9695$; 休止角: $Y_2 (\circ) = 22.74 - 0.062A - 0.47B - 0.24C - 0.43AB - 1.65AC - 0.53BC + 0.83A^2 + 1.30B^2 + 1.58C^2$, 标准差为 0.46, $R^2 = 0.9625$; 对模型进行分析, 方差结果见表 4, 结果表明 颗粒合格率, 休止角 2 个模型 $P < 0.01$, 模型达到显著水平, 影响颗粒合格率因素的主次顺序为进样速度 > 进风频率 > 进风

温度, 其中进样速度和进风频率的交互项 $P < 0.01$, 说明交互作用显著, 其它交互项不显著, 失拟项不显著。影响休止角因素的主次顺序为进风温度 > 进风频率 > 进样速度, 其中进风温度影响显著 ($P < 0.05$), 其中进样速度和进风频率的交互项 ($P < 0.01$), 说明交互作用显著, 其它交互项不显著, 失拟项不显著, 说明二次方程预测值与实际值吻合度较高, 具有较高实用性。

表 4 Box-Behnken 实验方差分析

Table 4 Analysis of variance table in Box-Behnken experiment design

参数 Parameter	颗粒合格率 Particle pass rate			休止角 Angle of repose		
	均方 MS	F-value	P-value	均方 MS	F-value	P-value
模型 Model	329.391	24.760	0.0002	4.200	19.941	0.0003
A-进样速度 Sample flow rate	523.100	39.320	0.0004	0.031	0.148	0.7115
B-进风温度 Inlet air temperature	34.736	2.611	0.1502	1.805	8.569	0.0221
C-进风频率 Wind frequency	135.466	10.183	0.0153	0.451	2.142	0.1867
AB	0.585	0.044	0.8398	0.723	3.430	0.1065
AC	129.050	9.700	0.0170	10.890	51.699	0.0002
BC	28.622	2.151	0.1859	1.103	5.234	0.0560

续表4(Continued Tab. 4)

参数 Parameter	颗粒合格率 Particle pass rate			休止角 Angle of repose		
	均方 MS	F-value	P-value	均方 MS	F-value	P-value
A ²	1 463.299	109.993	<0.0001	2.901	13.770	0.0075
B ²	117.928	8.864	0.0206	7.171	34.042	0.0006
C ²	368.469	27.697	0.0012	10.511	49.900	0.0002
残差 Residual	13.304			0.211		
失拟相 Lack of fit	20.065	2.437	0.2046	0.114	0.403	0.7591
纯误差 Pure error	8.232			0.283		

2.2.7 验证

利用 Design-Expert 7.1.3 对影响复方颗粒设计合格率最大,休止角最小进行综合分析,得到优化后成型工艺为进样速度 28.13 rpm,进风温度 60.41 °C,进风频率 28.81 Hz。考虑到设备参数及生产实际情况,确定实际工艺为进样速度 28 rpm,进风温度 60 °C,进风频率 29 Hz,其它参数按照 Plackett-Burman 结果,即雾化压力、浸膏相对密度、料液温度分别为 0.4 MPa、1.15、40 °C。按照本优化工艺进行三批验证实验,所得颗粒平均合格率为 94.38%,休止角为 23.13°,与模型预测值的 95.73%、22.78° 相近基本一致,说明模型优化结果可信度高,最优工艺适合生产需求。

3 结论

本实验联合喷雾干燥所得喷干粉,并且利用 Plackett-burman 设计和 Box-Behnken 设计试验方法对复方颗粒一步制粒相关参数进行优化,并建立了相关数学模型。另外,结合生产实际确定一步制粒工艺参数(进样速度 28 rpm,进风温度 60 °C,进风频率 29 Hz、雾化压力 0.4 MPa,浸膏相对密度 1.15、料液温度 40 °C),具有较好的预测性。一步制粒中将喷雾干燥所得喷干粉与糊精混合作为底料,浸膏雾滴比单一使用辅料能够较快结合,同时形成的粒子更为坚固。该法具有节约辅料用量、加快制粒速度、生产工序简单、产品质量可控性强等特点,为复方颗粒的生产提供了可靠依据,同时为浸膏的一步制粒工艺研究提供了一定的理论指导。

参考文献

1 Zhang S(张蜀), Lin HQ(林华庆), Deng H(邓红), et al.

Producing Danqing granules by one-step granulation [J].

Chin Med Mat(中药材), 2009, 32:812-814

- Zhang YJ(张艳军), Liu LL(刘莉莉), Hu JH(胡军华), et al. Optimization of one-step pelletization technology of Biqiu granules by plackett-burman design and box-behnken response surface methodology[J]. *Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2015, 40:4406-4410.
- Que L, Wu W, Cheng XF, et al. Evaluation of disintegrating time of rapidly disintegrating tablets by a paddle method[J]. *Pharm Dev Technol*, 2008, 11:295-301.
- Xie CX(谢彩侠), Liu R(刘蕊), Bai Yan(白雁), Optimization of spray drying process of stigma maydis water extract [J]. *Chin J Exp Tradit Met Form(中国实验方剂学杂志)*, 2015, 21:19-22.
- Liu JX(刘建学). Experimental study on spray drying of whole lotus powder[J]. *Trans Chin Soc Agric Eng Chinese(农业工程学报)*, 2006, 22:229-231.
- Wang N(王宁), Liu ZH(刘志辉), Liu HQ(刘汉清), et al. Study on the technology of one-step granulation for the preparation of Rebixiao granule[J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2011, 33:2180-2183.
- Liu D(刘丹), He FJ(何凤军), Liu CL(刘长龙), et al. Optimization of one-step pelletization technology of Fuke IV granules with response surface methodology[J]. *Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2016, 41:75-82.
- Zhou X(周旋). Optimization of preparing Chitosan microspheres and study on its acetylated microspheres as potential chemoembolizing materials[D]. Qingdao: Ocean University of China(中国海洋大学), 2012.