

- [16] 李东东, 放茂良, 刘 琼, 等. 星点设计-响应面法优化 超声提取竹青标多酚[J]. 中药材, 2011, 34(1): 129-133.
- [17] 郭方宁. 超声提取技术在现代中药中的应用[J]. 中草药, 2007, 38(2): 315-316.

硬脂酰富马酸钠应用于当归提取液喷雾干燥的研究

宁 青, 蒋艳荣, 张振海, 贾晓斌*

(江苏省中医药研究院国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 江苏 南京 210028)

摘要: 目的 研究硬脂酰富马酸钠在当归提取液喷雾干燥中的应用特性。方法 在当归水提液中添加硬脂酰富马酸钠, 进行共喷雾干燥研究, 考察不同用量硬脂酰富马酸钠的抗粘壁效果及共喷雾粉体流动性、粒径分布和有效成分阿魏酸的溶出度。结果 硬脂酰富马酸钠抗粘壁效果显著, 共喷雾粉体流动性提高、粒径增大、阿魏酸体外溶出度无明显变化。结论 硬脂酰富马酸钠应用于中药提取液喷雾干燥具有实际应用价值。

关键词: 硬脂酰富马酸钠; 喷雾干燥; 流动性; 体外溶出度

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2013)07-1424-03

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2013.07.015

Application of sodium stearyl fumarate to spray drying of *Angelicae sinensis Radix* extract

NING Qing, JIANG Yan-rong, ZHANG Zhen-hai, JIA Xiao-bin*

(Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

KEY WORDS: sodium stearyl fumarate; spray drying; fluidity; dissolution

喷雾干燥技术由于具有瞬间干燥、生产效率高、产品质量好等优势, 已经广泛应用于颗粒剂、片剂、胶囊剂等的制剂工艺中^[1-3]。然而大多数中药提取液由于黏度大, 在喷雾干燥时容易粘壁, 导致粉体团聚结块、流动性差、收率低、物料中热敏性成分质量下降^[4-6]。研究^[7-9]表明添加淀粉、糊精等辅料可以改善粘壁, 提高粉体流动性, 但辅料用量一般会达到 10% 以上。因此有必要研究和开发用量低、改善粘壁效果显著、调节粉体流动性的辅料。

硬脂酰富马酸钠是一种新型药用辅料, 主要作为片剂和胶囊剂的润滑剂^[10-11], 而其在喷雾干燥的应用研究中尚未见报道。本实验中以当归水提液

为模型药物, 添加硬脂酰富马酸钠进行共喷雾干燥研究, 考察不同用量硬脂酰富马酸钠对喷雾干燥粘壁的改善效果。并进一步研究了共喷雾粉体流动性、粒径分布和有效成分阿魏酸的溶出度。为中药提取液喷雾干燥抗粘壁、改善粉体流动性、选择辅料及用量提供一定的理论依据。

1 仪器与试药

喷雾干燥仪 (英国 LabPlant 公司); Agilent1100 高效液相色谱仪; EyeTech-激光粒度粒形分析仪 (荷兰安米德 Ankersmid 有限公司); BT-1000 粉体综合特性测试仪 (丹东市百特仪器有限公司); ZRS-8G 型智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂); 阿魏酸对照品 (中国药品生物制品检定

收稿日期: 2012-09-29

基金项目: 江苏省社会发展科技支撑计划 (BE2010756); 江苏省中医药科技项目 (LZ11065);

作者简介: 宁 青 (1982—), 女, 中药师, 研究方向: 中药新剂型与新技术。Tel: (025) 85637809, E-mail: ningqing2003@hotmail.com

* 通信作者: 贾晓斌 (1966—), 男, 研究员, 研究方向: 中药新剂型与新技术。Tel/Fax: (025) 85637809, E-mail: xiaobin_jia_nj@126.com

所,批号:110773-201012);当归饮片(南京药业股份有限公司中药饮片厂,批号:120110);硬脂酰富马酸钠(上海昌为医药辅料科技有限公司,批号:S96-0337);甲醇、乙腈为色谱纯,水为高纯水,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 辅料及其用量筛选 将当归粉碎后加水提取两次,合并提取液,滤过,真空浓缩至相对密度为1.10 g/mL (60 ℃)。将硬脂酰富马酸钠按0、0.1%、0.3%、0.5% (W/V) 加入提取液中,经充分搅拌后,进行共喷雾干燥(进风温度120 ℃;进料体积流量5 mL/min),结果见表1。

表1 辅料及其用量考察 (n=3, $\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Study of excipients and its dosage (n=3, $\bar{x} \pm s$)

辅料加入量 g/L	喷雾干燥情况	粉体收率/%
0	粘壁严重	45.7 ± 2.3
0.10% 硬脂酰富马酸钠	略有粘壁	74.6 ± 1.5
0.30% 硬脂酰富马酸钠	未粘壁	90.3 ± 0.9
0.50% 硬脂酰富马酸钠	未粘壁	91.5 ± 1.2

结果表明:硬脂酰富马酸钠用量0.3%和

表2 流动性测定 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Determination of fluidity (n=3, $\bar{x} \pm s$)

样品	休止角 (θ) /°	松装密度 / (g · mL ⁻¹)	振实密度 / (g · mL ⁻¹)
当归喷雾干燥粉体	60.4 ± 0.8	0.291 ± 0.021	0.568 ± 0.014
0.3% 硬脂酰富马酸钠当归共喷雾干燥粉体	51.6 ± 1.0**	0.398 ± 0.017**	0.624 ± 0.011**
0.5% 硬脂酰富马酸钠当归共喷雾干燥粉体	42.9 ± 0.9***	0.443 ± 0.018***	0.646 ± 0.012**

注:与当归喷雾干燥粉体相比,**P<0.05;与0.3%硬脂酰富马酸钠当归喷雾干燥粉体相比,***P<0.05

从表2可知,当归喷雾干燥粉体休止角(θ)约为60°,流动性极差。添加硬脂酰富马酸钠共喷雾干燥后,粉体休止角减小,松装密度和振实密度均增大。结果表明硬脂酰富马酸钠可改善当归喷雾干燥粉体的流动性。

2.2.2 粒径及粒径分布 抽真空状态下将适量样品均匀分散于载玻片上,再将载玻片置于激光粒度分析仪内,测定其粒径及粒径分布,见表3。

表3 粉体的粒径分布 (n=3)
Tab.3 Partical size of powder (n=3)

样品	粒径分布/μm		
	D10	D50	D90
当归喷雾干燥粉体	3.21	5.48	6.32
0.3% 硬脂酰富马酸钠当归共喷雾干燥粉体	11.45	13.71	16.28
0.5% 硬脂酰富马酸钠当归共喷雾干燥粉体	19.63	23.82	25.49

结果表明,当归喷雾干燥粉体粒径较小,D90为6.32 μm,硬脂酰富马酸钠和当归提取液共喷雾干燥后,粉体粒径增大。粉体粒子较小,则发生聚集,附着力大于重力而导致流动性差,当归喷雾干

0.5%时均可显著改善粘壁,粉体收率达90%以上。硬脂酰富马酸钠用量0.10%,可改善粘壁,但喷雾干燥粉体收率较低。故本实验选择硬脂酰富马酸钠用量0.3%和0.5%进行研究。

2.2 粉体学性质考察

2.2.1 流动性测定 取待测粉体样品,采用粉体综合特性测试仪测定并计算其休止角、松密度和振实密度,测量温度(20 ± 2) ℃,相对湿度(50 ± 5)%。休止角计算方法:由粉体综合特性测试仪得出圆锥体高(H)和半径(r),按公式(1)计算休止角(θ)。松密度和振实密度的计算方法:将粉体装填于测量容器时,不施加任何外力所测得粉体体积V₁和粉质量m₁,按公式(2)计算松密度。经粉体综合特性测试仪振荡后,最终体积不变时测得的粉体体积V₂和粉质量m₂,按公式(3)计算振实密度,结果见表2。

$$\tan\theta = H/r \quad (1)$$

$$\rho_1 = m_1/V_1 \quad (2)$$

$$\rho_2 = m_2/V_2 \quad (3)$$

燥粉体流动性改善可能与粉体粒径增大有关。

2.3 溶出度测定

2.3.1 色谱条件 Agilent HC-C₁₈ 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.085%磷酸(17:83);检测波长316 nm;体积流量1 mL/min;柱温35 ℃;进样量20 μL。理论板数以阿魏酸计不低于3 000。

2.3.2 线性关系考察 精密称取阿魏酸对照品5.29 mg,置于10 mL量瓶中,甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密吸取该溶液1.0 mL,置于50 mL量瓶中,甲醇稀释至刻度,摇匀,得10.58 μg/mL对照品贮备液。分别精密吸取混合对照品贮备液1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 mL各置10 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀。分别精密吸取20 μL进样,测定峰面积积分值。以对照品溶液的进样质量浓度(C)为横坐标,峰面积积分值(A)为纵坐标,绘制标准曲线: A = 26.958C + 31.965, r = 0.9999,结果显示,阿魏酸在1.058 ~ 8.464

μg/mL 范围内线性关系良好。

2.3.3 阿魏酸的溶出度测定 分别将当归喷雾干燥粉、0.3%硬脂酰富马酸钠当归共喷雾干燥粉和0.5%硬脂酰富马酸钠当归共喷雾干燥粉填装胶囊,按《中国药典》2010年版二部附录XC浆法测定,以经脱气处理的水(900 mL)为溶出介质,转速50 r/min,温度(37±0.5)℃,于5、10、15、20、30 min 定时定点取样5 mL(同时补加同温度等量溶出介质),以0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,进行HPLC测定,并计算阿魏酸累积溶出百分率,结果见图1。

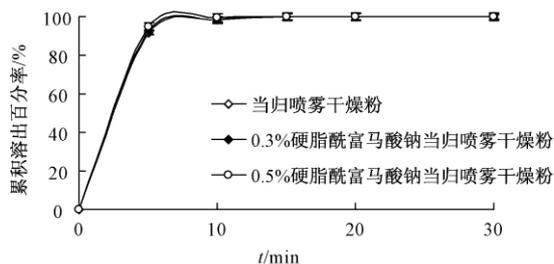


图1 硬脂酰富马酸钠对当归喷雾干燥粉中阿魏酸溶出度的影响 (n=6)

Fig.1 Effect on ferulic acid cumulative dissolution rate of *Angelicae Sinensis Radix* spray-drying powder with different adjuvants (n=6)

结果表明:在30 min内,3种粉体的溶出曲线基本重合,阿魏酸溶出速率无显著性差异,说明添加硬脂酰富马酸钠对当归喷雾干燥粉体中有效成分阿魏酸的溶出行为未产生显著影响。

3 讨论

多数中药提取液因含糖、蛋白质、黏液质成分较高,黏度大,难以喷雾干燥或喷雾干燥时易出现粘壁现象,粘壁后物料时常结块,粉体流动性变差^[12-14]。当归水提液在喷雾干燥过程中粘壁严重。本研究发现添加硬脂酰富马酸对当归水提液喷雾时抗粘壁效果显著,所得喷雾干燥粉体流动性好,有利于后续制剂加工。此外,所得干燥粉体中辅料所占比例少,与常用辅助喷雾干燥辅料糊精、淀粉、微粉硅胶等相比,大大降低了用量,有利于减少产品的服用量。硬脂富马酸钠对当归水提液喷雾干燥中的抗粘壁效果,为其他中药提取物喷雾干燥提供了理论依据和实验基础,具有产业化意义。

硬脂酰富马酸钠是由硬脂醇与马来酸酐反应,反应产物同分异构化所得,安全性好。溶出实验结果表明,添加硬脂酰富马酸钠对当归粉体主要药效成分阿魏酸的溶出未产生显著影响。硬脂酰富马酸钠的抗粘壁效果、提高粉体流动性的原因可能与粉体表面的硬脂酰富马酸钠阻滞团聚和润滑作用及喷雾干燥粉体粒径增大有关,具体机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] 闫舒, 仰榴青, 赵婷, 等. 五味子多糖胶囊的制备工艺研究[J]. 中成药, 2010, 32(9): 1617-1619.
- [2] 张振海, 刘力, 徐德生. 硬脂酸钠在喷雾干燥工艺中的应用研究[J]. 中成药, 2006, 28(9): 1277-1280.
- [3] 李奉勤, 史冬霞, 田志国, 等. 正交试验法优选冠心病喷雾干燥的最佳工艺[J]. 中国中药杂志, 2006, 32(2): 157-158.
- [4] 王优杰, 冯怡, 杨胤, 等. 辅料对改善强力宁提取液喷雾干燥粘壁现象的作用研究[J]. 中成药, 2012, 34(1): 34-38.
- [5] 王光发, 梁新丽, 廖正根, 等. 干燥方式对中药提取物粉体学性质的影响[J]. 中成药, 2010, 32(11): 1932-1935.
- [6] 杨胤, 冯怡, 徐德生, 等. 干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(17): 1295-1299.
- [7] 张彩虹, 黄立新, 刘伟, 等. 喷雾干燥改性白果粉的分散性及流动性研究[J]. 生物质化学工程, 2011, 45(4): 1-5.
- [8] Yoshii H, Ohhashi T, Furuta T, et al. Enzyme encapsulation with crystal transformation of anhydrous maltose or anhydrous trehalose[J]. *J Appl Glycosci*, 2006, 53(2): 99-103.
- [9] 肖丹, 边燕红. 白芷配方颗粒的喷雾干燥工艺研究[J]. 中草药, 2006, 37(6): 874-876.
- [10] Srinarong P, Pham B T, Hohen M, et al. Preparation and physicochemical evaluation of a new tacrolimus tablet formulation for sublingual administration[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(4): 490-500.
- [11] Marczyński Z, Zgoda M M, Bodek K H. Selected adjuvants as carriers of a dry extract of common ivy (*Hedera helix* L.) [J]. *Polim Med*, 2011, 41(4): 43-51.
- [12] 濮存海, 赵开军, 关志宇, 等. 中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究[J]. 中成药, 2006, 28(1): 18-20.
- [13] 曾亚森, 罗宇玲. 中药喷雾干燥防止粘壁技术的研究[J]. 中成药, 2006, 27(3): 10-13.
- [14] 周学永, 高建保. 喷雾干燥粘壁的原因与解决途径[J]. 应用化工, 2007, 36(6): 599-602.