

## • 制剂与质量 •

## 感冒退热泡腾片的干法制粒工艺研究

饶小勇<sup>1</sup>, 黄 恺<sup>2</sup>, 张国松<sup>1</sup>, 张 尧<sup>1</sup>, 罗晓健<sup>1,2\*</sup>

(1. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006; 2. 江西中医学院, 江西 南昌 330006)

**摘 要:**目的 研究感冒退热泡腾片干法制粒的工艺条件。方法 考察压轮压力、压轮转速和浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响。结果 压轮压力、压轮转速和浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著性影响。结论 感冒退热泡腾片干法制粒工艺的研究为感冒退热泡腾片研究与生产提供技术参考。

**关键词:**感冒退热泡腾片; 干法制粒; 压轮压力; 压轮转速; 含水量

**中图分类号:** R284.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)12-1890-04

## Preparation of Ganmao Tuire effervescent tablets by dry granulation

RAO Xiao-yong<sup>1</sup>, HUANG Kai<sup>2</sup>, ZHANG Guo-song<sup>1</sup>, ZHANG Yao<sup>1</sup>, LUO Xiao-jian<sup>1,2</sup>

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** **Objective** To optimize the best preparation condition of Ganmao Tuire effervescent tablets by dry granulation. **Methods** The influence of roller pressure, roller speed, and water content of extract powder on yield and friability of particle diameter was investigated. **Results** The roller pressure, roller speed, and water content of extract powder had a significant influence on yield and friability of particles. **Conclusion** The preparation investigation of Ganmao Tuire effervescent tablets provides the reference technology to study and production for Ganmao Tuire effervescent tablets.

**Key words:** Ganmao Tuire effervescent tablets; dry granulation; roller pressure; roller speed; water content

感冒退热泡腾片由感冒退热颗粒剂型改造而成,处方由大青叶、板蓝根、连翘和拳参组成,清热解毒,用于上呼吸道感染、急性扁桃体炎、咽喉炎。泡腾片是以适宜的酸和碱为崩解剂压制而成的片剂,具有释药速度快、携带、服用方便等特点。由于泡腾片辅料主要由酸碱组成,遇水或受潮容易发生反应,严重影响泡腾片的稳定性。一般的湿法制粒难以满足泡腾片的制备,而干法制粒制备过程中尽可能减少水分与物料的接触,有利于提高泡腾片稳定性,且具有生产周期短、节约能耗等优点,特别适合中药泡腾片的生产。本实验以颗粒得率和颗粒脆碎度为考察指标,通过对干法制粒工艺主要影响因素考察,优化感冒退热泡腾片的干法制粒工艺参数,对感冒退热泡腾片工业化提供技术性指导。

## 1 材料与仪器

板蓝根、大青叶、连翘、拳参药材均来源于江西药都仁和中药饮片有限公司,经鉴定均符合《中国药典》2005年版一部要求;柠檬酸(安徽丰原生物化学股份有限公司),碳酸氢钠(河北海骅制药厂),安赛蜜(北京健力药业有限公司),PEG6000(北京楚和霞光生物技术发展中心),氯化钠、氯化钾、乙酸钾、硝酸钾、溴化钠和硝酸锂均为分析纯(北京化学二厂)。

LGJ干法制粒机(宁波市江东华中机械制造有限公司),MA45快速水分测定仪(赛多利斯公司),脆碎度测定仪FT-2000(天津砂新科技有限公司),THP-10型花篮式压片机(上海天祥制药机械有限公司),ZK-025B电热真空干燥箱(上海试验仪器有限公司)。

收稿日期:2009-05-06

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI09B00)

作者简介:饶小勇(1975—),男,江西省高安市人,工程师,2001—2003年就职于浙江大德药业有限责任公司产品研发部,2003年至今就职于江西本草天工科技有限责任公司,2008年获江西中医学院药学院中药学专业医学硕士学位,主要研究方向为中药新剂型、新技术与药用辅料研究,先后主持或参加完成十多项新药与保健品研发,发表相关学术及会议论文5篇,参编著作2部。  
Tel: (0791)7119617 E-mail: rxy1014@163.com

\* 通讯作者 罗晓健 Tel: (0791)7119619 E-mail: Luoxj98@126.com

2 方法与结果

2.1 浸膏粉的制备<sup>[1]</sup>:称取大青叶 390 g、板蓝根 390 g、连翘 190 g 和拳参 190 g,加水煎煮 2 次,第一次加水 13 倍量,第二次加水 8 倍量,各煎煮 1.5 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至相对密度约为 1.08(90~95℃),待冷至室温,加等量的乙醇使沉淀,静置,取上清液浓缩至相对密度为 1.20(60℃),加等量的水,搅拌,静置 8 h。取上清液浓缩成相对密度为 1.09~1.11(60℃)的浸膏,喷雾干燥,收集药粉,备用。

2.2 原辅料基本物性的测定

2.2.1 浸膏粉吸湿性考察:将底部盛有醋酸钾过饱和溶液、碳酸钾过饱和溶液、硝酸锂过饱和溶液、溴化钠过饱和溶液、氯化钠过饱和溶液、氯化钾过饱和溶液的玻璃干燥器放入恒温培养箱中 25℃ 恒温 24 h,此时干燥器内的相对湿度分别为 22.5%、42.8%、47.1%、57.7%、75.3%、82.3%。在已恒重的扁称量瓶底部放入厚约 3 mm 已干燥恒重的感冒退热浸膏粉,准确称定质量后置于上述过饱和溶液的干燥器中(将称量瓶盖揭开),于恒温培养箱中 25℃ 保存,定时称量,直至吸湿平衡为止,每个干燥器中样品平行做 3 份,计算吸湿率[吸湿率=(吸湿后质量-吸湿前质量)/吸湿前质量×100%]。以吸湿率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图。在曲线两处做切线,两切线交点的横坐标即为浸膏粉的相对临界湿度,结果见图 1。可以看出,感冒退热浸膏粉的临界相对湿度约为 62%,说明感冒退热浸膏粉吸湿性较强,因此在生产和储存过程中应控制环境相对湿度。

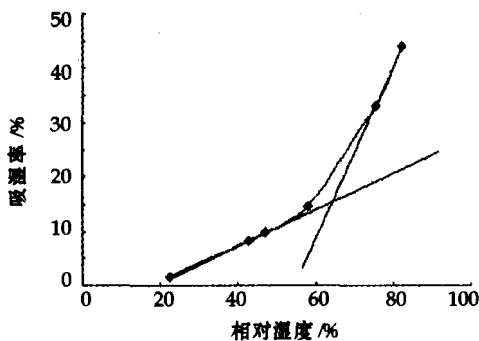


图 1 感冒退热泡腾片浸膏粉吸湿平衡曲线(25℃)  
 Fig. 1 Moisture curve of extract powder of Ganmao Tuire effervescent tablets (25℃)

2.2.2 浸膏粉休止角测定:用注入法<sup>[2]</sup>,测定粉体层高度(H)和圆盘半径(r),计算休止角( $\theta$ )( $\tan \theta = H/r$ ),结果见表 1。将感冒退热浸膏粉与酸碱按制剂处方配制的混合物休止角大于 40°,流动性差,为保证制剂过程顺利进行,采用制粒方法增加混物流动性。

2.3 干法制粒方法与颗粒质量评价方法

表 1 感冒退热泡腾片原辅料休止角  
 Table 1 Angle of repose of raw materials of Ganmao Tuire effervescent tablets

| 物料名称      | 休止角 $\theta/(^{\circ})$ |
|-----------|-------------------------|
| 柠檬酸       | 53.8                    |
| 碳酸氢钠      | 46.9                    |
| 感冒退热浸膏粉   | 44.3                    |
| 按处方配制的混合物 | 45.8                    |

2.3.1 制备方法:将柠檬酸、碳酸氢钠与感冒退热浸膏粉按照处方量混合均匀,调节好压轮压力和转速后,加入到干法制粒机中压成胚片,经破碎机破碎成小颗粒后,整粒,完毕,取出颗粒备用。

2.3.2 颗粒得率测定<sup>[3]</sup>:取上述颗粒 30 g,精密称定质量,置规定的 24 目与 60 目药筛中,保持水平状态过筛,左右往返,边筛动边轻叩 3 min,精密称定质量,计算颗粒得率(颗粒得率=24~60 目颗粒质量/颗粒总质量×100%,颗粒得率为一次制粒得率)。

2.3.3 颗粒脆碎度测定<sup>[3]</sup>:取颗粒适量,过 24 目和 45 目药筛,然后称取 24~45 目颗粒约 10 g,精密称定,置于脆碎度测定仪中,外加约 200 颗平均直径为 4 mm 的玻璃珠,旋转时间为 10 min,转速为 25 r/min。为了防止在旋转过程中细小颗粒外泄,采用塑料密封圈密封脆碎度测定仪转轮边缘连接的缝隙处。旋转完毕后,移出玻璃珠,过 45 目筛,称量剩余颗粒的质量,计算脆碎度[脆碎度=(测定前质量-测定后质量)/测定前质量×100%]。

2.4 感冒退热泡腾片干法制粒工艺影响因素考察

2.4.1 压轮压力对指标的影响:按 2.3.1 项下方法制备感冒退热泡腾片颗粒,压轮压力分别为 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 MPa,压轮压力对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响见图 2。随着压轮压力的增大,颗粒得率升高;颗粒脆碎度随着压轮压力上升而呈现出直线下降趋势,但压轮压力到达 2.0 MPa,随压力增大对颗粒脆碎度影响不大。数据用 SPSS 11.5 软件处理,通过 ANOVA 分析,可知压轮压力对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响( $P < 0.05$ )。

2.4.2 压轮转速对指标的影响:按 2.3.1 项下方法制备感冒退热泡腾片颗粒,转轮转速分别为 6、9、12、15、18 Hz,压轮转速对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响见图 3。当压轮转速在 6~9 Hz 变化时,颗粒得率随着压轮转速的增大而升高;当压轮转速在 9~18 Hz 变化时,颗粒得率随着压轮转速的加快而减少,颗粒得率在 9 Hz 达到一个极值。颗粒脆碎度随着压轮转速加快而增大,当转速大于 12 Hz 时,颗粒脆碎度随着压轮转速的增加而明显升高。数据用 SPSS 11.5

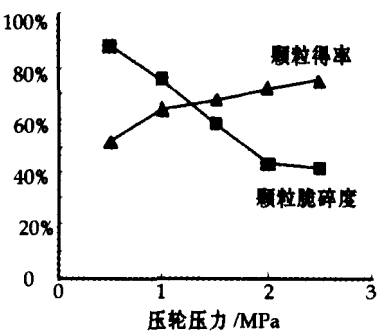


图 2 压轮压力对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响( $n=3$ )  
Fig. 2 Effect of roller pressure on yield and friability of particles ( $n=3$ )

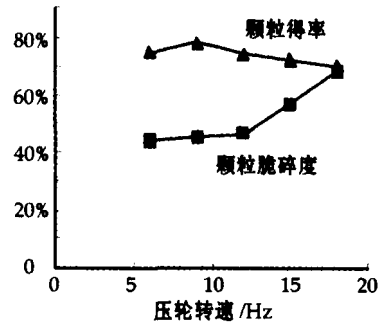


图 3 压轮转速对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响( $n=3$ )  
Fig. 3 Effect of roller speed on yield and friability of particles ( $n=3$ )

软件处理,通过 ANOVA 分析,发现压轮转速对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响( $P<0.05$ )。

2.4.3 浸膏粉含水量对指标的影响:按 2.3.1 项下方法制备感冒退热泡腾片颗粒,浸膏含水量分别为 1.0%、1.5%、2.5%、3.5%、4.5%,浸膏含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响见图 4。随着浸膏含水量升高,颗粒得率升高,其中含水量 1.0%~1.5% 时,颗粒得率升高较为显著,而从 1.5%~4.5% 时,颗粒得率提高趋于平缓。颗粒脆碎度随着浸膏含水量升高而降低。数据用 SPSS 11.5 软件处理,通过 ANOVA 分析,可知浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响( $P<0.05$ )。

2.5 工艺参数优化:采用  $L_9(3^4)$  正交设计表,以颗粒得率和脆碎度作为评价指标,考察压轮压力(A)、压轮转速(B)、浸膏粉含水量(C)对感冒退热泡腾片干法制粒的影响,试验数据用 SPSS 11.5 软件进行分析。因素水平见表 2,正交试验结果见表 3,方差分析结果见表 4。

可以看出,干法制粒过程中影响颗粒得率最显著的因素是 B( $P<0.1$ ),其次是 A,影响最小的是 C,即压轮转速>压轮压力>浸膏粉的含水量。从  $k$  值来看,其中 B 因素 1 水平的均值最高,平均颗粒

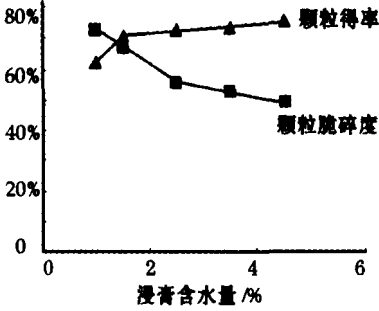


图 4 浸膏含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响( $n=3$ )  
Fig. 4 Effect of water content on yield and friability of particles ( $n=3$ )

表 2 因素水平  
Table 2 Factors and levels

| 水平 | 因素    |                          |         |
|----|-------|--------------------------|---------|
|    | A/MPa | B/(r·min <sup>-1</sup> ) | C 含水量/% |
| 1  | 1.5   | 6                        | 1.5     |
| 2  | 2.0   | 9                        | 2.5     |
| 3  | 2.5   | 12                       | 3.5     |

表 3  $L_9(3^4)$  正交试验设计及结果

Table 3 Design and results of  $L_9(3^4)$  orthogonal test

| 试验号   | A    | B    | C    | D    | 颗粒得率/% | 颗粒脆碎度/% |
|-------|------|------|------|------|--------|---------|
| 1     | 1    | 1    | 1    | 1    | 69.8   | 67.9    |
| 2     | 1    | 2    | 2    | 2    | 69.2   | 53.1    |
| 3     | 1    | 3    | 3    | 3    | 68.1   | 47.6    |
| 4     | 2    | 1    | 2    | 3    | 72.3   | 47.8    |
| 5     | 2    | 2    | 3    | 1    | 71.9   | 39.7    |
| 6     | 2    | 3    | 1    | 2    | 69.3   | 62.2    |
| 7     | 3    | 1    | 3    | 2    | 71.5   | 37.6    |
| 8     | 3    | 2    | 1    | 3    | 71.9   | 55.3    |
| 9     | 3    | 3    | 2    | 1    | 67.8   | 50.1    |
| 颗粒得率  |      |      |      |      |        |         |
| $k_1$ | 69.0 | 71.2 | 70.3 | 69.8 |        |         |
| $k_2$ | 71.2 | 71.0 | 69.8 | 70.0 |        |         |
| $k_3$ | 70.4 | 68.4 | 70.5 | 70.8 |        |         |
| R     | 2.2  | 2.8  | 0.7  | 1.0  |        |         |
| 颗粒脆碎度 |      |      |      |      |        |         |
| $k_1$ | 56.2 | 51.1 | 61.8 | 52.6 |        |         |
| $k_2$ | 49.9 | 49.4 | 50.3 | 60.0 |        |         |
| $k_3$ | 47.7 | 53.3 | 41.6 | 50.2 |        |         |
| R     | 8.5  | 3.9  | 20.2 | 9.8  |        |         |

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

| 项目    | 方差来源  | 离均差平方和     | 自由度 | 方差      | F 值    | 显著性   |
|-------|-------|------------|-----|---------|--------|-------|
| 颗粒得率  | A     | 7.007      | 2   | 3.503   | 4.713  | 0.175 |
|       | B     | 14.640     | 2   | 7.320   | 9.848  | 0.092 |
|       | C     | 0.887      | 2   | 0.443   | 0.596  | 0.626 |
|       | 误差    | 1.487      | 2   | 0.743   |        |       |
|       | Total | 44 376.380 | 9   |         |        |       |
| 颗粒脆碎度 | A     | 117.496    | 2   | 58.748  | 13.755 | 0.068 |
|       | B     | 23.316     | 2   | 11.658  | 2.729  | 0.268 |
|       | C     | 613.869    | 2   | 306.934 | 71.863 | 0.014 |
|       | 误差    | 8.542      | 2   | 4.271   |        |       |
|       | Total | 24 407.410 | 9   |         |        |       |

得率达到 71.2%，但 B 因素 2 水平的平均颗粒得率也达到 71.0%。从生产的角度来考虑，B 因素选择第 2 水平，C 因素 3 水平的均值最高，平均颗粒得率达到 70.5%，但含水量很高易产生粘轮现象，C 因素 2 水平的平均颗粒得率也达到 70.3%，所以 C 因素选择第 2 水平，结合因素 A，对颗粒得率而言，最佳工艺条件为  $A_2B_2C_2$ 。对颗粒的脆碎度影响最显著的因素是 C，其次是 A，最后是 B，即浸膏含水量 > 压轮压力 > 压轮转速。用本实验方法测定的颗粒脆碎度在 50% 左右较好<sup>[4]</sup>，可以满足生产要求，从  $k$  值看，此时的最佳工艺为  $A_3B_2C_3$ 。综合颗粒得率和颗粒脆碎度试验结果，感冒退热泡腾片干法制粒的最佳工艺条件为  $A_2B_2C_2$ 。

2.6 验证试验：为了进一步验证上述工艺参数的稳定性和可行性，以优化出的最佳工艺进行 3 次验证试验，结果见表 5。可见，干法制粒的颗粒得率高，脆碎度较好，将所得颗粒压片后，泡腾片崩解时间合格，符合药典规定，说明该制粒工艺合理、可行、稳定。

表 5 验证试验

Table 5 Verification test

| 批次 | 颗粒得率/% | 颗粒脆碎度/% |
|----|--------|---------|
| 1  | 72.1   | 45.8    |
| 2  | 72.8   | 44.7    |
| 3  | 72.3   | 49.6    |

### 3 讨论

实验发现采用湿法制粒作为感冒退热泡腾片的制粒方法，以水或含水醇为润湿剂时，酸源、碱源则需分开制粒、工序复杂，生产周期长，压片中易产生拉冲、黏冲、麻面等现象，且产品稳定性差；以无水乙

醇为润湿剂，酸源、碱源可以混匀后制粒，但所得颗粒得率低、脆碎度偏高，以此颗粒压制的片剂崩解时间不符合要求，所以感冒退热泡腾片不宜采用湿法制粒。干法制粒所得的颗粒压制的泡腾片剂片面美观，崩解时间与稳定性均合格。干法制粒具有适合于对湿热不稳定的药物，制粒时不需要加入溶剂作黏合剂，制粒后不需要干燥，可以最大限度减少物料与水和热的接触时间，避免对方中的酸源、碱源反应，提高物料的流动性，缩短生产周期等优点。

在干法制粒时压轮压力增加，压轮间缝隙变小，受压感冒退热粉末的泄漏减少，并且粒子间排列更紧密，颗粒硬度增加，在胚片破碎过程中细粉减少，使颗粒得率增加；同时，粉末粒子发生塑性形变程度增加，粒子间结合更加牢固，因而，颗粒脆碎度降低。压轮转速的增大使物料在压轮间受压的时间减少，粉末未被充分压实，粉末粒子塑性形变减小，颗粒结构疏松，导致颗粒得率降低，而脆碎度增加。浸膏粉含水量增加时，粉末压缩过程中水分能够较好诱发感冒退热浸膏的黏性，使得相邻颗粒间形成的“固体桥”更加牢固，从而提高颗粒得率，降低脆碎度。

### 参考文献：

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [2] 崔福德. 药剂学[M]. 第 5 版. 北京：人民卫生出版社，2004.
- [3] Inghelbrecht S, Remon J P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures [J]. *Int J Pharm*, 1998, 161: 215-224.
- [4] Sheskey P J, Dasbach P. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate release tablet formulation by roller compaction[J]. *Pharm Tech*, 1995, 19: 98-112.

## 微量热法研究黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异

孔维军, 赵艳玲\*, 山丽梅, 肖小河, 张 萍, 刘 军

(解放军 302 医院 全军中药研究所, 北京 100039)

**摘 要:**目的 从生物物理和生物化学的角度, 探讨黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异。方法 黄连和吴茱萸药材用水分别煎煮, 分煎液按相应的比例配伍, 在 100 °C 下水浴加热 1 h, 得单味药分煎后配伍所得的左金丸、甘露散、茱萸丸和反左金丸药液。采用微量热法, 测定了痢疾杆菌在类方水提液作用下的生长代谢热谱曲线, 获得相应的生物热动力学参数, 结合文献报道, 综合分析黄连与吴茱萸分煎后配伍时的药性差异。结果 黄连与吴茱萸分煎后配伍的药液之间存在稳定的药性差异。左金丸及类方均能不同程度地抑制痢疾杆菌的生长代谢过程, 左金

收稿日期: 2009-06-19

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2007CB512607); 国家自然科学基金资助项目(30772740); 军队“十一五”自然科学基金(06MA360)

作者简介: 孔维军(1982—), 男, 河南信阳人, 博士研究生, 2001 年 9 月—2005 年 7 月在河南大学攻读学士学位, 2005 年 9 月—2008 年 7 月在辽宁医学院攻读硕士学位, 2008 年 9 月至今在成都中医药大学攻读博士学位, 研究方向为中药药性与品质评价。  
Tel: (010)66933324 E-mail: kongwj302@126.com

\* 通讯作者 赵艳玲 Tel: (010)66933324 E-mail: zhao2855@263.net