

复方骨碎补接骨片一步制粒工艺条件优选

陶德林

慈溪市第三人民医院, 浙江 慈溪 315324

摘要: 目的 优选复方骨碎补接骨片一步制粒的工艺条件。方法 以制得颗粒的粒度合格率、含水量为指标, 应用 $L_9(3^4)$ 正交试验法, 考察优选影响复方骨碎补接骨片一步制粒过程的各因素。结果 最佳一步制粒工艺条件是将一定量的辅料置于一步制粒机中, 开启引风机和加热器, 使物料在流化状态下均匀升温至 60 °C, 开启喷雾按钮, 喷入中药浸膏, 进料速率 500 g/min, 雾化压力 0.25 MPa, 进风温度 90 °C, 物料温度 60 °C, 观察物料流化状态, 直至浸膏全部喷入。继续干燥 30 min, 降温出料。结论 一步制粒技术应用于该产品的生产中, 工艺先进, 改变了传统制粒工艺多环节、辅料用量大、劳动强度大等不足, 提高了制剂水平, 可用于复方骨碎补接骨片的工业化生产。

关键词: 复方骨碎补接骨片; 一步制粒; 骨碎补; 正交试验; 含水量

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)02-0293-03

Optimum one-step granule technology of Compound *Drynariae Rhizoma* Tablets with Bone-knitting Effect

TAO De-lin

Third Cixi City People's Hospital, Cixi 315324, China

Key words: Compound *Drynariae Rhizoma* Tablets with bone-knitting effect; one-step granule; *Drynariae Rhizoma*; orthogonal test; water content

复方骨碎补接骨片由骨碎补、续断、土鳖虫、牛膝、三七、五加皮、刘寄奴、川木通、威灵仙、香附、陈皮、凤凰衣、木香、砂仁、沉香、桂枝、枳壳、自然铜十八味药材组成, 具有和营接骨之功效, 主要用于骨折中、后期。是一种纯中药制剂, 多年来作为慈溪市第三人民医院医院制剂应用效果良好。复方骨碎补接骨片如采用传统的湿法制粒法制粒, 则存在颗粒烘干时间长, 有效成分破坏大, 辅料用量过多、操作步骤烦琐等问题^[1]。为解决上述问题, 本实验采用当前新兴的一步制粒技术, 对流浸膏与辅料进行混合、制粒、成型、干燥、整粒等多道工序合而为一。影响一步制粒的因素较多, 有浸膏的相对密度、进料速率、雾化压力, 进风温度、出风温度、物料温度等^[2-3]。根据压片所需物料性质, 以颗粒粒度、含水量^[4]为指标, 考察上述因素条件, 优选了该产品的一步制粒的工艺条件。

1 仪器与材料

DPL—20 型一步制粒机 (重庆精工制药设备有

限公司); DHS20 型多功能红外水分测定仪 (上海精密仪器仪表有限公司)。

复方骨碎补接骨片流浸膏 (相对密度 1.14~1.20), 慈溪市第三人民医院制剂室提供; 羧甲基淀粉钠 (批号 080815), 上海华壹生物科技有限公司生产; 微晶纤维素 (MCCPH101, 批号 20080149), 湖州展望化学药业有限公司。

2 方法与结果

2.1 预试验

取微晶纤维素、羧甲基淀粉钠 (3:0.3) 细粉混合物 100 g, 置一步制粒机底部, 开启引风机和加热器, 使流浸膏在流化状态下均匀升温, 开启喷雾按钮, 按进料速率 500 g/min, 雾化压力 0.25 MPa, 进风温度 80 °C, 物料温度 60 °C 的条件喷入 200 g 流浸膏^[2], 所得颗粒粒度均匀, 继续喷入流浸膏, 颗粒粘团。初步确定一步制粒处方为: 流浸膏-微晶纤维素-羧甲基淀粉钠 (12:3:0.3), 并以该处方考察一步制粒工艺条件。

收稿日期: 2011-07-27

作者简介: 陶德林 (1972—), 男, 主管中药师, 从事医院制剂研究。Tel: 13456133968 E-mail: cxxiaotao@163.com

2.2 正交试验设计

在预试验的基础上, 确定进料速率 (A)、雾化压力 (B)、进风温度 (C)、物料温度 (D) 为考察因素, 以粒度合格率和含水量为指标, 采用 4 因素 3 水平正交试验设计优化工艺, 因素水平见表 1。

表 1 正交试验因素水平表

Table 1 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素			
	A / (g·min ⁻¹)	B / MPa	C / °C	D / °C
1	400	0.20	90	60
2	500	0.22	95	70
3	600	0.25	100	80

每次取处方量辅料细粉置一步制粒机底部, 开启引风机和加热器, 使流浸膏在流化状态下均匀升温, 开启喷雾按钮, 按设计条件 (进料速率、雾化压力、进风温度、物料温度) 喷入处方量的流浸膏, 制备各样品, 并测定各样品的粒度合格率和含水量。按 L₉(3⁴) 正交表设计试验方案并进行试验, 各工艺条件重复 1 次, 对结果进行统计分析。试验结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 2 正交试验设计及结果 (n=2)

Table 2 Results of orthogonal test (n = 2)

序号	因素				粒度合格 率 / %	含水量 / %
	A	B	C	D		
1	1	1	1	1	85.2	4.29
2	1	2	2	2	85.9	4.12
3	1	3	3	3	87.8	4.21
4	2	1	2	3	95.3	3.98
5	2	2	3	1	97.8	3.87
6	2	3	1	2	99.1	4.19
7	3	1	3	2	89.7	4.03
8	3	2	1	3	91.2	4.17
9	3	3	2	1	92.1	3.76
K ₁	258.9	270.2	275.5	275.1		
K ₂	292.2	274.9	273.3	274.7		
K ₃	273.0	279.0	275.3	274.3		
R _K	99.9	26.4	6.6	2.4		
J ₁	12.62	12.30	12.65	11.92		
J ₂	12.04	12.16	11.86	12.34		
J ₃	11.96	12.16	12.11	12.36		
R _J	1.98	0.42	2.37	1.32		

表 3 方差分析表

Table 3 Analysis of variance

来源	平方和	自由度	方差	F 值	显著性
粒度合格率					
A	186.26	2	93.13	3 547.8	P<0.01
B	12.93	2	6.46	246.2	P<0.01
C	0.99	2	0.49	18.8	
D	0.11	2	0.053	2.0	
误差	0.21	8	0.027		
含水量					
A	0.086	2	0.043	19.2	P<0.05
B	0.004	2	0.002	1.0	
C	0.109	2	0.054	24.2	P<0.05
D	0.041	2	0.021	9.1	
误差	0.018	8	0.0023		

$$F_{0.05}(2, 8)=19.00 \quad F_{0.01}(2, 8)=99.00$$

2.3 评价指标

2.3.1 粒度合格率 精确称量样品颗粒 (W_1) 约 10 g, 使之先后通过 20、40 目筛网, 称量通过 20 目而未通过 40 目筛网的颗粒量 (W_2), 则:

$$\text{粒度合格率} = W_2 / W_1$$

2.3.2 含水量测定 称量样品颗粒约 2 g, 置于水分测定仪的天平称上, 设定加热温度为 105 °C, 加热时间为 30 min, 读取水分的量。

2.4 结果分析

上述实验结果表明, 以粒度合格率为指标, 影响一步制粒的因素大小为 A>B>C>D, 且 A、B 因素有极显著影响 ($P<0.01$), C、D 因素的影响无显著性 (表 3), 最佳工艺参数为 A₂B₃C₁D₁; 以颗粒含水量为指标, 影响一步制粒的因素大小为 C>A>D>B, 且 A、C 因素有显著影响 ($P<0.05$), B、D 因素的影响无显著性 (表 3), 但综合考虑其含水量均处于 3%~5% 内对压片无大的影响。且可以通过干燥时间控制颗粒含水量, 使含水量达到要求。因此确定复方骨碎补接骨片一步制粒的最佳工艺参数为 A₂B₃C₁D₁, 即进料速率 500 g/min, 雾化压力 0.25 MPa, 进风温度 90 °C, 物料温度 60 °C。

2.5 验证试验

按复方骨碎补接骨片一步制粒最佳工艺条件生产 3 批, 结果粒度合格率分别为 99.1%、99.5%、99.3%, 含水量分别为 3.88%、4.23%、4.41%。所制得颗粒外形圆整, 流动性好, 色泽一致, 大小均匀, 松实适宜, 压成素片后硬度好, 平均脆碎度为

0.3%，崩解时限短（15~20 min），符合生产要求。

3 讨论

流浸膏作为粘合剂，其进料速率的控制是一步制粒过程中决定成型颗粒大小的重要因素。进药速率的快慢决定给液量的多少，当其他参数不变时，进药速率越快，给液量越多，溶液对粉末底料的润湿渗透程度大，形成的颗粒大而密，过快时物料易过湿结团粘壁；反之，所成的颗粒小而疏松、密度小，过慢则会产生过多粉末。因此，应根据制粒情况，温度和沸腾状态的变化情况随时调节。一般开始时速率宜大些，随着喷入液量和生成颗粒量的增加而逐渐降低进料速率。雾化压力越大，喷出的液滴越小，反之雾滴则越大。如果雾化液滴过小，可能在喷到辅料粉体前就被热风吹成粉末状，不易形成颗粒；反之，如果雾化液滴太大，则不易喷洒均匀，易结块，形成颗粒也困难。

流浸膏作为粘合剂，物料温度、进口热风温度过高，易造成中药有效成分破坏而降低药效，也易

造成喷雾药液不能与辅料粉体接触，过早干燥而失去湿度粘合作用，不能凝聚成粒；反之，若温度过低，则易造成凝聚颗粒难以及时干燥而结块成团。

主风道风阀开启程度、风量、流化床内物料量、浸膏的相对密度、浸膏黏度大小，喷嘴位置，粉末性质等因素，对颗粒形成及颗粒性状也有一定影响，需根据不同产品具体研究。

参考文献

- [1] 胡杰, 于华芝, 陈颖, 等. 干湿法制粒技术在片剂生产中的对比应用 [J]. 齐鲁药事, 2009, 28(4): 249-251.
- [2] 史同生, 郭俊, 林彤慧, 等. 影响一步制粒机制粒因素探讨 [J]. 世界科学技术—中药现代化, 2002, 4(1): 50-51.
- [3] 庞风华, 郑捷, 罗佩霞. 一步制粒法在补肾强身片生产中的应用 [J]. 中成药, 2006, 28(4): 570-571.
- [4] 饶小勇, 黄恺, 张国松, 等. 感冒退热泡腾片的干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1890-1893.