

· 工艺与制剂 ·

双黄连泡腾片干法制粒工艺研究

魏筱华¹, 赖伊珊², 黄恺³, 张尧³, 罗晓健^{3*}

(1. 南昌大学第一附属医院, 南昌 330006; 2. 九江市卫生学校, 江西九江 332005;
3. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006)

[摘要] 目的: 研究双黄连泡腾片干法制粒的工艺条件。方法: 考察轧轮压力、轧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: 轧轮压力、轧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: 双黄连泡腾片干法制粒工艺的研究为双黄连泡腾片研究与生产提供技术参考。

[关键词] 双黄连泡腾片; 干法制粒; 轧轮压力; 轧轮转速; 浸膏粉含水量

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0001-05

Study on Dry Granulation Technique for Shuanghuanglian Effervescent Tablets

WEI Xiao-hua¹, LAI Yi-shan², HUANG Kai³, ZHANG Yao³, LUO Xiao-jian^{3*}

(1. The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;
2. Health School of Jiujiang, Jiujiang 332005, China; 3. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** Research the best technology of Shuanghuanglian Effervescent Tablets by dry granulation. **Method:** Inspect the influence of roller press, roller speed and the water content of extract powder on yield and friability of particle diameter. **Result:** The roller press, roller speed and the water content of extract powder had a significant degree of influence. **Conclusion:** The investigation of Shuanghuanglian Effervescent Tablets by dry granulation would provide the reference technology for study and production of Shuanghuanglian Effervescent Tablets.

[Key words] Shuanghuanglian Effervescent Tablets; dry granulation; the roller press; roller speed; the water content of extract powder

双黄连片为中药复方制剂, 由金银花、黄芩、连翘 3 味药材组成。双黄连泡腾片为双黄连片的剂改剂型。由于泡腾片中含有酸源(柠檬酸等)和碱源(碳酸氢钠等), 制剂的稳定性对水分非常敏感, 采

用湿法制粒制备泡腾片一般要求用无水乙醇制粒, 严格控制生产环境湿度, 生产成本低。干法制粒具有成本低, 工艺简单, 周期短, 污染小等优点特别适合泡腾片的生产。国外对干法制粒技术在中应用的研究较为深入。Sabine Ingelbrecht 等^[1]考察 5 种型号的微晶纤维素以及用量对干法制粒的影响, 结果表明, 除了型号 Avicel® CE-15 的 MCC 以外, 其他 4 种型号 Avicel® PH-302, Avicel® PH-105, Avicel® PH-101, Avicel® RC-581 均可以制出优良的颗粒。Falzone 等^[2]研究对干法制粒设备参数进行了系统研究, 发现液轧轮转速和供粉速率对颗粒

[收稿日期] 20100422(005)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(2006BAI09B00);
江西省卫生厅科技计划项目(20083154)

[第一作者] 魏筱华, 主任药师, 从事药物新剂型研究。Tel:
13803523639, E-mail: wxh-hello@163.com

[通讯作者] * 罗晓建, 教授, 理学博士, 从事中药新剂型研究。
Tel: 0791-7119619, E-mail: Luoxj98@126.com

性质具有显著性影响。Sheshey 等^[3]在利用干法制粒制备的布洛芬速释片过程中,发现轧轮压力是影响药物释放的主要因素。国内对干法制粒在药物制剂的应用研究较少,特别是中药制剂中的应用研究更少。易贤兵^[4]等采用正交试验法优选出干法制备含糖类中药颗粒的最佳工艺条件。阎志刚^[5]等比较了湿法混合制粒和干法制粒之间的差异,结果表明:制备头孢呋辛酯片最佳工艺为以微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和十二烷基硫酸钠等为辅料,干法制粒后压片。本文对双黄连泡腾片干法制粒工艺进行比较详细的研究,为干法制粒在中药制剂工艺的应用提供参考。

1 材料

双黄连粉(自制);柠檬酸(批号 070524,安徽丰原生物化学股份有限公司),碳酸氢钠(批号 070732,河北海骅制药厂),安赛蜜(批号 070312,北京健力药业有限公司),PEG6000(批号 080201,北京楚和霞光生物技术发展中心),盐酸、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 型干法制粒机(宁波市江东华中机械制造有限公司),MA45 型快速水分测定仪(赛多利斯公司),脆碎度测定仪 FT-2000(天津矽新科技有限公司),THP-10 型花篮式压片机(上海天祥制药机械有限公司)。

2 方法与结果

2.1 原辅料基本物性测定

2.1.1 休止角测定 将柠檬酸、碳酸氢钠和双黄连浸膏粉按一定比例混合均匀,粉碎过 100 目筛,备用。休止角的测定方法采用注入法^[6],每个样品测定 6 次,求平均值,结果见表 1。

表 1 原、辅料休止角(n=6)

物料名称	休止角/°
柠檬酸	53.8
碳酸氢钠	46.9
双黄连浸膏粉	36.3
按处方配制的混合物	43.1

将双黄连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,为了保证制剂过程顺利进行,可以采用制粒的方法,增加混合物流动性。

2.1.2 双黄连浸膏粉吸湿性 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(RH)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加入厚约 3 mm 已干燥恒重的双黄连浸膏粉,准确称重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。按下式计算吸湿百分率。

$$\text{吸湿百分率} = \frac{\text{吸湿后质量} - \text{吸湿前质量}}{\text{吸湿前质量}} \times 100\%$$

以吸湿百分率为纵坐标,相对湿度为横坐标作图。在曲线两处作切线,两切线交点的横坐标即为双黄连浸膏粉的相对临界湿度(CRH),结果见图 1。

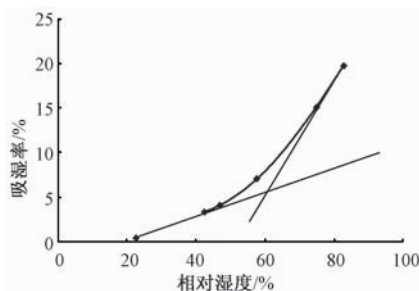


图 1 双黄连浸膏粉吸湿平衡曲线(25 ℃)

从图 1 看出,双黄连浸膏粉的临界相对湿度约为 62%,说明双黄连浸膏粉吸湿性较强。提示在生产和贮存过程中应当注意控制生产环境湿度和采用防潮性好的包装材料。

2.2 干法制粒方法与颗粒质量评价方法

2.2.1 制备方法 取柠檬酸、碳酸氢钠与双黄连浸膏粉按照处方要求量混合均匀,调节液轧轮压力和转速后,加入到干法制粒机中压成胚片,经破碎机机构破碎成小颗粒后,过 24 目筛网整粒,完毕,备用。

2.2.2 颗粒得率测定^[1] 取上述经整粒后的物料 150 g,精密称定质量,用 24 目、60 目筛过筛(注意保持水平状态过筛,左右往返,边筛动边轻叩 3 min),收集 24 ~ 60 目药筛中颗粒,精密称定质量,计算 24 ~ 60 目之间颗粒所占百分比(颗粒得率为一次制粒得率)。

2.2.3 颗粒脆碎度测定^[1] 称取 32 ~ 60 目之间的颗粒约 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⁻¹。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 60 目筛,称量剩余颗粒的质量,计算脆碎度。

$$\text{颗粒百分率} = \frac{24 \sim 60 \text{ 目颗粒质量}}{\text{颗粒总质量}} \times 100\%$$

$$\text{颗粒脆碎度} = \frac{\text{测定前质量} - \text{测定后质量}}{\text{测定前质量}} \times 100\%$$

2.3 双黄连泡腾片干法制粒影响因素考察

2.3.1 轧轮压力对干法制粒的影响 按 2.2.1 项下方法制备双黄连泡腾片颗粒,轧轮压力分别为 0.5,1.0,1.5,2.0,2.5 MPa,分析轧轮压力对颗粒得率,颗粒脆碎度的影响。从图 2 可知,随着轧轮压力的增大,颗粒得率升高,其中压力从 0.5 MPa 到 2 MPa 时,颗粒得率显著提高,而 2 MPa 到 2.5 MPa,颗粒得率增加速率趋于平缓,原因可能是轧轮压力增加,压轮间缝隙变小,未压粉末的泄漏减少,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,从而增加了颗粒得率。图 3 显示,颗粒脆碎度随着轧轮压力下降呈现出直线下降趋势,因为粉末受到压力增大时,物料粒子发生塑性形变程度增加,粒子间结合更加牢固。数据用 SPSS 11.5 软件处理,通过 ANOVA 分析,可知轧轮压力对颗粒得率和颗粒脆碎度均有显著影响($P < 0.05$)。

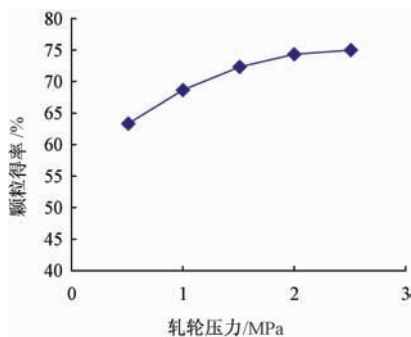


图 2 轧轮压力对颗粒得率的影响 ($n = 3$)

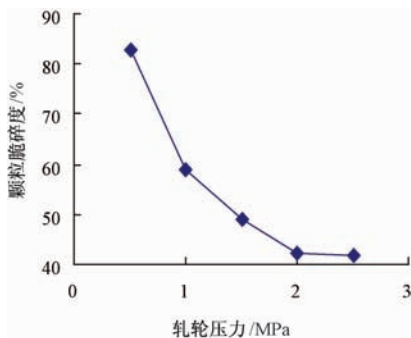


图 3 轧轮压力对颗粒脆碎度的影响 ($n = 3$)

2.3.2 轧轮转速对干法制粒的影响 按 2.2.1 项下方法制备双黄连泡腾片颗粒,转轮转速分别为 6,

9,12,15,18 Hz,考察轧轮转速对颗粒得率、颗粒脆碎度的影响,从图 4 和图 5 可以看出,轧轮转速在 6 Hz 到 18 Hz 之间变化时,颗粒得率随着轧轮转速的增加而降低;而颗粒脆碎度随着轧轮转速增加呈现快速增加,原因可能是随着轧轮转速的增大,物料在轧轮间受压的时间减少,粉体粒子塑性形变减小,颗粒结构疏松从而导致颗粒脆碎度增加和颗粒得率降低。数据用 SPSS 11.5 软件处理,通过 ANOVA 分析,可知轧轮转速对颗粒得率和颗粒脆碎度均有显著影响($P < 0.05$)。

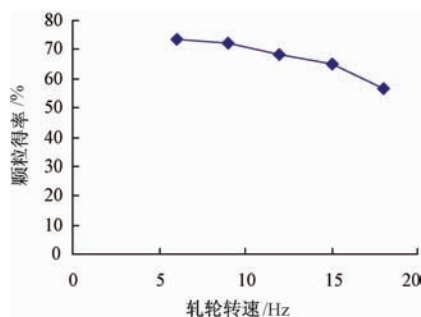


图 4 轧轮转速对颗粒得率的影响 ($n = 3$)

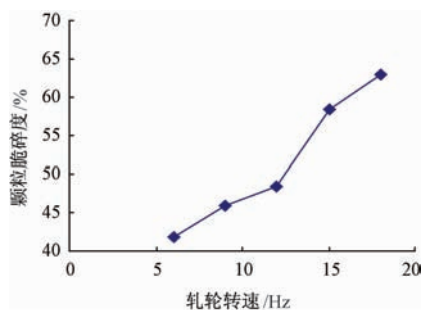


图 5 轧轮转速对颗粒脆碎度的影响 ($n = 3$)

2.3.3 浸膏粉含水量对干法制粒的影响 按 2.3.1 项下方法制备双黄连泡腾片颗粒,浸膏含水量分别为 1.0%,1.5%,2.5%,3.5%,4.5%。图 6 和图 7 显示含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响,从图 6 看出,随着浸膏含水量升高,颗粒得率升高,其中含水量 1% 到 1.5% 时,颗粒得率提高较显著,而从 1.5% 到 4.5% 时,颗粒得率增加速率趋于平缓;颗粒脆碎度随着浸膏含水量升高而降低,其中含水量 1% 到 2.5% 时,颗粒脆碎度变化较显著,而从 2.5% 到 4.5% 时,颗粒脆碎度变化趋于平缓;原因可能是当浸膏粉含水量增加时,粉体压缩过程中水能够较好诱发双黄连浸膏的黏性,使得相邻颗粒间形成的“固体桥”更加牢固,从而升高颗粒得率和降低脆碎度。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 ($P < 0.05$)。

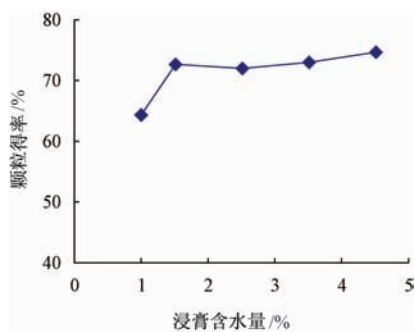


图 6 含水量对颗粒得率的影响 ($n = 3$)

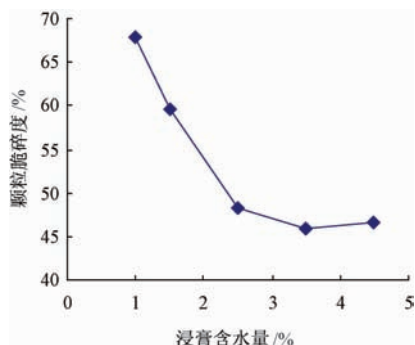


图 7 含水量对颗粒脆碎度的影响 ($n = 3$)

2.4 工艺参数优化 根据以上试验结果,确定影响双黄连干法制粒过程及颗粒质量的主要因素为轧轮压力(A),轧轮转速(B),浸膏粉含水量(C),每个因素分设 3 个水平,采用正交表 $L_9(3^4)$ 安排试验,以颗粒得率的高低和脆碎度作为评价指标,颗粒得率越高越好;预实验发现,颗粒脆碎度太高,颗粒松散,在颗粒输送过程容易产生过多的细粉,减少颗粒的流动性,影响制剂成型和片重差异。脆碎度太低,颗粒太硬,会延长泡腾片的崩解时间,因此根据前期实验结果和文献报道^[3],确定颗粒脆碎度在 50% 左右较好。试验数据用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。水平表见表 2,正交试验结果见表 3,方差分析结果见表 4、表 5。

表 2 干压制粒工艺因素水平表

水平	A 轧轮压力/MPa	B 轧轮转速/ $r \cdot \min^{-1}$	C 含水量/%
1	1.0	6	1.5
2	1.5	9	2.5
3	2.0	12	3.5

从表 4 可以看出,因素 A, B, C 对颗粒得率均有显著影响,其影响顺序为轧轮转速 $B >$ 浸膏粉的含水量 $C >$ 轧轮压力 A。从 k 值来看,其中 B 因素 1 水平及 2 水平的平均颗粒得率相近,从生产的角度来

看,应选 B 因素取第 2 水平。C 因素 3 水平的均值最高,但水分含量较高易产生黏轮现象,C 因素水平 1 与水平 2 的比较,水平 2 较好,对颗粒得率而言,最佳工艺条件为 $A_3B_2C_2$ 。

表 3 干压制粒工艺正交试验及结果

	A	B	C	D	颗粒得率/%	颗粒脆碎度/%
1	1	1	1	1	70.7	70.8
2	1	2	2	2	71.2	76.9
3	1	3	3	3	70.5	83.9
4	2	1	2	3	71.5	47.8
5	2	2	3	1	72.1	45.7
6	2	3	1	2	68.4	47.9
7	3	1	3	2	73.6	38.7
8	3	2	1	3	72.0	43.6
9	3	3	2	1	70.5	58.8
颗粒得率/%						
k_1	70.8	71.9	70.3	71.1		
k_2	70.7	71.8	71.1	71.1		
k_3	72.0	69.8	72.1	71.3		
R	1.3	2.1	1.8	0.2		
颗粒脆碎度/%						
k_1	77.2	52.4	54.1	58.4		
k_2	47.1	55.4	61.2	54.5		
k_3	47.0	63.5	56.1	58.4		
R	30.2	11.1	7.1	3.9		

表 4 颗粒得率方差分析表

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	3.407	2	1.703	26.895	<0.05
B	8.447	2	4.223	66.684	<0.05
C	4.380	2	2.19	34.579	<0.05
误差	0.127	2	0.0635		

表 5 颗粒脆碎度方差分析表

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	1 814.042	2	907.021	58.627	<0.05
B	198.162	2	99.081	6.404	
C	79.609	2	39.804	2.573	
误差	30.942	2	15.471		

从表 5 看出,干法制粒过程中,影响颗粒脆碎度最显著的因素是 A,因素 B, C 影响不显著。影响顺序为:轧轮压力 $A >$ 轧轮转速 $B >$ 浸膏粉的含水量 C。从 k 值看,选择脆碎度居中的水平,最佳工艺为

$A_3B_2C_1$ 。

综合颗粒得率和颗粒脆碎度试验结果,得出双黄连泡腾片干法制粒的最佳工艺条件为 $A_3B_2C_1$ 。

2.5 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 次验证实验,颗粒得率分别为 72.8%、73.5%、72.9%;颗粒脆碎度分别为 50.5%、51.9%、51.8%。采用优化的制备工艺制备的颗粒具有更高的颗粒得率,颗粒脆碎度符合要求,并且具有较好的重现性。

2.6 干法制粒中辅料不同混合方法对泡腾片崩解时间的影响 将处方量的双黄连浸膏粉、柠檬酸、碳酸氢钠和安塞蜜按表 6 方法混合均匀,置于干法制粒机中,以 24 目筛网进行制粒,加入适量润滑剂混合均匀后压制成每片 3 g 的环形片。

将各种方法所制得的泡腾片按照《中国药典》2005 年版二部附录^[7] X A 规定方法测定崩解时间,结果见表 6。

表 6 干法制粒泡腾片崩解时间和稳定性 ($n=6$)

混合方法	崩解时间/min	外观
酸碱与直接浸膏粉混合	4.6	光滑无色斑
酸碱分开与浸膏粉混合	4.2	麻面,色斑
酸、浸膏粉制粒与碱混合	4.8	色斑

从表 6 可以看出,不同的辅料与浸膏粉混合方法对双黄连泡腾片崩解时间无明显差异,均符合药典规定,但对片剂外观影响很大,酸碱分开与浸膏粉混合制粒和酸、浸膏粉制粒与碱混合制成的泡腾片片面出现出麻面和色斑,而酸碱与浸膏粉直接混合制成的片剂片面光滑、无色斑、美观,故采用酸碱与浸膏粉直接混合的方法混合辅料干法制粒。

3 讨论

本文在双黄连泡腾片的制剂过程中考察了工艺因素(轧轮压力、轧轮转速、浸膏含水量)对干法制粒的影响,确定了最佳工艺参数。制剂处方因素对

干法制粒的颗粒得率、片剂崩解时间也有显著影响,课题组对双黄连泡腾片的泡腾崩解剂、润滑剂、甜味剂的种类和用量对进行了考察,系统研究了药粉与不同辅料的配比、辅料与药粉的比例等对干法颗粒的得率、脆碎度及片剂崩解时限等的影响,研究结果拟另文发表。

双黄连泡腾片的处方中含有柠檬酸和碳酸氢钠,对加入酸碱后的泡腾片物料进行吸湿性实验时会发生酸碱反应,影响实验结果,因此采用静态法无法测定加入辅料后的浸膏粉的吸湿数据。双黄连浸膏粉黏性不强,颗粒得率不高,在试验过程中试图加入适量干性黏合剂,如 PVPS630、微晶纤维素等以提高颗粒得率,但效果不明显,将筛出的细粉进行 2 次制粒能够明显提高颗粒得率。

[参考文献]

- [1] Sabine Inghelbrecht. Jean Paul Remon Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures [J]. Int J Pharm, 1998, (161):215.
- [2] Falzone A M, Peck G G, McCabe G P. Effects of changes in roller compactor parameters on granulations produced by compaction [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1992, (18):469.
- [3] 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.
- [4] 易贤兵,喻亮,袁丽. 影响含糖类中药配方颗粒干法制粒的因素 [J]. 中华现代中医学杂志, 2006, 2(8):696.
- [5] 阎志刚,曾环想,王磊,等. 头孢呋辛酯片的制备工艺及其稳定性研究 [J]. 中国医药导刊, 2001, 3(5):388.
- [6] 崔福德. 药剂学 [M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:298.
- [7] 中国药典. 二部 [S]. 2005:附录 X A.

[责任编辑 全燕]