

由图 5 可见, 在实验的温度和湿度条件下, 哌拉西林钠的降解服从表观零级反应, 故不同条件下的降解速率常数 k 可由各直线的斜率求出。按照关系式 $\ln k = \ln A + m \cdot H_r - \frac{E_a}{RT}$, 应用 SPSS V19 对不同条件下的数据点进行多元函数直线拟合, 求出动力学参数 A 、 m 及 E_a 的值, 结果列入表 3。拟合的相关系数 $R^2=0.971$ 。

表 3 台阶型变湿变温实验及经典恒温恒湿实验结果

Tab 3 Results obtained from stepped humidity & temperature experiments and constant temperature & humidity experiments

	A/h^{-1}	m	$E_a/kJ \cdot mol^{-1}$
变湿变温	42 277.064	3.498	42.150
恒温恒湿	3 893.252	3.959	37.145

4 讨论

由表 3 可见, 台阶法与经典法所得的结果基本一致。两种方法所得 A 值相差较大, 这主要是因为作图求解过程中, 直线斜率的稍许改变也会对其产生较大影响所致。应用求得的参数计算

得到在 $T=280 K$ 、 $H_r=0\%$ 条件下哌拉西林钠的有效期为 1.97 年, 与标示值两年相近。台阶法的优点是实验次数少, 仪器设备简单, 但也由于取样点少会降低实验的准确度(如图 4 所示), 作为弥补办法, 台阶法中应多增加台阶的数目。台阶法能否应用于其它固体药物的稳定性试验也尚需进一步研究。

REFERENCES

- [1] JELINSKA A, ZAJAC M, GOSTOMSKA J, et al. Kinetics of cefamandole nafate degradation in solid phase [J]. *Farmaco*, 2003, 58(4): 309-313.
- [2] ZHAO Q, ZHAN X C, LI L L, et al. Programmed humidifying in drug stability experiments [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(11): 2531-2540.
- [3] LIN B, ZHAN X C, TAO J L, et al. Step nonisothermal method to study stability of drugs [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(2): 154-164.
- [4] HE X Y, YIN G K, MA B Z. A study on the decomposition kinetics of vitamin C powder [J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 1990, 25(7): 543-550.
- [5] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 533-534.

收稿日期: 2011-12-03

正交设计法优化枣仁神安片干法制粒工艺研究

杨军宣¹, 曹伟国¹, 张义兵¹, 吴天骄²(1.重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016; 2.四川迪康科技药业股份有限公司, 成都 610041)

摘要: 目的 采用干法制粒工艺制备枣仁神安片, 研究干法制粒的最佳工艺条件。方法 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验, 以颗粒得率和颗粒脆碎度为评价指标, 考察轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水、物料传送速度的影响, 优化干法制粒最佳工艺参数。结果 最佳工艺参数为轧轮压力 1.5 MPa, 轧轮转速 12 r·min⁻¹, 物料传送速度 50 r·min⁻¹, 浸膏粉含水量不得超过 6%。结论 上述工艺稳定可靠, 可应用于枣仁神安片的生产。

关键词: 枣仁神安片; 正交设计; 干法制粒; 工艺研究

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)08-0721-05

Dry Granulating Technique Research of Zaorenshen'an Tablet by Orthogonal Experiment

YANG Junxuan¹, CAO Weiguo¹, ZHANG Yibing¹, WU Tianjiao²(1.TCM College of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Sichuan Dikang Technology Pharmaceutical Co. Ltd., Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize conditions and parameters of Zaorenshen'an tablet, which was prepared by dry granulating technique. **METHODS** Taking granule yield and granule friability as measure indexes, the $L_9(3^4)$ orthogonal experiment was used to study the best conditions and parameters of dry granulating technique of Zaorenshen'an tablet. The factors, including roller pressure, roller speed, moisture content of power and transfer speed were studied in the experiment.

作者简介: 杨军宣, 男, 博士, 工程师

Tel: (023)65712064

E-mail: yjxhawk@sina.com

RESULTS The optimal technique was: roller pressure at 1.5 MPa, roller speed at 12 r·min⁻¹, moisture content of power under 6%, transfer speed of mixture of drug and accessories at 50 r·min⁻¹. **CONCLUSION** The process of dry granulating technique of Zaorenshen'an tablet is stable and reliable, which can be used for industrial production.

KEY WORDS: Zaorenshen'an tablet; orthogonal design; dry granulating technique; process study

干法制粒是通过机械挤压直接对原料粉末进行压缩—成型—破碎—造粒的一种制粒工艺,其特点:原料粉末连续地直接成型、造粒,省略了湿法制粒加湿和干燥等工序,辅料用量少、成本低、效率高,节约能源、环保^[1]。它是继传统的湿法混合制粒和第二代制粒方法“沸腾制粒”之后发展起来的一种制粒方法^[2-3]。干法制粒设备技术问题也逐步得到解决^[4]。该技术在制药行业中的使用日益广泛,Inghelbrecht等^[5]用5种型号的微晶纤维素考察了干法制粒过程,结果表明,不同型号微晶纤维素的干法制粒行为不同。刘少琴等^[6]研究干法制粒在强心胶囊制备中的应用,解决了沸腾制粒过程中,喷雾温度不易控制、极易塌锅等问题,试验发现液轧辊压力、压滚转速、压饼厚度、喷雾粉的比例等是影响干法制粒效果的主要因素。罗晓健等^[7]研究板蓝根泡腾片干法制粒工艺,结果表明,轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水量等对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响,研究制备了质量可靠的泡腾片。可见,干法制粒是一种经济实用的制粒方法。笔者对枣仁神安片干法制粒工艺进行比较详细的研究,为枣仁神安片研究开发和干法制粒在中药的进一步应用提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LGJ干法制粒机(宁波市江东华中机械厂);分样筛(浙江道墟张兴纱筛厂);B-290喷雾干燥仪(瑞士BUCHI公司);RC-3溶出度测试仪(天津市拓普仪器有限公司);YP-1400单冲压片机(上海顺仪实验设备有限公司);SC69-02C快速水分测定仪(上海洪纪仪器设备有限公司);CS-2B脆碎度测试仪(北京晨曦勇创科技有限公司);DZF-6210真空干燥箱(郑州万博仪器设备有限公司)。

1.2 试剂

酸枣仁:由重庆医科大学中医药学院何先元鉴定为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa*(Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子;淀粉、微粉硅胶、微晶纤维素、滑石粉、硬脂酸镁(国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 喷雾粉的制备

取酸枣仁药材 3 000 g,照清炒法^[8]炮制后,用水煎煮 2 次,每次加 5 倍量水,煎煮 2 h。合并水提取液,减压浓缩至 3 000 mL,放冷,离心,取上清液,加入等量 95%的乙醇,搅拌均匀,静置 24 h,离心,取上清液,沉淀以少量 50%乙醇洗涤,合并乙醇液,减压浓缩至相对密度 1.10(50 ℃)的浸膏;喷雾干燥,得浸膏粉 250 g(得率 8.3%),备用。

2.2 辅料及用量考察

水提醇沉处理后的浸膏粉除含有皂苷类成分外,尚含有多糖类成分,易吸潮,若直接干法制粒,则会黏附于制粒机,制成的颗粒硬度也较大,压成的片剂崩解时间过长。参考文献[9],结合生产实际情况,选择常用辅料淀粉、微晶纤维素等辅料进行考察。以制粒难易程度及颗粒得率为考察指标进行筛选。结果见表1。

表1 辅料及用量考察结果表

Tab 1 Study on the excipients and dosage

编号	辅料及用量考察	制粒难易程度	颗粒得率/% (20~60目)
1	淀粉10%	较难,黏轧辊	38.7
2	淀粉20%	较易	54.2
3	微粉硅胶5%	较易	44.6
4	微晶纤维素5%	较易	48.3
5	淀粉5%+微粉硅胶5%	易	65.1
6	淀粉5%+微晶纤维素5%	易	67.5

结果可知,使用单一辅料,颗粒得率较低,采用混合辅料制粒效果较好。根据试验结果,确定辅料为淀粉 5%和微晶纤维素 5%。

2.3 颗粒吸湿性测定

临界相对湿度(CRH)测定:浸膏颗粒放置时间稍长,易出现吸潮结块,不利生产。生产中常控制操作场所的相对湿度确保生产过程顺利进行。参考文献[10]测定了颗粒的 CRH。

取样品 0.5 g,精密称定,置于敞口的称过重量的称量瓶中,然后放入一定相对湿度干燥器中。按同样方法将样品分别置于相对湿度不同的 7 个干燥器中,25 ℃放置 7 d,取出,再精密称定样品重量,样品增加的重量即为各相对湿度

下的平衡吸湿量。以样品吸湿率为纵坐标，相对湿度为横坐标作图，得到吸湿曲线，将吸湿曲线直线部分分别延长，两直线交点对横坐标作垂线，其与横坐标的交点即为该样品的 CRH，结果见图 1。

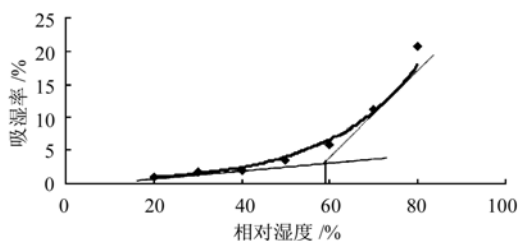


图 1 浸膏颗粒吸湿曲线图

Fig 1 Graph of critical relative humidity

结果表明，该颗粒的CRH为59%左右，说明酸枣仁浸膏粉吸湿性较强，要求环境的相对湿度应控制在59%以下。

2.4 枣仁神安片干法制粒影响因素考察

参考文献[6-7]，干法制粒影响因素主要有轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水量、物料传送速度等。结合生产实际，以颗粒(20~60目)得率(%)及颗粒脆碎度(%)为评价指标，对轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水量、物料传送速度进行了考察。

2.4.1 轧轮压力的影响 按“2.2”项下方法，轧轮压力分别设为0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0 MPa，制备枣仁神安片颗粒，计算颗粒(20~60目)得率(%)及颗粒脆碎度(%)，绘制压力的影响曲线图，结果见图2。从图2可知，当轧轮压力较小时，颗粒得率低，硬度低(脆碎度大)。当轧轮压力达一定水平以后，颗粒得率趋于稳定，但硬度持续增加，影响最终制剂的崩解与溶出。统计结果表明，轧轮压力对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响($P<0.05$)。

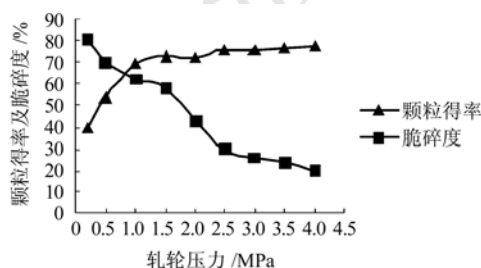


图 2 轧轮压力对颗粒得率及脆碎度的影响

Fig 2 The effects of roller pressure on granule yield and granule friability

2.4.2 轧轮转速的影响 按“2.2”项下方法，轧轮转速分别为4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20,

25 $r\cdot\text{min}^{-1}$ ，制备枣仁神安片颗粒，考察轧轮转速的影响。结果见图3。结果表明，轧轮转速对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响($P<0.05$)。

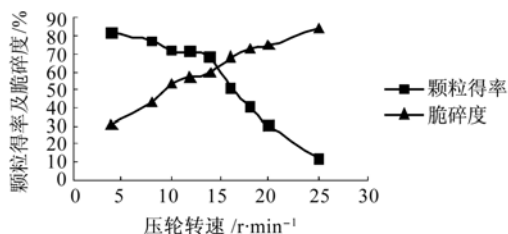


图 3 轧轮转速对颗粒得率及脆碎度的影响

Fig 3 The effects of roller speed on granule yield and granule friability

2.4.3 浸膏粉含水量的影响 按“2.2”项下方法，取不同含水量的浸膏粉(1.3%, 1.7%, 2.6%, 3.8%, 4.2%, 5.5%, 6.9%, 8.0%, 12.7%)，制备枣仁神安片颗粒，考察浸膏粉含水量的影响。结果见图4。结果表明，浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响($P<0.05$)。

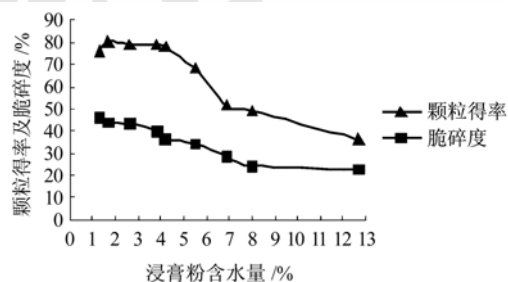


图 4 浸膏含水量对颗粒得率及脆碎度的影响

Fig 4 Graph of the effects of moisture content of powder on granule yield and granule friability

2.4.4 物料传送速度的影响 按“2.2”项下方法，物料传送速度分别为 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 $r\cdot\text{min}^{-1}$ ，制备枣仁神安片颗粒，考察物料传送速度的影响。结果见图 5。结果表明，物料传送速度对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响($P<0.05$)。

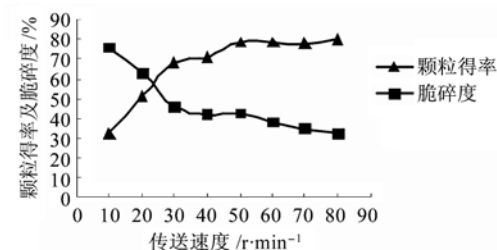


图 5 物料传送速度对颗粒得率及脆碎度的影响

Fig 5 The effects of transfer speed on granule yield and granule friability

2.5 工艺参数优化

根据上述试验结果, 确定影响干法制粒过程及颗粒质量的主要因素为以下4个因素: 轧轮压力(A)、轧轮转速(B)、浸膏粉含水量(C)、物料传送速度(D)。每个因素分设3个水平, 采用正交设计表 $L_9(3^4)$ 安排试验, 以颗粒得率和脆碎度作为评价指标进行正交试验。试验设计及试验结果见表2, 3, 方差分析结果见表4, 5。

表2 因素水平表

Tab 2 Various factors and levels of orthogonal experiment

因素水平	轧轮压力 A/MPa	轧轮转速 B/r·min ⁻¹	浸膏粉含水量 C/%	物料传送速度 D/r·min ⁻¹
1	0.5	12	2	30
2	1.0	14	4	40
3	1.5	16	6	50

表3 $L_9(3^4)$ 正交试验结果表

Tab 3 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal tests

序号	A	B	C	D	颗粒得率/%	颗粒脆碎度/%
1	1	1	1	1	46.6	76.1
2	1	2	2	2	42.2	78.9
3	1	3	3	3	38.5	81.3
4	2	1	2	3	67.4	46.7
5	2	2	3	1	60.0	58.3
6	2	3	1	2	51.2	61.6
7	3	1	3	2	79.5	32.3
8	3	2	1	3	77.8	31.8
9	3	3	2	1	71.4	43.7

表4 颗粒得率方差分析结果表

Tab 4 Results of variance analysis of granule yield

因素	SS	df	MS	F
A	1 713.73	2	856.87	351.18
B	176.58	2	88.29	36.18
C	4.87	2	2.44	1
D	19.45	2	9.73	3.99

表5 颗粒脆碎度方差分析结果表

Tab 5 Results of variance analysis of granule friability

因素	SS	df	MS	F
A	2 758.64	2	1 379.32	1 970.46
B	166.13	2	83.07	118.67
C	1.39	2	0.7	1
D	59.1	2	29.55	42.21

从表4, 5可以看出, 影响干法制粒效果的因素大小顺序为: A>B>D>C, 即轧轮压力>轧轮转

速>物料传送速度>浸膏粉含水量。试验设计水平范围内, 轧轮压力对颗粒得率及颗粒脆碎度有极显著影响($P<0.01$); 轧轮转速对颗粒得率有显著影响($P<0.05$), 对颗粒脆碎度有极显著影响($P<0.01$); 物料传送速度对颗粒脆碎度有显著影响($P<0.05$), 对颗粒得率无显著影响; 浸膏粉含水量对二者均无显著影响。由直观分析结果得干法制粒的最佳工艺条件为: $A_3B_1C_2D_3$, 结合大生产可操作性, 为保证制剂质量, 提高生产效率, 确定干法制粒最佳工艺为: $A_3B_1C_3D_3$, 即: 轧轮压力为1.5 MPa, 轧轮转速为12 r·min⁻¹, 物料传送速度为50 r·min⁻¹, 浸膏粉含水量不得超过6%。

2.6 验证试验

控制环境湿度不超过59%, 分别取浸膏粉及辅料, 混匀, 按照筛选的最佳工艺条件, 即轧轮压力为1.5 MPa, 轧轮转速为12 r·min⁻¹, 物料传送速度为50 r·min⁻¹, 浸膏粉含水量不得超过6%, 干法制粒。共试制3次, 测定颗粒(20~60目)得率、颗粒脆碎度及颗粒流动性等。验证试验结果见表6。

表6 验证试验结果($n=3$)

Tab 6 Results of verification tests($n=3$)

No.	颗粒得率/%	颗粒脆碎度/%	颗粒流动性 a°
1	78.3	34.5	37.7
2	77.8	33.2	38.6
3	76.4	33.6	37.1

表6结果可见, 3次试验结果差异不大(RSD<2%), 表明试验筛选出的干法制粒最佳工艺具有较好的可重复性和稳定性, 合理可行, 可应用于实际生产。

3 讨论

研究表明, 干法制粒时若使用单一辅料, 则辅料用量大, 颗粒流动性、堆密度等较难符合制剂要求。使用混合辅料效果优于单一辅料, 辅料用量少, 颗粒质量较好。同时, 干法制粒前亦可加入一定的硬脂酸镁等辅料来解决粘附轧辊问题。

干法制粒的过程比较简单, 先是压饼, 然后再打碎过筛, 筛分出一定范围内的颗粒。一般而言, 下限采用80目, 上限采用20目进行筛分, 筛分之后剩余的粉末可以再次进行干法制粒, 多次操作后可以提高颗粒得率、增加成品率、节约资源、降低成本。本试验最佳工艺的颗粒得率在70%~80%, 通过把过筛后的细粉进行二次制粒, 颗粒得率可达到90%左右。

中药浸膏粉具有一定黏性,其含水量应控制在一定范围内。浸膏粉含水量不宜过高,否则易粘附于轧辊表面,物料在干法制粒机上容易积聚堵塞通道,颗粒得率降低,且此时需停机清理,既影响生产效率,也降低成品得率。但浸膏粉含水量亦不能过低,否则粉体塑性形变程度小,需要较大压力才能压制成饼,所得颗粒过硬,如果压片剂,由于干颗粒过硬,可压性差,压片时不易成型,且影响设备寿命;如果是胶囊剂,由于干颗粒过硬,导致胶囊填充过程中因不起药柱而甩料,引起装量差异不合格,且可能进一步影响制剂的崩解与溶出。本研究结果表明,浸膏粉含水量在2%~6%之间均符合要求。但单因素考察时,浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度有显著影响($P<0.05$)。

本实验对枣仁神安片干法制粒工艺进行比较详细的考察,得到科学合理可行的干法制粒工艺,为枣仁神安片的研究开发和干法制粒在中药的进一步应用提供了参考。但本实验未进一步对辅料种类及用量与干法制粒设备参数的关联性进行研究,这有待进一步研究完善。

REFERENCES

- [1] DING Y L. Dry granulation for energy saving and consumption reducing [J]. Mec Elec Info(机电信息), 2010, (2): 39-41
- [2] CHEN P S, LIU F J, GUO Y Z. Application of new techniques to granules of traditional Chinese medicine in prescription [J]. World Sci Tech(世界科学技术), 2002, 4(5): 66-68.
- [3] HU R F, ZHU J B, PENG D Y. Optimization of formulation of ginkgobiloba immediate release tablet [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2006, 12(2): 7-10.
- [4] SUN A G. Study on dry granulation process and equipment problems [J]. Mech Elec Info(机电信息), 2011, (17): 43-45
- [5] INGHELBROCHT S, REMON J P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures [J]. Int J Phar, 1998, 161(2): 215-224.
- [6] LIU S Q, YAO L D, SHU P J, et al. Application of dry granulating in the preparation of Qiangxin capsule [J]. J Hebei Med Univ(河北医科大学学报), 2006, 27(4): 274-276.
- [7] LUO X J, XIN H L, RAO X Y, et al. Roller compaction research of Banlangen effervescence tablets [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(12): 1402-1406.
- [8] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部)[S]. 2010: Appendix II D.
- [9] LIU M Y, WANG Y F, DONG C, et al. Application of dry granulation technology in preparation of Yiqiyangyin Tablet [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2008, 30(8): 1235-1236.
- [10] XI N Z. Pharmacy(药剂学)[M]. People Hygiene Press, 1996: 145.

收稿日期: 2011-11-11

本刊有关斜体的使用说明

撰写规范是给论文增光添色的一部分,也有利于普通读者阅读。因此,本刊在此给出斜体的使用说明,供广大读者参考。斜体可适用于下述情况:

(1)数学变量符号,如 a, b, c, x, y, z 等;变动附标如 $\sum_{i=1}^n a_i$ 中的 i 与 n 。

(2)坐标图中的原点 O 及 x, y, z 轴。

(3)函数符号 f, g, D, N, F, E 等。

(4)物理量符号,如 $p, P, V, T, \eta, I, R, S$ 等。

(5)化合物英文名称、缩写符号或少数中文名称前表示位置、异构方式、结合方式等意义的词汇。如 n - (正), i - (异), cis - (顺式), $trans$ - (反式), o - (邻), m - (间), p - (对), sec - (仲), $tert$ - 或 t - (叔), sym - (对称, 均), $unsym$ - (不对称, 偏), d - (右旋), dl - (外消旋), l - (左旋)、(E)-苯甲醛肟中的 E 、(Z)-2-甲基-2-丁烯酸中的 Z 、(R)-甘油醛中的 R 、(S)-甘油-1-甲醚中的 S 等。

(6)化合物名称中表示与特定原子相连的符号。如 N - (与氮原子连接, 大斜), O - (与氧原子连接, 大斜), S - (与硫原子连接, 大斜)等。

(7)化学命名中表示基团位置的 $\alpha, \beta, \gamma, \omega$, 稠环化合物中母体各边编号用 a, b, c 等表示。

(8)配合物配体中的 π 键以及配体名称前所冠的词头 η -, σ - 均为斜体。

(9)生物分类学中表示属名和种名的拉丁文字母。这在动物学、植物学、微生物学、中草药和病名中较为常见。