

基于正交试验优选醋酸钙颗粒制备工艺

为优化醋酸钙颗粒的溶化性，本文对醋酸钙颗粒的制备工艺进行了研究——基于正交试验 $L_9(3)^4$ 选择乳糖、蔗糖、可溶性淀粉等辅料用量，以颗粒的性状、粒度、溶化性、水分、含量等为综合考察指标，对醋酸钙颗粒制备工艺进行优选。确定醋酸钙颗粒辅料用量为乳糖15%、蔗糖60%、可溶性淀粉15%，颗粒的性状、粒度、溶化性、水分、含量等各项考察指标均符合标准要求。证明了优选的醋酸钙颗粒（每袋6g，规格0.6g）制备工艺重现性好，为醋酸钙颗粒的生产提供了参考依据。

文 / 靳利利 李丽 赵姗姗 王红生 杨双杰

颗粒剂，由主药与适宜辅料混合制成干燥颗粒，具有质量稳定、剂量小、携带方便、服用方便的优点，是药物制剂中应用较为广泛的剂型之一^[1]。醋酸钙颗粒主要用于预防和治疗钙缺乏症，如骨质疏松、手足抽搐症、骨发育不全、佝偻病，以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充。为利用颗粒剂的优点，优化醋酸钙颗粒的溶化性，本文采用正交试验对醋酸钙颗粒的辅料用量和制备工艺进行优选，以下为主要的实验过程。

1. 实验材料

1.1 设备与仪器

XC600-1S 振动筛、TF350 无

本文作者均就职于河南诺美药业有限公司；其中靳利利系本文第一作者兼通讯作者。



图1 实验所得醋酸钙颗粒的性状

尘粉碎机、CH-100 型槽型混合机、YK160 摇摆式颗粒机、GR-41 型热风循环烘箱、SBH-100 型三维摆动混合机、一号筛、五号筛、烧杯、量筒、锥形瓶、快速水分测定仪、电子天平、滴定管。

1.2 试药与试液

氢氧化钠、钙紫红素指示剂、乙二胺四醋酸二钠滴定液。

2. 实验过程

2.1 醋酸钙颗粒制备

因素水平的确定。醋酸钙颗

粒规格为0.6g，每袋装量为6g，固定原料投料量，调节蔗糖用量，每次实验1000袋。由原料醋酸钙，辅料填充剂和矫味剂乳糖，甜味剂和矫味剂蔗糖，稀释剂和黏合剂可溶性淀粉等制备而成^[2-4]。选择乳糖、蔗糖、可溶性淀粉的用量为影响因素，每个因素设3个水平^[5]。醋酸钙颗粒辅料用量正交试验因素水平详见表1。

2.2 实验方法与结果

采用 $L_9(3)^4$ 正交表安排试验，以颗粒的溶化时间为考察指



图 2 含量测定对比图

标。正交试验安排及结果详见表 2，溶化性方差分析结果详见表 3。

方差分析。从正交试验结果和方差分析得知：各因素、水平之间无显著差异，影响最大的因素为 A，即乳糖，其次为蔗糖、可溶性淀粉。影响因素的主次顺序为 $A > B > C$ 。最佳辅料用量为 A3B2C3，即乳糖 15%，蔗糖 60%，可溶性淀粉 15%。

2.3 结果分析

根据醋酸钙颗粒分散均匀性方差分析，固定醋酸钙颗粒原料醋酸钙投料量，调节辅料用量最多的蔗糖用量，综合考虑采用优选的辅料用量，进行醋酸钙颗粒制备工艺中试验证。

2.4 醋酸钙颗粒制备工艺中试验证

2.4.1 中试验证方法

按 1000 袋量进行 3 次中试验证。取原料醋酸钙 0.6 kg（按干品计），取辅料乳糖 0.9 kg、蔗

糖 3.6 kg、可溶性淀粉 0.9 kg，制备工艺为：醋酸钙、乳糖分别过 60 目筛，可溶性淀粉过 80 目筛，蔗糖进行（80 目）粉碎；先将蔗糖粉、可溶性淀粉、乳糖交叉加入槽型混合机，设定混合转速为 24 r/min，混合 5 min；再将醋酸钙加入继续混合 15 min；最后边搅拌边加入 70% 乙醇约 670 ml，混合 3 min，制成适宜软材；14 目摇摆制粒，干燥温度 60℃，干燥时间 3 h，干燥过程每 1 h 翻

料一次，10 目摇摆整粒；三维混合总混 10 min，总混频率 20 Hz；复合膜袋装包装即得中间产品。按中间产品内控质量标准及检验操作规程检验，以颗粒的性状、溶化性、水分、含量等为综合考察指标，对醋酸钙颗粒进行中试验证。

2.4.2 颗粒检查

(1) 合格标准

性状：本品应为白色至淡黄色颗粒；味甜，微湿。

粒度：取颗粒 15 g，称定重量，置规定的药筛中，保持水平状态过筛，左右往返边筛动边轻扣 3 min，称定重量，计算百分比，不能通过一号筛（10 目）和能通过五号筛（80 目）的颗

粒和粉末总和，不得过 10.0%。

溶化性：取颗粒 10 g，加热水 200 ml，搅拌 5 min，立即观察，应全部溶化或仅有轻微浑浊。

水分：用快速水分测定仪测定，取颗粒约 6 g，放入快速水分测定仪内，设定烘干温度为 105℃，烘干约 6 min，待水分数值稳定后，读取水分数值。减失的重量不得过 1.5%。

含量测定：取醋酸钙颗粒 1.5 g，混合均匀，精密称取适量（约相当于 0.15 g 醋酸钙），加水 100 ml 使之溶解，加氢氧化钠试液 15 ml、钙紫红素指示剂约 0.1 g，用乙二胺四醋酸二钠滴定液（0.05 mol/L）滴定，至溶液自粉红色变为蓝紫色。每 1 ml 乙二



符合 cGMP、FDA 规范要求
通过 3A、PED 2014/68/EU 认证

上海弋凌流体机械设备有限公司
Shanghai Yiling fluid machinery equipment Co., Ltd



双管板换热器



α 阀



锻造隔膜阀



管中管换热器



RTP 阀

tao@yl-fluid.cn www.yl-fluid.cn



上海弋凌流体机械设备有限公司
电话：021-57480503
地址：上海市奉贤区航南公路 5088 弄 9 号 1501 室

广告

表 1 正交试验因素水平

水平 / 因素	A 乳糖用量 (%)	B 蔗糖用量 (%)	C 可溶性淀粉用量 (%)
1	5	55	5
2	10	60	10
3	15	65	15

表 2 正交试验安排及试验结果

试验号	A (乳糖)	B (蔗糖)	C (可溶性淀粉)	D (空白)	溶化时间 (s)
1	1	1	1	1	176
2	1	2	2	2	163
3	1	3	3	3	149
4	2	1	2	3	138
5	2	2	3	1	92
6	2	3	1	2	117
7	3	1	3	2	113
8	3	2	1	3	98
9	3	3	2	1	90
K1	162.667	142.333	130.333	119.333	
K1	115.667	117.667	130.333	131.000	
K1	100.333	118.667	118.000	128.333	
R	62.334	24.666	12.333	11.667	

表 3 方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	6329.556	2	3164.778	28.229	0.034
B	1169.556	2	584.778	5.216	0.161
C	304.222	2	152.111	1.357	0.424
误差	242.222	2	121.111		

表 4 醋酸钙颗粒检查结果

试验次数	颗粒性状	颗粒粒度	颗粒溶化性	颗粒水分	醋酸钙含量
第 1 次	为白色颗粒	颗粒和粉末总和 3.0%	120 s 全部溶化	1.3%	12.0%
第 2 次	为白色颗粒	颗粒和粉末总和 3.5%	120 s 全部溶化	1.2%	11.7%
第 3 次	为白色颗粒	颗粒和粉末总和 4.1%	120 s 全部溶化	1.1%	11.8%

胺四醋酸二钠滴定液 (0.05 mol/L) 范围内。

相当于 7.909 mg 的 $C_4H_6CaO_4$ 。醋

酸钙含量应在 11.16% ~ 12.84%

(2) 检查结果

醋酸钙颗粒综合性考察指标

检查结果见表 4, 颗粒性状如图 1 所示, 含量滴定液检查结果如图 2 所示。

(3) 结论

按拟定的醋酸钙颗粒制备工艺进行 3 次制粒中试验证, 颗粒的性状均为白色颗粒, 粒度、溶化性、水分、醋酸钙含量等各项检查均符合质量标准要求, 检验数据重现性好, 检查结果符合规定。

3. 结语

本产品研发中, 考虑到使用人群中存在婴幼儿, 故没有添加香精, 增加了乳糖为辅料, 提高了婴幼儿的适口性。在化学药颗粒剂生产中, 以蔗糖为主要的辅料, 以乙醇为引进行湿法制粒时, 得到的颗粒往往比较松散, 成品收率较低, 在保证溶化性合格的前提下, 通过增加可溶性淀粉或适当的粘合剂可提高颗粒的成型性。本试验中添加可溶性淀粉的工艺较以蔗糖为辅料的工艺, 产品收率提高了 6.5%, 具有一定的参考价值。

【参考文献】

[1] 尚海宾. 板蓝根无糖颗粒木糖醇制备工艺研究[J]. 流程工业, 2019, (08): 68-71.
[2] 尚海宾. 板蓝根无糖颗粒湿法制粒工艺研究[J]. 机电信息, 2015, (02): 32-34.
[3] 李雅, 易丽娟, 郭志华. 益心泰颗粒成型工艺优化及其吸湿性研究[J]. 中成药, 2022, 44(09): 2954-2957.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 636、690、823.
[5] 邱贞, 樊毅, 聂伟芬, 等. 枸杞叶总黄酮胶囊成型工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(04): 858-862.