

感冒清热一步制粒制备工艺研究

张永秉¹ 高斌² 石朝阳³ 张文标⁴ 尚海宾^{5*}

1. 浙江药科职业大学; 2. 上海雷允上药业有限公司; 3. 安徽松瑞制药有限公司; 4. 河南天浩机械设备有限公司;
5. 白云山汤阴东泰药业有限责任公司

摘要: 为避免制粒生产过程中粉尘的飞扬对生产环境造成污染, 本研究对一步制粒密闭生产技术进行了探讨。采用 $L_8(2^7)$ 进行正交试验, 以颗粒粒度、颗粒水分等为考察指标, 优选感冒清热一步制粒工艺。结果确定了最佳的一步制粒工艺参数: 风机频率在 20 ~ 60 Hz 之间, 物料温度维持在 60-80 °C (并根据物料温度调节风机频率), 滤袋抖动时间设为 60 s, 滤袋抖动间隔时间为 10 s, 浓缩液密度为 1.1, 辅料与浓缩液的比例为 2:1, 进风温度为 70 °C, 喷液流量为 1.0 L/min, 雾化压力为 0.2 MPa, 干燥时间为 10 min。中试验证表明, 颗粒的性状、粒度、水分、溶化性, 颗粒鉴别检查以及葛根素含量等各项指标均符合质量标准。结论是一步制粒在中药浸膏和辅料的应用中, 提高了生产效率, 降低了劳动强度, 并有效避免了传统湿法制粒过程中多步骤、间歇式生产导致的粉尘飞扬问题, 对生产环境造成的污染。感冒清热一步制粒工艺具有良好的重现性, 为一步制粒密闭技术的应用提供了参考依据。

关键词: 感冒清热; 顶喷工艺技术; 一步制粒; 密闭生产

感冒清热颗粒为常用临床用药, 能够疏风散寒, 解表清热。该药物适用于治疗风寒感冒引起的头痛发热, 恶寒身痛, 鼻流清涕以及咳嗽咽干等症状^[1]。为了应对湿法制粒间歇式生产中人工操作的复杂性^[2-4], 并减少多步骤生产过程中粉尘飞扬对生产环境的污染, 企业利用一步制粒技术, 将物料混合、喷加粘合剂、干燥等操作步骤连续进行, 以实现制粒过程的密闭生产, 这种方法具

有显著的优势^[5-8]。基于此, 企业采用一步制粒顶喷工艺技术, 对感冒清热一步制粒进行了中试工艺研究。

1 实验材料

1.1 实验设备

使用 TDH-500 多功能提取浓缩罐、LGL-30 流化床制粒干燥机。

1.2 检验仪器

MB23 水分分析仪、U3000 高效液相色谱仪、WGH-30 双光束红外分光光度计等。

1.3 物料

中药材: 荆芥穗、薄荷、防风等。

辅料: 蔗糖、糊精等。

柴胡、葛根等八味药材进行 2 次提取, 第一次加水 10 倍量, 提取 2 h; 第二次加水 8 倍量, 1 h。提取液通过 100 目滤网过滤, 合并两次提取液与水溶液, 并减压浓缩至所需密度备用。

2.2 确定因素和水平

按一步制粒顶喷技术参数和操作规程进行操作, 设定风机频率为 20 ~ 60 Hz, 物料温度为 60-80 °C (根据物料温度调节风机频率), 滤袋抖动时间为 60 s, 滤袋抖动间隔时间为 10 s。选择浓缩液密度、料液比例 (辅料蔗糖粉糊精与浓缩液比例)、进风温度、喷液流量、雾化压力、干燥时间作为考察因素。因素和水平结果见表 1。

2.3 实验结果

采用 $L_8(2^7)$ 进行正交试验, 以颗粒的粒度和水分作为考察指标。颗粒粒度不能通过一号筛 (10 目) 的大颗粒与能通过五号筛 (80 目) 的细粉总和不得超过 8.0%, 颗粒水分不得高于 4.0%。试验安排及结果见表 2, 颗粒粒

作者简介: 第一作者张永秉, 浙江药科职业大学药商学院讲师, 研究方向为药品生产质量管理; 第二作者高斌, 工程师, 研究方向为制药工程; 第三作者石朝阳, 执业药师, 研究方向为药物制剂研发; 第四作者张文标, 工程师, 研究方向为制药工程; 第五作者兼通讯作者尚海宾, 药物制剂高级技师、工程师, 研究方向为制药工程与药物制剂研发。

基金项目: 2022 年度高校国内访问工程师校企合作项目“制药企业药品质量管理体系差距分析与体系优化问题研究” (项目编号: FG2022005)。

2 方法与结果

2.1 浓缩液制备

将处方量的薄荷、荆芥穗、紫苏叶三味药材加入 10 倍量的蒸馏水以收集挥发油, 密闭保存备用。水溶液通过 100 目滤网过滤后备用。药渣与防风、

度方差分析结果见表 3，颗粒水分方差

分析结果见表 4。

2.4 结果分析

经直观方差分析，实验结果表明

表 1 一步制粒因素及水平

水平 / 因素	A 浓缩液 密度	B 料液 比例 g/g	C 进风 温度 ℃	D 喷液 流量 L/min	E 雾化 压力 MPa	F 干燥 时间 min
1	1.05	1:1	70	1.0	0.15	10
2	1.10	2:1	80	1.2	0.20	15

表 2 一步制粒正交试验结果

	A	B	C	D	E	F	G	试验结果	
实验 编号	浓缩液 密度	料液 比例 g/g	进风 温度 ℃	喷液 流量 L/min	雾化 压力 Mpa	干燥 时间 min	空白	颗粒 粒度 %	颗粒 水分 %
1	1	1	1	1	1	1	1	3.3	2.7
2	1	1	1	2	2	2	2	2.7	2.3
3	1	2	2	1	1	2	2	2.6	2.4
4	1	2	2	2	2	1	1	3.2	2.6
5	2	1	2	1	2	1	2	3.8	3.0
6	2	1	2	2	1	2	1	2.9	2.5
7	2	2	1	1	2	2	1	3.6	2.9
8	2	2	1	2	1	1	2	3.4	2.8
颗粒粒度									
K1 ₁	2.950	3.175	3.250	3.325	3.050	3.425	3.250		
K1 ₂	3.425	3.200	3.125	3.050	3.325	2.950	3.125		
R1	0.475	0.025	0.125	0.275	0.275	0.475	0.125		
颗粒水分									
K2 ₁	2.500	2.625	2.675	2.750	2.600	2.775	2.675		
K2 ₂	2.800	2.675	2.625	2.550	2.700	2.525	2.625		
R ₂	0.300	0.050	0.050	0.200	0.100	0.250	0.050		

表 3 颗粒粒度方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.451	1	0.451	14.440	0.164
B	0.001	1	0.001	0.040	0.874
C	0.031	1	0.031	1.000	0.500
D	0.151	1	0.151	4.840	0.272
E	0.151	1	0.151	4.840	0.272
F	0.451	1	0.451	14.440	0.164
误差	0.031	1	0.031		

$F_{0.05}(1, 1)=161$

表 4 颗粒水分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.180	1	0.180	36.000	0.105
B	0.005	1	0.005	1.000	0.500
C	0.005	1	0.005	1.000	0.500
D	0.080	1	0.080	16.000	0.156
E	0.020	1	0.020	4.000	0.295
F	0.125	1	0.125	25.000	0.126
误差	0.005	1	0.005		

$F_{0.05}(1, 1)=161$

颗粒粒度、颗粒水分均在标准要求范围内。颗粒粒度受因素 A 和 F 的影响最大，影响顺序为 A 和 F > D 和 E > C > B。颗粒水分受因素 A 的影响最为显著，影响顺序为 A > F > D > B 和 C > E。综合考量，最佳的一步制粒工艺为 A₂B₂C₁D₁E₂F₁。

3 中试验证

3.1 中试方法

将制备颗粒 32 kg 处方量中药材进行提取浓缩。取薄荷 1200 g、荆芥穗 4000 g、紫苏叶 1200 g，这三味药材加入 10 倍量的蒸馏水以收集挥发油，之后密闭保存备用。水溶液通过 100 目的滤网过滤后备用。药渣与防风 2000 g、柴胡 2000 g、葛根 2000 g、桔梗 1200 g、苦杏仁 1600 g、白芷 1200 g、苦地丁 4000 g、芦根 3200 g 等八味药材进行两次提取，第一次加 10 倍量水，提取 2 h；第二次加水 8 倍量，提取 1 h。两次提取液均通过 100 目的滤网过滤，然后将两次提取液与水溶液合并，减压浓缩至密度为 1.1 后备用。

按按一步制粒顶喷技术参数和操作规程操作。设定风机频率为 20 ~ 60 Hz，物料温度控制在 60 ~ 80 ℃（根据物料温度调节风机频率），滤袋抖动时间为 60 s，滤袋抖动间隔时间为 10 s。浓缩液密度设定为 1.1（保温使用），辅料蔗糖粉 3 份与糊精 1 份混合，与浓缩液的比例为 2:1。设定进风温度为 70 ℃，喷液流量为 1.0 L/min，雾化压力为 0.2 MPa，干燥时间为 10 min，进行中试。连续进行 3 次一步制粒中试验证。

3.2 合格标准

性状：应为棕黄色的颗粒，味甜、微苦。

粒度：不能通过一号筛（10 目）的大颗粒与能通过五号筛（80 目）的细粉总和不得超过 8.0%。

水分：含水量不得超过 4.0%。

溶化性：取供试品 12 g，加热水 200 ml，搅拌 5 min 后立即检查，应完全溶解，无焦屑或异物残留。

鉴别：(1) 在供试品色谱中，与荆芥穗对照药材和胡薄荷酮对照品色谱相应位置上，应出现相同颜色的斑点。

(2) 在供试品色谱中，与荆芥穗对照药材色谱和对照品色谱相应位置上，应出现相同颜色的斑点。

(3) 在供试品色谱中，与白芷对照药材、防风对照药材色谱相应位置上，应出现相同颜色荧光的斑点。

(4) 在供试品色谱中，与柴胡对照药材色谱相应位置上，日光下应显示相同颜色的主斑点；紫外光下应显示相同的黄色荧光斑点。

(5) 在供试品色谱中，与葛根素色谱相应的位置上，应显示相同颜色的荧光斑点。

(6) 在供试品色谱中，与桔梗对照药材色谱和对照品色谱相应位置上，应出现相同颜色的斑点。

(7) 在供试品色谱中，与苦地丁对照药材色谱和对照品色谱相应位置上，应出现相同颜色的斑点。

葛根素含量：本品每袋 12 g 中含葛根以葛根素 ($C_{21}H_{20}O_9$) 计，不得少于 10.0 mg。

3.3 中试结果

颗粒的鉴别检查结果均符合规定，鉴别检查图谱详见图 1。颗粒的性状、葛根素含量等详细检查结果见表 5，葛根素含量检查图谱见图 2。

3.4 结果评定

经过对 3 次中试制备的颗粒进行综合检验，结果表明颗粒的性状、粒度、水分含量、溶化性能以及颗粒鉴别检查和葛根素含量等各项指标均符合既定标

准。检验数据之间具有较高的一致性，显示出良好的重现性。

4 结论

感冒清热一步制粒实验过程发现：在浓缩过程结束后，直接对浓缩液进行保温使用，可以减少冷藏和二次加热等中间环节，从而节约能源并杜绝因贮存而可能滋生的微生物风险。此外，将浓缩结束的浓缩液通过 10 目筛过滤，可有效防止喷枪堵塞。在制粒前，应根据物料的温度先设定好雾化压力和蠕动泵的转速，然后开始喷液和制粒。在制备过程中，应时刻注意观察物料的沸腾状态和成粒情况，以防止物料粘接成块，保障生产流程的顺畅。

一步制粒密闭生产方式具有诸多优点：它不仅提高了生产效率，还有效避免了细粉飞扬导致的环境污染。此外，

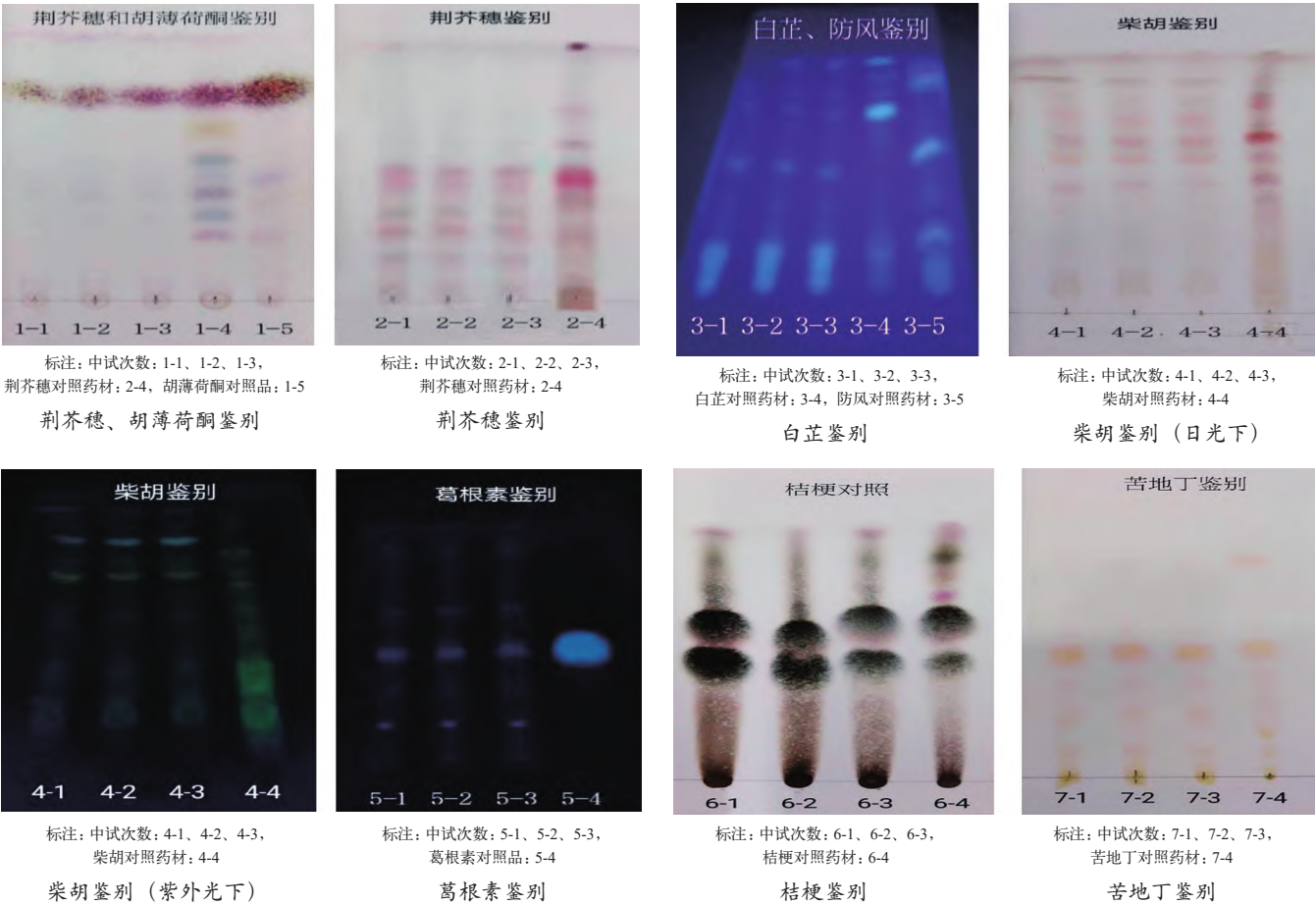


图 1 颗粒鉴别图谱

表5 颗粒性状、粒度、水分、溶化性、葛根素含量检查结果

中试次数	性状	粒度 %	水分 %	溶化性	葛根素含量 mg/g
1	为棕黄色的颗粒 味甜、微苦	2.3	2.1	全部溶化 无焦屑、无异物	21.4
2	为棕黄色的颗粒 味甜、微苦	1.8	2.2	全部溶化 无焦屑、无异物	21.8
3	为棕黄色的颗粒 味甜、微苦	1.9	2.0	全部溶化 无焦屑、无异物	21.7

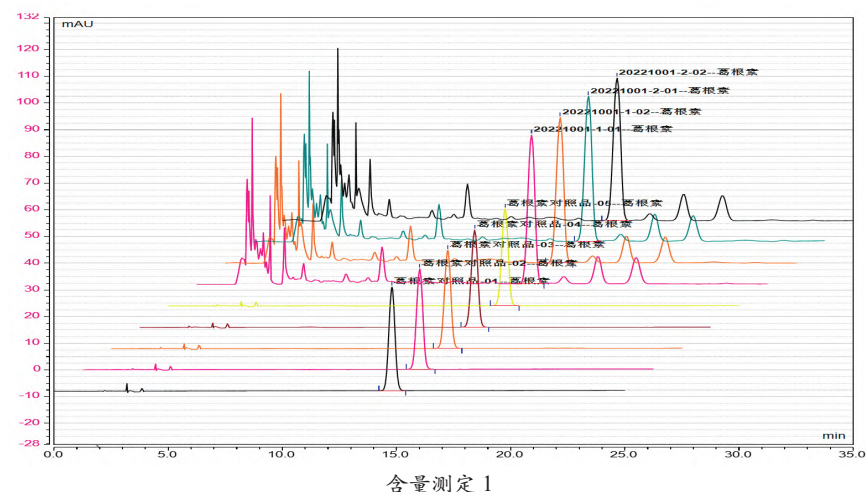
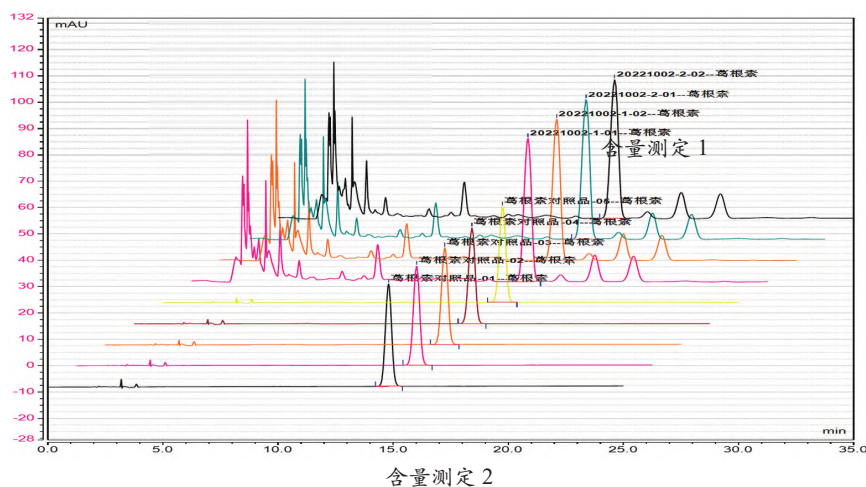
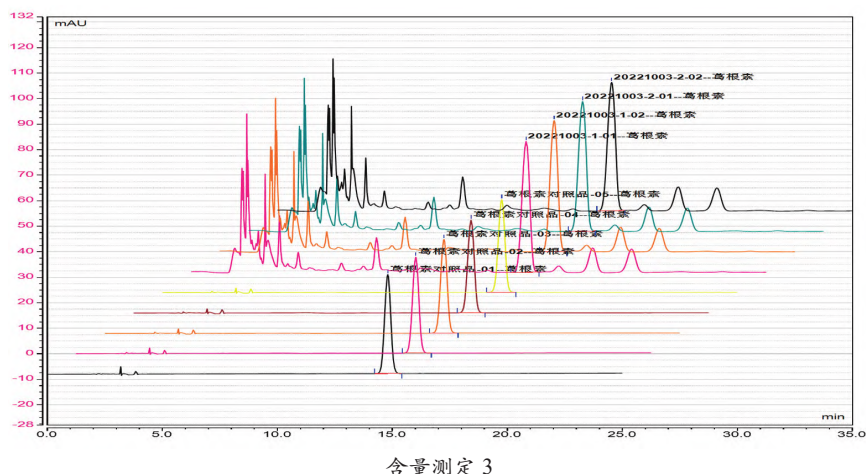


图2 葛根素含量测定图谱

这种生产方式减少了操作人员与有刺激性或毒性药物及辅料接触的机会。所制得的颗粒呈均匀细小的球状，含水分量低，具有良好的溶解性、流动性以及含量均匀性。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (一部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1796.
- [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 (2): 32-34.
- [3] 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, 0 (8): 68-71.
- [4] 尚海宾, 王杰, 张文标. 基于正交试验优选脉安颗粒天然澄清剂精制工艺 [J]. 化工与医药工程, 2020, 41 (5): 19-23.
- [5] 辛锦秀, 岳志恒, 曾文亮, 项诗蓉, 万军. 一步制粒技术的现代研究进展 [J]. 当代化工, 2023, 52 (1): 227-230.
- [6] 张美琪, 李亚东, 崔宪利, 鄢必新, 田淋淋, 李君海, 吴萍. 复方丹参片一步制粒工艺的优化研究 [J]. 人参研究, 2023, 35 (4): 12-14.
- [7] 李斌辉. 钙铁锌片一步制粒工艺研究 [J]. 大众科技, 2018, 20 (7): 100-102.
- [8] 郭廓. 固体制剂流化床喷雾剂制粒工艺技术研究 [J]. 黑龙江科学, 2015, 6 (2): 33-3335.