

# 寒咳颗粒喷雾干燥工艺研究

★ 余银芳 李诒光 熊艳霞 (江中药业股份有限公司技术中心 南昌 330096)

**摘要:**目的:选择寒咳颗粒喷雾干燥的最佳工艺条件。方法:应用正交试验法,以每小时药粉产量为考察指标,对影响寒咳颗粒喷雾干燥过程的因素进行考察;采用高效液相色谱法,对原工艺和新工艺制备的寒咳颗粒的有效成分进行测定。结果:正交设计的三个因素中,液状浸膏的相对密度和进风温度影响显著。结论:最佳工艺条件为进风温度为 170℃,出风温度为 85℃,液状浸膏相对密度为 1.08(50℃);采用喷雾干燥工艺生产的寒咳颗粒有效成分中盐酸麻黄碱的含量明显高于原寒咳颗粒。

**关键词:**寒咳颗粒;喷雾干燥;盐酸麻黄碱

**中图分类号:**TQ 110.6 **文献标识码:**A

寒咳颗粒是由麻黄、细辛、紫菀等药材组成的复方中药,具有祛风散寒,宣肺止咳的作用。寒咳颗粒原工艺是将中药液状浸膏直接作粘合剂喷入到适量辅料中,进行一步制粒而成。此工艺在工业化大生产中出现了诸多问题:(1)中药液状浸膏量大,辅料量少,在一步制粒过程中,颗粒容易结团,造成塌锅

现象。(2)中药液状浸膏容易滋生细菌,不适于运输、贮存。针对以上问题,我们对寒咳颗粒中的中药液状浸膏进行喷雾干燥试验,制成细粉后,再与适量辅料进行一步制粒。经多次试验结果证实,本工艺安全可靠,制备的产品稳定性好,适合工业化大生产。针对喷雾干燥技术在应用过程中,容易出现粘

10 mL 分别置 10 mL 量瓶中,用上述流动相稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取 20  $\mu$ L,注入液相色谱仪,记录色谱图,以金丝桃苷进样量为横坐标、峰面积为纵坐标,拟合标准曲线,回归方程为: $A = 4.923 \times 10^5 X - 3788$ ,  $r = 0.9997$ ,线性范围:0.0246~0.246  $\mu$ g。

2.9 精密度试验 取对照品溶液重复进样 6 次,测定金丝桃苷色谱峰面积,结果 RSD 为 0.87% ( $n = 6$ )。

2.10 稳定性试验 将样品溶液在室温下放置,于 0、2、4、6、8、12、24 小时测定,结果样品溶液在 24 小时内稳定, RSD 为 1.36% ( $n = 7$ )。

2.11 重复性试验 取同一批号样品(20060517)共 6 份,照上述测定方法分别测定含量,结果测得金丝桃苷的平均含量为 37.41  $\mu$ g/粒, RSD 为 1.82% ( $n = 6$ )。

2.12 加样回收率试验 精密取已知含量的本品 1.5 g,共 6 份,精密称定,分别精密加入相当于取样量中金丝桃苷含量 80%、100%及 120%的金丝桃苷对照品,每份重复 3 次,混匀,照上述方法测定含量,结果平均加样回收率 98.76%, RSD 为 1.36% ( $n = 6$ )。

2.13 样品含量测定 按上述含量测定法分别测定了 3 批共 9 个样品,平均含量为 37.26  $\mu$ g/粒, RSD 为 2.6% ( $n = 9$ ),结果见表 1。

表 1 大山楂丸中金丝桃苷的含量测定结果

| 批号       | 每批平均含量<br>/ $\mu$ g·粒 <sup>-1</sup> , $n = 3$ | 总平均含量<br>/ $\mu$ g·粒 <sup>-1</sup> , $n = 9$ | RSD(%) |
|----------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------|
| 20060517 | 36.33                                         |                                              |        |
| 20060523 | 38.27                                         | 37.26                                        | 2.6    |
| 20060611 | 37.19                                         |                                              |        |

## 4 讨论

实验中曾使用甲醇-0.36%磷酸(40:60)和文献流动相[2,3],结果表明分离度较差,不适合本品的测定。

实验中比较了超声、热回流及索氏等提取方法,结果表明超声提取方法所含的杂质较少,但是需要采用预先超声处理 10 分钟,然后冷浸 6 小时,再超声处理 30 分钟的方法才能提取完全并具有良好的重复性。

药理试验表明山楂既具有消食化积、散瘀止痛的功能,同时又有强心、降压的作用,主要是基于山楂中含有的有机酸和黄酮类的有效成分,本试验为山楂及其制剂的全面质量控制提供了分析方法。

## 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:化学工业出版社,2005. 355
- [2]李月,程岚,康廷国. 高效液相色谱法测定山楂叶提取物中金丝桃苷的含量[J]. 时珍国医国药,2006,17(3):372~373
- [3]李标,张锴,曹文丁,等. 高效液相色谱法测定山楂叶中金丝桃苷的含量[J]. 中国药业,2003,12(12):37~38

(收稿日期:2007-03-29)

壁、焦化、产品收率低等问题。本文采用正交试验法,对影响寒咳颗粒喷雾干燥的进风温度、出风温度、液状浸膏相对密度等因素进行考察,以每小时药粉产量为指标,同时兼顾风温对药粉中有效成分及水分的影响,确定了寒咳颗粒喷雾干燥的最佳工艺条件。

## 1 设备及材料

SODA-12 喷雾干燥机(中日合资上海大川原干燥设备有限公司);HB43 水分测定仪(Mettler Toledo);Agilent1100 高效液相色谱仪;对照品盐酸麻黄碱(批号 171241-200404 中国药品生物制品检定所);寒咳颗粒的中药液状浸膏,相对密度 1.05~1.10(50℃),由江中药业技术中心提供。

## 2 方法与结果

2.1 方法<sup>[1,2]</sup> 在预试验的基础上,选定进风温度、出风温度、液状浸膏相对密度为考察的 3 个因素,每个因素取 3 个水平。结果见表 1。以寒咳颗粒喷雾干燥的每小时产量为考察指标,采用正交表  $L_9(3^4)$  进行试验,结果见表 2。对正交试验结果进行统计学处理,结果见表 3。

表 1 因素水平表

| 因素水平 | A<br>进风温度/℃ | B<br>出风温度/℃ | C<br>液状浸膏相对密度 |
|------|-------------|-------------|---------------|
| 1    | 150         | 75          | 1.05          |
| 2    | 160         | 85          | 1.08          |
| 3    | 170         | 95          | 1.10          |

表 2 正交试验方案及结果

| 试验号码           | A     | B     | C     | 药粉产量<br>Kg·h <sup>-1</sup> | 水分<br>/% | 药粉<br>色泽 |
|----------------|-------|-------|-------|----------------------------|----------|----------|
| 1              | 1     | 1     | 1     | 7.10                       | 4.24     | 浅棕色      |
| 2              | 1     | 2     | 2     | 9.90                       | 3.81     | 浅棕色      |
| 3              | 1     | 3     | 3     | 6.40                       | 2.75     | 浅棕色      |
| 4              | 2     | 1     | 2     | 9.20                       | 4.15     | 棕色       |
| 5              | 2     | 2     | 3     | 6.30                       | 3.33     | 棕色       |
| 6              | 2     | 3     | 1     | 7.10                       | 2.68     | 棕色       |
| 7              | 3     | 1     | 3     | 7.90                       | 3.15     | 棕色       |
| 8              | 3     | 2     | 1     | 9.50                       | 3.18     | 棕色       |
| 9              | 3     | 3     | 2     | 10.70                      | 2.66     | 棕色       |
| K <sub>1</sub> | 23.40 | 24.20 | 23.70 |                            |          |          |
| K <sub>2</sub> | 22.60 | 25.70 | 29.80 |                            |          |          |
| K <sub>3</sub> | 28.10 | 24.20 | 20.60 |                            |          |          |
| R              | 5.50  | 1.50  | 9.20  |                            |          |          |

表 3 方差分析表

| 方差来源 | 方差平方和 | 自由度 | 均方    | F 值   | 显著性        |
|------|-------|-----|-------|-------|------------|
| A    | 5.89  | 2   | 2.94  | 30.98 | $P<0.05^*$ |
| B    | 0.50  | 2   | 0.25  | 2.63  |            |
| C    | 14.61 | 2   | 7.30  | 76.84 | $P<0.05^*$ |
| 误差   | 0.19  | 2   | 0.095 |       |            |

注: $P_{0.05}(2,2)=19.00$ , $P_{0.01}(2,2)=99.00$ 。

2.2 结果 分析上述结果表明:各因素对喷雾干燥

过程的影响程度依次为  $C>A>B$ ,其中寒咳颗粒中药液状浸膏的相对密度和进风温度的影响均有统计学意义( $P<0.05$ ),出风温度的影响无统计学意义。其最佳工艺组合为  $A_3B_2C_2$ 。即进风温度为 170℃,出风温度为 85℃,液状浸膏相对密度为 1.08。而喷雾干燥后中药细粉的水分和色泽,经多次预试验,中药细粉水分在不超过 5%、色泽为浅棕色或棕色均对寒咳颗粒的制粒和有效成分没有影响,故未将它们纳入主要考察指标来进行直观分析和方差分析。

## 3 成品中有效成分的含量

采用高效液相色谱法,分别测定 3 批按原工艺和新工艺生产的寒咳颗粒中的有效成分盐酸麻黄碱的含量,检测结果证实:采用新工艺制得的寒咳颗粒中有效成分盐酸麻黄碱的含量明显高于按原工艺制得的寒咳颗粒。结果见表 4。

表 4 寒咳颗粒中盐酸麻黄碱含量 /mg·袋<sup>-1</sup>

| 批号(原工艺)  | 盐酸麻黄碱 | 批号(新工艺)  | 盐酸麻黄碱 |
|----------|-------|----------|-------|
| 20060310 | 5.61  | 20060511 | 6.45  |
| 20060312 | 5.58  | 20060513 | 7.14  |
| 20060314 | 5.65  | 20060515 | 7.52  |
| 平均含量     | 5.61  | 平均含量     | 7.04  |

## 4 讨论

(1)本实验结果表明:中药液状浸膏的相对密度对喷雾干燥效果影响较大,浓缩后浸膏的相对密度应控制在 1.08 为宜。若浸膏密度高,粘稠度大,易造成枪口阻塞,雾化时形成的粒子大,干燥速度慢,形成粉末的含水量较高。而浸膏密度低时,雾化形成的粒子太细,且耗能。因而选择浸膏相对密度为 1.08。并可列入半成品浸膏的质量控制标准。

(2)进风温度对喷雾干燥效果影响也较大,喷雾干燥所选用进风温度为 170℃,在此温度下,可提高干燥效率,粉末含水量较小。若温度过高可使粉末焦化,影响产品的质量;温度过低,可使粉末因含水量较大而粘壁。

(3)应用正交试验法,筛选出寒咳颗粒喷雾干燥的最佳工艺条件为:进风温度 170℃,出风温度 85℃,浸膏相对密度 1.08。经批量生产验证,该工艺条件符合大生产要求,切实可行。

## 参考文献

- [1]曹春林,施顺清,李明富,等.中药药剂学[M].上海:上海科学技术出版社,1997.103
- [2]谢秀琼,项平,罗永芬,等.中药新制剂开发与应用[M].北京:人民卫生出版社,2000.135~170

(收稿日期:2006-11-16)