

# 头孢氨苄颗粒剂干挤造粒工艺研究

沈文忠 虞英民 章振东 骆慧莲 沈艺 张荷莉 高正华

(杭州澳医保灵药业有限公司, 杭州 310022)

**摘要** 通过对头孢氨苄颗粒剂干挤法制粒工艺的研究, 发现粉末孔隙率和润滑剂是影响颗粒成形率的主要因素。当加入1.5%润滑剂和保持粉末70%孔隙率, 可以得到85%的成形率。

**关键词** 头孢氨苄 颗粒剂 干挤造粒

头孢氨苄(Cefalexin)<sup>[1]</sup>是美国 E. Lilly 公司首先研究、生产的头孢菌素类药物。头孢氨苄颗粒剂已被新近颁布执行的《中国药典》1995年版<sup>[2]</sup>收载。

头孢氨苄颗粒剂是以头孢氨苄为主药加入一定量的糖加工而成的颗粒剂, 加入40°C以下温水冲化服用。目前国内大部分厂家以湿法造粒<sup>[3]</sup>、烘干而成。因头孢氨苄在湿热下不稳定, 对其含量有一定的影响, 同时增加了降解产物。为提高产品质量, 结合生产实际进行了干挤制粒的工艺研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 设备

干挤30型颗粒机 上海延安制药厂制药机械分厂制造

主要技术性能:

挤压力 15 t (油压5.7 MPa)

产量 30 kg/h

颗粒大小 0.5~2 mm

总功率 3.62 kW

### 1.2 原料

头孢氨苄 来源——进口(意大利)

蔗糖 来源——市购

PEG 6000 来源——Alltech Associates Inc.

### 1.3 分析方法

筛析, 以通过1号筛但不通过4号筛的颗粒作为合格颗粒计算成形率。

## 2 实验过程

按药典规定投入头孢氨苄及糖粉(40目粉碎)进

行试压造粒。

结果: 颗粒成形率 40%

设备工况 ①压力波动大

②有多次过压现象

③进料螺杆卡阻

对以上情况分析, 主要是由于: (1)粉末的内摩擦力太大, 导致流动性差, 进料螺杆卡阻; (2)粉末的孔隙率过低, 自身缓冲差以至多次出现过压现象。针对上述分析, 采用加入润滑剂和提高粉末孔隙率的办法改善粉末性能、提高颗粒成形率, 使设备工况正常。同时, 我们设置各因素间不同组合的试验, 从中获取最佳工艺。(见表1)

表1 造粒试验因素水平设置表

因子	PEG加入量	粉末孔隙率	进料速度	挤压力
	%(A)	%(B)	r/m(C)	MPa(D)
1	0.5	50	50	2
2	1.0	60	60	3
3	1.5	70	70	5

注: (1)因本颗粒剂要求在水中溶解, 故选用水溶性粉末润滑剂 PEG 6000<sup>[4]</sup>。(2)进料速度以螺杆进料器转速计。(3)挤压力以挤压轮油缸压力计。(4)孔隙率:  $K = (1 - P_b/P) \times 100\%$ , 其中  $P_b$  为粉末堆密度,  $P$  为粉末真密度<sup>[5]</sup>。真密度以液体置换法(压汞法)测得; 堆密度系将一定量的粉末装入量筒中, 固定振动条件下测出的体积、质量, 计算即得。

正交试验结果数据表及方差分析表见表2和表3。

表2 正交试验结果数据表L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)

因 子	A	B	C	D	试制颗粒成形率%			合 计
1	1	1	1	1	60	75	71	206
2	1	2	2	2	80	80	79	239
3	1	3	3	3	87	86	84	257
4	2	1	2	3	73	74	70	217
5	2	2	3	1	78	76	76	230
6	2	3	1	2	83	80	81	244
7	3	1	3	2	79	75	75	229
8	3	2	1	3	82	78	81	241
9	3	3	2	1	89	85	85	259
K <sub>1</sub>	702	652	691	695				
K <sub>2</sub>	691	710	715	712				
K <sub>3</sub>	729	760	716	715				
ΣK <sup>2</sup>	1501726	1506804	1501362	1501194				

表3 方差分析表

因 素	离均差平方和	自 由 度	方 差	F 值	F <sub>0.05</sub>	F <sub>0.01</sub>
A	85	2	42.5	4.45	3.55	6.41
B	650	2	325.0	33.85		
C	45	2	22.5	2.41		
D	26	2	13.0	1.36		
误 差	172	18	9.6			
总 和	977	26				

根据以上分析得出, A、B两因素对造粒有显著影响。参照设备实际情况, 确定最佳工艺组合为A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>。

按照A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>组合进行重复试验, 颗粒成形率见下表。

试验批号	1	2	3	4	5	6	7	平 均
颗粒成形率%	83.8	84.5	86.2	82.8	85.4	85.7	85.6	85.0

### 3 结果与讨论

头孢氨苄颗粒剂采用A<sub>3</sub>B<sub>3</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>工艺组合(加入1.5%的润滑剂、保持粉末70%的孔隙率、进料螺杆转速60 r/min、挤压力3 MPa)进行干挤制粒, 可以达到85%的成形率, 与湿法制粒相仿。重复试验结果说明上述工艺组合具有较好的重复性, 在实际生产中合理可行。

采用干挤法制粒, 在生产过程中药物受热温度较低,(连续工作时受挤压温度不超过40°C, 受挤压时间仅1~3 s), 物料稳定性好, 无含量损失, 且颗粒强度明显优于湿法制粒。同时此工艺无需投入湿润剂和粘合剂, 设备的投入和运行成本明显低于

湿法制粒、真空干燥工艺。

### 参 考 文 献

- 1 陈新谦, 金有豫. 新编药理学. 第十三版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 64.
- 2 中国药典. 1995年版. 二部, 1995.
- 3 奚念朱. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 301.
- 4 美国药学会, 英国药学会. 药用辅料手册. 下册. 上海: 上海市医药管理局科技情报所编译, 1988. 46.
- 5 杨基泰. 中药制剂设计学. 贵阳: 贵州科技出版社, 1992. 110.

收稿日期: 1996-06-06