

凹凸棒泡腾消毒片制备工艺研究

王学军^{1,2}, 蔺兴遥¹

(1 甘肃中医学院,甘肃 兰州 730000;2 西北大学 生命科学学院,
西部资源生物与现代生物技术省部共建教育部重点实验室,陕西 西安 710069)

[摘要] 【目的】制备凹凸棒泡腾消毒片并对其工艺条件进行优化,为提高农村窖水的净化效率提供参考。**[方法]**采用正交试验方法,以 pH 值、崩解时限、漂浮时间作为评价指标,对凹凸棒泡腾消毒片中柠檬酸与碳酸氢钠的质量配比、酸碱总量(质量分数)和聚乙二醇 6000 的用法进行优化;并对最佳工艺条件下制备的消毒片的品质进行了考察,对其水质净化效果进行了检测。**[结果]**确定的泡腾消毒片的制备工艺为:柠檬酸和碳酸氢钠最佳质量配比为 0.6 : 1,柠檬酸和碳酸氢钠总量为 30%,采用 5% 聚乙二醇包裹碳酸氢钠;并以此工艺制成泡腾消毒片,经检测,其 pH 为 6.16,崩解时限和漂浮时间为(130±3.8) 和(315±3.5) s,室温下放置 0 和 30 d 时的平均径向硬度分别为 60 和 58 N,最大发泡量为(7.0±0.5) mL;稳定性试验结果显示,在室温下放置 0~360 d,泡腾消毒片的各项指标均无显著差异;对取自甘肃省会宁县“母亲水窖”的窖水进行净化,结果显示,pH 由 8.40 降低为 7.10,色度、浑浊度分别由 14.6 度和 11.2 度降低为 11.2 度和 8.2 度,总硬度由 390 mg/L 降为 372 mg/L,细菌总数由 $1.23 \times 10^5 \text{ L}^{-1}$ 降至 $9.1 \times 10^4 \text{ L}^{-1}$,大肠菌群、粪大肠菌群数分别由 15 和 10 L^{-1} 降为未检出。**[结论]**得到了凹凸棒泡腾消毒片的最佳制备工艺,且该工艺稳定、可靠;在此工艺下制得的消毒片对窖水水质有较好的净化效果。

[关键词] 凹凸棒泡腾消毒片;正交设计;水质净化

[中图分类号] P342⁺.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2011)04-0189-05

Study of preparation technology of Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets

WANG Xue-jun^{1,2}, LIN Xing-yao¹

(1 Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2 Key Laboratory of Resource Biology and Biotechnology in Western China, Ministry of Education, School of Life Science, Northwest University, Xi'an, Shaanxi 710069, China)

Abstract: 【Objective】The study was to prepare Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets and to optimize its preparative technique. 【Method】Taking the pH value, disintegration time limited and floatation time as index, the proper proportion between citric acid and sodium bicarbonate, as well as the total amount of citric acid-sodium bicarbonate and the using method of polyethylene glycol 6000 in the effervescent tablet were optimized by using orthogonal design, and qualitative properties of Sterilization Tablets made by optimal technique conditions were also investigated. 【Result】The optimal preparative technique is the proportion of 0.6 : 1 with citric acid and sodium bicarbonate, 30% of the acid-base in total amount and sodium bicarbonate encapsulated by 5% polyethylene glycol 6 000; in addition, Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets were made by using the preparative technique, its pH, disintegration time limited, floatation time and maximum foaming volume are 6.16, (130±3.8) s, (315±3.5) s, (7.0±0.5) mL respectively by detection. Average radial stiffness is 60 and 58 N respectively after being placed for 0 and 30 days at room

* [收稿日期] 2011-01-17

[基金项目] 甘肃省兰州市科技局项目(06-2-84);甘肃省科技厅农业成果转化资金计划项目(LZNY2007-451)

[作者简介] 王学军(1975—),男,甘肃会宁人,讲师,在读博士,主要从事中药有效成分分离分析及新药开发研究。

E-mail: xuejunwangd@163.com

temperature. Stability experimental results show that every index of Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets has no significant deviation. After Gansu Province Huining County's cellar water is purified, results display that its pH is cut down from 8.40 to 7.10, chromaticity and turbidity being cut down from 14.6 and 11.2 degree to 11.2 and 8.2 degree, total hardness being degraded from 390 mg/L to 372 mg/L, total numbers of bacteria being stepped down from 1.23×10^5 to 9.1×10^4 per liter, coliform and faecal coliform group being not found. 【Conclusion】 The optimal preparative technique of Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets is obtained; the preparative technique is stable, reliable and suitable for practical use; Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets can be made by the technique, which have good purification to cellar water.

Key words: Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets; orthogonal design; water purification

凹凸棒是一种具有层链状结构、含水富镁的硅酸矿物质,在甘肃具有丰富的自然资源。由于其具有较大的比表面积和良好的吸附性能,近年来在水处理方面得到了广泛应用^[1-4]。单过硫酸氢钾复合物作为一种非常强大而有效的具有非氯氧化能力的水处理消毒剂,摒弃了氯系消毒剂腐蚀性强、毒性重、不环保、残留大的特点,是一种安全、环保、绿色的消毒剂^[5]。但是单过硫酸氢钾易与水中的有机物反应,导致其杀菌消毒作用降低。因此,如果将凹凸棒与单过硫酸氢钾组合使用,先用凹凸棒吸附水中的有机物,再用单过硫酸氢钾处理水,从而提高其杀菌消毒效率,这样无疑会获得一种高效、绿色的消毒产品,可广泛用于农村窖水的水质净化,但目前有关这方面的研究还比较少。

泡腾片是指含有碳酸氢钠(NaHCO_3)和有机酸、遇水可产生气体而呈泡腾状的片剂,近年来在释药系统中的应用越来越广泛^[6-8]。泡腾片不仅在水中发生酸碱反应,迅速崩解,有利于提高药物的生物利用度,而且泡腾活性成分遇到水发生中和反应并释放 CO_2 产生气泡,使系统保持漂浮状态而具有更强的漂浮力和更好的释药性能^[9]。为此,本试验在前期研究的基础上,先确定采用凹凸棒和单过硫酸氢钾复合物制成泡腾消毒片的最佳工艺,并对在此工艺条件下制备好的泡腾消毒片的品质进行了测定,旨在为提高农村窖水净化效率提供参考。

1 材料与方法

1.1 材 料

1.1.1 仪 器 真空干燥箱,杭州蓝天化验仪器厂生产;260型粉碎机,哈尔滨纳诺技术经济开发公司生产;VFP-SH5 旋转式变速压片机,常州市龙城晨光药化机械有限公司生产;pHS-23C型精密 pH 计,上海雷磁仪器厂生产;YPD-200C型片剂硬度仪,上

海黄海药检仪器厂生产;AEG-220 电子天平,日本岛津公司生产。

1.1.2 试 剂 凹凸棒,由江苏盱眙县澳图科技开发中心加工提供;单过硫酸氢钾复合物,购自成都润康消毒净化技术公司;聚乙二醇 6000,购自天津市武清县福康化工厂;碳酸氢钠,购自天津市东方红化工厂;柠檬酸,购自连云港柠檬酸厂。

1.1.3 供试窖水 取自甘肃省会宁县 121 雨水集流工程建设的“母亲水窖”,其水质测定结果显示:pH 8.40,色度 14.6 度,浑浊度 11.2 度,总硬度 390 mg/L,细菌总数 $1.23 \times 10^5 \text{ L}^{-1}$,大肠菌群数 15 L^{-1} ,粪大肠菌群数 10 L^{-1} 。

1.2 原辅料休止角的测定

原辅料休止角采用固定圆锥底法测定。底盘为直径 7 cm 的培养皿,将 2 只玻璃漏斗上下交错重叠,固定在铁架台上,下漏斗出口与底盘距离为 3.5~6.0 cm。取待测定的物料,从上部漏斗慢慢加入,使辅料经过 2 只漏斗的缓冲逐渐堆积在底盘上,形成锥体,直至得到最高的锥体为止。测定锥体的高 H ,测定 3 次,取平均值。按公式 $\alpha = \arctg(H/R)$ 计算休止角。

1.3 泡腾片成型工艺的研究

1.3.1 正交试验设计 通过预试验,选取凹凸棒泡腾片中基质(聚乙二醇 6000)的使用方法、泡腾剂碳酸氢钠与柠檬酸的最佳质量配比和使用总量(质量分数)3 个因素,每个因素设 3 个水平,按照 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验设计(表 1)。根据表 1 中的正交试验设计方案,称取柠檬酸、碳酸氢钠、5% 聚乙二醇 6000、单过硫酸氢钾复合物和凹凸棒进行正交试验(预试验中确定了单过硫酸氢钾复合物和凹凸棒的最佳质量配比为 1:2),以 pH 值、崩解时限和漂浮时间为评价指标。

1.3.2 聚乙二醇的使用方法 1)包裹工艺。将聚

乙二醇 6000 水浴加热熔融后,加入碳酸氢钠,搅拌均匀,冷却粉碎,过内径 0.18 mm 篮。另将药粉、柠檬酸过内径 0.18 mm 篮,与聚乙二醇包裹物细粉混匀,无水乙醇润湿制粒(2 mm),干燥,整粒(1.5 mm),压制成 0.5 g 的片剂。

2)添加但不包裹工艺。将聚乙二醇 6000、碳酸

氢钠、柠檬酸分别粉碎,过内径 0.18 mm 篮,与药粉混合均匀,无水乙醇润湿制粒(2 mm),干燥,整粒(1.5 mm),压制成 0.5 g 的片剂。

3)不添加工艺。将碳酸氢钠、柠檬酸分别粉碎,过内径 0.18 mm 篮,按文献[10]的方法操作,压制成 0.5 g 的片剂。

表 1 制备凹凸棒泡腾消毒片 L₉(3⁴)正交试验的因素与水平

Table 1 Factors and levels of prepartive Attapulgite Effervesce Sterilization

Tablets with L₉(3⁴) thogonal experiment design

水平 Level	因素 Factor		
	A 酸碱配比(质量比) Citric acid : sodium bicarbonate	B 酸碱总量(%,质量分数) Total amount of acid-base	C 聚乙二醇 6000 使用方法 Using method of polyethylene glycol 6000
1	1 : 1	20	包裹 Packing
2	0.8 : 1	25	不包裹 Not packing
3	0.6 : 1	30	不添加 Not adding

1.4 凹凸棒泡腾消毒片品质的测定

为考察上述工艺的可行性,根据优化所得工艺制备出 3 批凹凸棒泡腾消毒片,每批 5 000 片,批号分别为 0901、0902 和 0903,每片质量为 0.5 g,片剂用双铝包装并密封。利用供试窖水进行如下试验。

1.4.1 pH 值测定 取凹凸棒泡腾消毒片 1 片,使其分散于 100 mL 20 ℃ 窖水中,用酸度计测定溶液的 pH 值,重复测定 3 次。

1.4.2 崩解时限检测 根据农村水窖的特点,采用模拟现场试验的方法,即用直径 12 cm、长 120 cm 的分离柱模拟水窖进行现场试验。取凹凸棒泡腾消毒片 1 片,置于盛水的分离柱中,首先观察到有大量气泡放出,当气体停止逸出时,片剂应溶解或分散于水中,无聚集的颗粒剩留,计时重复测定 6 次。

1.4.3 漂浮时间检测 采用模拟现场试验的方法进行,水窖体积同 1.4.2 中。取凹凸棒泡腾消毒片 1 片,置于盛窖水的分离柱中,记录泡腾片崩解物沉于柱底的时间,测定 6 次。

1.4.4 硬度测定 将凹凸棒泡腾消毒片在室温(25 ℃)条件下放置,分别于第 0 和第 30 天取样,用 YPD-200C 型片剂硬度仪测定径向硬度。

1.4.5 发泡量检测 按《中国药典》(2005 年版)中的方法测定发泡量。取 25 mL 具塞刻度试管(内径 1.5 cm)10 支,各加窖水 2 mL,在(37±1) ℃ 水浴中放置 5 min,在各管中分别投入凹凸棒泡腾片 1 片,密塞,20 min 内测定最大发泡量的体积。

1.4.6 稳定性测定 由于泡腾片是湿敏性片剂,为了验证其稳定性,根据试验确定的工艺,将制备的 3

批凹凸棒泡腾片采用双铝包装,室温条件下放置,分别于放置 0,30,60,180,360 d 时取样检测,以泡腾片发泡量、外观、硬度、pH 值、崩解时限、漂浮时间为指标考察其稳定性。

2 结果与分析

2.1 原辅料休止角的测定

测定结果显示,柠檬酸、碳酸氢钠、凹凸棒、单过硫酸氢钾复合物的休止角 α 分别为 53.60°,46.70°,48.70°,40.60°。一般认为, $\alpha \leq 30^\circ$ 时流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 时可以满足生产过程中的流动性需求, $\alpha > 40^\circ$ 时流动性较差^[11-12]。可见,制备凹凸棒泡腾消毒片原辅料的休止角都大于 40°,流动性不好,不适合直接压片。

2.2 凹凸棒泡腾消毒片成型工艺的研究

以酸碱配比(质量比)、酸碱总量(质量分数)和聚乙二醇 6000 使用方法为试验因素,以 pH 值、崩解时限和漂浮时间为评价指标的 L₉(3⁴) 正交试验结果见表 2 和表 3。

由表 2 和表 3 可知,对 pH 值而言,因素 A 影响显著,结合极差分析,选取 A₃ 水平;对崩解时限而言,因素 A、B 的影响均显著,结合极差分析,选取 A₃B₃ 水平;对漂浮时间而言,因素 A、B、C 的影响均不显著,故其水平可任选,由于泡腾片在水中的漂浮时间越长越好,所以选取 C₁ 水平。综合分析,确定出制备泡腾片的较优工艺条件为 A₃B₃C₁,即柠檬酸和碳酸氢钠最佳质量配比为 0.6 : 1,酸碱总量为 30%(质量分数),采用 5% 聚乙二醇 6000 包裹碳酸氢钠,并以此工艺作为凹凸棒泡腾消毒片的生产工艺。

表 2 制备凹凸棒泡腾消毒片的 L₉(3⁴)正交试验结果Table 2 Results of prepartive Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets with L₉(3⁴) orthogonal experiment

试验编号 No.	A	B	C	空 Blank	pH	崩解时限/s Disintegration time limited	漂浮时间/s Floatation time
1	1	1	1	1	5.46	276.7	310.0
2	1	2	2	2	5.62	231.4	300.0
3	1	3	3	3	5.66	211.7	302.5
4	2	1	2	3	5.90	179.8	298.5
5	2	2	3	1	6.04	152.6	279.8
6	2	3	1	2	6.02	133.8	312.4
7	3	1	3	2	6.44	153.3	286.0
8	3	2	1	3	6.18	135.2	317.2
9	3	3	2	1	6.50	111.1	296.0
pH							
k ₁	5.58	5.93	5.89	6.00			
k ₂	5.99	5.95	6.01	6.03			
k ₃	6.37	6.06	6.05	5.91			
R	0.79	0.13	0.16	0.11			
崩解时限 Disintegration time limited							
k ₁	239.93	203.27	181.90	180.13			
k ₂	155.40	173.07	174.10	172.83			
k ₃	133.20	152.20	172.53	175.57			
R	106.73	51.07	9.37	7.30			
漂浮时间 Floatation time							
k ₁	304.17	298.17	313.20	295.27			
k ₂	296.90	299.00	298.17	299.47			
k ₃	299.73	303.63	289.43	306.07			
R	7.27	5.47	23.77	10.80			

表 3 制备凹凸棒泡腾消毒片 L₉(3⁴)正交试验的方差分析结果Table 3 Results of prepartive Attapulgite Effervesce Sterilization Tablets variance analysis with L₉(3⁴) orthogonal experiment

项目 Item	方差来源 Source	离差平方和 SS	自由度 df	均方 MS	F	P	显著性 Significance
pH	A	0.944	2	0.472	44.952	<0.05	显著 Significance
	B	0.029	2	0.015	1.381	>0.05	不显著 No significance
	C	0.042	2	0.021	2.000	>0.05	不显著 No significance
崩解时限 Disintegration time limited	误差 Error	0.021	2	0.011			
	A	19 030.729	2	9 515.365	233.174	<0.05	显著 Significance
	B	3 955.262	2	1 977.631	48.462	<0.05	显著 Significance
漂浮时间 Floatation time	C	151.029	2	75.515	1.850	>0.05	不显著 No significance
	误差 Error	81.616	2	40.808			
	A	80.487	2	40.244	0.453	>0.05	不显著 No significance
	B	52.047	2	26.024	0.293	>0.05	不显著 No significance
	C	867.127	2	433.564	4.876	>0.05	不显著 No significance
	误差 Error	177.840	2	88.920			

注(Note): F_{0.05}(2,2)=19.00.

2.3 凹凸棒泡腾消毒片品质的测定

试验结果表明,3批凹凸棒泡腾消毒片的pH值平均为6.16,呈弱酸性;崩解时限和漂浮时间分别为(130±3.8)和(315±3.5)s,可知漂浮时间大于崩解时间,故泡腾片能够在沉于水窖底部之前全部崩解;室温下放置0和30d时的径向硬度平均值分别是60和58N;3批样品的平均最大发泡量为(7.0±0.5)mL。将用此工艺制备的泡腾消毒片分别于室温下放置0,30,60,180,360d时取样检测,

以泡腾片发泡量、外观、硬度、pH值、崩解时限,漂浮时间为指标进行稳定性考察,结果显示,放置30,60,180,360d时各项指标与第0天相比均无显著性差异($P>0.05$),表明此工艺条件下生产的凹凸棒泡腾消毒片稳定性较好。

将本试验制备的凹凸棒泡腾消毒片用于甘肃会宁县一农村“母亲水窖”水质的净化,结果表明,与放置前相比,各项检测指标均有所改善:pH 7.10,色度11.2度,浑浊度8.2度,总硬度372mg/L,细菌总数

$9.1 \times 10^4 \text{ L}^{-1}$,大肠菌群和粪大肠菌群均未检出。

3 讨 论

泡腾片的制备工艺主要有湿法制粒压片^[10]、干法制粒压片^[13]和粉末直接压片^[14]。粉末直接压片和干法压片虽然能更好地避免原料、辅料与水分的接触,但由于本研究所用原辅料粉末的流动性差,尽管干法制粒压片能解决原辅料的流动性问题,但在压片时散片、碎片情况非常严重,颗粒的收率不高且产生的粉尘也较多,因此,不适合直接压片。本研究在参考前人文献的基础上,采用湿法制粒压片,用无水乙醇作润湿剂^[15-16]。由于该方法所需要的设备较为简单,制得的颗粒流动性和可压性均较好,故最终确定选择无水乙醇湿法制粒压片。

本试验所制备的凹凸棒泡腾消毒片适用于农村窖水的消毒和净化,所以在试验过程中主要依据农村水窖的特点,采用模拟水窖的办法对泡腾片的制备工艺进行了优选,与普通泡腾制剂的制备方法和考察指标有所差异。稳定性试验结果显示,聚乙二醇包裹法能有效隔离酸源与二氧化碳源,解决了泡腾消毒片中泡腾剂放置时间延长时易失效的问题,在放置0~360 d内各项考察指标均无显著性差异。

用本试验所制备的凹凸棒泡腾消毒片对农村水窖水质进行净化,结果显示,细菌总数、大肠菌群、粪大肠菌群均已达标,窖水的pH值、浑浊度、色度、总硬度等指标均有不同程度改善,说明凹凸棒泡腾消毒片对农村窖水具有很好的净化作用。

〔参考文献〕

- [1] Masimango N, Remacle J, Itamaut J. The role of adsorption in the elimination of aflatoxin B1 from contaminated media [J]. Eur J Appl Microbiol Biotech, 1979, 33(1): 149-162.
- [2] 彭书传,魏凤玉,周元祥,等.有机凹凸棒粘土吸附水中苯酚的试验 [J].城市环境与城市生态,1999,12(2):14-16.
Peng S C, Wei F Y, Zhou Y X, et al. Test for the adsorption of phenol in wastewater by organic attapulgite [J]. Urban Environment & Urban Ecology, 1999, 12(2): 14-16. (in Chinese)
- [3] Kuang W X, Facey G A, Detellier C. Dehydration and rehydration of palygorskite and the influence of water on the nanopores [J]. Clays Clay Miner, 2004, 52(5): 635-642.
- [4] 樊凯,王瑛,李绍铭.改性凹凸棒处理污水中有机污染物的研究 [J].水资源与水工程学报,2006,15(5):17-20.
Fan K, Wang Y, Li S M. Study on removal of organic substances in sewage by modified attapulgite [J]. Journal of Water Resources & Water Engineering, 2006, 15(5): 17-20. (in Chinese)
- [5] Sharma V, Irender K. Potassium ferrate(VI): An environmentally friendly oxidant [J]. Advances in Environmental Research, 2002(2): 143-156.
- [6] 中华人民共和国药典:一部 [M]. 北京:化学工业出版社, 2005:附录7.
Pharmacopoeia of People's Republic of China: First part [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: appendix 7.
- [7] Sungthongjeen S, Paerataku O, Limmatvapirat S, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique [J]. Inter J Pharm, 2006, 324: 136-140.
- [8] Li X D, Pan W S, Nie S F, et al. Studies on controlled release effervescent osmotic pump tablets from traditional Chinese medicine compound recipe [J]. J Controlled Release, 2004, 96: 359-365.
- [9] 罗晓健,辛洪亮,饶小勇,等.泡腾技术在药物制剂中的研究进展 [J].中国中药杂志,2008,133(8):973-976.
Luo X J, Xin H L, Rao X Y, et al. Review of effervescent technique in pharmaceuticals research [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2008, 133(8): 973-976. (in Chinese)
- [10] 余道敏,马俊玲,姜俊勇,等.乳酸左氧氟沙星泡腾片的研制及质量考察 [J].中国医院药学杂志,2000,9(6):25-26.
Yu D M, Ma J L, Jiang J Y, et al. Study on preparation of effervescent tablets of levofloxacin lactate and its quality [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2000, 9(6): 25-26. (in Chinese)
- [11] 崔福德.药剂学 [M]. 5版.北京:人民卫生出版社,2005:298.
Cui F D. Pharmacy [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 298. (in Chinese)
- [12] 平其能.现代药剂学 [M].北京:中国医药科技出版社,1998: 352.
Ping Q N. Modern pharmacy [M]. Beijing: China Medical Science Press, 1998: 352. (in Chinese)
- [13] 魏筱华,赖伊姗,黄恺.等.双黄连泡腾片干法制粒工艺研究 [J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):1-5.
Wei X H, Lai Y S, Huang K, et al. Study on dry granulation technique for shuanghuanglian effervescent tablets [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2010, 16(11): 1-5. (in Chinese)
- [14] 张丽锋,石秀锦,张淑秋,等.维生素C泡腾片的制备 [J].山西医科大学学报,2004,35(1):22-24.
Zhang L F, Shi X J, Zhang S Q, et al. Preparation of vitamin C effervescent tablets [J]. J Shanxi Med Univ, 2004, 35(1): 22-24. (in Chinese)
- [15] 俞加林,刘莉,孙湘莉,等.清开灵泡腾片制备工艺的研究 [J].中成药,2001,23(8):559-561.
Yu J L, Liu L, Sun X L, et al. Study on preparation procedure for qingkailing effervescent tablets [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2001, 23(8): 559-561. (in Chinese)
- [16] 曹光环,张孝法,荣根新,等.橘红痰咳泡腾片制备工艺的研究 [J].现代中药研究与实践,2010,24(1):43-45.
Cao G H, Zhang X F, Rong G X, et al. Study on preparation procedure for juhong tanke effervescent tablets [J]. Chin Med J Res Prac, 2010, 24(1): 43-45. (in Chinese)