



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103432125 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201310409958. 1

A61K 31/192(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 09. 10

A61K 31/191(2006. 01)

(71) 申请人 北京首儿药厂

地址 101304 北京市顺义区李桥镇李天路李  
桥段 5 号

(72) 发明人 刘春 赵树霞

(74) 专利代理机构 北京世誉鑫诚专利代理事务  
所(普通合伙) 11368

代理人 郭官厚

(51) Int. Cl.

A61K 31/4402(2006. 01)

A61K 47/48(2006. 01)

A61K 9/16(2006. 01)

A61P 31/16(2006. 01)

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

复方锌布颗粒的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:布洛芬中加体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇,水浴加热,或者增加乙醇用量,不进行水浴;纯化水分散 $\beta$ -环糊精; $\beta$ -环糊精与布洛芬混合搅拌得包合物混悬液;将葡萄糖酸锌、马来酸氯苯那敏、羧甲基纤维素钠、蔗糖混合,向包合物混悬液中喷雾,制粒后干燥;粉碎颗粒,用20目筛网二次制粒;混入固体桔子香精。本发明的有益之处在于:布洛芬用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解,使包合更加充分;将 $\beta$ -环糊精与布洛芬研磨包合,不仅发挥了 $\beta$ -环糊精的包合作用、掩盖了布洛芬特异臭,而且有效改变了产品的溶化性;直接用包合物作为粘合剂进行喷雾制粒,简化了操作,提高了工作效率,同时降低了能耗。

1. 复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1)、准备原料:

按重量份计,准备如下原料:

葡萄糖酸锌	1 份
布洛芬	1.5 份
马来酸氯苯那敏	0.02 份
羧甲基纤维素钠	0.15 份
$\beta$ -环糊精	8.25 份
蔗糖	18.78 份
固体桔子香精	0.3 份

(2)、制备包合物混悬液:

①用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解布洛芬;

②用纯化水分散 $\beta$ -环糊精,并搅拌充分至浆状;

③边搅拌 $\beta$ -环糊精浆液,边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到 $\beta$ -环糊精浆液中,加入完毕继续搅拌1小时,得包合物混悬液,放置备用;

(3)、喷雾制粒:

①将葡萄糖酸锌、马来酸氯苯那敏、羧甲基纤维素钠、蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内;

②将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 $50-70^{\circ}\text{C}$ ,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒20-40分钟,然后取出颗粒;

(4)、二次制粒:

①将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎,粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ,粉碎后过60目以上筛,用纯化水作粘合剂制成适宜软材,用20目筛网制粒;

②制粒后,干燥并取出颗粒;

(5)、总混:将固体桔子香精加入颗粒,总混后出颗粒。

2. 根据权利要求1所述的复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,在步骤(2)中,用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解布洛芬的过程为:

布洛芬中加2-3倍体积的体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇,用 $70^{\circ}\text{C}$ 以下水浴加热,直至布洛芬完全溶解。

3. 根据权利要求1所述的复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,在步骤(2)中,用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解布洛芬的过程为:

布洛芬中加3倍体积以上的体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇,直至布洛芬完全溶解。

4. 根据权利要求1所述的复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,在步骤(2)中,分散 $\beta$ -环糊精所用纯化水的体积为 $\beta$ -环糊精体积的1.0-2.5倍。

5. 根据权利要求 1 所述的复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,在步骤(2)中,采用均质机或者胶体磨搅拌  $\beta$ -环糊精浆液。

6. 根据权利要求 1 所述的复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,所述蔗糖使用前需经过粉碎并过 80 目筛处理。

7. 根据权利要求 1 至 6 任意一项所述的复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,在步骤(4)中,干燥颗粒的条件为:50-70℃干燥 30 分钟。

## 复方锌布颗粒的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种西药颗粒剂复方锌布颗粒的制备方法,属于颗粒剂制备技术领域。

### 背景技术

[0002] 复方锌布颗粒处方如下(法定标准 WS1-X-092-95Z):

[0003]

葡萄糖酸锌	100g
布洛芬	50g
马来酸氯苯那敏	2.0g
辅料	适量
制成	1000 包

[0004] 其中布洛芬稍有特异臭,在水中几乎不溶,熔点为 74.5-77.5℃。布洛芬在水中不溶,呈屑状漂浮在溶液表面,水温过高又会使其熔化,呈油滴状覆盖溶液表面,冷却后呈块状凝结在溶液表面。因此,上述法定标准的处方及其工艺过程,存在以下不足:

[0005] 1、性状:质量标准中要求是味甜;按上述原工艺制得产品中布洛芬的特异臭明显。

[0006] 2、溶化性:质量标准要求应全部熔化,允许有轻微混浊,但不得有焦屑等杂质;按上述原工艺制得产品溶化时有明显的屑状漂浮物。

[0007] 3、除上述两点外,现有的  $\beta$ -环糊精包合布洛芬的方法有两种:一是饱和溶液法,二是研磨法。无论是饱和溶液法还是研磨法,都需要先将包合物混悬液进行喷雾干燥,然后再进行制粒操作,而此过程,能耗高、时间长,工作效率低。不仅如此,选择乙氰等有机溶剂,乙氰属于中等毒性,对人员产生急性毒性危害,对环境造成严重污染。

### 发明内容

[0008] 为解决现有技术的不足,本发明的目的在于提供一种复方锌布颗粒的制备方法,采用该方法不仅可以改变产品的溶化性,而且可以有效掩盖布洛芬的特异臭,同时还可节能降耗、缩短工艺时间,保护人员健康和环境安全。

[0009] 为了实现上述目标,本发明采用如下的技术方案:

[0010] 一种复方锌布颗粒的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0011] (1)、准备原料:

[0012] 按重量份计,准备如下原料:

[0013]

葡萄糖酸锌	1 份
布洛芬	1.5 份
马来酸氯苯那敏	0.02 份
羧甲基纤维素钠	0.15 份
$\beta$ -环糊精	8.25 份
蔗糖	18.78 份
固体桔子香精	0.3 份

[0014] (2)、制备包合物混悬液：

[0015] ①用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解布洛芬；

[0016] ②用纯化水分散 $\beta$ -环糊精，并搅拌充分至浆状；

[0017] ③边搅拌 $\beta$ -环糊精浆液，边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到 $\beta$ -环糊精浆液中，加入完毕继续搅拌1小时，得包合物混悬液，放置备用；

[0018] (3)、喷雾制粒：

[0019] ①将葡萄糖酸锌、马来酸氯苯那敏、羧甲基纤维素钠、蔗糖四种底料混合均匀，转移至喷雾制粒机锅内；

[0020] ②将进料管放入包合物混悬液中，控制喷雾速度，同时控制进风温度在 $50-70^{\circ}\text{C}$ ，进行喷雾制粒，喷雾结束后继续干燥颗粒20-40分钟，然后取出颗粒；

[0021] (4)、二次制粒：

[0022] ①将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎，粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ，粉碎后过60目以上筛，用纯化水作粘合剂制成适宜软材，用20目筛网制粒；

[0023] ②制粒后，干燥并取出颗粒；

[0024] (5)、总混：将固体桔子香精加入颗粒，总混后出颗粒。

[0025] 前述的复方锌布颗粒的制备方法，其特征在于，在步骤(2)中，用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解布洛芬的过程为：

[0026] 布洛芬中加2-3倍体积的体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇，用 $70^{\circ}\text{C}$ 以下水浴加热，直至布洛芬完全溶解；

[0027] 或者，布洛芬中加3倍体积以上的体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇，直至布洛芬完全溶解。

[0028] 前述的复方锌布颗粒的制备方法，其特征在于，在步骤(2)中，分散 $\beta$ -环糊精所用纯化水的体积为 $\beta$ -环糊精体积的1.0-2.5倍。

[0029] 前述的复方锌布颗粒的制备方法，其特征在于，在步骤(2)中，采用均质机或者胶体磨搅拌 $\beta$ -环糊精浆液。

[0030] 前述的复方锌布颗粒的制备方法，其特征在于，前述蔗糖使用前需经过粉碎并过80目筛处理。

[0031] 前述的复方锌布颗粒的制备方法，其特征在于，在步骤(4)中，干燥颗粒的条件为：

50-70℃干燥 30 分钟。

[0032] 本发明的有益之处在于：

[0033] 1、包合物制备环节，布洛芬用体积浓度 $\geq 80\%$ 的乙醇溶解，使包合更加充分，不仅避免了布洛芬在水中不溶、呈屑状漂浮在溶液表面，又避免了水温过高使布洛芬熔化、呈油滴状覆盖溶液表面、冷却后呈块状凝结在溶液表面的问题；

[0034] 2、利用均质机或胶体磨，将 $\beta$ -环糊精与布洛芬按照质量比 5.5:1 的比例研磨包合，包合效果最佳，不仅发挥了 $\beta$ -环糊精的包合作用、掩盖了布洛芬特异臭，而且有效改变了产品的溶化性；

[0035] 3、在喷雾制粒、颗粒粉碎、二次制粒干燥等涉及温度控制的环节，都将温度控制在 70℃以下，避免了因布洛芬熔化造成布洛芬含量损耗，有效保证了产品的质量和疗效；

[0036] 4、直接用 $\beta$ -环糊精与布洛芬的包合物混悬液作为粘合剂进行喷雾制粒，简化了现有的先将包合物混悬液进行喷雾干燥，然后再进行制粒操作的繁琐，提高了工作效率，同时降低了能耗。不仅如此，摒弃使用乙醚等有机溶剂，避免了对人员的急性毒性危害和环境的严重污染。

#### 具体实施方式

[0037] 以下结合具体实施例对本发明作具体的介绍。

[0038] 准备原料：

[0039]

葡萄糖酸锌	3.00kg	(1 份)
布洛芬	4.50kg	(1.5 份)
马来酸氯苯那敏	0.06kg	(0.02 份)
羧甲基纤维素钠	0.45kg	(0.15 份)
$\beta$ -环糊精	24.75kg	(8.25 份)
蔗糖	56.34kg	(18.78 份)
固体桔子香精	0.90kg	(0.3 份)
总量	90.00kg	(30 份)

[0040] 实施例 1

[0041] (1)、4.50kg 布洛芬中加 2 倍体积的 95% (体积浓度) 乙醇，用 70℃以下水浴加热，直至布洛芬完全溶解，此过程中溶液表面既无屑状布洛芬漂浮也无油滴状布洛芬覆盖；

[0042] (2)、24.75kg  $\beta$ -环糊精中加 1 倍体积的纯化水进行分散，并搅拌充分至浆状；

[0043] (3)、采用均质机或者胶体磨搅拌 $\beta$ -环糊精浆液，边搅拌边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到 $\beta$ -环糊精浆液中，加入完毕继续搅拌 1 小时，得包合物混悬液，放置备用；

[0044] (4)、将蔗糖粉碎，过 80 目筛，备用；将 3.00kg 葡萄糖酸锌、0.06kg 马来酸氯苯那

敏、0.45kg 羧甲基纤维素钠、56.34kg 蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内,将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 50-70℃,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒 20-40 分钟,然后取出颗粒;

[0045] (5)、将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎,粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ,粉碎后过 60 目以上筛,用纯化水作粘合剂制成适宜软材,用 20 目筛网制粒,然后于 50-70℃干燥 30 分钟,再取出颗粒;

[0046] (6)、将 0.90kg 固体桔子香精加入颗粒中,总混后出颗粒。

[0047] 颗粒分别溶于 56℃和 80℃的温水中,结果如下:溶化速度较快且完全;溶液澄清;味甜、无特异臭。

[0048] 实施例 2

[0049] (1)、4.50kg 布洛芬中加 2.5 倍体积的 95%(体积浓度)乙醇,用 70℃以下水浴加热,直至布洛芬完全溶解,此过程中溶液表面既无屑状布洛芬漂浮也无油滴状布洛芬覆盖;

[0050] (2)、24.75kg  $\beta$ -环糊精中加 1.5 倍体积的纯化水进行分散,并搅拌充分至浆状;

[0051] (3)、采用均质机或者胶体磨搅拌  $\beta$ -环糊精浆液,边搅拌边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到  $\beta$ -环糊精浆液中,加入完毕继续搅拌 1 小时,得包合物混悬液,放置备用;

[0052] (4)、将蔗糖粉碎,过 80 目筛,备用;将 3.00kg 葡萄糖酸锌、0.06kg 马来酸氯苯那敏、0.45kg 羧甲基纤维素钠、56.34kg 蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内,将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 50-70℃,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒 20-40 分钟,然后取出颗粒;

[0053] (5)、将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎,粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ,粉碎后过 60 目以上筛,用纯化水作粘合剂制成适宜软材,用 20 目筛网制粒,然后于 50-70℃干燥 30 分钟,再取出颗粒;

[0054] (6)、将 0.90kg 固体桔子香精加入颗粒中,总混后出颗粒。

[0055] 颗粒分别溶于 56℃和 80℃的温水中,结果如下:溶化速度最快且完全;溶液澄清;味甜、无特异臭。此组效果最佳。

[0056] 实施例 3

[0057] (1)、4.50kg 布洛芬中加 3 倍体积的 95%(体积浓度)乙醇,用 70℃以下水浴加热,直至布洛芬完全溶解,此过程中溶液表面既无屑状布洛芬漂浮也无油滴状布洛芬覆盖;

[0058] (2)、24.75kg  $\beta$ -环糊精中加 2.5 倍体积的纯化水进行分散,并搅拌充分至浆状;

[0059] (3)、采用均质机或者胶体磨搅拌  $\beta$ -环糊精浆液,边搅拌边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到  $\beta$ -环糊精浆液中,加入完毕继续搅拌 1 小时,得包合物混悬液,放置备用;

[0060] (4)、将蔗糖粉碎,过 80 目筛,备用;将 3.00kg 葡萄糖酸锌、0.06kg 马来酸氯苯那敏、0.45kg 羧甲基纤维素钠、56.34kg 蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内,将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 50-70℃,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒 20-40 分钟,然后取出颗粒;

[0061] (5)、将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎,粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ,粉碎后过 60 目以上筛,用纯化水作粘合剂制成适宜软材,用 20 目筛网制粒,然后于 50-70℃干燥 30 分钟,再取出颗粒;

[0062] (6)、将 0.90kg 固体桔子香精加入颗粒中,总混后出颗粒。

[0063] 颗粒分别溶于 56℃和 80℃的温水中,结果如下:溶化速度较快且完全;溶液澄清;味甜、无特异臭。

[0064] 实施例 4

[0065] (1)、4.50kg 布洛芬中加 3.5 倍体积的 95% (体积浓度) 乙醇,布洛芬完全溶解,此过程中溶液表面既无屑状布洛芬漂浮也无油滴状布洛芬覆盖;

[0066] (2)、24.75kg  $\beta$ -环糊精中加 1.5 倍体积的纯化水进行分散,并搅拌充分至浆状;

[0067] (3)、采用均质机或者胶体磨搅拌  $\beta$ -环糊精浆液,边搅拌边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到  $\beta$ -环糊精浆液中,加入完毕继续搅拌 1 小时,得包合物混悬液,放置备用;

[0068] (4)、将蔗糖粉碎,过 80 目筛,备用;将 3.00kg 葡萄糖酸锌、0.06kg 马来酸氯苯那敏、0.45kg 羧甲基纤维素钠、56.34kg 蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内,将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 50-70℃,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒 20-40 分钟,然后取出颗粒;

[0069] (5)、将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎,粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ,粉碎后过 60 目以上筛,用纯化水作粘合剂制成适宜软材,用 20 目筛网制粒,然后于 50-70℃干燥 30 分钟,再取出颗粒;

[0070] (6)、将 0.90kg 固体桔子香精加入颗粒中,总混后出颗粒。

[0071] 颗粒分别溶于 56℃和 80℃的温水中,结果如下:溶化速度较快且完全;溶液澄清;味甜、无特异臭。

[0072] 实施例 5

[0073] (1)、4.50kg 布洛芬中加 2.5 倍体积的 80%(体积浓度)乙醇,用 70℃以下水浴加热,直至布洛芬完全溶解,此过程中溶液表面既无屑状布洛芬漂浮也无油滴状布洛芬覆盖;

[0074] (2)、24.75kg  $\beta$ -环糊精中加 1.5 倍体积的纯化水进行分散,并搅拌充分至浆状;

[0075] (3)、采用均质机或者胶体磨搅拌  $\beta$ -环糊精浆液,边搅拌边将布洛芬醇溶液匀速缓慢加入到  $\beta$ -环糊精浆液中,加入完毕继续搅拌 1 小时,得包合物混悬液,放置备用;

[0076] (4)、将蔗糖粉碎,过 80 目筛,备用;将 3.00kg 葡萄糖酸锌、0.06kg 马来酸氯苯那敏、0.45kg 羧甲基纤维素钠、56.34kg 蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内,将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 50-70℃,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒 20-40 分钟,然后取出颗粒;

[0077] (5)、将喷雾后颗粒用粉碎机粉碎,粉碎过程控制温度 $\leq 70^{\circ}\text{C}$ ,粉碎后过 60 目以上筛,用纯化水作粘合剂制成适宜软材,用 20 目筛网制粒,然后于 50-70℃干燥 30 分钟,再取出颗粒;

[0078] (6)、将 0.90kg 固体桔子香精加入颗粒中,总混后出颗粒。

[0079] 颗粒分别溶于 56℃和 80℃的温水中,结果如下:溶化速度最快且完全;溶液澄清;味甜、无特异臭。

[0080] 实施例 6

[0081] (1)、4.50kg 布洛芬中加 2.5 倍体积的 95%(体积浓度)乙醇,用 70℃以下水浴加热,直至布洛芬完全溶解,此过程中溶液表面既无屑状布洛芬漂浮也无油滴状布洛芬覆盖;

[0082] (2)、24.75kg  $\beta$ -环糊精中加 1.5 倍体积的纯化水进行分散,并搅拌充分至浆状;

[0083] (3)、采用均质机或者胶体磨搅拌  $\beta$ -环糊精浆液,边搅拌边将布洛芬醇溶液匀速



缓慢加入到  $\beta$ -环糊精浆液中,加入完毕继续搅拌 1 小时,得包合物混悬液,放置备用;

[0084] (4)、将蔗糖粉碎,过 80 目筛,备用;将 3.00kg 葡萄糖酸锌、0.06kg 马来酸氯苯那敏、0.45kg 羧甲基纤维素钠、56.34kg 蔗糖四种底料混合均匀,转移至喷雾制粒机锅内,将进料管放入包合物混悬液中,控制喷雾速度,同时控制进风温度在 50-70℃,进行喷雾制粒,喷雾结束后继续干燥颗粒 20-40 分钟,然后取出颗粒;

[0085] (5)、将 0.90kg 固体桔子香精加入颗粒中,总混后出颗粒。

[0086] 颗粒溶于 56℃ 的温水中,结果如下:溶化速度尚可,底部有一层细粉状不溶物,溶液轻微混浊,液面有漂浮物,味甜、无特异臭。

[0087] 颗粒溶于 80℃ 的温水中,结果如下:溶化速度尚可,溶液底部最终有几粒不溶物;溶液透明,液面有几片不溶物;味甜、无特异臭。

[0088] 综上所述,由实施例 1-5 可知:

[0089] 1、布洛芬用体积浓度  $\geq 80\%$  的乙醇溶解,使包含更加充分,不仅避免了布洛芬在水中不溶,又避免了热水使布洛芬熔化、冷却后凝结在溶液表面;

[0090] 2、将  $\beta$ -环糊精与布洛芬按照质量比 5.5:1 的比例研磨包含,包含效果最佳,不仅发挥了  $\beta$ -环糊精的包合作用、掩盖了布洛芬特异臭,而且有效改变了产品的溶化性;

[0091] 3、直接用  $\beta$ -环糊精与布洛芬的包合物混悬液作为粘合剂进行喷雾制粒,喷雾后只进行一次干燥处理,简化了原来的先将包合物进行喷雾干燥(第一次干燥),然后再进行制粒、干燥(第二次干燥)的繁琐操作,提高了工作效率,同时降低了能耗。不仅如此,摒弃使用乙氰等有机溶剂,避免了对人员的急性毒性危害和环境的严重污染

[0092] 由实施例 1-5 与实施例 6 的对比可知,二次制粒后颗粒的溶化性优于喷雾后未处理颗粒。

[0093] 此外,在本发明的方法中,在喷雾制粒、颗粒粉碎、二次制粒干燥等涉及温度控制的环节,都将温度控制在 70℃ 以下,避免了因布洛芬熔化造成布洛芬含量损耗,有效保证了产品的质量和疗效。

[0094] 需要说明的是,上述实施例不以任何形式限制本发明,凡采用等同替换或等效变换的方式所获得的技术方案,均落在本发明的保护范围内。