

阿胶颗粒干法制粒工艺研究

田守生¹, 孙四海², 张 淹^{1*}, 辛 杰¹, 王春艳¹

1. 山东东阿阿胶股份有限公司 国家胶类中药工程技术研究中心, 山东 聊城 252201

2. 聊城市人民医院, 山东 聊城 252000

摘要: 目的 研究阿胶颗粒干法制粒的最佳工艺条件。方法 考察轧轮压力、轧轮转速和送粉速度对颗粒得率的影响, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选阿胶颗粒干法制粒工艺条件。结果 最佳制粒工艺条件为轧辊压力为 $60\sim 70\text{ kgf/cm}^2$ 、送粉速度 $17\sim 19\text{ r/min}$ 、轧轮转速为 $10\sim 12\text{ r/min}$ 。结论 阿胶颗粒干法制粒工艺的研究, 为阿胶颗粒产业化应用和干法制粒技术在动物类中药中的推广应用提供实验依据。

关键词: 阿胶颗粒; 干法制粒; 正交试验; 颗粒得率; 动物类中药

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)12-1714-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.12.011

Study on dry granulation technology for Ejiao granules

TIAN Shou-sheng¹, SUN Si-hai², ZHANG Yan¹, XIN Jie¹, WANG Chun-yan¹

1. Shandong Dong-E E-Jiao Co., Ltd., National Engineering Technology Research Center of Rubber Medicine, Liaocheng 252201, China

2. Liaocheng District People's Hospital, Liaocheng 252000, China

Abstract: Objective To study the optimal technological conditions of Ejiao granules by dry granulation. **Methods** The effects of rolling wheel press, speed, and powder feeding rate on grain yield were studied, and the dry granulation technology for Ejiao granules was optimized using $L_9(3^4)$ orthogonal test. **Results** The optimal granulating conditions for the roll pressure was $60\text{--}70\text{ kgf/cm}^2$, powder feeding rate was $17\text{--}19\text{ r/min}$, and rolling speed was $10\text{--}12\text{ r/min}$. **Conclusion** The study on the dry granulation technology for Ejiao granules provides the experimental basis for industrial application and spread of dry granulation technology in Chinese animal medicines.

Key words: Ejiao granules; dry granulation; orthogonal test; grain yield; Chinese animal medicine

干法制粒技术目前在国际上已广泛应用于制药食品化工等行业^[1-2], 是采用轮转式干压机或滚筒平压机把药物或药物与辅料混合物压成块状、长条状或片状, 然后再粉碎成适合颗粒的制粒方法^[3], 是一种经济实用的制粒方法^[4-5]。阿胶颗粒是对阿胶进行剂型改进而开发的方便服用的颗粒剂产品, 具有补血滋阴、润燥止血等功效^[6]。本实验对阿胶颗粒干法制粒工艺进行比较详细的研究, 为阿胶颗粒的研究开发、产业化应用和干法制粒技术在动物胶类中药中的推广应用提供实验依据。

1 仪器与材料

TF—MINI 型干法制粒机, 日本富士公司制造;

LPG 型喷雾干燥机, 常州市宝路干燥设备有限公司; HG63 型快速水分测定仪, Mettler Toledo 公司; 101A—1 型电热恒温鼓风干燥箱, 上海申光仪器仪表有限公司; 标准分样筛, 新乡市康达新机械有限公司。

阿胶生产过程中的浓缩液(批号 20120607-2, $\rho=1.09$, $50\text{ }^\circ\text{C}$ 测定), 经国家胶类中药工程技术研究中心主管中药师王春艳鉴定。

2 方法与结果

2.1 阿胶粉制备

每次取阿胶生产过程中一定量浓缩液(相当于成品阿胶 $1\ 000\text{ g}$), 减压浓缩到相对密度为 1.16 左

收稿日期: 2014-01-26

基金项目: 重大新药创制科技重大专项“中药大品种阿胶技术改造”(2011ZX09201-201-10); 山东省科技发展计划项目(2013G0031901)

作者简介: 田守生, 男, 副主任中药师, 研究方向为中药新产品开发。Tel: (0635)3260009

*通信作者 张 淹, 男, 硕士研究生, 副主任中药师, 研究方向为中药新产品开发。E-mail: zhangyan3261967@126.com

右(50℃测定)的稠膏,在优选条件下(进风口温度为170~175℃、出风口温度为70~75℃、进料速度为35~40 mL/min)喷雾干燥制成纯阿胶粉,含水量为3.5%,备用。

2.2 阿胶粉基本物性测定

2.2.1 休止角 采用固定漏斗法^[7],将漏斗固定于水平放置的坐标纸上4.5 cm高度处,小心地将样品沿漏斗壁倒入,直到最下面漏斗形成的药粉圆锥体尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部直径($n=3$),计算出阿胶粉的休止角 α ($\text{tg}\alpha=H/R$, H 为药粉圆锥体高度, R 为药粉圆锥体高度直径)为56.7°,大于40°流动性较差^[8]。

2.2.2 阿胶粉的吸湿性 将底部盛有54%硫酸溶液、48%硫酸溶液、44%硫酸溶液、溴化钠过饱和溶液、氯化钠过饱和溶液、氯化钾过饱和溶液和硝酸钾过饱和溶液的玻璃干燥器放入恒温培养箱中25℃恒温24 h,此时干燥器内相对湿度(RH)分别为29.55%、40.52%、48.52%、57.70%、75.28%、84.26%、98.00%,在已恒定质量的扁称量瓶底部放入厚度约3 mm已干燥恒定质量的阿胶粉,准确称定质量后置于上述过饱和溶液的干燥器中(将称量瓶盖揭开),于恒温培养箱中25℃保存,定时(3、6、12、24、48、60、72、84 h)称量,按下述吸湿率公式计算出不同时间的吸湿率。

吸湿率=(吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量)/吸湿前颗粒质量

以吸湿率为纵坐标,RH为横坐标作图,在曲线两处做切线,两切线交点的横坐标即为浸膏粉的相对临界湿度,结果见图1。可以看出,阿胶粉的临界相对湿度约为60%,说明阿胶粉的吸湿性较强,因此在生产和储存过程中应控制环境相对湿度。

2.3 干法制粒与质量评价方法

2.3.1 制备方法 调节好干式制粒机轧轮压力、转

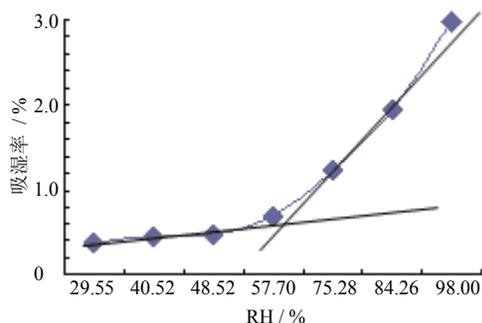


图1 阿胶粉吸湿平衡曲线(25℃)

Fig. 1 Moisture absorption curve of Ejjiao powder (25℃)

速和給料速度后,将阿胶粉加入到干法制粒机中压成长条状药片,经粉碎成小颗粒后,整粒,所得颗粒备用。

2.3.2 颗粒成品率测定 将制得的颗粒分别过1号筛和5号筛,将能过1号筛且不能过5号筛的颗粒称定质量,按下式计算即得制粒成品率。

成品率=颗粒质量/喷干粉质量

2.4 阿胶颗粒干法制粒影响因素考察

参考文献研究^[2,9-10],干式制粒工艺中轧轮压力、轧轮转速和送粉速度等工艺条件对颗粒得率影响较大,因此针对上述主要影响因素对阿胶颗粒的成品率进行研究分析。

2.4.1 轧轮压力对成品率的影响 按“2.3.1”项下方法制备阿胶颗粒,轧轮压力分别设置为30、40、50、60、70、80 kgf/cm²,分析轧轮压力对颗粒得率的影响,结果颗粒成品率分别为15.14%、23.63%、43.71%、48.29%、49.17%、50.24%。随着轧轮压力增大,颗粒得率升高,其中压力在40~50 kgf/cm²时,颗粒得率显著提高,而60~80 kgf/cm²,颗粒得率增加速率趋于平缓,且压力上升到70 kgf/cm²以上时,轧轮间的阿胶固体条出现颜色变化,固体条中间的颜色明显比两边深,导致后续所得的颗粒呈现颜色不一致现象。可能是随着轧轮压力不断增加,压轮间缝隙逐渐变小,且粉末粒子间排列更紧密,导致压条硬度增加,颜色变深,在破碎过程中细粉减少,从而增加颗粒得率。

2.4.2 轧轮转速对成品率的影响 按“2.3.1”项下方法制备阿胶颗粒,轧轮转速分别为6、8、10、12、14 r/min,考察轧轮转速对颗粒得率的影响,结果颗粒成品率分别为15.14%、23.63%、43.71%、48.29%、49.17%。结果表明轧轮转速在6~10 r/min变化时,颗粒得率急剧增加,但当转速增加到10 r/min以上时,颗粒得率的增加幅度明显降低,其原因可能是随着轧轮转速增大,物料在轧轮间受压时间减少,粉体粒子塑性形变减小,颗粒结构疏松从而导致颗粒得率降低。

2.4.3 送粉速度对成品率的影响 按“2.3.1”项下方法制备阿胶颗粒,送粉速度分别调整到8、10、12、14、16、18、20 r/min,考察送粉速度对颗粒得率的影响,结果颗粒成品率分别为36.36%、42.26%、58.13%、60.24%、61.27%、63.43%、64.68%。送粉速度在8~12 r/min时,颗粒得率上升比较快,在12~18 r/min时,颗粒得率基本趋于稳定状态,到

20 r/min 时, 可能是送料速度过快, 出现一些给料堵塞情况。

2.5 工艺参数优化

根据预试验结果确定选择干式制粒设备的轧轮压力 (A)、送粉速度 (B) 和轧轮转速 (C) 3 个主

要因素, 每个因素分设 3 个水平, 采用正交表 $L_9(3^4)$ 安排试验, 以颗粒得率为评价指标, 试验数据用 SPSS 11.5 软件进行分析。因素水平设计及正交试验结果见表 1, 方差分析结果见表 2。

由表 1 直观分析可知, 以颗粒得率为评价标准,

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果
Table 1 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A / (kgf·cm ⁻²)	B / (r·min ⁻¹)	C / (r·min ⁻¹)	D (空白)	颗粒得率 / %
1	50~60 (1)	13~15 (1)	8~10 (1)	(1)	60.6
2	50~60 (1)	15~17 (2)	10~12 (2)	(2)	63.5
3	50~60 (1)	17~19 (3)	12~14 (3)	(3)	62.7
4	60~70 (2)	13~15 (1)	10~12 (2)	(3)	71.3
5	60~70 (2)	15~17 (2)	12~14 (3)	(1)	68.1
6	60~70 (2)	17~19 (3)	8~10 (1)	(2)	69.2
7	70~80 (3)	13~15 (1)	12~14 (3)	(2)	64.3
8	70~80 (3)	15~17 (2)	8~10 (1)	(3)	67.6
9	70~80 (3)	17~19 (3)	10~12 (2)	(1)	71.3
K_1	62.27	65.40	65.80	66.67	
K_2	69.53	66.40	68.70	65.67	
K_3	67.73	67.73	65.03	67.20	
R	7.27	2.33	3.67	1.53	

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	85.93	2	23.64	$P < 0.05$
B	8.22	2	2.26	
C	22.44	2	6.17	
D (误差)	3.64	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

其影响效果大小依次为 $A > C > B$, 即轧轮压力 > 轧轮转速 > 送粉速度; 由表 2 方差分析结果显示, 因素 A 即轧轮压力具有显著性影响, 较优的制粒工艺条件为 $A_2B_3C_2$, 即轧轮压力为 60~70 kgf/cm², 送粉速度 17~19 r/min, 轧轮转速为 10~12 r/min。

2.6 工艺参数验证

为进一步验证上述优选所得工艺参数的稳定性和可行性, 以优化出的最佳工艺进行 3 批次 (批号 20130301、20130302、20130303) 验证试验, 每次所用干粉量为 800 g, 结果颗粒得率分别为 74.5%、73.1%、75.8%, 平均颗粒得率为 74.5%。

由工艺验证试验结果可见, 用优化后的工艺条件制备的阿胶颗粒得率比正交试验结果较好, 具有

较好重复性和可行性, 通过反复 3 次制粒可使成品率达到 95% 以上。同时颗粒溶化时间均符合《中国药典》2010 年版对颗粒剂的时间规定。

3 讨论

阿胶颗粒采用干法制粒工艺将粉体原料直接制成满足用户要求的颗粒状产品, 制粒后堆积密度显著增加, 可改善物料外观和流动性, 便于颗粒的包装。本实验是利用阿胶喷雾粉本身具有较强的黏性和粉中的水分诱发其黏性, 避免了干法制粒过程中黏合剂等辅料的选择。

在实验过程中, 通过实验观察其含水量应控制在一定范围内, 如含水量过高阿胶粉易黏附于轧轮表面, 在干法制粒机的轧轮上和给料器口间容易积聚形成硬块, 堵塞给料通道, 使颗粒的得率逐渐降低直至出现死机, 且此时需停机清理, 既影响生产效率, 降低成品得率, 同时也影响设备的性能和保养。但含水量亦不能过低, 一是阿胶粉体塑性形变程度小, 不能诱发其黏性, 轧轮需要较大的压力才能将物料压制成条状, 且过大的压力易导致条状物料出现中间颜色深, 边沿颜色浅, 导致后续的颗粒出现颜色不均等; 二是干燥

过程中工艺条件要求比较苛刻,干燥成本增加,制粒过程中易产生粉尘。

颗粒得率不高是干法制粒主要的缺点之一。本实验优选最佳工艺制备的颗粒得率在74%左右,实验过程中把过筛后的细粉进行二次制粒,颗粒成型性好,2次制粒的颗粒得率才可达到95%。

参考文献

- [1] 饶小勇,黄 恺,张国松,等.感冒退热泡腾片的干法制粒工艺研究 [J]. 中草药,2009,40(12): 1890-1894.
- [2] 曹韩韩,杜若飞,冯 怡,等.干法制粒技术在中药研究中的应用进展 [J]. 中草药,2013,44(19): 2772-2776.
- [3] 姬杰玮. Fitzpatrick 公司干法制粒机的动态观察与探讨 [J]. 机电信息,2013,356(2): 53-55.
- [4] 冯雄峰. 干法制粒及设备的特点与影响干轧效果因素的简述 [J]. 机电信息,2006,112(4): 49-50.
- [5] 李红成. 干法制粒技术在药物研究中的应用进展 [J]. 中国药业,2013,22(6): 127-128.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [7] 董玉秀,宋珍鹏,崔素娟. 对休止角测定方法的讨论 [J]. 中国药科大学学报,2008,39(4): 317-320.
- [8] 杨 锋,李 茜,费 嘉,等. 正交试验优选参夏和胃宁胶囊的制粒工艺 [J]. 解放军药学学报,2011,27(4): 311-313.
- [9] 李向军,王 永,安军永,等. 干法制粒技术在制备参芪益气固本片工艺中的应用 [J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(10): 153-154.
- [10] 刘少琴,姚道鲁,苏平菊,等. 干法制粒在强心胶囊制备中的应用 [J]. 河北医科大学学报,2006,27(4): 274-276.