

## 干法制粒技术在中药研究中的应用进展

曹韩韩, 杜若飞\*, 冯 怡, 杨嘉宁

上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

**摘要:** 通过查阅国内外相关文献, 介绍了干法制粒技术以及影响干法制粒的主要影响因素, 总结了其在中药研究和生产中的应用现状。针对其常见问题提出了解决方案, 并提出了借助计算机软件和数值模拟来构建中药干法制粒专家系统的研究思路, 为干法制粒技术在中药中的应用提供参考。

**关键词:** 干法制粒; 中药; 物理性质; 数值模拟; 专家系统

**中图分类号:** R283.3      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2013)19-2772-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.19.026

## Application progress in dry granulation technology of Chinese materia medica

CAO Han-han, DU Ruo-fei, FENG Yi, YANG Jia-ning

Engineering Research Center of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Key words:** dry granulation; Chinese materia medica; physical property; numerical simulation; expert system

干法制粒是把药物和辅料混合均匀, 压缩成大的片状或条带状后, 粉碎成所需大小颗粒的方法。该法靠压缩力使粒子间产生结合力, 其制备方法有重压法和滚压法<sup>[1]</sup>。重压法具有耗能高、效率低等缺点, 与重压法相比, 滚压法具有更好的生产能力, 能够准确地控制操作参数和制剂原料的停留时间, 润滑剂使用量也较小, 所以在实际生产中多使用滚压法, 本文也主要介绍滚压法。国外对干法制粒工艺的研究较早, 可以追溯到 19 世纪末期, 在制药领域的应用有 60 多年的历史。而干法制粒技术在我国起步较晚, 在制药领域的应用仅有十几年的历史。干法制粒可以将制剂原料直接制成满足用户要求的颗粒状产品, 尤其适用于不能通过湿法制粒、一步沸腾制粒等方法达到制粒目的的制剂原料。与传统的湿法制粒相比, 省去了制软材、干燥、整粒的过程, 工艺简单, 并且克服了辅料用量大的缺点, 提高了载药量。基于以上优点, 干法制粒越来越受到重视<sup>[2]</sup>。本文通过查阅国内外文献, 总结归纳了干法制粒的影响因素以及干法制粒在中药颗粒剂、片剂、胶囊剂中的应用, 并针对干法制粒在中药中出

现的各种问题提出解决策略, 最终提出了构建中药干法制粒专家系统的研究思路。

### 1 干法制粒的影响因素

#### 1.1 设备

干法制粒机由进料斗、送料系统(垂直送料系统、水平送料系统)、挤压系统、冷却系统、整粒系统等部分组成。干法制粒的过程是先将制剂原料加入送料斗, 通过送料系统送到 2 个滚轮间, 随后制剂原料在 2 个滚轮之间被压制成药带状, 最后通过整粒系统将条带粉碎并筛分<sup>[3]</sup>。滚轮压制的原理图如图 1 所示, 包括制剂原料滑动区、挤压区、释放区。这中间又包括制剂原料和滚轮之间所形成的进入角、挤压角、释放角、中立角。

不同厂家供应的干法制粒机的设计有很大区别, 笔者通过比较国内两家干法制粒机的应用情况, 发现两者的制粒效果存在着很大的差异。干法制粒的效果在一定程度上依赖设备的设计, 如滚轮直径的大小直接影响挤压角的大小, 滚轮直径越大挤压角越大, 因此制剂原料的挤压时间和密度增大, 条带的硬度增加, 从而使颗粒的得率增加。滚轮间

收稿日期: 2013-05-27

基金项目: 2011 年度上海市教委预算内科研项目(2011JW28); 上海市科委项目(12401900402); 上海市教委重点学科项目(J50302)

作者简介: 曹韩韩(1986—), 男, 博士研究生, 研究方向为中药制剂关键技术与基础理论研究。E-mail: caohanhan@126.com

\*通信作者 杜若飞(1981—), 男, 助理研究员, 研究方向为中药制剂关键技术。Tel: (021)58950297 E-mail: drf790101@163.com

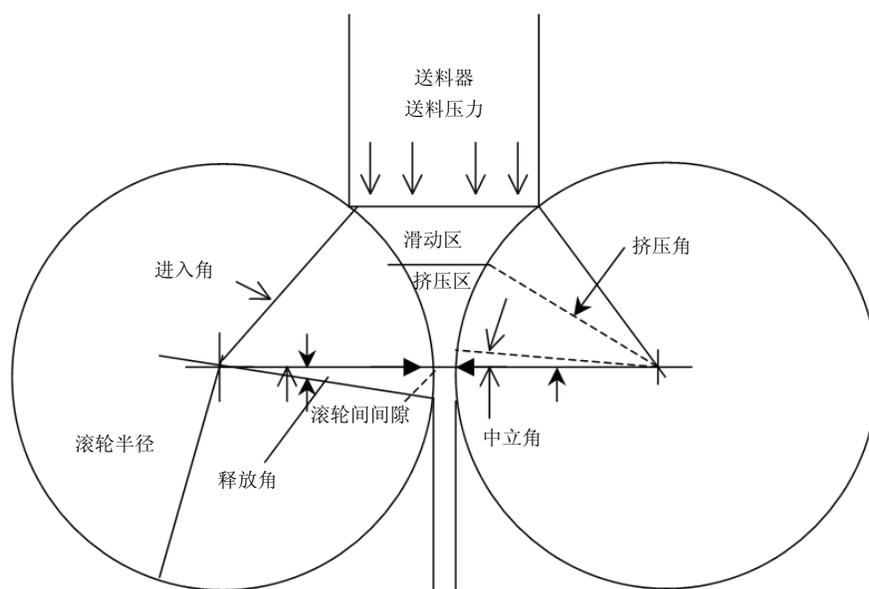


图1 滚轮压制原理图

Fig. 1 Principle diagram of roller pressing

的间隙<sup>[4]</sup>、送料系统和滚轮表面的花纹的设计对干法制粒产品的质量也存在着一定的影响。

### 1.2 工艺参数

工艺参数包括送料速度、滚轮转速、滚轮压力等，工艺参数的设定对能否制成颗粒以及颗粒的质量有重要的影响。一般要通过预实验来摸索工艺参数，在摸索到较好的工艺参数后，可以通过正交设计等方法来获得最佳工艺参数。国外研究者已对干法制粒过程进行了比较深入的探索，但由于压制过程会导致制剂原料的性质复杂化<sup>[5]</sup>，因而如何选择控制过程的参数值得进一步研究。

**1.2.1 送料速度** 送料是干法制粒的第一步。目前，干法制粒机有一级和二级两种送料系统。所谓一级送料系统是只有垂直送料系统，二级送料系统包括垂直和水平送料系统。干法制粒是一个连续的过程，因此在送料时必须保证制剂原料具有良好的连续性和均匀性。由于不同的制剂原料物理性质各不相同，如流动性、黏性等，所以调节送料速度在干法制粒中尤为重要。

**1.2.2 滚轮压力** 滚轮压力对所压制条带的硬度和颗粒的粒度、脆碎度等性质有着重要的影响，刘少琴等<sup>[6]</sup>用 WP50N/75 型辊压机对强心胶囊喷雾粉进行干法制粒，其最佳的滚轮压力为 9 500 kPa，在此压力下得到的颗粒粒度好，整粒后适合灌装成胶囊。Patel 等<sup>[7]</sup>研究表明，在较高的滚轮压力下制

得的布洛芬颗粒具有比较低的脆碎度。Inghelbrecht 等<sup>[8]</sup>对 4 种不同类型乳糖进行干法制粒，考察滚轮压力、滚轮转速、垂直螺杆速度、水平螺杆转速对干法制粒的影响，发现滚轮压力对干法制粒的影响最大，其次是滚轮速度和水平螺杆转速。刘敏彦等<sup>[9]</sup>将干法制粒应用到益气养阴片中，发现干法制粒工艺参数影响的顺序为：滚轮压力 > 滚轮转速 > 制剂原料的传送速度。由此可见，滚轮压力在干法制粒中起着重要的作用。

**1.2.3 滚轮转速** 滚轮的转速影响生产效率，以及颗粒的得率和质量。Yusof 等<sup>[10]</sup>认为滚轮的转速决定制剂原料通过滚轮间间隙的时间和数量。滚轮转速对条带的成形、颗粒的得率和脆碎度有非常重要的影响。饶小勇等<sup>[11]</sup>在感冒退热泡腾片干法制粒工艺研究中，研究了干法制粒时压轮压力、压轮转速和浸膏粉含水量对颗粒得率和颗粒脆碎度的影响。当滚轮转速设定在 6~9 Hz，颗粒得率随着转速增大而增加；当滚压轮转速设定在 9~18 Hz 时，颗粒得率随着转速增大而降低。颗粒脆碎度随之滚压轮转速加快而增大，当转速大于 12 Hz 时，颗粒脆碎度明显升高。

### 1.3 制剂原料的物理性质

制剂原料的物理性质对干法制粒有着重要的影响。有些制剂原料使用干法制粒效果并不好，甚至无法干法制粒。如有效成分为多糖类和皂苷类的

制剂原料, 在干法制粒过程中会黏附于滚轮上。制剂原料的物理性质直接决定了该药是否可进行干法制粒及所制备颗粒的质量。制剂原料的物理性质主要包括粒径与粒径分布、含水量、流动性、可压性、黏性等性质。

**1.3.1 粒径与粒径分布** 粒径的大小影响着颗粒的质量和辅料的用量。Herting 等<sup>[12]</sup>用 3 种不同粒径的微晶纤维素和 2 种粒径不同的无水茶碱分别混合后干法制粒并压片, 发现用小粒径微晶纤维素可以制出较大的颗粒并且具有较好的流动性。在保证片剂抗张强度不变的情况下通过减小微晶纤维素的粒径, 可以减小黏合剂的用量。粒径分布影响条带的密度分布, 当粒径分布不均匀时, 所制得的条带的密度不均匀, 其次条带的厚度也不均匀。

**1.3.2 含水量** 制剂原料的含水量对干法制粒过程有一定的影响。含水量过高会产生黏轮的现象, 使制粒过程无法进行, 含水量过低则不易压制成条带, 所以要控制含水量在适宜的范围内。宁洪斌等<sup>[13]</sup>对胃舒浸膏粉进行干法制粒, 当浸膏粉含水量为 3%~4% 时, 以 15% 乳糖-糊精 (2:3) 为辅料, 所得产品质量佳。而对含有糖类的中药浸膏粉, 含水量控制在 4% 左右制粒效果较好<sup>[14]</sup>。Wu 等<sup>[15]</sup>通过实验发现, 随着含水量的增加, 微晶纤维素的流动性减小、黏合性增加。因此微晶纤维素与夹板之间的摩擦力增大, 使其分布不均匀, 从而导致压制的条带中间密度高于两侧密度。

**1.3.3 流动性** 制剂原料通过送料系统进入两滚轮间的过程中, 除了螺杆的转速对送料有一定的影响外, 制剂原料的流动性对送料也有影响。流动性好的制剂原料易于通过送料系统进入滚轮间, 而流动性差的制剂原料则不易进入滚轮间, 这不仅影响制粒效率还影响颗粒的质量。Miguélez-Morán 等<sup>[16]</sup>认为制剂原料的流动性对干法制粒所制得条带的密度分布有影响。流动性差的制剂原料经干法制粒后条带的密度分布不均匀, 从而导致颗粒的载药量不均匀。

**1.3.4 可压性** 制剂原料的可压性是制剂原料不能压制成条带的重要因素。制剂原料的可压性取决于其受到压缩时发生的是弹性形变还是塑性形变, 塑性较强的制剂原料易产生塑性形变, 可产生较强的结合力, 一般可压性较好。弹性较强的制剂原料, 由于在压缩后会发生弹性还原, 所以制剂原料可压性一般较差。王洪光等<sup>[17]</sup>将普通淀粉改性

后, 使其在受压时产生塑性形变, 使颗粒间紧密结合, 并能产生一定的氢键力, 形成硬度较高的条带。

**1.3.5 黏性** 制剂原料的黏性是指其黏结和聚合的能力, 采用干法制粒的原料必须控制其黏性范围。干法制粒本身就是靠压力使制剂原料黏合成条带, 如果黏性太高, 在干法制粒中容易黏轮, 而黏性过低压制出的条带会松散、不成形。李洁等<sup>[18]</sup>对 10 种黏性在 0.169~22.226 kPa 的中药浸膏处方粉干法制粒, 通过多元线性回归得到方程, 认为颗粒的得率与中药制剂原料的黏性成负相关。这从一个方面反映了制剂原料黏性与颗粒得率的关系。在这个范围之外二者的关系还是值得进一步研究。

## 2 干法制粒在中药中的应用

目前, 干法制粒技术已经广泛应用于中药制剂的生产研究中, 干法制粒得到的颗粒可以作为最终的剂型, 也可以作为其他剂型的中间产品, 如可以填充胶囊、压制成片剂等。应用最多的是颗粒剂, 其次是胶囊剂和片剂。

### 2.1 在中药颗粒剂中的应用

中药颗粒剂是在汤剂的基础上发展出来的, 不但保留了汤剂的疗效, 而且使患者服用和携带更方便。采用干法制粒制备中药颗粒剂省去了湿法制粒中的制软材、制粒、干燥等步骤, 工艺简单, 能有效保证中药质量。

20 世纪 90 年代初, 国家科技委员会、国家中医药管理局非常重视中药饮片剂型的改革, 以广东一方制药厂为主, 将中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒、改革传统的湿法制粒为干法制粒, 解决多种问题, 成功地制出 400 余种单味中药浓缩颗粒, 并制定出一系列的质量标准和各种颗粒的定量测定标准, 研究达到国内先进水平, 并已将其产品推向市场, 进行处方调剂, 用于临床<sup>[19]</sup>。陈红梅等<sup>[20]</sup>应用干法制粒技术制备治疗肺癌虚症的益肺颗粒, 发现其制备工艺简便, 质量稳定, 质量控制方法准确可靠, 经临床验证总有效率达 77%。

### 2.2 在中药胶囊剂中的应用

中药浸膏粉大多是由水提取或水提醇沉得到的溶液, 经过喷雾干燥或真空干燥等干燥设备后的制备而得的, 大部分中药浸膏粉具有一定的吸湿性, 易结块, 流动性差等缺点, 不能直接填充胶囊。经过干法制粒后, 颗粒本身的吸湿性会降低, 同时解决了胶囊填充时流动性差的问题。

赖筱娟等<sup>[21]</sup>在养精胶囊成型工艺研究中, 尝试

用单纯加入辅料改善中药浸膏粉的流动性以适应胶囊的灌装,但是效果不理想,最后采用干法制粒技术来改善流动性。首先采用正交试验优选干法制粒工艺,在验证试验中取3批混合制剂原料,测得20目和60目药筛之间的颗粒得率(颗粒一次成品率)分别为67.00%、65.00%、67.67%,3次实验平均成型率为66.56%,结果稳定。表明该工艺制得的颗粒合格率较高、重复性较好、工艺科学合理。刘少琴等<sup>[6]</sup>采用干法制粒法制备强心胶囊的颗粒,确定了强心胶囊干法制粒的最佳工艺条件,解决了生产中沸腾制粒的塌锅问题,缩短了工艺路线,节约了成本。

### 2.3 在中药片剂中的应用

中药片剂具有剂量准确,质量稳定,生产机械化、自动化程度高,服用、携带、贮藏等较方便,品种丰富等优点。按其原料及制法特征可以分为半浸膏片、全浸膏片、全粉末片、提纯片4种。在中药的片剂制备中一般要先进行制粒,由于干法制粒具有辅料用量少、工艺过程简单等优点,使其在中药片剂的制备中发挥重要的作用。

胡容峰等<sup>[22]</sup>在复方丹参口腔速溶片的制备中,经过预实验比较,选用干法制粒制备该片剂,既省去了湿法制粒的加热干燥过程,又防止了处方中挥发性药物冰片受热挥发而损失,同时能使药物与辅料制剂原料混合均匀,保证了药物量的均匀度。杨军宣等<sup>[23]</sup>在枣仁神安片的研究中,应用正交设计法优化干法制粒工艺,并筛选出了最佳工艺。研究表明,在最佳工艺下,工艺的重复性和稳定性较好,可应用于实际生产中。

### 3 问题与解决方法

虽然目前干法制粒技术在中药研究中取得了一定的进展,但由于干法制粒设备自身存在的缺陷和中药性质的复杂性,在研究和实际生产中还存在着很多难题。下面对干法制粒存在的问题和一些解决措施加以探讨。

首先,干法制粒的一次得率不高,粉碎后细粉量较多。对于这种情况,可以对一次制粒后剩余的细粉再制粒。一次得率不高除了和制剂原料的物理性质有一定的关系外,与干法制粒机的滚轮设计和密封系统也有一定的关系。针对此种情况,可以采用凹凸相互咬合的滚轮和增加侧封板密实性的措施,以减少在压制条带的过程中细粉侧漏。

其次,对大多数中药浸膏粉来说,在干法制粒

中都存在黏轮和压制出的条带分层的情况。目前,对于黏轮问题,一般是通过加入润滑剂等辅料来改善,还可以将干法制粒机滚轮选用防黏的材质,优化浸膏粉的制备工艺。冯莎等<sup>[24]</sup>在降糖颗粒的生产中,将喷雾干燥制得的浸膏粉与适量的辅料混合进行干法制粒时,发现存在严重黏轮的问题。分析原因为制备的浸膏粉中多糖、胶质等黏性物质较多,不适宜进行干法制粒,随后对醇沉工艺进行了优化,解决了黏轮问题。在生产过程中常出现中药浸膏粉吸湿、结块进而发黏的问题<sup>[25]</sup>,所以在实际生产中还应该控制生产车间的温度、湿度,从而避免因中药浸膏粉吸湿而造成的黏轮现象。对于分层的问题可以加入一些干燥黏合剂等新型辅料来改善。另外,也可以通过物理改性技术来改善中药浸膏粉的黏性和可压性,如利用粒子复合技术、粒子包覆技术等改善制剂原料物理性质,使之易于制剂成型<sup>[26-27]</sup>。

### 4 展望

干法制粒技术在制粒工艺中具有不可替代的位置,但目前干法制粒技术在中药中的应用大部分局限在单味中药或复方的实验研究,是否可以在实验的基础上寻找一些规律,本课题组选取了30种不同种类、不同干燥方式制得的中药制剂原料作为实验对象,分别表征其流动性、可压性、黏性和含水量。运用多元线性回归分析方法建立这些制剂原料的物理性质、干法制粒工艺参数与颗粒得率的相关关系,最终得到了回归方程 $Y=0.965-0.006X_1+0.492X_2-0.006X_3+0.594X_4+0.0002X_5-0.019X_6+0.003X_7$ ( $Y$ 为颗粒的得率, $X_1$ 为休止角, $X_2$ 为压缩度, $X_3$ 为黏性, $X_4$ 为含水量, $X_5$ 为送料速度, $X_6$ 为滚轮转速, $X_7$ 为滚轮压力)<sup>[18]</sup>。此数学模型的建立对干法制粒的发展提供了一定的理论依据。但是,干法制粒工艺过程是一个复杂的工艺过程,此数学模型从制剂原料的物理性质和工艺参数2个方面阐述其对干法制粒的影响,存在一定的局限性,没有研究在制粒过程中的传质、传热、传能。在今后的研究中这些方面都应予以考虑。

对于成分复杂的中药粉体,其物理性质也存在着很大的差异,这就需要做大量的辅料筛选和制剂工艺筛选,实验存在着不可预知性。同时加大了原料药、设备和能源等方面资金消耗,使研发成本加大。中药干法制粒过程包括复杂的粉体流动过程,机器的结构设计和制剂原料微观、宏观的变化等一系列问题。针对以上问题,首先要对干法制粒进行

工艺优化,在工艺优化的基础上开发适宜的干法制粒设备,进而可以借助数值模拟<sup>[28]</sup>来研究中药干法制粒过程。对于干法制粒技术在中药中的发展方向,可以在实验的基础上借助神经网络等理论<sup>[29]</sup>,用计算机来实现中药干法制粒专家系统的构建,而所谓专家系统就是可以用计算机来辅助中药干法制粒的辅料筛选,并筛选出最优的工艺参数。在借鉴新技术和新方法的基础上,促进交叉学科的发展,干法制粒技术在中药制剂的研究中将会发挥重要的作用。

#### 参考文献

- [1] 崔福德. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [2] 肖 潇, 梁 毅. 国外干法制粒机的观察与探讨 [J]. 中国制药装备, 2010, 5(14): 46-48.
- [3] Michrafy A, Diarra H, Dodds J A, *et al.* Analysis of strain stress state in roller compaction process [J]. *Powder Technol*, 2011, 208(2): 417-422.
- [4] Yehia K A. Estimation of roll press design parameters based on the assessment of a particular nip region [J]. *Powder Technol*, 2007, 177(3): 148-153.
- [5] Lecompte T, Doremus P, Thomas G, *et al.* Dry granulation of organic powders—dependence of pressure 2D-distribution on different process parameters [J]. *Chem Eng Sci*, 2005, 60(14): 3933-3940.
- [6] 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.
- [7] Patel S, Kaushal A M, Bansal A K. Compaction behavior of roller compacted ibuprofen [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 743-749.
- [8] Inghelbrecht S, Paul Remon J. The roller compaction of different types of lactose [J]. *Int J Pharm*, 1998, 166(2): 135-144.
- [9] 刘敏彦, 王玉峰, 董 超, 等. 干法制粒技术在益气养阴片制备工艺中的应用 [J]. 中成药, 2008, 3(8): 1235-1236.
- [10] Yusof Y A, Smith A C, Briscoe B J. Roll compaction of maize powder [J]. *Chem Eng Sci*, 2005, 60(14): 3919-3931.
- [11] 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): 1890-1893.
- [12] Herting M G, Kleinebudde P. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet properties [J]. *Int J Pharm*, 2007, 338(1/2): 110-118.
- [13] 宁洪斌, 张 欣, 于庆立, 等. 干式制粒在中药颗粒制备中的应用 [J]. 中医药信息, 2002, 19(4): 66.
- [14] 易贤兵, 喻 亮, 袁 丽. 影响含糖类中药配方颗粒干法制粒的因素 [J]. 中华现代中医学杂志, 2006, 2(8): 696-697.
- [15] Wu C Y, Hung W L, Miguélez-Morán A M, *et al.* Roller compaction of moist pharmaceutical powders [J]. *Int J Pharm*, 2010, 391(1/2): 90-97.
- [16] Miguélez-Morán A M, Wu C Y, Seville J P K. The effect of lubrication on density distributions of roller compacted ribbons [J]. *Int J Pharm*, 2008, 362(1/2): 52-59.
- [17] 王洪光, 张汝华. 可压性淀粉的压缩特性和成型机理的研究 [J]. 沈阳药学院学报, 1990, 7(4): 240-246.
- [18] 李 洁, 杜若飞, 冯 怡, 等. 中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1606-1609.
- [19] 张保国, 王学礼, 刘庆芳. 中药颗粒剂研究的现状与发展动态 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7): 487-489.
- [20] 陈红梅, 张志娣. 益肺颗粒的制备与临床应用 [J]. 医药导报, 2004, 23(8): 581.
- [21] 赖筱娟, 李俊松, 刘汉清, 等. 养精胶囊成型工艺研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 18-20.
- [22] 胡容峰, 朱家壁, 彭代银, 等. 综合评价法优化复方丹参口腔速溶片制剂处方 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 380-382.
- [23] 杨军宣, 曹纬国, 张义兵, 等. 正交设计法优化枣仁神安片干法制粒工艺研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(8): 721-725.
- [24] 冯 莎, 侯素云, 赵书勇, 等. 干法制粒在降糖颗粒制备中的应用 [J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(1): 120-121.
- [25] 杜 松, 刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934.
- [26] 冯 怡, 徐德生, 沈 岚, 等. 中药制剂物理改性技术研究与应用 [A] // 2010年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集 [C]. 天津: 2010年中国药学会大会, 2010.
- [27] 徐德生, 冯 怡, 张 宁, 等. 中药提取物物理性质评价与改性技术研究的探索 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(3): 57-61.
- [28] 杨小娟, 陈 岚. 数值模拟在片剂制备中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(9): 790-795.
- [29] 蒋宗礼. 人工神经网络导论 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2010.