

基于制剂原料物理性质的抗甲方颗粒干法制粒工艺研究

李更青, 吴 飞, 胡佳亮, 张继全*, 阮克锋, 冯 怡

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: 目的 优选抗甲方颗粒最佳干法制粒工艺。方法 考察制剂原料的含水量、休止角和压缩度等物理特性筛选干法制粒处方, 以一次成型率、脆碎度、溶化性和制粒过程综合评分为指标, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法考察水平转速、压辊转速和压辊压力 3 个因素对干法制粒工艺的影响, 并对最佳工艺进行验证。结果 确定最佳润滑剂及辅料配比分别为 0.5% 硬脂酸镁和 20% 的糊精 (嘉兴白浪厂家), 最佳干法制粒工艺参数: 水平转速 30 r/min, 压辊转速 5 r/min 和压辊压力 7 MPa。结论 优选最佳制粒工艺合理可行, 制粒过程中胚片出片连续, 颗粒色泽均一, 硬度适中, 成型性较好, 干法制粒工艺稳定可行。

关键词: 抗甲方颗粒; 正交试验; 干法制粒; 颗粒得率; 物理性质; 辅料筛选

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)03-0575-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.03.011

Optimization of dry granulation prescription and technology of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules based on physical characteristics of raw materials in preparations

LI Geng-qing, WU Fei, HU Jia-liang, ZHANG Ji-quan, RUAN Ke-feng, FENG Yi

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

Abstract: Objective To optimize the prescription of dry granulation process of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules. **Methods** Regarding primary formation rate, friability, and dissolubility and comprehensive in granulation process as indexes, the physical properties of water content, the angle of repose and the degree of compression were investigated to select dry granulation prescription. The technological parameters including horizontal speeds, rotate speed of roller and pressure rollers were screened by $L_9(3^4)$ orthogonal experiment were composed to be optimal technological prescription, and the optimum process was verified. **Results** The optimum lubricant and accessories ratio were 0.5% magnesium stearate and 20% dextrin respectively. The optimized dry granulation process parameters: horizontal speed 30 r/min, press roll speed 5 r/min and press roll pressure 7 MPa. **Conclusion** The optimized dry granulation preparation technology is feasible and reasonable, which shows good flakes continuous and granules with color uniformity, suitable rigidity and well formability in dry granulation preparation. After three batches of pilot-scale test, the dry granulation preparation technology is stable and feasible.

Key words: Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules; orthogonal test; dry granulation; particle yield; physical property; auxiliary material screening

抗甲方为上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院的临床验方, 具有十余年的应用历史, 其处方由夏枯草、生黄芪、生地黄、蜜麸白术、制香附和连翘壳 6 味中药组成具有散结消肿、扶正益气的功效^[1]。临床用于桥本式甲状腺炎的治疗取得了显著的

治疗效果, 可有效防止疾病性质转变为恶性肿瘤^[2-3]。为进一步扩大抗甲方临床应用范围, 在中医药理论指导下, 按照国家 CFDA《药品注册管理办法》关于中药复方新药的注册要求, 应用现代科学技术将其开发成颗粒剂。

收稿日期: 2017-09-22

基金项目: 上海市科委平台资助项目 (15DZ2292000); 上海市卫计委资助项目 (ZY3-CCCX-5001); 上海市科学技术委员会 (17401902600)

作者简介: 李更青, 男, 在读硕士, 研究方向为中药新药研发, E-mail: gengqingli520@sina.com

*通信作者 张继全, 男, 高级工程师, 硕士生导师, 研究方向为中药新产品开发、中药工程化研究。Tel: (021)51322491 E-mail: jiquan007@139.com

干法制粒技术 (dry granule technology) 目前在国内外广泛应用于食品、化工和制药等行业^[4], 普遍采用滚压法和重压法 2 种制粒方式, 将干法状或微晶体状的物料混合物挤压成块状或长条状, 随后通过粉碎、整粒和过筛, 制成符合国家药典规定的产品颗粒^[5-6]。干法制粒工艺最大程度上减少物料与水在加热条件下接触, 可适用于具有热敏性活性成分的中药复方, 克服了湿法制粒和沸腾制粒的不足。与传统制粒工艺相比, 干法制粒过程中无需添加黏合剂, 省略了混合制软材、干燥等过程, 具有工艺路线简单、生产成本低、效率高等优点。干法制粒质量的主要影响因素是物料的物理性质和制粒工艺参数^[6-8]。本实验通过考察抗甲方颗粒制剂原料的物理特性^[9], 指导干法制粒处方的筛选, 将颗粒一次成型率、成型率、脆碎度和制粒过程中质量评分等多指标通过加权成综合评分, 用以客观评价干法制粒工艺, 优选最佳制粒工艺参数^[10]。本实验对抗甲方颗粒干法制粒工艺进行了详细研究, 为抗甲方颗粒中药新药开发及产业化应用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

GZL-100-25L 型干法制粒机, 石家庄市科源机械厂; BT-1000 型粉体综合特性测试仪, 丹东市百特仪器有限公司; 2000 型激光粒度分布仪, 英国马尔文仪器有限公司; MJ102-3 真空低温连续干燥制粒机, 上海敏杰机械有限公司; PC160F 锥式粉碎机, 上海市药材公司中药机械厂; FZB-150 粉碎整粒机、HAD-100 多向运动混合机, 温州市制药设备厂; LHS-150HC-1 恒温恒湿箱, 上海一恒科技有限公司; SK5200H 型超声波清洗器, 上海科导超声仪器有限公司; PTHW 型电热套, 巩义市予华仪器有限责任公司; DZF-6050 型真空干燥箱, 上海精宏试验设备有限公司; DET-250 型高速粉碎机, 温岭市林大机械有限公司; HWS26 型恒温水浴锅, 上海一恒科学仪器有限公司; R-210 型旋转蒸发仪, 瑞士步琦有限公司; TGL-18C 型高速离心机, 上海安亭科学仪器厂; GA04 型旋转蒸发器, 上海申生科技有限公司。

1.2 试药

抗甲方浓缩液, 批号 20161218, 密度 1.10 (50 °C 时测定), 由浙江大学常熟合作研究院提供; 糊精, 安徽山河药用辅料股份有限公司 (山河)、嘉兴市白浪淀粉制品有限公司 (白浪); 淀粉, 安徽山河药用

辅料股份有限公司; 乳糖, 常州市郎生生物工程有限公司; 试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 抗甲方浸膏粉制备

取抗甲方生产过程中适量浓缩液, 减压浓缩到相对密度为 1.28 左右 (50 °C 测定) 的稠膏, 在 70 °C 条件下真空干燥, 粉碎过 80 目筛制成抗甲方浸膏粉, 含水量为 4.2%, 备用。

2.2 润滑剂的用量筛选

干法制粒中常用的润滑剂为硬脂酸镁, 常用的加入量为 0.3%~1.0%, 取抗甲方颗粒浸膏粉 5 份, 每份理论颗粒 400 g 分别添加润滑剂量 0.0%、0.3%、0.5%、0.7%、1.0% 的硬脂酸镁, 固定加入辅料量均为 20% 糊精 (白浪), 充分混合均匀, 设定制粒参数: 压辊压力 10 MPa, 水平转速 30 r/min, 垂直速度 10 r/min, 压辊转速 5 r/min 进行干法制粒, 以颗粒成型率、脆碎度及制粒过程评价为指标, 对抗甲方颗粒干法制粒的润滑剂用量进行筛选。利用 Matlab 软件对其作三维图, 由表 1 和图 1 可知, 随着硬脂酸镁用量的增加, 脆碎度增大, 成型率降低, 粘轮现象逐渐得到改善, 但制备胚片过程中的漏粉现象逐渐严重。当加入量为 0.3% 时, 虽然粘轮现象

表 1 润滑剂用量筛选

Table 1 Screening of lubricant amount

编号	用量/%	成型率/%	脆碎度/%	制粒过程评价
1	0	82.45	48.42	粘轮
2	0.3	83.86	51.31	稍粘轮
3	0.5	84.79	53.89	不粘轮
4	0.7	81.34	54.54	不粘轮, 漏粉
5	1.0	79.64	55.72	不粘轮, 漏粉严重

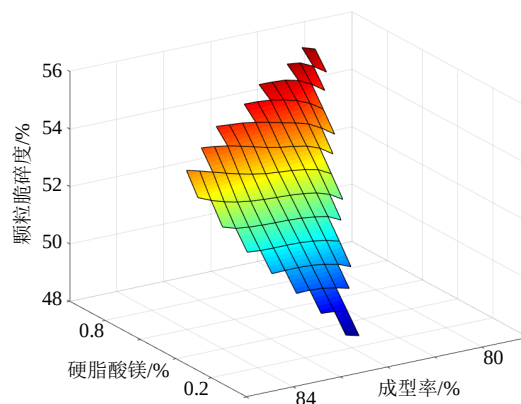


图 1 润滑剂用量筛选的三维图

Fig. 1 Screening of lubricant amount

短期内能够改善,但连续长时间制粒生产中仍可造成严重的粘轮现象,而加入量达到 0.5% 时,粘轮问题得到较大改善。最终选择硬脂酸镁加入量为 0.5%,既改善了粘轮的问题,又保证了颗粒有一定程度的脆碎度和成型率。

2.3 充填剂的种类筛选

2.3.1 辅料对颗粒成型性的影响 取抗甲方颗粒浸膏粉 13 份,每份理论颗粒 400 g,分别添加辅料量

10%、20%、30% 的糊精、乳糖和淀粉,充分混合均匀,固定加入润滑剂硬脂酸镁均为 0.5%,设定制粒参数:压辊压力 10 MPa,水平转速 30 r/min,垂直速度 10 r/min,压辊转速 5 r/min 进行干法制粒,以颗粒成型率、脆碎度及制粒过程评价为指标,对抗甲方颗粒干法制粒的辅料用量及种类进行筛选。由表 2 可知,当 3 种辅料用量均为 20% 时,颗粒成型性及制粒过程中综合评价均较好^[11]。

表 2 抗甲方颗粒辅料筛选

Table 2 Accessories screening of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules

编号	辅料种类	用量/%	一次成型率/%	成型率/%	脆碎度/%	制粒过程评价
1	无	无	42.75	81.36	48.22	胚片硬度适中,不分层,无色差
2	糊精(白浪)	10	46.38	83.42	48.53	胚片硬度小,不分层,有色差
3	糊精(白浪)	20	47.34	84.87	50.67	胚片硬度适中,不分层,无色差
4	糊精(白浪)	30	45.03	81.98	53.74	胚片硬度小,不分层,无色差
5	糊精(山河)	10	40.77	79.64	50.77	胚片硬度适中,不分层,有色差
6	糊精(山河)	20	37.83	80.13	50.76	胚片硬度适中,不分层,无色差
7	糊精(山河)	30	34.12	79.85	51.54	胚片硬度小,不分层,有色差
8	乳糖	10	45.10	82.33	49.66	胚片硬度适中,不分层,有色差
9	乳糖	20	46.66	83.46	50.43	胚片硬度适中,不分层,无色差
10	乳糖	30	46.74	69.84	52.68	胚片硬度小,不分层,有色差
11	淀粉	10	43.63	75.82	52.99	胚片硬度小,不分层,有色差
12	淀粉	20	41.33	76.10	57.84	胚片硬度适中,不分层,有色差
13	淀粉	30	38.93	69.23	56.30	胚片硬度适中,不分层,有色差

2.3.2 辅料对制剂原料吸湿性的影响 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器置 25 °C 恒温箱中 48 h,使干燥器内部的相对湿度(RH)恒定在 75.28%。在已恒定质量的扁称量瓶中分别称取含 20% 白浪糊精、20% 山河糊精、20% 淀粉、20% 乳糖和不添加任何辅料的抗甲方颗粒,平铺于称量瓶底部,厚度约为 3 mm,开盖置干燥器中 12 h 脱湿平衡,定时(0、1、2、4、6、8、10、12、24、30、36、48、60 h)称量,计算不同时间的吸湿率,采用准一级动力学模型(PFO)进行分析,该模型广泛适用于固液吸附的方程,认为颗粒内部传质阻力是吸附的限制因素,方程为 $dM_t/M_t = k_1(q_e - q_t)$,假定该模型的边界设定为 $M(t=0) = 0$,则该公式变形为 $M_t = M_e(1 - e^{-k_1 t})$,其中 M_t 为 t 时刻的吸湿量, M_e 为平衡吸湿量, k_1 为吸湿速率常数^[12]。应用 Origin Pro9.0 软件中非线性拟合模块分别将 5 种制剂原料在不同吸湿条件下的吸湿数据应用吸湿模型拟合,吸湿结果见表 3 和图 2。不同制剂原料制得颗粒的吸湿速率常

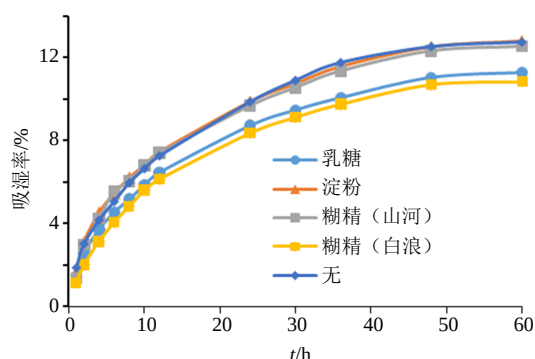
数 k_1 由小到大次序为糊精(白浪) < 乳糖 < 糊精(山河) < 淀粉 < 无(不添加任何辅料),表明添加辅料制得抗甲方颗粒吸湿性均低于纯浸膏粉制得的颗粒,添加辅料后颗粒的吸湿性均得到不同程度的改善,以 20% 糊精(白浪)为辅料,制剂原料的吸湿性最低,对抗甲方的防潮效果最佳^[13-14]。

吸湿率 = (吸湿后颗粒质量 - 吸湿前颗粒质量) / 吸湿前颗粒质量

表 3 抗甲方制剂原料的吸湿速率常数

Table 3 Adsorption rate constants of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules

原料	M_e	k_1	R^2
乳糖	10.82	0.082	0.973 3
淀粉	12.16	0.089	0.964 5
糊精(山河)	11.95	0.088	0.971 4
糊精(白浪)	10.63	0.075	0.988 5
无	12.40	0.089	0.971 7

图 2 抗甲方颗粒制剂原料吸湿曲线 ($n = 3$)Fig. 2 Moisture absorption curves of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules ($n = 3$)

2.3.3 辅料对制剂原料物理特性的影响 中药浸膏粉的物理特性是制剂成型工艺和辅料筛选的关键因素, 物料物理特性一般包括物料的流动性、可压缩性、吸湿性以及物料本身的含水量等, 这些因素将直接决定该物料是否适合干法制粒, 因此在对制剂原料进行干法制粒前测定制剂原料的物理性质, 为处方和工艺筛选提供理论基础。

(1) 休止角: 取抗甲方颗粒制剂原料, 使用 BT-1000 型粉体综合特性测试仪测定, 将样品通过带筛漏斗均匀流下, 在金属平台上形成最高的圆锥体为止, 分别从 3 面测量圆锥体斜面与平面的夹角, 取平均值即得休止角。

(2) 卡尔压缩度 (C_p): 使用 BT-1000 型粉体综合特性测试仪测定, 测定松密度 (ρ_a) 与振实密度 (ρ_t), 计算 C_p 。

$$C_p = (\rho_t - \rho_a) / \rho_t$$

(3) 粒径分布: 中药制剂原料的粒径采用干法测定, 取待测粉体约 2~5 g 置于激光粒度仪干法进样器金属盒上, 选择已建立 SOP (适用于本品颗粒粒径的测定, 选择之前已经设定好参数的测定方法), 以空气为分散媒介, 颗粒折射率设为 1.5, 测定粉体粒径分布的 D_{50} (代表 1 个样品的累计粒度分布百分数达到 50% 时所对应的粒径, D_{50} 也叫中

位粒径或中值粒径, 常用来表示粉体的平均粒度)。

(4) 含水量: 按《中国药典》2015 年版药物指导原则, 取供试品 3~5 g 平铺于干燥器至称量瓶中, 厚度不超过 5 mm, 精密称定, 打开盖子在 105 °C 干燥 5 h, 将瓶盖盖好, 移至干燥器中冷却 30 min, 精密称量, 再在上述温度下干燥 1 h, 放冷, 称定质量, 至连续 2 次称量的差异不超过 5 mg 为止。根据失去的质量计算含水量。

(5) 溶化性: 根据《中国药典》2015 年版药物指导原则, 取供试品 10 g 至烧杯中, 加热水 200 mL, 用玻璃棒搅拌 5 min, 立即观察颗粒应全部溶化或轻微混浊, 溶化性应符合规定。

表 4 结果显示, 4 种辅料的休止角与 C_p 大小顺序均为乳糖 > 淀粉 > 糊精 (山河) > 糊精 (白浪)。休止角和 C_p 越小, 其流动性越好, 说明以糊精 (白浪) 为辅料时, 抗甲方颗粒的流动性和 C_p 均优于其他 3 种辅料。4 种辅料溶化性结果表明除了以淀粉为辅料外, 其他辅料制得颗粒的溶化性均符合规定, 由于以糊精 (白浪) 为辅料, 制剂原料的吸湿率低于其他 3 种辅料, 且糊精的成本远远低于乳糖和淀粉, 综合以上分析, 最终选择 20% 的糊精 (白浪) 作为抗甲方颗粒干法制粒的充填剂。

2.3.4 抗甲方制剂原料的临界相对湿度 (CRH) 取抗甲方颗粒浸膏, 添加浸膏固含量 20% 的糊精 (白浪), 充分混合均匀, 置 80 °C 真空烘箱中干燥, 粉碎, 得抗甲方颗粒制剂原料。按照表 5 中分别在干燥器中配制不同的过饱和盐溶液, 并放入 25 °C 的恒温箱 24 h, 使其内部湿度达到平衡状态, 分别精密称取 9 份抗甲方颗粒的制剂原料, 平铺于称量瓶中, 厚度约为 2 mm, 盖置于干燥器中 12 h 脱湿平衡, 精密称定后置不同过饱和溶液的干燥器中, 将称量瓶盖打开吸湿 60 h, 定时称量, 计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标, RH 为横坐标作图, 在曲线两端做切线, 两切线交点的横坐标即为抗甲方制剂原料的 CRH, 结果见图 3, 计算 CRH, 结果见表 5。

表 4 抗甲方颗粒制剂原料的相关物理学性质 ($n = 3$)Table 4 Physical characteristics of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules raw material ($n = 3$)

辅料 (20%)	休止角/(°)	C_p /%	含水量/%	$D_{50}/\mu\text{m}$	溶化性
乳糖	43.00 ± 1.19	21.87 ± 1.94	3.36 ± 1.05	759.96 ± 23.53	符合要求
淀粉	41.00 ± 1.86	20.71 ± 2.78	3.47 ± 0.98	749.59 ± 26.56	不符合要求
糊精 (山河)	39.00 ± 1.72	19.46 ± 3.51	3.42 ± 1.21	671.48 ± 43.09	符合要求
糊精 (白浪)	38.00 ± 1.43	18.09 ± 2.12	3.18 ± 1.34	688.51 ± 49.08	符合要求
无	39.00 ± 1.07	20.41 ± 2.07	3.96 ± 1.23	728.29 ± 41.71	符合要求

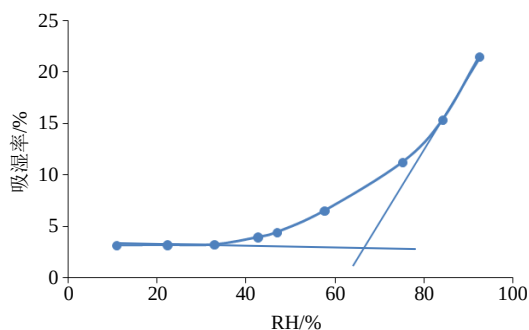


图 3 不同 RH 下的吸湿率 (n = 3)

Fig. 3 Hygroscopic rates in different RH (n = 3)

表 5 不同湿度下抗甲方颗粒剂原料的吸湿率 (25 °C)
Table 5 Hygroscopic rates in different RH of Anti-Hashimoto's Thyroiditis Formula Granules preparation raw material (25 °C)

过饱和盐溶液	RH/%	吸湿率/%
LiCl	11.05	3.20
CH ₃ COOK	22.45	3.21
MgCl	33.00	3.25
K ₂ CO ₃	42.76	3.97
LiNO ₃	47.06	4.46
NaBr	57.70	6.53
NaCl	75.28	11.26
KCl	84.26	15.35
KNO ₃	92.48	21.45

结果显示, 抗甲方颗粒剂原料 CRH 为 67.99%, 具有较强的吸湿性, 因此在生产制备过程中应对制剂原料含水量及生产过程中环境的湿度加以控制^[15-17]。

2.4 优选抗甲方颗粒最佳干法制粒工艺

2.4.1 质量评价方法

(1) 成型率: 取制备好的颗粒称定质量 (M_1), 将称定质量后的颗粒能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒称定质量 (M_2)。

成型率 = 过筛后颗粒质量 M_2 / 过筛前颗粒质量 M_1

(2) 脆碎度: 取颗粒适量, 过 24 目和 45 目药筛, 然后称取 24~45 目颗粒约 10 g, 精密称定, 置于脆碎度测定仪中, 外加约 200 颗平均直径为 4 mm 的玻璃珠, 旋转时间为 10 min, 转速为 25 r/min。旋转完毕后, 移出玻璃珠, 过 45 目筛, 称量剩余颗粒的质量, 计算脆碎度。

脆碎度 = (测定前颗粒质量 - 测定后颗粒质量) / 测定后颗粒质量

(3) 制粒过程综合评分: 以干法制粒过程中胚片出片是否分层, 是否粘轮, 硬度是否适中, 色泽是否均一等进行制粒过程质量综合评分, 以全部符合要求为 10 分, 每项记 2.5 分, 胚片出片连续计为 1.5~2.5 分, 胚片出片不连续, 有裂片记为 0.5~1.5 分; 不粘轮记为 1.5~2.5 分, 粘轮者根据粘轮程度记为 0~1.5 分; 硬度适中记为 1.5~2.5 分, 硬度偏软或偏硬, 有松片记为 0~1.5 分; 色泽均一记为 1.5~2.5 分, 有色差记为 0~1.5 分。

2.4.2 正交试验法优选干法制粒工艺 按照 20% 糊精 (白浪)、0.5% 硬脂酸镁的优化处方, 采用正交试验法对抗甲方颗粒处方进行制粒工艺筛选, 以水平转速 (A)、压辊转速 (B)、压辊压力 (C) 为试验因素, 以颗粒成型率、脆碎度、制粒过程质量综合评分 (综合评分 = 成型率 / 组间最高值 × 50% + 脆碎度 / 组间最高值 × 30% + 外观评分 / 组间最高值 × 20%) 为考察指标, 按 $L_9(3^4)$ 正交试验因素水平表进行试验, 计算每个试验的综合评分进行统计分析。因素水平见表 6, 对正交试验结果进行极差 (R) 和方差分析, 结果见表 6~7。

由方差分析表 (表 7) 可知, A 因素水平转速对制粒的影响有统计学意义 ($P < 0.05$), B 因素和 C 因素各个水平间无显著性影响, 3 个因素对综合指标影响大小顺序为水平转速 > 压辊转速 > 压辊压力。由干法制粒工艺正交试验设计及结果表 (表 6) 可知, 最终确定最佳制粒工艺为 $A_1B_2C_1$, 即水平转速 30 r/min, 压辊转速 5 r/min, 压辊压力 7 MPa, 并对最佳工艺进行验证试验。

2.4.3 验证试验 分别称取抗甲方颗粒剂原料 3 份, 每份 500 g, 按照最佳工艺条件水平转速 30 r/min, 压辊转速 5 r/min, 压辊压力 7 MPa 进行 3 次重复验证试验, 考察颗粒成型率、脆碎度和制粒过程质量评分等指标进行综合评分, 实验结果见表 8。结果表明, 本处方的减压干燥浸膏粉添加 20% 糊精 (白浪)、0.5% 硬脂酸镁, 混合均匀, 在水平转速 30 r/min, 压辊转速 5 r/min, 压辊压力 7 MPa 的条件下进行干法制粒, 其制粒过程中胚片出片连续, 不粘轮, 得到的颗粒色泽均一, 硬度适中, 流动性好。

2.4.4 中试试验 按照以上优选所得提取工艺进行 3 批中试规模的提取加工, 按照上述已建立的方法进行干法制粒。结果 (表 9) 表明本干法制粒工艺稳定可行, 可放大。

表 6 干法制粒工艺正交试验设计及结果

Table 6 Design and results of orthogonal test of dry granule process

试验组	A/(r·min ⁻¹)	B/(r·min ⁻¹)	C/MPa	D (空白)	成型率/%	脆碎度/%	外观评分	综合评分/%
1	30 (1)	3 (1)	7 (1)	(1)	81.75	56.64	34.5	96.59
2	30 (1)	5 (2)	10 (2)	(2)	86.71	55.32	32.0	97.31
3	30 (1)	7 (3)	13 (3)	(3)	80.13	57.70	32.0	94.76
4	35 (2)	3 (1)	10 (2)	(3)	80.83	55.89	28.1	91.96
5	35 (2)	5 (2)	13 (3)	(1)	79.25	54.15	27.4	89.74
6	35 (2)	7 (3)	7 (1)	(2)	73.39	52.74	31.7	88.12
7	40 (3)	3 (1)	13 (3)	(2)	73.94	54.52	18.0	81.42
8	40 (3)	5 (2)	7 (1)	(3)	68.73	53.48	32.0	85.99
9	40 (3)	7 (3)	10 (2)	(1)	63.05	52.68	32.1	82.36
K ₁	288.66	269.97	270.70	268.69				
K ₂	269.82	273.04	270.63	266.85				
K ₃	249.77	265.24	265.92	272.71				
R	38.89	7.80	5.71	5.86				

表 7 综合评价方差分析

Table 7 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	252.253 4	2	42.114 8	P<0.05
B	10.293 1	2	1.719 2	
C	6.257 5	2	1.045 1	
D (误差)	5.987 3	2		

F_{0.05}(2, 2)=19.00

表 8 验证试验结果

Table 8 Determination of verification test

试验号	成型率/%	脆碎度/%	过程质量评分	综合评分/%
1	89.13	57.62	36.5	99.66
2	89.65	55.93	34.1	97.76
3	88.38	57.71	35.2	98.58

表 9 3 批中试放大试验结果

Table 9 Three batches of pilot test results

批号	制剂可 行性	实际颗粒 质量/kg	颗粒 得率/%	载药 量/%	含水 量/%
20170612	可行	9.35	93.5	81.6	3.42
20170613	可行	9.42	94.2	79.9	3.56
20170615	可行	9.47	94.7	78.3	4.12

3 讨论

中药制剂的原料药一般为中药粉体混合物，其物理性质复杂，对制剂的性质与制粒过程质量有着极其重要的影响^[18-19]，制剂原料的休止角、压缩度、

含水量等因素是影响干法制粒过程的颗粒质量的重要因素^[20-21]。而干法制粒存在一次成型率低、粉尘量大等缺点，一次得率低除了与制剂原料的物理性质有关外，还与干法制粒机的压辊设计和密封系统也存在一定的关系^[22]。

本研究通过考察制剂原料吸湿性、流动性、压缩性和含水量等物理性质，设计合理实验方案对制剂处方进行有效筛选，结果表明复方制剂原料的物理性质研究可用于指导制剂处方的筛选。同时以水平转速、压辊转速和压辊压力为考察因素，以颗粒成型率、脆碎度、制粒过程质量综合评分为考察指标，通过设计正交试验法对干法制粒工艺进行有效的筛选和优化。研究结果表明，制粒过程中胚片出片连续，不粘轮，所得颗粒色泽均一，硬度适中，成型性与流动性良好。通过 3 批中试放大研究结果表明该法制粒工艺稳定可行。

参考文献

- [1] 李昀昊, 项晓宇, 郑敏, 等. 抗甲方向辨治甲状腺结节 98 例临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(10): 61-63.
- [2] Azizi G, Keller J M, Lewis M, et al. Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(6): 1027-1028.
- [3] Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later [J]. *Adv Anat Pathol*, 2012, 19(3): 181-186.
- [4] 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.
- [5] 田守生, 孙四海, 张淹等. 阿胶颗粒干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1714-1717.
- [6] 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(2): 53-55.
- [7] 赵立杰, 冯 怡, 徐德生, 等. 基于多元数据分析研究中药制剂原料吸湿性与其他物理特性的相关性 [J]. 药学学报, 2012, 47(4): 517-521.
- [8] Michrafy A, Diarra H, Dodds J A, *et al.* Analysis of strain stress state in roller compaction process [J]. *Power Technol*, 2011, 208(2): 417-422.
- [9] 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.
- [10] 周恩丽, 康小东, 付 娟, 等. 基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 681-685.
- [11] 张卫兵, 杨保彦. 桂枝颗粒成型辅料的优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 45-47.
- [12] Leyva-Ramos R, Rivera-Utrilla J, Medellin-Castillo N A, *et al.* Kinetic modeling of fluoride adsorption from aqueous solution onto bone char [J]. *Chem Eng J*, 2010, 158(3): 458-467.
- [13] 孙淑萍, 狄留庆. 不同制粒方式所制颗粒的粉体学特征与颗粒的引湿性关系的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 279-281.
- [14] 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.
- [15] 韩 丽, 张定堃, 林俊芝, 等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [16] 谢小珂. 扶正消症片的制剂工艺和质量标准研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2016.
- [17] 杨秀娟, 洪燕龙, 阮克锋, 等. 基于制剂原料物理特性的止颤颗粒干法制粒处方与工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 27-30.
- [18] 丁亚丽. 干法制粒与节能降耗 [J]. 机电信息, 2010(2): 39-41.
- [19] 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.
- [20] 董德云, 臧 深, 金日显, 等. 干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(14): 306-309.
- [21] 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.
- [22] Yehia K A. Estimation of roll press design parameters based on the assessment of a particular nip region [J]. *Power Technol*, 2007, 177(3): 148-153.