

温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究

孙爱萍¹, 袁波², 李娜¹, 陈雅慧¹, 侯腾飞¹, 杨飞¹, 宋福江¹, 孙萍^{2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011

摘要: **目的** 优选温肾壮骨颗粒(WZG)干法制粒的最佳工艺条件, 提高生产效率, 保证产品的质量和疗效。**方法** 采用正交试验, 以制粒的难易程度、颗粒的成型率和溶化性为评价指标确定辅料种类及用量; 通过单因素考察试验并结合 Box-Behnken 响应面法, 以送料速度、轧轮转速、轧轮压力为自变量, 颗粒一次成型率为因变量, 优化干法制粒工艺参数。**结果** 最佳辅料配比为加入与干膏粉用量比为 1:3 的糊精, 1:15 的羧甲基淀粉钠, 1:90 的微粉硅胶; 最佳制粒工艺为轧轮压力 9.5 MPa、轧轮转速 14.0 Hz、送料速度 13.2 Hz。通过 3 批放大工艺验证, 显示优化后的辅料及工艺参数制备出的 WZG 具有成型率高、溶化性好、吸湿率低等优点。**结论** 所选工艺合理、可行, 为今后该产品的产业化应用提供技术参考和依据。

关键词: 温肾壮骨颗粒; 干法制粒; 正交试验; Box-Behnken 响应面优化; 成型率

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)06-1324-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.014

Study on technology of dry granulation of Wenshen Zhuanggu Granule

SUN Ai-ping¹, YUAN Bo², LI Na¹, CHEN Ya-hui¹, HOU Teng-fei¹, YANG Fei¹, SONG Fu-jiang¹, SUN Ping²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

Abstract: **Objective** The optimum technological conditions of granule dry granulation of Wenshen Zhuanggu Granule (WZG) were optimized to improve production efficiency and ensure product quality and curative effect. **Methods** The difficulty degree of granulation was studied by orthogonal test. The molding rate and the dissolved property of the granule determined the type and dosage of excipients for the evaluation index. Through single factor investigation test and combined with Box-behnken response surface method, the feed speed, rolling speed and rolling pressure were the independent variables, and the particle forming rate was dependent variable, in order to optimize process parameters of dry granulation. **Results** The optimum proportion of excipients was the dextrin with 1:3 of the dosage of dry paste powder, 1:15 carboxymethyl starch sodium, 1:90 of the micro-powder silica gel, the best granulation process for rolling wheel pressure 9.5 MPa, rolling speed 14.0 Hz, and feed speed 13.2 Hz. Through the amplification process validation of three batches, it showed that the WZG prepared by the optimized excipients and process parameters have the advantages of high molding rate, good melting and low moisture absorption rate. **Conclusion** The selected process is reasonable and feasible, and it provides technical reference and basis for the industrial application of the product.

Key words: Wenshen Zhuanggu Granule; dry granulating; orthogonal test; Box-Behnken response surface methodology; ratio of briquetting

温肾壮骨方由熟地、鹿角胶、骨碎补、淫羊藿、白芍、枸杞子、菟丝子、杜仲、当归、蛇床子、木香 11 味中药组成, 具有滋阴补肾、填精益髓等功效,

用于治疗原发性骨质疏松症及肾精不足、肾阳虚、肾阴阳两虚、肾气虚和脾肾阳虚等症状^[1]。经临床应用多年, 疗效显著, 为满足临床需要, 拟将该方

收稿日期: 2017-11-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373660); 山东省重点研发计划项目(2016GSF202022); 山东省中医药科技发展计划项目(2017-082)

作者简介: 孙爱萍(1991—), 女, 中药学硕士研究生, 主要研究方向为靶向制剂、药物新剂型、新技术研究。

Tel: 18364164770 E-mail: 1072532443@qq.com

*通信作者 孙萍(1966—), 女, 教授, 主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向为靶向制剂、药物新剂型、新技术研究。Tel: 13969127977

剂制备成中药颗粒, 申报医院制剂。该处方成分复杂, 含有较多胶类、糖类、苷类等成分, 因此浸膏粉的黏性较大, 采用传统的湿法制粒技术相对困难。干法制粒^[2-4]是继沸腾喷雾制粒后发展起来的一种新制粒方法, 该法靠压缩力使分子间产生结合力, 无需湿润、混合、干燥等过程, 尤其适用于水、热敏感的药物, 可最大限度减少物料与水和热的接触, 提高制剂的稳定性。本实验以一次成型率为指标对温肾壮骨颗粒 (Wenshen Zhuanggu Granule, WZG) 的干法制粒工艺进行比较深入的研究, 以期 WZG 的研究开发、产业化生产应用提供参考和技术支持。

1 仪器与试药

GL-25 干法制粒机, 江苏张家港市开创机械制造有限公司; F04121 提取浓缩机组, 中国武汉制药机械厂; 德国赛多利斯 Sartorius MA35 快速水分测定仪, 季尔国际贸易 (上海) 有限公司; AL104 型电子天平, 瑞士梅特勒-托利多公司; DE-100 g 型混合机, 永康市蓝晴工贸有限公司; 101 型干燥箱, 北京市永光明医疗仪器厂; 标准检验筛, 浙江上虞市金鼎标准筛具厂。

乳糖, 批号 CU080025, 新西兰 DMV 公司; 微晶纤维素、微粉硅胶, 安徽山河药用辅料有限公司; 可溶性淀粉, 批号 110209, 河南正弘药用辅料有限公司; 羧甲基淀粉钠, 批号 110411, 安徽淮南山河药业有限公司; 糊精, 济南市商河飞达有限公司; 熟地黄 *Radix Rehmanniae Praeparata*、鹿角胶 *Cervi Cornus Colla*、骨碎补 *Drynariae Rhizoma*、淫羊藿 *Epimedii Folium*、白芍 *Paeoniae Radix Alba*、枸杞子 *Lycii Fructus*、菟丝子 *Cuscutae Semen*、杜仲 *Eucommiae Cortex*、当归 *Angelicae Sinensis Radix*、蛇床子 *Cnidii Fructus*、木香 *Aucklandiae Radix* 11 味中药药材购于山东中医药大学附属医院, 经山东中医药大学附属医院张学顺主任药师鉴定均为《中国药典》2015 年版一部收载正品。

2 方法与结果

2.1 原料药的制备

取处方量蛇床子、木香 2 味药材, 加 8 倍量 85% 的乙醇回流提取 2 次, 每次 1.5 h, 合并 2 次的提取液, 浓缩, 减压干燥 (60~70 °C), 得干浸膏 I。将熟地、淫羊藿等 8 味药材加 12 倍量水煎煮提取 2 次, 每次 2 h, 合并 2 次提取液, 浓缩, 减压干燥 (60~70 °C), 得干浸膏 II。将干浸膏 I、II 和鹿角胶粉碎, 混匀, 过 80 目筛, 得干浸膏粉, 备用。

2.2 辅料种类考察

本方中含有多糖、苷类和黄酮类等主要药效成分, 制备的浸膏粉放置于空气中极易吸潮, 导致在干法制粒过程中药粉会黏附于制粒机转轮上, 而且制成的颗粒硬度也较大, 溶化时间过长, 导致溶化性不好。为了解决上述问题, 参考文献方法^[5-6], 本实验分别用微晶纤维素、乳糖、淀粉、糊精与干浸膏粉 (1:3) 混合均匀, 必要时也可以添加适量的润滑剂 (一般不超过干浸膏粉总量的 2%) 来避免黏轮的问题, 使用干法制粒机制粒, 以制粒难易程度、吸湿性、颗粒成型率和溶化性为评价指标优选出最佳辅料。

2.2.1 颗粒成型率的测定 取制得颗粒 15 g, 称定质量, 依次过 1 号筛和 5 号筛。收集通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒, 称定质量, 计算其所占比例, 即为成型率。

成型率 = 通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒质量 / 颗粒总质量

2.2.2 溶化性的测定 取制得的颗粒 10 g, 加热水 200 mL, 搅拌 5 min, 立即观察, 可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊。

2.2.3 吸湿性的测定 取外径为 50 mm、高为 15 mm 干燥的具塞玻璃称量瓶, 于试验前 1 d 置于适宜的 (25±1) °C 恒温干燥器, 下部放置过饱和的氯化铵溶液, 相对湿度为 (80±2) %, 精密称定质量 (m_1)。取 WZG 适量, 平铺于上述称量瓶中, 颗粒厚度一般约为 1 mm, 精密称定质量 (m_2)。将称量瓶敞口, 并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下放置 24 h。盖好称量瓶盖, 精密称定质量 (m_3)。按照公式计算增重百分率。

增重百分率 = $(m_3 - m_2) / (m_2 - m_1)$

2.2.4 辅料种类考察的结果 由表 1 可知, 从制粒难易程度、颗粒成型率、溶化性和吸湿率 4 个方面综合考虑, 乳糖和糊精 2 种辅料效果最优。考虑到 WZG 治疗骨质疏松症需要病人长期服用, 特别是老年人和患有糖尿病的病人服用此药, 如果添加乳糖作为辅料, 治疗的人群范围将会大大受限。因此选择糊精作为 WZG 的主要辅料。

2.3 正交试验优选辅料配比

当采用单一辅料制粒时, 虽然处方组成简单, 但是对颗粒的成型率和溶化性不能达到兼顾的效果, 为进一步优化处方, 在单一辅料实验的基础上进一步考察混合辅料对颗粒的一次成型率和溶化性

的影响,为颗粒的生产选择更为合适的辅料。根据参考文献报道^[2,4],以颗粒成型率和溶化性为指标筛选糊精(A)、羧甲基淀粉钠(B)、微粉硅胶(C)

与干浸膏粉的配比量。采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验,试验设计及分析结果见表 2、3。

根据表 2 和表 3 结果分析可知,A、B、C 3 个

表 1 辅料种类考察结果

Table 1 Investigation results of excipient type

试验号	填充剂的种类	制粒难易	3 次成型率/%	溶化性	吸湿率/%
1	微晶纤维素	较易	76.9	1.0 min 内完全溶化,溶液有沉淀	5.02
2	乳糖	易	85.8	1.5 min 内完全溶化,溶液无沉淀	4.46
3	淀粉	难	70.1	2.0 min 内完全溶化,溶液有沉淀	6.37
4	糊精	易	85.2	1.0 min 内完全溶化,溶液无沉淀	5.35

表 2 辅料配比研究的正交试验设计与结果

Table 2 Orthogonal test results of excipients ratio

试验号	A	B	C	D(空白)	一次成型率/%	溶化时间/min	沉淀
1	1:2(1)	1:10(1)	1:30(1)	(1)	38.3	<1	无
2	1:2(1)	1:15(2)	1:60(2)	(2)	42.2	<1	无
3	1:2(1)	1:20(3)	1:90(3)	(3)	50.3	<1	无
4	1:3(2)	1:10(1)	1:60(2)	(3)	58.6	<1	无
5	1:3(2)	1:15(2)	1:90(3)	(1)	69.1	<1	无
6	1:3(2)	1:20(3)	1:30(1)	(2)	60.3	<1	无
7	1:4(3)	1:10(1)	1:90(3)	(2)	64.5	<1	无
8	1:4(3)	1:15(2)	1:30(1)	(3)	54.1	<1	无
9	1:4(3)	1:20(3)	1:60(2)	(1)	51.6	<1	无
K_1	130.8	161.4	152.7	159.0			
K_2	188.0	165.4	152.4	167.0			
K_3	170.2	162.2	183.9	163.0			
R	57.2	4.0	31.5	8.0			

表 3 辅料配比方差分析

Table 3 Results of variance analysis of excipients ratio

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	571.226 7	2	53.552 3	$P<0.05$
B	2.986 7	2	0.280 0	
C	218.420 0	2	20.476 8	$P<0.05$
D(空白)	10.666 7	2		

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

因素对颗粒成型率的影响大小即为 $A>C>B$,即糊精影响最大,其次是微粉硅胶,而羧甲基淀粉钠的影响最小。各试验所制的颗粒溶化时间均小于 1 min,且溶化之后无沉淀,达到了中药颗粒制剂 5 min 内全部溶化的要求,符合《中国药典》2015 年版的规定。因此最佳辅料配比为 $A_2B_2C_3$,即加入与温肾壮骨干膏粉用量比为 1:3 的糊精,1:15 的羧甲基淀粉钠,1:90 的微粉硅胶,即相当于加入温肾壮

骨干膏粉用量约 0.333 倍的糊精,0.067 倍的羧甲基淀粉钠,0.011 倍的微粉硅胶。

2.4 WZG 干法制粒制备工艺影响因素考察

参考文献研究^[3,7-8]可知,干法制粒技术不仅与辅料的种类及配比有关系,而且制粒过程中的工艺条件对颗粒得率的影响也较大。研究分析结合物料性质与设备性能,选取主要影响干法制粒效果的轧轮压力(A)、轧轮转速(B)、进料速度(C)为考察因素,通过单因素考察试验并结合 Box-Behnken 响应面法,优选出 WZG 的最佳制粒工艺。

2.4.1 轧轮压力对干法制粒的影响 称取 WZG 干膏粉适量,固定轧轮转速和进料的速度,调节轧轮压力分别为 4、5、6、7、8、9、10 MPa,考察轧轮压力对颗粒一次成型率的影响,结果分别为 39.7%、46.7%、53.1%、62.5%、66.3%、66.8%、67.1%。实验过程中发现,随着轧轮压力的增大,颗粒得率随

之升高,两者成正相关。其中压力从 4 MPa 提高到 8 MPa 时,颗粒得率显著提高,而压力增加到 8~10 MPa 时,颗粒一次成型率增加速度趋于平缓。但是随着压力的不断增大,轧轮间的固体条出现颜色变化,使挤压出的条状物料呈现中间颜色深,边沿颜色浅,导致制出的颗粒出现颜色不均的现象。

2.4.2 轧轮转速对干法制粒的影响^[9] 称取 WZG 干膏粉适量,设定轧轮压力为 8 MPa,轧轮转速分别为 6、8、10、12、14、16、18 Hz,考察轧轮转速对颗粒成型率的影响,结果分别为 49.6%、56.3%、63.5%、68.4%、68.8%、69.1%、64.3%。实验过程中发现轧轮转速为 6~12 Hz 时,颗粒一次成型率显著增加;在 12~16 Hz 时,颗粒一次成型率趋于平稳;但转速超过 16 Hz 时,颗粒一次成型率随着轧轮转数的增加有所降低。

2.4.3 送料速度对干法制粒的影响 称取 WZG 干膏粉适量,设定轧轮压力为 8 MPa,轧轮转速为 16 Hz 时,考察送料速度对颗粒得率的影响。将送料速度分别设定为 4、7、10、13、16、19、22 Hz,考察送料速度对颗粒一次成型率的影响,结果分别为 55.3%、63.2%、69.8%、70.7%、71.4%、65.5%、61.2%。可以看出,送料速度在 4~10 Hz 变化时,颗粒的一次成型率与送料速度是正相关的关系;在 10~16 Hz 时,颗粒一次成型率基本趋于稳定状态,但速度超过 16 Hz 时,颗粒的一次成型率显著降低。

2.5 干法制粒工艺的优化

2.5.1 Box-Behnken 设计 在单因素试验基础上,以送料速度(A)、轧轮转速(B)、轧轮压力(C)作为自变量,采用效应面法结合 Box-Behnken 设计对 WZG 干法制粒工艺进行优化,以颗粒一次成型率为响应值,并绘制二维等高线图和三维效应面图。通过回归方程分析各工艺参数与响应值之间的关系,并由此预测最佳的制粒工艺条件。Box-Behnken 试验因素水平设计及结果见表 4,分析及回归模型系数显著性检验结果见表 5。

2.5.2 Box-Behnken 试验结果分析 利用 Design Expert 8.0 软件对表 4 的试验结果进行二次多元回归拟合,得二次多项回归模型方程 $Y=72.37+0.073A-0.83B+1.51C+0.60AB+0.33AC+1.53BC-1.61A^2-1.82B^2-1.50C^2$, $R^2=0.9505$ 。模型的 R^2 接近于 1,说明通过二次回归得到的模型与试验结果拟合较好。同时,响应面二次回归方程方差分析结果显示模型 $F=14.93$, $P<0.0005$,表示实验采

表 4 干法制粒工艺优化 Box-Behnken 试验设计与结果
Table 4 Design and results of optimum Box-Behnken test for dry granulation process

试验号	A/Hz	B/Hz	C/MPa	颗粒一次成型率/%
1	13 (0)	14 (0)	9 (0)	72.49
2	16 (1)	14 (0)	10 (1)	71.11
3	13 (0)	12 (-1)	10 (1)	70.69
4	10 (-1)	14 (0)	10 (1)	69.68
5	13 (0)	14 (0)	9 (0)	72.19
6	13 (0)	16 (1)	8 (-1)	64.44
7	16 (1)	16 (1)	9 (0)	68.83
8	13 (0)	14 (0)	9 (0)	71.70
9	10 (-1)	14 (0)	8 (-1)	68.07
10	13 (0)	14 (0)	9 (0)	72.51
11	13 (0)	14 (0)	9 (0)	72.98
12	16 (1)	12 (-1)	9 (0)	68.57
13	10 (-1)	12 (-1)	9 (0)	70.24
14	13 (0)	12 (-1)	8 (-1)	69.89
15	16 (1)	14 (0)	8 (-1)	68.17
16	13 (0)	16 (1)	10 (1)	71.27
17	10 (-1)	16 (1)	9 (0)	68.11

表 5 分析及回归模型系数显著性检验结果
Table 5 Results of analysis and regression model coefficient significant test

变异来源	平方和	自由度	F 值	P 值	显著性
模型	73.540	9	14.930	0.000 9	$P<0.001$
A	0.042	1	0.077	0.789 7	
B	5.530	1	10.100	0.015 5	
C	18.270	1	33.370	0.000 7	
AB	1.430	1	2.610	0.150 3	
AC	0.440	1	0.810	0.398 6	
BC	9.360	1	17.100	0.004 4	
A ²	10.980	1	20.050	0.002 9	
B ²	13.980	1	25.530	0.001 5	
C ²	9.500	1	17.350	0.004 2	
残差	3.830	7			
失拟项	2.940	3	4.430	0.092 4	$P>0.05$
纯误差	0.890	4			
总值	77.370	16			

用的二次模型具有极显著性差异,预测性高^[10-11]。失拟项 $P=0.0924$ ($P>0.05$),不显著,因此二次模型成立。

2.5.3 影响颗粒一次成型率的主要因素分析 一次成型率模型 (Y) 回归方程的方差分析表明 C 、 BC 、 A^2 、 B^2 、 C^2 项达极显著水平 ($P < 0.01$), B 项达显著水平 ($P < 0.05$), 交互项 AB 和 AC 的 P 分别为 0.150 3、0.398 6, 均大于 0.05, 所以交互项 AB 和

AC 对颗粒的一次成型率没有显著性影响。由 F 值大小可以推断, 在所选择的实验范围内, 3 个因素对一次成型率影响的排序为轧轮压力 (C) > 轧轮转速 (B) > 送料速度 (A), 响应面所对应的二维等高线图及三维响应面图见图 1。

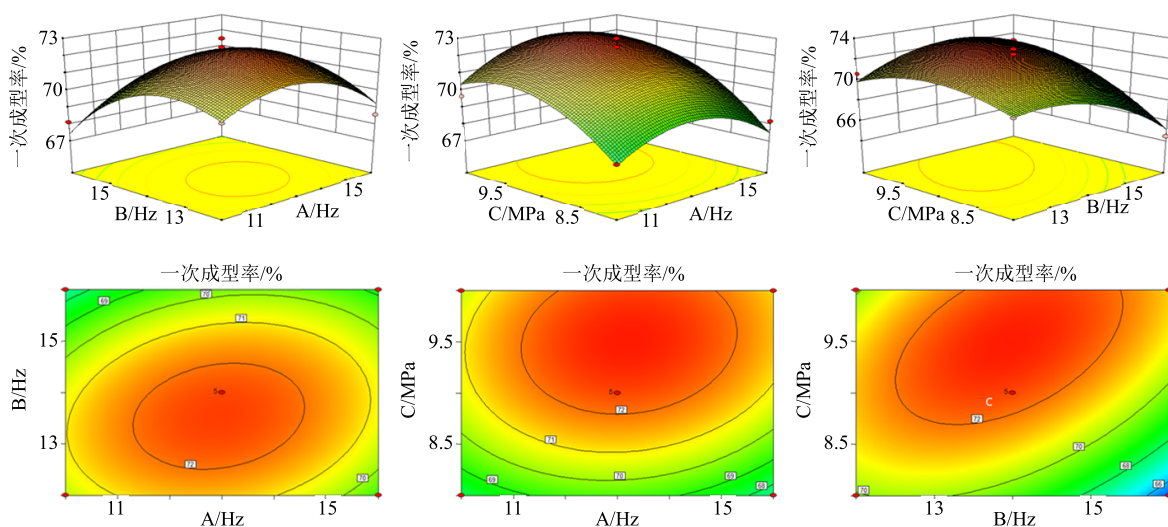


图 1 干法制粒工艺优化的二维等高线图和三维响应面图

Fig. 1 Optimization of two-dimensional contour diagram and three-dimensional response surface of dry granulation process

2.5.4 响应面预测与工艺验证 应用 Design-Expert 8.0 软件设计考察指标颗粒一次成型率 (Y) 最大, 经软件优化后得到的最佳成型工艺为送料速度 13.22 Hz, 轧轮转速 14.00 Hz, 轧轮压力 9.51 MPa。综合考虑到实际生产条件操作的方便, 确定最佳工艺为送料速度 13.2 Hz, 轧轮转速 14.0 Hz, 轧轮压力 9.5 MPa。为了进一步验证工艺参数的稳定性和可行性, 分别称取 WZG 原料药粉 1 380 g、糊精 460 g、微粉硅胶 15.3 g、羧甲基淀粉钠 92 g, 混匀, 以优化出的最佳工艺进行 3 批中试试验, 合格的颗粒一次得率分别为 71.94%、72.48%、72.66%, 平均值为 72.36%。将每批过筛后的细粉按照优化的工艺进行二次制粒, 合并 2 次制得的颗粒, 计算 2 次合格成型率分别达到 89.54%、89.48%、90.66%, 平均值为 89.89%。由结果可知, 按优化所得工艺制粒时, 测得结果与模型预测值基本吻合, 这表明通过该模型优化的结果比较理想, 可以采用此工艺。

2.6 成品颗粒流动性、吸湿性与溶化性考察

2.6.1 休止角的测定 取 50 g 样品颗粒, 采用固体漏斗法^[12], 将 3 只漏斗串联固定在水平放置的坐标纸上方并保持最下层约 2 cm 处 (H), 小心将颗粒沿漏斗壁倒入最上端的漏斗口中, 直到下方坐标纸

形成的颗粒锥体尖端接触到漏斗为止, 记录圆锥底部直径 ($2R$), 计算休止角 $\alpha = \arctan(H/R)$, 每份样品测定 3 次, 结果分别为 35.3°、34.7°、35.6°, 平均值为 35.2°, 说明 WZG 流动性良好, 易于分装。

2.6.2 临界相对湿度 (CRH) 的测定 参照文献报道^[13], 取样品颗粒 7 份, 每份约 2.0 g, 平摊于干燥至恒定质量的称量瓶中, 置于装有二氧化硅的干燥器 24 h 以上脱湿平衡, 备用。将分别放置于盛有 $MgCl_2$ 、 K_2CO_3 、 $NaBr$ 、 KI 、 $NaCl$ 、 KCl 、 Na_2HPO_4 饱和溶液的干燥器密封放置 24 h, 使其达到平衡。将 7 份颗粒置于各干燥器中于 25 °C 下保存 7 d, 取出称量瓶, 精密称定, 计算相对湿度 (RH) 和吸湿率, 具体结果见表 6。以吸湿率为纵坐标, RH 为横坐标, 绘制吸湿曲线, 以曲线两端切线交点的横坐标为 CRH, 结果见图 2, 显示 WZG 的 CRH 约为 71%, 因此在颗粒生产和贮存过程中应控制环境 RH 在 71% 以下。

2.6.3 溶化性的测定 分别取所制得的 WZG 3 份, 每份称取 10 g, 放入 3 个相同的烧杯中, 加热水 200 mL, 用玻璃棒同时搅拌, 观察颗粒溶化情况并测定其完全溶化的时间。结果颗粒在 40 s 内全部溶化, 而且溶化后药液无沉淀, 说明其溶化性较好。

表 6 WZG 的 RH 测定结果

Table 6 Determination results of RH of WZG

饱和盐溶液	RH/%	吸湿率/%
MgCl ₂	30	5.12
K ₂ CO ₃	36	5.46
NaBr	55	6.98
KI	67	9.01
NaCl	74	10.70
KCl	81	15.93
Na ₂ HPO ₄	94	27.15

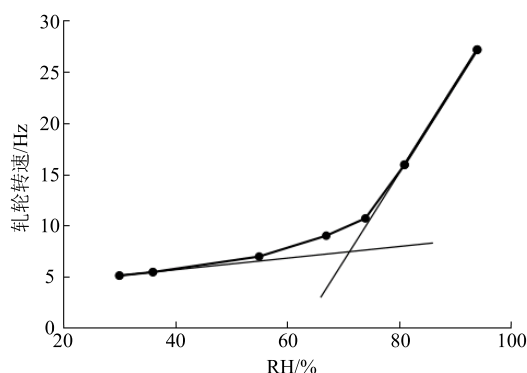


图 2 WZG 的 CRH

Fig. 2 CRH of WZG

3 讨论与小结

3.1 辅料种类的筛选

选择合适的辅料是制备理想颗粒的关键环节, 根据药物的性质、干法制粒的特点以及药物的实用性, 对辅料种类和用量进行单因素考察和正交试验的筛选。本实验以颗粒成型率、吸湿率及溶化性等为指标, 最终确定辅料配比为加入与干膏粉用量比为 1:3 的糊精, 1:15 的羧甲基淀粉钠, 1:90 的微粉硅胶。优选主要的辅料为糊精, 其具有成型率高、吸湿率低、适用范围广等优点。对于大多数中药干膏粉来说, 特别是含糖类和胶类的中药来说, 在干法制粒时都会出现黏轮现象, 因此多通过加入适当的润滑剂等辅料来改善, 例如微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁等。羧甲基淀粉钠虽黏合作用较弱, 但能够起到崩解剂作用, 使制得的颗粒能在短时间内溶化。通过这 3 种辅料的协同作用, 使制得的颗粒成型率大幅度提高, 不仅提高了生产效率, 也保证了产品的质量。

3.2 制备工艺影响因素考察

制备工艺参数的选取也会直接影响最终颗粒得率结果, 本实验通过单因素试验发现, 轧轮压力、

轧轮转速、送料速度对颗粒一次成型率影响较大, 所考察工艺各参数的选定与成型率之间的关系是分段的, 即在某特定参数范围内为提高或降低关系, 超出该范围后则表现出反向的关系。

3.2.1 轧轮压力对干法制粒的影响 实验过程中发现, 轧轮压力与颗粒得率成正相关的关系。原因可能是随着轧轮压力不断增加, 2 个压轮间的缝隙逐渐变小, 未压粉末的泄漏减少, 且粒子间排列更紧密, 在压饼破碎过程中细粉减少, 从而增加了颗粒的成型率; 但过大的压力将会导致压条硬度过大而出现颜色变深, 而且对颗粒的溶化性也有较大的影响。

3.2.2 轧轮转速对干法制粒的影响 在某特定的轧轮转速参数范围内, 颗粒一次成型率显著增加, 但转速超过一定的参数时, 颗粒得率随着轧轮转速的增加有所降低。分析原因可能是由于随着轧轮转速逐渐增大, 物料在轧轮间受压时间减少, 粉体粒子塑性形变减小, 导致颗粒结构疏松, 过筛过程中由于受力, 成型的颗粒再次被破碎, 从而降低了颗粒的得率。

3.2.3 送料速度对干法制粒的影响 在某特定的送料速度参数范围内颗粒的一次成型率与送料速度是正相关的关系, 但速度超过最佳参数时, 颗粒的一次成型率显著降低。经分析原因可知当送料速度过快时, 药粉被挤压成饼堆积在破碎系统内, 易出现给料堵塞情况, 大大降低了颗粒的成型率, 因此应将送料速度控制在适宜的范围内。

3.3 干法制粒工艺的优化

响应面法是利用合理的实验设计方法并通过实验得到数据, 采用多元次回归方程来拟合因子和响应值之间的函数关系, 指导多变量优化的问题。具有设计方法简单, 实验次数少, 精确度高等优点, 突破了均匀设计和正交设计受线性模型限制的不足, 现已广泛用于药学研究领域。本试验在单因素考察基础上, 选用 Box-Behnken 响应面法考察轧轮压力、轧轮转速、送料速度对颗粒一次成型率的影响, 结果得到干法制粒的最佳生产工艺为轧轮压力 9.50 MPa、轧轮转速 14.0 Hz、送料速度 13.2 Hz。通过 3 批放大工艺验证, 证明响应面法拟合预测程度较好, 所得颗粒具有成型率高、溶化性好、吸湿率低等优点。

干法制粒技术在我国起步虽晚, 但在制粒工艺中却具有不可替代的位置, 该法省去了传统湿法制

粒的制软材、干燥等繁琐的过程,具有工艺简便,生产效率高等优点,且克服了辅料用量大的缺点,提高了载药量,降低了生产成本。但得率不高是干法制粒的主要缺点之一^[14],可以通过多次制粒的方法来解决,以满足工业化的要求。本实验确定的WZG干法制粒条件可用于工业化生产,按照选定的参数操作,工艺具有稳定重现,生产效率高,药品质量好等特点,具有一定的应用价值。

参考文献

- [1] 邢文哲,高毅,尹义辉,等.温肾壮骨方合钙尔奇D治疗绝经后骨质疏松症28例临床观察[J].湖南中医杂志,2014,30(11):5-6.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 刘永岭,邵杰,王永香,等.正交试验优化银翘败毒片的干法制粒工艺[J].中国药房,2017,28(25):3553-3556.
- [5] 王红.中药固体制剂防潮辅料的应用研究进展[J].中国医药指南,2015,13(16):55-56.
- [6] 曹苗苗,徐桂红,刘洪波,等.响应面法优化降脂胶囊干法制粒工艺[J].中药材,2016,39(31):1365-1368.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 李雪峰,李云霄,徐振秋,等.响应面法优化茛白平肺颗粒干法制粒工艺[J].中国中药杂志,2015,40(15):2975-2978.
- [10] Arshadi M, ousavi S M. Enhancement of simultaneous gold and copper extraction from computer printed circuit boards using *Bacillus megaterium* [J]. *Bioresour Technol*, 2015, 175(1): 315-324.
- [11] 李颖,纪莎,锦娟,等.星点设计-效应面法优化复方巴戟天生骨颗粒提取工艺[J].中药材,2014,7(10):1863-1867.
- [12] 张桂杰,陈明霞,宋晓莉,等.糖网明目颗粒喷雾制粒工艺参数优选及其颗粒性状研究[J].中国中医药信息杂志,2018,25(1):79-83.
- [13] 杜俊潮,程建明,刘睿,等.多指标优选银桑降糖颗粒辅料研究[J].中国中药杂志,2017,42(2):285-289.
- [14] Inghelbrecht S, Remon J P. Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process [J]. *Int J Pharm*, 1998, 171(2): 195-206.