

# 干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中应用

董德云<sup>\*</sup>, 臧深<sup>2</sup>, 金日显<sup>1</sup>, 李霞<sup>1</sup>, 潘海军<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院实验药厂, 北京 100700; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 引用26篇参考文献,对国内外干法制粒技术的发展状况进行归纳。通过采集模型药品样本,建立颗粒得率的标准回归方程,应用多元线性回归分析方法考察浸膏粉的休止角、压缩度、黏聚力、含水量等物理性质和制粒工艺中的送料速度、滚轮转速、滚轮压力等参数与颗粒剂得率的相关关系。针对成形率低的物料,以一次成形率为考察指标,正交试验筛选辅料配比;结合干法制粒机技术参数,从统计学角度系统分析影响中药浸膏粉干法制粒的可行性与高效性的主要因素,为干压制粒技术在中药品种中的应用提供参考。

**[关键词]** 干法制粒; 回归方程; 正交实验; 节能环保

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0306-04

## Application of Dry Granulation Technology in Granulation Process of Extract Powder from Chinese Traditional Medicine

DONG De-yun<sup>\*</sup>, ZANG Chen<sup>2</sup>, JIN Ri-xian<sup>1</sup>, LI Xia<sup>1</sup>, PAN Hai-jun<sup>1</sup>

(1. Experiment Drug Factory, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Institute of Chinese Materia Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** This article referred to 26 references, to summarized development of dry granulation technology at home and abroad. Standard regression equation of yield of particle was established by collecting model drug

**[收稿日期]** 20120418(009)

**[通讯作者]** \* 董德云,副主任技师,从事制药机械研究,Tel:010-84036439,E-mail:baihu468@sohu.com

- [24] Xia Z X, Yao J C, Liang J Y. Two new sesquiterpene lactones from *Sonchus arvensis* [J]. Chemistry Natural Compounds, 2012, 48(1):47.
- [25] Putul B, Nabin C. A monoacyl galactosylglycerol from *Sonchus arvensis* [J]. Phytochemistry, 1983, 22(8): 1741.
- [26] 郭月英,周晓荣,范文哲,等.裂叶苦苣菜保肝作用的研究[J].沈阳药学院学报,1994,11(4):278.
- [27] 卢新华,陈虎云,戴俊,等.苦苣菜总黄酮对实验性肝损伤的保护作用[J].中国现代医学杂志,2002,12(3):8.
- [28] Conforti F, Ioele G, Statti G A, et al. Antiproliferative activity against human tumor cell lines and toxicity test on Mediterranean dietary plants[J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46(10):3325.
- [29] 中国医学科学院药用植物资源开发研究所等.中药志[M].2版.北京:人民卫生出版社,1988:731.
- [30] Hata K, Ishikawa K, Hori K, et al. Differentiation-inducing activity of lupeol, a lupane-type triterpene from Chinese dandelion root (Hokouei-kon), on a mouse melanoma cell line [J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(8):962.
- [31] 牟艳玲,解砚英,周玲,等.苦苣菜提取物的心血管保护作用研究[J].中国临床药理学与治疗学,2007,12(11):1241.
- [32] 张洪民,渠桂荣,吴立军.裂叶苦苣菜研究进展[J].中草药,1997,28(11):691.
- [33] 卢新华,唐伟军,谢应桂.苦苣菜提取物抗炎作用的实验研究[J].中国新医药科技,2006,13(4):240.
- [34] 林敏,安红钢,白俊杰,等.苦苣菜提取液对亚硝基及·OH清除活性的研究[J].中国野生植物资源,2008,27(4):53.
- [35] Mc Dowell A, Thompson S, Stark M, et al. Antioxidant activity of puha (*Sonchus oleraceus* L.) as assessed by the cellular antioxidant activity (CAA) assay [J]. Phytother Res, 2011, 25(12):1876.

[责任编辑 邹晓翠]

samples, correlation among yield of particle with physical properties of extract powder and technology parameters were investigated by multiple linear regression, such as angle of repose, compression degree, cohesive force, moisture content, roller pressure and roller speed and so on. With a molding rate as index, orthogonal test was used to optimize ratio of accessories for materials with low forming rate; combined with technical parameters of dry granulating machine, main factors of feasibility and efficient were analyzed from statistical point, which influenced dry granulation of Chinese medicine, so as to provide reference for dry granulation technology in traditional Chinese medicine.

[ **Key words** ] dry granulation; regression equation; orthogonal test; energy saving and environmental protection

干法制粒是继沸腾喷雾制粒后发展起来的一种新制粒方法<sup>[1-2]</sup>,尤其适用于水、热敏感的药物,可最大限度减少物料与水 and 热的接触,提高制剂的稳定性,如板蓝根泡腾片、感冒退热泡腾片、双黄连泡腾片等,克服了湿法制粒和沸腾制粒的不足。与传统制粒工艺相比,干法制粒过程中不需加黏合剂,省略了混合制软材、干燥、整粒等过程,缩短了工艺路线和生产周期,节约了成本<sup>[3]</sup>,符合国家极力倡导的循环经济的基本国策。目前干法制粒技术在国外已被广泛应用于食品、化工和制药等行业,但国内由于条件所限,对干法制粒的研究起步较晚,特别是中药行业,由于干法制粒存在黏轮、成型率低、方形颗粒流动性差等缺陷,限制了其发展和应用。为更好的利用干法制粒技术,解决其在中药浸膏粉应用中的难度,通过查阅大量文献,将近些年来国内药学研究人员对干法制粒技术用于中药浸膏粉的研究和应用进行总结,以期在实际生产提供参考。

## 1 干法制粒机工作原理<sup>[4]</sup>及工艺条件

根据机械挤压原理,利用药物粉料本身的结晶水,由螺杆进料机将干粉状或微晶晶体状原料经压轮挤压成薄片,随后通过破碎机构破碎、整粒、过筛,制成规定大小的、均匀的产品颗粒。整个过程由干法制粒机一次连续完成。国外对干法制粒技术研究较早,Sabine LngelbrechtSabine 等<sup>[5]</sup>用 5 种型号的微晶纤维素考察了干法制粒过程,结果表明,不同型号微晶纤维素的干法制粒行为不同。Falzone 等<sup>[6]</sup>对干法制粒过程的各个设备参数影响进行了研究,发现液轧轮转速和供粉速度对颗粒性质影响最为显著,Sheshey 等<sup>[7]</sup>用干法制粒制备的布洛芬速释片,溶出度实验显示,影响药物释放的主要因素不是干黏剂种类与用量,而是干法制粒过程中轧轮压力。国内中药制剂方面,易贤兵等<sup>[8]</sup>采用正交实验法优选出干法制备含糖类中药颗粒的最佳工艺条件;邬威尧<sup>[9]</sup>干法制粒制备了小柴胡冲剂和小青龙冲剂,与原工艺相比,大大减少了颗粒的含糖量,且降低了成本。研究表明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;工艺参数的设定则决定了制粒过程的顺利与否。制剂原料的物理性质和干法制粒的工艺参数是影响颗粒质量的 2 个主要因素。因此,优化干法制粒工艺,应从物料和工艺参数两方面着手。

## 2 工艺条件优化和实验方法

### 2.1 物料方面的研究

**2.1.1 基本物性考察** 全面考察中药浸膏粉的物理性质,是应用干法制粒技术的首要条件。为了系统地研究中药制剂原料与颗粒成型的相互关系,李洁等<sup>[10]</sup>考察了苍耳子、秦艽和金钱草等 10 种中药浸膏粉的物理性质对干法制粒的影响。使用粉体综合特性测试仪等测定了每种物料的休止角、压缩度、黏聚力,测试含水量<sup>[11]</sup>,将这些物料与一定比例辅料混合均匀后置干法制粒机中,分别在不同的工艺参数条件下制得颗粒。应用 SPSS 13.0 统计分析数据库进行分析,应用多元回归分析中药浸膏粉的物理性质、干法制粒工艺参数与干法制粒颗粒得率的关系,得出了颗粒得率(因变量)与几个基本物性(自变量)相互关系强弱的回归方程:

$$Y = -0.276X_1 + 0.355X_2 - 0.408X_3 + 0.058X_4 + 0.008X_5 - 0.355X_6 + 0.117X_7$$

式中  $Y$  为颗粒得率;  $X_1$  为休止角;  $X_2$  为压缩度;  $X_3$  为黏聚力;  $X_4$  为含水量;  $X_5$  为送料速度;  $X_6$  为轧轮转速;  $X_7$  为轧轮压力。

颗粒得率的回归方程表明,休止角、黏性与颗粒得率呈负相关性。休止角越大,说明浸膏粉的流动性越差,影响浸膏粉填料速度,进而影响颗粒的得率,浸膏粉的黏性在一定范围内与颗粒得率呈负相关,压缩度与含水量与颗粒得率呈正相关,且相关系数最大。压缩度越大说明浸膏粉的可压性越好,在干法制粒过程中压制成坏片更容易,因此颗粒得率也越高,含水量在一定的范围内与颗粒得率呈正相关性。工艺参数中,送料速度、轧轮压力与颗粒得率呈正相关,与轧轮转速成负相关。从统计学角度系统科学地分析了影响中药浸膏粉干法制粒的可行性与高效性。

某些参数与颗粒得率的关系并不是线性的,而是分段的。即在某特定范围内成正相关,超出这个范围后则不符合这个规律。例如浸膏粉的含水量、黏度等,确定这些参数的有效范围,对考察物料的物性有重要意义,有待于进一步研究。

**2.1.2 辅料的筛选和配比** 干法制粒的最大缺陷是颗粒得率不高<sup>[12]</sup>,一般需多次挤压,生产效率较低,且制得的颗粒硬度大,溶化时间长。这很大程度上限制了干法制粒的使用范围。研究发现,加入一种辅料或多种辅料组合可取得很好的效果。陈向东等<sup>[13]</sup>对较难制粒的大黄浸膏粉以 1/30 分

别加入羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、聚维酮 30K、微晶纤维素、乙醇、乳糖和麦芽糊精 7 种辅料,用干法制粒机做平行实验,在设定的同一条件下,将配好的浸膏粉分别通过制粒机,结果表明从一次成型率方面考虑,7 种辅料中乙醇和聚维酮 K30 较好,从溶化性方面考虑,羧甲基淀粉钠和微晶纤维素较好,但由于微晶纤维素不溶于水,会产生沉淀,对中药配方颗粒剂不适用。在对辅料逐一筛选的基础上,进一步研究了辅料的最佳组合和配比。通过  $L_9(3^4)$  正交实验以一次成型率为指标筛选出乙醇、羧甲基淀粉钠、聚维酮 K30 的最佳配比量为 0.03 倍量乙醇、0.05 倍量羧甲基淀粉钠、0.05 倍量聚维酮 K30,对成型率影响程度为聚维酮 K30 > 乙醇 > 羧甲基淀粉钠。以上 3 种辅料的配比被中药配方颗粒剂干法制粒生产验证为较好的辅料组合。对于制粒难度大的大黄浸膏粉、桃仁浸膏粉、阿胶浸膏粉,通过在制粒前加入聚维酮 K30、乙醇和羧甲基淀粉钠,利用聚维酮 K30 能溶于乙醇的特性,通过乙醇的润湿作用,提高了浸膏粉干法制粒的黏性;羧甲基淀粉钠虽黏合作用较弱,但同时起到崩解剂的作用,使制得的颗粒能在 5 min 内溶化。几种辅料的协同作用,使得成型率大幅度提高,从而提高了生产效率,保证了产品质量。

通过辅料的科学配比,可解决颗粒成型率低的问题,且能解决生产过程的黏轮问题,产品质量得到保证。如生产哮喘灵颗粒时,使用含 10% 低取代羟丙基纤维素(L-HPC)的 80% 乙醇液作为黏合剂,经干法制粒,得到的粒度均匀、甜度适度的颗粒,吸湿量大大降低,获得了高溶解度、低辅料量、低糖型颗粒剂<sup>[13]</sup>。复方虫草颗粒的干法制粒的工艺研究中,确定药物:糊精:果糖为 1:1:0.5,生产过程不黏轮,成型率提高,颗粒外观、粒度、溶化性都符合标准<sup>[14]</sup>。

## 2.2 工艺参数方面的研究

### 2.2.1 单因素试验

罗晓健等<sup>[15]</sup>在对板蓝根泡腾片干法制粒工艺优化研究中,为了明确每个工艺参数对干法制粒效果的影响程度,对轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水量分别进行了单因素试验。

#### 2.2.1.1 轧轮压力对制粒效果的影响

选用 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 MPa 轧轮压力,结果发现随着轧轮压力升高,颗粒得率显著提高、脆碎度直线下降。可能是轧轮压力增加,两个压轮间的缝隙变小,未压粉末的泄漏减少,并且粒子间排列更紧密,颗粒硬度增加,在压饼破碎过程中细粉减少,从而增加了颗粒得率;粉末受到压力增大时,物料粒子发生塑性变形程度增加,粒子间结合更加牢固,故脆碎度下降。

#### 2.2.1.2 轧轮转速对制粒效果的影响

轧轮转速在 6~15 Hz 变化时,颗粒得率下降幅度不大,当转速增加到 18 Hz 时,颗粒得率急剧下降,颗粒脆碎度随着轧轮转速增加呈缓慢增加趋势。原因是随着轧轮速度的增大,物料在轧轮间受压的时间减少,粉体粒子塑性变形减小,颗粒结构疏松从而导致颗粒得率低和颗粒脆碎度增加,当转速增加到 18 Hz 时,轧轮转速太快,粉末受压时间太短,使得有些粉末,未压制成饼,就随轧轮滚动而泄漏,故颗粒得率急剧下降。

#### 2.2.1.3 浸膏粉含水量对制粒效果的影响

含水量为 1.0%, 1.5%, 2.5%, 3.5%, 4.5% 的板蓝根浸膏粉,随着含水量升高,颗粒得率升高,颗粒脆碎度下降。原因是当浸膏粉含水量增加时,粉体压缩过程中能够较好诱发板蓝根浸膏的黏性,使得相邻颗粒间形成“固体桥”更加牢固,从而升高得率和降低脆碎度。

#### 2.2.2 工艺参数优化<sup>[16]</sup>

魏筱华等<sup>[17]</sup>通过单因素试验确定影响双黄连泡腾片的干法制粒过程及颗粒质量的主要因素为轧轮压力、轧轮转速、浸膏粉含水量 3 个因素,通过  $L_9(3^4)$  正交试验,以颗粒得率、颗粒脆碎度作为评价指标,得出最佳工艺条件。颗粒脆碎度应控制在 50% 左右较好<sup>[18]</sup>,脆碎度太高,颗粒松散,在颗粒输送过程容易产生过多的细粉,减少颗粒的流动性,影响压片成型和片重差异;脆碎度太低,颗粒太硬,会延长泡腾片的崩解时间。

饶小勇等<sup>[19]</sup>在对感冒退热泡腾片干法制粒工艺研究中,由  $L_9(3^4)$  正交实验得出轧轮转速是影响颗粒得率最显著的因素,影响关系为轧轮转速 > 浸膏粉的含水量 > 轧轮压力。影响颗粒脆碎度的主要因素是轧轮压力,影响关系为轧轮压力 > 轧轮转速 > 浸膏粉的含水量。

刘敏彦等<sup>[20]</sup>在益气养阴片制备工艺研究中,对含大量多糖的益气养阴片的制粒中,采用湿法制粒及高速搅拌制粒效果均不佳,而采用干法制粒,通过  $L_9(3^4)$  正交实验,筛选出的最佳工艺条件,制得的颗粒大小均匀、流动性较好,所压片剂表面光滑,崩解时限符合要求。

干法制粒技术用于胶囊生产时不同于片剂,主要考察其流动性、稳定性,是否符合要求,确保胶囊填充生产工序顺利进行及装量的准确性。赖筱娟等<sup>[21]</sup>在养精胶囊成型工艺研究中,针对其浸膏粉吸湿性强、易结块、流动性差等特点,在试验前,在浸膏粉中加入 4% 的糊精、85% 乙醇,  $L_9(3^4)$  正交实验所筛选的工艺参数,经 3 批生产验证,颗粒的合格率高,流动性和稳定性均好。颗粒一次成型率平均可达 66.56%,测定颗粒的休止角<sup>[22]</sup>、堆密度<sup>[23]</sup>、颗粒临界相对湿度(RH)<sup>[24]</sup>均符合要求。刘少琴等<sup>[25]</sup>在采用干法制粒工艺制备强心胶囊过程中,以颗粒的粒度为考察指标,进行  $L_9(3^4)$  正交试验。研究发现轧轮压力小,颗粒松散,轧轮压力太大物料稳定性差,易黏结;制粒的颗粒硬度太大,可压性丧失,导致胶囊填充过程中因不起药柱而甩料。优选的干压制粒工艺经生产验证,装量差异、颗粒水分、性状保质期(加速实验结果)均优于沸腾制粒,解决了在沸腾制粒中因塌锅导致的生产困难,缩短了工艺路线,降低了成本。

## 3 讨论

在考察干法制粒效果时,对颗粒剂、片剂、胶囊 3 个剂型考察的指标不同,颗粒剂是以粒度、溶化率为考察指标;片剂用颗粒考察的是颗粒的成型率和脆碎度;胶囊剂则考察的是颗粒的粒度、流动性和稳定性,所形成的技术标准各不相同。对于不同的中药配方,浸膏粉的性质(黏结性、附着性等)有很大的差异,在工艺条件优化实验中,在正交试验表中得到的最大影响因素及相互关系也是不同的。因此,研究干法制

粒技术在中药浸膏粉的应用,应参照上述实验方法,根据颗粒的用途,选择考察的技术指标和主要影响因素,对不能直接干压的物料,如软化点低,在压制胚片过程中,容易软化或黏轮的,通过正交试验筛选辅料(纠正物性)和优化工艺参数,制得高品质的颗粒。

#### 4 展望

目前干法制粒技术,在国外以其生产成本低、效率高、节能环保等独有的优势广泛地应用于制药行业,据统计,有85%的制药生产商在使用干法制粒<sup>[26]</sup>,而我国还处在与湿法制粒等几种制粒方式并存的状况。在能源愈加紧张的今天,干法制粒技术应在我国得到大力推广。近年来,研究者针对不同的中药制剂成功开发出预胶化淀粉、甘露醇、乳糖、水溶性丙烯酸树脂及纤维素衍生物等新型辅料,且在中药浸膏粉的适用范围、辅料配比上取得了很大进展。利用物性改性技术,使难于干法制粒的中药品种,经过科学研究和实验,最终使干法制粒技术达到成熟地运用。使干法制粒成为广大固体制剂制药企业首选的制粒方式。相信在不远的将来,随着德国、日本等先进设备和技术的不断引进,我国干法制粒设备制造水平和设备性能也将得到很大的提高和完善,干法制粒技术定能在我国中药行业得到广泛应用和快速发展。

#### [参考文献]

[1] 陈培胜,刘法锦,郭用庄. 新技术在中药配方颗粒生产中的应用[J]. 中药现代化,2002,4(5):66.

[2] 胡荣峰,朱家璧,彭代银. 综合平分法优化银杏叶分散片处方[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(2):210.

[3] 应诗愉. 重压法干法制粒设备的研究及经济效益的分析[J]. 医药工程设计,2001,32(4):34.

[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.

[5] Sabine Inghelbrecht, Jean Paul Remon. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures[J]. Int J Pharm,1998(161):215.

[6] Falzone A M, Peck G G, McCabe G P. Effects of changes in roller compactor paramaters on granulations produced by compaction [J]. Drug Dev Ind Pharm,1992(18):469.

[7] Sheakey P J, Dasbach P. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate release tablet formulstion by roller compaction[J]. Pharm Tech, 1995(19):98.

[8] 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]. 中国现代中医学杂志,2006,2(8):696.

[9] 郭威尧. 干式造粒工艺用于中药颗粒剂的制备[J]. 中药材,1998,21(7):371.

[10] 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.

[11] 中国药典. 一部[S]. 2005:附录6.

[12] Sabine Inghelbrecht, Jean Paul Remon. Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process[J]. Int J Pharm,1998(171):195.

[13] 陈向东,刘法锦,发根,等. 中药配方颗粒干法制粒黏合剂的筛选[J]. 中成药,2008,30(4):616.

[14] 田方炳. 中药制粒技术进展[J]. 中国药业,2006,15(5):62.

[15] 罗晓健,辛洪亮,饶晓勇,等. 板蓝根泡腾片干法制粒工艺研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(12):1402.

[16] 王宁,王建新,宋崎,等. 正交设计多指标综合评价法优化救心速释片处方[J]. 中成药,2003,25(3):179.

[17] 魏筱华,赖伊娜,黄恺,等. 双黄连泡腾片干法制粒工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(11):1.

[18] Sheskey P J, Dasbach P. Evaluation of various polymers as dry binders in the preparation of an immediate release tablet formulation by roller compaction [J]. Pharm Tech,1995(19):98.

[19] 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.

[20] 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,2008,30(8):1235.

[21] 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.

[22] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:69.

[23] 溪念朱. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:246.

[24] 李燕燕,边宝林,杨健,等. 葛根丹参胶囊成型工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(4):22.

[25] 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.

[26] 丁亚丽. 干法制粒与节能降耗[J]. 机电信息,2010(2):41.

[责任编辑 仝燕]