

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.014

# 正交试验法优选抗早颗粒提取及成型工艺\*

钱芳, 陈煜<sup>△</sup>

(江苏省中医院药学部, 江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 优选抗早颗粒的提取及成型工艺。方法 以盐酸小檗碱含量和干膏得率的综合评分为评价指标, 考察提取时间、提取次数、加水量, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选水提工艺; 以颗粒得率和水分为评价指标, 考察雾化压力、喷雾速率、物料温度, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选流化床制粒工艺。结果 提取次数对水提工艺影响显著, 最佳水提工艺为加8倍量水, 提取2次, 每次40 min。雾化压力和喷雾速率对流化床制粒工艺的颗粒得率影响显著, 最佳成型工艺为喷雾速率20 r/min, 雾化压力0.14 MPa, 物料温度55℃。结论 该优选工艺稳定性好, 可用于抗早颗粒的工业化生产。

**关键词:** 抗早颗粒;  $L_9(3^4)$ 正交试验; 提取工艺; 成型工艺

中图分类号: R932; R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)13-0062-05

## Optimization of Extraction and Forming Processes of Kangzao Granules by the Orthogonal Test

QIAN Fang, CHEN Yu

(Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

**Abstract: Objective** To optimize the extraction and forming processes of Kangzao Granules. **Methods** The water extraction process was investigated by the  $L_9(3^4)$  orthogonal test with the composite score of the content of berberine hydrochloride and yield of dry extract as the evaluation index, and with the extraction time, extraction times and amount of water addition as the investigation factors. The fluidized bed granulation process was optimized by the  $L_9(3^4)$  orthogonal test with the yield of granules and moisture as the evaluation indexes, and with the atomization pressure, spray speed and material temperature as the investigation factors. **Results** The extraction times had a significant effect on the water extraction process. The optimal water extraction process was as follows: adding eight times the amount of water, extracting two times, 40 min each time. The atomization pressure and spray speed had a significant effect on the yield of granules by the fluidized bed granulation process. The optimal forming process was as

\*基金项目: 江苏省中医院科技项目[Y19036]。

第一作者: 钱芳, 女, 大学本科, 主任中药师, 研究方向为中药制剂和新药研发, (电子信箱)qfss1024@126.com。

<sup>△</sup>通信作者: 陈煜, 女, 大学本科, 副主任中药师, 研究方向为药物质量标准, (电子信箱)chenyu200925@126.com。

- 辛-五味子止咳平喘作用机制探究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(5): 457-463.
- [6] 庄星星, 陈明, 倪受东, 等. “细辛-干姜”药对在中医方剂中的应用分析[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(9): 1674-1676.
- [7] 刘海燕, 陈福忠. 细辛、干姜配伍对COPD寒饮蕴肺证大鼠模型的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 380-382.
- [8] 李亚敏, 周祯祥, 韩林涛, 等. 基于网络药理学的细辛-干姜药对作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 726-730.
- [9] 徐坤勇, 颜娟, 韵国萍, 等. 正交试验优选枳壳提取工艺[J]. 中国药业, 2021, 30(10): 44-47.
- [10] 谢凡, 施崇精, 杨秀清, 等. 基于信息熵理论的正交设计结合指纹图谱优选加味四妙颗粒的提取工艺[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1331-1337.
- [11] 金岚. 张仲景运用干姜的规律研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [12] 李鹏辉, 严辉, 朱邵晴, 等. 干姜HPLC指纹图谱建立及5种成分测定[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2246-2251.
- [13] 刘杰, 刘广学, 尚明英, 等. 华细辛和北细辛HPLC特征图谱识别与抗炎靶点及抗炎成分分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1374-1383.
- [14] 周雅亮, 罗伟良, 梁丽谊, 等. 正交试验优选解热祛风汤中石膏和荆芥穗煎煮工艺[J]. 中国药业, 2021, 30(8): 21-23.
- [15] 李明杰, 孙芮芮, 李国艳, 等. 养肺苦荞茶制备工艺及其含量测定[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(5): 55-60.
- [16] 黄广伟, 杨素德, 曹婧迪. 基于信息熵理论结合指纹图谱优选复方白芷止痛胶囊的提取工艺[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(11): 80-85.
- [17] 陈丽津, 汤浩, 石磊, 等. 基于信息熵理论的正交设计优化乳增胶囊的提取工艺[J]. 中草药, 2019, 50(14): 3345-3350.
- [18] 涂正伟, 刘洪斌, 韩忠耀, 等. 基于信息熵权法的正交试验优化番石榴叶总黄酮提取工艺[J]. 中草药, 2019, 50(21): 5260-5265.
- [20] KRAUSE P. Information Theory and Medical Decision Making[J]. Stud Health Technol Inform, 2019, 30(263): 23-34.
- [20] 倪受东, 庄星星, 苗仁华, 等. 细辛-干姜药对指纹图谱的建立及化学成分含量测定[J]. 中药材, 2020, 43(7): 1672-1676.

(收稿日期: 2021-08-10; 修回日期: 2021-12-15)

follows; the spray speed was 20 r/min, the atomization pressure was 0.14 MPa and the material temperature was 55 °C.

**Conclusion** The optimal processes are stable, which can be used for the industrial production of Kangzao Granules.

**Key words:** Kangzao Granules;  $L_9(3^4)$  orthogonal test; extraction process; forming process

性早熟为生长发育异常疾病,严重威胁儿童的身心健康,影响儿童的身体发育。抗早颗粒为我院儿科的临床经验方,由黄柏、知母、枳壳、陈皮等中药组方,具有健脾化痰、滋阴降火之功效,用于痰火互结型性早熟。临床应用以汤剂为主,疗效确切,但服用、携带、贮存均不方便。中药颗粒剂服用、携带、贮藏均较方便,吸收较快,产品质量稳定,适用于工业化生产,故拟将汤剂开发成颗粒剂。本研究中以盐酸小檗碱含量和干膏率的综合评分为指标,通过正交试验优选抗早颗粒的提取工艺;以颗粒得率和水分为指标,在单因素考察基础上,通过正交试验优选抗早颗粒的成型工艺,为医院制剂的规范化生产和后期的药学试验奠定基础,以确保临床用药安全有效。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Agilent1100型液相色谱仪(美国安捷伦公司),配有G1322A型脱气机,G1311A型四元泵,G1316A型柱温箱,G1314A型VWD检测器,Agilent ChemStation工作站;BP-211D型电子分析天平(德国Sartorius公司,精度为十万分之一);WBF-II型多功能流化床实验机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);SH10A型快速水分测定仪(上海精科实业有限公司);PL-S40T型超声波清洗机(东莞康士洁超声波科技有限公司,功率为240 W,频率为40 kHz)。

### 1.2 试药

盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号为110713-201212,纯度为86.7%);黄柏(批号为20191002),知母(批号为19012603),枳壳(批号为191202),陈皮(批号为19120806),夏枯草(批号为200101),均购于安徽协和成药业饮片有限公司;糊精(安徽山河药用辅料公司,批号为200310);乙腈(色谱纯,德国Merck公司,批号为1758107446)。

## 2 方法与结果

### 2.1 君药黄柏中盐酸小檗碱含量测定

#### 2.1.1 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Phenomenex  $C_{18}$ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相:乙腈-0.1%磷酸溶液(45:55, V/V),每100 mL加十二烷基磺酸钠0.1 g;检测波长:265 nm<sup>[1]</sup>;流速:1.0 mL/min;柱温:30 °C;进样量:10  $\mu$ L。精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各10  $\mu$ L,按此色谱条件进样测定。供试品溶液色谱中,在与对照

品溶液色谱相同位置有相应色谱峰,且阴性对照无干扰,盐酸小檗碱峰分离度大于1.5。

#### 2.1.2 溶液制备

取盐酸小檗碱对照品,精密称定,加流动相制成每1 mL含盐酸小檗碱452.23  $\mu$ g的溶液,以流动相稀释至质量浓度为13.567  $\mu$ g/mL的溶液,即得对照品溶液。称取处方量饮片88 g,加10倍量水,煎煮2次,每次40 min,滤过,合并2次滤液,浓缩至150 mL,即得样品贮备液;精密吸取此样品贮备液5 mL,置25 mL容量瓶中,加流动相,超声处理(功率为240 W,频率为40 kHz)20 min,放冷,加流动相至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。同法制备缺黄柏的阴性对照品溶液。

#### 2.1.3 方法学考察

线性关系考察与检测限、定量限确定:精密吸取上述对照品溶液(质量浓度13.567  $\mu$ g/mL)3, 5, 10, 20, 30, 40, 50  $\mu$ L,按2.1.1项下色谱条件进样测定,以进样量( $X$ ,  $\mu$ g)为横坐标、峰面积积分值( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 3979.1X - 0.9202$ ,  $r = 1.0000$  ( $n = 7$ )。结果表明,盐酸小檗碱进样量在0.0407~0.6784  $\mu$ g范围内与峰面积积分值线性关系良好。取2.1.2项下对照品溶液,加流动相稀释,得质量浓度分别为9.04, 4.52, 0.90, 0.45, 0.22, 0.11  $\mu$ g/mL的系列溶液,测定基线噪音。分别按信噪比( $S/N$ )3:1和10:1时的质量浓度计算检测限和定量限。结果盐酸小檗碱的检测限和定量限分别为0.11  $\mu$ g/mL和0.45  $\mu$ g/mL。

精密度试验:精密吸取2.1.2项下对照品溶液(质量浓度为13.567  $\mu$ g/mL)10  $\mu$ L,按2.1.1项下色谱条件,日内连续进样6次,计算峰面积,日内精密度的 $RSD$ 为0.50% ( $n = 6$ );连续进样6 d,计算峰面积,日间精密度的 $RSD$ 为0.95% ( $n = 6$ )。结果表明,仪器精密度良好。

重复性试验:精密吸取2.1.2项下样品贮备液5 mL,共6份,依法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定。以盐酸小檗碱含量计算,结果的 $RSD$ 为1.61% ( $n = 6$ ),表明方法重复性良好。

稳定性试验:取2.1.2项下样品贮备液适量,按2.1.1项下色谱条件分别于0, 2, 4, 6, 8, 12 h时进样测定。结果盐酸小檗碱峰面积的 $RSD$ 为0.78% ( $n = 6$ ),表明供试品溶液在12 h内稳定性良好。

加样回收试验:取2.1.2项下样品贮备液2.5 mL,共

6份,分别加入盐酸小檗碱对照品溶液(质量浓度为452.23 μg/mL),依法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,计算回收率。结果平均回收率为98.06%,RSD为0.56%(n=6)。

## 2.2 水提工艺研究

### 2.2.1 干膏得率

精密吸取2.1.2项下样品贮备液2 mL,蒸干,105℃干燥3 h,放入干燥器冷却30 min,称定质量。干膏得率(%) =  $(W \times V_1) / (W_1 \times V_2) \times 100\%$ 。式中,W为干膏质量,V<sub>1</sub>为浓缩液总体积,W<sub>1</sub>为药材总质量,V<sub>2</sub>为取样体积。

### 2.2.2 正交试验设计

根据预试验,取处方量饮片,采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验,对提取时间(因素A)、提取次数(因素B)、加水量(因素C)进行考察。因素与水平见表1。

表1 水提工艺因素与水平

Tab. 1 Factors and levels of water extraction process

水平	因素A(min)	因素B(次)	因素C(倍)
1	30	1	8
2	40	2	10
3	60	3	12

### 2.2.3 正交试验结果与分析

取处方量饮片,以L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验表安排试验,以干膏得率(a)和盐酸小檗碱含量(b)为评价指标,采用加权评分法计算综合评分,权重系数分别为0.3和0.7。综合评分 =  $(a / a_{\max}) \times 30 + (b / b_{\max}) \times 70$ ,以此评分作为筛选指标。采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,结果见表2至表3。

表2 水提工艺正交试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of the orthogonal test of water extraction process

试验号	因素				干膏得率(%)	盐酸小檗碱含量(mg)	综合评分(分)
	A	B	C	D(空白)			
1	1	1	1	1	17.15	20.97	44.50
2	1	2	2	2	25.62	32.06	67.48
3	1	3	3	3	30.65	41.48	84.96
4	2	1	2	3	19.25	21.74	47.52
5	2	2	3	1	28.86	43.81	86.43
6	2	3	1	2	31.36	51.67	99.43
7	3	1	3	2	20.47	20.99	47.64
8	3	2	1	3	28.02	42.09	83.31
9	3	3	2	1	31.97	49.32	96.82
K <sub>1</sub>	196.93	139.66	227.23	227.75	ΣY = 658.08		
K <sub>2</sub>	233.38	237.22	211.81	214.55	CT = 48 118.4		
K <sub>3</sub>	227.77	281.20	219.03	215.78			
R	12.15	47.18	5.14	4.40			

表3 水提工艺方差分析结果

Tab. 3 Results of ANOVA of the water extraction process

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P
因素A	256.74	2	128.37	7.25	> 0.05
因素B	3498.35	2	1 749.18	98.73	< 0.05
因素C	39.69	2	19.84	1.12	> 0.05
因素D(空白)	35.43	2	17.72		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19, F_{0.01}(2,2) = 99$ 。表8同。

Note:  $F_{0.05}(2,2) = 19, F_{0.01}(2,2) = 99$  (for Tab. 3 and Tab. 8).

由表3可知,因素A、因素C对试验结果无显著影响,因素B对试验结果有显著影响,影响由大到小为B > A > C;由表2可知,不同水平影响由大到小为A<sub>2</sub> > A<sub>3</sub> > A<sub>1</sub>, B<sub>3</sub> > B<sub>2</sub> > B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub> > C<sub>3</sub> > C<sub>2</sub>。由此,确定最佳水提工艺为A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>1</sub>。综合考虑降低生产成本和缩短生产周期等,优选水提工艺为A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>,即加8倍量水,提取2次,每次40 min。

### 2.2.4 验证试验

取3份处方量饮片,按优选工艺提取。由表4可知,优选的工艺可行。

表4 水提工艺验证试验结果

Tab. 4 Results of the validation test of water extraction process

试验号	干膏得率(%)	盐酸小檗碱含量(mg)
1	29.80	44.85
2	29.87	43.12
3	28.61	43.92
$\bar{X}$	29.43	43.96

## 2.3 成型工艺优选

### 2.3.1 颗粒得率

称定制得颗粒的质量,收集能通过1号筛但不能通过5号筛<sup>[2]</sup>的颗粒。颗粒得率(%) =  $\frac{\text{过筛后颗粒质量}}{\text{过筛前颗粒质量}} \times 100\%$ 。

### 2.3.2 颗粒水分

取颗粒5 g,精密称定,置快速水分测定仪测定,读数。

### 2.3.3 单因素考察

浸膏相对密度:称取糊精,置流化床制粒机底部,按2.2.3项下优选水提工艺提取,浓缩所得浸膏调成相对密度分别为1.10,1.15,1.20(60℃),调节喷雾速率、雾化压力、物料温度等,使物料保持沸腾。结果浸膏相对密度为1.15(60℃)时制得颗粒质量较好。详见表5。

喷雾速率:称取糊精,置流化床制粒机底部,将浸膏调成相对密度为1.15(60℃),调节喷雾速率分别为10,20,30 r/min,调节雾化压力、物料温度等,使物料保持沸腾。结果喷雾速率为20 r/min时制得颗粒质量较好。详见表5。

表5 抗早颗粒浸膏成型工艺单因素考察结果

Tab. 5 Results of the single - factor investigation for forming process of Kangzao Granules extract

影响因素	制粒情况	颗粒得率(%)	水分(%)
浸膏相对密度	1.10 颗粒较小	84.30	4.16
	1.15 颗粒均匀,大而圆整	95.08	4.09
	1.20 部分颗粒黏结成块	88.57	5.83
喷雾速率	10 r/min 颗粒有少量细粉	89.30	4.01
	20 r/min 颗粒均匀,圆整	96.64	4.18
	30 r/min 部分颗粒黏结成块	87.57	5.65
雾化压力	0.08 MPa 浸膏不能完全雾化	83.98	5.42
	0.12 MPa 颗粒成型性好	95.21	4.22
	0.16 MPa 颗粒成型性好	93.76	3.87
物料温度	40℃ 部分颗粒结块、塌床	75.35	5.89
	50℃ 颗粒均匀,圆整	94.57	4.37
	60℃ 颗粒均匀,圆整	95.08	3.94
	70℃ 颗粒细粉较多	88.21	3.85

雾化压力:称取糊精,置流化床制粒机底部,调节浸膏相对密度为1.15(60℃),喷雾速率为20 r/min,调节雾化压力分别为0.08,0.12,0.16 MPa,调节物料温度等,使物料保持沸腾。结果雾化压力在0.12~0.16 MPa之间较合适。详见表5。

物料温度:称取糊精,置流化床制粒机底部,调节浸膏相对密度为1.15(60℃),喷雾速率为20 r/min,雾化压力为0.12 MPa,调节物料温分别为40,50,60,70℃,使物料保持沸腾。结果物料温度为50~60℃较合适。详见表5。

### 2.3.4 正交试验设计

根据单因素考察结果,将浸膏调成相对密度为1.15(60℃),采用 $L_9(3^4)$ 正交试验对雾化压力(因素A)、喷雾速率(因素B)、物料温度(因素C)进行考察。因素与水平见表6。

表6 流化床制粒工艺因素与水平

Tab. 6 Factors and levels of the fluidized bed granulation process

水平	因素A(MPa)	因素B(r/min)	因素C(℃)
1	0.12	15	50
2	0.14	20	55
3	0.16	25	60

### 2.3.5 正交试验结果与分析

将糊精置流化床制粒机底部,取抗早颗粒浸膏,按 $L_9(3^4)$ 正交试验设计参数进行制粒,以颗粒得率和水分作为考察指标。采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,结果见表7至表8。

可知,以颗粒得率为评价指标,因素A、因素B对

表7 流化床制粒工艺正交试验设计与结果

Tab. 7 Design and results of the orthogonal test of fluidized bed granulation process

试验号	因素				颗粒得率(%)	颗粒水分(%)
	A	B	C	D(空白)		
1	1	1	1	1	90.54	4.04
2	1	2	2	2	94.31	3.99
3	1	3	3	3	92.42	4.28
4	2	1	2	3	95.76	4.72
5	2	2	3	1	97.69	3.95
6	2	3	1	2	96.79	5.43
7	3	1	3	2	91.65	3.84
8	3	2	1	3	93.14	4.45
9	3	3	2	1	93.38	4.52
颗粒得率	$K_1$ 277.27	277.95	280.47	281.61	$\sum Y = 845.68$	
	$K_2$ 290.24	285.14	283.45	282.75	CT = 79 463.85	
	$K_3$ 278.17	282.59	281.76	281.32		
	R 4.32	2.40	0.99	0.48		
颗粒水分	$K_1$ 12.31	12.60	13.92	12.51	$\sum Y = 39.22$	
	$K_2$ 14.10	12.39	13.23	13.26	CT = 170.91	
	$K_3$ 12.81	14.23	12.07	13.45		
	R 0.60	0.61	0.62	0.25		

表8 流化床制粒工艺方差分析结果

Tab. 8 Results of ANOVA of the fluidized bed granulation process

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P
颗粒得率	因素A	34.97	2	17.48	91.79 < 0.05
	因素B	8.86	2	4.43	23.25 < 0.05
	因素C	1.49	2	0.74	3.91 > 0.05
	因素D(空白)	0.38	2	0.19	
颗粒水分	因素A	0.57	2	0.28	3.45 > 0.05
	因素B	0.68	2	0.34	4.11 > 0.05
	因素C	0.58	2	0.29	3.54 > 0.05
	因素D(空白)	0.16	2	0.08	

试验结果有显著影响,因素C无显著影响,影响由大到小为A > B > C;不同水平的影响由大到小为A<sub>2</sub> > A<sub>3</sub> > A<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> > B<sub>3</sub> > B<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> > C<sub>3</sub> > C<sub>1</sub>,最佳成型工艺为A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>。以颗粒水分为评价指标,各因素的影响由大到小为A > B > C,颗粒含水量较低,因素A、因素B、因素C对试验结果均无显著影响。故优选流化床制粒工艺为A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>,即喷雾速率为20 r/min,雾化压力为0.14 MPa,物料温度为55℃。

### 2.3.6 验证试验

按优选工艺进行3批验证试验,结果制得的颗粒色泽、大小均匀,外形圆整,表明该工艺稳定可行。详见表9。

表9 流化床制粒工艺验证试验结果(%)

Tab. 9 Results of the validation test of the fluidized bed granulation process (%)

试验号	颗粒得率	颗粒水分
1	97.98	4.04
2	96.03	4.12
3	97.62	4.18
$\bar{x}$	97.21	4.11

### 3 讨论

#### 3.1 水提工艺研究

根据药材性质及保持传统汤剂的有效成分,采用水煎煮提取的工艺<sup>[3]</sup>,同时用正交试验优化提取工艺<sup>[4]</sup>,既保留原方的优势和特点,又能充分提取药材的有效成分,与医院制剂的配制情况相符。影响水提效果的主要因素有浸泡时间、加水量、提取时间、提取次数等<sup>[5-6]</sup>。前期预试验结果显示,药材浸泡与否对试验结果无显著影响。

方中黄柏为君药,黄柏具有抗炎<sup>[7]</sup>、抑菌<sup>[8]</sup>、滋肾阴<sup>[9]</sup>的作用,且盐酸小檗碱为黄柏的主要有效成分<sup>[10-11]</sup>;干膏得率反映中药各组分提取的程度。故本研究中以盐酸小檗碱含量和干膏得率的综合评分为指标,考察水提工艺。

中药制剂在提取过程中,是否会造成有效成分破坏而影响药效,后续研究还需结合临床疗效观察和药效学考察,确定更加科学的提取工艺。

#### 3.2 成型工艺研究

本研究中采用流化床制粒法制备抗早颗粒,流化床制粒是指提取物清膏不经干燥直接雾化后喷洒辅料,工艺过程中混合、制粒、干燥一步完成,可减少辅料用量,缩短制粒时间,减少有效成分损失,更符合《药品生产质量管理规范》要求<sup>[12]</sup>。

不同中药浸膏的特点,流化床制粒工艺参数的影响因素不相同<sup>[13-14]</sup>。制粒过程中的主要影响因素包括浸膏相对密度、喷雾速度、雾化压力、物料温度、出风口温度等<sup>[15-16]</sup>。浸膏相对密度高,浸膏黏度大,易堵塞喷头;相对密度太低制得的颗粒偏小,影响成品率。浸膏作为流化床制粒黏合剂,其喷雾速率是制粒成型的重要因素,喷雾速率越快,制得颗粒越大,但颗粒易黏结、塌床<sup>[17]</sup>;速率过慢耗时长,颗粒细粉过多。雾化压力也是制粒的重要影响因素,雾化压力高,颗粒粒径小,易干燥成粉末;压力低则雾滴大,易结块。物料温度高,颗粒干燥速度快,易失去黏合作用,产生过多细粉;物料温度低,颗粒来不及干燥,易黏结,甚至塌床<sup>[18]</sup>。

可见,不同工艺参数均影响颗粒得率和水分。故以颗粒得率、含水量为考察指标。目前,正交试验是中药

颗粒剂成型工艺筛选的常用方法<sup>[19]</sup>。本研究中对浸膏相对密度、喷雾速率、雾化压力、物料温度进行单因素考察,在此基础上设计正交试验,以物料温度、雾化压力、喷雾速率为考察因素,同时以颗粒得率、含水量为考察指标,优选流化床制粒工艺。

#### 3.3 方法评价

所优选的抗早颗粒的水提工艺和流化床制粒工艺稳定、可行,制得的颗粒溶化性好,大小适中,色泽均匀,可为该制剂的工业化生产提供参考。

#### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 318.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 145-146.
- [3] 杨海燕, 甘灿云. 正交试验法优选金铃子颗粒提取工艺[J]. 中国药师, 2019, 22(12): 2307-2309.
- [4] 贺延新, 刘素玲, 李郑林, 等. 正交试验法优选红桃消肿颗粒水提工艺[J]. 中国药业, 2015, 24(8): 57-58.
- [5] 陈春莺, 钱芳. 正交试验法优选首乌颗粒的水提醇沉工艺[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(1): 37-40.
- [6] 张芹, 蒲维娅, 钱芳. 正交试验法优选潜阳育阴颗粒水提醇沉工艺[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(12): 103-106.
- [7] 汤景霞. 川黄柏抗炎活性部位的筛选研究[J]. 中国处方药, 2016, 14(2): 30-31.
- [8] 孙森凤, 张颖颖, 褚万春. 黄柏药理作用的研究进展[J]. 山东化工, 2017, 46(14): 99-100.
- [9] 代琪, 胡宇, 雷蕾, 等. 黄柏炮制品的考证、化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 205-208.
- [10] 李嘉诚, 吴岚, 蔡同凯, 等. 黄柏化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(5): 389-391.
- [11] 高妍, 周海芳, 刘朵, 等. 黄柏化学成分分析及其药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 207-209.
- [12] 郭小红, 冷静, 李杰, 等. 正交试验法优选柔肝宝颗粒一步制粒工艺研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(6): 95-98.
- [13] 樊如强, 夏立武, 李进飞. 陈皮配方颗粒一步制粒工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2150-2151.
- [14] 徐云, 徐建, 王鑫, 等. 降脂宁颗粒一步制粒工艺研究[J]. 长春师范大学学报, 2018, 37(6): 131-134.
- [15] 李双晶. 中药一步制粒过程中关键因素的控制[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(8): 96-97.
- [16] 赵剑, 李志, 李静, 等. 柴黄清胰活血颗粒一步制粒工艺研究[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(2): 84-86.
- [17] 闫玉梅, 秦建, 彭瑞潭, 等. 正柴胡饮颗粒一步制粒工艺研究[J]. 南通职业大学学报, 2015, 29(1): 72-74.
- [18] 汤建成, 潘建明, 王溶溶. 糖肾颗粒流化床制粒过程监测与控制[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(12): 1521-1523.
- [19] 夏海建, 张振海, 徐凤娟, 等. 正交试验法优化黄芩苷缓释滴丸的制备工艺[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(10): 2937-2941.

(收稿日期: 2021-08-13; 修回日期: 2022-01-05)