

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)16-0052-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.16.012



正交试验法优选芪石升降归元颗粒一步制粒工艺*

吕建伟, 黄庆, 黎丽群, 韦旭日, 谢胜[△]

(广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530000)

摘要:目的 优选芪石升降归元颗粒一步制粒成型工艺。方法 以颗粒性状、颗粒收率、合格率和溶化性为评价指标,对辅料种类、占比及用量,进风温度,风机频率进行单因素考察;以物料温度、进液速率、雾化压力为考察因素,颗粒成型率、水分、颗粒合格率的综合评分为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选一步制粒工艺并验证。结果 单因素考察结果显示,浸膏(密度1.20~1.25 g/mL)与辅料用量的比例宜为1:1(m/m),辅料宜选择乳糖和可溶性淀粉混合(占比分别为60%和40%),进风温度100~110℃,风机频率35~45 Hz;正交试验所得最佳成型工艺为物料温度65~75℃,进液速率10 r/min,雾化压力0.20 MPa。以最佳工艺所制样品颗粒均匀、成型率高(约为95%)、水分较低(<2%)、溶化性合格,且生产环境温度25℃,相对湿度低于63.9%,可使颗粒不易吸湿,易于保存。结论 优选的一步制粒成型工艺提高了制剂的生产水平和产品质量,可用于芪石升降归元颗粒的工业化大生产。

关键词:芪石升降归元颗粒;成型工艺;一步制粒;正交试验法

Optimization of One - Step Granulation Process of Qishi Shengjiang Guiyuan Granules by Orthogonal Test

LYU Jianwei, HUANG Qing, LI Liqun, WEI Xuri, XIE Sheng

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, China 530000)

Abstract: Objective To optimize the one - step granulation process of Qishi Shengjiang Guiyuan Granules. **Methods** The type, proportion, dosage of excipients, air - inlet temperature and fan frequency were investigated by the single factor test, with the granule property, granule yield, qualification rate, and solubility as evaluation indicators. The one - step granulation process was optimized by the $L_9(3^4)$ orthogonal test, with the material temperature, liquid feeding rate and atomization pressure as the investigation factors, and with the comprehensive score of granule molding rate, moisture, and granule qualification rate as the evaluation indicator. Then the verification test was carried out. **Results** The single factor test showed that the ratio of extract (with density in the range of 1.20 - 1.25 g / mL) to excipient dosage was 1:1 (m / m), and the excipient was a mixture of lactose and soluble starch (accounting for 60% and 40% respectively), the air - inlet temperature was in the range of 100 - 110 °C, and the fan frequency was in the range of 35 - 45 Hz. The optimal one - step granulation process by the orthogonal test was as follows: the material temperature was in the range of 65 - 75 °C, the liquid feeding rate was 10 r / min, and the atomization pressure was 0.20 MPa. The granules prepared by the optimal process had uniform size, high molding rate (about 95%), little moisture (< 2%), and qualified solubility. The granules were not hygroscopic and were easy to store at the production environment temperature of 25 °C and the relative humidity below 63.9%. **Conclusion** The optimal one - step granulation process has improved the production level and product quality of the preparation, which can be used for the industrial production of Qishi Shengjiang Guiyuan Granules.

Key words: Qishi Shengjiang Guiyuan Granules; molding process; one - step granulation; orthogonal test

芪石升降归元方为我院脾胃病科谢胜主任医师的经验处方,基于“以枢调枢”理论组方,主要由张锡纯《医学衷中参西录》中升陷汤和陈士铎《辨证录》中引火汤组方加减化裁而来,治疗吐酸、嘈杂、不寐、便秘、腹痛、胃脘痛、胃痞、虚劳、眩晕等辨证属肺肾亏虚证,尤其是对肺肾亏虚证食管反流病效果佳。前期动物实验及临床研究均发现,该方治疗食管反流病临床疗

效明确^[1-3]。为在保持药效前提下提高该方使用的便利性,拟将其制成颗粒剂。为此,本试验中采用单因素筛选结合正交试验法优化一步制粒工艺,以期为该制剂的生产开发提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Y - PZ - 1型一步制粒小型流化床包衣机(上海宇

* 基金项目:国家中医临床研究基地建设项目[国中医药科技函[2018]131号];国家中医药传承创新中心项目[发改办社会[2022]366号];广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题[GXZY20210560]。

第一作者:吕建伟,男,大学本科,主任药师,研究方向为医院制剂及医院药学,(电子信箱)ljwldy@163.com。

[△]通信作者:谢胜,男,硕士,教授,主任医师,研究方向为中医防治脾胃相关疾病,(电子信箱)xiesheng2018tougao@163.com。

砚机械设备有限公司);JC-ZF-52AA型旋转蒸发器(青岛聚创环保集团有限公司);L100-1F型蠕动泵(浙江纳德科学仪器有限公司);ZNCL-GS/G型集热式恒温加热磁力搅拌器(天津市予华仪器科技有限公司)。

1.2 试药

乳糖(镇江市康富生物工程有限公司,批号为20220102),可溶性淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号为210401),均为药用级;其余试剂均为分析纯。药材饮片黄芪(批号为20220419)、煅赤石脂(批号为20220411)、北柴胡(批号为20220428)、升麻(批号为20220104)、桔梗(批号为20220401)、熟地黄(批号为20191121)、知母(批号为20220418)、盐巴戟天(批号为20220513)、党参(批号为20220421)、山药(批号为20220120)、麦冬(批号为20220413)、五味子(批号为20220425)、茯苓(批号为20220426)、炒鸡内金(批号为20220329)、麦芽(批号为20220524)、砂仁(批号为20200114),均购自广西柳州百草堂中药饮片有限责任公司,经广西中医药大学第一附属医院曾超主任中药师鉴定,均符合2020年版《中国药典(一部)》要求^[4]。

2 方法与结果

2.1 浸膏制备

按芪石升降归元颗粒水提取及制备工艺对方药材饮片进行提取,以200目滤布过滤,合并滤液,静置过夜,滤液减压浓缩(60℃, -0.06 → -0.09 MPa)至药液密度1.20~1.25 g/mL的浸膏,即得。

2.2 成型工艺优化

2.2.1 单因素考察

指标标准^[5-10]:1)颗粒合格标准。大于一号筛(2000 μm)的粗粒和小于五号筛(180 μm)的细粒的总和不超过15%。2)颗粒收率。收率=颗粒质量/(原辅料质+药粉质量+干膏质量)×100%。3)水分。水分含量(%)=(样品损失质量/样品干燥前质量)×100%。4)溶化性。供试品10g,加入20倍量热水,搅拌5min,颗粒全部溶化,允许有轻微混浊。

辅料种类、占比、用量:分别以乳糖或可溶性淀粉为填充剂,浸膏为粘合剂,采用一步制粒工艺按1:1(m/m)制粒,干燥,整粒(上行12目筛,下行80目筛)。结果,以乳糖为填充剂时,有10%的浸膏不能与辅料进行一步制粒,导致辅料用量大且日服用量加大;以可溶性淀粉为填充剂时,浸膏与辅料能按1:1(m/m)比例一步制粒,但样品颗粒质感较硬,溶化性差。故单以乳糖或可溶性淀粉为填充剂不可取。进一步考察乳糖和可溶性淀粉按不同比例混合后与浸膏制粒的结果。当乳糖占40%时,所得颗粒质地较硬,颗粒收率未达最佳,故未采用;占60%时所得颗粒质地均匀,且合格率、物

料收率均在98%以上;占80%时,因乳糖受热易蓬松的物料性质,所得颗粒较疏松,合格率为89.72%,不建议采用。故确定辅料填充剂中乳糖占60%,可溶性淀粉占40%。同时考虑日服用量的问题,将浸膏与混合辅料按质量比1:0.8,1:1.0,1:1.2制粒、干燥、整粒(条件同前)。结果比例为1:0.8时不适合进行一步制粒,辅料较少,导致最后有部分浸膏粘壁,物料收率仅为79.75%;比例为1:1时,一步制粒物料状态最优,颗粒合格率98.41%,物料收率98.18%;比例为1:1.2时,颗粒合格率和物料收率有所下降,分别为95.92%,92.55%,但日服用量较大,故浸膏与辅料比例为1:1(m/m)时最理想。

进风温度:按前述最佳辅料条件,按进风温度分别为100,110,120℃进行考察。结果见表1。可见,当进风温度过高,粘合剂在雾化时即被干燥,无法浸入物料颗粒内部,而不能成粒,故建议中试生产时进风温度控制在100~110℃之间,对颗粒成型较有利。

表1 不同进风温度下样品质量

Tab. 1 Quality of samples at different air-inlet temperatures

温度(℃)	原料与辅料用量	合格率(%)	性状	收率(%)	水分(%)	溶化性
100	浸膏+乳糖、可溶性淀粉(100.03g+60.03g+40.02g)	95.73	棕褐色颗粒,质地均匀	95.70	2.63	合格
110	浸膏+乳糖、可溶性淀粉(100.01g+60.01g+40.03g)	98.45	棕褐色颗粒,质地均匀	98.14	2.12	合格
120	浸膏+乳糖、可溶性淀粉(100.04g+60.02g+40.01g)	90.70	棕褐色颗粒,质地疏松	98.20	2.10	合格

风机频率:称取处方量的浸膏100.0g(外方量),各3批,加热至70℃,用100目滤网过滤浸膏,备用;再分别称取处方量乳糖60.0g和可溶性淀粉40.0g,各3批,分别加至流化床一步制粒机料仓中,调整喷枪至适宜高度,密闭一步制粒机物料仓,开启风机并调节风机频率分别为25~35 Hz,35~45 Hz,45~55 Hz,使目视物料沸腾高度约与中筒下视镜中心齐平。设置进风温度为110℃,开启加热。开启自动抖袋(每25s3次)。喷枪内压力设为0.20 MPa,蠕动泵进料速率设为10 r/min,待物料温度达到70℃时开启蠕动泵进料。制粒过程中随时观察机内物料情况,调节风机频率控制物料沸腾高度;调节蠕动泵流速以控制物料温度;调节喷枪内压力以控制成粒粗细及均匀度。制粒完成,依次关闭蠕动泵、喷枪外压力、喷枪内压力、抖袋,将进风温度升至115℃,待出风温度达80℃时,干燥结束,关闭加热,关闭风机。降下设备物料仓,将其拉出,缓慢倾斜,转移出仓内颗粒,进行12目标准筛网手工整粒,即得干颗粒;称定质量,采用五号药典筛筛除细粉,收集合格颗粒,即得芪石升降归元颗粒小试样品。不同风机频率下样

品质结果见表2。可见仅风机频率为35~45 Hz时符合生产要求(合格率、物料收率均大于98%)。分析原因,风机频率过低,物料流化状态不好,颗粒粒度不均匀;风机频率过高,会带走大量热量,使颗粒温度降低,会延长制粒时间,还会增加颗粒中细粉比例。故实际生产中应根据物料的流化状态和物料温度调节风机频率。

表2 不同风机频率下样品质量

Tab. 2 Quality of samples at different fan frequencies

频率 (kHz)	原料与辅料用量	合格率 (%)	性状	收率 (%)	水分 (%)	溶化性
25~35	浸膏、乳糖+可溶性淀粉(100.07 g、60.01 g+40.02 g)	78.03	棕褐色颗粒,质地疏松	98.20	2.61	合格
35~45	浸膏、乳糖+可溶性淀粉(100.01 g、60.01 g+40.03 g)	98.44	棕褐色颗粒,质地均匀	98.14	2.10	合格
45~55	浸膏、乳糖+可溶性淀粉(100.03 g、60.03 g+40.01 g)	83.12	棕褐色颗粒,质地疏松	98.22	2.34	合格

2.2.2 正交试验^[11-19]

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验考察颗粒最佳成型条件,由于物料温度、进液速率和雾化压力处于动态变化中,在预试验及单因素考察的基础上,进一步确定物料温度(因素A)、进液速率(因素B)、雾化压力(因素C)为考察因素,以颗粒成型率、水分和颗粒合格率为评价指标,并设置不同权重系数,计算综合评分,综合评分(%) = [(颗粒成型率 ÷ 最大颗粒成型率) × 0.3 + (最小水分 ÷ 水分) × 0.3 + (颗粒合格率 ÷ 最大颗粒合格率) × 0.4] × 100%。因素与水平见表3,正交试验设计与结果见表4,方差分析结果见表5。由表4、表5可知,各因素对结果的影响程度依次为A > C > B,且均无显著性,优选的成型工艺为 $A_2B_1C_2$,即以密度为1.20~1.25 g/mL浸膏,65~70 °C的物料温度,10 r/min的进液速率,0.20 MPa的雾化压力进行制粒。

表3 因素与水平

Tab. 3 Factors and their levels

水平	因素A(°C)	因素B(r/min)	因素C(MPa)
1	60~65	10	0.15
2	65~70	20	0.20
3	70~75	30	0.25

2.3 验证试验

以优化的成型工艺自制3批样品,按2020年版《中国药典(四部)》制剂通则0104颗粒剂项下规定进行质量检查。结果见表6。

2.4 临界相对湿度(CRH)测定

称取干燥至恒重的颗粒(以优选的成型工艺自制)样品2 g,精密称定,置恒重的敞口称量瓶中,共7份,然

表4 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Tab. 4 Design and results of the $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	A	B	C	D	成型率(%)	水分(%)	合格率(%)	综合评分(分)
1	1	1	1	1	92.42	3.22	88.27	82.43
2	1	2	2	2	92.54	2.80	90.41	85.77
3	1	3	3	3	94.30	2.60	92.32	88.60
4	2	1	2	3	94.21	1.80	97.60	99.97
5	2	2	3	1	92.48	2.40	91.53	89.40
6	2	3	1	2	93.02	2.11	93.80	93.33
7	3	1	3	2	92.54	2.30	90.38	89.93
8	3	2	1	3	92.85	2.10	92.81	93.29
9	3	3	2	1	92.54	2.29	90.73	90.20
K_1	85.600	90.777	89.683	87.343				
K_2	94.233	89.487	91.980	89.677				
K_3	91.140	90.710	89.310	93.953				
R	8.633	1.290	2.670	6.610				

表5 方差分析结果

Tab. 5 Results of analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F值	P
A	114.795	2	57.3975	1.703	> 0.05
B	3.165	2	1.5825	0.047	> 0.05
C	12.543	2	6.2715	0.186	> 0.05
误差	67.43	2	33.7150		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

表6 自制样品质量评价

Tab. 6 Quality evaluation of self-made samples

序号	性状	成型率(%)	水分(%)	合格率(%)	溶化性
1	棕褐色、无色差、微细均匀	95.21	1.86	98.20	合格
2	棕褐色、无色差、微细均匀	94.83	1.79	97.72	合格
3	棕褐色、无色差、微细均匀	94.32	1.93	97.65	合格

后分别置盛有不同过饱和盐溶液[乙酸钾(CH_3COOK)、氯化镁($MgCl_2$)、碳酸钾(K_2CO_3)、溴化钠($NaBr$)、氯化钠($NaCl$)、氯化钾(KCl)、硝酸钾(KNO_3)]的玻璃干燥器中,于25 °C恒温培养箱中培养7 d,取出并称定质量,计算各溶液在不同相对湿度(RH)下的吸湿率^[20],结果见表7。可见,RH对吸湿率有较大影响。以吸湿率(%)为纵坐标、RH为横坐标绘制吸湿曲线,见图1。在拐点处做两切线,切线交点(63.9%)即为CRH。故生产车间环境温度应控制在25 °C,RH控制在63.9%以下适合本品的制粒。

表7 不同相对湿度下的吸湿率(%)

Tab. 7 Moisture absorption rate at different relative humidities (%)

指标	过饱和盐溶液						
	CH_3COOK	$MgCl_2$	K_2CO_3	$NaBr$	$NaCl$	KCl	KNO_3
RH	22.45	33.00	42.76	57.70	75.28	84.26	92.48
吸湿率	0.90	2.20	3.71	6.22	12.53	17.81	29.32

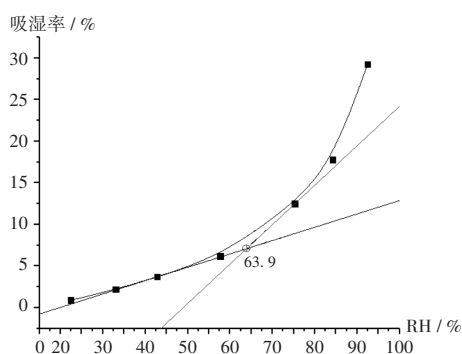


图1 吸湿曲线图

Fig. 1 Moisture absorption curve

3 讨论

本品是中药颗粒剂,所用主要辅料应具有水溶性较好、价格便宜、引湿性小等特点。备选辅料通常有糊精、乳糖、可溶性淀粉、麦芽糊精等。由于本品是无糖型颗粒剂,乳糖价格便宜,口感纯正,溶化性好,可充当填充剂及矫味剂;可溶性淀粉价格便宜,防潮性好,可溶于热水,安全,可与乳糖配合使用,故选二者。

由于湿法制粒的产物具有外形美观、流动性好、耐磨性较强、压缩成形性好等优点,在医药工业中应用广泛,前期小试研究中摸索了湿法制粒工艺,后因芪石升降归元颗粒干膏粉吸湿性极强,无法在中试生产上转化成功,故需探索一步制粒方式。由于直接药材浸膏作为黏合剂,乳糖、可溶性淀粉作为辅料,因此,物料温度、进液速率和雾化压力的控制是一步制粒过程中决定成型颗粒大小的重要因素。物料温度过高,易造成中药有效成分的破坏及喷雾药液不能与辅料粉体充分接触,过早干燥而失去粘合作用以至不能凝聚成粒;反之,温度过低则易造成凝聚颗粒难以及时干燥而结块成团、粘壁。进药速率越快,给液量越多,溶液对粉末底料的润湿渗透程度越大,形成的颗粒大而密,过快时物料易过湿而结团粘壁;过慢则会产生过多细粉末,形成的颗粒小而疏松。雾化压力越大,喷出的液滴越小,若过小,可能在喷到辅料粉体前就被热风吹成粉末状,不易形成颗粒。而液滴过大则不易喷洒均匀而结块造成颗粒成型困难^[17,21-23]。本研究中结合单因素考察和正交试验优选一步制粒工艺条件,制得的颗粒均匀、成型率高、水分较低、溶化性和流动性均较好,且一步制粒工艺可使物料混合、制粒、干燥在同一台机器内完成,简化了生产工序,减轻了劳动强度,自动化程度高,生产重现性好,提高了结聚强度,改善了颗粒流动性^[24]。

综上所述,该一步制粒成型工艺简便易行、稳定可靠,所选辅料合理,完全符合2020年版《中国药典(四部)》制剂通则0104颗粒剂项下检查要求,可为该制剂的工业化大生产提供理论依据。

参考文献

- [1] 李娟. 芪石升降归元丸治疗中虚气逆型胃食管反流病的临床疗效观察[D]. 南宁:广西中医药大学,2019.
- [2] 罗贞艺,黄美祯,蒙华莹,等. 基于“以枢调枢”探讨芪石升降归元饮对胃食管反流病大鼠细胞自噬的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(5):1059-1063.
- [3] 张羽,黄美祯,潘春曲,等. 谢胜名中医从三焦论治胃食管反流病经验[J]. 陕西中医,2022,43(1):100-103.
- [4] 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.
- [5] 陈晶,陈雅妮,雷亚亚,等. 黄肝颗粒一步制粒工艺优化及初步评价[J]. 天津药学,2021,33(5):30-33.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 王宁,刘志辉,刘汉清,等. 一步制粒法制备热痹消颗粒的工艺研究[J]. 中成药,2011,33(12):2180-2183.
- [10] 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.
- [11] 江涛,彭红英,曾晨,等. 清热消炎宁颗粒一步制粒工艺研究[J]. 中南药学,2022,20(11):2548-2552.
- [12] 宋红敏. 一步法菊粉制粒工艺研究[J]. 吉林医药学院学报,2021,42(6):412-414.
- [13] 冯德有,刘常青,马志鹏,等. 正交试验法优选蛋白核小球藻颗粒一步制粒工艺[J]. 亚太传统医药,2019,15(1):54-56.
- [14] 查付琼,董自亮,蒋燕霞,等. 青蒿鳖甲颗粒一步制粒工艺的优化[J]. 中成药,2018,40(4):974-975.
- [15] 郑如文,胡卫林,杨建锐,等. 莲芝消炎胶囊一步制粒工艺研究[J]. 中国药业,2017,26(15):10-12.
- [16] 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):2149-2151.
- [17] 朱法根,赵文艳,沈治平,等. 妇科湿热清颗粒一步制粒工艺研究[J]. 现代医药卫生,2015,31(16):2429-2431.
- [18] 覃学谦,刘源焕,陈洪涛,等. 正交试验优选无糖外感风痧颗粒一步制粒工艺[J]. 广西中医药,2015,38(5):79-80.
- [19] 陈刚,刘志辉. 温脾实肠颗粒一步制粒工艺条件优选[J]. 江苏医药,2013,39(22):2781-2782.
- [20] 邱贞,樊毅,聂伟芬,等. 枸杞叶总黄酮胶囊成型工艺的优化[J]. 中成药,2021,43(4):858-862.
- [21] 陶德林. 复方骨碎补接骨片一步制粒工艺条件优选[J]. 中草药,2012,43(2):293-295.
- [22] 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.
- [23] 蓝义琨,郑文红,范日洪,等. 应用一步制粒机制备中药颗粒的影响因素探讨[J]. 内蒙古中医药,2015,34(5):140-141.
- [24] 辛锦秀,岳志恒,曾文亮,等. 一步制粒技术的现代研究进展[J]. 当代化工,2023,52(1):227-230.

(收稿日期:2023-09-07;修回日期:2024-02-03)