加味玉屏风颗粒干法制粒工艺的优化

程佩佩[1]，翟红伟[1]，赵玉婷[1]，龙 林[1]，胡 辉[1,2,3]*

（1. 劲牌持正堂药业有限公司，湖北黄石 435100；2. 中药保健食品质量与安全湖北省重点实验室，湖北大冶 435100；
3. 湖北省中药配方颗粒工程技术研究中心，湖北黄石 435100）

摘要：本研究对加味玉屏风颗粒的干法制粒工艺进行优选。将乳糖、糊精、二氧化硅分别与加味玉屏风浸膏粉混合后干法制粒。采用正交试验，以一次成型率、吸湿率、溶化率、休止角为考察指标，通过综合评价，并结合实际工业应用效果筛选得到优化的药辅配比为 *m*（乳糖）：*m*（糊精）：*m*（二氧化硅）：*m*（浸膏粉）=0.6 ：0.4 ：0.05 ：1。在此药辅配比基础上，以压辊转速、压轮压力和输料转速为考察因素，以单次有效颗粒成型率、颗粒堆密度、颗粒脆碎度为考察指标，采用正交试验进行优选干法制粒的工艺参数。结果优选的干法制粒工艺参数为：压辊转速 15 r/min，压轮压力 20 MPa，输料转速 80 r/min。优选后的加味玉屏风颗粒干法制粒工艺经中试放大试验，证明工艺稳定可行，可为工业生产提供参考。

关键词：加味玉屏风颗粒；正交试验；干法制粒；优化；处方；工艺

中图分类号：R944.2^{+}7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2023）02-0237-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.012

Optimization of Dry Granulation Technology of Modified *Yupingfeng* Granules

CHENG Peipei[1], ZHAI Hongwei[1], ZHAO Yuting[1], LONG Lin[1], HU Hui[1,2,3]*

(*1. Jing Brand Chizhengtang Pharmaceutical Co., Ltd., Huangshi 435100;*
2. Hubei Provincial Key Lab. for Quality and Safety of Traditional Chinese Medicine Health Food, Daye 435100;
3. Hubei Engineering Technology Research Center of Chinese Medicine Granule, Huangshi 435100)

ABSTRACT: The aim of this paper was to optimize the dry granulation technology of modified *Yupingfeng* granules. Lactose, dextrin and silicon dioxide were respectively mixed with the modified *Yupingfeng* extract, followed by dry granulation. Then, an orthogonal test was employed to comprehensively evaluate the properties of the granules with the primary forming rate, moisture absorption rate, rate of dissolving and angle of repose as the indicators. Combined with actual industrial application, the optimal mass ratio of different excipients to the extract was selected as *m*(lactose)：*m*(dextrin)：*m*(silicon dioxide)：*m*(the extract powder)=0.6：0.4：0.05：1. On the basis of this ratio, the process parameters of dry granulation, namely the wheel speed, wheel rolling pressure and feeding speed, were optimized by the orthogonal test with the single effective particle forming rate, particle bulk density and fragility as indexes. The optimal dry granulation process parameters were as follows: wheel speed was 15 r/min, wheel rolling pressure was 20 MPa, and feeding speed was 80 r/min. The optimized dry granulation process of modified *Yupingfeng* granules was proved to be stable and feasible based on the pilot-scale test, which could provide a reference for industrial production.

Key Words: modified *Yupingfeng* granule; orthogonal test; dry granulation; optimization; formulation; process

玉屏风散最早记载于《丹溪心法》，由防风、黄芪、白术组成。该方外发表邪，内安脏腑，为益气固表代表方。加味玉屏风颗粒是由玉屏风散化裁而成，来源于湖北省卫生健康委员会发布的《湖北省新冠病毒感染的肺炎中医药防治方案（试行）》

收稿日期：2022-03-09

基金项目：湖北省科技重大专项（2020ACA019）

作者简介：程佩佩（1988—），女，工程师，硕士研究生，专业方向：中药配方颗粒、复方新药、中药经典名方等。

通信作者：胡 辉（1983—），男，工程师，从事中药经典名方、配方颗粒的研究。

E-mail：95252631@qq.com

（鄂卫通［2020］6 号）中的“七味汤”。该方由黄芪、麸炒白术、防风、绵马贯众、金银花、陈皮、佩兰七味中药组成，具有益气固表、化湿解毒之功效，用于表虚卫阳不固兼有湿热之证。由于该产品成分较为复杂，多糖、胶质等黏性物质较多，采用湿法制粒需要添加的辅料量较大；而干法制粒则具有辅料用量少、工艺路线简单、生产效率高、成本低等特点，特别是对于湿热敏感性物料的制粒，可最大限度地降低物料与水和热的接触，提高了制剂工艺的稳定性，因此干法制粒在新药剂型研发、生产中的应用越来越广泛[1]。本试验采用多指标综合评价方法分别对加味玉屏风颗粒的辅料种类、辅料配比及干法制粒参数进行考察，优选加味玉屏风颗粒干法制粒的处方和工艺。

1　仪器与试药

N-1300 型旋转蒸发仪（EYELA 东京理化器械株式会社）；DZF-6053 型真空干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）；BSA124S-CW 型万分之一分析天平（德国赛多利斯科学仪器有限公司）；3K15 型医用离心机［曦玛离心机（扬州）有限公司］；药典筛（新乡市金禾机械有限公司，2 000、850、250 和 180 μm，即 1 号、2 号、4 号和 5 号筛）；MZ 2C NT + AK SYNCHR 化学隔膜泵（德国 Vacuubrand 公司）；DT100L-DJW50 型中试提取、浓缩机组（杭州三特医药化工设备有限公司）；LGP100 型干法制粒机（浙江迦南科技股份有限公司）；HYL-103 型自然堆积密度计（四川科仪诚科技有限公司）；CS-2B 脆碎度检测仪（天津创兴电子设备制造有限公司）。

防风 *Saposhnikovia divaricata*（Turcz.）Schischk.（批号 Y20011061）、白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.（批号 Y20011062）、佩兰 *Eupatorium fortunei* Turcz.（批号 Y20011063）均购自湖北正光九资河药业有限公司；蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*（Fisch.）Bge. var. *mongholicus*（Bge.）Hsiao.（甘肃九州天润中药产业有限公司，批号 Y20011079）；忍冬 *Lonicera japonica* Thunb.（临沂九州天润中药饮片产业有限公司，批号 Y20011064）；粗茎鳞毛蕨 *Dryopteris crassirhizoma* Nakai.（批号 Y20021040）、橘 *Citrus reticulata* Blanco.（批号 Y20041011）购自安徽亳药千草中药饮片有限公司。以上品种药材的药用饮片均由劲牌有限公司孙代华教授鉴定为正品。药用糊精（批号 F20062002）、二氧化硅（批号 F20042011）购自安徽山河药用辅料股份有限公司；乳糖（山西锦洋药用辅料有限公司，批号 F14430401）；微晶纤维素（型号 SH-CG1，批号 180599）、甘露醇（批号 20031662）、低取代羟丙纤维素（批号 20070404）均购自西安晋湘药用辅料有限公司；麦芽糊精（山东中辅生物科技有限公司，批号 F20022001）。

2　方法与结果

2.1　干浸膏粉的制备

按处方比例取防风饮片 13 kg、黄芪饮片 13 kg、麸炒白术饮片 13 kg、金银花饮片 13 kg、佩兰饮片 13 kg、绵马贯众饮片 7.8 kg、陈皮饮片 7.8 kg，加水浸泡 30 min，煎煮 2 次，第一次加 10 倍量的水，煎煮 60 min，过滤；第二次加 8 倍量的水，煎煮 45 min，过滤。合并 2 次煎液，用旋转蒸发仪减压浓缩至相对密度为 1.20 ～ 1.35（60 ℃），得浸膏，低温板式减压干燥得干浸膏粉 25.8 kg，干浸膏粉的出膏率约为 32%。

2.2　考察指标

一次成型率：采用双筛分法［《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 0982］。取制得的颗粒约 10 g，精密称定，依次过 1 号、5 号筛，收集通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒，作为合格颗粒，再精密称定，计算一次成型率（一次成型率 = 合格颗粒质量 / 颗粒总质量 ×100%）。

吸湿率：配制硫酸溶液（浓硫酸 39.5 mL 和水 100 mL 混合得到），取适量放入 25 ℃干燥器中，平衡 48 h，使干燥器内相对湿度达到 58%（模拟日常湿度）。取待测颗粒约 1 g，精密称定后平铺于已恒定质量的量瓶底部，铺展均匀（约 2 mm），放入 25 ℃干燥器内，于 12 h 后精密称定，计算吸湿率。

溶化率：根据 ChP 2020 四部通则 0104，用可溶颗粒检查法考察颗粒的溶化性。精密称取样品颗粒 2.5 g，置干燥至恒重的 50 mL 离心管中，精密加入沸水 50 mL，离心（3 800×*g*）15 min，收集沉淀，在 80 ℃烘干至恒重，精密称定，计算溶化率［溶化率 = 溶化的颗粒质量 / 总颗粒质量 × 100%］[2]。

休止角：采用固定漏斗法进行测定。

堆密度：用自然堆积密度计测定堆密度。

颗粒脆碎度：取经干法制粒后粒径为 250 ～ 850 μm（即 2 号和 4 号筛）之间的颗粒，称取约 10 g 进行精密称定，放入脆碎度检测仪中，设定时间为 4 min，检测后取出，放入 2 号筛和 4 号筛之间，保持水平，左右往返，边筛边轻叩，反复几次，取出中间颗粒，精密称定，按下式 [3] 计算脆碎度。

脆碎度 =2 号筛和 4 号筛之间的颗粒质量 / 颗粒总质量 ×100%

2.3 辅料筛选

2.3.1 辅料的初步选择

中药颗粒剂中的常用辅料有糊精、麦芽糊精、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、低取代羟丙纤维素、山梨糖醇等，考虑到本试验所得的干浸膏黏性较强，为增加颗粒间的流动性，引入少量二氧化硅作为润滑剂。本课题组将以上辅料作为筛选对象，分别取一定量，于 30 ℃烘箱中恒重 48 h 后称取 2 g，按“**2.2**”项下吸湿率测定方法，测定不同时间段各辅料的吸湿率。重复试验 2 次，根据吸湿率结果绘制吸湿曲线，结果如图 1 所示。从各辅料的吸湿曲线可见，二氧化硅、乳糖、甘露醇基本不吸湿，微晶纤维素、糊精、低取代羟丙纤维素、麦芽糊精的吸湿率依序增大，山梨糖醇则随着时间的增加吸湿率不断增加。

综合考虑各辅料的吸湿率及价格，初步选择抗吸湿性相对较好且价格相对较低的乳糖、微晶纤维素、糊精作为填充剂，二氧化硅作为润滑剂，进一步考察此 4 种辅料在混合配比使用下对颗粒性质的影响，最终优选出适合本制剂的辅料种类。

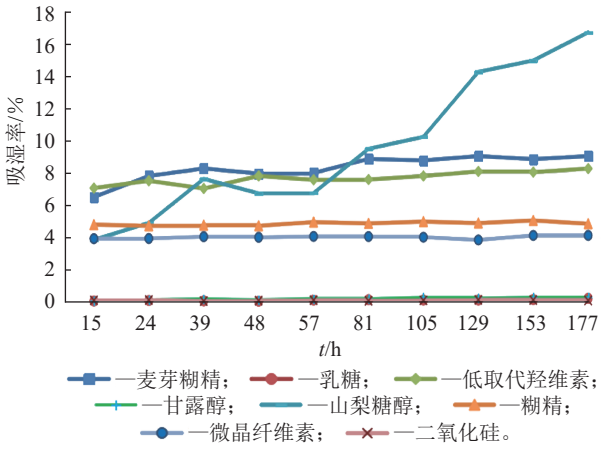


图 1 不同辅料的吸湿曲线图（*n*=2）

Fig.1 Hygroscopic Curves of Different Excipients (*n*=2)

2.3.2 辅料类别考察

选取乳糖、微晶纤维素、糊精，分别与二氧化硅、浸膏粉按质量比为 1 ∶ 0.1 ∶ 1 的质量比混匀，干法制粒（压辊转速 10 r/min，压轮压力 10 MPa，输料转速 40 r/min），并照“**2.2**”项下方法测定所制颗粒的一次成型率、吸湿率、溶化率、休止角。各指标权重系数均为 0.25，照下式计算综合评分。结果如表 1 所示。

综合评分 =（一次成型率 / 最大一次成型率 ×0.25+ 最小吸湿率 / 吸湿率 ×0.25+ 最小休止角 / 休止角 ×0.25+ 溶化率 / 最大溶化率 ×0.25）×100%

表 1 不同辅料与浸膏粉的制粒效果 [1)]（*n*=2）

Tab.1 Results of Granulation with Different Excipients and Extract Powder (*n*=2)

项目	乳糖、浸膏粉、二氧化硅	微晶纤维素、浸膏粉、二氧化硅	糊精、浸膏粉、二氧化硅
一次成型率/%	63.32（15.83）	62.27（15.57）	64.56（16.14）
吸湿率/%	10.21（25.00）	14.78（17.27）	15.35（16.63）
溶化率/%	95.23（23.81）	47.62（11.91）	80.95（20.24）
休止角/（°）	31.47（20.86）	26.26（25.00）	29.42（22.31）
综合评分/%	85.50	69.74	75.32

注：[1)] 括号内为各指标的得分 /%。

根据表 1 中的数据及综合评分可知，乳糖、二氧化硅与浸膏（1 ∶ 0.1 ∶ 1）配伍时所得的综合评分最高，其次是糊精、二氧化硅与浸膏，最后是微晶纤维素、二氧化硅与浸膏。考虑到价格因素，拟选用部分糊精替代乳糖，因此最终以乳糖、糊精、二氧化硅 3 种辅料混合作为本制剂的成型辅料。

2.3.3 辅料配比筛选

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选乳糖（*A*）、糊精（*B*）、二氧化硅（*C*）的质量分数，每个因素选取 3 个水平，因素水平如表 2 所示。以一次成型率、吸湿率、溶化率、休止角为考察指标，进行综合评分。正交试验结果如表 3 所示。

方差分析结果显示，因素 *A* 具有显著性影响，因素 *B* 与 *C* 无显著影响，各辅料配比对颗粒综合评分的影响为 *A*>*B*>*C*。根据方差及极差分析

表 2　正交试验因素水平表

Tab.2　Factors and Levels of the Orthogonal Test

水平	因素		
	A	*B*	*C*
1	0.2	0.2	0.05
2	0.4	0.4	0.10
3	0.6	0.6	0.15

结果，并综合考虑制剂成本，确定的优化辅料配比为 $A_3B_2C_1$，即 *m*（乳糖）：*m*（糊精）：*m*（二氧化硅）：*m*（浸膏粉）=0.6 ：0.4 ：0.05 ：1。

照上述优化辅料配比，分别称取加味玉屏风散颗粒原辅料 3 份，每份 1 025 g，充分混匀后，进行 3 次重复验证试验，考察颗粒的一次成型率、吸湿率、溶化率和休止角等指标，并进行综合评分。结果表明，这 3 批颗粒的平均综合评分为 87.86，RSD 为 0.74%，表明 *m*（乳糖）：*m*（糊精）：*m*（二氧化硅）：*m*（浸膏粉）=0.6 ：0.4 ：0.05 ：1 的辅料药物配比能保证所制备的加味玉屏风颗粒成型性较好，具有良好的流动性、抗吸湿性和溶化性，且在干法制粒过程中均未出现黏滚轮的情况。其中，二氧化硅作为润滑剂，少量添加后可明显增加粉末的流动性；乳糖抗吸湿性强、可压性好，可降低粉末吸湿率；糊精作为高黏性粉末的稀释剂，可以避免干法制粒过程中因粉末热熔而黏滚轮的现象。

2.4　干法制粒工艺参数优化

2.4.1　正交试验设计与结果

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法，以单次有效颗粒（2 号和 4 号筛之间的颗粒）成型率、颗粒脆碎度、颗粒堆密度的综合评分作为评价指标［各指标的权重分别为 0.50、0.25 和 0.25，综合评分 =（单次有效成型率 / 最大单次有效成型率 ×0.50+ 颗粒脆碎度 / 最大脆碎度 ×0.25+ 颗粒堆密度 / 最大堆密度 ×0.25）× 100%］，将压辊转速（*D*）、压轮压力（*E*）和输料转速（*F*）等影响干法制粒工艺的选项作为考察因素，每因素设 3 个水平（如表 4 所示），进行工艺参数的优选。正交试验设计及结果如表 5 所示。

表 4　优化干法制粒工艺参数的正交试验因素水平表

Tab.4　Factors and Levels of the Orthogonal Test for Optimization of Dry Granulation Process Parameters

水平	因素		
	D/（r·min^{-1}）	*E*/MPa	*F*/（r·min^{-1}）
1	10	10	40
2	15	15	60
3	20	20	80

极差和方差分析结果显示，各试验因素的影响顺序为 *D*>*E*>*F*，其中因素 *D* 和 *E* 具有显著性（*P*>0.05）。根据方差及极差分析结果，同时为提升制剂生产效率，确定各因素的优化水平为 $D_2E_3F_3$，即加味玉屏风颗粒干法制粒优化工艺参数为压辊转速 15 r/min，压轮压力 20 MPa，输料转速 80 r/min。

2.4.2　验证试验

分别称取充分混合后的加味玉屏风散颗粒原料 3 份，每份 1 025 g，照上述优化工艺参数进行 3 次重复验证试验，考察单次有效颗粒成型率、脆碎度和堆密度等指标，并进行综合评分。

结果表明，这 3 批干法制粒制备颗粒的综合得分均值为 74.17，RSD 1.25%，说明优选的干法制

表 3　正交试验结果

Tab.3　Results of the Orthogonal Test

试验号	*A*	*B*	*C*	*D*（空白）	一次成型率得分/%	吸湿率得分/%	溶化率得分/%	休止角得分/%	综合评分/%
1	1	1	1	1	11.33	10.96	23.39	15.31	60.99
2	1	2	2	2	12.70	12.37	22.70	19.03	66.80
3	1	3	3	3	13.64	12.48	20.34	19.00	65.46
4	2	1	2	3	15.98	14.59	23.22	23.07	76.86
5	2	2	3	2	17.42	19.63	23.04	25.00	85.09
6	2	3	1	1	17.14	15.76	23.07	24.44	80.41
7	3	1	3	2	16.98	19.63	23.26	24.92	84.79
8	3	2	1	3	17.49	22.14	23.70	24.46	87.79
9	3	3	2	1	17.51	25.00	23.12	24.60	90.23

粒工艺重复性良好。

2.5 中试试验

照以上优选所得辅料和工艺参数进行 3 批中试规模试验，干法制粒结果如表 6 所示。结果表明，所得 3 批颗粒色泽均一、流动性好、硬度适中、堆密度稳定，表明本辅料筛选工艺及干法制粒工艺稳定可行，可放大。

3 讨论

3.1 混合辅料的确定及评价指标的选择

加味玉屏风颗粒由多味药材组成，其浸膏粉的主要成分为皂苷、多糖类，造成粉末的流动性较差、吸湿性与黏性较强等问题[4]。因此在干法制粒过程中易出现进料困难、滚轮长时间运行发热后造成粉末熔融及黏滚轮的现象。故需添加适量辅料来降低吸湿性、增强流动性及颗粒的成型性，保证干法制粒的顺利进行。经单一辅料吸湿性对比、辅料配比筛选后发现，乳糖与二氧化硅联用时所得颗粒的一次成型率、吸湿率、溶化率、休止角 4 个指标的综合评价评分较高，但考虑到工业生产的成本问题，选择价格低廉、溶化性与抗吸湿性均较好的糊精部分替代乳糖，并通过正交试验和四指标综合评价法（一次成型率、吸湿率、溶化率、休止角），最终确定辅料配比为 *m*（乳糖）：*m*（糊精）：*m*（二氧化硅）：*m*（浸膏粉）=0.6 ：0.4 ：0.05 ：1。根据相关文献[5—10]报道，辅料的添加对颗粒的影响主要体现在其成型性、吸湿性、溶化性和流动性上，因此以这 4 个指标作为筛选辅料的评价指标，所得结果更显客观与全面。

3.2 干法制粒工艺参数的确定及评价指标的选择

3.2.1 干法制粒工艺参数的确定

干法制粒机设备的主要技术参数有生产能力、压辊转速、压轮压力、输料转速、整粒转速、整粒筛网目数（孔径大小）。结合文献[11—15]与多次试验数据观察到，压辊转速、压轮压力、输料转速为干法制粒的主要影响参数。

压辊转速决定了物料在轧轮之间轧合区域内的停留时间，在一定范围内，随着压辊转速的增加，颗粒成型率明显增加，而一旦压辊转速超过某个参数值时，颗粒成型率反而降低，其原因可能是轧轮转速过大，物料在轧轮间的受压时间减少，粉体粒子塑性减小，颗粒结构疏松，从而导致颗粒得率降低。

压轮压力对中药浸膏粉所压制条带的硬度和颗

表 5 正交试验结果

Tab.5 Results of the Orthogonal Test

试验号	*D*	*E*	*F*	*G*（空白）	单次有效成型率得分/%	颗粒脆碎度得分/%	堆密度得分/%	综合评分%
1	1	1	1	1	22.38	22.04	15.01	59.43
2	1	2	2	2	24.27	23.11	15.83	63.21
3	1	3	3	3	26.23	23.82	17.45	67.50
4	2	1	2	3	31.33	22.89	16.57	70.79
5	2	2	3	2	32.94	23.14	17.33	73.41
6	2	3	1	1	32.48	23.61	17.38	73.47
7	3	1	3	2	25.62	22.4	14.53	62.55
8	3	2	1	3	25.19	22.74	16.01	63.94
9	3	3	2	1	26.74	23.45	16.93	67.12

表 6 3 批中试放大试验结果

Tab.6 Three Batches of Pilot-scale Test Results

批号	实际颗粒质量/kg	颗粒得率/%	干法过程压轮情况	颗粒性状	水分/%	溶化性	休止角/(°)	堆密度/($g \cdot ml^{-1}$)	脆碎度/%
C211101	9.42	9.42	压片硬度适中，不黏轮	棕黄色，色泽均一	4.5	全部溶化	24.23	0.688 3	94.22
C211102	9.38	9.38	压片硬度适中，不黏轮	棕黄色，色泽均一	4.3	全部溶化	24.51	0.684 9	95.02
C211103	9.49	9.49	压片硬度适中，不黏轮	棕黄色，色泽均一	4.0	全部溶化	24.70	0.679 6	93.89

粒的得率、脆碎度等性质有重要影响。随着压轮压力的增大，浸膏粉在通过两滚轮间区域时所承受的压力增大，制成的压片条带硬度增加，整粒时颗粒结实不易分散，从而增加颗粒得率。但压力过大时，压片条带中间深、两边浅，整粒后所得的颗粒存在色差，颗粒色泽不均一，而且浸膏粉在高压下易黏附在压轮上，增加了压轮间的间隙，变相减小了压片条带所承受的压力。

输料速度是干法制粒的第一步也是关键一步，随着输料转速的增加，进入两滚轮间的浸膏粉增多，压片条带厚度增加，条带致密性相应增加，相同时间内整粒的物料变多，所得的颗粒也会相应增多。而输料转数过大时，两滚轮间浸膏粉量会不断堆积，易发生浸膏粉侧漏，甚至使机器堵料，出现抱死的现象，反而会降低颗粒得率。干法制粒是一个连续过程，因此在送料时必须保证浸膏粉具有良好的连续性和均匀性。

3.2.2　干法制粒评价指标的选择

干法制粒的原理就是利用干法制粒机的机械力进行挤压制粒，即浸膏粉挤压成薄片状—破碎和整粒—过筛的过程。工艺参数是影响干法制粒效果的重要因素，也是直接影响成品质量的关键因素。评价干法制粒工艺制品的好坏，除以颗粒成型率为主要质量评价指标以外，还要结合颗粒的物性指标如颗粒的外观形态、脆碎度、粒度分布、流动性、堆密度等作为辅助质量评价指标。由于颗粒的外观色泽为定性指标，颗粒流动性已在辅料筛选中应用，因此本研究选择颗粒成型率、脆碎度、堆密度作为评价指标。

以单次有效颗粒成型率作为主要评价指标，主要是因为该指标不仅能体现干法制粒得率，还能一定程度上体现所得颗粒粒度分布的均匀性。以颗粒脆碎度与堆密度为辅助指标，主要原因是二者不仅与干法制粒过程中颗粒所受到的压力存在一定的关系，还与颗粒贮存运输、包装存在一定的关系。因此，以单次有效颗粒成型率、脆碎度、堆密度为评价指标筛选干法制粒的工艺参数，既与所选择的干法制粒参数存在一定的相关性[16]，也更符合产品的实际生产和使用需求。

本研究考察了辅料对颗粒成型性、吸湿性、溶化性和流动性的影响，通过设计合理的试验方案对制剂处方进行有效筛选；同时以压辊转速、压轮压力、输料转速为考察因素，以单次有效颗粒成型率、脆碎度、堆密度为考察指标，通过设计正交试验法对干法制粒工艺参数进行了有效筛选和优化。研究结果表明，制粒过程中压片硬度适中，不黏滚轮，所得颗粒色泽均一，成型性与流动性良好。通过3批中试放大研究结果表明，该制粒工艺稳定可行。

参考文献：

[1] 李红成. 干法制粒技术在药物研究中的应用进展[J]. 中国药业, 2013, **22**(6): 127-128.

[2] 付美丽, 严铭铭, 邵　帅, 等. 新扶正除疫颗粒剂的成型性工艺[J]. 中成药, 2016, **38**(3): 692-694.

[3] 余　琰, 范凌云, 高建德. Box-Behnken设计-响应面法优选党参干法制粒工艺研究[J]. 中药材, 2017, **40**(6): 1393-1396.

[4] 郭　敏. 加味玉屏风颗粒沸腾制粒成型工艺研究[J]. 内蒙古中医药, 2009, **28**(8): 43-44.

[5] 周　俊, 何云华, 石红霞, 等. 山参颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中国药业, 2020, **29**(19): 43-45.

[6] 孙爱萍, 袁　波, 李　娜, 等. 温肾壮骨颗粒的干法制粒工艺研究[J]. 中草药, 2018, **49**(6): 1324-1330.

[7] 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**(6): 1365-1368.

[8] 申　楼, 余楚钦, 张坤水, 等. 喉喑安片的干法制粒工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, **19**(5): 46-48.

[9] 薛彦朝，常美玲，粘立军, 等. 正交试验优选参芪颗粒干法制粒工艺[J]. 中国药房, 2012, **23**(31): 2915-2917.

[10] 李更青, 吴　飞, 胡佳亮, 等. 基于制剂原料物理性质的抗甲方颗粒干法制粒工艺研究[J]. 中草药, 2018, **49**(3): 575-581.

[11] 吴司琪, 伍振峰, 岳鹏飞, 等. 中药制粒工艺及其设备的研究概况[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(3): 341-346.

[12] 黄赞扬, 王亚静, 祁东利, 等. 基于质量源于设计理念构建多糖组分干法制粒前馈控制模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, **28**(4): 130-137.

[13] 况弯弯, 伍振峰, 万　娜, 等. 中药干法制粒的研究思路探讨：基于干法制粒技术研究的国内外研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, **44**(15): 3195-3202.

（下转第253页）

156.

[4] 金 飞, 徐飞虎, 王彦广. 依诺肝素钠的制备与纯化[J]. 中国医药工业杂志, 2008, **39**(1): 15-17.

[5] 陈敬恒, 黄杰中, 陈凯奇, 等. 血府逐瘀汤联合依诺肝素钠注射液预防人工全髋关节置换术后下肢DVT形成的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, **15**(11): 220-222.

[6] 张筱红, 任连杰, 余 立, 等. 依诺肝素钠的质量控制思路[J]. 中国新药杂志, 2012, **21**(11): 1200-1202.

[7] 陈 霞, 谭 兵. 低分子肝素致不良反应69例文献分析[J]. 中国药房, 2013, **24**(20): 1898-1900.

[8] 庞利珍, 郑芸颖, 杨 辉. 依诺肝素钠注射液导致全身皮疹的迟发型过敏反应[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, **36**(3): 344-350.

[9] ZHANG F, YANG B, LY M, *et al*. Structural characterization of heparins from different commercial sources [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, **401**(9): 2793-2803.

[10] 祝 贺, 吕友晶, 韩现伟, 等. 不同1,6-酐衍生度依诺肝素钠结构及其抗凝血活性比较[J]. 药学学报, 2014, **49**(7): 1049-1053.

[11] 张 震. 低分子肝素的结构确证研究[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(8): 901-905.

[12] 姬胜利, 桑 青, 张天民. 肝素的来源控制、结构分析以及结构与生物活性关系的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2012, **47**(9): 660-663.

[13] 王 悦, 李 京, 李颖颖, 等. 高效阴离子交换色谱法测定依诺肝素钠1,6-脱水衍生物含量[J]. 中国药学杂志, 2014, **49**(16): 1461-1466.

[14] LIU X, St. ANGE K, LIN L, *et al*. Top-down and bottom-up analysis of commercial enoxaparins [J]. *J Chromatogr A*, 2017, **1480**: 32-40.

[15] 李文茂, 马志华, 张 惠, 等. 低分子肝素分子量及其分布测定准确性影响因素探讨[J]. 亚太传统医药, 2014, **10**(2): 19-20.

[16] 李 京, 范慧红. 低分子肝素相对分子质量与抗凝活性关系研究[J]. 中国新药杂志, 2007, **16**(2): 1695-1697.

[17] 由鹏飞, 薛维丽, 杭宝建, 等. 依诺肝素钠注射液分子量与分子量分布比较研究[J]. 药学研究, 2021, **40**(6): 374-376.

(上接第242页)

[14] 张青铃, 罗友华, 许光辉, 等. 干法制粒工艺在中药口服固体制剂制备中的应用[J]. 中国现代中药, 2020, **22**(5): 827-834.

[15] 吴 梅, 王优杰, 张继全, 等. 响应面法优化藿苓生肌颗粒安慰剂干法制粒工艺研究[J]. 上海中医药大学学报, 2019, **33**(5): 61-66.

[16] 孙爱国. 干法制粒工艺及设备若干问题的探讨[J]. 机电信息, 2011, (17): 43-45.