柴银颗粒干法制粒的工艺优化

魏瑞霞[1,2]，王璟璐[3]，冯　中[1,4]，李艳芳[1,2]，张贵民[1*]

（1. 鲁南制药集团股份有限公司中药制药共性技术国家重点实验室，山东临沂 276006；2. 鲁南厚普制药有限公司，山东临沂 276006；3. 广东药科大学，广东广州 510000；4. 中山大学药学院（深圳），广东深圳 518107）

摘要：以一次成型率、吸湿性、溶化性等为评价指标，以湿法制粒工艺所得颗粒的物理特性为参照，确定柴银颗粒干法制粒的制剂处方参数。采用单因素法和 Box-Behnken 设计 - 响应面法，优化干法制粒工艺参数。对比了干法和湿法制粒所得颗粒的质量。结果显示，优化的干法制粒工艺制备的柴银颗粒一次成型率高、脆碎度小、流动性好，可以满足工业化生产的需求。2 种制粒方式所得颗粒的理化性质与指标性成分无显著性差异。采用干法制粒工艺制备柴银颗粒可降低药用辅料用量，解决湿法制粒中颗粒粘连、干燥时间长的问题。

关键词：柴银颗粒；干法制粒；Box-Behnken 设计；工艺参数

中图分类号：R944.2^{+}7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1088-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.015

Optimization of Dry Granulation Technology of *Chaiyin* Granules

WEI Ruixia[1,2], WANG Jinglu[3], FENG Zhong[1,4], LI Yanfang[1,2], ZHANG Guimin[1*]

(*1. State Key Lab. for Generic Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006; 2. Lunan Houpu Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006; 3. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000; 4. School of Pharmaceutical Sciences (Shenzhen), Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107*)

ABSTRACT: The formulation parameters for dry granulation of *Chaiyin* granules were determined by taking the primary forming rate, hygroscopicity and solubility as the evaluation indicators, and the physical characteristics of the granules obtained by wet granulation process as reference. Single factor method and Box Behnken design-response surface methodology were used to optimize dry granulation process parameters. The quality of the granules prepared by dry granulation and wet granulation was compared. The results showed that the *Chaiyin* granules prepared by the optimized dry granulation process had high primary forming rate, low friability and good fluidity, which could meet the needs of industrial production. There were no significant differences in physicochemical properties and index components between the granules obtained by two granulating methods. Dry granulation of *Chaiyin* granules can reduce the dosage of pharmaceutical excipients, and solve the problems of adhesion and long drying time in wet granulation process.

Key Words: *Chaiyin* granule; dry granulation; Box-behnken design; process parameter

柴银颗粒是由柴胡、金银花、黄芩等 11 味中药提取加工而成的中药复方制剂，具有辛凉透表、清热解毒、利咽止咳等功效，可用于上呼吸道感染（外感风热证），亦可用于手足口病、流行性感冒、人禽流感、非典型肺炎、抗冠状病毒感染等传染性疾病的治疗[1—3]。

柴银颗粒采用湿法制粒工艺，生产步骤烦琐，辅料及润湿剂用量多，且由于柴银提取物量较大，极易导致颗粒粘连、干燥时间长等问题，严重制约产品的生产效率。干法制粒工艺可降低辅料用量，无需制软材、干燥，可避免湿、热对药物成分的影响，具有简化制粒工序、缩短生产周期、高效、节能的

收稿日期：2022-07-04

基金项目：山东省重点研发计划（重大科技创新工程）项目（2020CXGC010505）、山东省新旧动能转换重大产业攻关项目（鲁动能办[2021]23号）

作者简介：魏瑞霞（1986—），女，工程师，从事新药研发与工艺优化。

通信作者：张贵民（1969—），男，研究员，从事新药的研究与开发。E-mail：lunanzhangguimin@163.com

优点[4—5]。为提高生产效率、提升药品质量，拟进行柴银颗粒的干法制粒工艺研究。

本研究以颗粒一次成型率、溶化性、吸湿性为考察指标，同时以湿法制粒工艺所得颗粒的物理特性为参照，确定干法制粒制剂处方；再以送料速度、压辊转速、压辊油压为自变量，通过单因素试验并结合 Box-Behnken 响应面法，以一次成型率与脆碎度的综合得分为评价指标，优化制粒工艺参数，为柴银颗粒干法制粒的工业化生产提供参考依据。

1 仪器与试药

LGS120 型干法制粒机（北京新龙立科技有限公司）；XL-60C 型中药粉碎机（广州市旭朗机械设备有限公司）；HAD-20B 型多向运动混合机（浙江小伦制药机械有限公司）；CJY-300C 型脆碎度测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；BT-1001 型智能粉体特征测试仪（丹东百特仪器有限公司）；XS204 型电子天平（梅特勒托利多仪器有限公司）；YK-140 型摇摆式颗粒机（丹东市五龙背制药设备厂）。

柴银颗粒干浸膏粉（87.8 kg，3 万袋制剂量，批号 211114，其中黄芩苷含量 33.36 mg/g，葛根素含量 10.48 mg/g）、挥发油包合物（7 kg，3 万袋制剂量，批号 211114，其中薄荷脑含量 15.60 mg/g）均由鲁南厚普制药有限公司研发中心提供；糊精（山东聊城阿华制药有限公司，批号 20210903）；羟丙基倍他环糊精（山东滨州智源生物科技有限公司，批号 HP20200318）；阿司帕坦（湖南尔康制药股份有限公司，批号 103420190102）；二氧化硅和硬脂酸镁（湖北展望药业有限公司）。

2 方法与结果

2.1 柴银颗粒的制备工艺

2.1.1 湿法制粒工艺制备柴银颗粒

参照柴银颗粒湿法制粒工艺，称取柴银颗粒干浸膏粉 365.83 g 和挥发油包合物 29.17 g，加入 0.8% 阿司帕坦和 5% 羟丙基倍他环糊精，用糊精补足至 1 000 g，混匀，加入 80% 乙醇，采用摇摆式颗粒机制粒、干燥、整粒，用药用铝塑复合膜进行分装，制得规格为每袋 8 g 的柴银颗粒。

2.1.2 干法制粒工艺制备柴银颗粒

称取柴银颗粒干浸膏粉 365.83 g 和挥发油包合物 29.17 g，加入 0.8% 阿司帕坦，以及适量二氧化硅、硬脂酸镁、羟丙基倍他环糊精等辅料，分别用稀释剂补足至 625、750 和 1 000 g，混匀，置干法制粒机中压制成胚片，粉碎制得颗粒，整粒，用药用铝塑复合膜进行分装，制得规格分别为每袋 5、6 和 8 g 的柴银颗粒。

2.2 质量评价指标及方法

2.2.1 一次成型率

采用双筛分法，将第一次制得的颗粒精密称定，分别过 1 号筛［孔径为（2 000±70）μm］和 5 号筛［孔径为（180±7.6）μm］，可通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒即为合格颗粒，精密称定其质量，计算合格颗粒质量占颗粒总质量的百分比，即得一次成型率。

2.2.2 溶化性

参考《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0104 颗粒剂【溶化性】要求，取柴银颗粒单剂量包装 1 袋，加热水 200 mL，搅拌 5 min，观察颗粒的溶化情况。

2.2.3 休止角

使用粉体综合特性测试仪测定，使样品通过带筛漏斗均匀流下，直至在金属平台上形成最高的圆锥体为止，测量圆锥体斜面与平面的夹角，分别测定 3 次，取平均值即得。

2.2.4 松密度

使用粉体综合特性测试仪测定样品的松密度，每份样品分别测定 3 次，取其平均值，即得。

2.2.5 吸湿性

称取供试品样品 2 g，置已干燥至恒重的称量瓶中，精密称定，打开瓶盖，置温度 25 ℃、相对湿度 75% 的恒温恒湿箱中，分别于 0、1、3、5、7、9、11、14、24 h 时精密称定，计算吸湿率。

2.2.6 脆碎度

取制得颗粒适量，精密称定，置脆碎度测定仪中，以 25 r/min 速度转动 4 min。取出，过 5 号筛，精密称定未过筛的颗粒质量，照文献[6]方法计算颗粒脆碎度。

2.3 辅料及用量考察

2.3.1 稀释剂种类的筛选

选择颗粒剂常用的稀释剂乳糖、可溶性淀粉、糊精（用量如表 1 所示），照每袋 6 g 的规格，分

别称取柴银颗粒干浸膏粉 182.92 g，挥发油包合物 14.58 g，添加 0.2%硬脂酸镁作为润滑剂，照“**2.1.2**”项下方法进行干法制粒，设置干法制粒机工艺参数为压辊压力 7 MPa，送料速度 70 r/min，压辊转速 14 r/min，以颗粒的一次成型率、溶化性为评价指标进行稀释剂的优选，筛选结果如表 1 所示。

表 1　稀释剂种类的考察结果（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Investigation Results of Diluent Types（$\bar{x}\pm s$, n=3）

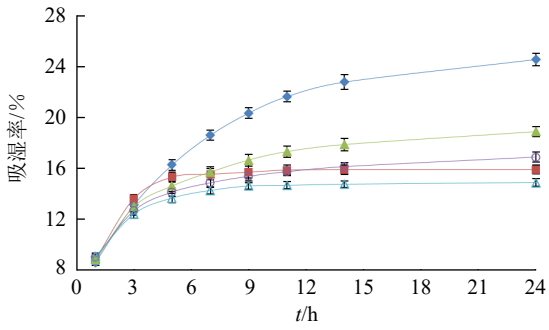
序号	糊精/g	乳糖/g	可溶性淀粉/g	一次成型率/%	溶化性
1	177.5	—	—	58.46±1.07	极易溶化
2	—	177.5	—	60.46±0.96	极易溶化
3	—	—	177.5	50.45±0.64	极易溶化

由结果可知，3 种辅料制得的颗粒的溶化性均较好；乳糖作为稀释剂时的一次成型率最高，糊精稍低。考虑到乳糖价格偏高，且存在乳糖不耐受等局限性，选择糊精为稀释剂。

2.3.2　稀释剂用量的选择

本试验中的不同包装规格，柴银提取物及挥发油包合物的量是相同的，仅辅料量存在差异。提取物占比大时，黏性相对较大，干法制粒所得制品的成型率高，但相对的引湿性也会增加。基于此，本项考察采用不同用量糊精的影响。照“**2.1.2**”项下方法分别制备规格为每袋 5、6 和 8 g 的柴银颗粒。同时以湿法制粒工艺制得的颗粒为参照，对比不同规格颗粒的物理性能，优选稀释剂用量，结果如表 2 所示，吸湿曲线如图 1 所示。

由结果可知，上述条件制得颗粒休止角均小于 40°，说明流动性均较好，可以满足生产需要；相比于湿法制粒制品，干法制粒工艺制得颗粒的松密度较大，且稀释剂的添加可有效地降低柴银提取物干浸膏的吸湿性。规格为 5 g 时，一次成型率最高，



◆—柴银提取物干浸膏；■—湿法制粒制品（每袋 8 g）；▲—干法制粒制品（每袋 5 g）；○—干法制粒制品（每袋 6 g）；△—干法制粒制品（每袋 8 g）。

图 1　稀释剂用量不同的柴银颗粒吸湿曲线图（n=6）

Fig.1　Hygroscopic Curves of *Chaiyin* Granules with Different Amounts of Diluent（n=6）

但此时颗粒吸湿性相对较大；规格为 6 和 8 g 的颗粒，吸湿曲线较相近。综合吸湿曲线与一次成型率结果，筛选出干法制粒制品规格为 6 g，此时稀释剂用量约为柴银提取物与包合物总量的 0.9 倍。

2.3.3　润滑剂种类及用量的选择

考察了硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅、滑石粉等润滑剂对制粒的影响，以制粒难易程度、一次成型率、溶化性为评价指标，试验结果如表 3 所示。

由结果可见，硬脂酸与滑石粉不适合作为颗粒剂的润滑剂，选取硬脂酸镁或硬脂酸镁与二氧化硅（1 ∶ 1）的组合作为润滑剂，制粒容易，且一次成型率较高，溶化性符合要求。

照每袋 6 g 的规格，分别添加不同用量的润滑剂，考察润滑剂用量对颗粒一次成型率的影响，试验结果如表 4 所示。

结果表明，仅添加硬脂酸镁时，随着添加量的增加，一次成型率呈先升高后降低的趋势，当硬脂酸镁的添加量为 0.3%～ 0.5%时，一次成型率较高。

表 2　稀释剂用量考察试验结果（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.2　Investigation Results of Diluent Amount（$\bar{x}\pm s$, n=6）

制粒方式	每袋规格/g	一次成型率/%	休止角/(°)	松密度/(g·cm^{-3})	24 h吸湿率/%
干法制粒	5	64.17±0.79	35.26±0.33	0.80±0.01	18.90±0.40
	6	60.21±0.71	35.66±0.25	0.80±0.02	16.90±0.39
	8	50.00±0.68	35.36±0.16	0.79±0.01	14.91±0.29
湿法制粒	8	—	35.67±0.18	0.56±0.01	15.94±0.37

表 3 润滑剂种类的选择

Tab.3 Selection of Lubricant Types

润滑剂	添加量/%	制粒难易程度	一次成型率/%	溶化性
硬脂酸镁	0.5	易，不黏轮	61.56	完全溶化
硬脂酸	1.0	较易，轻微黏轮	60.91	在热水中完全溶化；当水温冷却至50～60 ℃时，有油滴状物质悬浮
二氧化硅	1.0	较难，黏轮	59.49	溶化，轻微浑浊
滑石粉	0.5	易，不黏轮	62.74	不完全溶化，底部有白色沉淀
硬脂酸镁和二氧化硅(1∶1)	0.3+0.3	易，不黏轮	63.25	溶化，轻微浑浊

表 4 润滑剂用量的选择 ($\bar{x}\pm s$，n=3)

Tab.4 Selection of Lubricant Amount ($\bar{x}\pm s$, n=3)

润滑剂	添加量/%	一次成型率/%
硬脂酸镁	0.1	51.80±0.55
	0.3	61.24±0.45
	0.5	60.40±0.33
	0.6	54.87±0.73
	0.8	39.55±0.71
	1.0	38.85±0.50
二氧化硅+硬脂酸镁	0.1+0.1	59.40±0.44
	0.3+0.3	63.88±0.42

当联用硬脂酸镁与二氧化硅时，0.3％硬脂酸镁与0.3％二氧化硅的组合获得的颗粒一次成型率较高。

2.3.4 矫味剂（羟丙基倍他环糊精）对制粒的影响

在柴银颗粒的湿法制粒工艺中，添加了 5％羟丙基倍他环糊精和 0.8％阿司帕坦作为矫味剂，以综合改善柴银颗粒中挥发油成分的特殊味道及提取物的咸苦口味，提高患者用药的依从性。

照“**2.1.2**”项下方法制备，加入羟丙基倍他环糊精、0.3％硬脂酸镁、0.3％二氧化硅，再以糊精补足，制备规格为每袋 6 g 的颗粒。以一次成型率作为考察指标，试验结果如表 5 所示。

表 5 羟丙基倍他环糊精用量的选择 ($\bar{x}\pm s$，n=3)

Tab.5 Selection of Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin Amount ($\bar{x}\pm s$, n=3)

添加量/%	一次成型率/%
0	61.54±0.45
3	60.89±0.54
4	60.40±0.51
5	61.99±0.48
6	61.81±0.45

结果显示，在受试范围内，羟丙基倍他环糊精加入量对颗粒的一次成型率无显著影响。羟丙基倍他环糊精用量越大，对柴银颗粒挥发油的味道掩盖效果越好，但大于 5％后掩味效果改善不明显，因此羟丙基倍他环糊精用量确定为 5％，以提升颗粒的口感。

2.4 柴银颗粒制剂处方确定

柴银颗粒（每袋 6 g）的处方为：称取柴银颗粒干浸膏粉 365.83 g 和挥发油包合物 29.17 g，加入 5％羟丙基倍他环糊精、0.8％阿司帕坦、0.3％二氧化硅、0.3％硬脂酸镁及适量糊精，混匀，制成 750 g，即得。

照上述处方，共制备柴银颗粒混合粉 20 kg，备用。

2.5 单因素试验优化干法制粒工艺条件

参考文献[7]可知，干法制粒成型技术不仅与辅料种类及辅料量有关，制粒过程中，干法制粒机的参数变化对制粒效果影响也较大。结合干法制粒机设备性能，选取影响干法制粒效果的主要参数：送料速度、压辊油压、压辊转速进行考察，在“**2.4**”项颗粒处方的基础上，优选柴银颗粒的工艺参数。

2.5.1 送料速度对干法制粒的影响

称取“**2.4**”项下柴银颗粒混合粉适量，固定压辊速度 14 r/min 和压辊油压 7 MPa，调节送料速度分别为 20、30、40、50、60、70、80 r/min，考察送料速度对颗粒一次成型率的影响，结果分别为(59.61±0.60)％、(60.29±0.45)％、(62.45±0.61)％、(63.30±0.28)％、(64.57±0.32)％、(62.44±0.35)％、(58.96±0.63)％（n=3）。试验表明，颗粒的一次成型率随着送料速度的增大呈现先增大后减小的趋势，其中送料速度为 60 r/min 时颗粒的一次成型率最高。

2.5.2 压辊油压对干法制粒的影响

称取“**2.4**”项下柴银颗粒混合粉适量，固定送料速度 60 r/min 和压辊速度 14 r/min，调节压辊油压分别为 3、4、5、6、7、8、9 MPa，考察压辊速度对颗粒一次成型率的影响，结果分别为

(39.98±0.50)%、(51.02±0.37)%、(59.89±0.47)%、(61.29±0.44)%、(62.35±0.50)%、(62.14±0.31)%、(62.73±0.66)%（n=3）。试验表明，随着压辊油压的增大，颗粒的一次成型率呈先增大后平稳的趋势；当油压大于 8 MPa 时，压制的胚片开始出现色泽不均一的情况：中间颜色深、边缘位置颜色浅，所得颗粒出现花粒。

2.5.3 压辊速度对干法制粒的影响

称取“**2.4**”项下柴银颗粒混合粉适量，固定送料速度 60 r/min 和压辊油压 6 MPa，调节压辊速度分别为 8、10、12、14、16、18 r/min，考察压辊速度对颗粒一次成型率的影响，结果分别为(65.47±0.92)%、(64.96±0.63)%、(64.09±0.37)%、(62.56±0.53)%、(60.87±0.47)%、(56.55±0.44)%（n=3）。试验表明，颗粒的一次成型率随着压辊速度的增快而降低；当辊轮的速度为 18 r/min 时颗粒的一次成型率显著降低（P<0.05）；当压辊速度低于 10 r/min 时，由于物料在压辊间受压时间增大，使得颗粒出现花粒，并易出现进料堵死、压辊油压过载等问题。

2.6 干法制粒工艺的继续优化

2.6.1 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化

在单因素试验基础上，以送料速度（A）、压辊油压（B）、压辊转速（C）为自变因素，进行三因素三水平的 Box-Behnken 设计 - 响应面法优化[8]。以一次成型率和脆碎度的综合得分[9—10]为响应值，通过标准化熵值法进行计算得到一次成型率和脆碎度的权重分别为 60.595%和 39.404%，照下式计算综合得分。因素水平如表 6 所示，试验设计及结果如表 7 所示。

综合得分 = 一次成型率 ×60.595% － 脆碎度 ×39.404%

2.6.2 模型拟合与数据分析

利用 Design-Expert 8.0.6.1 软件对表 7 中的试验结果进行二次多元回归拟合，得回归模型方程：综合得分 =34.98+1.36A+3.06B－5.35C－1.94AB+ 0.065AC+ 0.38BC－1.21A^2－3.68B^2－3.16C^2，R^2=0.983 7，R^2_{adj}= 0.962 7。模型的 R^2 与 R^2_{adj}均接近 1，且二者接近，说明通过二次回归得到的模型与试验拟合度较好，该回归方程的预测可靠结果。

表 6　干法制粒工艺参数的因素和水平

Tab.6　Factors and Levels of Dry Granulation Process Parameters

水平	A /(r·min^{-1})	B /MPa	C /(r·min^{-1})
−1	50	5.0	12
0	60	6.5	14
1	70	8.0	16

表 7　Box-Behnken 设计方案及结果

Tab.7　Scheme and Results of Box-Behnken Design

序号	A	B	C	一次成型率/%	脆碎度/%	综合得分/%
1	－1	0	1	50.31	15.5	24.38
2	0	0	0	63.68	5.42	36.45
3	0	1	－1	63.55	5.46	36.36
4	0	－1	－1	58.30	12.12	30.55
5	0	0	0	62.02	5.98	35.23
6	0	1	1	50.14	9.87	26.49
7	0	0	0	62.04	5.96	35.25
8	1	－1	0	57.92	10.03	31.14
9	1	0	－1	63.85	5.01	36.72
10	0	0	0	60.62	6.55	34.15
11	1	0	1	49.32	9.69	26.07
12	－1	0	－1	61.95	5.71	35.29
13	0	－1	1	45.96	22.03	19.17
14	－1	1	0	59.77	8.34	32.93
15	0	0	0	60.30	6.89	33.82
16	1	1	0	59.43	7.76	32.95
17	－1	－1	0	50.32	18.07	23.37

方差分析结果显示，整体模型 P<0.000 1，表明该二次方程达到极显著水平；失拟项 P>0.05，其影响差异无统计学意义，表明模型选择较为合适，拟合效果良好，可用该响应面模型优化柴银颗粒干法制粒的工艺参数。因素 B、C、AB、B^2、C^2 对综合得分的线性效应均达到极显著水平（P<0.01）；因素 A、A^2 对综合得分的线性效应达到显著水平（P<0.05）；交互项 AC 和 BC 的影响差异无统计学意义。其中因素 C 的响应面曲线陡峭且等高线密集，是对综合得分影响最显著的因素，3 个考察因素对综合得分的影响程度为 C>B>A，即压辊转速 > 压辊油压 > 送料速度。三维响应面图如图 2 所示。

2.6.3 响应面预测与优化工艺验证

通过 Design-Expert 8.0.6.1 软件统计分析，预测的优化工艺参数为：送料速度为 63.07 r/min，压辊油压为 6.94 MPa，压辊转速为 12.35 r/min；此时综合得分可达 37.85%。根据干法制粒机参数设置的实际情况，将上述参数调整为：送料速度 63 r/min，

压辊油压 6.9 MPa，压辊转速 12 r/min。照调整后的工艺参数进行 3 批中试规模干法制粒工艺验证，结果显示颗粒的一次成型率分别为 64.98%、65.82%、66.35%；脆碎度分别为 5.12%、5.02%、4.66%；综合得分均值为 37.88%，RSD 为 1.34%。可见，优化工艺参数条件下所得颗粒的一次成型率较高、脆碎度较小，具备可操作性。

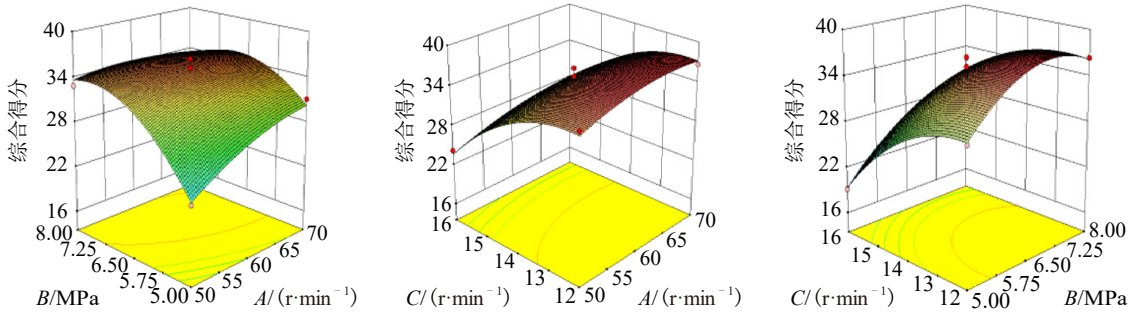
2.7 干法与湿法制粒工艺所得颗粒的质量对比

照“**2.1.1**”项下湿法制粒工艺制备 3 批中试规模的样品，并取“**2.6.3**”项下中试规模的干法制粒制品，对比 2 种制粒方式所得颗粒的理化性质与指标成分，具体结果如表 8 所示。

结果表明，2 种制粒方式制得的颗粒在指标性成分与物理性能方面无明显差异，均能够满足产业化需求；但干法制粒不用采用乙醇作润湿剂，节省生产成本，同时所用的辅料量更少，制粒过程更简单、省时。

2.8 临界相对湿度（CRH）的测定

分别称取“**2.6.3**”项下干法制粒所得颗粒适量，共 7 份，平铺在已恒重瓶中，厚度约 2 mm，再精密称定；打开瓶盖后分别置 25 ℃，相对湿度分别为 20%、30%、40%、50%、60%、70% 和 80% 的恒温恒湿箱中，72 h 后精密称定，并计算颗粒在不同相对湿度下的吸湿率。结果显示，不同相对湿度环境中颗粒的吸湿率分别为（0.30±0.01）%、（1.98±0.03）%、（3.68±0.06）%、（5.40±0.07）%、（8.92±0.15）%、（15.26±0.13）% 和（22.01±0.30）%（n=6）。以吸湿率（纵坐标）对相对湿度（横坐标）作图，绘制吸湿平衡曲线，并对曲线跃升点作切线，两切线交点对应的横坐标，即 CRH，结果如图 3 所示。由结果可知，柴银颗粒的 CRH 约为 56%，因此在柴银颗粒生产和贮存过程中，需控制环境相对湿度



A B C

A—因素 *A* 和 *B* 对综合得分的影响；B—因素 *A* 和 *C* 对综合得分的影响；C—因素 *B* 和 *C* 对综合得分的影响。

图 2 各因素交互作用的响应面图

Fig.2 Response Surface Plots of Interaction of Various Factors

表 8 干法制粒和湿法制粒所得颗粒的质量对比（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.8 Quality Comparison of Granules Prepared by Dry Granulation and Wet Granulation ($\bar{x}\pm s$, n=3)

检测项	干法制粒工艺（每袋6 g）			湿法制粒工艺（每袋8 g）		
	220601	220602	220603	221001	221002	221003
批次量/袋	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000
配料/kg	12	12	12	16	16	16
乙醇用量/kg	—	—	—	1.92	1.92	1.92
水分/%	4.16±0.06	5.17±0.08	3.76±0.07	2.43±0.04	2.58±0.05	1.94±0.06
每袋黄芩苷含量/mg	97.32±0.31	97.05±0.49	96.70±0.30	96.23±0.38	95.78±0.51	97.81±0.34
每袋葛根素含量/mg	30.54±0.19	30.30±0.26	30.94±0.27	29.89±0.32	29.52±0.32	31.88±0.36
每袋薄荷脑含量/mg	3.64±0.07	3.74±0.07	3.67±0.05	3.62±0.05	3.50±0.05	3.55±0.05
脆碎度/%	5.12±0.08	5.02±0.07	4.66±0.07	5.72±0.05	4.98±0.07	6.01±0.08
休止角/(°)	35.33±0.12	35.23±0.14	34.85±0.27	35.67±0.11	35.79±0.23	35.66±0.22

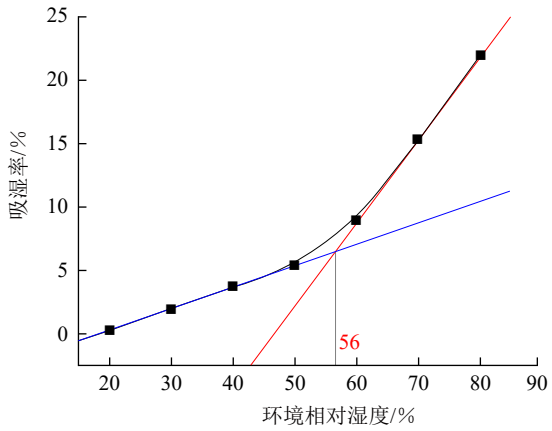


图 3　柴银颗粒的临界相对湿度

Fig.3　Critical Relative Humidity of *Chaiyin* Granules

在 56%以下。

3　讨论

前期研究表明，5%羟丙基倍他环糊精对挥发性成分有较好的掩盖作用，但对柴银提取物苦味的掩盖作用较小。在苦味矫味过程中，尝试添加三氯蔗糖、甜菊素、阿司帕坦等甜味剂，通过人工尝试口感，结果显示，阿司帕坦可有效改善柴银颗粒的苦感，其他甜味剂三氯蔗糖、甜菊素虽甜味重，但甜味和苦味分离，无法对苦味进行掩盖。结合原工艺，最终选择加入 5%羟丙基倍他环糊精和 0.8%阿司帕坦，进行综合矫味，以改善挥发油成分的特殊味道和中药的苦味。

在干法制粒过程中，颗粒的一次成型率与脆碎度存在负相关性。压辊速度、压辊压力对颗粒一次成型率和脆碎度有极显著影响，送料速度对其影响相对较小。照优化工艺制得的颗粒流动性良好、CRH 较大，表明柴银颗粒的干法制粒可以满足工业生产的要求。此外，压辊速度与送料速度存在联动效应，送料速度太快、压辊速度太慢，会导致物料堵塞，机器不能运行；压辊速度太快、送料速度太慢，会导致物料受压时间较短，颗粒结构疏松，导致一次成型率降低、脆碎度增大。

颗粒的得率偏低、粉尘较多，是干法制粒的主要缺点。本工艺的一次成型率在 65%左右，为提高颗粒得率，需进行多次制粒，耗时较长，但辅料用量的降低，可以弥补生产时间长的缺陷，与湿法制粒相比较，二者批生产时间相当。鉴于干法制粒可简化操作程序、节约生产成本，可采用干法制粒替代湿法制粒制备柴银颗粒。同时，将柴银颗粒规格由每袋 8 g 降为每袋 6 g，既可保证药物有效性，又减少了辅料的服用量。本研究优选出的干法制粒工艺稳定可行，具有操作简单、辅料用量少、成本低、节能高效等优势，为柴银颗粒工业化生产的工艺优化提供了重要依据。

参考文献：

[1]　孙元芳, 李冰冰, 关永霞, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨柴银颗粒抗冠状病毒感染潜在分子机制[J]. 中草药, 2020, **51** (19): 4999-5009.

[2]　张贵民, 张子成, 关永霞, 等. 柴银制剂在制备抗冠状病毒药物中的应用及其制备方法: 中国, 111297969A [P]. 2020-06-19.

[3]　赵荣华, 郭姗姗, 耿子涵, 等. 柴银颗粒对人冠状病毒肺炎湿热疫毒袭肺小鼠病症结合模型治疗及作用机制研究[J]. 中国药物警戒, 2021, **18** (12): 1123-1128.

[4]　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.

[5]　贾晓伟, 吴丹丹, 单长智, 等. 干法制粒技术在中药制剂中的应用探究[J]. 中国设备工程, 2021, (10): 197-198.

[6]　王　满, 汪露露, 陈雪晴, 等. 星点设计-效应面法优化复方肠泰颗粒成型工艺[J]. 中成药, 2017, **39** (2): 420-423.

[7]　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.

[8]　戚兴会, 张翠云, 李　艳, 等. 响应面法优化柴银颗粒的水煎煮工艺[J]. 现代药物与临床, 2021, **36** (11): 2255-2258.

[9]　王　科, 叶　花, 王鹏飞, 等. 参草宁心颗粒干法制粒处方筛选及工艺参数优化[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, **26** (11): 74-78.

[10]　杨秀娟, 洪燕龙, 阮克锋, 等. 基于制剂原料物理特性的止颤颗粒干法制粒处方与工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, **19** (4): 27-30.