doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.15.007

蒙药地格达 - 4 颗粒成型工艺研究*

田　香[1,2]，拉喜那木吉拉[1]，哈日呼[3]，美　丽[1]，张　尧[4]，饶小勇[4,5]，罗晓健[4,5△]

（1. 内蒙古民族大学蒙医药学院，内蒙古 通辽　028000；2. 内蒙古民族大学蒙医药研发工程教育部重点实验室，内蒙古 通辽　028000；3. 内蒙古民族大学附属医院，内蒙古 通辽　028000；4. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心，江西 南昌　330006；5. 江西中医药大学，江西 南昌　330006）

摘要：目的　优选蒙药地格达 - 4 颗粒的成型工艺。**方法**　以颗粒得率、脆碎度、溶化时间为考察指标，采用单因素试验结合中心复合试验设计优选颗粒处方参数及干法制粒工艺参数，并对制得的颗粒进行质量检查。**结果**　最佳制备工艺参数为蒙药地格达 - 4 喷雾干燥粉 - 乳糖 - 微粉硅胶（9∶1∶5‰，m∶m∶m），干法制粒机液压 40 bar，滚轮间隙 1 mm，滚轮转速 3.0 r / min，破碎频率 30 Hz，所制得的颗粒得率、溶化时间等项目检查都符合 2020 年版《中国药典（四部）》要求。**结论**　优选出的蒙药地格达 - 4 颗粒成型工艺可行，可为工业化生产提供参考。

关键词：蒙药；地格达 - 4 颗粒；中心复合设计；制备工艺

中图分类号：R932；R29；TQ460.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1006 - 4931（2022）15 - 0033 - 06

Forming Process of Mongolian Medicine Digeda - 4 Granules

Tianxiang[1,2], Laxinamujila[1], Harihu[3], Meili[1], ZHANG Yao[4], RAO Xiaoyong[4,5], LUO Xiaojian[4,5]

（1. College of Mongolian Medicine, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia, China　028000; 2. Key Laboratory of Mongolian Medicine Research and Development Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia, China　028000; 3. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia, China　028000; 4. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang, Jiangxi, China　330006; 5. Jiangxi Universiy of Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi, China　330006）

Abstract: Objective　To optimize the forming process of Mongolian medicine Digeda - 4 Granules. **Methods**　The prescription parameters of granules and process parameters of dry granulation were optimized by the single - factor test combined with the central composite design（CCD）with the yield, friability and dissolution time of the granules as the investigation indexes, and the quality of prepared granules was checked. **Results**　The optimal preparation process parameters were as follows: the mass ratio of Mongolian medicine Digeda - 4 spray drying powder to lactose to micron silica gel was 9 ∶ 1 ∶ 5‰（*m* ∶ *m* ∶ *m*）, the hydraulic pressure of dry granulator was 40 bar, the roller clearance was 1 mm, the rotation speed of roller was 3.0 r / min, and the crushing frequency was 30 Hz. The obtained yield, dissolution time and other items of the granules all met the requirements of the *Chinese Pharmacopoeia*（2020 Edition, Volume Ⅳ）. **Conclusion**　The optimal forming process of Mongolian medicine Digeda - 4 Granules is feasible, which can provide a reference for the industrial production of this medicine.

Key words: Mongolian medicine; Digda - 4 Granules; central composite design; preparation process

蒙药地格达 - 4味汤收载于《中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药分册》，由紫花地丁、栀子、胡黄连、瞿麦4味药材组方，主要用于治疗血热相搏、咽喉肿痛、胆囊炎、胆结石等，疗效较好，副作用少[1-3]。蒙药地格达 - 4味汤一般以汤剂的形式服用，但汤剂煎煮时间长、不易携带、长时间贮藏易变质，影响用药效果与体验。蒙药颗粒剂是现代蒙药的常用剂型，服用安全，携带方便，口感良好[4]。目前，多个传统蒙药汤剂已改为蒙药颗粒剂，如准西 - 7味颗粒[5]、毛浩日查干颗粒[6]等。以往的研究多探讨蒙药汤剂的干燥过程或蒙药颗粒的药效，尚缺乏对蒙药制粒成型工艺的研究。中心复合设计在试验条件优化过程中可连续分析试验因素的各个水平，克服了正交试验只能分析单个孤立的试验点而不能给出直观图形的缺陷，且试验精密度高，试验次数较少，广泛应用于试验设计与工艺优化研究[7-8]。为此，本研究中以颗粒得率、脆碎度、溶化时间为考察指标[9-10]，对工艺参数、辅料种类与用量进行单因素考察，筛选合理的生产工艺，采用中心复合设计优化地格达 - 4干法制粒最佳工艺参数。现报道如下。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Mini - Glatt型流化床（乐嘉文制药科技有限公司）；

*基金项目：内蒙古自治区自然科学基金[2020BS08001]；内蒙古民族大学博士科研启动基金项目[BS596]。

第一作者：田香，女，蒙古族，博士，讲师，研究方向为蒙药固体制剂与剂型改革，（电子信箱）tx9622@126.com。

△通信作者：罗晓健，男，博士，教授，研究方向为中药制剂及其工艺，（电话）0791 - 87119619（电子信箱）luoxj98@126.com。

ML3002E/02型电子天平(精度为0.001 g),HB43-S型快速水分测定仪,均购于瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司;BT120型辊压机(德国Alexanderwerk公司);DHG-9140A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

1.2 试药

蒙药地格达-4喷雾干燥粉(实验室自制);聚维酮K30(批号为201926),微晶纤维素(批号为197620),羧甲基纤维素钠(批号为201965),糊精(批号为190805),硬脂酸镁(批号为190508),可溶性淀粉(批号为191205),均购于安徽山河药用辅料有限公司;乳糖(批号为187826),麦芽糊精DE10.1(批号为186719),微粉硅胶(批号为187106),均购于河南鑫源生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 蒙药地格达-4喷雾干燥粉制备

根据前期试验结果,优选蒙药地格达-4味汤提取工艺,用12倍量水,浸泡45 min,煎煮70 min,提取3次,滤过,合并滤液,药液浓缩至相对密度为1.17~1.25(60 ℃)的浸膏。在进风温度为140 ℃、进料速率为10%~15%的条件[11]下进行喷雾干燥,即得。

2.2 颗粒剂质量评价指标

颗粒得率:按2020年版《中国药典(四部)》通则0104颗粒剂项下粒度规定,采用双筛分法操作,能通过1号筛与不能通过5号筛的颗粒为合格颗粒。颗粒得率(%)=$M_1/M_2\times100\%$[12]计算。式中,M_1为能通过1号筛和不能通过5号筛的颗粒质量,M_2为制得颗粒总质量。

脆碎度[13]:取颗粒10 g,精密称定,置脆碎度仪(直径为4 mm,约200颗玻璃珠)中。设置参数,转速为25 r/min,旋转时间为10 min。完成后,移出玻璃珠,过45目筛网,称量未通过45目筛网的颗粒剂质量,按公式脆碎度(%)=$(M_1-M_2)/M_1\times100\%$计算。式中,M_1为测定前颗粒质量,M_2为测定后颗粒质量。

溶化性:按2020年版《中国药典(四部)》通则0104颗粒剂项下溶化性规定,取颗粒适量,置烧杯中,加入热水,搅拌,应全部溶解或成混悬状态[14]。

2.3 制粒方法筛选

流化床制粒:分别选用表1中辅料作为流化物料,浸膏与辅料比例为1∶2。设置工艺参数为雾化压力0.4 mmHg,进风温度65 ℃,抖带频率5 s,结果见表1。以食用玉米淀粉、微晶纤维素为辅料,颗粒成型率较低;以糊精、麦芽糊精DE10.1和乳糖为辅料,流化物料没有塌床,形成颗粒,但颗粒得率很低。

湿法制粒:参考文献[15]及预试验结果,以75%乙醇为润湿剂制软材,制粒,干燥4 h,整粒,结果见表1。该浸膏粉黏性较强,湿法制粒操作简单,但喷雾干燥粉与不同辅料配合湿法制粒,颗粒得率未超过30%。

表1 3种制粒方法考察

Tab. 1 Investigation of the three granulation methods

制法	辅料/浸膏与辅料用量比/填充剂	颗粒成型性	得率(%)
流化床制粒	食用玉米淀粉	不易制粒,塌床,流化不起来	9.43
	MCC	不易制粒,塌床,流化不起来	8.45
	糊精	易制粒,未塌床	27.33
	麦芽糊精DE10.1	易制粒,未塌床	25.84
	乳糖	易制粒,未塌床	31.91
湿法制粒	纯浸膏粉	不易成型,易粘连,干燥时硬结	15.12
	喷雾干燥粉-糊精(2∶1)	润湿剂易分散,不易成型	16.23
	喷雾干燥粉-糊精-PVP K30(2∶1∶1)	润湿剂易分散,不易成型	21.04
	喷雾干燥粉-乳糖-PVP K30(2∶1∶1)	不易制粒,易粘连	20.15
	喷雾干燥粉-麦芽糊精DE10.0-PVP K30(2∶1∶1)	润湿剂易分散,不易成型	23.02
	喷雾干燥粉-糊精-MCC(2∶1∶1)	不易制粒,不易成型	15.23
	喷雾干燥粉-麦芽糊精DE10.0-PVP K30(1∶1∶1)	润湿剂易分散,不易成型	25.01
干法制粒	无	流动性差,进料口架桥	-
	麦芽糊精DE10.0	稍粘轮,可压性不好,无色差	60.34
	乳糖	稍粘轮,可压性好,无色差	62.11
	可溶性淀粉	稍粘轮,少分层	50.12

注:PVP K30指聚维酮K30,MCC指微晶纤维素。-为无法计算,表2同。

Note: PVP K30 is short for povidone K30, and MCC is short for microcrystalline cellulose. - indicates that the yield of the granules cannot be calculated (for Tab. 1-2).

干法制粒:喷雾干燥粉-辅料(9∶1,m/m)组成混合辅料。设置工艺参数为滚轮间隙1.0 mm,液压30 bar,滚轮转速2.8 r/min,进料转速18.7 r/min,破碎频率30 Hz。结果见表1。

结果分析显示,与流化床制粒、湿法制粒比较,干法制粒易于成型,辅料用量少,颗粒得率显著提高,故选择干法制粒。

2.4 干法制粒处方因素筛选

2.4.1 制粒工艺条件

设置水平送料速度18.7 r/min,滚轮间隙1.0 mm,液压30 bar,滚轮转速2.8 r/min考察干法制粒过程中粘轮情况,并测定颗粒得率、脆碎度和溶化时间。

填充剂种类:以麦芽糊精DE10.1、乳糖、可溶性淀粉、糊精为填充剂进行考察。填充剂与喷雾干燥粉以1∶2(m/m)比例混匀,结果见表2。4种填充剂均能提高颗粒得率,按得率大小排序为乳糖>麦芽糊精DE10.1>糊精>可溶性淀粉;颗粒脆碎度的大小排序

为糊精 > 可溶性淀粉 > 麦芽糊精 DE10. 1 > 乳糖；颗粒的溶化时间均符合要求。故选择乳糖为填充剂。

表 2　干法制粒填充剂种类与用量筛选

Tab. 2　Type and dosage screening of filler by the dry granulation

填充剂种类与用量		颗粒成型性	颗粒得率（%）	脆碎度（%）	溶化时间（min）
填充剂	无	流动性差，进料口架桥	-	-	-
	麦芽糊精 DE10. 1	稍粘轮，无色差	60. 55	39. 12	1. 48
	乳糖	稍粘轮，无色差粘轮	65. 02	35. 08	1. 58
	可溶性淀粉	稍粘轮，无色差	51. 50	40. 12	1. 50
	糊精	不粘轮，可压性不好	57. 75	41. 01	1. 42
乳糖用量	5%	稍粘轮，条带物松散、易碎	52. 00	42. 01	1. 42
	10%	稍粘轮，条带物松散、易碎	66. 33	37. 11	1. 50
	20%	稍粘轮，可压性好	62. 40	40. 23	1. 17
	30%	稍粘轮，可压性好	66. 02	38. 02	1. 53
抗黏剂	微粉硅胶	不粘轮，条带物易碎	66. 82	30. 01	0. 57
	硬脂酸镁	轻微粘轮，条带物碎	49. 68	34. 12	0. 83
	硬酯富马酸钠	不粘轮，条带物松散	43. 41	45. 01	0. 71
	滑石粉	不粘轮，条带物松散、分层	55. 44	48. 11	0. 70
微粉硅胶	1. 0‰	稍粘轮，无色差	71. 27	30. 02	1. 00
加入量	2. 5‰	稍粘轮，无色差	69. 22	32. 11	1. 12
	5. 0‰	不粘轮，无色差	72. 59	35. 03	1. 08
	8. 0‰	不粘轮，无色差	59. 34	32. 21	0. 98
	10. 0‰	不粘轮，无色差	69. 56	34. 09	1. 00

乳糖用量：比较 30%，20%，10%，5% 乳糖用量对干法制粒的影响，结果见表 2。乳糖用量 5% 的颗粒得率明显低于乳糖用量 10%。当乳糖用量高于 10% 时，颗粒得率、脆碎度和溶化时间变化不明显，但均存在粘轮现象，故选择 10% 作为处方的乳糖用量。

抗黏剂种类：取适量喷雾干燥粉 4 份，分别加入 10% 乳糖，5‰ 抗黏剂，结果见表 2。4 种抗黏剂均可较好地改善粘轮现象，缩短溶化时间，以微粉硅胶为抗黏剂，颗粒得率明显高于其他抗黏剂。可见，抗黏剂的亲水性越大，颗粒的溶化时间越短。故选择微粉硅胶为抗黏剂。

微粉硅胶用量：称取喷雾干燥粉 - 乳糖（9∶1，*m* / *m*）5 份，加入微粉硅胶，结果见表 2。微粉硅胶用量为 5‰ 时颗粒得率较高，其他 2 个考察指标基本接近。故选择 5‰ 的微粉硅胶作为处方抗黏剂的用量。

2. 4. 2　干法制粒工艺单因素考察

滚轮压纹：选取 3 种不同表面设计的滚轮进行干法制粒，包括方格形、凹槽形和菱形。在环境相对湿度为 30% 以下条件下混匀，转速设为 1 000 r / min，混匀后进行干法制粒。根据前期研究结果，预设定工艺参数，滚轮间隙 1. 0 mm，液压 30 bar，滚轮转速 2. 8 r / min，进料转速 18. 7 r / min，破碎频率 30 Hz。整粒，以粘轮现象、颗粒得率、脆碎度、溶化时间为考察指标选择滚轮压纹，结果见表 3。3 种不同表面设计的滚轮制得的颗粒得率相差不大，但方格形和凹槽形滚轮存在粘轮现象。故选择菱形滚轮进行干法制粒。

表 3　干法制粒影响因素考察

Tab. 3　Influencing factors of the dry granulation

工艺参数		颗粒成型性	颗粒得率（%）	脆碎度（%）	溶化时间（min）
滚轮压纹	凹槽形	轻微粘轮	72. 54	56. 12	1. 42
	方格形	轻微粘轮	70. 24	60. 01	1. 48
	菱形	不粘轮	78. 59	54. 11	1. 30
液压	20 bar	不粘轮，条带物松散、分层	72. 41	40. 06	1. 25
	30 bar	不粘轮，条带物松散	78. 59	30. 11	1. 32
	40 bar	不粘轮，条带物松散	79. 41	23. 01	1. 50
	50 bar	稍粘轮，条带物分层	79. 92	20. 15	1. 80
滚轮间隙	1. 0 mm	不粘轮	78. 59	35. 01	1. 27
	1. 5 mm	不粘轮，条带物易碎	75. 19	47. 11	1. 08
	2. 0 mm	不粘轮，漏粉	72. 76	50. 23	1. 00
	2. 5 mm	不粘轮，漏粉严重	57. 64	58. 05	0. 92
滚轮转速	3 r / min	不粘轮	78. 19	22. 12	1. 30
	5 r / min	不粘轮，可压性不好	72. 76	35. 11	1. 25
	7 r / min	不粘轮，可压性不好	57. 64	40. 23	1. 08
	9 r / min	不粘轮，可压性不好	35. 12	51. 03	1. 03

液压：称取 180 g 喷雾干燥粉，加入 20 g 乳糖和 5‰ 的微粉硅胶，混匀；设置干法制粒机滚轮间隙 1. 0 mm，滚轮转速 2. 8 r / min，进料转速 18. 7 r / min，考察不同液压对颗粒得率、溶化时间、脆碎度的影响，结果见表 3。在固定滚轮间隙和滚轮转速的条件下，随着滚轮压力的增加，颗粒得率逐步增加，脆碎度降低，由于随着液压的增加，物料在 2 个滚轮压制的过程中受到的压力增大，使颗粒的硬度增大，脆碎度降低，细粉量减少，从而增加颗粒得率。颗粒溶化时间随着液压增大而增大，可能是随着挤压力的增加，粒子间的结合力更强。液压在 30 ~ 50 bar 之间颗粒得率较高，说明液压对干法制粒的颗粒得率有影响。低于临界点，随着压力增大，颗粒得率会快速增加，而超过临界点后，颗粒得率增加的速度减弱或基本不变，与文献[16]报道类似。

滚轮间隙：称取喷雾干燥粉 180 g，加入乳糖 20 g 和 5‰ 的微粉硅胶，混匀；设置干法制粒机液压 30 bar，滚轮转速 2. 8 r / min，送料转速 18. 7 r / min，考察不同滚轮间隙对颗粒得率、粘轮情况、溶化时间及脆碎度的影响，结果见表 3。在同一液压和滚轮转速的条件下，随着滚轮间隙的变大，颗粒得率逐渐减少，这可能是随着压轮间缝隙变大，送料速度一定的情况下物料输送不够，条带物松散，在破碎过程中细粉量增大，颗粒硬度降低，使颗粒得率下降，溶化时间减少，故选择滚轮间隙 1 ~ 2 mm 时较好。

滚轮转速：称取180 g喷雾干燥粉，加入20 g乳糖和5‰的微粉硅胶，混匀；设置干法制粒机液压30 bar、进料转速18.7 r/min，滚轮间隙1.0 mm，考察不同滚轮转速对颗粒得率、粘轮情况、脆碎度及溶化时间的影响，结果见表3。在同一液压和滚轮间隙的条件下，随着滚轮转速变快，颗粒得率明显减少，脆碎度增加，溶化时间减少。滚轮转速变快，滚轮之间物料停留时间减少，受挤压的时间减少，物料输送速度太慢，条带物硬度减弱，粉碎、过筛过程中细粉量增多，导致脆碎度增加，颗粒得率减少。故滚轮转速以3～5 r/min较适宜。

2.5 中心复合设计法优化干法制粒工艺参数

2.5.1 中心复合设计

根据单因素考察结果，确定了蒙地格达－4喷雾干燥粉干法制粒过程中主要影响因素的取值范围，采用中心复合设计对工艺参数进行优化。以液压（因素A）、滚轮间隙（因素B）、滚轮转速（因素C）为自变量，进行三因素五水平试验，中心点重复6次，以颗粒得率、溶化时间、脆碎度为因变量，通过回归方程分析自变量与因变量之间的关系，并预测最佳工艺条件。因素与水平见表4，试验结果见表5。

2.5.2 拟合模型与分析数据

采用Design Expert 8.0.7软件对表5中的试验结果进行拟合模型分析，得颗粒得率、脆碎度、溶化时间和工艺参数的回归方程及模型，其方差分析结果见表6。

颗粒得率的回归方程为$Y = 81.87 + 2.87A - 0.63B + 1.33C + 1.89AB - 2.10AC + 2.43BC - 2.97A^2 - 2.26B^2 - 1.57C^2$，$R^2 = 89.86$，标准偏差为2.45%。可知，工艺参数对颗粒得率的影响大小的顺序为液压＞滚轮转速＞滚轮间隙。溶化时间的回归方程为$Y = 21.94 - 6.49A + 1.74B - 1.31C - 2.14AB + 1.17AC$，$R^2 = 89.94$，标准偏差为2.98%。可知，工艺参数对颗粒溶化时间的影响大

表4 中心复合设计因素与水平

Tab. 4 Factors and their levels of CCD

因素	低水平	高水平	－α	0	＋α
A（bar）	30	50	23.18	40.0	56.82
B（mm）	1	2	0.65	1.5	2.34
C（r/min）	3	5	2.31	4.0	5.68

表5 中心复合设计试验设计与结果

Tab. 5 Design and results of CCD

序号	因素A	因素B	因素C	颗粒得率（%）	脆碎度（%）	溶化时间（min）
1	40	1.5	4.0	81.35	20.90	1.25
2	50	1.0	3.0	77.54	18.62	1.30
3	40	1.5	5.7	78.74	19.61	1.85
4	40	1.5	4.0	80.35	19.79	1.47
5	40	1.5	2.3	79.87	21.16	1.25
6	30	2.0	5.0	75.02	32.21	1.25
7	30	1.0	5.0	72.37	28.74	1.50
8	56.8	1.5	4.0	76.31	15.94	1.83
9	40	0.7	4.0	78.77	19.28	1.62
10	30	2.0	3.0	57.64	41.12	1.12
11	40	2.3	4.0	77.88	28.85	1.63
12	40	1.5	4.0	81.35	25.99	1.42
13	23.2	1.5	4.0	74.74	35.14	1.32
14	50	2.0	3.0	78.03	21.90	1.68
15	30	1.0	3.0	71.26	32.24	1.38
16	50	1.0	5.0	76.81	22.77	1.33
17	40	1.5	4.0	84.57	24.18	1.42
18	50	2.0	5.0	80.48	14.71	1.82
19	40	1.5	4.0	79.88	20.30	1.48
20	40	1.5	4.0	82.65	21.23	1.50

表6 颗粒得率、溶化时间、脆碎度的方差分析结果

Tab. 6 ANOVA results of yield, dissolution time and friability of the granules

来源	颗粒得率					溶化时间					脆碎度				
	SS	*df*	*MS*	*F*值	*P*值	*SS*	*df*	*MS*	*F*值	*P*值	*SS*	*df*	*MS*	*F*值	*P*值
模型	449.65	9	49.96	3.07	0.047 7	796.18	9	88.46	9.93	0.000 6	1 699.53	6	283.26	3.430	0.029 6
A	112.56	1	112.56	6.92	0.025 2	574.87	1	574.87	64.55	＜0.001	763.68	1	763.69	9.250	0.009 5
B	5.17	1	5.17	0.32	0.585 5	39.91	1	39.91	4.48	0.060 3	49.95	1	49.95	0.610	0.450 6
C	24.27	1	24.27	1.49	0.250 0	23.73	1	23.73	2.67	0.133 6	83.40	1	83.39	1.010	0.333 2
AB	28.61	1	28.61	1.76	0.214 3	36.68	1	36.68	4.12	0.069 9	800.00	1	800.00	9.690	0.008 2
AC	35.15	1	35.15	2.16	0.172 4	10.97	1	10.97	1.23	0.292 9	0.50	1	0.50	0.010	0.939 2
BC	47.29	1	47.29	2.91	0.119 1	35.07	1	35.07	3.94	0.075 3	2.00	1	2.00	0.024	0.878 7
A^2	126.72	1	126.72	7.79	0.019 1	50.02	1	50.02	5.62	0.039 3	1 073.26	13	82.56		
B^2	62.84	1	62.84	3.86	0.077 8	29.48	1	29.48	3.31	0.098 9	360.43	8	45.05	0.320	0.928 1
C^2	36.93	1	36.93	2.27	0.162 9	7.75×10^{-3}	1	7.75×10^{-3}	8.70×10^{-4}	0.9770	712.83	5	142.57		
误差	162.75	10	16.28			89.06	10	8.91			1 699.53	6	283.26	3.430	0.029 6
失拟误差	148.23	5	29.65	10.21	0.011 7	59.04	5	11.81	1.97	0.237 9	763.68	1	763.69	9.250	0.009 5
纯误差	14.52	5	2.90			30.02	5	6.00			49.95	1	49.95	0.610	0.450 6

小的顺序为液压 > 滚轮间隙 > 滚轮转速。脆碎度回归方程为 $Y = 89.40 + 7.48A + 1.95B + 2.46C + 10.00AB - 0.25AC + 0.5BC$，$R^2 = 90.12$，标准偏差为 2.23%。可知，工艺参数对颗粒脆碎度的影响大小顺序为液压 > 滚轮间隙 > 滚轮转速。

2.6 最佳工艺优化与验证

最佳工艺优化：采用 Minitab 17 软件对滚轮间隙、滚轮转速、液压进行优化。工艺参数设置为液压 30 ~ 40 bar，滚轮间隙 1 mm，滚轮转速 3 ~ 5 r / min；其颗粒得率越高越好，故目标设置为“望大”，75% ~ 85% 范围设为期望值；脆碎度越小越好，目标设置为“望小”，15% ~ 25% 范围设为期望值；溶化时间越短越好，目标设置为“望小”，60% ~ 90% 范围设为期望值。结果见图 1。可知，在送料速度固定为 18.7 r / min 时，最佳工艺参数为液压 40 bar，滚轮间隙 1 mm，滚轮转速 3.0 r / min，颗粒得率的预测值为 79.77%，脆碎度的预测值为 20.98%，溶化时间的预测值为 85.51 s。

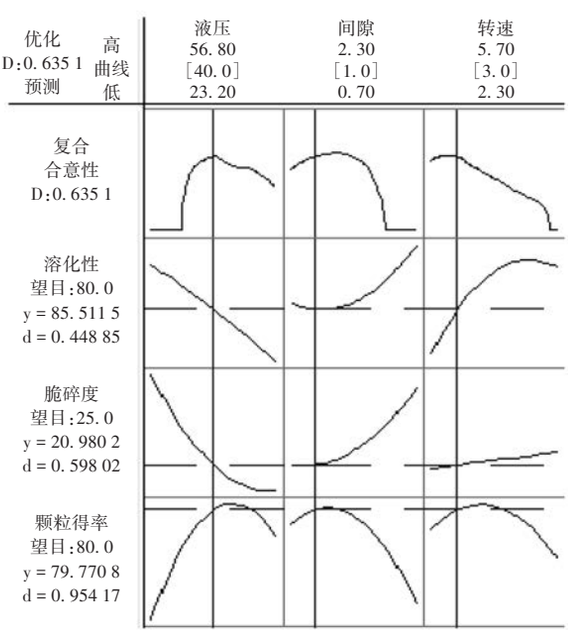


图 1 最佳工艺参数预测结果

Fig. 1 Prediction results of the optimal process parameters

干法制粒验证：称取 3 批蒙药地格达 - 4 喷雾干燥粉，喷雾干燥粉 - 乳糖 - 微粉硅胶(9∶1∶5‰，m / m / m)，按最佳工艺条件液压为 40 bar，滚轮间隙为 1 mm，滚轮转速为 3.0 r / min 进行 3 次重复验证试验，考察颗粒得率、脆碎度和溶化时间，结果见表 7。最佳工艺条件：液压为 40 bar，滚轮间隙为 1 mm，滚轮转速为 3.0 r / min，破碎频率为 30 Hz，此条件下进行干法制粒，得到的颗粒得率、脆碎度与溶化时间的实测值与预测值的相对偏差分别为 2.70%，2.33%，2.82%，说明所选工艺条件重复性较好。

3 讨论

本研究中对比了流化床制粒、湿法制粒和干法制粒对颗粒成型工艺的影响。结果表明，湿法制粒制备的颗粒在干燥过程中易粘连成块，影响颗粒得率，且制备的颗粒堆密度较小，颗粒较松散；流化床制粒可在密闭状态下，一步完成混合、制粒、干燥等工序，简化工艺流程，避免粉尘飞扬，但本处方制备的浸膏粉吸湿性强、流动性差，制备过程极易出现“塌床”现象，导致生产效率不高。故采用干法制粒，可以减少湿法制粒过程中的制软材、干燥和整理等工序，生产周期短，适合对湿、热较敏感物料的制备。

表 7 验证试验结果($n = 3$)

Tab. 7 Results of the validation test ($n = 3$)

项目	1	2	3	$\overline{X}$	预测值	相对偏差(%)
颗粒得率(%)	77.03	78.85	76.98	77.62	79.77	2.70
脆碎度(%)	20.56	21.15	22.71	21.47	20.98	2.33
溶化时间(min)	1.43	1.45	1.50	1.46	1.42	2.82

本研究结果显示，吸湿性较强的浸膏粉在进行干法制粒过程中极易发现粘轮现象。故需对干法制粒处方及工艺因素进行优化，重点考察药物的物理性质、实验环境条件、工艺参数等[17]。文献[18]报道，滚轮表面是否光滑影响干法制粒粘轮情况，故对不同花纹的滚轮(菱形、凹槽形和方格形)进行对比，结果菱形滚轮的效果最好；采用单因素试验对处方中填充剂和抗黏剂的种类及用量进行筛选，且对干法制粒机的滚轮转速、液压压力和滚轮间隙进行比较，采用中心复合设计法设计试验，并对试验结果进行分析，最终确定蒙药地格达 - 4 颗粒的干法制粒工艺。

综上所述，优选的干法制粒工艺科学合理、稳定可靠，可为蒙药地格达 - 4 颗粒的制备提供参考。

参考文献

[1] 金 玉. 蒙医药学注释大辞典[M]. 赤峰：内蒙古科学技术出版社，2006：1216.
[2] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙成药标准[M]. 赤峰：内蒙古科学技术出版社，1984：269.
[3] 额日登其木格. 蒙医治疗慢性胆囊炎的疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2017，5(33)：136 - 138.
[4] 毛跟年，侯景龙，胡 媛，等. 葛枳颗粒剂的制备及其体外酶活性研究[J]. 食品工业科技，2019，45(9)：85 - 93.
[5] 田·苏雅拉图，黄亚芝. 蒙药准西 - 7 味颗粒剂的研制[J]. 中国民族医药杂志，2002，8(2)：32.
[6] 孟克巴牙尔，韩图雅. HPLC 法测定蒙药毛浩日查干颗粒剂二苯乙烯苷含量[J]. 中国民族医药杂志，2012，18(5)：54 - 55.
[7] 李彩艳，乔俊亭，任建萍，等. 星点设计 - 效应面法优化盐酸普萘洛尔择时释药片处方[J]. 中国药师，2021，24(5)：859 - 888.
[8] 魏玉梅，王峥业. 星点设计 - 效应面法优化茴香茶中挥发油的包合物制备工艺[J]. 海峡药学，2021，33(2)：1 - 4.
[9] 王 洋，覃仕娜，李玉凤，等. 荔枝核总皂苷颗粒剂成型工艺研究[J]. 中药材，2020，43(7)：1692 - 1696.