

DOI: 10.16306/j.1008-861x.2025.05.006

# 粉碎制粒法在中药临方颗粒剂生产中的应用研究

扫码获取更多  
论文拓展信息张诗曼<sup>1,2</sup>, 李益萍<sup>2,3</sup>, 赵启<sup>4</sup>, 董育瑄<sup>1,2</sup>, 林晓<sup>2,3</sup>, 洪燕龙<sup>2,5</sup>, 王优杰<sup>1,2</sup>

1. 上海中医药大学创新中药研究院(上海 201203); 2. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心(上海 201203); 3. 上海中医药大学中药学院(上海 201203); 4. 鄂尔多斯市东胜区人民医院(内蒙古 鄂尔多斯 017000); 5. 上海中医药大学上海中医健康服务协同创新中心(上海 201203)

**【摘要】** 目的: 研究粉碎制粒法在中药临方颗粒剂生产中的应用, 优化制粒工艺, 提高颗粒得率和质量, 分析颗粒性质与干浸膏物理性质及处方组成的相关性, 建立适用于临方颗粒剂生产的高效制粒方法。方法: 以中药临方干浸膏为研究对象, 采用粉碎制粒法制备颗粒, 考察筛网类型(刀孔型、圆孔型)、筛网孔径(1.27、1.57、2.00 mm)及转刀转速(1 000、2 000、3 000 r/min)对颗粒得率的影响。测定干浸膏的吸湿性、表观密度、软化点等物理性质以及颗粒的粒度分布、溶化性、硬度、休止角等, 进行相关性分析, 探讨干浸膏物理性质与颗粒性质的关系。结果: 刀孔型筛网所得合格颗粒比例高, 颗粒均匀度好。筛网孔径 2.00 mm、转速 2 000 r/min 时, 颗粒得率最高, 均在 75% 以上, 且 50% 的处方颗粒得率超过 85%。颗粒得率、硬度、溶化时间与干浸膏表观密度呈正相关, 颗粒休止角与干浸膏吸湿性、表观密度呈负相关。糖性料中药占比较高的处方, 其干浸膏吸湿性较强, 表观密度较高, 所得颗粒硬度较大。结论: 粉碎制粒法可用于中药临方颗粒剂的制备, 能有效提高颗粒得率和质量。干浸膏的物理性质受处方组成影响, 并进一步影响颗粒性质。研究结果可为临方颗粒剂的制备工艺优化及质量控制提供实验依据。

**【关键词】** 粉碎制粒; 中药临方; 颗粒剂; 干浸膏; 颗粒质量

## Research on application of crushing granulation in production of personalized traditional Chinese medicine granules

ZHANG Shiman<sup>1,2</sup>, LI Yiping<sup>2,3</sup>, ZHAO Qi<sup>4</sup>, DONG Yuxuan<sup>1,2</sup>, LIN Xiao<sup>2,3</sup>, HONG Yanlong<sup>2,5</sup>, WANG Youjie<sup>1,2</sup>

1. Innovative Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 4. People's Hospital of Dongsheng District, Ordos 017000, Nei Monggol, China; 5. Shanghai Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Health Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**ABSTRACT Objective:** To study the application of the crushing granulation in the production of personalized traditional Chinese medicine (TCM) granules, optimize the granulation process, improve granule yield and quality, analyze the correlation between the granule properties and the physical properties of dried extracts as well as the prescription composition, and establish an efficient granulation method suitable for the production of personalized TCM granules. **Methods:** The dried extracts of personalized TCM prescriptions were used as the research subjects. The granules were prepared using the crushing granulation method. The effects of sieve type (knife-hole, and round-hole), sieve aperture (1.27, 1.57, and 2.00 mm), and cutter speed (1 000, 2 000, and 3 000 r/min) on granule yield were

[基金项目] 国家中医药管理局 2024 年老药工传承工作室项目; 全国中药特色技术传承人才培养项目(国中医药人教函[2023]96 号); 上海市科委健康辨识与评估重点实验室项目(21DZ2271000); 上海市教委上海中医药慢性病防治与健康服务省部共建协同创新中心项目(A1-W25-308-01); 上海中医药大学科技发展项目(24KFL036)

[作者简介] 张诗曼, 女, 在读硕士生, 主要从事中药固体制剂关键技术研究

[通信作者] 林晓, 教授, 博士生导师; E-mail: shutcmlx@163.com。王优杰, 研究员, 硕士生导师; E-mail: shutcmyo@163.com

收稿日期: 2025-03-27; 修回日期: 2025-05-12

investigated. The physical properties of the dried extracts, such as hygroscopicity, apparent density, and softening point, as well as the particle quality, including particle size distribution, solubility, hardness, and angle of repose, were detected. Correlation analysis was carried out to explore the relationship between the physical properties of the dried extracts and the properties of the granules. **Results:** Granules were produced with a higher proportion of qualified granules and better uniformity using the knife-hole sieve. When the sieve aperture was 2.00 mm and the cutter speed was 2 000 r/min, the granule yield was the highest, exceeding 75% and with 50% of the prescription granules achieving a yield of over 85%. Granule yield, hardness, and dissolution time were positively correlated with the apparent density of the dried extracts, while the angle of repose of granules was negatively correlated with the hygroscopicity and apparent density of the dried extracts. The dried extracts of the prescriptions with a higher proportion of sugary material exhibited stronger hygroscopicity, higher apparent density, and greater granule hardness. **Conclusion:** The crushing granulation method can be applied in the production of personalized TCM granules, and effectively improve the granule yield and quality. The physical properties of the dried extracts are influenced by the prescription composition, and further affect the granule properties. The results of this research provide an experimental basis for the optimization of preparation process and quality control of personalized TCM granules.

**KEYWORDS** crushing granulation; personalized traditional Chinese medicine prescriptions; granules; dried extracts; granule quality

制粒是中药制剂生产中的关键环节,直接影响颗粒剂的成型质量、稳定性及临床应用效果。目前常见的制粒方式包括湿法制粒、干法制粒、喷雾制粒等。湿法制粒通过造粒液黏附形成湿块来促进团聚<sup>[1]</sup>,具有颗粒成型性好、粒度均匀的优点,是口服固体制剂中最常用的制粒技术<sup>[2]</sup>,但是存在辅料用量大、通用性差等问题。干法制粒通过机械挤压、破碎使粉末成型,无需添加造粒液,适用于湿热敏感物料<sup>[3]</sup>,但中药浸膏粉的黏性和可压性对干法制粒的成型和得率具有较大的挑战<sup>[4]</sup>。粉碎制粒是一种通过机械力将块状或大颗粒物料破碎成小颗粒的方法,此类设备的报道多集中于干法包衣工艺,通过对粉体及辅料进行共同研磨,以改善粉体的流动性<sup>[5-7]</sup>,其应用于颗粒剂还鲜有报道。粉碎设备可使物料被粉碎并通过筛网排出,最终得到所需粒径的颗粒,有望成为理想的中药临方制粒方式。

中药临方颗粒剂作为个体化用药的重要形式<sup>[8]</sup>,对制粒工艺具有特殊需求:一方面要求工艺路线具有普适性,能适应不同处方的物理性质差异;另一方面需保证颗粒快速溶散、剂量准确,同时满足小批量、快速生产需求<sup>[9]</sup>。在干法制粒过程中,物料本身的物理特性与工艺参数是影响干法制粒的重要因素<sup>[10-11]</sup>,难以满足临方普适性的需求。传统湿法制粒因工艺周期长、涉及设备复杂多样、参数依赖性高等问题,难以满足临方制剂的灵活性要求。粉碎制粒技术因以下优点,为中药临方颗粒剂的制备提供了新思路:①通过物理粉碎直接调控颗粒特性,使其工艺参数更易趋向标准化,更能满足临方生产的通用性;②制粒速度迅速且可连续生产,不会受临方制剂处方量的限制;③无需添加辅

料,可显著提高制剂载药量,同时物料损失量少且可控,工艺适用性强,可同时满足“高载药、时效性、工艺简便”等要求。然而,现有研究对干浸膏粉碎制粒的工艺参数和适用性规律均缺乏系统探讨,尤其是物料性质、处方组成与颗粒品质间的相关关系尚未明确,制约了该技术的推广应用。

本研究以代表性中药临方干浸膏为研究对象,系统考察粉碎制粒的关键工艺参数,建立适用于高载药需求的制粒路线。通过分析颗粒成型率和产品质量等指标,阐明干浸膏物理性质、处方组成与颗粒品质的相关性,从粉体学与制剂学多角度揭示工艺-结构-性能间的内在联系。研究结果旨在为中药临方颗粒剂的工艺优化提供理论依据,推动粉碎制粒技术在个性化制剂领域的应用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

1.1.1 药物 经微波真空干燥得到的中药临方干膏块,自制,制备方法详见“1.2.1”;实验所需的模型处方包括五子衍宗方、六味地黄方、百合固金方等经典方及临方制剂方和中药单方,具体处方药物组成详见 OSID 码补充资料。

1.1.2 主要仪器 WBZ-10 型智能化静态微波真空干燥机,贵阳新奇微波工业有限责任公司;DL-2000 型冷水机,上海精其仪器有限公司;ACS-30 型电子计价秤,浙江宇阳衡器有限公司;YJD 40 型煎药机,湖北永安鑫医疗科技有限公司;K50 实验型粉碎机,雍义康科技(北京)有限公司;HC311 型电子天平,上海花潮实业有限公司;XP-205 型精密电子天平、HE53 型快速水分测试仪,瑞士 Mettler Toledo 公司;

YRT-3型药物熔点仪,天津大学精密仪器厂;封口型熔点毛细管(0.9-1.1, 100 mm),上海申立玻璃仪器有限公司;XSB-88型药典筛,上海宝蓝实验仪器制造有限公司;EML-200型振动筛分仪,德国 Haver & Boecker 公司;TA. XT plus 型物性测试仪,英国 Stable Micro Systems 公司。

## 1.2 方法

1.2.1 中药临方干膏块的制备 按中成药或临床制剂处方称取药材,加水适量,浸泡 30 min,煎煮,头煎 30 min,二煎 20 min,滤过,合并滤液,浓缩至含水率约为 50%。

取已知含水率的药液,称定质量后倒入物料盘中,置于微波真空干燥仪内。在智能干燥程序中输入物料含水率、总质量及目标含水率等参数,并选择干燥程序<sup>[12]</sup>,具体干燥运行程序见表 1。开启真空,待真空稳定后(降至-0.06 MPa),启动微波。当物料减重达到预设要求时,微波加热系统自动关闭,手动关闭真空系统,释放真空,收集干膏块,预处理成 1 cm 左右干膏块,密封保存。

表 1 干燥运行程序

Tab. 1 Drying program

干燥进程	输出功率(W)
1	2 000
2	1 500
3	0
4	1 000
5	500
6	0
7	300

## 1.2.2 干膏块物理性质测定

1.2.2.1 吸湿性测定 将干膏块研细,过 5 号筛,在质量为  $m_0$ (g)的干燥具塞玻璃称量瓶中放入厚约 2 mm 的样品,置于硅胶干燥器中干燥 24 h,准确称量样品质量  $m_1$ (g),再转移至底部盛有 NaCl 过饱和

溶液的干燥器内(RH=75%),于 25 °C 环境下进行吸湿性测定。在吸湿时间为 4 h 时测定物料吸湿质量  $m_2$ (g),按照公式(1)计算吸湿率。

$$\text{吸湿率} = \frac{(m_2 - m_1)}{(m_1 - m_0)} \times 100\% \quad (1)$$

1.2.2.2 表观密度计算 首先测定圆柱形容器体积及其质量,分别记为  $V_1$ (mL)和  $m_1$ (g)。再将填充材料(直径为 3 mm 的球形聚乙烯颗粒)放入已知体积的容器中,于容器口平行除去多余材料并称定质量,计算填充材料的密度,记为  $\rho_1$ 。取干膏块,称定质量,记为  $m_2$ (g),置于同一容器中,称定其总质量,记为  $m_3$ (g)。通过干膏块与填充物的体积换算,按公式(2)计算干膏块的表观密度( $\rho_v$ )。

$$\rho_v = \frac{m_2}{V_1 - [(m_3 - m_2 - m_1)/\rho_1]} \quad (2)$$

1.2.2.3 软化点测定 将干膏块研碎,过 5 号筛,装入毛细管中少量,按熔点测定仪操作方法,观察物料形态变化,以其开始收缩软化时的温度作为该干膏块的软化点<sup>[13]</sup>。

1.2.3 粉碎制粒 取一定量的干浸膏,称定质量记为  $m_0$ (g),将粉碎机转速调至目标转速,待转动稳定后,再将干浸膏缓缓倒入粉碎室中,待粉碎仓中无物料撞击声时粉碎制粒完成。

所得物料按《中华人民共和国药典(2020 年版)》<sup>[14]</sup>方法测定颗粒粒度,将不能通过 1 号筛与能通过 5 号筛的总和颗粒质量记为  $m_1$ (g),采用公式(3)计算各物料的颗粒得率。

$$\text{颗粒得率} = \frac{m_1}{m_0} \times 100\% \quad (3)$$

## 1.2.4 粉碎制粒影响因素考察

1.2.4.1 筛网类型对颗粒得率的影响 取预处理的干膏块 50 g,筛网孔径 2.00 mm,粉碎转速 2 000 r/min,考察圆孔型筛网与刀孔型筛网(见图 1)对不同物料颗粒得率的影响。

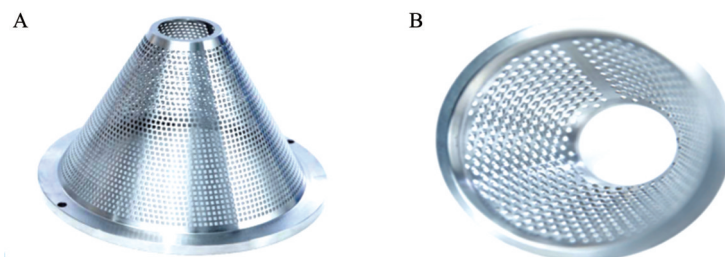


图 1 圆孔型筛网(A)与刀孔型筛网(B)示意图

Fig. 1 Schematic diagram of round-hole type screen (A) and knife-hole type screen (B)

1.2.4.2 筛网孔径对颗粒得率的影响 取预处理的干膏块 50 g,采用刀孔型筛网,筛网孔径分别为 2.00、1.57、1.27 mm,考察物料在同一转速(2 000 r/min)、不同筛网孔径下的颗粒得率。

1.2.4.3 转刀转速对颗粒得率的影响 取预处理的干膏块 50 g,采用刀孔型筛网,筛网孔径为 2.00 mm,分别设置粉碎转速为 1 000、2 000、3 000 r/min,考察不同转速下的物料颗粒得率。

1.2.5 粉碎制粒条件适用性研究 通过 42 种中药浸膏处方,对优化后的粉碎制粒条件进行验证研究,以颗粒得率为指标,确定粉碎制粒条件的适用性。

## 1.2.6 颗粒物理性质测定

1.2.6.1 粒径分布 采用筛分法测定粒径分布。取直径为 204 mm,筛网目数分别为 10、24、50、60、80 的药筛和接收容器,称定质量,按照孔径由大到小从上到下进行组合,将粉碎后所得颗粒放在筛网的最上层,筛上加盖后置于振筛机上,设置振动时间为 5 min、振幅为 0.5 cm、振动间隔为 5 s,直到最细的一层筛子物料的质量达到稳定状态为止,停止振动后拨下电源,取各药筛与接收容器,称定质量并记录,计算每层筛上的颗粒占比。

1.2.6.2 溶化性 取供试品 10 g,加热水 200 mL,搅拌 5 min,立即观察,可溶颗粒应全部溶化或轻微浑浊且不得有焦屑。

1.2.6.3 颗粒硬度 用质构仪测量单颗粒碎裂强度,取 10~14 目的颗粒,将单个颗粒置于平板上,用直径 5 mm 的圆柱形不锈钢探针压缩颗粒。试验在以下条件下进行:预压速度 0.05 mm/s,测试速度 0.01 mm/s,应变水平 99%,触发力 0.1 N。力-时间曲线的最高点为颗粒硬度。为了确保数据的可靠性,每个样品进行 10 次测试<sup>[15]</sup>。

1.2.6.4 休止角 通过固定漏斗法测定。将样品自由通过固定漏斗,使其在平台上堆积成圆锥体,测量圆锥体的高度  $h$ (cm),结合已知的平台半径  $r$ (cm),根据公式(4)计算休止角。

$$\text{休止角} = \arctan \frac{h}{r} \quad (4)$$

1.2.7 处方组成-干膏块物理性质-颗粒性质相关性研究 利用课题组前期建立的基于粉体特征物理性质的中药饮片分类方法<sup>[16]</sup>,对 42 个中药处方进行组成分析。采用相应统计学方法进行相关性分析。

1.2.7.1 处方组成与干浸膏的物理性质关系 中药物料分类包括脆性料、纤维料、油性料、粉性料和糖性料,干浸膏物理性质变量为真空度、吸湿性、含水率、表观密度和软化点。

1.2.7.2 干浸膏与颗粒的物理性质关系 颗粒物理性质变量包括颗粒得率、休止角、溶化时间和硬度,干浸膏制备工艺和物理性质变量包括真空度、吸湿性、含水率、表观密度和软化点。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行双变量 Pearson 相关性分析,双侧检验。不同组之间差异比较采用独立样本  $t$  检验或单因素方差分析(One-way ANOVA)。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 干膏块物理性质测定结果及制粒工艺模型药物的选择 微波真空干燥所得的干浸膏物理性质测定结果见表 2,中药处方软化点范围基本在 65~80 °C,因此粉碎过程应确保物料温度不超过 60 °C。从数据来看,表观密度范围分布在 0.09~1.15 g/cm<sup>3</sup>,其最大与最小值差别甚至达到了 10 倍以上,说明处方之间密度差异性较大。

考虑到临方制剂制粒过程暴露在空气中的时间不宜超过 2 h,为全面表征物料的吸湿性,对物料在 4 h 内的吸湿情况进行分析,结果见图 2。中药处方在 4 h 内的吸湿率为 1%~4%,其中大枣方的吸湿性最强,在环境温度为 25 °C、RH 为 35% 条件下,大枣方暴露时间不到 3 min 即会吸湿结块,提示需关注吸湿性强的处方。实践中可通过在干燥过程添加辅料来改变处方的吸湿性,或在粉碎过程中通过添加辅料共同粉碎并保持环境干燥,以防止物料吸湿结块,从而影响制粒过程。

对表 2 及图 2 中吸湿性、表观密度、软化点数据进行双变量相关性分析,双侧检验结果见表 3。吸湿性与表观密度之间呈显著正相关( $P < 0.01$ ),而其他物理性质之间不存在显著相关性( $P > 0.05$ )。考虑到物料表观密度可能是影响颗粒性质的重要因素,因此本研究以物料表观密度为指标,选出低、中、高 3 种不同表观密度的处方,见图 3,以银柴方(#)、知柏地黄方和三子方进行后续粉碎制粒实验条件考察。

2.2 粉碎制粒工艺优化与考察研究 由于筛网类型、筛网孔径及转刀转速等因素会影响颗粒性质,

表2 不同处方干膏块的物理性质测定结果( $n=3, \bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Determination results of physical properties of dried extracts of different prescriptions ( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

样品名称	表观密度( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	软化点( $^{\circ}\text{C}$ )	样品名称	表观密度( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	软化点( $^{\circ}\text{C}$ )
灵芝方	0.12±0.01	73.4±0.00	附子理中方	0.42±0.02	75.8±0.00
橘皮方	0.15±0.02	76.5±0.00	五子衍宗方	0.41±0.02	70.2±0.00
三子方	0.17±0.00	78.4±0.00	养血安神方	0.39±0.03	74.6±0.00
健脾方	0.95±0.00	71.6±0.00	香砂养胃方	0.46±0.02	75.8±0.00
逍遥方	0.19±0.02	72.3±0.00	风湿骨痛方	0.25±0.04	72.5±0.00
参苏方	0.27±0.02	74.9±0.00	九味羌活方	0.28±0.01	73.5±0.00
保和方	0.48±0.02	74.8±0.00	知柏地黄方	0.49±0.01	76.5±0.00
大枣方	1.05±0.01	60.2±0.00	龙胆泻肝方	0.29±0.02	72.6±0.00
归脾方	0.66±0.01	73.6±0.00	贝母瓜蒌方	0.18±0.02	70.4±0.00
芍药方	0.29±0.03	68.9±0.00	临方制剂-2	0.24±0.03	76.8±0.00
利胆石方	0.39±0.03	75.8±0.00	临方制剂-3	0.10±0.01	79.3±0.00
康儿灵方	0.43±0.01	74.3±0.00	临方制剂-4	0.25±0.03	68.8±0.00
肾炎平方	0.74±0.06	79.2±0.00	临方制剂-6	1.15±0.01	78.9±0.00
六味地黄方	0.37±0.04	78.9±0.00	临方制剂-7	0.34±0.04	71.2±0.00
养阴清肺方	0.34±0.06	66.5±0.00	临方制剂-9	0.60±0.04	72.8±0.00
百合固金方	0.37±0.01	72.8±0.00	抗骨质增生方	0.73±0.04	67.3±0.00
抗感解毒方	0.19±0.01	75.6±0.00	归脾方(#)	1.25±0.04	72.8±0.00
通宣理肺方	0.44±0.02	68.9±0.00	银柴方(#)	1.32±0.01	64.3±0.00
十全大补方	0.38±0.02	73.8±0.00	临方制剂-1(#)	0.92±0.02	69.2±0.00
麻仁润肠方	0.34±0.03	73.3±0.00	临方制剂-5(#)	1.09±0.04	67.3±0.00
调经化瘀方	0.42±0.01	74.8±0.00	临方制剂-10(#)	0.82±0.02	76.8±0.00

注:(#)为添加辅料。

故以“2.1”项下选取的3个代表性中药处方为模型处方,以颗粒得率为评价指标,对粉碎制粒影响因素进行考察,筛选适宜的制粒条件,并进行处方验证及优化。

### 2.2.1 筛网类型及筛网孔径对颗粒得率的影响

模型处方在不同筛网类型下的颗粒得率及粉碎时间,见图4。从图4可以看出,对于表观密度为高、中、低的3类处方,刀孔型筛网所制得的颗粒得率始终高于圆孔型筛网;从粉碎时间来看,刀孔型筛网的粉碎时间显著短于圆孔型,粉碎效率更高;相较于圆孔型筛网,刀孔型筛网的颗粒得率能提高4%~11%,粉碎时间能缩短至圆孔型筛网时间的1/2~1/4。这些结果表明,剪切作用能显著提高物料的颗粒得率及制粒效率,因此选择刀孔型筛网进行以下的粉碎制粒研究。

模型处方在不同筛网孔径下的颗粒得率,见图5,不同表观密度物料的合格颗粒得率均随着筛网孔径的增大而增加,刀孔型筛网孔径为2.00 mm时,颗粒得率分别比1.57、1.27 mm时高1.2%~3%和4%~5%,因此选择孔径为2.00 mm的刀孔型筛网进

行后续实验研究。

2.2.2 转速对颗粒得率的影响 不同处方在不同转速下的颗粒得率,见图6。转速的影响与物料自身的性质有关,银柴方和知柏地黄方的颗粒得率随转速的增加呈现出先增大后降低的趋势,在1 000 r/min下部分颗粒无法粉碎,3 000 r/min下细粉量增多,2 000 r/min下颗粒得率最高。而对于表观密度较低的三子方,由于干膏块的表观密度小,疏松易碎,在低转速下物料受到的冲击力小,碎裂程度小,颗粒得率较高;随着转速的增加,冲击力逐渐增大,酥脆的干膏块则发生过度碎裂。对三子方在1 000 r/min和2 000 r/min下的颗粒得率进行分析,两者无显著差异;在2 000 r/min时,颗粒的得率为81%~89%,在临方颗粒剂的可接受范围内,考虑到物料粉碎的效率,最终选择2 000 r/min进行后续实验研究。

综上,粉碎制粒的条件为筛网类型刀孔型、筛网孔径2.00 mm、转速2 000 r/min时,粉碎的颗粒得率较高。

2.2.3 粉碎制粒工艺的适用性 参考“2.2.2”项下的粉碎制粒条件,本实验共选用42个中药处方,考

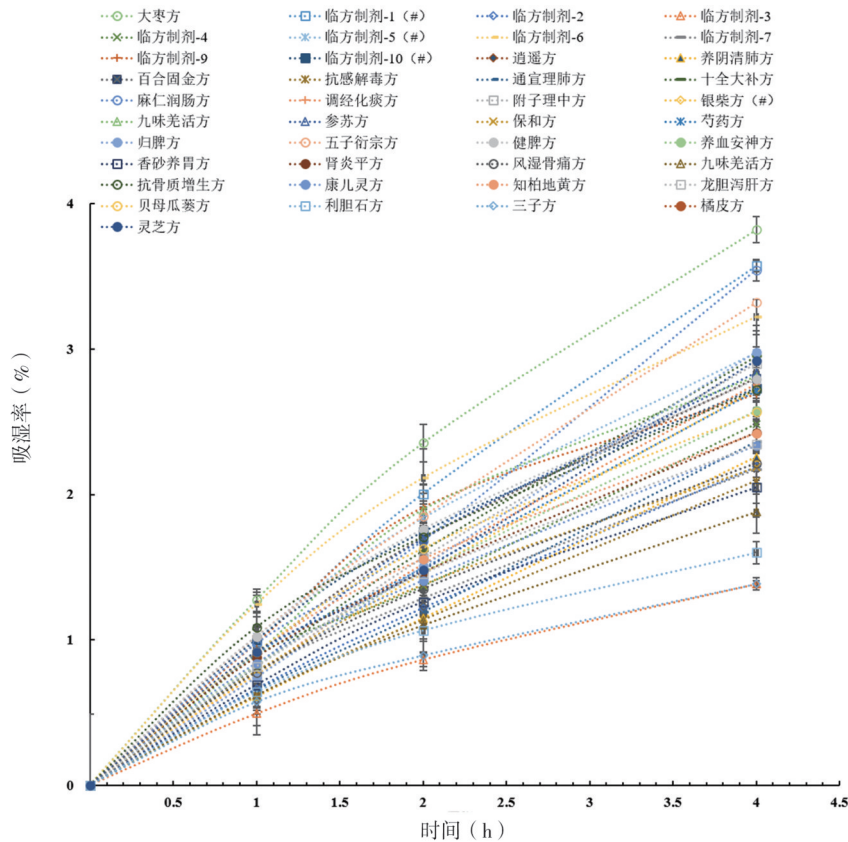


图2 中药临方干浸膏吸湿曲线(n=3,  $\bar{x}\pm s$ )

Fig. 2 Moisture absorption curve of dried extracts of personalized traditional Chinese medicine (n=3,  $\bar{x}\pm s$ )

表3 吸湿性、表观密度及软化点的相关性

Tab. 3 Correlation between moisture absorption, apparent density, and softening point

	吸湿性	表观密度	软化点
吸湿性	1.000	0.511**	-0.304
表观密度	0.511**	1.000	-0.040
软化点	-0.304	-0.040	1.000

注:\*\*P<0.01。

察粉碎制粒条件的适用性,结果见表4。所有处方的颗粒得率均高于75%,并有50%的处方颗粒得率达到85%,满足《中华人民共和国药典(2020年版)》<sup>[14]</sup>对颗粒剂粒度检查项的要求,因此粉碎制粒方式可用于粉碎真空干燥所得浸膏。从实验所选处方看,该工艺具有较强的适用性。

对于颗粒得率较低的处方(如百合固金方和养阴清肺方),变换不同的转速考察转速对颗粒得率的影响,结果见图7。转速在1500~2500 r/min时,处方的颗粒得率无显著差别,是该处方的较优工艺。而低于1500 r/min或高于2500 r/min时,其颗粒得率会有所降低,该结果进一步证明本研究所筛

选的转速条件合理可靠。在2000 r/min转速下粉碎制粒时的颗粒温度均低于50℃,低于物料软化点。综合以上结果,选用刀孔型筛网、筛网孔径为2.00 mm、转速为2000 r/min进行粉碎制粒是合理的。

### 2.3 处方组成-干浸膏块物理性质-颗粒物理性质相关性研究

2.3.1 颗粒剂质量评价结果 对不同中药复方进行临方颗粒剂的质量评价,结果见表5。各处方水分均能满足《中华人民共和国药典(2020年版)》<sup>[14]</sup>对颗粒剂的要求,溶化时间也全部满足溶化时限的要求,且溶化时间均在2 min内;各处方颗粒的休止角均在35°左右,说明流动性好。

处方颗粒硬度差异较大,其中风湿骨痛方及香砂养胃方的颗粒硬度较大,而抗感解毒方及临方制剂-4处方颗粒硬度较小。结合实验观察到的颗粒压缩现象发现,颗粒硬度与压缩时形变类型可能具有一定的关系;同时对于不同物料,即使发生同一类型的形变,其硬度结果仍有区别,因此猜测颗粒硬度与处方组成或干燥过程具有一定联系。考虑

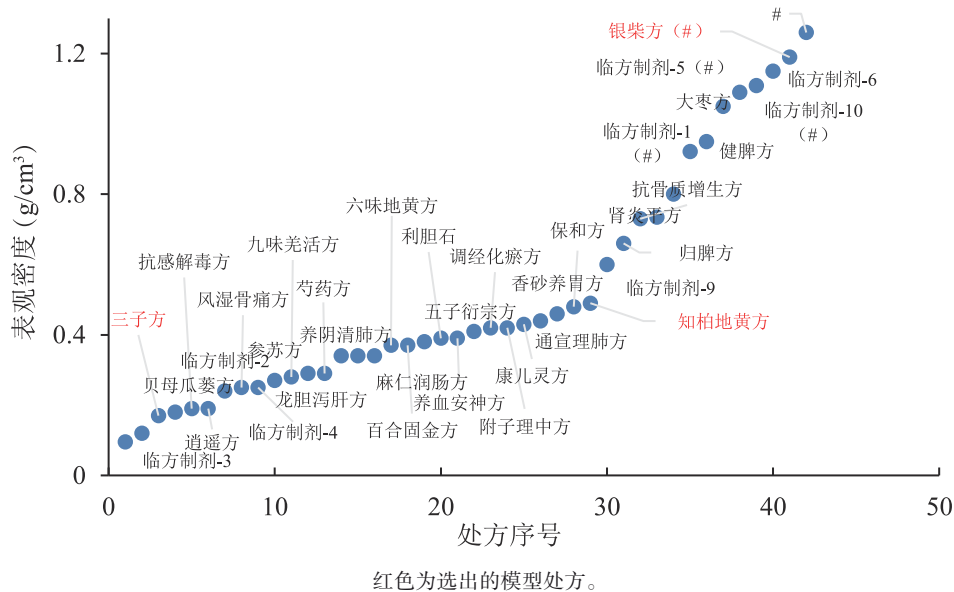


图 3 42 种中药临方干浸膏的表观密度分布

Fig. 3 Apparent density distribution of dried extracts of 42 personalized traditional Chinese medicine prescriptions

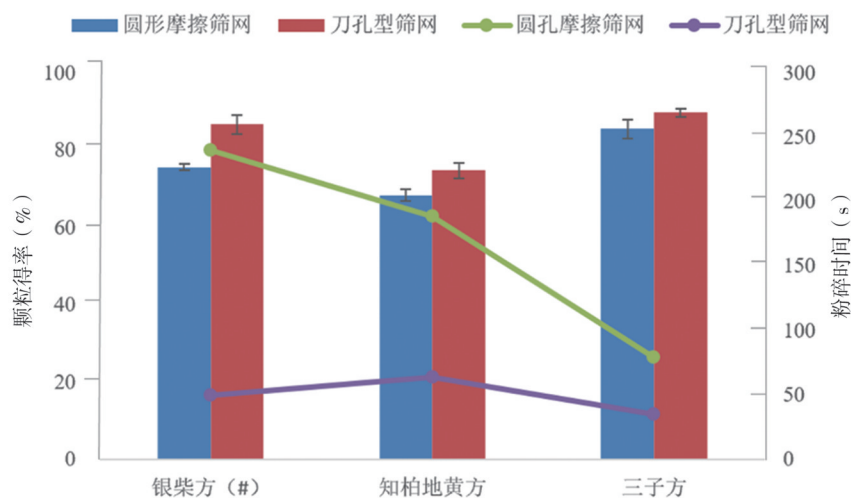


图 4 不同筛网类型下的颗粒得率及粉碎时间图( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Fig. 4 Plot of particle yield and crushing time with different sieve types ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

到颗粒硬度在一定程度上会影响颗粒的品质,故在后续研究中对颗粒硬度与处方组成及干浸膏性质进行了进一步探究,以分析影响颗粒硬度的主要因素。

2.3.2 颗粒剂粒径分布情况 粉碎制粒所得颗粒粒径主要分布在 2 号筛和 3 号筛(粒径为 24~50 目),4,5 号筛分布较少,而导致颗粒得率较低的主要原因为细粉较多,见图 8。通过对图 8 中 2 个雷达图的对比可知,不同处方的颗粒粒度分布在 10~14、50~65、65~80 目时,其差异性较小,而在 14~

24 目和 24~50 目时,二者粒度分布存在一定差异。结果显示,在 14~24 目和 24~50 目粒度分布占比较高,在 30%~50%,见图 8A,而处方粒径分布为 24~50 目的颗粒在 30%~45%,而分布在 14~24 目的颗粒占比仅为 15%~30%,见图 8B,因此可以得出不同处方其粒径分布差异主要在 14~24 目。

2.3.3 处方组成-干浸膏块物理性质-颗粒性质相关性结果

2.3.3.1 物料分类与干浸膏块的物理性质关系 对物料分类与干浸膏块的物理性质进行相关性分析,

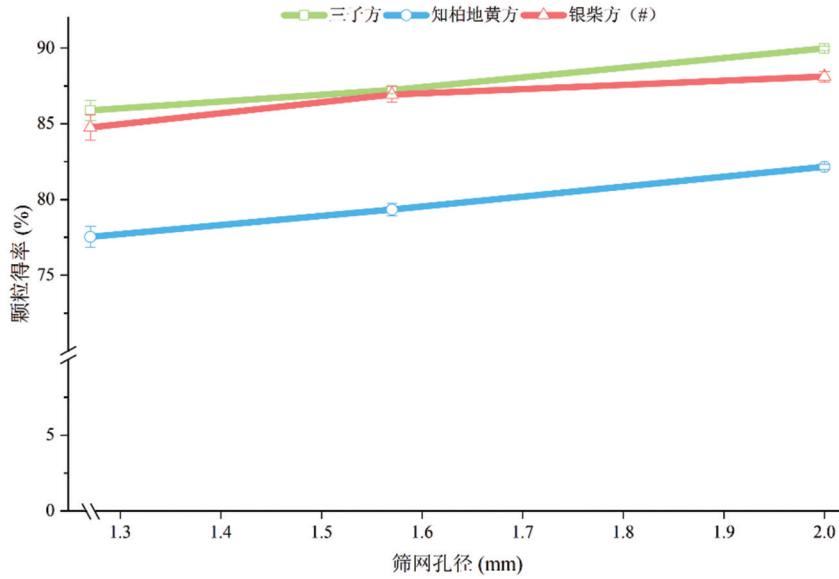


图 5 不同处方在不同筛网孔径下的合格颗粒得率( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

Fig. 5 Yield of qualified particles for different prescriptions at different sieve apertures ( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

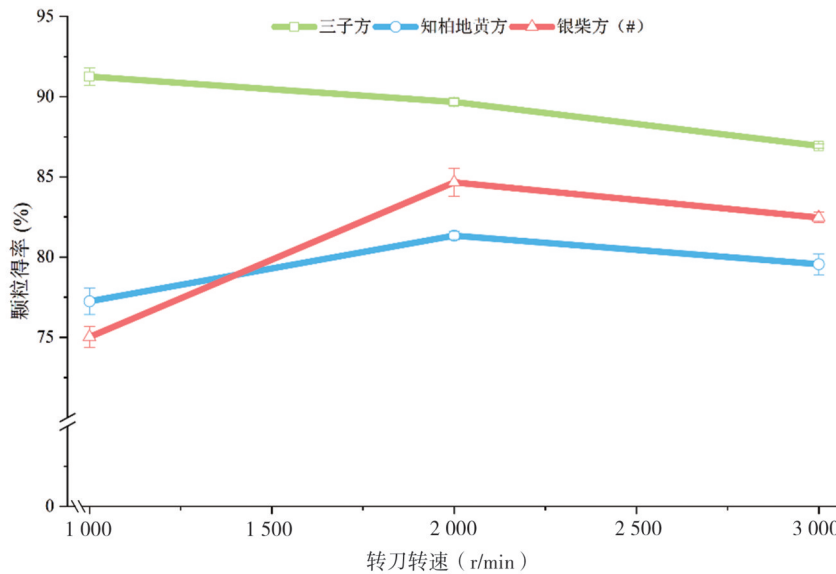


图 6 不同处方在不同转速下的颗粒得率( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

Fig. 6 Particle yield of different prescriptions at different rotational speeds ( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

结果见表 6。干浸膏块的吸湿性与处方中糖性料的占比呈现显著的正相关( $P<0.05$ ),说明糖性料应该是导致干浸膏块吸湿性较大的主要原因,糖类这些极性分子在干浸膏块表面易与水分子形成氢键<sup>[17]</sup>,糖性料携带较多的极性基团,与空气中水分子的羟基结合可形成液体桥<sup>[18]</sup>,因此表现出较强的吸湿性。物料的含水率与糖性料的占比呈显著负相关( $P<0.01$ ),其结果可能与糖性料占比高时水分迁移

速度慢导致干燥时间长,物料含水率较低有关;而物料的表现密度与物料的吸湿性呈显著正相关( $P<0.01$ ),可能也与糖性料的占比有关,实验发现这类处方干浸膏块较为紧实,可能是由于糖的存在使浸膏分子间的黏结力较大,微波真空干燥过程浸膏不易鼓起,而是粘连成块状,从而表现出表现密度大。

据此可初步得出,处方的物料分类与干浸膏块性质具有相关性,这为进一步数据化处方组成与干

表4 不同中药复方粉碎制粒的颗粒得率( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Particle yield of different traditional Chinese medicine compound prescriptions by crushing granulation ( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

样品名称	颗粒得率(%)	样品名称	颗粒得率(%)	样品名称	颗粒得率(%)
橘皮方	90.03±0.76	临方制剂-2	75.10±0.26	附子理中方	78.02±1.60
灵芝方	86.62±0.86	临方制剂-3	90.55±1.28	抗感解毒方	85.32±0.78
大枣方	87.54±0.93	临方制剂-4	84.20±0.82	通宣理肺方	81.72±0.50
参苏方	85.60±1.05	临方制剂-6	87.30±1.00	知柏地黄方	80.82±0.59
三子方	89.62±0.66	临方制剂-7	81.14±0.65	十全大补方	81.40±0.86
归脾方	89.60±1.04	临方制剂-9	88.35±1.90	麻仁润肠方	77.67±2.06
芍药方	83.38±0.67	百合固金方	75.45±0.85	调经化癥方	80.38±1.13
保和方	94.98±0.66	龙胆泻肝方	81.95±0.88	六味地黄方	83.05±1.18
逍遥方	84.42±0.72	贝母瓜蒌方	85.13±0.72	香砂养胃方	92.47±0.64
健脾方	86.64±1.30	九味羌活方	78.69±1.33	风湿骨痛方	78.10±1.40
肾炎平方	82.50±0.82	五子衍宗方	87.91±1.70	抗骨质增生方	86.71±1.07
利胆石方	88.99±1.89	养血安神方	79.39±0.76	银柴方(#)	86.07±0.87
康儿灵方	85.50±1.06	养阴清肺方	74.84±2.21	归脾方(#)	86.35±0.41
临方制剂-1(#)	85.65±0.56	临方制剂-5(#)	91.56±0.73	临方制剂-10(#)	78.10±1.59

注:(#)为添加辅料。

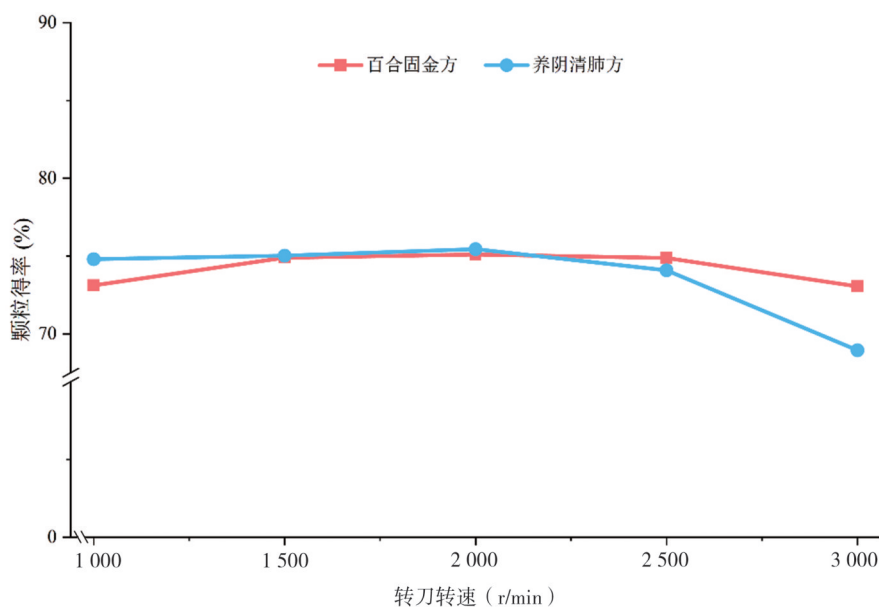


图7 转速对得率较低的处方颗粒得率的影响

Fig. 7 Effect of rotational speed on the particle yield of the lower yielding prescriptions

浸膏物料性质的相关性,从而通过临方中的处方组成预测干浸膏物理性质提供了依据。

2.3.3.2 干浸膏块物理性质与颗粒性质的关系 对表2、图3中处方干浸膏物理性质及表5中的颗粒性质进行相关性分析,其相关性分析结果见表7。总体样本分析结果体现出处方干浸膏物理性质与其颗粒性质之间具有一定的相关性。首先,物料的表现密度与颗粒得率、颗粒硬度呈正相关( $P<0.05$ ,

$P<0.01$ ),即物料表现密度越大,颗粒硬度越大,所得颗粒得率也越高;吸湿性与表现密度呈显著正相关( $P<0.01$ ),而休止角与吸湿性和表现密度呈负相关( $P<0.01$ ),表现密度大的物料具有一定抗外力作用,处理过程不易碎,因此颗粒完整,休止角小;休止角与含水率和软化点呈正相关( $P<0.05$ ),可能与样本量不足具有一定关系,其相关性的内在机理仍需进一步证实。

表5 不同中药复方颗粒的质量评价( $n=3, \bar{x} \pm s$ )  
Tab. 5 Quality evaluation of different traditional Chinese medicine compound granules ( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

样品名称	含水率 (%)	硬度(N)	休止角(°)	溶化时间(s)
大枣方	0.73±0.05	65.57±4.01	27.90±0.73	73.33±2.89
橘皮方	2.96±0.46	9.76±2.51	34.78±0.58	37.50±3.54
归脾方	1.71±0.16	74.79±4.43	29.13±0.31	32.67±3.06
健脾方	3.54±0.06	87.19±5.20	28.69±0.52	79.67±0.58
参苏方	4.16±0.25	22.59±2.10	29.83±0.27	32.00±3.46
三子方	4.64±0.23	53.22±4.71	34.48±0.37	97.33±2.52
逍遥方	2.81±0.09	40.16±2.26	30.07±0.65	37.67±2.52
肾炎平方	4.28±0.05	18.32±1.79	33.10±0.51	42.50±3.54
临方制剂-2	1.15±0.16	25.24±4.01	33.98±0.72	19.67±1.53
康儿灵方	2.42±0.13	12.28±2.05	30.31±0.39	73.33±2.89
临方制剂-3	1.20±0.09	15.45±0.71	35.40±0.05	86.00±3.61
临方制剂-4	3.54±0.05	7.75±0.84	30.98±0.43	74.33±1.15
临方制剂-6	1.04±0.14	87.30±7.31	30.87±0.84	38.33±2.89
临方制剂-7	4.36±0.25	35.44±2.97	31.96±1.56	21.67±2.89
临方制剂-9	5.74±0.13	68.09±2.52	34.74±1.03	85.00±5.00
六味地黄方	2.83±0.26	58.76±5.08	29.85±0.34	65.00±5.00
龙胆泻肝方	2.69±0.16	51.41±3.62	31.76±0.67	43.67±3.21
养阴清肺方	3.32±0.15	11.76±3.51	31.88±0.61	12.33±2.52
百合固金方	1.55±0.06	48.44±6.56	30.65±0.18	43.00±2.65
知柏地黄方	1.42±0.11	54.50±4.11	30.00±0.51	62.67±2.52
抗感解毒方	4.67±0.07	9.76±2.21	37.13±0.42	41.67±2.89
通宣理肺方	5.61±0.23	85.22±3.38	29.67±0.70	38.67±2.31
十全大补方	4.25±0.09	58.74±3.45	32.92±0.36	29.33±1.15
麻仁润肠方	2.60±0.01	13.42±2.13	30.86±0.82	28.33±2.89
调经化瘀方	4.02±0.02	46.49±2.12	33.10±0.66	38.50±4.95
附子理中方	1.55±0.14	41.36±3.44	30.47±0.39	42.33±2.52
风湿骨痛方	2.97±0.18	151.42±4.46	33.52±0.47	85.33±5.03
贝母瓜蒌方	3.96±0.20	17.95±5.39	34.81±0.49	28.67±2.31
养血安神方	2.00±0.17	47.88±3.03	30.77±0.88	75.33±5.03
香砂养胃方	3.48±0.09	101.62±3.40	30.52±0.36	86.67±2.89
抗骨质增生方	1.01±0.06	44.77±2.59	29.16±0.85	61.67±2.89
银柴方(#)	2.45±0.26	90.18±4.90	28.70±0.48	78.33±2.89
归脾方(#)	3.56±0.21	55.56±3.11	28.81±0.34	38.67±2.31
大枣(#)	1.05±0.16	25.41±0.36	32.86±0.52	72.33±2.52
临方制剂-1(#)	1.39±0.09	82.42±4.55	30.09±0.01	37.00±2.65
临方制剂-5(#)	1.61±0.15	89.69±0.30	30.12±0.58	31.00±1.41
临方制剂-10(#)	1.89±0.04	17.95±1.62	29.36±1.12	39.33±1.15

注:(#)为添加辅料。

颗粒性质之间也具有一定的相关性,具体表现为:物料的颗粒得率与颗粒硬度呈正相关,其原因可能是具有一定硬度的物料所制得的颗粒抗外力

作用强,故颗粒得率更高;颗粒得率与溶化时间呈显著正相关,其原因可能为颗粒得率与硬度呈正相关,硬度越大,颗粒内粒子之间的结合越紧密,水能渗透到粒子间的速率越小,从而增加了颗粒的溶化时间。

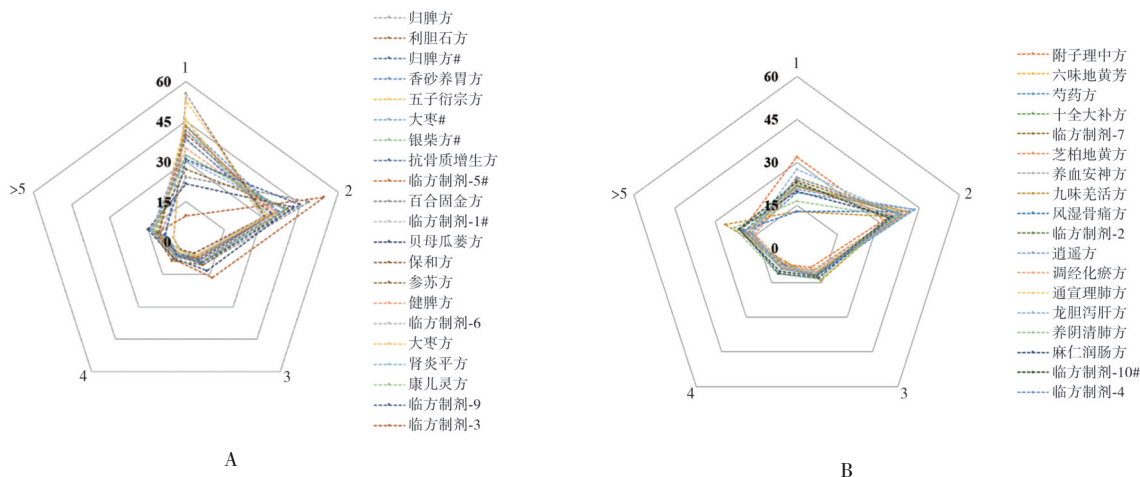
综上所述,干浸膏的性质与处方中的物料分类密切相关,具体表现为糖性料占比增加会提高吸湿性和表观密度,同时降低含水率和软化点。颗粒性质则主要受其自身特性及干浸膏性质的影响,颗粒得率和硬度与表观密度呈正相关,而休止角则与吸湿性和表观密度呈负相关。总体而言,糖性料占比较高时,物料的吸湿性、颗粒得率和硬度较高,休止角较小,含水率较低,软化点也较低。这些相关性结果对颗粒的性质预测提供了一定的支撑。为进一步完善临方颗粒剂的基础研究,可通过细化处方组成对干浸膏性质的影响,同时加大处方样本量,探究干浸膏性质与颗粒性质的相关性,找出影响颗粒得率的关键性质,从源头上控制临方颗粒剂的品质。

### 3 讨论

本研究以微波真空干燥的干浸膏为原料,通过物理性质测定,筛选出高、中、低表观密度模型处方,并确立了最佳工艺参数(刀孔筛网、孔径 2.00 mm、转速 2 000 r/min)。42 种干浸膏验证结果显示,合格颗粒得率均超过 75%,且所得颗粒的水分、流动性及溶化时间等关键指标均符合《中华人民共和国药典(2020 年版)》标准。

粉碎制粒工艺具有显著优势,可实现高速制粒,制粒过程物料无损失,既简化生产流程,又使载药量达到最大化。进一步相关性分析表明,处方组成通过糖性料含量正向调控干浸膏表观密度,而表观密度与颗粒得率呈正相关趋势,揭示出“处方组成到干浸膏物理性质到颗粒品质”的递进影响机制,为后续通过处方设计优化颗粒质量提供了理论依据。

本研究结果不仅验证了粉碎制粒技术对中药复方干浸膏的普适性,更为发展高载药、高效的临方颗粒剂生产工艺奠定了技术基础。然而,处方中物料分类对干浸膏物理性质及颗粒成型质量的影响机制尚未完全阐明,需进一步研究其相互作用规律,为建立基于处方组成的工艺调控体系提供理论



A 为颗粒得率高于 85% 的处方;B 为颗粒得率低于 85% 的处方。1、2、3、4 及 >5 代表筛网号,0~60 代表筛网目数。

图 8 粉碎制粒后的颗粒粒度分布情况

Fig. 8 Particle size distribution after crushing granulation

表 6 物料分类与其干浸膏性质的相关性

Tab. 6 Correlation between the material classification and the properties of their dried extracts

	脆性料	纤维料	糖性料	油性料	粉性料	真空度	吸湿性	含水率	表观密度	软化点
脆性料	1.000	-0.150	-0.050	-0.139	0.004	0.201	0.040	0.056	-0.237	-0.269
纤维料	-0.150	1.000	-0.524**	-0.313	0.001	0.089	-0.020	0.275	-0.017	-0.079
糖性料	-0.050	-0.524**	1.000	-0.358*	-0.208	0.007	0.377*	-0.474**	0.342	-0.265
油性料	-0.139	-0.313	-0.358*	1.000	-0.462**	-0.151	-0.310	0.031	-0.250	0.352*
粉性料	0.004	0.001	-0.208	-0.462**	1.000	0.006	-0.086	0.222	0.050	0.040
真空度	0.201	0.089	0.007	-0.151	0.006	1.000	0.192	-0.036	0.063	-0.147
吸湿性	0.040	-0.020	0.377*	-0.310	-0.086	0.192	1.000	-0.185	0.514**	-0.300
含水率	0.056	0.275	-0.474**	0.031	0.222	-0.036	-0.185	1.000	-0.217	-0.063
表观密度	-0.237	-0.017	0.342	-0.250	0.050	0.063	0.514**	-0.217	1.000	-0.050
软化点	-0.269	-0.079	-0.265	0.352*	0.040	-0.147	-0.300	-0.063	-0.050	1.000

注:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

表 7 处方干浸膏物理性质与其颗粒性质的相关性

Tab. 7 Correlation between the properties of dried extracts and their granules

	吸湿性	含水率	表观密度	软化点	颗粒得率	休止角	溶化时间	硬度
吸湿性	1.000	-0.230	0.525**	-0.354*	0.118	-0.512**	-0.268	0.217
含水率	-0.230	1.000	-0.318	0.020	0.188	0.348*	0.186	0.021
表观密度	0.525**	-0.318	1.000	-0.177	0.372*	-0.494**	-0.107	0.540**
软化点	-0.354*	0.020	-0.177	1.000	-0.032	0.363*	0.240	0.035
颗粒得率	0.118	0.188	0.372*	-0.032	1.000	-0.150	0.498**	0.488**
休止角	-0.512**	0.348*	-0.494**	0.363*	-0.150	1.000	0.040	-0.365*
溶化时间	-0.268	0.186	-0.107	0.240	0.498**	0.040	1.000	0.212
硬度	0.217	0.021	0.540**	0.035	0.488**	-0.365*	0.212	1.000

注:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

支撑。此外,由粉碎制粒工艺制备的临方颗粒剂产品的稳定性也有待进一步考察。

参考文献:

[1] SHANMUGAM S. Granulation techniques and technologies: recent

- progresses[J]. *Bioimpacts*, 2015, 5(1): 55-63.
- [2] POHL S, KLEINEBUDDE P. A review of regime maps for granulation[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119660.
- [3] 孔令辉, 马艳妮, 张爱均, 等. 中药复方颗粒制备工艺质量控制及临床作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(12): 2842-2846.
- KONG L H, MA Y N, ZHANG A J, et al. Progress in quality control of preparation process and clinical effects of traditional Chinese medicine compound granules [J]. *Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine*, 2024, 35(12): 2842-2846.
- [4] 曹韩韩, 杜若飞, 冯怡, 等. 干法制粒技术在中药研究中的应用进展[J]. *中草药*, 2013, 44(19): 2772-2776.
- CAO H H, DU R F, FENG Y, et al. Application progress in dry granulation technology of Chinese materia medica [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2013, 44(19): 2772-2776.
- [5] CAPECE M, LARSON J. Improving the Effectiveness of the Conical Screen Mill as a Dry-Coating Process at Lab and Manufacturing Scale[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(12): 3175-3184.
- [6] MULLARNEY M P, BEACH L E, DAVÉ R N, et al. Applying dry powder coatings to pharmaceutical powders using a comil for improving powder flow and bulk density [J]. *Powder Technol*, 2011, 212: 397-402.
- [7] HUANG J, SCICOLONE J V, GURUMUTHY L, et al. Flow and bulk density enhancements of pharmaceutical powders using a conical screen mill: A continuous dry coating device [J]. *Chem Engi Sci*, 2015, 125: 209-224.
- [8] 洪燕龙, 王优杰, 沈岚, 等. 中药临方制剂的应用现状、问题分析和对策[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3739-3745.
- HONG Y L, WANG Y J, SHEN L, et al. Application, problems, and development strategies of personalized traditional Chinese medicine preparations [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(15): 3739-3745.
- [9] 王优杰, 李益萍, 沈岚, 等. 中药临方颗粒剂的特点与发展设想[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3746-3752.
- WANG Y J, LI Y P, SHEN L, et al. Characteristics and development assumptions of personalized traditional Chinese medicine granules [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(15): 3746-3752.
- [10] 钱俊, 刘军, 吴云, 等. 紫金化毒栓制备工艺研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(1): 88-93.
- QIAN J, LIU J, WU Y, et al. Study on the preparation process of Zijin huadu suppositories [J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology*, 2016, 18(1): 88-93.
- [11] 仰莲, 黄宇, 姜艳娇, 等. 当归补血膏制备工艺研究[J]. *亚太传统医药*, 2022, 18(2): 97-103.
- YANG L, HUANG Y, JIANG Y J, et al. Study on preparation technology of Danggui buxue cream [J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2022, 18(2): 97-103.
- [12] 董育瑄, 李益萍, 洪燕龙, 等. 进程管理的微波真空干燥工艺在中药临方浸膏干燥中的应用研究[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(3): 625-633.
- DONG Y X, LI Y P, HONG Y L, et al. Application of microwave vacuum drying with process management in extract drying of personalized traditional Chinese medicine preparations [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(3): 625-633.
- [13] 濮存海, 赵开军, 关志宇, 等. 中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究[J]. *中成药*, 2006, 28(1): 18-20.
- PU C H, ZHAO K J, GUAN Z Y, et al. Study on the effect of softening point of Chinese medicine extract on spray drying [J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2006, 28(1): 18-20.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版): 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 Edition): Volume 4* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020.
- [15] CHITU T M, OULAHNA D, HEMATI M. Rheology, granule growth and granule strength: Application to the wet granulation of lactose - MCC mixtures [J]. *Powder Technology*, 2011, 208(2): 441-453.
- [16] 陈恒晋, 杨光, 赵立杰, 等. 基于粉体特征物理性质的中药饮片分类研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3753-3763.
- CHEN H J, YANG G, ZHAO L J, et al. Material classification of decoction pieces based on physical properties of powder [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(15): 3753-3763.
- [17] 修宇航, 韩子璇, 张强, 等. 中药浸膏粉的吸湿性分析及防潮措施[J]. *广州化工*, 2022, 50(23): 21-23.
- XIU Y H, HAN Z X, ZHANG Q, et al. Hygroscopic Analysis and Moisture-proof Countermeasure of Chinese Medicine Extract Powder [J]. *Guangzhou Chemical Industry*, 2022, 50(23): 21-23.
- [18] 朱卫丰, 陈富财, 刘文君, 等. 基于粒子设计原理的中药粉体改性研究进展[J]. *药学报*, 2022, 57(6): 1781-1791.
- ZHU W F, CHEN F C, LIU W J, et al. Research progress of powder modification of TCM based on particle design theory [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2022, 57(6): 1781-1791.

(编辑:李欣)