

五汁饮颗粒干法制粒与湿法挤压制粒比较研究



汪思弋^{1, 2}, 谢亚妮^{1, 2}, 陈光宇^{1, 2, 3}

1. 湖南中医药大学药食同源功能性食品工程技术研究中心 (长沙 410208)
2. 湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点实验室 (长沙 410208)
3. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室 (长沙 410208)

【摘要】目的 对五汁饮颗粒的干法制粒工艺进行优化。**方法** 以颗粒收率为评价指标, 采用 Box-Behnken 设计-响应面法试验优化五汁饮颗粒干法制粒工艺参数, 以颗粒收率、休止角、溶化时间、吸湿百分率、颗粒圆整度等为评价指标, 并通过 3 批验证试验比较本次研究优化的干法制粒与前期研究所优化的湿法挤压制粒的差异。**结果** 优化的干法制粒工艺参数为: 液压系统的压力为 3.5 Mpa, 压轮转数为 5.4 r/min, 送料转数为 7.2 r/min, 整粒转数为 80 r/min。湿法挤压制粒工艺参数为: 用 90% 乙醇制软材, 挤压过 10 目筛制粒, 50 °C 条件下减压干燥至含水量 < 5%。干法制粒颗粒收率、吸湿百分率等结果优于湿法挤压制粒。**结论** 五汁饮颗粒的干法制粒工艺优于湿法挤压制粒, 工艺稳定可行, 可为工业化生产提供参考。

【关键词】 五汁饮; 颗粒; 干法制粒; 湿法挤压制粒; 颗粒收率; Box-Behnken 设计-响应面

Comparative study of dry and wet extrusion granulation of Five-Juice Decoction granules

WANG Siyi^{1,2}, XIE Yani^{1,2}, CHEN Guangyu^{1,2,3}

1. Engineering Technology Research Center For Medicinal and Functional Food, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Key Laboratory of TCM Heart and Lung Syndrome Differentiation & Medicated Diet and Dietotherapy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: CHEN Guangyu, Email: chengguangyu58@126.com

【Abstract】Objective To optimize the dry granulation technology of Five-Juice Decoction granules. **Methods** The granule yield was used as the evaluation index to optimize the dry granulation process parameters of Five-Juice Decoction granules by Box-Behnken design-response surface design test. The granule yield, repose angle, dissolve time, humidity absorption rate and particle roundness were used as evaluation indexes, and three batches of validation tests were conducted to compare the difference between the dry granules optimized in this study and the wet extruded granules optimized in previous studies. **Results** The

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202312149

基金项目: 湖南中医药大学 2022 年度大学生创新创业训练计划项目

通信作者: 陈光宇, 硕士, 实验师, Email: chengguangyu58@126.com

optimal technological parameters for dry granulation of Five-Juice Decoction granules were as follows: the pressure of the hydraulic system was 3.5 Mpa, the wheel speed was 5.4 r/min, the feeding speed was 7.2 r/min, and the granulation speed was 80 r/min. The technological parameters of wet granulation were as follows: the soft material was made from 90% ethanol, extruded through a 10-mesh sieve for granulation, and dried under reduced pressure at 50 °C to a moisture content of <5%. The granule yield and humidity absorption rate of dry granulation were better than those of wet extruded granules. **Conclusion** Dry granulation process is better than wet extrusion process of Five-Juice Decoction granules. The optimized dry granulation process is stable and feasible, which can provide a reference for industrial production.

【Keywords】 Five-Juice Decoction; Granules; Dry granulation; Wet extrusion granulation; Granule yield; Box-Behnken design-response

五汁饮出自吴鞠通《温病条辨》，由鲜梨汁、鲜荸荠汁、鲜芦根汁、鲜麦冬汁和鲜藕汁组成，具有清热养阴、生津止渴的功效^[1]。临床上常用于治疗高热、汗吐泻太过所导致的人体伤津脱液、舌干口渴、吐白沫等温病伤阴诸病症^[2]。前期已进行相关研究，如将方中的药材水煎浓缩^[3]、食材榨汁浓缩，浓缩液合并喷雾干燥成干浸膏粉^[4]，再加辅料制成颗粒^[5-6]。但由于五汁饮干浸膏粉所含多糖、果胶等黏性成分较多，用湿法挤压制粒需高浓度乙醇才能制成合适的湿颗粒，还需再减压干燥除去乙醇，生产中存在安全隐患。前期研究还发现，因五汁饮浓缩液所含多糖、果胶等黏性成分较多，在喷雾流化制粒过程中，五汁饮难以均匀雾化分散，导致被流化的辅料包合程度较低，喷雾流化制粒的五汁饮颗粒收率远低于喷雾干燥-湿法挤压制粒；另一方面，直接用喷雾干燥工艺一步完成制粒、干燥等过程，辅料比例需达到 70% 以上才能成功制成颗粒，辅料比例高导致服用量大，故不宜采用。而干法制粒^[7]无需乙醇，不存在加热减压干燥的步骤，可消除安全隐患。本研究采用干法制粒^[8-10]制备五汁饮颗粒，以干颗粒收率为评价指标，采用 Box-Behnken 设计-响应面法优选五汁饮颗粒干法制粒的最佳工艺参数；以干颗粒收率、休止角、溶化时间、吸湿百分率、颗粒圆整度等为评价指标，通过 3 批验证试验比较本次研究优化的干法制粒与湿法挤压制粒的差异，为工业化生产提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

GL2-25 型干法制粒机（江苏张家港开创

机械制造有限公司）；YC-2200 型低温喷雾干燥机（上海雅程仪器设备有限公司）；DZF-6050AB 型减压干燥机（北京中兴伟业仪器有限公司）；N-3010 型旋转蒸发器（日本东京理化）；CS810 型原汁机（恩优希 NUC 有限公司）；TGL18W 型高速冷冻离心机（长沙英泰仪器有限公司）；DP1380A 型除湿机（德诺达有限公司）；ME204E-02 型电子天平（上海梅特勒-托利多有限公司，精度：0.000 1 g）。

1.2 主要药品与试剂

甘露醇（山东天力药业有限公司，批号：20181106）；白砂糖（长沙市湘特食品有限公司，批号：20180623）；麦冬（无硫，产地：四川绵阳，批号：20220701）和鲜芦根（产地：河南南阳，批号：20220701）购自绿源农林科技有限公司，经湖南中医药大学药学院药植鉴定教研室王智副教授鉴定为正品，符合《中国药典（2020 年版）》一部有关规定；鲜雪梨、鲜藕、鲜荸荠购自长沙市农贸市场，经湖南中医药大学药学院食品科学与工程专业肖作为副教授鉴定符合 GB/T10650-2008、NY/T1044-2007、NY/T1080-2006 食品标准。

2 方法与结果

2.1 五汁饮干浸膏粉的制备

取鲜芦根 50 g、鲜麦冬 25 g、鲜雪梨 200 g、鲜菜藕 500 g、鲜荸荠 500 g，鲜芦根切片后与鲜麦冬加水煎煮 2 次（加水量分别为 12 和 10 倍，水煎时间分别为 2.5 h 和 2.0 h），过滤，合并 2 次滤液，用 10 L 旋转蒸发器 50 °C 条件下减压浓缩至相对密度约为 1.140；与鲜藕、鲜荸荠、鲜雪梨经原汁机榨汁所得的滤液合并搅拌，得到药液的相对密度

为 1.08 g/mL, 然后设置进风温度 120 ℃、泵药速度 20 r/min、风机速度 25 m³/h、雾化压强 0.4 Mpa, 采用低温喷雾干燥机制成干浸膏粉。

2.2 五汁饮颗粒配方及混合粉的制备

按五汁饮原料干浸膏粉占 62%、白砂糖占 19%、甘露醇占 19% 制备五汁饮混合粉。

2.3 五汁饮湿法挤压制粒方法

取五汁饮混合粉, 过 80 目筛, 加入 90% 乙醇制软材, 挤压过 10 目筛制湿颗粒, 50 ℃ 条件下减压干燥至含水量 < 5%, 同法整粒, 反复 3 次, 收集粒径为 180~2 000 μm 之间的干颗粒 (即 10 目和 80 目筛), 称重, 以三次成型率作为颗粒收率。

2.4 五汁饮干法制粒方法

主机开始操作前, 开启除湿机, 调整室内的相对湿度 ≤ 45%, 先开启制冷机, 使温度降至设定温度后, 再开启制粒设备, 空机运转约 5 min, 观察设备是否正常。设定液压系统压力为 3.5 Mpa, 再分别设定压片、送料、制粒转数等参数。开启压轮, 待油压达到设定值时, 依次开启整粒、破碎、压轮、输料与搅拌, 进行投料制粒。取五汁饮混合粉, 过 80 目筛, 按表 1 列出的压轮转数、送料速度、制粒转数设定参数, 将五汁饮混合粉输入干法制粒机设备中, 接收粒径为 180~2 000 μm 之间的干颗粒 (即 10 目和 80 目筛), 将粒径不在范围内的颗粒再次输入干法制粒机设备中, 作为回料再重复进行干法制粒 2 次, 称重, 以三次成型率作为颗粒收率。

2.5 五汁饮干法制粒参数的响应面优化

选择压轮转数 (A)、送料转数 (B) 及制粒转数 (C) 为考察因素, 以颗粒收率 (Y) 为评价指标, 采用 Box-Behnken 设计 - 响应面法进行工艺优化因素水平和试验结果分别见表 1 和表 2。

通过拟合得到回归方程模型: $Y(\%) = 88.71 - 5.01A + 0.96B - 1.24C + 6.00AB - 0.048AC + 0.083BC - 24.77A^2 - 7.42B^2 - 3.40C^2$ 。颗粒收率的响应面二次模型方差和回归系数分析见表 3。结果表明, 颗

表1 响应面法设计因素与水平

Table 1. Design factors and levels of response surface method

水平	因素		
	A-压轮转数 (r/min)	B-送料转数 (r/min)	C-制粒转数 (r/min)
1	3.6	4.8	60
2	5.4	7.2	80
3	7.2	9.6	100

表2 干法制粒的响应面试验优化结果

Table 2. Optimization results of response surface test of dry granulation

样品号	A	B	C	Y
1	3.6	7.2	100	64.38
2	5.4	7.2	80	88.48
3	5.4	4.8	60	81.13
4	5.4	7.2	80	89.97
5	5.4	7.2	80	87.69
6	5.4	4.8	100	79.44
7	7.2	4.8	80	41.70
8	5.4	9.6	60	76.19
9	7.2	9.6	80	62.32
10	5.4	9.6	100	74.83
11	3.6	4.8	80	62.73
12	3.6	7.2	60	67.71
13	7.2	7.2	60	56.81
14	3.6	9.6	80	59.35
15	7.2	7.2	100	53.29

粒收率的模型以及压轮转数、压轮 - 送料转数因素有显著影响, 对颗粒收率的影响大小顺序为: 压轮转数 > 制粒转数 > 送料转数。回归方程模型拟合程度良好, 可用此模型对五汁饮干法制粒工艺进行分析和预测。压轮转数及送料转数、压轮转数及制粒转数、送料转数及制粒转数对颗粒收率的交互作用影响见图 1。

表3 颗粒收率的响应面二次模型方差和回归系数分析

Table 3. Analysis of variance and regression coefficient of response surface quadratic model for granule yield

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P	显著性
模型	2 746.87	9	305.21	15.87	0.003 6	**
A	200.50	1	200.50	10.43	0.023 2	*
B	7.39	1	7.39	0.38	0.562 4	

续表3

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P	显著性
C	12.25	1	12.25	0.64	0.460 9	
AB	144.00	1	144.00	7.49	0.040 9	*
AC	0.01	1	0.01	0.00	0.983 6	
BC	0.03	1	0.03	0.00	0.971 4	
A ²	2 265.27	1	2 265.27	117.82	0.000 1	**
B ²	203.24	1	203.24	10.57	0.022 7	*
C ²	42.60	1	42.60	2.22	0.196 8	
残差	96.13	5	19.23			
失拟	93.45	3	31.15	23.24	0.051 5	
误差	2.68	2	1.34			
校正总和	2 843.00	14				

注：*表示影响显著， $P < 0.05$ ；**表示影响极显著， $P < 0.01$ 。

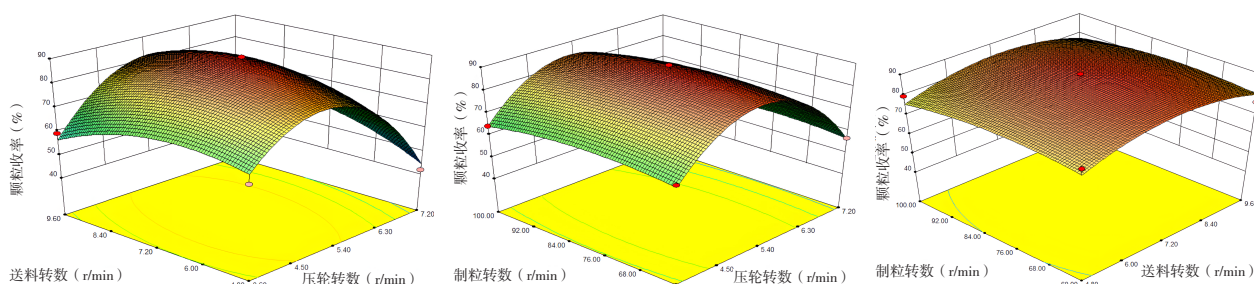


图1 压轮转数及送料转数、压轮转数及制粒转数、送料转数及制粒转数对颗粒收率影响的效应面
Figure 1. The effect surface of the number of wheel speed and feeding speed, wheel speed and granulation speed, feeding speed and granulation speed on the granule yield

根据模型预测的最优工艺条件为：压轮转数为 5.22 r/min，送料转数为 7.26 r/min，制粒转数为 76.37 r/min。将条件稍作修正，压轮转数为 5.4 r/min，送料转数为 7.2 r/min，制粒转数为 80 r/min。

2.6 颗粒性能的评价指标

2.6.1 颗粒收率

将 10 目和 80 目药典筛保持水平状态，取五汁饮颗粒通过筛网，过筛时左右往返，边筛动边拍打 3 min，收集粒径为 180~2 000 μm 之间的干颗粒（即 10 目和 80 目筛）作为合格颗粒，精密称定，计算颗粒收率，公式为：颗粒收率 (%) = 合格颗粒重量 / 颗粒总重量 × 100%^[7,11]。

2.6.2 溶化时间

取五汁饮颗粒 10 g，加 85 °C 热水 200 mL，不断搅拌，目视溶液达到全部溶化的时间^[7,11]。

2.6.3 休止角

采用固定漏斗法，将 3 只漏斗串联并固定于

水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处，将试验样品沿漏斗壁倒入最上方的漏斗中，直至坐标纸上形成的样品圆锥体尖端接触到漏斗口为止，由坐标纸测出圆锥底部的直径，计算休止角，重复 5 次并取其平均值^[7]。

2.6.4 吸湿百分率

将颗粒置于五氧化二磷干燥器中干燥 72 h 至恒重，将底部盛有不同湿度环境溶液的干燥器置于 25 °C 恒温培养箱中放置 24 h，测定相对湿度。另取适量颗粒剂于研钵中研成细粉，精密称取 1.0 g 左右，平行 7 份，置于干燥至恒重的扁形称量瓶（瓶盖打开）中（厚度约 2 mm），放至已恒定湿度的干燥器中，准确称定重量，再置于 25 °C 恒温培养箱中保存，于不同时间称定重量，平行 3 次，计算吸湿率，公式为：吸湿率 = [(吸湿后重量 - 吸湿前重量) / 吸湿前重量] × 100%^[7,11]。

2.6.5 颗粒圆整度

观察颗粒圆整度。

2.7 干法制粒工艺验证及与湿法挤压制粒比较

干法制粒：取五汁饮混合粉 3 批，每批 1.0 kg，按“2.4”项下方法进行干法制粒，以三次成型率作为颗粒收率，测定休止角、溶化时间、吸湿百分率，观察颗粒圆整度，结果见图 2 和表 4。

湿法挤压制粒：取五汁饮混合粉 3 批，每批 1.0 kg，按“2.3”项下方法进行湿法挤压制粒，以三次成型率作为颗粒收率，测定休止角、溶化时间、吸湿百分率，观察颗粒圆整度，结果见图 2 和表 4。

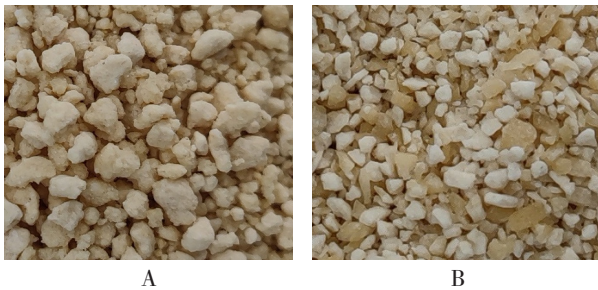


图2 干法制粒 (A) 与湿法挤压制粒 (B) 外观比较

Figure 2. Comparison of appearance of dry granulation (A) and wet granulation pellets (B)

表4 干法制粒工艺验证及与湿法挤压制粒比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4. Comparison of dry granulation with wet extrusion granulation process ($\bar{x} \pm s, n=3$)

评价指标	湿法挤压制粒	干法制粒
颗粒收率 (%)	85.35 ± 0.562 8	90.82 ± 0.647 5
休止角 (°)	24.49 ± 0.489 8	24.12 ± 0.493 6
溶化时间 (s)	64.98 ± 0.031 7	64.02 ± 0.046 7
吸湿百分率 (%)	18.64 ± 0.326 3	15.12 ± 0.352 1

由结果可知，相对于湿法挤压制粒，采用干法制粒可使颗粒收率提高 5.47%，吸湿百分率降低 3.52%；而干法制粒的休止角、溶化时间与湿法挤压制粒无明显差异；干法制备的颗粒圆整度不及湿法挤压制粒的颗粒好。

3 讨论

3.1 干法制粒特点

在干法制粒中，压轮转数越大，颗粒越软，反之越硬；送料转数越大，颗粒越硬，反之越软；

制粒转数越大，颗粒所含细粉越多，颗粒收率越低，同时颗粒收率往往受压轮频率、送药速度、整粒速度交互作用影响。湿法挤压制粒采用三次成型率作为颗粒收率，而干法制粒因具有操作简单、快速的特点，采用三次成型率作为颗粒收率。因增加了对回料的利用，故干法制粒具有更高的颗粒收率。由于干法制粒采用压轮压制颗粒，所制备颗粒密度更高，故干法制粒的吸湿百分率更低。休止角与颗粒表面性质有关，溶化性则与制剂处方中辅料的溶解性有关，故干法制粒对休止角、溶化性影响不大。

3.2 干法制粒与湿法挤压制粒比较

本研究优化了五汁饮干法制粒工艺参数，湿法制出的颗粒呈雪花状，颗粒疏松，孔隙多，与空气接触的面积大，易吸湿。干法制粒制出的颗粒压紧密实，颗粒孔隙少，与空气接触的面积小，不易吸湿。相对湿法挤压制粒，干法制粒的颗粒收率更高，吸湿百分率更低。总体而言，干法制粒优于湿法挤压制粒。

3.3 五汁饮干法制粒

干法制粒优化后的五汁饮颗粒收率 > 90%，可满足生产上规定颗粒收率应 ≥ 85% 要求。五汁饮颗粒休止角 < 30°，可满足生产上对每次服用 10 g 的分剂量要求。五汁饮颗粒溶化时间皆符合《中国药典（2020 年版）》四部 0104 可溶颗粒项下溶化性规定。然而干法制粒对生产环境的相对湿度要求较高，一般应在药物与辅料的临界相对湿度以下，五汁饮混合粉的临界相对湿度为 55% 左右^[6]，故干法制粒时相对湿度控制在 45% 以下，避免物料吸湿受潮结块导致不能进行制粒。为保证这一生产条件，可增加厂房密封性，采用工业级除湿机，生产时间安排在秋季或冬季（相对湿度 < 40%），采用防潮性好的包装材料等。

参考文献

- 1 瞿昊宇, 谢梦洲, 何卫波, 等. 基于虚热证小鼠药效及机制分析的新五汁饮组方研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4670-4674. [Qu HY, Xie MZ, He WB, et al. Research of composite prescription of New Five-Juice Decoction based on pharmacodynamics mechanism analysis of deficiency-heat syndrome mice[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 37(8): 4670-4674.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL->

- [BXYY202208090.htm](#).
- 瞿昊宇, 谢梦洲, 何卫波, 等. 不同组方新五汁饮对虚热证小鼠的药效研究 [J]. 中成药, 2023, 45(5): 1676–1680. [Qu HY, Xie MZ, He WB, et al. Research pharmaceutical effect of different composite prescription of New Five–Juice Decoction on deficiency–heat syndrome mice[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(5): 1676–1680.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.051](#).
 - 陈光宇, 瞿昊宇, 何群, 等. 药膳五汁饮中鲜芦根鲜麦冬的水提工艺研究 [J]. 中国药师, 2018, 21(11): 1912–1915, 1923. [Chen GY, Qu HY, He Q, et al. Study on the water–extracting process of radix ophiopogonis and rhizoma phragmitis in medicated diet Five–Juice Decoction[J]. China Pharmacist, 2018, 21(11): 1912–1915, 1923.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2018.11.005](#).
 - 陈光宇, 瞿昊宇, 何群, 等. 五汁饮干浸膏粉喷雾干燥工艺的优化 [J]. 中成药, 2020, 42(11): 3004–3007. [Chen GY, Qu HY, He Q, et al. Optimization of spray drying process of Five–Juice Decoction dry extract powder[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2020, 42(11): 3004–3007.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2020.11.033](#).
 - 谢亚妮, 沈思涵, 陈光宇, 等. 基于电子舌智能感官评定与人工评价结合的五汁饮矫味技术研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 772–776. [Xie YN, Shen SH, Chen GY, et al. Research on taste masking of Five–Juice Decoction based on technology combined intelligent sensory evaluation of electronic–tongue with artificial sensory evaluation[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2022, 39(6): 772–776.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.06.009](#).
 - 陈光宇, 饶智, 瞿昊宇, 等. 五汁饮颗粒处方优化及其吸湿性 [J]. 中成药, 2021, 43(8): 2157–2160. [Chen GY, Rao Z, Qu HY, et al. Optimization of formulation and hygroscopicity of Five–Juice Decoction granules[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2021, 43(8): 2157–2160.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.033](#).
 - 瞿昊宇, 谢梦洲, 陈光宇, 等. 山萆苈甘醇素颗粒干法制粒、喷雾转动制粒工艺比较 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 902–906. [Qu HY, Xie MZ, Chen GY, et al. Comparison of dry granulation process and spray rotation granulation process[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(3): 902–906.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2023.03.035](#).
 - 陈侯祯, 吴钰, 陈芳, 等. 当归白凤颗粒减压水提工艺优化及与常压水提的比较研究 [J]. 中国药师, 2022, 25(10): 1806–1811. [Chen YZ, Wu Y, Chen F, et al. Comparative study on decompression extraction and atmospheric pressure extraction of hypoglycemic active components of Danggui Baifeng granules[J]. China Pharmacist, 2022, 25(10): 1806–1811.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.10.023](#).
 - 蒋星, 刘平安, 田慧, 等. 参山颗粒原料和成品的吸湿性比较研究 [J]. 中国药师, 2022, 25(8): 1328–1333. [Jiang X, Liu PA, Tian H, et al. Comparative study on the hygroscopicity of the raw material and finished products of Shenshan granules[J]. China Pharmacist, 2022, 25(8): 1328–1333.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.005](#).
 - 田欢, 惠荣, 李环娜, 等. 定眩饮颗粒剂的制备工艺考察 [J]. 中国药师, 2022, 25(6): 1072–1076. [Tian H, Hui R, Li HN, et al. Study on the preparation process of Dingxuan Yin granules[J]. China Pharmacist, 2022, 25(6): 1072–1076.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.06.029](#).
 - 中国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 6, 485.

收稿日期: 2023 年 12 月 21 日 修回日期: 2024 年 4 月 29 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳