

调优操作法与正交设计法 在流化制粒工艺研究中应用

杭州中药二厂(杭州, 310023) 张加真

提要 应用流化制粒技术制备浸膏颗粒时, 由于原料以低粉液比存在, 以及代替粘合剂的浸膏相对密度波动较大, 工艺参数很难定值。本文采用多种优化方法结合进行摸索, 能较快确定合理参数。

关键词 流化制粒; 粉液比; 调优操作

目前在美国、日本等国家许多行业采用流化制粒技术制备各种颗粒。该制粒技术几十年前在国外开始理论研究, 近几年得到发展和应用, 其制粒机理完全不同于其它工艺, 优点很多。然而, 将该项技术应用于中药浸膏颗粒的制备时难度较大, 尤其是粉液比例低, 粘度高的原料, 求工艺参数的工作量相当大, 从而限制了该项先进制粒技术在中药生产上的应用发展。

我们在实际应用中不添加任何辅料, 仅以少量生药药材粉作为底粉, 用流浸膏直接作粘合剂。在这种原料的基础上所做的试验曾屡遭失败, 但当我们采用了调优操作法(EVOP法^[1])与正交设计法相结合的方式探寻最佳工艺参数后, 目标值明显改善。

一、方案设计的构想

首先, 把流化制粒工艺的影响因素分为两大类。一类为可控可调性, 另一类即为不可控不可调性。由于正交设计法应用过程需严格按各因素水平进行的, 适应于前一类的参数选择。而调优操作法则以实际操作中的系统数据为依据, 即作分析后而达到优化的, 因而适应后一类的参数, 包括需要变化调节的一类参数的选择。利用二者的特点, 试验中选优工作的数据采集可以同时进行。

二、正交设计法的实施

经分析与初步试验, 选择可控可调因素中的四项因素在正交表中安排。该四项因素为:

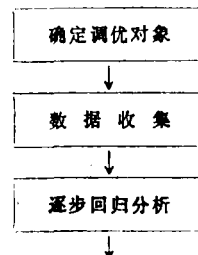
- A: 粘合剂(浸膏)粘度
- B: 泵速度
- C: 保温温度
- D: 喷嘴直径

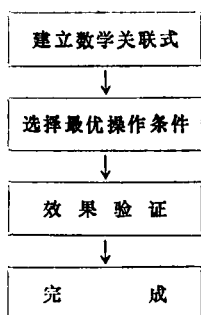
对正交表中每号试验所得到的颗粒主要评定二项指标: 标准粒度的比例和制粒所需的时间。由此来选定粒度均匀, 颗粒比例高和工时短的工艺参数。

从单项指标分析得到, A、B、C三因素的最优水平选择一致, 但因素D在不同指标中水平选择不同。这可以通过综合指标与结合EVOP法的选化结果再作决定。

三、EVOP法的实施

EVOP法基本思路如下:





在操作中，由于以浸膏代替粘合剂而导致粘合剂剂量固定、粘度偏高、数量太多这些特征。某些因素参值不能控制在固定数值上，必须随制粒发展过程作必要调节，否则无结果指标。EVOP 法的黑匣子原理正恰可被运用于这些灵活调节的数据分析上。

从分析在实际大生产上各因素变化对目标函数产生什么影响，及如何控制与对付的目的出发，我们在进行正交试验同时对雾化

压力、排气阀门开启程度、床内温度等七项进行 EVOP 法考察，以采集到的数百组数据为基础，根据目标函数逐步回归分析得到目标函数与有关变量的关联式：

$$y_6 = -1503.6 + 1339.6x_1 - 0.5x_4 + 113.7x_7$$

式中：y₆—颗粒比例 x₁—粘合剂粘度
x₄—泵速度 x₇—排气阀标值

从关联式得到各因素选优的趋势。同理，也可以求得其它目标函数的关联式。这些关联式可以启发和确定灵活应用各因素的变化趋势是否有利于生产。

四、成效

优化方法的结合应用，大大缩短试验周期。选定的工艺使原工艺中配制、干燥、粉碎造粒、筛分等多道工序数天才能完成的操作可在四小时内一步完成，并且颗粒及其加工制品的内外质量得到很大改善。

表 1 不同工艺的颗粒及制品质量比较

工 艺	12—60目颗粒比例 (%)	素片崩解时限 (min)	素片硬 度 (kg/mm ²)	素 片 外 观	其 它
新工艺	>90	17(平均)	6(平均)	光 洁、平 整 色 泽 均 匀	素片符合薄膜 包衣标准
老工艺	<60	20(平均)	3(平均)	麻点、毛孔多 色 泽 均 匀	素片不符合薄 膜包衣标准

表 2 不同颗粒制备的片剂破坏性测试对照

工 艺	批 号	时 间			
		24hr后	50hr后	78hr后	102hr后
新 工 艺	891121	正 常	2片小裂	均 小 裂	全小裂发软
	891111	正 常	正 常	均 小 裂	全小裂发软
	891107	正 常	正 常	均 小 裂	全小裂发软
	891007	正 常	1片小裂	均小裂(稍严重)	全小裂发软
老 工 艺	891003	正 常	6片大裂	全部严重开裂	浸膏大量溢出
			2片小裂	浸 膏 溢 出	
	890918	正 常	6片大裂	全部严重开裂	浸膏大量溢出
			3片小裂	浸 膏 溢 出	

测试条件：干温度37.5℃ 湿温度35℃
相对湿度87%

五、体会

(下转第20页)

(上接第17页)

由于中药原料物性不同于化工原料, 如果依照西药、食品等行业的流化制粒操作经验, 则选择因素的主次往往有误, 对特殊性质的原料和参数进行选优时, 采用正交设计法和 EVOP 法相结合的方式可以做到以较少的投入而取得最佳结果。

致谢: 优化工作及本文得到陈建信高级工程师指导, 破坏性测试工作由石志红同志协助完成。

参 考 文 献

- [1] 陈建信: 工艺与配方的最优化方法, 浙江科学技术出版社, 1986, 150页。

Study on Technology of Fluid-Bed Spray Granulator by Evolutionary Operation and Orthogonal Design

Zhang Jiazhen

(Hangzhou Second Traditional Chinese Pharmaceutical Works, Hangzhou, 3100)

Abstract

Applying the technology of the fluid-bed spray granulator preparation of the extract granulator it is difficult to determine the value of technical parameters, because of the low rate between powder's material and that of liquid and the large fluctuation of relative density of the extract used to replacing binder. This paper is able to determine quickly the rational parameters by means of optimum methods.

Key words Fluid-Bed Spray Granulator, the rate between powder's material and that of liquid, Evolutionary Operation.