

• 药剂与工艺 •

高速搅拌湿法制备穿心莲颗粒过程中润湿剂的动态分布规律

廖正根¹, 李哲¹, 明良山^{1,2}, 赵国巍^{1*}, 蒋且英¹, 梁新丽¹, 罗娟¹, 罗云¹

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西青峰药物研究有限公司, 江西 赣州 341000

摘要: 目的 研究穿心莲粉体高速搅拌湿法制粒过程润湿剂在颗粒中的动态分布规律。方法 以模型药物穿心莲-微晶纤维素(MCC)质量比为1:1.5制备混合粉体,60%乙醇为润湿剂,高速搅拌湿法制粒。以荧光素钠为示踪剂加入润湿剂中,检测荧光素钠在制粒过程不同时间点颗粒中的量。结果 在制粒初期润湿剂分布不均匀,局部过度润湿,部分未被润湿,制粒结果出现两极分化,制粒时间增加,润湿剂分布逐步均匀化,颗粒粒径呈近单峰分布。结论 高速搅拌湿法制备穿心莲颗粒过程中,润湿剂随时间分布符合一级动力学模型。

关键词: 湿法制粒; 润湿剂分布; 润湿性; 荧光素钠; 粒径分布; 一级动力学模型

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)16-2321-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.16.008

Dynamic distribution of moistening agent in preparation of *Andrographis paniculata* granule by high shear wet granulation

LIAO Zheng-gen¹, LI Zhe¹, MING Liang-shan^{1,2}, ZHAO Guo-wei¹, JIANG Qie-ying¹, LIANG Xin-li¹, LUO Juan¹, LUO Yun¹

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Research Co., Ltd., Ganzhou 341000, China

Abstract: Objective To explore the dynamic distribution of moistening agent in *Andrographis paniculata* granule (APG) during the high shear wet granulation (HSG). **Methods** *A. paniculata* extract was utilized as a model drug and mixed with microcrystalline cellulose (MCC) with the ratio of 1:1.5 by weight. The granules were prepared using HSG with 60% ethanol as the moistening agent. Sodium fluorescein was incorporated as a tracer in the moistening agent in order to detect its distribution in the granules during the process. **Results** The moistening agent was heterogeneously distributed at the beginning of the process, fractional powder was over wetted, meanwhile partial powder was not wetted, and granule size distribution was polarization. The moistening agent tended to be evenly distributed and the granule size distribution presented nearly unimodal distribution with the increase of granulation time. **Conclusion** The distribution of moistening agent obeys the first-order kinetics model during HSG of APG.

Key words: wet granulation; moistening agent distribution; wettability; sodium fluorescein; size distribution; first-order kinetics model

制粒是固体制剂生产的重要环节,已成为提高颗粒剂、片剂及胶囊剂等产品质量、性能和简化生产工艺的重要技术手段之一。高速搅拌湿法制粒技术是将混合与制粒工艺合并在一起,并在封闭的容

器内完成操作,具有混合效果好、生产效率高、颗粒流动性好等优点,并可提高物料的可压性和松散密度,便于药物的分剂量和控制药物的释放,是近年来发展较快、应用较广泛的制粒技术^[1]。

收稿日期: 2014-03-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160522); 江西省青年科学基金资助项目(2012BAB215040); 江西省卫生厅中医药科研计划(2012A037); “赣鄱555”工程领军人才培养计划

作者简介: 廖正根,男,博士,教授,硕士研究生导师,从事药物新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87119190 E-mail: lyzlyg@163.com

*通信作者 赵国巍,女,硕士,讲师,从事中药制剂研究。Tel: (0791)87119190 E-mail: weiweihaoyunqi@163.com

目前,制粒大多采用经验法和试错法,不仅操作繁琐、耗时且缺乏精确性控制,在工业生产过程中,制粒通常是低效的,具有3:1~5:1(不合格产品/合格产品)的高回收率^[2-3]。近年来较多的文献报道还是集中于研究药物处方筛选和工艺优化层面对颗粒成型的影响^[4-5],鲜有关于制粒过程中润湿剂的用量和制粒时间对颗粒成型影响的报道,更未见关于润湿剂在颗粒中分布规律的研究报道,而润湿剂的分布会影响所制备颗粒的粒径、流动性、可压性等性质。因此,研究润湿剂在制粒过程颗粒中的分布规律,有利于深入认识和优化制粒过程,达到对制粒过程准确控制及提升产品质量的目的。本实验采用荧光素钠为示踪剂,以穿心莲浸膏粉体为模型药物,探究制粒过程中润湿剂在颗粒中的分布规律。

1 仪器与材料

HLSH2—6型湿法混合制粒机,北京航空制造研究所;BT100—1F分配型蠕动泵,保定兰格恒流泵有限公司;VH—5混合器,吉林市中诚机械厂;Agilent 1200高效液相色谱仪,美国Agilent公司;标准筛,长沙市思科仪器筛筛厂;8411型电动振筛机,上虞市学勤筛筛厂。

穿心莲浸膏粉,四川宏益生物工程有限公司,批号201012;微晶纤维素(MCC),安徽山河药用辅料股份有限公司,批号120805;荧光素钠对照品,中国食品药品检定研究院,批号110731-200615,质量分数98%;水为自制双蒸水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 荧光素钠定量测定方法学研究

2.1.1 色谱条件 色谱柱为Phenomenex-C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.1%磷酸(40:60);体积流量为1 mL/min;检测波长为232 nm^[6];柱温25 ℃;进样量20 μL。

2.1.2 供试品溶液的制备 取各筛颗粒适量研磨过5号筛,称取研磨后细粉0.2 g,置于锥形瓶中,加入甲醇50 mL,超声30 min,0.22 μm微孔滤膜滤过,精密移取1 mL滤液至2 mL量瓶中,蒸馏水定容至刻度,即得供试品溶液。

2.1.3 线性关系考察 配制质量浓度为100.4 μg/mL的荧光素钠对照品储备液,将储备液稀释,得到质量浓度分别为1.004、2.008、5.020、8.032、10.040及20.080 μg/mL的系列荧光素钠对照品溶

液。在“2.1.1”项色谱条件下,分别取20 μL进样,以进样质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),进行回归处理,得回归方程 $Y=131.890 X-30.604$, $r^2=0.999 6$,结果表明荧光素钠在1.004~20.080 μg/mL呈良好线性关系。

2.1.4 精密度试验 取质量浓度为1.004、8.032、20.080 μg/mL的对照品溶液,每个平行进样6次,记录峰面积,考察方法的精密度。结果显示其RSD为1.01%,表明本方法精密度良好。

2.1.5 稳定性试验 取供试品溶液分别于0、2、4、6、12、24 h测定供试品中荧光素钠的量,考察溶液的稳定性。结果显示其RSD为0.93%,表明供试品溶液在24 h内稳定。

2.1.6 重复性试验 取供试品溶液6份,按“2.1.1”项下色谱条件测定,考察方法的重复性。结果显示其RSD为1.43%,表明方法重复性良好。

2.1.7 加样回收率试验 取已测定的供试品溶液适量于棕色容量瓶中,共6份,分别加入荧光素钠对照品溶液适量,甲醇定容。测定荧光素钠的量,计算得加样回收率为98.62%,RSD为1.61%。

2.2 制粒方法

2.2.1 工艺确定 称取200 g混合粉(穿心莲干浸膏粉和MCC 1:1.5混合),置于制粒槽中,以含有25 mg/mL荧光素钠的60%乙醇为润湿剂。根据预试验结果,润湿剂最适用量为20 mL,蠕动泵加入,共需12 min,高速搅拌湿法制粒,参数为搅拌速度600 r/min、剪切速度900 r/min。

2.2.2 不同制粒时间取样 本实验旨在研究润湿剂在穿心莲粉体高速搅拌湿法制粒过程中的动态分布,故选用2、4、6、8、10、12、15 min取样。采用在每个时间点,取出全部颗粒置于60 ℃烘干。将1~8号药典筛依次置于振动筛分器上,筛分10 min后计算各等级颗粒的质量分数。依据不同的制粒时间点,颗粒粒径分布及颗粒 d_{50} 的变化见图1~3。

为便于观察润湿对制粒过程的影响,采用团块比例、合格颗粒比例、细粉比例描述润湿剂分布对制粒过程中粉体聚集的影响。

团块比例=(1号筛上质量)/总颗粒质量

合格颗粒比例=(1号筛下及5号筛上质量)/总颗粒质量

细粉比例=(5号筛下质量)/总颗粒质量

由图1、2可知,在制粒开始时,颗粒大部分集中于90 μm粒径段,并存有微量的团块。随着润湿剂用量的增加,90 μm粒径段的粒子质量分数逐步

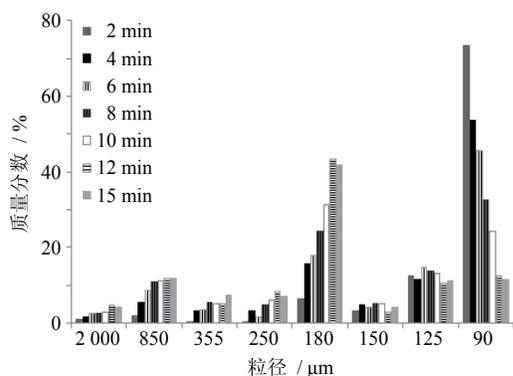


图 1 不同粒径段颗粒质量分数

Fig. 1 Mass percent of granules at different particle size

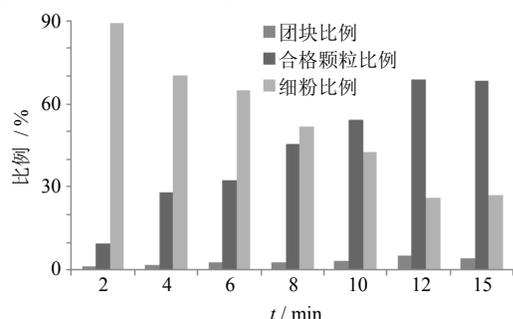


图 2 团块比例、合格颗粒比例、细粉比例随时间的变化

Fig. 2 Changes of lumps ratio, qualified granule ratio, and fine powder ratio with time changing

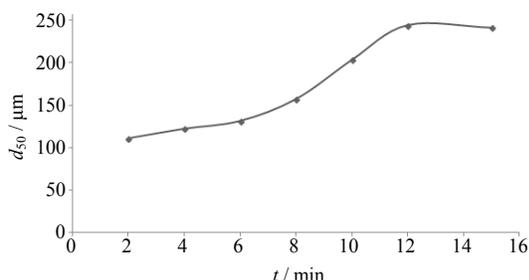


图 3 d_{50} 随制粒时间的变化

Fig. 3 Changes of d_{50} with granulation time changing

降低，而 180 μm 粒径段的颗粒质量分数逐步增大，但 2 000 μm 团块的质量分数并没有显著性的增加，颗粒分布逐渐趋向近单峰分布。在 12~15 min，停止加入润湿剂对各粒径段颗粒质量分数变化有影响，但各粒径段颗粒质量分数变化程度较前 10 min 小，且团块比例、合格颗粒比例、细粉比例基本稳定，没有明显的变化。在制粒初期，存在较高比例的细粉和部分团块，合格颗粒比例较低，随着时间的增加，细粉比例下降，合格颗粒比例逐步增加，且团块比例也没有显著性的增加。在 12 min 后，停止润湿剂的加入，团块比例、合格颗粒比例、细粉比例基本稳定，没有明显的变化。

d_{50} 值指所得颗粒累积百分率达到 50%时所对应的粒径值^[7]， d_{50} 值越大，代表颗粒整体粒度越大。图 3 为穿心莲颗粒的 d_{50} 值随制粒时间变化曲线，由图 3 可知，随着时间的增加，颗粒 d_{50} 整体表现为增大趋势，但 12 min 以后 d_{50} 粒径趋于平衡，且 15 min 时颗粒的 d_{50} 略低。

2.2.3 润湿剂在颗粒中的分布测定 为了测定润湿剂在颗粒中的分布，以荧光素钠作为示踪剂加入润湿剂中。在颗粒筛分后，测定不同等级颗粒样品中荧光素钠量，作为润湿剂在颗粒中分布的考察指标。

为便于在同一水平进行比较，将此质量浓度通过下式进行标准化^[8]。假设荧光素钠在不同等级颗粒中分布是均匀的，则荧光素钠的量越高，表明润湿剂在颗粒中分布越多。标准化后的荧光素钠质量浓度（每种颗粒等级 i 在时间 t 荧光素钠量的理论值）根据制粒时间的变化，结果见图 4。

$$\text{荧光素钠标准化质量浓度} = (m_i^t / m_{\text{颗粒}i}^t) / (m^t / m_{\text{粉体}})$$

其中 m_i^t 在 t 时间 i 层筛网上颗粒荧光素钠的量， $m_{\text{颗粒}i}^t$ 在 t 时间 i 层筛网上颗粒的质量， m^t 为在 t 时间总的荧光素钠加入量， $m_{\text{粉体}}$ 为粉体的量

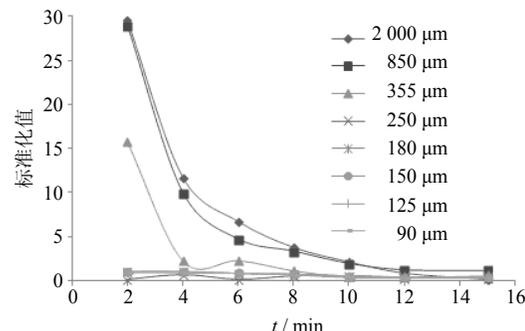


图 4 荧光素钠标准化浓度随制粒时间变化曲线

Fig. 4 Changes of standard concentration of sodium fluorescein with time changing

由图 4 可知，大粒度颗粒（1~3 号筛）荧光素钠的量随时间呈现逐步降低的趋势，小粒度颗粒（4~8 号筛）中荧光素钠的量随时间并没有明显的变化，且大粒度颗粒中荧光素钠的量变化幅度明显大于小粒度颗粒，基本呈现颗粒粒度越大，其所含荧光素钠的量越高的趋势^[8]。

为更进一步分析颗粒粒径的变化，考察润湿剂用量对颗粒粒径分布的影响，颗粒中荧光素钠的量按下式进行计算。

$$f = |(C - C_0) / C_0|$$

其中 C 为荧光素钠的测定值， C_0 为假设荧光素钠在各自等级颗粒中均匀分布时荧光素钠量的理论值

此外, 这个 f 值是根据加入的润湿剂量而不是根据时间来表示。 f 值随时间变化曲线见图 5。在制粒开始后, 荧光素钠的量在不同等级的颗粒中表现出明显的差异。随着润湿剂用量增加, 在各等级颗粒中的分布变得均匀且这种均匀分布状态一直维持到制粒过程的结束。

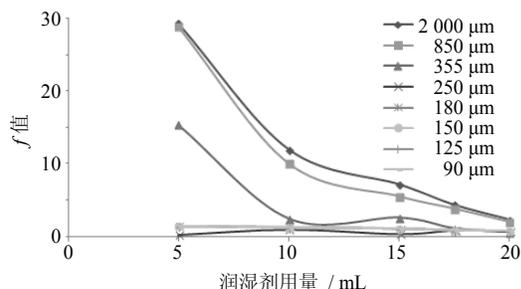


图 5 颗粒中荧光素钠 f 值随润湿剂用量的变化

Fig. 5 Changes of f value of sodium fluorescein in granules with moistening agent

采用一级动力学模型 $y = fe^{-kt}$ 拟合不同等级颗粒中荧光素钠的量随时间的变化。其中, t 为制粒时间; f 为荧光素钠量的理论初始值, 即当时间趋近于 0 时, 润湿剂刚滴入粉体床时, 不同等级颗粒中荧光素钠的量值; k 为模型的速率常数, k 值越大, 表明润湿剂在该等级颗粒中分散越快; R^2 为模型拟合相关系数平方, R^2 越大, 说明模型拟合精度越高。模型拟合结果见表 1。除 250 μm 粒径段颗粒外, 各等级颗粒中荧光素钠的量的变化符合一级动力学模型, 且具有较高的相关性 ($R^2 > 0.75^{[9]}$)。基本呈现随着颗粒粒度的增加, 荧光素钠理论初始值的量越高, 润湿剂的分散速率越快。由 f 值可知, 润湿剂在制粒初期较多的分散在大粒径颗粒里面, 小粒径颗粒内润湿剂具有较小的量, 且接近平均分布。由

表 1 不同时间点各粒度颗粒荧光素钠量的拟合结果

Table 1 Model fitting of sodium fluorescein in each amount changing particle size at different time

颗粒等级	方程	R^2	f	k
1 号筛	$y = 70.330 e^{-0.388 t}$	0.972 8	70.330	0.388
2 号筛	$y = 28.379 e^{-0.244 t}$	0.913 2	28.379	0.244
3 号筛	$y = 10.481 e^{-0.251 t}$	0.760 0	10.481	0.251
4 号筛	$y = 0.298 e^{0.054 t}$	0.060 0	0.298	-0.054
5 号筛	$y = 1.220 e^{-0.072 t}$	0.928 9	1.220	0.072
6 号筛	$y = 1.323 e^{-0.085 t}$	0.903 4	1.323	0.085
7 号筛	$y = 1.301 e^{-0.084 t}$	0.895 6	1.301	0.084
8 号筛	$y = 1.329 e^{-0.094 t}$	0.817 0	1.329	0.094

k 值可知, 润湿剂在大粒径颗粒内具有较大的分散速率, 随着颗粒粒度的降低, 分散速率逐步降低, 最终导致润湿剂在不同粒径颗粒内达到均匀化分布。

3 讨论

3.1 颗粒粒径分布

在制粒开始时, 颗粒大部分以细粉状态存在, 同时存在部分团块, 这表明粉体较多处于未润湿状态或仅形成原始核阶段, 合格颗粒比例较低。随着润湿剂用量的增加, 细粉逐步聚集成颗粒, 导致 90 μm 粒径段的粒子质量分数逐步降低, 而 180 μm 粒径段的颗粒质量分数逐步增大, 合格颗粒比例也逐渐增加。但 2 000 μm 团块的质量分数并没有显著性的增加, 可能原因是润湿剂用量适度, 并没有形成过度制粒。在 12 min 时润湿剂已完全加入, 制粒时间的增加导致颗粒受剪切和搅拌作用增强, 颗粒的部分破碎、压实、聚集, 引起 150 μm 和 355 μm 粒径段的颗粒质量分数增高, 导致颗粒粒径分布较集中, 逐步呈现近单峰分布的趋势。12 min 时停止润湿剂的加入, 但由于剪切和搅拌作用的继续存在, 使得颗粒更加圆整、密实, 最终导致颗粒的 d_{50} 略有降低, 表明润湿剂停止加入后, 颗粒成型趋向于稳定。

3.2 润湿剂量随时间和用量的分布

随着时间的延长, 润湿剂分布逐步均匀化并趋近于小粒度颗粒中润湿剂的量, 可能原因是在制粒过程中, 随着时间的延长, 受制粒机搅拌和剪切的作用, 导致大粒度的颗粒被压实致密化, 同时小粒度的颗粒受搅拌离心力作用, 粒子间相互聚集和涂层, 形成大粒度颗粒, 因此, 随制粒时间的延长, 不同粒径段的颗粒中荧光素钠的量逐步趋近于一致。颗粒的性质和液体润湿剂的分布密切相关, 当润湿剂均匀分布时, 颗粒具有很窄的粒径分布, 因此, 在制粒后期, 颗粒粒径分布呈现近单峰分布, 这与 Ax 和 Reynolds 等的报道是一致的^[10-11]。

高速搅拌湿法制粒过程分为润湿和成核、压实和形成、磨损和破碎 3 个阶段^[12-13], 根据荧光素钠随时间的变化可把制粒过程分为 3 个时期。在 0~4 min 内, 大粒度颗粒中荧光素钠的量呈下降趋势, 而小粒度颗粒中荧光素钠的量基本不变, 且小粒度颗粒中荧光素钠的量明显低于大粒度颗粒。原因可能是由于润湿剂用量不足, 导致粉体床不能完全被润湿, 制粒初期可能还处在润湿和成核阶段, 未被润湿的粉体仍以细粉状态存在或者仅形成原始核,

最终在小粒径粒子中的荧光素钠的量很低,即在制粒初期,由于润湿剂用量不足和制粒时间较短,润湿剂在粒子中的分布不均匀,也可能导致局部过度润湿,形成团块。在4~12 min内,随着润湿剂用量和制粒时间的增加,大粒度颗粒中荧光素钠的量仍在逐步降低且趋于稳定,但变化程度明显低于0~4 min,且小粒度颗粒中荧光素钠的量也略有降低。可能是由于在制粒中期,随着润湿剂用量和制粒时间的增加,粉体床逐步被完全润湿,且在制粒过程中存在剪切作用和搅拌作用,导致润湿剂在粉体床被剪切分散,逐渐均匀化分布,同时引起大粒度颗粒逐渐密实化,小粒度颗粒开始聚集成核,最终使得颗粒趋向于均匀化,且随着润湿剂用量的饱和,颗粒中荧光素钠的量变化较小。在12~15 min内,各等级颗粒中荧光素钠的量基本稳定不变,且各等级颗粒中荧光素钠的量无明显差异,但2 000 μm 粒径段粒子中荧光素钠的量略有降低。可能原因是由于在12 min时停止润湿剂的加入,但是剪切作用和搅拌作用仍然存在,使大粒度颗粒进一步被磨损破裂成小粒度颗粒,使颗粒更加密实、均匀。最终使各等级颗粒中荧光素钠的量趋向于稳定且无明显差异。

本实验以荧光素钠为示踪剂,通过液相定量测定,建立了荧光素钠的测定方法,研究高速搅拌湿法制粒过程中润湿剂在穿心莲颗粒中的分布规律。润湿剂开始分布不均匀,在大粒度颗粒分布多,小粒度颗粒分布少,形成团块和细粉多,颗粒粒径呈两极分化,随润湿剂用量和制粒时间的增加,润湿剂在颗粒中逐步均匀化,颗粒呈现近单峰分布,润湿剂在颗粒中的分布符合一级动力学模型,制粒过程影响润湿剂分布的因素主要有制粒时间及润湿剂的用量。通过对润湿剂在颗粒中的分布规律的研究,有助于深入对制粒的认识及对制粒的精确控制。

参考文献

- [1] Kona R, Qu H, Mattes R, *et al.* Application of in-line near infrared spectroscopy and multivariate batch modeling for process monitoring in fluid bed granulation [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452(1/2): 63-72.
- [2] Poon J, Ramachandran R, Sanders C, *et al.* Experimental validation studies on a multi-dimensional and multi-scale population balance model of batch granulation [J]. *Chem Eng Sci*, 2009, 64(4): 775-786.
- [3] Ramachandran R, Poon J, Sanders C, *et al.* Experimental studies on distributions of granule size, binder content and porosity in batch drum granulation: Inferences on process modeling requirements and process sensitivities [J]. *Powder Technol*, 2008, 188(2): 89-101.
- [4] 姜莉莉, 焦淑青, 张楠楠, 等. 酒舒颗粒的提取工艺研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(8): 1540-1542.
- [5] 林小玲, 田成旺, 张铁军. 星点设计-效应面法优选参芪消岩颗粒渗漉提取工艺 [J]. *中草药*, 2013, 44(4): 430-433.
- [6] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [7] Kumar V, Taylor M, Mehrotra A, *et al.* Real-time particle size analysis using focused beam reflectance measurement as a process analytical technology tool for a continuous granulation-drying-milling process [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(2): 523-530.
- [8] Khayati N S, Falk V, Monnier N B, *et al.* Binder liquid distribution during granulation process and its relationship to granule size distribution [J]. *Powder Technol*, 2009, 195(2): 105-112.
- [9] Pfaffl M W, Tichopad A, Prgomet C, *et al.* Determination of stable housekeeping genes, differentially regulated target genes and sample integrity: Best Keeper-excel-based tool using pair-wise correlations [J]. *Biotechnol Lett*, 2004, 26(6): 509-515.
- [10] Ax K, Feise H, Sochon R, *et al.* Influence of liquid binder dispersion on agglomeration in an intensive mixer [J]. *Powder Technol*, 2008, 179(3): 190-194.
- [11] Reynolds G K, Biggs C A, Hounslow M J. Non-uniformity of binder distribution in high-shear granulation [J]. *Powder Technol*, 2004, 140(2): 203-208.
- [12] Badawy S I F, Narang A S, LaMiche K, *et al.* Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2012, 439(1/2): 324-333.
- [13] Iveson S M, Litster J D, Hapgood K, *et al.* Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review [J]. *Powder Technol*, 2001, 117(1/2): 3-39.