

基于 LF-NMR/MRI 的维 C 银翘片制粒中润湿剂评价方法研究

周冠芮¹, 高美连², 张新瑞¹, 杨兆阳¹, 张 尧³, 张爱玲³, 罗晓健^{1,3*}, 饶小勇^{1,3*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 上海纽迈电子科技有限公司, 上海 200333

3. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘要: 目的 应用低场核磁共振时域技术 (low field nuclear magnetic resonance time domain technique, LF-NMR)、低场核磁共振成像技术 (low field nuclear magnetic resonance imaging, LF-MRI) 对高剪切制粒中润湿剂 (乙醇) 进行定性、定量分析。方法 以维 C 银翘片高剪切湿法制粒为研究对象, 采用 LF-NMR 建立润湿剂用量测定方法, 结合横向弛豫时间 (T_2) 和 LF-MRI 测得的二值影像图对润湿剂分布与变化进行定性分析, 探讨峰面积 (A_2) 与颗粒得率的关系。结果 润湿剂用量与 A_2 呈现良好的相关性 ($R^2=0.957\ 5$)。随着润湿剂用量增加, T_2 向右移动, A_2 逐渐增加, 质子在增加; LF-MRI 表明随着润湿剂用量增加, 影像图逐渐清晰, 即非结合态质子 (束缚态质子及自由态质子) 在颗粒中逐渐增加。当润湿剂用量增加至 20%~25% 时, 结合态质子含量不再增加, 此时颗粒得率最高。结论 LF-NMR 和 LF-MRI 能快速、准确检测制粒中润湿剂用量变化和分布状态, 为阐明润湿剂对颗粒性质的影响和成型机制提供评价方法。

关键词: 低场核磁共振时域技术; 低场核磁共振成像技术; 高剪切制粒; 润湿剂; 乙醇; 用量与分布

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)05-1284-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.008

Evaluation of wetting agents in granulation of Vitamin C Yinqiao Tablets based on LF-NMR/MRI

ZHOU Guan-rui¹, GAO Mei-lian², ZHANG Xin-rui¹, YANG Zhao-yang¹, ZHANG Yao³, ZHANG Ai-ling³, LUO Xiao-jian^{1,3}, RAO Xiao-yong^{1,3}

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Shanghai New Mai Electronic Technology Co., Ltd., Shanghai 200333, China

3. National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Solid Preparation of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective To qualitatively and quantitatively analyze the effects of low field nuclear magnetic resonance time domain technique (LF-NMR) and low field nuclear magnetic resonance imaging (LF-MRI) on wetting agents (alcohol) in high shear granulation. **Methods** Taking high shear wet granulation of Vitamin C Yinqiao Tablets (VCYT) as the research object, a method for determining the amount of wetting agent was established by using LF-NMR. The transverse relaxation time (T_2) measured by LF-NMR and the binary image obtained by LF-MRI were used to qualitatively analyze the distribution and variation of wetting agents. And the relationship between A_2 and particle yield was explored. **Results** There was good relationship between the amount of wetting agent and A_2 ($R^2 = 0.957\ 5$). With the increase of the amount of wetting agent, T_2 moved to the right, A_2 gradually increased and the hydrogen proton was increased. LF-MRI showed that with the increase of the amount of wetting agent, the image was gradually clear, that was, un-bound hydrogen proton (irreducible hydrogen protons and free hydrogen protons) was gradually

收稿日期: 2020-10-27

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2018ZX09201010-001-004); 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2018ZX09201010-001-009); 国家自然科学基金资助项目 (82060715); 中药制剂装备制造绿色关键技术改造项目 [工信部节涵 (2016) 562 号]; 中药产业化瓶颈问题关键技术研究项目 (JXSYLXK-ZHYAO053); 江西省自然科学基金资助项目 (JXSYLXK-ZHYAO054); 中药大品种绿色智能制造关键技术研究 (20203ABC28W018)

作者简介: 周冠芮, 女, 硕士研究生, 主要从事制剂过程在线研究。Tel: 18702530970 E-mail: 1477732636@qq.com

***通信作者:** 罗晓健, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药制剂工艺、中药固体制剂研究。Tel: (0791)87119619 E-mail: luoxj98@126.com
饶小勇, 男, 副教授, 研究生导师, 主要从事中药固体制剂技术研究。Tel: (0791)87119662 E-mail: rxy1014@163.com

increased in the particles. When the wetting agent content increased to 20%—25%, the bound hydrogen proton content no longer increased, and the particle yield was the highest. **Conclusion** LF-NMR and LF-MRI can detect the content change and distribution of wetting agent in the granulation process quickly and accurately, which provides an evaluation method for clarifying the effect of wetting agent on particle properties and forming mechanism.

Key words: low-field nuclear magnetic resonance time domain technique (LF-NMR); low field nuclear magnetic resonance imaging (LF-MRI); high shear wet granulation (HSWG); wetting agent; alcohol; quantity and distribution

维 C 银翘片 (Vitamin C Yinqiao Tablets, VCYT) 主要用于治疗感冒, 因临床疗效确切、价格低廉, 是感冒药市场中的常用药^[1]。对 VCYT 近 5 年的文献报道进行分析发现, 其研究主要聚焦于质量标准研究, 而对制剂工艺鲜有报道, 故在此开展 VCYT 的制粒工艺研究。

制粒是固体制剂成型的关键工序之一, 主要目的是改善粉体的形貌、粒径、松密度等物理性质。制粒中粘合剂/润湿剂的用量与分布至关重要, 若润湿剂用量过低会导致颗粒蓬松或粉末多, 颗粒整体流动性差, 影响后续工序顺利进行; 润湿剂用量过高会导致“过制粒”^[2]或颗粒紧实影响片剂的溶出度和硬度^[3]。润湿剂分布不均会导致颗粒大小不均一, 易出现大团块。传统的润湿剂用量测定方法有卡尔-费休滴定法、烘干法^[4]等, 存在着有机试剂毒性、耗时长等问题。近年来, 红外光谱法 (IR)、近红外光谱法 (NIRs)^[5]等非破坏性测定方法得到了发展, 但这些技术难以直观表征润湿剂在颗粒中的内部结合形式。目前, 廖正根等^[6]采用荧光素钠作为示踪剂说明黏合剂的分布, 但该方法前提是荧光素钠均匀分布颗粒, 没有考虑荧光素钠是否会包裹于颗粒中^[7], 采用 HPLC 法测定荧光素钠含量存在样品制备时间长、有机溶剂安全性、取样准确性等问题, 难以简单、直接、快速准确的测出润湿剂用量及分布, 因此, 采用新技术对制粒中润湿剂用量和分布表征的研究尤为重要。

低场核磁共振时域技术 (low-field nuclear magnetic resonance time domain technique, LF-NMR) 和低场核磁成像技术 (low-field nuclear magnetic resonance imaging, LF-MRI) 是对处于恒定磁场中的样品施加频率匹配的射频脉冲, 使质子从低能态跃迁至高能态, 质子再以非辐射的方式释放能量并返回到低能态, 发生核磁共振。通过分析自旋弛豫特性反映质子的运动性质, 进而从微观的角度解释样品的物理化学环境等内部信息。不同体积分数的乙醇溶液是中药制粒中常用的润湿剂, 其含有大量的质子, 可通过 LF-NMR 测定润湿剂质子浓

度、运动状态, 进而分析润湿剂的含量和润湿剂在颗粒中的分布状态。该技术具有快速、无损、测得数据准确, 且无需添加化学试剂即可测定样品水分变化等优点, 现已广泛应用于食品、炮制等工业中^[8-9]。刘佳佳等^[10]使用 LF-NMR 研究浸膏粉的吸湿过程; 吴双双等^[11]用于研究颗粒的含水量及水分的相态分布, 这些研究都用于研究水分的变化, 并未见对制粒中乙醇研究的变化相关报道。

本实验以 VCYT 湿法制粒为研究对象, 采用 LF-NMR 和 LF-MRI 研究制粒中润湿剂的结合态质子、束缚态质子和自由态质子变化, 探讨其变化与颗粒得率的相关性, 为阐明润湿剂对颗粒性质的影响和成型机制提供评价方法。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LHSH3/6/12 型高剪切制粒机, 翰林航宇 (天津) 实业有限公司; NMI20-025V-I 型低场核磁共振分析及成像系统, 上海纽迈电子科技有限公司; AL204 型电子分析天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司; DHG-9050A 型电热恒温鼓风干燥箱, 上海姚氏仪器设备厂; 300T 型标准检验筛机, 新乡市大汉振动机械有限公司。

1.2 试药

VCYT 浸膏粉, 由中药固体制剂制造技术国家工程研究中心中药室制备, 批号 20190901; 对乙酰氨基酚, 安徽丰原利康制药有限公司, 批号 011708232; 马来酸氯苯那敏, 北京康斯诺生物科技有限公司, 批号 19052283; 可溶性淀粉, 西安天正药用辅料有限公司, 批号 20190709; 糊精, 安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号 190706; 乙醇, 永华化学科技有限公司, 批号 20181113; 纯化水。

2 方法

2.1 颗粒制备

按处方比例称取原料药与辅料共 3 kg, 置于高剪切制粒机中, 以 300 r/min 的搅拌桨速度和 700 r/min 的剪切速度混合 5 min 后开始制粒。制粒中采用的润湿剂为 75%乙醇, 搅拌桨速度为 700 r/min、

剪切速度为 2500 r/min, 每隔 60 s 加入 20 mL 的润湿剂, 直至呈现“泥浆”状态后结束。上述研究共做 4 次试验, 每次均是在锅体的 3 个不同位置、同一深度处收集约 20 g 样品, 置于西林瓶中, 密封, 备用。

2.2 润湿剂用量测定

2.2.1 LF-NMR 检测参数 取“2.1”项下备用湿颗粒 2 g, 移入 $\varnothing$ 26 mm 的核磁共振样品管, 再将样品管放置于探头中, 仪器磁体温度为 $(32.00 \pm 0.02)^\circ\text{C}$, 仪器共振频率为 20.679 MHz。然后采用 CPMG 采集样品信号, 序列参数设置: 采样频率 (SW) 200 kHz, 硬脉冲 90° 脉宽 (P1) 6.52 μs , 硬脉冲 180° 脉宽 (P2) 11.52 μs , 重复采样等待时间 (TW) 1000 ms, 重复采样次数 (NS) 128 次, 回波时间 (TE) 0.1 ms, 回波个数 (NECH) 5000。

2.2.2 烘干法 依照《中国药典》2020 年版四部通则 0832 水分测定法中第二法^[12]。称取“2.1”项下备用颗粒 3 g, 平铺于干燥至恒定质量的扁形称量瓶中, 精密称定, 记质量为 m_0 , 开启瓶盖在 105°C 下干燥 5 h, 将瓶盖盖好, 移置干燥器中, 放冷 30 min, 精密称定质量 (m_1), 再开启瓶盖在 105°C 干燥 1 h, 放冷, 精密称定质量, 记质量为 m_2 , 至连续 2 次称量的差异不超过 5 mg 为止。按公式计算润湿剂用量。

$$\text{润湿剂用量} = (m_0 - m_2) / m_0$$

2.3 LF-MRI 检测参数

采用多层自旋回波序列 (MSE) 采集样品的质子密度图像, 运用 LF-MRI 进行核磁共振成像试验。LF-MRI 成像参数: 层数为 3, 层厚为 1.8 mm, 层间隙为 2.0 mm, 重复采样次数为 8, 重复采样等待时间为 260 ms, 视野 FOV 为 $100\text{ mm} \times 100\text{ mm}$, 频率编码步数为 256, 相位编码步数 192。

2.4 颗粒得率

参照《中国药典》2020 年版四部通则 0982 粒度和粒度测定法中的机械筛分法 (双筛分法)^[12]。取“2.1”项下备用颗粒 15 g, 在 50°C 的烘箱中烘干, 将干颗粒进行称定质量 (M_0), 取干颗粒于标准检验筛机中振动 5 min, 振动幅度 3 mm, 振动频率 1400 r/min, 收集一号筛和五号筛之间的颗粒, 称定质量 (M_1), 计算颗粒得率。

$$\text{颗粒得率} = M_1 / M_0$$

2.5 数据处理

利用系统自带反演软件对 Q-CPMG 衰减曲线

进行反演拟合, 得到峰面积、弛豫时间等弛豫数据, 使用 Origin 2018 软件绘制 T_2 谱图。采用核磁共振图像软件对 LF-MRI 图像进行伪彩和反色处理。应用 Excel®-worksheets (美国 Microsoft 公司) 计算样品的润湿剂用量。

3 结果与分析

3.1 方法学考察

3.1.1 颗粒中不同体积分数乙醇的检测 称取 100 g 已混合均匀的粉末置于制粒机中, 添加 18 g 不同体积分数乙醇进行制粒, 采用 LF-NMR 检测不同体积分数乙醇的变化。由图 1 可知, 横向弛豫时间 (T_2) 谱图上存在 3 种相态的质子: T_{21} ($0.01 \sim 1.00\text{ ms}$) 代表的是结合态质子, T_{22} ($1.00 \sim 10.00\text{ ms}$) 代表的是束缚态质子, T_{23} ($10.00 \sim 1\,000.00\text{ ms}$) 代表的是自由态质子, 峰面积 (A_{21} 、 A_{22} 、 A_{23}) 代表其相对含量, 其中束缚态质子和自由态质子亦可称为非结合态质子。由图 1 可知, 低体积分数乙醇时, 只检测出 2 个峰, 且随着乙醇体积分数的增加, A_{21} 逐渐减少, A_{22} 逐渐增加。随着乙醇体积分数越来越高, 出现峰形越来越多, 可能是因为乙醇体积分数越高, 粉末和润湿剂的结合能力越弱。

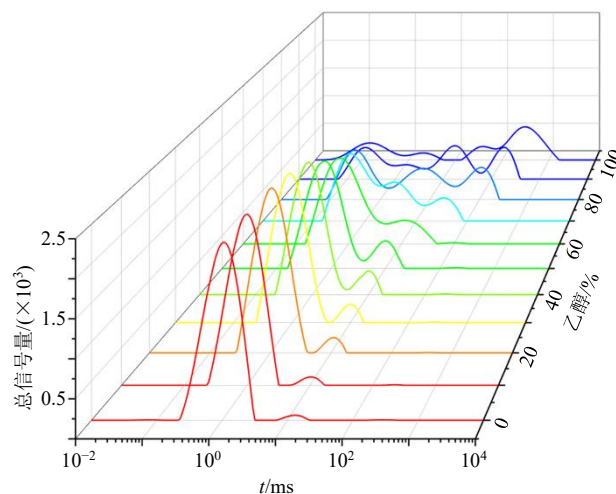


图 1 LF-NMR 检测不同体积分数乙醇的 T_2 谱图

Fig. 1 Detection of T_2 of different concentrations of ethanol by LF-NMR

3.1.2 线性关系考察 LF-NMR 数据的线性主要用“2.1”项的湿颗粒所测的润湿剂量 (X) 与 LF-NMR 的 T_2 总峰面积 (Y) 之间的关系来评价。润湿剂用量在 5%~35% 时的线性方程为 $Y = 2238.3 X - 87.16$, $R^2 = 0.9575$ 。

3.1.3 重复性实验 按“2.2.1”项方法, 将样品平行制备 5 次测定, LF-NMR 值的 RSD 值为 2.97%,

表明该方法重复性良好。

3.1.4 日内稳定性实验 按“2.2.1”项方法，将 1 份样品分别在同 1 d 的 11:00、12:00、13:00、14:00、15:00 时进行测定，样品储存同“2.1”项，LF-NMR 值的 RSD 值为 2.68%，表明日内稳定性良好。

3.1.5 日间稳定性实验 按“2.2.1”项方法，将同 1 份样品分别于 24、48、72、96、120 h 时测定，样品储存同“2.1”项，LF-NMR 值的 RSD 值为 1.02%，表明日间稳定性良好。

3.1.6 精密度实验 按“2.2.1”项方法，取 1 份样品连续测定 5 次，LF-NMR 值的 RSD 值为 3.25%，表明仪器的精密度良好。

3.1.7 准确性实验 按“2.2.1”项方法对 5 个待测样品的润湿剂用量进行 LF-NMR 检测，并与烘干法测定的结果进行比对，结果见表 1。由表 1 可看出，LF-NMR 与烘干法测定的结果差值均小于 1%，说明所建立的 LF-NMR 具有较好的准确性。

表 1 LF-NMR 与烘干法测定润湿剂用量对比结果
Table 1 Comparison of LF-NMR and oven-drying method for determination of wetting agent

烘干法润湿剂用量/%	峰值信号量	LF-NMR 润湿剂用量/%	差值/%
5.72	12 185.81	5.48	0.24
10.97	23 571.67	10.57	0.40
15.22	33 916.83	15.19	0.02
20.03	43 376.90	19.42	0.61
25.00	56 919.65	25.47	-0.47

3.2 制粒中润湿剂用量对 T_2 的影响

经预试验对润湿剂浓度的考察，发现 75%乙醇制粒时颗粒得率最高，故采用 75%乙醇为润湿剂进行制粒。润湿剂中质子主要以结合态、束缚态和自由态 3 种形式存在于湿颗粒中，见图 2。不同形式的质子与湿颗粒的结合状态不尽相同，其中结合态与湿颗粒连接最为紧密、束缚态次之、自由态最差，LF-NMR 中的 T_2 可反应制粒中润湿剂中质子与湿颗粒之间的结合状态。在制粒中前期大部分都是结合态，随着制粒过程的进行，峰面积逐渐增加且 T_2 向右移动，即 3 种相态的质子与湿颗粒结合越来越疏松。

3.3 制粒中润湿剂用量对 A_2 的影响

由图 3 可知，随着润湿剂的添加，结合态质子逐渐增加， A_{22} 峰值信号量在润湿剂 10%时开始逐

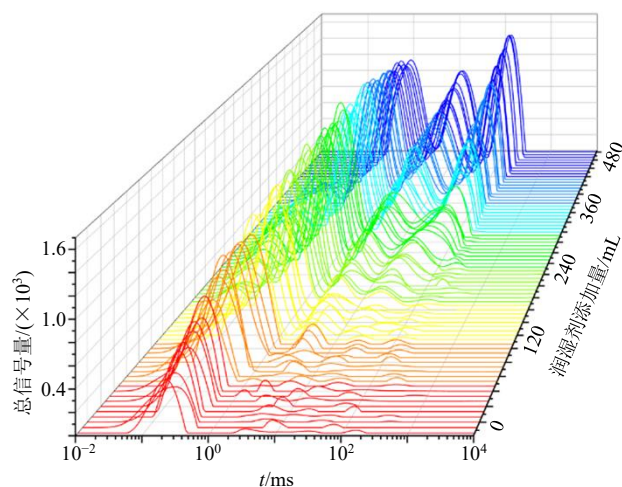


图 2 LF-NMR 检测制粒中 T_2 谱图变化

Fig. 2 Change of T_2 in granulation process detected by LF-NMR

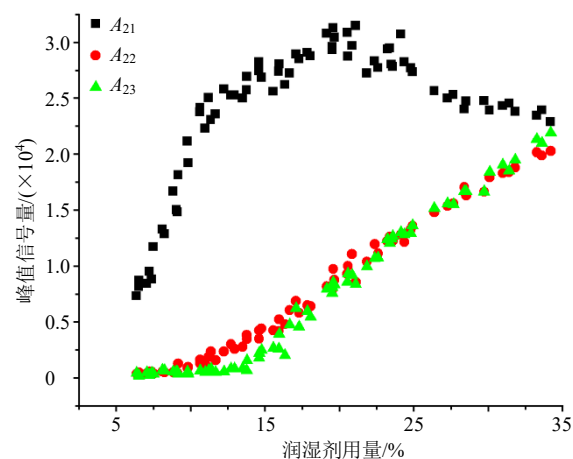


图 3 结合态质子、束缚态质子和自由态质子的 A_2 变化

Fig. 3 A_2 changes of bound, irreducible and free hydrogen protons

渐增加， A_{23} 峰值信号量则当润湿剂在 15%时开始逐渐增加，说明水分逐渐增加且不断向表面渗透。当润湿剂在 20%~25%时，结合态质子处于稳定状态；当达到 25%后， A_{21} 峰值信号量逐渐下降，可能是随着润湿剂的添加，结合态质子在颗粒中的束缚力减少，或在湿颗粒中结合态质子达到了饱和状态，使部分结合态质子向非结合态质子转变。当呈现“泥浆”状态时，即润湿剂达到 34%左右时，结合态质子、束缚态质子和自由态质子 3 种状态的态质子分趋于一定值。

3.4 制粒中 LF-MRI 图像变化

利用 LF-MRI 成像技术可以直观地观察样品内部水分信息，质子数量可以代表样品中的水分含量，红色、黄色、绿色表示质子密度的高低，红色含水

量最高,绿色含水量最低。采用 LF-MRI 扫描润湿剂不同添加量的样品后对图像进行伪彩处理后可知,制粒前期,颗粒的润湿剂较低,几乎没有非结合态润湿剂,在 LF-MRI 中几乎不能检识。制粒中期,当润湿剂为 20% 时,能进行 LF-MRI 成像,且颜色逐渐变得鲜明,直到呈现泥浆状态时,即润湿剂用量达到 34%,图像出现了红色,见图 4-A。

对扫描的图像进行反色处理后可以看见润湿剂用量在 20% 时已出现红色,但以绿色为主,说明非结合态润湿剂量较低。制粒后期,颜色主要以红色和黄色为主(图 4-B),说明湿颗粒中润湿剂过量。由此可见 LF-MRI 成像中,根据质子密度变化,可以直观表征制粒中颗粒内部的润湿剂变化,也可观察到润湿剂均匀分布情况。

3.5 润湿剂用量与颗粒得率的关系

研究表明,当颗粒的含水量达到一定的范围时,

会发生明显的团聚现象;低于范围粉体的黏结性较小,高于一定范围会出现“过制粒”^[13]。由图 5 可知,在润湿剂用量较低时,颗粒得率也低,这可能与细粉的比表面积有关^[14],细粉粒径越小比表面积越大,接触到润湿剂的面积增大;在前期添加润湿剂后,润湿剂与粉末紧密结合成结合态质子,所以在颗粒增长的前期,需要较多的润湿剂对颗粒的表面进行润湿^[6],形成母核后合并或包裹。当润湿剂达到 20%~25% 时,颗粒得率达到最高,之后颗粒得率逐渐下降(将 A_{21} 与颗粒得率进行相关性分析, $P<0.05$),分析可能是由于润湿剂达到 25% 时,湿颗粒内部的结合态质子达到饱和,逐渐向非结合态质子转化,随着湿颗粒表面非结合态质子增多,使湿颗粒的黏结性增大更容易聚集、包覆,直至出现大团块,而且随着非结合态质子持续增多,大团块进一步变成“泥浆状”。

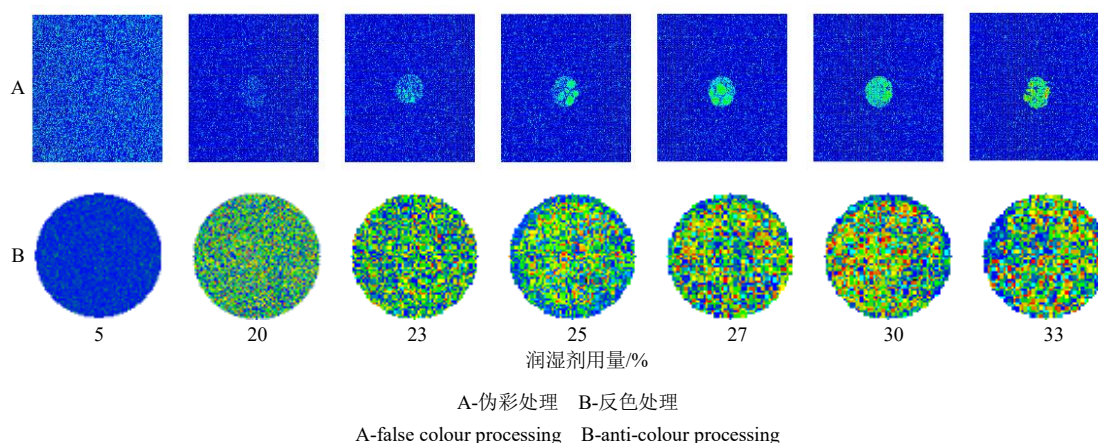


图 4 制粒中 LF-MRI 图像变化

Fig. 4 Changes of LF-MRI images in granulation process

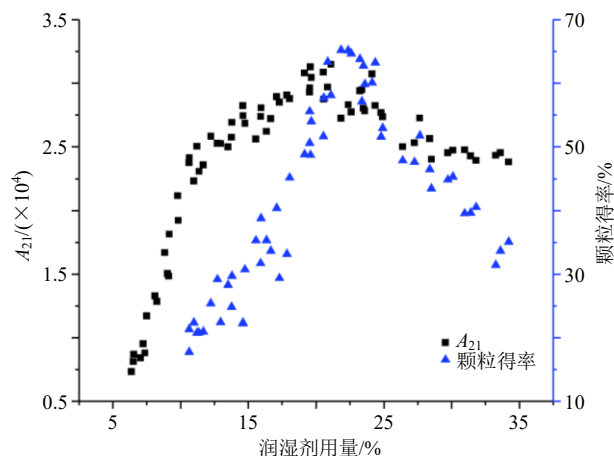


图 5 润湿剂用量与 A_{21} 、颗粒得率的关系

Fig. 5 Relationship between wetting agent content and A_{21} , particle yield

4 讨论

李彦等^[15]使用 LF-NMR 研究葡萄酒中乙醇与水的关系,表示 T_{22} 谱峰面积占比与酒精体积分数呈线性关系,刘敏等^[16]利用 LF-NMR 研究不同浓度水-乙醇的弛豫时间与氢键之间的关系,这些文献报道提示 LF-NMR 可用于乙醇的检测。在现有的研究报道中,笔者发现 LF-NMR 在中药制剂中主要用于干燥工序,而未发现在制粒工序中应用的研究报道,本研究是一种新的尝试。中药提取物黏性大,常采用乙醇为黏合剂进行制粒,根据低场核磁原理,可将该技术应用于中药制粒中监测乙醇的用量及分布。根据方法学研究结果表明,可采用 LF-NMR 对 VCYT 制粒中润湿剂(75%乙醇)用量进行定性及定量评价。

利用 LF-NMR 和 LF-MRI 研究 VCYT 在湿法制粒中润湿剂用量变化和分布状态, 结果表明随着润湿剂的增加, A_{21} 、 A_{22} 、 A_{23} 逐渐增加, T_2 逐渐向右移动, 说明质子受束缚力越小或自由度越大, 流动性变好^[17-18], 结果与复水过程水分状态相近^[19], 与 Ito 等^[20]在制粒中发现的 T_2 时间变化一致, 润湿剂与颗粒的结合越来越疏松, 说明质子的结合状态对于制粒终点判断具有重要指导意义。制粒中润湿剂用量对粒径大小与分布具有较大影响^[21], 当润湿剂用量为 5%、10%、15% 时, 样品粉末较多, 润湿剂用量在 20%~25%, 具有明显的湿颗粒生长, 此时目标颗粒得率达到最高, 当润湿剂达到大于 25% 时, A_{21} 开始下降, 可能存在结合态质子向非结合态质子转化的现象, 此时目标颗粒得率下降, 该结果与 Cavinato 等^[22]、Miwa 等^[23]研究结果相同, 表明 A_{21} 的变化趋势对于表征颗粒得率具有重要参考价值。

本实验采用 LF-NMR 和 LF-MRI 检测润湿剂在颗粒中的用量变化及分布状态, 为研究制粒中润湿剂/黏合剂变化提供了快速无损可视化的方法, 且能通过横向弛豫时间 T_2 来描述 3 种质子在湿颗粒中的含量和相态变化, 根据结合态质子的变化可以判断最佳的颗粒得率, 比传统的靠经验判断制粒终点更合理、更科学。

但实验还存在一些不足, 该技术对中药产品制粒工序的普适性有待深入研究。随着现代智能制造水平的不断提升, 陈芳宇等^[24]采用 LF-NMR 在线研究巧克力融化过程, 表明 LF-NMR 具有较好的在线监测能力, 鉴于 LF-NMR 对质子具有较好的灵敏度, 提示可将 LF-NMR 制成便携式的在线装置, 用于制粒过程在线监测和终点判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 于得才, 李红英. 维 C 银翘片制备工艺研究探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 240-242.
- [2] Iveson S M, Wauters P A L, Forrest S, *et al.* Growth regime map for liquid-bound granules: Further development and experimental validation [J]. *Powder Technol*, 2001, 117(1/2): 83-97.
- [3] Thapa P, Tripathi J, Jeong S H. Recent trends and future perspective of pharmaceutical wet granulation for better process understanding and product development [J]. *Powder Technol*, 2019, 344: 864-882.
- [4] Peters J, Teske A, Taute W, *et al.* Real-time process monitoring in a semi-continuous fluid-bed dryer-microwave resonance technology versus near-infrared spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 2018, 537(1/2): 193-201.
- [5] Tian G, Wei Y D, Zhao J, *et al.* Application of near-infrared spectroscopy combined with design of experiments for process development of the pulsed spray fluid bed granulation process [J]. *Powder Technol*, 2018, 339: 521-533.
- [6] 廖正根, 李哲, 明良山, 等. 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 [J]. 中草药, 2014, 45(16): 2321-2325.
- [7] 张煜, 周燕, 陈续琴. 现有示踪剂解释方法存在的问题与分析方法的评价 [J]. 中国石油和化工标准与质量, 2012, 32(2): 258.
- [8] 胡潇予, 蓝蔚青, 张楠楠, 等. 低场核磁共振技术在食品领域中的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(6): 386-390.
- [9] 张渝婕, 郑松锦, 钟良, 等. 低场核磁共振技术在烟草中的应用研究现状 [J]. 河北农业科学, 2019, 23(3): 96-99.
- [10] 刘佳佳, 潘林梅, 朱华旭, 等. 基于多维检测和低场核磁共振技术探讨中药复方骨痹颗粒浸膏粉体吸湿性特征及其改性机制 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2540-2544.
- [11] 吴双双, 龚明, 高美连, 等. 基于低场核磁共振技术仙草方泡腾片颗粒含水量及水分相态分布研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3313-3316.
- [12] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 114, 145.
- [13] 李亚军. 集成过程分析技术和群体粒数衡算模拟的造粒过程决策支持系统的研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [14] Realpe A, Velázquez C. Growth kinetics and mechanism of wet granulation in a laboratory-scale high shear mixer: Effect of initial polydispersity of particle size [J]. *Chem Eng Sci*, 2008, 63(6): 1602-1611.
- [15] 李彦, 刘青, 蹇华丽, 等. 葡萄酒的低场核磁共振弛豫谱 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2012, 51(5): 45-49.
- [16] 刘敏, 王欣, 刘宝林. 水-乙醇二元体系的低场核磁共振弛豫特性研究 [J]. 现代食品科技, 2015, 31(5): 18-24.
- [17] Chaland B, Mariette F, Marchal P, *et al.* 1H nuclear magnetic resonance relaxometric characterization of fat and water states in soft and hard cheese [J]. *J Dairy Res*, 2000, 67(4): 609-618.
- [18] Faal S, Tavakoli T, Ghobadian B. Mathematical modelling of thin layer hot air drying of apricot with combined heat and power dryer [J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(5): 2950-2957.
- [19] 郑尧, 雷蕾, 艾娇, 等. 人参鲜药干制/复水过程水分状

- 态与化学成分变化规律研究 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3302-3312.
- [20] Ito T, Okada K, Leong K H, *et al.* A time-domain NMR study of the state of water in wet granules with different fillers and its contribution to the wet granulation process and to the characteristics of granules [J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 2019, 67(3): 271-276.
- [21] Johansen A, Schæfer T. Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 12(3): 297-309.
- [22] Cavinato M, Andreato E, Bresciani M, *et al.* Combining formulation and process aspects for optimizing the high-shear wet granulation of common drugs [J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1): 229-241.
- [23] Miwa A, Yajima T, Ikuta H, *et al.* Prediction of suitable amounts of water in fluidized bed granulation of pharmaceutical formulations using corresponding values of components [J]. *Int J Pharm*, 2008, 352(1/2): 202-208.
- [24] 陈芳宇, 陈超, 赵大伟, 等. 低场核磁共振在线检测巧克力的熔化过程 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(23): 247-252.

[责任编辑 郑礼胜]