

高剪切条件下四臣止咳颗粒制备过程中润湿剂的动态分布

钟绍金¹, 韩珊颖¹, 明良山²

(1. 海口市人民医院药学部, 海南 海口 570208;

2. 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)

摘要:目的 研究高剪切条件下制备四臣止咳颗粒过程中润湿剂的动态分布。方法 以四臣止咳方浸膏粉-可溶性淀粉质量比为 1:2 制备混合粉体, 将示踪剂荧光素钠加入 80% 乙醇中作为润湿剂, 高速搅拌湿法制粒; 检测制粒过程不同时间点、不同粒径颗粒中荧光素钠的量, 分析颗粒中润湿剂分布情况。结果 在制粒初期颗粒粒径出现两极分化, 且出现少量团块, 主要在大粒径颗粒中检出荧光素钠, 而小粒径颗粒中几乎检测不出荧光素钠, 说明润湿剂此时主要呈现局部分布的状态; 而随着制粒时间推移, 颗粒粒径差别逐步缩小, 荧光素钠在各粒径颗粒中分布趋向均衡, 说明润湿剂此时趋向均匀分布的状态。结论 高速搅拌湿法制备四臣止咳颗粒过程中, 润湿剂分布随时间变化而趋向均匀化。

关键词:湿法制粒; 润湿剂分布; 润湿性; 荧光素钠; 粒径分布; 四臣止咳颗粒

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.014

Dynamic distribution of moistening agent in preparation of Sichen Zhike Granules by high shear wet granulation

ZHONG Shaojin¹, HAN Shanying¹, MING Liangshan²

(1. Department of Pharmacy, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China;

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China)

Abstract: Objective To explore the dynamic distribution of moistening agent in preparation of Sichen Zhike Granules during high shear wet granulation. **Methods** Sichen Zhike extract powder was utilized as a model drug and mixed with microcrystalline cellulose with the ratio of 1:2 by weight. Fluorescein sodium was added to 80% ethanol as wetting agent, using high speed wet granulation. The amount of fluorescein sodium of granulation process at different time points and different particle size, were detected to analyze the distribution of wetting agent. **Results** The moistening agent was heterogeneously distributed at the beginning of the process, and formed a small amount of clumps. Fluorescein sodium was detected in large particle size, while undetected in small particles. It shows that wetting agent is mainly distributed in the state. With the passage of time, the difference of particle size gradually reduced, the distribution of sodium fluorescein in each particle size tends to be balanced, which shows that wetting agents present a uniform distribution.

Conclusions In the process of wet granulation for preparation of Sichen Zhike Granules with high speed stirring wet, wetting agent distribution tends to homogenization with time.

Key words: Wet granulation; Moistening agent distribution; Wettability; Sodium fluorescein; Size distribution; Sichen Zhike Granules

制粒作为固体制剂生产的重要手段, 早已是改善颗粒剂、片剂等多种剂型成品质量、性能和优化制剂工艺的重要技术之一^[1]。中药干浸膏化学成分复杂, 浸膏粉体含有大量的黏液质、多糖类等物质, 本身具有黏性, 其制粒时往往只需要使用适量润湿剂(常用不同浓度乙醇), 而不需要黏合剂就能成型^[2-3]。润湿剂的分布和作用, 会影响所制备颗粒的粒度, 继而影响其流动性、可压成型性等^[4-5]。因此, 探索制粒过程润湿剂分布规律, 有助于加深对制粒过程的认识, 并对其进行优化, 最终达到准确控制制粒过程及提高成品质量的目的。

可见的文献报道大多集中在药物处方筛选及优化工艺等对制粒成型性的影响^[6-7], 而有关制粒时间、润湿剂加入时间及其用量对颗粒成型过程的影响却几乎未见报道。

四臣止咳方由岩白菜、螃蟹甲、甘草、猪毛蒿 4 味药材组成, 四臣止咳颗粒即由该方经提取加工而成。本研究自 2015 年 6 月至 2016 年 12 月在前期的基础上, 以四臣止咳方浸膏粉体为模型药物, 采用荧光素钠为示踪剂, 运用高剪切制粒技术^[8], 探究制粒过程中润湿剂在复方颗粒中的分布规律。

1 仪器与材料

VH-5 V型混合器(吉林市中诚制药机械厂); HLSH2-6高剪切制粒机(北京航空制造研究所); BT100-CA蠕动泵(重庆杰恒蠕动泵有限公司); 高效液相色谱仪(Agilent 1260, 美国 Agilent 公司); 8411型电动振筛机(上虞市学勤筛筛厂); 标准筛(长沙市思科仪器筛筛厂)。

四臣止咳方干浸膏粉(自制); 可溶性淀粉(安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号: 140602); 荧光素钠(中国食品药品检定研究院, 批号: 110731-200615, 纯度为98%); 乙醇(上海振兴化工一厂, 批号: 201212302); 双蒸水(自制)。

2 方法及结果

2.1 荧光素钠含量测定方法学考察

2.1.1 色谱条件^[9] 菲罗门-C₁₈色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 以乙腈-0.1%磷酸(40:60)^[8]为流动相, 流速为1 mL · min⁻¹; 检测波长为232 nm; 柱温25 °C; 每次进样20 μL。

2.1.2 供试品溶液制备 随机取各筛颗粒成品适量, 经研磨为粉末后过80目筛, 称取0.2 g, 放入样品瓶中, 并以50 mL甲醇溶液, 超声提取30 min, 再以微孔滤膜(0.22 μm)过滤, 取滤液适量, 用蒸馏水稀释2倍, 即得。

取上述供试品溶液, 按照“2.1.1 色谱条件”进行方法学考察, 测定结果显示, 在1.008 ~ 20.160 mg · L⁻¹范围内荧光素钠的线性关系良好, 且精密性、稳定性及加样回收试验结果均表明该方法灵敏度和重现性好、准确度高可用于荧光素钠的含量测定。

2.2 润湿剂在颗粒中的分布测定

2.2.1 制粒工艺 将四臣止咳方浸膏粉与可溶性淀粉按1:2混合均匀, 称取该混合粉200 g, 加入高剪切制粒机槽中, 以蠕动泵加入含有荧光素钠的润湿剂(浓度为25 g · L⁻¹)。经预试, 润湿剂最佳条件为: 60%乙醇, 用量为20 mL, 共需12 min加入, 高剪切法制粒机该条件下最适转速为800 r · min⁻¹, 对应搅速为450 r · min⁻¹。

2.2.2 不同制粒时间取样 在制粒过程中第2、4、6、8、10、12、15 min取样, 旨在研究润湿剂在四臣止咳颗粒高剪切制粒过程中的分布规律。在各个时间点所取得的颗粒于60 °C条件下烘干; 采用振动筛分器, 将1~8号药典筛从上往下依次摆放, 筛分10 min后记录各筛上颗粒质量, 计算各粒度颗粒质量分数及颗粒D₅₀值。绘制颗粒粒径分布图及各等级颗粒D₅₀值随制粒时间变化曲线, 结果见图1, 2。

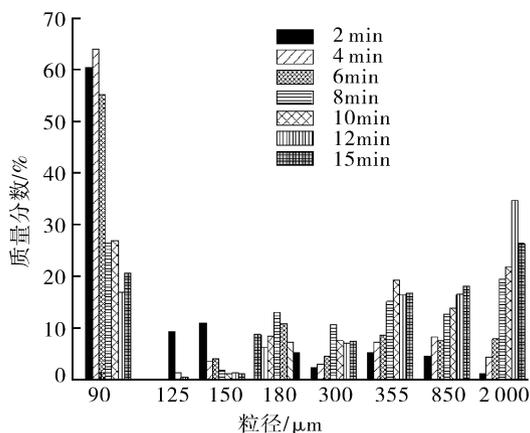


图1 不同粒径段颗粒质量分数随时间变化图

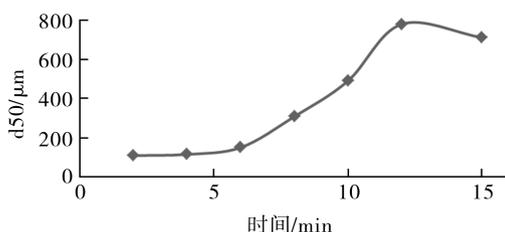


图2 D₅₀随制粒时间的变化

为更好地描述润湿剂对制粒过程的影响, 引入细粉比例、合格颗粒比例、团块比例^[4]3个概念, 计算公式如下:

$$\text{细粉比例} = \frac{\text{5号筛下颗粒质量总和}}{\text{颗粒总质量}} \quad (1)$$

$$\text{合格颗粒比例} = \frac{\text{(1号筛下及5号筛上颗粒质量之和)}}{\text{颗粒总质量}} \quad (2)$$

$$\text{团块比例} = \frac{\text{1号筛颗粒质量}}{\text{颗粒总质量}} \quad (3)$$

图1显示, 在制粒初期出现少量团块, 颗粒大部分仍保持原始粉末状态, 集中在90 μm粒径段; 随着润湿剂逐步加入, 并在高速搅拌下逐步分散, 小粒径段颗粒(90 ~ 150 μm)的粒子质量分数逐步减少, 中间粒径段(180 ~ 850 μm)颗粒的质量分数基本呈现逐步增大趋势, 而团块(2000 μm)比例亦出现显著性的增加。在12 ~ 15 min, 受润湿剂停止加入的影响, 各粒径段颗粒质量分数在进一步的搅拌下产生波动, 但整体变化幅度较前10 min小, 且细粉、合格颗粒及团块比例未见明显变化。

在制粒初期, 出现少部分团块和较高比例的细粉, 此时合格颗粒较少; 但随着时间递增, 合格颗粒比例逐渐增加, 但团块比例亦显著增加, 细粉量则先下降, 继而维持在一定水平; 加入全部的润湿剂

到制粒结束的过程中,合格颗粒比例、细粉比例及团块比例未出现显著变化,基本稳定。

D_{50} 值指所得颗粒累积百分率达到 50% 时所对应的粒径值,颗粒 D_{50} 值越大,意味着整体粒度亦越大^[10]。由图 2 可知,颗粒 D_{50} 值随着制粒时间的增加,整体表现为先递增后微降的趋势;受润湿剂停止加入的影响,12 min 后 D_{50} 值虽略有减小,但并不显著,整体朝着趋于平衡的方向发展。

2.2.3 颗粒中的润湿剂分布测定 本研究通过测定不同粒径段颗粒中荧光素钠的含量考察颗粒中润湿剂的分布。

为便于比较,将荧光素钠质量浓度进行标准化,假设含有荧光素钠的润湿剂在各等级颗粒中是均匀分布的,则测得的荧光素钠量越低,反映颗粒中润湿剂分布越少,反之则越多^[11]。以制粒时间为横坐标,荧光素钠标准化浓度为纵坐标,绘制二者关系曲线图,结果见图 3。

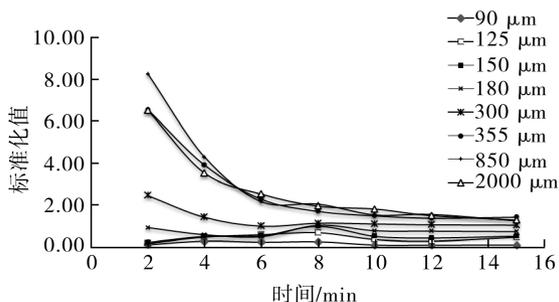


图3 荧光素钠标准化浓度随制粒时间变化曲线

$$\text{荧光素钠标准化浓度} = \frac{(M_{it}/M_{\text{颗粒}it})}{(M_t/M_{\text{粉体}})}$$

其中 M_{it} 为第 i 层药典筛上时间 t 时颗粒中测得的荧光素钠含量, $M_{\text{颗粒}it}$ 为第 i 层药典筛上时间 t 时颗粒的质量, M_t 为在时间 t 荧光素钠总的实际加入量, $M_{\text{粉体}}$ 为混合粉的质量。

图 3 显示,随制粒时间变化,90 ~ 180 μm 颗粒中荧光素钠的量发生一定的波动,但变化不显著,而 300 ~ 2 000 μm 颗粒中荧光素钠的量则趋向逐步降低,且下降幅度明显大于小粒度颗粒波动趋势。该图表明,荧光素钠的量在各等级颗粒中趋向平衡分布。

2.2.4 荧光素钠含量 f 值计算 为进一步考察颗粒剂粒径分布在该制粒条件下受润湿剂用量影响的程度,引入荧光素钠的量 f 值。

$$f = 1(C - C_0) / C_0$$

其中 C 为各个时间点对应筛上测得的荧光素钠含量, C_0 为假设在各等级颗粒中均匀分布时荧光

素钠的理论含量。

此外, f 值是依据颗粒中润湿剂用量而变,而不是依据时间来定^[5]。图 4 为 f 值随润湿剂用量变化曲线。在制粒开始 2 min 时,润湿剂用量相对较少(约 3 mL),测得的荧光素钠在不同粒度颗粒中差异显著;随着制粒持续,润湿剂加入量不断增多,润湿剂的分布在颗粒等级间逐步变小,这种趋势一直维持到润湿剂用量约 10 mL 时结束;之后,虽润湿剂仍继续加入,各粒度间 f 值差距基本差异无统计学意义。综合可知,除 180 μm 粒度外,基本呈现粒径越大,荧光素钠 f 值越高,润湿剂的分散变化越明显。

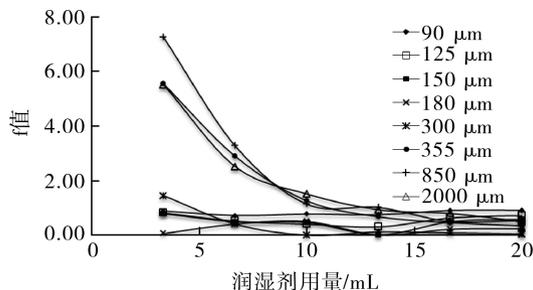


图4 颗粒中荧光素钠 f 值随润湿剂用量的变化

3 讨论

3.1 颗粒粒径分布 在制粒开始时,由于润湿剂加入量较少,虽存在部分团块,颗粒大部分仍以原始粉末状态存在,此时粉体仅形成原始核或较多处于未润湿状态,合格颗粒形成较少, D_{50} 值受其影响而最小;伴随润湿剂的持续加入,物料由细粉状态渐聚成核,在高速剪切和搅拌下形成颗粒,致使 180 ~ 850 μm 粒径段的颗粒量明显增加,继而导致合格颗粒比例也逐渐增加;虽 90 ~ 150 μm 粒径段的粒子逐渐降低, D_{50} 值整体仍显著增加;另外,2 000 μm 粒径的团块的质量分数亦持续增加,可能原因是干浸膏粉黏性本身较大,润湿剂用量超过限度而导致过度制粒;在 12 min 时润湿剂已完全加入,此时 D_{50} 值达到最大,之后伴着搅拌和剪切的继续作用,部分颗粒被切碎、压实或继续聚集,变得更加紧实、圆整,引起 2 000 μm 粒径段的颗粒质量分数降低,颗粒粒径分布较集中于最适粒径段(180 ~ 850 μm),最终 D_{50} 值虽有所降低,但整体变化较小,表明停止加入润湿剂后,颗粒已基本成型。

3.2 润湿剂分布 随着制粒时间的延长,润湿剂在制粒过程中分布趋向均匀化,可能是粒度较小的颗粒在搅拌和离心力的综合作用下,粒子与粒子间相互集聚并涂层,促使形成更大的颗粒;同时大粒

度的颗粒受到制粒机剪切和搅拌的机械作用,被压实致密化,由此,伴随润湿剂的均匀分布,各等级颗粒中测得荧光素钠量差别亦逐步缩小并趋向一致;颗粒的成型与润湿剂的分布状态密不可分,当润湿剂分布较均匀时,颗粒粒径分布范围明显变窄;另外,在制粒末期亦基本呈现近单峰的粒径分布,这与廖正根等^[5]的报道相符。

高剪切制粒过程主要分为3个阶段:润湿和成核、压实和成形、磨损和破碎^[12-13],根据时间变化进程,制粒过程润湿剂分布亦包括3个时段。

在0~6 min内,荧光素钠的变化主要表现为大粒度颗粒中呈下降趋势,且测得的荧光素钠的量明显大于小粒度颗粒。可能是此时润湿剂量供应不足,粉体床未得到充分润湿,大部分物料仅形成原始核或者仍为细粉状态;另外,由于制粒时间较短,润湿剂的未均衡分布,局部过度润湿而形成大的团块。

在第2阶段(6~12 min),润湿剂用量逐步增大,荧光素钠的量在大粒度颗粒中仍持续下降,但变化幅度明显缩小且趋于稳定,而在小粒度颗粒中略有波动,可能是随着润湿剂不断加入,粉体床获得充分润湿,加之持续不断的机械作用下,润湿剂刚刚接触粉体床即被分散开,如此反复,小粒度颗粒不断聚集成核,形成的大粒度颗粒亦逐渐致密化,最终得到的颗粒趋向于均匀化。

第3阶段(12~15 min),荧光素钠的量在各等级颗粒中基本保持不变,且在各等级颗粒间差异亦较小。可能是润湿剂停止加入后,伴随着制粒机的搅拌和剪切作用还在继续,大、小粒子被不断优化,大粒度颗粒进一步磨损并碎裂成较小颗粒,大部分颗粒更加均匀、紧实,最终得到较满意的颗粒成品。这也解释了为什么在制粒末期,各等级颗粒中测得的荧光素钠含量差异较小。

4 结论

本文引入荧光素钠加入润湿剂中作为示踪剂,通过建立其高效液相测定方法,研究了高剪切制粒过程中润湿剂在四臣止咳颗粒中的动态分布规律,

有助于对制粒规律的深入认识及制粒过程的精确控制。

参考文献

- [1] 廖正根,李哲,明良山,等.影响高速搅拌湿法制粒产物的穿心莲混合粉体关键物理特性参数研究[J].中国中药杂志,2014,39(19):3741-3747.
- [2] 潘亚平,张振海,蒋艳荣,等.中药粉体改性技术的研究进展[J].中国中药杂志,2013,38(22):3808-3813.
- [3] 吴玉霞,钟绍金.肺节风颗粒原料含水量指标控制及其处方优选[J].时珍国医国药,2014,25(8):1881-1884.
- [4] 廖正根,明良山,罗云,等.高速搅拌制粒过程参数对穿心莲提取物混合粉体成粒性的影响[J].中国药学杂志,2014,49(7):572-577.
- [5] 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.
- [6] 夏崇才,周芙蓉,顾宁,等.冠心V号颗粒制备工艺优选[J].安徽医药,2015,19(6):1051-1054.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 蒋俊,王祖翔,任连兵,等.HPLC法同时测定果汁饮料中曙红、荧光桃红、荧光素钠[J].分析实验室,2011,30(12):34-37.
- [10] KUMAR V, TAYLOR MK, MEHROTRA A, et al. Real-time particle size analysis using focused beam reflectance measurement as a process analytical technology tool for continuous granulation-drying-milling process [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2013, 14(2):523-530.
- [11] KHAYATI NS, FALK V, MONNIER NB, et al. Binder liquid distribution during granulation process and its relationship to granule size distribution [J]. Powder Technology, 2009, 195(2):105-112.
- [12] BADAWY SI, NARANG AS, LA MARCHE 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):324-33.
- [13] IVESON SM, LITSTER JD, HAPGOOD K, et al. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review [J]. Powder Technol, 2001, 117(1/2):35-39.

(收稿日期:2017-03-03,修回日期:2017-05-24)