

激光散射法在铁皮洋参颗粒一步制粒工艺优化中的应用

姜慧洁, 慎凯峰, 刘奇, 章越, 张娟, 姜艳, 周丹英* (浙江省中药研究所有限公司, 杭州 310023)

摘要: 目的 建立激光散射法测定铁皮洋参颗粒粒度, 并优化其一步制粒工艺。方法 采用激光粒度分布仪, 干法模式测定铁皮洋参颗粒粒度分布, 参数设置: Mie 光学模式, 物质折射率 1.52, 吸收率 0.01, 遮光率 5%~10%, 气源压力 0.20 MPa, 斗料高度 0.9 mm, 进料速度 7 档。以成型率与粒度均匀性为关键质量属性, 运用风险评估和正交设计优化铁皮洋参颗粒一步制粒关键工艺参数。结果 所建立的激光散射法能够快速测定铁皮洋参颗粒粒度分布情况。所得较佳一步制粒工艺以 0.2 mL·g⁻¹ 铁皮石斛浸膏为黏合剂, 西洋参浸膏粉和木糖醇粉为底料, 物料温度 50 ℃, 雾化压力 1.0 MPa, 供液速度 14 r·min⁻¹, 风机频率由 10 Hz 增至 35 Hz。该工艺所得颗粒成型率为 94.4%; D10 值、D50 值、D90 值、峰值粒径依次为 152.8, 443.4, 852.5, 532.0 μm; 粒度均匀性为 1.38; 水分 1.91%; 休止角为 36.4°。结论 激光散射法可快速、准确测定铁皮洋参颗粒粒度, 直观反映整体粒度分布。优化所得铁皮洋参颗粒一步制粒工艺可行性强, 可为中药颗粒剂质量评价与工艺开发提供新思路。

关键词: 激光散射法; 粒度分布; 粒度均匀性; 一步制粒; 铁皮石斛; 关键工艺参数

中图分类号: R944.2+7

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)09-1194-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221130

引用本文: 姜慧洁, 慎凯峰, 刘奇, 等. 激光散射法在铁皮洋参颗粒一步制粒工艺优化中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(9): 1194-1200.

Application of Laser Scattering Method in One-step Granulation Process Optimization of Tiepi Yangsheng Granules

JIANG Huijie, SHEN Kaifeng, LIU Qi, ZHANG Yue, ZHANG Juan, JIANG Yan, ZHOU Danying* (Zhejiang Traditional Chinese Medicine Research Institute Co., Ltd., Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a laser scattering method for determination of the Tiepi Yangsheng granules, and to optimize the one-step granulation process. **METHODS** The particle size distribution of Tiepi Yangsheng granules was measured by laser particle size distribution instrument in dry mode. The parameter settings were Mie optical mode with sample refractive index of 1.52, sample absorbency of 0.01, shading degree of 5%~10%, air press of 0.20 MPa, slit width of 0.9 mm, feeding speed of 7. Taking the molding rate and particle size uniformity as the critical quality attributes, the critical process parameters of one-step granulation of Tiepi Yangsheng granules were optimized by risk assessment and orthogonal design. **RESULTS** Particle size distribution of Tiepi Yangsheng granules could be determined quickly through established laser scattering method. The better one-step granulation process was as follows: the 0.2 mL·g⁻¹ extract of *Dendrobium officinale* was took as the adhesive, the *Panax quinquefolium* L. extract powder and xylitol powder were as base material, the material temperature was 50 ℃, the atomization pressure was 1.0 MPa, the liquid supply speed was 14 r·min⁻¹, and the fan frequency was increased from 10 Hz to 35 Hz. The molding rate of particles obtained by this process was 94.4%, with the results of D10, D50, D90 values, peak particle size were 152.8, 443.4, 852.5, 532.0 μm and the particle size uniformity was 1.38. The moisture content of granules was 1.91% and the angle of repose was 36.4°. **CONCLUSION** The laser scattering method can rapidly and accurately determine the particle size of Tiepi Yangsheng granules, and directly reflect the overall particle size distribution. The one-step granulation process of Tiepi Yangsheng granules optimized is feasible, which can provide a new idea for the quality evaluation and process development of traditional Chinese medicine granules.

KEYWORDS: laser scattering method; particle size distribution; particle size uniformity; one-step granulation; *Dendrobium officinale*; critical process parameters

粒度分布是反映颗粒剂的重要质量指标, 常用的测定方法有筛分法、显微镜法和光散射法^[1]。其中光散射法即通过激光粒度分布仪测定物体散射光强的能量, 根据米氏散射理论或弗朗霍夫近

似理论计算出颗粒的粒度分布, 该方法简单、准确度高、重复性好, 在原料药、土壤颗粒、化学材料等粒度分布测定中应用较广^[2-4]。目前文献对于中药颗粒剂的粒度分布研究较少, 主要集中于西药

基金项目: 宁波市“科技创新 2025”重大专项(2019B10060)

作者简介: 姜慧洁, 女, 硕士, 工程师 E-mail: 397449117@qq.com

*通信作者: 周丹英, 女, 高级工程师

E-mail: 471861007@qq.com

原料药的测定,进一步研究中药颗粒剂的粒度分布对提升成型工艺与加强质量控制具有重要价值^[5]。

铁皮洋参颗粒是以铁皮石斛、西洋参为原料进行提取、浓缩、干燥、制粒而得,两药合用具有养阴生津,增强免疫力等功效^[6-8],已被开发成多款中药保健食品。铁皮洋参颗粒成型工艺选择一步制粒可以简化混合、制粒、干燥等多道工序,且所得颗粒粒度分布均匀、流动性好^[9]。一步制粒的关键工艺参数多,对颗粒粒度分布影响大,因此本研究尝试通过激光粒度分布仪建立铁皮洋参颗粒粒度分布的测定方法;以颗粒成型率与粒度均匀性为关键质量参数,结合风险评估与正交设计优化其一步制粒的关键工艺参数,从而提升铁皮洋参颗粒整体质量。

1 仪器与试剂

Bettersize 2600 激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司);DFL-IIA 多功能制粒包衣机(重庆东圣精工科技股份有限公司);TD-5002 型电子天平(余姚市金诺天平仪器有限公司);C21-Simple101 型多功能电磁炉(美的集团有限公司);药典筛(浙江上虞华丰五金仪器有限公司);MB-25 型水分测定仪(奥豪斯仪器常州有限公司)。

铁皮石斛购自浙江旺旺野生植物开发有限公司,产地浙江,经浙江省中药研究所有限公司周丹英高级工程师鉴定为 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 的干燥茎;西洋参购自杭州华东中药饮片有限公司,产地加拿大,经鉴定为 *Panax quinquefolium* L. 的干燥根。铁皮石斛浸膏、浸膏粉;西洋参浸膏、浸膏粉由笔者所在实验室加工制备。木糖醇为食品级辅料,购自安徽山河药用辅料股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 激光散射法测定铁皮洋参颗粒粒度分布

2.1.1 取样方式 采用圆锥四分法,将适量铁皮洋参颗粒堆成圆锥体,等分为 4 份;再将对角 2 份混合堆成圆锥体,等分为 4 份,如此循环,至其中 1 份质量约为 5 g。将颗粒加入储料漏斗,开始测定。

2.1.2 仪器参数 采用干法通用分析模式: Mie 光学模式,物质折射率 1.52,吸收率 0.01,遮光率 5%~10%,气源压力 0.20 MPa,采样次数 800 次,连续次数 5 次,斗料高度 0.9 mm,进料速度 7 档。确认背景,校准光路,测试气压,准备测定。

2.1.3 仪器参数优化 激光散射法干法模式测定颗粒粒度的影响参数较多,如光学模式、样品和介质折射率、遮光率上下限、气源压力、采样次数、测定次数、料斗高度、进料速度等^[10]。本研究在系统常规干法参数基础上对遮光率上下限、进料参数进行了调整。分别考察了遮光率为 0.5%~6%,5%~10%,10%~15%的影响,其中遮光率为 5%~10%时,进样过程中遮光率波动范围小,D10 值、D50 值、D90 值稳定。斗料高度与进样速度共同决定样品的进样情况,斗料高度过低易造成样品的静电聚集;斗料高度过高,进样速度过快,易造成样品进入分散器后多重散射。本研究分别考察了斗料高度为 0.7, 0.9, 1.1, 1.3, 1.5 mm;加料速度为 9, 8, 7, 6, 5 档的影响,最终选择斗料高度为 0.9 mm,进样速度为 7 档,此时样品能够均匀、平缓连续地流到接料勺中,检测过程流畅。

2.1.4 测定结果 铁皮洋参颗粒的粒度测定结果为 D10 值 199.8 μm (连续次数 5 次, RSD=1.02%)、D50 值 466.2 μm (RSD=0.50%)、D90 值为 871.0 μm (RSD=0.36%),峰值粒径为 532.9 μm (RSD=0.42%),筛分结果见表 1,粒度分布见图 1。

表 1 激光散射法测定铁皮洋参颗粒粒度结果

Tab. 1 Determination results of particle size of Tiepi Yangsheng granules by laser scattering method

筛目	粒径/ μm	累积过 筛率/%	筛目	粒径/ μm	累积过 筛率/%	筛目	粒径/ μm	累积过 筛率/%
20	850	88.91	70	212	11.45	270	53	1.87
25	710	79.19	80	180	7.97	325	45	1.73
30	600	68.18	100	150	5.49	400	38	1.63
35	500	54.91	120	125	4.02	450	32	1.55
40	425	43.61	140	106	3.20	500	28	1.48
45	355	32.51	170	90	2.69	600	23	1.40
50	300	23.84	200	75	2.31	700	20	1.33
60	250	16.39	230	63	2.06	800	18	1.27

2.1.5 与传统筛分法的对比 取 100 g 铁皮洋参颗粒,依次过六号筛、五号筛、四号筛、三号筛、二号筛、一号筛,称定过筛质量,并计算累积过筛率,平行 3 次,结果见表 2。激光散射法与筛分法所得结果趋势基本一致,激光散射法 20~50 目为累积过筛率增长较快区间,达 65.07%;筛分法 24~50 目为累积过筛率增长较快区间,达 59.88%,表明开发的激光散射法适用于铁皮洋参颗粒的粒度分布测定。但激光散射法测定颗粒粒度分布在 100 目下的细粉占 5.49%,而筛分法 100 目下细粉

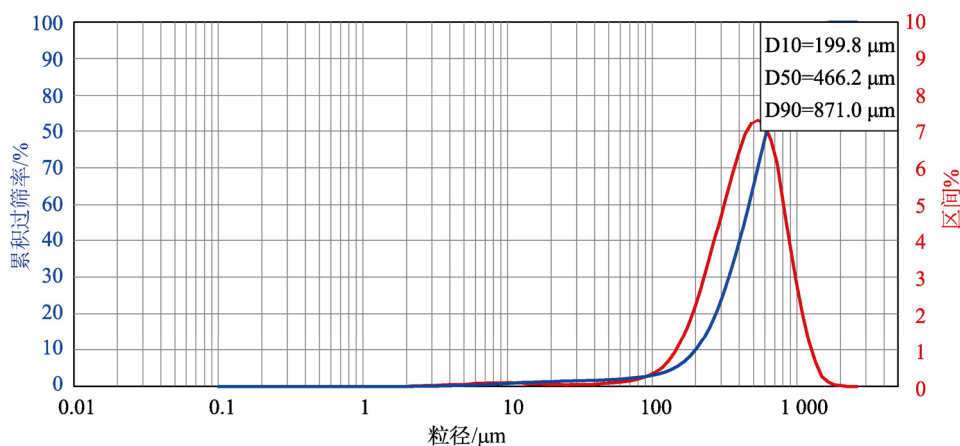


图1 激光散射法测定铁皮洋参颗粒粒度分布图

Fig. 1 Particle size distribution of Tiepi Yangsheng granules measured by laser scattering method

表2 筛分法测定铁皮洋参颗粒粒度结果

Tab. 2 Results of particle size determination of Tiepi Yangsheng granules by screening method

筛号	筛目/目	粒径/ μm	过筛质量/g	累积过筛率/%
六号筛	100	150 $\pm$ 6.6	0.67	0.67
五号筛	80	180 $\pm$ 7.6	2.23	2.90
四号筛	65	250 $\pm$ 9.9	4.01	6.91
三号筛	50	355 $\pm$ 13	22.13	29.04
二号筛	24	850 $\pm$ 29	59.88	88.92
一号筛	10	2 000 $\pm$ 70	10.87	99.79
无法过筛	—	—	0.21	100.00

仅占 0.67%，推测激光散射法测定时气压的冲击使原本结合力较弱或黏在颗粒表面的细粉分散，使测定的细粉比例高于筛分法。

2.1.6 分析方法的验证 由不同分析人员分别取同一批次的铁皮洋参颗粒 6 份，按相同仪器参数测定，计算 6 份样品 D10、D50、D90 值的 RSD 值。人员 a 测得 6 份样品 D10、D50、D90 值的 RSD 依次为 0.96%，1.55%，1.29%；人员 b 测得 6 份样品 D10、D50、D90 值的 RSD 依次为 1.69%，1.52%，0.55%，表明该方法重现性较好。不同分析人员测得 12 份样品 D10、D50、D90 值的 RSD 分别为 1.94%，1.34%，1.15%，表明该方法中间精密度较好。

2.2 一步制粒工艺参数的风险评估

一步制粒对颗粒粒度的影响因素相对于传统湿法制粒更多，由物料特性、喷雾情况、流态化工艺、设备操作条件等因素共同决定^[11-12]。查阅相关文献，采用失效模型与影响分析(FMEA)对铁皮洋参颗粒一步制粒工艺所涉及的影响因素进行风险评估，见表 3^[13-16]。计算风险优先度(RPN，

$\text{RPN}=\text{S} \times \text{O} \times \text{D}$ ，S 为严重度，O 为失效发生的频度，D 为不可探测度)，筛选关键工艺参数^[17]。针对铁皮洋参颗粒这一特定品种以及特定设备，影响颗粒粒度分布的关键工艺参数定为辅料种类、比例；黏合剂种类、浓度、比例；物料温度；风机频率；雾化压力；供液速度。

2.3 铁皮洋参颗粒一步制粒工艺方案的考察

2.3.1 颗粒关键质量属性 成型率是评价成型工艺质量最直接的指标，粒度均匀性则能反映颗粒粒度分布情况，与颗粒流动性、溶化性、装量差异等质量参数密切相关，故确定成型率、粒度均匀性这 2 个指标作为铁皮洋参颗粒的关键质量属性。成型率：精密称重所制备的颗粒(m1)，整粒，精密称重一号筛与五号筛间的颗粒(m2)，成型率= $\text{m2/m1} \times 100\%$ 。粒度均匀性：依据“2.1”项下方法测定合格铁皮洋参颗粒粒度分布，计算粒径分布离散度=分布宽度/平均粒度，即 $(\text{D90}-\text{D10})/\text{D50}$ ，值越小表明颗粒粒度水平越集中，粒度均匀性越好。

2.3.2 辅料种类与用量的考察 考虑使用糖醇作为铁皮洋参颗粒的填充剂，既能帮助颗粒成型，又可以增加颗粒的甜味，其中木糖醇甜度与蔗糖相当，口感清凉，食用后不会使血糖值上升，制得颗粒溶化性好，故辅料选为木糖醇，用量依据处方与制成药量。

2.3.3 黏合剂种类与浓度的考察 分别考察水、西洋参浸膏、铁皮石斛浸膏作为黏合剂对铁皮洋参颗粒成型率与粒度均匀性的影响。水作为黏合剂：取铁皮石斛浸膏粉 45 g，西洋参浸膏粉 36 g，木糖醇粉 280 g，加入一步制粒机内，设置进风温

表 3 应用 FMEA 评估中药一步制粒的工艺参数风险

Tab. 3 Risk assessment of process parameters of one-step granulation of traditional Chinese medicine through FMEA

因素	S	O	D	RPN 值	说明
中药品种	2	3	2	12	中药成分复杂, 物料性质差异大, 黏性成分、引湿性成分含量高
浸膏细度	2	1	2	4	影响颗粒颜色均匀度, 细度应不低于 80~100 目
浸膏相对密度	2	2	2	8	影响雾化效果、制粒效率、颗粒大小
浸膏温度	2	2	1	4	影响浸膏流动性、雾化效果。黏合剂预热至接近沸点进料利于顺利喷雾
黏合剂种类、浓度、比例	3	3	2	18	影响成型率、颗粒大小、流动性等, 常用水、乙醇、淀粉浆、糊精浆、糖浆、中药浸膏等
辅料种类、比例	3	3	2	18	可防止物料结块和黏壁, 调节成品总量, 促进颗粒成型, 改善颗粒引湿性
进风温度	2	2	2	8	温度过高黏合剂无法润湿物料内部, 颗粒成型差; 温度过低水分蒸发速度慢, 物料过湿, 流化状态差
出风温度	2	2	2	8	影响系统的相对湿度
物料量	2	2	1	4	影响物料流化状态
物料温度	3	3	2	18	影响雾滴水分挥发速度, 温度越高颗粒粒度越小; 温度过低物料易凝聚, 严重可致塌床
风机频率	3	3	2	18	影响物料流化状态、颗粒均匀度、含水量。风量过低, 物料与雾滴接触不充分、不均匀; 过大会带走部分细粉, 降低收率
雾化压力	3	2	2	12	影响雾滴的大小及分布, 压力大雾滴小且均匀, 颗粒小, 脆性大; 压力过小, 颗粒大, 干燥速度慢
供液速度	3	2	2	12	黏性小的物料, 供液速度可提高; 黏性大的物料, 供液速度可降低
喷枪质量	3	2	2	12	影响生产效率、干燥速度。应选择雾化压力低、雾粒粒度分布窄的喷枪
喷枪高度	2	2	1	4	适当调高喷枪的位置, 可降低成品的色差, 粒度分布也较均匀
干燥时间、温度	2	1	2	4	影响湿颗粒的干燥速度, 影响细粉比例
环境温度、湿度	2	2	1	4	影响气流湿度、间接影响物料湿度

注: S—严重度; O—失效发生的频度; D—不可探测度; RPN—风险优先度; RPN=S×O×D。

Note: S—severity; O—frequency of failure occurrence; D—non detectable measure; RPN—risk priority number; RPN=S×O×D.

度 80 ℃, 出风温度 40 ℃, 物料温度 50 ℃, 风机频率 10~35 Hz, 使物料充分沸腾, 预热 20 min, 供液转速 10 r·min⁻¹, 雾化压力 0.1 Mpa, 开启雾化器, 喷入 900 mL 水, 保持颗粒沸腾状态, 最后热空气干燥 15 min。西洋参浸膏作为黏合剂: 取铁皮石斛浸膏粉 45 g, 木糖醇粉 280 g, 加入一步制粒机内, 设置相同参数, 喷入 900 mL 西洋参浸膏, 其余操作相同。铁皮石斛浸膏作为黏合剂: 取西洋参浸膏粉 36 g, 木糖醇粉 280 g, 加入一步制粒机内, 设置相同参数, 喷入 900 mL 铁皮石斛浸膏, 其余操作相同。考察结果见表 4, 粒度分布图见图 2, 其中铁皮石斛浸膏作为黏合剂时, 颗粒成型率高, D50 值、D90 值高, 峰值粒径介于 30~35 目筛, 说明颗粒粒度饱满、适中, 粒度均匀性也较好, 故选择铁皮石斛浸膏作为黏合剂, 西洋参浸膏粉和木糖醇粉作为底料的一步制粒工艺。铁皮石斛多糖含量高, 浸膏黏度大, 浓度又与黏合剂总体积相关, 共同对雾化效果、颗粒粒度产生影响, 进一步考察铁皮石斛浸膏浓度为含生药 0.1~0.3 mL·g⁻¹。

表 4 不同黏合剂制备颗粒的成型率与粒度分布情况

Tab. 4 Molding rate and particle size distribution of particles prepared with different adhesives

黏合剂种类	成型率/ %	粒度分布				
		D10 值/ μm	D50 值/ μm	D90 值/ μm	峰值粒 径/μm	粒度 均匀性
水	64.8	51.3	121.1	218.9	155.7	1.38
西洋参浸膏	87.5	140.5	334.3	654.0	363.8	1.54
铁皮石斛浸膏	92.6	197.2	474.6	893.3	541.7	1.47

2.3.4 物料温度的考察 分别考察物料温度为 50, 55, 60, 65 ℃对铁皮洋参颗粒成型过程影响, 当温度为 50~55 ℃, 颗粒成型过程较顺利; 当温度为 60~65 ℃, 由于木糖醇软化点偏低, 颗粒成型过程中易出现局部塌床现象。考虑有时物料沸腾欠充分时, 物料局部温度会略升高, 故物料温度设定为 50 ℃。

2.3.5 风机频率的考察 随着黏合剂的喷入, 物料呈现干粉到湿颗粒再到干颗粒, 小颗粒到大颗粒的变化状态, 因此风机频率无法设置为定值, 需随着物料粒度的增大不断提高风机频率, 从而保持物料的沸腾状态。最后进入颗粒干燥阶段,

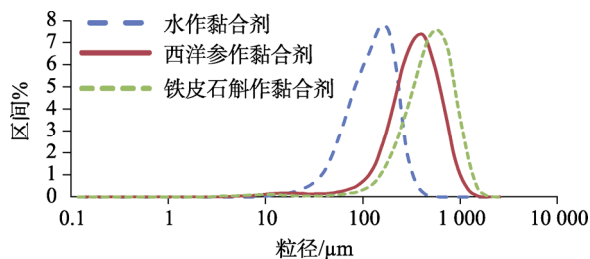


图2 不同黏合剂制备颗粒的粒度分布
Fig. 2 Particle size distribution of particles prepared with different adhesives

风机频率应随着颗粒的湿度，适当降低。最终确定风机频率在 10~35 Hz 之间调节。

2.3.6 雾化压力与供液速度的考察 以铁皮石斛浸膏作为黏合剂时，雾化压力与供液速度是共同影响颗粒成型的重要因素。当雾化压力<0.06 MPa 时，调节供液速度，雾化效果均不佳，液滴不均匀且锥形范围小。雾化压力在 0.1 MPa，供液速度在 5~15 r·min⁻¹ 时，铁皮石斛浸膏(0.1, 0.2, 0.3 mL·g⁻¹ 生药)雾化效果较佳，颗粒也不易因湿度过大而塌床。当雾化压力>1.4 MPa 时，在适当供液速度下，液滴分散过小，易导致颗粒小而疏松，成型率低。故雾化压力进一步考察范围为 0.06~1.4 MPa，供液速度范围为 6~14 r·min⁻¹。

2.4 铁皮洋参颗粒一步制粒工艺的正交设计优化

2.4.1 试验设计与结果 以黏合剂浓度(A)、雾化压力(B)、供液速度(C)作为关键工艺参数，以成型率与粒度均匀性为关键质量属性，各参数水平设计见表 5。依据“2.3.3”项下铁皮石斛浸膏作为黏合剂制粒工艺，应用 L₉(3⁴)表设计试验进行铁皮洋参颗粒一步制粒工艺优化。正交试验设计和结果见表 6。

表5 铁皮洋参颗粒一步制粒关键工艺参数水平
Tab. 5 Level of critical process parameters for one-step granulation of Tiepi Yangsheng granules

水平	因子		
	A 黏合剂浓度/ mL·g ⁻¹ 生药	B 雾化压力/ MPa	C 供液速度/ r·min ⁻¹
-1	0.1	0.6	6
0	0.2	1.0	10
1	0.3	1.4	14

依据 K 值与 R 值可知关键工艺参数对铁皮洋参颗粒成型率影响大小依次为黏合剂浓度、雾化压力、供液速度，最优工艺选择为 A₂B₂C₃；对粒度均匀性影响大小依次为黏合剂浓度、供液速度、雾化压力，最优工艺选择为 A₂B₂C₃。不同关键工

表6 铁皮洋参颗粒一步制粒工艺优化方案与结果
Tab. 6 Optimization scheme and results of one-step granulation process of Tiepi Yangsheng granules

试验号	A	B	C	成型率/%	粒度均匀性
1	1	1	1	83.2	1.70
2	1	2	2	85.5	1.65
3	1	3	3	88.0	1.58
4	2	1	2	91.2	1.46
5	2	2	3	95.1	1.37
6	2	3	1	90.4	1.53
7	3	1	3	87.3	1.65
8	3	2	1	90.7	1.61
9	3	3	2	92.3	1.52
成型率					
K ₁	85.6	87.2	88.1		
K ₂	92.2	90.4	89.7		
K ₃	90.1	90.2	90.1		
R	6.67	3.20	2.03		
粒度均匀性					
K ₁	1.643	1.603	1.613		
K ₂	1.453	1.543	1.543		
K ₃	1.593	1.543	1.533		
R	0.190	0.060	0.080		

艺参数水平对铁皮洋参颗粒成型率、粒度均匀性的影响具有一致性，故各关键工艺参数的最佳选择为 A₂B₂C₃，即黏合剂浓度为 0.2 mL·g⁻¹ 生药、雾化压力 1.0 MPa、供液速度 14 r·min⁻¹。

2.4.2 验证试验 按上述一步制粒最佳关键工艺参数，平行制备 3 批铁皮洋参颗粒，所得 3 批颗粒测定数据见表 7。颗粒平均成型率为 94.4%，平均 D10 值为 152.8 μm，D50 值为 443.4 μm，D90 值为 852.5 μm，平均峰值粒径为 532.0 μm，平均粒度均匀性为 1.38。为保证工艺可靠性，同时测定 3 批颗粒的平均水分为 1.91%(水分测定仪法)；平均休止角为 36.4°(双漏斗法)。可知该工艺的稳定性较好，颗粒粒度分布均匀，水分可控，流动性较好。

表7 3 批验证试验颗粒测定数据
Tab. 7 Determination data of three batches of validation test particles

编号	成型率/%	粒度分布				
		D10 值/ μm	D50 值/ μm	D90 值/ μm	峰值粒径/ μm	粒度均匀性
1	94.6	156.4	450.5	850.5	542.1	1.39
2	93.3	146.6	441.5	846.2	522.0	1.41
3	95.4	155.3	438.2	860.7	531.8	1.35
平均值	94.4	152.8	443.4	852.5	532.0	1.38
RSD/%	1.12	3.51	1.44	0.87	1.89	2.21

3 讨论

3.1 颗粒剂粒度分布的研究

粒度大小是颗粒剂的基本物理性质,对颗粒剂的溶解性、堆密度、流动性等均有显著影响,从而影响药物的溶出、吸收等作用^[18]。粒度分布较差的颗粒在灌装过程中易发生分层现象,造成装量差异不合格。此外,对于小规格颗粒剂,粒度分布差会导致颗粒中主成分含量不均匀,药效存在差异。中国药典对颗粒剂的粒度规定采用双筛分法,不能通过一号筛与能通过五号筛的总和不得超过 15%。该规定能够有效控制颗粒粒度范围,但不能较好地评价颗粒整体的粒度分布情况。

3.2 粒度分布测定方法的比较

传统筛分法测定粒度分布应用广,简单快速,但测定范围局限于几个实验筛的孔径,且能否通过孔径与颗粒形状、接近筛面时的取向有关,随机误差较大^[19]。激光散射法测量颗粒粒度,是依据等效散光粒径,即将不规则的颗粒等效为球形颗粒进行测量,准确度高,速度快,重现性好。此外,激光散射法能够快速提供表示粒度大小的D10值、D50值、D90值、峰值粒径、粒径分布离散度等参数,绘制粒度分布曲线图、粒度累积图,数据完整性更佳。由于该方法下不规则颗粒被等效成大小不同球形颗粒时,测定结果会使小粒径比例变大,这与本研究激光散射法测定铁皮洋参颗粒粒度分布在 100 目下的细粉比例高于筛分法的实验结果相符。

3.3 一步制粒工艺对成型率与粒度均匀性影响

影响成型率与粒度均匀性的关键工艺参数主要是黏合剂浓度、供液速度、雾化压力。铁皮石斛浸膏具有一定的黏度,相比水或西洋参浸膏,以铁皮石斛浸膏为黏合剂工艺制备的颗粒更为饱满,成型率高,粒度均匀性好。铁皮石斛浸膏浓度、供液速度、雾化压力三者对颗粒粒度分布既有单一影响也有交互影响。铁皮石斛浸膏浓度低、供液速度慢、雾化压力高,则雾化液滴细,干燥速度快,所得颗粒粒度偏小。铁皮石斛浸膏浓度高、供液速度与雾化压力调整不合适,则雾化液滴不均匀,颗粒沸腾不充分,粒度分布不均匀。

4 小结

本研究通过光散射法可以快速、准确测定铁

皮洋参颗粒的粒度,直观反映颗粒的整体粒度分布与粒度均匀性。再以成型率与粒度均匀性为关键质量属性,通过优化黏合剂浓度、雾化压力、供液速度等关键工艺参数提高铁皮洋参颗粒一步制粒工艺水平。优化所得的颗粒粒度适中,粒度分布均匀,不同批次间差异小,可为中药颗粒剂质量评价与工艺开发提供参考依据。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 四部[S]. 2020: 附录 145.
- [2] GUO B, HAO G, QIAN X, et al. Establishment and validation of particle size distribution determination method of rivaroxaban by laser light scattering[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2021, 41(9): 1649-1654.
- [3] TIAN C X. Particle size distribution for metatitanic acid by photon correlation spectroscopy[J]. Mater Chem Phys, 2019, 232(5): 409-413.
- [4] BAI X, YANG Y, HUANG T, et al. Applicability of laser diffraction method for soil particle size distribution analysis of five soil orders in the water erosion region of China[J]. J Soil Water Conserv, 2021, 76(4): 303-316.
- [5] SHEN D D, ZENG L G, XU J, et al. Application of the laser particle analyzer to determine the laser particle size of ciclesonide[J]. Chin J Antibiot(中国抗生素杂志), 2019, 44(8): 946-952.
- [6] XU J H, LI L, CHEN L Z. Studies on the effects of white *Dendrobium* (*Denbrobium candidum*) and American ginseng (*Panax quinquefolius*) on nourishing the Yin and promoting glandular secretion in mice and rabbits[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1995, 26(2): 79-80.
- [7] WU Y G, ZHAO Z R, ZHANG P, et al. Preparation and immune function of *Dendrobium devonianum* *Panax quinquefolium* granule[J]. Food Res Dev(食品研究与开发), 2019, 40(3): 131-135.
- [8] LIU C Z, CHEN W, WANG M X, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo and American ginseng mixture: A Chinese herbal formulation for gut microbiota modulation[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(6): 446-459.
- [9] 张为亮, 冯建, 李美林, 等. 全面采用一步制粒技术, 提高中药工业水平[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(1): 98-99.
- [10] ZHANG Y L, FENG Y, LI Q X, et al. Establishment and verification of particle size test method of palbociclib by laser light scattering[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2019, 39(3): 436-440.
- [11] 邢黎明, 赵争胜. 沸腾制粒机制备中药颗粒时“塌床”现象的防止和操作控制[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(12): 755-756.
- [12] 叶志明, 孙维广, 何国熙. 中药一步制粒过程中关键因素的控制[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(5): 40-41.

- [13] SHUI L S, LI Y, LIU L, et al. Influences of process parameters of top-spray fluidized bed granulation on granule characteristics[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2021, 52(10): 1347-1355.
- [14] TODARO V, HEALY A M. Development and characterization of ibuprofen co-crystals granules prepared via fluidized bed granulation in a one-step process - a design of experiment approach[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2021, 47(2): 292-301.
- [15] 查付琼, 董自亮, 蒋燕霞, 等. 青蒿鳖甲颗粒一步制粒工艺的优化[J]. 中成药, 2018, 40(4): 974-975.
- [16] GUO X H, LENG J, LI J, et al. Optimization of one-step pelletization technology of Rouganbao granules with orthogonal test methodology[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2018, 25(6): 95-98.
- [17] JIANG H J, HUANG W, HU L S, et al. Quality control of ethanol extraction process of Corydalis Rhizoma based on quality by design (QbD)[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51(2): 372-380.
- [18] WANG Y, WU S, XUE D, et al. Methodological study of particle size distribution of bromhexine hydrochloride by laser diffraction method[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2021, 41(8): 1448-1453.
- [19] ZHANG S Y, LU F Y, XIA Z M, et al. Comparison of particle size distribution measuring results of coal slime between laser size method and sieving method[J]. Chin Powder Sci Technol(中国粉体技术), 2014, 20(2): 43-46.
- 收稿日期: 2022-04-01
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com