

中药浸膏粉与辅料共混物的玻璃化转变温度对巨安神制剂干法制粒的影响

刘巧丽¹, 罗晓健¹, 梁红波², 何雁^{1*}, 熊磊², 饶小勇^{1*}

(1. 江西中医药大学 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006;

2. 南昌航空大学, 南昌 330063)

[摘要] **目的:**运用玻璃化转变理论,研究干法制粒时物料玻璃化转变温度(T_g)对制粒效果的影响。**方法:**以巨安神制剂浸膏粉为模型药物,测定浸膏粉与辅料混合物的 T_g ,比较直接混合和共溶后喷雾干燥2种物料混合方式对干法制粒效果的影响,运用物料粒径和扫描电镜图谱分析喷雾粘壁和制粒粘轮机制。**结果:**当喷干粉的 T_g 为58.8℃和68.5℃时,即高于滚轮温度(42℃)时,在制粒过程中不会粘轮现象;直混物的 T_g 均<42℃,会产生粘轮问题。选择麦芽糊精为巨安神颗粒的辅料,浸膏粉-麦芽糊精(1:1)。**结论:** T_g 的高低可作为干法制粒能否顺利进行的1个评价指标,为中药颗粒剂的制备提供指导和参考。

[关键词] 巨安神颗粒; 浸膏粉; 玻璃化转变温度; 干法制粒; 喷雾干燥; 淀粉; 麦芽糊精

[中图分类号] R283.6;R942;R284;R945 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)13-0013-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017130013

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170420.0934.018.html>

[网络出版时间] 2017-04-20 9:34

Effect of Glass Transition Temperature of Traditional Chinese Medicine Extract Powder and Excipients Blends on Dry Granulation of Ju'an Shen Preparation

LIU Qiao-li¹, LUO Xiao-jian¹, LIANG Hong-bo², HE Yan^{1*}, XIONG Lei², RAO Xiao-yong^{1*}

(1. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine,

Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

2. Nanchang Hangkong University, Nanchang 330063, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate effect of glass transition temperature (T_g) of material on granulating effect based on the theory of glass transition. **Method:** Taking Ju'an Shen preparation extract powder as the model drug, T_g of the mixture of extract powder and excipients was determined, the effect of two mixing ways (direct mixing and co-solvent spray drying) on dry granulation was compared. The mechanism of sticking wall in spray drying and sticking wheel in dry granulation was analyzed by particle size and scanning electron microscopy. **Result:** When T_g values of spray powder was 58.8℃ and 68.5℃, which were higher than the roller temperature (42℃), it would not cause sticking wheel in the granulation process; while the T_g values of straight blend were less than 42℃, it would cause sticking wheel. Maltodextrin was chosen as the excipients of Ju'an Shen granules with ratio of extract powder-maltodextrin (1:1). **Conclusion:** T_g values can be used as a evaluation index for dry granulation, which is a guidance for the preparation of traditional Chinese medicine granules.

[收稿日期] 20170122(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260644);“赣鄱555”工程领军人才培养计划项目

[第一作者] 刘巧丽, 硕士, 从事中药药物制剂研究, Tel:0791-87119662, E-mail:15270996528@163.com

[通讯作者] *何雁, 教授, 从事中药饮片与固体制剂吸湿性研究, Tel:0791-87118608, E-mail:274667818@126.com;

*饶小勇, 副教授, 从事中药新技术与产业化研究, Tel:0791-87119662, E-mail:rxyl014@163.com

[Key words] Ju'an-shen granules; extract powder; glass transition temperature; dry granulation; spray drying; starch; maltodextrin

粘轮是干法制粒中最常见的共性问题之一,这也限制了该技术在中药固体制剂中的广泛应用^[1]。目前,生产上主要依靠经验适当添加辅料和调整工艺参数来解决粘轮问题,缺乏合理的理论指导。曾金娣等^[2]发现中药浸膏粉存在玻璃化转变现象。在中药制剂中,经水或醇提取的干燥中药浸膏粉中除含有药效物质外,还可能含有大量小分子糖类、多糖、蛋白质等成分,这些成分一般呈无定形态。无定形物质受温度影响后,可存在 3 种力学状态,即玻璃态、橡胶态和黏流态。通常把玻璃态与橡胶态之间的转变,称为玻璃化转变,其所对应的转变温度即为玻璃化转变温度(glass-transition temperature, T_g)。当物质温度 $< T_g$ 时,呈玻璃态,各分子处于相对稳定的状态,彼此之间结合紧密,对外界的黏性小,体系相对稳定;当物质温度 $> T_g$ 时,呈橡胶态,分子相对运动加剧,容易流动、变形,对外界的黏度增大,从而产生凝集、结块、塌陷等现象^[3]。刘慧等^[4]通过添加辅料来提高中药喷干粉的 T_g ,这样可明显改善喷雾干燥粘壁问题。故推测中药制剂干法制粒过程中的粘轮问题可能与物料的 T_g 存在一定关系,但相关研究尚未见报道。

巨安神颗粒源自临床经验方,由远志、酸枣仁等共 8 味药材组成,用于治疗失眠、烦躁不安、心绪不宁。该方浸膏粉服用剂量大,临界相对湿度 58%,吸湿性极强,易软化结块,采用搅拌制粒不能制成满意的颗粒剂,而干法制粒时粘轮问题又较严重,颗粒得率低。本实验以玻璃化转变理论为指导,研究辅料种类、浸膏粉与辅料混合方式对巨安神干法制粒时粘轮问题的影响,探讨物料 T_g 与干法粘轮的相关性,为该制剂干法制粒处方与工艺的筛选提供理论依据。

1 材料

DSC8000 型差示扫描量热仪(美国 PerkinElmer 公司),B-290 型喷雾干燥机(瑞士 Buchi 公司),LGJ-110 型干法制粒机(宁波市江东华中机械厂),Quanta250 型透射电子显微镜(美国 FEI 公司),Fluke561 型辐射温度计(上海世禄仪器有限公司),Mastersizer 3000 型激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司)。

麦芽糊精(河南鑫源生物科技有限公司,批号 150606,葡萄糖值 5),糊精(安徽山河药用辅料有限

公司,批号 140706),乳糖(天津市雅博生物工程技术有限公司,批号 678232),玉米淀粉(兴城市盛昌隆农副食品有限公司,批号 20164226),巨安神浸膏粉(自制,经水提醇沉法提取,精制,真空干燥,粉碎,过 100 目筛而成)。

2 方法与结果

2.1 浸膏粉、颗粒基本性质的测定

2.1.1 含水量的测定 取巨安神浸膏粉 3 g,按 2015 年版《中国药典》四部^[5]通则中 0832 水分测定法第二法测定,重复 3 次,计算浸膏粉含水量,结果平均值 6.14%。

2.1.2 玻璃化转变温度(T_g)的测定 样品测试的气体氛围为高纯氮(纯度 $> 99.999\%$),流速保持 $20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。样品皿为标准进口固体铝皿,样品装量 5~8 mg,压片机密封固体皿。差示扫描量热法(DSC)扫描浸膏粉的程序为快速降温至 $-30 \text{ }^\circ\text{C}$,等温 0.5 min;以 $100 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 快速升温至 $90 \text{ }^\circ\text{C}$,等温 0.5 min;以 $100 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 快速降温至 $-30 \text{ }^\circ\text{C}$,等温 0.5 min;以 $30 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 的升温速率进行连续扫描,升温至 $90 \text{ }^\circ\text{C}$ 。取曲线转折处的中点温度作为 T_g 的特征值,重复 3 次,取平均值。测定 2 种制备方法的共混粉末 T_g 时,因辅料的理化性质各不相同,在近乎无水分的状态下,淀粉的 T_g 约 $110 \text{ }^\circ\text{C}$ ^[6],乳糖 T_g $101 \sim 109 \text{ }^\circ\text{C}$ ^[7],糊精 T_g $180 \sim 198 \text{ }^\circ\text{C}$ ^[8],麦芽糊精 T_g $140 \sim 180 \text{ }^\circ\text{C}$ ^[9],升温扫描程序设置的起始温度应较辅料的 T_g 低 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 以上,程序的终点温度应较辅料的 T_g 高 $30 \sim 50 \text{ }^\circ\text{C}$ 。测得巨安神浸膏粉的 T_g $22.07 \text{ }^\circ\text{C}$,在室温($25 \text{ }^\circ\text{C}$)下,浸膏粉已呈橡胶态,粘结性强,不利于制剂生产与储存。

2.1.3 粉体粒径的测定 取样品约 3 g 置样品盘中,在除湿环境(环境湿度 $30\% \pm 2\%$)下利用激光粒度仪测定粒径,得到粉体粒径分布图,重复 3 次,取平均值。

2.2 浸膏粉与辅料的种类、混合方式对干法制粒的影响

2.2.1 浸膏粉与辅料直混物 取辅料与浸膏粉,分别过 100 目筛。按表 1 中处方比例称取浸膏粉和辅料,混匀,得混合物(直混物)。用 2.1 项下方法分别测定直混物的粒径、含水量和 T_g 。将直混物置于干法制粒机中制粒,干法制粒参数为挤压压力 3 MPa,侧封压力 3 MPa,滚轮速度 10 Hz,手动匀速进料。

干法制粒环境为温度 38 ℃, 环境湿度 (30 ± 2) %。观察干法制粒过程中的粘轮情况, 收集 24 ~ 80 目筛的颗粒, 按颗粒得率 = 24 ~ 80 目颗粒质量 / 颗粒总质量 × 100% 计算, 测定颗粒含水量, 见表 1。

表 1 浸膏粉与辅料直接混合对巨安神颗粒干法制粒的影响
Table 1 Effect of direct mixing of excipients and extract powder on dry granulation of Ju'an shen granules

样品	处方	含水量 / %	$T_g / \text{℃}$	制粒状态	颗粒得率 / %
S1	浸膏粉 + 淀粉	6.24	24.1	严重粘轮, 胚片软粘	13.4
S2	浸膏粉 + 乳糖	6.38	23.6	粘轮	26.3
S3	浸膏粉 + 糊精	5.36	22.4	严重粘轮	15.5
S4	浸膏粉 + 麦芽糊精	6.41	21.9	粘轮	29.8

注: 浸膏粉和辅料的质量均为 100 g (表 2 同)。

由表 1 可知, 4 个处方直混物干法制粒时均出现粘轮现象, 颗粒得率均 < 30%。直混物的含水量均在 5% ~ 7%, 无显著性差异, 说明粘轮和颗粒得率低不是含水量差异造成。浸膏粉的 T_g 22.07 ℃, 而直混物的 T_g 均在 21 ~ 24 ℃, 无明显差别。提示加入的辅料并未显著提高直混物的 T_g 。由于浸膏粉的临界相对湿度 (CRH) 较低, 干法制粒时需要控制环境湿度, 在除湿条件下制粒室温度 38 ℃, 制粒时滚轮的部分机械能可转化成热能, 实时测定滚轮温度 42 ℃, 远高于直混物的 T_g , 此时浸膏粉处于橡胶态, 黏性强, 特别是经滚轮的高压碾压, 直混物呈现更大的黏性, 因而板结、粘轮严重, 使干法制粒难以进行。

2.2.2 浸膏粉与辅料喷干粉 按表 2 中处方称取浸膏粉与辅料各 100 g, 常温下加水配制成相对密度约 1.10 (25 ℃) 的共混液。取共混液喷雾干燥, 得喷干粉。喷雾干燥条件为进风温度 120 ℃, 出风温度 70 ~ 80 ℃, 压缩空气比 100%, 流速 8 mL · min⁻¹。收集瓶中喷干粉, 计算得率。按 2.1 项下方法测定喷干粉的粒径、含水量和 T_g 。取喷干粉干法制粒, 干法制粒参数同 2.2.1 项。观察干法制粒过程中的粘轮情况, 收集 24 ~ 80 目筛的颗粒, 计算颗粒得率, 见表 2。

由表 2 可知, 共混液喷雾干燥后, 4 种喷干粉的含水量均无明显差别。4 种喷干粉的 T_g 均高于浸膏粉的 T_g (22.07 ℃), 随着 T_g 的升高, 喷雾干燥过程中粘壁现象由严重到无, 且得粉率随 T_g 的升高而增加。干法制粒时, 处方 S5 和 S6 的 T_g < 42 ℃ (滚轮温度), 出现粘轮, S7 和 S8 的 T_g 远 > 42 ℃, 不产生粘轮, 且随着处方 T_g 的升高, 粘轮明显减轻, 颗粒

表 2 辅料与浸膏粉共溶后对巨安神颗粒喷雾干燥和干法制粒的影响

Table 2 Effect of co-extrusion of excipients and extract powder on spray drying and dry granulation of Ju'an shen granules

样品	处方	含水量 / %	$T_g / \text{℃}$	粘壁	得粉率 / %	粘轮	颗粒得率 / %
S5	浸膏粉 + 淀粉	1.52	32.7	严重	23.5	严重	25.8
S6	浸膏粉 + 糊精	2.06	39.9	严重	43.3	粘轮	32.4
S7	浸膏粉 + 乳糖	1.86	58.8	轻微	67.5	无	53.2
S8	浸膏粉 + 麦芽糊精	1.38	68.5	无	89.1	无	65.3

得率则随 T_g 的升高而增加。故选择麦芽糊精作为巨安神颗粒的辅料。

2.3 麦芽糊精用量考察 按表 3 处方称取浸膏粉与辅料, 按 2.2.2 项下参数进行喷雾干燥和干法制粒, 记录制备过程中产生的现象, 测定喷干粉含水量、得粉率和 T_g 等指标, 见表 3。结果随着麦芽糊精用量的增加, 喷雾干燥时的粘壁现象逐渐减轻, 得粉率逐渐升高, 喷干粉含水量逐渐降低, T_g 呈明显上升趋势。处方 S10, S11 和 S12 喷干粉的 T_g 相对于浸膏粉 T_g 均有明显的提高。干法制粒时, 随着喷干粉 T_g 升高, 粘轮现象明显减少, 处方 S10, S11 和 S12 的 T_g 均高于滚轮温度 (42 ℃), 未出现粘轮现象, 干法制粒能够顺利进行。综合考虑, 选择浸膏粉-辅料 (1:1)。

表 3 麦芽糊精用量对巨安神颗粒干法制粒的影响

Table 3 Effect of maltodextrin amount on dry granulation of Ju'an shen granules

样品	浸膏粉 + 麦芽糊精 / g	得粉率 / %	粘壁	含水量 / %	$T_g / \text{℃}$	粘轮	颗粒得率 / %
S9	100 + 25	49.7	严重	2.45	33.6	粘轮	35.5
S10	100 + 50	68.4	粘壁	2.32	47.0	无	71.1
S11	100 + 75	80.9	轻微	2.14	56.1	无	69.4
S12	100 + 100	89.1	无	1.38	68.5	无	65.3

2.4 改善粘轮问题的机制探讨 见表 4 和图 1。浸膏粉的 D_{50} (累计粒度分布率达 50% 时所对应的粒径) 和 D_{90} (累计粒度分布率达 90% 时所对应的粒径) 均明显大于淀粉等 4 种辅料, 多分散指数 (PDI) 均较小, 说明浸膏粉和各辅料的粒径分布较均匀。4 种直混物的 D_{50} 和 D_{90} 均小于浸膏粉, PDI 则明显增大, 且粒径分布呈现明显双峰, 推测浸膏粉与辅料不存在相容现象。4 种喷干粉中, 辅料为淀粉的喷干粉喷雾过程中粘壁严重, 收集的喷干粉粒径较大, 因而 PDI 很高; 与浸膏粉和相应辅料相比, 其他 3 种喷干粉的 D_{50} , D_{90} 减小, PDI 均较小, 分布均匀, 说明浸膏粉与辅料溶于水后喷雾干燥, 使两者相容性更好。

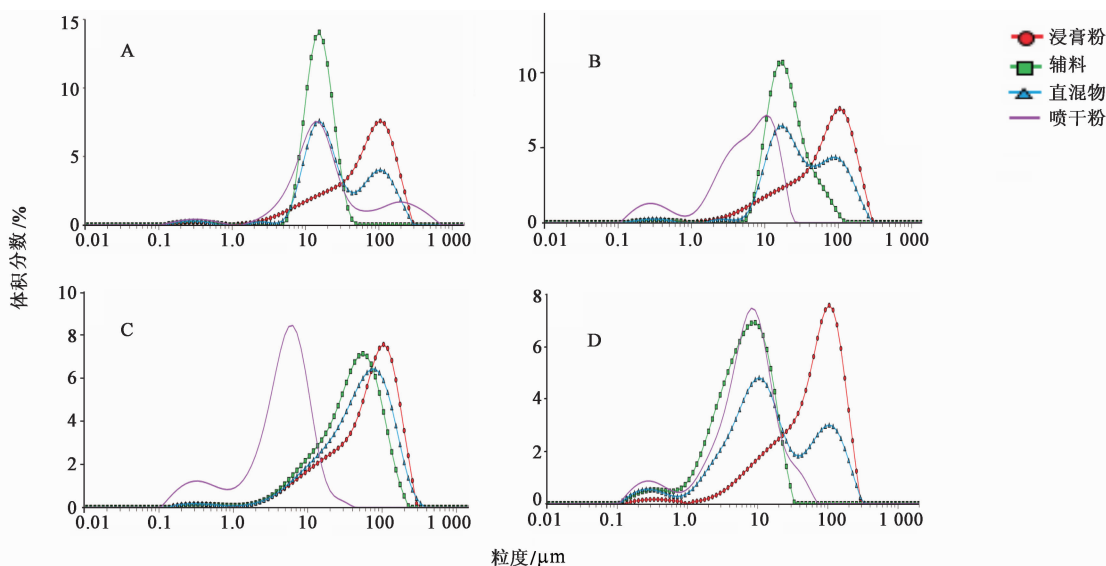
表 4 不同样品的粒径大小与分布

Table 4 Particle size and its distribution of different samples

样品	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	PDI
浸膏粉	9.51	68.4	165.0	2.27
淀粉	8.72	15.1	25.8	1.13
乳糖	8.12	40.2	104.0	2.39
糊精	9.67	18.7	47.4	2.02
麦芽糊精	1.53	6.3	16.4	2.35
S1	8.72	22.2	131.0	5.51
S2	8.53	50.8	142.0	4.63
S3	9.54	28.3	126.0	4.12
S4	1.94	13.0	122.0	9.24
S5	4.86	15.6	175.0	10.91
S6	0.55	5.7	14.4	2.43
S7	0.57	4.9	11.3	2.18
S8	1.32	7.2	20.8	2.69

2.5 扫描电子显微镜 (SEM) 观察 将双面胶粘在铜片上,借助于棉球将被测样品直接散落在上面,用洗耳球轻吹样品,除去未牢固固定的颗粒。样品放入溅射镀膜仪中,当真空优于 13 Pa 时开始镀膜。调节控制旋钮使电流达 6 ~ 8 mA,镀膜时间 45 s。样品取出后,装入扫描电镜观察室,在 10 kV 的电压下拍摄显微图片,见图 2。

由图 2 可知,浸膏粉粒呈不规则块状,大小不一,表面凹凸不平,粒径最大。淀粉颗粒大多数呈立方块状,糊精与淀粉形状大小相近,乳糖呈无规则块状,但粒径较浸膏粉小,麦芽糊精呈类球形,表面光滑凹陷。从直混物的电镜图中可以看出 4 种辅料和浸膏粉各自的明显图像特征,说明浸膏粉与辅料没有相互黏结或包裹,互容性差,均以初始状态存在,



A. 淀粉; B. 糊精; C. 乳糖; D. 麦芽糊精

图 1 不同样品的粒径分布

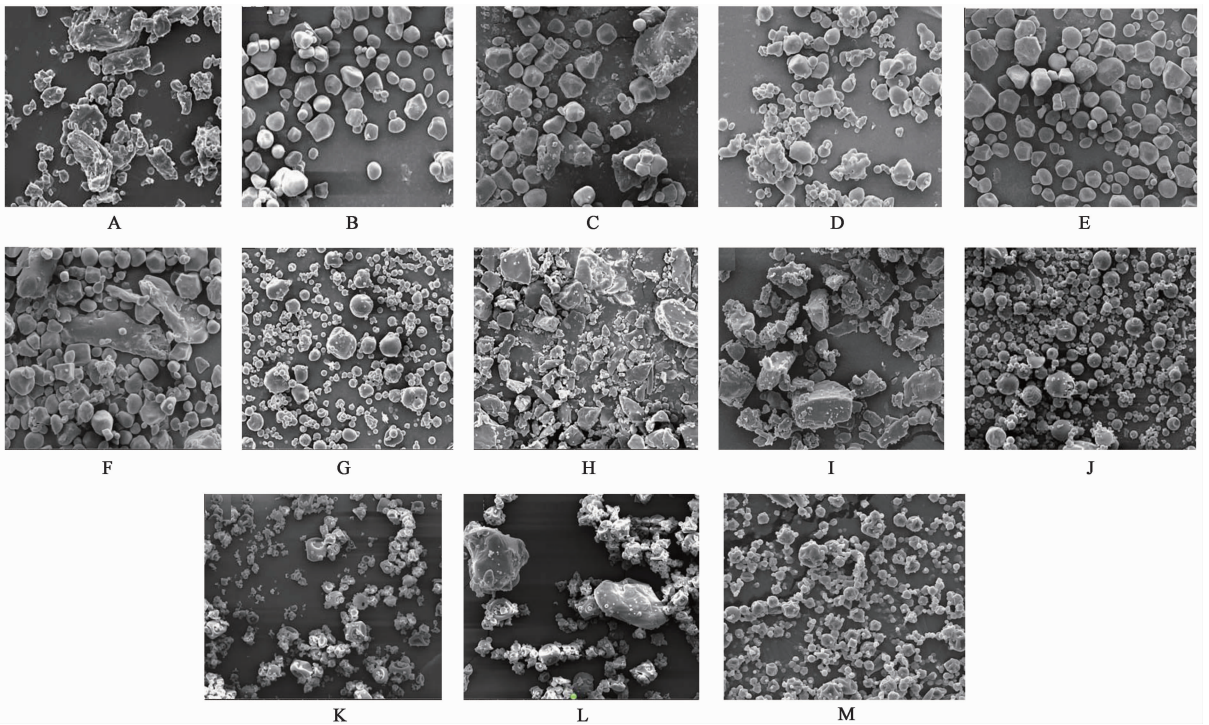
Fig. 1 Particle size distribution of different samples

因而直混物的 T_g 没有明显提高,是引起干法制粒粘轮、颗粒得率低的主要原因。J 图中几乎全是较为饱满的圆球形颗粒,无块状物,球体表面略微凹陷, M 图中浸膏粉和麦芽糊精各自的图像特征消失,未见明显两相分离,颗粒表面相对于麦芽糊精本身更加饱满光滑,粒径分布均匀,说明物料与水共溶喷雾干燥后增加了辅料与浸膏粉的相容性,明显提高了喷干物的 T_g ,因而有利于喷雾干燥和干法制粒。而在 D 和 G 图中虽然可见较多球形颗粒,没有浸膏粉的块状颗粒,但仍可找到方块状的淀粉颗粒与糊精颗粒,提示辅料与浸膏粉的相容性较差,因而不能明显提高喷干物的 T_g ,使喷雾干燥和干法制粒时出现粘壁和粘轮,影响了得粉率和颗粒得率。

3 讨论

根据詹世平等^[10]和张素文等^[11]研究结果表明 T_g 会随着含水量的减少而升高,因此,为了保证本研究 T_g 所测数据的可信度,测定了实验中所有物料含水量,测定 T_g 时采用烘干法将所测物料干燥至近无水分,避免水分带来的误差。

辅料与浸膏粉溶于水喷雾干燥后,辅料和浸膏粉的水溶性决定能否提高浸膏粉的 T_g 。喷雾干燥使用的料液在常温下配制,浸膏粉溶于水,淀粉不溶于水,糊精在冷水溶解度小,这 2 种物质的分子在水中难以充分伸展,不容易与浸膏粉紧密接触,故喷干粉中存在淀粉、糊精颗粒,也不能明显提高喷干粉的 T_g 。而乳糖和麦芽糊精均溶于水,能够与浸膏充分



A. 浸膏粉; B. 淀粉; C. 浸膏粉与淀粉直混物; D. 浸膏粉与淀粉喷干粉; E. 糊精; F. 浸膏粉与糊精直混物; G. 浸膏粉与糊精喷干粉; H. 乳糖; I. 浸膏粉与乳糖直混物; J. 浸膏粉与乳糖喷干粉; K. 麦芽糊精; L. 浸膏粉与麦芽糊精直混物; M. 浸膏粉与麦芽糊精(1:1)喷干粉

图2 不同样品的扫描电镜($\times 2000$)

Fig.2 Scanning electron microscopy of different samples($\times 2000$)

混匀,形成良好的相容体系,可以明显提高喷干粉的 T_g 。后续可进一步研究水温对浸膏粉与辅料水溶性的影响,以及对混合物 T_g 的影响。

实验发现当直混物的 T_g 和部分喷干粉的 T_g 低于滚轮温度($42\text{ }^\circ\text{C}$)时,在干法制粒过程中会产生粘轮,反之则不出现粘轮。提示干法制粒时是否粘轮与物料 T_g 的高低明显相关。只要物料的 T_g 高于制粒机滚轮温度,制粒时物料处于玻璃态,能显著减少粘轮问题的发生,提高颗粒得率,提示物料的 T_g 可作为干法制粒处方工艺筛选的1个有效评价指标。因此,中药提取物干法制粒时,可预先测定浸膏粉的 T_g ,若浸膏粉的 T_g 较低,可通过加入提高其 T_g 的辅料,筛选出有效的制剂处方。

[参考文献]

[1] 董德云,臧深,金日显,等.干法制粒技术在中药浸膏粉制粒过程中应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(14):306-309.
 [2] 曾金娣,熊磊,谢茵,等.中药浸膏粉玻璃化转变温度测定方法分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):1-5.
 [3] 王锡海.基于水分活度和玻璃化转变理论的冻干双孢蘑菇贮藏稳定性的研究[D].淄博:山东理工大学,2012.

[4] 刘慧,罗晓健,何雁,等.不同DE值麦芽糊精对五味子喷雾干燥粉性质的影响[J].中国中药杂志,2016,41(16):3016-3021.
 [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.四部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:104.
 [6] 詹世平,陈淑花,刘华伟,等.分子量对淀粉玻璃化转变温度的影响[J].食品工业科技,2006,27(3):55-60.
 [7] 韩磊,唐金鑫,吴亚飞,等.含糖类物料的喷雾干燥[J].林产化学与工业,2006,26(2):117-121.
 [8] Kawai K, Hagura Y. Discontinuous and heterogeneous glass transition behavior of carbohydrate polymer-plasticizer systems[J]. Carbohydr Polym, 2012, 89(3): 836-841.
 [9] Roos Y, Karel M. Phase transitions of mixtures of amorphous polysaccharides and sugars[J]. Biotechnol Progr, 1990, 7(1): 49-53.
 [10] 詹世平,陈淑花,刘华伟,等.淀粉的玻璃化转变温度与含水量的关系[J].食品科学,2006,27(6):28-31.
 [11] 张素文,张愨,孙金才.水分含量对西兰花玻璃化转变温度的影响[J].食品与生物技术学报,2008,27(3):28-32.

[责任编辑 刘德文]