D-甘露醇颗粒形貌对其性质与功能的影响

余少文，郭雅娟，胡淑君，陈　英*
（广东省药品检验所，国家药品监督管理局药用辅料质量控制与评价重点实验室，广东广州 510700）

摘要：D-甘露醇（**1**）的粒子形态可能会影响其理化特性及功能指标。本研究通过对 **1** 粒子的形态、晶型变化、粉体学性能、水分吸附性能进行考察，探讨 **1** 颗粒的形貌对其性质与功能的影响。结果表明，**1** 的颗粒形貌能够在一定程度上影响其可压性、流动性等功能指标及水分吸附能力等性质。这提示在制剂开发前期的辅料筛选过程中，应关注不同晶型及制粒工艺对 **1** 性质及功能的影响，以保证 **1** 制剂质量的稳定性。

关键词：D-甘露醇；颗粒形貌；流动性；可压性
中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)03-0360-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.012

Effect of D-Mannitol Particle Morphology on Properties and Functions

YU Shaowen, GUO Yajuan, HU Shujun, CHEN Ying*
(*NMPA Key Lab. of Quality Control and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510700*)

ABSTRACT: The particle morphology of D-mannitol (**1**) may affect its physicochemical properties and functional indicators. In this study, the morphology, crystal form changes, powder properties, and moisture adsorption properties of **1** particles were investigated, and the influence of **1** particle morphology on its properties and functions was discussed. The results showed that the particle morphology of **1** could affect its compressibility, fluidity and other functional indicators, as well as water adsorption capacity and other properties, which suggested that during the screening of excipients in the early stage of formulation development, attention should be paid to the effects of different crystal forms and granulation processes on the properties and functions of **1** to ensure the stability of formulation quality.

Key Words: D-mannitol; particle morphology; fluidity; compressibility

D-甘露醇（D-mannitol，**1**）是一种天然的六元糖醇，常用于治疗各种疾病引起的脑水肿及颅高压症[1—3]，同时由于其生物相容性好，是制药工业中常用的药用辅料，用作口服制剂的甜味剂、稀释剂或冻干制剂的骨架形成剂、稳定剂等[4—6]。目前已报道的 **1** 有 α、β 和 δ 3 种无水型晶体、1 种半水型晶体及无定形[7—9]。

由于 **1** 不具还原性及引湿性[10]，与对还原物质和湿敏感的活性药物成分（active pharmaceutical ingredient，API）配伍具有显著优势，在制剂开发中主要作为稀释剂应用于片剂、胶囊剂中，但 **1** 粉末有黏结性，流动性差。为了改善 **1** 的流动性，大多通过控制粒径或采用各种工艺进行制粒。采用多种工艺对 **1** 进行制粒以改善流动性或可压性的再加工产品已有市售。目前，国内外有许多厂家生产 **1**，但质量不尽相同。由于不同晶型及工艺的 **1** 在形貌、结晶度等理化特性方面可能存在区别，其流动性、可压性也可能会出现一定差异。

本试验通过考察 **1** 晶体及制粒后 **1** 的形貌、理化性质和功能指标，探讨颗粒形貌对其粉体功能指

收稿日期：2021-04-07
基金项目：广东省科技项目——广东省生物医药科技协同创新中心(2018B020207008)
作者简介：余少文(1984—)，女，主管药师，从事药物及药用辅料的质量分析研究。
通信作者：陈　英(1971—)，女，主任药师，从事化学药品及药用辅料的质量研究与开发。
E-mail：764162739@qq.com

标的影响，以期为制剂开发中 **1** 的选择提供参考。

1 仪器与试药

Flex SEM 1000 型扫描电镜（SEM，日本 Hitachi High-Tech 公司）；DM6 B 型偏光显微镜（PLM，德国 Leica Microsystems 公司）；Ultima Ⅳ型 X 射线衍射仪（日本理学株式会社）；Vsorp-P 型动态水分吸附仪（德国 ProUmid 公司）；1260 Infinity 型液相色谱仪 - 示差折光检测器（美国 Agilent 公司）；inVia Qontor 型激光共聚焦拉曼光谱仪（英国雷尼绍公司）；CB300 型加热器（英国 Bibby 工业集团）；VD23 型真空干燥箱（德国 Binder 公司）；FT4 型粉体流变仪（英国 Freeman Technology 公司）；BT-1001 型智能粉体特性测试仪（丹东百特仪器有限公司）。

1 对照品（含量 99.1%，批号 100533-201805）和山梨醇（含量 100.0%，批号 101109-201402）均购于中国食品药品检定研究院；麦芽糖醇（含量 100.0%，批号 R022L0）和异麦芽酮糖醇（含量 100.0%，批号 R05510）均为美国药典标准品。

1［自制，α 晶；厂家 A，β 晶，批号 MP4157，δ 晶，批号 MP1920，制粒样品（直压型），批号 MP1932；厂家 B，制粒样品（直压型），批号 EH193；厂家 A，制粒样品，批号 MP2000，以上样品编号为 1 ～ 6］，其中样品 1 为样品 2 转晶得到（方法为在水浴加热的条件下，取样品 2 约 50 g 溶于 70%乙醇溶液 450 ml 中，得到 **1** 的非饱和溶液，然后缓慢降至室温，静置 8 h 后，有针状结晶析出，过滤，于 40 ℃干燥即得）。样品 1 ～ 3 晶型经粉末 X 射线衍射（PXRD）及拉曼光谱法检测，结构与已报道的 **1** 的 α、β 和 δ 3 种晶体的 PXRD 及拉曼图谱一致[11—13]。

2 方法与结果

2.1 1 颗粒的形貌观察

采用 SEM，分别在 150 及 5 000 倍下观察 **1** 样品的颗粒形貌，结果见图 1。样品 1 的颗粒形态呈饱满长柱状，表面平滑，主要由规律的片层堆叠而成，无孔；样品 2 多为球形颗粒，表面粗糙，主要构成为片层，无孔；样品 3 颗粒则为薄片状，细节部分可以看到颗粒表面存在不规则细针状晶体附着；而样品 4 ～ 6 的 SEM 照片显示，由于制粒工艺的差别，不同样品形貌差别较大；其中直压型的样品 4 和 5 均为类球形颗粒，高倍镜下可以看出该类球形颗粒是由较短小的片状物结合而成，样品 5 的 SEM 照片还可以看到部分颗粒被纤维状样品缠绕；样品 6 在高倍镜下形貌与样品 2 基本一致，但在低倍镜下可看到其粒径远远小于样品 2。

2.2 1 晶体的状态

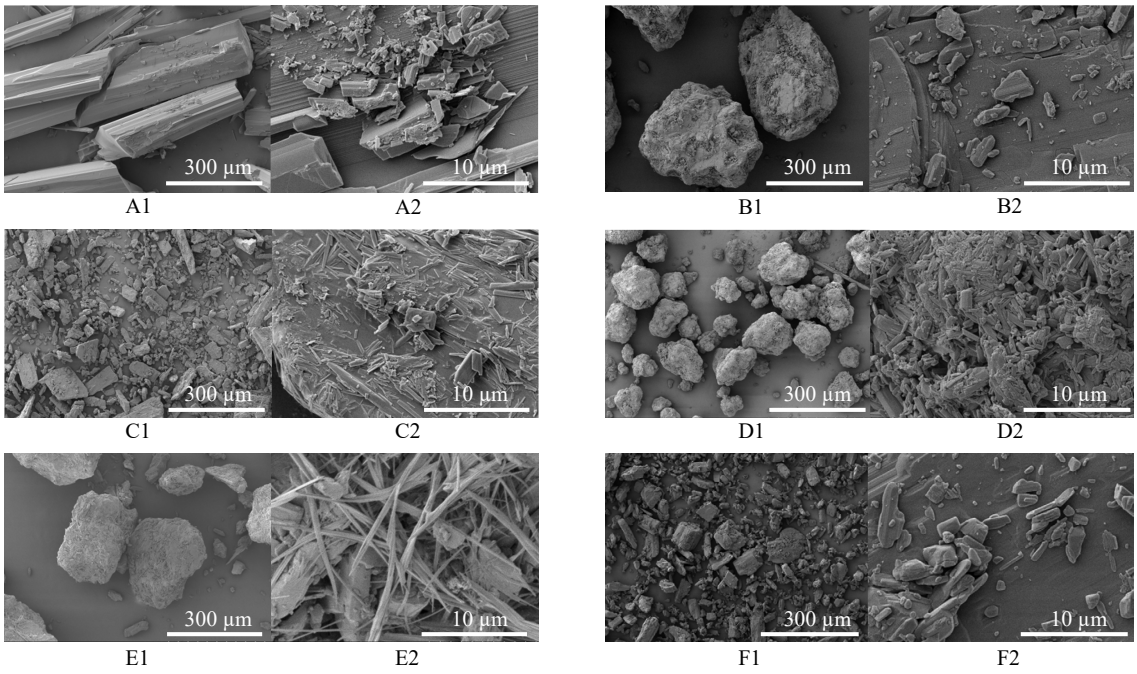
PLM 能够检查粒子是否具有结晶性[12]。采用 PLM 对样品 1 ～ 6 进行观察，结果见图 2。样品 1 ～ 3 的 PLM 照片与 SEM 照片显示的特征基本一致；样品 4 在 PLM 下已不具备明显的晶体特征，说明样品 4 至少表面已经全部被无定形粉末覆盖；样品 5 可以看到晶体表面覆盖着部分无定形粉末；样品 6 除了部分粉碎程度高，能看到大部分的颗粒还存在晶体形态。

从样品 4 和 5 的 PLM 照片可见，制粒后部分 **1** 由晶体转变为无定形粉末，而样品 6 可能仅经过简单粉碎，其颗粒大小相对于样品 2 较小，但形貌细节差别不大，极少部分样品可能会因较大程度的粉碎而影响其晶体状态。

2.3 PXRD 考察

PXRD 法是考察晶型最常用的方法之一[13]，可确认 **1** 制粒后的晶型变化程度。

分别取样品 1 ～ 6 适量，置样品盘中，压实，以 Cu 为阳极靶，K_α 线为特征 X 射线，管电压 40 kV，电流 40 mA，采用连续扫描法，在衍射角（2θ）5 ～ 60 ° 内，以步长 0.02 °、1 °/min 的速度扫描，记录图谱。结果见图 3，样品 1 ～ 3 的 X 射线图谱在 10 ～ 14、17 ～ 22、25 ～ 50 ° 内均有明显差异，说明这 3 批样品在晶型结构上存在差异（图 3A）。而样品 4 ～ 6 的 X 射线图谱与样品 2 的图谱最为接近（图 3B），说明样品 4 ～ 6 是由 β 晶制粒而得。样品 4 ～ 6 具备 β 晶的主要吸收峰，但各吸收峰的峰展宽相对于 β 晶更宽，推测样品 4 ～ 6 的晶体结构可能受到部分破坏，形成了部分无定形中间体；且相比于 β 晶，样品 4 ～ 6 在 8 ° 左右增加了 1 个明显的吸收峰，在 31 ～ 35 ° 出现裂峰（图 3B）。为了排除因样品无定形比例增加而使稳定性下降，从而导致杂质增加的可能影响，采用《中华人民共和国药典》2020 年版二部收载的 **1** 品种项下含量及有

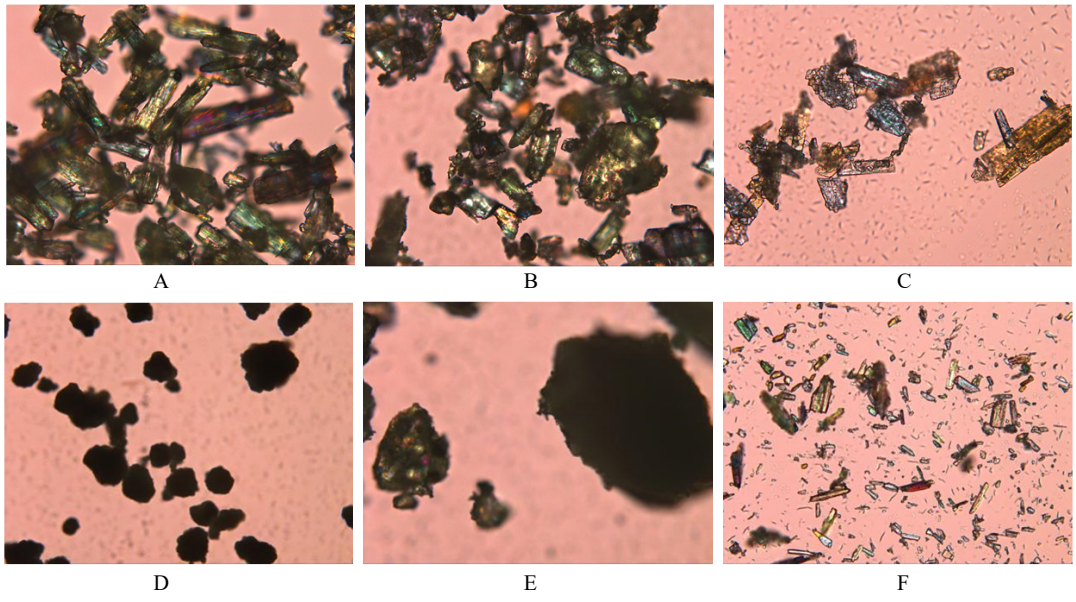


A：样品 1，B：样品 2，C：样品 3，D：样品 4，E：样品 5，F：样品 6

1 表示低倍（×150）；2 表示高倍（×5 000）

图 1　样品 1 ～ 6 的 SEM 照片

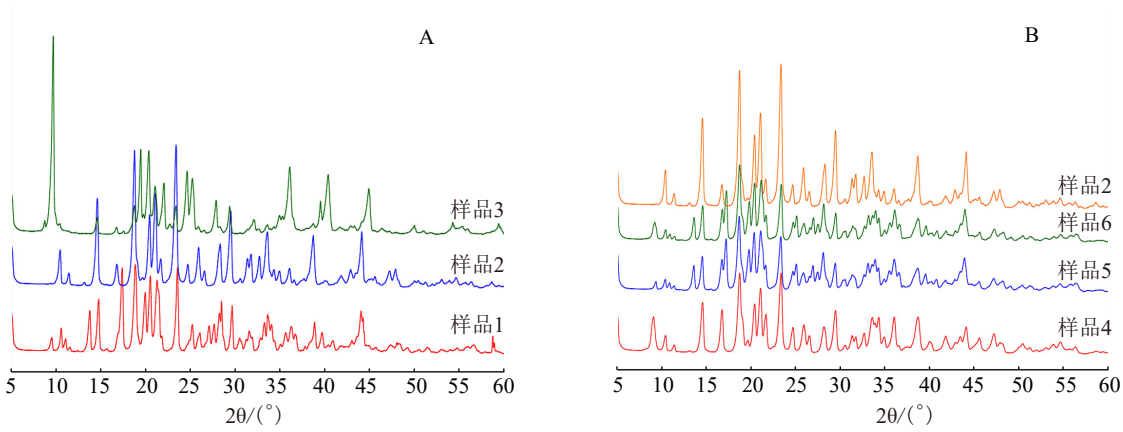
Fig.1　SEM Images of Samples 1 − 6



A：样品 1，B：样品 2，C：样品 3，D：样品 4，E：样品 5，F：样品 6

图 2　样品 1 ～ 6 的 PLM 照片

Fig.2　PLM Images of Samples 1 − 6



A：样品 1 ～ 3，B：样品 2、4 ～ 6

图 3　样品 1 ～ 6 的 X 射线粉末衍射图谱

Fig.3　Powder X-ray Diffraction Patterns of Samples 1 – 6

关物质测定方法对样品进行测定。结果显示，样品 1 ～ 6 含量为 99.5％～ 99.8％，有关物质含量为 0.89％～ 0.96％，均在标准规定之内，纯度测定结果与样品的无定形比例不相关。且根据 PXRD 的灵敏度，一般不认为该数量级的杂质差异能产生如此明显的 PXRD 吸收差异，因此推测制粒样品在制粒后产生的无定形粉末中可能存在有序微孔结构，从而导致 PXRD 图谱上衍射峰的增加 [14]。

2.4　流动性考察

剪切盒法测定粉体的流动性因具有明确的物理意义、良好的重现性及清晰的分类标准等优点，在制药工业及材料科学领域应用广泛 [15]。根据欧洲药典（EP 9.0）中的剪切盒法，采用流动函数 FF 值对粉体的流动性进行分类：当 FF 值 <1 时，为不能流动；FF 值在 1 ～ 2 时，为粘连性极强；FF 值为 2 ～ 4 时，为粘连性强；FF 值在 4 ～ 10 时，为粘连；FF 值 >10 时，为自由流动。按上述方法考察样品 1 ～ 6 的流动性，结果显示，样品 1 ～ 6 的 FF 值分别为 5.9、6.6、4.1、31.8、52.6、4.2。样品 1 ～ 3、6 的 FF 值均在 4 ～ 10，属于粘连，说明这 4 批样品的流动性均较差。

结合 SEM 观察结果，粒径相近的样品 1 ～ 4 中，样品 3 的片状结构相对于样品 2 的球状及样品 1 的柱状结构，其颗粒的比表面积更大，更大的接触面积使其流动阻力增加，且 δ 晶表面更为粗糙，也进一步增加了流动阻力，故样品 3 的 FF 值小于样品 1 和 2；而制粒后的样品 4 和 5 的 FF 值远大于 10，说明流动性显著提升，推测是由于制粒后的无定形粉末包裹在晶体表面，形成的“类球形”颗粒增加了颗粒的球形度，从而改善了流动性 [16]。另一方面，制粒后颗粒间发生毛细管凝聚的概率更低，颗粒成团、结块的概率降低，也增强了其流动性。制粒对样品 4 和 5 的流动性影响基本一致，但由于样品 5 的粒径较大，在一定程度上流动性增强（优于样品 4）。而样品 6 是物理粉碎和筛分后的产物，粒径较小，虽然通过粉碎也产生了一定比例的无定形粉末，但由于其无定形粉末并不附着在晶体上，未能增加颗粒的球形度，因此也未增强流动性，同时由于粉碎后样品粒径更小，颗粒间黏着力大于重力，使流动性变得更差。

2.5　动态水分吸附考察

分别取适量样品 1 ～ 6，置动态水分吸附仪的样品盘上，以氮气为载气，以 10％的相对湿度（relative humidity，RH）为步长，从 0 逐渐增至 RH 80％；再以 5％为步长，从 RH 85％逐渐增至 RH 95％，每个步长停留不超过 48 h，质量变化下限为每 30 min 内质量变化不得超过 0.01％，每 10 min 测量 1 次，考察样品在 25 ℃、不同 RH 下的水分吸附情况，结果见图 4 和 5。随后在 RH 95％的环境下保持 24 h 后，逐步降低 RH 至 2％，保持 24 h，

取样品盘倒扣，轻敲样品盘使样品从盘中脱落，观察样品结块情况，结果见图 6。

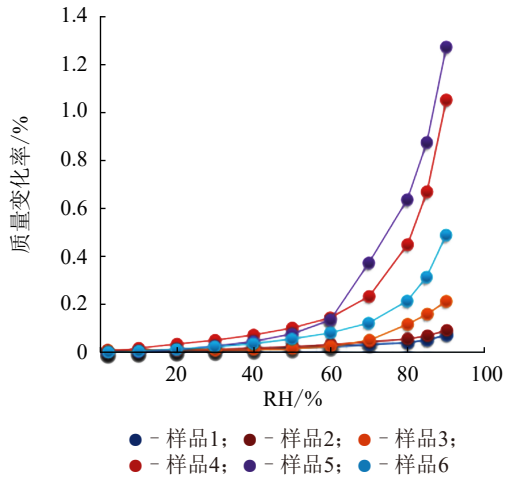


图 4　样品水分吸附等温线

Fig.4　Water Adsorption Isotherm Curves of Samples

图 4 显示 RH 为 0 ～ 40%时，样品 1 ～ 3 几乎未产生质量变化［其质量变化在试验天平的精度下（万分之一）不足以体现］，可视为仅发生表面吸附[17—19]，而 RH 为 60%～ 90%时，样品 1 ～ 3 发生了不同程度的毛细管凝聚，且随 RH 的增加，毛细管凝聚逐级增加，吸附速率逐步加速，此时可以看到样品 1 ～ 3 均有可测得的质量变化，其中水分吸附率为样品 3> 样品 2 ≥样品 1。

而制粒后的样品 4 ～ 6 由于存在一定比例的无定形粉末，其颗粒表面存在孔隙，在 RH 较低（RH 30%）的情况下即可在孔隙中形成毛细管凝聚，样品 4 ～ 6 均出现可测量的质量变化。同时从图 5 可以看出，在 RH 为 85%～ 95%的条件下，由于放

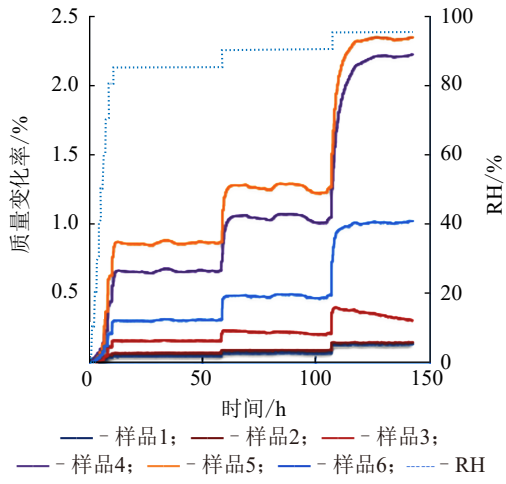


图 5　样品质量变化率曲线

Fig.5　Mass Change Ratio Curves of Samples

置时间延长，样品 4 ～ 6 的质量均发生不同程度的小幅度波动，推测可能是制粒样品在高湿度下其中的无定形粉末结构内发生吸水，导致内部自由体积变化，从而产生质量波动，此时也可能存在小部分的无定形态粉末由玻璃态转化为橡胶态，从而使粉末的黏性增加，但是具体原因还有待进一步考察。

从图 6 的结块考察结果可以看到，样品 1 ～ 3、6 均存在成团、结块的现象，其中样品 1 ～ 3 未经制粒，均为晶体形态，样品 6 虽经粉碎制粒，但大部分颗粒依然保持晶体形态。由于晶体结构排列紧密有序，孔隙少，晶体本身的吸水力弱，毛细管凝聚主要发生在晶体颗粒之间，在高湿度时晶体颗粒之间易形成“液体桥”，当湿度降低、水分干燥后颗粒间即形成“固体桥”，故导致其成团、结块，影响流动性（图 7A）[20]。其中样品 3 的结块现象明显比样品 1 和 2 更严重，比较样品 1 ～ 3 的显微结构，

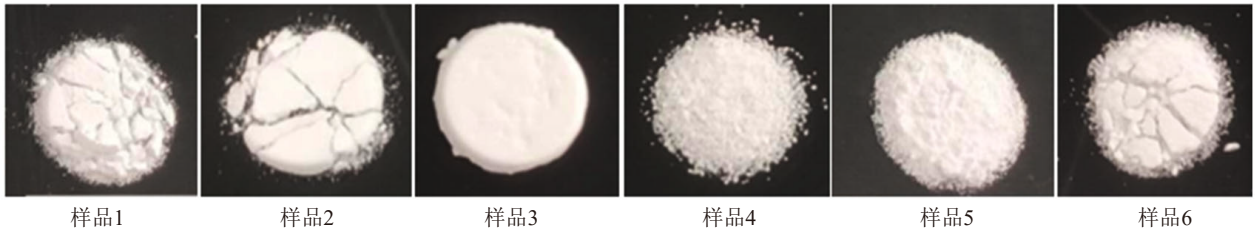
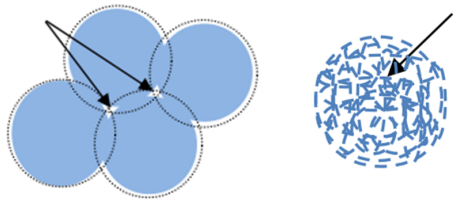


图 6　结块考察结果

Fig.6　Results of Caking Test

可以看到相对于其他 2 批样品，样品 3 颗粒呈薄片状，在相近的粒径条件下比表面积更大，颗粒间发生毛细管凝聚的概率更高，更容易结块。

结块考察试验中发现，样品 4 和 5 明显比样品 1 ～ 3 更分散，经分析，这 2 批样品经制粒工艺后部分晶体表面的 **1** 变成无定形粉末，附着无定形粉末的晶体表面具有较多孔隙，吸水主要发生在无定形颗粒内部，颗粒间不易形成“液体桥”，吸水后的颗粒仍保持“类球状”，这些“类球状”颗粒之间的接触面积相较于片状或柱状晶体来说更小，因此发生颗粒间毛细管凝聚的概率更低，颗粒成团、结块的概率也相应降低（图 7B），但由于无定形物质易由玻璃态向橡胶态转变，以及存在黏性增加的可能性，所以制粒后的样品也仍然存在结块的可能性[21—22]。



A B

A：晶体粉末，B：无定形粉末

注：箭头所指的留白空隙为发生毛细管凝聚之处

图 7 水分吸附示意图

Fig.7 Schematic Diagrams of Water Adsorption

2.6 可压性考察

可压性是评价药用辅料作为填充剂时的重要指标之一，常用“压缩性能”评价粉体的可压性，通过松密度及振实密度 2 个指标可计算粉体的压缩度（见式①）。一般来说，压缩度大说明可压性较好。

压缩度 =（振实密度 － 松密度）/ 振实密度 ×100%　　式①

采用智能粉体特性测试仪测定粉体的振实密度和松密度，并对压缩度进行计算。结果见表 1，样品 3 的压缩度为 48.5%，优于样品 1 的 34.2%及样品 2 的 35.8%。而制粒样品 4 ～ 6 的压缩度普遍低于未压缩产品，说明制粒后颗粒的可压性相较于未制粒样品明显下降。

目前，直压型辅料作为新型辅料受到较大关注，从上述考察可以看出，直压型 **1**（样品 4 和 5）经过制粒后，可压性有所下降，但流动性大大提高，这是根据直压工艺的要求，在辅料的流动性与可压性之间进行平衡与取舍的综合考量。

表 1 可压性考察结果

Tab.1 Comperssibility Test Results

样品编号	振实密度/g·ml^{-1}	松密度/g·ml^{-1}	压缩度/%
1	0.76	0.50	34.2
2	0.81	0.52	35.8
3	0.68	0.35	48.5
4	0.81	0.74	8.6
5	0.73	0.56	23.3
6	0.84	0.75	10.7

3 讨论

通过考察样品 1 ～ 6 的形貌、流动性和可压性，发现晶型及颗粒形态是影响 **1** 功能指标的关键因素。从颗粒结构形貌可以看出，α 晶的饱满柱状与 β 晶的球形颗粒较 δ 晶的薄片形颗粒流动性好，部分制粒后的样品由于球形度增加，大幅提高了流动性；而薄片形的 δ 晶颗粒流动较差，但可压性较好。

制粒样品根据产品的应用情况，需要在流动性和可压性之间进行平衡，大部分厂家通过制粒来改善颗粒的球形度，从而提高流动性，但可能会增加颗粒中无定形 **1** 的比例。晶体的结构紧密且排列高度有序，制粒后晶体表面的无定形粉末结构紧密性及有序性相对较低，可能会影响样品的稳定性，提示在制剂应用过程中应关注产品稳定性。

目前市面上常见的 **1** 产品型号较多，功能性指标具备明显区分性，有多种粒径、流动性及可压性可满足制剂企业的个性化需求，在选择 **1** 作为辅料时，应根据原料药的性质或制剂研发中所需要的功能指标，将这些影响因素纳入考察范围。

参考文献：

[1] 黄学才, 杨玲玲. 高渗盐水和甘露醇在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者降低颅内压中的应用[J]. 浙江大学学报, 2015, **44**(4): 389-395.

[2] 彭 亮. 甘露醇治疗早期脑出血对血肿扩大及预后的影响[J]. 医学信息, 2020, **33**(17): 155-156.

[3] 钱立伟, 石红蕾, 洪　丽, 等. 患儿颅内感染甘油果糖联合甘露醇降颅压的应用效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, **26**(14): 3328-3330.

[4] 尹宗美, 王暖升, 纪　伟, 等. 用于直接压片的甘露醇-淀粉复合辅料制备技术及性能评价[J]. 中国药学杂志, 2015, **50**(4): 348-351.

[5] 晏菊姣, 汪　鑫, 陈　蓉, 等. 不同厂家注射用甲磺酸帕珠沙星中甘露醇的含量测定[J]. 医药导报, 2019, **38**(10): 1311-1313.

[6] ROWE R C, SHESKEY P J, MARIAN E Q. Handbook of pharmaceutical excipients [M]. Sixth Edition, British: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009: 10-20.

[7] SU W Y, JIA N, LI H S, *et al*. Polymorphism of *D*-mannitol: crystal structure and the crystal growth mechanism [J]. *Chin J Chem Eng*, 2017, **25**(3): 358-362.

[8] NUNES C, SURYANARAYANAN R, BOTEZ C E, *et al*. Characterization and crystal structure of *D*-mannitol hemihydrates [J]. *J Pharm Sci*, 2004, **93**(11): 2800-2809.

[9] JONES F, LEE K. The optical and crystallographic properties of three phases of mannitol [J]. *Microscope*, 1970, **18**: 279-285.

[10] BHARATE S S, BHARATE S B, BAJAJ A N, *et al*. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review [J]. *J Excipients Food Chem*, 2020, **1**(3): 3-26.

[11] BRAUN D E, MAAS S G, ZENCIRCI N, *et al*. Simultaneous quantitative analysis of ternary mixtures of *D*-mannitol polymorphs by FT-Raman spectroscopy and multivariate calibration models [J]. *Int J Pharm*, 2010, **385**(1/2): 29-36.

[12] JING T, JONES K J, LIAN Y. Cross-nucleation between *D*-mannitol polymorphs in seeded crystallization [J]. *Cryst Growth Des*, 2007, **7**(12): 2410-2414.

[13] YOSHINARI T, FORBES R T, YORD P, *et al*. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition [J]. *Int J Pharm*, 2003, **258**(1/2): 121-123.

[14] 李　群. 纳米材料的制备与应用技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 22-26.

[15] 王晨光, 方建国. 药物粉体流动性的测量方法和应用[J]. 中国新药杂志, 2013, **22**(7): 809-813.

[16] XIU H J，MA F Y，LI J B, *et al*. Using fractal dimension and shape factors to characterize the microcrystalline cellulose (MCC) particle morphology and powder flowability [J]. *Powder Technol*, 2020, **364**: 241-250.

[17] NOKHODCHI A. An overview of the effect of moisture on compaction and compression [J]. *Pharm Technol*, 2005, **29**(1): 46-66.

[18] BATES S, ZOGRAFI G, ENGERS D, *et al*. Analysis of amophoius and nanocrystalline solids from their X-ray diffraction pattens [J]. *Pharm Res*, 2006, **23**: 2333-2349.

[19] AGUILERA J M, DELVALLE J M, KAREL M. Caking phenomena in amorphous food powder [J]. *Trends Food Sci Technol*, 1995, **6**(5): 149-155.

[20] LI N, TAYLOR L S, MAUER L J. Heat transport model for the deliquescence kinetics of crystalline ingredients and mixtures [J]. *J Food Eng*, 2016, **169**: 298-308.

[21] KRISCH R M, WILLIAMS R A, BROCKEL U, *et al*. Direct observation of the dynamics of bridge formation between urea prills [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2011, **50**(20): 11728-11733.

[22] JAYA S, DAS H. Glass transition and sticky point temperatures and stability/mobility diagram of fruit powders [J]. *Food Bioprocess Technol*, 2009, **2**: 89-95.