

## 微晶纤维素对五倍子提取物可压缩性和成型性的影响

曹韩韩<sup>1,2</sup>, 杜若飞<sup>1,2</sup>, 杨嘉宁<sup>1,2</sup>, 冯 怡<sup>1,2\*</sup>, 赵立杰<sup>1,2</sup>, 王松涛<sup>1,3</sup>

1. 上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

2. 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心, 上海 201203

3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

**摘要:** 目的 研究微晶纤维素对五倍子提取物(GCE)的可压缩性和成型性的影响。方法 选择4种型号的微晶纤维素分别以不同的比例与GCE混合均匀,使用Korsch XP—1型智能感应压片机压片,采用塑性常数、快速弹性松弛、压缩比、屈服压力、抗张强度等参数及其变化规律来评价粉体的可压缩性和成型性。结果 GCE的可压缩性和成型性非常差,4种微晶纤维素中CeolusKG802对GCE的快速弹性松弛和压缩比的改善最为明显。对于塑性常数和抗张强度:当微晶纤维素加入量较低时,AvicelDG对两者改善最为明显;当加入量较高时,CeolusKG802对两者改善最为明显。对于屈服压力:微晶纤维素的加入量较低时,CeolusKG802对屈服压力的减小优于其他3种,高加入量则相反。结论 4种微晶纤维素在压缩过程中均呈现了良好的可压缩性和成型性,但不同型号的微晶纤维素表现出不同的优势。通过研究混合粉体的压缩性,得到了不同比例和不同型号微晶纤维素对GCE的压缩参数的改变规律。

**关键词:** 微晶纤维素; 五倍子提取物; 直接压片; 可压缩性; 成型性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)08-1072-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.08.007

## Effect of microcrystalline cellulose on compressibility and moldability of *Galla chinensis* extract

CAO Han-han<sup>1,2</sup>, DU Ruo-fei<sup>1,2</sup>, YANG Jia-ning<sup>1,2</sup>, FENG Yi<sup>1,2</sup>, ZHAO Li-jie<sup>1,2</sup>, WANG Song-tao<sup>1,3</sup>

1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Modern Preparation Technology Research Center of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiang High-Technology Park, Shanghai 201203, China

3. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract: Objective** To study the effect of microcrystalline cellulose (MCC) on compressibility and moldability of *Galla chinensis* extract (GCE). **Methods** Four types of MCC were chosen and mixed with GCE respectively in different proportions. The powder was tableted by Korsch XP—1 Intelligent Induction Tablet Machine, and the compressibility and moldability were evaluated using plasticity constant, elastic recovery, compression ratio, yield pressure, tensile strength, and their change rules as indexes. **Results** The compressibility and moldability of GCE were poor. CeolusKG802 was the best at improving elastic recovery and compression ratio among the four kinds of MCC. AvicelDG improved the plasticity constant and tensile strength most when the adding amount was low, and CeolusKG802 improved them most when the adding amount was high. To yield pressure, CeolusKG802 exhibited greater reduction than the other MCC when added in a low amount. As for a high amount, the result was opposite. **Conclusion** MCC has good compressibility and moldability in the compression process; Different types of MCC have different advantages. The change law of compression parameters is obtained by investigating the compression of mixed powders of MCC with different proportions on GCE.

**Key words:** microcrystalline cellulose; *Galla chinensis* extract; direct compression tableting; compressibility; moldability

收稿日期: 2013-11-30

基金项目: 上海市科委项目(13DZ2290400); 浦东新区科技发展基金(PKF-2003-003)

作者简介: 曹韩韩(1986—),男,博士研究生,研究方向为中药制剂关键技术与基础理论研究。E-mail: caohanhan@126.com

\*通信作者 冯 怡 Tel: (021)51322491 E-mail: fyi@vip.sina.com

在粉末直接压片过程中, 辅料是制剂的重要组成部分。制剂的质量和疗效不仅取决于主药和生产工艺, 与辅料的性质也有关系<sup>[1-2]</sup>。微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)是粉末直接压片中的常用辅料, 是用无机酸对 $\alpha$ -纤维素处理得到的纯化部分解聚纤维素, 电镜下为多孔类结晶束和微晶束构成的白色或黄白色粉末, 在药物尤其是片剂制备过程中, 由于具有良好的流动性和崩解性, 及低压条件下呈现出良好的可压缩性和成型性, 微晶纤维素常作为片剂的填充剂和稀释剂<sup>[3]</sup>。

粉体的可压缩性, 即在一定压力下粉体体积减小的能力; 粉体的成型性, 即粉体能够形成具有一定机械强度的压缩物的能力<sup>[4-5]</sup>。对于药物粉体来说, 压缩性和成型性是紧密联系在一起的, 因此, 把粉体的可压缩性和成型性简称为压缩成型性。在粉体的压缩成型过程中发生复杂的形变过程, 包括压缩过程中压制成型的可能性、紧密性及坚实性, 是粉末弹性、塑性等多种性质的综合效应的结果。在中药片剂的生产过程中, 常以中药提取物粉末为原料。目前多数中药片剂并没有采用粉末直接压片工艺, 原因是该技术还有诸多制约因素需要研究<sup>[6-7]</sup>。随着中药市场纯粉片的流行, 研究者们已经开始探索中药提取物是否适合直接压片或添加更少的辅料来达到成型的目的<sup>[8]</sup>, 所以中药提取物和辅料的混合物直接压片是值得研究的课题。

本研究将五倍子提取物(*Galla chinensis* extract, GCE)与不同型号的微晶纤维素(AvicelDG、CeolusKG802、CeolusPH301、MCCWJ101)以不同的比例混合直接压片。以塑性常数、屈服压力、快速弹性松弛、压缩比、抗张强度等压缩成型参数为考察指标, 研究微晶纤维素对GCE的可压缩性和成型性的影响, 进一步分析4种型号的微晶纤维素对GCE可压缩性和成型性的规律, 指导处方设计过程中辅料种类的筛选和用量的优化, 为中药粉体直接压片提供参考依据。

## 1 仪器与材料

Korsch XP—1型智能感应压片机(德国Korsch AG公司), SOTAX HT 10型片剂脆碎度测定仪(瑞士SOTAX公司), 实验室制剂多功能设备(德国ERWEKA公司), YP502N电子天平(上海精密科学仪器有限公司)。

GCE(宁波立华制药有限公司, 批号20120501, 含五倍子鞣质50%~78%, 水分1%~5%, 细度

100%过80目标准筛), AvicelDG(美国FMC公司惠赠, 批号XN9820884), CeolusKG802(批号K9A5)、CeolusPH301(批号3944)日本旭化成公司惠赠, MCCWJ101(安徽山河药用辅料有限公司, 批号111201)。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品的制备

将GCE中分别加入AvicelDG、CeolusKG802、CeolusPH301、MCCWJ101 4种微晶纤维素。每种加入量均分为5%、10%、20%、40%、60%、80% 6个水平。使用实验室多功能设备混合7 min, 转速为200 r/min。将GCE和4种不同型号的微晶纤维素混合均匀, 备用。

### 2.2 片剂的制备

使用Korsch XP—1型智能感应压片机, 调节下冲填充深度至8.0 mm, 调节上冲控制压力在4 kN, 选择8.5 mm的圆柱形冲头。每次压片前用毛刷将0.5%的硬脂酸镁无水乙醇混悬液涂抹在模孔内壁和上、下冲, 用吹风机加热, 待无水乙醇挥发至干, 将GCE、4种微晶纤维素以及混合均匀后的粉末加入中模, 选择single-stroke功能, 开始压片, 压制3片并立即称其片质量。用Pharmresearch<sup>®</sup>软件记录和处理相关数据, 结果见表1。

### 2.3 粉体可压缩性和成型性的评价指标

片剂的压缩过程分为填充、颗粒滑动和重排引起的致密化、颗粒的弹塑性变形和固结, 塑性好的物质具有较好的可压性, 结合力强。颗粒在冲模内的固结有2种机制: 破碎引起的固结和塑性变形引起的固结<sup>[9]</sup>。塑性、弹性、弹性-塑性比等是与压缩性和成型性密切相关的性质<sup>[10]</sup>, 这些性质可以用压片过程中的参数来表示, 压缩性可以用塑性常数、压缩比、快速弹性松弛、屈服压力来表示, 成型性可以用抗张强度来表示。

**2.3.1 塑性常数<sup>[11]</sup>** 净输入功与片质量的比值, 表示平均每克物质发生塑性形变所需要的能量。

$$E_{sp} = W_{net}/M$$

$E_{sp}$ 为塑性常数,  $W_{net}$ 为净输入功,  $M$ 为片质量

塑性常数是粉体固有的性质, 由其物理性质决定。塑性常数越大, 说明压缩过程中每克粉体所受到的有效功越大, 粉体的可压缩性越好。在4种微晶纤维素中CeolusKG802塑性常数最大, 大于GCE的2倍, 这说明CeolusKG802塑性优于GCE。由图1可知, 随着微晶纤维素加入比例的提高, 塑性常

表 1 GCE、微晶纤维素和混合粉体的压缩性和成型性参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Compressibility and moldability parameters of GCE, MCC, and mixed powder ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

样品	塑性常数 / (J·g <sup>-1</sup> )	压缩比 / %	快速弹性松弛 / %	屈服压力 / MPa	抗张强度 / MPa
AvicelDG	13.75±0.25	21.56±0.13	5.62±0.22	74.39±0.28	4.67±0.18
CeolusKG802	15.83±0.46	16.87±0.33	6.56±0.74	71.69±2.55	6.25±0.05
CeolusPH301	14.80±0.47	28.55±0.01	4.46±0.33	61.66±0.67	3.59±0.12
MCCWJ101	13.89±0.56	22.07±0.06	5.17±0.32	58.44±0.57	3.30±0.24
GCE	7.39±2.45	32.47±5.36	5.17±1.25	101.84±1.92	0
GCE+5% AvicelDG	8.89±0.22	33.35±0.05	4.18±0.41	98.45±0.93	1.10±0.05
GCE+10% AvicelDG	9.34±0.33	32.81±0.04	4.26±1.48	96.83±0.40	1.11±0.07
GCE+20% AvicelDG	10.35±0.57	30.44±0.29	4.41±0.35	87.45±3.86	1.40±0.12
GCE+40% AvicelDG	11.60±0.60	29.23±0.29	4.24±0.19	73.94±0.65	1.94±0.46
GCE+60% AvicelDG	12.45±0.47	27.96±0.13	5.55±0.59	75.50±0.65	2.69±0.12
GCE+80% AvicelDG	13.63±0.18	25.58±0.03	5.33±0.37	69.74±0.04	3.51±0.12
GCE+5% CeolusKG802	7.59±0.54	32.23±0.74	4.57±0.16	92.54±0.41	0.30±0.02
GCE+10% CeolusKG802	8.52±0.26	30.84±0.66	4.66±0.53	89.18±1.41	0.28±0.04
GCE+20% CeolusKG802	9.69±0.42	29.32±0.27	4.80±0.15	80.40±0.53	0.72±0.09
GCE+40% CeolusKG802	12.21±0.65	25.64±0.09	5.44±0.34	79.92±0.85	1.72±0.27
GCE+60% CeolusKG802	14.36±0.50	22.67±0.32	6.69±0.32	78.71±0.78	2.94±0.21
GCE+80% CeolusKG802	15.68±0.68	20.19±0.25	6.57±0.67	74.02±1.01	4.51±0.31
GCE+5% CeolusPH301	7.50±0.43	34.63±0.15	4.17±0.58	95.31±1.08	0.33±0.02
GCE+10% CeolusPH301	7.84±0.50	34.21±0.02	4.08±0.40	88.52±0.40	0.42±0.04
GCE+20% CeolusPH301	8.66±0.58	32.88±0.16	4.54±0.39	86.23±6.08	0.48±0.08
GCE+40% CeolusPH301	10.12±0.21	33.15±0.02	4.11±0.15	69.99±0.58	0.73±0.04
GCE+60% CeolusPH301	12.49±0.20	32.33±0.39	4.37±0.32	76.67±0.69	1.47±0.03
GCE+80% CeolusPH301	14.19±0.95	31.51±0.03	4.57±0.41	67.06±0.57	2.41±0.08
GCE+5% MCCWJ101	7.22±0.41	32.88±0.07	4.32±0.42	95.49±1.27	0.33±0.02
GCE+10% MCCWJ101	8.17±0.40	31.80±0.04	4.12±0.45	89.70±1.76	0.42±0.04
GCE+20% MCCWJ101	8.87±0.40	31.78±0.07	4.69±0.46	83.63±1.21	0.36±0.04
GCE+40% MCCWJ101	10.41±0.12	29.96±0.30	4.62±0.48	71.82±1.62	0.59±0.02
GCE+60% MCCWJ101	12.97±0.12	30.45±0.02	3.44±0.16	76.51±0.48	0.83±0.03
GCE+80% MCCWJ101	13.35±0.14	26.73±0.08	4.36±0.53	65.77±0.49	1.87±0.13

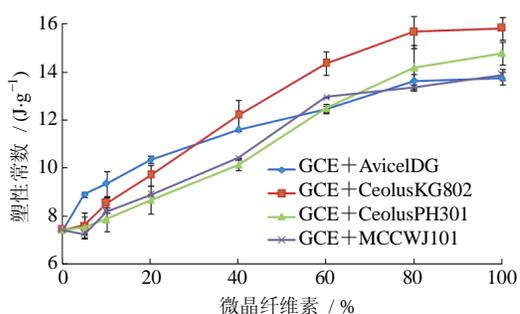


图 1 GCE 中加入不同比例微晶纤维素时的塑性常数 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 1 Plasticity constants of GCE added with different proportions of MCC ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

数有着不同程度的提高。在加入微晶纤维素 0~30% 时, AvicelDG 对 GCE 的塑性常数影响最大。但加入量大于 30% 时, 则表现为 CeolusKG802 对 GCE 的塑性常数影响最大。当加入量在 0~60% 时, CeolusPH301 和 MCCWJ101 对 GCE 的塑性常数增大比较相似, 在加入量大于 60% 时, MCCWJ101 和 AvicelDG 对 GCE 的塑性常数的改变基本相似。

**2.3.2 压缩比** 压缩比是加压前粉末的体积与脱模后压坯的体积之比, 粉体的压缩比和松密度有关, 粉体的松密度越大, 内聚力越高, 压缩比越大, 孔隙率越低, 可压性越差, 若要增加粉体的可压性就要减小粉体的松密度, 从而减小粉体压缩时的压缩

比。由图 2 可知, 4 种微晶纤维素均能减小 GCE 的压缩比, CeolusKG802 对 GCE 的压缩比改变较大, MCCWJ101 和 AvicelDG 对压缩比的改变基本一致, CeolusPH301 对压缩比的改变较小。

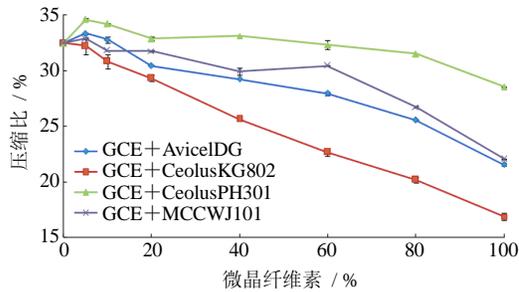


图 2 GCE 中加入不同比例微晶纤维素时的压缩比 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 2 Compression ratios of GCE added with different proportions of MCC ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

**2.3.3 快速弹性松弛**<sup>[12]</sup> 快速弹性松弛是指粉体在压缩过程中上冲位移(压力)最大时片子边缘厚度和弹性复原后边缘厚度之间的距离。

$$FES = (H_1 - H_2) / H_2$$

FES 即快速弹性松弛,  $H_1$  是上冲压力最大时片子边缘厚度,  $H_2$  是压缩过程结束时片子的厚度

片剂从模孔中移出后, 由于内应力的作用而发生弹性膨胀。如果在压力解除后, 片剂产生较大的快速弹性松弛, 就会发生裂片等现象。一般药物的快速弹性松弛为 2%~10%, 如果药物的快速弹性松弛较大, 硬度低, 则易于裂片。对于此种情况可加入可压性较好的辅料以改善压缩成型性。由表 1 和图 3 可知, GCE 和微晶纤维素以及不同比例的混合物的快速弹性松弛为 (3.44±0.16)%~(6.69±0.32)%, 说明这些粉体的快速弹性松弛基本都在正常范围内。

4 种微晶纤维素的加入量在 0~20% 时, GCE 的快速弹性松弛均出现下降的趋势。CeolusKG802 的加入量为 20%~60% 时, 快速弹性松弛急剧上升, 当大于 60% 时达到了平稳状态; AvicelDG 加入量在 40%~60% 时, 快速弹性松弛急剧上升, 当加入量大于 60% 时, 达到了平稳状态; CeolusPH301 和 MCCWJ101 的加入量在 20% 以上时, 基本趋于稳定的状态。由此可见, 某些微晶纤维素的加入可以提高片剂的快速弹性松弛, 选择合适型号和比例微晶纤维素作为辅料可以使片剂更易成型。

**2.3.4 屈服压力** Heckel 方程是目前解析压缩过程的常用方程, 该方程最主要的意义在于对常数  $k$  的

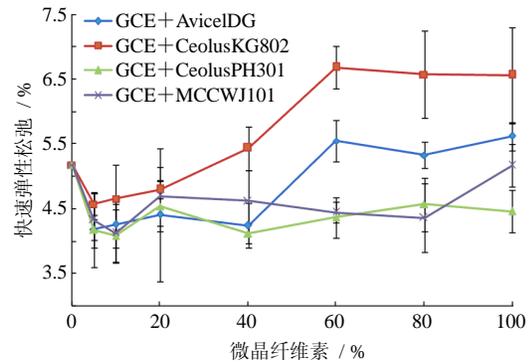


图 3 GCE 中加入不同比例微晶纤维素时的快速弹性松弛 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 3 Elastic recovery of GCE added with different proportions of MCC ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

解析。Heckel 提出  $k$  的倒数是压缩粉体的屈服压力 ( $Y_p$ )。Paronen 等<sup>[13-14]</sup>提出, Heckel 曲线的线性部分表明了压缩层的弹性变形、塑性流动和粒子破碎的过程。1/ $k$  越小(即屈服压力越小)说明颗粒的塑性变形性越好, 压缩性越好。

$$\ln[1/(1-D)] = kP + A$$

$D$  为相对密度,  $P$  压力,  $k$  和  $A$  为常数

由图 4 可知, 微晶纤维素加入均可以降低 GCE 的屈服压力。CeolusKG802 的加入量在 0~20% 时, 屈服压力急速下降, 大于 20% 后下降速度趋于平缓; AvicelDG、CeolusPH301 和 MCCWJ101 在加入量 0~40% 时, 屈服压力急剧下降, 加入量大于 40% 以后, 屈服压力的下降的趋势有所减缓, 但是在加入量为 60% 时, 屈服压力略有上升, 说明这 3 种微晶纤维素的加入量并不是越多越好, 需要通过筛选合适的比例以达到较好的成型效果。基于成本和效益考虑, 选择加入量为 40% 时就可以达到预期效果。

**2.3.5 抗张强度 ( $\sigma$ )** 利用硬度测定仪测定片剂的

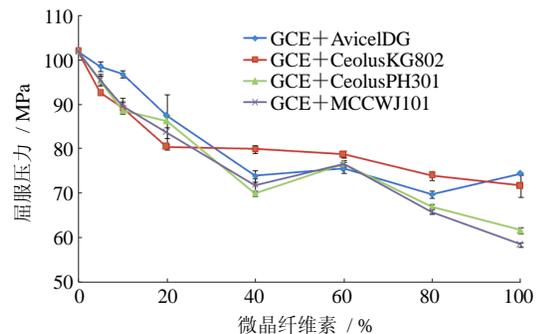


图 4 GCE 中加入不同比例微晶纤维素时的屈服压力 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 4 Yield pressures of GCE added with different proportions of MCC ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

厚度、直径与片剂的径向破碎力 ( $F$ ), 计算片的抗张强度。

$$\sigma = 2F/\pi hD$$

$F$  为径向破碎力,  $D$  为片直径,  $h$  为片厚度

抗张强度被广泛使用来评价片剂的强度, 其反映了片剂单位面积的破碎力。当药物以不同处方在相同压力下制备片剂时, 如果其中某处方的抗张强度较大, 或在较小的压力下制成的片剂强度较大, 则说明该处方的结合力强, 压缩成型性好<sup>[15]</sup>。

由表 1 和图 5 可知, 固定压片压力为 4 kN 的条件下, GCE 片子的抗张强度为 0 MPa, 说明在此压力下 GCE 压缩成型性非常差。随着 4 种微晶纤维素的加入, 不同处方得到的片剂抗张强度均有提高。在加入 5% AvicelDG 后, 抗张强度提高到 (1.10±0.05) MPa, 说明只需加入少量的 AvicelDG 即可显著提高 GCE 的抗张强度。当加入量约为 50% 时, CeolusKG802 和 AvicelDG 的抗张强度有一个交叉点; 加入量大于 50% 时, 则 CeolusKG802 对抗张强度的提高大于 AvicelDG。而 CeolusPH301 和 MCCWJ101 对抗张强度的提高不及前 2 种型号的微晶纤维素。因此, 对于抗张强度不够的片剂可以考虑加入适量的微晶纤维素从而达到较好的压缩性。

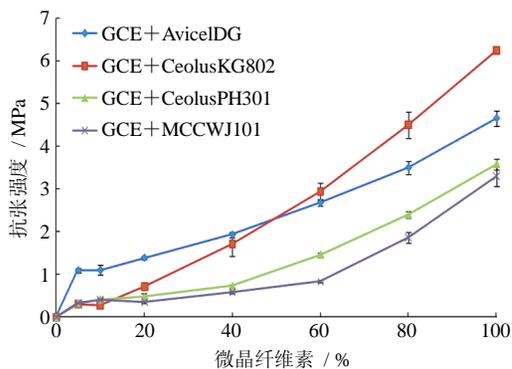


图 5 GCE 中加入不同比例微晶纤维素时的抗张强度 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 5 Tensile strength of GCE added with different proportions of MCC ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

### 3 讨论

本研究通过测定片剂的压缩和成型参数, 从而得到微晶纤维素对 GCE 的可压缩性和成型性影响规律。由实验结果可以得出, 虽然 GCE 在 4 kN 条件下不能直接压片, 但可通过加入不同型号和比例微晶纤维素来改善其可压缩性和成型性, 从而达到直接压片的目的。通过实验可以看出, 不同型号

的微晶纤维素影响可压缩性和成型性参数的侧重点不同: 在塑性常数和抗张强度方面, 当加入量较少时, AvicelDG 对 GCE 的改善优于其他 3 种, 原因是 AvicelDG 是微晶纤维素和磷酸氢钙经喷雾干燥的共处理物, 因而其具有较好的塑性和抗张强度。但加入量较大时, CeolusKG802 却表现出了优势, 这是由于 CeolusKG802 本身就具有较好的压缩成型性; 在压缩比和弹性复原率方面, CeolusKG802 优于其他 3 种; 对于屈服压力, 微晶纤维素的加入量在 0~20% 时, CeolusKG802 要优于其他 3 种型号。但随着加入量的增大, CeolusKG802 对屈服压力的改善不是很明显。

粉体压缩是一个复杂的过程。目前的理论认为, 片剂是由粉粒通过结合键而构成的压缩体, 其强度是片剂中所有颗粒间各种相互作用力总和的外在表现, 且具有方向性, 某方向上的强度就是该方向上所有合力的表现。对于塑性形变压实粒子和破碎形变压实的物料, 主要是靠分子间远程引力和大量的弱引力结合, 形成高强度片剂。因此在这样一个复杂的压缩过程中, 利用压缩和成型性参数来评价压缩和成型性的优劣是研究制剂成型的重要手段。

由于不同的中药材其组织结构不同, 所含的成分复杂, 导致中药粉体的物理性质复杂性, 使其粉体的直接压片技术还处于初步阶段。在中药粉体的直接压片过程中往往需要加入辅料。辅料是片剂的重要成分, 其可以改善片剂的可压缩性和成型性, 从而得到较好的产品, 国内外已有 1 000 多种辅料。本研究所选用的辅料是具有较高结晶度的微晶纤维素。纤维素的结晶度能影响其包括压实性、吸水性在内的多种性质, 从而影响纤维素的流动性和稳定性。本研究考察了微晶纤维素对 GCE 的可压缩性和成型性的影响, 对于辅料改善中药粉体的压缩的规律今后将继续深入研究。

#### 参考文献

- [1] Jackson K, Young D, Pant S. Drug-excipient interactions and their affect on absorption [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 2000, 3(10): 336-345.
- [2] Wandel C, Kim R B, Stein C M. "Inactive" excipients such as Cremophor can affect *in vivo* drug disposition [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2003, 73(5): 394-396.
- [3] Gohel M C, gani P D. review of co-processed directly compressible excipients [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 8(1): 76-93.
- [4] Iijia I, Peter K J, Rok D, *et al*. The compressibility and

- compactibility of different types of lactose [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(10): 1271-1280.
- [5] Sonnergaard J M. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 63(3): 270-277.
- [6] 高春生. 粉末直接压片工艺: 制药工业整体发展的助推剂 [J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(1): 1-5.
- [7] 廖正根, 陈绪龙, 赵国巍, 等. 超微粉碎对骨碎补理化性质的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 461-465.
- [8] 杜 焰, 赵立杰, 熊耀坤, 等. 茯苓粉的物理性质与直压特性的研究 [J]. 中成药, 2013, 5(5): 928-932.
- [9] 许新德, 姚善涇, 邵 斌. 几种 $\beta_2$ 胡萝卜素微胶囊干粉的压缩特性和成型机理 [J]. 化工学报, 2007, 58(2): 452-459.
- [10] Wu C Y, Ruddy O M, Bentham A C, *et al.* Modeling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction [J]. *Powder Technol*, 2005, 152(1/3): 107-117.
- [11] 李晓海, 赵立杰, 冯 怡, 等. 物理性质对微晶纤维素可压缩性和成型性的影响 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(2): 116-122.
- [12] Armstrong N A, Haines-Nutt R F. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems [J]. *Powder Technol*, 1972, 9(5): 287-290.
- [13] Paronen P, Juslin M. Compressional characteristics of four starches [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1983, 35(10): 627-635.
- [14] Marshall P V, York P. The compaction properties of nitrofurantion samples crystallized from different solvent [J]. *Int J Pharm*, 1991, 67(1): 59-65.
- [15] Osmo A, Jouko Y. Determining the compression behavior of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile [J]. *Int J Pharm*, 2003, 252(1): 253-261.