

## • 药剂与工艺 •

## 基于多元数据分析研究肿节风颗粒粉体学性质及其与片剂成型性的相关性

王洁<sup>1,2</sup>, 赵国巍<sup>1</sup>, 蒋且英<sup>1</sup>, 廖正根<sup>1\*</sup>, 明良山<sup>1</sup>, 罗云<sup>1</sup>

1. 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

2. 河北省中医院 药剂科, 河北 石家庄 050011

**摘要:** 目的 以湿法制粒工艺制备的肿节风-微晶纤维素(MCC)颗粒为研究对象, 研究颗粒粉体学性质及其与片剂成型性的相关性。方法 通过不同工艺和处方得到6种肿节风-MCC混合粉, 采用摇摆挤出和高速搅拌2种湿法制粒方式得到12种颗粒, 以粒径、比表面积(SSA)、孔容积(PV)、含水量(MC)、松密度(BD)、振实密度(TD)、压缩度(TI)、休止角(AOR)、Kawakita方程参数 $a$ 、 $b$ 为指标评价颗粒的粉体学性质, 以颗粒在5、10、15、20、25、30 kN压力下的抗张强度(TS)为指标评价片剂的成型性, 运用多元数据分析研究片剂成型性与原料颗粒粉体学性质之间的相关性。结果 基于多元数据分析, 将颗粒粉体学性质提取出2个主成分: 第1主成分代表形态参数, 第2主成分为压缩特性参数。对片剂成型性影响较为显著的是颗粒压缩性、MC和表面形态。结论 多元数据分析可以对肿节风颗粒按照原料粉制备工艺和制粒工艺进行简单快速地分类, 并用于分析肿节风片剂的成型性与原料颗粒粉体学性质的关系; 通过控制颗粒的压缩性、MC和表面形态, 可以得到具有良好成型性的片剂, 对片剂制备提供指导。

**关键词:** 肿节风颗粒; 粉体学性质; 成型性; 相关性; 多元数据分析; 湿法制粒; 微晶纤维素; Kawakita方程; 抗张强度  
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)14-1998-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.14.007

## Multivariate analysis on micromeritic properties of *Sarcandrae Herba* Granule and its correlation with tablet compactibility

WANG Jie<sup>1,2</sup>, ZHAO Guo-wei<sup>1</sup>, JIANG Qie-ying<sup>1</sup>, LIAO Zheng-gen<sup>1</sup>, MING Liang-shan<sup>1</sup>, LUO Yun<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Pharmacy Department, Chinese Medicine Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050011, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlations between micromeritic primary properties and compactibility of granules produced by wet granulation of *Sarcandrae Herba* with soluble starch and microcrystalline cellulose (MCC). **Methods** Micromeritic primary properties and compactibility of granules produced by wet granulation which was obtained by different prescriptions and processes were determined. Particle size ( $D_{90}$ ), specific surface area (SSA), pore volume (PV), moisture content (MC), bulk density (BD), tap density (TD), tap index (TI), angle of repose (AOR), and Kawakita equation parameters  $a$  and  $b$  were used as evaluation indexes to study the micromeritic primary properties of granulation. The tensile strengths of granules at 5, 10, 15, 20, 25, and 30 kN pressure were used as the indexes to evaluate the compactibility of granules produced. Multivariate analysis was applied to evaluating the correlations between micromeritic primary properties and compactibility of granules produced. **Results** The micromeritic primary properties of granules could be extracted as two principal components, morphology parameter and compressibility parameter. The significant effects on the tablet compactibility are the compressibility, moisture, and surface morphology of granules produced. **Conclusion** Multivariate data analysis could make the quick and easy classification of *Sarcandrae Herba* Granule. The correlation

收稿日期: 2014-02-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160522); 赣鄱“555”工程领军人才培养计划; 江西省青年科学基金项目(2012BAB215040); 江西省卫生厅中医药科研计划(2012A037)

作者简介: 王洁(1987—), 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: (0791)87119190 E-mail: miss.wj.y@163.com

\*通信作者 廖正根 Tel: (0791)87119190 Fax: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

between granules micromeritic primary properties and tablet compactibility is given. By controlling compressibility, moisture, and surface morphology of granules produced, the tablets with good compactibility can be obtained.

**Key words:** *Sarcandrae Herba* Granule; micromeritic properties; compactibility; correlation; multivariate analysis; wet granulation; microcrystalline cellulose; Kawakita equation; tensile strength

片剂由于具有体积小、服用方便、携带方便、剂量准确、产量高、药物稳定性好等优点,成为应用最广泛的口服剂型<sup>[1]</sup>。药物粉末经制粒后,能有效减少粉体流动性差、吸湿性强、不稳定、易黏附结块等因素对压片过程的不良影响。颗粒的成型性(compactibility)定义为颗粒能够形成具有一定机械强度的压缩物的能力<sup>[2]</sup>,它反映了实际压缩阶段粒子相互黏着的能力,是评价片剂质量的重要标准<sup>[3]</sup>。固体粒子的性质会直接影响成型性,粒子性质的多样性又给压缩过程带来一定的复杂性<sup>[4]</sup>。这使得在片剂的中试放大中进行处方设计时很难用基础的物理数据预测颗粒的成型性,造成目前片剂的制备仍然大量依靠经验知识。为了解决生产中存在的问题,有必要对药物颗粒粉体学性质及其与成型性之间的关系进行研究,这有助于通过筛选、控制前期条件以制备具有所需粉体学性质的颗粒,进一步得到具有所需成型性的片剂,对片剂制备提供指导。

主成分分析(principal component analysis, PCA)法是一种通过降维方法把多个指标转化为少数几个综合指标的统计方法,可以用于提取反映数据变异的最大信息。偏最小二乘回归法(partial least squares regression method, PLS)是一种新型的多元统计分析方法,可以用于多因变量对多自变量的回归建模。

本实验以肿节风-微晶纤维素(MCC)颗粒为实验对象,采用多元数据分析的方法,研究药物颗粒粉体学性质及其与成型性之间的关系。

## 1 仪器与材料

GZX—9140 MBE 数显鼓风干燥箱,上海博讯实业有限公司医疗设备厂; Mastersizer2000 激光粒度测定仪,英国马尔文仪器有限公司; TriStar 3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪,美国麦克公司; 八两装高速中药粉碎机,浙江瑞安市永历制药机械有限公司; DZF—6050 型真空干燥设备,上海新苗医疗器械制造有限公司; GEA Mobile minor<sup>TM</sup> 2000 喷雾干燥机,丹麦 Niro 公司; BT100—2J 型蠕动泵驱动器,保定兰格恒流泵有限公司; BS124S 型电子分析天平, Sartorius 公司; VH—5 混合机,吉首市中诚制药机械厂; HLSH2—6 混合机,北京航空

工艺研究所; TR—D8 多功能压片机,德国 ERWEKA 公司; YD—20 片剂硬度测定仪,天津天大天发科技有限公司。

肿节风 *Sarcandrae Herba* 饮片,江西江中中药饮片有限公司,批号 121011,药材由江西中医药大学张寿文教授鉴定,为金粟兰科草珊瑚属草珊瑚 *Sarcandra glabra* (Thunb.) Nakai 的干燥全草,符合《中国药典》2010 年版标准; 微晶纤维素 MCC WJ-101,安徽山河药用辅料股份有限公司,批号 120805; 其余所用试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 药材提取液制备

取肿节风饮片 5 kg,依据《中国药典》2010 年版中肿节风浸膏的制备工艺,分别加入 8、8、6 倍量水煎煮 3 次,每次 1 h,合并煎液,滤过得肿节风水提液。肿节风水提液浓缩至相对密度为 1.10 (80 °C 测定),分成 2 份,1 份为浓缩液 1; 其余继续浓缩至相对密度为 1.35 (80 °C 测定),分为 3 份,分别为浓缩液 2、3、4。

### 2.2 肿节风混合粉制备

**2.2.1 工艺 A** 取肿节风浓缩液 1 进行喷雾干燥,条件为进风温度 150 °C,出风温度 70 °C,泵药体积流量 45 L/h,得到肿节风喷雾干燥粉。将肿节风喷雾干燥粉分别与 MCC 按质量比 1:0.5、1:1、1:2 置于混合机中混合 30 min,分别标记为 A1、A2、A3。

**2.2.2 工艺 B** 取肿节风浓缩液 2,经 45 °C 减压干燥得到浸膏块,按质量比 1:2 将浸膏块分别与 MCC 置于打粉机中粉碎,得到混合粉 B3。

**2.2.3 工艺 C** 取肿节风浓缩液 3,按工艺 B 计算每克浓缩液相当干浸膏的质量,取浓缩液换算成干燥产物的质量,在稠浸膏状态按与干膏质量比 1:2 加入 MCC,搅拌使之均匀分散于稠浸膏内,减压干燥得到混合粉浸膏块。混合粉浸膏块粉碎后得到的混合粉 C3。

**2.2.4 工艺 D** 取肿节风浓缩液 4 经 45 °C 减压干燥得到浸膏块,将浸膏块置于打粉机中粉碎,过 5 号筛得到肿节风真空干燥浸膏粉。取真空干燥浸膏粉与 MCC 按质量比 1:2 置于混合机中混合 30 min,得到混合粉 D3。

### 2.3 肿节风颗粒的制备

**2.3.1 摇摆挤出制粒** 采用摇摆挤出制粒工艺(该型号挤出制粒机设备参数是固定的,对于筛网的选择是 10 目,在企业里挤出制粒所用筛网的孔径基本固定),制粒参数:液固比为 0.3,润湿剂为 50%乙醇溶液。该工艺用 J 标记。

**2.3.2 高速搅拌制粒** 采用高速搅拌制粒工艺,制粒参数:液固比为 0.3,搅拌桨速率为 900 r/min,剪切桨速率为 700 r/min,润湿剂为 50%乙醇溶液,制粒时间为 120 s,润湿剂加入体积流量为 0.698 mL/s。该工艺用 G 标记。

**2.3.3 整粒** 制得颗粒置于 40 °C 烘箱中干燥 2 h,

再在 60 °C 继续干燥 4 h, 可达到恒定质量。取过 1 号筛的颗粒,进行性质测定和片剂制备。

### 2.4 肿节风片剂的制备

称取 (200±2) mg 颗粒,分别在 5、10、15、20、25、30 kN 6 个压力下压缩成片。片剂在相对湿度为 20%~23%干燥器中放置 24 h 后,测量径向破碎力。

### 2.5 样品粉体学性质测定

**2.5.1 粒径的测定** 取待测颗粒约 3 g,置于 Mastersizer 2000 型激光粒度仪干法进样器金属盒内,以空气为分散媒介,测定颗粒粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ 、 $D_{[3.2]}$ 、 $D_{[4.3]}$ ,结果见表 1。

表 1 颗粒粒径测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

Table 1 Results of particle size ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )

样品	$D_{10} / \mu\text{m}$	$D_{50} / \mu\text{m}$	$D_{90} / \mu\text{m}$	$D_{[3.2]} / \mu\text{m}$	$D_{[4.3]} / \mu\text{m}$
JA1	31.060±0.236	102.866±2.124	487.124±37.288	62.832±0.815	185.559±8.543
JA2	38.601±0.340	217.197±3.858	804.656±3.874	86.569±0.989	333.227±2.531
JA3	23.990±0.308	75.781±1.010	203.421±6.257	48.376±0.597	107.014±1.559
JB3	19.337±0.133	65.966±0.893	160.917±1.641	39.491±0.335	79.511±0.864
JC3	11.914±0.006	37.996±0.053	110.862±0.147	22.870±0.024	52.002±0.169
JD3	24.451±0.133	73.653±0.453	183.205±0.290	48.060±0.312	90.446±0.328
GA1	23.682±0.047	71.892±0.327	536.217±15.564	47.324±0.113	177.263±4.225
GA2	20.814±0.059	57.921±0.509	297.363±22.205	40.512±0.286	113.712±5.342
GA3	17.130±0.122	47.144±0.457	117.736±2.169	31.779±0.292	65.655±2.231
GB3	17.412±0.212	50.690±0.629	114.359±1.193	35.206±0.435	59.286±0.630
GC3	12.766±0.001	39.445±0.008	112.016±0.154	24.414±0.014	53.442±0.192
GD3	22.533±0.089	56.965±1.191	132.828±4.454	43.626±0.518	68.611±1.763

**2.5.2 比表面积 (SSA) 和孔容积 (PV) 的测定** 取 1 g 待测颗粒,于 45 °C 流通氮气至恒定质量,使用全自动比表面积及孔隙度测定仪得到颗粒在 77 K 下的氮吸附-脱附等温线,用 BET 法和 BJH 法计算得到颗粒的 SSA、PV,结果见表 2。

**2.5.3 含水量 (MC) 的测定** 按照《中国药典》2010 年版的方法。取供试品 2~5 g,平铺于干燥至恒定质量的扁形称量瓶中,厚度不超过 5 mm,疏松供试品不超过 10 mm,精密称定,打开瓶盖 100~105 °C 干燥 5 h,将瓶盖盖好,移置干燥器中,冷却 30 min,精密称定,再在上述温度干燥 1 h 至恒定质量,计算供试品中 MC,结果见表 2。

**2.5.4 休止角 (AOR)** 使用 GTB 粉末流动性测定仪,使颗粒通过漏斗均匀流出,直到在载物台上堆积成角度不再增大的稳定圆锥体,仪器自动读取数据。每次测量重复 3 次,取其平均值为实验结果,

见表 2。

**2.5.5 密度与压缩度 (TI)** 取已精确称定质量的 10 mL 量筒 ( $M_0$ ),将颗粒均匀加入量筒中,精确称量体积为 10 mL 时颗粒与量筒的总质量 ( $M$ ),求出松密度 (BD);之后以 120 次/min 的速率震动 3 min,读取压缩后颗粒的体积 ( $V$ ),求出振实密度 (TD);并根据公式计算 TI,结果见表 2。

$$TI = (TD - BD) / TD$$

**2.5.6 Kawakita 方程参数** 通过 Kawakita 方程计算颗粒的 Kawakita 方程参数  $a$ 、 $b$ <sup>[5]</sup>,结果见表 3。

$$P/C = P/a + 1/ab$$

$$C = (V_0 - V) / V_0$$

$P$  为所应用的压力,  $a$  为在压力下的最大有效体积减小量,  $b$  为在压力下受压缩的难易程度,  $C$  为体积压缩率,  $V$  为压力  $P$  下颗粒的压实体积,  $V_0$  为颗粒的初始体积

**2.5.7 成型性** 采用测定片剂径向破碎力和单位面

表 2 颗粒 MC、AOR、SSA、PV、密度与 TI ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Results of moisture content, angle of repose, specific surface area, pore volume, density, and compressed limit of granule ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

样品	MC / %	AOR / (°)	SSA / (m <sup>2</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	PV / (mm <sup>3</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	BD / (g·mL <sup>-1</sup> )	TD / (g·mL <sup>-1</sup> )	TI / %
JA1	1.935 6±0.021 5	36.64±0.70	0.279 9±0.008 4	1.491±0.023	0.368 6±0.006 9	0.430 6±0.002 4	14.40±1.13
JA2	2.359 0±0.009 6	32.87±0.66	0.114 4±0.006 4	0.910±0.026	0.335 9±0.006 9	0.437 4±0.009 0	23.20±0.00
JA3	1.580 8±0.119 8	36.64±1.14	0.410 7±0.001 0	1.894±0.030	0.327 5±0.010 2	0.448 9±0.022 6	27.00±1.41
JB3	1.265 3±0.107 5	39.09±1.01	0.411 9±0.009 5	2.163±0.068	0.417 8±0.010 4	0.515 8±0.011 0	19.00±0.28
JC3	1.832 3±0.082 3	37.87±1.60	0.533 7±0.008 5	2.757±0.007	0.433 6±0.001 1	0.619 4±0.001 5	30.00±0.00
JD3	1.599 2±0.107 5	42.63±1.62	0.421 1±0.019 1	1.806±0.038	0.382 0±0.006 9	0.533 7±0.011 5	28.40±2.83
GA1	2.309 9±0.082 7	36.33±1.64	0.184 1±0.001 5	1.052±0.133	0.474 9±0.001 6	0.551 0±0.010 8	13.80±1.41
GA2	1.748 3±0.110 9	38.99±0.80	0.269 8±0.002 3	1.421±0.039	0.433 0±0.010 3	0.529 3±0.010 8	18.20±0.28
GA3	1.287 9±0.111 0	40.39±0.79	0.431 4±0.002 3	2.096±0.012	0.398 7±0.011 5	0.534 5±0.001 3	25.40±1.98
GB3	1.583 6±0.092 6	39.84±0.49	0.384 6±0.005 7	2.398±0.020	0.448 9±0.006 5	0.704 0±0.017 9	36.20±2.55
GC3	1.735 6±0.073 3	41.04±1.21	0.372 7±0.007 6	1.497±0.012	0.432 6±0.006 7	0.611 0±0.000 3	29.20±1.13
GD3	2.038 8±0.035 4	42.83±0.49	0.347 7±0.014 6	1.955±0.038	0.470 4±0.003 7	0.685 7±0.003 0	31.40±0.85

表 3 颗粒的 Kawakita 方程及参数

Table 3 Results of Kawakita equation and parameters *a* and *b*

样品	Kawakita 方程	R <sup>2</sup>	<i>a</i>	<i>b</i>
JA1	$Y=1.124 X+0.449$	0.999	0.889 680	2.503 341
JA2	$Y=1.167 X+0.565$	0.999	0.856 898	2.065 487
JA3	$Y=1.132 X+0.352$	0.999	0.883 392	3.215 909
JB3	$Y=1.156 X+0.299$	0.999	0.865 052	3.866 221
JC3	$Y=1.117 X+0.495$	1.000	0.895 255	2.256 566
JD3	$Y=1.133 X+0.405$	0.999	0.882 613	2.797 531
GA1	$Y=1.171 X+0.549$	1.000	0.853 971	2.132 969
GA2	$Y=1.152 X+0.570$	1.000	0.868 056	2.021 053
GA3	$Y=1.146 X+0.448$	0.999	0.872 600	2.558 036
GB3	$Y=1.173 X+0.447$	1.000	0.852 515	2.624 161
GC3	$Y=1.160 X+0.560$	0.999	0.862 069	2.071 429
GD3	$Y=1.178 X+0.522$	0.999	0.848 896	2.256 705

积上的破碎力，即抗张强度 (TS) 来表征片剂的成型性。用游标卡尺测量片子直径和片厚，用硬度仪测量使片子破裂的施加力，通过公式计算 TS<sup>[6]</sup>。

$$TS=2P/\pi dh$$

*P* 为破碎力，*d* 为片子直径，*h* 为片厚

颗粒经过 6 h 烘干，可以达到恒定质量，颗粒在 MC<5% 的范围内<sup>[7]</sup>，也符合《中国药典》2010 年版对中药颗粒剂 MC 的规定。摇摆挤出制粒得到的颗粒粒径较大且表面较粗糙；高速搅拌制粒得到的颗粒粒径较小，圆整度高。

由颗粒的 Kawakita 方程相关系数 R<sup>2</sup> 可知，*P*/*C* 和 *P* 之间存在良好的线性关系。除 GA2 的 *a* 值外，摇摆

挤出制粒的颗粒 *a*、*b* 值均大于高速搅拌制粒的颗粒。  
2.6 不同处方和制粒工艺下肿节风颗粒 TS 随压力变化的规律

2.6.1 不同处方下压力-TS 曲线 由不同压力下压力-TS 曲线 (图 1) 得出，2 种制粒工艺均表现出处方中微晶纤维素用量增大，TS 增大。因此推测以微晶纤维素为辅料的颗粒，受到微晶纤维素晶型的影响，内部的纤维孔隙轴发生破碎<sup>[8]</sup>，颗粒间重排和结晶位面滑动更加明显<sup>[9]</sup>，颗粒接触面积增加，微晶束的机械嵌合作用增强，增大了与其塑性形变的协同作用<sup>[10]</sup>。

2.6.2 不同制粒工艺下压力-TS 曲线 由不同压力下，压力-TS 曲线 (图 2) 得出，相同处方的颗粒，摇摆挤出所得颗粒的 TS 大于高速搅拌所得颗粒的值。相同处方下的粉体，经摇摆挤出工艺得到的颗

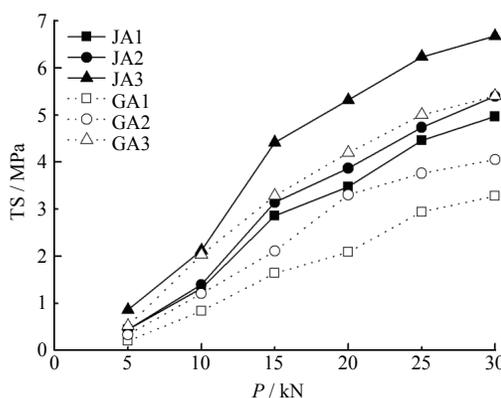


图 1 不同处方下压力-TS 曲线

Fig. 1 Pressure-TS plot for different prescriptions

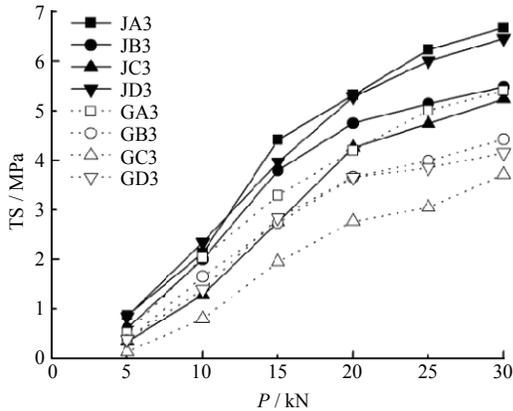


图 2 不同制粒工艺压力-TS 曲线

Fig. 2 Pressure-TS plot for different granulation processes

粒与高速搅拌工艺所得颗粒相比较, 颗粒表面粗糙度增加, 除 JA3 外, SSA 和 PV 均增大, 因此推测颗粒表面和内部的裂缝、空洞和凹陷等会增加颗粒间的结合力, 粗糙多孔的结构为压缩时产生机械咬合提供了条件, 从而导致成型性提高。

2.7 肿节风颗粒粉体学性质的 PCA

采用 PCA 颗粒粉体学性质, 经过软件自动拟合, 得到 2 个主成分。表 4 列出了数学模型的相关参数: 主成分解释变量 ( $R^2_X$ )、累计解释变量 ( $R^2_{CUM}$ ) 和特征值。其中, 第 1 个主成分对应有 58.4% 的解释变量, 第 2 个主成分的解释变量能力为 19.3%, 前 2 个主成分累计解释变量达到了 77.7%, 符合统计学要求。因此该主成分模型中提取 2 个主成分。

图 3 显示了各变量对每个主成分的解释变量的荷载图, 权重值越大表明变量对主成分贡献值越大。

表 4 基于 PCA 的数学模型构建

Table 4 Mathematical model construction based on PCA

主成分	$R^2_X$	$R^2_{CUM}$	特征值
1	0.584	0.584	7.01
2	0.193	0.777	2.31

由图 3-A 可知, 代表粒度性质的  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ 、 $D_{[3,2]}$ 、 $D_{[4,3]}$  和表面性质的 SSA、PV 对第 1 主成分贡献值较大, 因此可以归纳第 1 主成分形态参数。由图 3-B 可知, 对第 2 主成分贡献值较大的为  $a$ 、 $b$ 、BD、TD, 这些性质主要是反应了颗粒的压缩性, 因此第 2 主成分可以归纳为压缩性参数。

图 4 的得分图中列出了前 2 个主成分间的关系。第 1 主成分按照颗粒原料粉制备工艺, 将颗粒基本分为 2 类: 原料为喷雾干燥工艺制备的粉体, 其颗粒分布在图右侧, 其他 3 种工艺制备的粉体, 其颗粒分布在图的左侧。第 2 主成分按照颗粒的 2 种制备工艺基本区分了全部样品, 高速搅拌制得颗粒主要是分布在图的下边, 摇摆挤出制得颗粒主要分布在图的上边。

2.8 肿节风颗粒粉体学性质与片剂成型性的相关性

图 5 列出了颗粒粉体学性质对片剂成型性的响应值 (VIP)。由图 5 可知, 对片剂成型性影响较为显著 (VIP 值大于 1, 说明该自变量对因变量影响显著) 的有  $a$ 、 $b$ 、BD、TD、MC、SSA。 $a$ 、 $b$ 、BD、TD 均反映了颗粒的压缩性; MC 为颗粒 MC; SSA 则反映了颗粒的表面形态。因此, 在片剂生产中, 通过控制颗粒压缩性、MC 和表面形态等粉体

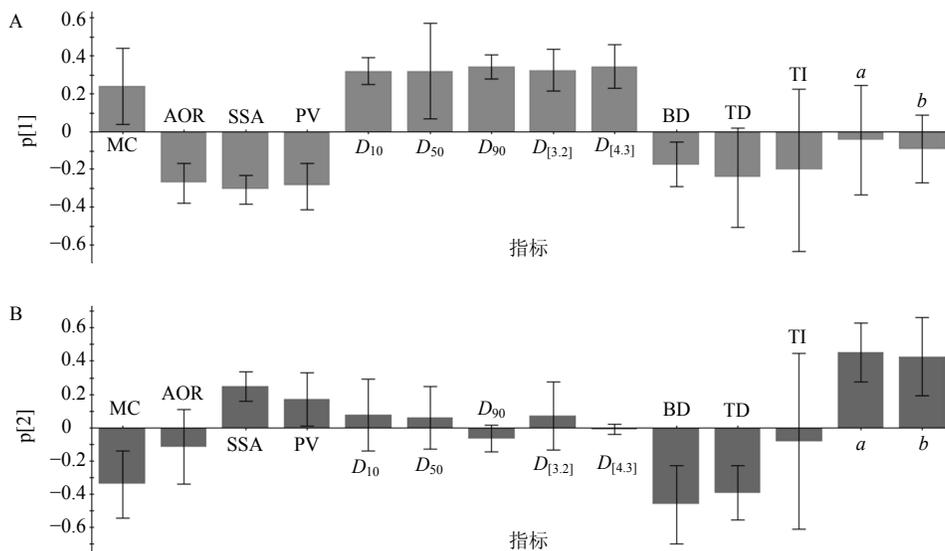


图 3 变量对第 1 (A)、2 (B) 主成分分析的荷载图

Fig. 3 X-loading plot of first two principal components (A and B) on PCA

学性质，可以得到所需成型性的片剂。

图 6 列出了颗粒粉体学性质对片剂成型性的响应值的系数值。因此，肿节风片剂 TS 与颗粒的 Kawakita

方程参数  $a$ 、 $b$ ，SSA、PV、TI、AOR 呈较强的正相关，与 MC、BD、TD 呈较强的负相关。除  $D_{90}$ 、 $D_{[4.3]}$  外，粒径对 TS 的影响趋势一致，均为正相关。

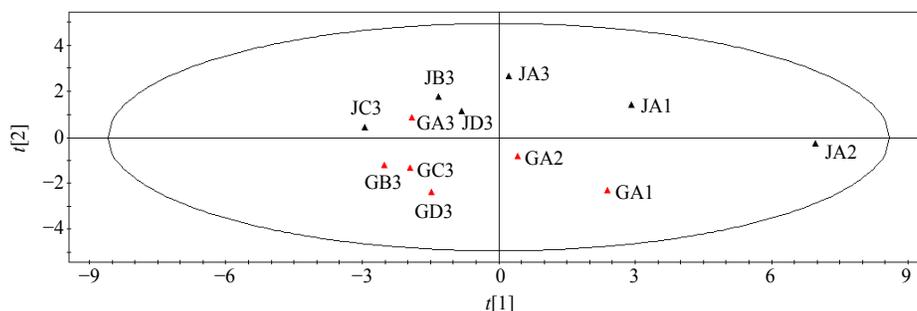


图 4 PCA 前 2 个主成分的得分图

Fig. 4 Score plot from PCA of first two principal components

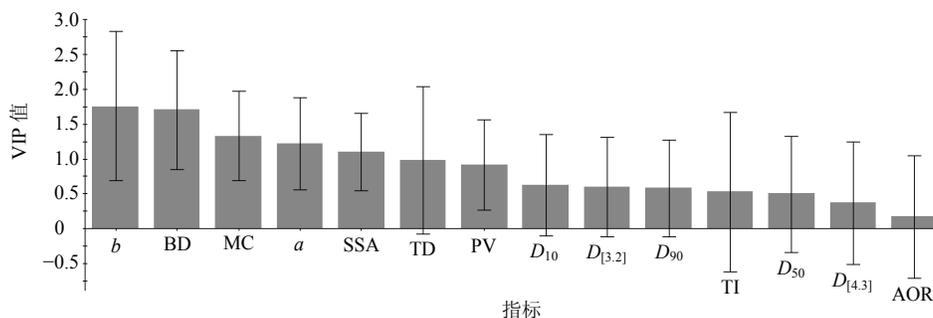


图 5 模型的 VIP 分布

Fig. 5 VIP distribution of PLS model

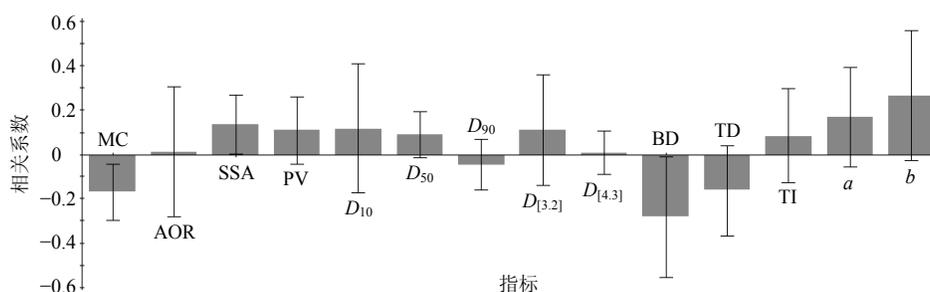


图 6 模型的相关系数

Fig. 6 Correlation coefficient of PLS model

### 3 讨论

#### 3.1 颗粒的压缩性与片剂成型性

对第 2 主成分贡献值较大的 Kawakita 方程参数  $a$ 、 $b$  可以反映物料的压缩性。颗粒的压缩性越好，所得片剂的成型性越好。 $a$ 、 $b$  与 TS 有很强的正相关性，是因为片剂的 TS 部分由压缩系数所决定。 $a$  是在一定压力下粒子最大体积减小量，也可称作“极限孔隙率”，用于描述粒子的压缩性。 $1/b$  表示粒子初始压缩性，对于塑性粒子来说， $1/b$  是由粒子压缩变形的程度决定的；而对于脆性粒子来说， $1/b$  受粒子形变和碎裂的共同影响<sup>[11]</sup>。 $a$  值大的颗粒更

为松散，极限孔隙率更大，导致成型性增大更明显。这主要是因为极限孔隙率提高可以增加粒子在压缩过程中的变形潜力，使成形后片内的平均孔径减小，硬度提高<sup>[12]</sup>。 $b$  值大说明粒子塑性形变能力强，在较小的压力下即可发生塑性形变，有利于成型。

#### 3.2 颗粒的 MC 与片剂成型性

研究显示，适宜范围的 MC 有利于物料的压缩成型。在这种情况下水分充当了内部润滑剂，通过减小粒子间摩擦力使粒子易于发生滑动和流动，促进压缩过程中的粒子形变<sup>[13]</sup>，促使结晶间氢键的形成<sup>[14]</sup>，并通过重结晶现象在相邻颗粒间架起“固体

桥”，从而使片剂的硬度提高。与此相反，低于该 MC 范围时，降低 MC 可以减小物质本身的塑性形变敏感度，同时在很大程度上降低了成型性。本实验中 MC 与颗粒 TS 呈负相关，可能是 MC 较少，不足以起到润滑剂的作用，又降低了颗粒塑性形变的敏感度，从而降低成型性。

### 3.3 颗粒的表面形态与片剂成型性

对第 1 主成分贡献值较大的 SSA 和 PV 可以反映颗粒的表面形态。SSA 和 PV 小的颗粒表面光滑，弹性大，结合力差；SSA 和 PV 大的颗粒表面糙度增加，上面有裂缝、空洞和凹陷等增加了颗粒间主要的结合力，颗粒的粗糙表面为压缩时产生机械咬合提供了条件，所以成型性也提高<sup>[15]</sup>。同时颗粒的 SSA 增加引起了压缩过程中颗粒接触面积增大，黏合点数的增加<sup>[16]</sup>，成型性提高。颗粒 PV 越大，压片时颗粒有更大空间重排<sup>[17]</sup>，也会导致颗粒之间有更多的接触点<sup>[18]</sup>，成型后片内的平均孔径减小<sup>[19]</sup>，使片剂的 TS 增大，提高成型性。

采用 PCA 可以将肿节风颗粒按照原料粉制备工艺和制粒方式进行简单快速的分类，将 PCA-PLS 结合的统计学方法可以分析肿节风片剂的成型性与原料颗粒的粉体学性质之间的关系。根据颗粒粉体学性质提取出 2 个主成分：第 1 主成分反映颗粒形态参数，第 2 主成分可以归纳为压缩性参数。对片剂成型性影响较为显著的是颗粒压缩性、MC 和表面形态。因此，多元分析法可以用于以颗粒的粉体学性质为依据的分类；在片剂生产中，通过控制颗粒压缩性、MC 和表面形态等粉体学性质，可以得到具有良好成型性的片剂，对片剂制备提供指导。

#### 参考文献

- [1] 杜 焰, 冯 怡, 徐德生, 等. 药物粉体压缩与结合特性研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(1): 24-30.
- [2] Sonnergaard J M. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powder [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 63(3): 270-277.
- [3] Wu C, Seville J P K. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets [J]. *Powder Technol*, 2009, 189(2): 285-294.
- [4] 王晨光, 邓 丽, 施春阳, 等. 药物粉体可压性影响因素及改善策略 [J]. 中国药学杂志, 2013, 48(11): 845-849.
- [5] Kawakita K, Lüdde H K. Some considerations on powder compression equations [J]. *Powder Technol*, 1971, 4(2): 61-68.
- [6] Newton J M, Cook D T, Hollebon C E. The strength of tablets of mixed components [J]. *J Pharm Pharm*, 1977, 29(1): 247-249.
- [7] Sun C C. Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties microcrystalline cellulose [J]. *Int J Pharm*, 2008, 346(1/2): 93-101.
- [8] Sixsmith D. The effect of compression in some physical properties of microcrystalline cellulose powders [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1977, 29(1): 33-36.
- [9] David S T, Augsburger L L. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength [J]. *Pharm Sci*, 1977, 66(2): 155-159.
- [10] Biresk K S, Devananda J, Rameh P. Particle size of granules and mechanical properties of paracetamol tablets [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2011, 8(2): 29-31.
- [11] Frenning G, Nordstrom J F, Alderborn G. Effective Kawakita parameters for binary mixtures [J]. *Powder Technol*, 2009, 189(2): 270-275.
- [12] Zuurman K, Bolhuis G K, Vromans H. Effect of binder on the relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations [J]. *Int J Pharm*, 1995, 119(1): 65-69.
- [13] Pande G S, Shangraw R F. Characterization of  $\beta$ -cyclodextrin for direct compression tableting: II. The role of moisture in the compactibility of  $\beta$ -cyclodextrin [J]. *Int J Pharm*, 1995, 124(2): 231-239.
- [14] Kaerger J S, Edge S, Price R. Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 22(3): 173-179.
- [15] Sun C Q, Grant D J W. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(3): 274-280.
- [16] Tewierik G H P, Bergsma J, Arends-scholte A W, et al. A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets: I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products [J]. *Int J Pharm*, 1996, 134(1/2): 27-29.
- [17] 陈盛君, 朱家璧, 祁小乐. 不同孔体积微丸的制备及其物理特性与压缩特性的研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(2): 124-127.
- [18] 王 晋, 张汝华, 马晓光, 等. 高速搅拌制粒工艺与片剂抗张强度的关系 [J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(9): 391-395.
- [19] Zuurman K, Bolhuis G K, Vromans H. Effect of binder on the relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations [J]. *Int J Pharm*, 1995, 119(1): 65-66.