

• 制剂与质量 •

微晶纤维素对疏风解毒配方提取物粉末直压性能影响的研究

余雅婷¹, 赵立杰^{1*}, 徐君杰^{1,2}, 王俊杰¹, 冯 怡^{1*}

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. 上海宣泰医药科技有限公司, 上海 201203

摘要: 目的 研究微晶纤维素(MCC)对疏风解毒配方提取物粉末(SFJDE)直压性能的影响。探讨压片前粉体的基础物理性质与其功能性质之间的相关性。方法 SFJDE和MCC按照不同比例混合后,分别测定混合粉体物理性质和在不同压力下的压缩参数。采用线性回归和偏最小二乘法(PLS)对粉末基础物理性质和功能参数进行处理分析。结果 SFJDE中MCC的加入量与粉末的含水量(MC)、松密度(ρ_b)、孔隙率(ε)等呈现较好的线性关系($r^2 \geq 0.9919$),与流动性指标 Hausner比(HR)、Carr's指数(CI)呈现良好的正相关性($r^2 \geq 0.8342$);表征粉体压缩性的参数压缩比(CR)、屈服应力(Py)逐渐降低,单位有效功(Esp)、参数 a 逐渐升高;表征粉体成型性参数 k_A 逐渐增大, k_B 逐渐变小。PLS分析粉体的基本物理性质MC、 ρ_b 、振实密度(ρ_t)、真密度(ρ_{true})、中值粒径($D_{0.5}$)对这些参数影响最大,而粒径分布(span)、HR、CI对其影响较小,但这3个指标对于表征粉体破碎和重排参数 ab 和 f 的影响最大。结论 MCC的增加降低了SFJDE的流动性,提高了SFJDE的压缩和成型能力,在使用的过程中应该要注意其流动性和压力敏感性的影响。

关键词: 疏风解毒;微晶纤维素;压缩性;成型性;直接压片;片剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)17-4041-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.007

Influence of MCC on direct pressure properties of powder extracted from Shufeng Jiedu formula

YU Ya-ting¹, ZHAO Li-jie¹, XU Jun-jie^{1,2}, WANG You-jie¹, FENG Yi¹

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. Sinotherapeutics Inc, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To study the influence of microcrystalline cellulose (MCC) on the direct pressure properties of powder extracted from Shufeng Jiedu formula (SFJDE), and discuss the correlation between the basic physical properties and its functional properties of the powder before compression. **Methods** SFJDE and MCC was mixed in different proportions, the physical properties of the mixed powder and the compression parameters under different pressures were determined. The basic physical properties and functional parameters of the powder were processed and analyzed by linear regression and partial least squares (PLS). **Results** The addition of MCC in SFJDE showed a good linear relationship with the moisture content (MC), bulk density (ρ_b), and porosity ratio (ε) of the powder ($r^2 \geq 0.9919$), and showed a good positive correlation with Hausner ratio (HR) and Carr's index (CI) of the powder flow index ($r^2 \geq 0.8342$). The parameters of powder compressibility compaction ratio (CR) and yield pressure (Py) gradually decreased, Unit effective work (Esp) and parameter a gradually increased; The powder compaction parameter k_A was gradually increased, and k_B was gradually decreased. The basic physical properties of MC, ρ_b , tap density (ρ_t), true density (ρ_{true}), and particle size ($D_{0.5}$) of the powder had the obvious impact on these parameters by PLS analysis, while size distribution (span), HR, CI had little effect on it. However, span, HR, and CI had the obvious influence on the parameters ab and f , which characterized powder breakage and rearrangement. **Conclusion** The increase of MCC reduces the fluidity of SFJDE, improves the compressibility and compactibility of the powder, therefore, we should pay attention to the influence of fluidity and pressure sensitivity during the process of use.

Key words: dispersing wind and removing toxin; microcrystalline cellulose; compressibility; compactibility; direct compression; tablet

收稿日期: 2019-08-12

作者简介: 余雅婷, 博士研究生, 主要研究方向为中药制剂关键技术研究。Tel: (021)51322491 E-mail: yating0124@163.com

*通信作者 冯 怡, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药制剂关键技术研究。Tel: (021)51322493 E-mail: fyi@vip.sina.com

赵立杰, 副研究员, 主要研究方向为中药制剂关键技术研究。Tel: (021)51322431 E-mail: zhaolijie761029@126.com

近几年“智能制药”“精准制药”“绿色制药”和早些年的“质量源于设计(QbD)”“过程分析”等热点关键词的出现指示着未来制药业发展的方向,同时无不在提醒着人们在制药过程中前端设计和过程控制的重要性。虽然新剂型不断出现,但片剂依旧是目前使用最为广泛的口服剂型之一^[1]。粉末直接压片是指将药物粉末与适宜的辅料混合均匀后直接进行压片的技术,较传统的干法制粒压片和湿法制粒压片省略了制粒的过程,降低了时间和生产成本,提高了生产效率,同时消除在制粒过程中药物受热度与湿度的影响,提高了药物的稳定性^[2]。因此,粉末直接压片技术是目前乃至以后最为理想的制备片剂的方法。然而该技术对处方和处方中辅料的性质要求更为严格,它需要粉末本身具有较好的流动性、压缩性、成型性等功能属性。但往往中药提取物都不能达到直接压片的要求^[3-4],需要通过选用合适的辅料和调整辅料的比例而达到满足生产需求的处方和片剂。而了解药物、辅料及药物和辅料之间的直压性能的影响因素将有利于这一过程,同时也是深入了解压缩行为的基础。疏风解毒配方由虎杖、柴胡、板蓝根等8味药材组成,具有清热解毒、疏风破表的作用。疏风解毒配方提取物粉末(SFJDE)是由疏风解毒配方提取干燥而来,该粉末中不仅含有多重中药成分,而且同时含有水提物和醇提物,能够较好的囊括一些中药粉末的基本性质,具有一定的代表性。微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC) VIVAPUR[®] 102是一种常用的直压型辅料,常做填充剂使用,用于改善粉体的压缩和成型等性质。因此,本实验以MCC和SFJDE为研究对象,通过线性回归、偏最小二乘法(partial least squares, PLS)等统计和分析方法,研究MCC对SFJDE直压性能的影响及造成直压性能影响的关键因素,期望能为MCC和其他辅料在直压处方中的使用、处方优化以及成片性研究提供一定的参考。

1 仪器与材料

Korsch XP1 感应压片机(Korsch, 德国); YD-20KZ 智能片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司); Sartorius MA35 电子天平、MA35M 红外快速水分测试仪(Sartorius, 德国); BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); Accupyc II 1340 真密度测定仪(Micromeritics 公司, 美国); Marlven-2000 粒径测定仪(Marlven 仪器有

限公司, 英国); 疏风解毒配方提取物(安徽济仁医药有限公司); 微晶纤维素 VIVAPUR[®] 102(批号 5610261409, 德国 JRS); 硬脂酸镁(批号 20140116, 国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法

2.1 样品的制备和理化性质的测定

SFJDE 与 MCC 分别按照 0:10、1:9、3:7、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1、10:0 配比(表1)。使用多功能设备混合 7 min, 转速为 200 r/min 进行均匀混合, 备用。

表1 SFJDE 和 MCC 混合比例与压片力

Table 1 Mixing ratio and tableting force of SFJDE and MCC

SFJDE 含量	SFJDE-MCC	压力/kN
100%	SFJDE	3、6、9、12、15、21
90%	9:1	3、6、9、12、15
80%	8:2	3、6、9、12、15
70%	7:3	3、6、9、12、15
60%	6:4	3、6、9、12、15
50%	5:5	3、4.5、6、7.5、9
30%	3:7	3、4.5、6、7.5、9
10%	1:9	3、4、5、6
MCC	MCC	1、2、3、4

2.1.1 含水量(moisture content, MC) 在红外快速水分测定仪的铝盘中放置样品约 3 g, 设置加热温度 105 ℃, 待仪器提示测定完成后, 记录含水量测定值。

2.1.2 松散密度(ρ_b)、振实密度(ρ_t)、Hausner 比(HR)和 Carr's 指数(CI) 采用 BT-1000 粉体综合特性测定仪测定样品的 ρ_b 、 ρ_t , 其中 ρ_t 的振实时间为 6 min。根据公式(1)、(2)计算粉体的 HR 和 CI。

$$HR = \rho_t / \rho_b \quad (1)$$

$$CI = (\rho_t - \rho_b) / \rho_t \quad (2)$$

2.1.3 真密度(ρ_{true})和孔隙率(ε) 采用 Helium pycnometer 氦气真密度测定仪测定样品的 ρ_{true} 。根据公式(3)计算粉体的 ε 。

$$\varepsilon = (\rho_{true} - \rho_b) / \rho_{true} \quad (3)$$

2.1.4 粒径和粒径分布(span) 采用马尔文 2000 激光粒度仪干法 Scrocco 模块测定样品的粒径 $D_{0.5}$ 、 $D_{0.1}$ 、 $D_{0.9}$ 。根据(4)计算 span。

$$span = (D_{0.9} - D_{0.1}) / D_{0.5} \quad (4)$$

2.2 粉末压缩实验

采用 Korsch XP-1 型智能感应式压片机对不同比例的 SFJDE 和 MCC 混合物进行单轴压片实验。

冲头直径为 8.5 mm 的平面圆形。压片速度为 10 片/min, 压缩压力为 1~21 kN, 具体压力见表 1。感应式压片机数据分析系统会自动记录压缩过程参数。

2.2.1 压缩比 (Compaction ratio, CR) CR 描述粉体在压缩过程中的形变, 其值越小粉体的压缩性越好。等同于机械工程上的压缩比即粉末压缩后的体积 ($V_{后}$) 与压缩前的体积 ($V_{前}$) 比, 公式如 (5) 所示, 其中 S 是冲头的面积, $h_{前}$ 和 $h_{后}$ 是压缩前、后粉体柱的高度。

$$CR = V_{后}/V_{前} = (S \times h_{前}) / (S \times h_{后}) = h_{前}/h_{后} \quad (5)$$

2.2.2 单位有效功 (Esp) 采用有效功 ($W_{有效}$) 与片子质量 (m) 的比值, 描述单位质量粉体在已设定压片条件下被压缩为片子所需要的有效功。

$$Esp = W_{有效}/m \quad (6)$$

2.3 抗张强度 (σ)

将压缩成型后的药片称定质量并记录后, 采用智能片剂硬度仪测定片厚 (H)、直径 (D) 和硬度 (F)。按公式 (7) 计算各药片的 σ 。

$$\sigma = 2F/\pi DH \quad (7)$$

2.4 数据分析

实验数据处理通过 Origin Pro 9.0 进行模型拟合和作图, SIMCA 14.1 软件进行 PLS 分析。

3 结果与讨论

3.1 粉体的基础物理性质和流动性

对各样品的物理性质 MC、 ρ_b 、 ρ_t 、 ρ_{true} 、 ε 、 $D_{0.5}$ 、span、HR、CI 进行测量或计算, 结果见表 2。根据表中数据分析可知随着 MCC 含量的增加,

MC、 $D_{0.5}$ 、 ρ_{true} 呈现上升趋势, span、 ρ_b 、 ρ_t 呈现下降趋势。为了进一步研究各指标与加入 MCC 量之间的相关性, 对其进行回归分析, 结果表明 MC、 ε 、 ρ_b 与 MCC 加入量均呈现较好线性关系 ($r^2 \geq 0.9919$), $D_{0.5}$ 、span、 ρ_t 与 MCC 加入量呈现良好的线性相关 ($r^2 \geq 0.9458$)。

流动性是满足粉体直压的一个关键属性, 流动性低的材料会造成压片过程中的填充不完全, 从而导致片重差异、含量不均一, 引起安全、失效和无法连续自动化生产等问题。在粉体研究中 CI 和 HR 是常用来衡量粉体流动性的指标, 两者的值越大说明粉体的流动性越弱^[5]。根据表 2 中数据和拟合结果可知 CI 和 HR 与 MCC 的加入量呈现正相关 ($r^2 \geq 0.8342$), 表明随着 MCC 加入量的增加, CI 和 HR 的值均增加, SFJDE 粉体的流动性减弱。

3.2 MCC 对疏风解毒配方提取物压缩性的影响

压缩性表示粉末在外力作用下体积减少的能力, 反映的是粉体在压缩过程中的不可逆的形变能力, 常用 ε 或体积与压力之间的关系描述^[6-7]。为了更全面地了解粉体的压缩性质, 本部分除了采用常用的 Heckel 和 kawakita 压缩方程外, 还使用了 Shapiro 方程, 从压缩比和有效功方面进行分析。

3.2.1 CR CR 描述了材料在压片过程中的形变行为。在同一个压力下, CR 值越小表明粉体在压缩过程中体积变化越大, 说明粉体的可压缩性越强^[4]。通过 CR-压力图 (图 1), 发现在同一个压力下, 随着 MCC 含量的增加 CR 逐渐减小。以压力和 CR 进行线性回归分析可知 CR 与压力之间呈现良好的负

表 2 SFJDE 与 MCC 混合物基本物理性质表征和拟合方程 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Basic physical property characterization and fitting equation of SFJDE and MCC mixture ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

药物含量	MC/%	$D_{0.5}/\mu\text{m}$	span	ε	$\rho_{true}/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_b/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_t/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	CI/%	HR
100%	1.16±0.05	80.54±2.05	2.46±0.10	0.558	1.560 2±0.000 3	0.690±0.001	1.054±0.002	34.59	1.53
90%	1.63±0.10	87.20±1.34	2.44±0.07	0.597	1.565 7±0.000 3	0.631±0.002	0.982±0.002	35.80	1.56
80%	2.11±0.13	92.00±0.33	2.28±0.01	0.621	1.566 3±0.000 3	0.594±0.000	0.908±0.001	34.60	1.53
70%	2.48±0.02	96.48±0.14	2.22±0.01	0.657	1.564 5±0.000 5	0.537±0.005	0.838±0.004	35.88	1.56
60%	2.89±0.03	102.35±0.44	2.15±0.00	0.682	1.566 6±0.000 4	0.498±0.001	0.782±0.002	36.35	1.57
50%	3.28±0.04	104.96±0.16	2.11±0.00	0.701	1.563 3±0.000 7	0.467±0.002	0.728±0.002	35.88	1.56
30%	4.33±0.08	110.79±0.05	2.04±0.01	0.747	1.563 3±0.000 7	0.396±0.002	0.634±0.002	37.63	1.60
10%	5.21±0.04	118.56±0.70	1.94±0.00	0.794	1.569 9±0.000 8	0.323±0.004	0.546±0.000	40.83	1.69
MCC	5.65±0.02	121.94±1.02	1.91±0.00	0.817	1.575 2±0.003 1	0.288±0.001	0.493±0.003	41.69	1.71
拟合方程	$Y = 1.149 + 4.488 X$ ($r^2 = 0.9987$)	$Y = 83.59105 + 39.634 X$ ($r^2 = 0.9825$)	$Y = 2.423 - 0.551 X$ ($r^2 = 0.9458$)	$Y = 0.572 + 0.251 X$ ($r^2 = 0.9919$)	$Y = 1.562 + 0.009 X$ ($r^2 = 0.4596$)	$Y = 0.669 - 0.391 X$ ($r^2 = 0.9921$)	$Y = 1.023 - 0.546 X$ ($r^2 = 0.9877$)	$Y = 33.918 + 6.826 X$ ($r^2 = 0.8447$)	$Y = 1.509 + 0.178 X$ ($r^2 = 0.8342$)

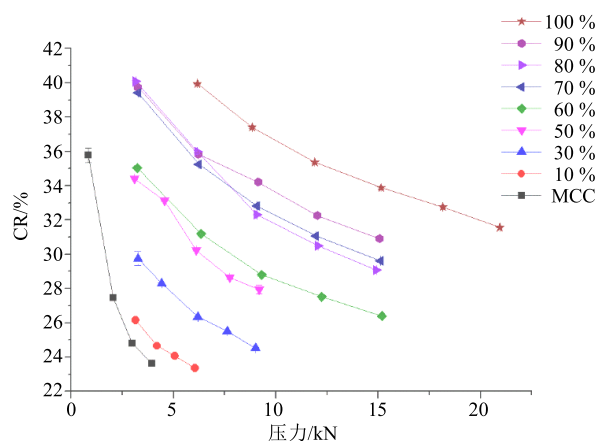


图 1 CR-压力图 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Fig. 1 CR-compression profiles ($\bar{x} \pm s, n=5$)

表 3 CR 和 Esp 与压力的拟合方程

Table 3 Fitting equations of CR and Esp to compression

药物含量	CR-压力		Esp-压力	
	方程	r^2	方程	r^2
100%	$Y = -0.558X + 43.024$	0.976 4	$Y = 1.442X - 0.644$	0.999 9
90%	$Y = -0.697X + 40.858$	0.929 7	$Y = 1.575X + 0.305$	0.999 9
80%	$Y = -0.904X + 41.696$	0.918 3	$Y = 1.662X + 1.016$	0.994 0
70%	$Y = -0.836X + 41.184$	0.923 0	$Y = 1.748X + 1.788$	0.994 5
60%	$Y = -0.711X + 36.483$	0.933 7	$Y = 1.793X + 3.179$	0.986 2
50%	$Y = -1.394X + 38.992$	0.947 1	$Y = 2.105X + 2.996$	0.994 8
30%	$Y = -0.829X + 31.814$	0.975 6	$Y = 2.078X + 5.414$	0.961 5
10%	$Y = -0.935X + 28.883$	0.944 8	$Y = 3.080X + 3.939$	0.993 2
MCC	$Y = -2.548X + 32.598$	0.898 3	$Y = 4.230X + 0.964$	0.991 0

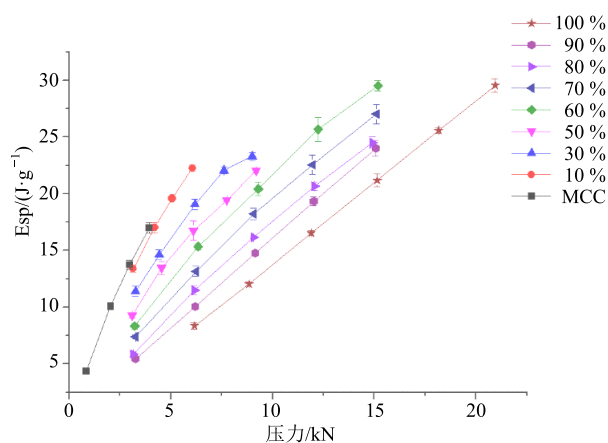


图 2 Esp-压力图 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Fig. 2 Esp-compression profiles ($\bar{x} \pm s, n=5$)

的增加 Esp 增加, 粉体压缩性增强。而在同一压力下, 随着 MCC 加入量的增多, Esp 均增大, 表明 MCC 的加入使 SFJDE 的压缩性增强, 该结论与 CR

相关, $r^2 \geq 0.898 3$ (表 3), 提示 MCC 能增加 SFJDE 的压缩性。但是当 MCC 质量分数 $> 50\%$ 时, CR 值随着压力增加急剧下降, 说明其存在压力敏感现象。压力敏感现象的产生会导致生产过程中质量控制窗变窄, 不利于生产过程的质量控制。因此, 在处方设计的过程中 MCC 的用量不宜过高。

3.2.2 Esp Esp 用来表征物料在压缩过程中输入用于物料不可逆形变的有效功和能量, 即物料压制成片的有效功, 其值越大, 表明压缩过程中越多的能量用于物料的不可逆形变, 即物料的压缩性越好^[4,7]。以 Esp 对压力作图 (图 2), 可以看出随着压力的增加 Esp 增加, 且两者拟合显示压力与 Esp 均呈现较好的线性正相关, $r^2 \geq 0.986 2$ (表 3), 说明随着压力

分析结论一致。

3.2.3 Heckel 分析 屈服应力 (yield pressure, P_y) 通常用来表示物质的屈服强度, 其值与物料在压力下塑性变形的能力成反比^[1,8-10]。 P_y 值较低表示在较低的外力下便开始塑性形变, 其数值通过 Heckel 方程的斜率 k 的倒数计算获得。Heckel 方程描述孔隙率变化与压力的关系^[11], 有“模内法”和“膜外法”2 种方法进行分析^[12]。本部分数据通过感应式压片机在压片过程中直接记录模内的数据, 并通过其内置系统对数据进行处理, 获得 P_y 。Heckel 方程如 (8)。

$$\ln(1/D) = kP + C \quad (8)$$

P 为压力, D 为片剂的相对密度, k 和 C 为常数项

P_y 结果见图 3 和表 4。 P_y 值越小粉体的可压缩性越好^[13], 从图中可以直观的观察到随着药物含量降低 (即 MCC 含量增加), P_y 呈现下降的趋势。

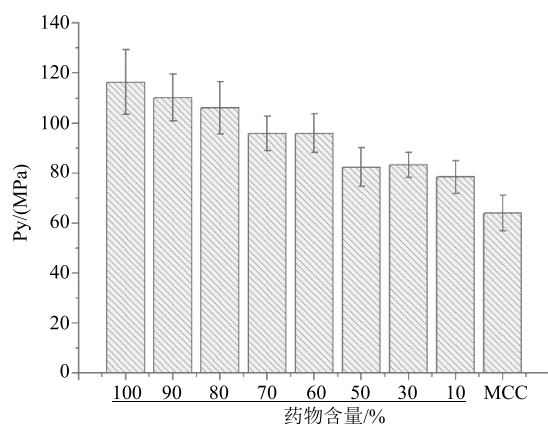
图 3 粉体平均屈服力柱状图 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Fig. 3 Mean Py of powder ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

表 4 粉体压缩方程中的参数

Table 4 Summary of parameters of powder compression equation

药物含量	Heckel 方程		Kawakita 方程				Shapiro 方程	
	Py	r^2	a	ab	b^{-1}	r^2	f	r^2
100%	116.36	0.999 9	0.725 6	0.523	1.387	0.999 7	0.516	0.989 2
90%	110.23	0.999 9	0.720 2	0.984	0.732	0.999 4	0.570	0.997 5
80%	106.01	0.999 9	0.749 2	0.817	0.917	0.999 3	0.502	0.995 7
70%	95.89	0.999 8	0.737 7	0.914	0.807	0.999 6	0.525	0.990 9
60%	95.96	0.999 8	0.764 3	1.192	0.641	0.999 8	0.485	0.998 2
50%	82.37	0.999 8	0.765 0	1.326	0.577	0.999 4	0.442	0.996 5
30%	83.26	0.999 8	0.788 3	1.866	0.422	0.999 9	0.458	0.994 6
10%	78.37	0.999 7	0.798 3	3.142	0.254	1.000 0	0.581	0.995 2
MCC	64.02	0.999 7	0.805 9	3.698	0.218	1.000 0	0.483	0.998 1

斜率,也可以理解为在一定压力下最大粉体体积减少量,常用来描述粉体的压缩性^[11]。 b^{-1} 表示粉体体积减少 50%时的压力^[14]。 ab 值可以表示粉体的重排能力和概率,值越大重排的概率越大^[15]。图 4 是 P/C 对压力图,表 4 是 a 、 ab 、 b^{-1} 汇总表。从图 4 和表 4 中可知方程拟合效果较好($r^2 \geq 0.999 3$),随着 MCC 加入, a 、 ab 均逐渐增加, b^{-1} 逐渐减小。 a 值越大,表明粉体越易被压缩成较小体积,即粉末的可压缩性越好^[16],即随着 MCC 的加入量增加增强了 SFJDE 的可压缩性。而 ab 值的增加说明 MCC 的加入增加了粉体的内聚力和重排的概率,有利于粉体的压缩。

$$P/C = 1/ab + P/a \quad (9)$$

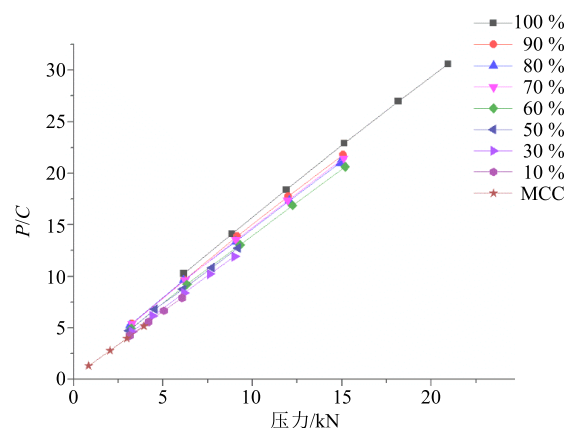
$$C = (V_0 - V)/V_0 \quad (10)$$

3.2.5 Shapiro 分析 Heckel 方程虽然是应用较为广泛的压缩方程,但存在低压力下预测能力差的局

其中 MCC 纯粉末的 Py 值最小, SFJDE 纯粉末的 Py 值最大,说明 MCC 较 SFJDE 的塑性形变能力强。随着 MCC 的加入 SFJDE 的 Py 值减小,表明 MCC 的加入可以增加 SFJDE 的塑性变形能力,增强可压缩性。同时,对图 3 和表 4 分析发现,Py 值在含药量 60%和 70%时相近,10%~50%时较相近,猜测可能在这 2 个范围内 MCC 的加入对 SFJDE 塑性形变影响较小。

3.2.4 Kawakita 分析 Kawakita 方程 (9) 描述了粉体体积减小量和所施加的压力之间的关系^[12],方程中 C 为体积减少度, V_0 和 V 分别为初始体积和压力为 P 时粉体的体积。 a 、 b 为粉体被压缩时的特性常数。以 P/C 和 P 作图,常数 a 是图中线性部分的

限性^[17-19]。Shapiro 理论是在 Heckel 理论基础上推导出的,是 Heckel 理论在低压力下的具体表征^[16]。Shapiro 的压缩方程见公式 (11)。方程中 ε_0 为粉末

图 4 Kawakita 方程中 P/C -压力图Fig. 4 P/C profiles of Kawakita equation

初始孔隙率, P 为压缩力, ε 为压力 P 时对应的孔隙率, k 和 f 是压缩方程中的参数。参数 f 描述的是在低压力下压力和孔隙率图的初始曲率, 常用来评价粉体是否发生破碎和重排的过程, 其值越小表明发生重排和破碎的概率越大^[13]。采用 Shapiro 方程结合 Origin Pro 9.0 软件的非线性拟合功能对数据进行处理, 拟合效果较好 $r^2 \geq 0.9892$ (表 4), 结果显示 MCC 的 f 值为 0.483 较 SFJDE 的 f 值 0.516 小, 说明 MCC 的加入增加了其重排和破碎的概率。

$$\ln \varepsilon = \ln \varepsilon_0 - kP - fP^{0.5} \quad (11)$$

3.2.6 偏最小二乘法分析 以粉体的基础物理性质 MC、 ρ_b 、 ρ_t 、 ρ_{ture} 、 $D_{0.5}$ 、span、 ε 、HR、CI 9 个指

标为自变量 (X), P_y 、 a 、 b^{-1} 、 f 分别为应变变量 (Y), 进行 PLS 分析, 找出影响粉末压缩性的关键因素。 P_y 、 a 、 b^{-1} 3 个粉体塑性参数的载荷图和 VIP 图见图 5。3 个参数的载荷图显示 9 个指标均远离坐标原点, 对参数的影响均较大, 第 1 个主成分的贡献率均相等且都达到了 91.8%。而对模型进行验证结果显示均较好。根据模型提供的变量重要性投影值 (variable influence on projection, VIP) 值筛选出参数贡献率最大的指标, $VIP > 1$ 说明该指标最重要, VIP 值 > 0.8 该指标较为重要^[20-22]。9 个指标中 MC、 ρ_b 、 ρ_t 、 $D_{0.5}$ 、span、 ε 的 $VIP > 1$, 说明该 5 个指标均对 P_y 、 a 和 b^{-1} 影响最大, CI、HR 的 $VIP >$

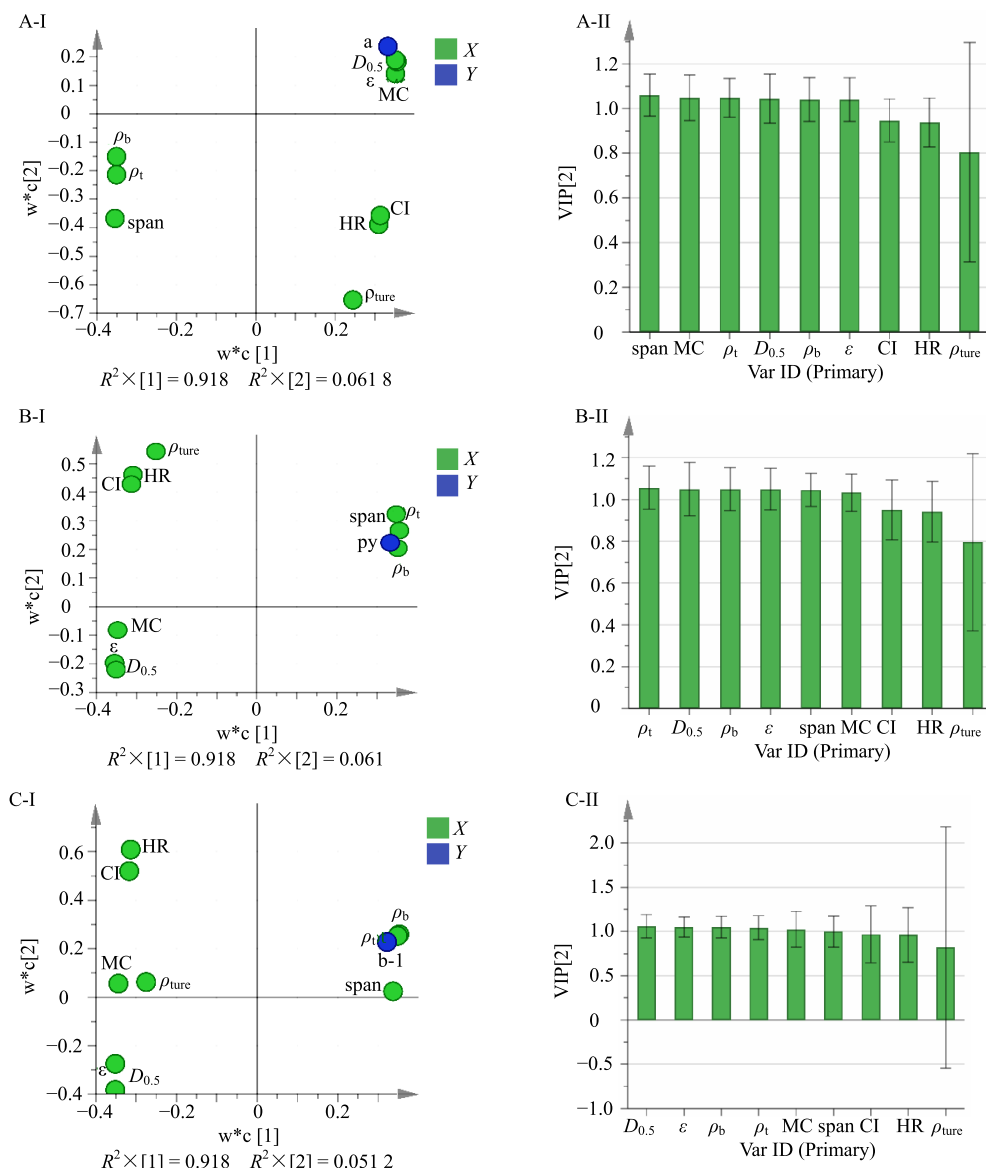


图 5 a (A)、 P_y (B)、 b^{-1} (C) 主成分的载荷图 (I) 和模型的 VIP 分布图 (II)

Fig. 5 Loading scatter plot (I) and VIP scores scatter plot (II) of a (A), P_y (B), and b^{-1} (C)

0.8 说明这 2 个指标影响较大, 而 ρ_{true} 影响最小。

Shapiro 参数 f 同时受颗粒破碎程度和运动状态的影响, 而 Kawakita 参数 ab 可以作为 1 个补充的数据来评价低压区域颗粒的运动状态。因此研究者们将 f 与 ab 联合作为压片过程中低压力下颗粒破碎

和重排速率控制的指标^[13,23-24]。 f 、 ab 参数 PLS 分析 (图 6) 发现两者分析并没有完全相同, 造成的原因可能与 f 和 ab 适合较粗略的分析而不能进行 1 个精确的指标进行分析有关^[25]。但依然可以看出对 f 、 ab 值影响较大的均是 ρ_{true} 、HR 和 CI (VIP>0.8), 说

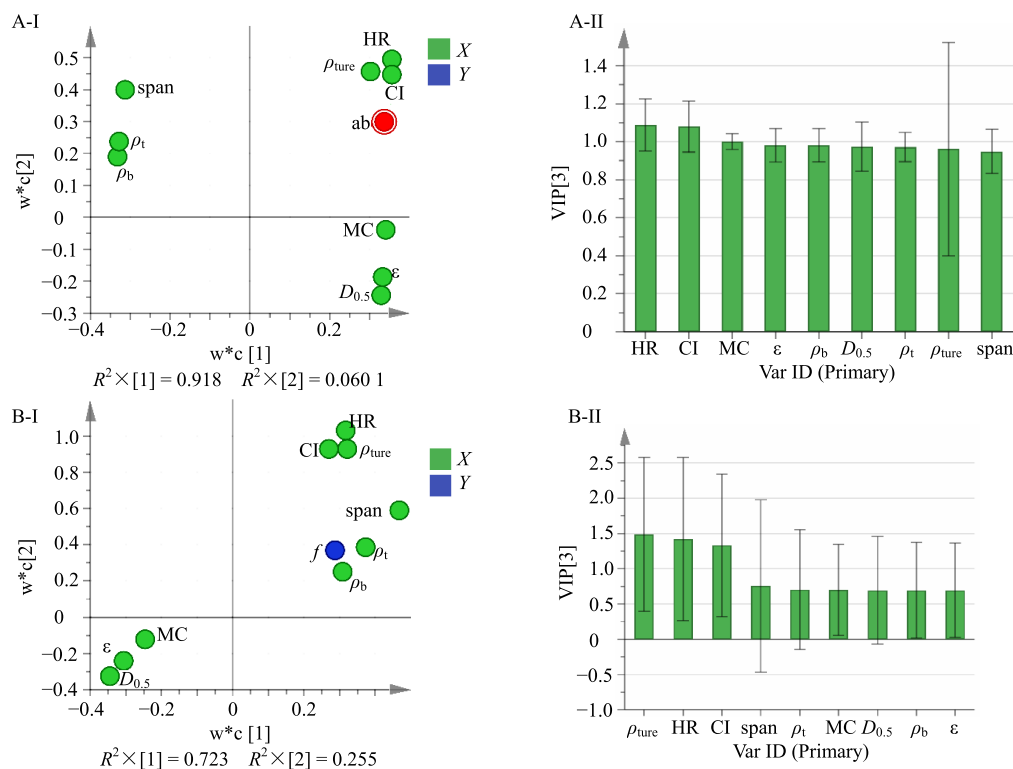


图 6 PLS 法对 ab (A)、 f (B) 分析的主成分得分图 (I) 和模型的 VIP 分布图 (II)

Fig. 6 Loading scatter plot (I) and VIP scores scatter plot (II) of ab (A) and f (B) by PLS analysis

明 ρ_{true} 、HR 和 CI 值对粉体的破碎和重排影响最大。

3.3 MCC 对疏风解毒配方提取物成型性的影响

成型性表示粉体在一定压力下紧密结合成片剂的能力, 适宜的成型性能够保证片剂的完整和抵抗外力的影响。在同一个压力下, 形成抗张强度较高的粉体具有较好的成型性^[26-27]。通常用压力与抗张强度之间的关系进行评价, 实验用压力与抗张强度曲线和 Ryshkewitch-Duckworth 进行分析。

3.3.1 压力- σ 曲线分析 以 σ 和压力作散点图 (图 7), 可见 SFJDE 即便在 21 kN 的高压力下 σ 都未到达片剂的一般标准 2 MPa^[2,4]。在所考察的压力范围内只有当药物含量降低到 60% 以下才能达到 2 MPa, 也就是 MCC 含量需要 >40% 在中压力下才能制备出符合标准的 SFJDE 片剂。由图 7 可见, 随着 MCC 含量的增加粉体的 σ 在逐渐上升, 而两者的拟合结果显示 σ 与压力均呈现较好的线性关系, $r^2 \geq 0.9889$ (表 5)。拟合方程的斜率 (k_A) 常用来表示

粉体的成型性, 其值越大说明粉体的成型性越好^[28]。

表 5 中 k_A 值随着 MCC 含量的增加从 0.065 1 增加到 0.738 0, 表明 MCC 明显提升了 SFJDE 的成型性。

3.3.2 Ryshkewitch-Duckworth 分析 ε 指粉体中

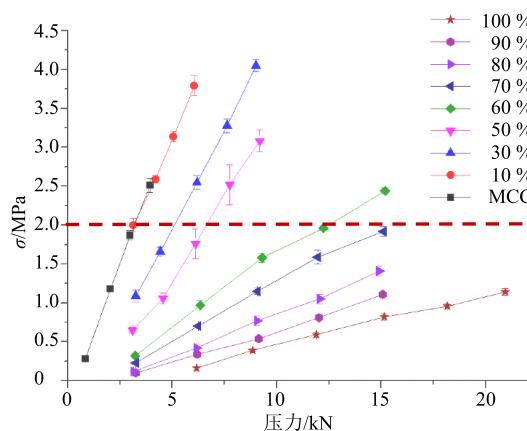


图 7 压力-抗张强度图 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 7 Tensile strength profiles ($\bar{x} \pm s, n=5$)

表 5 粉末成型性拟合方程汇总

Table 5 Summary table of fitting equations for powder compactibility

药物含量	σ -compaction force			Ryshkewitch-Duckworth		
	方程	k_A	r^2	方程	k_B	r^2
100%	$Y=0.065\ 1\ X-0.200\ 1$	0.065 1	0.993 7	$Y=-21.188\ X+2.298\ 3$	21.188 0	0.989 9
90%	$Y=0.082\ 6\ X-0.162\ 5$	0.082 6	0.994 9	$Y=-19.427\ X+2.559\ 5$	19.427 0	0.997 9
80%	$Y=0.107\ 2\ X-0.212\ 5$	0.107 2	0.998 4	$Y=-16.531\ X+2.404\ 2$	16.531 0	0.995 6
70%	$Y=0.142\ 0\ X-0.159\ 2$	0.142 0	0.996 2	$Y=-13.861\ X+2.464\ 1$	13.861 0	0.997 3
60%	$Y=0.174\ 3\ X-0.116\ 6$	0.174 3	0.988 9	$Y=-11.315\ X+2.297\ 8$	11.315 0	0.997 1
50%	$Y=0.408\ 7\ X-0.603\ 1$	0.408 7	0.996 4	$Y=-10.486\ X+2.608\ 6$	10.486 0	0.998 6
30%	$Y=0.492\ 2\ X-0.396\ 5$	0.492 2	0.999 9	$Y=-8.741\ X+2.658\ 7$	8.741 0	0.997 9
10%	$Y=0.591\ 7\ X+0.219\ 6$	0.591 7	0.998 9	$Y=-6.957\ 6\ X+2.700\ 2$	6.957 6	0.996 9
MCC	$Y=0.738\ 0\ X-0.383\ 5$	0.738 0	0.993 1	$Y=-9.637\ 6\ X+3.796\ 1$	9.637 6	0.995 3

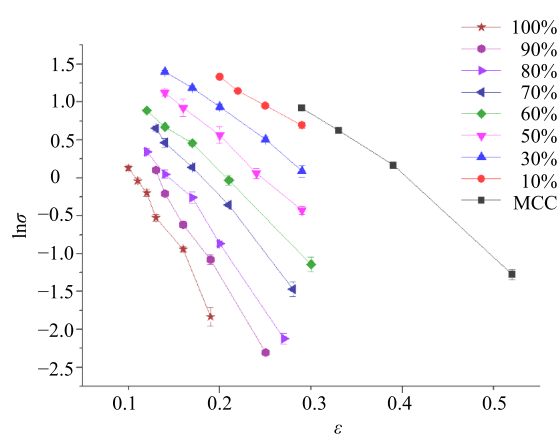
孔隙体积与粉体自然状态下的体积比, 计算公式如 (13), 是粉体的关键属性之一。药片的抗张强度主要取决于粉体的 ε [29]。而 Ryshkewitch-Duckworth 方程描述的正是 ε 和 σ 的关系 [13,30,31], 公式如 (12)。

$$\ln \sigma = \sigma_0 - k_B \varepsilon \quad (12)$$

$$\varepsilon = 1 - \rho / \rho_t \quad (13)$$

σ_0 是孔隙率为零时的 σ 的对数。 k_B 是两者的斜率, 表示为粉体成型性能力, 其值越小成型性越好 [10]。通过该方程对不同比例混合粉末的 ε 和 σ 进行拟合和作图分析, 结果见表 5 和图 8。图 8 显示, 随着孔隙率降低, $\ln \sigma$ 呈现线性上升趋势。表 5 拟合结果显示拟合效果较好 ($r^2 \geq 0.989\ 9$), k_B 值随着 MCC 加入量增加逐渐减小 (21.188 0~6.957 6), 但 MCC 纯粉末 (9.637 6) 除外。说明 MCC 的加入会提高 SFJDE 的成型能力, 该结果与压力与抗张强度下分析的结果一致。其中 MCC 纯粉末结果不一致的原因猜测可能是本实验中设置的压缩压力较小 (1~4 kN) 导致压力和孔隙率等测量误差, 并且该 2 种方法均是通过计算推断的, 并不是真实测定的值, 所以可能与实际结果存在一定的偏差等原因造成。

3.3.3 偏最小二乘法分析 为了分析影响 k_A 和 k_B 的主要影响因素, 分别以 k_A 和 k_B 为因变量, MC、 ρ_b 、 ρ_t 、 ρ_{ture} 、 $D_{0.5}$ 、span、 ε 、HR、CI 为自变量进行 PLS 建模分析。建立的 k_A 模型: $Y=1.239-0.142\ X_{\rho_b}-0.149\ X_{\rho_t}+0.139\ X_{\varepsilon}+0.116\ X_{HR}+0.117\ X_{CI}+0.176\ X_{MC}-0.124\ X_{\rho_{ture}}+0.125\ X_{D_{0.5}}-0.113\ X_{span}$; k_B 模型: $Y=2.649+0.212\ X_{\rho_b}+0.234\ X_{\rho_t}-0.210\ X_{\varepsilon}+0.126\ X_{HR}+0.104\ X_{CI}-0.148\ X_{MC}+0.277\ X_{\rho_{ture}}-0.236\ 5\ X_{D_{0.5}}+$

图 8 ε - $\ln \sigma$ 图 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Fig. 8 Porosity ratio profiles ($\bar{x} \pm s, n=5$)

$0.306\ X_{span}$ 。由模型验证图 (图 9) 可以看出, 位于左边的 r^2 和 Q^2 均低于右侧, 且 r^2 的回归线截距分别为 0.117 和 0.129 (<0.3), 且 Q^2 的回归线截距为负数, 说明模型的预测能力较好, 没有出现过拟合现象 [21]。根据 VIP 图发现 9 个指标的 VIP 值均 >0.8 , 说明这些指标对 k_A 和 k_B 均有较大影响。而结合模型中的系数和 VIP 图可知 CI 和 HR 的值均较小, 因此推测对 k_A 和 k_B 值的影响稍弱, 即对粉体成型性的影响较小。

4 讨论

MCC 加入 SFJDE 中可以增加其压缩性和成型性, 然而使其流动性降低。且随着 MCC 用量的增加对 SFJDE 的压缩性和成型性改善效果越明显, 但加入量过大时将会出现压力敏感现象。为了全面地评价粉体的压缩性以及不同压缩性评价参数的评价结果是否相同, 本实验选用了 2 个常用的压缩方程

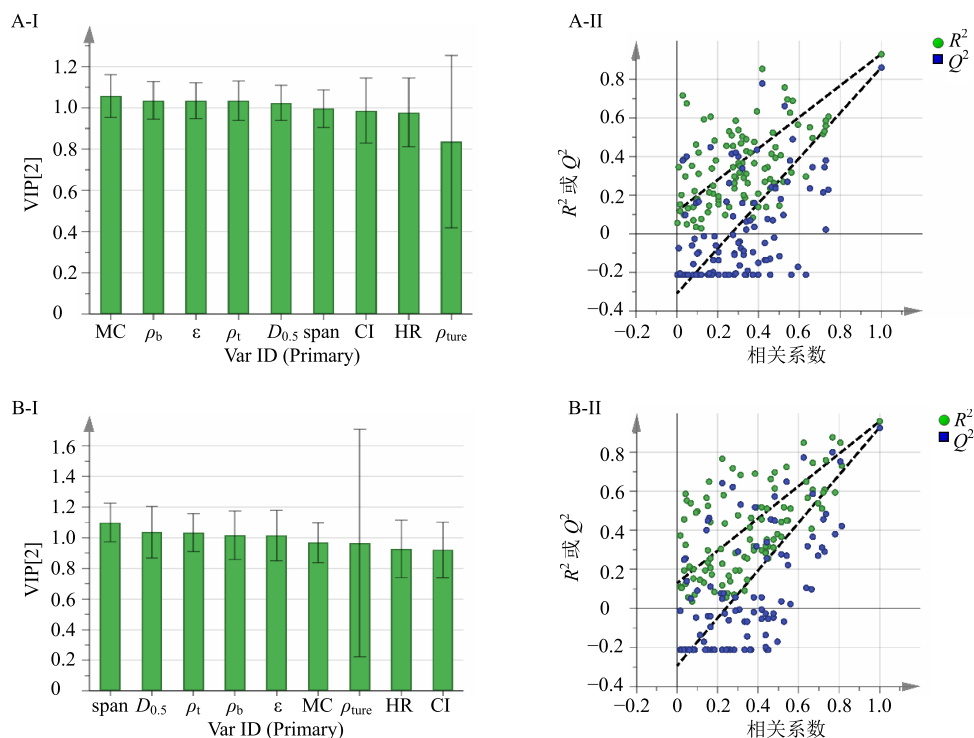


图 9 k_A (A)和 k_B (B) 的 VIP 图 (I) 和模型验证图 (II)

Fig. 9 VIP scores scatter plot (I) and model validation plot (II) of k_A (A) and k_B (B)

Heckel 和 Kawakita, 1 个推导方程 Shapiro, 2 个压缩过程参数 Esp、CR 进行评价。实验结果表明各参数评价结果一致, 说明 5 种不同的评价方法均能较好地评价粉体的压缩性。在该 5 种方法中 CR、Esp、 a 、 b^{-1} 、Py 参数分析可知 MCC 可以通过增加粉体的塑性形变增强粉体的压缩性, 而 ab 、 f 参数提示 MCC 的加入会增加粉体的破碎和重排的概率, 而破碎和重排概率的增加会使粉体的粒径减小, 增加了粉体的接触面积和结合位点, 从而增加了粉体的压缩性。因此, MCC 是从增加粉体塑性形变和破碎重排的概率而提高其压缩能力。PLS 分析结果显示 MC、 ρ_b 、 ρ_t 、 $D_{0.5}$ 、span、 ε 对粉体的压缩性影响较大, 但 ρ_{true} 对其影响较弱。评价粉体成型性的参数 k_A 和 k_B 所得结果相似, 均表明随着 MCC 的加入成型性提高, 说明在粉体成型性研究中可以选择其中 1 个参数进行评价。但是 2 个指标在评价低压力(1~4 kN) 的 MCC 纯粉末时出现了较为不同的结果, 具体原因有待进一步研究探讨。PLS 分析结果显示粉体的 MC、 ρ_b 、 ρ_t 、 $D_{0.5}$ 、span、 ε 等基本性质对粉体的成型性影响较大, 但其中 HR、CI、 ρ_{true} 影响较弱。然而这 3 个指标对表示粉体破碎和重排的参数 ab 和 f 的影响最大。总体而言, 粉体的基础物理性质将会直接影响到其功能性质。本研究虽仅

研究了 MCC 对 SFJDE 的直压性能的影响, 但提示在处方设计前应该综合考察各辅料的基本性质, 进而推测其可能的功能性质, 将有利于处方的设计和优化。

参考文献

- [1] Dong Q Q, Zhou M M, Lin X, *et al.* Differences in fundamental and functional properties of HPMC co-processed fillers prepared by fluid-bed coating and spray drying [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 119: 147-158.
- [2] Li Z, Zhou M M, Wu F, *et al.* Direct compaction properties of *Zingiberis Rhizoma* extracted powders coated with various shell materials: Improvements and mechanism analysis [J]. *Int J Pharm*, 2019, 564: 10-21.
- [3] Li Z, Wu F, Zhao L J, *et al.* Evaluation of fundamental and functional properties of natural plant product powders for direct compaction based on multivariate statistical analysis [J]. *Adv Powder Technol*, 2018, 29(11): 2881-2894.
- [4] 李 哲, 中药复合粒子设计及其压片关键性能改善与机理研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [5] Etti C J, Yusof Y A, Chin N L, *et al.* Tableting properties and compression models of *Labisia pumila* tablets [J]. *J Nutraceuticals Functional Med Foods*, 2017, 14(2):132-145.

- [6] Rajkumar A D, Reynolds G K, Wilson D, *et al.* The effect of roller compaction and tableting stresses on pharmaceutical tablet performance [J]. *Powder Technol*, 2019, 341(1): 23-37.
- [7] 曹韩韩, 杜若飞, 杨嘉宁, 等. 微晶纤维素对五倍子提取物可压缩性和成型性的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1072-1077.
- [8] Heckel W. Density-pressure relationship in powder compaction [J]. *Trans Metall Soc AIME*, 1961, 221: 671-675.
- [9] 王洁, 赵国巍, 蒋且英, 等. 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 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 1998-2004.
- [10] 田倩瑜, 王亚静, 张哲, 等. 基于数学模型研究辅料对中药提取物片剂压缩特性的影响 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(5): 588-592.
- [11] 李晓海, 赵立杰, 李美黛, 等. 药物粉体压缩研究数学模型的意义与应用特点 [J]. 中国新药杂志, 2012(12): 1362-1366.
- [12] G. 阿尔德勃(瑞士), C. 尼斯特伦(瑞士), 编. 崔福德, 译. 药物粉体压缩技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [13] Solomon S, Ziaee A, Giraudeau L, *et al.* Particle engineering of excipients: A mechanistic investigation into the compaction properties of lignin and [co]-spray dried lignin [J]. *Inter J Pharm*, 2019, 563(3): 237-248.
- [14] Augsburger L L, Hoag S W. *Compression and Compaction* [M]. Third Edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2008.
- [15] Nordström J, Klevan I, Alderborn G. 2009. A particle rearrangement index based on the Kawakita powder compression equation [J]. *J Pharm Sci*, 98(3): 1053-1063.
- [16] 戴胜云. 中药直接压片处方智能设计方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [17] Patel S, Kaushal A M, Bansal A K. Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter [J]. *Int J Pharm*, 2010, 389(1/2): 66-73.
- [18] Metin Ç. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* [M]. Second Edition. New York: Informa Healthcare, 2011.
- [19] Rue P J, Rees J E. Limitations of the Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1978, 30(1): 642-643.
- [20] 崔丹丹, 曾令杰, 黄嘉玲, 等. 基于主成分聚类 and PLS 回归分析的穿心莲质量等级评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3200-3206.
- [21] 康建, 周霖, 孙志, 等. 基于 UPLC 指纹图谱结合化学模式识别的冠心丹参胶囊质量控制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 80-86.
- [22] 康建, 周霖, 孙志, 等. 不同产地白芷药材 9 个呋喃香豆素成分的含量测定及其质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3002-3009.
- [23] Klevan I, Nordström J, Bauer-Brandl A, *et al.* On the physical interpretation of the initial bending of a Shapiro-Konopicky-Heckel compression profile [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 71(2): 395-401.
- [24] Klevan I, Nordström J, Tho I, *et al.* A statistical approach to evaluate the potential use of compression parameters for classification of pharmaceutical powder materials [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 75(3): 425-435.
- [25] Nordström J, Klevan I, Alderborn G. A protocol for the classification of powder compression characteristics [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 80(1): 209-216.
- [26] Peeters E, Silva A F T, Fonteyne M, *et al.* Influence of extended dwell time during pre-and main compression on the properties of ibuprofen tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 128(7): 300-315.
- [27] 何英蒙, 皮超, 魏郁梦. 粉体粒子的物理性质对片剂压缩成型性的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(5): 478-487.
- [28] 曹韩韩, 杜若飞, 杨嘉宁, 等. 基于多元回归分析干法制粒工艺参数与颗粒质量的相关性 [J]. 药学报, 2014, 49(3): 406-410.
- [29] Maarschalk V D V. Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids [J]. *Int J Pharm*, 1996, 140(2): 185-193.
- [30] Ryshkewitch E. Compression strength of porous sintered alumina and zirconia [J]. *J Am Ceramic Soc*, 1953, 36(2): 65-68.
- [31] Duckworth W. Discussion of Ryshkewitch paper by Winston Duckworth [J]. *J Am Ceramic Soc*, 1953, 36(2): 68.