

表面改性致孔对干姜醇提物压片关键性能改善的研究

罗 毓¹, 李金枝^{2*}, 阮洪生², 吴玲玲², 林 晓^{1*}

1. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

2. 浙江药科职业大学中药学院, 浙江 宁波 315503

摘要:目的 以干姜 *Zingiberis Rhizoma* 醇提物为研究对象, 研究表面改性、聚集与致孔相结合的共处理方式改善干姜醇提物的压片关键性能。方法 以共聚维酮 (plasdone S-630, PVP/VA) 和碳酸氢铵分别为改性剂和致孔剂, 采用喷雾干燥共处理方法制备不同比例的干姜醇提物改性复合粉体, 测定并比较各粉体的密度、流动性、粒径、孔隙率和压缩性等粉体学性质和抗张强度、屈服压、功和能等相关压片性质, 并采用扫描电子显微镜 (SEM) 对各粒子表面形态进行表征。结果 仅加入共聚维酮或碳酸氢铵制备的复合粒子的孔隙率、抗张强度 (TS)、有效功 (E_{sp}) 和能 (E_2) 均优于原粉粒子。此外, 相比于碳酸氢铵或共聚维酮单独制备的复合粒子, 碳酸氢铵-共聚维酮 (7.0%、14.0%、21.0%) 共喷雾制备的复合粒子所压制片剂的抗张强度进一步提升: 分别为 (1) 3.8~9.7、4.0~12.5、4.2~13.7 倍和 (2) 1.5~2.1、1.3~2.2、1.2~1.8 倍。即同时加入共聚维酮和碳酸氢铵制备的多孔复合粒子使上述性质得到进一步改善。另外, 崩解时间会随共聚维酮加入而有所延长 (9~14 min), 碳酸氢铵的致孔作用能够在一定程度上对此进行改善。SEM 揭示了改性复合粒子的形态变化及致孔粒子表面存在的些许孔洞。结论 将干姜醇提物与共聚维酮和碳酸氢铵一起进行喷雾共处理能显著改善干姜原粉的粉体学和压片及片剂性质, 可为一些中药提取物片剂制备性质的改善提供一个可行策略。

关键词: 表面改性; 多孔粒子; 干姜醇提物; 喷雾干燥; 压片性质

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)10-3141-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.011

Improvement on key tableting properties of alcoholic extract of *Zingiberis Rhizoma* by surface engineering and pore forming

LUO Yu¹, LI Jin-zhi², RUAN Hong-sheng², WU Ling-ling², LIN Xiao¹

1. College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. College of Chinese Materia Medica, Zhejiang Pharmaceutical University, Ningbo 315503, China

Abstract: Objective To study the effect of combined co-processing of surface engineering, aggregating and pore forming on the key tableting properties using alcoholic extract of Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*, ZR) as the research objects. **Methods** ZR engineering composite powders with different proportions was prepared by spray drying with plasdone S-630 (PVP/VA) as surface engineering agent and ammonium bicarbonate (NH_4HCO_3) as pore-forming agent. Powder properties (such as density, flowability, particle size, porosity, compressibility) and tablet properties (including tensile strength, yield pressure, work and energy) were measured and compared among the powders. Scanning electron microscopy (SEM) was applied to characterize the surface morphology of particles. **Results** The porosity, tensile strength (TS), effective work (E_{sp}) and energy (E_2) of the composite or porous particles with PVP/VA/ NH_4HCO_3 were superior to the parent powders of the ZR. Moreover, compared with composite particles with NH_4HCO_3 or PVP/VA, the TS of tablets prepared by composite particles with NH_4HCO_3 and PVP/VA (7.0%, 14.0%, 21.0%) was further improved (1) 3.8—9.7, 4.0—12.5, 4.2—13.7 times and (2) 1.5—2.1, 1.3—2.2, and 1.2—1.8 times, respectively. That is to say, these properties of the porous composite particles with PVP/VA and NH_4HCO_3 showed further improvements. In addition, the addition of PVP/VA

收稿日期: 2022-12-16

基金项目: 浙江省教育厅一般科研项目 (Y202249945); 宁波市科技计划公益类项目 (202002N3146); 宁波市自然基金项目 (2018A610428); 浙江药科职业大学校内课题一般项目 (ZPCSR2012011)

作者简介: 罗 毓, 硕士研究生, 主要从事中药制剂关键技术研究。E-mail: 95594651@qq.com

*通信作者: 林 晓, 教授, 主要从事中药制剂关键技术研究。Tel: (021)51322197 E-mail: shutcmx@163.com

李金枝, 讲师, 主要从事中药固体制剂改性研究。Tel: (0574)88839201 E-mail: 779350094@qq.com

prolonged the disintegration time of tablets to some extent (9—14 min), whereas the pore forming effect of NH_4HCO_3 could ameliorate this problem to a certain extent. The SEM revealed the changes in the morphology of the engineering composite particles and the pores on the surface of the porous particles. **Conclusion** Co-processing with PVP/VA and NH_4HCO_3 by spray drying could improve the powder, tablet and tableting properties of ZR, which provides a feasible choice for improving the tableting properties of some traditional Chinese medicine extract powders.

Key words: surface engineering; porous particles; alcoholic extract of *Zingiberis Rhizoma*; spray drying; tableting properties

在众多剂型中,片剂因其生产成本低、运输储存能耗小、给药剂量准确和便于服用等优点,是应用最广泛的剂型之一^[1-2]。但中药片剂生产过程中存在硬度差、载药量低、崩解/溶出迟缓等问题^[3-4]。直接压片操作简单、产品崩解快、载药量高,特别适用于对湿热敏感和载药量低的药物^[5],但直压对药物本身性质要求高,如好的流动性和可压性^[6]。现存解决药物不能直压的方法是将药物与直压性能好的辅料混合,以改善压片过程和片剂性质。而中药复杂成分导致不同种类的中药性质不一,现有辅料的可选范围及改善空间有限。共处理是指将辅料或药物与其他一种或多种辅料按适当比例,通过一定生产工艺,如喷雾干燥、流化床干燥、热熔挤出或共结晶等,均匀混合在一起,产生功能协同作用且表现均一的复合辅料或物料。该复合产品无法通过简单物理混合法制备,且共处理过程中并不会改变辅料或药物自身的化学结构与稳定性^[7-8]。其中,喷雾干燥具有诸多优点,如瞬间干燥、生产效率高和产品质量好等优势已广泛应用于中药配方颗粒、片剂、胶囊剂等制剂工艺中^[9-10]。故适合中药这类成分复杂的物质。

本课题组前期对 27 种常见中药粉体的物理特性参数进行了全面测定与表征,直观地评价了中药粉体的关键直压性能(流动性和压缩性^[11])。结果表明,中药粉体的直压性能普遍较差,其中,大约 81.5% 的中药粉体(如干姜醇提物)同时存在压缩性和流动性差的直压关键问题^[11]。前期预实验采用喷雾干燥技术对干姜醇提物与表面改性剂[羟丙甲基纤维素、聚维酮、共聚维酮(PVP/VA)]进行共处理以期改善其直压性质,结果显示,PVP/VA 对干姜醇提物的直压性能改善较明显,因此,本实验开展进一步研究。

PVP/VA 是 *N*-乙烯基-2-吡咯烷酮(*N*-vinyl-2-pyrrolidinone, VNP)和醋酸乙烯酯(vinyl acetate, VA)以质量比为 60:40 的比例合成的水溶性共聚物,具有良好的黏附性和硬度,可用作片剂黏合剂、成膜剂以及作为控释制剂中基质材料的一部分。另

外,因其吸湿性小常作为片剂包衣的成膜材料^[12]。

PVP/VA 虽是水溶性物质,但其具有黏性且结构中有疏水链,其制备的复合中药粉体压片后会延长片剂的崩解时间。碳酸氢铵(NH_4HCO_3)作为致孔剂在 50 °C 以上受热完全分解^[13],在物料喷雾干燥过程中即可除去,从而在粒子内部或表面留下孔洞,制备出疏松多孔的复合粒子,可加快片剂崩解,还可改善药物压缩成型性^[14-15]。

基于上述情况,本研究旨在通过喷雾干燥技术将 PVP/VA 表面改性与碳酸氢铵致孔相结合协同改善干姜原粉压片关键性能,同时研究不同用量的 PVP/VA 与碳酸氢铵对干姜共喷雾干燥产物粉体学性质和片剂性质的影响,并筛选出最优处方。此研究为推进粉末直接压片工艺在中药片剂生产中的应用提供理论与实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Korsch XP1 型感应压片机,德国 Korsch 公司; YD-20KZ 型硬度测试仪,天津市天大天发科技有限公司; B-290 型迷你喷雾干燥仪,瑞士 Buchi 公司; LB-2D 型崩解时限测定仪,上海黄浦药检仪器有限公司; Marlven-2000 型粒径测定仪,英国马尔文仪器有限公司; Accupyc II 1340 型真密度测定仪,美国 Micromeritics 公司; BT-1000 型粉体综合特性测试仪,丹东市百特仪器有限公司; Leica EMACE600 型溅射仪,奥地利莱卡显微系统公司; HE53 型红外快速水分测定仪、Sartorius MA35 型电子天平,德国 Sartorius 公司; Quanta FEG 250 环境扫描电子显微镜(SEM),荷兰飞利浦公司; FA1004N 型电子天平,上海精密科学仪器有限公司; DHG-9203A 型电热恒温鼓风干燥箱,上海精宏实验设备有限公司。

1.2 材料

干姜醇提物,批号 170510,汉中天然谷生物科技股份有限公司; 共聚维酮 PVP S-630,批号 0002371709,美国 Ashland 公司; 碳酸氢铵(批号 20190911)、硬脂酸镁(MgSt,批号 20170808),国药集团化学试剂有限公司。

2 方法

2.1 样品的制备

2.1.1 碳酸氢铵与 PVP/VA 复合粒子的制备 将干姜醇提物溶于一定量水中, 配成 0.20 g/mL 的混悬溶液。分别向混悬液中加入 0、5.0%、10.0%、15.0% (以干姜醇提物为基准, 下同) 的碳酸氢铵或 0、7.0%、14.0%、21.0% 的 PVP/VA, 溶解完全后进行喷雾干燥。参数条件设定为: 进口温度 130 °C, 进风量 100%, 泵速 30%, 雾化压力 40%。待进水 30 min 定后开始进料进行喷雾干燥。最后, 将收集的粉体在 60 °C 烘箱内干燥 3 h, 然后密封在塑封袋内备用, 同时计算收率。

$$\text{收率} = m_0/m_1 \quad (1)$$

m_0 为喷雾干燥后产品的实际质量, m_1 为喷雾干燥后产品的理论质量

2.1.2 PVP/VA 和碳酸氢铵共处理的效果考察 在碳酸氢铵考察确定的最佳用量下, 于干姜醇提物的混悬溶液中, 分别加入 7.0%、14.0%、21.0% 的 PVP/VA, 待完全溶解后进行喷雾干燥, 最后, 将收集的粉体在 60 °C 烘箱内干燥 3 h, 然后密封在塑封袋内备用, 同时根据公式 (1) 计算收率。

2.2 复合粒子的粉体学性能表征

2.2.1 表面形态观察 样品的表面形态由 SEM 在加速电压 10~15 kV 下测定。样品通过喷铂金进行处理, 在不同放大倍数下观察。

2.2.2 含水量测定 样品含水量由红外快速水分测定仪测定。称取 2 g 的样品, 均匀平铺于红外快速水分测定仪的称量盘中测定, 温度设置为 105 °C。平行测定 3 次取平均值。

2.2.3 粒径与粒径分布 样品粒径由马尔文激光粒径仪测定。取一定量的样品加入到仪器进样器的金属槽中, 采用干法测定法测定其中位粒径 (median particle size, $D_{0.5}$), 平行测定 3 次, 并根据公式 (2) 计算粒径分布径距 (particle size distribution, span): 其中, $D_{0.1}$ 、 $D_{0.5}$ 、 $D_{0.9}$ 分别是样本在累积百分比 10%、50% 和 90% 下的直径^[16]。

$$\text{span} = (D_{0.5} - D_{0.1})/D_{0.9} \quad (2)$$

2.2.4 真密度 (true density, ρ_t) 使用氦比重法进行测定, 每个样品循环 5 次, 最后得出平均值。

2.2.5 堆密度 (bulk density, ρ_b) 与振实密度 (tapped density, ρ_{ta}) 采用粉体综合测定仪进行测定。预先称量体积为 100 cm³ 的金属桶的质量, 记为 m_2 , 将待测样品自由填充入金属桶内, 待填充满后用刮

板刮去多余样品, 此时质量记为 m_3 , 堆密度由公式 (3) 进行计算。

$$\rho_b = (m_3 - m_2)/100 \quad (3)$$

将延伸桶与金属桶连接好, 继续填充样品, 保证样品量在振实后不低于金属桶顶部。振动 6 min, 结束后刮去多余样品, 此时质量记为 m_4 , ρ_{ta} 由公式 (4) 进行计算。

$$\rho_{ta} = (m_4 - m_2)/100 \quad (4)$$

卡尔指数 (Carr's index, CI) 和豪斯纳比值 (Hausner ratio, HR) 通过公式 (5) 和 (6) 计算。

$$CI = (\rho_{ta} - \rho_b)/\rho_{ta} \quad (5)$$

$$HR = \rho_{ta}/\rho_b \quad (6)$$

孔隙率 (porosity, ξ) 由公式 (7) 计算。

$$\xi = 1 - \rho_b/\rho_{ta} \quad (7)$$

2.2.6 流动性 休止角 (angle of repose, θ) 通过固定漏斗法测定。将样品自由通过固定漏斗, 在平台上形成堆积的圆锥体, 测量圆锥体的高度 (h), 结合已知的平台半径 (r), 根据公式 (8) 计算 θ 。

$$\theta = \arctan(h/r) \quad (8)$$

2.3 粉体压片及片剂性能的表征

2.3.1 压缩成型性 各样品通过 Korsch XP1 单冲压片机进行压制。每次压片前, 先压硬脂酸镁空白片润滑冲头, 称取一定量的样品填充于模具分别于不同压力下压片, 称取各自质量, 再由片剂硬度测定仪测定各个片剂的厚度 (T , mm), 直径 (D , mm) 和硬度 (F , N), 由公式 (9) 计算抗张强度 (TS, MPa)^[17]。

$$TS = 2F/\pi DT \quad (9)$$

2.3.2 压缩参数 快速弹性复原 (fast elastic stretch, FES), 压缩比 (compression ratio, CR) 和屈服压 (P_y) 在压片过程中通过压片机数据分析系统处理后获得。Heckel 方程描述粉体的相对密度与施加压力的变化关系, 方程如下。

$$\ln[1/(1-D)] = KP_y + A \quad (10)$$

D 为样品在压力 P 下的相对密度, K 为常数, 是 Heckel 曲线线性部分的斜率, P_y 为 K 的倒数

2.3.3 功和能 摩擦功 (energy consumed for friction, E_1)、有效净功 (energy retained during unloading, E_2) 和解压缩过程中损失的能量 (energy loss during unloading, E_3) 均由压片机数据系统自动记录获得。塑性常数 (plasticity, PL) 和单位有效功 (net energy per unit of quality, E_{sp}) 由公式 (11) 和 (12) 计算得到。

$$PL = E_2 / (E_2 + E_3) \times 100 \quad (11)$$

$$E_{sp} = E_2 / M \quad (12)$$

M 为片剂的质量

2.3.4 崩解时间 按照《中国药典》2020 年版第四部对中药片剂的崩解时限要求,以水为崩解介质,温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,每个样品压制 6 片,硬度为 60 N,测定其崩解时间。

3 结果与分析

3.1 干姜复合粉体的基本性质

表 1 总结了各粉体粒子的基本性质。物料的水

分含量对粉体学和压片及片剂性质有一定影响。因此,本研究将各物料含水量控制在可比较的范围内。复合粒子收率主要与表面改性剂 PVP/VA、致孔剂碳酸氢铵及其用量有关,从表 1 数据可看出,收率从高到低的顺序分别是干姜原粉、干姜与碳酸氢铵共喷雾粉体、干姜与 PVP/VA 共喷雾粉体、干姜与碳酸氢铵和 PVP/VA 共喷雾粉体。碳酸氢铵易溶于水、无黏性,受热完全分解,共喷雾制备的复合粉体有较多的孔隙率,致使密度变小,使其更易吸附于喷雾干燥设备上,进而影响产品收率。

表 1 不同干姜粒子粉体学的基本性质 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Fundamental properties of powders of various ZR particles ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	$\theta/^\circ$	$\rho_l/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_b/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_a/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	孔隙率/%	CI	HR	$D_{0.5}/\mu\text{m}$	span	含水量/%	收率/%
A	47.81 ± 2.62	1.489 ± 0.002	0.324 ± 0.007	0.769 ± 0.006	78.30 ± 0.46	57.91 ± 0.72	2.38 ± 0.04	5.50 ± 0.08	1.55 ± 0.01	2.26 ± 0.20	82.6
B	46.81 ± 1.65	1.424 ± 0.008	0.283 ± 0.002	0.601 ± 0.016	80.19 ± 0.26	53.28 ± 1.05	2.14 ± 0.05	6.74 ± 1.16	1.56 ± 0.01	2.69 ± 0.16	78.9
C	47.19 ± 1.06	1.384 ± 0.005	0.235 ± 0.001	0.457 ± 0.006	83.49 ± 0.09	48.67 ± 0.88	1.95 ± 0.03	7.80 ± 0.86	2.53 ± 1.02	3.31 ± 0.36	79.6
D	48.24 ± 1.22	1.361 ± 0.008	0.188 ± 0.002	0.350 ± 0.007	86.17 ± 0.18	46.15 ± 0.46	1.86 ± 0.02	8.55 ± 1.40	1.68 ± 0.29	3.28 ± 0.59	78.1
E	52.84 ± 0.84	1.491 ± 0.005	0.218 ± 0.003	0.436 ± 0.006	83.41 ± 0.17	50.09 ± 0.24	2.00 ± 0.01	6.74 ± 1.16	1.56 ± 0.01	2.69 ± 0.16	74.3
F	50.79 ± 1.05	1.477 ± 0.001	0.241 ± 0.003	0.469 ± 0.010	83.66 ± 0.23	48.53 ± 0.95	1.94 ± 0.04	6.44 ± 0.14	1.79 ± 0.09	2.57 ± 0.18	71.2
G	52.84 ± 0.84	1.458 ± 0.003	0.236 ± 0.004	0.498 ± 0.009	83.78 ± 0.25	49.76 ± 0.93	1.99 ± 0.04	6.13 ± 0.04	1.78 ± 0.05	2.39 ± 0.20	67.3
H	53.40 ± 0.47	1.398 ± 0.006	0.216 ± 0.000	0.423 ± 0.007	84.55 ± 0.01	48.92 ± 0.89	1.96 ± 0.03	5.99 ± 0.13	1.86 ± 0.06	2.29 ± 0.06	70.9
I	55.94 ± 0.72	1.435 ± 0.009	0.205 ± 0.005	0.424 ± 0.002	85.73 ± 0.38	51.68 ± 1.06	2.07 ± 0.05	6.87 ± 0.09	1.91 ± 0.05	2.55 ± 0.07	61.4
J	52.84 ± 0.84	1.440 ± 0.007	0.195 ± 0.001	0.399 ± 0.005	86.46 ± 0.12	51.08 ± 0.22	2.04 ± 0.01	6.93 ± 0.05	1.82 ± 0.05	2.03 ± 0.33	65.1

A-干姜醇提物粉体 B-加 5.0%碳酸氢铵的干姜喷雾干燥粉 C-加 10.0%碳酸氢铵的干姜喷雾干燥粉 D-加 15.0%碳酸氢铵的干姜喷雾干燥粉 E-加 7.0%PVP/VA 的干姜喷雾干燥粉 F-加 14.0%PVP/VA 的干姜喷雾干燥粉 G-加 21.0%PVP/VA 的干姜喷雾干燥粉 H-加 10.0%碳酸氢铵和 7.0%PVP/VA 的干姜喷雾干燥粉 I-加 10.0%碳酸氢铵和 14.0%PVP/VA 的干姜喷雾干燥粉 J-加 10.0%碳酸氢铵和 21.0%PVP/VA 的干姜喷雾干燥粉,表 4 同

A-alcoholic extract powder of ZR B-ZR spray dried powder with 5.0% NH_4HCO_3 C-ZR spray dried powder with 10.0% NH_4HCO_3 D-ZR spray dried powder with 15.0% NH_4HCO_3 E-ZR spray dried powder with 7.0% PVP/VA F-ZR spray dried powder with 14.0% PVP/VA G-ZR spray dried powder with 21.0% PVP/VA H-ZR spray dried powder with 10.0% NH_4HCO_3 and 7.0% PVP/VA I-ZR spray dried powder with 10.0% NH_4HCO_3 and 14.0% PVP/VA J-ZR spray dried with 10.0% NH_4HCO_3 and 21.0% PVP/VA, table 4 is the same

PVP/VA 具有一定黏性,在喷雾共处理过程中会有一定的黏壁现象,导致收率降低,其用量越高黏性越大,对收率的影响越明显。当碳酸氢铵与 PVP/VA 二者组合一起使用,上述副作用会产生叠加作用,收率也就越低。

3.2 表面形态

图 1 为干姜原料粉体的 SEM 图。由图可看出,干姜原料(单独喷干粉体)呈球形或类球形,表面光滑(图 1-a),这主要取决于喷雾干燥技术的特点^[18]。而后随着 PVP/VA 的加入,球形粒子表面呈褶皱内陷结构(图 1-b),在此基础上加入碳酸氢铵形成了疏松多孔褶皱的球形粒子(图 1-c、d),这主要是由于 PVP/VA 作为黏合剂和成膜材料,在喷雾干燥过

程中嵌插或包裹在粒子内部或表面形成褶皱,同时液滴中的碳酸氢铵能迅速转换成气体不断蒸发,使液滴内部中空,形成疏松多孔的粒子(图 1-c)。

3.3 粉体学性质

由表 1 可看出,相比于干姜原粉,与碳酸氢铵或 PVP/VA 分别共处理的改性复合粒子的粉体总孔隙率均有所增加,并随二者用量增大而增加,而松密度和振实密度的变化趋势与之相反,即表明密度变小,孔隙率变大。这是由于在喷雾共处理过程中碳酸氢铵能迅速转换成气体不断蒸发,而 PVP/VA 作为黏合剂和成膜材料,与干姜原粉产生聚结包裹作用,小颗粒之间碰撞聚结成较大粒子,粉体内和间的空隙增大使总孔隙率增加(图 1)。当碳酸氢铵

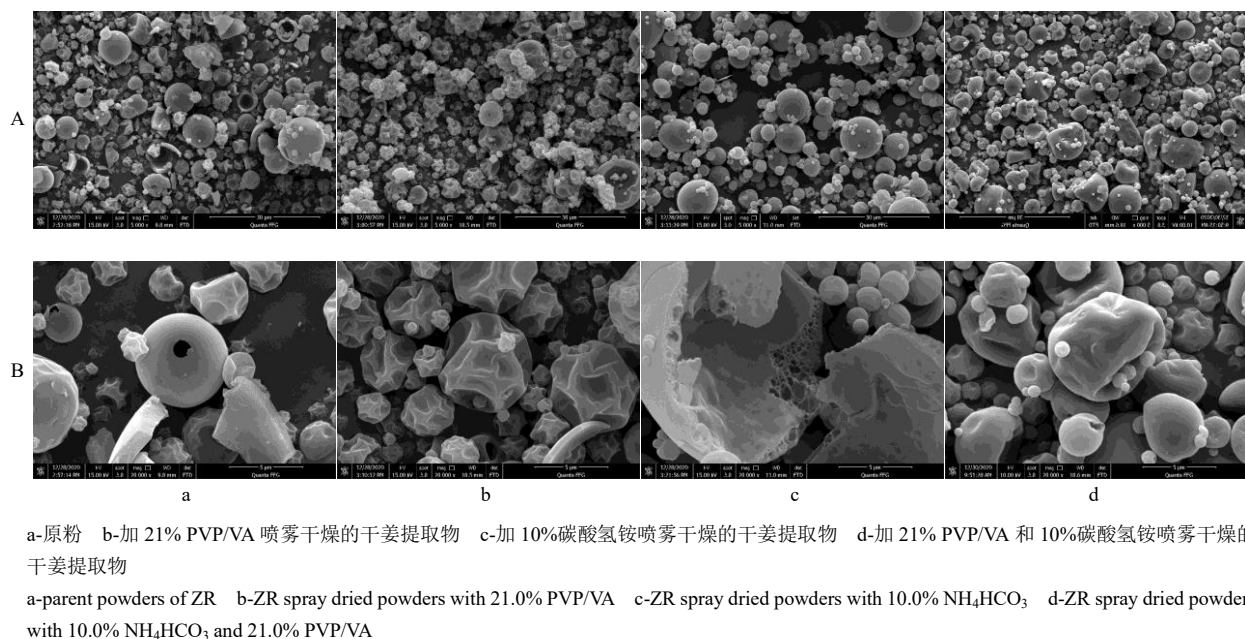


图 1 不同干姜粉体的 SEM 图 (倍数 5000 $\times$, A; 倍数 20 000 $\times$, B)

Fig. 1 SEM photomicrographs of various ZR powders (magnification 5000 $\times$, A; magnification 20 000 $\times$, B)

和 PVP/VA 与干姜共喷雾后, 获得粉体的总孔隙率进一步增加, 二者产生了正向叠加的效果。

由表 1 可看出, 相比于原粉, 加入碳酸氢铵、PVP/VA 或二者混合物的干姜共喷雾粉体, 其粒径和 CI 数据均有所改善, 但流动性变化较小。这主要受限于喷雾干燥仪器的喷嘴孔径小、原始物料粒径小及蠕动泵进料速度较慢等因素, 导致粒径较小^[19]。另外, 由于粒径小, 粒子间产生吸附作用极易团聚, 形成较大团聚体, 导致流动性能变差, 选择更大型的设备可在一定程度解决上述问题。

3.4 压缩成形性

片剂的 TS 主要用来表征物料压缩性能, TS 越高, 表明物料压缩性能越好^[20-21]。从表 2、3 可看出, 所有喷雾组片剂的 TS 显著高于原料药, 并随着碳酸氢铵和/或 PVP/VA 用量增加, TS 逐渐增大。

首先, 与原料药片相比: (1) 碳酸氢铵共喷雾组片剂的 TS 有一定程度提升, 但不显著 (1.0~2.4 倍), 当其用量增加至 15% 时, 压片过程会出现层裂现象, 这可能是由于粉体的高孔隙率使存留空气过多导致的^[22]; (2) PVP/VA (7.0%、14.0%、21.0%) 共喷雾组片剂的 TS 分别显著提高了 1.7~8.4、7.0~12.6、7.5~23.8 倍。这是因为, 在喷雾共处理过程中, PVP/VA 不断包裹或嵌插在粒子表面或内部, 使物料表面及内部性质逐渐趋于 PVP/VA, 而 PVP/VA 的塑性形变能力强, 具有极佳的压缩成型性^[23]

(图 1)。

其次, 10%碳酸氢铵与不同比例 PVP/VA (7.0%、14.0%、21.0%) 结合的共喷雾组片剂 TS 提升更为显著: (1) 与 10%碳酸氢铵共喷雾组片剂相比, TS 进一步提高了 3.8~9.7、4.0~12.5 和 4.2~13.7 倍; (2) 与不同比例的 PVP/VA (7.0%、14.0%、21.0%) 共喷雾组片剂相比, TS 进一步提高了 1.5~2.1、1.3~2.2、1.2~1.8 倍。这是因为碳酸氢铵随物料制备过程不断挥发, 在物料表面和内部形成大小不一的孔隙 (图 1), 这些孔隙能够增加压片过程中粒子间和粒子内的结合点和结合面积从而增大片剂的结合力^[24]。因此, 二者产生正向叠加作用使其优于其他单一处理组。

最后, E_{sp} 表征的是在压缩过程中用于粉体不可逆形变的单位有效功, 其值越大, 用于形成片剂的有效功越大、结合力越强, 即 TS 越大^[25]。在本研究中, 由表 2、3 可看出, E_{sp} 和 TS 值有着相同的变化趋势。即在相同压力下, 所有喷雾组片剂的 E_{sp} 值均高于原料药片, 并随碳酸氢铵或 PVP/VA 量的增加而增大。此外, 10%碳酸氢铵与不同比例 PVP/VA 结合组的 E_{sp} 值较其对应的单一处理组进一步增加, 这表明有更多的功作用于片剂的不可逆形变, 进而产生更高的 TS。本研究中的 PVP/VA 本身具有较强的黏性, 其改善中药粉体 TS 的同时会延长片剂的崩解时间, 而碳酸氢铵的致孔性质可以起到缓解作

表 2 不同干姜改性复合粒子所压制片剂的抗张强度 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 2 Tensile strength of tablets prepared by various ZR engineering composite particles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组合	混合比例	压力/kN	TS/MPa	组合	混合比例	压力/kN	TS/MPa
干姜醇提物粉体- 碳酸氢铵	100 : 0	4.4	0.14 ± 0.02 ^a	干姜醇提物粉体-PVP/ VA-碳酸氢铵	79 : 21	3.2	0.96 ± 0.01
		6.0	0.38 ± 0.01			4.4	1.82 ± 0.02
		9.0	0.92 ± 0.02			6.0	3.22 ± 0.02
	95 : 5	4.4	0.13 ± 0.03		83 : 7 : 10	3.2	1.16 ± 0.05
		6.0	0.41 ± 0.02			4.4	2.52 ± 0.02
		9.0	0.83 ± 0.01			6.0	3.60 ± 0.03
	90 : 10	4.4	0.31 ± 0.02		76 : 14 : 10	3.2	1.50 ± 0.04
		6.0	0.96 ± 0.04			4.4	2.77 ± 0.02
		9.0	1.35 ± 0.01			6.0	3.81 ± 0.01
干姜醇提物粉体- PVP/VA	93 : 7	3.2	0.67 ± 0.05		69 : 21 : 10	3.2	1.64 ± 0.04
		4.4	1.22 ± 0.02			4.4	3.21 ± 0.02
		6.0	2.47 ± 0.01			6.0	4.01 ± 0.03
	86 : 14	3.2	0.69 ± 0.02				
		4.4	1.77 ± 0.03				
		6.0	3.03 ± 0.02				

表 3 不同干姜改性复合粒子所压制片剂的 E_{sp} 和崩解时间 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 3 E_{sp} and disintegration time of tablets prepared by various ZR engineering composite particles ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组合	混合比例	压力/kN	E_{sp} /MPa	崩解时间/min	组合	混合比例	压力/kN	E_{sp} /MPa	崩解时间/min
干姜醇提物粉体- 碳酸氢铵	100 : 0	3.0	6.59 ± 0.02	7.67 ± 0.04	干姜醇提物粉体-PVP/ VA-碳酸氢铵	79 : 21	3.0	12.77 ± 0.06	14.00 ± 0.03
		6.0	12.90 ± 0.03				6.0	25.20 ± 0.02	
		9.0	20.49 ± 0.04				9.0	34.09 ± 0.01	
	95 : 5	3.0	8.73 ± 0.04	7.83 ± 0.03		83 : 7 : 10	3.0	15.67 ± 0.04	8.50 ± 0.03
		6.0	16.53 ± 0.02				6.0	31.08 ± 0.05	
		9.0	26.79 ± 0.01				9.0	40.51 ± 0.03	
	90 : 10	3.0	15.21 ± 0.04	8.33 ± 0.02		76 : 14 : 10	3.0	15.40 ± 0.02	10.50 ± 0.02
		6.0	23.26 ± 0.02				6.0	30.89 ± 0.04	
		9.0	34.40 ± 0.01				9.0	41.48 ± 0.01	
干姜醇提物粉体- PVP/VA	93 : 7	3.0	10.15 ± 0.04	9.00 ± 0.05		69 : 21 : 10	3.0	17.95 ± 0.04	17.00 ± 0.06
		6.0	21.89 ± 0.03				6.0	32.96 ± 0.02	
		9.0	31.70 ± 0.01				9.0	40.85 ± 0.01	
	86 : 14	3.0	11.31 ± 0.04	11.17 ± 0.02					
		6.0	23.74 ± 0.02						
		9.0	33.50 ± 0.02						

用, 因此, 综合辅料用量对 TS 的改善及崩解时间的影响, 7% PVP/VA 与 10% 碳酸氢铵进行共喷雾处理是较佳选择。

3.5 屈服压和 Heckel 曲线

Heckel 方程描述的是粉体在压缩过程中, 相对密度与压片压强之间的关系, 遵循一级动力学方程^[26-27]。其中曲线线性部分斜率的倒数为屈服压

(P_y), 反映的是物料在一定压力下的形变方式与能力, 其值越小, 形变能力越强。在本研究中, Heckel 曲线在 20~90 MPa 基本呈现良好线性关系, 其相关系数均在 0.999 以上, 各粒子的 Heckel 曲线基本呈相似趋势, 具体见图 2, 原粉和各改性粒子 P_y 见表 4。由表 4 可看出, 干姜喷雾组的改性粒子 P_y 值接近或显著低于原粉粒子。其中, 碳酸氢铵与 PVP/

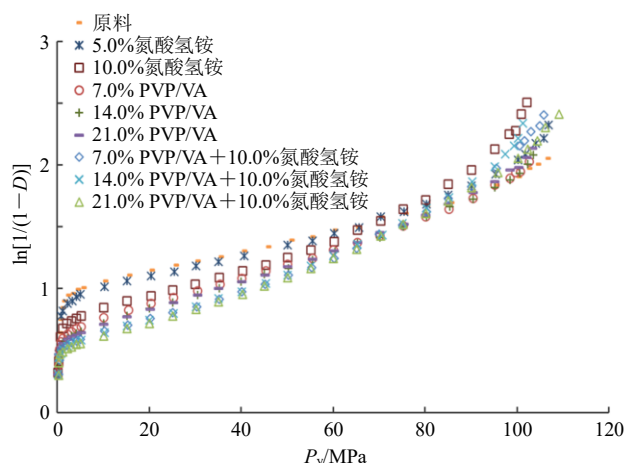


图 2 不同干姜粒子所压制片剂的 Heckel 曲线图

Fig. 2 Heckel curve profiles of tablets compressed with various ZR particles

表 4 不同干姜粒子压缩过程中的能量参数和压片参数 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Energetic parameters of compression and tableting parameters of various ZR particles ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品*	CR/%	P_y /MPa	FES/%	E_1 /J	E_2 /J	E_3 /J	PL/%	EF/N	UDWF/N
A	28.58±0.02	112.09±2.15	7.36±0.01	1.00±0.03	3.22±0.06	0.27±0.09	92.3±2.3	138.51±0.03	1.38±0.03
B	29.36±0.02	113.78±8.25	7.28±0.52	1.11±0.06	4.12±0.12	0.28±0.05	93.6±1.0	143.88±2.78	1.70±0.03
C	29.36±0.07	79.40±1.16	6.62±0.31	2.05±0.19	5.80±0.06	0.16±0.03	97.3±0.5	149.34±3.80	1.78±0.07
E	28.68±0.02	79.97±3.15	6.35±0.11	3.07±0.18	5.45±0.13	0.11±0.04	98.0±0.7	119.30±1.71	1.38±0.05
F	28.67±0.03	76.15±1.59	6.54±0.10	3.37±0.10	5.91±0.19	0.16±0.05	97.4±0.7	138.67±8.64	1.41±0.05
G	28.84±0.06	73.40±2.49	6.68±0.38	3.66±0.11	6.22±0.09	0.15±0.05	97.7±0.7	123.21±1.71	1.44±0.03
H	28.16±0.02	64.41±3.76	6.41±0.28	3.88±0.11	7.72±0.11	0.10±0.12	98.7±1.5	131.67±10.32	1.84±0.05
I	28.32±0.05	63.26±3.31	6.43±0.37	3.87±0.24	7.65±0.26	0.11±0.04	98.6±0.5	123.25±12.13	1.68±0.14
J	27.92±0.05	54.78±1.63	6.78±0.33	4.76±0.24	8.15±0.12	0.15±0.06	98.2±0.7	139.16±8.34	1.90±0.05

CR-压缩比 P_y -屈服压 FES-快速弹性复原 E_1 -摩擦功 E_2 -净功/有效功 E_3 -解压缩过程中损失的功和能 PL-可塑性 EF-出片力 UDWF-上冲模壁力 “*” 物料处方组成见表 1 注释

CR-compaction ratio P_y -compaction pressure FES-fast elastic stretch E_1 -energy consumed for friction E_2 -energy retained during unloading E_3 -energy loss during unloading PL-plasticity EF-ejection force UDWF-upper die wall force “*” the material formulations are shown in the notes in table 1

变化趋势与 TS、 E_{sp} 和 E_2 (有效功) 相一致, 即 E_2 越大, PL 值越大。

摩擦功 (E_1) 表征物料在压缩过程中产生的摩擦力^[28]。这种能量可能与粒子的重排、分解、大小和形状有关。与干姜原粉相比, 经过喷雾共处理改性粒子的 E_1 随碳酸氢铵、PVP/VA 或二者混合物用量的增加而增加。这可能是由于共处理产物为复合改性粒子, 在压实过程中容易分解成初级粒子。此外, 复合粒子粉体表面多褶皱、凹陷且疏松、多孔。因此, 复合粒子在压缩阶段容易发生机械互锁, 这倾向于产生较高的能量 E_1 。相反, 原料粉体的粒子表面相对光滑, 且粒径较复合粒子小。因此, 原粉粒子更容易结合在一起, 填补空隙, 从而降低重排

VA 结合组的改性粒子比所有单一处理组有更低的 P_y 值, 并随着 PVP/VA 用量的增加, P_y 值逐渐降低、塑性形变能力增强, 此结果与 TS 相一致。

3.6 功与能及片剂压缩参数

表 4 总结了各粉体的相关压片参数。主要包括压片过程中的功能关系、PL、CR 和 FES 等情况。PL 根据 Stamm 和 Mathis 报告的方法计算, 用于描述物料可逆与不可逆形变之间的关系^[28]。塑性形变所消耗的能量主要取决于压缩材料的性质。高 PL 值反映了较多的能量 (E_2) 用于压缩材料的不可逆形变。在本研究中, 干姜原料 PL 值约为 92%, 在喷雾共处理过程中分别加入不同比例碳酸氢铵或 PVP/VA 后, PL 值均显著增加 (93.6~98.0%), 当二者共同加入后, PL 值进一步增加 (>98%), 其

时消耗的能量^[16]。

出片力 (ejection force, EF) 表征片剂从中模推出的难易程度^[16], CR 表征的是在一定压力下物料体积减小的能力, 即 CR 值越小, 物料的压缩性越好^[23]。快速弹性复原 (FES) 表征物料在解压缩过程中的轴向弹性复原力。当 FES 值越大, 弹性复原能力越大, 说明发生裂片的趋势越大, 不利于片剂的成型。

由表 4 可看出, 干姜原料改性前后的 EF、CR 值变化不显著, 而 FES 显著下降, 与 E_3 呈相同变化趋势。以上参数均表明喷雾共处理制备的复合粒子能够显著改善物料的压缩成型性而不会引起其他不良变化。

4 讨论

将干姜醇提物和改性剂与致孔剂通过喷雾共处理制备成改性复合粒子,并将其与原粉进行了粉体学性质(表面形态、粒径、流动性)和压片及片剂性质(TS、压缩参数、功和能)的比较。结果表明,改性复合粒子在压片性质(压缩成型性)方面均显著优于原粉,其中,改善程度从高到低的顺序分别是干姜与碳酸氢铵和 PVP/VA 共喷雾粉体($10.0\%+21.0\%>10.0\%+14.0\%>10.0\%+7.0\%$)、干姜与 PVP/VA 共喷雾粉体($21.0\%>14.0\%>7.0\%$)、干姜与碳酸氢铵共喷雾粉体($10.0\%>5.0\%$)。这是因为 PVP/VA 本身的塑性形变能力强,可增加用于片剂形成的有效功从而增大片剂的 TS,而后碳酸氢铵的加入进一步改善复合粒子的片剂性质。这主要是因为碳酸氢铵的挥发致孔作用能够增大粒子的比表面积,从而增大压片时粒子内和粒子间结合力。因此,二者产生正向叠加作用使其优于其他单一处理组。然而,由于喷雾干燥仪器的喷嘴孔径小,限制了共处理粉体的粒径,粒径小可使粒子间产生吸附作用,进而流动性没有得到较好的改善。此外,崩解时间会随 PVP/VA 加入而有所延长,碳酸氢铵的致孔作用能够在一定程度上对此进行改善。

综上,将压缩成型性较差的干姜醇提物与 PVP/VA 和碳酸氢铵一起进行喷雾共处理有望显著改善干姜原粉的粉体学性质和压片及片剂性质,这为改善一些中药提取物片剂制备性质提供了一个可行的策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王芬,徐冰,张坤峰,等.基于粉体压缩行为的中药半浸膏粉“药辅合一”科学内涵研究[J].中国中药杂志,2020,45(2):274-284.
- [2] 相聪坤,胡等慧,郑玉光.“护肝 I 号”口崩片的制备及药效学研究[J].中草药,2020,51(12):3194-3200.
- [3] 李延年,伍振峰,万娜,等.中药片剂成型质量影响因素研究现状及问题分析[J].中国中药杂志,2018,43(8):1547-1553.
- [4] Liu H N, Yang S L, Yang M, et al. Modernization of traditional Chinese medicine manufacturing: Research and application of key technologies in industrialization of solid preparations[J]. *Mod Chin Med*, 2020, 22: 155-161.
- [5] Garg N, Pandey P, Kaushik D, et al. Development of novel multifunction directly compressible co-processed excipient by melt granulation technique[J]. *Int J Pharm*
- [6] 余雅婷,赵立杰,徐君杰,等.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[J].中草药,2019,50(17):4041-4050.
- [7] 王淼,陈英,伍伟聪,等.预混与共处理药用辅料的发展与质量管理现状[J].中国医药工业杂志,2022,53(4):578-583.
- [8] Rojas J, Buckner I, Kumar V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(10): 1159-1170.
- [9] 何群,赵碧清,滕久祥,等.九香止泻方喷雾和减压干燥品中有效成分比较[J].中草药,2011,42(8):1550-1553.
- [10] 王冉,杨凌宇,吴志峰,等.基于熵权法评价干燥方法对经典名方华盖散基准样品质量属性的影响[J].中草药,2023,54(3):768-778.
- [11] 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.
- [12] Moroni A. A novel copovidone binder for dry granulation and direct compression tableting[J]. *Pharm Tech*, 2001, 25(Supple): 8-24.
- [13] Li Z, Lin X, Shen L, et al. Composite particles based on particle engineering for direct compaction[J]. *Int J Pharm*, 2017, 519(1/2): 272-286.
- [14] 李金枝,罗毓,阮洪生,等.金荞麦多孔粉体的压片性能改善及机制研究[J].中国中药杂志,2020,45(22):5518-5524.
- [15] Zhou M M, Shen L, Lin X, et al. Design and pharmaceutical applications of porous particles[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(63): 39490-39501.
- [16] Li J Z, Li Z, Ruan H S, et al. Improved direct compression properties of *Gardeniae Fructus* water extract powders via fluid bed-mediated surface engineering[J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27(6): 725-739.
- [17] Fell J T, Newton J M. Determination of tablet strength by the diametral-compression test[J]. *J Pharm Sci*, 1970, 59(5): 688-691.
- [18] Gallo L, Bucalá V. A review on influence of spray drying process parameters on the production of medicinal plant powders[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2019, 16(4): 340-354.
- [19] 王松涛,张静,林晓,等.一种基于乳糖与糊化淀粉的新型共处理辅料研究[J].中国中药杂志,2014,39(22):4329-4334.
- [20] Shu Y S, Liu Z L, Zhao S Y, et al. Integrated and global

- pseudotargeted metabolomics strategy applied to screening for quality control markers of *Citrus* TCMs [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2017, 409(20): 4849-4865.
- [21] Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, *et al*. Characterization of tableting properties measured with a multi-functional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations [J]. *Int J Pharm*, 2016, 510(1): 195-202.
- [22] Mazel V, Diarra H, Malvestio J, *et al*. Lamination of biconvex tablets: Numerical and experimental study [J]. *Int J Pharm*, 2018, 542(1/2): 66-71.
- [23] Li J Z, Wu F, Lin X, *et al*. Novel application of hydroxypropyl methylcellulose to improving direct compaction properties of tablet fillers by co-spray drying [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(85): 69289-69298.
- [24] Sun C C. Decoding powder tableability: Roles of particle adhesion and plasticity [J]. *J Adhesion Sci Technol*, 2011, 25(4/5): 483-499.
- [25] 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.
- [26] 李婉婷, 宿军慧, 李文静, 等. 压力范围对片剂压缩方程拟合结果的影响 [J]. *药学报*, 2021, 56(12): 3547-3554.
- [27] 倡国宁, 陈岚, 张京红, 等. 基于 Heckel 方程的药物粉体压缩特性的理论分析与实验研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(9): 746-752.
- [28] Vodáčková P, Vraníková B, Svačinová P, *et al*. Evaluation and comparison of three types of spray dried coprocessed excipient Avicel® for direct compression [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2739428.

[责任编辑 郑礼胜]