

饮片细粉对肠炎宁半浸膏片压缩成型的影响研究

潘浩敏¹, 刘 微^{1,2}, 梁钧杰¹, 饶小勇^{1,2}, 张 尧², 余德发³, 李 哲^{1*}, 罗晓健^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

3. 江西康恩贝中药有限公司, 江西 上饶 334000

摘 要: 目的 研究半浸膏颗粒中饮片细粉含量对其物理性质和压缩性能的影响。方法 以肠炎宁片为模型药物, 测定含不同饮片细粉比例的肠炎宁颗粒的粉体学性质、压缩过程参数、抗张强度等指标, 采用不同压缩方程对片剂抗张强度-压力、孔隙率-压力、抗张强度-孔隙率的变化规律进行拟合, 阐明肠炎宁半浸膏片的成型机制, 并用主成分分析对粉体学性质、压缩过程参数及拟合系数之间的相关性进行分析。结果 当肠炎宁颗粒中的饮片细粉含量小于 6% 时, 随着饮片细粉含量的增加, 粒子间的结合力增强, 粉体的成型性增强; 当含量超过 6% 后, 饮片细粉弹性作用增强, 粒子间结合力减弱, 抑制成型。结论 从压缩成型角度说明了肠炎宁半浸膏片中饮片细粉含量的临界值为 6%, 可为半浸膏片的处方工艺优化提供较好的理论和实验依据。

关键词: 半浸膏片; 饮片细粉; 压缩成型; 主成分分析; 肠炎宁; 抗张强度; 孔隙率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)12-3842-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.12.011

Study on effect of fine powder on compression process of Changyanning semi-extract tablets

PAN Hao-min¹, LIU Wei^{1,2}, LIANG Jun-jie¹, RAO Xiao-yong^{1,2}, ZHANG Yao², YU De-fa³, LI Zhe¹, LUO Xiao-jian^{1,2}

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Solid Preparation of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

3. Jiangxi CONBA Chinese Medicine Co., Ltd., Shangrao 334000, China

Abstract: Objective The purpose of this research was to investigate the effect of fine powder content of decoction pieces in semi-extract granules on its physical properties and compression properties. **Methods** The Changyanning Tablets were utilized as the model drug in this research. The powder properties, compression process parameters and tensile strength of Changyanning Granules with different fine powder content were characterized. The different compression equations were used to fit the variation patterns of tensile strength-pressure, porosity-pressure and tensile strength-porosity of the tablets to illustrate the tableting mechanism of semi-extract tablets. Principal component analysis was used to analyze the correlation between the powder properties, compression process parameters and the fitting coefficients. The correlation among powder properties, compression parameters and the fitting coefficients were analyzed by principal component analysis. **Results** The interparticle binding force increased within creasing the podwer content when the content of drinking powder was less than 6%, demonstrating that the tableting ability of Changyanning Granules was enhanced; When the content exceeded 6%, the elastic effect of fine powder increased and the interparticle binding force weakened, inhibiting the tableting. **Conclusion** This study illustrated the critical value of fine powder content of the tablets in Changyanning Tablets was 6% from the perspective of compression molding, suggesting that fine powder content of the tablets should be reasonably determined during the prescription process development of semi-extract tablets.

收稿日期: 2023-01-17

基金项目: 江西省重大科技研发专项 (20203ABC28W018); 上饶市科技计划项目 (2021A002)

作者简介: 潘浩敏, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。E-mail: 2634364785@qq.com

*通信作者: 李 哲, 副教授, 主要从事中药固体制剂研究。Tel: (0791)87119027 E-mail: lizhezd@163.com

罗晓健, 教授, 主要从事中药制剂工艺与中药固体制剂研究。Tel: (0791)87119619 E-mail: luoxj98@126.com

Key words: semi-extract tablets; fine powder; compression molding; principal component analysis; Changyanning; tensile strength; porosity

中药片剂具有易携带、质量稳定、剂量准确等优点,是目前临床的常用剂型。在中药片剂的生产过程中,松片和裂片等质量问题是常见的且具挑战性的难题^[1],物料具有良好的压缩性和成型性是获得致密而有一定强度片剂的关键^[2]。因此,研究中药片剂物料的压缩成型性对其处方和工艺参数的筛选具有重要指导意义。

根据原料药的处理方式,中药片剂可分为全片、浸膏片、半浸膏片和提纯片,其中,半浸膏片是指将部分药材细粉与稠浸膏混合制成的片剂,在《中国药典》2020 年版一部成方制剂和单味制剂中,共收载中药片剂 321 种,半浸膏片约占 65%^[3],占比最大,是中药片剂特色之一。目前,有关片剂压缩行为的报道多集于中药浸膏片^[4-6],对中药半浸膏片的相关研究较少。王芬等^[7]研究发现半浸膏粉的压缩成型性较相应的浸膏粉差,但该研究仅对比了单味饮片制备的浸膏粉和半浸膏粉的区别,饮片细粉对复方制剂压缩成型性影响的研究未见报道。

肠炎宁片收载于《中国药典》2020 年版一部成方制剂和单味制剂中,由部分香薷与地锦草以细粉形式加入稠膏后制得,在分类上属于半浸膏片,具有清热利湿、行气的功效,用于急慢性胃肠炎、腹泻、细菌性痢疾、小儿消化不良等症状^[3],疗效确切,应用广泛。本研究以肠炎宁片为研究对象,通过对饮片细粉和不同饮片细粉含量肠炎宁颗粒的压缩参数进行分析,并对粉体的压缩过程及形变机制进行研究,探究饮片细粉对肠炎宁片压缩成型的影响,以期阐明饮片细粉在肠炎宁半浸膏片压缩成型中发挥的作用,为改进制剂配方和工艺、提高产品质量和生产效率提供指导。

1 仪器与材料

1.1 仪器

SXJQ-1 型数显直流无极调速搅拌器,郑州长城科工贸有限公司; MJY 5-2 型真空带式干燥机,上海敏杰制药机械有限公司; LSH 3/6/12 型高剪切制粒机、ZL-200 型整粒机,天津翰林航宇实业有限公司; Korsch XP 1 型感应压片机,德国 Korsch 公司; TRD-8 型多功能压片机,德国 Erweka 公司; SMZ 25 型显微颗粒图像分析仪,上海尼康仪器有限公司; ML 3002 E/02 型万分之一电子天平,瑞士梅特勒-托利多科技有限公司; Mastersizer 3000 型激

光粒度测定仪,英国马尔文仪器有限公司; AccuPyc II 1340 型真密度仪,麦克默瑞提克仪器有限公司; YD-20 KZ 型智能片剂硬度仪,天津市天大天发科技有限公司; JZ-7 型粉体振实密度仪、JL-A3 型粉体特性测试仪,成都精新粉体测试设备有限公司。

1.2 材料

肠炎宁稠浸膏(由地锦草、金毛耳草、枫树叶、樟树根、香薷饮片提取浓缩而得,在 60 °C 下检测的密度为 1.39 g/mL,批号 N210914)、饮片细粉(适量香薷与地锦草饮片粉碎成细粉后的混合物,香薷批号 NS210901,地锦草批号 NS210803)均由江西康恩贝中药有限公司提供;甘露醇,批号 20180320,山东龙力生物科技股份有限公司;微粉硅胶(批号 161207)、硬脂酸镁(批号 170527),安徽山河药用辅料股份有限公司。

2 方法

2.1 样品制备

将香薷和地锦草饮片细粉加入到肠炎宁稠膏(由香薷、地锦草、金毛耳草、樟树根、枫香树叶混合加水煎煮 2 次,滤过,合并滤液,浓缩至稠膏状)中,搅拌均匀,共 2000 g,经真空带式干燥、粉碎、过 50 目筛制得肠炎宁粉末。其中,含饮片细粉的稠膏经干燥后得到的粉末称为半浸膏粉,由纯稠膏(无饮片细粉加入其中)经干燥得到的干粉即为浸膏粉。取浸膏粉/半浸膏粉与适量的甘露醇、微粉硅胶和硬脂酸镁混合(600 g/批,药辅比 9:1),以 70%乙醇为润湿剂,经高剪切湿法制粒、干燥、24 目筛网整粒制得肠炎宁颗粒。

所有颗粒含水量基本一致,约为 6%。制备好后的样品密封保存于干燥器中备用。为考察饮片细粉含量对颗粒压缩成型性的影响,制备了无饮片细粉的浸膏粉以及不同饮片细粉含量的半浸膏粉。肠炎宁颗粒中饮片细粉含量分别占片质量的 0.2%、4%、6%、8%、10%。

真空带式干燥的参数为进料速度 12 Hz,履带速度 19 Hz,一区温度 110 °C,二区温度 100 °C,三区温度 100 °C;高剪切湿法制粒参数为搅拌桨转速 200 r/min,制粒刀转速 2000 r/min,蠕动泵转速 40 r/min,雾化压力 5 kPa (0.05 bar)。

2.2 物料粉体学性质评价

2.2.1 含水量 参照《中国药典》2020 年版四部

0832 水分测定法中第二法(烘干法)^[8]测定样品含水量。精密称取样品 2 g, 质量记为 m_1 , 平铺于已干燥至恒定质量的称量瓶(恒定质量后的称量瓶质量为 m_2)中, 开盖于 105 °C 烘箱中干燥 5 h, 盖上盖后放入干燥器中, 放凉后精密称定, 继续开盖在 105 °C 烘箱中干燥 1 h, 放冷后称定质量, 至连续 2 次称定质量的差异不超过 5 mg 为止, 记最终称量瓶和样品总质量为 m_3 , 根据公式含水量 = $(m_1 + m_2 - m_3)/m_1$ 计算样品含水量。

2.2.2 休止角(θ) 样品从锥度为 60°的漏斗中落至下方半径为 r 的水平金属板上, 形成 1 个圆锥体, 至圆锥体高度不再变化时记录圆锥体高度(H)并按照公式(1)计算样品的 θ 。

$$\tan\theta = H/r \quad (1)$$

2.2.3 粒子大小 用马尔文激光粒度仪测定样品的 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} (分别表示 1 个样品的累积粒度分布数达到 10%、50%、90%时所对应的粒径, 物理意义分别是粒径小于它的颗粒占 10%、50%、90%), 以 D_{50} (也叫中位径或中值粒径, 常用来表示粉体的平均粒度)表征样品的粒子大小, 平行 3 份, 取平行均值。并按公式(2)计算粒度分布(span)。

$$\text{span} = (D_{90} - D_{10})/D_{50} \quad (2)$$

2.2.4 堆密度(ρ_b)、振实密度(ρ_t)、豪斯纳比(HR)和卡尔指数(CI) 用粉体振实密度仪及仪器所配套使用的量筒测量样品的 ρ_b 及 ρ_t 。根据样品的 ρ_b 和 ρ_t 结果, 分别按公式(3)(4)计算 HR 和 CI。

$$\text{HR} = \rho_t/\rho_b \quad (3)$$

$$\text{CI} = (\rho_t - \rho_b)/\rho_t \quad (4)$$

2.2.5 真密度(ρ_{true})和孔隙率(ε) 采用气体置换法测定样品的 ρ_{true} , 并根据公式(5)计算样品 ε 。

$$\varepsilon = (\rho_{\text{true}} - \rho_b)/\rho_{\text{true}} \quad (5)$$

2.2.6 原料的形态表征 分别取饮片细粉、浸膏粉和半浸膏粉平铺于载玻片上, 使用显微颗粒图像分析仪观察粒子的表面形态。

2.3 压缩过程参数

用带有 8.5 mm 平片冲头的 Korsch XP1 感应压片机, 分别在 3、6、9 kN 的上冲压力下进行压片, 单片片质量 200 mg。每次压片前压一片空白硬脂酸镁以润滑冲头。在压片过程中, 由压片机自动记录压缩过程参数: 压缩比(CR)、出片力(EF)、上冲模壁力(UDWF)、摩擦功(E_1)、解压缩后保留能量(E_2)、解压缩过程中损耗能量(E_3)。总功(E_T)为 E_1 、 E_2 、 E_3 的总和, R_i 为各能量在 E_T 中所占百

分比, 除去 E_1 后 E_2 所占百分比(PL)、单位有效压缩功(E_{sp})和轴向快速弹性复原(FES)分别由公式(6)~(8)计算而得^[9]。

$$\text{PL} = E_2/(E_2 + E_3) \quad (6)$$

$$E_{\text{sp}} = E_2/m \quad (7)$$

$$\text{FES} = (H_1 - H_2)/H_2 \quad (8)$$

m 为片剂质量, H_1 和 H_2 分别为粉体在压缩过程中片剂弹性复原后的边缘厚度和压力最大时的边缘厚度

2.4 压缩方程拟合

称取物料各 350 mg, 用德国 Erweka 压片机, 直径为 10 mm 的平片冲头, 分别在 3、5、7、9、11 kN 的上冲压力下进行压片。用上冲压力除以冲头面积, 将上冲压力换算为压片压强, 即压片压强分别为 38、64、89、115、140 MPa。

2.4.1 抗张强度(TS, MPa) 用游标卡尺测量片剂厚度(h , mm)和直径(d , mm), 并用硬度仪对片剂的径向破碎力(F , N)进行测定, 根据公式(9)计算片剂的 TS。

$$\text{TS} = 2F/(\pi dh) \quad (9)$$

2.4.2 片剂 ε 用真密度测定仪测定片剂的 ρ_{true} , 并根据公式(10)计算片剂的 ε 。

$$\varepsilon = 1 - 4m/(\pi d^2 h \rho_{\text{true}}) \quad (10)$$

2.4.3 Heckel 方程 Heckel 方程表示样品 ε 随压强变化的关系。其方程见公式(11)^[10]。

$$\ln(1/\varepsilon) = KP + A \quad (11)$$

P 为压片压强(MPa), K 、 A 为常数

2.4.4 TS-压力的线性方程 TS-压力的线性方程表示样品 TS 随压强变化的关系。其方程见公式(12)。

$$\text{TS} = kP + b \quad (12)$$

P 为压片压强(MPa), k 、 b 为常数

2.4.5 Ryshkewitch-Duckworth(R-D)方程 R-D 方程表示样品的 TS 随 ε 的变化关系, 其方程见公式(13)^[11]。

$$\text{TS} = T_0 \exp(-K_b \varepsilon) \quad (13)$$

T_0 和 K_b 为常数

2.5 数据处理

为分析粉体学性质和压缩过程参数及压缩方程拟合系数之间的相关性, 用 SIMCA 13.0 软件对相关数据进行主成分分析。

3 结果与讨论

3.1 物料的粉体学性质

饮片细粉和肠炎宁颗粒的粉体学性质见表 1。粒径大小为饮片细粉 < 浸膏颗粒 < 半浸膏颗粒, 半

浸膏颗粒中, 饮片细粉含量越多, 粒径越大。结合图 1 可以看出, 饮片细粉与稠膏混匀, 经带式干燥、粉碎后, 饮片细粉嵌入浸膏粉之中, 可以保证浸膏粉与饮片细粉的混合均匀性, 同时可以增加半浸膏粉的韧性, 经相同的整粒步骤后, 含饮片细粉越

多的颗粒粒径越大。饮片细粉 ρ_b 小而 ε 较大, 说明饮片细粉质地疏松, 故浸膏颗粒的 ρ_b 大于半浸膏颗粒, 随着饮片细粉含量的增加, 半浸膏颗粒的 ρ_b 有减小趋势, 但减小幅度较小; 浸膏颗粒和半浸膏颗粒的 ε 区别很小。

表 1 物料粉体学性质 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Powder physical properties of materials ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

饮片细粉含量/%	含水量/%	$D_{50}/\mu\text{m}$	span	$\theta(^{\circ})$	$\rho_b/(\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_l/(\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_{\text{true}}/(\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3})$	CI/%	HR	$\varepsilon/\%$
0	5.81 ± 0.14	125.94 ± 2.32	2.28 ± 0.09	38.49 ± 0.29	449.0 ± 1.8	585.8 ± 11.9	$1\,535.3 \pm 2.9$	23.33 ± 1.44	1.30 ± 0.01	70.75
2	5.98 ± 0.03	128.12 ± 3.29	2.29 ± 0.20	38.22 ± 0.82	438.8 ± 2.1	561.4 ± 6.3	$1\,523.1 \pm 3.7$	21.83 ± 0.58	1.28 ± 0.01	71.19
4	5.78 ± 0.04	156.44 ± 6.14	2.23 ± 0.16	37.99 ± 0.58	437.2 ± 4.3	555.8 ± 7.4	$1\,517.4 \pm 1.7$	21.33 ± 1.26	1.27 ± 0.02	71.19
6	5.84 ± 0.09	159.69 ± 10.60	2.22 ± 0.26	37.81 ± 0.78	431.0 ± 2.0	541.0 ± 2.2	$1\,505.3 \pm 1.8$	20.33 ± 0.58	1.26 ± 0.01	71.37
8	6.07 ± 0.16	176.02 ± 6.03	2.08 ± 0.09	37.82 ± 0.29	430.2 ± 4.4	537.7 ± 5.5	$1\,499.0 \pm 2.9$	20.00 ± 0.00	1.25 ± 0.00	71.30
10	5.88 ± 0.04	195.51 ± 3.45	2.18 ± 0.14	37.65 ± 0.00	427.4 ± 4.9	521.2 ± 1.9	$1\,496.4 \pm 2.6$	18.00 ± 0.87	1.22 ± 0.01	71.44
100	4.93 ± 0.05	95.29 ± 2.19	2.75 ± 0.35	52.19 ± 0.11	290.7 ± 8.1	439.3 ± 1.7	$1\,434.7 \pm 1.2$	33.83 ± 1.61	1.51 ± 0.04	79.74

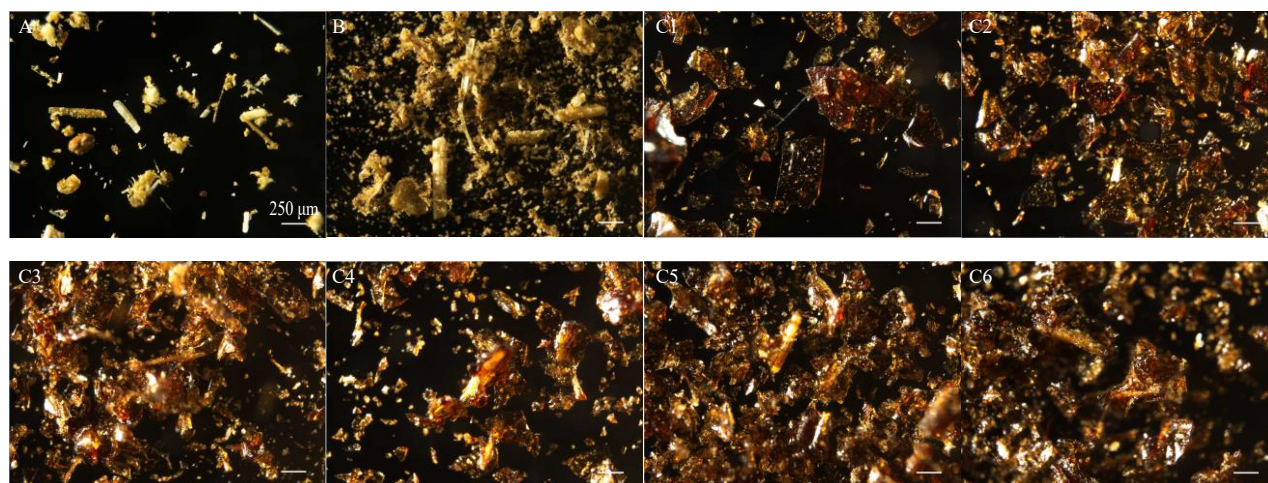


图 1 香薷 (A)、地锦草 (B)、肠炎宁浸膏粉 (C1) 和肠炎宁半浸膏粉 (C2~C6, 分别对应饮片细粉含量为 2%、4%、6%、8%、10% 的肠炎宁颗粒) 的粉体表面形态 ($\times 100$)

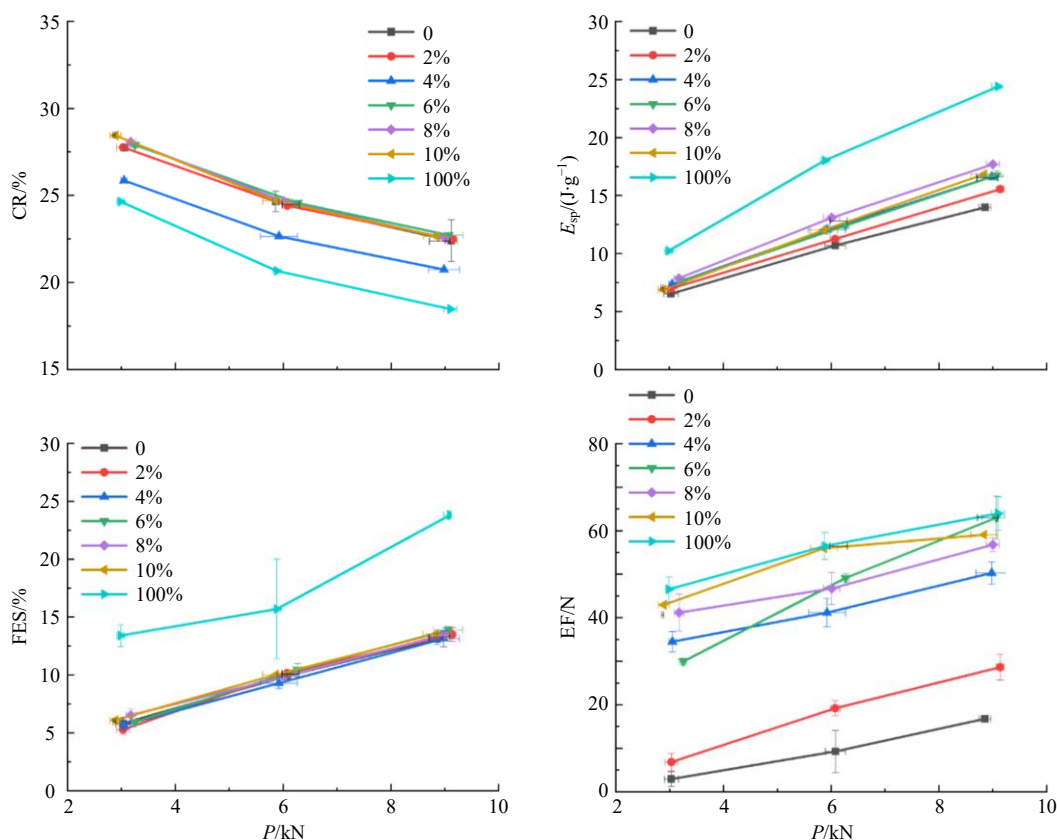
Fig. 1 Powder surface morphology of *Moslae Herba* (A), *Euphorbiae Humifusae Herba* (B), Changyanning extract powder (C1) and Changyanning semi-extract powder (C2—C6, corresponding to 2%, 4%, 6%, 8%, 10% of Changyanning Granules with fine powder content of the tablets respectively) ($\times 100$)

在粉体研究中, θ 、CI 和 HR 是常用来衡量粉体流动性的指标, θ 、CI、HR 越大, 说明粉体的流动性越差。根据这 3 个指标, 《欧洲药典》^[12] 将流动性划分了 7 个等级, 其中, 饮片细粉的 θ 为 52.19° 、CI 为 33.83%、HR 为 1.51, 流动性非常差, 正如 Li 等^[13] 报道中所述, 植物细粉的流动性普遍较差, 推测与其形态多为粗糙的不规则纤维状有关。浸膏颗粒的 θ 、CI 和 HR 分别为 38.49° 、23.33% 和 1.30, 流动性合格。随着饮片细粉含量的增加, 颗粒的流动性变好, 结合其他粉体性质, 说明饮片细粉能增大颗粒粒径, 使颗粒间毛细孔径对水汽的毛细吸附

作用减弱, 粒子间内聚力减小, 从而改善颗粒的流动性^[14]。

3.2 饮片细粉含量对压缩过程参数的影响

3.2.1 CR CR 描述样品受压时的体积减小度, 同一个压力下, 其值越小, 表明样品的可压性越好^[15]。不同样品的 CR 随压力的变化曲线见图 2。从图 2 可知, 粉体的 CR 值随压力的增加而减小, 饮片细粉的 CR 明显小于浸膏颗粒和半浸膏颗粒, 浸膏颗粒和半浸膏颗粒的 CR 值基本一致。CR 值与物料的粉体学性质有关, 由表 1 可知, 饮片细粉的 ρ_b 和粒径明显小于其他粉体, ε 则相反, 因此, 饮片细粉在压

图 2 压缩过程参数 (CR、 E_{sp} 、FES、EF) 随压力的变化曲线图Fig. 2 Variation of compression process parameters (CR, E_{sp} , FES, EF) with pressure

缩时存在更多粒子间接触位点,表现出更好的可压性^[6,16]。由于浸膏颗粒和半浸膏颗粒 ρ_b 、 ε 基本一致,两者在受压时的体积变化区别较小。

3.2.2 E_{sp} E_{sp} 为净输入功与片质量的比值,表示单位质量的粉体发生塑性形变所需要的能量,其值越大,说明压缩过程中单位质量粉体所受到的有效功越大,物料压缩性越强^[9]。饮片细粉、浸膏颗粒和半浸膏颗粒压制时的 E_{sp} 随压力的变化曲线见图2。同一压力下,饮片细粉的 E_{sp} 明显大于浸膏颗粒和半浸膏颗粒,压缩性最好,并且随着压力的增加而增加,与CR结果一致。饮片细粉含量为0~8%的颗粒,可压缩性随饮片细粉含量的增加而增加,当饮片细粉含量增加至10%时,颗粒压缩性开始下降。提示饮片细粉含量对压缩成型性的影响存在临界值,超过临界值将会降低片剂的压缩性。对比CR与 E_{sp} 结果发现, E_{sp} 能够更灵敏区分饮片细粉对颗粒可压缩性的影响。

3.2.3 FES FES表征片剂发生裂片的趋势^[17],一般为2%~10%^[18],如果粉体的快速弹性复原较大,硬度低,则容易裂片。不同样品的FES随压力的变化曲线见图2。饮片细粉3 kN压力下的FES值为

13.40%,说明饮片细粉在压片过程中,极易裂片,很难成型。不同饮片细粉含量的颗粒,其FES区别较小,均明显小于饮片细粉的FES。尽管饮片细粉的FES值高,但是饮片细粉在片剂中含量较小,所以肠炎宁颗粒的FES值由在片重中占比最大的浸膏粉决定,受饮片细粉含量变化的影响较小,在压力3~6 kN时均小于10%。各物料的FES随着压力的增加而升高,表明压力越大,粉体发生裂片的可能性越大,提示生产中应注意控制压片压力。

3.2.4 EF EF越大,说明冲头在推片过程中受到的摩擦力越大。EF随压力的变化曲线见图2。随着压力的增加,各粉体的EF不断增加。饮片细粉即使在低压下压片仍需较大的EF。相同压力下,饮片细粉含量2%~10%的颗粒,EF值随着饮片细粉含量的增加而增加,并且明显高于浸膏颗粒,提示处方中饮片细粉的存在会明显提高推片力,容易对压片机模具和冲头造成磨损,减少压片机的使用寿命。当饮片细粉含量为10%时,颗粒的EF基本接近饮片细粉。

3.3 TS

不同物料TS随压力的变化曲线见图3。TS可

描述物料的成型性。各粉体的 TS 随着压力的增加而增加, 其中, 饮片细粉的成型性极差, 即使在中高压下依旧不能很好地成形, 这与饮片细粉的结构有关。地锦草为大戟科植物地锦的干燥全草, 香薷为江香薷的干燥地上部分, 两者细粉细胞壁的成分主要为纤维素和半纤维素等^[19], 黏性差、弹性形变强, 不利于成型^[7,13,20-22]。

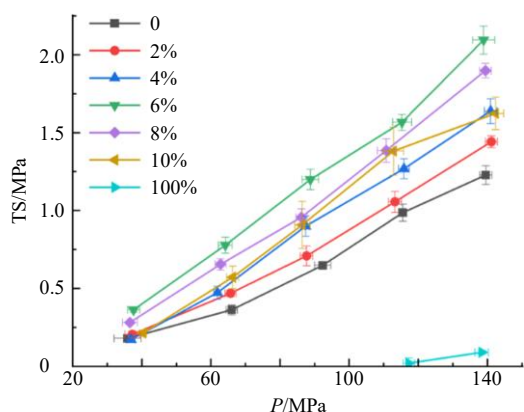


图 3 样品在不同压力下的 TS

Fig. 3 TS of samples under different pressures

浸膏颗粒在 38~140 MPa 的压片压强下的最大 TS 为 1.23 MPa, 成型性较差。相同压力下, 肠炎宁半浸膏片的 TS 高于肠炎宁浸膏片, 表明饮片细粉的加入可以提高颗粒的成型性。不同饮片细粉含量的颗粒, 其成型性随饮片细粉含量的增加呈先增后降的趋势, 当饮片细粉含量为 0~6% 时, 颗粒的 TS 随饮片细粉含量的增加而增加; 当饮片细粉含量为 8% 和 10% 时, 饮片细粉含量增加, 成型性下降与王芬等^[7]研究中的半浸膏粉的成型性比浸膏粉差的结果有所差异, 分析原因可能是, 王芬等^[7]研究中所用的饮片细粉含量在 50% 左右, 而本研究中所用饮片细粉含量较少, 其对处方成型的促进作用大于抑制作用, 表现为有利于成型, 当饮片细粉含量继续增加, 颗粒的弹性形变作用增强, 半浸膏片的成型性将开始下降, 最终将小于浸膏片的成型性。

当控制所有片剂 TS 为 2 MPa 时, 生药粉含量为 0、2%、4%、6%、8%、10% 的肠炎宁片崩解时间分别为 12.56、11.50、10.97、12.74、13.73、14.82 min, 脆碎度均小于 0.5%, 符合药典中的片剂标准。

3.4 肠炎宁半浸膏片压缩成型性研究

通过拟合压缩成型相关方程对粉体的压缩行为进行分析, 协同压缩过程参数, 进一步理解饮片细粉在半浸膏片压缩成型中的作用。由于压缩过程的复杂, 对变形行为的可靠理解应取决于对各种压缩

模型的同时分析^[23]。在本研究中, 所有拟合结果的 R^2 均大于 0.9, 说明模型预测均良好^[24]。

3.4.1 Heckel 方程 P_y 是 Heckel 曲线斜率的倒数, 值越小, 表明物料的塑性形变越好, 压缩性越好^[9], Heckel 方程拟合结果和 Heckel 曲线分别见表 2 和图 4。饮片细粉的 P_y 值较大, 为 220.154, 与黄芩细粉的 P_y 值较为接近^[7,25], 表明饮片细粉在压缩时以弹性形变为主而塑性形变较差, 这也很好地解释了虽然从 CR 值和 E_{sp} 值上分析饮片细粉具有很好的可压缩性, 但其 FES 值较大, 压制时依旧难以成型。浸膏颗粒的 P_y 最小, 说明浸膏颗粒的塑性形变较好, 饮片细粉含量为 0~6% 的半浸膏颗粒的 P_y 值与浸膏颗粒的 P_y 值基本相同, 主要是由于半浸膏颗粒中的饮片细粉含量较低, 半浸膏的塑性形变能力由浸膏颗粒的性质决定。但当饮片细粉含量为 8%~10%, P_y 逐渐增大, 粉体的塑性形变减弱, 弹性形变增强, 压缩性变差。从可压性角度看, 饮片细粉为 6% 是肠炎宁片最大含量。与 E_{sp} 值表征结果趋势一致, 即存在饮片细粉含量的临界值, 但临界值稍有区别, 可能与压片机类型有关, E_{sp} 由 Korsch XP1

表 2 Heckel 方程拟合结果

Table 2 Fitting results of Heckel equation

饮片细粉含量/%	A	P_y	R^2
0	0.998	111.653	0.983
2	0.947	108.016	0.992
4	0.918	109.413	0.998
6	0.877	112.102	0.999
8	0.950	130.753	0.986
10	0.973	135.779	0.978
100	0.390	220.154	0.998

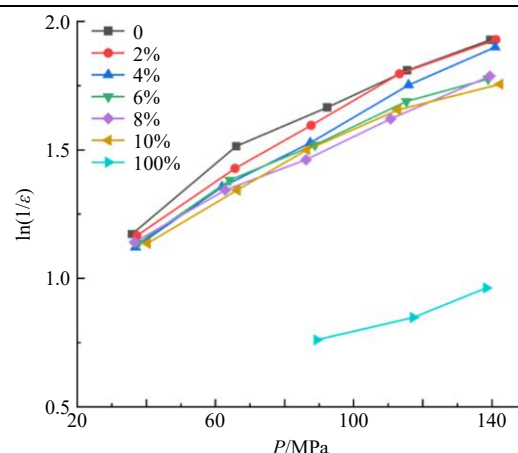


图 4 Heckel 曲线

Fig. 4 Heckel curve

型感应压片机得出, 而 P_y 值由旋转压片机得出, Korsch XP1 型感应压片机由上冲对粉体施加压力而成片, 旋转压片机通过上下冲头的同时压缩而成片, 两者的压缩过程有明显区别, 因此, 存在趋势一致, 但临界值有所差异。本实验采用的旋转压片机与生产时压片机的压缩过程一致, 由此得出的 P_y 值对肠炎宁片剂生产更有指导意义。

3.4.2 TS-压力 (TS-P) 线性方程 TS-压力线性方程中的斜率 k 值可以用于表征粉体的成型性^[22]。 k 值越大, 粉体 TS 随压力增加而加快, 相同压力下, 该粉体的成型性越好。线性方程拟合结果见表 3。 k 值为正数, 说明粉体 TS 随压力的增加而增加。从表 3 中可以看出, 当饮片细粉含量为 0~6% 时, 成型性随饮片细粉含量的增加而增加, 当饮片细粉含量为 8%~10% 时, 随着饮片细粉含量的增加, 粉体成型性呈下降趋势。

3.4.3 R-D 方程 R-D 方程中 T_0 为零孔隙率下的 TS; K_b 代表粒子间的结合能力, K_b 值越大, 表明粒子键的结合能力越弱^[11]。拟合结果见表 4。饮片细粉的 K_b 值远大于 10, 说明其粒子间结合能力较弱, 难以压实^[26], 因此, 表现出较差的成型性。当饮片细粉含量为 2%~6% 时, 含量较低, 饮片细粉中的纤维成分可以在压缩过程中交织成网, 产生机械连锁, 增强粉体粒子间的结合力; 当饮片细粉含量超过 6% 后, 纤维与纤维过多重叠, 弹性形变效应增加, 使得肠炎宁颗粒间的结合力减弱^[27-28], 成型性下降, 可以较好地用于解释饮片细粉含量对 TS 的

表 3 TS-P 线性方程拟合结果

Table 3 Fitting results of TS-P linear equation

饮片细粉 含量/%	k	R^2	饮片细粉 含量/%	k	R^2
0	0.011	0.981	8	0.016	0.995
2	0.012	0.992	10	0.014	0.986
4	0.014	0.998	100	0.003	0.999
6	0.017	0.995			

表 4 R-D 方程拟合结果

Table 4 Fitting results of R-D equation

饮片细粉 含量/%	K_b	R^2	饮片细粉 含量/%	K_b	R^2
0	13.432	0.988	8	10.134	0.979
2	11.393	0.995	10	12.153	0.992
4	10.581	0.984	100	38.770	0.998
6	8.944	0.994			

影响结果。

3.5 主成分分析

主成分的累积方差贡献率见表 5, R^2 可解释模型数据, Q^2 在模型中表预测能力, 其中, R^2 和 Q^2 值越接近 1.0, 说明模型越好^[29]。所有样品的信息经降维处理可分为 2 个主成分, 粉体学性质和压缩过程参数的模型中, 2 个主成分的累积 R^2 为 87.73%, 累积 Q^2 为 79.70%; 粉体学性质和压缩方程拟合系数的模型中, 2 个主成分的累积 R^2 和 Q^2 分别为 96.10% 和 57.83%, 说明所建立的 2 个模型的预测准确率均较高。

表 5 主成分的累积方差贡献率

Tablet 5 Cumulative variance contribution of principal components

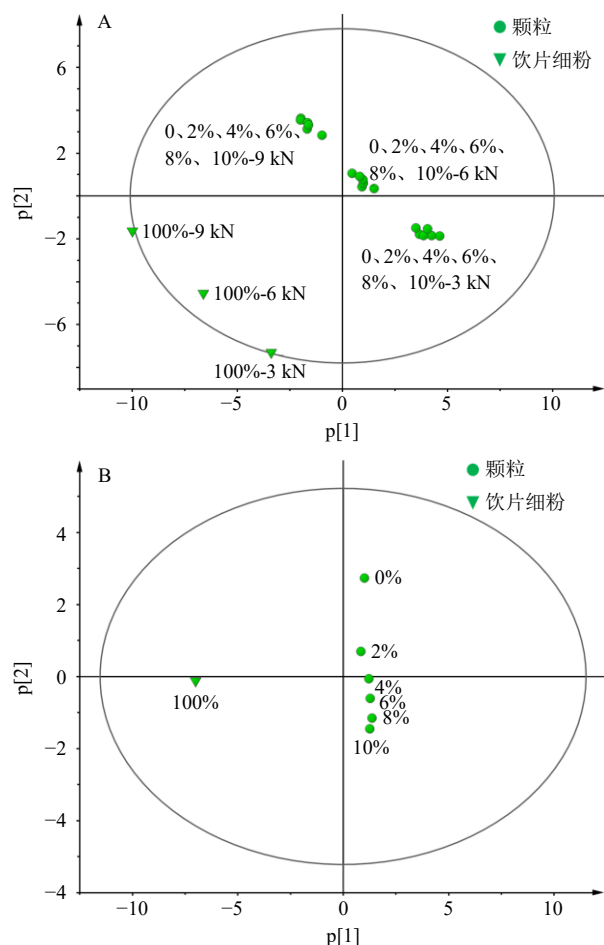
主成分	I 累积方差贡献率/%		II 累积方差贡献率/%	
	R^2	Q^2	R^2	Q^2
1	54.89	41.59	79.73	29.84
2	87.73	79.70	96.10	57.83
3	94.89	89.76	98.81	74.14
4	97.89	94.42		
5	98.80	96.03		
6	99.24	95.63		

I-粉体学性质-压缩过程参数 II-粉体学性质-压缩方程拟合系数

I-powderological properties-compression process parameters II-powderological properties-compression equation fitting coefficients

主成分得分散点图见图 5, 在粉体学性质和压缩过程参数的模型中, 9 kN 的样品主要分布在第 1 主成分 (PC1) 方向左侧, 6 kN 分布在中间, 3 kN 分布于偏右侧, 说明 PC1 可以解释压片压力对样品的差异; 在第 2 主成分 (PC2) 方向上, 饮片细粉分布在下方, 颗粒分布在上方, 说明 PC2 可以解释物料组成上的差异。相同物料组成和压片压力下的样品, 各性质较为集中, 差异较小。粉学性质和压缩方程拟合系数的模型中, 饮片细粉分布在 PC1 左侧, 颗粒分布在 PC1 右侧, 体现了物料组成上的差异, 与粉学性质和压缩过程参数模型中的 PC2 结果一致; 颗粒在 PC2 方向上主要表现为饮片细粉含量上的差异。

载荷图 (图 6) 表示变量间的关系, 越接近 0, 表示该变量对主成分提供的信息越少^[29]。从图 6-A 中可以看出, PC1 主要反映物料压缩性与压缩过程中消耗的功和能的信息, PC2 主要反映压缩成型性与物料密度和流动性的信息, 与王芬等^[7]研究中的主成分分析结果一致。其中, 在 PC2 方向上, 粉体



A-粉体学性质-压缩过程参数 B-粉体学性质-压缩方程拟合系数, 图6同

A-powderological properties-compression process parameters B-powderological properties-compression equation fitting coefficients, same as Fig. 6

图5 主成分分析得分图

Fig. 5 Principal component analysis score plot

ρ_b 、 ρ_t 、 ρ_{true} 呈聚集趋势,与 R_2 、UDWF呈负相关,与FES、EF、 E_1 、 E_2 、 E_3 、 E_{sp} 正相关。从图6-B中可以看出,在PC1方向上, P_y 值与粒径、密度成反比,与流动性参数、 ε 成正比,而在PC2方向上, P_y 和粉体的粒径呈正相关性,和粉体的流动性呈负相关性, k 值与 D_{50} 、 ε 呈正相关性,与密度、流动性参数呈负相关性, K_b 则与 D_{50} 、 ε 成反比,与流动性参数、密度成正比, K_b 值与粉体学性质的相关性趋势结果与戴胜云^[25]的研究结果基本一致。

4 结语

本研究以肠炎宁片为模型药物,对饮片细粉和不同饮片细粉含量的颗粒的压缩成型性进行了对比研究,发现饮片细粉的可压缩性较好,但 P_y 值较大,在压缩成型时以弹性形变为主,因而成型性差;肠

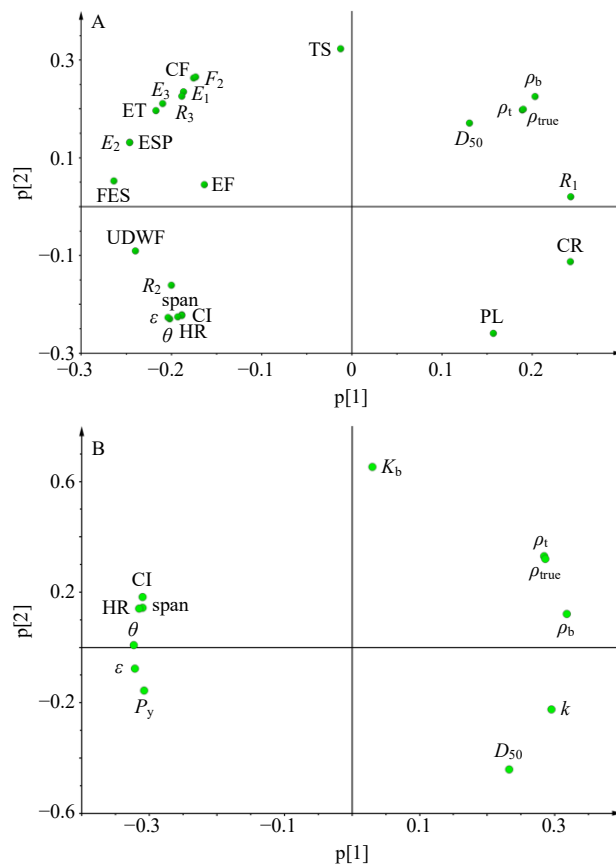


图6 主成分分析载荷图

Fig. 6 Principal component analysis loadings plot

炎宁浸膏颗粒则具有较好的塑性形变能力,是肠炎宁片成型的主体。肠炎宁片中饮片细粉含量存在阈值,且不同压片机压片时所体现出的阈值可能会存在较小差异。当饮片细粉含量低于阈值时,颗粒的压缩性受饮片细粉的影响较小,饮片细粉的存在能增强颗粒间的结合力从而有助于片剂成型,说明饮片细粉在一定范围内能起到较好的促进片剂成型的作用;高于阈值时,半浸膏颗粒的 P_y 值开始增大,弹性形变作用增强,且过多的饮片细粉会减弱颗粒粒子间的结合力,使粉体的压缩成型性变差,推片力增加,可能对压片机造成损害。本实验结果提示,在半浸膏片研发时不但要考虑饮片细粉对药效保留的作用,还应注意其对片剂压缩成型、生产过程的影响,确定合理的饮片细粉含量,且考虑到使用饮片细粉存在一些不容忽视问题,如部分饮片细粉缺乏安全有效的灭菌方法^[30-31],饮片细粉的得率、基本性质等易受产地、基原、采收季节等影响^[32-33],可能增加生产程序、影响片剂生产效率、质量一致性等,因此半浸膏片中饮片细粉的作用值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘莉, 曲慧霞, 鄂恒杰, 等. 中药片剂压片工艺面临的四大问题 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(4): 572.
- [2] Wünsch I, Finke J H, John E, *et al.* The influence of particle size on the application of compression and compaction models for tableting [J]. *Int J Pharm*, 2021, 599: 120424.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 445-1901.
- [4] 韩天燕, 刘强, 张万年, 等. 仙曲片粉体学性质考察及处方设计 [J]. 中成药, 2020, 42(8): 1982-1986.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 114.
- [9] 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.
- [10] Vreeman G, Sun C C. Mean yield pressure from the in-Die Heckel analysis is a reliable plasticity parameter [J]. *Int J Pharm X*, 2021, 3: 100094.
- [11] 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.
- [12] *European Pharmacopoeia* [S]. 10.0, 2019: 348.
- [13] 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.
- [14] 谢晓旭, 沈湘林, 汤雪美, 等. 煤粉流动特性若干影响因素的研究 [J]. 煤炭学报, 2008, 33(1): 85-88.
- [15] Yu Y T, Zhao L J, Lin X, *et al.* A model to simultaneously evaluate the compressibility and compactibility of a powder based on the compression ratio [J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119023.
- [16] Wünsch I, Finke J H, John E, *et al.* The influence of particle size on the application of compression and compaction models for tableting [J]. *Int J Pharm*, 2021, 599: 120424.
- [17] 罗毓, 吴飞, 沈岚, 等. 流化包裹与致孔对中药提取物片剂制备性质的改善 [J]. 药学报, 2020, 55(11): 2728-2735.
- [18] 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.
- [19] 赵庆新, 袁生. 植物细胞壁研究进展 [J]. 生物学通报, 2007, 42(7): 8-9.
- [20] 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, 35(5): 928-932.
- [21] 杜焰, 赵立杰, 李晓海, 等. 山药粉的直压特性初步研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 44-47.
- [22] 张文, 余雅婷, 赵立杰, 等. 共聚维酮改善金银花粉末压缩成型性能的研究 [J]. 药学报, 2021, 56(8): 2127-2135.
- [23] Paul S, Sun C C. The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders [J]. *Int J Pharm*, 2017, 532(1): 124-130.
- [24] 白钢, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于质量综合评价指数的药材品质快速评价 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 313-320.
- [25] 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.
- [26] Dai S Y, Xu B, Zhang Z Q, *et al.* A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118742.
- [27] 熊寿德, 段青松, 刘武江, 等. 加筋率和含水率对木纤维红黏土边坡稳定性的影响 [J]. 农业工程, 2021, 11(9): 55-60.
- [28] 梅红, 李明阳, 刘瑾, 等. 剑麻纤维复合基材土岩界面剪切性能试验 [J]. 河海大学学报: 自然科学版, 2022, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1117.TV.20221122.1629.002.html>.
- [29] Willecke N, Szepes A, Wunderlich M, *et al.* Identifying overarching excipient properties towards an in-depth understanding of process and product performance for continuous twin-screw wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2017, 522(1/2): 234-247.
- [30] 康超超, 王学成, 伍振峰, 等. 基于物理化学及生物评价的中药生药粉灭菌技术研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 507-515.
- [31] 崔琳琳, 陈宁, 曹玲, 等. 三七生药粉乙醇灭菌工艺优化及不同灭菌方式对质量的影响 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2462-2470.
- [32] 梁思琪, 刘保山, 宋歌, 等. 不同种质黄精红外指纹图谱的分析 [J]. 湖北民族大学学报: 自然科学版, 2022, 40(3): 255-259.
- [33] 艾比拜罕·麦提如则, 张娟, 朱军, 等. 不同采收期罗布麻和白麻药材化学成分的差异分析 [J]. 生物资源, 2021, 43(3): 211-217.

[责任编辑 郑礼胜]