

微粉硅胶的用量与加入方法对陈皮生粉的直压性能改善研究

杨彤彤^{1,2}, 赵水瑜¹, 李金枝^{1*}, 阮洪生¹, 崔明超¹, 林 晓², 李 哲³

1. 浙江药科职业大学中药学院, 浙江 宁波 315503

2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203

3. 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

摘要: 目的 以陈皮 *Citri Reticulatae Pericarpium* 生粉为模型药物, 研究改性剂微粉硅胶的不同加入方式与用量对陈皮生粉的粉体学性质以及直压性能的影响。方法 采用液相分散法以外加法、内加法及内外加法将微粉硅胶与陈皮共处理制备陈皮改性复合粉体, 测定并比较各粉体的密度、流动性、粒径、孔隙率、压缩成型性等粉体学性质和抗张强度、功与能等相关压片性质, 并绘制物理指纹图谱。结果 微粉硅胶的加入方法不同, 陈皮改性粒子的粉体学和压缩性质改善程度不同, 与陈皮原料药相比, 内加法和内外加法所制备的改性粉体(样品 S3、S6~S9)的流动性、均匀度、密度均得到改善, 吸湿性降低约 30.46%~42.00%, 可压性增强(TS 7.01~12.08 倍), 比表面积增大(1.63~2.42 倍), 有效功和能增加, 崩解时间降低, 约为 250~384 s, 直压性能明显改善。其中内加法(样品 S3)和内外加法粉混小比例(样品 S9)的改性粉体改善最显著。然而, 外加法和物理混合法所制备的改性粉体样品(样品 S2、S4、S5)流动性和比表面积也有所改善, 但二者具有较小的堆密度与振实密度, 自身无法压制成片。这可能是与微粉硅胶的加入方式有关, 因为微粉硅胶外加(样品 S2、S4、S5), 大部分辅料不能有效地与中药粉体结合, 浮在粉体表面, 微粉硅胶自身性质发挥主要作用。而内加法/内外加法(样品 S3、S6、S8、S9), 由于固体桥和析出活性成分的包裹作用, 部分微粉硅胶更紧密地包裹在主体粒子表面, 部分进入主体粒子内部。在压片过程中, 表面分布的纳米微粉硅胶起到促进粒子重排的作用, 并且给粒子提供了纳米级的粗糙表面, 在压缩过程中转变为更大的结合面积, 从而显著提高片剂的 TS。相较于外加法, 其具有较大的密度和较好的均匀性和可压性。结论 采用液相分散法将微粉硅胶以内加法及内外加法与陈皮生粉共处理能显著改善其生粉的直压性质, 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: 微粉硅胶; 直接压片; 液相分散法; 内加法; 内外加法; 陈皮

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)07-2319-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.009

Improvement of vertical compression property of directly pulverized powders of *Citri Reticulatae Pericarpium* by amount and adding methods of colloidal silicon dioxide

YANG Tongtong^{1,2}, ZHAO Shuiyu¹, LI Jinzhi¹, RUAN Hongsheng¹, CUI Mingchao¹, LIN Xiao², LI Zhe³

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

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

3. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To investigate the effects of the amount and different adding methods of engineering colloidal silicon dioxide (CSD) on the powder properties and vertical compression properties of CRP using the directly pulverized powders of Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*, CRP) as the model drug. **Methods** Different proportions of CRP engineering composite powders were

收稿日期: 2024-11-22

基金项目: 2024 年度高校国内访问学者“教师专业发展项目”(FX2024099); 宁波市公益类科技计划项目(2024S181); 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室开放基金项目(Zdsys-202302); 2023 年度宁波市医药文化研究基地项目(NY202307); 2024 年度浙江药科职业大学校级科研项目“经典名方乌药汤挥发性成分在临方制剂不同剂型中的量值传递研究”(校 2025034)

作者简介: 杨彤彤, 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:** 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

prepared by co-processing CSD with CPR using liquid dispersion with the external, the internal, and the internal and external addition. The density, flow properties, particle size, porosity, compressibility and compactibility, tensile strength, work and energy were measured and compared, and the physical fingerprints were drawn. **Results** The improvement degree in the powder and compression properties of engineering CRP particles varied depending on the adding method of CSD. The samples 3, 6—9 showed marked improvement in flowability, uniformity, density, hygroscopicity, tensile strength (TS), specific surface area (SSA), disintegration time (DT), the effective work and energy, which were about 7.01—12.08-fold (TS), 1.63—2.42-fold (SSA) higher than that of CRP, respectively. Meanwhile, the hygroscopicity and DT were reduced by about 30.46% to 42.00% and 250—384 s. Wherein, sample 3 from internal addition method and 9 from internal and external addition method show the most significant improvement. The samples 2, 4 and 5 from external addition method and physical mix method were also improved in the flowability and SSA, however, that cannot be compressed into tablets due to lower bulk and tap density. This may be related to the method of external adding of CSD, the excipients was difficult to effectively bind with traditional Chinese medicine powder. The CSD floated on the surface of the powder, which will play a greater role. For internal/internal and external addition (samples 3, 6, 8, and 9), some CSD were more tightly wrapped on the surface of the main particle, while others enter the interior of the main particle due to the coating effect of the solid bridge and the precipitation of active ingredients. In the process of compression process, the surface distribution of nanoparticle CSD can promote the rearrangement of particles, and provide the particles with a nanoscale rough surface, which transform into a larger binding area during compression, significantly improving the TS of the tableta. Compared with the external addition, it had higher density, better uniformity, and compressibility. **Conclusion** Co-processing with CRP and CSD via the different addition by liquid dispersion could improve the directly pulverized powders properties of CRP, which provides a feasible choice for improving the tableting properties of some traditional Chinese medicine extract powders.

Key words: colloidal silicon dioxide; direct compaction; liquid dispersion; internal addition; internal and external addition; *Citri Reticulatae Pericarpium*

片剂是现代药物制剂中应用最广泛的剂型之一，它具有质量稳定、剂量准确、便于服用和携带等优点^[1]。其易于机械化生产，产量大、成本低，能够占到药品市场 80% 的份额^[2]。直接压片法因操作简单、节约成本和避免湿热对药物的影响等优点，成为当前最理想的制片方法。然而，直接压片法的连续生产对粉体物性要求较高，如良好的流动性，适宜的密度、较好的压缩成型性等。但多数中药材粉末的流动性和压缩成型性差、吸湿性强，一般不能满足直压要求^[3-4]。中药入片形式主要是浸膏、提取物和中药材生粉。中药材生粉直接入药符合中医用药特点，且保留了原中药饮片的全部化学成分，已成为制剂原料应用的主要方式之一^[5]。在《中国药典》2020 年版一部中含有中药材生粉入药的中药片剂占总片剂的比例约 65%^[6]。然而相比于中药浸膏与提取物，中药生粉含纤维量大，成分复杂，直压关键性质往往更差^[7]。因此，需要采用合适方法改善中药生粉性质以适于粉末直接压片。

共处理粉体改性是指用化学或物理方法对粉体微粒进行处理，以改善其性质。在中药领域，该方法基于粒子设计原理，通过对粒子或分子水平进行结构改造，以提高中药粉体的功能性质，使其更好的应用于生产^[8]。常用的方法有流化床、喷雾干燥、共结晶及液相分散法。其中，液相分散法是一

种新颖的改性方式，通过将药物和辅料均匀分散在液体中，经过干燥、粉碎，得到粉体用于直接压片，该法充分利用了液体的分散力和后期粉碎过程中的机械融合，相比其他共加工方法，如共喷雾干燥，更好地实现药物和辅料均匀地分散^[9]。此外，与流化床包衣相比，液相分散法共处理可实现辅料在复合粒子内部的分布。

文献报道称微粉硅胶在改善粉末/片剂物理性质中具有多种积极作用，如提高粉末的可压性^[10-11]，减少压片过程中的粉末黏附^[12-14]，促进片剂崩解^[15]。这是因为微粉硅胶为无定型结构粉末，微结构呈絮状或网状，且微粉硅胶粒径小，一次粒子的平均直径在 20~40 nm。比表面积巨大且活性强，因此单元颗粒易相互吸引靠拢发生团聚，形成团聚体（二次粒子）^[16]，具有一定微孔，在一定条件下孔径可调，可作为药物输送的通道，润湿性好，吸水速率快，亲水性强^[17]。而且，微粉硅胶被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）列为“公认安全”（Generally Recognized as Safe, GRAS）已有 50 多年的历史，长期作为辅料在药物制剂中使用。而且各国药典均对微粉硅胶的性状、鉴别、检查、含量测定项目做出了规定，在某种程度上保证了微粉硅胶的安全性^[18]，因此，微粉硅胶也被认为是安全材料应用于生物医学领域中^[19]。

课题组前期研究中建立了基于 11 种直压相关物理性质的中药物理指纹图谱,通过聚类分析发现陈皮生粉的直压性能较差,且其具有理气健脾、燥湿化痰的功效,药典中亦记载有以陈皮生粉入药的蛇胆陈皮片,在中成药中应用广泛。

基于上述情况,本研究旨在通过液相分散法将纳米辅料微粉硅胶与陈皮生粉以内加、外加和内外加的方法进行共处理改善陈皮生粉的压片关键性能,同时研究二者不同加入方法与用量对比对共处理粉体的物理性质、功能性质及压片性质的影响,筛选出最优处方,以期为其他粉体性质较差的生粉类药材改性研究提供参考。

1 仪器及材料

1.1 仪器

FA2104N 型分析天平 (0.1 mg), 上海精密科学仪器有限公司; SQP 型分析天平 (0.01 g), 赛多利斯科学仪器有限公司; DFY-1000 型 (摇摆式) 多功能高速中药粉碎机, 温州顶历医疗器械有限公司; 马尔文 2000 型激光粒度仪, 英国马尔文仪器有限公司; HE53 型红外快速水分测试仪, 梅特勒-托利多仪器有限公司; BT-1000 型粉体综合特性测试仪, 丹东市百特仪器有限公司; HC/14-063 型恒温恒湿箱, 印度 Panel View C400; Accupyc II 1340 型真密度测定仪, 美国 Micromeritics 公司; Korsch XP1 型感应压片机, 德国 Korsch 公司; LB-2D 型崩解时限测定仪, 上海黄浦药检仪器有限公司; DHG-9203A 型电热恒温鼓风干燥箱, 上海精宏实验设备有限公司; YD-20KZ 智能片剂硬度仪, 天津市天大天发科技有限公司; 脆碎度测定仪, 上海黄海药检仪器有限公司; Smart-Q50 型纯水机, 上海和泰仪器有限公司; 标准药典筛, 杭州三思仪器有限公司; 玻璃仪器, 标准规格, 均购自国药集团化学试剂有限公司。

1.2 材料

陈皮 (*Citri Reticulatae Pericarpium*, CRP), 批号-20210409, 产地浙江, 亳州市惠苍药业销售有限公司, 经浙江药科职业大学中药学院崔明超教授鉴定, 为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮; 微粉硅胶 N20, 批号 YA47069, 德国 WACKER 公司; 硬脂酸镁, 批号 20170808, 国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 陈皮样品的制备

2.1.1 陈皮原粉与物理混合物的制备 陈皮饮片

粉碎, 过 80 目筛, 即得陈皮粉末。称取陈皮粉末 100 g, 过五号筛, 放入鼓风干燥箱中干燥 (60 °C) 后即得样品 1 (S1), 即得陈皮原粉; 称取 100 g 陈皮粉末、微粉硅胶 25 g, 混匀后过五号筛, 60 °C 干燥, 制得样品 2 (S2), 即物理混合物, 简称“物混”。

2.1.2 内加法制备中药陈皮改性粉体 称取陈皮粉末 100 g 和微粉硅胶 25 g (前期预实验发现, 当二者 4:1 的时候, 改善较显著), 混合均匀。加入一定量的纯水, 使粉末变成糊状, 即将粉末分散在液体中。混合物 60 °C 干燥, 得干燥块, 干燥块粉碎成颗粒并过五号筛, 得到样品 3 (S3), 即得内加法陈皮改性粉体, 简称“内加”。

2.1.3 外加法制备中药陈皮改性粉体 称取陈皮粉末 100 g, 加入等体积的纯水, 使粉末变成糊状, 60 °C 干燥, 得干燥块, 加入 25 g 微粉硅胶后共粉碎, 过五号筛, 得到样品 4 (S4), 简称“外加块共”。

称取陈皮粉末 100 g, 加入等体积的纯水, 使粉末变成糊状, 60 °C 干燥, 得干燥块后进行粉碎, 再加入 25 g 微粉硅胶, 混匀后过五号筛, 得样品 5 (S5), 简称“外加粉混”。

2.1.4 内外加法制备中药陈皮改性粉体

(1) 大比例 (内加-外加微粉硅胶 2.5:1, 微粉硅胶外加上限控制在 10%, 用量过大的话, 会影响物料的密度和流动性, 不易于压片与物料填充): 称取陈皮粉末 2 份, 质量均为 100 g, 分别加入微粉硅胶 17.85 g, 混合均匀, 加入等体积的纯水, 使粉末变成糊状, 混合物 60 °C 干燥, 得干燥块; 1 份干燥块加 7.15 g 微粉硅胶后共粉碎, 混匀, 过五号筛, 得样品 6 (S6), 简称“内外加块共大比例”。另 1 份干燥块粉碎, 粉碎后加 7.15 g 微粉硅胶, 混匀, 过五号筛, 得样品 7 (S7), 简称“内外加粉混大比例”。

(2) 小比例 (内加-外加微粉硅胶 19:1, 外加比例下限设置在 5%, 按照传统经验, 5% 的比例可以较好的改善物料的流动性, 对压缩性没有明显的影响): 取陈皮粉末 2 份, 质量均为 100 g, 分别加入微粉硅胶 23.75 g, 混合均匀, 加入等体积的纯水, 使粉末变成糊状, 混合物 60 °C 干燥, 得干燥块。1 份干燥块加 1.25 g 微粉硅胶后共粉碎, 混匀, 过五号筛, 得样品 8 (S8), 简称“内外加块共小比例”。另 1 份干燥块粉碎后加 1.25 g 微粉硅胶, 混匀, 过五号筛, 得样品 9 (S9), 简称“内外加粉混小比例”。

2.2 陈皮样品流动性与粉体密度考察

2.2.1 休止角 (α) 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，测量圆锥体高度 (h)，结合已知的平台半径 (r)，根据公式 (1) 计算 α 。

$$\alpha = \arctan h/r \quad (1)$$

2.2.2 密度的测定 采用粉体综合测定仪进行测定。

(1) 堆密度 (ρ_b)：预先称定体积为 100 cm³ 的金属桶的质量，记为 m_1 ，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_2 ， ρ_b 由公式 (2) 进行计算。

$$\rho_b = (m_2 - m_1)/100 \quad (2)$$

(2) 振实密度 (ρ_{ta})：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（每分钟振动 250 次）6 min，结束后刮去多余样品，此时质量记为 m_3 ， ρ_{ta} 由公式 (3) 进行计算。

$$\rho_{ta} = (m_3 - m_1)/100 \quad (3)$$

(3) 真密度 (ρ_t)：由真密度测定仪-氦气置换法测定，称取超过样品腔体积三分之二的样品于真密度测定仪中，记录样品质量，设置参数为测定 5 次，记录结果，取平均值，即得 ρ_t 。

2.2.3 卡尔指数 (Carl index, CI) 和豪斯纳比 (Hausner ratio, HR) 值 通过公式 (4) (5) 计算。

$$CI = (\rho_{ta} - \rho_b)/\rho_{ta} \quad (4)$$

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

2.2.4 孔隙率 (ε) 由公式 (6) 计算。

$$\varepsilon = 1 - \rho_b/\rho_{ta} \quad (6)$$

2.2.5 粒径与粒径分布 采用马尔文激光粒度仪干法 Scrocco 模块测定样品的粒径、粒径分布 (span, 径距)、均一性 (uniformity)、width ($D_{90} - D_{10}$) 值和比表面积，每个样品重复测定 3 次，取平均值。

2.2.6 不同陈皮样品粉体学的基本性质与功能性质测定结果 在粉体学研究中， α 、CI 和 HR 值常作为评价粉体流动性的指标，其值越大，表明粉体流动性越弱^[23]。表 1 数据表明，与原料药 S1 ($\alpha = 42.67^\circ$) 相比，陈皮改性复合粒子的 α 值 ($36.33^\circ \sim 40.67^\circ$) 均降低，CI 和 HR 值降低/相近，比表面积增大，表明流动性有所改善。此外，在共处理过程中，微粉硅胶的加入方法不同，改性复合粉体粒径不同，流动性改善程度不同，其中样品 S4 和 S8 呈现出相对较好的流动性 ($\alpha = 36.67^\circ$ 、 36.33° ；CI = 0.30、0.30；HR = 1.44、1.43)。这可能是由于陈皮与微粉硅胶经共处理后粒径增大，同时形成核壳复合粒子，粒径形态呈现为球形或椭圆形。此外，由表 1 可看出，改性复合样品 S2、S4、S7 的粒径较原料药小，但流动性有明显提升，这进一步印证了粒径形态可能为球形或椭圆形。

表 1 不同陈皮样品粉体学的基本性质、功能性质与片剂性质 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Fundamental, functional and tablet properties of powders of various engineering CRP powders ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	$\alpha/(^{\circ})$	$\rho_b/(\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_{ta}/(\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3})$	$\rho_t/(\text{mg}\cdot\text{cm}^{-3})$	CI/%	HR	$D_{50}/\mu\text{m}$	span	width
S1	42.67 ± 0.58	480.10 ± 0.10	690.20 ± 0.20	$1\ 504.60\pm0.30$	0.31 ± 0.17	1.45 ± 0.18	78.23 ± 0.90	2.43 ± 0.02	189.72 ± 0.02
S2	37.67 ± 0.58	172.10 ± 0.10	241.30 ± 0.30	$1\ 617.10\pm3.20$	0.29 ± 0.51	1.41 ± 0.08	17.62 ± 0.77	3.71 ± 0.14	171.06 ± 0.05
S3	38.33 ± 0.58	590.20 ± 0.30	870.20 ± 0.10	$1\ 613.40\pm0.20$	0.32 ± 0.06	1.47 ± 0.12	82.07 ± 5.14	2.41 ± 0.09	197.57 ± 0.04
S4	36.67 ± 0.58	156.30 ± 0.20	232.30 ± 0.10	$1\ 682.40\pm2.40$	0.30 ± 0.21	1.44 ± 0.32	23.06 ± 2.38	3.47 ± 0.10	172.01 ± 0.03
S5	40.67 ± 0.58	172.20 ± 0.40	250.20 ± 0.40	$1\ 628.90\pm2.60$	0.31 ± 0.09	1.45 ± 0.48	19.03 ± 0.65	3.37 ± 0.16	121.11 ± 0.07
S6	37.33 ± 0.58	510.60 ± 0.50	750.10 ± 0.20	$1\ 639.30\pm0.80$	0.33 ± 0.29	1.48 ± 0.31	66.99 ± 0.96	3.04 ± 0.05	203.63 ± 0.05
S7	39.33 ± 0.58	372.40 ± 0.90	560.20 ± 0.50	$1\ 611.40\pm0.20$	0.34 ± 0.09	1.52 ± 0.03	42.40 ± 1.48	4.16 ± 0.13	176.44 ± 0.03
S8	36.33 ± 0.58	630.20 ± 0.20	899.10 ± 0.30	$1\ 622.20\pm3.00$	0.30 ± 0.35	1.43 ± 0.15	90.44 ± 0.23	2.28 ± 0.02	206.32 ± 0.06
S9	37.67 ± 0.58	531.50 ± 0.20	812.30 ± 0.30	$1\ 618.90\pm0.40$	0.35 ± 0.20	1.53 ± 0.27	73.28 ± 1.67	2.71 ± 0.04	198.77 ± 0.01
样品	比表面积	uniformity	含水量/%	P_y/MPa	崩解时间/s	$\varepsilon/\%$	质量差异/%	脆碎度/%	
S1	0.19 ± 0.00	0.76 ± 0.01	3.45 ± 0.07	53.22 ± 2.65	—	0.68	$-1.21\sim1.03$	1.84	
S2	0.49 ± 0.01	2.62 ± 0.04	3.73 ± 0.17	—	—	0.89	—	—	
S3	0.39 ± 0.02	0.77 ± 0.03	4.75 ± 0.20	69.46 ± 5.58	251.31 ± 21.41	0.63	$-0.61\sim0.22$	0.13	
S4	0.84 ± 0.04	2.49 ± 0.05	3.91 ± 0.09	—	—	0.90	—	—	
S5	0.42 ± 0.01	1.66 ± 0.04	4.79 ± 0.01	—	—	0.90	—	—	
S6	0.46 ± 0.00	1.02 ± 0.02	4.26 ± 0.14	85.14 ± 2.28	383.82 ± 50.40	0.69	$-0.05\sim0.54$	0.16	
S7	0.38 ± 0.01	1.35 ± 0.04	4.60 ± 0.13	75.66 ± 3.17	337.52 ± 16.52	0.77	$-0.22\sim0.35$	0.20	
S8	0.31 ± 0.00	0.72 ± 0.01	4.40 ± 0.05	61.29 ± 1.01	231.29 ± 15.43	0.62	$-0.65\sim0.32$	0.15	
S9	0.40 ± 0.00	0.88 ± 0.01	4.41 ± 0.01	56.48 ± 1.11	250.01 ± 23.51	0.67	$-0.08\sim0.15$	0.09	

物理混合物及外加法得到样品的 ρ_b 很小, 样品质地蓬松, 这是由于纳米辅料微粉硅胶本身具有上述特点, 在物理混合和外加法下, 大量的微粉硅胶包浮在陈皮粒子表面, 因此其性质更接近微粉硅胶。内加和内外加法经液相分散法处理, 由于固体桥和析出活性成分的包裹作用, 微粉硅胶可以更紧密地包裹在主体粒子的表面, 有部分辅料可以进入主体粒子内部, 因此该法制备的改性粉体密度接近原粉, 不会过于蓬松。由表 1 数据可看出, 内外加法在大比例下和小比例下, “粉混” 制备的样品的 ρ_b 小于 “块共” 制得的样品。

2.3 陈皮样品吸湿性考察

2.3.1 吸湿率测定 取干燥的具塞玻璃称量瓶, 精密称定质量 (m_1), 于实验前 1 d 置于恒温恒湿箱 [设定温度为 $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$, 相对湿度为 $(60 \pm 2)\%$] 中。取供试品适量, 平铺在上述称量瓶中, 厚度约为 1 mm, 精密称定质量 (m_2)。将称量瓶敞口, 与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下, 在不同时间点进行称定质量 (m_i)。根据公式 (7) 和 (8) 计算吸湿率。采用一级吸湿动力学模型, 拟合样品的平衡吸湿量 (f) 和吸湿速率常数 (k), 绘制吸湿曲线。

$$\text{吸湿率} = (m_i - m_2) / (m_2 - m_1) \quad (7)$$

$$y_i = f(1 - e^{-kt}) \quad (8)$$

y_i 为样品在每个测定时间点的吸湿量, t 为测定时间点

2.3.2 含水量 (moisture content, MC) 测定 称量约 2 g 样品, 均匀平铺于红外快速水分测定仪的称量盘中, 测定温度为 105°C , 至样品质量恒定, 平行测定 3 次, 记录水分含量测定值, 即 MC。

2.3.3 吸湿性考察结果 吸湿性是影响中药生粉及其成方制剂质量的重要因素, 尤其是含有多糖和皂苷的生粉, 吸湿性显得尤为突出, 中药片剂会因吸湿而软化, 色泽加深^[24]。本研究在各样品水分含量相近的范围内, 采用液相分散法将微粉硅胶与陈皮生粉共处理可有效改善其吸湿性, 具体结果见表 2 和图 1。

从表 2 中可看出, 各拟合模型的相关系数 R^2 均在 0.96 以上, 表明模型拟合度较高, 误差较小, 结果可靠。 f 值越大, 表明平衡吸湿量越大, 样品 S1 (陈皮原粉) 的 f 值为 0.071 9, 其他共处理粉体 f 值均低于陈皮原粉, 其中样品 S5 (外加粉混) f 值最低为 0.041 7, 这表明共处理粉体的吸湿量明显降低, 吸湿性能改善。此外, 图 1 表明, 样品 S1 (陈皮原粉) 的吸湿率最大, 物理混合物次之, 其他共处理

表 2 不同陈皮改性粉体的引湿性方程及参数 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Hygroscopicity equations and parameters of various engineering CRP powders ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	R^2	f	k	样品	R^2	f	k
S1	0.994 7	0.071 9	0.704 4	S6	0.976 1	0.046 7	0.704 6
S2	0.993 0	0.057 2	0.902 4	S7	0.986 3	0.043 9	0.922 1
S3	0.992 3	0.047 0	0.940 8	S8	0.974 4	0.050 0	0.685 5
S4	0.964 7	0.044 7	0.636 7	S9	0.978 3	0.047 4	0.642 4
S5	0.964 4	0.041 7	0.945 0				

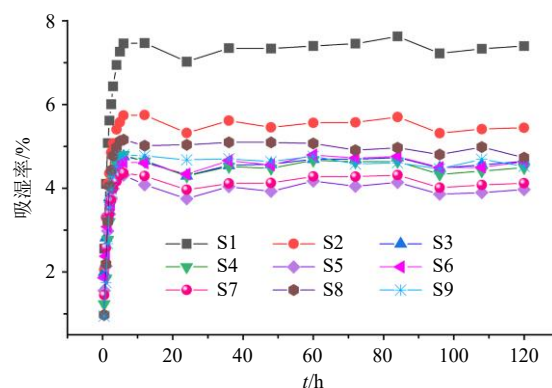


图 1 不同陈皮改性粉体的吸湿曲线

Fig. 1 Hygroscopic curves of various engineering CRP powders

粉体的 f 均明显低于二者, 且在 10 h 后, 各样品的吸湿量均达到平衡, 与表 2 结论一致。这可能是由于粒子表面微粉硅胶的附着使得陈皮生粉与外界的接触面降低, 形成防护层, 从而改善了其吸湿性。就水分含量而言, 其接近或略高于原粉, 均在可比较的范围内。

2.4 陈皮样品的抗张强度 (tensile strength, TS) 考察

各样品与 1% 硬脂酸镁混合均匀后, 通过 Korsch XP1 单冲感应压片机进行压制, 压力分别设定为 3、6、9 kN, 压片速度为 10 片/min, 冲头直径 8.5 mm, 片质量 250 mg。压片后用硬度仪立即测定片剂的厚度 (T , mm)、直径 (D , mm) 和硬度 (F , N), 根据公式 (9) 计算片剂的 TS (MPa)。

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

片剂的 TS 主要用来表征片剂的机械强度, 其值越大, 表明物料的压缩成型性越好^[25-26]。在共处理过程中, 微粉硅胶的加入方法不同, TS 的改善程度不同, 由图 2 和表 3 可以看出, 外加法以及简单物理混合制备的样品 (S2、S4、S5) 过于蓬松, 难以压制成片, 内加法 (样品 S3) 和内外加法 (样品 S6~S9) 制备的样品相较于陈皮原粉 (S1) 所压制

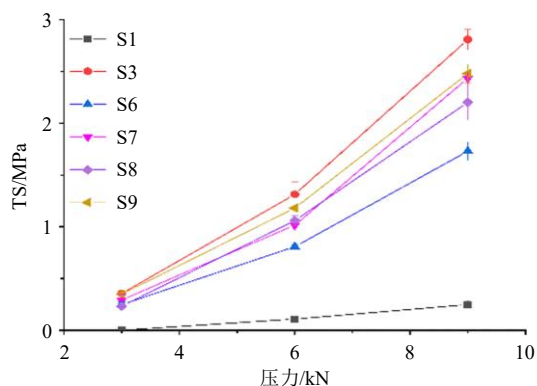


图 2 不同陈皮改性粉体所压制片剂的 TS-压力曲线图
($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 TS-compaction force profiles for tablets prepared by various engineering CRP powders ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 3 不同陈皮改性粉体压缩过程中的压片参数与能量参数 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Tableting parameters and energetic parameters of compression of various engineering CRP powders ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	CF/kN	E_3/J	E_d/J	PL/%	$R_1/\%$	$R_2/\%$	$R_3/\%$	TS/MPa
S1	3	0.09 ± 0.04	4.07 ± 0.08	96.03 ± 1.74	46.38 ± 1.16	51.48 ± 0.24	2.14 ± 0.99	—
	6	0.32 ± 0.03	8.21 ± 0.23	92.74 ± 0.56	46.31 ± 1.39	49.79 ± 1.03	3.90 ± 0.39	0.108 ± 0.020
	9	0.68 ± 0.09	12.04 ± 0.35	89.31 ± 1.24	47.10 ± 0.56	47.17 ± 0.41	5.64 ± 0.70	0.246 ± 0.036
S3	3	0.05 ± 0.02	2.74 ± 0.13	95.88 ± 4.69	51.69 ± 3.67	47.08 ± 3.25	1.23 ± 0.42	0.352 ± 0.009
	6	0.23 ± 0.04	6.33 ± 0.49	95.48 ± 1.27	45.65 ± 0.80	51.22 ± 0.72	3.12 ± 0.51	1.311 ± 0.117
	9	0.58 ± 0.08	10.02 ± 0.07	93.52 ± 0.80	48.25 ± 0.50	46.96 ± 0.23	4.79 ± 0.64	2.805 ± 0.098
S6	3	0.11 ± 0.04	3.61 ± 0.06	94.69 ± 1.23	44.31 ± 1.26	52.77 ± 0.24	2.92 ± 1.03	0.249 ± 0.024
	6	0.27 ± 0.08	6.66 ± 0.18	92.65 ± 1.97	44.53 ± 0.99	51.39 ± 0.96	4.09 ± 1.13	0.806 ± 0.023
	9	0.57 ± 0.11	10.74 ± 0.38	90.15 ± 1.43	46.05 ± 0.29	48.63 ± 0.52	5.32 ± 0.80	1.728 ± 0.086
S7	3	0.04 ± 0.03	4.29 ± 0.35	97.50 ± 0.71	34.84 ± 0.69	63.59 ± 0.51	1.56 ± 1.14	0.292 ± 0.054
	6	0.18 ± 0.04	7.45 ± 0.14	94.24 ± 0.90	35.05 ± 0.93	62.01 ± 0.26	2.94 ± 0.86	1.015 ± 0.007
	9	0.41 ± 0.06	12.11 ± 0.15	90.75 ± 1.15	37.46 ± 0.83	58.49 ± 0.76	4.06 ± 0.52	2.432 ± 0.060
S8	3	0.04 ± 0.01	2.67 ± 0.00	97.88 ± 0.44	38.02 ± 0.26	60.67 ± 0.53	1.31 ± 0.26	0.233 ± 0.006
	6	0.18 ± 0.07	6.15 ± 0.36	95.42 ± 1.59	35.51 ± 0.86	61.54 ± 0.47	2.96 ± 1.06	1.059 ± 0.046
	9	0.43 ± 0.09	9.72 ± 0.37	93.01 ± 1.34	37.14 ± 1.08	58.48 ± 0.87	4.38 ± 0.88	2.200 ± 0.171
S9	3	0.03 ± 0.01	3.10 ± 0.11	98.17 ± 0.61	41.41 ± 2.03	57.52 ± 2.10	1.07 ± 0.35	0.348 ± 0.017
	6	0.19 ± 0.04	6.27 ± 0.15	95.07 ± 0.90	38.79 ± 0.66	58.19 ± 0.43	3.02 ± 0.58	1.179 ± 0.060
	9	0.48 ± 0.06	10.05 ± 0.05	92.17 ± 0.85	38.64 ± 1.14	56.55 ± 0.64	4.81 ± 0.61	2.477 ± 0.090

另外,对比内外加法下大比例(样品 S6 和 S7)和小比例(样品 S8 和 S9)制备的样品发现,样品 S8 和 S9 的改善效果更优。这可能是由于 S6 和 S7 中的微粉硅胶外加部分占比更大,其更多吸附于陈皮原粉表面,而 S8 和 S9 中大部分的微粉硅胶是通过液相分散法与陈皮原粉紧密结合,并深嵌到粉体内部,可更有效地改善其压片性能。

2.5 陈皮样品片剂性质表征

按照《中国药典》2020 年版三部通则片剂项下方法测定片剂的质量差异、脆碎度及崩解时限。

片剂的 TS 值有显著提升。其中,在相同压力下,内加法制得的样品 S3 所压制片剂的 TS 最大(0.35~2.81 MPa)。

此外,内外加法制备的样品包括“块共”和“粉混”,由图 2 可以看出,“粉混”制备的样品 S7 和 S9 比“块共”制备的样品 S6 和 S8 所压制片剂的 TS(0.24~2.20 vs 0.29~2.47)提升更显著(TS: S9>S7>S8>S6)。这是因为“粉混”较“块共”法制备的样品 ρ_b 更小,一般 ρ_b 小,可压性更好。同时,由表 1 可以看出,在相同比例下,“粉混”(S7、S9)较“块共”(S6、S8)制备的样品有更大的 ε ,在压片过程中, ε 大可增加粒子间的结合面积,使结合更紧密,压缩成形性能提升,片剂的 TS 增大。

2.5.1 质量差异考察 取供试品 20 片,精密称定总质量,求得平均片质量后,再分别精密称定各片的质量,算出每片的质量差异及标准偏差。

2.5.2 脆碎度考察 片剂用脆碎度测定仪测定,按《中国药典》2020 年版三部通则 0923 片剂脆碎度检查法操作。

2.5.3 崩解时限考察 用 Korsch XP1 型感应压片机压制硬度为 60 N 的片剂,压制 6 片,使用崩解时限测定仪,按照《中国药典》2020 年版三部通则 0921 崩解时限检查法操作,用秒表记录每片的崩解时间。

2.5.4 片剂性质考察结果 由表 1 可知, 内加与内外加法制备的改性粉体所压制片剂的质量差异和脆碎度均小于 1.5% 和 1%, 崩解时间范围为 231.29~383.82 s, 全部符合《中国药典》2020 年版规定。然而陈皮原料药压制的片剂 60 min 几乎不崩解, 虽然其质量差异小于 1.5%, 但脆碎度却大于 1%, 不符合《中国药典》2020 年版规定。

2.6 压缩过程参数考察

片剂制备过程同上述“2.4”项。

2.6.1 轴向快速弹性复原(fast elastic stretch, FES)、压缩比(compaction ratio, CR)和上冲模壁力(wall force of upper die, F_{up}) 在压片过程中轴向 FES 由压片机数据分析系统记录压缩过程结束时解压后片剂的边缘厚度(T_1)及上冲压力最大时片剂的边缘厚度(T_2), 并按公式(10)计算得到。CR 和 F_{up} 由压片机数据分析系统记录得到。

$$FES = (T_1 - T_2) / T_2 \quad (10)$$

2.6.2 功和能 摩擦功(friction energy, E_1)、有效功(energy retained during unloading, E_2)和解压缩过程中损耗能量(energy loss during unloading, E_3)均由压片机数据分析系统记录得到。压缩过程中的总功(total energy, E_t)、各个能量在总能量中所占百分比(percentage of energy, R_i)、塑性常数(percentage

of net energy except friction energy, PL) 和单位有效压缩功(net energy per unit of quality, E_{sp}) 分别由公式(11)~(14)计算得到, 其中, $i=1, 2, 3$, M 为片剂质量。

$$E_t = E_1 + E_2 + E_3 \quad (11)$$

$$R_i = E_i / E_t \quad (12)$$

$$PL = E_2 / (E_2 + E_3) \quad (13)$$

$$E_{sp} = E_2 / M \quad (14)$$

2.6.3 压缩过程参数考察结果 表 3 和图 3 概括了各粉体的压片参数与能量参数, 其用于表征粉体物料的压缩成型性。PL 为表征物料塑性形变的参数, 其值越接近 100%, 表明在压片过程中物料的塑性形变能力越好^[27]。表 3 结果表明, 在相同压力下, 改性粉体的 PL 值均高于陈皮原粉(S3 和 S6 除外), 在 3 kN 和 6 kN 时, S3 和 S6 样品的 PL 值略低于原粉, 但其 TS 仍有明显改善, 这表明 TS 的提升不仅与塑性形变有关, 还与压缩过程中粒径的破裂、重排有关。粉体压缩时, 微粉硅胶能够在压缩过程中减少主体粒子的团聚, 促进粒子的重排^[12]。FES 表征物料的弹性复原能力, 其值越大, 弹性复原能力越大, 不利于片剂的成型, CR 表征的是在一定压力下物料的体积减小能力^[18], 图 3 中数据表明, 在相同压力下, 相比于陈皮原粉(S1), 改性粉体的 FES

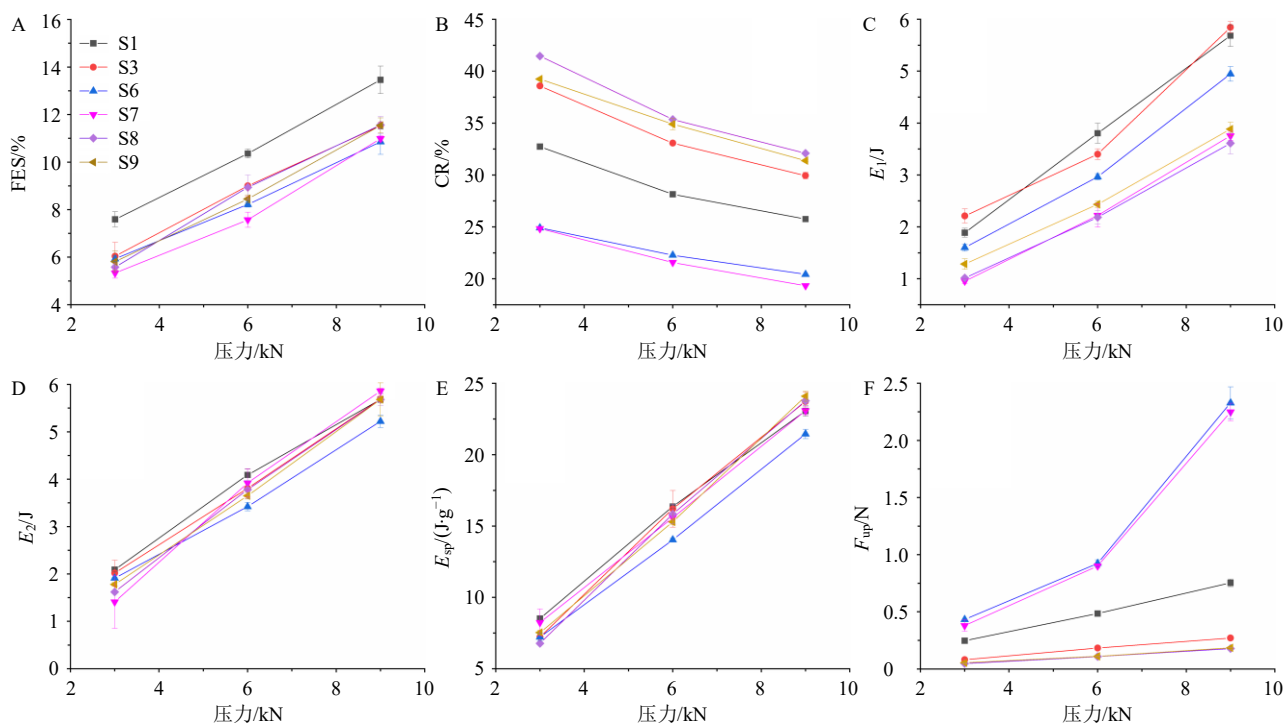


图 3 不同陈皮改性粉体所压制片剂的 FES (A)、CR (B)、 E_1 (C)、 E_2 (D)、 E_{sp} (E)、 F_{up} (F)-压力曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 3 FES (A), CR (B), E_1 (C), E_2 (D), E_{sp} (E), F_{up} (F)-compaction force curves for tablets prepared by various engineering CRP powders ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

均降低,与 PL 和 TS 值互相佐证,这表明改性复合粒子的压缩成型性均显著改善。 E_1 表征物料在压缩过程中产生的摩擦功^[23], E_3 表征解压缩过程中由于弹性复原损耗的能量, E_2 用于计算 E_{sp} ,其值代表片剂在解压过程中存留的能量,与物料的形变和结合性质相关, E_{sp} 值高意味输入的能量较多用于片剂的不可逆形变,数据见图 3-E。

表 3 和图 3 数据表明,在相同压力下,相比于陈皮原粉,改性粉体的 E_1 、 E_2 、 E_{sp} 和 E_3 均低于或接近原粉,这表明改性粉体的摩擦力和回弹性降低,更利于粉体压缩成型。此外,微粉硅胶纳米级粒径和硬质地,当其相对独立存在时,在压实过程中几乎不会发生塑性变形^[28]。综上,微粉硅胶改性粒子的压缩性没有明显的优势。虽然微粉硅胶的加入并没有提高 CRP 粉末的塑性变形能力,但它有利于压缩过程中颗粒的重排,提高能量利用率^[13]。另外,改性后粉体的 P_y 增加,有利于颗粒表面粗糙度的保持^[29],其有利于结合面积的增加。因此,虽然 E_2 降低,但 TS 仍提升显著(图 2)。

2.7 Heckel 方程与屈服压 (P_y) 考察

Heckel 方程研究物料粉末的压实过程^[30],用于描述粉体的相对密度与施加压力的变化关系,其符合一级动力学过程^[31-32],方程如下。低的 P_y 值代表形变在较低压力下发生。在本研究中,压力范围在 60~100 MPa, Athy-Heckel 曲线的相关系数在 0.995 以上,有良好的线性关系,具体见图 4,陈皮原粉与改性粉体的 P_y 值见表 1。在所有粉体中,样品 S1 和样品 S9 的 P_y 值最小,其他粉体的 P_y 值略有增加,这是因为硅粉硅胶的加入方式与比例不同,当按照

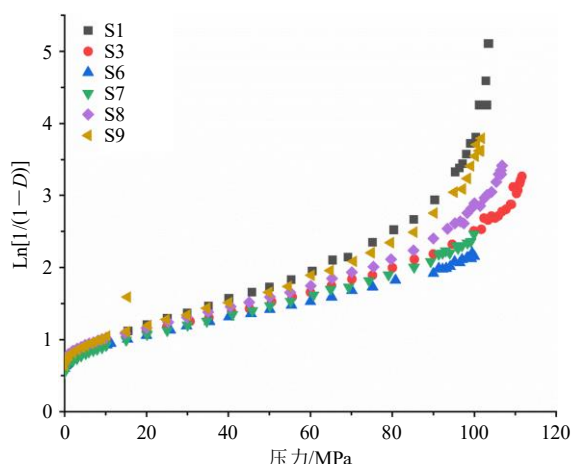


图 4 不同陈皮改性粉体所压制片剂的 Heckel 曲线图
Fig. 4 Heckel curve profiles of tablets compressed with various engineering CRP powders

大比例配比制备改性粉体,微粉硅胶相对独立存在,在压片过程中几乎不会发生塑性形变。

$$\ln 1/(1-D)=KP+A \quad (15)$$

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

2.8 物理指纹图谱建立与研究

以陈皮改性粉体的堆积性、流动性、稳定性、均一性和可压性作为物理指纹谱的一级指标^[20],以 D_{50} 、 ρ_b 、 ρ_{ta} 、width、span、HR、 α 、CI、MC、 f 、 ε 作为二级指标^[21-22]。由于各物理性质的量纲和范围相差较大,故将实测值通过公式转化至同一数量级,即 0~10,标准化转换方法及各物理质量指标的可能数值范围参考药典标准和相关文献方法^[22,33],其数值范围及标准转换公式见表 4,转换结果见表 5。再将表征一级指标的各二级指标转换均值相加,计算平均值,即得各一级指标值^[34-35],结果见表 6,并绘制雷达图,结果见图 5。

表 4 物理指纹图谱的二级指标范围及转化公式

Table 4 Range of secondary indexes and transformation formula of physical property fingerprint

一级指标	二级指标	符号	单位	数值范围	转换公式
堆积性	堆密度	ρ_b	$\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0~1	$10 \times$
	振实密度	ρ_{ta}	$\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0~1	$10 \times$
均一性	粒径	D_{50}	μm	36.33~42.67	$x/10$
	span	/	/	2.28~9.71	$(50-10 \times)/3$
	width	/	-	0~1 600	$(1\ 600-x)/160$
流动性	休止角	α	$^\circ$	0~50	$10-x/5$
	豪斯纳比	HR	/	1~3	$(30-10 \times)/2$
稳定性	吸湿率	f	%	0~20	$10-x/2$
	含水量	MC	%	0~10	$10-x$
压缩成型性	孔隙率	ε	%	0~1.2	$10 \times/1.2$
	卡尔指数	CI	%	0~50	$x/5$

表 5 不同陈皮改性粉体样品二级指标的计算结果

Table 5 Calculation results of secondary indexes related to various engineering CRP powders

样品	ρ_b	ρ_{ta}	MC	D_{50}	span	α	CI	HR	ε	f	width
S1	4.81	6.90	6.55	7.82	8.57	1.47	6.20	7.75	5.67	6.41	8.81
S2	1.72	2.41	6.27	1.76	4.30	2.47	5.78	7.95	7.42	7.14	8.93
S3	5.91	8.72	5.25	8.21	8.63	2.33	6.41	7.65	5.25	7.65	8.77
S4	1.63	2.29	6.09	2.31	5.10	2.67	5.97	7.80	7.50	7.77	8.92
S5	1.69	2.28	5.21	1.90	5.43	1.87	6.21	7.75	7.50	7.92	9.24
S6	5.11	7.51	5.74	6.70	6.53	2.53	6.62	7.59	5.75	7.67	8.73
S7	3.72	5.60	5.40	4.24	2.80	2.13	6.83	7.41	6.42	7.81	8.90
S8	6.29	8.99	5.60	9.04	9.07	2.73	6.01	7.85	5.17	7.50	8.71
S9	5.28	8.11	5.59	7.33	7.63	2.47	7.02	7.35	5.58	7.63	8.76

表 6 不同陈皮改性粉体样品一级指标的计算结果
Table 6 Calculation results of primary indexes related to various engineering CRP powders

样品	均一性	流动性	稳定性	堆积性	压缩成型性
S1	8.40	4.61	6.48	5.85	5.93
S2	5.00	5.21	6.71	2.05	6.61
S3	8.54	4.99	6.45	7.30	5.83
S4	5.44	5.23	6.93	1.95	6.75
S5	5.53	4.81	6.56	2.10	6.85
S6	7.32	5.07	6.70	6.30	6.18
S7	5.31	4.77	6.60	4.65	6.61
S8	8.94	5.29	6.55	7.65	5.58
S9	7.91	4.91	6.61	6.70	6.29

当一级指标 >5 时,可认为该性能良好。陈皮原粉和改性粉体具有优良的稳定性、均一性和和压缩成型性,良好的流动性,样品 S2、S4、S5、S7 的堆积性较差,其他样品 S1、S3、S6、S8、S9 的堆积性良好。此外,由图 5 可以看出,改性粉体样品 S2、S4、S5 指纹谱相似度较高,其 ρ_b 和 ρ_{ta} 均较小,均匀度较差, ε 较大,数值见表 1。样品 S3、S6、S8、S9 之间的指纹谱相似度较高(图 5),其具有较大密度和较好的均匀性, ε 略有降低,这可能是因为共处理过程中,微粉硅胶大部分是以液相分散法与陈皮颗粒结合,外加的部分量小,更多体现的是复合粒子性质,但是样品 S2、S4、S5 仍无法压制

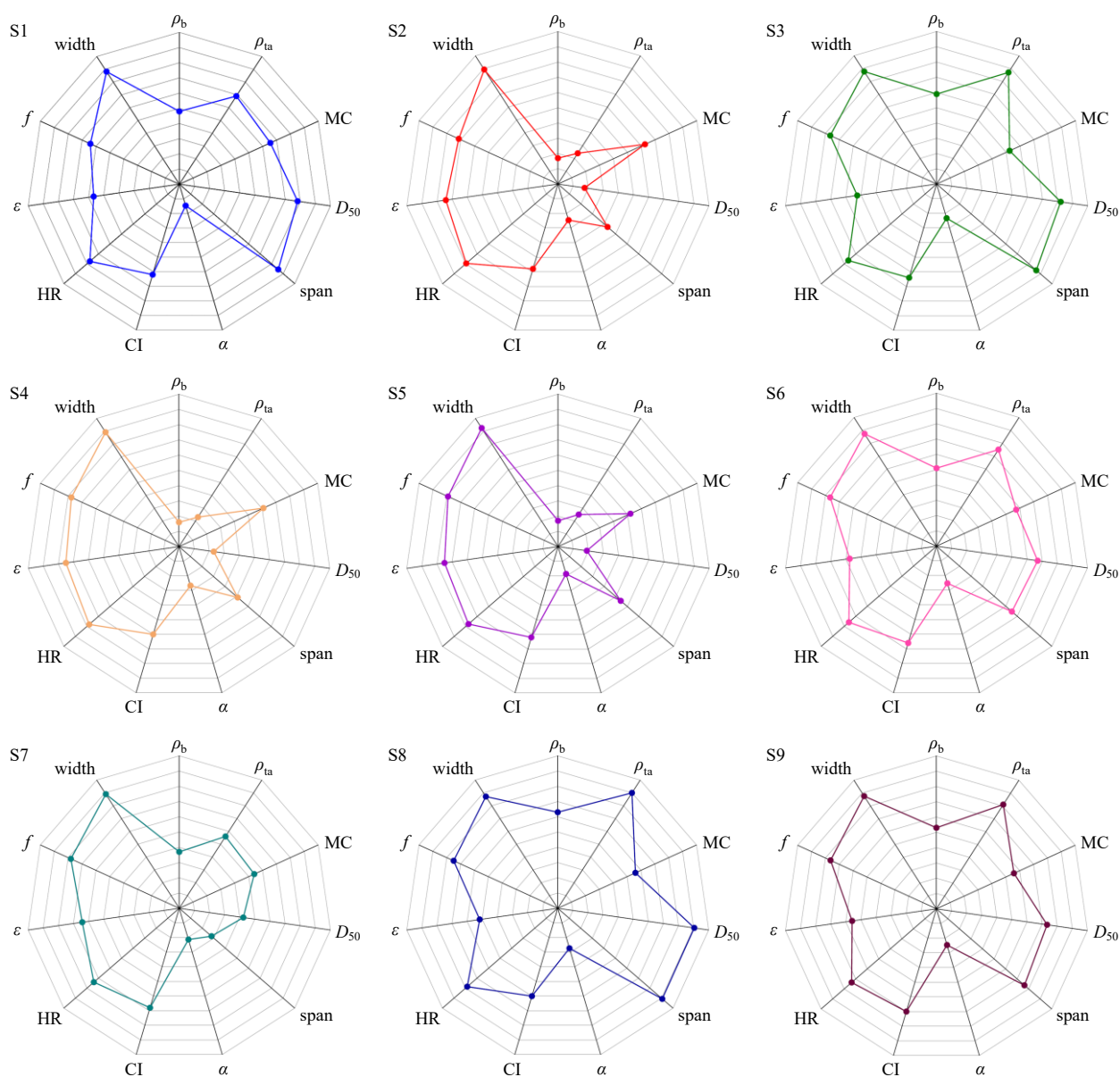


图 5 不同陈皮改性粉体样品物理指纹图谱

Fig. 5 Physical fingerprint of various engineering CRP powders

成片,这是由于 ρ_b 和 ρ_{ta} 过小,导致在压片的过程中无法填充足够物料。

3 讨论

将陈皮原粉和改性剂微粉硅胶以内加法、外加法和内外加法的方式通过液相分散法共处理制备不同改性复合粒子,并将其与原粉进行粉体学性质,如吸湿性、密度、流动性和压片及片剂性质,如 TS、压缩过程参数、 P_y 和物理指纹图谱的比较。结果表明,微粉硅胶的加入方式不同,陈皮改性复合粒子的粉体学和压缩性质改善程度不同。与陈皮原粉相比,内加法和内外加法所制备的陈皮改性粒子(样品 S3、S6、S8、S9)的直压性能均有所改善,其中内加法(样品 S3)和内外加法粉混小比例(样品 S9)的改性粉体改善最显著。这是因为经过液相分散法共处理后,由于固体桥和析出活性成分的包裹作用,部分微粉硅胶更紧密地包裹在主体粒子表面,部分进入主体粒子内部。

在压片过程中,表面分布的纳米微粉硅胶起到促进粒子重排的作用,并且给粒子提供了纳米级的粗糙表面,在压缩过程中转变为更大的结合面积,从而显著提高片剂的 TS。然而,相比于内加/内外加法,物理混合法和外加法所制备的改性粉体样品 S2、S4、S5 的流动性和比表面积改善明显,但 ρ_b 极小,无法压制成片。这是因为微粉硅胶自身比表面积很大, ρ_b 小,且具有助流作用,在此种处理方式下,微粉硅胶多独立存在,浮于陈皮粉体粒子表面,更多体现纳米辅料自身性质。同时,在主体粒子表面或之间的微粉硅胶增加粒子间距离,降低范德华力,减少粒子团聚,因此增加了粉体总比表面积和流动性。此外, ρ_b 和 ρ_{ta} 过小,导致在压片的过程中无法填充足够物料,进而无法压片。

最后,改性粉体制备的片剂崩解时间均较短,满足生产要求。综上,将压缩成型性较差的陈皮原粉与微粉硅胶以内加法/内外加法一起进行液相分散共处理,有望显著改善陈皮原粉的直压性质,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] 罗毓,李金枝,阮洪生,等.表面改性与致孔对干姜醇提物压片关键性能改善的研究[J].中草药,2023,54(10):3141-3149.

[2] Hyde E D E R, Seyfae A, Neville F, et al. Colloidal silica

particle synthesis and future industrial manufacturing pathways: A review [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2016, 55(33): 8891-8913.

- [3] Singh P, Srivastava S, Singh S K. Nanosilica: Recent progress in synthesis, functionalization, biocompatibility, and biomedical applications [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(10): 4882-4898.
- [4] Majumder J, Taratula O, Minko T. Nanocarrier-based systems for targeted and site specific therapeutic delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 57-77.
- [5] 全小林,张家成,穆兰澄,等.恢复煮散 节省药材[J].中国新药杂志,2012,21(5):470-474.
- [6] 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].药学学报,2021,56(8):2127-2135.
- [7] Croissant J G, Fatieiev Y, Khashab N M. Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles [J]. *Adv Mater*, 2017, 29(9): 1604634.
- [8] 朱卫丰,陈富财,刘文君,等.基于粒子设计原理的中药粉体改性研究进展[J].药学学报,2022,57(6):1781-1791.
- [9] Tirapelle M, Volpato S, Santomaso A C. Shear-induced particle segregation in binary mixtures: Verification of a percolation theory [J]. *Particuology*, 2021, 57: 214-222.
- [10] Hentzschel C M, Alnaief M, Smirnova I, et al. Tableting properties of silica aerogel and other silicates [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(4): 462-467.
- [11] Qu L, Stewart P J, Hapgood K P, et al. Single-step coprocessing of cohesive powder via mechanical dry coating for direct tablet compression [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(1): 159-167.
- [12] Kunnath K, Huang Z H, Chen L, et al. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating [J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1/2): 288-299.
- [13] Zhang Y, Li Y P, Wu F, et al. Texture and surface feature-mediated striking improvements on multiple direct compaction properties of *Zingiberis Rhizoma* extracted powder by coprocessing with nano-silica [J]. *Int J Pharm*, 2021, 603: 120703.
- [14] Huang Z H, Scicolone J V, Han X, et al. Improved blend and tablet properties of fine pharmaceutical powders via dry particle coating [J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(2): 447-455.
- [15] Li P, Feng B, Jiang H, et al. A novel forming method of traditional Chinese medicine dispersible tablets to achieve rapid disintegration based on the powder modification

- principle [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10319.
- [16] 李凤生, 姜炜, 付廷明, 等. 药物粉体技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 10-15.
- [17] 袁丽, 王蓓娣, 唐倩倩, 等. 介孔二氧化硅纳米粒子应用于可控药物传输系统的若干新进展 [J]. 有机化学, 2010, 30(5): 640-647.
- [18] Huang R, Shen Y W, Guan Y Y, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles: Facile surface functionalization and versatile biomedical applications in oncology [J]. *Acta Biomater*, 2020, 116: 1-15.
- [19] Croissant J G, Fatieiev Y, Almalik A, *et al.* Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: Physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(4). doi:10.1002/adhm.201700831.
- [20] 崔向龙, 徐冰, 张毅, 等. 质量源于设计在银杏叶片粒工艺中的应用(I): 颗粒粉体学性质综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1037-1042.
- [21] 李鹏程, 刘涛, 张文文, 等. 基于 QbD 理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1576-1582.
- [22] 吕志阳, 胡新茹, 陈静, 等. 基于物理指纹图谱评价不同干燥工艺及辅料对黄芩、黄连提取物浸膏粉吸湿性影响 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 434-445.
- [23] 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.
- [24] 杨红. 改性技术用于改善中药浸膏粉吸湿性的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [25] Luo Y, Wu F, Shen L, *et al.* Improvement on the tableting properties of traditional Chinese medicine extracts by fluid-bed coating and pore forming [J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55: 2728-2735.
- [26] Zhou M M, Wang Y J, Wu F, *et al.* Development on porous particles of *Pueraria Lobatae Radix* for improving its compactibility and dissolution [J]. *RSC Adv*, 2018, 43(8): 24250-24260.
- [27] 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, 85(5): 69289-69298.
- [28] Shi L, Sun C C. Transforming powder mechanical properties by core/shell structure: Compressible sand [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(11): 4458-4462.
- [29] G. 阿尔德勃, C. 尼斯特伦, 崔福德 (译). 药物粉体压缩技术: [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 37-38.
- [30] Frauke F, Denny M, Ken W, *et al.* Effect of surface energy on powder compactibility [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(12): 2750-2759.
- [31] 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.
- [32] 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]. 中国药学杂志, 2014, 49(9): 746-752.
- [33] 张毅, 徐冰, 孙飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [34] *European Pharmacopeia. Dosage Forms Monographs* [S]. 2013: 346-348.
- [35] 张煜皓, 王雅雯, 宿军慧, 等. 中药粉体物理指纹图谱研究进展 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 139-148.

[责任编辑 郑礼胜]