

共聚维酮改善金银花粉末压缩成型性能的研究

张 文¹, 余雅婷¹, 赵立杰^{1*}, 张俊鸿², 王俊杰¹, 沈 岚³, 杜若飞¹,
洪燕龙⁴, 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. 福建省片仔癀天然医药研发企业重点实验室, 福建 漳州 363000; 3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203; 4. 上海中医药大学, 中医健康服务协同创新中心, 上海 201203)

摘要: 本文通过研究粒子修饰技术改善中药生粉类药材的流动性和压缩成型性, 为满足下一步制剂制备的需求。以金银花粉末作为模型药物, 采用流化床底喷技术, 使用共聚维酮作为修饰剂, 制备修饰粒子; 分别测定各粉体的粉体学性质、片剂压缩成型参数以及崩解时限和溶出度, 并结合扫描电镜技术对修饰前后粉体粒子和压制的片剂表面形态进行表征。结果表明, 经过粒子修饰后, 金银花粉体粒子粒径增大, 其粉体的流动性、可压缩性以及成型性均得到一定的改善, 并且其崩解时限也有一定的降低, 体外溶出度也不受影响。因此, 本研究可以为中药生粉类药材因流动性、可压性等粉体属性较差而不能满足制剂生产需要这一共性问题提供参考和思路。

关键词: 金银花; 粒子修饰; 流动性; 压缩成型性; 流化床技术

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)08-2127-09

Improving compactibility properties of *Lonicera Japonica* Flos by Plasdone S-630

ZHANG Wen¹, YU Ya-ting¹, ZHAO Li-jie^{1*}, ZHANG Jun-hong², WANG You-jie¹, SHEN Lan³,
DU Ruo-fei¹, HONG Yan-long⁴, FENG Yi^{1*}

(1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM of Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Fujian Pien Tze Huang Enterprise Key Laboratory of Natural Medicine Research and Development, Zhangzhou 363000, China; 3. College of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 4. Health Service Collaborative Innovation Center of Shanghai Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: To improve the fluidity and compactibility properties of raw powders of traditional Chinese medicine by particle modification technology, *Lonicera Japonica* Flos was used as a model drug, fluidized bed bottom spray technology was used, and Plasdone S-630 was used as a modifier to prepare modified particles. The powder properties, tablet compactibility parameters, disintegration time and dissolution were measured. The surface morphology of the powder particles before and after modification and compressed tablets were characterized by combining with scanning electron microscopy technology. The results showed that the particle size of *Lonicera Japonica* powder has been increased after particle modification, the fluidity, compressibility and compactibility of the powder have been improved to some extent, the disintegration time has also been reduced, and the dissolution *in vitro* is not

收稿日期: 2021-04-08; 修回日期: 2021-05-09.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82003958); 上海市自然科学基金资助项目 (20ZR1458400).

*通讯作者 Tel: 86-21-51322431, E-mail: zhaolijie761029@126.com;

Tel: 86-21-51322493, E-mail: fyi@vip.sina.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0514

affected. Therefore, this study can provide reference and ideas for the common problem that raw powder of traditional Chinese medicine that cannot meet the needs of preparation production due to poor powder properties such as fluidity and compressibility.

Key words: *Lonicera Japonica*; particle modification; fluidity; compactibility; fluid-bed technology

片剂具有体积小、剂量准确、质量稳定、溶出度及生物利用度好、易于生产等优点,已成为现代药物制剂中应用最为广泛的剂型之一^[1]。中药片剂一般是由中药材生粉、浸膏或提取物以及它们之间的混合物与适宜辅料混合均匀压制而成。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,已成为调剂或制剂原料应用的主要方式之一^[2]。在2020版《中国药典》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%。粉末直接压片技术是目前最为理想的制备片剂的方法,然而该技术要求药物粉末本身具有较好的流动性、压缩性和成型性。中药生粉大多存在吸湿性强、流动性差和压缩成型性差等相关问题^[3,4],这些问题的存在直接影响直接压片技术的应用。因此,需要采用恰当的技术改善中药粉体的属性以适合粉末直接压片。

粒子修饰技术是在微观层面使用修饰剂(辅料或其他药物)对粉体表面进行修饰,通过将修饰剂嵌入药物粉体表面或内部使相互发生作用,从而实现粉体结构的改变与重组,进而改变粉体性质^[5-7]。粒子修饰的常用修饰剂有纤维素类、乳糖类和聚维酮类^[8,9]。常用技术有喷雾干燥、流化床、机械混合和粉末粒子沉积等技术^[10]。其中,流化床技术是将混合、制粒和干燥等多个过程一次完成,且整个过程都在密闭状态下操作。物料处于负压流动状态,可以有效地避免细粉飞扬和交叉污染,保证生产环境符合GMP要求的一项制剂技术^[11]。

本文选择金银花作为模型药物,使用流化床底喷技术对其进行修饰,经过预实验筛选,采用共聚维酮作为修饰剂,制备修饰粒子。通过测定修饰前后粉末的基础物理属性、功能属性及溶出情况的变化,从而评价粒子修饰技术是否能改善中药生粉类药材的流动性和可压性等粉体属性,以期为其他粉体性质较差的生粉类药材提供参考。

材料与方法

仪器 Korsch XP1 感应式压片机(德国 Korsch 公司); YD-20KZ 智能片剂硬度仪、ZRS-8LD 型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司); LB-2D 型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司); FLZB

1.5 实验型多功能流化床(创志机电科技发展有限公司); Longer BT100-2J 蠕动泵(兰格恒流泵有限公司); BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); AccuPyc II 13 40 真密度测定仪(美国麦克仪器公司); Marlven-2000 粒径测定仪(英国 Marlven 仪器有限公司); QUANTA FEG 259 扫描电子显微镜(荷兰飞利浦公司); HE53 水分测定仪[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; DFY-1000 多功能高速中药粉碎机(温州顶历医疗器械有限公司); Agilent 1260 型高效液相色谱仪(VWD 检测器,美国安捷伦科技有限公司); 纯水制备仪(上海和泰仪器有限公司)。

药品与试剂 金银花饮片(批号: 180818, 上海康桥药业有限公司); 共聚维酮 Plasdone S-630 (PVPs 630, 批号: 0002410329, Ashland 公司); 绿原酸(批号: 110753-202018, 纯度 96.1%, 中国食品药品检定研究院); 硬脂酸镁 (MgSt, 批号: 2014116)、磷酸(分析纯, 批号: 20190927)、乙腈(色谱纯)、甲醇(色谱纯)(国药集团化学试剂有限公司)。

金银花细粉的制备 取金银花饮片, 采用多功能高速中药粉碎机粉碎, 过 5 号筛 ($180 \pm 7.6 \mu\text{m}$) 得到金银花细粉。

金银花粗粉的制备 取金银花饮片, 采用多功能高速中药粉碎机粉碎, 过筛, 将 3 号至 6 号筛(粒径约为 $150 \pm 6.6 \sim 355 \pm 13 \mu\text{m}$) 之间的粉末作为金银花粗粉。

金银花修饰粒子的制备 采用流化床底喷法对金银花细粉进行表面修饰, 制备金银花修饰粒子。金银花粉末每批投料量为 500.0 g, 待物料温度稳定后加入修饰剂溶液。修饰剂的用量、浓度及各产品缩写见表 1。流化工艺参数如下: 进风温度 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 、进风量 $30 \sim 60 \text{ m}^3 \cdot \text{h}^{-1}$ 、修饰剂溶液加入速率为 $9 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、雾化压力 1.2 bar (1 bar = 0.1 MPa)、导流筒底部与分配板间的距离为 2 cm。按公式 (1) 计算修饰粒子的得率。

$$Y = M / (M_1 + M_2) \quad (1)$$

其中, Y 为得率; M 为修饰粒子的质量; M_1 为金银花的质量; M_2 为修饰剂的质量。

含水量 (moisture content, MC) 取金银花细粉 P_1 、粗粉 P_2 和各修饰粒子 ($P_3 \sim P_8$) 约 1 g, 放置于红外快速水分测定仪的铝盘中, 设置加热温度 $105 \text{ }^\circ\text{C}$, 待仪器提示测定完成后, 记录含水量测定值。每个样品测量 3 次。

Table 1 Abbreviation of honeysuckle modified particles prepared with different dosage and concentration of modifier solution and honeysuckle fine powders and coarse powders. HFP: Honeysuckle fine powders; HCP: Honeysuckle coarse powders; HMP: Honeysuckle modified particles

| Material | Modifier dosage/% | Modifier concentration/% | Powder abbreviation | Tablet abbreviation |
|----------|-------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| HFP | - | - | P ₁ | T ₁ |
| HCP | - | - | P ₂ | T ₂ |
| HMP | 10 | 8 | P ₃ | T ₃ |
| | 10 | 10 | P ₄ | T ₄ |
| | 10 | 12 | P ₅ | T ₅ |
| | 15 | 8 | P ₆ | T ₆ |
| | 15 | 10 | P ₇ | T ₇ |
| | 15 | 12 | P ₈ | T ₈ |

松密度、振实密度、卡尔指数和豪斯纳比值 采用 BT-1000 型粉体综合特性测定仪测定样品的松密度 (bulk density, ρ_b)、振实密度 (tap density, ρ_t), 其中 ρ_t 的振实时间为 6 min。根据公式 (2)、(3) 计算粉体的卡尔指数 (Carr's index, CI) 和豪斯纳比值 (hausner ratio, HR)。

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

$$HR = \rho_t / \rho_b \quad (3)$$

真密度和孔隙率 采用 Helium pycnometer 氦气真密度测定仪测定样品的真密度 (true density, ρ_{true})。粉体中的孔隙包括粒子本身的孔隙及粒子间的孔隙, 粉体的孔隙率指总孔隙率 (porosity, ε), 即指粒子内孔隙及粒子间孔隙所占容积与粉体总容积之比, 根据公式 (4) 计算粉体 ε 。

$$\varepsilon = (\rho_{true} - \rho_b) / \rho_{true} \quad (4)$$

休止角 采用 BT-1000 型粉体综合特性测定仪测定样品的休止角 (angle of repose, AR), 样品通过筛网、出料口洒落到试样台上, 形成圆锥体, 当试样落满试样台并呈对称的圆锥体后停止加料, 关闭振动筛电源, 将测角器置于试样托盘左侧并靠近料堆, 与圆锥形料堆的斜面平齐, 测定休止角。测量休止角时应从 3 个不同位置测定休止角, 然后取平均值, 该平均值为样品 AR (θ)。

粒径与粒径分布 采用马尔文 2000 激光粒度仪干法 Scrocco 模块测定样品的粒径 ($d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$) 和粒径分布 (span)。每个样品重复 3 次。

粉体表面形态 样品的表面形态由扫描电镜在加速电压 10 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。用于表面形态测定的片剂均是在 10 kN 的上冲压力下压制而成。

压缩成型性实验 采用 Korsch XP-1 型智能感应式压片机对金银花细粉、粗粉及修饰粒子进行单冲压片实验。冲头直径为 8.5 mm 的平面圆形, 压片速度为 10 片/min, 上冲压力 10~20 kN, 片重为 220 mg, 每次

压片前以 MgSt 润滑冲头以避免黏冲。感应式压片机数据分析系统会自动记录压缩过程参数。

抗张强度 (tensile strength, TS) 指使片剂由原始横截面开始断裂的最大负荷, 也称为最大的应力或最大抗拉应力。片剂的硬度 (F , N)、直径 (D , mm) 和厚度 (T , mm) 由片剂硬度测定仪立即测定, 并按公式 (5) 计算 TS (MPa)。

$$TS = 2F / (\pi DT) \quad (5)$$

压缩比 (compression ratio, 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, 如公式 (6) 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。

$$CR = V_{后} / V_{前} = (S \times h_{前}) / (S \times h_{后}) = h_{前} / h_{后} \quad (6)$$

单位有效功 (net energy per unit of quality, Esp) 采用有效功 (effective work, E_2) 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有效功, 如公式 (7) 所示。

$$Esp = E_2 / M \quad (7)$$

快速弹性复原 (fast elastic stretch, FES) 粉体被压缩过程中上冲位移 (压力) 最大时片剂边缘厚度和弹性复原后边缘之间的距离, 反映了片剂在模内的快速轴向弹性复原能力, 如公式 (8) 所示, 其中 $H1$ 是上冲压力最大时片剂边缘厚度, $H2$ 是压缩过程结束时片剂的厚度。

$$FES = (H2 - H1) / H1 \quad (8)$$

塑性常数 (plasticity, PL) 即有效功与物质产生形变所消耗能量的比值, 如公式 (9) 所示, 其中, E_3 表示粉体在解压后能量的损失 (energy loss during unloading)。

$$PL = E_2 / (E_2 + E_3) \quad (9)$$

Walker 方程 表示粉体体积随压力变化的关系^[12], 其方程见公式 (10)。方程中 V_x 表示片剂在压力为 P 时的相对体积; Ac 是常数, 表示压力为 1 MPa 下的相对体积; w 是方程的斜率, 表示粉体的压缩性参数, 且其值越大, 粉体可压缩性越好。

$$100V_x = -w \log (P) + Ac \quad (10)$$

Ryshkewitch-Duckworth 方程 用来描述抗张强度与孔隙率之间的关系^[13,14]。其压缩方程见公式 (11) 和 (12), 方程中 σ 表示片剂的抗张强度; σ_0 是孔隙率为零时抗张强度的对数; K_R 是两者的斜率, 表示粉体成型性能力, 其值越小成型性越好^[15]。

$$\ln (\sigma) = \sigma_0 - K_R \cdot \varepsilon \quad (11)$$

$$\varepsilon = 1 - (\rho_b / \rho_{true}) \quad (12)$$

Shapiro 方程 即在 Heckel 理论上推导出的, Shapiro 的压缩方程见公式 (13)。方程中 E_0 为粉末初

始孔隙率; P 为上冲压力; \mathcal{E} 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 描述的是在一定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]。

$$\ln \mathcal{E} = \ln \mathcal{E}_0 - kP - fP^{0.5} \quad (13)$$

崩解时限 按照 2020 版《中国药典》第四部 0921 崩解时限检查法对中药片剂的崩解时限进行检查, 选择水为崩解介质, 温度为 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$, 样品均在 10 kN 的压力下压制 6 片, 分别测定其崩解时间。

体外溶出度实验 按照 2020 版《中国药典》四部 0931 溶出度测定方法第二法—浆法, 采用高效液相色谱法, 建立金银花和金银花修饰粒子中绿原酸的溶出度测定方法, 为其质量控制提供依据。以 900 mL 水作为溶出递质, 进行溶出实验。将 900 mL 已恒定至 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 的脱气水置于溶出杯中, 精密称定 6 份 0.5 g 样品分别置于溶出杯中, 调节转速为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 在 5、15、30、45 和 60 min 定点取样 2.0 mL (随即补充同温度的递质 2.0 mL), 用 $0.45 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤, 滤液作为供试样品溶液。精密吸取各供试样品溶液 $10 \mu\text{L}$, 按照含量测定方法, 测定绿原酸的含量, 计算每份样品的溶出度和累积释放量。溶出度 (dissolution rate, DR) 计算方法见公式 (14), 其中 $m_{\text{累积}}$ 表示样品粉末在各时间段绿原酸的累积释放量, 可从各色谱图中的峰面积计算; $m_{\text{样品}}$ 表示在同样的质量下各样品中绿原酸的含量。

绿原酸含量测定方法 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 流动相: 乙腈-0.1% 磷酸溶液 (13:87); 柱温: 25°C ; 流速: $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 327 nm ; 进样量: $10 \mu\text{L}$ 。理论板数按绿原酸算应不低于 10 000。

$$\text{DR} (\%) = m_{\text{累积}} / m_{\text{样品}} \times 100\% \quad (14)$$

统计学方法 实验数据采用 Origin Pro 2018 软件处理, 表示为 $\bar{x} \pm s$ 。采用 JMP10.0 软件进行方差分析, $P < 0.05$ 被认为具有显著性差异。

结果

1 金银花修饰粒子的得率

将不同浓度和不同用量的 PVPs 630 水溶液修饰金银花细粉得到的金银花修饰粒子的得率见图 1。结果表明, 在修饰剂用量 15%、浓度 10% 的条件下修饰粒子得率最高。通过方差分析得出 PVPs 630 水溶液的浓度对修饰粒子的得率影响较小 ($P = 0.6326$), 而 PVPs 630 的用量对得率有显著影响 ($P = 0.0468$), 且在一定的用量范围内, 随着修饰剂用量的增加其得率显著提高。

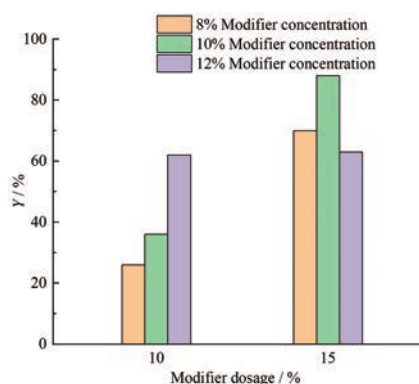


Figure 1 The yield (Y) results of honeysuckle modified particles prepared with different dosages and different concentrations of modifiers

2 金银花和修饰粒子物理属性

通过分别测定金银花原粉和修饰粒子的基础物理属性 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 、 span 、 ρ_{true} 、 ρ_b 、 ρ_t 、AR、孔隙率、MC、CI 和 HR, 评价修饰前后粉体的物理属性的变化。测定结果见表 2。

2.1 粒径及粒径分布 粒径及粒径分布是粉体最基本的性质, 粉体的 $d_{0.5}$ 与 $d_{0.9}$ 越小, 表示粉末的粒径越小, span 值越小, 表示粉体粒子的粒径分布越集中^[16]。根据表 2 可知, 金银花修饰粒子的 $d_{0.5}$ 与 $d_{0.9}$ 均比金银花的大, 而 span 值要小于金银花原粉, 说明经过修饰后其粒径增大, 粒径分布更集中。扫描电镜图 (图 2) 也可以发现修饰粒子的表面有的偶见裂缝, 说明修饰剂包裹在金银花粉末粒子表面, 形成了一个类似于囊壳的结构, 从而导致修饰粒子的粒径增大。

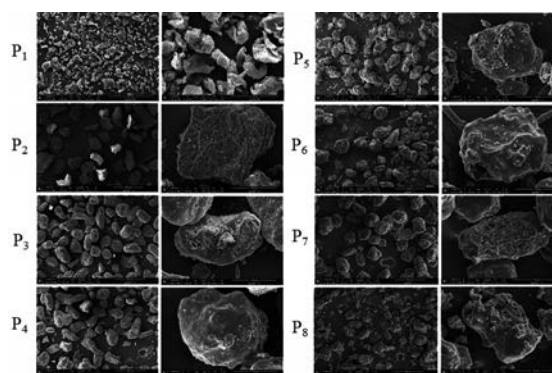


Figure 2 Powder (P_1 - P_8) scanning electron micrograph of honeysuckle and modified particles (magnification: P_1 : left $1500\times$, right $8000\times$; P_2 - P_8 : left $200\times$, right $1500\times$)

2.2 流动性 在粉体学研究中, AR、CI 和 HR 是常用来衡量粉体流动性的指标, 这些指标的值越大说明粉体的流动性越弱^[17-19]。从表 2 中可以看出修饰粒子的 AR、CI 和 HR 均比金银花粉末低, 表明经过修饰后, 金

Table 2 Physical properties test results of honeysuckle and modified particles ($n = 3, \bar{x} \pm s$). ρ_{true} : True density; ρ_b : Bulk density; ρ_t : Tap density; AR: Angle of repose; ε : Porosity; MC: Moisture content; CI: Carr's index; HR: Hausner ratio; $d_{0.5}$, $d_{0.9}$: Diameter corresponding to 50% or 90% of the cumulative distribution of particle size (0 to 100%); Span: Particle size distribution

| Powder | $\rho_{\text{true}}/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ | $\rho_b/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ | $\rho_t/\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ | AR/ $^\circ$ | $\varepsilon/\%$ | MC/% | CI/% | HR | $d_{0.5}/\mu\text{m}$ | $d_{0.9}/\mu\text{m}$ | Span |
|--------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------------|-------------|--------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| P1 | 1.450 0 ± 0.002 5 | 0.423 4 ± 0.004 4 | 0.740 3 ± 0.003 7 | 53.33 ± 1.15 | 70.80 ± 0.01 | 5.99 ± 0.12 | 42.81 ± 0.87 | 1.75 ± 0.02 | 82.32 ± 4.15 | 248.27 ± 15.08 | 2.92 ± 0.06 |
| P2 | 1.478 3 ± 0.001 9 | 0.375 0 ± 0.010 0 | 0.517 2 ± 0.020 0 | 40.00 ± 1.00 | 74.63 ± 0.01 | 9.04 ± 0.22 | 27.49 ± 0.02 | 1.38 ± 0.04 | 260.44 ± 5.34 | 449.18 ± 14.97 | 1.18 ± 0.03 |
| P3 | 1.361 6 ± 0.001 6 | 0.590 0 ± 0.014 1 | 0.670 8 ± 0.010 0 | 36.33 ± 1.53 | 56.67 ± 0.01 | 4.22 ± 0.07 | 12.05 ± 0.06 | 1.14 ± 0.02 | 205.35 ± 1.88 | 295.07 ± 5.59 | 0.78 ± 0.03 |
| P4 | 1.373 0 ± 0.001 5 | 0.554 1 ± 0.016 1 | 0.638 5 ± 0.018 1 | 34.67 ± 1.53 | 59.64 ± 0.02 | 4.46 ± 0.27 | 13.22 ± 0.01 | 1.15 ± 0.01 | 214.57 ± 0.22 | 324.39 ± 0.40 | 0.89 ± 0.00 |
| P5 | 1.409 5 ± 0.000 4 | 0.453 7 ± 0.016 4 | 0.519 7 ± 0.014 9 | 38.33 ± 1.53 | 67.81 ± 0.01 | 4.83 ± 0.45 | 12.70 ± 0.03 | 1.15 ± 0.05 | 173.86 ± 2.06 | 305.05 ± 2.36 | 1.32 ± 0.02 |
| P6 | 1.391 6 ± 0.002 6 | 0.474 2 ± 0.008 4 | 0.557 7 ± 0.008 7 | 33.33 ± 2.36 | 65.92 ± 0.02 | 3.98 ± 0.20 | 14.97 ± 0.05 | 1.18 ± 0.01 | 235.08 ± 5.86 | 396.17 ± 5.78 | 1.14 ± 0.06 |
| P7 | 1.394 1 ± 0.002 3 | 0.390 0 ± 0.009 6 | 0.501 0 ± 0.010 0 | 39.67 ± 1.53 | 72.02 ± 0.01 | 5.76 ± 1.05 | 22.16 ± 1.92 | 1.28 ± 0.03 | 186.98 ± 8.05 | 330.03 ± 10.24 | 1.38 ± 0.06 |
| P8 | 1.394 9 ± 0.002 4 | 0.501 6 ± 0.010 3 | 0.600 1 ± 0.006 5 | 35.50 ± 0.87 | 64.04 ± 0.01 | 3.98 ± 0.16 | 16.41 ± 0.04 | 1.20 ± 0.08 | 191.83 ± 1.35 | 334.82 ± 1.17 | 1.40 ± 0.02 |

银花粉的流动性得到了一定的改善。综合扫描电镜图(图2)以及采用 Image Pro 软件测量颗粒的纵横比(length-width ratio)表征颗粒的圆整度(表3),可以发现修饰粒子与金银花原粉具有显著性差异,扫描电镜图下金银花粉末粒子大多呈现不规则多角状,且表面疏松多孔,而经过修饰后的金银花粒子表面均形成了一个较为光滑、成类圆形和具有小孔的囊壳;粉体粒子粒径的纵横比越接近于1说明粒子形状越圆。从表3可以看出,修饰粒子的纵横比均比金银花原粉的大且都接近于1,说明修饰粒子的形状较金银花原粉更圆整,从而增加了修饰粒子的流动性,有利于粉末的填充。

Table 3 Honeysuckle and modified particle size length-width ratio ($n = 3, \bar{x} \pm s$)

| Powder | Length-width ratio |
|--------|--------------------|
| P1 | 0.53 ± 0.11 |
| P2 | 0.69 ± 0.19 |
| P3 | 0.81 ± 0.17 |
| P4 | 0.84 ± 0.01 |
| P5 | 0.84 ± 0.08 |
| P6 | 0.88 ± 0.06 |
| P7 | 0.94 ± 0.02 |
| P8 | 0.83 ± 0.22 |

3 粒子修饰对压缩成型性的影响

3.1 片剂的表面形态 将金银花和修饰粒子的片剂表面分别进行电镜扫描(图3),可观察到修饰粒子压制的片剂表面更紧实,在1 500×倍镜下可看到修饰粒子的孔隙大多较金银花原粉的小,表明经过修饰后金银花粉末粒子之间结合力增大,粉体粒子更容易压缩成型,如在相同的压力下可以得到硬度较原粉末更大的片剂,这在之后的抗张强度与压力的关系可以得到佐证。在金银花原粉中,粗粉压制的片剂(图3-T₂)表面的孔隙更大,说明在没有修饰的情况下粒径增大也不能增加粒子之间的结合力;不同工艺制备的修饰粒子压制的片剂表面形态结构也不一样,修饰剂的浓度偏小制备的片剂(图3-T₃、T₄、T₆、T₇)表面较浓度偏大的片剂(图3-T₅、T₈)表面更加光滑致密,这说明在金银花粉末粒子修饰工艺中,修饰剂的浓度对粉体粒子的属性也会有一定的影响。

3.2 抗张强度-压力曲线 片剂的抗张强度主要用来表征片剂的机械强度,抗张强度值越大,表明物料的压缩成型性越好^[20,21],且其曲线拟合得到的斜率值也可以表征粉体的成型性,其值越大,粉体的成型性越好。金银花和修饰粒子抗张强度-压力曲线见图4,将曲线进行线性拟合得到斜率值Ka见表4。从图片中可知,修饰粒子的TS在不同压力段下均比未修饰的金银花原粉高,且Ka值也均高于未修饰的金银花粉末,说明

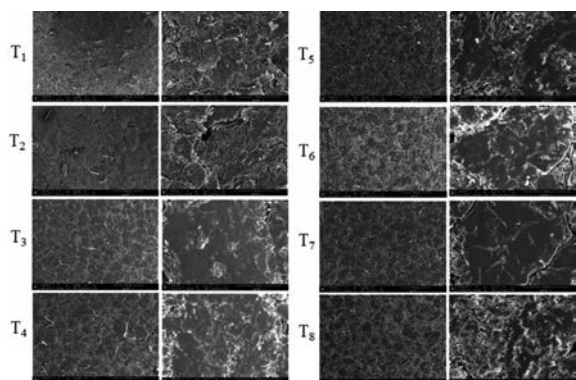


Figure 3 Scanning electron micrograph of the tablet (T_1 - T_8) surface of honeyssuckle and modified particles (magnification: left 200 \times , right 1 500 \times)

经过修饰后金银花粉体粒子的成型性增大。从扫描电镜图(图2)可以看到,修饰粒子在受到外力的挤压后其表面的壳层出现缝隙,随着修饰剂用量的增大,有的壳层部分破裂,可观察到修饰粒子内部仍然具有多孔结构,这有利于粉体压缩成型^[22]。在修饰粒子中P₇粉体的抗张强度最大,说明在此工艺条件下修饰的金银花,其粉体粒子成型性能最佳。

3.3 快速弹性复原-压力曲线 快速弹性复原用于描述物质的弹性复原能力,其值越大,说明物质的弹性复原能力越强,越不利于物料的成型。因此,在粉体学中,

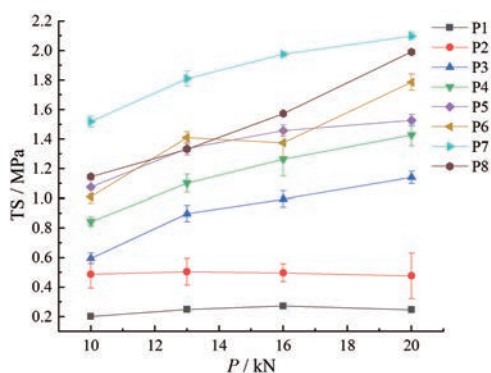


Figure 4 Tensile strength (TS) profiles of honeyssuckle and modified particles ($n = 5, \bar{x} \pm s$). P : Upper punch pressure

Table 4 Results of compression parameters of honeyssuckle and modified particles. K_a : Slope of the relationship between TS and P curve; r^2 : Correlation coefficient; w : Compressibility parameter; A_c : The relative volume under the pressure of 1 MPa; K_R : Compactibility parameter; f : Probability of rearrangement and fragmentation of powder

| Powder | TS- P | | Walker equation | | | Ryshkewitch-Duckworth equation | | Shapiro equation | |
|--------|---------|---------|-----------------|--------|---------|--------------------------------|---------|------------------|---------|
| | K_a | r^2 | w | A_c | r^2 | K_R | r^2 | f | r^2 |
| P1 | 0.016 | 0.950 1 | 51.4 | 262.26 | 0.995 4 | 17.21 | 0.999 5 | 0.15 | 0.899 6 |
| P2 | 0.030 | 0.903 3 | 37.8 | 222.71 | 0.995 0 | - | - | - | - |
| P3 | 0.061 | 0.993 2 | 74.4 | 323.23 | 0.996 2 | 10.36 | 0.926 5 | 0.10 | 0.989 4 |
| P4 | 0.077 | 0.993 0 | 69.0 | 308.35 | 0.989 1 | 9.09 | 0.993 7 | 0.11 | 0.993 4 |
| P5 | 0.089 | 0.976 3 | 62.6 | 289.96 | 0.998 2 | 8.75 | 0.989 4 | 0.15 | 0.917 6 |
| P6 | 0.093 | 0.989 3 | 96.1 | 379.20 | 0.813 6 | 7.78 | 0.972 7 | 0.11 | 0.881 4 |
| P7 | 0.121 | 0.975 5 | 55.6 | 279.83 | 0.999 2 | 6.78 | 0.998 0 | 0.15 | 0.979 5 |
| P8 | 0.101 | 0.997 0 | 67.5 | 306.11 | 0.961 9 | 7.50 | 0.785 3 | 0.11 | 0.907 6 |

FES 越小,说明粉体成型性能好。金银花原粉和修饰粒子的FES-压力曲线见图5,从结果可知,在各个压力段下修饰粒子的FES均比金银花原粉的要小,说明经过修饰后金银花粉体粒子在压缩时其成型性能得到改善,有利于粉体的压缩成型。塑性常数的结果分析也表明经过修饰后粉体粒子的可塑性增加,因此复原能力变小。

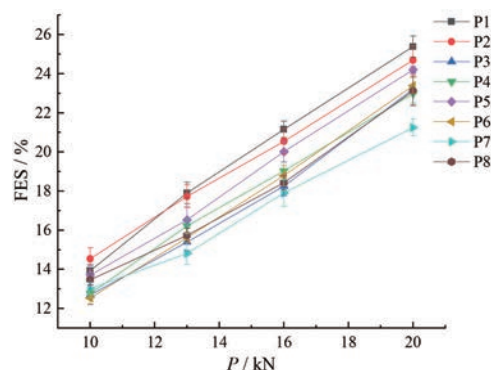


Figure 5 Fast elastic stretch (FES) profiles of honeyssuckle and modified particles ($n = 5, \bar{x} \pm s$)

3.4 单位有效功-压力曲线 E_{sp} 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^[4,23]。以 E_{sp} 对压力作图(图6)可知,各粉体粒子的 E_{sp} 均随上冲压力的增加而增大,修饰粒子的 E_{sp} 在各压力段均大于金银花原粉,说明修饰后粉体粒子在同样的压力下其用于压缩成型的能量增加,从而更有利于粉体压缩,这可从表5中各粉体 E_3 值可知修饰粒子解压后能量损失功均低于金银花原粉,从而有更多的能量用于粉体压缩成型。

3.5 w 、 K_R 和 f 值分析 采用Walker方程、Ryshkewitch-Duckworth方程和Shapiro方程并结合Origin Pro 2018软件的非线性拟合功能对数据进行处理,拟合结果见表4。从结果中可知,修饰粒子的 w 值均比金银花原粉

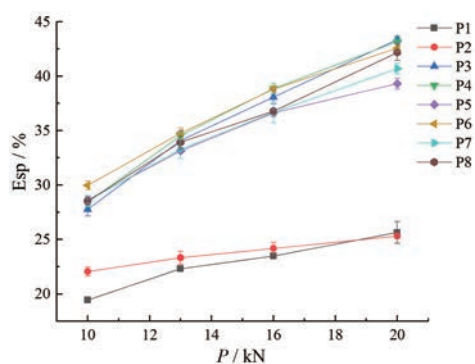


Figure 6 Net energy per unit of quality (Esp) profiles of honeysuckle and modified particles ($n = 5, \bar{x} \pm s$)

高,说明经过修饰后金银花粉末可压缩性能增强;修饰粒子的 K_R 值均比金银花原粉小,表明修饰粒子成型性变好,且修饰粒子 P_7 的 K_R 值最小,可以得出不同的工艺条件会影响修饰粒子的成型性能;修饰粒子压缩成型性能增大,从 f 值降低可以说明经过修饰后粉体重排和破碎的概率有所增加,导致粉体的孔隙增加,粉体的表面积增大,粉体之间结合更加紧密,从而有利于粉体的压缩成型。

3.6 压缩比、塑性常数、有效功和能量损失功 CR、PL、 E_2 和 E_3 均会在感应式压片机数据分析系统自动记录。CR表征的是在一定压力下物料的体积减小能力^[24]。由表5可知,修饰粒子的CR较金银花粉末大。PL是描述物料塑性变形的能力,当PL值越接近1,说明在压片过程中物料的塑性变形能力越好^[25]。从表5数据中可以看出,修饰粒子的PL值均大于金银花原粉,说明金银花粉末经过修饰后其塑性形变能力增加,更有利于粉末成型。 E_2 可以用来计算Esp。 E_3 表示解压缩过程中由于弹性复原损耗的能量,在同一个压力下,其值越大表示粉体的弹性越强,从结果中可知(表5)修饰粒子的 E_3 值均比金银花原粉小,说明经过修饰后弹性变弱,从而有利于粉体压缩成型。

Table 5 Results of tableting parameters of honeysuckle and modified particles ($n = 5, \bar{x} \pm s$). The relative tablets properties were determined under the compaction force of 13 kN. CR: Compression ratio; PL: Plasticity; E_2 : Effective work; E_3 : Energy loss during unloading

| Powder | CR/% | PL | E_2/J | E_3/J |
|--------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| P1 | 23.47 ± 0.05 | 0.79 ± 0.01 | 4.97 ± 0.04 | 1.36 ± 0.11 |
| P2 | 24.14 ± 0.12 | 0.81 ± 0.02 | 5.20 ± 0.12 | 1.48 ± 0.16 |
| P3 | 35.84 ± 0.25 | 0.88 ± 0.01 | 7.57 ± 0.24 | 1.06 ± 0.06 |
| P4 | 35.06 ± 0.03 | 0.87 ± 0.01 | 7.64 ± 0.09 | 1.19 ± 0.15 |
| P5 | 28.23 ± 0.20 | 0.85 ± 0.02 | 7.37 ± 0.08 | 1.27 ± 0.15 |
| P6 | 31.13 ± 0.08 | 0.87 ± 0.01 | 7.71 ± 0.13 | 1.16 ± 0.10 |
| P7 | 24.90 ± 0.07 | 0.83 ± 0.03 | 7.46 ± 0.23 | 1.29 ± 0.23 |
| P8 | 28.79 ± 0.10 | 0.86 ± 0.01 | 7.44 ± 0.12 | 1.23 ± 0.05 |

4 对片剂的崩解和溶出的影响

4.1 片剂的崩解时限 各粉体均在10 kN的压力下压制的片剂崩解时限结果见图7。由图可知,修饰粒子的崩解时限较金银花原粉有所降低,且随修饰剂用量的增加,片剂的崩解时限略有增加。

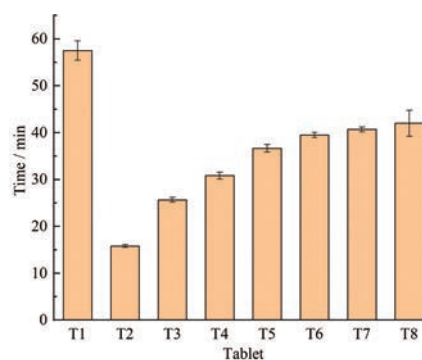


Figure 7 Results of disintegration time of honeysuckle and modified particles compressed into tablets ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

4.2 体外溶出度实验 从结果(图8)可以看出,金银花和修饰粒子的溶出累积释放度均大于90%以上,且均在5 min内容出完全;修饰粒子的累积释放量和金银花粉末基本一致,表明金银花粉末经过粒子修饰后其溶出情况不受影响。

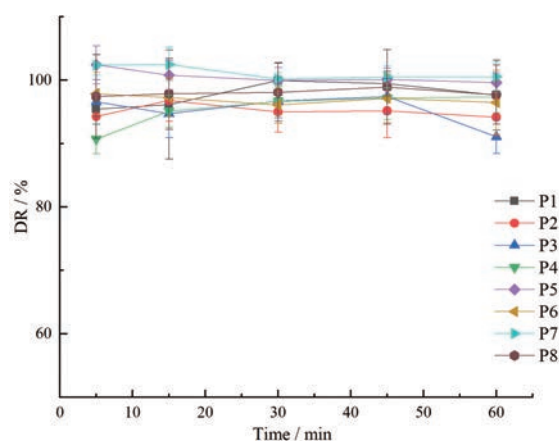


Figure 8 Dissolution rate (DR) results of honeysuckle and modified particle powder ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

讨论

前期实验选择了常用的修饰剂对金银花粉末进行流化床修饰,如PVPs 630、Plasdone K-29/32、Klucel ef Pharm、Klucel exf Pharm和羟丙甲纤维素SH-E5,根据压缩成型性结果发现,除PVPs 630以外其余的修饰剂均不能制备良好的修饰粒子,且修饰粒子得率不高,修饰时出现塌床等情况,故选择PVPs 630作为修饰剂制备修饰粒子。

金银花粉经过粒子修饰后其表面均形成了一个类圆形囊壳, 从而使得修饰粒子的粒径和流动性增加。因此, 实验中制备了与修饰粒子粒径类似的金银花粗粉进行粉体性能的考察, 最终结果发现, 在没有修饰的情况下增大粉体的粒径也不能改善粉体的压缩成型性能。修饰粒子在压缩过程中发生破碎和重排会使粉体的粒径减小, 增加粉体的接触面积和结合位点, 粒子间结合的比较紧密, 同时表面又包裹可压性较好的修饰剂共聚维酮^[9], 从而使粉体的压缩性和成型性得到改善。在修饰粒子中 P₇ 粉体的抗张强度最大, 这可能是由于此条件下的修饰剂用量较大, 浓度稍低, 流化时间较长, 导致金银花原粉粒子层层包裹共聚维酮, 因此其压缩成型性好; 其次 P₇ 的孔隙率也较其他修饰粒子大, 孔隙增多, 粉体表面积大, 更有利于粉体压缩成型^[26]; 而金银花原粉孔隙率较大其压缩成型性能较差, 这是由粉体多方面的属性决定的, 如粉体填充性能、流动性和塑性等。修饰粒子的 CR 较金银花粉大, 可能是金银花原粉粒子较松泡, 未加压之前其初始体积较大, 加压之后体积减少的较多, 相对初始体积显著降低, 因此导致其 CR 相对较小, 提示在压缩成型参数分析过程中, 应该综合考虑, 粉体本身的性质对结果会有较大的影响。

经过修饰后金银花的崩解时限降低, 这与修饰粒子表面的共聚维酮特性有关, 共聚维酮是乙烯吡咯烷酮与乙烯醋酸酯按照一定比例形成的共聚物, 具有较强的黏结特性, 也可以增强难溶性药物的溶出度; 此外, 修饰粒子表面的囊壳结构也具有小孔, 有利于水分的渗入, 从而使得金银花这种疏水性较强的粉体崩解时限降低。T₂ 同样使金银花原粉崩解时限缩短, 可能是由于其粉体粒径较大, 在压制过程中粒子之间结合的比较疏松多孔, 因此崩解时间较短, 这些与结构中药学中药物的存在形式和物理结构的改变会影响药物的溶解的观点是一致的^[27]。

综上, 将流动性、压缩成型性较差的中药生粉类药材经过粒子修饰技术可以显著改善其粉体学性质和压片性质, 这为改善其他中药生粉类药材的性质提供了参考。

作者贡献: 张文负责实验的实施和论文的撰写; 余雅婷和张俊鸿负责实验数据的整理和分析结果复核; 赵立杰、王俊杰负责实验的构思与设计; 沈岚、杜若飞、洪燕龙负责论文的审阅和修改; 冯怡负责指导课题的框架和思路。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

References

- [1] Dong QQ, Zhou MM, 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: 3305-3311.
- [2] Quan XL, Zhang JC, Mu LC, et al. Recovering boiled powder and saving medicinal materials [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2012, 21: 470-474.
- [3] Dai SY. Study on Intelligent Design Method of Direct Compression Prescription of Traditional Chinese Medicine (中药直接压片处方智能设计方法研究) [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [4] Li Z. Design, Tableting Performance Improvements and Mechanism Analysis about TCM-Based Composite Particles (中药复合粒子设计及其压片关键性能改善与机制研究) [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [5] Nian JJ, Shi YJ, Guo DY, et al. Research on application of powder modification and particle recombination in traditional Chinese medicine preparations [J]. *China Pharm (中国药房)*, 2014, 25: 2578-2580.
- [6] Li Z, Lin X, Shen L, et al. Composite particles based on particle engineering for direct compaction [J]. *Int J Pharm*, 2017, 519: 272-286.
- [7] Ren GL, Han L, Jiang H, et al. Improvement of mixing uniformity of Xiaojin pills by particles design technology for Chinese materia medica [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2017, 48: 191-194.
- [8] Chen SJ, Zhu JB, Qi XL. Evaluation of powder properties of commonly used excipients for direct powder compression [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2013, 44: 1010-1013.
- [9] Wang S, Li J, Lin X, et al. Novel coprocessed excipients composed of lactose, HPMC, and PVPP for tableting and its application [J]. *Int J Pharm*, 2015, 486: 370-379.
- [10] Han L, Wei J, Zhang Y. Application of powder surface modification technology in Chinese medicine dispersible tablets [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药)*, 2010, 21: 920-922.
- [11] Jono K, Ichikawa H, Miyamoto M, et al. A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating [J]. *Powder Technol*, 2000, 113: 269-277.
- [12] Llusà M, Faulhammer E, Biserni S, et al. The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification [J]. *Int J Pharm*, 2014, 471: 182-188.
- [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]. *Int J Pharm*, 2019, 563: 237-248.
- [14] Yu YT, Zhao LJ, Xu JJ, et al. Influence of MCC on direct pressure properties of powder extracted from Shufeng Jiedu formula [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2019, 50: 4041-4050.
- [15] Tian Y, Wang YJ, Zhang Z, et al. Research on the effect of excipients on the herb extract compression characteristics base on mathematical models [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂*

- 志), 2017, 26: 588-592.
- [16] Yang RZ, Zhao LJ, Huang YS, et al. Exploratory study on the preparation of high drug loading granules with traditional Chinese medicine raw powder as carriers [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2021, 46: 1-10.
- [17] Etti CJ, Yusof YA, Chin NL, et al. Tableting properties and compression models of *Labisia pumila* tablets [J]. *J Diet Suppl*, 2017, 14: 132-145.
- [18] Wang F, Xu B, Zhang KF, et al. Mechanism of "unification of drugs and excipients" for Chinese medicine semi-extract based on powder compression behavior analysis [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2020, 45: 274-284.
- [19] Yu LF, Hu RF, Su D, et al. Characterizing flowability of microcrystalline cellulose and its visualizing the correlation of the performance parameters [J]. *Acta Pharm Sin (药学学报)*, 2018, 53: 806-811.
- [20] 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 (药学学报)*, 2020, 55: 2728-2735.
- [21] Zhou MM, Wang YJ, Fei W, et al. Development on porous particles of *Pueraria lobatae* Radix for improving its compactibility and dissolution [J]. *RSC Adv*, 2018, 8: 24250-24260.
- [22] Tanimura S, Tahara K, Takeuchi H. Spray-dried composite particles of erythritol and porous silica for orally disintegrating tablets prepared by direct tableting [J]. *Powder Technol*, 2015, 286: 444-450.
- [23] Cao HH, Duo RF, Yang JN, et al. Effect of microcrystalline cellulose on compressibility and moldability of *Galla chinensis* extract [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2014, 45: 1072-1077.
- [24] Li JZ, Wu F, Lin X. Novel application of hydroxypropyl methylcellulose to improving direct compaction properties of tablet fillers by co-spray drying [J]. *RSC Adv*, 2015, 5: 69289-69298.
- [25] Szepes A, Szabó-Révész P, Bajdik J, et al. Characterization and utilization of starches extracted from Florencia and Waxy Maize Hybrids for tablet formulation: compaction behaviour and tablet properties [J]. *Am J Plant Sci*, 2014, 5: 787-798.
- [26] Nordström J, Alderborn G. The granule porosity controls the loss of compactibility for both dry- and wet- processed cellulose granules but at different rate [J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104: 2029-2039.
- [27] Qiao HZ, Di LQ, Ping QN, et al. Structural Chinese medicine: a new research field on the pharmacodynamic substance basis of traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2021, 46: 2443-2448.