

中药粉体的物理性质与屈服压力的相关性分析

曹韩韩¹, 杜若飞¹, 杨嘉宁¹, 冯怡^{1*}, 王松涛^{1,2}

(1. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203;
2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] **目的:**考察中药粉体物理性质与屈服压力的相关性。**方法:**利用 Heckel 方程中屈服压力来表征粉体的可压性。采用多元线性回归分析法考察中药粉体的休止角、崩溃角、平板角、含水量、松密度、振实密度、吸湿性、平均粒径等参数与屈服压力的相关关系。**结果:**模型药物中屈服压力在 52.76 ~ 261.64 MPa, 其中麦冬、金钱草、五倍子提取物的屈服压力较大, 回归方程表明休止角、振实密度、吸湿性、平均粒径与屈服压力呈明显的正相关, 崩溃角、平板角、含水量、松密度与屈服压力则呈明显的负相关。**结论:**中药粉体的物理性质是影响其可压性的重要因素, 其中休止角、振实密度、吸湿性和平均粒径对可压性的影响较大。

[关键词] 中药粉体; 物理性质; 屈服压力; 可压性; 多元回归分析

[中图分类号] R283.6; R912 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)05-0014-04

[doi] 10.11653/syfy2014050014

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20131218.1409.007.html>

[网络出版时间] 2013-12-18 14:09

Correlation Analysis of Physical Properties and Yield Pressure of Traditional Chinese Medicine Powder

CAO Han-han¹, DU Ruo-fei¹, YANG Jia-ning¹, FENG Yi^{1*}, WANG Song-tao^{1,2}

(1. Engineering Research Center of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM),
Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;
2. School of Chinese Materia Medica, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate correlation between physical properties and yield pressure of traditional Chinese medicine powder and to find out main factors affecting compressibility. **Method:** Compressibility was characterized by yield pressure of Heckel equation. Correlation between physical properties including angle of repose, collapse of angle, flat angle, water content, bulk density, tap density, moisture absorption, average particle size and yield pressure were investigated by multiple regression analysis. **Result:** Yield pressure of model drugs was in range of 52.76-261.64 MPa, yield pressures of *Galla Chinensis* extract, *Ophiopogonis Radix* extract and *Lysimachiae Herba* extract were greater than other substances. Regression equation showed angle of repose, tap density, moisture absorption and average particle size were positively correlated with yield pressure in measured range, but collapse of angle, flat angle, water content and bulk density were negatively correlated with yield pressure in measured range. **Conclusion:** Physical properties of traditional Chinese medicine powder had great effect on compressibility, wherein impact of angle of repose, moisture absorption, tap density and average particle size was comparatively great.

[收稿日期] 20130719(001)

[基金项目] 上海市教委科研创新项目(13ZZ098)

[第一作者] 曹韩韩, 博士, 从事中药制剂关键技术与基础理论研究, Tel: 021-58950297, E-mail: caohanhan@126.com

[通讯作者] * 冯怡, 教授, 博士生导师, 从事中药制剂关键技术与基础理论研究, Tel: 021-51322491, E-mail: fyi@vip.sina.com

[Key words] traditional Chinese medicine powder; physical properties; yield pressure; compressibility; multiple regression analysis

粉体的压缩成型性是粉末弹性、塑性等多种性质的综合效应^[1],其中压缩性表示粉体在压力下减少体积的能力,成型性表示中药制剂原料紧密结合形成一定形状的能力^[2]。药物粉体性质的多样性造成了压缩过程的复杂性^[3-4],且粉体的物理性质与可压性密切相关^[5-6],会直接影响辅料、工艺的选择^[7-8]。本实验对中药粉体的休止角、崩溃角、平板角、含水量、松密度、振实密度、吸湿性、平均粒径等物理性质进行表征,采用 Heckel 方程^[9]中斜率的倒数(屈服压力)表征粉体的可压性,应用多元线性回归建立粉体物理性质和屈服压力之间的相关关系,探索影响粉体可压性的主要因素。

1 材料

Korsch XP1 型单冲压片机(德国 Korsch AG 公司),FA1004N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东百特仪器有限公司),Mastersize scroco2000 型激光粒度

仪(英国 Malvern 公司),YP502N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),DHW 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司)。

合欢花、续断、何首乌、垂盆草、葛根、五倍子、酒大黄、大黄、补骨脂、金钱草等提取物(宁波立华制药有限公司),熟地黄 + 50% 糊精、川芎 + 50% 糊精、地黄 + 40% 糊精喷雾干燥粉(自制),麦冬提取物(自制),硬脂酸镁(国药集团化学试剂有限公司),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 中药粉体物理性质的测定

2.1.1 松密度 精密称定密度金属容器(容积 100 mL)的质量(G_0),通过振动筛加入样品,当粉末充满金属密度容器后停止加料,用刮板将多余的粉体刮出,用毛刷清除容器外部粉末,精密称定总质量(G_1),按公式 $\rho_b = (G_1 - G_0)/100$ 计算计算松密度,结果见表 1。

表 1 不同中药粉体的物理性质表征($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品	松密度 /g·cm ⁻³	振实密度 /g·cm ⁻³	休止角 /°	崩溃角 /°	平板角 /°	含水量 /%	吸湿性 /%	平均粒径 /μm
合欢花提取物	0.300 3 ± 0.007 0	0.543 6 ± 0.004 2	55.00 ± 0.00	42.67 ± 1.53	64.17 ± 0.29	3.70 ± 0.20	28.62 ± 0.08	13.08 ± 0.04
续断提取物	0.407 7 ± 0.005 0	0.638 4 ± 0.000 9	38.00 ± 1.73	28.00 ± 1.73	66.83 ± 1.61	2.79 ± 0.02	22.13 ± 0.06	16.41 ± 0.22
何首乌提取物	0.272 2 ± 0.005 2	0.545 0 ± 0.001 3	58.33 ± 2.08	45.67 ± 1.53	74.33 ± 1.15	3.30 ± 0.07	22.52 ± 0.16	23.15 ± 0.63
垂盆草提取物	0.337 8 ± 0.002 7	0.572 0 ± 0.003 3	44.33 ± 1.15	25.00 ± 2.00	65.33 ± 0.29	3.15 ± 0.15	21.04 ± 0.01	11.89 ± 0.02
五倍子提取物	0.442 6 ± 0.010 3	0.837 3 ± 0.000 3	45.00 ± 0.00	36.67 ± 1.53	74.00 ± 0.50	1.41 ± 0.04	14.08 ± 0.03	18.01 ± 0.25
葛根提取物	0.397 3 ± 0.005 0	0.591 0 ± 0.000 2	41.00 ± 3.61	26.00 ± 2.00	60.67 ± 1.04	2.91 ± 0.06	18.73 ± 0.69	17.76 ± 0.19
酒大黄提取物	0.366 2 ± 0.001 8	0.595 2 ± 0.000 4	46.00 ± 1.00	33.67 ± 3.21	72.50 ± 3.50	2.56 ± 0.15	19.94 ± 0.21	15.18 ± 0.14
大黄提取物	0.380 4 ± 0.001 3	0.641 9 ± 0.000 1	42.33 ± 2.52	36.00 ± 1.00	66.67 ± 5.97	2.46 ± 0.05	23.79 ± 0.02	17.20 ± 0.09
补骨脂提取物	0.392 3 ± 0.002 5	0.680 5 ± 0.001 4	42.67 ± 1.15	35.33 ± 1.53	60.00 ± 4.33	2.69 ± 0.11	25.38 ± 0.09	16.01 ± 0.06
金钱草提取物	0.461 7 ± 0.007 7	0.649 1 ± 0.007 0	35.33 ± 2.52	30.67 ± 0.58	62.00 ± 1.00	3.32 ± 0.02	33.84 ± 0.73	16.54 ± 0.17
川芎 + 50% 糊精喷雾干燥粉	0.512 4 ± 0.001 1	0.758 2 ± 0.002 2	45.67 ± 1.15	35.67 ± 1.53	57.83 ± 2.02	3.62 ± 0.04	18.34 ± 0.05	21.96 ± 0.07
地黄 + 40% 糊精喷雾干燥粉	0.408 2 ± 0.001 4	0.616 2 ± 0.002 4	49.00 ± 1.00	38.67 ± 1.53	70.17 ± 2.93	3.24 ± 0.00	18.27 ± 0.31	18.76 ± 0.23
熟地黄 + 50% 糊精喷雾干燥粉	0.476 9 ± 0.002 6	0.706 9 ± 0.002 9	39.67 ± 1.53	33.67 ± 1.53	73.83 ± 3.33	1.95 ± 0.06	19.31 ± 0.47	18.09 ± 0.09
麦冬提取物	0.631 6 ± 0.000 9	0.863 5 ± 0.000 9	40.00 ± 2.65	30.67 ± 2.08	56.00 ± 0.87	2.11 ± 0.04	17.56 ± 0.93	150.49 ± 1.93

2.1.2 振实密度 精密称定金属容器(容积 100 cm³)的质量(G_0),通过振动筛加入样品,开启振动约 5 min 至容器内样品高度不发生变化,用刮板将多余的粉体刮出,用毛刷将外面的粉打扫干净,精密称定总质量(G_2),按公式 $\rho_t = (G_2 - G_0)/100$ 计算振实密度,结果见表 1。

2.1.3 休止角、崩溃角和平板角 将样品通过振动筛均匀流下,至金属平台上形成最高的圆锥体为止,

分别从三面测量圆锥体斜面与平面的夹角,取平均值即为休止角。给测量休止角的堆积粉体以一定冲击,使其表面崩溃后圆锥体的底角称为崩溃角。将测试平板埋入样品中,加料后升起平板,测量平板斜面与平面的夹角即为平板角,结果见表 1。

2.1.4 水分 按 2010 年版《中国药典》中第一法(烘干法)测定^[10],结果见表 1。

2.1.5 吸湿性 按 2010 年版《中国药典》中引湿

性测定方法^[11],结果见表 1。

2.1.6 粒径 采用干法测定。取待测粉体约 3 g,置于激光粒度仪干法进样器金属盒上,选择已建立的工作方法,以空气为分散媒介,颗粒折射率设定为 1.5,测定粉体的平均粒径,结果见表 1。

一般认为,休止角 <30°时流动性好,休止角 <40°度时可满足生产过程中流动性需求,各模型粉体的休止角 35.33 ~ 61.67°,说明模型中药粉体的流动性分布较为广泛。崩溃角 25.00 ~ 60.00°,平板角 56.00 ~ 74.33°,水分 1.41% ~ 3.70%,松密度 0.272 2 ~ 0.631 6 g·cm⁻³,振实密度 0.543 6 ~ 0.863 5 g·cm⁻³,平均粒径 11.89 ~ 150.49 μm,吸湿性 14.07% ~ 33.83%,说明模型中药粉体分布介于极具吸湿性和有吸湿性之间。

2.2 屈服压力的测定 采用 Korsch XP1 型单冲感应压片机,调节下冲填充深度至 8.0 mm,上冲控制压力 4 kN。压片前用毛刷将 0.5% 硬脂酸镁无水乙醇混悬液涂抹在模孔内壁和上、下冲,用吹风机加热,待无水乙醇挥干,将待测粉体加入中模,选择 single-stroke 功能,开始压片,选取 3 片并立即称定片重。将片重输入压片机,采用压片机的 Pharm research 软件计算得 Heckel 方程,Heckel 方程中常数 *k* 的倒数为压缩粉体的屈服压力,Heckel 曲线的线性部分表示压缩层的弹性变形、塑性流动和粒子破碎过程^[12-13],屈服压力越小说明颗粒的塑性变形性和压缩性越好。

$$\ln(1/1 - D) = kP + A$$

式中 *D* 表示相对密度,*P* 表示压力,*k* 和 *A* 为常数。计算合欢花、续断、何首乌、垂盆草、葛根、五倍子、酒大黄、大黄、补骨脂、金钱草、麦冬提取物及熟地黄 + 50% 糊精、川芎 + 50% 糊精、地黄 + 40% 糊精喷雾干燥粉的屈服压力依次为 (94.58 ± 1.56), (60.32 ± 0.42), (61.32 ± 3.02), (66.94 ± 0.16), (61.62 ± 0.20), (101.84 ± 1.92), (62.76 ± 1.95), (83.25 ± 0.34), (95.66 ± 0.94), (103.79 ± 4.99), (261.64 ± 10.7), (52.76 ± 0.56), (78.20 ± 2.56), (76.37 ± 0.59) MPa,其中麦冬、金钱草、五倍子提取物的屈服压力较大,说明这几种中药粉体的可压性较差,与前期试验研究相吻合。

2.3 多元线性回归分析 应用 SPSS 15.0 统计分析软件对试验结构进行分析,以屈服压力作为评价指标,考察中药粉体物理性质与可压性的相关性,运用多元回归分析法处理数据,将数据标准化处理后进行回归分析^[14],松密度、振实密度、休止角、崩溃角、平

板角、水分、吸湿性、平均粒径分别用 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ 表示,得回归方程 $Y = -111.269 - 17.233X_1 + 197.540X_2 + 3.184X_3 - 1.717X_4 - 1.203X_5 - 14.862X_6 + 4.004X_7 + 1.102X_8$,标准化后回归方程为 $Y = -0.030X_1 + 0.381X_2 + 0.384X_3 - 0.194X_4 - 0.144X_5 - 0.188X_6 + 0.387X_7 + 0.755X_8$,对模型进行方差分析见表 2, $F = 17.30, P < 0.05$ 表明多元线性回归模型成立,拟合方程具有统计学意义,各自变量均对粉体的屈服压力有影响。

表 2 不同中药粉体物理性质的方差分析

方差来源	SS	<i>f</i>	MS	<i>F</i>	<i>P</i>
回归	34 150.43	8	4 268.80	17.30	0.003
残差	1 233.62	5	246.72		
合计	35 384.06	13			

在所有物理性质中,振实密度、休止角、吸湿性、平均粒径与屈服压力成正相关,说明随着这些物理性质的数值增大,粉体可压性变差;休止角表现了粉体的流动性,休止角越大,说明粉体的流动性越差,会影响填充和固体制剂的成型,可加入润滑剂等辅料来改善流动性。中药粉体大部分具有易吸湿的特性,在研究或生产中应注意环境湿度,但可通过防潮技术来改善中药粉体的吸湿性。平均粒径的减小可提高粒子间的结合能力^[15],在粉体受到外界机械压力压缩时易于结合,从而增加粉体的可压性,因此在中药粉体制备过程中宜控制平均粒径的大小。

松密度、崩溃角、平板角、含水量与屈服压力成负相关,说明这些数值越大,粉体的可压性越好。松密度表现了粉体的堆积状态,松密度越大粉体的疏松性好,易于压缩。适当的含水量在压片时会产生一种内聚力,能在压缩时被挤到粉体的表面形成薄膜,起到润滑剂的作用,能减少粒子与粒子间、粒子与冲模间的摩擦,使颗粒易于互相靠近,从而易于压缩成型。不同干燥方式对松密度具有一定影响,文献报道真空干燥和微波真空干燥所得中药粉体的松密度较喷雾干燥的大^[16]。

3 讨论

中药粉体的物理特性一方面受前处理工艺的影响,另一方面又会影响后期的制剂成型工艺^[17]。通过对休止角、崩溃角、平板角、含水量、松密度、振实密度、吸湿性等物理性质进行表征,可得到各物理性质的参数范围,利用 Heckel 方程中屈服压力来表征粉体的可压性,建立的多元线性回归方程可在一定程度上得出粉体物理性质和屈服压力的相互关系,

从而确定影响屈服压力的主要因素。

通过建立的多元线性回归方程可预测中药粉体的可压性,但对方程中部分物理性质的参数范围还有待进一步研究。如含水量在 1.41% ~ 3.70%,可压性是随着含水量的增加而增加,但超过这个范围后可压性的好坏不太确定,一般含水量过高,中药粉体黏性会增加,不利于压缩成型。由建立的回归方程标准化回归系数可知,中药粉体的振实密度、休止角、吸湿性和平均粒径对可压性的影响最大,说明粉体压缩时应特别注意对这 4 种物理性质的控制,可以利用不同干燥方式、物理改性等技术来减小振实密度、休止角、吸湿性和平均粒径,从而提高粉体的可压性。

[参考文献]

- [1] 毕殿洲. 药剂学[M]. 4 版,北京:人民卫生出版社,2002:333.
- [2] 岳鹏飞,郑琴,胡鹏翼,等. 浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题[J]. 中草药,2010,41(12):2099.
- [3] 杜焰,冯怡,徐德生,等. 药物粉体压缩与结合特性研究进展[J]. 中国现代应用药学,2012,29(1):24.
- [4] Alderborn G, Nystrom C. 药物粉体压缩技术[M]. 北京:化学工业出版社,2008:1.
- [5] 朱蕾,李姝琦,冯怡,等. 物料物理性质与片剂成型性的相关性研究[J]. 中成药,2010,32(8):1402.
- [6] Wikberg M, Alderborn G. Compression characteristics of granulated materials II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements[J]. Int J Pharm, 1990, 62(2/3):229.
- [7] 管咏梅,李钰,杨明,等. 不同粒径的发酵虫草菌粉粉体学及溶出度[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):7.
- [8] 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.
- [9] Heckel R W. Density-pressure relationships in powder compaction[J]. Trans Metall Soc AIME, 1961, 221(4):671.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 IX H.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:附录 XI X J.
- [12] Paronen P, Juslin M. Compressional characteristics of four starches [J]. J Pharm Pharmacol, 1983, 35(10):627.
- [13] Marshall P V, York P. The compaction properties of nitrofurantoin samples crystallised from different solvents [J]. Int J Pharm, 1991, 67(1):59.
- [14] 王晋,张汝华,马晓光,等. 高速搅拌制粒工艺与片剂抗张强度的关系[J]. 中国医药工业杂志,1999,30(9):391.
- [15] Omelezuk M O, Wang C C, Pope D G. Influence of micronization on the compaction properties of an investigational drug using tableting index analysis [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1997, 43(1):95.
- [16] 王光发,梁新丽,廖正根,等. 干燥方式对中药提取物粉体学性质的影响[J]. 中成药,2010,32(11):1932.
- [17] 刘怡,冯怡,徐德生. 中药制剂技术研究应关注提取物的物理性质中[J]. 中成药,2007,29(10):1495.

[责任编辑 全燕]

欢迎订阅 2014 年度《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中药研究所和中国中西医结合学会中药专业委员会主办的学术刊物,已成为“中国中文核心期刊”;“中国学术期刊综合评价数据库来源”期刊、“中国期刊网、中国学术期刊光盘版”全文收录期刊、美国《化学文摘》统计源期刊;并被评为“中国中医药优秀期刊”及“中国学术期刊优秀期刊”。本刊创刊于 1995 年 10 月,本着提高为主,提高与普及相结合的办刊方针,主要设置:工艺与制剂、化学与分析、资源与鉴定、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、综述、学术交流、信息等栏目,交流方剂的药效学、毒理学、药物动力学、药物化学、制剂学、质量标准、配伍研究、临床研究、学术专论以及方剂主要组成药物的研究结果与最新进展。本刊的读者对象是从事中西医药,尤其是方剂教学、科研、医疗、生产的高、中级工作者,以及中医药院校的高年级学生等。

本刊现为半月刊,16 开本,192 页,标准刊号:ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价 35 元,全年 840 元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号:2-417;国外由中国国际图书贸易总公司办理发行,代号:SM4655。欢迎订阅。本刊编辑部也办理邮购。地址:北京市东直门内南小街 16 号,《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编:100700,联系电话:(010)84076882,电子邮件:syfjx_2010@188.com,网址:www.syfjxzz.com。