

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

王芬¹, 徐冰^{1,2,3*}, 张坤峰¹, 杨茂蕊¹, 唐正馨¹, 陆洋¹, 乔延江^{1,2,3*}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102400; 2. 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 102400; 3. 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心, 北京 102400)

[摘要] 该文选择黄芩、白芍、醋延胡索、制何首乌和金银花5种代表性中药饮片, 分别制备相应的饮片细粉、浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉。对20种粉体的粒径、密度等物理性质进行了综合评价, 分别绘制粉体孔隙率和抗张强度随压片压力变化的曲线, 并采用 Heckel 方程和 Kawakita 方程描述粉体压缩行为。结果与饮片细粉相比, 中药半浸膏粉和浸膏粉可压性有明显提升。与浸膏粉相比, 半浸膏粉的粒径和相对均匀度指数增大, 提高了粉末的均一性, 制成半浸膏粉可降低吸湿性。黄芩、醋延胡索和白芍半浸膏粉在较高压力力下仍可维持片剂的孔隙结构, 有利于片剂崩解。对于部分中药(如金银花), 半浸膏粉还可起到减低黏性的作用, 避免了粉末在压缩过程中黏壁和黏冲现象。同一中药饮片的半浸膏粉和物理混合粉的物理性质和压缩行为相似。对粉体的物理评价指标和压缩方程参数进行主成分分析(PCA), 发现第一主成分主要体现物料来源和自身性质的差异, 而第二主成分主要体现中药浸膏粉、半浸膏粉、物理混合粉和饮片细粉的差别。该文从粉体物性和压缩行为角度阐释了中药半浸膏粉“药辅合一”科学内涵, 为中药片剂处方设计和工艺优化提供参考。

[关键词] 半浸膏粉; 药辅合一; 可压缩性; 成片性; 物性表征

Mechanism of "unification of drugs and excipients" for Chinese medicine semi-extract based on powder compression behavior analysis

WANG Fen¹, XU Bing^{1,2,3*}, ZHANG Kun-feng¹, YANG Mao-rui¹, TANG Zheng-xin¹, LU Yang¹, QIAO Yan-jiang^{1,2,3*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 2. Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 102400, China; 3. Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 102400, China)

[Abstract] In this paper, five representative Chinese herbal decoction pieces of *Scutellariae Radix*, *Paeoniae Radix Alba*, vinegar-processed *Corydalis Rhizoma*, *Polygoni Multiflori Radix Praeparata* and *Lonicerae Japonicae Flos* were selected to prepare the corresponding fine powder of pieces, extract powder, semi-extract powder and physical mixed powder. The physical properties of 20 kinds of powders, such as related parameters of particle size, density, stability and flowability, were evaluated comprehensively. The compression curves of powder porosity and tensile strength changing with pressure were plotted, and the Heckel equation and the Kawakita equation were used to describe the powder compression behavior. The results showed that compared with the fine powder of pieces, the compressibility of the semi-extract powder and the extract powder was significantly improved. Compared with the extract powder, the particle size and relative uniformity of the semi-extract powder were increased, indicating that the uniformity of the powder was im-

[收稿日期] 2019-07-19

[基金项目] 北京中医药大学科研项目(2019-JYB-JS-015); 国家自然科学基金项目(81403112)

[通信作者] * 徐冰, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药质量和先进工艺控制研究, Tel: (010) 53912117, E-mail: xubing@bucm.edu.cn;

* 乔延江, 教授, 博士生导师, 主要从事中药信息学研究, Tel: (010) 53912116, E-mail: yjqiao@263.net

[作者简介] 王芬, 硕士研究生, E-mail: WiFi20170903@163.com

proved. Besides, the semi-extract powder could reduce the hygroscopicity of the powder. Particularly, the semi-extract powder of *Scutellariae Radix*, *Paeoniae Radix Alba* and vinegar-processed *Corydalis Rhizoma* could maintain the porous structure of the tablet even under a high tableting pressure, which was beneficial to tablet disintegration. For some traditional Chinese medicines (such as *Lonicerae Japonicae Flos*), the semi-extract powder could reduce the viscosity, which avoided the sticking in the die compression. The semi-extract powder and the physical mixture powder prepared by the same Chinese herbal decoction pieces had similar physical properties and compression behaviors. Principal component analysis (PCA) was carried out on the 17 physical attributes and 5 compression parameters of the powder. It was found that the first principal component mainly reflected the differences among the material sources, while the second principal component could reflect the differences among fine powder of pieces, extract powder, semi-extract powder and physical mixed powder originating from the same Chinese herbal decoction pieces. In this paper, the mechanism of "unification of drugs and excipients" of Chinese medicine semi-extract powder was explained in terms of physical properties and compression behavior of powders, which provided reference for the formulation design and process development of Chinese medicine tablets.

[Key words] semi-extract powder; unification of drugs and excipients; compressibility; tableting; physical characterization

doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20191219.306

片剂具有“三效、三小、五方便”的特点,是中药口服固体制剂重要剂型之一^[1]。据统计,2010—2015年获得批准生产的中药新品种中,片剂占比约43%^[2]。《中国药典》2015年版一部收载中药成方制剂和单位制剂1493种,其中片剂占比约19%^[3]。根据原料性质,可将中药片剂分为全粉片、浸膏片、半浸膏片和提纯片;在《中国药典》2015年版一部收载的片剂中,半浸膏片约占所有片剂的65%,是中药片剂的主要存在形式。

中药半浸膏片是将处方中部分中药饮片粉碎成细粉,其余中药饮片采用适宜的溶剂和方法提取浓缩制成稠浸膏,再将上述中药细粉和稠浸膏混合制成片剂。其中,中药细粉起到崩解剂和稀释剂的作用,而稠浸膏起到黏合剂的作用,体现了中药制剂“药辅合一”的特点^[4]。对于制成的片剂,需有足够的机械强度以应对后续的包衣、包装、储运和处理等过程^[5];粉体物料良好的可压性是生产出合格片剂的前提^[6]。片剂质量受物料粒径大小、孔隙率、密度、吸湿性和水分等物理性质影响,当物料填充在压片机模具内后,在压力作用下经历不同的压缩机制,如粒子重排、破裂、塑性变形或弹性形变等,导致可压性和成片性存在差异^[7-10]。目前,对中药浸膏粉和药用辅料压缩行为研究的报道较多^[11-14],尚未见到中药半浸膏粉可压性研究的报道。

本文选择代表性中药饮片,分别制备相应的饮片细粉、浸膏粉、半浸膏粉,以及细粉和浸膏粉组成的物理混合粉;结合物理指纹图谱评价上述粉体密

度、粒径等性质;采用 Kawakita(川北)方程和 Heckel 方程对各粉末的压缩行为进行研究,分析不同粉末的物性特征对制成片剂抗张强度的影响,阐释中药半浸膏粉“药辅合一”科学内涵,为中药片剂处方设计提供参考。

1 材料

粉末流动性测定仪(BEP2,英国 Copley 公司),快速水分测定仪(MA-35,德国 Sartorius 公司),单冲压片机(C&C600A,北京创博佳维有限公司),激光粒度分布仪(BT-2001,丹东百特仪器有限公司),智能片剂硬度测定仪(YPD-500C,上海黄海药检仪器有限公司),Sartorius 分析天平[BSA224S,赛多利斯科学仪器(北京)仪器有限公司],振实密度仪(HY-100,丹东市浩宇科技有限公司),电子天平(SL10001N,上海民桥精密科学仪器有限公司),三维混合机(ZNW-10,北京兴利和科技发展有限公司),测厚仪(547-401,日本 Mitutoyo 公司),高速万能粉碎机(FW-100,天津市泰斯特仪器有限公司),比表面积及孔径分析仪器[3H-2000PS1,贝士德仪器科技(北京)有限公司],真空干燥箱(DZF-6050,上海一恒科学仪器有限公司)。

黄芩饮片(批号 20181226),白芍饮片(批号 20190302),醋延胡索饮片(批号 20190308),制何首乌饮片(批号 20190124)和金银花饮片(批号 20190409)购自北京本草方源药业集团有限公司。经北京中医药大学中药资源与鉴定系刘春生教授鉴定,均符合《中国药典》2015年版一部有关规定。

2 原理与方法

2.1 饮片细粉制备方法

将中药饮片置于高速万能粉碎机中进行打粉处理,粉碎后过100目筛,制得中药饮片细粉,采用自封袋密封,贮藏于干燥器中,备用。

2.2 浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉制备方法

称取中药饮片约2.0 kg,分别加水煎煮2次,第1次加10倍量水,煎煮1.5 h,趁热以200目筛过滤,药渣加8倍量水,煎煮1 h,趁热以200目筛过滤,合并煎液,浓缩成稠膏;将部分稠膏置真空干燥箱中于80℃下干燥72 h,粉碎,过100目筛,制得浸膏粉;向剩余稠膏中分别加入一定比例的相应饮片细粉,混匀,置真空干燥箱中于80℃下干燥72 h,粉碎,过100目筛,制得半浸膏粉;黄芩半浸膏粉中浸膏粉(即干燥后所得半浸膏粉质量减去加入饮片细粉的质量)与饮片细粉质量比例为1.070:1,制何首乌为0.917:1,醋延胡索为0.965:1,白芍为1.109:1,金银花为1.540:1;按照半浸膏粉质量比例,分别称取上述中药的浸膏粉和饮片细粉,在三维混合机中进行混合,转速为15 r·min⁻¹,混合30 min,制得物理混合粉。将上述浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉用自封袋密封,贮藏于干燥器中,备用。

2.3 粉体物理性质综合评价

2.3.1 密度参数 精密称定待测粉末约100 g,记为质量 m ,通过漏斗缓慢加入至洁净的250 mL量筒中,轻轻抹平粉末表面,读取粉末体积 V_a ,平行3次取平均值,计算得到粉末的松装密度 D_a (g·mL⁻¹)。

$$D_a = \frac{m}{V_a} \quad (1)$$

将上述装有待测粉末的量筒固定在振实密度仪上,设定频率为70 Hz,经过1250次振实后,读取粉末的体积 V_c ,平行3次取平均值,计算得到其振实密度 D_c (g·mL⁻¹)^[15]。

$$D_c = \frac{m}{V_c} \quad (2)$$

粉末颗粒间孔隙率(I_c)由粉末的松装密度和振实密度计算得到^[16],公式如下。

$$I_c = \frac{D_c - D_a}{D_c \times D_a} \quad (3)$$

卡尔指数(IC)由松装密度和振实密度计算得到^[16],IC计算公式如下。

$$IC = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100\% \quad (4)$$

豪斯纳比(IH)由松装密度和振实密度计算得到^[16],公式如下。

$$IH = \frac{D_c}{D_a} \quad (5)$$

真密度(ρ_t)用比表面积及孔径分析仪器测量粉末真密度,采用氦气为载气,首先测量空管体积 V_1 ,装样后称量装入样品管中的待测样品质量 m ,测试装样后的体积 V_2 ,仪器根据公式6计算出待测样品的真密度(g·cm⁻³)。

$$\rho_t = \frac{m}{V_1 - V_2} \quad (6)$$

2.3.2 流动性参数 使用粉末流动性测定仪,固定底面圆盘,圆盘直径为100 mm,将粉末从喷嘴上方的漏斗缓慢倒入,喷嘴直径为10 mm,粉末在底面圆盘形成锥体,当锥体高度不再增加时,读取锥体高度 h 和底面圆盘的半径 d ,平行测量3次,求平均值,休止角 α (°)的计算公式如下^[15]。

$$\alpha = \arctan \frac{h}{d} \quad (7)$$

采用粉末流动性测定仪,将约100 g待测粉末加入到漏斗中,漏斗喷嘴直径为10 mm,记录粉末完全流出漏斗所用的时间,即为粉末流出时间 t (s)。

2.3.3 稳定性参数 水分%HR:使用快速水分测定仪,精密称取约2 g的待测粉末平铺在样品盘中,105℃下加热10 min,读取仪器显示的读数,平行测量3次后取平均值^[15]。

吸湿增重%H:取干燥的具塞玻璃称量瓶事先置于(22±2)℃恒温干燥器(下部放置氯化钠的饱和溶液)中,12 h后精密称重(m_1)。取待测粉末适量,置上述称量瓶中并平铺于称量瓶内,厚度约为1 mm,精密称重(m_2)。将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下。24 h后盖好称量瓶盖,精密称重(m_3)^[16],平行测量3次取平均值。

$$\%H = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\% \quad (8)$$

2.3.4 粒径参数 取适量待测粉末,置于激光粒度仪的干法进样器中,以空气为分散媒介,测量粉体粒径分布,平行测量3次取平均值。其中 D_{10} (μm)、 D_{50} (μm)、 D_{90} (μm)分别指累积分布百分比达到10%、50%和90%时所对应的粒径值;%Pf表示粒径

小于 50 μm 粉末所占的百分比; Span 为粒径的分布宽度, 计算公式如下。

$$\text{Span} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (9)$$

选取 355, 212, 100, 50 μm 共 4 个粒径节点, 计算每个粒径范围内待测粉末所占的百分比, 根据公式计算粉末的相对均匀度指数 (I₀) [17]。

$$I_0 = F_m / [100 + (d_m - d_{m-1}) F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) F_{m+1} + (d_m - d_{m-2}) F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m) F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m) F_{m+n}] \quad (10)$$

式中 F_m 为中间粒径范围粉末的质量百分比, F_{m-1} 为中间粒径范围下一层粉末的质量百分比, F_{m+1} 为中间粒径范围上一层粉末的质量百分比, n 为所确定的粒径范围个数, d_m 为中间粒径范围的粉末平均粒径, d_{m-1} 为中间粒径范围下一层的粉末平均粒径, d_{m+1} 为中间粒径范围上一层的粉末平均粒径。

2.3.5 内聚力指数 Icd (N) 为待测粉末在偏心轮压片机最大压力下制成片剂的硬度, 称取待测粉末在单冲压片机下压片, 冲模和模壁涂抹硬脂酸镁作为润滑剂, 每片重约为 0.35 g, 片剂直径为 10 mm, 测 6 片, 求平均值 [15]。

2.4 粉体压缩行为评价

2.4.1 川北 (Kawakita) 方程 川北方程表示粉末床体积减少量与所施加压力的关系 [18]。

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad (11)$$

对 P/C 与 P 之间的线性回归方程进行拟合。其中 a 为斜率的倒数, $1/b$ 为斜率的倒数乘以截距。上式中 a 和 b 为川北方程的压缩参数, a 代表在一定压力下最大有效体积减少量, a 越大, 表明粉体越容易被压缩, 用来描述粉末的可压缩性。 ab 代表代表压缩过程中粉末的重排能力, 高的 ab 对应于高度的粒子重排。 $1/b$ 与物料的塑性变形性能有关, 代表粉体被压缩到 $a/2$ 时所需要的压力, $1/b$ 较小时表明粉末需要较小的压力就能发生塑性形变; $1/b$ 也代表粉末内聚性, 内聚能越高, 阻碍了颗粒的重排, 粉末不易被压缩。

2.4.2 Heckel 方程 Heckel 方程 [19] 用于描述粉末床的孔隙率与施加压力的变化关系。

$$\ln\left(\frac{1}{\varepsilon}\right) = KP + A \quad (12)$$

式中 ε 为粉体在压力 P 下压成片剂的孔隙率; K 为方程的斜率, 表示粉末可塑性, 它的倒数 P_y 为压缩粉体的屈服应力, 屈服应力越小, 颗粒的塑性变形性和可压缩性越好; A 为方程的截距, 与最初填充时粉末的松密度和颗粒的重排及密度有关。

2.4.3 压缩曲线 称取待测粉末样品在单冲压片机下压片, 冲模直径为 10 mm, 片重为 0.35 g, 在冲头和冲模内壁涂抹润滑剂硬脂酸镁, 手动填充物料, 调节压片机压力, 分别在 10~30, 30~50, 50~70, 70~100, 100~130, 130~150, 150~170, 170~200 MPa 的压力 (P) 下压片, 测量片剂的径向破碎力, 用公式 (13) 计算片剂的抗张强度。

$$\text{TS} = \frac{2F}{\pi DL} \quad (13)$$

式 (13) 中 F 为片剂的径向破碎力 (N), D 为片剂的厚度 (mm), L 为片剂的直径 (mm)。采用公式 (14) 计算片剂的固相分数。

$$\text{SF} = \frac{4m}{\pi DL^2 \rho_i} \quad (14)$$

式中 m 为片剂的质量 (g), ρ_i 代表粉末的真密度 ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)。片剂的孔隙率 $\varepsilon = 1 - \text{SF}$ 。以压力为横坐标, 分别以片剂的孔隙率与抗张强度为纵坐标, 绘制片剂孔隙率与抗张强度随压力变化的曲线, 并采用 Kawakita 和 Heckel 方程进行拟合。

2.5 数据分析软件

粉末的压缩曲线分析和压缩方程拟合采用 MATLAB R2016b (MathWorks 公司, 美国) 软件, 粉末的物理性质和压缩参数的主成分分析采用 SIMCA13.0 (Umetrics 公司, 瑞典) 软件。

3 结果

3.1 粉末物理指纹图谱表征

按照 2.1 和 2.2 项下方法, 分别制备黄芩、醋延胡索、白芍、制何首乌和金银花的饮片细粉、浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉, 共获得 20 种粉末样品。按照 2.3 项下方法对 20 种粉末进行物理性质综合评价, 每种粉末可分别采用 17 个物性参数表征, 结果见表 1 2。

20 种粉末松密度分布在 0.40~0.75 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 除白芍外, 其他 4 种中药浸膏粉的松密度均大于饮片细粉松密度, 半浸膏粉的松密度接近浸膏粉的松密度; 5 种中药的物理混合粉的松密度均位于饮片细

表1 20种中药粉末的密度和流动性相关参数

Tablet 1 The density and flowability related parameters of 20 kinds of traditional Chinese medicine powders

No.	样本	D_a	D_c	IH	I_e	IC	ρt	α	t
1	黄芩饮片细粉	0.400 0±0.000 0	0.656 5±0.002 5	1.64	0.98	39.07	1.53	56.09±0.11	60.00
2	黄芩浸膏粉	0.572 5±0.003 8	1.000 0±0.000 0	1.75	0.75	42.75	1.55	47.95±0.23	60.00
3	黄芩半浸膏粉	0.572 5±0.003 8	0.943 4±0.000 0	1.65	0.69	39.31	1.55	49.84±0.50	60.00
4	黄芩物理混合粉	0.490 2±0.000 0	0.813 0±0.000 0	1.66	0.81	39.71	1.56	52.16±0.55	60.00
5	白芍饮片细粉	0.627 6±0.004 6	0.845 1±0.004 1	1.35	0.41	25.73	1.51	44.18±0.22	60.00
6	白芍浸膏粉	0.588 2±0.000 0	0.920 3±0.009 7	1.56	0.61	36.08	1.53	45.97±0.45	60.00
7	白芍半浸膏粉	0.672 7±0.005 2	1.000 0±0.000 0	1.49	0.49	32.73	1.54	46.54±0.49	60.00
8	白芍物理混合粉	0.614 8±0.004 3	0.909 1±0.000 0	1.48	0.53	32.37	1.52	50.60±0.32	60.00
9	醋延胡索饮片细粉	0.638 3±0.004 7	0.892 9±0.000 0	1.40	0.45	28.51	1.49	41.37±0.47	60.00
10	醋延胡索浸膏粉	0.694 4±0.000 0	1.000 0±0.000 0	1.44	0.44	30.56	1.54	43.81±0.18	60.00
11	醋延胡索半浸膏粉	0.684 9±0.000 0	0.986 9±0.011 3	1.44	0.45	30.60	1.53	45.39±0.45	60.00
12	醋延胡索物理混合粉	0.666 7±0.000 0	0.974 1±0.010 9	1.46	0.47	31.56	1.52	47.07±0.38	60.00
13	制首乌饮片细粉	0.666 7±0.000 0	0.928 8±0.005 0	1.39	0.42	28.22	1.53	41.65±0.15	60.00
14	制首乌浸膏粉	0.742 6±0.006 3	1.041 7±0.000 0	1.40	0.39	28.71	1.58	38.91±0.79	60.00
15	制首乌半浸膏粉	0.714 3±0.000 0	0.980 4±0.000 0	1.37	0.38	27.14	1.57	41.22±0.33	60.00
16	制首乌物理混合粉	0.701 0±0.005 6	1.000 0±0.000 0	1.43	0.43	29.90	1.57	45.28±0.35	60.00
17	金银花饮片细粉	0.400 0±0.000 0	0.561 8±0.000 0	1.40	0.72	28.80	1.43	52.45±0.22	60.00
18	金银花浸膏粉	0.600 0±0.004 1	0.819 7±0.000 0	1.37	0.45	26.80	1.55	55.04±0.41	60.00
19	金银花半浸膏粉	0.588 2±0.000 0	0.909 1±0.000 0	1.55	0.60	35.29	1.51	50.29±0.46	60.00
20	金银花物理混合粉	0.513 7±0.003 0	0.724 6±0.000 0	1.41	0.57	29.11	1.52	51.20±0.44	60.00

注:全文样本序号一致。

表2 20种中药粉末内聚力、稳定性、粒径相关参数

Table 2 The cohesion, stability and particle size related parameters of 20 kinds of traditional Chinese medicine powders

No.	Icd	%HR	%H	%Pf	$I\theta$	D_{10}	D_{50}	D_{90}	Span
1	87.96±13.25	8.17±0.13	8.62±0.10	45.50±0.57	0.002 9±0.000 1	3.95±0.09	59.04±1.37	178.70±1.47	2.96±0.05
2	153.28±37.06	7.60±0.90	14.62±0.33	71.14±1.01	0.000 9±0.000 1	1.99±0.06	19.36±1.02	99.15±3.71	5.02±0.26
3	150.52±52.49	7.85±0.60	12.76±0.23	58.39±0.36	0.001 7±0.000 0	2.47±0.07	35.05±0.88	135.57±1.29	3.80±0.06
4	215.79±12.75	8.04±0.71	12.59±0.33	62.60±0.41	0.001 5±0.000 0	2.40±0.02	28.57±0.60	126.10±2.34	4.33±0.03
5	10.80±1.14	8.38±0.47	6.09±0.05	34.27±1.04	0.003 4±0.000 1	14.40±0.54	71.86±2.02	182.63±7.79	2.34±0.04
6	175.34±61.71	7.28±0.17	13.03±0.44	51.18±0.87	0.002 2±0.000 1	4.25±0.08	48.29±1.19	141.20±4.11	2.84±0.02
7	157.76±27.63	7.62±0.31	12.24±0.39	41.59±0.54	0.003 0±0.000 1	6.73±0.48	62.16±1.17	150.23±7.22	2.31±0.07
8	107.63±6.10	9.28±0.69	9.51±0.21	44.42±0.96	0.002 7±0.000 1	6.06±0.17	57.82±1.11	150.60±2.30	2.50±0.02
9	7.10±1.24	8.87±0.08	5.57±0.26	26.34±0.81	0.004 0±0.000 3	18.74±0.76	92.60±5.32	243.90±29.54	2.43±0.19
10	230.99±48.45	10.24±0.59	14.54±0.54	43.06±1.05	0.002 8±0.000 1	7.12±0.15	59.92±1.77	152.07±3.46	2.42±0.02
11	83.30±41.50	7.90±0.30	12.57±0.28	39.90±0.34	0.003 2±0.000 0	8.03±0.33	64.86±0.37	157.03±0.40	2.30±0.01
12	89.96±12.24	9.56±0.35	10.70±0.23	36.11±0.33	0.003 4±0.000 0	11.06±0.33	69.98±0.75	173.87±7.21	2.33±0.09
13	8.73±1.26	9.25±0.16	7.32±0.10	28.48±0.25	0.004 8±0.000 1	14.83±0.27	86.78±0.84	199.17±0.91	2.12±0.01
14	303.93±59.21	5.77±0.46	15.74±0.21	38.09±1.69	0.003 4±0.000 2	9.11±1.65	68.37±1.12	173.03±12.41	2.40±0.23
15	165.03±9.10	8.39±0.20	10.67±0.05	34.32±0.17	0.003 8±0.000 0	11.58±0.29	74.86±0.33	182.90±1.18	2.29±0.02
16	89.96±12.24	8.23±0.62	10.73±0.06	35.05±0.33	0.003 8±0.000 1	10.44±0.41	74.09±0.67	184.00±0.46	2.34±0.02
17	56.02±5.81	7.44±0.02	9.42±0.07	38.04±2.68	0.003 4±0.000 1	7.10±0.79	71.48±5.17	194.00±14.85	2.62±0.03
18	212.27±34.84	8.25±0.28	18.09±0.33	41.61±1.11	0.003 0±0.000 1	11.10±0.82	61.80±1.44	152.73±2.11	2.29±0.08
19	134.54±7.65	5.74±0.34	15.83±0.15	44.96±0.48	0.002 7±0.000 1	3.67±0.07	58.48±1.08	169.57±3.49	2.84±0.01
20	125.16±18.43	7.74±0.16	15.66±0.67	39.34±0.63	0.003 2±0.000 0	8.71±0.25	67.42±0.85	182.20±3.44	2.57±0.02

粉和浸膏粉之间。20种粉末振实密度分布在0.56~1.05 g·mL⁻¹;同一中药饮片的浸膏粉的振实密度均大于饮片细粉,半浸膏粉的振实密度接近浸膏粉的振实密度,物理混合粉的振实密度位于饮片细粉和浸膏粉之间;其中醋延胡索和制何首乌的物理混合粉振实密度接近其对应的半浸膏粉振实密

度。20种粉末的颗粒间孔隙率分布在0.38~0.98,其中黄芩相关粉末的颗粒间孔隙率较大,表明粉末堆疏松;而制何首乌的4种粉末的颗粒间孔隙率较小,表明粉体密实。

各饮片细粉的内聚力指数均小于该饮片制成的浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉,说明本文考察的

5 种中药饮片细粉的可压性较差。按照《欧洲药典》(10.0 版)^[20], 当豪斯纳比 IH 为 1.35~1.45 且卡尔指数 IC 为 26%~31% 时, 粉末的流动性较差; 当 IH 为 1.46~1.59 且 IC 为 1.46~1.59 时, 粉末流动性非常差; 当 IH>1.60 且 IC>38% 时, 表明粉末的流动性极差。表 1 中粉末的豪斯纳比分布为 1.35~1.75, 卡尔指数分布为 25.73%~42.75%, 表明 5 种饮片分别制备的饮片细粉、浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉的流动性均较差。休止角表征固体的流动特性, 与颗粒的粒径、表面形态和颗粒间的摩擦力等因素有关, 《欧洲药典》(10.0 版) 规定流动性好的粉末休止角应小于 35°。表 1 中, 20 种粉末的休止角均大于 38°, 表明流动性均较差。同时, 以粉末流动性测定仪测量粉末的流出时间, 发现上述 20 种粉末都无法从漏斗中自由流出, 根据 SeDeM 专家系统方法, 将所有粉末流出时间记作上限值 60 s。综合上述指标可见, 中药粉末的流动性较差, 在制剂过程中, 需要添加润滑剂或通过制粒改善粉体流动性。

上述 20 种粉末的吸湿增重分布在 5.57%~18.09%, 其中制何首乌浸膏粉、金银花浸膏粉、金银花半浸膏粉和金银花物理混合粉 4 种粉末的吸湿增重大于 15%; 根据 2015 年版《中国药典》对引湿性的界定, 这些样品极具引湿性, 可能与其所含组分类型有关。如金银花水提物中含大量的小分子有机酸, 这类小分子有机酸降低了粉末的临界相对湿度, 使其浸膏吸湿性增强^[21]。此外, 金银花浸膏粉和物理混合粉中浸膏干重与饮片细粉重的比例为 1.54:1, 可见浸膏占比较大, 也是金银花半浸膏粉和金银花物理混合粉吸湿性强的原因之一。其余 16 种粉末的吸湿增重位于 2%~15%, 表明其具有引湿性。除制何首乌的半浸膏粉吸湿增重略小于物理混合粉外, 吸湿增重一般表现为浸膏粉>半浸膏粉>物理混合粉>饮片细粉。中药浸膏粉一般较易吸湿、发黏, 且在储存过程中易于结块, 而制成半浸膏粉可减低全浸膏粉的黏性和吸湿性。

表 2 中 20 种粉末的中值粒径 D_{50} 分布为 19.36~92.60 μm , 粒径小于 50 μm 百分比(%Pf) 的分布为 26.34%~71.14%。5 种中药饮片的饮片细粉的 D_{50} 大于浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉的 D_{50} ; 饮片细粉的 %Pf 小于浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉的 %Pf, 表明饮片细粉粒径较大。除金银花浸膏粉的 D_{50} 略大于其半浸膏粉的 D_{50} 外, 另外 4 种

中药饮片的浸膏粉的 D_{50} 小于对应的饮片细粉、半浸膏粉和物理混合粉, %Pf 大于对应的饮片细粉、半浸膏粉和物理混合粉, 表明浸膏粉粒径最小, 细粉含量较多。4 种中药饮片的半浸膏粉和物理混合粉的粒径分布范围位于饮片细粉和浸膏粉之间。

除指标 D_{10} , D_{50} , D_{90} , S_{pan} 和 ρ_i , 其余 12 个物理指标 (D_a , D_c , I_c , IC, Icd, IH, α , t , %HR, %H, %Pf, I₀) 可按照 SeDeM 专家系统的方法^[22], 归一化至 0 到 10 之间后, 绘制物理指纹图谱, 以便直观的比较每种中药饮片相关粉末的物理性质差异, 见图 1。从图中可以直观的看出同一种中药的饮片细粉、浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉物理性质存在一定的差异。如制何首乌和醋延胡索的 4 种粉末除指标 Icd, %H, %Pf 和 %HR 差异较为明显, 指纹图谱中其他物理指标半径值接近。

进一步采用夹角余弦的方法, 计算 20 种粉末物理指纹图谱的相似度, 见表 3, 相似度为 0.714~0.997。黄芩、白芍、醋延胡索、制何首乌和金银花半浸膏粉和物理混合粉的相似度值分别为 0.982, 0.983, 0.993, 0.979 和 0.985, 表明来源于同一中药饮片的半浸膏粉和物理混合粉相似度较大, 物理性质差异不明显。黄芩、白芍、醋延胡索、制何首乌和金银花饮片细粉和浸膏粉的相似度值分别为 0.942, 0.845, 0.817, 0.727 和 0.843, 表明来源于同一中药饮片的饮片细粉和浸膏粉的相似度除黄芩外均较小, 2 种粉末之间存在明显差异。

3.2 粉末压缩曲线分析

中药片剂的抗张强度和孔隙率随压力的变化而变化。一般来说, 片剂的抗张强度越高, 物料的成片性越好, 而适当的孔隙率则有利于片剂崩解。为了满足片剂的机械强度和崩解的需求, 通常要求片剂的抗张强度应大于 2.0 MPa, 孔隙率在 0.1~0.2^[23]。不同粉末在压片过程中孔隙率和抗张强度随压力变化的曲线见图 2, 3。在测试压力范围内, 白芍、醋延胡索、制何首乌的饮片细粉无法压缩成片; 黄芩和金银花的饮片细粉虽然可以压缩成片, 但在约 200 MPa 压力下抗张强度小于 2.0 MPa, 表明黄芩和金银花的饮片细粉成片性较差, 与前述饮片细粉的内聚力指数反映的结果一致。

金银花浸膏粉干燥后发黏, 有结块现象, 在压片过程中黏冲, 导致片剂无法弹出, 因而无法绘制相应压缩曲线。其余 4 种中药的浸膏粉呈现出较好的成

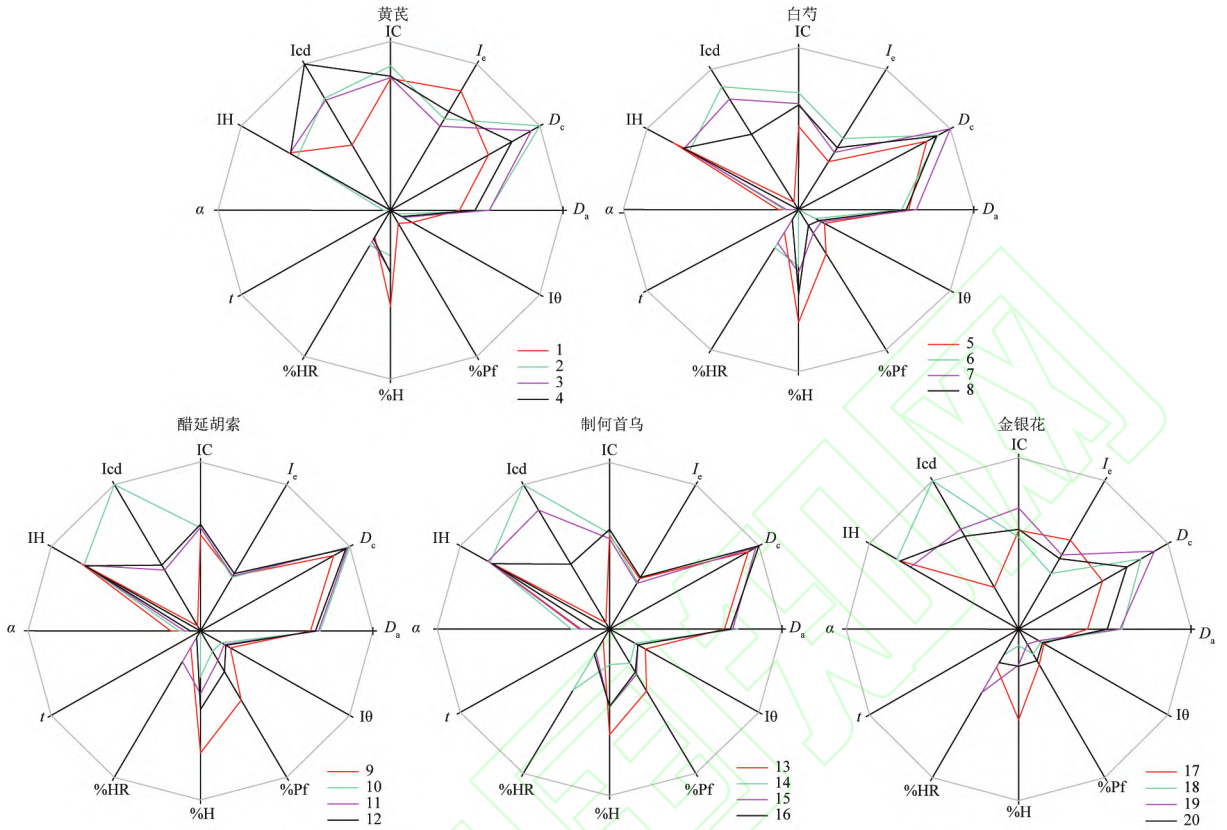
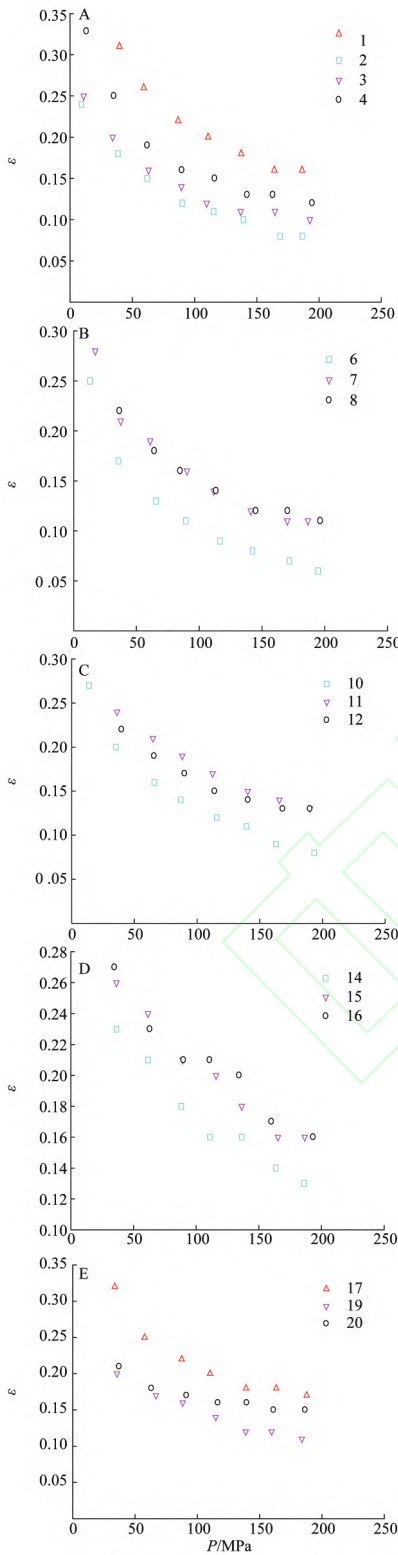


图 1 相关粉末的物理指纹图谱
Fig. 1 The physical fingerprint of related powder

表 3 20 种粉末物理指纹图谱相似度

Tablet 3 The similarity of 20 kinds of powder physical fingerprint

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
1	1.000																				
2	0.942	1.000																			
3	0.952	0.997	1.000																		
4	0.932	0.978	0.982	1.000																	
5	0.888	0.836	0.860	0.779	1.000																
6	0.931	0.990	0.995	0.986	0.845	1.000															
7	0.919	0.976	0.985	0.961	0.891	0.990	1.000														
8	0.950	0.962	0.977	0.939	0.938	0.969	0.983	1.000													
9	0.878	0.821	0.842	0.761	0.995	0.825	0.877	0.924	1.000												
10	0.872	0.957	0.965	0.959	0.829	0.977	0.983	0.958	0.817	1.000											
11	0.918	0.950	0.960	0.903	0.951	0.955	0.981	0.985	0.940	0.946	1.000										
12	0.925	0.942	0.955	0.904	0.956	0.946	0.976	0.991	0.951	0.950	0.993	1.000									
13	0.874	0.832	0.852	0.768	0.998	0.801	0.951	0.960	0.993	0.836	0.888	0.932	1.000								
14	0.798	0.914	0.919	0.939	0.714	0.973	0.879	0.868	0.728	0.951	0.948	0.881	0.727	1.000							
15	0.888	0.939	0.954	0.932	0.894	0.973	0.973	0.975	0.901	0.966	0.990	0.972	0.903	0.948	1.000						
16	0.914	0.937	0.951	0.896	0.953	0.925	0.997	0.996	0.960	0.947	0.979	0.985	0.962	0.878	0.979	1.000					
17	0.974	0.900	0.919	0.883	0.933	0.835	0.938	0.940	0.944	0.905	0.916	0.949	0.928	0.788	0.904	0.940	1.000				
18	0.850	0.943	0.950	0.960	0.756	0.986	0.915	0.910	0.773	0.969	0.967	0.923	0.774	0.980	0.959	0.911	0.843	1.000			
19	0.927	0.983	0.985	0.958	0.844	0.940	0.968	0.948	0.863	0.986	0.984	0.959	0.855	0.929	0.954	0.955	0.921	0.955	1.000		
20	0.936	0.966	0.975	0.957	0.869	0.953	0.970	0.963	0.883	0.977	0.983	0.969	0.880	0.927	0.969	0.965	0.945	0.968	0.985	1.000	



A. 黄芩; B. 白芍; C. 醋延胡索; D. 制何首乌; E. 金银花(图3同)。

图2 孔隙率变化趋势

Fig. 2 The porosity change trend chart

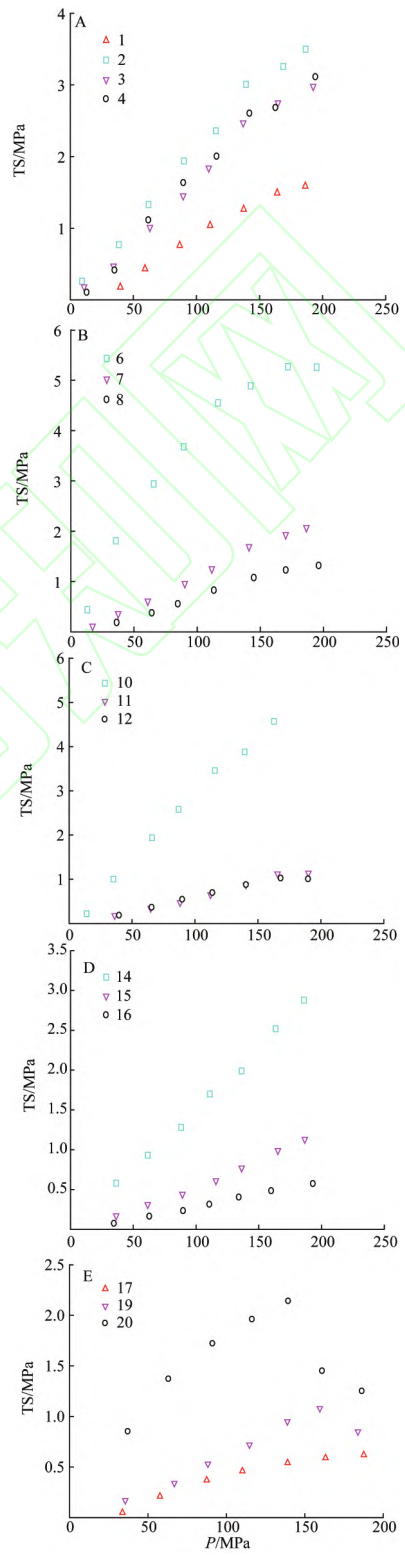


图3 抗张强度变化趋势

Fig. 3 The tensile strength change trend chart

片性,黄芩和制何首乌浸膏粉的抗张强度随着压力的增加呈现明显的增长趋势;白芍和醋延胡索浸膏粉的抗张强度随着压力的增加逐渐增加,最后趋于平缓。对于同一中药饮片,在相同压力下,浸膏粉的孔隙率越小,表明浸膏粉的可压性越好。

黄芩和醋延胡索的半浸膏粉和物理混合粉的抗张强度-压力变化曲线基本重叠,其孔隙率-压力变化曲线略呈分离状态。白芍、制何首乌的半浸膏粉的抗张强度-压力变化曲线位于浸膏粉和物理混合粉之间,而其半浸膏粉和物理混合粉的孔隙率-压力变化曲线基本重叠。对于黄芩、醋延胡索和白芍的浸膏粉,当压力超过 150 MPa 时,其孔隙率降至 0.1 以下;而此 3 种饮片的半浸膏粉,在压力大于 150 MPa 时,其孔隙率仍然保持在 0.1 以上。该结果表明,半浸膏粉在较高的压片力下,仍能维持片剂的孔隙结构,有利于片剂崩解。此外,金银花半浸膏粉和物理混合粉的抗张强度随着压力呈现先增加再减小,曲线转折点对应的压力分别为 140 MPa 和 160 MPa,可能与粉末的含水量、粒径分布和机械性质等多方面因素有关。上述直观分析结果表明,不同物料的压缩行为受压片压力的影响较大。

物料粒径及粒径分布、粒子形态、孔隙率、密度、含水量等性质影响着片剂的压缩成型性^[24]。分别采用川北方程和 Heckel 方程对孔隙率随压力的变化曲线进行拟合,得到压缩参数 a 、 $1/b$ 、 ab 、 K 和屈服应力 P_y ,见表 4。可见,由白芍、醋延胡索和制何首乌饮片所制备的浸膏粉的 ab 大于其对应的半浸膏粉和物理混合粉, P_y 小于半浸膏粉和物理混合粉,表明浸膏粉在压缩过程中颗粒易于发生重排和塑性变形。结合表 2 可知 5 种中药浸膏粉的粒径最小,减小了物料与压片机内模壁间的接触面积和摩擦功,粒子间的接触面积增大^[25],结合能力增强,有利于浸膏粉颗粒间重排,增加了塑性变形的能力,从而提高了其可压性。同时,压缩性越好粉末的松装密度越大,表明粉末较疏松。对于同一中药,结合表 1 和表 3 发现除白芍外,其他 4 种中药的浸膏粉的松装密度和压缩参数 a 明显高于其对应的饮片细粉、半浸膏粉和物理混合物粉末的松装密度和压缩参数 a ,表明其容易被压缩,有效体积减少量较大。除黄芩外,其他 4 种中药的物理混合粉的 P_y 小于半浸膏粉,表明相比于物理混合粉,半浸膏粉在压缩过程中有更强的塑性变形。白芍、醋延胡索和制何首乌的

饮片细粉成型性较差,不易成片,可能因为白芍、醋延胡索和制何首乌饮片细粉的质地坚硬,呈角质样,在压力的作用下不存在较强的结合方式和作用,难以产生较大的塑性或弹性变形;黄芩和金银花的饮片细粉虽然能压成片,但其 a (0.89, 0.87) 较小, ab (0.08, 0.09) 较小, $1/b$ (11.78, 9.32) 和 P_y (232.56, 270.27) 较大,表明其在压缩过程中粉末的有效体积减少量小,内聚能较大,阻碍了粒子重排,颗粒的塑性变形性和可压性较差。

表 4 粉末的方程拟合结果

Tablet 4 The equation fitting results of 20 kinds of powders

No.	Kawakita 方程			Heckel 方程	
	a	$1/b$	ab	K	P_y
1	0.89	11.78	0.08	0.004 3	232.56
2	0.94	5.17	0.18	0.018 9	52.91
3	0.92	4.88	0.19	0.005 1	196.08
4	0.91	6.74	0.14	0.005 4	185.19
5	-	-	-	-	-
6	0.96	5.66	0.17	0.030 2	33.11
7	0.92	6.67	0.14	0.005 3	188.68
8	0.92	7.47	0.12	0.004 2	238.10
9	-	-	-	-	-
10	0.94	6.40	0.15	0.006 4	156.25
11	0.91	8.98	0.10	0.004 1	243.90
12	0.91	7.70	0.12	0.003 8	263.16
13	-	-	-	-	-
14	0.91	8.52	0.11	0.004	250.00
15	0.88	9.23	0.10	0.003 6	277.78
16	0.87	8.60	0.10	0.003 2	312.50
17	0.87	9.32	0.09	0.003 7	270.27
18	-	-	-	-	-
19	0.92	6.39	0.14	0.004 0	250.00
20	0.87	3.91	0.22	0.002 2	454.55

3.3 粉末物理性质主成分分析

主成分分析(PCA)采用降维的方法将原始变量重新组合成一组新的相互正交的变量,以此来反映数据变异的最大信息。以上述表 1 和表 2 中粉末的 17 个物理指标及表 4 中 5 个压缩参数组合成物料性质矩阵(大小 16×22),采用均值标准化进行数据预处理后,对 16 种中药粉末(醋延胡索、白芍和制何首乌饮片细粉,金银花浸膏粉不能压缩成片)进行 PCA 分析,自动拟合后结果见表 5。第一主成分(PC1)和第二主成分(PC2)分别解释了原始数据中 44.2%和 25.3%的变化信息,2 个主成分的累积贡献率为 69.5%。

选择前 2 个主成分(PC)分别绘制得分图和载

表 5 PCA 模型结果

LV	$R^2 X$	$R^2 X_{cum}$	Q^2_{cum}
1	44.2	44.2	31.5
2	25.3	69.5	46.8

荷图,见图 4、5。得分图展示了样本在主成分空间的分布情况,沿第一主成分方向,最左侧为黄芩浸膏粉、黄芩半浸膏粉和黄芩物理混合粉;最右侧为制何首乌浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉;中间为醋延胡索、白芍、金银花的相关粉末样本,该结果说明第一主成分主要体现物料自身性质的差异。沿第二主成分方向,浸膏粉(菱形)分布在得分图的上方,饮片细粉(三角形)分布在得分图的正下方,半浸膏粉和物理混合粉分布在浸膏粉和饮片细粉之间的区域,表明半浸膏粉和物理混合粉的性质介于浸膏粉和饮片细粉之间;除金银花外,其他 4 种中药的半浸膏粉和物理混合粉距离较近,表明其物理性质和压缩参数接近;对于同一中药,其半浸膏粉的位置更接近于浸膏粉区域,而物理混合粉的位置接近于饮片细粉区域。该结果说明第二主成分主要体现中药浸膏粉、半浸膏粉、物理混合粉和饮片细粉的差别。

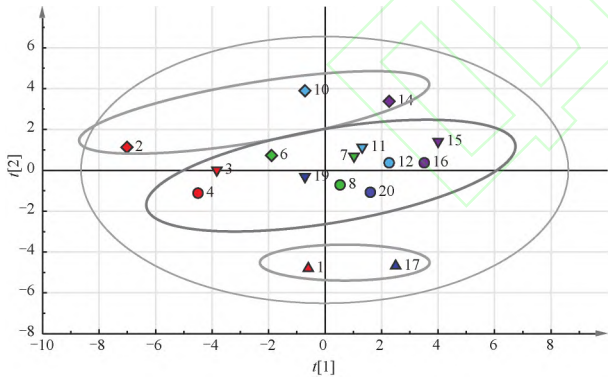


图 4 PCA 得分图

Fig. 4 The score chart of PCA

载荷图表示原始变量的空间关系,对 PC1 贡献较大的变量为 D_{10} 、 D_{50} 、 I_{θ} 、 D_{90} 、 $\%Pf$ 、 I_H 、 I_C 和 $Span$, 主要反映粉体的粒径、粒径分布和以压缩度表示的粉体流动性信息。对 PC2 贡献较大的变量为 D_a 、 D_c 、 ρ_t 、 $\%H$ 、 α 、 I_{cd} 和 I_e , 主要反映粉体的密度、可压性和经重力自由下落后堆积表示的流动性信息。沿着第二主成分从上到下粉末的密度、吸湿性和内聚力指数逐渐减小,休止角和颗粒间孔隙率逐渐增大;

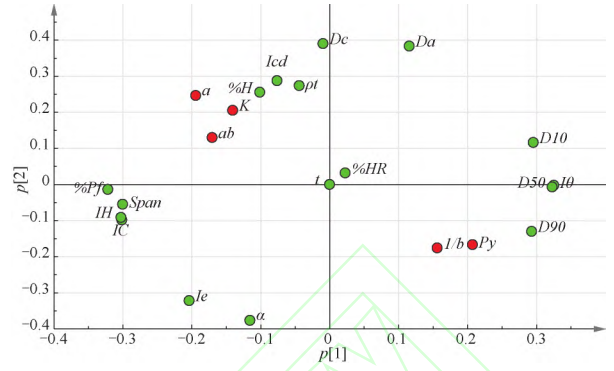


图 5 PCA 载荷图

Fig. 5 The loading chart of PCA

表明同一中药的饮片细粉相对于浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉,其松装密度、振实密度、真密度和内聚力指数小,吸湿性差;同一中药浸膏粉相对于其他 3 种粉末有较大的松装密度、振实密度、真密度、内聚力指数和较强的吸湿性。

部分物理指标呈现一定聚类趋势,如粒径指标 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 和 I_{θ} 较为聚集,流动性指标 I_C 、 I_H 和粒径分布指标 $\%Pf$ 和 $Span$ 距离较近,且该 2 类指标 PC1 方向上呈负相关性,说明粒径小或细粉含量多的粉末(如黄芩浸膏粉)的流动性差。对于压缩参数而言,参数 a 和 ab 位于载荷图的左上方,位于 $\%H$ 、 ρ_t 和 I_{cd} 附近,说明粉末压缩过程中粉末的有效体积减少量及颗粒重排与粉末的吸湿性、真密度和内聚力指数有关。参数 $1/b$ 和参数 P_y 位于载荷图的右下方,位于粉末的 D_{90} 、 D_{10} 、 D_{50} 和 I_{θ} 附近,表明粉末的压缩过程中颗粒塑性变形与粒径分布有关。从左上方至右下方的分布依次为中药的浸膏粉、半浸膏粉、物理混合粉和饮片细粉,说明沿着左上方至右下方,颗粒重排逐渐减少,颗粒间的内聚能增大,粉末的可塑性逐渐变差。

4 讨论

本文以黄芩、醋延胡索、白芍、制何首乌和金银花 5 种中药饮片为研究对象,分别制备了相应的饮片细粉、浸膏粉、半浸膏粉和物理混合粉,对 20 种中药粉体的物理性质与压缩行为进行了系统研究。发现与饮片细粉相比,中药半浸膏粉可压性有明显提升。与浸膏粉相比,半浸膏粉的粒径和相对均齐度指数增大,提高了粉末的均一性,制成半浸膏粉可降低吸湿性,维持片剂的孔隙结构,有利于片剂崩解。对于部分中药(如金银花),半浸膏粉还可起到减低

黏性的作用,避免了粉末在压缩过程中黏结、黏冲现象。上述结果证明半浸膏粉充分体现了中药制剂“药辅合一”的特色。

在半浸膏粉制备过程,稠浸膏中间体的密度、黏度和膏粉比等参数不易控制,且稠浸膏与饮片细粉不易混合均匀,干燥后易导致粉末物料的质量发生波动。本文研究结果表明物理混合粉与半浸膏粉的性质相近,虽然部分中药的物理混合粉的可压缩性略差于半浸膏粉,但中药物理混合粉制备过程中,浸膏粉中间体的物理性质更易控制,降低了物料质量波动的风险,为中药半浸膏片制备工艺改进提供了方向。

此外,本研究尚存在一定的局限性。如中药饮片的提取溶媒,仅考察了水提工艺,未对醇提或醇水交替提取工艺进行研究。中药半浸膏粉制备过程中浸膏密度、浸膏与饮片细粉的比例范围等未进行详尽设计比较。仅对单味中药进行了研究,未设置中药方剂研究对象,未涉及制粒工艺对半浸膏粉的影响等。本文为上述问题的解决提供了研究方法,中药半浸膏片“药辅合一”科学内涵的阐释还需要大量数据和研究的支撑^[26]。

[参考文献]

[1] ILIĆ I, KÁSA P, DREU R, et al. The compressibility and compactibility of different types of lactose[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(10): 1271.

[2] 佟笑, 陈玉文. 2010—2015年我国中药新药注册申报审批情况分析[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(1): 125.

[3] 中国药典. 一部[S]. 2015: 423.

[4] 张定堃, 傅超美, 林俊芝, 等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值[J]. *中草药*, 2017, 48(10): 1921.

[5] REYNOLDS G K, CAMPBELL J I, ROBERTS R J. A compressibility based model for predicting the tensile strength of directly compressed pharmaceutical powder mixtures[J]. *Int J Pharm*, 2017, 531(1): 215.

[6] LI Z, ZHAO L, LIN X, et al. Direct compaction: an update of materials, trouble-shooting, and application[J]. *Int J Pharm*, 2017, 529(1/2): 543.

[7] PAUL S, TAYLOR L J, MURPHY B, et al. Powder properties and compaction parameters that influence punch sticking propensity of pharmaceuticals[J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 374.

[8] 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.

[9] 曹韩韩, 杜若飞, 杨嘉宁, 等. 中药粉体的物理性质与屈服压力的相关性分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(5): 14.

[10] 李姝琦, 冯怡, 徐德生, 等. 影响粉末直接压片的中药提取物

物理性质研究[J]. *中国药学杂志*, 2010, 42(8): 608.

- [11] WAN S, YANG R, ZHANG H, et al. Application of the SeDeM expert system in studies for direct compression suitability on mixture of rhodiola extract and an excipient[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(3): 104.
- [12] 蔡杰, 顾王文, 丁亚萍. 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2018, 49(8): 1136.
- [13] 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.
- [14] LI Z, WU F, ZHAO L, 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.
- [15] 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.
- [16] AGUILAR-DÍAZ J E, GARCÍA-MONTOYA E, PÉREZ-LOZANO P, et al. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 40(2): 222.
- [17] SUNENEGRE J, PEREZLOZANO P, MINARRO M, et al. Application of the SeDeM diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(3): 1029.
- [18] DENNY P J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations[J]. *Powder Technol*, 2002, 127(2): 162.
- [19] HECKEL. Pressure susceptibility of polymer tablets as a critical property: a modified Heckel equation[J]. *J Pharm Sci*, 1961, 221(10): 1001.
- [20] *European Pharmacopoeia* [S]. 10.0: 348
- [21] GARCÍA MIR V, HEINÄMÄKI J, ANTIKAINEN O, et al. Effects of moisture on tablet compression of chitin[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2011, 86(2): 477.
- [22] DAI S, XU B, SHI G, et al. SeDeM expert system for directly compressed tablet formulation: a review and new perspectives[J]. *Powder Technol*, 2019, 342: 517.
- [23] ETZLER F M, BRAMANTE T, DEANNE R, et al. Tablet tensile strength: an adhesion science perspective[J]. *J Adhes Sci Technol*, 2011, 25(4/5): 501.
- [24] 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.
- [25] PATEL S, KAUSHAL A M, BANSAL A K. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility[J]. *Pharm Res Dor-dr*, 2006, 24(1): 111.
- [26] 徐冰, 史新元, 罗赣, 等. 中药工业大数据关键技术与应用[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(2): 221.

[责任编辑 孔晶晶]