

· 药学基础 ·

颗粒粒径对中药二元混合粉体密度的影响

唐正馨, 李婉婷, 曹君杰, 李文静, 徐冰*, 乔延江*

(北京中医药大学 中药信息学系, 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室,
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] 目的:研究颗粒粒径对中药二元混合粉体密度的影响,为中药制剂处方设计提供参考。方法:构建3组具有不同粒径比(α)的中药二元混合体系,即木蝴蝶-微晶纤维素 PH102(MCC PH102)($\alpha=0.0717$),银柴胡-MCC PH200($\alpha=0.1587$)和当归-MCC KG802($\alpha=0.8406$)。每组按9个质量配比(90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80和10:90)制备混合粉体,共得到27种含中药的二元混合粉体。对6种单一粉体和27种二元混合粉体的粒径分布、密度等参数进行表征。基于堆积理论和多变量分析阐释粒径相关参数对中药二元混合粉体的填充结构和密度的影响。结果:当归-MCC KG802二元混合体系的 α 大于替换置换率($\alpha_r=0.7410$),其密度与质量配比之间具有良好的线性关系,符合替换机制。木蝴蝶-MCC PH102二元混合体系的 α 小于临界比率($\alpha_c=0.1540$),其密度随组分质量比呈非线性变化,符合填隙机制。银柴胡-MCC PH200二元混合体系的 α 介于 α_c 和 α_r 之间,其密度受填隙机制和替换机制的双重影响。基于偏最小二乘法(PLS)模型的变量投影重要性(VIP)分析结果进一步证明混合质量配比(VIP值=1.62), α (VIP值=1.13)和 D_{10} (粒径分布累积至10%时对应的粒径,VIP值=1.06)是影响二元混合粉体密度的关键因素。结论:在中药二元混合粉体中,2种粉体的粒径差异越小,混合粉体密度和组分质量配比之间的关系越接近于线性。

[关键词] 粒径;二元混合粉体;密度;粒径比;堆积理论;填充结构;处方设计

[中图分类号] R22;R943;R283;O6-331 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)18-0113-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211147 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210310.1827.003.html>

[网络出版日期] 2021-03-11 17:16

Impact of Particle Size on Density of Binary Powder Mixture of Chinese Medicine

TANG Zheng-xin, LI Wan-ting, CAO Jun-jie, LI Wen-jing, XU Bing*, QIAO Yan-jiang*

(Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine,

Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of

Traditional Chinese Medicine, Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine

Production and New Drug Development, Ministry of Education, Beijing 102400, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the influence of particle size on density of binary powder mixture of traditional Chinese medicine (TCM), and to provide reference for formulation design of TCM preparations. **Method:** Three groups of binary powder mixtures with different particle size ratio (α) were constructed, namely Oroxyli Semen-microcrystalline cellulose PH102 (MCC PH102) ($\alpha=0.0717$), Stellariae Radix-MCC PH200 ($\alpha=0.1587$) and Angelicae Sinensis Radix-MCC KG802 ($\alpha=0.8406$). Binary powder mixtures with nine mass ratios (90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 and 10:90) were prepared for each

[收稿日期] 20210105(016)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074033);中华中医药学会青年人才托举工程项目(2019-QNRC2-C11);北京中医药大学青年教师项目(2019-JYB-JS-015)

[第一作者] 唐正馨,在读硕士,从事中药粉体研究,E-mail:Tangzx1@163.com

[通信作者] *徐冰,博士,副教授,从事中药质量和先进工艺控制研究,Tel:010-53912118,E-mail:xubing@bucm.edu.cn;

*乔延江,博士,教授,从事中药信息学研究,Tel:010-53912117,E-mail:yjqiao@bucm.edu.cn

group, and 27 binary powder mixtures containing TCM were obtained. The particle size distribution, density and other parameters of six single materials and 27 binary powder mixtures were characterized. Based on the packing theory and multivariate analysis, the effects of particle size related parameters on the filling structure and density of the binary powder mixtures were elucidated. **Result:** The α of Angelicae Sinensis Radix-MCC KG802 binary mixture system was larger than the replacement rate ($\alpha_r=0.7410$), and its density had a good linear relationship with the mass ratio, which conformed to the replacement mechanism. The α of Oroxyli Semen-MCC PH102 binary mixture system was smaller than the critical ratio ($\alpha_c=0.1540$), and its density was nonlinear with the mass ratio of components, which conformed to the filling mechanism. The α of Stellariae Radix-MCC PH200 binary mixture system was between α_c and α_r , its density was affected by both of replacement mechanism and filling mechanism. Based on the partial least squares (PLS) model, the variable importance in the projection (VIP) analysis further proved that the mixing mass ratio (VIP value=1.62), α (VIP value=1.13) and D_{10} (the corresponding particle size when the particle size distribution accumulated to 10%, VIP value=1.06) were the key factors affecting the density of binary powder mixtures of TCM. **Conclusion:** In the binary powder mixtures of TCM, the linearity relationship between density and mass ratio is largely depended on particle size difference of components.

[Keywords] particle size; binary powder mixture; density; particle size ratio; packing theory; filling structure; prescription design

口服固体制剂是最常用的药物制剂形式^[1]。据统计,2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)中记载的片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、丸剂等常见中药口服固体制剂占有所有成方制剂和单味制剂的80%以上^[2]。中药提取物粉末与辅料的混合物作为中药口服固体制剂成型工艺的重要初始输入,其性质直接影响制粒、压片等后续工艺操作和产品质量^[3-4]。中药混合粉体的性质可通过对密度、流动性、可压性、稳定性等关键物理质量属性指标的测试进行评价^[5-6],其中密度是影响物料输送、压缩和模具填充的关键属性^[7-8],如胶囊填充过程通常是容积式的,只有在填充过程中保持粉体密度稳定,每个胶囊才会被准确和可重复地填充相同的质量。粉体密度可通过以下3个方面进行表征:①真密度(即绝对密度)=质量/真实固体颗粒的体积^[9];②表观密度=质量/总体积(颗粒间隙加上真实固体体积)^[10];③相对密度(即固相分数)=表观密度/真密度=1-孔隙率,该指标无量纲,与粉末的微观结构相关联^[11]。在制药过程中,常采用堆密度(D_a)和振实密度(D_c)作为表观密度的量化指标进行粉体密度的研究。

在制剂处方设计中,混合粉体性质一般可通过2种方式获得:①物性表征直接测量;②由组成混合粉体的单一物料性质进行预测。目前,被广泛应用于混合粉体性质预测的方法为GRASSMANN^[12]提出的“理想混合规则”,该规则认为混合粉体的性质

可由组成其单一物料的性质按照混合质量配比线性加和而得,如SeDeM专家系统利用该规则确定直接压片配方中辅料的用量^[13],本课题组前期也应用该方法实现了中药口服缓释片剂和常释片剂的处方设计^[14-15]。但有研究表明,在某些条件下,混合粉体的性质并不线性地取决于混合物的质量配比^[16],少量物料的加入可能导致整个体系的物性发生较大变化^[17]。因此,本实验以含有常见中药提取物和微晶纤维素的二元混合粉体为研究对象,分析具有不同粒径参数混合粉体的密度随质量配比的变化行为,并依据堆积理论进行阐释,以期为提高中药制剂处方设计的可靠性提供参考。

1 材料

ZNW-10型三维混合机(北京兴时利和科技发展有限公司),HY-100型振实密度仪(丹东市皓宇科技有限公司),BT-2001型激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司),JSM-7001F+INCA X-MAX型场发射扫描电子显微镜(日本电子株式会社)。木蝴蝶提取物(批号MHD201709-1),银柴胡提取物(批号YCH201701),当归提取物(批号YP170122-748502-03)均由北京康仁堂药业有限公司提供,由相应饮片经加水煎煮、滤过、浓缩和喷雾干燥工艺制备,3种中药提取物的药用部位和主要化学成分信息见表1;微晶纤维素(MCC)PH200,MCC PH102和MCC KG802(德国JRS公司,批号分别为P0200J1511,P0102D1509,K581)。

表1 中药提取物喷雾干燥粉药用部位和主要化学成分
Table 1 Medicinal parts and main chemical components of spray-dried powder of Chinese medicine extract

提取物	药用部位	主要化学成分
木蝴蝶	干燥成熟种子	黄酮及其苷、对羟基苯乙醇、环己醇类、紫檀碱类、挥发油及有机酸等成分 ^[18]
银柴胡	干燥根	甾醇、环肽、生物碱、酚酸和挥发性成分 ^[19-20]
当归	干燥根	有机酸、多糖、黄酮、氨基酸及挥发油等成分 ^[21]

2 方法

2.1 混合粉体的制备 物料在混合前过24目筛处理。由木蝴蝶-MCC PH102, 银柴胡-MCC PH200, 当归-MCC KG802构成3组研究对象, 每组物料按照9个质量配比(90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80和10:90), 用三维混合机在14 r·min⁻¹转速条件下混合15 min, 共制备27个二元混合粉体。

2.2 粉体物性表征 对6个单一物料和27个二元混合粉体物料分别进行物性表征, 得形貌、粒度分布(PSD)和粒径相关参数, 以及密度参数Da和Dc。

2.2.1 密度参数的测量 参照2020年版《中国药典》(四部)通则0993中Da和Dc测定法测定^[22]。称取粉末质量(M)约100 g, 将其从漏斗上方缓慢加入洁净、干燥的250 mL量筒中, 轻轻抹平粉末床表面, 读取粉末体积Va, 每个物料平行测定3次, 按公式Da=M/Va计算堆密度。将测试完Da的盛有粉末的量筒安装在振实密度仪上, 在70 Hz频率下共振动1 250次, 读取粉末在振实后的体积Vc, 每个物料平行测3次, 按公式Dc=M/Vc计算振实密度。同时, 按公式豪斯纳比(IH)=Dc/Da计算IH。

2.2.2 粒径相关参数的测量 取适量粉末置于激光粒度分布仪的干法分散器中, 以空气为分散媒介, 将分散气压调至0.25 MPa, 并使物料的折光率在0.5%~5%。在激光粒度分布仪分析软件中, 选择“通用”模式对测试数据进行分析, 获得PSD及所需要的粒径参数。每个物料平行测定3次。由PSD曲线计算粒径D₁₀, D₅₀和D₉₀, 三者分别表示粒径分布累积到10%, 50%和90%时所对应的粒径值, 也可计算出粒径<50 μm的百分比(%pf)。按公式粒径分布宽度(Span)=(D₉₀-D₁₀)/D₅₀计算Span。选取0.355, 0.212, 0.100, 0.05 mm, 构建5个粒径区间, 按公式相对均齐度指数(Iθ)=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-d_{m-n})×F_{m-n}+(d_{m+n}-d_m)×F_{m+n}]计算Iθ, 式中F_m表示中间粒径区间(0.212~0.100 mm)粉末的质量百分比, F_{m-1}表示

中间粒径区间右侧区间(0.100~0.05 mm)粉末的质量百分比, F_{m+1}表示中间粒径区间左侧区间(0.355~0.212 mm)粉末的质量百分比, n为所确定的粒径区间个数, d_m为中间粒径区间的粉末平均粒径, d_{m-1}为中间粒径区间右侧区间的粉末平均粒径, d_{m+1}为中间粒径区间左侧区间的粉末平均粒径, 依次类推。

2.2.3 扫描电镜测试 用场发射扫描电子显微镜, 利用牙签取粉末适量, 固定于粘有石墨胶带(5 mm×5 mm)的铝板上, 20 mA电流下喷涂钼合金120 s, 在加速电压10 kV的条件下进行测定。对粉末样品进行标记后调整好倍数和亮度, 观察粒子形貌。选取100倍下的图像, 分别按公式长宽比(R)=D_b/D_{max}和圆度(C)=(4×S_{scan})/(π×D_{max}²)计算R和C, 式中S_{scan}为颗粒图像的测量投影面积, 是D_{max}图像的最大尺寸, D_b为图像在垂直于D_{max}的方向上的最大尺寸; D_{max}为图像的长度, D_b为图像的宽度。参数R和C都在0~1变化, C越接近1, 图像越接近圆, 可在一定程度上反映颗粒接近球形的程度。

2.3 混合粉体均匀性评价 将预期混合均匀粉体的理论PSD与实际测得的PSD进行比较, 可衡量粉体混合的均匀性。不同质量配比制备的二元混合粉体可按公式Q_{理论}=Q_a×w_a+Q_b×w_b计算预期混合均匀粉体的理论PSD, 式中w_a和w_b分别表示物料a和物料b占混合物总质量的百分比; Q_a和Q_b分别表示物料a和物料b的PSD。计算实测PSD和理论PSD的标准差, 以两者的相对误差(δ)作为判断是否混合均匀的指标, 按照公式δ=|δ_{Q实测}-δ_{Q理论}|/δ_{Q理论}×100%进行计算。本研究中激光粒度分布仪的粒径处于0.1~1 036 μm, 此范围包含88个粒径区间。P_i为PSD中第i个粒径区间内粉末的累积百分比。P̄为88个粒径区间累积百分比的平均值。按公式σ_Q=[1/n×(P₁-P̄)²×(P₂-P̄)²×(P₃-P̄)²×(P_i-P̄)²]^{1/2}(i=1, 2, 3...88)计算PSD的标准差。

3 结果

3.1 单一粉体的物性表征 选取的3种中药提取物含有黄酮及其苷、生物碱、挥发油等常见化学成分, 见表1; MCC是口服固体制剂常用稀释剂。表2和图1分别为6种单一物料物性表征结果和PSD曲线。其中MCC PH200具有最大的D₅₀; 木蝴蝶的D₅₀最小。银柴胡具有最宽的粒径分布; 当归和MCC PH102的粒径分布较窄, Span均为1.98。MCC KG802的Da和Dc最小; 当归的Da和Dc最大。根据IH可以得出, MCC PH102的Da和Dc之间的差别最小; 木蝴蝶的这2个参数之间差别最大。

表2 6种单一粉体物料的物性参数

Table 2 Physical parameters of six single powder materials

物料	D_{50} / μm	Span	D_a / $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	D_c / $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	IH	C	R
木蝴蝶	6.61	2.39	0.256 9	0.471 8	1.84	0.81	0.69
银柴胡	19.13	3.19	0.421 1	0.691 7	1.64	0.79	0.72
当归	36.96	1.98	0.543 5	0.735 3	1.35	0.96	0.88
MCC PH102	92.11	1.98	0.362 3	0.453 2	1.25	0.93	0.77
MCC PH200	120.55	2.24	0.311 5	0.457 7	1.47	0.88	0.67
MCC KG802	43.97	2.23	0.241 2	0.378 8	1.57	0.60	0.51

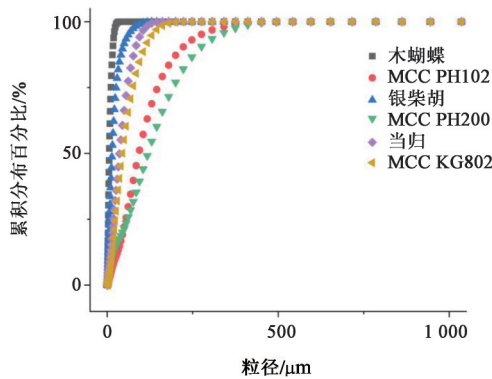


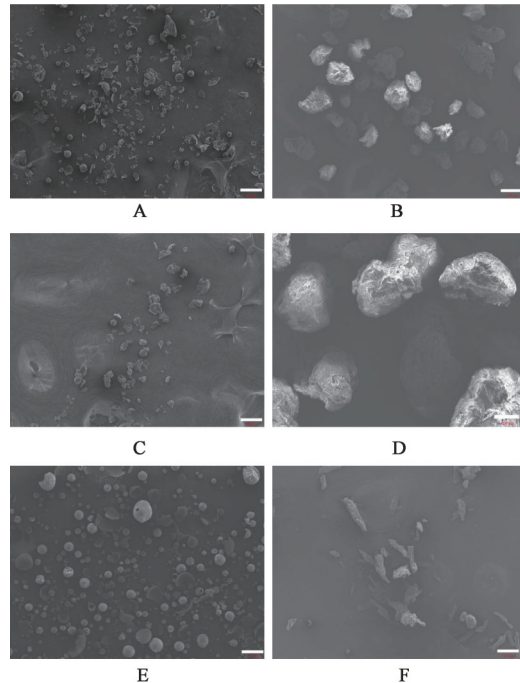
图1 6种单一粉体物料的PSD曲线

Fig. 1 PSD curves of six single powder materials

图2显示了6种物料在放大100倍下的扫描电镜(SEM)图像。当归粉体颗粒最接近于球形($C=0.96$),而MCC KG802呈棱形($R=0.51, C=0.60$)。MCC PH102和MCC KG802颗粒都具有一定的棱角。银柴胡粉体颗粒也较为不规则($C=0.79$),表面较粗糙;木蝴蝶粉体的 $C=0.81$,可观察到部分颗粒呈球形,部分颗粒不规则,也有一部分呈片状。

研究所选物料均源自本课题组前期建立的iTCM口服固体制剂原辅料物性数据库,数据库包含53批中药提取物和77批药用辅料^[15]。以 $D_{10}, D_{50}, D_{90}, D_a, D_c, IH, \%pf, I\theta, Span$ 为变量,对130批原辅料数据采用标准化预处理后进行主成分分析(PCA),结果表明前3个主成分解释了原数据中83.6%的信息,图3为第一和第二主成分PCA得分图。得分图中相邻的点代表所对应物料具有相似的性质,而距离较远的物料则代表性差异较大。分别用不同颜色在图3中标出研究所选定的3组物料在得分空间的位置,可以看出所选物料覆盖得分空间的大部分区域,具有一定的代表性。

3.2 混合粉体的均匀性评价 以银柴胡-MCC PH200混合粉体为例,图4展示了9个质量配比下的银柴胡-MCC PH200混合粉体实测PSD和理论



A. 木蝴蝶; B. MCC PH102; C. 银柴胡; D. MCC PH200; E. 当归; F. MCC KG802

图2 6种单一粉体物料的SEM ($\times 100$)

Fig. 2 SEM of six single powder materials ($\times 100$)

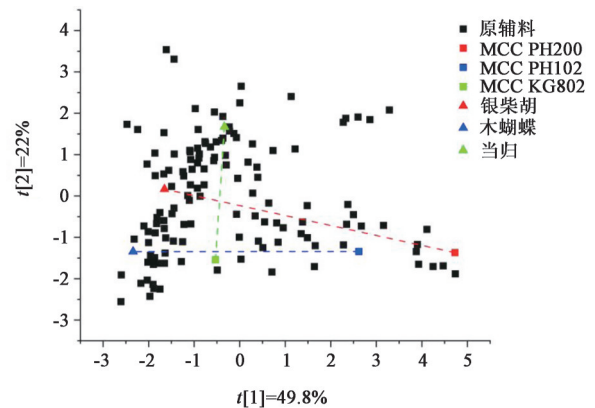
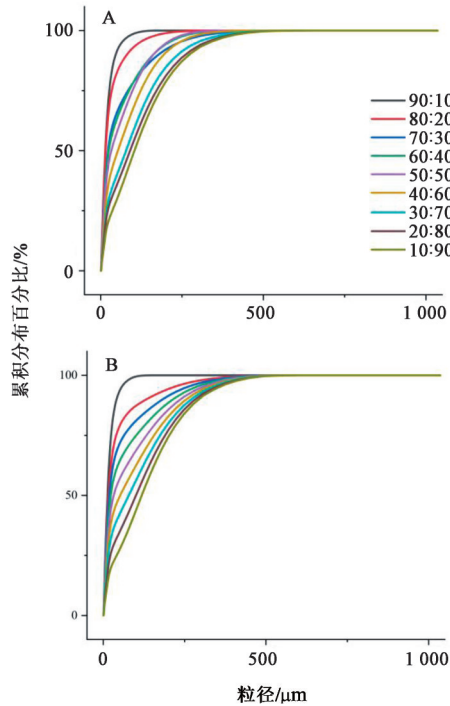


图3 130个原辅料物理性质的PCA得分

Fig. 3 PCA scores of physical properties of 130 raw materials

PSD。按2.3项下方法计算3组二元混合粉体的 δ ,见表3。结果发现 δ 均 $<5\%$,证明实验混合条件可将不同质量配比的粉体混合均匀。

3.3 粒径比对混合粉体密度随质量配比变化行为的影响 在构建3组中药二元混合体系时,参考了YU等^[23]提出的2个临界粒径比,即临界比率($\alpha_c=0.154 0$)和替换率($\alpha_r=0.741 0$),按公式 $\alpha=d/D$ 计算二元混合粉体的粒径比(α),式中 d 表示小颗粒粉体的粒径, D 表示大颗粒粉体的粒径。当 $\alpha < \alpha_c$ 时,表明2种粉体颗粒大小不对称性很高,小颗粒可以填充大颗粒之间的空隙; α 处于 $\alpha_c \sim \alpha_r$ 时,较小的



A. 实测 PSD; B. 理论 PSD

图4 银柴胡-MCC PH200混合粉体的PSD曲线

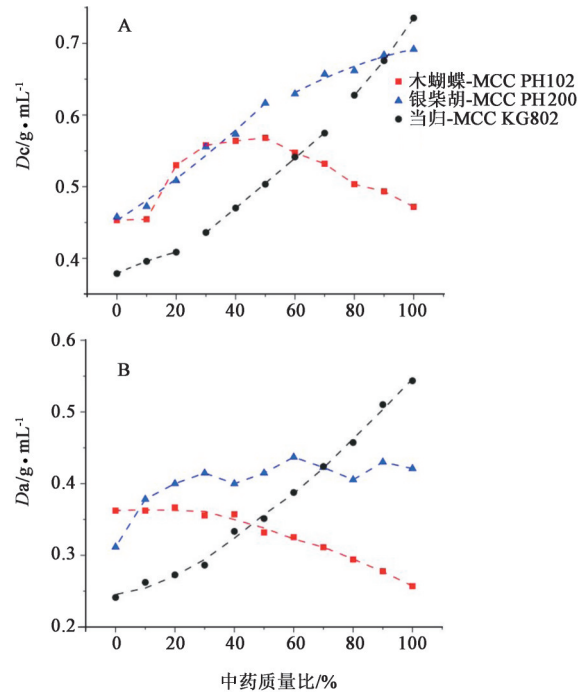
Fig. 4 PSD curves of of *Stellariae Radix*-MCC PH200 mixed powders

表3 不同质量配比混合粉体的 δ

质量配比	木蝴蝶-MCC PH102	银柴胡-MCC PH200	当归-MCC KG802
90:10	1.59	0.40	0.49
80:20	3.03	3.09	0.70
70:30	4.03	0.58	1.69
60:40	1.37	2.38	3.17
50:50	0.73	4.13	0.80
40:60	1.62	4.53	1.14
30:70	0.28	2.86	0.05
20:80	0.47	2.22	1.66
10:90	0.46	2.07	1.40

颗粒无法进入较大颗粒的空隙中; $\alpha > \alpha_c$ 时,表明2种粉体颗粒粒径大小接近于对称。由表2粒径分析结果可知,3组二元混合粉体(木蝴蝶-MCC PH102,银柴胡-MCC PH200,当归-MCC KG802)的 α 分别为0.071 7, 0.158 7, 0.840 6, α 逐渐增大且接近于1,表示3组物料的粒径差异逐渐变小。图5为3组中药二元混合粉体 D_c 和 D_a 随质量配比的变化趋势图。

随机堆积理论(简称“堆积理论”)由STOVALL等^[24]提出。该理论假定粉体颗粒在堆积过程中不受静电力、范德华力、粒子团聚等因素的影响,只考



A. D_c ; B. D_a

图5 3组二元混合粉体密度随质量配比的变化情况

Fig. 5 Variation of density of three groups of binary powder mixtures with mass ratio

虑粒径大小对密度的影响。基于上述假设,堆积理论认为物料粒径大小会影响到混合体系的填充机制,进而影响粉体的宏观密度。在粉体表观密度中,由于 D_a 受到颗粒形状、大小、颗粒间内聚力(例如范德华力、静电力和毛细管力)和摩擦力的影响较大^[25],故本文尝试采用堆积理论对3组具有不同 α 的二元混合体系 D_c 随质量配比变化的机制进行阐释。图5中27个混合物料 D_a 和 D_c 间具有较强的相关性($r=0.812 0$),因此,对混合粉体 D_c 随质量配比变化机制的阐释也可作为 D_a 的变化机制提供参考。

3.3.1 填隙机制对混合粉体密度的影响 根据堆积理论,在二元混合体系中,当2种粉体的 $\alpha < 0.154$ 时,小颗粒会穿过大颗粒之间的间隙并填充空隙,即形成非挤塞体系。在这种体系中,大颗粒和小颗粒都被密集堆积,其中一种粉体会控制整个体系的填充结构,在改变混合质量配比的同时,体系填充结构的控制会从一种物料变为另一种物料,一种物料的增加不会更改另一物料的整体结构,这种填充机制被称为填隙机制^[26]。木蝴蝶和MCC PH102的 α 为0.071 7,2种粉体进行混合时属于上述填充机制。将粒径较小的木蝴蝶添加到粒径较大的MCC PH102中时,小颗粒首先占据大颗粒之间的空隙,使得体系质量增加,但是体积未增加,因此随着混合

体系中木蝴蝶质量配比增大,密度将明显增加,当大颗粒间的所有可占据空隙都被小颗粒占据时体系密度达到最大。由图5(A)可知,当木蝴蝶质量比由10%增至50%时,混合体系Dc由0.454 5 g·mL⁻¹增大至0.568 2 g·mL⁻¹,含50%木蝴蝶时体系Dc最大,比单一木蝴蝶的Dc高20.4%,比单一MCC PH102的Dc高25.4%,比假定线性混合模型所获得的Dc高22.7%。混合粉体的Dc达到最高后,随着木蝴蝶质量比的增加Dc将减小,并逐渐趋近于MCC PH102的Dc。

3.3.2 替换机制对混合粉体密度的影响 根据堆积理论,在二元混合体系中,当2种粉体的 $\alpha > 0.741$ 时,此时体系中物料粒径差别小,2种颗粒可以相互替换,且不会改变整体填充结构,即形成挤塞体系,对应的填充机制被称为替换机制^[27]。与填隙机制的不同之处在于,这种情况下当2种真密度相同的粉体混合时可彼此替换,且不会导致总体积和密度的明显变化。当归和MCC KG802的 α 为0.840 6,粉体混合属于上述填充机制,混合物的质量配比不影响整体填充结构。由图5(A)可知,混合体系的Dc随当归质量比呈线性增加。但这种线性变化出现了分段现象,以当归质量比30%和70%为临界点,混合粉体的密度增加速度发生了变化,这可能与粉体混合的渗流机制有关^[28],具体原因有待进一步研究。

3.3.3 填隙机制和替换机制的共同影响 在二元混合体系中,当 α 处于0.154 0~0.741 0时,体系受填隙机制和替换机制共同作用^[29],当新加入的小颗粒改变了先前大颗粒的堆积结构时,就会发生替换机制。银柴胡和MCC PH200的 α 为0.158 7,这意味着2种物料都无法完全控制体系的填充结构。将银柴胡加入MCC PH200时,首先MCC PH200粒子周围的空间仍然先被较小的银柴胡颗粒占据,体系质量增加而体积没有增加,使得Dc先较快增加。由图5(A)可知,银柴胡质量比由0增加到50%时体系Dc增加较快,银柴胡质量比>50%时,由于MCC PH200周围无可占据的空间,因此,混合体系的Dc随银柴胡质量比增加速度变缓,但仍呈线性增加趋势。

3.4 粒径相关参数对二元混合粉体密度影响的多变量分析 为了辨识影响二元混合粉体密度的关键参数,以3组二元混合粉体的质量配比, α , D_{10} , D_{50} , D_{90} ,Span,%pf和 $I\theta$ 为自变量 $X(27 \times 8)$,以混合粉体的Dc为因变量 $Y(27 \times 1)$,建立了偏最小二乘法(PLS)模型。选取了3个潜变量,建模结果见表4,

R^2X_{cum} 为93.3%,表明该模型能够解释自变量93.3%的变异; R^2Y_{cum} 为77.9%,表明该模型能够解释因变量77.9%的变异;交叉验证 Q^2_{cum} 为65.5%,表明该模型具有一定的预测能力。

表4 二元混合粉体Dc的PLS建模分析

Table 4 Analysis of Dc of binary powder mixtures by PLS model

潜变量	R^2X_{cum}	R^2Y_{cum}	Q^2_{cum}
1	0.517	0.330	0.273
2	0.844	0.490	0.334
3	0.933	0.779	0.655

绘制二元混合粉体Dc的PLS模型在第1,2潜变量下的双标图,见图6。结果发现第1潜变量主要与混合质量配比,Span和%pf呈正相关,与 D_{10} 和 D_{50} 呈负相关;第2潜变量主要与 D_{90} 和 $I\theta$ 呈正相关,与 α 呈负相关。为了辨识影响二元混合粉体Dc的关键参数,计算PLS模型自变量的变量投影重要性(VIP)值,当自变量VIP值>1时,表明该自变量的贡献程度大。结果VIP值>1的参数包括混合质量配比(VIP值=1.62), α (VIP值=1.13)和 D_{10} (VIP值=1.06),其他参数的VIP值均<1.0。该结果进一步证明了质量配比、混合体系中小颗粒粒径和 α 是影响二元混合粉体密度的关键因素。

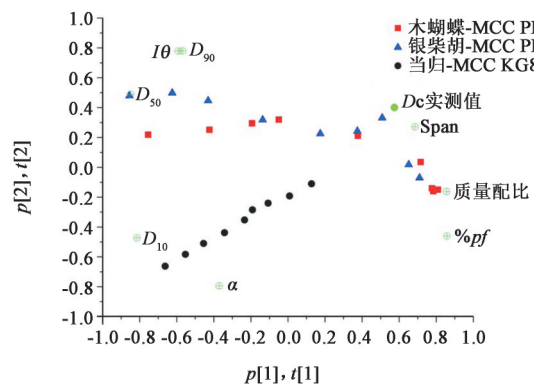


图6 不同二元混合粉体Dc的PLS模型双标分析

Fig. 6 PLS model biplot of Dc of binary powder mixtures

4 讨论

粉体的密度特性取决于多种因素,如PSD,颗粒形状,颗粒间内聚力和摩擦力等,其中PSD及粒径对密度的影响最大,同时,粒径的分布会影响粒子的填充机制^[30]。混合粉体的密度除了与上述因素有关外,还与混合配比密切相关,研究混合粉体密度随组分质量配比的变化可帮助制剂处方设计及提高制药过程的可控性^[31]。但粉末混合物的许多宏观性质并非线性地取决于混合质量配比,这就

增加了混合粉体密度预测的难度。而在制剂处方设计中,混合粉体物性预测最常用的是“理想混合规则”,即混合粉体的性质按照单一物料的性质按质量配比线性加和而得。因此,本文拟通过颗粒粒径这一关键参数研究混合粉体密度的变化行为,从而为中药处方设计提供参考。实验依据 α_r 和 α_c 构建了3组具有不同 α 的中药二元混合体系,对混合粉体密度随组分质量比的变化行为进行分析。结果表明混合粉体密度随组分质量比的变化行为受到颗粒粒径的影响,当2种粉体的粒径差别不大时,即 $\alpha > \alpha_c$ 时,密度与质量配比之间具有良好的线性关系(当归-MCC KG802混合体系);当2种粉体的粒径差别较大时,即 $\alpha < \alpha_c$ 时,混合粉体密度随组分质量比呈非线性变化(木蝴蝶-MCC PH102混合体系)。所建立的二元混合粉体 D_c 的PLS模型同样证明了混合配比和 α 是影响混合粉体密度的关键因素。上述结果提示,在进行制剂处方设计时,应充分考虑粒径差异对混合粉体密度的影响;处方中不同粉体的粒径存在较大差别时,混合粉体的密度并非线性地取决于混合物的质量配比,“理想混合规则”将不再适用。在处方设计中,可通过3个自由度来控制混合粉体的最终性能,即原料选择、混合比例和工艺条件^[32]。该研究结果可为处方设计中物料选择和混合比例确定提供依据,也有利于更好地理解下游制剂操作。

口服固体制剂制备过程涉及若干共性单元,如进料、混合、模具填充和压实等,都基于体积操作,对粉末堆积密度非常敏感^[33]。不同制剂过程对粉体密度的要求不同,对粉体密度要求越高的操作单元,其在制剂开发中需要更加密切关注。口服固体制剂生产分类系统中对各类生产工艺所适用的物料性质做了总结^[34],在直接压片中要求物料密度 $> 0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,而干法制粒的滚压过程则要求粉末的密度 $> 0.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 即可,湿法制粒是比直接压片和干法制粒更复杂的过程,能处理更大范围密度的粉末,结合本文研究结果,可为选择合理的药物生产工艺提供依据。后续需要进一步工作来获取更多数据,从而更加明确制剂过程中密度的控制范围,增进对物料属性、工艺设计和药物产品之间关系的理解。

虽然粒径(或粒径分布)是影响堆积密度的关键因素之一,但不能完全解释粉体颗粒填充。有研究者应用离散元法研究了颗粒粒径、纵横比和内聚性对填充结构的影响,发现在没有内聚力的情况下,无论颗粒的大小如何,在固定长径比下,体系填

充的孔隙率几乎不变,但随着表面能的增加,孔隙率随着粒度的减小和长径比的增加而增加^[35]。此外,颗粒形状的不规则性也会影响颗粒间的摩擦,形状越不规则,堆积密度越低^[36]。除粒径和粒形外,粉体的表面能、内聚力也是影响混合粉体密度的重要因素。例如,有研究通过对粉体干法包衣降低颗粒间的内聚力,并进一步开发经验模型来预测粉体密度^[37]。本研究重点关注了颗粒大小对粉体堆积密度的影响,对于颗粒形状、表面能、内聚力等对混合粉体密度的影响,以及多元混合粉体密度与各组分物理性质之间的复杂关系还有待深入研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 陈程. 口服固体制剂车间智能化的实施探讨和新趋势分析[J]. 化工与医药工程, 2020, 41(2): 16-18.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3] 王洁, 赵国巍, 廖正根, 等. 肿节风混合粉的粉体学基本性质与吸湿性的相关性研究[J]. 中草药, 2014, 45(2): 188-193.
- [4] 蒋且英, 赵国巍, 张守德, 等. 超微粉碎对血竭-红花混合粉体稳定性的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(5): 65-69.
- [5] 张前亮, 罗铮, 邓雯, 等. 丹参破壁饮片物理属性的质量评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 145-152.
- [6] 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.
- [7] SANDLER N, WILSON D. Prediction of granule packing and flow behavior based on particle size and shape analysis[J]. J Pharm Sci, 2010, 99(2): 958-968.
- [8] 欧阳鸿武, 何世文, 陈海林, 等. 粉体混合技术的研究进展[J]. 粉末冶金技术, 2004, 22(2): 104-108.
- [9] CHANG S Y, WANG C G, SUN C Q. Relationship between hydrate stability and accuracy of true density measured by helium pycnometry [J]. Int J Pharm, 2019, 567: 118444.
- [10] STRANZINGER S, MARKL D, KHINAST J G, et al. Review of sensing technologies for measuring powder density variations during pharmaceutical solid dosage form manufacturing [J]. Trac-Trends Anal Chem, 2020, 135: 116147.
- [11] ALI U, MAHMOODKHANI Y, SHAHABAD S I, et al. On the measurement of relative powder-bed compaction density in powder-bed additive manufacturing

- processes[J]. *Mater Des*, 2018, 155:495-501.
- [12] GRASSMANN P. Physical principles of chemical engineering[J]. *J Fluid Mech*, 1971, 18(6):1281.
- [13] SCHOLTZ J C, STEENEKAMP J H, HAMMAN J H, et al. The SeDeM expert diagram system: its performance and predictability in direct compressible formulations containing novel excipients and different types of active ingredients[J]. *Powder Technol*, 2017, 312:222-236.
- [14] ZHANG Y, XU B, WANG X, et al. Optimal selection of incoming materials from the inventory for achieving the target drug release profile of high drug load sustained-release matrix tablet [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(2):76.
- [15] DAI S Y, XU B, ZHANG Z Q, et al. A compression behavior classification system of pharmaceutical powders for accelerating direct compression tablet formulation design[J]. *Int J Pharm*, 2019, 572:118742.
- [16] BUSIGNIES V, MAZEL V, DIARRA H, et al. Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2):862-868.
- [17] JONAT S, HASENZAHN S, DRECHSLER M, et al. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients[J]. *Powder Technol*, 2004, 141(1/2):31-43.
- [18] 陈关凤, 侯晓杰, 李玮. 木蝴蝶质量标准及药理作用研究进展[J]. *农技服务*, 2019, 36(5):46-48, 51.
- [19] 王秀芬, 李静, 方光明. 中药银柴胡质量评价研究进展[J]. *宁夏农林科技*, 2020, 61(3):28-31.
- [20] 马玲芳, 张亮, 叶旭波, 等. 银柴胡不同种源抗旱性及主要药效成分比较研究[J]. *中国野生植物资源*, 2020, 39(4):23-31.
- [21] 杨蕊菁, 赵磊, 夏鹏飞, 等. 不同产地当归药材9种成分的含量测定及主成分分析[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4):473-477.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:151-153.
- [23] YU A B, STANDISH N. An analytical-parametric theory of the random packing of particles[J]. *Powder Technol*, 1988, 55(3):171-186.
- [24] STOVALL T, DE-LARRARD F, BUIL M. Linear packing density model of grain mixtures[J]. *Powder Technol*, 1986, 48(1):1-12.
- [25] BOSCHINI F, DELAVAL V, TRAINA K, et al. Linking flowability and granulometry of lactose powders[J]. *Int J Pharm*, 2015, 494(1):312-320.
- [26] YU A B, STANDISH N. Estimation of the porosity of particle mixtures by a linear-mixture packing model [J]. *Ind Eng Chem Res*, 1991, 30(6):1372-1385.
- [27] FATHOLLAHI S, FAULHAMMER E, GLASSER B J, et al. Impact of powder composition on processing-relevant properties of pharmaceutical materials: an experimental study[J]. *Adv Powder Technol*, 2020, 31(7):2991-3003.
- [28] GALDÓN E, CASAS M, GAYANGO M, et al. First study of the evolution of the SeDeM expert system parameters based on percolation theory: monitoring of their critical behavior [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 109:158-164.
- [29] PILLITTERI S, LUMAY G, OPSOMER E, et al. From jamming to fast compaction dynamics in granular binary mixtures[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7281.
- [30] YU W L, MUTEKI K, ZHANG L, et al. Prediction of bulk powder flow performance using comprehensive particle size and particle shape distributions [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(1):284-293.
- [31] WANG Y, KOYNOV S, GLASSER B J, et al. A method to analyze shear cell data of powders measured under different initial consolidation stresses [J]. *Powder Technol*, 2016, 294:105-112.
- [32] MUTEKI K, MACGREGOR J F, UEDA T. Mixture designs and models for the simultaneous selection of ingredients and their ratios [J]. *Chemometrics Intell Lab Syst*, 2008, 86(1):17-25.
- [33] JALLO L J, GHOROI C, GURUMURTHY L, et al. Improvement of flow and bulk density of pharmaceutical powders using surface modification [J]. *Int J Pharm*, 2012, 423(2):213-225.
- [34] LEANE M, PITT K, REYNOLDS G, et al. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, 20(1):12-21.
- [35] DENG X L, DAVÉ R N. Dynamic simulation of particle packing influenced by size, aspect ratio and surface energy[J]. *Granul Matter*, 2013, 15(4):401-415.
- [36] KALLUS Y. The random packing density of nearly spherical particles [J]. *Soft Matter*, 2016, 12(18):4123-4128.
- [37] KUNNATH K, CHEN L, ZHENG K, et al. Assessing predictability of packing porosity and bulk density enhancements after dry coating of pharmaceutical powders[J]. *Powder Technol*, 2021, 377:709-722.

[责任编辑 刘德文]