

## 山药粉的直压特性初步研究

杜焰<sup>1,2</sup>, 赵立杰<sup>1</sup>, 李晓海<sup>1</sup>, 王松涛<sup>1</sup>, 冯怡<sup>1\*</sup>, 徐德生<sup>1</sup>

(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. 江西师范大学化学化工学院, 南昌 330022)

**[摘要]** **目的:**初步研究山药粉和直压辅料的流动性与压缩特性。**方法:**对山药粉和直压辅料作粉体综合特征测试以描述其流动性,从压缩过程与机械性质等方面来描述山药粉的压缩特性,同时使用数学模型方法对压缩过程进行评价和分析。**结果:**山药粉体可压性非常差,虽然 Kankita 方程显示二者有较接近的特性,但孔隙率-上冲压力关系和 Heckel 方程却显示二者较大的区别,评价粉体时需要综合分析测试。**结论:**与粉体特征有关的参数或数学模型可表征中药粉体与直压辅料的特性,但有待于明确物理性质与药物粉体的压缩成形性之间的关系或规律性。

**[关键词]** 山药粉; 压缩特性; 流动性; 数学模型

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0044-04

## Preliminary Study on Direct Compression Characteristics of *Dioscorea opposita* Powder

DU Yan<sup>1,2</sup>, ZHAO Li-jie<sup>1</sup>, LI Xiao-hai<sup>1</sup>, WANG Song-tao<sup>1</sup>, FENG Yi<sup>1\*</sup>, XU De-sheng<sup>1</sup>

(1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine,  
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;  
2. Department of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330027, China)

**[Abstract]** **Objective:** To preliminary study on mobility and compression characteristics of *D. opposita* powder and direct compression accessories. **Method:** Mobility of *D. opposita* powder and direct compression accessories were described by powder comprehensive characteristic test, compression characteristics of *D. opposita* powder was described by compression process and mechanical properties, at the same time, mathematical model method was used to evaluate and analyze compression process. **Result:** The compressability of *Dioscorea opposita* powder is poor. Though the compression characteristics of the two have similarities in Kawkita equation, they have greater differences in a great deal of respects in porosity-pressure relationship and Heckel equation. So the evaluations need comprehensive analysis and test. **Conclusion:** Related parameter of powder characteristics or mathematical model could be characterized features of Chinese medicine powder and direct compression excipient, however, relationship or regularity between physical properties and compression formability of drug powder were still need to be clarified.

**[Key words]** *Dioscorea opposita* powder; compression features; mobility; mathematical model

粉末直接压片是将药物的粉末与适宜辅料分别 过筛并混合后,不经过制粒而直接压制成片剂的过

**[收稿日期]** 20120113(010)

**[基金项目]** 上海市科委项目(09DZ2292000);上海市自然科学基金项目(10ZR1430200);上海市重点学科项目(J50302);江西师范大学科研计划项目(2011-3948)

**[第一作者]** 杜焰,博士,从事中药药剂学研究,Tel: 0791-88160706,E-mail: wjxd01@163.com

**[通讯作者]** \* 冯怡,教授,从事中药药剂学研究,E-mail: fyi@vip.sina.com

程<sup>[1]</sup>。粉末直接压片技术对原辅料的物理性能要求比传统湿法制粒更加严格,如流动性、压缩性、内合性等<sup>[2]</sup>。在中药片剂生产中,常会使用中药生粉<sup>[3]</sup>和中药提取物,对其粉体学和压缩特性的研究目前较少,同时中药生粉和中药提取物粉体学性质和压缩特性对固体制剂工艺和质量控制均有重要影响<sup>[4-10]</sup>。对中药粉体的直压特性研究有助于深入理解中药粉体特性,对改进制剂配方,合理使用药用辅料,控制片剂质量等有重要意义。本文主要针对山药生粉的直压特性进行初步研究,与已知直压辅料进行对比,定量考察中药粉体的流动性、可压性特征,分析其压缩和成型机制。

## 1 材料

XP-1 型智能感应压片机(德国 Korsch 公司), Mastersize scroco2000 型激光粒度仪(英国 Malvern 公司), AccuPyc II 1340 Pycnometer 型全自动真密度仪(美国 Micromeritics 公司), BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东百特仪器有限公司), FW 型高速万能粉碎机(武汉理科光电技术有限公司), FA1004N 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司), ZJ 型应变控制式直剪仪(南京土壤仪器厂有限公司公路仪器分公司), TBH300 型硬度测定仪(德国 ERWEKA 公司), MB35 型快速水分测定仪(上海洪纪仪器设备有限公司), 山药生粉(Shanyao, 自制, 批号 20101028, 将山药饮片于粉碎机中粉碎, 过 20 目筛)。微晶纤维素 PH 200(美国 FMC 公司)。

## 2 方法

**2.1 粉体综合特性测试** 用粉体综合特性测试仪测定各样品的物理量, 自制平口漏斗测流速, 计算卡尔指数(Carr index), Hausner 比率值(Hausner ratio), 压缩度等参数, 结果见表 1。

表 1 样品的粉体综合特性的测定

项目	山药粉	PH 200
粒径/ $\mu\text{m}$ ( $D_{50}$ )	193 $\pm$ 3	178 $\pm$ 1
粒径距	10.6 $\pm$ 1.3	1.3 $\pm$ 0.2
湿度/%	5.08 $\pm$ 0.08	5.21 $\pm$ 0.07
松密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0.639 $\pm$ 0.003	0.302 $\pm$ 0.002
振实密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0.738 $\pm$ 0.002	0.393 $\pm$ 0.003
真密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1.5647 $\pm$ 0.003	1.5620 $\pm$ 0.003
Hausner 比率	1.292 $\pm$ 0.003	1.303 $\pm$ 0.003
休止角/ $^{\circ}$	35.7 $\pm$ 1	30.1 $\pm$ 1
流动性/ $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$	2.47 $\pm$ 0.2	4.84 $\pm$ 0.3
压缩度(Carr index)	22.8 $\pm$ 1.1	23.1 $\pm$ 1.2
内聚力/kPa	13.78 $\pm$ 0.08	7.82 $\pm$ 0.07

由表 1 可知, 山药生粉平均粒径比辅料大, 粒子

分布不均匀, 因此山药生粉流速不如 PH 200; 从内聚力大小上看, 山药生粉内聚性较强; 从休止角, Hausner 比率值、压缩度等参数判断, 山药明显高于微晶纤维素 PH 200, 但流动性较 PH 200 差; 二者水分含量较接近。综合分析, 山药生粉流动性基本满足生产的需要。

**2.2 粒径与粒径分布的测定** 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, 颗粒折射率设为 1.5, 测定粉体的粒径与粒径分布, 粒径距(span)

等。其中,  $Span = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$ 。

**2.3 内聚力的测定**<sup>[11]</sup> 根据库仑公式计算抗剪强度  $\tau$  ( $\tau = \sigma \cdot \tan\varphi + C$ ,  $\sigma$  和  $\varphi$  分别为垂直压力和内摩擦角)。用取土环刀取样品约 50 g 加至直剪仪的剪切盒中, 在 400 kPa 垂直压力预压 5 min, 分别记录垂直压力为 50, 100, 200, 300, 400 kPa 下的测力环读数  $R$ , 计算抗剪强度 ( $\tau = R \cdot A$ ,  $A$  为测力环系数 189.4 kPa $\cdot\text{mm}^{-1}$ )。

**2.4 水分含量的测定** 精密称定 1.7 ~ 2.3 g 样品置于铝盘中, 用快速水分测定仪, 调整设定参数条件为 105  $^{\circ}\text{C}$ , 干燥至恒重, 计算质量损失即为水分含量。

**2.5 真密度的测定** 精密称定 9.0 ~ 15.0 g 样品置于铝盒中, 用真密度测定仪(已校正), 调整设定参数条件为常温, 载气为氦气, 吹扫 10 次, 测定真体积, 根据质量计算真密度。

**2.6 片剂的制备和压缩参数记录** 使用 Korsch 单冲压片机, 将样品置于料斗中, 调节上下冲位移, 分别在不同压力下, 速度为 10 次/min, 压制片重约 0.2 g, 片径为 8.5 mm 的圆柱形片剂, 待总压力稳定, 选取 10 片进行记录, 压片前以 1% 硬脂酸镁丙酮混悬液润滑冲及模壁。Pharmresearch 软件记录和处理相关数据, 主要参数有上、下冲压力, 上、下冲位移, 加压密度, 压缩率, 快速弹性伸展等参数。EDA 软件分析处理相关数据等。

**2.7 片剂的孔隙率、抗张强度的测定** 从每个压片样品中各取 5 片, 测其厚度和质量, 根据片剂的厚度、体积以及干粉颗粒真密度, 分别计算片剂的孔隙率, 取其平均值。硬度测定仪测定片剂的厚度、直径与片剂的径向破碎力。用公式  $\sigma = \frac{2P}{\pi hD}$  计算片的抗张强度。式中  $P$  为径向破碎力,  $D$  为片的直径,  $h$  为片的厚度。

### 3 结果

**3.1 粉体的可压缩性分析** 一般认为片剂的压缩过程的先后顺序为填充、颗粒滑动和重排引起的致密化、颗粒的弹塑性变形和固结。颗粒在冲模内的固结有 2 种机制,即破碎引起的固结和塑性变形引起的固结<sup>[12]</sup>。粉粒的物化性质(粒径和粒径分布、压缩时形成键的能力、湿含量等)决定粉体的固结能力,即成形性。粉体经不同压力的压缩作用得到的片剂中的孔隙率可反映粉体的可压缩性(图 1)。

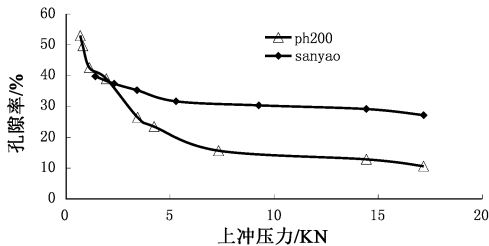


图 1 山药粉与 PH 200 的孔隙率-上冲压力关系曲线

由图 1 可知,随上冲压力的增加,孔隙率的变化趋势减小。在开始阶段,PH 200 孔隙率下降得非常明显,但随着压力的增加空隙率下降得较为缓慢,最后基本保持不变。山药粉粉体在不同压力下片剂的孔隙率存在差别,在高压下其孔隙率一直相对较大,不容易压实,可能与其颗粒结构中可能存在较多空洞、裂缝有关。在同等压力下,山药粉孔隙率较大,表明中药粉体可压缩性不好。而 PH 200 在高压下孔隙率则相对较小,显示其具有很好的压缩性。

**3.2 粉体的压缩过程分析** 描述粉末压缩行为模型的方式较多,如 Heckel 方程、Kawitka 方程、Cooper 方程、久野方程等<sup>[13]</sup>。粉末压缩行为定义为粉末在受压过程中运动状态和颗粒间的结合方式,了解该行为有助于理解粉末的结合机制。本文采用 Heckel, Kawitka 方程来考察山药粉的压缩性。

**3.2.1 Heckel 方程分析** Heckel 方程  $\ln \frac{1}{1-D} = kP + A$ ,  $k, A$  为常数,  $D$  为压力为  $P$  时的相对密度<sup>[14]</sup>。Heckel 方程可提供许多关键信息,如中压力下斜率  $\frac{1}{k} = P_y$ ,  $P_y$  为平均屈服压力,一般而言,  $P_y$  越小物料的塑性特征越明显。从图 2 中  $P_y$  值分析,微晶纤维素 PH 200 的斜率,在初始阶段缓慢增大,中压力下趋于平衡,由斜率计算  $P_y = 35$  MPa; 而山药生粉斜率在初始阶段增大明显,中压力下增大亦明显,由斜率计算  $P_y = 105$  MPa,表明增大压力会造成山药生粉  $P_y$  值增加,塑性下降而弹性特征增强。

**3.2.2 川北方程(Kawitka equation)分析** 一般而

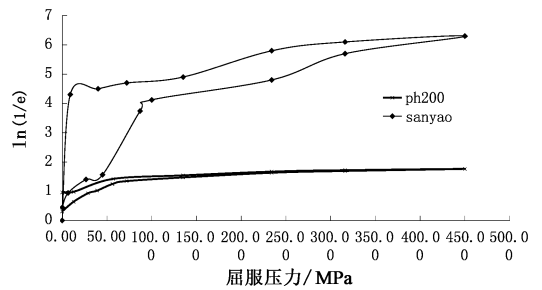


图 2 山药粉 Heckel 曲线

言, Heckel 方程适用于中高压条件和低孔隙率的粉体,川北方程适用于低压条件和中高孔隙率的粉体<sup>[15]</sup>。川北方程表示为  $\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a}$ ,  $a, b$  是粉体压缩特性参数,  $C$  是体积减少度,  $P$  为压力。利用  $P/C$  ( $Y$ ) 对  $P$  ( $X$ ) 作图,可求  $a, b$  值。结果 PH 200 的川北方程为  $P/C = 0.075P + 0.583$  ( $r = 0.9996, a = 13.28, b = 0.13$ ); 山药粉川北方程为  $P/C = 0.068P + 0.840$  ( $r = 0.9995, a = 14.70, b = 0.085$ )。  $a$  值反映粉体的可压缩性,  $a$  值越大,表明粉体易被压缩成较小的体积,即可压缩性好;  $1/b$  为压缩系数,是单位压力下粉体层的孔隙率下降的分数,与粉体的塑性有关,反映粉体在压缩过程中变形或破碎情况,  $b$  值大,则表明粉末需较小的压力就能发生塑性变形。

由图 3 可知,二者的 Kawitka 曲线较接近,山药的  $a$  值较大,可压缩性较好,  $b$  值较小,需较大的压力才能发生塑性变形,与 Heckel 方程反映的山药有较大的  $P_y$  值,即塑性差的结果表现一致,说明川北方程  $a$  值反映粉体的可压缩性,  $b$  值适用反映塑性变形的能力。

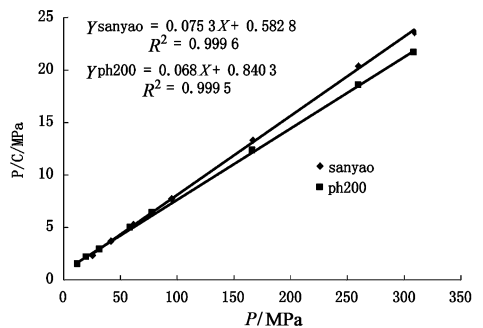


图 3 样品的 Kawitka 曲线

**3.3 抗张强度** 药物处方在相同压力下的抗张强度较大,或在较小的压力下可制成较大强度的片剂,说明该药物处方的结合力强,压缩成形性好<sup>[16]</sup>。

由表 2 可知,相同压力下,直压辅料 PH 200 结合力最好,低压力下就能得到强度较好的片剂,而山

药粉在低压力下不能成型,当压力增加时,结合力虽然上升,不能形成合格硬度的片剂,在 21 kN 下抗张强度仍然小于 1 MPa,表明山药粉体可压性性能非常差。

表 2 不同压力下片剂的抗张强度 MPa

样品	压缩压力/kN					
	0.78	1.33	2.34	3.45	4.62	21.1
PH200	1.2	2.5	3.8	5.2	7.9	*
山药粉	0	0	0	0	0	0.8

注: \* 表示摩擦力太大,不可测。

#### 4 讨论

从粉体流动性分析,使用卡尔指数, Hausner 比率值测定时,山药与 PH 200 相接近,但实际流动性有较大不同,休止角和粒径分布体现了这一点,提示我们在描述粉体流动性时,需要更关注休止角和粒径分布。在使用数学模型分析粉体的压缩特性时, Kawkita 曲线显示二者有较接近的特性,而孔隙率-上冲压力关系曲线和 Heckel 曲线却显示二者较大的区别,因此在实践上需对粉体进行综合分析。山药与 PH 200 都具有弹性特征,虽可压缩性较好,但二者的压实性相差悬殊。山药不能直接压制片剂, PH 200 却易成型。试验分析、列举与中药粉体压缩有关的参数或函数关系,但仍需明确它们是否能定量描述药物的物理性质、与药物粉体的压缩成型性之间的关系或规律性及各种辅料对主药压缩成形性的作用<sup>[17-18]</sup>。由于研究时间较短,本试验得到的信息与结论还需在实践中通过大量的实验来验证。

#### [参考文献]

[1] 邹华. 粉末直接压片工艺的应用与推广[J]. 泰州职业技术学院学报, 2008, 8(1): 60.

[2] 朱蕾,冯怡,徐德生,等. 中药提取物与微晶纤维素混合物的物理性质与其片剂成型性的相关性研究[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(5): 349.

[3] 王红霞,陈随清. 山檀药材的生药学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(9): 20.

[4] 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.

[5] 孙强,何应. 当归超微粉直接压片工艺研究[J]. 中国药房, 2008, 19(3): 183.

[6] 陈绪龙,赵国巍,廖正根,等. 当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 1.

[7] Wells J I. Pharmaceutical formulation: the physicochemical properties of drug substances [M]. New York: Wiley, 1988: 210.

[8] 陈盛君,朱家壁,祁小乐. 不同孔体积微丸的制备及其物理特性与压缩特性的研究[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(2): 124.

[9] 王洪光,张汝华,刘璐. 对乙酰氨基酚片剂裂片的倾向性预测[J]. 中国医药工业, 2000, 31(2): 61.

[10] Wikberg M, Alderborn G. Compression characteristics of granulated materials (II): Evaluation of granular fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements [J]. Int J Pharm, 1990 (62): 229.

[11] 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, 45(8): 608.

[12] 许新德,姚善径,邵斌. 几种  $\beta_2$  胡萝卜素微胶囊干粉的压缩特性和成型机理[J]. 化工学报, 2007, 58(2): 452.

[13] Alderborn G, Cnystrom. 药物粉体压缩技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 112.

[14] Heckel R W. An analysis of powder compaction phenomena [J]. Trans Metal Soc Aime, 1961 (221): 1001.

[15] Kavakita K, Lüdde K H. Some Considerations on Powder Compression Equations [J]. Powder Technology, 1971(4): 61.

[16] Osmo A, Jouko Y. Determining the compression behavior of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile [J]. Int J Pharm, 2003, 252(1): 253.

[17] 李姝琦. 中药直接压片技术适宜性研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2010.

[18] 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.

[责任编辑 全燕]