

药物粉体压缩与结合特性研究进展

杜焰^{1,2}, 冯怡^{1*}, 徐德生¹, 赵立杰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.江西师范大学化学化工学院, 南昌 330022)

摘要: 目的 药物粉体物理性质与其压缩与结合特性对固体制剂的质量具有重大影响, 对于药用粉体综合特性的理解目的在于改进制剂生产工艺。方法 本文从不同角度对有关药物粉体的压缩与结合特性的研究进行了综述, 对于药物粉体的特性参数最新应用研究进行评价。国内外的研究在药用粉体的压缩过程中多使用数学模型, 因此对相关数学模型进行了阐述。结果 对于药物粉体的压缩行为预测研究发现, 药用粉体的机械特性一般可以用压合指数、硬度、抗张强度、杨氏模量等参数描述, 从而指导生产。结论 掌握和理解粉体压缩与结合特性, 是处方设计、产品研发以及解决生产中可能存在的实际问题的关键。

关键词: 药物粉体; 压缩行为; 特性参数; 数学模型

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2012)01-0024-07

Advances in Compression and Binding Characteristics of Pharmaceutical Powders

DU Yan^{1,2}, FENG Yi^{1*}, XU Desheng¹, ZHAO Lijie¹ (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 330022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The physical properties of pharmaceutical powders and their compression and binding characteristics have a significant impact on quality of solid dosage. Understanding of comprehensive properties of pharmaceutical powders is helpful to improve production process of solid dosage. **METHODS** This article reviewed the research of compression and binding properties of pharmaceutical powder from different aspects. The new applied research on characteristic parameters of pharmaceutical powders was evaluated. So the relevant mathematical models were described in case that mathematical models were widely used in the compression process all over the world. **RESULTS** From the study on the prediction of pharmaceutical powders' compression behavior, we could found that the mechanical properties of pharmaceutical powders could be described by binding index, hardness, tensile strength, Young's modulus and other parameters. They could be used to guide the production. **CONCLUSION** Understanding and grasping the comprehensive properties of powders was the key point during our formulation design, product development and solving practical production problems.

KEY WORDS: pharmaceutical powder; compression behavior; characteristic parameters; mathematical models

在口服固体制剂中, 片剂是应用最广泛的口服剂型, 无论是普通片、泡腾片、分散片还是缓、控释片、多单元型片剂, 它们都是由药物粉体经压缩而制得。压缩过程看上去是一个简单的机械操作过程, 但是在实际的生产中, 人们发现药物粉体性质的多样性给压缩过程带来一定的复杂性。在片剂制造的中试放大中, 进行处方设计时很难用基础的物理数据预测颗粒的压缩性, 片剂的制备大量依靠经验知识。为了解决生产中存在的问题, 有必要对药物粉体压缩行为关系进行深入了解。

1 药物粉体粒子的结合特性

1.1 压缩过程与物料的分类

一般认为, 药物粉体压缩过程经过几个有序的阶段^[1]: ①冲模中的粒子重新排列成致密的充填结构; ②粒子的弹性形变; ③粒子的塑性形变; ④粒子的破碎; ⑤粒子的结合。根据压缩过程的不同, 药物粉体可以分为塑性、弹性、脆碎性, 通过塑性形变压实的物料有: 氯化钠、淀粉、微晶纤维素, 通过破碎形变压实的物料有: 结晶性乳糖、蔗糖、二水合磷酸钙, 弹性物料有非那西丁、对乙酰氨基酚等。对于塑性形变压实粒子和破碎形变压实的物料, 主要是靠分子间远程引力和大量的弱引力结

基金项目: 上海市科委资助项目(09DZ2292000); 上海市自然基金资助项目(10ZR1430200); 上海市重点学科资助项目(J50302); 江西师范大学科技计划项目(201101)

作者简介: 杜焰, 男, 博士生 Tel: (0791)8160706 E-mail: wjxdu01@163.com **通信作者:** 冯怡, 女, 教授, 博导 Tel: (021)51322491 E-mail: fyi@vip.sina.com

合,形成高强度片剂;含有大量弹性成分的粒子主要靠分子间远程引力和少量的弱引力结合形成低强度片剂;能形成固体桥的粒子可以形成高强度片剂。

1.2 粒子分子间结合机理

现在的理论普遍认为,片剂是由粉粒通过结合键而构成的压缩体,其强度是片剂中所有颗粒间各种相互作用力总和的外在表现,且具有方向性,某方向上的强度就是该方向上所有力的合力表现。Rumpf等^[1]认为,粒间结合力主要有:①较弱的与距离有关的力(范德华力、氢键和其他静电力);②固体桥,主要是烧结,熔融,结晶,化学反应和粘合剂硬化,一旦形成就有较强的键合作用;③机械的镶嵌、咬合作用力。④液体与粒子接触形成的表面张力。⑤粘合剂的架桥。一般可以用比表面积强度或结合表面积等参数来评价结合机理。

渗流理论^[2]所阐述的是药物粉体由一个无限大的真实或虚拟晶格的点阵组成。每个点阵之间发生或多或少的联系,主要有:随机-结点、随机-键、随机-结点-键、相连链等形式。在粉体压缩时会发生结点渗流和键渗流而形成压实体。对于片剂特性,可以用公式: $X = S(P - \rho_c)^q$ 表示。 X 为片剂特性, ρ_c 为渗流阈, P 为渗流概率, S 为比例因素, q 为临界指数。用形变硬度和抗张强度作为片剂特性来考察发现,在线性模型中,形变硬度和抗张强度的最大值比较合理,而指数模型仍然给出不合理的数值,而且标准误差大。对于氯化钾和玉米淀粉而言,渗流阈是片剂崩解时间的函数。但是,由于并没有建立可靠的渗流理论模型,依据渗流理论来描述片剂的崩解时间、溶解速率、形变硬度、抗张强度等参数是困难的。

从另一个角度对颗粒物质的研究结果分析表明^[3],颗粒通常以密集排布为主,毗邻颗粒间接触形成诸多传递外荷载的路径,该路径通常呈准直线性的链状结构,称为力链。若干力链相互交接构成网络贯穿于颗粒体系内,传递颗粒体系的重量及外荷载,力链网络的复杂动力学响应决定颗粒体系宏观力学性能,可以从光弹试验中观测到力链结构。对于润滑剂与赋形剂的颗粒结合过程,是否形成润滑剂的连贯骨架和力链也可以直接反应粉体的润滑剂敏感率,显然,具有润滑剂的连贯骨架和完整力链的粉体敏感性较高^[4]。

2 粉体的物理性质与评价参数

药物粉体的粒子间作用力、晶型、粒径、粒径分布、粒子形态、比表面积、孔隙率、含水量等物理性质会对药物的流动性、填充性、压缩成型性造成较大影响。使用相关参数评价药物粉体物料性质非常有必要。

2.1 粒子间作用力

根据作用力的来源不同可以分为静电力和分子间作用力^[1]。静电力包括摩擦静电和粒子表面永久静电。粒子在碰撞的瞬间发生摩擦静电的传递,由于粒子间距很小导致作用力相当大,粉体就不能流动。将不同性质的粉体混合时,若极性相反,可能导致电荷分布的不均匀,可以观察到粉体堆密度的增加和流动性减小。粒子表面永久静电由粒子的表面结构决定,通常依赖于晶体表面与晶格的相对取向。离子化表面和具有极性功能基团的表面有较强的静电力。分子间作用力包括:范德华力、氢键力、离子-偶极、偶极-偶极、范德华力-伦敦力等。一般情况下,分子间作用力很小,但是在较大的应力下粒子间发生塑性形变,粒子间距极小时,分子间作用力可以迅速增大。在潮湿的空气中,少量水分占据粒子间接触空间,由于表面张力的存在形成毛细管作用力,会产生很强的引力。现有仪器可测定粉体静电效应,用摩擦的方法使粉体带电,粉体带电量越大,表示粉体静电效应越强。采用一定方法可以降低粉体静电效应,如使用相反电荷抵消,表面活性剂来影响其他颗粒间作用如极化过程、结块、凝聚等。

2.2 休止角和流出速度

休止角^[5]指物料堆积层的自由斜面与水平面所形成的夹角。常用的测量方法有注入法、排除法、倾斜角法等,休止角是间接测量粉体摩擦力的方法。根据经验,休止角小于 30° 时流动性很好,大于 45° 时流动性差。流出速度指将物料加入漏斗中,用全部物料流出所需的时间来描述。休止角法过于简单,偏差较大且不能反映流速的大小,所以流出速度法是测定物料流动性的又一种方法,一般来说物料的流速快,其流动均匀性好,即流动性好,但是许多物料不能正常流出。

2.3 压缩度与流动性

压缩度^[6]指将一定量的物料轻轻装入量筒后,测量最初松密度,采用轻敲法使物料处于最紧状

态,测量最紧密度,计算压缩度 $C=(1-\text{松密度}/\text{最紧密度})\times 100\%$ 。C 一般指卡氏指数(Carr's index),压缩度也可以用豪斯纳比率(Hausner ratio)表示, $H=100/(100-C)$,压缩度是物料流动性的重要指标,卡氏指数在 30%以下时流动性较好,可用于生产,压缩度越大流动性越差,当达到 40%~50%时,粉体很难从容器中自由流出。流动性表述见表 1^[7]。

表 1 粉体的物理性质与参数

Tab 1 Physical properties and parameters of powders

样品	松密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	振实密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	Hausner's 比率	Carr 指数/%	粒径/ μm	流速 $/\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$
SDE	0.632	0.83	1.315	23.9	22	—
ECM	0.5	0.69	1.375	27.5	—	—
Slug	0.659	0.71	1.071	6.59	713	16.26
RC5	0.645	0.71	1.107	9.68	700	15.5
RC10	0.69	0.74	1.074	6.9	701	15.5
RC15	0.741	0.8	1.08	7.41	693	15.87

注:“—”表示无测量值

Note: “—” means no measurement value

值得注意的是,卡氏指数法但仍然脱离不了经验性,它实际上只能用以表示和比较粉体物料的相对流动性。Jenike^[8]以粉体力学理论为基础进行了大量的实验和深入的理论研究,提出了粉体的连续介质塑料模型,使用内摩擦角、壁摩擦角、容重、无侧界屈服强度等指标判断流动性能。奚新国等^[9]在实验中指出卡氏指数在实际应用时,数据的重复性和可靠性比 Jenike 法差,但是, Jenike 法在药物粉体中应用还有待研究。新的理论及研究方法不断出现,如分形几何法考察流动性也许可以从新的角度反映药物的流动性^[10-11]。

2.4 晶型

同一药物其晶型不同会对可压性产生影响, Sun 等^[12]应用抗张强度-压力曲线比较了磺胺甲噁啉 3 种晶形的压缩成形性。不同压力下 I 型结晶的抗张强度好于 II 型的两种结晶。通常立方晶系的结晶对称性好,表面积大,压缩时易于成型;鳞片状或针状晶形成层状排列,所以压缩后的药片容易分层,不能直接压片。树枝状结晶易发生变形而且相互嵌接,可压性较好,易于成型但流动性较差。王洪光等^[13]主要定量考察了块状、层状、针状晶形 3 种不同晶态对乙酰氨基酚对片剂的成型能力和裂片趋势的影响,实验数据表明对乙酰氨基酚结晶属

脆性破碎性材料,具典型的摩尔体压缩特性,针状结晶的裂片趋势最大,需要通过添加塑性流动性材料或粘合剂来改善其不良的压缩性质和预防裂片。

2.5 粒径及粒径分布

合适的制剂原料粒径和粒径分布对片剂成型有重要作用。多数情况下,结晶物料的粒径降低会增加片剂的抗张强度,因为粒径减小会降低晶体结构中的缺陷。而碎裂往往从晶体结构中的缺陷处出现裂缝。但粒径降低对于流动性会产生不良影响。不同的制剂原料,其粒径和粒径分布对其成形性的影响又有所不同,一般有 3 种情况^[1]:①片剂强度随着粒径的减小而增加,如乳糖和枸橼酸钠;②片剂强度与粒径无关如聚合磷酸钙和蔗糖;③片剂强度随着粒径的增加而增加,而且在低粒度范围最显著,如立方晶型的氯化钠。

2.6 粒子形态

使用扫描电镜观察药物粉体粒子的表面形态对研究药物粉体压缩特性非常有用。王洪光等^[14]通过扫描电镜分别观察普通淀粉和经物理改性后的可压性淀粉发现,普通淀粉颗粒结晶结构完整,表面光滑,弹性大,结合力差;经改性后的淀粉表面糙度增加,上面有裂缝、空洞和凹陷等增加了粒子间主要的结合力,所以可压性也提高,粒子的粗糙表面为压缩时产生机械咬合提供了条件。但形态不规则的粒子组成的粉体的流动性较差,充填性不好。陈盛君等^[15]对相同压力下高、中、低微丸剂压缩特性比较后发现,高孔体积 MCC 微丸表面比中孔体积 MCC 微丸压制片更光滑,高孔体积 MCC 微丸在 100 MPa 压力下制成的片剂中能看到完整微丸,主要发生塑性变形,可较清楚看到纤维状结构,说明微丸内孔体积越高,越易发生塑性变形。由片剂断面可以看出,中孔体积 MCC 微丸在 600 MPa 下压制片中仍可看到完整微丸,说明微丸受压过程中主要发生整体塑性变形,而较少发生碎裂;而对于易碎裂辅料如 DCP/MCC 制成的微丸,即使孔隙率不同,其压缩行为也可能较接近。

2.7 比表面积

Te Wierik 等^[16]采用新方法制备马铃薯淀粉,提高了比表面积和黏合能力。用比表面积对抗张强度作图,表明比表面积小于 $15 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 时,比表面积和抗张强度呈现明显的正相关关系,原因可能是比表面积的增加引起了黏合点数的增加。但当比表面积

大于 $15 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 后, 径向破碎强度基本保持不变, 可能是黏合点数不再增加。Abu-Izza 等^[17]研究了聚氯乙烯的材料性质, 包括分子量、玻化温度、熔点、结晶度及粉体形态、粒径、比表面与可压性的相关性, 他们选用乳化和混悬 2 种聚合方法制备了 4 种性质不同的聚合物, 并分别测定了以上的参数, 结果表明该聚合物的可压性与比表面积直接相关。

2.8 黏聚力

粉体物料粒子之间会产生黏聚力, 黏聚力对粉体的影响非常大。如果物料中适宜的含水量会有利于物料的成型, 因为适当的水分在压片时会产生一种黏聚力^[18], 这种黏聚力能提高片剂的硬度, 如果水分过低则压不成片, 但水分过高又会引起黏冲。Te Wierik 等^[16]采用新方法制备淀粉, 同时考察了含水量对可压性的影响, 分别控制含水量在 0%~16% 之间且比表面积相同, 然后测其可压性, 结果表明可压性随着含水量的增加而提高。借用土力学中抗剪强度的测定可以获得粉体的黏聚力。抗剪强度指外力对材料进行剪切作用时的强度极限值。一般可以通过粉体的直接剪切试验来计算粉体的抗剪强度, 通过绘制抗剪强度与垂直压力关系曲线线性回归得到截距即为黏聚力值, 从而定量表征药物粉体原料的黏聚力。对于黏性粉体, 可根据库仑公式计算抗剪强度: $\tau = C + \sigma \tan \varphi$, C 是材料的黏聚力, σ 是法向正应力, φ 为材料内摩擦角。

3 药用粉末压缩过程的相关研究

3.1 密度-压力函数方程

许多数学模型被应用于药物粉末压缩过程的描述, 最有代表性的是 Heckel, Kawkita, Cooper-Eaton 方程^[1]。Heckel 方程为:

$$\ln \frac{1}{1-D} = kP + A, \quad k, A \text{ 为常数, } D \text{ 为相对密度。}$$

Heckel 方程能提供许多有用的信息, 例如: 斜率

$$k = \frac{1}{P_Y}, \quad P_Y \text{ 为平均屈服压力, 一般而言, } P_Y \text{ 越大}$$

物料的弹性特征越明显, 例如对乙酰氨基酚是微晶纤维素的 10 倍, 表明相对微晶纤维素的塑性特征, 对乙酰氨基酚表现更多的不可压性。AUC_H 为 Heckel 曲线下面积, SRS 为应力-速度敏感指数, 这些参数都可以定量描述压缩过程中发生的塑性形变量。另外, 利用 Heckel 曲线图形, 可以区分不同类别的压缩行为, 图形在开始出现陡峭直线时往

往发生粉体的致密化。川北方程(Kawkita equation)

$$\text{表示为: } C = \frac{abP}{1+bP}, \quad a, b \text{ 是粉体压缩特性参数,}$$

C 是体积减少度, P 为压力。Cooper-Eaton 方程为:

$$\frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0} = a_1 \exp\left(-\frac{k_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(-\frac{k_2}{P}\right); \quad D_0 \text{ 为压力为}$$

0 时的相对密度, D 为压力为 P 时的相对密度, a_1, a_2 为理论上获得最大致密程度的分数, k_1, k_2 为各自发生致密化过程可能产生的压力。实际上, 并没有完全描述压缩过程的通用方程。Cooper-Eaton 方程的主要优点是对于较硬的、单分散的粉体适用, 在体积减少的初期分析较准确。Heckel 方程适用于中高压条件和低孔隙率的粉体, 而川北方程适用于低压条件和中高孔隙率的粉体。

3.2 压力-位移函数

压力-位移测量是研究粉体压缩的十分有用的方法。一般为上冲压力对上冲位移作图, 不同的曲线下面积 AUC 表示不同的压缩功可以描述粉体的压缩特性, E1 是摩擦功, E2 为净功, E3 是膨胀功, 具体见图 1。

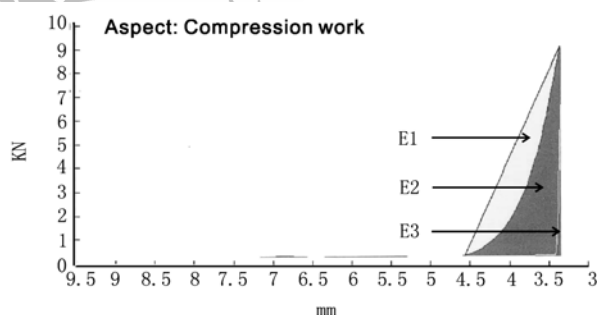


图 1 压缩压力-位移关系实验界面

Fig 1 Experimental interface of compression pressure-displacement

Osmo 等^[19]设计塑性因子 PF 反映塑性大小, EF 反映弹性大小, PF 、 EF 都可以根据压力-位移函数计算, 可以区分粉体的性质。塑性参数 $PL = E2/(E2 + E3)$, 可以评价粉体的不可逆形变。多数的研究表明, 片剂的强度增加与粉体的塑性增加有关。如果从总消耗功中减去摩擦功和膨胀功得到的净功代表塑性形变和结合功, 在描述粉体特性将十分有用。实际试验结果表明平均冲力 $MPF = (\text{上冲力} + \text{下冲力})/2$ 可以不受模圈壁摩擦力影响的量度。净功与粒子间和粒子内部性质高度相关, 可以用于检测粉体批次间的压缩特性的变化。

3.3 形变性能函数

王洪光等^[14]对于可压性淀粉、微晶纤维素、结晶乳糖和药用淀粉进行了形变性能考察,用上冲击力-最大模壁力函数反映粉体的弹性,其公式为:

$$FR = \frac{\gamma}{1-\gamma} FV, \gamma \text{ 为泊松比, 分析不同的泊松比和}$$

截距值可以比较粉体的弹性大小,泊松比大的材料弹性小,塑性大。用上冲击力-残余模壁力函数反映粉体的塑性,可压性淀粉和微晶纤维素在上冲击力不大时就有较大的残余模壁力说明二者均有较大的塑性形变能力。用上冲击力-弹性复原率函数可以反映粉体的结合力,即粉体克服其弹性后结合成压实体的能力。

3.4 流动性能函数

在实践中发现,压力-时间曲线与位移时间曲线的极大值并不总是同时出现,这表明粉体具有粘弹性特征。描述粘弹性特征需要引入数学模型,将弹簧和缓冲器并联或串联就可以形成 Maxwell 和 Kelvin 模型^[20],高级别的模型都是两个基本模型的组合。应力与时间的关系式为: $\sigma = \sigma_0 \cdot e^{(-E/\eta)t}$, 以上冲击力变化值 ΔF 代替 $\Delta\sigma$, 取对数可得方程: $\ln\Delta F = \ln\Delta F_0 - K \cdot t$, ΔF 和 K 值可以考察粉体的塑性流动性^[21]。

4 药用粉末压缩后机械性能评价

4.1 压片指数(tableting index)

压片指数能够对药物粉体压片性能进行定量评价。特别对于高剂量药物和预测粉体机械性能发挥了主要作用。主要有:黏合指数(BI)、脆裂指数(BFI)、应变指数(SI)。Uhumwangho 等^[22]对比了高聚物 α -纤维素和乳糖,发现高聚物 α -纤维素有较高的抗张强度,低的 BFI 值,表明好的塑性压缩性能。Omelczuk 等^[23]考察了粒径分布对可压性的影响,分别考察药物经锤磨机粉碎的粉末(A)和经流能磨粉碎的粉末(B)经压片后片剂的指数, A 粉末的粒径主要集中在 23.4 μm , 90% 小于 55.8 μm ; B 粉末的粒径主要集中在 5.0 μm , 90% 小于 12.0 μm 。结果表明, B 粉末压片后的抗张强度和黏合指数均高于 A 粉末,可压性提高,粒径减小提高了粒子间的结合能力。更详细的论述可以参见王弘等对压片指数与药物粉体形变指标的综述^[24]。

4.2 硬度

硬度是衡量材料软硬程度的一项重要性能

指标,它既可理解为是材料抵抗弹性变形、塑性变形或破坏的能力,也可表述为材料抵抗残余变形和反破坏的能力。硬度不是一个简单的物理概念,而是材料弹性、塑性、强度和韧性等力学性能的综合指标。硬度试验根据其测试方法的不同可分为静压法、划痕法、回跳法及显微硬度、高温硬度等多种方法。片剂应有足够的硬度,以免在包装、运输等过程中破碎或被磨损,以保证剂量准确。压痕硬度被认为与有效结合压缩应力关系密切,比总压缩压力有更多优点。包括冲击硬度 H_0 和滞留硬度 H_{10} , H_{10} 一般为 H_0 的 20%。Matthew 等^[25]对蔗糖和其他 3 种甜味剂进行机械特性分析发现,硬度值阿斯巴甜>糖精>蔗糖>安赛蜜,阿斯巴甜 H_0 , H_{10} 值都比较大,反映其硬度值高,其表面结合机制不同于其他 3 种物料。Ridgway 等^[1]在研究中发现,氯化钾、乌洛托品和尿素的硬度随着压缩力的增大几乎没有变化,而阿司匹林和氯化钠随着压缩力的增大硬度增大。

4.3 抗张强度

抗张强度被广泛用来评价片剂的强度,具有可比性,抗张强度反映单位面积的破碎力。如药物的不同处方在相同压力下制备片剂,其中某处方的抗张强度较大,或在较小的压力下可制成较大强度的片剂,说明该处方的结合力强,压缩成形性好。Sarsvatikumar 等^[26]的实验表明,随着压力的增大,布洛芬的抗张强度同时增大,反映颗粒抵抗永久形变的能力在增加。Santos 等^[27]以双氯酚酸钠、布洛芬作为模型药物,先用黄原胶将其制成微丸,筛分后取一定粒径范围的颗粒压片,同时测定颗粒和片剂的硬度,并用公式计算出各自的抗张强度,双氯酚酸钠片的机械强度是布洛芬片的近 4 倍,原因是双氯酚酸钠颗粒的强度高于布洛芬颗粒以及双氯酚酸钠颗粒的内孔隙率和特有表面积(可表征结合面积大小)均大于布洛芬颗粒,使颗粒受压后结合率提高,故片剂的抗张强度提高。

4.4 杨氏模量

杨氏模量^[28]是应力与应变的比值,是材料的基本特征,与材料原子或分子间的结合能直接相关,是描述固体材料抵抗形变能力的物理量,代表了刚性。在药用材料中普遍使用三点加压弯曲或四点加压弯曲实验,通过弯曲实验可以测得零孔隙率时的杨氏模量,材料的杨氏模量可以由经验公式

$E=E_0(1-BP_1+CP_1^2)$ 计算^[29]。对于粉体, 可以进行单样品和压实体进行压缩实验测量或压痕实验, 但是, 压缩实验测得杨氏模量小于加压弯曲实验值, 而压痕实验与加压弯曲实验有较好的符合。

4.5 应力缓和

在制药行业中接触的大多数药物是黏弹性物质, 既有黏性又有弹性, 只不过是哪个为主的问题。物质被施加一定的压力而变形, 并使其保持一定应力时, 应力随时间而减少, 这种现象叫应力缓和^[30], 在设定的速度与压力下压缩后, 上冲位置固定不变。这时可观察到压力的衰减, 压力衰减的原因是药物粉体在应力的作用下继续发生塑性变形或塑性流动而消耗能量的结果。应力缓和结果使颗粒间的结合力增强。笔者所在课题组的前期研究表明^[31], 在相同压缩条件下, 应力缓和的大小与粉体的性质有关, 通常粘弹性斜率值越小, 成型性越好, 见图 2。

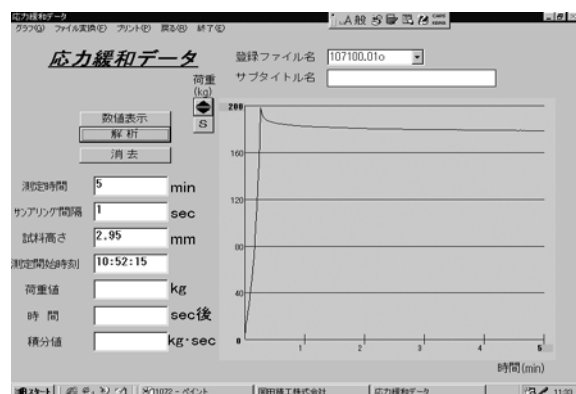


图 2 样品应力缓和曲线

Fig 2 Plot showing of strain relaxation of sample

5 药用粉末压缩行为对生产的指导作用

5.1 预测压缩行为可行性

目前, 对于药物粉体的压缩行为有很多研究, 但是普遍缺乏对压缩结果的预测能力。特别是在实际生产中, 利用各种手段对原料的压片性能定量分析, 精确调整配方意义非常重大。Roberts^[1]提出根据材料的杨氏模量, 屈服应力、硬度、应变速度敏感率, 临界强度因子等来预测粉体的压实机制的方法, 他们将参数与压实体建立联系, 将为片剂的处方设计提供更科学的依据。笔者根据前期实验研究^[32], 利用粉体流动性, 黏聚力, 各种压缩函数关系, 利用 Q 聚类方法和多元回归等方法综合分析, 得到预测粉体直压性能和实际结果有比较好的

符合。对于好压的粉体可以直接压片, 对于不符合要求的物料, 可以通过添加改善可压性的辅料或粘合剂来达到直接压片的要求。

5.2 裂片、松片的预测与解决

王洪光等^[13]用压片指数研究了扑热息痛片剂的裂片倾向性及防止裂片的方法, 一般情况下, 脆裂指数(BFI)值在 0~1 之间变化时, 该值越小表明粉末的塑性变形能力越大, 可使片剂中的残余内应力得以有效释放, 而该值大于 0.5 则表明片剂脆碎度较大, 易发生裂片。结果发现, 单纯扑热息痛压片, 其 BFI 值为 0.822, 具有较大的脆碎度, 而加入可压性淀粉或用黏合剂制粒后, BFI 值分别下降到 0.422 和 0.321, 压制的片剂不发生裂片, 压缩性得到改善。由于脆裂指数的测量需要特殊冲模, 使用弹性-塑性比或能量比数值来评价粉体压缩性对于生产将更加方便。

5.3 新型给药系统

Yuichi 等^[32]在评价一步干法包衣制备延迟起释型缓释片时, 主要考察了压缩压力对外层厚度, 药物时滞, 抗张强度以及片剂成型性的影响, 仅仅改变粉体压缩方法就能得到符合要求的延迟释药型缓释片。陈盛君等^[10]对多单元型片剂的压缩行为研究, 主要从粉体的形态学和川北方程综合评价高、中、低孔体积微丸压片行为, 在不同压力下, 不同材料的药物粉体表现了不同的压缩特征。中、低孔体积微丸颗粒一般发生塑性形变, 抵抗外力能力强, 可以保持原有释药特征, 而高孔体积微丸颗粒发生脆性破裂, 影响药物释放, 压力大时, 颗粒易发生破裂, 形态学观察与川北方程解析基本一致。许新德等^[33]比较几种不同配方和生产工艺得到的β-胡萝卜素干粉的压缩特性和形成片剂的能力, 考察了干粉的粉体特征, 以及在压缩过程中粉体的微观结构变化, 并通过 Heckel 方程和 Kawatika 方程具体表征其压缩行为和成型机理, 结果发现, 以明胶为壁材, 通过淀粉床流化干燥得到的β-胡萝卜素微胶囊干粉在挤压时主要是通过塑性变形成型, 最适合于制成片剂。

6 结语

随着粉末直接压技术的推广, 对于药用粉体压缩行为还需要有更深入的理解。虽然列举了与粉体压缩有关的参数或函数关系, 但是仍需明确有关的参数或函数关系是否能够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以及各种辅料对主药压缩成形性的作用,在实践中,往往得出矛盾性的结论。如何掌握和理解相关参数,也许用数学模型方法研究建立片剂压缩过程与各种影响因素之间关系,开发计算机分析预测和仿真系统,是解决处方设计、产品研发以及生产中可能存在的实际问题的重要研究方向。

REFERENCES

- [1] ALDERBORN G, NYSTROM C. Pharmaceutical powder compression technology(药物粉体压缩技术) [M]. Beijing: Chemical industry press, 2008: 12-13.
- [2] DENG Y E, LIU C Q, HUANG L Q, et al. Higher theory and methods of percolation (高等渗流理论与方法) [M]. Beijing: Science press, 2004: 16-18.
- [3] SUN Q C, WANG G C. Introduction to granular material mechanics(颗粒物质力学导论) [M]. Beijing: Science press, 2009: 20-25.
- [4] RIEPMA K A, VROMANS H, LERK C F. A coherent matrix model for the consolidation and compaction of an excipient with magnesium stearate [J]. *Int J Pharm*, 1993, 97(1-3): 195-203.
- [5] CHUI F D. Pharmaceutics(药剂学) [M]. Beijing: People's medical publishing house, 2004: 285-308.
- [6] USP 29 [S]. 2006: 1174.
- [7] SOARES L A, GONZÁLEZ ORTEGA G, PETROVICK P R, et al. Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6(3): E359-E366.
- [8] JENIKE A W. Storage and flow of solids [C]. Bulletin No. 123 of Utah Eng Exp Stn. the University of Utah. 1964: 32-36.
- [9] XI X G, ZHANG Y J. The Study of Powder Flow Performance Measurement [J]. *J Yancheng Institute Tech (Nat Sci ed)*(盐城工学院学报 自然科学版), 2003, 16(1): 4-7.
- [10] BHATTACHAR S N, HEDDEN D B, OLSOFKY A M, et al. Evaluation of the vibratory feeder method for assessment of powder flow properties [J]. *Int J Pharm*, 2004, 269(2): 385-392.
- [11] HU D W, HU X F, LI L Y. Correlation of Powders' Particle Size Distribution Fractal with Flowability and Flow Addition Reagent Magnesium Stearate [J]. *Chin Powder Tech (中国粉体技术)*, 2007, 13(4): 1-4.
- [12] SUN C Q, Grant D J W. Influence of crystal structure on the tableting properties of sulfamerazine polymorphs [J]. *Pharm Res*, 2001, 18 (3): 274
- [13] WANG H G, ZHANG R H, LIU L. Prediction of Tendency of Lamination in Preparing Paracetamol Tablets [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2000, 31(2): 61-64.
- [14] WANG H G, ZHANG R H. Compression and Consolidation behavior of compressible of starch [J]. *J Shenyang Coll Pharm (沈阳药学院学报)*, 1990, 7(4): 240-246.
- [15] CHEN S J, ZHU J B, QI X L. Evaluation with compression equations of compression behavior of pellets with different intragranular pore volumes [J]. *Acta Pharm Sin (药理学学报)*, 2009, 44(4): 412-416.
- [16] TE WIERIK G H P, BERGSMAN J, ARENDS-SCHOLTE A W, et al. A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets: I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products [J]. *Int J Pharm*, 1996, 134(1/2): 27-29.
- [17] ABU-IZZA K A, GARCIA L, LU D R. Preparation and evaluation of sustained release AZT-loaded microspheres: optimization of the release characteristics using response surface methodology [J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(2): 144-148.
- [18] ZHU L. The study on correlation between physical properties and tableting of TCM [D]. Shanghai: Shanghai university of TCM, 2009: 15-28.
- [19] ANTIKAINEN O, YLIRUUSI J. Determining the compression behavior of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile [J]. *Int J Pharm*, 2003, 252(1-2): 253-261.
- [20] FAN B. Conspectus of Chemical engineering rheological(化工流变学概论) [M]. Beijing: China textile apparel press, 2010: 33-58.
- [21] DAVID S T, AUGSBURGER L L. Plastic flow during compression of directly compressible filler and its effect on tablet strength [J]. *Int J Pharm*, 1977, 66(2): 155-159.
- [22] UHUMWANGHO M U, OKOR R S. Anomalous effect of compression pressure on the brittle fracture tendency of α -cellulose tablets [J]. *Int J Pharm*, 2004, 284(1-2): 69-74.
- [23] OMELCZUK M O, WANG C C, POPE D G. Influence of micronization on compaction properties of an investigational drug using tableting index analysis [J]. *Eur J Bio Pharm*, 1997, 43(1): 95-101.
- [24] WANG H, CHEN Y H, MA P Q. Recent updates of studies on powder characterization [J]. *Chin New Drugs J (中国新药杂志)*, 2006, 15(18): 1535-1539.
- [25] MULLARNEY M P, HANCOCK B C, CARLSON G T, et al. The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets [J]. *Int J Pharm*, 2003, 257(1/2): 227-236
- [26] PATEL S, KAUSHAL A M, BANSAL A K. Compaction behavior of roller compacted ibuprofen [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 743-749.
- [27] SANTOS H, VEIGA F, PINA M E, et al. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained re-lease agent [J]. *Int J Pharm*, 2005, 295(1-2): 15-27.
- [28] SHI H F, RENG X. Mechanical properties of materials(材料力学性能) [M]. Beijing: Peking University press, 2010: 85-118.
- [29] BASSAM F, YORK P, ROWE R C, et al. Young's modulus of powders used as pharmaceutical excipients [J]. *Int J Pharm*, 1990, 64(1): 55-60.
- [30] LI X R. Pharmaceutics(药剂学) [M]. Hangzhou: Zhejiang University press, 2010: 185-208.
- [31] LI S Q. The study on suitable direct pressure technology of TCM [D]. Shanghai: Shanghai university of TCM, 2010: 21-31.
- [32] YUICHI O, MASAKI A, YUKINAO W, et al. Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets [J]. *J Con Rel*, 2004, 95(1): 51-60.
- [33] XU D X, YAO S J, SHAO B. Compression and consolidation behavior of some kinds of β -carotene microencapsulated powder [J]. *J Chem Ind Eng (化工学报)*, 2007, 58(2): 452-459.

收稿日期: 2011-05-19