

基于太赫兹光谱的固体片剂孔隙率研究

赖慧彬^{1,2}, 何明霞^{1,2}, 田甜^{1,2}, 孙珑玲^{1,2}

¹天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室, 天津 300072;

²天津大学太赫兹研究中心, 天津 300072

摘要 内部孔隙影响着药片的崩解特性, 进而影响药效的发挥, 但目前鲜有关于药片孔隙率有效检测手段的报道。基于太赫兹脉冲的飞行时间测量原理, 利用太赫兹时域光谱技术研究了微晶纤维素和吲哚美辛混合片剂的孔隙率与折射率、吲哚美辛质量分数之间的定量关系; 建立了三者关系的数学计算模型, 通过实际测试固体样品片剂的太赫兹时域光谱, 计算了片剂的孔隙率、折射率。结果表明: 片剂的孔隙率与折射率、不同成分质量分数间存在线性关系, 与建立的数学计算模型相符。利用太赫兹光谱法测得的孔隙率与采用气体置换法测量的孔隙率的平均相对误差为 6.0%, 与采用密度法计算的孔隙率的平均相对误差为 8.9%, 表明利用太赫兹光谱法测量片剂孔隙率具有可行性, 能够成为药物片剂质量监测的补充手段。

关键词 光谱学; 太赫兹时域光谱; 孔隙率; 微晶纤维素; 吲哚美辛

中图分类号 O433.4

文献标识码 A

doi: 10.3788/AOS201838.0630001

Porosity of Tablets Based on Terahertz Spectroscopy

Lai Huibin^{1,2}, He Mingxia^{1,2}, Tian Tian^{1,2}, Sun Longling^{1,2}

¹ State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instruments,

Tianjin University, Tianjin 300072, China;

² Center for Terahertz Waves, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract The inner porosity of tablets plays an important role in its disintegration characteristics, and then affects its efficacy. However, few researches have been reported to detect tablets porosity so far. The quantitative relationship between the porosity, refractive index and the indomethacin mass fraction of mixed tablets composed by microcrystalline cellulose (MCC) and indomethacin (API) is studied using terahertz spectroscopy based on the time delay effect of terahertz pulse, and its mathematical model is built. The porosity and reflective index are calculated by measuring terahertz spectrum of the tablets. The results show that the relationship between porosity and reflective index or mass fractions of different compositions is a linear correlation, which is consistent with the mathematical model. The average relative error of porosity obtained by terahertz spectroscopy and gas replacement method is 6.0%, and the average relative error of porosity obtained by terahertz spectroscopy and density method is 8.9%. The terahertz spectroscopy can be used to measure the porosity of the tablet, and it is a supplementary measure in monitoring the quality of the tablets.

Key words spectroscopy; terahertz time-domain spectroscopy; porosities; microcrystalline cellulose; indomethacin

OCIS codes 300.6495; 300.6170

1 引 言

固体片剂由于具有易生产、状态稳定、使用方便等优点而被广泛应用于医药行业。药物的崩解特性

对药物功效的发挥具有重要作用, 其中水分透入是片剂崩解的首要条件。药物片剂内部有很多孔隙, 这些孔隙互相连接而构成了一种毛细管网络, 这些孔隙有封闭型的也有开放型的, 水分正是通过这些

收稿日期: 2017-12-26; 收到修改稿日期: 2018-01-19

基金项目: 国家自然科学基金(61675151)

作者简介: 赖慧彬(1992—), 男, 硕士研究生, 主要从事太赫兹科学与技术以及材料检测方面的研究。

E-mail: lhbcdw@163.com

导师简介: 何明霞(1965—), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事太赫兹科学与技术以及太赫兹生物应用方面的研究。

E-mail: hhmmxx@tju.edu.cn(通信联系人)

孔隙进入到片剂内部的,因此水分透入的快慢与片剂内部的孔隙状态有关。孔隙率反映的是片剂内部毛细管的数量,因此药物片剂的孔隙率对药物的崩解具有一定影响^[1-3]。

材料孔隙率的常用检测方法主要分为有损检测和无损检测两大类^[4],其中有损检测包括密度法、水吸收法、显微照相法等;无损检测包括射线法、微波检测法、声发射法等,但这些方法在药物片剂的孔隙率检测上都有限制。另外,考虑到片剂的生产速度快,要求无损在线检测,因此光学检测方法成为备选方案之一。太赫兹波既克服了可见光无法透过非透明介质的缺陷,又不像 X 射线那样具有辐射危害,同时太赫兹光谱还具有较高的时间和空间分辨率,已广泛应用于材料的物理和化学参数检测上。随着太赫兹时域光谱技术的快速发展,其在药物片剂方面的应用已有了长足发展,比如:利用太赫兹波对片剂糖衣层厚度、完整性及均匀性进行检测^[5-6];利用太赫兹波测量片剂的质量^[7-8];根据不同成分的太赫兹指纹谱检测药物成分等。这些应用无疑为药物生产和质量检测增添了新的检测手段。加之太赫兹波的低能性、高分辨率及对非极性物质的高穿透性,使得这一新技术能够弥补传统方法的不足,具有广阔的应用前景。

2 测量片剂孔隙率的基本原理

2.1 多孔固体片剂孔隙率的理论计算

采用密度法来计算片剂的理论孔隙率^[9-10]。多孔混合片剂模型如图 1 所示,以微晶纤维素(MCC)和吲哚美辛(API)混合片剂为例,设片剂总质量为 m ,直径为 d ,厚度为 H ,API 的质量分数为 x ,MCC 和 API 的密度分别为 ρ_{MCC} 、 ρ_{API} ,则片剂孔隙率的理论计算值为

$$p = 1 - (V_1 + V_2)/V, \quad (1)$$

式中: $V_1 = m(1-x)/\rho_{MCC}$ 、 $V_2 = mx/\rho_{API}$ 、 $V = \pi(d/2)^2 H$ 分别为 MCC、API 和片剂的体积。

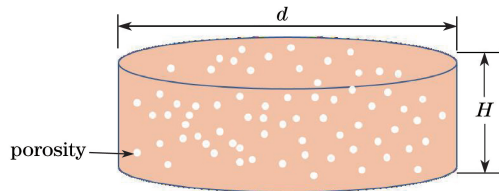


图 1 多孔固体片剂示意图

Fig. 1 Schematic of porous tablet

2.2 气体置换法测量片剂的孔隙率

气体置换法是目前公认测量精度较好的材料

孔隙率测量方法,它采用波尔定理和体积置换来测量多孔材料的表观体积,再采用 Foampyc 软件计算出材料的孔隙率^[11]。其测量孔隙率的基本公式为

$$p = (\rho_t - \rho_b)/\rho_t, \quad (2)$$

式中: ρ_t 为样品的真实密度; ρ_b 为样品的体积密度。

2.3 片剂孔隙率与折射率、不同成分质量分数的数学模型

在气溶胶凝聚粒子光学特性的研究中发现,凝聚粒子的等效折射率只取决于其孔隙率,并且孔隙率越大,等效折射率越小^[12]。杨振宇等^[13]通过时域有限差分算法(FDTD)和混合介质并联理论模型得到了纳米孔隙薄膜等效折射率和孔隙率的函数关系式。对于二相的片剂,假设材料的孔隙率与折射率、不同成分的质量分数具有线性关系:以孔隙率 p 、API 质量分数 x (MCC 质量分数为 $1-x$)、等效折射率 n_{eff} 分别为 X、Y、Z 轴建立三维坐标系,并以 p_1 、 p_2 、 p_3 三点构建一个空间平面,如图 2 所示。其中 p_1 、 p_2 、 p_3 具有明确的物理意义: $p_1(1,0,1)$ 表示孔隙率 $p=100\%$ 、API 质量分数 $x=0\%$ 、等效折射率 $n_{eff}=1$ 、仅由空气组成的片剂(实际是空气参考信号); $p_2(0,0,n_{MCC})$ 表示孔隙率 $p=0\%$ 、API 质量分数 $x=0\%$ 、等效折射率 $n_{eff}=n_{MCC}$ 、仅由 MCC 组成的片剂; $p_3(0,1,n_{API})$ 表示孔隙率 $p=0\%$ 、API 质量分数 $x=100\%$ 、等效折射率 $n_{eff}=n_{API}$ 、仅由 API 组成的片剂。 $p_2(0,0,n_{MCC})$ 和 $p_3(0,1,n_{API})$ 两点是理论上的极限值,因为片剂的孔隙率不可能达到 0% ,在后文中将根据实验数据利用线性外推法近似得到这两点的理论数值。以这三个点作为顶点的空间平面的表达式为

$$n_{eff}(p,x) = n_{MCC} - (n_{MCC} - 1)p - (n_{MCC} - n_{API})x. \quad (3)$$

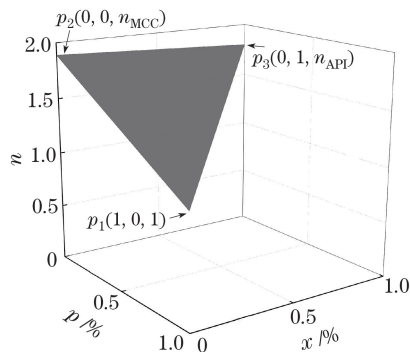


图 2 片剂孔隙率、不同成分质量分数、折射率的数学模型

Fig. 2 Simulated mathematical model showing the relationship between porosity of tablets, mass fractions of different compositions and refractive index

另外由(3)式可知,通过控制变量法可以分别研究孔隙率与折射率、不同成分质量分数之间的关系:

$$\Delta n_{\text{eff}}(p) = -(n_{\text{MCC}} - 1) \times \Delta p, \quad (4)$$

$$\Delta n_{\text{eff}}(x) = -(n_{\text{MCC}} - n_{\text{API}}) \times \Delta x. \quad (5)$$

通过实验改变孔隙率和不同成分质量分数测得的片剂折射率改变量,可以检验(4)式和(5)式的正确性。

在经典的几何光学中,波束透过某一介质时的飞行时间由光束的光程决定,即介质的折射率和厚度的乘积。假设样品片剂为均匀介质,各部分的折射率相同,记为等效折射率 n_{eff} ^[14]。再者,根据以往实验研究可知,片剂的折射率随频率的变化可以忽略不计。因此利用脉冲太赫兹时域光谱飞行时间获得介质的相关参数的公式为

$$(n_{\text{eff}} - n_{\text{air}}) \times H = \Delta t \times c, \quad (6)$$

式中: n_{air} 为空气的折射率,一般设定 $n_{\text{air}} = 1$; Δt 为脉冲太赫兹透过片剂与参考信号的飞行时间差; c 为真空中的光速。

3 实 验

3.1 实验仪器

采用天津大学太赫兹研究中心自行搭建的 8F 太赫兹时域光谱系统进行片剂孔隙率的太赫兹光谱测量实验。钛宝石激光器 Mantis 产生重复频率为 100 MHz、中心波长为 800 nm、脉宽约为 20 fs 的超短脉冲序列,参考太赫兹时域信号的带宽约为 2.0 THz,环境温度和相对湿度分别保持在 23 °C 和 4% 以下。

基于气体置换法(GDM)使用 3H-2000 TD1 型全自动真密度分析仪在气体压力约 75 kPa(充入氦气)、温度约 16 °C、相对湿度约 5% 的条件下,测量片剂的孔隙率,以此作为对比实验。

3.2 实验样品制备

将 MCC 和 API 按照一定比例混合均匀后压制成片状固体。MCC 是一种优良的赋形剂,常作为黏合剂广泛用于混合药物中;API 是一种含有止痛成分的药物。选用这两种成分作为实验对象,主要是考虑到原料获取、样品制备的方便性以及模拟真实药物药片的主要成分。根据商品信息,MCC 和 API 的密度分别为 $\rho_{\text{MCC}} = 1.56 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 和 $\rho_{\text{API}} = 1.37 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$,这两个参数会在片剂孔隙率的理论计算中用到。

按照 MCC 和 API 的不同配比,将二者混合均匀后,用压片机在 10 MPa 压力下压制 3 min,一共

制得 3 组片剂,每组中各序号片剂均制备 3 个样品,共计 57 个混合片剂样品。第 1 组、第 2 组、第 3 组片剂分别通过改变片剂的厚度、孔隙率、API 质量分数制得。各组中每个序号对应的片剂的参数都选择 3 个样本的平均值,如表 1~3 所示。需要特别说明的是,理论上控制变量法在每个实验组中都只能改变单一自变量,但是由于实验仪器、样品制备过程不可避免的影响因素,导致在每个实验组中除应当改变的自变量外,其他一些自变量也发生了变化,这些因素导致了采用密度法计算的理论孔隙率 p_{theory} 精度变差,在最后的分析中必须考虑这些因素的影响。

表 1 第 1 组实验片剂的参数(厚度不同)

Table 1 Parameters of tablets with different thicknesses in the first group

No.	m / mg	d / mm	H / mm	$x / \%$	$p_{\text{theory}} / \%$
1	360.36	13.0744	1.8780	10	7.0
2	440.40	13.0690	2.2788	10	6.2
3	480.13	13.0670	2.5004	10	6.8
4	520.60	13.0678	2.6952	10	6.3

表 2 第 2 组实验片剂的参数(孔隙率不同)

Table 2 Parameters of tablets with different porosities in the second group

No.	m / mg	d / mm	H / mm	$x / \%$	$p_{\text{theory}} / \%$
1	341.11	13.0556	1.7798	10	6.81
2	355.41	13.0504	1.8604	10	7.04
3	362.35	13.0758	1.8922	10	7.18
4	370.32	13.0544	1.9292	10	6.65
5	376.45	13.0636	1.9490	10	6.20
6	385.35	13.0598	2.0028	10	6.51
7	391.69	13.0576	2.0400	10	6.67

表 3 第 3 组实验片剂的参数(API 质量分数不同)

Table 3 Parameters of tablets with different API mass fractions in the third group

No.	m / mg	d / mm	H / mm	$x / \%$	$p_{\text{theory}} / \%$
1	401.31	13.0778	2.073	0	7.5
2	400.48	13.0670	2.081	5	7.2
3	400.00	13.0652	2.087	10	6.9
4	401.11	13.0638	2.113	15	7.2
5	400.19	13.0714	2.107	20	6.6
6	399.95	13.0734	2.124	25	6.8
7	399.81	13.0898	2.138	30	7.1
8	400.34	13.0828	2.156	35	7.1

4 实验结果与讨论

混合片剂的太赫兹时域谱和频域谱如图 3 所示,样品信号相对参考信号有 Δt 的时间延迟,代入(5)式即可求得片剂的等效折射率。

前文建立了片剂孔隙率与折射率、API 质量分数之间的计算式,为了检验其正确性,用(6)式计算得到混合片剂样品的等效折射率。出于减小偶然误差的考虑,对相同片剂样品的计算结果取平均值,图 4 分别显示了 3 组片剂样品等效折射率的实验结果,图 4(b)、(c)中的直线为线性拟合曲线。

首先分析第 1 组的结果,从表 1~3 可以看到,每个片剂的厚度都有差别,这可能会影响片剂的折射率,因此首先研究了厚度对片剂孔隙率的影响。图 4(a)表明第 1 组片剂的厚度对折射率的相对改变量仅为 0.3%,由于第 1 组片剂厚度的相对改变量为 43.5%,而第 2 组、第 3 组片剂厚度的相对改变量仅为 14.6%和 4.0%,因此在其他组实验中就不再考虑厚度因素可能造成的误差。

接下来重点分析第 2 组和第 3 组的结果。从

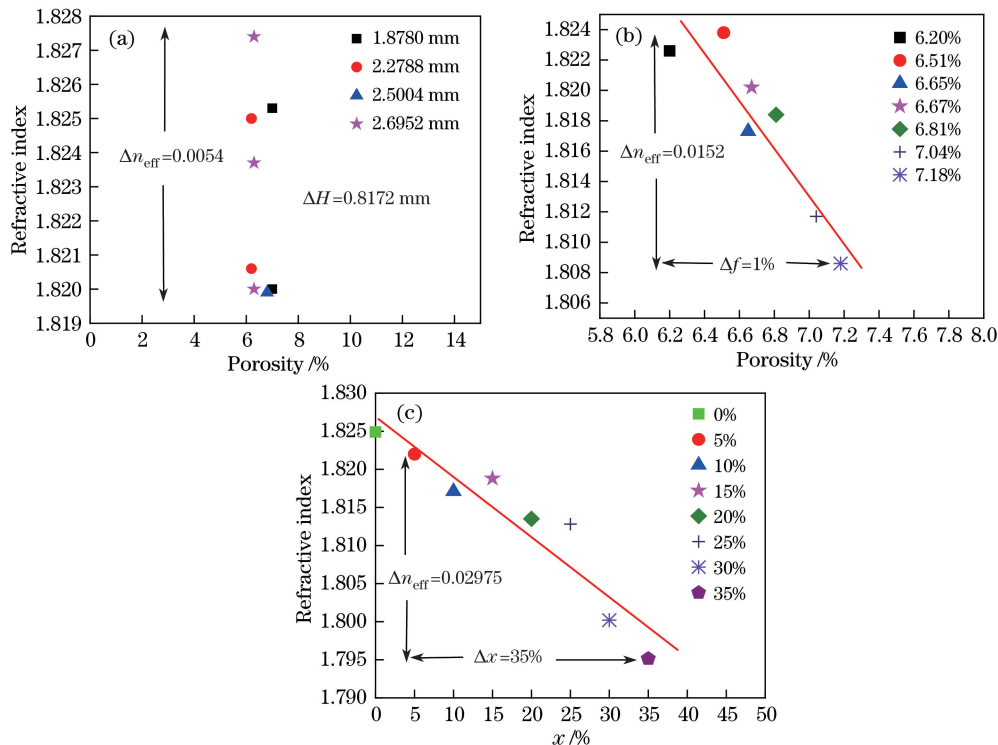


图 4 (a)第 1 组片剂折射率与厚度的实验结果;(b)第 2 组片剂折射率与孔隙率的实验结果;
(c)第 3 组片剂折射率与 API 质量分数的实验结果
Fig. 4 (a) Experimental results of refractive index and thickness of tablets in the first group;
(b) experimental results of refractive index and porosity of tablets in the second group;
(c) experimental results of refractive index and API mass fraction of tablets in the third group

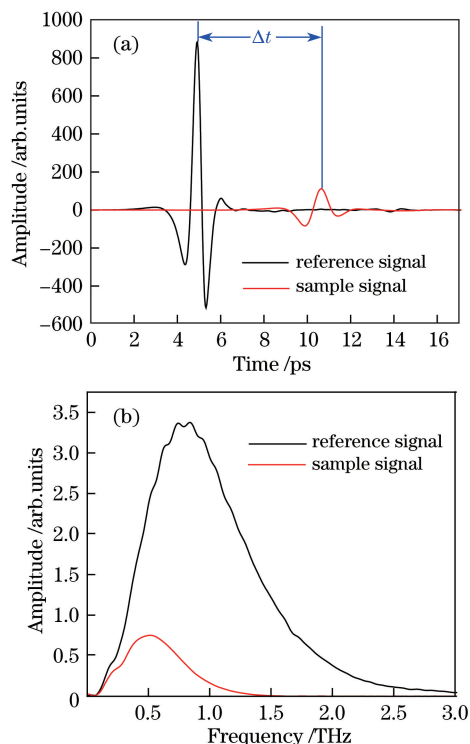


图 3 片剂的太赫兹脉冲信号。(a)时域谱;(b)频域谱
Fig. 3 Terahertz pulse signals of tablet.
(a) Time-domain spectra; (b) frequency-domain spectra

图 4(b)、(c)可以看出,在本实验的自变量范围内,片剂的折射率与孔隙率、API 质量分数都呈一定的线性关系。实验测得,当孔隙率改变量 $\Delta p = 1\%$ 时,片剂的折射率改变量 $\Delta n_{\text{eff}} = 0.0152$; API 质量分数改变量 $\Delta x = 35\%$ 时,折射率改变量 $\Delta n_{\text{eff}} = 0.02975$ 。将片剂孔隙率和 API 质量分数的改变量

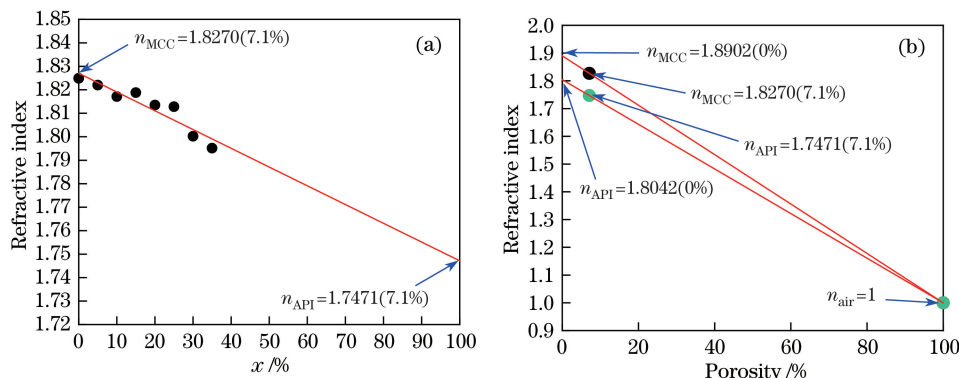


图 5 外推法求零孔隙率时的 n_{MCC} 和 n_{API} 。(a)由第 3 组数据得到 API 质量分数为 7.1% 时的 MCC 和 API 的折射率;
(b)零孔隙率时 MCC 和 API 的折射率

Fig. 5 Refractive indexes of MCC and API obtained by linear extrapolation when porosity is zero.

(a) Refractive indexes of MCC and API obtained by the third group data when the mass fraction of API is 7.1%;

(b) refractive indexes of MCC and API when porosity is zero

将图 5(a)中的拟合直线延长,交于纵轴,分别得到孔隙率为 7.1% (第 3 组片剂的平均孔隙率) 时的 n_{MCC} 和 n_{API} ,图 5(b)将这两点分别与空气折射率 $n_{\text{air}} = 1$ 构造两条直线,并延长即可求得 $n_{\text{MCC}} = 1.8902$, $n_{\text{API}} = 1.8042$,将 Δp 、 Δx 代入(4)、(5)式,求得的折射率理论改变量与实验值的对比如表 4 所示。对比结果进一步证实了(3)~(5)式的正确性,表明上文的理论假设成立。

表 4 分别改变孔隙率与 API 质量分数时
折射率改变量的理论与实验值

Table 4 Theoretical and experimental changes of refractive index obtained by changing porosity and API mass fraction respectively

Item	Δn_{eff}	
	$\Delta p = 1\%$	$\Delta x = 35\%$
Theoretical change	0.0081	0.0301
Experimental change	0.0152	0.0298

利用(3)式计算得到了片剂的孔隙率,将其与采用气体置换法(GDM)测量得到的值以及密度法的计算值进行对比,结果如图 6 所示。可以看出,采密度法计算得到的理论孔隙率值均低于气体置换法测得的值,这是由密度法适用条件的限制造成的,该方法在低孔隙率情况下存在 $\pm 0.5\%$ 的误差。将使用

分别代入(4)、(5)式可以计算出片剂折射率的理论改变量,将其与实验结果进行比较,就可以验证(4)、(5)式的正确性。但(4)、(5)式中包含了 n_{MCC} 和 n_{API} 两个未知参数,它们是理想状态下零孔隙率 MCC 和 API 晶体的折射率,可以通过线性外推法得到,如图 5 所示。

太赫兹光谱方法测得的孔隙率分别与气体置换法和密度法得到的孔隙率进行比较,平均相对误差分别为 6.0% 和 8.9%。两者的结果接近,说明利用太赫兹光谱测量片剂孔隙率具有一定的可行性,但还需要更进一步完善理论和实验才能满足工业生产的要求。同时从图 6 中还可以看到,不同成分的质量分数对折射率的影响比孔隙率更大,测量误差也更大。原因可能是 MCC 和 API 的质量分数不同导致片剂的内部结构状态较同一质量分数的片剂发生了更大变化,使得计算和测量误差都有所增加。

5 结 论

对由 MCC 和 API 粉末混合均匀后制备的片剂进行了折射率与孔隙率、不同成分质量分数之间关系的研究。实验结果表明,固体片剂的孔隙率与折射率、不同成分质量分数之间存在线性关系。用太赫兹光谱法测得的孔隙率与采用气体置换法测量的孔隙率的平均相对误差为 6.0%,与采用密度法计算的孔隙率的平均相对误差为 8.9%。可见,利用采用太赫兹光谱法测量片剂的孔隙率具有一定的可行性,这为药片质量的监测提供了新思路,只要加以完善就有望为药片的生产环节提供反馈信息,及时调整压片过程的相关参数,保

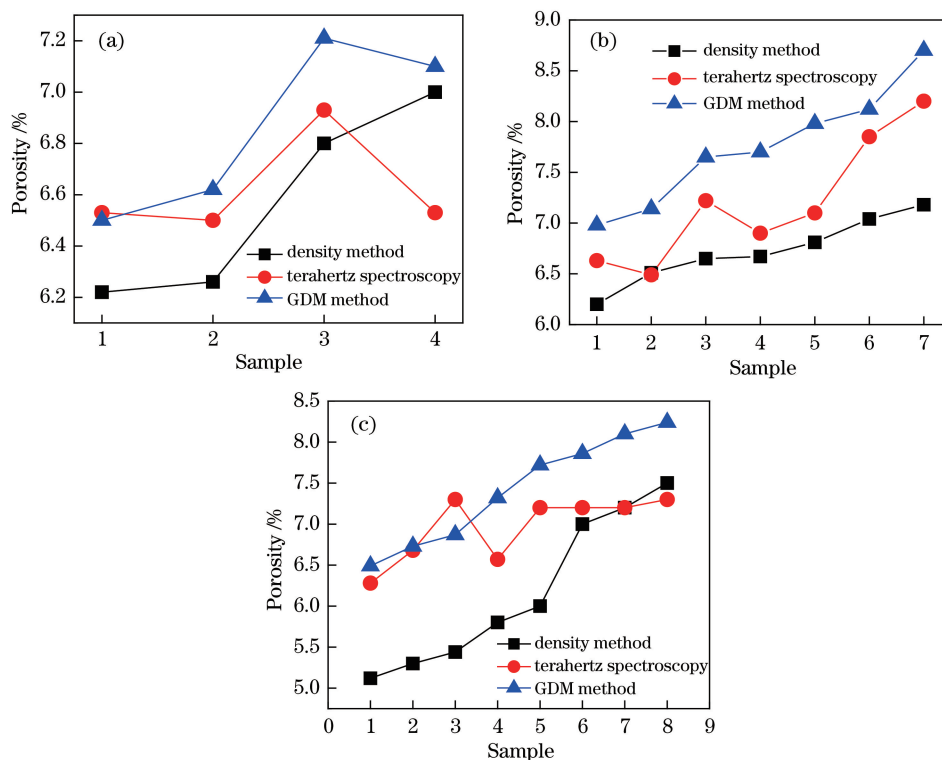


图 6 片剂孔隙率的理论计算值与实验测量值。(a)第 1 组；(b)第 2 组；(c)第 3 组

Fig. 6 Calculated and experimental porosities of tablets. (a) The first group;
(b) the second group; (c) the third group

证药片的质量。不足之处是只研究了由两种物质组成的片剂,实际生产中药物片剂的成分更加丰富,理论模型与实验数据处理更加复杂,需要在此基础上进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Zha R T, Huang H J. Application of nanocrystalline cellulose in pharmaceutical preparations[C]. National Polymer Academic Symposium, 2015.
查瑞涛, 黄辉金. 纳米微晶纤维素在药物制剂中的应用研究[C]. 全国高分子学术论文报告会, 2015.
- [2] Yassin S, Goodwin D J, Anderson A, *et al.* The disintegration process in microcrystalline cellulose based tablets, part 1: influence of temperature, porosity and superdisintegrants[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015, 104(10): 3440-3450.
- [3] Gong X, Chang S Y, Osei-Yeboah F, *et al.* Dependence of tablet brittleness on tensile strength and porosity[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 493(1/2): 208-213.
- [4] Lü F B, Zhang C J, Wang C X, *et al.* Porous structural characterization of chitosan/cellulose biomass foaming composites[J]. *Acta Materiae Compositae Sinica*, 2015, 32(3): 632-639.
吕芳兵, 张传杰, 王潮霞, 等. 壳聚糖/纤维素生物
- 质发泡复合材料多孔结构的表征[J]. *复合材料学报*, 2015, 32(3): 632-639.
- [5] May R K, Evans M J, Zhong S, *et al.* Terahertz inline sensor for direct coating thickness measurement of individual tablets during film coating in real-time[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011, 100(4): 1535-1544.
- [6] Shen Y C, Taday P F. Application of Terahertz pulsed imaging for three-dimensional non-destructive inspection of pharmaceutical tablet uniformity[C]. *International Conference on Infrared and Millimeter Waves and the 15th International Conference on Terahertz Electronics*, 2007: 9965648.
- [7] Bawuah P, Silfsten P, Ervasti T, *et al.* Non-contact weight measurement of flat-faced pharmaceutical tablets using terahertz transmission pulse delay measurements[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 476(1/2): 16-22.
- [8] Bawuah P, Pierotic M A, Silfsten P, *et al.* Detection of porosity of pharmaceutical compacts by terahertz radiation transmission and light reflection measurement techniques[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 465(1/2): 70-76.
- [9] Cui J J, He W, Liao S J, *et al.* Measuring and analysing techniques of structural features for porous materials research[J]. *Materials Review*, 2009, 23(13):

- 82-86.
崔静洁, 何文, 廖世军, 等. 多孔材料的孔结构表征及其分析[J]. 材料导报, 2009, 23(13): 82-86.
- [10] Ervasti T, Silfsten P, Ketolainen J, *et al.* A study on the resolution of a terahertz spectrometer for the assessment of the porosity of pharmaceutical tablets[J]. *Applied Spectroscopy*, 2012, 66(3): 319-323.
- [11] Huang Q, Li N. Gas replacement method for the determination of dense shaped refractory products with apparent porosity and closed porosity[J]. *Refractories*, 2012, 46(4): 314-315.
黄青, 李楠. 气体置换法测定致密定形耐火制品显气孔率和闭口气孔率[J]. 耐火材料, 2012, 46(4): 314-315.
- [12] Huang C J, Wu Z S, Liu Y F, *et al.* Effect of porosity on optical properties of aerosol aggregate particles[J]. *Acta Optica Sinica*, 2013, 33(1): 0129001.
黄朝军, 吴振森, 刘亚锋, 等. 孔隙率对气溶胶凝聚粒子光学特性的影响[J]. 光学学报, 2013, 33(1): 0129001.
- [13] Yang Z Y, Zhu D Q, Lu D S, *et al.* The relationship between porous ratio and refractive index in nanoporous film[J]. *Acta Optica Sinica*, 2003, 23(11): 1366-1369.
杨振宇, 朱大庆, 陆冬生, 等. 纳米孔隙薄膜中孔隙率与折射率关系的研究[J]. 光学学报, 2003, 23(11): 1366-1369.
- [14] Silfsten P, Kontturi V, Ervasti T, *et al.* Kramers-Kronig analysis on the real refractive index of porous media in the terahertz spectral range[J]. *Optics Letters*, 2011, 36(5): 778-780.