

多孔中药固体片剂孔隙率的太赫兹有效介质模型研究

李 旭¹, 张梦圆¹, 赵雯玥¹, 左 剑^{1*}, 朱卫丰², 李 哲^{2*}, 施宇蕾¹, 张存林¹

(1. 首都师范大学物理系 太赫兹光电子学教育部重点实验室, 北京 100048;

2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 目前对中药片剂的孔隙测量, 一般采用的是具有破坏性的密度测量方法, 缺乏无损量化方法。太赫兹辐射能用于无损的提取药物若干光学信息。针对直压型中药片剂, 通过太赫兹时域和频域信号处理等不同方法分别计算各种片剂的有效折射率, 发现两种方法得到的有效折射率和片剂的孔隙率均呈良好的线性关系。根据有效折射率特性, 利用四种有效介质模型提取了中药片剂的孔隙率并进行量化回归, 通过交叉验证与相对分析误差(RPD)发现通过时域信号处理的有效折射率得到的孔隙率回归模型解释性与验证准确性更高, 其中最佳模型是 Bruggeman 模型(RPD=11.3325)。为中药多孔粉体制剂工艺优化提供支持。

关 键 词: 太赫兹光谱; 有效折射率; 有效介质理论; 中药片剂孔隙率

中图分类号: O433

文献标识码: A

Terahertz study on the porosity of porous traditional Chinese medicine tablets by effective medium models

LI Xu¹, ZHANG Meng-Yuan¹, ZHAO Wen-Yue¹, ZUO Jian^{1*}, ZHU Wei-Feng², LI Zhe^{2*},
SHI Yu-Lei¹, ZHANG Cun-Lin¹

(1. Key Laboratory of Terahertz Optoelectronics, Ministry of Education, Department of Physics, Capital Normal University, Beijing 100048, China;

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: Generally, the porosity of traditional Chinese medicine is measured by the destructive method of density measurement, but there is a lack of non-destructive quantification methods. As one important non-destructive method, terahertz radiation has been used to non-destructively extract the drugs' time-domain and frequency-domain optical information. For direct compression traditional Chinese medicine tablets, the effective refractive index of various tablets was obtained by different methods of terahertz time-domain signal processing and frequency-domain signal processing. It was found that the effective refractive indices with either signal processing method show a good linear relationship with the porosities of the tablets. The porosity of Puerariae Lobatae Radix tablets was extracted and modeled by linear regression based on four effective medium theory models. The porosity regression model based on the effective refractive index by time-domain signal processing shows better performance on the model interpretation and cross-validation accuracy, with the best model of the Bruggeman model (RPD=11.3325). It provides support for the process optimization of porous powder preparation of traditional Chinese medicine.

Key words: Terahertz spectroscopy, effective refractive index, effective medium theory, the porosity of traditional Chinese medicine tablet

收稿日期: 2023-07-27, 修回日期: 2023-09-05

Received date: 2023-07-27, Revised date: 2023-09-05

基金项目: 国家自然科学基金(11204190, 82003953, 12174272)

Foundation items: Supported by the National Natural Science Foundation of China (11204190, 82003953, 12174272).

作者简介(Biography): 李旭(1998—), 女, 河北衡水人, 硕士研究生, 主要研究领域为太赫兹技术与应用。E-mail: 2210602059@cnu.edu.cn

*通讯作者(Corresponding authors): E-mail: zuoj@cnu.edu.cn, lizhezd@163.com

引言

片剂是临床应用最为广泛的剂型之一。粉末直接压片因工艺简便、节能降耗、便于智能化生产,是片剂生产的首选工艺,但目前尚未有中药片剂采用直接压片工艺。这是因为化学药载药量相对较少、可通过添加辅料实现粉末直压,而中药提取物在直压片剂过程中存在载药量较大、可压性差,溶出慢等难题。多孔粒子结构可以改善中药药物粉体的压缩性和溶出速率^[1],有研究者通过制备多孔结构的中药复合粒子实现中药粉末直压^[2]。但目前缺乏对中药片剂内部微观结构的无损、直接定量表征研究,这限制了深入阐明多孔结构对中药粉体压缩性及其直压片剂溶出行为的改善机理。孔隙率是最直接的多孔结构的定量表征变量,它通常描述了空气孔隙相对于片剂总体积的分数。

固体片剂孔隙率的传统测量方法有高压压汞法^[3]和气体吸附法^[4],但是这些方法仅表征了开放性孔隙结构,没有考虑封闭孔隙的信息^[5],且它们对样品具有一定的破坏性^[6]。目前,中药粉末或者中药片剂孔隙率的检测多采用通过单独测量材料的真密度、表观密度、堆密度、振实密度等参数后计算得到的方法^[7-8]。该方法同样未考虑到封闭孔隙,且检测耗时,不能建立分析模型,也没有构成自动化技术的潜在优势,所以不适合发展成为制药过程在线分析技术(PAT)方法^[9]。

太赫兹光谱是一种无损检测技术,分子在太赫兹波段的光谱“指纹”特征来自分子内和分子间域的低频振动,而且对介质环境的微小变化较为敏感^[10-11]。当太赫兹辐射与多孔结构发生相互作用时,太赫兹光谱能够提供多孔材料的孔隙率信息,特别是百微米到微米级别尺寸的开放或者封闭型孔隙结构的孔隙率信息^[12]。另外,太赫兹辐射对药物有很好的穿透性,因此常用于探测药物物质结构中的物理性质和化学性质^[13]。所以,太赫兹光谱技术正在发展成为一种新的药物物质结构的分析技术和质量监控方法。

目前,太赫兹技术在中药领域被逐步推广应用,对中药材的原材料、粉末饮片等物质状态进行了表征研究。对于中药原材料,能够鉴别其发源地、不同炮制种类、不同部分等;对于粉末饮片,能够鉴别植物药、矿物药以及掺杂识别等^[14-15]。但鲜有研究者尝试采用太赫兹技术对中药片剂的孔隙微观结构进行量化表征与分析。

针对上述问题,我们制备了不同压力下的多孔葛根粉末的直压片剂,多孔葛根片剂是由固体药物粉末材料和空气组成的多相复合介质,通过太赫兹时域信号处理和频域信号处理等不同方法分别计算各种片剂的有效折射率。根据有效折射率特性,利用四种有效介质模型提取了中药片剂的孔隙率并进行量化回归,通过交叉验证与相对分析误差对上述模型进行评价,从而筛选出对于多孔中药孔隙率检测最合适的太赫兹信号处理方法和有效介质模型。本论文开展的针对中药粉末直压片剂的孔隙率研究将为中药片剂质量的在线分析技术提供新的参考,为中药多孔粉体制剂工艺优化提供新思路与支持。

1 实验系统

1.1 实验装置

实验采用自行搭建的太赫兹时域光谱系统,实验装置如图1所示,其中绿色线表示泵浦光光路,红色线表示探测光光路。飞秒激光经过分束镜后分为泵浦光与探测光,用于泵浦的飞秒激光激发电导天线产生太赫兹波脉冲,产生的太赫兹波经过抛物面反射镜后聚焦到样品处,经过样品的太赫兹光再次经过抛物面反射镜反射,与探测飞秒光共轴照射到光电导天线上用于信号探测,通过调整时间延迟线,可以获得空气参考和样本的太赫兹时域信号。为避免空气中水蒸气对实验结果的影响,实验系统在充氮干燥的室温环境下进行测试,系统内部相对湿度低于3%。

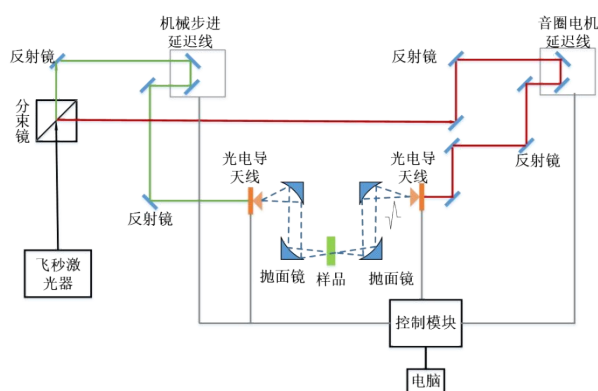


图1 太赫兹时域光谱系统

Fig. 1 Terahertz time-domain spectroscopy system

1.2 样品制备

电子天平购自 METTLER TOLEDO (XSR105 DU),压片机购自 SPECAC (GS15011)。实验中,将

多孔葛根粉体压制直径为 13 mm 的圆形均匀固体片剂,粉体的真密度为 $\rho_{\text{true}}=1.37 \text{ g/cm}^3$ (江西中医药大学测量提供)。利用电子天平称取约 200 mg 多孔葛根粉体,然后用压片机在 5 kN, 7.5 kN, 10 kN, 12.5 kN, 15 kN, 17.5 kN 的压力下,压制 4 分钟,制成 6 组不同孔隙结构的葛根片剂。

表 1 样本的实验参数

Table 1 Experimental parameters of porous tablets

编号	压力/kN	质量/mg	厚度/mm
1	5	200.89	1.54
2	7.5	201.20	1.46
3	10	201.05	1.37
4	12.5	201.13	1.31
5	15	201.67	1.25
6	17.5	201.64	1.20

1.3 计算方法

样品放置前,扫描测量空气参考的太赫兹时域波形,作为参考信号 $R(t)$ 。放置样品后,扫描得到样品的时域信号波形 $S(t)$ 。分别通过傅里叶变换得到相应的频域波形 $R(\omega)$ 和 $S(\omega)$ 。如公式(1)所示,可以通过计算系统的传递函数 $H(\omega)$ 得到样品与参考信号之间的相位差 $\varphi(\omega)$ 和振幅比 $\rho(\omega)$ 。样本的折射率 $n(\omega)$ 和吸收系数 $\alpha(\omega)$ 可以通过公式(2)和(3)计算,其中 h 是样品厚度, c 是光速, ω 是角频率。

$$H(\omega) = \frac{S(\omega)}{R(\omega)} = \rho(\omega)e^{-j\varphi(\omega)}, \quad (1)$$

$$n(\omega) = \frac{\varphi(\omega)}{\omega h} c + 1, \quad (2)$$

$$\alpha(\omega) = \frac{2}{h} \ln \left[\frac{4n(\omega)}{\rho(\omega)(n(\omega) + 1)^2} \right], \quad (3)$$

1.4 统计方法

本研究采用决定系数(coefficients of determination, R^2), 均方根误差(root mean square error, RMSE), 以及交叉验证的决定系数(coefficients of determination of cross-validation, R^2_{cv}) 和均方根误差(root mean square error of cross-validation, RMSE_{cv}) 评价模型的性能。决定系数如公式(4)所示, 表示模型预测数据与参考数据的拟合程度^[16], 其数值介于 0 到 1 之间, 越接近 1 表示回归拟合效果越好。均方根误差由公式(5)所示, 在多种研究中被用来衡量模型性能^[5], 是模型预测值与参考值之差的标准统计度量^[16]。为了检验模型的泛化效果^[17] 以及模型预测新样本的能力^[18], 使用留一交叉验证得到

R^2_{cv} 和 RMSE_{cv} 。标准差与均方根误差的比值称为相对分析误差(ratio of prediction to deviation, RPD), 如公式(6)所示。RPD 值衡量了模型的预测能力^[19]。当 RPD 值大于 3.5 时, 我们认为模型预测能力具有很高的可靠性, RPD 值位于 2.5 ~ 3.5 时表明模型预测能力良好; RPD 值位于 1.5 ~ 2.5 时表明模型预测能力一般; $\text{RPD} < 1.5$, 表明模型预测能力极差。一般来说, 一个鲁棒性较强的模型应该具有较高的 R^2 值和 RPD 值, 以及较低的 RMSE 值^[20]。

决定系数的计算公式:

$$R^2 = \left(\frac{\sum_{i=1}^n (f_i - \bar{f})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (f_i - \bar{f})^2 (y_i - \bar{y})^2}} \right)^2, \quad (4)$$

均方根误差的计算公式:

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (f_i - y_i)^2}, \quad (5)$$

相对分析误差的计算公式:

$$\text{RPD} = \frac{\text{SD}(y_i)}{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (f_i - y_i)^2}{n}}}, \quad (6)$$

其中, n 为样本数, f_i 为第 i 个样本的参考孔隙率, y_i 为第 i 个样本的预测孔隙率, \bar{f} 为样本的参考孔隙率的平均值, \bar{y} 为样本的预测孔隙率的平均值。

2 实验结果与讨论

2.1 多孔中药片剂有效折射率以及与孔隙率的回归关系

中药片剂包含中药材粉体基质和空气孔隙等多种成分, 可以理解成是一种有效介质结构。太赫兹时域光谱系统可以提供介质材料的折射率信息, 特别的, 当材料是多孔中药片剂这种多介质成分的时候, 光谱测试得到的折射率一般会被称为“有效折射率”^[12]。有效折射率衡量了孔隙介质的一种光学特性。在本研究中, 可以通过太赫兹时域信号分析、太赫兹频域信号分析等两种方法获得多孔葛根片剂的有效折射率, 然后分别探究不同分析方法得到的有效折射率与多孔葛根片剂孔隙率之间的回归关系。

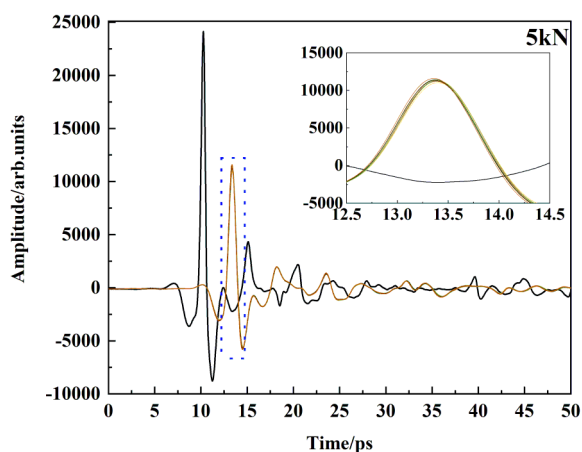
2.1.1 时域信号分析方法

多孔介质有效折射率的改变在太赫兹时域谱上会表现出明显的脉冲延迟变化, 所以时域(time-domain, TD)信号分析方法是一种根据太赫兹时延变化测量多孔固体片剂有效折射率快速而直接的方法^[5]。

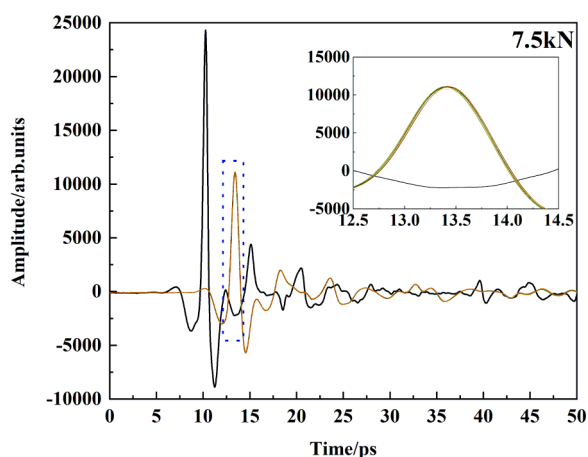
图2显示了空气参考信号和 5 kN, 7.5 kN, 10 kN, 12.5 kN, 15 kN 和 17.5 kN 等不同压力下的多孔葛

根片剂的太赫兹时域光谱信号,图中黑色线表示参考信号的太赫兹时域波形,彩色线表示对每一种压力制备下的葛根片剂进行十次测量后的太赫兹时域波形,其中峰值信号^[21]如图2局部图所示,出现最大时域峰值的时间非常接近,说明制备的片剂均匀性好,实验测量准确性高。

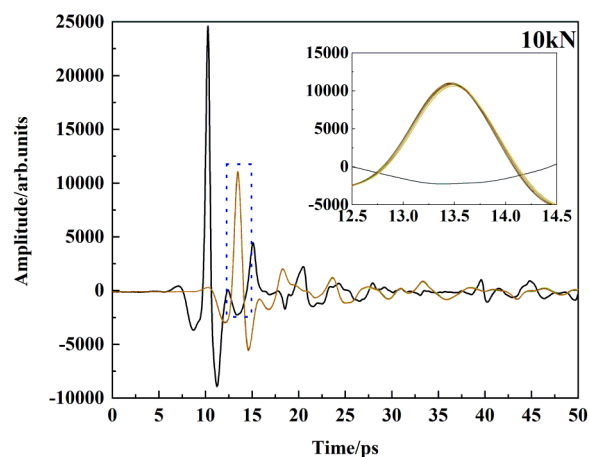
从图2可以发现,与参考信号的幅值相比较,不同压力下制备的多孔葛根片剂的太赫兹波振幅均有明显衰减,这主要来自样品颗粒的散射损耗和分子振动吸收损耗。同时,多孔葛根片剂相比于参考信号均有明显的时间延迟,其延迟时间差值如表2所示。不同压力下葛根片剂的时延不同,可能是不同压力制备的葛根片剂的粒子间结合力不同,表现出结构表征差异,从而使得其孔隙率发生变化,孔隙率的改变引起了光程的变化,太赫兹波探测技术对此变化差异性非常敏感,从而表现在相比于参考信号的延迟时间差值不同。



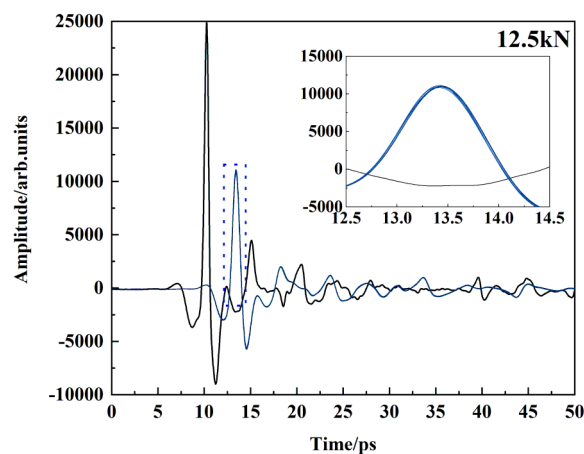
(a)



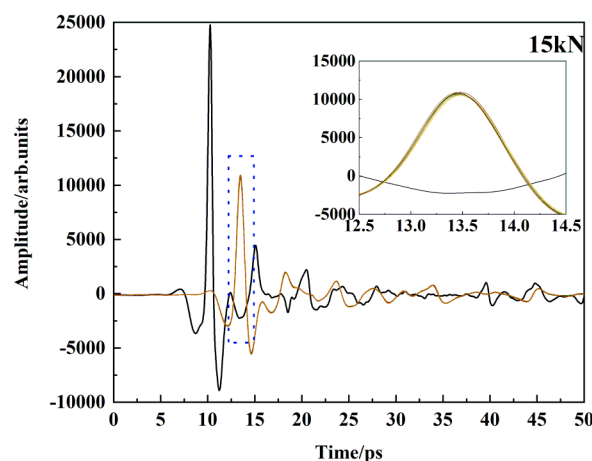
(b)



(c)



(d)



(e)

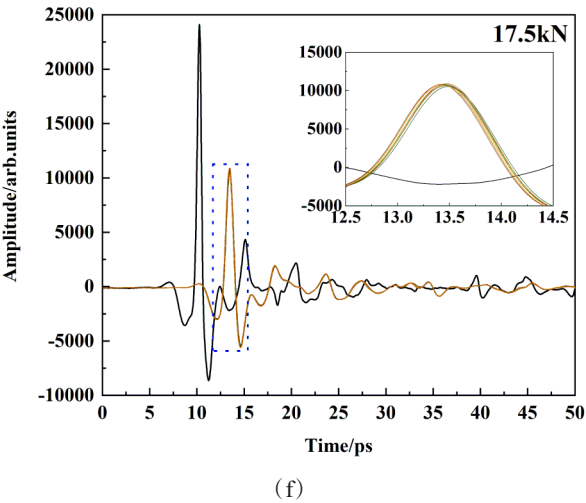


图2 空气参考与不同压力下多孔葛根片剂的太赫兹时域光谱图。片剂的压力分别为:(a) 5 kN; (b) 7.5 kN; (c) 10 kN; (d) 12.5 kN; (e) 15 kN; (f) 17.5 kN

Fig.2 Terahertz time-domain spectra of reference and tablets at different pressures. The pressures on the tablets are: (a) 5 kN; (b) 7.5 kN; (c) 10 kN; (d) 12.5 kN; (e) 15 kN; (f) 17.5 kN

表2 不同压力下样品与参考信号的延迟时间差值
Table 2 Delay-time difference between the reference signal and the signals of samples at different pressures

压力/kN	5	7.5	10	12.5	15	17.5
延迟时间/ps	3.159 0	3.186 0	3.253 5	3.199 5	3.240 0	3.232 3

不同片剂的有效折射率和透过多孔葛根片剂的时域信号延迟差值有着量化关系。假设传输太赫兹辐射的多孔葛根片剂是理想介质,则片剂的有效折射率 n 可以通过太赫兹脉冲延迟时间变化量 Δt 来确定,其关系为

$$(n - n_{\text{air}}) \times h = \Delta t \times c \quad , \quad (7)$$

其中, n_{air} 为空气的折射率,一般设定 $n_{\text{air}} = 1$; Δt 为太赫兹脉冲延迟时间差值, c 为真空中光速,一般设定 $c=2.998 \times 10^8$ m/s, h 为固体片剂厚度。

由上述公式计算出的不同压力下多孔葛根片剂的有效折射率如表3所示。从表3显示出,随着制备压力的提高,葛根片剂太赫兹波段的有效折射率从1.615递增至1.8075。因此,通过时域方法得到的不同压力下多孔葛根片剂的有效折射率可通过其变化过程,对片剂进行物理区分。这种直接的折射率提取方法相对较快,原则上能够满足在线药片检测所需的测量速度。

表3 利用时域方法得到的不同压力下多孔葛根片剂的有效折射率

Table 3 The effective refractive index of tablets at different pressures by the time-domain method

压力/kN	5	7.5	10	12.5	15	17.5
有效折射率 n	1.615 0	1.654 2	1.712 0	1.732 2	1.777 1	1.807 5

2.1.2 频域信号分析方法

样品和参考光的太赫兹时域信号的电场幅度通过快速傅里叶变换转换为复频域信号,根据公式(2)和公式(3)可以提取与频率相关的光谱常数:有效折射率 n 和吸收系数 α 。利用频域(frequency-domain, FD)信号方法对不同压力下的多孔中药固体片剂的频谱参数变化趋势进行探究。

图3表示不同压力下多孔葛根片剂有效折射率光谱图,图中有效折射率范围在1.6~1.85,随着压力的增大,葛根片剂的有效折射率增大。为了提高计算固体片剂折射率的准确性,折射率频谱图中选取系统信噪比较高的频段进行计算,本实验中选取了0.6~1.0 THz频率范围,对该频率范围内葛根片剂的有效折射率测量十次再取平均值,然后对十次测量的平均值取95%置信区间,得到不同压力下多孔葛根片剂的有效折射率,结果如表4所示。随着压力的增大,片剂的有效折射率也在递增,这与表1中经过时域方法处理的数据变化趋势相同。

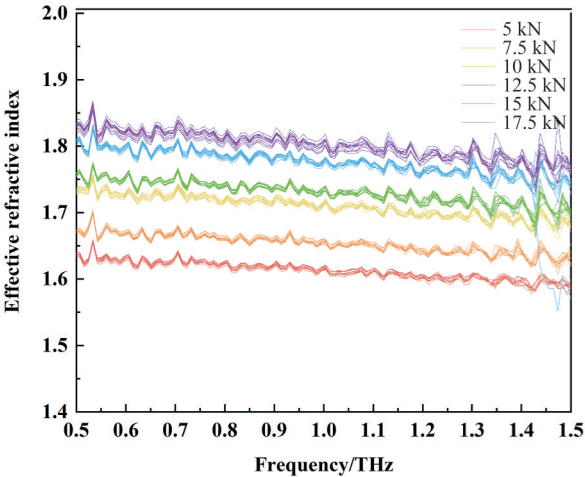


图3 不同压力下多孔葛根片剂有效折射率
Fig. 3 The refractive index spectra of tablets at different pressures

除了有效折射率,图4展示了不同压力下多孔葛根片剂的吸收系数光谱。在0.3~1.3 THz的频率范围内,所有葛根片剂的吸收系数随频率的增加而

表4 频域方法不同压力下多孔葛根片剂的有效折射率

Table 4 The effective refractive index of tablets at different pressures by the frequency-domain method

压力/kN	5	7.5	10	12.5	15	17.5
有效折射率 n	1.621 2	1.662 1	1.722 5	1.740 8	1.787 4	1.814 7

增大,也没有明显的吸收特征峰。虽然制备压力不同,但是不同压力下的样品的吸收光谱相互重叠较多。只有当样品直压的压力低于10 kN的时候,其吸收系数光谱才能在0.8 THz以上范围得到区分;当直压压力超过10 kN,无法对不同压力下的多孔葛根片剂进行区分。这可能与在压力相对较高的情况下,多孔葛根片剂的孔隙率对压力敏感性变低^[22],而实验观测到的吸收系数变化难以对此进行区分,所以无法利用吸收系数进行定量研究。

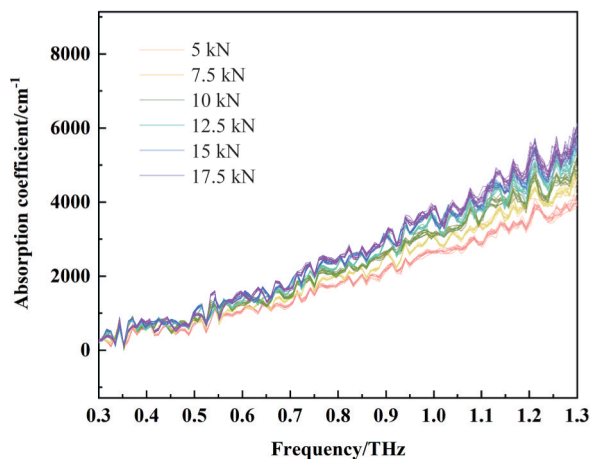


图4 不同压力下多孔葛根片剂的吸收系数

Fig. 4 Absorption coefficient of tablets at different pressures

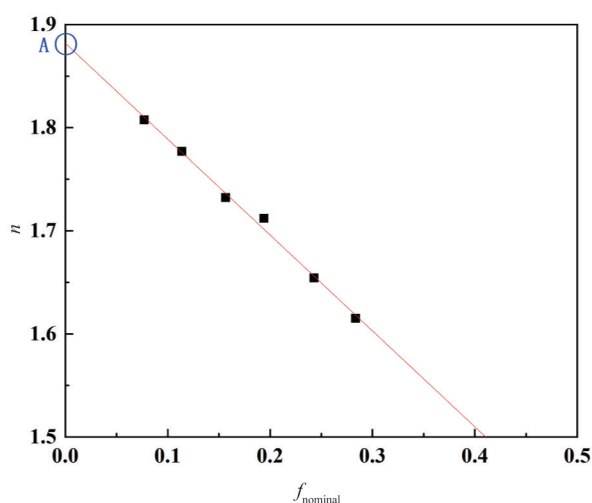


图5 有效折射率与标称孔隙率的线性回归关系:(a) 基于TD方法;(b) 基于FD方法

Fig.5 The linear regression relationship between nominal porosity and effective refractive index by (a) TD method, (b) FD method

2.1.3 有效折射率与孔隙率的回归关系

制备的多孔葛根片剂可以看成是一个上下表面平行且是平面的圆柱形薄片,利用电子天平测出样品的质量 W ,利用游标卡尺测出样品的直径 d 和样品的厚度 h ,样品的真密度 ρ_{true} 由江西中医药大学提供,标称孔隙率 f_{nominal} 可以由以下关系式计算:

$$f_{\text{nominal}} = 1 - \frac{\frac{W}{\pi(d/2)^2 h}}{\rho_{\text{true}}} \quad (8)$$

计算结果如表5所示,标称孔隙率随着压力的增大而减小。这表明多孔葛根片剂的孔隙率确实随着压力的改变而发生明显变化。

接下来将通过时域分析方法、频域分析方法分别得到的有效折射率和标称孔隙率建立回归关系,结果如图5所示。图5(a)为利用TD方法得到的有效折射率与标称孔隙率的回归关系图,图5(b)为利用FD方法得到的有效折射率与标称孔隙率的回归关系图。这两个图中的标称孔隙率和有效折射率之间都呈现较高的线性相关性,决定系数 R^2 分别达到0.994 5、0.993 4。利用有效折射率和孔隙率之间的线性关系,通过线性外推的方法可以得到孔隙率为零的情况下的中药片剂折射率(图5中点A和B所示),常被称为其本征折射率。因为零孔隙率表示中药固体片剂中不存在任何空气孔隙结构,这是一种理想状态,所以本征折射率也无法通过直接测量获得。通过TD方法,获得的多孔葛根的本征折射率为1.881 8;通过FD方法,获得的多孔葛根的本征折射率为1.894 4。这些数值将为下面的量化建模分析提供支撑。

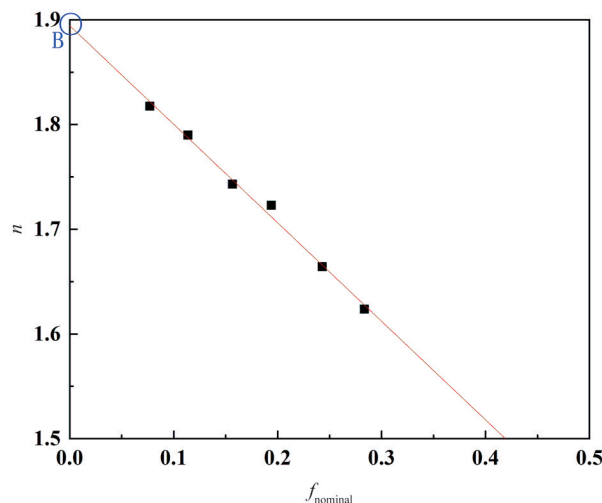


表5 不同压力下多孔葛根片剂的标称孔隙率

Table 5 Nominal porosity of tablets at different pressures

压力/ kN	5	7.5	10	12.5	15	17.5
f_{nominal}	0.283 5	0.243 0	0.193 9	0.156 7	0.113 8	0.077 0

2.2 多孔中药片剂孔隙率量化模型与评价

有效介质理论是用于确定复合体系的微观结构与宏观物理性能关系的理论方法,在复合材料的研究中应用广泛^[23]。多孔葛根固体片剂是含有空气孔隙和复杂中药成分的复合介质,我们通过TD方法和FD方法得到了不同孔隙率葛根片剂的有效折射率变化,再利用有效介质模型得到孔隙率变化,接着通过探索回归关系并选用模型评价参数对若干多孔葛根片剂孔隙率量化模型进行综合评价。在本研究中,我们选用如下四种有效介质理论模型:

(1) Maxwell - Garnett (MG)^[24]

$$\frac{\tilde{\epsilon}_r - \tilde{\epsilon}_1}{\tilde{\epsilon}_r + 2\tilde{\epsilon}_2} = f \left(\frac{\tilde{\epsilon}_2 - \tilde{\epsilon}_1}{\tilde{\epsilon}_2 + 2\tilde{\epsilon}_1} \right) \quad (9)$$

其中, $\tilde{\epsilon}_r$ 为固体片剂的有效介电常数, $\tilde{\epsilon}_1$ 为葛根的相对介电常数, $\tilde{\epsilon}_2$ 为固体片剂中空气的相对介电常数, f 为孔隙的体积分数。在此模型中, $\tilde{\epsilon}_r$ 值对 $\tilde{\epsilon}_1$ 和 $\tilde{\epsilon}_2$ 之间的差异非常敏感。

(2) Bruggeman (BM)^[25]

$$\sum_{m=1}^M f_m \frac{\tilde{\epsilon}_m - \tilde{\epsilon}_r}{\tilde{\epsilon}_m + Y\tilde{\epsilon}_r} = 0 \quad (10)$$

其中, m 为夹杂物的数量 ($M=2$), $\tilde{\epsilon}_r$ 为固体片剂的有效介电常数, $\tilde{\epsilon}_m$ 为各种夹杂物 (空气和中药固体成分) 的有效介电常数, f_m 为相应夹杂物的体积分数, Y 是去极化因子, 传统 Bruggeman 有效介质近似是基于 $Y=1/3$ 构建的。

(3) Landau, Lifschitz and Looyenga (LLL)^[26]

$$\sqrt[3]{\tilde{\epsilon}_r} = (1-f) \sqrt[3]{\tilde{\epsilon}_1} + f \sqrt[3]{\tilde{\epsilon}_2} \quad (11)$$

其中, $\tilde{\epsilon}_1$ 为固体片剂中葛根的介电常数, $\tilde{\epsilon}_2$ 为固体片剂中空气的介电常数, $\tilde{\epsilon}_r$ 为固体片剂的有效介电常数, f 是多孔葛根片剂中孔隙的体积分数。

(4) Complex Refractive Index (CRI)^[27]

$$\sqrt{\tilde{\epsilon}_r} = (1-f) \sqrt{\tilde{\epsilon}_1} + f \sqrt{\tilde{\epsilon}_2} \quad (12)$$

其中, $\tilde{\epsilon}_1$ 为固体片剂中葛根的介电常数, $\tilde{\epsilon}_2$ 为固体片剂中空气的介电常数, $\tilde{\epsilon}_r$ 为固体片剂的有效介电常数, f 是多孔葛根片剂中孔隙的体积分数。

在以上四种模型基础上, 孔隙率计算模型可以分别表示为

MG 模型:

$$f_{\text{MG}} = \frac{(n^2 - n_{\text{solid}}^2)(1 + 2n_{\text{solid}}^2)}{(n^2 + 2n_{\text{solid}}^2)(1 - n^2)} \quad (13)$$

BM 模型:

$$f_{\text{BM}} = \frac{1}{1 - \left(\frac{1 - n^2}{1 + 2n^2} \right) \left(\frac{n_{\text{solid}}^2 + 2n^2}{n_{\text{solid}}^2 - n^2} \right)} \quad (14)$$

LLL 模型:

$$f_{\text{LLL}} = \frac{n^{\frac{2}{3}} - n_{\text{solid}}^{\frac{2}{3}}}{1 - n_{\text{solid}}^{\frac{2}{3}}} \quad (15)$$

CRI 模型:

$$f_{\text{CRI}} = \frac{n - n_{\text{solid}}}{1 - n_{\text{solid}}} \quad (16)$$

其中, n 为样品有效折射率, n_{solid} 为样品的本征折射率。

利用上述四种有效介质模型可以计算出多孔葛根固体片剂的孔隙率, 并与标称孔隙率建立回归关系, 如图6所示, 标称孔隙率为参考值 (横坐标), 不同模型测量计算得到的孔隙率为预测值 (纵坐标)。其中, 图6(a)中计算孔隙率所需要的有效折射率是通过TD方法得到的, 图6(b)是通过FD方法得到的。图中黑色线表示测量孔隙率理想零相对误差的参考线。分别基于TD与FD方法得到的有效折射率方法的四种有效介质模型结果显示出了不同的线性回归关系图, 可以明显看到BM模型与LLL模型得到的回归曲线比MG模型和CRI模型更加接近理想预测参考线。为了更清晰地展现其统计差异, 本研究利用决定系数 (R^2), 均方根误差 (RMSE), 交叉验证的决定系数和均方根误差 (R_{cv}^2 , RMSE_{cv}) 和相对分析误差 (RPD) 五种评价参数对分别基于TD和FD方法的四种测量多孔葛根片剂孔隙率的回归模型的性能进行评价。评价结果如图7所示, R^2 , R_{cv}^2 和 RPD 越高, RMSE 和 RMSE_{cv} 越低, 回归模型的解释力就越强。在图7(a)中, 四种模型的决定系数均大于0.99, 经过交叉验证后所有的模型的决定系数虽然降低但是都仍就大于0.99。这说明无论基于TD分析还是FD分析的四种模型对于中药孔隙率的解释力都比较强, 即时域信号、频域信号与中药孔隙率的相关性都很高, 其中, 基于TD方法的BM模型的解释力最强, 达到0.9949, 基于FD方法的LLL模型的解释力最弱, 为0.9909。但是决定系数的统计结果并不能度量模型的准确性, 于是进一步需要用RMSE比较不同方法不同模型的失拟程度。结果如图7(b)所示, 基于TD方法的四种模型

的 RMSE 与 $RMSE_{cv}$ 的数值都比基于 FD 方法的要低;MG 与 CRI 模型的 RMSE 与 $RMSE_{cv}$ 的数值要更高一些,说明这两个模型的拟合误差更大;其中最低的是基于 TD 方法的 BM 模型,交叉验证的 $RMSE_{cv}$ 达到 0.006 2。进一步,为了验证模型的可靠性,各个模型相对分析误差(RPD)的计算结果如图 7(c)所示。基于 TD 方法的模型 RPD 值均高于基于 FD 方法的模型,说明 TD 方法得到的有效折射率能提高模型的可靠性;基于 TD 方法的 BM 模型与 LLL 模型的 RPD 值均超过 11,比 MG 模型与 CRI 模型的

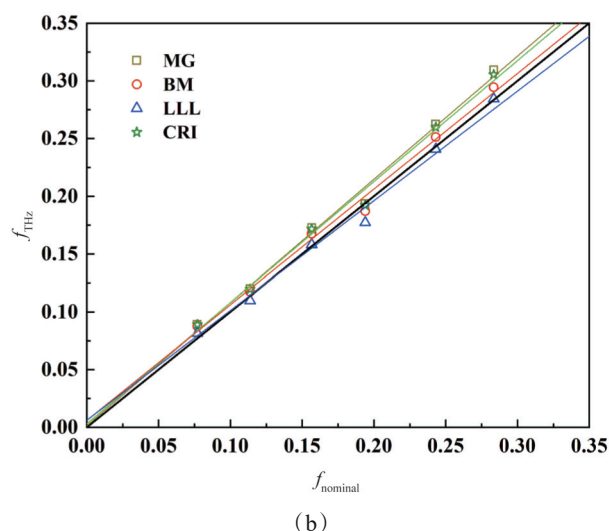
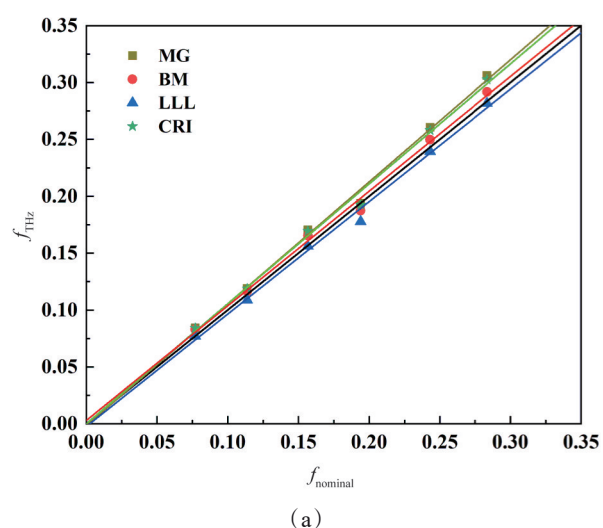


图6 四种有效介质模型计算的孔隙率与标称孔隙率的回归关系:(a) 基于TD方法;(b) 基于FD方法

Fig.6 The regression relations between the nominal porosity and the porosities obtained by four effective medium theory models based on: (a) TD method; (b) FD method

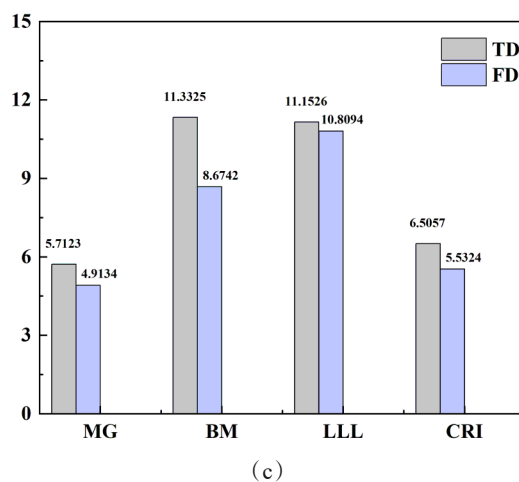
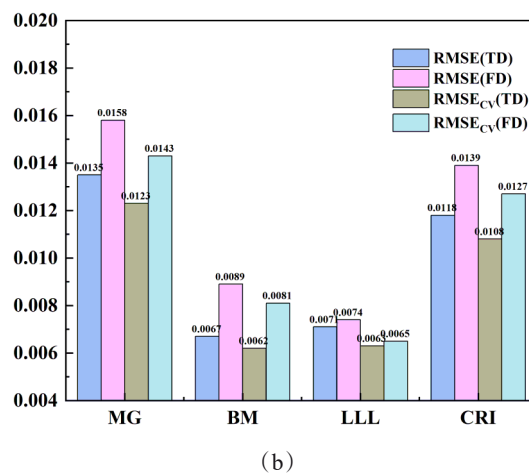
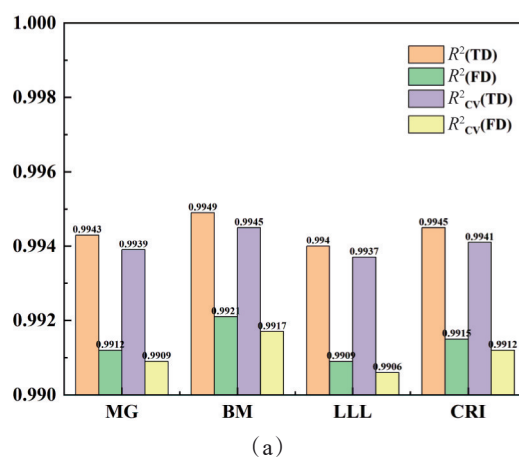


图7 不同孔隙率量化模型的评价比较:(a) R^2 和 R^2_{cv} ; (b) RMSE 和 $RMSE_{cv}$; (c) 相对分析误差 RPD

Fig.7 Comparison of the quantitative performances of different porosity models:(a) the values of R^2 and R^2_{cv} ; (b) the values of RMSE and $RMSE_{cv}$; (c) the values of RPD

RPD 值更高,其中最佳模型是基于 TD 方法的 BM 模型,其 RPD 值达到 11.3325。说明利用 TD 方法获得的多孔葛根片剂的有效折射率与 BM 模型相结合能更好地量化其随压力变化的孔隙率信息。

2.3 讨论

多孔葛根中药含有的成分与制剂结构复杂。在成分方面,葛根常含有异黄酮类、三萜类皂苷等药物活性化合物分子;在制剂结构方面,多孔中药粉体的孔隙大小常在十几到几十微米量级,这有助于改善中药粉体的药用功能性^[1]。当多孔葛根分子与太赫兹波相互作用时,中药粉体内不同成分之间可能会有不同的分子间相互作用,从而在不同的太赫兹频段产生不同的振动弱吸收贡献;另一方面,样品的太赫兹吸收谱线呈现出不同斜率大小的背景信号,一般是由于不同直径大小的孔隙粉体形成了复合结构,引起太赫兹散射差异,使得有效折射率-频率谱图呈现出整体略向下倾斜的趋势。同时在葛根粉体的太赫兹吸收光谱中并未观察到明显的强吸收峰,因而有效折射率谱图展现出全频段的低色散特性。然而,太赫兹频谱曲线在全频段内的不同频率点的信噪比差异较大,进而增大了利用 FD 方法提取有效折射率的误差。如果选择较高信噪比的局域频谱范围提取有效折射率,则会忽略低信噪比频段内的分子间相互作用情况,进而也会影响有效折射率的提取的准确性。所以对于中药体系,我们选取的 TD 方法能通过不同样品体系的延迟时间变化直接关联了有效折射率的变化,较好地避开了上述 FD 方法带来的问题,因此,TD 方法更加快速、准确,能成为满足中药 PAT 需求的潜在技术。

通过获取的有效折射率信息,应用了四种有效介质模型回归预测孔隙率。通过 3.2 节的分析,利用 TD 方法结合 BM 模型和 LLL 模型在 RMSE 与 RPD 评价中表现相对更好。在可预测的孔隙率范围内,BM 模型曲线近似平行的最靠近孔隙率理想零相对误差的参考线(图 6 中黑色线),即该模型的相对误差会随着孔隙率的增大在降低,因此该模型有着最低的 RMSE 和最高的 RPD 值。这可能是 BM 模型中加入了去极化因子,可用来表征样品中空气孔隙的形状给样品的整体介电常数带来的影响。LLL 模型的回归预测曲线表现较差,孔隙率越大,回归曲线越偏离孔隙率理想零相对误差的参考线,那么其相对误差变化趋势变得不稳定,测量可靠性降低。其原因可能是 LLL 模型中并未考虑孔径的形状^[28],而

且当中药片剂系统中各组分之间介电差异越明显时,LLL 模型的误差越大^[29]。

3 结论

本文以不同压力下制备的多孔葛根中药固体片剂为研究对象,分别利用太赫兹时域(TD)分析方法与频域(FD)分析方法获得其有效折射率,发现不同方法得到的有效折射率都与多孔中药固体片剂的有效折射率存在很好的线性变化规律,这表明太赫兹有效折射率对多孔葛根中药固体片剂的孔隙结构变化高度敏感。并分析了 TD 与 FD 两种方法的优缺点。在有效折射率信息基础上,利用四种不同有效介质模型,得到了孔隙率的量化回归关系。通过模型评估参数对基于 TD 和 FD 方法的四种孔隙率测量模型(MG, BM, LLL, CRI)进行评价,发现 TD 方法的所有模型的 R^2_{cv} 与 $RMSE_{cv}$ 均要优于 FD 方法,其中基于 TD 方法的 BM 模型 R^2_{cv} 最高, $RMSE_{cv}$ 最低, RPD 最好,所以更适合于多孔葛根中药固体片剂孔隙率的回归预测。综上所述,结合有效介质模型,无损、快速的太赫兹时域分析检测技术为多孔中药固体片剂的过程分析监测提供了新方法,为中药多孔粉体制剂工艺优化提供支持。

References

- [1] ZHU Wei-Feng, ZHU Li, MING Liang-Shan, *et al.* Preparation and application of porous powder in solid preparations [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal.* (朱卫丰,朱琳,明良山,等. 固体制剂中多孔粉体的制备及应用研究进展[J]. *中国药学杂志*), 2021, **56**(08): 613-619.
- [2] Li Z, Zhu L, Chen F C, *et al.* The preparation, characterization, and application of porous core-shell composite particles produced with laboratory-scale spray dryer [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2023, **49** (02): 217-231.
- [3] Juppo A M. Relationship between breaking force and pore structure of lactose, glucose and mannitol tablets [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, **127** (01): 95-102.
- [4] Westermarck S, Juppo A M, Kervinen L, *et al.* Pore structure and surface area of mannitol powder, granules and tablets determined with mercury porosimetry and nitrogen adsorption [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1998, **46**(01): 61-68.
- [5] Peiponen K E, Silfsten P, Pajander J, *et al.* Broadening of a THz pulse as a measure of the porosity of pharmaceutical tablets [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, **2013** **447**(1-2): 7-11.
- [6] 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**(03): 319-323.
- [7] YU Ya-Ting, ZHAO Li-Jie, XU Jun-Jie, *et al.* Influence of MCC on direct pressure properties of powder extracted

- from Shufeng Jiedu formula [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. (余雅婷, 赵立杰, 徐君杰, 等. 微晶纤维素对疏风解毒配方提取物粉末直压性能影响的研究[J]. *中草药*), 2019, **50**(17): 4041–4050.
- [8] YANG Ri-Zhao, ZHAO Li-Jie, HUANG Yan-Sheng, *et al.* Exploratory study on preparation of high drug loading granules with traditional Chinese medicine raw powder as carriers [J]. *China Medicine*. (杨日昭, 赵立杰, 黄延盛, 等. 以中药生粉为载体制备高载药量中药颗粒剂的探索研究[J]. *中国中药杂志*), 2021, **46**(13): 3356–3363.
- [9] LU Yao-Qi, FU Jin-Ping, XIONG Hui, *et al.* Influence Mechanism of Particle Size of HPMC on Release of Theophylline from Hydrophilic Matrix Sustained-release Tablets. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*. (陆瑶琦, 傅金平, 熊卉, 等. 羟丙甲纤维素粒径对茶碱亲水凝胶骨架缓释片释放度的影响机制考察[J]. *中国医药工业杂志*), 2017, **48**(02): 208–214.
- [10] YANG Hui-Zhi, YANG Ting, SUN Wan-Yang, *et al.* Key technology of TCM quality consistency evaluation—Development of terahertz spectroscopy and evaluation of TCM consistency by THz quantum fingerprints [J]. *Central South Pharmacy*. (杨惠智, 杨婷, 孙万阳, 等. 中药一致性评价新技术——中药太赫兹光谱发展及其量子指纹图谱在中药一致性评价中的应用[J]. *中南药学*), 2022, **20**(07): 1478–1486.
- [11] Zeitler J A, Taday P F, Gordon K C, *et al.* Solid-state transition mechanism in carbamazepine polymorphs by time-resolved terahertz spectroscopy [J]. *ChemPhysChem*, 2007, **8**(13): 1924–1927.
- [12] CHEN Yu-Gu, GUO Wei-Jia, LUO Yu, *et al.* Microwave and terahertz properties of porous $\text{Ba}_4(\text{Sm}, \text{Nd}, \text{Bi})_{28/3}\text{Ti}_{18}\text{O}_{54}$ ceramics obtained by sacrificial template method [J]. *Journal of the American Ceramic Society*, 2021, **11**(104): 5679–5688.
- [13] Chakraborty M, Bawuah P, Tan N, *et al.* On the correlation of effective terahertz refractive index and average surface roughness of pharmaceutical tablets [J]. *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 2016, **37**(8): 776–785.
- [14] YANG Shuai, ZUO Jian, LIU Shang-Jian, *et al.* Application of terahertz spectroscopy in the detection of Chinese medicine processed drugs of rhubarb [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*. (杨帅, 左剑, 刘尚建, 等. 太赫兹光谱技术在中药大黄炮制品检测中的应用研究[J]. *光谱学与光谱分析*), 2016, **36**(12): 3870–3874.
- [15] MA Pin, YANG Yu-Ping. Determination of moisture content of *Gastrodia elata* BI by terahertz spectroscopy [J]. *Journal of Terahertz Science and Electronic Information Technology*. (马品, 杨玉平. 运用太赫兹光谱技术检测天麻中的水分含量[J]. *太赫兹科学与电子信息学报*), 2017, **15**(01): 26–28+53.
- [16] Madhavan D B, Kitching M, Mendham D S, *et al.* Mid-infrared spectroscopy for rapid assessment of soil properties after land use change from pastures to Eucalyptus globulus plantations [J]. *Journal of Environmental Management*, 2016, **175**: 67–75.
- [17] YANG Zi-Xin, GAO Zhang-Ran, SUN Xiao-Fan, *et al.* High critical transition temperature of lead-based perovskite ferroelectric crystals: A machine learning study [J]. *Acta Physica Sinica*. (杨自欣, 高章然, 孙晓帆, 等. 铅基钙钛矿铁电晶体高临界转变温度的机器学习研究[J]. *物理学报*), 2019, **68**(21): 43–51.
- [18] Song K S, Li L, Li S, *et al.* Hyperspectral retrieval of phycoerythrin in potable water sources using genetic algorithm-partial least squares (GA-PLS) modeling [J]. *International Journal of Applied Earth Observation and Geoinformation*, 2012, **18**: 368–385.
- [19] Saeys W, Mouazen A M, Ramon H. Potential for onsite and online analysis of pig manure using visible and near infrared reflectance spectroscopy [J]. *Biosystems Engineering*, 2005, **91**(4): 393–402.
- [20] Jiang H Z, Jiang X S, Ru Y, *et al.* Sweetness detection and grading of peaches and nectarines by combining short- and long-wave fourier-transform near-infrared spectroscopy [J]. *Analytical Letters*, 2021, **54**(7): 1125–1144.
- [21] LUO Yu, WU Fei, SHEN Lan, *et al.* Improvement on the tableting properties of traditional Chinese medicine extracts by fluid-bed coating and pore forming [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*. (罗毓, 吴飞, 沈岚, 等. 流化包裹与致孔对中药提取物片剂制备性质的改善[J]. *药学报*), 2020, **55**(11): 2728–2735.
- [22] Zhang C H, Zhang N, Pan D J, *et al.* Experimental study on sensitivity of porosity to pressure and particle size in loose coal media [J]. *Energies*, 2018, **11**(9): 2274.
- [23] SUN Nan-Nan, SHI Zhan, DING Qi, *et al.* Software realization of physical property calculation model based on effective medium theory [J]. *Acta Physica Sinica*. (孙楠楠, 施展, 丁琪, 等. 基于有效介质理论的物理性能计算模型的软件实现[J]. *物理学报*), 2019, **68**(15): 316–322.
- [24] Garnett J C M. Colours in metal glasses and in metallic films [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 1904, **20**: 385–420.
- [25] Bruggeman D A G. Berechnung verschiedener physikalischer Konstanten von heterogenen Substanzen. I. Dielektrizitätskonstanten und Leitfähigkeiten der Mischkörper aus isotropen Substanzen [J]. *Annalen der Physik*, 1935, **416**(8): 665–679.
- [26] Nelson S O, You T S. Relationships between microwave permittivities of solid and pulverised plastics [J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 1990, **23**(3): 346–353.
- [27] Brovelli A, Cassiani G. Effective permittivity of porous media: a critical analysis of the complex refractive index model [J]. *Geophysical Prospecting*, 2008, **56**(5): 715–727.
- [28] Scheller M, Jansen C, Koch M. Recent Optical and Photonic Technologies [M]. Riga, In Tech, 2010, pp231–250.
- [29] LI Qing, HE Ming-Xia. Application of terahertz spectroscopy in porosity detection of polyolefin films [J]. *Laser Optoelectronics Progress*. (栗擎, 何明霞. 太赫兹光谱技术应用于聚烯烃薄膜孔隙率检测[J]. *激光与光电子学进展*), 2023, **60**(09): 456–462.