

## • 药剂与工艺 •

## 三七总皂苷微丸的成型性与原料物性的相关性研究

罗 云, 熊志伟, 张 婧, 赵国巍, 梁新丽, 廖正根\*

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:** **目的** 研究三七总皂苷(PNS)微丸的成型性与物料粉体、软材性质的相关性。**方法** PNS 粉体与不同比例的微晶纤维素、乳糖、淀粉混合, 采用挤出滚圆法制备微丸; 以 90% 累积平均粒径、密度、压缩度、豪森比、比表面积、孔隙率、吸湿性、临界相对湿度、休止角等指标表征混合粉的粉体学性质; 以液固比、塑性指数、液点、塑点、稠度等表征软材的性质, 以 Feret 粒径、纵横比、得率、密度、脆碎度及溶出度等指标评价微丸的成型性; 采用聚类分析、主成分分析及偏最小二乘回归法分析原料性质与微丸成型性的相关性。**结果** PNS 微丸的性质与其粉体性质无直接相关性; 软材的液固比、液点、塑点等性质与粉体的孔隙率呈正相关, 与粉体的密度、临界相对湿度扩散速率呈负相关; 微丸密度与软材含水量呈正相关; 微丸的溶出速率与粉体的孔隙率呈正相关, 与吸附速率常数呈负相关。**结论** 挤出滚圆法制备 PNS 微丸的成型性与原料物性有一定相关性。

**关键词:** 三七总皂苷; 挤出滚圆; 软材; 中药微丸; 成型性; 相关性

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)17-2540-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.007

## Correlations between physical properties of raw materials and formability of *Panax notoginseng* saponins pellets

LUO Yun, XIONG Zhi-wei, ZHANG Jing, ZHAO Guo-wei, LIANG Xin-li, LIAO Zheng-gen

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

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlations between raw material powders, wetting mass and the formability of *Panax notoginseng* saponins (PNS) pellets. **Methods** PNS powder mixed with different proportions of microcrystalline cellulose (MCC), lactose, and starch were made into the pellets by extrusion-spheronization. Particle size, span, density, compressibility, Hausner ratio, specific surface area, pore volume, hygroscopicity, critical relative moisture, and angle of repose were used to evaluate the properties of mixing powders. Liquid solid ratio, plasticity index, liquid point, plastic point, and consistence were used to evaluate the properties of wetting mass. Feret diameter, aspect ratio, yield, density, and friability were used to evaluate the properties of the PNS Pellets. The correlations between the raw materials and the formability of their pellets were analyzed by cluster analysis, principal component analysis, and partial least squares regression analysis. **Results** The properties of PNS pellets had no direct correlation with the properties of material powders; The liquid solid ratio, liquid points were positively correlated with the pore volume of powders and were negatively correlated with density, diffusion rate, and span of material powders; The density of the pellets was positively correlated with water content of wetting mass; The dissolution rate was positively correlated with PV and was negatively correlated with the constant  $k_a$ . **Conclusion** There are certain correlations between the formability of PNS Pellets and the physical properties of raw materials.

**Key words:** *Panax notoginseng* saponins; extrusion-spheronization; wetting mass; pellets of Chinese materia medica; formability; correlation

收稿日期: 2015-04-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81160522); 江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ13584); 赣鄱英才 555 工程领军人才培养计划(赣财教指[2013]296号); 江西中医药大学重点学科青年教师培养计划(2012jzdxk020)

作者简介: 罗 云, 男, 博士, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (0791)87119027 E-mail: luoyunn@163.com

\*通信作者 廖正根, 教授, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (0791)87118658 E-mail: lyzlyg@163.com

微丸制剂以其特有的优越性逐渐成为中药新剂型的研究热点<sup>[1]</sup>，但由于作为微丸原料的中药提取物（浸膏）大多具有黏性大、易吸湿、流动性和可塑性均较差等特性<sup>[2]</sup>，致使中药微丸成型性较差<sup>[3]</sup>。因此，有必要建立符合中药提取物特点的微丸成型技术和方法。

近年来，一些学者对微丸成型性进行了有益的研究<sup>[4]</sup>，考察了粉体粒径、软材黏附性等单一性质以及辅料的种类和比例对微丸成型性的影响，但鲜有系统地研究物料粉体性质、软材性质与微丸成型性的相关性<sup>[5]</sup>。事实上，物料粉体性质与软材性质密切相关，并最终影响微丸的成型性。因此，从物料性质的角度研究其与微丸成型的相关性有助于控制处方粉体的性质和比例，进而控制微丸的成型性。

目前，制备中药微丸常用的方法有挤出滚圆法、流化床法、离心造粒法等，其中挤出滚圆法应用最为广泛<sup>[6]</sup>。本研究以黏性较大的三七总皂苷（*Panax notoginseng* saponins, PNS）粉体为模型药，将其与不同比例的微晶纤维素（MCC）、乳糖、淀粉混合，采用挤出滚圆法制备微丸，测定混合粉、软材的物理性质，并评价其微丸成型性，运用聚类分析、主成分分析（PCA）、偏最小二乘回归分析（PLSR）法研究微丸成型性与原料物性之间的相关性，为建立符合中药提取物特点的微丸成型技术和方法提供理论基础。

## 1 仪器与材料

PNS，西昌市杰象药物原料有限公司，批号 110601，含三七皂苷 R<sub>1</sub>、人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 及 Rg<sub>1</sub> 分别为 8.16%、31.35%、27.87%；可溶性淀粉（批号 120801）、PH101 型微晶纤维素（批号 131105）、乳糖（批号 101208）均产自安徽山河辅料有限公司；人参皂苷 Rb<sub>1</sub>（中国食品药品检定研究院，质量分数 92.9%，批号 110704-201122）；蒸馏水自制。

WJ-5 型挤出滚圆机，常州市佳发制粒干燥设备有限公司；GZX-9140 MBE 数显鼓风干燥箱，上海博讯实业有限公司医疗设备厂；Mastersizer 2000 激光粒度测定仪，英国马尔文仪器有限公司；BS124S 型分析天平，德国 Sartorius 公司；BT-2000 粉体综合性质测定仪，丹东百特仪器有限公司；TT-2000 脆碎度仪，天津大学精密仪器厂；ZRS-8G 智能溶出试验仪，天津天大天发科技有限公司；Agilent1260 型高效液相色谱仪，美国 Agilent 公司；8411 型电动振筛机，上虞市学勤纱筛厂；标准筛，浙江上虞市道墟张兴纱筛厂。

## 2 方法与结果

### 2.1 粉体的制备

经过前期试验筛选，选用成型性较好的 40%乳糖-60% MCC（L）混合粉和 40%淀粉-60% MCC 混合粉（S）以及 MCC 作为辅料，与不同比例 of PNS 混合均匀，具体处方见表 1。

表 1 PNS 处方及其微丸成型情况

Table 1 Prescriptions of PNS and formability of their pellets

| 编号   | MCC/% | 乳糖/% | 淀粉/% | PNS/% | 液固比  | 成型情况        |
|------|-------|------|------|-------|------|-------------|
| PNS  | /     | /    | /    | 100.0 | 0.52 | 无法成型        |
| PM-1 | 90.0  | /    | /    | 10.0  | 1.42 | 细粉多、黏壁、较圆整  |
| PM-2 | 80.0  | /    | /    | 20.0  | 0.87 | 细粉少、不黏壁、不圆整 |
| PM-3 | 70.0  | /    | /    | 30.0  | 0.71 | 细粉少、不黏壁、不圆整 |
| PL-1 | 54.0  | 36.0 | /    | 10.0  | 0.84 | 细粉少、不黏壁、较圆整 |
| PL-2 | 51.0  | 34.0 | /    | 15.0  | 0.69 | 细粉少、不黏壁、圆整  |
| PL-3 | 48.0  | 32.0 | /    | 20.0  | 0.62 | 细粉少、不黏壁、圆整  |
| PL-4 | 45.0  | 30.0 | /    | 25.0  | 0.31 | 无法成型        |
| PL-5 | 42.0  | 28.0 | /    | 30.0  | 0.27 | 无法成型        |
| PS-1 | 54.0  | /    | 36.0 | 10.0  | 0.77 | 细粉少、不黏壁、圆整  |
| PS-2 | 51.0  | /    | 34.0 | 15.0  | 0.68 | 细粉少、不黏壁、不圆整 |
| PS-3 | 48.0  | /    | 32.0 | 20.0  | 0.60 | 细粉少、不黏壁、不圆整 |
| PS-4 | 45.0  | /    | 30.0 | 25.0  | 0.45 | 无法成型        |
| PS-5 | 42.0  | /    | 28.0 | 30.0  | 0.37 | 无法成型        |

## 2.2 微丸的制备

制备微丸常用的黏合剂有不同体积分数的乙醇和水等。乙醇易挥发,当选择不同体积分数的乙醇作为黏合剂时,难于准确计算黏合剂用量,且所得微丸多为棒状或细粉而难于成型,故选择水作为黏合剂<sup>[7]</sup>。称取物料粉体 60 g,加入一定量的蒸馏水,使软材手捏成团、轻按即散,密封保存使水分充分扩散<sup>[8]</sup>。采用挤出滚圆法,将制备好的软材在相同的工艺条件下制备微丸(挤出频率 20 Hz,滚圆频率 50 Hz,进风频率 5 Hz,滚圆时间 3 min),60 ℃干燥 5 h 后,即得。

## 2.3 粉体性质的测定

**2.3.1 粒径及粒径跨度** 取待测粉体适量,用激光粒度仪测定粉体的 10% ( $d_{10}$ )、50% ( $d_{50}$ )、90% ( $d_{90}$ ) 的累积平均粒径 ( $D$ ) 以及跨度 (span),以  $d_{90}$  表征粉体粒径的大小,span 表征其分布的均匀性,span 用公式  $\text{span}=(d_{90}-d_{10})/d_{50}$  计算,结果见表 2。

**2.3.2 比表面积 (SSA) 及孔隙率 (PV)** 取适量待测粉体,于 45 ℃流通氮气至恒定质量,使用全自动比表面积及孔隙度测定仪测定粉体在 77 K 下的氮吸附-脱附等温线,用 BET 法计算粉体的 SSA 和 PV<sup>[9]</sup>,结果见表 2。

**2.3.3 松密度 ( $\rho_b$ ) 及振实密度 ( $\rho_t$ )** 使用粉体综合性性质测定仪测定物料粉体的  $\rho_b$  与  $\rho_t$ 。将粉体从漏斗中匀速注入已知体积和质量圆柱体,称定振实前后的质量,根据体积和质量求出  $\rho_b$  及  $\rho_t$ ,分别计

算卡尔指数 [ $CI$ ,  $CI=(\rho_t-\rho_b)/\rho_t$ ] 与豪森比 (HR,  $HR=\rho_t/\rho_b$ ),结果见表 2。

**2.3.4 流动性** 采用粉体综合物性测定仪测定粉体的休止角 ( $\varphi$ ) 表征粉体的流动性。使粉末匀速通过漏斗,待粉末堆积成圆锥型后从不同方向测定 6 次,求平均值,结果见表 2。

**2.3.5 吸湿性** 取待测粉体适量,按《中国药典》2010 年版二部附录 XIXIJ 吸湿性试验指导原则,将样品置于温度为  $(25\pm 1)$  ℃,湿度为  $(80\pm 2)\%$  的环境下保存,定时称量,计算吸湿率,每个样品平行 3 次,求平均值<sup>[10]</sup>。所得吸湿速率曲线使用 5 种常用的 GAB、BET、Halsey、Gaurie、Oswin 模型拟合<sup>[11]</sup>,从中选取最佳拟合模型的参数评价粉体的吸湿性。用于拟合物料粉体的吸湿率随时间变化曲线的模型中,双指数函数和 Peleg 模型拟合程度最高,因此采用双指数函数模型的吸附速率常数 ( $k_a$ )、扩散速率常数 ( $k_s$ ) 和 Peleg 模型的吸湿速率常数 ( $k_p$ ) 作为自变量进行相关性分析;用于拟合粉体的吸湿率随湿度变化曲线的模型中,GAB 模型拟合度最高,且参数意义明确,因此采用此模型的吸附常数 ( $c$ ) 和扩散速率 ( $k$ ) 作为自变量进行相关性分析,结果见表 2。

**2.3.6 临界相对湿度 (CRH)** 精密称定待测粉体 1~2 g 于已恒定质量的扁型称量瓶中,精密称定质量后置于盛有不同过饱和盐溶液的干燥器中,在  $(25\pm 1)$  ℃的恒温箱中放置 5 d,待吸湿平衡后

表 2 粉体的性质 ( $n=3$ )

Table 2 Properties of powders ( $n=3$ )

| 编号   | $\varphi/(^\circ)$ | $d_{90}/\mu\text{m}$ | span  | CRH   | $\rho_b/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$ | $\rho_t/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$ | CI    | HR   | WC/% | PV/( $\text{mm}^3\cdot\text{g}^{-1}$ ) | SSA/( $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ ) | $c$   | $k$   | $k_p$  | $k_a$ | $k_s$ |
|------|--------------------|----------------------|-------|-------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------|------|------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| PNS  | 55.9               | 307.2                | 3.344 | 0.768 | 0.340                                  | 0.611                                  | 0.444 | 1.80 | 9.9  | 4.119                                  | 1.422 2                                | 0.010 | 0.915 | 31.620 | 0.044 | 0.047 |
| PM-1 | 47.7               | 155.8                | 1.855 | 0.727 | 0.344                                  | 0.522                                  | 0.341 | 1.52 | 6.6  | 4.825                                  | 1.074 3                                | 0.040 | 0.762 | 1.024  | 0.237 | 0.064 |
| PM-2 | 51.2               | 180.6                | 2.146 | 0.748 | 0.352                                  | 0.569                                  | 0.382 | 1.62 | 4.2  | 4.765                                  | 1.029 1                                | 0.248 | 0.760 | 0.239  | 0.326 | 0.086 |
| PM-3 | 51.4               | 168.2                | 2.082 | 0.757 | 0.352                                  | 0.573                                  | 0.386 | 1.63 | 7.6  | 4.186                                  | 1.265 4                                | 0.022 | 0.820 | 1.177  | 0.213 | 0.057 |
| PL-1 | 50.4               | 147.5                | 2.019 | 0.756 | 0.379                                  | 0.596                                  | 0.380 | 1.58 | 5.1  | 2.689                                  | 0.877 2                                | 0.032 | 0.809 | 1.537  | 0.283 | 0.063 |
| PL-2 | 51.1               | 159.4                | 2.065 | 0.759 | 0.407                                  | 0.662                                  | 0.385 | 1.63 | 3.0  | 2.736                                  | 0.779 9                                | 0.089 | 0.762 | 0.478  | 0.293 | 0.088 |
| PL-3 | 49.2               | 151.2                | 2.150 | 0.767 | 0.387                                  | 0.607                                  | 0.363 | 1.57 | 5.8  | 3.030                                  | 1.115 6                                | 2.194 | 0.913 | 1.413  | 0.330 | 0.071 |
| PL-4 | 52.4               | 162.2                | 2.166 | 0.780 | 0.405                                  | 0.681                                  | 0.406 | 1.68 | 2.9  | 3.246                                  | 1.029 1                                | 0.032 | 0.768 | 0.655  | 0.321 | 0.092 |
| PL-5 | 52.0               | 169.4                | 2.379 | 0.763 | 0.384                                  | 0.631                                  | 0.391 | 1.64 | 5.9  | 3.505                                  | 0.998 3                                | 0.873 | 0.938 | 0.874  | 0.351 | 0.077 |
| PS-1 | 53.4               | 144.7                | 2.533 | 0.744 | 0.423                                  | 0.649                                  | 0.348 | 1.54 | 7.7  | 3.344                                  | 0.537 8                                | 0.818 | 0.861 | 1.068  | 0.174 | 0.069 |
| PS-2 | 53.4               | 150.3                | 2.680 | 0.755 | 0.414                                  | 0.709                                  | 0.416 | 1.71 | 5.0  | 3.314                                  | 0.571 6                                | 0.041 | 0.746 | 0.251  | 0.262 | 0.076 |
| PS-3 | 55.6               | 151.0                | 2.680 | 0.756 | 0.417                                  | 0.677                                  | 0.384 | 1.62 | 7.9  | 3.331                                  | 0.575 2                                | 0.040 | 0.756 | 0.979  | 0.187 | 0.058 |
| PS-4 | 51.9               | 160.0                | 2.875 | 0.756 | 0.416                                  | 0.705                                  | 0.410 | 1.70 | 4.4  | 2.817                                  | 0.679 6                                | 0.060 | 0.738 | 0.322  | 0.299 | 0.087 |
| PS-5 | 55.8               | 164.7                | 2.881 | 0.764 | 0.412                                  | 0.679                                  | 0.394 | 1.65 | 7.6  | 0.863                                  | 0.474 0                                | 0.350 | 0.824 | 0.838  | 0.226 | 0.063 |

取出精密称定, 计算吸湿率, 并以平衡吸湿率对相对湿度作图, 计算 CRH, 并用双指数函数、一级动力学、二次模型、Peleg、Higuchi 模型拟合曲线, 选择最佳模型的参数描述吸附过程, 并进行相关性分析, 结果见表 2。

**2.3.7 含水量** 按照《中国药典》2010 年版一部附录 IXH 烘干法测定粉体的含水量 (water content, WC)。取粉体适量 ( $w_1$ ), 平铺于已恒定质量的扁型称量瓶中, 厚度小于 5 mm, 精密称定, 在 105 °C 下干燥至恒定质量 ( $w_2$ ), 按照公式  $WC=(w_1-w_2)/w_1$  计算 WC, 结果见表 2。

## 2.4 软材性质测定

**2.4.1 软材 WC** 按照粉体 WC 测定方法, 测定软材的 WC。以单位质量的软材中的水分质量与干基的质量之比, 即液固比 (LSR) 表示软材的 WC, 结果见表 1。

**2.4.2 软材的塑性指数及稠度** 采用液塑限联合测定仪测定。软材锥入深度应控制在液限点 (a 点, 锥入深度约为 20 mm)、略大于塑限点 (c 点, 锥入深度小于 5 mm) 和二者的中间状态 (b 点) [12]。以软材的含水率 ( $\omega$ ) 为横坐标, 锥入深度 ( $h$ ) 为纵坐标作图, 以此 3 点绘制  $h-\omega$  图。直接采用最小二乘法拟合 [13], 求出锥入深度为 20 mm 时所对应的含水率, 即得液限 ( $W_L$ ), 根据液限, 查表得塑限时软材的锥入深度, 再由  $h-\omega$  图求出相对含水率, 即得塑限 ( $W_P$ ), 作差得塑性指数 ( $I_P$ ), 根据软材的 LSR 查表得相应稠度 ( $I_L$ ), 结果见表 3。

## 2.5 微丸质量评价

**2.5.1 微丸得率** 将制备好的微丸称量总质量 ( $w$ ) 后分别通过 12、14、18、24、28、32 目标准筛, 按

表 3 软材的性质 ( $n=3$ )

Table 3 Properties of wetting mass ( $n=3$ )

| 编号   | $W_L/\%$ | $W_P/\%$ | $I_P/\%$ | $I_L$ |
|------|----------|----------|----------|-------|
| PM-1 | 66.6     | 48.9     | 17.7     | 0.546 |
| PM-2 | 65.0     | 41.4     | 23.6     | 0.218 |
| PM-3 | 60.2     | 36.4     | 23.9     | 0.213 |
| PL-1 | 55.8     | 38.8     | 17.0     | 0.366 |
| PL-2 | /        | /        | /        | /     |
| PL-3 | 47.4     | 34.9     | 12.5     | 0.275 |
| PS-1 | 58.6     | 38.9     | 19.7     | 0.229 |
| PS-2 | /        | /        | /        | /     |
| PS-3 | 52.9     | 37.4     | 15.5     | 0.016 |

《中国药典》2010 年版一部附录 XIB 双筛分法方法测定各号筛上微丸的质量 ( $w_i$ ), 计算各筛上的得率 ( $Y$ ,  $Y=w_i/w$ )。

PNS 微丸的得率见表 4, PNS 微丸主要分布于 18~24 目。以 MCC 为辅料时, 随着 PNS 比例不断增加, 其微丸的得率不断提高; 以 L 为辅料时, 微丸的粒径分布较宽, 因此得率较低; 以 S 为辅料时, 微丸的粒径分布较窄, 因此得率较高。微丸的得率可能与微丸的粒径分布有关, 当微丸粒径大小较为均匀时, 相应微丸的得率也较高。

**2.5.2 微丸圆整度和大小** 采用 Image-proplus 6.0 软件测量微丸的横纵比 (aspect ratio, AR) 和 Feret 粒径, AR 为微丸的最长轴与最短轴之比, Feret 粒径为微丸投影轮廓两边界平行线间的距离。以 AR 和平均 Feret 粒径分别表征微丸的圆整度和大小。测量 Feret 粒径时, 取至少 100 个微丸, 每丸从不同方向测量 36 次, 求平均值 [14]。

表 4 不同处方所得 PNS 微丸的得率

Table 4 Yield of PNS Pellets prepared by different prescriptions

| 编号   | $Y/\%$ |         |         |         |         |         |       |
|------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
|      | 12 目上  | 12~14 目 | 14~18 目 | 18~24 目 | 24~28 目 | 28~32 目 | 32 目下 |
| PM-1 | 0.2    | 1.1     | 1.4     | 23.0    | 12.6    | 9.5     | 52.2  |
| PM-2 | 0.1    | 0.6     | 1.3     | 66.3    | 3.3     | 1.3     | 27.1  |
| PM-3 | 0.1    | 0.5     | 10.1    | 82.6    | 2.0     | 1.5     | 3.2   |
| PL-1 | 0.0    | 0.5     | 3.8     | 45.9    | 11.5    | 10.3    | 27.9  |
| PL-2 | 0.2    | 6.3     | 24.0    | 57.6    | 5.6     | 4.1     | 2.2   |
| PL-3 | 0.1    | 7.6     | 41.5    | 46.0    | 0.7     | 3.4     | 0.7   |
| PS-1 | 0.7    | 0.7     | 8.4     | 67.3    | 5.0     | 5.0     | 12.8  |
| PS-2 | 0.2    | 0.2     | 0.6     | 91.3    | 3.0     | 1.2     | 3.4   |
| PS-3 | 1.2    | 1.0     | 6.0     | 81.5    | 3.8     | 2.1     | 4.4   |

PNS 微丸的粒径分布(以一定粒径范围内的微丸数量占总体的比例即数量比例表示)见图 1。随着 PNS 比例的增加,以 MCC 为辅料时微丸的粒径逐渐增大、分布变宽;以 L 为辅料时微丸的粒径逐渐增大、分布变窄;以 S 为辅料时微丸粒径变化不明显,而分布变宽。

PNS 微丸的圆整度变化情况见图 2。由图 2 可知,粒径越接近挤出孔径的微丸越圆整,少数微丸的粒径与其圆整度无相关性。此外,以 L 为辅料制备的 PNS 微丸比以 S 为辅料的更圆整,可能是由于乳糖能使之黏性减弱,则软材更易于变形而滚圆。

**2.5.3 微丸  $\rho_b$**  将微丸通过约 20 cm 高的玻璃漏斗,落入 10 mL 量筒,测定其松散体积并称重,计

算微丸的  $\rho_b$ ,平行测定 3 次,求平均值。

PNS 微丸的  $\rho_b$  见表 5。当 PNS 比例不断增大时,3 种辅料制备的微丸  $\rho_b$  先减小后增大。以 MCC 为辅料时,微丸  $\rho_b$  最小;以 S 为辅料时,微丸  $\rho_b$  最大。空白微丸的粒径较小,微丸之间的空隙较小,因此  $\rho_b$  较大;加入中药提取物后,所得粒径增大,微丸间的空隙增加,微丸的  $\rho_b$  减小;当提取物比例继续增大时,混合粉的  $\rho_b$  增大,因此微丸的  $\rho_b$  又开始增大。

**2.5.4 脆碎度** 精密称量约 5 g 微丸( $w_1$ )于脆碎度仪中,并加入一定质量的玻璃珠<sup>[15]</sup>,在 25 r/min 的速率下旋转 4 min 后过 32 目标准筛,精密称量筛下碎片的质量( $w_2$ ),计算脆碎度( $Fr$ ,  $Fr=w_2/w_1$ )。

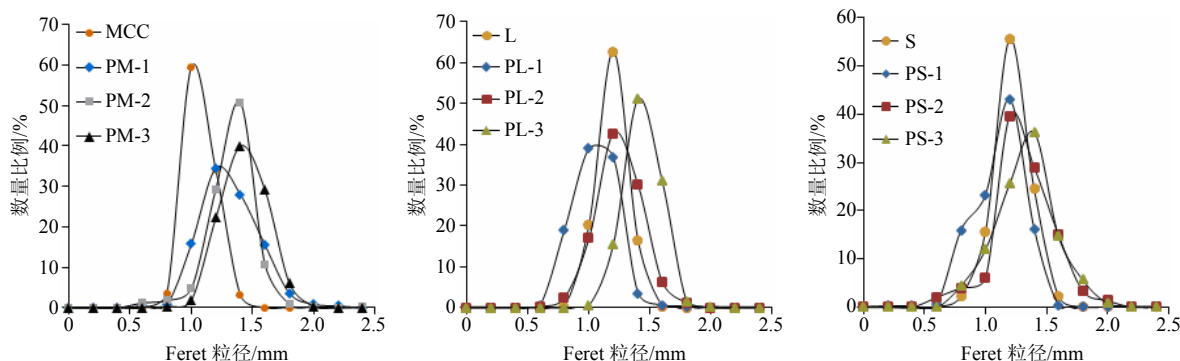


图 1 PNS 微丸的粒径分布

Fig. 1 Size distribution of different PNS Pellets

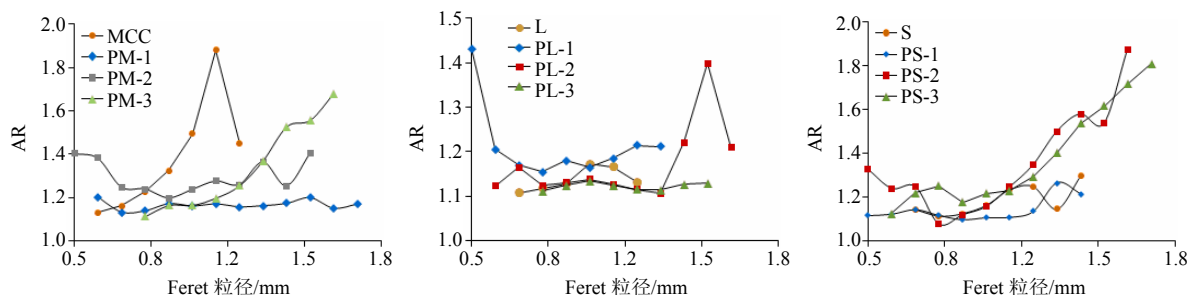


图 2 PNS 微丸圆整度变化情况

Fig. 2 Roundness of different PNS Pellets

表 5 PNS 微丸的  $\rho_b$  ( $n=3$ )

Table 5 Density of different PNS Pellets ( $n=3$ )

| 编号   | $\rho_b/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$ | 编号   | $\rho_b/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$ |
|------|----------------------------------------|------|----------------------------------------|
| MCC  | 0.897                                  | PL-2 | 0.639                                  |
| PM-1 | 0.707                                  | PL-3 | 0.668                                  |
| PM-2 | 0.587                                  | S    | 0.826                                  |
| PM-3 | 0.664                                  | PS-1 | 0.722                                  |
| L    | 0.827                                  | PS-2 | 0.715                                  |
| PL-1 | 0.716                                  | PS-3 | 0.729                                  |

PNS 微丸  $Fr$  见表 6。PNS 微丸  $Fr$  都较小,当 PNS 比例增加时,以 MCC 和 L 为辅料的微丸  $Fr$  有先增大后减小的趋势;以 S 为辅料时,微丸  $Fr$  随 PNS 比例增加有增大趋势。微丸的  $Fr$  可能与粉体黏性和结构有关,有研究表明,制备软材的润湿剂比例在一定范围内,微丸  $Fr$  粉体的 PV 成正比,与黏性成反比<sup>[16]</sup>。加入中药提取物后,可能导致微丸的空隙增加,因此  $Fr$  较空白微丸的大,随着提取物比例的不断增大,粉体黏性增加而  $Fr$  减小。

表 6 PNS 微丸的 Fr ( $n = 3$ )

Table 6 Friability of different PNS Pellets ( $n = 3$ )

| 编号   | Fr/% | 编号   | Fr/% |
|------|------|------|------|
| MCC  | 0.26 | PL-2 | 0.25 |
| PM-1 | 0.83 | PL-3 | 0.28 |
| PM-2 | 0.33 | S    | 0.18 |
| PM-3 | 0.48 | PS-1 | 0.42 |
| L    | 0.13 | PS-2 | 0.38 |
| PL-1 | 0.82 | PS-3 | 0.51 |

**2.5.5 微丸溶出度** 取 PNS 微丸 0.5 g, 以人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 为指标, 采用 HPLC 法测定。色谱条件: 色谱柱为 Kromasil 100-5 C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱条件: 0~20 min, 10%~50%乙腈, 柱温为 25 °C, 检测波长为 203 nm。按照《中国药典》2010 年版一部附录 XC 第三法, 以 250 mL 蒸馏水为溶出介质, 温度为 37 °C, 转速为 50 r/min, 分别于 0、10、20、40、60、80、120 min

时取样测定质量浓度, 计算累积溶出度, 以累积溶出度对时间作图, 如图 3 所示。分别采用 Weibull、Ritger-Peppas 模型拟合微丸的溶出曲线, 结果见表 7。结果表明不同处方 PNS 微丸的溶出度存在较大差异。

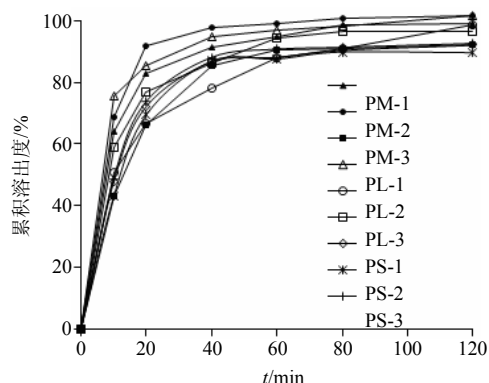


图 3 不同处方 PNS 微丸的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of PNS Pellets in different prescriptions

表 7 溶出模型拟合参数

Table 7 Fitting values of parameters of dissolution models

| 编号   | Weibull 模型参数 |         |                  |                     |                     | Ritger-Peppas 模型参数 |       |                  |
|------|--------------|---------|------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------|------------------|
|      | $\alpha$     | $\beta$ | $t_0/\text{min}$ | $T_{50}/\text{min}$ | $T_{80}/\text{min}$ | $k$                | $n$   | $t_0/\text{min}$ |
| PM-1 | 2.054        | 0.462   | 5.1              | 7.3                 | 18.0                | 69.1               | 0.080 | 9.6              |
| PM-2 | 1.637        | 0.541   | 6.7              | 8.0                 | 12.7                | 83.9               | 0.042 | 10.0             |
| PM-3 | 2.772        | 0.454   | 7.4              | 11.6                | 34.4                | 51.9               | 0.131 | 9.8              |
| PL-1 | 2.513        | 0.523   | 0.0              | 2.7                 | 13.0                | 72.9               | 0.072 | 8.4              |
| PL-2 | 5.734        | 0.605   | 0.0              | 9.7                 | 39.2                | 41.7               | 0.183 | 7.0              |
| PL-3 | 3.242        | 0.500   | 0.0              | 7.7                 | 24.0                | 61.2               | 0.103 | 9.2              |
| PS-1 | 1.603        | 0.313   | 8.9              | 10.3                | 29.4                | 59.9               | 0.096 | 9.9              |
| PS-2 | 1.684        | 0.317   | 9.2              | 10.8                | 32.4                | 58.3               | 0.100 | 10.0             |
| PS-3 | 1.581        | 0.324   | 8.8              | 10.1                | 26.1                | 62.3               | 0.091 | 9.9              |

## 2.6 相关性分析

采用 SPSS 19.0 统计分析软件对物料性质及微丸性质进行聚类分析及 PCA, 采用 SIMCA-P 11.5 软件 PLSR 进行相关性分析<sup>[17]</sup>。

**2.6.1 聚类分析** 聚类分析是根据观察值或变量之间的亲疏程度, 以逐次聚合的方法, 将最相似的对象结合在一起, 直到聚成一类, 将差别较大的对象归入不同类的一种多元统计分析方法<sup>[18]</sup>。分别以物料粉体学性质及微丸的性质为聚类变量, 采用欧式距离测量, 每 2 个样本间用 Average linkage 法连结, 结果见图 4。PNS 混合粉可分为 2 类, PNS 单独为 1 类, 其余混合粉为 1 类; 当聚类距离为 5 时, 可

按辅料比例继续将 PNS 混合粉分为 4 类; PNS 与其他混合粉为不同类, 含不同种类辅料的 PNS 混合粉体也被分为不同类, 表明辅料可以明显改变 PNS 的性质。当聚类距离为 10 时, PNS 微丸可分为 5 类, 以 L 为辅料时, 含药量较高的 PL-2、PL-3 与含药量较低的 PL-1 分为不同类; 以 S 为辅料时, 含药量较高的 PS-2、PS-3 与含药量较低的 PS-1 分为不同类; 以 MCC 辅料时, 3 种含药量的 PNS 微丸被分为不同类。当其聚类距离为 5 时可按辅料比例进一步分类, 表明不同性质的 PNS 混合粉体, 可以制备出不同性质的微丸。

**2.6.2 PCA** PCA 法广泛用于实验数据的统计分析,

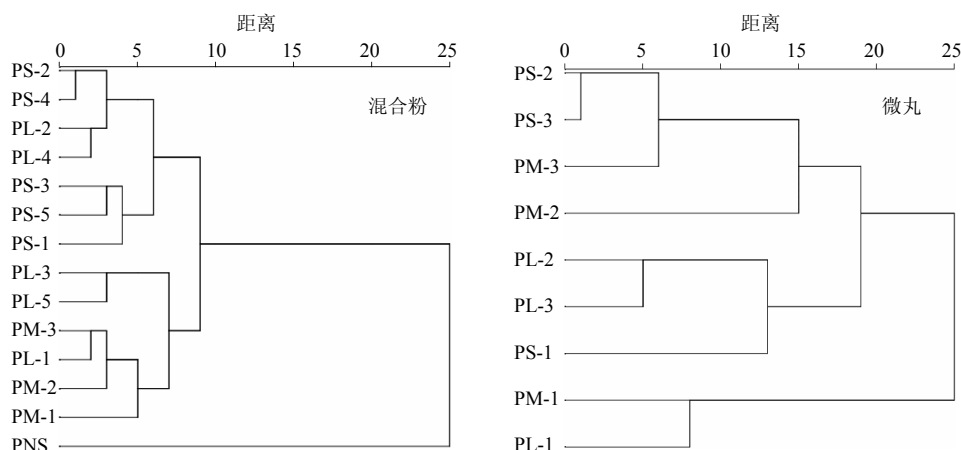


图 4 聚类分析树状图

Fig. 4 Dendrogram of cluster analysis

通过 PCA 可将众多具有一定相关性的变量重新组合成一组新的互相无关的几个综合变量, 同时又尽可能多地反映原来变量的信息<sup>[19]</sup>。分别对 PNS 物料及微丸的性质进行 PCA, PNS 混合粉体及其软材均提取第一主成分 (PC1), 其累计方差贡献率分别为 99.2%、98.8%, 将提取后的各主成分进行偏相关分析。粉体与软材性质的主成分载荷分别见表 8 和 9。

**2.6.3 PLSR** PNS 微丸性质与其粉体、软材性质的主成分间的相关系数分别为 0.620 8、0.905 3, 软材

表 9 软材性质的主成分载荷

Table 9 Loading of principal component of wetting mass

| 软材性质  | PC1  | 软材性质  | PC1  | 软材性质  | PC1  |
|-------|------|-------|------|-------|------|
| LSR   | 0.42 | $W_p$ | 0.99 | $I_L$ | 0.71 |
| $W_L$ | 1.00 | $I_p$ | 0.95 |       |      |

与粉体性质主成分间的相关系数为 0.494 8, 表明可建立 PLSR 模型<sup>[20]</sup>。经累计精度检验, 微丸与粉体之间无符合要求的回归模型; 软材的 LSR、 $W_L$ 、 $I_L$ 、 $W_p$ 、 $I_p$  与粉体性质的回归模型通过检验, span、 $\rho_t$ 、PV、 $k$  是软材性质的重要影响因素。微丸的  $\rho_b$  与软材性质的回归模型符合精度要求, 且 LSR、 $W_L$ 、 $W_p$ 、 $I_L$  的 VIP (自变量解释因变量时的重要程度) > 1, 是微丸性质的重要影响因素。各模型的回归系数见表 10、11。

由表 10 可知, PNS 软材的 LSR、 $W_L$ 、 $W_p$ 、 $I_p$ 、 $I_L$  与粉体的 PV 呈正相关, 与 span、 $\rho_t$ 、 $k$  呈负相关。制备 PNS 软材时, 水分首先渗入粉体粒子内部孔隙而不能提供结合力的作用, 当水分继续增加时, 粒子间充满水分而起到黏合剂和塑化剂的作用, 因此粒子间的水分是微丸成型的关键。CRH 的拟合常数

表 8 粉体性质的主成分载荷  
Table 8 Loading of principal components of powders

| 粉体性质      | PC1   | 粉体性质  | PC1   |
|-----------|-------|-------|-------|
| $\varphi$ | 0.42  | WC    | 0.50  |
| $d_{90}$  | 1.00  | PV    | 0.27  |
| span      | 0.59  | SSA   | 0.59  |
| CRH       | 0.28  | $c$   | -0.19 |
| $\rho_b$  | -0.55 | $k$   | 0.41  |
| $\rho_t$  | -0.17 | $k_p$ | 0.97  |
| CI        | 0.64  | $k_a$ | -0.65 |
| HR        | 0.69  | $k_s$ | -0.44 |

表10 PNS 混合粉体与软材的 PLSR 系数

Table 10 Coefficients of PNS mixed powders and wetting mass by partial least squares regressions

| 软材    | $\varphi$ | $d_{90}$ | span   | CRH    | $\rho_b$ | $\rho_t$ | CI     | HR     | WC     | PV    | SSA   | $c$    | $k$    | $k_p$  | $k_a$  | $k_s$ |
|-------|-----------|----------|--------|--------|----------|----------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|
| LSR   | -0.126    | -0.086   | -0.130 | -0.149 | -0.075   | -0.136   | -0.102 | -0.106 | -0.082 | 0.134 | 0.060 | -0.073 | -0.140 | -0.012 | -0.063 | 0.045 |
| $W_L$ | -0.111    | -0.058   | -0.120 | -0.142 | -0.073   | -0.127   | -0.088 | -0.088 | -0.081 | 0.143 | 0.057 | -0.100 | -0.152 | -0.052 | -0.076 | 0.055 |
| $W_p$ | -0.117    | -0.087   | -0.114 | -0.149 | -0.057   | -0.119   | -0.106 | -0.110 | -0.073 | 0.126 | 0.039 | -0.081 | -0.153 | -0.023 | -0.080 | 0.050 |
| $I_p$ | -0.066    | 0.021    | -0.100 | -0.088 | -0.086   | -0.107   | -0.024 | -0.018 | -0.075 | 0.138 | 0.080 | -0.112 | -0.107 | -0.100 | -0.048 | 0.049 |
| $I_L$ | -0.184    | -0.089   | -0.184 | -0.130 | -0.081   | -0.158   | -0.110 | -0.120 | -0.117 | 0.107 | 0.094 | -0.031 | -0.084 | 0.019  | -0.002 | 0.068 |



表11 PNS 微丸与软材 PLSR 系数

Table 11 Coefficients of PNS Pellets and wetting mass by partial least squares regressions

| 微丸 | LSR   | $W_L$ | $W_P$ | $I_P$ | $I_L$ |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 密度 | 0.170 | 0.127 | 0.157 | 0.031 | 0.140 |

$k$  越大, 对水分的亲和力越强, 再者水分的铺展面积越大, 因此软材的 LSR 及液、塑点越大。PNS 混合粉体的  $d_{90}$  对软材无影响, 可能由于溶解性过高导致粒径发生变化, 使其对微丸成型的作用较小。

由表 11 可知, PNS 微丸的  $\rho_b$  与软材的 LSR、 $W_L$ 、 $W_P$ 、 $I_L$  呈正相关, 与  $I_P$  相关性较小, PNS 微丸  $\rho_b$  与软材 WC 呈正相关, 与 WC 范围相关性较小, 可能由于水分的作用使粉体粒子之间相互粘结, 干

燥后形成固体桥, 因此微丸的空隙减小导致微丸的  $\rho_b$  增大<sup>[21]</sup>。

PNS 微丸的成型性与所测粉体性质无相关性, 可能是由于 PNS 粉体极易溶解, 加水制软材后, 粉体性质发生较大变化并形成了高黏性的液体, 其溶解性和黏性抑制其粉体性质对微丸的影响。

以 Weibull 模型导出的尺度参数  $\alpha$ 、时滞  $t_0$ 、特征溶出时间  $T_{50}$ 、 $T_{80}$  及 Ritger-Peppas 模型的释放指数  $n$  为因变量, 粉体性质为自变量, 采用 PLSR 法分析粉体性质与微丸溶出的相关性, 结果见表 12。拟合参数  $\alpha$ 、 $t_0$  的回归模型符合要求, 粉体性质 span、 $k_a$  (该值越小, 表面粉体对水分作用力越强) 为重要因素; PV、SSA 为灰度因素;  $d_{90}$  为无关因素。

溶出度相关性分析结果显示, PNS 微丸释放指

表 12 PLSR 回归系数

Table 12 Partial regression coefficients

| 常量       | $d_{90}$ | span   | PV     | SSA    | $c$    | $k$    | $k_a$  | $k_p$  | $k_s$  |
|----------|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| $\alpha$ | 0.042    | -0.260 | -0.261 | 0.118  | 0.057  | 0.046  | -0.009 | 0.232  | 0.247  |
| $t_0$    | 0.041    | 0.306  | 0.211  | -0.172 | -0.159 | -0.149 | -0.175 | -0.308 | -0.113 |

数  $n < 0.43$ , 属扩散溶出机制, 同时  $\alpha$  值较小说明溶出速率较快。水分润湿微丸表面并渗入微丸内部, 使 MCC 发生膨胀, 形成具有空隙的扩散层, 所测成分迅速溶解并通过该扩散层至溶出介质中, 因此为扩散机制, 而成分溶出速率较快一方面可能由于  $Rb_1$  迅速溶解于水中, 另一方面则因微丸骨架材料 MCC 具有多孔性及水不溶性, 水分易渗入。

### 3 讨论

本研究考察了不同处方对 PNS 微丸的成型性及物料粉体、软材的性质的影响, 经统计学分析, 微丸的成型性与物料性质之间有一定的相关性。PNS 微丸的  $\rho_b$  与软材的 WC 呈正相关, 与  $I_P$  相关性较小, 而软材的 WC 与粉体的 PV 呈正相关, 与粉体的密度、 $k$  呈负相关。此外, PNS 粉体的粒径与微丸的成型相关性较小。微丸的溶出行为与物料性质也有一定的相关性, 溶解性好的人参皂苷  $Rb_1$  以扩散机制溶出, 溶出速率与 PV 呈正相关; 溶出时滞与  $k_a$  呈负相关。

不同中药提取物或同一种中药采用不同工艺制备的提取物的物性差异较大, 对微丸的成型性影响较大。此外, 黏合剂的种类、制丸方法等对微丸的成型也有一定影响, 要精确控制微丸成型质量, 这些影响因素还有待进一步考察。

### 参考文献

- [1] 范晨怡, 蔡 垠, 陈 彦, 等. 润湿剂对葛根黄酮微丸粉体学和溶出度的影响 [J]. 中成药, 2008, 30(6): 928-930.
- [2] 朱诗竟, 丁青龙, 狄留庆, 等. 不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选 [J]. 中草药, 2013, 44(20): 2833-2840.
- [3] 包家汉, 潘家祯. 挤出滚圆法造粒过程中载物量影响探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(7): 333-335.
- [4] 汪 晶, 吕志阳, 吴晓燕, 等. 不同辅料对通塞脉浸膏粉体物理性质及其微丸成型性的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 37-40.
- [5] Rajen D S, Mohan K, David G, et al. Physicomechanical characterization of the extrusion-spheronization process. I. Instrumentation of the extruder [J]. Pharm Res, 1994, 11(3): 355-360.
- [6] 徐 涛, 涂家生, 高永良. 挤出-滚圆法制备微丸的设备和辅料研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2013, 13(1): 16-20.
- [7] 姜 雯, 何承辉, 邢建国. 香青兰总黄酮微丸制备工艺及释药机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 3004-3010.
- [8] Rough S L, Bridgewater J, Wilson D I. Effects of liquid phase migration on extrusion of microcrystalline cellulose pastes [J]. Int J Pharm, 2000, 204(1): 117-126.



- [9] 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.
- [10] 丁志平, 乔延江. 不同粒径黄连粉体的吸湿性实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 5-7.
- [11] Suppakul P, Chalernsook B, Ratisuthawat B, *et al.* Empirical modeling of moisture sorption characteristics and mechanical and barrier properties of cassava flour film and their relation to plasticizing-antiplasticizing effects [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2013, 50(1): 290-297.
- [12] 汪 晶, 吕志阳, 吴晓燕, 等. 不同辅料对通塞脉浸膏粉体物理性质及其微丸成型性的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 37-40.
- [13] 赵秀绍, 莫林利. 界限含水率试验数据计算方法与试验优化研究 [J]. 路基工程, 2010, 30(1): 29-31.
- [14] Chopra R, Podczek F, Newton J M, *et al.* The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 53(3): 327-333.
- [15] Heng P W, Koo O M. A study of the effects of the physical characteristics of micro-crystalline cellulose on performance in extrusion spheronization [J]. *Pharm Res*, 2001, 18(4): 480-487.
- [16] Santos H, Veiga F, Pina M, *et al.* Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation influence of formulation variables [J]. *Int J Pharm*, 2002, 246(1): 153-169.
- [17] 熊志伟, 罗 云, 廖正根, 等. 丹参提取物混合粉的粉体学性质与微丸成型的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 22(39): 4317-4323.
- [18] 孙宇章, 郭兰萍, 黄璐琦, 等. 多变量统计方法在中药资源生态学研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1257-1260.
- [19] 杜 焰, 冯 怡, 徐德生, 等. 基于主成分分析的中药粉体流动性表征研究 [J]. 中成药, 2012, 34(7): 1258-1263.
- [20] 李远华, 陶劲松, 李继庚, 等. 基于偏最小二乘法的纸张抗张强度预测模型 [J]. 化工学报, 2014, 65(9): 3544-3551.
- [21] Kleinebudde P. The crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion and spheronization [J]. *Pharm Res*, 1997, 14(6): 804-809.