

• 药剂与工艺 •

基于挤出物质构特性的挤出工艺对微丸成型质量的影响研究

郑亚平^{1,2}, 张雪², 鲜洁晨², 冯怡², 李雪², 楚世慈^{1,2}, 洪燕龙^{1,2*}

1. 上海中医药大学 上海中医健康服务协同创新中心, 上海 201203

2. 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

摘要:目的 分析探索挤出滚圆法制备微丸的工艺参数如挤出转速、挤出筛网孔径及挤出次数对挤出物的质构特性及微丸成型质量的影响规律。方法 以微晶纤维素(MCC)为成球剂,以乳糖、Methocel E5 级羟丙基甲基纤维素(E5)、Methocel E15 级羟丙基甲基纤维素(E15)、Methocel K100 级羟丙基甲基纤维素(K100)4种辅料及8种中药提取物(槟榔提取物、败酱草提取物、石菖蒲提取物、红藤提取物、补骨脂提取物、大川芎方提取物、川芎提取物、天麻提取物)为模型药物组成12个制剂处方,分别于3个水平的挤出转速、挤出筛网孔径及挤出次数条件下制备挤出物,一部分用来测定质构参数,另一部分滚圆后对微丸质量进行评价。结果 随着筛网孔径变大,挤出物表现出硬度减小的趋势、弹性及黏附性显著增大,即挤出物易产生形变及相互黏附,微丸的圆整度有降低的趋势,而粒径则显著增大;随着挤出次数的增加,挤出物的硬度、内聚性、咀嚼性及回复性均显著变大,而挤出转速对不同挤出物的质构特性呈现不同的影响。结论 在制备微丸时,可根据挤出物的质构特性,有目的地选择挤出工艺,以制备良好的球形微丸。

关键词:挤出物;质构特性;微丸;挤出工艺;成型质量;挤出滚圆法;微晶纤维素;Methocel E5 级羟丙基甲基纤维素;Methocel E15 级羟丙基甲基纤维素;Methocel K100 级羟丙基甲基纤维素;槟榔;败酱草;石菖蒲;红藤;补骨脂;大川芎方;川芎;天麻;提取物;硬度;弹性;黏附性;内聚性;咀嚼性;回复性;圆整度;粒径

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3288-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.005

Effect of extrusion process on formability of pellets based on texture properties of extrudates

ZHENG Ya-ping^{1,2}, ZHANG Xue², XIAN Jie-chen², FENG Yi², LI Xue², CHU Shi-ci^{1,2}, HONG Yan-long^{1,2}

1. Shanghai Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Health Service, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To analyze the effect of extrusion factors such as extrusion speed, screen hole diameter, and extrusion times on the texture properties of extrudate and the quality of pellets. **Methods** In this study, microcrystalline cellulose (MCC) as pelletization aid, lactose, Methocel E5 HPMC, Methocel E15 HPMC, Methocel K100 HPMC, and eight kinds of herbal extracts (extracts of *Areca catechu*, *Patrinia scabiosae folia*, *Acorus tatarinowii*, *Sargentodoxa cuneata*, *Psoralea corylifolia*, Dachuanxiong Decoction, *Ligusticum chuanxiong*, and *Gastrodia elata*) were used as model drugs. Extrudates were prepared under different levels of process parameters, and one part was used to measure the texture parameters, the other part used for quality evaluation after spheronization. **Results** With a large screen hole diameter, it showed that hardness of extrudate became lower and the adhesiveness as well as the springiness was significantly higher, leading to a large particle size and poor roundness of pellets. Repeated extrusion could increase

收稿日期: 2017-07-20

基金项目: 国家青年自然科学基金项目(81202923);上海市卫计委新3年行动计划(ZY3-CCCX-3-5001, ZY3-CCCX-3-2002);上海市科委项目资助(15DZ2292000);上海市中医药科技创新项目(ZYKC201603003)

作者简介: 郑亚平(1992—),女,在读硕士研究生,研究方向为中药制剂新技术、新剂型。Tel: 13122399760 E-mail: 1349720049@qq.com

*通信作者 洪燕龙(1978—),男,副研究员,研究方向为中药制剂新技术、新剂型的研究。Tel: (021)58950297 E-mail: hftuir@163.com

hardness, cohesiveness, chewiness, and resilience of extrudate. Not any strong correlation was found between the extrusion speed and texture properties in the study. **Conclusion** The extrusion process could be purposefully selected to prepare ideal pellets according to texture properties of extrudate.

Key words: extrudate; texture properties; pellets; extrusion process; quality of pellets; extrusion and spheronization; microcrystalline cellulose; Methocel E5 HPMC; Methocel E15 HPMC; Methocel K100 HPMC; *Areca catechu* L.; *Patrinia scabiosae folia* Fisch. ex Trev.; *Acorus tatarinowii* Schott.; *Sargentodoxa cuneata* (Oliv.) Rehd. et Wils.; *Psoralea corylifolia* L.; Dachuanxiong Decoction; *Ligusticum chuanxiong* Hort.; *Gastrodia elata* Bl.; extracts; hardness; springness; adhesiveness; cohesiveness; chewiness; resilience; roundness; particle size

微丸一般指粒径在 0.5~2.5 mm 的球形或类球形的口服固体制剂, 可以作为制剂中间体进一步压制成片剂或填充胶囊, 也可以直接服用, 具有粒径分布窄、流动性好、圆整度高、便于包衣等优点, 在药剂学领域中应用十分广泛^[1-2]。挤出滚圆法被认为是目前国内外应用最广泛的一种制微丸方法, 其设备简单、工艺简易^[2-5]。近年来, 挤出滚圆法制备中药微丸是中药制剂研究的热点之一, 但由于该法制备的中药微丸载药量较低, 普遍在 20%~40%, 应用受到一定的限制^[6-9]。其主要原因可能是中药制剂原料(药材细粉、提取物)的理化性质差异较大, 且多表现出黏附性高等特点。目前, 对中药挤出物、软材的物理性质研究才刚刚起步, 对制剂原料的物理性质与中药微丸成型质量的相关性也仅有少数的报道^[10-11]。

软材、挤出物是挤出滚圆法制备微丸的物质基础, 其转矩流变性和质构特性(黏附性、硬度、弹性、回复性、内聚性和咀嚼性等)直接影响微丸的质量^[12-14]。采用转矩流变仪(mixer torque rheometry, MTR)测定制剂原料的转矩流变曲线, 是控制软材质量最可靠的方法^[15-16]。MTR 可以指导制备微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)微丸的最佳润湿剂用量, 并可预测产品质量^[17-19], 如 Kristensen 等^[20]发现含 80% MCC 的处方中, 软材的平均转矩力与微丸的粒径之间存在线性关系。高雅等^[21]应用物性测试仪(texture analyser, TA)首次对挤出物的质构特性进行了多参数表征, 进一步研究了 120 个处方的挤出物的质构特性与微丸成型性的相关规律, 结果表明, 通过测定挤出物的质构特性, 可以对挤出物进行有效的分类, 进而预测微丸成型质量, 例如当硬度与弹性之比在 30 992~47 689 g、咀嚼性和回复性在适宜的范围时可制得球形微丸^[22]。

挤出工艺(包括挤出速率、挤出筛网的孔径、挤出次数、挤出设备的类型等)对微丸的成型质量

有重要的影响, 文献已有较多的报道^[23-24]。如挤出转速较快, 软材中的水分分布均匀, 滚圆得到的微丸粒径分布范围窄、圆整度好, 而挤出较慢则滚圆无法成球形^[25]; 随着筛网孔径的增加, 微丸的平均粒径会随着增加^[26-27], 随着筛网厚度的增大, 挤出物由表面粗糙、相对松散到较为致密变化^[28]; 重复挤出能够保证水分的均匀分布, 减少微丸内部的总孔隙体积, 使微丸更加致密, 但挤出次数增多, 也可能使挤出物变干、硬度增加^[29]。但上述文献对挤出工艺如何影响挤出物的质构特性等物理性质, 进而影响微丸的成型质量, 仅有定性的、主观的描述, 尚未有定量的、客观的研究报道。

本研究通过对不同处方在不同挤出转速、不同筛网孔径以及重复挤出下所得挤出物的硬度、咀嚼性、弹性等质构特性进行研究, 进而检测相应的微丸质量, 探索挤出工艺对挤出物质构特性及其微丸成型性质量的影响规律, 为中药微丸挤出工艺参数的选择提供依据。

1 仪器与试剂

1.1 主要仪器

挤出滚圆机 E50-S250, 重庆英格造粒包衣技术有限公司; TA. XT plus, 英国 Stable Micro Systems; A/B E 探头, 容积为 55 mm×70 mm 的丙烯酸样品杯及直径为 45 mm 的圆盘; BT-1000 粉体综合特性测定仪, 丹东百特仪器厂; CJY-300B 型脆碎度仪器, 上海黄海药检仪器厂; JA5002 电子天平, 上海精天电子仪器有限公司。

1.2 试剂与药品

MCC (Avicel PH 101, FMC Corporation, 美国, 批号为 P110822101, 标记为 FMC101; MCC WJ 101, 安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号 111201, 标记为 WJ101), 一水乳糖 (Lactose 314 WG, Foremost Farms USA Cooperative, 美国, 批号 8511082214, 标记为 Lac), 羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Methocel E5, Methocel E15, Methocel K100, 美国 Colorcon

公司, 批号分别为 TI26012401、ZA240124L2、PD353820, 分别标记为 E5、E15 及 K100)。

槟榔提取物 (BL)、败酱草提取物 (BJC)、石菖蒲提取物 (SCP)、红藤提取物 (HT), 华润三九医药股份有限公司, 批号分别为 120409、110901、120409、110802; 补骨脂提取物 (BGZ), 宁波立华制药有限公司, 批号为 20120201。上述提取物均为水提取、浓缩、喷雾干燥并过 80 目筛而得。大川芎方提取物 (DCXF) 为川芎与天麻的提取物以 4:3 混合而成, 其中川芎提取物 (CX, 江苏泽朗医药科技有限公司, 批号为 20121008)、天麻提取物 (TM, 批号为 20130404, 西安合健生物有限公司) 均为醇提取、浓缩、真空干燥并过 80 目筛而得。

2 方法与结果

2.1 挤出物的制备

每个实验处方总量为 50 g, 以 MCC 为成球剂, 以一水乳糖 (载药量 70%)、3 种 HPMC (载药量分别为 10%、5%、2%) 及中药提取物 (载药量均为 30%) 为模型药物, 混合均匀, 经喷壶均匀撒入适量 (预实验可获得理想微丸的润湿剂用量) 的蒸馏水为润湿剂, 经捏合、槽型混合机充分混合搅拌至均匀后投入挤出机, 以一定的挤出转速经过一定的筛网孔径挤出即得均一挤出物, 备用。挤出物中一部分用来测定挤出物的质构特性, 另一部分用来制备微丸。

2.1.1 不同挤出转速下挤出物的制备 挤出转速低于 20 r/min, 在挤出过程中, 螺杆易被软材所阻而无法转动; 挤出转速高于 60 r/min, 则挤出速度过快, 水分分散不均匀且螺杆对软材的剪切应力增大而成扁平状, 影响分析, 因此本研究选择挤出转速区间为 20~60 r/min。取制剂原料, 加入适量的蒸馏水, 经捏合至均一状态后, 投入挤出机, 在 20、40、60 r/min 挤出转速下经过 0.6 mm 的筛网孔径 (1 mm 厚度, 每英寸 15 个孔径) 挤出, 即得 3 种挤出转速下的均一挤出物, 备用。

2.1.2 不同筛网孔径下挤出物的制备 不同处方分别按照一定的配比混合均匀后, 加入润湿剂制备软材, 并在 60 r/min 的挤出转速下, 分别通过 0.6、1.0、1.4 mm 筛网孔径进行挤出, 得到挤出物。

2.1.3 不同挤出次数下挤出物的制备 制剂原料加入一定量的润湿剂制备软材, 于 60 r/min 挤出转速下, 经过 0.6 mm 的筛网孔径分别挤出 1、2、3 次, 得到的挤出物备用。

2.2 挤出物质构特性的测定

挤出物的质构特性以物性测试仪 TA. XT plus 经过 2 次下压、穿冲测定得到。首先将 A/B E 探头安装到物性测试仪的测试臂上, 并将空样品杯 (容积为 55 mm×70 mm 的丙烯酸样品杯) 放置于探头正下方, 执行 Calibration 操作, 校正探头高度, 使探头于每次执行完程序后返回到距离样品杯底部 8 cm 高度处。将制备好的挤出物, 称定 30 g 于样品杯中, 执行 TPA 程序, 参数如下^[21]: 预测试速度 (pre-test speed) 2 mm/s; 测试速度 (test speed) 5 mm/s; 测试后速度 (post-test speed) 5 mm/s; 应变 (strain): 高度的 40%; 停留时间 (stop time) 5 s; 触发力 (trigger force) 1 500 g。根据以时间 (s) 为横坐标、以力 (g) 为纵坐标的 TPA 曲线, 分析可得到挤出物的硬度 (hardness, Ha)、黏附性 (adhesiveness, Ad)、弹性 (springiness, Sp)、内聚性 (cohesiveness, Co)、咀嚼性 (chewiness, Ch) 和回复性 (resilience, Re) 6 个质构特性。

2.3 微丸的制备

微丸以挤出滚圆法制备, 将挤出后制备的均一挤出物投入滚圆桶内以 1 500 r/min 转速滚圆 3 min 后置于 60 °C 烘箱内干燥 3 h 后备用。

2.4 微丸的质量评价

2.4.1 得率 称定挤出物 m_1 (折合成制剂原料粉体质量 m_0), 取烘干后微丸过 24~60 目筛 (0.3~0.8 mm), 称定过 24 目不过 60 目筛的微丸质量 (m_2) 计算收率 (Y)。

$$m_0 = m_1 / (1 + \text{加水量})$$

$$Y = m_2 / m_0$$

2.4.2 圆整度 称取约 1 g 筛分后的微丸样品, 均匀铺于长为 10 cm 的光面玻璃板一端, 并缓缓抬起玻璃板一端, 直到所有微丸样品开始滚动时, 测定玻璃抬起高度 (h , cm), 则由反正弦求算倾斜平面与水平面所形成的夹角 (θ) 即平面临界角, 表征微丸的圆整度, θ 越小表明微丸的圆整度越好。

2.4.3 脆碎度 称取 10 g 过筛后的微丸样品置于片剂脆碎度测试仪中, 以 100 r/min, 将经脆碎度测试后的微丸样品过 60 目筛, 并称量通过 60 目筛的微丸及细粉的质量 (w_1), 计算脆碎度 (Fri)。

$$\text{Fri} = w_1 / 10$$

2.4.4 粒径及粒径分布 粒径及粒径分布采用激光粒度仪干法测定, 称取样品约 2 g 置于金属样品盘上, 测定粉体的粒径及粒径分布 (span), 平行 3 次

求平均值, 其中 d_{10} 表示累计粒度分布数达到 10% 时所对应的粒径大小, 其物理意义是粒径小于它的颗粒占总量的 10%, d_{50} 、 d_{90} 依次类推。

$$\text{span}=(d_{90}-d_{10})/d_{50}$$

2.4.5 松密度 (ρ_b) 以 BT-1000 粉体综合特性测试仪测定, 预先精密称定体积为 25 mL 的玻璃量筒的质量 (m_0), 通过振动筛加微丸至刻度处, 精密称定微丸与容器的总质量, 连续 3 次求平均值(m_1), 计算 ρ_b 。

$$\rho_b=(m_1-m_0)/25$$

2.4.6 振实密度 (ρ_t) 通过振动筛加样后, 定时 5 min 连续振动, 至微丸表面不再下降为止, 读取体积 V_1 , 称定总质量, 平行 3 次求平均值 (m_2), 计算 ρ_t 以及表征微丸流动性的 HR 系数。

$$\rho_t=(m_2-m_0)/V_1$$

$$\text{HR}=\rho_t/\rho_b$$

2.5 不同挤出工艺条件下挤出物的质构特性及滚圆结果

2.5.1 筛网孔径对挤出物质构特性及微丸成型质量影响的研究结果 不同处方的挤出物质构特性及微丸质量如表 1 所示。以挤出筛网孔径大小为横坐标, 以挤出物的质构特性为纵坐标, 绘制挤出物质构特性-筛网孔径变化曲线, 如图 1 所示。从图 1 可以看出, 在所研究的处方范围内, 挤出物的 Sp 随着筛网孔径的增大显著性增大, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 挤出物的 Ad 也出现了随筛网孔径增大而明显变大, 且在不同处方之间表现出了一致的变化趋势; 另外, 挤出物的 Ha 则先减小后增大, 在 1.0 mm 筛网孔径时最小 ($P<0.05$), 而于 0.6 mm 及 1.4 mm 所制备的挤出物的 Ha 差别并不明显或没有差别, 且不同处方的挤出物中表现出了相同的趋势。LSD 分析见表 2。

表 1 不同筛网孔径下挤出物质构特性及微丸质量 ($n = 36$)

Table 1 Texture properties of extrudate and pellet quality under different screen hole diameters ($n = 36$)

编号	制剂处方	孔径/ mm	加水量/ ($\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re	Y/%	$\theta/(\text{°})$	Fri/ %	$\rho_b/$ ($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	$\rho_t/$ ($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	HR	$d_{50}/\mu\text{m}$	span
F1	E5 10%	0.6	0.90	24 051	-14.637	0.442	0.383	4 068	0.135	76.5	26.74	1.9	0.85	0.90	1.07	559.34	0.60
F2	E5 10%	1.0	0.90	18 523	-29.810	0.465	0.328	2 831	0.113	87.3	21.72	5.7	0.78	0.89	1.15	1 039.14	0.96
F3	E5 10%	1.4	0.90	19 487	-41.799	0.533	0.317	3 280	0.112	86.6	29.34	0.9	0.79	0.95	1.19	1 120.35	0.60
F4	E15 5%	0.6	1.00	24 104	-21.858	0.495	0.376	4 485	0.136	72.2	19.88	1.0	0.89	0.92	1.03	558.40	0.61
F5	E15 5%	1.0	1.00	19 649	-36.507	0.525	0.309	3 182	0.113	97.5	19.88	3.4	0.86	0.95	1.11	979.27	0.88
F6	E15 5%	1.4	1.00	21 752	-41.487	0.612	0.322	4 271	0.120	92.9	24.20	0.7	0.86	0.92	1.07	1 210.86	0.56
F7	K100 2%	0.6	1.10	17 898	-15.754	0.425	0.353	2 678	0.118	77.6	21.10	4.1	0.80	0.95	1.19	535.80	0.61
F8	K100 2%	1.0	1.10	15 879	-33.341	0.504	0.317	2 532	0.110	83.1	19.27	2.1	0.89	0.97	1.10	825.29	0.73
F9	K100 2%	1.4	1.10	16 826	-33.126	0.660	0.318	3 517	0.111	78.3	26.74	2.3	0.81	0.87	1.07	1 136.71	0.60
F10	Lac70%	0.6	0.45	23 099	-2.754	0.489	0.322	3 636	0.128	33.5	17.46	0.2	0.84	0.95	1.13	535.75	0.59
F11	Lac70%	1.0	0.45	17 151	-8.192	0.472	0.226	1 861	0.103	46.2	15.66	5.1	0.83	0.98	1.18	1 097.73	0.67
F12	Lac70%	1.4	0.45	20 787	-18.463	0.544	0.254	2 867	0.121	38.3	19.27	4.3	0.81	0.92	1.14	1 138.43	0.65
F13	SCP 30%	0.6	0.50	23 950	-12.562	0.457	0.378	4 137	0.130	89.0	20.66	0.3	0.80	0.95	1.19	580.84	0.60
F14	SCP 30%	1.0	0.50	25 514	-26.194	0.540	0.402	5 543	0.138	93.1	16.26	1.1	0.88	0.92	1.05	953.00	0.90
F15	SCP 30%	1.4	0.50	27 584	-36.994	0.589	0.371	6 049	0.138	76.0	15.66	1.3	0.82	0.88	1.07	1 124.85	0.63
F16	BGZ 30%	0.6	0.56	22 374	-8.357	0.443	0.391	3 885	0.132	52.8	20.07	0.2	0.97	1.07	1.10	556.42	0.60
F17	BGZ 30%	1.0	0.56	18 416	-24.059	0.451	0.351	2 918	0.117	82.6	14.48	0.7	0.82	0.87	1.07	764.39	0.67
F18	BGZ 30%	1.4	0.56	19 570	-42.369	0.526	0.355	3 654	0.122	79.3	15.07	0.4	0.84	0.87	1.04	1 091.59	0.62
F19	DCXF 30%	0.6	0.56	20 547	-9.696	0.438	0.383	3 446	0.126	67.4	20.66	2.2	0.80	0.91	1.14	560.41	0.61
F20	DCXF 30%	1.0	0.56	17 497	-10.679	0.528	0.388	3 578	0.125	53.1	15.66	1.5	0.83	0.88	1.06	787.85	0.75
F21	DCXF 30%	1.4	0.56	18 877	-14.190	0.510	0.387	3 729	0.132	52.8	15.66	0.8	0.83	0.86	1.04	1 158.64	0.60
F22	BL 30%	0.6	0.56	24 795	-7.863	0.445	0.396	4 367	0.132	64.9	23.06	1.6	0.88	0.96	1.10	559.64	0.60
F23	BL 30%	1.0	0.56	18 753	-13.891	0.486	0.379	3 452	0.116	69.7	15.66	2.5	0.84	0.93	1.11	787.64	0.82

续表 1

编号	制剂处方	孔径/mm	加水量/(g·g ⁻¹)	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re	Y/%	θ/(°)	Fri/%	ρ _w /(g·mL ⁻¹)	ρ _d /(g·mL ⁻¹)	HR	d ₅₀ /μm	span
F24	BL 30%	1.4	0.56	18 552	-14.896	0.556	0.351	3 615	0.115	65.6	16.26	3.5	0.84	0.91	1.09	1 069.64	0.69
F25	CX 30%	0.6	0.58	20 555	-5.001	0.487	0.383	3 837	0.130	97.5	16.54	0.5	0.88	0.96	1.09	566.69	0.60
F26	CX 30%	1.0	0.58	18 995	-16.779	0.532	0.357	3 615	0.122	89.2	16.26	0.3	0.83	0.88	1.06	874.89	0.86
F27	CX 30%	1.4	0.58	18 485	-25.364	0.549	0.334	3 391	0.116	94.9	18.06	0.5	0.82	0.87	1.06	1 162.41	0.59
F28	TM 30%	0.6	0.58	19 582	-3.681	0.470	0.414	3 810	0.136	74.2	21.26	2.8	0.97	1.02	1.05	520.48	0.59
F29	TM 30%	1.0	0.58	19 727	-13.512	0.526	0.404	4 195	0.134	79.0	16.86	2.4	0.83	0.88	1.06	749.53	0.59
F30	TM 30%	1.4	0.58	21 453	-23.766	0.699	0.410	6 170	0.144	55.8	18.06	2.0	0.82	0.86	1.04	1 128.59	0.61
F31	HT 30%	0.6	0.60	22 782	-18.870	0.425	0.369	3 572	0.120	76.0	16.86	1.0	0.78	0.93	1.19	564.60	0.60
F32	HT 30%	1.0	0.60	19 173	-21.064	0.466	0.374	3 339	0.108	90.3	13.89	1.7	0.83	0.90	1.09	883.83	0.86
F33	HT 30%	1.4	0.60	21 816	-35.674	0.475	0.379	3 918	0.117	84.4	17.46	1.1	0.85	0.89	1.05	1 142.57	0.60
F34	BJC 30%	0.6	0.60	18 567	-11.775	0.477	0.375	3 304	0.120	66.7	21.86	2.9	0.86	1.15	1.33	569.91	0.61
F35	BJC 30%	1.0	0.60	19 039	-15.299	0.488	0.400	3 719	0.133	69.1	16.26	2.4	0.84	0.92	1.09	854.27	0.81
F36	BJC 30%	1.4	0.60	19 332	-12.563	0.658	0.340	4 313	0.133	51.2	18.66	3.1	0.84	0.89	1.06	1 134.92	0.64

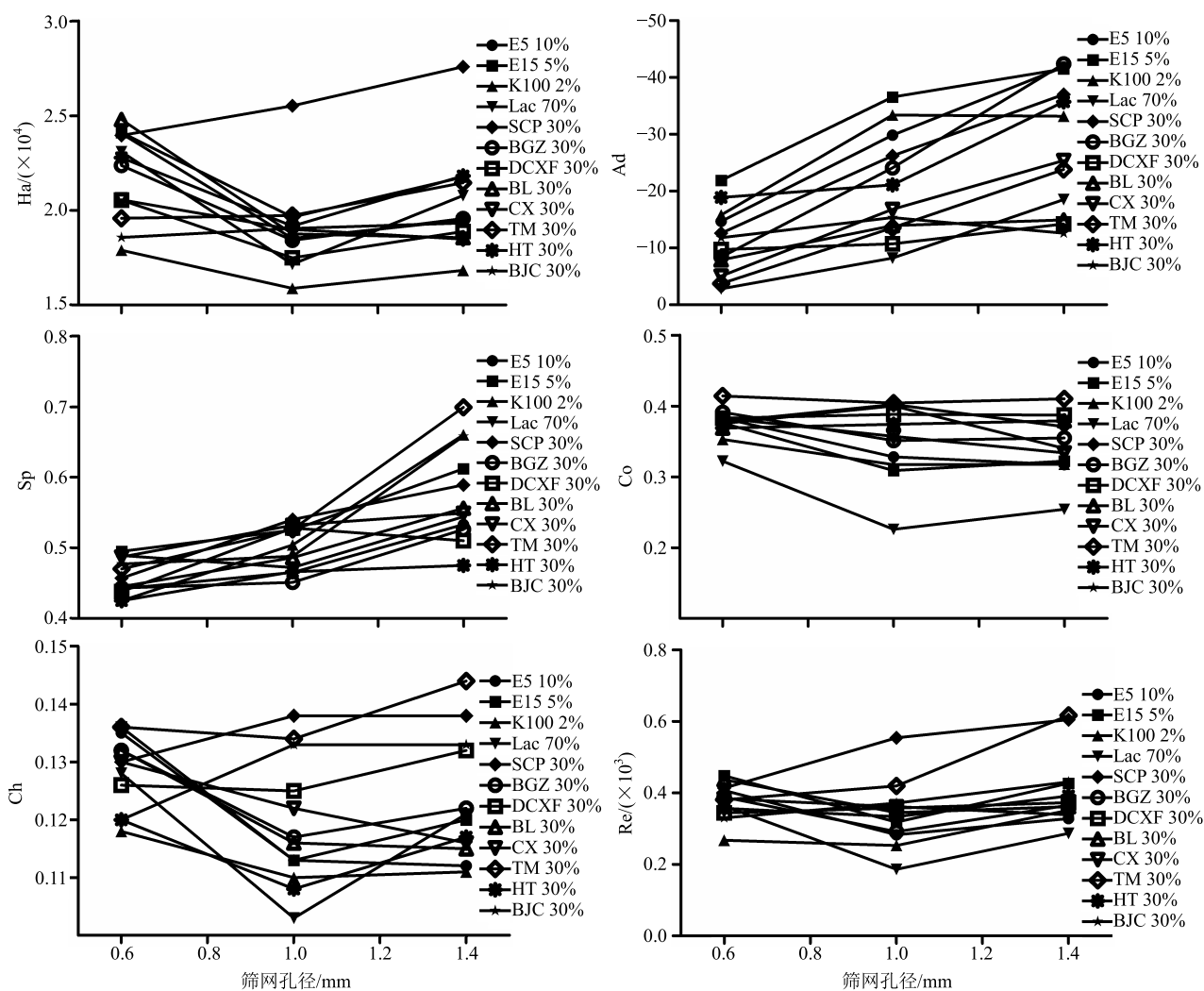


图 1 挤出物质构特性随筛网孔径的变化趋势

Fig. 1 Variation trend of texture properties of extrudates under different screen hole diameters

对微丸质量进行 LSD 分析, 结果见表 3。与筛网孔径为 0.6 mm 相比较, 筛网孔径为 1.0 mm 所得的微丸其表面临界角显著降低 ($P < 0.05$), 说明其圆整度较高。一般认为由于平面临界角是通过测定缓缓抬起玻璃板一端测定微丸开始滑落时所对应的高度, 粒径较大的颗粒其流动性较粒径较小的颗粒好, 因此本研究中所测数据中显示 1.4 mm 筛网孔径得到的微丸其平面临界角较 0.6 mm 的小, 但观察其表面发现 1.4 mm 所得微丸的形状较为不规整。

这是由于 1.4 mm 筛网孔径下所得挤出物 Ad 较大, 滚圆时黏附其他较小颗粒而形成不规整微丸。另外, 尽管筛网孔径为 1.0 mm 所得的微丸得率相对较大, 但 3 个水平的筛网孔径, 其微丸得率没有显著的差异, 这可能由于过筛时不规则形体的粒子具有较小的长短经而顺利通过筛孔造成的。表 3 中数据也显示: 微丸包装属性 ρ_b 和 ρ_t 随着筛网孔径的变大而出现变小的趋势。

2.5.2 挤出转速对挤出物质构特性及微丸成型质量

表 2 不同筛网孔径下挤出物质构特性的 LSD 比较结果 ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 2 LSD comparison results for texture properties of extrudates under different screen hole diameters ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

筛网孔径/mm	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re
0.6	21 859 ± 2 348	-11.07 ± 5.99	0.458 ± 0.025	0.377 ± 0.023	3 769 ± 493	0.129 ± 0.006
1.0	19 026 ± 2 325*	-20.78 ± 9.21*	0.499 ± 0.031*	0.353 ± 0.052	3 397 ± 911	0.119 ± 0.011*
1.4	20 376 ± 2 723	-28.39 ± 11.52*	0.576 ± 0.068*#	0.345 ± 0.041	4 065 ± 1 035	0.123 ± 0.011

与 0.6 mm 的筛网孔径所制备的挤出物质构特性相比: * $P < 0.05$; 与 1.0 mm 筛网孔径所制备的挤出物质构特性相比: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs texture properties of extrudate prepared by the pore size of 0.6 mm; # $P < 0.05$ vs texture properties of extrudate prepared by the pore size of 1.0 mm

表 3 不同筛网孔径下微丸质量的 LSD 比较结果 ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 3 Comparison on LSD of pellet quality under different screen hole diameters ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

筛网孔径/mm	Y/%	$\theta/(\circ)$	Fri/%	$\rho_b/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$\rho_t/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	HR	$d_{50}/\mu\text{m}$	span
0.6	70.7 ± 16.4	20.5 ± 2.8	1.6 ± 1.3	0.86 ± 0.06	0.97 ± 0.07	1.13 ± 0.08	555.69 ± 16.86	0.60 ± 0.01
1.0	78.4 ± 15.9	16.8 ± 2.3*	2.4 ± 1.6	0.84 ± 0.03	0.91 ± 0.04*	1.09 ± 0.04	883.07 ± 112.37*	0.79 ± 0.11*
1.4	71.3 ± 18.3	19.5 ± 4.6	1.7 ± 1.3	0.83 ± 0.02	0.89 ± 0.03*	1.08 ± 0.05*	1 134.96 ± 35.23*#	0.62 ± 0.03#

与 0.6 mm 的筛网孔径所得微丸质量相比: * $P < 0.05$; 与 1.0 mm 筛网孔径所得微丸质量相比: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs the quality of pellets prepared by the pore size of 0.6 mm; # $P < 0.05$ vs the quality of pellets prepared by the pore size of 1.0 mm

影响的研究结果 不同处方挤出物质构特性的结果如表 4 所示。以挤出物质构特性为纵坐标, 以挤出转速为横坐标, 绘制不同挤出转速条件下挤出物质构特性的散点图, 如图 2 所示。可以看出, 随挤出转速的增大, 挤出物的 Ha、Sp、Co、Ch 及 Re 在不同处方中变化趋势不同, 而挤出物的 Ad 则表现出了较为一致的变小趋势。不同挤出转速条件下所得挤出物质构特性之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

对以上微丸质量进行多重比较, 如表 6 所示。结果表明在 40 r/min 挤出转速下所得挤出物经滚圆后微丸的平面临界角要明显小于 60 r/min 下所得 ($P < 0.05$), 即 40 r/min 条件下所得微丸的圆整度要高于 60 r/min 条件下, 而挤出转速对微丸其他质量评价指标的影响不显著 ($P > 0.05$)。

2.5.3 挤出次数对挤出物质构特性及微丸成型质量影响的研究结果 所有处方在不同挤出条件下挤出

物质构特性及微丸的质量评价结果如表 7 所示。

以挤出次数为横坐标, 以不同挤出物质构特性为纵坐标绘图, 见图 3。可以看出, 随着挤出次数的增大, 挤出物的 Ha、Co、Ch 及 Re 均表现出了增大的趋势, 不同处方中所表现出的变化趋势一致, 即随着挤出次数的增大而增大。对数据进行 LSD-*t* 多重比较, 结果见表 8。与 1 次挤出相比, 2 次及 3 次挤出所得挤出物的 Ha、Co、Ch 及 Re 均变大, 且差异具有显著性统计学意义 ($P < 0.05$)。与 1 次挤出相比, 2 次挤出所得微丸虽然得率没有较大差别, 但是微丸的平面临界角明显减小 ($P < 0.05$), 即微丸的圆整度提高; 而 3 次挤出微丸的得率急剧降低, 见表 9。

3 讨论

在滚圆盘中, 挤出物先是在剪切力的作用下被剪切成与其直径相当的小段或短柱, 然后在滚圆力的作用下逐渐被滚圆成圆球形, 且在此过程中微丸

表 4 不同挤出转速下挤出物的质构特性及微丸质量结果 ($n = 36$)Table 4 Texture properties of extrudate and pellet quality results at different extrusion speeds ($n = 36$)

编号	制剂处方	转速/ ($r \cdot \text{min}^{-1}$)	加水量/ ($\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re	Y/%	$\theta/(\circ)$	Fri/ %	$\rho_b/$ ($\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$\rho_l/$ ($\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HR	$d_{50}/\mu\text{m}$	span
F37	E5 10%	20	0.90	21 609	-21.765	0.479	0.361	3 736	0.125	82.6	22.95	2.9	0.85	0.92	1.09	546.09	0.60
F38	E5 10%	40	0.90	21 712	-18.590	0.444	0.358	3 451	0.125	83.9	21.72	1.0	0.82	0.91	1.11	566.64	0.59
F39	E5 10%	60	0.90	24 051	-14.637	0.442	0.383	4 068	0.135	76.5	26.74	1.9	0.85	0.90	1.07	559.34	0.60
F40	E15 5%	20	1.00	20 413	-28.595	0.487	0.347	3 450	0.118	90.5	21.10	1.4	0.84	0.94	1.13	550.21	0.60
F41	E15 5%	40	1.00	22 284	-28.201	0.472	0.361	3 794	0.125	87.9	18.66	0.9	0.83	0.93	1.12	568.71	0.59
F42	E15 5%	60	1.00	24 104	-21.858	0.495	0.376	4 485	0.136	72.2	19.88	1.0	0.89	0.92	1.03	558.40	0.61
F43	K100 2%	20	1.10	19 661	-14.779	0.489	0.367	3 525	0.129	79.7	18.66	3.7	0.80	0.88	1.10	536.62	0.61
F44	K100 2%	40	1.10	18 699	-12.526	0.453	0.357	3 015	0.123	77.0	18.06	3.9	0.82	0.95	1.16	566.32	0.60
F45	K100 2%	60	1.10	17 898	-15.754	0.425	0.353	2 678	0.118	77.6	21.10	4.1	0.80	0.95	1.19	535.80	0.61
F46	Lac 70%	20	0.45	31 400	-9.171	0.462	0.342	4 971	0.165	24.6	18.66	3.3	0.79	0.87	1.11	533.19	0.60
F47	Lac 70%	40	0.45	31 566	-7.113	0.499	0.367	5 791	0.166	20.3	20.49	2.3	0.78	0.81	1.04	521.23	0.59
F48	Lac 70%	60	0.45	23 099	-2.754	0.489	0.322	3 636	0.128	33.5	17.46	0.2	0.84	0.95	1.13	535.75	0.59
F49	SCP 30%	20	0.50	25 543	-14.586	0.481	0.397	4 879	0.138	86.8	19.27	1.5	0.81	0.93	1.15	572.56	0.60
F50	SCP 30%	40	0.50	27 144	-13.548	0.475	0.393	5 065	0.141	84.6	19.27	1.0	0.82	0.96	1.17	569.30	0.60
F51	SCP 30%	60	0.50	23 950	-12.562	0.457	0.378	4 137	0.130	89.0	20.66	0.3	0.80	0.95	1.19	580.84	0.60
F52	BGZ 30%	20	0.56	22 220	-11.420	0.446	0.391	3 870	0.133	75.7	19.27	0.5	0.84	0.94	1.11	548.52	0.60
F53	BGZ 30%	40	0.56	23 779	-9.256	0.457	0.401	4 359	0.138	58.3	18.06	0.7	0.77	0.84	1.09	549.56	0.60
F54	BGZ 30%	60	0.56	22 374	-8.357	0.443	0.391	3 885	0.132	52.8	20.07	0.2	0.97	1.07	1.10	556.42	0.60
F55	DCXF 30%	20	0.56	19 563	-8.540	0.450	0.400	3 525	0.128	64.5	19.88	4.1	0.82	0.89	1.08	551.46	0.62
F56	DCXF 30%	40	0.56	19 516	-7.336	0.477	0.395	3 693	0.128	71.2	19.27	2.0	0.83	0.92	1.11	554.21	0.61
F57	DCXF 30%	60	0.56	20 547	-9.696	0.438	0.383	3 446	0.126	67.4	20.66	2.2	0.80	0.91	1.14	560.41	0.61
F58	BL 30%	20	0.56	24 847	-16.131	0.470	0.388	4 532	0.131	86.9	15.66	2.2	0.91	0.98	1.07	559.94	0.60
F59	BL 30%	40	0.56	27 208	-10.391	0.469	0.403	5 148	0.138	64.1	16.86	0.8	0.85	0.94	1.11	560.13	0.60
F60	BL 30%	60	0.56	24 795	-7.863	0.445	0.396	4 367	0.132	64.9	23.06	1.6	0.88	0.96	1.10	559.64	0.60
F61	CX 30%	20	0.58	21 762	-7.134	0.476	0.392	4 057	0.136	79.4	19.88	0.4	0.92	0.99	1.08	575.22	0.60
F62	CX 30%	40	0.58	21 250	-8.265	0.455	0.383	3 706	0.131	85.7	13.30	1.3	0.88	0.99	1.13	556.18	0.60
F63	CX 30%	60	0.58	20 555	-5.001	0.487	0.383	3 837	0.130	97.5	16.54	0.5	0.88	0.96	1.09	566.69	0.60
F64	TM 30%	20	0.58	22 883	-6.424	0.480	0.457	5 009	0.158	62.0	20.49	2.2	0.89	0.95	1.07	535.23	0.60
F65	TM 30%	40	0.58	20 315	-3.916	0.499	0.430	4 363	0.146	61.6	17.46	2.0	0.84	0.94	1.12	537.63	0.60
F66	TM 30%	60	0.58	19 582	-3.681	0.470	0.414	3 810	0.136	74.2	21.26	2.8	0.97	1.02	1.05	520.48	0.59
F67	HT 30%	20	0.60	23 439	-22.837	0.413	0.367	3 548	0.118	71.7	19.88	1.6	0.80	0.92	1.14	553.29	0.61
F68	HT 30%	40	0.60	25 271	-18.409	0.450	0.380	4 317	0.124	88.6	16.26	1.1	0.89	0.96	1.08	575.90	0.59
F69	HT 30%	60	0.60	22 782	-18.870	0.425	0.369	3 572	0.120	76.0	16.86	1.0	0.78	0.93	1.19	564.60	0.60
F70	BJC 30%	20	0.60	22 633	-9.717	0.473	0.423	4 523	0.143	60.3	19.88	3.5	0.94	1.03	1.10	569.91	0.61
F71	BJC 30%	40	0.60	20 756	-10.190	0.490	0.418	4 249	0.133	48.1	18.66	2.7	0.86	0.99	1.15	569.91	0.61
F72	BJC 30%	60	0.60	18 567	-11.775	0.477	0.375	3 304	0.120	66.7	21.86	2.9	0.86	1.15	1.33	569.91	0.61

没有相互粘结或黏附在滚圆盘的内壁表面。因此,根据前期研究^[22],理想的挤出物至少应具备以下条件:挤出物的硬度较小,使得挤出物容易被剪切,

即 Ha、Ch 较小;挤出物具有较好的塑形变形能力,使得挤出物容易形变成圆球形,即 Ha、Sp 较小;挤出物的黏附性小,不能相互粘结或者黏附在滚圆

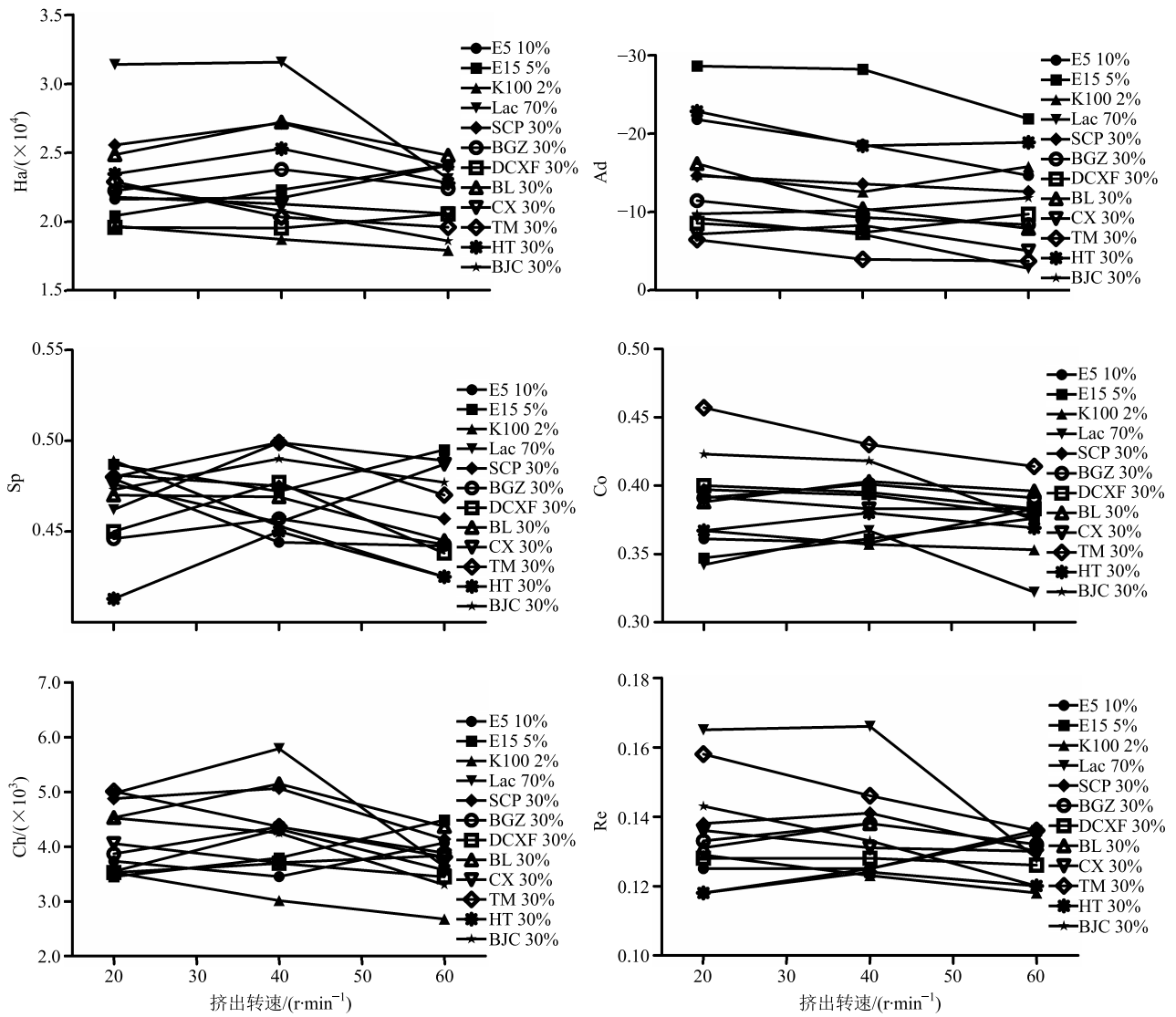


图 2 不同挤出转速下挤出物质构特性的变化趋势

Fig. 2 Change trend of texture properties of extrudates at different extrusion speeds

表 5 不同挤出条件下挤出物质构特性的 LSD 比较结果 ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 5 LSD comparison results for texture properties of extrudates under different extrusion conditions ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

挤出转速/(r·min ⁻¹)	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re
20	22 998 ± 3 226	-14.26 ± 7.00	0.467 ± 0.022	0.386 ± 0.033	4 135.42 ± 611.85	0.135 ± 0.014
40	23 292 ± 3 827	-12.31 ± 6.65	0.470 ± 0.189	0.387 ± 0.024	4 245.92 ± 789.25	0.135 ± 0.012
60	21 859 ± 2 348	-11.07 ± 6.00	0.458 ± 0.025	0.377 ± 0.023	3 768.76 ± 493.78	0.129 ± 0.006

表 6 挤出转速与微丸质量的 LSD-t 多重比较结果 ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 6 Comparison on LSD-t of extrusion speed and pellet quality ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

挤出转速/(r·min ⁻¹)	Y/%	θ/(°)	Fri/%	ρ _b /(g·mL ⁻¹)	ρ _i /(g·mL ⁻¹)	HR	d ₅₀ /μm	span
20	72.06 ± 18.00	19.63 ± 1.71	2.28 ± 1.24	0.85 ± 0.05	0.94 ± 0.05	1.10 ± 0.03	552.69 ± 14.35	0.60 ± 0.01
40	69.28 ± 20.35	18.17 ± 2.14	1.64 ± 0.97	0.83 ± 0.03	0.93 ± 0.05	1.12 ± 0.04	557.98 ± 15.69	0.59 ± 0.01
60	70.69 ± 16.35	20.51 ± 2.81 [#]	1.56 ± 1.26	0.86 ± 0.06	0.97 ± 0.07	1.13 ± 0.08	555.45 ± 15.37	0.60 ± 0.01

与挤出转速为 40 r/min 所得微丸质量相比: [#]P < 0.05

[#]P < 0.05 vs quality of pellets prepared at an extrusion speed of 40 r/min

表 7 不同挤出次数下挤出物的质构特性及微丸的质量 (n = 36)

Table 7 Texture properties of extrudate and quality of pellets under different extrusion times (n = 36)

编号	模型药	挤出次数	加水量/ (g·g ⁻¹)	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re	Y/%	θ/(°)	Fri/ %	ρ _w / (g·mL ⁻¹)	ρ _v / (g·mL ⁻¹)	HR	d ₅₀ /μm	span
F73	E5 10%	1	0.90	24 051	-14.637	0.442	0.383	4 068	0.135	76.5	26.74	1.9	0.85	0.90	1.07	559.34	0.60
F74	E5 10%	2	0.90	31 586	-12.964	0.442	0.419	5 847	0.160	82.8	18.06	1.2	0.84	0.93	1.10	561.60	0.59
F75	E5 10%	3	0.90	31 434	-12.121	0.436	0.413	5 666	0.155	73.3	21.72	1.6	0.81	0.93	1.15	558.86	0.60
F76	E15 5%	1	1.00	24 104	-21.858	0.495	0.376	4 485	0.136	72.2	19.88	1.0	0.89	0.92	1.03	558.40	0.61
F77	E15 5%	2	1.00	23 825	-17.874	0.437	0.378	3 938	0.132	84.5	16.86	3.0	0.82	0.96	1.16	546.87	0.60
F78	E15 5%	3	1.00	28 494	-7.535	0.439	0.414	5 174	0.150	70.1	19.88	3.3	0.81	0.97	1.19	558.77	0.60
F79	K100 2%	1	1.10	17 898	-15.754	0.425	0.353	2 678	0.118	77.6	21.10	4.1	0.80	0.95	1.19	535.80	0.61
F80	K100 2%	2	1.10	23 850	-8.462	0.415	0.401	3 961	0.141	63.2	11.54	2.3	0.81	0.94	1.16	524.38	0.60
F81	K100 2%	3	1.10	25 063	-5.028	0.393	0.407	4 014	0.145	53.1	14.48	4.5	0.81	0.94	1.15	526.60	0.60
F82	Lac70%	1	0.45	23 099	-2.754	0.489	0.322	3 636	0.128	33.5	17.46	0.2	0.84	0.95	1.13	535.75	0.59
F83	Lac70%	2	0.45	29 374	-5.507	0.453	0.362	4 827	0.146	48.0	16.86	2.3	0.75	0.90	1.19	543.19	0.61
F84	Lac70%	3	0.45	33 992	-5.051	0.465	0.359	5 646	0.143	31.5	18.06	1.6	0.75	0.86	1.14	541.24	0.60
F85	SCP 30%	1	0.50	23 950	-12.562	0.457	0.378	4 137	0.130	89.0	20.66	0.3	0.80	0.95	1.19	580.84	0.60
F86	SCP 30%	2	0.50	23 275	-11.597	0.494	0.398	4 572	0.127	84.5	18.06	1.7	0.73	0.83	1.13	579.64	0.60
F87	SCP 30%	3	0.50	35 688	-18.803	0.468	0.425	7 079	0.164	63.0	19.88	1.9	0.75	0.87	1.17	581.24	0.59
F88	BGZ 30%	1	0.56	22 374	-8.357	0.443	0.391	3 885	0.132	52.8	20.07	0.2	0.97	1.07	1.10	556.42	0.60
F89	BGZ 30%	2	0.56	29 616	-10.865	0.485	0.432	6 227	0.156	78.4	18.06	0.8	0.85	0.95	1.12	579.53	0.60
F90	BGZ 30%	3	0.56	35 617	-10.018	0.454	0.461	7 451	0.175	61.5	28.69	1.6	0.84	0.97	1.15	578.81	0.61
F91	DCXF 30%	1	0.56	20 547	-9.696	0.438	0.383	3 446	0.126	67.4	20.66	2.2	0.80	0.91	1.14	560.41	0.61
F92	DCXF 30%	2	0.56	21 423	-9.535	0.474	0.408	4 154	0.131	59.1	22.33	2.8	0.64	0.76	1.19	569.91	0.61
F93	DCXF 30%	3	0.56	25 025	-6.710	0.461	0.418	4 812	0.135	40.9	20.49	3.1	0.70	0.81	1.17	568.95	0.61
F94	BL 30%	1	0.56	24 795	-7.863	0.445	0.396	4 367	0.132	64.9	23.06	1.6	0.88	0.96	1.10	559.64	0.60
F95	BL 30%	2	0.56	30 883	-10.657	0.423	0.421	5 495	0.148	72.4	20.49	0.7	0.81	0.90	1.11	559.91	0.60
F96	BL 30%	3	0.56	28 742	-7.890	0.445	0.412	5 276	0.138	44.6	19.88	3.1	0.82	0.91	1.11	559.45	0.60
F97	CX 30%	1	0.58	20 555	-5.001	0.487	0.383	3 837	0.130	97.5	16.54	0.5	0.88	0.96	1.09	566.69	0.60
F98	CX 30%	2	0.58	25 507	-6.182	0.446	0.402	4 580	0.141	87.2	18.66	0.6	0.91	0.98	1.08	584.61	0.60
F99	CX 30%	3	0.58	29 062	-8.860	0.546	0.419	6 638	0.152	88.3	17.46	0.4	0.92	1.00	1.08	577.72	0.60
F100	TM 30%	1	0.58	19 582	-3.681	0.470	0.414	3 810	0.136	74.2	21.26	2.8	0.97	1.02	1.05	520.48	0.59
F101	TM 30%	2	0.58	22 001	-6.793	0.566	0.442	5 512	0.147	66.0	18.66	1.1	0.80	0.89	1.11	547.14	0.61
F102	TM 30%	3	0.58	22 190	-6.459	0.437	0.392	3 818	0.128	42.1	21.72	2.9	0.82	0.86	1.06	549.58	0.61
F103	HT 30%	1	0.60	22 782	-18.870	0.425	0.369	3 572	0.120	79.6	16.86	1.0	0.78	0.93	1.19	564.60	0.60
F104	HT 30%	2	0.60	27 071	-16.918	0.441	0.386	4 609	0.130	64.6	14.48	0.5	0.76	0.86	1.12	580.67	0.60
F105	HT 30%	3	0.60	29 666	-9.996	0.430	0.409	5 221	0.139	60.2	15.07	0.9	0.95	1.06	1.12	583.97	0.61
F106	BJC 30%	1	0.60	18 567	-11.775	0.477	0.375	3 304	0.120	66.7	21.86	2.9	0.86	1.15	1.33	569.91	0.61
F107	BJC 30%	2	0.60	20 800	-6.089	0.444	0.406	3 751	0.127	65.1	19.88	2.5	0.92	1.09	1.18	569.85	0.61
F108	BJC 30%	3	0.60	20 555	-7.430	0.439	0.392	3 533	0.121	46.6	21.10	3.1	0.90	1.03	1.15	569.90	0.61

桶内壁上, 即 Ad 较小; 挤出物具有较好的内聚性, 在剪切力的作用下不被打散成粉末状, 即 Co 较大。

本研究结果表明, 对于中药提取物以及不同黏

附性的乳糖及 HPMC 等模型药物, 随着筛网孔径的增大, 挤出物的 Sp、Ad 增大, 而 Ha 减小, 可能是由于随着挤出筛网孔径的增大, 单位面积的筛网上

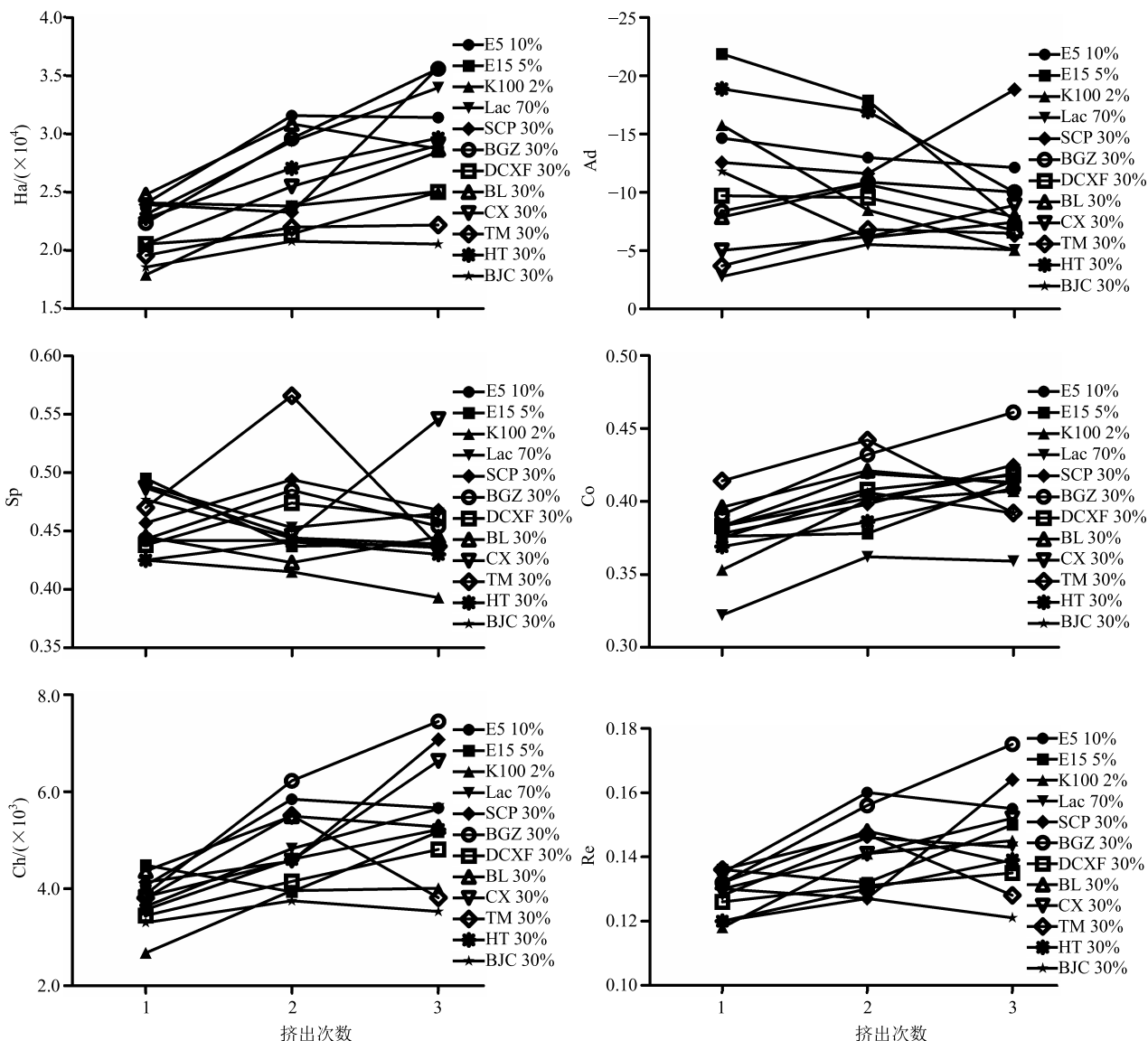


图 3 挤出物质构特性随挤出次数的变化趋势

Fig. 3 Change trend of texture properties of extrudates under different extrusion times

表 8 不同挤出次数下挤出物质构特性的 LSD-t 比较结果 ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 8 Comparison results on LSD-t of texture properties of extrudates under different extrusion times ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

挤出次数	Ha	Ad	Sp	Co	Ch	Re
1	21 859 ± 2 348	-11.07 ± 5.99	0.458 ± 0.025	0.377 ± 0.023	3 769 ± 493	0.129 ± 0.006
2	25 768 ± 3 826*	-10.29 ± 4.10	0.460 ± 0.041	0.405 ± 0.022*	4 789 ± 810*	0.141 ± 0.011*
3	28 794 ± 4 942*	-8.83 ± 3.77	0.451 ± 0.036	0.410 ± 0.024*	5 361 ± 1 244*	0.145 ± 0.015*

与 1 次挤出所制备的挤出物的质构特性相比: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs texture properties of extrudate extruded at a time

筛孔数目减少, 软材经螺杆推出至筛网时所受到的剪切应力减小, 即挤出物受到的压缩力减小, 挤出物粒子与粒子之间的间距增大, 因此其抗形变力减小即 Ha 值减小; 再次受压缩后回弹的高度增大即 Sp 增大。挤出物的 Ha 较小时, 说明挤出物的抗形

变作用较小, 即挤出物在滚圆过程中易于发生形变, 则表现出挤出物较容易被切断及滚圆。挤出物的 Sp 变大, 则说明挤出物经外力压缩作用后, 复原到之前状态的能力较强, 塑性较差, 所得的微丸圆整度降低。挤出物的 Ad 变大, 则在滚圆过程中不仅黏

表 9 不同挤出次数下微丸质量的 LSD-*t* 比较结果 ($\bar{x} \pm s, n = 36$)Table 9 Comparison on LSD-*t* of pellet quality under different times of extrusion ($\bar{x} \pm s, n = 36$)

挤出次数	Y/%	$\theta/(\circ)$	Fri/%	$\rho_b/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$\rho_l/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	HR	$d_{50}/\mu\text{m}$	span
1	71.0±16.4	20.5±2.8	1.6±1.3	0.86±0.06	0.97±0.07	1.13±0.08	555.69±16.86	0.60±0.01
2	71.3±12.3	17.8±2.8*	1.6±0.9	0.80±0.08	0.92±0.08	1.14±0.03	562.28±18.65	0.60±0.01
3	56.3±16.2*#	19.9±3.7	2.3±1.2	0.82±0.07	0.93±0.08	1.14±0.04	562.92±17.45	0.60±0.01

与 1 次挤出所得微丸质量相比: * $P < 0.05$; 与 2 次挤出所得微丸质量相比: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs quality of pellets prepared by extruding at a time; # $P < 0.05$ vs quality of pellets prepared by extruding at 2 times

附于滚圆桶壁, 而且能够黏附其他小粒子, 使得滚圆后的微丸圆整度较差、得率降低。且对于 Ha 较小、Sp 较大即 Ha/Sp 相对较小的挤出物, Ad 较大时, 滚圆易成大球。研究结果提示筛网孔径可能通过影响挤出物的 Sp、Ad 及 Ha 而影响微丸的粒径、振实密度及圆整度, 可通过调节筛网孔径, 有目的地调节挤出物的 Ha、Sp 和 Ad, 对微丸成型性进行优化, 提高微丸的表面圆整度、减小微丸的粒径, 进而改善微丸的 ρ_b 、 ρ_l 。

此外, 随挤出次数的增加, 挤出物的 Ha、Ch、Co 及 Re 增大。与 1 次挤出物相比, 2 次或 3 次挤出的挤出物, 其所受的挤出螺杆的功较大, 挤出物分子之间的距离减小, 挤出物更加致密, 表面更加光滑, 因此 Ha、Ch 增加, Co 增大。与 2 次挤出物相比, 3 次挤出的挤出物受到挤出螺杆的挤压功进一步增大, 挤出物分子之间的距离进一步减小, 进一步增大了挤出物的 Ha、Ch, 使得挤出物不易被摩擦基板所切断, 同时挤出热量增加, 水分散失较为严重, 而导致 3 次挤出的得率急剧下降, 且脆碎度变大。以上分析在不同处方中表现出了相同的趋势。Ha、Ch 表示挤出物样品的硬度, 合适的 Ha 和 Ch 使得挤出物能够在滚圆过程中首先被剪切成短圆柱状, Co 表征挤出物内部分子与分子之间的粘合力, 即将挤出物样品拉在一起的内聚力, Co 值越大, 表征可压缩性越小。随着挤出次数的增加, 所得微丸的圆整度先增大后减小, 微丸的得率于 3 次挤出后明显减少, 因此, 挤出次数可能是通过挤出物的 Ha、Co、Ch 及 Re 而间接影响微丸的圆整度及得率的, 可以适当通过增加挤出次数来改善微丸的质量。

在本研究中, 不同的挤出转速对不同处方的挤出物质构特性的影响不同, 没有统一的变化趋势, 其原因有待进一步探索。在实验中发现挤出速度 40 r/min 条件下所得微丸的圆整度要高于 60 r/min 条件下, 可能是因为在慢速挤出过程中, 软材中水分有足够的时间运动到筛网表面处, 从而在挤出过程中

起到润滑的作用。反之, 则水分不能充分运动到筛网处, 没有水做润滑剂, 则挤出物通过筛网时所受到的挤出力就会变大, 且挤出速度过快, 过快挤出会有温度升高的现象, 挤出物表面缺陷不完整, 从而降低微丸的圆整度。

前期研究结果(待发表)表明, 通过改变润湿剂的种类及用量, 可改变挤出物的质构特性, 从而改变微丸的成型质量。而本研究结果提示, 通过改变挤出筛网孔径, 可有目的地改变挤出物的 Ha、Sp 和 Ad 等质构特性; 通过改变挤出次数, 可有目的地改变挤出物的 Ha、Co、Ch 及 Re 等质构特性, 从而提高微丸的成型质量。因此可以通过精确控制工艺参数, 制备高质量的中药微丸。当然, 有待进一步增大模型药物的样本量, 使得研究结果更具有代表性和准确性。

参考文献

- [1] Swarbrick J, Boylan J C. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* [M]. New York and Basel: Marcel Dekker Inc., 2002.
- [2] 刘天易, 王 信, 杨田义, 等. pH 依赖型重芪结肠靶向微丸的制备及体外释放性能的评价 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3199-3203.
- [3] Reynolds A D. A new technique for the production of spherical particles [J]. *Manuf Chem*, 1970, 41(6): 40-43.
- [4] Conine J W, Hadley H R. Preparation of small solid pharmaceutical spheres [J]. *Drug Cosmet Ind*, 1970, 106(1): 38-41.
- [5] Shah R D, Kabadi M, Pope D G, et al. Physico-mechanical characterization of the extrusion-spheronization process. Part II: Rheological determinants for successful extrusion and spheronization [J]. *Pharm Res*, 1995, 12(4): 496-507.
- [6] 王鲁敏, 潘家祯, 郭春林. 中药浸膏微丸制备研究 [J]. 中国药业, 2005, 14(8): 47-48.
- [7] 吴黄焱, 倪 健, 蔡程科, 等. 栀子提取物微丸的制备及其性质考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 25-28.

- [8] 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, 39(22): 4317-4323.
- [9] 陈雪婷, 孙冬梅, 王洛临, 等. 布渣叶总黄酮微丸的制备工艺研究 [J]. 广东药学院学报, 2014, 30(5): 549-552.
- [10] 黄洋, 贾晓斌, 朱静, 等. 物料粉体学性质与中药微丸成型性相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(23): 3136-3138.
- [11] 罗云, 熊志伟, 张婧, 等. 三七总皂苷微丸的成型性与原料物性的相关性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(17): 2540-2548.
- [12] Kristensen J, Schaefer T, Kleinebudde P. Direct pelletization in a rotary processor controlled by torque measurements. I. Influence of process variables [J]. *Pharm Dev Technol*, 2000, 5(2): 247-256.
- [13] 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.
- [14] Podczek F, Newton J M. The preparation of pellets containing a surfactant or a mixture of mono- and diglycerides by extrusion/spheronization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 30(34): 333-342.
- [15] 王勇, 岳国超, 王红军, 等. 挤出滚圆法在中药微丸中的应用 [J]. 中国药业, 2013, 22(11): 1-4.
- [16] Mahrous G M, Ibarhim M A, El-Badry M, et al. Indomethacin sustained release pellets prepared by extrusion-spheronization [J]. *J Drug Del Sci Technol*, 2010, 20(2): 119-125.
- [17] Sakr W F, Ibrahim M A, Alanazi F K, et al. Upgrading wet granulation monitoring from hand squeeze test to mixing torque rheometry [J]. *Saudi Pharm J*, 2012, 20(1): 9-19.
- [18] Chitu T M, Oulahna D, Hemati M. Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties [J]. *Powder Technol*, 2011, 206(1/2): 25-33.
- [19] Souto C, Rodriguez A, Parajes S, et al. A comparative study of the utility of two superdisintegrants in microcrystalline cellulose pellets prepared by extrusion-spheronization [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 61(1/2): 94-99.
- [20] Kristensen H C, Schaefer T. A review on pharmaceutical wet granulation [J]. *Drug Det Ind Pharm*, 1987, 13(4/5): 803-872.
- [21] 高雅, 洪燕龙, 鲜洁晨, 等. 物性测试仪用于制剂软材特征物理性质的表征方法研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(8): 1049-1054.
- [22] Gao Y, Hong Y L, Xian J C, et al. A protocol for the classification of wet mass in extrusion-spheronization [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85(3 Pt B): 996-1005.
- [23] Woodruff C W, Nuessle N O. Effect of processing variables on particles obtained by extrusion-spheronization processing [J]. *J Pharm Sci*, 1972, 61(5): 787-790.
- [24] Hellen L, Yliruusi J. Process variables of instant granulator and spheroniser: II. Shape and shape distributions of pellets [J]. *Int J Pharm*, 1993, 96: 217-223.
- [25] Tomer G, Newton J M. Water movement evaluation during extrusion of wet powder masses by collecting extrudate fractions [J]. *Int J Pharm*, 1999, 182(1): 71-77.
- [26] Rahman A M, Ahuja A, Baboota S, et al. Recent advances in pelletization technique for oral drug delivery: A review [J]. *Current Drug Deliv*, 2009, 6(1): 122-129.
- [27] Sonaglio D, Bataille B, Ortigosa C, et al. Factorial design in the feasibility of producing Microcel MC 101 pellets by extrusion/spheronization [J]. *Int J Pharm*, 1995, 15(1): 53-60.
- [28] Baert L, Remon J P, Elbers J A C, et al. Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder [J]. *Int J Pharm*, 1993, 99(1): 7-12.
- [29] Juppo A M, Hellén L, Pullinen-Strander V, et al. Application of mercury porosimetry in evaluation of extrusion-spheronisation process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1997, 44(2): 205-214.