

基于数值模拟验证的中药原生药粉制备微丸成型规律研究

周 扬¹, 邱庆欢³, 钟其新⁵, 曾 峰^{4,6}, 洪燕龙^{2*}

1. 苏州卫生职业技术学院药学院, 苏州检验医学生物技术重点实验室, 江苏 苏州 215009

2. 上海中医药大学, 上海中医健康服务协同创新中心, 上海 201203

3. 广东省第二人民医院, 广东 广州 510317

4. 广州中医药大学 青蒿研究中心, 广东 广州 510445

5. 广州中医药大学深圳医院 老年病科, 广东 深圳 518034

6. 广州中医药大学第一附属医院/广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405

摘要:目的 探讨陈皮 *Citri Reticulatae Pericarpium*、枳壳 *Aurantii Fructus*、白芍 *Paeoniae Radix Alba*、牡丹皮 *Moutan Cortex*、木瓜 *Chaenomeles Fructus*、干姜 *Zingiberis Rhizoma*、菊花 *Chrysanthemi Flos*、山药 *Dioscoreae Rhizoma* 这 8 种中药原生药粉制得的软材物理性质与微丸成型性的关系, 为后续挤出滚圆制备微丸提供合理的处方依据。方法 以微晶纤维素为载体, 8 种中药原生药粉为模型药, 设置挤出机速度为 60 r/min、滚圆机速度为 1200 r/min, 在 30% 载药量和 4 种加水量下制得 32 个处方的软材、挤出物和微丸, 测定软材物理性质参数, 得到微丸形态, 采用数据统计软件分析软材物理性质和微丸形态间的关系, 得到微丸成型性预测结果。基于枳壳的物理性质参数采用计算流体动力学 (computational fluid dynamics, CFD) 进行模拟验证, 探讨微丸成型性预测结果的准确性。结果 软材的物理性质和微丸的形态有一定的关系, 以黏附性/内聚性 (Ad/Co) 为 1 级分类指标, 硬度/弹性 (Ha/Sp) 为 2 级分类指标, 硬度×内聚性 (Ha×Co) 为 3 级分类指标, 黏附性 (Ad) 为 4 级分类指标, 含水量为 5 级分类指标, 可将微丸分为 3 类, 该分类结果准确性为 96.87%。基于中药枳壳物理性质参数的 CFD 结果表明该模拟结果与枳壳的微丸成型性预测结果相一致。结论 该 32 个处方软材的物理性质与微丸的成型性有一定的相关性, CFD 模拟进行微丸成型性的预测具有一定的可行性。

关键词: 中药原生药粉; 微丸; 成型规律; 挤出滚圆; 物理性质; 计算流体动力学; 模拟验证; 微晶纤维素; 软材; 黏附性; 内聚性; 硬度; 弹性; 含水量; 陈皮; 枳壳; 白芍; 牡丹皮; 木瓜; 干姜; 菊花; 山药

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)19-5862-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.009

Study on forming law of pellets prepared from original powder of traditional Chinese medicine based on numerical simulation verification

ZHOU Yang¹, QIU Qing-huan³, ZHONG Qi-xin⁵, ZENG Feng^{4,6}, HONG Yan-long²

1. Pharmacy Department, Suzhou Vocational Health College, Suzhou Key Laboratory of Medical Biotechnology, Suzhou 215009, China

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

3. Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

4. Artemisinin Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510445, China

5. Shenzhen Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518034, China

6. The First Affiliated Hospital, The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

收稿日期: 2021-03-17

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (31901002); 江苏省卫生健康委医学科研项目 (Z2019051); 福田区卫生公益科研项目 (FTWS2019024); 福田区卫生公益科研项目 (FTWS2020050); 江苏省高等学校自然科学面上项目 (20KJB360012); 江苏省高校“青蓝工程”优秀青年骨干教师培养项目 (2021); 上海市委上海市自然科学基金 (20ZR1458400)

作者简介: 周 扬 (1989—), 女, 博士, 研究方向为中药制剂与新剂型研究。E-mail: catzysheep@163.com

***通信作者:** 洪燕龙, 博士, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中药制剂新技术、新剂型研究。E-mail: hfuir@163.com

Abstract: Objective To explore the relationship between the physical properties of soft materials and the formability of pellets made from eight kinds of original powders from traditional Chinese medicine (TCM), namely Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*), Zhiqiao (*Aurantii Fructus*), Baishao (*Paeoniae Radix Alba*), Mudanpi (*Moutan Cortex*), Mugua (*Chaenomeles Fructus*), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*), Juhua (*Chrysanthemi Flos*), Shanyao (*Dioscoreae Rhizoma*), and to provide a reasonable basis for the preparation of pellets by extrusion and spheronization. **Methods** Using microcrystalline cellulose as carrier, eight kinds of TCM original powders as model drugs under 30% drug loading and four kinds of water addition and setting extruder speed at 60 r/min and spheronizer speed at 1200 r/min, 32 prescriptions of soft material, extrusion and pellets were prepared. The physical property parameters of soft material were measured to obtain the morphology pattern of pellets. The relationship between the physical property of soft material and the morphology of pellets was analyzed by using data statistics software to obtain the prediction results of the formability of pellets. Based on the physical property parameters of *Aurantii Fructus*, computational fluid dynamics (CFD) was used to simulate and verify the experimental results and the accuracy of prediction results of pellet formability was discussed. **Results** The physical properties of soft materials were related to the morphology of pellets. Using adhesiveness/cohesiveness (Ad/Co) as the first level classification index, hardness/springness (Ha/Sp) as the second level classification index, hardness $\times$ cohesiveness (Ha $\times$ Co) as the third level classification index, Ad as the fourth level classification index and water content as the fifth level classification index, pellets could be divided into three categories and the accuracy of the classification was 96.87%. The CFD results based on the physical parameters of *Aurantii Fructus* demonstrated that the simulation results were consistent with the prediction results of the pellet formability. **Conclusion** There is a certain correlation between the physical properties of the 32 kinds of soft materials and the formability of the pellets. It is feasible to predict the formability of pellets by CFD simulation.

Key words: original powder from traditional Chinese medicine; pellets; forming law; extrusion and spheronization; physical properties; computational fluid dynamics; simulation verification; microcrystalline cellulose; soft materials; adhesiveness; cohesiveness; hardness; springness; water content; *Citri Reticulatae Pericarpium*; *Aurantii Fructus*; *Paeoniae Radix Alba*; *Moutan Cortex*; *Chaenomeles Fructus*; *Zingiberis Rhizoma*; *Chrysanthemi Flos*; *Dioscoreae Rhizoma*

中药原生药粉是由中药材或中药饮片粉碎后所得的粉体,是中药制剂的一种重要使用形式^[1],芳香类中药原生药粉直接入药可避免主要活性成分的挥发,人参、西洋参等贵重药材可减少药物在提取过程中的损失,对于含有蛋白水解产物或主要活性成分不溶于水的动物药,直接制成制剂疗效更优。大部分丸剂可由部分中药原生药粉加入适宜辅料制成^[2]。

微丸是药物粉末和辅料构成的直径小于 2.5 mm 的圆球状实体,属于多剂量剂型,具有生物利用度高、肠道刺激小等优点^[3]。中药制剂的原料药一般较易吸潮、流动性差,不利于后续制剂成型^[4],将其制成流动性好、物理性质较为稳定的微丸,可改善原料易吸湿和流动性差等问题。

目前中药微丸的研究主要集中在中药提取物微丸处方或工艺的优化研究^[5-6],对于中药原生药粉制备微丸的相关研究报道较少。挤出滚圆法是目前最常用的制备微丸方法之一,罗云等^[7]进行了三七总皂苷微丸的成型性研究,发现挤出滚圆法制得微丸的成型性与原料物性存在相关性。Gao 等^[8]采用中药提取物挤出滚圆考察软材物理性质与微丸成型性的关系,发现两者存在一定相关性。基于这些实验

结果,本实验以分别来源于根、茎、叶、花、果实、种子 6 类药用部位的 8 种中药饮片(陈皮、枳壳、白芍、牡丹皮、木瓜、干姜、菊花、山药)制得的原生药粉作为模型药物,以微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)为载体,在 30% 载药量分别以 4 种含水量进行挤出滚圆制备微丸,对微丸的外观形态进行分类,测定软材的物理性质参数,探寻软材物理性质与微丸形态之间的相关性,并与计算流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)结合,采用 CFD 模拟验证微丸形态分类结果,为后续进行软材的物理改性和制备高载药量中药微丸奠定实验基础,也提供一种新的微丸处方前研究途径。

1 仪器与材料

1.1 仪器

E50/S250 型挤出滚圆机,重庆艾伯特机电有限公司;TA-XT Plus 型物性测试仪,英国 Stable Micro Systems 公司;BSA2245-CW 型电子分析天平,德国赛多利斯公司;GeminiSEM 500 型场发射扫描电子显微镜(SEM),德国 Zeiss 公司。

1.2 试药

MCC SH-101(批号 190702)、MCC SH-102B

(批号 190101)、MCC SH-CG1 (批号 190829), 均为安徽山河药用辅料股份有限公司生产。陈皮(产地浙江)、枳壳(产地江西, 批号 190513)、白芍(产地安徽, 批号 190105)、牡丹皮(产地安徽, 批号 190621)、木瓜(产地四川, 批号 191216)、干姜(产地四川, 批号 190510)、菊花(产地浙江, 批号 190312)、山药(产地河北, 批号 190709), 均为苏州市天灵中药饮片有限公司生产, 经苏州卫生职业技术学院中药学教研室朱纓教授鉴定, 陈皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮, 枳壳为芸香科酸橙植物酸橙 *C. aurantium* L. 的干燥未成熟果实, 白芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹 *P. suffruticosa* Andr. 的干燥根皮, 木瓜为蔷薇科木瓜属植物贴梗海棠 *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai 的干燥近成熟果实, 干姜为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎, 菊花为菊科菊属植物菊 *Chrysanthemum morifolium* Ramat. 的干燥头状花序, 山药为薯蓣科薯蓣属植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎。

1.3 软件

Uncrambler9.7 软件, 挪威 Camo 公司; SPSS21.0 软件, 美国 IBM 公司; Weka3.7 软件, 新西兰怀卡托大学; UGNX10.0 软件, 德国西门子公司; ICEM CFD 软件, 美国 ANSYS 公司; Fluent 软件, 美国 ANSYS 公司。

2 方法与结果

2.1 微丸制备中挤出滚圆参数的确定

2.1.1 MCC 型号的确定 取 3 种型号 MCC 各称取 30 g, 固定挤出和滚圆速度分别为 60 r/min 和 1000 r/min, 分别在水和辅料的比例 0.7:1、0.8:1、0.9:1、1.0:1、1.1:1 含水量下制得 15 份空白软材, 经挤出滚圆制得微丸, 置于红外线快速干燥箱中, 以 40 ℃ 恒温烘干 3 h 以上。通过比较所得微丸的成型情况确定合适的 MCC。将各型号 MCC 制得的微丸形态进行比较, 结果见表 1, 与型号 SH-101 和型号 SH-CG1 在 5 种含水量下制得的微丸形态相比, 型号 SH-102B 的 MCC 在 5 种含水量下制得的微丸细粉相对较少、不易黏壁, 形态较为圆整。因此, 选择型号 SH-102B 的 MCC 作为制备微丸的辅料。

2.1.2 挤出速度的确定 取 6 份型号 SH-102B 的 MCC, 每份 30 g, 在 1.0:1 含水量下制得 6 份空白软材, 分别以 10、20、30、40、50、60 r/min 进行

表 1 3 种型号 MCC 在不同加水量下制得的微丸形态
Table 1 Morphology of pellets prepared under different amount of water content using three types of MCC

MCC 型号	含水量/%	制得微丸形态
SH-101	0.7:1	细粉多, 黏壁多, 不圆整
SH-101	0.8:1	细粉多, 黏壁多, 不圆整
SH-101	0.9:1	细粉多, 黏壁少, 较圆整
SH-101	1.0:1	细粉少, 不黏壁, 较圆整
SH-101	1.1:1	细粉少, 不黏壁, 较圆整
SH-102B	0.7:1	细粉多, 黏壁多, 不圆整
SH-102B	0.8:1	细粉多, 黏壁少, 较圆整
SH-102B	0.9:1	细粉少, 黏壁少, 较圆整
SH-102B	1.0:1	细粉少, 黏壁少, 圆整
SH-102B	1.1:1	细粉少, 不黏壁, 圆整
SH-CG1	0.7:1	细粉多, 黏壁多, 不圆整
SH-CG1	0.8:1	细粉多, 黏壁多, 不圆整
SH-CG1	0.9:1	细粉少, 黏壁多, 不圆整
SH-CG1	1.0:1	细粉少, 黏壁少, 较圆整
SH-CG1	1.1:1	细粉少, 黏壁少, 较圆整

挤出, 以 1000 r/min 进行滚圆。因软材挤出形成的短圆柱状挤出物过短会导致滚圆过程中细粉过多, 从而使微丸的得率下降, 因此, 对比各挤出速度下挤出所得短圆柱挤出物的长度, 并结合最终得到的微丸得率情况, 确定挤出速度。

微丸得率的计算方法如下: 取 40 ℃ 恒温烘干 3 h 以上的微丸, 称定其质量为 m_1 , 再将此微丸过筛, 回收通过 60 目筛且不过 80 目筛的微丸, 称定其质量为 m_2 , 则得率为 m_2/m_1 。

挤出机的挤出速度范围为 0~72 r/min, 软材在挤出过程中机器会产生热量, 随着挤出速度的提高, 挤出过程中软材的失水率也相应提高, 从而使挤出物的物理性质发生一定变化, 为避免机器产热过高对挤出过程产生影响从而影响挤出物的物理性质, 因此, 选择 10、20、30、40、50、60 r/min 共 6 种转速进行挤出速度的确定。图 1 为软材在不同挤出速度所得挤出物形态对比图, 随着挤出速度的增加, 得到的挤出物长度相应增加。结合表 2 数据, 在 60 r/min 所得挤出物在滚圆时得到的微丸得率较高, 因此确定挤出速度为 60 r/min。

2.1.3 滚圆速度的确定 取 6 份型号 SH-102B 的 MCC, 每份 30 g, 在 1.0:1 含水量下制得 6 份空白软材, 经 60 r/min 的挤出速度挤出后, 分别以 1000、1100、1200、1300、1400、1500 r/min 的速度进行滚

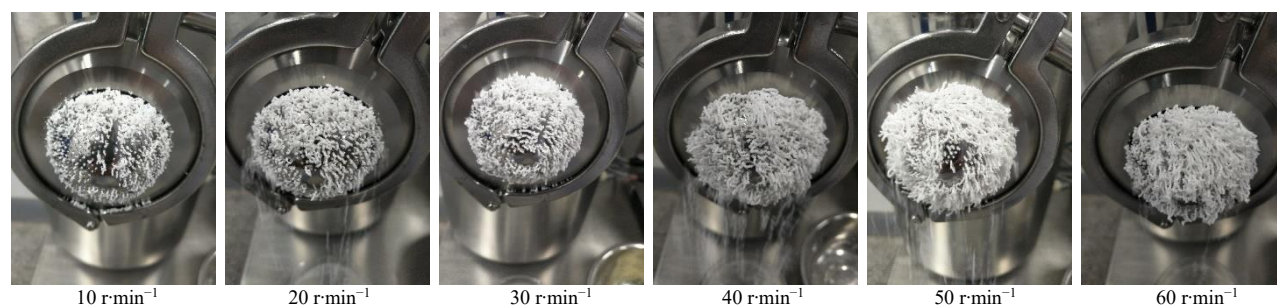


图 1 各挤出速度下所得挤出物形态

Fig. 1 Morphology of extrudates at different extrusion speeds

表 2 各挤出速度下制得的微丸得率

Table 2 Pellets yield at different extrusion speeds

挤出速度/ ($r \cdot \min^{-1}$)	微丸得率/ %	挤出速度/ ($r \cdot \min^{-1}$)	微丸得率/ %
10	36.46	40	70.20
20	45.98	50	72.86
30	52.96	60	78.69

圆, 由于滚圆机速度将直接影响微丸的圆整度, 因此可比较滚圆后微丸的形态来确定适宜的滚圆速度。由于滚圆机的速度范围为 $0 \sim 2830 r/min$, 速度太低, 得到的微丸圆整度较差, 速度太高, 机器发热严重, 会导致滚圆过程中失水较多, 因此, 选择从 $1000 \sim 1500 r/min$ 进行滚圆速度的确定。图 2 为不同滚圆速度所得微丸形态比较图, 当滚圆速度越

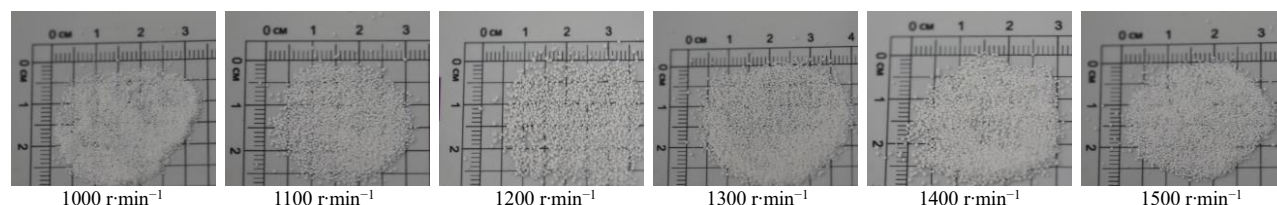


图 2 各滚圆速度所得微丸形态

Fig. 2 Morphology of pellets obtained at various spheronization speeds

慢时, 微丸越不易成型, 圆整度低, 速度越快滚圆过程中产生的粉末越多, 结合表 3 微丸得率情况, 确定滚圆速度为 $1200 r/min$ 。

2.1.4 微丸制备 将实验所用到的 8 种中药饮片粉碎通过 80 目筛, 得到中药原生药粉备用。分别称取中药原生药粉和 MCC, 载药量 30%, 置于金属容器中充分搅拌均匀, 每种中药原生药粉与 MCC 混匀后加入 4 个处方量的蒸馏水制得 4 份含水量的软材, 达到手握成团、触之即散的状态, 置于挤出机和滚圆机中制备微丸。挤出机筛网孔径 $0.6 mm$, 先以 $60 r/min$ 的速度挤出得到挤出物, 然后将挤出物

以 $1200 r/min$ 的转速滚圆 3 min 制得微丸, 最后将制得的微丸置于红外线快速干燥箱中 $40^\circ C$ 恒温烘干 3 h, 即得最终成型的微丸。

2.1.5 微丸外观形态分类标准 随机选取烘干后的微丸 50 粒, 根据各形态微丸颗粒所占的比例可将其分为 3 类, 并在 SEM 下进行观察, 得到图 3, 形态 1 为棒状、双球形或哑铃形颗粒, 形态 2 为较为规整的圆球形颗粒, 形态 3 为较为规整的大球形颗粒。若某一形态的微丸颗粒数超过 25 粒, 则将其划分为该形态。

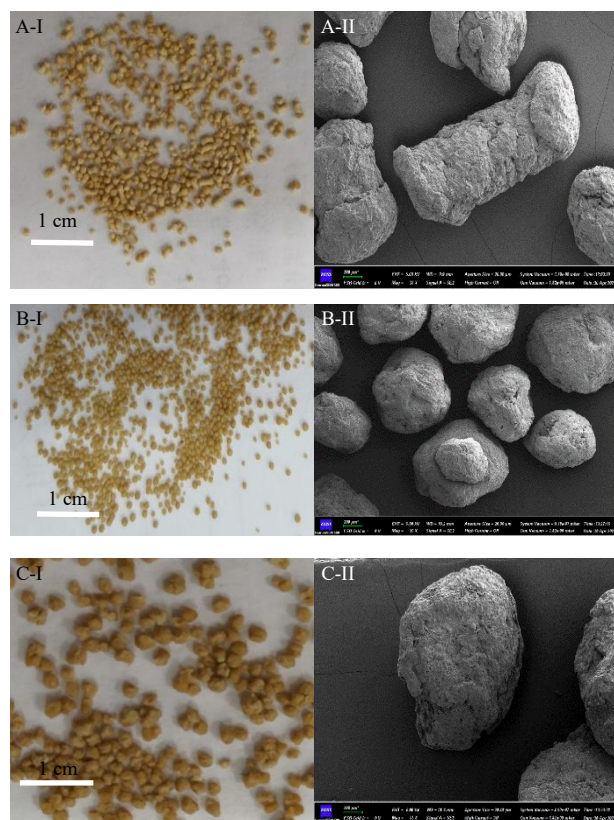
2.2 软材物理性质参数表征和微丸形态分类研究

2.2.1 软材物理性质参数表征 采用物性测试仪测定软材挤出物, 即得软材的物理性质参数。采用物性测试仪测得的物理性质参数主要有硬度 (hardness, Ha)、黏附性 (adhesiveness, Ad)、弹性 (springness, Sp)、内聚性 (cohesiveness, Co)、咀嚼性 (chewiness, Ch) 和回复性 (resilience, Re)。设定参数为测前速度 $2 mm/s$, 测试速度 $5 mm/s$, 测后速度 $5 mm/s$, 压缩百分比为 40%, 时间 $5.0 s$, 触

表 3 各滚圆速度下制得的微丸得率

Table 3 Pellets yield at different spheronization speeds

滚圆转速/ ($r \cdot \min^{-1}$)	微丸得率/ %	滚圆转速/ ($r \cdot \min^{-1}$)	微丸得率/ %
1000	77.49	1300	83.41
1100	85.34	1400	80.76
1200	86.76	1500	78.65



A~C-形态 1~3

A~C-shape 1~3

图 3 微丸形态分类图 (I) 和 SEM 图 (II)

Fig. 3 Morphology classification (I) and SEM of pellets (II)

表 4 32 个处方的软材物理性质参数和微丸形态数据 ($n=3$)Table 4 Physical property parameters of soft materials and pellet morphology data of 32 prescriptions ($n=3$)

序号	模型药	含水量/%	Ha/g	Ad/(g·s)	Sp	Co	Ch	Re	微丸形态
1	枳壳	0.7:1	16 177±374	-10.050±2.443	0.476±0.024	0.299±0.035	3726±350	0.167±0.016	1
2	枳壳	0.8:1	15 942±537	-10.913±0.522	0.499±0.034	0.284±0.017	3676±282	0.167±0.016	1
3	枳壳	0.9:1	14 369±219	-13.518±0.764	0.523±0.024	0.284±0.060	3620±276	0.159±0.012	2
4	枳壳	1.0:1	12 914±383	-14.189±1.517	0.551±0.034	0.255±0.067	3220±159	0.144±0.006	3
5	山药	0.8:1	17 055±239	-8.915±1.433	0.450±0.017	0.296±0.017	3604±69	0.164±0.004	1
6	山药	0.9:1	16 246±362	-10.037±0.284	0.488±0.057	0.278±0.027	3561±144	0.149±0.010	2
7	山药	1.0:1	15 477±380	-11.925±1.697	0.495±0.031	0.257±0.047	3241±122	0.154±0.012	2
8	山药	1.1:1	13 268±619	-13.058±1.553	0.516±0.040	0.239±0.033	2869±175	0.138±0.009	3
9	木瓜	0.8:1	17 539±200	-7.055±0.873	0.481±0.022	0.288±0.025	3815±74	0.163±0.006	1
10	木瓜	0.9:1	15 983±337	-10.012±2.159	0.499±0.040	0.262±0.019	3397±165	0.166±0.015	2
11	木瓜	1.0:1	14 331±173	-11.375±0.694	0.512±0.029	0.265±0.022	3301±145	0.144±0.011	2
12	木瓜	1.1:1	12 997±382	-13.018±1.645	0.512±0.017	0.243±0.013	2861±38	0.154±0.006	3
13	牡丹皮	0.9:1	16 988±385	-7.196±0.870	0.471±0.013	0.287±0.011	3648±90	0.154±0.007	1
14	牡丹皮	1.0:1	16 015±248	-9.125±0.888	0.489±0.011	0.270±0.024	3435±77	0.156±0.007	2
15	牡丹皮	1.1:1	15 429±283	-11.916±1.158	0.517±0.040	0.233±0.012	3063±115	0.144±0.007	3
16	牡丹皮	1.2:1	13 599±233	-13.150±0.990	0.548±0.021	0.225±0.007	2910±134	0.133±0.005	3
17	菊花	0.9:1	17 055±196	-7.052±0.931	0.477±0.025	0.275±0.018	3549±94	0.155±0.014	1

发力为“自动 $5.0 \times g$ ” (这个是仪器自带的参数, 触发力自动为 $5.0 \times g$)。将样品杯置于载物盘上, 对压缩圆盘进行高度校正, 使其感受到 $5.0 \times g$ 力时返回到距样品杯 80 mm 高度的地方。称取 30 g 软材平行测定 3 次, 取测定结果的平均值。

8 种中药所得 32 个处方软材物理性质参数和微丸形态数据见表 4, 当含水量不同时, 软材物理性质参数和所得微丸的形态也有所差别。将软材物理性质参数原始数据采用 SPSS 21.0 软件标准化处理后, 求其平均值后做雷达图, 见图 4, 可直观看到 3 种形态微丸的物理性质参数范围, 形态 1 的 Ha、Ad、Co、Ch 值相对较大, Sp 值相对较小, 形态 3 的 Ha、Ad、Co、Ch 值相对较小, Sp 和 Re 值相对较大, 如果要获得形状较好的微丸, 软材则应具有较为平均的物理性质参数, 如形态 2。

2.2.2 主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和相关性分析 采用 Uncrambler 9.7 软件对各处方软材物理性质参数和微丸形态数据进行 PCA, 优选与主成分贡献较大的物理性质参数, 结果见图 5、6。主成分得分 Z 值表示主成分最终的权重结果, 采用 SPSS 21.0 软件将各处方软材物理性质参数数据与主成分得分 Z 值进行相关性分析, 可得到表征软材物理性质的最优参数, 结果见表 5 和

续表 4

序号	模型药	含水量/%	Ha/g	Ad/(g·s)	Sp	Co	Ch	Re	微丸形态
18	菊花	1.0 : 1	16 229±239	-9.113±0.812	0.491±0.036	0.268±0.049	3451±61	0.148±0.014	2
19	菊花	1.1 : 1	15 001±250	-12.535±1.289	0.536±0.013	0.234±0.024	3136±86	0.163±0.012	3
20	菊花	1.2 : 1	13 193±279	-13.359±1.623	0.552±0.010	0.211±0.012	2701±61	0.139±0.009	3
21	干姜	0.9 : 1	17 012±185	-9.152±0.441	0.473±0.008	0.276±0.008	3526±71	0.151±0.007	1
22	干姜	1.0 : 1	16 314±268	-9.673±0.889	0.492±0.024	0.279±0.031	3612±185	0.164±0.022	2
23	干姜	1.1 : 1	14 657±194	-10.138±2.859	0.506±0.016	0.253±0.016	3157±84	0.156±0.012	2
24	干姜	1.2 : 1	13 218±215	-11.937±1.397	0.531±0.016	0.247±0.014	3045±138	0.149±0.008	3
25	陈皮	0.7 : 1	16 525±343	-9.011±0.845	0.467±0.024	0.290±0.012	3592±105	0.129±0.008	1
26	陈皮	0.8 : 1	16 002±226	-9.204±0.783	0.517±0.031	0.259±0.011	3482±63	0.147±0.007	2
27	陈皮	0.9 : 1	15 468±226	-10.593±1.007	0.566±0.011	0.248±0.022	3575±64	0.135±0.008	2
28	陈皮	1.0 : 1	13 097±189	-14.295±0.715	0.594±0.017	0.218±0.018	2991±104	0.169±0.017	3
29	白芍	0.8 : 1	16 032±260	-8.958±0.613	0.483±0.013	0.286±0.020	3596±96	0.163±0.006	1
30	白芍	0.9 : 1	15 881±451	-9.175±0.965	0.517±0.020	0.264±0.019	3532±122	0.145±0.013	2
31	白芍	1.0 : 1	14 417±179	-11.398±0.751	0.548±0.043	0.252±0.015	3372±140	0.148±0.017	2
32	白芍	1.1 : 1	13 226±387	-14.527±2.379	0.577±0.015	0.231±0.011	3096±177	0.159±0.015	3

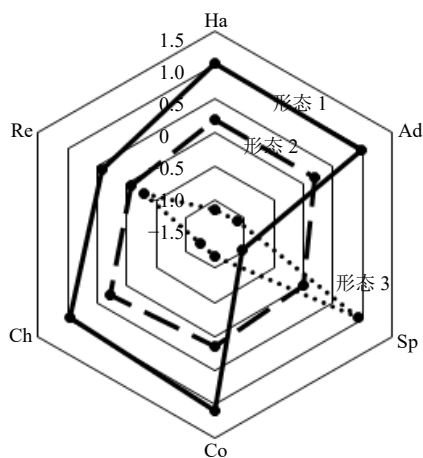


图 4 32 个处方的软材物理性质参数雷达图 ($n=3$)

Fig. 4 Radar chart of physical properties of 32 prescriptions ($n=3$)

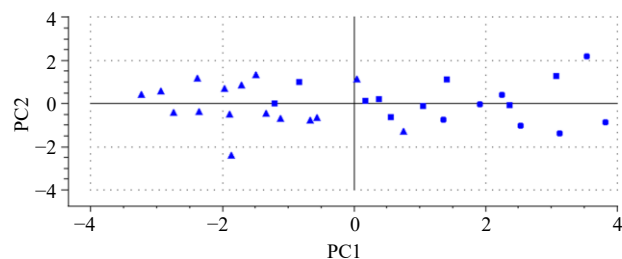


图 5 PCA 得分图

Fig. 5 PCA score chart

图 7。图 5 表明前 2 种主成分可以将这 32 个处方分成 3 部分，分别为三角形、正方形和圆形所示，分别解释 71%和 16%的软材物理性质。 λ 是 PCA 分析中的特征值，代表 PCA 得分的方差，当 λ 值大于 1

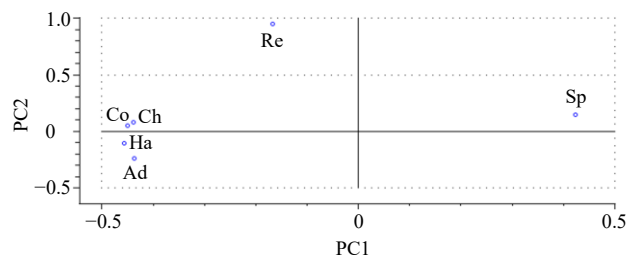


图 6 PCA 载荷图

Fig. 6 PCA loading chart

时，可保留相应的主成分。表 5 结果表明，前 2 个主成分对应的 λ 值占总 λ 值的 86.90%，所对应的 λ 值分别为 4.263 和 0.952。因此，主成分 1 (PC1) 比主成分 2 (PC2) 更重要。在图 6 中，Ha、Ad、Co、Ch、Re 与 Sp 所在的象限距离较远。如果综合考虑 PC1 和 PC2 的结果，Ha、Ad、Co、Ch 和 Sp 可能是更有价值的物理性质参数。由于 Ch 是复合参数，Ha、Co、Ad 与 Sp 距离较远，故分别用 $Ha \times Co$ 、 Ha/Co 、 Ha/Sp 、 Ad/Co 、 Ad/Sp 和 Co/Sp 作为新参数与主成分得分 Z 值进行线性相关分析，得到相关系数值，其中 $Ha \times Co$ 、 Ha/Sp 和 Ad/Co 的相关系数值较高，分别为 0.994、0.963 和 0.968，故可用 $Ha \times Co$ 、 Ha/Sp 和 Ad/Co 来表征软材的物理性质。因此，采用 $Ha \times Co$ 、 Ha/Sp 和 Ad/Co 分别对微丸形态进行分类，得到图 7，采用这 3 个参数分别得到的 3 种微丸形态分类结果基本可以将 3 种形态的微丸区分，但仍有少数类型出现重叠。

表 5 PCA 结果
Table 5 PCA result

成分	初始特征值 (λ)			被提取的 λ 载荷平方和		
	总 λ	方差百分比/%	累积方差百分比/%	总 λ	方差百分比/%	累积方差百分比/%
1	4.263	71.044	71.044	4.263	71.044	71.044
2	0.952	15.865	86.909	—	—	—
3	0.379	6.320	93.229	—	—	—
4	0.323	5.379	98.608	—	—	—
5	0.082	1.373	99.981	—	—	—
6	0.001	0.019	100.000	—	—	—

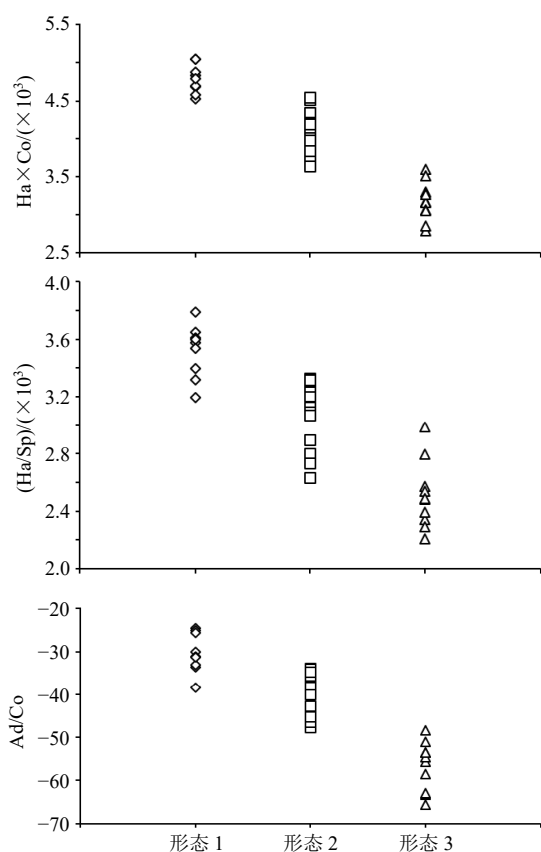


图 7 基于相关性分析的微丸分类结果

Fig. 7 Classification result of pellets based on correlation analysis

2.2.3 微丸成型性预测分析 为了提高微丸形态分类结果的准确性,采用 Weka 3.7 软件以微丸形态为分类标准对软材物理性质进行随机森林 (Random Forest) 分析,筛选软材物理性质参数,进行微丸成型规律预测研究。

以软材的物理性质参数数据作为输入变量,以表 4 中的微丸形态分类数据作为输出变量,采用随机森林进行分析,得到微丸成型性预测结果,见图 8。以 Ad/Co 为 1 级分类指标,Ha/Sp 为 2 级分类指

标,Ha×Co 为 3 级分类指标,Ad 为 4 级分类指标,含水量为 5 级分类指标,可将微丸分为 3 类,所得的方法分类正确率为 96.87%,其中有 1 个处方分类不正确。当挤出物的 Ad/Co 值 < -47.96 时,得到的微丸为形态 3;当 Ad/Co 值 ≥ -47.96 时,以 Ha/Sp 为 2 级分类指标,当 Ha/Sp 值 ≥ 33 638.14 时,得到的微丸为形态 1;当 Ha/Sp 值 < 33 638.14 时,以 Ha×Co 为 3 级分类指标,当 Ha×Co 值 < 4 521.92 时,得到的微丸为形态 2;当 Ha×Co 值 ≥ 4 521.92 时,以 Ad 为 4 级分类指标,当 Ad 值 < -10.29 时,得到的微丸为形态 1;当 Ad 值 ≥ -10.29 时,以含水量为 5 级分类指标,当含水量 ≥ 90% 时,得到的微丸为形态 2,当含水量 < 90% 时,得到的微丸为形态 1。

2.3 CFD 数值模拟验证实验^[9]

随着计算机计算能力的大大提高,数值分析已逐步成为与实验同等重要的研究手段^[10],本实验采用 CFD 数值分析方法,在“2.2.3”项实验参数的基础上,对微丸的成型性结果进行仿真分析,将数值分析结果与实验结果进行对比验证,从计算精度的角度验证了采用数值分析方法研究微丸成型性预测结果的可行性,为后续深入采用数值分析研究微丸的成型规律提供可行性基础。

根据本实验所选的滚圆装置的实际尺寸,采用三维作图软件建立装置的三维模型并进行网格的划分,采用六面体结构化网格对计算域进行划分,网格大小满足网格无关性要求,采用 ANSYS 对问题进行数值分析求解,简化挤出滚圆步骤,基于 EDEM 离散元和 ANSYS 耦合求解,采用组分输运模型考虑不同成分的成粒原材料,采用 MESH MOTION 考虑底盘转动, SIMPLE 迭代进行计算并得到收敛结果。图 9 为滚圆装置三维模型的网格分布规律图,网格质量合格,网格单元数为 83.8 万,从精度和计

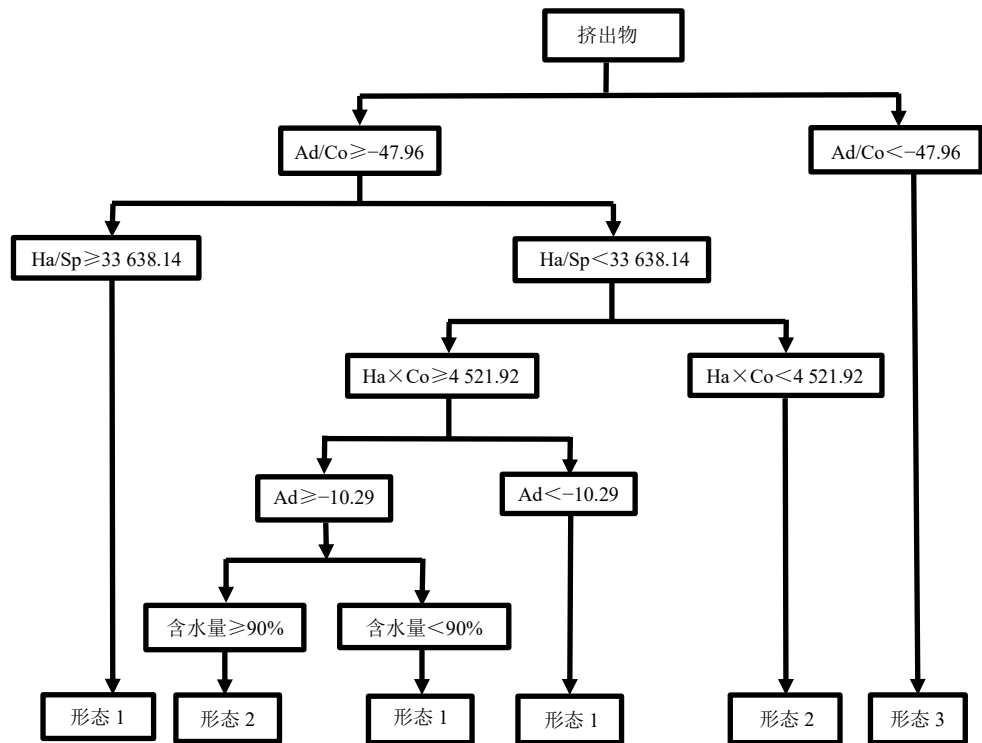


图 8 基于随机森林的微丸成型性预测结果

Fig. 8 Prediction result of pellets forming based on random forest

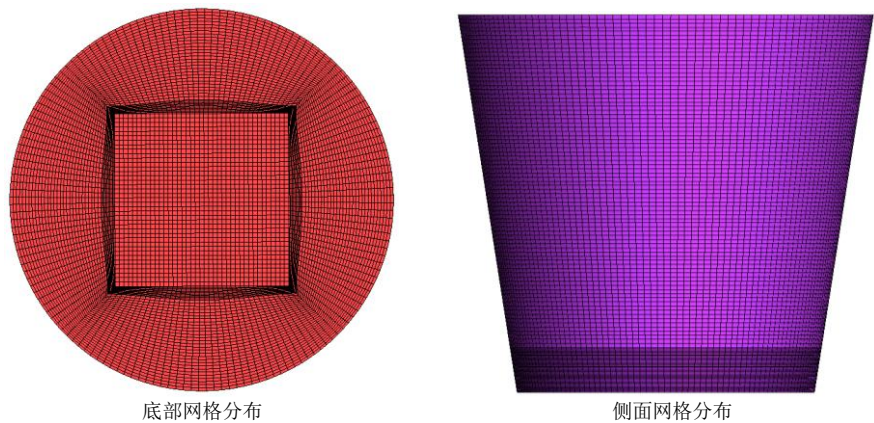


图 9 滚圆装置网格分布规律

Fig. 9 Grid distribution law in the spheronization device

算速度的角度可满足计算要求。

根据表 4 中药枳壳在 0.7 : 1、0.8 : 1、0.9 : 1 和 1.0 : 1 含水量下的物理性质参数数值，选取 Ad、Ad/Co、Ha/Sp、Ha × Co 和含水量这 5 种参数，进行 CFD 模拟实验验证，枳壳的参数数据在 CFD 模拟时进行简化，采用组分输入模型，Ad 为组分 1（占 10%），Ad/Co 为组分 2（占 50%），Ha/Sp 为组分 3（占 20%），Ha × Co 为组分 4（占 10%），含水量为组分 5（占 10%），通过设置这 5 种组分的比例来进行数值模拟，这 5 种组分的数值见表 6。图 10 为滚圆装置中的气流速度图，气体围绕装置进行圆周螺

表 6 CFD 模拟实验 5 种组分数值

Table 6 Numerical value of five components in CFD simulation experiment

组别	组分 1 (10%)	组分 2 (50%)	组分 3 (20%)	组分 4 (10%)	组分 5 (10%)
1	-10.05	-33.61	33 985.29	4 836.92	70
2	-10.91	-38.42	31 947.89	4 527.52	80
3	-13.52	-47.60	27 474.18	4 080.79	90
4	-14.19	-55.64	23 437.39	3 293.07	100

旋运动，在装置底部气流速度较快。图 11、12 为枳壳在 4 种含水量下滚圆时得到的微丸颗粒运行轨迹，

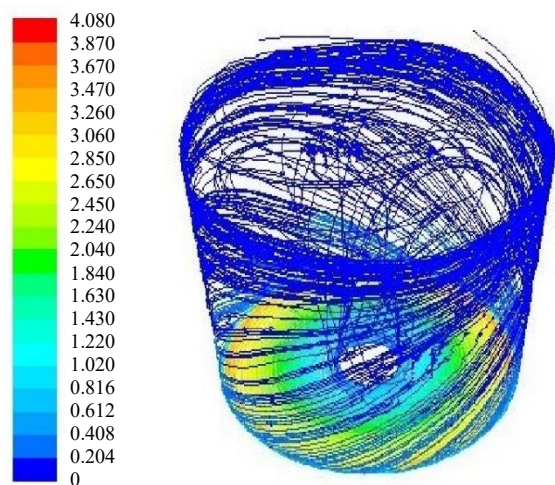


图 10 滚圆装置中气流速度图

Fig. 10 Air velocity chart in the spheronization device

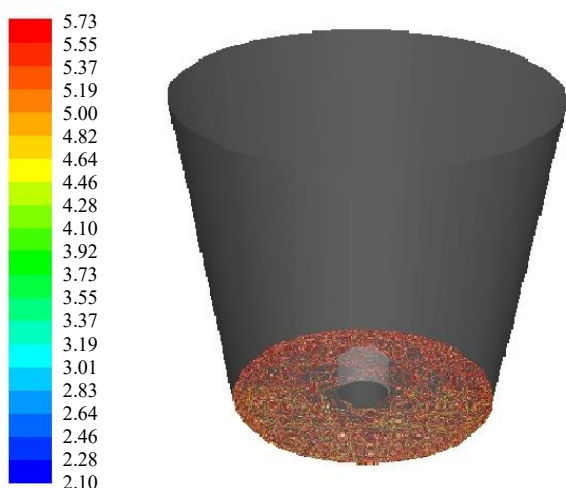


图 11 滚圆装置中微丸颗粒运行轨迹

Fig. 11 Trajectory of pellets in spheronization device

可以看到 3 种形态微丸颗粒在滚圆装置底部的运行轨迹有一定区别。按照第 1、2 组的组分数值,得到的微丸形态见图 13 中浅绿色、深绿色和蓝色颗粒,按照第 3 组的组分数值,得到的微丸形态见图 13 中橘色和黄色颗粒,按照第 4 组的组分数值,得到的微丸形态见图 13 中红色颗粒,该模拟验证结果与图 8 中微丸成型性预测结果相一致,表明采用 CFD 模拟验证实验对微丸进行成型预测具有一定的可行性。

3 讨论

本实验探讨 8 种中药原生药粉制得的软材物理性质与微丸成型性的关系,挤出滚圆过程中设置挤出机速度 60 r/min、滚圆机速度 1200 r/min,在 30% 载药量和 4 种加水量下制得 32 个处方的挤出物和微丸,测定软材物理性质和微丸形态并进行数据分析后得到微丸形态分类结果,采用 CFD 进行模拟验

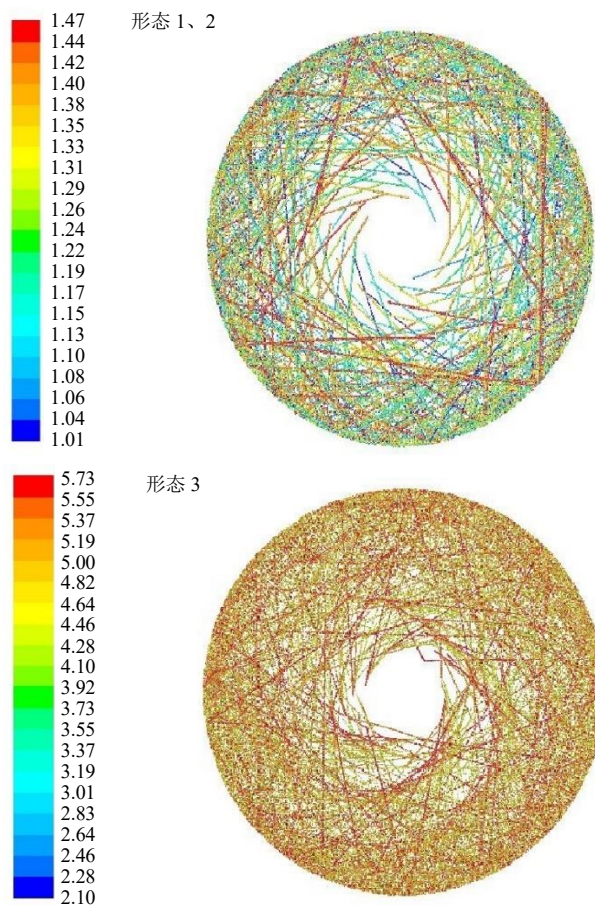


图 12 3 种形态微丸在滚圆装置中运行轨迹

Fig. 12 Trajectory of three kinds of pellets in spheronization device

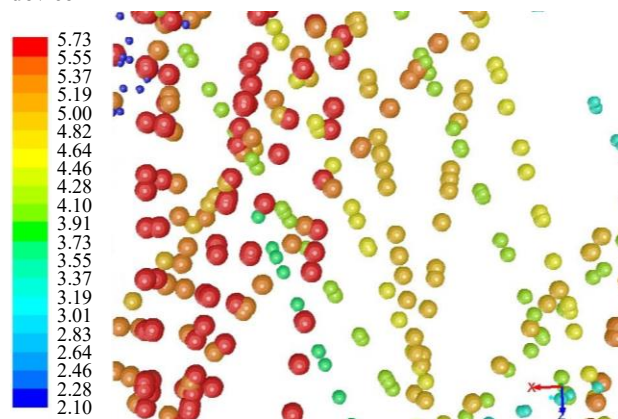


图 13 微丸形态分类 CFD 模拟图

Fig. 13 CFD simulation chart of pellet morphology classification

证,为该微丸形态分类结果是否准确提供了实验依据,为提高所得微丸的质量提供了有用的信息。但由于本次实验的数据量较少,无法反映全部中药的物理性质,在后续研究中会加大样本量,基于中药的药用部位来源,对微丸的成型规律进行更深入的研究。

本实验采用中药原生药粉制得的软材进行物理性质的测定,对微丸的形态进行分类预测,随机森林分析中仍有 1 个处方未正确分类,这可能与软材的物理性质以及中药本身具有的纤维性、黏性较强等性质有关^[11]。在挤出滚圆时,Ha 越大,软材越不容易发生形变;Ad 越大,挤出时越顺畅,若该值过大,得到的软材则易聚集,从而影响滚圆过程;而 Sp 越大,就越易产生形变;Co 越大,聚合能力越强,也会影响软材表面的光滑程度。若软材容易聚集,说明软材含水量较多,在滚圆时则会得到大量大球。有的中药如菊花、干姜都为纤维性极强的中药,虽然有 MCC 作为载体,但在一定的含水量时,挤出仍较为困难,而且挤出时发热严重,得到的软材也会大量失水,在滚圆时会得到较多棒状、双球形或哑铃型的微丸,若加大含水量,挤出时得到的软材较湿,还会挤出少量水,滚圆时会得到大量大球。而对于陈皮、枳壳等含挥发油较多的果实类中药,其纤维较少,在一定含水量时挤出就会相对容易,从而得到的软材状态佳,滚圆后也会得到大量圆球状微丸。中药因药用部位不同,粉体一般会表现出明显的粉性、纤维性、黏性等物理特性^[12-14],这些性质会对软材的物理性质产生很大的影响,从而会对微丸成型性产生一定影响,因此本实验选取分别来自根、茎、叶、花、果实、种子 6 种药用部位的 8 种中药饮片进行微丸成型性研究,这 8 种中药为常用中药,具有很好的代表性,将其制成微丸具有可行性,也为中药微丸制剂的开发和研究奠定了基础。

CFD 是近代流体力学、数值数学和计算机科学相结合的一门科学,近年来已在医药领域中取得了显著进步^[15-17]。采用 CFD 技术与医药实验研究相结合,对医药研究的发展有重要意义。本实验的 CFD 模拟过程对相应参数进行了简化,因此,最终的模拟验证结果可能存在一定的误差,模拟验证结果与实验结果相一致,采用该方法进行微丸的形态分类研究具有一定的可行性。在后续会对模拟结果进一步实验验证,以便于后续能运用 CFD 方法指导中药微丸的制备和工艺优化。

本实验制备微丸选用的载药量为 30%,在一定含水量下能制得形态较好的微丸。目前的研究还不能减少给药总量,但是微丸作为丸剂的现代新剂型,与传统的水丸、浓缩丸等相比,它可以根据需求制成缓、控释、速效微丸或制剂中间体,而且可改善

中药原生药粉的吸湿性等,具有广阔的市场前景。

本研究采用物性测定仪进行软材的物理性质表征,物性测定仪是一种具有多功能的可对制剂中间体进行物理性质评价的仪器^[18-19],目前已广泛用于食品和医药行业。郑亚平等^[20]采用物性测定仪直观评价中药提取物软材物理特性,王玲等^[21]采用物性测试仪表征挤出搓圆塑制法制备中药蜜丸中间体丸条的硬度等物理特性参数。采用物性测试仪测得的物理性质参数 Ha 是固体材料抵抗弹性变形、塑性变形或破坏的能力,Ad 是不同分子间产生的引力,Sp 是固体材料受到外力作用形态发生变化后恢复原来状态的性质,Co 是同种分子间产生的引力,Ch 是 Ha、Sp 和 Co 的乘积,属于复合参数,Re 是固体材料在受到的作用力逐渐减小时的回复能力,这些参数对挤出滚圆制备适宜的微丸起着至关重要的作用。在进行实验研究过程中,尚有一些不够完善的部分,在后续的中药微丸研究过程中,会进一步优化和改进实验方法,紧跟现代科学的步伐,引领中药的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 康超超,王学成,伍振峰,等.基于物理化学及生物评价的中药生药粉灭菌技术研究进展[J].中草药,2020,51(2): 507-515.
- [2] 杨泽锐,彭丽华,邓雯,等.中药粉体的发展历史概述[J].安徽农业科学,2016,44(12): 141-143,145.
- [3] 杨锦,马葆睿,高增平,等.中药微丸制备工艺及其体内外评价研究进展[J].中国药师,2021,24(5): 932-935.
- [4] 蒋且英,曾荣贵,赵国巍,等.中药粉体改性技术与改性设备研究进展[J].中草药,2017,48(8): 1677-1681.
- [5] 吕志阳,陈璟,顾雪梅,等.挤出滚圆法制备芪归微丸及其含量测定研究[J].时珍国医国药,2020,31(1): 106-108.
- [6] 李磊,沈岚,王晓柠,等.基于软材物性参数的黄芪总皂苷生物黏附微丸的制备和黏附性能评价[J].药学学报,2019,54(11): 2093-2099.
- [7] 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.
- [8] 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): 996-1005.
- [9] 曾佳,黄婷,刘斌斌,等.基于计算流体力学的中药流化床制粒工艺数值模拟与实验验证[J].中国新药杂

- 志, 2021, 30(1): 62-72.
- [10] 常诗卉. HIFU 经颅聚焦焦域调控及骨声窗影响的数值仿真研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [11] 赵舒婷, 杨白雪, 谢佳蓉, 等. 物料属性研究在中药丸剂质量控制中的应用进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-8[2021-05-14]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20211554>.
- [12] 万娜, 林环玉, 伍振峰, 等. 基于中药粒子设计结合近红外光谱技术研究清润丸原料粉末的混合均匀性 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4425-4432.
- [13] 刘佳佳, 潘林梅, 朱华旭, 等. 基于多维检测和低场核磁共振技术探讨中药复方骨痹颗粒浸膏粉体吸湿性特征及其改性机制 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2540-2544.
- [14] 杨艳君, 李婧琳, 王媚, 等. 粉体改性技术在中药制剂中的应用研究——以参苓白术散为例 [J]. 中草药, 2020, 51(15): 3884-3893.
- [15] 高卉, 程云章, 刘祥坤, 等. 分支血管直径对颅内动脉瘤置入血流导向装置后血流动力学参数的影响 [J]. 医用生物力学, 2020, 35(4): 403-409.
- [16] 段晓杰, 左瑞雪, 汪剑鸣, 等. 基于计算流体动力学的主动脉内血流仿真 [J]. 计算机仿真, 2019, 36(9): 236-239.
- [17] 李德宝, 仝志荣, 熊吉文, 等. Fontan 循环不同开窗形状的血流动力学计算模拟研究 [J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 602-607.
- [18] Estellé P, Lanos C, Mélinge Y, *et al.* On the optimisation of a texture analyser in squeeze flow geometry [J]. *Measurement*, 2006, 39(8): 771-777.
- [19] Zolkefeli S N M, Wong T W. Design of microcrystalline cellulose-free alginate spheroids by extrusion-spheronization technique [J]. *Chem Eng Res Des*, 2013, 91(12): 2437-2446.
- [20] 郑亚平, 张雪, 鲜洁晨, 等. 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 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3288-3299.
- [21] 王玲, 鲜洁晨, 洪燕龙, 等. 塑制法制备中药丸剂中丸条物理特性与丸粒质量相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9): 1206-1211.

[责任编辑 郑礼胜]