

微晶纤维素流动性的表征及其性能参数相关性的可视化

余玲飞¹, 胡容峰^{1,2,3*}, 苏丹⁴, 方文悠¹, 王斌¹, 高松¹

(安徽中医药大学 1. 新安医学教育部重点实验室, 2. 安徽省“115”新安医药研究与开发创新团队, 3. 安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230038; 4. 安徽医科大学附属省立医院, 安徽 合肥 230001)

摘要: 本文通过多元分析方法评价不同型号微晶纤维素的流动性差异, 并利用 R 语言可视化功能初步探索了微晶纤维素性能参数之间的内在联系。为验证多元分析方法的可操作性, 与常规方法如休止角法、Hausner 比值、Carr's 指数、川北方程参数 a 等方法进行对比分析。通过川北方程参数 1/b 和压力-抗张强度曲线法分别测定微晶纤维素的填充性和可压性, 利用 R 语言可视化分析表征流动性、填充性和可压性的参数的相关性。微晶纤维素 WJ (MCCWJ) 系列总体流动性稍差于微晶纤维素 PH (MCCPH) 系列, MCCPH-302 的可压性最佳, 流动性与填充性最优者为 MCCPH-102, 常规方法测定的结果与多元分析方法结果基本一致。通过可视化相关系数图分析得出微晶纤维素的流动性与填充性呈正相关, 与可压性呈负相关, 且具有统计学意义 ($P < 0.01$)。结果表明, 使用多元分析方法对粉体的流动性是科学可行的, 相对于传统表征流动性的方法有较客观的标准。通过 R 语言可视化功能对粉体的性能参数相关性可视化, 为制剂辅料的筛选提供了方便。

关键词: 微晶纤维素; 流动性; 多元分析法; 主成分分析; 可视化分析

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 05-0806-06

Characterizing flowability of microcrystalline cellulose and its visualizing the correlation of the performance parameters

YU Ling-fei¹, HU Rong-feng^{1,2,3*}, SU Dan⁴, FANG Wen-you¹, WANG Bin¹, GAO Song¹

(1. Key Laboratory of Xin'an Medical, Ministry of Education, 2. Anhui "115" Xin'an Pharmaceutical R&D Innovation Team, 3. Key Laboratory of Anhui Provincial TCM Research and Development, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 4. Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract: In this study, multivariate statistical analysis was applied to characterize the flowability of different types of microcrystalline cellulose (MCC), and the visualization of R language was used to explore the intrinsic correlation on its performances. To verify the operability of multivariate statistical analysis, we compared the results of the conventional methods such as repose angle method, Hausner ratio method, Carr's index method and the parameter a of Kawakita equation to determine whether there are significant differences between the conventional ones and multivariate statistical analysis. Moreover, the fillibility and compressibility were characterized by parameters 1/b of Kawakita equation and the means of pressure-tensile strength and compressibility curve method, respectively. The data was analyzed through R language for visualizing the correlation among the performance parameters of MCC. The flowability of the series of microcrystalline cellulose PH (MCCPH) were superior to the series of microcrystalline cellulose WJ (MCCWJ), the compressibility of MCCPH-302 was

收稿日期: 2017-12-14; 修回日期: 2018-02-11.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573615, 81274100); 安徽省学术和技术带头人及后备人选学术科研活动经费资助项目 (皖人社秘 2011-381 号-26); 安徽中医药大学校级科学研究基金项目 (2016zr009).

*通讯作者 Tel: 86-551-68129064, E-mail: hurongfeng@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-1252

optimum, and the flowability and fallibility of MCCPH-102 were better than others. The results of conventional methods were consistent with multivariate statistical analysis. The fillibility was positively correlated with flowability, both negatively correlated with compressibility by analyzing correlation coefficient diagram, which was statistically significant ($P < 0.01$). It is reasonable that adopting multivariate statistical analysis to character the flowability of powders, which is more objective than the traditional approach. The correlation visualization of performance parameters of powders provides convenience for screening preparation material via the visualization of R language.

Key words: microcrystalline cellulose; flowability; multivariate statistical analysis; principal component analysis; visualization analysis

制剂中通常含有多种辅料, 辅料的合理选用不仅有助于优化制剂工艺, 也有利于控制药物释放^[1], 影响药物在体内的吸收^[2]。因此, 在设计药物处方前有必要对备选辅料的性能参数进行考察^[3]。

粉末直压是一种提高产品质量、降低生产成本的制剂工艺^[3], 而粉末的流动性、填充性及可压性是粉末直接压片工艺中的重要参数, 直接与压片效率、片剂质量 (如片重差异、含量均匀度) 等密切相关。休止角法、Hausner 比值和 Carr's 指数等^[4,5]是表征粉体流动性常用方法, 川北方程参数可同时表征粉体的流动性及填充性^[6], 可压性一般选用压力-抗张曲线法评价^[7], 但这些方法通常凭经验及算法获得, 存在人为测量误差、推导过程复杂且不易理解等缺点。

多元分析方法包括主成分分析方法 (principal component analysis, PCA) 与因子分析 (factor analysis, FA)^[8], PCA 是一种降维或将多个指标转化为少数几个综合指标的分析方法, 即有多个主成分, 实际只考虑贡献率最大 (方差最大) 的主成分。FA 是把若干个变量看成由某些公共因素所制约, 并把这些公共因素分解出来的分析方法。两者配合使用, 用多个参数表征粉体的流动性, 将多个影响因素测定结果对该性能参数的影响强弱进行标准化分析, 是一种创新性客观评价粉体流动性的方法^[9]。上述常规方法往往只能评价粉体中 1~2 个性能参数, 且粉体的各性能参数之间的相关性研究报道较少。R 是一个自由免费、源代码开放性的软件, 其最大的优点是可通过编程将数据结论用图形直观反映。R 是通过 R 语言实现, R 语言挖掘数据可视化操作已经成为热点^[10], 但在粉体学中的应用尚未见报道。作者尝试采用 R 语言可视化功能直观分析微晶纤维素 (microcrystalline cellulose, MCC)^[11,12]的流动性、填充性、可压性三者之间的相关性, 得到粉体的性能参数之间的相关性后, 由其中 1 种性能参数的优异情况定性评价其他的

性能参数, 可节省制剂生产中辅料筛选工作。

材料与方法

材料 微晶纤维素 WJ-101 (MCCWJ-101, 批号: 141203、141204、141205), 微晶纤维素 WJ-102 (MCCWJ-102, 批号: 150111、150112、150113), 微晶纤维素 WJ-103 (MCCWJ-103, 批号: 140601、140602、140603), 微晶纤维素 WJ-CG (MCCWJ-CG, 批号: 150107、150108、150109) (安徽山河药用辅料有限公司); 微晶纤维素 PH-102 (MCCPH-102, 批号: 22C1、22C2、22C3), 微晶纤维素 PH-301 (MCCPH-301, 批号: 3352、3353、3354), 微晶纤维素 PH-302 (MCCPH-302, 批号: 62B1、62B2、62B3) (日本旭化成制药株式会社)。

仪器 DP30A 型单冲压片机 (上海天祥健台制药机械有限公司); ML204/02 电子天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司); 四用游标卡尺 (0~150 mm, 靖江量具有限公司); 78X-6A 片剂四用仪 (上海圣科仪器设备有限公司)。

休止角测定^[13,14] 将漏斗置于水平支架台上, 固定漏斗下口至平面距离, 记为 H 。将粉末缓慢倒入漏斗中, 直到漏斗下形成的圆锥的尖端接触漏斗出口为止, 测出圆锥体底直径 $2R$, 由公式 $\tan a = \frac{H}{R}$, 求休止角。

松密度、振实密度^[15,16] 取 10 mL 干燥量筒 (已称重), 精确称量样品粉末 2 g, 用漏斗匀速注入待测粉末, 求松密度。将上述称量好的样品粉体装入量筒中, 记录粉体的初体积。再以一定振幅轻敲 100 次, 记录振实后体积, 计算振实密度, 并计算 Hausner 比值和 Carr's 指数。

含水量测定^[17] 按照 2015 年版《中国药典》第四部通则 0832 第二法 (烘干法) 测定, 取供试品约 1 g, 不超过 5 mm 厚度粉末平铺于恒重的量瓶中, 在

105 °C 下干燥 5 h, 盖好瓶盖, 转移至干燥器中, 冷却一段时间后称重, 再在上述温度下干燥至恒重, 计算含水量。

平衡吸湿量 精密称取一定量样品, 平摊于量瓶中。开盖置于干燥器中 12 h 以上, 脱湿平衡。精密称重后置于恒温恒湿箱中 (25 °C, 相对湿度 75%) 吸湿 48 h 后, 再将各样品置于恒温恒湿箱中至其质量不再变化, 精密称重, 计算平衡吸湿量^[18]。

川北方程参数 分别取各粉体样品, 缓慢注入事先称定的 10 mL 量筒中至松, 体积为 10 mL, 将该量筒从离桌面 1 cm 高度处向桌面自由落下, 记录落下次数及相应的体积数, 至粉体体积不再变化。按如下公式进行数据处理:

$$\frac{n}{c} = \frac{n}{a} + \frac{1}{ab}$$

式中: c 为粉体的相对体积减小分数; n 为轻敲次数; a 、 b 为常数。若 n 无限大, 则 a 、 b 可用下式表示^[19]:

$$a = c_{\infty} = \frac{V_0 - V_{\infty}}{V_0} \quad \frac{1}{b} = \frac{n(V_n - V_{\infty})}{V_0 - V_n}$$

设定 a 值为最终的体积减少度, a 值越小则粉体流动性越好; $1/b$ 越小, 即达到所能填充最小体积的轻敲次数越少, 则粉体的充填性越好^[16], 根据公式计算参数 a 和参数 $1/b$ 。

压力-抗张强度曲线法 采用压片机将各种粉体在不同压力 (P) 下压成直径为 10 mm 的片剂, 放置 24 h 后, 用游标卡尺测定片剂厚度 (t) 与直径 (d), 然后在硬度测定仪上测定最大径向破碎力 (F), 按公式计算抗张强度 (T): $T = \frac{2F}{pdt}$, 以 P 对 T 进行线性回归, 得到回归方程, 比较其斜率 (K) 大小, K 越大, 则辅料的可压性越好^[20], 测量计算得出各微晶纤维素 K 。

数据统计分析 采用 SPSS17.0 软件中降维方法对所测得数据进行多元分析; 通过 R 语言可视化功能对表征微晶纤维素流动性、填充性、可压性等性能

参数进行相关性分析并做出相关系数可视化图。

结果与讨论

1 微晶纤维素的流动性

为验证多元分析方法的可操作性, 采用休止角法、Hausner 比值法、Carr's 指数法及川北方程等常规方法分别测定不同型号间 MCC 流动性差异, 并与多元分析方法获得结果比较。测定结果见表 1。表 1 中所有数据均为不同型号 MCC 平行测定 3 个批次, 每个批次测定 5 次所得均值。

通常休止角小于 40° 时, 粉体的流动性可满足制剂生产过程中的要求。Hausner 比值大于 1.5 时粉体为黏性粉体, 流动性较差; 小于 1.2 则表示粉体的流动性良好。当 Carr's 指数为 5%~10% 时, 粉体流动性良好; 11%~21% 时粉末流动性一般; 22%~28% 时粉体流动性较差^[13-15]。如表 1 所示, 总体 MCCPH 系列流动性优于 MCCWJ 系列, 前者休止角均小于 35°, 流动性良好^[16], MCCWJ-102 与 MCCPH-302 流动性无显著性差异; MCCPH 系列 Hausner 比值均小于或接近 1.2, 流动性较佳, MCCWJ 系列中 MCCWJ-102 流动性最优, 介于 MCCPH 系列中 MCCPH-301 与 MCCPH-302 流动性之间; 从 Carr's 指数结果可知, MCCPH 系列的流动性一般, 但总体优于 MCCWJ 系列, 而 MCCWJ-102 流动性与 MCCPH-301 流动性相近。

综合 3 种方法结果可知, MCCPH 系列流动性总体优于 MCCWJ 系列, MCCPH 系列中 MCCPH-302 流动性最优, MCCWJ 中 MCCWJ-102 流动性最优。但 3 种方法测定结果存在一定差异, 测量误差较大, 可能是考察参数较单一, 而流动性可能受多种参数共同影响, 故需选取一种合适的方法能综合这些参数的共同作用, 从而更加客观地分析粉体流动性。

2 多元分析方法分析微晶纤维素的流动性

本实验借鉴统计学中多元分析方法, 选取休止

Table 1 The comprehensive properties and parameter of different types of microcrystalline cellulose (MCC). $n=3 \times 5$, $\bar{x} \pm s$

Sample	Angle of repose/°	Bulk density /g·cm ⁻³	Tap density /g·cm ⁻³	Hausner ratio	Carr's index/%	Equilibrium moisture absorption content/%	Water content/%	Parameter a	Parameter 1/b	Slope K
MCCWJ-101	36.9 ± 0.4	0.44 ± 0.01	0.58 ± 0.02	1.33 ± 0.06	24.48 ± 0.04	5.44 ± 1.09	2.82 ± 0.01	0.248 ± 0.046	6.22 ± 3.89	0.006 ± 0.005
MCCWJ-102	33.6 ± 0.4	0.34 ± 0.01	0.42 ± 0.01	1.21 ± 0.00	16.98 ± 0.03	5.92 ± 1.09	4.49 ± 0.01	0.225 ± 0.046	6.15 ± 3.89	0.008 ± 0.005
MCCWJ-103	36.3 ± 0.5	0.42 ± 0.00	0.59 ± 0.00	1.39 ± 0.01	28.00 ± 0.01	3.68 ± 1.09	2.92 ± 0.10	0.294 ± 0.046	11.96 ± 3.89	0.009 ± 0.005
MCCWJ-CG	39.7 ± 0.6	0.35 ± 0.01	0.54 ± 0.01	1.52 ± 0.05	34.47 ± 0.02	6.41 ± 1.09	4.49 ± 0.62	0.348 ± 0.046	16.45 ± 3.89	-0.002 ± 0.005
MCCPH-102	34.2 ± 0.7	0.31 ± 0.01	0.38 ± 0.00	1.23 ± 0.05	18.55 ± 0.03	4.72 ± 1.09	5.74 ± 0.21	0.258 ± 0.046	5.74 ± 3.89	0.008 ± 0.005
MCCPH-301	33.6 ± 0.9	0.43 ± 0.01	0.51 ± 0.01	1.20 ± 0.01	16.59 ± 0.01	4.72 ± 1.09	5.37 ± 0.09	0.254 ± 0.046	7.41 ± 3.89	0.012 ± 0.005
MCCPH-302	33.6 ± 0.4	0.43 ± 0.01	0.50 ± 0.01	1.17 ± 0.02	14.51 ± 0.02	3.10 ± 1.09	5.22 ± 0.49	0.194 ± 0.046	5.19 ± 3.89	0.013 ± 0.005

角、松密度、振实密度、含水量和平衡吸湿量等 5 个可能影响 MCC 流动性的参数作为自变量, 通过软件^[21]对数据进行分析得到相关系数矩阵 (表 2)。进一步通过主成分分析得出各主成分荷载图 (图 1)、各主成分的贡献率及其累计贡献率等 (表 3), 分析其对流动性的影响强度。

Table 2 The correlation coefficient matrix of individual component. * $P < 0.05$

Parameter	Angle of repose	Bulk density	Tap density	Water content	Equilibrium moisture absorption content
Angle of repose	1	0.585*	-0.037*	-0.51*	0.492*
Bulk density	0.585*	1	0.761*	-0.759*	-0.121*
Tap density	-0.037*	0.761*	1	-0.448*	-0.492*
Water content	-0.51*	-0.759*	-0.448*	1	-0.085*
Equilibrium moisture absorption content	0.492*	-0.121*	-0.492*	-0.085*	1

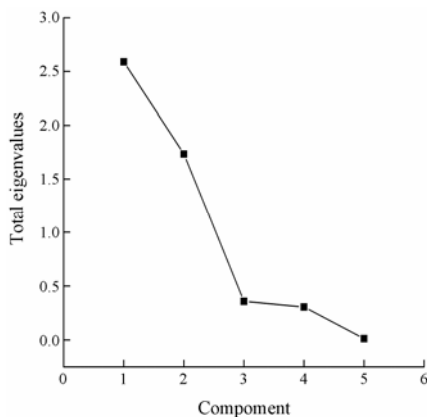


Figure 1 Principal component feature value of all materials

Table 3 The individual component eigenvalues

Component	Initial eigenvalue		
	Total	Variance/%	Cumulative/%
1	2.589	51.780	51.780
2	1.734	34.676	86.456
3	0.359	7.173	93.629
4	0.306	6.116	99.745
5	0.013	0.255	100.000

从表 2 数据可知, 休止角与松密度、平衡吸湿量呈正相关, 且相关系数较大 ($P < 0.05$)。表明 MCC 的松密度与平衡吸湿量越大, 其粉体休止角越大, 流动性变差; 休止角与含水量呈负相关, 相关系数较大 ($P < 0.05$)。微晶纤维素的含水量值大的休止角值小, 其流动性较佳。

从表 3 可看出, 5 个主成分中, 前两个主成分特

征值大于 1, 累计方差贡献达到 86.456%, 根据 SPSS 统计原则只要两个主成分就能评价微晶纤维素的流动性, 5 个主成分累计贡献率共 100%, 使用新的低维度变量代替原始高维度变量能较为客观地反映各参数对流动性影响的强度^[22]。由图 2 可知, 休止角、松密度和振实密度对第 1 主成分有正面影响, 且影响较大, 含水量对其有负面影响, 平衡吸湿量对其影响可忽略不计; 休止角和平衡吸湿量对第 2 主成分有正面影响, 振实密度对其负面影响较大, 其余参数对其影响较小。

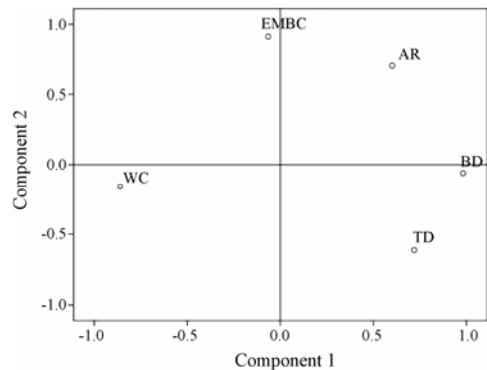


Figure 2 Score plot from component of all material properties. AR: Angle of repose; BD: Bulk density; TD: Tap density; WC: Water content; EMAC: Equilibrium moisture absorption content

由 FA 结果可见: 第 1 主成分包含的各因子的载荷系数综合反映了参数对第 1 主成分的影响 (图 2, 表 3), 根据各主要因子的权重系数进行累加, 即各主成分的累计贡献率与 5 个主成分的总累计贡献率之比, 第 1 主成分的权重为: $51.780\%/100\% = 0.51780$, 同理可得其他各成分的因子权重比为: 0.34676、0.07173、0.06116、0.00255。将各主成分因子得分与其权重乘积之和相加, 得出各型号 MCC 的因子得分 (表 4), 参照文献^[9, 22, 23], 总因子得分 (F) 与流动性为负相关, 得分越低, 表明流动性越好。进而可以计算得出主成分的综合因子得分因子并进行排名,

Table 4 The composite score and grade of MCC

Grade	Sample	Component plot		
		Component 1	Component 2	F
1	MCCWJ-CG	0.35625	1.67245	0.76441
2	MCCWJ-101	1.23851	0.27039	0.73506
3	MCCWJ-103	1.13177	-0.49677	0.41377
4	MCCWJ-102	-0.87194	0.51228	-0.27385
5	MCCPH-301	-0.19469	-0.72762	-0.35312
6	MCCPH-302	-0.16570	-1.43201	-0.58236
7	MCCPH-102	-1.49420	0.20127	-0.70391

为计算简便, 此处设第 1 主成分与第 2 主成分的因子得分分为总因子得分, 结果见表 4。

根据表 4 中各型号 MCC 因子得分排名可知各 MCC 综合品质顺序有大到小为: MCCPH-102 > MCCPH-302 > MCCPH-301 > MCCWJ-102 > MCCWJ-103 > MCCWJ-101 > MCCWJ-CG。

3 微晶纤维素的流动性、填充性及可压性的相关性分析

本实验川北方程参数 $1/b$ 表征 MCC 的填充性, 压力-抗张曲线强度方程斜率 K 表征 MCC 的可压性, 测定结果见表 1。采用 R 语言对表征 MCC 流动性、填充性及可压性的参数进行相关性分析, 并将其可视化操作, 见图 3。从图 3 中可直观看出, 休止角与 Hausner 比值、Carr's 指数、参数 a 呈正相关, 且相关系数接近 1, 表明表征 MCC 的流动性的这 4 种方法结果基本一致。参数 $1/b$ 与休止角、Hausner 比值、Carr's 指数及参数 a 等均呈正相关, 直观表明 MCC 的填充性与流动性呈正相关, 即其粉体的流动性良好时其填充性佳, 这可能与流动性较好的粉体进入冲模更加顺利有关。斜率 K 与休止角、Hausner 比值、Carr's 指数及参数 a 、参数 $1/b$ 等均呈负相关, 说明 MCC 粉体的可压性与其流动性及填充性呈负相关, 即粉体的流动性和填充性较好的其可压性反而较差, 反之亦然。理论上, 一般粉体流动性较佳者其微观表面可能较流动性差者表面更加平滑, 因而粉体粒子之间的摩擦力相对减弱, 压制成片剂后其性更脆, 表面抗张能力可能相对减弱。另外, 根据粉体流变学可知, 在任何情况下, 粒子间的引力都可能降低粉体的

流动性, 而静电斥力可促进粉体流动, 即流动性较好的粉体之间静电斥力相对更大, 这可能也影响了粉体的可压性^[24]。

结论

药用辅料粉体的性能参数的测定与改善在制剂生产中的混合、填充过程和制粒、压片等不同剂型的成型性有着重要的意义^[18,19]。休止角法、Carr's 指数法、Hausner 比值及川北方程参数法分别用来表征 MCC 的流动性或填充性, 但这些方法又共同存在参数单一、人为影响因素较大的缺点。本文采用多元分析方法进一步验证各 MCC 流动性的优劣, 得到的结果与其他方法得到的结果基本一致, 表明此方法科学可行。多元分析方法的运用改变了传统依赖休止角等单参数的方法, 计算得到量化的数值, 建立合理科学的评分标准, 可有效地运用于制剂生产中。

辅料的流动性、填充性、可压性在制剂过程中是常见的性能参数, 根据制剂类型不同要求的性能参数存在差异, 本文初步研究了流动性、填充性、可压性之间的相关性, 可以此类推到辅料的各种性能参数之间的相关性, 为制剂时选用辅料带来便利, 即了解辅料的一种性能参数, 可以定性了解其他性能参数, 根据制剂处方及工艺需要可缩小筛选范围。本实验通过 R 语言可视化评价 MCC 中各性能参数之间的关系, 将一系列复杂数据可视化分析, 该模型简单、客观, 为研究粉体学各性能参数之间的内在联系提供了参考。

致谢: 安徽山河辅料有限公司及旭化成(中国)投资有限公司馈赠辅料。

References

- [1] Li F, Hu RF, Wang B, et al. Self-microemulsifying drug delivery systems for improving the bioavailability of Huperzine A by lymphatic uptake [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7: 353–360.
- [2] Cheng G, Hu RF, Ye L, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of puerarin solid self-microemulsifying drug delivery system by spherical crystallization technique [J]. AAPS Pharm Sci Technol, 2016, 17: 1336–1346.
- [3] Khan S, Giradkar P, Yeole P. Formulation design of ranitidine hydrochloride to reduce its moisture absorption characteristics [J]. PDA J Pharm Sci Tech, 2009, 63: 226–233.
- [4] Reynolds GK, Campbell JI, Roberts RJ. A compressibility based model for predicting the tensile strength of directly

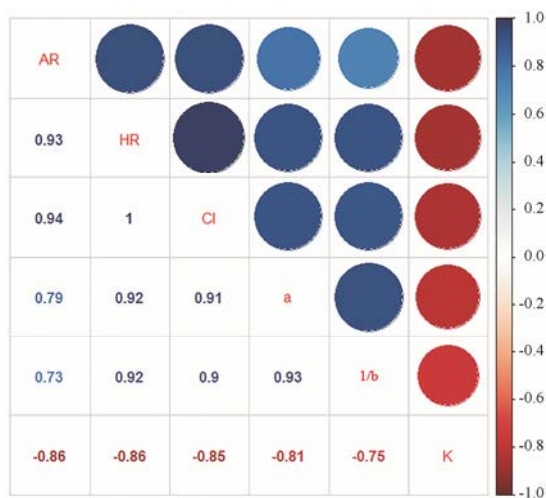


Figure 3 Correlation visualization of the flowability, fillibity, compressibility of MCC ($P < 0.01$). AR: Angle of repose; HR: Hausner ratio; CI: Carr's index; a: Parameter a; $1/b$: Parameter $1/b$; K: Slope K

- compressed pharmaceutical powder mixtures [J]. *Int J Pharm*, 2017, 531: 215–224.
- [5] Thoorens G, Krier F, Leclercq B, et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – a review [J]. *Int J Pharm*, 2014, 473: 64–72.
- [6] Fang L, Yin X, Wu L, et al. Classification of microcrystalline celluloses *via* structures of individual particles measured by synchrotron radiation X-ray microcomputed tomography [J]. *Int J Pharm*, 2017, 531: 658–667.
- [7] Chen SJ, Zhu JB, Qi XL. Evaluation of micromeritics properties of excipients for direct compression [J]. *Chin J Pharm (中国医药工业杂志)*, 2013, 44: 1010–1014.
- [8] Haware RV, Bauer-Brandl A. Comparative evaluation of the powder and compression properties of various grades and brands of microcrystalline cellulose by multivariate methods [J]. *Pharm Dev Technol*, 2010, 15: 394–404.
- [9] Bansal P, Hall M, Realf MJ, et al. Multivariate statistical analysis of X-ray data from cellulose: a new method to determine degree of crystallinity and predict hydrolysis rates [J]. *Bioresour Technol*, 2010, 101: 4461–4471.
- [10] Icaý K, Liu C, Hautaniemi S. Dynamic visualization of multi-level molecular data: the director package in R [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2018, 153: 129–136.
- [11] Bai ZW, Hu RF, Su B, et al. Preparation and preliminary evaluation of cyclosporine A solid self-emulsifying drug delivery system [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2013, 22: 1455–1461.
- [12] Franc A, Kurhajec S, Pavloková S, et al. Influence of concentration and type of microcrystalline cellulose on the physical properties of tablets containing Cornelian cherry fruits [J]. *Acta Pharm*, 2017, 67: 187–202.
- [13] Gao S, Hu RF, Bai ZW, et al. Evaluation for micromeritics properties of the ethylcellulose directly compressed by spherical crystallization technique [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2011, 20: 905–908.
- [14] Du Y, Feng Y, Xu DS, et al. Characterization of traditional Chinese medicine powders' flowability based on principal component analysis [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 2012, 34: 1258–1263.
- [15] Zhang YL, Tian C, Hu DR, et al. Micromeritic evaluation of the direct compression excipient LubriTose AN [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 640–645.
- [16] Li JZ, Feng JR, He T, et al. Application and research of direct powder tableting technology and excipients [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2015, 24: 2467–2470, 2498.
- [17] Chinese national pharmacopoeia commission. Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China [S]. Part 2. Beijing: China Medical Science Press, 2015.
- [18] Li XH, Zhao LJ, Feng Y, et al. Effect of physical properties of microcrystalline cellulose on its compressibility and compactability [J]. *Chin Pharm J (中国药理学杂志)*, 2013, 48: 116–122.
- [19] Si GN, Chen L, Li BG. Theoretical modeling and experimental research on direct compaction characteristics of multicomponent pharmaceutical powders based on the Kawakita equation [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 550–557.
- [20] Cao HH, Du RF, Yang JN, et al. Correlation of dry granulation process parameters and granule quality based on multiple regression analysis [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 406–410.
- [21] Chang Y, Guo YQ, Liu YL, et al. Superfine powder compression technology based on centrifuge [J]. *Chin Powder Sci Technol (中国粉体技术)*, 2017, 25: 35–42, 48.
- [22] Du Y, Zhao LJ, Xiong YK, et al. Characterization of flowability of pharmaceutical powders based on multivariate analysis method [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2012, 47: 1231–1236.
- [23] Liao Z, Zhang N, Zhao G, et al. Multivariate analysis approach for correlations between material properties and tablet tensile strength of microcrystalline cellulose [J]. *Pharmazie*, 2012, 67: 774–780.
- [24] Thalberg K, Berg E. Modeling dispersion of dry powders for inhalation the concepts of total fines, cohesive energy and interaction parameters [J]. *Int J Pharm*, 2012, 427: 224–233.