

• 药剂与工艺 •

六味地黄粉体吸湿性及其物理性质相关性研究

张利^{1,2}, 胡容峰^{1,2,3,4*}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038
2. 省部共建新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230038
3. 安徽省“115”新安医药研究与开发创新团队, 安徽 合肥 230038
4. 安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230038

摘要: 目的 研究六味地黄提取物的吸湿特性, 及抗张强度与其含水量、休止角、临界相对湿度(CRH)和卡氏指数等其他物理性质相关性。方法 以六味地黄提取物为模型, 以不同的添加方法添加不同的辅料, 绘制各粉体的吸湿曲线图, 考察其吸湿特性, 应用多元线性回归法分析抗张强度与休止角、卡氏指数等其他物理性质的关系。结果 添加辅料的六味地黄提取物吸湿性均得到改善, 在考察范围内抗张强度与休止角、压缩指数、松密度、吸湿加速度呈负相关, 与水溶性、干燥含水量、CRH、平衡吸湿量、吸湿初速度呈正相关。结论 六味地黄粉体的物理特性直接影响其片剂成型性。

关键词: 六味地黄; 吸湿性; 物理性质; 抗张强度; 多元回归分析; 相关性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)21-2977-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.21.007

Hygroscopicity of Liuwei Dihuang powder and its correlation of physical properties

ZHANG Li^{1,2}, HU Rong-feng^{1,2,3,4}

1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China
2. Key Laboratory of Xin'an Medicine Jointly Developed by Ministry of Education, Hefei 230038, China
3. Anhui "115" Xin'an Pharmaceutical R & D Innovation Team, Hefei 230038, China
4. Key Laboratory of Anhui Provincial Traditional Chinese Medicine Research and Development, Hefei 230038, China

Abstract: Objective To investigate the hygroscopic properties of Liuwei Dihuang extract, and the correlation between the tensile strength and physical properties such as moisture content, angle of repose, critical relative humidity (CRH), and Karnofsky index. **Methods** Liuwei Dihuang extract was used as a model, added with various excipients in different ways, and their hygroscopic properties were examined. Using the method of multiple linear regression analysis, the correlation between tensile strength and the physical properties of Liuwei Dihuang raw materials was studied. **Results** The hygroscopicity of Liuwei Dihuang extract with various excipients was improved, negatively correlated with angle repose, compression index, bulk density, and moisture acceleration, and positively correlated with water solubility, water content, CRH, equilibrium moisture content, and initial velocity of hygroscopicity. **Conclusion** The physical properties of Liuwei Dihuang powder affects the tensile strength of its tablets formed directly.

Key words: Liuwei Dihuang; hygroscopicity; physical property; tensile strength; multiple regression analysis; correlation

中药固体制剂多数具有不同程度的吸湿性, 主要表现为吸湿后变软、结块甚至霉变, 吸湿性是中药固体制剂较难解决的问题之一。长期以来, 吸湿性是制约中药固体制剂生产及其质量稳定性的 1 个

收稿日期: 2013-06-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173556); 国家科技支撑计划——新安医家名方验方筛选评价研究(2012BAI26B03); 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); 安徽省高层次人才创新创业资金(2009Z061)

作者简介: 张利(1990—), 女, 硕士在读, 中药新剂型。Tel: 18756922790 E-mail: zll24399521@163.com

*通信作者 胡容峰, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型研究。Tel: (0551)5169371 E-mail: hurongfeng@163.com

主要因素。在吸湿过程中,提取物会发生一系列物理性质变化,吸湿后粉体含水量增大、流动性变差、黏性增大,这些物理性质变化直接影响中药提取物的制粒、胶囊填充、压片、贮存等过程。在经典名方六味地黄方中,地黄为君药,用量极大且其中含有较多的多糖,故极易吸潮,严重影响后期的制粒过程。

本研究中采用粉末直接压片制备六味地黄渗透泵片,对片剂成型的要求较高,研究六味地黄粉体物理性质与片剂成型性之间的相关性有很大意义,以抗张强度(σ_T)作为片剂成型性的评价指标^[1]。另外,笔者发现很多研究者进行中药提取时,辅料的添加方法均未作明确说明,添加方法对中药提取物粉体学性质是否有影响引人深思。因此,拟通过不同的添加方法添加不同的辅料对六味地黄提取物的粉体学性质进行研究和优化,测定各粉末的休止角、卡氏指数、临界相对湿度(CRH)、含水量等粉体学性质,并应用多元线性回归法分析 σ_T 与各粉体学性质的相关性,考察其片剂成型性。

1 仪器与材料

DZD—6050型真空干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗器械厂);ML204型电子天平(上海梅勒-托利多仪器有限公司);KYKY—EM3200型数字化扫描电子显微镜(北京中科科仪技术发展有限责任公司);DP—30型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);片剂硬度仪(上海医药设备厂)。

山茱萸 *Corni Fructus* (产地:浙江,批号12080101),茯苓 *Poria* (产地:安徽,批号10100801),泽泻 *Alismatis Rhizoma* (产地:福建,批号12092701),地黄 *Rehmanniae Radix* (产地:河南,批号12092701),山药 *Dioscoreae Rhizoma* (产地:河南,批号12092401),牡丹皮 *Moutan Cortex*

(产地:安徽,批号10100801),药材均由安徽中医药大学俞年军教授鉴定,结果均符合《中国药典》2010年版标准,均购自合肥乐家老铺中药饮片有限公司;液体石蜡(国药集团化学试剂有限公司);硬脂酸镁、 SiO_2 ,安徽山河辅料有限公司; β -环糊精(广东省郁南县永光味精实业有限公司);羧甲基纤维素钠(湖州市菱湖食品化工厂);Prosolve SMCC(德国JRS公司);低取代羟丙甲纤维素(西安惠安化工厂);玉米淀粉(常州吉益化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 六味地黄提取物的制备

处方:熟地黄 80 g,山茱萸 40 g,牡丹皮 30 g,山药 40 g,茯苓 30 g,泽泻 30 g;制法:六味地黄的提取方法完全按照《中国药典》2010年版上的软胶囊的提取方法进行^[2]。将六味地黄提取物粉碎后筛分,取 80~100 目的粉体,分别与辅料以 4:1 比例^[3]混匀,直接混合,备用。

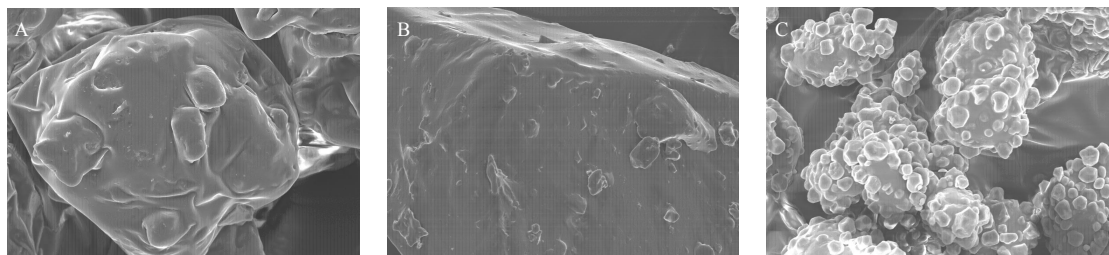
对于六味地黄提取物的浓缩液,待其相对密度为 1.15 时,取 10 mL 浓缩液分别加入 0.8 g 的各辅料,放入真空干燥箱内干燥,待干燥完成后,粉碎,取 80~100 目的粉体。

2.2 外观、表面形态

通过扫描电镜(SEM)法测定各粉体的粒度大小和外观特征,比较六味地黄粉末、六味地黄浓缩液添加辅料以及六味地黄粉末添加辅料(辅料均为玉米淀粉)这3种粉末的外观、表面形态,结果见图1。

2.3 六味地黄的吸湿性考察

中药提取物浸膏一般具有较强的吸湿性,吸湿后浸膏会表现出黏性强、流动性差等不良性质,这些不仅会给制剂过程带来困难,同时也是影响中药制剂稳定性的主要因素。平衡吸湿量表征中药提取



A-六味地黄粉末 B-六味地黄浓缩液添加辅料 C-六味地黄粉末添加辅料
A-Liuwei Dihuang powder B-Liuwei Dihuang concentrated solution with excipients C-Liuwei Dihuang powder with excipients

图1 六味地黄浸膏粉的SEM图

Fig. 1 SEM of Liuwei Dihuang extract powder

物吸湿大小,吸湿初速度、吸湿加速度表征吸湿快慢,三者能全面量化表征中药提取物吸湿行为。按文献方法^[4-5]进行测定,结果见表1。

表1 粉体吸湿数据 ($n=3$)
Table 1 Hygroscopic data of powder ($n=3$)

粉末类别	平衡吸湿量 / %	吸湿初速度 / ($\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$)	吸湿加速度 / ($\text{g}\cdot\text{h}^{-2}$)
液体石蜡	49.293	1.216	-0.066 6
SiO ₂ (直接混合)	36.232	1.640	-0.095 7
SiO ₂ (浓缩液混合)	40.380	1.164	-0.087 5
L-HPC (直接混合)	38.535	1.585	-0.117 6
L-HPC (浓缩液混合)	39.579	1.362	-0.091 5
硬脂酸镁 (直接混合)	40.580	1.637	-0.093 5
硬脂酸镁 (浓缩液混合)	33.458	1.814	-0.096 8
CMC-Na (直接混合)	39.288	2.056	-0.158 0
CMC-Na (浓缩液混合)	38.654	1.379	-0.063 2
Prosolve (直接混合)	36.406	1.679	-0.129 9
Prosolve (浓缩液混合)	41.620	1.748	-0.096 9
玉米淀粉 (直接混合)	38.432	1.362	-0.095 7
玉米淀粉 (浓缩液混合)	29.128	1.131	-0.078 3
β -环糊精 (直接混合)	30.776	1.242	-0.063 2
β -环糊精 (浓缩液混合)	43.738	1.614	-0.082 1
六味地黄粉末	50.620	2.242	-0.114 3

表2 粉体物理学性质测定结果 ($n=3$)
Table 2 Physical properties of powder ($n=3$)

粉末类别	σ_T / MPa	含水量 / %	休止角 / (°)	压缩指数 / %	松密度 / ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	水溶性 / ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	CRH / %
液体石蜡	5.458	11.46	42.71	11.75	0.565	316.2	76.37
SiO ₂ (直接混合)	1.168	5.12	29.25	27.98	0.352	347.9	72.60
SiO ₂ (浓缩液混合)	0.828	5.34	36.55	14.02	0.589	360.7	73.83
L-HPC (直接混合)	7.941	8.14	37.23	27.09	0.620	352.1	75.67
L-HPC (浓缩液混合)	2.194	8.78	42.93	19.39	0.729	368.5	72.63
硬脂酸镁 (直接混合)	0.777	8.07	44.41	25.71	0.497	340.7	75.10
硬脂酸镁 (浓缩液混合)	1.894	8.63	31.26	18.22	0.621	353.2	72.11
CMC-Na (直接混合)	3.182	6.24	31.72	22.83	0.595	421.6	71.46
CMC-Na (浓缩液混合)	4.849	6.88	24.15	15.91	0.703	457.2	74.82
Prosolve (直接混合)	2.911	6.73	37.05	13.16	0.666	344.6	76.72
Prosolve (浓缩液混合)	6.157	8.49	27.01	19.68	0.632	360.3	76.61
玉米淀粉 (直接混合)	5.067	7.70	38.66	11.79	0.650	408.2	76.75
玉米淀粉 (浓缩液混合)	7.941	8.93	30.70	23.21	0.598	426.5	61.28
β -环糊精 (直接混合)	1.805	7.53	33.70	7.53	0.694	371.3	68.22
β -环糊精 (浓缩液混合)	7.886	8.30	35.22	8.30	0.594	389.6	74.69
六味地黄粉末	4.237	12.48	51.38	12.48	0.527	351.4	51.14

2.4 含水量检测

按照《中国药典》2010年版的方法^[2],取供试品1 g左右,平铺于干燥至恒定质量的称量瓶中,精密称定,放入烘箱进行干燥,待其在干燥器中冷却后再精密称定质量,计算含水量。结果见表2。

2.5 休止角

将漏斗置于水平放置平面上,取一定量的待测样品,在一定振动强度下使各粉末均匀流出漏斗,直到获得最高的圆锥体为止,测量圆锥体斜面与平面的夹角即为休止角^[6],重复测定3次。结果见表2。

2.6 压缩指数

粉体良好的压缩性是粉末直压制备片剂成型工艺和产品质量的保证^[7]。选用压缩指数为指标,考察不同辅料和不同加入方法对六味地黄提取物粉末压缩性的影响。取精密称定质量的50 mL量筒,在重力作用下使待测物由漏斗均匀流入其中,精密称定质量,计算松密度(ρ_0);采用轻敲法使量筒中的物质处于最紧实状态,则得到实密度(ρ_f);则压缩指数(C)= $1-\rho_0/\rho_f$ 。结果见表2。

2.7 水溶性

以浸膏粉在水溶液中的溶解性能表征中药提取物水溶特性^[8],即每毫升水中能溶解中药浸膏粉的毫克数。取一定体积的以水为溶剂的中药提取物浸

膏粉平衡溶液,水浴蒸干后干燥至恒定质量,以干燥物质量计算提取物溶解性能表征水溶性。结果见表2。

2.8 临界相对湿度

以吸湿率为纵坐标,相对湿度(RH)为横坐标,作出各粉体的吸湿百分数和相对湿度的曲线图^[9],分别在曲线两端做切线,两切线交点的横坐标即为临界相对湿度(CRH),见图2和表2。

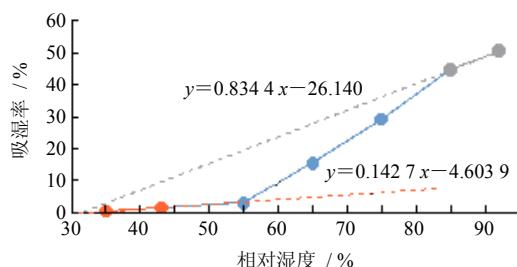


图2 CRH的求法

Fig. 2 Method for CRH

2.9 抗张强度

将中药提取物粉末置压片机下,在5 kg压力下压成直径10 mm的平面片剂,片质量约0.3 g,片厚约2 mm。制成的片剂放置24 h后测定硬度,计算片剂的 σ_T 。结果见表2。

$$\sigma_T = 2f_c / (\pi h d)$$

式中 f_c 为硬度(N), d 为片径(mm), h 为片厚(mm)

2.10 多元线性回归结果

采用多元线性回归法将 σ_T 与含水量、休止角等其他物理性质测定结果进行统计分析,分析与片剂成型性相关的物理性质。令: σ_T 为 y ,休止角为 x_1 ,压缩指数为 x_2 ,松密度为 x_3 ,水溶性为 x_4 ,干燥含水量为 x_5 ,临界相对湿度为 x_6 ,平衡吸湿量为 x_7 ,吸湿初速度为 x_8 ,吸湿加速度为 x_9 ,其关系式可表达为 $y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \beta_5 x_5 + \beta_6 x_6 + \beta_7 x_7 + \beta_8 x_8 + \beta_9 x_9$,多元回归方程为 $y = -0.186 x_1 - 0.316 x_2 - 16.307 x_3 + 0.031 x_4 + 0.867 x_5 + 0.449 x_6 + 0.016 x_7 + 1.608 x_8 - 14.587 x_9 - 31.029$,标准化多元回归方程为 $y = -0.553 x_1 - 0.828 x_2 - 0.598 x_3 + 0.502 x_4 + 0.727 x_5 + 0.742 x_6 + 0.040 x_7 + 0.220 x_8 - 0.155 x_9$ 。回归方程各项系数方差分析结果见表3。经方差分析得: $F = 18.44$, $P < 0.01$,故该回归方程具有高度显著意义。复相关系数为0.952,各自变量对因变量的决定程度为84.40%。

由表3中标准偏回归系数的值可知: σ_T 与休止角、压缩指数、松密度、吸湿加速度呈负相关,与

表3 回归方程各项系数方差分析结果

Table 3 Analysis of variance for coefficients of regression

模 型	非标准化系数		标准系数	t	P 值
	系数值	标准误差	系数值		
常数	-31.029	10.420		-2.978	0.041
休止角	-0.186	0.074	-0.553	-2.531	0.065
压缩指数	-0.316	0.087	-0.828	-3.636	0.022
松密度	-16.307	5.932	-0.598	-2.749	0.051
水溶性	0.031	0.009	0.502	3.512	0.025
含水量	0.867	0.257	0.727	3.369	0.028
CRH	0.449	0.117	0.742	3.840	0.018
平衡吸湿量	0.016	0.068	0.040	0.236	0.825
吸湿初速度	1.608	2.323	0.220	0.692	0.527
吸湿加速度	-14.587	24.661	-0.155	-0.592	0.586

水溶性、干燥含水量、临界相对湿度、平衡吸湿量、吸湿初速度呈正相关。在消除不同单位量纲影响之后,各物理性质与吸湿综合参数相关性大小由系数值可知。

3 讨论

由电镜扫描图可观察到,未添加辅料的六味地黄提取物颗粒较大,而且结构较紧致,浓缩液混合的六味地黄提取物结构相对疏松,而直接混合的六味地黄提取物结构最疏松,表面黏附有辅料的小颗粒,这也许是2种添加方式粉体学性质不同的原因所在。

通过对各粉体的吸湿实验,以及对其吸湿方程的拟合及计算,添加辅料的六味地黄提取物,吸湿性均得到一定的改善,但虽然添加的辅料类型相同,不同方式得到的六味地黄提取物性质均不相同,结果表明直接混合得到的六味地黄粉体学性质较优,虽混合过程较麻烦,建议中药提取时采用此种方法。其中添加液体石蜡的六味地黄提取物吸湿性得到最好改善,原因可能是液体石蜡为水不溶性物质,包裹在六味地黄表面,隔绝其与空气的接触,所以最不易吸湿。

药物吸湿变化与其在恒温下CRH的大小有关。水溶性药物在相对湿度较低的环境下,几乎不吸湿,而当相对湿度增大到一定值时,吸湿量急剧增加,一般把这个吸湿量开始急剧增加的相对湿度称为CRH,故测定CRH对药物稳定性研究十分重要^[10],可以此确定生产车间的相对湿度。另外笔者还将各粉体的CRH和其吸湿性参数进行相关性分析,结果表明:CRH与吸湿初速度及吸湿加速度呈负相

关,与平衡吸湿量呈正相关,其中和吸湿初速度相关性显著($P=0.035<0.05$)。

混合物粉体的含水量与片剂成型性呈正相关,且影响较大。水分在压片时会产生一种内聚力,能提高片剂的硬度,且受压挤到粒子表面的水分可溶解可溶性成分,待其重新析晶后使相邻的粒子间产生“固体桥”^[11]。

本实验目前研究范围有限,所选辅料种类尚需增加,今后将继续深入研究,以达到对直接压片处方、工艺的选择和质量控制提供科学性的参考依据和指导的目的,真正使中药片剂的处方设计与生产工艺从经验模式逐步走上可量化、科学化的模式。

参考文献

- [1] 李姝琦,冯怡,徐德生,等.影响粉末直接压片的中药提取物物理性质研究[J].中国药学杂志,2010,45(8):608-611.
- [2] 中国药典[S].一部.2010.
- [3] Nadeem H S, Torun M, Ozdemir F. Spray drying of the mountain tea (*Sideritis stricta*) water extract by using different hydrocolloid carriers [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2011, 44(7): 1626-1635.
- [4] 杜若飞,冯怡,刘怡,等.中药提取物吸湿特性的数据分析与表征[J].中成药,2008,30(12):1767-1771.
- [5] 付小菊,冯怡,徐德生,等.中药提取物吸湿特性表征方法再研究[J].中成药,2010,30(12):2075-2079.
- [6] LU S C. *Powder Technology Hand book* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004.
- [7] 崔福德,游本刚,寸冬梅.粉体技术在制药工业中的应用[J].中国药剂学杂志,2003,1(2):68-74.
- [8] 胡容峰,吕兴萍,张利,等.不同干燥工艺的六味地黄提取物的粉体学性能评价[J].中国生化药物杂志,2012,33(5):594-596.
- [9] 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.
- [10] 曹春林,施顺清,范碧亭,等.中药药剂学[M].上海:上海科学技术出版社,1986.
- [11] 崔福德.药剂学[M].北京:中国医药科技出版社,2002.