

• 药剂与工艺 •

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

刘佳佳¹, 潘林梅¹, 朱华旭^{1*}, 唐志书^{2*}, 李 博¹, 杨培强³, 付廷明¹, 姚薇薇¹, 杨 磊¹

1. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

2. 陕西中医药大学 陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712046

3. 上海纽迈电子科技有限公司, 江苏 苏州 210023

摘要: **目的** 研究中药复方骨痹颗粒浸膏粉体吸湿性特征及其改性机制, 为中药固体制剂制备过程的关键工艺改进提供依据。**方法** 以骨痹颗粒浸膏粉体为模型药物, 将水提原液、水提醇沉中间体和含有不同表面活性剂的水提醇沉中间体经喷雾干燥得到浸膏粉体, 采用粉末流动性测试和电镜扫描等多维检测技术分析表征上述浸膏粉体的微观制剂学性质; 采用不同表面活性剂对水提醇沉中间体进行吸湿性改性研究, 进而引入低场核磁共振技术分析改性后浸膏粉体吸收水分子的含量、相态、分布及结构信息; 探索骨痹颗粒浸膏粉体的吸湿性改性机制。**结果** 浸膏粉体喷雾干燥过程中, 加入聚乙二醇 1000、泊洛沙姆 188 和月桂醇硫酸镁等表面活性剂可改善粉体的吸湿性。经低场核磁分析可知, 上述表面活性剂通过与亲水基结合或与空气中的自由水结合, 使得粉体吸湿性降低。**结论** 加入表面活性剂对于骨痹颗粒浸膏粉体的吸湿性具有较好的改善作用, 改性机制与水的结合状态相关。

关键词: 骨痹颗粒浸膏粉体; 表面活性剂; 多维检测分析; 低场核磁共振技术; 吸湿特征; 改性机制

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)11-2540-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.008

Hygroscopic characteristics and modification mechanism of Gubi Granules powder by multidimensional detection and low field nuclear magnetic resonance technology

LIU Jia-jia¹, PAN Lin-mei¹, ZHU Hua-xu¹, TANG Zhi-shu², LI Bo¹, YANG Pei-qiang¹, FU Ting-ming¹, YAO Wei-wei¹, YANG Lei¹

1. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

3. Shanghai Niumag Electronic Technology Co., Ltd., Suzhou 210023, China

Abstract: Objective To study the hygroscopic characteristics and its modification mechanism of extract spray powders of traditional Chinese medicine (TCM) compound formula, and provide basis for the key technical improvement of TCM solid preparation.

Methods Gubi extract powders were taken as a model drug. The spray-drying technology was applied to Gubi water extract stock solution, water extract alcohol precipitation intermediates, and water extract alcohol precipitation intermediates containing different surfactants to get different extract powders. The microscopic pharmaceutical properties of these aboved Gubi Granules powder were

收稿日期: 2017-11-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673610, 81773919); 国家“十二五”重大新药创制专项 (2011ZX09401-308-037); 江苏省科技厅重点研发计划—社会发展面上项目 (BE2016754); 江苏省六大人才高峰项目 (2014-YY-014); 江苏省“青蓝工程”资助; 江苏高校优势学科建设工程资助项目 (PAPD)

作者简介: 刘佳佳, 在读硕士研究生, 研究方向为中药绿色分离技术及其工程化研究。

*通信作者 朱华旭 E-mail: Huaxu72@126.com

唐志书 E-mail: tzs6565@163.com

characterized by powder fluidity testing and scanning electronic microscope technology; Different surfactants were adopted to study the hygroscopicity modification of water extract of alcohol precipitation intermediates, and then low field nuclear magnetic resonance technology (LF-NMR) was introduced to analyse the content, phase, distribution, and structure information of the water molecules absorbed by the modified extract powders; The mechanism of hygroscopicity modification of TCM extract powders was explored. **Results** In the spray drying process of extract powders, it can improve the powder hygroscopicity by adding with PEG1000, poloxamer 188, magnesium lauryl sulfate, etc. It was analysed by LF-NMR that the above-mentioned surfactant could decrease the moisture absorption of the extract spray powder by combining with hydrophilic groups or free water in the air. **Conclusion** The addition of surfactants has a good effect on the hygroscopicity of TCM extract powders, and the improvement mechanism is related to the state of water combination.

Key words: Gubi Granules powder; surfactants; multidimensional detection technique; low-field nuclear magnetic resonance technology; hygroscopic characteristics; modification mechanism

中药浸膏粉体是中药及其复方经提取、纯化、浓缩、干燥等工艺后的产物，目前中药固体制剂领域已基本实现了以中药浸膏粉体为中间体进行制剂成型工艺投料。但中药浸膏粉体大多表现出流动性差、吸湿性强、黏性大、易产生静电吸附等不良物理性质，不仅影响固体制剂的成型，还会直接导致中药制剂品质的不稳定。因此，中药浸膏粉体的改性研究已经成为中药固体制剂中间体研究的关键环节之一。最常用改性方法主要有表面化学改性法、包覆改性法、机械力化学改性法，改性的目的是增强粉体与基质的相容性、分散性和机械强度及综合性能等^[1-2]。

骨痹方是国医大师周仲瑛教授的临床有效方，由桑寄生、骨碎补、千年健、牛膝、鸡血藤、油松节等药味组成，本课题组自 2010 年起对骨痹方进行系统研究，将其研制为颗粒剂供临床使用。骨痹颗粒经水提取、乙醇沉淀、喷雾干燥而得浸膏粉体，在研究中发现，所得浸膏粉体有很强的吸湿性，为了降低浸膏粉体的吸湿性，在制粒过程中常加入不同的辅料对浸膏进行表面改性^[3-4]，但因辅料加入量较大，会导致颗粒剂服用剂量加大，不利于临床推广应用。本实验以骨痹颗粒为模型药物，复方经水提取、乙醇沉淀、喷雾干燥得到不同浸膏粉体，通过粉末流动性测试、电镜扫描等多维检测分析技术分析不同化学组分对于浸膏粉体吸湿性的贡献及其变化规律；进而采用不同的表面活性剂对目前中药固体制剂制备过程中常用的水提醇沉中间体进行吸湿性改性研究，引入低场核磁共振 (low-field nuclear magnetic resonance, LF-NMR) 技术分析改性后浸膏粉的水分分布特征；通过上述研究探索中药浸膏粉体的吸湿性特征及其改性机制，旨在为中药浸膏粉体的改性提供基础数据，为中药固体制剂制备过

程的关键工艺改进提供实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

FT4 型多功能粉末流动性测试仪，英国 Freeman Technology 公司；Mettler-Toledo Ms 半微量天平，梅特勒托利多精密仪器有限公司；NMI20-040V-I 型核磁共振分析仪，上海纽迈电子科技有限公司；B-290 型喷雾干燥仪，瑞士 Buchi 公司；S4800 型扫描电镜，日本日立公司。

1.2 试药

药材购自安徽汇中州中药饮片有限公司，经南京中医药大学吴启南教授鉴定，均符合《中国药典》2015 年版规定，川续断 (批号 151201) 为川续断科川续断属植物川续断 *Dipsacus asperoides* C. Y. Cheng et T. M. Ai 的干燥根、怀牛膝 (批号 151101) 为苋科牛膝属植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根、骨碎补 (批号 151101) 为水龙骨科槲蕨属植物槲蕨 *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm. 的干燥根茎、鸡血藤 (批号 151001) 为豆科密花豆属植物密花豆 *Spatholobus suberectus* Dunn 的干燥藤茎、桑寄生 (批号 150601) 为桑寄生科钝果寄生属植物桑寄生 *Taxillus chinensis* (DC.) Danser 的干燥带叶茎枝。试剂聚乙二醇 1000 (PEG1000)、泊洛沙姆 188 (F188)、月桂醇硫酸镁、 α -乳糖均为分析纯，购自南京化学试剂有限公司。

2 方法

2.1 骨痹颗粒浸膏粉体的制备

2.1.1 水提原液浸膏粉体的制备 按处方称取药材 (共 435 g)，加水煎煮，第 1 次 10 倍量、第 2 次 8 倍量，每次提取 1.5 h；提取液合并，滤过，离心，上清液浓缩至生药 1 g/mL 后，在进风温度 150 °C、进料速度 10% (体积流量 3 mL/min) 条件下喷雾干

燥, 得浸膏粉体, 标为样品 1。

2.1.2 水提醇沉浸膏粉体的制备 按处方称取药材 (共 435 g), 加水煎煮, 第 1 次 10 倍量、第 2 次 8 倍量, 每次提取 1.5 h; 提取液合并, 滤过, 离心, 得上清液; 取上述离心液, 浓缩至 435 mL, 加入 95%乙醇使含醇量达到 50%, 静置 12 h, 滤过得上清液, 低温减压浓缩为生药 1 g/mL, 在进风温度 150 °C、进料速度 10% (体积流量 3 mL/min) 条件下喷雾干燥, 得浸膏粉体, 标为样品 2。

2.1.3 含不同表面活性剂水提醇沉浸膏粉体的制备 按处方称取药材 (共 1 305 g), 加水煎煮, 第 1 次 10 倍量、第 2 次 8 倍量, 每次提取 1.5 h; 提取液合并, 滤过, 离心, 得上清液; 取上述离心液, 浓缩至 1 305 mL, 加入 95%乙醇使含醇量达到 50%, 静置 12 h, 滤过得上清液, 低温减压浓缩为生药 1 g/mL, 浓缩液备用; 同时取浓缩液 25 mL 蒸干, 测定固含量。

浓缩液取 3 份, 每份 400 mL; 分别加入浓度为 1%的 PEG1000、F188、月桂醇硫酸镁; 在进风温度 150 °C、进料速度 10% (体积流量 3 mL/min) 条件下喷雾干燥, 得含不同表面活性剂中药浸膏粉体, 分别标为样品 3~5。

2.2 α -乳糖样品的制备

取 α -乳糖 30 g, 加入纯水 500 mL 溶解, 在进风温度 150 °C 条件下喷雾干燥得 α -乳糖粉末。

2.3 含 PEG1000 α -乳糖样品的制备

取 α -乳糖 30 g, PEG1000 0.1 g 加入纯水 500 mL 溶解, 在进风温度 150 °C 条件下喷雾干燥得含 PEG 1000 α -乳糖粉末。

2.4 FT4 粉体流动性表征

FT4 型多功能粉末流动性测试仪测试时, 除剪切性检测用 1 mL 剪切盒, 其他测试均使用 23.5 mm 叶片、23.5 mm 透气压头和 25 mm 直径的容器。取适量中药浸膏粉于 FT4 粉体测试仪玻璃容器中, 通过 FT4 粉末流动性测试仪对粉体进行检测, 将检测结果经 Data Analysis v4 数据分析软件分析可得表征粉体流动性的一系列参数, 即可表征中药浸膏粉体流动性。

2.5 LT-NMR 测定

LT-NMR 技术可对中药浸膏粉体改性后的表面进行准确的含水量、水结合形态的对比分析。分别称取样品 1~5 各 20 mg, 放入 2 mL 色谱瓶中, 然后依次加入一定体积的纯水, 放置 5 min 后, 测试

其 T_2 弛豫时间。

3 结果

3.1 不同浸膏粉体吸湿性特征的分析

粉体流动性传统表征方法有休止角法、Hausner 指数法、Carr 流动性指数法、剪切法等, 而本实验采用 FT4 型多功能粉末流动性测试仪对中药粉体进行分析, 可以全面了解粉体从流化态到高固结态的特性^[8]。其中基本流动能 (BFE)、稳定性指数 (SI)、流动速度指数 (FRI)、特别流动能 (SE)、预处理松装密度 (CBD)、流动函数 (FF)、预处理松装密度 (CBD)、最大主应力 (MPS)、流动函数 (FF)、内摩擦角 (AIF) 等参数可用来综合直观地表征粉体的流动特性^[8-10]。

不同浸膏粉体的微观制剂学性质检测结果: 采用 FT4 型多功能粉末流动性测试仪分别测试上述不同浸膏粉体的稳定性、流动速率变化、充气性、透气性、压缩性、剪切性等^[5-7], 结果见表 1~3。

从表 1~3 的结果分析可知, 骨痹原液浸膏、骨痹醇浸膏 (样品 1、2) 与含不同表面活性剂中药浸膏粉体 (样品 3~5) 的微观制剂学性质存在差异。通过表 1 分析可知, 样品 3~5 的 BFE 和 SE 相对于样品 1、2 较高, 说明样品 3~5 的流动性相对较差。通过表 2 分析可知, 样品 3~5 的气体压降值 (PD) 相对于其他样品较小, 因此样品 3~5 的具有良好的透气性。通过表 3 分析可知, 样品 1 和 2 的 FF 相对于其他样品较大, 具有良好的流动性。从内聚强度值 (C) 来看, 样品 1 和 2 的值也是相对较小的, 说明这 2 个样品具有较小的黏性, 从无约束屈服强

表 1 稳定性及流动速率检测

样品	BFE/mJ	SI	FRI	SE/(mJ·g ⁻¹)
样品 1	29.4	0.797	2.27	5.09
样品 2	30.7	0.543	2.77	5.98
样品 3	110.0	0.486	2.08	7.28
样品 4	129.0	0.449	1.94	8.11
样品 5	75.1	0.722	1.58	7.34

表 2 透气性检测

样品	CBD/(g·mL ⁻¹)	PD/kPa
样品 1	0.425	8.25
样品 2	0.394	4.63
样品 3	0.543	2.39
样品 4	0.268	3.07
样品 5	0.282	3.02

表 3 剪切性检测
Table 3 Shear detection

样品	C/kPa	UYS/kPa	MPS/kPa	FF	AIF/(°)
样品 1	1.45	4.69	14.0	2.98	26.5
样品 2	1.54	5.22	14.4	2.75	29.1
样品 3	1.65	5.68	14.3	2.51	29.7
样品 4	1.83	6.13	14.9	2.43	28.4
样品 5	2.38	7.45	13.7	1.84	24.8

度值 (UYS) 也能够得到进一步的证实。

3.2 以 α -乳糖为模拟体系的表面活性剂改性实验结果

除各种小分子成分, 本方中的其他大类成分有糖类、皂苷类等。对这几种浸膏粉体的多维度检测结果提示, 必须从大类成分的性质出发, 对浸膏粉体进行一定的制剂学改性, 以调控其吸湿性。

选用 α -乳糖作为模拟体系, 因本复方中主要吸湿性物质是糖类物质, 而糖类物质的吸湿性原因是糖上的羟基, 而选用 α -乳糖作为实验对象是由于 α -乳糖上含有 8 个羟基, 且 α -乳糖的熔点为 215 °C, 而其他单糖的熔点都较低, 不容易得到粉末。由于总皂苷类成分具有表面活性剂样作用, 选用的表面活性剂是 PEG1000, PEG1000 属于非离子型表面活性剂, 选取《中国药典》2015 年版中常用的表面活性剂 PEG1000 对喷干粉吸湿性改善的原因进行验证^[11]。实验结果如下。

3.2.1 实验方法 按“2.1.4”和“2.1.5”项方法对样品进行制备, 各称取 1 g 喷干粉加入到恒定质量的称量瓶里, 记下初始质量, 将称量瓶打开盖子放入盛有饱和氯化钠溶液的干燥器里, 每隔 1 h 称量 1 次质量。

3.2.2 实验结果 实验研究了 α -乳糖和 α -乳糖 + 1% PEG1000 的吸湿性, 表 4 和图 1 是 α -乳糖喷干粉体和 α -乳糖 + 1% PEG1000 喷干粉体不同时间的吸水量。由表 4 可以看出, α -乳糖喷干粉体在 6 h 时吸水量达到最高值, 平均吸湿率为 9.222%; 在加入 PEG1000 后, α -乳糖 + 1% PEG1000 喷干粉体在 1 h 时吸水量达到最高值, 平均吸水率为 2.080%; 表明加入表面活性剂 PEG1000 后的吸湿性明显改善。由图 1 粒子表面的皱褶和表面光滑度可以看出, PEG1000 能很好地包覆在粒子的表面。提示 PEG1000 有较好地改善吸湿性的作用。

3.3 LT-NMR 测定结果

由图 2 可见, 各样品以加水体积为横坐标, 弛

表 4 加入表面活性剂 PEG1000 前后浸膏粉体吸水率比较
Table 4 Comparison on water absorption rate of extract powders before and after adding surfactant PEG1000

t/h	α -乳糖喷干粉体		α -乳糖 + 1% PEG1000 喷干粉体	
	质量/g	平均吸水率/%	质量/g	平均吸水率/%
0	29.107 28	9.222	31.873 23	2.080
1	29.127 42		31.894 07	
2	29.148 28		31.886 54	
3	29.170 39		31.872 04	
4	29.184 09		31.867 10	
5	29.194 37		31.866 55	
6	29.199 54		31.866 58	
7	29.190 03		31.868 10	
8	29.177 57		31.868 30	
9	29.164 91		31.868 39	
10	29.151 30		31.868 74	
48	29.107 78		31.869 86	

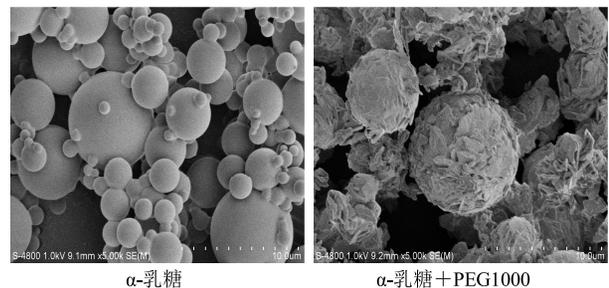


图 1 加入表面活性剂 PEG1000 的浸膏粉体扫描电镜对比分析图

Fig. 1 Scanning Electron Microscope comparative analysis of extract powders before and after adding surfactant PEG1000

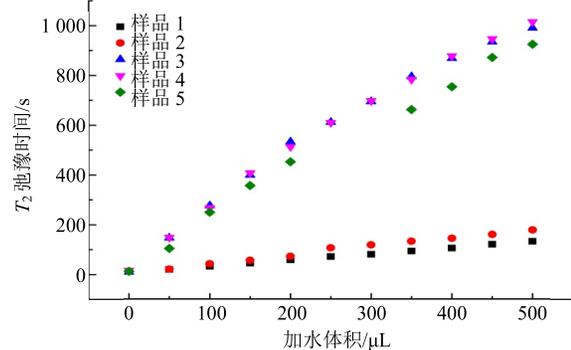


图 2 不同粉末的加水体积-弛豫时间

Fig. 2 Water volume-relaxation time of different powders 豫时间为纵坐标建立散点图, 通过散点图拟合直线得各直线斜率, 结果样品 1~5 的直线斜率分别为 0.2456、0.3439、1.9599、1.9905、1.7975。

LT-NMR 技术可以通过弛豫时间来分析粉体对于自由水的吸附能力。对于吸湿性较强的粉体, 其

T_2 弛豫谱仅存在吸附态水峰与颗粒间水峰, 粉体的吸湿性越强, 其颗粒间水峰和自由态水峰弛豫时间越短, 并随着润湿时间的增加, 弛豫逐渐变快^[12]。由图 2 结果可知, 随着加入水的体积的增多, 样品弛豫时间逐渐增大, 样品的斜率越大则对于自由水的结合率较慢。样品 3~5 的斜率明显高于原液和水提醇沉液, 说明水提原液、水提醇沉液与水的结合力(吸附力)明显强于加入表面活性剂的样品, 即加入表面活性剂后样品的吸湿性明显降低。

分析其吸湿性改变的原因可能为加入非离子型表面活性剂 PEG1000 和 F188 的浸膏粉体, 高分子中的羟基与表面活性剂的亲水基结合, 疏水基团不易与空气中自由水结合, 使得粉体吸湿性降低; 加入阴离子表面活性剂月桂醇硫酸镁的浸膏粉体, 与空气中的水接触后会发生解离, 生成疏水的阴离子, 不容易和空气中的自由水结合, 使得粉体吸湿性降低。因此, 加入表面活性剂对于中药浸膏粉体的吸湿性具有较好的改善作用, 改善机制与水的结合状态相关。

4 讨论

表面活性剂在《中国药典》和《欧洲药典》中均作为药用辅料。由于表面活性剂的具有亲水基和亲油基团, 能够在溶剂中稳定存在, 具有较高的稳定性, 能同时与其他类型表面活性剂能混合使用, 具有较好的相容性, 同样在各种溶剂中也具有良好的溶解性, 在固体表面上不发生吸附作用, 因此, 选取不同的表面活性剂对中药浸膏粉体进行改性。PEG1000 和 F188 都是非离子表面活性剂, 其熔点分别是 35~40 °C、57~61 °C, 而月桂醇硫酸镁为阴离子表面活性剂, 熔点在 207 °C 左右。在喷雾干燥过程中, 当喷干温度高于中药浸膏粉体的软化点时, 浸膏粉体会发生黏壁现象^[13], 进而影响所得浸膏粉体的微观制剂学性质。

引入 LF-NMR 是一种快速无损的检测技术, 它具有测试速度快、灵敏度高、无损、绿色等优点, 已经广泛应用于食品品质分析、种子育种、石油勘探、生命科学和橡胶交联密度等领域^[14-15]。该技术主要是借助于水分子的“无处不在”与“无孔不入”的特性, 以水分子为探针, 研究样品的物性特征, 如在食品分析领域, 水分与食品品质动态相关, 食品在冷藏、保鲜、干燥、解冻与速冻过程中内部水分子都在发生相应的变化, LF-NMR 可快速准确的检测出样品内部水分子的含量与相态, 从而动态研

究食品性状; 在农业无损检测与种子育种研究中, LF-NMR 可检测水分分布及结构信息, 动态地反映出水分被种子吸入的过程, 从而为种子育种提供直观的信息。借助上述分析原理, 推测 LF-NMR 可应用于识别中药浸膏粉体中不同状态水分, 进而用于检测浸膏粉体吸湿性的机制, 为中药浸膏粉体改性技术的发展提供新的思路。

参考文献

- [1] 韩 丽, 张定堃, 林俊芝, 等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [2] 金慧臻, 狄留庆, 汪 晶, 等. 中药浸膏粉体吸湿及改性技术研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1960-1964.
- [3] 曾荣贵, 蒋且英, 廖正根, 等. 表面包覆改性技术改善中药浸膏粉体流动性及吸湿性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2245-2249.
- [4] 李 悦, 邢建国, 王新春, 等. 不同改性剂对香青兰浸膏粉吸湿特性的影响 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 468-472.
- [5] Nan W, Ghadiri M, Wang Y. Analysis of powder rheometry of FT4: Effect of air flow [J]. *Chem Eng Sci*, 2017, 162: 141-151.
- [6] Forte G, Clark P J, Yan Z, *et al.* Using a Freeman FT4 rheometer and Electrical Capacitance Tomography to assess powder blending [J]. *Powder Technol*, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.12.020>.
- [7] Hare C, Zafar U, Ghadiri M, *et al.* Analysis of the dynamics of the FT4 powder rheometer [J]. *Powder Technol*, 2015, 285: 123-127.
- [8] 吴福玉. 粉体流动特性及其表征方法研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2014.
- [9] 杨 磊, 朱华旭, 唐志书, 等. 不同分离精制工艺对中药复方骨痹颗粒喷干粉制剂学性质影响 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3308-3312.
- [10] 张金开, 陈 岚. 载体乳糖粒径对粉雾剂粉末模型流动性和雾化性能的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(1): 90-96.
- [11] 王振华, 田 军, 孔秋玲, 等. 聚乙二醇影响葡萄糖吸湿性的初步研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 205-206.
- [12] 吴双双, 龚 明, 高美连, 等. 基于低场核磁共振技术仙草方泡腾片颗粒含水量及水分相态分布研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3313-3316.
- [13] 濮存海, 赵开军, 关志宇, 等. 中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究 [J]. 中成药, 2006, 28(1): 18-20.
- [14] 李鹏程, 刘 宸, 王 娇, 等. 低场核磁共振技术在食品品质分析中的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(6): 465-467.
- [15] 孙晓晓, 姚艳斌, 陈基瑜, 等. 基于低场核磁共振的煤润湿性分析 [J]. 现代地质, 2015, 29(1): 190-197.