

## • 药剂与工艺 •

## 基于粒子设计原理的青黛-白矾复合粒子的制备及表征

张定堃<sup>1</sup>, 林俊芝<sup>2</sup>, 韩 丽<sup>1\*</sup>, 王 莹<sup>1</sup>, 杨 明<sup>1,3</sup>, 郭治平<sup>4</sup>, 邹文铨<sup>5</sup>

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

4. 四川厚德医药科技有限公司, 四川 成都 611731

5. 四川大学化学学院, 四川 成都 610064

**摘要:** 目的 基于粒子设计原理, 制备并表征具有核壳结构的青黛-白矾复合粒子。方法 以粒径为评价指标, 研究壳粒子的制备时间; 以接触角为评价指标, 研究复合粒子的复合时间。分别制备青黛细粉、白矾细粉、青黛-白矾细粉混合物及青黛-白矾复合粒子, 从粒径分布、粉末颜色、微观结构、表面元素分布及晶型结构方面对比研究 4 种粉末的差异, 以表征复合粒子的核壳结构。结果 壳粒子在振动磨中粉碎 17 min 后加入核粒子, 两者一起复合 5 min, 复合粒子的表面润湿性与壳粒子无显著差异。4 种粉末在粒径分布、颜色、微观结构、表面元素分布及晶型结构上存在显著差异; 复合粒子的众位粒径  $d_{0.9}$  为 32.818  $\mu\text{m}$ , 远小于混合物, 其颜色、表面元素分布与壳粒子高度类似, 扫描电镜 (SEM) 观察到存在众多小颗粒包覆在大颗粒表面的微观结构, X 射线衍射谱中核粒子大部分的特征峰消失或强度减弱。结论 成功制备出了具有核壳结构的青黛-白矾复合粒子, 其表面性质与壳粒子类似, 与核粒子明显不同。

**关键词:** 粒子设计; 复合粒子; 核壳结构; 制备; 青黛; 白矾

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2013)24 - 3457 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.24.006

Preparation and characterization of *Indigo Naturalis-Alumen* composite particles based on particle design principleZHANG Ding-kun<sup>1</sup>, LIN Jun-zhi<sup>2</sup>, HAN Li<sup>1</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, YANG Ming<sup>1,3</sup>, GUO Zhi-ping<sup>4</sup>, ZOU Wen-quan<sup>5</sup>

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. The Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

3. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

4. Sichuan Houde Medical Technology Co., Ltd., Chengdu 611731, China

5. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China

**Abstract: Objective** To prepare and characterize *Indigo Naturalis-Alumen* (INA) composite particles with core-shell structure based on the particle design principle. **Methods** The preparation time of shell particles and composition time of composite particles were studied using particle size and contact angle as evaluation indexes, respectively. Four kinds of powders including *Indigo Naturalis* fine powder, *Alumen* fine powder, INA mixture, and INA composite particles were prepared respectively; Their properties such as particle size, powder color, microstructure, distribution of surface elements, and crystal structure were compared, so as to study the core-shell structure of composite particles. **Results** During the period of the preparation, the shell particles were added into vibromill and ground for 17 min separately, and then the core particles were added and ground with shell particles together for 5 min. There was no

收稿日期: 2013-08-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30973952, 81274098)

作者简介: 张定堃, 男, 博士研究生, 研究方向为中药制剂新技术与物理药剂学研究。Tel: (028)61800127 E-mail: 465790643@qq.com

\*通信作者 韩 丽, 女, 教授, 研究方向为中药新技术与新制剂研究。Tel: (028)61800127 E-mail: hanliy@163.com

difference between the composite particles and shell particles in surface wettability. The median diameter ( $d_{0.9}$ ) of the composite particles was 32.818  $\mu\text{m}$ , which was much smaller than that of the mixture. The color and surface elements distribution were highly similar to the shell particles. In SEM, the microstructure that the surface of big particles coated with a large number of small particles could be observed. In X-ray diffractogram, many characteristic absorption bands of the core particles were disappeared or decreased. **Conclusion** INA composite particles with core-shell structure are prepared successfully, the surface properties are similar to the shell particles and are different with the core particles.

**Key words:** particle design; composite particles; core-shell structure; preparation; *Indigo Naturalis*; *Alumen*

中药散剂具有较好的分散性与较大的比表面积, 在治疗溃疡类疾病的过程中能在发挥化学性治疗作用的同时覆盖于溃疡表面, 避免食物、消化液对溃疡面的刺激, 产生物理性治疗作用而增强临床疗效。但鉴于部分药物的辛臭气、苦涩味、刺激性、致呕等性质, 如何降低不良反应, 提高患者服用的顺应性, 对于中药散剂的传承与发展具有重要的意义。前期, 本课题组提出了中药粒子设计技术的研究思路与方法<sup>[1]</sup>, 即在“药辅合一”思想的指导下, 将性质稳定的药物作为“辅料”, 将性质不稳定或需要改善的药物作为“主药”, 利用微粉条件下的分子间作用力, 将性质稳定的药物包裹于不稳定药物的表面, 构建具有核壳结构的复合粒子。要实现粒子设计, 须满足以下条件<sup>[1]</sup>: (1) 粉体粒径在几十微米以下, 此时, 表面力是微细颗粒的主要作用力, 表面性质是微细颗粒体系的主要性质; (2) 核粒子与壳粒子的粒径比大于或等于 10, 此时, 细小的壳粒子在分子间作用力的作用下会自动吸附到较大的核粒子表面, 形成包覆; (3) 壳粒子先于核粒子加于振动磨中, 类似于混合过程的打底套色法, 有助于壳粒子向核粒子表面聚集。

依据上述原理和条件, 课题组选择治疗口腔溃疡的常用配伍青黛-白矾药对, 通过振动磨构建青黛包覆白矾的核壳结构, 降低白矾因局部浓度过高造成的严重酸涩味, 刺激口腔黏膜, 实现对散剂性质的改变, 以期在传统散剂的二次开发与品质提升提供新的研究思路。

## 1 仪器与材料

Canon IXUS 310HS 数码相机(日本佳能公司); JSM—7500F SEM 扫描电镜与能谱仪(日本电子公司); E—1010 离子溅射装置(日本日立高新技术那珂事业所); SYFM—8II 型振动式药物超微粉碎机(济南松岳公司); 高速多功能粉碎机(上海冰都电器有限公司); MS2000 型激光粒度仪(美国马尔文公司); OCA20 视频光学接触角测定仪(德国 Dataphysics 公司), TR—D8 多功能压片机(德国

ERWEKA 艾维卡有限公司); X 射线衍射仪(丹东浩元仪器有限公司)。

青黛饮片(四川江油恒源药业, 批号 120722), 白矾饮片(四川科伦天然药业, 批号 111020), 经成都中医药大学中药炮制教研室许润春副教授鉴定分别为爵床科植物马蓝 *Baphicacanthus cusia* (Nees) Bremek. 的叶或茎叶经加工制得的干燥颗粒及硫酸盐类矿物明矾石经加工提炼制成的结晶物  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 。

## 2 方法与结果

### 2.1 复合粒子制备工艺的考察

**2.1.1 壳粒子(青黛)粉碎时间的考察** 取青黛颗粒在 90 °C 鼓风干燥条件下干燥 2 h, 使含水率低于 3%, 取其中 700 g, 投入振动磨中, 振动磨工作参数为不锈钢柱状介质, 填充率为 80%, 振幅 5.5 mm; 分别于第 3、6、9、12、15、17 min 停机取样, 每次取样量约 5 g, 用马尔文粒径测定仪测定其粒径, 观察粒径随粉碎时间的变化规律。马尔文粒径测定仪的工作参数: 样品测定时间 12 s, 背景时间 8 s, 普通模式, 采样信号强度 0.5~6.0; 分散进样控制: 空气压力 200 kPa, 进样速度 50%; 依上述条件建立测定标准操作测量程序(SOP), 重复测定 3 次。壳粒子粉末粒径随时间的变化规律见表 1。 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$  分别称为中位粒径与众位粒径,  $d_{0.5}$  与  $d_{0.9}$  越小, 表示粉末的粒径越小。由表 1 可看出, 随着粉碎过程的进行, 青黛的粒径逐渐降低; 前 9 min 内粒径变

表 1 粒径测定结果 ( $n=3$ )

Table 1 Determination of particle size ( $n=3$ )

粉碎时间 / min	$d_{0.1} / \mu\text{m}$	$d_{0.5} / \mu\text{m}$	$d_{0.9} / \mu\text{m}$
3	2.689±0.102	15.653±0.343	44.489±0.876
6	2.272±0.116	14.615±0.298	42.794±0.644
9	2.368±0.120	13.127±0.399	36.614±0.672
12	1.981±0.111	12.206±0.367	36.819±0.615
15	1.972±0.083	12.147±0.276	37.052±0.640
17	1.821±0.109	11.161±0.298	36.364±0.700

化较快, 9~17 min 内粉末粒径变化缓慢, 甚至有开始团聚增大的趋势, 综合考虑  $d_{0.5}$  与  $d_{0.9}$ , 将壳粒子(青黛)的粉碎时间定为 17 min。由于核粒子(白矾)投料粒径为 1~2 cm, 与壳粒子(青黛)的粒径比约为 500:1, 远远大于 10:1 的要求, 能满足核壳成型的需要。对于 0 min 时的青黛原料, 其形态为颗粒状, 长 0.5~1 cm, 超过了马尔文粒径测定仪的测定量程 (0.02~2 000  $\mu\text{m}$ ), 故未测定其粒径分布。

**2.1.2 复合粒子制备时间的考察** 取白矾饮片在 120  $^{\circ}\text{C}$  鼓风干燥 6 h 至失去结晶水, 此时白矾饮片的粒径在 1~2 cm, 远大于壳粒子(青黛)的粒径。向振动磨中加入制备好的壳粒子 240 g, 再加入干燥的核粒子(白矾) 240 g, 分别于第 1、2、3、4、5 分钟停机取样, 每次取样 5 g, 测定粉末的接触角, 采用 SPSS 17.0 统计软件的单因素方差分析, 对比各时间点下复合粒子的接触角与壳粒子的差异性, 以确定复合粒子的制备时间。各组样品压制成直径为 10 mm, 压力为 50 N 的平片, 测定接触角。测定时, 选择片剂的下表面作测试面, 测试液为蒸馏水, 每次测试液体积为 50  $\mu\text{L}$ , 速率为 0.3  $\mu\text{L}/\text{s}$ 。固定针尖下端与片子顶端的距离约为 1.5 cm。每种粉体测 5 次, 待水滴在片子表面形成较固定的接触角时, 每次固定时间 1 min<sup>[2]</sup>。实验结果见表 2。接触角是表征粉末表面润湿性的重要参数。复合粒子与壳粒子的接触角越接近, 两者的表面性质越类似, 复合粒子的成型率越高。从表 2 可以看出, 随着时间的进行, 复合粒子接触角不断增大, 当复合时间为 5 min 时, 复合粒子接触角与壳粒子(青黛)已无显著的统计学差异, 故可认为复合成功。

表 2 接触角测定结果 (n=5)

Table 2 Determination of contact angle (n=5)

组别	接触角 / ( $^{\circ}$ )	组别	接触角 / ( $^{\circ}$ )
壳粒子(青黛)	59.3 $\pm$ 1.2	复合 3 min	48.7 $\pm$ 1.6*
核粒子(白矾)	0*	复合 4 min	53.7 $\pm$ 1.2*
复合 1 min	34.6 $\pm$ 0.7*	复合 5 min	56.1 $\pm$ 2.9
复合 2 min	44.8 $\pm$ 2.1*		

与壳粒子(青黛)比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs shell particles (*Indigo Naturalis*)

**2.2 青黛、白矾细粉及混合物和复合粒子的制备**

取青黛颗粒饮片适量于研钵中, 研磨过 5 号筛, 制备成细粉, 密封保存, 备用。同法制备白矾细粉, 密封保存, 备用。

取青黛、白矾细粉各 20 g 于研钵中, 研磨过筛, 使其混合均匀, 密封保存, 即得青黛-白矾细粉混合物。

取青黛饮片 240 g, 投入超微振动磨中, -20  $^{\circ}\text{C}$  超微粉碎 17 min; 加入白矾饮片 240 g, 制备 5 min, 即得青黛-白矾复合粒子。振动磨参数同“2.1.1”项。

**2.3 粒径分析**

测定方法参照“2.1.1”项中方法进行, 实验结果见表 3 和图 1。

表 3 4 种粉末的粒径分布对比

Table 3 Comparison on particle size distribution of four kinds of powder

组别	$d_{0.1} / \mu\text{m}$	$d_{0.5} / \mu\text{m}$	$d_{0.9} / \mu\text{m}$
青黛细粉	2.466	26.134	170.714
白矾细粉	3.001	37.930	178.006
混合物	2.609	23.602	138.411
复合粒子	1.127	7.598	32.818

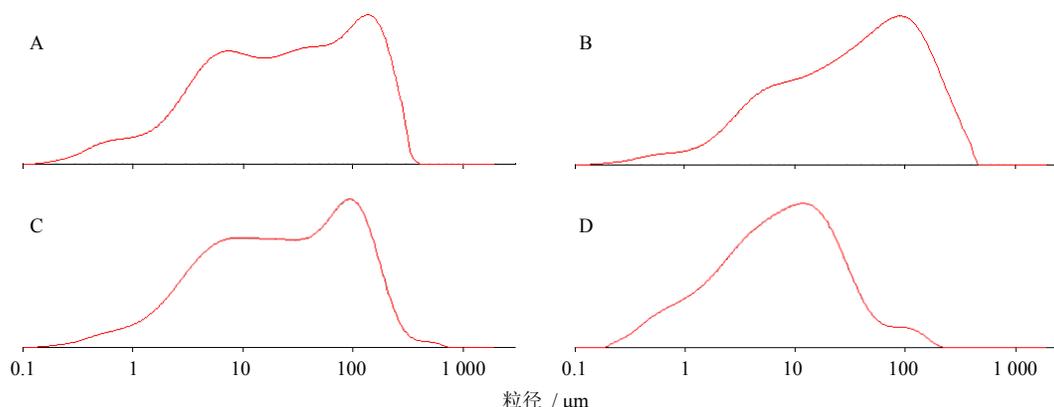


图 1 青黛细粉 (A)、白矾细粉 (B)、混合物 (C) 及复合粒子 (D) 的粒径分布图

Fig. 1 Particle size distribution of *Indigo Naturalis* fine powder (A), *Alumen* fine powder (B), INA mixture (C), and INA composite particles (D)

从表 3 可以看出, 青黛细粉的粒径略小于白矾细粉; 两者混合后其粒径有所降低, 这可能与混合过程中的研磨操作有关; 制备成复合粒子后,  $d_{0.9}$  为  $32.818 \mu\text{m}$ , 远小于混合物, 属于微粉范畴, 此时, 表面力已超过质量力, 表面性质成为体系的主导作用, 满足了核壳结构成型的粒径要求。

### 2.4 颜色客观化表征

在一张白纸上并排画出 4 个  $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$  的正方形, 取“2.2”项中 4 种粉末适量, 分别平铺于 4 个正方形小格中, 压平, 使粉末表面光滑、平整。在白纸周围放置 3 个白炽灯, 使其无影。固定数码相机拍照高度 (距白纸表面  $30 \text{ cm}$ ), 调整相机拍照模式为“微距”模式, 关闭闪光, 曝光程度为 0, 进行拍照。拍照后将照片导入计算机中, 利用 Photoshop CS5 软件的拾色器功能在照片上取色, 软件自动读出拾色器拾取点位的颜色, 用 RGB 坐标进行数值描述, 实现对颜色的客观化表征。对每种粉末随机取色 10 个点, 分别记录其颜色数值 [红 (R)、绿 (G)、蓝 (B)]。采用 SPSS 17.0 统计软件的系统聚类法对上述 40 个样本的颜色数值进行分类, 聚类数为 3 类, 聚类方法为组间连接, 绘制聚类树状图。实验结果见表 4 和图 2。

RGB 色彩模式是工业界的一种颜色标准, 通过对 R、G、B 3 种颜色通道的变化以及相互之间的叠加能得到各式各样的颜色; 颜色不同, 其颜色数值 (R、G、B) 也必然不同<sup>[3]</sup>。从表 4 可以看出, 青黛细粉与白矾细粉的颜色数值 (R、G、B) 差异很大; 混合物的颜色数值 (R、G、B) 组内差异较大, 部分与青黛细粉相近, 部分与白矾细粉相近; 复合粒子的颜色数值 (R、G、B) 基本与青黛相似, 但在颜色数值 (R、G) 上略有增大。经过系统聚类法分析, QD 1~10、FH 1~10 (FH 6 除外)、HH 4 为第 1 类, 聚类中心为 (35、63、80); HH 1、HH 3、HH 7、HH 9、HH 10、FH 6 为第 2 类, 聚类中心为 (47、77、97); 其余样本为第 3 类, 聚类中心为 (137、144、137); 图 2 为 40 组测量值的聚类树状图。上述研究表明, 青黛、白矾的颜色坐标差异很大, 属于完全不同的 2 类, 且组内差异较小, 说明本法的准确度较好; 混合物宏观上表现为青、白两色相间, 以青色为显色的状态, 10 次取色结果分为 3 类, 说明混合物本身的差异性大; 复合物颜色的均匀度好, 与青黛归为 1 类, 说明两者的颜色非常接近。

表 4 4 种粉末颜色的 (R、G、B) 数值

Table 4 Numerical values (R, G, B) of four kinds of powder colors

组别	青黛细粉			白矾细粉			混合物			复合粒子		
	R	G	B	R	G	B	R	G	B	R	G	B
1	30	61	82	141	142	137	42	70	90	41	71	82
2	31	58	87	141	140	138	35	62	83	40	70	81
3	37	62	82	144	146	145	28	50	64	42	69	80
4	29	60	81	146	146	144	47	76	96	37	67	77
5	27	59	82	146	146	144	118	142	128	40	64	76
6	32	60	82	145	146	140	109	146	105	44	78	86
7	32	64	87	139	139	137	40	71	99	37	67	77
8	32	65	84	141	140	136	130	157	150	37	67	78
9	31	59	81	150	150	148	54	90	114	37	65	76
10	31	63	83	137	136	132	52	78	95	39	69	79

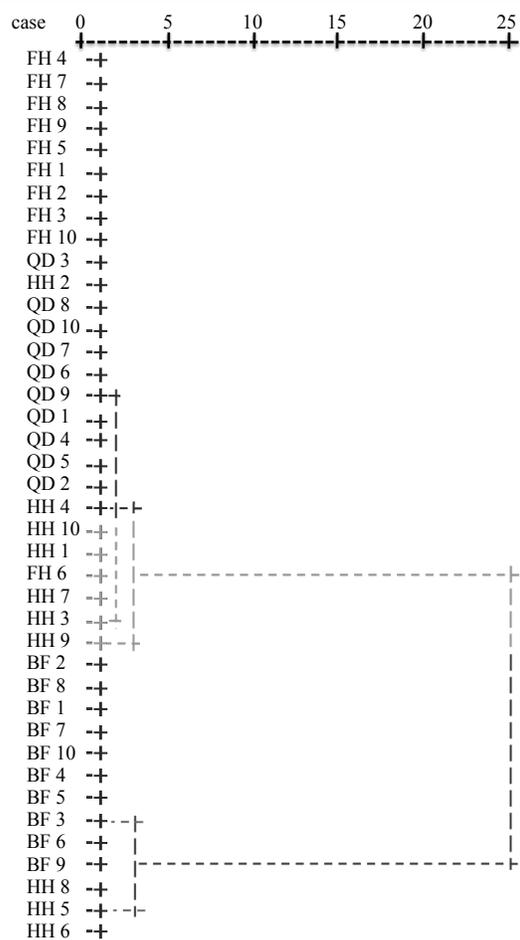


图 2 青黛细粉 (QD 1~10)、白矾细粉 (BF 1~10)、混合物 (HH 1~10) 及复合粒子 (FH 1~10) 的聚类树状图

Fig. 2 Clustering dendrograms of Indigo Naturalis fine powder (QD 1-10), Alumen fine powder (BF 1-10), INA mixture (HH 1-10), and INA composite particles (FH 1-10)

### 2.5 扫描电镜 (SEM) 表征

分别取“2.2”项中4种粉末各少许,固定于导电胶上,置于离子溅射装置中,使粉末表面镀金,扫描电镜观察外观形貌特征<sup>[2]</sup>,实验结果见图3。

从图3可看出,青黛细粉粒子大小不一,呈不规则状,大颗粒表面有部分小颗粒附着;白矾细粉粒子大小不一,形状较为规则,棱角分明,表面光滑;混合物中可同时观察到具有青黛及白矾典型特

征的粒子,少数棱角分明的白矾粒子表面有极少的小颗粒附着;复合粒子的粒径明显小于前3种粉末,形状不规则,许多粒子呈球形或类球形,视野中有很多粒子的表面能看出明显的包覆痕迹,包覆层的厚度不一,部分较厚,部分粒子表面能清晰区分出核粒子与壳粒子,甚至能观察到核粒子的裸露(图3-D3),此外,视野下也能观察到极少数形状规则的白矾粒子,光滑表面有小粒子不规则附着。

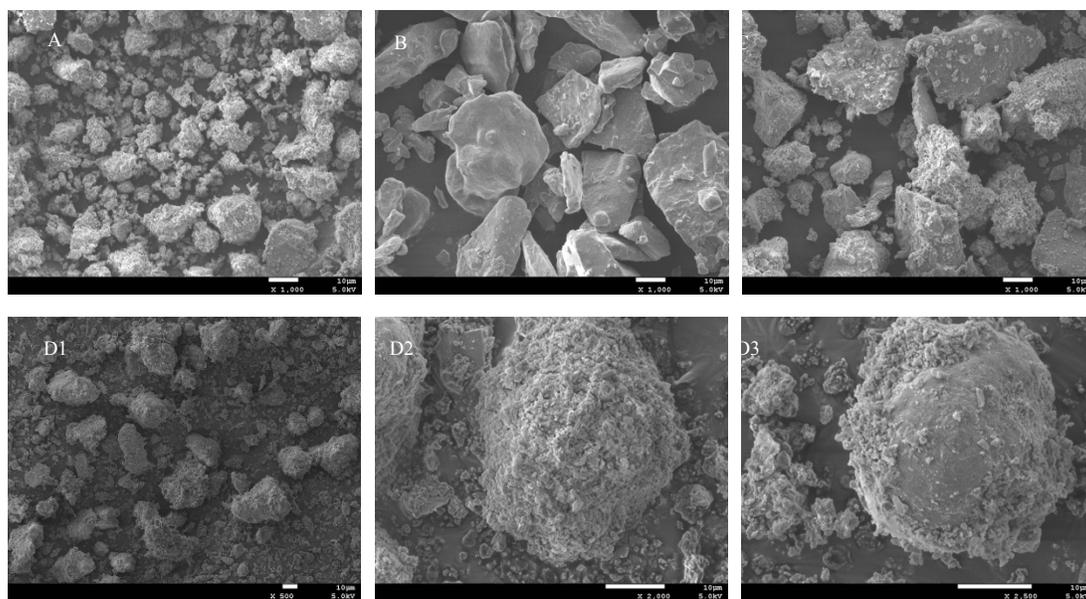


图3 青黛细粉( $\times 1\,000$ , A)、白矾细粉( $\times 1\,000$ , B)、混合物( $\times 1\,000$ , C)、复合粒子( $\times 500$ , D1;  $\times 2\,000$ , D2;  $\times 2\,500$ , D3)的SEM图

Fig. 3 SEM of *Indigo Naturalis* fine powder ( $\times 1\,000$ , A), *Alumen* fine powder ( $\times 1\,000$ , B), INA mixture ( $\times 1\,000$ , C) and INA composite particles ( $\times 500$ , D1;  $\times 2\,000$ , D2;  $\times 2\,500$ , D3)

### 2.6 表面元素分析

能谱仪通过产生一束聚焦的、具有一定能量的电子束来轰击样品表面,使其表面约3 nm厚的部分被剥离,产生样品所含元素的X射线,经由半导体检测器检测,能量色散及信号转化等一系列分析,得到样品所含各元素(质量分数大于0.1%, H元素除外)的X射线强度值,通过与标准图谱的比对及修正测定,获得被测样品表面的化学组成定量分析结果<sup>[4-5]</sup>。

分别取“2.2”项中青黛细粉、白矾细粉和复合粒子各少许,固定于导电胶上,不喷金处理,使用扫描电镜-能谱仪的面扫描功能对表面元素进行定量分析,通过其表面元素的相似性判断复合粒子表面的元素组成与青黛、白矾元素组成的相似性。测定时体系的真空度低于10 Pa,测定电压20 mV,电流5  $\mu$ A。实验结果见表5和图4。

表5 表面元素测定结果

Table 5 Determination of surface elements

元素原子	质量分数 / %		
	青黛细粉	白矾细粉	复合粒子
C	4.96	4.69	4.90
O	76.79	68.22	74.42
Mg	2.80	—	1.99
Al	0.70	5.23	1.97
Si	1.64	0.43	0.85
P	0.19	—	0.18
S	—	14.08	3.46
K	—	7.11	1.78
Ca	12.79	—	10.27
Cu	—	0.24	0.18
Fe	0.13	—	—

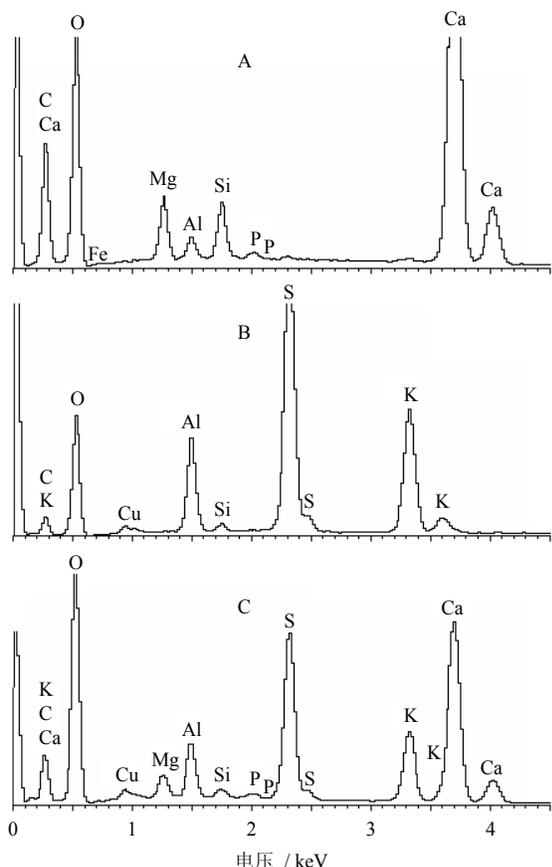


图4 青黛细粉(A)、白矾细粉(B)及复合粒子(C)的能谱图

Fig. 4 Energy spectra of *Indigo Naturalis* fine powder (A), *Alumen* fine powder (B), and composite particles (C)

青黛表面质量分数超过0.1%的元素有C、Ca、O、Fe、Mg、Al、Si、P，白矾表面质量分数超过0.1%的元素有C、K、O、Cu、Al、Si、S，复合粒子表面质量分数超过0.1%的元素有C、Ca、O、Mg、Al、Si、P、S、K、Cu。复合粒子表面元素组成及比例与壳粒子(青黛)高度类似，说明复合粒子表面以青黛为主，间接证明了复合粒子表面以青黛为主的空间结构。同时，表面的Al、K、S元素质量分数略有增高，说明形成的复合粒子中有少量白矾粒子裸露，并未形成包覆结构非常完全的核壳粒子，这与机械法加工制备的不均匀性有关。实验同时测定了混合物的表面元素，但由于混合物本身并不均匀，若拾取面较小，可能仅仅取到青黛或白矾或不均匀的混合物，结果差异大，重复性差；若拾取面较大，又由于粒子之间存在间隙，可能取到不含粒子的导电胶而影响实验结果的准确性，故未测定混合物的表面元素组成。

### 2.7 X射线衍射分析

分别取4种粉末若干，采用Cu-K $\alpha$ 作为靶源，管电压和管电流分别为30 kV和30 mA，进行样品X射线衍射分析， $2\theta$ 为 $10^\circ\sim 70^\circ$ ，实验结果见图5。可以看出，青黛与白矾细粉的晶型结构明显不同；在混合物中，能同时观察到青黛、白矾特征峰的叠加，但部分白矾特征峰的强度有所降低，这可能与混合物中两者等比例混合稀释，加之混合研磨过程中少量青黛小颗粒吸附到白矾大颗粒表面有关；在复合粒子中，白矾在 $2\theta$ 为 $34^\circ\sim 50^\circ$ 的一系列特征峰明显弱化，在 $52^\circ\sim 70^\circ$ 的一系列特征峰消失，复合粒子的衍射图谱明显不同于混合物。由于并非所有原料都形成了核壳结构，复合粒子的图谱中还能观察到少部分白矾的特征峰，这与SEM、表面元素分析的结果相吻合。

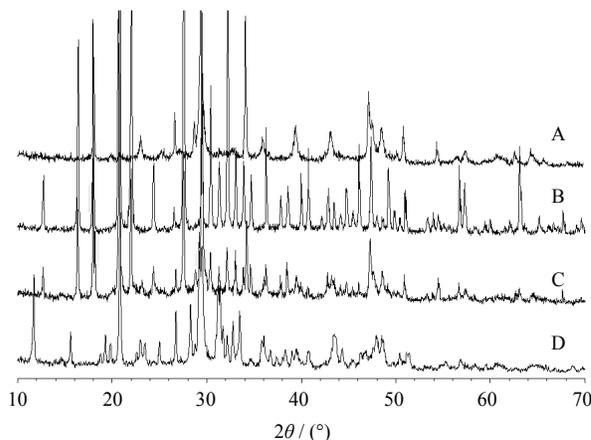


图5 青黛细粉(A)、白矾细粉(B)、混合物(C)、复合粒子(D)的X射线衍射图

Fig. 5 X-ray diffractogram of *Indigo Naturalis* fine powder (A), *Alumen* fine powder (B), INA mixture (C), and INA composite particle (D)

## 3 讨论

### 3.1 适宜于中药散剂的核壳结构构造方法的选择

构建核壳结构是微、纳米粒子改变粉体微观结构与宏观性质、提高使用性能的重要方式；材料学上常通过液相沉积法、机械法、异相凝聚法、种子异相聚合法、微乳液法、超临界流体喷雾法、溶胶-凝胶法、自组装技术等实现核壳结构的成型<sup>[6]</sup>。中药原料来源复杂，多数药物为活性成分包合于动植物组织内的混合物，加之含水率、动植物油脂、蛋白质、多糖和其他杂质等因素的影响，其物理特性远远复杂于材料学上的单性物料，寻找适宜于中药散剂特性的核壳结构构建方法至关重要。综合考虑

中药散剂的物性特点、复方配伍特性、制备方法的难易程度及外加物质(改性剂、接枝剂)的安全性等因素,课题组选择了机械法。机械法主要分为气流冲击法与研磨法,前者由日本学者在20世纪90年代提出并进行了大量实践,其成果广泛应用于汽车制造、防火材料等特种用途;国内学者主要采用机械研磨法,其代表设备有超微振动磨、搅拌型研磨机等<sup>[7]</sup>。

### 3.2 解决白矾黏膜刺激性的方法

白矾具有一定的抗菌作用与凝固蛋白作用,遇水能引起口腔黏膜蛋白质的剧烈收缩,低浓度有收敛、消炎、防腐作用,而高浓度又引起组织溃烂。在现有的工业化生产中,白矾在粉碎前多需要脱去结晶水,一方面因为现有的粉碎设备如柴田式粉碎机直接粉碎白矾较为困难,粉碎过程中物料发热易引起结晶水溶化,导致粉碎无法进行;另一方面,传统本草认为,白矾脱水后外用其收湿敛疮作用增强。故本实验对白矾进行了脱水处理。对于传统的散剂或粉末给药系统,其粒径较大,分散不均匀,给药过程中易出现因局部浓度过高而造成的严重酸涩味,刺激口腔黏膜。为解决该问题,可采用将原料制备成口腔含片<sup>[8]</sup>或膜剂等剂型,利用大量的成型辅料或基质分散原料。此外,对于黏膜给药系统中药物的刺激性问题,也可采用微囊<sup>[9]</sup>、微球<sup>[10]</sup>、包合物<sup>[11]</sup>等方法进行。对于该问题,课题组在传统中药制剂“药辅合一”思想的指导下,采用复合粒子的方法,将青黛粉末包裹于白矾微粒表面,以降低白矾的刺激性。较之于其他方法,本方法不需要外加辅料,不会增加病人服用量,制备工艺简单,生产成本低,既保留了粉末的给药形式,又克服了传统散剂的不足,适合于工业化大生产。

### 3.3 影响复合粒子成型的工艺因素

将性质稳定(口感好、无刺激性、吸湿性差)的药物作为壳粒子,性质不稳定(辛臭味、苦涩味、刺激性、易吸湿、含挥发油)的药物作为核粒子。先将壳粒子加入振动磨中,超微粉碎使其粒径小于核粒子的1/10;加入核粒子,壳粒子会在净化效应<sup>[2]</sup>的作用下,迅速聚集到核粒子表面,形成壳粒子包覆核粒子的核壳结构。当其粒径达到几十微米时,微观的表面力超过宏观的质量力,成为影响体系性质的主要作用力,核壳粒子的粉体性质与壳粒子类似,明显不同于核粒子与混合物。在核壳成型的工艺筛选过程中,除了核壳粒子的加入状态,制备时

间是极其重要的影响因素,时间过短,粒子复合不完全,时间过长,复合成型的粒子又可能被破坏剪碎,在一定条件下甚至可能出现复合粒子核壳结构的翻转,即壳粒子进入内层成为核粒子,核粒子到外层变成壳粒子。课题组在影响核壳结构成型因素的研究过程中发现,若利用白矾包覆青黛,随着制备时间的变化,复合粒子的颜色会发生逆转性的变化,即经历“白色-浅灰色-灰绿色-蓝灰色”的变化,由此可判断,复合粒子中白矾与青黛的位置发生了翻转。因此,考察制备时间对复合粒子的影响至关重要。此外,振动磨的工艺参数如不锈钢介质的尺寸大小、填充率、振幅等对复合粒子的成型影响非常复杂。如介质尺寸大振动磨对物料表现为剪切作用,而介质尺寸小则对物料表现为研磨作用;填充率越大对物料的剪切作用减小、研磨作用增大;加之振动磨是一个复杂的平衡系统,变更一个工艺参数需要通过调试变更其余参数,方能使其效能最高,故本实验仅考察了核壳粒子的加入粒径与制备时间对复合粒子成型的影响,而振动磨的工作参数则依据经验采用了一套常规参数。

### 3.4 中药散剂复合粒子的物理性质表征

对于纳米级别的粒子,可采用透射电镜与扫描电镜联合的方式对其微观结构进行表征;而对于粒径为几十微米粒子,超出了透射电镜的测量范围,而扫描电镜仅能观察表面形貌,无法窥测内部结构。课题组抓住表面性质是影响体系性质的主要因素这一观点,从表面润湿性(接触角)、表面元素分布、表面颜色的客观化表征等多种手段对复合粒子与壳粒子表面性质的相似性进行了研究,结合SEM、X射线的测定结果证明了其微观结构。

此外,由于原料的复杂性,机械法制备的不均匀性以及缺乏微粉分级系统等因素,并非所有原料都形成了核壳结构,核壳结构的壳粒子包覆层厚度也存在差异;课题组曾希望引入类似于微囊或包合物制备中的“包封率”的概念对核壳结构的成型率进行准确计算,但未成功,将在下一步研究中对上述问题继续进行研究。

志谢: SEM、能谱、X射线的测定与解析得到了四川大学分析测试中心王东老师及材料学院朱居木教授的支持与指导!

#### 参考文献

[1] 杨明,韩丽,杨胜,等. 基于传统丸散剂特点的

- 中药粒子设计技术的研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [2] 张定堃, 韩丽, 秦春风, 等. 微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及促进元胡止痛分散片崩解的原理研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2372-2376.
- [3] 黎江华, 吴纯洁, 孙灵根, 等. 基于机器视觉技术实现中药性状“颜色”客观化表达的展望 [J]. 中成药, 2011, 33(10): 1781-1784.
- [4] 王蕾, 靖丽丽, 高春香, 等. 扫描电子显微镜在无机材料分析中的应用 [J]. 当代化工, 2007, 36(3): 318-320.
- [5] 蔡璐. 扫描电子显微镜在材料分析和研究中的应用 [J]. 南京工程学院学报, 2003, 1(4): 39-42.
- [6] 付廷明, 李凤生. 包覆式超细复合粒子的制备 [J]. 炸药学报, 2002(1): 33-80.
- [7] 罗付生, 李凤生. 超微粒子设计技术及应用 [J]. 材料科学与工程, 2001, 19(2): 115-118.
- [8] 蒋王林, 傅风华, 田京伟, 等. 口腔溃疡含片对大鼠实验性口腔溃疡的治疗作用 [J]. 中草药, 2003, 34(9): 835-837.
- [9] 楼黎明, 金若敏, 符胜光, 等. 麦冬皂苷肠溶微球制剂对大鼠胃黏膜的影响 [J]. 中国新药与临床药理, 2008, 19(4): 257-258.
- [10] 杜丽娜, 张文明, 金光义. 布洛芬肠溶微囊的研制 [J]. 医学研究杂志, 2011, 40(9): 58-61.
- [11] 杨胜, 苏柘僮, 杨明. 胆酸包合物对鼻粘膜刺激性及抗炎作用的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(6): 932-936.