

• 药剂与工艺 •

超微粉碎对骨碎补理化性质的影响

廖正根, 陈绪龙, 赵国巍, 祝靖云, 梁新丽, 钟绍金, 曹运朝

江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 比较骨碎补超微粉和普通粉的粉体学特征及溶出特点, 为骨碎补超微粉体的粒径控制与应用提供实验依据。**方法** 通过考察骨碎补粉体的粒径及分布、吸湿性、粉体的形貌结构等粉体学特征和体外溶出行为, 研究骨碎补粉体的粒径对其粉体学特性和体外溶出行为的影响。**结果** 骨碎补超微粉和普通粉的粉体学特征、体外溶出行为差异显著; 除微粉 III 外, 骨碎补超微粉中柚皮苷溶出的速度与程度要高于普通粉。**结论** 适度的微粉化能促进骨碎补有效成分的溶出, 超微粉碎技术应用于骨碎补具有可行性。骨碎补超微粉体粒径宜控制在 61.4~23.5 μm 。

关键词: 骨碎补; 超微粉碎; 物理特性; 体外溶出; 柚皮苷

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)03-0461-05

Influence of superfine grinding on physicochemical properties of *Drynariae Rhizoma*

LIAO Zheng-gen, CHEN Xu-long, ZHAO Guo-wei, ZHU Jing-yun, LIANG Xin-li, ZHONG Shao-jin, CAO Yun-chao

Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: **Objective** Comparing the powder characteristics and dissolution rate between common powder and micropowder of *Drynariae Rhizoma* to provide experimental evidence for the micropowder application and the control of particle size. **Methods** Particle size and distribution, hygroscopicity, and powder morphology of the powder characteristics and dissolution behavior were used to evaluate the impact of particle size on powder characteristics and dissolution of *Drynariae Rhizoma* powders. **Results** There were significant differences between common powder and micropowder in powder characteristics and dissolution rate. In addition to the micropowder III, the dissolution rates and the concentrations of naringin in micropowders were higher than those in the common powder of *Drynariae Rhizoma*. **Conclusion** An appropriate degree of micronization is helpful for the dissolution of the active components in *Drynariae Rhizoma* and the application of micronization technology to *Drynariae Rhizoma* is feasible. The particle diameter (D_{90}) of the micropowders should be controlled in 61.4—23.5 μm .

Key words: *Drynariae Rhizoma*; superfine grinding; physicochemical properties; dissolution; naringin

骨碎补为水龙骨科植物槲蕨 *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm. 的干燥根茎, 是较常用中药, 具有补肾强骨, 续伤止痛之功效, 用于肾虚腰痛, 耳鸣耳聋, 牙齿松动, 跌扑闪挫, 筋骨折伤等症^[1]。

超微粉体技术是应用于中药领域中的一项新技术^[2]。中药材经超微粉碎可改善其加工性能, 使细胞壁与细胞内成分分离, 细胞内的有效成分可直接

接触溶媒而溶出, 加快活性成分的溶出, 提高活性成分生物利用度和中药材的利用率^[3-6]。然而, 药材粉碎过细不仅增加生产成本, 而且由于粒度的减小, 粉体颗粒的表面组成或结构发生变化, 使其许多性质如表面活性、聚结性、吸湿性等发生改变, 这些性质的改变可能不利于后续加工和活性成分溶出。因此, 研究中药超微粉工艺及控制合适的粉碎程度

收稿日期: 2010-05-22

基金项目: “863” 国家高技术研究发展计划 (2009AA043202); 国家中医药管理局公益性行业科研专项 (200807054); 江西省对外科技合作项目 (2008BB24800); 江西省教育厅青年科学基金项目 (GJJ10214); 江西省卫生厅中医药科研计划 (2010A101)

作者简介: 廖正根 (1967—), 男, 江西新余人, 教授, 硕士生导师, 主要从事中药新剂型与新技术的研究。

Tel: (0791)7119011 Fax: (0791)7118658 E-mail: lyzlyg@163.com

是必要的。本实验通过对不同粒度骨碎补粉体学特征及体外溶出行为的比较研究,为骨碎补超微粉体的粒径控制与应用提供实验依据,进一步为其他中药材的超微粉碎提供理论依据。

1 仪器与试药

SYFM—8II 振动式药物超微粉碎机(济南倍力粉技术工程有限公司),RT 静音粉碎机(荣聪精密科技有限公司),Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦),BT—9300H 激光粒度仪(丹东市百特仪器有限公司),ZRS—8G 智能溶出仪(天津大学无线电厂),S—3500N 扫描电子显微镜(日本日立公司)。

骨碎补药材(四川大千药业提供)经江西医学院张寿文副教授鉴定为正品;柚皮苷对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110722-200610);乙腈、甲醇为色谱纯;水为超纯水;其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 粉体的制备与粒度测定^[7]

取一定量骨碎补药材,用 RT 静音粉碎机粉碎,过 80 目筛,得到的初粉再以静音粉碎机粉碎后过 100 目标准筛,即得普通粉(细粉);另取过 80 目筛的初粉 500 g,投入药物超微粉碎机粉碎,温度为 0℃,分别粉碎 4、10、20 min,所得的粉体分别称为微粉 I、微粉 II 和微粉 III。所有粉体均采用 BT—9300H 型激光粒度仪测定粒径及其分布。粒径测定结果:细粉的 D_{90} 为 97.4 μm ,微粉 I、微粉 II 和微粉 III 的 D_{90} 分别为 61.4、23.5、9.2 μm 。粒径分布结果见图 1。

2.2 粉体的 SEM 观察

分别取 4 种粉体少许铺于 SEM 样品台上,喷金镀膜后置扫描电镜下观察不同粒径分布骨碎补粉体的结构及表面形态,结果见图 2。可以看出骨碎补细粉颗粒较大、组织块清晰可见、形状不规则、粒径不均匀,可见原药材的粉体特征;而经超微粉碎后,粒径明显变小,但大小不均匀,有少量聚结的现象。

2.3 粉体休止角及堆密度的测定

休止角(θ)是评价粉体流动性的一个重要参数,一般认为 $\theta < 30^\circ$ 时流动性很好, $\theta > 45^\circ$ 时流动性差,但实际生产中 $\theta < 40^\circ$ 就可满足生产过程中流动性的需求。粉体的黏着力和流动性与其堆密度有一定的关系,随着粉体堆密度的增大,其黏着力随

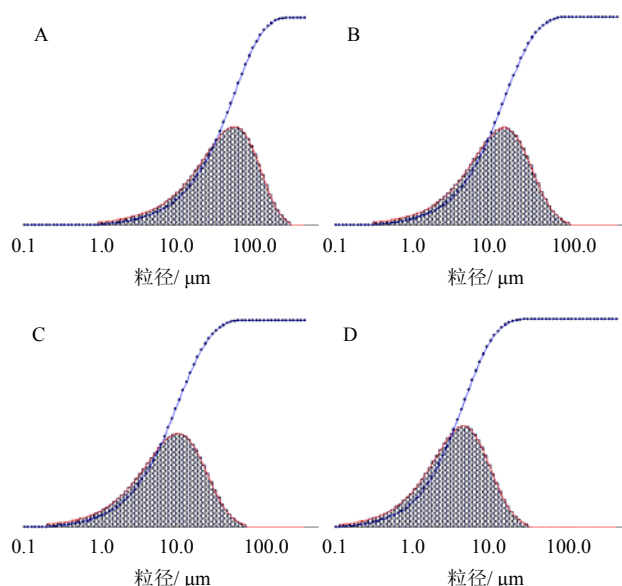


图 1 细粉(A)、微粉 I(B)、微粉 II(C)和微粉 III(D)的粒径分布

Fig. 1 Particle diameter distribution of fine powder (A), ultrafine powder I (B), ultrafine powder II (C), and ultrafine powder III (D) of *Drynariae Rhizoma*

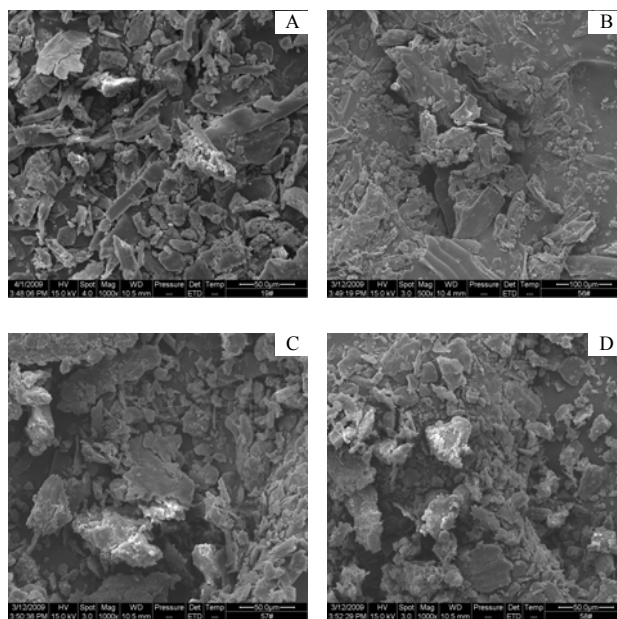


图 2 细粉(A)、微粉 I(B)、微粉 II(C)和微粉 III(D)的扫描电镜图

Fig. 2 SEM of fine powder (A), ultrafine powder I (B), ultrafine powder II (C), and ultrafine powder III (D) of *Drynariae Rhizoma*

之减小,而粉体的流动性随之变好。按文献经典方法^[8-9],分别取 4 种粉体适量,用固定漏斗法,测定高度和宽度,平行 3 次,计算 θ ;分别称取 4 种粉体适量,置 50 mL 量筒中,连续操作 3 次,测定其

体积, 计算堆密度。测定结果见表 1。骨碎补粉体流动性随着粒度的减小而变弱, 微粉化对骨碎补粉体的流动性有不利影响。

表 1 骨碎补粉体休止角及堆密度的测定 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Repose angle and bulk density of *Drynariae Rhizoma* powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

粉碎规格	$\theta /(^{\circ})$	堆密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)
细粉	42.799 ± 1.014	0.573 ± 0.030
微粉 I	43.592 ± 0.981	0.558 ± 0.003
微粉 II	45.071 ± 1.225	0.388 ± 0.003
微粉 III	46.419 ± 2.013	0.355 ± 0.019

2.4 粉体吸湿速率的测定

在已称定的扁称量瓶底部分别放入厚约 3 mm 已干燥至恒定质量的不同粒度的骨碎补粉体, 准确称定后置于盛有相对湿度为 75%氯化钠过饱和溶液的干燥器中恒温 25 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 定时称定质量, 直至吸湿平衡为止, 计算吸湿率, 并绘制吸湿率曲线。

由图 3 可知, 骨碎补细粉、微粉 I、微粉 II、微粉 III 的吸湿性由强到弱依次为: 细粉>微粉 I $\approx$ 微粉 II>微粉 III。将吸湿率曲线的数据进行方程拟合时, 发现方程 $\omega = a t^2 + b t + c$ 拟合效果较好, 对时

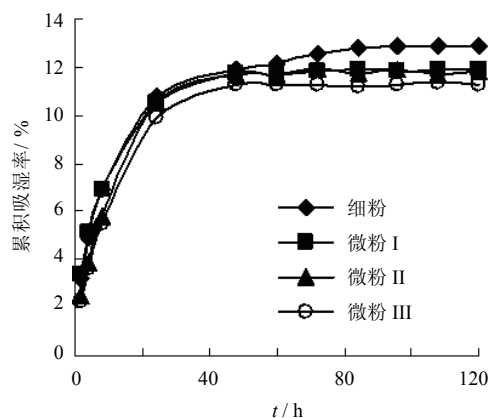


图 3 骨碎补粉体的吸湿率曲线

Fig. 3 Curve diagram of moisture absorption of *Drynariae Rhizoma* powders

间一阶求导得到吸湿速率方程 $v = 2a t + b$, 式中 ω 为吸湿量, t 为时间, a 、 b 、 c 分别为常数^[10]。对骨碎补细粉、微粉 I、微粉 II 和微粉 III 的吸湿数据进行回归分析, 结果见表 2。可见, 除微粉 I 外, 骨碎补微粉的初始吸湿速率均比细粉小, 初始吸湿速率随粉体粒径的减小而减小, 吸湿速率随吸湿时间的增加而减小。当 $v=0$ 时, 吸湿达到平衡, 根据吸湿速率方程计算可知, 3 种微粉达到吸湿平衡的时间均大于细粉。

表 2 各粉体吸湿数据回归分析结果

Table 2 Regression analysis of moisture absorption data of *Drynariae Rhizoma* powders

样 品	吸湿方程	r	吸湿速率方程	初始吸湿速率/($\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$)
细粉	$\omega = -0.001 2 t^2 + 0.203 5 t + 4.503 8$	0.962 1	$v = -0.002 4 t + 0.203 5$	4.503 8
微粉 I	$\omega = -0.001 1 t^2 + 0.191 1 t + 4.658 2$	0.949 9	$v = -0.002 2 t + 0.382 2$	4.658 2
微粉 II	$\omega = -0.001 3 t^2 + 0.220 5 t + 3.575 6$	0.953 2	$v = -0.002 6 t + 0.441 0$	3.575 6
微粉 III	$\omega = -0.001 3 t^2 + 0.214 4 t + 3.285 0$	0.955 8	$v = -0.002 6 t + 0.428 8$	3.285 0

2.5 骨碎补粉体中柚皮苷的测定

2.5.1 色谱条件 色谱柱为 AlltimaTM C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈 - 0.1%磷酸 (25 : 75), 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$, 进样量 20 μL , 检测波长 283 nm。色谱图见图 4。

2.5.2 对照品溶液的制备 精密称取柚皮苷对照品 6.34 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 加 70%甲醇溶解并定容至刻度, 摇匀, 即得 126.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对照品储备液。

2.5.3 供试品溶液的制备 取本品粉体约 0.2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 70%甲醇 20 mL, 密塞, 称定质量, 摇匀, 加热回流 30 min, 放冷, 再称定质量, 用 70%甲醇补足减失质量, 摇匀, 静置, 取上清液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

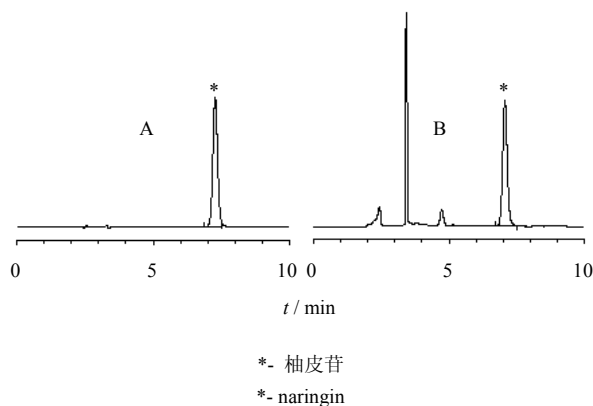


图 4 柚皮苷对照品 (A) 和样品 (B) 的高效液相色谱图
Fig. 4 HPLC chromatograms of naringin reference substance (A) and sample (B)

2.5.4 标准曲线及线性范围 分别精密吸取对照品储备液 0.5、1.25、2.5、3.5、5.0 mL，置 10 mL 量瓶中，加 70% 甲醇稀释至刻度，摇匀，得系列柚皮苷对照品溶液。分别进样测定，以进样质量浓度为横坐标，峰面积积分值为纵坐标，进行线性回归，得回归方程 $Y=37.632X+54.97$ ($r=0.9998$)。结果表明柚皮苷在 6.34~63.4 $\mu\text{g/mL}$ 呈良好线性关系。

2.5.5 精密度试验 精密吸取柚皮苷质量浓度为 31.7 $\mu\text{g/mL}$ 对照品溶液 20 μL ，重复进样 6 次，测定其峰面积，计算 RSD 为 0.63%。

2.5.6 重现性试验 取骨碎补细粉，平行制备供试品溶液 5 份，进样测定，结果柚皮苷平均质量分数为 0.68%，RSD 为 1.21%。

2.5.7 稳定性试验 取骨碎补细粉，制备供试品溶液，分别于 0、2、4、8 h 进样，测定柚皮苷峰面积，计算 RSD 为 1.15%，表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

2.5.8 加样回收率试验 精密称取骨碎补细粉 9 份，均分为 3 组，各组分别加入柚皮苷对照品储备液 110、130、150 μL ，制备供试品溶液，测定。结果柚皮苷平均加样回收率为 97.50%，RSD 为 1.35%。

2.5.9 样品测定 取 4 种粉体，分别制备供试品溶液，各平行 3 份。分别精密吸取供试品溶液、对照品溶液各 20 μL ，注入高效液相色谱仪，测定，计算，细粉、微粉 I、微粉 II、微粉 III 中柚皮苷的质量分数分别为 0.68%、0.50%、0.53%、0.56%。

2.6 溶出度测定

采用桨法测定 4 种粉体的溶出度。量取 250 mL 经脱气处理的蒸馏水，注入溶出杯内，加热使溶剂温度保持在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ，调整转速使其稳定在 100 r/min。每种粉体准确称取 6 份，分别投入 6 个溶出杯中，将桨伸入溶出杯中，立即开始计时，分别于 5、10、20、30、40、60 min 定时定点取样 1 mL，同时补加同温等量的蒸馏水，样品用 0.45 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，注入液相色谱仪，记录色谱图，以峰面积计算各个时间点的累积溶出率。绘制累积溶出率曲线，结果见图 5。

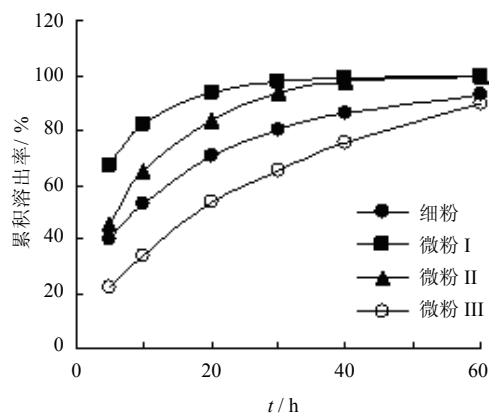


图 5 骨碎补中柚皮苷在水中的溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of naringin from *Drynariae Rhizoma* in water

2.7 溶出数据分析

根据威布尔分布函数的处理方法，计算出溶出参数 t_{50} 、 t_D 、 m 、 r (t_{50} 、 t_D 分别为药物溶出 50% 和 63.2% 所需时间、 m 为拟合曲线的形状参数)，分别对 4 种粉体的溶出参数 (t_{50} 、 t_D) 进行方差分析。结果见表 3、4。可知，微粉 I 溶出较快， $t_{50} < 3$ min；微粉 III 溶出最慢， t_D 为 17.22 min。溶出速度大小顺序为微粉 I > 微粉 II > 细粉 > 微粉 III。不同粒径的粉体溶出参数 t_{50} 、 t_D 值比较均有显著差异 ($P < 0.01$)，表明即使是超微粉体，因粒径不同，均可导致药物的内在质量产生较大差异。

3 讨论

骨碎补超微粉体吸湿速度和平衡吸湿量随着粒

表 3 溶出参数比较

Table 3 Comparison of dissolution parameters

粉碎规格	溶出参数			
	t_{50}	t_D	m	r
细粉	8.27	14.83	0.662 1	0.999 3
微粉 I	2.72	4.56	0.708 7	0.997 4
微粉 II	6.30	9.39	0.926 2	0.993 3
微粉 III	17.22	26.34	0.862 2	0.996 8

表 4 溶出参数的方差分析结果

Table 4 Variance analyses on dissolution parameters

参数	方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
t_{50}	组间	685.383 3	3	228.461 1	29 786.320 0	$P < 0.01$
	组内	0.153 4	20	0.007 7		
t_D	组间	1 578.719 0	3	526.239 8	3 005.982 0	$P < 0.01$
	组内	3.501 3	20	0.175 1		

径的减小而减小,与一般的吸湿规律相反。可能是由于粉体紧密度提高、孔隙率减小,导致比表面积减小,因而可以降低微粉的吸湿速度和程度^[11]。

本实验测得细粉和超微粉体中柚皮苷的量有差异,可能是超微粉碎过程中存在化学或机械化学效应^[12]。但是从溶出角度看,比较细粉和微粉 I,随粉碎程度的加深,活性成分溶出速度和程度增大,如微粉 I 的 t_D 远远小于细粉的。但是超微粉碎也不是粒径越小越好,当粉碎程度进一步加深,比较微粉 I 和微粉 III,由于微粉 III 在溶剂中发生团聚作用,溶出速度和程度减小。

因此,研究中药超微粉碎工艺及选择合适的粉碎程度是必要的。因为中药情况比较复杂,不同的药材其组织结构也不同,所含的成分也不相同,对粉碎度要求也不同。结合骨碎补粉体学特征及溶出行为可知,骨碎补超微粉体粒径宜控制在 61.4~23.5 μm 。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] 罗付生, 韩爱军. 超细粉体技术在中药行业中的应用 [J]. 中草药, 2001, 32(10): 941-943.
- [3] 舒朝晖, 刘根凡, 马孟骅, 等. 中药超微粉碎之浅析 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 823-827.
- [4] 李 雅, 杨永华, 蔡光先. 超微粉碎技术对黄芪药材主要化学成分提取率的影响 [J]. 中成药, 2008, 30(2): 229-231.
- [5] 赵伯涛, 钱 骅, 徐德然, 等. 超微冻干人参的粉体特征、皂苷测定及功效研究 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 380-382.
- [6] 刘 莹, 崔炯莫, 李洪斌, 等. 白芨超微粉对大鼠实验性胃溃疡的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 397-400.
- [7] 廖正根, 张晓辉, 赵国巍, 等. 不同粒度红花粉体理化性质的比较研究 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(8): 602-606.
- [8] 张 强, 武凤兰. 药剂学 [M]. 第 5 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2005.
- [9] 金万勤, 黄 芳, 郭产玮. 苍术、黄柏及二妙丸超细微粉的生物学研究 [J]. 中草药, 2001, 32(4): 306-308.
- [10] 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): 1768-1771.
- [11] 蒋且英, 廖正根, 赵国巍, 等. 吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况 [J]. 中国药房, 2009, 18(33): 2626-2628.
- [12] 丁金龙, 孙远明, 杨幼慧, 等. 魔芋葡甘聚糖机械力化学降解研究 [J]. 现代食品科技, 2008, 24(7): 621-623.

天津中草药杂志社 4 种期刊为允许刊载处方药广告的第一批医药专业媒体

根据国家药品监督管理局、国家工商行政管理局和国家新闻出版总署发布的通知, 中草药杂志社编辑出版的《中草药》杂志、*Chinese Herbal Medicines* (CHM)、《现代药物与临床》、《药物评价研究》4 本期刊作为第一批医药专业媒体, 允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”广告。

电话: (022)27474913 23006821 传真: (022)23006821 联系人: 陈常青

网址: www.中草药杂志社.中国; www.tiprpress.com E-mail: zcy@tiprpress.com