

• 药剂与工艺 •

微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究

张定堃¹, 韩 丽^{1*}, 秦春风¹, 林俊芝¹, 胡 双², 黄 娟¹, 杨 明^{1,2}

1. 成都中医药大学 中药资源系统研究与开发利用重点实验室, 四川 成都 611137

2. 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** 研究微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理。**方法** 采用混合与液相分散两种方法, 微粉硅胶 3%、5%、7% 3 种改性剂量对白芷提取物进行粉体改性, 研究粉体改性前后在红外光谱、比表面积与孔隙度、接触角、差示扫描量热、扫描电镜的差异及其对元胡止痛分散片崩解时间的影响。**结果** 红外光谱显示液相分散法与混合法的改性方式相同, 均属物理改性; 改性后, 粉体的比表面积与孔隙体积显著增加, 接触角显著降低, 热效应显著变化; 当微粉硅胶用量达到 5% 时, 两种方法均能改善元胡止痛分散片的崩解性能。**结论** 增强白芷提取物比表面积, 增强吸水性、润湿性, 分散提取物, 降低黏性可能是微粉硅胶改性及促进分散片崩解的主要机制。

关键词: 白芷提取物; 微粉硅胶; 粉体改性; 比表面积; 润湿性; 分散性**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)12-2372-05

Research on micro-silica gel used for powder modification of *Angelicae Dahuricae Radix* extract and its mechanism of promoting disintegration of Yuanhu Zhitong Dispersible Tablets

ZHANG Ding-kun¹, HAN Li¹, QIN Chun-feng¹, LIN Jun-zhi¹, HU Shuang², HUANG Juan¹, YANG Ming^{1,2}

1. Key Laboratory of System Research and Development of Chinese Materia Medica Resources, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

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

Abstract: **Objective** To study the principle of micro-silica gel used for the powder modification of *Angelicae Dahuricae Radix* (ADR) extract and the mechanism of micro-silica gel promoting the disintegration time of Yuanhu Zhitong Dispersible Tablets (YZDT). **Methods** Using mixing and liquid dispersion methods, micro-silica gel in three doses (3%, 5%, and 7%) was prepared for powder modification of ADR extract. The infrared (IR) spectrogram, specific surface area, porosity, contact angle, differential scanning calorimetry (DSC), and scanning electronic microscope (SEM) were compared before and after powder modification and the effects on YZDT disintegration time was also investigated. **Results** The IR spectrograms showed that mixing and liquid dispersion methods were all physical modification. After modification, the specific surface area and pore volume increased, contact angle decreased obviously, and heat effect changed dramatically. When 5% micro-silica gel was used, YZDT disintegrating properties could be improved by the both two methods. **Conclusion** The principal mechanism of micro-silica gel for the powder modification and the disintegration promotion of YZDT is mainly to increase the specific surface area, promote water absorption and wettability, increase the disintegration, reduce cohesion, and overcome stickiness.

Key words: *Angelicae Dahuricae Radix* (ADR) extract; micro-silica gel; powder modification; specific surface area; wettability; dispersibility

收稿日期: 2012-02-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (30973952)

作者简介: 张定堃, 男, 药剂学硕士, 主要研究方向为中药新技术、新工艺研究。Tel: (028)61800127 13568982018 E-mail: zdklester@163.com

*通讯作者 韩 丽 Tel: (028)61800127 E-mail: hanliy@163.com

网络出版时间: 2012-10-12 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121012.1043.001.html>

中药分散片原料比例大,理化性质复杂,辅料空间有限。通过筛选辅料种类,增加崩解剂用量的化药分散片研究模式不能完全适应中药分散片研制的需要。通过对分散片崩解机制的研究,笔者认为,“原料本身的润湿性及分散性是影响中药分散片制剂处方设计与质量的关键”。在前期研究基础上^[1-3],本课题选用元胡止痛分散片为模型药物,在保持制剂处方总量不变前提下,应用粉体改性技术改善原料——白芷提取物的物理性质,从红外光谱、比表面积、接触角、热效应以及微观结构探讨改性机制,并考察对分散片崩解时间的影响。

1 仪器与材料

DP30A 单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司); YD—20 片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司); TriStar3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪(美国麦克公司); VERTEX70 傅里叶红外光谱分析仪(德国布鲁克公司); JSM—5900LV SEM 扫描电镜(日本电子公司); E—1010 离子溅射装置(日本株式会社日立高新技术那珂事业所); Mettler Toledo EL303 千分之一电子天平、Mettler Toledo EL104 万分之一电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); OCA20 视频光学接触角测定仪(德国 Dataphysics 公司); Diamond DSC 差示扫描热分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司); SZ—93A 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂); DZF—6050 型真空干燥箱(上海新苗医疗器械制造有限公司)。

白芷提取物,自制:取白芷饮片(四川科伦天然药物有限公司,批号 110811,经成都中医药大学标本中心卢先明教授鉴定为白芷 *Angelicae Dahuricae Radix*),粉碎成粗粉,60%乙醇浸泡 24 h,10 倍量 60%乙醇回流提取 2 次,滤过,合并滤液,浓缩,减压干燥,研磨,过 6 号筛,备用。元胡提取物,自制:取醋延胡索饮片(四川科伦天然药物有限公司,批号 110803,经成都中医药大学标本中心卢先明教授鉴定为醋延胡索 *Vinegar Corydalis Rhizoma*),粉碎成粗粉,用 60%乙醇浸泡 24 h,10 倍量 60%乙醇回流提取 2 次,滤过,合并滤液,浓缩,减压干燥,研磨,过 6 号筛,备用。

微粉硅胶(药用级,安徽山河药用辅料股份有限公司,批号 110624);羧甲基淀粉钠(CMS-Na,药用级,四川翰华药用辅料有限公司,批号 20081064);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,药用级,博爱新开源制药有限公司,批号 ypvpp090307077);

微晶纤维素(MCC,药用级,成都市科龙化工试剂厂,批号 20101027);溴化钾(光谱级,天津市光复精细化工研究所);高纯氮、高纯氦(江西省南昌市宏伟气体有限公司)。

2 方法与结果

2.1 白芷改性物的制备

分别采用混合法(研磨混合,过 6 号筛)与液相分散法(60%乙醇液相分散、减压干燥,研细,过 6 号筛),以及微粉硅胶 3%(6.3 g)、5%(10.5 g)、7%(14.7 g)3 种用量(指微粉硅胶占元胡止痛分散片处方总量的比例)对白芷提取物(25 g)进行改性,所得各组改性物置于干燥器中,密封保存。

2.2 粉体改性对白芷提取物红外光谱的影响

取干燥的光谱纯 KBr 约 60 mg,分别加入白芷提取物、微粉硅胶及各组改性样品约 0.8 mg,混合研磨,压片。用 FTIR—650 傅里叶红外光谱测定仪测定,研究改性机制。红外光谱图见图 1。

红外光谱显示,混合法与液相分散法的红外光谱图基本重叠,主要特征峰波数一致,没有新的特征峰出现。可以判断,液相分散法与混合法的改性方式相同,均属物理改性。

2.3 粉体改性对白芷提取物比表面积及孔隙度的影响

取白芷提取物、微粉硅胶及各改性样品各约 2 g,置于表面皿中,减压干燥 48 h;装入测量瓶中,用普通氮气吹至恒重(不加热),用 TriStar 3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪测定各组样品的比表面积与孔隙度,数据见表 1。

BET 与 Langmuir 比表面积分别是基于多分子层吸附与单分子层吸附模型测得的比表面积值。单点吸附总体积表征了孔隙体积的大小。白芷提取物比表面积与孔隙体积很小,微粉硅胶的比表面积与孔隙体积很大。当微粉硅胶使用量为 3%时,混合法与液相分散法制备的改性样品的比表面积、孔隙体积与白芷提取物相比,略有增加;当用量超过 5%时,各组样品的比表面积、孔隙体积均增大 10 倍以上。结合前期崩解实验,比表面积、孔隙度与分散片的崩解时间密切相关。

2.4 粉体改性对白芷提取物接触角的影响

测定前利用单冲压片机全粉末压片,将上述各组粉体分别压成质量为 0.3 g,直径 12 mm,硬度大于 60 N 的片子。采用 OCA20 视频光学接触角测定仪测定。每种粉体测 5 次,分别记录初始接触角与

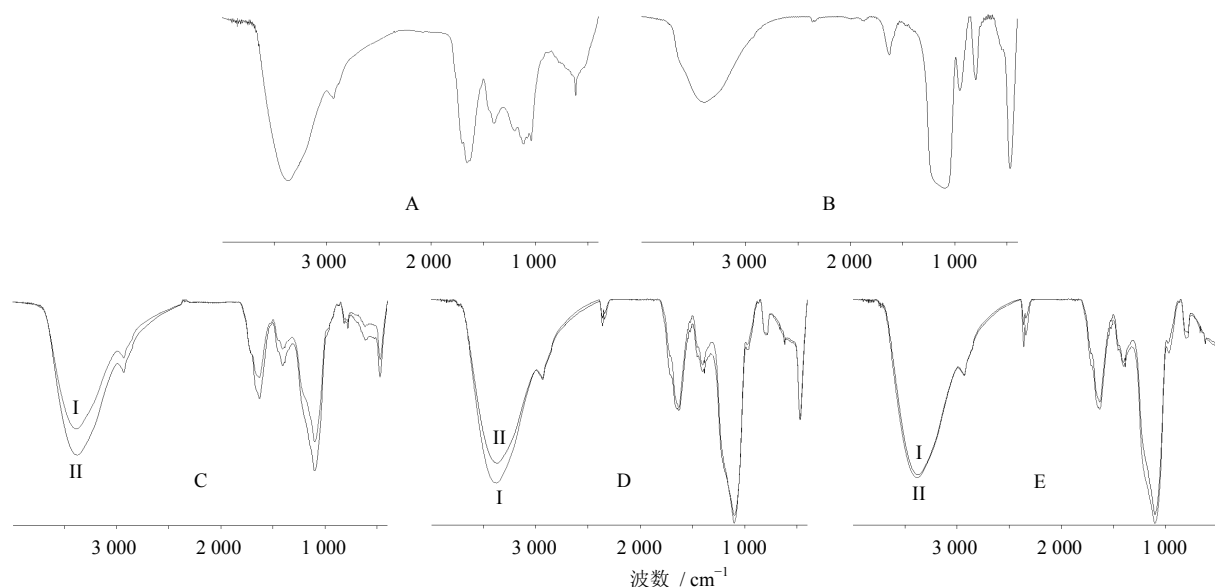


图1 白芷提取物 (A)、微粉硅胶 (B) 以及混合法 (I) 和液相分散法 (II) 制备的含微粉硅胶 3% (C)、5% (D)、7% (E) 的改性物样品的 IR 图

Fig. 1 IR spectrograms of ADR extract (A), micro-silica gel (B) and modified samples with 3% (C), 5% (D), and 7% (E) micro-silica gel prepared by mixing method (I) and liquid dispersion method (II)

表1 比表面积与孔隙度测定结果 ($n=2$)

Table 1 Determination of specific surface area and porosity ($n=2$)

样 品	比表面积 / ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)		单点吸附总体积 / ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)
	BET	Langmuir	
白芷提取物	0.203 2	0.282 4	0.000 594
微粉硅胶	114.112 4	157.929 6	0.580 780
3%混合	0.441 3	0.624 4	0.004 274
3%液散	0.349 3	0.487 7	0.001 168
5%混合	7.727 6	11.455 8	0.059 667
5%液散	2.515 5	3.697 3	0.011 041
7%混合	14.271 5	21.134 1	0.097 925
7%液散	4.383 4	6.502 9	0.017 261

表2 初始接触角与平衡接触角测定结果 ($n=5$)

Table 2 Determination of initiate contact angle and balanced contact angle ($n=5$)

样 品	初始接触角 / ($^{\circ}$)	平衡接触角 / ($^{\circ}$)
白芷提取物	54.1 ± 2.8	24.9 ± 1.2
3%混合	$39.1 \pm 2.2^{**}$	$12.0 \pm 0.9^{**}$
3%液散	51.6 ± 1.5	$13.8 \pm 0.6^{**}$
5%混合	$29.1 \pm 2.6^{**}$	$8.7 \pm 0.5^{**}$
5%液散	$48.3 \pm 3.4^{**}$	$11.7 \pm 1.5^{**}$
7%混合	$18.1 \pm 1.3^{**}$	$1.8 \pm 0.5^{**}$
7%液散	$43.2 \pm 1.3^{**}$	$9.8 \pm 0.3^{**}$

与白芷提取物比较: $^{**}P < 0.01$

$^{**}P < 0.01$ vs ADR extract group

平衡接触角, 运用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析, 结果见表 2。

从接触角可以看出, 混合与液相分散能显著性降低白芷提取物的接触角 ($P < 0.01$), 混合研磨比液相分散对接触角的影响大, 且随着微粉硅胶用量的增加, 接触角减小; 当用量达到 5% 时, 接触角显著改变。微粉硅胶吸水性极强, 摄像机无法捕捉接触角。以上实验说明, 微粉硅胶增加了白芷提取物的亲水性, 是促进分散片崩解的重要因素。

2.5 粉体改性对白芷提取物热效应的影响

采用差示量热扫描仪测定各样品的热效应特征。温度 $0 \sim 400$ $^{\circ}\text{C}$, 升温速度 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 氮气流

保护。微粉硅胶的熔点 1700 $^{\circ}\text{C}$ 左右, 不能测定。其余各组样品的 DSC 曲线见图 2。可以看出, 当微粉硅胶用量为 3% 时, 样品能观察到与白芷提取物类似的特征峰。但 3% 微粉硅胶改性样品在 140 $^{\circ}\text{C}$ 左右的特征峰消失, 而 3% 微粉硅胶混合物保留有该峰。当微粉硅胶用量达到 5%、7% 时, 白芷提取物一系列的特征峰消失, 仅在相同的温区有一较宽较平缓的放热峰, 且 5% 微粉硅胶改性的峰的最低点比 5% 混合要低 15 $^{\circ}\text{C}$, 说明混合与液相分散的热性质有一定差异。当微粉硅胶用量上升到 7% 时, 两者又基本一致。这种变化, 极可能与微粉硅胶在提取物表面的分布状态及分布量密切相关。

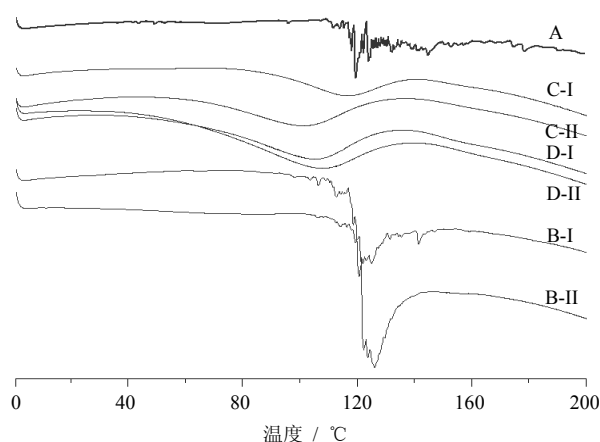


图 2 白芷提取物 (A) 以及混合法 (I) 和液相分散法 (II) 制备的含微粉硅胶 3% (B)、5% (C)、7% (D) 改性物样品的 DSC 图

Fig. 2 DSC spectra of ADR extract (A) and modified samples with 3% (B), 5% (C), and 7% (D) micro-silica gel prepared by mixing method (I) and liquid dispersion method (II)

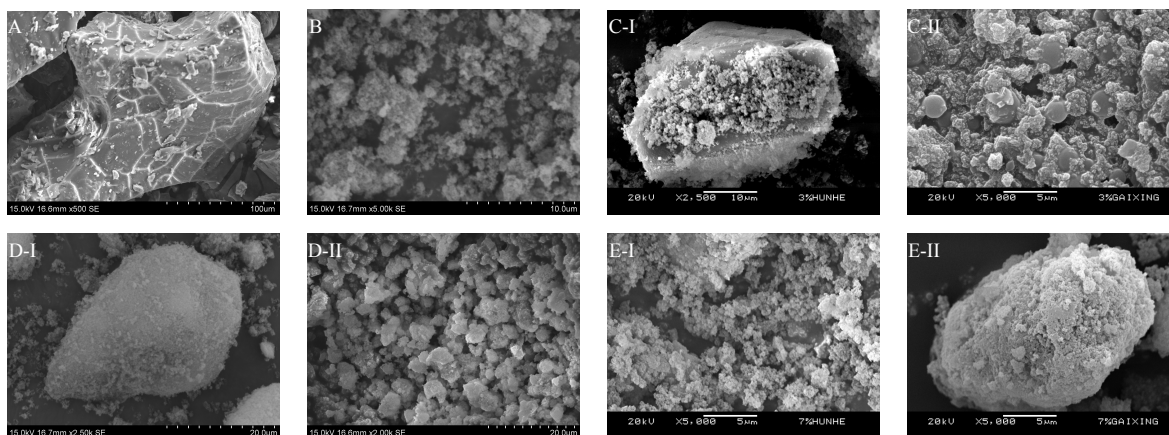


图 3 白芷提取物 (A)、微粉硅胶 (B) 以及混合法 (I) 和液相分散法 (II) 制备的含微粉硅胶 3% (C)、5% (D)、7% (E) 的改性物样品的 SEM 图

Fig. 3 SEM of ADR extract (A), micro-silica gel (B) and modified samples with 3% (C), 5% (D), and 7% (E) micro-silica gel prepared by mixing method (I) and liquid dispersion method (II)

性物样品可以看到不少圆球状的白芷提取物裸露存在, 周围与微粉硅胶通过固体桥不规则地粘连, 微粉硅胶亦通过固体桥聚集成二次粒子; 液相分散法制备的含微粉硅胶 5%、7% 的改性物样品中, 白芷提取物小颗粒与微粉硅胶互相分散, 基本观察不到白芷提取物裸露存在, 表面均附着有一定量的微粉硅胶, 其中液相分散法制备的含微粉硅胶 7% 的改性物样品中, 白芷提取物周围分布的微粉硅胶更多。

2.7 白芷提取物粉体改性对元胡止痛分散片崩解时间的影响

在处方总量及原料总量不变的前提下, 照表 3

2.6 粉体改性白芷提取物微观形态观察

取各组样品适量, 镀金后, 置扫描电镜下, 观察各组样品的微观形态。结果见图 3。白芷提取物呈不规则块状, 表面光洁平整, 破碎中产生的应力线清晰可见; 微粉硅胶颗粒极小, 以聚集态的二次粒子形式存在; 混合法制备的含微粉硅胶 3% 的改性物样品表面不均匀地附着有微粉硅胶, 但没有形成全包覆结构; 混合法制备的含微粉硅胶 5% 的改性物样品表面较为均匀地分布着微粉硅胶, 基本将白芷提取物完全包覆; 混合法制备的含微粉硅胶 7% 的改性物样品中除了白芷提取物被微粉硅胶包裹的小颗粒外, 还有相当数量的微粉硅胶二次粒子自由分布; 此外, 混合法制备的含微粉硅胶 7% 的改性物样品的粒径较混合法制备的含微粉硅胶 3%、5% 的改性物样品相比较小, 很难在视野下找到 20 μm 以上的颗粒, 这与样品制备过程中微粉硅胶的助磨作用有关。液相分散法制备的含微粉硅胶 3% 的改

所列处方混合物料, 60%乙醇制颗粒, 单冲压片机压片, 每片 0.4 g, 取其中 10 片测定平均崩解时间, 运用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析, 结果见表 3。在处方总量保持不变的前提下, 等比例降低 CMS-Na、PVPP 与 MCC 的用量, 增加微粉硅胶的用量, 均能显著降低分散片的崩解时间 ($P < 0.01$); 在一定范围内, 随着微粉硅胶用量增加, 崩解时间缩短。当微粉硅胶用量增加到 5% 及以上时, 两种方法均能有效改善分散片的崩解时间。

3 讨论

白芷提取物由 60%醇提取所得, 各类成分均被

表3 粉体改性对崩解时间的影响 ($n=10$)Table 3 Effect of powder modification on disintegration time ($n=10$)

组别	元胡提取物 / g	白芷提取物或改性物 / g	CMS-Na / g	PVPP / g	MCC / g	平均崩解时间 / min
原工艺	5.00	2.50	4.50	4.50	4.50	4.25±0.56
3%混合	5.00	3.13	4.29	4.29	4.29	3.35±0.27**
3%液散	5.00	3.13	4.29	4.29	4.29	3.12±0.43**
5%混合	5.00	3.55	4.15	4.15	4.15	2.27±0.15**
5%液散	5.00	3.55	4.15	4.15	4.15	2.47±0.49**
7%混合	5.00	3.97	4.02	4.02	4.02	2.24±0.19**
7%液散	5.00	3.97	4.02	4.02	4.02	2.13±0.22**

与原工艺相比: ** $P<0.01$ ** $P<0.01$ vs original technology

大量提取, 未经纯化, 使其黏稠性强, 不易分散, 外部水分不易浸透、分散提取物, 制粒后, 存在于粉体空隙间的水分形成的液体桥^[4]影响了分散片的崩解。

经过改性辅料筛选发现: 微粉硅胶具有促进分散片崩解的作用。笔者认为: “增强白芷提取物比表面积, 增强吸水性、润湿性, 分散致密的提取物, 降低黏性”是微粉硅胶促进分散片崩解的主要机制。粒径小, 比表面积大, 接触角小, 吸水性强是微粉硅胶的特点。在研磨改性过程中, 微粉硅胶又是助磨剂, 在净化效应作用^[5] (微粉硅胶的粒径在纳米级, 白芷提取物的粒径约 100 μm , 粉体学的净化理论认为, 当大小颗粒的粒径比接近 10 时, 小颗粒极易自动聚集到大颗粒表面, 形成全包覆) 下, 能迅速地聚集到白芷提取物的新生断面上, 阻止其受热吸潮发黏, 通过优先吸收环境中的水分, 降低体系中的水分, 在粉体周围形成隔湿层, 防止黏附的发生^[6], 降低黏性, 发挥抗黏剂^[7]作用。研磨改性使得白芷提取物在细化的同时, 表面被微粉硅胶, 增大了比表面积与孔隙度, 利于水分的浸润、吸收, 同时降低了黏性。液相分散法是在液体状态下实现提取物与微粉硅胶的均匀分散, 当溶剂挥干后, 残留的固体桥^[8]使得微粉硅胶与白芷提取物形成互相分散的多孔状特殊混合物。液相分散改性使得白芷提取物与微粉硅胶高度分散, 降低了提取物间的内聚力, 克服黏性, 水分容易渗透、吸收, 崩解加速, 营造了利于崩解的微观环境。

中药分散片原料性质复杂而特殊, 仅靠增加超级崩解剂的用量难以解决中间体比例较大的分散片质量问题, 且崩解剂价格普遍较高, 研制思路应不同于传统的化药分散片^[9]。水分的润湿、渗透是前

提, 润湿后才能吸水膨胀, 进而崩解; 崩解剂的种类与用量是改善崩解的有效手段, 但原料本身的物理性质才是影响分散片崩解的根结, 是源头性问题。本文尝试通过微粉硅胶改善原料的润湿性与分散性来促进分散片的崩解, 降低崩解剂的用量, 初步证实了“原料本身的润湿性及分散性是影响中药分散片制剂处方设计与质量的关键”^[9]的理论假说, 对于中药提取物的粉体改性及中药分散片的研制设计具有一定的理论价值与实践意义。

致谢: 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室郝伟伟、王木生老师对本实验的帮助。

参考文献

- [1] 谢秀琼. 中药新制剂开发与应用 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [2] 韦娟. 表面改性技术用于改善中药分散片崩解性能的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [3] 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研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [4] Bhandari B R, Howes T. Implication of glass transition for the drying and stability of dried foods [J]. *J Food Eng*, 1999, 40(1/2): 71-79.
- [5] 蔡光先. 中药粉体工程学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [6] 杜松, 刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934.
- [7] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2006.
- [8] 阿尔德勒 G, 尼斯特伦 C. 药物粉体压缩技术 [M]. 崔福德, 译. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [9] 韩丽, 韦娟, 张亿. 粉体表面改性技术在中药分散片中的应用探讨 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 920-922.