

浙贝母、天麻和红景天最细粉的稳定性研究

陈菲¹, 艾国^{2,3}, 盛柳青¹, 王建美¹, 黄正明²

1. 金华职业技术学院医学院, 浙江 金华 321007

2. 解放军302医院, 北京 100039

3. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850

摘要: 目的 考察浙贝母、天麻和红景天最细粉的质量稳定性。方法 采用常温留样实验考察, 连续追踪12个月, 比较不同时间的3种中药最细粉的形貌结构、粒径、比表面积、堆密度、休止角等粉体学特征以及有效成分的含量和体外溶出曲线。结果 经过12个月的常温留样实验, 浙贝母、天麻和红景天最细粉的粉体学特征没有发生显著性改变, 3种中药最细粉的有效成分的含量基本保持不变, 体外溶出率曲线的差异性很小, 具有等价性。结论 浙贝母、天麻和红景天最细粉, 在12个月的常温留样实验考察期内, 质量稳定性良好。

关键词: 中药; 浙贝母; 天麻; 红景天; 最细粉; 稳定性; 有效成分; 体外溶出率

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)23-3397-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.23.008

Stability of superfine powder of *Fritillariae Thunbergii Bulbus*, *Gastrodiae Rhizoma*, and *Rhodiola Crenulatae Radix et Rhizoma*

CHEN Fei¹, AI Guo^{2,3}, SHENG Liu-qing¹, WANG Jian-mei¹, HUANG Zheng-ming²

1. Department of Pharmacy, Jinhua College of Profession and Technology, Jinhua 321007, China

2. Department of Pharmacy, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

3. Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Abstract: Objective To investigate the stability of superfine powder of *Fritillariae Thunbergii Bulbus* (FTB), *Gastrodiae Radix* (GR), and *Rhodiola Crenulateae Radix et Rhizoma* (RCRR). **Methods** The superfine powder of FTB, GR, and RCRR was prepared and stored at room temperature for 12 months. We investigated the powder characteristics for the particle size, powder morphology, specific surface area, bulk density, and angle of repose. Furthermore, the content and *in vitro* dissolution of effective ingredients were quantified to evaluate the stability of superfine powder of FTB, GR, and RCRR. **Results** After storing at room temperature for 12 months, there were little differences between the superfine powder in physicochemical characteristics. The effective ingredient content of superfine powder was essentially unchanged and the *in vitro* dissolution rate curve remained the same. **Conclusion** After storing at room temperature for 12 months, the stability of FTB, GR, and RCRR superfine powder is good, which provides the experimental references for the further study of the superfine powder of Chinese materia medica.

Key words: Chinese materia medica; *Fritillariae Thunbergii Bulbus*; *Gastrodiae Radix*; *Rhodiola Crenulateae Radix et Rhizoma*; superfine powder; stability; effective ingredient; dissolution rate

中药超微粉碎技术是指中药的细胞级粉碎, 它可使中药材细胞破壁率达95%以上, 微粉粒径在0.1~75 μm。由于超微粉碎减少了细胞壁的屏障作用, 因而比表面积大幅提高, 能够显著提高药材有效成分的溶出速率和生物利用度, 改善口感, 减少

药材用量^[1-2]。本课题组在前期的研究中, 分别制备了浙贝母、天麻和红景天的最细粉, 探讨经过超微粉碎后, 药材的粉体学性质和有效成分量的变化^[3]。此外, 本课题组建立了一系列动物模型, 证实了3种中药最细粉的药效学作用要强于普通中药粉^[4-6],

收稿日期: 2014-08-13

基金项目: 四川省中药研究促进会重点合作项目

作者简介: 陈菲 (1971—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为中药有效成分的提取与分离。E-mail: 15463472@qq.com
艾国 (1976—), 男, 博士后, 研究方向为中药新药和药理。E-mail: guoair@163.com

为中药最细粉的临床应用提供了科学依据。

目前,有关超微粉碎对于中药粉体的体外稳定性考察,多集中于高温、高湿、光照等加速条件下对中药超微粉的粉体学性质、有效成分的量及体外溶出度的研究^[7-9],长期稳定性考察还鲜有报道。本课题组将制备的浙贝母、天麻和红景天的最细粉分别置于棕色玻璃瓶中,采用常温留样实验考察的方法,连续追踪12个月,对其形貌结构、粒径、比表面积、堆密度和休止角等粉体学性质以及有效成分的和体外溶出度进行考察,为超微粉碎技术在中药制药中的科学应用提供理论支持。

1 材料与仪器

WF-40 型万能粉碎机,江阴亿丰机械设备有限公司; L50-B 型超细粉碎机,四川金岁方药业有限公司; Waters 高效液相色谱仪,含 600 泵, PDA996 二极管阵列监测器, Millennium 32 工作站,美国 Waters 公司; AE163 天平,瑞士 Mettler 公司; 生物显微镜,日本 Olympus 公司; 激光粒度分析仪,珠海欧美克仪器有限公司; Nova4200e 比表面及孔隙度分析仪,美国 Quantachrome 公司; S4800 冷场发射扫描电子显微镜,日本 Hitachi 公司。

浙贝母 (*Fritillariae Thunbergii Bulbus*, FTB)、天麻 (*Gastrodiae Rhizoma*, GR) 和红景天 (*Rhodiola Crenulatae Radix et Rhizoma*, RCRR) 的原产地分别为浙江、贵州和西藏,均由四川金岁方药业有限公司提供,经解放军 302 医院黄正明教授鉴定,分别为百合科贝母属植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎,兰科天麻属植物天麻 *Gastrodia*

elata Blume 的干燥块茎,景天科红景天属大花红景天 *Rhodiola crenulata* (Hook. f. et Thoms.) H. Ohba 的干燥根和根茎,按照企业拟定的工艺规程分别制备 3 种中药的金岁方®最细粉。贝母素甲(批号 110750-200608)、贝母素乙(批号 110879-20020)、天麻素(批号 11807-200205)和红景天苷(批号 110818-200103)对照品均购自中国食品药品检定研究院,质量分数均>95.0%。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 常温留样 12 个月的中药最细粉稳定性考察

将制备得到的浙贝母、天麻和红景天的最细粉分别置于棕色玻璃瓶中,密封包装,采用常温留样实验考察的方法,在温度为(25±2)℃,相对湿度为(60±10)%的条件下放置。连续追踪12个月,分别在第0、3、6、9、12个月时,取出适量最细粉,对其形貌结构、粒径、比表面积、堆密度和休止角等粉体学特征以及有效成分的和体外溶出率进行考察。

2.2 中药最细粉的显微鉴别和形貌结构观察

在不同的留样时间,分别取浙贝母、天麻和红景天最细粉适量,采用直接观察法比较粉末的状态、色泽和触感;用水合氯醛透化,置显微镜下观察并拍摄照片(图1)。分别取中药最细粉适量,铺于扫描电子显微镜样品台上,喷金镀膜后置于载物容器内,在加速电压15 kV,放射电流85.0 mA的条件下观察不同取样时间的最细粉的结构及表面形态,结果见图2。可以看到在12个月的留存时间内,3

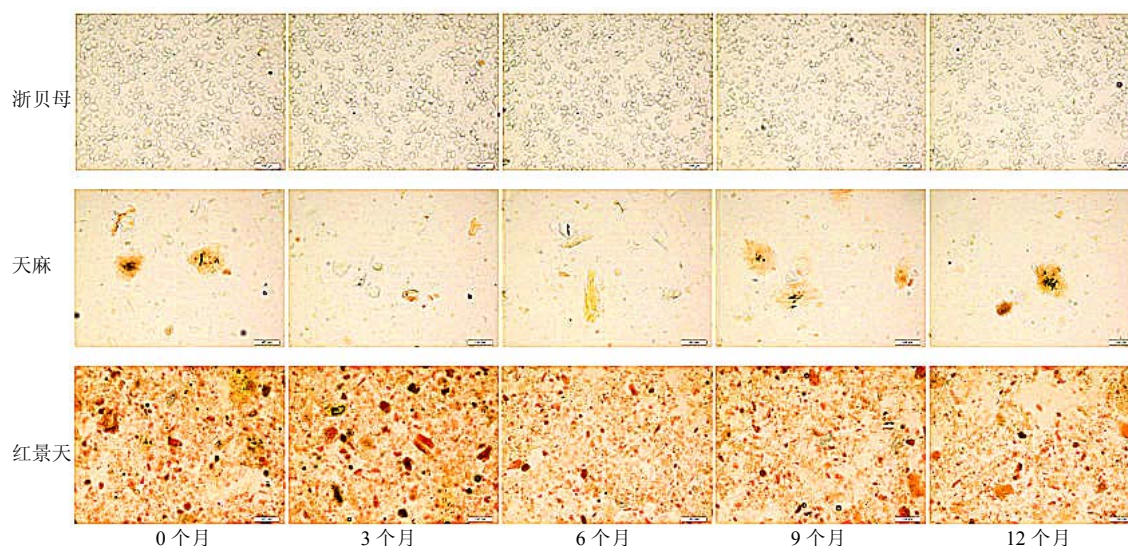


图1 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的显微鉴别照片

Fig. 1 Microscopic photos of FTB, GR, and RCRR superfine powder sampled in different time

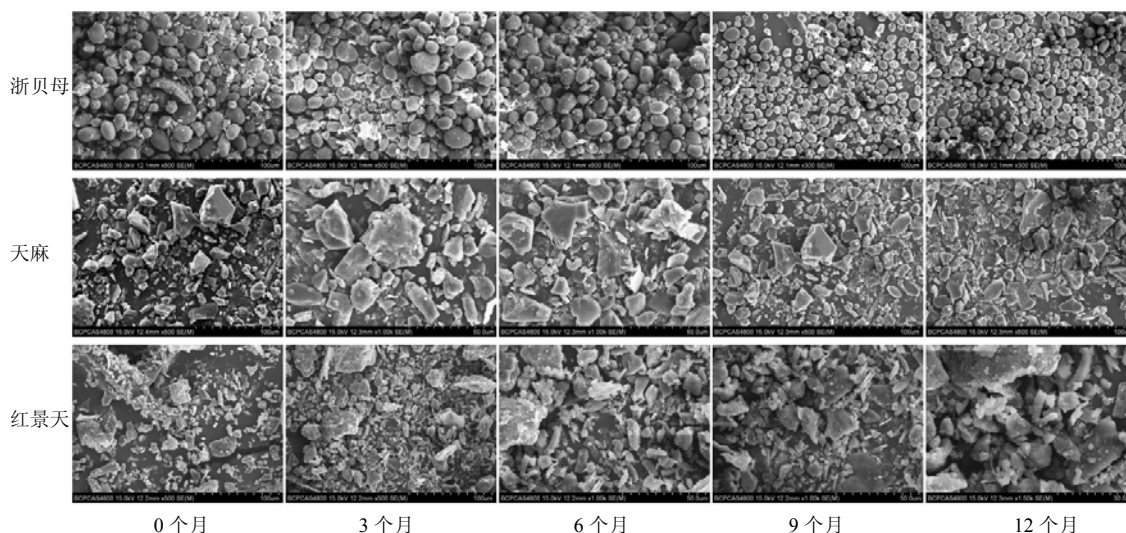


图2 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的扫描电镜照片

Fig. 2 Scanning electron microscopic photos of FTB, GR, and RCRR superfine powder sampled in different time

种最细粉的显微特征和形貌结构, 均没有发生明显改变。

2.3 中药最细粉的粉体学性质考察

采用欧美克激光粒度分析仪, 湿法测定最细粉的粒径及其分布^[3], 浙贝母、天麻和红景天最细粉在0、3、6、9、12个月时的粒径分布见图3。采用比表面积测定仪测定不同时间的3种中药最细粉的比表面积、堆密度和休止角^[3]。从表1可以看到, 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的粒径及粉体学性质均没有发生明显变化。

2.4 中药最细粉有效成分的定量测定

分别称取各个时间点的存放样品2 g, 进行有效成分的定量测定^[3]。其中, 浙贝母最细粉进行有效成分(贝母素甲和贝母素乙)的定量测定, 天麻最细粉进行有效成分(天麻素)的定量测定, 红景天最细粉进行有效成分(红景天苷)的定量测定。

3种中药最细粉在不同的留样时间的有效成分的定量测定结果见表2。从表2可以看到, 在12个月的常温留样考察期内, 浙贝母、天麻和红景天最细粉的有效成分的量基本保持不变, 表明超微粉碎

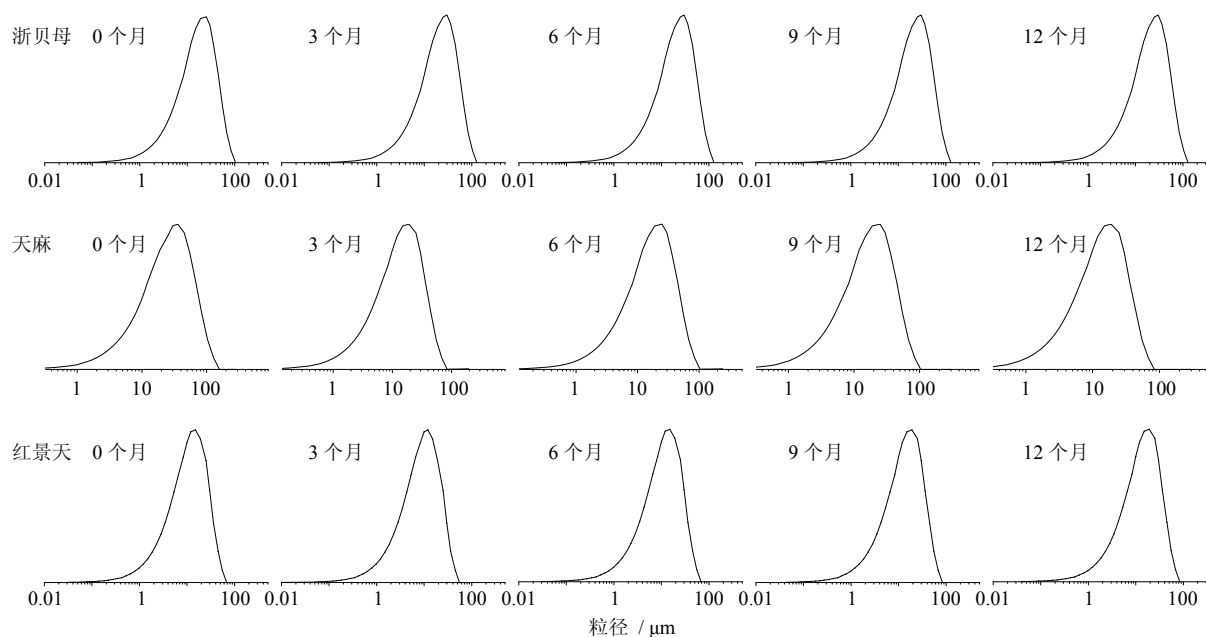


图3 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的粒径分布图

Fig. 3 Particle diameter distribution of FTB, GR, and RCRR superfine powder sampled in different time

表1 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的粒径及粉体学性质

Table 1 Comparison on particle diameter and powder characteristics of FTB, GR, and RCRR superfine powder sampled in different time

样品	时间 / 月	$D_{10} / \mu\text{m}$	$D_{50} / \mu\text{m}$	$D_{90} / \mu\text{m}$	比表面积 / ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	堆密度 / ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	休止角 / ($^\circ$)
浙贝母	0	5.45	27.83	49.71	0.596 ± 0.017	0.641 ± 0.023	45.21 ± 1.11
	3	5.57	26.36	53.16	0.613 ± 0.024	0.634 ± 0.014	45.33 ± 1.24
	6	5.48	29.42	51.44	0.622 ± 0.016	0.637 ± 0.022	45.36 ± 1.33
	9	5.37	25.38	48.86	0.576 ± 0.021	0.644 ± 0.017	45.27 ± 1.19
	12	5.66	28.92	50.22	0.588 ± 0.025	0.638 ± 0.027	45.25 ± 1.26
天麻	0	14.78	57.63	136.93	0.626 ± 0.033	0.791 ± 0.041	37.29 ± 0.93
	3	13.44	55.62	130.28	0.598 ± 0.042	0.811 ± 0.032	37.44 ± 0.87
	6	17.38	53.97	140.74	0.657 ± 0.021	0.798 ± 0.028	37.38 ± 0.79
	9	15.32	59.76	133.26	0.644 ± 0.028	0.802 ± 0.021	37.22 ± 0.84
	12	16.91	61.13	139.94	0.605 ± 0.036	0.808 ± 0.019	37.34 ± 0.67
红景天	0	6.86	24.19	54.03	0.674 ± 0.028	0.387 ± 0.012	46.30 ± 1.32
	3	7.23	22.24	51.88	0.713 ± 0.031	0.376 ± 0.023	46.12 ± 1.27
	6	7.42	25.86	53.42	0.667 ± 0.022	0.384 ± 0.018	46.27 ± 1.35
	9	6.64	23.92	57.37	0.645 ± 0.018	0.393 ± 0.022	46.34 ± 1.41
	12	6.37	27.37	56.66	0.724 ± 0.014	0.399 ± 0.031	46.42 ± 1.18

表2 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的有效成分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)Table 2 Effective ingredient content of FTB, GR, and RCRR superfine powder sampled in different time ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

时间 / 月	有效成分 / %		
	浙贝母 ^a	天麻 ^b	红景天 ^c
0	0.127 ± 0.007	0.43 ± 0.05	0.72 ± 0.07
3	0.125 ± 0.003	0.41 ± 0.03	0.73 ± 0.04
6	0.128 ± 0.008	0.41 ± 0.04	0.72 ± 0.05
9	0.127 ± 0.004	0.43 ± 0.06	0.74 ± 0.06
12	0.124 ± 0.006	0.44 ± 0.02	0.73 ± 0.04

^a 贝母素甲和贝母素乙的总量, ^b 天麻素的量, ^c 红景天苷的量^a content of peimine and peiminine, ^b content of gastrodin,^c content of salidroside

对其主要有效成分贝母素甲和贝母素乙、天麻素以及红景天苷的稳定性基本没有影响。

2.5 中药最细粉的体外溶出度测定

分别采用浆法测定浙贝母、天麻和红景天3种中药最细粉在留样0、6、12个月时的体外溶出度。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。最细粉准确称取3份,每份10 g,分别投入3个溶出杯中,将桨伸入溶出杯中,立

即开始计时,分别于15、30、45、60、90、120 min定时定点取样2 mL,同时补加同温等量的蒸馏水,样品用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液,按照“2.4”项各中药最细粉的有效成分的定量测定方法进行测定^[2],绘制累积溶出率曲线。

采用差异因子(f_1)法,比较留样0、6、12个月时3种中药最细粉的体外溶出率曲线的差异性^[9]。 f_1 计算公式如下:

$$f_1 = \sum_{t=1}^n (R_t - T_t) / \sum_{t=1}^n R_t$$

R_t 为参照制剂在 t 时间的溶出率, T_t 为实验制剂 t 时间的溶出率, n 为时间点个数

对于认为相似的曲线, f_1 值应接近于0,一般情况下, f_1 值在0~15时2条曲线可确认为等价性^[10]。

图4是3种中药最细粉在常温留存0、6、12个月后的溶出率曲线,均无显著性差异。通过 f_1 的计算,也表明浙贝母、天麻和红景天最细粉在常温留样12个月的时间内,体外溶出率曲线的差异性很小,具有等价性。

3 讨论

超微粉碎是利用机械或流体动力的方法克服固体内部凝聚力使之破碎。与传统粉碎相比,超微粉碎可使中药材细胞破壁率达95%以上并且能打碎细胞,使细胞内外的有效成分充分暴露出来,提高溶

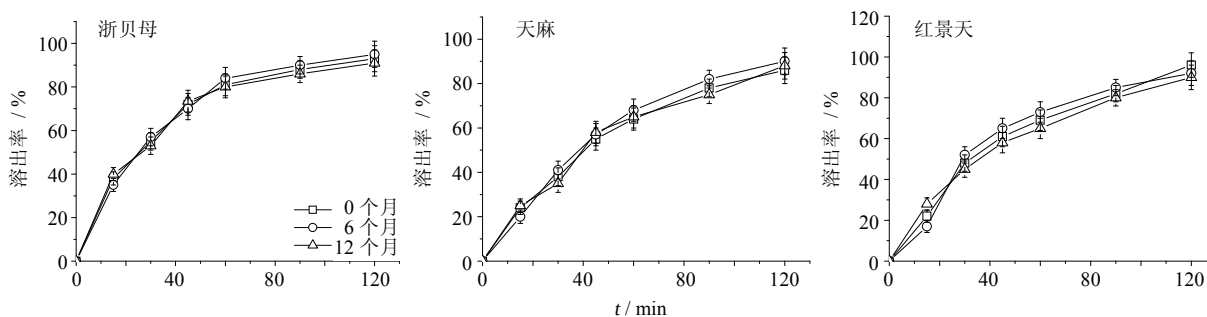


图4 不同留样时间的浙贝母、天麻和红景天最细粉的体外溶出率曲线

Fig. 4 *In vitro* dissolution curves of effective ingredient of FTB, GR, and RCRR superfine powder sampled in different time

出率。中药超微粉粒径一般在 $75\ \mu\text{m}$ 以下, 明显提高粉末的均匀性, 从而使制剂的质量得到改善, 更有利于有效成分的释放或溶出, 增加疗效。蔡光先^[1]采用留样观察法和加速试验法, 按照超微饮片质量标准的规定对 400 余种超微饮片进行了稳定性研究, 结果表明, 各项指标均符合质量标准的规定, 保存期定为 2 年。本研究中, 选取了常用中药浙贝母、天麻和红景天, 对其最细粉进行了 12 个月的常温留样实验, 从实验数据可以看到, 3 种中药最细粉的稳定性良好, 形貌结构、粒径、比表面积、堆密度和休止角等粉体学特征没有发生显著性改变, 3 种中药最细粉的有效成分的量基本保持不变, 体外溶出率曲线的差异性很小, 具有等价性, 为超微粉碎技术在中药制药中的科学应用提供了理论支持。

参考文献

- [1] 金毅. 中药超微粉碎研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(9): 677.
- [2] 罗刚, 陈立庭, 周晶. 超微粉碎技术在中药研究中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 108-112.
- [3] 化玮, 刘洋, 艾国, 等. 3 种中药最细粉的制备及理化性质考察 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3296-3302.
- [4] 陈冰璞, 艾国, 黄正明. 粒径对浙贝母粉体溶出度和药效学的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 1999-2001.
- [5] 陈慧, 艾国, 黄正明. 天麻最细粉和普通粉对帕金森病大鼠神经行为学、氧化应激反应和神经炎症反应的对比研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 144-148.
- [6] 杨宏山, 艾国, 黄正明. 红景天最细粉对糖尿病肾病大鼠的保护作用 [J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(2): 121-124.
- [7] 朱兰, 宋英, 黄东萍. 平均粒径变化对肉桂超细粉中挥发油稳定性的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 135-136.
- [8] 胡鹏翼, 龚莹莹, 郑琴, 等. 不同粒径的复方丹参粉末的稳定性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 1-7.
- [9] 王春柳, 赵国巍, 廖正根, 等. 超微粉碎对七厘散稳定性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 1-5.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [11] 蔡光先. 超微中药的研究与应用及前景展望 [J]. 世界中医药, 2011, 6(1): 78-81.