

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

杨磊¹, 朱华旭^{1*}, 唐志书^{2*}, 姚薇薇¹, 潘永兰¹, 付廷明¹, 李博¹, 郭立玮^{1,2}

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

摘要: **目的** 采用粒径分析、粉末流动性测试和电镜扫描等分析技术, 比较分析不同分离精制工艺对中药复方水提液经分离精制所得中间体的微观制剂学性质影响因素, 评价预测水提液分离精制的最优工艺。 **方法** 以前期已建立生产工艺和质量标准的中药复方骨痹颗粒为例, 对复方水提液分别采用 95%乙醇使得含醇量达到 50%、D101 大孔树脂吸附并且用 70%乙醇洗脱、0.2 μm 氧化铝陶瓷膜进行精制分离, 制备 3 种制剂中间体, 并比较流动性、粘结度、压缩性、透气性、粒子微观结构、粒径分布等微观制剂学性质。 **结果** 采用 3 种常用于中药复方水提液分离精制工艺(乙醇沉淀法、大孔吸附树脂法和膜分离法)制备的骨痹颗粒喷干粉, 通过综合分析可知, 膜分离法所得中间体的各项性质均较其他 2 种工艺好, 易于后续的制粒、压片等工艺顺利进行, 操作条件: 药液质量浓度为生药 0.05 g/mL, 药液温度 30 $^{\circ}\text{C}$, 压力 0.15 MPa, 流速 5 m/s。 **结论** 不同分离精制工艺所得喷干粉的制剂学性质差异较大, 通过分析影响喷干粉吸湿性、流动性、压缩性等性质的因素, 选择 0.2 μm 氧化铝陶瓷膜分离法作为骨痹颗粒水提液分离精制的最优工艺。

关键词: 中药复方; 水提液; 精制工艺; 骨痹颗粒; 喷干粉; 制剂学性质; 质量标准; 乙醇沉淀法; 大孔吸附树脂法; 膜分离法; 氧化铝陶瓷膜

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)16-3308-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.007

Effect of different separation and purification processes on preparation characteristic of Gubi Granules powder

YANG Lei¹, ZHU Hua-xu¹, TANG Zhi-shu², YAO Wei-wei¹, PAN Yong-lan¹, FU Ting-ming¹, LI Bo¹, GUO Li-wei^{1,2}

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

Abstract: Objective To evaluate the optimal separation and purification processes of water extract, the analytic techniques of particle size analysis, powder fluidity testing, and scanning electronic microscope were adopted to compare the influence factor of different separation and purification techniques on microscopic preparation characteristic of intermediate product prepared from water extract of traditional Chinese medicine (TCM) formula purification. **Methods** Taking Gubi Granules (GG) which have established the production technology and quality standards in the previous study as an example, three common techniques used for water extract of TCM formula purification, including ethanol precipitation, column chromatogram of macroporous resin, and membrane separation, were applied to preparing the intermediate of GG. **Results** Through the comprehensive analysis of fluidity, adhesive property, compressibility, permeability, particle microstructure and particle size distribution, it was found that membrane separation could obtain intermediates with better performance, which was conducive to the subsequent granulation, tableting, and other process smoothly. The operating conditions for liquid concentration were 0.05 g crude drug/mL, 30 $^{\circ}\text{C}$ liquid temperature, 0.15 MPa pressure and 5 m/s

收稿日期: 2017-07-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673610); 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

作者简介: 杨磊, 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

flow rate. **Conclusion** The different spray dried powders varied greatly. The membrane separation method of $0.2\ \mu\text{m}\ \text{Al}_2\text{O}_3$ ceramic was selected as the optimal process for separating and purifying of water extract of GG by analyzing the influencing factors of the pharmaceutical properties.

Key words: traditional Chinese medicine (TCM) formula; water extract; purification process; Gubi Granules; spray powder; pharmaceutical properties; quality standards; ethanol precipitation method; macroporous adsorption resin method; membrane separation method; alumina ceramic membrane

分离工艺流程是中药复方生产过程中一个极为关键的环节,该工艺环节所制备的中间体喷干粉(浸膏)的质量直接影响着成品的质量,对于颗粒剂、片剂和胶囊剂等通过水提取、分离精制而制备的中药用药剂型至关重要^[1]。目前,常用于中药复方水提液分离精制工艺的主要技术有乙醇沉淀法^[2]、大孔吸附树脂法^[3-4]和膜分离法^[5-7]等。

中药复方骨痹颗粒是国医大师周仲瑛的临床有效方,由桑寄生、骨碎补、千年健、牛膝、鸡血藤、油松节、土鳖虫、川续断 8 味中药组成。本课题组自 2010 年起对骨痹颗粒进行了系统研究,建立了骨痹颗粒的最优生产工艺和质量标准^[8]。但在研究过程中发现,骨痹颗粒的中间体水提液精制后喷干所得粉末,长期放置易于吸湿,使得后续成型工艺难以进行。因此,本实验以骨痹颗粒为例,分析比较常用于中药复方水提液分离精制工艺(乙醇沉淀法、大孔吸附树脂法和膜分离法)所得中间体的微观制剂学性质,探究分离过程的影响因素和分离过程优化设计的依据,为中药复方水提液的精制分离过程的优化设计提供实验依据。

1 仪器及材料

FT4 型多功能粉末流动性测试仪,英国 Freeman Technology 公司;LS13320 型贝克曼激光粒度仪,美国贝克曼库尔特公司;B-290 型喷雾干燥仪,瑞士 BUCHI 公司;陶瓷膜设备, $0.2\ \mu\text{m}\ \text{Al}_2\text{O}_3$ 陶瓷膜,南京工业大学膜科学与技术研究所。

川续断 *Dipsaci Radix* 为川续断科川续断属植物川续断 *Dipsacus asper* Wall. ex Henry 的干燥根(批号 151201)、怀牛膝 *Achyranthis bidentatae Radix* 为苋科牛膝属植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根(批号 131101)、骨碎补 *Drynariae Rhizoma* 为水龙骨科骨碎补属多年生蕨类植物槲蕨 *Drynaria fortunei* (Kunze) J. Sm. 的干燥根茎(批号 151101)、鸡血藤 *Spatholobi Caulis* 为豆科崖豆藤属植物密花豆 *Spatholobus suberectus* Dunn 的干燥藤茎(批号 151001)、桑寄生 *Taxilli Herba* 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(批号 150601),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。大孔吸附树脂,药用级,沧州宝恩吸附材料科技有限公司;95%乙醇,工业级;其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 骨痹颗粒水提液的制备

按处方称取 8 味药材,共 1 015 g,加水煎煮,第 1 次 10 倍量、第 2 次 8 倍量,每次提取 1.5 h^[9]。提取液滤过,离心,离心液备用。分别制备 4 份离心液,3 份离心后的上清液,备用;1 份减压浓缩后喷雾干燥,得喷干粉末,备用(喷干粉得率 77.63%,含有总黄酮 0.49%,总皂苷 0.24%)。

2.2 骨痹颗粒水提液的分离精制

2.2.1 乙醇沉淀法 取上述离心液,浓缩至 1 015 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。

2.2.2 大孔吸附树脂法 取上述离心液,浓缩至 1 015 mL,低温减压浓缩为生药 1 g/mL,缓慢加入 D101 大孔吸附树脂柱中,静置 12 h,70%乙醇洗脱,收集洗脱液,减压回收乙醇,浓缩液备用。

2.2.3 膜分离法 取上述离心液 10 L,过 $0.2\ \mu\text{m}$ 陶瓷膜,药液质量浓度为生药 0.05 g/mL,药液温度 $30\ ^\circ\text{C}$,压力 0.15 MPa,流速 5 m/s,收集渗透液,低温减压浓缩为生药 1 g/mL,浓缩液备用。

2.3 骨痹颗粒中间体的制备

取上述 3 种不同分离精制工艺所得浓缩液,分别加水配成固含量在 32.5 g/L 的溶液,采用相同的操作条件(温度 $150\ ^\circ\text{C}$,进样体积流量 3 mL/min),喷雾干燥,分别收集干燥粉末,并将各样品进行编号,样品 1:乙醇沉淀法中间体,样品 2:大孔吸附树脂法中间体,样品 3:膜分离法中间体,备用。

2.4 骨痹颗粒中间体的微观制剂学性质检测

2.4.1 流动性检测 采用 FT4 多功能粉末流动性测试仪,分别测试上述喷雾干燥所得中间体的稳定性、流动速率变化、充气性、透气性、压缩性、剪切性

等^[10-13]。测试时使用 23.5 mm 叶片，除剪切测试用 1 mL 剪切盒之外，其他测试均使用 25 mm 直径的容器。

(1) 稳定性和流动速率检测：采用 FT4 多功能粉末流动性测试仪检测各中间体在定速和变速下的流动能大小和其他各类参数：基本流动能（BFE）、特别流动能（SE）、预处理松装密度（CBD）、稳定性指数（SI）以及流动速度指数（FRI）。检测结果见表 1。根据表 1 的检测结果显示，各样品的 SE 值均较小，表面光滑程度高的粒子之间的机械咬合力较小，其 SE 较小，说明各样品表面均较光滑，流动性均较好；各样品的 FRI 值均大于 1，说明 3 种分离精制工艺所得中间体均属于黏性强的粉末。

(2) 充气性检测：采用 FT4 多功能粉末流动性测试仪的标准充气测试来评价粉体流动性质，主要参数为流动能数值（AE）、充气比率（AR）和流动能变化幅度（NAS），结果见表 2。在样品中通入足够流速的空气直至样品形成稳态后，此时粉末 AE 值的大小表明粉末粘结度的高低，AE 值越低说明样品的粘结性越低。粘结度越高，粉末越不容易呈流态化，粉末越容易黏附在容器表面。由表 2 的检测结果显示，样品 1 与样品 3 所得中间体的 AE 值均较小，且低于原方水提液，说明通过乙醇沉淀法和膜分离法分离精制的中间体的粘结性明显降低。

(3) 压缩性和透气性检测：采用 FT4 多功能粉末流动性测试仪检测来评价粉体压缩性和透气性，主要测定了在压力为 15.0 kPa 下的压缩性（CPS）

和气体压降（PD），结果见表 3。粉末的压缩性是一种粉末的整体性质，主要与粉末的密度和粘结性相关；CPS 值越大，压缩性越高，而压缩性高可表明样品在储存和运输过程中更容易发生固结。粉末的透气性也是粉体的整体性质之一，粉末的透气性与颗粒之间的间隙呈现正相关关系，颗粒间的间隙越小，气体透过粉体的程度越低；PD 值越低，则粉体的透气性越好。由表 3 检测结果可知，通过乙醇沉淀法和膜分离法分离精制的中间体压缩性较原方水提液均明显降低，不易发生固结；通过膜分离法分离精制的中间体压缩性最小，说明其所得中间体透气性好，易于后续的制粒、压片等工艺顺利进行。

表 3 压缩性和透气性检测 (15.0 kPa)

Table 3 Compressibility and permeability test (15.0 kPa)

样品	CPS/%	PD/kPa
水提液喷干粉	58.9	2.090
样品 1	39.1	1.460
样品 2	69.8	1.290
样品 3	35.8	0.779

(4) 剪切性检测：采用 FT4 多功能粉末流动性测试仪检测来评价粉体的剪切性，结果见表 4。剪切性质是影响粉末料斗流动的重要性质之一。剪切强度越高，流动函数（flow function, FF）值越低，则通过料斗的能力越差。根据剪切性检测结果可以对粉体的流动性进行预测，检测结果分别用 FF 值、内聚强度值（cohesion, C）、无约束屈服强度值（USY）、最大主应力（MPS）、内摩擦角（AIF）表征，FF 值其数值越大，说明粉体的流动性越好，表明粉体在料斗流动中的表现越好。由表 4 检测结果可知，水提液的 FF 值最大，说明其流动性最好，可能是由于其中所含的多糖、淀粉等高分子物质发挥着赋形剂的作用所致。

2.4.2 微观结构检测 采用扫描电子显微镜（SEM）分别测试上述喷雾干燥所得中间体的微观结构。各中间体 SEM 分析检测结果见图 1。SEM 扫描能够

表 1 稳定性和流动速率检测

Table 1 Stability and variable flow rate test

样品	BFE/ mJ	SE/ (mJ·g ⁻¹)	CBD/ (g·mL ⁻¹)	SI	FRI
水提液喷干粉	10.5	4.42	0.206	0.867	4.41
样品 1	11.2	4.50	0.201	1.290	3.92
样品 2	24.5	5.89	0.181	1.080	2.37
样品 3	15.6	5.58	0.187	0.746	3.53

表 2 充气性检测

Table 2 Aeration test

样品	AE	AR	NAS/(s·mm ⁻¹)
水提液喷干粉	5.70	3.10	0.315
样品 1	3.52	3.56	0.346
样品 2	5.86	5.74	0.345
样品 3	2.81	8.13	0.345

表 4 剪切性检测

Table 4 Shear test

样品	C/kPa	UYS/kPa	MPS/kPa	FF	AIF/(°)
水提液喷干粉	0.99	3.45	14.40	4.18	30.20
样品 1	1.73	5.80	14.60	2.52	28.50
样品 2	1.31	4.15	14.30	3.44	25.50
样品 3	2.01	7.25	16.80	2.31	32.00

直观地观察粉体微观表面形态。也可以清楚地反映和记录粉体的显微形貌、孔隙大小,是观察分析样品微观结构方便、易行的有效方法。由图 1 分析可知,样品 1 为原方水提液制备的喷干粉,粒子大小均匀、表面较平滑;样品 2 为乙醇沉淀法制备的中间体,在电镜下看不到粒子的形态;样品 3 为大孔吸附树脂法制备的中间体,粒子表面褶皱现象较严重,该类粒子表面积明显增大,长期暴露在湿润环境下易于吸湿;样品 4 为膜分离法制备的中间体,粒子大小均匀、表面较平滑。由此可见,从微观形态上分析,膜分离法制备的中间体微观形态较好,推测其吸湿性较弱,便于后续成型工艺的顺利进行。

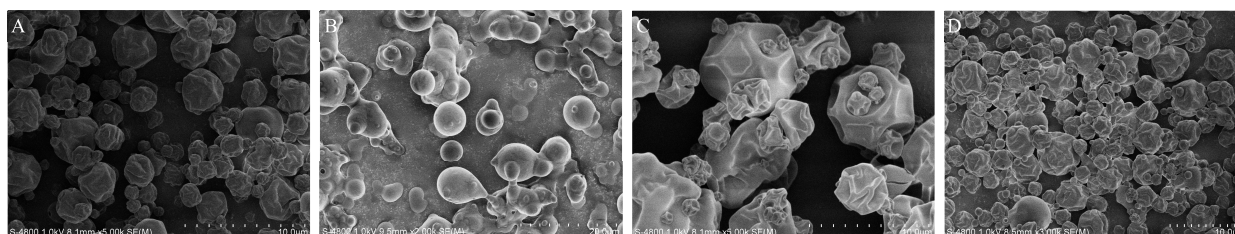
2.4.3 粒径检测 采用贝克曼激光粒度分析仪对不同的样品进行检测,得到粉体的 D_{10} (粒径小于该粒径的颗粒占 10%)、 D_{50} (平均粒径) 和 D_{90} (粒

径小于该粒径的颗粒占 90%), 并计算 span 值 $[(D_{90}-D_{10})/D_{50}]$ 。结果见图 2 和表 5。

由图 2 和表 5 的检测结果可知: 经 3 种分离工艺精制后, 各中间体的粒径均明显改变, 特别是经过膜分离法和大孔吸附树脂法精制后其粒径范围明显减小。从流动性上分析, 粉末的流动性可明显改善, 有利于后续成型工艺的顺利进行。

3 讨论

中药制药工艺过程的核心问题之一是制定和完善中药标准规范, 提升中药工业整体工程技术水平。但是, 由于中药物料的特殊性、不稳定性等诸多因素的制约, 中药制药工程理论研究和工艺技术的应用还处于粗放式的初级阶段^[14], 如中药喷干粉(浸膏)作为中药制药过程的重要“中间体”, 其生产过程中所涉及的流体力学过程、传热过程、传质过程



A-水提液喷干粉 B-样品 1 喷干粉 C-样品 2 喷干粉 D-样品 3 喷干粉, 图 2 同
A-spray dry powder of water extract B-spray dry powder of ethanol precipitation extract C-spray dry powder of macroporous adsorption resin extract D-spray dry powder of membrane separation extract, same as Fig. 2

图 1 不同制备方法所得喷干粉的 SEM 图

Fig. 1 SEM diagrams of spray powders by different preparation methods

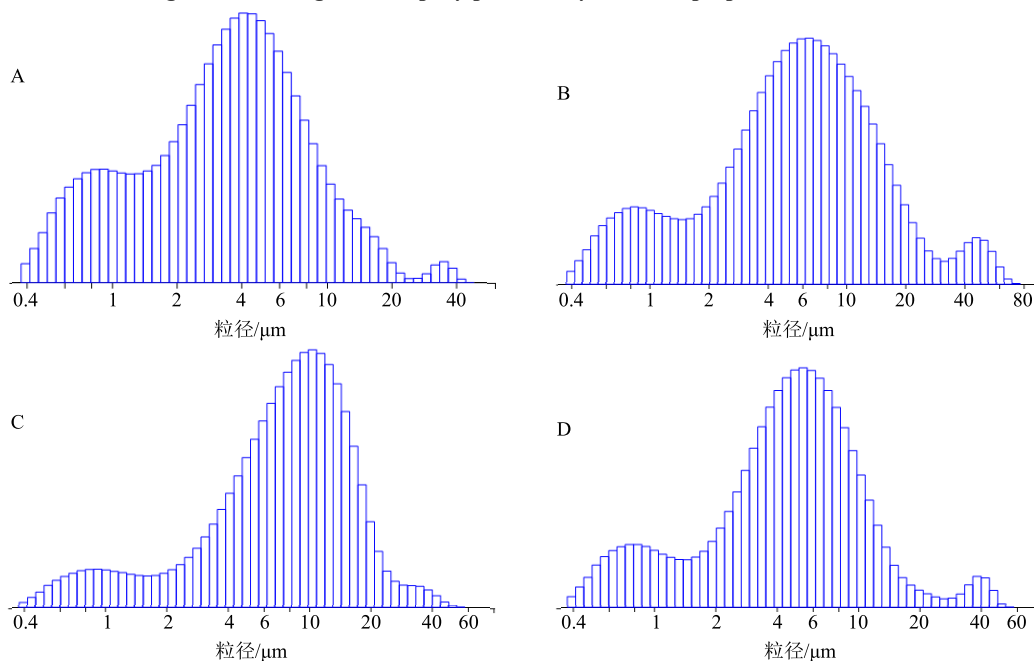


图 2 不同制备方法所得喷干粉的粒径分析图

Fig. 2 Particle size analysis of dry powder prepared by different preparation methods

表5 粒径检测
Table 5 Particle size test

样品	$D_{10}/\mu\text{m}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	$D_{90}/\mu\text{m}$	span
水提液喷干粉	0.805	3.488	9.650	2.536
样品1	1.109	5.691	17.570	2.892
样品2	1.615	7.944	16.920	1.927
样品3	0.954	4.700	11.470	2.237

的基本理论及工艺流程和生产装置至今尚处于“套用”相关领域学科知识的阶段。在中药工程设计中,因缺乏中药物料的微观制剂学参数数据,如不同中药物料的导热系数、扩散系数、吸湿性、压缩性等,会使得工艺过程的技术选择或优化设计难以进行。

本实验以本课题组前期已建立生产工艺和质量标准的中药复方骨痹颗粒为例,通过比较分析不同分离精制工艺对骨痹颗粒中间体的微观制剂学性质的影响因素,评价预测中药复方水提液分离精制的最优工艺。通过多功能粉末流动性测试仪测试结果比较分析可知,0.2 μm Al_2O_3 陶瓷膜分离精制所得中间体在3种分离精制法所得中间体中表现出最低的粘结度(粘结度越高,粉末越不容易呈流态化,粉末越容易黏附在容器表面),最低的压缩性(压缩性高可表明样品在储存和运输过程中更容易发生固结),最好的透气性(一般说来透气性好的样品有利于填充和分装),流动性较好。经SEM图比较分析可知,0.2 μm Al_2O_3 陶瓷膜分离精制所得中间体粒径均匀、表面光滑,微观形态较好,推测其吸湿性较弱,便于后序成型工艺的顺利进行。经粒径比较分析可知,0.2 μm Al_2O_3 陶瓷膜分离精制所得中间体粒径较小,范围较原方水提液明显降低,其流动性可明显改善,有利于后续成型工艺的顺利进行。综上所述,0.2 μm Al_2O_3 陶瓷膜膜分离法可作为骨痹颗粒水提液分离精制的最优工艺。

由于中药浸膏粉体是中药固体制剂的主要中间原料,建立其特征参数体系有重要的理论和应用价值^[15]。现代药物制剂研究表明,中药浸膏粉体属于复杂的多组分体系,调控不同种类的药物粉体之间、药物与辅料之间的相互作用,可有效实现粉体改性,进而通过改造粉体的微观结构实现调控宏观性质,通过改变粉体的性质实现调控制剂学性质^[16]。本研究比较3种分离精制工艺所得喷干粉的微观制剂学性质,通过评价喷干粉质量评价预测分离精制的最优工艺,旨在通过对中药复方生产过程中中间体的质量评价反馈中药复方水提液“分离过程”的最优

工艺,以期中药复方水提液的精制分离过程的优化设计提供实验依据。

参考文献

- [1] 罗云,廖正根,赵海平,等. “精制”中成药与原制剂的比较分析[J]. 中成药, 2012, 34(4): 774-776.
- [2] 玄律,倪健. 多指标优选醒目颗粒水提醇沉制备工艺[J]. 中成药, 2010, 32(7): 1238-1240.
- [3] 廖芳,朱伟,周洁,等. 大孔吸附树脂纯化美洲大蠊多肽的工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(19): 3420-3425.
- [4] 廖春燕,杨欣绿. D101型大孔树脂纯化鸡骨草总黄酮的工艺优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 38-40.
- [5] 徐益清,杨辉,罗友华,等. 中药复方有效成分群在陶瓷膜分离过程中的迁移研究[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1525-1530.
- [6] 刘涛,伍利华,李鹏程,等. 清脑复神液精制工艺再评价研究[J]. 中草药, 2015, 46(16): 2407-2412.
- [7] 喀日耶姆·艾海提,米尔扎提·麦提,艾尔肯·依不拉音. 苦豆子中氧化槐果碱的逆三相膜循环萃取分离[J]. 中草药, 2017, 48(4): 686-692.
- [8] 薛世姣,谈聪,马世平,等. 骨痹颗粒质量标准研究[J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(5): 614-618.
- [9] 宗杰. 不同精制工艺条件对骨痹颗粒喷干粉吸湿性能的影响及吸湿性物质基础的初步研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [10] Narang A S, Sheverev V, Freeman T, et al. Process analytical technology for high shear wet granulation: Wet mass consistency reported by in-line drag flow force sensor is consistent with powder rheology measured by at-line FT4 powder rheometer[J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 182-187.
- [11] Nan W G, Ghadiri M, Wang Y S. Analysis of powder rheometry of FT4: Effect of air flow[J]. *Chem Eng Sci*, 2017, 162: 141-151.
- [12] Yan Z, Wilkinson S K, Stitt E H, et al. Investigating mixing and segregation using discrete element modelling (DEM) in the Freeman FT4 rheometer[J]. *Int J Pharm*, 2016, 513(1/2): 38-48.
- [13] Hare C, Zafar U, Ghadiri M, et al. Analysis of the dynamics of the FT4 powder rheometer[J]. *Powder Technol*, 2015, 285: 123-127.
- [14] 程翼宇,瞿海斌,张伯礼. 论中药制药工程科技创新方略及其工业转化[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1): 3-5.
- [15] 李远辉,伍振峰,李延年,等. 基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性[J]. 中草药, 2017, 48(10): 1930-1935.
- [16] 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.