

• 药剂与工艺 •

粉体改性技术在中药制剂中的应用研究——以参苓白术散为例

杨艳君¹, 李婧琳¹, 王 媚¹, 邹俊波¹, 张小飞¹, 史亚军^{1*}, 周 晓¹, 刘 琳¹, 贾晓斌², 石心红²

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

摘要:目的 针对参苓白术散粉体学性质及粉体改性工艺进行研究,为粉体改性技术在中药固体制剂中的适宜性研究奠定基础。方法 借鉴材料学及药学科学领域对粉体的表征和评价方法,通过 L₉(3⁴) 正交试验对参苓白术散复合粒子制备工艺进行优化,并对复合粒子进行扫描电镜测定(SEM)、红外测定(IR)、X射线衍射分析(XRD)等表面特性的评价。结果 处方饮片粉体学性质研究表明,物料粉碎粒径与粉碎时间具有良好的相关性,以处方比例称取适量人参、山药、莲子、白扁豆、薏苡仁、桔梗粗粉(过3号筛)投入超微粉碎机中,于-10℃粉碎45 min后加入白术、茯苓、砂仁、甘草粗粉继续粉碎4 min,作为复合粒子的最优制备工艺。制备的复合粒子形态良好,制备工艺稳定可行。结论 通过粉体改性技术解决了传统散剂制备过程中易出现的粉体学缺陷,为粉体改性技术用于提升中药固体制剂品质,推动散剂、丸剂等传统剂型的开发与升级提供了实验依据。

关键词: 粉体改性; 中药; 微粒设计; 正交试验; 超微粉碎; 参苓白术散; 粉体学性质; 固体制剂; 人参; 山药; 莲子; 白扁豆; 薏苡仁; 桔梗; 白术; 茯苓; 砂仁; 甘草; 复合粒子; 散剂、丸剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)15-3884-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.15.007

Innovation of pulvis modification technology in traditional Chinese medicine preparations: A case study of Shenling Baizhu Pulvis

YANG Yan-jun¹, LI Jing-lin¹, WANG Mei¹, ZOU Jun-bo¹, ZHANG Xiao-fei¹, SHI Ya-jun¹, ZHOU Xiao¹, LIU Lin¹, JIA Xiao-bin², SHI Xin-hong²

1. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective To study the powder properties and powder modification technology of Shenling Baizhu Pulvis (SBP), so as to lay a foundation for the study of the suitability of powder modification technology in the solid preparation of traditional Chinese medicine. **Methods** The characterization and evaluation methods of powder in the field of materials science and pharmaceutical science were used for reference to evaluate the grouping of single medicinal materials in the particle design and the process rationality of composite particles. The preparation process of composite particles of SBP was optimized by L₉(3⁴) orthogonal test, and the surface properties of the composite particles were evaluated by SEM, IR and XRD. **Results** The study on the powder properties of prescription raw materials showed that there was a good correlation between the grinding time and the particle size. Finally, the best process for composite particles was as following: the pulverization temperature for powders of *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Dioscorea Rhizoma*, *Nelumbinis Semen*, *Lablab Semen Album*, *Coicis Semen* and *Platycodonis Radix* was -10℃ for 45 min, and then pulverization for another 4 min after adding with *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, *Poria*, *Amomi Fructus* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*. The results showed that the composite particles were well formed and the preparation process was

收稿日期: 2020-03-07

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1706904); 陕西省自然科学基金项目(2018JM7157); 陕西省中医药管理局中药制药工程重点学科项目(2017); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL11)

作者简介: 杨艳君(1994—),女,硕士在读,研究方向为中药新剂型与新技术研究。Tel: (029)38183689 E-mail: 362436459@qq.com

*通信作者 史亚军(1976—),男,博士,教授,从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (029)38183689 E-mail: 2051004@sntcm.edu.cn

stable and feasible. **Conclusion** The powder modification technology solves the powder defects in the preparation process of traditional powder, which provides experimental basis for powder modification technology to improve the quality of traditional Chinese medicine solid preparation and promote the development and upgrading of powder, pill and other traditional dosage forms.

Key words: powder modification; traditional Chinese medicine; particle design; orthogonal experiment; superfine grinding; Shenling Baizhu Pulvis; powder properties; solid preparation; *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Dioscorea Rhizoma*; *Nelumbinis Semen*; *Lablab Semen Album*; *Coicis Semen*; *Platycodonis Radix*; *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*; *Poria*; *Amomi Fructus*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; composite particle; powder; pills

粉体改性技术是指通过物理、化学或物理化学的方法,有目的地改善粉体理化性质,以提高其使用功能的一项技术,目前应用领域较广泛^[1-4]。将粉体改性技术导入中药固体制剂,构建全新的制药技术,对于中药现代化及产品的二次开发有重要的现实意义。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、山药、白扁豆、莲子、薏苡仁、砂仁、桔梗、甘草 10 味药粉碎成细粉,过筛,混匀制得,是治疗脾虚湿盛病症的经典方^[5-7]。现也用于治疗溃疡性结肠炎、变应性鼻炎、皮肤病、肾病等内、外科疾病及术后调护,一方多用,疗效可观^[8-10]。方中含有菌类、根茎类、果实类药材,粉末质地、表面特性有较大差异,故不易混合均匀。制剂中砂仁主要药理活性成分为挥发性成分,研细后比表面积增大,易氧化变质,在储存过程中易散失^[11],影响临床疗效。白术味苦,甘草虽然含有大量甘草甜素,但特殊的口感不被大多数人接受,影响了制剂的口服顺应性。本研究借鉴中药粉体改性中的微粒设计技术,制备一技多效的复合粒子,以期解决参苓白术散在混合、储存及顺应性等方面的问题。

1 仪器与试药

1.1 仪器

QE-300 高速万能粉碎机,浙江屹立工贸有限公司;TYM-8L 细胞级超微粉碎机,济南天宇专用设备有限公司;DHG-9140 电热恒温鼓风干燥箱,上海一恒科技有限公司;S3500 激光粒度仪、BEL-SORP Mini 全自动比表面积和孔隙分析仪,日本 Microtrac 公司;VEGA3 扫描电子显微镜(SEM),泰思肯贸易(上海)有限公司;DSA-100 光学接触角测定仪,德国 Kreuss 公司;769YP-5T 多功能压片机,上海减压器厂有限公司;X-RSY Dmax-3b 型粉末衍射仪,日本理学公司;BP-121S 电子分析天平,北京赛多利斯仪器系统有限公司;DSC 204 F1 Phoenix 差示扫描量热仪,德国 Netzsch 公司;TENSOR-27 傅里叶变换红外光谱仪,德国布鲁克公

司;BT-100 粉体综合特性测定仪,丹东百特仪器有限公司。

1.2 试药

人参(批号 20151201)、麸炒白术(批号 20160301)、茯苓(批号 20160401)、山药(批号 20151201)、莲子饮片(批号 20160101)、炒白扁豆(批号 20160101)、麸炒薏苡仁(批号 20151201)、砂仁(批号 20151201)、桔梗(批号 20160221)、甘草(批号 20160301)购自陕西兴盛德药业有限责任公司,经陕西中医药大学药教研室颜永刚教授鉴定分别为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根;菊科苍术属植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎;多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核;薯蓣科薯蓣属植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎;睡莲科莲属植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥成熟种子;豆科扁豆属植物扁豆 *Dolichos lablab* L. 的干燥成熟种子;禾本科薏苡属植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁;姜科豆蔻属植物阳春砂 *Amomum villosum* Lour. 的干燥成熟果实;桔梗科桔梗属植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. 的干燥根;以及豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根。

2 方法与结果

2.1 参苓白术散处方饮片粉体学性质研究

2.1.1 样品制备 取人参等饮片,置于高速万能粉碎机中粉碎,过 3 号筛,即得各药材粗粉。以粗粉作为初始物料,取 200 g 置于细胞级超微粉碎机中粉碎(内部温度 -5°C ,介质填充率 80%,振幅 5.5 mm),间隔时间取样,置于干燥器中密封保存。同时,制备各饮片细粉(过 6 号筛),保存备用。

2.1.2 粒径测定 取样品适量,在激光粒度仪干法测试项下进行测定,记录各样品累计粒度分布达到 10%、50%、90%所对应的粒径(即 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90})。并以 d_{90} (Y) 对粉碎时间 (X) 建立一元二次回归

方程, 计算相关系数 (r^2) 及最小粒径时的粉碎时间, 结果见表 1。

表 1 药材粉碎时间 (t)-粒径 (d_{90}) 拟合方程

Table 1 Fitting equation of crush time (t)-particle size (d_{90})

药材	回归方程	r^2	X/min	$Y_{\text{min}}/\mu\text{m}$
人参	$Y=0.085 X^2-5.055 X+96.548$	0.936	29.74	21.39
白术	$Y=0.022 X^2-1.527 X+95.750$	0.957	34.70	69.25
茯苓	$Y=0.014 X^2-1.631 X+114.4$	0.988	58.25	66.90
山药	$Y=0.022 X^2-0.894 X+41.32$	0.946	20.32	32.24
甘草	$Y=0.083 X^2-7.364 X+214.9$	0.912	44.36	51.56
桔梗	$Y=0.087 X^2-4.945 X+113.1$	0.928	28.40	42.80
莲子	$Y=0.497 X^2-20.75 X+229.4$	0.917	20.88	12.82
白扁豆	$Y=0.497 X^2-20.75 X+229.4$	0.977	23.47	30.46
薏苡仁	$Y=0.182 X^2-10.89 X+223.2$	0.926	29.92	60.30

药材在粉碎过程中, 粒子粒径呈“快粉碎-慢粉碎-粉碎平衡-逆粉碎”4个阶段的变化^[12-14], 其中 d_{90} 与粉碎时间相关性良好, 通过拟合曲线可以计算出理想状态下各饮片的最小粉碎粒径。但砂仁中富含挥发油, 粉碎过程中易损失, 因此微粒设计中预将其放置在复合粒子的中心位置, 防止挥发性成分挥发, 故未对砂仁进行超微粉碎。

因人参、茯苓、白术为方中君药; 山药为臣药, 药食两用; 甘草粉性和纤维性较强, 且在方中用量较大, 故本研究以这 5 味药材为代表, 进行粉体学性质研究, 探讨影响制剂理化性质变化的主要因素。

2.1.3 流动性测定 采用粉体特性测定仪测定药材粉末流动性。取适量待测物料至筛子上, 开启振动筛使样品落下形成锥形, 测定休止角, 结果见图 1。

从结果可以看出, 人参、白术、山药随粒子粒径的减小, 休止角增大, 流动性变差; 甘草经超微粉碎后流动性得到改善, 其中达粉碎极限 (45 min 粒子) 时休止角最小; 白术超微粉休止角虽大于细粉, 但随粉碎时间的延长, 流动性得到改善, 可能是粉碎过程中逐步形成了“固体乳化”结构^[15], 增加了颗粒球形度, 改善了流动性。

2.1.4 润湿性测定 测样前将待测粉体压制成片 (每片 0.3 g, 硬度不高于 100 N)。采用光学接触角测定仪测定其接触角: 以水为测试液, 每次测定时测定液体积 3 μL , 背光值 30 cd/m^2 , 放大倍数 3 000。结果如表 2 所示, 粉体的润湿性对粉体在液体中的分散、混合、溶解等行为具有重要的意义^[16], 固体的润湿性可以用接触角表示, 接触角越小, 润湿性越好。在压力一致的情况下, 随着粉碎时间的增加,

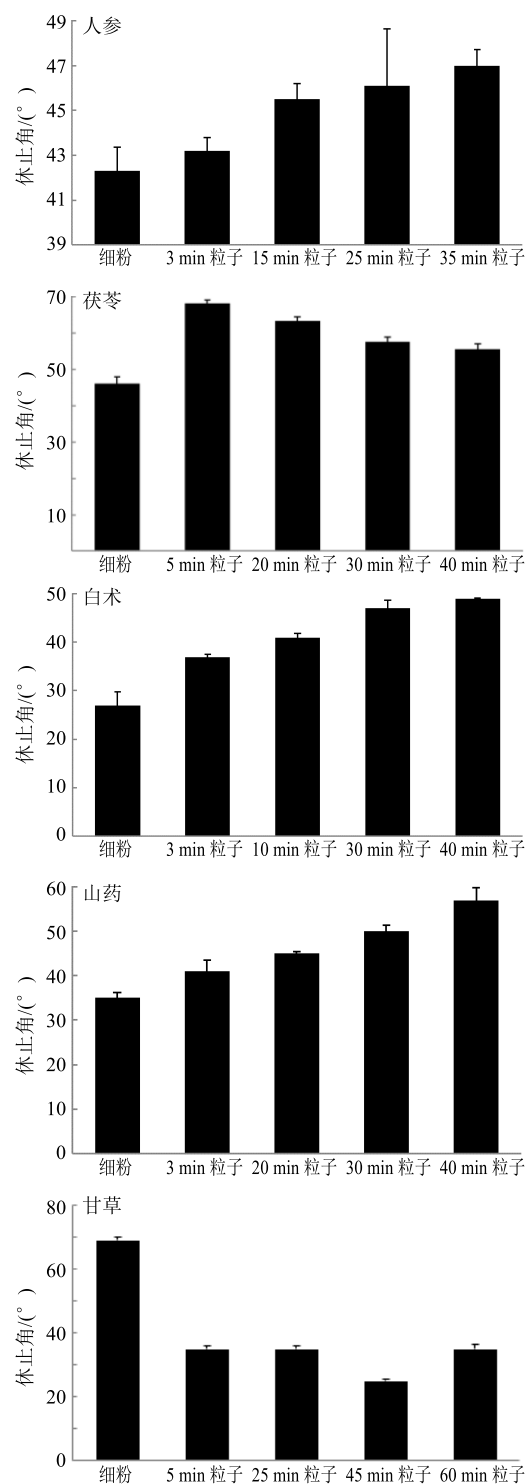


图 1 药材粉体休止角随粉碎时间变化情况

Fig. 1 Change of repose angle of medicinal powder with grinding time

人参、白术、山药粒子的接触角逐渐增大, 且达粉碎极限的粒子与细粉接触角间有显著性差异, 而白术在粉碎过程中, 油性成分迁移至粒子表面, 改变了表面化学组成, 使得粉碎 40 min 粒子接触角减小; 茯苓随粉碎时间的增加, 润湿性得到显著改善,

表 2 饮片粉末接触角变化与双指数吸湿模型回归方程

Table 2 Change of contact angle and regression equation of double index hygroscopic model of decoction pieces powder

饮片	粉末规格	回归方程	接触角/(°)	r^2	RSS
人参	细粉	$F=6.097-3.724 e^{-0.056 t}-2.368 e^{-0.056 t}$	16.10	0.984	0.418
	超微粉碎 3 min	$F=7.989-4.352 e^{-0.051 t}-3.456 e^{-0.051 t}$	21.20	0.995	0.194
	超微粉碎 20 min	$F=8.251-3.529 e^{-0.050 t}-4.679 e^{-0.050 t}$	24.53	0.999	0.060
	超微粉碎 30 min	$F=9.091-6.037 e^{-0.062 t}-3.001 e^{-0.317 t}$	24.00	0.994	0.369
	超微粉碎 40 min	$F=10.089-8.419 e^{-0.136 t}-1.670 e^{-10.638 t}$	25.57	0.998	0.162
茯苓	细粉	$F=4.337-2.166 e^{-0.103 t}-2.165 e^{-0.103 t}$	16.23	1.000	0.003
	超微粉碎 3 min	$F=5.962-5.040 e^{-0.092 t}-0.926 e^{-0.879 t}$	16.93	0.997	0.085
	超微粉碎 15 min	$F=5.755-3.785 e^{-0.102 t}-2.198 e^{-0.102 t}$	25.30	0.999	0.060
	超微粉碎 25 min	$F=6.173-3.114 e^{-0.082 t}-3.107 e^{-0.082 t}$	32.70	0.998	0.073
	超微粉碎 35 min	$F=7.148-6.709 e^{-0.117 t}-0.439 e^{-11.024 t}$	29.20	0.998	0.070
白术	细粉	$F=6.965-6.003 e^{-0.033 t}-0.977 e^{-0.239 t}$	114.93	1.000	0.006
	超微粉碎 5 min	$F=8.769-4.296 e^{-0.043 t}-4.300 e^{-0.043 t}$	112.27	0.995	0.235
	超微粉碎 20 min	$F=10.084-1.274 e^{-0.283 t}-8.826 e^{-0.030 t}$	91.50	1.000	0.020
	超微粉碎 30 min	$F=12.163-0.560 e^{-0.215 t}-11.540 e^{-0.031 t}$	55.00	1.000	0.016
	超微粉碎 40 min	$F=14.330-2.163 e^{-0.155 t}-12.183 e^{-0.024 t}$	41.77	1.000	0.009
山药	细粉	$F=5.385-2.811 e^{-0.042 t}-2.604 e^{-0.042 t}$	23.77	0.998	0.026
	超微粉碎 3 min	$F=7.899-3.951 e^{-0.036 t}-3.961 e^{-0.036 t}$	29.57	0.998	0.063
	超微粉碎 10 min	$F=6.462-3.119 e^{-0.049 t}-3.341 e^{-0.049 t}$	31.70	1.000	0.012
	超微粉碎 30 min	$F=8.995-4.524 e^{-0.047 t}-4.523 e^{-0.047 t}$	43.63	0.999	0.058
	超微粉碎 40 min	$F=9.933-4.977 e^{-0.041 t}-4.962 e^{-0.041 t}$	43.67	1.000	0.019
甘草	细粉	$F=8.603-7.120 e^{-0.057 t}-1.464 e^{-0.192 t}$	31.47	1.000	0.017
	超微粉碎 5 min	$F=9.515-0.273 e^{-9.646 t}-9.242 e^{-0.050 t}$	35.40	1.000	0.015
	超微粉碎 25 min	$F=9.771-7.916 e^{-0.053 t}-1.825 e^{-0.160 t}$	37.37	1.000	0.031
	超微粉碎 45 min	$F=30.507-22.574 e^{-0.001 t}-7.909 e^{-0.088 t}$	54.10	1.000	0.016
	超微粉碎 60 min	$F=20.325-6.369 e^{-0.115 t}-13.960 e^{-0.005 t}$	55.63	1.000	0.001

可能是因为粉碎破坏了菌丝相互缠绕的致密结构，促使了可溶性单糖的生成，改善了润湿性^[17]。

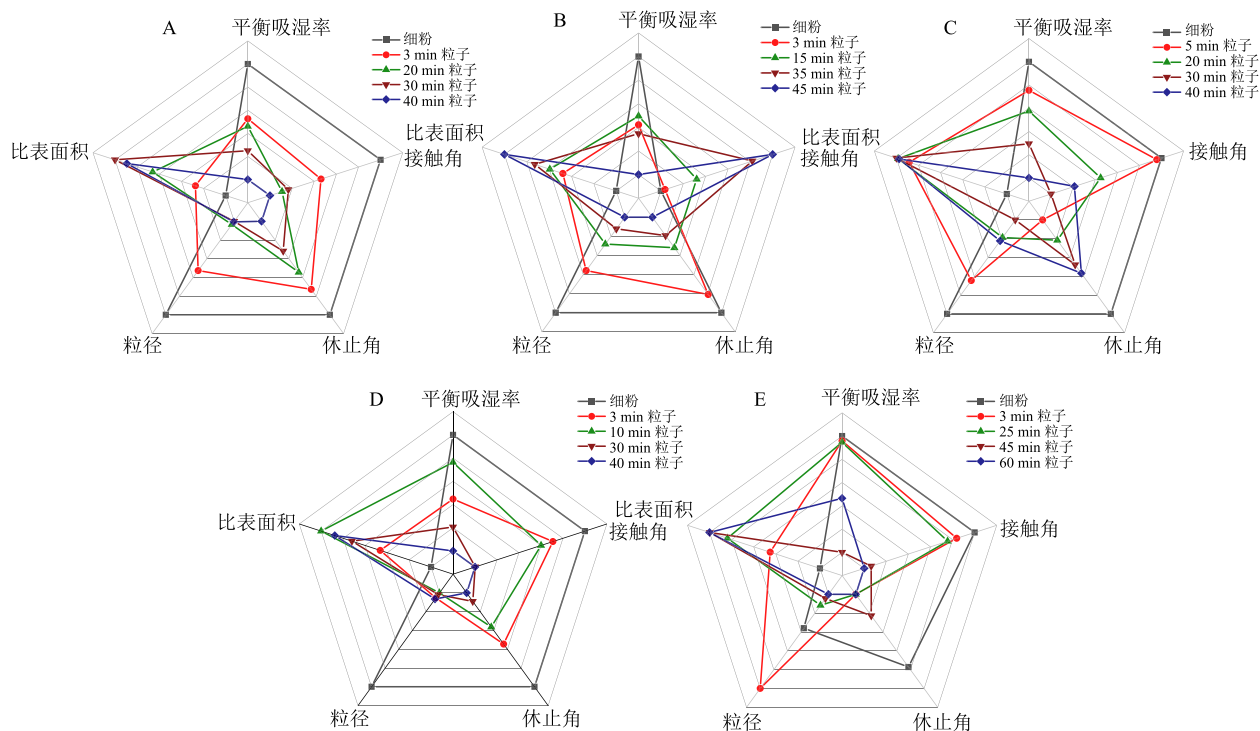
2.1.5 吸湿性测定 在已恒定质量的扁称量瓶底部放入一定质量的样品（厚约 3 mm），敞口放置于相对湿度为 75% 的干燥器中。于 2、4、8、12、24、48 h 称定质量，计算累积吸湿率。采用 SPSS 19.0 对累积吸湿曲线进行双指数模型的拟合^[18-19]，其表达式为 $F=F^{\infty}-ae^{-k_1t}-be^{-k_2t}$ ，其中 F 为累积吸湿率， F^{∞} 为平衡吸湿率， k_1 为表面吸湿速率常数， k_2 为扩散速率常数， a 、 b 均为模型参数，累积吸湿率=(吸湿后样品质量-吸湿前样品质量)/吸湿前样品质量，结果见表 2。由上述测定结果可知，甘草粉碎 45 min 和 60 min 的粒子平衡吸湿率和表面吸湿速率较高。说明在粉碎过程中，物料表面性质随粒径减小发生了变化，呈现出不同的扩散行为及吸湿速率。

2.1.6 比表面积及孔隙率测定 精密称取适量待测粉末于样品管中，脱气处理后置于全自动比表面积及孔隙度测定仪中检测，记录各样品比表面积及孔径大小，结果如表 3 所示，人参、白术、茯苓、山药、甘草达粉碎极限时粒子的比表面积最大。继续粉碎，各参数基本保持不变或稍有降低，即粒子由于静电作用开始团聚，小粒子聚集在大颗粒表面，堵塞孔隙，使总孔体积降低。

2.1.7 指标综合分析 将平衡吸湿率作为吸湿性评价指标，休止角作为流动性评价指标，接触角作为润湿性评价指标，连同粒子粒径 (d_{90}) 及比表面积归一化处理，对 5 种代表药材的细粉及不同粒径超微粉作综合分析，考察超微粉碎工艺对粒子基础物理性质的影响，结果如图 2 所示，粉碎过程中，各物料粉体学性质变化程度不同。物料在粉碎过程中，

表3 饮片粉末比表面积及孔径 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 3 Specific surface area and pore diameter of decoction pieces powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

饮片	粉末规格	BET 比表面积/(m ² ·g ⁻¹)	平均孔直径/nm	饮片	粉末规格	BET 比表面积/(m ² ·g ⁻¹)	平均孔直径/nm
人参	细粉	0.23±0.03	1.35±0.22	白术	超微粉碎 30 min	1.64±0.22	34.02±3.21
	超微粉碎 3 min	0.56±0.10	1.75±0.35		超微粉碎 40 min	1.63±0.05	33.92±0.93
	超微粉碎 20 min	1.01±0.51	2.14±0.26	山药	细粉	0.54±0.02	1.24±0.14
	超微粉碎 30 min	1.42±0.03	2.12±0.50		超微粉碎 3 min	0.75±0.10	1.83±0.27
	超微粉碎 40 min	1.29±0.06	2.00±0.58		超微粉碎 10 min	0.99±0.04	2.02±0.38
茯苓	细粉	2.11±0.84	2.82±0.17		超微粉碎 30 min	0.87±0.01	1.90±0.53
	超微粉碎 3 min	2.90±0.03	3.22±1.00		超微粉碎 40 min	0.94±0.19	1.97±0.77
	超微粉碎 15 min	3.09±0.26	3.42±0.65	甘草	细粉	2.40±1.01	15.17±0.39
	超微粉碎 25 min	3.31±0.10	3.75±0.73		超微粉碎 5 min	2.65±0.10	19.52±2.55
	超微粉碎 35 min	3.72±0.88	3.76±0.06		超微粉碎 25 min	2.87±0.20	23.23±1.57
白术	细粉	1.31±0.77	23.48±2.64		超微粉碎 45 min	2.95±0.11	27.90±2.40
	超微粉碎 5 min	1.60±0.89	29.94±1.23		超微粉碎 60 min	2.96±0.53	28.02±1.60
	超微粉碎 20 min	1.64±0.05	31.96±0.82				



A-人参 B-茯苓 C-白术 D-山药 E-甘草

A-Ginseng Radix et Rhizoma B-Poria C-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma D-Dioscoreae Rhizoma E-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma

图2 药材粉体学性质综合评价雷达图

Fig. 2 Radar chart for comprehensive evaluation of medicinal powder properties

粒子大小、分子间隙等微观性质发生了改变,进一步影响到流动性、润湿性、吸湿性等宏观制剂学性质的改变。除茯苓、甘草部分粒子具有特殊物理性质外,其余粒子的流动性、润湿性、吸湿性虽有所下降,但都在良好的制剂学性质范围内,故后续微

粒设计中将粒径作为主要因素对物料进行分组。

2.2 参苓白术散粉体改性工艺研究

2.2.1 分类混合粉碎依据

制造微纳米环境,产生足够数量的非共价键及氢键,促使自组装系统的生成,是中药微粒设计的基础,通过对药材粉末粉体

学性质的研究,将难粉碎药材甘草、茯苓、白术,含挥发性成分药材砂仁作为核粒子;易粉碎药材山药、人参、桔梗、莲子、白扁豆作为壳粒子,制备“壳-核”包覆型复合粒子,旨在减少挥发性成分散失的同时,解决白术、甘草口感不佳的问题。

2.2.2 混合粉碎试验 按处方比例称取药材粗粉,置于超微粉碎机中,于 -5°C 下粉碎 50 min,间歇取样,测定粒子粒径,建立 d_{90} (Y)-时间 (X) 的回归方程,结果见表 4,以确定壳、核粒子成型的粉碎时间。结果表明,粉碎时间越长,粒子粒径越小,粉碎时间与物料 d_{90} 间相关性良好。根据机械法制备“壳-核”模型复合粒子成型条件:核粒子粒径最好在 $500\text{ }\mu\text{m}$ 以下,否则容易破碎;核、壳粒子粒径比应在 10:1 以上,最小不能低于 5:1^[20]。故设置壳粒子粉碎 45 min 左右后直接加入核粒子。

表 5 复合物料粉体粒径及接触角测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Test results of particle size and contact angle of composite powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

粉末规格	$d_{10}/\mu\text{m}$	$d_{50}/\mu\text{m}$	$d_{90}/\mu\text{m}$	接触角/ $^{\circ}$
核粒子 (5 min)	—	—	—	32.10 ± 1.71
壳粒子 (45 min)	1.81 ± 0.02	9.03 ± 0.08	27.10 ± 0.37	29.23 ± 0.70
复合 3 min	2.61 ± 0.06	16.33 ± 0.46	111.00 ± 0.82	31.10 ± 1.24
复合 6 min	2.54 ± 0.14	14.87 ± 0.60	82.31 ± 1.36	31.10 ± 1.24
复合 9 min	2.28 ± 0.02	12.73 ± 0.31	67.13 ± 0.25	35.30 ± 1.06

表面效应已上升为主要影响因素,通过“净化作用”迅速“粘附”在核粒子表面,即复合粒子在粉碎过程中自组装成型^[21-22]。随着粉碎时间的延长, d_{90} 减小幅度显著,成型粒子被破坏。因此,复合时间不宜过长,3 min 左右为宜。

2.3.2 复合粒子接触角测定 为进一步明确复合时间,探究其表面结构是否改变,对壳粒子 (45 min)、复合 3 min、复合 6 min、复合 9 min 的粒子按“2.1.4”项下方法测定接触角,如表 5 所示,复合 3 min 与复合 6 min 粒子的接触角在壳粒子与核粒子之间,而复合 9 min 粒子接触角大于核粒子,可能是复合结构被破坏,2 种粒子无序排列所致。即复合时间应控制在 3~6 min。

2.4 复合粒子制备工艺正交设计优化试验

综合上述测定结果,复合粒子的制备工艺为将壳粒子粗粉于 -5°C 超微粉碎 45 min 后加入核粒子粗粉,复合粉碎 3 min,即得。通过单因素试验对影响粉碎的相关因素进行了筛选,最后确定粉碎温度、粉碎时间、复合时间作为综合试验的考察因素。

表 4 药材粉碎时间-粒径回归方程

Table 4 Regression equation of grinding time-particle size of medicinal materials

粉末	回归方程	r^2	X/min	$Y_{\text{min}}/\mu\text{m}$
壳粒子	$Y=0.052 X^2-4.083 X+103.3$	0.942	44.80	21.87
核粒子	$Y=0.073 X^2-6.010 X+167.8$	0.967	41.16	44.10

2.3 复合终点的确定

2.3.1 复合粒子粒径测定 分别称取构成壳、核粒子的干燥药材粗粉,将壳粒子粗粉投入超微粉碎机中,于 -5°C 粉碎 45 min 后加入核粒子,混合粉碎,于第 0、3、6、9 min 取样,测定粒径,见表 5。

壳粒子粉碎 45 min 后粒径达到 $27\text{ }\mu\text{m}$,与预测值相近,加入核粒子粉碎 3 min, d_{90} 增加至 $111\text{ }\mu\text{m}$,即 0~3 min,壳粒子在高剪切与强破碎的环境下,

采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优化复合粒子制备工艺,以接触角、人参皂苷 Rb_1 和乙酸龙脑酯含量均匀度为指标进行综合评分,对粉碎温度 (A)、粉碎时间 (B)、复合时间 (C) 进行考察,正交试验因素水平及试验结果见表 6。

采用综合评分法对优化过程中的粒子进行评价,拟定接触角与含量均匀性权重系数各为 0.5,综合评分计算公式为 $Y=50\% \times \theta + 50\% \times (50\% \times \text{RSD}^{\text{Rb}_1} + 50\% \times \text{RSD}^{\text{Z}})$ 。综合评分前,需对测定结果进行无量纲化处理。

接触角无量纲化处理: $\theta = (\theta_{\text{max}} - \theta_{\text{min}}) / (\theta_{\text{x}} - \theta_{\text{min}})$

含量均匀性无量纲化处理: $\text{RSD} = (\text{RSD}_{\text{max}} - \text{RSD}_{\text{x}}) / (\text{RSD}_{\text{max}} - \text{RSD}_{\text{min}})$

含量均匀性中人参皂苷 Rb_1 和乙酸龙脑酯的权重各占 50%,建立相应方法学,计算取样中评价指标的含量,取样方法参考《药品抽样指导原则》^[23]。

由直观分析 (表 6) 和方差分析 (表 7) 可知,极差 R: $A > C > B$,即粉碎温度对结果有极显著影响,复合时间对结果有显著影响,粉碎时间影响最

表 6 正交试验设计与结果

Table 6 Orthogonal test design and results

试验号	A/℃	B/min	C/min	D (空白)	接触角/(°)		含量均匀性			实验结果
					数值	权重/%	RSD ^{Rb1}	RSD ²	权重/%	
1	0 (1)	40 (1)	3 (1)	(1)	33.71	46.40	6.92	8.43	21.85	34.12
2	0 (1)	45 (2)	4 (2)	(2)	33.92	43.24	6.07	7.11	44.89	44.07
3	0 (1)	50 (3)	5 (3)	(3)	35.05	26.28	5.69	7.85	40.15	33.21
4	-5 (2)	40 (1)	4 (2)	(3)	35.17	24.47	3.97	5.65	81.45	52.96
5	-5 (2)	45 (2)	5 (3)	(1)	35.41	20.87	4.51	5.97	72.68	46.77
6	-5 (2)	50 (3)	3 (1)	(2)	34.62	32.73	9.21	3.81	52.26	42.50
7	-10 (3)	40 (1)	5 (3)	(2)	34.98	27.33	6.00	4.31	77.24	52.28
8	-10 (3)	45 (2)	3 (1)	(3)	31.14	84.98	8.23	6.94	26.21	55.60
9	-10 (3)	50 (3)	4 (2)	(1)	32.81	59.91	6.20	5.01	67.41	63.66
K ₁	37.133	46.453	44.073	48.183						
K ₂	47.410	48.813	53.563	46.283						
K ₃	57.180	46.457	44.087	47.257						
R	20.047	2.360	9.490	1.900						

表 7 方差分析

Table 7 Analysis of variance

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	602.932	2	111.324	P<0.01
B	11.123	2	2.054	
C	179.867	2	33.210	P<0.05
D (误差)	5.42	2		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.00 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.00$$

小；综合分析可得实验的最佳因素水平为 A₃C₂B₂ (-10 ℃, 壳粒子粉碎 45 min, 复合粉碎 4 min), 本研究对最佳工艺进行验证试验, 结果各项指标均符合要求, 即制备工艺稳定可行。

2.5 复合粒子粉体学性质的评价

2.5.1 样品制备

(1) 复合粒子: 按处方比例称取适量人参、山药、莲子、白扁豆、薏苡仁、桔梗粗粉 (过 3 号筛) 投入超微粉碎机中, 于 -10 ℃ 粉碎 45 min 后加入白术、茯苓、砂仁、甘草粗粉继续粉碎 4 min, 即得。

(2) 壳粒子: 取适量干燥的人参、山药、莲子、白扁豆、薏苡仁、桔梗粗粉 (过 3 号筛) 于 -10 ℃ 超微粉碎 45 min, 即得。

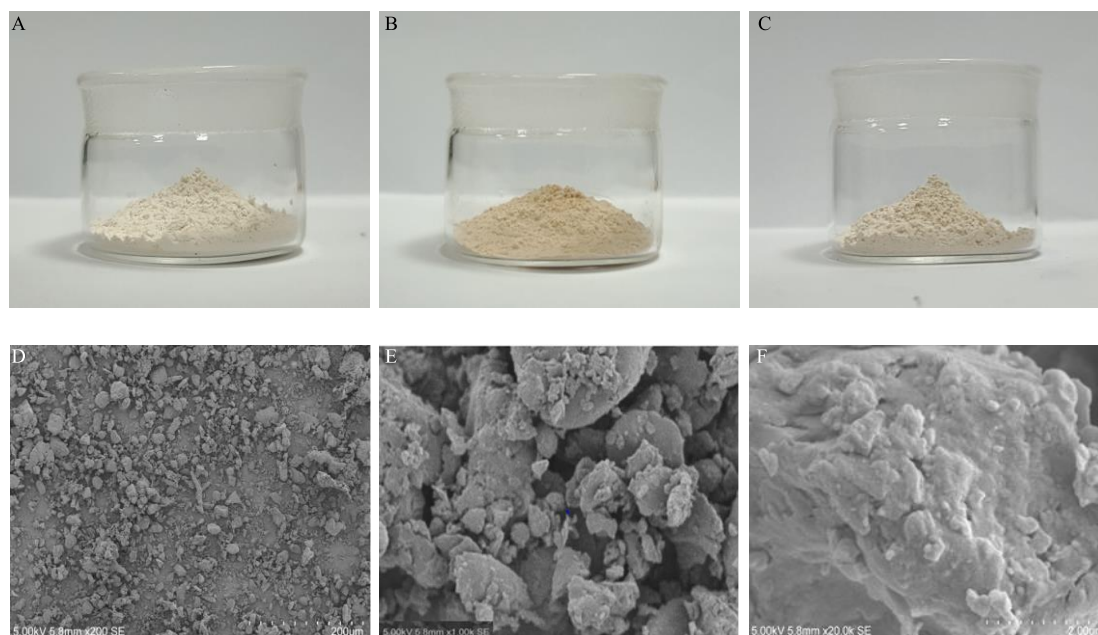
(3) 核粒子: 取适量干燥的白术、茯苓、砂仁、甘草粗粉于 -10 ℃ 超微粉碎 4 min, 即得。

2.5.2 外观形态及微观结构 取少量复合 3 min 及复合 6 min 粒子经喷金处理后置于扫描电镜下, 观

察高倍镜下粒子表面的微观结构, 结果如图 3 所示, 壳粒子粉碎 45 min 后以粒径为 5~25 μm 的块状粒子形态存在, 核粒子呈深褐色, 粒径约为 120 μm, 复合粒子质地疏松, 表面颜色与壳粒子颜色更为接近。在 20 000 倍的视野下, 可见大颗粒外表面附着有一层粒径 20 μm 左右的微小粒子, 即“壳-核”型复合粒子成型良好。

2.5.3 复合粒子红外测定 按 1:150 取待测样品与干燥的 KBr 适量, 在玛瑙研钵中研细混匀, 压片, 测定样品的红外谱图。如图 4 所示, 复合粒子的 IR 光谱图与壳粒子谱图比较接近, 与核粒子在特征区有较明显的差异。复合粒子中有壳粒子 1 489、1 147、1 080 cm⁻¹ 的特征峰, 而无核粒子 1 371、1 327 cm⁻¹ 特征峰, 表明壳粒子与复合粒子的表面成分具有较好的相似性, 即“壳-核”包覆模型成型较好。

2.5.4 复合粒子 XRD 分析 称取一定量样品于测样槽中, 在 5°~85° 范围内扫描, Cu 靶, Kα 射线, 电压 40 kV, 电流 40 mA。记录图谱并分析粉末特征, 结果如图 5 所示。各粉末的衍射谱几何拓扑形状相似, 主要为非晶物质叠加的弥散峰, 但特征锐峰的数量和强度不同, 这些差异主要由少量晶体成分所贡献, 以此来反映各粉末特征^[24]。其中特征峰强度: 核粒子>复合粒子>壳粒子。复合粒子和壳粒子衍射特征相近, 表明复合粒子与壳粒子粉



A-壳粒子 B-核粒子 C-复合粒子 D-复合粒子 SEM (200 倍) E-复合粒子 SEM (1 000 倍) F-复合粒子 SEM (20 000 倍)
A-shell particle B-nuclear particle C-composite particles D-composite particle SEM (200 times) E-composite particle SEM (1 000 times) F-composite particle SEM (20 000 times)

图 3 壳粒子、核粒子、复合粒子外观及微观形貌

Fig. 3 Appearance and micro morphology of shell particles, nuclear particles and composite particles

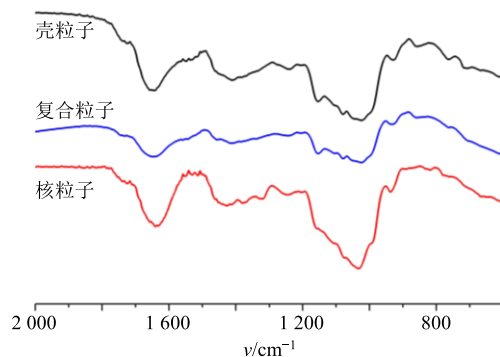


图 4 壳粒子、核粒子和复合粒子红外谱图

Fig. 4 Infrared spectrum of shell particle, nuclear particle and composite particle

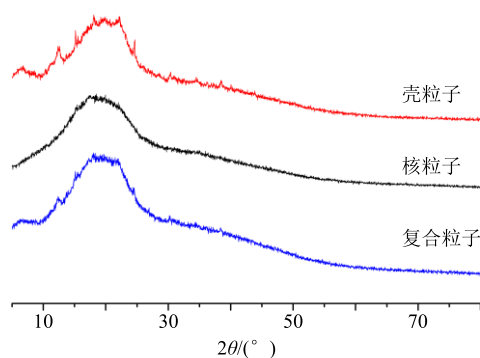


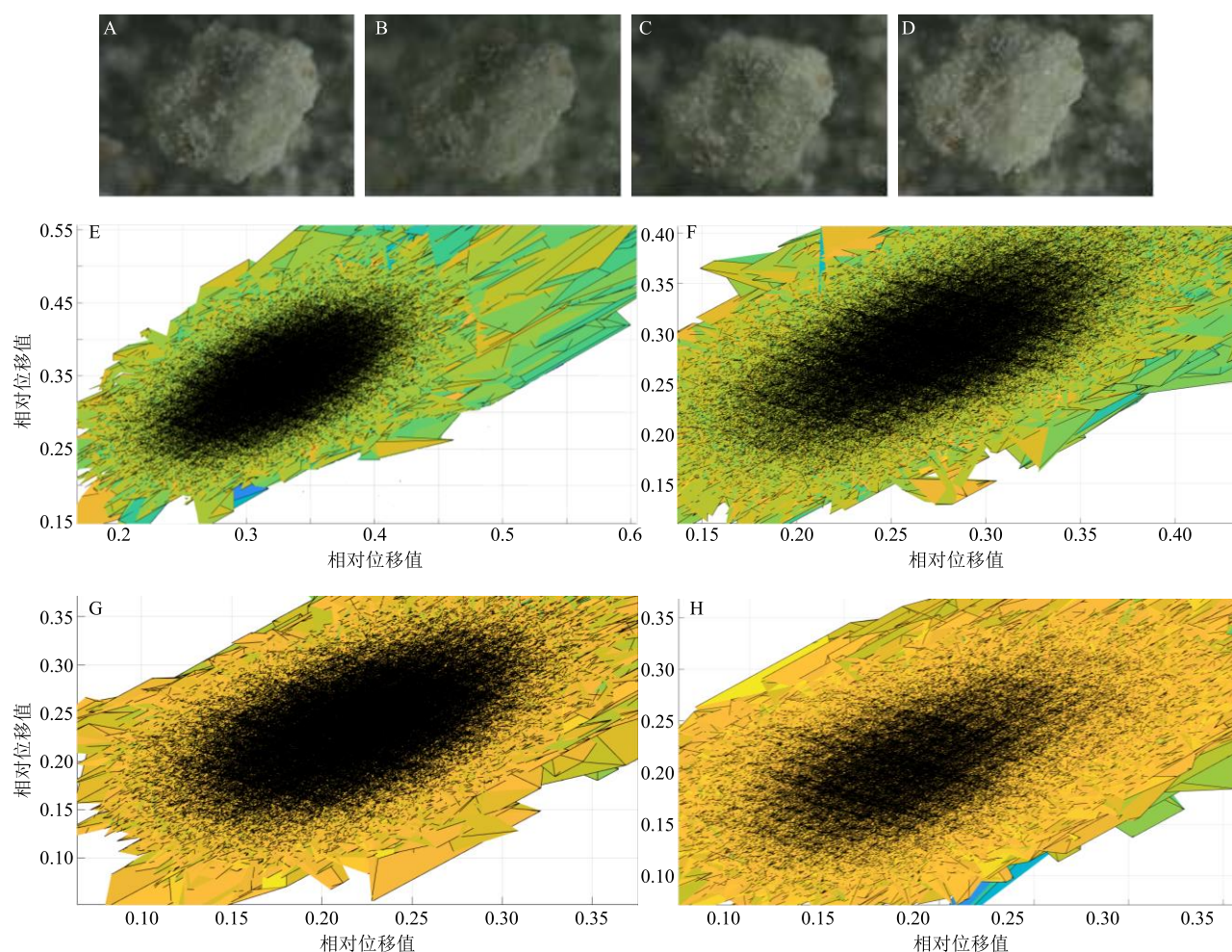
图 5 壳粒子、核粒子和复合粒子衍射特征

Fig. 5 Diffraction characteristics of shell particles, nuclear particles and composite particles

体学性质相似，表明壳粒子较好的包覆在核粒子表面，制备工艺可行。

2.5.5 复合粒子接触角测定 按“2.1.4”项下测试方法评价壳粒子、核粒子、复合粒子接触角，分别为 29.23° 、 32.21° 、 30.12° 。复合粒子接触角介于壳粒子和核粒子之间且接近壳粒子，即复合粒子能表现出一定壳粒子的表面性质，与 SEM、IR、XRD 等测试结果一致。

2.5.6 结构稳定性测试 为了评价复合粒子的稳定性，本研究模拟了制剂在储藏运输过程中可能受到的撞击与振荡。试验选取载玻片上 1 cm^2 的区域作为试验区域，贴上导电胶后划分为 3×3 的小格，将适量粒子设计散粉末均匀散在导电胶上，将载玻片夹在塑料板上，通过恒温振荡器依次进行零频率 (0 r/min)、低频率 (20 r/min)、中频率 (50 r/min)、高频率 (100 r/min) 干预，每次干预后，在显微镜下观察。采用 Matlab 7.0 统计每个位置的像素值，结果如图 6 所示。用红-蓝颜色阶梯变化反映纵向形成高度，将粒子表面凹凸形态映射为曲面图，复合粒子经低频振荡干预后，像素组成与未处理前相似，粒子表面形态没有发生显著改变，即复合粒子可保证日常环境下的结构稳定性，增加振荡频率与强度，发现像素组成逐步偏向黄色，说明复合粒子是药物



A~D 为零频率、低频率、中频率、高频率干预后粒子形态 (100 倍) E~H 为对应的像素曲面图

A—D: zero frequency, low frequency, medium frequency and high frequency intervention of particle state (100 times) E~H: corresponding pixel surface

图 6 复合粒子稳定性映射图

Fig. 6 Stability map of composite particles

微粒间依靠分子间力形成的软包覆结构,即成型过程中保持物质基础不改变。

3 讨论

本研究在“药辅合一”思想指导下^[25-27],以单味药的粉体学性质为出发点,构建具有相似性质的组分单元,找出在制备过程中影响整个处方粉体学性质的关键点,避免了复方多参数,不易监控带来的困难,克服了单纯更改辅料种类及用量研究模式的不足,验证了粉体改性在中药固体制剂的适用性。

同时通过 XRD、IR、显微成像等材料科学评价方法,多途径,多角度确定复合工艺的进程时间,评价复合粒子表面特性,为复合粒子粉碎过程中的成型性提供了科学依据,并通过对处方饮片粉体学性质的研究,制定复合粒子制备工艺,从微观设计改善了宏观性质,表明了粉体改性技术在中药散剂

中的适宜性,有助于推动中药传统固体制剂的二次开发升级。但无论是前期对单味药材粉体粒子粉碎规律的探究还是后期复合粒子的制备,都是在低温振动磨中进行,制备过程中涉及到的工艺也仅是通过控制投料组合、投料顺序和粉碎时间建立复合粒子的成型条件,方法和设备较为单一,后期将通过在复合粒子成型过程中嵌合套用一些新的物理改性手段,选用新的改性设备,拓展中药粉体改性适用范围,完善改性机制的研究。

参考文献

- [1] 李菁,钟钰,杨明,等.超微粉碎粉体改性技术对肿节风浸膏粉物性及其分散片质量的影响[J].中国医药工业杂志,2019,50(11):1304-1311.
- [2] 王静.粉体改性及粒子重组在中药制剂中的应用研究[J].生物技术世界,2015,88(3):101.

- [3] 范少敏, 年娟娟, 史亚军, 等. 木香粉体改性研究 [J]. 陕西中医, 2016, 37(12): 1672-1673.
- [4] 潘亚平, 张振海, 贾晓斌, 等. 中药粉体改性技术的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3808-3813.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [6] 马俊. 参苓白术散的临床应用进展 [J]. 右江医学, 2010, 38(5): 614-615.
- [7] 刘凯文. 基于高通量测序探讨参苓白术散对脾气亏虚型腹泻肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [8] 张爱清. 参苓白术散联合美沙拉嗪治疗脾胃气虚型溃疡性结肠炎的疗效 [J]. 心理月刊, 2019, 14(22): 222.
- [9] 姜宝山. 桃花汤合参苓白术散加减治疗溃疡性结肠炎的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(33): 223.
- [10] 杨凡. 参苓白术散临床研究进展 [J]. 新中医, 2018, 50(10): 38-42.
- [11] 陆山红, 赵荣华, 么晨, 等. 砂仁的化学及药理研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 227-230.
- [12] 任桂林, 韩丽, 王小平, 等. 地龙低温超微粉碎特性考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 6-9.
- [13] 赵国巍, 张晓辉, 廖正根, 等. 中药超微粉碎的影响因素研究概况 [J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(1): 98-100.
- [14] 张定堃, 林俊芝, 秦春风, 等. 微粉化对穿心莲内酯粉体学性质和溶出度的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(4): 325-329.
- [15] 张琴, 刘莉. 川芎超微粉的粉体学性质研究 [J]. 中草药, 2010, 41(11): 1796-1799.
- [16] 周海鸥. 乳液为模板的特殊结构聚合物/二氧化硅复合微球的制备、表征和应用研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2014.
- [17] 梅光明. 食品加工用改性茯苓粉的研制及其抗氧化活性研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2011.
- [18] 江雯怡, 吴文瀚, 高喜梅, 等. 中药制剂吸湿性分析与防潮技术 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2749-2753.
- [19] 王雅洁, 贾艾玲, 汤成成, 等. 温度和相对湿度对黄芩苷吸湿性的影响和模型拟合研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(2): 310-315.
- [20] 李凤生. 药物粉体技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.
- [21] 蔡光先. 中药粉体工程学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [22] 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.
- [23] 王小平. 粒子设计改善中药粉体均一性与溶解性的工艺原理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [24] Szymusiak M, Kalkowski J, Luo H Y, *et al.* Core-shell structure and aggregation number of micelles composed of amphiphilic block copolymers and amphiphilic heterografted polymer brushes determined by small-angle X-ray scattering [J]. *ACS Macro Lett*, 2017, 6(9): 1005-1012.
- [25] 张婷, 慈志敏, 徐小蓉, 等. 基于成分“敲出法”结合表面性质分析探究青黛低润湿性的关键影响因素 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4889-4895.
- [26] 王念明, 张定堃, 杨明, 等. 超微粉碎对黄芩粉体学性质的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 640-644.
- [27] 蒋且英, 曾荣贵, 赵国巍, 等. 中药粉体改性技术与改性设备研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1677-1681.