

基于超微粉碎工艺的残黄片质量稳定性提升

吉日木巴图^{1,2,3}, 张诗龙², 范娜², 宋杨², 王啸洋², 韩晋^{1,2*}

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004;

2. 中国人民解放军第302医院, 北京 100039; 3. 内蒙古医科大学蒙医药研究院, 呼和浩特 010110)

[摘要] 目的:改进残黄片的粉碎工艺,提升其质量稳定性。方法:借鉴中药复合粒子制备方法,设计3种超微粉碎工艺制备残黄片超微粉,利用扫描电镜观察粉体形态,差示扫描量热法评价各粉体的热稳定性,考察所得超微粉的粉体特性;通过高温、高湿、强光试验评价不同工艺所得残黄片的质量稳定性。结果:工艺1为残黄片中4味药材粗粉按比例混合后超微粉碎20 min。工艺2为将黄连与郁金一同超微粉碎25 min,青黛与白矾一同超微粉碎10 min,再将2种粉体混合均匀。工艺3为将黄连与郁金一同超微粉碎25 min,加入青黛继续粉碎10 min,再加入白矾粉碎5 min。3种工艺所得超微粉形态及粉体学性质差异明显,各粉体比热容依次为262.1,242.7,295.9 J·g⁻¹。高温、高湿、强光试验结果显示只有工艺3所得残黄片各项检测指标均合格,稳定性较好。结论:粒子设计理念下的超微粉碎工艺3提升了残黄片的粉体特性和压片可塑性,所得残黄片质量稳定性有较大改善。

[关键词] 超微粉碎; 粉体; 残黄片; 质量; 稳定性; 影响因素试验; 差示扫描量热法

[中图分类号] R22;R289;R283.6;R284;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)12-0009-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180913

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.1523.018.html>

[网络出版时间] 2018-02-14 21:29

Improvement of Quality Stability of Canhuang Tablets Based on Ultrafine Grinding Process

JIRIMU Ba-tu^{1,2,3}, ZHANG Shi-long², FAN Na², SONG Yang²,
WANG Xiao-yang², HAN Jin^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China;

3. Academy of Mongolian Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

[Abstract] **Objective:** To improve pulverizing process of Canhuang tablets for promoting its quality stability. **Method:** Based on the preparation method of composite particles of Chinese medicine, 3 kinds of ultrafine grinding process was used to prepare Canhuang tablets. The powder characteristics were investigated parallel with morphology and thermal stability evaluation by scanning electron microscopy and differential scanning calorimetry. Quality stability of Canhuang tablets with different ultrafine grinding processes were evaluated under high temperature, high humidity and strong light conditions. **Result:** Process 1: Coptidis Rhizoma, Indigo Naturalis, Alumen and Curcumae Radix were mixed in proportion and pulverized 20 min. Process 2: Coptidis Rhizoma and Curcumae Radix were pulverized 25 min together; Indigo Naturalis and Alumen pulverized 10 min together, then 2 kinds of powder mixed evenly. Process 3: Coptidis Rhizoma and Curcumae Radix were ultrafine

[收稿日期] 20171016(010)

[基金项目] 北京市科技计划“十病十药”研发专项(Z171100001717002);国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09J14106-01A)

[第一作者] 吉日木巴图,在读博士,从事中药制剂研究,E-mail:328022578@qq.com

[通信作者] *韩晋,硕士,主任药师,博士生导师,从事中药制剂与工程技术研究,Tel:010-66933225,E-mail:hanjin302emba@163.com

grinded for 25 min together, added Indigo Naturalis continue to pulverize 10 min, then added Alumen keep on pulverizing for 5 min. The morphology and powder properties of ultrafine powders with 3 kinds of processes were obviously different, specific heat capacities of them were 262.1, 242.7, 295.9 J·g⁻¹. The results of high temperature, high humidity and strong light test showed that only Canhuang tablets with process 3 was qualified with good stability. **Conclusion:** The ultrafine grinding process 3 under composite particles design concept can improve the powder characteristics and plasticity of tableting, and the quality stability of Canhuang tablets under this process is greatly improved.

[**Key words**] ultrafine grinding; powder; Canhuang tablets; quality; stability; influencing factors test; differential scanning calorimetry

残黄片是中国人民解放军第 302 医院的军队医疗机构制剂,由黄连、青黛、白矾、郁金 4 味药材组成,以生药原粉直接压片制备,工艺简便、经济。本课题组前期对其质量标准^[1],退黄作用^[2]以及超微粉碎对该制剂中小檗碱溶出度的影响^[3,4]进行了实验研究。由于青黛和白矾的密度悬殊,在粉碎和混合过程中尚存在粉体团聚,颗粒规整欠佳,影响药片外观,易导致裂片、碎片等问题,不利于储藏和保证质量。

复合粒子设计技术已被广泛应用于化工和航空航天领域材料表面修饰和性能改进^[5-6]。随着近年中药粒子设计概念的提出^[7],粒子设计超微粉碎技术的探索和应用受到了更多的关注。其优点在于可使粉体粒径显著变小,改变比表面积,提升粉体均匀性、流动性,使超微粉具有更优良的特性和使用效果^[8-11]。本实验拟通过改进残黄片的粉碎工艺,制备粒径小、比表面积大、分散均匀、流动性好、结构规整、热稳定性好的复合粒子,以期优化药粉压片可塑性,提高该片剂质量的稳定性。

1 材料

FS-180C 型中药粉碎机(湖南中诚制药机械厂),BMF-6 型药用超微粉碎机(济南倍力粉技术工程有限公司),Winner 3003 型干法激光粒度仪(济南微纳颗粒仪器股份有限公司),Quanta FEG 650 型扫描电镜(美国赛默飞世尔科技公司),DSC200F3 型差示扫描量热仪(德国耐驰公司),YP-B5002 型电子天平(上海光正医疗仪器有限公司),101-0A 型电热鼓风干燥箱(北京中兴伟业仪器有限公司),DP30A 型单冲式压片机(北京国药龙立科技有限公司),1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),FT-2000SE 型脆碎度检查仪(天津天大天发科技有限公司),ZB-1C 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂),PB-10 型酸度计[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],TA8120 型数字照度计(苏州特安斯电子

有限公司)。

黄连(批号 15051401,产地四川),青黛(批号 15021403,产地福建),白矾(批号 17031002,产地安徽)和郁金(批号 16040201,产地广西)饮片均购自北京绿野药业有限公司,经解放军第 302 医院药学部韩晋主任药师鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》(一部)相关项下要求;聚维酮 K30 和蔗糖、可溶性淀粉、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠(北京奥博星生物技术有限公司),盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110713-201212,纯度 86.7%),乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 单药粉碎粒径考察 取黄连、青黛、白矾和郁金饮片各 500 g,选择 20 目筛板进行粉碎。将得到的粗粉置于超微粉碎机中,设定振幅 5 mm,分别进行超微粉碎,并于 5,10,15,20,25,30,35,40 min 停机取样,在干法激光粒度仪中均匀摊开,调整进料速度测定粒径,观察粒径随粉碎时间的变化规律,见表 1。黄连和郁金在前 25 min 内随粉碎时间的延长其粒径分布变小,但超过 25 min 后药粉粒径分布变大。青黛在粉碎前 10 min 粒径分布明显变小,但之后随着粉碎时间的延长粒径分布变大。白矾基本呈现随粉碎时间的延长粒径分布变大的趋势。最终将黄连和郁金的最佳粉碎时间均定为 25 min,而青黛和白矾的则分别定为 10,5 min。

2.2 残黄片超微粉碎工艺的筛选 根据各药味超微粉碎时间与粒径的关系,考虑青黛体轻质松、容易漂浮,白矾密度大、易团聚的特征,参考文献[12-13]的方法,设计了 3 种超微粉碎工艺。并对粉体进行粒径、比表面积、松密度、振密度、休止角的测定,观察结构与均匀性,考察受热稳定性,评价超微粉碎工艺对药粉特性及压片可塑性的影响。

2.2.1 超微粉碎工艺及粉体粒径测定 工艺 1 为根据处方,4 味单药粗粉按比例混合后超微粉碎,

表 1 残黄片中各药味的粒径分布随粉碎时间的变化情况

Table 1 Variation of particle size of single medicinal material in Canhuang tablets with grinding time

<i>t</i> /min	黄连			郁金			青黛			白矾		
	<i>D</i> ₁₀	<i>D</i> ₅₀	<i>D</i> ₉₀	<i>D</i> ₁₀	<i>D</i> ₅₀	<i>D</i> ₉₀	<i>D</i> ₁₀	<i>D</i> ₅₀	<i>D</i> ₉₀	<i>D</i> ₁₀	<i>D</i> ₅₀	<i>D</i> ₉₀
5	17.04	58.03	166.66	18.05	66.98	154.30	19.01	40.37	121.80	14.34	43.20	130.17
10	10.71	34.34	65.76	22.24	47.05	107.80	10.50	26.78	56.04	21.60	53.04	152.22
15	13.56	33.11	82.30	20.24	43.05	89.85	12.47	35.29	67.28	19.88	50.15	145.79
20	9.54	28.38	52.46	21.47	38.91	64.93	13.64	32.84	65.81	19.88	43.49	131.84
25	5.67	24.99	50.93	10.12	33.26	54.81	12.56	34.47	66.70	19.88	47.10	133.29
30	9.25	26.42	53.68	16.06	34.49	57.30	12.76	36.07	70.00	22.45	52.82	138.06
35	10.19	34.04	89.45	18.46	36.22	57.37	13.75	39.54	99.94	27.32	106.31	191.77
40	13.90	35.30	69.32	14.05	35.22	70.42	15.25	46.19	141.96	30.75	114.59	200.61

注: *D*₁₀, *D*₅₀, *D*₉₀ 分别表示粉体累积分布百分数达到 10%, 50%, 90% 时对应的粒径值。

测定 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 min 不同粉碎时间点的粒径, 确定最佳粉碎时间为 20 min。工艺 2 为将黄连与郁金一同超微粉碎 25 min, 青黛与白矾一同超微粉碎 10 min, 再将 2 种粉体混合均匀。工艺 3 为将黄连与郁金一同超微粉碎 25 min, 加入青黛继续粉碎 10 min, 再加入白矾粉碎 5 min。利用干法激光粒度仪测定超微粉的粒径与比表面积, 见表 2。

表 2 残黄片不同粉碎工艺超微粉的特性评价

Table 2 Evaluation of powder quality of Canhuang tablets with different ultrafine grinding process

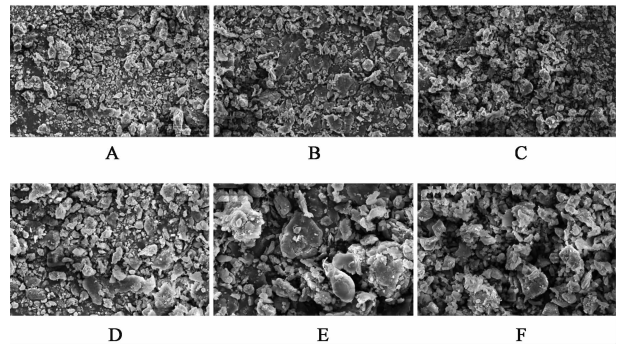
工艺	粒径/ μm			比表面积 $/\text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$	振密度 $/\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	松密度 $/\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	休止角 $/\text{度}$
	<i>D</i> ₁₀	<i>D</i> ₅₀	<i>D</i> ₉₀				
1	13.25	31.71	60.20	2 284.77	0.64	0.46	48.45
2	12.33	41.28	136.30	2 583.66	0.61	0.40	56.83
3	10.51	27.68	51.23	3 134.72	0.61	0.41	46.29

2.2.2 粉体松密度与振密度测定 在铁架台上安装 2 个短颈漏斗, 上漏斗下口贴近下漏斗上壁, 下漏斗口轻贴量筒壁, 使在倾倒一定质量 (*m*) 粉体过程中自然缓冲落入量筒中, 读取体积 *V*_a, 按公式 $\rho_b = m/V_a$ 计算松密度 (ρ_b)。将装有粉体的量筒进行不断敲击, 使粉体振实, 读取量筒内粉体所占体积 *V*_b, 按公式 $\rho_t = m/V_b$ 计算得到振密度 (ρ_t), 见表 2。粉体 ρ_b 和 ρ_t 的大小与形成的复合粒子结构和分散性有关, ρ_t 与 ρ_b 的比值越大, 说明粉体的流动性越好。

2.2.3 粉体休止角测定 在有标尺的绘图纸上用铁架台固定玻璃漏斗, 通过玻璃漏斗控制粉体下落方向在 1 个固定点上, 随着粉体的自然下落形成堆状体, 再通过标尺精密测量最高点高度 (*H*), 在绘图纸上读取粉体覆盖的圆形直径 (*D*), 把所测得的数

据带入公式 $\text{tg}\theta = 2H/D$ 中, 计算休止角 (θ), 见表 2。粉体休止角越小, 流动能力越强, 压片可塑性越好。

2.2.4 粉体形态观察 取少量粉体, 均匀铺于铜台上喷金镀膜后置扫描电镜 (SEM) 下观察, 见图 1。结果发现按工艺 1, 2 制备的粉体分散不均匀, 粒子结构规整欠佳, 粒子间无明显的复合结构; 按工艺 3 制备的粉体分散均匀, 粒子间无分层, 形成了结构规整的复合粒子。



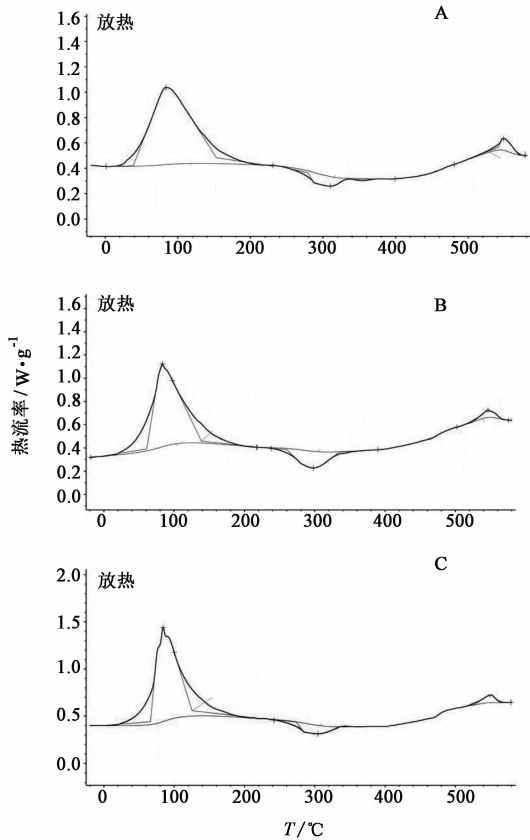
A. 工艺 1 ($\times 1\ 000$); B. 工艺 2 ($\times 1\ 000$); C. 工艺 3 ($\times 1\ 000$);
D. 工艺 1 ($\times 2\ 000$); E. 工艺 2 ($\times 2\ 000$); F. 工艺 3 ($\times 2\ 000$)

图 1 残黄片超微粉的 SEM

Fig. 1 SEM of ultrafine grinding powder of Canhuang tablets

2.2.5 粉体升温相变稳定性考察 热分析法是研究药物稳定性及其与辅料相互作用的重要手段。在铝坩锅中放入少量粉体, 置差示扫描量热仪中, 氮气流速选择 $60\ \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 以 $10\ \text{℃} \cdot \text{min}^{-1}$ 的程序升温加热至 $590\ \text{℃}$, 记录吸热、放热和相变过程, 考察粉体热稳定性, 见图 2。结果按工艺 1 制备的粉体加热至 $39\ \text{℃}$ 时开始吸热, 在 $84\ \text{℃}$ 相变, 计算比热容 $262.1\ \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$ 。按工艺 2 制备的粉体自 $61\ \text{℃}$ 开始吸热, 在 $83\ \text{℃}$ 相变, 比热容 $242.7\ \text{J} \cdot \text{g}^{-1}$ 。按工艺 3 制备的粉体自 $66\ \text{℃}$ 开始吸热, 在 $84\ \text{℃}$ 相变, 计算比热

容 $295.9 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 。一般情况下,粉体吸热起始温度越高、比热容越大,其热稳定性越好。按工艺 3 制备的粉体吸热起始温度和比热容均高于按工艺 1,2 制备的粉体,说明其热稳定性较好。



A. 工艺 1; B. 工艺 2; C. 工艺 3

图 2 残黄片超微粉的差示扫描量热分析

Fig. 2 Differential scanning calorimetry of ultrafine grinding powder of Canhuang tablets

2.3 残黄片质量稳定性的考察 根据残黄片的处方设计,向药粉中加入淀粉和蔗糖,混匀,用含 10% 聚维酮 K30 的乙醇溶液润湿制粒,干燥整粒,加硬脂酸镁混匀压片,制备了不同工艺超微粉片与细粉片各 3 批。按原料药物与制剂稳定性试验指导原则,对残黄片进行高温、高湿和强光影响因素试验。参考 2015 年版《中国药典》的方法,考察其外观、片重差异、崩解时限、脆碎度,并按已建立的含量测定方法^[14]对盐酸小檗碱含量进行测定,以评价超微粉碎工艺对残黄片质量稳定性提升的贡献。

2.3.1 高温试验 取残黄片于开口称量瓶内,在 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 电热鼓风干燥箱放置 10 d,分别于第 5,10 天取样考察该制剂的质量稳定性。结果发现在高温影响下,按工艺 1 制备的残黄片 10 d 时片重差异不合格;细粉片 5,10 d 时崩解时限 $> 30 \text{ min}$,脆碎度检测

中失重 $> 1\%$,均不合格;按工艺 2,3 制备的残黄片各项检测指标均合格。

2.3.2 高湿试验 在 $25 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度 $(75 \pm 5)\%$ 条件下放置 10 d,分别于第 5,10 天取样考察该制剂的质量稳定性,同时准确称量试验前后残黄片的质量,计算吸湿增重。结果发现在高湿影响下,各批残黄片吸湿增重均 $< 5\%$,符合要求。按工艺 1 制备的残黄片 5 d 时片重差异和 5,10 d 时外观、崩解时限、脆碎度不合格;细粉片 5,10 d 时外观、崩解时限、脆碎度不合格;按工艺 2 制备的残黄片 10 d 时脆碎度不合格;按工艺 3 制备的残黄片各项检测指标均合格。

2.3.3 强光试验 于照度为 $(4\ 500 \pm 500) \text{ Lx}$ 的强光条件下放置 10 d,分别于第 5,10 天取样考察该制剂的质量稳定性,尤其注意残黄片的外观变化。结果发现在强光条件下,各批次残黄片光照面颜色轻微变淡。按工艺 1 制备的残黄片 5,10 d 时片重差异不合格;细粉片 5,10 d 时外观、崩解时限不合格;按工艺 2,3 制备的残黄片各项检测指标均合格。

3 讨论

3.1 粉碎时间与粒径的关系 振动式超微粉机的振幅设定后,其粉碎性能主要通过运行时间控制。粉碎时强烈的机械挤压、冲击、剪切和摩擦作用使粉体粒径变小,比表面积增大;但粉碎到一定时间,其粒径不再随粉碎时间的延长而变小,比表面积也不再增大。原因主要是由于颗粒尺寸越来越小,引起表面能增大,植物细胞质中水等物质在表面形成羟基层,减少了表面静电排斥作用,伴随羟基间的范德华引力、氢键的产生使团聚不可避免^[15-16]。黄连、郁金、青黛粉体随粉碎时间的延长,其羟基的密度、数量及活度逐渐增加,使粉体弛豫、偏析、吸附等表面效应强烈,到一定程度后团聚加剧,粒径逐渐变大。白矾含有结合水,粉碎过程中易在粉体外侧形成水膜,使其表面性质更加活跃,极易团聚,粒径变大。

3.2 粉体混合均匀性的提高 残黄片方中青黛体轻质松、容易漂浮,粉碎和混合过程中易处于上层,会影响粉体的均匀分散。白矾密度大,含有结合水,粉碎过程中极易聚集板结,同样会影响粉体的均匀分散。通过考察处方中单药味粉碎时间与粒径的关系,发现青黛和白矾都不易长时间粉碎。超微粉碎工艺 1 虽可使粒径变小,但休止角过大,扫描电镜下其粉体颗粒不规整、分布不均匀,片剂质量稳定性考察多项指标不合格。超微粉碎工艺 2,3 采用粒子设

计技术,为青黛与白矾、黄连与郁金形成核壳型复合粒子及黄连、郁金、青黛与白矾形成复合粒子提供了条件,利用机械粉碎来提高粉体的均匀性。从粉体休止角测定和 SEM 结果可知,按工艺 3 制备的粉体粒子结构规整、分布均匀,可能与黄连、郁金细胞破壁,黏附易漂浮的青黛,利于青黛均匀分散的同时增加了粉体密度,与后加入的白矾互相碰撞和分散相关。

3.3 粉体热稳定性的提升及差示扫描量热法(DSC)的应用 DSC 主要用于化药和单体化合物环糊精包合、脂质体制备中纯度和热稳定性考察。本课题组采用 DSC 源自单体化合物熔点测定原理。若某化合物中参杂不同结构的物质,其熔点必低于正常值。同理,结构规整均一的粉体如同单体化合物,颗粒不规整、分散不均匀的粉体如同含有杂质的化合物,二者熔点和热稳定性可能有一定差距。由图 2 可知,按工艺 3 制备的粉体比热容、相变温度均明显高于按工艺 1,2 制备的粉体,热稳定性好。提示工艺 3 制备了规整均一的复合粒子,提高了粉体的热稳定性。此推测被粉体休止角测定结果、扫描电镜下的均匀复合粒子以及残黄片高温试验结果先后验证,但 DSC 用于中药粉体热稳定性评价及其所得结果的准确性还需进一步验证。

3.4 残黄片的质量稳定性 为考察残黄片的质量稳定性和超微粉碎工艺对其提升的贡献,本文制备了 3 批细粉片与超微粉片进行比较。结果发现各工艺所得残黄片表现出了不同的稳定性,细粉片在高温、高湿、强光试验条件下多项检测不合格。高温试验条件下,按工艺 2,3 制备的残黄片稳定性较好;高湿试验条件下,按工艺 3 制备的残黄片稳定性较好;强光试验条件下,按工艺 2,3 制备的残黄片稳定性较好。只有按工艺 3 制备的残黄片在 3 种试验条件下均表现出了较好的稳定性,这可能与具有较好的粉体热稳定性及形成了分布均匀、结构规整的复合粒子等有关。

[参考文献]

[1] 张诗龙,韩晋,刘峰群,等. 残黄片质量标准的研究[J]. 解放军药学报,2011,27(6):506-508.

[2] 张诗龙,张木子荷,凌海慧,等. 残黄片对 α -萘异硫氰酸酯致大鼠黄疸模型的退黄作用[J]. 解放军药学报,2017,33(1):65-67.

[3] 李仙义,靳世英,靳士晓,等. 超微粉碎技术的残黄片溶出度研究[J]. 解放军药学报,2012,28(6):506-508.

[4] 陈红鸽,韩晋,袁海龙,等. 微粉化增溶技术在残黄片工艺中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(13):14-17.

[5] 董庆仪. 复合粒子表象理论计算³²Si 核在 $2S_{1/2}, 1b_{3/2}$ 支壳的能级[J]. 长春理工大学学报:自然科学版,1986(2):54-66.

[6] 刘浩. 纳米 $PbCO_3/CuO$ 复合粒子的制备及其催化性能的研究[D]. 南京:南京理工大学,2017.

[7] 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.

[8] 杨迎光,张芳,韩丽,等. 白芷饮片超微粉碎规律的初步探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(2):24-26.

[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] 窦霞,靳子明,狄留庆. 党参超微粉碎工艺优选及溶出度考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(9):23-25.

[11] 任桂林,韩丽,姜红,等. 以中药粒子设计技术改善小金丸混合均匀性[J]. 中国医药工业杂志,2017,48(2):191-194.

[12] 张定堃,林俊芝,韩丽,等. 基于粒子设计原理的青黛-白矾复合粒子的制备及表征[J]. 中草药,2013,44(24):3457-3464.

[13] 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.

[14] 张诗龙,刘峰群,周旭,等. 高效液相色谱法测定残黄片中盐酸小檗碱的含量[J]. 解放军医药杂志,2011,23(3):47-48.

[15] 纪守峰,李桂春. 超细粉体团聚机理研究进展[J]. 中国矿业,2006,15(8):54-56,90.

[16] 王觅堂,李梅,柳召刚,等. 超细粉体的团聚机理和表征及消除[J]. 中国粉体技术,2008,14(3):46-51,59.

[责任编辑 刘德文]