

白芷饮片超微粉碎规律的初步探索

杨迎光¹, 张芳¹, 韩丽^{1*}, 张定堃¹, 唐宜轩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省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137;
2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 目的:研究白芷饮片的超微粉碎规律。方法:制备白芷细粉及超微粉 I, II, III, IV, 考察各粉末的粒径分布、润湿性、红外光谱、吸湿性。采用 HPLC 测定欧前胡素含量, 流动相甲醇-水(70:30), 检测波长 251 nm, 评价不同白芷粉末的溶出度。结果:白芷细粉的粒径最大, 超微粉 IV 粒径最小; 细粉的润湿性最差, 超微粉碎后吸湿性显著改善, 超微粉 IV 的润湿性最好, 接触角趋近零; 5 种粉末的红外光谱与吸湿性相似度高; 超微粉 III 的溶出度较优。结论:与白芷细粉相比, 4 种超微粉的化学成分未发生改变, 但粉体学性质存在差异, 提示超微粉碎药材时应根据具体情况选择适宜粒径。

[关键词] 白芷; 超微粉碎; 物理表征; 溶出度; 欧前胡素

[中图分类号] R283.6; R282.4; R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0024-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020024

Preliminary Exploration on Ultrafine Grinding Rules of Angelicae Dahuricae Radix Pieces

YANG Ying-guang¹, ZHANG Fang¹, HAN Li^{1*}, ZHANG Ding-kun¹, TANG Yi-xuan¹, YANG Ming^{1,2}

(1. Key Laboratory of System Research and Development of Traditional Chinese Medicine (TCM) Resources, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China; 2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate ultrafine grinding rules of Angelicae Dahuricae Radix pieces. **Method:** Fine powder and ultrafine powder I, II, III, IV of Angelicae Dahuricae Radix were prepared, size distribution, wettability, infrared spectrum and moisture absorption were used to evaluate these powders. HPLC was employed to determine the content of imperatorin and evaluate dissolution with methanol-water (70:30) as mobile phase and detection wavelength at 251 nm. **Result:** Particle size of ordinary powder was the maximum and ultrafine powder IV was the minimum. Wettability of ordinary powder was the worst, but it improved significantly after being ultrafine ground. Wettability of ultrafine powder IV was the best and its contact angle approached zero. Infrared spectrum and moisture absorption of these five kinds of powders were extremely similar, dissolution of ultrafine powder III was better than others. **Conclusion:** Chemical compositions in four kinds of ultrafine powders do not change by comparing with ordinary powder, while their micromeritic properties are difference, it shows that ultrafine grinding of herbs should choose appropriate particle size according to specific application.

[Key words] Angelicae Dahuricae Radix; ultrafine grinding; physical characterization; dissolution; imperatorin

白芷始载于《神农本草经》^[1], 具有祛风散寒、燥湿排脓、止痛等功效^[2], 用于治疗风寒感冒、鼻渊头痛、风湿痹痛等证。中药材经超微粉碎后, 绝大多数细胞壁破裂^[3-4], 含有的有效成分不需通过细胞壁就可与给药部位直接接触, 提高了有效成分的溶出率及生物利用度, 使得中药材的利用率大大改善。虽然该技术可使药物粒度尽量减小, 但药物的溶解

度和溶解速度却不会无限制地增大, 粒度小到一定程度时表面能因素就显露出来, 过细的粒子表面会吸附空气并带有电荷, 从而影响药物吸收, 增加药物存放难度^[5]。在将超微粉碎技术应用于中药基础研究时, 应根据中药的具体品种来确定最佳粒度, 这样才能发挥出最大优势。故本实验选取白芷饮片为研究对象, 探讨其超微粉碎规律, 为超微技术在临床

[收稿日期] 20140512(010)

[第一作者] 杨迎光, 在读硕士, 从事中药新制剂、新剂型及新技术研究, Tel:18423475033, E-mail: yangyingguang1991@163.com

[通讯作者] * 韩丽, 博士, 教授, 从事中药新技术与新制剂研究, Tel:13982185413, E-mail: hanliy@163.com

研究中的应用提供数据支持。

1 材料

SYFM-8 II 型振动式药物超微粉碎机(济南松岳公司),JSM-7500F 型扫描电镜(日本电子公司),MS2000 型激光粒度仪(美国马尔文公司),VERTEX70 型傅里叶红外光谱分析仪(德国布鲁克公司),E-1010 型离子溅射装置(日本日立高新技术那珂事业所),OCA20 型视频光学接触角测定仪(德国 Dataphysics 公司),TR-D8 型多功能压片机(德国艾维卡有限公司),YD-20 型片剂硬度仪(天津市天大天发科技有限公司),LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司),BD-02A 型高速多功能粉碎机(上海冰都电器有限公司)。

白芷饮片(四川科伦天然药物有限公司,批号 110811,经成都中医药大学许润春副教授鉴定为伞形科植物白芷 *Angelica dahurica* 的干燥根,欧前胡素对照品(中国食品药品检定研究院,批号 11826-200410),溴化钾(天津市光复精细化工研究所),水为怡宝纯净水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 饮片的前处理及 5 种微粉的制备 将白芷饮片置于 70 °C 烘箱中鼓风干燥 2 ~ 3 h 至含水量 < 3%。白芷饮片普通粉碎后过六号筛,密闭保存,得白芷细粉;另取白芷饮片 300 g,共 4 份,投入超微振动磨中,分别粉碎 1,4,7,10 min,得超微粉 I, II, III, IV,密闭保存。

2.2 粒度分布 采用 2000 型激光粒度仪项下的干法检测仪测定 5 种粉末的粒径^[6],粒度仪的工作参数为测定时间 12 s,背景时间 8 s,模式选择普通模式,采样信号强度 0.5 ~ 6,分散进样控制空气压力 0.2 MPa,进样速度 50%。结果见表 1,表明随着粉碎时间的延长,白芷粉末的粒径逐渐降低;且随着白芷粉末粒径的减小,在相同粉碎时间内的粒径变化幅度亦降低。

表 1 不同白芷饮片粉末的粒度分布测定

组别	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$
细粉	10.230	314.821	1 040.898
超微粉 I	6.055	88.892	422.808
超微粉 II	4.351	17.728	104.419
超微粉 III	3.875	11.636	60.327
超微粉 IV	3.685	9.956	47.980

2.3 表面接触角的测定 采用 OCA20 型视频光学

接触角测定仪测定 5 种粉末的接触角。测定前利用压片机将粉体压制成片,每片 0.3 g,直径 10 mm,硬度 50 ~ 60 N。测定时选择较光滑的下表面作为测试面,测试液为水,每次测定时测定液体积 50 μL ,速率 0.2 $\mu\text{L}\cdot\text{s}^{-1}$ 。固定针尖与片表面的距离约 1.5 cm,待水滴在片子铺展约 1 min 后记录下表面接触角,重复测定 5 次取平均值,结果细粉和超微粉 I, II, III, IV 的接触角分别为 23, 17.0, 10.57, 4.57, 0 度。表明超微粉的接触角小于普通细粉的接触角,且随着超微粉碎时间的延长接触角逐渐变小甚至趋向零。接触角愈小,润湿性愈好,水分易渗透。药材经超微粉碎后,坚硬的细胞壁遭到破坏,溶剂渗入其内部的阻力相应减小,因此超微粉在提取过程中能被充分浸润,与溶剂的接触面积较大,提取效率得以提升,进而避免了药材的浪费。

2.4 红外光谱的测定 取已烘干的 KBr 约 40 mg,加入样品约 1 mg,置于玛瑙研钵中研磨混合至一定细度,压片(压力 10 N,时间约 5 min),上机扫描,见图 1。结果显示 5 种粉末的红外图谱无差别,说明药材经超微粉碎后化学成分未发生显著变化。

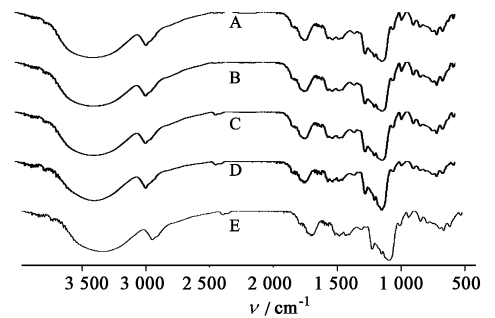


图 1 白芷细粉(A)及超微粉 I(B), II(C), III(D), IV(E)的 IR
Fig. 1 IR of *Angelicae Dahuricae Radix* fine powder (A) and ultrafine powder I (B), II (C), III (D), IV (E)

2.5 吸湿速率的测定 将 5 组粉末分别放置于真空干燥箱中脱湿 24 h(真空度 -0.09 MPa,关闭温度,内置干燥变色硅胶 500 g),平衡初始水分;在已恒重的扁称量瓶中放入各干燥粉末约 1 g,精密称定,将称量瓶放入装有氯化钠过饱和溶液的干燥器中(相对湿度 75%),环境温度由空控制在 25 °C,分别于 4,8,12, 24,48,72,96 h 取出精密称定质量,计算吸湿率($n = 3$),见图 2。结果显示 5 种粉末的吸湿性无差别,说明粉碎时间对白芷吸湿速率无影响。

2.6 溶出度的测定

2.6.1 色谱条件^[7] 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的 Kromasil 色谱柱(4.6 mm × 250 mm),流动相 甲醇-水(70:30),检测波长 251 nm,流速 1 mL ·

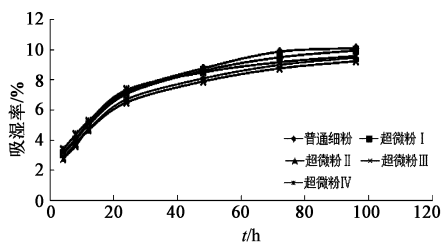
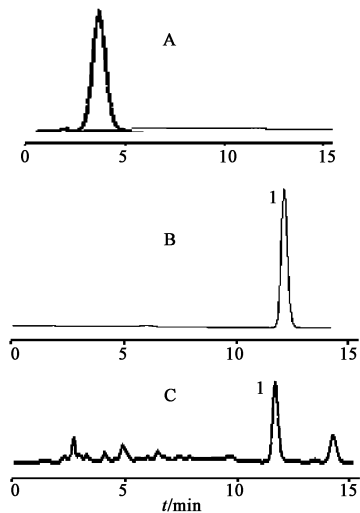


图 2 不同白芷粉末的吸湿率测定
Fig. 2 Moisture absorption rate of different Angelicae Dahuricae Radix powders

min⁻¹, 进样量 10 μL, 见图 3。



A. 阴性样品; B. 对照品; C. 供试品; 1. 欧前胡素

图 3 白芷超微粉 III 的 HPLC
Fig. 3 HPLC chromatography of ultrafine powder III of Angelicae Dahuricae Radix

2.6.2 对照品溶液的制备 精密称取欧前胡素 5.06 mg 置于 50 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 即得。

2.6.3 精密度考察 精密吸取对照品溶液适量, 按 2.6.1 项下色谱条件连续进样 6 次, 计算欧前胡素峰面积的 RSD 1.0%, 表明仪器精密度良好。

2.6.4 线性范围考察 精密吸取欧前胡素对照品溶液 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 mL, 分别置于 5 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 得系列对照品溶液, 按 2.6.1 项下色谱条件测定, 以质量浓度为横坐标, 峰面积积分为纵坐标, 得回归方程 $Y = 5\,503.4X - 4\,043.3$ ($r = 0.999\,7$), 线性范围 10.12 ~ 101.2 mg·L⁻¹。

2.6.5 溶出度比较 分别取 5 种粉末适量, 照 2010 年版《中国药典》二部附录溶出度测定法第一法, 溶出介质为水 900 mL, 水浴温度保持在 (37 ± 0.5) °C, 浆转速 100 r·min⁻¹, 在 5, 15, 30, 45, 60, 90 min 各取样约 1 mL, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 按 2.6.1 项下色谱条件测定, 记录色谱图, 计算不同

样品在各时间点的累积溶出率, 绘制溶出曲线, 见图 4。结果显示白芷粉末的溶出度随粒度的减小而升高, 超微粉 III > 超微粉 II > 超微粉 I > 普通细粉, 超微粉 IV 的溶出度介于超微粉 III 和超微粉 II 之间且更趋向超微粉 III, 可能是由于超微粉 IV 较超微粉 III 团聚现象严重一些所致。

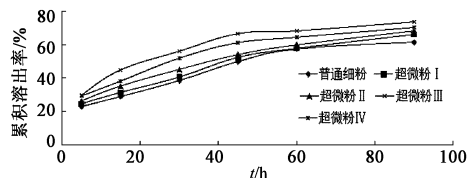


图 4 不同白芷粉末的溶出曲线
Fig. 4 Dissolution curve of different Angelicae Dahuricae Radix powders

3 讨论

粉碎是利用外力破坏内聚力的过程, 是机械能转变为表面能的过程^[8]。药物受到外力作用后, 其内部会产生压缩、拉伸、剪切等系列应力, 当应力超过一定的临界值时药物则被破碎。说明粉碎的粒度越小, 所需克服的内聚力越大, 随之外力也应提高, 故一般的粉碎机达不到所需的力度, 在实际操作中, 通常采用的中药材超细粉碎设备有气流粉碎机、振动磨、高速机械冲击式微粉碎机等^[4]。中药资源丰富, 采用精细的加工手段开发疗效突出、品质优越的产品已成为研究趋势所在, 但超微粉碎技术应合理利用, 根据药材的质地、溶出度等具体性质选择适宜的粉碎粒径, 而不是一味地追求形态上的“细、小”。

[参考文献]

[1] 顾观光. 神农本草经[M]. 3 版. 北京: 学苑出版社, 2007: 157-158.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 97-98.
[3] 韩丽. 实用中药制剂新技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 11.
[4] 舒朝晖, 刘根凡, 马孟骅, 等. 中药超微粉碎之浅析[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(9): 823-827.
[5] 汪涛, 孙亮, 梁蓉梅, 等. 中药超微粉碎的研究进展与应用前景[J]. 药学实践杂志, 2007, 25(3): 129-133.
[6] 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.
[7] 郭丁丁, 马逾英, 吕强, 等. 不同产地白芷中欧前胡素含量及 HPLC 指纹图谱的对比研究[J]. 中药材, 2010, 33(1): 22-25.
[8] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 51.

[责任编辑 刘德文]