

· 药剂与炮制 ·

乳糖微粉研磨改性降低白芷提取物吸湿性的 工艺筛选及机制探究

张芳¹, 韩丽^{1*}, 张定堃¹, 杨迎光¹, 唐宜轩¹, 伍振峰^{1,2}, 杨明^{1,2}

(1. 成都中医药大学药学院, 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: 筛选乳糖微粉研磨改性降低白芷提取物吸湿性的工艺条件, 分析乳糖微粉的抗吸湿机制。方法: 以吸湿率为评价指标, 采用单因素试验考察乳糖种类、药辅比、研磨时间对乳糖微粉研磨改性以降低白芷提取物吸湿性的工艺条件, 通过粒径分布、微观结构等物理指标对改性物加以佐证。结果: 乳糖微粉研磨改性最佳工艺条件为白芷提取物与乳糖超微粉(粉碎1 min)等比例研磨3 min。改性物的粒径 $d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 分别为3.477, 15.078, 54.501 μm , 接触角 (7.7 ± 0.66) 度, 乳糖颗粒包覆在白芷提取物表面。结论: 乳糖适度微粉化能明显降低白芷提取物的吸湿初速度与吸湿加速度的绝对值, 能显著降低白芷提取物的吸湿性。抗吸湿作用可能与研磨改性使得乳糖粒子附于白芷提取物表面密切相关。

[关键词] 白芷提取物; 乳糖微粉; 研磨改性; 吸湿性; 接触角; 粒径分布

[中图分类号] R283.6; R283.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0006-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030006

Process Screening and Mechanism Analysis of Lactose Micropowder Grinding Modification to Decrease Hygroscopicity of Angelicae Dahuricae Radix Extract ZHANG Fang¹, HAN Li^{1*}, ZHANG Ding-kun¹, YANG Ying-guang¹, TANG Yi-xuan¹, WU Zhen-feng^{1,2}, YANG Ming^{1,2} (1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (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 screen technological conditions of lactose micropowder grinding modification to decrease hygroscopicity of Angelicae Dahuricae Radix (ADR) extract and analyze anti-absorption mechanism of lactose micropowder. **Method:** With moisture absorption rate as index, single factor test was adopted to investigate effects of kinds of lactose micropowder, ratio of raw materials to accessories and grinding time on technological conditions of lactose micropowder grinding modification, modifiers were supported by physical indexes, such as particle size distribution, microstructure and so on. **Result:** Optimal technological conditions of lactose micropowder grinding modification to decrease hygroscopicity of ADR extract were as follows: ADR extract-lactose micropowder (crushed 1 min) of 1:1, grinding time of three minutes. Particle sizes $d_{0.1}$, $d_{0.5}$ and $d_{0.9}$ of modifier were 3.477, 15.078, 54.501 μm , respectively. The contact angle was $(7.7 \pm 0.66)^\circ$, surface of ADR extract was coated by lactose micropowder particles. **Conclusion:** Available micronizing lactose can significantly decrease absolute values of initial velocity and acceleration of moisture absorption of ADR extract for reducing its hygroscopicity. Possibility of anti-absorption effects is that lactose particles are attached to surface of ADR extract after grinding modification.

[Key words] Angelicae Dahuricae Radix extract; lactose micropowder; grinding modification; hygroscopicity; contact angle; particle size distribution

[收稿日期] 20140512(008)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81274098)

[第一作者] 张芳, 在读硕士, 从事中药制剂新技术与物理药剂学研究, Tel:028-61800127, E-mail:502663891@qq.com

[通讯作者] * 韩丽, 教授, 硕士生导师, 从事中药新技术与新制剂研究, Tel:028-61800127, E-mail:hanliyx@163.com

白芷提取物系指白芷或杭白芷的干燥根经 60% 乙醇提取,减压浓缩,喷雾干燥制得的淡棕色粉末,气香、味辛,具有解表散寒、祛风止痛、通鼻窍、燥湿止带、消肿排脓的功效,临床常用于治疗头痛、眉棱骨痛、齿痛、鼻渊、寒湿腹痛证^[1]。目前大多数含白芷的制剂是将其饮片提取后得到的浸膏或提取物粉末加工而成,但白芷提取物在制备与放置过程中极易吸湿、结块,会影响后续的成型工艺。有学者提出通过筛选合理的辅料与中药提取物混合或制备包覆粒子可达到降低提取物吸湿性的目的^[2-3],但相关实例的研究报道并不多,本实验拟采用乳糖微粉研磨改性降低白芷提取物的吸湿性^[4],为中药提取物的抗吸湿研究提供新思路。

1 材料

SYFM-8 II 型振动式药物超微粉碎机(济南松岳公司),BS110S 型 1/1 万电子分析天平(德国赛多利斯公司),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),OCA20 型视频光学接触角测定仪(德国 Dataphysics 公司),VERTEX70 型傅里叶红外光谱分析仪(德国布鲁克公司),Diamond 型差示扫描量热分析仪(美国 Perkin-Elmer 公司)。白芷提取物[自制,白芷饮片干燥后粉碎成粗粉,加 60% 乙醇浸泡 12 h,回流提取 2 次,每次 2 h,滤过,合并滤液,适宜温度下减压干燥至相对密度约 1.15(50 ℃),喷雾干燥(进风口温度 300 ℃,风机效率 100%,泵液速度 1.0 mL·min⁻¹)制得],乳糖(取适量市售瓶装乳糖,投入振动磨中分别超微粉碎 1,2,3,4 min,得 4 种乳糖微粉 UP1,UP2,UP3,UP4),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 吸湿率的测定 将适量样品置于已恒重的扁形称量瓶中,于干燥器中脱湿 2 d,取出,称定质量,温度由空调控制在 25 ℃,湿度由过饱和 NaCl 溶液控制在 75%,在恒温恒湿条件下分别于 4,8,12,24,48,72,96 h 取出称定质量,计算吸湿率。

2.2 单因素试验考察 按 2.1 项下方法测得白芷提取物吸湿率(18.51 ± 0.22)%,乳糖原粉及 4 种乳糖微粉的吸湿率近乎为零,说明乳糖研磨改性降低白芷提取物吸湿性较可行。采用单因素试验考察乳糖种类、药辅比、研磨时间,优选研磨改性的工艺条件。试验过程中空气湿度由除湿机控制在 50%。

2.2.1 乳糖种类 取适量白芷提取物与等量乳糖原粉置于 4 号筛反复过筛混合至颜色均一为止,得白芷提取物的物理混合物。改性物的制备采用研磨

法,分别将 4 种乳糖微粉置于研钵中,加入等量白芷提取物,朝同一个方向研磨约 3 min,得 4 种改性物。照 2.1 项下方法测定吸湿率,见图 1。结果显示白芷提取物与乳糖制成混合物或改性物后,吸湿率降低;其中改性物 1 降低幅度最为明显,故选择乳糖 UP1 为改性剂。与改性物 1 相比,改性物 2,3,4 的吸湿性依次增加。原因可能是随着研磨时间的延长,乳糖 UP2,UP3,UP4 的 1 次粒径逐渐减小,而 1 次粒径越小越易发生团聚,形成较大的 2 次粒子^[5],大的乳糖粒子在对白芷提取物形成包覆时会留下较多孔隙,致使白芷提取物与环境的接触面积增大,造成吸湿率不断增加的现象。

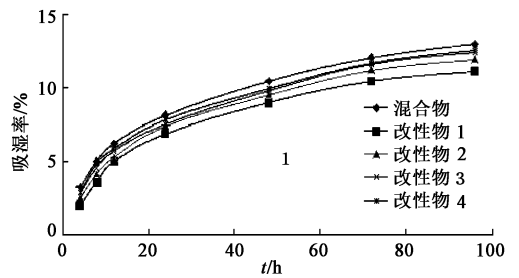


图 1 白芷提取物的物理混合物与各改性物的吸湿曲线
Fig.1 Absorption curves of physical mixture and each modifier of Angelicae Dahuricae Radix extract

2.2.2 白芷提取物与乳糖微粉比例 取适量的乳糖 UP1 平铺于研钵底部,分别按白芷提取物-乳糖 UP1 4:1,2:1,1:1,1:2,1:4 加入相应量白芷提取物,朝同一个方向研磨约 3 min,得 4 种改性物,按 2.1 项下方法测定吸湿率。结果表明随着乳糖 UP1 在改性物中比例的增加,吸湿率逐渐降低,药辅比达 1:4 时,4 d 后吸湿率约降至 5%,综合生产成本考虑,选择白芷提取物-乳糖 UP1(1:1)。

2.2.3 研磨时间 取适量乳糖 UP1 置于研钵中,加入等量白芷提取物,分别朝同一个方向研磨约 1,3,5,7 min,得不同改性物,按 2.1 项下方法测定吸湿率。结果显示不同改性物的吸湿率无明显差异,说明研磨时间对吸湿效果无显著影响。在研磨过程中发现,研磨 1 min 的改性物色泽不均匀,研磨时间 ≥ 3 min 均可获得色泽均匀的改性物,故研磨时间选择 3 min。

2.2.4 验证试验 在单因素试验基础上,按优选的抗吸湿工艺采用乳糖研磨改性白芷提取物,以白芷提取物、白芷提取物与乳糖原粉的混合物、白芷提取物与乳糖 UP1 的包合物为研究对象,按 2.1 项下方法测定吸湿率(n=3),以时间为横坐标,吸湿率为纵坐标,得吸湿方程,见表 1^[6]。结果表明物理混合

物与研磨改性物均能显著降低白芷提取物的吸湿性,但研磨改性物的吸湿性又低于物理改性物;乳糖

微粉的研磨改性工艺能明显降低白芷提取物的吸湿初速度与吸湿加速度的绝对值。

表 1 白芷提取物及其混合物、研磨改性物的吸湿方程

Table 1 Moisture equations of Angelicae Dahuricae Radix extract and its mixture, modifier

组别	吸湿方程	R^2	吸湿速率方程	加速度/ h^{-2}	初速度/ h^{-1}
提取物	$Y = -0.002X^2 + 0.3517X + 3.0874$	0.9911	$Y = -0.004X + 0.3517$	-0.0040	0.3517
物理混合物	$Y = -0.0017X^2 + 0.2662X + 2.4318$	0.9919	$Y = -0.0034X + 0.2662$	-0.0034	0.2662
研磨改性物	$Y = -0.0015X^2 + 0.2385X + 2.3336$	0.9915	$Y = -0.003X + 0.2385$	-0.0030	0.2385

2.2.5 临界相对湿度的测定 将白芷提取物、白芷提取物与乳糖 UP1 的混合物、白芷提取物与乳糖 UP1 的改性物分别置于恒温 25 °C 但湿度不同 (33%, 43%, 57%, 75%, 84%, 92%) 的环境中, 放置 7 d 后取出, 照 2.1 项下方法测定吸湿率, 见图 2。结果显示混合物与改性物的临界相对湿度均低于白芷提取物, 说明提取物与乳糖过筛混合或研磨改性均可改善吸湿性; 但混合物与改性物的临界相对湿度相差不大, 在每个湿度下, 改性物的吸湿性略低于混合物, 因为白芷提取物与乳糖 UP1 过筛混合时, 乳糖 UP1 分布在提取物周围, 降低提取物与空气的接触面积, 进而改善吸湿性^[7], 但不如研磨改性工艺的包覆程度高, 说明研磨改性工艺优于过筛混合。

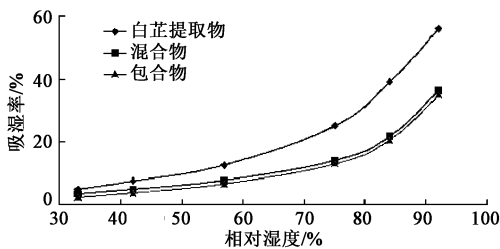


图 2 白芷提取物及其混合物及改性物的临界相对湿度曲线
Fig. 2 Critical relative humidity curves of Angelicae Dahuricae Radix extract and its mixture, modifier

2.3 物理性质考察

2.3.1 粒径分布 运用激光粒径测定仪中 Scirocco 干法检测仪对白芷提取物、过筛混合物、研磨改性物及乳糖 UP1 进行粒径考察, 结果 $d_{0.1}$ (10% 颗粒的粒径) 分别为 5.522, 6.663, 3.477, 5.606 μm ; 平均粒径 ($d_{0.5}$) 分别为 35.695, 27.521, 15.078, 25.357 μm ; 众位粒径 ($d_{0.9}$) 分别为 720.389, 98.374, 54.501, 100.754 μm 。说明白芷提取物的粒径最大, 乳糖 UP1 与混合物其次, 改性物的最小。白芷提取物粒径分布图中的双峰可能是由于白芷饮片 60% 乙醇提取液所含物质的玻璃化温度 (T_g) 低, 致使所得浸膏“软化点”低, 喷雾干燥时, 当进风口温度大于“软化点”时, 浸膏粉易软化、团聚, 致使最终

的粉体粒径增大^[8]。乳糖 UP1 的粒径分布图在后半段有 1 个小峰, 原因可能是乳糖 UP1 的 1 次粒径较小, 表面电荷多, 表面活性大, 1 次粒子极易相互吸附而团聚成大颗粒^[5]。综上分析, 说明研磨改性工艺不同于过筛混合工艺。

2.3.2 粒子形态测定 取少量白芷提取物、过筛混合物、研磨改性物及乳糖 UP1, 用导电胶固定在样品台上, 用离子溅射仪喷镀金膜, 在扫描电镜下观察样品的表面特征, 见图 3。结果显示白芷提取物的微观形貌似球形、椭圆形, 还有大量小碎片, 结构不一; 乳糖 UP1 的粒子结构棱角分明, 一些小颗粒环绕在大颗粒周围; 在混合物的扫描电镜图中, 有孔隙的白芷提取物碎片与乳糖颗粒无序排列; 研磨改性物则是小粒子将大粒子近乎完全包覆, 使得白芷提取物与外界接触面积降低, 使其吸湿性得以改善。

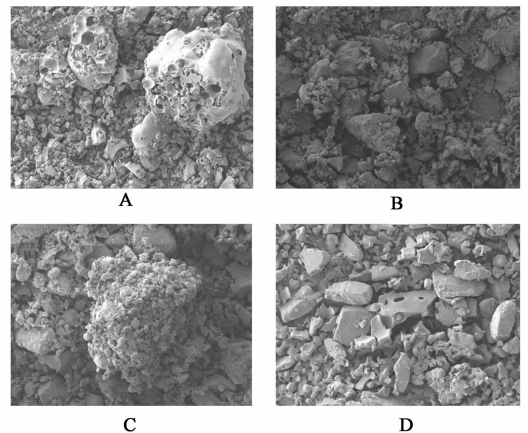


图 3 白芷提取物 (A)、乳糖 UP1 (B)、改性物 (C) 及混合物 (D) SEM ($\times 500$)

Fig. 3 SEM of Angelicae Dahuricae Radix extract (A), lactose UP1 (B), modifier (C) and mixture (D) ($\times 500$)

2.3.3 接触角的测定 取白芷提取物、过筛混合物、研磨改性物及乳糖 UP1 各约 0.2 g, 采用 TR-D8 型压片机压制成片 (压力 50 ~ 60 N, 直径 10 mm), 将片子置于 OCA20 型视频光学接触角测定仪的样品台上测定接触角 ($n = 5$)。测试液选用甲酰胺, 在

针尖与片子间保持适当距离,从液滴接触到片子开始计时,约1 min后接触角基本稳定,记录此接触角作为测定值,结果分别为 (20.5 ± 1.1) , (12.8 ± 0.51) , (7.7 ± 0.66) , (0.0 ± 0.0) 度。由于液滴接触到乳糖片子表面迅速润湿、铺展,故接触角为0;改性物的接触角明显低于混合物,与乳糖较为接近,说明改性物表面有较多的乳糖粒子包覆,同样说明研磨改性工艺不同于过筛混合。

3 讨论

中药提取物的提取溶剂常选择水或醇,得到的提取液中水溶性成分较多,还有糖分、有机酸、生物碱等,使得提取液的干燥比较困难,一般的常压、减压干燥无法达到要求,而冷冻干燥的浸膏粉在收集过程中也会面临迅速吸湿、变黏等问题。喷雾干燥法则可获得质地疏松的成品,因为喷雾干燥是一个动态干燥过程,药液在不断搅拌下进入管道,雾化器将料液分散为细小雾滴,在热干燥介质中迅速蒸发溶剂形成干粉,无料液的积攒和组分的干扰^[9];而在常压、减压干燥中,水分是先缓慢迁移至表层后再挥发,层层干燥,深层水分子易受到其他组分的阻碍而未能移至表层,提取液的进一步干燥则不能顺利进行;试验过程中发现水提液的冷冻干燥可获得疏松的干粉,而醇提液或水提醇沉的上清液经冻干后的产品易吸湿、结块,原因可能是水提液中含有淀粉等高 T_g 物质,使提取物的 T_g 较高;醇提液或水提醇沉液中主要为低 T_g 的小分子物质,提取物的 T_g 降低,则易软化、黏粘^[10]。中药提取液在喷雾干燥时易粘到干燥筒的壁上,可能是因为进风温度高于提取液浸膏粉的 T_g ,浸膏粉受热软化黏附于干燥塔内壁,因此,在喷雾干燥过程中要根据具体的药液选择合适的进风温度以保障干燥的顺利进行^[8]。

乳糖主要有6种存在形式,非结晶乳糖($[\alpha]/[\beta] = 1.25$), α -乳糖水合物, β -乳糖,不稳定 α -乳糖无水物, α 、 β -混合型乳糖及稳定型 α -乳糖无水物。其中非结晶乳糖、不稳定型 α -乳糖无水物易吸水,其他种类较稳定。工业生产的 α -乳糖通常为含水结晶体,而 β -乳糖为无水结晶,均不易吸湿;乳糖在结晶时需经历较长时间,中药提取液在干燥时其乳糖组分一般不容易形成结晶,常以非结晶状的玻璃体形式存在,该种状态的小分子乳糖 T_g 较低,吸湿性较强。故试验时不宜在白芷提取液喷干时加入乳糖。因为在白芷提取液中加入乳糖后,乳糖会溶解在浸膏中,随之乳糖的结晶浓度降低,呈现低结晶态甚至无定形态,乳糖的晶型结构变化后抗吸湿性会

减弱。提示乳糖以固体状态存在时可产生抗吸湿作用;当其溶解在溶剂中则会使该溶液不易干燥,且使得干燥后的产品会有一定吸湿性^[11]。

中药提取物经乳糖微粉研磨改性后临街相对湿度降低,吸湿性随之降低。研究认为提取物发生黏附和凝聚的主要原因是水分在粉末间形成了液体桥,乳糖微粉的粒径较小,与粒径较大的提取物一起研磨时会覆盖在其表面,阻断液体桥的形成,从而降低吸湿性。根据物理化学多分子层吸附理论,物料在吸附单分子层后,由于水蒸气分子本身的相互吸引力,还会发生多分子层的吸附,而影响物料吸湿性的一个主要因素是单分子层的吸附饱和值,第1层吸附的水分子与物料表面直接相关,当吸湿很小的乳糖微粉颗粒吸附在物料表面时,显著降低了水分子与物料的接触面积,单分子层的吸附饱和值降低,物料的吸湿性则会有所降低^[12]。

[参考文献]

- [1] 路莎莎.不同产地白芷的质量研究和提取工艺优化[D].兰州:甘肃中医学院,2012.
- [2] 牛向伟,姜莉莉,杨冬丽.中药浸膏及其制剂的防潮技术[J].承德医学院学报,2012,29(2):179-181.
- [3] 冯怡,刘怡,徐德生.降低中药提取物粉体吸湿性的包覆粒子的制备方法:中国,CN200610030394.0[P].2009-01-07.
- [4] 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.
- [5] 李凤生,姜炜,付廷明,等.药物粉体技术[M].北京:化学工业出版社,2007:3.
- [6] 刘晓燕,何雁,韩修林,等.中药浸膏粉吸湿动力学曲线模型适应性评价[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(6):1-6.
- [7] 张定堃,韩丽,秦春风,等.微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究[J].中草药,2012,43(12):2372-2376.
- [8] 濮存海,赵开军,关志宇,等.中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究[J].中成药,2006,28(1):18-20.
- [9] 杨浩,蔡源源,唐敏,等.喷雾干燥技术及其应用[J].河南大学学报:医学版,2013,32(1):71-74.
- [10] 杜松,刘美凤.中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J].中草药,2008,39(6):932-934.
- [11] 张佳程,苑社强.乳糖结晶作用及其对奶粉质量的影响[J].中国乳业,2002(4):33-35.
- [12] 刘国平,赵立杰,冯怡,等.中药制剂原料吸湿动力学初步探讨[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(6):15-19.

[责任编辑 刘德文]