

## 微粉化对盐酸小檗碱粉体学性质和溶出度的影响

何婧<sup>1</sup>, 张喻娟<sup>1</sup>, 田力<sup>1</sup>, 任桂林<sup>1</sup>, 王小平<sup>1,2</sup>, 王玲<sup>1</sup>, 马悦<sup>1</sup>, 韩丽<sup>1\*</sup>

(1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137;  
2. 江西中医药高等专科学校, 江西 抚州 344000)

**[摘要]** 目的:比较盐酸小檗碱各粉体的粉体学性质和溶出度,为改善该成分的溶出效率提供参考。方法:采用振动磨对盐酸小檗碱进行粉碎。检测样品粒径、比表面积及孔隙率,采用差示扫描量热法(DSC)分析微粉化对晶型结构的影响,考察盐酸小檗碱粉体的体外溶出速率。结果:盐酸小檗碱经振动磨粉碎后,其粒子体积累积分布图中90%处粒径值( $d_{0.9}$ )最小值可达38.78  $\mu\text{m}$ 。总体而言,比表面积及孔隙度的变化随着粉碎时间而变化,在0~4 min,随着粉碎时间的增加,粉末的比表面积及孔体积显著增加,之后再随着粉碎时间的增加,比表面积及孔体积呈下降趋势。DSC揭示经粉碎处理的粉体结晶度有不同程度的下降,盐酸小檗碱微粉溶出效果均有所改善,其中尤以超微粉碎4 min的微粉溶出效果最佳。结论:药物经振动磨粉碎后,各粉体的粉体学性质及溶出度可得到显著改善,为药物的剂型开发和临床用药提供参考。

**[关键词]** 微粉化; 盐酸小檗碱; 粉体学性质; 溶出度; 比表面积; 孔隙率

**[中图分类号]** R283.6;R284.1;R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0005-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180005

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150807.0957.008.html>

**[网络出版时间]** 2015-08-07 9:57

### Influence of Micronization on Micromeritic Properties and Dissolution of Berberine Hydrochloride

HE Jing<sup>1</sup>, ZHANG Yu-juan<sup>1</sup>, TIAN Li<sup>1</sup>, REN Gui-lin<sup>1</sup>, WANG Xiao-ping<sup>1,2</sup>, WANG Ling<sup>1</sup>, MA Yue<sup>1</sup>, HAN Li<sup>1\*</sup> (1. Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province, Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China; 2. Jiangxi College of TCM, Fuzhou 344000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare micromeritic properties and dissolution of each ultrafine powder of berberine hydrochloride for improving its dissolution efficiency. **Method:** Berberine hydrochloride was crushed by vibration mill. Particle size, specific surface area and porosity of samples were detected. The crystal structure of ultrafine powder was analyzed by differential scanning calorimetry (DSC). *In vitro* dissolution of berberine hydrochloride power was investigated. **Result:** After crushed, the minium value of  $d_{0.9}$  (90% of particle size cumulative distribution) of berberine hydrochloride could reach 38.78  $\mu\text{m}$ . In a word, specific surface area and porosity varied from grinding time, they significantly increased in 4 minutes; after 4 minute, they decreased with increasing of grinding time. DSC curve indicated that the product of crystallinity decreased in different extent. Dissolution test showed that dissolution effect of berberine hydrochloride powder improved by comparing with the original powder, dissolution effect of the 4 min powder by crushing was the best. **Conclusion:** After crushed by vibration mill, some powder properties and dissolution of berberine hydrochloride can improve, this study will give a theoretical guidance for clinical medication and formulation development of drugs.

**[Key words]** micronization; berberine hydrochloride; micromeritic property; dissolution; specific surface area; porosity

**[收稿日期]** 20150130(011)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81274098);国家基础人才培养基金项目(J13100340-19)

**[第一作者]** 何婧,在读硕士,从事中药新制剂、新技术、新剂型研究,Tel:028-61800127,E-mail:443993017@qq.com

**[通讯作者]** \*韩丽,教授,博士生导师,从事中药新制剂、新技术、新剂型研究,Tel:028-61800127,E-mail:hanliy@163.com

盐酸小檗碱临床常用于治疗胃肠炎、细菌性痢疾、急性扁桃体炎等疾病。近年研究者发现其有治疗心律失常、糖尿病和抗肿瘤等作用<sup>[1]</sup>。盐酸小檗碱味极苦,微溶于水或乙醇,药动学研究表明盐酸小檗碱吸收较差<sup>[2]</sup>,限制其制剂吸收的主要因素恰是低溶解度。2010 年版《中国药典》二部收载的盐酸小檗碱片剂和胶囊剂存在溶解度差、药物溶出慢、吸收差等缺点<sup>[3]</sup>。因此,提高盐酸小檗碱的溶出度,解决其体内吸收,在保证生物活性的同时改善生物利用度成为关键。为解决此问题,药学工作者做了大量研究,主要通过制剂学手段来改善,主要方式有制成环糊精包合物<sup>[4]</sup>、固体分散体<sup>[5-6]</sup>等,但其大生产适应性较差。微粉化是重要的改善难溶性药物溶出度及生物利用度的方法<sup>[7]</sup>。本实验采用振动式低温超微粉碎方式对盐酸小檗碱进行超微粉碎,研究其粉体学性质,考察盐酸小檗碱各粉体在水中溶出规律的差异,为该成分的制剂开发提供参考。

### 1 材料

SYFM-8 II 型振动式药物超微粉碎机(济南松岳机器有限公司),SC69-02 型水分加速测定仪(上海良平仪器仪表有限公司),BT-9300ST 型激光粒度分布仪(丹东百特仪器有限公司),DZF-6050 型真空干燥箱(上海新苗医疗器械制造有限公司),AB265-S 型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司),FST-III-10 精密型超纯水机(上海富诗特),TU-1901 型紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),ZRS-8L 型智能溶出实验仪(天津市盛鑫通达科技有限公司),JW-BK112 型比表面及孔径分析仪(北京精微高博科学技术有限公司),DSC-100 型差示扫描量热仪(南京大展机电技术研究所)。盐酸小檗碱原料药(四川省玉鑫药业有限公司,批号 140901,纯度 98.3%),盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110713-200911,纯度 ≥ 98%),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 样品的制备** 取盐酸小檗碱原料药 320 g,投入超微粉碎机中,采用柱状不锈钢介质,介质填充率 80%,振幅 5.5 mm,于(-10 ± 5) °C 粉碎,分别于 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 25, 30 min 取样,30 min 时全部取出,所有样品置于干燥器中,密封保存。

**2.2 粒径的测定** 称取盐酸小檗碱各粉体样品,每份约 3 g,置于表面皿中,60 °C 真空干燥 4 h。利用激光粒度仪测定各样品的粒子体积累积分布图中 90% 处粒径值( $d_{0.9}$ ),以  $d_{0.9}$  为纵坐标,粉碎时间为

横坐标,得回归方程  $Y = -0.045X^3 + 2.756X^2 - 20.604X + 80.05$  ( $r = 0.9929, P < 0.01$ )。推算在 4.16 min 时粒径达最小值 38.78 μm,而后粒子聚集,粒径增加,进入逆粉碎区。在粉碎 6 min 及其后取样时,均观察到有粒子团聚现象,这与上述推论相吻合。

**2.3 比表面积及孔隙率的测定** 称取盐酸小檗碱原始粉末和粉碎 2, 4, 6, 9, 18 min 粉末,分别置于称量瓶中,减压干燥除去水分,将待测粉体样品装入一段封闭的试管状样品管内,用氮气吹至样品恒重,测定各样品的比表面积及孔隙率,结果见表 1, 2。

表 1 盐酸小檗碱粉体比表面积测试

**Table 1 Specific surface area of berberine hydrochloride powder**  $m^2 \cdot g^{-1}$

样品	BET 比表面积	Langmuir 比表面积	BJH 累积 吸附表面积 (17~3 000 埃)	BJH 累积 脱附表面积 (17~3 000 埃)
原始粉末	2.285	3.536	3.842	1.865
粉碎 2 min	2.430	4.488	4.722	3.835
粉碎 4 min	2.727	5.235	5.415	3.873
粉碎 6 min	1.649	3.209	3.235	2.833
粉碎 9 min	1.019	2.059	2.265	2.040
粉碎 18 min	0.932	2.317	2.104	2.135

表 2 盐酸小檗碱粉体孔体积测试

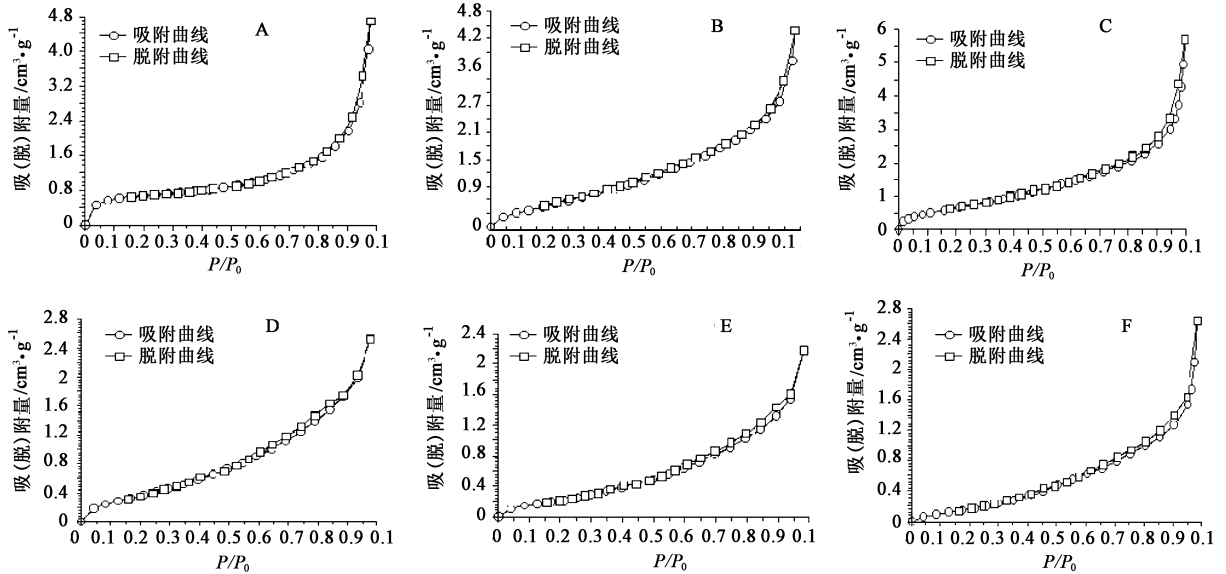
**Table 2 Pore volume of berberine hydrochloride powder**  $cm^3 \cdot g^{-1}$

样品	单点吸附 总孔体积	t-Plot 微孔体积	BJH 累积 吸附孔体积 (17~3 000 埃)	BJH 累积 解吸孔体积 (17~3 000 埃)
原始粉末	0.007	0.000 48	0.007 72	0.007 10
粉碎 2 min	0.007	0.000 05	0.008 15	0.007 71
粉碎 4 min	0.009	-0.000 62	0.010 18	0.009 46
粉碎 6 min	0.004	-0.000 49	0.004 82	0.004 67
粉碎 9 min	0.003	-0.000 42	0.004 09	0.003 98
粉碎 18 min	0.004	-0.000 44	0.004 80	0.004 79

BET 比表面积与 Langmuir 比表面积是采用  $N_2$  吸附法表征物料比表面积的核心指标。由表 1, 2 可知,粉碎 2, 4 min 的盐酸小檗碱粉末比表面积均比原始粉末大;而粉碎 6, 9, 18 min 时, BJH 脱附表面积均比原始粉末有所增加,粉末其他比表面积均比原始粉末小,并且随着粉碎时间的增加,比表面积逐渐减小。由图 1 可知,6 种粉末的吸附等温线均属于 IV 型,各存在 1 个吸附“稳定平台”,且完全闭合,说明各样品的孔结构良好,多孔结构相似;曲线存在一定的回线滞后现象,表明样品中含有狭窄裂缝,滞后程度可由吸附与解吸曲线间的面积进行表征。结果表明滞后程度排序为粉碎 18 min < 粉碎 9 min <

粉碎 6 min < 粉碎 2 min < 初始粉末 < 粉碎 4 min。  
粉碎 2, 4 min 的等温曲线与原始粉末类似, 发生凝  
聚与蒸发时相对压力集中分布于 0.8 ~ 1.0, 表明样  
品中存在大孔, 4 min 样品 N<sub>2</sub> 吸附量最大, 与上述  
4 min 样品比表面积及单点总孔体积最大相吻合。

而粉碎 6, 9, 18 min 粉末三者的等温曲线类似, 回线  
滞后现象集中于中压区, 提示这 3 种样品中中孔分  
布较多。由于盐酸小檗碱大多以 2 个结晶水分子的  
形式存在, 可能在粉碎过程中, 水的存在形式及含量  
发生变化, 而导致孔径分布不均。

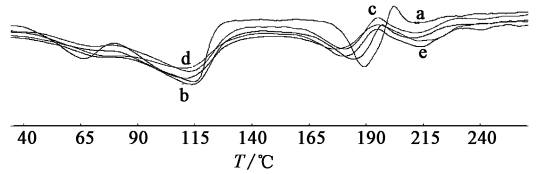


A. 原始粉末; B. 粉碎 2 min; C. 粉碎 4 min; D. 粉碎 6 min; E. 粉碎 9 min; F. 粉碎 18 min

图 1 盐酸小檗碱样品吸附-解吸等温线

Fig. 1 Adsorption-desorption isotherms of berberine hydrochloride samples

**2.4 差示扫描量热 (DSC) 分析** 据报道<sup>[8]</sup> 国内各  
企业生产的盐酸小檗碱存在 3 种晶型, 熔点约分别  
为 150, 190, 210 °C, 常见晶型 190 °C。采用参比物  
为空铝坩锅, 氮气流 20.0 mL·min<sup>-1</sup>, 升温速率  
10.00 °C·min<sup>-1</sup>, 扫描温度 20 ~ 280 °C, 样品量约  
10 mg。将原始粉末和粉碎 2, 4, 6, 9, 18 min 粉末进  
行 DSC 分析, 见图 2。结果显示盐酸小檗碱的熔点  
约 190 °C。微粉吸热峰较原始粉末稍提前。盐酸小  
檗碱原始粉在 50 ~ 120 °C 存在 2 个吸热峰, 推测分  
别为游离水和结晶水的吸热峰。其中较低温度、较  
平坦的为游离水的吸热峰, 而温度较高、较陡的为结  
晶水的吸热峰。而微粉可能由于游离水的不存在,  
故在 55 °C 左右无吸热峰。经振动磨粉碎的微粉的  
曲线与原始粉末类似, 熔融热焓值 ( $\Delta H$ ) 均有不同  
程度减小, 提示粉末结晶度有不同程度的下降。



a. 原始粉末; b. 粉碎 2 min; c. 粉碎 4 min; d. 粉碎 6 min; e. 粉碎 18 min

图 2 盐酸小檗碱粉末 DSC

Fig. 2 DSC curves of berberine hydrochloride powder

**2.5 盐酸小檗碱的含量测定**

**2.5.1 对照品溶液的配制** 精密称取于 105 °C 干  
燥 1 h 的盐酸小檗碱对照品 18.38 mg, 置 100 mL 量  
瓶中, 加水使完全溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.5.2 测定波长的选择** 取盐酸小檗碱对照品溶  
液, 在 200 ~ 400 nm 进行紫外扫描, 选择具有吸收较

大、较稳定的 263 nm 为检测波长。

**2.5.3 标准曲线的绘制** 精密量取 2.5.1 项下对  
照品溶液 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 mL, 分  
别置于 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度。以水为空  
白对照, 在 263 nm 处测定吸光度 A, 以 A 对质量浓  
度进行回归计算, 得回归方程  $C = 13.358A + 0.081$   
( $r = 0.9999$ ), 线性范围 0.919 ~ 18.38 mg·L<sup>-1</sup>。

**2.6 溶出度试验** 按 2010 年版《中国药典》二部  
附录中溶出度测定法第二法进行测定, 转速 50 r·  
min<sup>-1</sup>, 水浴温度 (37 ± 0.5) °C, 溶出介质为水 1 L。  
精密称取各样品 0.15 g, 分别置于溶出仪中进行溶  
出, 于 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 240 min  
时各取样 5 mL, 同时补充等体积同温度的溶出介

质。样品溶液经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液 1 mL,加水 7 mL 稀释,摇匀。以药物中盐酸小檗碱质量分数 98.3% 计算累积溶出率,见图 3。

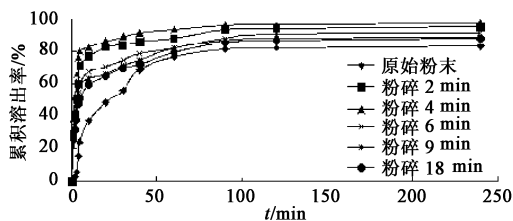


图 3 盐酸小檗碱粉末体外溶出曲线

Fig. 3 *In vitro* release curves of berberine hydrochloride powder

将图 3 中累积溶出率按威布尔分布模型进行数据处理,以  $\ln[1 - F(t)]^{-1}$  为纵坐标,  $\ln t$  为横坐标进行直线回归,计算各样品溶出参数  $t_{50}$  (溶出 50% 的时间) 和  $t_d$  (溶出 63.2% 的时间),见表 3。

表 3 盐酸小檗碱粉末溶出参数

Table 3 Dissolution parameters of berberine hydrochloride powder

样品	回归方程	<i>r</i>	$t_{50}$ /min	$t_d$ /min
原始粉末	$Y = 1.018X - 3.619^{1)}$	0.964 8	24.42	35.00
粉碎 2 min	$Y = 0.415X - 0.788^{1)}$	0.961 4	2.76	6.78
粉碎 4 min	$Y = 0.362X - 0.403^{1)}$	0.949 2	1.11	3.04
粉碎 6 min	$Y = 0.364X - 0.872^{1)}$	0.980 3	4.01	10.98
粉碎 9 min	$Y = 0.364X - 0.945^{1)}$	0.975 1	4.89	13.38
粉碎 18 min	$Y = 0.390X - 1.115^{1)}$	0.987 3	6.80	17.36

注:经回归方程方差分析<sup>1)</sup> $P < 0.001$ 。

由图 3 可知,在溶出时间 50 min 前,各样品溶出曲线均较陡峭,表明溶出率变化较快。而之后变化相当缓慢,最后处于一个相对平稳区。综合表 3 与图 3 可知,溶出快慢次序为粉碎 4 min > 粉碎 2 min > 粉碎 6 min > 粉碎 9 min > 粉碎 18 min > 原始粉末。表明经振动磨粉碎过的盐酸小檗碱溶出效果均比原始粉末好。其中尤以粉碎 4 min 的粉末溶出效率最好,显著加快了盐酸小檗碱的溶出,至 240 min 时,溶出量达 97%,与原始粉末相比,溶出量增加了近 17%。

综合上述指标,将超微粉碎时间拟定 4 min,粒径达 38.84 μm 时,溶出效果较佳。这与粉碎 4 min 粉末的比表面积及孔体积最大的结果相吻合。提示比表面积及孔体积在一定条件下与溶出速率存在正相关。结合 DSC 图谱,各微粉的结晶度均较原始粉末有所减小,提示结晶度的减小有利于盐酸小檗碱的溶出。

### 3 讨论

振动磨机<sup>[9]</sup>是利用研磨介质在作高频振动的

筒体内对物料进行冲击、摩擦、剪切、挤压等作用而使物料粉磨的设备,可实现在超低温条件下工作,磨粉效率高、粉磨粒度集中。盐酸小聚碱无论是从植物提取还是人工合成品均以含 2 个结晶水的形式存在。冯有龙等<sup>[10]</sup>曾将盐酸小聚碱于 120 °C 干燥 5 h 后,测得水分 9.3%,与盐酸小聚碱的理论含结晶水 8.8% 相当。说明盐酸小聚碱中的水分含量较高,且不易除去。在粉碎过程中因强烈的冲击作用会使药物中的水分迁出,在颗粒之间形成液桥,增强颗粒间粘接力,而造成团聚,从而影响颗粒的分散性;因此在粉碎到一定时间后,颗粒聚集长大,比表面积与孔隙度的变化复杂,这些极大可能与其含水量高有关<sup>[11]</sup>。根据实验结果可知,采用振动磨粉碎可减小药物粒径,增大比表面积与孔隙度,降低其结晶度,使粉末与溶出介质有更大的接触面积,从而促进难溶性药物的溶出。提示微粉化是重要的改善难溶性药物溶出度及生物利用度的方法。

#### [参考文献]

[1] 李波,朱维良,陈凯先,等.小檗碱及其衍生物的研究进展[J].药学学报,2008,43(8):773-778.  
 [2] 许成山,周克元.小檗碱抗肿瘤作用研究进展[J].现代肿瘤医学,2009,17(1):147-149.  
 [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.二部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:639-640.  
 [4] 张锴,陈小慧,杨群.盐酸小檗碱-羟丙基-β-环糊精包合物的制备、表征及溶出度研究[J].中国药房,2014,25(25):2349-2351.  
 [5] 胡霞,徐小亮,李宏树,等.盐酸小檗碱固体分散体的制备及溶出特性观察[J].武警医学,2010,21(1):30-33.  
 [6] 呼自顺,陈宇洲,王琤.盐酸小檗碱泊洛沙姆 188 固体分散体的制备[J].中国药房,2010,21(11):990-992.  
 [7] 冀艳艳,韩国华,朱澄云.改善口服难溶性药物生物利用度的方法[J].中国药剂学杂志,2012,10(5):86-92.  
 [8] 杨永刚,王震红,刘东辉.盐酸小檗碱的热特征分析[J].中国药师,2011,14(7):963-965.  
 [9] 张春霖.浅谈振动磨机工作参数在磁粉方面的选择与应用[J].企业技术开发,2011,30(7):13-14.  
 [10] 冯有龙,曹玲,王玉.HPLC 法测定中药中盐酸小檗碱时应注意的问题[J].中国药品标准,2007,8(6):48-49.  
 [11] 王兴慧,李俊生,吕佳佳,等.盐酸小檗碱脂质体的制备工艺优选及体外释放性质考察[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(18):39-42.

[责任编辑 刘德文]