

不同粒径白及粉的粉体学性质及体外溶出度比较

刘珈羽, 郭换, 肖佳雯, 文兰梅, 陈林, 陈鸿平*, 刘友平*

(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)

[摘要] 目的:研究不同粒径白及粉的一般粉体学特性及白及总多糖的体外溶出度变化特征和规律,为白及粉的粒径控制和应用提供实验依据。**方法:**采用干湿两用激光粒度仪测定粉末粒径,同时对堆密度、休止角、吸湿性等进行测定;采用桨法对白及粉在不同溶出介质(水、人工胃液、人工肠液)中溶出度进行测定。**结果:**白及粉的粉体学性质随粒径的减小流动性变差,吸湿性减弱。而不同粒径粉体溶出度随粒径的减小呈降低趋势,在水和人工胃液介质中细粉、最细粉的累积溶出率高于2种微粉,而在人工肠液中细粉溶出速率和累积溶出率高于其他粉体;不同粒径的白及粉体在不同溶出介质中溶出度大小排序为人工胃液>水>人工肠液。**结论:**白及粉的粉粹粒度对白及总多糖的溶出有明显影响,同时其溶出度还受溶出介质的影响,为筛选白及粉的临床应用最佳粒径提供了参考。

[关键词] 白及; 粉末; 粉体学性质; 体外溶出度; 粒径; 吸湿性; 多糖

[中图分类号] R283.6;R945;R917;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)03-0025-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030025

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1907.066.html>

[网络出版时间] 2017-11-02 19:07

Comparison of Micromeritics Properties and *in Vitro* Dissolution of Bletillae Rhizoma Powder with Different Particle Size

LIU Jia-yu, GUO Huan, XIAO Jia-wen, WEN Lan-mei, CHEN Lin, CHEN Hong-ping*, LIU You-ping*
(Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, 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)

[Abstract] **Objective:** To compare the differences about general micromeritics properties of Bletillae Rhizoma powders and *in vitro* dissolution of total polysaccharides in this herb, in order to provide evidence for application and particle size control of Bletillae Rhizoma powder. **Method:** Particle sizes of Bletillae Rhizoma powders were determined by dry and wet laser particle size analyzer, bulk density, angle of repose and hygroscopicity of Bletillae Rhizoma powder were investigated and evaluated. *In vitro* cumulative dissolution rates of Bletillae Rhizoma powder in different dissolution medium were detected by stirring paddle method. **Result:** The micromeritics properties of Bletillae Rhizoma powder has changed, with the decreased of particle size, liquidity decreased and moisture weakened. The *in vitro* dissolution of Bletillae Rhizoma powder reduced with the particle size decreased. The cumulative dissolution of fine powder and finest powder were higher than micropowder in

[收稿日期] 20170726(001)

[基金项目] 四川省科技厅科技支撑项目(2016SZ0038);成都市科技局科技项目(2014-HM01-00407-SF)

[第一作者] 刘珈羽,在读硕士,从事中药化学成分与质量标准化应用研究,Tel:15184384109,E-mail:1260304644@qq.com

[通信作者] *刘友平,博士,研究员,从事中药质量标准化及药效物质基础研究,Tel:028-61800103,E-mail:liu_youping00@163.com;

*陈鸿平,博士,副教授,从事中药质量标准化及药效物质基础研究,Tel:13982283303,E-mail:chen_hongping@163.com

distilled water and simulated gastric fluid; the dissolution rate and the cumulative dissolution rate of fine powder was significantly higher than the other powders in the simulated intestinal fluid. The order of different dissolution medium for Bletillae Rhizoma powders by cumulative dissolution rates was simulated gastric fluid > distilled water > simulated intestinal fluid. **Conclusion:** Particle size of Bletillae Rhizoma powder has obvious effect on the dissolution of total polysaccharides and the dissolution medium has an obvious influence on the dissolution rates, which provides a reference for screening optimal particle size of Bletillae Rhizoma powder in clinical application.

[Key words] Bletillae Rhizoma; powder; micromeritics properties; *in vitro* dissolution; particle size; hygroscopicity; polysaccharide

粉末是中药应用的一种形式^[1],早在《神农本草经》^[2]就记载:“药性有适宜丸者,宜散者,宜水煎者,宜酒浸者,宜煎膏者,亦有一物兼宜者,亦有不可入汤酒者,并随药性,不得越违”。现代研究表明,粉末饮片具有有效成分溶出速率快、生物利用度高、治疗作用明显及携带方便等特点,目前已被广泛应用于临床^[3];尤其贵重药材直接冲服,可以较大地提高利用价值,如三七、人参、贝母等贵重药材的粉末饮片目前已得到了较为广泛应用和发展^[4-6]。

粉末入药从工艺的角度出发,将粉末粒径控制在一定范围有利于有效成分溶出,有研究发现随粉体粒径的不同,其粉体学特性和体外溶出度等都在不同程度的差异^[7-9]。张立国等^[10]研究发现在甘草粉末制备过程中,将粒径控制在 105 ~ 150 μm ,可使样品中活性成分甘草酸、甘草苷的溶出量较高;倪力军等^[11]研究发现马钱子粉的粒径控制在 100 ~ 200 目为宜。白及为兰科植物白及的干燥块茎^[12],《神农本草经》^[2]记载了白及“主痈肿恶疮败疽,伤阴死肌……”的治疗作用,现代临床广泛用于治疗咳血、吐血、外伤出血、疮疡肿毒及皮肤皲裂等。前期对白及入药历史沿革考证发现,白及历来主要以粉末入药,而现代白及粉在临床上也多单独应用和与其他中药配伍使用,但目前尚无关于白及粉入药粒径大小及其粉体学特征的研究。本实验拟对不同粒径大小的白及粉进行一般粉体学性质及体外溶出度的变化特征和变化规律分析,为白及粉的粒径优选和合理应用提供参考。

1 材料

FW-400A 型高速万能粉碎机(北京科伟永兴仪器有限公司),JL-6000 型干湿两用激光粒度仪(成都精新粉体测试设备有限公司),DZKW-4 型电子恒温水浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司),708-DS 型溶出度仪和 G8453 型二极管阵列紫外分光光度计(美国安捷伦公司),UPT-I-10T 型优普超纯水器(成都超纯科技有限公司),BP211D 型 1/10 万电

子分析天平和 BP121S 型 1/1 万电子分析天平(德国 Sartorius 公司),HWS 型药物稳定性试验箱(北京中兴伟业仪器有限公司)。

白及药材于 2016 年 11 月 19 日采自广元太兴药业种植基地,经 DNA 条形码内部转录间隔区 2 (ITS2)序列二级结构鉴定为兰科植物白及 *Bletilla striata* 的干燥块茎;*D*(+)-无水葡萄糖对照品(中国食品药品检定研究院,批号 MUST-11020603,纯度 99.9%),人工胃液(精密量取稀盐酸 16.4 mL,加水 800 mL 使溶解,加入胃蛋白酶 10 g,溶解后摇匀,加水稀释至 1 L,即得)和人工肠液(称取磷酸二氢钾 6.8 g,加水 500 mL 使溶解,用 0.1 mol·L⁻¹氢氧化钠调节 pH 6.8,另取胰酶 10 g,加水溶解后将两液混合,加水稀释至 1 L,即得)均为实验室自制,水为蒸馏水,试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 白及粉末的制备 取一定量的干燥白及药材置于高速万能粉碎机中,粉碎 3 ~ 4 min,分级过筛,得细粉(过 80 目筛),最细粉(过 100 目筛),200 目微粉(过 200 目筛),300 目微粉(过 300 目筛)。

2.2 粒度的测定与比较 分别取不同粒径白及粉少量,采用干湿两用激光粒度仪测定粒径分布,见表 1。 D_{10} , D_{50} , D_{90} 分别表示小于该粒径的粒子在全粒子群中的百分比为 10%, 50%, 90%, D_{50} 和 D_{90} 越小,表示粉末整体粒径越小。结果发现不同粒径的 D_{10} , D_{50} , D_{90} 差异较大,200 目微粉和 300 目微粉的 D_{10} , D_{50} , D_{90} 明显小于细粉和最细粉。

2.3 休止角及堆密度的比较 将漏斗固定于水平放置的绘图纸的上方,漏斗下口距绘图纸的高度为 H ,小心将粉末倒入漏斗中,一直到漏斗下方形成的圆锥体尖端接触到漏斗下口为止,圆锥体的底面直径为 $2R$,由公式 $\text{tg}\theta = H/R$ 计算休止角(θ)。将一定量(M)粉体轻轻装入量筒后得堆体积(V),由公式 $\rho = M/V$ 计算堆密度(ρ),见表 2。结果发现随白及粉粒径的减小,休止角逐渐增大,且均 > 40 度;而

表 1 白及粉末的粒径分布与测定

Table 1 Determination of particle size distribution of Bletillae Rhizoma powder

样品	D_{10}	D_{50}	D_{90}
细粉	8.284	36.063	251.479
最细粉	9.310	35.879	168.310
200 目微粉	2.111	24.832	56.783
300 目微粉	1.433	19.584	48.154

白及粉堆密度随粒度减小而减小,说明白及粉体流动性随着粒度的减小而变弱,粒径越小对白及粉的流动性有不利影响。

表 2 白及粉末的休止角及堆密度比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 2 Comparison of bulk density and angle of repose of Bletillae Rhizoma powder ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	休止角/度	堆密度/ $g \cdot cm^{-3}$
细粉	42.663 \pm 0.279	0.481 \pm 0.004
最细粉	49.731 \pm 0.797	0.454 \pm 0.014
200 目微粉	60.328 \pm 1.047	0.335 \pm 0.013
300 目微粉	62.061 \pm 1.205	0.315 \pm 0.009

2.4 吸湿性比较

2.4.1 不同粒径白及粉的吸湿率测定 将已干燥至恒重的不同粒径白及粉置于恒温培养箱(25 ℃, 相对湿度 75%)中,分别于 2, 4, 8, 2, 24, 48, 72, 96, 144 h 取出称量,按吸湿率 = (吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量 \times 100% 计算,绘制吸湿率-

表 3 不同粒径白及粉吸湿率的拟合曲线方程

Table 3 Fitting curve equations of moisture absorption rate of Bletillae Rhizoma powder with different particle size

样品	吸湿曲线方程	r	$v/g \cdot h^{-1}$	$a/g \cdot h^{-2}$	t'/h	$w'/\%$
细粉	$Y = -0.0128X^2 + 0.9683X + 4.5972$	0.9848	-0.0256t + 0.9683	-0.0256	37.82	22.91
最细粉	$Y = -0.0124X^2 + 0.9609X + 4.7274$	0.9922	-0.0248t + 0.9609	-0.0248	38.75	23.34
200 目微粉	$Y = -0.0115X^2 + 0.8730X + 4.4535$	0.9873	-0.0230t + 0.8730	-0.0230	37.96	21.14
300 目微粉	$Y = -0.0092X^2 + 0.7119X + 5.3466$	0.9887	-0.0184t + 0.7119	-0.0184	38.69	19.12

2.5 白及总多糖的含量测定

2.5.1 对照品溶液的制备 精密称取 105 ℃ 温度下干燥至恒重的无水葡萄糖对照品 5.3975 mg,置于 25 mL 量瓶中,加水溶解并定容至刻度,得 0.2159 $g \cdot L^{-1}$ 对照品溶液,用时稀释 1 倍。

2.5.2 供试品溶液的制备 取白及粉末(过 3 号筛)0.2 g,精密称定,精密加入水 50 mL,称定质量,加热回流 1 h(保持微沸),放冷,用水补足减失的质量,滤过,精密量取续滤液 5 mL,加入无水乙醇 30 mL,静置 1 h,4 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 15 min,沉淀加

时间曲线,见图 1。

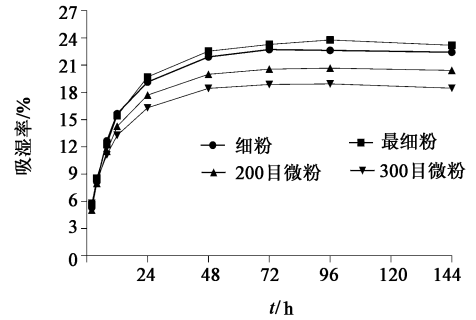


图 1 不同粒径白及粉的吸湿率-时间曲线

Fig. 1 Moisture percentage-time curves of Bletillae Rhizoma powder with different particle size

2.4.2 不同粒径白及粉吸湿率-时间曲线的拟合

采用 GraphPad Prism 6 软件对吸湿率-时间曲线进行拟合,得拟合回归曲线。通过分析发现,该拟合曲线与一元二次方程曲线的左半段拟合度较好,即吸湿方程为 $w = At^2 + Bt + C$, w 为吸湿率, t 为吸湿时间, A, B 和 C 均为常数。得到吸湿速率 (v) = $dw/dt = 2At + B$,进而得到吸湿加速度 (a) = $dv/dt = 2A$ 。当吸湿达到平衡时, $v = 0$,则吸湿平衡时间 (t') = $-B/2A$,此时的平衡吸湿率为 w' , $w' = At'^2 + Bt' + C$,见表 3。结合图 1 和表 3 结果可知,不同粒径白及粉在 25 ℃, 75% 条件下吸湿率随着时间的延长而不断增加,在 38 h 左右达到吸湿平衡,此时平衡吸湿率为最细粉 > 细粉 > 200 目微粉 > 300 目微粉。

热水溶解,加水定容至 100 mL,即得。

2.5.3 苯酚-硫酸试液的制备 精密量取浓硫酸 50 mL 于 250 mL 锥形瓶中,精密加入到 10 mL 水中,摇匀,冷却,加入苯酚 0.6 g,超声使溶解,混匀,即得。

2.5.4 标准曲线的绘制 精密吸取无水葡萄糖对照品溶液 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 mL,分别置于 10 mL 具塞试管中,各管加水稀释至 2 mL,精密加入苯酚-硫酸显色剂 5 mL,静置 10 min,再于沸水浴反应 30 min,取出,冰水浴反应 10 min,以水 2 mL 为空白

白,照紫外-可见分光光度法[2015年版《中国药典》(一部)附录VA],在490 nm处测定吸光度A,以A为纵坐标,葡萄糖质量为横坐标,得线性回归方程 $Y=4.2579X+0.1247$ ($r=0.9995$),线性范围0.0432~0.1295 mg。

2.5.5 精密度试验 精密吸取无水葡萄糖对照品溶液1.0 mL,共6份,分别置于具塞试管中,按2.5.4项下自“各管加水稀释至2 mL”起操作,在490 nm处测定A,计算RSD 1.8%,表明仪器精密度良好。

2.5.6 重复性试验 称取同一批药材6份(每份约0.2 g),精密称定,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.4项下自“各管加水稀释至2 mL”起操作,在490 nm处测定A,结果表明白及总多糖质量分数77.49%(以无水葡萄糖计),RSD 1.5%,表明该方法重复性良好。

2.5.7 稳定性试验 精密量取白及供试品溶液1.0 mL,按2.5.4项下自“各管加水稀释至2 mL”起操作,室温放置,每隔30 min在490 nm处测定1次A,结果RSD 0.4% ($n=6$),表明供试品溶液在2.5 h内稳定性良好。

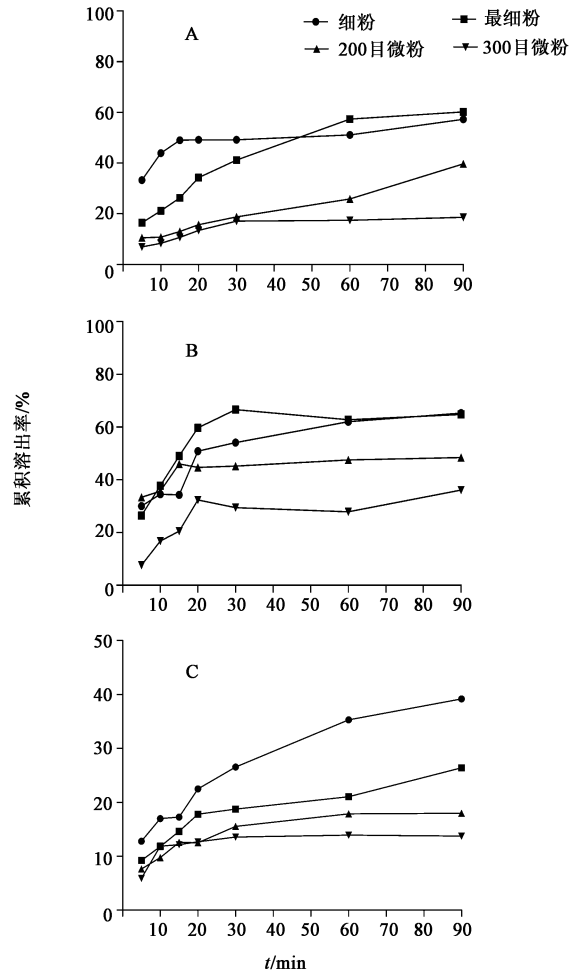
2.5.8 加样回收试验 精密称定已知总多糖含量的白及药材粉末0.1 g(质量分数以无水葡萄糖计为77.49%),共6份,分别精密加入无水葡萄糖对照品80 mg,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.4项下自“各管加水稀释至2 mL”起操作,结果平均加样回收率97.46%,RSD 3.6%。

2.6 不同溶出介质下的溶出度比较

2.6.1 溶出度样品的制备 分别取2.1项下不同粒径的白及粉约2 g,精密称定,投入溶出仪中,按2015年版《中国药典》^[13](四部)通则0931溶出度与释放度测定方法中的桨法进行测定,分别以已超声脱气的水、人工胃液、人工肠液500 mL为溶剂,转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,温度 $(37.0\pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$,分别于5,10,15,20,30,60,90 min取样10 mL,同时向溶出杯中补充相同温度和体积的介质,取出的样品溶液于 $4000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液进行测定。

2.6.2 溶出度的测定 精密量取不同溶出介质下离心后的上清液5 mL,加入无水乙醇30 mL,摇匀,静置沉淀1 h, $5000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,倾去上清液,沉淀用少量热水溶解,放冷,于100 mL量瓶加水定容,摇匀,备用。按2.5.4项下方法操作,计算累积溶出率 $=A_n + (A_n + A_{n-1} + \dots + A_2 + A_1) \times V_1 / V_2$,式中 A_n 为某个时间点的溶出率, V_1 为各时间点

固定取样体积, V_2 为溶出介质体积^[14]。见图2。



A. 水;B. 人工胃液;C. 人工肠液

图2 白及粉在不同介质中的体外溶出曲线

Fig.2 *In vitro* dissolution curves of Bletillae Rhizoma powder in different dissolution medium

3 讨论

3.1 不同粒径白及粉的粉体学性质分析 休止角和堆密度均可反映粉体流动性。 θ 是粉体流动性的重要参数, θ 越小粉体的流动性越好,原因是粒径越小,颗粒间相互黏附力越大,不利于粉体流动,故 θ 增大,而粉体表面积逐渐变大,颗粒间的摩擦力逐渐增大,妨碍粉体颗粒的堆积,堆积体积增大,因此 ρ 减小,流动性变弱。一般认为 $\theta\leq 30$ 度时流动性好, $\theta\leq 40$ 度时可以满足生产过程中的流动性需求^[9]。由数据分析可知,不同粒径白及粉的 θ 均 >40 度,其中微粉的 θ 均 >60 度,说明白及粉的整体流动性较差,在实际应用过程中需加入辅料以改善流动性。从吸湿性数据可知,白及粉吸湿率随着时间的延长而不断增加,在38 h左右达到吸湿平衡后,平衡吸湿率大小排序为最细粉 $>$ 细粉 $>$ 200目微粉 $>$ 300

目微粉,说明随着粒径减小吸湿性减弱,原因可能为粉末于初始阶段吸湿加速度大,在表面团聚较严重,从而防止了包裹于内部的白及粉继续吸湿,故而平衡吸湿率小。

3.2 不同粒径白及粉的体外溶出度分析 多糖是白及中的活性成分,其溶出率、溶出量的多少关系该药材药效的发挥。根据理论分析,中药材粉末粒径越小,其在溶出介质中溶出时与溶媒的接触面积越大,扩散速率越快,有效成分的溶出也相应越快。本文体外溶出度结果发现,白及粉粒径越小的溶出量越低,因为随粒径的减小,药材表面积急剧增大,使其表面能增加,药物粉体对极性成分的吸附力增大,从而不易溶出;其次可能与白及粉本身的性质有关,白及粉粒径越小,在溶出介质中容易形成黏液质,聚成团块,而阻碍白及总多糖进一步溶出。说明并不是所有药材粉末粒径越小越好,需根据药材的本身性质来考虑粉末饮片的粉碎粒度,这一结果可为优选白及粉的粒径提供参考。

3.3 不同溶出介质中白及粉的溶出度分析 本实验比较了不同 pH 条件下白及粉的溶出行为,试验是根据药物在体内胃肠道中的运转状态制定的,较为接近药物在体内的实际溶出情况,以便相对准确地对白及有效成分的溶出度情况进行评估。以白及总多糖为评价指标,测定其在水、人工胃液、人工肠液中的溶出情况,通过分析发现,白及总多糖的溶出度排序为人工胃液 > 水 > 人工肠液,说明在酸性胃液作用下白及中总多糖溶出高,白及总多糖在胃液中更有利于吸收,且溶出环境对白及总多糖的溶出度影响较为明显。然而体内实际情况较为复杂,体外溶出度并不能完全代体内的溶出情况,下一步将从体内研究不同粒径白及粉的溶出情况。

[参考文献]

[1] 刘芳,傅超美,李小红,等. 中药粉末饮片的研究与应

用进展分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 222-225.

- [2] 明·滕弘. 神农本草经[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2008: 18, 56.
- [3] 成金乐, 郑夏生, 杨泽锐, 等. 中药饮片粉末的历史与应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(9): 1539-1545.
- [4] 陈绪龙, 赵国巍, 廖正根, 等. 不同粒径三七粉体物理特性及体外溶出行为的比较[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 1971-1974.
- [5] 蔡璐, 梁少瑜, 戴开金, 等. 人参超微粉与细粉的体外溶出度比较[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(10): 1547-1550.
- [6] 吴娜, 杨诗龙, 严丹, 等. 粉末中药鉴别方法的研究进展与思考实践[J]. 中草药, 2015, 46(10): 1413-1419.
- [7] 何婧, 张喻娟, 田力, 等. 微粉化对盐酸小檗碱粉体学性质和溶出度的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 5-8.
- [8] 鹿丽丽, 萧伟, 徐连明, 等. 不同粒径龙血竭粉的物理性质及体外溶出度比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 14-16.
- [9] 严红梅, 丁冬梅, 孙娥, 等. 微粉化对黄芩苷粉体学性质的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 653-656.
- [10] 张立国, 闫志慧, 陈露, 等. 粒径对甘草粉末中甘草酸、甘草苷的影响[J]. 中草药, 2013, 44(23): 3328-3333.
- [11] 倪力军, 盖群, 陈露, 等. 不同粒径马钱子粉中马钱子碱、土的宁的含量分析与比较[J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2012, 38(2): 195-199.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 103.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 121.
- [14] 李枝端. 溶出度实验中累积溶出率数据的校正及 EXCEL 应用[J]. 西北药学杂志, 2004, 19(5): 198-199.

[责任编辑 刘德文]