

复方贝母散超微粉的制备及粉体表征 和物理特性对比

乐大勇¹, 王琼¹, 安静¹, 张隽², 吴清^{1*}, 王玉蓉¹, 杨玉芬³, 盖国胜³, 萧伟^{4,5*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 济宁市食品药品监督管理局, 山东 济宁 272000;
3. 清华大学材料系, 北京 100084; 4. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001;
5. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 目的:以复方贝母散为研究对象,探讨复方中多种类多质地药物超微粉的制备及其性质。通过对细粉和超微粉的粉体表征及物理性质进行比较研究,为超微粉碎技术在中药复方的推广应用提供试验依据。方法:以粒径和细胞破壁率为指标,采用激光粒度分布仪测定药物各级超微粉的粒径,筛选超微粉碎工艺。从外观性状与显微形貌、粉体粒径与比表面积等方面对药物细粉和超微粉进行比较。以吸湿率和休止角为指标,考察超微粉与细粉的吸湿性与流动性变化。结果:平贝母、麻黄、甘草、炒苦杏仁振动磨粉碎 60 min,炙百部振动磨粉碎 40 min,细胞破壁率 >95%。物理性质研究表明,药物经超微粉碎后,外观颜色呈变浅趋势,更均匀细腻,扫描电镜显示,颗粒粒径分布更窄,失去常见的显微鉴别特征。植物药的流动性减小,矿物药的流动性增大。平贝母、麻黄和甘草的吸湿性呈减小趋势。结论:与细粉相比,超微粉的外观、显微特征、流动性与吸湿性均发生改变,为中药超微粉的加工提供参考。

[关键词] 复方贝母散; 超微粉碎技术; 粉体特征; 物理特性

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0009-05

Preparation of Compound Beimu Powder Ultra-fine Powder and Contrastive Study of Its Physical Property and Powder Characterization with Fine Powder

YUE Da-yong¹, WANG Qiong¹, AN Jing¹, ZHANG Juan², WU Qing^{1*},
WANG Yu-rong¹, YANG Yu-feng³, GAI Guo-sheng³, XIAO Wei^{4,5*}

(1. College of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Food and Drug Administration of Jining, Jining 272000, China;

3. Department of Material, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

4. Jingsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd, Lianyungang 222001, China;

5. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** Compound Beimu powder was selected as model drug to investigate preparation and properties of multi-species and multi-texture traditional Chinese medicine (TCM) ultrafine powder in compound. Comparative study of powder characterization and physical properties between fine and ultrafine powder was investigated, in order to provide experimental basis for ultrafine grinding technology using in promotion and application of TCM compound. **Method:** With particle size and cell wall broken rate as indexes, particle size of drug levels of ultrafine powder was determined by laser particle size distribution instrument, ultrafine grinding

[收稿日期] 20120302(009)

[基金项目] 中医药行业科研专项(200807054);国家高技术研究发展计划课题(2009AA043201);中药制药过程新技术国家重点实验室开放基金(SK12010Z0304);北京中医药大学复方中药制药研究创新团队

[第一作者] 乐大勇, 硕士, 从事中药新剂型研究, Tel:010-84738645, E-mail:yudy@163.com

[通讯作者] * 吴清, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术研究, E-mail:qw@vip.sina.com

* 萧伟, 教授, 博士生导师, 从事中药新药研发, E-mail:wzhzh-nj@tom.com

process was selected. Apparent characterizations, microscopic appearances, particle size and specific surface areas were compared between fine and ultrafine powder. Meanwhile moisture absorption rate and angle of repose were determined to investigate hygroscopicity and mobility of fine and ultrafine powder. **Result:** Cell disruption rates were all above 95% when *Ussuriensis fritillary*, *Chinese ephedra*, *Glycyrrhiza uralensis* and *Armeniaca amara* were pulverized for one hour as well as *Radices steomonae* was pulverized for 40 minutes. Physical properties studies demonstrated that color of drug had shallow trend and its character was finer and smoother after ultrafine grinding, electron microscope scanning results showed that particle size distribution of ultrafine powder was narrower, simultaneously, some common microscopical characters disappeared. Mobility of plant medicine reduced, however, mineral medicine increased. Hygroscopicity of *U. Fritillary*, *C. ephedra* and *G. uralensis* all demonstrated decreasing trend. **Conclusion:** Compared with fine powder, appearance, microscopic characteristics, mobility and moisture absorption of ultrafine powder were changed, this article could provide reference for processing of Chinese herbal ultrafine powder.

[**Key words**] compound Beimu powder; ultrafine grinding technology; powder characteristics; physical properties

超微粉碎技术是指利用机械或流体动力的方法,将物料颗粒粉碎至微米级甚至纳米级微粉的过程。中药超微粉既保留了传统饮片的优点,又节省药材、质量可控,是提高药物疗效的重要途径之一^[1]。中药材超微粉后,理化性质发生明显变化,陈绪龙等^[2]比较当归微粉和超微粉的粉体性质后发现当归超微粉的吸湿性增加,有效成分阿魏酸的溶出度也增加。黄连经超微化和纳米化后吸湿性有所改变^[3]。管咏梅等^[4]发现一定程度微粉化后的发酵虫草菌粉能促进指标性成分腺苷的溶出。牛耀虎等^[5]发现微粉化的红景天中主要成分的溶出速率和溶出效率均有增加。

复方贝母散收载于《卫生部颁药品标准第三册》,功善清热化痰、止咳平喘,用于肺热咳嗽、喘息。方中药物包括平贝母、麻黄、甘草、炒苦杏仁、炙百部、化橘红、石膏和硼砂,药材种类包括植物药和矿物药,用药部位有鳞茎、根、全草、种子、果实、矿物等,质地涵盖粉性、纤维性、含油高、含糖高等。同时以散剂为研究切入点,符合超微粉直接入药的特点。

1 材料

RT-34 型静音研磨粉碎机(北京环亚天元机械技术有限公司),02200124 型恒温干燥箱(宁波自动化仪表研究所),单筒式 FM 实验用振动磨(新乡第一振动机械厂有限公司),BT-9300H 型激光粒度分布仪(丹东市百特仪器有限公司),BT-1000 型粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司),CSM-950 型扫描电子显微镜(日本 Hitachi 公司),SHA-CA 型水浴恒温振荡器(金坛市荣华仪器制造有限公司)。

平贝母(产地四川,批次 080401)、麻黄(产地甘肃,批次 080101)、炒苦杏仁(产地四川,批次 080401)、蜜炙百部(产地安徽,批次 080401)、硼砂(产地山东,批次 080401)、石膏(产地山东,批次 080401)、化橘红(产地河北,批次 080501)等药材均购自河北安国以岭中药饮片有限公司,甘草(产地内蒙古,批次 701132015,北京同仁堂中药饮片有限公司),经北京中医药大学刘春生教授鉴定,所有药材均符合 2010 年版《中国药典》一部相关项下要求,复方甘草口服溶液(北京海德润制药有限公司,批号 080105),试验所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

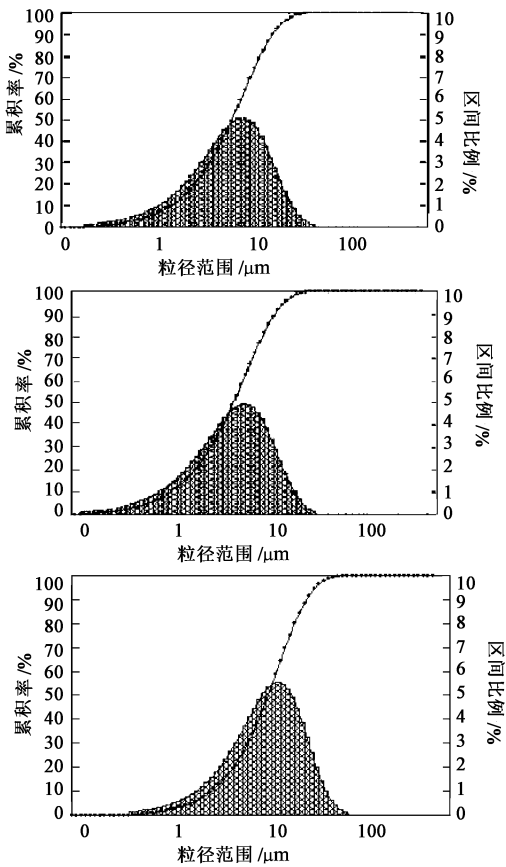
2.1 复方贝母散各药物超微粉的制备

2.1.1 原料的预处理 复方贝母散中各药材性质差异大,除一些易粉碎的药物外,不能直接初粉碎的药物需进行适当预处理。蜜炙百部于干燥箱 50 ℃ 干燥 3 h;采用适量平贝母细粉和石膏细粉作包覆剂,分散炒苦杏仁的油脂。

2.1.2 初粉碎及筛分 将 RT 静音粉碎机置于水平台面上,选择 10 目筛板,开动电机,将待粉碎药物饮片连续从进料口投入。当药物完全从筛板通过后,停机,将粗粉用 80 目标标准筛筛分。将渣头重复以上粉碎工作,直至药物基本都通过 80 目筛。

2.1.3 超微粉的制备 将适量 80 目药物粉末置于振动磨中,于一定时间取少许样品,检测粒径分布和比表面积,计算细胞破壁率。麻黄、甘草、平贝母在最佳粉碎时间下超微粉的粒径分布见图 1。

2.1.4 粒径的测定 取样品适量,加一定量无水乙醇分散,用滴管移取少量于装有无水乙醇比色皿中,



A. 麻黄;B. 甘草;C. 平贝母
图1 各药材超微粉粒径分布

置 BT-9300H 型激光粒度分布仪测定粒径分布及比表面积。测定粉体的 D_{95} (>95% 的粉体粒径), 与药物的细胞直径(表 1) 比较, 推算细胞破壁率情况。通过试验分别确定复方贝母散中各药物最佳粉碎时间(表 1)。测得 D_{95} 与药物的细胞直径比较, 可知细胞破壁率 >95%。

2.2 超微粉和细粉粉体表征的比较

2.2.1 外观性状 复方贝母散各药细粉及其超微粉的外观性状比较见表 2。

2.2.2 显微形貌^[6] 取各药味样品少许, 用适当溶媒分散, 滴取样后自然干燥, 黏台喷金, 于扫描电子显微镜下观察。单味药及复方细粉和超微粉的显微图见图 2~9。结果显示与细粉相比, 各药经超微粉碎后, 粉体粒径更小, 粒径分布更加均匀。其药物特有的特征, 如纤维性、晶型等均会失去。

2.3 各药味超微粉和细粉物理性质的比较

2.3.1 粒径与比表面积 测定方法同 2.1.4 项下, 结果见表 3。说明超微粉的比表面积比细粉大, 粒径则小。

2.3.2 流动性的测定 采用 BT-1000 型粉体综合特性测定仪, 徐徐将所测药物倾倒在试样台上, 待稳定后测定角度, 轻轻旋转, 从 3 个不同方向进行测定, 取平均值, 结果见表 4。由结果可知, 麻黄、甘草、平贝母、化橘红、苦杏仁和炙百部等药物细粉的

表 1 复方贝母散中各药味超微粉的制备

药物名称	粉碎难易度	细胞直径/ μm	时间/min	比表面积/ $\text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$	$D_{95}/\mu\text{m}$
平贝母	易粉碎	45 ~ 66	60	435.88	8.39
化橘红	易粉碎	12 ~ 13	60	1 171.11	13.39
麻黄	难粉碎	12 ~ 20	60	799.67	5.32
蜜炙百部	难粉碎	22 ~ 35	40	1 141.08	4.97
炒苦杏仁	易粉碎, 但黏壁严重	18 ~ 88	60	1 141.08	5.04
甘草	难粉碎	13 ~ 23	60	969.10	4.37
石膏	易粉碎	-	3 ~ 5 (s)	832.43	5.59
硼砂	易粉碎	-	2 ~ 3 (s)	1 200.56	4.0

表 2 复方贝母散各药味细粉和超微粉的外观性状比较

品名	细粉	超微粉
麻黄	淡黄绿色, 可见细小淡黄色纤维	淡黄绿色, 微发白
甘草	浅黄色, 可见淡黄色纤维, 棕色颗粒状物	黄白色, 细腻
平贝母	白色, 颜色不均匀, 可见黑色颗粒状物	白色, 细腻, 颜色均匀
化橘红	浅灰黄色, 可见棕色或黑色颗粒状物	黄白色, 颜色均匀, 细腻
炙百部	灰黄色, 颜色不均匀, 可见黑色、棕色颗粒状物	土黄色, 颜色均匀
石膏	白色	白色
硼砂	白色	白色
复方	淡黄绿色, 颜色不均, 可见细小纤维, 棕色或黑色颗粒状物	淡黄绿色, 颜色均匀, 细腻

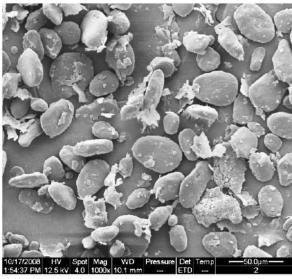


图 2 平贝母超微粉样品
($\times 500$; $D_{50} 5.32 \mu\text{m}$)

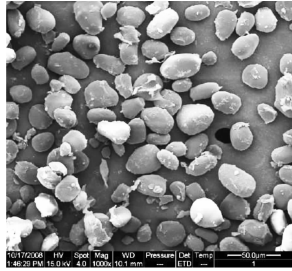


图 3 平贝母细粉样品
($\times 500$; $D_{50} 16.18 \mu\text{m}$)

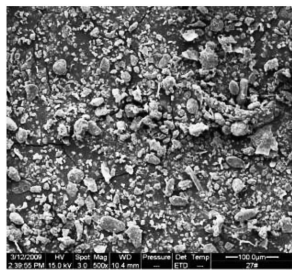


图 4 麻黄超微粉样品
($\times 500$; $D_{50} 5.32 \mu\text{m}$)

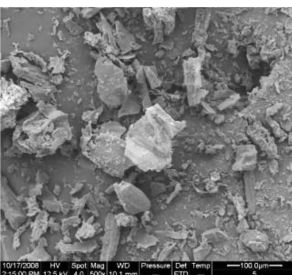


图 5 麻黄细粉样品
($\times 500$; $D_{50} 16.18 \mu\text{m}$)

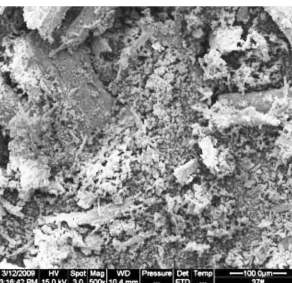


图 6 甘草超微粉样品
($\times 500$; $D_{50} 4.37 \mu\text{m}$)

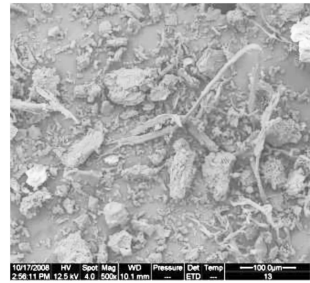


图 7 甘草细粉样品
($\times 500$; $D_{50} 27.81 \mu\text{m}$)

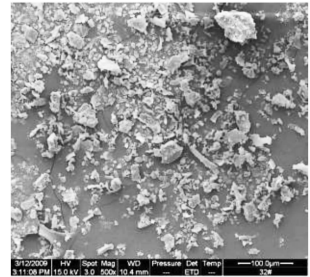


图 8 复方超微粉样品 ($\times 500$)

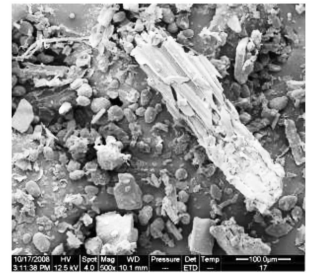


图 9 复方细粉样品 ($\times 500$)

表 3 药物细粉和超微粉粒径与比表面积

品名	细粉		超微粉	
	$D_{50}/\mu\text{m}$	比表面积 $/\text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$	$D_{50}/\mu\text{m}$	比表面积 $/\text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$
麻黄	16.18	349.95	5.32	799.67
甘草	27.81	187.40	4.37	969.10
平贝母	28.56	177.36	8.39	827.01
化橘红	29.35	196.91	3.77	1 171.11
苦杏仁	16.07	335.46	5.04	1 005.70
炙百部	21.27	245.35	4.97	1 141.08
石膏	7.43	597.86	5.59	832.43
硼砂	35.09	159.68	4	1 200.56

休止角均小于其超微粉,说明上述药物超微粉的流动性小于其细粉。石膏和硼砂细粉的休止角则大于超微粉,说明这 2 种药物的超微粉流动性较细粉有

表4 复方贝母散中各药味细粉和超微粉的流动性

品名	休止角/°		比例 (细粉-超微粉)
	细粉	超微粉	
麻黄	42.2	50.3	1:1.19
甘草	50.1	54.1	1:1.08
平贝母	36.375	51.3	1:1.41
化橘红	49.0	54.2	1:1.12
炙百部	35.6	42.2	1:1.19
石膏	53.3	51.8	1:0.97
硼砂	78.6	64.6	1:0.82

表5 不同粒径甘草、麻黄、平贝母及散剂粉体吸湿速度变化情况

品名	吸湿率/%									
	4 h	8 h	16 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h	168 h
麻黄细粉	4.99	6.71	8.31	9.31	10.72	11.11	11.09	11.61	11.19	10.84
麻黄超细粉	4.80	6.28	7.98	9.03	10.64	11.06	10.98	11.31	11.09	10.95
甘草细粉	4.08	6.81	9.56	0.75	12.76	13.40	13.37	13.42	13.48	13.20
甘草超细粉	4.01	6.65	9.59	10.77	12.42	12.93	12.82	12.90	12.90	12.57
贝母细粉	7.78	10.42	12.73	13.18	13.71	14.02	13.97	14.00	13.95	13.81
贝母超细粉	7.24	8.95	10.33	10.81	11.64	12.09	12.10	12.31	12.27	12.10
传统散剂	4.51	6.63	9.25	10.25	11.40	11.74	11.93	12.05	12.46	12.39
超微散剂	4.46	6.29	8.59	9.12	10.39	10.85	10.99	11.12	11.06	10.90

由表5可知,麻黄细粉和超微粉在48 h吸湿平衡,甘草、平贝母及复方细粉和超微粉在72 h达到吸湿平衡,麻黄细粉和超微粉的吸湿性无显著差异;而甘草、平贝母、复方散剂细粉的吸湿性大于其超微粉。

3 讨论

麻黄、甘草等制成超微粉后,外观颜色和显微形貌发生改变。从扫描电镜可直观看出,药物超微粉的颗粒比细粉更加均匀,粒径更小。说明超微粉碎作用可以使药物颗粒粒径更小,均匀度更高,有利于中药粉体质量的控制。

平贝母等植物药超微粉碎后,与细粉相比,流动性减小,不利于药物的混合均匀与装胶囊。石膏和硼砂制成超微粉后,流动性略有增大。而超微粉的吸湿性则略有减小,推测由于超微粉碎作用破坏了药物的组织结构,使细胞内成分暴露出来或覆盖于颗粒表面,颗粒对水的吸附作用一般包括物理吸附和化学吸附,粉体越细,表面能越高,颗粒对水分的吸附性越强。然而,组织结构的破坏、颗粒形状的改变及细胞内一些大分子在颗粒表面形成的空间位阻作用都有可能造成超微粉对空气中水分的吸收能力

所增大。

2.3.3 吸湿性的测定 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入恒温培养箱中,25℃恒温24 h,此时干燥器内相对湿度75%。在已恒重的扁称量瓶底部分别放入厚约3 mm已干燥恒重的不同类别的甘草、麻黄、平贝母及复方粉体,准确称重后置于放有氯化钠过饱和溶液的干燥器中(将称量瓶盖敞开),于恒温培养箱中25℃保存,定时称量,直至吸湿平衡为止。按下式计算吸湿率。结果见表5。

$$\text{吸湿率} = (\text{吸湿后质量} - \text{吸湿前质量}) / \text{吸湿前质量} \times 100\%$$

吸湿率表示个粉体的吸湿数量。

减小。超微粉的吸湿性减小有利于超微粉技术在散剂或其他固体制剂的中应用。

[参考文献]

- [1] 宋英,谈静,胡原.中药微粉技术的发展与展望[J].中国中医药信息杂志,2006,13(8):89.
- [2] 陈绪龙,赵国巍,廖正根,等.当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(18):1.
- [3] 丁志平,乔延江.不同粒径黄连粉体的吸湿性实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(3):5.
- [4] 管咏梅,李钰,杨明,等.不同粒径的发酵虫草菌粉粉体学及溶出度[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):7.
- [5] 牛耀虎,王兰霞,李士博,等.红景天微粉与粗粉中有效成分的溶出度比较[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(14):64.
- [6] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中华人民共和国药典之中药粉末显微鉴别彩色图集[M].广州:广东科技出版社,1999:132,146,392.

[责任编辑 仝燕]