

· 工艺与制剂 ·

当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较

陈绪龙¹, 赵国巍¹, 廖正根^{1*}, 梁新丽¹, 王光发¹, 祝婧云¹, 招丽君¹, 蒋且英²

(1. 江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

2. 江西中医学院 成人教育学院, 南昌 330006)

[摘要] 目的: 比较当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质, 为超微粉碎应用于当归提供试验依据。方法: 通过测定当归粉体的粒径及分布、吸湿性、粉体的形貌结构等粉体学特征和体外溶出行为, 研究当归粉体的粒径对其粉体学特性、含量和体外溶出行为的影响。结果: 随当归粉体粒度的减小, 比表面积及孔容和吸湿性增加, 流动性变弱, 4 种粉体中阿魏酸含量大小顺序为普通粉 > 微粉 I > 微粉 II > 微粉 III, 但是随着粉碎程度的加强, 微粉 II 中的阿魏酸溶出速率、累积溶出率和溶出总量均高于其它粒径级别的当归粉体。结论: 适度的微粉化能促进当归有效成分的溶出。

[关键词] 当归; 超微粉碎; 粉体学性质; 体外溶出行为

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)18-0001-05

Comparative Study on Properties of Angelica in Ultrafine Powder and Common Powder

CHEN Xu-long¹, ZHAO Guo-wei¹, LIAO Zhen-gen^{1*}, LIANG Xin-li¹, WANG Guang-fa¹,
ZHU Jing-yun¹, ZHAO Li-jun¹, JIANG Qie-ying²

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Adult Education College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the powder properties between common powder and micropowders of Angelica to provide experimental evidence for the superfine grinding application. **Method:** Morphology structure, hygroscopic property, liquidity, surface area and porosity of Angelica powders were investigated; the contents and the dissolution of ferulic acid of Angelica powders were determined by HPLC. **Result:** With the decreasing of particle size of powders, the surface area, pore volume and moisture increased, and the liquidity decreased; the contents of ferulic acid from four Angelica powders were in the order of: common powder > ultrafine powder I > ultrafine powder II > ultrafine powder III; but with the crushing level increased, dissolution rate and the total dissolution of the ultrafine powder II was higher than levels of particle size in other angelica powder. **Conclusion:** An appropriate degree of micronization is helpful for the dissolution of the active components in Angelica.

[Key words] Angelica; superfine grinding; power properties; dissolution

[收稿日期] 20100722(007)

[基金项目] 国家中医药管理局公益性行业科研专项(200807054); 十一五重大新药创制项目(2009ZX09310-005); 江西省对外科技合作项目(2008BB24800)

[作者简介] 陈绪龙, 硕士, 从事中药新剂型与新技术的研究, Tel: 0791-7119011, E-mail: hukou_2004@163.com

[通讯作者] * 廖正根, 博士, 副教授, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel: 0791-7119011, E-mail: lyzlyg@163.com

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis*(Oliv) Diels 的根, 具有活血化瘀、养血调经、镇静镇痛等功效^[1]。超微粉体技术是应用于中药领域中的一项新技术, 中药材经超微粉碎可改善其加工性能, 使细胞壁与细胞内成分分离, 细胞内的有效成分可直接接触溶媒而溶出, 加快活性成分的溶出, 提高活性成分生物利用度和中药材的利用率^[2]。本文通过对当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质的比较研究, 为当归超微粉碎技术的应用提供试验依据。

1 仪器与试药

SYFM-8 振动式药物超微粉碎机(济南倍力粉技术工程有限公司), RT 静音粉碎机(荣聪精密科技有限公司), Agilent1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦), Tristor 3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪(美国麦克公司), BT-9300H 激光粒度仪(丹东市百特仪器有限公司), ZRS-8G 智能溶出仪(天津大学无线电生产厂), S-3500N 扫描电子显微镜(日本日立公司)。

当归药材(四川大千药业提供), 阿魏酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号 111637-200704), 乙腈、甲醇为色谱纯; 水为超纯水; 其他试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 粉体的制备与粒度测定 取一定量当归药材用 RT 静音粉碎机粉碎, 过六号筛, 得到的粉体称为普通粉, 普通粉进一步投入振动式药物超微粉碎机中, 分别粉碎 4, 10, 20 min, 所得粉体分别定义为微粉 I、微粉 II 和微粉 III。采用 BT-9300H 激光粒度仪测定粉体的粒径, 测得结果: 普通粉的 D_{90} 为 102.62 μm , 微粉 I、微粉 II 和微粉 III 的 D_{90} 分别为 61.38, 29.37, 8.79 μm 。

2.2 粉体的形貌结构观察 分别取 4 种粉体各少许铺于 SEM 样品台上, 喷金镀膜后置扫描电镜下观察不同粒径分布当归粉体的结构及表面形态。结果见图 1。

由图 1 可知: 当归普通粉颗粒大小形状不规则, 粒径不均匀, 颗粒表面不光滑, 可以看到原药材的粉末特征, 微粉 I、微粉 II 碎粒度明显变小, 且大小均匀, 颗粒表面光滑, 已很难观察到明显的原药材特征, 已完全被粉碎。

2.3 粉体的比表面积及孔隙的测定 分别取 4 种粉体各 1 g, 于 80 $^{\circ}\text{C}$ 流通氮气内干燥至恒重, 置入比

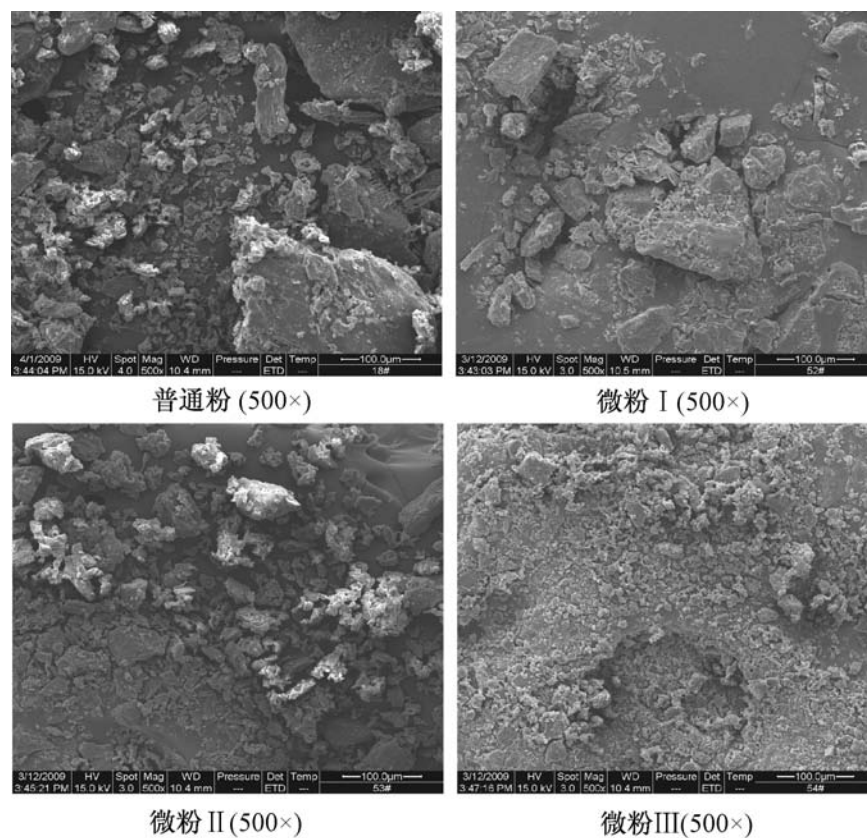


图 1 普通粉、微粉 I、微粉 II 和微粉 III 的扫描电镜

表面积及孔隙度测定仪中, 利用 BET 法测定样品的比表面积和孔隙。结果见表 1。

表 1 当归粉体的比表面积与孔隙($n=3$, 珉 \pm s)

样品	比表面积 / $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$	孔隙 / $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$
普通粉	0.285 4 \pm 0.002 5	0.065 6 \pm 0.000 3
微粉 I	0.389 6 \pm 0.002 2	0.089 5 \pm 0.000 1
微粉 II	0.660 3 \pm 0.002 7	0.151 7 \pm 0.001 0
微粉 III	1.171 0 \pm 0.002 7	0.269 0 \pm 0.000 1

由表 1 可知, 当归普通粉的比表面积及孔隙均小于微粉的比表面积及孔隙; 随着微粉粒径的减小, 粉体的比表面积和孔隙均增大。

2.4 粉体的休止角及堆密度的测定^[3] 休止角 (θ) 是评价粉体流动性的一个重要参数: 一般认为 $\theta < 30^{\circ}$ 时流动性很好, $\theta > 45^{\circ}$ 时流动性差, 但实际生产中 $\theta < 40^{\circ}$ 就可满足生产过程中流动性的需求。粉体的黏着力和流动性与其堆密度有一定的关系, 随着粉体堆密度的增大, 其黏着力随之减小, 而粉体的流动性随之变好(表 2)。

2.4.1 堆密度的测定 称取 5 g 粉体, 置于 10 mL 量筒中, 从距离桌面 2 cm 处下落, 振动 10 次, 测定其体积 V , 按堆密度 = 粉体质量 / 体积计算。

2.4.2 休止角的测定 取粉体适量, 使其通过玻璃漏斗自由落在平面上, 直到堆成最大直径的圆锥体为止。测量圆锥体直径 D , 高度 H , 由方程 $\text{tg } \theta = 2H/D$ 计算休止角 θ 。

表 2 当归粉体休止角及堆密度的测定 (n=3, ̄±s)

样品	休止角 / °	堆密度 / g·cm ⁻³
普通粉	43.553 ± 1.014	0.806 ± 0.166
微粉	45.023 ± 0.981	0.785 ± 0.101
微粉	47.751 ± 1.225	0.767 ± 0.019
微粉	49.016 ± 2.013	0.722 ± 0.003

由表 2 可看出, 当归粉体流动性随着粒度的减小而变弱, 微粉化对当归粉体的流动性有不利影响。

2.5 粉体吸湿速率的测定 不同粒径当归粉体吸湿速率与吸湿率的测定 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, 此时干燥器内的相对湿度为 75%。在已恒重的扁称量瓶底部放入厚约 3 mm 已干燥恒重的不同粒径的当归粉体, 准确称重后置于放有氯化钠过饱和溶液的干燥器中(将称量瓶盖揭开), 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。

吸湿率 = (吸湿后重量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量 × 100%

以相对湿度 75% 吸湿平衡时的吸湿率表示当归粉体的吸湿性。每种粉体平行做 3 份, 结果见图 2。

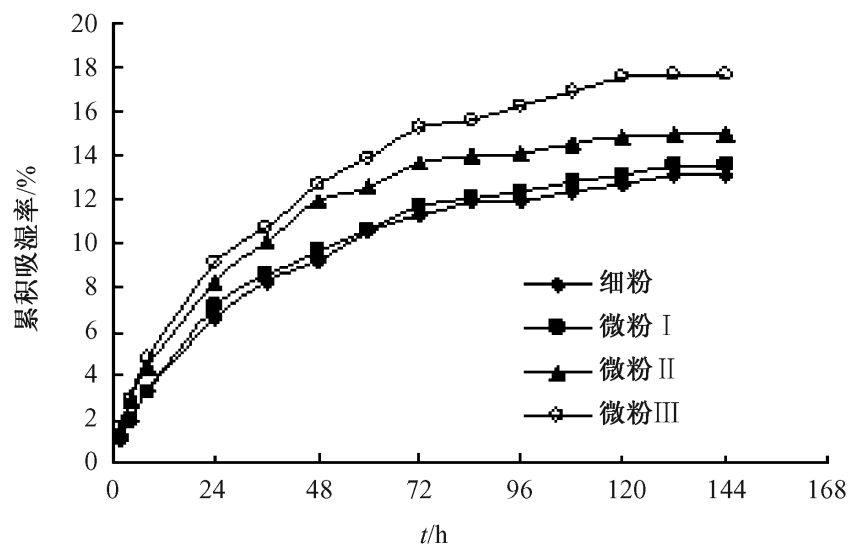


图 2 当归粉体的吸湿率-时间曲线
(T=25 ℃, RH=75%)

由图 2 可知, 当归吸湿性由强到弱为: 微粉 III > 微粉 II > 微粉 I > 普通粉, 表明当归随着超微粉碎程度的加大, 粉体粒度的减小, 平衡吸湿量增加。

2.6 吸湿曲线回归分析 对吸湿时间曲线的数据进行方程拟合时, 发现吸湿方程 $y = at^2 + bt + c$ 拟合效果较好, 对时间进行一阶求导得到吸湿速度方程 $V = 2at + b$, 式中 y 为吸湿量, t 为时间, a, b, c 分别为常数^[4]。对当归普通粉、微粉 I、微粉 II 和微粉 III 的吸湿数据进行回归分析, 见表 3。

表 3 当归粉体吸湿数据回归分析

样品	吸湿方程	相关系数	吸湿速率方程 / g·h ⁻¹	初始速率 / g·h ⁻¹
普通粉	$y = -0.0008t^2 + 0.1939t + 1.5504$	0.9919	$V = -0.0016t + 0.1939$	1.5504
微粉 I	$y = -0.0008t^2 + 0.1999t + 1.6422$	0.9902	$V = -0.0016t + 0.1999$	1.6422
微粉 II	$y = -0.0011t^2 + 0.2333t + 2.2500$	0.9892	$V = -0.0022t + 2.333$	2.2500
微粉 III	$y = -0.0011t^2 + 0.2535t + 2.3804$	0.9860	$V = -0.0022t + 2.535$	2.3804

由表 3 可知, 当归微粉的吸湿初始速度均比普通粉大, 吸湿初始速度随粉体粒度的减小而增大, 吸湿速度随吸湿时间的增加而减小。当 $V = 0$ 时, 吸湿达到平衡, 根据吸湿速度方程计算可知, 3 种超微粉达到吸湿平衡的时间均小于普通粉粉。这可能是由于粒度更小的粉体能够提供更大的吸附表面和更大的水分扩散孔隙。

2.7 水分测定 精密称取粉体 3 g, 平铺于已恒重的坩锅中, 放入 105 ℃ 干燥箱中, 恒重, 计算含水量, 结果见表 4。

2.8 粉体中阿魏酸的含量测定

2.8.1 阿魏酸对照品溶液的制备 精密称取阿魏酸对照品适量, 加 25% 的甲醇配制成浓度为 12 mg·L⁻¹ 的对照品溶液。

2.8.2 供试品的制备 分别取当归普通粉、微粉 I、微粉 II、微粉 III 约 0.2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加 70% 甲醇 20 mL, 密塞, 称定质量, 摇匀, 加热回流 30 min, 放冷, 再称定质量, 用 70% 甲醇补足减失质量, 摇匀, 静置, 取上清液用微孔滤膜 (0.45 μm) 滤过, 即得。

2.8.3 色谱条件 色谱柱 Alltima™ ODS C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.085% 磷酸水 (17:83); 流速 1.0 mL·min⁻¹; 柱温 35 ℃; 检测波长 316 nm。对照品及样品的 HPLC 见图 3。

2.8.4 标准曲线及线性范围 将阿魏酸的对照品溶液用 25% 甲醇稀释系列浓度分别为 12, 9.6, 6.0, 2.4, 1.2 mg·L⁻¹ 的对照品溶液。按 2.4.3 项的条件, 精密吸取上述系列浓度的对照品溶液各 20 μL

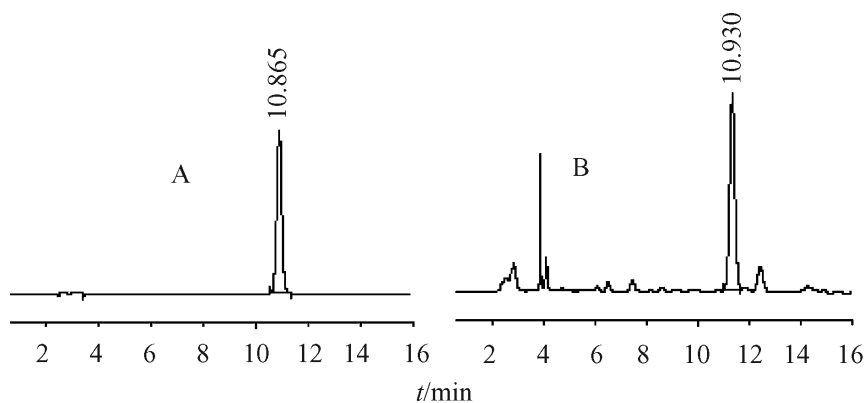


图 3 阿魏酸对照品(A)和样品(B)的高效液相色谱

进样,记录色谱图及峰面积。以峰面积对进样含量作线性回归,回归方程: $Y=137.01X-4.0328$ ($r=0.9992$)。结果表明,在考察范围内阿魏酸的进样量与峰面积呈良好的线性关系。

2.8.5 阿魏酸含量测定 按 2.7.2 项的方法,制备当归 4 种粉体的供试品,按 2.7.3 项条件以峰面积标准曲线法测得普通粉、微粉 I、微粉 II、微粉 III 中阿魏酸的质量分数,结果见表 4。表明当归主要活性成分阿魏酸的含量与当归的粉碎程度有关,随着粉体粒径的减小呈现减小的趋势。但是其含量均符合药典的规定。

表 4 当归粉体的水分和阿魏酸含量测定 ($n=3, \bar{x} \pm s$) %

样品	阿魏酸	水分
普通粉	0.085 ±0.002	7.25 ±0.01
微粉 I	0.082 ±0.006	4.47 ±0.02
微粉 II	0.069 ±0.011	9.15 ±0.05
微粉 III	0.063 ±0.005	8.15 ±0.09

2.9 溶出度的测定 采用浆法测定 4 种级别当归粉体的溶出度:量取 250 mL 经脱气处理的蒸馏水,注入溶出杯内,加温使溶剂温度保持在 (37 ± 0.5) ,调整转速使其稳定在 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。每种粉体准确称取 6 份,分别投入 6 个溶出杯中,将浆伸入溶出杯中,立即开始计时,分别于 5, 10, 20, 30, 40, 60 min 定时定点取样 1 mL,同时补加同温等量的蒸馏水,样品用 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液,注入液相色谱仪,记录色谱图,以峰面积计算各个时间点的累积溶出率,结果见图 4。

由图 4 可知当归 4 种粉体中的阿魏酸的溶出程度大小顺序为:微粉 II > 微粉 III > 微粉 I > 普通粉。

2.10 溶出曲线回归分析 对溶出时间曲线的数据进行方程拟合时,发现溶出方程 $Y=aX+b$ 拟合效果较好,对时间进行一阶求导得到溶出速度 $V=a$,式中 Y 为溶出量, X 为时间, a, b 分别为常数。对当归

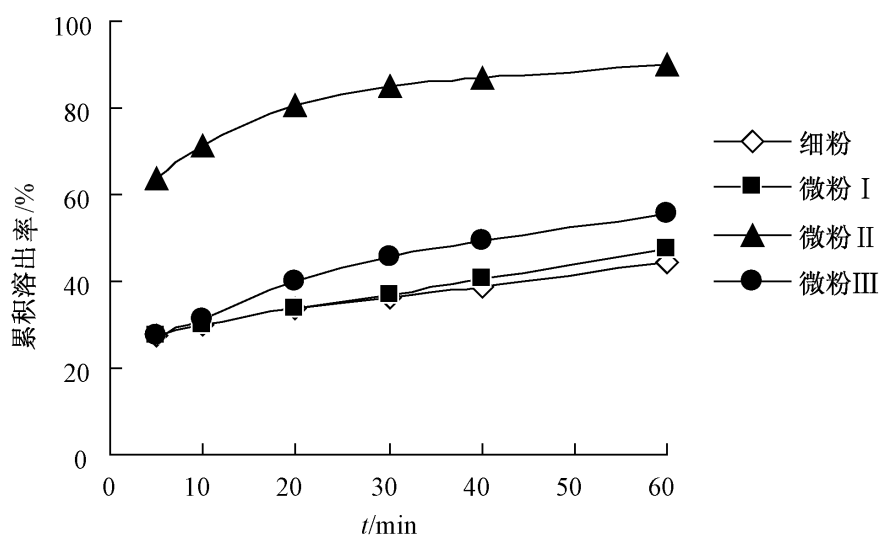


图 4 当归中阿魏酸在水中的溶出曲线

普通粉、微粉 I、微粉 II 和微粉 III 的溶出数据进行回归分析,结果见表 5。

表 5 当归粉体溶出数据回归分析

样品	溶出方程	相关系数	溶出速率 $/\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$	初始速率 $/\text{g} \cdot \text{h}^{-1}$
普通粉	$Y=0.2988X+27.079$	0.9944	0.2988	27.079
微粉 I	$Y=0.3492X+26.564$	0.9983	0.3492	26.564
微粉 II	$Y=0.4500X+67.125$	0.9118	0.4500	67.125
微粉 III	$Y=0.5183X+27.307$	0.9755	0.5183	27.307

由表 5 可知,当归微粉的溶出初始速度大小顺序为微粉 II > 微粉 III > 普通粉 > 微粉 I。当归 4 种粉体的释放速度均接近恒速,其溶出速率随粉体粒度的减小而增大。

2.11 粉体中阿魏酸溶出总量分析 根据 4 种粉体中阿魏酸的含量与 $T_{60 \text{ min}}$ 内累积溶出率,计算各粉体中阿魏酸的溶出总量,结果见图 5。按下式计算溶出总量。

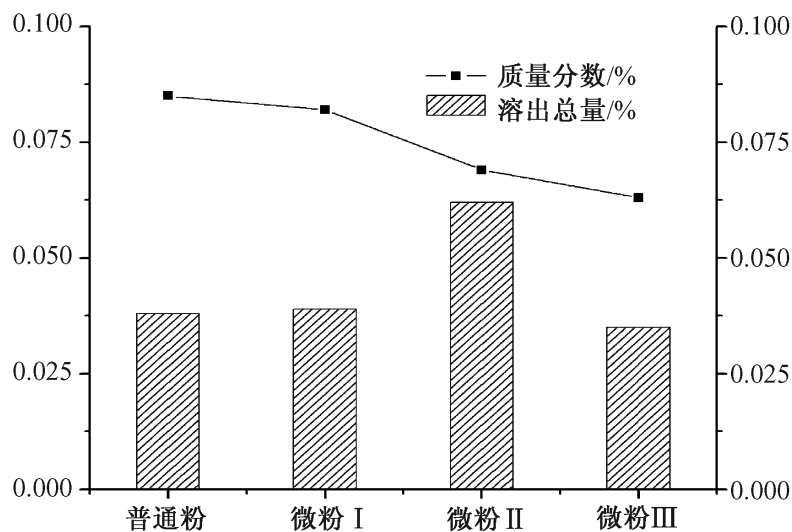


图 5 各粉体中阿魏酸的质量分数及溶出总量

$$\text{溶出总量} = \text{阿魏酸的含量} \times T_{60 \text{ min}} \text{溶出率} \times 100\%$$

从图 5 中可以看出,4 种粉体中的阿魏酸的溶出总量大小顺序为:微粉 II > 微粉 III > 微粉 I > 普通粉。

3 讨论

从表 5 中可以看出, 4 种粉体的释放速度均接近恒速。结合溶蚀与扩散原理分析认为, 药物的扩散速度大于释放介质的渗透速度时, 药物的释放与介质的移动速度有关。当药物溶解速度起决定作用时, 药物的释放近似为恒速释放, 呈现出 non-Fickian 扩散的特征^[5]。

比较普通粉、微粉 和微粉 , 随粉碎程度的加深, 活性成分溶出速度和程度增大。但是超微粉碎程度也不是粒径越小越好, 当粉碎程度进一步加深, 比较微粉 和微粉 , 微粉 溶出速度和程度减小, 这可能是因为: 一方面超微粉体比表面积大、表面能增加, 使颗粒处于非稳定状态, 因而有强烈的相互吸引而达到稳定的趋向。这种倾向使粒子产生团聚而影响其溶出效果。另一方面粉末在溶出过程中存在溶出与吸附平衡, 微粉溶出虽然稍多, 但药材超微粉碎粒度过小, 药材表面积急剧增大而使其表面能增加, 药物粉体对极性成分的吸附力增大, 从而不易溶出。

本研究中发现当归的粉碎程度对粉体中阿魏酸的含量、溶出程度均有较大影响。从图 5 中可以看出, 随着粒度微粉化, 比较普通粉和微粉 、微粉 , 阿魏酸含量呈显著下降的趋势, 但是随着粉碎程度的加强, 微粉 中的阿魏酸溶出速度和程度显著增大, 阿魏酸的溶出总量也最大, 各粉体中阿魏酸累积溶出总量大小顺序为: 微粉 > 微粉 > 普通粉 >

微粉 。当归粉体中阿魏酸含量的降低可能与超微粉碎过程中存在化学或机械化学效应^[6] 以及阿魏酸稳定性差有关^[7]。

综上所述, 中药若以微粉入药, 如果有效成分稳定的药材, 只需要根据有效成分的溶出速度和程度及物理特性来判断其可行性。但是对于像当归这类不稳定中药材不仅要考虑有效成分的溶出速度和程度及物理特性而且还要考虑其溶出的总量来评价超微粉碎的必要性和适宜性。

[参考文献]

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2005: 89.
- [2] 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.
- [3] 袁亮, 张建琴, 林婷婷, 等. 离心造粒法制备复方丹参微丸[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 10.
- [4] 杜若飞, 冯怡, 刘怡, 等. 中药提取物吸湿特性的数据分析与表征[J]. 中成药, 2008, 30(12): 1768.
- [5] 艳丽, 程国利, 李凌冰. 药物从多孔骨架聚合物系统中恒速释放的机理[J]. 山东生物医学工程, 2002, 21(1): 1.
- [6] 丁金龙, 孙远明, 杨幼慧, 等. 魔芋葡甘聚糖机械力化学降解研究[J]. 现代食品科技, 2008, 24(7): 621.
- [7] 赵东平, 杨文钰, 陈兴福. 阿魏酸的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 1839.

[责任编辑 仝燕]