

· 中药工业 ·

脑心通胶囊填充物的粉体学特性测定与评价[△]刘红波^{1,2}, 郭洁³, 唐志书^{1,2*}, 宋忠兴^{1,4}, 许刚³, 徐思宁^{1,2}, 孙静^{1,2}, 刘世军^{1,2}, 梁艳妮^{1,2}

1. 陕西中医药大学/陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712083;

2. 陕西省创新药物研究中心, 陕西 咸阳 712083; 3. 陕西步长制药有限公司, 陕西 咸阳 712000;

4. 陕西兴盛德药业有限责任公司, 陕西 铜川 727031

[摘要] 目的: 脑心通胶囊填充物粉体学特性的测定与评价。方法: 采用粉体综合特性测试仪、引湿性试验、激光粒度仪等研究脑心通胶囊填充物的流动性、吸湿性、粒度及粒度分布等粉体学性质。结果: 脑心通胶囊填充物的休止角接近 60°, 压缩度大于 0.5, 均齐度接近于 8, Carr 流动性指数达到 43, 表明物料的流动性较差。脑心通填充物具有引湿性, 其临界相对湿度为 75%。激光粒度仪检测优化条件为: 分散气压 0.25 MPa, 进料速度 60%, 料斗间隙 2 mm, 加样量 1.0 g, 检测时间 20 s。测定的脑心通胶囊填充物粒度 D(3, 2)、D(4, 3) 分别为 (33.33 ± 1.48)、(105.34 ± 4.35) μm; 粒度分布 d₁₀、d₅₀、d₉₀ 分别为 (13.13 ± 0.59)、(71.95 ± 2.06)、(231.80 ± 10.56) μm。结论: 通过对脑心通胶囊填充物粉体学性质的研究, 为脑心通胶囊生产中的过程管理及质量控制提供了参考。

[关键词] 脑心通胶囊填充物; 粉体学特性; 质量控制

[中图分类号] R286; R944.2 [文献标识码] A [文章编号] 1673-4890(2019)08-1104-06

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20180630001

Determination and Evaluation of Powder Properties of Naoxintong Capsule Filler

LIU Hong-bo^{1,2}, GUO Jie³, TANG Zhi-shu^{1,2*}, SONG Zhong-xing^{1,4}, XU Gang³, XU Si-ning^{1,2}, SUN Jing^{1,2},
LIU Shi-jun^{1,2}, LIANG Yan-ni^{1,2}1. Shaanxi University of Chinese Medicine/Shaanxi Collaborative Innovation Center of
Chinese Medicinal Resources Industrialization, Xianyang 712083, China;

2. Shaanxi Research Centre on Discovery & Innovation of New Medicine, Xianyang 712083, China;

3. Shaanxi Buchang Pharmaceutical Co., Ltd., Xianyang 712000, China;

4. Shaanxi Xingshengde pharmaceutical limited liability company, Tongchuan 727031, China

[Abstract] **Objective:** To determine and evaluate the powder properties of Naoxintong capsule filler. **Methods:** Powder properties such as fluidity, hygroscopicity, particle size and particle size distribution of Naoxintong capsule fillings were studied by using powder comprehensive characteristic tester, wettability test and laser particle size analyzer. **Results:** The angle of repose of Naoxintong capsule filler was close to 60°, the compression was greater than 0.5, the uniformity was close to 8, and the Carr fluidity index reached 43, indicating that the fluidity of the material was poor. The Naoxintong capsule filling has hygroscopicity with a critical relative humidity of 75%. The optimized conditions for the laser particle size analyzer were as follows: dispersion pressure was 2.5 bar, feed rate was 60%, hopper clearance was 2 mm, sample loading was 1.0 g and detection time was 20 s. The particle sizes D(3, 2), D(4, 3) were (33.33 ± 1.48) μm and (105.34 ± 4.35) μm, respectively; and the particle size distribution d₁₀, d₅₀ and d₉₀ were (13.13 ± 0.59) μm, (71.95 ± 2.06) μm, and (231.80 ± 10.56) μm, respectively. **Conclusion:** The research on the powder properties of Naoxintong capsule filler provided a reference for the management control and quality inspection of Naoxintong capsule during the production process.

[Keywords] Naoxintong capsule filling; powder properties; quality control

[△] [基金项目] 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-QIN-45); 陕西省中医药管理局项目(ZYMS025); 陕西省创新药物研究中心(202190024); 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2015KTZSF02-05-02); 陕西省创新人才推进计划-科技创新团队(2018TD-005)

* [通信作者] 唐志书, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中药高新制备技术与中药资源开发与综合利用研究; Tel: (029)38185060; E-mail: tzs6565@163.com

脑心通胶囊是由黄芪、丹参、川芎、红花、地龙、全蝎、乳香、没药等16味中药组成的中药复方制剂,具有益气活血、化瘀通络的功效,临床上用于治疗气虚血滞、脉络瘀阻所致的中风、半身不遂、肢体麻木、口眼歪斜等症状^[1]。脑心通胶囊收载于《中华人民共和国药典》2015版一部,是由处方中16味中药经粉碎、过筛、混合、填充胶囊后而制得。由于脑心通胶囊为全处方打粉入药型的中药制剂,其药物粉体的基本性质对产品的质量具有重要影响。粉体为固体细微粒子的集合体,粉体的粒度及粒度分布、密度、形态、表面积、流动性、吸湿性等性质对产品质量具有重要影响^[2-5]。

本文针对脑心通胶囊填充物的流动性、吸湿性、粒度及粒度分布等粉体学性质进行研究,整体评价脑心通胶囊填充物的粉体学性质,为脑心通胶囊生产中的过程管理及质量控制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

粉体综合特性测试仪(BT-1000,丹东百特仪器有限公司);Mastersizer 3000 激光粒度仪、AERO S 型干法进样器(英国马尔文仪器有限公司);AT80/38 型空气压缩机(江苏岱洛医疗科技有限公司);Scout SE 型电子天平(奥豪斯仪器有限公司,精度0.01 g);CPA225D 型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司,精度0.01 mg);VOS-30A 型真空干燥箱(施都凯仪器设备有限公司)。

1.2 试药

硫酸铵、氯化镁、碳酸钾、溴化钠、氯化钠、氯化钡(分析纯,天津市天力化学试剂有限公司);碘化钾、氯化钾、硫酸钾(分析纯,天津市科密欧化学试剂开发中心)。

脑心通胶囊填充物(陕西步长制药有限公司)。

2 方法

2.1 粉体综合特性

参考文献[6]的方法,采用粉体综合特性测试仪检测脑心通胶囊填充物的休止角、平板角、振实密度、松装密度等粉体学性质。

2.1.1 休止角 取脑心通胶囊填充物适量,从粉体

综合特性测试仪进料口倒入,打开振动筛,使得药料缓缓落下,待粉体铺满整个接料盘并呈圆锥状不再增高后,测量圆锥顶点与底边的夹角,即为休止角。

2.1.2 平板角 将埋在自然堆积粉体中的平板向上垂直提起,粉体在平板上的自由表面(斜面)和平板之间的夹角与受到一定冲击后的夹角的平均值称为平板角。在粉体综合特性测试仪中,将一不锈钢平板埋入测试样品中,升起平板,分别于平板的前、中、后三点(间距20 mm),用量角器测量样品斜面与平板的夹角,取其平均值(记作 θ_1)。用测试仪配置的重锤冲击平板,再用测角器检测上述3点处样品斜面与平板的夹角,取其平均值(记作 θ_2)。

$$\text{平板角} = (\theta_1 + \theta_2) / 2 \quad (1)$$

2.1.3 松装密度及振实密度 预先精密称量密度金属容器质量 M_0 (体积100 cm³),将脑心通胶囊填充物从粉体综合特性测试仪进料口处均匀落下,装满密度金属容器后刮掉多余药粉,并用毛刷刷去容器外的药粉,称定总质量 M_1 。

$$\text{松装密度 } \rho_1 = (M_1 - M_0) / 100 \quad (2)$$

开启设备的振动筛,通过振动筛加入药粉,使密度金属容器内的药粉高度不再发生变化,称定总质量 M_2 。

$$\text{振实密度 } \rho_2 = (M_2 - M_0) / 100 \quad (3)$$

2.1.4 压缩度 压缩度是指粉体的振实密度与松装密度之差与振实密度的比值。

2.2 引湿性及临界相对湿度

2.2.1 引湿性 参照《中华人民共和国药典》2015版第四部附录“9103 药物引湿性试验指导原则”方法,检测脑心通胶囊填充物的引湿性。取干燥至恒质量的具塞称量瓶,置(25 ± 1)℃恒温干燥器中(下部放硫酸铵饱和溶液,预先饱和24 h,湿度达80%),精密称定质量(m_1)。取检测样品适量,平行3份,平铺于称量瓶中,样品厚度约1 mm,精密称定质量(m_2)。将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于恒温干燥器中,分别于2、4、6、8、10、12、24 h,盖好称量瓶盖,精密称定质量(m_3)。

$$\text{吸湿率}(\%) = \frac{(m_3 - m_2)}{(m_2 - m_1)} \times 100 \quad (4)$$

2.2.2 临界相对湿度 精密称取样品约1 g,平行3份,置于已恒质量的称量瓶中,准确称量后,将称

量瓶敞口置于盛有不同过饱和盐溶液的干燥器中,使其达到吸湿平衡状态。不同过饱和盐溶液分别为 MgCl_2 、 K_2CO_3 、 NaBr 、 KI 、 NaCl 、 KCl 、 BaCl_2 、 K_2SO_4 ,其控制相对湿度分别为 32.8%、43.2%、57.6%、62.4%、75.3%、84.3%、90.2%、97.3%。定期精密称量,至前后 2 次测量相差不超过 $\pm 3 \text{ mg}$,即达到吸湿平衡状态(吸湿时间为 12 d)。计算不同相对湿度性样品的吸湿率。以吸湿率对相对湿度绘图得吸湿平衡曲线,计算样品的临界相对湿度。

2.3 粒度及粒度分布

采用 Mastersizer 3000 激光散射粒度仪检测脑心通胶囊填充物粉体的粒度及粒度分布,考察包括测量时间、分散气压、进料速度、加样量等仪器参数对检测结果的影响,优化检测条件。其中,测量时间分别设置为 5、10、15、20、25、30 s;分散气压分别设置为 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4 MPa;进料速度分别设置为 60%、70%、80%、90%、100%;加样量分别设置为 0.5、1.0、1.5 g。

其他参数设置为:样品折射率 1.52(仪器默认值),吸收度 0.10。样品在检测前置于 50 ℃ 真空干燥箱中 24 h,使样品含水量低于 6%。

3 结果与讨论

3.1 粉体综合特性

Carr 流动性指数是一种比较全面的粉体流动性表征方法,通过对粉体的休止角、平板角、压缩度、均齐度或凝集度 4 项指标进行综合评分^[7],以综合评价粉体的流动性,比单一休止角表征方法更加

全面、精确。Carr 流动性指数的范围为 0 ~ 100,数值越高,其流动性越好。Carr 流动性指数与粉体流动性的相关性见表 1^[8]。

表 1 粉体 Carr 流动性指数评价表

Carr 流动性指数	流动性评价	起拱防止措施
0 ~ 19	很差	必须采取特殊措施
20 ~ 39	差	应采取有力措施
40 ~ 59	较差	必要
60 ~ 69	一般	可能起拱的临界点
70 ~ 79	较好	有时需要采取措施
80 ~ 89	好	不必要
90 ~ 100	最好	不必要

休止角、平板角、压缩度与均齐度都能反映粉体的流动性。一般而言,粉体休止角 $> 45^\circ$ 时,流动性较差。压缩度越大,粉体的流动性越差,对于多数物料粉体,当压缩度 > 0.2 时,流动性较差,可能出现起拱现象^[8]。均齐度可表征粉体的规整程度,均齐度越接近于 1,粉体的规则程度越好,越有利于粉体的流动。从表 2 可知,脑心通胶囊填充物的休止角接近 60° ,压缩度大于 0.5,均齐度接近于 8, Carr 流动性指数达到 43。休止角、压缩度、均齐度、Carr 流动性指数等参数都从不同方面反映了粉体的流动性。检测结果表明,脑心通胶囊填充物的流动性较差,不利于胶囊填充操作,易造成胶囊装量差异超限问题。在填充胶囊过程中需采取必要的防拱措施,如改善填充设备料仓的几何结构、提高料仓内壁的平滑度、采用气动及振动破拱等方法,增加物料的流动性,以降低胶囊的质量差异。

表 2 脑心通胶囊填充物粉体综合特性($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

批次	休止角/ $^\circ$	平板角/ $^\circ$	振实密度/ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	松装密度/ $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	压缩度	均齐度	Carr 流动性指数
1	57.93 ± 1.25	65.09 ± 1.87	0.5167 ± 0.002	0.2152 ± 0.004	0.5736 ± 0.009	7.61 ± 0.54	43.00 ± 2.65
2	59.43 ± 0.82	63.88 ± 2.14	0.5070 ± 0.002	0.2021 ± 0.009	0.5709 ± 0.022	7.40 ± 0.24	42.33 ± 1.53
3	59.05 ± 1.25	68.92 ± 1.32	0.5314 ± 0.009	0.2161 ± 0.010	0.6047 ± 0.027	7.38 ± 0.19	46.00 ± 1.00
4	57.75 ± 1.25	63.67 ± 1.08	0.4804 ± 0.004	0.2152 ± 0.004	0.5836 ± 0.011	7.56 ± 0.47	41.66 ± 1.53
5	59.83 ± 2.05	64.47 ± 1.43	0.5273 ± 0.004	0.2147 ± 0.007	0.5884 ± 0.021	7.49 ± 0.41	42.00 ± 2.00
均值	58.80 ± 0.92	65.21 ± 2.15	0.5126 ± 0.020	0.2127 ± 0.006	0.5842 ± 0.013	7.49 ± 0.10	43.00 ± 1.75

注:均齐度 $= d_{60}/d_{10}$ (d_{60} 为在粉体粒度分布中占累积体积分数 60% 的粒度; d_{10} 为占累积体积分数 10% 的粒度)。

3.2 引湿性及临界相对湿度

从图1可知,随着吸湿时间的延长,脑心通胶囊填充物的吸湿率逐渐增大;当吸湿时间为24 h时,其吸湿率已达13.69%,表明物料具有引湿性。由于脑心通胶囊填充物为16味中药直接粉碎所得,多含有多糖、淀粉、鞣质、黏液质等易吸湿性成分,此亦是导致中药粉体吸湿性强的共性原因。需要在制备加工过程中采取适当措施(如降低环境湿度,采用密封性强的包装材料等),降低物料引湿受潮的程度。

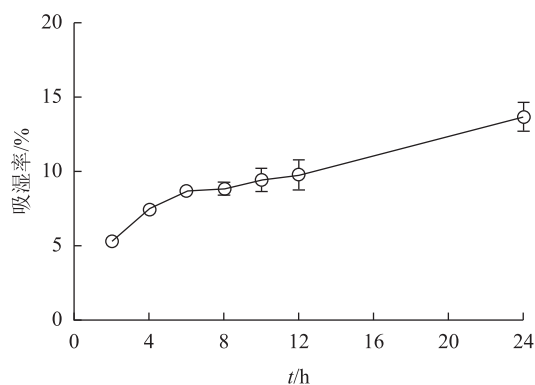


图1 脑心通胶囊填充物吸湿率随时间变化曲线图(相对湿度80%)

临界相对湿度为表征物料吸湿性的一个重要指标。图2为不同相对湿度条件下,脑心通胶囊填充物的吸湿率情况。随着环境相对湿度的增大,物料吸湿率逐渐增大。根据吸湿率与相对湿度的曲线图,计算求得脑心通胶囊填充物的临界相对湿度为75%。因此,可采取适当措施(如使用空气除湿机)将脑心通胶囊生产、贮藏的环境湿度控制在75%以下,并采用密封性强的包装材料,以降低物料及制剂的吸湿性。

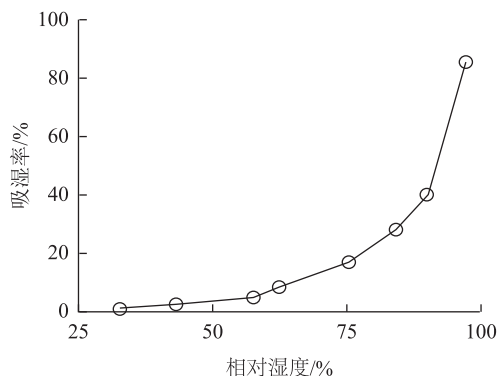


图2 脑心通胶囊填充物吸湿率随相对湿度变化曲线图

3.3 粒度及粒度分布

激光散射法具有检测速度快、测量范围宽、重复性好、操作方便等优势,在粉体粒度测定方面已具有广泛的应用^[9-12]。由于激光散射法的检测条件会影响样品的粒度测定结果^[13],因此需对检测条件进行考察,以建立合理的检测方法。

3.3.1 测量时间对粒度及粒度分布的影响 本次实验中,分散气压固定为0.25 MPa,进料速度固定为60%,料斗间隙固定为2 mm,加样量固定为1 g,考察不同测量时间对检测结果的影响,结果见图3。测量时间对粒度及粒度分布检测结果的影响较小,为保证既具有充足的测量时间,又能提高工作效率,缩短检测时间,将测量时间确定为20 s。

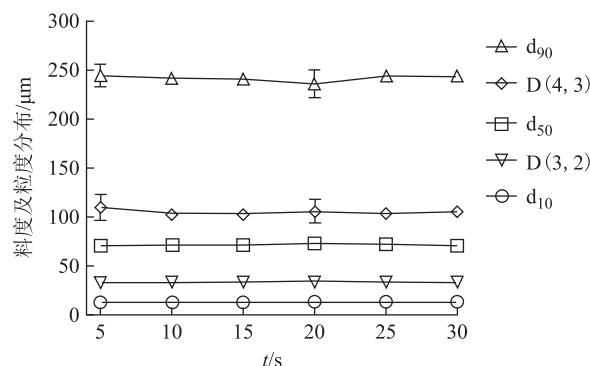


图3 测量时间对脑心通胶囊填充物粒度及粒度分布的影响

3.3.2 分散气压对粒度及粒度分布的影响 本次实验中,测量时间固定为20 s,进料速度固定为60%,料斗间隙固定为2 mm,加样量固定为1 g,考察不同分散气压对检测结果的影响,结果见图4。当分散气压从0.05 MPa增大至0.2 MPa时,粒度分布参数与平均粒径参数都呈现缓慢下降趋势。当分散气压在0.2~0.3 MPa,粒度分布参数与平均粒径参数

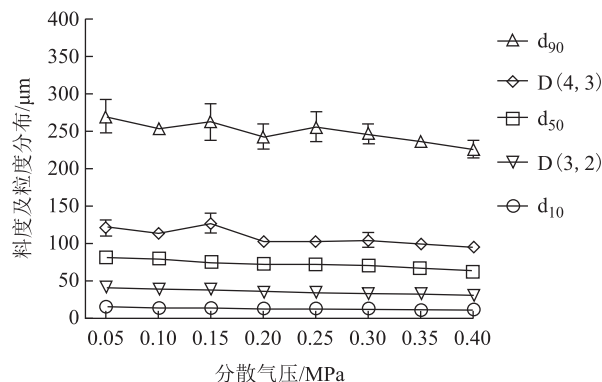


图4 分散气压对脑心通胶囊填充物粒度及粒度分布的影响

整体趋向于稳定状态；当分散气压继续增大至0.3~0.4 MPa时，粒度分布参数与平均粒径参数整体又再次呈现出下降趋势。根据实验结果，将分散气压控制在0.2~0.3 MPa较为适宜。

3.3.3 进料速度对粒度及粒度分布的影响 本次实验中，测量时间固定为20 s，分散气压固定为0.25 MPa，料斗间隙固定为2 mm，加样量固定为1 g，考察不同进料速度对检测结果的影响，结果见图5。实验过程中发现，当进料速度小于60%时，只有少量样品进入到检测器中，产出的信号较弱；当进料速度在60%~100%，才有足量样品顺利进入检测器中。随着进料速度的增大，平均粒度及粒度分布整体趋向平稳，没有发生明显变化。根据实验结果，可将进料速率控制在60%~80%。

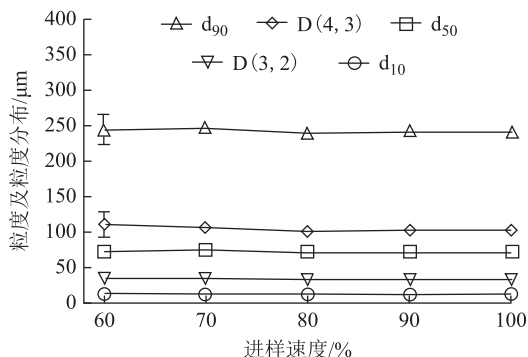


图5 进料速度对脑心通胶囊填充物粒度及粒度分布的影响

3.3.4 加样量对粒度及粒度分布的影响 本次实验中，测量时间固定为20 s，进料速度固定为60%，料斗间隙固定为2 mm，分散气压固定为0.25 MPa，考察不同加样量对粒度及粒度分布检测结果的影响，结果见图6。当加样量从0.5 g增至1.5 g时，粒度及粒度分布检测结果整体趋向平稳，没有明显变化。

根据实验结果，为保证既有足量样品检测，又避免样品过多造成多重散射，将样品加样量设置为1.0 g。

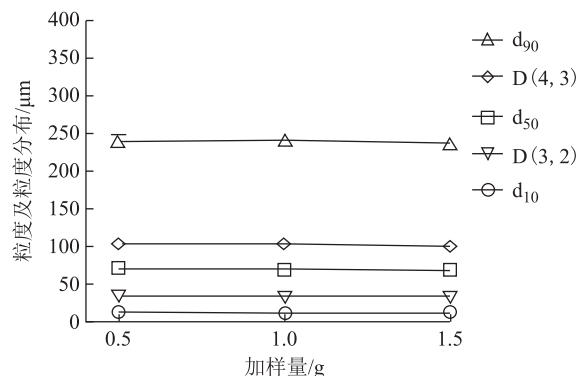


图6 加样量对脑心通胶囊填充物粒度及粒度分布的影响

根据上述实验结果，将采用 Mastersizer 3000 激光粒度仪检测脑心通胶囊填充物的检测参数设置为：分散气压 0.25 MPa，进料速度 60%，料斗间隙 2 mm，加样量 1.0 g，检测时间 20 s。

取5批次脑心通胶囊填充物，按上述方法检测，结果见表3。脑心通胶囊填充物粒度 D(3, 2)、D(4, 3) 分别为 (33.33 ± 1.48) 、 (105.34 ± 4.35) ；粒度分布 d_{10} 、 d_{50} 、 d_{90} 分别为 (13.13 ± 0.59) 、 (71.95 ± 2.06) 、 (231.80 ± 10.56) μm。各批次间的粒度及粒度分布 RSD 都小于5%，表明不同批次间的粒度及粒度分布具有较好的一致性。

从粒径测定结果亦可看到，脑心通胶囊填充物 d_{50} 小于 100 μm，表明脑心通胶囊填充物已属于微米级粉体（粒径 1~100 μm）。由于其粒径较小，颗粒的自身质量降低，颗粒间的吸附力与颗粒自重的比值增大，因而越容易发生团聚现象，导致其流动性变差，这亦与上述流动性检测结果相吻合。

表3 不同批次脑心通胶囊填充物的粒度及粒度分布 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

批次	d_{10}	d_{50}	d_{90}	D(3, 2)	D(4, 3)
1	13.29 ± 0.07	69.77 ± 1.65	230.5 ± 12.31	33.67 ± 0.43	100.37 ± 4.21
2	12.80 ± 0.13	71.28 ± 1.50	224.67 ± 16.22	32.63 ± 0.44	102.57 ± 3.73
3	12.30 ± 0.11	70.95 ± 1.55	220.67 ± 13.74	31.13 ± 0.44	104.17 ± 4.41
4	13.83 ± 0.21	75.18 ± 3.48	247.83 ± 7.49	34.82 ± 0.94	110.83 ± 3.45
5	13.42 ± 0.44	72.58 ± 7.38	235.33 ± 8.49	34.40 ± 1.82	108.77 ± 4.58
均值	13.13 ± 0.59	71.95 ± 2.06	231.80 ± 10.56	33.33 ± 1.48	105.34 ± 4.35
RSD/%	4.50	2.87	4.55	4.45	4.12

4 结论

本论文对脑心通胶囊填充物的流动性、吸湿性、粒度及粒度分布等粉体学特性进行了研究。根据研究结果,可初步得到以下结论:1)脑心通胶囊填充物的流动性较差,在填充胶囊过程中需要采取必要的防拱措施,以提高物料的流动性,降低胶囊装量差异;2)脑心通胶囊填充物具有引湿性,其临界相对湿度为75%,在生产过程中需要采取适当的措施,以防止物料引湿受潮,提高制剂稳定性;3)激光散射法可作为脑心通胶囊填充物粒度及粒度分布的检测方法,其粒度及粒度分布参数可纳入脑心通胶囊填充物的质量控制项目,以完善脑心通胶囊的质量控制体系。

本研究初步明确了脑心通胶囊填充物的粉体学性质,为脑心通胶囊生产中的过程管理及质量控制提供了参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中药医药科技出版社,2015:1379-1380.
- [2] 邓雯,杨泽锐,程翔燕,等. 不同粒径黄芪超微粉理化性质的研究[J]. 中国现代中药,2017,19(8):1187-1192.
- [3] 范凌云,王振恒,余琰,等. 不同粒径三黄粉粉体学性质及体外溶出度比较[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(9):91-94.
- [4] 王洁,赵国巍,廖正根,等. 肿节风混合粉的粉体学基本性质与吸湿性的相关性研究[J]. 中草药,2014,45(2):188-192.
- [5] 杜焰,易奇志,熊耀坤,等. 流化工艺对益母草提取物粉体学性质的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(15):2977-2983.
- [6] 杜焰,冯怡,徐德生,等. 中药粉体流动性表征方法研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(5):589-593.
- [7] 吴福玉. 粉体流动特性及其表征方法研究[D]. 上海:华东理工大学,2014.
- [8] 石常军. 水泥粉体流动性的表征与应用[J]. 中国建材,2008(8):91-94.
- [9] 殷园园,王秀莉,宋丹丹,等. 中药微粉粒度的分析研究[J]. 河南科学,2014,32(10):1992-1995.
- [10] 梁生林,褚洪标,张燕军,等. 厚朴超微粉体和普通粉体的粉体学性质及药效比较[J]. 中成药,2015,37(11):2459-2464.
- [11] 汤建成,王溶溶,杨苏蓓. 激光散射法测定红参微粉的粒度分布[J]. 中国现代应用药学,2016,33(9):1157-1160.
- [12] 邓银来,徐静,吴晓明. 激光散射法测定替格瑞洛原料药的粒度分布[J]. 中国药物评价,2017,34(3):171-174.
- [13] 许俊男,涂传智,陈颖珊,等. 激光粒度测定法在中药粉体粒径测定中的应用与思考[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2016,18(10):1776-1781.

(收稿日期:2018-06-30 编辑:王笑辉)