

Box-Behnken 响应面法优选川芎超微粉碎工艺

向孙敏¹, 杨安东^{2*}, 朱宁², 逯多³, 郝月莆¹, 秦春风¹

(1. 成都中医药大学, 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 中药材标准化教育部重点实验室, 成都 611137; 2. 四川省中医药研究院, 成都 610041; 3. 四川道地药材科技开发有限公司, 成都 610000)

〔摘要〕 目的: 优选川芎的超微粉碎工艺。方法: 选择投料量、含水量、粉碎时间为自变量, 平均粒径为因变量, 通过 Box-Behnken 响应面法优选川芎的超微粉碎工艺, 并考察超微粉碎前后的粉体学性质和吸湿性。结果: 最佳超微粉碎工艺为投料量 1.3 kg, 含水量 4%, 粉碎时间 19 min; 平均粒径 19.187 μm, 与模型预测值 18.357 7 μm 的偏差仅 4.5%。川芎普通粉末和超微粉的休止角分别为 (49.4 ± 0.03), (50.2 ± 0.02)°, 松密度分别为 (0.429 ± 0.003), (0.363 ± 0.005) g·mL⁻¹, 振实密度分别为 (0.609 ± 0.05), (0.556 ± 0.10) g·mL⁻¹, 吸湿平衡时间均约 80 h。结论: 优选的超微粉碎工艺合理可行, 川芎超微粉的制剂过程中需加入助流剂等辅料以改善粉体的流动性, 川芎超微粉碎过程中宜严格控制湿度。

〔关键词〕 川芎; 超微粉碎工艺; Box-Behnken 响应面法; 吸湿曲线; 粉体学性质
〔中图分类号〕 R283.3; R283.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2014)08-0015-04
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfix.2014080015
〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfx.000034.html>
〔网络出版时间〕 2014-02-07 15:17

Optimization of Ultrafine Grinding Technology for Chuanxiong Rhizoma by Box-Behnken Design

XIANG Sun-min¹, YANG An-dong^{2*}, ZHU Ning², LU Duo³, HAO Yue-pu¹, QIN Chun-feng¹

〔收稿日期〕 20131125(015)
〔基金项目〕 国家重大新药创制项目[2011ZX09401-304(5-4)]
〔第一作者〕 向孙敏, 在读硕士, 从事中药新技术、新工艺、新制剂研究, Tel:13708006953, E-mail:553121616@qq.com
〔通讯作者〕 * 杨安东, 研究员, 从事天然产物新产品开发和中药质量标准研究, Tel:028-85255137, E-mail:597523887@qq.com

3 讨论

半仿生提取法是从生物药剂学角度模拟口服给药时药物经过胃肠道消化吸收过程的一种新工艺^[6], 采用选定 pH 的酸性水和碱性水依次连续提取得到含指标成分高的“活性混合物”。前期研究已运用正交试验优选了复方天麻钩藤口腔崩解片的工艺参数, 但由于口腔崩解片需较多的辅料才易于成型, 为保证药效需要对该制剂的精制工艺进一步优化。

〔参考文献〕

[1] 张俊龙, 郭蕾, 李钦青, 等. 半仿生提取法应用的研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(4): 73.

[2] 蔡梅超, 徐男, 张超, 等. 半夏白术天麻汤方药用半仿生提取法工艺条件优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 21.

[3] 李芳, 张兆旺, 孙秀梅, 等. 均匀设计法优选桂枝茯苓丸方药的半仿生提取工艺条件[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2151.

[4] 阿古拉, 张兆旺, 孙秀梅. 用均匀设计优选慈航软胶囊方药的半仿生提取工艺条件[J]. 中成药, 2006, 28(7): 956.

[5] 彭英, 凯赛尔, 霍仕霞, 等. 均匀设计优选驱白巴布期胶囊半仿生提取法工艺[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(9): 59.

[6] 张瑞亭, 张兆旺, 孙秀梅, 等. 思维方式的转换与中药“半仿生提取法”[J]. 中国中药杂志, 1997, 22(9): 542.

〔责任编辑 仝燕〕

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, Chengdu 611137, China;
2. Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China;
3. Science and Technology Development of Sichuan Genuine Regional Drug Co. Ltd, Chengdu 610000, China)

[Abstract] Objective: To optimize ultrafine grinding process of Chuanxiong Rhizoma. Method: Taking feeding amount, moisture content and grinding time as independent variables, average particle size as dependent variable, Box-Behnken response surface methodology was adopted to optimize ultrafine grinding process of Chuanxiong Rhizoma, its powder properties and hygroscopicity before and after smashed were investigated. Result: Optimum ultrafine grinding process was as follows: feeding amount 1.3 kg, moisture content 4%, grinding time 19 min; Deviation between the predicted value (18.357 7 μm) and the measured value (19.187 μm) of average particle size was only 4.5%. Response angles of ordinary and ultrafine powder were (49.4 ± 0.03) and (50.2 ± 0.02)°, bulk densities were (0.429 ± 0.003) and (0.363 ± 0.005) g · mL⁻¹, tap densities were (0.609 ± 0.05) and (0.556 ± 0.10) g · mL⁻¹, moisture equilibrium times were about 80 h. Conclusion: Optimized ultrafine grinding process was reasonable and feasible, preparation technology of ultrafine powder of Chuanxiong Rhizoma should add flow aid and other auxiliary materials in order to improve fluidity of powder, ultrafine grinding process should strictly control humidity.

[Key words] Chuanxiong Rhizoma; ultrafine grinding process; Box-Behnken response surface methodology; absorption curve; powder property

川芎功效活血行气、祛风止痛,主要有效成分包括阿魏酸、川芎嗪、川芎内酯和挥发油等。川芎挥发油和阿魏酸具有抑制中枢神经起到改善睡眠的功效^[1-2]。传统提取工艺会造成川芎挥发油的提取率偏低,制剂工艺常采用原粉入药,而原粉入药的总固体溶出量和阿魏酸溶出度较超微粉低^[3]。为提高川芎有效成分的利用率,避免常规打粉对川芎挥发油的破坏,本实验拟对川芎进行超微粉碎处理,采用 Box-Behnken 设计-响应面法优选超微粉碎工艺^[4],为川芎资源的充分利用提供参考。

1 材料

CW3-12QA 型中药超微粉碎机(江苏华安科技仪器公司), Mastersizer2000 型激光粒度分析仪(英国马尔文仪器公司), XS205 DualRange 型 1/10 万电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司), YK-1000A 型高速多功能粉碎机(山东省清州市益康中药机械制造有限公司), DHG-9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(成都天宇试验设备有限公司)。川芎药材购于成都市荷花池中药材市场,由四川省中医药科学院分析测试中心杨安东教授鉴定为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎;试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 超微粉碎工艺优选 选择投料量、含水量、粉碎时间为自变量,平均粒径(D_{50})为因变量,采用三因素三水平的效应面分析法,试验共 15 组,其中析因点 12 个,3 个为零点,试验安排及结果见表 1。运用激光粒度分析仪测定粒径,信号强度 0.56,分散进样控制空气压力 2.0×10^5 Pa。

按 Box-Behnken 设计要求,试验模型通过最小乘法拟合二次多项式方程可表达为 $Y = A_0 + \sum A_i X_i + \sum A_{ii} X_i^2 + \sum A_{ij} X_{ij}^2$,其中 Y 为效应值, A_0, A_{ii}, A_{ij} 为方程系数, $A_i, A_j (i = 1, 2, 3, i \neq j)$ 为自变量真实值^[5]。利用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 1 中数据进行方程拟合,结果见表 2,表明含水量和粉碎时间具有显著性差异,模型 $P < 0.05$ 说明回归方程的关系显著,失拟项 $P > 0.05$ 表明方程与实际拟合中非正常误差所占比例小,建立的方程能充分反映实际情况。得二次多项式模型方程为 $Y = -34.449\ 62 + 0.359\ 04A + 11.553\ 55B - 32.086\ 32C - 4.289\ 37 \times 10^{-3}AB + 0.010\ 422AC - 0.035\ 612BC - 1.556\ 68 \times 10^{-4}A^2 + 0.209\ 77B^2 + 0.489\ 18C^2$,说明自变量 B, C 对 D_{50} 影响显著或极显著,各自变量交互作用的影响均不显著。在模型中以粒径最小值进行优化,绘制等高线和效应面见图 1,得最佳工艺方案为投料

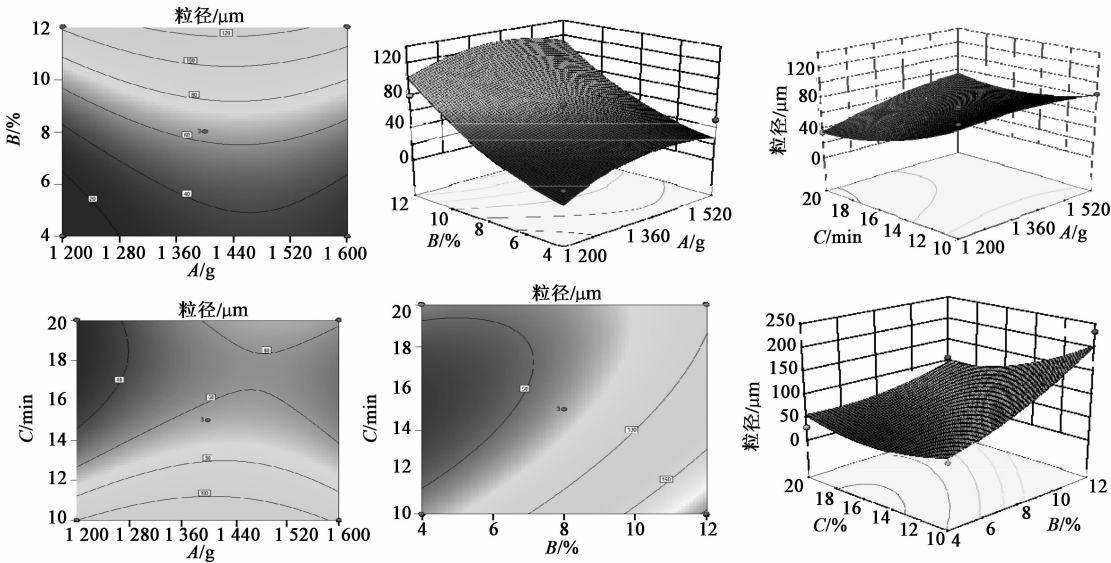


图1 粉碎时间、含水量及投料量对川芎超微粉碎工艺影响的效应面和等高线

量 1 300.67 g,含水量 4.02%,粉碎时间 19.23 min,结合试验实际的操作性考虑,将超微最佳工艺修改为投料量 1.3 kg,含水量 4%,粉碎时间 19 min。

表 1 川芎超微粉碎工艺 Box-Behnken 试验安排

No.	A 投料量 /g	B 含水量 /%	C 粉碎时间 /min	D ₅₀ /μm
1	1 400	4	20	20.088
2	1 400	12	20	107.357
3	1 400	8	15	57.293
4	1 400	8	15	69.181
5	1 600	8	10	85.161
6	1 200	4	15	19.647
7	1 400	4	10	50.940
8	1 200	12	15	79.797
9	1 600	12	15	96.299
10	1 400	12	10	133.058
11	1 600	4	15	49.875
12	1 200	8	10	93.226
13	1 400	8	15	66.341
14	1 200	8	20	34.546
15	1 600	8	20	68.166

2.2 验证试验 精密称取川芎粗粉 3 份,每份 1.3 kg,按最佳工艺条件进行超微粉碎,结果 D₅₀ = 19.187 μm,与回归模型分析川芎超微粉碎粒径最小预测值 18.357 7 μm 的偏差仅 4.5%,说明建立的模型具有良好预测性,优选的工艺重复性好。

2.3 粉体学性质考察

2.3.1 粉末流动性的测定 将 3 个漏斗串联并用铁架台固定于水平放置的绘图纸上方,漏斗下口距绘图纸高度记为 H,小心地将药物沿最上漏斗壁倒入,直到漏斗下形成圆锥体的尖端接触到漏斗的下口为止,圆锥的直径记为 R,由公式 $\tan\theta = 2H/R$ 计算川芎普通粉末和超微粉的休止角 ($\bar{x} \pm s, n = 3$) 分别为 $(49.4 \pm 0.03)^\circ, (50.2 \pm 0.02)^\circ$ 。

表 2 川芎超微粉碎工艺方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	12 816.22	9	1 424.02	11.85	0.007 1
A	653.12	1	653.12	5.44	0.067 1
B	8 975.39	1	8 975.39	74.72	0.000 3
C	1 929.04	1	1 929.04	16.06	0.010 2
AB	47.10	1	47.10	0.39	0.558 7
AC	434.43	1	434.43	3.62	0.115 6
BC	2.03	1	2.03	0.017	0.901 7
A ²	143.16	1	143.16	1.19	0.324 8
B ²	41.67	1	41.67	0.35	0.581 5
C ²	552.23	1	552.23	4.6	0.084 9
残差	600.64	5	120.13		
失拟项	523.55	3	174.52	4.53	0.186 2
纯误差	77.09	2	38.54		
总离差	13 416.86	14			

2.3.2 松密度的测定 将一定量粉体填装于 50 mL 量筒中不施加任何外力,测得川芎普通粉末和超微粉的松密度 ($\bar{x} \pm s, n = 3$) 分别为 $(0.429 \pm$

0.003), (0.363 ± 0.005) g·mL⁻¹。

2.3.3 振实密度的测定 将一定量粉体装入量筒中,震荡震荡至体积不在变化时,读取体积,计算川芎普通粉末和超微粉的振实密度($\bar{x} \pm s, n = 3$)分别为(0.609 ± 0.05), (0.556 ± 0.10) g·mL⁻¹。由(振实密度 - 松密度)/松密度推算压缩度分别为(28.947 ± 0.083)%, (34.647 ± 0.071)%。

2.4 吸湿性考察 将底部盛有氯化钠饱和溶液的玻璃干燥器于 25 ℃ 环境中恒温 24 h,干燥器内相对湿度 75%,在已恒重的称量瓶中底部分别放入 2 g (厚度约 3 mm)已干燥至恒重的川芎普通粉末和川芎超微粉,精密称定质量,打开瓶盖置于干燥器中,于 25 ℃ 恒温箱中保存,分别于 0,4,8,12,24,48,72,96 h,取出称量瓶,精密称定,直至吸湿平衡为止,计算吸湿率,绘制吸湿曲线见图 2。

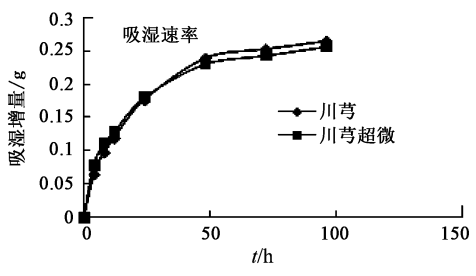


图 2 川芎普通粉末和超微粉的吸湿曲线

3 讨论

在川芎的粉碎过程中,随着粉碎时间和填充量的增加,粒径减小,比表面积增大,但耗能亦增加,并且药材与填充介质碰撞产生的热量可能会导致药材粉末温度骤升,致使挥发油等有效成分含量减少,故超微粉碎各考察因素应控制在一定范围内。药材含水量越小脆度较大,结果显示川芎药材的含水量对超微粉碎工艺具有显著性意义。

Box-Behnken 设计克服了正交设计和均匀设计等线性数学模型精度低的缺点,充分考虑了各自变量间的交互作用,在中心点重复试验以提高试验

精度,同时采用二次多项式模型拟合,可信度较高,预测值更接近真实值。本文引入 Box-Behnken 设计旨在优化川芎超微工艺的同时,弥补超微粉碎在设计上采用效应面的空白。

由粉体学性质可知,川芎超微粉碎后粉末更细,流动性较差,故在制剂过程中需加入助流剂等辅料以改善粉体的流动性,便于制剂成型。图 2 吸湿曲线中前半段与一元二次方程 $Y = aX^2 + bX + c (a < 0)$ 拟合效果非常好^[6],川芎普通粉和超微粉两曲线前半段拟合得吸湿曲线方程分别为 $Y = -0.012X^2 + 0.658X + 0.313$, $Y = -0.016X^2 + 0.740X + 0.476$,对吸湿方程进行求导得吸湿速度方程,结果发现川芎普通粉初速度(0.658 g·h⁻¹)小于超微粉初速度(0.740 g·h⁻¹),说明普通粉刚开始吸湿性小于超微粉,原因主要取决于粉体的比表面积,因此在实际生产过程中宜严格控制湿度。

[参考文献]

[1] 阮琴,何新霞,胡燕月,等. 川芎中阿魏酸、川芎嗪对小鼠神经系统的影响[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(8):1087.

[2] 阮琴,姜科声,何新霞,等. 川芎挥发油对小鼠神经功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2005,6(S1):23.

[3] 刘莉,徐新刚,代龙,等. 川芎不同入药形式的体外溶出与药效学比较[J]. 中成药,2002,24(4):246.

[4] 唐梅,刘剑云,刘英,等. Box-Behnken 设计优化黄芩的浸渍-压榨提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(3):58.

[5] 苏柘瑾,刘英,徐佳丽,等. 应用 Box-Behnken 设计优化地榆皂苷的闪式提取工艺研究[J]. 中草药,2012,43(3):501.

[6] 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):1767.

[责任编辑 全燕]

欢迎投稿

欢迎订阅