

超微粉碎对牡蛎壳粉体学性质和溶出度的影响^Δ

秦贞苗^{1*}, 邓静英¹, 张丹蕾¹, 班俊峰^{2#}(1.海南医学院药学院,海口 571199;2.广东药科大学,广州 510006)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)16-2216-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.16.11

摘要 目的:考察超微粉碎对牡蛎壳粉体学性质和溶出度的影响,为牡蛎壳综合开发利用提供实验依据。方法:牡蛎壳以粉碎机制成普通粉,再将普通粉以超微粉碎机制成微粉 I (粉碎 5 min)和微粉 II (粉碎 10 min)。从粉体粒径分布、比表面积、孔隙度、休止角、堆密度、吸湿率等方面考察牡蛎壳超微粉碎前后的粉体学差异,采用扫描电镜、傅里叶变换红外光谱(FTIR)和 X 射线衍射(XRD)等分析其形态特征和化学结构的变化情况,并考察其溶出度。结果:与普通粉比较,微粉 I 和微粉 II 粒径小且分布均匀,但粒子易黏附聚集,比表面积、孔隙度及休止角增大,堆密度减少,吸湿性增强;FTIR 和 XRD 图谱显示牡蛎壳超微粉碎后化学结构无明显变化。微粉 II 和微粉 I 在 10 min 时溶出度分别为 18.5% 和 10.3%,普通粉在 60 min 时溶出度只有 6.4%。结论:与普通粉比较,牡蛎壳超微粉碎后的粉体学性质呈现出明显差异,粉体溶出度增加,化学结构未发生明显变化。

关键词 超微粉碎;牡蛎壳;粉体学性质;溶出度

Effects of Superfine Grinding Technology on Powder Properties and Dissolution of Oyster Shell

QIN Zhenmiao¹, DENG Jingying¹, ZHANG Danlei¹, BAN Junfeng²(1. School of Pharmacy, Hainan Medical College, Haikou 571199, China; 2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of superfine grinding on the powder properties and dissolution of oyster shell, and to provide experimental basis for its comprehensive exploitation. METHODS: Oyster shells were firstly prepared into ordinary powder by grinder. Then the ordinary powder was prepared into micro-powder I (crushing 5 min) and II (crushing 10 min) by ultrafine pulverizer. The differences of micromeritic properties were investigated before and after superfine grinding from the aspects of particle size distribution, specific surface area and porosity, angle of repose, bulk density, hygroscopicity, etc. Scanning electron microscope (SEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray powder diffraction (XRD) techniques were used to analyze the morphological characteristics and chemical structure of oyster shell before and after superfine grinding. The dissolution were investigated. RESULTS: Compared with ordinary powder, micropowder I and micropowder II's were small in particle size and uniformly distributed, but the particles were easy to adhere and aggregate; the specific surface area, porosity and the angle of repose increased, while bulk density decreased; the hygroscopicity increased. FTIR and XRD showed no significant change in chemical structure of oyster shell after superfine grinding. The dissolution rate of micropowder II and micropowder I was 18.5% and 10.3% at 10 min, and the dissolution of ordinary powder was only 6.4% at 60 min. CONCLUSIONS: Compared with ordinary powder, oyster shell show obvious differences in powder properties after superfine grinding; the dissolution rate of the powders increases, and there is no significant change in chemical structure.

KEYWORDS Superfine grinding; Oyster shell; Powder properties; Dissolution

牡蛎是国家卫生部公布的第一批药食同源的食品之一,而牡蛎壳一直以来均作为传统中药材使用,其来源为牡蛎科动物长牡蛎(*Ostrea gigas* Thunberg)、大连湾牡蛎(*Ostrea talienwhanensis* Crosse)或近江牡蛎(*O-*

strea rivularis Gould)的贝壳^[1]。牡蛎壳中含碳酸钙 94% 以上,同时还含有铜、铁、锌、锰、锶、铬、镍等 20 多种微量元素和甘氨酸、胱氨酸、蛋氨酸等 17 种氨基酸^[2],具有重镇安神、潜阳补阴、软坚散结等功效,单独使用或与其他药物配伍使用,可用于治疗惊厥失眠、眩晕耳鸣、自汗盗汗、胃痛吞酸等病症^[1]。但是,牡蛎壳中钙的溶解性差、吸收率低,这限制了其开发利用。

超微粉碎技术是近 20 年发展起来的一种物料加工新技术,目前已广泛应用于中药粉碎,该技术能把中药

^Δ 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.817137);海南省高等学校科学研究项目(No.Hnky2018-45)

* 实验师,硕士。研究方向:热带药用资源的开发利用。电话:0898-66893826。E-mail:691173738@qq.com

通信作者:助理研究员,硕士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:020-39352367。E-mail:banjunfeng@163.com

材粉碎成 10 μm 以下的“超微粉体”^[3-4]。由于量子尺寸和表面效应,粉体的细化会使中药材粉体呈现新的粉体学特性,如良好的溶解性、分散性,从而增加生物利用度^[5]。为此,本研究采用气流超微粉碎技术制备牡蛎壳超微粉,分析超微粉碎前后牡蛎壳粉体学性质和溶出度的变化规律,以期为其后续的开发利用提供实验依据。

1 材料

1.1 仪器

XFB-500 型手提式多功能粉碎机(上海广沙工贸有限公司);FDV 型气引式超细粉碎机(北京普诺众达科技有限公司);BS224S 型电子分析天平(德国 Sartorius 公司);GZX-9070MBE 型电热恒温鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂);MS2000 型激光粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司);JEM-2100 200kV 型高分辨透射电子显微镜(日本电子株式会社);Tensor27 型傅里叶红外光谱仪、D8 Advance 型 X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司);ASAP2460 型比表面积及孔径分析仪(美国麦克默瑞提克仪器公司);ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

1.2 药品与试剂

牡蛎壳购于海口市渔民海鲜市场,经海南省高等职业技术学院高向南教授鉴定为牡蛎科动物长牡蛎(*Ostrea gigas* Thunberg)的贝壳;乙二胺四乙酸二钠盐(EDTA)标准溶液(北京北方伟业计量技术研究院,批号:20171228,浓度:0.050 01 mol/L);氯化钠、稀盐酸、氢氧化钾、氢氧化钠、氯化钾(分析纯,汕头市光华化学厂有限公司);甲基红、钙黄绿素(分析纯,山东西亚化学工业有限公司);水为超纯水(海南医学院自制)。

2 方法与结果

2.1 粉体的制备

牡蛎壳需先进行挑选、水洗、打磨和干燥,用榔头敲碎后投入手提式多功能粉碎机中粉碎,过 100 目筛,筛孔内径平均为(50 ± 6.6) μm,得到的粉体称为普通粉,等同于 2015 年版《中国药典》(一部)规定的最细粉^[1]。将普通粉分别投入气引式超细粉碎机中粉碎 5、10 min,所收集到的粉体称为微粉 I、微粉 II,干燥后密封备用。

2.2 粉体粒径分布的测定

分别称取“2.1”项下 3 种样品约 1 g,采用激光粒度分析仪测定其粒径,平行测定 3 次,取平均值,结果见表 1($d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 分别表示小于某粒径的微粒在全微粒群中的质量分数为 10%、50%、90%^[6]),其粉体粒径分布见图 1。由表 1、图 1 可见,牡蛎壳经过超微粉碎后,微粉 I 和微粉 II 的 $d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 显著小于普通粉,且粒径分布趋于均匀,大部分微粉 II 粒径达到了超微粉体粒径不得超过

10 μm 的要求^[3]。

表 1 3 种样品粉体粒径分布测定结果($n=3, \mu\text{m}$)

Tab 1 Comparison of particle size distribution among 3 kinds of sample powder ($n=3, \mu\text{m}$)

样品	$d_{0.1}$	$d_{0.5}$	$d_{0.9}$
普通粉	2.003	47.591	171.712
微粉 I	1.485	9.731	39.370
微粉 II	1.137	4.162	12.986

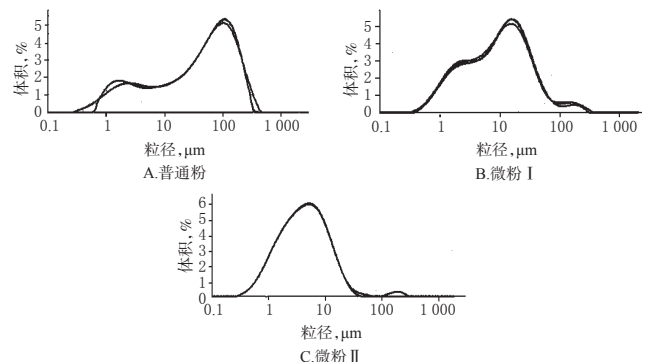


图 1 3 种样品粉体粒径分布

Fig 1 Particle size distribution of 3 kinds of sample powder

2.3 粉体比表面积和孔隙度的测定

分别称取“2.1”项下 3 种样品约 0.1 g,装入测量瓶,置于配套的预处理系统中,于 150 °C 加热条件下用氮气(N_2)吹至恒定质量后,置于比表面积及孔径分析仪中,采用静态吸附平衡体积法测定粉体的气体吸附等温线。根据所测定的吸附等温线数据,结合 BET 和 Langmuir 模型原理分析 3 种样品的比表面积、单点总孔体积及平均吸附孔径等^[7-8]。BET 比表面积与 Langmuir 比表面积是采用 N_2 吸附法表征物料比表面积的核心指标^[9],比表面积越大,物料与外环境的接触空间越大,反应区域越多;单点总孔体积是表征物料孔隙度的重要参数,该值越大,物料的孔隙度越高^[10]。每个样品取 55 个点,平行测定 3 次,取平均值。3 种样品粉体比表面积与孔隙度测定结果见表 2。

表 2 3 种样品粉体比表面积与孔隙度测定结果($n=3$)

Tab 2 Specific surface area and porosity for 3 kinds of sample powder ($n=3$)

样品	BET 比表面积, m^2/g	Langmuir 比表面积, m^2/g	单点总孔体积, mm^3/g	平均吸附孔径, nm
普通粉	0.902 4	1.189 4	0.012 7	57.864 0
微粉 I	1.324 3	1.542 9	0.023 8	8.819 4
微粉 II	2.135 1	12.498 5	0.105 2	6.895 0

由表 2 可见,与普通粉比较,微粉 I 和微粉 II 比表面积及孔隙度增加。由于 Langmuir 比表面积计算模型为多层吸附, BET 模型为单层吸附^[8],因此 Langmuir 比表面积高于 BET 比表面积,故微粉 II 的孔隙度最大,与其他两者有明显差异。

2.4 粉体休止角(α)和堆密度的测定

α 是检验粉体流动性最简便的指标, α 越小,摩擦力越小,粉体流动性越好。一般认为, $\alpha \leq 30^\circ$ 为流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 则可以满足生产过程中的流动性需求, $\alpha > 40^\circ$ 为流动性差^[11]。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,其黏着力减小,粉体的流动性越好^[12]。

2.4.1 α 的测定 采用固定漏斗法^[13]测定。将3只漏斗用漏斗架固定串联,放置于坐标纸上方,最下端漏斗的下口距水平放置的坐标纸的高度为 H ,将样品沿最上方漏斗壁倒入,直到形成的粉末圆锥体顶部与最下端漏斗底部刚好接触,测定圆锥直径($2R$),按公式计算 α ($\alpha = \text{Arc tan}H/R$)。每个样品平行测定3次,取平均值,结果见表3。

表3 3种样品粉体休止角和堆密度的测定结果($n=3$)

Tab 3 Angle of repose and bulk density for 3 kinds of sample powder($n=3$)

样品	$\alpha, ^\circ$	堆密度, g/mL
普通粉	36	0.853
微粉 I	40	0.623
微粉 II	46	0.500

2.4.2 堆密度的测定 分别称取“2.1”项下3种样品适量,置于25 mL量筒中,从距离桌面2 cm处下落,振动10次,测定其体积,按公式计算堆密度[堆密度(g/mL)=粉体质量(g)/体积(mL)]^[14]。每个样品平行测定3次,取平均值,结果见表3。

由表3可知,随着粉体粒径减小,其休止角增大、堆密度减小,提示超微粉碎对牡蛎壳粉的流动性有不利的影响。

2.5 粉体吸湿速率的测定

分别称取“2.1”项下3种样品约1.5 g,平铺于已干燥至恒定质量的量瓶中,置于干燥器内脱湿平衡12 h,精密称定后置于底部盛有氯化钠(NaCl)过饱和溶液的干燥器中(相对湿度约75%),于25℃保存。分别于放置2、6、12、24、36、48、72 h时精密称定质量,按公式计算吸湿率[吸湿率(%)=(吸湿后样品质量-吸湿前样品质量)/吸湿前样品质量 $\times 100\%$]^[15],每个样品平行测定3次,取平均值。以取样时间(x, h)为横坐标、吸湿率($y, \%$)为纵坐标绘制吸湿曲线。3种样品粉体吸湿率-时间曲线见图2。

由图2可见,3种样品粉体吸湿性由强到弱依次为微粉 II > 微粉 I > 普通粉,吸湿平衡时间大小依次为普通粉 > 微粉 I > 微粉 II,提示牡蛎壳超微粉碎后,抗吸湿性能变差。

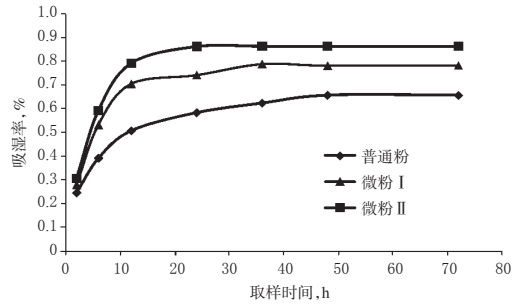


图2 3种样品粉体吸湿率-时间曲线

Fig 2 Curve of absorption rate-time

2.6 粉体形态特征观察

分别称取“2.1”项下3种样品适量,置于离子溅射装置中,在粉体表面镀2 nm厚的金颗粒,于不同倍数扫描电镜下观察外观形状特征,扫描电镜图见图3。由图3可知,普通粉颗粒大小形状不规则,粒径不均匀,可以看到许多长条形块状;微粉 I 和微粉 II 粒径明显变小,但微粉 I 仍能看到少许大颗粒,而微粉 II 颗粒大小均匀、颗粒表面细腻光滑,该结果与“2.2”项下粉体粒径分布的测定结果一致。

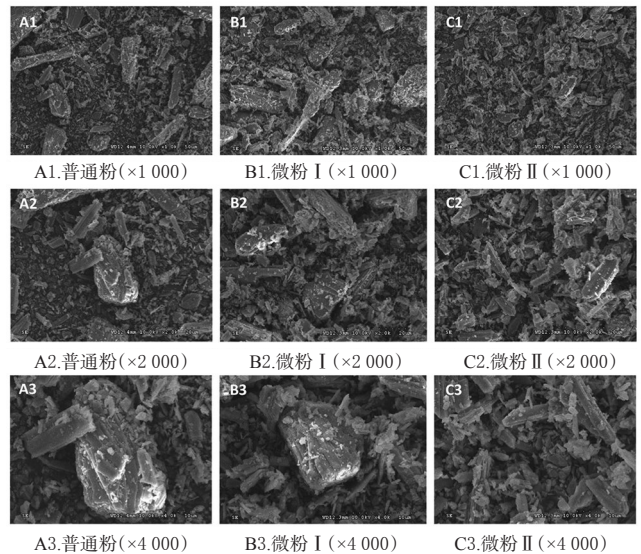


图3 3种样品粉体扫描电镜图

Fig 3 SEM image of 3 kinds of sample powder

2.7 粉体红外光谱分析

分别称取“2.1”项下3种样品适量,与固体溴化钾(KBr)研磨后压片,采用傅里叶红外光谱仪测定其红外光谱,光谱扫描范围 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$,红外光谱图见图4。由图4可见,3种粉体的红外图谱带位置、数目和形状基本一致,均在 3440 cm^{-1} (O—H)、 2510 cm^{-1} (—S—H)、 1797 cm^{-1} (C=O)和3个 (CO_3^{2-}) 特征吸收峰 1421 cm^{-1} 、 877 cm^{-1} 、 712 cm^{-1} 处有较强的信号振动^[15],提示牡蛎壳超微粉碎后化学结构未发生明显变化。

2.8 粉体X射线衍射分析

分别称取“2.1”项下3种样品适量,研磨,采用X射

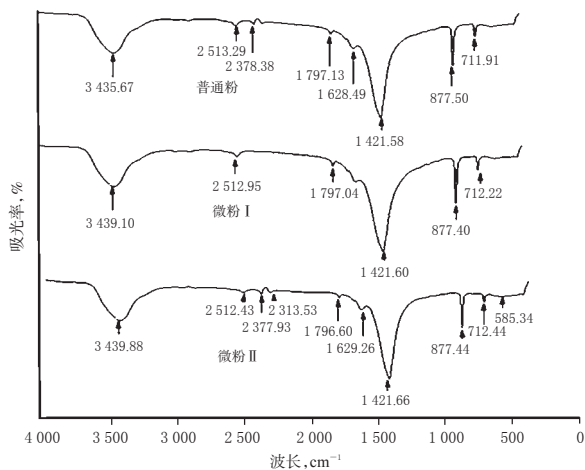


图4 3种样品粉体红外光谱图

Fig 4 FTIR image of 3 kinds of sample powder

线衍射仪测定,扫描范围 2θ 为 $5\sim 80^\circ$,扫描速度 $5^\circ/\text{min}$,步长 0.02° ,X射线衍射图见图5。由图5可见,3种粉体X射线衍射图基本一致,化学结构未发生改变,在 2θ 为 23.14° 、 29.49° 、 31.54° 、 36.06° 、 39.50° 、 43.26° 、 47.57° 、 48.58° 处有衍射峰,其中 29.49° 为方解石型碳酸钙特征衍射峰^[15],提示牡蛎壳超微粉碎后成分未发生明显变化。

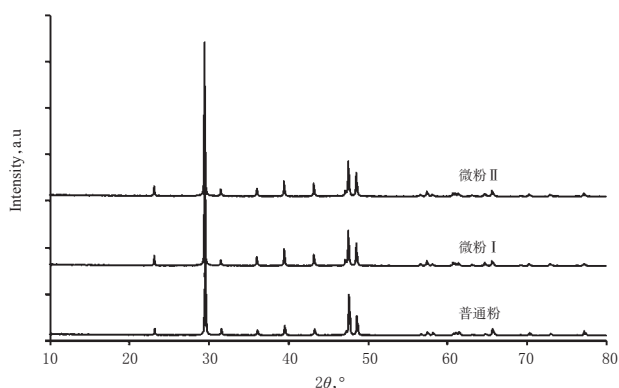


图5 3种样品粉体X射线衍射图

Fig 5 XRD image of 3 kinds of sample powder

2.9 粉体溶出度的考察

2.9.1 碳酸钙含量测定 参照2015年版《中国药典》(一部)牡蛎品种项下的“含量测定”方法(EDTA容量法)^[1]对牡蛎壳的主要成分碳酸钙含量进行测定:取样品 0.15 g ,置于锥形瓶中,加稀盐酸 10 mL ,加热使溶解,加水 20 mL 、甲基红指示液 1 滴,滴加 10% 氢氧化钾溶液至溶液显黄色后再继续多加 10 mL ;加入少量钙黄绿素指示剂,用 0.05 mol/L 的EDTA滴定液滴定至溶液黄绿色荧光消失而显橙红色。按每 1 mL EDTA滴定液相当于 5.004 mg 的碳酸钙计算含量。

2.9.2 溶出度测定 采用2015年版《中国药典》(四部)“通则0931”第二法(浆法)^[6]进行溶出度测定。分别称取“2.1”项下3种样品适量,精密称定,置于溶出杯中,设

置转速 100 r/min 、水浴温度 $(37\pm 1)^\circ\text{C}$,以去离子水 900 mL 为溶出介质。分别于 5 、 10 、 20 、 30 、 45 、 60 min 取样 5 mL ,滤过,同时补充等温同体积的溶出介质。取续滤液 2 mL ,置于锥形瓶中,按“2.9.1”项下方法测定碳酸钙含量并计算累积溶出度,结果见图6。由图6可见,微粉II和微粉I在 10 min 时累积溶出度分别为 18.5% 和 10.3% ,普通粉在 60 min 时累积溶出度只有 6.4% ,提示牡蛎壳超微粉碎后其主要难溶性成分碳酸钙的溶出度得到提高。

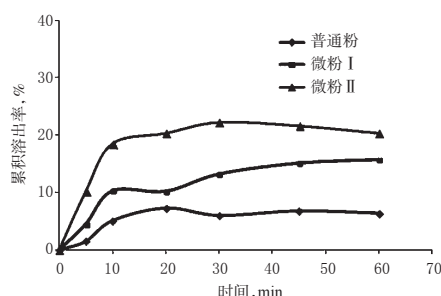


图6 3种样品粉体中碳酸钙的累积溶出曲线

Fig 6 Accumulative dissolution curve of 3 kinds of sample powder

3 讨论

中药疗效与其所含有效成分的溶出度关系密切^[17],将超微粉碎技术引进中药的加工环节中,可以使中药材颗粒粒径变小并且均一化,更有利于有效成分的释放或溶出,增加疗效^[18]。本研究采用超微粉碎技术对牡蛎壳进行了微粉化处理,对粉碎前后3种不同粒径的牡蛎壳粉末样品进行粉体学性质和溶出度研究。结果发现,牡蛎壳经过超微粉碎后,粒径明显减小,分布趋于均匀,颗粒的比表面积和孔隙度增加,溶出度增加,提示超微粉碎有助于提高牡蛎壳粉末的生物利用度以及制剂混合的均匀性。但是超微粉碎使得牡蛎壳粉末休止角增大、堆密度减少,提示超微粉碎对牡蛎壳粉末的流动性有不利的影响,其原因可能为由于超微粉碎后使粉体粒径变小,粒子间相互作用力较大,黏附性增强^[19],故显示出较差的流动性,提示在后期制剂的过程中需采用适当的方法改善其流动性。牡蛎壳超微粉碎后,其粉体粒度变小、吸附表面和水分扩散空隙增大,因此牡蛎壳粉的吸湿性变大,提示在实际生产中,超微粉碎后的牡蛎壳粉末需采取防潮措施。

傅里叶变换红外光谱图谱和X射线衍射图谱显示,牡蛎壳超微粉碎后其粉末成分的化学结构未发生明显变化,表明超微粉碎机械力对牡蛎壳的机构化学作用不明显,可采用气流超微粉碎技术制备牡蛎壳超微粉。由于牡蛎壳为一种废弃物资源,具有特殊的物理结构,同时也是天然无毒的钙资源,通过超微粉碎技术可以提高

其开发利用的价值,使其可以被更多应用于生产生活中。

综上所述,本研究通过超微粉碎技术制备牡蛎壳超微粉,改善了其粉体学性质,增加了其主要难溶性成分碳酸钙的溶出度,这为后续研究其生物利用度提供了实验依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:173.
- [2] 苗建银,赵海培,李超柱,等.牡蛎壳的开发利用[J].水产科学,2011,30(6):369-372.
- [3] 赵国巍,梁新丽,廖正根,等.超微粉碎技术对中药粉体性质的影响[J].世界中医药,2015,10(3):315-317,321.
- [4] 刘佳,金思岑,张颖,等.微粉化技术在名贵中药中的应用[J].中国药房,2014,25(23):2192-2194.
- [5] MING J, CHEN L, HONG H, et al. Effect of superfine grinding on the physico-chemical, morphological and thermogravimetric properties of *Lentinusedodes* mushroom powders[J]. *J Sci Food Agric*, 2015, 95(12):2431-2437.
- [6] LEE YK, AHN SI, CHANG YH, et al. Physicochemical and sensory properties of milk supplemented with dispersible nanopowdered oyster shell during storage[J]. *J Dairy Sci*, 2015, 98(9):5841-5849.
- [7] 陈金妹,谈萍,王建永.气体吸附法表征多孔材料的比表面积及孔结构[J].粉末冶金工业,2011,21(2):45-49.
- [8] PARTLAN E, DAVIS K, REN Y, et al. Effect of bead milling on chemical and physical characteristics of activated carbons pulverized to superfine sizes[J]. *Water Res*, 2016. DOI: 10.1016/j.watres.2015.11.041.
- [9] 杨玉金,唐舒棠,王绍辉.阿利维A酸原料粉的微粉化工艺研究[J].中国药房,2018,29(7):914-917.
- [10] 陈博,官成兰,陈学琴,等.聚合物多孔材料的制备及性能研究[J].湖北大学学报(自然科学版),2017,39(5):496-499.
- [11] 王念明,张定堃,杨明,等.超微粉碎对黄芩粉体学性质的影响[J].中药材,2012,36(4):640-644.
- [12] 韩雪,张定堃,杨明,等.微粉化对蒸附片粉体学性质的影响[J].中草药,2015,46(13):1901-1907.
- [13] 秦贞苗,李海龙,谭银丰,等.高良姜胶囊成型工艺研究[J].中国现代中药,2015,17(8):847-850.
- [14] 张定堃,林俊芝,秦春风,等.微粉化对穿心莲内酯粉体学性质和溶出度的影响[J].中国医药工业杂志,2014,45(4):325-329.
- [15] 赵玉英,王颖莉.热解温度对牡蛎壳物理化学特性的影响[J].化工进展,2014,33(5):1247-1251.
- [16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:121.
- [17] 杨明,杨胜,刘龙成.气流粉碎技术在中药精细加工中的应用[J].中国中药杂志,2000,25(8):509-511.
- [18] 王艳萍,刘宇灵,杨立新,等.超微粉碎技术对三七药材粉碎效果及有效成分含量的影响[J].中国中药杂志,2014,39(8):1430-1434.
- [19] 郑慧.苦荞麸皮超微粉碎及其粉体特性研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2007.
(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2019-07-14)
(编辑:余庆华)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅