

## 超微粉碎与普通粉碎制备的参附强心丸的溶出度的研究

章臣桂<sup>1</sup>, 金兆祥<sup>2</sup>, 高军<sup>2</sup>, 王伟<sup>1</sup>, 赵永华<sup>1</sup>

(1. 天津中新药业集团股份有限公司技术中心, 天津 300457; 2. 天津中新药业达仁堂制药厂, 天津 300457)

参附强心丸由人参、制附子、猪苓、桑白皮、葶苈子、大黄组成, 具有益肾助阳, 强心利尿的功能, 主要用于慢性心力衰竭引起的心悸、气短、胸闷、喘促、四肢浮肿等心肾阳衰症。超微粉碎技术近年来已用于中药粉碎, 其粉碎方法有机械冲击法、研磨法和流体动力学法<sup>[1~3]</sup>。研究表明经超微粉碎的药材制成水蜜丸、片剂中有效成分的溶出度均有显著提高<sup>[4,5]</sup>。笔者采用流体动力学粉碎法粉碎参附强心丸组方药材, 以全粉入药制备蜜丸。本实验以大黄酚和大黄素为指标, 考察超微粉碎对参附强心丸溶出度的影响。

## 1 仪器与试剂

ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂), QS-100 气流粉碎机(上海仪器机械三厂), Waters 2695 高效液相色谱仪, 2487 检测器, SB2200 超声仪(上海 Branson), 岛津 SALD-2101 激光粒度测定仪。

大黄酚(批号 110796-200311)、大黄素(批号 0756-200110)对照品购自中国药品生物制品检定所, 试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

2.1 丸剂的制备: 按参附强心丸处方量准确称定适量, 混合后用普通粉碎机粉碎后过 80 目筛, 备用。按参附强心丸处方量准确称定适量, 混合后通过气流粉碎机, 粉碎, 备用。分别取普通粉碎和超微粉碎的细粉各 100 g, 分别中入炼蜜适量, 混匀后制成药丸(平均丸重 3.0 g), 分别得到超微粉碎与普通粉碎制备的参附强心丸。

2.2 色谱条件: 色谱柱: TSK-GEL ODS-100S 柱(150 mm × 4.6 mm, 10 μm); 流动相: 甲醇-0.1% 磷酸(85:15); 体积流量: 1 mL/min; 检测波长: 254 nm; 柱温: 室温。

2.3 线性范围的考察: 分别精密称取大黄素和大黄酚对照品适量, 配制成 0.872、1.090、1.450、2.180、4.360 μg/mL 系列大黄素对照品溶液和 1.21、1.62、2.43、4.85、9.70 μg/mL 系列大黄酚对照品

溶液, 摇匀, 分别进样 20 μL, 记录色谱峰面积。分别以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 进行线性回归, 分别得到线性方程。大黄素:  $A = 34\,262.9\,C - 916.1$ ,  $r = 0.999\,5$ , 线性范围为 0.872~4.360 μg/mL; 大黄酚:  $A = 51\,661.3\,C + 309.5$ ,  $r = 0.999\,9$ , 线性范围为 1.21~9.70 μg/mL。

2.4 大黄酚和大黄素的 HPLC 测定: 取普通粉碎和超微粉碎制备的蜜丸各 10 丸, 精密称质量, 剪碎后精密称取相当于平均丸重的质量, 置于装有 500 mL 溶出介质的溶出杯中, 恒温(37 ± 0.5) °C, 转速 100 r/min, 于 2 h 后取样 5 mL, 置于 50 mL 圆底烧瓶中蒸至无醇味, 加 2.5 mol/L 硫酸溶液 10 mL, 再加氯仿 10 mL, 超声 15 min, 冷却, 移至分液漏斗中, 分取氯仿层, 酸液层用氯仿萃取 2 次, 每次 10 mL, 合并氯仿液, 以无水硫酸钠脱水, 氯仿液移至 100 mL 平底烧瓶中, 挥去氯仿, 残渣精密加甲醇 5 mL, 超声使溶解, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 20 μL 进样, 测定峰面积, 按外标法计算大黄酚和大黄素的质量分数。

2.5 溶出介质的选择: 取参附强心丸, 精确称取 2 份, 分别选用了 0.1% 盐酸、50% 乙醇、70% 乙醇、95% 乙醇作为溶出介质进行试验, 转速为 100 r/min, 120 min 时测定大黄酚和大黄素的溶出量见表 1。结果表明: 70% 乙醇对参附强心丸的溶出效果最好, 故选择 70% 乙醇为溶出介质。

表 1 大黄酚和大黄素在不同溶出介质中的溶出量

Table 1 Dissolubility of chrysophanol and emodin in different media

溶出介质	大黄酚/(mg·g <sup>-1</sup> )	大黄素/(mg·g <sup>-1</sup> )	总和/(mg·g <sup>-1</sup> )
0.1% 盐酸	0.032 59	0.008 596	0.041 2
50% 乙醇	0.191 5	0.121 7	0.313 2
70% 乙醇	0.212 2	0.131 6	0.343 8
95% 乙醇	0.202 1	0.126 9	0.329 0

2.6 溶出时间的考察: 取参附强心丸, 精密称取 2 份, 分别在 30、60、90、120、180 min 和 12 h 时取样

收稿日期: 2005-02-22

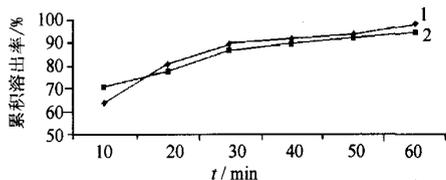
作者简介: 章臣桂, 女, 高级工程师, 天津中新药业集团股份有限公司顾问, 成功开发了国内第一个中药滴丸制剂和软胶囊制剂, 现任国家新药审评委员、国家药典委员会委员。Tel: (022) 27020939 Fax: (022) 26315377

测定大黄酚和大黄素的质量分数,并计算质量分数之和,结果分别为 0.299 2、0.335 8、0.336 1、0.335 0、0.334 4、0.336 0 mg/g。结果表明:参附强心丸在 60 min 时的溶出量和 30 min 相比有显著增加,而与 90、120、180 min 及 12 h 相比,溶出量无明显差异,故选择 60 min 为溶出时间。

2.7 溶出度的测定:取供试品 1 丸,精密称定质量,以 70%乙醇为溶出介质,置于溶出杯中,恒温(37±0.5)℃,转速为 100 r/min,分别于 10、20、30、40、50、60 min 取样 5 mL,滤过,随即补入同温同体积介质。测定大黄酚和大黄素的质量分数,计算各时间的相对累积溶出率,平行对普通粉和超微粉蜜丸各测 6 组。以时间为横坐标,相对累积溶出率为纵坐标,超微粉碎和普通粉碎制备的丸剂累积溶出率曲线见图 1。

$$\text{相对累积溶出率} = \frac{DS_i \times W}{DS \times W_i} \times 100$$

W 为样品蜜丸的平均丸质量,W<sub>i</sub> 为样品蜜丸 1 丸的丸质量,DS 为相当于平均丸质量的量经溶出后大黄酚和大黄素的质量分数之和,DS<sub>i</sub> 为 1 丸样品在不同时间大黄酚和大黄素的累积溶出量



1-超微粉碎 2-普通粉碎  
1-superfine 2-conventional milling

图 1 超微粉碎和普通粉碎累积溶出率曲线  
Fig. 1 Curve of accumulation dissolubility of superfine and conventional milling

2.8 超微粉碎的粒度分布测试和显微镜观察结果:显微镜观察见图 2,经激光粒度仪测定,粉碎粒度分布见表 2。通过对超微粉碎的粉末的粒度检测可见,该粉末的粉碎粒度达到微米级粉碎(0.1~100 μm),并有极少部分粉末(1.817%)达到亚微米级粉碎(0.1~1 μm)。

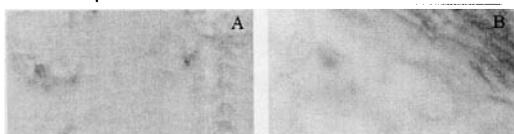


图 2 超微粉碎(A)与普通粉碎(B)制备的丸剂在显微镜下观察对比

Fig. 2 Comparison of pills prepared by using superfine (A) and conventional milling (B) in microscope

表 2 超微粉碎粉的粒度分布情况

Table 2 Granularity of superfine communication

序号	粒度/μm	体积/%	累积/%	序号	粒度/μm	体积/%	累积/%
1	0.300	0.013	0.013	19	22.000	3.804	67.687
2	0.500	0.828	0.840	20	24.000	3.317	71.004
3	1.000	0.976	1.817	21	25.000	1.483	72.487
4	2.000	3.313	5.130	22	28.000	3.963	76.450
5	3.000	3.627	8.757	23	30.000	2.325	78.776
6	4.000	4.465	13.222	24	32.000	2.129	80.905
7	5.000	4.246	17.468	25	35.000	2.886	83.790
8	6.000	3.956	21.424	26	38.000	2.634	86.424
9	7.000	4.047	25.471	27	40.000	1.609	88.034
10	8.000	4.076	29.547	28	42.000	1.487	89.520
11	9.000	3.779	33.326	29	45.000	2.015	91.535
12	10.000	3.497	36.823	30	48.000	1.769	93.304
13	12.000	6.331	43.154	31	60.000	4.588	97.892
14	14.000	5.903	49.057	32	65.000	0.975	98.867
15	15.000	2.796	51.853	33	70.000	0.571	99.438
16	16.000	2.681	54.534	34	75.000	0.300	99.739
17	18.000	4.975	59.509	35	80.000	0.146	99.885
18	20.000	4.347	63.883	36	90.000	0.115	100

3 讨论

参附强心丸处方中人参、附子为君药,但实验发现处方中的其他成分对人参中活性成分的测定有较大干扰,故选择大黄素、大黄酚作为定量指标,进行测定。

一般来说,药物的溶出速度与药物的颗粒比表面积成正比,而比表面积与粒径成反比。因此,药物的粒径越细,则其比表面积越大,越有助于药物有效成分的溶出。实验结果来看,实验开始的 10 min 内普通粉碎的溶出率略高于超微粉碎,这是由于普通粉碎的粒度大,与蜂蜜的黏合力小,易溶散,而超微粉碎的粒度小与蜂蜜的黏合力大,溶散较慢,故普通粉碎溶散要优于超微粉碎。当实验继续进行,蜜丸完全溶散后,超微粉碎蜜丸的溶出率明显增加,说明超微粉碎通过提高中药细粉的表面积和细胞破壁率,而起到了加快药物溶出的作用。

实验结果显示,超微粉碎药丸的总指标成分的溶出率高于普通粉碎药丸,说明采用超微粉碎后,全粉蜜丸的溶出度有所提高,但其作用和有关报道提高溶出度的作用相比不是很显著。因此,从生产上结合工时及机械磨损、重金属增加等因素分析,使用超微粉碎在蜜丸生产中的应用尚需综合考虑。可能在其他含中药细粉的剂型(如水丸、浓缩水丸、片剂等)中使用会有一定的溶出意义,但亦应全面分析考虑为妥。

References:

[1] Sheng Y, Liu C B. Applied vantage and outlook of modern production for Chinese herbal medicine using superfine communication technique [J]. *China Powder Sci Tech* (中国粉体技术), 2003, 9 (3): 28-31.  
[2] Zhang Y, Fan B Y, Zhang D L. Application and consideration

on Chinese traditional medicine processing using superfine communication [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2002, 37 (11): 801-802.

[3] Cheng L, Wu Y P. Micrometer Chinese materia media and its preparation technique [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33 (10): 865-868.

[4] Li S M, Su B, Wang S M, et al. Determination dissolubility rate of Yuanhu Zhitong Tablets [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1998, 20 (11): 7-8.

[5] Xu L G, Yan C K, Wei L B. Study on dissolution rate of Fufang Danshen Tablets *in vitro* [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1995, 15 (9): 408-410.

## 不同保藏方法对高温下杏仁中生育酚稳定性的影响

倪世美<sup>1</sup>, 李成文<sup>2</sup>, 王若兰<sup>3</sup>, 孙美侠<sup>3</sup>

(1. 浙江中医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 河南中医学院, 河南 郑州 450008; 3. 河南工业大学, 河南 郑州 450052)

杏仁富含脂肪, 高温环境下药材容易劣变<sup>[1]</sup>, 杏仁中所含生育酚(主要是  $\alpha$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚和  $\delta$ -生育酚)的稳定性直接影响杏仁饮片的品质<sup>[2]</sup>。生育酚的稳定性顺序为:  $\alpha$ -生育酚 >  $\gamma$ -生育酚 >  $\delta$ -生育酚, 抗氧化作用则相反<sup>[3]</sup>。本实验采用加速陈化方法, 观察高温环境下常规包装、真空包装和可食用膜包装保藏方法对杏仁饮片中 3 种生育酚稳定性影响与保护作用, 为寻找保藏杏仁有效方法提供依据。

### 1 材料与仪器

杏仁购于郑州大成药材行, 脱去种皮, 加麦麸炒至微黄; 大豆分离蛋白由吉林不二蛋白有限公司生产, 水分 4.9%, 粗蛋白 89.8%, 水溶氮素 93.2%, pH 6.96, 凝胶值 33 g, 一般菌 2 000 个/g, 大肠菌阴性;  $\alpha$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚、 $\delta$ -生育酚对照品由 Sigma 公司提供; 其他试剂均为分析纯。

CLASS—VP 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); AY—120 型电子天平(日本岛津公司); ZK—82B 型电热真空干燥箱(上海实验仪器厂有限公司); SHZ—D III 型循环水式真空泵(巩义市英峪予华仪器厂)。

### 2 方法与结果

2.1 模拟夏季高温环境: 根据夏季温度变化, 确定 36 °C 为本实验高温环境。

2.2 加速陈化法: 将采用棉布袋包装(简称常规包装)、真空包装(聚乙烯袋包装, 真空度为 0.09 MPa)和可食膜包装(涂膜方法<sup>[4]</sup>)的杏仁饮片放入电热恒温培养箱中, 温度控制在 36 °C, 保存 90 d, 每 30 d 测 1 次杏仁中水分、杏仁油的过氧化值和生育酚。

2.3 杏仁中水分的测定: 参照 GB 5497-85 105 °C 恒重法。

### 2.4 生育酚的 HPLC 测定

2.4.1 色谱条件<sup>[5]</sup>: 色谱柱: 硅胶柱(250 mm × 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相: 正己烷-异丙醚(90 : 10); 柱温: 40 °C; 体积流量: 1.0 mL/min; 激发波长: 325 nm; 检测波长: 298 nm; 检测器: RF—10AXL 荧光检测器。

2.4.2 标准曲线的制备: 精确配制一定质量浓度的生育酚对照品溶液, 准确吸取 2.5、5、7.5、10、15  $\mu$ L, 分别注入液相色谱仪, 测定。以进样量为横坐标, 峰面积为纵坐标, 绘制标准曲线, 见表 1。

表 1 生育酚的标准方程

Table 1 Standard equation of tocopherol

生育酚	回归方程	相关系数	线性范围/ $\mu$ g
$\alpha$ -生育酚	$Y=125.5 X-5.98$	0.998 6	0.005~0.030
$\gamma$ -生育酚	$Y=128.9 X-25.31$	0.999 9	0.076~0.460
$\delta$ -生育酚	$Y=49.43 X+19.43$	0.999 8	0.025~0.150

2.4.3 样品测定: 精确称取杏仁油 2 g, 置于 10 mL 量瓶中, 用正己烷配得样品液。精密吸取样品液 5  $\mu$ L, 注入高效液相色谱仪, 记录数据, 根据标准曲线计算  $\alpha$ -生育酚、 $\gamma$ -生育酚和  $\delta$ -生育酚的质量分数。

2.5 过氧化值测定: 采用硫代硫酸钠滴定法<sup>[6]</sup>。

2.6 杏仁中水分和过氧化值的变化: 高温环境下杏仁在储存期间水分和过氧化值的变化见图 1。杏仁水分随着储存时间延长而下降, 不同包装方法下降程度也不相同。真空包装法水分降幅最低, 常规包装和可食用膜包装法降低速度均比较快, 且差别不大。杏仁中脂肪过氧化值随储存时间的延长而逐步升高。不同包装方法的杏仁过氧化值升高的速度和幅度不同。真空包装法包装的杏仁过氧化值略微高于常规包装法, 高于涂膜包装法, 储藏结束时分别为

收稿日期: 2004-11-29

基金项目: 国家中医药管理局基金资助项目(02-03ZP39)

作者简介: 倪世美(1947—), 女, 浙江杭州人, 副教授, 从事中医儿科、内科研究。