

硬脂酸改性纳米 CaCO_3 对当归喷雾干燥粉体的影响研究

蒋艳荣^{1,2}, 张振海¹, 陈小云², 贾晓斌^{1,2*}

1. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘要: 目的 研究硬脂酸改性纳米 CaCO_3 , 制备疏水性纳米 CaCO_3 并应用于当归喷雾干燥粉体。方法 采用硬脂酸对纳米 CaCO_3 进行表面改性, 通过活化指数 (H)、吸油值、接触角和透射电镜 (TEM)、傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 对改性前后纳米 CaCO_3 进行分析和表征。以微粉硅胶和未改性纳米 CaCO_3 为对照, 考察改性纳米 CaCO_3 对当归喷雾干燥粉体流动性、吸湿性和有效成分阿魏酸溶出行为的影响。结果 FTIR 表明硬脂酸吸附在碳酸钙表面; 改性后的纳米 CaCO_3 改善当归喷雾干燥粉体流动性和吸湿性的效果优于微粉硅胶和未改性纳米 CaCO_3 , 且不影响阿魏酸体外溶出度。结论 经硬脂酸改性后的纳米 CaCO_3 应用于中药喷雾干燥粉体值得进一步研究。

关键词: 硬脂酸; 改性纳米 CaCO_3 ; 未改性纳米 CaCO_3 ; 阿魏酸; 体外溶出度

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)09-1122-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.011

Effect of nano- CaCO_3 modified with by stearic acid on spray drying powder of angelica

JIANG Yan-rong^{1,2}, ZHANG Zhen-hai¹, CHEN Xiao-yun², JIA Xiao-bin^{1,2}

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective To prepare hydrophobic nano- CaCO_3 modified by stearic acid and to study its application in spray drying power of angelica. **Methods** The stearic acid was used on the surface characteristic of nano- CaCO_3 , and the modified and unmodified nano- CaCO_3 was analyzed and investigated by means of oil absorption value, activation index (H), angle of repose, transmission electron microscopy (TEM), and Fourier transforms infrared (FTIR). The effect of modified nano- CaCO_3 on moisture absorption, fluidity, and *in vitro* dissolution of ferulic acid in spray drying power of angelica were investigated, comparing with silicon dioxide and unmodified nano- CaCO_3 . **Results** FTIR analysis showed that stearic acid has attached to CaCO_3 surface. Powder flow and powder moisture absorption were improved in modified nano- CaCO_3 and the effect was better than silica dioxide and unmodified nano- CaCO_3 . The *in vitro* dissolution of ferulic acid was not affected. **Conclusion** The application of the nano- CaCO_3 modified by stearic acid in the spray drying power of Chinese materia medica deserves to be studied further.

Key words: stearic acid; modified nano- CaCO_3 ; unmodified nano- CaCO_3 ; ferulic acid; *in vitro* dissolution

喷雾干燥技术由于具有瞬间干燥、生产效率高、产品质量好等优势已经广泛应用于中药散剂、配方颗粒、颗粒剂、片剂、胶囊剂等的制剂工艺中^[1-2]。喷雾干燥粉体粒径和密度较小, 比表面积大, 粉体粒子间易吸附结团, 黏结性强, 流动性较差。中药喷雾干燥粉体一般含有糖类、蛋白质等吸湿性成分,

吸湿性强^[3-4], 吸湿后粉体团聚, 流动性进一步下降。粉体的流动性是固体药物制剂的一项重要的工艺性质, 对粉体的混合、装填、传输和储存等有重要影响^[5-6]。添加适宜的助流剂能够有效改善粉体的流动性。将微粉硅胶应用于中药粉体, 可有效提高粉体流动性^[7-8], 但用量较大, 同时由于微粉硅胶属于亲

收稿日期: 2012-11-02

基金项目: 江苏省社会发展科技支撑计划 (BE2010756); 江苏省中医药科技项目 (LZ11065); 江苏省高等学校大学生创新训练计划项目 (011042004000)

作者简介: 蒋艳荣, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: (025)85608672 E-mail: jyanrong03@163.com

*通信作者 贾晓斌 Tel: (025)85637809 E-mail: xiaobin_jia_nj@126.com

网络出版时间: 2013-03-01 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130301.1550.002.html>

水性辅料,一般不能显著改善吸湿性。

纳米 CaCO_3 密度小、比表面积大、安全性高、价格低廉,目前已实现产业化制备,在生物学和医药学中有着广泛的应用前景^[9-13]。本研究利用硬脂酸对纳米 CaCO_3 进行表面处理,使硬脂酸根官能团吸附于颗粒表面,制备疏水性的改性纳米 CaCO_3 。改性纳米 CaCO_3 粒径较小,与粉体混合时附着于粒子表面,减弱粒子间的黏附从而增强流动性,增大充填密度。同时由于硬脂酸的疏水作用,可改善中药喷雾干燥粉体易吸湿的特性。本实验选择当归喷雾干燥粉体为模型药物,以微粉硅胶和未改性纳米 CaCO_3 为对照,考察改性纳米 CaCO_3 对当归喷雾干燥粉体流动性、吸湿性和有效成分阿魏酸体外溶出度的影响。

1 仪器与材料

Agilent 1100 高效液相色谱仪; Labplant 喷雾干燥仪(英国 Labplant 公司); Mettler 204 十万分之一天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); 接触角测定仪(北京哈科试验仪器厂); ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); JEM-2100 透射电镜(日本电子公司); 470—傅里叶红外光谱仪(美国 Nicolet 公司); BT-1000 粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司)。

阿魏酸对照品(批号 110773-201012, 中国药品生物制品检定所); 硬脂酸(批号 120218)、微粉硅胶(批号 120218)安徽山河药用辅料有限公司, 纳米 CaCO_3 (50~90 nm, 批号 120310, 芮城华纳纳米材料有限公司); 当归饮片(南京药业股份有限公司中药饮片厂, 批号 120319); 甲醇为色谱纯, 水为高纯水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 纳米 CaCO_3 的表面改性

参考文献方法^[14-16], 称取纳米 CaCO_3 10 g, 分散于 250 mL 水中, 放入恒温水浴中加热至 90 °C。称取改性剂硬脂酸 0.2 g, 直接加热熔融后缓慢加入纳米 CaCO_3 混悬液中, 90 °C 下 1 000 r/min 恒速搅拌 1 h, 趁热滤过, 并用热的无水乙醇洗涤滤饼 3 次, 烘干、研磨、过筛, 即得。

2.2 改性纳米 CaCO_3 的形态表征及改性效果评价

2.2.1 改性纳米 CaCO_3 的活性评价

(1) 活化指数测定^[14-15]: 称取 2.0 g 纳米 CaCO_3 样品于 250 mL 烧杯中, 加入 200 mL 水, 以 100 r/min 的速度搅拌 30 min 后静置 1 h, 取漂浮在水面上的

纳米 CaCO_3 , 滤过, 于 (105 ± 5) °C 干燥至恒定质量。计算活化指数 (H), 结果见表 1。

$$H = \text{漂浮纳米 } \text{CaCO}_3 \text{ 质量} / \text{纳米 } \text{CaCO}_3 \text{ 样品质量}$$

表 1 改性纳米 CaCO_3 的表面性质

Table 1 Surface characterization of modified nano- CaCO_3

样 品	$H / \%$	吸油值 / %	接触角 / (°)
未改性纳米 CaCO_3	0	92.3	59
改性纳米 CaCO_3	83.5	58.9	106

(2) 吸油值测定^[14-15]: 称取 5.0 g 纳米 CaCO_3 样品, 将其置于玻璃板上, 逐滴加入邻苯二甲酸二辛酯 (DOP), 并不断用调刀翻动研磨, 开始粉体呈散状, 逐渐成团至全部被 DOP 润湿形成一整团即为终点。计算吸油值, 结果见表 1。

$$\text{吸油值} = \text{DOP 的质量} / \text{纳米 } \text{CaCO}_3 \text{ 样品质量}$$

(3) 接触角测定^[16-17]: 在压机机上保持一定的压力 (10 MPa) 和时间 (5 min), 将纳米 CaCO_3 粉体压成直径 10 mm、表面较为平整光滑的圆片, 在接触角测量仪上测定其与水的接触角, 结果见表 1。

H 、吸油值和接触角表明改性纳米 CaCO_3 表面呈疏水性特征。

2.2.2 透射电镜 (TEM) 分析 采用日本 JEM-2100 型透射电镜观察改性纳米 CaCO_3 粒子的分散状态和界面特征, 分析结果见图 1。改性纳米 CaCO_3 的粒子呈立方形, 平均粒径为 50~90 nm, 晶形完整, 颗粒间的边界非常清晰, 分散性较好, 可推测其改性效果理想。

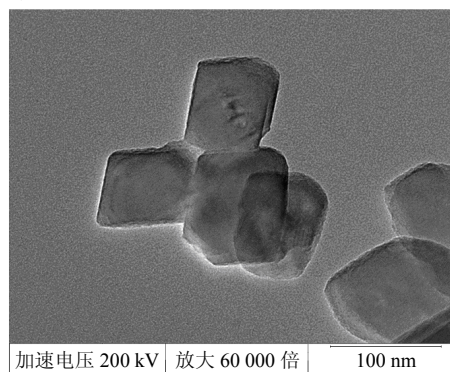


图 1 改性纳米 CaCO_3 电镜图

Fig. 1 TEM images of modified nano- CaCO_3

2.2.3 傅里叶变换红外光谱 (FTIR) 分析 对硬脂酸、改性前后的纳米 CaCO_3 进行红外光谱表征。采用 KBr 压片法测定红外光谱, 将样品与 KBr 在干燥环境下混合制片后, 分辨率为 4 cm^{-1} , $4\ 000 \sim 500 \text{ cm}^{-1}$ 全谱扫描, 结果见图 2。改性前后的纳米 CaCO_3

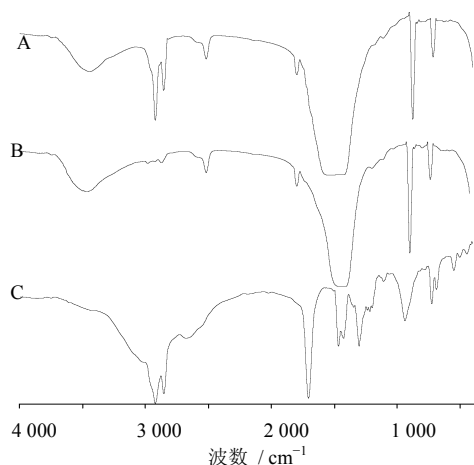


图2 改性纳米 CaCO_3 (A)、未改性纳米 CaCO_3 (B) 和硬脂酸 (C) 的红外谱图

Fig. 2 IR spectra of modified nano- CaCO_3 (A), unmodified nano- CaCO_3 (B), and stearic acid (C)

进行红外光谱分析发现, 改性后原 CO_3^{2-} 的特征峰 (1457.59 cm^{-1}) 明显变宽, 由于硬脂酸盐特有的谱带与 CO_3^{2-} 的特征峰形成偶合振动带; 改性纳米 CaCO_3 在 3438.34 cm^{-1} 处的羟基吸收峰变窄, 表明纳米 CaCO_3 的表面羟基在改性过程中被消耗。在略低于 3000 cm^{-1} 处出现了硬脂酸中 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-$ 的伸缩振动吸收峰 (2921.49 cm^{-1} 和 2855.78 cm^{-1}), 表明硬脂酸已经牢固键合在纳米 CaCO_3 表面, 与已有文献报道一致^[15-16,18]。

2.3 当归喷雾干燥粉末的制备

参考文献方法^[19], 将当归粉碎后加水提取2次, 第1次加10倍量水提取2h, 第2次用8倍量水提取2h, 合并提取液, 滤过, 真空浓缩至相对密度为 1.10 g/mL ($60\text{ }^\circ\text{C}$)。取此提取液适量, 进行喷雾干燥 (进风温度 $130\text{ }^\circ\text{C}$, 进料体积流量 8 mL/min), 得当归喷雾干燥粉末, 置干燥器内保存备用。

2.4 改性纳米 CaCO_3 对当归喷雾干燥粉末吸湿性的影响

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恒温 ($25\text{ }^\circ\text{C}$) 24h, 此时干燥器内的相对湿度为75%。在已恒定质量的称量瓶中分别放入干燥至恒定质量的当归喷雾干燥粉末, 分别添加3.0%微粉硅胶、2.0%未改性纳米 CaCO_3 和2.0%改性纳米 CaCO_3 的当归喷雾干燥粉末 (厚约2mm), 准确称定质量后置于干燥器中, $25\text{ }^\circ\text{C}$ 恒温保存, 定时称量, 计算累积吸湿率, 并观察各粉体形态。吸湿率曲线见图3, 外观性状比较见表2。

累积吸湿率 = (吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿前质量

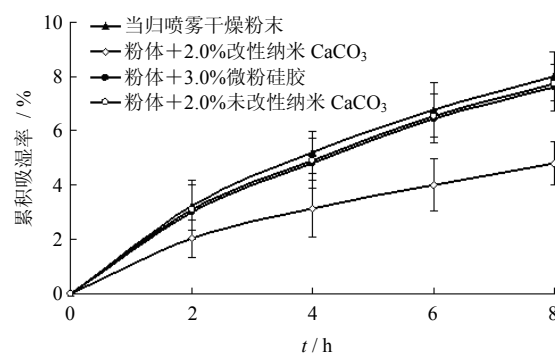


图3 粉体累积吸湿率曲线

Fig. 3 Curves of cumulative absorption of moisture

表2 粉体外观性状

Table 2 Surface characteristic of powder

样 品	外 观
当归喷雾干燥粉末	黄色胶体状
粉体+3.0%微粉硅胶	黄色块状
粉体+2.0%改性纳米 CaCO_3	浅黄色疏松粉末
粉体+2.0%未改性纳米 CaCO_3	黄色块状

从图3和表2的结果可知, 累积吸湿率和外观性状均能说明改性纳米 CaCO_3 能降低当归喷雾干燥粉末吸湿性, 效果明显好于微粉硅胶和未改性纳米 CaCO_3 。原因可能是改性纳米 CaCO_3 粒径小, 吸附于药物粉体表面, 由于其表面包裹的硬脂酸的疏水作用, 形成一层吸湿屏障, 阻碍了水分子的接近, 从而改善了药物粉体的吸湿性; 而微粉硅胶和未改性纳米 CaCO_3 亲水性强, 未能显著改善药物粉体吸湿性。

2.5 改性纳米 CaCO_3 对当归喷雾干燥体粉体流动性的影响

2.5.1 休止角 (θ)、松密度 (ρ_1) 和振实密度 (ρ_2) 的测定 取当归喷雾干燥粉末, 分别添加不同量改性纳米 CaCO_3 、未改性纳米 CaCO_3 和微粉硅胶各适量, 采用 BT-1000 粉体综合特性测试仪测定并计算其 θ 、 ρ_1 、 ρ_2 , 测量温度 (20 ± 2) $^\circ\text{C}$, 湿度 (60 ± 5) %。 θ 计算方法: 由粉体综合特性测试仪得出圆锥体高 (H) 和半径 (r), 计算 θ 。 ρ_1 和 ρ_2 计算方法: 将粉体装填于测量容器时, 不施加任何外力所测得粉体体积 (V_1) 和粉体质量 (m_1), 计算 ρ_1 ; 经粉体综合特性测试仪振荡后, 最终体积不变时测得的粉体体积 (V_2) 和粉体质量 (m_2), 计算 ρ_2 。结果见表3。

$$\tan\theta = H / r$$

$$\rho_1 = m_1 / V_1$$

$$\rho_2 = m_2 / V_2$$

2.5.2 粉体吸湿后流动性测定 粉体流动性影响工艺过程顺利进行, 中药散剂、配方颗粒、颗粒剂、胶囊剂、片剂等从药物粉体到制剂成型, 一般在 8 h 内可完成, 故本实验选择在纳米 CaCO_3 与药物粉体混

合物在吸湿 8 h 后, 再次测定其吸湿性。取当归喷雾干燥粉体适量, 分别与 3.0%微粉硅胶、2.0%改性纳米 CaCO_3 和 2.0%未改性纳米 CaCO_3 混合均匀, 依照“2.4”项吸湿 8 h 后, 测定 θ 、 ρ_1 、 ρ_2 , 结果见表 3。

表 3 样品流动性测定 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Table 3 Determination of powder fluidity ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

样 品	$\theta / (^{\circ})$	$\rho_1 / (\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	$\rho_2 / (\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$
当归喷雾干燥粉末	60.9 ± 0.7	0.296 ± 0.018	0.565 ± 0.011
粉体+1.0%微粉硅胶	46.7 ± 0.6	0.398 ± 0.015	0.622 ± 0.090
粉体+2.0%微粉硅胶	42.6 ± 0.9	0.443 ± 0.018	0.646 ± 0.012
粉体+3.0%微粉硅胶	35.3 ± 0.9	0.591 ± 0.013	0.787 ± 0.015
粉体+0.5%未改性纳米 CaCO_3	48.8 ± 0.9	0.375 ± 0.016	0.605 ± 0.017
粉体+1.0%未改性纳米 CaCO_3	40.9 ± 0.4	0.490 ± 0.020	0.689 ± 0.020
粉体+2.0%未改性纳米 CaCO_3	34.6 ± 0.8	0.606 ± 0.019	0.823 ± 0.019
粉体+0.5%改性纳米 CaCO_3	45.9 ± 0.8	0.425 ± 0.017	0.639 ± 0.016
粉体+1.0%改性纳米 CaCO_3	37.6 ± 0.5	0.583 ± 0.019	0.796 ± 0.021
粉体+2.0%改性纳米 CaCO_3	32.4 ± 0.4	0.625 ± 0.010	0.876 ± 0.014
粉体+2.0%改性纳米 CaCO_3 (吸湿 8 h)	37.5 ± 0.6	0.597 ± 0.012	0.809 ± 0.013

从表 3 可知, 当归喷雾干燥粉体粒径和密度较小, 比表面积大, 粉体粒子间易吸附结团, 黏结性强, 流动性差。微粉硅胶、未改性纳米 CaCO_3 和改性纳米 CaCO_3 均能改善当归喷雾干燥粉体的流动性, 且随着辅料用量的增加, 粉体流动性增大。因 3.0%微粉硅胶或 2.0%未改性纳米 CaCO_3 和 2.0%改性纳米 CaCO_3 均能显著改善当归喷雾干燥粉体的流动性, 故确定微粉硅胶、改性纳米 CaCO_3 和未改性纳米 CaCO_3 用量分别为 3.0%、2.0%和 2.0%进行吸湿性研究。改性纳米 CaCO_3 与药物粉体混合物在吸湿 8 h 后, 仍能维持较好的流动性, 原因可能与改性纳米 CaCO_3 的疏水性有关, 其自身间不发生粘连, 同时其吸附于药物粉体表面, 改善了药物粉体的吸湿性, 阻碍粒子间的粘连, 从而提高粉体流动性。分别与 3.0%微粉硅胶、2.0%未改性纳米 CaCO_3 混合的当归喷雾干燥粉体由于吸湿严重, 变成黄色块状, 未能测定流动性。

2.6 改性纳米 CaCO_3 对有效成分阿魏酸体外溶出度的影响^[20-22]

2.6.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent HC-C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.085%磷酸水溶液 (17:83); 检测波长 316 nm; 体积流量 1 mL/min; 柱温 35 $^{\circ}\text{C}$; 进样量 20 μL 。理论塔板数

以阿魏酸计不低于 3 000。

2.6.2 线性关系考察 精密称取阿魏酸对照品 6.60 mg, 置 10 mL 量瓶中, 甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 得阿魏酸对照品储备液。精密吸取对照品储备液 1.0 mL, 置 50 mL 量瓶中, 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得 13.20 $\mu\text{g/mL}$ 阿魏酸对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液 1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 mL, 各置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 离心。按上述色谱条件分别进样分析, 以阿魏酸质量浓度为横坐标 (X), 对应的峰面积分值为纵坐标 (Y) 进行线性回归分析, 得回归方程 $Y=27.112 X+4.225$, $r=0.999 8$, 结果显示阿魏酸在 1.32~10.56 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.6.3 精密度试验 准确称取添加 2%改性纳米 CaCO_3 当归喷雾干燥粉体 1.081 6 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 70%甲醇 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 30 min, 取出, 放冷, 再称定质量, 用 70%甲醇补足减失的质量, 摇匀, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。分别精密量取阿魏酸对照品溶液 (13.20 $\mu\text{g/mL}$)、供试品溶液 5 mL 于 10 mL 量瓶中, 用流动相定容, 按以上方法测定, 重复 6 次, 阿魏酸对照品溶液、供试品溶液色谱峰面积的 RSD 分别为 1.19%、1.27%, 表明本实验方

法精密度良好。

2.6.4 稳定性试验 同法制得上述两种溶液,在3 h内每隔30 min取样,按以上方法测定,阿魏酸对照品溶液、供试品溶液色谱峰面积的RSD分别为1.08%、1.25%,表明供试品溶液至少在3 h内稳定性良好。

2.6.5 重复性试验 取同一批样品5份,同法制得供试品溶液,按以上方法测定,每份测定3次,记录色谱峰面积,阿魏酸质量浓度的RSD为1.29%,结果表明重复性良好,符合要求。

2.6.6 回收率试验 分别精密量取“2.6.2”项下的对照品溶液1.0、6.0、8.0 mL置10 mL量瓶中,按处方比例加入辅料各3份,加甲醇稀释至刻度,超声溶解,滤过,取续滤液作为回收样品溶液,按以上方法测定。当辅料为未改性纳米 CaCO_3 时,平均回收率为101.2%,RSD为1.13% ($n=9$);当辅料为改性纳米 CaCO_3 时,平均回收率为101.9%,RSD为1.24% ($n=9$);当辅料为微粉硅胶时,平均回收率为100.6%,RSD为1.33% ($n=9$)。

2.6.7 阿魏酸溶出度测定 取当归喷雾干燥粉体和分别添加2.0%未改性纳米 CaCO_3 、2.0%改性纳米 CaCO_3 、3.0%微粉硅胶的当归喷雾干燥粉体各适量,按溶出度测定方法测定(《中国药典》2010年版二部附录XC浆法),以经脱气处理的水(900 mL)为溶出介质,转速50 r/min,温度(37 ± 0.5) °C,分别于5、10、15、20、30 min定时定点取样5 mL(同时补加同温度等量溶出介质),以0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液20 μL 进行HPLC测定,测定结果代入回归方程计算质量浓度,并换算成累积溶出率,以横坐标为时间(t),纵坐标为累积溶出率作图,结果见图4。表明在30 min内4种粉体的溶出曲线基本重合,阿魏酸溶出速率无显著性差异,说明添加微粉硅胶和纳米 CaCO_3 对当归喷雾干燥粉体中有效成分阿魏酸的溶出行为未产生显著影响。

3 讨论

当归喷雾干燥粉体粒径和密度较小,比表面积大,粉体粒子间易吸附结团,黏结性强,流动性差。将改性纳米碳酸钙添加到当归喷雾干燥粉体中,显著改善了粉体流动性,与滑石粉和微粉硅胶相比,其助流效果较好。可能与硬脂酸对纳米 CaCO_3 进行表面修饰有关,硬脂酸通过物理或化学作用吸附于纳米 CaCO_3 表面,改性后所得疏水性纳米 CaCO_3 具有良好的亲油性和分散性,与药物粉末混合后,

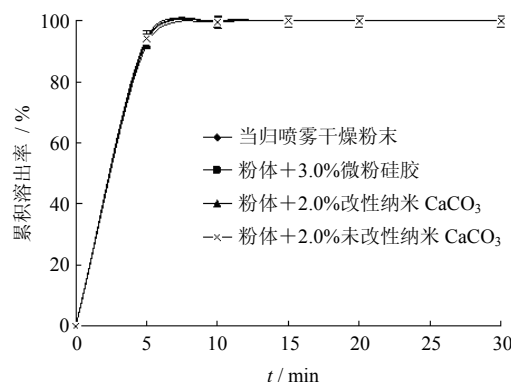


图4 不同辅料对当归喷雾干燥粉体中阿魏酸溶出度的影响 ($n=6$)

Fig. 4 Effects of different adjuvants on dissolution of ferulic acid in spray-drying powder of angelica ($n=6$)

吸附在药物粉末表面,形成可移动层,实现“滚珠”效应,从而提高药物的流动性;改性纳米 CaCO_3 吸附在固体药物表面,由于其疏水性,能防止药物粉末吸附空气中的水分,同时有效防止药物粉末粒子间的直接接触,黏着力下降,从而改善粉末流动性。同时,因其表面包裹的硬脂酸的疏水作用,形成一层吸湿屏障,有助于减少粉体对水分的吸收,进而改善药物粉体的吸湿性。

硬脂酸是一种成本低廉的有机酸,其分子结构中具有类似偶联剂的亲水和疏水的活性基团^[23],可以对纳米 CaCO_3 进行表面修饰。硬脂酸通过物理或化学作用吸附于纳米 CaCO_3 表面,能显著改善纳米 CaCO_3 的性能,增加其活化度,降低吸油值和增加接触角。改性纳米 CaCO_3 具有良好疏水性和高度分散性,其安全性问题在现有文献中鲜有报道,故有待进一步研究。

纳米 CaCO_3 在制药工业中是培养基的重要成分,作为微生物发酵缓冲剂而应用于抗生素的生产,此外在止痛药和胃药中也有一定的应用^[24]。本实验中改性纳米 CaCO_3 能显著改善当归喷雾干燥粉体流动性和吸湿性,对有效成分阿魏酸的体外溶出度不造成负面影响。由于纳米碳酸钙价格低廉,将硬脂酸改性的纳米 CaCO_3 开发为改善中药提取物粉体流动性和吸湿性的药用辅料,具有一定生产和实用价值。

参考文献

- [1] 何群,赵碧清,滕久祥,等.九香止泻方喷雾和减压干燥品中有效成分比较[J].中草药,2011,42(8):1550-1553.

- [2] 肖 丹, 边燕红. 白芷配方颗粒的喷雾干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 874-876.
- [3] 赵立杰, 冯 怡, 徐德生, 等. 基于多元数据分析研究中药制剂原料吸湿性与其他物理特性的相关性 [J]. 药学学报, 2012, 47(4): 517-521.
- [4] 梁新丽, 张 萍, 廖正根, 等. 干燥方式对葛根提取物药剂学性质的影响 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(10): 756-760.
- [5] 岳鹏飞, 郑 琴, 胡鹏翼, 等. 浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2099-2011.
- [6] 章 波, 冯 怡, 徐德生, 等. 粉体流动性的研究及其在中药制剂中的应用 [J]. 中成药, 2008, 30(6): 904-906.
- [7] 曹 艳, 范彦博, 洪 怡, 等. G 多糖提取物胶囊的成型工艺 [J]. 数理医药学杂志, 2009, 22(6): 704-706.
- [8] 祁 俊, 朱和平. 玉夏稳压分散片的处方优化及工艺考察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(5): 54-55.
- [9] Zhao D, Zhuo R X, Cheng S X. Alginate modified nanostructured calcium carbonate with enhanced delivery efficiency for gene and drug delivery [J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(3): 753-759.
- [10] Lin Y, Chen H B, Chan C M, *et al.* Nucleating effect of calcium stearate coated CaCO_3 nanoparticles on polypropylene [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2011, 354(2): 570-576.
- [11] Ueno Y, Futagawa H, Takagi Y, *et al.* Drug-incorporating calcium carbonate nanoparticles for a new delivery system [J]. *J Controlled Release*, 2005, 103(1): 93-98.
- [12] Sun W, Gao R F, Jiao K. Electrochemistry and electrocatalysis of hemoglobin in nafion/nano- CaCO_3 film on a new ionic liquid BPPF₆ modified carbon paste electrode [J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111(17): 4560-4567.
- [13] Shan D, Zhu M J, Xue H G, *et al.* Development of amperometric biosensor for glucose based on a novel attractive enzyme immobilization matrix: Calcium carbonate nanoparticles [J]. *Biosens Bioelectron*, 2007, 22(8): 1612-1617.
- [14] 刘立华. 硬脂酸钙改性纳米碳酸钙的效果研究术 [J]. 化工科技市场, 2010, 33(10): 31-33.
- [15] 高仁金, 张于弛, 吴俊超. 硬脂酸对碳酸钙表面改性的研究 [J]. 河南化工, 2010, 27(11): 41-43.
- [16] 谢引玉. 表面疏水纳米碳酸钙制备及表征 [J]. 包装学报, 2010, 2(2): 21-24.
- [17] 刘俊康, 倪忠斌, 冯筱晴, 等. 纳米碳酸钙的改性及在硬聚氯乙烯中的应用 [J]. 江南大学学报: 自然科学版, 2006, 5(5): 573-580.
- [18] 章正熙, 华幼卿, 陈建峰, 等. 纳米碳酸钙湿法表面改性的研究及其机理探讨 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2002, 29(3): 49-52.
- [19] 师立军, 王 佩, 惠贵民. 当归中阿魏酸水提工艺的单因素考察 [J]. 医药工程设计, 2011, 32(1): 20-23.
- [20] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [21] 罗晓健, 李 毅, 刘 勇. 舒胸滴丸的体外溶出度研究 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1408-1411.
- [22] 夏学军, 陶忠华, 任 怡, 等. 布格味喃固体分散体的体外研究 [J]. 药学学报, 2008, 43(5): 548-552.
- [23] 周学永, 尹业平, 钟万维. 硬脂酸改性碳酸钙的效果表征与改性机理初探 [J]. 广东化工, 2006, 33(2): 24-26.
- [24] 王小莉, 杜长森, 周 华, 等. 纳米碳酸钙的制备、改性与应用 [J]. 安徽化工, 2012, 38(2): 7-10.