

微粉化对蒸附片粉体学性质的影响

韩雪¹, 张定堃¹, 杨明^{2*}, 郑全福¹, 郭治平³, 柯刚², 邹文铨⁴, 傅超美¹

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

3. 四川厚德医药科技有限公司, 四川 成都 611731

4. 四川大学化学学院, 四川 成都 610064

摘要: 目的 研究微粉化对蒸附片粉体学性质的影响, 为其制剂及质量控制提供依据。方法 采用超微粉碎机制备3种不同粉碎时间的蒸附片粉末, 检测其粒径分布、比表面积与孔隙度、流动性、微观结构、红外光谱、吸湿性及溶出速率等性质, 再对比进行综合分析。结果 随着粉碎时间的增加, 中粉、微粉I与微粉II的粒径逐渐减小, 形态及结构趋于均匀化, 但粒子易黏附聚集; 同时比表面积与孔隙度增大; 压缩度增大, 休止角增大; 红外光谱无明显变化; 吸湿性无显著差异; 溶出速率加快。结论 综合蒸附片粉体学特征及溶出速率, 蒸附片入丸散剂粉末超微粉碎时间宜控制在25 min左右, 粒径 $d_{0.9}$ 宜在100.46 μm 左右。

关键词: 蒸附片; 超微粉碎; 粉体学性质; 溶出速率; 孔隙度; 微粉化

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)13-1901-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.13.008

Influence of ultrafine grinding on micromeritic properties of Zhengfupian

HAN Xue¹, ZHANG Ding-kun¹, YANG Ming², ZHENG Quan-fu¹, GUO Zhi-ping³, KE Gang², ZOU Wen-quan⁴, FU Chao-mei¹

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

3. Sichuan Houde Medicinal Technology Co., Ltd., Chengdu 611731, China

4. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China

Abstract: Objective To study the effect of ultrafine grinding on the micromeritic properties of Zhengfupian (steamed pieces of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*) and provide the basis for its preparation and quality control. **Methods** Three kinds of Zhengfupian powders were prepared by ultrafine grinding mill. Their micromeritic properties, including size distribution, surface area and porosity, flowability, scanning electronic microscope, infrared spectrum, moisture absorption and dissolution rate were detected. Then the effects were comprehensively analyzed. **Results** With the increasing of grinding time, the powder's particle size decreased, morphology and structure tended to be uniform, the specific surface area and porosity increased, the particles assembled easily, the compressibility and the angle of repose increased, the dissolution rate increased dramatically, and there were no significant changes in the infrared spectrum and moisture absorption. **Conclusion** As the micromeritic properties and dissolution rate of Zhengfupian are considered, Zhengfupian's ultrafine grinding time should be controlled at about 25 min, particle size $d_{0.9}$ should be around 100.46 μm .

Key words: Zhengfupian; ultrafine grinding; micromeritic properties; dissolution rate; porosity; ultrafine grinding

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品, 被誉为“回阳救逆第一药”。

生附子毒性极大, 临床用药需经炮制后方可入药。统计《新编国家中成药》^[1]所收录的7 260种中成

收稿日期: 2015-02-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403115); 四川省重大产业技术创新专项项目(2011ZY00299)

作者简介: 韩雪(1992—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药制剂新技术。Tel: (028)61800127 E-mail: 851238189@qq.com

*通信作者 杨明, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂、新技术、新剂型及中药复方释药系统研究。

Tel: (0791)7119118 E-mail: yangming16@126.com

药后,发现制附子/制附片(附子炮制品的总称)在丸散剂中应用较为普遍,在丸剂中有 89 个品种用到附子,在散剂中有 19 个品种用到附子。但很多处方都标注为制附子,并未指明是附子何种炮制品,企业多依据当年的新药研究资料选择以黑顺片投料。

传统附片,如黑顺片、白附片等均经过胆巴浸泡后处理得到,近年来,因退胆不净甚至是故意添加胆巴增加质量,导致胆巴超量引起的严重胃肠道反应,已成为有胆附片的主要不良反应,加之国家及地方饮片标准仅对双酯型生物碱、单酯型生物碱加以控制,而未规定胆巴定量限度。因此,行业内普遍认为,无胆附片是今后附片的主流形式。蒸附片是近十多年来发展起来的新规格,由生附子切片后蒸制而成,工艺简便,有效成分损失较小,无胆无硫。根据课题组前期的产地与市场调研,蒸附片流通量非常大,临床应用广泛。同时课题组前期研究发现黑顺片的双酯型生物碱的量比蒸附片平均高 0.006 7%,单酯型生物碱的量则平均低 0.004 5%,表明蒸附片的安全性更高。因此,基于以上原因,笔者认为中成药生产中以蒸附片替代黑顺片投料更为适宜。鉴于蒸附片粉碎后投料的工艺特性,为探究最佳的投料粒径,本实验制备了 3 种不同粒径的粉末(中粉、微粉 I、微粉 II),并从系列粉体学性质与溶出速率方面对粒径规格进行了筛选,以期蒸附片在中成药中的应用提供科学依据。

1 仪器与材料

SYFM-8II 型振动式药物超微粉碎机,济南倍力公司;MS2000 型激光粒度仪,美国马尔文公司;TriStar3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪,美国麦克公司;JSM-7500F SEM 扫描电镜,日本电子公司;E-1010 离子溅射装置,日本日立高新技术那珂事业所;ZRS-8L 智能溶出实验仪,天津市盛鑫通达科技有限公司;Spectrum Two FT-IR 光谱仪,美国 PerkinElmer 公司;Phenomenex Gemini C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);Sartorius-BS110S 十万分之一分析天平,德国赛多利斯公司;KQ-500DB 型数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;DZF-6050 型真空干燥箱,上海新苗医疗器械制造有限公司。

蒸附片,四川江油中坝附子有限公司,批号 140722,经成都中医药大学许润春副教授鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品。

苯甲酰新乌头原碱(批号 111795-201102)、苯甲酰乌头原碱(批号 111794-201303)、苯甲酰次乌头原碱(批号 111796-201303)、次乌头原碱对照品(批号 110798-201106),质量分数≥98%,中国食品药品检定研究院;乙腈,色谱纯,Fisher Scientific 公司;醋酸铵、氨水、醋酸乙酯、异丙醇、甲醇、盐酸、二氯甲烷,均为分析纯,成都市科龙化工试剂厂;纯水(自制)。

2 方法与结果

2.1 蒸附片粉末的制备^[2]

将蒸附片投入超微粉碎机中,振幅 6 mm,常温粉碎,柱状不锈钢介质,介质填充率 80%,分别粉碎 6、15、25 min,制得中粉、微粉 I、微粉 II。

2.2 粒径分布测定^[3]

采用马尔文 MS2000 激光粒度测定仪测定,SCIROCCO2000 干法分散,每种粉末测量 3 次。结果见图 1 和表 1。表 1 中 $d_{0.1}$ 、 $d_{0.5}$ 、 $d_{0.9}$ 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%,Span 代表粒径分布跨度。由图 1 和表 1 可知,随着粉碎时间增长,蒸附片粉末粒径逐渐变小,分布趋于均匀。

2.3 比表面积与孔隙度测定^[3]

每种粉末各取 1.5 g 左右装入测量瓶中,置于配套的 Smart Prep065 预处理系统中,在 60 °C 加热条件下用 N₂ 吹至恒定质量,将样品置于 TriStar3000 全自动比表面积及孔隙度测定仪,利用 BET 法测定比表面积与孔隙度的相关信息,每个样品完成 55 个

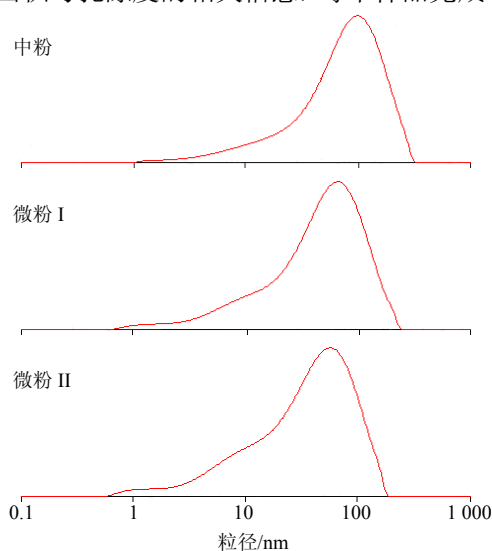


图 1 蒸附片粉末粒径分布图

Fig. 1 Particle diameter distribution of Zhengfupian powders

表 1 粒径分布测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Determination of size distribution ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

样品名称	$d_{0.1}/\mu\text{m}$	$d_{0.5}/\mu\text{m}$	$d_{0.9}/\mu\text{m}$	Span	峰
中粉	19.618 ± 0.094	87.666 ± 0.793	196.944 ± 3.945	2.022 ± 0.074	单峰
微粉 I	10.007 ± 0.077	53.186 ± 0.155	126.468 ± 0.792	2.190 ± 0.008	单峰
微粉 II	7.076 ± 0.026	40.186 ± 0.136	100.457 ± 0.401	2.324 ± 0.001	单峰

点的 BET 比表面积分析, 平行 3 次, 结果见图 2 和表 2。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, 比表面积越大, 物体与外环境的接触空间越大, 更多的反应区域; 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^[2]。由表 2 可知, 随着粉碎时间的增加, 粉末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, 因而 Langmuir 比表面积高于 BET 比表面积。从图 2 看出, 3 种粉末的吸附-解吸等温线都属于 IV 型, 均存在一个吸附稳定段, 说明样品的孔结构良好。在高压部分曲线陡然增加, 表明样品中均存在大孔。中粉与微粉 I 曲线接近重合,

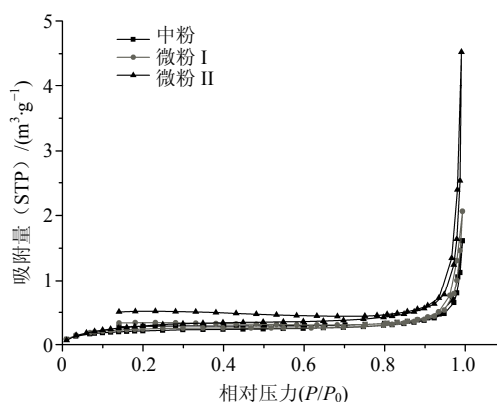


图 2 蒸附片粉末的吸附-解吸等温线

Fig. 2 Adsorption-desorption isotherms of Zhengfupian powders

表 2 比表面积与孔隙度测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Determination of surface area and porosity ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	BET 比表面积/ $(\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	Langmuir 比表面积/ $(\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1})$	单点总孔体积/ $(\text{mm}^3 \cdot \text{g}^{-1})$	平均吸附孔径/nm
中粉	0.6897 ± 0.1284	0.9586 ± 0.1888	2.2355 ± 0.3627	12.9967 ± 0.3153
微粉 I	0.8528 ± 0.0465	1.1892 ± 0.0740	3.1375 ± 0.0728	14.7299 ± 0.4628
微粉 II	1.1189 ± 0.0368	1.6663 ± 0.0232	6.8050 ± 0.2758	24.3242 ± 0.1852

说明 2 种粉末孔结构相似。微粉 II 的孔隙度最大, 与其他两者有明显差异。3 种粉末对 N_2 吸附量依次增加, 则孔隙度增大, 而 N_2 吸附量与粉体的比表面积相关, 与表 2 中比表面积逐渐增大结果相吻合。

2.4 密度、压缩度与休止角的测定^[2]

利用 GTB-粉体流动性测定仪, 采用固定圆锥法测定蒸附片 3 种粉末的休止角, 在一定振动频率下使待测粉末通过漏斗均匀流出, 直到获得最高的圆锥体, 测量圆锥体斜面与平面的夹角即为休止角 (θ)。使粉末均匀流入一个 100 mL 铁筒中, 用刮片

刮掉铁筒上面多余的粉末, 称质量 (m_1), 松密度 = $m_1/100 \text{ mL}$ 。在粉末均匀流入 100 mL 铁筒的同时, 给予铁筒 60 次/min 的撞击, 刮掉铁筒上面多余的粉末, 称质量 (m_2), 振实密度 = $m_2/100 \text{ mL}$ 。压缩度为粉体在压力下体积减少的能力, 压缩度 = (振实密度 - 松密度)/振实密度。每个样品平行测量 3 次。结果见表 3。

随着粉碎时间增加, 粒径减小, 中粉、微粉 I、微粉 II 松密度、振实密度逐渐减小, 压缩性与休止角变大, 说明粉体流动性逐渐变差, 微粉化对蒸附

表 3 密度、压缩度与休止角的测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Determination of density, compressibility, and angle of repose ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	松密度/ $(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	振实密度/ $(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	压缩度/%	$\theta/(\text{°})$
中粉	0.656 ± 0.067	0.908 ± 0.110	27.75	45.000 ± 0.707
微粉 I	0.526 ± 0.032	0.886 ± 0.084	40.63	52.100 ± 0.224
微粉 II	0.450 ± 0.014	0.856 ± 0.083	47.43	52.500 ± 0.354

片粉末的流动性有不利影响。可能是由于粒径变小，黏附性增强，故显示出较差的流动性。

2.5 红外光谱 (IR) 的测定^[2]

分别取 3 种粉末少许置于 Spectrum Two FT-IR 光谱仪上，测定 IR 图，结果见图 3。从 IR 图谱看出，3 种粉末在波数 3 289 cm^{-1} (不饱和 C-H)、

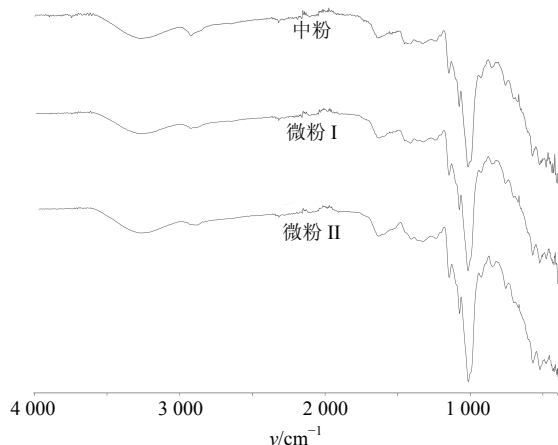


图 3 蒸附片粉末 IR 图

Fig. 3 IR spectrograms of Zhengfupian powders

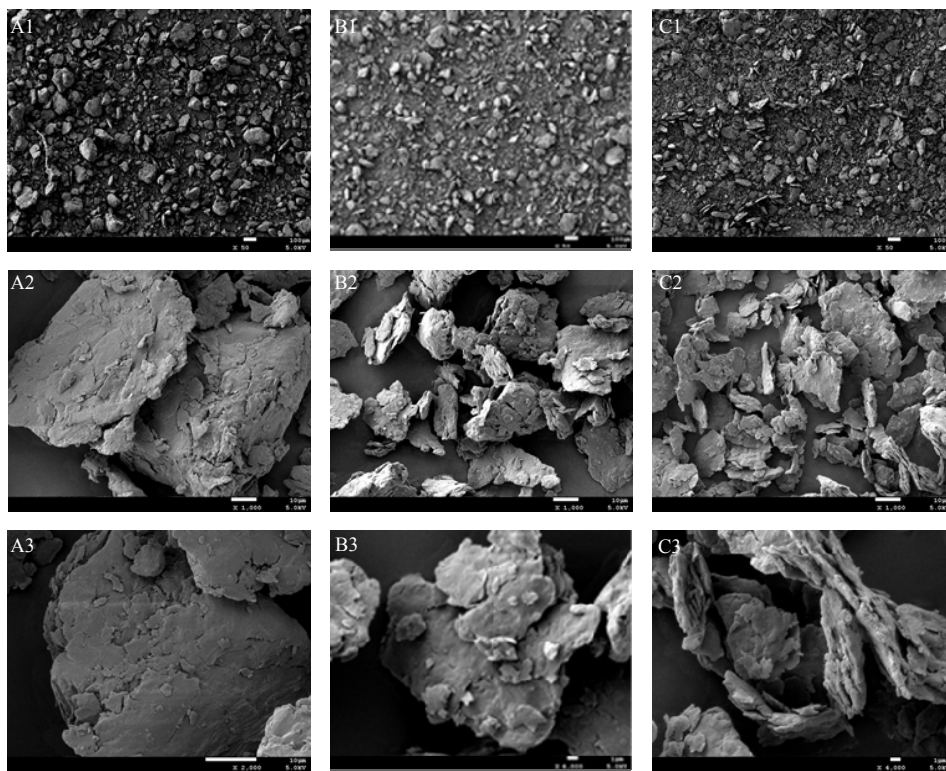
2 938 cm^{-1} (饱和 C-H)、2 333 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{C}$)、1 660 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$)、1 000 cm^{-1} (C-O) 有较强的信号振动，可判断 3 种粉末的 IR 一致，超微粉碎未引起蒸附片发生显著的化学结构变化。

2.6 微观形态测定

取 3 种粉末各少许分别置于离子溅射装置中，在粉末表面镀上 2 nm 厚金颗粒，电子扫描显微镜 (SEM) 观察外观形貌特征。见图 4。由图 4 可知，随着粉碎时间增长，粉末颗粒变小，与粒径分布测定结果一致。但微粉 I、微粉 II 仍有一些较大颗粒，可能是由于微粉粒度小，粉体比表面积大，表面能增加，使颗粒处于非稳定状态，因而会促使粒子团聚而达到稳定状态^[4]，在 4-B、C 图可清晰看出粒子的聚结。

2.7 吸湿性考察^[5]

取 3 种蒸附片粉末约 2.0 g，精密称定，平铺于已干燥至恒定质量的扁形称量瓶中，放置于干燥器内脱湿平衡 12 h。平衡后置于底部盛有 NaCl 过饱和溶液的干燥器中，将干燥器置于 25 $^{\circ}\text{C}$ 恒温环境，



A1-中粉×50 倍, A2-中粉×1 000 倍, A3-中粉×2 000 倍; B1-微粉 I×50 倍, B2-微粉 I×1 000 倍, B3-微粉 I×4 000 倍; C1-微粉 II×50 倍, C2-微粉 II×1 000 倍, C3-微粉 II×4 000 倍

A1-middle powder × 50, A2-middle powder × 1 000, A3-middle powder × 2 000; B1-ultrafine powder I × 50, B2-ultrafine powder I × 1 000, B3-ultrafine powder I × 4 000; C1-ultrafine powder II × 50, C2-ultrafine powder II × 1 000, C3-ultrafine powder II × 4 000

图 4 蒸附片粉末 SEM 图

Fig. 4 SEM of Zhengfupian powders

于0、4、8、12、24、48、72、96 h精密称量，每种粉末平行3份。计算吸湿率并绘制吸湿-时间曲线，吸湿率=(吸湿后样品质量-吸湿前样品质量)/吸湿前样品质量。结果见图5。

图5显示，在整个过程中，微粉II吸湿率均高于中粉、微粉I；在12 h内，中粉吸湿率略大于微粉I；12 h后，微粉I吸湿率大于中粉。但总体看来，3种粉末吸湿率无明显差异。将吸湿率-时间曲线进行拟合得到吸湿方程， $t=0$ 时，求得吸湿初速度；对时间1阶求导得吸湿速率方程，由此得到吸湿加速度，结果见表4。由表4可知，随着粒径的减小，吸湿初速度呈现出先减后增的趋势，每种粉体的吸

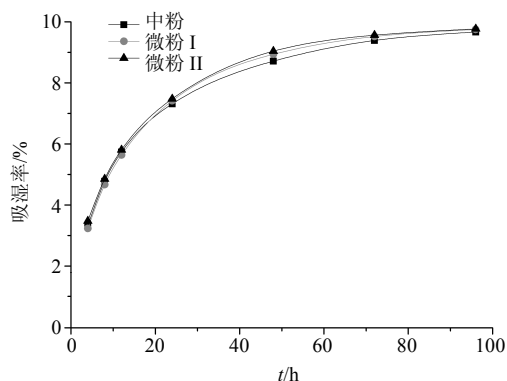


图5 蒸附片粉末吸湿率曲线

Fig. 5 Curve of moisture absorption of Zhengfupian powders

表4 蒸附片粉末吸湿数据回归分析 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Regression analysis on moisture absorption data of Zhengfupian powders ($\bar{x} \pm s, n=3$)

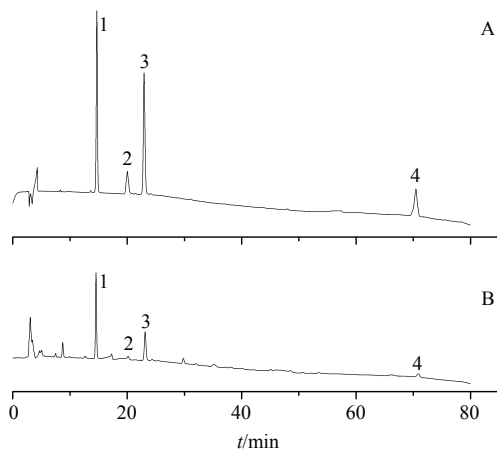
组别	吸湿方程	吸湿速率方程	吸湿初速度/(g·h ⁻¹)	吸湿加速度/(g·h ⁻²)
中粉	$y_1 = -0.0011 t_1^2 + 0.1674 t_1 + 3.4032$	$v_1 = -0.0022 t_1 + 0.1674$	3.4032	-0.0022
微粉 I	$y_2 = -0.0012 t_2^2 + 0.1800 t_2 + 3.2234$	$v_2 = -0.0024 t_2 + 0.1800$	3.2234	-0.0024
微粉 II	$y_3 = -0.0012 t_3^2 + 0.1752 t_3 + 3.4519$	$v_3 = -0.0024 t_3 + 0.1752$	3.4519	-0.0024

湿加速度均小于0，说明吸湿速率随时间的增加而减小。当吸湿速率 $v=0$ 时，吸湿达到平衡，由吸湿速率方程计算可知，吸湿平衡时间大小为中粉(76 h) > 微粉I(75 h) > 微粉II(73 h)。说明蒸附片粉碎时间越长，抗吸湿性越差，可能是粉体粒径变小，提供了更大的吸附表面和更大的水分扩散空隙^[5]。

2.8 HPLC测定4种生物碱的定量方法^[6]

2.8.1 色谱条件 色谱柱为 Phenomenex Gemini C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.04 mol/L 醋酸铵溶液(浓氨溶液调 pH 值至 10.0) 1:3 为 A 相, 乙腈-0.04 mol/L 醋酸铵溶液(浓氨溶液调 pH 至 10.0) 65:35 为 B 相, 梯度洗脱: 0~20 min, 90%~78% A; 20~30 min, 78%~63% A; 30~40 min, 63%~52.5% A; 40~45 min, 52.5%~48% A; 45~65 min, 48%~40% A; 65~75 min, 40%~25% A; 75~80 min, 25%~5% A; 检测波长 235 nm; 体积流量 0.8 mL/min; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。色谱图见图6。

2.8.2 混合对照品溶液的制备 精密称取苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、次乌头碱对照品适量于 10 mL 棕色量瓶中, 加甲醇-盐酸(100:0.05) 超声溶解并定容, 得质量浓度分别为 40.4、10.9、43.2、10.0 μg/mL 的对照品溶液, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 既得。



1-苯甲酰新乌头原碱 2-苯甲酰乌头原碱 3-苯甲酰次乌头原碱
4-次乌头碱
1-benzoylmesaconine 2-benzoylaconitine 3-benzoylhypaconitine
4-hypaconitine

图6 混合对照品溶液(A)和供试品溶液(B)的HPLC图
Fig. 6 HPLC of mixed reference substance (A) and sample (B)

2.8.3 供试品溶液的制备 取蒸附片粉末(过3号筛)约1 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加氨试液 1.5 mL, 精密加入异丙醇-醋酸乙酯(1:1)混合溶液 25 mL, 称定质量, 超声处理(功率 300 W, 频率 40 kHz, 水温在 25 °C 以下) 30 min, 放冷, 再称定质量, 用异丙醇-醋酸乙酯(1:1)混合溶液补

足减失的质量, 摇匀, 滤过。精密量取续滤液 10 mL, 通风橱中回收溶剂至干, 残渣精密加入异丙醇-二氯甲烷 (1:1) 混合溶液 3 mL 溶解, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 即得。

2.9 3 种蒸附片粉体溶出度的测定^[7]

采用浆法测定 3 种粉末的溶出度; 量取 900 mL 经超声脱气处理的蒸馏水, 注入溶出杯中, (37 ± 0.5) °C 保温 0.5 h, 调整转速使其稳定在 100 r/min。每种粉体准确称取 6 份, 每份 9 g^[8], 平行投入 6 个溶出杯中, 分别于第 15、30、45、60、90 分钟定时取样 1 mL, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液注入高效液相色谱仪, 按照“2.8.1”项色谱条件测定, 以峰面积计算各时间点的累积溶出率。绘制累积溶出率曲线, 结果见图 7。由图 7 可见, 蒸附片微粉 II 的苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱溶出度显著增大, 可能是由于粒径降低、比表面积与孔隙度增大, 使得粉末与溶出介质有更大的接触面积引起的, 与表 2 和图 2 中比表面积与孔隙度显著增大结果一致。

3 讨论

物料在粉碎过程中, 其粒径的变化会经历“快速变化区-缓慢变化区-平衡区-逆粉碎区”4 个阶段。

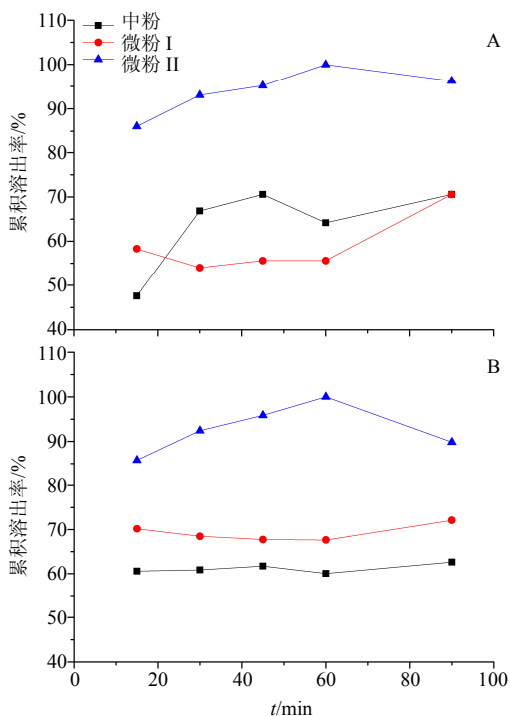


图 7 蒸附片粉末中苯甲酰新乌头原碱 (A) 和苯甲酰次乌头原碱 (B) 在水中的溶出曲线

Fig. 7 Dissolution curves of benzoylmesaconine (A) and benzoylhypacoitine (B) of Zhengfupian powders in water

4 个阶段的演进时间长短是由物料性质以及机械做功能力决定的。当机械参数不变时, 主要由物料性质决定^[9]。蒸附片由生附片经过长时间加热而成, 淀粉失水糊化变性, 形成角质样结构。角质样结构韧性强, 脆性弱, 抵抗外界机械做功能力强, 粉碎较粉性强的生附片更为困难。对于一般的粉碎设备而言, 将其完全粉碎成细粉较为困难, 多是粗粉与中粉的混合物, 采用超微振动磨则能有效解决该问题。超微振动磨利用不锈钢介质的高频振动, 每分钟上万次的剧烈运动, 加之介质与物料接触点位很多, 能产生强大的剪切研磨力, 使物料沿着张力较小的方向破碎变形; 扫描电镜照片发现蒸附片微粉呈片状, 就证明了该理论。但这种变化, 仅是物料组织结构的变化, IR 实验也证实并未引起化学成分的改变。观察粉碎时间与粒径的变化规律, 可以发现, 前 6 min, 粒径快速降低, 由小块饮片变为中粉, 6~25 min, 粒径变化速率降低, 明显进入缓慢变化区甚至是平衡区, 借此也可大致判断粉碎终点。

随着粉碎时间增长, 物料粒径通常逐渐减小, 比表面积与孔隙度增大, 流动性变差, 吸湿性增大, 活性成分溶出速率加快。物料比表面积、孔隙度越大, 与空气接触面积就越大, 发生水交换的频率就相应增大, 物料的吸湿性增强。蒸附片微粉 II 的比表面积、孔隙度明显增大, 而吸湿性却无较大差异。这可能是因为在高强度的作用力下, 药材的成分在细胞内和细胞间发生迁移, 使得亲水性成分与亲油性成分在某些具有表面活性的物质作用下相互作用, 产生了“均质化”的超微粉, 粉体表面的亲酯型成分分布增多, 相应的减少了亲水性成分与空气的接触点; 当粉末粒径小于某一临界值时, 粉末之间的附着性和聚集作用也相对较强, 互相团聚, 从而使接触空气面积较少^[10-11]。

课题组前期研究发现, 泥附子中的双酯型生物碱主要为新乌头碱与次乌头碱, 乌头碱的量较低, 一般仅为 10%左右。经过炮制制备成蒸附片后, HPLC 能检测到苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、次乌头碱 4 种生物碱, 主要为新乌头碱与次乌头碱的水解产物苯甲酰新乌头原碱与苯甲酰次乌头原碱。因为新乌头碱与乌头碱的水解速率快于次乌头碱, 在炮制过程中几乎完全转化水解或部分流失, 几乎检测不到。在溶出度测定过程中, 由于苯甲酰乌头原碱与次乌头碱在溶出介质中的量极低, 不能达到定量要求, 故仅测定了

2 个主要单酯型生物碱的溶出度。通过定量测定,发现蒸附片单酯型生物碱总量平均为 0.021 7%,满足《中国药典》2010 年版^[8]的质控要求,属于合格药材。同时结合蒸附片无胆无硫、临床应用广泛、中成药投料中一般入丸散剂的特点,将蒸附片微粉化入药具有现实意义。

由 IR 与 HPLC 分析结果知,超微粉碎未破坏蒸附片化学结构,未引起成分改变。因此蒸附片微粉化具有可行性,为其入药于丸散类中成药提供保障。综合蒸附片粉体学特征及溶出速率,蒸附片入丸散剂粉末超微粉碎时间宜控制在 25 min 左右,粒径 $d_{0.9}$ 宜在 100.46 μm 左右。

参考文献

- [1] 宋明宪, 杨 明. 新编国家中成药 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [2] 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.
- [3] 张定堃, 秦春风, 韩 丽, 等. 粒子设计对口腔溃疡散粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 334-340.
- [4] 赵修华, 刘 影, 王卫国, 等. 微粉化反式肉桂酸的反溶剂重结晶法制备与表征 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2165-2171.
- [5] 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, 2013, 36(4): 640-644.
- [6] 陈东安. 附子酯型生物碱含量测定及煎煮动态变化规律研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [7] 廖正根, 陈绪龙, 赵国巍, 等. 超微粉碎对骨碎补理化性质的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 461-465.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [9] 赵国巍, 张晓辉, 廖正根, 等. 中药超微粉碎的影响因素研究概况 [J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(1): 98-100.
- [10] 韩 丽. 实用中药制剂新技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003.
- [11] 陈 菲, 艾 国, 盛柳青, 等. 浙贝母、天麻和红景天最细粉的稳定性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3397-3401.