

乳香超微粉的制备工艺及理化性质研究

梁 慧¹, 倪兆成¹, 颜美秋², 俞静静², 吕圭源^{2*}, 陈素红^{1,3*}

1. 温州医科大学药学院, 浙江 温州 325035

2. 浙江中医药大学药物研究所, 浙江 杭州 310053

3. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

摘要: 目的 优选乳香超微粉制备工艺, 研究微粉化对乳香粉体理化性质与体外溶出等特性的影响。方法 以超微粉收率为评价指标, 单因素实验考察原粉末粒度、冷冻时间、辅药比及粉碎时间对乳香超微粉碎的影响; 对比分析考察微粉化对粉体学性质(休止角、松密度、振实密度、压缩度)、有效成分的量(挥发油、乙酸辛酯及 11-羧基- β -乙酰乳香酸)与溶出情况等的的影响。结果 优选得到乳香超微粉工艺为粉碎至细粉, 冷冻 4 h, 辅药比 1:5、超微粉碎 15 min。随粉碎度增加, 乳香粉体休止角增大, 松密度与振实密度减小, 压缩度有增加的趋势, 说明流动性降低; 乳香挥发油中有效成分乙酸辛酯的量呈先增后降的趋势。溶出实验表明经优化工艺制备得到的超微粉中乙酸辛酯的量最高, 11-羧基- β -乙酰乳香酸的累积溶出率明显比普通粉大。结论 优选的乳香超微粉工艺可行, 适度微粉化有利于乳香有效成分的提取与溶出。

关键词: 乳香; 超微粉; 粉体学性质; 累积溶出率; 挥发油; 乙酸辛酯; 11-羧基- β -乙酰乳香酸; 休止角; 松密度; 振实密度; 压缩度; 理化性质; 体外溶出

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)07-1321-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.07.010

Preparation technology and physico-chemical characteristics of *Olibanum* ultramicro powders

LIANG Hui¹, NI Zhao-cheng¹, YAN Mei-qiu², YU Jing-jing², LV Gui-yuan², CHEN Su-hong^{1,3}

1. College of Pharmacy, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China

2. Pharmaceutical Institute, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3. College of Pharmacy, Zhejiang Technology University, Hangzhou 310014, China

Abstract: **Objective** To optimize the technology and evaluate the influence of micronization on *Olibanum* physic-chemical characteristics and dissolution. **Methods** The single factor test was employed to investigate the effect of the size and freezing time of common powder particle, the ratio of excipients, and grinding time on the yield of ultramicro powder; Additionally a comparative research between ultramicro powder and common powder was designed, including micromeritic properties (angle of repose, bulk density, tap density, and squeezing degree), effective components concentration [volatile oil, octyl acetate and 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA)], and cumulative dissolution rate. **Results** The optimal technology of ultramicro powder was as follows: the medicinal material was ground into fine powder, followed by 4 h freezing at -20°C and 15 min superfine grinding with excipient and fine powder in ratio of 1:5; As the degree of smashing enhanced, the angle of repose of powders increased, bulk density and tap density decreased, and compressibility had a tendency of increase as flowability declined; The concentration of octyl acetate had an increased tendency and then decreased. While the concentration of octyl acetate in ultrafine powder prepared by optimal technology was the highest, the cumulative dissolution rate of AKBA in the ultramicro powder was higher than that in common powder. **Conclusion** The application of optimal superfine pulverizing technique to *Olibanum* is feasible, and appropriate degree of micronization is helpful for the extraction and dissolution of effective components in *Olibanum*.

收稿日期: 2016-11-21

基金项目: 浙江省重点实验室项目 (2012E10002)

作者简介: 梁 慧 (1990—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药新产品开发。Tel: 15395155195 E-mail: 347903852@qq.com

*通信作者 陈素红, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新产品开发。Tel: (0571)86613601 E-mail: chensuhong@aliyun.com

吕圭源, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新产品开发。Tel: (0571)86613601 E-mail: lv.gy@263.net

Key words: *Olibanum*; ultramicro powder; powder characteristics; the cumulative dissolution rate; volatile oil; octyl acetate; 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid; the angle of repose; bulk density; tap density; compressibility; physico-chemical characteristics; dissolution *in vitro*

乳香 *Olibanum* 是橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw. 及同属植物 *Boswellia bhaw-dajiana* Birdw. 树皮渗出的树脂, 具有活血止痛、消肿生肌的功效, 常用于心腹诸痛、筋脉拘挛、跌打损伤、疮痈肿痛等^[1], 主要含乳香酸、挥发油等^[2]药效成分。在临床使用中, 乳香受热软化或熔融使入煎剂时药效成分难分离。超微粉碎能提高中药材有效成分的提取与溶出量, 显著增大其在胃肠道内单位时间释出量、速度、种类与峰值血药浓度, 使用药量和起效时间减小、药理作用增强^[3-8]。微粉化乳香, 可能有利于乳香镇痛抗炎等药效成分的提取与溶出, 降低其用药量, 减轻其不良反应, 使乳香增效或药效充分发挥。本实验设计在单因素实验考察乳香超微粉工艺的基础上, 通过比较研究乳香微粉的粉体学性质、乙酸辛酯及 11-羧基- β -乙酰乳香酸 (AKBA) 的量与溶出特性, 来评价乳香超微粉及其制备工艺的可行性, 为其工艺应用及后续研究提供实验依据。

1 仪器与试药

LG-01 一两装高速中药粉碎机, 瑞安市百信制药机械有限公司; XLF-30B 新型高速连续式超微粉碎机, 广州市旭朗机械设备有限公司; B24/29 型挥发油提取器, 上海五一玻璃仪器厂; 6890NGC、Agilent1200 HPLC 仪, 美国 Agilent 公司; RCZ-6C2 型药物溶出度仪, 上海黄海药检仪器有限公司; FA2204B 电子天平 ($d=0.1$ mg), 上海精科天美科学仪器有限公司; KQ-500DE 数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; 80、100、300 目等药典检验筛, 浙江上虞市华康化验仪器厂。

对照品乙酸辛酯 (批号 111671-201403, 质量分数 99.6%)、11-羧基- β -乙酰乳香酸 (AKBA, 批号 111760-201502, 质量分数 99.3%) 均购自中国食品药品检定研究院。制乳香 (产地埃塞俄比亚, 经浙江中医药大学吕圭源教授鉴定合格, 其原料为橄榄科乳香属植物 *Boswellia bhaw-dajiana* Birdw. 树皮渗出的树脂) 和乳香超微饮片 (批号 120745) 均由湖南春光九汇现代中药有限公司提供。可压性淀粉, 湖州展望药业有限公司; 氯化钠, 上海市四赫维化有限公司; 高纯水; 乙腈为色谱纯; 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 乳香超微粉的制备工艺研究

2.1.1 超微粉碎方法 利用高速中药粉碎机粉碎制乳香药材, 过特定目数筛后得乳香原粉, 称取 5 g 乳香原粉末于 -20 °C 下低温冷冻一定时间、混合适量淀粉后, 投入调定细度的高速连续式超微粉碎机粉碎, 取出, 过 300 目筛, 制得乳香超微粉。

2.1.2 原粉末粒度对超微粉收率的影响 按“2.1.1”项下方法, 分别取 -20 °C 下冷冻 5 h 的 5 g 粗粉、中粉、细粉 (参照《中国药典》2015 年版中的定义, 下同) 作为原粉末, 加入淀粉各 2.5 g, 超微粉碎 40 min, 计算得超微粉收率分别为 54.5%、51.7%、63.4%。结果表明, 原粉末为细粉粒度时超微粉收率较大。

2.1.3 辅药比对超微粉收率的影响 按“2.1.1”项下方法, 取 -20 °C 下冷冻 5 h 的 5 g 细粉作为原粉末, 分别按辅药比 1:11、1:8、1:5、1:2 加入淀粉, 超微粉碎 40 min, 计算得超微粉收率分别为 47.0%、41.6%、64.7%、63.4%。结果显示, 辅药比 1:5 时超微粉收率较大。

2.1.4 粉碎时间对超微粉收率的影响 按“2.1.1”项下方法, 取 -20 °C 下冷冻 5 h 的 5 g 细粉作为原粉末, 淀粉各 1 g, 分别超微粉碎 10、15、20、25、30 min, 计算得超微粉收率分别为 42.2%、52.3%、40.2%、32.3%、31.1%。结果显示, 超微粉碎 15 min 时超微粉收率较高。

2.1.5 原粉末冷冻时间对超微粉收率的影响 按“2.1.1”项下方法, 取 -20 °C 下分别冷冻 2、3、4、5、6 h 的 5 g 细粉作为原粉末, 加入淀粉各 1 g, 超微粉碎 15 min, 计算得超微粉收率分别为 38.5%、54.2%、64.9%、52.1%、25.7%。结果显示, 原粉末冷冻 4 h 时超微粉收率最大。随着时间延长, 可能因冷冻过久使破碎过快而更易团聚, 反而使超微粉收率降低。

2.1.6 超微粉碎工艺确定 综上, 优选得到乳香超微粉工艺为将乳香药材粉碎至细粉, 冷冻 4 h, 辅药比 1:5, 超微粉碎 15 min。

2.1.7 优化工艺验证 按“2.1.1”项下方法、“2.1.6”项下条件, 制备 3 批乳香超微粉, 计算得超微粉收率分别为 50.3%、50.0%、51.3%。由结果可知该工艺重复性、稳定性良好。

2.2 各级微粉的粉体学性质考察

2.2.1 样品制备 按“2.1.1”项下方法、“2.1.6”项下条件（不含粉碎时间），取定量原粉末与淀粉，进行超微粉碎，分别于 10、15、20、25、30 min 取样，过 100 目筛，制得乳香各级微粉 [一般随粉碎时间增加、粉碎强度增加即所得超微粉 D_{50} （累积分布百分数达到 50% 时对应的粒径值）越小，因而以粉碎时间分级代表粒径分级]，即微粉 I、II、III、IV、V，置于干燥器中备用。

2.2.2 外观性状 取“2.2.1”项下样品与乳香普通粉（即原粉末）各 2 g，直观比较各级粉体触感、色泽及其他状态等，可见随粉碎度增加，微粉细腻感渐明显，褐色变淡，刺鼻气味减轻。

2.2.3 粉体学性质研究^[3,9]

休止角（ α ）的测定：将漏斗置于水平面上，取适量样品将其小心地倒入漏斗中，直到漏斗下堆

积的圆锥体尖端恰好与漏斗下口齐平为止，测量圆锥体底面直径（ d ）和漏斗下口距水平面的高度（ h ），按公式 $\tan\alpha=2h/d$ 计算 α ，重复测定 3 次。

松密度（ ρ_b ）的测定：利用小漏斗将定量样品缓慢沿漏斗壁倒入已称定质量干燥的量筒中，使量筒中样品表面铺平，不振荡，读取体积（ V_b ），按公式 $\rho_b=m/V_b$ 计算 ρ_b ，重复测定 3 次。

振实密度（ ρ_{bt} ）的测定：定振幅振动上述量筒，记录振实后体积（ V_{bt} ），按公式 $\rho_{bt}=m/V_{bt}$ 计算 ρ_{bt} 。

压缩度（ C ）的测定：采用上述测定的粉体密度实验结果，按公式 $C=(\rho_{bt}-\rho_b)/\rho_{bt}$ 计算 C 。

结果显示，随粉碎度增加，乳香微粉 α 增大， ρ_b 、 ρ_{bt} 一定范围内减小，具体见表 1。

2.3 各级微粉中挥发油及乙酸辛酯、AKBA 量测定

2.3.1 挥发油量的测定

（1）挥发油提取方法：取乳香超微饮片 20 g，

表 1 乳香粉体的流动性测定（ $\bar{x} \pm s, n=3$ ）

Table 1 Determination of fluidity of *Olibanum* powders ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	$\alpha/(^{\circ})$	$\rho_b/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$\rho_{bt}/(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	$C/\%$
普通粉（细粉）	33.330 ± 0.510	0.364 ± 0.095	0.503 ± 0.134	27.636 ± 0.514
微粉 I（10 min）	33.704 ± 1.039	0.367 ± 0.011	0.499 ± 0.007	26.364 ± 1.286
微粉 II（15 min）	36.164 ± 0.999	0.382 ± 0.023	0.530 ± 0.022	27.943 ± 3.441
微粉 III（20 min）	40.106 ± 0.700	0.367 ± 0.007	0.494 ± 0.022	25.578 ± 2.166
微粉 IV（25 min）	43.270 ± 0.793	0.367 ± 0.025	0.476 ± 0.034	22.829 ± 0.351
微粉 V（30 min）	45.025 ± 1.689	0.347 ± 0.043	0.461 ± 0.045	24.700 ± 4.971

置烧瓶中，加 300~500 mL 高纯水、2% NaCl 振摇混合，浸泡 1~2 h，按《中国药典》2015 年版附录 XD 挥发油测定法甲法操作，读取挥发油量，将油层置于带塞试管中，备用^[1]。

（2）提取条件优化：以挥发油提取率为指标， $L_9(3^4)$ 正交试验优化浸泡时间（A）、提取时间（B）与加水量（C）等条件，因素水平与实验结果见表 2，方差分析结果见表 3。表 3 显示因素 A、B、C 对挥发油提取率的影响无显著意义，但本实验选择考虑该 3 因素的影响，主要因素：①挥发油的《中国药典》2015 年版定量测定法为工业上其常用定量测定法，而据文献报道^[10]该方法误差难避免（主因设备缺陷、操作方法等）；②挥发油量低（如本实验所用供试品）时经《中国药典》2015 年版定量测定法测定，较挥发油量高时误差更大（主因挥发油读取或后续处理等操作）。根据极差 R 值大小 $C>B>A$ （即各因素的影响大小），确定优化工艺 $A_3B_2C_2$ ，即浸

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Table 2 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

编号	A/h	B/h	C/mL	D(空白)	挥发油提取率/ ($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)
1	1.0 (1)	5.0 (1)	300 (1)	(1)	9.8
2	1.0 (1)	7.5 (2)	400 (2)	(2)	19.5
3	1.0 (1)	10.0 (3)	500 (3)	(3)	14.6
4	1.5 (2)	5.0 (1)	400 (2)	(3)	15.7
5	1.5 (2)	7.5 (2)	500 (3)	(1)	20.0
6	1.5 (2)	10.0 (3)	300 (1)	(2)	5.0
7	2.0 (3)	5.0 (1)	500 (3)	(2)	7.2
8	2.0 (3)	7.5 (2)	300 (1)	(3)	16.8
9	2.0 (3)	10.0 (3)	400 (2)	(1)	23.0
K_1	43.9	32.7	31.6	52.8	
K_2	40.7	56.3	58.2	31.7	
K_3	47.0	42.6	41.8	47.1	
R	6.3	23.6	26.6	21.1	

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	6.615 6	2	0.083	无
B	93.628 9	2	1.179	无
C	120.062 2	2	1.512	无

 $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

泡 2 h、提取 7.5 h、加水 400 mL，以提高本实验供试品挥发油测定的精确度。

(3) 优化工艺验证：在 $A_3B_2C_2$ 条件下，按“2.3.1 (1)”项下方法，重复测定乳香超微饮片的挥发油 3 批次，计算其量，得挥发油量分别为 10.5、12.5、12.5 mL/kg，表明该工艺重复性、稳定性较好。

(4) 样品测定：取普通粉及微粉 I、II、III、IV、V 各 2 g，按“2.3.1 (1)”项下方法，在最佳工艺条件下提取各样品中挥发油并测定其量，结果见表 4。

表 4 乳香粉体的定量测定 ($\bar{x} \pm s, n = 2$)Table 4 Determination of *Olibanum* powders ($\bar{x} \pm s, n = 2$)

样品	挥发油/ mL	乙酸辛酯/ %	AKBA/ (mg·g ⁻¹)
普通粉 (细粉)	0.21 ± 0.01	0.21 ± 0.01	19.95 ± 0.05
微粉 I (10 min)	0.15 ± 0.07	0.22 ± 0.04	15.60 ± 0.12
微粉 II (15 min)	0.18 ± 0.04	0.24 ± 0.05	15.99 ± 0.06
微粉 III (20 min)	0.24 ± 0.02	0.10 ± 0.01	15.59 ± 0.41
微粉 IV (25 min)	0.19 ± 0.05	0.08 ± 0.02	16.14 ± 0.12
微粉 V (30 min)	0.19 ± 0.05	0.05 ± 0.01	15.56 ± 0.92

2.3.2 挥发油中乙酸辛酯量的测定

(1) 色谱条件^[11]：HP-Innowax GC (30 m × 0.32 mm, 0.25 μm) 柱，FID 检测器；进样口温度 200 °C，检测器温度 220 °C，柱温 250 °C，载气为高纯氮气，进样量 3 μL，分流比 20 : 1；升温程序：初始温度 50 °C，保持 3 min，以 8 °C/min 的速率升温至 200 °C，保持 1 min。

(2) 线性关系考察：称取乙酸辛酯对照品 0.08 g，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加无水乙醇稀释，定容，制备成对照品储备液。精密移取对照品储备液 0.5 mL，置 50 mL 量瓶中，以无水乙醇稀释得乙酸辛酯对照品溶液。

按照 GC 法，取乙酸辛酯对照品溶液，按自动进样 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 μL，在上述色谱条件下测定峰面积 (Y)，以 Y 值对进样质量 (X) 进行回归处理，计算得回归方程： $Y = 763.75 X - 0.53$ ，

$r = 0.998\ 8$ ，结果表明乙酸辛酯在 0.008 ~ 0.040 μg 时线性关系良好。

(3) 精密性试验：精密称取乳香超微饮片 (批号 120745) 的挥发油 0.03 g 1 份，置于 10 mL 量瓶中，用无水乙醇稀释后得供试品溶液，在上述色谱条件下重复进样 6 次，记录峰面积 Y 值，计算乙酸辛酯峰面积的 RSD 为 1.51%，表明仪器精密性良好。

(4) 稳定性试验：取上述同一供试品溶液 [乳香超微饮片 (批号 120745) 的挥发油 1 份制得]，在上述色谱条件下每隔 2 h 测定 1 次，记录 Y 值，计算乙酸辛酯峰面积的 RSD 为 2.53%，表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

(5) 重复性试验：取同一批次供试品 [乳香超微饮片 (批号 120745)] 的挥发油，平行配制供试品溶液 6 份，在上述色谱条件下进样测定，记录 Y 值，计算乙酸辛酯质量分数的 RSD 为 3.35%，表明该方法重复性良好。

(6) 回收率试验：精密称取已测得乙酸辛酯量的供试品 [乳香超微饮片 (批号 120745)] 的挥发油 9 份，每份含乙酸辛酯 0.02 mg，分别置带塞试管中，分 3 个梯度精密加入对照品溶液适量，每个梯度分别含乙酸辛酯 0.016、0.020、0.024 mg，在上述色谱条件下进行测定，计算得平均回收率为 102.5%，RSD 为 2.80%。

(7) 样品测定：精密称取各样品挥发油 0.2 mL，置于 5 mL 量瓶中，用无水乙醇溶解定容，在上述色谱条件下测定乙酸辛酯量，结果见表 4。由表 4 可见，随微粉化增强，挥发油中乙酸辛酯量呈先增后减的趋势，微粉 II (15 min 时) 达最大值且高于普通粉，说明适度微粉化有利于乳香有效成分乙酸辛酯的提取；挥发油量略降低，微粉化可能会减轻乳香挥发油引起的消化道刺激等不良反应^[12-17]。

2.3.3 AKBA 的测定 称取 AKBA 对照品 6 mg，精密称定，加甲醇溶解定容至 25 mL，得含 AKBA 0.242 mg/mL 对照品溶液。

取普通粉及微粉 I、II、III、IV、V 各 0.5 g 置于 100 mL 锥形瓶中，加甲醇 50 mL，称定质量，超声 30 min，甲醇补足减失质量，取滤液作样品溶液。按照 HPLC 法测定，色谱条件在参考文献方法基础上略作修改^[18]：Agilent HPLC 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm)；流动相为乙腈-0.4% 磷酸水溶液，柱温 30 °C，体积流量 1 mL/min，检测波长 249、254 nm；梯度洗脱程序：0 ~ 11 min，88% 乙腈；11 ~ 20

min, 90%乙腈。分别自动进样对照品溶液和供试品溶液各 10 μ L, 进行测定, 结果见表 4。

2.4 各级微粉中 AKBA 溶出度比较研究

按《中国药典》2015 年版四部附录“溶出度测定法”规定的浆法, 取普通粉及微粉 I、II、III、IV、V 各 3 g, 分几次缓慢加至已干燥的溶出杯中, 每次加样后沿杯壁缓慢倒入适量溶出介质, 轻摇, 以 900 mL pH 4.5 磷酸盐缓冲液 (含 1% 聚山梨酯-80) 为溶出介质, 温度 $(37.0 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$, 转速 50 r/min, 平行测定各样品溶出度。分别于 15、30、45、60、90 min 取样 8 mL (及时补充 8 mL 等温高纯水), 经 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 量取滤液 5 mL, 用醋酸乙酯萃取, 加乙腈稀释至 10 mL, 按“2.3.3”项下方法测定并计算 AKBA 溶出度, 绘制累积溶出率曲线, 见图 1。结果显示, 在各取样点微粉的累积溶出率基本大于普通粉, 表明微粉中 AKBA 比普通粉中该成分易溶出, 微粉化改善了乳香抗炎、抗肿瘤药效成分 AKBA 的溶出情况^[2,19]。

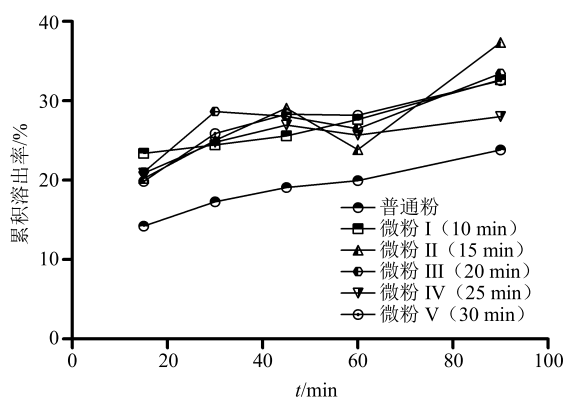


图 1 乳香粉体中 AKBA 累积溶出率曲线

Fig. 1 Dissolution curves of *Olibanum* powders AKBA

3 讨论

3.1 超微粉优化工艺的分析

本实验采用单因素实验, 以超微粉收率为指标, 考察了超微粉制备过程中原粉末粒度、辅药比等因素对乳香微粉化的影响^[19-20], 从实验结果可知: ①一定粒径范围内乳香原粉末越细, 超微粉收率越高, 这可能与原粉末粒度越小, 克服粉体内部作用力耗能越小有关。②工业生产中因乳香熔点低、黏性大及易成低共熔混合物, 粉碎时常添加脆性辅料。本实验室前期实验结果表明添加淀粉可使乳香粉末表面包覆改性、研磨环境改变, 减小微粉团聚趋势, 扩张微裂纹, 较显著地提高超微粉收率。本实验进一步考察了淀粉用量, 结果表明辅药比 1:5、1:2

时超微粉收率均较大, 鉴于临床辅料用量不宜过大, 选择 1:5 较宜。③粉碎时间实验显示, 粉碎 15 min 时超微粉收率最大, 粉碎室黏结情况也较轻; 随着粉碎进一步延长, 超微粉收率下降。主要原因可能为外力反复作用下其内部势能转化为热能, 致使乳香黏结情况变严重, 微粉化收率降低。④原粉末冷冻时间实验显示冷冻 2~4 h, 超微粉收率随冷冻时间延长呈上升趋势, 可能与乳香挥发油及树脂在低温下冻结, 使挥发油散出量、微粉机械强度降低, 延缓其受热软化进程有关; 冷冻 4 h 后超微粉收率有下降趋势, 需进一步考察。

3.2 微粉化对乳香药效成分的影响

本实验主要通过对比研究乳香各级微粉与普通粉的粉体学性质、药效成分量与溶出情况, 来分析乳香微粉化的适用性与优势, 以期对乳香超微粉工艺应用及相关研究提供依据。

3.2.1 粉体学性质 实验选用 α 、 ρ_b 、 ρ_{bt} 和 C 为考察指标, 对乳香各级微粉的粉体学性质进行了评价。结果显示, 一定范围内乳香微粉化对其流动性等粉体学性质无显著影响, 随着超微粉碎时间延长, 易出现粉体流动性、填充性降低, 可能与其微粉间静电力与孔隙率增大有关, 因而生产过程中应综合考察粉碎时间对超微粉收率及粉体学性质的影响。

3.2.2 有效成分的量 乙酸辛酯与 AKBA 是乳香药效成分中的重要指标, 具有镇痛、调气活血、追毒、抗炎、抗肿瘤等功效, 常被用作乳香药材及其中成药质控指标^[21], 本实验除选用挥发油外, 联用挥发油中乙酸辛酯与 AKBA, 与药典规定的单一挥发油定量指标比较, 较全面地评价了微粉化对乳香药效成分影响。实验结果显示, 微粉化对乳香挥发油、乙酸辛酯及 AKBA 均有不同程度的影响, 其中以对乙酸辛酯的影响较为显著, 表现为随粉碎时间延长, 呈现先增加后迅速减少的趋势。具体为微粉 I、II 中乙酸辛酯提取量分别为普通粉的 104.76%、114.29%, 而随粉碎时间进一步延长, 微粉 III、IV、V 中乙酸辛酯提取量迅速减少为普通粉的 47.62%、38.10%、23.81%。微粉化乳香的挥发油量也与粉碎程度密切相关, 微粉 III 中挥发油量最高, 为普通粉的 114.29%, 其余均较普通粉有不同程度的降低。微粉化乳香的 AKBA 量则较普通粉降低。上述有效成分量的改变可能与粉碎过程中粉体粒径、比表面积和孔隙率变化使有效成分暴露、分散、挥发等情况发生改变有关。实验结果提示, 粉碎度与有效成

分的量密切相关,在实际超微粉工艺优化过程中,应将有效成分的量作为重要的评价指标。

3.2.3 药效成分的溶出 药效成分的提取与溶出共同制约着中药疗效的发挥,微粉化能提高无细胞结构且活性成分难溶中药材(如乳香)的成分溶出度,从而可能增进该类中药材疗效。已有文献报道血竭等树脂类中药材微粉化后,药效成分提取与溶出量增加,同时挥发油的量降低,从而增效减毒^[22]。目前临床上乳香常以制乳香形式入药,其挥发油(不良反应的主因、镇痛作用有效部位,现代研究显示为树脂类成分)量较乳香原药降低,但不溶于水的AKBA等乳香酸类树脂及树胶类有效成分入煎剂时仍难分离,药效发挥受限,故将制乳香制备成超微粉,以期提高难溶成分的溶出量,改善乳香的药效发挥。溶出度测定结果显示相同溶出时间时微粉中AKBA溶出速度与累积溶出率均较普通粉有所改善。30 min时,普通粉累积溶出率为17.28%,而相应不同粉碎时间超微粉溶出率在24%~29%,最高达28.65%;90 min时,普通粉累积溶出率为23.83%,而相应不同粉碎时间超微粉溶出率在28%~38%,最高达37.36%;其中超微粉II在30、90 min时累积溶出率分别为25.02%、37.36%,较普通粉分别提高了44.79%、56.78%。表明微粉化较显著地改善了难溶性乳香酸类成分AKBA的溶出,可能增强乳香药效或使其常规药效充分发挥,减少用药量,为解决其临床使用问题提供一种新方法,与乳香微粉化的预期效果一致。上述微粉化对乳香溶出的改善作用,可能由于乳香微粉化后粒径变小,比表面积增大,及表面亲和力、分散性和溶解性能增强,使有效成分扩散阻力减小、与溶媒间有效接触面积增大,溶媒进入粉体中心距离缩短,使乳香中AKBA更易溶出,也可能与低温快速加辅料时,超微粉碎限制乳香受热软化进程,进而降低其黏性有关^[23-24]。

本实验结果表明,适度微粉化可促进乳香有效成分的溶出,后期可进一步通过药理实验进行超微粉与普通粉之间的药效比较,明确微粉化对药效的影响,为乳香超微粉的推广及临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2015.
- [2] 常允平,韩英梅,张俊艳.乳香的化学成分和药理活性研究进展[J].现代药物与临床,2012,27(1):52-59.
- [3] 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.
- [4] 滕硕.超微粉碎对甜杏仁红衣理化性质的影响及工

艺研究[D].乌鲁木齐:新疆农业大学,2012.

- [5] 李守信,张则平,邱新建,等.生脉散超微粉的显微特征和溶出度研究[J].现代药物与临床,2013,28(2):175-178.
- [6] 贺义恒,张红夏,李亮,等.恒山黄芪粉碎度与黄芪多糖得率关联度研究[J].中草药,2013,44(9):1141-1143.
- [7] 刘新义,肖娟,张水寒,等.基于指纹图谱技术探索不同粒径连翘粉体中化学成分溶出规律[J].药物评价研究,2012,35(35):439-442.
- [8] 朱盈.九味羌活胶囊制剂工艺及原料药超微粉碎研究[D].北京:北京中医药大学,2011.
- [9] 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.
- [10] 吕荷,张涛.中药挥发油测定方法研究[J].中成药,2003,25(1):80-82.
- [11] 宋志前,夏磊,魏征,等.乳香中 α -蒎烯和乙酸辛酯含量测定方法研究[J].中国中药杂志,2012,37(10):1431-1433.
- [12] 李胜群,王行美.炮制对乳香的影响浅析[J].中药材,2004,27(6):408-409.
- [13] 王淑杰,陈生平.炮制乳香、没药的新方法[J].现代中医药,2005,25(5):76.
- [14] 徐艳.乳香、没药的炮制使用[J].安徽预防医学杂志,2004(5):317.
- [15] 沈阳玲.乳香不同炮制方法所得炮制品及生品镇痛作用的比较研究[J].中医药导报,2010,16(7):118-119.
- [16] 沈道修,任晓瑛,胡月红,等.乳香炮制方法的研究[J].中成药研究,1983,6(7):12-13.
- [17] 李萍.消除乳香、没药不良刺激的经验[J].山西医科大学学报,1997(S1):72.
- [18] 徐亚,郑用琰,陈平,等.西黄丸中11-羧基- β -乙酰乳香酸的鉴别及含量测定[J].中国药师,2014,17(6):952-954.
- [19] 王小平,韩丽,任桂林,等.五灵脂低温超微粉碎特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(8):1-4.
- [20] 梁兆昌,褚洪标,肖琳,等.杜仲超微粉体理化特性及体外溶出性能研究[J].中草药,2015,46(11):1609-1614.
- [21] 慈小燕,夏媛媛,曾勇,等.3-乙酰基-11-羧基- β -乙酰乳香酸在Caco-2和MDCK细胞模型中的吸收研究[J].中草药,2013,44(9):1162-1167.
- [22] 孙源源,杜光.超微粉碎技术在中药中的应用进展[J].医药导报,2014,33(1):69-71.
- [23] 王艳萍.超微粉碎技术对三七药材粉碎效果及有效成分的含量影响[J].中国中药杂志,2014,39(8):1430-1434.
- [24] 吴小明,梁少瑜,程文胜,等.三七普通细粉与超微粉中三七皂苷R₁、人参皂苷Rb₁及人参皂苷Rg₁体外溶出行为的比较研究[J].中草药,2013,44(24):3489-3492.