

基于有效成分的溶出性与粉末分散性构建通脉大生片的粉末分散体

王姗姗¹, 施崇精¹, 刘小妹¹, 程中琴¹, 袁强华², 宋英^{2*}

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

摘要: **目的** 改善通脉大生片中丹参与白芍的溶出性, 构建优良的粉末分散体。**方法** 采用普通粉碎法及超微粉碎法对白芍、丹参及紫河车进行粉碎, 并将六偏磷酸钠(SH)作为粉碎分散剂, 共制备19个粉末分散体样品。考察各粉末分散体的粒径分布、红外光谱、分散性, 比表面积及孔隙率, 采用HPLC法测定丹酚酸B、芍药苷含量, 评价不同粉末分散体中丹酚酸B及芍药苷的溶出度。**结果** 红外光谱结果显示超微粉碎、药材混合打粉、SH均没有使药材粉末产生新的物质。丹参-白芍混合超微粉末分散体中丹酚酸B及芍药苷的溶出度最高, 丹酚酸B 83.57%, RSD 2.03%; 芍药苷 80.75%, RSD 0.61%。**结论** 溶出度不仅受粉末比表面积的影响, 同时还受到粉末分散性的影响。在改善粉末中有效成分溶出度时, 不仅要考虑增大粉末的比表面积, 还应改善粉末的分散性。紫河车与丹参-白芍的混合超微粉末中, 丹酚酸B、芍药苷溶出度较丹参-白芍混合粉末中两者的溶出度低, 因此将紫河车单独粉碎后与另两者混合。

关键词: 通脉大生片; 丹参; 白芍; 粉末分散体; 超微粉碎; 紫河车; 比表面积; 溶出度; 分散性; 孔隙率; HPLC法; 丹酚酸B; 芍药苷

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)13-3017-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.13.010

Constructing powder dispersion of Tongmai Dasheng Tablets based on dissolution of effective components and dispersibility of medicinal powder

WANG Shan-shan¹, SHI Chong-jing¹, LIU Xiao-mei¹, CHENG Zhong-qin¹, YUAN Qiang-hua², SONG Ying²

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

2. Affiliated Hospital of University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Objective To improve the dissolution of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (SMRR) and *Paeoniae Radix Alba* (PRA) in Tongmai Dasheng Tablets (TDT), and to construct a good powder dispersion. **Methods** SMRR, PRA, and *Placenta Hominis* (PH) were crushed by common method and ultramicro method using calgon as a dispersant to prepare 19 powder dispersion samples. The particle size distribution, infrared spectrum, dispersion, specific surface area, and porosity of the powder dispersions were investigated. The contents of salvianolic acid B and paeoniflorin were measured by HPLC, and the dissolution of salvianolic acid B and paeoniflorin in different powder dispersions was evaluated. **Results** Infrared spectrum results showed that superfine pulverization, mixed comminution or adding the auxiliary pulverizing cannot produce new substances in medicinal powder. The dissolution rate of salvianolic acid B and paeoniflorin in the mixed ultramicro powder dispersions of SMRR and PRA was the highest, salvianolic acid B 83.57%, RSD 2.03%, paeoniflorin 80.75%, RSD 0.61%. **Conclusion** The dissolution rate is affected not only by the specific surface area of the powder but also by the dispersity of the powder. In order to improve the dissolution rate of active ingredients in powder, it is important to increase the specific surface area of the powder and improve the dispersity of the powder. In the mixed powder of SMRR, PRA, and PH, the dissolution rate of salvianolic acid B and paeoniflorin was lower than that of the mixed powder of SMRR and PRA. Hence, PH was smashed alone, and then mixed with the other two kinds of medicinal powder.

Key words: Tongmai Dasheng Tablets; *Salvia miltiorrhiza* Bge.; *Paeonia lactiflora* Pall.; powder dispersions; ultramicro crush; *Placenta Hominis*; specific surface area; dissolution rate; dispersivity; porosity; HPLC; salvianolic acid B; paeoniflorin

收稿日期: 2018-01-29

基金项目: 成都中医药大学附属医院发展基金(2016-D-YY-02)

作者简介: 王姗姗(1992—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药新剂型、新工艺和新技术。Tel: (028)87783251 E-mail: 1619516179@qq.com

*通信作者 宋英(1959—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药新剂型、新工艺和新技术。Tel: (028)87783251 E-mail: songying624@163.com

中药粉末入药自古以来就是中药材的一种重要的使用方法,如传统散剂直接以中药粉末入药,丸剂中大部分药材细粉以原料制备而成^[1-2]。如《太平惠民和剂局方》中的参芪白术散,莲子肉、薏苡仁等药材研成细粉制成散剂;《广济方》中的苏合香丸,白术、麝香等药材研成极细粉,白蜜煎,去沫,和为丸。现代研究发现,某些药物中的有效成分具有热不稳定性,水煎煮会造成这类成分的流失。因此将这类药材打粉入药,能够很好地解决有效成分流失的问题。另外,在制剂中部分药材用量少,用药量不好控制,打粉入药能够更好地控制药材的用量。现代制剂中也常需要将中药饮片粉碎成细粉直接入药。其目的为提高有效成分的利用率,减少药材的用量。对于一些贵系的药材也需要打粉入药,提高利用率,避免药材的浪费。药材粉末还可以充当制剂的辅料,比如作半浸膏片中的崩解剂,混悬颗粒中的赋形剂等^[3]。打粉直接入药的药材粉末分散体的构建至关重要,关系到其在成品中的溶出度以及分散性。药材粉末分散体的粒度是影响其溶出度和分散性的重要因素。一般认为粉末粒径越小,越有利于有效成分的溶出。但粉末越细也越容易出现粉末团聚的现象,反而使有效成分的溶出率下降。因此,需要考察粉末适宜的粒度。

通脉大生片由丹参、白芍及紫河车 3 味药组成,丹参能活血祛瘀、通经止痛,可用于月经不调、痛经闭经等^[4-7];白芍属补虚药,长于补血平抑肝阳,能养血调经、平肝止痛^[8]。丹参中的丹酚酸 B^[9-12]与白芍中的芍药苷^[13-14]均具有热不稳定的性质,因此方中将两者打粉入药,以保证药物疗效。另外白芍中含有大量的淀粉,淀粉的用途非常广泛,在药物制剂中,淀粉可以作为一种辅料。但中药中的淀粉在有效成分提取分离之后,通常作为残渣或废物直接被丢弃,造成了资源的严重浪费^[15]。本研究将白芍直接打粉,可以充当压片的辅料和片剂的崩解剂。紫河车属于贵系药材也需要打粉入药。本研究致力于构建良好的三元粉末分散体,改善丹酚酸 B 以及芍药苷的溶出度,提高制剂的疗效。

1 材料

103B 型高速中药粉碎机,瑞安市永历制药机械有限公司;SYFM-8 型微粉机,济南松岳机器有限责任公司;JL-1178 型干法激光粒度仪,成都精新粉体测试设备有限公司;VQF-510A 傅里叶红外光谱仪,瑞利分析仪器公司;2SI-MP-9 型比表面孔隙

分析仪,美国康塔克默仪器贸易有限公司;安捷伦 1260 型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技有限公司;RC-806 溶出试验仪,天津市天大天发科技公司;BP211D 电子分析天平,十万分之一,瑞士 Mettler Toledo 公司;DZF-6090 真空干燥箱,上海精宏实验设备公司;GZX-GF101-II 电热恒温鼓风干燥箱,上海跃进医疗器械有限公司;药典筛,浙江上虞市胜超仪器设备有限公司;AS20500 超声清洁仪,功率 250 W,频率 50 Hz,天津奥特赛恩斯仪器公司;HZT-A+200 电子分析天平,万分之一,福州华志科技科学仪器有限公司。

对照品芍药苷(批号 110736-201438,质量分数 96.4%)、丹酚酸 B(批号 111562-201313,质量分数 97%)均购自中国食品药品检定研究院;六偏磷酸钠(sodium hexmetaphosphate, SH),批号 2017-10-01,无锡市亚太联合化工有限公司;乙腈、甲醇为色谱纯,美国天地公司;水为超纯水,其余试剂为分析纯;丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (SMRR,唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎),批号 1112040,四川新荷花中药饮片股份有限公司;白芍 *Paeoniae Radix Alba* (PRA,毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根),批号 20170521,四川龙马药业有限公司;紫河车 *Placenta Hominis* (PH,健康人的干燥胎盘),批号 170201,四川省龙马药业有限公司;药材均经成都中医药大学附属医院药剂科副主任药师盛蓉鉴定,均符合《中国药典》2015 年版一部规定。

2 方法与结果

2.1 药材粉末制备

取适量的丹参、白芍、紫河车饮片,于 55 °C 烘箱中烘干 2 h,取出放至室温。

2.1.1 单味药粉末制备 用普通打粉机,以及超微粉碎机将干燥后的丹参、白芍 2 种药材粉碎,普通粉碎粉末过 100 目筛得到丹参细粉、白芍细粉;普通粉碎粉末过 200 目筛得到丹参极细粉、白芍极细粉;超微粉碎机粉碎 4 min 得到丹参超微粉、白芍超微粉。

2.1.2 多味药混合粉碎粉末制备 取上述干燥后质量比为 1:1 的丹参与白芍混合后进行普通粉碎以及超微粉碎,普通粉碎过 100 目筛得到(丹参+白芍)细粉;普通粉碎过 200 目筛得到(丹参+白芍)极细粉;超微粉碎机粉碎 4 min 得到(丹参+白芍)

超微粉。

2.1.3 粉碎分散剂辅助粉碎粉末制备 取质量为药材质量 1% 的 SH 分别与干燥后的丹参、白芍以及干燥后质量比为 1:1 的丹参-白芍混合物混匀后进行普通粉碎和超微粉碎, 普通粉碎粉末过 100 目筛得到丹参 (SH) 细粉、白芍 (SH) 细粉、丹参+白芍 (SH) 细粉; 普通粉碎粉末过 200 目筛得到丹参 (SH) 极细粉、白芍 (SH) 极细粉、丹参+白芍 (SH) 极细粉; 超微粉碎机粉碎 4 min 得到丹参 (SH) 超微粉、白芍 (SH) 超微粉、丹参+白芍 (SH) 超微粉。

另外, 取上述干燥后药材质量比为 1:1:1.2 的丹参-白芍-紫河车混合均匀后, 加入药材质量 1% 的 SH 进行超微粉碎 4 min, 得到丹参+白芍+紫河车 (SH) 超微粉。

2.2 粒径分布

采用 JL-1178 型干法激光粒度仪测定“2.1”项下 19 种粉末的粒径。粒度仪的工作参数为测定时间 10~15 s, 控制空气压力 0.2 MPa, 进样速度 50%。结果见表 1, 表明丹参-白芍混合打粉对 2 种药材混

表 1 各粉末粒径分布测定

Table 1 Determination of particle size distribution of each powder

组别	$d_{0.1}/\mu\text{m}$	$d_{0.5}/\mu\text{m}$	$d_{0.9}/\mu\text{m}$
丹参细粉	3.927	25.237	57.523
丹参极细粉	5.201	25.474	55.082
丹参超微粉	1.995	20.721	50.642
(丹参+白芍) 细粉	7.549	28.947	60.652
(丹参+白芍) 极细粉	2.601	24.761	56.029
(丹参+白芍) 超微粉	2.377	24.399	55.489
白芍细粉	11.684	36.357	153.296
白芍极细粉	11.291	32.645	64.698
白芍超微粉	7.687	29.078	59.223
丹参 (SH) 细粉	1.509	20.247	74.510
丹参 (SH) 极细粉	5.088	24.315	52.873
丹参 (SH) 超微粉	2.144	20.933	53.160
丹参+白芍 (SH) 细粉	4.323	26.556	58.105
丹参+白芍 (SH) 极细粉	7.344	27.645	57.500
丹参+白芍 (SH) 超微粉	3.365	24.802	55.283
白芍 (SH) 细粉	10.460	33.977	85.127
白芍 (SH) 极细粉	11.291	32.645	64.698
白芍 (SH) 超微粉	9.806	32.640	74.510
丹参+白芍+紫河车 (SH) 超微粉	2.832	24.765	55.851

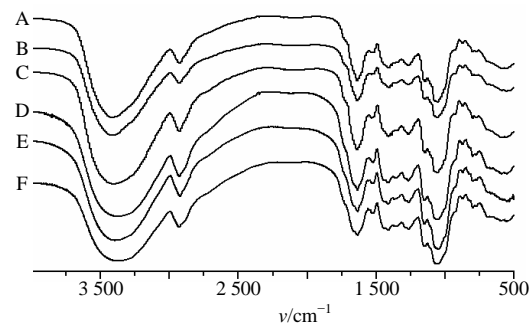
合粉末的粒径影响不大, SH 能够进一步降低粉末的粒度, 但这种减小的作用较小。说明 SH 对粉末粒度的影响也是有限的。

2.3 红外光谱的测定

取已烘干的 KBr 约 40 mg, 加入“2.1”项下 19 种粉末样品各约 1 mg, 置于玛瑙研钵中研磨混合至一定细度, 压片 (压力 10 N, 时间约 5 min), 上机扫描, 结果见图 1~4。结果显示, 超微粉碎并没有使药材粉末产生新的物质, 加入 SH 也没有使药材产生新的物质, 丹参-白芍混合打粉的样品与丹参、白芍的红外谱图相比较, 只是峰的叠加, 并没有新的物质产生。

2.4 药材粉末分散性的考察^[16]

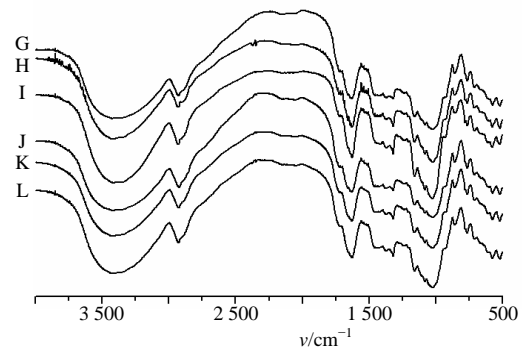
2.4.1 浊度光度法中波长的选择 分别取丹参粉



A-丹参细粉 B-丹参极细粉 C-丹参超微粉 D-丹参 (SH) 细粉
E-丹参 (SH) 极细粉 F-丹参 (SH) 超微粉
A-fine powder of SMRR B-micron powder of SMRR C-submicron powder of SMRR D-fine powder of SMRR (SH) E-micron powder of SMRR (SH) F-submicron powder of SMRR (SH)

图 1 丹参组合红外谱图

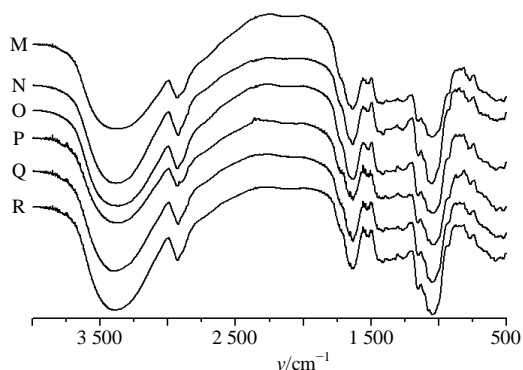
Fig. 1 Infrared spectrum of combination of SMRR



G-白芍细粉 H-白芍极细粉 I-白芍超微粉 J-白芍 (SH) 超微粉
K-白芍 (SH) 极细粉 L-白芍 (SH) 细粉
G-fine powder of PRA H-micron powder of PRA I-submicron powder of PRA J-submicron powder of PRA (SH) K-micron powder of PRA (SH) L-fine powder of PRA (SH)

图 2 白芍组合红外谱图

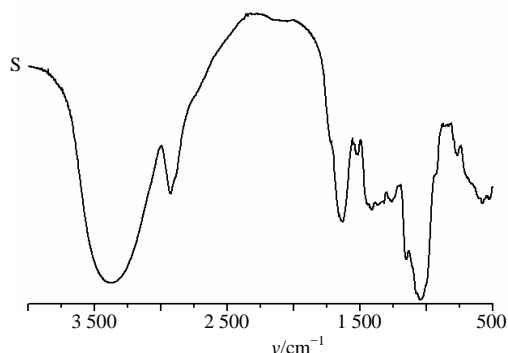
Fig. 2 Infrared spectrum of combination of PRA



M-(丹参+白芍)细粉 N-(丹参+白芍)极细粉 O-(丹参+白芍)超微粉 P-丹参+白芍(SH)细粉 Q-丹参+白芍(SH)极细粉 R-丹参+白芍(SH)超微粉
M-fine powder of SMRR mixed with PRA N-micron powder of SMRR mixed with PRA O-submicron powder of SMRR mixed with PRA P-fine powder of SMRR mixed with PRA (SH) Q-micron powder of SMRR mixed with PRA (SH) R-submicron powder of SMRR mixed with PRA (SH)

图 3 丹参-白芍组合红外谱图

Fig. 3 Infrared spectrum of combination of SMRR and PRA



S-丹参+白芍+紫河车(SH)超微粉
S-submicron powder of SMRR mixed with PRA and PH (SH)

图 4 丹参+白芍+紫河车超微粉红外谱图

Fig. 4 Infrared spectrum of combination of SMRR mixed with PRA and SH

末、白芍粉末、丹参-白芍混合粉末各 0.3 g，分别溶于 200 mL 去离子水中。药材粉末的溶出液离心，取上清液 1 mL 于 10 mL 量瓶中，用人工胃液定容，用紫外分光光度计在 200~800 nm 波长进行扫描；取 SH 0.05 g 分散于 100 mL 去离子水中，超声 20 min，取摇匀后的混悬液 1 mL 于 10 mL 量瓶中，定容，同上进行扫描。

药材溶出液以及 SH 溶液在 200~400 nm 时有吸收峰产生，在 400~800 nm 时几乎没有吸收，可见在 450~800 nm 进行这 2 种药材混悬液吸光度测

定时，药材溶出液和 SH 对其均无影响，其吸光度主要来源于颗粒的反射，可避免其他化学成分的干扰。本实验选取 600 nm 进行相应的吸光度测定。

2.4.2 药材粉末的分散度测定 分别取上述“2.1”项下粉末各约 0.3 g，分别溶于 200 mL 人工胃液，摇匀，制备溶出液，取均匀的溶出液 1 mL 于 10 mL 量瓶中，加入人工胃液定容至刻度，测定吸光度值；剩下的混悬液静置 30 min 后，在液面下 2 cm 处取 1 mL 于 10 mL 量瓶中，加入人工胃液定容至刻度。用紫外分光光度计分别于 600 nm 下检测吸光度(A)值。按下面的公式计算 A 值变化率(β)。各粉末溶出液 A 值变化率见表 2。

$$\beta=(A_0-A_1)/A_0$$

A₀为摇匀溶出液的吸光度，A₁为静止后溶出液的吸光度

β 的数值越小说明粉体的分散性越好。从结果可以看出丹参、白芍药材粉末极细粉分散性比细粉的分散性好，且加入粉碎分散剂 SH 后，能够在很大程度上改善丹参粉末的分散性。(丹参+白芍)细粉与极细粉的粉末分散性均较丹参细粉、白芍细粉、丹参极细粉、白芍极细粉的分散性好，这说明，丹参与白芍混合打粉能够改善各自的分散性。超微粉

表 2 药材粉末的分散性 (n = 3)

Table 2 Dispersibility of medicinal powder (n = 3)

组别	β/%	RSD/%
丹参细粉	11.72	1.71
丹参极细粉	10.66	2.81
丹参超微粉	11.08	2.20
白芍细粉	17.57	2.57
白芍极细粉	15.91	1.44
白芍超微粉	13.30	2.47
(丹参+白芍)细粉	9.27	3.56
(丹参+白芍)极细粉	9.85	4.88
(丹参+白芍)超微粉	15.34	4.40
丹参(SH)细粉	7.32	0.90
丹参(SH)极细粉	11.77	1.92
丹参(SH)超微粉	2.09	2.53
白芍(SH)细粉	10.44	1.26
白芍(SH)极细粉	10.73	3.08
白芍(SH)超微粉	9.21	4.16
丹参+白芍(SH)细粉	12.82	1.78
丹参+白芍(SH)极细粉	10.46	1.57
丹参+白芍(SH)超微粉	22.50	1.78
丹参+白芍+紫河车(SH)超微粉	13.67	4.83

碎以及加粉碎分散剂能够在一定程度上改善粉末的分散性, 但(丹参+白芍)超微粉与 SH 辅助粉碎得到的(丹参+白芍)超微粉, 其 β 都是很大的, 说明粉末的粒径太小, 会引起粉末粒子的团聚, 粒子沉降加速, 分散性能变差。紫河车是动物类药材, 含有蛋白质与多糖^[17], 打粉后可能诱发其黏性, 使粉末团聚, 从而其 A 值变化很大。

2.5 含量测定方法

2.5.1 对照品溶液的配制 精密称取丹酚酸 B 6.87 mg 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇-水(8:2)混合溶液制成含有 0.687 mg/mL 丹酚酸 B 的储备液; 精密称取芍药苷 7.00 mg 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇制成含有 0.700 mg/mL 芍药苷的储备液。取上述 2 种溶液 1 mL 分别于 10 mL 量瓶中, 加相应的稀释剂至刻度, 分别制成含丹酚酸 B 68.7 μ g/mL、芍药苷 0.07 mg/mL 的溶液。

2.5.2 色谱条件 色谱柱为 Inert Sustain C₁₈ 柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为 0.1%磷酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱: 0~5 min, 10%~15%乙腈; 5~10 min, 15%乙腈; 10~15 min, 15%~17%乙腈; 15~35 min, 17%~20%乙腈; 35~40 min, 20%~

25%乙腈; 40~45 min, 25%~23%乙腈; 45~50 min, 23%~21%乙腈; 50~53 min, 21%乙腈; 53~55 min, 21%~10%乙腈; 55~60 min, 10%乙腈; 体积流量 1 mL/min; 进样量 20 μ L, 柱温 25 $^{\circ}$ C, 检测波长为 220、230、286 nm。

2.5.3 药材粉末溶出试验 按《中国药典》2015 年版四部中溶出度测定法第三法进行测定, 转速 100 r/min, 水浴温度(37.0 \pm 0.5) $^{\circ}$ C, 溶出介质为人工胃液 200 mL。精密称取含单样药材样品 0.3 g, 2 种药材混合样品 0.6 g, 3 种药材混合样品 1.0 g, 分别置于溶出仪中进行溶出, 溶出时间为 1 h。每个样品做 6 个平行供试品, 取平均值。溶出结束后取滤过后的样品 5 mL 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度。按“2.3.2”项下的色谱条件检测丹酚酸 B 以及芍药苷在溶出液中的含量, 并计算丹酚酸 B、芍药苷的转移率。结果见表 3。

从结果可以看出, 相较于丹参细粉或白芍细粉, 经过超微粉碎、将白芍与丹参混合粉碎以及加 SH 辅助粉碎均能明显增加丹酚酸 B 以及芍药苷的溶出率。其中(丹参+白芍)超微粉中丹酚酸 B、芍药苷的溶出率能同时达到最大, 且溶出稳定性也很高。

表 3 丹酚酸 B、芍药苷的溶出率 (n = 6)

Table 3 Dissolution rate of salvianolic acid B and paeoniflorin of various medicinal materials (n = 6)

药材粉末	丹酚酸 B 溶出率/%	RSD/%	芍药苷溶出率/%	RSD/%
丹参细粉	36.11	2.43		
丹参极细粉	47.51	4.92		
丹参超微粉	56.09	4.98		
白芍细粉			73.86	0.61
白芍极细粉			71.94	2.81
白芍超微粉			80.54	1.92
(丹参+白芍)细粉	69.54	3.02	99.44	0.56
(丹参+白芍)极细粉	56.83	1.32	60.80	0.03
(丹参+白芍)超微粉	83.57	2.03	80.75	0.61
丹参(SH)细粉	59.13	4.18		
丹参(SH)极细粉	61.82	3.94		
丹参(SH)超微粉	68.75	4.54		
白芍(SH)细粉			81.40	1.89
白芍(SH)极细粉			74.41	0.44
白芍(SH)超微粉			74.80	4.89
丹参+白芍(SH)细粉	24.26	4.53	87.94	0.90
丹参+白芍(SH)极细粉	45.80	4.97	61.73	1.51
丹参+白芍(SH)超微粉	42.18	4.84	78.36	3.12
丹参+白芍+紫河车(SH)超微粉	64.13	4.74	74.80	4.11

最后将紫河车加入到丹参+白芍中, SH 辅助超微粉碎, 结果显示, 丹酚酸 B、芍药苷的溶出度相较于前者反而降低了。

2.6 粉末比表面积及孔隙率的测定^[18]

称取“2.1”项下 19 种药材粉末, 分别置于称量瓶中, 减压干燥除去水分, 将待测粉体样品装入一段封闭的试管状样品管内, 用氮气吹至样品恒定质量, 测定各样品的比表面积及孔隙率, 结果见表 4。其中, BET 比表面积是由 BET 吸附理论推导计算而来, 1938 年 Brunauer、Emmet、Teller 3 人提出了多分子层的气固吸附理论, 简称 BET 理论^[19]; BJH 孔径分布计算模型是由 Kelvin 毛细管凝聚理论发展而来, 由 Barret、Joyner、Halenda 3 人提出, 简称 BJH 孔径分布计算模型^[20]。

气体吸附是最常用的对多孔性固体进行表征的方法之一。该方法的主要步骤为在对试样进行高温脱气处理后, 将其放于一个已知容积 (V) 的容器中, 该容器在抽真空后注入了一定质量 (m_0) 的吸附性气体, 通常为氮气、氩气、二氧化碳等。在系统达到平衡后, 吸附气体的密度 (ρ) 可通过测得的

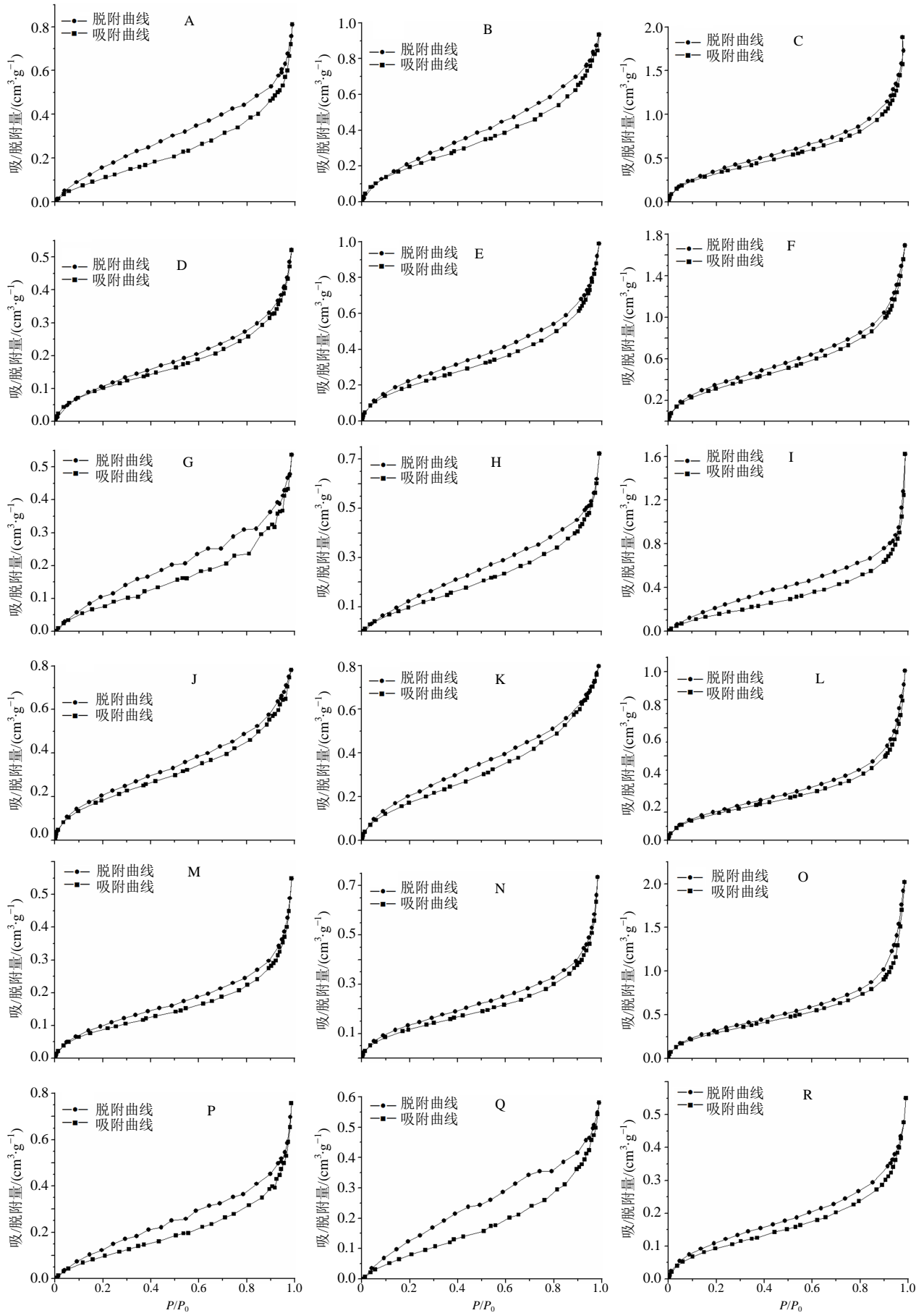
压力和温度并采用理想气体状态方程或标准化的真实气体状态方程, 则吸附剂上吸附的气体量 $m_0 - \rho V$ 。已知某状态下的吸附量, 则可用各种理论模型对吸附剂的特征进行评价^[21]。气体分子黏附在固体表面的现象称为吸附, 被吸附分子也可能离开固体表面而回到气相中, 这通常成为脱附。如果在一定的时间内, 吸附和脱附的分子个数达到动态平衡, 则该状态即定义为吸附平衡。

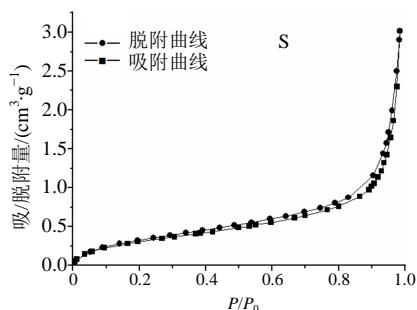
反之如果吸附到表面和脱离固体表面的分子个数不相等, 则为吸附或者脱附过程。由图 5 可以看出 19 种药材粉末样品的吸(脱)附等温线均属于 S 型等温线, 各存在 1 个吸附“稳定平台”, 且吸附曲线与脱附曲线两端完全闭合。曲线都存在吸附滞后现象, 在高压区吸附量大, 说明样品中存在片状粒子堆积形成的狭缝孔。滞后程度可由吸附与解吸曲线间的面积进行表征, 结果表明滞后程度排序为丹参+白芍 (SH) 细粉 < 白芍细粉 < 白芍 (SH) 超微粉 < (丹参+白芍) 细粉 < 白芍 (SH) 极细粉 < 白芍 (SH) 细粉 < 丹参+白芍 (SH) 极细粉 < 白芍极细粉 < 丹参细粉 < 丹参 (SH) 细粉 < 丹参 (SH)

表 4 各药材粉末粉体比表面积和孔体积测试

Table 4 Test of specific surface area and pore volume of medicinal powder

样品	BET 比表面积/ ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	BJH 累积吸附 表面积/($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	BJH 累积脱附 表面积/($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	单点吸附总孔 体积/($\text{mm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	BJH 累积吸附体积 (29~1 680)/($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	BJH 累积解吸体积 (30~1 671)/($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)
丹参细粉	0.534	0.436	0.457	1.253	0.001	0.001
丹参极细粉	0.838	0.548	0.563	1.445	0.001	0.001
丹参超微粉	1.319	0.784	0.807	2.911	0.003	0.003
(丹参+白芍) 细粉	0.422	0.250	0.256	8.058	0.001	0.001
(丹参+白芍) 极细粉	0.805	0.479	0.483	1.531	0.001	0.001
(丹参+白芍) 超微粉	1.284	0.801	0.773	2.621	0.002	0.002
白芍细粉	0.382	0.270	0.310	0.831	0.001	0.001
白芍极细粉	0.520	0.410	0.378	1.117	0.001	0.001
白芍超微粉	0.720	0.587	0.601	2.506	0.002	0.002
丹参 (SH) 细粉	0.756	0.428	0.414	1.208	0.001	0.001
丹参 (SH) 极细粉	0.730	0.478	0.468	1.233	0.001	0.001
丹参 (SH) 超微粉	0.765	0.452	0.470	1.867	0.001	0.002
丹参+白芍 (SH) 细粉	0.358	0.227	0.222	0.848	0.001	0.002
丹参+白芍 (SH) 极细粉	1.197	0.704	0.765	1.136	0.001	0.001
丹参+白芍 (SH) 超微粉	1.197	0.704	0.765	3.122	0.003	0.003
白芍 (SH) 细粉	0.467	0.338	0.358	1.172	0.001	0.001
白芍 (SH) 极细粉	0.425	0.343	0.337	0.898	0.001	0.001
白芍 (SH) 超微粉	0.391	0.241	0.236	0.850	0.001	0.001
丹参+白芍+紫河车 (SH) 超微粉	1.229	0.820	0.856	4.667	0.004	0.004





A-丹参细粉 B-丹参极细粉 C-丹参超微粉 D-(丹参+白芍)细粉 E-(丹参+白芍)极细粉 F-(丹参+白芍)超微粉 G-白芍细粉 H-白芍极细粉 I-白芍超微粉 J-丹参(SH)细粉 K-丹参(SH)极细粉 L-丹参(SH)超微粉 M-丹参+白芍(SH)细粉 N-丹参+白芍(SH)极细粉 O-丹参+白芍(SH)超微粉 P-白芍(SH)细粉 Q-白芍(SH)极细粉 R-白芍(SH)超微粉 S-丹参+白芍+紫河车(SH)超微粉
 A-fine powder of SMRR B-micron powder of SMRR C-submicron powder of SMRR D-fine powder of SMRR mixed with PRA E-micron powder of SMRR mixed with PRA F-submicron powder of SMRR mixed with PRA G-fine powder of PRA H-micron powder of PRA I-submicron powder of PRA J-fine powder of SMRR (SH) K-micron powder of SMRR (SH) L-submicron powder of SMRR (SH) M-fine powder of SMRR mixed with PRA (SH) N-micron powder of SMRR mixed with PRA (SH) O-submicron powder of SMRR mixed with PRA (SH) P-fine powder of PRA (SH) Q-micron powder of PRA (SH) R-submicron powder of PRA (SH) S-submicron powder of SMRR mixed with PRA and PH (SH)

图 5 19 种药材粉末吸/脱附曲线

Fig. 5 Absorption and desorption curves of 19 kinds of powder

极细粉 < 丹参 (SH) 超微粉 < 白芍超微粉 < (丹参+白芍)极细粉 < 丹参极细粉 < 丹参+白芍 (SH) 超微粉 < (丹参+白芍)超微粉 < 丹参+白芍+紫河车 (SH) 超微粉 < 丹参超微粉。丹参超微粉的 N₂ 吸附量最大, 这与上述样品丹参超微粉比表面积最大相吻合。

药材粉末的物性(存在状态: 粒径, 有无团聚, 粒子的堆叠形式等)不同, 其吸附之后现象也不同。结合溶出度的数据可以看出, 吸附滞后程度趋势与 BET 比表面积的趋势基本一致, BET 比表面积大的药材粉末其溶出度也大, 但溶出度的变化趋势并不完全与比表面积的变化趋势吻合。结合粉末分散情况来看, 药材粉末的溶出度应该由比表面积与分散性共同决定。

3 讨论

3.1 影响药材粉末中有效成分溶出度的因素

3.1.1 药材粉末的比表面积 理论上药材粉末的粒径越小其比表面积越大, 有效成分溶出越充分。由 19 种粉末粒径分布测定结果以及比表面积测定结果可以看出, 基本符合粒径越小比表面积越大的规律。通过不同的粉碎方法改变粉末的粒径, 从而改变粉末的比表面积。本研究采用的粉碎方法有: 单味药材单独粉碎、多味药材混合粉碎、粉碎分散剂辅助粉碎。粒径分布测定结果显示多味药混合粉碎对粉末粒径的影响不大, 粉碎分散剂的加入能够在一定程度上进一步降低药材粉末的粒径, 但减小作用也有限。

3.1.2 药材粉末的分散性 分析 19 种药材比表面积与相应的有效成分溶出度数据时发现, 比表面积越大有效成分溶出度越大这个结论不是绝对的。(丹参+白芍)超微粉比表面积与丹参+白芍 (SH) 超微粉相差不大, 分别为 1.284、1.197 m²/g, 但两者的丹酚酸 B 溶出率相差很大, 分别为 83.57%、42.18%。比较两者的分散性, (丹参+白芍)超微粉的 A 值变化率为 15.34%, (丹参+白芍+SH)超微粉的 β 为 22.5%。说明药材粉末的溶出度由比表面积以及药材粉末的分散性均有关系。根据溶出度的数据, 最终选择丹参白芍混合超微粉碎, 紫河车单独打粉过 200 目筛, 将 2 部分混合均匀后形成通脉大生片的三元粉末分散体。

3.2 溶出度试验中解决药材粉末质轻的问题

实验前期为解决药材粉末质轻的问题, 将药材粉末装入胶囊中采用篮法进行溶出试验, 结果发现丹参粉末中丹酚酸 B 转移率的 RSD 值为 11.24%, 而直接将丹参粉末溶于人工胃液中进行溶出试验测得的丹酚酸 B 转移率的 RSD 值为 5.39%。说明胶囊的存在影响了丹参粉末溶出的一致性。并且胶囊溶化后, 易造成丹参粉末的团聚, 影响丹酚酸 B 的溶出度, 因此, 将粉末直接倒入溶出杯中再加入人工胃液, 测出的溶出度数据更为可靠。

参考文献

[1] 杨泽锐, 彭丽华, 邓雯, 等. 中药粉体的发展历史概述 [J]. 安徽农业科学, 2016, 44(12): 141-143.
 [2] 吴娜, 杨诗龙, 严丹, 等. 粉末中药鉴别方法的研

- 究进展与思考实践 [J]. 中草药, 2015, 46(10): 1413-1419.
- [3] 潘亚平, 张振海, 蒋艳荣, 等. 中药粉体改性技术的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3808-3813.
- [4] 叶 剑. 丹参的药用成分与药理作用探析 [J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(5): 71-73.
- [5] 马 洁. 通脉大生片对肾虚排卵障碍型不孕大鼠的促性腺激素受体和卵巢局部因子的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [6] 周 昕. 通脉大生片对肾虚不孕大鼠卵巢 TGF- β 1/Smads 信号通路干预作用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [7] 弓丽华. 通脉大生片对肾虚排卵障碍模型大鼠 H-P-O-A 形态结构、超微结构及激素水平的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [8] 杨 柳, 许舜军, 吴金雄, 等. 白芍、赤芍的比较研究概况 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 577-580.
- [9] 刘生生, 韩 飞, 许 卉, 等. 丹酚酸 B 热解产物化学成分分离与鉴定 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 247-250.
- [10] 马 冰, 王 晶, 刘春明, 等. 不同提取方法对赤芍中芍药苷含量影响的高效液相色谱法对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1820-1822.
- [11] 黄世超, 潘坚扬, 瞿海斌. 丹参素和原儿茶醛对丹酚酸 B 降解规律的影响研究 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3181-3186.
- [12] 陈芳宁, 张秀荣, 王秀丽, 等. 丹酚酸 B 脂化乳的制备及其稳定性研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 179-182.
- [13] 夏玉卓. 葛根等中药淀粉的理化性质研究 [D]. 天津: 天津大学, 2013.
- [14] 邱 玲, 尹蓉莉, 申宝德, 等. 芍药苷脂质液晶纳米粒制备及体外释放研究 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3495-3499.
- [15] 王海华. 复方丹参片的稳定性分析 [J]. 广西中医学院学报, 2005, 8(3): 96-97.
- [16] 张 红. 小儿肺咳颗粒水分散性改进研究及其泡腾片的制备 [D]. 重庆: 重庆大学, 2016.
- [17] 郭广英, 刘家安. 紫河车功效及药理作用探析 [J]. 中国民间疗法, 2014, 22(11): 77-78.
- [18] 何 婧, 张喻娟, 田 力, 等. 微粉化对盐酸小檗碱粉体学性质和溶出度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 5-8.
- [19] 李三鸣. 物理化学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [20] 黄 英, 金彦任, 黄振兴. 活性炭孔径分布测定与计算中的一些问题研究 (对几种孔径分布计算模型的分析比较) [J]. 离子交换与吸附, 2012, 28(2): 176-182.
- [21] 范春艳. 简单气体在石墨化炭表面的吸附特性研究 [D]. 北京: 中国石油大学, 2010.