

柴葛退热散超微粉碎工艺优化[△]

刘亮镜^{1*}, 祁俊¹, 朱应成¹, 余静¹, 张强^{2#} (1.芜湖市中医医院制剂室, 安徽芜湖 241000; 2.安徽中医药大学高等专科学校药学院, 安徽芜湖 241003)

中图分类号 R983 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1837-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.31

摘要 目的:优化柴葛退热散超微粉碎工艺;比较超微粉和普通细粉中有效成分的含量和显微特征。方法:以柴葛退热散中3种有效成分(葛根素、甘草苷和黄芩苷)的含量以及粉末 $d(0.5)$ 为主要指标,以堆密度、休止角及显微特征为参考指标,设计正交试验对超微粉碎工艺中粉末的初始粒径、水分及粉碎频率进行优化。比较超微粉与普通细粉(过65/80目筛)中3种有效成分的含量及显微镜下草酸钙针晶的观察结果。结果:超微粉优化工艺为选择初始粒径为过65目筛、水分为2.5%的药材粉末在粉碎频率为60 Hz下粉碎;验证试验中3份超微粉样品的 $d(0.5)$ 平均值为31.5 μm (RSD=0.45%, $n=3$),其中葛根素、甘草苷和黄芩苷的含量分别为0.232、0.212、8.962 mg/g (RSD分别为1.31%、1.62%、0.89%, $n=3$),比普通细粉中3种有效成分含量(0.158、0.160、6.140 mg/g)约高30%~40%。超微粉中未见或仅少量可见普通细粉中常见的成束草酸钙针晶。结论:优化的超微粉碎工艺稳定、可行;柴葛退热散超微粉中3种有效成分的含量高于普通粉中含量,且因草酸钙针晶的减少有可能减少其临床不良反应。

关键词 柴葛退热散;超微粉;粉碎工艺;正交试验;高效液相色谱法;葛根素;甘草苷;黄芩苷;含量测定;显微特征

Optimization of Ultrafine Pulverization Technology in Chaige Tuire Powder

LIU Liangjing¹, QI Jun¹, ZHU Yingcheng¹, YU Jing¹, ZHANG Qiang² (1.Preparation Division, Wuhu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Wuhu 241000, China; 2.School of Pharmacy, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Anhui Wuhu 241003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the ultrafine pulverization technology in Chaige tuire powder; to compare the content and microcharacteristics between ultrafine powder and ordinary powder. METHODS: Using contents of 3 active ingredients (puerarin, glycyrrhizin and baicalin) and powder $d(0.5)$ as main indexes, bulk density, angle of repose and microcharacteristic as reference indexes, orthogonal test was designed to optimize the initial particle size, moisture and pulverized frequency in ultrafine pulverization technology. Contents of 3 active ingredients of ultrafine powder and ordinary powder (over 65/80 mesh sieve) and observation results of calcium oxalate crystal under microscope were compared. RESULTS: The optimized technology was as follow as over 65 mesh sieve, moisture of 2.5% preliminary powder in 60 Hz of frequency for pulverization. In verification test, $d(0.5)$ average value of 3 ultrafine powder samples was 31.5 μm (RSD=0.45%, $n=3$); contents of puerarin, glycyrrhizin and baicalin were 0.232 mg/g (RSD=1.31%, $n=3$), 0.212 mg/g (RSD=1.62%, $n=3$), 8.962 mg/g (RSD=0.89%, $n=3$), respectively, which were increased about 30%-40% than in ordinary powder (0.158, 0.156 69, 6.140 mg/g). There were no or little bundles of calcium oxalate crystal that is common in ordinary powder. CONCLUSIONS: Optimized ultrafine pulverization technology is stable and feasible; contents of 3 active ingredients in Chaige tuire ultrafine powder are higher and calcium oxalate crystal are litter than ordinary powder, which possibly reduces the adverse reactions in clinical application.

KEYWORDS Chaige tuire powder; Ultrafine powder; Pulverization technology; Orthogonal test; HPLC; Puerarin; Glycyrrhizin; Baicalin; Content determination; Microcharacteristics

柴葛退热散是我院急诊科结合《伤寒六书》中柴葛解肌汤和《太平惠民和剂局方》中的升麻葛根汤与十余年230多例患者的临床疗效总结而成的方剂。该方由柴胡、葛根、黄芩、升麻、薄荷、芦根、甘草、鸭跖草、石膏、知母等10味药组成,具有清热解毒、解肌退热的功效,临床主要用于恶寒发热、头身疼痛、咽痛烦渴等外感发热的

治疗。与常规机械粉碎工艺相比,经超微粉碎的药材粒度更细,粒径分布更均匀,溶出速率提高^[1-2]。笔者采用气流粉碎机组,通过正交设计研究柴葛退热散的超微粉碎工艺,以葛根素、甘草苷和黄芩苷3个有效成分含量以及占总粒子量50%的粒子对应的粒径 $[d(0.5)]$ 为主要考察指标,优化本方制剂的超微粉碎工艺参数,并比较超微粉与普通细粉中3个有效成分的含量和显微特征,为本方超微粉研发及临床应用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);XP205

[△]基金项目:芜湖市科技计划项目(No.2014hm31)

*主管中药师,硕士。研究方向:中药制剂分析。E-mail:liulj1@126.com

#通信作者:讲师。研究方向:中药制剂分析。E-mail:396138270@qq.com

电子天平、AE240 电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); QYF-260 气流粉碎机组(昆山市超微粉碎机厂); WK-SJ-120 粉碎机(青州市精诚医药装备制造有限公司); XDS-300 双目生物显微镜(上海蔡康光学仪器有限公司); BT-9300H 激光粒度分布仪(丹东市百特仪器有限公司)。

1.2 药材、对照品与试剂

石膏(安徽省万生中药饮片有限公司,批号:130709); 升麻、知母(亳州市中药饮片厂,批号:1406018171、121001); 黄芩、葛根、柴胡(安徽井泉集团中药饮片有限公司,批号:20150101、20140601、20140601); 甘草、薄荷(安徽省本草国药饮片有限公司,批号:140721、141126); 芦根(亳州蜀中药业有限公司,批号:141106); 鸭跖草(亳州市京皖中药饮片厂,批号:141002),上述药材均由南京中医药大学药学院潘扬教授鉴定为真品。

葛根素(批号:110752-201313,纯度:95.5%)、甘草苷(批号:111610-201106,纯度:93.7%)、黄芩苷对照品(批号:110715-201318,纯度:93.3%)均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯,水为超纯水;水合氯醛、稀甘油固定液按 2015 年版《中国药典》(四部)规定自制。

2 方法与结果

2.1 柴葛退热散混合细粉制备

按处方规定比例称取一定量净药材,采用 WK-SJ-120 粉碎机粉碎,分别过 50 目、65 目和 80 目筛,未过粗末继续粉碎至完全通过。据此方法制备超微粉碎工艺考察水平中初始粒度因素下 3 个水平的样品。

2.2 粉末休止角的测定

参考文献[3]方法,采用固定圆锥底法测定休止角,每个样品测定 3 次,取平均值。休止角越小,表明粉末的流动性越好。

2.3 粉末堆密度的测定

参考文献[3]方法测定堆密度(单位:g/mL)。每个样品测定 3 次,取平均值。一定质量的粉末,粒度越小,堆密度越小,流动性更弱。

2.4 粉末 $d(0.5)$ 的测定

分别取样品适量,用超纯水作分散剂,搅拌均匀后超声 5 min,加入高速循环样品池中。在样品折射率为 1.696、介质折射率为 1.333、分析模式为单峰模式下测定其 $d(0.5)$ 。

2.5 粉末显微特征观察

查阅相关资料,柴葛退热散药材中显微特征主要为针晶束、方晶、纤维和导管^[4]。由于方中知母和鸭跖草中含有草酸钙针晶,而有报道此针晶具有毒性作用,能够刺激咽喉产生不良反应^[5-7],因此观察粉末中的草酸钙针晶的多少有利于选择粉碎程度。分别取样品适量,置于载玻片上,以水合氯醛液透化和稀甘油分别装片,盖玻

片固定后置于显微镜下观察。

2.6 含量测定

2.6.1 溶液制备 (1)对照品贮备液及混合对照品溶液制备。精密称取葛根素、黄芩苷和甘草苷对照品适量,加甲醇制备成质量浓度分别为 0.668、8.309、0.800 mg/mL 的对照品贮备液,再稀释制备成含葛根素 26.72 $\mu\text{g/mL}$ 、黄芩苷 332.36 $\mu\text{g/mL}$ 、甘草苷 16.00 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。(2)供试品溶液制备。精密称取柴葛退热散约 5.0 g,置于具塞锥形瓶中,精密加入 30% 乙醇 100 mL,称定质量,水浴回流 30 min,放冷,再称定,用 30% 乙醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液即得。(3)阴性对照溶液制备。按处方中各药材的比例制备缺葛根、甘草、黄芩的阴性对照品 180 g,再按上述供试品溶液制备方法制成阴性对照溶液。

2.6.2 色谱条件 色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈(A)-甲醇(B)-0.1% 磷酸(C),梯度洗脱;流速:1.0 mL/min;检测波长:237 nm;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;进样量:10 μL 。梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序

Tab 1 The gradient elution program

时间, min	组成占比		
	乙腈(A)	甲醇(B)	0.1% 磷酸(C)
0~10	8%	8%	84%
10~25	8%~0	8%~28%	84%~72%
25~30	0	28%	72%
30~32	0	28%~42%	72%~58%
32~45	0	42%~46%	58%~54%
45~47	0	46%~100%	54%~0
47~50	0~8%	100%~8%	0~84%

在上述色谱条件下,取“2.6.1”项下混合对照品、阴性对照溶液及 2 种供试品溶液(分别由普通 65 目筛细粉样品及正交试验中 3 号超微粉样品制备而成)进样分析。结果,葛根素、黄芩苷、甘草苷 3 个成分峰之间及与相邻峰之间分离良好,理论板数以甘草苷计不低于 4 000,分离度大于 1.5,色谱图见图 1。

2.6.3 线性关系考察 精密吸取混合对照品溶液 2、3、5、10、15、20 μL ,分别注入液相色谱仪,测定峰面积。以峰面积为纵坐标(y)、进样量(μg)为横坐标(x),绘制标准曲线。3 种成分的线性关系考察结果见表 2。

2.6.4 检测限、定量限考察 按相关方法进行考察。结果葛根素、甘草苷和黄芩苷的定量限分别为 0.668、0.800、1.662 ng(信噪比为 10),检测限分别为 0.200、0.240、0.499 ng(信噪比为 3)。

2.6.5 精密度、重复性、稳定性和准确度考察 按相关方法进行考察,结果精密度考察中 3 种成分峰面积的 RSD 均不超过 0.21% ($n=6$);重复性考察中 3 种成分平均含量的 RSD 均不超过 1.8% ($n=6$);24 h 内稳定性考察中供试品溶液中 3 种成分峰面积的 RSD 均不超过 1.0% ($n=6$);准确度考察中葛根素、甘草苷和黄芩苷的

平均回收率分别为103.1%、100.3%、100.3% (RSD分别为1.0%、1.3%和1.0%, $n=6$)。

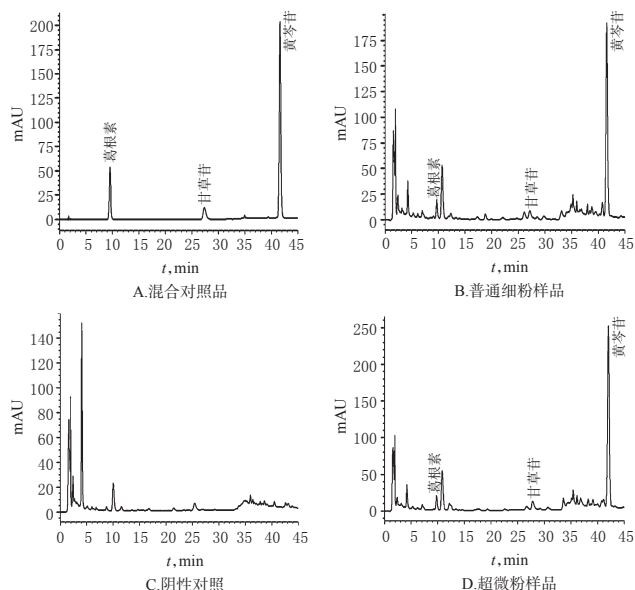


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

表2 3种成分线性关系考察结果

Tab 2 Detection results of linear relationships of 3 ingredients

成分	回归方程	r	线性范围, μg
葛根素	$y=3.949x+42.020$	0.9994	0.05344~0.53440
甘草苷	$y=2.855x+3.809$	0.9999	0.03200~0.32000
黄芩苷	$y=1.207x+19.020$	1.0000	0.66472~6.64720

2.6.6 含量测定 取柴葛退热散普通细粉(通过65目筛)和超微粉,按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液,进样测定,分别用外标法计算样品中葛根素、甘草苷和黄芩苷3个成分的含量。结果,普通细粉中葛根素、甘草苷和黄芩苷的平均含量分别为0.158、0.160、6.140 mg/g (RSD分别为1.1%、1.7%、0.2%, $n=3$);超微粉含量测定结果见“2.8”项。

2.7 正交试验优化超微粉碎工艺

2.7.1 因素与水平 根据已完成的预试验结果,以粉碎后超微粉中葛根素、甘草苷、黄芩苷的含量和 $d(0.5)$ 的综合得分为主要指标,另以粉末的流动性(休止角)、堆密度为参考指标,以细粉的初始粒度和水分(水分检测方法参考文献[8])、粉碎频率为影响因素,各因素设3水平,设计 $L_9(3^4)$ 正交试验优化超微粉碎工艺(采用气流粉碎机进行粉碎)。

在综合得分中,葛根素、甘草苷、黄芩苷的含量和 $d(0.5)$ 4个指标的权重系数分别为0.3、0.3、0.3、0.1。由于含量欲求最大值,而 $d(0.5)$ 则是越小越好,因此需对4项指标进行规格化:对于欲求最大值的指标,如含量等,其规格化方程为 $d_i=(Y_i-Y_{\min})/(Y_{\max}-Y_{\min})$;对于欲求最小值的指标,如 $d(0.5)$ 等,其规格化方程为 $d_i=(Y_{\max}-Y_i)/(Y_{\max}-Y_{\min})$ 。其中 Y_{\max} 和 Y_{\min} 分别为各指标可被接受

的最大值和最小值(本试验中分别取9个试验的最大值和最小值)^[9]。综合得分= $[$ 某组葛根素规格化值/最高组葛根素规格化值 $\times 0.3+$ 某组甘草苷规格化值/最高组甘草苷规格化值 $\times 0.3+$ 某组黄芩苷规格化值/最高组黄芩苷规格化值 $\times 0.3+$ 某组 $d(0.5)$ 规格化值/最高组 $d(0.5)$ 规格化值 $\times 0.1]$ $\times 100$ 。

因素与水平见表3。

表3 因素与水平

Tab 3 Factors and levels

水平	因素		
	A(水分),%	B(初始粒度),目	C(粉碎频率),Hz
1	2.5	50	40
2	5	65	50
3	7.5	80	60

2.7.2 正交试验结果 正交试验安排及各指标结果见表4,方差分析结果见表5、表6,显微观察结果见图2(80目细粉和正交试验3号、4号超微粉样品)。

表4 正交试验安排与结果

Tab 4 Arrangement and results of orthogonal test

试验号	列号			结果							
	A	B	C	D(空白)	休止角,°	堆密度, g/mL	$d(0.5), \mu\text{m}$	含量, mg/g ($n=2$)			综合得分
								葛根素	甘草苷	黄芩苷	
1	1	1	1	1	48	0.413	44.10	0.245	0.188	9.190	60.2
2	1	2	2	2	51	0.393	39.40	0.267	0.214	9.223	79.0
3	1	3	3	3	48.5	0.413	32.01	0.243	0.202	8.851	66.1
4	2	1	2	3	48	0.420	38.93	0.256	0.205	8.610	63.4
5	2	2	3	1	48	0.393	34.52	0.185	0.205	7.778	31.3
6	2	3	1	2	47	0.407	34.69	0.192	0.214	9.135	57.4
7	3	1	3	2	46	0.433	36.95	0.195	0.175	7.738	22.2
8	3	2	1	3	47	0.413	49.28	0.188	0.263	8.859	60.2
9	3	3	2	1	47	0.407	36.03	0.169	0.204	7.281	17.6
K_1	68.4	48.6	59.3	36.4							
K_2	50.7	56.8	53.3	52.9							
K_3	33.3	47.0	39.9	63.2							
R	35.1	9.8	19.4	26.8							

表5 综合得分方差分析结果

Tab 5 Results of variance analysis for comprehensive scores

方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	1848.1	2	924.05	1.68	>0.1
B	165.84	2	82.92	0.15	>0.1
C	591.9	2	295.95	0.54	>0.1
e(误差)	1096.6	2	548.3		

注: $F_{0.1}(2,2)=9.00$

Note: $F_{0.1}(2,2)=9.00$

表6 $d(0.5)$ 方差分析结果

Tab 6 Results of variance analysis for $d(0.5)$

方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	33.16	2	16.58	2.33	>0.1
B	80.88	2	40.44	5.67	>0.1
C	101.30	2	50.65	7.10	>0.1
e(误差)	14.25	2	7.13		

注: $F_{0.1}(2,2)=9.00$

Note: $F_{0.1}(2,2)=9.00$

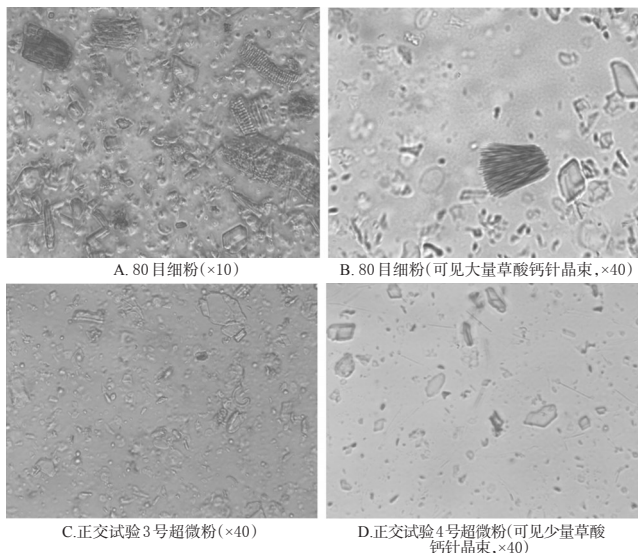


图2 超微粉与普通细粉显微观察结果

Fig 2 The photomicrograph of ultrafine powder and ordinary powder

对综合得分进行方差分析,结果各因素影响大小为水分(A)>粉碎频率(C)>初始粒度(B);对 $d(0.5)$ 进行方差分析,结果因素C影响最大。

经显微观察发现,超微粉与普通细粉比较,超微粉中未见或仅少量可见普通细粉中常见的成束草酸钙针晶。在正交试验3号和7号样品的粉末中均未发现针晶束,5号样品中发现极少量的针晶束,4号样品可见散在针晶(如图2D),其余5份均易观察到针晶束。3号、5号和7号样品的粉碎频率均为60 Hz,可能在此频率下样品因粉碎粒度较小,针晶束被破坏而不能被观察到。经综合考虑后确定最优工艺为A₁B₂C₁,即药材水分为2.5%,初始粒径为过65目筛,粉碎频率为60 Hz。

2.8 验证试验

按优化的超微粉碎工艺进行3次验证试验。按处方比例称取30 kg净药材3份,先经粉碎机初步粉碎,再按优化条件进行超微粉碎,测定粉末各指标,并观察粉末中草酸钙针晶。结果,3份粉末 $d(0.5)$ 平均值为31.5 μm (RSD=0.45%, $n=3$),未观察到或只观察到少量散在的草酸钙针晶;葛根素、甘草苷、黄芩苷平均含量分别为0.232、0.212、8.962 mg/g (RSD分别为1.31%、1.62%、0.89%, $n=3$);这提示优化的超微粉碎工艺稳定、可行。

3 讨论

3.1 提取方式的考察

参照2015年版《中国药典》(一部)中葛根、甘草和黄芩含量测定方法^[10],在前期试验中曾比较了30%乙醇和70%乙醇为提取溶剂时葛根素、甘草苷和黄芩苷的含量差异,结果采用30%乙醇提取时对含量较低的葛根素和甘草苷提取效果较好,但对黄芩苷影响不大,因此选用30%乙醇为提取溶剂。另外,还比较了超声和回流两种提取方式的效果,结果发现超微粉采用回流提取30 min

时3种成分的提取率优于超声提取,综合考虑选择30%乙醇回流提取30 min。通过回收率试验证明3个成分均能提取完全,故采用此提取方法作为供试品溶液的制备方法。

3.2 流动相和检测波长的选择

查阅文献^[11-14],同时对葛根素、甘草苷和黄芩苷进行高效液相色谱法测定,以3种成分的分离效果为指标对流动相组成进行了筛选。结果,含甲醇的流动相对甘草苷的分离效果不理想,含乙腈的流动相对黄芩苷的分离效果不好。因此,在分离葛根素和甘草苷时加入少量乙腈以改善甘草苷与邻峰的分度;当甘草苷出峰后选择甲醇-磷酸盐缓冲液为流动相,最终有效分离了黄芩苷。对柴葛退热散供试品溶液及3种对照品进行全波长扫描时,为了能在同一色谱图上反映3种成分,选择葛根素和甘草苷均有较大吸收的237 nm为检测波长。

3.3 相关因素水平与指标的选择

正交设计中3个因素的选择是根据预试验以及气流粉碎机组的性能原理而确定的。由于水分对粉碎工艺影响较大,故在具体操作中,考虑到方中的薄荷含有挥发性成分,选择先将除薄荷外的其余方中药材粉碎,并将此时未干燥的普通粉末的水分7.5%确定为水分因素中最高考察水平。由于薄荷的处方量和含水量较小,对整体水分影响不大,故将薄荷单独机械粉碎后加入上述粉末中,再进行正交试验,以最大限度保存有效成分。

本方剂型为散剂,2015年版《中国药典》对散剂休止角和堆密度考察的要求。本试验测定休止角和堆密度主要是为了观察超微粉体学特征变化,为其他如分装等工艺或改变剂型提供参考,故在正交试验中未将其列入综合评价指标中。在4个考察指标中,葛根素、甘草苷、黄芩苷3种成分均为方中主要成分,故权重相同;而 $d(0.5)$ 可反映粉体中草酸钙针晶的存在状态,由于笔者将对本方中草酸钙针晶的药理作用做进一步研究,此试验不以其为重点指标,因此此指标权重设置较小。

3.4 粉碎粒度的影响

比较超微粉与过65目筛的普通细粉中3种成分的含量,结果发现超微粉中3种成分含量平均比普通细粉中含量高30%~40%。但正交试验结果显示超微粉中葛根素、甘草苷、黄芩苷含量并不随药材粉碎粒度的减小而增加,而是存在一个临界粒径,加之每味中药材临界粒径不同,故出现了上述结果,即过了临界粒径后溶出成分不会随着粒径减小而显著性增加,这与相关文献^[15-16]报道相似。同时这也解释了 $d(0.5)$ 方差分析结果中误差项正常、而综合得分的方差分析时误差项较大的现象,提示葛根、甘草和黄芩3味药材的超微粉碎临界粒径存在差异,最终使总体差异并不明显。因此,对复方药材粉末的最优粒度还需进一步研究。

柴葛退热散为临床急诊方,对于急诊发热患者,其

佐米曲普坦-双氯芬酸微乳的制备及体外透皮研究

杨晓艳*, 易 蕾*(武汉科技大学附属天佑医院药剂科, 武汉 430064)

中图分类号 R943;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1841-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.32

摘要 目的:制备佐米曲普坦-双氯芬酸微乳,并进行质量评价和体外透皮研究。方法:以溶解度和伪三元相图中的微乳面积为指标,筛选佐米曲普坦-双氯芬酸微乳的油相种类和混合乳化剂比例;以粒径、Zeta 电位、外观形态和稳定性考察微乳的质量,采用高效液相色谱法测定微乳中佐米曲普坦和双氯芬酸的含量,使用透皮扩散试验仪,将 2 g 微乳涂抹于离体鼠皮角质层,检测 24 h 内的累积透皮率。结果:微乳处方为油相(辛酸/癸酸甘油三酯)10%、混合乳化剂[聚山梨酯 80-苜蓿 97(1:1)]25%、1,2-丙二醇 8.3%,佐米曲普坦 25 mg、双氯芬酸 1.25 g,水加至 100 mL。所制微乳的平均粒径为 (28.2 ± 2.5) nm, Zeta 电位为 (-3.25 ± 0.33) mV,外观圆整,室温下放置 1 个月未见分层或絮凝;佐米曲普坦和双氯芬酸的含量分别为 0.248、12.46 mg/mL($n=3$);24 h 累积透皮率分别为 80%、75%。结论:制得佐米曲普坦-双氯芬酸微乳,其体外透皮性较好。

关键词 佐米曲普坦;双氯芬酸;微乳;伪三元相图;制备;透皮吸收

Preparation and *in vitro* Transdermal Study of Zolmitriptan-Diclofenac Microemulsion

YANG Xiaoyan, YI Lei (Dept. of Pharmacy, Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

发挥药效越快越好,而超微粉由于其细胞壁被破碎可增加有效成分的溶出,有利于快速起效,故更适用于急诊患者。另外,通过针晶的减少可以预测超微粉碎的粉末有可能会减少直接口服后的不良反应,但该方中知母和鸭跖草所含草酸钙针晶是否具有刺激性还需进一步研究验证。综上,笔者认为,将中药进行超微粉碎是对临床急诊应用中药复方的一种有益的补充,可为中药在急诊中的应用提供依据,有利于中药的现代化。

参考文献

- [1] 赵国巍,梁新丽,廖正根,等.超微粉碎技术对中药粉体性质的影响[J].世界中医药,2015,10(3):315-321.
- [2] 俞忠明,戴诗文,寿旦,等.超微粉碎对白术内酯成分体外溶出的影响[J].中国药房,2009,20(9):653-655.
- [3] 褚洪标,汪小英,张燕军,等.黄柏不同粒径粉体显微特征及溶出性能研究[J].天然产物研究与开发,2015,27(9):1620-1625.
- [4] 康廷国.中药鉴定学[M].北京:中国中医药出版社,2013:122-227.
- [5] 付玲,李金涛.制天南星中草酸钙针晶的含量测定[J].新疆中医药,2014,32(6):49-52.
- [6] 肖碧英,李先瑞,格小光,等.超微粉碎对白附子中草酸钙针晶形态和数量的影响[J].时珍国医国药,2011,22(1):84-85.

* 主管药师。研究方向:临床药学与药物制剂。E-mail:321973499@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药物制剂与合理用药。E-mail:547576126@qq.com

- [7] 钟凌,吴皓,张科卫,等.生半夏中草酸钙针晶的刺激性作用研究[J].中国中药杂志,2006,31(20):1706-1710.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:104.
- [9] 吴伟,崔光华,陆彬.实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J].中国药学杂志,2000,35(8):530-533.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:86,301,333.
- [11] Song LJ, Tan XM, Zhao WC, *et al.* Simultaneous analysis of 12 bioactive constituents in Gegen Qinlian pill by HPLC-DAD[J]. *J Chin Pharm Sci*, 2010, 19(6):464-470.
- [12] 张启云,徐良辉,李冰涛,等. HPLC法同时测定葛根芩连汤中 8 种有效成分的含量[J].药物分析杂志,2011,31(7):1425-1429.
- [13] 章军,刘宇政,王跃生,等. HPLC法同时测定葛根芩连汤中 12 个有效成分的含量[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):58-62.
- [14] 宋亚芳,苏春梅,杨红,等. HPLC法同时测定葛根芩连微丸中葛根素、甘草苷、黄芩苷、盐酸小檗碱的含量[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):64-67.
- [15] 窦霞,靳子明,狄留庆.党参超微粉碎工艺优选及溶出度考察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(9):23-25.
- [16] 张晶,王秀全,王德清,等.超微粉碎对人参中皂苷测定量的影响[J].食品科学,2009,30(18):96-97.

(收稿日期:2016-08-08 修回日期:2016-09-18)

(编辑:刘 萍)