

石膏煎煮入药方式对小儿麻甘颗粒钙含量影响的研究^{*}

费毅琴, 姜涛, 吕盼, 杨萍, 占方玲, 徐玲

(湖北省药品监督检验研究院/国家药品监督管理局中药质量控制重点实验室/湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心, 武汉 430075)

摘要 目的:建立微波消解前处理结合电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定小儿麻甘颗粒钙含量,探讨石膏煎煮入药方式对小儿麻甘颗粒钙含量的影响。**方法:**建立微波消解前处理结合电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)对制剂中钙的含量进行测定,比较不同粉碎度石膏投料与不同醇沉工艺制备的小试制剂及小儿麻甘颗粒样品中钙含量差异。**结果:**不同企业间、同企业批间样品钙含量一致性较差;小试制剂结果显示颗粒越大,钙转移率越低;颗粒越小,钙转移率越高。**结论:**石膏煎煮入药钙的转移率与其粉碎度有关,为保证制剂质量一致性,建议对投料石膏的粉碎度进行统一。本法可为小儿麻甘颗粒生产工艺的优化提供指导意见。

关键词:小儿麻甘颗粒;石膏;煎煮;钙含量;粉碎度;影响

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2024)02-0187-08

doi:10.19778/j.chp.2024.02.013

Investigation on the effect of decocting gypsum into medicine
on calcium content of Xiao'er Magan granules^{*}

FEI Yiqin, JIANG Tao, LÜ Pan, YANG Ping, ZHAN Fangling, XU Ling

(Hubei Institute for Drug Control/NMPA key Laboratory of Quality Control of Chinese Medicine/Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430075, China)

Abstract Objective: To establish a microwave digestion and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for determination on calcium content of Xiao'er Magan granules and discuss the effect of decocting gypsum into medicine on calcium content. **Methods:** ICP-MS was adopted to determine the calcium content in the preparation, and the difference of calcium content in the small preparation and Xiao'er Magan granules prepared by different pulverization degree gypsum and different alcohol precipitation processes were compared. **Results:** The consistency of calcium content between different enterprises and batches of the same enterprise was poor. The results showed that the larger the particles, the lower the calcium transfer rate. The smaller the particles, the higher the calcium transfer rate. **Conclusion:** The transfer rate of gypsum decocted calcium is related to its degree of comminution to ensure consistency of preparation quality. It is suggested to unify the comminution degree of gypsum. The method can provide guidance for the optimization on preparation technology of Xiao'er Magan granules.

Key words: Xiao'er Magan granules; gypsum; decoction; calcium content; comminution degree; influence

石膏为硫酸盐类矿物硬石膏族,主含含水硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),始载于《神农本草经》,是中医最早使用的矿物药之一,也是临床常用的清热名方主要组方药物之一,经过长期临床应用,其疗效得到充分的认可^[1]。现代药理研究表明^[2-4],石膏中钙质能用于肌肉痉挛或过度紧张者减轻其骨骼肌兴奋,又可减少血管渗透性,起消炎作用。石膏内服经胃酸作用,一部分可变成可溶性钙盐,能增加血清内钙离子浓度,抑制神经应激能力,并降低血管渗透性,从而起到解热、镇痉及抗过敏作用。

经梳理,目前《中国药典》2020年版一部中成药部分收载含石膏中成药76种,位列收载的含矿物中成药之首^[5]。其中34种的石膏入药方式为原粉入药,35种为煎煮入药,7种为原粉及煎煮同时入药,其中以煎煮方式入药的样品中高达88.6%的样品

并未标明入药粒度(表1)。同时文献资料显示,目前学者研究多局限于中成药制剂中石膏含量测定方法建立,而对石膏不同煎煮入药方式对质量的影响关注较少^[6-9]。

小儿麻甘颗粒为治疗肺炎咳喘、咽喉炎症的儿科用药,由麻黄、石膏、苦杏仁等8味药组成。方中石膏与麻黄是经典搭配,石膏可助麻黄泻郁热宣肺,麻黄得石膏宣郁热以利尿。两者相互为用,相互制约,共使肺气得利,郁热得清,水气得散。现行标准缺失对投料石膏的质量控制,笔者对其制剂中石膏质量进行评价时发现石膏入药粒度不同对钙溶出量有较大影响。因此本研究建立小儿麻甘颗粒中钙含量测定方法,对本制剂中石膏煎煮入药方式进行深入探讨,以期小儿麻甘颗粒制剂生产工艺的优化提供指导意见。

表1 《中国药典》2020年版一部收载含石膏中成药的制备方法

Tab. 1 The preparation methods of Chinese patent medicine containing gypsum In the Chinese Pharmacopoeia 2020 Volume I

入药方式 (processing mode)	极细粉 (extremely fine powder)	细粉 (fine powder)	粗粉 (coarse powder)	未标明 (unspecified)	共计 (total)	备注 (remarks)
原粉入药	1	30	3	0	34	/
煎煮入药	1	0	2	31	35	紫雪散中石膏为砸小块煎煮入药
原粉入药+煎煮入药	0	7	0	0	7	原粉入药部分均为细粉,煎煮入药部分均未标明粒度

1 材料

1.1 仪器

赛默飞 iCAP RQ 电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS), Milli-Q 系列超纯水处理系统(美国密理博公司), CEM MARS6 微波消解仪及配套控温电热板。

1.2 试剂耗材及对照品

钙 Ca(GSB 04-1720-2004, $1\,000\,\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、钪 Sc 单元数标准溶液(GSB 04-1750-2004, $1\,000\,\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),以上均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心,调谐液(ICP-MS iCAP Q/RQ Tune Solution, S55602),硝酸为分析纯(默克公司),盐酸为优级纯(武汉市洪山中南化工试剂有限公司),水为纯化水。

1.3 样品信息

9家生产企业提供的石膏原料及50批小儿麻甘颗粒样品(企业代号分别为: GZYH、HBHQ、HBND、HBWS、HNFXFG、JMSZ、KHWD、YNCXYZ、GXBQ);3批小试制剂ABC(比较不同粉碎度石膏投料制剂的钙含量差异)、3批小试制剂DEF(使用

相同石膏原料投料比较不同醇沉工艺制剂的钙含量差异)。同时,获取企业投料石膏的外观性状及投料前的尺寸大小信息,其中企业 HBWS 投料前将石膏敲碎成约 $2\,\text{cm} \times 2\,\text{cm}$ 小块,企业 HNFXFG 投料前将石膏敲碎成约 $4\,\text{cm} \times 5\,\text{cm}$ 小块,其余企业均直接投料。部分企业及小试制剂投料石膏的外观性状如图1。

2 方法与结果

2.1 小儿麻甘颗粒中钙含量测定方法的建立(ICP-MS法)

2.1.1 仪器条件

微波消解仪条件:按温度模式设置消解程序,升温条件为20 min 温度由室温升至 $190\,^{\circ}\text{C}$,保持30 min。

ICP-MS 条件:KED 模式。等离子气流速: $18.0\,\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$;蠕动泵转速: $0.40\,\text{r} \cdot \text{s}^{-1}$;辅助气(氩气)流速: $1.2\,\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$;雾化器(氦气)流速: $1.44\,\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$;射频功率: $1\,550\,\text{W}$;通道:3;数据采集模式:跳峰采集模式;重复次数3次;扫描数20次。具体参数依据每次调谐实验有微小变化。

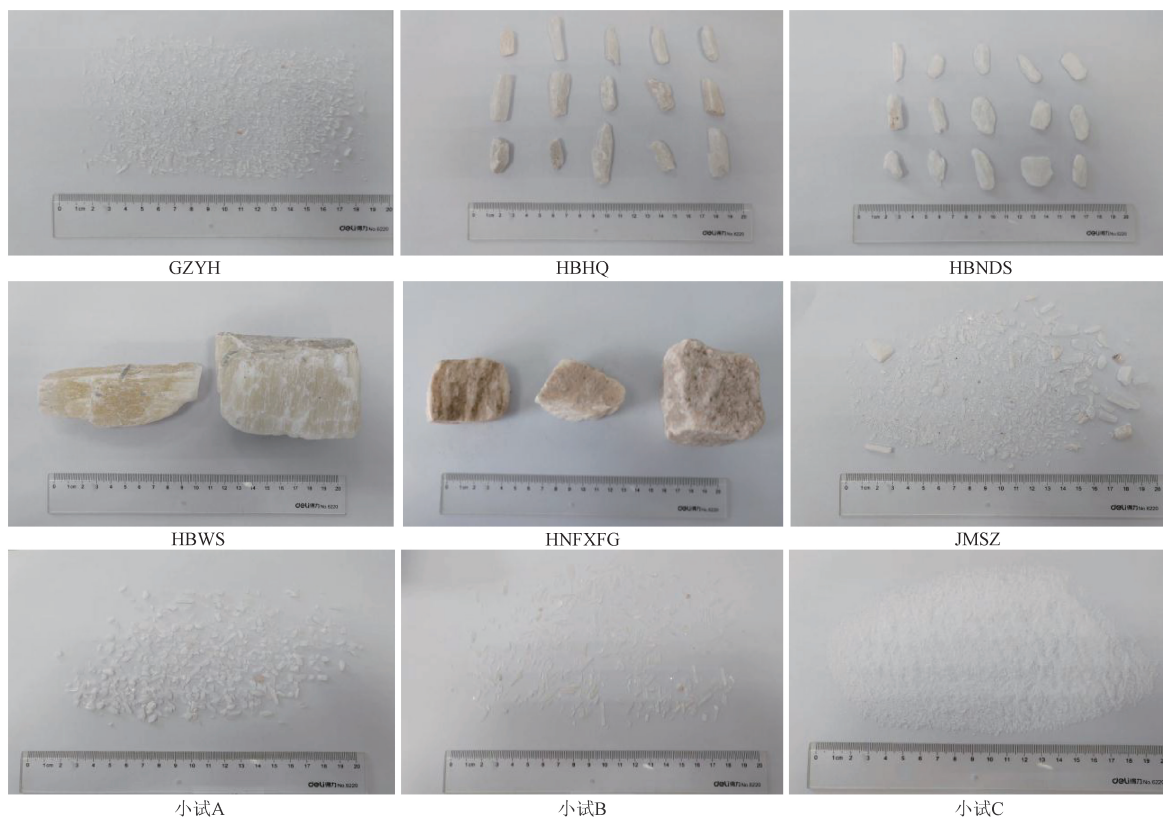


图1 石膏原料的外观性状

Fig. 1 Appearance characteristics of gypsum raw materials

2.1.2 溶液的制备

2.1.2.1 标准曲线溶液 精密量取钙(Ca)单元素标准溶液适量,加2%硝酸溶液逐级稀释,制成浓度分别为1,2,5,10,20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液;同时以2%硝酸溶液作为标准空白溶液。

2.1.2.2 内标溶液 精密量取钐(Sc)单元素标准溶液适量,用2%硝酸溶液稀释制成浓度为1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,作为内标溶液。

2.1.2.3 供试品溶液 取装量差异下的本品,混匀,取适量,研细,取0.5 g,精密称定,置聚四氟乙烯消解罐内,加硝酸5.00 mL、盐酸2.00 mL,混匀,密闭,浸泡过夜,放入微波消解仪按照消解程序进行消解。消解完毕后,使消解罐自然冷却至室温,置电热板上120 $^{\circ}\text{C}$ 加热至红棕色蒸气挥尽,并继续浓缩至约2~3 mL,放至室温,用水少量多次转移至25 mL量瓶中,稀释至刻度,摇匀。精密量取上述溶液5 mL置10 mL量瓶中,用2%硝酸稀释至刻度,即得。同法制备相应空白溶液。

2.1.3 方法学研究

2.1.3.1 线性关系考察及检出限的测定 以“2.1.2.1”项下配制的标准曲线溶液进样,进行线

性关系考察。钙(Ca)标准曲线方程为 $Y = 37\,753.82X + 3\,555.51$, r 为0.999 8,结果表明,该方法线性关系良好。经计算,仪器的检出限为0.005 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,再用仪器检出限乘以定容体积(25 mL)和稀释倍数(2倍),除以称样量(0.5 g),得到方法检出限为0.58 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.1.3.2 重复性试验 取装量差异项下企业 HNFEXG 生产的批号为 2111023 的样品,研细,取约0.5 g,按“2.1.2.3”项下方法制备成重复性试验样品6份,进行钙(Ca)元素的含量测定。结果显示钙含量的平均值为1512.7 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,RSD为2.65%。表明(表2)样品重复性良好。

2.1.3.3 专属性试验 取自制的缺石膏的小儿麻甘颗粒阴性制剂约0.5 g,按“2.1.2.3”项下方法制备缺石膏的小儿麻甘颗粒阴性样品供试品溶液,进行钙(Ca)元素的含量测定,结果显示钙含量为0.89 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,与重复性试验样品结果相比,钙检出小于0.1%,说明阴性样品基本无干扰,本方法专属性良好。

2.1.3.4 回收率试验 取装量差异项下企业 HNFEXG 生产的批号为 2111023 的样品,研细,按“2.1.2.3”项下方法制备供试品溶液,取样0.25 g

共 6 份,精密加入钙(Ca)元素 400 μg (0.4 mL 标准溶液),同法制备随行回收溶液。结果平均回收率为 105.6%,RSD 为 2.3%,该方法回收率较好。见表 3。

表 2 重复性试验结果
Tab. 2 Repetitive test results

元素 (element)	取样量 (Sampling quantity)/g	测定值 (measured value)/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	样品含量 (Sample content)/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	平均值 (average value)/($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	RSD/ %
钙	0.501 4	14.792	1 475.07	1 512.7	2.65
	0.502 4	14.845	1 477.41		
	0.502 6	15.940	1 585.75		
	0.499 6	15.064	1 507.61		
	0.500 5	15.135	1 511.99		
	0.506 5	15.381	1 518.36		

表 3 回收率试验结果
Tab. 3 Recovery test results

序号 (No.)	取样量 (sampling quantity)/g	样品含量 (sample content)/ μg	加入量 (addition)/ μg	测得量 (measured value)/ μg	回收率 (recovery rate)/%	平均值 (average value)/%	RSD/ %
1	0.252 7	382.26	400	805.35	105.77	105.6	2.3
2	0.250 9	379.54	400	804.95	106.35		
3	0.251 9	381.05	400	816.55	108.88		
4	0.253 0	382.71	400	810.50	106.95		
5	0.249 5	377.42	400	786.25	102.21		
6	0.254 1	384.38	400	799.00	103.66		

2.1.3.5 稳定性试验 取“2.1.3.2”项下方法制备的重复性试验样品 1 份,分别在 0、2、6、12、24h 进行钙(Ca)元素的含量测定。结果显示钙含量的平均值为 1 482.10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,RSD 为 1.23%。结果表明样品在 24 h 内,稳定性良好。

2.2 原料石膏的含量测定结果

按照《中国药典》2020 年版一部石膏项下方法,对生产企业、小试制剂的 12 批原料石膏含量进行测定。结果显示(表 4),12 批石膏中含水硫酸钙含量在 98.18%~100.7% 间,均符合《中国药典》的规定(石膏中含含水硫酸钙不得少于 95.0%)。

2.3 小儿麻甘颗粒制剂中钙含量测定结果

按照“2.1”项下方法对 50 批小儿麻甘颗粒进行钙含量的测定,数据显示(表 5)50 批样品钙含量最高达 1 689.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,最低仅为 78.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,均值为 735.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。不同企业制剂钙含量箱图(图 2)显示企业 HNFXYG 及 YNCXYZ 样品中钙含量较高,均值在 1 000 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以上;企业 HBNDS 及 JMSZ 的样品中钙含量相对较低,均值在

200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以下。同时标准差反映同企业批间样品钙含量结果一致性较差:如企业 YNCXYZ 钙含量最高为 1 689.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,最低为 1 065.0 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,标准差达 226.2;企业 HNFXYG 钙含量最高为 1 521.2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,最低为 855.7 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,标准差达 212.2;企业 HBNDS 钙含量最高为 297.1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,最低为 94.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,标准差达 83.5。

2.4 不同粉碎度石膏煎煮入药钙溶出的比较

为分析造成不同企业钙含量差异的原因,通过自制小试样品比较不同粉碎度石膏煎煮入药对钙溶出率的影响。选取 3 批不同粒度的石膏原料样品,性状如图 1,外观表现颗粒从小到大为:C(粉末)<B(小颗粒)<A(大颗粒)。以此 3 批石膏分别投料,同时在不同企业及实验室自制成小试制剂,分别计算制备小试制剂中钙转移率,结果见表 6。小试制剂的原料石膏含量差异不大(含含水硫酸钙分别为 99.43%、99.09%、100.70%),且除外观粒度大小有区别外的制剂工艺完全相同,但制剂中钙含量却有明显差异。小试制剂 C 投料石膏粒度最小,钙的转移率最高,平

均值为 0.69% ; 其次是小颗粒 B, 平均转移率为 0.48% ; 大颗粒 A 平均转移率最低, 为 0.33% 。结果显示石膏煎煮入药钙的转移率与其粉碎度有关: 颗粒越大, 转移率越低; 颗粒越小, 转移率越高。

表 4 石膏原料的详细信息及钙含量测定结果

Tab. 4 Detailed information of gypsum raw materials and determination results of calcium content

序号 (No.)	生产企业 (Production enterprise)	批号 (lot No.)	产地 (producing area)	含量 (content) / %	投料状态 (Material feeding)
1	GZYH	/	/	99.80	直接投料
2	HBHQ	Y0192111011	/	98.50	直接投料
3	HBNDS	/	/	100.66	直接投料
4	HBWS	/	/	99.28	敲碎 2 cm × 2 cm
5	HNFXFG	/	/	98.18	敲碎 4 cm × 5 cm
6	JMSZ	/	/	98.39	直接使用
7	KHWD	/	/	98.76	直接使用
8	YNCXYZ	/	/	98.43	直接使用
9 小试 A	河北楚风中药饮片有限公司	Y2112141	湖北	99.43	直接使用
10 小试 B	湖北天济药业有限公司	20211101	山西	99.09	直接使用
11 小试 C	亳州市中药饮片厂	2110012008	山西临汾	100.70	直接使用
12 小试 DEF	KHWD	/	/	98.76	直接使用

表 5 制剂钙含量测定结果

Tab. 5 Determination result of calcium content in preparation

序号(No.)	批号(lot No.)	钙(Ca) / (mg · kg ⁻¹)	序号(No.)	批号(lot No.)	钙(Ca) / (mg · kg ⁻¹)
GXBQ-1	210419	426.7	JMSZ-1	220101	167.5
GXBQ-2	211124	501.8	JMSZ-2	210611	149.8
GZYH-1	20210803	894.1	JMSZ-3	210102	140.4
GZYH-2	20220402	645.0	JMSZ-4	191120	78.3
HBHQ-1	211102	219.1	JMSZ-5	220206	149.8
HBHQ-2	210501	147.2	KHWD-1	211105	483.0
HBHQ-3	220302	647.6	KHWD-2	211101	697.8
HBNDS-1	211104	101.4	KHWD-3	220101	705.6
HBNDS-2	210702	297.1	KHWD-4	211024	698.7
HBNDS-3	211102	112.2	KHWD-5	211006	563.3
HBNDS-4	201203	209.6	KHWD-6	210902	384.1
HBNDS-5	210903	97.3	KHWD-7	201112	503.2
HBNDS-6	220203	94.3	KHWD-8	210601	491.7
HBWS-1	210602	149.7	KHWD-9	220401	895.8
HBWS-2	220201	326.9	KHWD-10	220404	685.6
HNFXFG-1	2105033	869.3	YNCXYZ-1	211081	1 689.3
HNFXFG-2	2111023	1 521.2	YNCXYZ-2	211071	1 277.8
HNFXFG-3	2104023	1 218.6	YNCXYZ-3	211070	1380.9
HNFXFG-4	2101183	1 431.7	YNCXYZ-4	210957	1 640.2
HNFXFG-5	2112153	1 144.5	YNCXYZ-5	200343	1 070.7
HNFXFG-6	2012113	1 190.9	YNCXYZ-6	220101	1 065.0
HNFXFG-7	2112133	855.7	YNCXYZ-7	220208	1 364.6
HNFXFG-8	2201033	1 292.9	YNCXYZ-8	211187	1 534.6
HNFXFG-9	2109033	1 102.1	YNCXYZ-9	210541	1 231.3
HNFXFG-10	2204083	1 131.5	YNCXYZ-10	220326	1 128.9

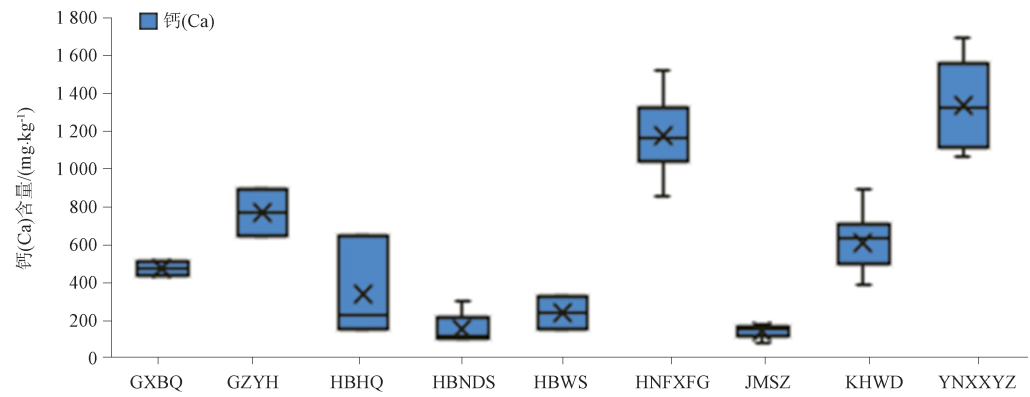


图2 不同生产企业钙含量箱图

Fig.2 Box diagram of calcium content in different production enterprises

表6 小试制剂测定结果(比较不同粉碎度)

Tab.6 Determination results of small-scale preparation (comparison of different crushing degrees)

	小试制剂 (small-scale preparation)	投料石 膏粒度 (granularity)	石膏含量 (content)/ %	折算石膏 中钙含量 (calcium content)/%	小试制剂 中钙理论值 (theoretical value)/ (mg·g ⁻¹)	小试制剂中 钙实测值 (measured value)/ (mg·kg ⁻¹)	转移率 (transfer rate)/%	平均转移率 (average transfer rate)/%
企业1	A	大颗粒	99.43	23.12	187.97	580.2	0.31	0.33
企业2	A	大颗粒	99.43	23.12	187.97	605.6	0.32	
实验室1	A	大颗粒	99.43	23.12	187.97	630.1	0.34	
实验室2	A	大颗粒	99.43	23.12	187.97	629.5	0.33	
实验室3	A	大颗粒	99.43	23.12	187.97	641.3	0.34	
企业1	B	小颗粒	99.09	23.04	187.31	870.2	0.46	0.48
企业2	B	小颗粒	99.09	23.04	187.31	880.4	0.47	
实验室1	B	小颗粒	99.09	23.04	187.31	896.4	0.48	
实验室2	B	小颗粒	99.09	23.04	187.31	905.5	0.48	
实验室3	B	小颗粒	99.09	23.04	187.31	920.3	0.49	
企业1	C	粉末	100.70	23.42	190.40	1 212.1	0.64	0.69
企业2	C	粉末	100.70	23.42	190.40	1 300.5	0.68	
实验室1	C	粉末	100.70	23.42	190.40	1 335.6	0.70	
实验室2	C	粉末	100.70	23.42	190.40	1 357.6	0.71	
实验室3	C	粉末	100.70	23.42	190.40	1 389.4	0.73	

2.5 不同醇沉方法对钙溶出的影响

通过自制小试样品比较不同醇沉工艺对钙溶出的影响。选取同批石膏样品(小颗粒约2 cm×1 cm),分别采用3种醇沉制法工艺(不醇沉、常温醇沉、冷藏醇沉),小试制成小儿麻甘颗粒制剂。测定结果(表7)显示不醇沉样品中钙含量显著高于醇沉样品,说明醇沉工艺使得大部分钙被沉淀,而不同温度醇沉对钙含量结果影响相对较小。

3 讨论

3.1 测定方法的选择

《中国药典》2020年版石膏项下含量测定方法

为滴定法,实验原理为在碱性溶液中,指示剂(钙黄绿素)与EDTA生成络合物,但稳定性比钙与EDTA形成的络合物稍差。当用EDTA滴定时,先将游离的钙离子络合完全,再夺取指示剂络合物中的钙,使指示剂完全释放出来,溶液变色即为终点。但该方法适用于杂质干扰较少的情况。鉴于中药成分复杂,滴定时供试品溶液的颜色较深,各种离子也会干扰滴定液与钙离子的反应,造成滴定终点难以观察、滴定结果误差较大。因此采用仪器测定仍是目前研究的首选方法。本研究比较不同前处理方式及不同仪器测定的差异(表8),发现本制剂样品直接溶解后滴定供试品的背景色

会干扰滴定终点的判断,灰化后滴定时虽然供试品溶液颜色浅但又存在终点颜色变化迟缓不易判断的问题,而样品因灰化不完全导致火焰原子吸收分光光度法测定时存在钙含量偏低等问题。因此最终采用微波消解结合 ICP-MS 法测定小儿麻甘颗粒中钙含量的方法。

表 7 小试制剂测定结果(比较不同醇沉工艺)

Tab. 7 Determination results of small-scale preparation (comparison of different alcohol precipitation processes)

小试制剂 (small-scale preparation)		工艺 (production process)	钙实测值 (measured value)/(mg · kg ⁻¹)	平均值 (average measured value)/(mg · kg ⁻¹)
企业 1	D	不醇沉	9 255. 0	9 238. 2
企业 2	D	不醇沉	9 137. 5	
实验室 1	D	不醇沉	9 200. 4	
实验室 2	D	不醇沉	9 311. 5	
实验室 3	D	不醇沉	9 286. 4	
企业 1	E	常温醇沉	329. 9	342. 0
企业 2	E	常温醇沉	340. 1	
实验室 1	E	常温醇沉	335. 2	
实验室 2	E	常温醇沉	358. 9	
实验室 3	E	常温醇沉	345. 7	
企业 1	F	冷藏醇沉	359. 2	353. 4
企业 2	F	冷藏醇沉	363. 2	
实验室 1	F	冷藏醇沉	355. 8	
实验室 2	F	冷藏醇沉	349. 4	
实验室 3	F	冷藏醇沉	339. 2	

表 8 不同方法的比较

Tab. 8 Comparison of different methods

序号 (No.)	批号 (lot No.)	原吸法(直接溶解)	原吸法(灰化)	ICP-MS 法/ (mg · kg ⁻¹)
		[atomic absorption spectrometry (direct dissolution)]	[atomic absorption spectrometry (incineration)]/(mg · kg ⁻¹)	
HNFXFG-6	2012113	1 080. 5	618. 8	1 190. 9
KHWD-8	210601	471. 5	342. 7	491. 7
HBNDS-4	201203	204. 7	204. 1	209. 6

3.2 不同石膏粉碎度对钙含量影响的分析

钙是石膏水煎液发挥抗炎药效的物质基础之一^[4],而本实验研究数据显示石膏煎煮入药的粉碎度会影响钙的煎出率,因为硫酸钙的溶解作用是在晶体表面进行,随着石膏的粉碎度增加,可有效增加药物的有效溶解表面积,因此钙离子溶出率也会增加。小儿麻甘颗粒制剂中企业 GZYH 投料石膏粒度较小(约 1 cm × 1 cm),其钙含量均值为 769. 6 mg · kg⁻¹,而企业 HBNDS(约 4 cm × 2 cm)投料石膏粒度较大,其钙含量均值为 137. 0 mg · kg⁻¹。通过制剂样品中钙含量数据比较,发现不同企业间及同企业批间样品中钙含量均一性差。考虑到合格石膏中钙含量差异不大,同企业生产工艺也相对稳

定,因此推断应为投料石膏的粉碎度差异造成。黄大利等^[10]在研究石膏配方颗粒制备工艺时也提出石膏的粉碎度对石膏中钙离子溶出有较大影响,提出将石膏饮片粉碎成粗粉,包煎提取。由于过细的粉末会导致石膏细粉集中于容器底部而糊化,学者认为石膏应粉碎成中粉为佳,粉碎度以 60 ~ 80 目较好。根据以上分析,笔者认为为保证不同小儿麻甘颗粒样品钙含量的一致性,需对企业投料石膏的粉碎度进行统一。

本研究建立了制剂中钙含量的测定方法,发现石膏煎煮入药粉碎度对钙的溶出有直接影响,后期将结合药毒理实验考察制剂中钙含量对药效发挥的影响,以指导制剂中钙含量控制指标的制定。

参考文献

- [1] 徐姗,徐柳,相堂永,等. 金属类矿物药研究进展[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(5):778.
XU S, XU L, XIANG TY, *et al.* Research progress on metallic mineral Chinese medicines[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(5):778.
- [2] 时文凤,曹艳,曹国胜,等. 矿物药石膏的研究进展[J]. 中药材,2021,44(7):1793.
SHI WF, CAO Y, CAO GS, *et al.* Research progress of mineral gypsum[J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(7):1793.
- [3] 周永学,李敏,唐志书,等. 中药石膏及其主要成分解热抗炎作用及机制研究[J]. 陕西中医学院学报,2012,35(5):74.
ZHOU YX, LI M, TANG ZS, *et al.* An study on Gypsum compounds and their antipyretic function and anti-inflammatory mechanisms[J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2012, 35(5):74.
- [4] 尹湘君. 基于Ca等无机元素探讨石膏抗炎作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
YIN XJ. Exploring the Anti-Inflammatory Mechanism of Gypsum Based on Inorganic Elements Such as Calcium[D]. Beijing:Beijing University of Chinese medicine, 2019.
- [5] 王开心,刘曼婷,彭胡麟玥,等.《中华人民共和国药典》2020版一部收载矿物药及含矿物药中成药的质量标准分析与探讨[J]. 中华中医药学刊,2023,41(1):92.
WANG KX, LIU MT, PENG HLY, *et al.* Analysis and discussion on quality standards of mineral drugs and Chinese patent medicines containing mineral drugs in the *Chinese Pharmacopoeia* 2020[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2023, 41(1):92.
- [6] 李晓明,陈敏,邵爱娟,等. 清咽六味散中石膏的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):72.
LI XM, CHEN M, SHAO AJ, *et al.* Determination of gypsum in Qingyan Liuwei san[J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2011, 17(9):72.
- [7] 张莉,张萍,吴顺友. 退烧冲剂中石膏含量测定方法的研究[J]. 实用医药杂志,2008,25(2):188.
ZHANG L, ZHANG P, WU SY. Study on the determination method of gypsum content in fever reducing granules[J]. Prac J Med Pharm, 2008, 25(2):188.
- [8] 李晓明,邵爱娟,陈敏,等. 小儿清热止咳口服液液中石膏的含量测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):72.
LI XM, SHAO AJ, CHEN M, *et al.* Determination of calcium sulfate dihydrate in Xiao'er Qingre Zhike Koufuye[J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2011, 17(19):72.
- [9] 李晓晶,马强,盛振华,等. ICP-OES法与EDTA直接滴定法测定含石膏方剂中钙离子含量研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(6):69.
LI XJ, MA Q, SHEN ZH, *et al.* Comparison of ICP-OES and EDTA titration methods of the results of calcium content in gypsum formulae[J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2013, 19(6):69.
- [10] 黄大利,蒙玉梅,齐彪,等. 石膏配方颗粒的制备工艺研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(2):334.
HUANG DL, MENG YM, QI B, *et al.* Study on the preparation process of gypsum formula particles[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(2):334.

(收稿日期:2023-09-11)