

· 综述 ·

## 固体辅料物化表征研究概况

谢吉福<sup>1</sup>, 朱盛山<sup>1\*</sup>, 蔡延渠<sup>1</sup>, 黄娟萍<sup>1</sup>, 田先地<sup>1</sup>, 张燕梅<sup>2</sup>

(1. 广东药学院中药开发研究所, 广州 510006; 2. 广东药学院, 广州 510006)

**[摘要]** 整理固体辅料各项物化参数的表征方法与应用, 为辅料研究开发提供有价值的参考。检索、查阅国内外相关研究文献与著作, 概述固体辅料流动性、粒度与粒度分布、熔点、黏度、旋光度、结晶度、晶型的表征方法, 并对这些表征方法在固体辅料研究中的具体应用进行分析总结。对固体辅料各物化参数的表征应综合考虑选用或联用合适的表征方法, 且趋向于利用新技术新方法, 使更加全面有效地表征该辅料的各物化参数。联合运用合适的表征方法对固体辅料各项物化参数进行表征能够有效地控制辅料的质量, 且为固体辅料的研究开发提供参考。

**[关键词]** 辅料; 物化表征; 研究

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0237-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014090237

## Research on Physico-chemical Characterization of Solid Excipients

XIE Ji-fu<sup>1</sup>, ZHU Sheng-shan<sup>1\*</sup>, CAI Yan-qu<sup>1</sup>, HUANG Juan-ping<sup>1</sup>, TIAN Xian-di<sup>1</sup>, ZHANG Yan-mei<sup>2</sup>

(1. Research and Development Institute of Chinese Materia Medica of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** To provide valuable reference for excipient research and development, review characterization methods and applications of the solid excipients physico-chemical parameters. The monographs and literatures in characterization methods of the solid excipients powder flow, melting temperature, viscosity, particle size and particle size distribution, optical rotation, crystallinity, crystal type were retrieved and consulted. The characterization and specific application in solid excipients research was analyzed and summarized. The physico-chemical parameters of solid excipients characterization were comprehensively considered or combined with a suitable choice of characterization methods, and tend to take advantage of new technologies and new ways to more fully and effectively characterize the physico-chemical parameters of the excipients. Joint use appropriate characterization of the physico-chemical parameters of the solid excipients could effectively control the quality of the excipients, and the solid excipients research and development to provide a reference.

**[Key words]** excipients; physico-chemical characterization; research

辅料系指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂。对辅料的研究开发必须对辅料的各项物化参数进行表征研究, 辅料的物化参数与制剂中药

物的释放、吸收有密切关系, 如常用缓释辅料羟丙甲纤维素(HPMC), 其黏度、结晶度的不同都会导致药物释放速率存在差别<sup>[1]</sup>。同时, 对辅料的各项物化参数的表征, 有助于保证制剂产品的安全性及其质量的稳定性。《美国药典》第 34 版对辅料的物化表征项目包括松密度与振实密度、呈色与消色、溶液澄清度、冻结温度、结晶度、馏程、干燥失重、熔点、旋光度、渗透压、粒径与粒径分布、放射性、折光率、比重、比表面积、抗拉强度、黏度、粉体流动性等项目。然而笔者查阅大量相关文献发现, 对于固体辅料的物

**[收稿日期]** 20130519(001)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30973954); 广东省中医药局项目(20131252)

**[第一作者]** 谢吉福, 硕士, 从事中药新药质量研究, Tel: 020-39352539, E-mail: xiejifu@sina.cn

**[通讯作者]** \* 朱盛山, 教授, 博士生导师, 从事中药新药质量研究, Tel: 020-39352539, E-mail: zhush3@163.com

化表征较少有系统的论述。本文就固体辅料七项重要物化参数粉体流动性、粒度与粒度分布、熔点、黏度、旋光度、结晶度、晶型表征方法及其在辅料研究中的现实应用进行整理,并进行讨论分析。

### 1 粉体流动性

测定辅料粉体流动性并进一步改善其流动性,对散剂与颗粒剂的分剂量<sup>[2]</sup>、胶囊的充填量、片剂的质量有较大影响。目前表征粉体流动性的方法有休止角法、小孔流出速度法、振实法、卡尔指数法、Jekine 法。近年还有学者<sup>[3]</sup>利用  $1/\gamma$  ( $\gamma$  为物质表面流动层剪切速率),即物质发生剪切变形的时间,作为表征粉体流动性的参数,并建立相关测定方法。

表征辅料粉体流动性常结合几种表征方法综合评价。江亦川等<sup>[4]</sup>对 5 种型号乳糖 (GranuLac 200, GranuLac 70, CapsuLac 60, Tablettose 80, Cellactose 80) 的流动性采用了休止角法、小孔流出速度法、振实法三种方法测定,休止角分别为  $50.9^\circ$ ,  $37.6^\circ$ ,  $32.5^\circ$ ,  $34.2^\circ$ ,  $34.3^\circ$ , 小孔流出速度分别为 0, 2.60, 2.67, 2.67, 3.14  $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ , 振实密度分别为 0.737 4, 0.886 7, 0.678 1, 0.694 4, 0.476 4  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。综合分析, GranuLac 200 流动性最差, GranuLac 70 次之, 其他 3 种相差不大。LubriTose AN 是一种预混辅料, 它是由无水乳糖与润滑剂单硬脂酸甘油酯 (GMS) 以 96:4 的比例、经过特殊工艺制成, 张益兰等<sup>[5]</sup> 对其流动性采用了休止角法、卡氏指数法、流出速度法综合评价, 结果其休止角为  $40.7^\circ \pm 0.2^\circ$ , 卡氏指数为 17.3, 流出速度 2.05  $\text{g}\cdot\text{s}^{-1}$ 。卡氏指数可以同时反映粉末的压缩性和流动性。卡氏指数大的粉末通常可压性好, 但流动性差; 卡氏指数小的粉末流动性好, 但可压性差。一般情况下, 当卡氏指数介于 15% ~ 25% 时, 粉末的流动性和可压性均能达到旋转式压片机直接压片的要求, 说明其流动性较好<sup>[6]</sup>。根据以上 3 种表征方法的结果分析表明 LubriTose AN 的流动性较好。

### 2 粒度与粒度分布

测定固体辅料的粒度与粒度分布可以判断该辅料的均匀性。目前表征粉体粒度与粒度分布的方法有显微镜法、筛分法、沉降法、库尔特计数法、光散射法、扫描电镜法 (SEM) 等。其中显微镜法、筛分法、光散射法收录在《中国药典》二部附录 IX E 粒度与粒度分布测定项下。

如刘宏飞等<sup>[7]</sup>对聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂采用 LS230 激光散射仪测定了其粒度分布, 结果其平均粒度约为 110  $\mu\text{m}$ , 粒度分布基本呈正态分

布, 说明该辅料均匀性较好。王晋等<sup>[8]</sup>对国产乙基纤维素 EC84 与英国卡乐康公司生产的乙基纤维素 EC10, EC20, EC45 采用光学显微镜观测其粒度, 发现 EC84 的算术平均径为 251.6  $\mu\text{m}$ , EC10, EC20, EC45 的算术平均径分别为 48.3, 39.9, 57.2  $\mu\text{m}$ , 说明国产的乙基纤维素 EC84 粒径比英国卡乐康公司生产的乙基纤维素 EC10, EC20, EC45 粒径偏大, 可能会影响药物的溶出。Xiaolang Chen 等<sup>[9]</sup>利用扫描电镜法 (SEM) 对  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  和钛酸酯、硬脂酸锌对  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  改性后的  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  进行表征, 发现  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  有较宽的粒径分布且处于自聚集状态, 而改性后的  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  自聚集现象消失, 且粒径分布较集中, 利用扫描电镜扫描出的电镜图能够精确地描述每一个粒子的粒径。

### 3 熔点

通过测定熔点可初步鉴定固体有机物和定性判断固体化合物的纯度。目前表征辅料熔点的方法有毛细管熔点测定法、显微熔点测定法及差示扫描量热法 (DSC 法)。

杨燕等<sup>[10]</sup>对单硬脂酸甘油酯的熔点采用了毛细管熔点测定法测定, 结果为  $(65.5 \pm 1)^\circ\text{C}$ 。近年表征辅料的熔点采用 DSC 法研究的文章较多。如韩荣等<sup>[11]</sup>对 8 个不同品牌的聚山梨酯 80 采用 DSC 法进行表征, 分析 DSC 图谱中熔点和峰型, 结果同一品牌同一批聚山梨酯 80 熔点 RSD 在 5% 以内, 重复性良好, 说明通过 DSC 测定聚山梨酯 80 的熔点有较好的灵敏度, 可甄别批次间成分存在的一定差异。张喜文等<sup>[12]</sup>对石蜡的熔点也采用了 DSC 法进行测定, 结果显示 5 种不同牌号石蜡的熔点偏差都在  $\pm 0.15^\circ\text{C}$  以内; 同一试样在 10 次平行实验中, RSD 为  $\pm 0.002$ , 说明测定辅料熔点采用 DSC 法所得结果较为准确。

### 4 黏度

测量供试品的黏度可用于纯度检查, 计算平均相对分子量、聚合度等, 故可利用测量供试品的黏度对其质量进行控制, 如《中国药典》对海藻酸盐、甘油、羧甲基纤维素 (CMC)、甲基纤维素 (MC)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基纤维素 (HPC) 等辅料的黏度都作了相应的规定。黏度一般用动力黏度、运动黏度或特性黏度表示, 而目前表征黏度的方法有毛细管法、落球法、旋转法、振动法及超声波法等。

在辅料表征研究过程中溶液的特性黏度常利用毛细管法中的乌氏黏度计测定, 通过特性黏度可以推算出物质的相对分子质量。溶液的动力黏度常利

用旋转黏度计测定。如马萍等<sup>[13]</sup>对海藻酸钠样品 A 和 B 的特性黏度和动力黏度分别用乌氏黏度计和旋转黏度计进行测定,结果藻酸钠样品 A 和 B 的特性黏度分别为  $4.386 \pm 0.68$ ,  $6.865 \pm 2.6$  ( $n=4$ ), 并由此推算出藻酸钠样品 A 和 B 的平均相对分子质量分别为  $2.19 \times 10^5$ ,  $3.43 \times 10^5$ 。藻酸钠样品 A 和 B 的动力黏度分别为  $35 \pm 0.7$ ,  $103 \pm 12$  ( $n=4$ )。常利用旋转黏度测定动力黏度去判断某种辅料的流体类型,如张朔等<sup>[14]</sup>用旋转黏度计测定甲壳胺的流变学性质,结果表明甲壳胺溶胶满足公式  $\tau^N = \eta' \times D$ , 式中  $\eta'$  是液体稠度的量度,与表观黏度  $\eta$  成正比,即  $\eta'$  值越大则液体越黏; $N$  与 1 相差越大则非牛顿流体行为越显著。甲壳胺溶胶的流变曲线经适当处理后得直线方程  $\ln D = 1.1195 \ln \tau - 0.387$  ( $R^2 = 0.9968$ ), 其中  $N = 1.1195$ , 属于非牛顿流体中的假塑型流体。熊佳佳等<sup>[15]</sup>对卡波姆凝胶采用旋转式黏度计做了类似研究,发现卡波姆凝胶属塑性流体,浓度、型号、温度、电解质对卡波姆的流变学性质均有影响,其中离子的影响特别大。

## 5 旋光度

通过测定旋光物质的旋光度可测定该物质的浓度、含量以及纯杂程度。目前表征旋光度的方法为旋光计直接测定法。

《中国药典》中通过测定物质旋光度可以鉴别葡萄糖、阿司帕坦、乳糖、DL-酒石酸等辅料。有学者<sup>[16]</sup>研究表明 PLGA 的结晶性能随着消旋组分的引入发生显著变化,当消旋组分的投料摩尔分数  $q$  从 100% 降至 98% 和 95% 时,其结晶能力显著降低,继续降至 90% 及以下时,PLGA 在考察时间范围内甚至无结晶产生,说明 PLGA 旋光度不同其结晶性能有很大差别。马守栋等<sup>[17]</sup>制备了辅料氧化葡聚糖并利用旋光仪等方法对其旋光度进行表征,结果氧化葡聚糖的比旋光度为 181,而葡聚糖的比旋光度为 197,说明葡聚糖分子上的羟基经氧化部分地变成了醛基,氧化葡聚糖与葡聚糖的基本结构仍很相似,因此氧化葡聚糖仍具有旋光性。

## 6 结晶度

辅料或药物的结晶度不同,会导致药物的溶出速率、溶解度存在差异,而影响生物利用度或治疗的有效性<sup>[18]</sup>。目前表征辅料结晶度的方法有差示量热扫描法、X 射线粉末衍射法、红外光谱法及密度法等。

辅料结晶度不同,往往其制剂性能有很大区别。如柴翠元等<sup>[19]</sup>研究了不同结晶度的微晶纤维素的

压片性能,当结晶度为 67,73,77,83 时,片剂硬度分别为 18,22,25,29,说明随着微晶纤维素的结晶度增大其所压片剂的硬度也增大。Hinji Tamaki 等<sup>[20]</sup>通过 X 射线粉末衍射法表征了不同粒度淀粉的结晶度,发现随着粉碎的继续进行,淀粉的结晶构造受到的破坏越强烈,所形成的非晶态层越厚,最后导致整个淀粉粒无定形化。而通过测定辅料与药物作用后结晶度的变化可以知道其是否产生新物质。刘宏飞等<sup>[7]</sup>对聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂与盐酸二甲双胍、两者物理混合物及经适当处理后形成的二甲双胍树脂采用了 X 射线粉末衍射法进行表征,结果盐酸二甲双胍、二甲双胍与聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的 X 射线衍射图谱,呈现出结晶峰,聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂、二甲双胍树脂的 X 射线衍射图谱无结晶峰,说明通过聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂与二甲双胍结合后,药物的结晶峰消失,改变了药物的结晶度,证明两者之间形成了新的物相。

## 7 晶型

为保证晶型药物产品的有效性、安全性及质量的可靠性,我国新药指导原则特别规定了固体制剂中使用的晶型物质应该与原料药晶型一致。辅料是药物制剂过程中必不可少的物质,研究辅料晶型可以避免使用会使晶型药物发生转晶现象的辅料<sup>[21]</sup>。目前表征晶型的方法有红外光谱法(IR)、差示量热扫描法(DSC)、X 射线粉末衍射法(XRPD)、偏振光显微镜法、扫描电镜法(SEM)、拉曼光谱法和固体核磁共振法等。

早在 20 世纪 Buckton 等<sup>[22]</sup>对乳糖的晶型采用 IR 法表征,结果发现乳糖存在无定型和  $\alpha, \beta$  晶型状态,且无定型乳糖可能转变成晶型状态从而影响片剂的硬度与溶出度。*D*-甘露醇具有良好的甜味,常作为医药片剂的赋形剂与填充剂。G. Bruni 等<sup>[23]</sup>对 *D*-甘露醇采用了 IR 法和 XRPD 法对其晶型进行测定,发现 *D*-甘露醇有 3 种晶型,分别是  $\alpha, \beta, \delta$  晶型,且热力学稳定性依次为  $\beta$ -甘露醇 >  $\alpha$ -甘露醇 >  $\delta$ -甘露醇, $\delta$ -甘露醇可以明显改善一些相容性很差的原料药物的制粒<sup>[24]</sup>。陈先勇等<sup>[25]</sup>对以柠檬酸三钠为晶型控制剂制得的碳酸钙的晶型采用 IR 法和 XRPD 法表征,在未加入柠檬酸三钠和柠檬酸三钠用量为 10% 的 XRPD 图谱中,样品的 XRPD 衍射峰均对应于方解石型碳酸钙的特征峰,相应的 IR 谱图中  $876, 713 \text{ cm}^{-1}$  处有吸收峰,归属于方解石型碳酸钙的特征吸收峰,这与 XRPD 测试结果一致。当柠檬酸三钠用量增加到 40% 时,XRPD 图谱中对应的方解

石型碳酸钙的衍射峰完全消失,只有球霏石型碳酸钙的特征衍射峰;对应的 IR 图谱在  $745\text{ cm}^{-1}$  处有球霏石型碳酸钙的特征吸收峰,而在  $713\text{ cm}^{-1}$  处方解石型碳酸钙的特征吸收峰完全消失,表明样品为单一的球霏石型碳酸钙,验证了 XRPD 测试结果。

## 8 讨论

辅料的表征对药物制剂的生产及药效的发挥产生影响,辅料的同一物化参数可以用多种表征方法从不同角度去描述,一种方法可以同时表征辅料的多个物化参数。联用多种方法表征辅料的某一物化参数能够更加全面地掌握该辅料的性能。如对固体辅料流动性的表征及改善其流动性对散剂、颗粒剂等自动化分装有影响,利用休止角法表征可以提示粉粒间的黏附性,而用卡尔指数法表征可以得出粉粒的综合特性,如流动性、压缩性等。红外光谱法仅通过对被测样品完成一次红外光谱的采集量,即可完成多项物化指标的测定,如可以同时测定固体辅料的粒度、结晶度、晶型,甚至通过不同的黏度与对应光谱建模,可以测定其黏度<sup>[26]</sup>。李文凯等<sup>[27]</sup>对辅料粒径的表征方法中的激光粒度分析法和筛分法进行了较为系统的比较,发现两种测量手段得到的粒径分布结果存在差异,激光粒度方法对粉体粒径的测量结果偏小,受粉体形状的影响很大;筛分法对微细粉体的测量误差较大,但对大粒径粉体的测量较为准确。建议对辅料粒度表征时联合两种表征方法综合分析,以得到更为全面有效的表征数据。

辅料各物化参数的变化,可能会使影响该辅料性能发生改变<sup>[28]</sup>。同一种辅料的黏度发生变化,其性能有差异,如李欣等<sup>[29]</sup>研究了 3 种不同黏度的海藻酸钠的凝结性能,发现海藻酸钠的凝结性能随黏度的增大而减弱。辅料的某个物化参数可以有多种表示类型,不同的类型可以运用不同方法表征,所得结果可以推测该辅料的其他参数。黏度可以有多种表示类型,如动力黏度、运动黏度或特性黏度,利用毛细管法中的乌氏黏度计测量特性黏度,根据其数值可以推测高聚物的平均相对分子质量及其聚合度。

通过对辅料各物化参数的表征鉴别辅料的纯度、含量等,可以实现对辅料的质量更为简便严格的控制,进而开发出性能更加优良的辅料,满足药物制剂对安全性、有效性与稳定性的需要。

## [参考文献]

[1] Thaned Pongjanyakul, Sopaphan Kanjanabat. Influence of

pH Modifiers and HPMC viscosity grades on nicotine-magnesium aluminum silicate complex-loaded buccal matrix tablets [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2012, 13 (2):680.

- [2] 杨秀娟,洪燕龙,阮克锋,等. 基于制剂原料物理特性的止颤颗粒干法制粒处方与工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4):28.
- [3] 欧阳鸿武,黄誓成,王琼,等. 一种表征粉体流动性的新方法[J]. 中国有色金属学报, 2008, 18(12):2207.
- [4] 江亦川,杨敏. 乳糖粉体学性质的初步探讨[J]. 广东药学, 2002, 12(4):19.
- [5] 张益兰,田超,胡丹蓉,等. 直接压片辅料 LubriTose AN 的粉体学评价[J]. 药学学报, 2012, 47(5):640.
- [6] GOH EL M C, JOGANI P D. Functionality testing of a multifunctional directly compressible adjuvant containing lactose, polyvinylpyrrolidone, and croscarmellose sodium [J]. Pharm Technol, 2002, 3:64.
- [7] 刘宏飞,苏显英,潘卫三,等. 一种新型药用辅料—聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂的合成与表征[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(23):2047.
- [8] 王晋,张汝华. 乙基纤维素粉体学性质的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(2):102.
- [9] Xiaolang Chen, Jie Yu, Shaoyun Guo, et al. Surface modification of magnesium hydroxide and its application in flame retardant polypropylene composites [J]. J Mater Sci, 2009, 44:1324.
- [10] 杨燕,欧阳晓岳,叶南飏. 单硬脂酸甘油酯熔点分析方法研究[J]. 塑料助剂, 2012, (1):47.
- [11] 韩荣,李蒙,张海燕,等. 差示扫描量热法评价聚山梨酯 80 质量[J]. 医药导报, 2011, 30(11):1481.
- [12] 张喜文,刘智,杨春雁,等. DSC 法测定石蜡熔点[J]. 石油化工, 2003, 32(6):521.
- [13] 马萍,孙淑英,刘东春,等. 海藻酸钠理化参数的测定[J]. 中国海洋药物, 2000, 19(3):54.
- [14] 张朔,武凤兰. 国产甲壳胺流变学性质及其影响因素的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(7):324.
- [15] 熊佳佳,王柏. 卡波姆凝胶流变学特性及其影响因素研究[J]. 海峡药学, 2006, 18(4):34.
- [16] 熊左春,陈栋梁,李庆. 不同旋光度 PLGA 的制备及其结晶性能研究[J]. 合成化学, 2009, 17(3):292.
- [17] 马守栋,刘莉,刘邦国,等. 氧化葡聚糖的制备及表征[J]. 中国实用医药, 2008, 3(3):14.
- [18] 罗杰英,王玉蓉,张自然,等. 现代物理药剂学理论与实践 [M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2005:294.
- [19] 柴翠元,尹正龙,余伟,等. 微晶纤维素结晶度对压片性能影响探讨[C]. 烟台:中国药学会 2011 年中国药学会大会暨第 11 届中国药师周论文集, 2011.

## 粉防己有效成分的药理活性研究进展

邢志博<sup>1</sup>, 王凤梅<sup>2</sup>, 王翠平<sup>1</sup>, 慕强<sup>1</sup>, 王启堂<sup>1\*</sup>

(1. 青岛大学医学院第二附属医院, 山东 青岛 266042;  
2. 哈尔滨医科大学第二附属医院, 哈尔滨 150086)

**[摘要]** 对重要粉防己的药理活性进行文献整理与分析。粉防己的主要成分是粉防己碱和防己诺林碱, 在中医中常用来作为抗高血压、抗风湿及镇痛药等。近年来, 关于其化学研究、药理活性研究均取得了重要进展。粉防己药理研究发现其具有广泛的药理活性, 药理实验及临床报道药理活性包括抗肿瘤、抗肿瘤细胞多药耐药、神经保护等多个方面, 为粉防己的临床应用提供了丰富的研究资料。通过文献整理, 总结了粉防己不同活性成分单体的药理活性及作用机制, 为该药临床研究提供理论依据, 进而为其开发利用提供依据。

**[关键词]** 粉防己; 化学成分; 药理作用

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)09-0241-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfix.2014090241

## Advance on Study of Chemical Components, Pharmacological Effect of *Stephania tetrandra*

XING Zhi-bo<sup>1</sup>, WANG Feng-mei<sup>2</sup>, WANG Cui-ping<sup>1</sup>, MU Qiang<sup>1</sup>, WANG Qi-tang<sup>1\*</sup>

(1. The Second Affiliated Hospital of Qingdao Medical College, Qingdao 266042, China;  
2. The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**[收稿日期]** 20130518(002)

**[基金项目]** 黑龙江省科技攻关计划项目(Grant No. GC08C)

**[第一作者]** 邢志博, 博士, 主治医师, 从事中药单体抗肿瘤机制研究, Tel:0532-84961430, E-mail: xingzb73@163.com

**[通讯作者]** \* 王启堂, 教授, 从事乳腺癌基础与临床研究, Tel:0532-84961785, E-mail: wangqitangsir@sina.cn

- [20] Shinji Tamaki. Structural change of maize starch granules by ball-mill treatment[J]. Starch, 1998, 50:342.
- [21] 张丽, 杨德智, 吕扬. 有机化学药物的粉末 X 射线衍射实验条件分析[C]. 杭州: 第十届全国 X-射线衍射学术大会暨国际衍射数据中心(ICDD)研讨会论文集. 2009.
- [22] BUCKTON G, YONEMOCHI E, HAMMOND J, et al. The use of near infra-red spectroscopy to detect changes in the form of amorphous and crystalline lactose [J]. Int J Pharm, 1998, 168(2):231.
- [23] Brunil G, Berbennil V, Milanese C, et al. Physico-chemical characterization anhydrous D-mannitol [J]. Ther Analy Calorim, 2009, 95(3):871.
- [24] Yoshinari T, Forbes T. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition [J]. Int J Pharm, 2003, 258:121.
- [25] 陈先勇, 唐琴, 胡卫兵, 等. 孪生球状碳酸钙的直接混合沉淀法制备及表征[J]. 高等学校化学学报, 2010, 31(10):1940.
- [26] 谢慧军, 甘勇, 陈庆华. 近红外光谱分析技术在制剂领域中的应用[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(2):87.
- [27] 李文凯, 吴玉新, 黄志民, 等. 激光粒度分析和筛分法测粒径分布的比较[J]. 中国粉体技术, 2007, 13(5):10.
- [28] 张海燕, 邹伟魁, 宋民宪, 等. 《中国药典》2010年版药用辅料标准探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11):291.
- [29] 李欣, 陈立仁. 不同黏度的海藻酸钠制备海藻酸钙凝胶粒子研究[J]. 云南大学学报:自然科学版, 2010, 32(2):217.

[责任编辑 邹晓翠]