

◇ 药物分析 ◇

消炎去脂片不同工艺制备过程中指标成分含量变化研究

刘晓闯¹, 张艳艳², 高家荣¹, 陈浩¹, 韩燕全¹

(1. 安徽中医药大学第一附属医院, 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 安徽 合肥 230031;

2. 安徽医学高等专科学校, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 考察消炎去脂片不同工艺制备过程中指标成分含量变化情况。方法 分别采用真空干燥、微波干燥对组方提取、浓缩制备的流浸膏进行干燥, 制得干浸膏, 再分别加辅料制备成颗粒, 采用喷雾干燥制粒法将流浸膏直接喷雾干燥制粒, 超高效液相色谱法(UPLC)检测消炎去脂片干浸膏、成品颗粒中黄芩苷和栀子苷的含量, 考察真空干燥、微波干燥和喷雾干燥及制粒过程对指标成分含量变化的影响。结果 以组方中指标成分含量为指标, 真空干燥含量均最低, 喷雾干燥与微波干燥相近或互有高低。制粒、烘干过程对黄芩苷含量影响较大, 而对栀子苷含量影响不大。结论 不同干燥方法及制粒、烘干工艺对中药制剂制备过程中指标成分含量均有影响, 实际工艺研究中必须进行有效的筛选。

关键词:消炎去脂片; 真空干燥; 微波干燥; 喷雾干燥制粒; 湿法制粒; 超高效液相色谱法

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.012

Study on effect of different process on the index component content of Xiaoyan quzhi tablets during processing

LIU Xiaochuang¹, ZHANG Yanyan², GAO Jiarong¹, CHEN Hao¹, HAN Yanquan¹

(1. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China;

2. Anhui Medical College, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To compare effects of different process on the index component content of Xiaoyan quzhi tablets during processing. **Methods** Concentrated liquid extract of prescription extraction and preparation was dried by using vacuum drying and microwave drying for obtaining dry extract. Then dry extract and auxiliary materials were mixed to produce particles by spray drying granulating method. The contents of baicalin and gardenia of dry extracts and finished particle of Xiaoyan quzhi tablets were determined by ultra performance liquid chromatography (UPLC) to inspect the effect of vacuum drying, microwave drying, spray drying and granulation on the content changes of composition index. **Results** The index component contents of baicalin and gardenia in the formula as the index, the index component contents of baicalin and gardenia were the lowest by using vacuum drying, the index component contents of baicalin and gardenia were similar by using spray drying and microwave drying. Granulating and drying process have great influence on the content of baicalin, but have little effect on the content of geniposide. **Conclusions** The index component contents of Xiaoyan quzhi tablets can be affected by different drying methods and granulating, drying process, which showed that the selection of drying methods must be practical in the technology research.

Key words: Xiaoyan quzhi tablets; Vacuum drying; Microwave drying; Spray drying; Wet granulation; UPLC

消炎去脂片由黄芩、栀子、大黄、川芎、丹参、桑白皮等中药材组成, 属安徽中医药大学第一附属医院院内制剂, 主要功效为消炎去脂和活血消瘀, 用于痤疮、酒糟鼻、脂溢性皮炎等^[1]。刘和凤等^[2-3]在动物药理学实验中以大鼠足肿胀和棉球肉芽的干湿重量为指标对消炎去脂片的抗炎作用进行初步探讨, 研究表明: 消炎去脂片具有显著的抗炎作用。

基金项目: 安徽中医药大学临床科学研究基金项目(2012LC1-015B)

通信作者: 高家荣, 男, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向: 中药制剂工艺及质量标准研究, E-mail: zyfygj2006@163.com

为提高消炎去脂片的质量, 本实验拟通过对原制备工艺中干燥、制粒工艺进行优选, 以黄芩苷、栀子苷含量以及干浸膏的得率、性状为考察指标, 优选制粒、干燥工艺, 为制剂的实际生产提供参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器 Waters Acquity H-Class UPLC (美国 Waters 公司, 包括: 自动进样器、四元梯度泵、柱温箱、Waters Empower2 软件); YE-100 低温真空干燥箱(南京鑫长江制药设备有限公司); HWZ-15B 微波干燥箱(天水华圆制药设备科技有限责任公司);

D-49086 喷雾干燥制粒机(德国 Diosna 公司)。

1.2 试药 消炎去脂片稠膏(自制,稠膏在 60 ℃ 热测相对密度为 1.18);黄芩苷对照品(批号 110715-201302)、栀子苷对照品(批号 110749-201306)均购于中国药品生物制品检定所,乙腈(色谱纯)、甲醇(色谱纯)均购自 Sigma-aldrich 公司,其他试剂均为分析纯,实验用水为屈臣氏纯净水。

2 方法与结果

2.1 不同干燥方法制备的干浸膏

2.1.1 真空干燥 取实验室自制的消炎去脂片稠膏适量(相当于处方水提药材 1 000 g),采用 YE-100 型低温真空干燥箱进行干燥[实验过程中保持压力: -0.06 ~ -0.04 MPa,温度: (70 ± 5)℃],上述制备的干燥样品编号为 1。

2.1.2 微波干燥 取实验室自制的消炎去脂片稠膏适量(相当于处方水提药材 1 000 g),采用箱式微波真空干燥设备进行干燥[实验过程中保持温度: (70 ± 5)℃,微波功率恒定为 15 KW,频率恒定为 (2 450 ± 50) MHz],上述制备的干燥样品编号为 2。

2.2 干浸膏性状及干浸膏得率^[4] 分别从成品的颜色、形态等考察两种不同干燥方法制备的干浸膏,取各干燥工艺的成品干浸膏,称重,计算浸膏得率。结果见表 1。

表 1 不同干燥方法制备的干浸膏性状及干浸膏得率

干燥方法	性状	出膏率/%
微波干燥	为深褐色片状或粉末状固体	19.1
真空干燥	为黑褐色片状或粉末状固体	18.8

2.3 颗粒制备

2.3.1 喷雾干燥制粒 取实验室自制的消炎去脂片流浸膏适量(相当于处方水提药材 500 g),加处方同比例的大黄、川芎粉及淀粉作底料,喷雾干燥制粒(喷雾速度:0.1 kg · h⁻¹,雾化压力:0.2 MPa,物料温度:70 ℃,进风温度:120 ℃),干燥,整粒(过 14 目筛),制得成品颗粒作为样品 3。

2.3.2 湿法制粒 取“2.1”项下制备的真空干燥和微波干燥的干浸膏适量(相当于消炎去脂片处方药材 500 g),粉碎,加处方同比例的大黄、川芎粉及淀粉混合,制软材、制粒,热风循环干燥箱干燥[温度(70 ± 5)℃],整粒(过 14 目筛),制得成品颗粒作为样品 4 和样品 5。

2.4 黄芩苷含量的测定

2.4.1 色谱条件 Waters Acquity BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm);流动相采用乙腈(A)-水(B),具体洗脱程序见表 2;柱温保持为 30 ℃;流

速调整为 0.25 mL · min⁻¹;检测波长为 280 nm^[5-6]。

表 2 梯度洗脱程序

时间/min	乙腈/%	水/%
0	20	80
2	20	80
7	50	50
9	20	80
11	20	80

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称取黄芩苷对照品 5.05 mg 置于 5 mL 容量瓶中,色谱甲醇定容至刻度,轻震荡匀后,即为对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液制备 取上述 5 种样品研细,称取约 1.0 g 分别置于锥形瓶中,编号为样品 1~5,加提取溶剂甲醇 50 mL,称定样品溶液超声前重量,超声提取样品 30 min、冷却后,再次称定各样品锥形瓶重量。实验用分析甲醇补足样品溶液提取过程中减失的重量,震荡、滤过,续滤液即为编号为 1~5 的供试品溶液,备用。

2.4.4 方法学考察 自动进样对照品溶液 0.5、1、2、3、4、5 μL,标准曲线的 Y 轴表示峰面积, X 轴表示各样品溶剂的进样量,绘制后进行线性回归,回归方程及相关系数为: $Y = 792\ 180X - 368\ 277$, $r = 0.999\ 5$ 。结果表明,黄芩苷的浓度范围为 0.505 ~ 5.05 μg 时,其进样量与样品的峰面积呈良好的线性关系。供试品溶液 24 h 内稳定(RSD = 2.43%, $n = 6$),精密性好(RSD = 1.21%, $n = 6$),重复性好(RSD = 2.75%, $n = 6$),平均加样回收率 98.2%(RSD = 1.89%, $n = 6$)。

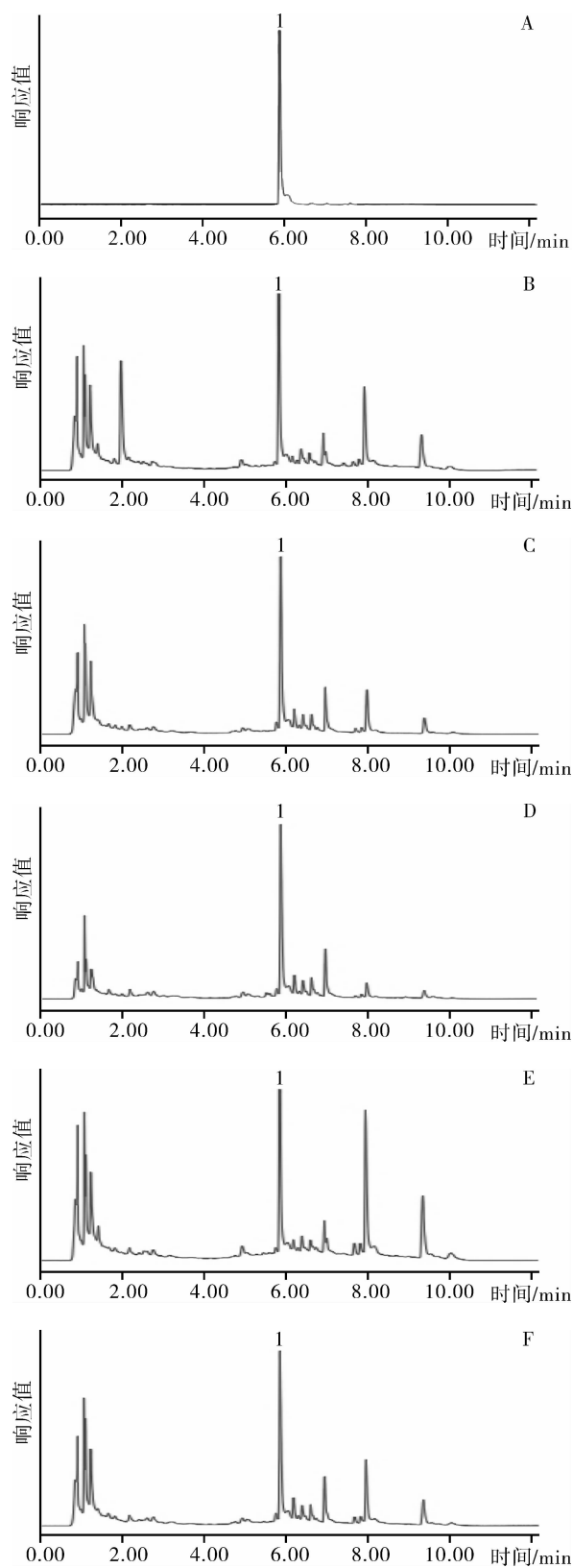
2.4.5 测定方法 分别精密吸取对照品溶液与 5 种供试品溶液各 1 μL,注入超高效液相色谱仪,按色谱条件测定峰面积,以外标一点法计算含量,对照品、5 种样品的色谱峰见图 1 所示。

2.5 栀子苷的含量测定

2.5.1 色谱条件^[7] 色谱柱 Waters Acquity BEH C₁₈ 柱(2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm);流动相:乙腈(A)-水(B),实验过程中,流动相恒定为 A:B = 12:88;柱温保持为 30 ℃;流速调整为 0.25 mL · min⁻¹;检测波长为 238 nm^[8-9]。

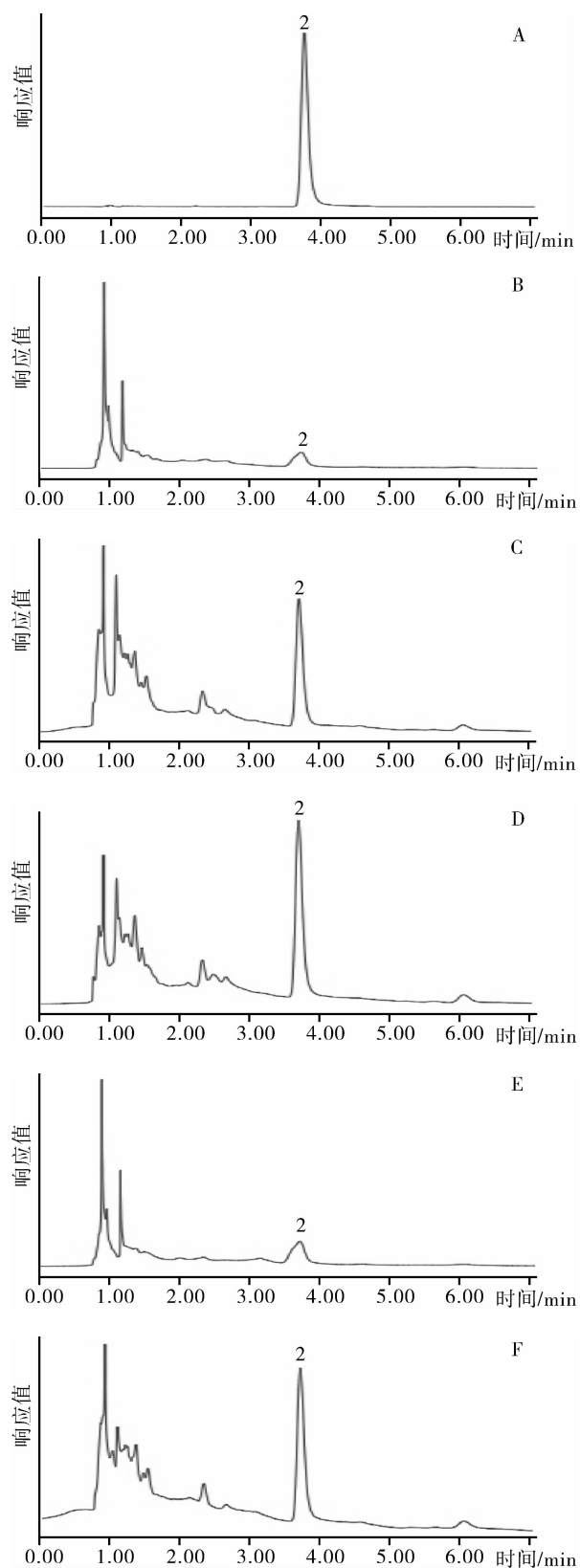
2.5.2 对照品溶液的制备 精密称取栀子苷对照品 2.04 mg 置于 10 mL 容量瓶中,色谱甲醇定容至刻度,轻震荡匀后,即为对照品溶液。

2.5.3 供试品溶液制备 同“2.4.3”制备方法制备供试品溶液。



注:1. 黄芩苷;A. 黄芩苷对照品;B. 真空干燥干浸膏;C. 微波干燥干浸膏;D. 喷雾干燥制粒颗粒;E. 真空干燥颗粒;F. 微波干燥颗粒。

图1 消炎去脂片不同制备工艺黄芩苷含量测定色谱图



注:2. 栀子苷;A. 栀子苷对照品;B. 真空干燥干浸膏;C. 微波干燥干浸膏;D. 喷雾干燥制粒颗粒;E. 真空干燥颗粒;F. 微波干燥颗粒。

图2 消炎去脂片不同制备工艺栀子苷含量测定色谱图

2.5.4 线性关系考察 自动进样对照品溶液 0.5、1.2、3、4、5 μL , 标准曲线的 Y 轴表示峰面积, X 轴表示各样品溶剂的进样量, 绘制后进行线性回归, 栀子苷: $Y = 1 \times 10^6 X - 576\ 350$, $r = 0.999\ 1$ 。结果表明, 栀子苷在 0.102 ~ 1.02 μg 范围内与峰面积呈良好的线性关系。供试品溶液 24 h 内稳定 ($\text{RSD} = 2.96\%$, $n = 6$), 精密度好 ($\text{RSD} = 2.48\%$, $n = 6$), 重复性好 ($\text{RSD} = 1.90\%$, $n = 6$), 平均加样回收率 100.71% ($\text{RSD} = 2.16\%$, $n = 6$)。

2.5.5 测定方法 分别精密吸取对照品溶液与 5 种供试品溶液各 1 μL , 注入超高效液相色谱仪, 按色谱条件测定峰面积, 以外标一点法计算含量, 对照品、5 种样品的色谱峰见图 2 所示。

2.6 含量测定结果 分别测得 5 种样品中黄芩苷及栀子苷含量, 再换算为每克水提药材中黄芩苷及栀子苷含量, 结果见表 3。

表 3 不同干燥方法制备的干浸膏及成品颗粒中黄芩苷及栀子苷含量/ mg

样品	含量(以每克水提药材计)	
	黄芩苷	栀子苷
1	38.62	8.21
2	40.73	10.58
3	34.93	8.27
4	21.12	6.47
5	30.90	6.18

3 讨论

从所得干浸膏性状观察, 微波干燥所得干浸膏性状为深褐色或粉末状固体, 颜色较真空干燥稍浅, 但真空干燥的出膏率稍高于微波干燥; 以干燥浸膏中黄芩苷和栀子苷含量为指标: 微波干燥远高于真空干燥, 喷雾干燥制粒所得样品中黄芩苷和栀

子苷含量高于湿法制粒。综合分析微波干燥、真空干燥和喷雾干燥制粒、湿法制粒工艺对浸膏得率和指标成分的量的影响, 结合消炎去脂片的性状确定其最佳干燥、制粒工艺为喷雾干燥制粒。

检测波长的选择: 参考 2015 版《中国药典》及相关文献^[10], 选择波长 280 nm 和 238 nm 分别检测黄芩苷和栀子苷, 确定流动相及梯度, 在上述筛选出的条件下, 黄芩苷和栀子苷的分离效果和峰型最好。

参考文献

- [1] 陈红霞, 张虹亚, 刘涛峰, 等. 消炎去脂片联合中药面膜治疗痤疮临床研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(3): 40-42.
- [2] 刘和风, 龙子江, 张虹亚, 等. 消炎去脂片抗炎作用实验研究[J]. 中国药房, 2002, 13(1): 13-14.
- [3] 张虹亚, 吕晓英, 龙子江, 等. 消炎去脂片治疗寻常痤疮的临床与实验研究[J]. 中国皮肤性病杂志, 2003, 17(5): 316-317.
- [4] 刘晓闯, 高家荣, 张艳艳, 等. 不同干燥方法对中药处方流浸膏干燥后质量的影响[J]. 药物生物技术, 2017, 24(1): 33-37.
- [5] 陈晓亮, 汪旭. 栀芩合剂质量控制方法的研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 38-41.
- [6] 张德静, 牛小彩. 复方地黄合剂及复方逍遥合剂中黄芩苷含量测定[J]. 上海医药, 2017, 38(5): 66-70.
- [7] 袁芳. HPLC 法测定逍遥颗粒中栀子苷的含量[J]. 安徽医药, 2013, 17(5): 762-763.
- [8] 唐德智, 严秀荣. HPLC 法测定清热暗疮丸中绿原酸、栀子苷、穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯含量[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 223-227.
- [9] 吴亚超, 杨文静, 张磊, 等. 栀子中栀子苷等 7 个化学成分测定及质量评价[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(10): 841-847.
- [10] 唐德智. 高效液相色谱波长切换法测定清肺抑火片中栀子苷、芒果苷和黄芩苷的含量[J]. 中南药学, 2016, 14(11): 1253-1256.

(收稿日期: 2017-03-28, 修回日期: 2017-05-14)

《安徽医药》要求来稿中应规范统计结果的解释和表达

当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称 (如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值 (如 $t = 2.26$, $\chi^2 = 4.48$, $F = 8.89$ 等), 应尽可能给出具体 P 值 (如 $P = 0.032$); 当涉及到总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。