

夏黄颗粒提取浸膏粉的粉体学和稳定性研究

肖瑞颖^{1,2,3}, 廖茂梁^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 胡 乔^{1,2,3}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院 中药现代制剂与中药质量控制技术国家和地方工程实验室, 天津 300193

摘要: **目的** 对夏黄颗粒提取浸膏粉进行处方前粉体学和稳定性研究, 为设计优良的颗粒制剂处方提供参考。**方法** 考察夏黄颗粒提取浸膏粉的主要粉体学参数, 如堆密度、休止角、溶化性、pH 值、吸湿性、临界相对湿度。以主要活性成分芦荟苷为指标, 考察高温、高湿和强光照射的影响。**结果** 夏黄颗粒提取浸膏粉流动性较差, 休止角大于 45°, 水溶性较好, 呈弱酸性, 临界相对湿度为 72%; 不耐高温, 易吸湿, 不耐光照。**结论** 夏黄颗粒提取浸膏粉应在密封、避光、干燥处储存。

关键词: 夏黄颗粒提取浸膏粉; 粉体学; 稳定性

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)04-0363-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.008

Micromeritic and stability studies on Xiahuang Granule extracts

XIAO Rui-ying^{1,2,3}, LIAO Mao-liang^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, HU Qiao^{1,2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technologies and Drug Metabolism, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. The National and Local Engineering Laboratory of the Modernized Chinese Medicine and Chinese Medicine Quality Control Techniques, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To evaluate the preformulation studies, such as micromeritic and stability studies on Xiahuang Granule extracts and to provide a reference for the design of fine particle formulation of design. **Methods** Powder micromeritics major parameters of Xiahuang Granule extracts, such as bulk density, angle of repose, dissolve resistance, pH value, moisture absorption, and critical relative humidity were studied. Aloin as the main active ingredient in the prescription was determined to compare the effects of high temperature, high humidity, and strong light on Xiahuang Granule extract, such as bulk density, angle of repose, dissolve resistance, pH value, moisture absorption, and critical relative humidity were studied. **Results** Xiahuang Granule extracts had the good water solubility with repose angle greater than 45 degrees, but poor mobility and weak acidity. The critical relative moisture of it was 72%. Xiahuang Granule extracts had not been resistant to high temperature, moisture absorption, and lightfast properties. **Conclusion** The powder of Xiahuang Granule extracts should be stored up on sealed, dark, and dry place.

Key words: Xiahuang Granule extracts; micromeritics; stability

夏黄颗粒来源于天津中医药大学第一附属医院临床经验方, 由芦荟、大黄、决明子等 10 味中药组成, 临床治疗阿片性便秘具有良好的疗效。蒽醌类物质作为方中主要活性成分, 性质不稳定。据文献

报道, 蒽醌类成分受温度、光照、湿度等因素的影响较大^[1-2]。因此, 本实验针对夏黄颗粒提取浸膏粉吸湿性强, 蒽醌类成分受热不稳定的特性, 对主要粉体学参数, 如堆密度、休止角、溶化性、pH 值、

收稿日期: 2013-12-03

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BA107B01); 天津市科技计划项目(13ZCZDSY00200)

作者简介: 肖瑞颖(1989—), 女, 天津中医药大学中药学专业硕士研究生, 研究方向为中药新药的研发与质量标准的建立。

Tel: 15222808927 E-mail: xiaory27@163.com

*通信作者 张铁军 Tel: (022)23006848 Fax: (022)23006843 E-mail: zhangtj@tjipr.com

吸湿性、临界相对湿度进行考察, 并选择方中含量较高的蒺藜苈类成分芦荟苷为考察指标, 对高温、高湿、光照的影响进行了研究, 以期为夏黄颗粒的剂型设计、制剂工艺以及产业化生产条件提供依据。

1 仪器与试药

Agilent 1100 高效液相色谱仪; AS3120 超声仪(江苏汉邦科技有限公司); Sartorius 十万分之一天平; Mettler Toledo 万分之一天平; 05C—141pH 计(上海虹益仪表有限公司); SHH—100GD 药品强光照箱(重庆市永生实验仪器厂); DGB/20—002 台式干燥箱(重庆试验设备厂); DK—98—II A 电热恒温水浴箱(天津泰斯特仪器有限公司)。

色谱纯甲醇、色谱纯乙腈(天津市康科德科技有限公司); 药用 95%乙醇(天津市科锐思精细化工有限公司); 水为娃哈哈纯净水。芦荟苷(批号 110787-200905, 含量测定用)购自中国食品药品检定研究院。

芦荟、大黄等药材均购自天津市中药饮片厂, 决明子购自于天津市安舜大药房, 均经天津药物研究院张铁军研究员鉴定, 符合《中国药典》2010 年版一部规定。

2 方法与结果

2.1 夏黄颗粒提取浸膏粉的制备^[3-4]

分别按处方量取芦荟、大黄、决明子等 10 味药材, 加 10 倍量 60%乙醇提取 2 次, 每次 1.5 h, 滤过, 合并精制滤液, 浓缩减压干燥, 粉碎, 即得夏黄颗粒提取浸膏粉末, 备用。

2.2 芦荟苷测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相: 乙腈—水(23:77), 体积流量: 1.0 mL/min, 检测波长: 355 nm, 柱温: 30 °C, 进样量: 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取芦荟苷对照品适量, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 124.5 μg/mL 对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取夏黄颗粒浸膏粉 0.15 g, 精密称定, 于三角瓶中, 精密加入甲醇 50 mL, 称定质量, 超声处理 20 min, 取出, 放凉至室温, 补充质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即为供试品溶液。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取 124.5 μg/mL 芦荟苷对照品溶液 2、4、6、8、10、15 μL, 按以上色

谱条件进样, 测定, 以芦荟苷峰面积值为纵坐标, 进样质量为横坐标绘制标准曲线, 得回归方程为 $Y=1237.1 X-0.351 9$, $r=0.999 9$, 结果表明芦荟苷在 0.249 0~1.867 5 μg 与峰面积线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 精密吸取 124.5 μg/mL 芦荟苷对照品溶液 10 μL, 按以上色谱条件连续进样 6 次, 测定芦荟苷峰面积, 计算得其 RSD 值为 0.41%。

2.2.6 稳定性试验 取夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130107)适量, 制备供试品溶液, 分别在 0、2、4、8、12、28 h 进样 10 μL 进行分析, 测定芦荟苷峰面积值, 计算得其 RSD 值为 1.79%, 表明供试品溶液在 28 h 内稳定。

2.2.7 重复性试验 精密称取夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130107)6 份, 制备供试品溶液, 进样测定, 计算得芦荟苷的质量分数的 RSD 值为 1.66%。

2.2.8 回收率试验 精密称取夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130107)0.075 g, 共 9 份, 分别精密加入 4.841 2、5.532 8、6.916 0 mg 芦荟苷对照品, 各 3 份, 制备供试品溶液, 进样测定, 计算得平均回收率为 97.5%, RSD 值为 0.71%。

2.2.9 样品测定 取 3 个批号(20130104、20130105、20130107)的夏黄颗粒样品, 制备供试品溶液, 进样测定, 外标法计算得样品中芦荟苷的质量分数分别为 3.68、3.76、3.67 mg/g ($n=3$)。色谱图见图 1。

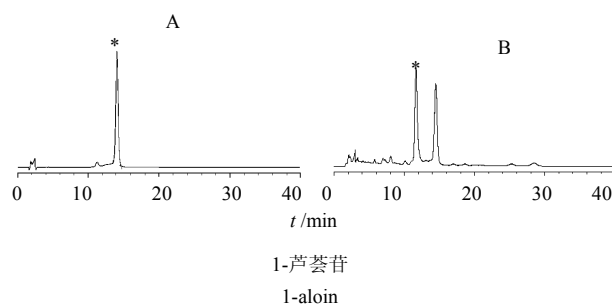


图 1 芦荟苷对照品(A)和夏黄颗粒(B)的 HPLC 图谱
Fig. 1 HPLC chromatograms of aloin reference substance (A) and Xiahuang Granule samples (B)

2.3 粉体学性质的测定

2.3.1 堆密度测定 分别将 3 批夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130104、20130105、20130107)放入干燥的量筒中, 轻轻振动, 读出其近刻度处的体积数(V); 将提取浸膏粉的质量作为(M), 计算堆密度(堆密度= M/V), 结果见表 1。

2.3.2 休止角测定 采用固定漏斗法, 将 3 只漏斗

表 1 堆密度的测定结果 (n=3)

Table 1 Determination of bulk density (n=3)

批 号	M/g	V/mL	堆密度/(g·mL ⁻¹)
20130104	3.0006	5.7	0.5264
20130105	3.0007	5.8	0.5174
20130107	3.0029	5.8	0.5177

串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处,小心地将 3 批夏黄提取浸膏粉(批号 20130104、20130105、20130107)沿漏斗壁倒入最上的漏斗中直到坐标纸上形成圆锥体尖端接触到漏斗口为止,由坐标纸测出圆锥底部的直径(2R),计算休止角 $\tan\alpha=H/R$,反复做 5 次,计算平均值,结果见表 2。

表 2 休止角的测定结果 (n=5)

Table 2 Determination of angle of repose (n=5)

批 号	H/cm	R/cm	$\alpha/(^{\circ})$
20130104	1.55	1.50	45.9
20130105	1.50	1.40	46.9
20130107	1.65	1.50	47.7

2.3.3 溶化率的测定^[5] 在干燥恒定的 5 mL 离心管(最小刻度 0.1 mL)中加入精密称定的夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130104、20130105、20130107),再精密加入沸水 5 mL,搅拌振荡 5 min,3 000 r/min 离心 15 min,弃去上清液,在 80 ℃将残渣烘干至恒定质量,精密称定,平行操作 2 次,计算溶化率分别为 82.8%、82.1%、83.3%。结果说明夏黄提取浸膏粉水溶性较好。

2.3.4 pH 值的测定 称取夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130104、20130105、20130107)适量,分别配制成质量浓度为 6.0、8.0、10.0 mg/mL 的稀释液,测定 pH 值,重复 3 次,结果表明,溶液呈酸性,见表 3。

表 3 pH 值的测定结果 (n=3)

Table 3 Determination of pH values (n=3)

批 号	pH 值		
	6.0 mg·mL ⁻¹	8.0 mg·mL ⁻¹	10.0 mg·mL ⁻¹
20130104	4.52	4.52	4.51
20130105	4.45	4.45	4.46
20130107	4.41	4.40	4.41

2.3.5 临界相对湿度测定^[6] 在已恒定质量的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的夏黄颗粒提取浸膏粉(批

号 20130107),准确称量后,置于盛有 54%、48%、44%硫酸及 NaBr、NaCl、KNO₃ 饱和溶液的干燥器内,称量瓶盖打开,于 20 ℃恒温培养箱中保持 72 h 后称定质量,平行操作 2 次,计算吸湿率。以相对湿度为横坐标作图,吸湿率为纵坐标,作吸湿曲线,吸湿曲线两端切线相交即得夏黄颗粒提取浸膏粉的临界相对湿度为 72%,结果见图 1。结果表明在实验和贮存时,环境湿度应控制在 72%以下,以减少水分对药物性质及稳定性地影响。

吸湿率=(吸湿后药粉质量-吸湿前药粉质量)/吸湿前药粉质量

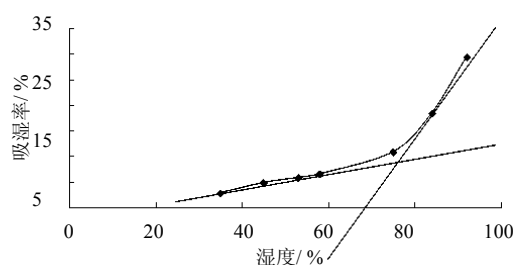


图 1 夏黄提取浸膏粉在不同湿度下的吸湿率

Fig. 1 Hygroscopic percent of Xiahuang Granule extracts in different relative humidity

2.3.6 吸湿性测定^[7] 将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 25 ℃的恒温培养箱内恒温 24 h,此时干燥器内的相对湿度为 75%。在已恒定质量的称量瓶底部放入厚约 2 mm 的夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130107),准确称定质量后置于氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器内(称量瓶盖打开),于 25 ℃恒温培养箱保存,定时称定质量,平行操作 2 次,吸湿曲线见图 2。结果表明,夏黄颗粒提取浸膏粉有较强的吸湿性,易在干燥处保存。

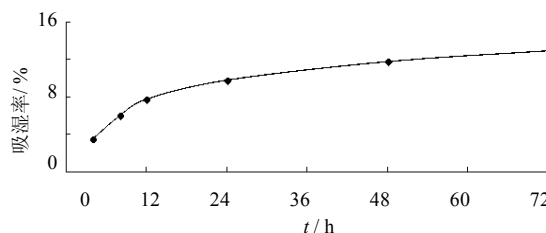


图 2 夏黄颗粒提取浸膏粉吸湿曲线

Fig. 2 Hygroscopic curve of Xiahuang Granule extracts

2.4 稳定性考察^[8]

2.4.1 高温试验 取适量夏黄颗粒提取浸膏粉(批

号 20130107) 置称量瓶中, 摊成厚度 5 mm 的薄层, 60 °C 烘箱中放置 10 d, 于 0、5、10 d 取样, 测定, 考察样品的质量和芦荟苷的变化, 结果见表 4。结果表明夏黄颗粒提取浸膏粉在高温条件下不稳定, 减失质量大于 1.5%, 因此夏黄颗粒提取浸膏粉应在干燥处储存, 避免高温。

表 4 高温试验结果

Table 4 Results of high temperature test

t/d	芦荟苷/%	与初始量 比值/%	减失质 量/g	减失质量 率/%
0	3.59	100.0	0	0
5	3.57	99.1	0.021 0	1.39
10	3.52	98.2	0.031 7	2.08

2.4.2 高湿度试验 取适量夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130107) 置称量瓶中, 摊成 5 mm 厚的薄层, 在 25 °C 相对湿度 (75±5) %、(90±5) % 的条件下放置 10 d, 于 0、5、10 d 取样, 考察样品的外观变化。结果表明, 样品在 5 d 即吸湿液化, 说明夏黄颗粒提取浸膏粉吸湿性很强, 在实验和样品贮存中要注意在干燥环境下操作。

2.4.3 强光照照射试验 取适量夏黄颗粒提取浸膏粉(批号 20130107) 置称量瓶中, 摊成 5 mm 厚的薄层, 置于光照仪器内, 在照度为 (4 500±500) lx 的条件下放置 10 d, 于 0、5、10 d 取样, 测定, 考察样品的外观和芦荟苷的变化, 结果见表 5。结果表明夏黄颗粒提取浸膏粉在强光照照射条件下, 10 d 内外观性状都无明显变化, 5 d 内芦荟苷有较大的下降, 10 d 所测芦荟苷较 0 d 时也有较大下降, 下降幅度超过 5%, 表明夏黄颗粒提取浸膏粉对光不稳定, 应在遮光处保存。

表 5 强光照照射试验结果

Table 5 Results of glare test

t/d	芦荟苷/%	与初始量 比值/%	性 状
0	3.85	100.0	黄色粉末
5	3.61	93.8	黄色粉末
10	3.59	93.2	黄色粉末

3 讨论

影响因素试验结果表明, 夏黄颗粒提取浸膏粉怕光、怕热、怕湿, 因此应在密封、避光、干燥处储存。通过溶化性、堆密度、休止角、吸湿性及临界相对湿度试验表明, 夏黄颗粒提取浸膏粉的水溶性较好,

但流动性较差, 有较强的吸湿性, 因此在选择制剂辅料时应选择易溶化、流动性好、临界相对湿度较大的辅料, 且在制粒时应控制相对湿度的范围。

实验建立了芦荟苷的 HPLC 测定方法, 并对其色谱条件进行了优选。参照《中国药典》2010 年版选取乙腈-水作为洗脱系统, 分别比较了 25:75、24:76、23:77 不同的流动相系统比例考察色谱分离效果, 结果以乙腈-水 (23:77) 分离效果较佳。此外, 对供试品溶液的制备方法进行了优选, 分别比较了回流提取和超声提取, 结果表明采用超声提取法较佳, 同时进一步考察了不同比例的甲醇、乙醇等提取溶剂, 结果表明以甲醇为提取溶剂时芦荟苷的提取率较高, 故选择甲醇为提取溶剂。同时对超声提取时间进行了考察, 结果显示以甲醇超声提取 20 min 提取效果较好。

如何针对中药复方多成分的特点进行中药提取浸膏粉粉体学及稳定性考察是当前研究的难点^[9], 本实验选择方中活性成分芦荟苷为指标, 对夏黄颗粒提取物浸膏粉进行了粉体学和稳定性的研究, 对后期剂型选择、工艺和质量控制奠定基础。

参考文献

- [1] 朱雪瑜, 郭鹏, 张铁军. 正交设计优选复方大黄颗粒中大黄蒽醌的提取工艺 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(5): 574-575.
- [2] 王 强, 罗 云, 金 城, 等. 干燥方式和条件对大黄水提液蒽醌和鞣质成分含量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(8): 893-896.
- [3] 胡 乔, 廖茂梁, 张铁军, 等. 正交试验法优选夏黄颗粒处方药材的乙醇提取工艺 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 519-522.
- [4] 胡 乔, 肖瑞颖, 廖茂梁, 等. 多指标成分测定结合全息谱法优化夏黄颗粒的提取工艺 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(3): 236-241.
- [5] 黄良永, 郑江萍, 王永惠. 舒肝扶正颗粒处方优选 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(11): 929-931.
- [6] 王 龙, 马 莉, 韩 峰, 等. 清脑镇静颗粒的处方优化 [J]. 天津中医药, 2011, 28(5): 421-423.
- [7] 孙殿甲, 滕 亮, 邢建国. 清热解毒颗粒剂提取工艺及制剂处方组成的研究 [J]. 西北药学杂志, 2011, 16(5): 215-218.
- [8] 王 涛, 郭 鹏. 阿奇霉素颗粒处方的筛选 [J]. 医药导报, 2009, 28(4): 503-504.
- [9] 张 利, 胡容峰. 六味地黄粉体吸湿性及其物理性质相关性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 2977-2981.