

$$F_3 = 0.636X_1 + 0.101X_2 + 0.140X_3 + 0.203X_4 + 0.452X_5 - 0.031X_6 + 0.327X_7 + 0.461X_8$$

$F_1$ 、 $F_2$ 、 $F_3$  分别表示 3 个主成分,  $X_1$ 、 $X_2$ …… $X_8$  分别表示各个色谱峰(峰 1、2……8)的经过标准化处理的值,因为在实际应用中,往往存在指标的量纲不同,本研究所采用的数据就存在量纲影响,所以在计算之前须先消除量纲的影响,而将原始数据 Z 标准化。

主成分分析在不损失样本特征值的数量和信息前提下,采用降维模式分类方法,将反映六味地黄丸薄层指纹图谱多维多信息特征的  $27 \times 8$  维参数用 3 个主成分来描述原有数据特征,不仅表明主成分分析确实能够起到降维作用,同时使繁多的求解目标简化,便于数据分析,而且原有信息损失少,适用于中药指纹图谱的数据挖掘。

### 3 讨论

中成药为复方制剂,其化学成分甚为复杂,其作用往往是多种成分协同作用的结果,而不仅仅是其中某几个有效成分的个别功效。本研究建立了六味地黄丸(胶囊)的薄层指纹图谱,并对收集到的 27 个样本进行测定,使用聚类分析及主成分分析化学模式识别的方法,对其进行了研究,两种方法分类结果可以互相印证,表明方法合理,说明将指纹图谱和模式识别结合进行质量控制是一种行之有效的方法。

在供试品溶液制备时比较了回流提取和超声提取、提取溶剂(乙醚、甲醇-乙醚、氯仿-石油醚(60~90℃)、醋酸乙酯-石油醚(60~90℃))、提取时间(30、60、90 min)对六味地黄丸的提取效果<sup>[6]</sup>。结果表明,在指定的色谱分析条件下,本实验采用的供试品溶液制备方法提取效果最好,能够最大限度地反映其总体特征。

在色谱条件优化中,最终确定了环己烷-醋酸乙酯(3:1)的展开体系,样品得到较好的分离。为了使尽量多的化合物被检测,展开完毕后喷以 10% 硫酸乙醇溶液于 100℃ 烘至斑点显色清晰,并采用 CAMAG Scanner 3 薄层色谱扫描系统,提取各色谱成分最大吸收的色谱图与不同波长的色谱图进行比较,当选择 366 nm 为检测波长时,色谱成分检出率最多,满足了信息量最大化的原则,故选择 366 nm 为扫描波长。

中药指纹图谱技术作为一种表征中药所含成分与其质量关系的有效手段,现已成为国内外广泛接受的中药质量评价模式。本实验运用薄层色谱法测定了不同厂家不同批次的六味地黄丸(胶囊)的指纹图谱,多指标同时测定并结合聚类和主成分分析法综合评价产品质量,并反映出了样本之间的共性和差异性。

经过本实验数据分析,六味地黄丸不同剂型间成分存在明显差异,成分量的差异将会影响到药物疗效,建议在剂型改革过程中,药物疗效进行重新评价,进而达到中药质量控制的最终目标保证药物临床安全有效。

#### 参考文献:

- [1] 高鹏,代龙. 薄层色谱法在中药指纹图谱研究中的应用[J]. 山东医药工业,2002,21(6):17-19.
- [2] 王喜军,张宁,孙晖. 六味地黄丸指纹图谱的研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(10):1004-1005.
- [3] 陈菲,李群力. 六味地黄丸的质量控制方法研究进展[J]. 中国医药导报,2008,5(7):19-21.
- [4] 于承浩,吕青涛,王晶. 聚类判别分析方法评价六味地黄丸质量的研究[J]. 山东中医药大学学报,2002,26(5):375-378.
- [5] 覃洁萍,王智猛,李梦龙. 化学计量学方法在中药鉴别及质量控制方面的应用[J]. 数理医药学杂志,2004,17(4):351-355.
- [6] 何作民,吴子超,钟向红,等. 六味地黄丸薄层色谱指纹图谱研究[J]. 中国药业,2002,11(9):36-37.

## 茵柏颗粒的喷雾干燥工艺研究

潘旭旺<sup>1</sup>, 田静<sup>1</sup>, 蒋小琴<sup>1</sup>, 刘金城<sup>1</sup>, 程巧鸳<sup>2</sup>

(1. 杭州市第六人民医院 药物实验室, 浙江 杭州 310014; 2. 浙江省食品药品检验所 中药室, 浙江 杭州 310004)

**摘要:**目的 对茵柏颗粒的喷雾干燥工艺进行优化。方法 以含水率和吸湿率为指标,并参考其流动性优选了加入浸膏的辅料;采用正交设计法,以复方中吸湿率和绿原酸质量分数作指标,确定了最佳工艺条件,并考察浸膏干粉的含水率、流动性和临界相对湿度。结果 加入 1% 的微粉硅胶、14% 的可溶性淀粉,可以极大地降低浸膏粉

收稿日期:2009-02-20

基金项目:浙江省中医药科技计划资助项目(2007CA115)

作者简介:潘旭旺(1982—),浙江浦江人,中药师,硕士,主要致力于药物新剂型、新制剂研究。

Tel/Fax:(0571)85463956 E-mail:pxuwang@163.com

的吸湿性;最佳工艺参数为进/出风温度 120 ℃/60 ℃、雾化压力 0.4 MPa、进料速度 700 mL/h、浸膏相对密度 1.15;最佳工艺条件干粉的含水率、休止角和临界相对湿度分别为 6.19%、50 ℃和 60.5%。结论 该工艺合理,茵柏颗粒产品稳定性好,为工业化生产提供了依据。

关键词:茵柏颗粒;喷雾干燥;吸湿性;绿原酸

中图分类号:R284.4;R286.02

文献标识码:B

文章编号:0253-2670(2009)11-1746-04

复方茵柏合剂为我院医院制剂,由茵陈、岩柏草、金钱草等 6 味中药组成,临床广泛用于治疗急性黄疸型肝炎和乙型肝炎。但合剂携带不便,口感欠佳,且久置易霉败变质,降低了患者的用药依从性,影响了疗效的发挥。为进一步提高产品质量,保证临床用药安全有效、稳定可控,本实验对其进行剂型改造,制备颗粒剂,采用正交试验设计对茵柏颗粒制备的喷雾干燥工艺进行考察,优选喷雾干燥的最佳条件,为该制剂的生产工艺改进提供依据。

### 1 仪器与试药

SD-1500 喷雾干燥机(上海沃迪科技有限公司);Agilent 1100 高效液相色谱系统(美国 Agilent 科技公司)及其工作站,包括 DAD 检测器,柱温箱,1200 型自动进样器;DZF-6051 型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);RE-6000 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);YEY20 中药煎药机(北京东华原医疗设备有限责任公司);KQ-1000DE 型超声清洗机(昆山市超声仪器有限公司);LXJ-II 型低速大容量离心机(上海安亭科学仪器厂)。

绿原酸对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110753-200413);微粉硅胶(批号 081002)、可溶性淀粉(批号 080521)、β-环糊精(批号 080912)均购自安徽山河辅料有限公司;实验所用饮片均购自杭州市中药饮片厂,经浙江省食品药品检验所中药室程巧鹭博士鉴定,均符合《中国药典》规定;乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

#### 2.1 辅料的选择

2.1.1 单一辅料的配伍:将复方提取浸膏浓缩到相对密度为 1.05(20 ℃),每次量取 300 mL,选取某一辅料如微粉硅胶分别以 3%、5%、10%、15%、20% 加入浸膏中,以吸湿率为指标,作单因素考察,以确定辅料的最佳用量。结果发现加入辅料后吸湿性降低,且辅料用量为 15% 时,吸湿性降至最低,所以实验确定以 15% 为辅料加入量。分别将微粉硅胶、可溶性淀粉、β-环糊精 3 种辅料以 15% 的量加入到备用液中,将以上 3 个样品和空白浸膏分别超声 15min,喷雾干燥。

2.1.2 含水率的测定<sup>[1]</sup>:利用烘干法测定 3 种不同

辅料处方喷雾干燥后干粉的含水率,结果见表 1。

表 1 干粉的含水率、吸湿率和流动性

Table 1 Water ratio, moisture absorption percent, and fluidity of dried powders

物料	含水率/%	吸湿率/%	流动性
微粉硅胶	4.90	16.58	较好
可溶性淀粉	4.35	13.16	稍差
β-环糊精	5.63	20.64	稍差
空白浸膏	6.95	22.79	粘结成团

2.1.3 吸湿性的测定:将底部盛有氯化钠过饱和溶液的玻璃干燥器放入 40 ℃烘箱中恒温 24 h,此时干燥器内的相对湿度为 75%。在已恒重的扁型称量瓶底部加入浸膏粉,精密称定后置于氯化钠过饱和溶液的干燥器中,在 40 ℃的恒温箱中保存,24 h 后吸湿达到平衡,取出扁型称量瓶,精密称定,计算吸湿率[吸湿百分率=(吸湿后质量-吸湿前质量)/(吸湿前质量)×100%]。3 种处方浸膏粉及空白浸膏粉的吸湿率见表 1。

2.1.4 2 种辅料的配伍:由表 1 结果选出喷雾干燥后含水率低、吸湿性小、流动性好的 2 种辅料(微粉硅胶、可溶性淀粉)配伍考察,得出最佳辅料加入量为:微粉硅胶 1%,可溶性粉淀 14%。

#### 2.2 绿原酸的 HPLC 法测定<sup>[2]</sup>

2.2.1 色谱条件:Agilent Zorbax Eclipse-C<sub>8</sub> 色谱柱(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.4% 磷酸溶液-水(6:74:20);体积流量:0.8 mL/min;检测波长:327 nm;柱温:25 ℃;进样量 10 μL。

2.2.2 标准曲线的绘制:取绿原酸对照品(五氧化二磷减压干燥 12 h)约 15 mg,精密称定,置于 25 mL 棕色量瓶中,用 50% 甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,得 0.6 mg/mL 对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 0.1、0.2、0.5、1、2 mL,分别置 10 mL 棕色量瓶中,用 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀。分别吸取上述溶液 10 μL,注入液相色谱仪,记录绿原酸峰面积。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,得回归方程  $Y=31.36 X-5.76(r=0.999 99)$ 。结果显示,绿原酸在 6~120 μg/mL 线性关系良好。

2.2.3 供试品溶液的制备:取喷干粉约 1 g,精密称定,置 25 mL 棕色量瓶中,加 50% 甲醇 20 mL,超声处理 30 min,放冷,加甲醇至刻度,摇匀,5 000 r/min 离

心 5 min, 取上清液, 即得干粉供试品溶液。用移液管精密移取浸膏 1 mL, 置 2 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 超声处理 30 min, 摇匀, 5 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 即得浸膏供试品溶液。

2.3 干燥工艺的正交试验设计与结果: 根据以上结果, 将微粉硅胶 1%, 可溶性淀粉 14% 加入备用液中, 以进/出风温度(A)、喷雾压力(B)、进料速度(C)、浸膏相对密度(D)为考察因素, 以喷雾干燥后的干粉吸湿率和绿原酸质量分数为指标, 选取  $L_9(3^4)$  正交表进行试验, 因素水平及试验结果见表 2、3, 方差分析结果见表 4。

表 2 因素水平

Table 2 Factors and levels

水平	因素			
	进/出风温度/°C	喷雾压力/MPa	进料速度/(mL·h <sup>-1</sup> )	浸膏相对密度
1	120/60	0.3	600	1.05
2	140/70	0.4	700	1.10
3	160/80	0.5	800	1.15

表 3 正交试验方案及结果

Table 3 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	吸湿率/%	绿原酸/(mg·g <sup>-1</sup> )
1	1	1	1	1	7.30	1.13
2	1	2	2	2	11.12	1.74
3	1	3	3	3	13.18	1.85
4	2	1	2	3	18.95	1.77
5	2	2	3	1	6.25	1.24
6	2	3	1	2	14.41	1.54
7	3	1	3	2	17.90	1.59
8	3	2	1	3	14.48	1.76
9	3	3	2	1	17.33	1.18
吸湿率						
$K_1$	10.533	14.717	12.063	10.293		
$K_2$	13.203	10.617	15.800	14.477		
$K_3$	16.570	14.973	12.443	15.537		
R	6.037	4.356	3.737	5.244		
绿原酸						
$K_1$	1.573	1.497	1.477	1.183		
$K_2$	1.517	1.580	1.563	1.623		
$K_3$	1.510	1.523	1.560	1.793		
R	0.063	0.083	0.086	0.610		

结果表明, 各因素对吸湿率影响大小顺序为  $A > D > B > C$ , 但影响不显著, 表明辅料确定后喷雾干燥对干粉吸湿率无明显影响; 绿原酸质量分数的各个因素的影响依次为  $D > C > B > A$ , 但除浸膏相对密度外, 其余因素均无显著性影响, 综合考虑两个指标, 确定最佳工艺为  $A_1 B_2 C_2 D_3$ , 即进/出风温度 120 °C/60 °C、雾化压力 0.4 MPa、进料速度为 700 mL/h、浸膏相对密度 1.15。

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	显著性
吸湿率 A	54.905	2	27.452 5	2.164	
B	35.856	2	17.928 0	1.413	
C(误差)	25.374	2	12.687 0	1.000	
D	46.116	2	23.058 0	1.817	
总和	162.251	8			
绿原酸 A(误差)	0.007	2	0.012 0	1.000	
B	0.011	2	0.004 0	1.571	
C	0.014	2	0.034 0	2.000	
D	0.595	2	0.284 0	85.000	$P < 0.05$
总和	0.627	8			

$F_{0.05}(2,2) = 19.00$

2.4 最佳工艺验证: 为进一步考察优选工艺的可靠性及稳定性, 按上述最佳工艺进行 3 次验证试验, 结果见表 5, 可以看出, 该工艺稳定可控, 重现性好。

表 5 验证试验结果

Table 5 Results of verification test

序号	吸湿率/%	绿原酸质量分数/(mg·g <sup>-1</sup> )
1	10.22	2.73
2	10.77	2.57
3	11.84	2.52

2.5 最佳工艺得浸膏粉的各指标测定: 利用烘干法测定最佳干燥工艺所得干粉的含水率为 6.19%。将漏斗固定在铁架台上, 干粉自漏斗上自由落下, 在半径为  $r$  的圆盘上形成堆集体, 测定堆集体的高度  $h$ , 则休止角  $\text{tg}\theta = h/r$ 。利用此方法测得最佳工艺浸膏粉休止角为 50 °C。根据文献报道<sup>[3]</sup>, 在 8 个已恒重的扁形称量瓶底部加入等量浸膏粉, 分别置于 8 种不同盐的饱和溶液的干燥器中, 于 25 °C 保存 24 h, 测定吸湿率, 以吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标作图, 见图 1, 得出最佳处方的临界相对湿度为 60.5%。

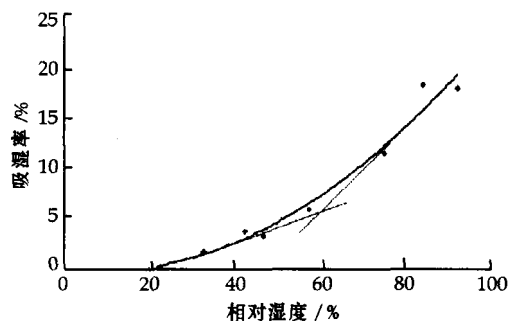


图 1 最佳处方的吸湿平衡曲线

Fig. 1 Balance curve on moisture absorption of optimum prescription

### 3 讨论

以单一微粉硅胶作辅料, 喷干后的粉末流动性

较好,但粉末含水量较高,吸湿性较大,并且微粉硅胶成本较高,不利于大量生产;以单一可溶性淀粉作辅料,含水量较低,吸湿性较小,但流动性不如微粉硅胶作单一辅料时好。所以本研究采用微粉硅胶与可溶性淀粉配伍得出最佳处方:微粉硅胶 1%,可溶性淀粉 14%。

实验过程中,考虑到是中药复方制剂,有效成分较复杂,并且大多含有黏液质、糖等成分,容易吸湿,所以取干粉吸湿率作为指标之一。绿原酸是本复方主要有效成分之一,但受热容易破坏,因此,取其在干粉中的量也作为指标之一,代表方中受热易破坏成分。综合两个指标,能较好控制药物成分的损失,提高工艺质量。

浸膏的相对密度对喷雾干燥效果影响最大。中药浸膏由于成分复杂,密度大,黏稠度就增大,雾化时形成的粒径也大,干燥速度慢,而且形成的粉末含水量高;如果相对密度太低,得到的颗粒粉细小,引湿性增加,被尾气带走的粉也增多,且蒸发水分量增

加,消耗较多能源,增加生产成本,效率也低。

由于中药提取液的喷干粉极易吸湿,故操作室内应适当控制空气的相对湿度,所得干粉应尽快密闭贮藏或至于干燥器中,并且要求在称量操作时力求迅速,在测定时要以扣除水分的干燥品计算,最大限度地保证实验结果的准确性。

本实验还作了喷雾干燥法和传统干燥法的比较研究。传统干燥法需要经过蒸发后干燥,时间长,效率低,成本高,人力资源浪费,而且干燥后结块,难以回收;而采用喷雾干燥法不但可以解决此类问题,而且可以大大提高浸膏粉的流动性及稳定性<sup>[4]</sup>。

参考文献:

[1] 中国药典[S]. 一部. 2005.  
 [2] 田 静,潘旭旺,蒋小琴. 复方茵柏颗粒中绿原酸的含量测定方法研究[J]. 中华中医药学刊,2009,27(3):555.  
 [3] 李 智,韩 静,岑 琴,等. 喷雾干燥法改善中药浸膏吸湿性的研究[J]. 中国药房,2007,18(27):2114.  
 [4] 王秀良,向大雄,赵绪元. 不同赋形剂及配方对中药喷雾干燥浸膏粉制粒的影响[J]. 中成药,2002,24(2):90.

## D-101 型大孔吸附树脂纯化生姜中 6-姜酚的研究

李群力<sup>1</sup>,许玲玲<sup>1</sup>,麻佳蕾<sup>1</sup>,蒋晓萌<sup>2\*</sup>

(1. 金华职业技术学院医学院,浙江 金华 321007; 2. 天津尖峰天然产物研究开发有限公司,天津 300457)

**摘要:**目的 研究 D-101 型大孔树脂分离纯化生姜提取物的工艺条件及参数。方法 以 6-姜酚的量为指标,采用大孔树脂法分离纯化生姜提取物。结果 最佳工艺为:提取物加入 30%乙醇充分溶解,提取物与溶剂之比为 1:120(g/mL),滤过,滤液以 2 mL/min 的流速上样,大孔树脂柱的径高比为 1:7,先用 6 BV 的水洗脱,再用 6 BV 75%乙醇洗脱,洗脱流速为 5 mL/min,75%乙醇洗脱液减压浓缩至干,6-姜酚的得率可达 3.91%(以提取物计)。

**结论** 该方法分离纯化生姜提取物可行。

**关键词:**生姜提取物;大孔树脂;6-姜酚;纯化

**中图分类号:**R286.02 **文献标识码:**B **文章编号:**0253-2670(2009)11-1749-04

生姜 *Zingiber officinale* Rosc. 是姜科姜属多年生草本植物,也是临床上常用中药。姜的化学成分复杂<sup>[1]</sup>,其中的姜酚、姜酮、姜烯酚等可能是姜油抗氧化等多种作用的主要物质基础<sup>[2]</sup>。姜酚具有很强的抗氧化、抗炎、清除自由基及抗肿瘤等作用,是生姜的主要活性成分,其中尤以 6-姜酚的量为高<sup>[3]</sup>。目前从生姜中分离纯化姜酚等有效成分多采用有机溶剂萃取法<sup>[4,5]</sup>或色谱法<sup>[6]</sup>,这些方法操作复杂,还需要耗费大量的有毒的有机溶剂,成本较高。大孔

吸附树脂具有吸附容量大,选择性好、吸附速度快、再生处理方便、使用周期长、节省费用等诸多优点。因此本实验采用大孔吸附树脂法纯化生姜提取物中 6-姜酚等有效成分,为进一步研制出高效的生姜制剂提供参考。

### 1 仪器与材料

BC-R501 旋转蒸发器(上海贝凯生物化工设备有限公司),MDS-6 微波萃取仪,Waters 2487 高

收稿日期:2009-02-07

基金项目:浙江省科学技术研究计划资助项目(2007C33018)

作者简介:李群力(1969—),女,硕士,教授,从事药理学教学与研究。Tel:(0579)82232082 E-mail:zjliql@yahoo.com.cn

\* 通讯作者 蒋晓萌 Tel:(0579)82326868 E-mail:jxm@163.com