

含挥发性成分中药牡丹皮和肉桂配方颗粒不同制备工艺的比较研究

王杰¹, 史德胜², 刘冰¹, 周军¹, 邵建强^{1*}, 唐素芳¹, 闫东³

1. 天津市药品检验所, 天津 300070

2. 天津丹溪国药研究所, 天津 300061

3. 天津市市场和质量管理委员会, 天津 300070

摘要: 目的 研究不同工艺对中药牡丹皮和肉桂配方颗粒中挥发性成分量的影响。方法 通过 HPLC 法测定不同制备工艺制得的牡丹皮配方颗粒中丹皮酚的量及肉桂配方颗粒中桂皮醛的量, 对其工艺进行比较研究。结果 常规工艺制得的配方颗粒中丹皮酚和桂皮醛的量明显低于先提取挥发油, 药渣提取物干燥后, 再将挥发油直接喷洒或环糊精包合后加入制得的配方颗粒。结论 含挥发性成分中药牡丹皮和肉桂配方颗粒的最佳工艺为先提取挥发性成分, 剩余药渣进行煎煮, 然后对挥发性成分进行包合, 制粒时再将其加入。

关键词: 牡丹皮配方颗粒; 肉桂配方颗粒; 丹皮酚; 桂皮醛; HPLC; 工艺比较

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)24-3687-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.24.013

Comparative study on different processes for Chinese materia medica *Moutan Cortex* and *Cinnamomi Cortex* formula granules containing volatile components

WANG Jie¹, SHI De-sheng², LIU Bing¹, ZHOU Jun¹, SHAO Jian-qiang¹, TANG Su-fang¹, YAN Dong³

1. Tianjin Institute for Drug Control, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Danxi Traditional Chinese Medicine Institute, Tianjin 300061, China

3. Tianjin Market and quality supervision and Management Committee, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To study the influence on the volatile components of Chinese materia medica (CMM) *Moutan Cortex* and *Cinnamomi Cortex* formula granules produced by different preparative processes. **Methods** The different preparative processes were compared by determining the content of paeonol in *Moutan Cortex* formula granule and cinnamaldehyde in *Cinnamomi Cortex* formula granule by HPLC. **Results** The contents of paeonol in *Moutan Cortex* formula granule and cinnamaldehyde in *Cinnamomi Cortex* formula granule produced by conventional process were significantly lower than those by the other processes, which was carried out as follows: extracting the volatile oil firstly, then drying the herb residue extract, adding the volatile oil by spaying directly or cyclodextrin inclusion finally. **Conclusion** The best process of CMM *Moutan Cortex* and *Cinnamomi Cortex* formula granules containing volatile components was as follows: extracting the volatile components firstly, then decocting the residues, and the volatile components was enclosed before adding in the granulation.

Key words: *Moutan Cortex* formula granule; *Cinnamomi Cortex* formula granule; paeonol; cinnamaldehyde; HPLC; process comparison

中药配方颗粒是以符合炮制规范的中药饮片为原料, 经现代工艺提取、浓缩、干燥、制粒而成的系列产品, 作为中药饮片在中医临床使用的一种补充形式, 目前尚处于科研试点阶段, 是中药传统汤剂的一个重大突破, 具有计量准确、便于调配、服

用方便、安全卫生等优点^[1]。

目前中药配方颗粒的制备工艺对大多数中药而言, 较传统汤剂有效成分提取更充分、药材利用率更高。但对一些含挥发性成分的中药, 常规工艺挥发性成分容易损失, 而这些损失的挥发性成分正是

收稿日期: 2015-09-01

基金项目: 天津市科技支撑计划重点项目(生物医药领域)——天津市配方颗粒质量标准研究(12ZCZDSY01000)

作者简介: 王杰(1962—), 男, 主任药师, 研究方向为中药质量与安全。Tel: (022)23374076 E-mail: tjyjsjie@sina.cn

*通信作者 邵建强(1965—)男, 主任药师, 研究方向为药品安全与质量控制。Tel: (022)23511859 E-mail: scda@eyou.com

有效成分,故影响其疗效。在《中国药典》2010年版收录的500多种药材中^[2],有十分之一的中药含有挥发性成分,因而对这类中药的配方颗粒进行工艺研究是十分必要的。对于这类中药,现有的技术是将挥发性成分先提取出来,再在制粒过程中加入使有效成分的量得以提高,从而保证了药效。为了进一步防止挥发性成分在放置过程中的损失,可采用 β -环糊精包合技术。

本实验以牡丹皮、肉桂为代表探究其配方颗粒的制备工艺。牡丹皮含有挥发性成分丹皮酚^[3];肉桂含有大量的挥发油,主要成分是桂皮醛^[4]。本实验通过比较不同工艺制备的牡丹皮配方颗粒中丹皮酚的量、肉桂配方颗粒中桂皮醛的量,研究挥发性成分中药配方颗粒制备工艺的合理性。

1 仪器与材料

高效液相色谱仪,包括LC-10A型高效液相色谱仪、SPD-10A紫外检测器、Anastar色谱工作站;BT-25-S型电子天平,北京赛多利斯仪器系统有限公司;HS-3120型超声波清洗仪,天津市恒奥科技发展有限公司。

对照品丹皮酚(批号110708-200506,质量分数>98%)、桂皮醛(批号110710-200915,质量分数为98.8%)均购于中国食品药品检定研究院;肉桂、牡丹皮饮片均购于天津饮片厂,均由天津市药品检验所吴贵华副主任药师鉴定,肉桂为樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮、牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹 *Peonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮;甲醇、乙腈为色谱纯,水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 配方颗粒的制备

2.1.1 牡丹皮配方颗粒的制备

(1) 工艺1:取牡丹皮饮片,加10倍量水煎煮2 h,滤过,药渣再加8倍量水煎煮1.5 h,滤过,合并2次滤液,浓缩,真空干燥,制粒,即得。每1 g颗粒相当于饮片5 g。

(2) 工艺2:取牡丹皮饮片,加10倍量水,浸泡4 h,水蒸汽蒸馏,在3 h内收集3倍量蒸馏液,于蒸馏液中加入5% NaCl,冰箱(冷藏,4℃)放置过夜(10 h),析出白色结晶,滤过,用冷水洗涤,45℃以下干燥,备用;药渣再加8倍量水煎煮1.5 h,滤过,合并滤液,浓缩,真空干燥,制粒,喷入丹皮酚乙醇溶液,即得。每克颗粒相当于饮片5 g。

(3) 工艺3:取牡丹皮饮片,按“2.1.1(2)”项工艺制备得到丹皮酚结晶,加适量乙醇溶解,在搅拌下缓缓滴入7倍量 β -环糊精溶液(取 β -环糊精加20倍量水,在50~60℃水浴中溶解,放置室温)中,滴毕后再搅拌30 min,冰箱(冷藏,4℃)放置过夜(10 h),滤过,用冷水洗涤,45℃以下干燥,备用;药渣再加8倍量水煎煮1.5 h,滤过,合并滤液,浓缩,真空干燥,加入包合物,混匀,制粒,即得。每克颗粒相当于饮片5 g。

2.1.2 肉桂配方颗粒的制备

(1) 工艺1:取肉桂饮片,加8倍量水煎煮2 h,滤过,药渣再加8倍量水煎煮1.5 h,滤过,合并2次滤液,浓缩,真空干燥,制粒,即得。每克颗粒相当于饮片5 g。

(2) 工艺2:取肉桂饮片,加入8倍水提油,收集挥发油;药渣再加8倍量水煎煮1.5 h,滤过,合并滤液,浓缩,真空干燥,制粒,喷入挥发油乙醇溶液,即得。每克颗粒相当于饮片5 g。

(3) 工艺3:取肉桂饮片,按“2.1.2(2)”工艺得到肉桂挥发油,加适量乙醇溶解,在搅拌下缓缓滴入6倍量 β -环糊精溶液(取 β -环糊精加20倍量水,在50~60℃水浴中溶解,放置室温)中,滴毕后再搅拌30 min,冰箱(冷藏,4℃)放置过夜(10 h),滤过,用冷水洗涤,45℃以下干燥,备用;药渣再加水8倍量煎煮1.5 h,滤过,合并滤液,浓缩,真空干燥,加入包合物,混匀,制粒,即得。每克颗粒相当于饮片5 g。

2.2 定量测定方法

2.2.1 丹皮酚测定的色谱条件^[5] 色谱柱为Diamonsil C₁₈柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相为甲醇-水(55:45);柱温35℃;体积流量1.0 mL/min;检测波长274 nm;进样量20 μ L。理论板数按丹皮酚峰计算应不低于3 000。对照品、供试品溶液色谱图见图1。

2.2.2 桂皮醛测定的色谱条件^[6] 色谱柱为Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相为乙腈-水(35:65);柱温35℃;体积流量1.0 mL/min;检测波长290 nm;进样量20 μ L。理论板数按桂皮醛峰计算应不低于3 000。对照品、供试品溶液色谱图见图1。

2.2.3 对照品溶液的制备 分别取丹皮酚、桂皮醛对照品适量,精密称定,加甲醇分别制成含丹皮酚168.3 μ g/mL、桂皮醛129.8 μ g/mL的溶液,作为储

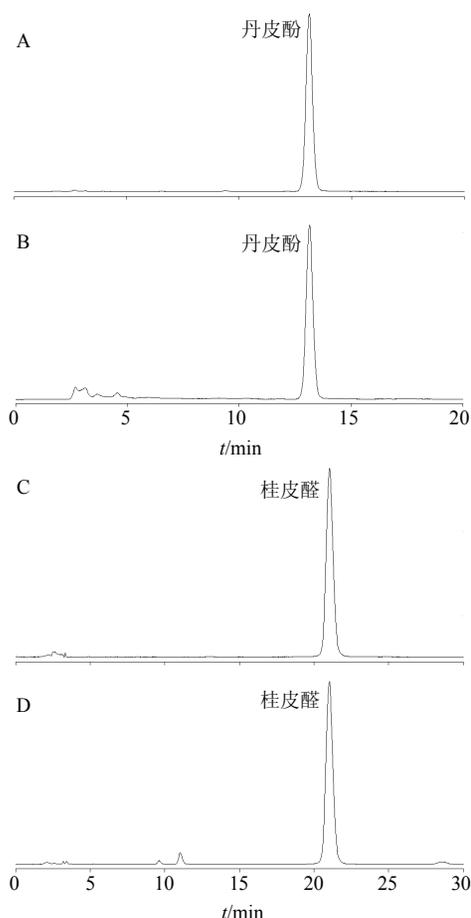


图1 丹皮酚对照品 (A)、牡丹皮配方颗粒供试品溶液 (B)、桂皮醛对照品 (C)、肉桂配方颗粒供试品溶液 (D) 的HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of paeonol reference substance (A), *Moutan Cortex* formula granule sample (B), cinnamaldehyde reference substance (C), and *Cinnammi Cortex* formula granule sample (D)

备液。再分别精密吸取 3.0 mL 至 25 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，即得。

2.2.4 供试品溶液的制备 取牡丹皮、肉桂配方颗粒适量，研细，精密称取 200 mg，置锥形瓶中，精密加入甲醇 50 mL，密塞，称定质量，超声处理 30 min，放凉，再称定质量，用甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，精密吸取续滤液 1.0 mL 置 10 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.2.5 线性关系试验 取上述 2 种对照品储备液，分别精密吸取 0.1、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL 置 25 mL 量瓶中，以甲醇稀释至刻度，摇匀。按“2.2.1”和“2.2.2”项色谱条件分别进样，测定峰面积值。以进样量为横坐标 (X)，相应的峰面积值为

纵坐标 (Y)，进行线性回归，得丹皮酚回归方程： $Y=2\ 642\ 476.3 X-3\ 691.3$ ， $r=0.999\ 9$ ；桂皮醛回归方程： $Y=3\ 942\ 103.6 X-6\ 221.6$ ， $r=0.999\ 9$ 。结果表明，丹皮酚在 13.46~673.20 ng，桂皮醛在 10.38~519.20 ng 与峰面积值呈良好的线性关系。

2.2.6 精密度试验 取质量浓度分别为丹皮酚 20.196 $\mu\text{g/mL}$ 、桂皮醛 15.576 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液，按“2.2.1”和“2.2.2”项色谱条件重复进样 6 次，测定峰面积值，其 RSD 值分别为 0.67% 和 0.56%，结果表明仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性试验 分别吸取牡丹皮供试品溶液、肉桂供试品溶液，按“2.2.1”和“2.2.2”项色谱条件分别在 0、1、2、4、6、8、24 h 进样，测定峰面积值，RSD 值分别为 1.68%、1.45%。结果表明牡丹皮供试品溶液在 24 h、肉桂供试品溶液在 8 h 内测定是稳定的。

2.2.8 重复性试验 分别取牡丹皮配方颗粒、肉桂配方颗粒，按“2.2.4”项下方法操作，平行制备 6 份，按“2.2.1”和“2.2.2”项色谱条件测定峰面积值，计算丹皮酚平均质量分数为 4.919%，RSD 为 1.11%；桂皮醛平均质量分数为 3.846%，RSD 为 1.21%。

2.2.9 回收率试验 精密称取已测定的配方颗粒各 100 mg，分别添加丹皮酚对照品溶液 (337.2 $\mu\text{g/mL}$ ，甲醇配制) 2.0 mL、桂皮醛对照品溶液 (1.321 2 mg/mL，甲醇配制) 3.0 mL，按“2.2.4”项下方法操作，各平行制备 6 份，按“2.2.1”和“2.2.2”项色谱条件测定峰面积值，计算回收率。结果丹皮酚的平均回收率为 99.50%，RSD 为 1.53%；桂皮醛的平均回收率为 99.01%，RSD 为 1.41%。

2.2.10 样品的测定 分别取不同工艺制备的牡丹皮、肉桂配方颗粒各 3 批，适量，研细，按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液。按“2.2.1”和“2.2.2”项色谱条件测定，并计算牡丹皮、肉桂配方颗粒中丹皮酚、桂皮醛的量。结果见表 1、2。

3 讨论

为进一步探究含挥发性成分配方颗粒的工艺合理性，本实验选择了组方中含有牡丹皮、肉桂的桂附地黄汤为例，测定了桂附地黄汤传统饮片汤剂中丹皮酚、桂皮醛的量，对应 3 批结果换算成牡丹皮中含丹皮酚为 3.74、5.95、4.82 mg/g；肉桂中含桂皮醛为 1.93、3.00、2.36 mg/g。结果表明，常规工艺制得的配方颗粒 2 种成分的量远远低于传统饮片

表1 牡丹皮配方颗粒中丹皮酚测定结果

Table 1 Determination of paeonol in *Moutan Cortex* formula granule

批次	丹皮酚/(mg·g ⁻¹)		
	工艺1	工艺2	工艺3
1	0.91	9.83	10.47
2	1.62	12.91	14.24
3	1.39	11.61	12.31

表2 肉桂配方颗粒中桂皮醛测定结果

Table 2 Determination of cinnamaldehyde in *Cinnamomi Cortex* formula granule

批次	桂皮醛/(mg·g ⁻¹)		
	工艺1	工艺2	工艺3
1	0.51	7.68	8.42
2	0.83	9.25	10.28
3	0.67	8.63	9.54

汤剂, 而采用先将挥发性成分提取出来, 再在制粒中加入的工艺2种成分的量均高于传统饮片汤剂, 说明此工艺是合理的, 按此工艺制备的配方颗粒是可以代替饮片使用的。

据文献报道^[7-8], 采用β-环糊精包合丹皮酚技术, 可以大大提高丹皮酚稳定性。因β-环糊精与挥发性成分的包合过程是一个物理过程, 不发生化学变化, 保证挥发性成分的药理作用, 提高其在储存

过程中的稳定性^[9-10]。因此本实验也采用先提取挥发性成分, 再用β-环糊精包合的工艺, 提高了中药配方颗粒中丹皮酚和桂皮醛的量。

参考文献

- [1] 王绍龄. 浅析中药饮片与中药配方颗粒在临床应用的优缺点 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2012, 29(4): 477-478.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [3] 胡红宇, 杨郁, 于能江, 等. 牡丹皮化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(21): 1793-1794.
- [4] 袁阿兴, 覃凌, 姜达衢. 肉桂化学成分的研究 [J]. 药学通报, 1981, 16(10): 55.
- [5] 汪健音. 高效液相法测定六味地黄口服液丹皮酚的含量 [J]. 现代中药研究与实践, 2005, 19(5): 46-47.
- [6] 王也, 裘国丽, 黄华. 高效液相色谱法测定丁桂儿脐贴中丁香酚和桂皮醛含量 [J]. 中国药业, 2011, 20(10): 43-44.
- [7] 张振海, 贾晓斌, 陈彦, 等. 丹皮酚羟丙基甲基纤维素包衣颗粒的稳定性研究 [J]. 中成药, 2012, 34(9): 1804-1806.
- [8] 董晓旭, 付京, 尹兴斌, 等. 丹皮酚β-环糊精包合物稳定性考察 [J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(4): 377-378.
- [9] 曹新志, 金征宇. 环糊精包合物的制备方法 [J]. 食品工业科技, 2003, 24(10): 158-160.
- [10] 杨建文, 任晓亮, 戚爱棣. 环糊精及其衍生物在中药提取中的应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 208-213.