

复方板蓝根利咽颗粒中试工艺过程评价研究

徐益清^{1,2}, 许光辉^{1*}, 罗友华^{1*}, 杨辉¹, 黄亦琦¹, 曾伟成¹, 贾玉龙¹, 戚欢阳¹

1. 厦门市医药研究所 厦门市天然药物研究与开发重点实验室, 福建 厦门 361008

2. 泉州市中医院, 福建 泉州 362000

摘要: **目的** 评价复方板蓝根利咽颗粒的中试工艺过程。**方法** 以6种有效成分[腺苷、(R,S)-告依春、甘草苷、安格洛苷C、哈巴俄苷、甘草酸铵]损失量、累积损失率和HPLC特征图谱相似度为指标, 评价并比较2批复方板蓝根利咽颗粒陶瓷膜微滤、浸膏真空浓缩、浸膏真空干燥、颗粒常压干燥4个关键工序过程质量。**结果** 2批甘草酸、哈巴俄苷、(R,S)-告依春、甘草苷的总损失率为50.06%~66.99%, 安格洛苷C、腺苷的总损失率为35.49%~41.90%。2批批内各物料6种有效成分总量从高到低顺序均为膜滤前液>膜滤后液>浓缩液>干膏粉>成品颗粒, 4个关键工序损失率从大到小顺序为浸膏真空干燥>陶瓷膜微滤>浸膏真空浓缩、颗粒常压干燥, 2批浸膏真空干燥损失量分别为0.545 9、0.737 5 mg/g, 该工序是主要损失工序; 2批全程总损失率分别为48.15%、50.85%。2批批内各物料HPLC特征图谱相似度随工序增加从0.998降到0.818。2批成品间HPLC特征图谱相似度良好(相似度为0.999)。**结论** 批间成品质量一致性良好。该研究为复方板蓝根利咽颗粒中试生产过程控制提供依据。在中药制剂工艺现代化和规范化中, 应尽量采用低温短时间加热的温和工艺, 减少制备工序, 以降低中药提取液(汤剂)中有效成分在制备过程中的损失, 更好保持中药制剂和原提取液(汤剂)质量和疗效的一致性。

关键词: 复方板蓝根利咽颗粒; 中试工艺; 过程评价; 陶瓷膜微滤; 真空浓缩; 真空干燥; 损失率; HPLC; 特征图谱

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)14-3261-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.14.011

Pilot technological process evaluation of Compound Banlangen Liyan Granules

XU Yi-qing^{1, 2}, XU Guang-hui¹, LUO You-hua¹, YANG Hui¹, HUANG Yi-qi¹, ZENG Wei-cheng¹, JIA Yu-long¹, QI Huan-yang¹

1. Xiamen Key Laboratory of Natural Medicine Research and Development, Xiamen Medicine Institute, Xiamen 361008, China

2. Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Quanzhou 362000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the pilot technological process of Compound Banlangen Liyan Granules (CBLG). **Methods** According to the indexes of six effective ingredients loss amount, accumulated loss rate, and HPLC characteristic spectrum similarity, the process quality of four key processes was evaluated and compared, such as microfiltration of ceramic membrane, vacuum concentration of extract, vacuum drying of concrete, and atmospheric drying of granules. **Results** It was found that the total loss rates of glycyrrhizic acid, harpagoside, (R,S)-epigallocatechin gallate, liquiritin in two batches were 50.06%—66.99%, and angoroside C, adenosine were 35.49%—41.90%. The total content of the six effective ingredients of each material within the same batch of the two pilot batches from high to low were as follows: extract solution before membrane filtration > extract solution after membrane filtration > concentrate extract solution > dried concrete powder > granules of finished product. The comparison among four key processes loss rates was as follows: vacuum drying of concrete > ceramic membrane microfiltration > vacuum concentration of extract, atmospheric drying of granules. Loss amount of concrete vacuum drying process of the two pilot batches were 0.545 9 and 0.737 5 mg/g, and the process was the major loss process. The total loss rates of the two pilot batches were 48.15%, 50.85%, respectively. The HPLC characteristic spectrum similarity of each material within the same batch of the two pilot batches decreased from 0.998 to 0.818 with increasing process. The HPLC characteristic between the two batches of finished products was good (the similarity was 0.999). **Conclusion** The consistency of the finished product quality between two batches was good. The study provided a basis for pilot production process

收稿日期: 2018-01-19

基金项目: 厦门市科技惠民项目(3502Z20164084); 福建省医学创新课题资助(2016-CXB-16)

作者简介: 徐益清(1992—), 女, 硕士, 研究方向为中药制剂及质量控制研究。Tel: (0592)2050262 E-mail: 864784269@qq.com

*通信作者 罗友华(1971—), 男, 硕士生导师, 主任药师, 主要从事中药制剂及质量控制研究。Tel: (0592)2050262 E-mail: youhualuo@163.com

许光辉(1979—), 男, 硕士生导师, 副研究员, 主要从事中药新药研发。Tel: (0592)5957216 E-mail: xghcxm@163.com

control of CBLG. In the modernization and standardization study of traditional Chinese medicine preparation process, mild process of low temperature and short time heating should be applied as far as possible. It can reduce the effective components loss of original extract (decoction of herbal medicine) in the preparation process and maintain the quality and efficacy consistency of traditional Chinese medicine preparation and original extract (decoction of herbal medicine).

Key words: Compound Banlangen Liyan Granules; pilot process; process evaluation; ceramic membrane microfiltration; vacuum concentration; vacuum drying; loss ratio; HPLC; characteristic spectrum

中药制剂的质量均一性与药材种植、饮片生产、制剂工艺、生产设备、质量标准等环节紧密相关,应用全过程质量控制的方法可较好地保持不同批次中药产品间的质量一致性^[1-5]。

复方板蓝根利咽颗粒(Compound Banlangen Liyan Granules, CBLG)是厦门市医药研究所应用多年治疗急慢性咽喉炎的医院制剂,由板蓝根、玄参、甘草制成。现代研究表明,板蓝根抗病毒作用的主要成分集中在大极性部位,(*R,S*)-告依春是其抗病毒活性成分之一,腺苷、尿苷、鸟苷等核苷类成分能干扰病毒核酸的合成,也是抗病毒的活性成分^[6-7];哈巴俄苷为玄参滋阴作用的物质基础,苯丙素苷类代表性成分安格洛苷 C 有极强的抗炎活性,都是玄参的特征性有效成分^[8-9];甘草中的甘草酸和甘草苷分别是其三萜类和黄酮类有效成分中重要的活性成分^[10]。故本研究采用 HPLC 同时测定君药板蓝根中(*R,S*)-告依春和腺苷、臣药玄参中哈巴俄苷和安格洛苷 C、佐使药甘草中甘草苷和甘草酸 6 种有效成分的含量,并以此 6 种有效成分损失量、累积损失率和 HPLC 特征图谱相似度为指标,评价并比较 2 批 CBLG 中试工艺过程,研究 CBLG 陶瓷膜微滤、浸膏真空浓缩、浸膏真空干燥、颗粒常压干燥 4 个关键工序过程质量,为评价中药制剂批间质量和中试工艺过程品质提供参考。

1 仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司,包括低压四元泵,自动进样器,恒温箱,DAD 紫外检测器,Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),Chem station 色谱工作站;XS205 电子分析天平,瑞士梅特勒·托利多公司,*d*=0.01 mg。DM-500 多功能提取罐、ZWM-200 真空浓缩罐、ZG-10 真空干燥器,天津大明制药设备厂;陶瓷膜小试设备,江苏久吾高科技股份有限公司,膜材质 Al₂O₃,膜孔径 200 nm,膜面积 0.1 m²。

乙腈(批号 810902)、甲醇(批号 15110258),色谱纯,Tedia 公司;冰乙酸,批号 1504262,色谱纯,天津市光复精细化工研究所;正丁醇,批号

140218,分析纯,西陇化工有限公司。对照品腺苷(批号 110879,质量分数 100%)、甘草苷(批号 111610-201106,质量分数 93.7%)、甘草酸铵(批号 110731-201418,质量分数 93.1%)均购自中国食品药品检定研究院;对照品(*R,S*)-告依春(批号 150327,质量分数 99.7%)、安格洛苷 C(批号 150305,质量分数 99.32%)、哈巴俄苷(批号 19210129,质量分数 98.97%)均购自北纳创联生物技术研究院;糊精(批号 20160804),药用级,山东聊城阿华制药股份有限公司;95%乙醇(批号 20150205),药用级,安徽江汇生物技术有限公司。

板蓝根(批号 20151029)、玄参(批号 20160312)、甘草(批号 20160707)等饮片均购自福建省尤溪仙锦药业有限公司,经厦门市医药研究所杨辉副主任药师鉴定板蓝根为十字花科植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的干燥根,玄参为玄参科植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根,甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiz uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎,均符合《中国药典》2015 年版正品要求。

2 方法与结果

2.1 CBLG 中试制备工艺

经前期研究^[11-12]确定 CBLG 制备工艺如下:称取板蓝根 8.4 kg、玄参 2.8 kg、甘草 1.12 kg 等饮片,加入 8 倍量水,煮沸提取 3 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,在真空度-0.07~-0.09 MPa 下浓缩至含生药质量浓度 0.2 g/mL(检测点 1,膜滤前液);200 nm 陶瓷膜滤过(检测点 2,膜滤后液);将滤液在真空度-0.07~-0.09 MPa 下浓缩得密度为 1.20~1.25(50~60 °C)的浸膏(检测点 3,浓缩液);加入一定比例糊精搅匀后,在真空度-0.085~-0.095 MPa、60 °C 干燥得干浸膏;粉碎,按每剂处方制成成品颗粒 18 g 的日服剂量补加适量的糊精,混匀(检测点 4,干膏粉);用 80%乙醇制粒,常压 70 °C 干燥,整粒,喷洒一定比例的薄荷素油混匀后密封 24 h(检测点 5,成品颗粒);检验,包装,入库,即得 20161102 批 CBLG。同法制备 20161103 批 CBLG。

2.2 色谱条件

色谱柱为 Zorbax SB-C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-0.15%乙酸水溶液, 梯度洗脱: 0~12 min, 5%乙腈; 12~16 min, 5%~10%乙腈; 16~26 min, 10%~21%乙腈; 26~36 min, 21%~23%乙腈; 36~37 min, 23%~24%乙腈; 37~45 min, 24%~27%乙腈; 45~48 min, 27%~33%乙腈; 48~55 min, 33%~50%; 55~61 min, 50%~80%乙腈; 61~63 min, 80%~100%乙腈; 63~68 min, 100%乙腈; 68~69 min, 100%~5%乙腈; 69~78 min, 5%乙腈; 多波长切换: 0~12 min, 260 nm; 12~17 min, 240 nm; 17~32 min, 275 nm; 32~38 min, 330 nm; 38~78 min, 260 nm; 柱温 35 ℃; 体积流量 1.0 mL/min; 进样量 10 μL。供试品、混合对照品及空白溶剂色谱图见图 1。

2.3 供试品溶液的制备

2.3.1 膜滤前液供试品溶液 分别取相当于含生药量 30 g 的 2 批 (20161102、20161103, 下同) CBLG

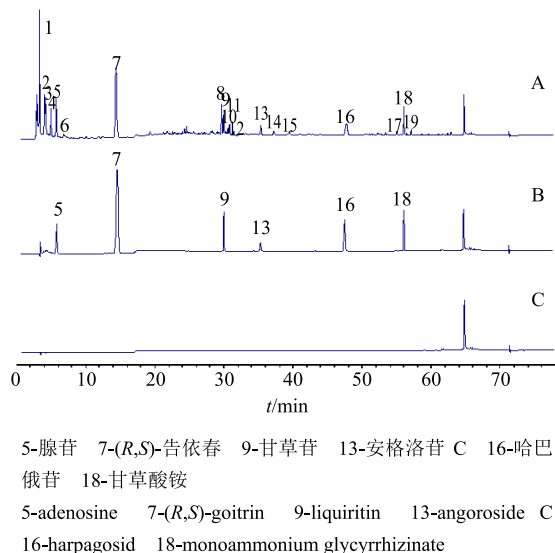


图 1 CBLG 供试品 (A)、混合对照品 (B) 和空白溶剂 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of CBLG test samples (A), mixed references substances (B), and blank solvent (C)

水提液膜滤前液, 减压浓缩到 95~99 mL, 冷却到室温后小心移入 100 mL 量瓶中, 用纯化水定容, 使含生药量质量浓度相当于 0.3 g/mL, 加甲醇 100 mL, 摇匀, 1 200 r/min 离心 15 min, 小心吸取上清液, 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.3.2 膜滤后液供试品溶液 分别取相当于含生药量 30 g 的 2 批 CBLG 水提液膜滤后液, 后同“2.3.1”项方法制备。

2.3.3 浓缩液供试品溶液 分别取相当于含生药量 30 g 的 2 批 CBLG 水提液浓缩液, 用纯水稀释至 100 mL, 使含生药量质量浓度相当于 0.3 g/mL, 后同“2.3.1”项方法制备。

2.3.4 干膏粉供试品溶液 分别取相当于含生药量 30 g 的 2 批 CBLG 干膏粉, 精密称定, 加纯水 50 mL, 称定质量, 超声 30 min, 用纯水补足损失的质量, 使含生药量质量浓度相当于 0.3 g/mL, 加甲醇 50 mL, 摇匀, 1 200 r/min 离心 15 min, 小心吸取上清液, 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.3.5 成品颗粒供试品溶液 分别取相当于含生药量 30 g 的 2 批 CBLG 成品, 精密称定, 加纯水 50 mL, 后同“2.3.4”项方法制备。

2.4 CBLG 中试制备工艺过程评价

分别取 2 批 CBLG 各 4 个工序 5 个检测点供试液, 按“2.2”项色谱条件测定, 记录峰面积, 计算各物料相当于每克复方生药中有效成分的含量 (质量分数), 用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件 (2004A 版)”计算 HPLC 特征图谱相似度。20161102 批 CBLG 6 种有效成分质量分数、损失量、累积损失率及 HPLC 特征图谱相似度结果见表 1~4、图 2; 20161103 批 CBLG 结果见表 5~8、图 3。

损失量=工序前物料中有效成分含量-工序后物料中有效成分含量

累积损失率=(膜滤前液中有效成分含量-到该工序后物料中有效成分含量)/膜滤前液中有效成分含量

从表 1~3、5~7 可见, 2 批中试 CBLG 批内 4

表 1 20161102 批 CBLG 各工序物料每克复方生药中 6 种有效成分含量

Table 1 Contents of six effective ingredients of each process material in each gram of compound crude drugs of batch 20161102

物料	质量分数/(mg·g ⁻¹)						6 种有效成分总量
	腺苷	(R,S)-告依春	甘草苷	安格洛昔 C	哈巴俄苷	甘草酸	
膜滤前液	0.389 3	0.256 6	0.156 2	0.199 1	0.298 4	0.585 9	1.885 6
膜滤后液	0.358 0	0.237 6	0.147 6	0.182 0	0.281 8	0.466 1	1.673 1
浓缩液	0.338 0	0.223 0	0.136 7	0.168 1	0.260 7	0.415 8	1.542 3
干膏粉	0.232 4	0.122 1	0.082 1	0.121 7	0.145 7	0.292 4	0.996 4
成品颗粒	0.235 8	0.127 0	0.078 0	0.123 5	0.143 8	0.269 5	0.977 7

表 2 20161102 批 CBLG 中 6 种有效成分在每一步工序的损失量

Table 2 Loss amount of six effective ingredients in every process of batch 20161102

工序	损失量/(mg·g ⁻¹)						6 种有效成分总量
	腺苷	(R,S)-告依春	甘草苷	安格洛苷 C	哈巴俄苷	甘草酸	
陶瓷膜微滤	0.031 3	0.019 0	0.008 6	0.017 1	0.016 6	0.119 8	0.212 5
浸膏真空浓缩	0.020 0	0.014 6	0.010 9	0.013 9	0.021 1	0.050 3	0.130 8
浸膏真空干燥	0.105 6	0.100 9	0.054 6	0.046 4	0.115 0	0.123 4	0.545 9
颗粒常压干燥	-0.003 4	-0.004 9	0.004 1	-0.001 8	0.001 9	0.022 9	0.018 7

表 3 20161102 批 CBLG 中 6 种有效成分在各工序的累积损失率

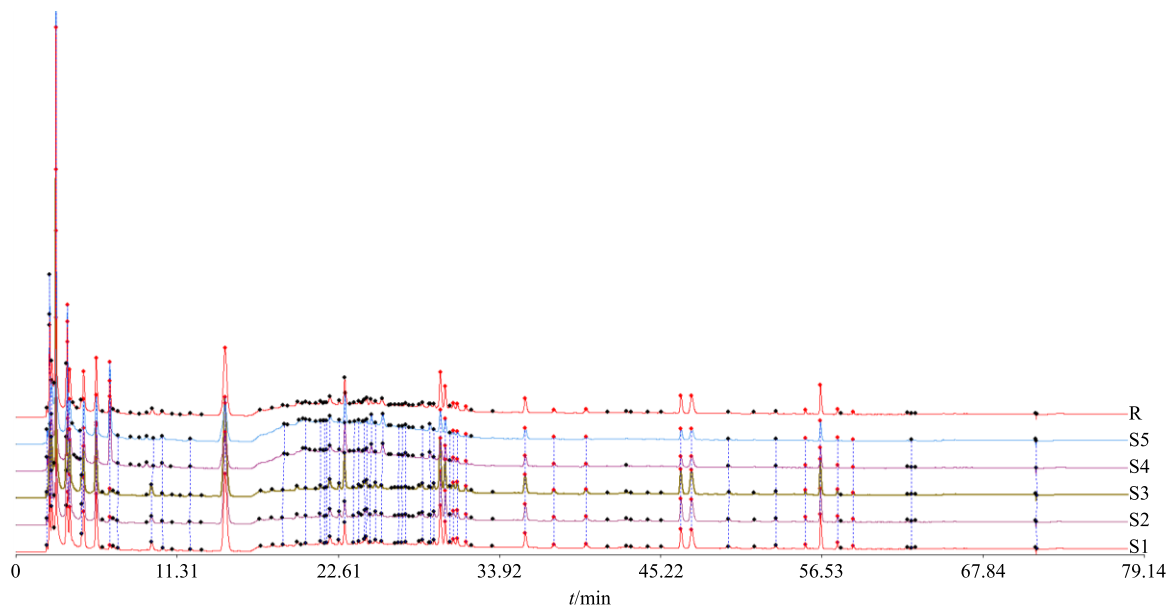
Table 3 Accumulated loss rates of six effective ingredients in every process of batch 20161102

工序	累积损失率/%						6 种有效成分总量
	腺苷	(R,S)-告依春	甘草苷	安格洛苷 C	哈巴俄苷	甘草酸	
陶瓷膜微滤	8.05	7.42	5.51	8.61	5.56	20.44	11.27
浸膏真空浓缩	13.19	13.09	12.46	15.59	12.62	29.03	18.21
浸膏真空干燥	40.31	52.40	47.44	38.87	51.18	50.09	47.16
颗粒常压干燥 (全程)	39.43	50.49	50.06	37.98	51.81	54.00	48.15

表 4 20161102 批 CBLG 各工序物料 HPLC 特征图谱相似度

Table 4 Similarity of HPLC characteristic spectrum in each process material of batch 20161102

物料	膜滤前液	膜滤后液	浓缩液	干膏粉	成品颗粒	对照特征图谱
膜滤前液	1.000	0.998	0.999	0.829	0.826	0.928
膜滤后液		1.000	0.998	0.842	0.838	0.937
浓缩液			1.000	0.838	0.834	0.935
干膏粉				1.000	0.999	0.951
成品颗粒					1.000	0.951



S1-膜滤前液 S2-膜滤后液 S3-浓缩液 S4-干膏粉 S5-成品颗粒 R-自动生成的对照特征图谱, 下图同

S1-extract solution before membrane filtration S2-extract solution after membrane filtration S3-concentrate extract solution S4-dried concrete powder S5-granules of finished product R-automatic generation control characteristic spectrum, same as blow

图 2 20161102 批 CBLG 各工序 5 个物料 HPLC 特征图谱

Fig. 2 HPLC characteristic spectrum of five materials in each process of CBLG in batch 20161102

表 5 20161103 批 CBLG 各工序物料每克复方生药中 6 种有效成分含量

Table 5 Six effective ingredients content of each process material in each gram of compound crude drugs of batch 20161103

物料	质量分数/(mg·g ⁻¹)						6 种有效成分总量
	腺苷	(R,S)-告依春	甘草苷	安格洛昔 C	哈巴俄苷	甘草酸	
膜滤前液	0.354 0	0.266 4	0.173 0	0.214 6	0.308 9	0.663 2	1.980 1
膜滤后液	0.325 5	0.262 9	0.172 0	0.208 0	0.306 4	0.530 8	1.805 7
浓缩液	0.335 9	0.268 1	0.146 6	0.196 4	0.298 9	0.515 0	1.760 9
干膏粉	0.241 0	0.091 1	0.093 2	0.136 1	0.135 7	0.326 4	1.023 4
成品颗粒	0.228 3	0.087 9	0.085 2	0.124 7	0.123 3	0.323 8	0.973 3

表 6 20161103 批 CBLG 中 6 种有效成分在每一步工序的损失量

Table 6 Six effective ingredients loss amount in every process of batch 20161103

工序	损失量/(mg·g ⁻¹)						6 种有效成分总量
	腺苷	(R,S)-告依春	甘草苷	安格洛昔 C	哈巴俄苷	甘草酸	
陶瓷膜微滤	0.028 5	0.003 5	0.001 0	0.006 6	0.002 5	0.132 4	0.174 4
浸膏真空浓缩	-0.010 4	-0.005 2	0.025 4	0.011 6	0.007 5	0.015 8	0.044 8
浸膏真空干燥	0.094 9	0.177 0	0.053 4	0.060 3	0.163 2	0.188 6	0.737 5
颗粒常压干燥	0.012 7	0.003 2	0.008 0	0.011 4	0.012 4	0.002 6	0.050 1

表 7 20161103 批 CBLG 中 6 种有效成分在各工序的累积损失率

Table 7 Six effective ingredients accumulated loss rates in every process of batch 20161103

工序	累积损失率/%						6 种有效成分总量
	腺苷	(R,S)-告依春	甘草苷	安格洛昔 C	哈巴俄苷	甘草酸	
陶瓷膜微滤	8.04	1.32	0.56	3.09	0.78	19.97	8.81
浸膏真空浓缩	5.11	-0.65	15.27	8.47	3.23	22.35	11.07
浸膏真空干燥	31.92	65.81	46.13	36.60	56.08	50.79	48.32
颗粒常压干燥(全程)	35.49	66.99	50.74	41.90	60.09	51.18	50.85

表 8 20161103 批 CBLG 各工序物料 HPLC 特征图谱相似度

Table 8 Similarity of HPLC characteristic spectrum in each process material of batch 20161103

物料	膜滤前液	膜滤后液	浓缩液	干膏粉	成品颗粒	对照特征图谱
膜滤前液	1.000	0.998	0.982	0.853	0.818	0.919
膜滤后液		1.000	0.978	0.861	0.832	0.925
浓缩液			1.000	0.840	0.798	0.906
干膏粉				1.000	0.987	0.962
成品颗粒					1.000	0.961

个工序中,各物料 6 种有效成分含量从高到低的顺序均为膜滤前液>膜滤后液>浓缩液>干膏粉>成品颗粒;20161102 批 CBLG 各工序的损失量从大到小的顺序为浸膏真空干燥>陶瓷膜微滤>浸膏真空浓缩>颗粒常压干燥,20161103 批 CBLG 为浸膏真空干燥>陶瓷膜微滤>颗粒常压干燥>浸膏真空浓缩,且浸膏真空干燥损失量明显大于其他工序,表明浸膏真空干燥工序是 CBLG 6 种有效成分损失的关键工序,在今后的工艺研究中,应进一步减少真

空干燥盘中浸膏的厚度,以减少干燥时间,降低损失量。在陶瓷膜微滤、浸膏真空浓缩、浸膏真空干燥、颗粒常压干燥等单一工序和全过程中,各单一有效成分在每一步工序的损失量也不相同,这与其不同的化学结构和化学物理稳定性密切相关,提示在中药制剂工艺的现代化研究过程中,应尽量采用低温短时间加热的温和工艺,以减少中药水提汤剂在制备过程中的损失,最终保持和提高中药制剂的临床疗效。

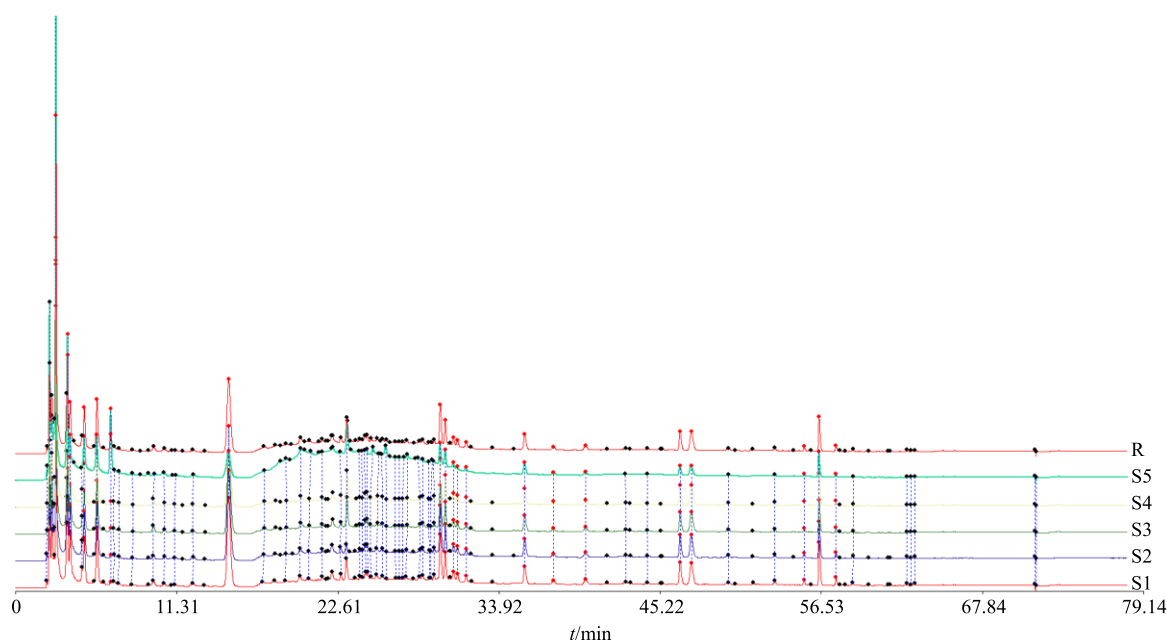


图 3 20161103 批 CBLG 各工序物料 5 个物料 HPLC 特征图谱

Fig. 3 HPLC characteristic spectrum of five materials in each process of CBLG in batch 20161103

从表 4、8 和图 2、3 可见, 2 批 CBLG 各工序过程前后物料的 HPLC 特征图谱相似度从 0.998 降到 0.818, 相似度从高到低的顺序均为膜滤前液>膜滤后液>浓缩液>干膏粉>成品颗粒。说明 2 批 CBLG 的批内前后工序物料的 HPLC 特征图谱相似度较好, 随着制备工序的增加, 物料相似度降低, 提示为了保持中药制剂成品品质与中药水提液(汤剂)的一致性, 应尽量减少中药制剂的工序步骤。

2.5 CBLG 中试工艺过程比较

将 2 批 CBLG 中试工艺过程物料每克复方生药中 6 种有效成分含量、6 种有效成分在每一步工序过程的损失量、6 种有效成分在各工序过程的累积损失率分别进行比较, 结果分别见表 9、10 (其中, 批间差异=20161102 批数据-20161103 批数据), HPLC 特征图谱相似度评价结果见表 11 和图 4。

根据表 9 结果提示, 6 种有效成分在 2 批 CBLG 批间 4 个关键工序 5 个检测点物料的含量批间差异不同, 其中 (*R,S*)-告依春、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸和 6 种有效成分总量的含量批间差异均在浓缩液中最大, 分别为 0.045 1、0.028 3、0.038 2、0.099 2、0.218 6 mg/g, 说明 6 种成分总量在浸膏真空浓缩工序中产生了最大的差异。因此, 为了保持产品批间质量稳定性, 应重点关注浸膏真空浓缩工序的质量。

由表 10 结果显示, 6 种有效成分在 2 批中试过

程中每一工序损失量的批间差异也不同, 腺苷、甘草苷在浸膏浓缩工序中的损失量批间差异最大, 分别相差 0.030 4、0.014 5 mg/g, 而(*R,S*)-告依春、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸和 6 种有效成分的总量在浸膏真空干燥工序中的损失量批间差异最大, 分别相差 0.076 1、0.013 9、0.048 2、0.065 2、0.191 6 mg/g。说明 CBLG 在每批的中试生产过程中, 不同成分在批间不同工序中的最大损失量差异是不同的。因此, 为了保持产品批间质量稳定性, 应同时重点关注浸膏真空浓缩和真空干燥的工序质量, 此结果与王雅琪等^[13]对黄芩制剂制备过程成分含量变化研究结果相似。但表 10 可见 2 批 CBLG 中 6 种有效成分总量在最终成品中的全程总损失率批间差异较小, 仅为 2.70%。

由表 10 结果可见, 6 种有效成分在 2 批 CBLG 的批间 4 个关键工序检测点的损失量不同, 每种有效成分在各单一工序损失量范围分别为浸膏真空干燥 0.046 4~0.188 6 mg/g、膜滤 0.001 0~0.132 4 mg/g、浸膏真空浓缩 0.005 2~0.050 3 mg/g、颗粒干燥 0.001 8~0.022 9 mg/g。每种有效成分和 6 种有效成分在全过程的总损失率范围分别为 35.49%~66.99%、48.15%~50.85%。

表 11 和图 4 可见, 2 批 CBLG 各 4 个工序过程 5 个物料的 HPLC 对照特征图谱间相似度为 0.999, 说明 2 批工艺过程的总体相似度良好。

表 9 2 批 CBLG 各工序物料每克复方生药中 6 种有效成分含量比较

Table 9 Comparison of six effective ingredients content of each process material in each gram of compound crude drugs of two batches

有效成分	批号	质量分数/(mg·g ⁻¹)				
		膜滤前液	膜滤后液	浓缩液	干膏粉	成品颗粒
腺苷	20161102	0.389 3	0.358 0	0.338 0	0.232 4	0.235 8
	20161103	0.354 0	0.325 5	0.335 9	0.241 0	0.228 3
	批间差异	0.035 3	0.032 5	0.002 1	-0.008 6	0.007 5
(R,S)-告依春	20161102	0.256 6	0.237 6	0.223 0	0.122 1	0.127 0
	20161103	0.266 4	0.262 9	0.268 1	0.091 1	0.087 9
	批间差异	-0.009 8	-0.025 3	-0.045 1	0.031 0	0.039 1
甘草苷	20161102	0.156 2	0.147 6	0.136 7	0.082 1	0.078 0
	20161103	0.173 0	0.172 0	0.146 6	0.093 2	0.085 2
	批间差异	-0.016 8	-0.024 4	-0.009 9	-0.011 1	-0.007 2
安格洛昔 C	20161102	0.199 1	0.182 0	0.168 1	0.121 7	0.123 5
	20161103	0.214 6	0.208 0	0.196 4	0.136 1	0.124 7
	批间差异	-0.015 5	-0.026 0	-0.028 3	-0.014 4	-0.001 2
哈巴俄苷	20161102	0.298 4	0.281 8	0.260 7	0.145 7	0.143 8
	20161103	0.308 9	0.306 4	0.298 9	0.135 7	0.123 3
	批间差异	-0.010 5	-0.024 6	-0.038 2	0.010 0	0.020 5
甘草酸	20161102	0.585 9	0.466 1	0.415 8	0.292 4	0.269 5
	20161103	0.663 2	0.530 8	0.515 0	0.326 4	0.323 8
	批间差异	-0.077 3	-0.064 7	-0.099 2	-0.034 0	-0.054 3
6 种有效成分	20161102	1.885 6	1.673 1	1.542 3	0.996 4	0.977 7
	20161103	1.980 1	1.805 7	1.760 9	1.023 4	0.973 3
	批间差异	-0.094 5	-0.132 6	-0.218 6	-0.027 0	0.004 4

表 10 2 批 CBLG 中 6 种有效成分在每一步工序的损失量和在各工序的累积损失率比较

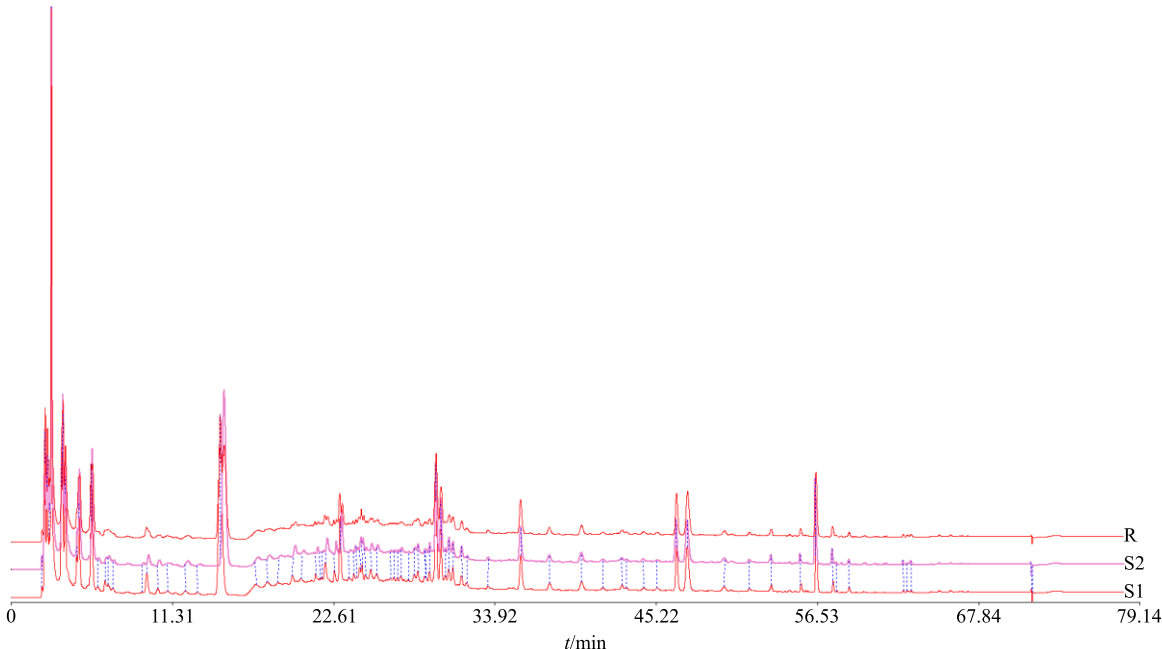
Table 10 Comparison of loss rates of six effective ingredients and accumulated loss rates in every process of two batches

有效成分	批号	损失量/(mg·g ⁻¹)				累积损失率/%			
		陶瓷膜	浸膏真空	浸膏真空干	颗粒常压	陶瓷膜	浸膏真空	浸膏真空	颗粒常压干
		微滤	浓缩	燥 (全程)	干燥	微滤	浓缩	干燥	燥 (全程)
腺苷	20161102	0.031 3	0.020 0	0.105 6	-0.003 4	8.05	13.19	40.31	39.43
	20161103	0.028 5	-0.010 4	0.094 9	0.012 7	8.04	5.11	31.92	35.49
	批间差异	0.002 8	0.030 4	0.010 7	-0.016 1	0.01	8.08	8.39	3.94
(R,S)-告依春	20161102	0.019 0	0.014 6	0.100 9	-0.004 9	7.42	13.09	52.40	50.49
	20161103	0.003 5	-0.005 2	0.177 0	0.003 2	1.32	-0.65	65.81	66.99
	批间差异	0.015 5	0.019 8	-0.076 1	-0.008 1	6.10	13.74	-13.41	-16.50
甘草苷	20161102	0.008 6	0.010 9	0.054 6	0.004 1	5.51	12.46	47.44	50.06
	20161103	0.001 0	0.025 4	0.053 4	0.008 0	0.56	15.27	46.13	50.74
	批间差异	0.007 6	-0.014 5	0.001 2	-0.003 9	4.95	-2.81	1.31	-0.68
安格洛昔 C	20161102	0.017 1	0.013 9	0.046 4	-0.001 8	8.61	15.59	38.87	37.98
	20161103	0.006 6	0.011 6	0.060 3	0.011 4	3.09	8.47	36.60	41.90
	批间差异	0.010 5	0.002 3	-0.013 9	-0.013 2	5.52	7.12	2.27	-3.92
哈巴俄苷	20161102	0.016 6	0.021 1	0.115 0	0.001 9	5.56	12.62	51.18	51.81
	20161103	0.002 5	0.007 5	0.163 2	0.012 4	0.78	3.23	56.08	60.09
	批间差异	0.014 1	0.013 6	-0.048 2	-0.010 5	4.78	9.39	-4.90	-8.28
甘草酸	20161102	0.119 8	0.050 3	0.123 4	0.022 9	20.44	29.03	50.09	54.00
	20161103	0.132 4	0.015 8	0.188 6	0.002 6	19.97	22.35	50.79	51.18
	批间差异	-0.012 6	0.034 5	-0.065 2	0.020 3	0.47	6.68	-0.70	2.82
6 种有效成分	20161102	0.212 5	0.130 8	0.545 9	0.018 7	11.27	18.21	47.16	48.15
	20161103	0.174 4	0.044 8	0.737 5	0.050 1	8.81	11.07	48.32	50.85
	批间差异	0.038 1	0.086 0	-0.191 6	-0.031 4	2.46	7.14	-1.16	-2.70

表 11 2 批颗粒各 4 个工序物料 HPLC 对照特征图谱间相似度比较

Table 11 Similarity comparison among HPLC control characteristic spectrum of four process materials of two batches of granules

批号	20161102	20161103	对照特征图谱
20161102	1.000	0.999	0.998
20161103		1.000	0.999



S1-20161102 批 CBLG 对照特征图谱 S2-20161103 批 CBLG 对照特征图谱 R-由 2 批自动生成的对照特征图谱
S1-20161102 batch control characteristic spectrum S2-20161103 batch control characteristic spectrum R-automatic generation control characteristic spectrum of the two batches

图 4 2 批 CBLG 批内 5 个物料生成的 HPLC 对照特征图谱比较

Fig. 4 Comparison of HPLC control characteristic spectrum of five materials in each process of two batches of granules

较大，但在最终成品中的总损失率批间差异较小，2 批间 6 种有效成分含量和 HPLC 特征图谱相似度均较接近，具有较好的相似度，说明 2 批 CBLG 中试成品的批间质量一致性较好。

刘涛等^[19]对清脑复神液精制工艺评价表明，200 nm 陶瓷膜微滤工艺与传统静置工艺的盐酸小檗碱和总黄酮的转移率相近。本研究表 4 和表 8 可知，膜滤前液与膜滤后液、浓缩液有较好的相似度（相似度为 0.998~0.982），说明优选的工艺较合理，而浓缩液与干膏粉、成品颗粒的相似度较低（相似度为 0.840~0.798），是因为浸膏真空干燥过程中各成分均有较大的损失，6 种有效成分总量损失率也大。本实验提示，为了保持中药产品批间质量稳定性，应重点关注浸膏真空干燥工序的质量，此现象

3 讨论

因物料在每一步工序单元均有一定的损失，为了使各样品特征图谱在批内前后工序之间及批间同一工序之间具有可比性，本实验中 5 个物料供试品的含复方生药浓度统一制备为 0.3 g/mL。

已有多篇文献报道^[14-18]采用指纹图谱技术或多成分含量测定追踪中药制备工艺过程。本实验表明，6 种有效成分在同一批内各工序的损失量批间差异

与胡彦君等^[20]对板蓝根制剂制备过程中尿苷、鸟苷、腺苷、告依春、靛玉红等成分变化结果一致。所以，如何减少有效成分在浸膏干燥中的损失是中药固体制剂工艺的重难点。为进一步降低 6 种有效成分的损失，可以进一步提高真空度、降低浸膏干燥层厚度，或采用带式真空干燥法、喷雾干燥法、喷雾干燥一步制粒法（流化床制粒法）等降低浸膏干燥时间，有待今后进一步研究。

中药有效成分转移率（提取率）低是中成药水提取存在的共性问题，导致中药临床汤剂转向中成药工业化批量生产过程中质量和疗效的降低，影响中成药质量和疗效的稳定性，阻碍了中成药的产业化发展，应引起业内人士的关注和重视^[21]。冯敬文等^[22]对小儿清热利肺口服液的生产过程进行跟踪

考察,探讨了该产品生产过程中有效成分转移率的动态变化情况。本实验对 CBLG 中试工艺过程评价研究表明:2 批中试产品中甘草酸、哈巴俄苷、(R,S)-告依春、甘草苷的总损失率为 50.06%~66.99%,安格洛昔 C、腺苷的总损失率为 35.49%~41.90%;2 批 CBLG 批内各物料 6 种有效成分总含量从高到低顺序均为膜滤前液>膜滤后液>浓缩液>干膏粉>成品颗粒,4 个关键工序损失量从大到小顺序为浸膏真空干燥>膜滤>浸膏真空浓缩、颗粒常压干燥,2 批 CBLG 浸膏真空干燥损失量分别为 0.545 9、0.737 5 mg/g,该工序是主要损失工序;2 批 CBLG 全程总损失率分别为 48.15%、50.85%;2 批批内各物料 HPLC 特征图谱相似度随工序增加从 0.998 降到 0.818;2 批 CBLG 成品间 HPLC 特征图谱相似度良好(相似度为 0.999)。

本研究为 CBLG 中试生产过程控制提供依据。在中药制剂工艺现代化研究中,应尽量采用低温短时间加热的温和工艺,减少制备工序,以降低中药提取液(汤剂)中有效成分在制备过程中的损失,更好地保持中药制剂和原提取液(汤剂)质量和疗效的一致性。

本研究所用 HPLC 法经方法学考察符合要求,内容待另文发表。一般而言,新药生产注册报批中试评价为 3 批中试产品,本研究以 2 批独立的中试过程数据初步呈现了复方中 6 种成分在中药制剂中试过程的传递规律,为合理选择浓缩、纯化、成型工艺提供了参考。该产品更多的中试过程数据,有待今后进一步积累。

参考文献

- [1] 杨明,杨园珍,王雅琪,等. 中药制剂生产过程中的质量风险分析与对策 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1025-1030.
- [2] 王洁,赵国巍,廖正根,等. 肿节风混合粉的粉体学基本性质与吸湿性的相关性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 188-193.
- [3] 刘莹,封亮,贾晓斌. 中药制剂质量的影响因素探析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1808-1813.
- [4] 韩丽,张定堃,林俊芝,等. 适宜中药特性的粉体改性技术方法研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3253-3259.
- [5] 曾丽华,伍振峰,王芳,等. 中药制剂质量均一性的现状问题及保证策略研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3826-3830.
- [6] 李霞,陈安家,李春. 板蓝根水溶性化学成分的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 64-67.
- [7] 徐丽华,黄芳,陈婷,等. 板蓝根中的抗病毒活性成分 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(6): 359-360.
- [8] 曾华武,李医明,贺祥,等. 玄参提取物的抗炎和抗氧化活性 [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(9): 614-616.
- [9] 李医明,曾华武. 玄参中环烯醚萜苷和苯丙素苷对 LTB₄ 产生及血小板聚集的影响 [J]. 第二军医大学学报, 1999, 20(5): 301-303.
- [10] 黄群荣,马哲. 甘草酸的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 384-387.
- [11] 罗友华,李成付,杨辉,等. 咽舒宁颗粒提取精制工艺优选研究 [J]. 海峡药学, 2010, 22(11): 18-21.
- [12] 徐益清,杨辉,罗友华,等. 中药复方有效成分群在陶瓷膜分离过程中的迁移研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1525-1530.
- [13] 王雅琪,焦姣姣,熊优,等. 黄芩制剂制备过程成分含量变化及其药效相关性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 115-119.
- [14] 刘晟楠,魏惠珍,段奕倩,等. 穿王消炎胶囊制造工艺过程中 3 种穿心莲内酯含量变化追踪 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 39-42.
- [15] 张素中,曾彩芳,黄月纯,等. 指纹图谱追踪石淋通片工艺过程中黄酮类成分的转移率 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 108-110.
- [16] 徐益清,杨辉,罗友华. 高效液相色谱指纹图谱在中药制药过程中的研究进展 [J]. 海峡药学, 2016, 28(2): 8-11.
- [17] 孙琴,李寒冰,鄢丹,等. 基于抗菌效价检测的板蓝根颗粒制备过程质量变化评价 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 259-264.
- [18] 刘宏明,徐楠楠,聂磊. 指纹图谱分析结合多指标成分定量用于六味五灵片的质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1816-1820.
- [19] 刘涛,伍利华,李鹏程,等. 清脑复神液精制工艺再评价研究 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2407-2412.
- [20] 胡彦君,王雅琪,李冰涛,等. 板蓝根制剂制备过程中成分变化及其药效相关性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1515-1519.
- [21] 周泽琴,蔡延渠,张雄飞,等. 中药水提取有效成分转移率低的问题分析 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3478-3485.
- [22] 冯敬文,卢其福,沈雪梅,等. 影响小儿清热利肺口服液中指标成分转移率的工艺因素研究 [J]. 中成药, 2012, 34(1): 169-172.