

连花清瘟胶囊带式真空干燥工艺优化研究[△]

苏红宁^{1*}, 王玉峰², 李淳瑞², 刘敏彦^{2#}, 李向军², 范文成²(1.石家庄市第四医院, 石家庄 050011; 2.石家庄以岭药业股份有限公司, 石家庄 050035)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0964-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.31

摘要 目的:优化连花清瘟胶囊带式真空干燥的关键工艺参数。方法:以干浸膏的水分以及有效成分(连翘酯苷A、绿原酸)含量为评价指标,对影响真空干燥的主要因素(干燥温度、加料速度、履带速度)进行优选及验证试验。结果:优选干燥工艺参数为干燥温度50~60℃,加料速度20 L/h,履带速度18 cm/min。2次验证试验结果表明,干燥后干浸膏的水分、连翘酯苷A含量、绿原酸含量分别为4.8%、4.6%,1.76、1.78 mg/g,5.04、4.95 mg/g。结论:优选后的真空带式干燥工艺稳定、可行。

关键词 连花清瘟胶囊;带式真空干燥技术;干燥工艺;优化;水分;连翘酯苷A;绿原酸;含量

Study on the Optimization of Belt Vacuum Drying Technology for Lianhua Qingwen Capsules

SU Hong-ning¹, WANG Yu-feng², LI Chun-rui², LIU Min-yan², LI Xiang-jun², FAN Wen-cheng²(1.Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang 050011, China; 2.Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the key parameters of belt vacuum drying technology for Lianhua qingwen capsules. METHODS: The key impact factors of vacuum drying as drying temperature, feed rate and track speed were optimized and verified using the moisture content of dry extract, forsythiaside A and chlorogenic acid as evaluation index. RESULTS: The parameters of optimized vacuum belt drying technology were as drying temperature of 50-60 °C, the feed rate of 20 L/h and the track speed of 18 cm/min. The results of 2 verification tests showed that after drying, the moisture content of dry extract and the content of forsythiaside A and chlorogenic acid were 4.8%, 4.6%; 1.76 mg/g, 1.78 mg/g; 5.04 mg/g, 4.95 mg/g, respectively. CONCLUSIONS: The optimized vacuum belt drying technology is stable and feasible.

KEYWORDS Lianhua qingwen capsules; Belt vacuum drying technology; Drying technology; Optimization; Moisture; Forsythiaside A; Chlorogenic acid; Content

pert 8.0软件,通过二次回归设计,得到黄酮类化合物提取率与料液比、pH、温度与乙醇体积分数的回归模型,初步研究了不同因素条件对槐叶黄酮类化合物提取率交互关系,得到主要结果如下:(1)运用全波长扫描法确定了亚硝酸钠-硝酸铝-氢氧化钠显色体系下芦丁的紫外最大吸收波长为505 nm。(2)经检验证明所建立的模型是合理的,能够用来预测黄酮类化合物的提取率,各影响因素对槐叶黄酮类化合物影响程度依次为:提取温度>料液比>乙醇体积分数>pH。(3)优化工艺可行,实现了槐叶中黄酮类化合物的高效提取。

参考文献

[1] 高建全,张亚超,刘景东.高效液相色谱法测定国槐槐叶中槲皮素的含量[J].白求恩军医学院学报,2010,8(6):415.

[△] 基金项目:国家科技重大专项——重大新药创制(No.2011ZX09201-201-27)

* 主管中药师。研究方向:中药材质量控制与工艺。电话:0311-85901712

通信作者:副主任中药师,博士。研究方向:中药质量控制与药动学。E-mail:liuminyan75@163.com

[2] Sun A, Sun Q, Liu R. Preparative isolation and purification of flavones compounds from *Sophora japonica* L. by high-speed counter-current chromatography combined with macroporous resin column separation[J]. *J Sep Sci*, 2007,30(7):1 013.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:333-334.

[4] 熊维政,金燕飞,姜家书,等.国槐槐枝及槐叶中芦丁含量比较[J].药物研究,2011,20(18):22.

[5] 王秀卿,刘景东,王志玲,等.龙爪槐叶中黄酮醇苷元成分的研究[J].白求恩军医学院学报,2010,8(4):243.

[6] 龙佳朋,陈振斌,刘晓娇,等.正交试验优选甘草酸的复合酶法提取工艺[J].中国药房,2014,25(7):626.

[7] 薛兵,王涛涛,李丹丹,等.响应面法优化藜芦胺的提取工艺[J].食品工业科技,2013,34(2):259.

[8] 高宝英.甘草有效成分破壁提取技术研究[D].武汉:华中科技大学,2007:16-19.

(收稿日期:2014-06-18 修回日期:2014-12-07)

(编辑:刘 萍)

连花清瘟胶囊由连翘、金银花、麻黄、鱼腥草等中药组成,具有清瘟解毒、宣肺泄热的作用,用于治疗流行性感冒^[1-2]。目前其研究多集中在质量研究^[3-4],而工艺研究鲜见文献报道。近年来,随着科技的发展,真空带式干燥技术逐渐应用到中药制药领域^[5-7],该技术具有自动化程度高、操作环境密闭、干燥温度低、可连续化生产等优点^[8-10]。笔者采用带式干燥技术对连花清瘟胶囊提取浸膏进行干燥工艺研究,以干浸膏的水分以及有效成分(连翘酯苷A、绿原酸)含量为评价指标,对影响真空干燥的主要参数(干燥温度、加料速度、履带速度)进行了优选,以筛选出最佳的干燥工艺用于制剂的制备。

1 材料

1.1 仪器

BVD8120型真空带式干燥机组(温州市金榜轻工机械有限公司);超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);AG135型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 药材、药品与试剂

连翘(批号:J120804)、金银花(批号:J120420)、炙麻黄(批号:J130102)、绵马贯众(批号:J120804)、板蓝根(批号:Z120611-01)、石膏(批号:Z120903)、广藿香(批号:J120807)、红景天(批号:J120402)、鱼腥草(批号:J130102)、大黄(批号:J130103)、炒苦杏仁(批号:J130201)、甘草(批号:M130118-1)购于安徽井泉集团中药饮片有限公司,经石家庄以岭药业股份有限公司质检科检验,均符合2010年版《中国药典》(一部)有关项下规定;连翘酯苷A(批号:11180-201103,纯度:≥92.9%)、绿原酸对照品(批号:110753-201314,纯度:≥96.8%)购于中国食品药品检定研究院;乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 试验设计

影响真空带式干燥效果的因素主要有浸膏密度、干燥温度、加料速度、履带速度、真空度。通常浸膏密度越大,黏度则越大,越不利于水分蒸发;但是密度太小,流动性会增加,在干燥过程中浸膏会逐渐溢流至履带边缘,导致产品的损失,并且也不容易清洁。经综合考虑,浸膏相对密度选择为1.30。真空度越高,越有利于浸膏的干燥,而且连花清瘟胶囊中皂苷成分较少,不容易起沫,因此真空度选择为小于0.1 MPa^[9]。

经过综合考虑,选取对干燥效果影响较大的干燥温度、加料速度、履带速度为考察因素,以水分、连翘酯苷A和绿原酸的含量为考察指标,按L₉(3¹)正交表进行试验。正交试验因素、水平见表1。

表1 正交试验因素水平表

Tab 1 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素		
	A(干燥温度,℃)	B(加料速度,L/h)	C(履带速度,cm/min)
1	50	16	15
2	60	20	18
3	70	24	21

2.2 试验方法

取连花清瘟胶囊浸膏270 kg(相对密度1.30左右,60℃测

定),分成9份,按L₉(3¹)正交表进行带式干燥,测定水分与连翘酯苷A、绿原酸的含量,根据结果选择合适的真空带式干燥条件。

2.2.1 水分测定 评价真空带式干燥后干浸膏的水分能否满足胶囊剂水分控制要求;照水分测定法第一法即烘干法^[11]进行测定。

2.2.2 有效成分连翘酯苷A和绿原酸含量 以连翘酯苷A和绿原酸为指标性成分评价真空带式干燥是否会影响到有效成分含量。①连翘酯苷A含量测定色谱条件。连翘酯苷A含量照高效液相色谱法[《中国药典》2010年版(一部)连翘项下]^[11]测定,色谱柱:Waters Symmetry C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.1%冰醋酸溶液(15:85),流速:1 ml/min;检测波长:330 nm;柱温:30℃;理论板数按连翘酯苷A峰计应不低于5 000。②绿原酸含量测定色谱条件。绿原酸含量照高效液相色谱法[《中国药典》2010年版(一部)金银花项下]^[11]测定,色谱柱:C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.4%磷酸溶液(13:87),流速:1 ml/min;检测波长:327 nm;柱温:30℃;理论板数按绿原酸峰计应不低于1 000。③供试品溶液的制备。取干浸膏,研细,取0.5 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加甲醇25 ml,密塞,称定质量,超声处理(功率:250 W,频率:40 kHz)20 min,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过即得。④对照品溶液的制备。分别取连翘酯苷A和绿原酸对照品适量,精密称定,加50%甲醇制成每1 ml分别含0.1 mg和40 μg的连翘酯苷A和绿原酸对照品溶液,即得。⑤测定方法。分别精密吸取供试品溶液和对照品溶液各1 μl,注入超高效液相色谱仪,测定连翘酯苷A和绿原酸含量。

2.3 正交试验结果

连花清瘟胶囊浸膏按正交表的试验条件进行干燥,测定水分及连翘苷、绿原酸含量,试验结果见表2,方差分析见表3。

从正交试验结果可知,以水分为评价指标,各因素对水分的影响大小为A>B>C,最优工艺为A₃B₁C₁;以连翘酯苷A和绿原酸含量为评价指标,各因素的影响大小均为A>C>B,最佳工艺为A₁B₃C₃。

由方差分析结果可知,A、B对颗粒水分有显著性影响(P<0.05),而C的影响无统计学意义;对连翘酯苷A和绿原酸的含量而言,仅A因素对其影响显著,而B、C因素对其无明显影响。综合考虑水分、有效成分含量以及胶囊剂对水分的要求,最终确定优选工艺为A₁₋₂B₂C₂(干燥温度50~60℃,加料速度20 L/h,履带速度18 cm/min)。

2.4 验证试验

按各工艺A₃B₁C₁、A₁B₃C₃、A₁₋₂B₂C₂进行真空带式干燥,各进行2次验证试验,结果见表4。

由表4结果可知,优选工艺A₁₋₂B₂C₂水分即可满足要求,干燥效率较高。因此确定的带式真空干燥工艺参数为A₁₋₂B₂C₂(干燥温度50~60℃,加料速度20 L/h,履带速度18 cm/min)。

3 讨论

带式真空干燥机的使用范围广,适用于绝大多数的天然植物的提取物,尤其是对于黏性高、易结团、热塑性、热敏性的

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal test

指标	试验号	因素				指标		
		A	B	C	空白	水分, %	连翘酯苷A 含量,mg/g	绿原酸含 量,mg/g
	1	50	16	15	1	6.2	1.72	5.08
	2	50	20	18	2	6.7	1.74	5.15
	3	50	24	21	3	7.2	1.85	5.42
	4	60	16	18	3	4.6	1.75	4.95
	5	60	20	21	1	5.1	1.77	5.26
	6	60	24	15	2	5.2	1.75	5.32
	7	70	16	21	2	3.8	1.42	4.56
	8	70	20	15	3	4.2	1.38	4.32
	9	70	24	18	1	4.5	1.34	4.43
水分	均值1	6.7	4.9	5.2	5.3			
	均值2	5.0	5.3	5.3	5.2			
	均值3	4.2	5.6	5.4	5.3			
	极差	2.5	0.8	0.2	0.1			
连翘酯苷A含量	均值1	1.77	1.63	1.62	1.61			
	均值2	1.76	1.63	1.61	1.64			
	均值3	1.38	1.65	1.68	1.66			
	极差	0.39	0.02	0.07	0.05			
绿原酸含量	均值1	5.22	4.86	4.91	4.92			
	均值2	5.18	4.91	4.84	5.01			
	均值3	4.44	5.06	5.08	4.90			
	极差	0.78	0.19	0.24	0.11			

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

指标	变异来源	平方和	自由度	均方	F	P
水分	A	10.06	2	5.03	646.86	<0.01
	B	0.90	2	0.45	57.57	<0.05
	C	0.04	2	0.02	2.71	
	误差	0.02	2	0.01		
连翘酯苷A含量	A	0.294 2	2	0.147 1	133.727 3	<0.01
	B	0.000 6	2	0.000 3		
	C	0.009 0	2	0.004 5	4.0909	
	误差	0.004 4	4	0.001 1		
绿原酸含量	A	1.157 6	2	0.578 8	54.949 4	<0.05
	B	0.061 1	2	0.030 5	2.898 7	
	C	0.090 1	2	0.045 0	4.275 3	
	误差	0.021 1	2	0.010 5		

表4 验证试验结果(n=2)

Tab 4 Results of verification test(n=2)

试验号	干燥工艺	水分, %	连翘酯苷A含量, mg/g	绿原酸含量, mg/g
1	A ₃ B ₁ C ₁	3.8	1.41	4.25
2	A ₃ B ₁ C ₁	4.1	1.45	4.09
3	A ₁ B ₁ C ₃	6.7	1.76	5.02
4	A ₁ B ₁ C ₃	6.3	1.80	5.12
5	A ₁₋₂ B ₁ C ₂	4.8	1.76	5.04
6	A ₁₋₂ B ₁ C ₂	4.6	1.78	4.95

物料,都可以适用。本处方中君药为连翘,有外疏肌表、内清郁热之功效;臣药为金银花,可助连翘清热之功,又能轻宣透表。连翘酯苷A为连翘中主要有效成分,绿原酸为金银花中主要有效成分,因此在本试验选择连翘酯苷A和绿原酸作为评价指标,考察干燥过程对浸膏中有效成分的破坏程度,以保证药品的质量。

综上,采用优选后的真空带式干燥工艺,干浸膏水分符合胶囊剂要求,主成分含量稳定,表明该工艺稳定、可行。

参考文献

- [1] 杨立波,季振慧,高学东,等.连花清瘟胶囊治疗流行性感冒Ⅱ期临床研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(4):290.
- [2] 张金龙,谭亚萍.连花清瘟胶囊治疗肺部感染30例疗效观察[J].世界中医药,2010,5(3):158.
- [3] 刘敏彦,赵韶华,张利康,等.UPLC法同时测定连花清瘟胶囊中5种活性成分的含量[J].中国药房,2013,24(44):4201.
- [4] 石蕊,蒋午峻,乔湜,等.连花清瘟胶囊中9种成分的LC-MS/MS-离子扫描切换法测定[J].中国医药工业杂志,2011,42(10):777.
- [5] 范文成,叶晓红,韩月芝,等.连花清瘟胶囊醇提部分浸膏的带式真空干燥工艺优选[J].中国中药杂志,2008,33(24):2980.
- [6] 曾艳,刘雪松,陈勇,等.丹参浸膏真空带式干燥工艺的研究[J].中草药,2006,37(2):196.
- [7] 殷竹龙,朱国琼,陈跃飞,等.带式真空干燥技术在穿心莲浸膏干燥中的应用[J].现代中药研究与实践,2007,21(6):57.
- [8] 董德云,关键,金日显,等.带式真空干燥技术在中药浸膏干燥过程中的研究和应用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):310.
- [9] 王娟,陈人人,杨公明,等.高效节能的真空带式连续干燥设备介绍[J].农业工程学报,2007,23(3):117.
- [10] 温州市金榜轻工机械有限公司课题组.带式真空干燥装备的研发与应用[C]//现代中药制药装备研究开发论坛文集.广州:2009年传统医药国际科技大会,2009:142-146.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:159、205,附录52.
(收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-11-14)
(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅