

带式真空干燥技术在参松养心胶囊中试生产中的应用分析

于向红,王曙宾*,粘立军,吕子明

(石家庄以岭药业股份有限公司,石家庄 050035)

[摘要] **目的:**探讨带式真空干燥技术在参松养心胶囊生产中应用的可行性。**方法:**在相同提取、浓缩工艺条件下,以收粉率、休止角、吸湿率、堆密度及有效成分含量为指标,考察带式真空干燥和喷雾干燥工艺制备的参松养心胶囊差异性。**结果:**带式真空干燥和喷雾干燥样品的休止角分别为 30.3, 32.3°, 堆密度 0.65, 0.55 g·cm⁻³, 收粉率 23.51%, 22.35%, 总干燥时间 4.47, 7.20 h, 72 h 吸湿率 20.7%, 28.6%, 芍药苷、盐酸小檗碱质量分数均依次为 0.36%, 0.75%。**结论:**带式真空干燥技术在参松养心胶囊中试生产中可行性强,制备的样品质量较好,且能提高生产效率。

[关键词] 参松养心胶囊; 带式真空干燥技术; 喷雾干燥技术; 芍药苷; 盐酸小檗碱

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0010-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110010

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140324.1605.020.html>

[网络出版时间] 2014-03-24 16:05

Application Research of Vacuum Belt Drying Technology on Pilot-scale Production of Shensong Yangxin Capsules

YU Xiang-hong, WANG Shu-bin*, NIAN Li-jun, LV Zi-ming

(Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co. Ltd, Shijiazhuang 050035, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate feasibility of vacuum belt drying technology on pilot-scale production of Shensong Yangxin capsules. **Method:** Under the same conditions of extraction and concentration, regarding yield of powder, angle of repose, bulk density, percentage of moisture and contents of effective ingredients as indicators to investigate difference of vacuum belt drying process and spray drying technology for preparing Shensong Yangxin capsules. **Result:** In samples of vacuum belt drying and spray drying, yield of powder were 23.51%, 22.35%, angle of repose were 30.3, 32.3°, bulk density were 0.65, 0.55 g·cm⁻³, total drying time were 4.47, 7.20 h, percentage of moisture in 72 h were 20.7% and 28.6%, concentrations of paeoniflorin and berberine hydrochloride were 0.36% and 0.75%, respectively. **Conclusion:** Vacuum belt drying technology was highly feasible on pilot-scale production of Shensong Yangxin capsules with good quality products and high production efficiency.

[Key words] Shensong Yangxin capsules; vacuum belt drying technology; spray drying technology; paeoniflorin; berberine hydrochloride

[收稿日期] 20130904(003)

[基金项目] 国家“十一五”重大新药创制专项课题
(2009ZX09504-003)

[第一作者] 于向红, 硕士, 从事中药新药研究, Tel: 010-59705134, E-mail: yuxh82@sina.com

[通讯作者] *王曙宾, 博士, 从事中药、天然药物新剂型、新技术研究, Tel: 010-59705134, E-mail: shubinwang@126.com

参松养心胶囊为中国工程院院士吴以岭教授以中医络病理论为指导,根据多年临床经验研制成功的创新性抗心律失常中药,对治疗心律失常有双向调节的特殊疗效。该处方由黄连、山茱萸、赤芍、桑寄生、土鳖虫等12味中药组成,其中黄连、山茱萸等采用70%乙醇回流提取;赤芍、桑寄生等采用水煎煮提取,土鳖虫直接粉碎加入。喷雾干燥过程中易

出现黏壁和吸潮现象,会直接影响成品质量和产品有效期,另外喷雾干燥雾滴易黏结在雾化塔壁上,随热空气进入尾气系统的浸膏粉体无法回收而造成浪费,干燥浸膏已具有较高附加值,降低了产品的收率,增加了生产成本。

带式真空干燥机已被广泛用于绝大多数天然植物药的干燥,干燥温度低,可连续进料和出料,整个过程密闭,在高真空度下进行,不与外界环境接触,符合 GMP 要求;另外带式真空干燥样品成品质量好,具有自动化程度高、劳动强度低等优点^[1-4]。本实验将参松养心胶囊的干燥方式由喷雾干燥改为带式真空干燥并进行放大试验,考察影响产品质量和和生产成本相关环节,以达到降低生产成本、提高制剂质量的目的。

1 材料

BVD8120 型带式真空干燥设备(温州市金榜轻工机械有限公司),SODA-47 型喷雾干燥设备(上海大川原干燥设备有限公司),1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司),AG135 型电子天平(梅特勒-托利多公司)。

盐酸小檗碱、芍药苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110713-200208,110736-200934),甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。黄连、吴茱萸、五味子、麦冬、赤芍等药材均购于安国路路通药材有限公司,经本公司质检科范文成主任药师鉴定,均符合《中国药典》2010 年版(一部)有关项下规定^[5]。

2 方法及结果

2.1 干燥工艺中试试验

2.1.1 带式真空干燥工艺 称取山茱萸等 4 味醇提药材 1 557.6 kg,加 70% 醇回流提取,浓缩,得醇提浸膏;称取麦冬等水提药材 1 732.8 kg,加水提取,浓缩,得水提浸膏 646.5 kg;分别将浸膏带式真空干燥(干膏产量 $100 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$,干燥面积 140 m^2 ,干燥温度 $50 \sim 70 \text{ }^\circ\text{C}$,真空度 $0.08 \sim 0.097 \text{ MPa}$,履带速度 $22 \text{ cm} \cdot \text{min}^{-1}$,进料流速 $35 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$),得干燥粉末,称重。

2.1.2 喷雾干燥工艺 提取浓缩工艺同 2.1.1 项,分别将浓缩浸膏喷雾干燥(进风口温度 $160 \text{ }^\circ\text{C}$,出风口温度 $88 \text{ }^\circ\text{C}$,雾化器频率 45 Hz ,干膏产量 $50 \text{ kg} \cdot \text{h}^{-1}$),得干燥粉末,称定质量。

2.2 收粉率的测定 取不同干燥工艺制备的药粉,称定质量,记录收粉量,计算收粉率。

2.3 休止角的测定 采用固定漏斗法测定。将 3

只漏斗串联,最低漏斗的下口距水平放置坐标纸 1.5 cm 处,将样品沿漏斗壁倒入最上层漏斗中直至最下面漏斗形成的圆锥体尖端接触到漏斗下口为止,由坐标纸测出圆锥体底部的直径($n=3$),计算休止角。

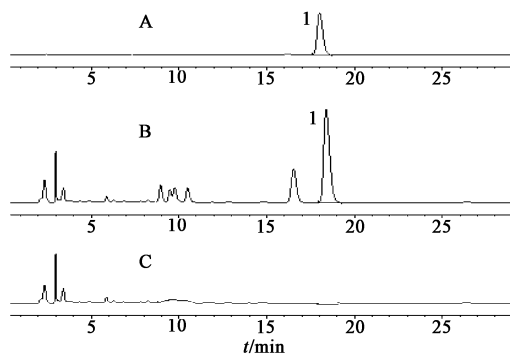
2.4 吸湿率的测定 将称量瓶烘至恒重,冷却至室温后准确称重,加入干燥药粉,在底部均匀摊成厚 2 mm ,打开瓶盖于 $105 \text{ }^\circ\text{C}$ 约烘 5 h 至恒重,取出置干燥器冷却至室温,准确称重,将烘至恒重的药粉瓶放入恒温恒湿箱中($25 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度 75%)保存,分别于 $0, 12, 24, 48, 72 \text{ h}$ 称定质量,计算各时间点的吸湿率。

$$\text{吸湿率} = (m_{\text{吸湿后}} - m_{\text{吸湿前}}) / m_{\text{吸湿前}} \times 100\%$$

2.5 堆密度的测定 将药粉称重后(W),装入量筒中确定体积(V),按 $\rho_b = W/V$ 计算堆密度(ρ_b)。

2.6 盐酸小檗碱的含量测定

2.6.1 色谱条件^[6-8] Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱($4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}, 5 \mu\text{m}$),流动相乙腈-磷酸三乙胺水溶液($23:77$,磷酸-三乙胺-水溶液配比 $1:2:1000$),检测波长 345 nm ,流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 $30 \text{ }^\circ\text{C}$,进样量 $10 \mu\text{L}$ 。理论塔板数按盐酸小檗碱峰计算应不低于 2000 ,见图 1。



A. 对照品;B. 供试品;C. 阴性对照;1. 盐酸小檗碱

图 1 参松养心胶囊中盐酸小檗碱 HPLC

2.6.2 对照品溶液的制备 称取盐酸小檗碱对照品 9.36 mg ,置于 50 mL 量瓶中,加甲醇定容,摇匀,精密量取 5 mL 置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,制成 $93.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对照品溶液,摇匀,备用。

2.6.3 供试品溶液的制备 精密称取干燥样品粉末 0.2 g ,加甲醇 20 mL ,称定质量,超声提取 10 min ,取出,放冷,用甲醇补足减失的质量,摇匀,经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得。

2.6.4 线性关系考察 精密量取盐酸小檗碱对照品溶液,分别进样 $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 \mu\text{L}$,按 2.6.1 项下色谱条件测定峰面积,以进样量为横坐标,峰面

积为纵坐标,得回归方程 $Y = 4\ 075.2X + 34.773$ ($R^2 = 1$),线性范围 $425.55 \sim 3\ 085.55\ \mu\text{g}$ 。

2.6.5 方法学考察 经考察,精密度 RSD 0.65%,重复性 RSD 2.26%,稳定性结果显示对照品溶液和供试品溶液常温放置 24 h 不影响含量测定,加样回收率 99.13% ~ 102.78%,平均加样回收率 101.65%,RSD 1.60%,表明该方法具有较好的回收率。

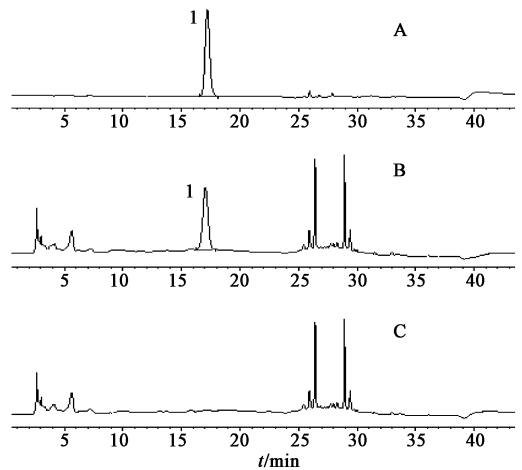
2.7 芍药苷的含量测定

2.7.1 色谱条件^[9-11] Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.1%磷酸溶液(14:86),检测波长 230 nm,流速 1 mL · min⁻¹,柱温 30 °C,进样量 10 μL。理论塔板数按芍药苷峰计算应不低于 3 000,见图 2。

2.7.2 对照品溶液的制备 称取芍药苷对照品 8.46 mg,置于 10 mL 棕色量瓶中,加 10% 乙腈定容,摇匀,精密量取 3 mL 至 10 mL 棕色量瓶中,加 10% 乙腈定容,摇匀,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.7.3 供试品溶液的制备 精密称取干燥样品粉末 0.2 g,加 70% 甲醇 20 mL,称定质量,超声提取 10 min,取出,放冷,用 70% 甲醇补足减失的质量,摇匀,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.7.4 线性关系考察 量取芍药苷对照品溶液,分别进样 2.5, 5, 10, 15, 20 μL,按 2.7.1 项下色谱条件测定峰面积,以进样量为横坐标,峰面积为纵坐标,



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照; 1. 芍药苷

图 2 参松养心胶囊中芍药苷 HPLC

得标准曲线 $Y = 9 \times 10^{-7}X - 0.374$ ($R^2 = 0.999\ 1$),线性范围 $0.72 \sim 5.74\ \mu\text{g}$ 。

2.7.5 方法学考察 经考察,精密度 RSD 0.90%,重复性 RSD 1.32%,稳定性结果显示对照品溶液和供试品溶液常温放置 24 h 不影响含量测定,加样回收率 96.22% ~ 101.56%,平均加样回收率 96.97%,RSD 2.66%,表明本方法具有较好的回收率。

2.8 样品测定 取不同干燥工艺制备的参松养心胶囊样品各 3 批,计算收粉率、指标成分含量、总干燥时间、吸湿率、休止角、堆密度,结果见表 1。

表 1 参松养心胶囊 3 批样品各指标的测定

| 批号 | 干燥方式 | 吸湿率/% | | | | | 休止角 /° | 堆密度 /g · cm ⁻³ | 收粉率 /% | 盐酸小檗碱 质量分数/% | 芍药苷 质量分数/% | 总干燥 时间/h |
|--------|------|-------|------|------|------|------|-----------|------------------------------|-----------|-----------------|---------------|-------------|
| | | 0 h | 12 h | 24 h | 48 h | 72 h | | | | | | |
| 101201 | 带式真空 | 0 | 2.9 | 5.6 | 12.8 | 20.7 | 30.4 | 0.63 | 23.22 | 0.77 | 0.36 | 4.5 |
| 101202 | | 0 | 2.8 | 5.5 | 12.7 | 20.8 | 30.1 | 0.65 | 24.07 | 0.75 | 0.36 | 4.4 |
| 101203 | | 0 | 2.9 | 5.5 | 12.8 | 20.6 | 30.5 | 0.67 | 23.24 | 0.74 | 0.37 | 4.5 |
| 090901 | 喷雾 | 0 | 3.3 | 5.7 | 14.3 | 28.5 | 32.2 | 0.54 | 22.43 | 0.75 | 0.36 | 7.1 |
| 090902 | | 0 | 3.4 | 5.7 | 14.5 | 28.6 | 32.0 | 0.56 | 22.25 | 0.74 | 0.35 | 7.3 |
| 090903 | | 0 | 3.3 | 5.6 | 14.5 | 28.8 | 32.8 | 0.55 | 22.38 | 0.76 | 0.37 | 7.2 |

3 讨论

由表 1 可知,真空带式干燥样品中盐酸小檗碱和芍药苷含量与喷雾干燥样品无差异,但收粉率略高于后者,且干燥时间明显较后者短;真空带式干燥样品的休止角小,堆密度大,吸湿率小,说明样品流动性好、不易吸潮。

后续试验对带式真空干燥样品和喷雾干燥样品的指纹图谱及药效学进行比较,发现 2 种样品的指纹图谱变化不大,药效试验显示带式真空干燥样品

能明显抑制 CaCl₂、乌头碱、心肌缺血再灌、哇巴因、急性心肌缺血所致心律失常的发生,与喷雾干燥样品相比,抗心律失常效果无明显差异。

[参考文献]

[1] 王娟,李远志,杨公明,等.带式连续真空干燥加工香蕉粉的工艺研究[J].食品科学,2006,27(9):163.
[2] 陈人人,王娟,龚丽,等.真空带式、真空冷冻及热风干燥香蕉浆的比较[J].农业机械学报,2006,37(8):159.

黄连与人参配伍后生物碱的含量变化

陈阿丽, 杨永霞, 王淑美, 梁生旺*
(广东药学院, 广州 510006)

[摘要] 目的: 探讨黄连与人参不同配伍剂量对水煎液中盐酸小檗碱、盐酸药根碱含量的影响。方法: 人参黄连分别按 1:0, 2:1, 1.5:1, 0.5:1 比例配伍, 煎煮制备水煎液, 采用 HPLC 测定不同配伍剂量水煎液中黄连生物碱的含量。结果: 人参-黄连不同配伍样品中盐酸小檗碱质量分数分别为 36.68, 39.41, 44.33 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 盐酸药根碱分别为 8.607, 8.349, 10.790 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$, 二者含量随人参用量的减少而增加。结论: 黄连-人参配伍后不利于盐酸小檗碱和盐酸药根碱的溶出, 按 0.5:1 配伍时黄连中 2 种生物碱含量均最高。

[关键词] 黄连; 人参; 配伍; 盐酸小檗碱; 盐酸药根碱

[中图分类号] R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0013-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014110013

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140324.1546.009.html>

[网络出版时间] 2014-03-24 15:46

Contents Change of Alkaloids in Coptidis Rhizoma by Different Proportions of Compatibility with Ginseng Radix et Rhizoma

CHEN A-li, YANG Yong-xia, WANG Shu-mei, LIANG Sheng-wang*
(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate contents change of jatrorrhizine hydrochloride and berberine hydrochloride in decoction by different proportions of compatibility of Coptidis Rhizoma and Ginseng Radix et Rhizoma. **Method:** Coptidis Rhizoma and Ginseng Radix et Rhizoma were made up a prescription by proportions

[收稿日期] 20130922(004)

[基金项目] 广东省科技计划项目(2011B061300099)

[第一作者] 陈阿丽, 硕士, 实验师, 从事中药质量控制研究, Tel: 18928965818, E-mail: chenali2004@163.com

[通讯作者] * 梁生旺, 教授, 从事中药物质基础及质量标准研究, E-mail: swliang371@163.com

- [3] 刘俊. 中药浸膏专用真空带式干燥机的研制[J]. 化工装备技术, 2005, 26(3): 10.
- [4] 王娟, 李远志, 陈人人, 等. 带式连续真空干燥香蕉粉的失水特性研究[J]. 食品与发酵工业, 2005, 31(6): 19.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 26, 61, 79, 96, 285, 144, 147, 280.
- [6] 徐天玲. 高效液相色谱法测定克林通片中盐酸小檗碱的含量[J]. 江西中医药, 2009, 6(6): 77.
- [7] 刘建华, 高玉琼, 刘莹, 等. 高效液相色谱法测定白连止痢胶囊中的盐酸小檗碱含量[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(12): 1863.
- [8] 程静, 何继祥, 梅群, 等. HPLC 测定结肠炎散中盐酸小檗碱含量[J]. 中国药师, 2007, 10(12): 1267.
- [9] 熊文碧, 杨龙辉, 谢呢. 高效液相色谱法测定宫炎康颗粒中芍药苷的含量[J]. 医药导报, 2003, 22(1): 55.
- [10] 李铮, 石任兵, 刘斌. HPLC 法测定参芍心欣方有效部位中芍药苷含量[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 47.
- [11] 彭俊付, 赵宝明, 张书信, 等. RP-HPLC 测定广痛消中芍药苷含量的方法[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(23): 3268.

[责任编辑 刘德文]