

· 化学与分析 ·

## 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

刘晟楠, 魏惠珍, 段奕倩, 殷文静, 罗小妹, 刘文霞, 朱益雷, 饶毅\*  
(江西中医药大学, 南昌 330004)

**[摘要]** 目的:研究穿心莲药材中 3 种内酯类成分在穿王消炎胶囊制造过程中的变化规律,选择建立合理科学的成分作为检测指标,加强穿王消炎胶囊的质量控制。方法:跟踪穿王消炎胶囊的生产工艺,并从中选取关键工艺点作为监控点,采用 HPLC 对其进行质量监测,追踪穿心莲内酯、新穿心莲内酯以及脱水穿心莲内酯含量的动态变化规律,计算其损失量,比较转移率相对变化趋势。结果:穿心莲内酯、新穿心莲内酯以及脱水穿心莲内酯在整个生产工艺中损失量各不相同,各个工艺阶段也各自不相同,均有较大变化。穿心莲内酯损失量在 410.65~619.79 mg,新穿心莲内酯损失量在 375.97~381.12 mg,脱水穿心莲内酯损失量在 147.52~261.04 mg。结论:通过探究工艺过程中 3 种穿心莲内酯含量变化规律,为相关生产企业合理建立检测指标提供参考,并为提高含有穿心莲药材制剂的质量可控性奠定基础,具有较实用的参考价值。

**[关键词]** 穿心莲内酯; 新穿心莲内酯; 脱水穿心莲内酯; 穿王消炎胶囊

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0039-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016200039

### Tracking Changes of Three Andrographolides Content in Production Process of Chuanwang Xiaoyan Capsules

LIU Sheng-nan, WEI Hui-zhen, DUAN Yi-qian, YIN Wen-jing, LUO Xiao-mei,  
LIU Wen-xia, ZHU Yi-lei, RAO Yi\*  
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the changes of three lactone components of *Andrographis Herba* during the production process of Chuanwang Xiaoyan capsules, and select the reasonable components as the detection indexes to strengthen the quality control. **Method:** The production process of Chuanwang Xiaoyan capsules was tracked, and the key process points were selected as monitoring points. Quality was monitored by using HPLC. The dynamic content changes of andrographolide, neoandrographolide and didehydroandrographolide were tracked; the losses amount was calculated and relative change trend of transfer rate was compared. **Result:** The losses amount of andrographolide, neoandrographolide and didehydroandrographolide in the whole production process was different, and it was also greatly different during different process stages. The losses amount was 410.65-619.79 mg for andrographolide, 375.97-381.12 mg for neoandrographolide, and 147.52-261.04 mg for didehydroandrographolide. **Conclusion:** By exploring the changes regularity of the three andrographolide contents in the process, it provides a reference for relevant enterprises to establish reasonable detection indexes. It lays a foundation for improving the quality controllability of the formulation containing *Andrographis Herba*, with more practical reference values.

**[Key words]** andrographolide; neoandrographolide; didehydroandrographolide; Chuanwang Xiaoyan capsule

**[收稿日期]** 20150923(017)

**[基金项目]** 中医药行业科技专项(201307009)

**[第一作者]** 刘晟楠,在读硕士,从事药物分析研究,Tel:13320029836,E-mail:neversurrender2012@163.com

**[通讯作者]** \*饶毅,博士,教授,从事中药分析研究,E-mail:raoyi99@126.com

穿心莲具有清热解毒的功效<sup>[1-2]</sup>,在炎症治疗的中成药及复方制剂中应用较多。穿心莲主要活性成分为穿心莲内酯、新穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯等二萜内酯类成分<sup>[3]</sup>,其中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯是穿心莲原药材中含量测定的指标成分,但由于其结构的不稳定性受温度影响较大,在制剂制备过程中会有一些的损失与转移,因此,在制剂成品中对指标成分的检测应做相应的调整<sup>[4-7]</sup>。据相关文献报道<sup>[8]</sup>,在穿心莲注射液小试实验中穿心莲内酯的转移率高于穿心莲内酯,因此在含有穿心莲制剂中检测指标选择穿心莲内酯并非最佳。另外,此 3 种内酯成分均是不稳定化合物,且受热影响程度存在一定差异性,在经有热处理的工艺过程中损失量与转移率也存在差异<sup>[9-11]</sup>。本文采用 HPLC 测定方法从工艺环节中选取重要的监测点进行研究,计算 3 种内酯类成分的转移率和损失量,归纳总结其变化规律,提出建设性意见,为提高穿王消炎胶囊的可控性提供实验依据,以及为含有穿心莲的复方制剂提供一定的参考价值。

## 1 材料

2695-2996 型高效液相色谱仪(美国 Waters), KQ-250DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司), AB104-N 型 1/万电子精密天平(梅特勒-托利多), AUW220D 型 1/10 万电子精密天平(日本 Shimadzu), Mili-Q 型超纯水仪(美国 Milipore 公司)。

乙腈为色谱纯,水为超纯水;对照品穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯(批号 110797-201108, 110854-201308)均购自中国食品药品检定研究院,新穿心莲内酯(批号 20140110,含量测定用)购自天津士兰科技有限公司。

穿心莲药材均由厂家专门采购。经江西中医药大学钟国越教授鉴定为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* 的干燥地上部分。

## 2 方法与结果

**2.1 工艺制法** 穿心莲药材粉碎成粗粉,用 85% 乙醇于 75 °C 热浸提取 2 h,作为监测点 1;再用 85% 乙醇于 75 °C 热浸提取 2 h,作为监测点 2;滤过,合并穿心莲提取液,作为检测点 3;对穿心莲 2 次提取合并液进行浓缩,作为监测点 4;然后,穿心莲浓缩液与了哥王煎煮液(蒸馏水微沸煎煮 2 次合并液)合并,作为监测点 5;最后,对穿心莲-了哥王合并液进行浓缩,作为监测点 6。

**2.2 对照品溶液制备** 精密称取干燥至恒重的穿

心莲内酯、新穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为 0.092 8, 0.049 9, 0.093 5 g·L<sup>-1</sup> 的对照品溶液。

**2.3 色谱条件** Thermo Scientific C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.2% 磷酸水,梯度洗脱(0 ~ 20 min, 10% ~ 20% A; 20 ~ 55 min, 20% ~ 35% A; 55 ~ 70 min, 35% ~ 44% A),检测波长 220 nm,柱温室温,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>。

## 2.4 工艺过程中 3 种内酯成分的变化

**2.4.1 3 种内酯可能发生的生物转化** 从 3 种内酯成分的结构式可知,穿心莲内酯结构中含有羟基和环外双键官能团,较为容易发生亲核取代的氧化反应和加成反应,在经热处理的工艺过程中影响较大;而新穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯也易发生被羟化、加成反应等,在经热处理的工艺过程中也会有一定影响<sup>[12]</sup>。

**2.4.2 转移率的变化** 计算所选取的 6 个监测点的转移率,通过 Excel 软件绘制出趋势图,见图 1。第 1, 2, 3 监测点是成分溶出过程,3 种成分溶出趋势大致相同。从第 3 个监测点(浓缩点)开始,可以看出三者之间转换的规律。受温度的影响,穿心莲内酯较易分解及转化,脱水穿心莲内酯次之,图中穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯处于谷底时,新穿心莲内酯处于谷峰。此外,穿心莲内酯的转移率起点与终点相差不大,而新穿心莲内酯的转移率终点高于起点较多,脱水穿心莲内酯的转移率终点较高于起点,说明穿心莲内酯也有部分转化为脱水穿心莲内酯。

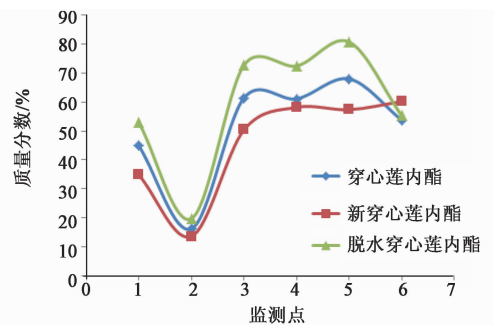


图 1 3 种内酯在各个监测点中转移率相对变化趋势

Fig. 1 Relatively trends of transfer rate of three kinds lactones at various monitoring points

**2.4.3 损失量的变化** 由于第 1, 2 个监测点为溶出过程,无关损失量的涉及,以第 3 ~ 6 个监测点为研究对象,计算其损失量,见表 1。通过软件绘制出趋势图,见图 2,从图中可以看出新穿心莲内酯的损失量最少,脱水穿心莲内酯的损失量较新穿心莲内

酯大,穿心莲内酯的损失量最大,即图中蓝色区域范围最大,红色区域范围次之,绿色区域范围最小。

表 1 3 种内酯成分在工艺各过程中的损失量

监测点	穿心莲内酯	脱水穿心莲内酯	新穿心莲内酯
3	410.65	378.85	169.13
4	470.92	375.97	147.52
5	425.85	376.23	158.18
6	619.79	381.12	261.04

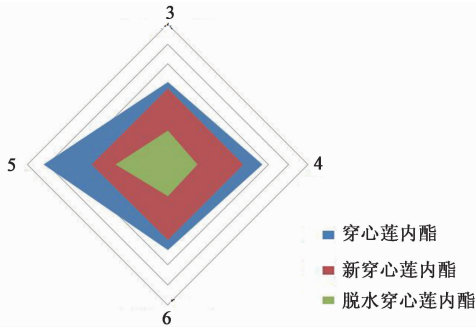


图 2 3 种内酯成分在工艺各过程中各监测点的损失量

Fig. 2 Loss of three lactone component of each process

2.4.4 含量的变化 按照 2015 年版《中国药典》一部中穿心莲药材的含量测定方法,对制剂投料前的穿心莲药材进行含量测定,经计算得出穿心莲内酯的含量较新穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯高,比重较大,见图 3。另外,按照 2.3 项下的色谱条件对制剂进行含量测定,得出 3 种内酯成分的含量均有一定的损失,但三者的比重发生了较大的变化,制剂中新穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的比重远远高于原药材,具体见图 3。

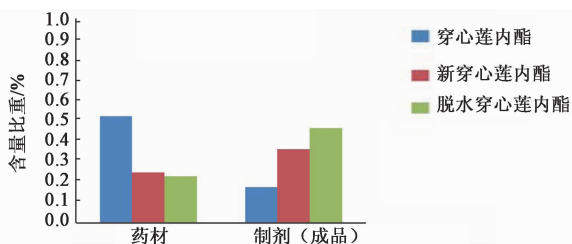


图 3 药材及制剂(成品)中 3 种内酯含量比重

Fig. 3 Proportion of three lactone contents in herbs and preparation

穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯在工艺过程中的每个过程都有损失,且各不相同,尤其是穿心莲内酯波动性较大,其两者各自工艺过程的损失量 RSD 分别为 19.8%, 28.3%,总体上都有升高的趋势,穿心莲内酯的损失量趋势较大。

新穿心莲内酯在各个过程中的损失量较为平

稳,受温度影响较小,波动性不大,各过程的损失量 RSD 0.6%。

穿心莲内酯受温度影响较新穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯大,在 2 次加热浓缩过程时损失量有较大突变,穿心莲内酯经脱水、双键位移后得到脱水穿心莲内酯<sup>[7]</sup>,所以穿心莲内酯的含量从药材到整个工艺过程中有较大变化,脱水穿心莲内酯突变程度较穿心莲内酯小是因为穿心莲内酯会转换一部分,损失量并没有与穿心莲内酯成比例增加。

在含有穿心莲药材的成品制剂中,穿心莲内酯在工艺过程中受温度影响较大,容易降解,而成品中脱水穿心莲内酯和新穿心莲内酯所占比例较药材中有所升高,选择检测指标时应作出适当调整。

### 3 讨论

本实验跟踪制剂生产过程,探究生产过程中的热处理对穿心莲的影响。由于穿心莲药材中内酯类成分是不稳定化合物,受温度, pH, 溶剂等因素影响,在工艺过程中穿心莲内酯、新穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯有一定的损失,一方面是因为提取工艺都是采用 85% 乙醇提取,当在浓缩(浓缩罐真空浓缩温度约在 70 ~ 80 °C,热蒸气提取温度约在 100 °C)的过程中,随着乙醇体积分数的降低,其药效成分内酯类就会逐渐析出,随着浓缩药液的减少及乙醇体积分数的降低,其内酯类浸膏逐渐黏附在浓缩罐侧壁上;另一方面是因为此 3 种内酯类成分受温度影响,从而造成最终药液当中穿心莲内酯类成分的减少,尤其是穿心莲内酯,但穿心莲内酯不是穿心莲唯一有效成分,多种内酯类成分之间可以相互转化,实际疗效并没有因为原药材中指标成分含量大幅度减少而降低,经转化而升高的新穿心莲内酯也具有较高的疗效<sup>[13-16]</sup>。通过本实验研究,含有穿心莲药材的成品制剂进行检测时选用脱水穿心莲内酯和新穿心莲内酯之和作为指标成分更加科学、合理、实用。

#### [参考文献]

[1] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002: 122-123.

[2] 邓敲华,梁惠瑜,徐友阳,等. 广东等五省穿心莲药材中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯含量比较[J]. 现代中药研究与实践,2014,28(1):9-11.

[3] 陈丽霞,曲戈霞,邱峰. 穿心莲二萜内酯类化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1594-1597.

[4] 靳鑫,时圣明,张东方,等. 穿心莲化学成分的研究(II)[J]. 中草药, 2014,43(2): 164-169.

- [ 5 ] 李景华,许笑笑,赵炎葱,等. 穿心莲二萜内酯有效部位化学成分的液质联用法鉴定及其初步药效学研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(23):4642-4646.
- [ 6 ] 李景华,许笑笑,焦文温,等. 穿心莲二萜内酯有效部位化学成分研究[J]. 河南大学学报:医学版,2014,33(3):167-184.
- [ 7 ] 刘国利,刘永琼. 穿心莲内酯的研究进展[J]. 医药导报,2006,25(1):48-50.
- [ 8 ] 路新华,龙晓英,罗佳波,等. 穿心莲注射液制备工艺过程中 3 种穿心莲内酯含量变化追踪[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(9):43-46.
- [ 9 ] 颜玉贞,谢培山. 穿心莲质量控制的再评价[J]. 中药新药与临床药理,1998,9(4):12-14,59.
- [ 10 ] 于波涛,张志荣,刘文胜,等. 穿心莲内酯体外稳定性研究[J]. 中成药,2002,24(5):331-333.
- [ 11 ] 曾惠芳,黄晓丹,苏子仁,等. 试析穿心莲片中穿心莲内酯及脱水穿心莲内酯的变异因素[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(4):299-302.
- [ 12 ] 王杰华,王峥涛,王莉莉,等. 四种穿心莲二萜内酯类化合物的生物转化[J]. 第二军医大学学报,2013,34(10):1130-1136.
- [ 13 ] 刘涛,戴德雄,林海波. 穿心莲软胶囊的生产工艺及其质量控制研究[J]. 中草药,2014,45(12):1722-1725.
- [ 14 ] 聂凌云,罗兴平. 穿心莲提取工艺的研究及热稳定性考察[J]. 解放军药学学报,2005,21(1):32-33.
- [ 15 ] 王雅琪,伍振峰,兰继平,等. 热处理对穿心莲内酯降解的影响[J]. 中成药,2014,36(9):1840-1844.
- [ 16 ] 黄晓丹,苏子仁,赖小平,等. 穿心莲片生产过程中脱水穿心莲内酯的含量变化[J]. 中国中药杂志,2002,37(12):911-913.

[责任编辑 顾雪竹]

## 欢迎订阅《中国实验方剂学杂志》

《中国实验方剂学杂志》由国家中医药管理局主管,中华中医药学会、中国中医科学院中药研究所主办的学术刊物。本刊创建于 1995 年 10 月,主要设置栏目包括复方配伍专论、方剂学研究、药剂与炮制、资源与鉴定、化学分析、药物代谢、药理、毒理、临床、数据挖掘、中医传承及相关综述等。目前为 CSCD 来源期刊、中文核心期刊、RCCSE 中国学术期刊排行榜核心期刊、美国《化学文摘》统计源期刊;并被评为中国中医药优秀期刊及中国学术期刊优秀期刊。

本刊为半月刊,16 开本,234 页,标准刊号 ISSN1005-9903;CN11-3495/R。每期定价 35 元,全年 840 元。国内外公开发行,国内由北京市报刊发行局办理总发行,邮发代号 2-417;国外由中国国际图书贸易集团有限公司办理发行,代号 SM4655,欢迎订阅。读者还可通过本刊编辑部办理邮购,地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号,收件人:《中国实验方剂学杂志》编辑部,邮编 100700,Tel:(010)84076882,E-mail:syfjx\_2010@188.com,网址:www.syfjxzz.com。