

膜技术用于川芎茶调颗粒浓缩工艺前后的化学成分动态变化

黄健¹, 谢宇², 梅基雄¹, 张丽艳^{1*}, 李孟林²

(1. 贵阳中医学院, 贵阳 550002; 2. 贵州威门药业股份有限公司, 贵阳 550018)

[摘要] 目的: 研究膜技术应用于川芎茶调颗粒浓缩工艺前后的化学成分动态变化。方法: 采用单因素试验法优选川芎茶调颗粒膜技术生产工艺参数, 结合川芎茶调颗粒的质量标准及 HPLC 特征图谱, 对比采用膜技术和传统浓缩技术生产的川芎茶调颗粒的化学成分变化。结果: 最佳膜工艺参数为采用 SMN-130A 2350054 膜, 浓缩压力 17×10^4 Pa, 浓缩温度 36 °C; HPLC 特征图谱及质量标准对比研究显示 2 种工艺制备的样品特征峰的个数相同、峰面积无显著性差异, 相似度 0.97。结论: 膜技术可用于川芎茶调颗粒的产业化生产。

[关键词] 川芎茶调颗粒; 膜技术; 化学成分

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0029-04

Dynamic Changes of Chemical Constituents Before and after Concentration Process of Chuanxiong Chatiao Granules by Membrane Technique

HUANG Jian¹, XIE Yu², MEI Ji-xiong¹, ZHANG Li-yan^{1*}, LI Meng-lin¹

(1. Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China;

2. Guizhou Warmen Pharmaceutical Co. Ltd, Guiyang 550018, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate dynamic changes of chemical constituents before and after concentration process of Chuanxiong Chatiao granules by membrane technique. **Method:** Single-factor test was used to optimize membrane technique industrial production process parameters of Chuanxiong Chatiao granules, by combining with quality standard and HPLC characteristic spectrum of Chuanxiong Chatiao granules, chemical constituents changes of Chuanxiong Chatiao granules with membrane technique and traditional concentration technique were compared. **Result:** Optimal membrane process parameters were: adopted SMN-130A 2350054 membrane with concentration pressure of 17×10^4 Pa, concentration temperature of 36 °C; Comparative studies of HPLC Characteristic spectrum and quality standards showed that the characteristic peaks' quantity was equal and peak area was no significant differences of samples, which were prepared by 2 kinds of process, their similarity was 0.97. **Conclusion:** Membrane technique could be used in industrial production of Chuanxiong Chatiao granules.

[Key words] Chuanxiong Chatiao granules; membrane technique; chemical constituents

川芎茶调颗粒原方出自宋朝《太平惠民和剂局方》^[1], 具有疏风止痛作用, 临床用于风邪头痛、恶

寒、发热、鼻塞等。其传统浓缩工艺为蒸气加热浓缩, 存在周期长、耗能大、热敏性成分易被破坏等缺

[收稿日期] 20120802(015)

[基金项目] 贵阳中医学院研究生教育创新计划(ZYYCX11028); 贵州省国际科技合作计划(黔科合外 G 字[2011]7019 号); 贵州省教育厅自然科学研究项目(黔科教[2011]047 号); 贵阳市科技特派员计划(筑科合同[2011207]25 号)

[第一作者] 黄健, 在读硕士, 从事中药学研究, Tel:0851-5615344, E-mail:huangjyz@163.com

[通讯作者] *张丽艳, 教授, 硕士生导师, 从事中药质量控制及新药研究, E-mail: zly1964@163.com

陷。膜技术是利用具有选择透过性能的高分子薄膜, 在外界能量或化学位差的作用下进行富集和浓缩的方法^[2]。具有高效、环保、低碳、快速等优点。为实现节能降耗, 本试验对川芎茶调颗粒的膜技术工艺参数进行优选, 并结合特征图谱及含量测定, 对采用传统工艺及膜工艺制备的样品中化学成分的变化进行对比研究, 为膜技术应用于川芎茶调颗粒提取工艺的可行性及其产业化提供实验依据^[3]。

1 材料

1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), Diamonasil(R) 钻石 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 有机膜(SMN-130A 2350054, SMR-142 8147674, SMN-131 2354344, 厦门世达模科技有限公司), RNF-0460 型多功能卷式膜小设备(厦门世达模科技有限公司), 80-2 型台式低速离心机(上海手术器械厂), AG135 型电子天平(梅特勒-托利多公司)。

阿魏酸、甘草酸对照品(中国药品生物制品检定所, 批号分别为 110773-200611, 110731-201116), 乙腈为色谱纯, 水为娃哈哈纯净水, 其余试剂为分析纯。川芎茶调颗粒提取物由贵州威门药业股份有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 川芎茶调颗粒提取液的制备 称取处方量川芎、白芷、羌活、细辛、防风、甘草药材, 分别加 8, 6 倍量水煎煮 2 次, 第 1 次 1.5 h, 第 2 次 1 h, 合并煎液, 滤过; 称取处方量薄荷、荆芥药材进行挥发油提取, 挥发油备用, 水溶液滤过, 滤液与上述水煎液合并, 备用。

2.2 川芎茶调颗粒提取物制备

2.2.1 传统蒸气浓缩制备工艺 取 2.1 项下川芎茶调颗粒提取液, 浓缩成相对密度 1.14 ~ 1.21 (80 °C) 的清膏, 喷雾干燥, 制成浸膏粉。

2.2.2 膜浓缩制备工艺 取 2.1 项下川芎茶调颗粒提取液, 过膜, 浓缩, 喷雾干燥, 制成浸膏粉。

2.3 膜工艺参数的优化^[4-6]

2.3.1 膜类型及型号的选择 取 2.1 项下川芎茶调颗粒提取液 3 份, 每份 20 kg, 分别过 SMN-130A 2350054, SMR-142 8147674, SMN-131 2354344 膜, 于 32 °C 过膜 140 min, 每隔 10 min 测 1 次膜通量, 结果见图 1。膜渗透通量(M)^[7]是指在一定操作条件下, 提取液通过膜的透析液体积(Q)所需要的时间(T), 膜通量表示为单位时间内通过单位面积的透过量。 $M = Q \cdot S^{-1} \times T$ 。

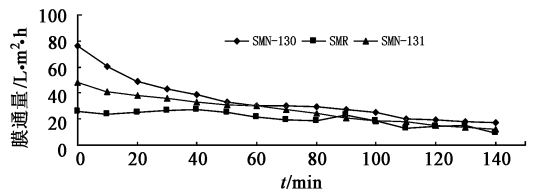


图 1 川芎茶调颗粒提取液在 3 种膜中膜通量变化

由图 1 可知, SMN-130A 2350054 膜在浓缩时间内膜通量变化较为缓和, 平均膜通量为 3 种膜中最高, 且浓缩所需压力在 20×10^4 Pa 以下, 低于反渗透膜浓缩所需压力, 故选择 SMN-130A 2350054 型纳滤膜为川芎茶调颗粒提取液浓缩用膜。

2.3.2 提取液温度的考察 取 2.1 项下川芎茶调颗粒提取液 20 kg, 共 4 份, 以 SMN-130A 2350054 为滤膜, 在 19×10^4 Pa 压力下, 分别对温度 32, 34, 36, 38 °C 的提取液各 20 kg 进行过滤, 过滤时间 140 min, 每隔 10 min 测定 1 次膜通量。结果见图 2。

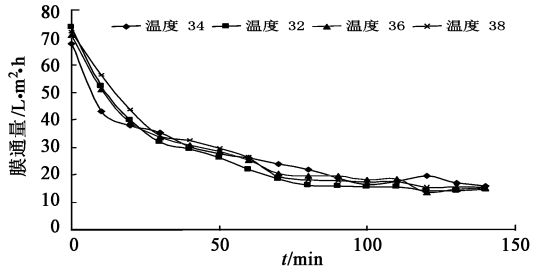


图 2 川芎茶调颗粒提取液于不同温度下膜通量的变化

由图 2 可知, 提取液温度为 36, 38 °C 时膜通量最高, 膜通量变化曲线下下降较平缓, 且 2 个温度无显著差异, 故确定提取液温度为 36 °C。

2.3.3 过滤压力的考察 取 2.1 项下川芎茶调颗粒提取液 20 kg, 各 3 份, 以 SMN-130A 2350054 为滤膜, 提取液温度 36 °C, 过滤时间 140 min, 分别于 15×10^4 , 17×10^4 , 19×10^4 Pa 过滤压力进行考察, 每隔 10 min 测 1 次膜通量。其结果见图 3。说明浓缩压力为 17×10^4 Pa 时, 膜通量变化较为平稳。

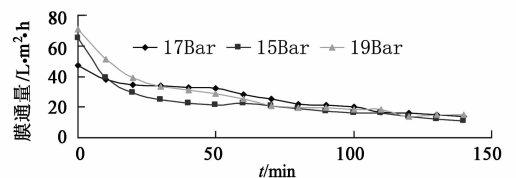


图 3 川芎茶调颗粒提取液不同压力下膜通量的变化

2.3.4 膜清洗剂的选择 选取 1% 氢氧化钠, 1% 多聚磷酸钠, 清水 + 1% 氢氧化钠, 1% 多聚磷酸钠 + 1% 氢氧化钠为清洗剂, 对 4 种清洗剂的清洗能力进行了考察^[8]。结果清洗前清水膜通量分别为 33.7,

26.3, 33.4, 29.7 L·m⁻²·h; 清洗后清水膜通量依次为 56.3, 65.6, 23.5, 47.1 L·m⁻²·h。表明不同清洗剂清洗膜通量恢复能力顺序为 1% 多聚磷酸钠 > 1% 氢氧化钠 > 1% 多聚磷酸钠 + 1% 氢氧化钠 > 清水 + 1% 氢氧化钠。

综合上述研究, 确定膜浓缩的最佳条件为采用 SMN-130A 2350054 膜, 于压力 17×10^4 Pa, 提取液温度 36 ℃ 条件下进行浓缩, 1% 多聚磷酸钠对浓缩后的膜进行清洗。

2.4 工艺验证试验

2.4.1 含量测定 按优选出的膜工艺及传统蒸气浓缩工艺分别进行 3 批川芎茶调颗粒中试生产, 根据川芎茶调颗粒现行质量标准测定指标成分含量^[8], 结果传统工艺中阿魏酸、甘草酸的质量分数分别为 0.42, 5.87 mg·g⁻¹; 膜浓缩工艺中则依次为 0.41, 5.82 mg·g⁻¹。说明采用膜浓缩工艺与传统工艺生产的川芎茶调颗粒质量基本相同; 优选的膜浓缩工艺稳定可行、重复性好。

2.4.2 特征图谱检测

2.4.2.1 色谱条件 Diamonasil (R) 钻石 C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈 (A)-0.05% 甲酸溶液 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 85 min, 5% A; 85 ~ 100 min, 28% A; 100 ~ 105 min, 45% A; 105 ~ 135 min, 50% A; 135 min, 65% A), 检测波长 254 nm, 流速 1 mL·min⁻¹, 柱温 20 ℃。

2.4.2.2 供试品溶液的制备 精密称取样品 5 g, 研细, 精密加入 50% 乙醇 25 mL, 加热回流 30 min, 放冷, 补足减失的质量, 摇匀, 离心 10 min (4 000 r·min⁻¹), 吸取上清液 10 mL 置蒸发皿中, 蒸干, 用水 5 mL 溶解, 转移至分液漏斗, 分次用水饱和的正丁醇萃取 3 次, 每次 25 mL, 收集正丁醇萃取液, 蒸干, 用 70% 甲醇溶解, 定容至 5 mL, 摇匀, 过 0.45 μm 微孔滤膜, 即得。

2.4.2.3 样品测定 精密吸取样品溶液 20 μL, 注入液相色谱仪, 测定。

2.4.2.4 特征图谱方法学考察^[9-10] 精密吸取同一批次供试液连续进样 6 次, 结果峰面积 RSD < 3%, 说明仪器精密度良好。制备同一批次供试液, 考察其在 0, 6, 12, 18, 24, 36, 48 h 内稳定性, 结果峰面积 RSD < 3%, 说明供试品溶液在 48 h 内稳定。精密量取同一样品 6 份制备供试品溶液进行测定, 结果峰面积 RSD < 3%, 说明该方法重复性良好。

2.4.2.5 不同工艺化学成分特征图谱对比 取同批川芎茶调颗粒提取液, 分别采用蒸气浓缩工艺及

膜浓缩工艺得提取物, 按 2.4.2.1 项下法进行测定, 结果见图 4。说明采用传统蒸气浓缩工艺与膜浓缩工艺制得的川芎茶调颗粒的特征图谱中特征峰数量、保留时间相同, 且膜工艺制成品的特征峰峰面积略高于传统工艺。

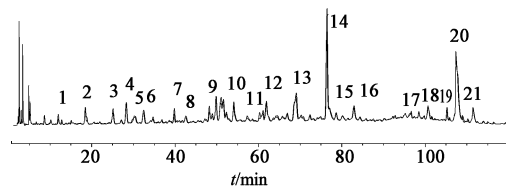


图 4 膜浓缩工艺与传统工艺川芎茶调颗粒特征图谱叠加

3 讨论

纳滤膜在浓缩过程中所需压力 $< 20 \times 10^4$ Pa, 反渗透膜所需压力 $> 20 \times 10^4$ Pa; 在浓缩时间内使用纳滤膜较反渗透膜的膜通量变化缓和且平均膜通量较高, 且反渗透膜需要的压力较高, 易破坏膜, 影响浓缩效率, 不适用于工业化生产, 故使用纳滤膜更符合川芎茶调颗粒提取液的生产实际。通常纳滤膜在浓缩过程中需控制温度 < 40 ℃, 试验过程中发现滤液温度过低会降低膜浓缩效率, 经过对滤液不同温度下膜通量考察, 结合生产实际后确定过滤温度为 36 ℃。

本试验采用特征图谱进行定性, 对 2 种工艺制备的川芎茶调颗粒提取物的化学成分进行分析比较, 结果在相同的保留时间有相同的峰, 通过指纹图谱相似度计算软件分别求得两者相似度 (中位数法, 自动匹配) 为 0.97, 表明 2 种浓缩工艺生产的产品之间无显著性差异, 从化学成分分析角度为膜技术在川芎茶调颗粒工业化生产中应用提供试验依据。对比 2 种浓缩工艺特征峰峰面积发现, 膜工艺生产的样品特征峰的峰面积较传统蒸气浓缩工艺的略高, 但尚需进一步对 2 种工艺的药效差异性进行对比, 从药效学角度进一步证实膜技术在川芎茶调颗粒产业化生产中的可行性。

[参考文献]

- [1] 林晓兰. 川芎茶调颗粒临床应用情况分析[J]. 北京中医, 2004, 23(3): 190.
- [2] 郑领英. 膜分离与分离膜[J]. 高分子通报, 1999, 9(3): 134.
- [3] 樊庆英, 殷瑞华, 洪毅. 膜分离技术在现代中药制药中的应用[J]. 中国中医药现代化远程教育, 2008, 6(5): 496.

指纹图谱技术优选姜制吴茱萸的炮制工艺

陈华国^{1,2}, 马青青^{1,2}, 周欣^{1,2*}, 杨世林^{1,2}

(1. 贵州师范大学天然药物质量控制研究中心, 贵阳 550001;

2. 贵州省山地环境信息系统与生态环境保护重点实验室, 贵阳 550001)

[摘要] 目的: 优选姜制吴茱萸的炮制工艺。方法: 采用吴茱萸脂溶性及水溶性成分指纹图谱技术, 考察姜用量、闷润时间、炒制温度、炒制时间 4 个因素对制吴茱萸炮制工艺的影响。结果: 姜用量、炒制温度和炒制时间对吴茱萸指纹图谱具有显著影响, 最佳炮制工艺为药材与干姜用量比 100:7, 闷润时间 2 h, 炒制温度 150 ℃, 炒制时间 8 min。结论: 优选的炮制工艺稳定可行, 可为规范姜制吴茱萸炮制工艺提供试验依据。

[关键词] 指纹图谱; 姜制吴茱萸; 炮制工艺

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0032-05

Optimization of Processing Technology for *Evodia rutaecarpa* with *Zingiber officinale* by HPLC Fingerprint Technique

CHEN Hua-guo^{1,2}, MA Qing-qing^{1,2}, ZHOU Xin^{1,2*}, YANG Shi-lin^{1,2}

(1. Research Center for Quality Control of Natural Medicine, Guizhou

Normal University, Guiyang 550001, China; 2. Guizhou Province Key Laboratory for

Information System of Mountainous Areas and Protection of Ecological Environment, Guiyang 550001, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize processing technology for *Evodia rutaecarpa* with *Zingiber officinale*. **Method:** Fingerprints of hydrophilic and lipophilic components in *E. rutaecarpa* were selected as indexes, single factor test was employed to investigate impact of four factors on processing technology of *E. rutaecarpa*, including the amount of *Z. officinale*, stuffy embellish time, processing temperature and time. **Result:** The amount of *Z. officinale*, processing temperature and time had significant impact on fingerprint of *E. rutaecarpa*, optimum

[收稿日期] 20120830(007)

[基金项目] 贵阳市科技计划项目([2010]筑科农合同字第 1-中-16 号); 贵州省科技创新人才团队建设项目(黔科合人才团队[2011]4008)

[第一作者] 陈华国, 硕士, 副研究员, 从事中药质量控制、新药研发, Tel:0851-6700414, E-mail:chenhuaguol981@163.com

[通讯作者] *周欣, 博士, 教授, 从事中药、民族药质量控制, 中药指纹图谱以及中药新药研发, Tel:0851-6702167, E-mail:alice9800@sina.com

[4] 范远景, 马凌云, 徐晓伟, 等. 膜技术分离金银花绿原酸提取液工艺研究[J]. 食品科学, 2010, 31(20):43.

[5] 张传平, 黄琳, 吴乔, 等. 膜分离技术在蓝根颗粒生产中的应用[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(6):656.

[6] 张小曼, 马银海, 李勇, 等. 膜分离技术提取山竺红色素的工艺优化[J]. 食品科学, 2010, 31(10):133.

[7] 郑必胜, 金江涛. 纳滤浓缩西番莲果汁的研究[J]. 现代食品科技, 2008, 24(3):244.

[8] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准颁布件[S]. ZGB2011-44.

[9] 王黎明, 梁建宁, 黄晓燕, 等. 灯盏花素分散片及灯盏花素原料的 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10):77.

[10] 李卓明, 黄雯, 李明, 等. 安神补脑液高效液相色谱指纹图谱的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2):18.

[责任编辑 全燕]