

正交试验法优选黄连浸膏的喷雾干燥工艺

吕子明^{1,2}, 于向红², 陈凯³, 刘晓燕², 梁俊清², 屠鹏飞^{1*}

(1. 北京大学药学院, 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100191;

2. 北京以岭药业有限公司, 北京 100027; 3. 北京华众思康医药技术有限公司, 北京 102209)

[摘要] 目的: 优选黄连浸膏的喷雾干燥工艺。方法: 采用 $L_9(3^4)$ 正交设计法, 以喷干粉出粉量、小檗碱含量和含水量为指标, 考察进风口温度、出风口温度、浸膏比重对黄连浸膏喷雾干燥工艺的影响。结果: 优选的喷雾干燥工艺为进风口温度 180 °C, 出风口温度 80 °C, 浸膏比重 1.15。结论: 该优选工艺合理、稳定, 可为黄连的工业化生产提供实验依据。

[关键词] 正交试验; 喷雾干燥; 黄连浸膏; 出粉量; 水分; 小檗碱

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)01-0010-03

Optimization of Spray Drying Process of Coptidis Rhizoma Extract by Orthogonal Test

LV Zi-ming^{1,2}, YU Xiang-hong², CHEN Kai³, LIU Xiao-yan², LIANG Jun-qing², TU Peng-fei^{1*}

(1. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Beijing Yiling Pharmaceutical Co. Ltd, Beijing 100027, China; 3. Beijing Huazhong Sikang Pharmaceutical Technology Co. Ltd, Beijing 102209, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate spray drying process of Coptidis Rhizoma extract. **Method:** With the amount of spray dry powder, the content of berberine and moisture content as indexes, effect of air inlet temperature, outlet temperature and extract specific gravity on spray drying process of Coptidis Rhizoma extract was investigated by orthogonal test. **Result:** Optimal spray drying process was: air inlet temperature 180 °C, outlet temperature 80 °C and extract specific gravity of 1.15. **Conclusion:** This optimized process was rational and stable, it could provide experimental basis for industrial production of Coptidis Rhizoma.

[Key words] orthogonal test; spray drying; Coptidis Rhizoma extract; powder amount; moisture content; berberine

黄连具有清热燥湿、泻火解毒之功效^[1], 主要药效物质有小檗碱、巴马亭、药根碱等生物碱。本课题组在研究新复方(含黄连)的制备工艺中, 发现黄连浸膏采用减压、真空干燥时, 会导致生产周期较长, 且烘箱温度过高, 药粉颜色变深, 不同批次干燥

粉颜色差异较大, 结块严重, 需进行下一道粉碎工艺, 同时在此过程中会导致小檗碱等有效成分的损失。小檗碱、巴马亭、药根碱等黄连生物碱遇热不稳定, 会生成小檗红碱、巴马亭红碱等其他物质^[2-3]。目前中药浸膏的干燥方法有真空干燥、冷冻干燥、流化床干燥、喷雾干燥等。其中喷雾干燥具有干燥时间短、干燥面积大、有效成分破坏少等优点, 是用于中药液态物料干燥的一种较为理想的方法。迄今, 未见有黄连浸膏的喷雾干燥工艺的报道。故本课题组对其进行研究。采用正交设计法, 以喷干粉出粉量、小檗碱含量和喷干粉的含水量为考察指标, 对影响喷雾干燥的 3 个主要因素(进风口温度、出风口温度、浸膏比重)进行考察, 以优选黄连浸膏喷雾干

[收稿日期] 20120409(009)

[基金项目] 国家科技重大专项(2011ZX09401-020)

[第一作者] 吕子明, 工程师, 博士, 从事药物化学及生物活性研究, Tel: 010-59705134, E-mail: aabben@163.com

[通讯作者] *屠鹏飞, 教授, 博士, 从事天然药物化学成分及其活性研究, Tel: 010-82802750, E-mail: pengfeitu@bjmu.edu.cn

燥工艺,为工业化生产提供实验依据。

1 材料

SODA-47 型喷雾干燥机(上海大川原干燥设备有限公司),PP-05 型卫生级蠕动泵(常州城合卫生设备厂),98-1-B 型电热套(天津市泰斯特仪器有限公司),Agilent1100 系列高效液相色谱仪(美国安捷伦公司),Sartorius BP211 型电子天平(美国赛多利斯公司),DH-300W 型液比重计(北京华科电子仪器开发中心)。

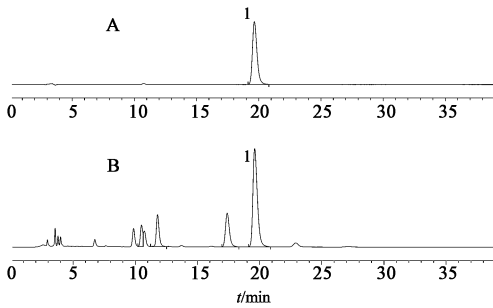
黄连浸膏(石家庄以岭药业股份有限公司,批号 100401),盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所,批号 11065-20050145),乙腈为色谱纯,水为重蒸水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 黄连提取工艺^[4] 称取适量黄连药材,加 8 倍量 50% 乙醇提取 3 次,每次 1.5 h,真空浓缩,即得黄连浸膏。

2.2 盐酸小檗碱含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适应性试验^[5] Phenomen C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-缓冲盐[磷酸-三乙胺-水(1:2:100)](24:76),柱温室温,流速 1.0 mL·min⁻¹,检测波长 345 nm,进样量 5 μL。理论板数按小檗碱计算应不低于 3 000。见图 1。



A. 对照品;B. 样品;1. 盐酸小檗碱

图 1 黄连喷雾干燥粉 HPLC

2.2.2 对照品溶液的制备 准确称取盐酸小檗碱对照品 6.22 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,吸取 1 mL 转置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,摇匀,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 取正交试验的样品 10 mg,置于 10 mL 量瓶中,加甲醇定容,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.4 线性关系考察 分别准确吸取对照品溶液 1,2,5,10,15 μL 进样,以峰面积为纵坐标,盐酸小檗碱进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 3.362 1X$

($R^2 = 1.000$)。结果表明,盐酸小檗碱进样量在 62.2 ~ 933 μg 线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 取同一对照品溶液,连续进样 5 次,计算峰面积 RSD 1.16%。表明仪器精密度良好。

2.2.6 重复性试验 精密称取黄连浸膏粉 6 份,约 0.021 0 mg/份,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,依法测定,结果盐酸小檗碱质量分数 11.75%,RSD 1.40%。表明方法重复性良好。

2.2.7 稳定性考察 精密吸取室温放置的同一份供试品溶液 5 μL,分别于 0,2,4,6,8,10,12,24 h 注入液相色谱仪,测定盐酸小檗碱峰面积,计算峰面积 RSD 0.87%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.2.8 加样回收率考察 精密称取已知盐酸小檗碱含量的黄连浸膏粉末 6 份,约 5 mg,分别置于 6 个 10 mL 量瓶中,分别加入 622 mg·L⁻¹ 盐酸小檗碱溶液 1 mL,加甲醇定容,用 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液,结果见表 1。

表 1 盐酸小檗碱加样回收率试验

取样量 /mg	样品含量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
5.24	0.62	1.23	99.23	99.81	1.48
5.35	0.63	1.26	101.15		
5.28	0.62	1.23	98.65		
5.77	0.68	1.29	97.86		
5.56	0.65	1.28	100.34		
5.84	0.69	1.32	101.65		

注:盐酸小檗碱加入量均为 0.622 mg。

2.3 水分测定 按 2010 年版《中国药典》附录 IX H 水分测定法项下第一法测定。

2.4 喷雾干燥工艺优选^[6-9] 在预试验和查阅文献的基础上,选取进风口温度、出风口温度、浸膏相对密度为考察因素,每个因素设 3 个水平,以喷干粉出粉量、小檗碱含量和喷干粉的含水量为指标,按 L₉(3⁴) 正交安排试验,因素水平见表 2。取黄连浸膏,等分成 9 份,进行喷雾干燥,试验安排及结果见表 3,方差分析见 4 ~ 6。

表 2 黄连浸膏喷雾干燥工艺正交试验因素水平

水平	A 进风口温度/℃	B 出风口温度/℃	C 浸膏比重
1	160	70	1.05
2	170	80	1.10
3	180	90	1.15

表 3 黄连浸膏喷雾干燥工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D	出粉量 /g	盐酸小檗碱 质量分数/%	含水量 /%
1	1	1	1	1	397.5	11.75	6.66
2	2	2	1	2	383.5	11.84	6.40
3	3	3	1	3	397.5	11.78	6.29
4	1	2	2	3	384.4	12.13	5.54
5	2	3	2	1	434.2	11.90	5.04
6	3	1	2	2	387.4	11.89	5.67
7	1	3	3	2	393.8	11.83	5.20
8	2	1	3	3	358.9	11.78	5.21
9	3	2	3	1	355.9	11.54	5.29

表 4 出粉量方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	1 681.002	2	840.501	4.604	>0.05
B	277.829	2	138.915	0.761	>0.05
C	1 935.309	2	967.655	5.301	>0.05
D(误差)	365.10	2	182.55		

注: $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$, $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ (表 5, 6 同)。

表 5 盐酸小檗碱质量分数方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	0.105	2	0.053	2.333	>0.05
B	0.042	2	0.021	0.933	>0.05
C	0.002	2	0.001	0.044	>0.05
D(误差)	0.04	2	0.02		

表 6 含水量方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	2.582	2	1.291	172.133	<0.01
B	0.015	2	0.0075	7.000	>0.05
C	0.178	2	0.089	11.867	>0.05
D(误差)	0.01	2	0.005		

由表 3~6 可知,各因素对出粉量的影响大小顺序为 $C > A > B$,均无显著性影响;各因素对小檗碱质量分数的影响大小顺序为 $A > B > C$,均无显著性影响;各因素对含水量的影响依次为 $A > C > B$,进风口温度对含水量有极显著性影响。综合分析,确定优选工艺为 $A_3B_2C_3$,即进风口温度 180 ℃,出风

口温度 80 ℃,浸膏比重 1.15。

2.5 验证试验 取同一批黄连浸膏,等分为 3 份,每份 2 000 mL,按优选的喷雾干燥工艺进行 3 次验证试验,结果出粉量分别为 392.4,386.7,387.5 g;盐酸小檗碱质量分数分别为 11.67%,11.72%,11.65%;含水量依次为 5.45%,5.39%,5.36%。说明该优选工艺稳定可行。

3 讨论

在预试验和正交试验中发现,黄连浸膏在喷雾干燥进料时选择比重在 1.05~1.15 为宜,比重过高,黏稠度大,容易阻塞管路、药粉易黏壁;比重过低,蒸发的水量增加,能耗大,效率低,药粉颗粒太细,收集药粉时易飞扬。黄连浸膏喷雾干燥对药粉水分控制影响很大,进风口温度以 180 ℃为宜,过高会使药粉末颜色变深;温度过低则料液易黏壁;干燥耗时长,效率低,成本高。本试验结果表明,以喷雾干燥方法直接制得药粉,外观均匀、有效成分含量损失少、水分较少,优于真空干燥方法,且喷雾干燥效率高,降低工序运行成本。

[参考文献]

- [1] 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,2010:285.
- [2] 薛彦英. 黄连的加热炮制与生物碱的组成[J]. 中药材,1990,13(9):39.
- [3] 刘环香,周本宏,冯兰珠,等. 不同干燥方法对黄连中小檗碱含量的影响[J]. 中国中药杂志,1993,18(5):282.
- [4] 吕子明,于向红,屠鹏飞. 正交试验优选黄连总生物碱的提取工艺[J]. 中国保健营养,2011,20(10):45.
- [5] 石继连,何群,赵碧清. 不同提取方法对黄连中小檗碱含量的影响[J]. 中国药房,2006,17(11):859.
- [6] 耿昭,陶建生. 喷雾干燥技术及其在中药制药中的应用[J]. 中成药,2004,26(1):66.
- [7] 薛彦朝,李奉勤,史冬霞,等. 正交设计法在中药喷雾干燥工艺研究中的应用[J]. 中国医药导报,2006,3(23):20.
- [8] 郑国荣,余尚贞,石青,等. 冰黄五苓散喷雾干燥工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(9):1.
- [9] 刘起华,文谨,王菲,等. 葛参丸提取和干燥工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):19.

[责任编辑 全燕]